

运动性软骨损伤与组织工程化软骨及生物支架材料的修复*

张军鹏

Exercise-induced cartilage damage repair with tissue engineered cartilage and biological scaffold materials

Zhang Jun-peng

Abstract

BACKGROUND: The cartilage damage is common in basketball exercise. With the application and development of tissue engineering and biological materials, cartilage tissue engineering or scaffold repair has become a trend.

OBJECTIVE: To investigate the factors associated with cartilage damage in basketball exercise, with emphasis on the application of three elements concerned in the repair process of tissue engineering scaffold materials.

METHODS: An online search of PubMed database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>) and Wanfang database (<http://www.wanfangdata.com.cn>) between January 2005 and October 2010 was performed by the first author. English key words are "cartilage, damage, treatment, biological materials", Chinese key words are "tissue engineering; cartilage injury; repair; biological materials; seed cells". A total of 120 literatures were screened out, articles about cartilage treatment, materials science characteristics, biocompatibility, material modification, surface modification and its application were selected, old and repeated experiments were excluded. Those recently published or published in the authority magazine were preferred in the same area, and ultimately 30 literatures in accordance with the include criteria were involved.

RESULTS AND CONCLUSION: The seed cells, scaffolds and *in vitro* culture environment are three elements for of cartilage tissue engineering, and compose a body of mutual promotion and mutual restraint. The appropriate selection and collocation of these 3 elements should be taken into consideration of repairing cartilage injury with tissue engineering technology.

Zhang JP. Exercise-induced cartilage damage repair with tissue engineered cartilage and biological scaffold materials. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(8):1491-1494. [<http://www.crter.cn> <http://en.zglckf.com>]

Fitness Center,
Institute of Physical
Education, Henan
Polytechnic
University, Jiaozuo
454000, Henan
Province, China

Zhang Jun-peng★,
Master, Lecturer,
Fitness Center,
Institute of Physical
Education, Henan
Polytechnic
University, Jiaozuo
454000, Henan
Province, China
sqh@hpu.edu.cn

Received: 2010-12-06
Accepted: 2010-12-16

摘要

背景: 篮球运动中造成软骨损伤较为常见。随着组织工程和生物材料的应用发展, 利用软骨组织工程化或支架材料修复已成为趋势。

目的: 对篮球运动中造成软骨损伤的因素进行探讨, 重点对组织工程支架材料修复过程中关注的 3 个要素的研究和运用情况进行概括。

方法: 由第一作者检索 2005-01/2010-10PubMed 数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>)及万方数据库(<http://www.wanfangdata.com.cn>)。英文检索词为“cartilage, damage, treatment, biological materials”, 中文检索词为“组织工程; 软骨损伤; 修复; 生物材料; 种子细胞”。检索文献量总计 120 篇, 选择文章内容与软骨治疗方法、材料学特点、生物相容性、材料改性、表面修饰及其应用效果相关等方面的文献, 排除陈旧及重复实验文章, 同一领域文献则选择近期发表或发表在权威杂志的文章, 最终纳入 30 篇符合标准的文献。

结果与结论: 种子细胞、支架材料和体外培养环境, 构成了软骨组织工程学注重的 3 个要素, 3 者组成了一个相互促进相互制约的整体, 以组织工程技术修复软骨损伤时应注重到 3 者间的恰当选择和配置。

关键词: 组织工程; 软骨损伤; 修复; 生物材料; 种子细胞

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.08.039

张军鹏. 运动性软骨损伤与组织工程化软骨及生物支架材料的修复[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(8):1491-1494. [<http://www.crter.org> <http://cn.zglckf.com>]

0 引言

在日常活动或体育锻炼中, 尤其在篮球等爆发力负荷强度要求较大的体育项目中, 由于受力的突发性和复杂性, 造成人体软骨等软组织损伤较为常见, 主要表现为软组织撕裂和断裂伤等。人体软骨大多存于关节连接区域, 从关节软骨的生理特点来看, 关节软骨属于透明软骨, 组织代谢活性较低, 无血液供应和淋巴回流, 自身修复能力较差, 在传统疗法中大多采用物理治疗, 康

