

一种新型多孔钛种植体的制备与研究

崔晓明¹, 陈良建², 郑遥³

1. 西安医学院口腔医学系, 西安 710021
2. 中南大学湘雅三医院, 长沙 410013
3. 北京世纪坛医院, 北京 100038

摘要 采用粉末注射成形(MIM)技术制备孔隙度分别为30%、40%、50%、60%的多孔钛种植体,并通过酸碱热处理及仿生沉积羟基磷灰石(HA)进行表面改性。将4组材料与体外培养的成骨细胞MG63联合培养,测定不同孔隙度的多孔钛种植体对MG63增殖、黏附、分化的影响。将4组材料分别植入狗股骨内12周后,制作硬组织切片,用Goldner's三色法染色,测定不同孔隙度的多孔钛种植体对骨整合的影响。结果显示60%的组多孔钛种植体在成骨细胞增殖数量、黏附形态、碱性磷酸酶(ALP)及骨钙素(OCN)含量、骨性结合的形成等方面均优于其他组。研究表明,改性后具有连通孔结构的高孔隙度的多孔钛种植体有利于成骨细胞的增殖、黏附、分化,且动物试验显示该种植体有利于骨整合,从而为制备新型多孔钛种植体提供理论依据,为种植义齿的发展提供新的理论基础。

关键词 多孔钛种植体;增殖;黏附;分化;骨整合

中图分类号 R782.12

文献标识码 A

doi 10.3981/j.issn.1000-7857.2012.h1.012

Preparation of a New Porous Titanium Implant

CUI Xiaoming¹, CHEN Liangjian², ZHENG Yao³

1. Oral Medicine, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China
2. Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China
3. Beijing Shijitan Hospital, Beijing 100038, China

Abstract This paper discusses the preparation of new porous titanium implants with different porosities and the influence of osteoblast cells on adhesion, proliferation, differentiation and osseointegration. The Metal Injection Molding (MIM) is used to prepare the porous titanium implants with porosities of 30%, 40%, 50% and 60%, followed by the surface modification by means of acid-base heat treatment, and biomimetic deposition hydroxyapatite. With four groups of materials cultured with MG63, the influences of different porosities of the porous titanium implant on the adhesion, the proliferation and the differentiation of osteoblast cells MG63 in vitro are studied. With the four groups of materials implanted to the femoral of dogs for 12 weeks, the hard tissue slice and dye are made by using the Goldner's three color method, to study the effect of osseointegration. The results show that the 60% of cases of a group of materials are better than the other three groups on four aspects: the osteoblast quantity, the osteoblast stick form, the content of ALP and OCN and the formation of the bony combination. It is indicated that the high porosity implants after the surface modification with connected holes are propitious to the osteoblast cell's adhesion, the proliferation and the differentiation. They are also propitious to the osseointegration. This study provides a theoretical basis for the development of new porous titanium implants and implant dentures.

Keywords porous titanium implant; proliferation; adhesion; differentiation; osseointegration

0 引言

随着中国人口的老齡化,牙列缺损及牙列缺失患者比例

相应增多,这对中国的口腔修复工作提出了新的挑战。牙齿缺失以后,传统的修复方式有固定义齿、可摘义齿和精密附

收稿日期:2012-07-03;修回日期:2012-08-22

基金项目:国家自然科学基金项目(35770576);湖南省自然科学基金项目(2007JJ5109)

作者简介:崔晓明,助教,研究方向为口腔修复学,电子邮箱:gancaojie@yahoo.com.cn;陈良建(通信作者),教授,研究方向为新型钛种植体研发与临床、上颌骨缺损修复、可降解金属植入材料研发,电子邮箱:chen0313@xy3yy.com

着体义齿,但这些方法都存在固有的缺陷。比如固定义齿对天然牙损伤大,可摘义齿摘戴不方便,精密附着体适应症较严格等。种植义齿是在口腔缺牙区的牙槽骨内植入种植体,待种植体成活后,再在其上端制作修复体完成种植义齿的修复。与传统的修复方式相比,此方法适应症广泛,对基牙无损伤且美观舒适,与人类的天然牙达到最大程度的相似协调,已逐渐为广大患者所接受^[1-2]。

