

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.10.008

国产多孔钽材料修复兔胫骨缺损的实验研究*

黄光斌¹ 徐炎安¹ 王攀¹ 李涛¹ 胡平¹ 彭海涛²

(1 重庆市急救医疗中心/重庆大学附属中心医院创伤科 重庆 400014; 2 四川大学物理学院 四川 成都 600015)

摘要 目的:研究国产多孔钽材料能否在兔胫骨缺损模型中顺利实现骨长入,用于修复胫骨缺损。**方法:**在36只新西兰大白兔双侧胫骨干处建立骨缺损模型,每只动物左右侧缺损随机分组,分别进入实验组(植入多孔钽材料)和对照组(不植入多孔钽材料)。植入后4周、8周和12周取材,通过X线检测以及硬组织切片苏木精伊红染色,检测多孔钽材料与骨界面的骨整合情况。采用推出实验检测多孔钽材料与骨界面的结合强度。**结果:**将术后不同时间点取得的胫骨标本作X射线拍片分析,4周时,骨缺损端与材料结合部位有骨质生成,在8周时材料表面有骨形成现象,逐渐完全覆盖材料表面,在12周时骨量继续增加,形成覆盖材料并桥接骨缺损断端的骨痂。样本行硬组织切片并行HE染色后检测,植入4周后实验组材料两端被新生骨所覆盖,材料深部的孔隙中也可见少量骨组织长入;植入8周后发现实验组材料与骨组织生长良好,多孔钽材料表面和两端材料孔隙内均有骨组织长入,材料孔隙与组织紧密连接,有骨小梁长入;植入12周时两端骨组织长入深度没有明显变化,但材料表面骨组织继续长入,并完全嵌入圆柱体材料内。材料植入后4周与8周比较差异无统计学意义($P>0.05$),材料植入后8周与12周比较差异有统计学意义($P<0.05$)。将植入4周、8周和12周后含材料样本置于动态疲劳试验机上进行推出实验,随时间延长所需推出力明显增加,植入后4周和8周相比,虽然前者所需推力较大,但两者比较差异无统计学意义($P>0.05$),而8周和12周比较则差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**国产多孔钽材料能在胫骨缺损中实现与骨整合,能用于皮质骨缺损修复。

关键词: 多孔钽; 胫骨缺损; 组织修复; 骨整合

中图分类号: R-33; R683; R318.08 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2021)10-1839-05

Experimental Study on the Repair of Rabbit Tibia Defect with Porous Tantalum Material*

HUANG Guang-bin¹, XU Yan-an¹, WANG Pan¹, LI Tao¹, HU Ping¹, PENG Hai-tao²

(1 Department of Trauma surgery, Emergency Medical Cental of Chongqin/The Affiliated Central Hospital of Chongqin University, Chongqing, 400014, China; 2 College of Physical Science and Technology, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, 600015, China)

ABSTRACT Objective: To study whether the domestic porous tantalum can successfully grow with the end of cortical bone and repair the bone defect in the rabbit tibia defect model. **Methods:** A bone defect model was established at the bilateral tibial diaphysis in 36 New Zealand rabbits. Defects on the left and right sides of each animal were randomly assigned to the experimental group (porous tantalum implanted) and the control group (no tantalum implanted). At 4, 8 and 12 weeks after implantation, the bone integration at the interface between porous tantalum and bone was detected by X-ray examination and hematoxylin eosin staining of hard tissue sections. The bonding strength between porous tantalum and bone was measured by pusher experiment. **Results:** The tibial specimens of different time points obtained X-ray film analysis. Four weeks, bone defect and material combined with a few bone. Bone formation phenomenon of material surface observed eight weeks, which completely cover material surface and gradually increase bone mass in 12 weeks. At last the callus formation cover material and bridge the whole bone defects. After 4 weeks of implantation, both ends of the materials of the experimental group were covered by new bone, and a small amount of bone tissue was also observed in the deep pores of the materials. After 8 weeks of implantation, it was found that the material and bone tissue of the experimental group grew well. Bone tissue grew on the surface of porous tantalum material and in the pores of both ends of the material. After 12 weeks of implantation, there was no significant change in the depth of bone tissue growth at both ends, but bone tissue continued to grow on the surface of the material and was completely embedded in the cylindrical porous tantalum. There was no statistically significant difference between 4 weeks and 8 weeks after material implantation($P>0.05$), while there was a statistically significant difference between 8 weeks and 12 weeks after material implantation ($P<0.05$). The material be implanted in 4 weeks, 8 weeks and 12 weeks and the samples receive mechanical analyses. With the extension of time, the force of rolling out increased significantly. Compared with the result of 4 weeks and 8 weeks after implantation, the latter required bigger thrust. But the difference is no statistical ($P>0.05$). While differences of 8 and 12 weeks is statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion:** Domestic porous tan can achieve osseointegration in rabbit tibia defect and can be used in cortical bone defect repair.

