

软骨组织工程中相关生长因子理论研究的最新资讯★

李成¹, 王伟^{1,2}

Latest information addressing related growth factors in cartilage tissue engineering

Li Cheng¹, Wang Wei^{1,2}

Abstract

BACKGROUND: There is not an ideal way to promote cartilage repair and regeneration.

OBJECTIVE: To review the research progress of related growth factor in cartilage tissue engineering.

METHODS: PubMed and CHKD databases were retrieved with key words of "cartilage, cell factor, tissue engineering" both in Chinese and English to search articles published between January 1997 and January 2009. Totally 38 papers were included for further analysis after removing repetitive studies.

RESULTS AND CONCLUSION: Studies demonstrated that cytokine, such as transforming growth factor β , fibroblast growth factor, insulin-like growth factors, bone morphogenetic protein, as well as cartilage-derived morphogenetic protein and other cell factors have significant impacts on cartilage repair. These factors mediate the entire process of cartilage repair, which can promote the proliferation and differentiation of cartilage cells and guide these cells to play its function. Presently, most studies concerning cytokine are at experimental levels, the safety of which in clinic still should be improved.

Li C, Wang W. Latest information addressing related growth factors in cartilage tissue engineering. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(28):5260-5263. [http://www.crter.cn http://en.zgckf.com]

摘要

背景: 目前尚无理想的方法促进软骨的修复与再生。

目的: 就近年来软骨组织工程中相关细胞因子的研究进展做一综述。

方法: 以“软骨, 细胞因子, 组织工程”为中文检索词; 以“cartilage, cell factor, Tissue Engineering”为英文检索词, 检索 Pubmed 数据库和 CHKD 期刊全文数据库 1997-01/2009-01 与软骨组织工程中相关生长因子相关的文献, 排除重复性研究, 保留 38 篇文献做进一步分析。

结果与结论: 研究表明转化生长因子 β 、成纤维生长因子、胰岛素样生长因子、骨形态发生蛋白, 以及近年发现的软骨源性形态发生蛋白等细胞因子对软骨修复有着非常重要的影响, 这些因子介导了软骨修复的整个过程, 能促进软骨细胞增殖分化和诱导细胞发挥功能。目前对细胞因子的研究多处于实验阶段, 其在体内应用时可对其他组织产生分化、代谢和致突变作用, 细胞因子临床应用的安全性还有待提高。

关键词: 软骨; 细胞因子; 软骨组织工程; 转化生长因子 β ; 成纤维生长因子; 胰岛素样生长因子; 骨形态发生蛋白
doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.28.031

李成, 王伟. 软骨组织工程中相关生长因子理论研究的最新资讯[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(28):5260-5263. [http://www.crter.org http://cn.zgckf.com]

¹Liaoning Medical University, Jinzhou 121000, Liaoning Province, China;
²Department of Orthopaedics, Jinzhou Central Hospital, Jinzhou 121000, Liaoning Province, China

Li Cheng★, Studying for master's degree, Attending physician, Liaoning Medical University, Jinzhou 121000, Liaoning Province, China
Licheng19780101@163.com

Correspondence to: Wang Wei, Professor, Doctoral supervisor, Liaoning Medical University, Jinzhou 121000, Liaoning Province, China; Department of Orthopaedics, Jinzhou Central Hospital, Jinzhou 121000, Liaoning Province, China
Weiwang_ly@yahoo.com.cn

Received: 2010-01-27
Accepted: 2010-03-05

¹ 辽宁医学院, 辽宁省锦州市 121000; ² 锦州市中心医院骨科, 辽宁省锦州市 121000

李成★, 男, 1978年生, 辽宁省锦州市人, 辽宁医学院在读硕士, 主治医师, 主要从事关节软骨修复方面的研究。
Licheng19780101@163.com

通讯作者: 王伟, 教授, 博士生导师, 辽宁医学院, 辽宁省锦州市 121000; 锦州市中心医院骨科, 辽宁省锦州市 121000
Weiwang_ly@yahoo.com.cn

