

## 骨髓间充质干细胞在基础医学及临床应用中的研究进展

李婷<sup>1</sup>, 陈莉智<sup>1</sup>, 黄文华<sup>1,2</sup>

1. 南方医科大学基础医学院人体解剖学国家重点学科, 广东 广州 510515; 2. 广东省医学3D打印应用转化工程技术研究中心, 广东 广州 510515

**【摘要】**骨髓间充质干细胞(BMSCs)作为庞大干细胞家族中的一名重要成员,具有极强的自我更新复制、增殖和多向分化的生物特性。20世纪以来,科学家利用BMSCs的这些生物特性,将其用于基础医学科研和临床应用中的研究已经越来越广泛,并且也取得重要进展。本文就BMSCs的生物特性、分离培养、基础科研和临床应用等方面的研究进展进行综述,重点介绍了BMSCs在骨科疾病、心血管科疾病、肝硬化以及椎间盘退变等治疗方面的研究,通过对这些治疗方案与技术的回顾,进一步探讨BMSCs在基础医学以及临床治疗领域的用途,为深入BMSCs的基础医学科研和临床应用方法提供一定的参考。

**【关键词】**骨髓间充质干细胞;诱导分化;分离培养;临床应用;基础研究;综述

**【中图分类号】**R329.2

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2019)08-0962-06

## Research progress on bone marrow mesenchymal stem cells in basic medicine and clinical application

LI Ting<sup>1</sup>, CHEN Lizhi<sup>1</sup>, HUANG Wenhua<sup>1,2</sup>

1. National Key Discipline of Human Anatomy, School of Basic Medical Sciences, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 2. Guangdong Province Medical 3D Printing Application Transformation Engineering Technology Research Center, Guangzhou 510515, China

**Abstract:** Bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) which are an important member of stem cell family have the excellent biological characteristics of self-renewal, reproduction, multiplication and multi-differentiation. Since the 20<sup>th</sup> century, because of its special biological characteristics, BMSCs has been widely used in basic medicine and clinical application, and many significant progresses have been made. Herein the research progresses on the biological characteristics, isolation and culture, basic scientific researches and clinical applications of BMSCs are reviewed. The treatments of orthopedic diseases, cardiovascular diseases, liver cirrhosis and intervertebral disc degeneration with BMSCs are mainly introduced. The applications of BMSCs in basic medicine and clinical treatment are further explored through the review of the treatment strategies and techniques, thereby providing some references for the profound research on the basic scientific research and clinical application of BMSCs.

**Keywords:** bone marrow mesenchymal stem cells; inducing differentiation; culture isolation; clinical application; basic research

### 前言

近年来,国内外对于骨髓间充质干细胞(Bone

Marrow Mesenchymal Stem Cells, BMSCs)的研究越来越深入,开始进入了白热化的过程,BMSCs在基因、组织工程和临床治疗上的应用也应运而生,这为BMSCs的基础研究及其临床疾病治疗方法提供了新的思维<sup>[1]</sup>。BMSCs作为一种中胚层干细胞,具有极强的自我更新以及增殖分化的潜能,是干细胞家族中的重要成员<sup>[2]</sup>。因BMSCs具有免疫源性低、方便取材、来源广泛、无道德伦理问题的限制、易于工业化制备等优点,在组织工程的研究中被认为是最为理想的种子细胞,常常被应用于细胞组织移植、基因治疗等领域的研究<sup>[3]</sup>。通过将BMSCs与细胞移植、基

**【收稿日期】**2019-02-25

**【基金项目】**国家重点研发计划(2017YFC1103400);国家自然科学基金(21773199, 61427807);广东省科技计划项目(2016B090913004, 2016B090925001, 2017B090912006);深圳市医疗卫生“三名工程”高层次医学团队(SZSM201612019)

