

# 骨组织工程中的细胞外基质材料及其种子细胞\*

陈峰

## Extracellular matrix materials and seeded cells of bone tissue engineering

Chen Feng

### Abstract

**BACKGROUND:** With the rapid development of bone tissue engineering in areas of bone reconstruction and repair of bone defects, how to choose and apply ideal seeded cells and extracellular matrix materials determine the success of bone tissue engineering.

**OBJECTIVE:** To summarize the research progress of the extracellular matrix materials and seed cells in bone tissue engineering and to introduce their merits and shortcomings, as well as the existing problems and developing trends on them in bone tissue engineering.

**METHODS:** Database of CNKI and Pubmed (1994-01/2009-12) were retrieved for articles about bone tissue engineering by screening the key words "bone tissue engineering, seeded cell, extracellular matrix materials" in Chinese and in English in the titles and abstracts. Articles associated with extracellular matrix materials and seed cells in bone tissue engineering were included, those published recently or in authority journals were preferred in the same field. There were 246 articles screened out after the initial survey. Then 30 articles were selected according to the inclusive criteria for the review.

**RESULTS AND CONCLUSION:** The extracellular matrix materials still have some flaws, such as the degradation rates are inconsistent with bone formation rate; matrix materials induce immune responses *in vivo*; the source of seed cells and culture system are not fully established; the interaction between seed cells and extracellular matrix materials, especially how to increase the bioactivities and differentiation of seed cells on the matrix materials. These problems need further investigation.

Chen F. Extracellular matrix materials and seeded cells of bone tissue engineering. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(38):7141-7144. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

Department of Physical Education, North China University of Water Conservancy and Electric Power, Zhengzhou 450011, Henan Province, China

Chen Feng★, Master, Associate professor, Department of Physical Education, North China University Of Water Conservancy And Electric Power, Zhengzhou 450011, Henan Province, China Sqlik22@126.com

Received: 2010-07-10  
Accepted: 2010-07-21

### 摘要

**背景:**目前,骨组织工程在骨再造及骨缺损修复领域方面发展迅速,其中细胞外基质材料和种子细胞的选择应用是决定骨组织工程成功的前提和基础。

**目的:**对骨组织工程中的细胞外基质材料和种子细胞的研究现状进行综述,并分析了这些细胞外基质材料和种子细胞的优缺点及今后尚待解决的问题和发展趋势。

**方法:**应用计算机检索 Pubmed 数据库和 CNKI 数据库中 1994-01/2009-12 关于骨组织工程的文章,在标题中和摘要中以“骨组织工程,种子细胞,细胞外基质材料”或“bone tissue engineering, seeded cell, extracellular matrix materials”为检索词进行检索。选择文章内容与骨组织工程中的种子细胞和细胞外基质材料有关者,同一领域文献则选择近期发表或发表在权威杂志文章。初检得到 246 篇文献,根据纳入标准选择相关的 30 篇文献进行综述。

**结果与结论:**细胞外基质材料尚不够完善,还存在这样或那样的缺陷。如基质材料的降解率与成骨速度不协调;基质材料在体内所引发的免疫反应等;种子细胞的来源及培养体系尚未完全确定;种子细胞与细胞外基质材料的相互作用关系,尤其是如何增加种子细胞在基质材料表面的生物活性及分化方向方面,仍需进一步深入研究。

**关键词:**细胞外基质材料;骨组织工程;种子细胞;研究进展;文献综述

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.38.027

陈峰.骨组织工程中的细胞外基质材料及其种子细胞[J].中国组织工程研究与临床康复,2010,14(38):7141-7144. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

## 0 引言

骨组织工程是应用工程学和生命科学的原理,研究生物组织的结构、功能和生长机制,探讨能够修复、维护和改善损伤组织功能的理论和方法<sup>[1]</sup>,并根据不同的组织损伤情况,选择不同的种子细胞和细胞外支架材料,在体外构建各种具有特定生命功能的组织和器官。目前,骨组织工程的研究主要集中于以下几个方面:①种子细胞的来源、选择及培养。②细胞培养中各种因子

的调控作用。③细胞外基质材料的研发。④细胞生长、分化的体外环境。⑤种子细胞的基因改造。⑥组织工程化骨的临床应用。其中大规模符合要求的种子细胞和优良的细胞外基质材料无疑是骨组织工程研究的前提和基础,本文主要对这两方面做一简要综述。

