

可降解聚乳酸腰椎间融合器植骨融合成骨方式的研究

李开南, 李继友, 兰 海, 汪学军, 母建松

(成都大学附属医院骨科 610081 成都市)

【摘要】目的:探讨可降解聚乳酸腰椎间融合器实现椎体间植骨融合的成骨方式。**方法:**健康 9 月龄内江猪 48 只, 随机分成两组: 实验组 24 只, 采用聚-DL-乳酸可降解腰椎融合器置入 L4/5 椎间隙并植骨; 对照组 24 只, 采用与融合器相同大小自体骨行 L4/5 椎间植骨。分别于 1、3、6、9、12、18 个月时取标本进行组织学检查。**结果:**术后 1 个月, 实验组填充骨与融合器之间没有见纤维组织的长入, 在融合器与骨之间可见少量软骨细胞存在; 对照组植骨部位见软骨组织与纤维组织交错。术后 3 个月, 实验组中融合器边缘与中央与填充骨和椎体骨接触部分可见明显的胶原纤维、纤维组织、软骨组织交互长入, 软骨内化骨形成成熟的骨小梁, 但排列很紊乱; 对照组中软骨组织逐渐进化为骨组织, 骨小梁排列较术后紊乱, 部分已钙化成骨。术后 6 个月, 实验组中残存融合器边缘及中空部分仍可见大量纤维细胞、软骨细胞, 部分软骨组织已经成骨并钙化; 对照组已达到良好的骨性融合。术后 9 个月, 实验组已大部分融合, 填充骨与椎体间的界限已消失, 手术部位仍可见明显胶原、纤维组织, 软骨细胞进化为骨细胞; 对照组骨性融合, 可见大量软骨组织和成熟板层骨形成。术后 12 个月, 实验组基本达到骨性融合, 仍可见明显软骨组织和纤维组织, 对照组完全融合, 且塑形良好。术后第 18 个月, 两组均达到骨性融合, 并且塑形良好接近周围正常骨组织。**结论:**生物降解可降解聚-DL-乳酸腰椎间融合器在猪的椎间成骨方式主要是软骨内成骨和纤维性成骨, 膜内成骨不起重要作用。

【关键词】组织学; 成骨细胞; 聚-DL-乳酸; 腰椎; 融合

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2011.11.10

中图分类号: R687.3 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2011)-11-0923-06

Osteoinducibility of degradable poly-D and L-lactic acid cage/LI Kainan, LI Jiyu, LAN Hai, et al// Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2011, 21(11): 923-928

【Abstract】 Objective: To investigate in vivo osteoinducibility of degradable poly-D and L-lactic acid cage. **Method:** 48 healthy 9-month Neijiang Pig were divided into experimental group and control group randomly with 24 animals in each group. Experimental group received PDLLA cage and filling autograft implantation, while control group received autograft alone with the same size at L4/5. At 1, 3, 6, 9, 12 and 18 months respectively, the animals were sacrificed, and the surgical sites were harvested and tested histologically. **Result:** At 1 month after operation; fibrous tissue was not found at the edge of cage and filling bone, while a few cartilage cells were evidenced between cage and vertebra; 3 month after operation; a lots of collagen fiber, fibrous tissue and cartilage tissue grew interactively on cage-vertebra and cage-bone interfaces, and matured bone trabeculae formed by cartilaginous ossification was seen and disarranged; 6 month after operation; collagen fiber, small amount of fibrous tissue, cartilage cells and osteocytes still could be seen, and part of cartilage tissue fell into ossification and calcification; 9 month after operation; fusion could be seen in experimental group, and the edge between filling autograft and vertebra disappeared, collagen fiber and fibrous tissue still could be seen and chondrocyte evolved into osteocyte; 12 month after operation, bony fusion had been accomplished basically in experimental group, collagen fiber and fibrous tissue still could be seen, while bony fusion was finished completely in control group; 18 month after operation, bony fusion had been accomplished in two groups which approached normal bone tissue. **Conclusion:** Degradable poly-D and L-lactic acid cage act as intracartilaginous ossification and fibrous ossification rather than intramembranous ossification.

