

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.11.010
文章编号: 1005-8982 (2019) 11-0054-05

综述

巨噬细胞在骨折愈合过程中的作用

牛佳伟¹, 魏杰²

(1. 山西医科大学, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学附属人民医院 骨科, 山西 太原 030001)

摘要: 巨噬细胞是重要的炎症细胞之一, 因其具有强大的吞噬功能而得名。在炎症反应中, 巨噬细胞吞噬组织碎片和异物在组织的愈合过程中发挥重要作用。巨噬细胞亚型 M1、M2 分别参与促炎和抗炎作用, M2 又有 4 个亚型, 协同作用促进损伤组织的愈合。当暴力导致骨折后释放细胞因子, 如白细胞介素-4 (IL-4)、IL-10、IL-13、肿瘤坏死因子- α 等, 招募巨噬细胞等炎症细胞到骨折处, 吞噬组织碎片及异物并释放抗炎因子、血管内皮生长因子, 以及其他生长因子为骨折愈合创造良好的条件。因此探讨巨噬细胞在骨折愈合过程中的作用至关重要, 并为以后骨不连的研究及治疗提供新的思路。

关键词: 骨折; 巨噬细胞; 骨折不愈合; 治疗; 愈合

中图分类号: R683

文献标识码: A

The role of macrophages in fracture healing

Jia-wei Niu¹, Jie Wei²

(1. Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China; 2. Department of orthopaedics, Shanxi Provincial People's Hospital, Affiliated to Shanxi Medical University Taiyuan, Shanxi, 030001, China)

Abstract: Macrophages are one of the most important inflammatory cells, named for their powerful phagocytic function. Macrophages phagocytosis of tissue fragments and foreign bodies plays an important role in the process of tissue healing in inflammatory response. Macrophage subtypes M1 and M2 participated in the pro-inflammatory and anti-inflammatory effects respectively, and M2 had four subtypes to promote the healing of injured tissues. When violence causes fracture, release cytokines IL-4, IL-10, IL-13, TNF- α , etc., recruit macrophages and other inflammatory cells to the fracture site, phagocytosis of tissue fragments and foreign bodies and releasing anti-inflammatory factors, such as vascular endothelial growth factor (VEGF) and other growth factors to create good conditions for fracture healing; therefore, to explore the role of macrophages in fracture healing. The role of the healing process is very important and provides new ideas for the future research and treatment of nonunion.

Keywords: fracture; macrophages; nonunion; treatment; healing

随着现代城市化进程的发展及我国老龄化的到来, 骨折的发生率不断攀升。在这些骨折中发生骨折延迟愈合或者不愈合占 5% ~ 10%, 导致患者的康复周期延长从而增加患者家庭的经济负担以及造成社会资源的浪费^[1], 因此进一步了解骨折愈合的机制对于将来研究骨折不愈合的预防及治疗至关重要。

骨折愈合过程大体分为骨折血肿炎症机化期、原始骨痂形成期和骨痂改造塑型期。这 3 个过程的任一阶段的异常都会影响骨折的愈合从而导致骨折延迟愈合或者不愈合。骨折血肿炎症机化期, 创伤导致局部组织肿胀释放细胞因子白细胞介素-3 (Interleukin, IL-3)、白细胞介素-4 (IL-4)、肿瘤坏死因子- α

收稿日期: 2018-12-05

[通信作者] 魏杰, E-mail: wjyx686868@126.com

(tumor necrosis factor, TNF- α) 等诱发局部炎症反应^[2]。随着炎症消退, 间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 和其他祖细胞增殖, 形成肉芽组织, 最终形成软骨骨痂以稳定骨折部位^[3-4]。除提供机械稳定性外, 软骨还具有为成骨细胞介导骨沉积的支架功能, 骨沉积加速骨痂矿化和骨折间隙的闭合^[5-6]。然后破骨细胞吸收未成熟的编织骨和软骨基质, 并且随着成熟板层骨的沉积, 骨被恢复到其骨折前的结构和完整性^[3-4]。而在这骨折的愈合过程中巨噬细胞都扮演着重要角色。

