

机械应力促进骨折愈合的作用机制研究进展

黄连水^{1,2} 刘国浚¹ 黄国锋¹ 丁真奇^{1△}

[关键词] 机械应力;作用机制;血管化

[中图分类号] R683 [文献标志码] A [文章编号] 1005-0205(2017)10-0070-05

大量研究表明:适当的力学环境是骨折愈合的一个重要促进因素。骨折后在骨折端施加适当的应力刺激可以促进骨折愈合。但应力促进骨折愈合的机制迄今仍不清楚。它既可以直接刺激成骨细胞,促进细胞的增殖、分化和分泌细胞外基质^[1,2],也可以作用于骨骼微环境,促进局部和全身细胞生长因子的释放改善骨折部位的血管化^[3,4]。近年越来越多的应力作用途径和相关信号转导通路被发现,本文就此作一综述。

1 不同应力形式对骨折愈合的影响

1.1 压缩应力

压缩应力对四肢长骨干骨折愈合的影响十分重要,加压钢板在临床上使用的较多,且动态周期压缩应力促进骨折愈合优于静态应力。动态的压应力可促进软骨基质的矿化和沉积,增加骨折局部血液的循环^[5],有许多研究关于压缩应力促进骨折愈合,但在骨折愈合的不同期具体的最佳应力参数尚不明确。Schwarz等^[4]研究压应力对大鼠胫骨骨折愈合的影响,实验组于术后立即给予压缩应力刺激,每周1次,共6周,术后第2,4及6周用微型CT测量骨痂,6周后进行组织学分析,结果显示在压缩应力刺激下,术后2周BMP-2显著增多。术后6周组织学显示压缩应力组骨折部位产生大量的骨组织和纤维,且髓腔已再通,对照组骨折部位充满大量的纤维组织且髓腔未通。Shadmehr^[6]研究循环压缩应力对兔右胫骨骨折愈合的影响,实验组术后1~3周施加0.5 mm的动态压缩应力刺激(0.5 Hz,每次15 min),结果显示动态压缩应力不仅促进骨痂的生长,而且提高骨痂的质量。

1.2 牵张应力

牵张应力促进骨折愈合最早是在20世纪40年代

由Ilizarov在一次偶然的机会发现。近年来研究表明,牵张应力促使软骨的形成。牵张应力通过刺激软骨细胞骨架发生改变,并激活软骨细胞内的力学信号传导,促进力学敏感基因表达。牵张应力最佳参数各家报道不一。Smith-Adaline等^[7]研究牵张应力对大鼠股骨骨折愈合的影响,实验组术后7~18 d施加牵张应力刺激(0.5 Hz,每次17 min),术后第7,10,14,17,21,24,28及42天取标本化验,结果显示早期牵张应力抑制软骨形成,后期明显的加快骨折处软骨的形成,且牵张应力组软骨生成量明显多于压缩应力和静态固定组。牵张应力过大或过小都不利于软骨细胞的增殖,250~2 500 $\mu\epsilon$ 的牵张应力能有效的促进软骨内成骨。Simmons等^[8]采用牵张强度为3%、频率为0.25 Hz的周期性机械牵张力刺激BMSC,发现实验组细胞外基质矿化是对照组的2.3倍,而缺乏机械应力刺激时,BMSC向成骨细胞分化的能力则受到抑制,向脂肪细胞分化增强。

1.3 震动应力

动物实验和临床试验表明,在骨折愈合的早期,震动应力刺激和牢固的固定相比可以加速长骨骨折愈合。低强度高频率的震动刺激还可以促进骨折部位血管化。Christiansen等^[9]研究震动应力对大鼠胫骨骨折愈合影响,有限元模型分析与实验结果表明震动刺激最适合骨折愈合的参数为 $(330 \pm 82) \mu\epsilon$,60~70 Hz。Cheung等^[10]制作大鼠股骨闭合性骨折模型,随机分为卵巢摘除组和假手术组,这两组分别再随机分为低强度高频率的震动刺激组和对照组,在术后2周和4周时用多普勒超声观察骨折血管再生情况,结果显示低强度高频率的震动刺激可以提高骨折端血管再生,且卵巢切除术后的应力组比假手术组血管化程度高。

2 应力的作用时机

应力作用时机的选择对骨折愈合非常重要,早期应力刺激对骨折愈合的影响各家报道不一。Chaos

基金项目:国家自然科学基金资助项目(NSFC81371951)

