

关节软骨损伤和缺损修复策略

潘育松, 丁国新, 王静

(安徽理工大学材料科学与工程学院, 安徽 淮南 232001)

【摘要】 关节软骨的损伤是临床中常见的疾病。由于关节软骨自身修复能力有限, 采用关节镜下清创术、软骨移植、软骨细胞移植、组织工程技术及凝胶类关节软骨修复材料是目前对关节软骨损伤进行修复的主要手段。本文对目前用于关节软骨损伤和缺损修复的主要策略及各类修复技术的优缺点进行了综合评述。关节镜下清创术对早期骨性关节炎疗效显著; 软骨及软骨细胞移植对小面积软骨缺损修复效果较为理想; 组织工程技术是目前对关节软骨损伤和缺损修复的一个热点方向, 但存在支架材料与软骨缺损区整合不紧密等问题; 凝胶类关节软骨修复材料具有与自然关节软骨相似的力学和生物摩擦学特性, 但其生物活性及与自然关节软骨间的结合强度有待进一步提高, 如何实现材料生物活性、生物力学性能和生物摩擦学性能功能一体化是凝胶类关节软骨修复材料亟待解决的焦点问题。

【关键词】 软骨, 关节; 创伤和损伤; 综述文献

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2013.02.024

Research on repair strategies for articular cartilage defects PAN Yu-song, DING Guo-xin, and WANG Jing. *Material Science & Engineering, Anhui University of Science and Technology, Huainan 232001, Anhui, China*

ABSTRACT Articular cartilage damage is very common in clinical practices. Due to the low self-healing abilities of articular cartilage, the repair strategies for articular cartilage such as arthroscopic lavage and debridement, osteochondral or chondrocytes transplantation, tissue engineering and hydrogel based artificial cartilage materials are the primary technologies of repairing articular cartilage defect. In this paper, the main repair strategies for the articular cartilage damage and the advantages or disadvantages of each repair technology are summarized. The arthroscopic lavage and debridement is successful in treating the early stage of osteoarthritis. Osteochondral and chondrocytes transplantation are beneficial to treat small full thickness defects. The technology of tissue engineering becomes a new method to heal articular cartilage damage, but the major problem is the absence of bonding strength between the implants and natural defect surfaces. Hydrogel based artificial cartilage possesses similar bio-mechanical and bio-tribological performances to that of natural articular cartilage. However, both bioactivity and interfacial bonding strength between the implant and natural cartilage could be further improved. How to simultaneously optimize the mechanical and bioactive as well as biotribological properties of hydrogel based materials is a focus problem concerned.

KEYWORDS Cartilage, articular; Wounds and injuries; Review literature

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2013, 26(2): 175-178 www.zggszz.com

关节软骨的损伤和病变是临床骨科常见疾病, 由于关节软骨没有血管、神经及淋巴组织, 自身修复能力有限, 一旦发生损伤病变, 必须进行修复或置换, 如何有效地修复关节软骨损伤始终是医学界尚待解决的难题之一^[1]。目前, 国内外对关节软骨损伤和缺损修复的研究主要集中在以下几个方面: 关节镜清创术, 软骨移植, 软骨细胞移植, 组织工程化软骨和凝胶类关节软骨修复材料^[2-5]。本文对目前关节软骨损伤或缺损修复的主要策略和进展进行综合评述。

1 关节镜清创术

关节镜下的清洗术主要是通过关节镜清洗受伤的关节软骨以除去磨损的碎片从而达到减轻患者痛苦的效果, 清创术则是在关节镜下切除关节受损的组织。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 51175004); 安徽高校省级自然科学基金重点资助项目(编号: KJ2010A099)

Fund program: Provided by National Natural Science Foundation Project (No. 51175004)

通讯作者: 潘育松 E-mail: yusongpan@163.com

曾凡营等^[6]对 18 例膝关节痛性关节炎进行关节镜下常规滑膜清理、结晶石清除手术治疗, 术后 18 例症状均明显缓解。孙刚等^[7]对 56 例膝骨关节炎在关节镜下采取刨削增生肥厚的滑膜、修整磨损的半月板、取出游离体、生理盐水灌洗关节腔等治疗, 术后随访表明关节镜下清创术对膝关节炎有良好的中期疗效。陈卫衡等^[8]采用关节镜下清创术对髌骨性关节炎进行治疗, 术后随访表明关节镜下清创术对于关节滑膜类和关节软骨类病变均可达到良好的治疗效果。

