

间充质干细胞与免疫细胞相互作用于骨折愈合的研究进展

宋敏¹ 刘涛^{1*} 巩彦龙¹ 董万涛² 李清林¹ 孙定平¹ 周灵通¹

1. 甘肃中医药大学, 兰州 730000

2. 甘肃中医药大学附属医院, 兰州 730020

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 10-1345-05

摘要: 骨折发生后的初始炎症反应过程在骨折愈合中起着至关重要的作用,但长期的炎症则抑制骨折修复。免疫细胞及其细胞因子对骨折愈合的影响机制仍不清楚。某些细胞因子能促进成骨,而其他则抑制骨折愈合。基于间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)的细胞疗法是一种新型、微创和前沿的增强骨折修复方法。MSCs不仅分化成骨,而且通过各种机制施加于免疫细胞调节作用。本文就MSCs在骨折愈合过程中的应用及MSCs与免疫细胞的相互作用最新进展予以综述,为骨折愈合的进一步研究提供依据。

关键词: 间充质干细胞; 免疫细胞; 骨折愈合

Research progress on the interactions between mesenchymal stem cells and immune cells on fracture healing

SONG Min¹, LIU Tao¹, GONG Yanlong¹, DONG Wantao², LI Qinglin¹, SUN Dingping¹, ZHOU Lingtong¹

1. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2. The Affiliated Hospital of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730020, China

Corresponding author: LIU Tao, Email: sm@gszy.edu.cn

Abstract: The initial inflammatory response process occurred after fractures plays an important role on fracture healing, but long-term inflammation inhibits fracture repair. Immune cells and cytokines influence fracture healing, but the mechanism remains unclear. Some cytokines can promote osteogenesis, while others inhibit fracture healing. Cell therapy is a new, minimally invasive and advanced method to enhance fracture repair. It based on mesenchymal stem cells (mesenchymal stem cells, MSCs). Not only MSCs differentiate into bone, they also have regulation effect on immune cells through a variety of mechanisms. This paper aims to summarize the latest progress on the application of MSCs to bone healing process and the interaction between MSCs and immune cells, with the aim to provide basis for further research on fracture healing.

Key words: Mesenchymal stem cells; Immune cells; Fracture Healing

据统计,每年在中国骨折临床病例中,8%至10%的患者发生骨不连或骨延迟愈合需要治疗干预。骨折修复过程始于炎症反应,在损伤部位的先天免疫系统(巨噬细胞,单核细胞,嗜中性粒细胞和NK细胞)及多种细胞因子被激活,包括间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)分泌的细胞因

子^[1]。适应性免疫应答主要由T细胞和B细胞,在骨折愈合过程中具有重要意义。有研究表明,具有遗传免疫缺陷性小鼠可加速骨愈合^[2]。虽然有些信号是促进丝分裂和成骨,其他则抑制骨生成和骨再吸收,并且它对炎症因子有良好控制,通过微妙的平衡进行骨折修复^[2]。因此,任何改变都会影响炎症环境,如骨质疏松症或严重创伤,激素治疗,糖尿病或高龄的情况,都可能会干扰正常的骨折愈合过程,从而导致骨不连或骨延迟愈合、疼痛、功能丧失,这将需要重新进行手术,长期住院。所有这些都会导致较高的社会经济成本。

基金项目: 国家自然科学基金项目(81360554); 甘肃省自然科学基金计划(1506RJZA048); 甘肃省财政厅基本科研业务课题(BH2010-428); 甘肃省中药现代制造工程研究院项目(YWW-2015049)

* 通讯作者: 刘涛, Email: sm@gszy.edu.cn

1 MSCs 概述及免疫特性

MSCs 具有分化成多种细胞类型,包括脂肪细胞、软骨细胞、骨细胞的能力^[3];异体 MSCs 具有免疫豁免作用和免疫调节功能,也被认为在治疗骨修复时具有很大的潜力^[4]。MSCs 最初从骨髓中分离,但现在可从广泛人体组织中分离,包括脑、胸腺、肺、肝、脾、肾和骨髓;MSCs 也来自于胚胎组织,如脐带胶质和脐带血^[5]。

