

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2012.45.005 [http://www.crter.org/crter-2012-qikanquanwen.html]

胡旭宇, 崔延安, 刘钊, 庄超. 骨髓间充质干细胞治疗早期骨性关节炎软骨 T2 值及相关因子的表达[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(45):8385-8389.

骨髓间充质干细胞治疗早期骨性关节炎软骨 T2 值及相关因子的表达*[†]

胡旭宇¹, 崔延安¹, 刘钊¹, 庄超²

文章亮点: 以 MRI 测量关节软骨 T2 值的方法观察骨髓间充质干细胞治疗兔早期骨性关节炎的效果, 结果提示 MRI 能够反映早期关节软骨的生物学改变, 可用于评价骨性关节炎治疗前后的改变, 骨髓间充质干细胞在关节腔内可向软骨分化。

关键词: 骨髓间充质干细胞; 磁共振成像; T2 值; 骨性关节炎; 肿瘤坏死因子 α ; 白细胞介素 1β

摘要

背景: 血清肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1β 作为炎症递质, 其水平与骨性关节炎病情相关。而骨髓间充质干细胞治疗骨性关节炎报道较少。

目的: 用骨髓间充质干细胞治疗兔早期骨性关节炎, 观察关节软骨 T2 值及血清肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1β 水平并进行分析。

方法: 将 36 只新西兰大白兔随机均分成对照组、模型组和治疗组。模型组兔仅建立骨性关节炎模型, 治疗组在造模后第 4 周左膝关节腔内注射骨髓间充质干细胞; 对照组膝关节腔内注射等量生理盐水。分别在治疗后第 2 周, 1, 2, 3 个月行左后膝关节核磁共振及血清肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1β 水平检查。

结果与结论: 与模型组比较, 治疗组 T2 值降低, 无关节腔积液; 血清肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1β 水平降低; 软骨 T2 值变化与二者呈正相关。MRI 能够反映早期关节软骨的生物学改变, 可用于评价骨性关节炎治疗前后的改变; 骨髓间充质干细胞在关节腔内可向软骨分化, 为早期骨性关节炎患者提供了一种新的有效疗法。

Changes in T2 value and related factor expression after treatment of early osteoarthritis by bone marrow mesenchymal stem cells transplantation

Hu Xu-yu¹, Cui Yan-an¹, Liu Zhao¹, Zhuang Chao²

Abstract

BACKGROUND: Serum tumor necrosis factor α and interleukin- 1β as an inflammatory mediator is related to the condition of osteoarthritis. However, the reports on the treatment of osteoarthritis by bone marrow mesenchymal stem cells are rare.

OBJECTIVE: To observe the T2 value, the serum tumor necrosis factor α and interleukin- 1β levels in the treatment of early osteoarthritis in rabbits by bone marrow mesenchymal stem cells transplantation.

METHODS: Thirty-six New Zealand white rabbits were randomly and equally divided into control group, model group and treatment group. Rabbits in the model group were only used to establish the osteoarthritis model; left knee joint cavity of rabbits in the treatment group was injected with bone marrow mesenchymal stem cells at 4 weeks after modeling; knee joint cavity of rabbits in the control group was injected with normal saline in the same dose. Left knee joint magnetic resonance imaging and the detection of serum tumor necrosis factor α and interleukin- 1β levels were performed at 2 weeks, 1, 2 and 3 months after treatment.

RESULTS AND CONCLUSION: Compared with the model group, the T2 value reduced, without arthroedema, and the serum tumor necrosis factor α and interleukin- 1β levels were decreased in the treatment group. The T2 value was positive correlated with serum tumor necrosis factor α and interleukin- 1β levels. MRI can reflect the early biological change of articular cartilage, and it can be used to evaluate the curative effect in the early stages of osteoarthritis. Bone marrow mesenchymal stem cells can differentiate into chondrocytes in articular cavity and is effective for early osteoarthritis in rabbits.

Hu XY, Cui YA, Liu Z, Zhuang C. Changes in T2 value and related factor expression after treatment of early osteoarthritis by bone marrow mesenchymal stem cells transplantation. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(45): 8385-8389.