中图分类号: R318
文献标识码: A
文章编号: 1673-8225 (2010)28-05260-04

收稿日期: 2010-01-27
修回日期: 2010-03-05
(20091027006/W·Z)

0 引言

由于关节软骨缺乏血液供应和神经支配, 并且软骨细胞的低代谢性和高密度的细胞外基质(extracellular matrix, EMC)限制了软骨细胞向缺损区域移行^[1-2], 因此损伤后很难自我修复。传统的关节软骨修复方法如关节清理术、软骨下钻孔术、磨削术、微骨折术及骨膜、软骨膜移植术等已广泛应用于临床治疗中。但因修复的组织往往为纤维软骨而非透明软骨^[3], 缺乏正常透明软骨的耐用性和特有的力学功能, 并且存在进一步退化及二期骨化等问题, 故传统治疗的有效性一直是困扰临床的一大难题。近年来随着细胞生物学、工程学及材料学的飞速发展及应用, 软骨组织工程已成为新的研究热点, 它突破了传统关节软骨修复理念,

为关节软骨损伤后的修复与重建提供了全新的途径。

关节软骨的修复是一个复杂的生物学事件, 受到特定种子细胞、细胞外基质和细胞因子的共同作用。如何调控种子细胞的生长和繁殖, 使其分泌正常的细胞外基质并在多次传代后不老化, 已成为软骨组织工程的研究热点。研究表明在调控过程中细胞因子起主导作用。细胞因子由造血系统、免疫系统或炎症反应中活化细胞产生, 是激活型多功能多肽、蛋白质或糖蛋白, 能促进细胞分化增殖和诱导细胞发挥功能。从种子细胞到软骨细胞的分化过程类似胚胎发育中关节软骨形成的重现, 需要很多细胞因子的共同刺激, 而损伤区域以外的正常关节软骨中细胞代谢的维持也需要这些因子的参与。研究发现与关节软骨修复有关的生长因子主要包括: 转化生长因子 β (transforming

growth factor- β , TGF- β)、成纤维生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)、骨形态发生蛋白(bone morphogenetic factor, BMP)以及近年发现的软骨源性形态发生蛋白(cartilage-derived morphogenetic protein, CDMP)等。文章就近年来软骨组织工程中相关细胞因子的研究进展做一综述。

1 资料和方法

1.1 资料来源

检索人相关内容: 第一作者。

检索时间范围: 1997-01/2009-01。

检索词: 中文检索词: 软骨, 细胞因子, 组织工程;
英文检索词: cartilage, cell factor, Tissue Engineering。

检索数据库: Pubmed 数据库和 CHKD 期刊全文数据库。

检索文献量: 检索文献数量总计 151 篇。

1.2 检索方法

纳入标准: ①与软骨组织工程中相关生长因子相关研究。②近期发表或在权威杂志上发表的文章。

排除标准: 重复性研究。

质量评估: 计算机初检得到总共 151 篇文献, 英文 99 篇, 中文 52 篇。阅读标题和摘要进行初筛, 排除因研究目的与此文无关的 76 篇, 内容重复性的研究 37 篇, 保留 38 篇文献做进一步分析, 其中包括综述、述评、讲座类文献^[1-3], 动物实验和体内、体外、细胞学实验文献^[4-30], 临床研究文献^[31-34]。

2 结果

2.1 TGF- β 家族 1983 年 Robert 等在对大鼠成纤维细胞的研究中发现一种能引起细胞产生表型转化的多肽, 定名为转化生长因子 β (TGF- β), TGF- β 是一族具有多种功能的蛋白多肽, 广泛存在于正常和新生组织中, 在骨组织和血小板中含量最为丰富。不同种属间具有高度的同源性。现已证实, TGF- β 具有促进细胞增殖、调节细胞分化、促进细胞外基质合成作用^[4], 可以诱导间充质细胞向软骨细胞分化^[5]。

根据 TGF- β 在抑制内皮细胞、造血细胞的生长及间充质干细胞生成细胞外间质等方面所起作用的不同, 分为 TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3^[6]。Barry 等^[7]比较了 3 种形式的 TGF- β , 其中 TGF- β 2 和 TGF- β 3 的诱导成软骨作用比 TGF- β 1 强, 其 II 型胶原产生的时间早、量多, 细胞所合成的糖胺多糖的量也明显多于后者。