**【作者简介】**李婷,硕士在读,研究方向:生物3D打印,成软骨细胞, E-mail: 897379764@qq.com

**【通信作者】**黄文华,教授,博士生导师,研究方向:数字医学,医学3D打印, E-mail: huangwenhua2009@139.com

因治疗等技术结合起来,为科研与应用创造出了不少新的成果,也为将来进行BMSCs移植以及临床治疗提供了有效的经验与手段。

## 1 BMSCs的生物特性

BMSCs在干细胞家族中,是一类能够从骨髓中分泌出多种不同类型细胞因子的原始骨髓基质细胞,同时是能够在培养的过程中展现出强大的自我更新、高度的增殖分化能力的细胞群体。BMSCs的主要来源是骨髓,但在组织器官中也能获取,同时,它具有基质细胞的特性,具有支持造血的功能,在不同的培养条件下,能够高度增殖分化,并且通过诱导可以分化成骨、软骨、脂肪、肌肉、神经等组织细胞<sup>[4]</sup>。对于正常的BMSCs,可设置不同的诱导环境,能够将其诱导分化成破骨细胞、脂肪细胞和神经细胞等,并可使其在多种细胞系中转化<sup>[5-6]</sup>。

BMSCs强大的自我更新和高度增殖能力,能够使得原代BMSCs在接种24 h内贴壁并呈集落状生长,集落交界处随着细胞生长,会出现重叠、融合,随着培养时间的延长,BMSCs会继续增殖生长,并在增殖传代至第二代及之后,呈现为长梭形的细胞结构形态,并呈单层排列方向继续生长<sup>[7]</sup>。基于BMSCs的这些生物学特点,其基础医学研究及其转化医学研究已经成为当前国际上备受关注的领域之一,并能够在临床治疗和基础研究中发挥重要作用<sup>[8-10]</sup>。

## 2 BMSCs的分离提取与鉴定

在完成每一项与BMSCs相结合的组织工程研究过程中,都需要具备数量充足的BMSCs。虽然BMSCs主要来源于骨髓,但其存在于骨髓中的含量极少,且所占单个核细胞中的比例也仅不到十万分之一<sup>[11]</sup>。从哺乳动物的骨髓中分离和提取BMSCs的过程非常难,BMSCs的数量也会随着动物的年龄增长而逐渐减少。因此,要获取充足数量的BMSCs必须获得高纯度、高活性以及生物性能均一的体外分离培养、扩增技术<sup>[11-12]</sup>。

当前,主要有4种较为常用的体外分离、提纯BMSCs的方法,包括全骨髓贴壁筛选法、密度梯度离心法、流式细胞仪分选法、免疫磁珠法。其中前两种方法操作较为简易、快捷,提取出来的细胞纯度较高,且实用性强,对细胞活性的影响也较小,是较为理想的分离纯化方法<sup>[13-14]</sup>。而后两种则由于其操作复杂、价格昂贵、实用性不强且对细胞活性影响较大,往往不作为最佳的分离纯化方法<sup>[3,15]</sup>。近几年来,在BMSCs的提取纯化上,有学者研究细胞筛选法以及

红细胞裂解法对细胞BMSCs进行提取以及纯化。于发美<sup>[12]</sup>在研究中发现,根据细胞的大小来进行分离的细胞筛选法,是通过3  $\mu\text{m}$ 孔径大小的培养皿,将BMSCs从骨髓中筛选出来。这一方法具有操作简易、生物特性均一的优点。而Peterbauer-Scherb等<sup>[16]</sup>则发现,通过向骨髓液中加入红细胞裂解液,能够将骨髓液中所含的大量红细胞进行裂解,随后再在全骨髓贴壁筛选法的基础上进行提取与纯化,减少贴壁的红细胞及血小板数量,为BMSCs提供更多的空间,从而提高纯化BMSCs的效率,获得纯度更高的BMSCs。

从骨髓中提取的BMSCs杂合了多种细胞的细胞群,即使来源一致,但无法明确所提取的细胞中BMSCs所占比例。因此,在实验过程中,对BMSCs做鉴定是极其必要的。目前,BMSCs的鉴定内容主要包括对其形态学特征、表面抗原、超微结构及多向分化能力等的检验<sup>[16]</sup>。BMSCs是一种贴壁生长的细胞,形态为长梭形,并且具有很强的增殖能力<sup>[17]</sup>。现在有很多研究报道,BMSCs的表面抗原标志具有非专一性的特征,主要包括了CD106、CD34、CD36、CD71、CD29等,但是到目前为止,还没有发现具有BMSCs特异性的表面抗原标志<sup>[18-21]</sup>。

