

· 综述 ·

不同来源的间充质干细胞治疗骨与软骨组织疾病的研究进展

金镇雄^{1,2,3} 唐德志^{1,2,3*} 肖延华^{4*}

1. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032

2. 上海中医药大学脊柱病研究所, 上海 200032

3. 筋骨理论与治法教育部重点实验室, 上海 200032

4. 井冈山大学, 江西 吉安 343009

中图分类号: R336 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 06-0858-06

摘要: 近年来,随着细胞和组织工程技术的发展,间充质干细胞广泛受到关注和研究,具有易分离获取、培养过程相对简单等优点,并且能够自我更新并分化成多种细胞类型,包括成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞等,是较为理想的种子细胞。在骨髓间充质干细胞大量的研究基础上,脂肪、骨骼肌、滑膜等多种不同来源的间充质干细胞也广泛应用在骨及软骨组织的体内研究和体外研究中。虽然间充质干细胞在基础性研究方面取得了飞跃进展,但在临床推广应用干细胞治疗上还面临着诸多问题,如对间充质干细胞的分化机理尚不明确,对其定向分化无法进行精确调控,且存在诸多限制骨和软骨再生的几个因素,很大程度上影响治疗的效果,故仍需进一步深入研究。

关键词: 间充质干细胞;骨;软骨;干细胞治疗;组织修复

Research progresses of treating bone and cartilage tissue diseases using mesenchymal stem cells from different sourcesJIN Zhenxiong^{1,2,3}, TANG Dezhi^{1,2,3*}, XIAO Yanhua^{4*}

1. Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032

2. Institute of Spine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032

3. Key Laboratory of Ministry of Education for Theory and Treatment of Bones and Muscles, Shanghai 200032

4. Jinggangshan University, Ji'an 343009, China

* Corresponding author; TANG Dezhi, Email: dztang702@126.com; XIAO Yanhua, Email: xyh20040701@126.com

Abstract: In recent years, with the development of cell and tissue engineering techniques, mesenchymal stem cells have been widely concerned and studied. They have the advantages of easy separation and acquisition, relatively simple culture process, and can self-renew and differentiate into a variety of cell types, including osteoblasts, chondrocytes, fat cells, etc. thus are ideal stem cells. Based on a large number of studies on bone marrow mesenchymal stem cells, those from various sources such as fat, skeletal muscle and synovium are also widely used in the in vivo and in vitro studies of bone and cartilage tissue. Although mesenchymal stem cells have made rapid progress in basic research, there are still many problems in the clinical application of stem cell therapy, such as the differentiation mechanism of mesenchymal stem cells is not clear, the directional differentiation cannot be precisely regulated, and there are many factors limiting bone and cartilage regeneration. These affect the effect of treatment to a great extent, and therefore further research is needed.

Key words: mesenchymal stem cells; bone; cartilage; therapy of stem cell; tissue repair

基金项目: 国家自然科学基金项目(81473701, 81730107); 科技部重点领域创新团队项目(2015RA4002); 教育部创新团队发展计划项目(IRT1270); 上海市重中之重临床医学中心建设项目(2017ZZ01010); 上海市三年行动计划(ZY(2018-2020)-CCCX-3003)

* 通信作者: 唐德志, Email: dztang702@126.com; 肖延华, Email: xyh20040701@126.com

现如今,组织工程技术在骨和软骨、血管、神经、皮肤、肌腱韧带等组织工程领域得到迅速发展。干细胞(stem cell)是一种未充分分化、尚不成熟的细胞,具有自我复制、再生、更新、多向分化等能力的细胞。正是因为它的多分化能力和再生潜力使其大量