TGF- β 作为合成性细胞因子能抵消许多白细胞介素 1 (interleukin, IL-1) 的影响, 它在软骨损伤修复中起

重要作用, 随年龄增长, TGF- β 逐渐减少可能是骨关节炎发生的根源之一^[8]。TGF- β 1 与软骨组织中软骨中间层蛋白在功能上形成一个反馈回路调节软骨的代谢活动^[9]。TGF- β 可以下调蛋白水解酶活性受体的 mRNA 表达, 抑制蛋白多糖的丢失^[10]。研究表明, TGF- β 对关节炎患者或长期暴露在 TGF- β 环境中的软骨细胞具有敏感的亲和力^[11-12]。适量的 TGF- β 可以促进软骨细胞的分裂增殖, 修复缺损。但过量的 TGF- β 则可引起关节周围骨赘及韧带中异位软骨形成^[13]。

II 型胶原本身可加强 TGF- β 对软骨细胞的作用, 在组织工程软骨培养体系中加入 II 型胶原也可以增加 TGF- β 的表达^[14]。转导携带有转化生长因子 β 2 复制缺陷腺病毒的人类脂肪源性干细胞在三维多孔层玻璃珠/藻酸盐混合体支架中表现出成软骨潜能^[15]。

2.2 IGF 家族 1957 年 Salmon 和 Daughaday 发现一种新的生长因子能够刺激软骨硫化, 并改变了以往认为是生长激素发挥此作用的观念, 并将其命名为硫化因子。以后逐渐认识其多方面的作用, 该因子在血清中有胰岛素样作用, 但是不能被抗胰岛素抗体所拮抗, 故将其命名为胰岛素样生长因子(IGF)。

IGF 被认为是软骨细胞合成代谢的主要促生长因子。正常关节软骨中 IGF 起着维持软骨细胞代谢稳态的作用, 保持着体外蛋白多糖合成和分解的平衡。IGF 可促进软骨低聚基质蛋白基因的表达, 通过分泌软骨低聚基质蛋白连接软骨基质中的纤维而促进软骨修复^[16]。

IGF 可由巨噬细胞、软骨细胞、成骨细胞产生, 它和人类前胰岛素肽段有高度的同源性, 存在 IGF-1 和 IGF-2 两种形式, IGF-1 可促进软骨细胞 DNA 合成、细胞分化增殖和提高细胞成熟度。体外实验证实一定浓度范围的 IGF-1 对软骨细胞增殖和代谢有促进作用^[17], 表现出剂量-时间依赖效应, 在选用对软骨细胞作用效果最佳因子浓度时, 分析细胞周期的改变, 发现 IGF-1 能大幅度缩短 G1 期时间, 对其他两期的时间无明显影响。另外还有实验表明^[18], IGF 在营养软骨细胞外基质的过程中发挥着积极的作用。Kellner 等^[19]发现 IGF-1 在体外软骨组织工程中具有显著的正面效应, 而胰岛素也被证明能够与 IGF-1 的受体相结合, 并产生相同的效应。IGF-1 与透明质酸联合应用时具有显著促进组织工程软骨细胞生长的作用^[20]。通过单独或联合转染 TGF- β 1 及 IGF-1 进软骨细胞后, 细胞分泌的 TGF- β 1, IGF-1, II 型胶原含量均明显增加, 细胞增殖能力显著增强^[21]。

2.3 FGF 家族 1974 年 Gospodarowicz 等从牛神经组织中纯化到一种相对分子质量约 16 000~18 000 的蛋白质, 并将其命名为成纤维细胞生长因子(FGF)。根据等电点的不同, 将其分为酸性成纤维生长因子(acid fibroblast growth factor, aFGF)和碱性成纤维生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)2 种。广泛存在

