糖尿病对大鼠骨折愈合影响的实验研究

陈 晨[1] 曹学成[1△] 王志意[2] 赵卫东[3] 王 昱[1] 陈 琳[1]

(1 第二军医大学附属解放军济南军区总医院 骨创科 山东 济南 250031；
2 广东省军区韶关军分区惠明路干休所 广东 韶关 512000；3 山东省东平县人民医院 外一科 山东 东平 271500)

摘要 目的：观察糖尿病大鼠的骨折愈合过程，探讨糖尿病影响大鼠骨折愈合的可能的机制，为临床实践提供理论依据。**方法：**雄性 Wister 大鼠 140 只，随机分成二组，每组 70 只，A 组为糖尿病骨折组；B 组为非糖尿病骨折组。建立糖尿病动物模型后，无菌条件下在各组大鼠胫骨中点用手术方法制成骨折模型。术后 1 周、2 周、4 周、6 周、8 周各时间点进行 X 线检查，观察骨折愈合情况。术后 1 周、2 周、3 周、4 周、6 周、8 周分别用 ELISA 法检测血清中 IGF-1 含量。分别在 1、2、4、6、8 周各时间点观察 5 只大鼠骨痂生长情况并取骨折断端组织行 HE 染色光镜观察。术后 4 周、6 周、8 周每组处死 10 只大鼠留取双侧胫骨标本，冷冻保存后集中进行生物力学检测。**结果：**1、大体标本观察结果：各时间点 A 组骨痂生长减缓延迟。2、X 线结果：A 组骨折愈合质量在各时间点均明显低于 B 组。3、生物力学测定结果：4 周、6 周、8 周个时间点 A 组骨折处骨痂的机械强度均明显低于 B 组。4、组织学染色显示：术后各时间点 1、2、4、6、8 周 A 组与 B 组相比骨折处局部骨痂成熟延迟并且软骨细胞肥大。5、血清 IGF-1 含量测定：A 组大鼠血清中 IGF-1 含量低于 B 组，且高峰延迟 1 周。**结论：**1.患有糖尿病后大鼠骨折愈合质量差，比较容易出现愈合延迟甚至不愈合；2.患有糖尿病的大鼠骨折后血清中的 IGF-1 表达明显低于对照组，且高峰推迟 1 周。

关键词：糖尿病；骨折；IGF-1

中图分类号：Q95-3，R587.1 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2012)06-1021-04

The Experimental Study on the Effects of Diabetes to Rat Fracture

CHEN Chen[1], CAO Xue-cheng[1△], WANG Zhi-yi[2], ZHAO Wei-dong[3], WANG Huang[1], CHEN Lin[1]

(1 Department of orthopedics trauma, Jinan Military General Hospital, The Second Military Medical University, Shandong, Jinan, 250031; 2 Huiming road institute for retired military cadres, Shaoguan military subarea, Guangdong, Shaoguan, 512000; 3 The first surgical department of Dongping Xian people's hospital, Shandong, Dongping, 271500, China)

ABSTRACT Objective: To observe the process of fracture healing in diabetic rats . Then to investigate the possible factors related to frature healing in diabetic rats. Methods: 140 male Wister rats were randomly divided into two groups. Group A was Diabetes group, Group B was control group. Fracture model was made in tibial and then reducted and internal fixed. The X-rays of tibial taken in the two groups in 1th,2th,4th,6th,8th week after the surgery to evaluation the fractue healing. After 1,2,3,4,6,8 weeks operation the serum IGF-1 was examined by ELISA assay.1,2,4,6,8 weeks after fracture, 5 rats were sacrificed in each group to observe the growth of callus, the tissue of fracture region was taken for HE staining. At 4th, 6th and 8th week after operation biomechanical test was done. Results: Antomic observation showed that every time point group A callus growth was slower. There were more periosteal reaction and rapid bone reconstruction in group B than in group A. The diabetic callus mechanical strength was significantly lower than that in control group. HE staining suggested the chondrocyte maturation hysteresis and hypertrophy in diabetic rats.Serum IGF-1 level were significantly decreased and the peak was delayed for one week in dabetic rats. Conclusion: The diabete mellitus severely affected the rat fracture healing, and the delayed and non-union occurace was significantly increased. The level of expression of IGF-1 in serum was decreased and peak was delayed in diabetic rats.