一例种植手术的成功与否主要取决于种植体与周围牙槽骨组织是否能形成良好的生物学固定,即骨整合。因此,植入体的性能尤其重要。钛及钛合金因具有良好的力学性能和生物相容性一直是牙种植体的首选材料。现用的钛种植体大多为全致密型,存在固有缺陷,表现在其力学相容性差,弹性模量(110GPa)与骨质的弹性模量(2—18GPa)相差太大,在植入体与骨组织界面易产生应力集中和应力遮挡效应,使骨界面易发生慢性疲劳破坏,导致植入体松动下沉和脱位,影响植入体的成功率^[3];钛植入体的生物活性较差,愈合时间较长,在临床应用中不承力愈合期一般需要3—6月。这些缺陷阻碍了种植义齿的进一步发展。因此,临床期待一种新的制备方法,能够克服上述缺陷,促进种植义齿的发展及普及。

本文采用粉末注射成形(Metal Injection Molding, MIM)技术制备不同孔隙度的多孔钛种植体,并通过酸碱热处理、仿生沉积羟基磷灰石(Hydroxyapatite, HA)进行表面改性,提高多孔材料的生物活性。通过试验研究改性后不同孔隙度的多孔钛种植体对体外培养 MG63 增殖、黏附及分化的影响,将不同孔隙度的多孔钛种植体植入狗股骨内,研究其对骨整合的

影响,为制备新型多孔钛种植体提供理论依据。

1 多孔钛种植体的制备及表面形貌观察

国内外学者一致认为具有高孔隙度的多孔结构材料有利于骨整合^[4],而孔隙度和孔径在骨的定向生长中起关键性作用^[5]。目前有关多孔种植体孔隙度和孔径对成骨细胞功能影响的研究较多且存在争议,大多学者认为孔径一般要与成骨细胞大小相当或大于成骨细胞的直径才能使细胞定向生长。而对孔隙度的要求目前尚无确定参数,需进一步研究讨论。如果在材料内部存在连通孔结构,那么它将能激发细胞的生长^[6-7]。MIM 技术是一种从塑料注射成形行业中引伸出来的新型粉末冶金近净成形技术,对采用该技术制备的多孔钛种植体,通过控制造孔剂的量调节孔隙度的大小,可形成具有大孔径的连通孔结构的不同孔隙度的多孔钛,实现了孔隙度和孔径可控。

本研究将钛粉、氢化钛粉、氯化钠粉混合均匀后与黏结剂混合制粒;采用 MIM 技术注射成形,经脱脂脱盐和烧结后得到多孔钛种植体。原料粉末钛粉中添加体积分数为 30%—60%的氯化钠造孔剂和质量分数为 5%—20%的氢化钛发泡剂,通过改变造孔剂添加比例达到孔隙度可调,制备直径为 8mm,厚为 3mm,孔隙度为 30%、40%、50%、60%,孔径为 5—400 μm 的多孔钛种植体。4 组材料均先后用丙酮、无水乙醇、去离子水超声波各清洗 10min;在 60 $^{\circ}\text{C}$ 下用烘干箱烘干,并高温高压消毒。图 1 为 4 组材料在扫描电镜(SEM)下的表面结构图。

