文章编号:1000-5404(2014)09-0945-05

论著

个体化组织工程骨与同种异体骨修复骨纤维异常增殖症术后骨缺损的对比研究

吴治林,侯天勇,刘 杰,王序全,许建中 (400038 重庆,第三军医大学西南医院骨科,全军矫形外科中心,组织工程国家地方联合工程实验室,重庆市再生重建医学工程技术研究中心,重庆市组织工程实验室)

[摘要] **目的** 对比分析个体化组织工程骨和同种异体骨修复骨纤维异常增殖症术后骨缺损的长期临床疗效和生物安全性。**方法** 回顾性分析10例个体化组织工程骨病例(组织工程骨组)和10例同种异体骨病例(异体骨组)移植修复重建骨纤维异常增殖症刮除术后骨缺损的临床资料。比较两种方法的愈合时间、骨性愈合评分、并发症发生率及植骨失败率,评价组织工程骨治疗骨纤维异常增殖症的临床疗效及其长期生物安全性。**结果** 组织工程骨组随访(63.6±19.6)个月,1例术后2年出现病理骨折再次手术,其余9例术后骨缺损获得良好修复,愈合时间为(3.3±1.6)个月,骨性愈合评分为(2.6±0.5)分。异体骨组随访(55.1±15.4)个月,1例术后2年出现复发,3例出现骨移植区疼痛、局部肿胀等并发症,骨缺损均获得良好修复,愈合时间为(6.0±2.4)个月,骨性愈合评分为(2.4±0.8)分。2组之间在并发症发生率以及愈合评分方面差异无统计学意义($P>0.05$);在愈合时间方面的差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 个体化组织工程骨治疗骨纤维异常增殖症能获得优于同种异体骨的疗效且具有较高的生物安全性,是治疗骨纤维异常增殖症的一种新选择。

[关键词] 组织工程骨;骨纤维异常增殖症;同种异体骨;骨移植
[中图法分类号] R318.08; R681.305; R687 [文献标志码] A

Individualized tissue engineering bone *vs* allograft in treatment of repairing bone defect of fibrous dysplasia

Wu Zhilin, Hou Tianyong, Liu Jie, Wang Xuquan, Xu Jianzhong (Department of Orthopaedics, Center of Orthopedic Surgery, National and Regional United Engineering Laboratory of Tissue Engineering, Chongqing Center of Regenerative and Reconstructive Engineering Technology, Chongqing Laboratory of Tissue Engineering, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To evaluate the clinical efficacy and bio-safety of individualized tissue engineered bone in repairing bone defect of fibrous dysplasia compared with allo-grafting. **Methods** A retrospective analysis was performed in 20 patients with bone defects cause by fibrous dysplasia who underwent bone reconstruction in our department from September 2004 to September 2009. Ten of them receive the bone reconstruction with tissue engineered bone, and the other 10 patients used the allograft. The healing time, bone healing score (according to Jorgenson standard), and incidence of complications were compared in 2 groups to analyze the clinical efficacy and long-term bio-safety. **Results** In bone tissue engineered bone group, the average duration of follow-up was 63.6 ± 19.6 months. Only 1 patient suffered from pathologic fracture in 2 years after surgery and was re-operated, while the other 9 patients achieved satisfactory effects with an average healing time of 3.3 ± 1.6 months, and score of bone healing of 2.6 ± 0.5. In allo-graft group, the average duration of follow-up was 55.1 ± 15.4 months. Receiver site complications such as pain, local swelling and others were observed in 3 cases, recurrence was seen in 1 patient in 2 years after surgery, and 9 patients of reconstruction of the bone defects cause by fibrous dysplasia achieved satisfactory effect. The average healing time was 6.0 ± 2.4 months, and the bone healing score was 2.4 ± 0.8. There was no significant difference

[基金项目] 国家高技术研究发展计划重大专项(2006AA02A122);国家自然科学基金(81371975);全军后勤科研"十二五"计划重点项目(BWS11J040);西南医院军事医学预研课题(SWH2013JS07)
[通信作者] 许建中,E-mail:xjzslw@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140303.1011.006.html(2014-03-03)

between the groups in bone healing score and incidence of complications ($P > 0.05$), while significant difference was seen in the healing time ($P < 0.05$). **Conclusion** Individualized tissue engineered bone is superior to allograft in clinical curative effect in repairing bone defect of fibrous dysplasia, and has high biological safety. It is an alternative choice for fibrous dysplasia treatment.