复效果不理想, 对于较为严重的软骨损伤运用外科手术进行软骨切除也较为常见, 但手术切除后势必影响了关节软骨部位的生理结构, 难免给患者造成运动遗憾。所以, 由于软骨组织自身生长环境及其生理特点的特殊性, 如何对其进行治疗与康复, 长期以来一直是困扰医患人员的难题。随着组织工程的研究进展, 人们逐渐利用这种工程化的组织修复体内缺损或病废的组织和器官, 特别是在软骨组织缺损中, 这方面的工作尤为突出, 组织工程学的兴起为软骨组织的再生与康复提供了必要保障和崭新的研究方向。作者应用计

河南理工大学体育学院体质中心, 河南省焦作市 454000

张军鹏★, 男, 1979 年生, 河南省高州市人, 2009 年北京体育大学毕业, 硕士, 讲师, 主要从事运动训练与体育保健方面的研究。
sqh@hpu.edu.cn

中图分类号:R318
文献标识码:B
文章编号:1673-8225
(2011)08-01491-04

收稿日期: 2010-12-06
修回日期: 2010-12-16
(20101206006/D-Y)

计算机通过对PubMed及CNKI等数据库进行检索,对软骨组织工程学材料的运用情况进行综述,对其材料学特征进行探讨。

1 资料和方法

1.1 资料来源 由作者应用计算机检索PubMed数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>),检索关键词“crtilage, damage, treatment, biological materials”,限定语言种类为English;同时检索CNKI数据库(www.cnki.net/index.htm)。检索关键词:“组织工程;软骨损伤;修复;生物材料;种子细胞”,限定语言种类为中文。

1.2 入选标准

纳入标准:阐释组织工程修复软骨损伤、软骨材料学研究进展及软骨材料学治疗中其基本要素相关方面的文献。

排除标准:重复及较陈旧的文献。

1.3 数据的提取及评价 计算机初检到120篇文献,阅读标题和摘要进行初筛,排除研究目的与本文无关的文献67篇,内容重复性研究及非核心文献23篇,共30篇文献符合标准,中文19篇,英文11篇。所有选用的文献均为相关性较强,并在此领域具有代表性和权威性,能及时准确反映和报道运用组织工程学手段治疗软骨损伤措施的情况。

2 结果

2.1 篮球运动造成软骨损伤的因素 关节软骨为覆盖关节表面的一层光亮的结缔组织,富有弹性,摩擦因数小,能吸收关节间的振荡,是机体重要的力学器官之一^[1-3]。体育运动中受暴力挤压或扭撕常会造成其急性损伤,在体育项目中由于受力的突发性和复杂性是造成其损伤的重要原因^[4]。

篮球运动员关节软骨损伤可因一次急性暴力致伤,

也可以由逐渐劳损致伤。一次急性暴力致伤可引起关节软骨剥脱、软骨骨折、骨软骨骨折。挤压暴力还引起软骨压缩损伤、胶原纤维损伤、软骨细胞坏死等。急性期过后则演变成为的慢性软骨损伤相似的病理过程。在膝关节损伤的运动员中,最常见的损伤是经常微细损伤积累而致的病理改变。

体育运动训练过程中,运动员的膝关节软骨长期受到磨损、撞击、挤压、捻错等小的微细损伤。久之就会使膝关节软骨的无形层破坏、软骨因介层胶原纤维构成的“网状拱结构”在表面类似的“薄壳结构”受损以致胶原纤维破坏、断裂,失去弹性变形作用,再受压时不能向周围传输压力,致局部压强增大,软骨细胞受损、基质破坏^[5]。所以,不科学的运动训练计划或长期大运动量,膝关节强负荷容易引起膝关节软骨软化,这类损伤往往没有急性受伤史,是因长期逐渐劳损、磨损以及微细损伤积累而致。另外,从运动员角度而言,篮球运动项目的防守、进攻、急停与行进间上篮、跳起投篮等都要求膝于半蹲位“发力”,并且膝屈曲扭转,包括小腿的内、外旋,内收及外展。这样髌骨与股骨关节面之间,必然产生“不合槽”的“挤压”与“捻错”应力,从而使软骨面的某一部位发生坏变、剥离,甚至出现“镜相”^[6]。而且,有些运动员全面锻炼不够,过早从事篮球的专项训练,结果因膝周围肌力不强,主要是股四头肌无力,髌骨就容易异位错动造成膝不稳而易受伤^[7]。

