

• 干细胞与组织工程 •

# 原位组织工程技术在骨与软骨修复领域的应用进展



邢飞, 李浪, 刘明, 段鑫, 龙也, 项舟

四川大学华西医院骨科(成都 610041)

**【摘要】** 目的 总结原位组织工程技术在骨与软骨缺损修复领域的应用以及研究进展。方法 查阅国内近年来有关原位组织工程技术在骨与软骨缺损修复方面的相关文献, 并进行综合分析。结果 原位组织工程技术在骨与软骨缺损修复方面展现了一定的修复效果, 但其生物学机制研究尚不足。目前研究主要以动物实验为主, 临床修复效果有待进一步研究。结论 随着原位组织工程技术的发展, 运用该方法构建的修复材料具有广阔应用前景, 但其相关细胞因子的生物学机制尚需进一步研究。

**【关键词】** 原位组织工程; 细胞因子; 基质细胞衍生因子; 骨修复; 软骨修复

## The application and research progress of *in-situ* tissue engineering technology in bone and cartilage repair

XING Fei, LI Lang, LIU Ming, DUAN Xin, LONG Ye, XIANG Zhou

Department of Orthopedics, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu Sichuan, 610041, P.R.China

Corresponding author: XIANG Zhou, Email: xiangzhou15@hotmail.com

**【Abstract】 Objective** To review the application and research progress of *in-situ* tissue engineering technology in bone and cartilage repair. **Methods** The original articles about *in-situ* tissue engineering technology in bone and cartilage repair were extensively reviewed and analyzed. **Results** *In-situ* tissue engineering have been shown to be effective in repairing bone defects and cartilage defects, but biological mechanisms are inadequate. At present, most of researches are mainly focused on animal experiments, and the effect of clinical repair need to be further studied. **Conclusion** *In-situ* tissue engineering technology has wide application prospects in bone and cartilage tissue engineering. However, further study on the mechanism of related cytokines need to be conducted.

**【Key words】** *In-situ* tissue engineering; cytokines; stromal-derived factor; bone repair; cartilage repair

**Foundation items:** National Natural Science Foundation of China (31870961, 31370984, 81401813, 81501879)

对于由创伤、退变、感染、遗传、肿瘤等多种原因引起的大段骨缺损与大面积软骨缺损, 一直是临床骨科医生需要面对的治疗难题之一。目前, 临床中骨缺损与软骨缺损的治疗主要依靠自体/异体骨移植、骨搬运、骨膜移植等治疗手段, 但这些手段存在治疗周期长、手术创伤大、免疫排斥、失败率高等缺点<sup>[1]</sup>。而以细胞生物学、材料科学、工程学为基础发展起来的组织工程技术为骨与软骨缺损的治疗提供了一个新的方向<sup>[2]</sup>。组织工程技术主要是

通过体外分离培养获得种子细胞, 并将其接种于支架材料上构建组织工程修复材料并植入骨与软骨缺损处进行修复。但体外构建组织工程骨与软骨修复材料往往需要经历长时间种子细胞的分离、培养、扩增等过程。同时, 同种异体种子细胞移植同样存在一定的免疫炎性反应。随着生物材料技术以及相关再生医学技术的发展, 为了弥补传统组织工程的不足, 组织工程学者提出了“原位组织工程”这一新概念。原位组织工程又称原位诱导再生, 是指避免应用外来种子细胞, 利用生物支架材料的理化性质与体内微环境相互作用诱导自体细胞迁移、黏附, 同时促进细胞在支架材料上增殖分化, 从而实现组织缺损的原位再生。原位诱导再生

DOI: 10.7507/1002-1892.201712118

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(31870961、31370984、81401813、81501879)

通信作者: 项舟, Email: xiangzhou15@hotmail.com

的特点包括：① 未添加外源性种子细胞，避免免疫排斥反应的发生；② 利用自体体内细胞进行修复，避免体外长期分离培养种子细胞时间久、易污染的情况发生；③ 将生物体当成一个完整的生物反应器，充分利用体内微环境进行组织缺损的修复<sup>[3]</sup>。近年来，利用原位组织工程技术构建的相关生物材料，在治疗骨、软骨、皮肤、神经等多种组织缺损方面展现出了良好的修复效果，为解决临床中骨与软骨缺损治疗难题提供了一定的理论依据<sup>[4]</sup>。现将原位组织工程技术在骨与软骨修复领域的研究进展综述如下。