MSCs 能够逃避宿主细胞的免疫系统是由于主要组织相容性复合物(MHC)I 类分子和非经典的 MHC II 类分子及共刺激分子(CD40, CD80 和 CD86, CD40L)低表达^[6]。虽然 MHC I 类和 II 分子的表达可以由于 MSCs 暴露于炎性细胞因子干扰素- γ (IFN- γ)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)而上调,但它们仍然不能诱导免疫应答。也有证据表明, MSCs 能够通过各种机制,包括可溶性因子的释放来调节免疫系统。异体 MSCs 可抑制 T 细胞增殖和抗原呈递细胞的成熟,以及诱导调节性 T 细胞表型,进一步抑制在体外的免疫应答^[7]。然而,应用动物模型的多项体内研究显示,对 MSCs 是否具有免疫豁免和维持分化增殖能力存有争议^[8]。

相似的免疫细胞募集到骨损伤部位可以调节成骨分化。在异体 MSCs 植入时, Th1 型免疫应答通过增强 IFN- γ 的表达可显著抑制骨钙素、Runx2、碱性磷酸酶基因的表达,从而抑制骨形成^[9]。由激活的 T 细胞产生的 IFN- γ 和 TNF- α 共同作用可诱导 MSCs 的细胞凋亡^[10]。在骨修复过程中,免疫细胞与 MSCs 的持续相互作用是决定骨折愈合的关键因素之一。近期提出的新概念“骨免疫调节”认为,使用各种途径改变免疫反应可增强骨修复。据报道,现在镁合金支架制备药物缓释涂层非常频繁用于骨组织工程中,并与 β -磷酸三钙一起作用于 M2 型巨噬细胞,促进 MSCs 成骨分化。M2 型巨噬细胞是已知可抑制 Th1 反应和促进 Th2 反应。另一种简单的、非常有效的方法,通过局部应用阿司匹林抑制 IFN- γ 和 TNF- α 的活性,并促进骨再生^[11]。这些骨免疫调节途径可能在不久将来成为增强骨组织再生治疗的主要干预措施。

2 免疫细胞作用在骨折愈合过程和 MSCs 移植修复骨折

2.1 免疫细胞在自然骨折愈合的作用

骨折愈合过程从软骨痂的形成开始,进一步完

成矿化、改造和恢复生物力学。在愈合的早期阶段,先天免疫反应在募集和激活各种类型的细胞中起着关键的作用,特别是 MSCs。Toben 等^[12]发现 Rag-1 基因型敲除小鼠在骨折愈合中软骨内骨化和重塑加速;免疫细胞可以通过 RANKL-RANK 信号通路诱导破骨细胞生成促进骨吸收的作用;这些小鼠骨折更快愈合也与 TNF- α 低水平表达有关。由于 TNF- α 可影响成骨细胞的凋亡,这有利于骨的形成。Rag-1 基因型敲除小鼠在早期淋巴细胞减少并且表现出 IL-10 显著高表达。研究证实 IL-10 的核心作用是促进骨生长、加速骨折愈合、调节骨吸收,其缺失可导致骨量减少、机械的易损性、骨折畸形愈合等^[13]。

2.2 免疫细胞通过自体 and 异体干细胞增强骨形成的作用

2.2.1 自体间充质干细胞的应用: Jung 等^[14]临床研究表明,移植自体 MSCs 与 DBM 组合直接用于胫骨骨折,结果是胫骨骨折更快速的愈合,而 Zhang 等^[15]通过自体 MSCs 成骨分化联合自体纤维蛋白支架植入骨折,结果显示所有患者均完全愈合。但自体 MSCs 有一定的局限性。首先,很难从一些患者获得足够的自体 MSCs,例如骨髓纤维化患者。二,从老年人分离的 MSCs 生物分化和再生潜力活性减弱^[16],导致治疗结果不理想。第三,一些全身性疾病患者,如糖尿病、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮(SLE)等^[17],这些患者体内 MSCs 的内在特性受到改变,从而影响其保护功能,这就很难获得足够数量健康的自体 MSCs。

2.2.2 异体间充质干细胞的应用: 异体 MSCs 已经在临床和科研领域中扮演着日益重要的角色。Huang 等^[18]研究发现,异体 MSCs 在全身和局部给药能显著促进骨折修复,并且在这项研究中未观察到明显的免疫反应。Li 等^[19]报道,静脉内植入的异体 MSCs 可迁移到兔坏死股骨头,移植后没有引起明显的免疫排斥。王鑫等^[20]报道,利用基因等导入 BMSCs,小鼠骨折后第 14、28、42 d,骨折区可见 RFP-BMSC 且定位于骨膜区域骨痂内,证明异体 BMCs 可通过归巢、增殖及促进骨形成,能明显加速骨折愈合,且新生骨具有更好的生物力学性能。

