

## 国产多孔钽材料兔竖脊肌植入组织学及生物学效应

甘洪全<sup>1</sup>, 刘鑫<sup>2</sup>, 赵济华<sup>3</sup>, 耿丽鑫<sup>4</sup>, 王茜<sup>5</sup>, 王志强<sup>1</sup>, 李琪佳<sup>4\*</sup>

(<sup>1</sup>河北联合大学附属医院骨科, 河北 唐山 063000; <sup>2</sup>唐山开滦总医院检验科, 河北 唐山 063000; <sup>3</sup>河北联合大学临床医学院, <sup>4</sup>实验中心, <sup>5</sup>基础医学院解剖教研室, 河北 唐山 063000)

**[摘要]** 目的: 观察国产多孔钽材料的三维孔隙结构以及兔竖脊肌植入后组织形态学特点, 对其组织相容性进行评价, 为临床骨缺损修复重建提供实验依据。方法: 扫描电镜观察国产多孔钽结构; 成年新西兰大白兔 24 只, 建立多孔钽兔竖脊肌植入动物模型。将 2 枚直径 1.5 cm, 厚 0.2 cm 圆型多孔钽植入脊柱一侧竖脊肌内(实验组), 对侧植入同等数量及体积的多孔钛(对照组)。于术后 2、4、8、12 周处死行硬组织切片观察肌肉周围纤维包膜及新生血管形成, 并计算小血管生成数量; 扫描电镜观察肌肉组织在两种材料内的生长状态。结果: 扫描电镜观察多孔钽具有三维立体多孔结构, 孔隙直径在 400~600 μm; 肌肉及纤维组织早期在多孔钽表面及孔隙内生长; 晚期胶原纤维延展, 相互连接并充满孔隙。硬组织切片显示: 随着时间的延长多孔钽-肌肉界面形成薄而致密的血管化包膜。孔隙内充满肌肉、纤维组织及小血管。结论: 国产多孔钽材料具有良好的组织相容性, 其三维结构可使肌肉组织在表面及孔隙内生长及延伸, 有可能成为骨缺损修复材料。

**[关键词]** 多孔钽; 组织相容性; 形态学; 血管化包膜

**[中图分类号]** R318.08

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2014)05-611-06

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20140515

## The histology and biological effects of domestic porous tantalum implanted in rabbit erector spinae

Gan Hongquan<sup>1</sup>, Liu Xin<sup>2</sup>, Zhao Jihua<sup>3</sup>, Geng Lixin<sup>4</sup>, Wang Qian<sup>5</sup>, Wang Zhiqiang<sup>1</sup>, Li Qijia<sup>4\*</sup>

(<sup>1</sup>Department of Orthopedics, Affiliated Hospital of Hebei United University, Tangshan 063000; <sup>2</sup>Department of Clinical Laboratory, Kailuan General Hospital, Tangshan 063000; <sup>3</sup>Clinical Medical College, <sup>4</sup>Experimental Center, <sup>5</sup>Department of Anatomy of Basic Medical College, Hebei United University, Tangshan 063000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the three-dimensional (3D) structure and morphologic characteristics of domestic porous tantalum implanted in rabbit erector spinae and evaluate its histocompatibility, and to provide experimental evidence for repair and reconstruction of bone defects. **Methods:** The structure of the domestic porous tantalum was observed by scanning electron microscope (SEM). A total of 24 adult New Zealand rabbits were used to establish porous tantalum model. Two 1.5 cm × 1.5 cm × 0.2 cm porous tantalum materials were implanted in one side of rabbit erector spinae (the experimental group). Two 1.5 cm × 1.5 cm × 0.2 cm porous titanium materials (the control group) were implanted into the opposite side in the same rabbits. The rabbits were sacrificed successively at 2, 4, 8 and 12 weeks post implantation. Slices of hard tissue specimen were examined to observe fibrous capsule morphology and vascular formation. Muscle and fibrous tissue morphology around the material were observed by SEM. **Results:** The SEM showed the 3D structure of porous tantalum and pore diameter ranged from 400 to 600 μm. The muscle and fibrous tissue ingrowth was found in the surface and pores of porous tantalum in the early stage. In the late stage, collagen fibers and the pores of porous tantalum were filled with muscle tissue and connected to each other. Hard tissue slices observed that the loose and thick vascularized fibrous capsule formed in the porous tantalum-muscle interface at the beginning and became thin and compact in the end. The muscles, small vessels and fibrous tissues were found in the pores of materials. **Conclusion:** The Chinese porous tantalum has good histocompatibility, and its 3D porous structure is advantageous to ingrowth and extension on the surface and in the pores for the muscle tissue. The Chinese porous tantalum may has the potential to repair bone defect.

