

促骨修复的重组生长因子的研究开发进展*

杨 阳^{1,2}, 李玛琳^{2,1△}

(1. 昆明医科大学药学院暨省天然药物药理重点实验室, 云南昆明 650500; 2. 云南中医学院药学院, 云南昆明 650500)

摘要: 骨修复是一个复杂过程,需要细胞与各种生长因子的协同作用。生长因子是一类通过与特异的、高亲和的细胞膜受体结合,调节细胞生长与其他细胞功能等多效应的小分子多肽类物质。重组生长因子是利用基因工程技术生产的生长因子产品。由于生长因子在骨修复过程中的重要作用以及传统骨移植方法暴露出的一些不良反应和并发症问题,用重组生长因子治疗骨缺损、骨不连以及重组生长因子在各种骨科手术中的应用越来越受到研究人员的重视。本文对重组人血小板衍生生长因子(rhPDGF)、重组人骨形成蛋白(rhBMPs)促骨修复的实验和临床研究以及其它重组生长因子的研究进展作综述。

关键词: 重组生长因子;骨修复;研究进展

中图分类号: R274.9 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2013)04-0096-05

生长因子是一类通过与特异的、高亲和的细胞膜受体结合,调节细胞生长与其他细胞功能等多效应的多肽类物质。骨修复是一个复杂过程,需要细胞与各种生长因子的协同作用。作用于骨修复的生长因子主要有骨形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMPs)、转化生长因子- β (transforming growth factor, TGF- β)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)和血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等^[1]。

1 重组生长因子促骨修复的研究背景

生长因子能加速骨愈合并能提高骨修复的质量。在骨损伤后的血肿期时,血小板 α -颗粒开始释放 TGF- β 、PDGF、VEGF 等因子。炎症反应后,巨噬细胞和其他炎性细胞分泌 FGF、PDGF 和 TGF- β 。在整个骨修复过程中,生长因子由骨微环境中的炎性细胞、成纤维细胞、内皮细胞、骨髓间充质细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSC)和成骨细胞共同产生^[2]。BMPs、PDGF、FGF 和 VEGF 能加强成骨前体细胞的移动。在骨修复的早期阶段,PDGF 和 FGF 可以刺激骨膜源性细胞的增殖;TGF- β 、BMP-6、BMP-2 和 BMP-7 等能调控骨祖细胞的增殖和分化;

VEGF 和 FGF-2 则能调控愈合骨中的血管向内生长^[3]。

重组生长因子是利用基因工程技术生产的生长因子产品。由于生长因子在骨修复过程中的重要作用以及传统骨移植方法暴露出的一些不良反应和并发症问题,用重组生长因子治疗骨缺损、骨不连以及重组生长因子在各种骨科手术中的应用越来越受到研究人员的重视^[1]。

2 rhPDGF 的实验及临床研究

2.1 rhPDGF 的实验研究

PDGF 包含 PDGF-A/B/C/D,且只有二聚体时才有活性。PDGF-A 和 PDGF-B 既可形成同二聚体也可形成异二聚体,但 PDGF-C 和 PDGF-D 只能形成同二聚体^[4]。在骨折后组织重建过程中,PDGF-A/B 可由成骨细胞、成软骨细胞和间充质干细胞合成分泌,起到募集间充质干细胞聚集于损伤部位、加速骨折愈合的作用^[5]。PDGF-BB 可以与任何已知的 PDGF 受体结合^[6-7],也是临床上最常用的 PDGF 蛋白。一些临床前研究已经证实 rhPDGF 促进骨生成的能力。

在对骨质疏松性骨折的研究中,研究人员对低骨量、胫骨骨折老年大鼠模型施以 rhPDGF-BB 联

* 基金项目: 国家科技重大新药创制专项资助项目(NO:2008ZX09202)

收稿日期: 2013-05-13 修回日期: 2013-05-22

作者简介: 杨阳(1987~),女,云南昆明人,在读硕士研究生,主要从事天然产物活性和机理研究。

△通信作者: 李玛琳, E-mail: limalinb@vip.163.com

合 β -磷酸三钙(β -TCP)和胶原蛋白基质的治疗方法。结果发现术后3~5周,在应用rhPDGF-BB联合外源基质的大鼠骨折位点形成了明显的骨痂,而单独使用外源基质及空白模型鼠则无骨痂形成^[8]。