¹ 解放军第175医院(福建漳州,363000)

² 厦门大学

[△]通信作者 E-mail:dzqi@xmu.edu.cn

等^[11]认为在骨折修复的早期,即在一些特异性的细胞募集分化之前,应力刺激促进骨折修复的作用最明显,骨折端的力学环境能趋化周围组织和细胞参加骨折修复,这一生物学反应涉及到募集和输送间充质干细胞到骨折端,启动原始骨发生。Tomomichi 等^[12]研究不同形式的应力刺激对大白鼠胫骨骨折愈合早期的影响,实验组在术后第 2 天给予应力刺激,组织学分析结果显示,术后第 3 天实验组骨折端血肿大小和炎症细胞募集明显,7 d 后差异更大,在骨折愈合的早期阶段应力刺激能加速细胞的凋亡和炎症反应,重复刺激能延迟炎症反应,增强成骨细胞的活性促进骨痂的形成,在术后第 14 天时实验组骨痂量明显多于对照组。大多数研究表明早期应力刺激能促进骨折愈合,但 Ali-reza^[13]的一项研究,关于"大鼠体内循环应力对组织工程骨支架内骨生成作用的影响",实验组于第 3 天给予应力刺激(10 N,4 Hz,5 min,1T/2 d)共 5 次,结果显示在骨折愈合的早期阶段,应力组骨生成体积和骨痂横截面积少于对照组,但在骨折愈合的最后阶段应力组的骨生成体积比对照组多。对于早期应力刺激产生副作用的原因还不确定,可能跟过高的应力刺激有关。在骨折愈合的不同阶段,随着骨折愈合的进行,愈合部位组织刚度不断增加,相对应的最适应力参数也在变化,过大或过小的应力将会发生骨吸收。Gardne 研究应力对大鼠胫骨骨折愈合早期影响,术后每天给予应力刺激,2 周后应力组的骨痂体积小于对照组,组织学分析结果发现,应力组骨痂中骨细胞的数量明显多于对照组。这可以解释应力组在骨折愈合的晚期,骨形成的体积多于对照组。

3 应力促进骨折愈合的作用机制

3.1 通过促进血管化促进骨折愈合

适当的应力可以诱导毛细血管生长和组织再血管化,增加骨折端血供,为骨折修复输送营养物质,刺激间充质干细胞增殖分化为成骨细胞,而且血管内皮细胞也可分化为成骨细胞而参与成骨活动,促进骨折愈合^[14-16]。Boerckel 等^[17]在大鼠体内制造大块骨缺损模型,分别在术后早期(术后立即)与晚期(术后 4 周)给予应力负载,应力作用 3 周后与制动对照组比较,与制动组相比早期应力组血管化减少 66%,骨生成减少 75%,而晚期应力组骨生成增加了 20%,且大血管与小血管的量明显多于制动组。

在骨折的最初阶段,骨折端血管断裂出血加上反应性血管收缩,导致骨折部位缺血局部骨组织坏死。再生血管可以为骨折部位带来氧气、生长因子、间充质干细胞、营养物质和炎症细胞,同时清除坏死骨组织。血管再生对骨折愈合起着关键性作用,有人用血管再生抑制剂复合物(蛋氨酸 animopeptidase-2 抑制剂

TNP-470)作用于小鼠后导致骨折不愈合^[18]。体外实验已证明新生血管网对应力刺激高度敏感。Wallace 等^[19]在苏格兰雌性羊体内骨折实验中发现早期新生血管网对应力刺激非常敏感,血管网在骨组织形成前就大量生成,实验组与对照组在 25% 的微动差异下,2 周后观察到两组骨髓质血流 4 倍差异。Saless 等^[20]在成年大鼠中研究发现,骨折后第 3 天新血管大量形成,定量分析结果表明,骨折微动组新生血管长度与横截面密度比稳定组多,表明早期微动刺激能更好的促进血管化。Lienau^[21]研究发现骨折术后 6 周,微动刺激减少血管生成。找出最合适促进血管重建的应力参数,将对临床骨折的愈合有很好的辅助促进作用。

