

人工复合骨修复材料*

阮孜炜 李东旭

(南京工业大学材料科学与工程学院, 南京 210009)

摘要 论述了骨修复机理和人工复合骨修复材料的研究和发展状况,着重讨论了人工复合骨修复材料的设计方向和应用前景。

关键词 骨修复 骨水泥 生物材料 发展概况

Advances in Research on Artificial Synthetic Bone Repair Material

RUAN Ziwei LI Dongxu

(Department of Material Science and Engineering, Nanjing University of Technology, Nanjing 210009)

Abstract This paper explains the mechanism of bone repair and reviews the current status and future directions of research on artificial synthetic bone repair material. The authors discuss emphatically its directions of design and potential applications.

Key words bone repair, bone cement, biomaterial, development

0 前言

骨缺损修复是骨科临床常见手术,是涉及多个学科领域的难题。其中用于骨修补的植入材料不仅要有良好的力学性能,还要有优异的生物性能。科学家们不断尝试将各种材料应用于骨修复手术中。骨修复材料的更迭从时间上大致可划分为5个阶段:

(1)18世纪以前,使用天然材料进行骨损伤的修复,取材方便,加工简单,但效果很差。这一阶段可以说是人工骨修复材料的启蒙阶段。

(2)19世纪,冶金、陶瓷等技术的发展,带动了人工合成材料的兴起。材料的物化性能有了很大的改善,但技术还不成熟,术后易引发炎症,造成组织坏死、神经麻痹。这一阶段是人工骨修复材料的自然发展期。

(3)20世纪三四十年代,铝铬合金、钛合金、有机玻璃、高分子材料相继问世,为人工骨修复材料带来了一股新鲜血液,但在临床应用上依然存在生物相容性差的问题。

(4)20世纪七八十年代,世界进入了新技术革命时代,人们可以利用各种先进的分析、检测手段,有目的、有计划地开发新材料。1973年的生物玻璃陶瓷和1985年的磷酸钙骨水泥在动物实验和临床实验中表现出了优异的生物相容性,使人工骨修复材料的研究又向前推进了一大步^[1]。

(5)20世纪90年代以后,随着组织工程学(1987年,美国自然科学基金会)概念的提出,以及纳米技术的研发和成熟,人们对骨修复材料的制备和应用有了一个全新的观念,人工骨修复材料的研究进入了一个全新的时代。

可见,随着医学和材料学的发展,金属、不锈钢、合金、聚合

物、陶瓷等材料都曾应用于临床,并在某些方面取得了较好的治疗效果,但受到自身物理、化学和生物性能的局限,其临床效果还远不能满足治疗要求,因此均未能得到更进一步的推广和应用。

经过长期的理论研究和临床实验,理想的骨修复材料应具备以下性质:①容易操作,可任意塑型;②在人体生理环境下可迅速成型;③成型后具有近似天然骨的强度;④抗体液侵蚀,能保持一段时间的稳定性;⑤生物相容性好,不易受机体排斥;⑥生物降解性好,能随新陈代谢排出体外;⑦无生物毒性。

1 天然骨

1.1 天然骨的结构

一块完整的活骨是由骨膜、骨质和骨髓3大基本结构和分布其上的血管和神经所组成。骨质又称骨基质,实际上就是钙化的细胞间质,由有机质和无机质两种成分构成。有机质主要成分为由成骨细胞合成并分泌的胶原纤维(约占有机质的95%),即通常所称的骨胶原(bone collagen),其中含大量I型胶原蛋白和极少量的V型胶原蛋白,纤维与纤维之间以两种编排方向交织成网状。无机质又称无机盐,约占密质骨干重75%,其成分主要是由钙、磷酸根和羟基结合而成的羟基磷灰石结晶($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$)^[2]。

胶原纤维的抗压性和弹性均较差,羟基磷灰石结晶则脆而易碎,但在骨基质中针状羟基磷灰石结晶分布于呈网状排布的胶原纤维上,其中心晶轴与胶原纤维长轴平行,这种复合结构使骨组织同时兼备坚固和韧性。这是任何一种单一材料所无法比拟的^[3]。

* 国家“973”性能调节型辅助胶凝组分的研究(编号2001CB610703)