3 T 细胞调控 MSCs 体外研究

多项研究证实 MSCs 具有免疫调节的特性。MSCs 能通过细胞接触和多种细胞因子的分泌,多途径作用于自然杀伤细胞(NK)和树突状细胞(DC)、

B 淋巴细胞、T 淋巴细胞。由于这些特性,在创伤修复时,间充质干细胞可阻止 T 淋巴细胞异常活化,从而有助于维持免疫平衡。

3.1 间充质干细胞抑制 T 淋巴细胞增殖

在体外, MSCs 可以通过多种信号通路抑制刺激(即抗原、丝裂原、或抗 CD3/抗 CD28 介导的刺激) T 细胞增殖。这种免疫调节不需要抗原匹配,已证明 MSCs 和自体或异体 T 细胞共培养具有相似的效率。有数据表明, MSCs 不诱导 T 细胞的凋亡,而是通过诱导 T 细胞周期停滞在 G0/G1 期,从而抑制细胞增殖^[21]。然而,最近的一项研究表明,干细胞通过 FAS 配体依赖性途径诱导瞬时 T 细胞凋亡^[22]。

3.2 间充质干细胞诱导调节性 T 细胞增殖

MSCs 作为施加其免疫抑制作用的一部分,其能够诱导 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ 调节 T 淋巴细胞增殖。同种异体 MSCs 通过 MSCs 分泌 TGF- β 1、PGE2 和细胞接触,能诱导在 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ 调节 T 淋巴细胞的表达。最近的一项研究表明,由于 MSCs 表达 Notch 配体 Jagged1 和 Jagged2、Delta-Like1/3/4 在 CD4⁺ T 细胞的 Notch-1 通路活化诱导 Treg 细胞的分化^[23]。Luz-Crawford 等^[24]表明, MSCs 能够抑制同种异体 Th1 和 Th17 细胞增殖、活化和分化,这种免疫抑制效应与诱导 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Treg 细胞相关。此外,当 MSCs 和异体的 Treg 共培养, MSCs 通过产生 IL-10 上调 PD-1 受体,从而增加了 Treg 细胞的免疫抑制能力^[25]。

3.3 细胞直接接触

MSCs 表面表达多种整合素、细胞间粘附分子、血管细胞粘附蛋白,可以直接调节作用于自体及异体 T 淋巴细胞。Ren 等^[26]发现, MSCs 的细胞粘附分子 ICAM-1 和 VCAM-1 的表达与 MSCs 对不同的 T 细胞亚群的免疫抑制作用呈正相关。此外,这些粘附分子的遗传缺失或功能阻断能显著逆转骨髓间充质干细胞的免疫抑制作用。

3.4 在 MSCs 免疫调节参与的可溶性因子

细胞直接接触是 MSCs 介导的免疫抑制所必要的,有实验研究表明,自体 and 异体 MSCs 也通过可溶性因子发挥免疫调节作用。其中包括干扰素- γ (IFN- γ 、TNF- α 、IL-10、血红素氧合酶-1 (HO-1)、前列腺素 E2 (PGE2)、一氧化氮 (NO)、基质金属蛋白酶 (MMPs)、人类白细胞抗原-G (HLA-G) 等。来自小鼠 MSCs 产生一氧化氮 (NO) 通过诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 抑制 T 细胞的增殖^[26]。NO 已被证明抑制信号转导与转录激活因子 5 (STAT-5) 的磷酸

化,是 T 细胞活化和增殖的一个关键转录因子。相反,人类异体 MSCs 通过上调吲哚胺 2,3-双加氧酶 (IDO) 表达发挥这种作用^[27]。

4 在其他免疫细胞的 MSCs 调控体外研究

4.1 巨噬细胞

MSCs 可以减少在炎症反应中巨噬细胞的浸润,并且通过各种作用途径来改变巨噬细胞功能,从而减少促炎因子释放,相反抗炎因子释放增加。Cho^[28]通过研究发现 MSCs 降低一系列的炎症因子如 IL-1, TNF- α 等,从而降低巨噬细胞在脏器内聚集,进而可以减轻全身炎症反应。自体 and 异体 MSCs 已经显示出通过巨噬细胞显著抑制炎症细胞因子 TNF- α , IL-6, IL-12p70 和 IFN- γ , 同时增加 IL-10 和 IL-12p40 的产生^[29]。此外,在 LPS 刺激巨噬细胞时,自体 and 异体 MSCs 能抑制 CD86 和 II 类 MHC 表达的上调,损害其对 CD4⁺ T 细胞的免疫原性的作用。