## 3 BMSCs的临床治疗研究

### 3.1 BMSCs在骨科疾病治疗中的研究

骨折、股骨头坏死,软骨缺损等疾病是骨科中最常见的病种,尽管目前治疗这些疾病的技术方法日新月异,但治疗后的效果仍然不能让人十分满意,且费用偏高<sup>[22]</sup>。由于BMSCs具有取材方便、来源广泛、增殖分化能力极强等特点,同时BMSCs对于软骨、肌腱、以及骨的修复和再生等方面有强大的作用<sup>[23]</sup>,因此BMSCs在骨科疾病的治疗上具有广泛的应用前景。近年来,国内外不少专家学者和骨科医生,用自体BMSCs作为种子细胞与其他材料相结合,共同植入实验动物体内,并应用于临床治疗软骨缺损、脊神经损伤、股骨头坏死等骨科疾病,并取得很多成果<sup>[2,24]</sup>。例如,Tali等<sup>[25]</sup>将人BMSCs作为主要的修复材料,利用组织工程技术将BMSCs种植于具有生物活性的材料上,体外培养构建出成软骨,再将其植入裸鼠体内,最终得到了理想的软骨效果。Kim等<sup>[26]</sup>也利用BMSCs的生物特性,把人BMSCs和提前矿化好的丝支架结合起来,组建形成组织工程骨并进行体外培养,结果显示人BMSCs能够在丝支架上发生良好的增殖和成骨分化。利用BMSCs作为骨组织缺损修复材料的方法,不仅能够避免修复材料在生物源



性上的缺陷,也能够制备出具有良好生物相容性、骨传导性的支架,促进骨缺损的修复<sup>[27]</sup>。

关节软骨被覆在关节表面,具有减震、润滑以及缓解压力等作用,但其自身组织缺乏血运,一旦出现缺损,其自愈能力十分有限<sup>[28]</sup>。BMSCs因其增殖分化能力极强,国外研究者Caplan等<sup>[29]</sup>利用适当数目的自身BMSCs移植到支持载体上,将其制作成全层软骨损伤模型,并将其植入兔的膝部股骨踝处,经数周后的检测和观察发现,新合成的关节软骨长出,并且达到修复损伤的效果。股骨头坏死(ONFH)是目前骨科中常见的疾病,随着研究的发展,许多结果都显示,BMSCs的复制能力在治疗ONFH的过程中发挥着重要的作用<sup>[30]</sup>。Li等<sup>[31]</sup>在其实验研究中发现,同时对PPAR $\alpha$ 进行下调,对CGRP进行上调,对于抑制BMSCs的脂肪增殖以及其骨形成是有促进作用的,这一发现对于预防ONFH是一种新的方法。除此之外,利用BMSCs进行移植治疗骨折不愈合与传统治疗方法相比也颇具优势。Hernigou等<sup>[32]</sup>研究者通过将BMSCs进行浓缩移植技术,对骨折不愈合患者进行治疗,结果获得成功。

### 3.2 BMSCs在心脑血管疾病治疗中的研究

随着人们消费水平的提高以及生活方式的改变,心脑血管疾病的发病率也不断增加。目前,BMSCs治疗心脑血管疾病的效果也开始得到动物实验以及临床实验的证实。科学家们利用BMSCs的生物特性,针对心脑血管疾病对受损组织进行再生性治疗、增强神经营养因子分泌、分化,且在这一领域获得一定的效果<sup>[33-34]</sup>。有研究者在2009年的一项临床实验中,将BMSCs以静脉注射的方式对急性心肌梗死的患者进行治疗,结果并没有显示并发症,且症状有所缓解<sup>[35]</sup>。Bang等<sup>[36]</sup>把BMSCs移植到缺血脑卒中患者体内,并将这些患者随机分为试验组和对照组,最终的试验结果为支持BMSCs提供移植治疗脑血管疾病提供了有力数据。除此之外,德国罗斯托克大学医学院成功利用BMSCs的细胞疗法,为一名心肌梗死患者进行了静脉输注自体BMSCs治疗,术后该患者心功能得到明显改善<sup>[37]</sup>。这些成功的试验研究成果为BMSCs治疗心血管疾病提供了数据支持,并促进干细胞在临床治疗的研究不断深入。

### 3.3 BMSCs在肝硬化治疗上的研究

肝硬化是临床常见的一种由不同病因引起的良性终末肝病,它的治疗原则是保存残存肝部的支持治疗,最理想的治疗方法是肝脏移植,然而肝脏移植的来源十分有限,且价格昂贵<sup>[38]</sup>。采取自体BMSCs移植治疗则是一种新兴的治疗手段,为肝硬化病人