李东旭:通讯联系人,教授,南京工业大学材料学院(210009) E-mail:dxli@njut.edu.cn Dongxu-li@sina.com

新鲜成人骨的生物力学性能(MPa)^[4]

弯曲强度	剪切强度	拉伸强度	杨氏模量
160	54	120~150	18000

1.2 天然骨的生长和自我修复机理

在生长活跃的骨组织中,大致可分辨出4种骨细胞,即骨原细胞(骨祖细胞)、成骨细胞、骨细胞、破骨细胞,它们在骨生长过程中分别起着两种相互制约的作用^[3,5]。

①骨组织的形成:通过发生学和组织学方面的研究,科学家们发现在骨外膜内层、骨内膜和骨髓中存在有高活性的间充质细胞,可分化为骨祖细胞,骨祖细胞再增殖分化为成骨细胞,成骨细胞分泌类骨质并将自身包埋其中,进而转化为骨细胞,而类骨质则转化为骨质,从而形成骨组织。

②骨组织的吸收:骨组织形成的同时,破骨细胞向局部释放多种蛋白酶、乳酸和柠檬酸等,并在这些酶和酸的作用下溶解并吸收骨质,使骨质局部形成陷窝。通常,一个破骨细胞可以溶解吸收由100个成骨细胞形成的骨质。

两种作用同时发生,动态平衡。成骨细胞与破骨细胞通过相互调控,共同完成骨组织的形成和吸收,保证骨的生长发育与个体的生长发育相适应。

此外,还存在许多调节骨细胞活性的生长因子——转化生长因子(TGF)、骨形态发生蛋白(BMP)。它们是骨组织自我修复的启动因子和加速剂,具有诱导多种未分化或未成熟细胞如骨原细胞、骨髓基质细胞等分化为成骨细胞的能力,能极大地促进骨折和骨缺损部的骨形成,加速愈合进程^[6]。

因此,为了获得生物性能良好的骨修复材料,利用先进的生物医学技术,将具有调节成骨细胞活性的基因和细胞复合进来,成为近年来骨缺损修复材料研究的主要方向之一。

2 人工复合骨修复材料的作用机理和分类

2.1 作用机理

骨修复就是在骨缺损处植入一种或几种与人体天然骨成分相近并具有一定强度的材料,在天然骨进行创伤自修复期间维持骨的稳定结构及机体的正常运动,辅助天然骨的生长,诱导、加速骨自我修复的速度,待新骨生成、缺损愈合后,骨修复材料又可生物降解,通过新陈代谢排出体外。其修复过程中的作用机理主要有两点^[6]。

①骨传导作用:骨修复材料通过促进宿主骨与植入材料表面的结合,为骨细胞的生长提供可攀附的支架结构,引导骨形成。

②骨诱导作用:骨修复材料通过所携带的生物因子,如转化生长因子(TGF)、骨形态发生蛋白(BMP),提供一种生物刺激,诱导局部细胞或移植的细胞分化形成成熟的骨细胞,同时抑制破骨细胞的骨吸收作用,加速自我修复的进程。

2.2 分类

随着人类科学技术的进步,骨修复材料得到了长足的发展,门类众多,衍生出了功能选材各异的多个系统,有PMMA表面改性系列产品、 β -TCP多孔骨水泥、CPC(磷酸钙骨水泥)等。想要对其有一个完整的、系统的分类是很困难的。传统的骨修复材

料按结构性能大致可分为有机、无机两大类,有机类主要有聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PGA)、聚乳酸-乙醇酸共聚物(PLGA);无机类主要有羟基磷灰石陶瓷(HA)、生物活性玻璃陶瓷(BGC)、磷酸钙骨水泥(CPC)^[6]。

这两类材料在骨修复中仅能起到两个作用:①修补支架结构维持骨的生物力学性能;②为新生骨细胞的生长指引方向,提供生长的通道,使得新生骨细胞能够对创伤处进行充分的修补,而不会由于生长的随意性而造成诸如骨刺等新的病痛。从中可以看出,传统的骨修复材料对骨细胞的生长没有直接的推动作用,而只是辅助引导骨细胞的自然生长,实际上主要发挥的是骨传导作用,即片面注重对骨支架结构的修补,恢复其生物力学性能,创伤面的愈合则要被动等待骨自愈,使得完全的骨修复的实现要经历很长的时间。而更为理想的骨修复材料还应该具有加速骨细胞生长的能力,即上面所提到的骨诱导作用。