[**Key words**] tissue engineered bone; fibrous dysplasia; allograft; bone grafting

Supported by the Major Project of National High Technology Research and Development Program of China (2006AA02A122), the National Natural Science Foundation of China (81371975), the Key Project of "Twelfth Five-year Plan" for Logistic Science Research of PLA (BWS11C040), and the Military Medicine Pre-research Foundation of Southwest Hospital (SWH2013JS07). Corresponding author: Xu Jianzhong, E-mail: xjzslw@163.com

严重创伤、肿瘤切除、骨关节结核及感染、先天性骨关节疾病和骨性关节炎等原因所致的各种骨缺损十分常见,临床治疗难度大,因此,骨缺损的修复与功能重建一直是骨科的难题和研究热点[1]。自体骨移植、同种异体骨移植以及人工骨移植作为治疗骨缺损常见方法广泛应用于临床且取得良好的临床效果,但其均有各自的局限性[2]。组织工程骨是将种子细胞在体外定向诱导分化后扩增,再与具有三维立体网状支架结构的材料复合,在体外共同培养,构建成具有骨生成性、骨诱导性和骨传导性的细胞-载体复合骨移植材料,然后植入体内骨缺损处,从而达到修复的目的。近20年来,国内外学者应用组织工程骨修复大动物骨缺损实验和临床试验均取得满意的临床疗效,显示了其优良的成骨效能[3],然而组织工程骨临床应用的报道存在着应用领域杂乱且随访时间短等问题,不便于对其进行对比研究,其长期疗效以及生物安全性的不确定性使其临床应用受到限制。本研究利用组织工程骨修复四肢长骨骨纤维异常增殖症(fibrous dysplasia of bone, FD)病灶刮除术后骨缺损,并以同种异体骨作为对照,经2~8年的随访,通过对比两种方法的愈合时间、骨性愈合评分、并发症发生率及植骨失败率,评价个体化组织工程骨治疗骨纤维异常增殖症的长期临床疗效以及其生物安全性,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2004年9月至2009年9月西南医院骨科四肢肿瘤病区入院诊断为FD的住院患者。本研究纳入标准:①患者知情同意;②术前及术后病理诊断为FD,病变位于四肢长骨,采用病灶开窗刮除后植骨治疗的手术方式治疗;③患者自体骨来源有限,特别是对青少年患者以及既往曾多次行自体骨移植不能耐受供骨部位的并发症;④临床资料完整,随访时间不少于24个月。排除标准:①年龄>60岁的老龄患者;②各种感染、创伤以及恶性肿瘤等非FD骨切除术后所致骨缺损;③骨移植材料采用自体骨与异体骨混合以及其他人工合成材料;④患者伴有严重肝肾功能不全,活动性感染,心功能衰竭及伴有其他严重内科基础疾患合并精神疾病的患者。其中采用个体化组织工程骨治疗四肢骨纤维异常增殖病灶刮除术后骨缺损10例,男性7例,女性3例;平均年龄14.3(7~33)岁;病变部位:股骨6例,胫骨2例,肱骨2例;10例患者中4例出现病理骨折,股骨3例,肱骨1例;3例为外院行手术治疗后复发,其余均为我院首次接受手术者。同期行同种异体骨治疗骨纤维结构异常增殖症病例中纳入10例,其中男性3例,女性7例;平均年龄23.8(5~55)岁;病变部位:股骨6例,胫骨3例,肱骨1例;10例患者中3例出现病理骨折,股骨2例,肱骨1例;病例就诊时多表现为患处不适,以隐痛、跛行、肢体活动障碍多见,部分患者因反复骨折而致相应肢体出现畸形,患者病史在5 d至3年不等。2组性别分布、年龄、骨缺损大小、骨缺损部位例数和分布等比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 组织工程骨的制备 ①种子细胞的获取与培养:术前2周分别于患者两侧髂前上棘抽取骨髓,将抽取到的患者骨髓进行密度梯度离心法结合贴壁筛选法[4]培养,获取足够数量的间充质干细胞(human mesenchymal stem cells, hMSCs),采用地塞米松、β-甘油磷酸钠、维生素C等对hMSCs进行成骨方向诱导。②支架材料制备:人脱钙骨基质(demineralized bone matrix, DBM,由西南医院骨库制备)作为组织工程骨支架材料。根据临床患者的骨缺损大小预算需要量从西南医院骨库中取出后在严格无菌操作环境下被修整为体积约5 mm×5 mm×5 mm的立方体样脱钙骨基质块,经患者自体血清浸泡、紫外灯照射灭菌,置无菌柜保存待用。③组织工程骨的构建:通过计数诱导分化后含有hMSCs的悬液,调整其浓度为(1.8~2.0)×10^6/mL,向经患者自体血清浸泡2~3 d后的自制脱钙骨基质块滴加细胞悬液1 mL,以恰好浸湿整个组织块为宜,置37 ℃、5% CO_2、饱和湿度孵箱内孵育4 h以上,按静置接种法等待细胞贴壁,完成组织块构建,经体外培养5~7 d,移植备用。整个细胞培养、支架材料制备及组织工程骨构建均在无菌条件下进行,术前同期将组织工程骨块送检细菌及真菌培养。