## 1 资料和方法

1.1 资料来源 由作者应用计算机检索CNKI数据库(<http://dlib.cnki.net/kns50/>); Pubmed数据库

华北水利水电学院体育教学部,河南省郑州市 450011

陈峰★,男,1965年生,河南省柘城县人,2006年河南师范大学毕业,硕士,副教授,主要从事体育教育训练学和运动人体科学方面的研究。Sqlik22@126.com

中图分类号:R318  
文献标识码:A  
文章编号:1673-8225(2010)38-07141-04

收稿日期:2010-07-10  
修回日期:2010-07-21  
(20100710006/M·Y)

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>)相关文献。检索时间范围: 1994-01/2009-12。中文检索词为“骨组织工程, 种子细胞, 细胞外基质材料”; 英文检索词为“bone tissue engineering, seeded cell, extral cellular matrix materials”。共检索到文献246篇。

1.2 入选标准 纳入标准: ①具有原创性, 论点论据可靠的文章。②针对性强, 相关度高的文献。③对同一领域的文献选择近期发表或权威杂志的文献。排除标准: 较陈旧的理论观点以及一些重复性研究。

1.3 质量评估 初检得到246篇文献, 其中英文文献190篇, 中文文献56篇。阅读标题和摘要进行初筛, 排除与研究目的不符和重复性文章; 查阅全文, 判断与纳入标准一致的文章, 最后选择30篇符合标准的文献。

## 2 结果

2.1 纳入文献基本情况 纳入的30篇文献中, 中文文献5篇, 英文文献25篇。文献[1]主要介绍骨组织工程的研究范围, [2-17]探讨细胞外基质材料研究概况及今后的发展方向, 文献[18-30]主要阐述种子细胞的研究概况及存在的一些弊端和需要解决的一些问题。

2.2 细胞外基质材料 现在一般将细胞外基质材料统分为3大类: 一类是天然生物衍生材料, 它们由天然生物组织经过一系列的物理化学方法处理后而获得。主要有天然骨、胶原、珊瑚骨、藻酸盐等; 另一类是人工合成材料, 采用人工技术加工合成。主要有钙磷陶瓷、生物活性玻璃、聚乳酸、聚羟基乙酸等; 第三类是复合材料, 即通过一定的方法将两种或两种以上的材料组合而形成的复合型材料。

2.2.1 天然细胞外基质材料 天然细胞外基质材料为成骨细胞黏附、增殖、分化、成骨提供天然的三维空间结构。这类材料来源丰富、做工简便、造价低廉, 并在功能适应性、组织相容性、理化性能、生物降解性等方面优于人工合成材料, 因此发展前景可观。

胶原<sup>[2-3]</sup>: 骨组织工程中主要用的是I型胶原。其主要优点是: 良好的生物相容性和可降解性; 易于塑形和细胞的增殖分化, 故可以作为细胞外基质材料。但由于胶原缺乏一定的机械强度, 降解吸收速度过快, 因此单独作为细胞外基质材料的前景欠佳。

珊瑚: 珊瑚的化学成分99%为碳酸钙, 类似于无机骨; 具有多孔性和高孔隙率, 可生物降解, 生物相容性好, 无明显免疫原性; 来源也比广泛, 符合作为细胞外基质材料的大多数要求。但由于它缺乏一定的机械强度, 孔洞直径大小不均, 降解速度过快, 因此不能直接作为组织工程的细胞外基质材料。

藻酸盐: 藻酸盐凝胶作为一种天然聚合物, 本身不具备成骨诱导性, 可作为种子细胞的载体, 不仅能维持成骨

细胞的表型, 而且降解速率与骨形成速率相匹配<sup>[4]</sup>。又由于其可以先注射后塑形, 因此可以降低因创伤而引起的痛苦, 是修复无应力分布或应力较小的骨缺损的理想材料。其缺点是力学性能和可吸收性差。

天然骨衍生材料: 天然骨衍生材料主要利用其天然网状结构作支架, 为成骨细胞黏附、增殖及发挥成骨作用提供良好的微环境。目前研究较多的天然骨衍生材料主要有脱矿骨基质、骨基质明胶、去抗原自溶同种骨(AAA骨)等。

脱矿骨基质主要是利用异体骨经过脱矿、消毒、冻干等一系列理化手段而获得的天然细胞外基质材料。这种材料具有一定的三维结构、孔径、孔隙率, 并有一定的成骨诱导性和组织相容性<sup>[5-6]</sup>。但由于其经过了脱钙处理, 造成了机械强度下降, 应力不足, 有一定的免疫原性。

