

多种细胞因子对骨再生修复的诱导效应*

杨芳裕^{1,2}, 任磊^{1,2}

Inductive effect of multiple cytokines on bone regeneration

Yang Fang-yu^{1,2}, Ren Lei^{1,2}

Abstract: The reparation of extensive bone defects caused by the excision of trauma, infection and tumor on clinic has not been resolved available. The biological active substances (mainly cytokines) in the graft material had inductive effect on the surrounding tissue and ingrowing fibrous tissue, which could direct the growth to the bone tissue, so as to promote the restoration of bone defects. Studies reported that a wide range of biologically active factor has the capacity of inducing regeneration of the bone by inducing the osteoblasts growth, and inhibiting the adhesion between osteoclasts, or between osteoclast and matrix. This paper summarized the effect of multiple cytokines on bone regeneration, which can provide a basis for the research of Inductive effect of multiple cytokines on bone regeneration.

Yang FY, Ren L. Inductive effect of multiple cytokines on bone regeneration. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2009;13(33):5549-6552. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要: 临床上对创伤、感染和肿瘤切除后所造成大范围骨缺损的修复至今未得到有效的解决。在移植物材料中的生物活性物质(主要为细胞因子)能对其周围组织及长入移植物中的纤维组织发生诱导作用,使其向骨组织方向生长,从而促进骨缺损区的修复。国内外研究报道多种生物活性因子具有诱导成骨细胞的生长,抑制破骨细胞之间、破骨细胞与基质之间的黏附,具有诱导骨再生的能力。文章总结近年来细胞因子对诱导骨再生修复的影响及其进展,为具有骨诱导作用的细胞因子进行骨再生修复研究奠定基础。

关键词: 细胞因子; 骨再生; 诱导成骨

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2009.33.031

杨芳裕, 任磊. 多种细胞因子对骨再生修复的诱导效应[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(33):6549-6552. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

¹Biomedical Engineering Center of Xiamen University, Xiamen 361004, Fujian Province, China; ²Department of Neurosurgery, Affiliated Zhongshan Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003, Fujian Province, China

Yang Fang-yu★, Studying for master's degree, Associate chief physician, Biomedical Engineering Center of Xiamen University, Xiamen 361004, Fujian Province, China; Department of Neurosurgery, Affiliated Zhongshan Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003, Fujian Province, China yangfengyu81@hotmail.com

Received: 2009-02-19
Accepted: 2009-03-04

0 引言

骨缺损的修复一直是一个世纪以来不断深入研究的热门课题之一,然而迄今为止临床上对创伤、感染和肿瘤切除后所造成大范围骨缺损的修复仍未得到有效的解决。根据国内外骨缺损修复生物学研究表明,影响骨再生的因素主要包括以下4个方面:①有分化增殖能力的原始细胞。②调控骨发生的多种生物活性物质,主要包括细胞因子及其受体。③适合细胞生长并利于恢复原有的骨形态及骨连续性的微环境和框架结构。④机体本身所提供的血供和营养成分。由此总结出促进骨再生的机制主要有3种:①骨发生:指移植物携带的细胞能在移植骨区形成新骨。②诱导成骨:指移植物的生物活性物质能诱导宿主间充质细胞聚集并分化为成骨细胞形成新骨。③传导成骨:指移植物能提供支架结构引导血管和成骨细胞长入移植骨形成新骨^[1]。因此,传导成骨和诱导成骨是骨再生修复的生物学基础,将具有传导成骨作用的生物活性材料与具有骨诱导作用的细胞因子结合制造出复合人工材料进行

骨再生修复是该领域的主要研究方向。

1 学术背景

细胞因子是由细胞分泌的蛋白质或多肽类分子,为影响骨再生修复的主要因素,通过促进成骨前体细胞的趋化、募集、增殖、分化、骨基质的合成改建以及血管的再生等活动,对于骨再生起着核心的调控作用。目前认为与骨再生有关的细胞因子,主要有骨形成蛋白、转化生长因子 β 、血小板衍生性生长因子、胰岛素样生长因子、成纤维细胞生长因子、血管内皮生长因子等。

2 目的

综述多种细胞因子对诱导骨再生修复的影响及其进展。

3 资料和方法

3.1 资料检索

检索人相关内容: 第一作者。

检索时间范围: 2003/2008。

¹厦门大学生物医学工程研究中心,福建省厦门市361004; ²厦门大学附属中山医院神经外科,福建省厦门市361003

杨芳裕★,男,1966年生,福建省龙海市人,汉族,厦门大学生物医学工程研究中心在读硕士,副主任医师,主要从事神经外科方面的研究,在研课题是“颅骨原位诱导再生试验研究(2007年厦门市科技局)”。 yangfengyu81@hotmail.com

中图分类号:R392.114
文献标识码:A
文章编号:1673-8225
(2009)33-06549-04

收稿日期:2009-02-19
修回日期:2009-03-04
(20090207018/
WJY·Z)

检索词: cytokines, bone regeneration, osteoinduction.