3.2 应力促进体内激素和生长因子的释放

机械应力也可以通过促进局部和全身细胞生长因子的释放,改善骨骼的血管化和矿化情况^[22,23]。应力刺激可以促进多种生长因子(BMP,IGF,TGF,VEGF 和 PDGF)的表达^[14,15]。在骨折愈合过程中,应力刺激可以促进前列腺素(PGs)和一氧化氮(NO)的释放。Klein 等^[24]在鼠胚胎颅骨培养基上施加应力可使前列腺素 E2 含量增加 3~5 倍,通过 ELISA 法测量,发现在应力作用下骨细胞内及细胞上清液中前列腺素 E2 的含量均显著增加。生理水平的机械应力通过 ERK1/2 介导,增加内皮 NO 合成酶(eNOS)的表达。机械应力刺激成骨细胞,通过粘着斑、细胞 ERK 和 PKA 信号通路,可直接上调 PGE2 合成。骨小管内低流体压使 NO 的产生减少,从而导致细胞凋亡和破骨细胞的趋化,吸收骨基质和坏死骨细胞。相反地,骨小管内高流体压促进骨细胞产生大量的 NO 防止骨细胞凋亡^[25]。Bakker 等^[26]人研究结果表明,骨质疏松与骨关节炎的患者相比,骨质疏松的骨细胞对机械应力的刺激能产生更高的 NO,而骨关节炎细胞则产生更多的前列腺素 E2。在体内研究中,牵张应力刺激骨痂后,能显著增加血清中骨特异性碱性磷酸酶(AP),TGF- β 1 和成纤维细胞生长因子(bFGF)的含量。骨形态发生蛋白的表达也受到牵张应力的影响。应力刺激细胞因子的释放是通过激活特定信号转导途径介导的,诸如促分裂原活化蛋白激酶途径、磷酸化和去磷酸化,从而使特定的转录因子结合到靶基因的启动子^[27]。

3.3 应力增强成骨细胞增殖分化能力

机械应力可以直接刺激成骨细胞,促进成骨细胞的增殖、分化和分泌细胞外基质^[28,29],骨形成过程中,机械应力可上调成骨细胞中骨钙素,Runx2, Osterix, ALP, BMP2 及 I 型胶原等成骨因子的基因表达及蛋白表达,提高成骨细胞活性,进而促进成骨细胞的增殖及分化^[30]。应力使骨折端募集更多的成骨细胞和细胞因子,促进成骨细胞的增殖分化,增强 I 型胶原蛋白

分泌和矿化,还能促进血管化。Guo 等^[31]在体外培养小鼠成骨样 MC3T3-E1 细胞,与无应力组对比结果显示:循环牵张应力不仅可以增加细胞外基质(ECM)中胶原蛋白,骨形态发生蛋白 2(BMP-2),BMP-4 和钙的含量,还可以通过刺激成骨细胞提高碱性磷酸酶活性,促进骨桥蛋白和 Runx2 mRNA 水平。Zhong 等^[32]对比了静置培养、机械牵张与机械加压对 MC3T3-E1 成骨细胞的干预效果,发现与对照组相比较,牵张力能够显著上调 Wnt10b 及 Lrp5 的基因表达,而机械加压的效果则更为明显。

上述机制不是相互对立促进骨折愈合,而是相互促进、协同促进。例如应力刺激成骨细胞分泌细胞因子,细胞因子反过来促进成骨细胞增殖分化和血管化,血管化又能给骨折端带来更多的营养、细胞因子和干细胞。

4 成骨细胞的力学信号传导途径

4.1 应力经 ERK1 / 2 途径导致 AP-1 家族的转录因子激活

AP-1 是细胞内的一个转录激活因子(Transcription Activator),是由 c-Fos 和 c-Jun 组成的异二聚体。它通过调节基因的表达来调控细胞因子,生长因子的表达,因此 AP-1 控制成骨细胞细胞分化和增殖。成骨细胞膜力学感受器整合素,受到应力刺激后,通过激活磷脂酶 C(PLC)和 1,4,5 - 三磷酸肌醇(IP3)信号通路,激活质膜中的钙离子通道,使细胞内的钙离子迅速增加^[33]。胞内高钙激活蛋白激酶的 C(PKC)信号通路。随后增加环磷酸腺苷,从而激活 PKA 信号通路最终达到 ERK1/2 磷酸化^[34]。细胞内调节激酶 ERK1/2, c-Jun 蛋白激酶(JNK)和 p38 丝裂素活化蛋白激酶能诱导 c-fos 和 c-jun 表达上调^[35]。在 c-fos 与 c-Jun 的基因产物是激活蛋白-1(AP-1)的转录因子,这个转录因子可以与应力敏感性基因的启动子相结合。剪切应力反应元件(SSRE)激活力学响应转录因子的结合位点,这种元件在各种基因(包括 c-fos 和 PDGF-B)中被证实^[36]。