Key words: Dabetes mellitus; Facture Healing; IGF-1

Chinese Library Classification(CLC): Q95-3, R587.1 Document code: A

Article ID:1673-6273(2012)06-1021-04

前言

据世界卫生组织（World Health Organization, WHO）报道，2009 年全世界约有 2.2 亿糖尿病患者，2005 年有超过 110 万人死于糖尿病。预计 2030 年全世界糖尿病患者将达 4.39 亿[1]。糖尿病患者比正常人群更易发生骨折，并且糖尿病患者骨折后可出现愈合慢，延迟愈合甚至不愈合等后果，是当今骨科医生所面对的棘手问题。国外学者在糖尿病动物模型骨折愈合观察中发现，其骨痂的力学强度明显较非糖尿病组弱且在愈合时间上延迟 1 周[2]。尽管在糖尿病患者骨折的愈合过程中，观察到胶原合成下降[3]，细胞增殖活性降低[4]，生物力学特性减弱[5]，但是通过何种具体的途径实现的并不是很不清楚，本研究的目的就是利用糖尿病大鼠模型观察糖尿病大鼠的骨折愈合过程，探讨糖尿病影响大鼠骨折愈合的可能的机制，为临床实践应用提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

作者简介：陈晨(1982-)，男，硕士，医师，主要研究方向：创伤骨科，显微外科，电话：13853198826，E-mail：doctor_cc@163.com

△通讯作者：曹学成，E-mail：caoxcheng@yahoo.com.cn

(收稿日期：2011-09-07 接受日期：2011-09-30)

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

雄性 Wister 大鼠(由济南军区总医院动物实验中心提供)。

1.2 研究方法

1.2.1 糖尿病动物模型的制作

1.2.1.1 动物造模使用主要实验试剂 3%四氧嘧啶溶液配制:应用电子天平准确称取四氧嘧啶,将称取的四氧嘧啶溶于蒸馏水中。待完全溶解后,观察见溶液无色透明,无固体结晶颗粒。盛入无菌瓶,避光密封。半小时内应用。

1.2.1.2 糖尿病动物模型制作 选取健康 Wister 大鼠,适应性饲养 2 周。选取血糖低于 6.1 mmol / L,且尿糖阴性的大鼠。禁食不禁水 24 小时后腹腔注射四氧嘧啶 120mg/100g 即注射 3%四氧嘧啶生理盐水 0.4 ml/100g[6]。对照组 70 只注射等量的生理盐水。目前基本倾向于糖尿病大鼠空腹或非空腹的成模血糖标准为 11.1～16.7mmol/。48h 后测血糖,将血糖持续大于 16.7mmol/l 动物选为糖尿病模型组。

1.2.2 骨折模型的制作 糖尿病成模后,将大鼠在 2%的戊巴比妥钠(2ml/kg)腹腔麻醉下,固定于自制特殊手术台上,0.5%碘伏、75%酒精涂擦消毒下肢手术区皮肤,取小腿上端正中纵行切口,在胫骨中下段相当于胫骨结节下 1.0 厘米处锯条造成胫骨骨折,用直径 1.1 毫米克氏针作骨髓内固定,骨折直视下复位良好后。每只肌肉注射青霉素 80 万单位,连续三天。

1.3 观测方法

1.3.1 ELISA 法测血清 IGF-1 含量测定 IGF-1 单克隆抗体(兔抗鼠)、生物素标记抗体、TMB 显色液,TMB 终止液(由博士德生物技术公司提供)。

分别于造模后第 1 周、2 周、3 周、4 周、6 周及 8 周,每组各随机抽取 5 只动物,股动脉取血 2ml,3000r 离心 15 分钟,取上清液冷冻保存待测。主要步骤包括:向已包被抗体的反应孔内分别加入 0.lml 样本稀释液(作为空白显色孔)、不同稀释浓度标准品和按 1:3 稀释样本血清,37℃孵育 90 分钟,自动洗板机吸去酶标板内液体;每个孔加入生物素标记抗体 0.lml,37℃孵育 60 分钟,0.0lMPBS 洗涤 5 次;每孔加 0.lmlABC 液(空白孔除外),37℃孵育 30 分钟,0.0lMPBS 洗涤 5 次;各孔分别加 TMB 显色液 0.lml,37℃避光反应 12 分钟后加 TMB 终止液,用酶标仪测定 450lun 波长的吸光光密度(0D 值)。根据标准曲线将 0D 值换算成 IGF-1 浓度。

