

# 软骨组织工程基因转染技术中目的基因的研究与进展\*

杨亮, 李建鑫, 王文良

## Target gene study in gene transfer technology of cartilage tissue engineering

Yang Liang, Li Jian-xin, Wang Wen-liang

Graduate Team 17,  
Medical College of  
Chinese People's  
Armed Police Force,  
Tianjin 300162,  
ChinaYang Liang★,  
Studying for master's  
degree, Graduate  
Team 17, Medical  
College of Chinese  
People's Armed  
Police Force, Tianjin  
300162, China  
alvinlynn@sina.comReceived: 2009-07-26  
Accepted: 2009-09-28

### Abstract

**OBJECTIVE:** To elaborate cartilage tissue engineering in the gene transfer technology and its application, in addition, to make a prospects for its further application.**METHODS:** The database of Science Direct database (2003-01/2009-04) and CNKI (2003-01/2009-04) were retrieved with key words of "cartilage tissue engineering, gene transfer". The literature was limited to English and Chinese languages. Literatures concerning cartilage tissue engineering in the gene transfer technology were selected, including clinical research and basic research. Other unrelated papers were excluded. Chondrocyte differentiation and gene expression were observed.**RESULTS:** A total of 90 literatures were searched by computer, according to inclusive and exclusive criteria, the papers regarding cartilage tissue engineering in the gene transfection and gene types and options were analyzed. Gene transfer technology in the field of cartilage tissue engineering has broad application prospects. How to select genes associated with cartilage repair as the transfected gene need urgent solution. Currently, the used target gene can be divided into following categories, including stimulated cartilage cell proliferation and differentiation, matrix formation, inhibit chondrocyte hypertrophy and osteoblast differentiation, anti-inflammatory response, inhibit senescence and inhibit apoptosis.**CONCLUSION:** It has a special significance to select the appropriate target genes, and to use a safe gene transfer method to repair cartilage. The clinical application of gene transfer technology is depended on the construction of safe and effective carriers, target genes, as well as transfection systems.

Yang L, Li JX, Wang WL. Target gene study in gene transfer technology of cartilage tissue engineering. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(7):1278-1281. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

### 摘要

**目的:** 阐述软骨组织工程中的基因转染技术及其应用的研究现状, 对目的基因的种类和选择进行, 并提出其进一步应用的前景。**方法:** 以 cartilage tissue engineering, gene transfer 为检索词, 检索 Science Direct 数据库(2003-01/2009-04); 以软骨组织工程, 基因转染为检索词, 检索 CNKI 数据库(2003-01/2009-04)。文献检索语种限制为英文和中文。纳入与软骨组织工程基因转染相关的内容, 包括临床和基础研究; 排除重复研究和明显不符合标准的文章。观察软骨细胞的分化情况及基因表达情况。**结果:** 计算机初检得到 90 篇文献, 根据纳入排除标准, 对软骨组织工程中的基因转染技术和基因的种类和选择进行分析。基因转染技术在软骨组织工程领域有着广阔的应用前景。选择哪些与软骨修复相关的基因作为转染的目的基因, 是软骨组织工程中亟待解决的课题。目前用于研究的目的基因主要分为刺激软骨细胞增殖分化和基质形成、抑制软骨细胞肥大和成骨分化、抗炎性反应、抑制衰老和抑制凋亡这几大类。**结论:** 选择适当的目的基因, 并用安全的基因转染方法进行软骨修复具有特别重要的意义。基因转染技术能否应用于临床将取决于是否能构建出安全有效的载体、目的基因和转染系统。**关键词:** 基因转染; 软骨修复; 软骨组织工程; 目的基因; 综述文献

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.07.032

杨亮, 李建鑫, 王文良. 软骨组织工程基因转染技术中目的基因的研究与进展[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(7):1278-1281. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

