

# 软骨修复和置换中纤维软骨和透明软骨谱系的可塑性和细胞生物学特性☆

陈 宜, 祝云利, 吴海山, 符培亮

## Lineage plasticity and cellular biological characteristics of fibrocartilage and hyaline cartilage in cartilage repair and replacement

Chen Yi, Zhu Yun-li, Wu Hai-shan, Fu Pei-liang

### Abstract

**BACKGROUND:** Cartilage repair is the main target of tissue engineering, which need better understanding of cellular biological characteristics.

**OBJECTIVE:** To discuss the sources and culture conditions, especially effective factors, such as cell concentration, cytokine, matrix, as well as oxygen tension in cartilage repair.

**METHODS:** Chinese Biomedical Database, CNKI, VIP and PubMed were retrieved by computer using key words of "cartilage injury; cartilage repair" both in Chinese and English. Additionally, related books were manual retrieved. And the literature concerning cartilage sources, culture conditions that promote differentiation, as well as Cellular biological characteristics of cartilage repair were included.

**RESULTS AND CONCLUSIONS:** During repair of defects with debridement, stem cells in bone marrow were exposed, which participated in reparation. Similarly, when adding chondrocytes into defect area, followed by periosteum coverage, the formed cell density could activate the expression of SOX-9. Up to date, the controlling methods of load, chemistry and matrices are still at the starting step. Thus, it is necessary to biological integrate natural materials with artificial tissues to provide a better understanding of cartilage repair in clinic.

Chen Y, Zhu YL, Wu HS, Fu PL. Lineage plasticity and cellular biological characteristics of fibrocartilage and hyaline cartilage in cartilage repair and replacement. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(15): 2797-2800. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

### 摘要

**背景:** 软骨修复是现代组织工程一个主要目标, 制造出新型工程移植物需要对被置换或再造组织的基本生物学性状有充分了解。

**目的:** 讨论软骨修复中用于软骨组织工程的细胞来源和提高分化的培养条件, 尤其是细胞浓度、细胞因子、负载、基质以及氧张力等因素的作用。

**方法:** 计算机检索中国生物医学文献数据库、中文学术期刊全文数据库、维普资讯网及 PubMed 数据库 1997-01/2009-06 相关文章, 检索词为“软骨损伤, 软骨修复, cartilageinjury; cartilage repair”。此外还手工查阅相关专著数部。纳入软骨组织工程的细胞来源的研究。软骨修复中提高分化的培养条件的研究。软骨修复生物学特征以及临床尝试修复的处境研究。

**结果与结论:** 外科医生们在清创修复全层创伤性缺损过程中, 通过软骨基底缺损清创暴露邻近关节表面的骨髓内干细胞。此时, 事实上已利用了软骨干细胞了。同样可以向缺损区添加分化的软骨细胞, 再覆盖以骨膜, 形成的细胞临界细胞浓度激活 SOX-9 表达。目前对于改变施于细胞的负载、化学和基质环境因素更加精细的科学手段的研究仍处在初期。以下几点务必注意: 组织解剖结构如何决定着修复以及损伤的性质, 有必要确保自然和人工组织的生物整合, 防止一些自然现象阻碍科技手段在临床中恰当的使用。

**关键词:** 软骨; 纤维软骨; 损伤; 修复; 综述文献  
doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.15.033

陈宜, 祝云利, 吴海山, 符培亮. 软骨修复和置换中纤维软骨和透明软骨谱系的可塑性和细胞生物学特性[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(15):2797-2800. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

## 0 引言

人体中透明软骨和纤维软骨主要分布在骨骼, 其次在关节内及其四周。软骨只有一种细胞成分即软骨细胞, 所有软骨基质均由它合成, 从基质外观上可以区分辨出这两种软骨组织。作者认为半月板纤维软骨与关节透明软骨同属软骨细胞谱系, 可能是由于植入部位的微环境、细胞因子和局部生物力学的不同而导致其向不同的终末表现型分化。为充分理解这种区别, 在这里

