

# 颈椎椎间融合器复合涂层及生长因子 在山羊体内的融合效果评价

顾宇彤<sup>1</sup>△ 姚振均<sup>1</sup> 李智<sup>2</sup> 王坤<sup>3</sup> 张键<sup>1</sup> 郑学斌<sup>4</sup>

<sup>1</sup>复旦大学附属中山医院骨科 上海 200032; <sup>2</sup>复旦大学附属中山医院青浦分院骨科 上海 201700;

<sup>3</sup>复旦大学附属金山医院骨科 上海 200540; <sup>4</sup>中科院上海硅酸盐研究所 上海 200032)

**【摘要】** 目的 在活体山羊颈椎上比较自体三面皮质髂骨、帽式颈椎椎间融合器(hat type cervical intervertebral fusion cage, HCIFC)、表面喷涂羟基磷灰石的 HCIFC 及载有生长因子的羟基磷灰石涂层 HCIFC 的椎间融合效果。方法 将 32 头山羊随机平均分为 4 组:自体骨组、HCIFC 组、羟基磷灰石涂层组及生长因子组。各组均行 C<sub>3</sub>~C<sub>4</sub> 椎间盘切除术并植入以上内植物。于术前、术后即刻及术后 1、2、4、8、12 周摄颈椎正、侧位 X 线片,于侧位 X 线片上测量平均椎间高度(disc space height, DSH)、椎间角(intervertebral angle, IVA)及前凸角(lordosis angle, LA);术后 12 周处死动物,取 C<sub>3</sub>~C<sub>4</sub> 节段标本进行生物力学测定及组织学评估。结果 生长因子组的颈椎屈曲、后伸和侧屈的平均刚度显著大于其他组( $P < 0.05$ );羟基磷灰石涂层组后伸、轴向旋转及侧屈的平均刚度显著大于 HCIFC 组和自体骨组( $P < 0.05$ )。影像学及组织学检测结果显示,3 个颈椎椎间融合器组的椎间融合效果均好于自体骨组,其中生长因子组的融合效果最好。结论 羟基磷灰石涂层可以改善颈椎椎间融合器的融合效果,生长因子能促进骨融合。

**【关键词】** 颈椎; 脊柱融合术; 动物实验替代试验; 羟基磷灰石涂层; 生长因子; 山羊

**【中图分类号】** R 318.01 **【文献标志码】** A

## Effect of hydroxyapatite coat and growth factors for hat type cervical intervertebral fusion cage in the goat cervical spine *in vivo*

GU Yu-tong<sup>1</sup>△, YAO Zhen-jun<sup>1</sup>, LI Zhi<sup>2</sup>, WANG Kun<sup>3</sup>, ZHANG Jian<sup>1</sup>, ZHEN Xue-bin<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Orthopaedics, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; <sup>2</sup>Department of Orthopaedics, Qingpu Branch of Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 201700, China;

<sup>3</sup>Department of Orthopaedics, Jinshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200540, China;

<sup>4</sup>Shanghai Institute of Ceramics, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032, China)

**【Abstract】 Objective** To evaluate the characteristics of intervertebral fusion using autologous tricortical iliac crest graft, hat type cervical intervertebral fusion cage (HCIFC), HCIFC coated with hydroxyapatite and HCIFC coated with hydroxyapatite and growth factors in the goat cervical spine models. **Methods** Thirty-two goats underwent C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> discectomy were randomly divided into 4 groups by the following methods: group 1 ( $n = 8$ ), autologous tricortical iliac crest bone graft (group BG); group 2 ( $n = 8$ ), HCIFC filled with autologous iliac crest graft (group HCIFC); group 3 ( $n = 8$ ), HCIFC coated with hydroxyapatite filled with autologous iliac bone (group HA); group 4 ( $n = 8$ ), HCIFC coating with hydroxyapatite and growth factors filled with autologous iliac graft (group GF). Radiography was performed pre- and post- operatively and 1, 2, 4, 8, and 12 weeks after operation, respectively. Disc space height (DSH), intervertebral angle (IVA), and lordosis angle (LA) were measured in anterior, posterier and lateral view at the same time points. After 12 weeks, the goats were sacrificed and fused segments were harvested. Biomechanical study was performed in flexion, extension, axial rotation, and lateral bending with a nondestructive stiffness method to determine the range of motion and stiffness. All cervical fusion