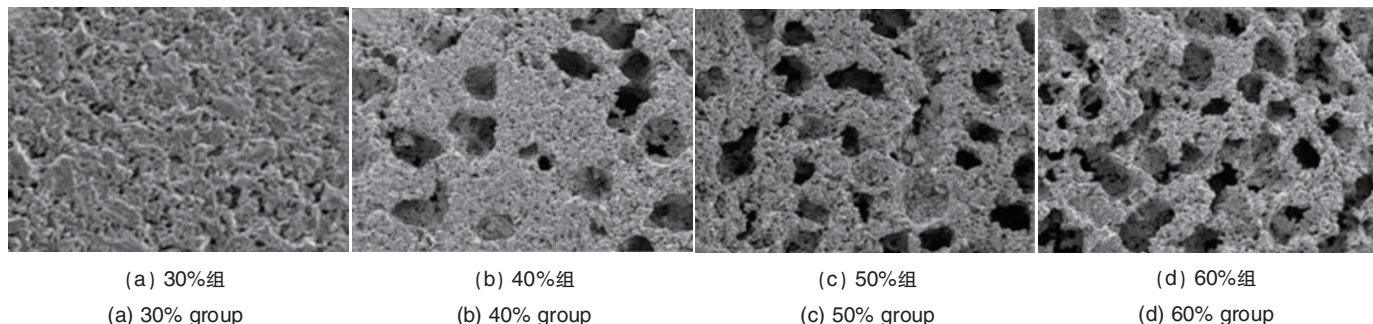


图 1 不同孔隙度的多孔钛种植体表面结构

Fig. 1 Surface structure of porous titanium implants of different porosity

孔隙度 30%多孔钛种植体表面粗糙,多为微细孔隙,孔径主要分布在 5—25 μm ;孔隙度 40%多孔钛种植体表面孔隙孔径明显增大,主要分布在 50—400 μm ,各孔独立存在,未见连通孔结构;孔隙度 50%多孔钛种植体表面孔隙明显增多,可见部分连通孔结构,孔径分布在 50—400 μm ;孔隙度 60%多孔钛种植体连通孔结构增多,形成蜂窝状结构,孔径主要分布在 50—400 μm 。

2 多孔钛种植体表面改性处理及形貌观察

为了提高钛种植体表面的生物活性,目前有多种方法应

用于种植体表面改性,如等离子喷涂^[8]、化学沉积^[9]、接枝 RGD 短肽^[10]和涂层生长因子^[11]等方法,通过改变钛表面的粗糙度、功能基团和表面能,增加了钛种植体的表面活性。但上述方法中涂层与种植体的结合力低,易脱落,临床应用受限。酸碱热处理与仿生沉积 HA 都是种植体表面化学成分改性的方法^[12]。经过酸处理的多孔钛种植体可形成均匀微粗糙表面,有利于碱热处理及仿生沉积过程中磷灰石层的形成^[13]。经过碱热处理可在种植体表面形成无定型的 Na_2TiO_3 层,诱导 HA 的沉积,加快新骨的形成^[14]。HA 的组成接近于生物体骨组织的无机成分,具有非常好的生物相容性,可促进成骨细胞的

黏附、增殖^[5]。本研究将多孔钛种植体进行酸碱热处理后,再于模拟体液中浸泡沉积 HA 进行表面改性,从而提高其表面的生物活性。

2.1 酸碱热处理

将多孔钛种植体置于 96%硫酸和 36%盐酸体积比为 1:1 的混合液中,在 60℃水浴摇床中处理 30min(100r/min),用去离子水反复清洗,在 60℃烘干箱干燥;再置于 5mol/L NaOH 溶液中,在 80℃水浴摇床中处理 24h(100r/min),用去离子水反复清洗,在 60℃烘干箱干燥;再置于热处理炉中,升温速度为 5℃/min,至 600℃后保温 1h,随炉冷却。

2.2 仿生沉积 HA

将所有多孔钛种植体浸泡在模拟体液 (Simulated Body Fluid, SBF)(配方见表 1)中 21d,每 3d 换液 1 次,之后用去离子水超声波清洗 10min,在 60℃烘干箱干燥,高温高压消毒。

表 1 SBF 配方表
Table 1 Formula of SBF

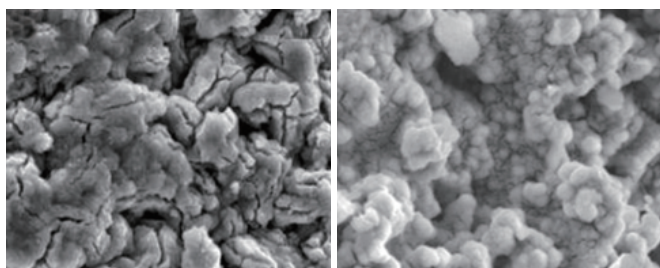
试剂	纯度/%	质量浓度/(g·L ⁻¹)
NaCl	99.5	7.996
NaHCO ₃	99.5—100.3	0.350
KCl	99.5	0.224
K ₂ HPO ₄ ·3H ₂ O	99.0	0.228
MgCl ₂ ·6H ₂ O	98.0	0.305
CaCl ₂	95.0(在 120℃下干燥 12h)	0.278
Na ₂ SO ₄	99.0	0.071
(CH ₂ OH) ₃ CNH ₂	99.9	6.057

注:以 1mol/L HCl 调节模拟体液 pH 值至 7.25。

Note: Adjust SBF pH value to 7.25 with 1mol/L HCl.