作者会引入“纯粹”纤维组织这个概念。关节软骨的修复重建是组织工程最早开展的研究项目之一。软骨组织由于自身细胞稀少和血供缺乏的特点, 损伤后往往难以自我修复, 同时也使得其组织工程学修复重建极具挑战性。尽管有很多学者在这领域已经进行了大量的实验研究, 但是迄今仍然没有实现真正完全的组织功能替代。

## 1 目的

软骨修复是现代组织工程一个主要目标, 制

Department of Orthopedics Surgery, Shanghai Changzheng Hospital, Shanghai 200003, China

Chen Yi☆, Studying for doctorate, Attending physician, Department of Orthopedics Surgery, Shanghai Changzheng Hospital, Shanghai 200003, China chenyl1177@hotmail.com

Correspondence to: Zhu Yun-li, Associate chief physician, Department of Orthopedics Surgery, Shanghai Changzheng Hospital, Shanghai 200003, China joint-zhu@hotmail.com

Received: 2009-09-15  
Accepted: 2009-10-27

上海长征医院骨科关节外科, 上海市 200003

陈 宜☆, 男, 1977 年生, 浙江省宁波市人, 汉族, 解放军第二军医大学在读博士, 主治医师, 主要从事关节外科疾病的诊治及软骨修复重建方面的研究。chenyl1177@hotmail.com

通讯作者: 祝云利, 副主任医师, 上海长征医院骨科关节外科, 上海市 200003 joint-zhu@hotmail.com

中图分类号: R318  
文献标识码: A  
文章编号: 1673-8225 (2010)15-02797-04

收稿日期: 2009-09-15  
修回日期: 2009-10-27  
(20090915007/GW·Z)

造出新型工程移植物需要对被置换或再造组织的基本生物学性状有充分了解。透明关节软骨和半月板纤维软骨损伤发病率较高, 可以通过体外刺激干细胞分化为能够制造出完整功能性基质的成熟组织细胞, 再造出这两种组织。本文就软骨修复中用于软骨组织工程的细胞来源和提高分化的培养条件进行讨论, 尤其是细胞密度、细胞因子、负载、基质以及氧张力等因素的作用。

## 2 资料和方法

**检索策略:** 由文章第一作者进行资料检索。英文文献以 cartilage injury; cartilage repair ;lineage plasticity; cell biology 等为检索词, 检索 PubMed 数据库 (1997-01/2009-06)。中文数据库以软骨损伤; 软骨修复; 谱系; 细胞生物学等为检索词, 检索中国生物医学文献数据库、中文学术期刊全文数据库、维普资讯网 1997-01/2009-06。手工检索《中国组织工程和临床康复杂志》以及相关的中英文会议论文集。

纳入与软骨组织工程的细胞来源和提高分化的培养条件研究现状与发展密切相关。包括: ①软骨组织工程的细胞来源的研究。②软骨修复中提高分化的培养条件的研究。③软骨修复生物学特征以及临床尝试修复的处境研究。④同一领域选择近期发表或在权威杂志上发表的文章。排除重复性研究或 Meta 分析。

## 3 文献证据综合提炼

### 3.1 纤维组织、透明软骨和纤维软骨结构

纤维组织基质几乎全都由 I 型胶原纤维分子组成, 胶原纤维束高度组织化, 通常平行排列, 使组织在张力下具有一定的强度<sup>[1]</sup>。呈梭形的纤维组织细胞 - 纤维母细胞随机散布于胶原基质中, 纤维母细胞间不直接接触, 而是与细胞四周基质中的黏附分子 - 整联蛋白接触。整联蛋白能够识别基质分子的一段特异性氨基酸残基序列 Arg-Gly-Asp-Ser (RGDS 基序)<sup>[2]</sup>。透明软骨也含有纤维样胶原, 不同是含有 II 型胶原。此外还含有第二种主要基质成分 - 蛋白多糖, 其中以聚集蛋白聚糖最常见。散布于软骨基质的是软骨细胞, 它与纤维母细胞在许多方面都很相似, 只是细胞形态呈圆形。透明软骨要经常承受很高的压力负载, 因此有可能造成不可逆的细胞挤压损伤。细胞通过其外周一种特有基质成分结构来适应这种压力, 即软骨细胞区域化分隔。它由环状的软骨细胞间隙构成, 外覆以软骨域这样的专门结构。软骨域内富含 VI 型胶原, 并在软骨细胞四周形成球形结构。在外力作用下, 软骨域发生变形而不是压缩, 变形后的形态取决于压力负载的量和施加角度。与纤维母细胞一样, 软骨细胞通过整联蛋白与细胞间隙内面黏附连接, 进而能