Douglas 等将3重不同浓度的rhPDGF-BB注射到骨牵拉生成术大鼠模型的牵拉位点。一段时间后发现,rhPDGF-BB治疗组的新生骨体积大于醋酸钠缓冲液对照组及溶于醋酸钠缓冲液的牛胶原对照治疗组。另外,rhPDGF-BB治疗组的骨愈合率也显著高于对照组^[9]。

2.2 rhPDGF 的临床研究

现阶段在骨修复领域中除了实验室研究和临床试验外,已有一些rhPDGF-BB药物被批准用于临床。rhPDGF(Regranex)是美国FDA批准的第一个用于治疗糖尿病患者慢性脚溃疡的重组生长因子^[10]。现在rhPDGF在骨修复中的临床研究成果也有了一些相关报道。

基于应用于牙周疾病得到的结论,GEM 21S[®] (0.3 mg/mL rhPDGF-BB/ β -磷酸三钙)被作为一种移植材料填充骨缺损部位促进骨再生。相关人员进行了多中心、前瞻、双盲、随机、对照的临床试验,用来评估这种产品对此适应症的安全性和有效性,并得到了积极的实验结果。这使得GEM 21S[®]于2005年获得美国FDA批准。同时,也证明了rhPDGF促进骨再生的能力^[11]。

一个在加拿大进行的前瞻性、开放标示试验中,Augment Bone Graft替代自身骨移植被用于需要踝关节、后足或者中足移植的患者,Augment Bone Graft在做内固定时被填充入关节融合部位。术后12~16周,在CT扫描中,75%的患者显示出了有50%或者更多的骨桥接。术后36周,88%患者的放射平片显示已愈合。对60例受试患者的治疗,有54例被认为获得了临床成功。这项研究证明了在足和踝关节融合术中,Augment Bone Graft的安全性和有效性,并且克服了自身骨移植疗法骨获取部位易发生并发症的缺点^[12]。

另外,在美国的一项前瞻、随机、对照的研究中,20位需做足和踝关节融合术的患者参加了试验,以2:1的比例接受Augment Bone Graft和自体骨移植的治疗。术后12周时,Augment Bone Graft组,41.7%的患者显示骨愈合,而自体骨移植组显示骨愈合的患者则为33.3%;在36周时,Augment

Bone Graft组和自体骨移植组则分别有71.4%、75.0%的患者骨已融合;在之后的随访中,两组的临床治疗成功率分别达到了85%和100%。尽管经历了重重挑战,但此研究还是证明了,使用Augment Bone Graft可使患者免于忍受自体骨移植骨获得部位的疼痛感,同时,使用Augment Bone Graft的手术时间也有所缩短^[13]。

3 rhBMPs 的实验及临床研究

3.1 rhBMP-2 的实验研究

骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP),属于转化生长因子- β (TGF- β)超家族。BMP能诱导特定的间充质细胞转化为成骨细胞,并可以以软骨内化骨和膜内化骨两种方式诱导成骨^[14]。目前,研究人员对rhBMP-2和rhBMP-7的研究较多。

研究人员利用rhBMP-2,自体骨移植,自体骨移植联合rhBMP-2,分别治疗犬大腿胫骨缺损。研究证明,和单独使用自体骨移植的对照组相比,使用rhBMP-2可吸收胶原海绵联合胶原陶瓷基质或者联合自体骨移植均能明显缩短骨愈合时间。这个研究结果也暗示了rhBMP-2在人大段骨缺损中的应用前景^[15]。

另有研究将rhBMP-2和从橡胶树中提取的新型生血管蛋白用于临界骨缺损大鼠模型。发现应用rhBMP-2联合甘油单油酸酯组的大鼠能被观察到有大量的骨生成。证明了在此种动物模型中,应用rhBMP-2,特别是将其与运载介质同用时,能产生更多新骨^[16]。

