골대체물의 기초 및 최근 연구 동향

한종성 · 송형근[✉]

아주대학교 의과대학 정형외과학교실

Bone Substitutes: From Basic to Current Update

Jong Seong Han, M.D., Hyung Keun Song, M.D.[✉]

Department of Orthopedic Surgery, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Received October 7, 2020

Revised October 7, 2020

Accepted October 7, 2020

✉Correspondence to:

Hyung Keun Song, M.D.
 Department of Orthopedic Surgery,
 Ajou University School of Medicine,
 164 WorldCup-ro, Yeongtong-gu,
 Suwon 16499, Korea
 Tel: +82-31-219-5220
 Fax: +82-31-219-5229
 E-mail: ostrauma@ajou.ac.kr

Financial support: None.

Conflict of interests: None.

Bone substitutes are being used increasingly in bony surgery as more than two million bone grafts are performed worldwide per year. Autografts represent the gold standard for bone grafting, but morbidity and limited availability are the main problems. Allografts are osteoconductive, but there are still concerns regarding the infection risks, costs, and donor availability issues. As an alternative, widely used ceramic-based synthetic bone substitutes are based alternatively on calcium (hydroxyapatite, tricalcium phosphate, calcium sulfate, calcium phosphate). Ceramic-based bone substitutes are osteoconductive, but they are weaker than cortical bone and are not osteoinductive. Bone morphogenetic protein, demineralized bone matrix, and platelet-rich plasma are used to obtain an osteoinductive function. Recently, cell-based and gen-based bone substitutes were developed and studied. This paper reviews the basic information and the latest concepts on bone grafts and bone substitutes.

Key Words: Bone graft, Bone substitute

서론

골대체물은 전 세계적으로 혈액에 이어 2번째로 많이 사용되는 이식물이다.¹⁾ 미국에서는 한 해 500,000번 이상의 골 이식이 시행되는 것으로 추산되고 있으며, 전 세계적으로 이 천 이백만 번 이상의 골이식이 정형외과, 신경외과, 치과 분야에서 사용된다고 추산되고 있다.²⁻⁴⁾ 골이식은 골치유를 촉진시키기 위하여 사용되며, 척추 유합술, 외상, 골종양, 선천성 기형 등에 의하여 발생하는 골결손의 치료, 골절 후 발생하는 합병증인 지연유합, 불유합, 골수염의 치료 등에서도 광범위하게 사용된다.⁵⁾

골결손을 재건하기 위하여 다양한 것들이 사용되는데, 대

표적으로 자가골 이식, 동종골 이식, 탈무기질화 골기질, 세라믹, 골형성단백질 등이 사용되고 있다. 골이식의 가장 최우선은 자가골(피질골 및 해면골) 이식이나, 자가골은 채취할 수 있는 양의 제한이 있으며 공여부의 합병증, 추가적인 수술의 필요성이 있는 단점이 있다.⁶⁻⁸⁾ 동종골 이식은 사체 또는 기증 받은 인체 골조직(인공관절 등)에서 채취한 뼈를 이식하는 것으로 양의 제한이 없고 추가적인 수술이 필요하지 않으나, 살균 및 보관 등 가공 과정에서 역학적, 생물학적 성질이 변화하고, 감염성 질환의 전파, 이식 골의 면역 반응 등에 대한 우려가 있다.⁹⁾ 이에 다양한 합성골 및 생물학적 제제 등이 골이식을 위하여 개발되고 있는 실정이다.

골형성 및 골치유를 위해서는 골유도(osteinduction), 골

전도(osteoconduction), 골생성(osteogenesis)이라는 세 가지 핵심 요소가 필요하다.^{10,11)} 가장 이상적인 골대체물은 위 세 가지 요소를 갖고 있으면서 면역학적인 거부 반응, 감염의 위험이 없으며, 인체 내에서 생성되는 뼈에 의하여 점진적으로 대체되어 이식물이 숙주골에 병합되는 융합이 이루어져야 한다.^{1,12)} 골대체제의 화학적 구성, 기계적 구성, 생물학적 기전이 다양하며, 각각의 장단점이 있어 이를 임상에서 실제 적용하는 것에는 각각의 골대체제에 대한 높은 이해가 필요하다. 최근에는 조직 공학의 발달로 3차원적인 틀을 만들 수 있고, 세포나 유전자 차원의 조작을 통하여 골유도 물질 및 간엽줄기세포를 공급할 수 있게 되었다.^{13,14)} 이에 기존에 사용하고 있는 골이식 제제들의 개략적인 내용과 최신 연구 동향을 살펴보고자 한다.