够感知压力负载, 并作出反应。由于软骨内没有血管, 因此软骨细胞必须通过细胞外基质的体液来营养自己。

半月板组织纤维软骨基质成分介于纤维组织和软骨组织之间, 由 I 型胶原、II 型胶原和聚集蛋白聚糖组成<sup>[3]</sup>。纤维软骨细胞形态上更接近于软骨细胞。基质中 I 型胶原、II 型胶原和聚集蛋白聚糖三者的含量是上述 3 种结缔组织的根本区别, 据此对组织来源能够加以鉴别。基质中 3 种成分的的相对含量见表 1<sup>[3]</sup>。

表 1 纤维组织、纤维软骨和透明软骨成分

Type	Type I collagen	Type II collagen	Proteoglycan
Fibrous tissue	+++	0	±
Fibrocartilage	++	+	+
Hyaline cartilage	0	+++	+++

### 3.2 纤维组织、纤维软骨和透明软骨之负载

除了基质成分以及细胞形态不同外, 三种组织所承受的负载在施加方式上也不同, 这直接影响到其各自结构的形成<sup>[4]</sup>。最明显的区别就是透明软骨承受压力负载, 而纤维组织则承受张力负载。如果负载种类真的能够决定组织结构类型, 介于上述两种组织之间的纤维软骨至少一定程度上既能承受压力负载, 也能承受张力负载。纤维组织之所以能够承受张力负载, 是因为它富含条梭状 I 型胶原分子。这些胶原的伸展能力虽然有限, 但在纵向负载作用下却有很好的弹性<sup>[5]</sup>。胶原纤维的起止方向与纤维组织所承受的最大力的方向一致, 这样整个纤维组织就能够抵抗一定的拉力/张力负载。

相对而言, 透明软骨通过其两种组要成分 II 型胶原和蛋白多糖的含量和分布来抵抗压力负载。滑膜软骨中的软骨与骨末端紧密结合就是个很好的例证, 两者的锚定结合是通过 II 型胶原环得以实现的。II 型胶原是一类纤维样胶原, 与 I 型胶原相似, 其纤维抗拉伸能力很强。而在 II 型胶原纤维之间, 是亲水性蛋白多糖。在体内时, 蛋白多糖吸收水分而膨胀, 且这种吸水膨胀能力几乎是无限的。但在软骨中, 由于 II 型胶原的缘故, 其膨胀受到限制, 形成了一种膨胀压力。完全拉伸的 II 型胶原纤维抵抗蛋白多糖的膨胀压力。在体内正常情况下, II 型胶原纤维限制着蛋白多糖的膨胀, 缘于这些分子间的特性和分布, 就形成了透明软骨的坚硬和富于弹性。作为透明软骨最主要的属性, 这完全取决于其结构完整程度以及 II 型胶原和聚集蛋白聚糖间正确的平衡。

### 3.3 细胞与基质间的相互作用

纤维组织内血管很少, 而透明软骨和纤维软骨内则没有血管, 因此透明软骨和纤维软骨内的细胞只能通过基质内扩散来吸收营养。细胞彼此被基质分隔, 只有通过基质的相互作用才能进行与机体的联络。因此它们只能小心的看护着其周围的基质, 终其一生不断地置换和修复它<sup>[6]</sup>。有 3 点对于加深理解成熟纤维软骨和透明软骨内环境稳定十分重要: 了