**[基金项目]** 国家科技部科技支撑项目(2012BAE06B03)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: qjl1222de@163.com

[Key words] porous tantalum; histocompatibility; morphology; vascularized capsule

[Acta Univ Med Nanjing, 2014, 34(05): 611-616]

理想的金属材料是目前骨移植替代材料研究的热点之一。其不但要有良好的理化性能及生物相容性,还应具备促进骨形成的特性。金属骨移植材料与宿主骨间的骨整合作用很大程度上取决于内植物的空间构型<sup>[1-2]</sup>。研究发现,多孔金属材料三维立体空间构型为成骨细胞及富含血管的纤维组织长入提供良好的空间环境,一般孔隙直径为300~600 μm,孔隙率大于75%对于成骨极为有利<sup>[3]</sup>。而多孔金属钽材料孔径400~600 μm,孔隙率在75%~80%,具有良好的骨传导性并且与人类松质骨结构类似<sup>[4-5]</sup>。但是多孔钽价格昂贵及专利壁垒限制了其在国内的应用,一直以来国内没有产品研发成功的报道。本研究采用我国具有自主知识产权的最新多孔钽材料,通过兔竖脊肌内植入,观察其体内外形态学特点,检测多孔钽与肌肉之间的生物学作用,评价二者的生物相容性,使其能尽早应用于骨科临床,为临床骨缺损治疗提供实验依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

实验动物:日本大耳白兔24只,雄性,体重2.5~3.0 kg。由河北联合大学实验动物中心提供[许可证编号:scxk(京)2012-0001]。

多孔钽材料由重庆润泽医疗器械有限公司提供。多孔钛材料由陕西宝鸡金凯科技有限公司提供。

JSM-6030LV 扫描电子显微镜(日本电子株式会社,日本),Leica1600 硬组织切片(Leica公司,德国),Rotor-Gene 3000 定量PCR仪(Corbett Research公司,澳大利亚),SYBR Green qPCR super MIX-UDG(上海Invitrogen公司),甲苯胺蓝(上海亚培生物公司),兔BMP-7引物(上海生工生物公司),Masson三色染色试剂盒(南京建成生物公司),麦克奥迪医学图像采集分析系统(北京航空航天大学)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 多孔钽兔竖脊肌内植入模型建立

日本大耳白兔24只,雄性,体重2.5~3.0 kg。10%水合氯醛麻醉(2 ml/kg),腰椎旁后侧入路,距脊柱中线两侧约1.5 cm处作4个长约1.5 cm的对称切口(每侧2个),间距3.5 cm。依次切开皮肤、皮下组织、筋膜,纵行切开竖脊肌,深度为2 cm。将2

枚直径1.5 cm,厚0.2 cm圆型多孔钽材料植入脊柱一侧竖脊肌内(实验组),对侧植入同等数量及等体积的多孔钛(对照组)。材料与肌肉紧密接触,逐层缝合。术后连续3 d头孢拉定0.1 g肌注,每天1次预防感染,不限制动物活动。

#### 1.2.2 取材及大体观察

动物分别于术后2、4、8、12周处死,每个时间点6只,共24只。观察植入材料周围有无炎症反应,材料与肌肉之间结合是否紧密。将植入的多孔钽及多孔钛连同周围0.5~10.0 cm肌肉组织一并取材。其中12只动物用于进行多孔钽-肌肉硬组织切片,剩余动物用于扫描电镜检查。