2.3 组织工程支架材料修复损伤的基本要素 关节软骨组织工程是通过生物学和工程学的原理和方法构建具有生物活性的软骨组织,用以修复、改善关节软骨缺损,加快关节功能的恢复。将种子细胞培养在生物材料支架上然后移植到缺损部位,形成新的软骨组织,经过重塑形并与机体组织整合在一起,是软骨组织工程的基本方式。软骨组织工程要具备理想的种子细胞、理想的支架材料和理想的体外培养环境三个方面的要素。现把三要素的作用和特点,以及种子细胞及支架材料的来源和应用情况以及对种子细胞培养环境的研究情况作如下汇总,分别见表1~4。

表1 软骨损伤组织工程三要素的作用与特点

名称	作用	特点
种子细胞 ^[7]	种子细胞是修复受损软骨组织再生细胞的基础,是制约软骨组织工程进一步临床应用的首要因素,也是保证组织工程持续性深入研究的前提。	取材容易,对机体损伤小;体外培养过程中有较强的增殖能力,需要时易分化为软骨性细胞;与支架材料的黏附能力较强;植入机体后能适应受区生理病理应力等环境,并能保持软骨活性等,组织工程化关节软骨在很大程度上依赖种子细胞的选择。
支架材料 ^[8]	支架材料是种子细胞种植的载体,通过把种子细胞种植到来源广泛、可大量生产并可任意塑形的生物材料上,在体外构建成为软骨细胞-三维支架复合物,进而植入体内修复各种关节软骨缺损。	良好的生物相容性;可降解性;足够的孔隙结构,促进细胞黏附与增殖支架的容积应能保持不变;不宜从缺损区脱落;具有一定的弹性;具有关节软骨的分层结构等。支架材料不仅影响种子细胞的生物学行为和种植效率,而且决定移植后能否与受体组织很好地结合,从而发挥其修复缺损的作用。
培养环境 ^[9]	细胞的生长分化主要受生长因子和机械生物力学信号的双重调节,组织工程软骨细胞植入体内前要在体外进行扩增,由于生长环境的改变,软骨细胞容易发生功能老化和表型的去分化,因此,体外的培养环境对软骨的正常生长非常重要。	理想的培养环境要便于种子细胞在支架材料上的吸附繁殖和增生,要充分考虑种子细胞、支架材料和生物体的生物相容性,为种子细胞或基质材料的成长和移植提供良好的微环境。良好的培养环境受支架材料、种子密度、氧浓度、应力及微重力、材料的表面修饰等多种方面的影响。