1.2.2 手术方法及术后处理 手术前的影像学检查包括患肢正侧位X线片、CT、骨显像,必要时行相应肢体的磁共振检查,确定骨病变部位与周围组织关系,测量病变的大小和体积,按照病变的体积准备相应大小的组织工程骨及同种异体骨。采用神经阻滞麻醉或全身麻醉,所有患者均接受相似的手术方案。术中X线透视确定病变部位,切开皮肤及皮下组织直至骨皮质,根据术前CT设计合适的骨皮质开窗,小环钻开窗,有皮质骨缺损的直接扩大开窗,彻底刮除骨髓腔内的病变组织及硬

化组织,开放骨髓腔,最后用 95% 酒精灭活,足量的灭菌水浸泡,使肿瘤组织尽可能地灭活完全,以免复发;分别取组织工程骨或同种异体骨进行移植。移植时填充紧密、均匀,不留死腔,同时避免损伤关节软骨,并尽可能缝合骨膜,常规引流;关闭切口,根据病情所需选取一种合适的内固定方法进行固定,必要时进行外固定,术后常规给予抗生素,常规放置引流管,术后切口引流一般在 48 h 内拔除,引流量多的可延迟至术后 72 h 拔出引流管。

1.3 术后随访观察

一般情况随访观察。术后密切观察全身、局部有无异常反应及表现,骨移植区局部有无皮肤红肿、皮温升高、皮疹或皮肤破溃、异常渗出液、切口愈合不良等不良反应。术后功能按日常生活能力评定量表(ADLs)[5]评价患者术后功能恢复情况。影像学随访观察,于术后 1、3、6、12、24、48 个月拍摄 X 线片,每年拍摄 X 线片判定移植骨愈合情况、有无复发及恶变。

1.4 评价标准

1.4.1 骨愈合时间 分别记录 2 组骨愈合时间,X 线片及 CT 等影像学证实缺损腔内植入的骨移植材料已与宿主骨的新生骨组织基本融合成一体,无明显的未修复透光区,骨形态恢复正常,骨皮质厚度足够(与临近正常骨皮质厚度一致)能避免骨折,日常活动不受限视为骨愈合。

1.4.2 骨移植材料愈合影像学评估 参照 Jorgenson 等[6]提出的方法,根据 2 组术后 1 年 X 线片表现分别进行评分:无明显可见骨质为 0 分,少量不连续骨小梁为 1 分,无定形骨形成为 2 分,连续性骨小梁形成为 3 分。