第一作者简介: 男 (1961-), 主任医师, 研究方向: 脊柱及创伤骨科生物降解材料研究

电话: (028) 86433427 E-mail: Likainan1961@126.com

[Key words] Histology; Osteoblast; Poly-D and L-lactic acid; Lumbar vertebra; Fusion

[Author's address] The Department of Orthopaedics, Affiliated Hospital of Chengdu University, Chengdu, 610081, China

腰椎体间融合器目前采用金属和碳纤维材料制作,但该材料的刚度大,易产生应力遮挡,导致融合器移位,融合失败。可降解生物材料聚乳酸具有良好的生物相容性且无应力遮挡情况。但是聚乳酸降解产物为酸性,且材料表面的疏水性强,与细胞亲和力差,这些被认为是聚乳酸类制品不利于成骨细胞生长的重要原因^[1-4]。近年有研究表明,聚乳酸多孔支架内部具有供成骨细胞生长和运输营养的多孔结构,可支持和指导细胞生长并提供合适的机械强度和几何形状^[5]。聚乳酸腰椎间融合器这种特殊形状的多孔支架能否提供成骨细胞生长的条件,其成骨方式如何尚不明确,故本研究设计了动物猪腰椎间融合的实验模型,进行了长达 18 个月观察,取得了初步结果,报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物

健康 9 月龄内江猪 48 只,雌雄不限,体重 (120±5)kg,由四川大学华西动物实验中心提供。

1.2 实验材料

聚-DL-乳酸腰椎椎间融合器,外观为矩形,中空,规格为 23×12×9mm,四周壁厚 2.5mm。前方高向后呈弧形逐渐降低,由前向后有 4°的倾斜角。其壁上下面为锯齿状(由中国科学院成都有机化学研究所提供)(图 1)。

1.3 试剂与仪器

国产甲基丙烯酸甲酯、邻苯二甲酸二丁酯、二甲苯过氧化苯甲酰、乙二醇乙二醚乙酸酯、聚甲基丙烯酸甲酯戊二醛四氧化锇。德国 LEICA SP2500 切片机、LEICA SP1600 修片机、LEICA SM2500E 切片机、LEICA 显微光学照相系统。日本日立 S450 扫描电子显微镜、倒置显微镜(Olympus)。

1.4 实验动物模型的建立

本实验采用配对设计,48 只动物采用电脑随机分为二组。实验组 24 只:采用可降解聚-DL-乳酸腰椎融合器置入并植骨;对照组 24 只:采用自体骨植骨。动物术前禁食水,于手术开始前半小时予以 3%戊巴比妥钠以 0.3ml/kg 耳缘静脉给药,肌注硫酸阿托品注射液 1~2mg。

麻醉成功后,动物取左侧卧位,四肢固定于手术台上。随即取耳缘静脉滴注质量浓度 10%的水合氯醛术中维持麻醉。常规术区备皮,取右侧肾形切口标记。碘酒、酒精消毒后常规铺巾。沿标记线切开皮肤、皮下组织,逐层切开腹外斜肌、腹内斜肌、腹横肌,分离腹膜,沿腹膜向下、向后分离,湿盐水纱布推开深部脂肪组织,在腹膜后辨认出腰大肌。显露腰大肌椎体前方,探索后确定手术部位椎间隙,牵开并保护周围的重要血管。穿刺后确定 L4/5 椎间隙,以小骨刀打入深约 2cm,使用髓核钳咬除椎间盘组织,并用刮匙刮除上、下椎体的软骨终板。同时将同侧三个椎体的横突骨膜剥离,用咬骨钳将横突取下,咬碎,备用。撑开器适当撑开,探索间隙大小并修正后,将填满碎骨块的椎间融合器置入间隙内,以周围软组织覆盖手术部位予以保护。庆大霉素生理盐水冲洗伤口后放置血浆引流管一根,逐层缝合。