4.2 流体剪切力刺激 P-ERK 结合 RUNX2 并使 RUNX2 磷酸化

近年来,流体剪切力不仅能提高成骨细胞 ALP 活性,上调整合素 β 1、I 型胶原以及基质金属蛋白酶 1/3 的表达,促进成骨细胞的增殖与分化,同时还能提高 ERK5 的磷酸化水平^[37]。流体剪切力可能通过影响环氧化酶-2(COX-2)基因的表达从而调节细胞代谢活动^[38],刺激 RUNX-2 因子和 ERK5 信号通路调控成骨细胞增殖分化^[39]。RUNX2 是一个小结构域的转录因子,在软骨内和膜内骨化过程中是不可缺少,它能激活与启动 MSCs 向成骨细胞系分化并能

调节成骨细胞的成熟^[40,41]。RUNX2 转录因子,通过结合靶基因调节区特定的增强子序列,而发挥基因转录功能调节^[42]。在成骨细胞分化期间,P-ERK 通过一个小结构域 C 末端部分的"D"点,结合到 RUNX2 转录因子,启动了磷酸化和激活 RUNX2 转录因子^[43]。在 Li^[44]的实验模型中,流体剪切力组 P-ERK 和 RUNX2 表达明显升高,而对照组几乎检测不到。纯合子小鼠敲除 Runx2in 后导致小鼠体内缺乏成骨细胞^[45]。RUNX2 作为成骨细胞特异性转录因子,不仅能促进骨组织的形成和重建,而且能促进 I 型胶原蛋白、纤维连接蛋白的分泌。

5 存在问题与展望

应力环境对骨折愈合起着举足轻重的作用,压缩应力、牵张应力和震动应力都能促进骨折的愈合,各种应力作用的大小、频率、应力干预时间窗、最佳干预时间长等参数在动物实验模型中获得。但在临床实践中,由于个体的差异和骨折的部位、类型和程度不一样,还没有针对某一骨折最佳治疗参数,仅从动物实验得出的数据指导临床有一定的盲目性。随着分子生物学与生物力学等边缘交叉学科发展,应力促进骨折愈合的作用机制正被逐步阐明。这为应力刺激运用于组织工程骨提供了理论基础。组织工程骨诞生于上世纪 80 年代,为大块骨缺损的治疗另辟蹊径。但由于血管化速度慢,组织工程骨在移入体内后,支架里的种子细胞在血管长入之前就已经脱落或者死亡,因此无法应用与临床^[46]。今后研究的方向是应力对体内组织工程骨体内移植的影响,这方面研究将为组织工程骨带来一场新的革命。应力加快种子细胞体外增殖分化速度,移植到体内后由于应力促进血管化,其早期血管化的效率要明显优于无应力组,可以显著提高种子细胞移植后的成活率。

参考文献

- [1] Hoerth RM, Seidt BM, Shah M, et al. Mechanical and structural properties of bone in non-critical and critical healing in rat [J]. Acta Biomater, 2014, 10 (9): 4009-4019.
- [2] Ellegaard M, Kringelbach T, Syberg S, et al. The effect of PTH(1-34) on fracture healing during different loading conditions [J]. J Bone Miner Res, 2013, 28 (10): 2145-2155.
- [3] Baumann AP, Aref MW, Turnbull TL, et al. Development of an in vivo rabbit ulnar loading model [J]. Bone, 2015, 75: 55-61.
- [4] Schwarz C, Wulsten D, Ellinghaus A, et al. Mechanical load modulates the stimulatory effect of BMP2 in a rat nonunion model [J]. Tissue Eng: Part A, 2013, 19 (1-2): 247-254.