#### 1.2.3 多孔钽-肌肉硬组织切片及染色

标本经冲洗后,10 g/L福尔马林固定。经脱水,渗透(浸塑),塑料包埋及聚合,暴露及抛光切面。Leica 1600 硬组织切片(Leica公司,德国)将带有金属植入物的组织塑料块进行切割,经抛光平面,制成70 μm厚切片。后经磨片至15~20 μm。最终干燥、脱塑。丽春红三色及甲苯胺蓝特殊组织学染色,光镜观察2、4、8、12周时钽-肌肉界面包膜形成及纤维肌肉组织向多孔钽孔隙内长入情况。

#### 1.2.4 多孔钽-肌肉扫描电镜标本制备及观察

标本经4 g/L戊二醛固定,梯度酒精逐级脱水,37℃烤箱烘干,离子溅射装置喷金,扫描电镜观察各时间点肌肉组织在多孔钽材料表面生长及向内部生长的情况。

### 1.3 统计学方法

计算小血管数量,每张切片随机选取5个视野(×100),计数小血管,取其均值。检测数据采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,SPSS13.0统计软件进行统计分析,同一时间点两组小血管数量比较用成对资料t检验,以P≤0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

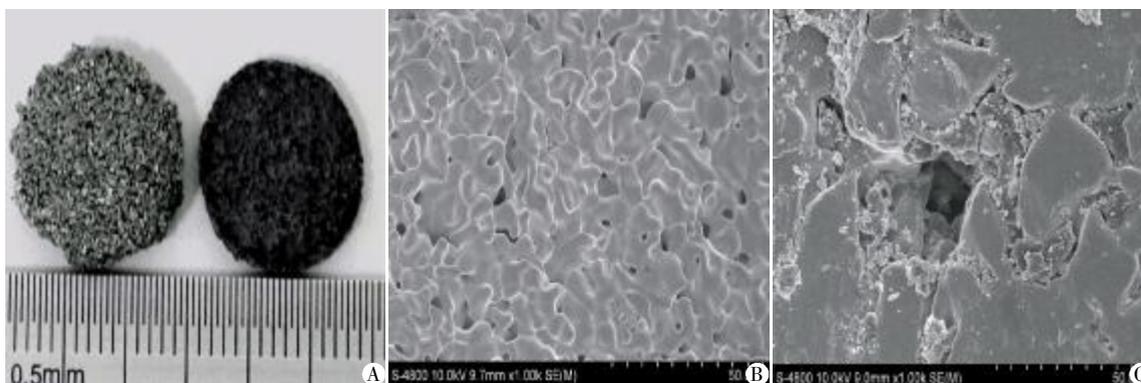
### 2.1 多孔钽外观结构及形态特征

国产多孔钽材料外观呈深灰色、粗糙多孔状。表面及断面可见分布均匀的蜂窝状结构,呈立体连通均匀的孔隙形状。扫描电镜观察材料表面及断面可见20~50 μm的微粒或小梁结构,小梁之间是均匀的孔隙,孔隙直径400~600 μm,孔隙之间相互连通。

多孔钛材料外观呈浅灰色、多孔状。粗糙程度大于多孔钽。扫描电镜观察表面及断面呈粗颗粒状。孔隙

连通,孔径大小不等,为 100~700  $\mu\text{m}$ (图 1)。

## 2.2 动物及标本大体观察



A:多孔钽、多孔钛外观;B:多孔钽扫描电镜观察( $\times 1\ 000$ );C:多孔钛扫描电镜观察( $\times 1\ 000$ )。

图 1 多孔钽、多孔钛材料物理特点

Figure 1 Physical properties of porous tantalum and titanium

动物术后正常活动,伤口一期愈合。2、4、8 及 12 周分别处死动物,植入多孔钽及多孔钛周围与肌肉之间可见纤维包膜,无红肿、脓肿或坏死。植入材料与肌肉之间结合紧密,材料无松动。