* 基金项目:重庆市卫计委医学科科研项目(2016HBRC007);重庆市科委社会事业与民生保障科技创新专项(cstc2016shms-ztx10001)

作者简介:黄光斌(1975-),男,硕士,副主任医师,研究方向:严重多发伤与骨创伤,E-mail:hgb573@163.com

(收稿日期:2020-08-30 接受日期:2020-09-23)

Key words: Porous tantalum; Defect of tibia; Tissue repair; Bone integration

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R683; R318.08 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)10-1839-05

前言

胫骨缺损在肢体创伤中常见,当发生长段缺损时自体或异体植骨往往受到骨量及来源限制。异种骨在植骨量较多时易发生排异反应,伤口经久不愈。骨搬运等成骨技术往往耗时漫长,对诸如老年等特殊人群应用受限。因此选择理想的骨修复材料仍然是创伤中骨缺损治疗面临的难题。多孔钽材料因具有很好的组织相容性,低弹性模量、较大的摩擦系数、高孔隙率、较高的延展性和抗压及弯曲强度等特点,是与人体骨力学参数最接近的医用金属材料,因此被誉为“小梁金属”。被广泛应用于口腔颌面修复^[1]、髌膝踝关节置换及翻修^[2,3]、股骨头缺血坏死^[4,5]、椎间融合器以及在肿瘤或创伤大段骨缺损时作骨填充材料^[6,9]等。多孔钽材料目前已实现国产化,并采用了不同的制造工艺,具有二级微孔,在实验中表现出很好的组织相容性和骨长入效果等生物学特性^[10-12]。但在皮质骨缺损中的成骨效果如何尚未见报道。本实验以兔胫骨缺损为模型,用国产多孔钽填充修复骨缺损,以探讨应用该材料修复胫骨缺损的效果,为临床胫骨等皮质骨缺损修复提供参考依据。

1 材料和方法

1.1 植入材料、仪器和试剂

多孔钽(由重庆润泽公司医药有限公司根据实验要求制作提供,采用烧结法制备,具有一级和二级微孔,孔径大小约200-500 μm ,孔隙率60-80%)、数字X线摄影系统(北京北方德康科技有限公司)、E300CP/400 CS硬组织切片切磨系统(德国EXAKT公司)、光学显微镜(日本Nikon公司)、BOSE 3330动态疲劳试验机(美国BOSE公司)、戊巴比妥钠(德国MERCK公司,批准文号:1221-9201)、青霉素(西南药业股份有限公司,批准文号:H50020201)、利多卡因(西南药业股份有限公司,批准文号:502202H60)。

1.2 动物分组及创伤模型制作

选用清洁级成年雄性新西兰兔36只作为实验动物,体重2.1-2.8 kg,动物由重庆医科大学实验动物中心提供,分笼饲养、相同饮食和自然光线。所有动物实验方案均按照重庆大学附属医院伦理委员会要求设计,并得到伦理委员会的审核通过。双侧胫骨干中上段制备10 mm骨缺损,左、右侧随机分为实验组(植入多孔钽)和对照组(不植入多孔钽),各36例。植入后4周、8周和12周时分别处死12只,处死后剩余动物按照原饲养条件继续饲养。实验动物获取胫骨标本先行离体X线检测,然后其中6只用于取硬组织切片,6只用于推出实验。

