

关节软骨修复与相关细胞因子的作用

史新立¹, 胡 堃², 孟祥提²

Repair of articular cartilages and relevant cytokines

Shi Xin-li¹, Hu Kun², Meng Xiang-ti²

Abstract

BACKGROUND: Articular cartilages injuries are hard to repair completely, easily present with degenerative changes under physiological stress, and develop into osteoarthritis. It provides a new approach for the treatment of osteoarthritis using tissue-engineered cartilages to repair damaged articular cartilages.

OBJECTIVE: To overall understand the features of cytokines and construction of tissue-engineered cartilages similar to normal articular cartilage, and to identify the research process addressing promotive effect of cytokines on cartilage differentiation.

METHODS: Chinese Biomedical Literature Database and Medline database were searched by computer for reviews and reports concerning repair of articular cartilages and cytokines, and the research process was analyzed.

RESULTS AND CONCLUSION: Totally 29 documents were included. The repair of articular cartilage after damage is very limited, and its reaction to the wound and inflammation is mediated by cartilage cells and synovial tissues or cytokines in the joint fluids. Growth factors in chondrocyte matrix play an important role in cartilage growth and differentiation via regulating cell signal pathway; in addition, surrounding environment of chondrocyte also affects regulating cell differentiation.

Shi XL, Hu K, Meng XT. Repair of articular cartilages and relevant cytokines. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(11):2047-2050. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 关节软骨损伤后几乎不能完全修复, 在生理负荷下容易发生退行性改变, 最终发展成骨性关节炎。利用细胞生长因子构建组织工程化软骨, 修复重建受损关节软骨, 为骨关节软骨疾病的治疗开辟了新的途径。

目的: 全面了解细胞因子特性与正常关节软骨相似的组织工程软骨的构建, 明确目前细胞因子促进软骨分化修复的研究进展。方法: 电子检索中国生物医学文献数据库和计算机 Medline 数据库 1994/2009 收录的关节软骨修复与相关细胞因子相关综述和论文报告, 并分析其研究进展。

结果与结论: 共纳入软骨细胞因子相关文献 29 篇。关节软骨损伤后的修复非常有限, 其对创伤、炎症的反应是由软骨细胞、滑膜组织分泌或关节液中含有的细胞因子所介导的。软骨细胞基质中的生长因子, 通过不同的细胞信号通路使基因表达启动或关闭, 在软骨生长和分化中发挥重要作用, 同时软骨细胞周围环境因素也影响调控诱导分化的结果。

关键词: 软骨修复; 细胞因子; 关节软骨; 生物材料; 组织构建

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.11.037

史新立, 胡堃, 孟祥提. 关节软骨修复与相关细胞因子的作用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(11):2047-2050. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

关节软骨是一种特殊的结缔组织, 覆盖在关节的负重面上, 由软骨细胞及细胞外基质所构成, 软骨细胞是成人透明软骨的惟一细胞, 可以合成与分泌高特异性的软骨基质。现代分子生物学的发展和组织工程技术、基因工程技术的应用, 使生长因子在治疗关节软骨缺损中的作用日益凸现。关节软骨内含多种细胞因子, 其在促进软骨细胞增生、分化和基质降解中起着重要的调节作用。但不同的细胞因子可能具有不同的生长周期, 一种细胞因子可调节其他细胞因子的表达和活性。

关节软骨内无血管、神经及淋巴液供应, 对创伤、炎症的反应是由软骨细胞、滑膜组织

分泌的细胞因子所介导^[1]。已知不仅关节软骨内含有多种细胞因子, 而且关节软骨细胞能自分泌多种细胞因子, 在促进软骨细胞增生、分化、凋亡或引起基质降解中起着重要的调节作用。