## 2.3 多孔钽-肌肉硬组织切片观察多孔钽兔竖脊肌内植入

硬组织切片经甲苯胺蓝及丽春红三色染色,可见 2 周时,多孔钽或多孔钛周围包膜均已形成,但纤维包膜疏松,与肌纤维界限不清。包膜内可见少量小血管形成,未见明显炎细胞浸润。纤维及肌肉组

织只在材料表面生长,孔隙内未见明显上述成分。4 周时见钽、钛与宿主肌肉界面处新生肌纤维增多,并伴随纤维组织及小血管一同长入孔隙内。此时纤维包膜稍有变薄,其内可见多量小血管。8 周时两种材料周围包膜明显致密、变薄,与周围肌肉界限清楚,小血管更为丰富。12 周时,两种材料周围纤维包膜进一步变薄,细胞及小血管均明显减少,胶原纤维增多,束状排列整齐。2、8 周两种材料小血管数量比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),4、12 周比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ,表 1,图 2)。

表 1 多孔钽及多孔钛兔竖脊肌植入不同时间点血管数量比较

Table 1 The numbers of blood vessels compared at different time points with porous tantalum and titanium implanted in rabbit erector spinae ( $\bar{x} \pm s$ )

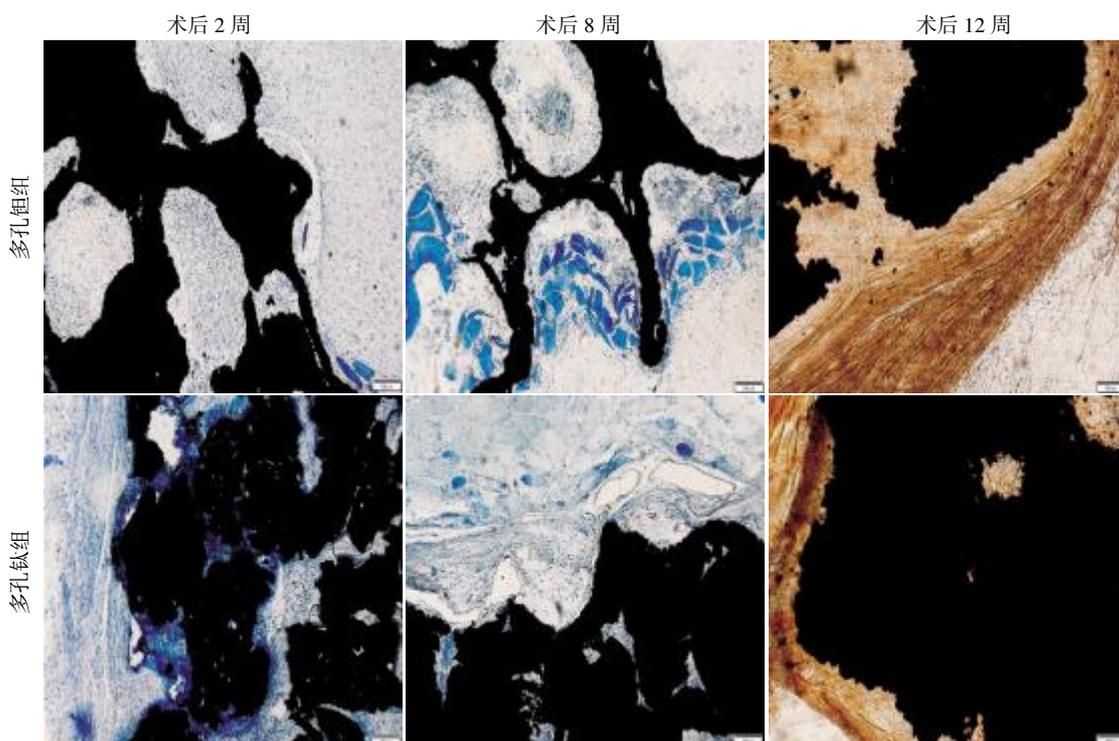
组别	2 周	4 周	8 周	12 周
多孔钽组	2.712 $\pm$ 0.029	7.957 $\pm$ 0.099	10.220 $\pm$ 0.085	5.205 $\pm$ 0.031
多孔钛组	2.658 $\pm$ 0.043	7.612 $\pm$ 0.062	10.155 $\pm$ 0.048	4.150 $\pm$ 0.264
<i>t</i> 值	2.085	13.543	1.334	7.921
<i>P</i> 值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