应用于干细胞研究和再生医学中^[1]。干细胞可分为胚胎干细胞和成体干细胞两大类,成体干细胞又可根据其特定组织来源分为造血干细胞、骨髓及脂肪间充质干细胞、脐血干细胞等。其中以骨髓及脂肪间充质干细胞在骨科应用较为广泛。随着年龄的增长,身体健康的下降或其他因素的影响,内在再生潜能下降时,需要在创新疗法方面取得新的进展,因此基于细胞的修复策略已成为有希望的治疗策略^[2]。在正常情况下,它们保持静止状态。在通过生物信号刺激时,例如,由于组织损伤,间充质干细胞被激活并经历对称或不对称分裂,并且被募集到受损部位以替换或再生受损组织。由于其强大的修复潜力,间充质干细胞已应用于不断扩大的临床适应证,特别是骨缺损和软骨损失^[3]。目前,以干细胞疗法为基础的骨科相关疾病治疗的基础研究报道较多。本文主要从骨髓、脂肪、骨骼肌、滑膜、胚胎源性间充质干细胞等方面介绍不同来源的间充质干细胞在骨及软骨组织疾病的研究进展,通过总结前人卓越的治疗方法,为将来的进一步研究及临床运用奠定基础。

1 骨髓间充质干细胞

骨髓间充质干细胞 (bone mesenchymal stem cells, BMSCs) 具有向成骨、脂肪、软骨及神经样等细胞的分化,并且 BMSCs 以其体外扩增能力强、免疫原性低和具有多向分化的潜能,因此在发现这种多能细胞群的 50 多年来, BMSCs 仍然是最受欢迎的种子细胞。这也使得 BMSCs 广泛应用于包括软骨修复在内的骨与软骨组织等细胞层次的临床研究。最近在细胞标记和追踪方面的技术进步促进了对潜在机制的研究,这使得能够追踪体内细胞群的谱系以研究它们的位置和功能。Park 等^[4]利用谱系追踪方法,提出 Mx1 表达的骨髓细胞具有所有已知的 BMSCs 特征,它们可以迁移到损伤部位,在骨折愈合过程中提供新的成骨细胞。除巢蛋白和 Mx1 外,瘦素受体 (LepR) 是鉴定 BMSCs 的另一种标志物。LepR 阳性细胞显示能够在骨髓中产生成骨细胞和脂肪细胞^[5]。在骨折模型中,85% 的成骨细胞在 8 周后显示来自 LepR 阳性表达的 BMSCs。应该注意的是,骨髓中的 BMSCs 本质上是异质的。最近,表达 gremlin-1 的细胞从骨髓中分离出来,这些细胞能够成骨而不是脂肪形成^[6-7]。然而,这些细胞仍然占骨折愈合组织中 28% 的成骨细胞。此外, Liu 等^[8]通过遗传修饰 BMSCs 用于骨保护素

(osteoprotegerin, OPG) 递送开发了一种新的治疗策略。将 OPG 基因修饰的 BMSCs 接种在羟基磷灰石 (hydroxyapatite, HA) 支架上以促进卵巢切除术 (ovariectomy, OVX) 诱导的骨质疏松大鼠中的下颌骨缺损中的骨再生。证明 OPG-BMSCs 能够抑制破骨细胞分化并随后抑制破骨细胞介导的骨吸收,并且具有骨质疏松相关骨缺损重建应用的潜力。Li 等^[9]揭示了从去卵巢 (OVX) 大鼠中分离的骨髓来源的 BMSCs 中 miR-140 和 miR-214 的异常高表达。为了抑制 miRNA 水平,作者构建了表达 miRNA 海绵的杂合杆状病毒载体以拮抗 miR-140 或 miR-214,持续减弱从 OVX 大鼠分离的骨髓间充质干细胞 miR-140/miR-214 水平,促进成骨并增强在体外抑制破骨细胞成熟的能力,因此为治疗骨质疏松性骨缺损找到了新的途径。Xu 等^[10]将 SATB2 修饰的 BMSCs 移植在牙槽骨质疏松的 OVX 大鼠上,结果显示,来自卵巢切除诱导的牙槽骨的骨髓间充质干细胞表现出典型的衰老表型,如干燥和骨生成能力减弱,衰老或破骨细胞标志物表达增加和脂肪形成能力增强。这些表型变化是 SATB2 介导衰老的结果。SATB2 是牙槽 BMSCs 衰老的关键调节因子,其过表达降低了体外和体内这些衰老的变化。SATB2 修饰的骨髓间充质干细胞移植可能是治疗雌激素缺乏性骨质疏松症引起的牙槽骨丢失的潜在策略。总之,这些研究表明骨髓间充质干细胞在骨愈合过程中发挥关键作用。