¹ 江苏省中医院影像科, 江苏省南京市 210029; ² 南京医科大学附属南京第一医院骨科, 江苏省南京市 210006

胡旭宇★, 女, 1976 年生, 江苏省南京市人, 汉族, 2005 年东南大学毕业, 硕士, 主治医师, 主要从事核磁共振方面的研究。
sunny-nj@163.com

通讯作者: 崔延安, 副主任医师, 江苏省中医院放射科, 江苏省南京市 210029
cya6902@sohu.com

中图分类号: R394.2
文献标识码: A
文章编号: 2095-4344 (2012)45-08385-05

收稿日期: 2012-02-07
修回日期: 2012-04-04
(20111207018/D · C)

¹Department of Medical Imaging, Jiangsu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China; ²Department of Orthopedics, Nanjing First Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China

Hu Xu-yu★, Master, Attending physician, Department of Medical Imaging, Jiangsu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China
sunny-nj@163.com

Corresponding author: Cui Yan-an, Associate chief physician, Department of Medical Imaging, Jiangsu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China
cya6902@sohu.com

Supported by: the Natural Science Foundation of Jiangsu Province (General Program), No.BK2009460*

Received: 2012-02-07
Accepted: 2012-04-04

0 引言

骨性关节炎是一种关节软骨及软骨下骨质退行性变。其病理特点为关节软骨变性、破坏、负重区软骨下骨硬化, 关节边缘和软骨下骨反应性增生、骨赘形成。软骨破坏后自然修复的为纤维软骨而非透明软骨, 缺乏正常透明软骨的耐用性及特有力学功能^[1-3]。血液中细胞因子如白细胞介素 1β 和肿瘤坏死因子 α 水平变化与骨性关节炎病情密切相关。骨性关节炎所造成的关节软骨破坏如果采用一般传统治疗方法常难以自行完善修复。近年来分子生物学发现骨髓间充质干细胞是具有强大的自我增殖能力和多向分化潜能, 在特定条件下可分化为软骨细胞^[4-5], 但有关骨髓间充质干细胞治疗骨性关节炎尤其是早期阶段的动物实验以及临床报道较少, 本实验通过MRI测量关节软骨的T2值的方法来观察骨髓间充质干细胞治疗兔早期骨性关节炎的效果。

1 材料和方法

设计: 动物实验观察。

时间及地点: 于2009年6月至2010年3月在江苏省中医院MR室和南京市第一医院骨科干细胞实验室完成。

材料: 健康雄性新西兰大白兔36只, 6-8月龄, 体质量2.5-3.0 kg, 由南京医科大学动物实验中心提供, 实验动物许可证号: SYXK(苏)2008-0007, 实验前观察无明显全身疾病及其他异常后开始实验。实验过程中对动物的处置符合医学伦理学标准。

方法:

动物造模及分组干预: 兔随机编为1-36号, 均分成对照组、模型组和治疗组。模型组用5 mg/kg 氯胺酮(50 g/L)耳缘静脉注射麻醉, 以左膝关节外侧膝眼为进针点, 常规备皮、碘伏棉签消毒后, 向下进针5 mm, 感到有明显突破感即表示进入关节腔, 膝关节腔注射2%木瓜蛋白酶(SIGMA公司, 美国)溶液0.5 mL, 注射后置于标准动物饲养笼中自由活动及进食, 等待4周, 用此法造模在前期研究中病理和MRI均证实关

节软骨有早中期退变^[6], 即骨性关节炎模型制备成功。治疗组以25 mg/kg戊巴比妥钠(25 g/L)耳缘静脉注射麻醉, 造模方法同模型组, 然后以右胫骨平台下内侧松质骨穿刺, 抽取骨髓1.5-2.0 mL, 使用肝素液抗凝, 参照文献[5]方法分离和培养骨髓间充质干细胞, 于倒置显微镜下观察, 待细胞融合达80%时传代培养。取第2代(P2)细胞行流式细胞仪检测: CD34及CD68表达呈阴性, CD105表达呈阳性。鉴定后, P2细胞经2.5 g/L胰蛋白酶消化计数后, 制成 $1 \times 10^{10} \text{ L}^{-1}$ 细胞悬液, 于造模后第4周在治疗组兔的左后膝关节腔内注射骨髓间充质干细胞。对照组左膝关节腔内注射0.5 mL等量的无菌生理盐水, 注射后置于标准动物饲养笼中自由活动及进食。

肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1β 测定: 于治疗后的第2周, 1, 2, 3个月每组3只兔子经左耳中央动脉采血2 mL, 离心后冻存血清, 采用肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1β ELISA试剂盒(RapidBio Lab. 美国)进行检测。

MR检查: 分别于治疗后第2周, 1, 2, 3个月使用SIEMENS公司Avanto1.5 T 磁共振扫描仪进行左后膝关节MR检查, 每次每组随机选3只实验兔, 检查前用戊巴比妥钠(25 g/L)按25 mg/kg静脉麻醉实验兔。应用圆极化柔性小线圈, 矢状面扫描, 扫描序列使用T2-FSE双回波序列, 主要参数为TR 2 500 ms, TE 72 ms、226 ms, 翻转角 150° , 层厚1.5 mm, FOV 190 mm, 扫描矩阵 192×43 , 平均激励2次。利用FSE矢状位双回波成像, 在德国西门子公司LEONARDO VD10B工作站上得到T2量化图(T2-mapping), 在感兴趣区测量可获得对应的T2值。为便于准确观察软骨的改变加扫三维脂肪抑制快速进动成像序列(FS-3D-FISP), 其主要参数为TR 38 ms, TE 10 ms, 翻转角 40° , 层厚1.5 mm, FOV 180 mm, 扫描矩阵 512×384 , 平均激励1次, 扫描时间7 min 20 s。

主要观察指标: 观察骨髓间充质干细胞治疗兔早期骨性关节炎软骨的T2值变化与肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1β 水平变化之间的相关性。

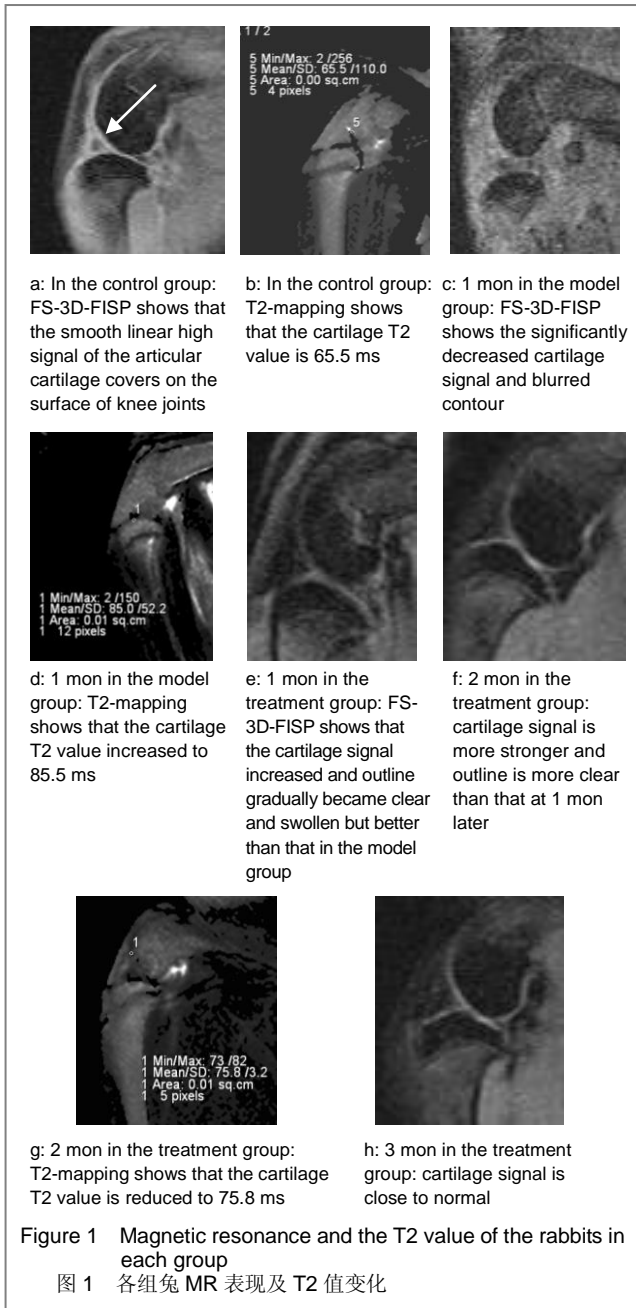
统计学分析: 用SPSS 13.0统计软件进行统计分析。定量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组均数间两