巨噬细胞分为 M1、M2 两大类型, 分别发挥着促炎作用和抗炎作用。近年来, 随着对巨噬细胞研究的不断深入, 尤其是 M2 型巨噬细胞及其亚型: M2a、M2b、M2c、M2d, 作为治疗型巨噬细胞而备受重视, 这些亚型巨噬细胞除了具有强大的抗炎作用以外, 还分别具有促进细胞迁移增殖、细胞成熟、细胞外基质形成和血管形成等重要功能^[7-8]。此外, 巨噬细胞也能调节其他干细胞以及成骨、破骨细胞的功能活性^[9]。巨噬细胞的这些功能共同参与骨折的愈合过程。

本文对巨噬细胞的来源、极化及功能进行综述, 重点讨论巨噬细胞如何参与骨折的愈合。

1 巨噬细胞的来源、极化及功能

巨噬细胞分为循环巨噬细胞和组织巨噬细胞, 都来源于骨髓造血细胞^[10-11]。在骨髓中, 前体巨噬细胞在一些细胞因子比如集落刺激因子和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子的作用下逐渐发育成熟, 最后释放入血液循环。巨噬细胞的极化根据其功能不同而分类。在 Toll 样受体和干扰素- γ 作用下极化为 M1 巨噬细胞, M1 巨噬细胞具有强大的促炎作用, 分泌促炎因子 IL-3、IL-4、TNF- α 等促进炎症反应^[12-13]。较 M1 型巨噬细胞比较, M2 型巨噬细胞因亚型的极化相对较为复杂。IL-4/IL-13 的作用下极化为 M2a, 在免疫复合物的作用下极化为 M2b, 在 IL-10 或转化生长因子- β (transforming growth factor, TGF- β) 的作用下极化为 M2c, 在 A2AR 受体的作用下极化为 M2d^[7-8, 14]。极化后, M2a 能促进细胞增殖和迁移、生长因子的产生和凋亡细胞清除; M2b 促进细胞成熟、组织稳定、血管生成和细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 合成; M2c 促进炎症消退、组织修复、ECM 合成, 并产生生长因子; M2d 促进血管生成和伤口愈合^[7-8, 14]。巨噬细胞除了作为炎症细胞外还参与骨髓干细胞的调节而加速骨折的愈合^[9]。

2 巨噬细胞的招募

巨噬细胞参与骨折的愈合过程必须招募到损伤部位, 这是参与骨折愈合的先决条件。招募需要趋化因子或蛋白质的帮助。如果缺乏相应的募集蛋白, 巨噬细胞就不能完成其修复受损组织的功能。例如, 在肌肉损伤中, 需要 AMP 激活蛋白激酶亚单位 $\alpha 1$ (AMP-activated protein kinase subunit alpha 1, AMPK $\alpha 1$) 来募集巨噬细胞以促进骨骼肌修复再生, 并且 AMPK $\alpha 1$ 敲除或突变后阻止巨噬细胞向 M2 表型极化, 从而使肌肉组织修复难以完成^[15]。在骨折中, 趋化因子配体 χ C-C motif chemokine ligand 2, CCL2) 及其受体 CCR2 (C-C motif chemokine receptor 2, CCR2) 是巨噬细胞招募的关键基因^[2]。动物实验研究发现, 当敲除 CCL2/CCR2 基因后或者变异后, 骨折处招募到的巨噬细胞较野生型正常组明显减少^[16-17], 并且导致全身骨质硬化, 骨折无法愈合^[16-17]。当骨折时, 在 CCR2/CCL2 信号有效调节单核细胞的运动, CCR2/CCL2 信号精确调节下以及其他主要趋化因子如白血病抑制因子、IL-1 α 、IL-1 β 和胰腺炎相关蛋白 III 共同作用下, 巨噬细胞从骨髓进入血液, 然后从循环系统进入损伤后的炎症部位^[18-20]。巨噬细胞被招募到损伤处后, 巨噬细胞可分泌 CCL2、TNF- α 、IL-1 α 和 IL-1 β 进一步招募巨噬细胞^[20-21], 巨噬细胞招募到骨折部位后为骨折的愈合做好准备。