武警医学院研究  
生 17 队, 天津市  
300162杨亮★, 男,  
1984 年生, 湖北  
省咸宁市人, 汉  
族, 河北医科大学  
在读硕士, 主要从  
事骨软骨组织工  
程方面的研究。  
alvinlynn@  
sina.com中图分类号:R318  
文献标识码:A  
文章编号:1673-8225  
(2010)07-01278-04收稿日期:2009-07-26  
修回日期:2009-09-08  
(20090526016/  
WJY · Z)

## 0 背景

软骨损伤的修复是一个极其困难的过程, 目前关节软骨的损伤及退化在临床上尚没有很好的治疗方法, 软骨组织工程为软骨的再生和修复提供了新的思路。

在软骨组织工程中应用基因转染技术可使靶细胞大量表达软骨生长所需的调控因子, 有效促进软骨细胞生长和基质合成, 有望成为修

复软骨缺损的替代手段。

组织工程的基本方法是将细胞、支架和细胞因子置于缺损部位。近来, 应用基因转染技术使软骨细胞自行分泌细胞因子, 可避免外源性细胞因子的半衰期短, 需反复大剂量使用, 价格昂贵, 可能存在免疫排斥反应等不良反应。目前研究的目的基因主要有刺激软骨细胞增殖分化和基质形成、抑制软骨细胞肥大和成骨分化、抗炎性反应、抑制衰老和抑制凋亡这几大类。

## 1 目的

阐述软骨组织工程中的基因转染技术及其应用的研究现状, 对目的基因的种类和选择进行探讨, 并提出其进一步应用的前景。

## 2 资料和方法

### 纳入与排除标准:

设计类型: 动物实验、体外细胞学实验。

研究对象: 用于软骨组织工程中基因转染技术的目的基因。

干预类型: 纳入与软骨组织工程基因转染相关的内容, 包括临床和基础研究。排除重复研究和明显不符合标准的文章。

结局测量指标: ①软骨细胞的分化情况。②基因表达情况。

检索策略: 以 cartilage tissue engineering, gene transfer 为检索词, 检索 Science Direct 数据库(2003-01/2009-04); 以软骨组织工程, 基因转染为检索词, 检索 CNKI 数据库(2003-01/2009-04)。

文献检索语种限制为英文和中文。

资料提取与文献质量评价: 由 3 名评价员分别仔细阅读所获文献文题、摘要和全文, 以确定符合纳入标准的文献, 并交叉核对, 如有分歧, 则通过讨论或由第一作者协助解决。

## 3 结果

3.1 文献检索结果及质量评价 计算机初检得到 90 篇文章。阅读标题和摘要进行初筛, 排除因研究目的与此文无关的 20 篇, 内容重复性的研究 30 篇, Meta 分析 10 篇, 共保留 30 篇文章进行综述。

3.2 文献证据综合提炼 目的基因是指通过转染使靶细胞获得新的生物学行为的外源性基因。对关节软骨损伤具有治疗作用的目的基因有如下几类<sup>[1-2]</sup>:

### 刺激软骨细胞增殖分化和基质形成的基因:

转化生长因子(transforming growth factor, TGF): 家族中有多达 40 种的多肽, 它们均在 C 端保留 7 个半胱氨酸残基, 通过与细胞膜表面的特异性受体结合, 激活 Smad 调节蛋白, 后者在核内聚集形成亚单位的络合物, 充当转录因子而启动翻译过程。TGF- $\beta$ 是对多种细胞具有刺激或抑制作用的多功能生长因子, 促进未分化的和分化早期的软骨细胞复制 DNA, 促进软骨细胞增殖, 合成蛋白多糖与 II 型胶原, 从而诱导间充质细胞转化为软骨细胞。目前对 TGF- $\beta$ 的实验研究主要集中在

