

固定期放疗对兔下颌骨牵张成骨术中 新骨形成影响的实验研究

田磊 何黎升 刘翔宇

【摘要】 目的 研究固定期放疗对兔下颌骨牵张成骨新骨形成的影响。**方法** 30只成年新西兰大白兔随机分成A、B、C三组,A组实验动物行双侧下颌骨皮质骨切开术并植入牵张器,5d后开始骨牵引,速率为0.5 mm/次,2次/d,连续10d,共延长下颌骨10 mm,固定10周;B组实验动物行双侧下颌骨皮质骨切开、植入牵张器,进行骨牵张,牵张结束后固定10周,并在固定4周后开始用直线加速器照射双侧下颌骨,5.4 Gy/次,隔日1次,共5次,总剂量为27 Gy;C组动物为对照组。固定期结束处死动物后,取各组动物牵张区新生骨痂行X线检查、组织学观察、骨形态计量学分析、骨密度测定及三点弯曲试验测试牵引区抗弯强度。**结果** 大体观察和X线检查显示所有进行下颌骨牵张的实验动物牵张间隙均有新骨形成,骨小梁沿牵张方向排列,骨密度较高;组织学观察显示A组实验动物牵张区均充满排列整齐的新生编织骨,B组可见较多的胶原纤维成发及软骨岛,新生骨小梁不及A组致密、成熟;骨形态计量学分析和机械力学分析结果显示B组的新生骨在骨密度和新生骨小梁数目上与A组比较无统计学差异,但是在新骨矿化程度方面,固定期放疗组较差,其机械强度也较低($P < 0.05$)。**结论** 在牵张成骨术的固定期进行放疗仍可以出现牵张区的新生骨形成,但软骨成分较多,机械强度较低。牵张成骨术用于颌骨恶性肿瘤切除术后颌骨早期重建是可行的。

【关键词】 下颌骨; 兔; 修复外科手术; 骨牵张; 放疗

The effect of radiotherapy on bone formation in rabbit mandible distraction during consolidation phase TIAN Lei, HE Li-sheng, LIU Xiang-yu. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, College of Stomatology, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China
Corresponding author: LIU Xiang-yu, Email: madisonliu@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of radiotherapy on new bone formation in rabbit mandibles distraction during consolidation period. **Methods** Thirty New Zealand white rabbits were randomly divided into three groups. Group A received corticotomy in both sides of mandible and then began to activate 5 days after surgery. The distractor was stretched 0.5 mm each time and two times each day in the distraction period of 10 days. The fixation period was 10 weeks. Group B were treated as Group A in the beginning. While at 4 weeks after consolidation, Group B was irradiated by linear accelerator with 27 Gy in 5 fractions which was 5.4 Gy in each time every other two days. All animals were sacrificed 10 weeks after consolidation, and the callus in distraction area were harvested and assessed by X-ray photograph, histological observation, bone histomorphometry analysis, bone densitometry, as well as biomechanical test. **Results** New bone formation can be obtained in all distracted mandibles. X-ray examination showed no significant difference of new bone formation between irradiated and non-irradiated group. Histological observation showed new woven bone lining up in order can be obtained in all groups while there were more cartilage islands in the irradiated group and less mature. The contents of bone histomorphometry also supported the histological findings and the bone density analysis showed no difference between irradiated bone and normal distracted bone. The result of 3-point bending test demonstrated the biomechanical strength of new formed bone of non-irradiated group was better. **Conclusions** It seems that radiotherapy is feasible in the early stage of consolidation during osteogenesis distraction, although the new bone contains more cartilage component and lower mechanical strength.