BMSCs 具有取材容易、易于培养、能够自我更新增殖和多向分化的潜能等优势而广受关注^[11]。并且自体骨髓间充质干细胞移植的优点包括创伤小、无排异反应、移植后并发症少,可有效避免传统自体骨移植的骨缺损以及愈合延迟情况,骨髓来源稳定可靠,可反复抽取^[12]。正因如此,在临床应用上, BMSCs 存在着取材难、获得足够的原代数量难、且间充质干细胞在骨髓中很少见,收集时易对患者带来二次伤害等不足之处^[13]。

2 脂肪间充质干细胞

脂肪间充质干细胞 (adipose-derived mesenchymal stem cells, ADSCs) 能够广泛受到关注,取决于脂肪组织在人体分布广泛、取材方便等优点,易于收获并存在于几种类型的脂肪组织中,包括内脏脂肪、皮下脂肪和器官脂肪等。并且 ADSCs 能多向分化成为中胚层和非中胚层细胞^[14],广泛应用于心肌梗死修复、软骨和骨组织再生、脑组织修复、伤

口愈合、皮肤组织再生、肝脏组织再生、肌肉组织修复^[15]等,为许多疾病提供治疗方案。Tang等^[16]利用淫羊藿苷联合脂肪干细胞对去卵巢大鼠绝经后骨质疏松模型骨质疏松症的治疗进行了研究,通过实验证明淫羊藿苷与干细胞结合显著降低了卵巢切除术引起的体重增加,明显降低了碱性磷酸酶、抗酒石酸盐酸性磷酸酶和骨骼 γ -羧基谷氨酸蛋白含量,显著增加了骨钙蛋白的含量,并且提高腰椎和股骨的骨密度。在临床研究上,ADSCs的第一次临床应用是在2004年。根据美国临床试验报道,有121项研究注册使用ADSCs,这些研究包括治疗软组织填充和骨组织缺损、脂肪代谢障碍、糖尿病、心血管疾病、肝硬化、移植物抗宿主病、克罗恩病、动脉硬化和肌萎缩侧索硬化等^[17]。

然而,如果目标是软骨内骨折愈合,ADSCs应该谨慎使用,因为ADSCs可以产生抑制软骨细胞增殖和刺激软骨细胞凋亡的因子^[18],并且关于ADSCs的肿瘤增强特性的报告也要求临床应用中使用时应谨慎。此外,有学者报道了不同解剖部位分离的ADSCs的分化潜能以及供体性别和年龄都具有显著差异^[19]。虽然ADSCs的研究面临种种困难,但其含量丰富,易分离获取,过程相对简单,是分离培养ADSCs的一个可靠来源,使得ADSCs在再生医学中仍然是一个非常具有前景的方法,相信在未来ADSCs将使更多的患者受益。

3 骨骼肌间充质干细胞

骨骼肌来源的间充质干细胞主要包括肌卫星细胞(muscle satellite cells)和肌源性干细胞(muscle derived stem cells, MDSCs)^[20]。肌卫星细胞黏附在肌纤维上,位于肌膜和基底膜之间,正常情况下处于相对静止状态,但在骨折创伤后可显示多能间充质干细胞活性,分化为成肌细胞(myoblast)和成骨细胞(osteoblast),并且表达特异性的标记蛋白Pax7^[21]。Pax7是肌卫星细胞重要的分子标记,在胚胎发育过程中决定卫星细胞的形成。而从受伤的骨骼肌纤维分离的骨骼肌卫星细胞在不含成骨诱导剂的条件下,仍可分化为成骨细胞^[22],表现为ALP、Col1和Runx2及SP7/Osterix等成骨标志基因的高表达。这些结果表明,骨骼肌受到损伤之后,骨骼肌卫星细胞可以被激活向成肌细胞和成骨细胞分化。

