

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2013.23.025 [http://www.crter.org]

黄淑梅, 田京. 关节腔内注射间充质干细胞治疗半月板损伤的研究进展[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(23):4355-4362.

关节腔内注射间充质干细胞治疗半月板损伤的研究进展

黄淑梅, 田京

南方医科大学珠江医院, 广东省广州市 510282

文章亮点:

- 1 此问题的已知信息: 间充质干细胞具有多向分化潜能, 可诱导分化为纤维软骨细胞。
- 2 文章增加的新信息: 关节腔内注射间充质干细胞治疗半月板损伤具有对机体损伤小, 可以有效促进半月板再生等特点, 文章以关节腔内注射间充质干细胞治疗半月板损伤为主线, 总结了关节腔内注射间充质干细胞的细胞选择、注射后间充质干细胞定向迁移和定向分化的机制以及治疗效果等, 同时质疑了关节腔内注射间充质干细胞的治疗的方法和技术的统一性以及治疗效果稳定性。
- 3 临床应用的意义: 如何有效地修复半月板损伤, 恢复膝关节的功能, 防止半月板损伤后膝关节骨性关节炎、关节腔变窄和早期骨性关节炎等问题的发生, 一直是临床医生所探讨的难题。关节腔内注射间充质干细胞对机体损伤小, 可以有效促进半月板再生, 逐渐恢复膝关节的功能, 同时由于间充质干细胞抗炎反应和免疫抑制特性等特点, 使得关节腔内直接注射间充质干细胞治疗半月板损伤具有很强的应用价值。

关键词:

干细胞; 干细胞学术探讨; 间充质干细胞; 半月板; 损伤; 关节腔内注射; 修复; 再生; 定向迁移; 定向分化; 组织工程; 关节软骨退行性变

摘要

背景: 半月板损伤治疗效果的欠佳严重影响人们的生活质量, 对于运动员而言可能意味着职业生涯的终止。

目的: 探讨关节腔内注射间充质干细胞治疗半月板缺损的有效性。

方法: 由第一作者应用计算机检索 PubMed、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普数据库和万方数据库 1980年5月至2012年8月相关文献。在标题、摘要、关键词中以“meniscus, mesenchymal stem cells (MSCs), intra-articular injection, regeneration”或“半月板, 间充质干细胞, 关节腔内注射, 再生”为检索词进行检索。选择文章内容与关节腔内注射有关者, 同一领域文献则选择近期发表在权威杂志文章。初检得到 181 篇文献, 根据纳入标准选择关于半月板损伤的间充质干细胞治疗的 62 篇文献进行综述。

结果与结论: 间充质干细胞行关节腔内注射后黏附于半月板损伤部位, 并定向分化为半月板纤维软骨细胞, 有效促进半月板损伤的修复和半月板的再生。关节腔内注射间充质干细胞治疗半月板损伤具有重要的临床应用价值。

Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for treatment of meniscus injury

Huang Shu-mei, Tian Jing

Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510282, Guangdong Province, China

Abstract

BACKGROUND: Poor therapeutic effects of meniscus injury greatly influence the quality of life of the patients. What's even worse, it may lead to the end of the sport life of athletes.

OBJECTIVE: To investigate the efficiency of intra-articular injection of mesenchymal stem cells in the

黄淑梅, 女, 1989年生, 广东省台山市人, 汉族, 南方医科大学珠江医院在读本科。

Shirley12314@yahoo.com.cn

通讯作者: 田京, 教授, 副主任医师, 硕士生导师, 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:R394.2

文献标识码:B

文章编号:2095-4344 (2013)23-04355-08

收稿日期: 2012-09-26

修回日期: 2012-11-02 (20120826001/D-S)

Huang Shu-mei, Zhujiang
Hospital, Southern Medical
University, Guangzhou
510282, Guangdong Province,
China
Shirley12314@yahoo.com.cn

Corresponding author: Tian
Jing, Professor, Associate chief
physician, Master's supervisor,
Zhujiang Hospital, Southern
Medical University, Guangzhou
510282, Guangdong Province,
China
tian_jing6723@yahoo.com.cn

Received: 2012-09-26

Accepted: 2012-11-02

treatment of meniscus injury.

METHODS: A computer-based online retrieval of PubMed database, CNKI database between May 1980 and August 2012 was performed to search articles regarding intra-articular injection using the key words "meniscus, mesenchymal stem cell, intra-articular injection, regeneration" in English or Chinese. In the same research field, papers published recently or in authoritative journals were selected. A total of 181 papers were initially retrieved. According to inclusion criteria, 62 papers regarding use of mesenchymal stem cells in the treatment for meniscus injuries" were suitable for final analysis.

RESULTS AND CONCLUSION: The intra-articularly injected mesenchymal stem cells adhered to the injury site and differentiated into meniscal cells, thus effectively enhanced the repair of meniscus injury and accelerated meniscus regeneration. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells is of great clinical value for treatment of meniscus injury.