表 2 软骨支架材料的来源和应用

名称	材料来源	应用结果
天然支架材料 ^[10]	主要包括: 胶原、明胶、纤维蛋白、壳聚糖、琼脂、糖胺多糖、藻酸盐、蚕丝蛋白等。	天然材料具有良好的生物相容性和可降解性, 但也具有很大的局限性, 主要表现为力学性能较差, 降解速度快, 大量制备困难, 不同批次质量差异波动较大, 并且因来自于天然生物体, 有传播疾病的危险。随着组织工程学研究的逐步深入, 天然材料作为细胞生长的天然载体, 也正越来越受到学者们的质疑。
合成高分子支架材料 ^[11]	聚乙烯醇, 聚乳酸, 磷酸二钙, 聚乙烯酯, 聚氨酯, 聚乙烯氧化物, 聚 N-异丙基丙烯酰胺等。	目前运用较广泛的聚乙烯醇, 聚乳酸由于具有良好的生物相容性, 可降解性, 降解可调性等已被批准用于组织工程支架材料, 但其吸水性差, 对细胞吸附能力弱, 机械性能欠佳且在降解过程中产生酸性物质积累, 引起局部 pH 值下降而导致炎症反应等缺点, 制约着其运用效果也是继续解决问题。
复合支架材料 ^[12]	选用明胶等为基体材料, 戊二醛为交联剂, 聚磷酸钙纤维为增强材料等进行交联。	将不同的材料, 通过适当的工艺混合、加工来制备复合支架材料, 可以弥补单一材料的不足, 并增强复合的优势, 最大限度地满足组织工程的需要, 为组织工程材料的研究开辟了新的思路。
可注射支架材料 ^[13]	主要有藻酸盐、纤维蛋白、聚乙烯醇、聚乙二醇等。	具有可注射性, 利于微创操作; 含水量高, 摩擦系数低; 细胞接种较均一; 利于作为生长因子的缓释载体等多种优点。作为基质虽然存在降解过程不够稳定, 材料不利于细胞的增值和基质的合成以及机械强度低等缺点, 但因其具有固态支架材料无法比拟的优点, 从而拥有广阔的发展前景。
仿生纳米支架材料 ^[14-15]	操纵原子和分子或原子团和分子团, 进行材料加工及创制具有特定功能的产品等。	具有表面效应、小尺寸效应和宏观量子隧道效应等功能特性。构建具有类细胞外基质结构和功能的纳米纤维结构支架, 可为细胞的体外生长、发育和细胞间信号传递提供理想的微环境, 但技术尚未成熟。

表 3 软骨种子细胞的来源和应用

分类	材料来源	应用结果
自体移植 ^[16]	种子细胞取自患者软骨体等	是关节软骨组织工程研究中最先应用的软骨种子细胞, 自体软骨细胞来源的种子细胞不存在免疫排斥反应, 有利于临床应用。但, 细胞表型易发生变异, 且生长缓慢, 不能达到组织工程软骨的需要数量, 另因该细胞取自患者来源有限、对个体造成二次创伤、增加了手术费用和患者痛苦等, 限制了其应用。
异种异体移植 ^[17]	取自其它种群生物软骨体等	异种软骨细胞来源充足, 短时间可大量获取、增殖, 但植入受体后免疫排斥反应严重, 且有传播疾病的危险, 故应用较少。
同种异体移植 ^[18]	非患者其他个体软骨体、髌板软骨、软骨膜、肋软骨及耳软骨等	随着移植时间推移, 较严重的免疫反应可以基本消除, 但, 该软骨在获取的同时又对其他个体造成创伤, 增加二次手术费用, 且有传播疾病的危险, 故也不是最理想的软骨种子细胞来源。
骨髓基质干细胞和其它组织干细胞 ^[19]	骨干、髌骨、肋骨、骨膜等	在体内和体外环境中, 特定的条件会诱发自体骨髓基质干细胞、肌肉和脂肪组织来源的干细胞表达软骨细胞表型。具有来源充足、取材方便、创伤小、增殖能力强、无排斥反应、不存在伦理问题等优点, 干细胞在诱导因子作用下可向软骨细胞分化, 已被公认有可能成为关节软骨组织工程理想的种子细胞来源。
胚胎干细胞 ^[20]	来源于受精卵发育成的早期胚胎, 也可从体细胞核移植发育的胚胎获得	胚胎干细胞具有全能性和无限增殖的能力, 有望成为组织工程种子细胞的新来源。目前胚胎干细胞应用中面临的最大问题是如何有效地诱导胚胎干细胞向软骨细胞定向分化、有效地建立起无免疫原性的胚胎干细胞等。
转基因细胞 ^[21]	将基因技术应用到关节软骨组织工程	软骨细胞在体外培养过程中因其增殖能力低、代谢缓慢、对密要求较高, 细胞增殖有限, 且细胞在传达过程中易出现老化。通过基因转染技术将外源基因导入软骨细胞内部并有效表达, 可产生内源性生长因子, 对软骨细胞产生持续的作用。

