

· 综述 ·

强直性脊柱炎骨代谢的研究进展

胡劲涛¹ 柴乐¹ 任伟凡¹ 吕建兰¹ 全仁夫^{2*}

1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053

2. 杭州市萧山区中医院, 浙江 杭州 311200

中图分类号: R593.23 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 06-0875-05

摘要: 强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种自身免疫功能异常引起的以慢性炎症性关节炎为主要表现的疾病,可发展为脊柱关节炎,慢性炎症和病理性骨形成是它的两个主要病理特点。进行性的脊柱关节僵硬引起的脊柱活动障碍是患者最常见的主诉,因此对脊柱关节的异常骨增生的病理机制得到广泛的关注。但随着对AS研究的深入,发现在脊柱局部过度骨化的同时伴有系统性的骨丢失,表明AS发病过程不仅仅是单一的成骨或破骨异常,而是处于兼有两者的骨代谢失衡环境中。目前研究发现AS疾病中Wnt/BMP信号通路和炎症反应在AS疾病中既促进成骨,又能影响破骨细胞形成;而破骨细胞在发挥骨吸收作用的同时,它的产物又参与了新生骨形成。但大多数研究均是着重于描述单独的成骨或破骨机制,未能明确地阐明它们是如何在引起脊柱周围骨质增生的同时导致全身骨量丢失的具体作用机制。AS病理过程中炎症因子是否在不同的部位发挥不同的作用,如何在控制新生骨形成的同时减少骨质疏松发生的风险,这些问题仍需要得到进一步的探索研究。

关键词: 强直性脊柱炎;炎症;骨代谢

Progress on research of bone metabolism in ankylosing spondylitis

HU Jintao¹, CHAI Le¹, REN Weifan¹, LV Jianlan¹, QUAN Renfu^{2*}

1. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053

2. Hangzhou Xiaoshan District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 311200, China

* Corresponding author: QUAN Renfu, Email: quanrenfu@163.com

Abstract: Ankylosing spondylitis (AS) is a disease characterized by chronic inflammatory arthritis caused by abnormal autoimmune function, which can develop into spinal arthritis. Chronic inflammation and pathological bone formation are its two main pathological features. Progressive spinal dyskinesia is the most important complaint in patients. So the pathological mechanism of abnormal osseous hyperplasia of the spinal joint is widely concerned. However, with the further study of AS, it is found that partial ossification of the spinal column often accompanied by systemic bone loss. This indicated that pathogenesis of AS is not due to the occurrence of abnormal osteogenesis or bone resorption alone, but because of an unbalanced environment of bone metabolism with both. Recent studies have shown Wnt, BMP signaling pathway and inflammatory reaction in AS disease not only promote osteogenesis, but also affect osteoclast formation. Nevertheless osteoclast plays a role in bone resorption, while its products participate in new bone formation. However, most studies have only focused on describing a single mechanism of osteogenesis or osteoclasts in the AS, and have not clearly elucidated how they contribute to bone mass loss in the whole body while causing bone hyperplasia around the spine. In the pathological process of AS, whether the inflammatory factors play different roles in different parts of the body, and how to control the formation of new bone and reduce the risk of osteoporosis, need to be further explored.

Key words: ankylosing spondylitis; inflammation; bone metabolism

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种自身免疫功能异常引起的以慢性炎症性关节炎为

主要表现的疾病,全球的发生率为2%~5%。慢性炎症和病理性骨形成是它的两个主要病理特点,最先累及骶髂关节和脊柱关节,腰背部疼痛和脊柱关节僵硬是常见的临床症状^[1]。进行性脊柱关节僵硬引起的脊柱活动障碍是病人最为常见的主诉,因

基金项目:浙江省重大科技专项(2014C03031)

* 通信作者:全仁夫,Email:quanrenfu@163.com

此,AS疾病中脊柱关节异常骨增生的病理机制受到广泛的关注。但随着研究的深入,发现在脊柱局部过度骨化的同时伴有系统性的骨丢失,这表明AS病程进展过程不是单一的成骨或破骨异常,而是处于兼有两者的骨代谢失衡环境中^[2-3]。本文就相关信号通路、炎症对AS的骨代谢的影响及AS骨质疏松情况进行综述。