带来新的希望<sup>[39]</sup>。BMSCs经过纯化分离后,将其移植入肝脏,在诱导因子的作用下,能够继续分化形成具有功能的肝细胞,这些分化所得的肝细胞为肝硬化治疗提供了一种新的途径。Jung等<sup>[40]</sup>通过临床试验证明了BMSCs对改善患者凝血功能、降低胆红素以及增加近期生存率有一定的促进作用,这就说明BMSCs是肝脏移植的理想种子细胞。刘黎等<sup>[41]</sup>也同样在临床治疗上使用了自体BMSCs移植的方法,通过自体骨髓分离纯化提取BMSCs,经肝动脉移植治疗的19例肝硬化患者中,有14例症状明显改善,获得良好的疗效。Peng等<sup>[42]</sup>将527例肝硬化患者进行分组对照研究,通过自体BMSCs移植最终获得良好的近期效果,且并未出现明显的副作用。

### 3.4 BMSCs在椎间盘退变治疗上的研究

椎间盘退变是一种常见的临床疾病,病情严重时会导致下腰痛进而影响到患者的日常生活。传统的治疗方法虽然在一定程度上能够缓解椎间盘退变所造成的腰痛,但因其局限性,会发生诸多并发症。细胞治疗的方法已经逐渐被广泛研究,其中以BMSCs为种子细胞进行治疗的临床研究已取得巨大飞跃<sup>[43-44]</sup>。有研究证明,BMSCs在某一特定支架上进行培养,4周后胶原-II的数量明显增多,这为BMSCs修复椎间盘纤维环提供了数据支持<sup>[45]</sup>。2010年Yoshikawa等<sup>[46]</sup>首次通过自体BMSCs移植进行椎间盘再生治疗,患者在术后腰腿疼痛缓解,2年后通过医学影像技术进行检查,发现其髓核内真空现象消失,且没有不良反应。国外学者Orozco等<sup>[47]</sup>也使用同样的方法对10例患者进行了移植治疗,结果显示其中9例患者的症状得到改善与缓解。通过组织工程与BMSCs相结合的方式,为移植治疗椎间盘退变提供了新的治疗手段,是促进细胞疗法深入研究与发展的重要推动力。

## 4 BMSCs的基础应用研究

除了将BMSCs应用于临床疾病治疗,近些年来,BMSCs在组织工程、诱导分化、表观遗传调控和细胞转化等方面的基础科研也有不少的研究成果。随着对BMSCs的了解与研究,人们已经能够利用其诱导分化成软骨的生物特性应用于组织工程中<sup>[48]</sup>。例如Yan等<sup>[49]</sup>将丝素蛋白和纳米碳酸钙层进行结合,构建出新型的多孔双层支架,并将兔BMSCs种植到支架内,共同植入兔膝关节缺损处,数周后观察发现复合支架与骨组织紧密贴合,并可见大量软骨下骨向内生长并有血管生成,说明该双层支架对于软骨缺损有修复作用。BMSCs也能够作为种子细胞,利用

其诱导分化的生物特性,创造一定的诱导培养条件,促进缺损牙槽骨的修复。据报道,将BMSCs与富血小板血浆、纤维蛋白胶等共同进行体外培养,数周后所形成的膜片对于牙槽骨缺损修复具有良好的效果<sup>[50-52]</sup>。

因BMSCs具有的多向分化能力,利用其分化干细胞也在临床应用中越来越多,使得BMSCs在细胞替代治疗和基因治疗中的价值不断凸显。有研究报道,通过某些营养因子能够利用其抗氧化作用调节BMSCs增殖相关的基因表达量,以促进BMSCs向神经元和血管内皮细胞等的分化<sup>[53]</sup>。除此之外,表观遗传学对BMSCs的调控作用,也会使得BMSCs在骨、神经、肌肉、血管等损伤修复方面的作用受到影响<sup>[54]</sup>。BMSCs在细胞工程、组织工程以及基因工程上的研究应用已经成为热点,将极大地促进再生医学的发展,为临床医学带来巨大的应用价值。