Key Words: stem cells; stem cell academic discussion; mesenchymal stem cells; meniscus; injury; intra-articular injection; repair; regeneration; oriented migration; oriented differentiation; tissue engineering; articular cartilage degeneration

Huang SM, Tian J. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for treatment of meniscus injury. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2013;17(23):4355-4362.

0 引言

骨及软骨组织损伤疾病的修复和治疗是再生医学领域的重点之一,包括股骨头坏死、退行性疾病、半月板损伤等难于治疗和恢复的疾病。间充质干细胞具有向骨、软骨、脂肪等间质组织来源细胞分化的能力,并拥有良好的免疫调节作用,因此应用间充质干细胞在再生医学中用于的修复骨及软骨损伤具有很高的研究和应用价值^[1-2]。

膝关节半月板损伤是最常见的关节内损伤,目前主要的治疗方法是半月板部分切除,但其可导致关节软骨退行性变、关节腔变窄和早期骨性关节炎^[3]。近年来,半月板组织工程技术发展迅速,应用也越来越广泛,但是应用于临床需要解决支架选择、形态匹配、治疗过程中需施行多次手术等问题^[4]。间充质干细胞具有多向分化潜能,且不具有胚胎干细胞使用的伦理冲突矛盾^[5]。关节腔内注射间充质干细胞治疗半月板损伤具有对机体损伤小,可以有效促进半月板再生等特点,越来越受到研究人员的关注。

关于间充质干细胞治疗半月板损伤或再生疾病的医疗技术主要有以下手段^[6-7],体外诱导间充质干细胞分化为成骨细胞或软骨细胞。用于接种间充质干细胞或体外培养组织的支架研制,对伤处和种子细胞无毒副作用,可降解。应用间充质干细胞为种子细胞进行骨或软骨损伤修复的动物模型实验,可对当前难治组织工程疾病进行较为有效的治疗。

文章以关节腔内注射间充质干细胞治疗半月板损伤为主线,总结了关节腔内注射间充质干细胞的细胞选择、注射后间充质干细胞定向迁移和定向分化的机制以及治疗效果等,以促进其在临床中的发展和应用。

1 资料和方法

1.1 资料来源 第一作者于2012年8月以“meniscus, mesenchymal stem cells(MSCs), intra-articular injection, regeneration”为英文关键词,以“半月板 间充质干细胞 关节腔内注射 再生”为检索词进行检索为中文关键词,检索1980年5月至2012年8月PubMed

数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普数据库和万方数据库。

1.2 入选标准 ①纳入标准:文献所述内容需与半月板损伤和间充质干细胞治疗密切相关。②排除标准:重复研究或内容较陈旧的文献。

1.3 数据的提取 通过计算机检索,阅读标题和摘要进行初筛,排除与主题无关或内容重复性的研究,共保留62文献进一步分析。

1.4 质量评估 初检得到文献181篇,阅读标题和摘要进行初筛,排除研究目的与此文无关的101篇,观点落后及重复性的研究18篇,保留62篇文献做进一步分析。

2 结果

2.1 可分化为半月板纤维软骨细胞的不同来源间充质干细胞 间充质干细胞是成体干细胞,具有自我更新和维持未分化的能力,在一定内外环境因素的影响下可以激活并定向分化^[8],成为成骨细胞,脂肪细胞,软骨细胞,滑膜细胞等多种组织细胞^[9]。间充质干细胞来源广泛,骨髓间充质干细胞是最早报道可以从体内分离的间充质干细胞,同时也是目前使用最广的间充质干细胞^[10]。后续的研究发现脂肪组织^[11],滑膜^[12],骨骼肌^[13],脐血^[14],胎盘^[15],骨膜^[16],软骨等组织亦可以分离出间充质干细胞^[17],且对机体的损伤更小。不同组织来源的间充质干细胞细胞数量,增殖及分化为纤维软骨细胞的能力都不同,这对于治疗过程中肝细胞的选择有非常重要的影响。Kisic等^[18]发现骨髓,脂肪,骨骼肌和滑膜等组织中,每单位的骨膜组织分离的间充质干细胞数量最多,而四种间充质干细胞增殖活性没有明显的差别,这提示骨膜可成为间充质干细胞的良好细胞来源。Sakaguchi等^[19-20]比较了人类骨髓间充质干细胞、骨膜间充质干细胞、滑膜间充质干细胞、骨骼肌间充质干细胞以及脂肪间充质干细胞等分化为软骨细胞的能力,发现滑膜间充质干细胞向软骨细胞分化的潜力最大,其次是骨髓间充质干细胞和骨膜间充质干细胞。然而,如何更好选择细胞来源广泛,体外培养方便,分化为软骨细胞能力强的间充质干细胞还需要更深入的研究和实验。