자가골 이식 및 자가골성 보조제

1. 자가골 이식(autograft)

자가골 이식은 골이식 가능 물질 중 최우선 고려 대상으로 다른 골이식 제제 및 대체제 중 골전도, 골유도, 골생성에서 가장 우월한 성능을 갖고 있다.⁷⁾ 대부분 장골능선(iliac crest)에서 채취하며, 그 외에도 대퇴골, 경골, 요골, 늑골, 종골, 비골 등 다양한 부위에서 채취가 가능하다. 자가골은 이식편대 숙주반응이 없으며, 질병 전파의 위험도 없다. 필요한 이식편의 형태에 따라 해면골이나 피질골을 채취할 수 있으며, 비골이나 늑골에서는 특히 혈관부착 골이식편의 형태를 취할 수도 있다. 자가골 이식의 합병증으로는 공여부의 혈종 형성, 감염, 탈장, 공여부의 골절, 만성 통증, 미용상의 문제(흉터 및 피부 함몰) 등이 보고되고 있다. 또한 채취할 수 있는 양이 제한되어 있으며, 소아 환자, 골종양환자, 대사성 골질환 환자, 고령의 환자에서는 채취가 어렵거나 불가능하다는 단점 역시 존재한다.¹⁵⁾

자가골 이식 후 일어나는 일련의 동화 과정은 골절 치유 과정 또는 골생성 과정과 유사하다. 혈종 형성 후 전염증 인자, 전혈관 생성 인자들이 방출되고 순환 전구세포(progenitor cell)들이 모여들어 이식편의 통합 과정을 일으키며, 파골세포는 괴사된 이식편의 흡수를 시작한다. 간엽 줄기세포는 국소 성장인자들에 의해 유골(osteoid)을 생성하는 골모세포로 분화한다. 자가골 이식편은 골전도 및 골유도 물질로 작용하여 뼈를 생성하는 세포들이 퍼지고 부착되고 분화하는 것에 필요한 기계적, 생물학적 요소를 제공한다.^{10,11)}

자가골 이식에는 자가 해면골 이식과 자가 피질골 이식이 있는데 자가 해면골은 기계적 강도에 의한 국소적 지지가 필요하지 않은 경우에 효과적이다. 이식편이 신생골로 대체되는 과정은 보통 1년 이내에 완료되는 것으로 알려져 있다. 최근 RIA (reamer-irrigator-aspiration)의 개발로 대량의 해면골을 얻을 수 있는 방법이 가능하게 되었다. 자가 피질골 이식은 골전도 및 골유도 작용뿐 아니라 기계적 지지가 가능한 방법이다. 필요에 따라 혈관을 부착한 상태로 이식할 수도 있다. 이식된 피질골은 기질의 두께 때문에 영양분의 확산이 어려워 이식된 골조직 내 골세포의 생존에 어려움이 있다. 치밀한 피질골의 흡수 및 혈관 재형성 역시 더디기 때문에 재형성 과정은 2년 이상 필요하다고 알려져 있다.^{16,17)}

2. 자가골수(autogenous bone marrow)

장골에서 채취되는 자가골수는 골형성 줄기세포를 함유하고 있어 골형성 능력이 있으며, 여기서 분비되는 여러 인자들을 통하여 골형성을 자극할 수 있다. 경피적인 흡인이 가능하여 공여부 관련 합병증을 최소화할 수 있다는 장점 역시 갖고 있다.^{18,19)} 이식 전에 원심 분리를 통하여 전구세포를 농축시키거나 성장인자, 콜라겐 등을 섞어 간엽줄기세포 및 골전구세포의 증식과 분화를 시킨 후 사용할 수 있고, 골형성 단백질 등과 섞어 주입할 수도 있다.^{20,21)} 그러나 아직까지 임상 적용 연구가 많지 않아 더 많은 연구가 필요한 분야이다.