TGF- $\beta$ 1(软骨诱导因子 A)和 TGF- $\beta$ 2(软骨诱导因子 B)基因。

Park 等<sup>[3]</sup>用脂质体为载体将 TGF- $\beta$ 1 基因转染兔骨髓间充质干细胞, 转染后发现软骨特异性细胞外基质的表达上调, 而基质金属蛋白酶 1 和 3 蛋白表达和酶活性下调。将转染细胞种植在壳聚糖支架上植入全层关节软骨缺损的兔膝中, 12 周后, 植入的缺损处充满了再生透明样软骨组织, 表明 TGF- $\beta$ 1 基因修饰可以提高软骨缺损的修复能力。

Jin 等<sup>[4]</sup>用腺病毒将经 TGF- $\beta$ 2 基因转染人脂肪干细胞, 并将细胞与不同支架复合植入裸鼠皮下, 4 周和 12 周后发现只有在三维支架上有软骨样组织形成, 提示 TGF- $\beta$ 2 转染可以诱导人脂肪干细胞向软骨细胞系分化, 但需要有三维支架做载体。

骨形态发生蛋白: 由 Urist 在 1965 年首先报道, 目前已发现 20 多种。

体外研究表明骨形态发生蛋白 2 能够诱导骨髓间充质干细胞向软骨细胞分化, 增强 II 型胶原和蛋白多糖的表达。人骨形态发生蛋白 3 可促进多种来源的未分化间充质细胞向软骨细胞和成骨细胞转化。骨形态发生蛋白 7 又称成骨蛋白 1, 能对间充质前体细胞产生趋化作用, 使其向损伤部位迁徙, 并促进其向软骨细胞分化; 同时能促进软骨细胞分泌特异性的细胞外基质(蛋白多糖和 II 型胶原)。但骨形态发生蛋白亦具有调控未分化间充质细胞向成骨细胞转化的功用, 如何调控定向成软骨细胞分化有待探索。

蒋欣泉等<sup>[5]</sup>应用骨形态发生蛋白 2 基因修饰体外培养的山羊耳软骨细胞, 与支架材料复合, 种植到裸鼠皮下, 证实骨形态发生蛋白 2 基因转染的早期即促进了软骨的成熟和分化, 但随后发生了骨化。曲福军等<sup>[6]</sup>应用骨形态发生蛋白 7 基因转染软骨细胞, 以胶原-纤维蛋白凝胶为支架, 构建转骨形态发生蛋白 7 基因组织工程软骨, 发现经转染细胞构建的组织工程软骨在各方面均优于未转染组, 提示经骨形态发生蛋白 7 转染的软骨细胞具有一定的优越性。

成纤维细胞生长因子: 徐忠世<sup>[7]</sup>将碱性成纤维细胞生长因子基因转染的骨形态发生蛋白与 PLGA 复合材料结合进行体外培养, MTT 法检测显示转染后骨形态发生蛋白增殖旺盛, 持续增殖 3 周以上, 并向软骨方向分化, 有 II 型胶原的高表达, Elisa 法和免疫组化方法在细胞内外均可检测到碱性成纤维细胞生长因子蛋白的表达, 并可持续 2 周以上, 苏木精-伊红染色发现细胞与成软骨细胞类似, 表明碱性成纤维细胞生长因子对软骨细胞的增殖和分化都有促进作用。

胰岛素样生长因子: 刘瑞平等<sup>[8]</sup>用腺病毒介导人胰岛素样生长因子 I 基因转染兔关节软骨细胞, 接种在 PLGA 支架上作实验组, 同时以未转染细胞接种在相同

支架上作对照组, 体外培养 2 周后进行检测, RT-PCR 显示实验组 I、II 型胶原、聚合素的表达高于对照组; 定量检测显示胶原和 GAG 的含量高于对照组 ( $P < 0.01$ ), 表明人胰岛素样生长因子 I 基因转染能显著促进软骨细胞外基质的合成。

