

# 软骨形成过程中的转化生长因子 $\beta 2$

杨 玥<sup>1</sup>, 薛同圆<sup>1</sup>, 田 京<sup>2</sup>

## Role of transforming growth factor beta 2 in cartilage formation

Yang Yue<sup>1</sup>, Xue Tong-yuan<sup>1</sup>, Tian Jing<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Second Clinical Medical College of Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China;  
<sup>2</sup>Department of Orthopedics, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510282, Guangdong Province, China

Yang Yue, Second Clinical Medical College of Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China  
yysunmoon522@hotmail.com

Correspondence to: Tian Jing, Professor, Master's supervisor, Associate chief physician, Department of Orthopedics, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510282, Guangdong Province, China  
Tian\_jing6723@yahoo.com.cn

Received: 2011-08-24  
Accepted: 2011-10-15

### Abstract

**BACKGROUND:** Transforming growth factor  $\beta 2$  is a family of polypeptide growth factors with multiple biological effects. It plays a role in the proliferation and differentiation of mesenchymal stem cells. It is one of the most important regulation factors for the mesenchymal stem cell proliferation and differentiation into cartilage cells.

**OBJECTIVE:** To analyze the molecular structure of transforming growth factor  $\beta 2$  and its role in cartilage formation.

**METHODS:** An online search of CNKI, VIP and PubMed database was performed for relevant articles on transforming growth factor  $\beta 2$  and cartilage formation of bone tissue engineering published between January 1995 and August 2011, using key words of "TGF- $\beta 2$ ; cartilage formation; tissue engineering" in Chinese and English, respectively. Articles on the induction of chondrocyte differentiation, treatment progress of cartilage diseases, molecular structure and signal transduction pathway of transforming growth factor  $\beta 2$  were included. Duplicated studies, antiquated standpoint or review literatures were excluded.

**RESULTS AND CONCLUSION:** A total of 302 articles were obtained in the initial search. According to inclusion criteria, 262 of them were excluded, 40 documents were finally selected. Analysis results show that transforming growth factor  $\beta 2$  can facilitate the synthesis of cartilage specific matrix, such as type II collagen and proteoglycan, by promoting the differentiation from mesenchymal stem cell to chondrocyte. Therefore, transforming growth factor  $\beta 2$  has an induction effect on cartilage. It regulates the proliferation and differentiation of chondrocyte with other growth factors, which makes it possible to permanently repair the cartilage defects in the clinic.

Yang Y, Xue TY, Tian J. Role of transforming growth factor beta 2 in cartilage formation. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(46):8714-8717. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

### 摘要

**背景:** 转化生长因子  $\beta 2$  是一族多肽类生长因子, 具有多重生物学效应, 对骨髓间充质干细胞增殖分化功能有一定促进作用, 是调节骨髓间充质干细胞增殖和向软骨细胞方向分化的最主要因子之一。

**目的:** 探讨转化生长因子  $\beta 2$  的分子结构特点及其在软骨形成方面的作用。

**方法:** 应用计算机检索中国期刊全文数据库 CNKI、中国期刊全文数据库维普中文科技期刊数据库(VIP)和 PubMed 数据库(1995-01/2011-08)与骨组织工程中转化生长因子  $\beta 2$  诱导软骨形成有关的文章, 检索词分别为“转化生长因子  $\beta 2$ ; 软骨细胞分化; 骨组织工程”和“TGF- $\beta 2$ ; cartilage formation; tissue engineering”。纳入所述内容与转化生长因子  $\beta 2$  分子结构特点, 转化生长因子  $\beta 2$  信号转导通路, 软骨细胞的诱导性分化, 软骨性疾病的生物性治疗进展有关。排除综述文献、重复研究、观点陈旧的文章。