【Key words】 Mandible; Rabbit; Reconstructive surgical procedures; Distraction; Radiotherapy

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.16.104

基金项目: 陕西省自然科学基金(2010JQ4013)

作者单位: 710032 西安,第四军医大学口腔医学院颌面外科

通讯作者: 刘翔宇, Email: madisonliu@163.com

下颌骨恶性肿瘤切除术后造成下颌骨缺损,可导致患者容貌损毁、影响咀嚼进食功能、降低语言能力,严重影响患者生存质量,因此下颌骨术后的修复重建具有重要意义。当前下颌骨功能性重建的主要方法有

血管化的游离腓骨移植、血管化或非血管化的游离髂骨移植、个性化钛网支架结合松质骨移植等,均可获得较好效果^[1-2]。但这些手术方法程序较复杂,需开辟第二术区、手术时间长,对患者的损伤较大,且会带来相应并发症。牵张成骨术(distraction osteogenesis, DO)克服了上述不足,为下颌骨缺损修复重建提供了一种简便有效的途径^[3]。由于恶性肿瘤患者术后往往需要辅助放射治疗(放疗),而放疗会造成颌骨低细胞、低血管、低氧的环境,并且射线会导致成骨细胞的直接损伤和各种生长因子分泌减少,这些对应用牵张成骨术修复放疗后的颌骨缺损提出了挑战^[4]。目前,多个临床和动物实验研究都证实在放疗后的下颌骨进行骨牵张是可行的,但是先行骨牵张,后放疗对于下颌骨新骨形成、矿化及成熟的影响,国内外尚未见相关研究报道。本实验研究固定期放疗对兔下颌骨牵张成骨新骨形成的影响,探讨其可行性,为临床进行下颌骨骨牵张后放疗提供实验依据。

材料及方法

一、实验动物及分组

新西兰白兔(清洁级动物,第四军医大学实验动物中心)30只,雌雄不限,体重2.0~2.25 kg,随机分为A、B、C三组,购回后适应性饲养1周,标准复合兔饲料喂养。

二、实验方法

1. 手术步骤:A、B组实验动物均进行下颌骨切开、牵张器植入手术。实验动物行肌肉注射盐酸戊巴比妥麻醉(0.2 ml/kg),8% Na₂S 溶液颌下区脱毛去皮,动物仰卧于手术台上,四肢及头部固定。术区消毒后,于颌下区正中部做纵形切口,显露下颌骨颊侧,确定截骨线位置,裂钻先磨开颊侧骨皮质后再钻孔,穿透舌侧骨皮质。植入钛制牵张器(西安中邦医用钛生物材料公司),加力杆暴露于下颌前庭沟内,固定好后再用小骨凿伸入截骨线内凿开舌侧剩余骨皮质,完成双侧下颌骨切开术,以防止术区与口腔相通。充分冲洗术区后分层缝合,加力杆用碘仿纱线缠绕,防止感染。术后软饲料喂养,5 d内肌肉注射青霉素40 000 U/d;对动物前庭沟内加力杆定期消毒。C组动物仅进行双侧下

颌骨的颊侧骨皮质切开,手术部位同A、B组。

2. 骨牵张方法:术后延迟期为5 d,牵张速率为0.5 mm/次,4次/d,连续10 d,共延长下颌骨10 mm,牵张完毕后固定10周。

3. 放疗方法:B组动物在牵张完成、固定4周后开始进行放疗,动物麻醉后取仰卧位,固定兔子头部。以6 MeV的电子直线加速器(23EX; Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA, 第四军医大学第一附属医院放疗科)照射,每只动物分5次照射,隔日一次,5.4 Gy/次,历经10 d,剂量率3.0 Gy/min,源皮距30 cm,照射野:5 cm×4 cm,前界:切牙,后界:升支。

4. 观察指标:(1)大体观察:观察实验动物伤口愈合情况,有无感染或其他手术并发症,肉眼观下颌骨牵张情况。(2)X线观察:所有实验动物在固定期结束后均拍摄X线片,观察牵张成骨情况,70 kV,曝光2.5 s,管距标本10 cm,每次拍摄条件相同。

5. 组织学观察:固定期结束后处死动物,用4%多聚甲醛颈总动脉灌注固定;牵张区取材、分切,混合脱钙液脱钙(第四军医大学口腔病理科提供)2周,常规脱水,石蜡包埋,4 μm连续切片。苏木精-伊红(HE)染色,阿尔辛兰染色。