对照组动物取左侧卧位,先于右侧髂后上棘处取 3×2×2cm 大小的髂骨骨块,修剪与聚-DL-乳酸腰椎间融合器大小相当。造模手术方法与实验组相同,椎间植入自体骨块替代椎间融合器。缝合后伤口以酒精再次消毒。术后肌肉注射青霉素 800 万单位。

1.5 标本取材和处理

分别于术后的第 1、3、6、9、12 及 18 个月各组随机处死动物 4 只,取出实验节段的标本(L4~6 椎体节段),仔细剔除肌肉、脂肪和结缔组织等附件,保留骨和所有韧带及关节囊的完整性,制成腰椎完整状态的实验标本。标本固定 1~3d,然后流水冲洗 24h,进行如下步骤脱水处理:70%乙醇 24h,80%乙醇过夜 24h,90%乙醇 24h,95%乙醇 24h,100%乙醇 24h。二甲苯透明 12~24h。渗透包埋后抽真空。37℃水浴过夜聚合 24~48h。修块,切片裱片(矾明胶浸泡 1~2h)60℃烘烤 48h。脱塑(乙二醇乙二醚乙酸酯)两次 48h。HE 或 Masson 染色,无水乙醇脱水,二甲苯透明,最后中性树胶封片。分别进行光镜观察。定量组织学测定新生软骨面积:应用 HPLAS-1000 彩色病理图像分析仪测定融合器内新生软骨的面积,从而计算出成软骨率。参照文献^[6]方法,取上述组织学切片,以融合

器中心和植骨块中心为测定区。选取 3、6、9、12 个月成骨活跃期进行测定。

1.6 影像学检查

使用 GE 公司 8 层螺旋 CT 对术后 1、3、6、9、12 及 18 个月的标本做螺旋方式轴位扫描, 层厚 1.25mm, 螺距 0.875, 判断融合情况。CT 图像分别由不同的放射科医生评价。椎间融合判断标准采用 Baramki 等^[7]四度判定: I 度, 76%~100%植骨区钙化形成骨桥; II 度, 51%~75%植骨区钙化形成骨桥; III 度, 26%~50%植骨区钙化形成骨桥; IV 度, 0~25%植骨区钙化形成骨桥。本实验以融合器或自体骨周围融合范围大于或等于 II 度时确认为达到观察所需融合标准。

1.7 统计学分析

应用 SPSS 10.0 软件统计, 用 χ^2 检验和 Kruskal-wallis 非参数检验方法(方差不齐), 比较成骨率。

2 结果

2.1 大体及组织学观察

术后 1 个月, 实验组填充骨与上下椎体之间以及填充骨与融合器之间有明显的界限, 其内可见少量的新生毛细血管及纤维组织出现, 纤维组织排列不规则, 出现大量的胶原纤维、成纤维细胞、成骨母细胞, 有部分骨基质钙化所形成的骨岛, 有编织骨形成。填充骨与融合器之间未见纤维组织的长入, 在融合器与骨之间可见少量软骨细胞存在。在融合器周围可见少量纤维组织形成, 纤维组织中含大量梭形或狭长形成纤维细胞和丰富的毛细血管。成纤维细胞、毛细血管的长轴及纤维组织的排列方向与骨延长方向一致, 没有明显的炎细胞浸润(图 2a)。对照组植骨部位见明显陷窝细胞、纤维组织、软骨组织及部分骨细胞, 少量骨小梁, 软骨组织与纤维组织交错。

术后 3 个月, 实验组中融合器边缘与中央与填充骨和椎体骨接触部分可见大量的胶原纤维、纤维组织、软骨组织交互长入, 排列杂乱无序。此时的胶原纤维较 1 月时增多, 软骨细胞逐渐向成骨细胞进化, 无炎细胞浸润。机化的纤维组织中有骨样组织形成, 并有骨小梁雏形出现。纤维组织间可见大片骨岛及规则的编织骨。软骨内化骨形成成熟的骨小梁, 但排列很紊乱, 尚未钙化形成板层骨(图 2b)。对照组中软骨组织逐渐进化为骨组