**结果与结论:** 初检得到 302 篇文献, 排除 262 篇不符合标准的文献, 共纳入 40 篇符合标准的文献。经分析得出转化生长因子  $\beta 2$  通过促进骨髓间充质干细胞分化为软骨细胞促进软骨特异性基质如 II 型胶原及蛋白多糖的合成, 从而发挥软骨诱导作用。转化生长因子  $\beta 2$  与其他因子共同作用调节软骨细胞生长分化, 使临床上永久性修复软骨组织缺损的治疗变为可能。

**关键词:** 转化生长因子  $\beta 2$ ; 骨髓间充质干细胞; 软骨细胞分化; 信号通路; 骨组织工程; 软骨诱导; 综述文献

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.46.039

杨玥, 薛同圆, 田京. 软骨形成过程中的转化生长因子  $\beta 2$  [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(46):8714-8717. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

## 0 引言

软骨细胞外基质中的 I 型、II 型胶原是骨组织工程中观察软骨细胞分化的特征性标志<sup>[1]</sup>。临床上软骨损伤及退行性变后难以自我修复<sup>[2]</sup>, 现有治疗措施不可避免修复后退行性变和骨关节炎发生, 往往造成软骨的永久性损伤<sup>[3-4]</sup>。

研究已证实转化生长因子  $\beta 2$  (transforming growth factor- $\beta 2$ , TGF- $\beta 2$ )与软骨细胞的增殖分化具有明显相关性, 利用组织

工程方法诱导其分化, 使受损的软骨细胞得到生理性修复, 为临床上关节软骨缺损的修复带来新的希望。

作者应用计算机检索与 TGF- $\beta 2$  的信号转导通路、与软骨形成的相关性、骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)诱导分化及损伤性软骨疾病的治疗措施相关的中英文文章, 经归纳总结, 重点对 TGF- $\beta 2$  结构、信号传导通路、诱导软骨形成在骨组织工程中的应用及软骨损伤性疾病的生物治疗的研究进展作一综述。

## 1 资料和方法

**1.1 资料来源** 由第一作者应用计算机检索中国期刊全文数据库 CNKI、中国期刊全文数据库维普中文科技期刊数据库(VIP)1995-01/2011-08 期间的相关文章, 检索词为“转化生长因子 $\beta 2$ ; 软骨形成; 组织工程”, 并限定文章语言种类为“中文”。同时检索 PubMed 1995-01/2011-08 期间的相关文章, 检索词“TGF- $\beta 2$ ; cartilage formation; tissue engineering”, 并限定文章语言种类为“English”。

**1.2 入选标准** 对资料进行初审, 并查看每篇文献后的引文。

**纳入标准:** ①TGF- $\beta 2$  分子结构等特点文章。②软骨形成与 TGF- $\beta 2$  关联性研究。③软骨细胞定向分化信息通路研究。④近 5 年的文献为主。

**排除标准:** 综述文献、重复研究、观点陈旧的文章。

**1.3 质量评估** 共收集到 302 篇相关文章, 40 篇文献符合纳入标准, 排除 262 篇文献为内容陈旧重复、综述文献和 Meta 分析类文章。符合纳入标准的 40 篇文献中, 分别涉及 TGF- $\beta 2$  分子结构的特点、转化生长因子/Smad 信号转导通路、TGF- $\beta 2$  对软骨形成的影响、TGF- $\beta 2$  与 BMSCs 诱导分化的影响。

**1.4 数据的提取** 与文章主题一致的 TGF- $\beta 2$  与软骨形成在骨组织工程中的相关研究等数据由第一作者提取并排除与本文无关的文献, 由第二作者审核。纳入的文献包括 TGF- $\beta 2$  分子结构特点, TGF- $\beta 2$  信号转导通路, 软骨细胞的诱导性分化, 软骨性疾病的生物性治疗进展。