关节软骨缺损修复过程主要由骨髓来源的间充质干细胞通过各种因子诱导分化形成软骨细胞而完成。从间充质干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, 需要很多因子的共同刺激, 而且损伤区域之外正常关节软骨中细胞代谢的维持也需要这些因子的参与。软骨分化生长所需要的因子中生长因子占主导地位, 另外一些激素类物质及炎性递质等对软骨细胞分化也有很重要的影响。这些因子主要是由间充质细胞、血管内皮细胞及血小板等通过自分泌和旁分泌而来^[2]。

正常成熟关节软骨的代谢是在软骨细胞或

¹Center for Medical Device Evaluation, State Food and Drug Administration, Beijing 100044, China; ²Institute of Nuclear and New Energy Technology of Tsinghua University, Beijing 100084, China

Shi Xin-li, Senior engineer, Center for Medical Device Evaluation, State Food and Drug Administration, Beijing 100044, China
sci@allgensmed.com

Correspondence to: Hu Kun, Doctor, Senior engineer, Institute of Nuclear and New Energy Technology of Tsinghua University, Beijing 100084, China
hukun@tsinghua.edu.cn

Received: 2010-10-14
Accepted: 2011-01-29

¹ 国家食品药品监督管理局医疗器械技术审评中心, 北京市 100044; ² 清华大学核能与新能源技术研究院, 北京市 100084

史新立, 高级工程师, 主要从事医疗器械评价方面的研究。
sci@allgensmed.com

通讯作者: 胡堃, 博士, 高级工程师, 清华大学核能与新能源技术研究院, 北京市 100084
hukun@tsinghua.edu.cn

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225 (2011)11-02047-04

收稿日期: 2010-10-14
修回日期: 2011-01-29
(2010063011/YJ-Z)

滑膜组织中分泌的生长因子相互作用下联合调控的, 软骨组织在损伤后的修复过程中也需要多种生长因子的参与, 而此时内源性的生长因子由于种种原因往往难以满足需要, 故外源性生长因子在关节软骨缺损的治疗中正逐渐受到重视。在软骨缺损的治疗过程中, 采用一定的方法, 适时适量地引入特定的生长因子, 有助于软骨缺损的修复与重建^[1]。

1 资料和方法

1.1 资料来源 作者于 2010-01 对中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知识资源总库(CNKI)系列数据库、中文科技期刊数据库中 1989/2010 年间的文献进行检索, 检索词包括软骨修复、细胞因子、关节软骨、生物材料、组织构建等, 同时对文章参考文献进行人工检索。

1.2 入选标准

纳入标准: ①近年来对软骨修复方面的研究资料。②近年来对细胞因子的研究资料。③细胞因子促进软骨修复的验证性研究资料。

排除标准: ①研究资料过老, 或者被后期研究覆盖。②文献报道与近期研究结果有明显出入。

1.3 质量评估 对检索到了每篇文献进行统一入选标准, 排除重复资料、文摘、资料不全者。

1.4 数据的提取 共检索到 100 篇文章。由通讯作者按纳入及排除标准筛选后, 共纳入 29 篇文章。关节软骨修复及相关因子研究进展类文章 3 篇^[1-3], 转化生长因子 β (transforming growth factor beta, TGF- β)相关文章 7 篇^[4-9], 骨形态发生蛋白相关文章 8 篇^[10-17], 胰岛素样生长因子相关文章 2 篇^[18-19], 成纤维细胞生成因子相关文章 3 篇^[20-22], 刺猬蛋白和甲状旁腺素相关蛋白相关文章 1 篇^[23], 肝细胞生长因子相关文章 7 篇^[24-29]。

2 结果

2.1 TGF- β TGF- β 是一族广泛存在, 具有多种功能的多肽生长因子。TGF- β 在骨与血小板中含量最为丰富, 具有调节细胞的生长、分化、凋亡和细胞外基质的合成等多种生物学效应。TGF- β 是当前最强的细胞促生长因子^[3]。在人体中已发现了 5 种类型的 TGF- β , 即 TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, TGF- β 4 和 TGF- β 5。其中 TGF- β 1 在软骨损伤修复中作用较为重要。