1.3.2 一般大体观察 将为测定血清 IGF-1 含量处死的大鼠,取出胫骨,在取骨痂做 HE 切片的同时观察大体情况。主要观察骨痂的有无、大小、硬度,骨折线愈合情况、组织包裹程度及其是否有肉眼可见骨质疏松情况。

1.3.3 影像学观察 于术后第 1 周、2 周、4 周、6 周、8 周分别拍胫骨正侧位 X 线片。摄片条件为电压 36KV、曝光时间 0.05S、电流强度 30mA、距离 90cm,各时相点 X 光片显影、定影时间严格一致,所有 X 光片均由同一放射科专业人员在同一条件下拍摄。分时间段观察骨折与新骨生成情况,以及有无骨痂、骨痂的大小、骨折线是否消失等骨折愈合情况。

1.3.4 组织学观察 分别于造模后第 1 周、2 周、4 周、6 周及 8 周将为测定血清 IGF-1 含量而处死的大鼠 5 只,取出胫骨,剔除软组织,拔除克氏针,局部消毒铺巾,截取以骨折处为中心上下各 0.5cm 的胫骨。

1.3.5 生物力学资料:实验仪器 生物力学测试机(济南军区总医院骨科实验室)。

于手术后第 4 周,6 周,8 周分批随机各脱臼处死 10 只后取分别取出两侧下胫骨,其中对侧胫骨用于计算参数比率。95%的酒精擦去附着的肌肉,肌腱等软组织,取出克氏针。其中 5 只用于扭转强度测试,5 只用于弯曲强度测试。于胫骨骨折处做三点应力实验,跨度 2 厘米检测。

测试项目:①弯曲强度测试:先进行三点弯曲载荷测试,三点弯曲的加载点为骨痂中点,加载速度为 1mm/min,进行破坏性三点弯曲力学测试,记录标本折断时加载力,由计算机软件自动计算弯曲强度(N)。对应的未手术侧标本同时进行弯曲强度测试。计算每对标本的参数比率。

②扭转强度测试:扭转力以 4°/分的速率加载至骨折,从载荷角度位移曲线上由计算机软件自动计算扭转强度(Nmm)。对应的未手术侧标本同时进行测试,计算每对标本的力学参数比率。

1.4 统计学分析

应用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,计量数据以均数标准差表示。采用成组 t 检验比较各组之间的差异,以 $P<0.05$ 做为检验水准比较不同组之间的差异是否有统计学意义。

2 结果

2.1 一般大体观察

1)骨折后第 7 天,两组均见骨折端清晰,但对照组边缘少量纤维组织生长,糖尿病组边缘未见纤维组织生长。2)骨折后第 14 天,两组均见骨折端清晰,但对照组骨折断端已有纤维组织连接,糖尿病组可见骨折断端有少量纤维组织生长。3)骨折后第 28 天,对照组骨折断端已有骨性组织连接,纤维组织包裹,大量纤维骨痂包裹。糖尿病组骨折断端出现纤维组织连接,纤维组织包裹,骨折处仍清晰可见。4)骨折后第 42 天,对照组骨折断端骨性组织连接,纤维组织包裹,骨折断端不容易区分。糖尿病组断端出现骨性组织连接,纤维组织包裹,骨折断端可以区分。5)骨折后第 56 天,对照组骨折已经基本愈合,骨折断端难以区分。糖尿病组骨折骨性组织连接,3 只大鼠骨折断端难以区分,2 只骨折仍未愈合。

2.2 影像学检查结果

1)骨折后第 7 天,糖尿病组可见骨折端骨折线清楚,未见明显骨痂影,但对照组可见明显骨膜的增厚甚至少量骨痂稀疏。2)骨折后第 14 天,糖尿病组骨折端可有少量稀疏不均骨痂生成,对照组骨折端及骨外膜增殖形成的骨痂明显较糖尿病组多。3)骨折后第 28 天,对照组骨折端透亮度进一步减低,有明显的骨小梁连接,骨折线模糊,骨量较多;糖尿病组骨折端透亮度高,骨量少,骨折线仍清楚。4)骨折后第 42 天,骨折两端骨量进一步增加,对照组骨折线消失,骨外膜生成的骨痂将骨折端完全包裹;糖尿病组骨外膜骨痂尚未完全包裹骨折端,骨折线还比较清晰。5)骨折后第 56 天,对照组骨折端骨量进一步增加,骨线模糊不清,骨折线完全消失;糖尿病组骨外膜形成的骨痂也已完全包裹骨折端,但骨折线较治疗组和对照组清楚。