1.3 实验动物手术方法

具体手术步骤如下,选用3%戊巴比妥钠(1 mL/kg)经耳缘静脉缓慢推注的全身麻醉结合切口部位利多卡因局部麻醉相结合方式。麻醉生效后使用电动剃毛器将双侧膝关节下10 cm区域内的毛发剃去,后将兔捆绑固定于手术台面,再使用聚维酮碘对手术区域消毒后铺巾,手术开始前以20万U/kg肌注青霉素预防切口感染。于膝关节下外侧作一纵行长约6 cm切口,

逐层切开皮肤、皮下至胫骨外侧骨面,使用骨刀连同骨膜截去10 mm长骨段,制成胫骨缺损模型。实验组植入多孔钽填充缺损后放置钢板于胫骨外侧,打孔螺钉固定。对照组保持骨断端10 mm缺损,胫骨外侧钢板螺钉固定。手术完成后缝合关闭伤口,切口局部再次予以聚维酮碘消毒,切口局部不包扎。两组术后连续三天每天以青霉素20万U/kg肌注预防切口感染,术后均不限制动物活动。见图1。

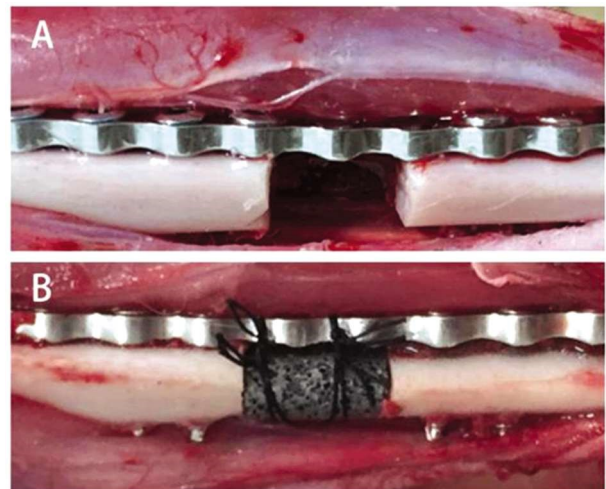


图1 胫骨缺损(对照组,图A)和植入多孔钽材料(实验组,图B)
Fig.1 Defect of tibia(control group, Fig A)and implantation of porous tantalum material(experimental group, FigB)

1.4 实验动物大体观察

术后密切观察实验动物饮食、精神、大便、手术切口以及手术肢体活动情况。

1.5 动物标本收集及处置

动物饲养4周、8周和12周后采用戊巴比妥钠静脉麻醉加高浓度二氧化碳窒息后处死实验动物,使用手工锯将植入多孔钽及两端皮质骨部分切下,骨标本立即放入装有4%多聚甲醛的一次性离心管中固定。动物尸体存放于重庆医科大学实验动物中心专用冰柜内由专人统一销毁。3天后将离心管中多聚甲醛倒去,生理盐水冲洗三次后将骨标本置于70%酒精中保存。

1.6 X线检测

4周、8周和12周样本收集完成后统一置于数字X线摄影系统下检测(参数:50千伏,100毫安,10毫安秒)。

1.7 硬组织切片检测及成骨定量分析

4周、8周和12周样本收集完成后先置于梯度酒精中脱水后包埋,切片机上切片并打磨厚度至50 μm 后行HE染色,染色完成后再置于光学显微镜下采图。每个时间点取6个标本作组织切片,每个标本连续切片4张,总共72张切片作图像分析,计算长入材料中的新生骨面积占植入区材料总面积的百分比(%)。按照文献^[13]所提供方法利用photoshop CS5对硬组织切片后所采图片进行成骨定量分析。