Morales 等^[4]发现体外关节软骨培养时, TGF- β 3 能增加软骨细胞合成蛋白多糖, 抑制其降解, 并维持软骨基质中蛋白多糖浓度的相对稳定。Douchis 等^[5]发现 TGF- β 能刺激体外培养的骨膜细胞分化为软骨细胞, 并表达 II 型胶原。推测 TGF- β 3 可以通过 2 种途径促进软骨损伤修复: 既发挥软骨诱导作用, 促进干细胞分化为

软骨; 又促进软骨特异性基质的合成, 如 II 型胶原、蛋白多糖。

研究表明, TGF- β 不仅能够调节骨、软骨细胞生长分化, 还调节其他细胞因子在软骨中的表达与作用。比如 TGF- β 能增强碱性成纤维细胞生成因子(fibroblast growth factor, FGF)促软骨细胞胶原和蛋白多糖的合成作用, TGF- β 和胰岛素样生长因子 1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)协同作用可使培养的大鼠关节软骨细胞 DNA 合成提高 10.4 倍; 而单独作用分别是 6.5, 2.1 倍^[3]。石宗义等^[6]还研究了不同剂量的 TGF- β 对于促进关节软骨缺损修复的效果, 结果表明各剂量组均有一定的修复效果, 100 ng 组最佳, 但出现了骨软骨赘和正常关节软骨的退变。

细胞因子的生物学活性是由受体介导的。有功能的 TGF- β 受体至少有 3 种(I, II, III), 分别是 M_r 53 000~65 000 的糖蛋白, M_r 250 000~350 000 的蛋白多糖, 其中 2 种(I, II)只与 TGF- β 高度亲和力, 而另一种受体(III)对 TGF- β 1, β 2 有同等亲和力。TGF- β 自细胞分泌后, 多呈无活性状态, 经酸和某些蛋白酶或经脱糖基化激活, 与受体结合发挥作用^[7]。

TGF- β 受体能激活 AKR-2B 细胞的 G 蛋白并通过 G 蛋白途径诱导细胞分裂; 能刺激人肺成纤维细胞系产生前列腺素 E2, 进而抑制细胞合成蛋白质, 胶原和纤维粘素; 能促进钙离子内流和磷酸肌醇释放。TGF- β 能使细胞内蛋白质丝/苏氨酸磷酸化, 此作用与 TGF- β 诱导的细胞生长抑制有关。TGF- β 还能诱导抑癌基因表达从而抑制肿瘤细胞生长。细胞因子之间存在基因表达和活性的相互调控。TGF- β 能促进血小板衍生生长因子的 mRNA 表达和分泌, 而甲状旁腺素、1, 25-二羟维生素 D3, 白细胞介素 1 等能诱导多种 TGF- β 的表达和分泌。FGF 能促进 TGF- β mRNA 的表达, 诱导间质细胞分化成为软骨细胞, 增强 FGF 对软骨细胞的促进增殖, 基质合成作用, 更加抑制细胞成熟; TGF- β 也表现出负反馈的调节作用, 能抑制 II 型胶原和蛋白多糖的合成^[8]。

TGF- β 生物学效应的发挥受许多因素的影响, 包括细胞的种类、分化程度、生长条件及其他生长因子的影响^[9]。现已证实, TGF- β 作为局部调节因子, 以自分泌和旁分泌的方式调节着骨和软骨内各种细胞的增殖和分化, 调节骨和软骨基质的合成与降解^[8]。

2.2 骨形态发生蛋白 从 1965 年 Urist 报道用脱钙骨基因植入肌肉诱导间充质细胞分泌为新骨后, 经提纯得到骨形态发生蛋白^[10]。目前已发现有 17 种骨形态发生蛋白。除对未分化间充质细胞具有软骨生成分化作用, 骨形态发生蛋白还展示了对分化的软骨细胞表型有调节作用。在一项研究中骨形态发生蛋白 2 和骨形态发生蛋白 3 维持了体外移植的关节软骨中的蛋白聚糖合成, 其合成水平与用 TGF- β 和 IGF 所维持的一样。其他研究