1 Wnt 信号通路在 AS 中的作用

Wnt 蛋白是成骨细胞分化过程中的重要调节因子,它通过与七通道跨膜 G 蛋白偶联受体[frizzled (Fzd)]或低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6(Lrp5/6)相结合来激活多种不同细胞内信号级联,可分为依赖 β -catenin 的经典信号通路和不依赖 β -catenin 的非经典信号通路,两种通路均被认为在骨代谢中发挥重要的作用^[4-5]。经典 Wnt 信号通路中的蛋白包括 Wnt-3a、Wnt10b 等。有研究对 AS 患者血清 Wnt-3a 的水平进行分析,发现 Wnt-3a 水平显著升高,且与 Bath 强直性脊柱炎测量指数(bath ankylosing spondylitis metrology index, BASMI)、改良的 Stoke 强直性脊柱炎脊柱评分(modified stoke ankylosing spondylitis spine score, mSASSS)症状分值密切相关,在校正年龄、性别、吸烟和 CRP 后, Wnt-3a 仍是 BASMI、mSASSS 分值的独立危险因素,血清 Wnt-3a 可能可以促进病变部位的骨质增生,从而加重患者的强直症状^[6]。而 β -catenin 作为 Wnt 经典信号通路中的重要分子,目前研究认为其不仅对成骨细胞的分化有影响,而且对破骨细胞前体分化为破骨细胞也发挥作用。Dickkopf1 (Dkk1) 是经典通路中 Wnt 蛋白的竞争性抑制蛋白,可与 Lrp5/6 受体相结合,抑制 Lrp5/6 的活性,减少 β -catenin 的生成,通过阻断 Dkk1 可提高成骨细胞中组织非特异性碱性磷酸酶(tissue non-specific alkaline phosphatase, TNAP)的表达^[7]。

非经典信号通路中的 Wnt5a 也在 AS 病程中对骨代谢有影响,阻断 Wnt5a 会减少成骨细胞 TNAP 的活性,因此它可以作为阻断 AS 异位骨化的可能治疗靶点。但是除了防止异位骨形成, Wnt5a 还可能可以减少邻近骨的吸收,因为成骨细胞来源的 Wnt5a 会刺激破骨细胞生成^[8]。在 Wnt5a 和 Ror2 缺乏的鼠中,破骨细胞的数量明显减少,其中前者表现为骨形成和骨吸收均受损的低骨量表型,后者表现为破骨细胞形成受损、骨形成正常的高骨量表型, Wnt5a-Ror2 信号可以调节破骨细胞的分化^[9]。

2 BMP 信号通路在 AS 中的作用

骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)信号通路是骨代谢中另一个重要调控通路。BMP 通过与 BMP 受体(BMPR)结合激活 Smad1/5/8 和 MAPK 信号通路,促进成骨基因的转录,从而发挥骨形成的作用。而 Noggin 是一种细胞外拮抗 BMP 的同型二聚体糖蛋白,可与 BMP2、4、6、7 及生长分化因子 5、6 结合,阻止这些蛋白与 BMPR 结合,抑制 BMP 的活性^[10]。AS 患者的骨来源细胞(bone derived cells, BDCs)在刺激向成骨分化后, RUNX2、BMP2 的表达要高于健康志愿者,前者 BDCs 表现出更快的碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、茜素红(alizarin red, ARS)和羟基磷灰石染色以及更高的 ALP 活性和 ARS 定量^[11]。与此相似, Xie 等^[12]收集 AS 患者和正常人的骨髓间充质干细胞(marrow mesenchymal stem cells, MSCs),采用成骨培养基繁育, AS-MSCs 在第 10、14、21 天茜素红染色相比 HD-MSCs 着色更深,茜素红定量分析前者也要高于后者,他们通过检测成骨基因的表达进一步分析 AS-MSCs 成骨分化的能力, AS-MSCs 中 Runx2、Osterix、OC、AP 在成骨分化期间处于高表达水平,并且发现 BMP2 基因在 AS-MSCs 中表达升高,而 Noggin 基因表达下降, BMP2 蛋白和 Noggin 蛋白形成与基因表达结果相符,因此他们推断 BMP2 和 Noggin 分泌的失衡诱导了 AS-MSCs 成骨分化异常,促进异位骨化的形成。BMP7 被发现在 AS 和类风湿关节炎(rheumatoid Arthritis, RA)患者血清中较健康人均要升高,但是在 RA 患者中 BMP7 与 Runx2、抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP-5b)正相关, Runx2 与骨钙素 N 端中分子片段(NMID)负相关;而在 AS 患者中 BMP-7 与 TRAP-5b 负相关, Runx2 却与 NMID 正相关,这与 RA 中的结果相反。这表明 BMP7 升高在两种疾病中对骨代谢相关信号通路的激活存在差异,在 RA 中它们能够诱导破骨细胞的形成,在 AS 中却主要发挥了抑制破骨细胞形成的作用,这导致了 AS 疾病过程中的过度骨质增生^[13]。