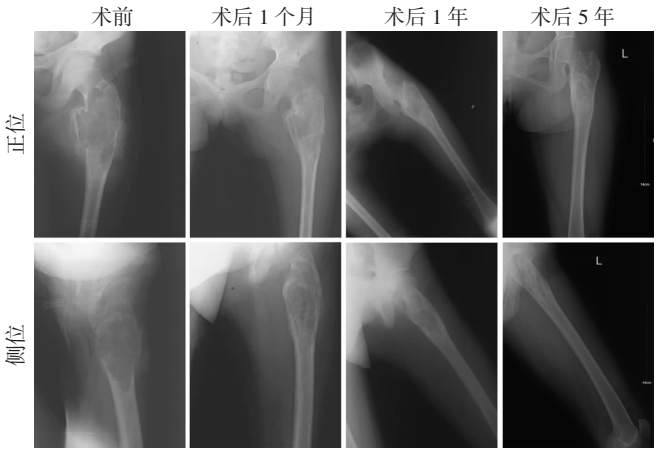
1.4.3 术后并发症发生及植骨失败情况 分别记录 2 组术后全身及局部并发症及植骨失败病例,计算并发症发生率及失败率,有无恶变。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用两独立样本 t 检验比较 2 组随访时间、年龄及术后愈合时间和骨性愈合评分,采用 χ^2 检验比较 2 组性别分布、骨纤维异常增殖症发病部位分布、术后并发症发生率及植骨失败率,检验水准 $\alpha = 0.05$。

2 结果

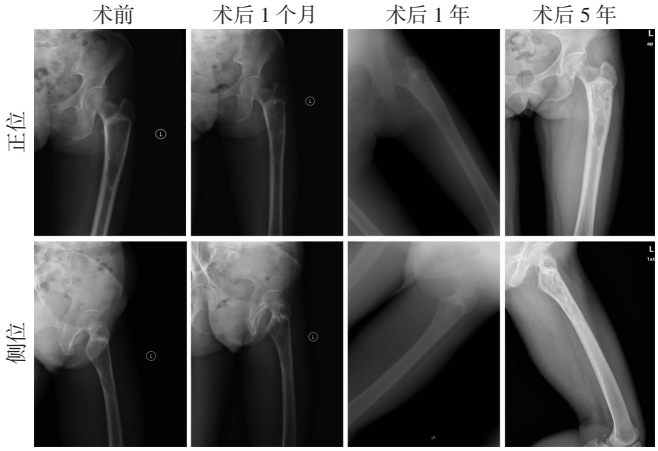
个体化组织工程骨组所有患者手术同期送组织工程骨块行细菌及真菌培养均未见细菌及真菌生长,术前、术后生命体征、肝肾功及补体 C3、C4 的监测均未发现明显差异。随访(63.6 ± 19.6)个月,最长随访 84 个月,本组所有患者术后检查均未见复发及恶变。本组切口均Ⅰ期愈合,无红肿、疼痛、窦道、分泌物等炎性反应,全身无不良反应。日常生活能力评定量表(ADLs)评价患者术后功能恢复情况,本组 10 例患者日常生活不受任何限制。长时间随访个体化组织工程骨治疗骨纤维异常增殖除 1 例患者于术后 2 年出现病理骨折行骨折复位钢板螺钉内固定术,术后愈合好,余患者经病灶刮除后组织工程骨移植治疗效果满意,影像学表现为术后 1 个月 X 线片显示移植物的边缘模糊,与正常骨组织分界不清。术后 3 个月 X 线片示骨缺损移植物和正常骨组织之间界限进一步变模糊,伴随新骨的形成,出现新生骨的骨小梁。术后 12 个月 X 线片显示骨材料与正常骨组织的边界已完全消失,移植物已有大部分被新生骨组织所替代,病灶区域密度与正常侧基本相同,骨缺损达到临床治愈。术后 24 个月 X 线片显示骨缺损区已完全被新生骨组织所替代,部分中央型病灶骨髓腔再通,恢复骨的正常结构。愈合时间在(3.3 ± 1.6)个月,骨愈合评分(2.6 ± 0.5)分。典型病例见图 1。



术前示骨纤维异常增殖症累及左侧股骨,病灶范围大,皮质菲薄;术后 1 年骨组织重塑完成、髓腔部分再通;随访超过 5 年,均未发现致瘤

图 1 组织工程骨治疗左股骨上段骨纤维异常增殖症患者手术前后 X 线片表现

同种异体骨组随访时间(55.1 ± 15.4)个月,本组 2 例患者术后出现切口分泌物增多,肢体肿胀、局部皮温高,考虑术后排异反应,给予相关对症治疗后切口均Ⅰ期愈合。日常生活能力评定量表(ADLs)评价患者术后功能恢复情况,1 例术后出现术区反复隐痛不适伴膝关节轻度外翻、轻度受限,余 9 例患者日常生活不受任何限制。愈合时间在(6.0 ± 2.4)个月,骨愈合评分(2.4 ± 0.8)分。典型病例见图 2。