于多种组织细胞中。

bFGF 是重要的有丝分裂促进分子,也是形态发生和分化的诱导因子,在正常生理和病理过程中参与生长发育和组织损伤修复过程。bFGF 对幼稚软骨细胞可明显起到抑制分化作用,抑制肥大细胞形成,使碱性磷酸酶的合成减少,抑制软骨细胞对钙的吸收;当肥大细胞形成后,bFGF 抑制分化的作用明显减弱。

Veilleux 等^[22] 研究结果显示 5 μg/L 的 FGF 可明显促进软骨细胞的生物合成能力及糖胺多糖的聚集,同时发现在此浓度下生长的软骨细胞使得作为载体的胶原支架崩解,这成为软骨细胞发生的一个定性标志。bFGF 可以明显促进骨髓间充质干细胞向成软骨方向分化^[23]。在适当浓度的 bFGF 的作用下可以保持软骨细胞分化活性,合成软骨特异性细胞外基质,抑制其终末分化和钙化。

2.4 BMP 家族 BMP 是一组疏水性的酸性糖蛋白,属于转化生长因子超家族。BMP 被认为在胚胎形成过程中发挥着重要的作用,在运动系统,则促进骨、软骨及运动系统相关结缔组织的发生。目前已经报道了数 10 种 BMP 而且数目仍在继续增加。近年来人们发现 BMP 具有在体内、体外诱导间充质细胞或骨髓基质细胞增殖分化成软骨细胞的能力,继而可分化为成熟软骨细胞,形成软骨组织。

在细胞培养中加入 BMP-2 可以促进培养的软骨细胞表达成熟的标志分子 ColX、Ihh、甲状腺素/甲状旁腺激素相关多肽受体(PTH/PTHrP receptor, PPR)和碱性磷酸酶(Alkaline phosphatase, AKP)^[24]。BMP-2 可增强组织金属蛋白酶抑制因子 1^[25]、sox9 基因、II 型胶原以及聚集蛋白聚糖的表达;Nawata 等^[26] 研究发现在 10 mg rhBMP-2 存在的情况下,将肌肉源性的间充质细胞移植到大鼠腹部筋膜下,移植 4 d 后表达了 II 型胶原 mRNA,5 周后有成熟的软骨细胞团形成,1 mg 及空白对照组均无此现象,以此浓度及方法来修复软骨缺损,6 个月内可恢复正常形态。

BMP-4 在体外和体内均是软骨形成的刺激因子,可以刺激 II 胶原与糖胺多糖等软骨基质的合成,并能抑制软骨细胞肥大。但 BMP-4 在体内的半衰期较短,骨髓源性干细胞不但可作为一种细胞源,同时亦可作为骨形态发生蛋白 4 的载体,维持骨形态发生蛋白 4 在软骨缺损部位的持续性释放^[27]。

BMP-6 和 BMP-7 可以促进软骨细胞表达肥大分化的标志分子 10 型胶原(Type X collagen, ColX)^[28-29]。在生长板内,BMP-6 是肥大软骨细胞的自分泌信号分子,调节肥大软骨细胞自身的成熟分化^[30]。

2.5 CDMP 家族 CDMP 最早由 Storm 等从四肢短小的 bp 鼠分离出来,不同种属的 CDMP 之间具有高度的同源性,免疫性低,所以一般不引起免疫排斥反应,只具有轻微的免疫刺激能力。这种低免疫属性使 CDMP 的跨种

属应用成为可能,因而具有广泛的应用范围和前景。

CDMP 主要通过调节间质前体细胞的分化,参与了软骨组织发生、生长与损伤修复的几乎全部生物学过程,是重要的调节软骨细胞分化的生长因子。CDMP 家族有 3 个成员,即 CDMP-1, CDMP-2, CDMP-3^[31],它们在结构和生物学特性上极为相似。CDMP-1 主要存在于前软骨间充质缩聚阶段和发育长骨的软骨中心,而 CDMP-2 表达局限在骨化中心和肥大软骨细胞。在成熟肽链区域中 CDMP-1 与 CDMP-2 有 82% 的同源性。目前在软骨组织工程中对 CDMP-1 研究应用较多。