## 2 结果

**2.1 TGF- $\beta$  生理作用** TGF- $\beta$  为调节细胞生长和分化的 TGF- $\beta$  超家族中的一员, 是一族多肽类生长因子。在哺乳动物体内存在 TGF- $\beta 1, 2, 3, 4$  四种亚型, 这些异构体有相似的生物学活性, 同源性高达 72%~79%, 但它们与受体的亲和力不同<sup>[5]</sup>。TGF- $\beta$  具有多重生物学效应, 对 BMSCs 增殖和/或分化功能有一定促进作用, 是调节 BMSCs 增殖并向软骨细胞方向分化的最主要因子之一, 也是目前发现对软骨细胞生长分化诱导效果最好的细胞因子之一<sup>[6]</sup>。Cals 等<sup>[7]</sup>研究探讨 TGF- $\beta$  不同亚型对诱导人

BMSCs 分化是否有影响, 结果表明 BMSCs 对 TGF- $\beta$  亚型依赖性没有显著性差异, 并证实了 TGF- $\beta$  不同亚型确实影响人 BMSCs 体外培养的终末分化。一般在细胞分化活跃的组织常含有较高水平的 TGF- $\beta$ , 如成骨细胞、肾脏、骨髓和胎肝的造血细胞<sup>[8]</sup>。

**2.2 TGF- $\beta 2$  的结构、分泌和基因定位** TGF- $\beta 2$  是由 2 个结构相同或相近的、相对分子质量为 12 500 的亚单位借二硫键连接的二聚体<sup>[9-10]</sup>。人 TGF- $\beta 2$  基因定位于染色体 1q41, 含有 7 个外显子, 所编码的前体分子 C 端者有 9 个保守的 Cys<sup>[11]</sup>。TGF- $\beta 2$  具有其他 TGF $\beta$  相关因子所共有的典型晶体结构、相同的活化形式和信号传导系统, 又被称作软骨因子 B, 能够调节软骨和成骨分化<sup>[12]</sup>, 在成人或胚胎的生长发育中起重要作用。

TGF- $\beta 2$  在细胞内首先合成为无生物活性的二聚体前体蛋白, 包含前肽潜在相关蛋白和活性 TGF- $\beta 2$ , 两者以非共价键连接<sup>[13]</sup>。前肽潜在相关蛋白利于 TGF- $\beta 2$  构象的正确折叠, 另一种潜在 TGF- $\beta 2$  连接蛋白能加快 TGF- $\beta 2$  的分泌、在细胞外基质的定位和沉积<sup>[14]</sup>。TGF 前体分子必须激活为成熟 TGF- $\beta 2$  形式才能与受体连接激活信号转导通路。成熟的 TGF- $\beta 2$  在分泌后形成的 TGF- $\beta$ /前肽潜在相关蛋白复合物不能被信号受体识别, 而潜在 TGF- $\beta 2$  连接蛋白有利于 TGF- $\beta$ /前肽潜在相关蛋白复合物的分泌、储存和激活。在体内酸性条件下如骨折和伤口附近蛋白质裂解可使 TGF- $\beta 2$  复合体变为活化 TGF- $\beta 2$ 。TGF- $\beta 2$  在哺乳动物骨中含量最高。纤维蛋白溶酶基质金属蛋白 2, 9 和凝血酶敏感蛋白 1 是 TGF- $\beta 2$  激活剂<sup>[15]</sup>, 能够促进基质溶解, 调节细胞黏附促进基质重建。

**2.3 TGF- $\beta 2$  信号转导通路** TGF- $\beta 2$  信号分子通过跨膜的受体复合物进行信号转导, Smad 蛋白家族是把 TGF- $\beta 2$  与其受体结合后产生的信号从胞质传导到细胞核内的信号中介分子<sup>[16]</sup>。TGF- $\beta 2$  信号是以一种非放大的化学计量的方式向细胞核内传递的, 需要两种单跨膜丝氨酸/苏氨酸受体及 Smad 蛋白的参与。其中 Smad 信号蛋白是 TGF- $\beta$ /骨形态发生蛋白细胞内信号转导途径最重要的下游信号转导介质, 在细胞增殖、分化和细胞基质形成方面有广泛而重要的生物学功能<sup>[17]</sup>。TGF- $\beta 2$  相关分子与 II 型和 I 型受体先后结合, 在细胞表面形成异源复合物。其中 I 型受体上的丝氨酸和苏氨酸残基经 II 型受体的激酶活性磷酸化而被激活, I