3. 혈소판풍부혈장(platelet rich plasma)

혈액을 원심 분리하여 얻어낸 혈소판풍부혈장은 다양한 성장인자와 사이토카인을 포함하고 있다. 이런 성분들이 골치유 과정에서 도움을 줄 수 있다는 생각에 여러 연구가 진행되고 있으며, 자가골수와 함께 사용하는 등의 방법이 제시되고 있으나 아직 임상적인 결과가 부족한 상태이다.²²⁻²⁴⁾

동종골 이식 및 동종골성 보조제

1. 동종골 이식(allograft)

자가골 채취 및 이와 관련된 합병증과 제한된 양 때문에 양호한 골 치유 능력이 있고 상대적으로 많은 양을 사용할 수 있는 동종골 이식 역시 널리 사용되고 있다.²⁵⁾ 동종골은 사체의 뼈나 인공관절 또는 절단술 시 나오는 뼈로부터 얻어

진다. 동종골은 이식 골 공여부에 대한 문제가 없으며, 양이 상대적으로 제한이 없고, 다양한 모양과 크기로 가공이 가능하다는 장점이 있다. 하지만 멸균과 보관의 과정에서 강도가 약해지고 세포가 제거되기 때문에 골형성 능력이 없고, 골유도 능력 역시 감소하여 주로 골전도 역할을 기대하고 사용하게 된다. 또한 감염성 질환의 전파 및 면역 거부 반응이 보고된 바 있어 그 관리와 사용에 주의를 요한다.²⁶⁾

동종골의 통합 과정은 비혈관부착 자가골 이식과 비슷한 과정을 거치나 자가 피질골 이식에 비하여 그 속도가 느리고 피로 골절이 발생하는 빈도가 높다고 알려져 있다. 동종 해면골은 역학적 안정성이 없어 주로 낭종성 골결손 치료나 자가골이 부족한 경우 보조적인 역할로 사용된다.²⁷⁾ 동종 피질골은 기계적 지지를 요하는 곳에서 효과적으로 사용될 수 있으나 동결 건조 과정에서 강도가 약해지고 혈관성이 감소한다. 따라서 효과적인 골유합을 위하여 동종 피질골과 숙주 골편 사이에 자가골을 이식하는 경우도 있다.⁹⁾

2. 탈무기질화 골기질(demineralized bone matrix, DBM)

탈무기질화 골기질은 동종골의 탈산화 과정(acid extraction)을 통하여 잔여 칼슘이 5% 이하가 되도록 화학적인 처리를 거쳐 제조된다. 탈화 과정을 통하여 피질골 기질 내에 함유되어 있는 제1형 콜라겐, 골형성단백질(bone morphogenic protein, BMP), 변형 성장인자(transforming growth factor, TGF) 같은 골유도 성장인자를 포함하는 비콜라겐성 단백질이 남게 되어 일반적인 동종골 이식편보다는 더 큰 골유도 능력을 갖고 있다.²⁸⁾ 그러나 구조적인 지지력은 매우 취약하다. 또한 탈무기질화 골기질은 뼈의 무기질은 제거되나 원래 조직의 섬유주성 콜라겐 구조가 남아있어 3차원적 틀(scaffold)을 제공하여 골전도 능력도 갖고 있다.²⁹⁾ 탈무기질화 골기질은 동결건조분말, 과립의 형태로 이식 부위에 부착되지 않고 체액에 젖어 나가기 쉬워 제조사에 따라 다양한 전달체와 함께 제조되어 사용되고 있다. 또한 제조사에 따라 성장인자 및 골형성단백질(BMP) 등의 함유량이 다르며, 같은 제조사라 하더라도 공여자의 골질에 따라 차이가 있어 탈무기질화 골기질의 단독 사용은 그 성능을 기대하기 어려우며, 주로 자가골, 자가골수, 동종 해면골 등에 보조적으로 사용하는 것이 효과적이다. 또한 탈무기질화 골기질 역시 동종골 이식에 포함되기 때문에 감염성 질환의 전파 위험이 있으며, 기계적인 강도가 매우 취약하다는 단점이 있다.

골대체제(Bone substitutes)

황산칼슘(calcium sulphate)은 1892년부터 골대체 물질로 이용되었다. 이상적인 골대체제는 골전도를 위한 골격을 제공하고, 골유도를 위한 성장인자를 갖고 있으며, 골형성을 위한 골조상세포를 모두 함유하여 제공하는 물질이다. 또한 생체 적합성이 좋고 생분해가 가능하며, 주변의 골조직과 비슷한 생역학적 특징을 갖고 있어야 한다. 이 모두를 만족하는 골대체 물질은 아직 없으나 현재 사용 가능한 여러 대체 물질들이 있어 각각의 특징을 알고 사용하는 것이 도움이 될 것이다.