两比较用单因素方差分析LSD检验。两独立组均数间比较用两样本均数比较的t检验。P < 0.05为差异有显著性意义。样本变量间相关性用直线相关分析, 相关系数用t检验法。

2 结果

2.1 实验动物数量分析 实验选用新西兰大白兔36只, 均分成对照组、模型组和治疗组, 于治疗后的第2周, 1, 2, 3个月每次每组随机选3只兔子进行肿瘤坏死因子α和白细胞介素1β检测、膝关节MR检查, 无脱失, 36只兔均进入结果分析。

2.2 各组实验兔MR表现及T2值变化 见图1。



对照组软骨在FS-3D-FISP示软骨为光滑线状高信号, 覆于关节表面, T2值在61.2-63.2 ms, 见图1a, b。模型组软骨信号减低, 轮廓显示不清, T2值明显升高, 见图1c, d。造模后2周, 1, 2, 3个月, 模型组兔子软骨T2值有所减低, 较对照组增加; 治疗组软骨于1, 2, 3个月信号逐步增高, 轮廓显示渐清晰, T2值较同期模型组减少, 见图1e-h。治疗组3个月后软骨T2值较造模后2周明显减少, 差异无显著性意义。造模后3个月软骨T2值治疗组与对照组比较, 差异无显著性意义, 见表1。

表1 各组兔软骨 T2 值
Table 1 Comparison of cartilage T2 value among different groups (x±s, ms)

Group	2 wk after operation	1 mon after operation	2 mon after operation	3 mon after operation
Control	61.3±0.7	62.2±0.7	63.2±0.6	62.3±0.3
Model	85.7±3.2 ^a	82.1±2.1 ^a	78.1±1.18 ^a	74.7±1.9 ^a
Treatment	83.5±1.8	78.4±0.7 ^b	74.5±2.1	65.6±2.0 ^{bc}
F	115	193	93	50

^aP < 0.05, vs. control group; ^bP < 0.05, vs. model group; ^cP < 0.05, vs. 2 wk after operation

2.3 各组实验兔血清肿瘤坏死因子α和白细胞介素1β水平的变化 见表2, 3。

表2 各组兔子血清肿瘤坏死因子α水平
Table 2 Comparison of serum tumor necrosis factor α level among different groups (x±s, ng/L)

Group	2 wk after operation	1 mon after operation	2 mon after operation	3 mon after operation
Control	30.5±7.5	36.2±0.3	44.6±12.3	66.9±22.6
Model	256.8±5.6 ^a	229.3±18.2	174.9±16.9 ^a	143.3±25.4 ^a
Treatment	163.7±18.5 ^b	48.9±9.3 ^b	39.7±1.1 ^b	29.6±1.3 ^{bc}
F	362.4	1187.1	118.5	48.6

^aP < 0.01, vs. control group; ^bP < 0.01, vs. model group; ^cP < 0.01, vs. 2 wk after operation

表3 各组兔子血清白细胞介素1β水平
Table 3 Comparison of serum interleukin-1β level among different groups (x±s, ng/L)

Group	2 wk after operation	1 mon after operation	2 mon after operation	3 mon after operation
Control	170.3±14.8	205.3±13.8	216.0±18.1	263.9±25.1
Model	815.5±82.8 ^a	722.2±91.1 ^a	552.1±62.9 ^a	414.9±44.6 ^a
Treatment	543.0±85.7 ^b	446.6±46.8 ^b	281.5±9.2 ^b	164.4±11.5 ^{bc}
F	126.3	82.1	130.9	32.9