specimens were analyzed in histomorphology. **Results** The stiffness of group GF in flexion, extension and lateral bending was significantly greater than that of the other groups ( $P < 0.05$ ). The stiffness of group HA in extension, axial rotation and lateral bending was significantly greater than that of group BG and HCIFC ( $P < 0.05$ ). Both radiographic and histomorphologic evaluations showed better fusion in three cage groups than in group. **Conclusions** Hydroxyapatite coat improves the fusion of the cervical intervertebral cage. Growth factor can promote bone fusion.

**【Key words】** cervical vertebrae; spinal fusion; animal testing alternatives; hydroxyapatite coat; growth factor; goat

前路减压和椎间融合是治疗颈椎病的公认方法之一。三面皮质髂骨植骨融合术至今仍是金标准,但术后可能出现假关节形成、植骨块塌陷致后凸畸形、植骨块脱出等并发症。为了防止这些并发症的发生,临床上越来越多地使用颈椎椎间融合器<sup>[1]</sup>。目前各种融合器在椎间生物力学稳定性上能够提供较为满意的效果,但都会出现不同程度的椎体下沉。我们设计出一种更为合理的帽式颈椎椎间融合器(hat type cervical intervertebral fusion cage, HCIFC),并已对 HCIFC 的椎间即刻稳定性及椎间支撑能力、二期生物力学稳定性、椎间融合的组织学特性 3 个方面进行了评价,结果表明 HCIFC 的椎间支撑能力、生物力学性能及椎间融合效果均适用于临床<sup>[2-4]</sup>,但实验中仍发现少数动物颈椎椎间融合未达到预期效果。

有研究表明,羟基磷灰石涂层可促进关节假体的骨长入,从而获得早期稳定并延长人工关节的使用寿命<sup>[5]</sup>。一些离体和活体实验显示,羟基磷灰石涂层可提升椎弓根钉的生物力学强度,降低螺钉松动的风险<sup>[6-7]</sup>。Kandziora 等<sup>[8]</sup>研究发现载有胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 和转型生长因子  $\beta 1$  (transforming growth factor-beta-1, TGF- $\beta 1$ ) 的聚乙烯 D,L 交酯(PDLLA)涂层融合器的融合效果明显提高。本研究在活体山羊颈椎上比较三面皮质骨、HCIFC、表面喷涂羟基磷灰石的 HCIFC 及载

有生长因子的羟基磷灰石涂层 HCIFC 的椎间融合效果,以评估羟基磷灰石涂层及生长因子是否有助于椎间融合。

## 材料和方法

**实验设计** 将 32 头 20~25 kg 的 2 岁成年雄性山羊随机分为 4 组,每组 8 只。第 1 组:自体骨组 (bone graft, BG),植入自体三面皮质髂骨;第 2 组:HCIFC 组,填塞自体髂骨的 HCIFC;第 3 组:羟基磷灰石涂层组 (hydroxyapatite, HA),表面喷涂羟基磷灰石的 HCIFC,内部填塞自体髂骨;第 4 组:生长因子组 (growth factors, GF),载有生长因子的羟基磷灰石涂层 HCIFC,内部填塞自体髂骨。分别行  $C_3 \sim C_4$  椎间盘切除术后置入以上内植物。术后观察 12 周,处死动物后进行影像学、生物力学及组织学评估。HCIFC (图 1,专利号 200410015636. X)为自行设计<sup>[2-4]</sup>,羟基磷灰石涂层(中科院硅酸盐研究所制作)。将生长因子 IGF-1、TGF- $\beta 1$  (PEPRO TECH 公司生产)加入生理盐水中制成生长因子溶液,IGF-1 和 TGF- $\beta 1$  质量浓度分别为 5% 和 1%<sup>[8]</sup>,喷涂有羟基磷灰石的 HCIFC 浸入生长因子溶液中 5 min 后取出,便制成第 4 组中所使用的载有生长因子的羟基磷灰石涂层 HCIFC。