3 巨噬细胞在骨折愈合过程中的作用

不同于大多数脊椎动物的其他组织, 它们通过形成疤痕组织愈合, 而骨折愈合通过再生完成骨折修复, 骨折愈合包括血肿炎症机化期、原始骨痂形成期和骨痂改造重塑期 3 个明显但又互相重叠的阶段。在第一阶段, 炎症细胞, 包括中性粒细胞和巨噬细胞, 浸润和解脱损伤部位。同时, 干细胞分化成软骨细胞和成骨细胞, 形成新的软骨和骨。软骨随后通过软骨内骨化过程被骨替代, 然后对愈伤组织进行重塑, 直到获得最佳的生物力学性能。而在骨折愈合过程中的每个阶段都有巨噬细胞的参与, 并扮演着重要角色。

3.1 巨噬细胞为骨折局部清创——血肿炎症机化期

创伤导致骨折时, 局部骨块及周围软组织受到损伤而引起局部炎症反应表现为血管扩张、血浆渗出、水肿及炎症细胞浸润, 其中包括嗜中性粒细胞、肥大细胞和巨噬细胞, 再加上骨折处渗血而形成骨折周围血肿。在血肿炎症机化期, 巨噬细胞被招募极化成不同的亚型参与炎症反应。如上所述, 除 M1 巨噬细胞

激活后,通过上调清道夫受体 CD36,显示出其强大的吞噬碎片和细菌的能力以及杀菌作用,从而加速异物的清除^[22]。M2a、M2b 和 M2c 细胞释放抗炎细胞因子,并增加细胞增殖、迁移和组织重塑,以及生长因子的分泌^[23-24]。因此,当巨噬细胞继续处于 M1 状态时,受损组织持续处于炎症和慢性创伤状态^[25]。如前所述,巨噬细胞是促进组织修复的多功能调节器^[22]。M1 巨噬细胞分泌促炎细胞因子,从而加重炎症反应和组织坏死,同时也加强了 M1 的吞噬功能。相反, M2 巨噬细胞诱导抗炎反应,加速组织修复,有研究将 M2 作为治疗靶标加速组织的修复^[18]。因此在骨折愈合的炎症阶段, M1 和 M2 型巨噬细胞的协调作用为骨折周围行清创术。

3.2 巨噬细胞为骨折愈合提供营养——原始骨痂形成期

损伤立即引起炎症反应,导致炎症细胞浸润,在所有炎症细胞中,只有巨噬细胞能感觉到缺氧^[26],在这种情况下,它会引发缺氧反应,转录因子低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor 1 subunit alpha, HIF-1 α) 稳定并转录。通过释放血管内皮生长因子 (VEGF)、神经生长因子等^[26] 诱导血管生成的诱发反应。早期研究表明,巨噬细胞通过分泌 VEGF-A^[26] 促进血管生成,维持内皮细胞的健康。血管内皮细胞是血管新生的基础,为骨组织修复和再生提供营养。巨噬细胞可以产生骨形态发生蛋白 2 (bone morphogenetic protein, BMP2)^[27], BMP2 在体外已被证明以自动调节的方式控制其他 BMP 的活性^[27]。由于 BMP2 在体内的早期表达,也提示 BMP2 可能启动其他 BMP 的产生,从而刺激骨组织的形成。此外,由于巨噬细胞极化成不同的亚型,可以释放细胞因子加速血管生成,例如, M2d 巨噬细胞分泌 IL-10、VEGF,促进血管生成和血管修复^[26]。此外, M1 和 M2 巨噬细胞促使 MSC 向成骨方向分化^[9]。而 MSC 具有多项分化潜能,在巨噬细胞及其分泌的因子作用下使骨折愈合能力明显增强^[9]。

3.3 巨噬细胞调节成骨、破骨活性——骨痂改造塑型期

骨痂改造塑型是原始骨痂中新生骨小梁逐渐增粗,排列逐渐规则和致密。骨折端的坏死骨经破骨和成骨细胞的侵入,完成死骨清除和新骨形成的爬行替代过程。原始骨痂被板层骨所替代,使骨折部位形成坚强的骨性连接,该过程需要 1 ~ 2 年。而骨痂塑型的关键就是维持成骨细胞和破骨细胞的功能活性^[28-29]。而巨

噬细胞能增强成骨细胞和破骨细胞的活性和功能,对骨痂的塑型发挥着重要作用。M1 型巨噬细胞可增强破骨细胞的形成潜力,从而增强破骨细胞的作用^[28-29]。当骨坏死时, TNF- α 高表达而使周围 M1 巨噬细胞大量增多^[28-29]。随着骨坏死的进一步进展,骨坏死区的 TNF- α 表达降低,此时骨坏死区聚集大量的 M2 型巨噬细胞,抑制坏死物质引起的炎症反应而为骨坏死后的再生创造良好的微环境^[29]。