检索数据库: pubmed 数据库 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Springer 电子期刊数据库 (<http://www.springerlink.com/home/main.mpx>).

检索文献量: 共检索到 164 篇文献。

3.2 检索方法

纳入标准: ①具有原创性, 论点论据可靠的试验文章。②观点明确, 分析全面的文章。③文献主题内容与此课题联系紧密的文章。

排除标准: 内容陈旧或重复文献。

文献类型及资料分析: 初检得到 164 篇文献, 阅读标题和摘要进行初筛, 排除因研究目的与本研究无关者 39 篇, 内容重复性的研究 66 篇, 保留 31 篇英文文献进一步分析。其中文献[1-25]探讨了骨形态发生蛋白、成纤维细胞生长因子等常见细胞因子对骨再生修复的影响, 文献[26-31]探讨了其他细胞因子对骨再生修复的影响。

4 文献证据综合提炼

4.1 常见细胞因子对骨再生修复的影响

骨形态发生蛋白: 骨形态发生蛋白是 19 世纪 60 年代美国学者 Urist 等^[2]发现的在动物骨基质中存在的一种骨诱导活性蛋白, 属于转化生长因子 β 超家族, 是一种具有独特的异位成骨生物学活性骨生长因子, 是最早被发现的具有诱导骨形成作用的细胞因子。是正常胚胎时期骨、牙体组织形成和成年骨修复中最主要的诱导分化因子, 也是目前已知的活性最强, 惟一能单独促进干细胞向骨细胞方向分化的生长因子。

骨形态发生蛋白包括多种相关蛋白质, 骨形态发生蛋白 2 最常见, 利用人工重组 DNA 技术提纯骨形态发生蛋白得到的重组人类骨形态发生蛋白 2 骨诱导作用最强, 在体外实验中, 将骨形态发生蛋白与载体结合治疗骨缺损已获成功^[3]。骨形态发生蛋白 2 主要作用机制为: ①促进未分化间充质细胞和成骨前体细胞的有丝分裂。②诱导成骨细胞表型的表达 (增加碱性磷酸酶的活性)。③对间充质细胞和单核细胞有趋化作用。

Nakagawa 等^[4]利用骨形态发生蛋白 2 诱导骨化的动物实验结果显示: 载有骨形态发生蛋白 2 的基质可以促进其周边的成纤维细胞和软骨细胞向成骨细胞分化, 在透射电镜下可以观察到成骨细胞和钙化基质的形成。骨形态发生蛋白 4 是转化生长因子 β 超家族的成员, 其氨基酸序列与骨形态发生蛋白 2 有 83% 的同源性, 在胚胎发育和骨折愈合中具有重要作用, 可诱导成骨细胞的前体细胞分化为成骨细胞^[5-7]。

成纤维细胞生长因子: 成纤维细胞生长因子是一组广泛存在于机体组织内具有相似结构特征的多肽, 通过诱

导成骨, 促进新生血管形成以及与其他因子相互作用等方式引导骨再生。目前成纤维细胞生长因子家族中已发现有 23 个成员, 其中在骨科领域研究较多的为酸性成纤维细胞生长因子、碱性成纤维细胞生长因子和成纤维细胞生长因子 9, 他们通过诱导成骨、促进新生血管形成以及与其他因子相互作用等方式促进引导骨再生, 目前已被广泛应用于骨再生修复研究。

碱性成纤维细胞生长因子是成纤维细胞生长因子家族中的重要成员, 广泛存在于脑、垂体、肝、肾、骨、软骨、角质细胞、血管平滑肌细胞、成肌细胞、星形细胞等组织细胞中。碱性成纤维细胞生长因子是一种广谱有丝分裂原, 对来源于中胚层及神经外胚层细胞具有明显的促增殖作用, 也可以促进骨祖细胞、原始干细胞的增殖。现已证实碱性成纤维细胞生长因子可以刺激间充质细胞、骨髓间充质干细胞分裂。