2.3 组织学观察结果

糖尿病组:骨折后 1 周软骨发育不成熟,体积较小,排列松散。2 周有骨小梁形成但是明显较治疗组和对照组较稀疏。4 周显示骨痂基质以嗜碱性染色的软骨基质为主,且骨基质中成骨细胞体积大,排列不规则。6 周以编织骨痂为主但较前成熟,但

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

是骨量较前增多。8 周形成板层骨但是骨细胞体积较大排列不如对照组和治疗组规则。

对照组：骨折后 1 周见明显的软骨储备区和增殖区，增殖区细胞排列成团成串。2 周显示成熟的软骨细胞退化，成骨细胞单层排列于骨基质表面形成条索状骨小梁与治疗组无明显差别。4 周显示显示在骨折端形成编织骨痂，有散在的小骨髓腔。6 周同治疗组相似，融合成板层骨，形成大髓腔。8 周形成板层骨形成骨性融合。

2.5 血清 IGF-1 含量的测定

对照组血清 IGF-1 第 2 周达到高峰，达高峰以后逐渐下降。糖尿病组血清 IGF-1 浓度自第 1 周至第 3 周组逐渐升高，第 3 周达高峰以后逐渐下降。第 1～3 周糖尿病组和治疗组和对照组浓度相比差异有统计学意义（P<0.05）。4 周后糖尿病组浓度和对照组差异无统计学意义（P>0.05）。

表 1 骨折后两组大鼠血清 IGF-1 浓度（ng/ml，$\bar{x}\pm s$）

Table 1 Serum concentrations of IGF-1 of two groups after fracture（ng/ml，$\bar{x}\pm s$）

Group	Time/week					
	1	2	3	4	6	8
Control group	4.08± 0.04	4.28± 0.06	4.15± 0.06	4.05± 0.09	3.88± 0.05	3.82± 0.03
Diabetes group	3.81± 0.08*	3.76± 0.05*	3.99± 0.09*	3.97± 0.09	3.86± 0.09	3.74± 0.11

2.6 生物力学

在材料学实验机上获取原始数据后，经过标准化处理后得出二次数据，对数据分析，进行比较。术后第 4 周、6 周、8 周。随术后时间的延长，两组抗弯曲强度、抗扭矩强度增强。

表 2 术后不同时间点两组标本三点弯曲强度（N，$\bar{x}\pm s$）

Table 2 The three- point bending strength of two group samples at different time points(N，$\bar{x}\pm s$)

Group	4w	6w	8w
Control group	63.42± 2.76	85.13± 3.81	103.86± 6.76
Diabeties group	40.86± 3.96	59.72± 2.73	78.86± 5.15

注 糖尿病组与对照组比较 P<0.05

Noet: Diabeties group compared with control group P <0.05

表 4 骨折后不同时间点三组标本的破坏扭矩（Nmm）（$\bar{x}\pm s$）

Table 4 The breakdown torque of two group samples at different time points（$\bar{x}\pm s$）

Goup	w4	w6	w8
Control group	118.11± 5.47	216.95± 11.56	337.57± 14.23
Diabeties group	92.79± 8.14	126.59± 6.33	195.65± 11.66

注 糖尿病组与对照组比较 P<0.05

Note: Diabeties group compared with control group P <0.05

表 5 骨折后不同时间点三组标本破坏扭矩参数比率（%）（$\bar{x}\pm s$）

Table 5 Ration of three-point breakdown torque of two group samples at different time points（$\bar{x}\pm s$）

Goup	w4	w6	w8
Control group	30.83± 1.18	49.75± 2.48	68.76± 4.52
Diabeties group	23.36± 0.79	29.54± 1.88	40.81± 3.37