成骨细胞的增殖和分化受多种细胞因子的调节,如生长因子、TGF- β 、骨生成蛋白等^[30-31],而巨噬细胞能分泌这些因子来调节成骨细胞的增殖和分化。因此,巨噬细胞能介导原始骨痂整形。

4 巨噬细胞在骨折不愈合中的潜在应用

近年来,随着骨折不愈合患者的不断增多,给临床的治疗带来了挑战。临床中形成骨折不愈合的原因是多方面的,且较为复杂,有患者本身因素,也有疾病因素,还有技术因素,诸多因素中,骨折不愈合患者的根本原因是骨折经相应的治疗后局部的血供不足,使得骨折局部缺乏营养而导致骨折延迟愈合或者不愈合^[9]。目前对于骨折不愈合的治疗有多种方法,包括自体骨移植、更换固定方式、自体骨髓移植、中医中药等。而手术是首先方法,其目的就是使得骨折不愈合处周围的硬化骨组织重新获得血液供应,重启正常的骨愈合过程^[32]。

除上述提到的治疗方法以外,骨组织工程也成为研究治疗骨折不愈合的热点。目前,该研究主要基于骨髓 MSC 的骨组织工程研究治疗骨折不愈合^[33]。因为骨髓 MSC 具有分化为骨、软骨和血管等多重分化功能,并且易于获取以及体外扩增,因此在基于骨髓 MSC 的骨组织工程为骨缺损或骨折不愈合的治疗带来新的希望。相比之下,迄今为止很少有研究利用巨噬细胞或靶向巨噬细胞- MSC 共同作用来增强骨再生治疗骨折不愈合。然而,随着巨噬细胞在骨再生中的关键作用日益被重视,以增强骨折愈合为目标的治疗方案也开始出现。有文献指出,通过靶向巨噬细胞- MSC 的共同作用,明显地增强骨再生能力,提高骨折不愈合的治疗效果。增加骨折部位巨噬细胞的数量和调节局部巨噬细胞极化以增强骨再生^[9]。在临床上,自体骨髓通常用于治疗骨折不愈合和骨坏死^[34]。尽管这些策略的主要目标是将骨髓成骨细胞输送到损伤部位,但这些治疗也不可避免地含有大量的单核细胞/巨噬细胞谱

系和其他细胞, 实际上可以认为它是利用巨噬细胞在骨折愈合中的强大作用来治疗骨折不愈合^[9]。后来有研究表明, 将 IL-4 和 IL-13 浸在胶原蛋白支架处, 可使骨截骨局部的骨痂生成及骨再生能力明显增强^[35]。

5 总结和展望

巨噬细胞是炎症反应中的关键性炎症细胞之一。许多研究表明巨噬细胞被招募到损伤部位并参与骨折的愈合过程。有研究指出, 在骨折愈合过程中巨噬细胞具有清理组织碎片, 抗炎, 促进血管生长以及调节成骨细胞和破骨细胞的功能活性, 不仅在骨折愈合中起重要作用, 而且可以作为治疗靶点, 在骨折不愈合的治疗中具有潜在的应用价值。巨噬细胞作为炎症细胞具有双重性质, 一方面使炎症和组织坏死加剧, 另一方面抗炎保护组织和促进修复。在骨折愈合的炎症反应阶段, M1 巨噬细胞分泌促炎因子, 从而加重炎症反应和组织坏死, 同时也加强 M1 的吞噬功能。相反, M2 巨噬细胞诱导抗炎反应, 抑制炎症反应。然而, 在骨折愈合的血肿炎症阶段, M1 和 M2 巨噬细胞的协调作用才能为骨折清创, 随后分泌相关细胞因子为骨痂形成提供营养, 最终介导骨痂的塑形。