- [5] Skerry T, Neurotransmitters in bone. Introduction[J]. J Musculoskelet Neuronal interact, 2002, 2(5): 401-403.
- [6] Shadmehr A, Esteki A, Oliaie G R, et al. Augmentation of bone healing by specific frequency and amplitude compressive strains[J]. Orthopedics, 2009, 32(3): 173.
- [7] Smith-Adaline EA, Volkman SK, Ignelzi MJ, et al. Mechanical environment alters tissue formation patterns during fracture repair[J]. J Orthop Res, 2004, 22(5): 1079-1085.
- [8] Simmons CA, Matlis S, Thornton AJ, et al. Cyclic strain enhances matrix mineralization by adult human mesenchymal stem cells via the extracellular signal-regulated kinase (ERK1 /2) signaling pathway [J]. J Biomech, 2003, 36(8): 1087-1096.
- [9] Christiansen BA, Bayly PV, Silva MJ. Constrained tibial vibration in mice: a method for studying the effects of vibrational loading of bone[J]. J Biomech Eng, 2008, 130(4): 44502.
- [10] Cheung WH, Sun MH, Zheng YP, et al. Stimulated angiogenesis for fracture healing augmented by low-magnitude, high-frequency vibration in a rat model-evaluation of pulsed-wave doppler, 3-D power Doppler ultrasonography and micro-CT microangiography[J]. Ultrasound Med Biol, 2012, 38(12): 2120-2129.
- [11] Chao EY, Inoue N, Elias JJ, et al. Enhancement of fracture healing by mechanical and surgical intervention[J]. Clin Orthop Relat Res, 1998(355 Suppl): S163-S178.
- [12] Takeda T, Narita T, Ito H. Experimental study on the effect of mechanical stimulation on the early stage of fracture healing[J]. J Nippon Med Sch, 2004, 71(4): 252-262.
- [13] Roshan-Ghias A, Terrier A, Bourban PE, et al. In vivo cyclic loading as a potent stimulatory signal for bone formation inside tissue engineering scaffold[J]. Eur Cell Mater, 2010, 19: 41-49.
- [14] Shao YY, Wang L, Welter JF, et al. Primary cilia modulate Ihh signal transduction in response to hydrostatic loading of growth plate chondrocytes[J]. Bone, 2012, 50(1): 79-84.
- [15] Zhang JK, Yang L, Meng GL, et al. Protection by salidroside against bone loss via inhibition of oxidative stress and bone-resorbing mediators [J]. PLoS One. 2013, 8(2): e57251.
- [16] Wallace LS, Wexler RK, Miser WF, et al. Development and validation of the patient Opioid Education Measure [J]. J Pain Res. 2013, 6: 663-681.
- [17] Boerckel JD, Uhrig BA, Willett NJ, et al. Mechanical regulation of vascular growth and tissue regeneration in vivo [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(37): E674-E680.
- [18] Hausman MR, Schaffler MB, Majeska RJ. Prevention of fracture healing in rats by an inhibitor of angiogenesis[J]. Bone, 2001, 29(6): 560-564.
- [19] Wallace AL, Draper ER, Strachan RK, et al. The vascular response to fracture micromovement[J]. Clin Orthop Relat Res, 1994, 301: 281-290.
- [20] Lu C, Saleh N, Hu D, et al. Mechanical stability affects angiogenesis during early fracture healing[J]. J Orthop Trauma, 2011, 25(8): 494-499.
- [21] Lienau J, Schell H, Duda GN, et al. Initial vascularization and tissue differentiation are influenced by fixation stability[J]. J Orthop Res, 2005, 23(3): 639-645.
- [22] Baumann AP, Aref MW, Turnbull TL, et al. Development of an in vivo rabbit ulnar loading model[J]. Bone, 2015, 75: 55-61.
- [23] Schwarz C, Wulsten D, Ellinghaus A, et al. Mechanical load modulates the stimulatory effect of BMP2 in a rat nonunion model[J]. Tissue Eng Part A, 2013, 19(1-2): 247-254.
- [24] Klein-Nulend, Bakker AD, Bacabac RG, et al. Mechanosensation and transduction in osteocytes [J]. Bone, 2013, 54(2): 182-190.
- [25] Rossig L, Haendeler J, Hermann C, et al. Nitric oxide down-regulates MKP-3 mRNA levels: involvement in endothelial cell protection from apoptosis[J]. J Biol Chem, 2000, 275(33): 25502-25507.
- [26] Bakker AD, Klein-Nulend J, Tanck E, et al. Different responsiveness to mechanical stress of bone cells from osteoporotic versus osteoarthritic donors [J]. Osteoporos Int, 2006, 17(6): 827-833.
- [27] Mikuni-Takagaki Y. Mechanical responses and signal transduction pathways in stretched osteocytes[J]. J Bone Miner Metab, 1999, 17(1): 57-60.
- [28] Hoerth RM, Seidt BM, Shah M, et al. Mechanical and structural properties of bone in non-critical and critical healing in rat[J]. Acta Biomater, 2014, 10(9): 4009-4019.
- [29] Ellegaard M, Kringelbach T, Syberg S, et al. The effect of PTH(1-34) on fracture healing during different loading conditions[J]. J Bone Miner Res, 2013, 28(10): 2145-2155.
- [30] Wang QS, Zhang XC, Li RX, et al. A comparative study of mechanical strain, icariin and combination stimulations on improving osteoinductive potential via NF-kappa B activation in osteoblast-like cells[J]. Biomed Eng Online, 2015, 14(1): 46.
- [31] Guo Y, Zhang CQ, Zeng QC, et al. Mechanical strain promotes osteoblast ECM formation and improves its osteoinductive potential[J]. Biomed Eng Online, 2012, 11: 80.
- [32] Zhong Z, Zeng XL, Ni JH, et al. Comparison of the biological response of osteoblasts after tension and compression[J]. Eur J Orthod, 2013, 35(1): 59-65.
- [33] Iqbal J, Zaidi M. Molecular regulation of mechanotransduction[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 328