Sox 基因家族的基因 Sox9, 位于人 17 号染色体长臂上, 在软骨分化发育过程中, 是调控软骨发生的主要转录因子<sup>[9]</sup>。Sox9 结合软骨细胞特征分子 II 型胶原、aggrecan 蛋白的增强子元件, 激活表达, 从而调控软骨分化, Sox9 还能结合、激活非软骨细胞软骨基因的增强子序列, 使之呈软骨细胞表型。徐忠世等<sup>[10]</sup>将 Sox9 基因转染兔骨髓基质细胞, 用 MTT 法检测细胞生长活力曲线, 显示转染后骨形态发生蛋白增殖旺盛, 持续增殖可达 2 周以上, 并向软骨方向分化, 显示 Sox9 有诱导骨形态发生蛋白向软骨分化的能力。

Wnts 信号通路作用于骨, 主要表现为对骨组织细胞如成骨细胞, 软骨细胞和破骨细胞等功能的调节, 李宝新等<sup>[11]</sup>实验证实, 激活 Wnt 信号通路对软骨细胞再生、关节形成、骨折修复都起着重要作用。Luyten 等<sup>[12]</sup>试验证实针对 Wnt 信号通路进行有选择的干预对骨关节炎来说是一个好的研究方向, 但当前国内外在基因转染方面对 Wnt 的相关研究依然较少。

抑制软骨细胞肥大和成骨分化的基因: 抑制软骨细胞肥大和成骨分化的基因大致分为抑制 TGF- $\beta$ /骨形态发生蛋白活性的基因: noggin, chordin; 抑制终末分化的基因: PTHrP, IHH, SHH, DHH; 信号转导分子: Smad, m LAP-1 等 3 大类, 目前相关方面的研究还比较少<sup>[1]</sup>。

Noggin 是一种骨形态发生蛋白的细胞外拮抗剂, 通过与骨形态发生蛋白特异性结合阻止骨形态发生蛋白与细胞表面的受体结合, 从而抑制骨形态发生蛋白功能的发挥。Noggin 最重要的功能是抑制骨形态发生蛋白的活性, 调节骨形态发生蛋白对细胞的各项功能<sup>[13]</sup>。余资江等<sup>[14]</sup>用腺病毒载体将 Noggin 基因转染到骨形态发生蛋白观察转染后的细胞向神经细胞分化。

Chordin 也是骨形态发生蛋白活性的对抗物, 作为骨形态发生蛋白 4 的结合蛋白在非洲蟾蜍体内被发现。Chordin 基因主要与骨形态发生蛋白 2、骨形态发生蛋白 4 结合, 并进一步被金属蛋白酶调节<sup>[15]</sup>。目前有关 Noggin 和 chordin 与软骨组织工程关系的研究还很少, 但无疑将是具有应用前景的研究方向。

Kim 等<sup>[16]</sup>研究发现, 甲状旁腺激素相关蛋白在体外培养中可以促进骨形态发生蛋白和脂肪源性干细胞向软骨细胞分化并制止其向肥大软骨细胞分化, 支持甲状旁腺激素相关蛋白在软骨组织工程中的使用。张树威等<sup>[17]</sup>成功克隆出甲状旁腺激素相关蛋白亚克隆基因并构建了四环素反应性元件调控的反应质粒, 为进一步精确调控甲状旁腺激素相关蛋白亚基因的表达奠定了基础, 使甲

状旁腺激素相关蛋白基因在转染后有望实现表达调控, 在软骨组织工程中有良好的应用前景。

Smad 蛋白家族是近年来发现的新的细胞内信号转导蛋白, 哺乳类中共发现了有 8 种不同的 Smad 蛋白, 可分为 3 个不同的亚族: R-Smad、Co-Smad 和 I-Smad。Smad 蛋白在 TGF $\beta$ 超家族成员的信号转导中具有重要的作用。杨晓等<sup>[18]</sup>运用基因敲除技术研制了软骨细胞 Smad4 基因敲除的小鼠模型, 通过表型分析证明 Smad4 介导的 TGF $\beta$ 信号抑制软骨细胞肥大型分化。