在对骨质疏松模型骨缺损的研究中,Sezgin^[17]等还发现,将含有rhBMP-2的胶原海绵应用于大鼠骨缺损骨质疏松大鼠模型时,在截骨术后8周,与对照组相比,rhBMP-2组有较高的影像学评分,在三点弯曲实验中能抗更高负荷,同时,其组织学评分也较高。实验证明:rhBMP-2能促进骨质疏松大鼠的骨缺损愈合。

3.2 rhBMP-2、rhBMP-7 的临床研究

rhBMP-2(INFUSE[®])和rhBMP-7(OP-1[™])已被美国FDA批准应用于临床。为了使rhBMPs在植入部位平稳的释放,以增强其对骨不连骨折愈合的促进作用,rhBMPs常与生物相容性载体结合,可吸收胶原海绵就是一种常用材料^[18]。目前临床上常用到rhBMPs的手术有长骨骨不连修复、脊柱融合术、口腔手术等^[19-21]。

研究人员用随机的、多中心的、对照的 BESTT 研究来评估重组人 BMP-2 结合可吸收胶原海绵对胫骨开放性骨折的疗效。结果显示:rhBMP-2 可吸收胶原海绵不仅很安全,而且不需要辅助的介入治疗,显著缩短了骨折愈合时间,降低了手术风险^[21]。现阶段,加拿大的首都卫生局正在做 INFUSE® 的 IV 期临床试验,研究其对锁骨、胫骨、股骨、肱骨、桡骨以及尺骨骨折愈合的作用^[23]。

辉瑞制药也进行了 rhBMP-2 联合磷酸钙基质(CPM)治疗各种类型骨折的研究。分别进行了 rhBMP-2 联合 CPM 治疗桡骨骨折的 I 期临床试验^[24],治疗肱骨和股骨骨折的 II 期临床试验以及胫骨骨折的 II 期及 III 期临床试验^[25-27]。但应用于肱骨、股骨骨折的 II 期临床试验结果与传统治疗方法相比只显示了极小的提高^[28-29]。

人造骨联合 BMPs 替代自体骨移植用于脊柱融合术同样是可行的。最初,研究发现:INFUSE® 结合皮质异体骨移植和自体髂嵴移植相比可产生类似内部的腰椎融合效果^[30-32]。两个随访研究也证明:和自体髂嵴移植相比,使用 INFUSE® 的 60 岁以上的接受后外侧脊柱融合的患者,并发症减少,且需要额外治疗或者修正术的概率降低,治疗费用也大大降低^[33-34]。现在加拿大首都卫生局正在进行 INFUSE® 对脊柱融合术促进作用的 II 期临床试验^[35]。

和 rhBMP-2 一样,rhBMP-7 对长骨骨折愈合也有极好的促进作用。加拿大骨科创伤学会开展了一项前瞻、随机的研究,用以证明 rhBMP-7 对人胫骨开放性骨折的作用,124 名胫骨开放性骨折患者参加了此研究。试验中,所有患者均接受了髓内固定,实验组在骨折部位使用了 rhBMP-7。结果显示:与对照组相比,rhBMP-7 组由骨愈合延迟或是骨不愈合而导致的 2 次介入治疗率明显降低,同时,rhBMP-7 组也有功能结果提高的趋势。此研究也证明了 rhBMP-7 使用的安全性和简便性^[36]。

2005-2007 年间,120 名患者参与了 rhBMP-7 可吸收胶原海绵对胫骨、股骨、肱骨等大范围骨缺损和骨不连作用的研究。结果显示:86.7% 的患者放射学检测显示骨愈合^[37]。

另外,英国几个医疗中心对 rhBMP-7 临床治疗结果的统计显示,在包括发生骨不连、开放性骨折、假体周围骨折,或者接受过牵拉成骨、关节固定、髌部修正术髌臼重建、截骨术、以及游离腓骨