## 2.4 多孔钽-肌肉扫描电镜观察肌肉组织向多孔钽内长入

多孔钽与多孔钛均有均匀的孔隙结构,在植入肌肉后第 2 周均可见纤维组织及肌纤维长入少数孔隙内部,量少而稀疏,并沿着孔隙内壁生长;4 周时,材料周围及孔隙内纤维成分密度增加;8 周时孔隙内长入的肌纤维相互交联并横跨孔隙;大多数孔隙充满肌丝;12 周时肌纤维广泛重叠、融合,内生性长入。由于多孔钽的孔隙直径大于多孔钛,因此可见多孔钽内肌纤维长入量明显多于多孔钛(图 3)。

## 3 讨论

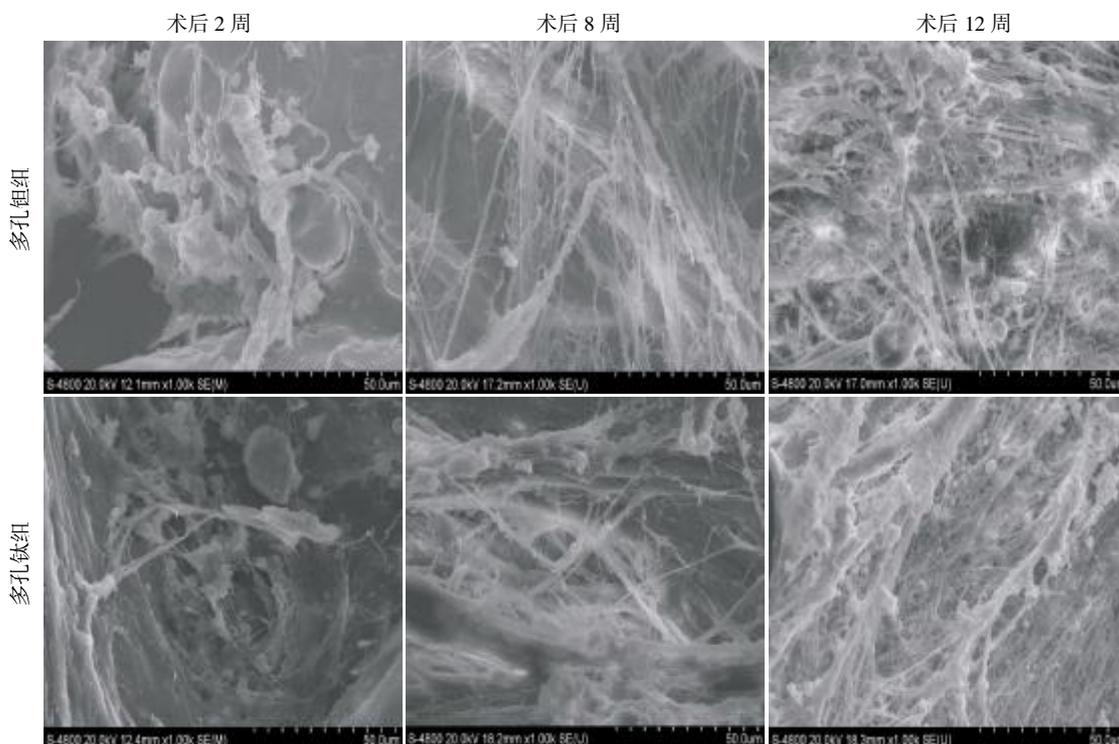
随着对骨缺损修复替代材料的研究和探索,金属材料显示了不可比拟的优越性<sup>[6]</sup>。但它在应用于临床之前必须要对其安全性作出全面评估,以保证其能承受人体特定生理环境和复杂生物力学条件的长期考验<sup>[7]</sup>。多孔钽独特的三维立体空间结构,良好的孔隙直径及孔隙连通率为细胞、血管、组织代谢产物及营养物质运输提供了有利的空间环境。同时多孔钽具有良好的骨传导性,有利于骨组织和纤维血