1.8 推出实验

材料植入新西兰兔体内4周、8周和12周后分别处死6

只,取出含植入体的胫骨干样本采用 BOSE 3330 动态疲劳试验机,将样本置于试验机下端夹具的夹槽内,顶针部分夹在上端夹具内,初始载荷为 0.1N,以 1N/0.01 s 速度递增,扫描间隔为 0.001 s,推出距离为 0.5 cm。记录各组样本推出力量峰值变化。

1.9 统计分析

采用 SPSS22.0 统计软件进行统计学分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间数据比较采用两独立样本 t 检验,检验水准为 $\alpha=0.05$,当 $P<0.05$ 时,差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 实验动物大体观察

术后所有动物精神可,进食佳,未发生腹泻。术后未发生切口感染,但出现两例实验动物过早自行将缝线咬除导致切口裂开,重新缝合后切口顺利愈合。术后所有动物肢体活动正常。实

验组动物胫骨未见畸形,对照组动物有 3 只出现胫骨侧弯畸形。

2.2 X 线检测结果

将术后 4 周、8 周和 12 周取得的股骨 X 射线拍片进行分析,结果显示所有实验组动物植入材料位置稳定,最后都实现了骨顺利长入。在 4 周时,实验组即可观察到骨折缺损端与材料结合部位有骨质生成,且材料近远端生长同步,未见到骨吸收表现(图 2A)。在 8 周时材料表面有骨形成现象,逐渐完全覆盖材料表面(图 2B),在 12 周时骨量继续增加,形成覆盖材料并桥接缺损断端的骨痂(图 2C)。而对照组骨缺损断端似乎也有骨形成,但量较少,且近远端生长速度不一致,近端生长较快。由于不能限制动物活动,部分对照组动物出现不同程度钢板弯曲,弯曲后断端靠近,最后也有骨痂生成,但骨折端畸形愈合(图 2D-F)。

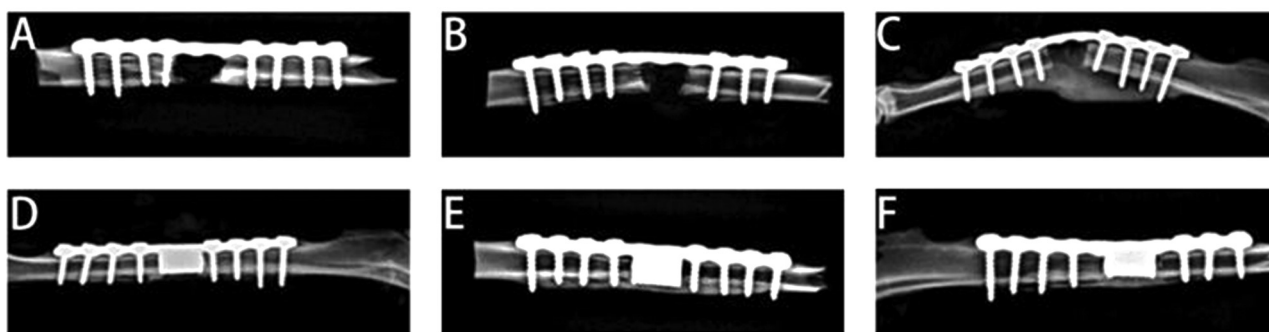


图 2 植入后 4、8、12 周两组离体标本 X 线检测结果

Fig.2 X-ray detection results of two groups of in vitro specimens at 4, 8 and 12 weeks after implantation

2.3 硬组织切片 HE 染色观察及骨长入分析

将植入 4 周、8 周和 12 周后的样本行硬组织切片并行 HE 染色后检测,发现植入 4 周后实验组材料两端被新生骨所覆盖,材料深部的孔隙中也可见少量骨组织长入(图 3A);植入 8 周后发现实验组材料与骨组织生长良好,多孔钽表面和两端材料孔隙内均有骨组织长入,但长入深度没有明显变化,材料孔隙与组织紧密连接,有骨小梁长入,多孔钽与骨组织融于一体