肌源性干细胞是存在于骨骼肌并可从中分离出来的后天干细胞,具有长期增殖、高度自我更新和多向分化的特点。与其他间充质干细胞相比,MDSCs

在体外培养具有良好的增殖和分化能力等优点。MDSCs也具有向成骨细胞分化的能力,但是这方面的研究却鲜有报道。Xiang等^[23]发现在含有BMP-9的培养基条件下,纯化的MDSCs能向成骨细胞分化,发生矿化并形成骨组织。

骨骼肌来源间充质干细胞既能向成肌细胞分化,也能向成骨细胞分化,而对于“肌少-骨质疏松症”这一肌肉骨骼相关的退行性疾病^[24],由于缺乏具有明确疗效的治疗药物,利用骨骼肌来源的间充质干细胞移植治疗可能成为一种潜在的新治疗策略。

4 滑膜间充质干细胞

自首次从膝关节附近滑膜中分离出滑膜间充质干细胞(synovium-derived mesenchymal stem cells, SMSCs)以来,其在组织工程动物模型的研究中逐日增加,可作为软骨损伤、骨损伤及韧带损伤等组织工程中的种子细胞。通过Trounson等^[25]与Kondo等^[26]的研究表明,SMSCs可以从正常或骨关节炎滑膜组织中获得,其与软骨细胞有相似的基因表达谱,这表明与其他间充质干细胞相比,SMSCs成软骨分化能力更强。张聘等^[27]研究结果表明,利用miRNA芯片检测发现miR-202-3p表达明显降低,抑制miR-202-3p的表达能够显著促进SMSCs增殖。此外,Eva等^[28]在体外跨孔单层共培养中,研究SMSCs和软骨细胞(chondrocytes, CHDR)相互作用,使用组织学、免疫染色或酶联免疫吸附测定分析蛋白质表达,结果显示,SMSCs与CHDR共培养时细胞聚集,随后,细胞形成球体并失去粘附,荧光标记显示同时出现II型胶原蛋白表达。然而,当单独培养SMSCs时未观察到这种现象。因此,CHDR的旁分泌作用在SMSCs中诱导软骨形成表型,可能模仿关节稳态。这种共培养方法可以更好地理解细胞相互作用以及对软骨修复程序的潜在影响。

SMSCs通常取自自体并且极易诱导分化,较少会发生免疫排斥反应等优点。正是如此,SMSCs被认为是修复软骨损伤的最为理想的种子细胞^[29]。

5 围产期组织间充质干细胞

当前针对间充质干细胞的临床应用上,最受欢迎的是BMSCs,但是获取骨髓是有创的,以及道德伦理问题,严重影响了BMSCs治疗在临床上的进展。并且成人骨髓和脂肪源性间充质干细胞需要有侵入性的采集方法,而且只能以少量的方式获得。

骨髓源性间充质干细胞的增殖能力随供体年龄和分化能力的降低而降低^[30]。除这些热门干细胞外,胚胎干细胞具有较大的增殖和分化能力,但是涉及伦理学问题。因此,围产期组织来源间充质干细胞受到广泛关注,如人胎盘、脐带、羊膜来源间充质干细胞。

5.1 胎盘间充质干细胞

在围产期组织来源间充质干细胞中脐带间充质干细胞成脂能力最强,胎盘间充质干细胞(human placenta mesenchymal stem cells, hP-MSCs)成骨能力最好^[31]。这项研究对hP-MSCs进一步应用于骨及软骨病的治疗起到了一定的推动作用。并且hP-MSCs可能通过抑制IL-6、TNF- α 、IL-1 β 水平、MMPs分泌、CDH11表达及上调TGF- β 水平,来减轻类风湿关节炎大鼠的关节炎症与软骨破坏^[32]。以hP-MSCs为种子细胞构建的组织工程骨可能会成为细胞疗法的潜在来源。

hP-MSCs可大量获得,具有增殖和分化能力,已逐渐成为应用前景广阔的种子细胞。目前胎盘间充质干细胞的研究尚处于初级阶段,其分离纯化及鉴定尚无统一标准,仍需进一步探讨。且hP-MSCs的原代培养,胰酶冷消化法具有明显优势,但较骨髓间充质干细胞更为困难,对无菌条件及胎盘组织的新鲜度的要求较高。