1. 세라믹(ceramic)

현재 사용이 가능한 세라믹은 크게 4가지로 황산칼슘, 인산칼슘(calcium phosphate), 인산삼칼슘(tricalcium phosphate), 수산화인회석(hydroxyapatite)이다. 그 형태 역시 다양한 종류로 블록 형태, 분말 형태, 주입 가능한 형태 등이 상품화되어 있다. 이런 세라믹 제품들은 골유도능과 골생성능은 없으나 뼈조직이 자라 들어가는 scaffold를 제공하여, 골전도 기능을 갖고 있다.³⁰⁾ 인산칼슘 계열은 압박력에 대한 지지도가 세라믹 중에서 가장 우수하여 주로 관절 합물 골절에서 관절면 정복 후 지지대 역할로 사용된다. 황산칼슘은 가장 빠르게 흡수되어 대략 4-12주 사이에 흡수되며, 수산화인회석 계열은 느리게 흡수되어 10년 이상 방사선 사진상 관찰되는 경우도 보고되고 있다. 인산칼슘과 인산삼칼슘은 역시 대체적으로 느리게 흡수되어 6-24개월가량 소요된다고 알려져 있다.³¹⁻³⁵⁾ 세라믹 골대체제 제품은 매우 다양하며 여러 문헌에서 결과가 보고되었으나, 아직 대규모 임상 시험이나 무작위 분배 통제 실험(randomized controlled study)의 결과는 거의 없어 연구가 필요한 분야이다.³⁾

2. 골형성단백질(BMP)

골형성단백질(BMP)은 비콜라겐성 당단백질로 변형 성장인자(TGF- β) 그룹 중 하나이다. 골유도 기능이 있다고 밝혀진 이후, 골형성 및 골치유에서의 역할에 대하여 연구되고 있다.³⁶⁾ 20개가 넘는 BMP가 발견되었으나, 이 중 6개(BMP-2, -4, -6, -7, -9, -14)가 골형성과 관계가 있다고 알려져 있다.^{37,38)} 이 중 BMP-2와 BMP-7은 신생혈관형성(neovascularization)과 관계가 있고 현재 골치유의 목적으로 미국 식품의약국(U.S. Food and Drug Administration, FDA)의 승인

을 받았다. FDA에서는 BMP-2는 척추의 전방 유합술과 급성 개방성 경골 골절에서, BMP-7의 경우는 장관골의 불유합과 척추 후방 유합술의 재수술에서 승인을 받은 상태로 연구가 진행되고 있다.^{6,39)}

3. 기타 펩타이드 신호전달 분자들

BMP 이외에도 골절된 부위의 신생 혈관을 유도하거나 국소 염증 세포에 작용하는 다른 성장인자들이 있다. 연구 중인 대표적인 것으로는 변형 성장인자(TGF), 혈관 내피 성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF), 섬유모세포 성장인자(fibroblast growth factor, FGF), 혈소판 유래 성장인자(platelet-derived growth factor, PDGF) 등이 있다.^{22,40-45)}

4. 골대체제의 발전(emerging strategies for bone substitutes)

조직 공학(tissue engineering)은 지속적으로 발전하고 있으며, 현재도 무수히 많은 연구가 이루어지고 있다. 골대체제는 일시적으로 뼈가 자라 들어갈 수 있는 bone scaffold를 임시로 제공하고, 생활성화되어 있는 분자, 세포, 약제를 손상된 조직에 공급하며, 이를 통하여 손상 조직의 치유를 촉진하고 병적 상태를 예방하는 것을 목표로 한다. 최근 합성 골대체제에서 실제 뼈조직과 유사하게 만들어진 bone scaffold가 세포 조직의 활성을 유도하지만, 여기에 성장인자(growth factor)나 다른 생활성화된 물질을 함께 주입하는 것으로 골형성 및 주변 조직의 회복에 도움이 된다는 것이 보고되고 있다.^{1,46,47)} 주입 방법으로는 주사제를 통한 방법, 대체제의 표면에서 지속적으로 유리되게 하는 방법, 삼투압을 이용하거나 생분해성 scaffold에 섞어 분해되면서 분비되게 하는 방법 등이 연구되고 있다. 가장 이상적인 전달 매개체는 치료능을 갖고 있는 물질을 적절한 치료 기간 동안 적합한 양을 분비하여 치료 농도를 유지할 수 있게 하는 것이다. 콜라겐, 젤라틴, alginate, fibrin 등의 중합체(polymer)가 이런 매개체로 연구되고 있다.⁴⁸⁻⁵⁰⁾ 위와 같은 천연 중합체(natural polymer)는 생적합성이 높고 생활성도가 좋지만 생역학적 안정도가 떨어지고 면역반응을 일으킬 수 있으며, 생분해도가 떨어지고 채취 및 소독이 어려운 단점이 있다. Aliphatic polymer 중 poly lactic acid (PLA), poly glycolic acid (PGA), poly caprolactone (PCL) 등이 성장인자의 전달체로 생체 내 및 생체 외 실험이 진행되고 있으며, 대체적으로 골조직의 치유와 osseoin-