解这些细胞生物学特性, 细胞与基质并通过基质与身体其余部位的相互作用以及局部细胞外液改变对细胞功能的影响。此外, 细胞生物学的其他方面不仅包括对细胞胚胎发育学的了解, 还应包含对导致细胞分化的各种因素的了解。尤其是成熟结缔组织是如何从未分化的干细胞发育而来的。

**3.4 谱系可塑性、干细胞以及分化最终结局** 从纤维组织、纤维软骨和透明软骨中分离的细胞置于体外培养后, 都呈现出梭形。体外传 2 至 3 代后, 这些细胞从形态上已不能区分。此时细胞能够分化为带有纤维母细胞表型的细胞、纤维软骨来源的细胞或者透明软骨来源的软骨细胞。有趣的是, 如果施以恰当的分化条件, 同样是这些已经分化了的细胞还可以再次分化为骨细胞、髓核细胞或者脂肪细胞<sup>[7-8]</sup>。这 3 种不同结缔组织来源细胞均能再次分化为其他组织细胞, 说明了该组织细胞的高度可塑性。从未分化过的真正干细胞也具有同样的特性和可塑性, 通常它们分布于骨髓、骨膜、血循环和皮下脂肪中。这些细胞引起学界相当大的兴趣, 不仅是因为它们可以分化为结缔组织细胞, 它们还能分化为肾细胞、肝上皮细胞, 甚至是心肌细胞<sup>[9]</sup>。这使研究者相信, 这是一类能够再生出受损伤组织的细胞群, 也就是常说的间充质干细胞或者叫做骨髓间质干细胞<sup>[10-13]</sup>。

结缔组织细胞或者骨髓和血循环中有相同性状的干细胞, 分化成其他组织细胞, 这能够加深人们对透明软骨和纤维软骨修复的可能过程以及在软骨组织工程中怎样操纵这些细胞进行分化。在将这些细胞用于该领域修复前, 有必要先弄清楚干细胞分化为多种不同软骨细胞需要的外部环境条件是什么。

**3.5 决定间充质干细胞分化路径的因子** 首先介绍干细胞分化成关节软骨所需要的一些因子, 此过程最重要的是激活软骨细胞分化因子 SOX-9。分子生物学技术证实了该基因在软骨生成中的重要性, 将表达 SOX-9 基因的质粒转染的细胞获得了软骨表型, 而敲除该基因则不能生成软骨<sup>[14-15]</sup>。细胞浓度升高就能激活 SOX-9 基因, 间充质干细胞单层培养时表型稳定, 但当旋转培养后形成团块, 便启动 SOX-9、软骨基质基因表达。如细胞保持在团块中间而不是周边, 就会开始生成软骨基质。与此明显矛盾的是, 当间充质干细胞稀疏培养时也能诱导成类软骨细胞表型。例如, 当间充质干细胞零散地包埋于凝胶后便出现了类软骨表型。细胞在这种环境中被迫适应圆形外形, 并且需要细胞周边都能够接触到基质, 这才导致软骨生成。间充质干细胞在不同基质中诱生为软骨细胞的效率不同<sup>[16-17]</sup>。合成代谢类细胞因子如转化生长因子和纤维母细胞生长因子超家族通常用于激活干细胞转化软骨细胞, 在组织工程中最常用到的是转化生长因子  $\beta$ <sup>[18]</sup>。自然状态下, 干细胞也能分化成为纤维组织、纤维软骨、透明软骨或骨, 比如在骨折后骨膜和骨髓腔中的间充质干