注 糖尿病组与对照组比较 P<0.05

Note: Diabeties group compared with control group P <0.05

3 讨论

糖尿病有可能是通过影响细胞因子和细胞而影响到骨折愈合。最近的研究发现成骨细胞上具有胰岛素和 IGF-1 的受体，而胰岛素和胰岛素样生长因子 1 的作用是促进其增殖。糖尿病由于可以导致胰岛素和胰岛素样生长因子 1 的缺乏进而可能影响到成骨细胞的功能。Kemink 等[7]在糖尿病股骨颈骨量减少的患者中发现其 IGF-1 含量明显低于无骨量减少的患者。长期血糖浓度升高可以致使糖基化终末产物（AGEs）大量的堆积在骨胶原蛋白上，一些 AGEs 还可以和跨膜的免疫球蛋白超家族的 AGEs 受体相结合。这些过程有可能干扰了胶原蛋白和成骨细胞之间的相互粘附，使得成骨细胞的分化和功能受到干扰，同时此过程又可以刺激导致破骨细胞的分化、成熟和活性增强的细胞因子如肿瘤坏死因子 α、白细胞介素 6、一氧化氮等

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

的分泌[8]，使得骨形成和骨吸收平衡遭到破坏而引起骨密度下降[9]。在 Krakauer[10]等对糖尿病病人长达 12 的年前瞻性研究中发现此类人群的骨形成功能明显下降。

糖尿病也可能通过对胶原纤维的作用影响骨折愈合。早在 1988 年 Spanheimer 等就已经证实糖尿病大鼠骨和软骨中胶原的合成量减少[3]。关于糖尿病对胶原的影响，Macey 等[11]在患有糖尿病的大鼠骨折愈合试验中发现其局部骨痂中细胞构成的指标如总 DNA 含量降低 40%，因此他推测糖尿病可能通过降低局部骨痂胶原含量，抑制局部骨痂中细胞的增殖进而影响骨折愈合的。还有作者认为糖尿病胶原（主要是 I 或 II 型胶原纤维）含量降低，可能是通过减少胶原合成，或增加分解，或两种途径同时存在，也有可能通过增强胶原酶活性来实现的[12]。现在虽然可以证实糖尿病对胶原的代谢产生负面的影响使胶原的合成减少，从而减慢骨组织的愈合，但是对其是通过何种具体的途径实现的并不是很不清楚，尚需进一步的研究。

骨折的愈合是一个复杂的生理过程，其包括细胞迁移、血管生成和骨痂改建等。同时也包括细胞生长因子对细胞分化和增殖的调控作用以及细胞生长因子的骨诱导、分子信号传导作用等，总之骨折的愈合是一个多序列的修复过程[13,14]。目前在临床实践中骨愈合延迟、不愈合、骨质疏松甚至最终导致骨缺损等的发病率较高，许多骨科医生致力于此项研究，尽管做了大量的实验及临床研究工作，但是直至今日都还没有得到确切的疗效[15]。在 1987 年 Perkins[16]和 Spencer 等[17]观察到了一个相同的现象：合并脑外伤的骨折患者骨痂出现过度生长，甚至可以在肌肉中出现异位骨化现象，但是与之相对对应的现象是单纯四肢骨骨折患者的骨折愈合速度并没有明显加快，这说明脑外伤与骨折愈合似乎有着某种内在的联系。为了解释这一现象，Bidner 测定了 32 例住院患脑损伤合并骨折病人血清中 IGF 的浓度，结果发现合并脑外伤的骨折病人 IGF 浓度明显高于单纯骨折病人，这说明胰岛素样生长因子有促进软组织细胞、血管内皮细胞、软骨细胞、成骨细胞分化增殖，促进了骨折骨痂的形成。为骨不愈合、骨愈合延迟、骨质疏松的临床治疗提供了令人鼓舞的前景。

在骨折后 2 周内是成骨细胞、成软骨细胞的分化高峰，4 周后随着骨折愈合过程中成骨细胞向骨细胞的分化以及软骨细胞的成熟局部 IGF-1 表达减少，骨折 6 周以后随着骨痂塑形作为破骨细胞分化因子 IGF-1 的仍有阳性表达，但是其作用是促进破骨细胞参与骨痂塑形。骨折后前 3 周是影响骨折愈合的生物活性因子的活跃期，这一阶段各生物活性因子间的相互作用直接影响骨折愈合的进程和质量。本实验结果表明，第 1-3 周糖尿病组的 IGF-1 较照组明显降低。在骨折愈合的关键时期，这些影响骨折愈合的重要细胞因子的产生减少可能是糖尿病骨折愈合延迟的重要原因。IGF-1 是骨折愈合过程中重要的细胞因子，高血糖状态引起的 IGF-1 降低机制目前尚不明确，糖尿病骨折早期血清中 IGF-1 表达明显减少，且表达高峰滞后，IGF-1 的减少致使成骨细胞分化减少。至于糖尿病对多种细胞因子的影响进而影响骨折的愈合需要进一步的研究。