(图 3B);植入 12 周时材料表面骨组织继续长入,并完全嵌入圆柱体材料内,实现骨组织长入并与材料紧密嵌合(图 3C)。植入 4 周时新生骨面积占植入区材料总面积的百分比为 $(43.6\pm 4.3)\%$,8 周时为 $(45.2\pm 3.6)\%$,12 周时为 $(87.4\pm 7.1)\%$,材料植入后 4 周与 8 周比较差异无统计学意义($t=1.712, P=0.091$),材料植入后 8 周与 12 周比较差异有统计学意义($t=31.807, P=0.000$)。

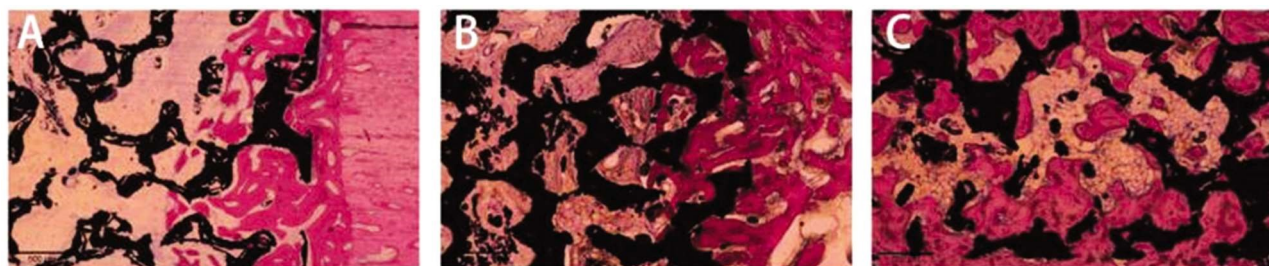


图 3 材料植入 4 周、8 周和 12 周后样本硬组织切片 HE 染色结果($\times 40$)

Fig.3 HE staining results of hard tissue sections after 4, 8 and 12 weeks of material implantation ($\times 40$)

2.4 推出实验

将植入 4 周、8 周和 12 周后将含材料样本置于动态疲劳试验机上进行推出实验,随时间延长所需推出力增加,植入 4 周为 (83.1 ± 13.2) N、植入 8 周为 (87.5 ± 9.6) N、植入 12 周为 (126.8 ± 11.3) N;植入后 4 周和 8 周相比,虽然后者所需推力较大,但两者比较差异无统计学意义($t=1.618, P=0.110$),而 8

周和 12 周比较则差异有统计学意义($t=15.903, P=0.000$)。说明多孔钽材料修复皮质骨缺损后,缺损端能顺利长入,实现早期结合,随着时间延长,两端骨长入深度受限,随着时间延长,并不能进一步增加植入材料的稳定性。但 8 周以后材料表面开始有骨质形成并向材料内部生长,12 周时覆盖材料表面,实现骨与材料嵌合,稳定性增加,最终两者产生较牢固结合。

3 讨论

在严重肢体创伤、骨感染的治疗中,往往存在大段骨缺损,如何进行有效的处理一直临床治疗的棘手问题^[14]。现有治疗方法周期长、花费大,自体骨和异体骨移植受到来源限制,异种骨移植存在排异反应。采用组织工程技术制作的骨移植材料(如多孔钽材料)由于不受来源限制,形态大小可以量身定制,具有促进骨生长作用和良好的力学性能,因此在创伤后骨缺损的治疗中具有应用前景。钽是一种惰性金属,可以制作成多孔材料,多孔材料孔径大小和孔隙率是两个重要指标,孔径大小通过影响细胞营养物质的流入从而影响成骨^[15]。孔隙率影响材料力学性能。研究发现材料孔径在 150-1000 μm 时有利于骨长入,孔径 $>300 \mu\text{m}$ 时有利于血管化骨组织形成,而孔径 $<50 \mu\text{m}$ 时仅能形成纤维组织^[16-18]。多孔钽材料具有良好的生物相容性以及骨传导性,有利于骨组织长入。钽材料成骨机制比较复杂,有研究认为其具有直接诱导成骨作用^[19],而另有研究多孔钽在体内其表面可以形成羟基磷灰石钝化层,从而间接诱导骨生成^[20-23]。此外,通过多种材料表面改性手段还可以加速这个诱导成骨的过程^[24,25]。多孔钽植入物弹性模量和软骨下骨类似,屈服强度和强度极限比软骨下骨高 10 倍^[26]。另有研究表明钽植入物具有和腓骨类似的抗弯刚度^[27]。国产多孔钽材料采用有别于国外气相沉积的制作方法,通过烧结工艺制备而成,其孔径为 200-500 μm 、具有两级微孔,孔隙率为 60-80%。