细胞便会产生出上述成分。有趣的是, 软骨构成了骨折的近中心区, 多年来这引发了生物学家许多猜测。目前还能站得住脚的解释是骨折部位的软骨较之骨组织具有更低的耗氧量。有充分的证据表明, 培养基中理想的氧张力能够刺激间充质干细胞沿着软骨细胞谱系进行分化<sup>[19-21]</sup>。几乎所有的结缔组织都会对负载作出反应, 负载调节结缔组织基因表达可能是通过拉伸细胞骨架引起的。细胞骨架的拉伸引起与之相连的细胞核骨架变形, 导致一些基因结构改变, 并最终激活这些基因。环形负载类似在末梢关节一样, 也会诱导干细胞软骨转化基因表达<sup>[22-24]</sup>。

总之, SOX-9、转化生长因子  $\beta$ 、氧张力、基质包埋以及环形负载都可以引起间充质干细胞表达出软骨表型。作者实验室的一些结果表明, 体内类软骨细胞和体外间充质干细胞随着时间推移, 它们开始衰老, 导致一些阻止细胞分裂和分化的性状产生。从变性的关节软骨(如骨关节炎)中提取的细胞也会表达一些衰老基因, 其细胞行为相当于 20~40 岁的成年人正常组织来源细胞。特别是这些来源细胞分化后, 倍增时间延长, 分化能力降低。有取的是, 其表达纤维母细胞表型的能力却没有受到限制, 而且许多细胞在软骨化表型分化中会出现一个杂合表型, 使其很难与纤维软骨区分开来。

似乎朝纤维母细胞表型分化是注定的, 而分化为透明软骨却最难, 纤维软骨细胞介乎二者之间。这不完全是事实, 但实验数据确实提示变性关节软骨中的软骨细胞转化而来的干细胞可能不是最适合修复受损软骨, 或者用于组织工程之中。目前尚不清楚是否所有的变性关节来源的软骨细胞都有与衰老相关的缺陷, 也不知道是否只有邻近受损结构区域的细胞才有此特征。

**3.6 软骨自然修复和工程修复** 年青人或动物关节软骨创伤性损伤形成部分厚度缺损, 其修复过程足以阐释软骨修复的可能性。这种情况下, 邻近创面的活性软骨细胞分化为干细胞, 进而通过局部细胞延展和分化最终形成新的软骨, 此修复通常是完全修复。包括滑膜等其他来源的干细胞研究进一步证实了上述修复假设<sup>[25-27]</sup>。有时会整个软骨厚度缺失或者大面积缺损。在人类疾病中, 最能代表此类软骨缺损的是骨关节炎, 但大面积缺损并不是导致这种局面惟一的原因, 此外还有关节内细胞因子环境改变如白细胞介素 1 升高、不正常的负载、软骨下骨板改变导致的从骨髓至软骨的营养转运障碍以及大量的组织碎片激活滑膜巨嗜反应导致巨嗜因子释放到滑膜液中。骨关节炎中的软骨缺损通常不能自然修复, 除了一种情况外, 那就是当下层骨组织或者骨髓暴露在关节下囊肿凹陷顶壁时, 新生软骨可以形成。新生物兼具关节和纤维软骨二者特性, 尽管通常更接近于后者。这意味着即便是对受骨关节炎影响在内的关节软骨修复, 可能需要存在一种合适的环境<sup>[28-29]</sup>。目前还不知道如何开发出针对更大面积缺损的修复。

典型纤维软骨比如半月板似乎根本就不修复。半月板外部布有血管, 而内部则无。如果损伤触及外部, 新生血管便会产生, 修复反应就此启动。没有血管新生便没有软骨修复。然而, 新生血管启动的修复未必是有用的。可以预测, 新生血管内生时需要局部基质产生降解酶类, 以便使血管发芽穿过基质。但这样会进一步弱化组织强度, 使损伤更容易发生。