术前示骨纤维异常增殖症累及左股骨上段,病灶范围大,皮质变薄;术后 1 年病灶基本愈合;随访 5 年时病灶区域密度明显高于周围正常骨组织局部硬化

图 2 同种异体骨治疗左股骨上段骨纤维异常增殖症患者手术前后 X 线片表现

将2组一般情况、术后骨愈合评分和并发症发生率进行比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但两者在骨愈合时间上的差异有统计学意义($P<0.05$,表1)。

表1 2组治疗效果比较($n=10$)

组别	愈合时间(月)	骨愈合评分(分)	并发症发生率
组织工程骨组	3.3±1.6	2.6±0.5	10%(1/10)
同种异体骨组	6.0±2.4	2.4±0.8	30%(3/10)
检验统计量	$t=2.936$	$t=0.640$	$\chi^2=1.250$
P值	$P=0.009$	$P=0.530$	$P=0.264$

3 讨论

FD是一种以纤维、骨组织类肿瘤样增生为特点的疾患,其发生、发展可见于骨形成和成长过程的所有阶段,临床表现为受累骨骼出现疼痛、跛行、疲劳骨折或病理骨折,反复出现的疲劳骨折和病理骨折可能导致肢体出现畸形[7]。目前治疗FD最主要手术方式是病灶刮除、植骨及有效的内固定治疗[8]。对于刮除术后遗留下的骨缺损,以往多进行自体骨或同种异体骨的移植,然而自体骨往往不能满足临床需要,且常引起供骨部位的并发症,为自体骨来源有限的人群所不能接受;异体骨存在疾病传播风险以及免疫排斥的不良反应。有研究表明无论是自体骨与异体骨移植修复都存在移植骨再吸收可能,并且病灶清除不彻底病灶可能扩大以及复发,而多次复发可能导致多骨扩散及恶变[9]。

自2001年,Quarto等[3]首次报道采用组织工程骨修复3例长段骨缺损以来,将种子细胞和支架材料复合构建组织工程骨用作骨移植替代材料的报道逐渐增多,其临床应用范围由治疗创伤、炎症引起的骨缺损扩展至用于治疗股骨头坏死[10]以及脊柱融合[11],均取得良好治疗效果,与本课题组在2008年报道组织工程骨短期临床结果一致[12],然而仍缺乏对其长期有效性及生物安全性的对比评估。本研究通过与同种异体骨长时间的对比观察证实组织工程骨修复FD术后骨缺损可获得满意的治疗效果,术后患者肢体疼痛、活动障碍等临床症状明显缓解,术后3个月影像学表现较术前明显改善。通过影像学评价组织工程骨组具有比单纯的同种异体骨组更优异的成骨能力,骨修复时间明显缩短。与同种异体骨相比,本研究中个体化组织工程骨复合了人自体的hBMSCs作为种子细胞,国内外有研究表明,利用红骨髓经皮多次注射治疗骨不连、修复大段骨缺损等取得了良好的临床效果[13],提示骨髓中的细胞及成骨因子等具有有效的成骨成分在骨修复重建中起到了关键作用。因此,hBMSCs作为种子细胞不仅提供可控的多向分化潜能,是成骨分化潜能的前体细胞,更在于体外培养过程中产生如骨形态发生蛋白-2(bone morphogenetic protein-2, BMP-2)、骨形态发生蛋白-7(bone morphogenetic protein-7,BMP-7)等目前被认为成骨诱导能力最强的骨生长因子生长因子,后者的出现会提高hBMSCs在体内的增殖以及可能诱导体内成骨细胞富集[14]。对于FD等骨组织自身发育异常的疾病患者自身的种子细胞是否具有正常的成骨分化能力成为组织工程骨治疗FD的首要问题。随着对FD发病机制的研究进一步加深,FD被认为是由GNAS基因突变引起,GNAS基因突变发生于体细胞受精后,其基因的突变并非在所有细胞中都存在,而是受累细胞以镶嵌模式分布,而受累组织中突变细胞的比率和分布决定了疾病的表现以及严重程度,而骨纤维异常增殖症临床表现多样也验证了这一说法[15-16]。Robey等[16]和Bianco等[17]研究证实FD患者正常骨髓中hBMSCs同样具有成骨分化能力,与本研究中组织工程骨修复FD术后骨缺损取得优于同种异体骨的临床效果的结果一致。同种异体骨组与组织工程骨组相比其并发症发生率更高,主要表现于局部的免疫排斥反应,尤其是病灶清除范围大、植骨量多的患者。组织工程骨和传统骨移植治疗方法相比,利用组织工程技术构建的组织工程骨具有低免疫源性且来源丰富,修复骨缺损不受限于缺损体积大小,愈合速度快,不造成二次创伤及供区的组织缺损,避免疾病传播风险等优点,因此,可达到无创修复大面积骨缺损的目的,易于被患者接受。组织工程骨的生物安全性一直作为其临床应用的限制因素。通过对长时间的临床随访资料分析,组织工程骨组在术前、术后生命体征、肝肾功及补体C_3、C_4的监测均未发现明显差异,影像学也证实长时间随访未见复发及恶变,这与Quarto等[3]和彭鲲等[18]组织工程骨的长期报道研究结果一致,可以认为组织工程骨具有较高的生物安全性。