近年来,生物科学技术和组织工程学的发展使人们可以从新的角度来审视骨修复材料。利用组织工程学的观点,可以将传统上仅能完成对骨支架修复的上两类材料合并为支架材料,而将骨生长因子(BMP, TGF)等能提供生物刺激,促进骨组织生长和自我修复的基因、细胞作为成骨活化因子。在临床应用中将这两相结合使用,其物象结构类似于天然骨,既具备了优异的生物相容性,又可充分调动和发挥机体自我修复的能力。

3 支架材料

复合骨修复材料中的无机相部分,并不能直接刺激成骨细胞的活化,促进新骨的生长,其在整个骨修复过程中主要有3个作用:

①创伤处支撑定型,防止伤势恶化;

②对骨细胞生长有刺激作用的生物因子固定在修复界面上,使其能更好地发挥作用;

③新骨生长时,提供可攀附的支架,使新骨生长有方向性。

用作这一部分的材料,比较典型的有羟基磷灰石陶瓷(HA)、生物活性玻璃陶瓷(BGC)、磷酸钙骨水泥(CPC)3种。

3.1 性能

早期的羟基磷灰石陶瓷(HA)独立作为骨修复的器材使用,主要分为两类:致密型和多孔型^[7],致密型能承受较高的负载,但骨结合性差;多孔型能为骨组织的长入提供通道和攀附的支架,骨传导性好,但承载能力差,脆性大。近年来,为发挥其骨传导性好和生物相容性好的优势,提高其承载能力,常常将它和别的材料复合使用,例如HA-胶原复合体、HA-PLA复合体,有效地提高了支架材料的强度、刚度和韧性。

生物活性玻璃陶瓷(BGC)是由生物玻璃发展起来的,也是一种生物相容性优良的材料。生物玻璃陶瓷的主要优点是在玻璃中可引入CaO、P₂O₅,通过热处理可以析出磷灰石晶体,因而具有优良生物相容性与生物活性。

与上两种材料相比,磷酸钙骨水泥(CPC)是临床上应用最为方便的一种骨修复材料,可操作性好。它不像上两种材料在植入人体前需要预先雕塑成型,而是经调和液调和成浆状后在手术区任意塑型,实现与骨创伤面的完美结合,表现出卓越的骨结合性,并且可由医生根据临床状况自行改变液固比,调节凝结时间。植入人体后,它能够在人体环境下自行固化,最终完全转变

为与人体天然骨矿物成分类似的羟基磷灰石,表现出良好的骨相容性,但它的机械强度却明显不如上两种材料,单独作为体材使用时抗压强度一般只有几 MPa 到一二十 MPa^[8],仅能用于非承重骨的缺损修复。

3.2 发展

上述的无机材料,其韧性普遍不足,黏结性不好,强度和刚度比起钛合金等金属材料又远远不如,但它们的组分最终都会转化为与天然骨矿物类似的羟基磷灰石,故生物相容性极佳。因此,在动物实验和临床应用时,常采用两种方法,以取其长而补其短。其一是将无机材料和有机材料复合使用,通过有机材料的黏结性增强材料的整体机械性能。Mickiewicz^[9]将 SPS (poly sodium 4-styrenesulfonate)、PEO (poly ethylene oxide)、BSA (bovine serum albumin)、PDMAC (Poly diallyldimethylammonium chloride)、PAH (poly allylamine hydrochloride) 几种聚合体以不同的质量百分比分别混合进磷酸钙水泥浆中制成磷酸钙一聚合体合成物,研究其理化性能。研究发现,与磷酸钙水泥原浆相比,含有 SPS、PDMAC 和 PEO 的不同合成体的抗压强度没有明显增大,而含有聚阳离子、PAH 的合成体的抗压强度则有明显的增大。当 PAH 的含量为 5wt% 时,其抗压强度达到峰值 45MPa,是原浆的 4 倍多。含有 23wt%BSA 的合成体,其抗压强度也可达 23MPa。并且,聚合体的分子量越大其抗压强度也越大。扫描电镜和 X 射线衍射的分析显示,这种抗压强度的增大可能是由于加入的聚合体在微晶间交互缠结,形成了链接网孔结构。