织, 骨小梁排列较紊乱, 新生骨中可见散在少量软骨或纤维组织, 部分已钙化成骨, 大部分已融合。

术后 6 个月, 实验组中残存融合器边缘及中空部分仍可见胶原组织、少量纤维、软骨细胞和骨细胞, 部分软骨组织已经成骨并钙化。材料降解为较大颗粒, 原融合器部位降解后部分被胶原纤维、软骨和骨组织填充替代, 骨小梁排列较为紊乱, 周围部位排列较整齐。填充的松质骨与椎体之间的界面已模糊不清, 基本消失(图 2c)。对照组植骨基本融合, 植入骨与椎体之间的界面已基本消失。形成排列整齐的骨小梁。此时软骨组织明显, 有钙化出现。

术后 9 个月, 实验组已大部分融合, 填充骨与椎体间的界限已消失, 手术部位仍可见大量的胶原、纤维组织, 软骨细胞进化为骨细胞, 进一步进化为成熟的骨小梁。骨小梁排列趋于整齐, 大部分已骨化、钙化成成熟的板层骨。材料降解为颗粒状, 被周围的胶原纤维包绕, 并逐渐形成钙盐结晶沉积(图 2d)。对照组已达到成熟良好的骨性融合, 可见大量软骨组织和成熟板层骨形成, 成熟的骨小梁排列整齐规则。

术后 12 个月, 实验组基本达到骨性融合, 此时仍可见明显软骨组织和纤维组织, 骨小梁排列规则, 融合部位并逐渐塑形(图 2e)。对照组完全融合, 且塑形良好。

术后 18 个月, 两组均达到骨性融合, 并且塑形良好接近周围正常骨组织(图 2f)。

2.2 定量组织学测定

定量组织学测定新生软骨面积示实验组和对照组在术后 1、3、6、9、12、18 个月新生软骨成软骨率逐渐增加。6、9、12 及 18 个月时, 两组间比较成软骨率有显著性差异($P<0.05$, 表 1)。

2.3 CT 观察

术后 1 个月可见融合器四周壁没有缺损或断裂, 融合器的大体轮廓没有变化, 与椎体骨嵌合好, 两组均未见到手术部位有明显的钙化形成骨桥(图 3a)。3 个月融合器断面出现裂隙, 轮廓存在, 植骨处出现骨小梁影象, 相应密度也增高, 出现透明“空隙”(图 3b)。对照组植骨块内部没有空洞及包壳, 植骨与宿主骨之间有大量的骨小梁连接, 其中有 1 例约有 35%~60%的植骨区钙化形成骨桥。

6 个月时融合器裂解为较大的碎块, 融合器

变薄。植骨与融合器材料间的裂隙增大,断面内可见有大量“空隙”和形成的“小岛”样结构(图 3c),1 例融合器区约有 30%~55%钙化骨桥形成,表现为不完全融合。对照组植骨块横断面没有明显“空隙”结构;约有 60%~78%左右植骨区的钙化骨桥形成,有 2 例达到融合。

9 个月时融合器分解为较小的颗粒,不易看清,透亮“空隙”和“小岛”样结构减少,融合区域逐渐被高密度的骨质所取代,融合器区约有 70%~80%钙化骨桥形成(图 3d),其中有 2 例具有融合迹象。对照组中 4 例约有 75%~90%植骨区钙化骨桥形成。12 个月时融合器大部分降解被吸收,透亮“空隙”几乎难以看到,两组的钙化骨桥范围相近,约在植骨区或融合器区 85%~90%左右(图 3e)。18 个月时两组手术植骨区绝大部分为高密度的骨质表现(图 3f),钙化骨桥范围在 90%~100%,基本完成骨性融合过程(表 1)。

表 1 实验组与对照组术后不同时间的融合率及成软骨率 (n=4)