2.2 间充质干细胞注入关节腔内后向损伤部位定向移动 关节腔内注射间充质干细胞治疗半月板损伤的一个难题是干细胞能否定位于缺损部位。大量研究表明,间充质干细胞直接注射到关节腔内后,可以迁移至损伤部位,直接参与组织修复,并且通过旁分泌途径诱导宿主的修补反应,替换损伤组织^[21]。Horie等^[22]实验中注射的滑膜间充质干细胞紧密结合在半月板损伤部位和滑膜上,间充质干细胞也可以有效地黏附在关节软骨和前交叉韧带的缺损处^[23]。实验证明在局部微环境的作用下,间充质干细胞可以迁移并移植到骨骼肌组织,尤其损伤部位,在黏附部分定向分化^[24-25]。目前介导注射细胞归巢的具体机制尚未完全明了,可能是由于损伤的半月板及关节囊的切口处会产生某些细胞因子或者趋化因子,如基质细胞衍生因子1、和单核细胞趋化蛋白1及转化生长因子 β 、白细胞介素 α 、血小板转化生长因子等可促进细胞的定向移动^[26-27]。

2.3 间充质干细胞定向分化为半月板纤维软骨细胞

体外培养过程对间充质干细胞分化的影响:间充质干细胞具有多向化分能,不同的培养条件可诱导向不同方向分化。体外培养过程中的很多因素会对细胞的增殖,分化和细胞的免疫原性产生影响,如:间充质干细胞分离提取的方法,培养皿表面性质,共培养细胞的选择,细胞密度,以及各种生长因子的使用等^[28]。在细胞培养基中加入不同的生长因子,可诱导间充质干细胞分化为不同的组织细胞。转化生长因子 β s抑制间充质干细胞分化为脂肪细胞和成骨细胞,但可促进间充质干细胞分化为软骨细胞和心肌细胞^[29]。另有实验证明转化生长因子 β s,骨形态发生蛋白,Sox9,纤维细胞因子以及血小板衍生长因子等有效促进间充质干细胞分化为软骨细胞^[30]。透明质酸常用于治疗骨关节炎,其亦有利于提高间充质干细胞向软骨细胞分化的活性^[31]。已报道的实验研究中,只有由Centeno报道的一例实验在体外细胞培养过程中使用普通培养基,经皮下注射骨髓间充质干细胞来促进半月板的再生,大量实验研究结果表明在体外培养过程中加入生长因子明显促进间充质干细胞向软骨细胞的定向分化。可能原因为生长因子的作用可诱导间充质干细胞纤维软骨祖细胞转化,注射到关节腔后,间充质干细胞通过改变细胞形态和细胞骨架来控制细胞的定向分化^[32]。另外,有实验表明体外培养过程中流体静压力也可促进间充质干细胞分化为

软骨细胞^[33]。

王志波^[34]为探寻无血运区半月板损伤的治疗方式,以新西兰大白兔为实验动物,制作半月板损伤动物模型,并尝试使用以自体纤维蛋白胶为基质材料,以骨形态发生蛋白2为细胞因子,在无需传代扩增骨髓间充质干细胞的前提下,诱导间充质干细胞转化成纤维软骨细胞来修复半月板损伤。研究结果证实纤维蛋白胶是骨髓间充质干细胞及骨形态发生蛋白的理想载体,以纤维蛋白胶为载体的纤维蛋白胶+骨髓间充质干细胞+骨形态发生蛋白2复合物可以有效的促进和改善无血运区半月板损伤的修复,从而为临床治疗无血运区半月板损伤提供一种新的方法。尤微等^[35]通过体外试验用特定细胞因子刺激诱导分离扩增后的兔骨髓间充质干细胞,使其分化为软骨细胞,为后续构建工程化半月板研究提供种子细胞,探讨兔骨髓间充质干细胞,重建半月板组织的可行性和有效性。结果显示已分离并经体外扩增的兔骨髓间充质干细胞在用碱性成纤维细胞生长因子和转化生长因子 $\beta 1$ 协同刺激后,细胞生长速度增快,免疫组织化学检测提示向软骨细胞系分化。说明碱性成纤维细胞生长因子、和转化生长因子 $\beta 1$ 能够加快骨髓间充质干细胞的体外增殖并促使使其向软骨细胞系分化,为构建工程化半月板提供了可靠的自体来源种子细胞。

关节腔内局部微环境对间充质干细胞分化的影响:目前大量实验结果表明间充质干细胞可分泌多种免疫活性调节因子,如一氧化氮(NO)、加双氧酶(IDO)等^[36],和促再生活性因子^[37],间充质干细胞移植到关节腔后,通过细胞与细胞之间的直接作用或者分泌多种活性因子,调节局部微环境,从而激活内源性再生细胞促进局部组织的修复^[38]。Horie等^[22]证实半月板损伤后,周围的关节软骨,滑膜组织,残留半月板,以及关节滑液,和机械压力都会影响微环境。这种微环境的变化本身可提供足够的信号诱导和维持间充质干细胞向半月板细胞定向分化。相似的,在不同的微环境影响下,间充质干细胞可以分化为不同的组织细胞,Koga等^[39]发现未分化的间充质干细胞植入缺损的关节软骨中可定向分化为关节软骨细胞。Birmingham等^[40]发现间充质干细胞体外培养过程加入成骨细胞或者骨细胞共培养时,成骨细胞或者骨细胞产生的生物信号可以有效的诱导间充质干细胞成骨分化,且骨细胞共培养的结果更明显。但是目前对