移植的 653 个病例中,rhBMP-7 的治疗成功率达到了 82%^[38]。

近些年来,越来越多的类似相关研究正在进行,一些成果已经发表。它们除了证明 rhBMP-2 及 rhBMP-7 的安全性和有效性,也暗示了其临床应用的前景所在。

4 其他重组生长因子的研究

另外的一些重组生长因子也被提议用于骨修复。尽管一些研究的实验结果令人鼓舞,但在临床应用前,对这些生长因子进一步的研究是必不可少的。

研究发现 rhFGF-2 能加速兔的骨修复。Komaki^[39]等发现:用 β -TCP 联合胶原和 rhFGF-2 修复兔胫骨干部分骨缺损时,三者联合组在术后 12 周,不仅放射检测显示骨愈合,三点弯曲试验也有较好的结果。而 β -TCP 联合胶原对照组则只有少量的骨形成。实验证明:rhFGF-2 有可能促进了 β -TCP 在植入部位的吸收而促进骨形成。另有实验证明,rhFGF-2 能促进兔股骨头坏死模型的股骨头修复,防止股骨头塌陷和继发性骨关节炎的发展^[40]。

Jansen^[41]等发现:在兔头盖骨缺损模型中,植入含 rhTGF- β 1 的钛纤维网的实验组观察到了大量松质骨形成,并有造血骨髓样组织形成。且骨填充率比仅植入钛纤维网的对照组高。

5 问题与展望

许多重组生长因子促进骨修复的研究成果已发表。在骨不连、骨折的治疗及足和踝关节融合术、脊柱融合术等骨科手术中,重组生长因子的应用逐渐受到肯定。越来越多的临床试验也证明相比于自体骨移植,应用重组生长因子的疗法并发症减少,疼痛感减少的优点。但是,其替代自体骨移植的应用仍然需要更进一步的研究。另外,一部分重组生长因子在促进骨修复方面的研究还处于临床前实验阶段,其安全性和有效性也还需要更多的实验结果来证明。

总之,伴随着相关领域的蓬勃发展和对生长因子应用研究的不断完善,必然推动生长因子基础科学继续迈出前进的步伐。

参考文献

- [1] Devescovi V,Leonardi E,Ciapetti G,et al. Growth factors in bone repair[J]. Chir Organi Mov,2008,92:161-168.
- [2] Phillips AM. Overview of the fracture healing cascade[J]. Injury 2005;365:S5-S7.