表 4 细胞培养环境的改良与实施

方法名称	应用结果
单层培养 ^[22]	传统的培养方法是在培养瓶中进行单层培养, 单层培养的软骨细胞会发生接触抑制, 易发生去分化, 游离的种子细胞难以在特定空间聚集并增殖成一定的形状, 很难形成组织工程软骨。故目前单层培养仅用于软骨细胞的初步培养。
静止三维立体培养体系 ^[23]	静止三维立体培养将种子细胞与三维可降解支架材料复合后进行培养, 三维支架为种子细胞提供三维空间, 利于种子细胞在支架不断增殖。静止三维培养的方法有利于种子细胞获得足够的营养物质和保持相互间的接触和通信, 促进组织工程软骨的形成, 三维支架还可制成任何形状用以修复不规则形状的软骨缺损。然而受三维支架表面与细胞相容性的限制, 细胞在支架上分布不均, 当三维支架过大, 中心种子细胞的生长仍缺乏营养, 生长缓慢, 不利于组织工程软骨的形成。
生物反应器 ^[24]	生物反应器主要是模拟体内软骨微环境, 为体外软骨形成提供一个动态的力学刺激, 以便进一步提高体外构建软骨的基质合成及力学性能。目前常用的生物反应器有机械搅拌式生物反应器、直接灌流式生物反应器、同心桶型生物反应器以及旋转的微重力生物反应器系统。在体内几乎所有的细胞都受到应力的作用, 这些应力可改变细胞的生物学行为, 影响细胞的表型、基因表达、代谢以及生长因子的自分泌和旁分泌。
改良支架材料生物相容性 ^[25]	在运用组织工程学手段对软骨进行重建的工程中, 理想支架材料的选择必须重视其良好的生物相容性, 其生物相容性的好坏决定着骨康复治疗的效果, 可以说良好的生物相容性是组织工程治疗手段过程中生物材料选择的基础和必要条件。通过对基质材料复合与加工, 可以弥补单一材料的不足, 最大限度地满足组织工程支架材料的需要。
改良支架的性状或表面特征 ^[26]	对支架材料性状的改善及表面的修饰可有效解决大多数支架材料自身存在的缺陷, 使其更适合种子细胞在支架上的生长。例如, 支架呈三维多孔网状结构, 具备合适的孔径和孔隙率, 更便于种子细胞的表达和增生, Chen 等将 L-聚乳酸进行表面改性, 大大促进了细胞的增殖。许多人工合成支架材料具有疏水性, 不利于细胞在其表面的生长, 可采用等离子体处理或经亲水性聚合物内外包裹等方法达到改善亲水性的目的。对基质支架材料的形状和表面结构特征进行修饰, 以利于细胞的吸附、分化和生长。
基因修饰 ^[27]	细胞因子能够促进种子细胞增殖、分化和成熟。比如, 转化生长因子 β 是一族具有多种功能的多肽类生长因子, 可以调节多种细胞的生长和分化。转化生长因子 $\beta 1$ 可以诱导原始骨髓间充质干细胞分化形成软骨组织, 并具有促进软骨细胞增殖和成熟、增加软骨细胞合成和分泌蛋白多糖的作用。但由于这些细胞因子的作用机制和调节作用尚不完全清楚, 在组织工程半月板的应用中仍处于探索阶段。