6. 骨形态计量观察:每块标本选取牵张区中心观察,每一部位选取3张切片。低倍镜下确认骨形态基本完整,高倍镜(×200)随机选3个视野用Leica Scan 2000专业图像分析系统作骨形态计量学分析。计量参数:骨小梁体积比(TV/BV):骨小梁体积与骨体积之比;骨小梁厚度(Tb. Th):骨小梁的平均厚度;骨小梁分离度(Tb. Sp):骨小梁间隙;类骨质体积(OV/BV):未矿化骨小梁与骨体积之比;类骨质厚度(O. Th):类骨质的平均厚度。其中TV/BV、Tb. Th和Tb. Sp是反映骨小梁数目和质量的指标,OV/BV和O. Th是反映新骨矿化程度的指标。

7. 骨密度检查:动物处死后,将下颌骨自中线处锯开,标本舌侧面统一向下,置于盛有深度为5 cm生理盐水的盒内,采用美国Lunar公司的DPX-LQ型DEXA及小动物软件Lunar SmartScan™标本检测系统测定实验侧新生骨骨密度,条件:电压为76 kVp,电流为150 μA。在扫描后的骨显像上,检查区域为下颌骨下

表1 骨形态计量分析表($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	TV/BV (%)	Tb. Th (μm)	Tb. Sp (μm)	OV/BV (%)	O. Th (μm)
A组	38.6 ± 7.3 ^a	113.3 ± 11.7 ^a	338.2 ± 38.7 ^a	0.33 ± 0.06 ^a	223.4 ± 48.9
B组	36.9 ± 9.1 ^a	89.2 ± 13.6 ^{ab}	354.8 ± 32.6 ^a	0.49 ± 0.02 ^b	338.5 ± 44.7 ^{ab}
C组	54.9 ± 8.7	147.2 ± 15.3	231.7 ± 28.1	0.08 ± 0.07	189.3 ± 54.2

注:与C组比较,^a $P < 0.05$;与A组比较,^b $P < 0.05$

缘牵开区。

8. 机械力学检测:用电动锯修整牵张下颌骨,均为 $2\text{ cm} \times 1\text{ cm} \times 0.5\text{ cm}$,其中牵张区新生骨位于正中。使用材料力学实验机(Aurograph, Shimadzu AGS-10NG)及其检测系统测试牵张区新生骨三点弯曲强度。检测条件:试件跨度 1 cm ,负荷加载速度 0.5 mm/min 。

三、统计学分析

上述检测数据经 SPSS 10.0 统计软件包处理,结果以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间两两比较采用 Student *t* 检验,显著性水平为 $\alpha = 0.05$ 。

结 果

1. 大体观察:两实验组中各有 1 只动物死亡。其余动物牵张过程顺利,双侧下颌骨均被成功延长,且双侧一致,可见下颌骨延长所导致的反牙合,下切牙过度伸长。两组平均下颌骨牵张长度为 $(9.13 \pm 0.31)\text{ mm}$ (A 组)和 $(9.30 \pm 0.24)\text{ mm}$ (B 组),两组之间无统计学差异。动物死后下颌骨标本大体观察:所有动物牵张器固定良好,无断裂、变形及移位。A 组动物下颌牵张区原截骨线已不清楚,骨质较硬,与周围骨的差别不明显;B 组动物下颌骨上截骨线仍较清晰,牵张间隙内可见部分纤维组织,触其有硬度,提示已有骨化。

2. 放射学检查:牵张结束:A、B 组动物牵张区均显示为明显透光区。固定期结束:A 组动物牵张区新生骨与周围正常骨间无明显差别,截骨线模糊难以辨认、牵张区与周围骨间无明显界线;B 组亦显示形成明显的针状骨小梁,牵张间隙内阻射性较牵张结束时明显增加,截骨线已不清晰。见图 1。