在众多生长因子中, 碱性成纤维细胞生长因子对骨髓间充质干细胞具有最强的促增殖作用, 不仅能提高骨髓间充质干细胞的增殖速度以及寿命, 并且能在增殖过程中保留骨髓间充质干细胞的多向分化潜能^[8]。碱性成纤维细胞生长因子亦对成纤维细胞有明显的促增殖及分化作用, 参与纤维骨痂阶段, 促进骨折愈合^[9]。Moursi 等^[10]通过实验研究表明碱性成纤维细胞生长因子可明显促进胎鼠颅骨成骨细胞的增殖并保持正常的细胞形态, 促进颅缝的愈合。Arevalo-Silva 等^[11]实验证明碱性成纤维细胞生长因子可以直接刺激体外培养的成软骨细胞的增殖和分化, 最终通过软骨性成骨, 使钙盐沉积, 转化成骨性结构, 形成新骨。

酸性成纤维细胞生长因子不仅分布于脑和神经组织中, 骨内成骨细胞和间充质细胞亦可分泌, 并沉积在骨基质中, 发挥骨生长因子的局部调节作用, 刺激骨细胞增殖和毛细血管生成, 促进骨形成和骨愈合^[12]。改善局部血液供应状况对促进骨愈合, 加快骨再生是非常重要的环节, 而酸性成纤维细胞生长因子在多种组织、细胞中均可表达, 它能与相应受体结合, 刺激血管内皮细胞和平滑肌细胞增殖诱导血管新生。

成纤维细胞生长因子 9 主要与成纤维细胞生长因子受体 2 和成纤维细胞生长因子受体 3 结合, 在人类胚胎期成纤维细胞生长因子受体 2 是软骨形成中心形成的最早标志, 成纤维细胞生长因子受体 2 主要表达于软骨膜和骨膜, 成纤维细胞生长因子受体 3 则主要表达于软骨生长板内的软骨细胞^[13]。研究表明, 胎儿期颅骨的膜内成骨中, 成纤维细胞生长因子受体 2 主要位于骨化前缘的成骨细胞。成纤维细胞生长因子 9 对骨再生的作用主要表现为促进膜内成骨, 给与体外培养的小鼠颅骨成纤维细胞生长因子 9 后可见颅缝融合, 成骨细胞分化增强^[14]。

转化生长因子 β : 转化生长因子 β 是一类多肽生长因子, 属于转化生长因子超家族, 转化生长因子 β 具有广

泛的生物学活性及多种调节功能, 能促进成骨细胞增殖和分化, 促进成纤维细胞分泌纤黏蛋白和胶原, 并能抑制破骨细胞的活性, 对骨细胞的生长、分化和免疫功能都有重要的调节作用。转化生长因子 β 广泛存在于动物正常组织细胞以及转化细胞中, 其中以骨组织和血小板含量最为丰富。转化生长因子 β 是损伤反应过程中的重要生物递质, 转化生长因子 β_1 是转化生长因子 β 重要的亚型之一, 在胚胎软骨形成过程中, 转化生长因子 β_1 可以诱导原始的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的作用^[15-16]。

在骨组织中, 转化生长因子 β_1 的含量最为丰富, 其对骨再生的作用表现为: ①对骨基质的形成和吸收有多效性, 是骨形成与吸收的双重因子。②促进骨膜下间质细胞增殖分化为成骨细胞和成软骨细胞, 成骨细胞合成大量胶原, 最终导致新骨形成。③诱导人胚成骨细胞合成胶原蛋白, 增加骨形成过程中胶原蛋白的含量, 从而加速新骨基质的形成及新骨的沉积。④刺激成骨细胞不断增殖并由不成熟型向成熟型转化。

胰岛素样生长因子: 胰岛素样生长因子是一类结构上类似于胰岛素原的多肽, 胰岛素样生长因子包括胰岛素样生长因子 I 和胰岛素样生长因子 II 2 个已知的亚型, 它们都能促进成骨细胞的增殖和基质合成。其中胰岛素样生长因子 I 在骨组织中含量丰富, 是骨生成的强刺激因子, 诱导间质细胞转化, 调节破骨细胞和成骨细胞的分化, 从而调控骨组织的改建。