5.2 脐血间充质干细胞

人脐血间充质干细胞(umbilical cord blood mesenchymal stem cells, UCB-MSCs)具有来源含量高、免疫原性低、道德伦理争议少等诸多优点^[33]。并且通过移植UCB-MSCs在脊髓受损部位能够促进神经元轴突的再生,对脊髓损伤性疾病及脊髓受伤后机体运动功能障碍等疗效显著,比起当前药物治疗更多只是延缓损伤进展相比,明显提高患者今后的生存质量^[34]。Lee等^[35]发现,由脐血组织诱导成的CD34+细胞可以显著增强骨沉积及骨密度,并改善骨的显微结构,同时可以抑制破骨细胞的分化。赵刚等^[36]研究表明,相对自体BMSCs作为骨组织工程治疗骨缺损存在诸多不足之处外,UCB-MSCs与BMSCs诱导组基因表达相一致,因此,表明UCB-MSCs可替代BMSCs作为理想的种子细胞来治疗骨相关疾病。

然而,UCB-MSCs的生存寿命有限,对生存环境要求较高,体外培养周期长、储存难度大等方面的问题,对其在临床治疗产生阻碍,且具有一定的安全性问题,需在移植前对细胞的活力和内毒素进行检测。

虽有研究表明UCB-MSCs体内移植后的致瘤潜能很低^[37],但仍需谨慎,否则可能会出现严重不良后果。随着对UCB-MSCs研究的不断深入,提高UCB-MSCs成软骨分化能力,这些问题终会得到解决。

5.3 羊膜间充质干细胞

羊膜也是间充质干细胞的来源之一。羊膜间充质干细胞(amnion-derived mesenchymal stem cells, AMSCs)具有自分泌或旁分泌能力,其更新能力强,具有独特的胎盘屏障。Topoluk等^[38]研究发现,AMSCs对比骨髓及脂肪间充质干细胞产量高,可减少体外扩增数目。Topoluk还提及,AMSCs与脂肪间充质干细胞相比,可以加速成骨和成软骨分化,具有软骨细胞外基质再生能力。

但是日前利用AMSCs促进骨细胞分化成熟的相关研究缺乏,采用移植AMSCs治疗骨质疏松很可能为骨质疏松症的治疗打开新的视野。雷鸣等^[39]发现AMSCs移植对绝经后骨质疏松症具有治疗作用,可能是通过促进Runx2、Osterix表达发挥作用。并且作者利用AMSCs与虾青素、唑来膦酸等联合治疗去卵巢骨质疏松大鼠,可以明显提高骨密度,增加骨强度。AMSCs在修复骨及软骨等方面所表现出的无限潜能,或在将来成为骨及软骨疾病在临床上的新细胞疗法。

6 展望

迄今为止,间充质干细胞在骨科领域的应用发展迅速、可提升空间大,涉及干细胞修复骨、软骨、椎间盘等多项领域,每个领域都取得了大大小小的进展。因此,间充质干细胞在骨科疾病治疗中的地位越来越重要。然而,大多数的间充质干细胞治疗策略仍停留在体外研究阶段,在临床应用方面还面临着诸多问题^[40],对各种间充质干细胞的分化机理尚不明确,这使研究人员对其定向分化无法进行精确把控,且存在诸多限制骨再生的几个因素,包括早期炎症反应、细胞外基质组成、患者年龄、损伤类型、生理适应和血管生成能力将在很大程度上影响治疗的短期和长期成功^[41-42]。通常,移植物的成功依赖于能够形成所需组织的有效种子细胞群的选择,以及随后的刺激提示以构建和支持这些细胞。因此,目前间充质干细胞疗法中缺乏令人信服的疗效仍然是与研究设计的相关问题。此外,关于体外扩增种群如何代表原始天然细胞种群的知之甚少。因此,尚不清楚体外扩增的种子细胞是完全还是仅部分代表供体人群属性^[43]。当然,身为临床医生也不要因为