关节镜下清创术对早期关节炎的疗效显著。然而, 关节镜下的清洗术和清创术都难以诱导关节软骨自身进行修复。

2 软骨移植

软骨移植主要包括自体软骨、异体软骨、骨膜、软骨膜等。自体软骨移植技术是目前修复效果比较可靠的少数几个方法之一。对小面积或中等面积深度关节软骨缺损的修复疗效良好, 能够减轻患者的痛苦和提高患者的运动能力。许永涛等^[9]对采用镶嵌式软骨移植技术修复软骨缺损, 术后随访表明移植后患者膝关节活动良好, 疼痛基本消失, 1 年后复查显示原

软骨缺损区软骨表面光滑,移植体位置良好。然而,自体骨软骨移植最大的缺点是以牺牲其他软骨为代价且软骨来源有限,难以实现大面积的软骨缺损修复。

异体移植与自体移植相比,最大的优点是软骨的来源具有更多的选择性,可选择与自体软骨相似力学性能和生物学特性的软骨组织,可预制任意形状和大小,解决了大面积软骨缺损的治疗难题。Aubin 等^[10]报道 62 例新鲜异体骨软骨移植修复膝关节软骨缺损,对 60 例平均随访 10 年,Kaplan-Meier 生存分析显示 10 年存活率 85%,15 年 74%,关节功能恢复良好。对修复膝关节大面积缺损不啻为一种有效的方法。但是,异体移植的免疫排斥反应终究不可避免,最终导致手术失败。因此,如何降低异体移植中的免疫排斥反应是异体移植技术急需解决的关键问题。

陈义泉等^[11]采用自体软骨-软骨膜复合体对指关节软骨缺损面进行移植修复。移植后配以适当的功能训练,随着时间的延长,关节功能达到优良。自体软骨-软骨膜复合体移植对关节软骨缺损的修复效果优于单纯骨膜移植。但软骨膜移植存在供区损伤等问题,难以适合较大面积的软骨缺损修复。

3 软骨细胞移植

软骨细胞移植技术主要有异体软骨细胞和自体软骨细胞移植两类。基本方法是取健康的异体或自体软骨细胞后进行培养、扩增,最后将扩增后的软骨细胞种植在软骨缺损区用骨膜瓣覆盖进行关节软骨修复。杨造成等^[12]对膝关节骨软骨炎患者行关节镜取软骨、基质诱导自体软骨细胞移植膜植入术,术后半年多数患者各项症状消失,复查显示原来缺损的关节软骨已基本修复,并伴有软骨下骨的修复。余方圆等^[13]将体外扩增培养的自体软骨细胞移植缺损关节软骨处并进行组织形态观察,结果表明,随着时间的推移,缺损处修复组织由类透明软骨变为透明软骨样组织,修复效果良好。

4 组织工程化软骨

组织工程化软骨的基本原理是将自体或异体组织细胞在体外进行培养扩增后,接种到可降解的生物支架材料上,形成细胞-生物复合材料。将复合材料再回植到软骨缺损部位,随着时间的推移,生物支架材料逐渐降解,而组织细胞形成具有软骨功能的组成,从而达到修复缺损软骨的目的。组织工程化软骨包括种子细胞、生长因子和支架材料三大部分。

4.1 种子细胞 目前广泛用于软骨修复的种子细胞主要有骨髓基质细胞、胚胎干细胞、成骨细胞及基因修饰种子细胞等 4 类^[14]。石仕元等^[4]对含自体富聚骨髓干细胞松质骨与自体松质骨对关节软骨缺损修复效果进行比较发现,含自体骨髓干细胞松质骨修复后的关节软骨面较平整光滑,与周围软骨融合较好,大多为透明软骨细胞。而自体松质骨修复后的关节面有凹陷,欠平整,透明软骨细胞含量极少,且含自体骨髓干细胞松质骨修复的关节软骨厚度更加接近正常关节软骨的厚度。这表明其修复效果明显优于自体松质骨修复效果。