抗炎性作用的基因: 白细胞介素 1 受体拮抗剂: 是一种特异的受体拮抗剂, 能够抑制白细胞介素 1 $\alpha$ 和白细胞介素 1 $\beta$ 与白细胞介素 1 I 型及 II 型受体的结合。许多体外培养及实验动物的疾病模型中表明, 白细胞介素 1 受体拮抗剂具有拮抗白细胞介素 1 生物学效应的作用<sup>[19]</sup>。芮云峰等<sup>[20]</sup>用逆转录病毒载体介导将白细胞介素 1 受体拮抗剂基因转染人骨关节炎细胞, 证实白细胞介素 1 受体拮抗剂基因可以有效感染人骨性关节炎关节软骨并获得稳定表达, 为下一步的基因治疗提供了依据。sTNFR 是一种 TNF- $\alpha$ 抑制基因, He 等<sup>[21]</sup>用尾静脉注射法将 sTNFR 质粒 DNA 转染到小鼠体内, 证实可以减少关节炎的症状, 减少滑膜增厚, 阻止软骨破坏。

基质金属蛋白酶抑制剂: 是基质金属蛋白酶抑制剂家族主要的特异性抑制物。通过其氨基酸末端决定簇的一些酶结合位点和活化的基质金属蛋白酶形成不可逆的 1:1 非共价键结合的复合物, 抑制基质金属蛋白酶基质的降解。但 Motoi 等<sup>[22]</sup>实验证明, 基质金属蛋白酶抑制剂对软骨修复的作用并不明确, 尚有待进一步实验证实。

抑制衰老和凋亡的基因: 近年来, 关于软骨细胞永生化的研究越来越多, 从理论上讲, 软骨细胞永生化主要应当着眼于抑制衰老和凋亡的基因, 将这些基因转染软骨细胞, 抑制细胞的衰老和凋亡, 将有望实现构建永生化的软骨细胞系并实现对软骨修复的远期效果。

端粒酶反转录酶: 是端粒酶活性的主要调控亚单位, 一旦表达, 就与其他亚单位一起组装成具有高效活性的端粒酶全酶。通过外加干预因素调控端粒酶反转录酶的生物效应, 可以实现对端粒酶活性的调节, 从而实现软骨细胞的永生化<sup>[23]</sup>。

自由基拮抗物基因: 超氧化物歧化酶是一种源于生命体的活性物质, 能消除生物体在新陈代谢过程中产生的有害物质。对人体不断地补充超氧化物歧化酶具有抗衰老的特殊效果。

caspase 抑制因子: Bcl-2 是与细胞凋亡和肿瘤发生密切相关的一种蛋白, Bcl-2 原癌蛋白可以促进细胞存活。方泽强等<sup>[24]</sup>实验证明 Bcl-2 参与了细胞永生过程中端粒酶的调节。

以上这些抑制衰老和抑制凋亡的基因, 虽然目前

在软骨修复方面的研究中涉及较少, 但因为有着良好的发展前景, 必将是未来软骨组织工程研究的方向之一[25-30]。

#### 4 结论

为了解决各种阻碍软骨修复的问题, 如细胞外基质退化, 细胞分化或整合不足, 以及移植细胞和组织的丢失等, 需要提供有效的促软骨化, 抗炎和抗氧化因子。而外源性细胞因子的半衰期短, 局部使用很快被稀释和代谢, 需反复大剂量使用, 价格昂贵, 而且可能存在免疫排斥反应。因此, 应用基因转染技术有可能克服目前治疗关节软骨损伤的局限性。

然而, 到目前为止, 大多数的基因转染方法都是提供促蛋白合成类因子的基因, 以期实现在体内构建透明样软骨修复组织的目的。这些方法忽略了抑制软骨肥大和成骨化以及抗炎性, 抗衰老和抗凋亡等基因的调节作用, 因此都难以实现长期的成功。