骨基质明胶是在脱钙骨的基础之上, 经过连续的化学方法处理而获得的。由于去除了绝大部分除骨形态发生蛋白之外的非胶原性蛋白和有机脂类, 其抗原性进一步降低。Urist等<sup>[7]</sup>最先发现所得到的不可溶骨基质明胶比单纯的脱钙骨更具有成骨的诱导能力。后来又根据处理程度的不同把骨基质明胶分为全脱钙骨基质明胶、表面脱钙骨基质明胶、AAA骨胶等。研究表明, 骨基质明胶在治疗较小的骨缺损中效果比较好<sup>[8]</sup>。由于它缺乏力学强度, 单独应用还存在一定问题, 需进一步研究。

2.2.2 人工合成材料 由于人工合成材料具有可以大规模生产, 可按所需设计形状、结构、力学强度、降解速率等优点, 所以目前使用的大多为人工合成的聚合物材料。人工合成材料可分为3类: ①无机材料, 如羟基磷灰石、磷酸三钙、双相钙磷陶瓷、生物活性玻璃陶瓷、珊瑚-羟基磷灰石等。②高分子有机合成材料, 如聚乳酸、聚羟基乙酸及两者的共聚物(poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA)等。③复合材料, 如羟基磷灰石与PLGA复合、羟基磷灰石与胶原复合、生物陶瓷与骨形态发生蛋白复合等。

无机材料: 无机材料的主要优点在于它们具有良好的生物相容性, 易形成骨性结合; 材料轻度溶解形成的高钙离子层及微碱性环境, 可有效促进成骨细胞的黏附、增殖及分泌基质; 材料中微量氟元素能促进成骨细胞合成DNA, 提高碱性磷酸酶活性<sup>[9]</sup>。羟基磷灰石应用最广, Morishita和王大平<sup>[10-11]</sup>的研究表明其复合细胞后具有体内成骨能力, 有报道称羟基磷灰石主要在新骨形成过程中起骨引导作用<sup>[12]</sup>。由于羟基磷灰石在体内存留时间长, 不利于新生骨的改建, 因此其单独运用受到了限制。双相钙磷陶瓷由于具有良好的生物相容性和传导成骨作用, 也是目前广泛应用的骨替代材料。由于磷酸三钙、珊瑚-羟基磷灰石、生物活性玻璃陶瓷等具有以上二者的共性特点, 这里不再一一赘述。为克服陶瓷类材料的一些缺陷, 目前有学者研究采用一种自固化磷酸钙骨水泥作为体外细胞载体<sup>[13]</sup>, 与陶瓷类材料相比, 它具有更好的生物相容性、生物降解性、成骨活性、可塑性等优点, 使得磷酸钙骨水

泥更适合作骨组织工程的细胞外基质材料。

无机材料的不足之处在于：脆性大，塑形难，降解时间不易调节等。有望通过与其他材料复合并通过调节复合物中材料的比例控制其降解速度使其成为理想的骨组织工程学细胞载体。

**有机高分子材料：**有机高分子材料在组分、形态、微结构、机械性能和降解速度等方面可进一步设计，因此在细胞外基质材料中占有重要地位。目前研究较多的是聚乳酸和聚羟基乙酸和它们的共聚物。

Vacanti等<sup>[14]</sup>首先将聚乳酸、聚羟基乙酸用作软骨细胞体外培养基质材料，最终获得了新生软骨。此后，聚乳酸、聚羟基乙酸及其共聚物被广泛应用于组织工程各种细胞的培养和组织的构建。有机高分子材料的不足之处在于：亲水性较差，细胞黏附性不够；其降解后的酸性代谢产物会降低聚合物周围的pH值，从而影响细胞和组织的生长；且其降解率低，植入体内后可致纤维化；引起无菌性炎症概率较高<sup>[15]</sup>；并且费用昂贵，可塑性尚不令人满意；但其最大的缺陷是缺乏细胞识别信号，与组织细胞难以有生物特异性相互作用，故有待进一步改良。