4.2 生长因子 生长因子有助于诱导宿主实质细胞的长入植入体内,并能促进移植细胞更好地形成再生组织。研究发现能够调控关节软骨修复作用的生长因子主要有胰岛素样生长因子(IGF)、成纤维生长因子(FGF)、转化生长因子 β (TGF- β)和骨形成蛋白(BMP)^[15]。FGF 是目前已知最强的促细胞生长因子,能够刺激成骨细胞和软骨细胞增殖并促使增殖细胞稳定地向成熟软骨细胞分化。Feito 等^[16]通过在硅羟基磷酸

石表面种植 FGF-1 和 FGF-2 的方法,研究了两种生长因子对软骨细胞分化、增殖能力的影响,显示 FGF-1 和 FGF-2 能显著提高软骨细胞的分化、增殖能力。

4.3 支架材料 支架材料在组织工程化软骨中充当细胞外基质的作用,对种子细胞黏附、分化和增殖起重要的影响。因此它成为组织工程化软骨研究的一个重点。目前,支架材料主要分为自然支架、合成支架、复合支架和改性支架材料。

4.3.1 自然支架 自然支架材料主要包括纤维蛋白、藻酸盐、胶原、壳聚糖和透明质酸等。自然支架材料的优点在于生物相容性优良,易与受体相互作用,有利于细胞识别及增强细胞分化能力。其缺点表现在力学性能较差,在早期难以提供足够强度的支撑和保护。Wen 等^[17]通过单向冷冻-干燥法制备了微孔结构和方向可调的壳聚糖支架材料,结果显示可控结构的壳聚糖支架对软骨细胞具有优良的生物相容性,软骨细胞在支架材料表面铺展良好,细胞分化和增殖能力明显提高。Mecwan 等^[18]研究了制备工艺条件对壳聚糖支架材料的物理化学和生物学性能的影响,结果表明微波辐照处理可有效降低壳聚糖的分子量和溶胀率,壳聚糖的结晶度也随辐照时间的延长而下降,细胞培养试验显示壳聚糖支架材料表面细胞生长能力随壳聚糖分子量的增加而增大。

4.3.2 合成支架 合成支架材料主要包括有机和无机合成支架材料两大类,用于软骨修复的支架材料主要是高分子材料。这些材料主要包括聚羟基乙酸(PGA)、聚乳酸(PLA)、聚羟基乙酸乳酸(PLGA)和它们的共聚物等。Lee 等^[19]比较了 PLA 和 PLGA 两种支架材料对软骨细胞分化能力的影响,发现 PLGA 支架材料具有更优异的诱导软骨细胞增殖和分化能力,组织学和免疫组织学研究结果表明种植于 PLGA 支架的软骨细胞具有更好软骨细胞显微形态保持能力。为了提高骨髓间充质细胞(hMSCs)的分化能力和寿命,Yang 等^[20]通过 hMSCs 和人端粒酶催化亚单位(hTERT)在 PLGA 支架材料上联合培养的方式,研究不同培养模式及单纯 hMSCs 培养对细胞增殖能力和形态的影响,研究表明动态培养系统比静态培养系统在支架材料中具有更多的软骨细胞,分布均匀,细胞形态与软骨细胞更加相似,且 hMSCs-hTERT 联合培养优于单纯的 hMSCs 培养;与之相反,静态培养系统中细胞增殖能力下降,且分布不均匀,大多分布在支架材料的外表面。