亦表明骨形态发生蛋白 3, 4 刺激蛋白聚糖合成和维持关节软骨的表型。研究表明骨形态发生蛋白为软骨作损伤的修复材料是可行的, 但直接将骨形态发生蛋白植入体内会被血液冲刷与稀释, 效果较差, 故国内外有学者将骨形态发生蛋白与载体结合组成缓释系统以改善成骨效果^[11]。

在许多因子中, 骨形态发生蛋白是唯一能够单独诱导骨组织形成的局部因子, 因而对关节软骨的修复有明显的促进作用^[12]。骨形态发生蛋白是机体内多肽生长因子, 属于 TGF- β 受体超家族成员, 主要包括骨形态发生蛋白 2~8 与骨形态发生蛋白 3B 等具有诱导间质细胞分化为软骨细胞形成软骨组织的能力。骨形态发生蛋白为种属非特异多肽成分, 实际上是一种蛋白质, 不同种属的骨形态发生蛋白之间具有高度的同源性, 免疫性低, 一般不引起免疫排斥反应而只具有轻微的免疫刺激能力^[13]。这种低免疫属性使骨形态发生蛋白的跨种属应用成为可能, 因而具有较广的应用范围。

蛋白多糖和胶原是软骨基质的构成成分, 是维持软骨结构和功能的两个主要因素, 故促进软骨细胞正常分泌细胞外基质和合成 II 型胶原就成为提高关节软骨修复关键因素, 而骨形态发生蛋白恰恰能减少蛋白多糖的消耗和促进 II 型胶原的合成^[14]。

“骨形态发生蛋白”在临床的价值无可限量。近年来基因重组骨形态发生蛋白 2, 7 的安全性和有效性得到了证实^[15], 美国食品和药物管理局也于 2002-07 批准重组骨形态发生蛋白 2 用于脊柱融合。目前已证实重组骨形态发生蛋白 2, 7 在体内能够诱导骨形成, 刺激细胞繁殖, 促进碱性磷酸酶的活性和增强类成骨细胞合成 I 型胶原^[16]。目前, 中国已市场准入的, 含有骨形态发生蛋白 2 成份的骨科植入性医疗器械产品有用于骨缺损、骨不连、骨延迟愈合填充修复治疗的骨组织修复材料。

骨形态发生蛋白在软骨修复中的作用十分肯定, 且无任何不良反应^[17]。目前, 主要的研究是以动物实验为主, 在这方面取得了较大进展。组织工程学和基因工程技术的进步也使骨形态发生蛋白在软骨损伤修复方面的前景更加乐观。

2.3 IGF IGF 是一种由 70 个氨基酸组成的多肽, 相对分子质量为 7.6×10^3 , 其结构与胰岛素同源, 受生长激素调节^[18]。IGF 是最早发现具有软骨生成作用的生长因子之一。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。血液和滑液中的 IGF 可维持软骨细胞的新旧更替, 一旦 IGF 丧失, 这种细胞的新旧交替将会消失^[2]。

IGF-1 具有促进关节软骨修复、促进软骨细胞增殖、维持软骨表型稳定、诱导间充质干细胞向软骨组织分化等作用^[19]。

2.4 FGF 主要由巨噬细胞、软骨细胞及其前体细胞分泌, 对胚胎发育、骨和软骨组织的修复起重要作用, 是已知最强的促细胞生长因子之一。FGF 能够刺激成骨细胞和软骨细胞的增殖和分化, 具有促进成纤维细胞、骨骼肌细胞和平滑肌细胞复制的能力。FGF 主要是通过表达在软骨细胞表面的受体而起作用。早期胚胎发育过程中持续的 FGF 受体 3 激活, 可刺激未成熟的软骨细胞增殖, 而在软骨细胞成熟后激活 FGF 受体 3 则抑制其增殖和分化。这主要是由于 FGF 信号通路的激活抑制了与细胞增殖相关的启动分子如 Rb 和 P107 等的表达, 同时上调了肥大软骨细胞分化基因如基质金属蛋白酶 13、骨桥蛋白及 FGF 受体 1 等^[20]。