Meinel 等^[17]发现将胰岛素样生长因子 I 吸附至聚羟基乳酸微球可有效修复绵羊胫骨骨骺端及骨干损伤。Luginbuehl 等^[18]发现体外培养时, 复合胰岛素样生长因子 I 的藻酸盐-磷酸三钙可将成骨样细胞系 MG-63(人骨肉瘤成骨样细胞系, 该细胞系具有成骨细胞的所有特性)细胞的增殖率提高到 7 倍水平。

胰岛素样生长因子 II 由成骨细胞合成, 通过自分泌或旁分泌调节骨发育, 对成骨细胞代谢具有重要调节作用^[19]。胰岛素样生长因子 II 能有效地促进骨细胞的有丝分裂和成骨细胞的功能分化, 增强碱性磷酸酶的活性和钙盐沉着, 对骨骼体积增大及长度延长起重要作用^[20]。

血小板衍生性生长因子: 血小板衍生性生长因子属糖蛋白二聚体家族, 是间叶组织来源细胞的促分裂原和趋化因子, 是骨细胞系列重要的有丝分裂原和生物趋化因子, 可在创伤骨组织中高度表达, 不仅可刺激骨髓基质细胞的有丝分裂, 增加骨细胞的数量, 还可刺激内皮细胞的有丝分裂, 促进移植区毛细血管的生长, 而且可使成骨细胞趋化增殖并且增加胶原蛋白合成的能力。Park 等^[21]将血小板衍生性生长因子加入到多孔聚乳酸膜来引导组织再生, 在治疗鼠的颅盖骨缺损中表明血小板衍生性生长因子与多孔聚乳酸膜协同加快新骨的形成, 在薄膜 2 周的植入期, 骨骼完全愈合。

血管内皮生长因子: 血管内皮生长因子通过自分泌或旁分泌与血管内皮细胞表面受体结合可促进内皮细胞增殖, 诱导新生血管形成, 为局部骨再生及代谢提供有利的微环境; 血管内皮生长因子作为一种特异性促血管内皮细胞增生及血管生成因子, 对正常生理及病理过程中的血管再生起着关键性作用。Geiger 等^[22]实验发现血管内皮生长因子可促进骨的血管化, 促进骨形成。Yamashima 等^[23]对外源性血管内皮生长因子修复鼠下颌骨缺损进行组织学观察, 发现血管内皮生长因子组标本内血管形成明显增加, 骨组织的再生也增加, 证实血管内皮生长因子能促进骨组织再生。Eckardt 等^[24]发现血管内皮生长因子可促进骨祖细胞的成骨作用。Li 等^[25]研究发现在兔骨折愈合过程中血管内皮生长因子可促进软骨细胞的成骨作用, 导致骨形成。

4.2 其他细胞因子对骨再生修复的影响

富含血小板血浆: 富含血小板血浆是血液经离心分层后位于白细胞上方富含血小板的血浆部分。血小板是生长因子的天然来源。血小板衍生性生长因子, 转化生长因子 β , 血管内皮生长因子, 表皮生长因子等储存在血小板的 α 颗粒中。各种生长因子综合作用诱导成骨细胞增殖以及新生血管形成, 促进种植体周围和骨移植材料的骨再生。Ferreira 等^[26]通过一项实验评价渐进性高浓度的富含血小板血清对人成骨细胞增殖的影响, 结果显示富含血小板血清能明显促进人成骨细胞增殖, 并呈现浓度依赖性。

生长分化因子: 生长分化因子是细胞调节的重要生物信号, 其中生长分化因子 5, 生长分化因子 6, 生长分化因子 7 是骨形态发生蛋白家族的成员。生长分化因子 5 主要表达于胚胎早期的软骨聚集区、软骨膜以及关节区, 在骨骼发育初期主要促进软骨祖细胞在一定部位聚集、黏附, 后期则能刺激软骨细胞增生、肥大^[27]。Katayama 等^[28]用转基因手段将生长分化因子 5 基因转入骨髓间充质干细胞, 使其持续稳定的表达, 并将转基因的骨髓间充质干细胞移植于软骨缺损处, 获得了良好的修复效果。

I 型胶原: I 型胶原是矿化的骨组织中唯一的一类胶原蛋白, 是骨基质的主要成分, 占骨有机基质的 80%~90%。其主要功能是作为组织支持物, 赋予组织以张力; 胶原的结构对矿物质沉积具有诱导作用, 它的表面含有促进成骨细胞吸附、矿物质沉积的位点, 可有效地增强矿化过程, 使植入的人工骨支架中生成新骨。胶原分子所形成的洞带是矿物质成核作用的部位, 骨盐结晶大都沉积在胶原纤维中^[29-30]。