	融合率(%) / 融合例数		成软骨率(%)	
	实验组	对照组	实验组	对照组
1 个月	0/0	0/0	19.0	18.0
3 个月	0/0	25.0/1	20.0	20.0
6 个月	25.0/1	50.0/2	30.0 ^①	59.0
9 个月	50.0/2	100.0/4	42.0 ^①	66.0
12 个月	100.0/4	100.0/4	46.0 ^①	32.0
18 个月	100.0/4	100.0/4	33.0 ^①	19.0

注:①与同时时间点对照组比较 $P<0.05$

3 讨论

正常骨骼的新骨形成主要有膜内成骨和软骨内成骨两种方式^[8]:(1)膜内成骨,是从间充质组织聚集物发生而来的。骨膜内层的成骨细胞前体细胞分化和合成新的骨基质。膜内成骨形成的骨紧贴骨皮质内外,不能恢复骨的连续性,只起到一个外部支架作用。(2)软骨内成骨,在骨折部位邻近膜内化骨的地方形成软骨,破骨细胞和成骨细胞伴随血管侵入软骨,最终软骨组织被骨组织所替代。软骨内成骨连接骨折两端,具有恢复骨的连续性的骨桥作用。软骨内成骨是骨发生、生长和损伤修复的一种重要成骨方式。除上述两种成骨方式外,成纤维细胞具有独特而鲜明的成骨作用,使得成骨可以完全不依赖于骨外膜及骨内膜的成骨细胞或骨生成细胞,而直接成骨,有人把它概括

为纤维性成骨^[9,10]。

椎间植骨融合的成骨方式与植骨方法的不同而有区别,采用自体骨块植骨的成骨方式是以软骨内成骨为主,有少量的膜内成骨;使用金属椎间融合器填充自体松质骨时的成骨方式是软骨内成骨为主,同时伴有纤维性成骨^[11,12]。本研究所采用的生物降解腰椎间融合器在猪的椎间成骨方式主要是软骨内成骨和纤维性成骨并存,膜内成骨不起重要作用。当然,胶原纤维在此种方式的植骨融合过程中也起着一定的作用^[13],由成纤维细胞和成骨细胞产生的粗细均匀、排列规则的胶原纤维。成软骨细胞和成骨细胞在胶原纤维内促进钙盐沉积,形成原始骨痂。然后通过塑形,形成成熟的骨小梁。破骨细胞和成骨细胞伴随血管侵入软骨,最终软骨组织被骨组织所替代。软骨内成骨连接骨折两端,具有恢复骨的连续性的骨桥作用^[5]。聚-DL-乳酸腰椎间融合器在体内的这种成骨方式决定了其在椎间融合的时间较自体骨块植骨融合的时间缓慢,本实验也证明了这一点:3 个月以前实验组中观察到成纤维细胞、成骨细胞和胶原纤维等不多,而对照组的骨痂和骨小梁形成明显,6 个月后实验组骨痂增多,骨小梁有规律的大量出现,此时对照组骨融合已经很明显,9 个月实验组可见大部分融合,12 个月后实验组与对照组的融合状态已经基本一致,到 18 个月时,两组已无明显的差别;CT 影像观察也证明了这点。

聚-DL 乳酸椎间融合器的成骨方式以软骨内成骨和纤维性成骨方式为主的原因可能有以下几方面:(1)聚-DL 乳酸材料亲水性较差^[1,2],细胞不易附着,不利于新生骨组织的生长;(2)聚乳酸的寡聚物或单体等降解产物降解产物呈偏酸性,不利于细胞的生长^[3,4];(3)聚-DL 乳酸融合器置入体内的前 3 个月要保持坚固的支撑,3 个月后加速降解,融合器表面和内部结构才出现裂隙和空洞,尤其在 6 个月后裂隙加大,这时新的纤维组织、血管及骨小梁才比较容易的穿透并生长。其可直接刺激局部微循环,造成局部低氧张力环境或可能通过直接刺激局部组织,使局部酸性环境得以改善,有助于诱导原始间叶细胞向成软骨细胞或成骨细胞转化,前者形成软骨区,成骨细胞转化进程趋缓^[14,15]。(4)与聚-DL-乳酸腰椎间融合器相比,自体三面皮植骨含有大量的松质骨支架,由于其多孔的结构,骨形成活动一开始就占优势。本研