<sup>1</sup>南方医科大学第二临床医学院, 广东省广州市 510515; <sup>2</sup>南方医科大学珠江医院骨科中心, 广东省广州市 510282

杨玥, 1990 年生, 主要从事组织工程方面的研究。yysunmoon522@hotmail.com

通讯作者: 田京, 教授, 硕士生导师, 副主任医师, 南方医科大学珠江医院骨科中心, 广东省广州市 510282  
Tian\_jing6723@yahoo.com.cn

中图分类号: R318  
文献标识码: B  
文章编号: 1673-8225 (2011)46-08714-04

收稿日期: 2011-08-24  
修回日期: 2011-10-15  
(20110824007YJ·LX)

型受体激活后通过 Smad 蛋白将信号从细胞浆转移到细胞核中<sup>[18]</sup>。同时参与成骨细胞分化的还有 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号转导途径和 MAPK 信号转导途径, 在发育过程中, MAPK 和 GSK3 的负性调节同骨形态发生蛋白和 Wnt 的正性作用相结合<sup>[19]</sup>, 从而对 TGF- $\beta$ /骨形态发生蛋白通路进行调控, 诱导 BMSCs 向成软骨细胞分化, 为骨组织工程等提供种子细胞。

**2.4 TGF- $\beta_2$  诱导软骨分化** TGF- $\beta_2$  从以下 4 方面诱导成软骨效应: ①增强软骨转录因子 Sox9 的表达, 促进细胞聚集, 促进软骨分化<sup>[20]</sup>。②抑制软骨细胞肥大分化<sup>[21]</sup>。③抑制软骨细胞胶原降解, 促进蛋白多糖合成<sup>[22]</sup>。④通过 PI3K/Akt 通路诱导基质金属蛋白酶组织抑制因子表达来抑制关节软骨的降解<sup>[23]</sup>。⑤通过调节甲状旁腺激素相关蛋白的分泌, 促进软骨细胞分化成熟及软骨细胞特异性的细胞外基质表达<sup>[24]</sup>。研究发现, 骨损伤后骨痂中 TGF- $\beta_2$  有明显表达<sup>[25]</sup>。TGF- $\beta_2$  可使软骨细胞特异性细胞外基质快速沉积, 经 TGF- $\beta_2$  转染的 BMSCs 可持久稳定地表达软骨细胞特异性基蛋白<sup>[24]</sup>。TGF- $\beta_2$  产生的胶原沉积和蛋白聚糖水平高于其他亚型, 表现出更强的成骨诱导特性。