其二是将无机材料涂敷在钛等合金表面,利用其生物相容性,使机械性能更佳的合金能与天然骨更好地结合在一起。Feng-Huei Lin 等^[10]在 316L—SS 不锈钢的表面喷涂一层 50~100μm 的 HA 涂层,可以明显改善骨连接性。

4 成骨活化因子

目前,在骨修复材料中复合使用的成骨活化因子主要是骨形态发生蛋白(BMP),此外还有转化生长因子 β(TGF-β)和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)。

4.1 骨形成蛋白(BMP)

骨形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)是一种广泛存在于各种动物骨组织中的低分子糖蛋白多肽,每公斤湿骨约含 1 mg^[11,12]。

已经证实,BMP 能诱导未分化的间充质细胞不可逆地分化为骨原细胞、成骨细胞等,间接形成软骨和骨^[11]。艾国平等^[13]在间充质干细胞中加入骨形成蛋白(BMP)、地塞米松和 β 磷酸甘油钠,两三天后,间充质干细胞从梭形变为圆形或类圆形,细胞体积增大,细胞由静止状态进入活跃状态,12~15 天时,在细胞集落的表面可见有颗粒状物质分泌,碱性磷酸酶染色为阳性,20~25 天时,分泌颗粒更加明显,核固红染色为阳性,表现出成骨细胞的特点。这一实验现象充分说明了 BMP 有良好的成骨诱导性。

经长期实验及临床观察发现,对于相对较小的骨缺损,单独植入 BMP 就可以达到较好的修复效果,但由于 BMP 植入体内吸收快,不能在有效的时间内作用于更多的靶细胞,对较大的骨缺损不能提供支架作用,使得单独植入 BMP 修复骨缺损的应

用受到了限制^[12]。为了更好地发挥 BMP 在骨修复中的成骨诱导作用,主要有两条途径:其一是将含有 BMP 活化因子的红骨髓直接复合载体后植入;其二是从猪或牛的骨髓基质中提取或人工合成 BMP,再将其搭载合适的载体进行移植。

4.2 转化生长因子 β(TGF-β)

转化生长因子 β(TGF-β)是一类多肽调控蛋白,成熟型的 TGF-β 为同源二聚体。TGF-β 能同时调节促进骨形成的成骨细胞和促进骨吸收的破骨细胞的作用,因而在骨骼发育和骨的重建中起重要作用^[14]。体内活性试验也表明皮下注射纯化的 TGF-β 在 72h 后可见大量成纤维细胞增生,毛细血管大量形成,表明 TGF-β 可以加速细胞 DNA 的合成,刺激细胞外基质的合成与分泌,加速 I 型胶原的合成;TGF-β 可以刺激软骨形成和软骨内成骨,调节成骨细胞的游走及聚集^[15]。栗永萍等^[13]曾报道过,在间充质干细胞培养体系中加入地塞米松和转化生长因子 β₁ 后两三天,可见间充质干细胞由类成纤维状变为圆形或椭圆形状,有的呈肾性,体积增大,10 天后可见细胞周围有基质分泌,I 型胶原染色为阳性,表现为软骨细胞分化的特点。

5 实用新型人工骨修复材料的商品化

综合本文 2、3 两节的内容,最接近天然骨结构、能充分调动和发挥机体自我修复能力的理想化骨修复材料应由两相复合而成:

一相为与天然骨结构成分类似的支架材料,主要实现生物相容性和骨传导性,并作为骨生长因子的可靠载体,起到承载、固定和控制其释放的作用。这一相材料本身不直接参与骨修复过程,只在新骨生长时起到导向和支持作用。

另一相为生物活性的骨生长因子,参与骨修复过程,直接作用于细胞,激活和加速细胞的分裂增殖,促进骨形成。

受技术发展的限制,理想化的人工合成骨修复材料还处在实验研究阶段,而不含成骨活化因子单纯提供力学修复的人造骨移植材料正在迅速地从实验室走向市场。在美国一种名为 Calcibon® 的骨替代产品已经注册了商标。该产品是一种由化学方法合成的骨替代品,是磷酸钙骨水泥的实用产品,主要用于骨缺损的填补和重建。一套完整的 Calcibon® 由粉末和调和液两部分组成。其粉末的主要成分为:

α-Ca ₃ PO ₄	alpha-tri-calcium-phosphate	α-磷酸三钙
CaHPO ₄	calcium-hydrogen-phosphate	磷酸氢钙
CaCO ₃	calcium-carbonate	碳酸钙
Pha	precipitated hydroxyapatite	沉淀羟基磷灰石

其调和液的主要成分为:

Na ₂ HPO ₄	di-sodium-hydrogen-phosphate solution	磷酸氢二钠
----------------------------------	---------------------------------------	-------

粉末混合其配套的调和液后,形成一种平滑有延展性的磷酸钙浆体。这种浆体在人体内环境中,通过吸热反应形成与天然骨成分相似的羟基磷灰石微晶,其凝固固化产物为 carbonated calcium deficient hydroxyapatite,凝结时间 1min,抗压强度可达 60MPa,操作简便,具有良好的生物相容性和骨传导性。到 2003 年,在欧洲进行的骨移植手术中,将有 35% 的采用人工合成骨替代材料。同时,欧洲人工合成骨移植产品的市场年增长率也将达到 41.7%。(下转第 67 页)

程中,当离心力场的强度达到一定的数值以后(离心转速超过1400r/min^[23]),初生Si相颗粒也将从粗大多角块状转变成细小的粒状;利用离心力场还可以获得表面富集特定取向的Al₃Ti片状颗粒^[8]。这些都体现了利用外力场改变增强体尺寸与形态的新思路。

4 原位结晶复合法的发展展望

对原位结晶法制备技术与所获材料的研究已充分表明,该工艺是制备“可设计材料”的一种重要方法,在该技术的推广与深化研究过程中应注意以下3个方面:

(1)由于原位结晶复合技术通常在常规熔炼温度(<1000℃)下就可进行,因而特别适合于轻合金基自生复合材料的制备,这一特点强调了应用此类复合方法时对轻质增强体探索的重要性。

(2)有关增强颗粒分布的控制形式已较为丰富,包括外加力场、温度场^[37]、电脉冲、超声波等,因而在继续寻找更加有效的控制方式的同时,深入分析每一种控制方式的作用机制及其影响规律已显得十分必要。

(3)增强颗粒尺寸与形态的优化是提高轻合金基复合材料性能的一个重要途径。不仅要从小细化增强体的角度加强研究,同时应当重视充分利用不同尺寸增强体的性能特性。而在对其尺寸进行细化处理的时候,则应综合使用多种细化方法,这样将比单独使用某一种方法更加有效。

参考文献

- 1 王俊,等. 铸造技术,2002,23(3):142
- 2 Mondolfo L F. Aluminum Alloy: Structure and Properties. London: Butterworth & Co (Publishers), Ltd, 1976
- 3 胡锐,勾宏图,郑来苏,等. 机械科学与技术,2002,21(5):813
- 4 Lee P P, Savaskan T, Laufer E. Wear, 1987, 117: 79
- 5 Sand S, Srivatsan T S, et al. J Mater Sci, 1997, 32: 2835
- 6 Fukui Y, Yamanaka N, et al. Composite B, 1997, 28: 37
- 7 王渠东,丁文江,金俊泽,等. 铸造,1998,8:16
- 8 Watanabe Y, Eryu H, et al. Acta Mater, 2001, 49: 775
- 9 Munitz A, Gokhale A B, et al. J Mater Sci, 2000, 35: 2263
- 10 王渠东,金俊泽. 铸造,1996,(4):8

(上接第64页)

参考文献

- 1 戴兆琛. 人工骨移植材料的发展及研究现状. 材料工程, 1994,(2):39
- 2 徐传达. 实用临床骨缺损修复应用解剖学. 中国医药科技出版社,2000.1
- 3 翁文剑,等. 有机一羟基磷灰石复合骨替代材料. 材料科学与工程,1999,(12):
- 4 柏树令,等. 系统解剖学,2002,(6):10
- 5 邹仲之. 组织学与胚胎学. 人民卫生出版社,2002.52
- 6 宁志杰,等. 骨科临床新进展. 人民军医出版社,2003.378
- 7 翁文杰,等. 多孔型羟基磷灰石陶瓷人工骨的研制. 承德医学院学报,1994,11(1):4
- 8 唐膺,翁文剑,黄祖彦. β-磷酸钙-二水磷酸氢钙-水系统生物胶凝材料掺有机酸的研究. 硅酸盐通报,1998,(6):17
- 9 Rafal Adam Mickiewicz. Polymer-calcium phosphate composites for use as an injectable bone substitute. 2001