于微环境变化可以诱导间充质干细胞定向分化的具体机制尚未十分明了,研究发现细胞内染色体端粒的长度和端粒酶的活性对细胞的分化有一定的影响^[41]。

2.4 关节腔内注射干细胞促进半月板损伤后再生

间充质干细胞在半月板缺损处再生:Horas等^[42]于2003年首次将组织工程及细胞疗法治疗关节和骨骼疾病应用于临床。目前,间充质干细胞,尤其骨髓间充质干细胞的研究越来越多^[43],强大的研究热潮源于Murphy于2003年发表的一篇关于在羊关节腔内注射骨髓间充质干细胞的研究报道。Murphy等^[44]在摘除半月板的羊关节腔内注射间充质干细胞,6周和12周后观察,可见间充质干细胞治疗组与单纯透明质酸治疗组或者生理盐对照组相比,关节软骨损伤修复和半月板损伤修复结果明显。AL Fageh等^[45]在摘除前交叉韧带和内侧半月板的动物模型上观察到间充质干细胞治疗组的手术切口部位见半月板样组织形成,显微镜下显示为不完全成熟半月板纤维软骨细胞。可以推测治疗时间足够长时,该组织可形成正常半月板。Horie等^[22, 46]在大鼠关节内注射滑膜间充质干细胞治疗半月板大面积缺损。结果显示滑膜干细胞黏附在缺损部位,直接分化为半月板纤维软骨细胞,促进了半月板再生,同时滑膜干细胞未迁移至其他组织或器官^[47]。王志波等^[48]在膝关节半月板损伤区注入纤维蛋白胶+骨髓间充质干细胞+骨形态发生蛋白混合物后,缺损区修复组织与周围组织融合良好,三者可有效的促进和改善半月板无血运区损伤的修复。Agung等^[21]在前交叉韧带,内侧半月板和股骨髁关节软骨损伤的SD大鼠,注射低浓度的干细胞只能迁移至交叉韧带的损伤部位,较高浓度的干细胞可迁移至交叉韧带,半月板和关节软骨的损伤部位,并且可见损伤部位组织明显再生。以上实验研究都提示膝关节创伤性损伤后行关节腔内注射间充质干细胞可有助于半月板损伤的修复,长远而言将有利于延缓骨关节炎的病程进展或者降低骨关节炎的发生率^[49]。

间充质干细胞促进半月板缝合后的修复:关节镜可用于半月板损伤的治疗,半月板边缘撕裂可行缝合修复,通常行半月板部分切除,保留未损伤的部分。对早期怀疑半月板损伤者可行急诊关节镜检查,早期处理半月板损伤,缩短疗程,提高治疗效果,减少损伤性关节炎的发生。半月板的损伤,尤其是无血管区的损伤其缝合治疗效果不理想^[50]。在家兔或其他实验动

物中,半月板缝合不能促进修复过程^[51],人类中此类撕裂伤缝合后的治愈率低于20%-30%。Ruiz-Ibán等^[52]的实验结果表明半月板损伤缝合后加入脂肪间充质干细胞提高了治愈率。半月板全层纵行损伤的长度对最后半月板愈合的影响不明显。但是损伤后延迟缝合,间充质干细胞促进愈合的效果不明显。该试验提示间充质干细胞促进急性半月板损伤的修复的效果明显,但对于慢性半月板损伤的修复效果不明显。

间充质干细胞在临床中应用:目前间充质干细胞治疗半月板缺损的数据主要来源于动物实验,临床上间充质干细胞治疗半月板损伤仍处于临床实验阶段^[53],间充质干细胞治疗半月板急性损伤的数据尚缺乏。Centeno等^[54]在一位骨关节炎患者关节内注射透明质酸后注射间充质干细胞。注射间充质干细胞后一周及两周时再注射血小板溶解产物及地塞米松。实验前后MRI结果比较显示半月板的体积增大,患者主诉疼痛减轻,膝关节活动范围增大。该试验证明了关节腔内注射间充质干细胞的治疗方法可能也使用于人类,然而间充质干细胞治疗人半月板损伤仍处于早期临床试验阶段,确切的治疗效果需要大规模随机临床实验的开展和更深入的研究。

2.5 半月板再生的细胞组织工程技术 组织工程技术是生长因子治疗、基因治疗、细胞治疗、基质支架研究等的综合应用,利用功能细胞及基质支架培育出工程组织重建或替代损伤的半月板。主要包括功能细胞选择、基质支架研究以及生物反应器的研究。半月板纤维软骨细胞、间充质干细胞是目前研究最多的半月板组织再生的功能细胞^[55]。