FGF 包括酸性成纤维细胞生长因子和碱性成纤维细胞生长因子, 两者具有相类似的三维立体结构。徐卫东等^[21]通过观察 FGF 对培养兔关节软骨细胞基质及 TGF- β 表达的影响, 发现 FGF 对软骨细胞有明显的促有丝分裂作用, 在软骨的生长、发育、分化、骨化过程中有重要的调节作用。胡小鹏等^[22]研究了脉冲电磁场结合碱性成纤维细胞生长因子促进关节软骨修复的作用机制, 说明了低能量脉冲电磁场结合碱性成纤维细胞生长因子修复软骨缺损, 治疗方法简便, 效果良好, 可应用于临床。

2.5 刺猬蛋白和甲状旁腺素相关蛋白 刺猬蛋白是细胞分泌的一种形态发生蛋白, 在脊椎动物和无脊椎动物胚胎发生中有重要的作用。刺猬蛋白在脊椎动物体内主要有 3 种形式: desert 刺猬蛋白、sonic 刺猬蛋白和 indian 刺猬蛋白。与软骨分化最相关的是刺猬蛋白, 其与甲状旁腺素/甲状旁腺素相关蛋白受体是前肥大软骨细胞的重要标志^[23]。

研究显示, 刺猬蛋白可促进软骨生长板存储区的细胞发生增殖, 同时抑制软骨细胞向肥大软骨细胞的分化。刺猬蛋白可引起甲状旁腺素相关蛋白的分泌增加, 其与前肥大软骨细胞表面表达的 PTH/甲状旁腺素相关蛋白受体结合, 从而抑制肥大软骨细胞分化基因的表达, 形成刺猬蛋白和甲状旁腺素相关蛋白的反馈环^[2]。甲状旁腺素相关蛋白作为一种重要的软骨自分泌或旁分泌生长因子, 最初与软骨内骨发育有关。甲状旁腺素相关蛋白在胚胎和未成熟的关节软骨中产生, 但它不易直接影响关节软骨细胞, 而是以旁分泌形式作用于邻近的生长骺板去刺激增殖和组织早熟的软骨细胞肥大。甲状旁腺素相关蛋白在成人关节软骨中消失, 其可能在软骨退变或创伤反应中再表达, 因此对软骨修复有一定作用^[3]。

2.7 肝细胞生长因子 20 世纪六七十年代发现的一种能刺激肝细胞增殖的物质。软骨细胞表达肝细胞生长因子受体, 肝细胞生长因子能刺激软骨细胞迁移、增殖和蛋白多糖合成, 在生理和病理上调控软骨生长^[24]。

张洪斌等^[25]研究认为肝细胞生长因子可能通过促进

软骨细胞增殖参与了软骨损伤的修复过程。肝细胞生长因子对软骨再生的影响是通过刺激软骨细胞迁移、增殖和合成蛋白多糖的多种作用实现的, 从而推测肝细胞生长因子可能作用于软骨形成的调控机制, 同时是软骨形成的“诱导剂”。尽管肝细胞生长因子的作用比当前最强的细胞促生长因子 FGF 弱, 但肝细胞生长因子能同时刺激软骨细胞迁移和合成蛋白多糖, 而 FGF 则不能^[24-26-29]。因此, 肝细胞生长因子是目前所知的惟一能同时调节软骨细胞迁移、增殖和合成蛋白多糖的多功能因子。