本研究经过长时间的随访观察及与同种异体骨相对比证实组织工程骨用于FD病灶清除后骨缺损的修复安全有效,可以作为治疗FD的一种新选择。采用组织工程骨治疗FD病灶清除后骨缺损方法临床报道较少,我们结合传统治疗方式对FD的手术治疗进行探讨。①手术时机选择:既往有报道认为FD具有自限性,患者往往在成年后能自愈或静止,而且认为年龄越小术后复发可能越大,手术植入骨腔的骨移植材料大部分会被吸收,故多主张成年后行手术治疗[19]。但

随着对FD发病机制的研究,FD被认为是基因突变引起,故手术时机选择与年龄无关,而当FD进一步发展待其出现畸形及病理性骨折时再手术,手术效果往往不理想。因此,我们主张对有症状的活跃病灶及早彻底手术,不宜等待、观察,即使是在少年儿童期。②组织工程骨的制备:组织工程骨包括了种子细胞、支架材料、组织工程骨三要素。种子细胞获取应来自患者正常骨组织的骨髓中获取的间充质干细胞,且患者年龄应当<60岁,年龄>60岁的老龄患者,种子细胞(间充质干细胞)获取和扩增比较困难。本研究中脱钙骨基质具有良好的生物相容性,有利于细胞黏附和增殖;良好的生物降解性,降解的速率与组织生长率相适应且可调控;具有三维多孔立体结构,孔隙率达90%以上,利于细胞、黏附、物质交换,血管和神经长入;良好的材料-细胞界面,而且可加工性强,被用作组织工程骨的支架材料。体外构建过程中应保证无菌环境,手术同期送组织工程骨块行细菌及真菌培养。③手术治疗骨纤维异常增殖症:FD预后与病灶清除彻底与否密切相关,而组织工程骨来源丰富,手术过程应尽量大范围病灶清除,后用95%酒精灭活,足量的灭菌水浸泡,使病变组织尽可能地灭活完全,以免肿瘤复发;移植时填充紧密、均匀,不留死腔,同时避免损伤关节软骨。

本实验通过对种子细胞的培养复合支架材料制备的个体化组织工程骨以及同种异体骨治疗FD刮除术后骨缺损修复重建的对其临床资料的随访(2~8年),证实具有理想的临床效果,功能良好,影像学未发现复发及恶变,这与国内外所报道的组织工程骨用于临床修复骨缺损取得了显著成效结果一致。

本研究仍存在着个体化组织工程骨构建时间长,花费较高,保存运输条件苛刻,病例数量少等不足,仍需对组织工程骨的构建与保存作进一步研究以及更大范围的临床应用积累临床经验,使其实现产业化,以使组织工程骨越来越广泛地应用于临床。

参考文献:

[1] Malizos K N, Dailiana Z H, Innocenti M, *et al*. Vascularized Malizos K N, Dailiana Z H, Innocenti M, *et al*. Vascularized bone grafts for upper limb reconstruction: defects at the distal radius, wrist, and hand [J]. J Hand Surg Am, 2010, 35(10): 1710-1718.