CDMP-1 是目前发现最为特异的与软骨形态发生和发育相关的一类生长因子,在出生后可继续维持正常软骨组织的生长,并促进关节软骨损伤修复。CDMP-1 在人胚主要分布在 MSCs 聚集形成的软骨雏基和正在发育的长骨软骨核中,在成人关节软骨中也有表达,而中轴骨(颅骨、脊柱、肋骨、胸骨)未见。CDMP-1 在胚胎组织中的特定分布,暗示该分子可能与四肢骨生长和特定部位关节软骨形成有密切的关系,而在成人关节软骨的分布可能与分化的软骨细胞表型的维持有关。在软骨发育畸形疾病 ThomPson 型软骨发育不良^[32]、Grebe 型软骨发育不良研究中发现^[33],患者的 CDMP-1 基因都存在无效突变,表现为骨骼形状、数目异常改变,四肢短,尤其是四肢远端严重发育不良,趾(指)骨关节缺失,大关节如膝关节、髌关节则出现发育不全,易脱位。这些发现进一步支持 CDMP-1 在关节形成中的重要作用^[34-35]。

CDMP-1 也称生长分化因子 5,骨形态发生蛋白 14,是骨形态发生蛋白中的新亚型。其对组织细胞的生长、分化、凋亡和维持起着很重要的调节作用,对软骨细胞的分化起特异性作用:①促进间充质干细胞聚集、浓缩。②诱导间充质干细胞分化为软骨细胞。③确定指(趾)骨正确的分节段模式。④维持成人关节软骨细胞表型稳定。CDMP-1 在软骨发育早期以剂量依赖方式促进细胞间黏附,在软骨发育晚期则加速软骨细胞肥大和成熟。

Quan 等^[36] 体外培养了小耳畸形的残留软骨细胞,发现 CDMP-1 对于软骨细胞的增殖和形态的维持有很好的作用。CDMP-1 作为一种新的多肽生长因子,具有独特的软骨诱导能力,可在异位诱导软骨形成^[37],且这种诱导作用具有很强的特异性。Cui 等^[38] 研究认为,人真皮成纤维细胞在 CDMP-1 诱导下能向软骨细胞表型分化,并能分泌软骨特异性基质。另外证实,CDMP-1 有诱导韧带纤维原细胞向软骨显型分化的潜力。

3 讨论

关节软骨损伤的修复是一个极其复杂的过程,是多种细胞因子共同作用的结果。但以往研究多针对单一因子的作用,对于不同因子间的复合作用研究较少。各生长因子

之间不同组合的协同或拮抗作用, 以及对软骨细胞增殖、分化的调节机制, 细胞因子信号转导的途径和相互之间交互对话机制以及量效、时效关系都有待进一步深入研究。

目前对细胞因子的研究多处于实验阶段, 在临床应用方面尚未见成功的报道。外源性细胞因子来源有限、价格昂贵、半衰期短也是制约临床应用的重要因素之一。另外细胞因子在体内应用时可对其他组织产生分化、代谢和致突变作用, 临床应用的安全性有待提高。