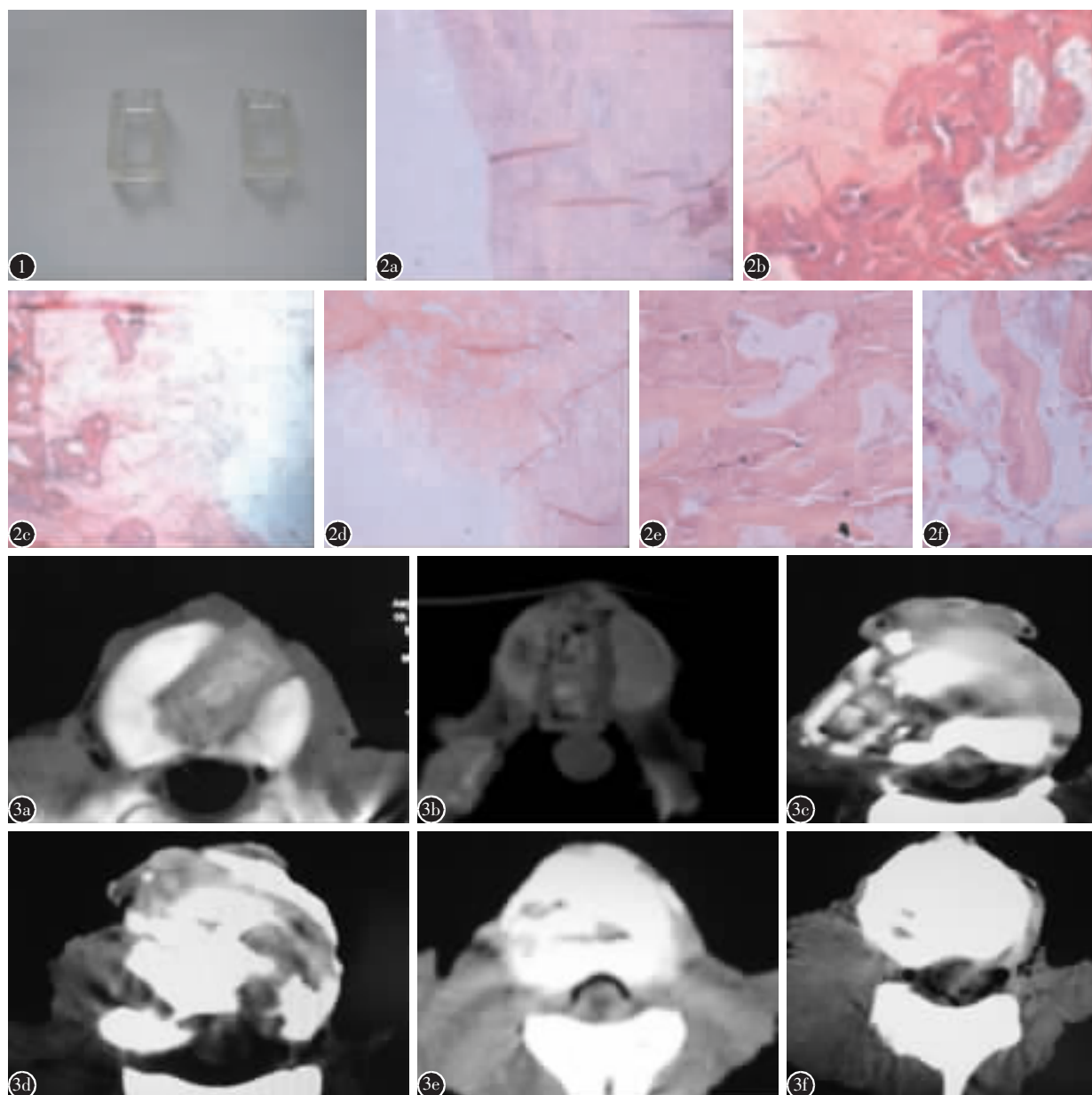


图 1 PDLLA cage 外观像 **图 2** **a** 术后 1 个月实验组填充骨与上下椎体之间以及填充骨与融合器之间有明显的界限, 内可见少量的新生毛细血管及纤维组织出现, 纤维组织排列不规则, 出现大量的胶原纤维、成纤维细胞、成骨母细胞, 有部分骨基质钙化所形成的骨岛, 有编织骨形成(HE $\times 100$, 下同) **b** 术后 3 个月实验组中融合器边缘与中央与填充骨和椎体骨接触部分可见大量的胶原纤维、纤维组织、软骨组织交互长入, 排列杂乱无序 **c** 术后 6 个月实验组中残存融合器边缘及中空部分仍可见胶原组织、纤维、软骨细胞和骨细胞, 部分软骨组织已经成骨并钙化 **d** 术后 9 个月实验组已大部分融合, 填充骨与椎体间的界限已消失, 手术部位仍可见的胶原、纤维组织, 软骨细胞进化为骨细胞, 进一步进化为成熟的骨小梁 **e** 术后 12 个月实验组基本达到骨性融合, 此时有明显软骨组织和纤维组织, 骨小梁排列规则, 融合部位并逐渐塑形 **f** 术后 18 个月两组均达到骨性融合, 并且塑形良好接近周围正常骨组织 **图 3** 不同时间点实验组骨融合情况 **a** 术后 1 个月实验组融合器的大体轮廓没有变化, 手术部位没有明显的钙化形成骨桥 **b** 3 个月时实验组融合器断面出现裂隙, 轮廓存在, 植骨处出现骨小梁影像, 并出现透明“空隙” **c** 6 个月时实验组融合器裂解为较大的碎块, 融合器变薄, 植骨与融合器材料间的裂隙增大, 断面内可见有大量“空隙”和形成的“小岛”样结构, 