干细胞移植法是目前医学领域比较先进和前沿的治疗方法,是世界先进的医疗水平的重要组成部分,该疗法可以从根源上改善骨科疾病患者的血液循环功能与肌肉及组织营养供给、调节免疫系统和内分泌系统功能,修复脊髓损伤、骨纤维病变、促进患者微循环改善,恢复机体正常功能的同时,提高患者生活质量,有效避免由骨科疾病引发的眼、肺、肌肉、骨骼病变的产生,是骨科疾病提供了有效的治疗方式^[56]。

干细胞定向诱导及转化生长因子 $\beta 1$ 基因修饰术,

通过调节多种细胞的生长和分化,诱导骨髓间充质干细胞向软骨细胞方向分化,组织工程技术治疗半月板损伤必将在临床领域获得更大进展。朱现玮等^[57],观察丝素蛋白/羟基磷灰石复合骨髓间充质干细胞修复兔半月板无血运区软骨损伤效果,实验结果证明,复合材料组大体观察损伤被修复组织填充,8-12周效果逐渐改善,与正常半月板组织相似,优于其他两组;组织学检查显示8周时出现软骨囊和排列紊乱的胶原纤维,12周时完全修复了半月板损伤区,表现为纤维软骨样组织愈合;单纯材料组部分修复了半月板损伤区,呈瘢痕愈合,对照组未见软骨修复,MRI检查显示复合材料组修复效果较好;说明丝素蛋白/羟基磷灰石复合骨髓间充质干细胞可有效地修复半月板无血运区缺损,丝素蛋白/羟基磷灰石材料作为半月板软骨组织工程支架材料的良好生物相容性。徐青镭等^[58]将已分离并经体外传代培养扩增的兔骨髓间充质干细胞在用磁性成纤维细胞生长因子和转化生长因子 $\beta 1$ 协同刺激后,用反转录-聚合酶链式反应的方法从分子水平寻找进入软髓细胞分化谱系的证据。结果显示已分离并经体外扩增的兔髓髓骨髓间充质干细胞在用成纤维细胞生长因子和转化生长因子 $\beta 1$ 协同刺激后,用RT-CPR的方法探明有pC-I的编码基因表达,证明其已经进入软骨细胞分化谱系,说明成纤维细胞生长因子和转化生长因子 $\beta 1$ 能够刺激间充质干细胞的体外增殖并且使进入软髓细胞分化谱系,为半月板组织工程重建提供了可靠的自体来源种子细胞。

李杰等^[59]总结了骨髓基质干细胞在治疗和修复膝关节半月板损伤方面具有独到的优势,其中包括其损伤面较小,方便易行,没有后遗症,并克服了切除半月板引起的形态和生物功能的改变,避免了因异体材料移植引起的膝载荷传导紊乱和晚期骨性关节炎发病的可能,与保留半月板修复其功能的临床治疗理念较为接近,并成为当前和今后治疗与修复膝关节半月板损伤的新思路。而在其修复治疗的过程中,其关键在于一方面如何获得大量纯化的骨髓基质干细胞并在体外定向诱导为半月板软骨表型的细胞,另一方面是诱导分化的确切机制研究。

3 不足与展望

半月板损伤经历了由不治疗到治疗、由完全切除

到尽量保留、由开放手术到关节镜下手术、到移植、重建等治疗阶段;如何保全和建立半月板结构、形态的完整,保证其正常的生物力学功能,是治疗的关键和目的。由于间充质干细胞抗炎反应和免疫抑制特性等地点,使得关节腔内直接注射间充质干细胞治疗半月板损伤具有很强的应用价值^[60]。

众多的实验研究结果体现了临床上广泛应用间充质干细胞治疗的良好前景。然而值得注意的是关节腔内注射间充质干细胞的治疗方法技术尚未成熟,治疗效果不稳定。Hong等^[61]采用关节镜下由内向外的手术方法修复纵层损伤的半月板后关节腔内注射间充质干细胞。结果显示半月板与胫骨平台未充分融合,且间充质干细胞治疗组疗效与对照组无明显的差别。关节腔内注射间充质干细胞修复半月板缺损的实验结果很难订立具体标准。已报道的大多数研究主要应用未分化的骨髓间充质干细胞,合并手术治疗。这是非常重要的影响因素,因为间充质干细胞具有多向分化潜能,注射间充质干细胞后,如果不能有效诱导分化为特定的细胞类型,间充质干细胞可能分化为其他组织细胞,例如成骨细胞,成纤维细胞,甚至神经细胞。这在创伤性骨关节炎等损伤中是极有可能的,因此类损伤分泌多种生长因子^[62],影响间充质干细胞的定向分化。这可能是实验结果差异较大一个原因。另外,关节腔内注射间充质干细胞治疗半月板损伤仍有很多问题需要解决,例如间充质干细胞来源的选择,体外细胞培养的条件,细胞剂量的确定等的具体标准,以及如何使间充质干细胞有效植入,避免炎症反应、抑制免疫反应使再生半月板与胫骨良好融合等问题。短期内这些问题也许不能全部解决,但是随着研究技术的提高,研究内容的不断深入,关节腔内注射间充质治疗半月板损伤将成为有效而普遍的治疗方法。