图 1 带羟基磷灰石涂层的 HCIFC 正侧位

Fig 1 HCIFC coated with hydroxyapatite

**手术操作及术后处理** 所有动物术前均肌肉注射青霉素  $3.2 \times 10^6$  IU。静脉滴注氯胺铜 100 mg 诱导麻醉后手术,术中继续静滴氯胺铜 (40 mg/kg) 维持。颈前及左髂部剃毛、消毒、铺单后,取右颈前外侧纵行切口。切开皮肤、皮下组织,由气管、食管与颈血管鞘之间的间隙进入,于中线处切开颈长肌以

暴露  $C_3 \sim C_4$  椎间隙,通过透视定位确认。

在  $C_3 \sim C_4$  椎体上置入 Caspar 撑开器,切除  $C_3 \sim C_4$  椎间盘。用刮匙刮除软骨终板,无须切除后纵韧带及暴露椎管。4 组分别植入自体骨、HCIFC、表面喷涂羟基磷灰石的 HCIFC 和载有生长因子的羟基磷灰石涂层 HCIFC,植骨均取自左侧髂翼。手术完成

后切口内用生理盐水冲洗,连续缝合颈长肌,间断缝合皮下组织及皮肤,关闭切口。

术后观察山羊直至麻醉完全苏醒,醒后可自由活动。连续5 d 每日2次肌肉注射青霉素  $8 \times 10^5$  IU。术后10 d内每日查体,以后每周一次。术后第12周,麻醉后静脉注射氯化钾处死山羊,由枕骨至 T<sub>1</sub> 完整取下颈椎。切除颈椎标本周围肌肉,保留所有韧带,裹于生理盐水湿纱布中待用。

**影像学评估** 使用特制的装置固定山羊颈椎,分别在术前、术后即刻及术后1、2、4、8、12周摄正、侧位X线片。于侧位X线片上测量 C<sub>3</sub>~C<sub>4</sub> 前、中、后椎间

高度(disc space height, DSH)、椎间角(intervertebral angle, IVA)及前凸角(lordosis angle, LA)(图2)。前椎间高度(aDSH)为上一椎体前下缘与下一椎体前上缘间的距离;后椎间高度(pDSH)指上一椎体后下缘与下一椎体后上缘间的距离;中椎间高度(mDSH)为下一椎体前上缘与后上缘连线的中点垂线与相邻终板交点间的距离。前、中、后椎间高度的平均数为平均椎间高度。IVA定义为上一椎体前下缘与后下缘连线与下一椎体前上缘与后上缘连线的夹角。LA指上一椎体后缘线与下一椎体后缘线间的夹角。