成骨细胞特异性因子 2: 成骨细胞特异性因子 2 由成骨细胞和成骨样细胞所分泌。特异地表达于骨膜和牙周膜组织, 不是黏附于细胞表面, 而是分布在成骨细胞和牙周膜细胞周围的细胞外基质中, 在有骨形成能力的组

织中高表达, 成熟骨组织中无表达, 提示其可能与矿化组织的早期形成有关。Horiuchi 等^[31]实验研究表明该蛋白有效促进成骨细胞的黏附和生长。

5 结论和展望

综上所述, 多种细胞因子对通过促进成骨前体细胞的趋化、募集、增殖、分化、骨基质的合成改建以及血管的再生等活动, 对于骨再生起着核心的调控作用。但这些细胞因子对骨再生修复的具体调节机制还未明确, 人体内骨组织的修复过程是在多方面、多因素的调控下完成的, 各种细胞因子协同作用, 因此它们之间如何配伍、最佳搭配、最佳剂量等还有待探讨。除此之外, 利用组织工程技术、引导组织再生和化学根面处理等结合细胞因子研究骨组织再生也是下一步研究的重点。

6 参考文献

- [1] Tadic D, Epple M. A thorough physicochemical characterisation of 14 calcium phosphate-based bone substitution materials in comparison to natural bone. *Biomaterials*. 2004;25(6):987-994.
- [2] Urist MR. Bone: formation by autoinduction. *Science*. 1965; 150(698):893-899.
- [3] Kokubo S, Fujimoto R, Yokota S, et al. Bone regeneration by recombinant human bone morphogenetic protein-2 and a novel biodegradable carrier in a rabbit ulnar defect model. *Biomaterials*. 2003;24(9):1643-1651.
- [4] Nakagawa T, Sugiyama T, Shimizu K, et al. Characterization of the development of ectopic chondroid/bone matrix and chondrogenic/osteogenic cells during osteoinduction by rhBMP-2: a histochemical and ultrastructural study. *Oral Dis*. 2003; 9(5): 255-263.
- [5] Luk KD, Chen Y, Cheung KM, et al. Adeno-associated virus-mediated bone morphogenetic protein-4 gene therapy for in vivo bone formation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003; 308(3):636-645.
- [6] Liu W, Selever J, Murali D, et al. Threshold-specific requirements for Bmp4 in mandibular development. *Dev Biol*. 2005; 283(2):282-293.
- [7] Peng H, Usas A, Gearhart B, et al. Converse relationship between in vitro osteogenic differentiation and in vivo bone healing elicited by different populations of muscle-derived cells genetically engineered to express BMP4. *J Bone Miner Res*. 2004; 19(4): 630-641.
- [8] Tsutsumi S, Shimazu A, Miyazaki K, et al. Retention of multilineage differentiation potential of mesenchymal cells during proliferation in response to FGF. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001; 288(2):413-419.
- [9] Bouletreau PJ, Warren SM, Spector JA, et al. Hypoxia and VEGF up-regulate BMP-2 mRNA and protein expression in microvascular endothelial cells: implications for fracture healing. *Plast Reconstr Surg*. 2002; 109(7):2384-2397.
- [10] Moursi AM, Winnard PL, Winnard AV, et al. Fibroblast growth factor 2 induces increased calvarial osteoblast proliferation and cranial suture fusion. *Cleft Palate Craniofac J*. 2002; 39(5): 487-496.
- [11] Arevalo-Silva CA, Cao Y, Weng Y, et al. The effect of fibroblast growth factor and transforming growth factor-beta on porcine chondrocytes and tissue-engineered autologous elastic cartilage. *Tissue Eng*. 2001; 7(1):81-88.
- [12] Cuevas P, de Paz V, Cuevas B, et al. Osteopromotion for cranioplasty: an experimental study in rats using acidic fibroblast growth factor. *Surg Neurol*. 1997; 47(3):242-246.
- [13] Valverde-Franco G, Liu H, Davidson D, et al. Defective bone mineralization and osteopenia in young adult FGFR3^{-/-} mice. *Hum Mol Genet*. 2004; 13(3):271-284.
- [14] Igelzi MA Jr, Wang W, Young AT. Fibroblast growth factors lead to increased Msx2 expression and fusion in calvarial sutures. *J Bone Miner Res*. 2003; 18(4):751-759.
- [15] van den Berg WB, van der Kraan PM, Scharstuhl A, et al. Growth factors and cartilage repair. *Clin Orthop Relat Res*. 2001(391 Suppl):S244-250.