**复合材料：**由以上的阐述可以看出，无论是天然材料还是人工材料，单独利用时总有这样或那样的缺陷。为克服这些缺陷，通过适当的方法将两种或两种以上的材料组合，形成复合材料将是今后细胞外基质材料研究的热点和重点。

目前研究较多的是有机材料和无机材料的复合；各种生物性和非生物性材料，如羟基磷灰石、珊瑚、松质骨基质、无机骨或胶原等与骨形态发生蛋白或其他骨生长因子的复合等。还有研究表明天然材料的重要氨基酸序列(如许多基质中的精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp, RGD)，可被成骨细胞膜上的整合素受体识别，参与加速细胞分裂、形态发生和分化过程)接合到合成聚合物的表面以形成更好的组织工程支架材料<sup>[16]</sup>。Ren等<sup>[17]</sup>用骨髓间充质干细胞与聚乳酸-羟基乙酸共聚物复合培养用于修复兔下颌骨缺损，3个月下颌骨缺损完全修复，而单纯聚乳酸-羟基乙酸共聚物不能修复骨缺损。而且众多的研究也表明，复合材料常具有良好的骨传导与骨诱导的双重作用，成骨作用及力学强度等一系列人为可操作性均显著优于单种材料。今后的研究方向主要集中在以下几个方面：以天然骨的成分和结构特征为模版的仿生骨替代材料；采用纳米技术制造具有特殊性状的材料；能够融合各种生长因子且具有生长因子的缓释能力，并可采取基因操作的细胞外基质材料；具有可注射性，在体内自动成型并可随宿主体内环境变化而变化的生物材料等。

**2.3 种子细胞** 理想的种子细胞应具备下列特点：①适合临床应用需要，来源广泛，取材容易，对机体损伤小。②在体外培养中增殖力强、易稳定表达成骨细胞表型。③具有较强的传代繁殖力。④植入机体后能适应受区的环境并

保持成骨活性。⑤快速成骨，且无致瘤性等特点。成骨细胞是骨组织工程的种子细胞，其来源主要包括自体或异体的骨组织、骨外膜、骨髓和骨外组织。

**2.3.1 骨** 现在研究应用较多的是胚胎骨和新生骨。这主要是利用骨获得种子细胞生长迅速，传代繁殖快，易定向分化为成骨细胞<sup>[18]</sup>。该来源仍存在下列问题：无论胚胎骨或新生骨，都会造成新的创伤，且获取困难，所得成骨细胞数量有限；异体骨的免疫排斥反应等。

**2.3.2 骨外膜** 骨外膜中所含骨原细胞可被激活、增殖、分化为成骨细胞。Vacanti等<sup>[19]</sup>将从骨膜中得到的成骨细胞单层种植于聚羟基乙酸上，临床移植后发现可形成软骨并最终形成含骨髓的新骨。Kim和Puelacher等<sup>[20-21]</sup>也用类似方法证明骨外膜来源的种子细胞有明显的成骨作用。但由于骨膜来源有限，也易造成对供体的伤害，再加上取材不易，也限制了其临床应用。

**2.3.3 骨髓** 骨髓的成骨能力主要来自骨髓间充质干细胞，它是一种具有多向分化潜能的细胞，可向成骨系细胞、软骨细胞、成纤维系细胞、脂肪细胞和网状细胞等多方向分化<sup>[22]</sup>。同时骨髓间充质干细胞具有来源足、易获取、创伤小、成骨潜力大等优点，是目前较为理想的骨种子细胞，也是近几年种子细胞研究的热点<sup>[23-24]</sup>。Morishita等<sup>[25]</sup>曾将骨髓基质干细胞接种于羟基磷灰石支架上，在骨肿瘤切除后的缺损区植入，6个月后使之得以修复。但需要注意的是：组织中的干细胞只有在特定的培养环境中才能转化为成骨细胞，且不同体外诱导条件、不同年龄来源的骨髓基质细胞在其成骨分化方面也存在差异<sup>[26-27]</sup>。

**2.3.4 骨外组织** 起源于胚胎时期间充质的骨外部位的细胞在诱导因子的作用下可向成骨细胞转化<sup>[28]</sup>。研究发现毛细血管、微血管、神经组织、视网膜、肌肉和肺中的周皮细胞等都可以在体外培养条件下诱导为成骨细胞。但由于它们体外分化的条件性和定向性、适应受区环境的能力较低这些原因，限制了它的临床应用。目前，以脐血间充质干细胞和胚胎干细胞为代表的骨外组织由于具有易取材、分化潜能多向、植入安全、增殖性高等优点，有可能在未来的应用中发挥重要作用。鞠秀丽等<sup>[29]</sup>在体外扩增脐血间充质干细胞，对其进行体外诱导分化，2周后可形成成骨细胞。Buttery等<sup>[30]</sup>研究表明在胚胎干细胞体外培养中，加入地塞米松、维生素C等诱导物质，可使够胚胎干细胞向成骨细胞方向分化。