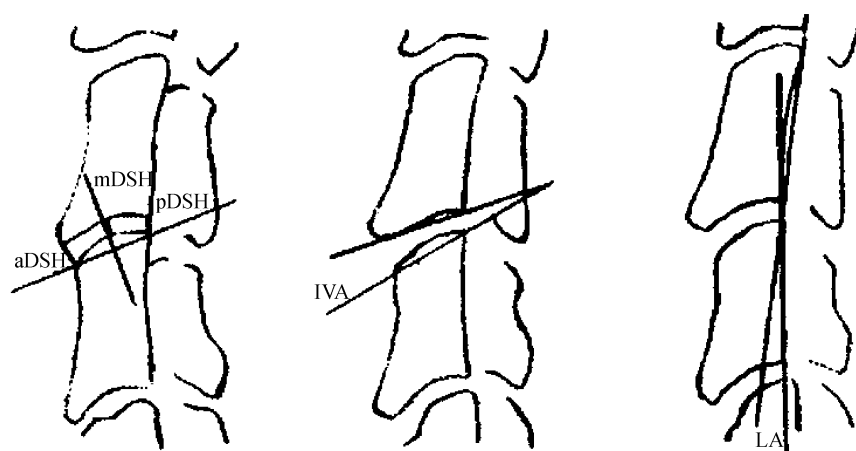


图2 不同部位X线片测量方法

Fig 2 Measurement of DSH, IVA and LA on X-ray film

术后12周评定骨融合效果<sup>[9]</sup>:A级,无骨融合;B级,最大椎间间隙大于5 mm;C级,最大椎间间隙小于5 mm;D级,完全骨融合。

**生物力学测定** 山羊处死后取出标本进行生物力学实验,测定时每个颈椎标本均保持一定的湿度。用有机玻璃将 C<sub>2</sub>、C<sub>5</sub> 与上下两个实验盘固定,下位盘与实验仪的基部相连,上位盘的重量约25 N,所形成的颈椎压缩前负荷可代表山羊头部的平均重量。

本实验采用非破坏弹性法进行生物力学测定<sup>[10]</sup>。通过滑轮、缆线以准静力模式将单纯牵引力矩施加于颈椎标本,以产生颈椎的屈曲、后伸、左右轴向旋转和左右侧屈。实验前先牵张标本3个循环,第4个循环时记录数据。为使黏弹性反应最小化,每个循环后标本放松60 s。牵引力矩可由生物力学测定仪(Instron 4411型,Instron公司,英国)产生,牵引力矩=张力×滑轮半径(1 cm)。

设置最大牵引力矩由1 Nm、2 Nm 逐次增加至6 Nm,牵引速度为1.2 mm/s。到达最大牵引力矩后测量上位 C<sub>3</sub> 相对于下位 C<sub>4</sub> 的角度位移(°),即为颈椎实验节段活动度,牵引力矩为6 Nm时的颈椎活动

度为最大活动度(range of motion, ROM)。由此可得力矩—活动度曲线,计算出弹性区的平均刚度(stiffness, Nm/°)。

**组织形态学分析** 所有 C<sub>3</sub>~C<sub>4</sub> 节段标本均进行骨组织学检查。标本先浸于分析纯丙酮溶液中固定并脱水7 d,随后包埋于有机玻璃中。使用薄片切片机纵向矢状面切割标本以获得6 μm组织切片,甲苯胺蓝染色后在显微镜下进行组织形态学分析。组织形态学分析包括对骨融合分级(A~D),标准同影像学。头尾向最大椎间间隙可直接在正中矢状面切片上测量获得。

**统计学分析** 使用统计软件 SPSS 11.5 对各组同一时点的 DSH、IVA 及 LA 进行方差分析(ANOVA), F 值有意义后,行组间两两比较(LSD法);对各组刚度及最大活动度进行同样比较。

## 结 果

**实验失败及并发症** 2只山羊手术当日死于与麻醉相关的并发症,被排除于实验之外,用另2只山羊代替。

**影像学结果** 术前所有X线片影像学参数无组间差异。术后1、2、4、8和12周3个融合器组的平均DSH值要显著大于BG组( $P<0.05$ ),而融合器组间除第8周外DSH差异均无统计学意义(图3A)。术后1、2、4、8和12周3个融合器组的IVA值显著大于BG组( $P<0.05$ ),融合器组间的IVA差异无统计学意义(图3B)。3个融合器组术后1、4、8和12周的LA值显著大于BG组( $P<0.05$ ),融合器组间的IVA差异无统计学意义(图3C)。

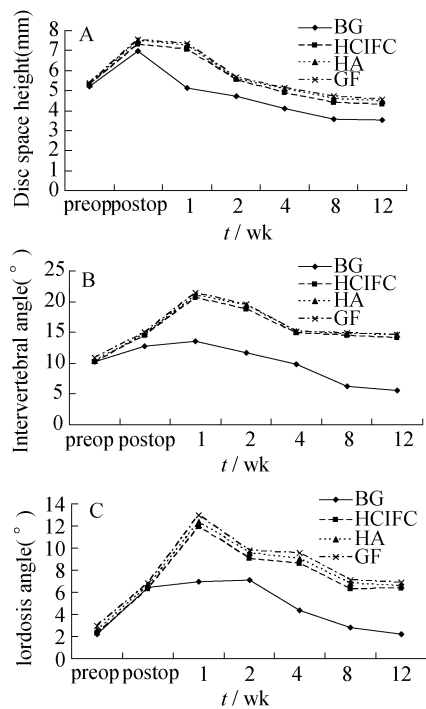


图3 不同实验组手术前后的放射影像学评估

Fig 3 Radiographic analysis

A: DSH; B: IVA; C: LA. Mean value of different groups during the observation period.