4 参考文献

- [1] O'Driscoll SW. The healing and regeneration of articular cartilage. *Bone Joint Surg.* 1998;80(12):1795-1812.
- [2] Michael A, Pasquale R, Daniel AG. Defining the challenge: The basic science of articular cartilage repair and response to in-jury. *Sports Med Arthr.* 2003;11(3):168-181.
- [3] Grande DA, Breitbart AS, Mason J, et al. Cartilage tissue engineering: current limitations and solutions. *Clin Orthop.* 1999; (367 Suppl):176.
- [4] Livne E, Laufer D, Blumenfeld I. Osteoarthritis in the temporomandibular joint (TMJ) of aged mice and the in vitro effect of TGF-beta 1 on cell proliferation, matrix synthesis, and alkaline phosphatase activity. *Microsc Res Tech.* 1997; 37(4): 314-323.
- [5] Muraglia A, Cancedda R, Quarto R. Clonal mesenchymal progenitors from human bone marrow differentiate in vitro according to a hierarchical model. *J Cell Sci.* 2000;113:1161-1166.
- [6] Anita B, Roberts, molecular and cell biology of TGF-beta. *Miner and Electrolyte Metab.* 1998; 24: 111-119.
- [7] Barry F, Raymond E, Liu B, et al. Chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells form bone marrow: differentiation-dependent gene expression of matrix components. *Exp Cell Res.* 2000;268(2):189-200.
- [8] Davidson ENB, Scharstuhl A, Vitters EL, et al. Reduced transforming growth factor-beta signaling in cartilage of old mice: Role in impaired repair capacity. *Arthritis Res Ther.* 2005;7: 1338-1347.
- [9] Mori M, Nakajima M, Mikami Y, et al. Transcriptional regulation of the cartilage intermediate layer protein (CILP) gene. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;341: 121-127.
- [10] Xiang Y, Masuko-Hongo K, Sekine T, et al. Expression of proteinase-activated receptors (PAR)-2 in articular chondrocytes is modulated by IL-1beta, TNF-alpha and TGF-beta. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14(11): 1163-1173.
- [11] Blaney-Davidson EN, van der Kraan PM, van den Berg WB, et al. TGF-beta and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007;15(6):597-604.
- [12] Emin N, Koc A, Durkut S, et al. Engineering of rat articular cartilage on porous sponges: effects of TGF-Beta1 and microgravity bioreactor culture. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol.* 2008;36(2):123-137.
- [13] Savage Dunn C. TGF-beta signaling. *Worm Book.* 2005;9:1-12.
- [14] Qi WN, Scully SP. Extracellular collagen regulates expression of transforming growth factor-beta 1 gene. *J Orthop Res.* 2000; 18(6): 928-932.
- [15] Jin XB, Sun YS, Zhang K, et al. Tissue engineered cartilage from hTGF beta2 transduced human adipose derived stem cells seeded in PLGA/alginate compound in vitro and in vivo. *J Biomed Mater Res A.* 2007;86(4):1077-1087.
- [16] Tian H, Stogiannidis I. Up regulation of cartilage oligomeric matrix protein gene expression by insulin-like growth factor-1 revealed by real-time reverse transcription polymerase chain reaction. *Acta Biochim Biophys Sin(Shanghai).* 2006;38(10):677-682.
- [17] 蓝旭, 刘雪梅, 葛宝丰, 等. IGF-1 对培养兔关节软骨细胞作用的实验研究[J]. *中国骨伤*, 2001, 16(6): 341-342.
- [18] Sakimura K, Matsumoto T, Miyamoto C, et al. Effects of insulin-like growth factor I on transforming growth factor beta I induced chondrogenesis of synovium-derived mesenchymal stem cells cultured in a polyglycolic acid scaffold. *Cells Tissues Organs.* 2006;183(2): 55-61.
- [19] Kellner K, Schulz MB, Gpferich A, et al. Insulin in tissue engineering of cartilage: a potential model system for growth factor application. *J Drug Target.* 2001;9(6): 439-448.
- [20] Huang JR, Liu SL, Song WD. Stimulation of insulin-like growth factor-1 to chondrogenesis of engineering cartilage tissue. *Zhongguo XiuFu Chongjian Waike Zazhi.* 2004;18(1): 49-52.