^aP < 0.01, vs. control group; ^bP < 0.01, vs. model group; ^cP < 0.01, vs. 2 wk after operation

治疗后2周、1, 2, 3个月, 模型组兔子血清肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1β 水平较对照组升高; 治疗组血清肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1β 水平较同期模型组低; 治疗组术后3个月血清肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1β 水平较术后2周明显降低, 差异有显著性意义。

3 讨论

骨性关节炎是一种慢性、进展性关节疾病, 表现为关节肿痛、僵硬、活动受限, 并伴有继发性滑膜炎。现在普遍认为骨性关节炎是机械性和生物性因素相互作用, 使关节软骨细胞、细胞外基质和软骨下骨合成与降解失去平衡的结果。关节软骨主要由蛋白多糖、水(60%–80%)、II型胶原蛋白组成的细胞外基质和软骨细胞组成, 其中蛋白多糖的丧失可导致关节软骨的变性以致缺损^[1]。木瓜蛋白酶所致关节软骨退变模型可以使关节软骨蛋白多糖含量快速地减少, 但不影响关节软骨细胞, 可以成功模拟早期骨性关节炎表现^[7-9], 为本实验提供了研究基础。

MRI反映的是质子和大分子组成的相互作用, 受组织内在结构的影响, 组织生化成分的改变会导致MR信号的改变, 这就是MRI早期发现软骨退变的基础^[10-11], 测量软骨病损处的T2值可定量反应出软骨损伤程度。T2弛豫时间是通过描述组织横向磁化衰减来反映组织的特异性, 通过测量不同回波时间的MR信号强度并由方程: $S(t)=S_0\exp(-t/T_2)$ 计算得出值^[12]。软骨各层由于含水量、胶原纤维的方向和3D结构的不同, T2弛豫率亦不同^[13]。关节软骨早期损伤首先表现为软骨细胞外基质的合成与分解失去平衡, 软骨表面胶原退变、破坏及胶原纤维的形态和排列方式发生变化, 增加了对水的通透性, 从而增加了软骨内水分的含量, 导致T2弛豫时间升高; 由于软骨内水分含量的增加、胶原网架的损伤和蛋白多糖的丢失, 以及负重的影响, 最后会导致软骨早期的形态学改变^[14-15]。因此, T2弛豫时间升高大多在软骨厚度和形态发生变化之前, 是关节软骨损伤最早出现的征象。软骨在T2图上可量化地反映其信号改变, 因而对于早期骨关节炎患者, T2量化图能很好地显示软骨病变, 评价软骨损伤的药物治疗效果^[16-17]。常用的序列是多回波自旋回波序列, 通过工作站后处理形成T2-mapping图, 通过感兴趣区(ROI)测量得出组织的T2值, 本研究使用FSE矢状位双回波成像获得T2值, 准确性稍有欠缺, 数值偏高, 一是由于兔关节较小并受到关节腔积液的干扰; 二是回波较少, 如果采用多回波(3个回波以上)得到

的T2值可能会更精确。但利用相同的技术得到的T2值, 前后比较应是可行的, 可以评价早期骨性关节炎治疗的效果。

肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1β 作为炎症递质, 其水平与骨性关节炎病情相关。白细胞介素 1β 诱导生成NO, NO迅速弥散, 并激活基质金属蛋白酶, 分解基质大分子^[18]; 肿瘤坏死因子 α 增加基质金属蛋白酶表达, 导致体内蛋白水解作用增强, 抑制软骨基质的生物合成^[19]。因此, 在骨性关节炎的治疗中, 能有效降低肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1β 的水平对骨性关节炎的疗效及预后起积极作用。