- 11 Zhang J, Fan Z, Wang Y Q, et al. Mater Des, 2000, 21: 149
 - 12 Rose H D, Broitman E, Zimmerman R. J Mater Sci Lett, 2001, 20: 1365
 - 13 徐自立,魏伯康,林汉同. 特种铸造及有色合金,2001,(3):16
 - 14 Hong S J, Kim T S, Kim W T, et al. Mater Sci Eng A, 1997, 226~228: 878
 - 15 Adorno A T, Guerreiro M R, Benedetti A V. J All Comp, 1998, 268: 122
 - 16 Compton D N, Cornish L A, Witcomb M J. J All Comp, 2001, 317: 372
 - 17 Li S P, Zhao S X, Pan M X, et al. J Mater Sci, 2001, 36: 1569
 - 18 Zhang J, Fan Z, Wang Y Q, et al. J Mater Sci Lett, 2000, 19: 1825
 - 19 Liu Y L, Kang S B, Kim H W. Mater Lett, 1999, 41: 267
 - 20 Barabash O M, Legkaya T N, Korzhova N P, et al. Powder Metall Metal Ceram, 2000, 39: 458
 - 21 Liu Y L, Kang S B. J Mater Sci, 1997, 32: 1443
 - 22 王渠东,丁文江,金俊泽. 复合材料学报,1998,15(3):7
 - 23 谢银元. 中国有色金属学报,2002,12(2):353
 - 24 Zhang J, Wang Y Q, Zhou B L, et al. J Mater Sci Lett, 1998, 17: 1677
 - 25 Gao J W, Wang C Y. Mater Sci Eng A, 2000, 292: 207
 - 26 王艳,边秀房,姜江,等. 复合材料学报,2001,18(1):76
 - 27 Xu Zhenming, Li Tianxiao, Zhou Yaohe. Mater Res Bull, 2000, 35: 2331
 - 28 李克. 高频交变磁场对金属熔体中非金属夹杂颗粒的分离作用及其应用的研究.[学位论文]. 上海交通大学,2002
 - 29 Kyffin W J, Rainforth W M, Jones H. J Mater Sci, 2001, 36: 2667
 - 30 Chang J, Moon I, Choi C. J Mater Sci, 1998, 33: 5015
 - 31 Zhang J, Fan Z, Wang Y, et al. J Mater Sci Lett, 1999, 18: 783
 - 32 元效刚,边秀房,王玉厚. 铸造,2000,(16):321
 - 33 李华基,刘昌明,谭会辛,等. 重庆大学学报,2000,23(4):26
 - 34 Feng C F, Froyen L. J Mater Sci, 2000, 35: 837
 - 35 Zhang J, Wang Y, Yang B, et al. J Mater Res, 1999, 14(1):68
 - 36 张家涛,陈敬超,甘国友,等. 昆明理工大学学报,2002,6(3):130
 - 37 常芳娥,坚增运,严文. 西安工业学院学报,2000,20(1):39
- (责任编辑 张汉民)

Massachusetts Institute of Technology

- 10 Lina Feng-Huei, Hsub Yao-Shan, Linb Shih-Hsum, et al. The effect of Ca/P concentration and temperature of simulated body fluid on the growth of hydroxyapatite coating on alkali-treated 316L stainless steel. Biomaterials, 2002, (23): 4029
- 11 李双良. 骨形态发生蛋白研究进展. 中国实验动物学杂志, 1996, 6(4): 222
- 12 俞玮,周勇. 骨形成蛋白复合人工骨的研究进展. 医学信息, 2001, 14(11): 791
- 13 艾国平,粟永萍,闫国和,等. 诱导骨髓间充质干细胞向成骨细胞和成软骨细胞分化. 中国临床康复, 2002, 6(18): 2689
- 14 龙建银,王会信. 转化生长因子β的临床应用及其前景. 军事医学科学院院刊, 1997, 21(2): 135
- 15 司晓辉,金岩,杨连甲. 重组人骨形成蛋白-2和转化生长因子-β复合促进骨生长. 实用口腔医学杂志, 1997, 13(3): 166

(责任编辑 林芳)