虽然巨噬细胞在骨折愈合的过程中扮演着重要角色, 但是在骨折不愈合的治疗过程中利用其作为治疗靶点仍然不被重视。而骨折不愈合治疗的根本目标就是改善局部的血供, 而巨噬细胞是唯一能感知缺氧的炎症细胞, 并释放血管生成因子促进血管生成, 改善局部血供。然而, 目前利用巨噬细胞治疗骨折不愈合的研究甚少, 在未来的研究中如果实现巨噬细胞作为靶向细胞来治疗骨折不愈合, 或许将极大地促进骨折的愈合, 改善愈后。尤其是在骨组织中, 利用巨噬细胞作为种子细胞, 输送到不愈合骨折处; 或者是支架材料上复合上巨噬细胞的趋化因子和/或极化因子, 提高局部巨噬细胞的含量, 从而加速骨折愈合。这些都有待于进一步研究。当然对血供较差的骨折部位, 在局部注入巨噬细胞积极预防骨折不愈合的发生也不失为一个良好的选择。但是对巨噬细胞输入到血供较差的部位时细胞量、细胞亚型都需要进一步研究, 确定多少细胞量、哪个亚型能更好地促进骨折愈合。

参 考 文 献:

[1] WANG L, TOWER R J, CHANDRA A, et al. Periosteal mesenchymal progenitor dysfunction and extraskelally-derived

fibrosis contribute to atrophic fracture nonunion[J]. *J Bone Miner Res*, 2019, 34(3): 520-532.

- [2] ISHIKAWA M, ITO H, KITAORI T, et al. MCP/CCR2 signaling is essential for recruitment of mesenchymal progenitor cells during the early Phase of fracture healing[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104954.
- [3] LOI F, CORDOVA L A, PAJARINEN J, et al. Inflammation, fracture and bone repair[J]. *Bone*, 2016, 86: 119-130.
- [4] MARSELL R, EINHORN T A. The biology of fracture healing[J]. *Injury-international Journal of the Care of the Injured*, 2011, 42(6): 551-555.
- [5] CLAES L, RECKNAGEL S, IGNATIUS A. Fracture healing under healthy and inflammatory conditions[J]. *Nature Reviews Rheumatology*, 2012, 8(3): 133-143.
- [6] YANG S, ZHANG R, ZHU Q, et al. Evaluation of surgical and non-surgical interventions for clavicle fractures[J]. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*, 2014, 48(3): 253-258.
- [7] FERRANTE C J, PINHAL-ENFIELD G, ELSON G, et al. The adenosine-dependent angiogenic switch of macrophages to an M2-like phenotype is independent of interleukin-4 receptor alpha (IL-4 Ralpha) signaling[J]. *Inflammation*, 2013, 36(4): 921-931.
- [8] CHEN P, PIAO X, BONALDO P. Role of macrophages in Wallerian degeneration and axonal regeneration after peripheral nerve injury[J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 130(5): 605-618.
- [9] PAJARINEN J, LIN T, GIBON E, et al. Mesenchymal stem cell-macrophage crosstalk and bone healing[J]. *Biomaterials*, 2019, 196: 80-89.
- [10] DAVIES L C, TAYLOR P R. Tissue-resident macrophages: then and now[J]. *Immunology*, 2015, 144(4): 541-548.
- [11] ZHOU D, HUANG C, LIN Z, et al. Macrophage polarization and function with emphasis on the evolving roles of coordinated regulation of cellular signaling pathways[J]. *Cell Signal*, 2014, 26(2): 192-197.
- [12] MUELLER C K, SCHULTZE-MOSGAU S. Histomorphometric analysis of the phenotypical differentiation of recruited macrophages following subcutaneous implantation of an allogeneous acellular dermal matrix[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2011, 40(4): 401-407.
- [13] GENSEL J C, ZHANG B. Macrophage activation and its role in repair and pathology after spinal cord injury[J]. *Brain Res*, 2015, 1619: 1-11.
- [14] ARORA S, DEV K, AGARWAL B, et al. Macrophages: Their role, activation and polarization in pulmonary diseases[J]. *Immunobiology*, 2018, 223(4/5): 383-396.
- [15] LAWRENCE T, FONG C. The resolution of inflammation: anti-inflammatory roles for NF-kappaB[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010, 42(4): 519-523.
- [16] BAJPAI G, BREDEMEYER A, LI W, et al. Tissue resident CCR2⁺ and CCR2⁻ cardiac macrophages differentially orchestrate monocyte recruitment and fate specification following myocardial injury[J]. *Circ Res*, 2019, 124(2): 263-278.
- [17] ISHIKAWA M, ITO H, KITAORI T, et al. MCP/CCR2 signaling is