术后 2 周,多孔钽、钛周围疏松而厚的包膜形成,少量肌肉及胶原纤维长入孔隙内(甲苯胺蓝染色);术后 8 周,多孔钽、钛孔隙内多量肌肉、血管及胶原纤维长入;术后 12 周,多孔钽、钛周围包膜薄而致密(丽春红染色)。

图 2 多孔钽、钛肌肉内植入硬组织切片观察(×100)

Figure 2 Observation of porous tantalum and titanium on the slices of hard tissues after intramuscular implantation(×100)



术后第 2 周,少量肌肉及纤维组织在多孔钽及钛表面生长;术后第 8 周,大量肌肉纤维长入孔隙内;术后第 12 周,大量肌肉及纤维组织在多孔钽、钛表面及孔隙内生长。

图 3 扫描电镜观察多孔钽、钛肌肉内植入(×1 000)

Figure 3 SEM observation of porous tantalum and titanium after intramuscular implantation(×1 000)

管组织长入,加强与骨的连接,以达到生物性固定的目的<sup>[8-9]</sup>。目前多孔钽已应用于骨科临床,如人工关节翻修术后、严重创伤后骨缺损、骨肿瘤切除术后、早期股骨头坏死等<sup>[10-11]</sup>。世界多孔钽研制和开发一直是美国 Zimmer 公司领先。由于其专利技术及昂贵的价格,很难在国内广泛使用。重庆润泽医疗器械公司联合国内多家科研机构,通过粉末冶金浇注高温煅烧工艺技术,成功研发了具有自主知识产权的国产医用多孔钽材料。其孔径及孔隙率等参数均已接近 Zimmer 公司。本研究首先通过扫描电镜观察国产多孔钽形态特征,同时进行多孔钽兔竖脊肌内植入,以应用于临床多年的多孔钛为对照,观察多孔钽与肌肉之间的生物学作用,评价二者的生物相容性以及使用安全性。结果显示:多孔钽表面或断面可见 20~50  $\mu\text{m}$  的微粒或小梁结构,小梁之间是均匀的孔隙,孔隙直径 400~600  $\mu\text{m}$ ,孔隙之间相互连通。这种立体空间连通的几何构型可促使血管、纤维及组织细胞向其内部内生性生长。其原理可能是多孔钽三维结构可作为细胞的载体或模板,为细胞生长提供足够的空间、良好的机械力学支撑以及充足的氧气供应,进而激活生长因子使细胞迁移,促进细胞之间信号转导通路激活,促进相应基因及蛋白表达,诱导细胞在此区域募集进而分化为相应的功能细胞。本课题组前期研究结果得出多孔钽具有良好的细胞相容性,且对细胞周期及凋亡均无影响<sup>[12]</sup>。事实上,无论是多孔钽材料或其他生物材料均是作为“异物”植入机体,材料表面物理形貌特征及化学组分与生物体内大分子结构如核酸、蛋白质等相互作用,进而才可能导致机体组织细胞的变化,最终才能决定材料的生物相容性。多孔钽与肌肉组织生物相容性也遵循这一原则<sup>[13]</sup>。本课题组未来的研究也将应用基因及蛋白组学技术,进一步探讨多孔钽的生物相容性。

利用形态学检测方法观察材料与机体的相互关系是评价生物材料的主要内容和手段<sup>[14]</sup>。而评价生物材料生物相容性较可靠的方法首先是体外细胞毒性及细胞相容性检测,其次是动物体内植入实验,检测体内组织相容性。肌肉内植入试验可以准确地反映植入材料在体内组织相容性的真实状态<sup>[15]</sup>。生物材料植入动物体内后与宿主之间的反应较为复杂。如果植入材料引发宿主组织细胞过敏、炎症及排斥反应,而后出现变性及坏死,则说明材料具有明显毒性,无组织相容性;如果材料周围有薄而致密的纤维包膜形成,并且与周围组织结合并交互生长,说明材