同志超等<sup>[26]</sup>实验发现经 TGF- $\beta_2$  诱导的兔骨髓基质细胞由成纤维样梭形向多角形、多边形或类圆形转变, 并形成 II 型胶原软骨陷窝, 诱导后的 BMSCs 对聚磷酸钙/聚乳酸支架材料有良好的黏附性, 可用作软骨组织工程的种子细胞。说明 BMSCs 经 TGF- $\beta_2$  定向诱导分化在软骨组织工程中有良好的应用价值。Munirah 等<sup>[27]</sup>用 TGF- $\beta_2$ 、胰岛素样生长因子 1 和纤维母细胞生长因子成功联合诱导的关节软骨细胞, 将其植入裸鼠体内后观察到白色、光滑、晶莹的软骨细胞纤维蛋白形成。鞠晓东等<sup>[28]</sup>用腺病毒载体将人 TGF $\beta_2$  基因转入 BMSCs, 结果显示转染的细胞能持续正确高效表达内源性人 TGF $\beta_2$ , 48 h 后 II 型胶原和聚集蛋白聚糖两种基质成分表达水平明显上调, 实验结果说明转染外源性人 TGF $\beta_2$  可以启动或促进 BMSC 的软骨分化。Serrano 等<sup>[29]</sup>报道碱性成纤维细胞生长因子 2 和 TGF- $\beta_2$  可外源性诱导 BMSCs 分化为踝突软骨细胞。王卫国等<sup>[30]</sup>将 pcDNA3.1(+)/TGF- $\beta_2$  转染至单层培养的骨髓间质前体细胞后促进了主细胞的软骨分化, 结果显示了扩增骨髓来源的前体细胞用于软骨修复的良好应用前景。Bosetti 等<sup>[31]</sup>研究纤维母细胞生长因子 2, 4, 6 与 TGF- $\beta_2$  联合诱导人 BMSCs 分化在软骨组织工程具有广泛的应用。

## 2.5 TGF- $\beta_2$ 应用于生物治疗

**2.5.1 促进创伤修复** 王劲等<sup>[32]</sup>发现创伤后 TGF- $\beta_2$  受体在 BMSCs 中表达增强, 表明其在机体应激情况下主动参与创伤修复。在临床应用中, 若能够掌握 TGF- $\beta_2$  表达时相, 并合理增加损伤部位 TGF- $\beta_2$  浓度, 则可增强局部及 BMSCs 的应激性, 从而促进创面早期愈合。

**2.5.2 抑制炎症发展** Tchetina 等<sup>[33]</sup>研究得出, TGF- $\beta_2$  能抑制骨关节炎中软骨胶原吸收和促进软骨细胞分化, 从而减缓骨关节炎的发展。Kapetanakis 等<sup>[34]</sup>报道, 血清 TGF- $\beta_2$ , 3 浓度与骨性关节炎的疼痛、活动障碍和 Kellgren-Lawrence 放射学分级成正相关。

**2.5.3 椎间盘退行性变** 椎间盘退变过程主要是 II 型胶原和前列腺素的减少, 柯新等<sup>[35]</sup>实验发现 TGF- $\beta_2$  在退行性变椎间盘内的表达随着退行性变程度的加重而下降, 提示其可能参与了椎间盘退行性变的机制。导致 TGF- $\beta_2$  表达下降的机制可能与前路纤维环损伤所致的椎间盘模型中 TGF- $\beta_1$  基因表达下降机制相似, 与纤维环破坏导致的免疫逃避丧失以及生物力学环境改变导致的细胞损伤有关<sup>[24]</sup>。TGF- $\beta_2$  转染关节软骨的实验研究已经取得了一定疗效, 因而采用适当的方法补充椎间盘内的 TGF- $\beta_2$  有可能成为对现有椎间盘退行性变治疗技术的一种有益补充。Matsunaga 等<sup>[36]</sup>发现椎间盘细胞 TGF- $\beta$  与其受体的表达与年龄有关。通过研究髓核和纤维环中各种细胞中 TGF- $\beta_1$ , 2, 3 和 TGF- $\beta_2$  受体 I, II 型受体表达率与年龄的关系, 结果表明随着年龄增长, 椎间盘呈显著退行性变, 且 TGF- $\beta$  表达率及 TATA 盒结合蛋白显著下降。