- essential for recruitment of mesenchymal progenitor cells during the early phase of fracture healing[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104954.
- [18] ZHAO Y, WANG Y, GONG J, et al. Chitosan degradation products facilitate peripheral nerve regeneration by improving macrophage-constructed microenvironments[J]. *Biomaterials*, 2017, 134: 64-77.
- [19] NAMIKAWA K, OKAMOTO T, SUZUKI A, et al. Pancreatitis-associated protein-III is a novel macrophage chemoattractant implicated in nerve regeneration[J]. *J Neurosci*, 2006, 26(28): 7460-7467.
- [20] SHAMASH S, REICHERT F, ROTSHENKER S. The cytokine network of Wallerian degeneration: tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1alpha, and interleukin-1 beta[J]. *J Neurosci*, 2002, 22(8): 3052-3060.
- [21] KIGUCHI N, KOBAYASHI Y, SAIKA F, et al. Epigenetic upregulation of CCL2 and CCL3 via histone modifications in infiltrating macrophages after peripheral nerve injury[J]. *Cytokine*, 2013, 64(3): 666-672.
- [22] SINDRILARU A, SCHARFFETTER-KOCHANEK K. Disclosure of the culprits: Macrophages-versatile regulators of wound healing[J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2013, 2(7): 357-368.
- [23] NOVAK M L, KOH T J. Phenotypic transitions of macrophages orchestrate tissue repair[J]. *Am J Pathol*, 2013, 183(5): 1352-1363.
- [24] NOVAK M L, KOH T J. Macrophage phenotypes during tissue repair[J]. *J Leukoc Biol*, 2013, 93(6): 875-881.
- [25] RIGAMONTI E, ZORDAN P. Macrophage plasticity in skeletal muscle repair[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 560629.
- [26] CATTIN A L, BURDEN J J, van EMMENIS L, et al. Macrophage-induced blood vessels guide schwann cell-mediated regeneration of peripheral nerves[J]. *Cell*, 2015, 162(5): 1127-1139.
- [27] WEI F, ZHOU Y, WANG J, et al. The immunomodulatory role of BMP-2 on macrophages to accelerate osteogenesis[J]. *Tissue Eng Part A*, 2018, 24(7/8): 584-594.
- [28] ZHAO Z, HOU X, YIN X, et al. TNF induction of NF- κ B RelB enhances RANKL-induced osteoclastogenesis by promoting inflammatory macrophage differentiation but also limits it through suppression of NFATc1 expression[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0135728.
- [29] WU X, XU W, FENG X, et al. TNF- α mediated inflammatory macrophage polarization contributes to the pathogenesis of steroid-induced osteonecrosis in mice[J]. *International Journal of Immunopathology & Pharmacology*, 2015, 28(3): 351.
- [30] CHEN Z, WU C, GU W, et al. Osteogenic differentiation of bone marrow MSCs by β -tricalcium phosphate stimulating macrophages via BMP2 signalling pathway[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(5): 1507-1518.
- [31] LOI F, CORDOVA L A, ZHANG R, et al. The effects of immunomodulation by macrophage subsets on osteogenesis in vitro[J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2016, 7(1): 15.
- [32] APIVATTHAKAKUL T, ARPORNCHAYANON O, BAVORN RATANA VECH S. Minimally invasive plate osteosynthesis (MIPO) of the humeral shaft fracture. Is it possible? A cadaveric study and preliminary report[J]. *Injury-international Journal of the Care of the Injured*, 2005, 36(4): 530-538.
- [33] DAWSON J I, KANZLER J, TARE R, et al. Concise review: bridging the gap: bone regeneration using skeletal stem cell-based strategies - where are we now[J]. *Stem Cells*, 2014, 32(1): 35-44.
- [34] GOODMAN S B, HWANG K. Treatment of secondary osteonecrosis of the knee with local debridement and osteoprogenitor cell grafting[J]. *Journal of Arthroplasty*, 2015, 30(11): 1892-1896.
- [35] SCHLUNDT C, EL K T, SERRA A, et al. Macrophages in bone fracture healing: Their essential role in endochondral ossification[J]. *Bone*, 2015, 106: 78-89.

(王荣兵 编辑)