4.3.3 复合支架 复合材料的最大优越性在于充分利用组分材料的性能,以两种或两种以上具有互补特性的生物可降解材料为组分材料,通过组分设计对材料的性能进行调节和控制,保留其优点,克服其缺点,形成复合支架材料。何劭等^[21]采用纤维蛋白凝胶/脱钙骨基质支架材料复合软骨细胞修复兔膝关节软骨缺损试验结果显示术后 4 周在软骨缺损区可见乳白色组织修复,8 周即可见大量软骨细胞修复,随着时间延长,细胞形态排列及 II 型胶原与正常软骨接近,修复效果优良。Georgius 等^[22]研究了用于骨组织工程复合支架材料磷酸盐玻璃(PG)-聚乳酸(PLA)复合材料的动态力学性能和生物相容性,力学性能研究显示当复合材料中 PG 含量达到 20 wt%时,材料的储能模量显著增加;生物相容性结果表明虽然胚胎干细胞在 PLA 支架材料上的增殖能力优于 PG-PLA 复合材料,但细胞在 PG-PLA 复合支架材料表面的增殖率与细胞在 HA-PLA 和 TCP-PLA 复合支架材料表面的增殖率相当,无明显差异。

4.3.4 改性支架 改性支架材料主要是通过支架材料表面通过表面改性手段引入具有某种特异功能的官能团,如亲水性官能团或具有识别表位的短肽,从而改善材料表面的润湿性和对细胞的识别及黏附能力,增强细胞的生长和代谢。Quirk 等^[23]将 GRGDS 肽结合到聚 L-赖氨酸上,随后将其吸附到 PLA 表面,实验表明经修饰后的 PLA 上种植牛主动脉内皮细胞的铺展优于未经修饰的 PLA。周炳华等^[24-25]通过在聚乳酸-羟基乙酸/I 型胶原复合支架表面修饰多聚赖氨酸对复合支架材料进行表面改性,研究改性后复合支架材料与软骨细胞的细胞相容性和细胞亲和性,发现表面改性后复合支架材料的细胞亲和性明显改善;改性后材料表面粗糙度提高,使得改性复合支架材料具有良好亲水性,细胞相容性得到显著提高;同时,改性复合支架材料对细胞增殖促进作用显著。

5 关节软骨修复材料

由于水凝胶具有与自然关节软骨相似的结构、高含水量及与自然关节软骨相似的力学和生物摩擦学性能,凝胶类关节软骨修复材料的研究越来越受到国内外学者的关注,成为关节软骨修复材料研究的另一热点方向。凝胶类关节软骨修复材料主要有聚丙烯酸(PAAc)水凝胶、具有双层网络结构水凝胶(PAMPS-PDAAm)、聚乙烯(PVA)水凝胶、聚乙烯醇/聚乙烯吡咯烷酮(PVA/PVP)复合水凝胶、羟基磷灰石/聚乙烯醇(HA/PVA)水凝胶、聚乙烯醇/羟基磷灰石加聚酰胺(PVA/n-HA+PA66)水凝胶。材料学者从不同角度评价了它们的力学性能、生物摩擦学性能和生物学性能^[5,26-28]。

虽然研究显示水凝胶具有优良润滑和生物摩擦学特性,但由于水凝胶无生物活性,导致其难以同自然骨底层形成牢固的生物活性结合。因此,水凝胶与自然骨底层的结合是一个亟待解决的问题。为改善水凝胶与自然骨基底结合与固定,Oka 等^[29]报道用钛金属网固定法将 PVA 水凝胶材料移植于股骨头上的软骨缺损部位,发现软骨下骨很快经钛网微孔长入而获得固定,手术 1 年后移植植物固定依然牢固,没有松动。

机械嵌锁法在一定程度上解决了水凝胶同自然骨的结合,但机械嵌锁法连接的结合强度较差,且金属纤维网的生物惰性导致其难以同自然骨底层形成生物结合。为此,纳米羟基磷灰石/聚乙烯醇复合水凝胶得到广泛关注和研究。Lu 等^[30]探讨了 HA/PVA 复合水凝胶移植修复兔关节软骨缺损的疗效和组织相容性,结果表明,随着术后时间的延长,植入材料与软骨交界面有大量的软骨细胞增殖,且与软骨下骨连接紧密,有骨样组织长入植入物内部。郭涛等^[31]对 PVA/n-HA+PA66 的生物学性能进行测试发现材料的生物相容性良好,未产生排斥反应,植入实验显示术后关节活动度良好,未观察到伤口有感染;植入 24 周后,植入材料与周边组织融为一体,周边软骨未见明显退行性变,同时植入材料的下层材料网孔中充满类骨质成分。