- [3] Malizos KN, Papatheodorou LK. The healing potential of the periosteum: molecular aspects [J]. *Injury*, 2005, 36S: S13–S19.
- [4] Hollinger JO, Hart CE, Hirsch SN, et al. Recombinant human platelet-derived growth factor: biology and clinical applications [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2008, 90: 48–54.
- [5] Fujii H, Kitazawa R, Maeda S, et al. Expression of platelet-derived growth factor proteins and their receptor alpha and beta mRNAs during fracture healing in the normal mouse [J]. *Histochem Cell Biol*, 1999, 112: 131–138.
- [6] Alvarez RH, Kantarjian HM, Cortes JE. Biology of platelet-derived growth factor and its involvement in disease [J]. *Mayo Clin Proc*, 2006, 81(9): 1241–1257.
- [7] Seifert RA, Hart CE, Phillips PE, et al. Two different subunits associate to create isoform-specific platelet-derived growth factor receptors [J]. *J Biol Chem*, 1989; 264(15): 8771–8778.
- [8] Hollinger JO, Onikepe AO, Mackrell J, et al. Accelerated fracture healing in the geriatric, osteoporotic rat with recombinant human platelet-derived growth factor-BB and an injectable beta-tricalcium phosphate/collagen matrix [J]. *J Orthop Res* 2008; 26(1): 83–90.
- [9] Moore DC, Ehrlich MG, Mcallister SC, et al. Recombinant human platelet-derived growth factor-BB augmentation of new-bone formation in a rat model of distraction osteogenesis [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2009; 91: 1973–1984.
- [10] Margolis DJ, Bartus C, Hoffstad O, et al. Effectiveness of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers [J]. *Wound Repair Regen*, 2005, 13(6): 531–536.
- [11] Nevins M, Giannobile WV, McGuire MK, et al. Platelet-derived growth factor stimulates bone fill and rate of attachment level gain: results of a large multicenter randomized controlled trial [J]. *J Periodontol*, 2005; 76(12): 2205–2215.
- [12] Daniels T, Digiovanni C, Lau JT, et al. Prospective clinical pilot trial in a single cohort of rhPDGF in foot arthrodeses [J]. *Foot Ankle Int* 2010; 31(6): 473–479.
- [13] DiGiovanni CW, Baumhauer J, Lin SS, et al. Prospective, randomized, multi-center feasibility trial of rhPDGF-BB versus autologous bone graft in a foot and ankle fusion model [J]. *Foot & Ankle International*, 2011, 32(4): 344–354.
- [14] kanakaris NK, petsatodis G, tagil M et al. Is there a role for bone morphogenetic proteins in osteoporotic fractures? [J]. *Injury*. 2009, 40(3): S21–S26.
- [15] Boyce AS, Reveal G, Scheid DK, et al. Canine investigation of rhBMP-2, autogenous bone graft, and rhBMP-2 with autogenous bone graft for the healing of a large segmental tibial defect [J]. *J Orthop Trauma*, 2009, 23: 685–692.
- [16] Joao PM, Helton LA, Yamba CL, et al. Bone repair investigation using rhBMP-2 and angiogenic protein extracted from latex [J]. *Microscopy Research and Technique*, 2012, 75: 145–152.
- [17] Sarban S, Senkoylu A, Isikan UE, et al. Can rhBMP-2 containing collagen sponges enhance bone repair in ovariectomized rats [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2009, 467: 3113–3120.
- [18] Lo KW, Ulery BD, Ashe KM, et al. Studies of bone morphogenetic protein-based surgical repair [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2012, 64: 1277–1291.
- [19] Nakashima M, Reddi AH. The application of bone morphogenetic proteins to dental tissue engineering [J]. *Nat. Biotechnol*, 2003, 21: 1025–1032.
- [20] White AP, Vaccaro AR, Hall JA, et al. Clinical applications of BMP-7/OP-1 in fractures, nonunions and spinal fusion [J]. *Int. Orthop*, 2007, 31: 735–741.
- [21] McKay WF, Peckham SM, Badura JM. A comprehensive clinical review of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (INFUSE Bone Graft) [J]. *Int. Orthop*, 2007, 31: 729–734.
- [22] Govender S, Csimma C, Genant HK et al. BMP-2 evaluation in surgery for tibial trauma (BESTT) study group (2002) Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fractures: a prospective, controlled, randomized study of four hundred and fifty patients [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2002, 84A: 2123–2134.
- [23] Capital District Health Authority, Canada. A randomized controlled cost study of infuse BMP-2 vs iliac crest autograft for non-union of long bone fractures [EB/OL]. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00856479>, 2011–07–27/2012–12–03.
- [24] Wyeth—a Wholly Owned Subsidiary of Pfizer. Study evaluating rhBMP-2/CPM in closed distal radius fractures [EB/OL]. 2007–12–03 [2012–12–03]. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00161629>.
- [25] Wyeth—a Wholly Owned Subsidiary of Pfizer. A study of rhBMP-2/CPM in closed fractures of the humerus [EB/OL]. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00384852>, 2011–05–11/2012–12–03.
- [26] Wyeth—a Wholly Owned Subsidiary of Pfizer. Feasibility and safety study of rhBMP-2/CPM for hip fractures [EB/OL]. 2011–05–31 [2012–12–03]. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00384358>.
- [27] Pfizer Subsidiary—Wyeth. A phase 2/3 multicenter, controlled trial of rhBMP-2/CPM in tibial fractures [EB/OL].