本实验说明糖尿病骨折愈合过程中骨折的力学强度下降，并且愈合时间延迟大约一周左右。同时血清中的 IGF-1 的含量降低，峰值延迟，说明糖尿病有可能通过降低细胞因子的合成进而影响到骨折的愈合。另外由于骨折的愈合是一个复杂的生理过程，其包括细胞迁移、血管生成和骨痂改建等过程，联系到临床实践中骨愈合延迟、甚至骨不愈合、骨质疏松等的发病率有升高的趋势，有关于骨折愈合的具体机制也需要我们进一步的研究。

参 考 文 献 (References)

[1] Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2010, 87(1): 4-14

[2] Funk JR,Hale JE,Carmines D,et al.Biomechanical evaluation of early fraction healing in normal and diabetic rats[J]. J Orthop Res,2000,18: 126-132

[3] Spanheimer RG,Ump ierrez GE,StumpfV.Decreased collagen production in diabetic rats[J].Diabetes,1988,37(4):371-376

[4] Sakata T, Halloran BP, Elalieh HZ, et al. Skeletal unloading induces resistance to insulin-like growth factor 1 on bone formation. Bone, 2003,32(6): 669-680

[5] Krakauer J,McKenna M,Burderer N,et al.Bone loss and bone turnover in diabetes [J].Pafitt A Diabetes,1995,44:775-782

[6] 古筱茹.不同剂量四氧嘧啶皮下注射对大鼠糖尿病模型稳定性的影响[J].现代医药卫生,2007,23(7):953
Gu xiao-ru. The stability of of diabetic rat model by subcutaneous injection to different dose alloxan [J]. Modern Medicine & Health, 2007,23(7):953

[7] Kemink SA,Hermus AR,Swinkels LM,et al.Osteopenia in insulin-dependentdiabetes mellitus:prevalence and aspects of pathophysiology [J]. J Endocrinol Invest,2000,23(5): 295-303

[8] Tzaphadou M. Influence of nutritional factors collagen fibrils in ovariectonnzed rats[J]. Bone, 2000,27:635-638

[9] 张纲,李焰,谭颖徽.细胞生长因子在骨折愈合中的作用研究进展[J].重庆医学,2008,37(2):196-197
Zhang Gang,Li Yan,Tan Ying-hui. The research of cell growth factor in fracture healing[J],Chongqing Medicine, 2008,37(2):196-197

[10] Krakauer J, McKenna M, Burderer N, et al. Bone loss and bone turnover in diabetes [J].Pafitt A Diabetes,1995 44:775-782

[11] Macey LR, Kan a SM, J ingush iS, et al. Defect of early fracture healing in exp- erimenta l diabetes [J]. J Bone Joint Su rg (Am), 1989, 71 (5): 722- 733

[12] Muona P,Kalliomaki M,Peltonen J.Diabetes-induced connective tissue changes[J].Duodecim,1993,109(8):667-671

[13] Cho TJ, Gerstenfeld LC, Einhorn TA, et al. Differential temporal expression of members of the transforming g rowth factor beta superfamily during murine fracture healing [J]. J Bone Miner Res, 2002, 5: 13

[14] Rose FR, Oreffo RO. Bone tissue engineering: hope vs hype [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 14 (7):2921

[15] 陈晨,曹学成,左贵来,等.同种异体骨移植治疗大段骨缺损的研究进展[J].现代生物医学进展 2010,10(22)
Chen Chen,Cao Xue-cheng,Zuo Gui-lai,et al. Allograft bone grafts for large segmental bone defect repair [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2010,10(22)

[16] Perkin S R, Skirving A P. Callus formation and the rate of healing of femoral fractures in patients with head injuries [J]. J Bone Joint Surg (Br) ,1987,69: 521

[17] Spencer R F. The effect of head injury on fracture healing [J]. J Bone Joint Surg(Br) , 1987, 69: 525

[18] 胡蕴玉. 把握契机加快我国组织工程学的应用研究[J].中华骨科杂志,2000,20(9):518-518
Hu Wen-yu.Grasp the opportunity to accelerate the application of tissue research in china [J]. China J orthopeadic, 2000,20(9):517-518

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net