面临诸多问题而排斥这种方法,可以将这种方法与传统的手术治疗与保守治疗方式相结合,也许能取得更好的疗效。另外,可结合当今热门的3D生物打印技术为间充质干细胞提供与细胞外基质相似的环境,并且还具有可生物降解的优势^[44-45]。虽然所有研究仍处于研究阶段,但鉴于该领域的研究越来越多,相信在未来基础科学以及临床科学的研究中,间充质干细胞移植在治疗骨与软骨组织等疾病领域有着非常好的应用前景,如骨骼肌间充质干细胞移植治疗骨质疏松性骨折、滑膜间充质干细胞移植治疗骨关节炎等。

【参 考 文 献】

- [1] Aziz GG, Pashaei-Asl F, Fardiyazar Z, et al. Isolation, characterization, cryopreservation of human amniotic stem cells and differentiation to osteogenic and adipogenic cells[J]. PLoS One, 2016, 11(7):e0158281.
- [2] Bianco P, Cao X, Frenette PS, et al. The meaning, the sense and the significance; translating the science of mesenchymal stem cells into medicine[J]. Nature Med, 2013, 19(1):35-42.
- [3] Squillaro T, Peluso G, Galderisi U. Clinical trials with mesenchymal stem cells: An update[J]. Cell Transplantation, 2015, 25(5):829-848.
- [4] Park D, Spencer JA, Koh BI, et al. Endogenous bone marrow MSCs are dynamic, fate-restricted participants in bone maintenance and regeneration[J]. Cell Stem Cell, 2012, 10(3):259-272.
- [5] Zhou BO, Yue R, Murphy MM, et al. Leptin-receptor-expressing mesenchymal stromal cells represent the main source of bone formed by adult bone marrow[J]. Cell Stem Cell, 2014, 15(2):154-168.
- [6] Worthley DL, Churchill M, Compton JT, et al. Gremlin 1 identifies a skeletal stem cell with bone, cartilage, and reticular stromal potential[J]. Cell, 2015, 160(1-2):269-284.
- [7] Chan CK, Seo EY, Chen JY, et al. Identification and specification of the mouse skeletal stem cell[J]. Cell, 2015, 160(1-2):285-298.
- [8] Liu X, Bao C, Xu HH, et al. Osteoprotegerin gene-modified BMSCs with hydroxyapatite scaffold for treating critical-sized mandibular defects in ovariectomized osteoporotic rats[J]. Acta Biomaterialia, 2016, 42:378-388.
- [9] Li KC, Chang YH, Yeh CL, et al. Healing of osteoporotic bone defects by baculovirus-engineered bone marrow-derived MSCs expressing MicroRNA sponges[J]. Biomaterials, 2016, 74:155-166.
- [10] Xu R, Fu Z, Liu X, et al. Transplantation of osteoporotic bone marrow stromal cells rejuvenated by the overexpression of SATB2 prevents alveolar bone loss in ovariectomized rats[J]. Experimental Gerontology, 2016, 84:71-79.
- [11] Fahy N, Alini M, Stoddart MJ. Mechanical stimulation of mesenchymal stem cells: Implications for cartilage tissue engineering[J]. Orthop Res, 2018, 36(1):52-63.
- [12] 胡长付.自体骨髓干细胞移植疗法治疗106例下肢严重缺血患者的临床疗效分析[J].海南医学院学报, 2013, 19(3):365-366, 370.
- [13] Nishimori M, Yamada Y, Hoshi K, et al. Health-related quality of life of unrelated bone marrow donors in Japan[J]. Blood, 2002, 99(6):1995-2001.
- [14] Bajek A, Gurtowska N, Olkowska J, et al. Adipose-derived stem cells as a tool in cell-based therapies[J]. Arch Immunol Ther Exp, 2016, 64:443-454.
- [15] 黄邓高,曹卉,高元慧,等.脂肪间充质干细胞的研究进展[J].山西医科大学学报, 2018, 49(8):982-987.
- [16] Tang D, Ju C, Liu Y, et al. Therapeutic effect of icariin combined with stem cells on postmenopausal osteoporosis in rats[J]. J Bone Miner Metab, 2017, 36(2):180-188.
- [17] Kim YJ, Jeong JH. Clinical application of adipose stem cells in plastic surgery[J]. Korean Med Sci, 2014, 29:462-467.
- [18] Lee CS, Burnsed OA, Raghuram V, et al. Adipose stem cells can secrete angiogenic factors that inhibit hyaline cartilage regeneration[J]. Stem Cell Research & Therapy, 2012, 3(4):35.
- [19] Bailey AM, Kapur S, Katz AJ. Characterization of adipose-derived stem cells: An update[J]. Current Stem Cell Research & Therapy, 2010, 5(2):95-102.
- [20] Lemos DR, Eisner C, Hopkins CL, et al. Skeletal muscle-resident MSCs and bone formation[J]. Bone, 2015, 80:19-23.
- [21] Corona BT, Greising SM. Challenges to acellular biological scaffold mediated skeletal muscle tissue regeneration[J]. Biomaterials, 2016, 104:238-246.
- [22] Montarras D, L'honoré A, Buckingham M. Lying low but ready for action: the quiescent muscle satellite cell[J]. FEBS J, 2013, 280(17):4036-4050.
- [23] Xiang L, Liang C, Zhen-Yong K, et al. BMP9-induced osteogenic differentiation and bone formation of muscle-derived stem cells[J]. J Biomed Biotechnol, 2012, 2012:610952.
- [24] 陈群群,黄宏兴.“肌少-骨质疏松症”的研究现状与进展[J].中国骨质疏松杂志, 2018, 24(10):1346-1352.
- [25] Trounson A, McDonald C. Stem cell therapies in clinical trials: Progress and challenges[J]. Cell Stem Cell, 2015, 17(1):11-22.
- [26] Kondo S, Muneta T, Nakagawa Y, et al. Transplantation of autologous synovial mesenchymal stem cells promotes meniscus regeneration in aged primates[J]. Orthop Res, 2017, 35(6):1274-1282.
- [27] 张聘,张林香,赵建宁,等.抑制 microRNA-202-3p 表达促进滑膜间充质干细胞软骨分化[J].转化医学电子杂志(E-J Transl Med), 2018, 5(5):21-25.
- [28] Kubosch EJ, Heidt E, Bernstein A, et al. The trans-well coculture of human synovial mesenchymal stem cells with chondrocytes leads to self-organization, chondrogenic differentiation, and secretion of TGFβ[J]. Stem Cell Research & Therapy, 2016, 7(1):64.