tegration이 기존 물질에 비하여 우수하다고 한다.^{13,51,52)} 그러나 이러한 중합체들은 아직까지는 역학적 특성이 해면골보다도 낮기 때문에 기계적으로 안정적인 부위에 성장인자의 전달 매개체로만 사용하는 것을 권고하고 있다. 또한 hydrogel matrix를 성장인자들의 전달 매개체로 이용하는 방법이 연구되고 있고 그 외에도 다공성 생분해성 물질을 만들어 성장인자들을 흡수시켜, 생체 내에서 천천히 유리되게 하는 방법도 연구되고 있다.⁵³⁻⁵⁵⁾ 또한 성장인자뿐만 아니라 항생제를 함께 함유하여 항생제 역시 천천히 분비되게 하는 방법 역시 연구 중으로 최근 연구에서는 poly lactic acid-glycolic acid (PLGA) scaffold/antibiotics 병합제가 생체 외 실험 및 동물 실험에서 약 20일 이상 성장인자와 항생제를 분비하였다는 보고가 있어 매우 기대를 받고 있다.¹³⁾

5. 세포 기반 연구 및 유전자 기반 연구

줄기세포는 골대체제 및 골치유 촉진제의 개발 및 연구에서 주목받고 있다. 골수(bone marrow)에는 다양한 줄기세포가 있으며, 그 중 간엽줄기세포(mesenchymal stem cell)는 골조직 및 근조직으로 다분화가 가능한 세포로 원심분리를 통하여 쉽게 분리할 수 있고 생체 내 및 생체 외에서 증식이 가능한 장점이 있어 이상적인 골대체제로 발전할 가능성을 갖고 있다.⁵⁶⁻⁵⁸⁾ 그러나 아직 상업성 및 대량 생산 등의 문제가 있으며 실제 임상 적용에 대한 연구가 필요한 상태이다. 또한 BMP 등 골유도 물질을 생성하는 유전자 변형 세포를 이용한 연구도 진행되고 있으나 분비 조절 능력이나 반감기 등의 조절에 대한 연구가 부족한 상태이다.⁵⁹⁻⁶²⁾ 그러나 성장인자를 직접 분비하고 조절하는 방법으로 미래의 임상적 적용이 매우 기대되는 분야이다.

결론

골형성과 흡수는 골신호전달체계(bone-signaling pathway)에 따라 조골세포, 골세포, 파골세포에 의하여 유기적으로 연결되어 진행된다. 이러한 정상적인 순환이 저해되었을 때 골이식 또는 골대체제의 사용이 필요하다. 이상적인 골이식 물질은 골전도, 골유도, 골형성 능력을 갖고 있고 기계적인 특성(구조적인 지지)을 함께 갖고 있어야 한다. 이러한 요소를 생각하였을 때, 자가골 이식이 가장 이상적이거나 여러 한계가 있기 때문에 골대체제가 개발되고 연구되고 있다. 그러나 현재까지의 골대체제들은 위의 필수 요소 중 하나 이상의 요

소들이 부족하여 임상에서 적절한 골대체제를 선택하는 것에는 많은 고민이 필요하다. 골대체제의 생물학적 특성, 물리적 특성, 가격, 사용 가능 크기, 조작의 용이성, 윤리적인 문제까지 고려하여야 하기 때문이다. 골형성, 흡수에 대한 세포, 분자 단위의 이해, 조직 공학의 발전, 유전자 조작 기술, 3차원 프린팅 등 여러 분야의 발전이 함께 어울려 다가오는 미래에는 더욱 발전된 골대체 물질들이 개발되고 사용될 것을 기대한다.