## 3 讨论

国内外学者对 TGF- $\beta_2$  的结构及基因定位早已明确, 目前有关 TGF- $\beta_2$  应用于组织工程软骨的相关研究主要集中在诱导软骨细胞增殖和分化。实验研究显示 TGF- $\beta_2$  能够促进 BMSCs 分化为软骨细胞发挥软骨诱导作用, 促进软骨特异性基质如 II 型胶原及蛋白多糖的合成<sup>[37]</sup>。同时, TGF- $\beta_2$  还能调节其它细胞因子如 IGF、骨形成蛋白、纤维母细胞生长因子, 并共同参与软骨细胞生长分化。TGF- $\beta_2$  在软骨组织的生长发育以及再生与修复等生理病理过程中起重要作用<sup>[32-36]</sup>, 是参与组织工程疗法治疗软骨疾患的重要细胞因子, 为抑制骨关节炎发展、促进创伤修复和减缓椎间盘退行性变等的治疗提供新的途径, 应用前景广阔。国内外研究表明 TGF- $\beta$  亚型 mRNA 及相关受体在骨关节炎患者的软骨组织中表达与损伤程度成正比, 并介导肌腱-骨愈合反应<sup>[38-40]</sup>, 故联合应用 TGF- $\beta_2$  及其他激活物诱导软骨分化在软骨性疾病中的治疗成为可能。

综上所述, 将经过 TGF- $\beta_2$  诱导形成的组织工程软骨运用于临床治疗, 不仅能够增强软骨组织自身再生能力, 而且弥补了当代外科学修复技术的不足, 是一种趋于永久修复软骨组织缺损的治疗方法。现今如何高效高精度高产诱导种子细胞分化为软骨细胞仍是软骨组织工程面临的主要问题, 将 TGF- $\beta_2$  应用于临床软骨修复的相关研究还有待深入的探讨。