3 破骨细胞在 AS 中的作用

破骨细胞在骨组织中发挥骨吸收的作用,与成骨细胞的偶联作用维持正常骨组织代谢的平衡。大量临床研究发现 AS 患者多伴有不同程度的骨质疏

松,破骨细胞在 AS 中的作用也越来越受到关注^[14-15]。骨转换指标是成骨细胞和破骨细胞分化过程中的产物,可以反映成骨细胞和破骨细胞的状态。Yilmaz 等^[16]分析了 AS 患者的骨转换指标,其中 AS 患者和对照组血清 ALP、BALP 和 BGP 的水平比较无明显差异,而反映破骨作用的尿 Pyd 和 Dpyd 浓度在 AS 患者中高于对照组,说明破骨细胞在 AS 患者机体内处于异常活跃的状态。有研究发现 AS 患者病灶附近的滑膜组织中存在大量的 TRAP 阳性单核/多核细胞,在正常滑膜组织中没有 TRAP 阳性表现的细胞出现^[17]。虽然病灶周围起止点以异位新生骨形成为特点,但研究认为破骨细胞形成可能不只是发挥骨吸收作用,它的产物可能参与了新生骨的形成^[18-19]。Slobodin 等^[20]试图阐明破骨细胞的这种作用,他们未观察到破骨细胞上 TGF- β 1、Wnt10b 和 BMP6 的表达量与疾病的严重程度和影像学 AS 的进展相关,这项研究仅是在一个时间点上观察了破骨细胞基因表达与疾病的关系,不能说明破骨细胞产物对成骨细胞的长期作用,也难以解释它们之间的具体相互作用机制。

4 炎症在 AS 中对骨代谢的影响

炎症因子是骨代谢过程中的重要影响因素,在骨质疏松症的研究中发现炎症反应会激活破骨细胞,加快骨量的流失,但目前在 AS 患者中关于炎症与骨形成的关系仍存在不同的观点^[21-22]。有研究认为,AS 中的炎症反应发生的作用与在骨质疏松症中的研究相似,会促进破骨细胞的分化。Perpétuo 等^[3]分析应用 TNFi 治疗的 AS 患者破骨分化能力的改变,发现治疗后血清 IL-17 A、IL-23 和 TGF- β 水平下降,破骨细胞表面 CSF1R、RANK、NFATc1 和 ATP6V0D2 基因的表达较治疗前均有不同程度的下降,说明炎症因子介导了破骨细胞的分化和成熟。也有研究对抗 TNF 治疗对成骨的影响进行了分析,发现抗 TNF 治疗会增加 Wnt 的活性,可能会导致新生骨的形成,这或许是由于 TNF 的减少使得破骨细胞分化受到抑制,成骨细胞的成骨能力相对增强,导致骨形成增加^[6]。机体的炎症程度越重,骨吸收也相对增加。Yilmaz 等^[16]研究显示 ESR 大于 20 mm/h 的 AS 患者相比 ESR 小于 20 mm/h 的患者尿 Pyd 和 Dpyd 浓度更高,Pyd 和 Dpyd 均是由破骨细胞分泌,可以反映破骨细胞的活跃程度,这提示炎症程度重的 AS 患者骨丢失更快,然而未发现骨转换指标与疾病活动性存在相关性。