自1907年美国生物学家Ross Harrison开创动物细胞体外培养的先河以来，细胞培养的技术和方法日新月异。特别是近些年来基因转移技术的应用及各种形成因子和生长因子的介入，使得种子细胞在体外能够大量快速增殖分化，从而确保了组织工程化骨的需要。但仍然有许多问题亟待解决：如何使细胞特性在体外环境中保持不变；如何使细胞能够快速增殖但不具有体内成瘤性；如何使细胞生长的体外环境更接近于体内环境；如何使各种因子组合

和释放更加适合细胞生长的需要等。

### 3 小结

从20世纪80年代末期以来,在全世界科学工作者的共同努力下,骨组织工程在基础研究和临床应用等方面都取得了很大的进步。作为决定骨组织工程3个成功条件中的种子细胞和细胞外基质材料,其理想的选择和临床应用仍然面对着很大的挑战。其主要表现在:①种子细胞的来源及培养体系尚未完全确定。②细胞外基质材料尚不够完善,还存在这样或那样的缺陷。如基质材料的降解率与成骨速度不协调;基质材料在体内所引发的免疫反应等。③种子细胞与细胞外基质材料的相互作用关系,尤其是如何增加种子细胞在基质材料表面的生物活性及分化方向方面,仍需进一步深入研究。但毕竟组织工程的出现向人们展示了体外复制生命的可能性,为人类的疾病治疗提供了一种新的选择,它巨大的生命力和光辉前景一定会带给我们一个崭新的医学时代。