3 小结

但是各种细胞因子或促进软骨修复, 或抑制修复, 或协同作用, 这种研究仅限于实验室, 离临床广泛应用尚有一段距离。

生长因子与愈合环境之间的相互作用及生长因子对修复细胞分化调控机制等还需要进一步阐明, 以便更好地利用控释技术使生长因子在最佳时间以最佳剂量应用于软骨缺损的修复过程如何检测特定生长因子的水平, 为明确关节病变提供依据; 通过消除关节腔中的有害因子, 保护关节免受损伤; 动物关节腔内应用生长因子可引起骨赘形成及远期关节软骨退变; 都是医学临床上需要解决的问题。

此外, 对人体患病和受伤组织进行原位再生及修复是临床医学的重要课题。过去临床应用组织修复材料多为单纯的机械填充, 这些材料由于在组成、结构上与宿主组织存在很大差异, 常以“异物”形式存在, 材料不能与人体组织形成良好的生物性融合, 缺少诱导组织再生的功能。再生医学活性生物材料是近几年刚刚开始研究和开发的新型组织再生修复材料。这种材料要求既具有高度生物活性, 又具有良好的生物吸收特性, 同时具有细胞、基因激活特性, 能够在填充组织缺损的同时, 促进组织的原位再生修复, 伴随新生组织的生成材料则逐渐降解, 最终材料被新生组织完全取代。因此, 未来研究将涉及材料制备、复合、表面修饰、生物矿化和生物组装等多项技术。同时, 相关产品的技术审评与政策法规都面临着巨大挑战, 任重而道远。

4 参考文献

[1] 修忠标. 关节软骨修复与细胞因子相关性研究进展[J]. 医学综述, 2009,15(20):3045-3047.
 [2] 张鹏, 戴克戎. 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.
 [3] 周斌, 姚昉, 王春. 关节软骨修复与细胞因子[J]. 中国骨伤, 2004, 17(1):61-62.
 [4] Morales TI, Joyce ME, Sobel ME, et al. Transforming growth factor-beta in calf articular cartilage organ cultures: synthesis and distribution. Arch Biochem Biophys. 1991;288(2):397-405.
 [5] Dounchis JS, Goomer RS, Harwood FL, et al. Chondrogenic phenotype of perichondrium-derived chondroprogenitor cells is influenced by transforming growth factor-beta 1. J Orthop Res. 1997;15(6):803-807.