也有学者认为炎症在 AS 病理进展中具有促进异位骨形成的作用。在 AS 患者血清中培养的细胞相比在健康人血清中培养的细胞 ALP 染色和 ALP 活性更高,且 RUNX2、osterix、phospho-C/EBP β 、phospho-ERK、phospho-p38 蛋白增加更多,提示血清中的炎症因子会加速成骨细胞的分化、成熟^[10]。白介素和肿瘤坏死因子是广泛存在于人体内各个部位的炎症调节因子,对机体的炎症状态具有重要意义。高浓度的 TNF- α 被发现可以诱导骨钙素大量分泌^[17]。Briolay 等^[7]探索了 TNF- α 通过 Wnt 通路对成骨分化的作用,发现 TNF- α 可以增加人成骨细胞 Wnt10b 的水平,但是不能激活经典的信号通路,并且 Dkk1 也不能抑制矿化作用;相反,TNF- α 可以刺激 Wnt5a 的表达,在阻断 Wnt5a 后成骨细胞的矿化能力减弱。老年雄性 DBA/1 鼠可出现自发性强直性起止点病变,而在免疫系统中肿瘤坏死因子超家族(tumor necrosis factor superfamily, TNFSF)和它的受体与成骨细胞的分化有关,死亡受体 3 (death receptor 3, DR3) 是 TNFSF 的成员。Collins 等^[23]分别观察了野生 DBA/1 鼠和敲除 DR3 的 DBA/1 鼠,野生 DBA/1 鼠成骨细胞和骨祖细胞均有 DR3 表达,ALP、骨调素、矿物沉积较敲除 DR3 的 DBA/1 鼠明显上升,DR3 对中轴骨的新生骨形成可能存在影响。IL-32 γ 是 T 淋巴细胞分泌的前炎症因子,先前研究认为它可以调节破骨细胞的分化,但 Lee 等^[24]收集了 AS、RA 和 OA 患者的滑膜液体和组织,发现 IL-32 γ 的水平和基因表达在 AS 患者中要高于 RA 和 OA 患者,他们随后对 IL-32 γ 转基因鼠和野生鼠进行研究,IL-32 γ 转基因鼠前体细胞上 DKK-1 的表达下降,而且成骨细胞的分化率要高于野生型鼠,IL-32 γ 会通过抑制 DKK-1 增强成骨细胞的分化。上述研究虽然均表明炎症有促进成骨的作用,但主要集中在细胞和动物实验中,体外实验和动物实验都与人体内的内环境存在差异,难以直接反映人体自身的疾病变化情况。Bruijnen 等^[25]为了能够直观地观察人自身的骨骼改变情况,他们采用 PET-CT 显示骨组织中¹⁸F-fluoride 的吸收状态,因为¹⁸F-fluoride 的吸收可以反映成骨细胞的活跃性,结果显示对抗 TNF 治疗有反应患者的肋椎关节和骶髂关节¹⁸F-fluoride 吸收量较无反应患者明显降低,抑制 TNF 因子减少了异位新生骨的形成,说明机体内 TNF 增加会诱导成骨作用。

5 AS 中骨质疏松的发生情况及骨折风险

虽然 AS 中轴骨区域骨质增生导致的椎体融合

一直以来都是临床重要关注点,但越来越多的临床研究观察到 AS 患者有发展为骨质疏松症和出现脆性骨折的高风险。这些发现可能是由于影像学检查仪器的进步及相关分析软件的改良,增加了对骨密度检测的精确度,从而提高了骨质疏松症的诊断。Pray 等^[14]通过搜索 AS、脆性骨折、骨质疏松等相关关键词,最终纳入 22 篇符合标准的文献,结果显示 AS 患者椎体骨折的风险大约是非 AS 患者的 2 倍,非椎体骨折(髋关节、前臂等部位)的发生率也是前者高,且前者的腕部、股骨颈和全髋关节区域的 BMD 明显低于后者,因此 AS 患者 BMD 降低是导致骨折风险升高的重要因素。另一项研究调查了男性 AS 患者骨代谢情况,相比正常人,AS 患者前臂和髋部 BMD 更低,并且他们发现病程时间和年龄与 BMD 呈反比;TNF- α 和 IL-6 的浓度在骨质疏松或骨量减少的患者中要低于骨密度正常的患者,CRP 浓度却未发现这种关系,但 CRP、TNF- α 和 IL-6 在 AS 患者中要高于健康对照组,与平均骨密度在 AS 患者和健康对照组中相反,炎症反应可能会加速骨量的丢失,但病程时间长的患者由于疼痛不适导致活动量下降以及老龄化也会加重骨吸收^[15]。Arends 等^[16]通过横断面研究调查了 AS 患者骨转换指标和维生素 D 水平,认为 sCTX、OC 水平的增加和低水平的维生素 D 对 AS 骨质疏松的病理过程中非常重要。