约有 30%~55% 钙化骨桥形成, 表现为不完全融合 **d** 9 个月时实验组融合器分解为较小的颗粒, 不易看清, 透亮“空隙”和“小岛”样结构减少, 融合区域逐渐被高密度的骨质所取代, 融合器区约有 70%~80% 钙化骨桥形成 **e** 12 个月时实验组融合器大部分降解被吸收, 透亮“空隙”几乎难以看到, 约在植骨区或融合器区 85%~90% 左右钙化骨桥形成 **f** 18 个月时实验组植骨区绝大部分为高密度的骨质表现, 钙化骨桥范围在 90%~100%, 基本完成骨性融合

究中也发现,置入体内 1 个月时融合器表面的成骨反应不明显,3 个月时在融合器裂隙和空洞周围出现成骨反应,6 个月后有大量的成纤维细胞向软骨细胞转化并出现成骨细胞。这些发现表明,聚-DL-乳酸材料在椎体间融合中发挥了重要的影响,尤其是对成骨方式的作用。本实验采用的可降解聚-DL 乳酸腰椎间融合器上下锯齿状设计、两侧壁数个直径 1mm 的小孔及后壁直径 3.5mm 带螺纹的小孔,这些设计不但增加融合器的把持力和方便器械置入^[6],同时有利于纤维组织和新生血管长入,融合器内植入骨组织获取营养交换,促进腰椎融合。

本实验所采用可降解聚-DL-乳酸制成的腰椎间融合器,在体内生长 18 个月观察未发现明显炎症细胞浸润,表明其生物兼容性好。在融合初期,融合速度较对照组慢,但随着材料降解吸收加快,即 6 个月以后开始骨融合加速,于 12 个月以后达到骨性融合。因此,在 6 个月以前没有明显的骨性融合,这段时间是聚-DL 乳酸融合器的关键时期,应避免椎间的运动和负重,使用椎间内固定或外固定器制动^[17]。