(3);751-755.

[34] You J, Reilly GC, Zhen X, et al. Osteopontin gene regulation by oscillatory fluid flow via intracellular calcium mobilization and activation of mitogen-activated protein kinase in MC3T3-E1 osteoblasts[J]. J Biol Chem, 2001, 276(16):13365-13371.

[35] Franceschi RT, Xiao G, Jiang D, et al. Multiple signaling pathways converge on the Cbfa1/Runx2 transcription factor to regulate osteoblast differentiation[J]. Connect Tissue Res, 2003, 44 Suppl 1:109-116.

[36] Nomura S, Takano-Yamamoto T. Molecular events caused by mechanical stress in bone[J]. Matrix Biol, 2000, 19(2):91-96.

[37] Myers KA, Rattner JB, Shrive NG, et al. Osteoblast-like cells and fluid flow: cytoskeleton-dependent shear sensitivity[J]. Biochem Biophys Res Comm, 2007, 364(2):214-219.

[38] Srivastava T, Alon US, Cudmore PA, et al. Cyclooxygenase 2, prostaglandin E2, and prostanoid receptor EP2 in fluid flow shear stress mediated injury in the solitary kidney [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2014, 307(12):F1323-F1333.

[39] Zhao LG, Chen SL, Teng YJ, et al. The MEK5 / ERK5 pathway mediates fluid shear stress promoted osteoblast differentiation[J]. Connect Tissue Res, 2014, 55(2):96-102.

[40] Nishimura R, Nakamura E, Kida J, et al. Bone and stem cells; regulation of chondrocyte differentiation from mesenchymal stem cells[J]. Clinical Calcium, 2014, 24(4):509-516.

[41] Chen H, Ghorji-Javed FY, Rashid H, et al. Runx2 regulates endochondral ossification through control of chondrocyte proliferation and differentiation[J]. J Bone Miner Res, 2014, 29(12):2653-2665.

[42] Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, et al. Osf2/Cbfa1: a transcriptional activator of osteoblast differentiation[J]. Cell, 1997, 89(5):747-754.

[43] Ge C, Xiao G, Jiang D, et al. Identification and functional characterization of ERK/MAPK phosphorylation sites in the Runx2 transcription factor[J]. J Biol Chem, 2009, 284(47):32533-32543.

[44] Li Y, Ge C, Long J P, et al. Biomechanical stimulation of osteoblast gene expression requires phosphorylation of the RUNX2 transcription factor[J]. J Bone Miner Res, 2012, 27(6):1263-1274.

[45] Komori T, Yagi H, Nomura S, et al. Targeted disruption of Cbfa results in a complete lack of bone formation owing to maturational arrest of osteoblasts [J]. Cell, 1997, 89(5):755-764.

[46] Liu Y, Ming L, Luo H, et al. Integration of a calcined bovine bone and BMSC-sheet 3D scaffold and the promotion of bone regeneration in large defects [J]. Biomaterials, 2013, 34(38):9998-10006.

(收稿日期:2017-04-03)

广告目录

1. 陕西盘龙药业集团股份有限公司	
盘龙七片	封二
2. 广东省医药进出口公司珠海公司	
同息通	彩插一
3. 金花企业(集团)股份有限公司西安金花制药厂	
金天格胶囊	封三
4. 贵州益佰制药股份有限公司	
金骨莲胶囊	封四