骨髓间充质干细胞具有多向分化潜能和强大的自我增殖能力, 呈现典型的干细胞特点, 终身存在于骨髓和其他组织器官中, 负责组织的修复和更新^[20-22]。骨髓间充质干细胞在体内具有分化产生软骨细胞的能力已经得到证实, Hegewald等^[4]使用透明质酸和自体滑膜液诱导马骨髓间充质干细胞分化为软骨细胞, 说明关节天然环境有利于成软骨分化, 这为本实验关节腔内注射骨髓间充质干细胞形成透明软骨细胞提供了理论基础。本实验采用成模后关节腔内单次注射给药, 使用MRI测量T2值的变化来评价骨髓间充质干细胞治疗的疗效, 3个月后治疗组关节软骨的T2测量值明显低于模型组, 说明骨髓间充质干细胞在关节腔内对软骨损伤有修复作用, 并且治疗组T2值随观测时间延长与正常软骨T2值相接近, 这是由于骨髓间充质干细胞在关节腔环境下呈现出软骨细胞样的圆形形态, 并开始合成相对较高含量的蛋白聚糖和胶原基质; 随着观察时间的延长, 这些细胞在软骨缺损处形成透明软骨样区域, 重塑了一个功能性关节表面; 而模型组虽然也有恢复, 但结合病理所见证实为纤维软骨, 与天然的透明关节软骨相比, 含有数量较少的基质蛋白聚糖和胶原。本实验中治疗后所选取的4个时间点治疗组兔子肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1β 水平较模型组明显降低, 而且治疗组内横向比较观察末和观察初水平相比差异也具有统计学意义, T2值的改变和肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1β 水平是同步的, 说明骨髓间充质干细胞对该病治疗的有效性, 这也从治疗后实验动物行走步态明显改善, 活动度增加, 关节肿胀好转所证实。

由于本实验采用的动物实验模型扫描, 软骨的分层改变显示不清晰, 而其相应的病理的透明软骨修复以及胶原纤维的变化在MR是否有相应的改变, 未能做出评价, 仅是通过T2值的前后改变评价治疗效果。骨髓间充质干细胞在关节腔内向软骨细胞分化的分子机制还有