料的组织相容性好并具有生物活性<sup>[16]</sup>。本研究将多孔钽植入兔竖脊肌内,以多孔钛作为对照,检测其组织相容性。结果显示:肉眼观察多孔钽及多孔钛与肌肉之间可见纤维包膜,无红肿、脓肿及坏死。二者结合紧密,植入材料无松动。硬组织切片甲苯胺蓝及丽春红染色显示:植入 2 周时,多孔钽及多孔钛周围包膜疏松,包膜内可见小血管,未见明显炎细胞浸润及异物巨细胞反应。纤维及肌肉组织只围绕材料表面,孔隙内未见明显长入;4 周时见钽、钛与宿主肌肉界面处新生肌肉组织增多,并伴随纤维组织及大量小血管一同长入孔隙内,此时多孔钽组小血管的数量比多孔钛组丰富( $P < 0.05$ )。说明在疏松的包膜内纤维组织多由幼稚的成纤维细胞构成,胶原纤维数量少,血管丰富。8、12 周时,两种材料周围纤维包膜逐渐变薄,细胞及小血管也逐渐减少,胶原纤维数量增多,束状排列,并向孔隙内部生长。在包膜厚度及小血管数量上,两种材料比较差别不明显。一般情况下,植入材料本身在体内首先会刺激机体产生成纤维细胞及胶原纤维,在材料周围形成包膜,材料中混有的其他成分也会影响包膜的厚度和致密度。包膜厚度和疏密可以反映材料与组织的相容程度,包膜厚且疏松说明材料的组织相容性差,反之说明材料的组织相容性好<sup>[17]</sup>。通过本研究可发现多孔钽与多孔钛表面均形成了稳定包膜,早期包膜较厚且疏松,随时间延长包膜逐渐变薄,致密程度逐渐增加。在此期间,成纤维细胞、胶原纤维和毛细血管越来越多,充满材料内部的孔隙,形成了较为稳定的血管纤维性连接,并随着时间延长,多孔钽与组织的结合强度不断增大。

同时本研究还通过扫描电镜观察肌肉内植入多孔钽后,肌肉组织向多孔钽孔隙内部生长。证明多孔钽具有促进细胞和组织内生的作用。2 周时少量肌纤维在多孔钽表面附着,组织长入孔内较少。随时间延长,肌肉纤维组织不断向钽孔隙内生长,组织长入量不断增多并与孔隙内壁紧密结合。至 12 周时,孔隙已被大量肌组织填满并且肌纤维相互交织覆盖多孔钽。与硬组织切片结果相一致,证明了国产多孔钽具有促使组织内生性生长的特点。

一般来说,检测生物材料的组织细胞相容性,初期可以通过动物体内急性毒性实验、皮内刺激实验、口腔黏膜刺激实验以及皮下、肌肉内植入实验等。然后才能将材料植入到需要修复的组织或器官,评价人体使用安全性<sup>[18-19]</sup>。Matsuno 等<sup>[20]</sup>在研究中发现,在大鼠股骨及皮下组织植入金属钽丝几周后钽金属

周围形成了致密包膜,而钽丝没有发生腐蚀及电解反应,且周围组织无炎症反应,这表明钽金属化学性质稳定,组织相容性优良。Bobynd等<sup>[21]</sup>通过组织学及影像学检测了植入犬体内多孔钽髌臼假体22例,术后1年内发现钽孔隙内骨长入率从42%增加至80%。

总之,国产多孔钽具有良好的组织相容性及促进组织内生的特性。其三维多孔空间结构能促进组织长入,与宿主形成稳定结合的整体,从机械固定转化为生物学固定,从而可达到长期稳定的目的。