[6] 石宗义. 转化生长因子β1促进关节软骨缺损修复的量效关系比较[J]. 山东医学高等专科学校学报, 2006,28(4):241-243.
 [7] 石宗义, 王仁成. 转化生长因子β与软骨修复[J]. 中华实用医学, 2003,5(10):79-80.
 [8] Lieb E, Vogel T, Milz S, et al. Effects of transforming growth factor beta 1 on bonelike tissue formation in three-dimensional cell culture. II: Osteoblastic differentiation. Tissue Eng. 2004;10(9-10): 1414-1425.
 [9] 杜俊杰. 三种骨生长因子(rhBMP-2, TGF-β, bFGF)组合对诱导成骨调节的机理研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2000.
 [10] 周振华, 徐卫东, 吴岳嵩. 骨发生相关因子基因转导在骨组织工程中的研究进展[J]. 中国矫形外科杂志, 2007, 15(13):995-998.
 [11] Knabe C, Nicklin S, Yu Y, et al. Growth factor expression following clinical mandibular distraction osteogenesis in humans and its comparison with existing animal studies. J Craniomaxillofac Surg. 2005;33(6):361-369.
 [12] Nakamura Y, Wakitani S, Saito N, et al. Expression profiles of BMP-related molecules induced by BMP-2 or -4 in muscle-derived primary culture cells. J Bone Miner Metab. 2005;23(6):426-434.
 [13] Bessho K, Tagawa T, Murata M. Comparison of bone matrix-derived bone morphogenetic proteins from various animals. J Oral Maxillofac Surg. 1992;50(5):496-501.
 [14] 任广军, 周言忠. BMP与关节软骨修复的研究[J]. 医学综述, 2003, 9(8): 460-462.
 [15] Arosarena O, Collins W. Comparison of BMP-2 and -4 for rat mandibular bone regeneration at various doses. Orthod Craniofac Res. 2005;8(4):267-276.
 [16] Koutkia P, Canavan B, Breu J, et al. Effects of growth hormone-releasing hormone on bone turnover in human immunodeficiency virus-infected men with fat accumulation. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(4):2154-2160.
 [17] 任婉娜, 李丽, 马薇, 等. 骨形成蛋白2在大鼠角膜损伤愈合的定位表达及其作用[J]. 眼外伤职业眼病杂志, 2006,28(10):724-727.
 [18] 张应华. 核基质结合区(MAR)调控的胰岛素样生长因子-1表达载体构建与转染甘蓝的研究[D]. 重庆: 西南农业大学, 2004.
 [19] 王振宇. 胰岛素样生长因子在骨生长、修复及改建中的作用[J]. 国外医学. 骨科学分册, 1998,19(1):26-29.
 [20] 宁丰收. 成纤维细胞生长因子FGF-13的核定位研究[D]. 上海: 中国科学院研究生院(上海生命科学研究院), 2005.
 [21] 徐卫东, 侯铁胜, 张春才, 等. FGF对关节软骨细胞基质及其TGFβ1表达的作用[J]. 第二军医大学学报, 1999,20(10):773-774.
 [22] 胡小鹏, 陶海荣, 许志兴, 等. 脉冲电磁场结合碱性成纤维细胞生长因子促进软骨修复的实验研究[J]. 生物医学工程研究, 2008, 27(4):272-276.
 [23] Lai LP, Mitchell J. Indian hedgehog: its roles and regulation in endochondral bone development. J Cell Biochem. 2005;96(6): 1163-1173.
 [24] 杨兴华, 彭琳, 李海峰, 等. HGF基因转染关节软骨细胞及其生物学特性影响[J]. 泰山医学院学报, 2007,28(5):324-327.
 [25] 张洪斌, 陈自成, 张汉杰, 等. 肝细胞生长因子对关节软骨缺损修复作用的实验研究[J]. 中华骨科杂志, 2000,20(3):181-184.
 [26] 赵忠海. HGF对兔关节软骨细胞培养影响的实验研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2002.
 [27] 赵忠海, 付勤, 王震海, 等. 肝细胞生长因子对兔关节软骨细胞培养影响的实验研究[J]. 中国医科大学学报, 2002,31增刊:9-10.
 [28] 王科, 黄定明, 周学东. 肝细胞生长因子在口腔中的生物学作用[J]. 国外医学口腔分册, 2003,30(5):335-337.
 [29] 常嘉, 马绍臣, 焦岩涛. 颞下颌关节髁突软骨细胞体外培养中去分化现象研究[J]. 现代口腔医学, 2004,18(1):1-4.

关于作者: 文章的资料收集、成文、审校者由史新立和胡堃共同完成, 胡堃对文章负责。

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。

此问题的已知信息: 细胞因子促进关节软骨的修复是一个极其复杂的过程, 是多种细胞因子协调参与, 并非单一因子的作用。

本综述增加的新信息: 多种细胞因子的联合作用, 其促进软骨修复的效果往往优于单一因子。但是各种细胞因子或促进软骨修复, 或抑制修复, 或协同作用, 这种研究仅限于实验室, 离临床广泛应用尚有一段距离。

临床应用的启示: 生长因子与愈合环境之间的相互作用及生长因子对修复细胞分化调控机制等还需要进一步阐明, 以便更好地利用控释技术使生长因子在最佳时间以最佳剂量应用于软骨缺损的修复过程如何检测特定生长因子的水平, 为明确关节病变提供依据。