## 4 参考文献

- [1] Li H, Haudenschild DR, Posey KL, et al. Comparative analysis with collagen type II distinguishes cartilage oligomeric matrix protein as a primary TGF $\beta$ -responsive gene. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011; 19(10): 1246-1253.
- [2] Fritz J, Janssen P, Gaissmaier C, et al. Articular cartilage defects in the knee—basics, therapies and results. *Injury*. 2008;39 Suppl 1: S50-57.
- [3] Vasiladis HS, Wasiak J. Autologous chondrocyte implantation for full thickness articular cartilage defects of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(10):CD003323.
- [4] Kircher J, Patzer T, Magosch P, et al. Osteochondral autologous transplantation for the treatment of full-thickness cartilage defects of the shoulder: results at nine years. *J Bone Joint Surg Br*. 2009;91(4):499-503.
- [5] Ling LE, Lee WC. TGF- $\beta$  Type I Receptor (Alk5) Kinase Inhibitors in Oncology. *Curr Pharm Biotechnol*. in press.
- [6] Thorpe SD, Buckley CT, Vinardell T, et al. The response of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to dynamic compression following TGF- $\beta$ 3 induced chondrogenic differentiation. *Ann Biomed Eng*. 2010;38(9):2896-2909.
- [7] Cals FL, Hellingman CA, Koevoet W, et al. Effects of transforming growth factor- $\beta$  subtypes on in vitro cartilage production and mineralization of human bone marrow stromal-derived mesenchymal stem cells. *J Tissue Eng Regen Med*. in press.
- [8] Augoff K, Grabowski K, Rabczynski J, et al. Expression of decorin in esophageal cancer in relation to the expression of three isoforms of transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ 1, - $\beta$ 2, and - $\beta$ 3) and matrix metalloproteinase-2 activity. *Cancer Invest*. 2009;27(4):443-452.
- [9] Katsuno M, Adachi H, Banno H, et al. Transforming growth factor- $\beta$  signaling in motor neuron diseases. *Curr Mol Med*. 2011; 11(1):48-56.
- [10] O'Leary S, Armstrong DT, Robertson SA. Transforming growth factor- $\beta$  (TGF $\beta$ ) in porcine seminal plasma. *Reprod Fertil Dev*. 2011;23(6):748-758.
- [11] Medici D, Potenta S, Kalluri R. Transforming growth factor- $\beta$ 2 promotes Snail-mediated endothelial-mesenchymal transition through convergence of Smad-dependent and Smad-independent signalling. *Biochem J*. 2011;437(3):515-520.
- [12] Zode GS, Sethi A, Brun-Zinkernagel AM, et al. Transforming growth factor- $\beta$ 2 increases extracellular matrix proteins in optic nerve head cells via activation of the Smad signaling pathway. *Mol Vis*. 2011; 17:1745-1758.
- [13] Kusakabe M, Cheong PL, Nikfar R, et al. The structure of the TGF- $\beta$  latency associated peptide region determines the ability of the proprotein convertase furin to cleave TGF- $\beta$ s. *J Cell Biochem*. 2008;103(1):311-320.
- [14] Dabovic B, Chen Y, Choi J, et al. Dual functions for LTBP in lung development: LTBP-4 independently modulates elastogenesis and TGF- $\beta$  activity. *J Cell Physiol*. 2009;219(1):14-22.
- [15] Leng F, Liu P, Li H, et al. Long-term topical antiglaucoma medications cause enhanced Tenon's capsule fibroblast proliferation and abnormal TGF- $\beta$  and MMP expressions: potential effects on glaucoma filtering surgery. *Curr Eye Res*. 2011;36(4):301-309.
- [16] Inoue Y, Canaff L, Hendy GN, et al. Role of Smad3, acting independently of transforming growth factor-beta, in the early induction of Wnt-beta-catenin signaling by parathyroid hormone in mouse osteoblastic cells. *J Cell Biochem*. 2009;108(1):285-294.
- [17] Miyazono K, Kamiya Y, Morikawa M. Bone morphogenetic protein receptors and signal transduction. *J Biochem*. 2010;147(1):35-51.
- [18] Moon HJ, Jeon ES, Kim YM, et al. Sphingosylphosphorylcholine stimulates expression of fibronectin through TGF- $\beta$ 1-Smad-dependent mechanism in human mesenchymal stem cells. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39(6):1224-1234.
- [19] Zeng YA, Rahnama M, Wang S, et al. Drosophila Nemo antagonizes BMP signaling by phosphorylation of Mad and inhibition of its nuclear accumulation. *Development*. 2007;134(11):2061-2071.
- [20] Huang Y, Zhang X, Du K, et al. Inhibition of  $\beta$ -catenin signaling in chondrocytes induces delayed fracture healing in mice. *J Orthop Res*. in press.