3. 组织学观察:固定期结束后,A 组牵引区骨小梁呈网状,较粗,基本平行于牵引长轴,出现哈佛氏系统,编织骨和板层骨均可见,板层骨明显增多,未见软骨细胞。B 组牵引区可见软骨细胞团块散在分布,编织骨比例大,骨小梁普遍较厚且密集,钙化程度较高,成骨细胞附着于新生骨小梁,破骨细胞仍然可见,显示骨改建正在进行,骨断端旁新生骨的钙化已经接近正常骨质。见图 2。

4. 骨形态计量分析:各组在固定期结束后的骨形态分析计量结果见表 1。骨形态计量学检查显示:TV/BV,对照组大于实验组,但 A、B 组间无差异;Tb. Th,对照组大于实验组,A 组大于 B 组;Tb. Sp,对照组小于实验组,A、B 组间无差异;OV/BV 指标,A 组大于对照组,B 组大于 A 组;O. Th,对照组小于 B 组,A 组与对照组无差异,B 组大于 A 组。

5. 骨密度与骨弯曲应力测试(表 2):A 组、B 组与对照组比较,骨密度较小,骨最大弯曲应力(抗弯强度)

小于对照组,B 组的抗弯强度要小于 A 组,两组间有统计学差异($P < 0.05$)。

表 2 骨密度及骨最大弯曲应力检测($\bar{x} \pm s$)

组别	骨密度(mg/cm^2)	抗弯强度($\times 10^4\text{ Pa}$)
A 组	53.7 ± 5.4^a	79.3 ± 6.9^a
B 组	45.3 ± 12.1^a	55.4 ± 18.5^{ab}
C 组	84.9 ± 21.3	91.7 ± 19.4

注:与 C 组比较,^a $P < 0.05$,与 A 组比较,^b $P < 0.05$

讨 论

对于头颈部恶性肿瘤的治疗,目前的治疗手段是以手术为主的综合治疗,包括术前或术后放疗。许多研究证明,及时进行放疗是减少头颈部恶性肿瘤局部复发的重要措施,这就要求患者在明确诊断后 13 周内应该完成放疗。由于大多数患者需要接受大约 6 周的放疗,所以一般要求在肿瘤切除术后 5~6 周就要进行放疗^[5-6]。牵张成骨技术应用人类下颌骨的修复重建已经有 20 年的历史,DO 在颌面外科领域已经成为治疗颌骨先天或后天获得性畸形的重要手段^[3]。但是,恶性肿瘤切除术后的牵张成骨由于受到术后放疗所致的骨形成能力下降以及低氧、低细胞的局部环境所限,其效果尚不明确。目前多数实验研究结果表明:虽然放射可引起颌骨血供减少,损害骨细胞导致骨膜细胞成骨能力下降,但放疗后的骨质仍有一定骨生成能力^[7-9]。而且在临床上,对于放疗后的颌骨进行骨牵张修复,也有不少成功的病例报道,如 González-García 等^[10]对 6 例有术后放疗史的口腔癌患者进行了下颌骨牵张,均取得成功。到目前为止,多数学者认为颌骨放疗后进行骨牵张是可行的。对于如何促进放疗后骨牵张效果、改善成骨质量的研究,也是当前国际上研究较多的领域,目前比较多的研究是高压氧和低脉冲超声,均显示可以改善放疗后骨牵张的成骨质量^[11-12]。

但是,对于在颌骨牵张过程中能否进行放疗,国内外的研究还较少。Price 等^[13]应用骨牵张技术修复兔胫骨节段性缺损,并在固定期进行等效生物剂量为 60 Gy 的放疗,在固定期结束后检查显示新骨形成良好,但是对于在颌骨牵张过程中进行放疗的研究目前还未见报道。我们认为,对于罹患头颈部恶性肿瘤的患者,在固定期进行放疗有以下几点潜在的优势:(1)有利于早期进行颌面部修复重建,使患者早期恢复颌骨功能,提高生存质量;(2)术后放疗一般在术后 3~4 周后进行,而此时往往正处于牵张成骨后的固定期,所以固定期放疗不会影响在术后最佳时机进行放疗,有利于取得综合治疗的连续性;(3)肿瘤切除手术、截骨手术、牵张器植入手术可一期同时完成,减少了手术次