本实验在建立骨缺损动物模型时考虑了尽量接近创伤条件下骨折端血供较差的实际情况,并没有注意骨膜保护。一般认为缺损自然生长愈合长度不超过骨直径的 1.5 倍^[28,29],而在模拟更接近创伤实际情况建立骨缺损时没有保护骨膜,在进行钢板固定时骨膜及肌肉剥离也会影响骨折端血供^[30]。因此,本实验建立了 10 mm 长度缺损段,以观察国产多孔钽材料修复皮质骨缺损时不同时间点骨长入的效果。本实验研究发现材料植入后所有实验动物切口均愈合良好,未出现红肿、流液等排异反应,说明国产多孔钽生物相容性良好。通过 X 片影像学检测发现在不同时间点可观察到骨折缺损端与材料两端结合部位有骨质生成,且材料近远端生长同步,随着时间点延长材料表面有骨形成,逐渐完全覆盖材料表面,形成覆盖材料并桥接缺损断端的骨痂。硬组织切片也发现实验组材料与骨组织生长良好,多孔钽表面和两端材料孔隙内均有骨组织长入,植入材料后 4 周时两段有骨组织长入,植入 8 周时两端骨组织长入深度与植入 4 周时相比较没有明显变化,但材料表面骨组织开始长入,并于 12 周时完全嵌入圆柱体材料内,实现骨组织长入并与材料紧密嵌合。体外的推出实验显示说明多孔钽材料修复皮质骨缺损后,随着时间延长,植入材料稳定性增加。8 周与 12 周时稳定性差异可能是材料表面骨长入后提供的,但这种稳定性在 12 周时是否已经达到峰值尚不确定。另外在本实验中观察到一个现象:材料两端骨长入深度在一定时间就达到了极限,没有继续生长,而随后是材料表面逐渐的骨长入来提供进一步的稳定性。这是否也意味着可以用多孔钽材料修复更长长度的皮质骨缺损,而这种材料表面骨长入的深度是否也有极限,在什么时间点达到,这些问题在本实验中尚不能回答,需以后进一步研究明确。

综上所述,国产多孔钽材料植入兔胫骨缺损后较短时间内,骨与材料界面见到骨长入,材料表面有成骨现象。因此有望用于严重胫骨创伤时大段骨缺损的填充治疗。

参考文献(References)