[2] Giannoudis P V, Chris-Arts J J, Schmidmaier G, *et al*. What should be the characteristics of the ideal bone graft substitute? [J]. Injury, 2011, 42(Suppl 2): S1-S2.

[3] Quarto R, Mastrogiacomo M, Cancedda R, *et al*. Repair of large bone defects with the use of autologous bone marrow stromal cells[J]. N Engl J Med, 2001, 344(5): 385-386.

[4] Neuhuber B, Swanger S A, Howard L, *et al*. Effects of plating density and culture time on bone marrow stromal cell characteristics[J]. Exp Hematol, 2008, 36(9): 1176-1185.

[5] Chapman M W, Bucholz R, Cornell C. Treatment of acute fractures with a collagen-calcium phosphate graft material. A randomized clinical trial[J]. J Bone Joint Surg Am, 1997, 79(4): 495-502.

[6] Jorgenson S S, Lowe T G, France J, *et al*. A prospective analysis of autograft versus allograft in posterolateral lumbar fusion in the same patient. A minimum of 1-year follow-up in 144 patients[J]. Spine (Phila Pa 1976), 1994, 19(18): 2048-2053.

[7] Stanton RP, Ippolito E, Springfield D, *et al*. The surgical management of fibrous dysplasia of bone[J]. Orphanet J Rare Dis, 2012, 7(Suppl 1): S1.

[8] Tomasik P, Spindel J, Miszczyk L, *et al*. Surgical treatment of dysplasia fibrosa and defectus fibrosus with bone allografts[J]. Ortop Traumatol Rehabil, 2010, 12(1): 58-66.

[9] Chow L T, Griffith J, Chow W H, *et al*. Monostotic fibrous dysplasia of the spine: report of a case involving the lumbar transverse process and review of the literature[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2000, 120(7/8): 460-464.

[10] Gangji V, Toungouz M, Hauzeur J P. Stem cell therapy for osteonecrosis of the femoral head[J]. Expert Opin Biol Ther, 2005, 5(4): 437-442.

[11] 张蒲, 干耀恺, 唐坚, 等. 干细胞技术结合新型可降解材料进行腰椎融合的临床研究[J]. 中华外科杂志, 2008, 46(7): 493-496.

[12] 刘杰, 吴雪晖, 罗飞, 等. 自体间充质干细胞构建组织工程骨修复人长骨缺损的临床观察[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(9): 851-854.

[13] Ikehara S. A novel BMT technique for treatment of various currently intractable diseases[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2011, 24(3): 477-483.

[14] Chang Z, Hou T, Wu X, *et al*. An anti-infection tissue-engineered construct delivering vancomycin: its evaluation in a goat model of femur defect[J]. Int J Med Sci, 2013, 10(12): 1761-1770.

[15] Riddle N D, Bui M M. Fibrous dysplasia [J]. Arch Pathol Lab Med, 2013, 137(1): 134-138.

[16] Robey P G, Kuznetsov S, Riminucci M, *et al*. The role of stem cells in fibrous dysplasia of bone and the Mccune-Albright syndrome[J]. Pediatr Endocrinol Rev, 2007, 4(Suppl 4): 386-395.

[17] Bianco P, Robey P G, Saggio I, *et al*. "Mesenchymal" stem cells in human bone marrow (skeletal stem cells): a critical discussion of their nature, identity, and significance in incurable skeletal disease [J]. Hum Gene Ther, 2010, 21(9): 1057-1066.

[18] 彭鲲, 项舟, 杨志明, 等. 组织工程骨植骨临床应用七年随访结果[J]. 中国修复重建外科杂志, 2008, 22(5): 606-609.

[19] 冯国仿, 周成勇, 严清红, 等. 骨纤维异常增殖症发病机制及治疗进展[J]. 中国骨肿瘤骨病, 2011, 10(3): 300-302.

(**收稿**:2014-01-12;**修回**:2014-02-10)

(编辑 王 红)