#### [参考文献]

- [1] Kim DG, Huja SS, Tee BC, et al. Bone ingrowth and initial stability of titanium and porous tantalum dental Implants: A pilot canine study[J]. *Implant Dentistry*, 2013, 22(4):399-405
- [2] Dabrowski B, Swieszkowski W, Godlinski D, et al. Highly porous titanium scaffolds for orthopaedic applications[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2010, 95 (1):53-61
- [3] 武壶森,池永龙. 小梁金属(多孔钽)在骨科的应用现状[J]. *中华骨科杂志*, 2007, 27 (12):939-942
- [4] Balla VK, Bodhak S, Bose S, et al. Porous tantalum structures for bone implants: fabrication mechanical and in vitro biological properties[J]. *Acta Biomater*, 2010, 6(8):3349-3359
- [5] Mrosek EH, Schagemann JC, Chung HW, et al. Porous tantalum and poly-epsilon-caprolactone biocomposites for osteochondral defect repair: preliminary studies in rabbits [J]. *J Orthop Res*, 2010, 28 (2):141-148
- [6] Balla VK, Banerjee S, Bose S, et al. Direct laser processing of a tantalum coating on titanium for bone replacement structures [J]. *Acta Biomater*, 2010, 6 (6):2329-2334
- [7] 梁卫东,王宏伟,王志强. 不同骨组织工程支架材料的生物安全性及性能[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14(34):6385-6388
- [8] Welldon KJ, Atkins GJ, Howie DW, et al. Primary human osteoblasts grow into porous tantalum and maintain an osteoblastic phenotype[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2008, 84(3):691-701
- [9] Evine BR, Sporer S, Poggie RA, et al. Experimental and clinical performance of porous tantalum in orthopedic surgery[J]. *Biomaterials*, 2006, 27(27):4671-4681
- [10] Patil N, Lee K, Goodman SB. Porous tantalum in hip and knee reconstructive surgery[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2009, 89(1):242-251
- [11] Levine B, Della Valle CJ, Jacobs JJ. Applications of porous tantalum in total hip arthroplasty [J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2006, 14 (12):646-655
- [12] 张岭,李琪佳,甘洪全,等. 医用多孔钽材料对大鼠软骨细胞增殖、细胞周期及凋亡的影响[J]. *中国矫形外科杂志*, 2014, 22(4):346-351
- [13] 吕晓迎,黄炎,俞亚东. 基因/蛋白质组学技术在生物材料生物相容性研究中的应用[J]. *无机材料学报*, 2013, 28(1):23-28
- [14] Williams DF. On the mechanisms of biocompatibility [J]. *Biomaterials*, 2008, 29 (20):2941-2953
- [15] 孙新君,王正国,朱佩芳,等. 脱细胞骨基质材料的特性及生物安全性观察[J]. *中华创伤杂志*, 2005, 21(11):833-837
- [16] Meneghini RM, Meyer C, Buckley CA, et al. Mechanical stability of novel highly porous metal acetabular components in revision total hip arthroplasty [J]. *J Arthroplasty*, 2010, 25(3):337-341
- [17] Maccauro G, Iommetti PR, Muratori F, et al. An overview about biomedical applications of micron and nano size tantalum[J]. *Recent Pat Biotechnol*, 2009, 3(3):157-165
- [18] 马赛,贾骏,段嫖嫖,等. 纯钛表面聚吡咯涂层的生物安全性研究[J]. *第四军医大学学报*, 2006, 27(20):1833-1836
- [19] 薛有地,任永信,张宁,等. 后路同种异体骨治疗胸腰椎爆裂性骨折的前瞻性研究[J]. *南京医科大学学报:自然科学版*, 2010, 30(7):1009-1012
- [20] Matsuno H, Yokoyama A, Watari F, et al. Biocompatibility and osteogenesis of refractory metal implants, titanium, hafnium, niobium, tantalum and rhenium [J]. *Biomaterials*, 2001, 22(11):1253-1262
- [21] Bobyn JD, Poggie RA, Krygier JJ. Clinical validation of a structural porous tantalum biomaterial for adult reconstruction [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2004, 86-A (Suppl 2):123-129

[收稿日期] 2014-02-28