6 问题与展望

目前治疗关节软骨损伤和缺损修复的策略呈现多样化,在一定程度上拓展了关节软骨损伤的治疗途径。但各种策略都存在优缺点:关节镜下清创术对早期关节炎的疗效显著,但远期疗效有待进一步证实;软骨移植存在供区局部软骨缺损、异体软骨的免疫排斥反应等问题;软骨细胞移植术对大面积的软骨缺损显得无能为力;组织工程化关节软骨被认为是最有应用前景的关节软骨修复材料,但组织工程化涉及到生命

科学、仿生学、材料科学及基因工程等多种学科的交叉,目前还处于试验的探索阶段,离临床应用还有一定距离;凝胶类关节软骨修复材料也成为关节软骨修复材料研究的一个热点方向。目前,凝胶类关节软骨修复材料难以同时兼顾优良的力学性能和生物摩擦学性能。如何实现材料生物活性、生物力学性能和生物摩擦学性能功能一体化是一个亟待解决的问题。

组织工程化软骨中新型支架材料的开发是一个热点研究方向,新型支架材料应具备更好的力学性能和可控的降解速率。同时,种子细胞、生长因子支架材料相互之间的耦合作用和协同作用也是一个值得重点关注的问题。凝胶类关节软骨修复材料向功能梯度材料发展是一个研究方向,以实现修复材料生物活性、生物力学性能和生物摩擦学性能的功能一体化技术。

参考文献

- [1] McCarty WJ, Luan A, Sundaramurthy P, et al. An arthroscopic device to assess articular cartilage defects and treatment with a hydrogel[J]. *Ann Biomed Eng*, 2011, 39(4): 1306-1312.
- [2] 杨光, 严世贵, 冯建钜, 等. 膝关节软骨病变的 MRI 表现与关节镜术后疗效相关性研究[J]. *中国骨伤*, 2010, 23(2): 90-92. Yang G, Yan SG, Feng JJ, et al. Comparison of the relativity of MRI appearance of cartilage injuries and postoperative effect of arthroscopy on articular cartilage disease of knee[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2010, 23(2): 90-92. Chinese with abstract in English.
- [3] 张远金, 段军, 柯雯雯, 等. 关节镜下应用“微骨折”方法修复关节软骨[J]. *中国骨伤*, 2006, 19(7): 411-412. Zhang YJ, Duan J, Ke WT, et al. Microfracture technique under arthroscopy for repairing articular cartilage defect[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2006, 19(7): 411-412. Chinese with abstract in English.
- [4] 石仕元, 应小樟, 胡德新, 等. 含自体富集骨髓干细胞松质骨移植与自体松质骨镶嵌移植修复关节软骨缺损的对比研究[J]. *中国骨伤*, 2011, 24(4): 332-335. Shi SY, Ying XZ, Hu DX, et al. Experiment on articular cartilage defect repaired with autologous cancellous bone or cancellous bone enriching bone marrow stem cell[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2012, 24(4): 332-335. Chinese with abstract in English.
- [5] Ei-Bahy GS, Abdelrazek ME, Allam MA, et al. Characterization of in situ prepared nano-hydroxyapatite/polyacrylic acid (HAp/PAAc) biocomposites[J]. *J Appl Polymer Sci*, 2011, 122(5): 3270-3276.
- [6] 曾凡营, 张勇, 孟凌志, 等. 关节镜手术治疗膝关节炎[J]. *临床骨科杂志*, 2008, 11(2): 135-136. Zeng FY, Zhang Y, Meng LZ, et al. Diagnosis and treatment of knee gout arthritis under arthroscopy[J]. *Lin Chuang Gu Ke Za Zhi*, 2008, 11(2): 135-136. Chinese.
- [7] 孙钢, 尹天, 张淳, 等. 关节镜下清理术治疗膝骨关节炎的中期疗效随访[J]. *中国骨伤*, 2010, 23(12): 903-905. Sun G, Yin T, Zhang C, et al. Study on midterm follow-up results arthroscopic debridement for knee osteoarthritis[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2010, 23(12): 903-905. Chinese with abstract in English.
- [8] 陈卫衡, 徐祖健, 张淳, 等. 关节镜手术治疗髌骨疾病的临床研究[J]. *中国矫形外科杂志*, 2008, 16(17): 1292-1294. Chen WH, Xu ZJ, Zhang C, et al. Clinical research on treating hip