使用更精确的转染系统也是至关重要的。目前, 关于基因转染载体的研究多着眼于构建以病毒为基础的, 强大、高表达的基因转染系统。然而, 在软骨损伤修复过程中由于各种刺激的综合性和复杂性, 为了实现关节软骨的长期维持, 需要使用更先进的能够协调控制各种基因表达的载体系统。此外, 由于导入基因的过度表达可能对非靶器官如心、肺、肾产生有害的不良反应。基因在体内的分布和表达的程度, 以及转染后载体和转染细胞的生物降解都将是相当关键的。

总的来说, 由于软骨损伤是非致命性的, 选择适当的目的基因, 并用安全的基因转染方法进行软骨修复具有特别重要的意义。因此, 基因转染技术能否应用于临床将取决于是否能构建出安全有效的载体、目的基因和转染系统。

#### 5 参考文献

- [1] Steinert AF, Noth U, Tuan RS. Concepts in gene therapy for cartilage repair. *Injury*. 2008;39 Suppl 1:S97-113.
- [2] 卫小春, 向川. 关节软骨[M]. 北京: 科学出版社, 2007.
- [3] Park H, Temenoff JS, Tabata Y, et al. Injectable biodegradable hydrogel composites for rabbit marrow mesenchymal stem cell and growth factor delivery for cartilage tissue engineering. *Biomaterials*. 2007;28(21):3217-3227.
- [4] Jin X, Sun Y, Zhang K, et al. Ectopic neocartilage formation from predifferentiated human adipose derived stem cells induced by adenoviral-mediated transfer of hTGF beta2. *Biomaterials*. 2007;28(19):2994-3003.
- [5] 蒋欣泉, 常庆, 张秀丽, 等. 骨形成蛋白2基因修饰的山羊耳软骨细胞体内异位植入研究[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2008, 6(1):38-42.
- [6] 曲福军, 侯宜, 刘丽玲, 等. 应用转BMP7基因软骨细胞构建组织工程软骨[J]. 中国临床康复, 2006, 10(13):59-61.
- [7] 徐忠世. bFGF及SOX<sub>9</sub>基因转染骨髓基质细胞组织工程修复软骨缺损[D]. 武汉: 华中科技大学, 2007.
- [8] 刘瑞平, 范卫民, 高共鸣, 等. 腺病毒介导的hGF-I基因转染对构建组织工程软骨的影响[J]. 江苏医药, 2009, 35(1):78-80.
- [9] Bau B, McKenna LA, Soeder S, et al. Hepatocyte growth factor/scatter factor is not a potent regulator of anabolic and catabolic gene expression in adult human articular chondrocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;316(4):984-990.