## 5 问题与展望

如今,BMSCs相关的基础科学研究以及临床应用正在医学与生命科学的领域中大放光彩,关于BMSCs的研究也有了突飞猛进的发展。无论在细胞基因层面的调控,亦或是对疾病的预防和治疗,BMSCs在不断地用各种形式帮助人们攻克难题、创新技术。目前,国内外对于BMSCs在组织工程支架的研究不断深入,通过将BMSCs与细胞基因、组织工程相结合,能够制备出理想的细胞生长环境,帮助BMSCs在体外三维生物微环境中进行增殖分化,调控基因表达,促进BMSCs的增殖分化,为临床治疗方法提供更大的动力与来源。

尽管目前人们对于BMSCs的研究获得了很大的进展,但在BMSCs的分离纯化、鉴定方面仍然不够理想,未能完全筛选出BMSCs特有的标志分子,并且还需要建立一套完整的鉴定和培养BMSCs的统一标准。因此,在实际的临床应用时还存在一定的难度。相信随着研究方法的不断探索与更新,这些问题会得到解决,BMSCs作为医学与生命科学领域的理想种子细胞,将会为临床多类疾病的治疗提供广泛的应用前景。

## 【参考文献】

- [1] 王建吉,杨龙,李靖,等.基于3D打印技术股骨头减压联合骨髓间充质干细胞移植专用移植器的研制及应用[J].中国组织工程研究,2016,20(44):6636-6642.  
WANG J J, YANG L, LI J, et al. Development and application of special-purpose grafter by femoral head decompression combined with bone marrow mesenchymal stem cells transplantation based on three-dimensional printing technology[J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2016, 20(44): 6636-6642.
- [2] 朱付平,熊光仲,王万春,等.骨髓间充质干细胞在骨科中应用的研究进展[J].中国中医骨伤科杂志,2005,13(5):78-81.  
ZHU F P, XIONG G Z, WANG W C, et al. Advances in the application of bone marrow mesenchymal stem cells in orthopedics[J]. Chinese Journal of Traditional Medical Traumatology & Orthopedics, 2005, 13(5): 78-81.
- [3] 陈辉,陈伟高,廖琦.骨髓间充质干细胞成骨诱导及在骨组织工程中的应用研究进展[J].实用临床医学,2007,8(1):128-130.  
CHEN H, CHEN W G, LIAO Q. Advances in bone formation induction of bone marrow mesenchymal stem cells and their application in bone tissue engineering [J]. Practical Clinical Medicine, 2007, 8(1): 128-130.
- [4] WU J, ZHANG W W, RAN Q, et al. The differentiation balance of bone marrow mesenchymal stem cells is crucial to hematopoiesis[J]. Stem Cells Int, 2018, 12: 101-113.
- [5] DENNIS J, MERRIAM A, AWADALLAH A, et al. A quality potential mesenchymal progenitor cell isolated from the marrow of an adult[J]. J Bone Miner Res, 1999, 14(5): 700.
- [6] 王丽娟,张媛媛.骨髓间充质干细胞的研究进展[J].赤峰学院学报(自然科学版),2010,26(3):70-72.  
WANG L J, ZHANG Y Y. Advances in bone marrow mesenchymal stem cells [J]. Journal of Chifeng University (Natural Science Edition), 2010, 26(3): 70-72.
- [7] LIN L, LIN H F, BAI S. Bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) improved functional recovery of spinal cord injury partly by promoting axonal regeneration[J]. Neurochem Int, 2018, 115: 80-84.
- [8] 王小勇,马春敏,席庆,等.骨髓间充质干细胞在骨组织工程中的应用的研究进展[J].中国临床康复,2002,6(10):1482-1483.  
WANG X Y, MA C M, XI Q, et al. Advances in the application of bone marrow mesenchymal stem cells in bone tissue engineering [J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2002, 6(10): 1482-1483.
- [9] 艾菊青,毛浩萍.间充质干细胞移植治疗骨质疏松研究进展[J].天津中医药大学学报,2018,37(1):84-88.  
AI J Q, MAO H P. Advances in the treatment of osteoporosis with mesenchymal stem cell transplantation [J]. Journal of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2018, 37(1): 84-88.
- [10] 谢文鹏,毕荣修.骨髓间充质干细胞治疗骨折的临床研究进展[J].中国民族民间医药杂志,2015,24(16):32-43.  
XIE W P, BI R X. Clinical research progress of bone marrow mesenchymal stem cells in the treatment of fracture [J]. Chinese Journal of Ethnomedicine and Ethnopharmacy, 2015, 24(16): 32-43.
- [11] 鲁先闯,黄健.骨髓间充质干细胞及其在组织工程中的研究进展[J].转化医学电子杂志,2015,2(4):128-131.  
LU X C, HUANG J. Bone marrow mesenchymal stem cells and research progress of them in tissue engineering [J]. E-journal of Translational Medicine, 2015, 2(4): 128-131.
- [12] 于发美.骨髓间充质干细胞生物学活性研究进展[J].今日健康,2015,14(8):144.  
YU F M. Advances in biological activities of bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Journal of Today Health, 2015, 14(8): 144.
- [13] 徐西强,吴华.骨髓间充质干细胞及其在骨组织工程中的研究进展[J].临床外科杂志,2009,17(1):53-55.  
XU X Q, WU H. Advances in bone marrow mesenchymal stem cells and their application in bone tissue engineering[J]. Journal of Clinical Surgery, 2009, 17(1): 53-55.
- [14] 潘欣宇,崔颖,马林祥,等.骨髓间充质干细胞的研究进展及临床应用前景[J].中国医学工程,2011,19(5):173-174.  
PAN X Y, CUI Y, MA L X, et al. Research progress and clinical