术后12周通过X线片进行骨融合效果评估。BG组: B级5例, C级3例; HCIFC组: B级3例, C级3例, D级2例; HA组: B级2例, C级3例, D级3例; GF组: B级1例, C级2例, D级5例。与BG组相比, 3个融合器组的椎间融合效果较好, 其中

GF组的融合效果最好。

**生物力学结果** 生物力学结果包括屈曲、后伸、右轴向旋转、左轴向旋转、右侧屈、左侧屈刚度(图4)和最大活动度(表1)。GF组的颈椎屈曲、后伸和侧屈的平均刚度显著大于其他组( $P<0.05$ ), HA组后伸、轴向旋转及侧屈的平均刚度显著大于HCIFC组和BG组( $P<0.05$ ); 而GF组和HA组的颈椎屈曲、后伸的ROM显著小于其他组( $P<0.05$ ), GF组侧屈的ROM显著小于HCIFC组和BG组( $P<0.05$ )。

**组织形态学结果** 组织形态学分析与影像学 and 生物力学结果相近。BG组切片显示, 移植骨与椎体终板的界面上有广泛的新生骨组织, 含有软骨和结缔组织细胞, 大部分新生骨见于椎间隙腹侧; 而三面皮质骨已塌陷, 大部分被吸收。3个融合器组切片显示, 融合器与椎体终板的界面上也存在着大量新生骨组织, 移植骨与终板骨小梁相延续; 涂层厚度约为100~130  $\mu\text{m}$ , 无碎裂及剥脱, 与骨组织界面模糊, 与金属界面密合, 涂层与骨组织界面及涂层孔隙均有大量新骨沉积; 融合器内部移植骨的骨小梁被吸收, 伴有广泛新生骨组织, 含有大量软骨细胞(图5)。对骨融合进行组织形态学评估, BG组: B级5例, C级3例; HCIFC组: B级3例, C级3例, D级2例; HA组: B级2例, C级3例, D级3例; GF组: B级1例, C级2例, D级5例。与BG组相比, 3个融合器组的椎间融合效果更好, 而GF组中形成的新生骨量多于其他组。

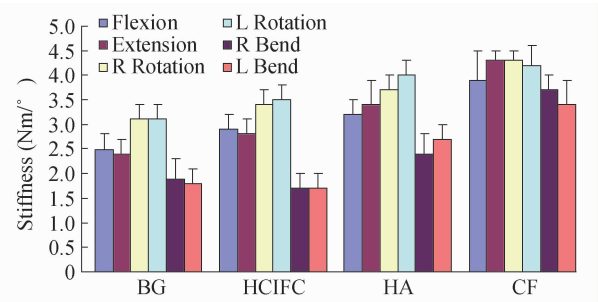


图4 不同实验组术后12周刚度

Fig 4 Stiffness of different groups 12 weeks after operation

表1 术后12周各组的最大活动度

Tab 1 ROM of cervical spine in 4 groups 12 weeks after operation

( $n=8, \bar{x} \pm s$ )

Group	Range of motion ( $^{\circ}$ )					
	Flexion	Extension	R Rotation	L Rotation	R Bend	L Bend
BG	4.0 $\pm$ 0.6	4.1 $\pm$ 0.6	3.6 $\pm$ 0.6	3.6 $\pm$ 0.6	5.0 $\pm$ 0.7	5.1 $\pm$ 0.8
HCIFC	3.5 $\pm$ 0.6	3.7 $\pm$ 0.6	3.4 $\pm$ 0.7	3.5 $\pm$ 0.7	5.2 $\pm$ 0.8	5.3 $\pm$ 0.9
HA	3.2 $\pm$ 0.3 <sup>(1)</sup>	3.4 $\pm$ 0.5 <sup>(1)</sup>	3.3 $\pm$ 0.5	3.1 $\pm$ 0.3	4.4 $\pm$ 0.6 <sup>(2)</sup>	4.5 $\pm$ 0.7
GF	3.1 $\pm$ 0.3 <sup>(1)</sup>	3.3 $\pm$ 0.5 <sup>(1)</sup>	2.9 $\pm$ 0.4	2.8 $\pm$ 0.3 <sup>(2)</sup>	4.0 $\pm$ 0.5 <sup>(2)</sup>	4.1 $\pm$ 0.9 <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> vs. Group BG,  $P<0.05$ ; <sup>(2)</sup> vs. Group BG and HCIFC,  $P<0.05$ .