요 약

골대체제는 전 세계적으로 한 해에 200만 건 이상 사용되고 있다. 자가골 이식이 골이식 중 가장 좋은 방법이나, 공여부의 문제, 채취량의 제한 등의 문제로 사용에 제한이 있다. 이를 대체하기 위하여 동종골 이식이 사용되나 동종골은 골전도능은 있으나, 자가골 이식에 비하여 골유도능이 부족하며, 감염의 위험, 면역반응 등의 문제가 있고 가격이 높고, 수급의 문제가 있을 수 있다. 그 대안으로 합성 골대체제가 만들어졌고 주로 세라믹 기반의 골대체제(황산칼슘, 인산칼슘, 삼인산칼슘, 수산화인회석 등)가 널리 사용되고 있다. 세라믹 기반의 골대체제는 골전도능은 있으나 기계적 강도가 부족하고 생분해성의 문제가 있으며, 골유도능이 없다는 단점이 있다. 이에 골유도 기능을 얻기 위해 골형성단백질, 탈무기질화 골기질, 혈소판 풍부 혈장 등이 사용되고 있다. 최근에는 세포 기반 및 유전자 기반 이식물들이 개발, 연구되고 있다. 이에 골이식, 골대체물에 대한 기본적인 사항과 최신 지견을 살펴보고자 한다.

색인 단어: 골이식, 골대체제

ORCID

한종성, <https://orcid.org/0000-0002-2148-8071>

송형근, <https://orcid.org/0000-0001-5486-2560>

References

- Bhatt RA, Rozental TD: Bone graft substitutes. *Hand Clin*, 28: 457-468, 2012.
- Faour O, Dimitriou R, Cousins CA, Giannoudis PV: The use of bone graft substitutes in large cancellous voids: any specific needs? *Injury*, 42 Suppl 2: S87-S90, 2011.
- Finkemeier CG: Bone-grafting and bone-graft substitutes. *J Bone Joint Surg Am*, 84: 454-464, 2002.
- Greenwald AS, Boden SD, Goldberg VM, Khan Y, Laurencin CT, Rosier RN: American Academy of Orthopaedic Surgeons. The Committee on Biological Implants: Bone-graft substitutes: facts, fictions, and applications. *J Bone Joint Surg Am*, 83 Suppl 2 Pt 2: 98-103, 2001.
- Arner JW, Santrock RD: A historical review of common bone graft materials in foot and ankle surgery. *Foot Ankle Spec*, 7: 143-151, 2014.
- Blokhuis TJ, Calori GM, Schmidmaier G: Autograft versus BMPs for the treatment of non-unions: what is the evidence? *Injury*, 44 Suppl 1: S40-S42, 2013.
- Pape HC, Evans A, Kobbe P: Autologous bone graft: properties and techniques. *J Orthop Trauma*, 24 Suppl 1: S36-S40, 2010.
- Rawlinson JN: Morbidity after anterior cervical decompression and fusion. The influence of the donor site on recovery, and the results of a trial of surgibone compared to autologous bone. *Acta Neurochir (Wien)*, 131: 106-118, 1994.
- Calvo R, Figueroa D, Díaz-Ledezma C, Vaisman A, Figueroa F: [Bone allografts and the functions of bone banks]. *Rev Med Chil*, 139: 660-666, 2011. Spanish.
- Khan SN, Cammisa FP Jr, Sandhu HS, Diwan AD, Girardi FP, Lane JM: The biology of bone grafting. *J Am Acad Orthop Surg*, 13: 77-86, 2005.
- Goldberg VM, Stevenson S: The biology of bone grafts. *Semin Arthroplasty*, 4: 58-63, 1993.
- Laurencin C, Khan Y, El-Amin SF: Bone graft substitutes. *Expert Rev Med Devices*, 3: 49-57, 2006.
- Shue L, Yufeng Z, Mony U: Biomaterials for periodontal regeneration: a review of ceramics and polymers. *Biomater*, 2: 271-277, 2012.
- Gómez-Barrena E, Rosset P, Müller I, et al: Bone regeneration: stem cell therapies and clinical studies in orthopaedics and traumatology. *J Cell Mol Med*, 15: 1266-1286, 2011.
- Baumhauer J, Pinzur MS, Donahue R, Beasley W, DiGiovanni C: Site selection and pain outcome after autologous bone graft harvest. *Foot Ankle Int*, 35: 104-107, 2014.
- Boden SD: Overview of the biology of lumbar spine fusion and principles for selecting a bone graft substitute. *Spine*, 27(16 Suppl 1): S26-S31, 2002.
- Boden SD, Schimandle JH: Biologic enhancement of spinal fusion. *Spine*, 20(24 Suppl): 113S-123S, 1995.
- Horwitz EM, Prockop DJ, Fitzpatrick LA, et al: Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. *Nat Med*, 5: 309-313, 1999.
- Yoon SJ, Park KS, Kim MS, Rhee JM, Khang G, Lee HB: Repair of diaphyseal bone defects with calcitriol-loaded PLGA scaffolds and marrow stromal cells. *Tissue Eng*, 13: 1125-1133, 2007.