- diseases with arthroscopy[J]. *Zhongguo Jiao Xing Wai Ke Za Zhi*, 2008, 16(17): 1292-1294. Chinese.
- [9] 许永涛, 尚平, 陈安民, 等. 关节镜下自体软骨移植修复软骨缺损[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2006, 20(6): 620-622.
Xu YT, Shang P, Chen AM, et al. Autologous osteochondral transplantation under arthroscope to treat cartilage defect[J]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*, 2006, 20(6): 620-622. Chinese.
- [10] Aubin PP, Cheah HH, Davis AM, et al. Long-term follow-up of fresh femoral osteochondral autografts for post-traumatic knee defects[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2001, 391(Suppl): S381-397.
- [11] 陈义泉, 袁太珍, 王健, 等. 自体软骨-软骨膜移植重建手指关节面 11 例[J]. *中国骨伤*, 2010, 23(10): 784-786.
Chen YQ, Yuan TZ, Wang J, et al. Cartilage-perichondrium autografting for the repair articular cartilage defects of finger: a report of 11 cases[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2010, 23(10): 784-786. Chinese with abstract in English.
- [12] 杨造成, 张仲文, 侯世科, 等. 移植基质诱导的自体软骨细胞修复关节软骨缺损临床研究[J]. *武警医学*, 2007, 18(4): 249-253.
Yang ZC, Zhang ZW, Hou SK, et al. Matrix-induced autologous chondrocytes implantation for repairing articular cartilage defect[J]. *Wu Jing Yi Xue*, 2007, 18(4): 249-253. Chinese.
- [13] 余方圆, 卢世璧, 黄利虹, 等. 自体软骨细胞修复关节软骨缺损的机制探讨[J]. *中国骨伤*, 2010, 23(9): 683-687.
Yu FY, Lu SB, Huang LH, et al. Mechanisms of autologous chondrocytes mass transplantation in the repair of cartilage defects of rabbits knee[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2010, 23(9): 683-687. Chinese with abstract in English.
- [14] 邢自宝, 刘永刚, 苏佳灿. 骨组织工程种子细胞研究进展[J]. *临床医学工程*, 2010, 17(10): 152-154.
Xin ZB, Liu YG, Su JC. The research progress in seed cells of bone tissue engineering[J]. *Lin Chuang Yi Xue Gong Cheng*, 2010, 17(10): 152-154. Chinese.
- [15] 李成, 王伟. 软骨组织工程中相关生长因子理论研究的最新资讯[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14(28): 5260-5263.
Li C, Wang W. Latest information addressing related growth factors in cartilage tissue engineering[J]. *Zhongguo Zu Zhi Gong Cheng Yan Jiu Yu Lin Chuang Kang Fu*, 2010, 14(28): 5260-5263. Chinese.
- [16] Feito MJ, Lozano RM, Alcaide M, et al. Immobilization and bioactivity evaluation of FGF-1 and FGF-2 on powdered silicon-doped hydroxyapatite and their scaffolds for bone tissue engineering[J]. *J Mater Sci: Mater in Med*, 2011, 22(2): 405-416.
- [17] Wen P, Gao JP, Zhang YL, et al. Fabrication of chitosan scaffolds with tunable porous orientation structure for tissue engineering[J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2011, 22(1-3): 19-40.
- [18] Mecwan MM, Rapalo GE, Mishra SR, et al. Effect of molecular weight of chitosan degraded by microwave irradiation on lyophilized scaffold for bone tissue engineering application[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2011, 97(1): 66-73.
- [19] Lee NK, Oh HJ, Choong M, et al. Comparison of the synthetic biodegradable polymers, polylactide (PLA), and polylactic-co-glycolic acid (PLGA) as scaffolds for artificial cartilage[J]. *Biotechnology and Bioprocess Eng*, 2009, 14(2): 180-186.