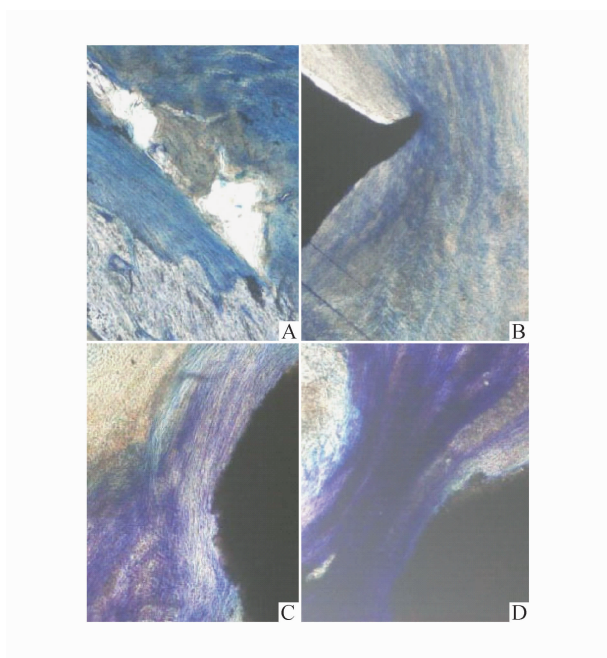


图5 植入物与椎体界面

Fig 5 Interface between implant and vertebrae

A: Group BG, fusion score C; B: Group HCIFC, fusion score D; C: Group HA, fusion score D; D: Group GF, fusion score D.

## 讨 论

我们所设计的 HCIFC 具有独特优越性,离体生物力学研究证实,HCIFC 可为颈椎间融合提供足够的初始生物力学稳定性;山羊活体实验结果表明,HCIFC 的椎间支撑能力、生物力学性能及椎间融合效果均适合于临床使用<sup>[2-4]</sup>。但实验中仍发现少数动物颈椎椎间融合未达到预期效果,其原因除实验观察时间只有 12 周外,颈椎融合器表面与椎体终板间的亲和力还需进一步提高。Robertson 等<sup>[11]</sup> 和 Rajaratnam 等<sup>[12]</sup> 研究表明带有羟基磷灰石涂层的髓关节假体可以获得更好的骨长入效果。Kandziora 等<sup>[8]</sup> 研究发现载有 IGF-1 和 TGF- $\beta$ 1 的 PDLLA 涂层融合器的融合效果明显提高。我们将羟基磷灰石材料均匀喷涂于 HCIFC 表面,形成羟基磷灰石涂层,以提高融合器与椎体间的骨融合能力,再将生长因子载入融合器涂层,以期诱导更好的融合器骨长入效果。

**羟基磷灰石涂层** 通过活体动物实验对 HCIFC、Harms 融合器及 Carbon 融合器进行对比研究,发现 HCIFC 维持椎间高度的能力最佳,但其术后二期轴向旋转和侧屈平均刚度明显低于垂直圆柱体 Harms 融合器,而且 HCIFC 组中有 3 例山羊颈椎椎间骨融合效果只达到 B 级,最大椎间隙超过 5 mm<sup>[3]</sup>。近年来已有实验证明,喷涂于人工髓关节表面的羟基磷灰石能介导髓白、股骨髓腔的松质骨长入假体—骨界面,获得牢