- application of bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Journal of Clinical Surgery, 2011, 19(5): 173-174.
- [15] 李静, 张仁东. 骨髓间充质干细胞研究进展[J]. 四川解剖学杂志, 2014, 22(1): 38-40.
- LI J, ZHANG R D. Advances in bone marrow mesenchymal stem cells [J]. Sichuan Journal of Anatomy, 2014, 22(1): 38-40.
- [16] PETERBAUER-SCHERB A, VAN G M, MEINL A, et al. Isolation of pig bone marrow mesenchymal stem cells suitable for one-step procedures in chondrogenic regeneration[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2010, 12(4): 485-490.
- [17] KOBOLAK J, DINNYES A, MEMIC A, et al. Mesenchymal stem cells: identification, phenotypic characterization, biological properties and potential for regenerative medicine through biomaterial microengineering of their niche[J]. Methods, 2016, 99(12): 62-68.
- [18] RATH S N, NOOEAIID P, ARKUDAS A, et al. Adipose- and bone marrow-derived mesenchymal stem cells display different osteogenic differentiation patterns in 3D bioactive glass-based scaffolds[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2016, 10(10): E497-E509.
- [19] PITTENGER M F, MACKAY A M, BECK S C, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells[J]. Science, 1999, 284(5411): 143-147.
- [20] BOEUF S, RICHER W. Chondrogenesis of mesenchymal stem cells: role of tissue source and inducing factors[J]. Stem Cell Res Ther, 2010, 1(4): 31.
- [21] NOËL D, CATON D, ROCHE S, et al. Cell specific differences between human adipose- derived and mesenchymal- stromal cells despite similar differentiation potentials[J]. Exp Cell Res, 2008, 314 (7): 1575-1584.
- [22] BORRELLI J J, PFIEKETT W D, RIECI W M. Treatment of nonunions and osseous defects with bone graft and calcium sulfate[J]. Clin Orthop Relat Res, 2003(411): 245-254.
- [23] 刘勇, 张秀丽, 于建华. 干细胞治疗在骨科中的应用进展[J]. 天津医药, 2013, 41(9): 937-940.
- LIU Y, ZHANG X L, YU J H. Advances in the application of stem cell therapy in orthopedics[J]. Tianjin Medical Journal, 2013, 41(9): 937-940.
- [24] 杜志坡, 贝抗胜. 干细胞在骨科疾病治疗中的应用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(36): 6817-6820.
- DU Z P, BEI K S. Application of stem cells in orthopedics [J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2010, 14(36): 6817-6820.
- [25] TALI R, YAEI K I, EMIL R, et al. Chondrogenesis of hMSC in affinity-bound TGF-beta scaffolds[J]. Biomaterials, 2013, 33(3): 751-761.
- [26] KIM H J, KIM U J, KIM H S, et al. Bone tissue engineering with premineralized silk scaffolds[J]. Bone, 2008, 42(6): 1226-1234.
- [27] 王妍, 王汉中, 张英, 等. 生物骨组织立体培养分化和动物体内修复实验[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(6): 836-842.
- WANG Y, WANG H Z, ZHANG Y, et al. Three-dimensional culture and differentiation of biological bone tissue and its *in vivo* repair effect in an animal model [J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2017, 21(6): 836-842.
- [28] HONG E, REDDI A H. MicroRNAs in chondrogenesis, articular cartilage, and osteoarthritis: implications for tissue engineering[J]. Tissue Eng Part B Rev, 2012, 18(6): 445-453.
- [29] CAPLAN A J, ELYADERANI M, MOCHUZYKI Y, et al. Principles of cartilage repair and regeneration[J]. Clin Orthop, 1997, 12(342): 254-269.
- [30] 赵传勇, 丁艳芳, 张文志, 等. 骨髓间充质干细胞联合茶黄素修复激素性股骨头坏死[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(32): 5210-5214.