2.3 表面改性后表面 SEM 形貌观察

酸碱热处理后的种植体表面形成不规则龟裂,其间有大小不一的微孔,在龟裂的表面可见一层结晶化的钛酸钠凝胶;酸碱热处理后再经仿生沉积 HA 可见多孔钛种植体表面形成成簇的颗粒结构,颗粒大小不一,为 HA 颗粒(图 2)。



(a) 酸碱热处理后 (b) 仿生沉积 HA 后
(a) After acid-base heat treatment (b) After biomimetic deposition HA

图 2 表面改性后种植体表面 SEM 图像
Fig. 2 SEM views after surface modification

3 多孔钛种植体体内外试验及结果分析

对采集的试验结果,选用 SPSS 11.0 统计软件包进行统计分析,数据用平均值 \bar{x} ±标准差 s 表示,采用单因素方差分析 ($P<0.05$ 时,差异有显著性)。

3.1 多孔钛种植体对体外培养成骨细胞增殖的影响

以质量分数为 0.25%的胰酶消化 MG63,以体积分数为 10%的小牛血清的 DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium)培养基调整至浓度为 1.5×10^4 /mL 的悬液,用加样器取 2mL 细胞悬液并分别接种于放有 4 组多孔钛种植体的 24 孔培养板内;每样本设 5 复孔,分别在培养第 4、第 8 天后,取出多孔钛种植体并放于一空白 24 孔板中;以 0.25%胰酶消化成骨细胞多孔钛种植体复合体,每孔加入 2mL DMEM 培养基终止消化,倒置显微镜下计数板计数。

由表 2 可见,随着培养时间的增加,各个孔隙度的多孔钛种植体成骨细胞数量均增加;同一时间内,各组均表现为高孔隙度组细胞计数高于低孔隙度组,组间差异显著 ($P<0.05$)。这说明改性后的高孔隙度多孔钛种植体有利于成骨细胞 MG63 的增殖,可能是由于孔隙度高的多孔钛增加了种植体的表面积,从而为成骨细胞的黏附增殖提供了足够的场所,增加了黏附成骨细胞的数量;孔隙度高的连通孔结构具有宽大的内部空间和表面积,有利于营养成分的渗透和成骨细胞生长;HA 具有诱导成骨细胞黏附增殖的作用,而孔隙度高的材料表面自然有更大的表面积供 HA 沉积;大孔径有利于细胞向孔内的定向生长,从而为细胞提供了更多的生长空间。

表 2 第 4、8 天不同孔隙度的多孔钛
种植体细胞计数

Table 2 Cell counts quantity of porous titanium implants
of different porosity after 4d and 8d

培养时间/d	细胞计数/ 10^4			
	30%组	40%组	50%组	60%组
4	0.16±0.06	0.78±0.01	1.13±0.02	1.34±0.01
8	1.46±0.01	1.55±0.04	1.88±0.01	2.00±0.70

3.2 多孔钛种植体对体外培养成骨细胞黏附的影响

以 0.25%胰酶消化 MG63,以 10%小牛血清的 DMEM 调整至浓度为 1.5×10^4 /mL 的悬液,用加样器取 2mL 细胞悬液分别接种于放有 4 组多孔钛种植体的 24 孔培养板内;每样本设 5 复孔,培养 8d 后吸去培养液,加 4℃预冷的 2.5%戊二醛固定,4℃保存;酒精梯度脱水,临界点干燥,喷金,将多孔钛种植体置于扫描电镜下观察成骨细胞在不同孔隙度多孔钛种植体表面的黏附形态,见图 3。

30%组细胞多呈长梭形,两端附着于相邻颗粒之上,材料表面孔径小于 MG63 体积,故细胞不能长入孔内;40%组细胞多呈不规则多边形,伸展良好,多个细胞突起牢固附着在材料表面的颗粒间,材料表面孔径与 MG63 大小相当,细胞在孔