- [20] Yang JF, Cao C, Wang W, et al. Proliferation and osteogenesis of immortalized bone marrow-derived mesenchymal stem cells in porous polylactic glycolic acid scaffolds under perfusion culture[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2010, 92(3): 817-829.
- [21] 何劫, 杨翔, 岳鹏举, 等. 纤维蛋白凝胶和脱钙骨基质支架材料复合软骨细胞修复兔膝关节软骨缺损的实验研究[J]. *中国骨伤*, 2009, 22(7): 523-526.
He J, Yang X, Yue PJ, et al. Research of repairing rabbit knee joint cartilage defect by compound material of fibrin glue and decalcified bone matrix (DBM) and chondrocytes[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2009, 22(7): 523-526. Chinese with abstract in English.
- [22] Georqius G, Mathieu L, Pioletti DP, et al. Poly lactic acid-phosphate glass composite foams as scaffolds for bone tissue engineering[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2007, 80(2): 322-331.
- [23] Quirk RA, Chan WC, Davies MC, et al. Poly (L-lysine)-GRGDS as a biomimetic surface modifier for poly(lactic acid)[J]. *Biomaterials*, 2001, 22(8): 865-872.
- [24] 周炳华, 廖文波. 改性聚乳酸-羟基乙酸/I 型胶原复合支架与兔耳软骨细胞的细胞相容性[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14(3): 381-384.
Zhou BH, Liao WB. Cellular compatibility of modified poly-lactic glycolic acid/type-I collagen compound scaffold and rabbit ear chondrocytes[J]. *Zhongguo Zu Zhi Gong Cheng Yan Jiu Yu Lin Chuang Kang Fu*, 2010, 14(3): 381-384. Chinese.
- [25] 周炳华, 廖文波. 改性聚乳酸-羟基乙酸/I 型胶原复合支架的细胞亲和性[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13(29): 5687-5690.
Zhou BH, Liao WB. Cellular affinity of modified poly-lactic glycolic acid/type-I collagen compound scaffold[J]. *Zhongguo Zu Zhi Gong Cheng Yan Jiu Yu Lin Chuang Kang Fu*, 2009, 13(29): 5687-5690. Chinese.
- [26] Pan YS, Xiong DS. Study on compressive mechanical properties of nanohydroxyapatite reinforced poly (vinyl alcohol) gel composites as biomaterial[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2009, 20(6): 1291-1297.
- [27] Pan YS, Xiong DS, Chen XL. Friction behavior of Poly(vinyl alcohol) gel against stainless steel ball in different lubricant media[J]. *Tribology*, 2008, 130(3): 1801-1805.
- [28] Pan YS, Xiong DS. Friction properties of nano-hydroxyapatite reinforced poly (vinyl alcohol) gel composites as an articular cartilage[J]. *Wear*, 2009, 266(7-8): 699-730.
- [29] Oka M, Ushio K, Kumar P, et al. Development of artificial articular cartilage[J]. *Proc Inst Mech Eng H*, 2000, 214(1): 59-68.
- [30] Lu HD, Cai DZ, Liu Q, et al. Experimental study of rabbit knee joint articular cartilage defects repaired with transplantation of polyvinyl alcohol/hydroxyapatite composite hydrogel[J]. *Chinese J Clin Rehabilitation (English Edition)*, 2005, 9(34): 184-189.
- [31] 郭涛, 杨天府, 吴佳齐, 等. 体内实验评价新型关节软骨修复材料聚乙烯醇/纳米羟基磷灰石+聚酰胺 66 的生物相容性[J]. *中国组织工程与临床康复*, 2008, 12(1): 31-34.
Guo T, Yang TF, Wu JQ, et al. Biocompatibility of polyvinyl alcohol/nano-hydroxyapatite + polyamide66 composite material in repairing articular cartilage in vivo[J]. *Zhongguo Zu Zhi Gong Cheng Yan Jiu Yu Lin Chuang Kang Fu*, 2008, 12(1): 31-34. Chinese.