- ZHAO C Y, DING Y F, ZHANG W Z, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells combined with theaflavin for steroid-induced avascular necrosis of femoral head[J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2015, 19(32): 5210-5214.
- [31] LI J, WANG Y, LI Y, et al. The effect of combined regulation of the expression of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  and calcitonin gene-related peptide on alcohol-induced adipogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Mol Cell Biochem, 2014, 392(1-2): 39-48.
- [32] HERNIGOU P, POIGNARD A, MANICOM O, et al. The use of percutaneous autologous bone marrow transplantation in nonunion and avascular necrosis of bone[J]. J Bone Joint Surg Br, 2005, 87(7): 896-902.
- [33] 胡小武, 惠杰. 骨髓间充质干细胞治疗心肌梗死的研究进展[J]. 浙江临床医学, 2014, 16(9): 1500-1502.
- HU X W, HUI J. Advances in the treatment of myocardial infarction with bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Zhejiang Clinical Medical Journal, 2014, 16(9): 1500-1502.
- [34] 雷廷, 李桂宏, 孙玉学, 等. 骨髓间充质干细胞治疗缺血性脑卒中的多重作用机制[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(6): 1544-1547.
- LEI T, LI G H, SUN Y X, et al. Multiple mechanism of bone marrow mesenchymal stem cells in the treatment of ischemic stroke [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2017, 37(6): 1544-1547.
- [35] HARE J M, TRAVERSE J H, HENRRY T D, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of intravenous adult human mesenchymal stem cells (prochymal) after acute myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(24): 2277-2286.
- [36] BANG O Y, LEE J S, LEE P H, et al. Autologous mesenchymal stem cell transplantation in stroke patients[J]. Ann Neurol, 2005, 57(6): 874-882.
- [37] 谢萍. 骨髓间充质干细胞移植治疗心力衰竭研究进展[J]. 岭南心血管病杂志, 2003, 9(1): 64-66.
- XIE P. Advances in the treatment of heart failure with bone marrow mesenchymal stem cell transplantation[J]. South China Journal of Cardiovascular Diseases, 2003, 9(1): 64-66.
- [38] 田玉岭. 自体骨髓干细胞移植治疗肝硬化研究进展[J]. 中国生化药物杂志, 2011, 32(6): 499-502.
- TIAN Y L. Research advances of autologous bone marrow cell infusion therapy for liver cirrhosis [J]. Chinese Journal of Biochemical Pharmaceutics, 2011, 32(6): 499-502.
- [39] 范公忍, 李树玲, 郑海燕, 等. 骨髓干细胞移植治疗肝硬化的基础与临床研究现状[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(10): 1957-1962.
- FAN G R, LI S L, ZHENG H Y, et al. Basic and clinical research of bone marrow stem cells in treatment of hepatic cirrhosis[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2015, 15(10): 1957-1962.
- [40] JUNG K H, UHM Y K, LIM Y J, et al. Human umbilical blood derived mesenchymal stem cells improve glucose homeostasis in rats with liver cirrhosis[J]. Int J Oncol, 2011, 39(1): 137-143.
- [41] 刘黎, 李多云, 周健. 自体BMSCs移植治疗肝硬化失代偿期19例临床分析[J]. 临床内科杂志, 2010, 27(8): 525-527.
- LIU L, LI D Y, ZHOU J. Clinical analysis of 19 cases of decompensated liver cirrhosis treated with autologous BMSCs transplantation[J]. Journal of Clinical Internal Medicine, 2010, 27 (8): 525-527.
- [42] PENG L, XIE D Y, LIN B L, et al. Autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in liver failure patients caused by hepatitis B: Shortterm and long-term outcomes[J]. Hepatology, 2011, 54(3): 820-828.
- [43] SI Y L, ZHAO Y L, HAO H J, et al. MSCs: biological characteristics, clinical applications and their outstanding concerns[J]. Ageing Res Rev, 2011, 10(1): 93-103.