#### 4 结论

外科医生们在清创修复全层创伤性缺损过程中, 通过软骨基底缺损清创暴露邻近关节表面的骨髓内干细胞。此时, 事实上已利用了软骨干细胞了。同样可以向缺损区添加分化的软骨细胞, 再覆以骨膜, 形成的细胞临界细胞浓度激活 SOX-9 表达。而改变施于细胞的负载、化学和基质环境因素更加精细的科学手段仍处在初期<sup>[30-31]</sup>。不断加深的理解推动体内、外软骨组织工程科学继续前行。设计基于组织工程新的治疗手段, 必须首先确定细胞的种类以及不同环境下发生修复最适宜的条件。如果要在生物医学界深入理解如何利用组织工程来修复结缔组织, 那么以下几点务必注意: 结缔组织结构复杂, 尤其是在不同组织的接触面; 细胞环境、基质以及细胞表型间存在相互作用; 结缔组织细胞系的可塑性; 组织解剖结构如何决定着修复以及损伤的性质; 有必要确保自然和人工组织的生物整合; 防止一些自然现象阻碍科技手段在临床中恰当的使用。

#### 5 参考文献

- 曹峻岭, 付强. 组织工程化软骨的构建及应用[J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2008, 29(2): 121-127.
- Suzuki T, Hasso SM, Fallon JF. Unique SMAD1/5/8 activity at the phalanx-forming region determines digit identity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008; 105(11): 4185-4190.
- 崔一民, 曹谊林, 商庆新, 等. 自体组织工程化纤维软骨修复半月板缺损的实验研究[J]. 中华医学杂志, 2002, 82(3): 191-193.
- Hasler EM, Herzog W, Wu JZ, et al. Articular cartilage biomechanics: theoretical models, material properties, and biosynthetic response. Crit Rev Biomed Eng. 1999; 27(6): 415-488.
- McMahon LA, O'Brien FJ, Prendergast PJ. Biomechanics and mechanobiology in osteochondral tissues. Regen Med. 2008; 3(5): 743-759.
- Kolf CM, Cho E, Tuan RS. Mesenchymal stromal cells. Biology of adult mesenchymal stem cells: regulation of niche, self-renewal and differentiation. Arthritis Res Ther. 2007; 9(1): 204.
- Hara M, Murakami T, Kobayashi E. In vivo bioimaging using photogenic rats: fate of injected bone marrow-derived mesenchymal stromal cells. J Autoimmun. 2008; 30(3): 163-171.
- Squillaro T, Hayek G, Farina E, et al. A case report: bone marrow mesenchymal stem cells from a Rett syndrome patient are prone to senescence and show a lower degree of apoptosis. J Cell Biochem. 2008; 103(6): 1877-1885.
- Liechty KW, MacKenzie TC, Shaaban AF, et al. Human mesenchymal stem cells engraft and demonstrate site-specific differentiation after in utero transplantation in sheep. Nat Med. 2000; 6(11): 1282-1286.
- Gazzerro E, Canalis E. Bone morphogenetic proteins and their antagonists. Rev Endocr Metab Disord. 2006; 7(1-2): 51-65.
- Benayahu D, Shefer G, Shur I. Insights into the transcriptional and chromatin regulation of mesenchymal stem cells in musculo-skeletal tissues. Ann Anat. 2009; 191(1): 2-12.
- 冯万文, 夏亚一, 孙正义, 等. 骨髓间充质干细胞和软骨细胞共培养复合同种异体脱钙骨基质修复关节软骨全层缺损[J]. 第四军医大学学报, 2006, 27(18): 1683-1686.
- 孙骏, 侯筱魁, 李旭, 等. 人转化生长因子  $\beta$  1 基因转染骨髓基质干细胞复合藻酸钙修复骨软骨缺损[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(29): 5636-5638.
- Bi W, Huang W, Whitworth DJ, et al. Haploinsufficiency of Sox9 results in defective cartilage primordia and premature skeletal mineralization. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001; 98(12): 6698-4703.
- Tsuchiya H, Kitoh H, Sugiura F, et al. Chondrogenesis enhanced by overexpression of sox9 gene in mouse bone marrow-derived mesenchymal stem cells. Biochem Biophys Res Commun. 2003; 301(2): 338-343.
- 张鹏, 戴焱戎, 等. 关节软骨修复中的相关因子[J]. 国际骨科学杂志, 2008, 29(4): 264-266.