- [10] 徐忠世, 肖德明, 林博文, 等. SOX-9真核表达质粒转染兔骨髓基质细胞[J]. 新乡医学院学报, 2008, 25(4):342-345.
- [11] 李宝新, 李玉坤. Wnt信号通路对骨调节研究新进展[J]. 国际骨科学杂志, 2008, 29(3):179-181.
- [12] Luyten FP, Tylzanowski P, Lories RJ. Wnt signaling and osteoarthritis. *Bone*. 2009;44(4):522-527.
- [13] 曹东, 康健, 苟三怀. Noggin与骨肿瘤关系的研究进展[J]. 脊柱外科杂志, 2008, 6(3):184-186.
- [14] 余资江, 康朝胜, 李宏伟, 等. 重组腺病毒介导noggin诱导骨髓间充质干细胞向神经细胞分化[J]. 解放军医学杂志, 2009, 34(1):47-50.
- [15] 张益民, 姜鑫, 李汉秀. 骨形态发生蛋白及其相关结合蛋白在骨与软骨形态发生中的作用[J]. 中华医学研究杂志, 2006, 6(7):758-760.
- [16] Kim YJ, Kim HJ, Im GI. PTHrP promotes chondrogenesis and suppresses hypertrophy from both bone marrow-derived and adipose tissue-derived MSCs. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;373(1):104-108.
- [17] 张树威, 陈安民, 郭风劲, 等. 大鼠PTHrP亚基因的克隆及其真核反应质粒的构建[J]. 医学研究生学报, 2008, 21(11):1128-1130.
- [18] 杨晓. Smad4介导转化生长因子β信号调节骨骼发育和稳态维持的功能[J]. 生命科学, 2008, 20(2):165-170.
- [19] Jacques C, Gosset M, Berenbaum F, et al. The role of IL-1 and IL-1Ra in joint inflammation and cartilage degradation. *Vitam Horm*. 2006;74:371-403.
- [20] 芮云峰, 王友, 张晓玲, 等. 白细胞介素1受体拮抗蛋白和白细胞介素10联合基因转染人骨关节炎软骨细胞的研究[J]. 中华实验外科杂志, 2007, 24(11):1407-1410.
- [21] He J, Yao LH, Chen AJ, et al. Expression of sTNFR-IgGfC fusion gene in endothelial cell and its application in gene therapy for rheumatoid arthritis. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao*. 2006;22(3):378-383.
- [22] Motoi M, Satoshi I, Takatsugu M, et al. Persistent cloaca presenting with persistent massive fetal ascites resulting from severely compromised urinary function. *Fetal Diagn Ther*. 2009; 25(2):183-185.
- [23] 李西海, 梁文娜, 刘献祥, 等. 端粒和端粒酶与永生软骨细胞[J]. 国际骨科学杂志, 2007, 28(6):351-352.
- [24] 方泽强, 李惠增, 王常勇, 等. Bcl-2和p53基因对永生软骨细胞端粒酶活性影响的实验研究[J]. 重庆医学, 2003, 32(1):41-44.
- [25] Khan AA, Suits JM, Kandel RA, et al. The effect of continuous culture on the growth and structure of tissue-engineered cartilage. *Biotechnol Prog*. 2009;25(2):508-515.
- [26] Guo X, Zheng Q, Yang S, et al. Repair of full-thickness articular cartilage defects by cultured mesenchymal stem cells transfected with the transforming growth factor beta1 gene. *Biomed Mater*. 2006;1(4):206-215.
- [27] Spalazzi JP, Dagher E, Doty SB, et al. In vivo evaluation of a multiphased scaffold designed for orthopaedic interface tissue engineering and soft tissue-to-bone integration. *J Biomed Mater Res A*. 2008;86(1):1-12.
- [28] Madry H, Weimer A, Kohn D, et al. Tissue engineering for articular cartilage repair improved by gene transfer. *Current concepts*. *Orthopade*. 2007;36(3):236-247.
- [29] Kim HT, Zaffagnini S, Mizuno S, et al. A peek into the possible future of management of articular cartilage injuries: gene therapy and scaffolds for cartilage repair. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2006;36(10):765-773.
- [30] Chen HC, Lee HP, Ho YC, et al. Combination of baculovirus-mediated gene transfer and rotating-shaft bioreactor for cartilage tissue engineering. *Biomaterials*. 2006;27(16): 3154-3162.

**关于作者:** 第一作者构思并设计本综述, 第一作者解析相关数据, 经3次修改2次审校, 所有作者共同起草, 第一作者对本文负责。

**利益冲突:** 无利益冲突。

**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:** 目前实验和临床上使用的软骨修复方法, 都远未能够产生与自体软骨组织的质量和稳定性相比的修复组织。在软骨组织工程中应用基因转染技术可使靶细胞大量表达软骨生长所需的调控因子, 有效促进软骨细胞生长和基质合成, 有望成为修复软骨缺损的替代手段。

**本综述增加的新信息:** 选择适当的目的基因, 并用安全的基因转染方法进行软骨修复具有特别重要的意义。基因转染技术能否应用于临床将取决于是否能构建出安全有效的载体、目的基因和转染系统。