- [21] Buckland J. Bone balance restored by blocking Dickkopf-1 in a mouse model of inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010; 6(12):673.
- [22] Tchetina EV, Antoniou J, Tanzer M, et al. Transforming growth factor-beta2 suppresses collagen cleavage in cultured human osteoarthritic cartilage, reduces expression of genes associated with chondrocyte hypertrophy and degradation, and increases prostaglandin E(2) production. *Am J Pathol*. 2006;168(1):131-140.
- [23] Qureshi HY, Ahmad R, Sylvester J, et al. Requirement of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway for regulation of tissue inhibitor of metalloproteinases-3 gene expression by TGF- $\beta$  in human chondrocytes. *Cell Signal*. 2007;19(8): 1643-1651.
- [24] Sethi A, Jain A, Zode GS, et al. Role of TGFbeta/Smad signaling in gremlin induction of human trabecular meshwork extracellular matrix proteins. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(8):5251-5259.
- [25] Sun Y, Feng Y, Zhang CQ, et al. The regenerative effect of platelet-rich plasma on healing in large osteochondral defects. *Int Orthop*. 2010;34(4):589-597.
- [26] 同志超, 杨镇, 同志勤, 等. 骨髓间质干细胞体外定向诱导分化为软骨细胞的实验研究[J]. *中国骨伤*, 2008,21(5):362-364.
- [27] Munirah S, Samsudin OC, Aminuddin BS, et al. Expansion of human articular chondrocytes and formation of tissue-engineered cartilage: a step towards exploring a potential use of matrix-induced cell therapy. *Tissue Cell*. 2010;42(5):282-292.
- [28] 鞠晓东, 敖英芳, 王建全, 等. 腺病毒介导人转化生长因子 $\beta 2$ 基因转染诱导骨髓间充质干细胞向软骨细胞的定向分化[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010,14(49):9194-9198.
- [29] Serrano MJ, So S, Svoboda KK, et al. Cell fate mediators Notch and Twist in mouse mandibular condylar cartilage. *Arch Oral Biol*. 2011;56(6):607-613.
- [30] 王卫国, 孙伟, 鞠晓东, 等. 基因转染促骨髓间质前体细胞体外向软骨的分化[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008, 12(12):2211-2215.
- [31] Bosetti M, Boccafroschi F, Leigheb M, Bianchi AE, Cannas M. Chondrogenic induction of human mesenchymal stem cells using combined growth factors for cartilage tissue engineering. *J Tissue Eng Regen Med*. in press.
- [32] 王劲, 张勇, 罗成基, 等. 骨髓间充质干细胞成骨分化中转化生长因子受体的表达[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009,13(6):1049-1052.
- [33] Tchetina EV, Antoniou J, Tanzer M, et al. Transforming growth factor-beta2 suppresses collagen cleavage in cultured human osteoarthritic cartilage, reduces expression of genes associated with chondrocyte hypertrophy and degradation, and increases prostaglandin E(2) production. *Am J Pathol*. 2006;168(1): 131-140.
- [34] Kapetanakis S, Drygiannakis I, Kazakos K, et al. Serum TGF- $\beta$ 2 and TGF- $\beta$ 3 are increased and positively correlated to pain, functionality, and radiographic staging in osteoarthritis. *Orthopedics*. 2010; 33(8).
- [35] 柯新, 郑启新, 熊晓芊, 等. 转化生长因子 $\beta 2$ 在兔退行性变椎间盘纤维环中的表达[J]. *中国临床康复*, 2006,10(37):84-86.
- [36] Matsunaga S, Shirakura Y, Ohashi T, et al. Biomechanical role of peri-implant cancellous bone architecture. *Int J Prosthodont*. 2010;23(4):333-338.
- [37] 李锐冬, 黄伟. 骨髓间充质干细胞成骨过程的诱导因素和信号转导调控[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010,14(36):6805-6808.
- [38] Sakao K, Takahashi KA, Arai Y, et al. Asporin and transforming growth factor-beta gene expression in osteoblasts from subchondral bone and osteophytes in osteoarthritis. *J Orthop Sci*. 2009;14(6):738-747.
- [39] Rollin R, Alvarez-Lafuente R, Marco F, et al. Abnormal transforming growth factor-beta expression in mesenchymal stem cells from patients with osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(5): 904-906.
- [40] Kim HM, Galatz LM, Das R, et al. The role of transforming growth factor beta isoforms in tendon-to-bone healing. *Connect Tissue Res*. 2011;52(2):87-98.

**作者贡献:** 第一、二作者成文, 通讯作者审核。

**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:** TGF- $\beta 2$  通过促进骨髓间充质干细胞分化为软骨细胞促进软骨特异性基质如 II 型胶原及蛋白多糖的合成, 从而发挥软骨诱导作用。

**本综述增加的新信息:** 国内对 TGF- $\beta 1$  在骨组织工程的临床应用上已做深入研究, 而对 TGF- $\beta 2$  在诱导软骨形成的临床应用尚未做深入探讨, 本文对 TGF- $\beta 2$  在创伤修复、抑制炎症发展以及椎间盘退行性变等方面的临床应用加以综述, 并加入了大量国外对以上三方面的深入探讨。

**临床应用的意义:** 国内主要将 TGF- $\beta 1$  进行骨组织工程的临床应用方面等研究。而近年来国外大量对 TGF- $\beta 2$  与其他因子共同作用调节软骨细胞生长分化方面的研究, 对临床上永久性修复软骨组织缺损的治疗具有极大的临床指导意义。