- [44] 黎叶飞, 盛祖龙, 姚玉宇, 等. 两种骨髓间充质干细胞移植途径治疗急性心肌梗死的比较研究[J]. 东南大学学报(医学版), 2011, 30(5): 687-691.
- LI Y F, SHENG Z L, YAO Y Y, et al. A comparative study of the two cell delivery modes after acute myocardial infarction[J]. Journal of Southeast University (Medical Sciences Edition), 2011, 30(5): 687-691.
- [45] SEE E Y, TOB S L, GOH J C. Simulated intervertebral disc-like assembly using bone marrow-derived mesenchymal stem cell sheets and silk scaffolds for annulus fibrosus regeneration[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2012, 6(7): 528-535.
- [46] YOSHIKAWA T, UEDA Y, MIYAZOKI K, et al. Disc regeneration therapy using marrow mesenchymal cell transplantation: a report of two case studies[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2010, 35(11): E475-E480.
- [47] OROZCO L, SOLER R, MORREA C, et al. Intervertebral disc repair by autologous mesenchymal bone marrow cells: a pilot study[J]. Transplantation, 2011, 92(7): 822-828.
- [48] KIM T H, OH S H, CHUN S Y, et al. Bone morphogenetic proteins-immobilized polydioxanone porous particles as an artificial bone graft[J]. J Biomed Mater Res A, 2014, 102(5): 1264-1274.
- [49] YAN L P, SILVA-CORREIA A, OLIVERA M B, et al. Layered silk/silk-nanoCaP scaffolds for osteochondral tissue engineering: *In vitro* and *in vivo* assessment of biological performance[J]. Acta Biomater, 2015, 19(12): 227-241.
- [50] 苏寒, 张森林, 董震. 组织工程化引导骨再生膜的构建及其修复牙槽骨缺损的实验研究[J]. 医学研究生学报, 2013, 26(9): 932-936.
- SU H, ZHANG S L, DONG Z. Tissue-engineering guided bone regeneration membrane: construction and application in the repair of defected alveolar bone[J]. Journal of Medical Postgraduates, 2013, 26(9): 932-936.
- [51] 刘杨, 孙大磊, 王毅, 等. BMSCs和FG作为种子细胞和支架材料修复大鼠牙槽骨缺损的效果[J]. 口腔医学, 2017, 37(4): 307-310.
- LIU Y, SUN D L, WANG Y, et al. Effects of BMSCs and FG as seed cells and scaffold materials on repairing alveolar bone defect in rats[J]. Stomatology, 2017, 37(4): 307-310.
- [52] 沈玉凤, 胡杨, 张悦, 等. 混合信号诱导的大鼠骨髓间充质干细胞与支架材料复合成牙的体内研究[J]. 口腔医学研究, 2015, 31(12): 1188-1192.
- SHEN Y F, HU Y, ZHANG Y, et al. Tooth-forming potential of rat bone marrow mesenchymal stem cells in the milieu of diverse growth-factor induction and scaffold *in vivo* [J]. Journal of Oral Science Research, 2015, 31(12): 1188-1192.
- [53] WEI L, FRASER J L, LU Z Y, et al. Transplantation of hypoxia preconditioned bone marrow mesenchymal stem cells enhance angiogenesis and neurogenesis after cerebral ischemia in rats[J]. Neurobiol Dis, 2012, 46(3): 635-645.
- [54] 陈志浩, 方淑斌, 田京. 表观遗传学对骨髓间充质干细胞调控作用的研究进展[J]. 生物医学工程学杂志, 2015, 32(3): 680-683.
- CHEN Z H, FANG S B, TIAN J. Research progress of the regulation function of epigenetics on bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Journal of Biomedical Engineering, 2015, 32(3): 680-683.

(编辑:薛泽玲)