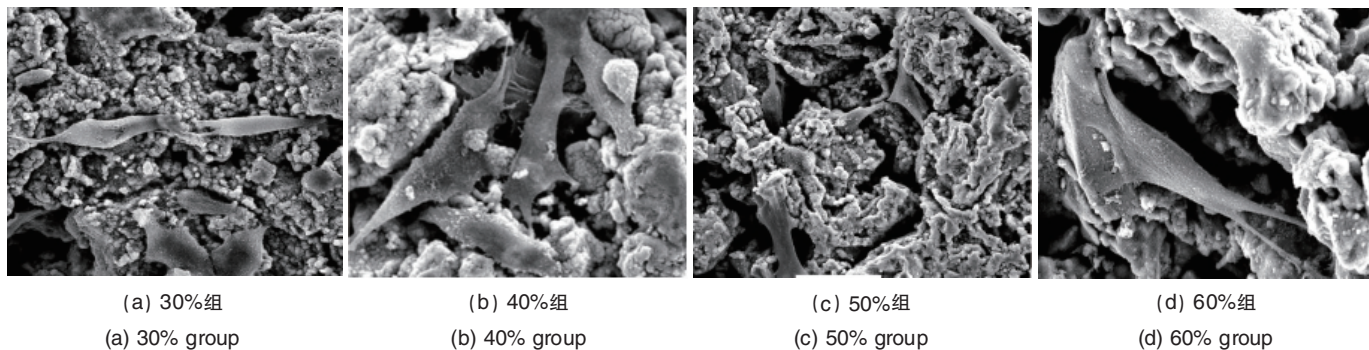


图3 4组材料与MG63联合培养8d后SEM图像

Fig. 3 SEM views of 4 groups of materials cultured with MG63 after 8d

隙里呈桥状生长;50%及60%组MG63呈不规则多边形,伸展良好,多个细胞突起牢固附着在材料表面以及孔壁的颗粒之上,在孔径大于MG63的孔隙内,细胞内向生长,以多个细长的伪足牢固附着于孔壁,形成细胞桥,在孔内可见细胞环形生长,部分呈垂直向生长。

由SEM图像结果可以看到,改性后的高孔隙度多孔钛有利于细胞黏附,这可能是由于高孔隙度增加了种植体的表面积,也具有更高的表面能,而高表面能对成骨细胞的吸附具有积极作用;高孔隙度有利于连通孔的形成,连通孔结构不仅为细胞的迁移和内向生长提供了更多的生长空间,同时也有利于孔隙之间营养的交换、细胞外基质沉积、氧气进入及代谢产物排出,在以蛋白质为介导的细胞黏附机制^[16]中细胞外基质起着决定性的作用;高孔隙度的材料能更好地锁水,亲水性表面更有利于细胞的黏附、增殖;通过酸碱热处理多孔钛可在孔隙表面形成不规则钛酸凝胶微孔层,凝胶层水化后富含羟基(—OH),可提高其亲水性,有利于蛋白质吸附、细胞黏附和磷灰石的形成^[7];经过仿生沉积HA,多孔种植体的表面沉积了大量HA及Ca、P,提供了带正电荷的活性位点,有利于胞外基质中的纤维黏连蛋白和玻璃黏连蛋白的吸附,二者是影响细胞黏附的重要蛋白质,能促进成骨细胞的黏附^[18]。

3.3 多孔钛种植体对外培养成骨细胞分化的影响

以0.25%胰酶消化MG63,以10%小牛血清的DMEM调整至浓度为 1.5×10^4 mL的悬液,用加样器取2 mL细胞悬液分别接种于放有4组多孔钛种植体的24孔培养板内;每样本设5复孔,培养8d后收集各孔上清液,并一式2份。一份按碱性磷酸酶(Alkaline Phosphatase, ALP)测定试剂盒说明书(南京建成生物工程工程所第一分所)进行操作,用酶联免疫仪测定各孔吸光度值(Optical Density, OD)并记录;另一份按碘(¹²⁵I)骨钙素(Osteocalcin, OCN)反射免疫分析药盒(北京普尔伟业生物科技有限公司)说明书进行操作,用放射性检测仪测定各孔1 min计数值并记录。

ALP是成骨细胞早期分化的指标。目前大多研究结果显示,ALP活性随着表面粗糙度的增加而增高,粗糙表面促进成骨细胞向成熟状态分化^[9]。OCN的分泌是成骨细胞表型表达的另一个特征性指标,主要在矿化形成期出现。由表3可

见,培养8d后各组ALP及OCN含量随孔隙度的增加而升高,组间差异显著($P < 0.05$)。这一趋势与培养8d时的细胞计数结果趋势一致,可能与大量成骨细胞的黏附聚集可加速其分化有关^[20]。这一现象的可能原因:多孔结构建立了细胞黏附的良好微环境,高强度的细胞黏附可诱导快速的聚集和分化;细胞形态的改变同样可促进细胞分化^[21]。

表3 4组材料与MG63复合培养8d后ALP及OCN含量

Table 3 ALP and OCN counts of four groups cultured with MG63 after 8d

分化指标	30%组	40%组	50%组	60%组
ALP/(U·L ⁻¹)	92.1±2.3	122.9±2.9	197.2±3.2	256.4±4.3
OCN/(ng·mL ⁻¹)	0.42±0.02	0.69±0.02	0.85±0.03	0.98±0.07