- 6:34643.
- [19] Lin S, Qiu M, Chen J. IL-4 modulates macrophage polarization in ankylosing spondylitis [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35 (6):2213-2222.
- [20] Slobodin G, Slobodin B, Rimar D, et al. Production of bone formation-regulating factors by osteoclasts in vitro does not correlate with the radiographic disease progression in patients with ankylosing spondylitis [J]. *Joint Bone Spine*, 2016, 83 (4): 468-469.
- [21] Duggan SN, Purcell C, Kilbane M, et al. An association between abnormal bone turnover, systemic inflammation, and osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a case-matched study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110 (2):336-345.
- [22] Gallo J, Raska M, Kriegova E, et al. Inflammation and its resolution and the musculoskeletal system [J]. *J Orthop Translat*, 2017, 10:52-67.
- [23] Collins FL, Williams JO, Bloom AC, et al. Death receptor 3 (TNFRSF25) increases mineral apposition by osteoblasts and region specific new bone formation in the axial skeleton of male DBA/1 mice [J]. *J Immunol Res*, 2015, 2015:901679.
- [24] Lee EJ, Lee EJ, Chung YH, et al. High level of interleukin-32 gamma in the joint of ankylosing spondylitis is associated with osteoblast differentiation [J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17:350.
- [25] Bruijn STG, Verweij NJF, van Duivenvoorde LM, et al. Bone formation in ankylosing spondylitis during anti-tumour necrosis factor therapy imaged by 18F-fluoride positron emission tomography [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, 57 (4):631-638.
- [26] Arends S, Spoorenberg A, Bruyn GA, et al. The relation between bone mineral density, bone turnover markers, and vitamin D status in ankylosing spondylitis patients with active disease: a cross-sectional analysis [J]. *Osteoporos Int*, 2011, 22 (5): 1431-1439.
- (收稿日期:2018-08-02;修回日期:2018-09-03)