待于进一步探讨。

致谢: 南京医科大学附属南京第一医院骨科。

4 参考文献

- [1] Messent EA, Ward RJ, Tonkin CJ, et al. Osteophytes, juxta-articular radiolucencies and cancellous bone changes in the proximal tibia of patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15(2):179-186.
- [2] Bonnet CS, Walsh DA. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(1):7-16.
- [3] Chan BY, Fuller ES, Russell AK, et al. Increased chondrocyte sclerostin may protect against cartilage degradation in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 19(7):874-885.
- [4] Hegewald AA, Ringe J, Bartel J, et al. Hyaluronic acid and autologous synovial fluid induce chondrogenic differentiation of equine mesenchymal stem cells: a preliminary study. *Tissue Cell*. 2004;36(6):431-438.
- [5] Dickhut A, Dexheimer V, Martin K, et al. Chondrogenesis of human mesenchymal stem cells by local transforming growth factor-beta delivery in a biphasic resorbable carrier. *Tissue Eng Part A*. 2010;16(2):453-464.
- [6] Liu Z, Cui YA, Huang HQ, et al. Shiyong Fangshexue Zazhi. 2009;25(12):1828-1832.
刘钊, 崔延安, 黄海青, 等. MRI对兔骨性关节炎动物模型软骨损伤的评价[J]. 实用放射学杂志, 2009, 25(12):1828-1832.
- [7] Yang JP, Wang LM, Xu Y, et al. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2007;11(20):3936-3939.
杨建平, 王黎明, 徐燕, 等. 多孔髓芯减压联合干细胞移植治疗股骨头坏死的早期随访结果[J]. 中国组织工程与临床康复, 2007, 11(20):3936-3939.
- [8] Murat N, Karadam B, Ozkal S, et al. Quantification of papain-induced rat osteoarthritis in relation to time with the Mankin score. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 2007;41(3): 233-237.
- [9] Zhang L, Chen BC, Ma SY, et al. Zhonghua Waike Zazhi. 2011;49(9):380-383.
张磊, 陈百成, 马世云, 等. 碱性成纤维细胞生长因子缓释微球治疗兔膝关节关节炎的实验研究[J]. 中华外科杂志, 2011, 49(9):380-383.
- [10] Mosher TJ, Zhang Z, Reddy R, et al. Knee articular cartilage damage in osteoarthritis: analysis of MR image biomarker reproducibility in ACRIN-PA 4001 multicenter trial. *Radiology*. 2011;258(3):832-842.
- [11] Kijowski R, Blankenbaker DG, Davis KW, et al. Comparison of 1.5- and 3.0-T MR imaging for evaluating the articular cartilage of the knee joint. *Radiology*. 2009;250(3):839-848.
- [12] Glaser C. New techniques for cartilage imaging: T2 relaxation time and diffusion-weighted MR imaging. *Radiol Clin North Am*. 2005;43(4):641-653, vii.
- [13] Smith HE, Mosher TJ, Dardzinski BJ. Spatially variation in cartilage T2 of the knee. *Magn Reson Imaging*. 2001;14(1): 50-55.
- [14] Mosher TJ, Liu Y, Torok CM. Functional cartilage MRI T2 mapping: evaluating the effect of age and training on knee cartilage response to running. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(3):358-364.
- [15] Keinan-Adamsky K, Shinar H, Navon G. Multinuclear NMR and MRI studies of the maturation of pig articular cartilage. *Magn Reson Med*. 2006;55(3):532-540.
- [16] Watanabe A, Wada Y. Progress of research in osteoarthritis. Quantitative magnetic resonance imaging of cartilage in knee osteoarthritis. *Clin Calcium*. 2009;19(11):1638-1643.
- [17] Loeuille D, Olivier P, Watrin A. The biochemical content of articular cartilage: an original MRI approach. *Biorhology*. 2002; 9(1-2):268-276.
- [18] Kim HA, Cho ML, Choi HY, et al. The catabolic pathway mediated by Toll-like receptors in human osteoarthritic chondrocytes. *Arthritis Rheum*. 2006;54(7):2152-2163.
- [19] Alexander D, Friedrich B, Abruzzese T, et al. The active form of leflunomide, HMR1726, facilitates TNF-alpha and IL-17 induced MMP-1 and MMP-3 expression. *Cell Physiol Biochem*. 2006;17(1-2):69-78.
- [20] Yang Q, Peng J, Lu SB, et al. Zhonghua Yixue Zazhi. 2011; 91(17): 1161-1166.
杨强, 彭江, 卢世璧, 等. 软骨脱细胞基质多孔支架与骨髓基质干细胞体外构建组织工程软骨的研究[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(17): 1161-1166.
- [21] Li Q, Liu T, Zhang L, et al. The role of bFGF in down-regulating α -SMA expression of chondrogenically induced BMSCs and preventing the shrinkage of BMSC engineered cartilage. *Biomaterials*. 2011;32(21):4773-4781.
- [22] Wang W, Li B, Yang J, et al. The restoration of full-thickness cartilage defects with BMSCs and TGF-beta 1 loaded PLGA/fibrin gel constructs. *Biomaterials*. 2010;31(34): 8964-8973.

来自本文课题的更多信息--

基金资助: 江苏省自然科学基金面上项目 (BK2009460)。

作者贡献: 实验设计为第二作者, 进行实施第一、二作者, 实验评估为一、四作者, 资料收集第一、三作者, 第一作者成文, 第二作者审核, 第一作者对文章负责。

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。

伦理要求: 实验过程中对动物的处置应符合 2009 年《Ethical issues in animal experimentation》相关动物伦理学标准的条例。

本文创新性: MRI 是无创检查, 反映的是形态影像学 and 分子影像学, 能清楚显示关节软骨损伤的形态改变, 可重复多次检查。骨髓间充质干细胞具有较强的自我更新能力和多向分化潜能, 在特定条件下可分化为软骨细胞, 因此可促进骨性关节炎软骨损伤的修复。通过 MRI 可动态观察骨髓间充质干细胞促进损伤软骨的生长情况。

作者声明: 文章为原创作品, 数据准确, 内容不涉及泄密, 无一稿两投, 无抄袭, 无内容剽窃, 无作者署名争议, 无与他人课题以及专利技术的争执, 内容真实, 文责自负。