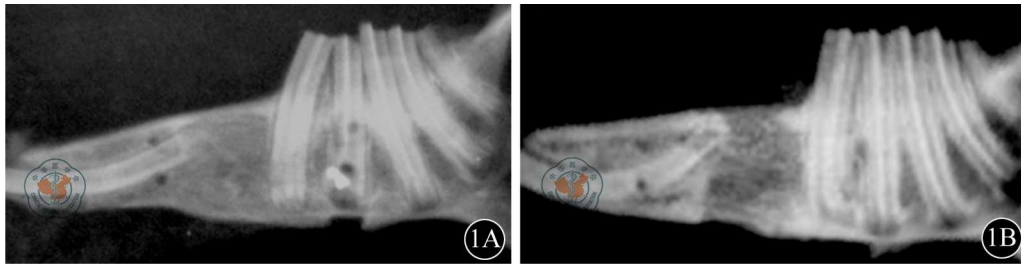


图1 放射学检查结果。1A: 动物牵张区新生骨与周围正常骨间无明显差别, 截骨线模糊难以辨认、牵张区与周围骨间无明显界线; 1B: 动物牵张区显示形成明显的针状骨小梁, 牵张间隙阻射性较明显, 截骨线已不清晰

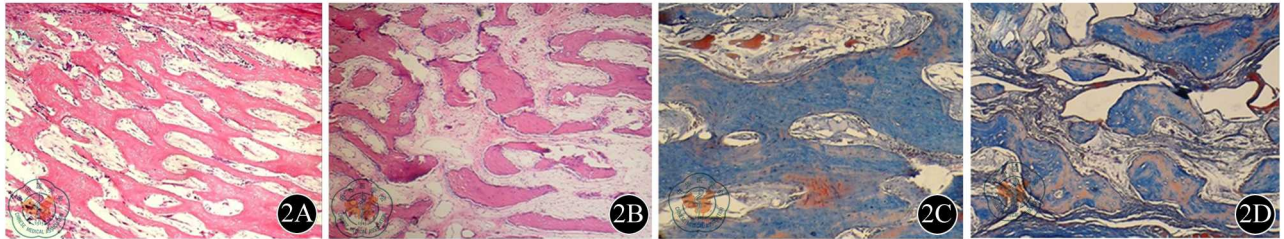


图2 组织学观察结果。2A: A组动物牵张间隙内骨小梁呈网状, 较粗, 板层骨明显较多, 未见软骨细胞 (HE $\times 40$); 2B: B组骨小梁密度较A组低, 新骨钙化程度也较好 (HE $\times 40$); 2C: A组的软骨成分少, 骨成熟度高 (阿尔辛兰染色 $\times 40$); 2D: B组动物牵张区软骨成分较多, 提示骨成熟程度较低 (阿尔辛兰染色 $\times 40$)

数, 可减轻患者的手术创伤、降低手术风险及; (4) 在固定期放疗, 牵张成骨的主要过程发生在未进行放疗的骨段, 其成骨细胞、破骨细胞、毛细血管及成骨微环境还未受到放射线影响, 有益于新骨形成和成熟; (5) 在未进行放疗的骨段进行牵张区的截骨术和牵张器植入术, 可能会降低放射性骨坏死发生的概率, 更容易获得牵张成骨的成功。所以, 如果能证实固定期放疗可行, 而且成骨质量较好, 就能为临床治疗头颈部恶性肿瘤术后颌骨缺损的患者提供新的治疗策略和手段, 缩短治疗过程、提高生存质量、减轻经济负担。