固的生物结合。这是因为羟基磷灰石涂层具有良好的生物活性,通过离子形式在体液、骨组织中释放、溶解与沉积,从而起到介导新骨形成的作用。同时,羟基磷灰石具有良好的组织相容性,能为新骨的生长提供支架,促进骨组织在其表面沉积<sup>[5]</sup>。实验还证明,羟基磷灰石涂层可提高骨组织与种植体界面的结合强度,其强度是钛合金与骨组织结合强度的 5~10 倍,而且随着植入时间的延续,界面结合强度将进一步加大。分析其原因,一方面是因为羟基磷灰石能介导新骨形成;另一方面,假体喷涂后形成的粗糙表面提供了更大的假体—骨接触面比表面积,可进一步提高界面结合的强度。Yildirim 等<sup>[6]</sup> 和 Upasani 等<sup>[7]</sup> 研究表明,羟基磷灰石涂层可提升椎弓根钉的生物力学强度,降低螺钉松动的风险。羟基磷灰石涂层还能够保护钛合金基体免受体液的腐蚀。因此,我们设想对 HCIFC 作表面喷涂处理,形成羟基磷灰石涂层,以提高椎间骨融合能力。本实验表明,HA 组在放射影像学及组织学上融合效果均优于无涂层 HCIFC 组及 BG 组;组织形态学研究显示,涂层无碎裂及剥脱,与骨组织界面模糊,与金属界面密合,涂层与骨组织界面及涂层孔隙均有大量新骨沉积。生物力学测定结果提示,HA 组后伸、轴向旋转及侧屈的平均刚度显著大于 BG 组和 HCIFC 组,HA 组的颈椎屈曲、后伸的 ROM 显著小于 BG 组和 HCIFC 组。可见,羟基磷灰石涂层可改善颈椎椎间融合器的融合效果,可临床应用于颈椎椎间融合器。

**IGF-1 和 TGF- $\beta$ 1** 离体和活体研究表明,IGF-1 和 TGF- $\beta$ 1 具有骨诱导作用,IGF-1 能刺激成骨细胞的复制和骨基质的合成,TGF- $\beta$ 1 可调节各种细胞如间叶细胞、软骨细胞、成骨细胞和破骨细胞直接参与骨重塑和骨基质形成<sup>[8]</sup>。在体研究发现,IGF-1 和 TGF- $\beta$ 1 浓度下降与骨流失和骨质疏松有关,而局部使用 IGF-1 和 TGF- $\beta$ 1 可以促进骨折愈合<sup>[13]</sup>。人体研究显示,IGF-1 对骨代谢有促进作用。兔实验表明,全身使用 TGF- $\beta$ 1 可刺激骨缺损区成骨细胞的增殖,促进骨基质的形成和骨重塑,而局部使用 TGF- $\beta$ 1 能加速骨折愈合,并与浓度相关<sup>[14]</sup>。合用 IGF-1 和 TGF- $\beta$ 1 对鼠胫骨骨折处骨基质形成的刺激作用显著强于单独使用的效果<sup>[13]</sup>。Kandziora 等<sup>[8]</sup> 在羊颈椎模型上研究发现,使用 IGF-1 和 TGF- $\beta$ 1 虽然 12 周内不能获得完全的颈椎间融合效果,但可以明显促进椎间骨基质的形成。本研究将 IGF-1 和 TGF- $\beta$ 1 应用于颈椎椎间融合器羟基磷灰石涂层,以评价生长因子在颈椎椎间融合中的作用。本实验结果提示,与 HCIFC 组相比,GF 组骨融合能力更强。与 BG 组相比,GF 组具有更好的颈椎前凸维持能力、更好的生物力学稳定性及更

强的骨融合能力。所有融合器组的组织形态学特性都优于 BG 组,并显示出更好的轴向旋转稳定性,主要是与融合器的使用有关,而加用 IGF-1 和 TGF- $\beta$ 1 后其效果要更强。与 HCIFC 组和 HA 组相比,GF 组的颈椎屈曲、后伸和侧屈的平均刚度最大,组织形态学上有更好的骨融合效果。