20. Kitoh H, Kawasumi M, Kaneko H, Ishiguro N: Differential effects of culture-expanded bone marrow cells on the regeneration of bone between the femoral and the tibial lengthenings. *J Pediatr Orthop*, 29: 643–649, 2009.
21. Muraglia A, Cancedda R, Quarto R: Clonal mesenchymal progenitors from human bone marrow differentiate in vitro according to a hierarchical model. *J Cell Sci*, 113(Pt 7): 1161–1166, 2000.
22. Ross R, Raines EW: Platelet-derived growth factor – its role in health and disease. In: Kudlow JE, MacLennan DH, Bernstein A, Gotlieb AI ed. *Biology of growth factors*. Boston, Springer: 9–21, 1988.
23. Ross R, Vogel A: The platelet-derived growth factor. *Cell*, 14: 203–210, 1978.
24. Tsai CH, Hsu HC, Chen YJ, Lin MJ, Chen HT: Using the growth factors-enriched platelet glue in spinal fusion and its efficiency. *J Spinal Disord Tech*, 22: 246–250, 2009.
25. Lomas R, Chandrasekar A, Board TN: Bone allograft in the U.K.: perceptions and realities. *Hip Int*, 23: 427–433, 2013.
26. Tomford WW: Transmission of disease through transplantation of musculoskeletal allografts. *J Bone Joint Surg Am*, 77: 1742–1754, 1995.
27. Löfgren H, Johansson V, Olsson T, Ryd L, Levander B: Rigid fusion after cloward operation for cervical disc disease using autograft, allograft, or xenograft: a randomized study with radiostereometric and clinical follow-up assessment. *Spine*, 25: 1908–1916, 2000.
28. Kinney RC, Ziran BH, Hirshorn K, Schlatterer D, Ganey T: Demineralized bone matrix for fracture healing: fact or fiction? *J Orthop Trauma*, 24 Suppl 1: S52–S55, 2010.
29. Mahantesha, Shobha KS, Mani R, Deshpande A, Seshan H, Kranti K: Clinical and radiographic evaluation of demineralized bone matrix (grafton) as a bone graft material in the treatment of human periodontal intraosseous defects. *J Indian Soc Periodontol*, 17: 495–502, 2013.
30. Boyan BD, McMillan J, Lohmann CH, Ranly DM, Schwartz Z: Bone graft substitutes: basic information for successful clinical use with special focus on synthetic graft substitutes. In: Laurencin CT ed. *Bone graft substitutes*. West Conshohocken, ASTM International: 231–259, 2003.
31. Chae T, Yang H, Leung V, Ko F, Troczynski T: Novel biomimetic hydroxyapatite/alginate nanocomposite fibrous scaffolds for bone tissue regeneration. *J Mater Sci Mater Med*, 24: 1885–1894, 2013.
32. Landi E, Tampieri A, Celotti GC, Mattioli-Belmonte M, Logroscino G: Synthetic biomimetic nanostructured hydroxyapatite. *Key Eng Mater*, 284–286: 949–952, 2005.
33. Landi E, Tampieri A, Celotti G, Sprio S, Sandri M, Logroscino G: Sr-substituted hydroxyapatites for osteoporotic bone replacement. *Acta Biomater*, 3: 961–969, 2007.
34. Lerner T, Bullmann V, Schulte TL, Schneider M, Liljenqvist U: A level-1 pilot study to evaluate of ultraporous beta-tricalcium phosphate as a graft extender in the posterior correction of adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J*, 18: 170–179, 2009.
35. Sprio S, Tampieri A, Landi E, et al: Physico-chemical properties and solubility behaviour of multi-substituted hydroxyapatite powders containing silicon. *Mater Sci Eng C*, 28: 179–187, 2008.
36. Lane JM: Bone morphogenic protein science and studies. *J Orthop Trauma*, 19(10 Suppl): S17–S22, 2005.
37. Miyazono K, Maeda S, Imamura T: BMP receptor signaling: transcriptional targets, regulation of signals, and signaling cross-talk. *Cytokine Growth Factor Rev*, 16: 251–263, 2005.
38. Wu X, Shi W, Cao X: Multiplicity of BMP signaling in skeletal development. *Ann N Y Acad Sci*, 1116: 29–49, 2007.
39. Boden SD: Clinical application of the BMPs. *J Bone Joint Surg Am*, 83 Suppl 1(Pt 2): S161, 2001.
40. Babensee JE, McIntire LV, Mikos AG: Growth factor delivery for tissue engineering. *Pharm Res*, 17: 497–504, 2000.
41. Burdick JA, Mason MN, Hinman AD, Thorne K, Anseth KS: Delivery of osteoinductive growth factors from degradable PEG hydrogels influences osteoblast differentiation and mineralization. *J Control Release*, 83: 53–63, 2002.
42. Raiche AT, Puleo DA: In vitro effects of combined and sequential delivery of two bone growth factors. *Biomaterials*, 25: 677–685, 2004.
43. Whitaker MJ, Quirk RA, Howdle SM, Shakesheff KM: Growth factor release from tissue engineering scaffolds. *J Pharm Pharmacol*, 53: 1427–1437, 2001.
44. Witte LD, Kaplan KL, Nossel HL, Lages BA, Weiss HJ, Goodman DS: Studies of the release from human platelets of the growth factor for cultured human arterial smooth muscle cells. *Circ Res*, 42: 402–409, 1978.
45. Yang D, Chen J, Jing Z, Jin D: Platelet-derived growth factor (PDGF)-AA: a self-imposed cytokine in the proliferation of human fetal osteoblasts. *Cytokine*, 12: 1271–1274, 2000.
46. Kumar C Y, K B N, Menon J, Patro DK, B H B: Calcium sulfate as bone graft substitute in the treatment of osseous bone defects, a prospective study. *J Clin Diagn Res*, 7: 2926–2928, 2013.
47. Grabowski G, Cornett CA: Bone graft and bone graft substitutes in spine surgery: current concepts and controversies. *J Am Acad Orthop Surg*, 21: 51–60, 2013.
48. Peter SJ, Miller MJ, Yasko AW, Yaszemski MJ, Mikos AG: Polymer concepts in tissue engineering. *J Biomed Mater Res*, 43: 422–427, 1998.
49. Engelberg I, Kohn J: Physico-mechanical properties of degradable polymers used in medical applications: a comparative study. *Biomaterials*, 12: 292–304, 1991.
50. Pitt CG, Gratzl MM, Kimmel GL, Surles J, Schindler A: Aliphatic polyesters II. The degradation of poly (DL-lactide), poly