4.2 树突状细胞

树突细胞 (dendritic cell, DC) 是抗原呈递细胞 (APC), 吞噬和处理抗原多肽,并通过在其细胞表面的 MHC 分子,进一步活化 T 淋巴细胞作为适应性免疫反应的一部分。MSCs 可以影响 DC 的分化、成熟、以及内吞作用,可以显著减少单核细胞分化为 DC,影响 CD1a, CD40, CD80, CD86 和 HLA-DR 的表达上调^[30]。研究表明,由于 MSCs 对 DC 抑制作用,进而 TGF- β 1 产生和 DC 表面共刺激分子的表达下调(如 CD80、CD86、CD40)^[31]。此外, MSCs 通过 IL-6 介导使基因 SOCS1 的表达上调,进一步使 DC 细胞显著分泌 IL-10 和诱导 Treg、Th2 细胞分化。

4.3 NK 细胞

NK 细胞可通过细胞因子(如 IL-2, IL-12, IL-15, 和 IL-18)或通过识别缺少 MHC I 类表面分子的细胞,激活触发细胞毒性颗粒,诱导细胞裂解或细胞凋亡^[32]。IL-2 活化的 NK 细胞能有效裂解自体 and 异体 MSCs,当 MSCs 暴露于 IFN- γ 时这种裂解被抑制,这是由于 MSCs 的 HLA I 类分子上调^[33]。此外, IL-2 和自体 MSCs 激活的 NK 细胞增殖和溶解活性减弱。

4.4 B 细胞

B 淋巴细胞参与适应性免疫反应。这些细胞是负责体液免疫。MSCs 通过阻滞细胞在 G0/G1 期减少 B 细胞增殖。MSCs 能调节减少 IgM、IgG 和 IgA 的产生而影响 B 细胞分化^[34]。此外, MSCs 通过诱

趋化因子受体包括 CXCR4, CXCR5 和 CCR7 表达被 MSCs 而改变 B 淋巴细胞的趋化性^[35]。

5 小结及瞻望

最近,越来越多证据表明, MSCs 在骨骼愈合中发挥着重要作用。免疫细胞(尤其是 T 细胞)及由它们产生的细胞因子(如 IFN- γ 和 TNF- α)可抑制骨折愈合,而 TNF- α 激活 MSCs,其旁分泌功能增加,有助于成骨细胞从增殖相到分化相的转变,可诱导骨形成^[36]。Treg 细胞和 Th2 反应促进骨形成。然而, Th2 反应作用可能导致异位骨形成,需要在骨折模型的进一步验证。虽然 IFN- γ 和 TNF- α 诱导的 MSCs 的细胞凋亡,可以解释这些细胞因子抑制骨形成,但骨形成的免疫细胞调节的分子机制仍然不清楚。

免疫细胞及其产生的细胞因子在骨愈合中起重要作用。生长因子、细胞因子还可引导骨祖干细胞分化。各种免疫细胞的亚型在骨愈合的作用是复杂的,机制尚未完全了解。因此,深入了解骨折愈合的免疫细胞调控机制是必要的,这可以把调节炎症反应作为骨组织工程研究的潜在新疗法。MSC 在特定微环境能调节免疫细胞分化和功能,这可以有效地用于这种新疗法。所以, MSCs 所特有的免疫调节作用,在骨折修复中具有更广阔的应用前景。