全身性使用 IGF-1 或 TGF- $\beta$ 1 时,不良反应与浓度相关,特别是 IGF-1 已被证实会引起某些全身性的不良反应和并发症,包括电解质紊乱、低血糖,这是胰岛素或甲状腺激素的血浓度发生变化所致。另外,全身使用 TGF- $\beta$ 1 可导致碱性磷酸酶血浓度的升高<sup>[14]</sup>。本研究结果表明,局部使用 IGF-1 和 TGF- $\beta$ 1 并未引起明显的全身性不良反应,但未能证实脊柱局部使用 IGF-1 或 TGF- $\beta$ 1 的安全性。研究发现,TGF- $\beta$ 1 会影响神经组织,特别是人胶质瘤细胞、星形胶质细胞和施旺氏细胞<sup>[14]</sup>。因此,有必要进一步研究以确定脊柱局部单独或联合使用 IGF-1 和 TGF- $\beta$ 1 的安全性。

#### 参 考 文 献

- [1] Weiner BK, Fraser RD. Spine update lumbar interbody cages [J]. *Spine*, 1998, 23(5): 634 - 640.
- [2] 顾宇彤, 贾连顺, 陈雄生, 等. 帽式颈椎椎间融合器的生物力学性能研究[J]. 中国脊髓脊柱杂志, 2005, 15(2): 98 - 101.
- [3] 顾宇彤, 贾连顺, 陈统一, 等. 帽式颈椎椎间融合器的活体实验研究[J]. 中华外科杂志, 2006, 44(16): 1 127 - 1 131.
- [4] Gu YT, Jia LS, Chen TY. Biomechanical study of a hat type cervical intervertebral fusion cage [J]. *Int Orthop*, 2007, 31(1): 101 - 105.
- [5] Dumbleton J, Manley MT. Hydroxyapatite-coated prostheses in total hip and knee arthroplasty [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2004, 86A(11): 2 526 - 2 540.
- [6] Yildirim OS, Aksakal B, Hanyaloglu SC, et al. Hydroxyapatite dip coated and uncoated titanium poly-axial pedicle screws: an *in vivo* bovine model [J]. *Spine*, 2006, 31(8): E215 - 220.
- [7] Upasani VV, Farnsworth CL, Tomlinson T, et al. Pedicle screw surface coatings improve fixation in nonfusion spinal constructs [J]. *Spine*, 2009, 34(4): 335 - 343.
- [8] Kandziora F, Schmidmaier G, Schollmeier G, et al. IGF-I and TGF- $\beta$ 1 application by a poly-(D, L-Lactide)-coated cage promotes intervertebral bone matrix formation in the sheep cervical spine [J]. *Spine*, 2002, 27(16): 1 710 - 1 723.
- [9] Kandziora F, Schollmeier G, Scholz M, et al. Influence of cage design on interbody fusion in a sheep cervical spine model [J]. *J Neurosurg*, 2002, 96(3 Suppl): 321 - 332.
- [10] Kamdziora F, Pflugmacher R, Scholz M, et al. Comparison between sheep and human cervical spines: an anatomic, radiographic, bone mineral density, and biomechanical study [J]. *Spine*, 2001, 26(9): 1 028 - 1 037.
- [11] Robertson A, Lavalette D, Morgan S, et al. The hydroxyapatite-coated JRI-Furlong hip: outcome in patients under the age of 55 years [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2005, 87 - B(1): 12 - 15.
- [12] Rajaratnam SS, Jack C, Tavakkidzadeh A, et al. Long-term results of a hydroxyapatite-coated femoral component in total hip replacement: a 15-to 21-year follow-up study [J]. *J Bone Joint Surg*, 2008, 90 - B(1): 27 - 30.
- [13] Steinbrech DS, Mehrara BJ, Rowe NM, et al. Gene expression of TGF-beta, TGF-beta receptor, and extracellular matrix proteins during membranous bone healing in rats [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2000, 105(6): 2 028 - 2 038.
- [14] Lind M, Schuhmacker B, Soballe K, et al. Transforming growth factor-beta enhances fracture healing in rabbit tibiae [J]. *Acta Orthop Scand*, 1993, 64(5): 553 - 556.

(收稿日期: 2009 - 10 - 21; 编辑: 王蔚)