- (epsilon-caprolactone), and their copolymers in vivo. *Biomaterials*, 2: 215–220, 1981.
51. Rezwan K, Chen QZ, Blaker JJ, Boccaccini AR: Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials*, 27: 3413–3431, 2006.
 52. Richardson TP, Murphy WL, Mooney DJ: Polymeric delivery of proteins and plasmid DNA for tissue engineering and gene therapy. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 11: 47–58, 2001.
 53. Kretlow JD, Mikos AG: Review: mineralization of synthetic polymer scaffolds for bone tissue engineering. *Tissue Eng*, 13: 927–938, 2007.
 54. Holland TA, Mikos AG: Biodegradable polymeric scaffolds. Improvements in bone tissue engineering through controlled drug delivery. *Adv Biochem Eng Biotechnol*, 102: 161–185, 2006.
 55. Richardson TP, Peters MC, Ennett AB, Mooney DJ: Polymeric system for dual growth factor delivery. *Nat Biotechnol*, 19: 1029–1034, 2001.
 56. Bianco P, Cao X, Frenette PS, et al: The meaning, the sense and the significance: translating the science of mesenchymal stem cells into medicine. *Nat Med*, 19: 35–42, 2013.
 57. Prockop DJ, Oh JY: Medical therapies with adult stem/progenitor cells (MSCs): a backward journey from dramatic results in vivo to the cellular and molecular explanations. *J Cell Biochem*, 113: 1460–1469, 2012.
 58. Van der Stok J, Van Lieshout EM, El-Massoudi Y, Van Kralingen GH, Patka P: Bone substitutes in the Netherlands – a systematic literature review. *Acta Biomater*, 7: 739–750, 2011.
 59. Uccelli A, Moretta L, Pistoia V: Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol*, 8: 726–736, 2008.
 60. AlBuhairan B, Hind D, Hutchinson A: Antibiotic prophylaxis for wound infections in total joint arthroplasty: a systematic review. *J Bone Joint Surg Br*, 90: 915–919, 2008.
 61. Garrison KR, Donell S, Ryder J, et al: Clinical effectiveness and cost-effectiveness of bone morphogenetic proteins in the non-healing of fractures and spinal fusion: a systematic review. *Health Technol Assess*, 11: 1–150, iii–iv, 2007.
 62. Tabata Y: The importance of drug delivery systems in tissue engineering. *Pharm Sci Technol Today*, 3: 80–89, 2000.