4 参考文献

1. Chen MN, Wei DP, Fan XJ, et al. Effect of polylactic acid on the proliferation and differentiation of osteoblast-like cells[J]. Journal of Sichuan University(Medical Science Edition), 2005, 36(6): 839-842.
2. 赵建华, 廖维宏, 王远亮, 等. 消旋聚乳酸 P 羟基磷灰石 P 脱钙骨基质的制备及其体外降解特性研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2003, 17(1): 61-64.
3. 全大萍, 廖凯荣, 罗丙红, 等. 聚 DL-乳酸/磷酸盐复合多孔支架材料的制备及降解性能 [J]. 生物医学工程杂志, 2004, 21(2): 174-177.
4. Hasegawa S, Tamura J, Neo M, et al. In vivo evaluation of a porous hydroxyapatite poly-DL-lactide composite for use as a bone substitute [J]. Biomed Mater Res A, 2005, 75 (3): 567-579.
5. Ge ZG, Wang LS, Heng BC, et al. Proliferation and differentiation of human osteoblasts within 3D printed poly-lactic-co-glycolic acid scaffolds[J]. J Biomater Appl, 2009, 23(6): 533-547.
6. 天卫东, 李声伟, 乔菊, 等. 煅石膏与羟基磷灰石复合人工骨的实验研究[J]. 中国口腔种植学杂志, 1998, 3(3): 107-111.
7. Baramki HG, Steffen T, Lander P, et al. The efficacy of interconnected porous hydroxyapatite in achieving posterolateral lumbar fusion in sheep [J]. Spine, 2000, 25(9): 1053-1060.
8. McKinbin B. The biology of fracture healing in long bones [J]. J Bone Joint Surg Br, 1978, 60(2): 150-156.
9. Dong J, Kojima H, Uemura T, et al. In vivo evaluation of a novel porous hydroxyapatite to sustain osteogenesis of transplanted bone marrow derived osteoblastic cells [J]. J Biomed Mater Res, 2001, 57(2): 208-216.
10. Krut MC, Bruijn JD, Yuan H, et al. Optimization of bone tissue engineering in goats: a peroperative seeding method using cryopreserved cells and localized bone formation in calcium phosphate scaffolds [J]. Transplantation, 2004, 77 (3): 359-365.
11. Karaismailoglu TN, Tomak Y, Andac A, et al. Comparison of autograft, coralline graft, and xenograft in promoting posterior spinal fusion [J]. Acta Orthop Traumatol Turc, 2002, 36(2): 147-154.
12. Omura K, Hukuda S, Katsuura A, et al. Evaluation of posterior long fusion versus conservative treatment for the progressive rheumatoid cervical spine[J]. Spine, 2002, 27(12): 1336-1345.
13. Hasegawa S, Neo M, Tamura J, et al. In vivo evaluation of a porous hydroxyapatite poly-DL-lactide composite for bone tissue engineering [J]. Biomed Mater Res A, 2007, 81(4): 930-938.
14. Lewandrowski KU, Bondre SP, Wise DL, et al. Healing of osteochondral osteotomies after fixation with a hydroxyapatite 2 buffered polylactide: a histomorphometric and radiographic study in rabbits[J]. Biomed Mater Eng, 2002, 12(3): 259-270.
15. Kovalchuk A, Fischer W, Epple M. Controlled release of goserelin from microporous poly glycolide and polylactide [J]. Macromol Biosci, 2005, 5(4): 289-298.
16. 李开南, 汪学军, 兰海, 等. 聚-DL-乳酸生物降解腰椎融合器的设计及材料学特点 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(28): 6300-6304.
17. 李开南, 李继友, 兰海, 等. 聚-DL-乳酸生物降解腰椎融合器的体内降解过程中的生物力学研究[J]. 中华骨科杂志, 2010, 8(30): 783-788.

(收稿日期: 2011-02-21 修回日期: 2011-07-05)

(英文编审 蒋欣/贾丹彤)

(本文编辑 彭向峰)