3.4 多孔钛种植体植入狗股骨内及对骨整合的影响

将成年雄性杂种狗全身麻醉,用牙种植机在狗双侧股骨内制备4 mm×3 mm×6 mm的骨缺损,植入4组多孔钛种植体。在术后12周机械处死动物,取出股骨。用金刚砂片分切至约1 cm厚的骨组织块,使每一组织块中包含1个种植体,再用硬组织切磨系统制作不脱钙整体切磨片,行Goldner's三色法染色,光镜下观察种植体-骨界面的结合性质和结合状态。成骨细胞呈桔黄色,类骨质为紫红色,新矿化骨为蓝色,成熟骨为绿色(图4)。

多孔钛种植体植入12周时,只有30%组的种植体与骨组织之间存在纤维结缔组织,其余各组种植体表面均与骨组织形成骨性结合,孔隙内骨组织也分化成熟并已矿化。这是由于30%组孔径较小,成骨细胞难以长入。40%组的骨组织仅长入种植体表层孔隙,深层孔隙内仅见少量类骨质及纤维组织。50%及60%组的种植体深层孔隙内可见钙化成熟的骨组织,其间有毛细血管穿行。这说明高孔隙度组有利于新生骨质的长入及骨性结合的形成。这是由于高孔隙度组孔径较大,利于成骨细胞向孔内迁移;内部的连通孔结构较发达,有利于新生血管组织长入,而血管组织的长入为孔隙内成骨细胞的生长和骨基质矿化创造了条件。

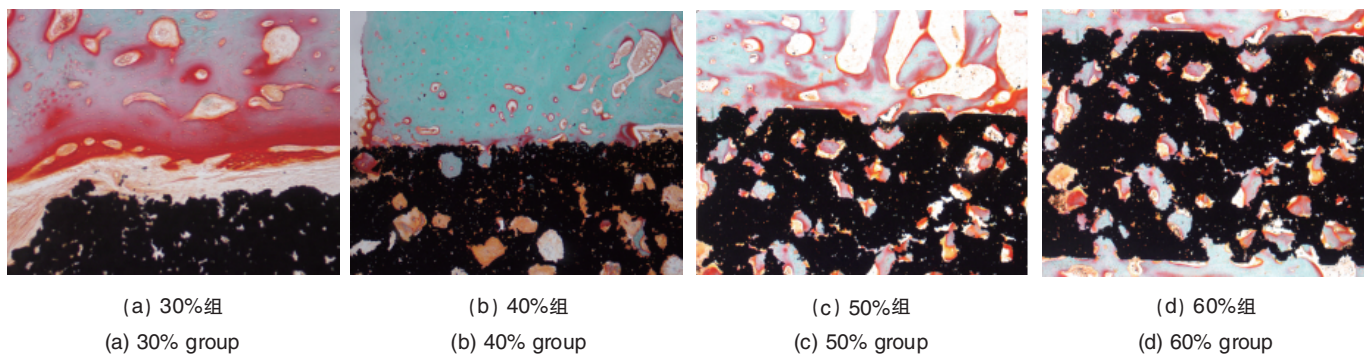


图4 植入多孔钛种植体 12 周时不脱钙硬组织切片光镜观察图像 (100×)

Fig. 4 Optical microscope views of hard tissue slice after implanting porous titanium implants for 12 weeks (100×)

4 结论

采用 MIM 技术制备的多孔钛种植体可有效实现孔径和孔隙度的可控,同时在其内部存在较好的连通孔结构。酸碱热处理和仿生沉积可提高多孔种植体表面活性,从而有利于成骨细胞的生长。

体内体外试验证明具有连通孔结构的高孔隙度多孔钛种植体有利于成骨细胞的增殖、黏附及分化,也有利于种植体与骨组织之间形成骨性结合,从而有利于骨整合。这一研究结果从理论上缩短了牙种植体与牙槽骨界面愈合时间,有利于种植义齿技术的发展。

参考文献 (References)