- 2011-01-06 [2012-12-03]. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00387686>.
- [28] Pfizer, Inc. A phase 2, multicenter, double-blind, randomized, stratified, controlled, efficacy, safety and feasibility study of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2)/calcium phosphate matrix (CPM) as an adjuvant therapy in closed fractures of the humerus [EB/OL]. 2011-05-11 [2012-12-03]. http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_11378_0.pdf.
- [29] Pfizer, Inc. A phase 2, multicenter, single blind, randomized, stratified, standard-of-care controlled, feasibility and safety study of rhBMP-2/CPM as an adjuvant therapy for fractures of the proximal femur [EB/OL]. 2011-05-31 [2012-12-03]. http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_11402_0.pdf.
- [30] Burkus JK, Transfeldt EE, Kitchel SH, et al. Clinical and radiographic outcomes of anterior lumbar interbody fusion using recombinant human bone morphogenetic protein-2 [J]. Spine, 2002, 27: 2396-2408.
- [31] Baskin DS, Ryan P, Sonntag V, et al. A prospective, randomized, controlled cervical fusion study using recombinant human bone morphogenetic protein-2 with the CORNERSTONE-SR allograft ring and the ATLANTIS anterior cervical plate [J]. Spine, 2003, 28: 1219-1225.
- [32] Burkus JK, Sandhu HS, Gornet MF, et al. Use of rhBMP-2 in combination with structural cortical allografts: clinical and radiographic outcomes in anterior lumbar spinal surgery [J]. J Bone Joint Surg. Am. 2005, 87: 1205-1212.
- [33] Glassman SD, Carreon LY, Djurasovic M, et al. RhBMP-2 versus iliac crest bone graft for lumbar spine fusion: a randomized, controlled trial in patients over sixty years of age [J]. Spine, 2008, 33: 2843-2849.
- [34] Carreon LY, Glassman SD, Djurasovic M, et al. RhBMP-2 versus iliac crest bone graft for lumbar spine fusion in patients over 60 years of age: a cost-utility study [J]. Spine, 2009, 34: 238-243.
- [35] Capital District Health Authority, Canada. Spine fusion instrumented with BMP-2 vs uninstrumented with infused BMP-2 alone [EB/OL]. 2011-06-21 [2012-12-03]. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00405600>.
- [36] McKee MD and the Canadian Orthopaedic Trauma Society. The effect of human recombinant bone morphogenetic protein (rhBMP-7) on the healing of open Tibial shaft fractures: results of a multi-center, prospective, randomized clinical trial [C]. Orthopaedic Trauma Association 2002 Annual Meeting, Toronto, Ontario, Canada, October 12, 2002. Paper 45.
- [37] Calori GM, Tagliabue L, Gala L, et al. Application of rhBMP-7 and platelet-rich plasma in the treatment of long bone non-unions: a prospective randomised clinical study on 120 patients [J]. Injury, 2008, 39: 1391-1402.
- [38] Giannoudis PV, Tzioupis C. Clinical applications of BMP-7: The UK perspective [J]. Injury, 2005, 36S: S47-S50.
- [39] Komaki H, Tanaka T, Chazono M, et al. Repair of segmental bone defects in rabbit tibiae using a complex of β -tricalcium phosphate, type I collagen, and fibroblast growth factor-2 [J]. Biomaterials, 2006, 27: 5118-5126.
- [40] Kuroda Y, Akiyama H, Kawanabe K, et al. Treatment of experimental osteonecrosis of the hip in adult rabbits with a single local injection of recombinant human FGF-2 microspheres [J]. J Bone Miner Metab, 2010, 28: 608-616.
- [41] Jansen JA, Vehof JW, Ruhe PQ, et al. Growth factor-loaded scaffolds for bone engineering [J]. Journal of Controlled Release, 2005, 101: 127-136.

(编辑:徐建平)

Research and Development of Recombinant Growth Factors in Bone Repair

YANG Yang^{1,2}, LI Ma-lin^{2,1Δ}

(1. School of Pharmaceutical Science & Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500, China; 2. School of Pharmacy, Yunnan University of TCM, Kunming Yunnan 650500, China)

ABSTRACT: Proper bone healing involves a complex interaction of cells and growth factors (GF). GF are very small polypeptides which can bind to target cell receptors to effect cell growth and other cell function. Recombinant growth factors are GF products produced by genetic engineering technology. Since GF play an important role in bone repair and the adverse reactions or complications due to bone grafts, applications of recombinant GF are being increasingly advocated in non-unions and orthopedic practices. In this paper, the use of rhPDGF, rhBMPs and other different recombinant GF for bone repair stimulation is summarized in experimental research and clinical applications.

KEY WORDS: recombinant growth factors; bone repair; research progress