从本实验组织学及组织形态学来看, 固定期放疗并没有严重影响骨形成能力, 下颌骨可被成功牵张延长, 并且成骨量与常规牵张组相比也无统计学差异。X线观察显示, 固定期放疗组的新生骨形成较好, 有明显的骨小梁结构。骨形态计量学检查显示, 相对于正常骨质, 固定期放疗新生骨的 TV/BV 和 Tb. Th 较小, Tb. Sp 较大, 但 OV/BV 和 O. Th 较高; 相对于常规牵张组, 其 Tb. Th 较小, OV/BV 较大, 但 TV/BV、Tb. Sp 和 O. Th 两组间没有明显差异, 意味着固定期放疗所形成的新生骨的骨小梁密度较小, 成熟程度和矿化程度较低。骨在密度检查和机械力学检查显示, 固定期放疗的新生骨的骨密度小于正常骨, 但与常规牵张组比较无明显差异, 但是其最大弯曲应力要低于常规牵张组和对照组。而组织学观察也证实: 固定期放疗组新骨中含有较多的软骨成分, 矿化区域较少, 说明放疗组可能既有膜内成骨, 又有软骨内成骨。而软骨内成骨被认为

是由于局部血运受抑制, 导致低氧环境, 从而促进间充质细胞向软骨细胞方向分化的结果^[14]。因此, 放疗组生成较多的软骨岛可能是由于放疗导致局部低氧环境而造成的。Muhonen 实验表明, 应用高压氧后, 软骨区域减小也说明了这个推论^[15]。以上实验结果说明: 为在本实验所设定的条件下, 在兔下颌骨牵张成骨的固定期进行放疗是可行的, 但新骨的成熟程度较低, 强度较差。

牵张成骨可分为以下四个阶段: 骨切开术、延迟期、牵张期、固定期。目前的研究认为 DO 的新骨形成过程包含了胚胎发育、骨骼生长、骨折愈合的生物学特征, 其新骨形成速率是正常儿童干骺端骨形成的 4~6 倍^[15]。在骨牵张开始后, 创伤引起的炎症反应和出血以及牵张的机械应力刺激激活组织细胞的胚胎样生长活性, 使骨膜、血液、骨髓来源的多能干细胞迁移至牵张区, 向成骨细胞分化并分泌多种细胞因子和生长因子, 促进新骨形成, 这一过程还伴随着局部毛细血管的增生和血流的增加, 从而加速和促进骨和软组织的再生。在固定期早期, 牵张应力所刺激产生的大量的间充质细胞继续聚集和增殖, 并分化为成骨细胞后参加骨小梁的构建^[15-16]。随着成骨细胞分泌骨质的积累, 骨小梁逐渐变厚, 而且原先比较幼稚的类骨质和编织骨也逐渐矿化成熟为板层骨。到了固定后期, 板层骨可进一步形成哈弗氏管样结构, 骨质更为成熟。这个阶段的成骨速度明显减缓, 开始出现破骨细胞的活动, 这提示已经进入骨的改建活动, 有利于形成更成熟

的骨质。而牵张期和固定早期时出现的强烈的血管生成反应,随牵张结束及固定时间的延长,逐渐降低,并带来微血管密度逐渐降低,新骨逐渐矿化改建变得成熟^[16]。总之,牵张成骨中新骨的形成并非是一匀速的过程,而是在牵张期和固定早期新骨形成速率最快,在固定后期逐渐减慢,所以,本实验中我们在固定后期(固定4周以后)进行放疗,降低了对新骨形成的影响,这可能也是固定期放疗可行的生物学基础。但是由于放疗会造成局部氧含量降低、血管内皮细胞损伤、成骨细胞和破骨细胞活性降低等,所以放疗后的牵张成骨需要的固定期可能应更长一些。

此外,本实验所采用的放疗方案其生物有效剂量相当于50 Gy/25次,此剂量被认为是一个导致明显下颌骨损害的“阈值剂量”,也是在临床上经常采用的一个口腔癌术后辅助治疗的放疗剂量^[17];而且,由于兔下颌骨体部血供主要来源于骨膜及下齿槽动脉^[18],其血供来源模式与人类下颌骨相似,所以本实验研究的结果对临床有较高的参考价值。