- [1] 刘洪臣,路荣建.新型多孔钽人工种植牙[J].中华老年口腔医学杂志, 2016, 14(1): 41-44
- [2] Houdek MT, Abdel MP, Perry KI, et al. Outcome of Patients Treated With Porous Tantalum Acetabular Implants for Neoplastic Periacetabular Lesions[J]. J Am Acad Orthop Surg, 2019, 50(1): 119-129
- [3] Sagherian BH, Claridge RJ. The Use of Tantalum Metal in Foot and Ankle Surgery[J]. Orthop Clin North Am, 2019, 50(1): 119-129
- [4] Huang W, Gong X, Sandiford S, et al. Outcome after a new porous tantalum rod implantation for treatment of early-stage femoral head osteonecrosis[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(18): 441
- [5] Fang Y, Ding C, Wang Y, et al. Comparison of core decompression and porous tantalum rod implantation with conservative treatment for avascular necrosis of the femoral head: A minimum 18 month follow-up study[J]. Exp Ther Med, 2020, 20(1): 472-478
- [6] Fernández-Fairen M, Alvarado E, Torres A. Eleven-year follow-up of two cohorts of patients comparing stand-alone porous tantalum cage versus autologous bone graft and plating in anterior cervical fusions [J]. World Neurosurg, 2019, 122: e156-167
- [7] Wei X, Liu B, Liu G, et al. Mesenchymal stem cell-loaded porous tantalum integrated with biomimetic 3D collagen-based scaffold to repair large osteochondral defects in goats[J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 72
- [8] 孙伟,左冬青,管鹏飞,等.钽金属补块重建骨盆肿瘤切除后髌臼骨缺损的临床应用和早期疗效评价[J].中国骨与关节杂志, 2019, 8(7): 537-542
- [9] 杨伽捷,朱裕昌,杨春喜.多孔金属骨组织支架的研究进展[J].实用骨科杂志, 2018, 24(2): 148-152
- [10] 甘洪全,刘鑫,赵济,等.国产多孔钽材料兔竖脊肌植入组织学及生物学效应 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2014, 34(5): 611-616
- [11] 耿丽鑫,甘洪全,王茜,等.国产多孔钽对成骨细胞生物相容性及其相关成骨基因表达的影响 [J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(11): 1163-1167
- [12] 王茜,滕雪峰,甘洪全,等.国产多孔钽对兔成骨细胞生物学行为及功能的影响[J].中国组织工程研究, 2018, 22(30): 4757-4762
- [13] Miyazaki T, Kim HM, Kokubo T, et al. Mechanism of bonelike apatite formation on bioactive tantalum metal in a simulated body fluid [J]. Biomaterials, 2002, 23(3): 827-832
- [14] 秦宇星,任前贵,沈佩锋.组织工程骨技术治疗骨缺损的优越性[J].中国组织工程研究, 2020, 24(24): 3877-3882
- [15] Park J, Kim E, Jang J, et al. Healing of rabbit calvarial bone defects using biphasic calcium phosphate ceramics made of submicron-sized grains with a hierarchical pore structure [J]. Clin Oral Implants Res, 2010, 21(3): 268-276
- [16] Wu S, Li Y, Zhang Y, et al. Porous Titanium-6 Aluminum-4 Vanadium Cage Has Better Osseointegration and Less Micromotion Than a Poly-Ether-Ether-Ketone Cage in Sheep Vertebral Fusion[J]. Artif Organs, 2013, 37(12): e191-201
- [17] Schlee M, Schoor W P, Schoor A R. Immediate Loading of Trabecu-