2.3 软骨损伤修复的综合分析 一般认为, 关节内软骨中一般无血管, 其营养主要需通过周围组织和关节内滑液提供, 故损伤后的修复较为困难, 愈合较差, 如膝关节半月板的损伤, 常需要做手术切除。但是, 对于某些部位的软骨, 例如, 腕关节软骨, 由于其处于桡腕关节与桡尺远侧关节之间, 软骨薄, 并且面积较小(面积仅约 0.7 cm^2 , 近远侧面均能得到关节滑液营养; 加之, 软骨是腕关节纤维系统中一部分, 可以直接从周围组织中得到营养供应^[28]。临床上治疗急性软骨轻度损伤, 多采用局部封闭治疗即注射药物, 如强的松龙类药物等, 消炎止痛, 配合腕部休息, 经过半个月左右治疗, 一般均能康复。但严重伤者, 由于往往均伴随有周围软组织损伤, 在受伤后, 首先还应当立刻进行局部冷敷, 时间约 10 min , 防止这些软组纲中毛细血管大量出血, 造成腕关节严重肿胀, 然后进行石膏或夹板固定(屈肘 90° , 腕功能位), 旋前伤时旋后位固定; 反之旋前固定。固定时间为三四周。对于慢性劳损性损伤, 可在疼痛部位进行理疗、针灸等, 还可以局部擦抹舒活酒、正红花油等, 并辅以较为轻柔的手法按摩, 如搓、揉、揉捏等, 治疗时尽量配合腕部敷药、熏洗, 达到关节周围软组织整体的活血化淤, 理顺筋络, 防止形成粘连, 影响关节的功能^[29]。对于经过治疗仍无好转或软骨损伤较为严重的患者, 还可进行手术部分切除或全切除手术, 但手术切除后势必影响了关节软骨部位的生理结构, 难免给患者造成运动遗憾, 所以, 在手术切除中应考虑尽量保留软骨组织, 减小创伤面。所以, 由于软骨组织自身生长环境及其生理特点的特殊性, 如何对其进行治疗与康复, 长期以来一直是困扰医患人员的难题。1977年, Green等^[30]成功分离培养软骨细胞, 并尝试与脱钙骨支架材料联合培养, 成为软骨组织工程发展的开端, 随着组织工程的研究进展, 人们逐渐利用这种工程化的组织修复体内缺损或病废的组织和器官, 特别是修复软骨组织缺损。可以说组织工程化软骨移植是又一种可行的修复关节软骨缺损的有效方法, 众多学者通过各种实验尝试用组织工程化软骨来修复关节缺损, 并获得较为满意的效果, 组织工程学的兴起为软骨组织的再生与康复提供了必要保障和崭新的研究方向。

3 小结

由于软骨组织自身生长环境及其生理特点的特殊性, 如何对其进行治疗与康复, 长期以来一直是困扰医患人员的难题。软骨组织工程是通过生物学和工程学的原理和方法构建具有生物活性的软骨组织, 用以修复、改善关节软骨缺损, 加快关节功能的恢复。

在运用组织工程学手段对软骨进行康复治疗的过程中, 理想的种子细胞的选择和培养、理想的支架材料

的合成研制和选择, 以及便于种子细胞成长的理想的体外培养环境, 构成了软骨组织工程学必需注重的3个要素, 而种子细胞、支架材料和培养环境, 三者组成了一个相互促进相互制约的整体, 所以, 在运用组织工程学手段治疗的过程中, 注重三者的恰当配置应是治疗中着重解决的关键问题。