【 参 考 文 献 】

- [1] Dighe AS, Yang S, Madhu V, et al. Interferon gamma and T cells inhibit osteogenesis induced by allogeneic mesenchymal stromal cells. *Journal of Orthopaedic Research*, 2013, 31(2): 227-234.
- [2] Claes L, Recknagel S, Ignatius A. Fracture healing under healthy and inflammatory conditions. *Nature Reviews Rheumatology*, 2012, (3): 133-143.
- [3] Kim SH, Kim YS, Lee SY, et al. Gene expression profile in mesenchymal stem cells derived from dental tissues and bone marrow. *J Periodontal Implant Sci*, 2011, 41(4): 192-200.
- [4] Schuh EM, Friedman MS, Carrade DD, et al. Identification of variables that optimize isolation and culture of multipotent mesenchymal stem cells from equine umbilical-cord blood. *Am J Vet Res*, 2009, 70(12): 1526-1535.
- [5] Wang X, Wang Y, Gou W, et al. Role of mesenchymal stem cells in bone regeneration and fracture repair: a review. *International Orthopaedics*, 2013, 37(12): 2491-2498.
- [6] Matsumoto T, Kawamoto A, Kuroda R, et al. Therapeutic potential of vasculogenesis and osteogenesis promoted by peripheral blood CD34-positive cells for functional bone healing. *Am J Pathol*, 2006, 169(4): 1440-1457.
- [7] Liu L, Liu ZJ. Research progress of induced immune tolerance induced by bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Journal of International Journal of Laboratory Medicine*, 2013, 34(18): 2419-2422. (in Chinese)
- [8] Wang XY, Hou LL, Ma HB, et al. The inhibitory effect of mesenchymal stem cells on immune cells and its mechanism [J]. *Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 2011, 27(5): 397-402. (in Chinese)
- [9] Lohan P, Coleman CM, Murphy JM, et al. Changes in immunological profile of allogeneic mesenchymal stem cells after differentiation: should we be concerned? *Stem Cell Res Ther*, 2014, 5(4): 99.
- [10] Liu Y, Wang L, Kikuri T, et al. Mesenchymal Stem Cell-Based Tissue Regeneration is Governed by Recipient T Lymphocyte via IFN- γ and TNF- α . *Nature Medicine*, 2011, 17(12): 1594-1601.
- [11] Chen Z, Yuen J, Crawford R, et al. The effect of osteoimmunomodulation on the osteogenic effects of cobalt incorporated β -tricalcium phosphate. *Biomaterials*, 2015, 61: 126-138.
- [12] Toben D, Schroeder I, El Khassawna T, et al. Fracture healing is accelerated in the absence of the adaptive immune system. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2011, 26(1): 113-124.
- [13] Yao Y. The effect of interleukin-10 on RANKL / OPG gene expression during orthodontic tooth movement in rats[J]. *Modern Chinese Doctor*, 2011, 49(28): 14-15. (in Chinese)
- [14] Jung HG, Ahn EK, Lee JH, et al. Effects of harvesting sites and ages on adipose tissue-derived stem cells in rat. *Tissue Eng Regen Med*, 2014, 11: 137-142.
- [15] Zhang J, Huang X, Wang H, et al. The challenges and promises of allogeneic mesenchymal stem cells for use as a cell-based therapy. *Stem Cell Research & Therapy*, 2015, 6: 234.
- [16] Liebergall M, Schroeder J, Mosheiff R, et al. Stem cell-based therapy for prevention of delayed fracture union: a randomized and prospective preliminary study. *Mol Ther*, 2013, 21: 1631-1638.
- [17] Giannotti S, Trombi L, Bottai V, et al. Use of autologous human mesenchymal stromal cell/fibrin clot constructs in upper limb non-unions: long-term assessment. *PLoS One*, 2013, 8: e73893.
- [18] Huang S, Xu L, Sun Y, et al. The fate of systemically administrated allogeneic mesenchymal stem cells in mouse femoral fracture healing. *Stem Cell Research & Therapy*, 2015, 6: 206.
- [19] Li Z, Liao W, Cui X, et al. Intravenous transplantation of allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells and its directional migration to the necrotic femoral head. *International Journal of Medical Sciences*, 2011, 8(1): 74-83.
- [20] Wang X, Gou WL, Xu XL. Bone marrow mesenchymal stem cells homing to stimulate murine on experimental fracture healing [J]. *International Journal of Bone*, 2015, 36(3): 218-223. (in Chinese)
- [21] Glennie S, Soeiro I, Dyson PJ, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells induce division arrest anergy of activated T cells. *Blood*, 2005, 105(7): 2821-2827.