- [1] Spiekermann H. *Implantology* [M]. New York: Medical Publishers, Inc, 1995.
- [2] 韩科. 种植义齿[M]. 北京: 人民军医出版社, 2007.
Han Ke. *Planting denture* [M]. Beijing: People's Military Medical Press, 2007.
- [3] Ryan G, Pandit A, Apatsidis D P. Fabrication methods of porous metals for use in orthopaedic applications[J]. *Biomaterials*, 2006, 27(13): 2651-2670.
- [4] Head W C, Bauk D J, Emerson Jr R H. Titanium as the material of choice for cementless femoral components in total hip arthroplasty[J]. *Clin Orthop*, 1995(311): 8590.
- [5] Karageorgiou V, Kaplan D. Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis[J]. *Biomaterials*, 2005, 26(27): 5474-5491.
- [6] Zinger O, Anselme K, Denzer A, et al. Time-dependent morphology and adhesion of osteoblastic cells on titanium model surfaces featuring scale-resolved topography[J]. *Biomaterials*, 2004, 25(14): 2695-2711.
- [7] Xue W C, Krishna B V, Bandyopadhyay A, et al. Processing and biocompatibility evaluation of laser processed porous titanium [J]. *Acta Biomaterialia*, 2007, 3(6): 1007-1018.
- [8] Taba Junior M, Novaes Junior A B, Souza S L, et al. Radiographic evaluation of dental implants with different surface treatments: an experimental study in dogs[J]. *Implant Dent*, 2003, 12(3): 252-258.
- [9] Monma H. Electrolytic deposition of calcium phosphate on substrate[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 1994, 29(4): 949-953.
- [10] Bagno A, Piovan A, Dettin M, et al. Human osteoblast-like cell adhesion on titanium substrates covalently functionalized with synthetic

peptides[J]. *Bone*, 2007, 40(3): 693-699.

- [11] Chen F M, Zhao Y M, Wu D, et al. Enhancement of periodontal tissue regeneration by locally controlled delivery of insulin-like growth factor-I from dextran-co-gelatin microspheres [J]. *Journal of Controlled Release*, 2006, 114(2): 209-222.
- [12] 梁芳慧, 周廉. 钛和钛合金生物活化研究现状[J]. 稀有金属材料与工程, 2003, 32(4): 241-245.
Liang Fanghui, Zhou Lian. *Rare Metal Materials and Engineering*, 2003, 32(4): 241-245.
- [13] Jonasova L, Muller F A, Helebrant A, et al. Biomimetic apatite formation on chemically treated titanium[J]. *Biomaterials*, 2004, 25(7-8): 1187-1194.
- [14] Maitz M F, Poon R W, Liu X Y, et al. Bioactivity of titanium following sodium plasma immersion implantation and deposition [J]. *Biomaterials*, 2005, 26(27): 5465-5473.
- [15] 张玉梅, 魏建华, 赵钦民, 等. 钛表面碱热处理后表面能的变化及对成骨细胞附着的影响[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2003, 13(10): 61-64.
Zhang Yumei, Wei Jianhua, Zhao Yimin, et al. *Chinese Journal of Conservative Dentistry*, 2003, 13(10): 61-64.
- [16] Iba K, Albrechtsen R, Gilpin B. The cysteine-rich domain of human ADAM 12 supports cell adhesion through syndecans and triggers signaling events that lead to beta integrin-dependent cell spreading[J]. *J Cell Biol*, 2000, 149(5): 1143-1156.
- [17] St-Pierre J P, Gauthier M, Lefebvre L P, et al. Three-dimensional growth of differentiating MC3T3-E1 pre-osteoblasts on porous titanium scaffolds[J]. *Biomaterials*, 2005, 26(35): 7319-7328.
- [18] 李国英. 材料及其制品表面加工新技术 [M]. 长沙: 中南大学出版社, 2003: 1-92.
Li Guoying. *Materials and their products surface processing new technology*[M]. Changsha: Central South University Press, 2003: 1-92.
- [19] Marie P J. Human endosteal osteoblastic cells: relationship with bone formation[J]. *Calcified Tissue International*, 2005, 56(S1): 13-16.
- [20] Zhu X L, Chen J, Scheideler L, et al. Cellular reactions of osteoblasts to micron- and submicronscale porous structures of titanium surfaces[J]. *Cells Tissues Organs*, 2004, 178(1): 13-22.
- [21] Otsukia B, Takemoto M, Fujibayashia S, et al. Pore throat size and connectivity determine bone and tissue ingrowth into porous implants: Three-dimensional micro-CT based structural analyses of porous bioactive titanium implants[J]. *Biomaterials*, 2006, 27(35): 5892-5900.

(责任编辑 孙秀云, 马骁骁)