AS 是一种全身、系统的免疫性疾病,虽然导致 AS 患者脊柱关节及其他关节僵硬、活动受限的最主要病理机制是骨质增生引起的关节融合,但与此同时也伴随着全身的骨量丢失,导致骨质疏松的发生。虽然目前研究发现 AS 疾病中涉及的骨代谢信号通路和炎症状态在成骨和破骨细胞的分化中均存在作用,但大多数研究均是着重于描述单独的成骨或破骨机制,未能明确阐明它们是如何在引起脊柱周围骨质增生的同时导致全身骨量丢失的具体作用机制。AS 病理过程中炎症因子是否在不同的部位发挥不同的作用,如何在控制新生骨形成的同时减少骨质疏松发生的风险,这些问题仍需要得到进一步的探索研究。

【参 考 文 献】

- [1] 刘岗, 颜华儒, 许立新. 颈椎小关节评估在改良型 Stoke 强直性脊柱炎脊柱评分体系中对评估强直性脊柱炎的影像学进展的研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(1): 20-24.
- [2] Ronneberger M, Schett G. Pathophysiology of spondyloarthritis [J]. Curr Rheumatol Rep, 2011, 13(5): 416-420.
- [3] Perpetuo IP, Raposeiro R, Caetano-Lopes J, et al. Effect of tumor necrosis factor inhibitor therapy on osteoclast precursors in ankylosing spondylitis [J]. PLoS One, 2015, 10(12): e0144655.
- [4] Kobayashi Y, Uehara S, Udagawa N, et al. Regulation of bone metabolism by Wnt signals [J]. J Biochem, 2016, 159(4): 387-392.
- [5] Karner CM, Long F. Wnt signaling and cellular metabolism in osteoblasts [J]. Cell Mol Life Sci, 2017, 74(9): 1649-1657.
- [6] Klingberg E, Nurkka M, Carlsten H, et al. Biomarkers of bone metabolism in ankylosing spondylitis in relation to osteoproliferation and osteoporosis [J]. J Rheumatol, 2014, 41(7): 1349-1356.
- [7] Briolay A, Lencel P, Bessueille L, et al. Autocrine stimulation of osteoblast activity by Wnt5a in response to TNF-alpha in human mesenchymal stem cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 430(3): 1072-1077.
- [8] Maeda K, Kobayashi Y, Udagawa N, et al. Wnt5a-Ror2 signaling between osteoblast-lineage cells and osteoclast precursors enhances osteoclastogenesis [J]. Nat Med, 2012, 18(3): 405-412.
- [9] Maeda K, Takahashi N, Kobayashi Y. Roles of Wnt signals in bone resorption during physiological and pathological states [J]. J Mol Med (Berl), 2013, 91(1): 15-23.
- [10] 陈伟健, 晋大祥, 谢炜星, 等. Runx2 基因参与骨代谢相关通路的研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(4): 557-560.
- [11] Jo S, Kang S, Han J, et al. Accelerated osteogenic differentiation of human bone-derived cells in ankylosing spondylitis [J]. J Bone Miner Metab, 2017, 6: 1-7.
- [12] Xie Z, Wang P, Li Y, et al. Imbalance between bone morphogenetic protein 2 and noggin induces abnormal osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells in ankylosing spondylitis [J]. Arthritis Rheumatol, 2016, 68(2): 430-440.
- [13] Yuan TL, Chen J, Tong YL, et al. Serum heme oxygenase-1 and BMP-7 are potential biomarkers for bone metabolism in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis [J]. Biomed Res Int, 2016, 2016: 7870925.
- [14] Pray C, Feroz NI, Nigil Haroon N. Bone mineral density and fracture risk in ankylosing spondylitis: A meta-analysis [J]. Calcif Tissue Int, 2017, 101(2): 182-192.
- [15] Karczowska I, Przepiera-Bedzak H, Brzosko M, et al. Bone tissue metabolism in men with ankylosing spondylitis [J]. Adv Med Sci, 2011, 56(2): 264-269.
- [16] Yilmaz N, Ozaslan J. Biochemical bone turnover markers in patients with ankylosing spondylitis [J]. Clin Rheumatol, 2000, 19(2): 92-98.
- [17] Liu KG, He QH, Tan JW, et al. Expression of TNF-alpha, VEGF, and MMP-3 mRNAs in synovial tissues and their roles in fibroblast-mediated osteogenesis in ankylosing spondylitis [J]. Genet Mol Res, 2015, 14(2): 6852-6858.
- [18] Yang C, Ding P, Wang Q, et al. Inhibition of complement retards ankylosing spondylitis progression [J]. Sci Rep, 2016,

- 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] Bruijnen 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, 高伟伟, 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)