- [22] Akiyama K, Chen C, Wang D, et al. Mesenchymal-stem-cell-induced immunoregulation involves FAS-ligand-/FAS-mediated T cell apoptosis. *Cell Stem Cell*, 2012,10(5):544-555.
- [23] Del Papa B, Sportoletti P, Cecchini D, et al. Notch1 modulates mesenchymal stem cells mediated regulatory T-cell induction. *European Journal of Immunology*, 2013,43(1):182-187.
- [24] Luz-Crawford P, Kurte M, Bravo-Alegria J, et al. Mesenchymal stem cells generate a CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T cell population during the differentiation process of Th1 and Th17 cells. *Stem Cell Research & Therapy*, 2013,4(3):65.
- [25] Melief SM, Schrama E, Brugman MH, et al. Multipotent stromal cells induce human regulatory T cells through a novel pathway involving skewing of monocytes toward anti-inflammatory macrophages. *Stem Cells*, 2013,31(9):1980-1991.
- [26] Ren G, Zhang L, Zhao X, et al. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide. *Cell Stem Cell*, 2008,2(2):141-150.
- [27] Munn DH, Mellor AL. Indoleamine 2,3 dioxygenase and metabolic control of immune responses. *Trends in Immunology*, 2013,34(3):137-143.
- [28] Cho DI, Kim MR, Jeong H, et al. Mesenchymal stem cells reciprocally regulate the M1/M2 balance in mouse bone marrow-derived macrophages. *Experimental & Molecular Medicine*, 2014,46(1):e70.
- [29] Asami T, Ishii M, Fujii H, et al. Modulation of murine macrophage TLR7/8-mediated cytokine expression by mesenchymal stem cell-conditioned medium. *Mediators of Inflammation*, 2013,2013:13.
- [30] Spaggiari GM, Abdelrazik H, Becchetti F, et al. MSCs inhibit monocyte-derived DC maturation and function by selectively interfering with the generation of immature DCs: central role of MSC-derived prostaglandin E2. *Blood*, 2009,113(26):6576-6583.
- [31] Chen HW, Chen HY, Wang LT, et al. Mesenchymal stem cells tune the development of monocyte-derived dendritic cells toward a myeloid-derived suppressive phenotype through growth-regulated oncogene chemokines. *Journal of Immunology*, 2013,190(10):5065-5077.
- [32] Hoffmann J, Akira S. Innate immunity. *Curr Opin Immunol*, 2013,25(1):1-3.
- [33] Maria Spaggiari G, Moretta L. Cellular and molecular interactions of mesenchymal stem cells in innate immunity. *Immunology and Cell Biology*, 2013,91(1):27-31.
- [34] Rosado MM, Bernardo ME, Scarsella M, et al. Inhibition of B-Cell Proliferation and Antibody Production by Mesenchymal Stromal Cells Is Mediated by T Cells. *Stem Cells and Development*, 2015,24(1):93-103.
- [35] Castro-Manrique ME, Montesinos JJ. Immunoregulation by mesenchymal stem cells: biological aspects and clinical applications. *Journal of Immunology Research*, 2015, 2015:394917.
- [36] Li C, Liu S, Zhou HB. The effect of immune activation of bone marrow mesenchymal stem cells on the function of osteoblasts [J]. *Journal of Immunology*, 2014,30(11):937-941,947. (in Chinese)

(收稿日期:2016-03-20,修回日期:2016-04-08)

(上接第 1335 页)

- [17] Devlin RD, Du Z, Buccilli V. Transgenic mice overexpressing insulinlike growth factor binding protein-5 display transiently decreased osteoblastic function and osteopenia. *Endocrinology*, 2002,143(10):3955-62.
- [18] 马艳芬,彭绵. IGF-1 和胰岛素对成骨细胞功能影响的研究进展. *现代临床医学生物工程学杂志*, 2003,9(6):528-531. Ma YF, Peng M. Research advances in the effect of IGF-1 and insulin on osteoblast function [J]. *Journal of Modern Clinical Medical Bioengineering*, 2003,9(6):528-531.
- [19] 杨明园,李超,李明. 细胞因子与绝经后骨质疏松症关系的研究进展. *中国骨质疏松杂志*, 2014,20(6):698-705.

Yang MY, Li C, Li M. Research progress of the relationship between cytokines and postmenopausal osteoporosis [J]. *Chin J Osteoporos*, 2014,20(6):698-705.

- [20] 高雷,高华增,任艳. 绝经后骨质疏松症相关骨代谢指标、细胞因子 IGF-1 的临床观察. *中国实验诊断学*, 2014,18(6):919-921. Gao L, Gao HZ, Ren Y. The clinical observation of bone metabolic index and cytokine IGF-1 in postmenopausal osteoporosis patients [J]. *Chin J Lab Diagn*, 2014,18(6):919-921.

(收稿日期:2016-01-10,修回日期:2016-02-03)