4 参考文献

- [1] 刘忆冰. 软骨修复材料对运动性膝关节软骨损伤的修复[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(12):2337-2340.
- [2] Amoozky SP. Microvasculature of the human meniscus[J]. Am J Sports Med, 1982, 10:90-91.
- [3] 沈宝甄, 符新, 王江. 关节软骨工程研究进展[J]. 广东化工, 2009, 36(5): 57-58.
- [4] 闫领先. 腕关节软骨损伤的生物材料干预[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(34):6445-6448.
- [5] 唐花明. 篮球运动员膝关节软骨化的治疗措施[J]. 健康研究, 2009, 29(3):230-231, 242.
- [6] 杨克勤骨科手册[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1983.
- [7] 周勇, 张玉朝, 徐小峰. 停训篮球运动员“髌骨软骨病”的损伤机制和康复对策探析[J]. 山东体育科技, 2005, 27(3):39-41.
- [8] 林勇, 潘树栋. 半月板运动损伤修复中组织工程材料的应用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(12):2237-2240.
- [9] 鄂征, 刘流. 医学组织工程技术与临床运用[M]. 北京: 北京出版社, 2003:378-379.
- [10] Wambach BA, Cheung H, Josephson GD. Cartilage tissue engineering using thyroid chondrocytes on a type I collagen matrix. Laryngoscope. 2000; 110(12):2008-2011.
- [11] Rotter N, Ung F, Roy AK, et al. Role for interleukin 1alpha in the inhibition of chondrogenesis in autologous implants using polyglycolic acid-poly(lactic acid) scaffolds. Tissue Eng. 2005; 11(1-2):192-200.
- [12] Chen G, Sato T, Ushida T, et al. Tissue engineering of cartilage using a hybrid scaffold of synthetic copolymer and collagen. Tissue Eng. 2004, 10(3-4):323-330.
- [13] 韩宁波, 赵建宁. 软骨组织工程支架材料的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2010, 23(1):94-96.
- [14] Janjanin S, Li WJ, Morgan MT, et al. Mold-shaped, nanofiber scaffold-based cartilage engineering using human mesenchymal stem cells and bioreactor. J Surg Res. 2008, 149(1): 47-56.
- [15] Li WJ, Tuli R, Okafor C, et al. A three-dimensional nanofibrous scaffold for cartilage tissue engineering using human mesenchymal stem cells. Biomaterials. 2005, 26(6):599-609.
- [16] 熊国胜, 陈安民. 软骨组织工程种子细胞影响因素的研究进展[J]. 临床骨科杂志, 2005, 14(3):286-288.
- [17] 张世浩, 朱立新. 关节软骨组织工程种子细胞的研究进展[J]. 中国修复重建外科杂志, 2008, 22(12):1505-1507.
- [18] 张军武, 张永红. 组织工程化关节软骨的研究进展[J]. 山西医药杂志, 2009, 38(2):141-143.
- [19] Nakahara H, Dennis JE, Bruder SP, et al. In vitro differentiation of bone and hypertrophic cartilage from periosteal-derived cells. Exp Cell Res. 1991, 195(2):492-503.
- [20] Zhang X. Primary murine limb bud mesenchymal cells in long-term culture complete chondrocyte differentiation: TGF-beta delays hypertrophy and PGE2 inhibits terminal differentiation. Bone. 2004, 34(5):809-817.
- [21] 李卿, 陆峻泓, 刘伟, 等. 软骨细胞的老化对软骨蛋白聚糖代谢的影响[J]. 中国临床康复, 2003, 7(2):216-217.
- [22] 刘耀升, 刘蜀彬, 李鼎锋. 组织工程化软骨材料的特征[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(41):8135-8137.
- [23] 李德保, 章庆国. 软骨组织工程支架材料研究进展[J]. 中国美容医学, 2009, 18(3):408-410.
- [24] 杨志明. 组织工程[M]. 北京: 化学工业出版社, 2002.
- [25] 王庆丰. 组织工程骨修复材料在武术运动踝关节损伤后的应用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(38):7153-7156.
- [26] 韩宁波, 赵建宁. 软骨组织工程支架材料的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2010, 23(1):94-96.
- [27] Worster AA, Nixon AJ, Brower-Toland BD, et al. Effect of transforming growth factor beta1 on chondrogenic differentiation of cultured equine mesenchymal stem cells. Am J Vet Res. 2000; 61(9):1003-1005.
- [28] 沙川华. 胎儿与成人腕关节软骨盘比较研究[J]. 现代预防医学, 2007, 34(24):4660-4661, 4664.
- [29] Dzwierzynski WW, Matloub HS, Yan JG, et al. Anatomy of the intermetacarpal ligament of the carpometacarpal joint of the fingers. J Hand Surg. 1997; 22A(5):931-934.
- [30] Green WT Jr. Articular Cartilage repair: Behavior of rabbit chondrocytes during tissue culture and subsequent allografting. Clin Orthop. 1997; 124:237.