- [16] 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):1003-1010.
- [17] Meinel L, Zoidis E, Zapf J, et al. Localized insulin-like growth factor I delivery to enhance new bone formation. *Bone*. 2003; 33(4):660-672.
- [18] Luginbuehl V, Wenk E, Koch A, et al. Insulin-like growth factor I-releasing alginate-tricalciumphosphate composites for bone regeneration. *Pharm Res*. 2005; 22(6):940-950.
- [19] Constancia M, Hemberger M, Hughes J, et al. Placental-specific IGF-II is a major modulator of placental and fetal growth. *Nature*. 2002; 417(6892):945-948.
- [20] Hajjar D, Santos MF, Kimura ET. Propulsive appliance stimulates the synthesis of insulin-like growth factors I and II in the mandibular condylar cartilage of young rats. *Arch Oral Biol*. 2003; 48(9):635-642.
- [21] Park YJ, Ku Y, Chung CP, et al. Controlled release of platelet-derived growth factor from porous poly(L-lactide) membranes for guided tissue regeneration. *J Control Release*. 1998; 51(2-3):201-211.
- [22] Geiger F, Bertram H, Berger I, et al. Vascular endothelial growth factor gene-activated matrix (VEGF165-GAM) enhances osteogenesis and angiogenesis in large segmental bone defects. *J Bone Miner Res*. 2005; 20(11):2028-2035.
- [23] Yamashita T, Yoshimura K, Morita O, et al. Histological study of bone regeneration using vascular endothelial growth factor on rat mandibular bone defect. *Nihon Hotetsu Shika Gakkai Zasshi*. 2005; 49(5):726-735.
- [24] Eckardt H, Ding M, Lind M, et al. Recombinant human vascular endothelial growth factor enhances bone healing in an experimental nonunion model. *J Bone Joint Surg Br*. 2005; 87(10):1434-1438.
- [25] Li CY, Li L, Li YH, et al. Effects of extract from *Cornus officinalis* on nitric oxide and NF-kappaB in cortex of cerebral infarction rat model. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2005; 30(21):1667-1670.
- [26] Ferreira CF, Carriel Gomes MC, Filho JS, et al. Platelet-rich plasma influence on human osteoblasts growth. *Clin Oral Implants Res*. 2005;16(4):456-460.
- [27] Coleman CM, Tuan RS. Functional role of growth/differentiation factor 5 in chondrogenesis of limb mesenchymal cells. *Mech Dev*. 2003; 120(7):823-836.
- [28] Katayama R, Wakitani S, Tsumaki N, et al. Repair of articular cartilage defects in rabbits using CDMP1 gene-transfected autologous mesenchymal cells derived from bone marrow. *Rheumatology (Oxford)*. 2004; 43(8):980-985.
- [29] Giraud Guille MM, Mosser G, Helary C, et al. Bone matrix like assemblies of collagen: from liquid crystals to gels and biomimetic materials. *Micron*. 2005; 36(7-8):602-608.
- [30] Tzaphlidou M. The role of collagen in bone structure: an image processing approach. *Micron*. 2005; 36(7-8):593-601.
- [31] Horiuchi K, Amizuka N, Takeshita S, et al. Identification and characterization of a novel protein, periostin, with restricted expression to periosteum and periodontal ligament and increased expression by transforming growth factor beta. *J Bone Miner Res*. 1999; 14(7):1239-1249.

关于作者: 第一作者构思并设计本综述, 同时分析并解析相关数据, 第一作者起草资料并对本文负责。

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: 多种细胞因子对通过促进成骨前体细胞的趋化、募集、增殖、分化、骨基质的合成改建以及血管的再生等活动, 对于骨再生起着核心的调控作用。

本综述增加的新信息: 这些细胞因子对骨再生修复的具体调节机制还未明确, 人体内骨组织的修复过程是在多方面、多因素的调控下完成的, 各种细胞因子协同作用, 因此它们之间如何配伍、最佳搭配、最佳剂量等还有待探讨。利用组织工程技术、引导组织再生和化学根面处理等结合细胞因子研究骨组织再生是下一步研究的重点。