作者贡献: 第一作者与通讯作者构思并设计本综述,分析并解析数据,第一作者起草,经通讯作者审校,第一作者与通讯作者对文章负责。

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: 不涉及伦理内容。

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。

4 参考文献

- [1] 张经纬,冯建翔,徐荣明,等. 慢病毒介导碱性成纤维细胞生长因子基因转染促进半月板纤维软骨细胞的增殖与基质合成[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2007,11(41):8267-8270.
- [2] 朱文辉,王予彬. 膝关节半月板损伤后愈合的细胞分子生物学研究进展[J].中国微创外科杂志,2008,8(8):752-754.
- [3] Andersson-Molina H, Karlsson H, Rockborn P. Arthroscopic partial and total meniscectomy: A long-term follow-up study with matched controls. Arthroscopy. 2002;18(2):183-189.
- [4] Cui X, Hasegawa A, Lotz M, et al. Structured Three-Dimensional Co-Culture of Mesenchymal Stem Cells With Meniscus Cells Promotes Meniscal Phenotype Without Hypertrophy. Biotechnol Bioeng. 2012;109:2369-2380.
- [5] Somoza RA, Rubio FJ. Cell therapy using induced pluripotent stem cells or somatic stem cells: this is the question. Curr Stem Cell Res Ther. 2012;7(3):191-196.
- [6] 吴鹏飞,邓亮,谷文光,等.半月板损伤与修复研究进展[J].中国矫形外科杂志,2011,19(20):1706-1709.
- [7] 张海宁,冷萍,王英振,等.骨髓基质干细胞复合藻酸钙凝胶修复全层半月板无血运区缺损[J].中华外科杂志,2010,48(17):1309-1312.
- [8] Prosecka E, Buzgo M, Rampichova M, et al. Thin-layer hydroxyapatite deposition on a nanofiber surface stimulates mesenchymal stem cell proliferation and their differentiation into osteoblasts. Biomed Biotechnol. 2012; 2012:428-503.
- [9] Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. Cytotherapy. 2006;8(4):315-317.
- [10] Kassem M, Abdallah BM. Human bone-marrow-derived mesenchymal stem cells: biological characteristics and potential role in therapy of degenerative diseases. Cell Tissue Res. 2008;331(1):157-163.
- [11] Minter D, Marra KG, Rubin JP. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells: Biology and Potential Applications. Adv Biochem Eng Biotechnol. 2012 Jul 24.
- [12] Zhao W, Xing G, Yu S. Application of synovium-derived mesenchymal stem cells in tissue engineering. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. 2011;25(12):1504-1507.
- [13] Jackson W M, Lozito T P, Djouad F, et al. Differentiation and regeneration potential of mesenchymal progenitor cells derived from traumatized muscle tissue. Cell Mol Med. 2011; 15(11):2377-2388.
- [14] Moretti P, Hatlapatka T, Marten D, et al. Mesenchymal stromal cells derived from human umbilical cord tissues: primitive cells with potential for clinical and tissue engineering applications. Adv Biochem Eng Biotechnol. 2010;123:29-54.
- [15] Bacenkova D, Rosocha J, Tothova T, et al. Isolation and basic characterization of human term amnion and chorion mesenchymal stromal cells. Cytotherapy. 2011;13(9):1047-1056.
- [16] Ringe J, Leinase I, Stich S, et al. Human mastoid periosteum-derived stem cells: promising candidates for skeletal tissue engineering. Tissue Eng Regen Med. 2008; 2(2-3):136-146.