(上接第862页)

- [29] 杨超,张雷,周利武,等.长链非编码RNA DANCER促进滑膜间充质干细胞向软骨细胞的增殖与分化 [J]. *中国组织工程研究*, 2017, 21 (25):4038-4043.
- [30] Beane OS, Fonseca VC, Cooper LL, et al. Impact of aging on the regenerative properties of bone marrow-, muscle-, and adipose-derived mesenchymal stem/stromal cells [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (12):e115963.
- [31] 赵姝灿,郑桂纯,林连蓬,等.人羊水、脐带、胎盘来源间充质干细胞体外增殖、分化、运输和免疫学特性的比较 [J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22 (25):4028-4034.
- [32] 蒋文捷,梁雪梅.胎盘间充质干细胞移植对类风湿关节炎大鼠炎症因子及软骨破坏的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28 (21):15-20.
- [33] Wand L, Lu M. Regulation and direction of umbilical cord blood mesenchymal stem cells to adopt neuronal fate [J]. *Int J Neurosci*, 2013, 124 (3):149-159.
- [34] Liu J, Chen J, Liu B, et al. A cellular spinal cord scaffold seeded with mesenchymal stem cells promotes long-distance axon regeneration and functional recovery in spinal cord injured rats [J]. *J Neurol Sci*, 2013, 325 (1/2):127-136.
- [35] Lee JH, Hah YS, Cho HY. Human umbilical cord blood-derived CD34-positive endothelial progenitor cells stimulate osteoblastic differentiation of cultured human periosteal-derived osteoblasts [J]. *Tissue Eng Part A*, 2014, 20 (5-6):940-953.
- [36] 赵刚,刘微微,高伟玮,等.不同组织来源间充质干细胞体外成骨分化能力的比较研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23 (5):561-566.
- [37] Park SJ, Kim HJ, Kim W, et al. Tumorigenicity evaluation of umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells [J]. *Toxicological Research*, 2016, 32 (3):251-258.
- [38] Topoluk N, Hawkins R, Tokish J, et al. Amniotic mesenchymal stromal cells exhibit preferential osteogenic and chondrogenic differentiation and enhanced matrix production compared with adipose mesenchymal stromal cells [J]. *Am J Sports Med*, 2017, 45 (11):2637-2646.
- [39] 雷鸣,刘春颖,刘晓峰,等.人羊膜间充质干细胞移植治疗去卵巢骨质疏松 [J]. *中国组织工程研究*, 2017, 21 (1):92-97.
- [40] Antalya HSI, Johanna B, Laurence E, et al. Bone regeneration strategies: Engineered scaffolds, bioactive molecules and stem cells current stage and future perspectives [J]. *Biomaterials*, 2018, 80:143-162.
- [41] Bianco P, Cao X, Frenette PS, et al. The meaning, the sense and the significance: translating the science of mesenchymal stem cells into medicine [J]. *Nature Med*, 2013, 19 (1):35-42.
- [42] Heathman TR, Nienow AW, McCall MJ, et al. The translation of cell-based therapies: clinical landscape and manufacturing challenges [J]. *Regen Med*, 2015, 10 (1):49-64.
- [43] Wagner W, Horn P, Castoldi M, et al. Replicative senescence of mesenchymal stem cells: a continuous and organized process [J]. *PLoS One*, 2008, 3 (5):e2213.
- [44] Tang D, Tare RS, Yang LY, et al. Biofabrication of bone tissue: approaches, challenges and translation for bone regeneration [J]. *Biomaterials*, 2016, 83:363-382.
- [45] Aljohani W, Ullah MW, Zhang X, et al. Bioprinting and its applications in tissue engineering and regenerative medicine [J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 107 (Pt A):261-275.
- (收稿日期:2018-11-27;修回日期:2019-01-18)