- [21] 相川, 卫小春. pcDNA3+ 转化生长因子-beta 1 单独转染及其与 pAT153+ 胰岛素样生长因子-1 共转染兔软骨细胞的研究[J]. *中华实验外科杂志*, 2005, 22(10): 1243-1245.
- [22] Veilleux N, Spector M. Effects of FGF-2 and IGF-1 on adult canine articular chondrocytes in type II collagen-glycosaminoglycan scaffolds in vitro. *Osteoarthritis Cartilage.* 2005;13(4): 278-286.
- [23] Kanematsu A, Marui A, Yamamoto S, et al. Type I collagen can function as a reservoir of basic fibroblast growth factor. *J Control Release.* 2004;99(2):281.
- [24] Valcourt U, Gouttenoire J, Moustakas A, et al. Functions of transforming growth factor-beta family type I receptors and Smad proteins in the hypertrophic maturation and osteoblastic differentiation of chondrocytes. *J Biol Chem.* 2002;277(37):33545-33558.
- [25] Hicks DL, Sage AB, Shelton E, et al. Effect of bonemorphogenetic proteins 2 and 7 on septal chondrocytes in alginate. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;136(3):373-379.
- [26] Nawata M, Wakitani H, Nakaya H, et al. Use of bone morphogenetic protein 2 and diffusion chambers to engineer cartilage tissue for the repair of defects in articular cartilage. *Arthritis Rheum.* 2005;52(1):155-163.
- [27] Miljkovic ND, Cooper GM, Marra KG. Chondrogenesis, bonemorphogenetic protein-4 and mesenchymal stem cells. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008; 16(10):1121-1130.
- [28] Enomoto-Iwamoto M, Iwamoto M, Mukudai Y, et al. Bone morphogenetic protein signaling is required for maintenance of differentiated phenotype, control of proliferation, and hypertrophy in chondrocytes. *J Cell Biol.* 1998;140(2):409-418.
- [29] Grimsrud CD, Romano PR, D'Souza M, et al. BMP signaling stimulates chondrocyte maturation and the expression of Indian hedgehog. *J Orthop Res.* 2001;19(1):18-25.
- [30] Grimsrud CD, Romano PR, D'Souza M, et al. BMP-6 is an autocrine stimulator of chondrocyte differentiation. *J Bone Miner Res.* 1999; 14(4):475-482.
- [31] Tran LP, Zalzal GH. Laryngotracheal stenosis repair using cartilage-derived morphogenetic: a pilot study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2006;115(6):477-481.
- [32] Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, et al. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *AM J Med.* 2002;112(6):437-445.
- [33] Traore M, Diallo A, Coulibaly Y, et al. Cauda equina syndrome and profound hearing loss after spinal anesthesia with anesthesia with isobaric bupivacaine. *Anesth Analg.* 2006;102(6):1863-1864.
- [34] Evans DJ, Francis-west PH. Craniofacial development: making faces. *J Anat.* 2005;207(5):435-436.
- [35] Gonzalez J, Tamayo E, Merino R, et al. CD4+CD25+ T cell-dependent inhibition of autoimmunity in transgenic mice overexpressing human BCL-2 in T lymphocytes. *J Immunol.* 2007; 178(5):2778-2786.
- [36] Quan YZ, Zhuang HX, Liu T, et al. The experimental study on the effect of CDMP-1 on proliferation of residual ear chondrocytes of microtia cultured in vitro. *Zhonghua Zhengxing Waike Zazhi.* 2007; 23(3): 241-243.
- [37] Gruber R, Mayer C, Bobacz K, et al. Effects of Cartilage-Derived Morphogenetic Proteins and Osteogenic Protein-1 on Osteochondrogenic Differentiation of Periosteum-Derived Cells. *Endocrinology.* 2001;142(5):2087-2094.
- [38] 崔磊, 尹烁, 邓辰亮, 等. 软骨形态发生蛋白1 诱导真皮成纤维细胞向软骨细胞表型分化的影响因素[J]. *中华医学杂志*, 2005, 85(33):2331-2337.

关于作者: 第一作者构思并设计本综述, 同时分析并解析相关数据, 经 3 次修改, 所有作者共同起草, 第一作者对本文负责。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理批准: 没有与相关伦理道德冲突的内容。

此问题的已知信息: 研究表明软骨源性形态发生蛋白等细胞因子对软骨修复有着非常重要的影响, 这些因子介导了软骨修复的整个过程, 能促进软骨细胞增殖分化和诱导细胞发挥功能。

本综述增加的新信息: 关节软骨形成的重现, 需要很多细胞因子的共同刺激, 文章对与关节软骨修复有关的生长因子在软骨组织工程中的作用进展进行了综述。

临床应用的意义: 目前对细胞因子的研究多处于实验阶段, 在临床应用方面尚未见成功的报道。细胞因子在体内应用时可对其他组织产生分化、代谢和致突变作用, 临床应用的安全性有待进一步研究。文章对以细胞因子为切入点修复关节软骨损伤有参考意义。