本实验表明,在兔下颌进行牵张成骨后于固定期进行放疗,可以观察到明显的新骨形成,与常规牵张成骨相比,在骨密度和新生骨小梁数目上无显著差别,但是在新骨矿化程度方面,固定期放疗组较差,其机械强度也较低,说明固定期放疗后颌骨的骨矿化成熟过程受到干扰。如何促进固定期放疗后新骨形成的质量,还需要进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Yotsuganagi T, Yamashita K, Urushidata S, et al. Nasal reconstruction based on aesthetic subunits in orientals. *Plast Reconstr Surg*, 2000, 106:36-44.
- [2] 张陈平, Nabil Sammon. 下颌骨重建的基础与临床. 上海: 上海科技教育出版社, 2010.
- [3] Takahashi T, Fukuda M, Aiba T, et al. Distraction osteogenesis for reconstruction after mandibular segmental resection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2002, 93:21-26.

- [4] Matsumura S, Jikko A, Hiranuma H, et al. Effect of X-ray irradiation on proliferation and differentiation of osteoblast. *Calcif Tissue Int*, 1996, 59:307-308.
- [5] 卢泰祥, 陈春燕. 头颈部鳞癌放疗治疗现状与展望. *中华肿瘤防治杂志*, 2008, 15:1681-1685.
- [6] Potter BO, Sturgis EM. Sarcomas of the head and neck. *Surg Oncol Clin N Am*, 2003, 12:379-417.
- [7] Holmes SB, Lloyd T, Coghlan KM, et al. Distraction osteogenesis of the mandible in the previously irradiated patient. *J Oral Maxillofac Surg*, 2002, 60:305-309.
- [8] Lazar FC, Klesper B, Carls P, et al. Callusmassage. A new treatment modality for non-unions of the irradiated mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2005, 34:202-207.
- [9] Li G, Simpson AH, Keneright J, et al. Effect of lengthening rate on angiogenesis during distraction osteogenesis. *J Orthop Res*, 1999, 17:362-367.
- [10] González-García R, Rubio-Bueno P, Naval-Gías L, et al. Internal distraction osteogenesis in mandibular reconstruction: clinical experience in 10 cases. *Plast Reconstr Surg*, 2008, 121:563-575.
- [11] Muhonen A, Muhonen J, Lindholm TC, et al. Osteodistraction of a previously irradiated mandible with or without adjunctive hyperbaric oxygenation: an experimental study in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2002, 31:519-524.
- [12] Xie LK, Wangrangsimakul K, Suttapreyasri S, et al. A preliminary study of the effect of low intensity pulsed ultrasound on new bone formation during mandibular distraction osteogenesis in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2011, 40:730-736.
- [13] Price DL, Moore EJ, Friedman O, et al. Effect of radiation on segmental distraction osteogenesis in rabbits. *Arch Facial Plast Surg*, 2008, 10:159-163.
- [14] Welting TJ, Caron MM, Emans PJ, et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 impacts chondrocyte hypertrophic differentiation during endochondral ossification. *Eur Cell Mater*, 2011, 22:420-436; discussion 436-437.
- [15] Sailhan F. Bone lengthening (distraction osteogenesis): a literature review. *Osteoporos Int*, 2011, 22:2011-2015.
- [16] Bouletreau PJ, Warren SM, Longaker MT. The molecular biology of distraction osteogenesis. *J Craniomaxillofac Surg*, 2002, 30:1-11.
- [17] Gantous A, Phillips JH, Catton P, et al. Distraction osteogenesis in the irradiated canine mandible. *Plast Reconstr Surg*, 1994, 93:164-168.
- [18] 王太一, 韩子玉. 实验动物解剖学图谱. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2000.

(收稿日期: 2012-03-01)

(本文编辑: 梁雷)