- Kavalkovich KW, Boynton RE, Murphy JM, et al. Chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells within an alginate layer culture system. In Vitro Cell Dev Biol Anim. 2002; 38(8): 457-466.
- Barry F, Boynton RE, Liu B, et al. Chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells from bone marrow: differentiation independent gene expression of matrix components. Exp Cell Res. 2001; 268(2): 189-200.
- Oshima Y, Harwood FL, Coutts RD, et al. Variation of Mesenchymal Cells in Poly(lactic Acid) Scaffold in an Osteochondral Repair Model. Tissue Eng Part C Methods. 2009. [Epub ahead of print]
- Aoyama T, Okamoto T, Kohno Y, et al. Cell-specific epigenetic regulation of ChM-I gene expression: crosstalk between DNA methylation and histone acetylation. Biochem Biophys Res Commun. 2008; 4: 365(1): 124-130.
- O'Driscoll SW, Fitzsimmons JS, Commisso CN. Role of oxygen tension during cartilage formation by periosteum. J Orthop Res. 1997; 15(5): 682-687.
- Sohier J, Moroni L, van Blitterswijk C, et al. Critical factors in the design of growth factor releasing scaffolds for cartilage tissue engineering. Expert Opin Drug Deliv. 2008; 5(5): 543-566.
- Angele P, Yoo JU, Smith C, et al. Cyclic hydrostatic pressure enhances the chondrogenic phenotype of human mesenchymal progenitor cells differentiated in vitro. J Orthop Res. 2003; 21(3): 451-457.
- Schäffler A, Büchler C. Concise review: adipose tissue-derived stromal cells--basic and clinical implications for novel cell-based therapies. Stem Cells. 2007; 25(4): 818-827.
- Greco SJ, Liu K, Rameshwar P. Functional similarities among genes regulated by OCT4 in human mesenchymal and embryonic stem cells. Stem Cells. 2007; 25(12): 3143-3154.
- Nöth U, Steinert AF, Tuan RS. Technology insight: adult mesenchymal stem cells for osteoarthritis therapy. Nat Clin Pract Rheumatol. 2008; 4(7): 371-380.
- Hunziker EB. Articular cartilage repair: basic science and clinical progress. A review of the current status and prospects. Osteoarthritis Cartilage. 2002; 10(6): 432-463.
- Gao J, Yao JQ, Caplan AI. Stem cells for tissue engineering of articular cartilage. Proc Inst Mech Eng H. 2007; 221(5): 441-450.
- 孙天威, 孔清泉, 杨志明. 天然生物支架材料在软骨修复中的研究进展[J]. 中国矫形外科杂志, 2006, 14(6): 461-464.
- Wei Y, Sun X, Wang W, Hu Y. Adipose-derived stem cells and chondrogenesis. Cytotherapy. 2007; 9(8): 712-716.
- Götting C, Prante C, Kuhn J, et al. Proteoglycan biosynthesis during chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells. Scientific World J. 2007; 7: 1207-1210.

**关于作者:** 第一作者构思并设计本综述, 经导师吴海山、祝云利教授修改, 所有作者共同起草, 陈宜对本文负责。

**利益冲突:** 无相关问题。

**伦理批准:** 没有与道德伦理相冲突的内容。

**此问题的已知信息:** 软骨修复是现代组织工程一个主要构成内容, 透明关节软骨和半月板纤维软骨的损伤可以通过体外刺激干细胞分化为能够制造出完整功能性基质的成熟组织细胞, 再造出这两种组织。

**本综述增加的新信息:** 本文就软骨修复中用于软骨组织工程的细胞来源和提高分化的培养条件进行讨论, 尤其是细胞密度、细胞因子、负载、基质以及氧张力等因素的作用, 及细胞环境、基质以及细胞表型间存在相互作用。

**临床应用的意义:** 软骨修复作为现代组织工程一个重要构成内容, 制造出新型工程移植体需要对被置换或再造组织的基本生物学性状有充分了解, 为软骨修复的临床应用提供理论基础。