### 4 参考文献

- [1] Pollok JM, Vacanti JP. Tissue engineering. Semin Pediatr Surg. 1996;5(3):191-196.
- [2] Mizuno M, Shindo M, Kobayashi D, et al. Osteogenesis by bone marrow stromal cells maintained on type I collagen matrix gels in vivo. Bone. 1997;20(2):101-107.
- [3] Saadeh PB, Khosla RK, Mehrara BJ, et al. Repair of a critical size defect in the rat mandible using allogenic type I collagen. J Craniofac Surg. 2001;12(6):573-579.
- [4] Vacanti CA, Bonassar LJ. An overview of tissue engineered bone. Clin Orthop Relat Res. 1999;(367 Suppl):S375-381.
- [5] Urist MR. Bone: formation by autoinduction. Science. 1965; 150(698):893-899.
- [6] 胡蕴玉. 把握契机加快我国组织工程学的应用研究[J]. 中华骨科杂志, 2000, 20(9):517-518.
- [7] Urist MR, Iwata H, Ceccotti PL, et al. Bone morphogenesis in implants of insoluble bone gelatin. Proc Natl Acad Sci U S A. 1973;70(12):3511-3515.
- [8] Kakiuchi M, Hosoya T, Takaoka K, et al. Human bone matrix gelatin as a clinical alloimplant. A retrospective review of 160 cases. Int Orthop. 1985;9(3):181-188.
- [9] Dee KC, Bizios R. Mini-review: Proactive biomaterials and bone tissue engineering. Biotechnol Bioeng. 1996;50(4): 438-442.
- [10] Morishita T, Honoki K, Ohgushi H, et al. Tissue engineering approach to the treatment of bone tumors: three cases of cultured bone grafts derived from patients' mesenchymal stem cells. Artif Organs. 2006;30(2):115-118.
- [11] 王大平, 韩云, 朱伟民, 等. 不同孔径纳米羟基磷灰石人工骨修复兔桡骨缺损效果比较[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(48):9641-9645.
- [12] Cornell CN. Osteoconductive materials and their role as substitutes for autogenous bone grafts. Orthop Clin North Am. 1999;30(4):591-598.
- [13] Yoshikawa T, Ohgushi H, Tamai S. Immediate bone forming capability of prefabricated osteogenic hydroxyapatite. J Biomed Mater Res. 1996;32(3):481-492.
- [14] Vacanti CA, Upton J. Tissue-engineered morphogenesis of cartilage and bone by means of cell transplantation using synthetic biodegradable polymer matrices. Clin Plast Surg. 1994;21(3):445-462.
- [15] 郑磊, 王前, 裴国献. 可降解聚合物在骨组织工程中的应用进展[J]. 中国修复重建外科杂志, 2000, 14(3):175-180.
- [16] Davis MW, Vacanti JP. Toward development of an implantable tissue engineered liver. Biomaterials. 1996;17(3):365-372.
- [17] Ren T, Ren J, Jia X, et al. The bone formation in vitro and mandibular defect repair using PLGA porous scaffolds. J Biomed Mater Res A. 2005;74(4):562-569.
- [18] Riccio V, Della Ragione F, Marrone G, et al. Cultures of human embryonic osteoblasts. A new in vitro model for biocompatibility studies. Clin Orthop Relat Res. 1994;(308):73-78.
- [19] Vacanti CA, Vacanti JP. Bone and cartilage reconstruction with tissue engineering approaches. Otolaryngol Clin North Am. 1994;27(1):263-276.
- [20] Kim TH, Janetta C, Vacanti JP, et al. Engineered bone from polyglycolic acid polymer scaffold and periosteum. Mat Res Soc Symp Proc. 1995;394:91-97.
- [21] Puelacher WC, Vacanti JP, Ferraro NF, et al. Femoral shaft reconstruction using tissue-engineered growth of bone. Int J Oral Maxillofac Surg. 1996;25(3):223-228.
- [22] Fleming JE Jr, Cornell CN, Muschler GF. Bone cells and matrices in orthopedic tissue engineering. Orthop Clin North Am. 2000;31(3):357-374.
- [23] Bruder SP, Jaiswal N, Haynesworth SE. Growth kinetics, self-renewal, and the osteogenic potential of purified human mesenchymal stem cells during extensive subcultivation and following cryopreservation. J Cell Biochem. 1997;64(2): 278-294.
- [24] Krebsbach PH, Mankani MH, Satomura K, et al. Repair of craniotomy defects using bone marrow stromal cells. Transplantation. 1998;66(10):1272-1278.
- [25] Morishita T, Honoki K, Ohgushi H, et al. Tissue engineering approach to the treatment of bone tumors: three cases of cultured bone grafts derived from patients' mesenchymal stem cells. Artif Organs. 2006;30(2):115-118.
- [26] Declercq H, Van den Vreken N, De Maeyer E, et al. Isolation, proliferation and differentiation of osteoblastic cells to study cell/biomaterial interactions: comparison of different isolation techniques and source. Biomaterials. 2004;25(5):757-768.
- [27] Cai K, Yao K, Cui Y, et al. Surface modification of poly (D,L-lactic acid) with chitosan and its effects on the culture of osteoblasts in vitro. J Biomed Mater Res. 2002;60(3):398-404.
- [28] 魏宽海, 裴国献, 金丹, 等. 体外培养的骨髓肌卫星细胞生长与分化特性的研究[J]. 中国创伤骨科杂志, 2001, 3(4):253-255.
- [29] 鞠秀丽, 黄志伟, 时庆, 等. 体外扩增脐间充质干细胞的生物学特性和诱导分化能力的研究[J]. 中华儿科杂志, 2005, 43(7): 499-502.
- [30] Buttery LD, Bourne S, Xynos JD, et al. Differentiation of osteoblasts and in vitro bone formation from murine embryonic stem cells. Tissue Eng. 2001;7(1):89-99.

**致谢:** 屈金涛老师和刘凯老师对该论文在写作过程中给予悉心指导, 感谢两位老师给予充分的理解和支持。

**关于作者:** 作者调研、分析文献, 并完成本综述, 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:** 骨组织工程中种子细胞的来源、选择及培养; 细胞培养中各种因子的调控作用; 细胞外基质材料的研发; 细胞生长、分化的体外环境; 种子细胞的基因改造; 组织工程化骨的临床应用。其中大规模符合要求的种子细胞和优良的细胞外基质材料无疑是骨组织工程研究的前提和基础。

**本综述增加的新信息:** 作为决定骨组织工程成功条件中的种子细胞和细胞外基质材料, 其理想的选择和临床应用仍然面对着很大的挑战。其主要表现在种子细胞的来源及培养体系尚未完全确定; 细胞外基质材料尚不够完善, 还存在这样或那样的缺陷。如基质材料的降解率与成骨速度不协调; 基质材料在体内所引发的免疫反应等; 种子细胞与细胞外基质材料的相互作用关系, 尤其是如何增加种子细胞在基质材料表面的生物活性及分化方向方面, 仍需进一步深入研究。

**临床应用的意义:** 对于骨组织工程而言, 无论选择何种种子细胞及相应的基质材料, 目前主要进行的是动物实验, 离进入实际的临床应用还有一段距离。但随着骨组织工程的种子细胞与细胞外基质材料研究的日益深入, 骨组织工程一定会更早地应用于临床实践。