- lar Metal-Enhanced Titanium Dental Implants: Interim Results from an International Proof-of-Principle Study[J]. Clin Implant Dent Relat Res, 2015, 17(S1): e308-320
- [18] Petite H, Viateau V, Bensaid W, et al. Tissue-engineered bone regeneration[J]. Nat Biotechnol, 2000, 18(9): 959-963
- [19] Dou X, Wei X, Liu G, et al. Effect of Porous Tantalum on Promoting the Osteogenic Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in vitro Through the MAPK/ERK Signal Pathway [J]. J Orthop Translat, 2019, 15(19): 81-93
- [20] Barrere F, van der Valk CM, Meijer G, et al. Osteointegration of biomimetic apatite coating applied onto dense and porous metal implants in femurs of goats [J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2003, 67(1): 655-665
- [21] Tas AC. The use of physiological solutions or media in calcium phosphate synthesis and processing [J]. Acta Biomater, 2014, 10 (5): 1771-1792
- [22] Hsu HC, Wu SC, Hsu SK, et al. Effect of different post-treatments on the bioactivity of alkali-treated Ti-5Si alloy [J]. Biomed Mater Eng, 2017, 28(5): 503-514
- [23] Kokubo T, Yamaguchi S. Novel bioactive materials developed by simulated body fluid evaluation: Surface-modified Ti metal and its alloys[J]. Acta Biomater, 2016, 15(44): 16-30
- [24] 李振宗,薛亚轲,高华.微弧氧化和碱处理技术在多孔钽修复兔颅骨缺损中的应用[J].中国实验动物学报, 2019, 27(3): 316-322
- [25] 董伟,刘洪臣.钽及多孔钽表面改性技术在组织工程学及口腔医学的研究进展[J].中华老年口腔医学杂志, 2017, 15(2): 113-116
- [26] Shimko DA, Shimko VF, Sander EA, et al. Effect of porosity on the fluid flow characteristics and mechanical properties of tantalum scaffolds[J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2005, 73(2): 315-24
- [27] 丁孝权,刘兴旺,陈俊,等.多孔钽在骨组织工程中的研究进展[J].中国修复重建外科杂志, 2018, 32(6): 753-757
- [28] 李玮. 即刻种植后骨组织引导再生术对骨缺损骨再生的成骨能力研究[J]. 中国基层医药, 2020, 27(8): 961-965
- [29] 宋子鉴,郑欣,王进,等.成年兔桡骨骨缺损模型的骨缺损长度探讨[J].实验动物与比较医学, 2018, 38(3): 182-187
- [30] Garnavos C. Treatment of aseptic non-union after intramedullary nailing without removal of the nail[J]. Injury, 2017, 48(1): S76-S81

(上接第 1897 页)

- [19] Merali Z, Huang K, Mikulis D, et al. Evolution of blood-brain-barrier permeability after acute ischemic stroke [J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0171558
- [20] Jiang X, Andjelkovic AV, Zhu L, et al. Blood-brain barrier dysfunction and recovery after ischemic stroke [J]. Prog Neurobiol, 2018, 163-164: 144-171
- [21] Németh T, Mócsai A, Lowell CA. Neutrophils in animal models of autoimmune disease[J]. Semin Immunol, 2016, 28(2): 174-86
- [22] Lee JH, Wei ZZ, Cao W, et al. Regulation of therapeutic hypothermia on inflammatory cytokines, microglia polarization, migration and functional recovery after ischemic stroke in mice [J]. Neurobiol Dis, 2016, 96: 248-260
- [23] Chen X, Wang Y, Fu M, et al. Plasma Immunoproteasome Predicts Early Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke Patients [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26(1): 49-56
- [24] Rabbani N, Thornalley PJ. Advanced glycation end products in the pathogenesis of chronic kidney disease [J]. Kidney Int, 2018, 93(4): 803-813
- [25] 翟云,杨柳,任薇薇,等.脑梗死患者血浆晚期糖基化终产物、一氧化氮水平与颈动脉粥样硬化的关系研究 [J]. 临床误诊误治, 2020, 33(2): 90-95
- [26] Adams ML, Grandpre J. Dose-response gradients between a composite measure of six risk factors and cognitive decline and cardiovascular disease[J]. Prev Med, 2016, 91: 329-334
- [27] Hussain M, Bork K, Gnanapragassam VS, et al. Novel insights in the dysfunction of human blood-brain barrier after glycation [J]. Mech Ageing Dev, 2016, 155: 48-54
- [28] 刘青波,李虹伟.晚期糖基化终末产物与动脉粥样硬化[J].中国心血管杂志, 2018, 23(1): 87-91
- [29] Walker D, Lue LF, Paul G, et al. Receptor for advanced glycation endproduct modulators: a new therapeutic target in Alzheimer's disease[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2015, 24(3): 393-399
- [30] Cambria RA, Anderson RJ, Dikdan G, et al. Leukocyte activation in ischemia-reperfusion injury of skeletal muscle [J]. J Surg Res, 1991, 51(1): 13-17
- [31] 张婧,邹玉安,薛茜,等.缺血预处理对大鼠大脑皮质晚期糖基化终末产物受体和 Toll 样受体 4 的影响[J].中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19(1): 83-88