- [17] Mohal JS, Tailor HD, Khan WS. Sources of adult mesenchymal stem cells and their applicability for musculoskeletal applications. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2012;7(2):103-109.
- [18] Kisiel AH, Mcduffee LA, Masaoud E, et al. Isolation, characterization, and in vitro proliferation of canine mesenchymal stem cells derived from bone marrow, adipose tissue, muscle, and periosteum. *Am J Vet Res.* 2012;73(8):1305-1317.
- [19] Sakaguchi Y, Sekiya I, Yagishita K, et al. Comparison of human stem cells derived from various mesenchymal tissues: superiority of synovium as a cell source. *Arthritis Rheum.* 2005;52(8):2521-2529.
- [20] Li Q, Tang J, Wang R, et al. Comparing the chondrogenic potential in vivo of autogeneic mesenchymal stem cells derived from different tissues. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol.* 2011;39(1):31-38.
- [21] Agung M, Ochi M, Yanada S, et al. Mobilization of bone marrow-derived mesenchymal stem cells into the injured tissues after intraarticular injection and their contribution to tissue regeneration. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2006;14(12):1307-1314.
- [22] Horie M, Sekiya I, Muneta T, et al. Intra-articular injected synovial stem cells differentiate into meniscal cells directly and promote meniscal regeneration without mobilization to distant organs in rat massive meniscal defect. *Stem Cells.* 2009;27(4):878-887.
- [23] Koga H, Shimaya M, Muneta T, et al. Local adherent technique for transplanting mesenchymal stem cells as a potential treatment of cartilage defect. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(4):R84.
- [24] Papadopoulou A, Yiangou M, Athanasiou E, et al. Mesenchymal stem cells are conditionally therapeutic in preclinical models of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(10):1733-1740.
- [25] Chen FH, Tuan RS. Mesenchymal stem cells in arthritic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(5):223.
- [26] Caplan AI, Dennis JE. Mesenchymal stem cells as trophic mediators. *Cell Biochem.* 2006;98(5):1076-1084.
- [27] Miller MD. Re: Expression of cytokines after meniscal rasping to promote meniscal healing. *Arthroscopy.* 2002;18(5):563.
- [28] Sotiropoulou PA, Perez SA, Salagianni M, et al. Characterization of the optimal culture conditions for clinical scale production of human mesenchymal stem cells. *Stem Cells.* 2006;24(2):462-471.
- [29] Watabe T, Miyazono K. Roles of TGF-beta family signaling in stem cell renewal and differentiation. *Cell Res.* 2009;19(1):103-115.
- [30] Zhang Y, Khan D, Delling J, et al. Mechanisms underlying the osteo- and adipo-differentiation of human mesenchymal stem cells. *Scientific World Journal.* 2012;2012:793-823.
- [31] Kavalkovich KW, Boynton RE, Murphy JM, et al. Chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells within an alginate layer culture system. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2002;38(8):457-466.
- [32] Park JS, Chu JS, Tsou AD, et al. The effect of matrix stiffness on the differentiation of mesenchymal stem cells in response to TGF- β . *Biomaterials.* 2011;32(16):3921-3930.
- [33] Safshekan F, Tafazzoli-Shadpour M, Shokrgozar MA, et al. Intermittent Hydrostatic Pressure Enhances Growth Factor-Induced Chondroinduction of Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Artif Organs.* 2012 Aug 10.
- [34] 王志波. BMP-2诱导MSCs修复无血运区半月板损伤的实验研究[J]. 青岛大学, 2012.
- [35] 尤微, 熊建义, 曹清丽, 等. 细胞因子诱导骨髓间充质干细胞构建工程化半月板种子细胞[J]. 深圳中西医结合杂志, 2010, 4:197-200.
- [36] 赵玉鑫, 王洪, 杨述华, 等. 半月板纤维软骨细胞与小肠黏膜下层的组织相容性[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(2):206-208.
- [37] Shi Y, Hu G, Su J, et al. Mesenchymal stem cells: a new strategy for immunosuppression and tissue repair. *Cell Res.* 2010;20(5):510-518.
- [38] Koelling S, Miosge N. Stem cell therapy for cartilage regeneration in osteoarthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2009;9(11):1399-1405.
- [39] Koga H, Muneta T, Ju YJ, et al. Synovial stem cells are regionally specified according to local microenvironments after implantation for cartilage regeneration. *Stem Cells.* 2007;25(3):689-696.
- [40] Birmingham E, Niebur GL, McHugh PE, et al. Osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells is regulated by osteocyte and osteoblast cells in a simplified bone niche. *Eur Cell Mater.* 2012;23:13-27.
- [41] Mirsaidi A, Kleinhans KN, Rimann M, et al. Telomere length, telomerase activity and osteogenic differentiation are maintained in adipose-derived stromal cells from senile osteoporotic SAMP6 mice. *J Tissue Eng Regen Med.* 2012;6(5):378-390.
- [42] Horas U, Pelinkovic D, Herr G, et al. Autologous chondrocyte implantation and osteochondral cylinder transplantation in cartilage repair of the knee joint. A prospective, comparative trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85-A(2):185-192.
- [43] Madry H, Cucchiari M. Clinical potential and challenges of using genetically modified cells for articular cartilage repair. *Croat Med J.* 2011;52(3):245-261.
- [44] Murphy JM, Fink DJ, Hunziker EB, et al. Stem cell therapy in a caprine model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(12):3464-3474.
- [45] Al Faqeh H, Nor Hamdan BM, Chen HC, et al. The potential of intra-articular injection of chondrogenic-induced bone marrow stem cells to retard the progression of osteoarthritis in a sheep model. *Exp Gerontol.* 2012;47(6):458-464.
- [46] Horie M, Driscoll MD, Sampson HW, et al. Implantation of allogenic synovial stem cells promotes meniscal regeneration in a rabbit meniscal defect model. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94(8):701-712.
- [47] 孙延山, 卢斌, 姜鑫, 等. 血管内皮细胞生长因子与半月板白区修复中新生血管的长入[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(15):2669-2671.
- [48] 王志波, 王德春. BMP-2诱导MSCs修复无血运区半月板损伤的实验研究[J]. 中国社区医师:医学专业, 2011, 31:3-4.
- [49] Qi Y, Feng G, Yan W. Mesenchymal stem cell-based treatment for cartilage defects in osteoarthritis. *Mol Biol Rep.* 2012;39(5):5683-5689.
- [50] Gallacher PD, Gilbert RE, Kanes G, et al. White on white meniscal tears to fix or not to fix?. *Knee.* 2010;17(4):270-273.
- [51] Becker R, Pufe T, Kulow S, et al. Expression of vascular endothelial growth factor during healing of the meniscus in a rabbit model. *Bone Joint Surg Br.* 2004;86(7):1082-1087.

- [52] Ruiz-Ibán MÁ, Díaz-Heredia J, García-Gómez I, et al. The effect of the addition of adipose-derived mesenchymal stem cells to a meniscal repair in the avascular zone: an experimental study in rabbits. *Arthroscopy*. 2011;27(12):1688-1696.
- [53] Steinert AF, Ghivizzani SC, Rethwilm A, et al. Major biological obstacles for persistent cell-based regeneration of articular cartilage. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(3):213.
- [54] Centeno CJ, Busse D, Kisiday J, et al. Regeneration of meniscus cartilage in a knee treated with percutaneously implanted autologous mesenchymal stem cells. *Med Hypotheses*. 2008;71(6):900-908.
- [55] 吴伟,陈世益. 半月板损伤修复的研究进展[J].中国运动医学杂志,2004,23(6):657-659.
- [56] 裴彩利.半月板运动损伤的组织工程修复[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,15(46):8718-8721.
- [57] 朱现玮,徐卫袁,张兴祥,等.多孔型丝素蛋白/羟基磷灰石复合骨髓间充质干细胞修复兔半月板无血运区软骨损伤[J].中国组织工程研究,2012,16(29):5375-5378.
- [58] 徐青镭,万年宇,吴海山,等.兔骨髓干细胞向软骨细胞分化用于半月板组织工程重建[J].中国临床康复,2003,7(6):912-913.
- [59] 李杰,刘富顺.膝关节半月板损伤与骨髓基质干细胞[J].中国组织工程研究,2012,16(14):2617-2620.
- [60] Welch JA, Montgomery RD, Lenz SD, et al. Evaluation of small-intestinal submucosa implants for repair of meniscal defects in dogs. *Am J Vet Res* 2002;63(3):427-431.
- [61] Hong JH, Park JI, Kim KH, et al. Repair of the Complete Radial Tear of the Anterior Horn of the Medial Meniscus in Rabbits: A Comparison between Simple Pullout Repair and Pullout Repair with Human Bone Marrow Stem Cell Implantation. *Knee Surg Relat Res*. 2011;23(3):164-170.
- [62] Barthel C, Yeremenko N, Jacobs R, et al. Nerve growth factor and receptor expression in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):R82.



● 社长的话：我爱她：小喇叭样的牵牛花^②

(上接目次页)

著名作家郁达夫在《故都的秋》中描述着牵牛花“以蓝色或白色者为佳，紫黑色次之，淡红色最下”，在我，怎么拿了比较心去思量也不舍得说牵牛花的哪一种花色佳，哪一种次之与最下，只因我信：美的本质无差分。不是吗？白的纯洁，红的明丽，粉的娇柔，紫的华贵，蓝的素雅，又在各自的美中共生着花的同一的美，一份大地上生成的美丽与清嘉。”这份描述多么准确的表达了人类追求美好和认可优秀本质的原始夙愿啊！

还记得在插队下乡时那座土坯房的小院子里，还记得刚进入编辑部那间摆设整齐严肃有

余的现代化办公室里，都有牵牛花这灵动的植物点缀着，才给了我忙中有闲，苦中有乐的享受。在那生长着牵牛花的藤荫下，我和知青们夏夜围坐乘过凉，三五聚在一起快乐的聊过天儿，更有刚进入编辑部工作生疏心情不适时，立在窗前，在阴晴，风雨，春暖，秋寒时，与那些小小的喇叭花们沟通对话共同历练着，看这些个小生命日渐一日的发芽，生长，开花，又日渐一日的衰败，枯萎，死亡，直到冬来被厚雪覆盖。可再到来年，再看那牵牛花，又发芽长叶开花了，她们争抢着，开的勤，开的盛，开的艳着呢！眼前便全没了一切不适不舒心的寂寞、荒凉、生硬和单调了。

伴着我们能在插队下乡那些漫长的艰苦岁月里熬过，能在这些年浮躁喧嚣的日子里淡定，实在是每每看着想着有牵牛花开放的日子有关。

“小小牵牛花，开满竹篱笆，一朵又一朵，吹起小喇叭……”这童年的儿歌，牵着牵牛花牵着我，从童年走到中年，又从中年走到老年，一路都有盛开牵牛花的梦。

我喜欢牵牛花的故事，我也崇尚牵牛花的精神，我更坚信世界上总会有美丽有幸福有浪漫，总会有前进的理想和目标，总会有不断进取不断攀登就能实现的梦想！

(王莉莎)