## 1 原位组织工程三要素

### 1.1 种子细胞

原位组织工程技术虽然无需引入外源性种子细胞，但需募集自体内有修复能力的种子细胞。BMSCs 由于其良好的增殖活性和多向分化能力，是最早应用于组织工程修复领域的种子细胞。研究证明<sup>[5]</sup> BMSCs 在创伤条件下可以动员进入外周血，最终归巢至组织缺损区域进行组织修复。Fu 等<sup>[6]</sup>发现应用集落刺激因子和半胱氨酸-其他氨基酸-半胱氨酸趋化因子受体 (Cys-X-Cys chemokine receptor, CXCR) 拮抗剂 (AMD3100) 等药物，同样可以促进 BMSCs 动员进入外周血当中。在骨与软骨缺损修复领域，BMSCs 不仅具备良好的成骨和成软骨分化能力，并且是最易动员募集到缺损区域进行修复的一种干细胞。目前大量研究主要集中在利用多种不同的方法，募集动员 BMSCs 进入骨与软骨缺损区域进行组织修复<sup>[7-8]</sup>。

骨膜是包被在长骨干表面的一层特殊结缔组织，包含有成骨细胞、成纤维细胞等骨膜来源细胞，在临床上可应用于大面积软骨缺损的治疗。研究发现骨膜来源细胞 (periosteum-derived cells, PDCs) 可以分化为成骨细胞、成软骨细胞、成脂肪细胞，比 BMSCs 具备更高的增殖活性，同时可以表达 CD29、CD140 等典型 MSCs 表面标记，因此理论上可以应用 PDCs 进行组织工程修复<sup>[9]</sup>。在骨折发生后的早期过程中，机体自发开始骨膜动员，骨折周围骨膜开始增厚，产生自发炎症反应，骨膜内 PDCs 开始增殖、分化为成骨细胞参与骨修复过程<sup>[10]</sup>。因此 PDCs 是在原位组织工程中一种具备广大应用前景的成骨前体细胞。但目前有关 PDCs 的研究报道相对较少，其有效性仍需要进一步探索发现。

组织工程骨修复材料的关键问题在于如何促

进修复材料的血管化，因此许多研究者利用相关物理化学方法募集动员内皮细胞至骨缺损部位，促进骨修复材料的血管化<sup>[11-13]</sup>。然而，内皮细胞作为一种成熟的体外终末分化细胞，存在易老化、存活力低、黏附能力弱等缺点。内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells, EPCs) 主要存在于骨髓中，作为内皮细胞的前体细胞，具备增殖能力强、易分化等特点。目前有研究尝试通过相关技术手段募集动员骨髓中的 EPCs，应用于原位组织工程修复中<sup>[14-15]</sup>。但如何高效持续大量地动员体内种子细胞至组织缺损部位进行修复，依然是亟待解决的一个难题。

### 1.2 细胞因子

细胞因子在原位组织工程中起着诱导细胞趋化迁移、促进增殖分化等作用，还可以特异性地与细胞表面相关分子受体结合，促进细胞黏附。许多因子对干细胞的迁移趋化起着十分重要的作用。基质细胞衍生因子 (stromal-derived factor, SDF) 是目前研究应用最多的一种细胞趋化因子。SDF-1 $\alpha$  又称半胱氨酸-其他氨基酸-半胱氨酸趋化因子配体 12 (Cys-X-Cys chemokine ligand 12, CXCL12)，是一种促进自身宿主细胞迁移的细胞因子，可以特异性结合细胞膜上受体 CXCR4，对 MSCs、内皮祖细胞、造血干细胞、神经干细胞、平滑肌前体细胞等细胞进行募集趋化<sup>[16]</sup>。Liu 等<sup>[17]</sup>研究证明 SDF-1 在促进内源性骨缺损修复方面发挥着十分重要的作用。此外，趋化家族中的 CXCL9、CXCL16 同样具备促进细胞趋化迁移的作用。胸腺表达趋化因子又称胸腺趋化因子 25 [chemokine (C-C motif) ligand 25, CCL25]，是一种可以特异结合于 MSCs 表面人趋化因子受体 9，对人 MSCs 具备良好趋化能力的细胞因子<sup>[18]</sup>。单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein 1, MCP-1) 是 CC 趋化因子家族中的一种，是一种对单核细胞和巨噬细胞具备特异性趋化能力的细胞因子。还有研究发现 MCP-1 拮抗剂可以终止小鼠成骨模型早期成骨过程<sup>[19]</sup>，此研究证明 MCP-1 在细胞募集以及骨再生过程中起着十分重要的作用。但 MCP-1 对骨再生影响的生物学机制研究尚且不足。VEGF 是一种可以通过调节相关信号通路，定向趋化迁移内皮细胞促进血管形成的细胞因子<sup>[20]</sup>。PDGF 是一种促进细胞分裂的碱性低分子量蛋白，可以促进 BMSCs、平滑肌细胞的趋化增殖<sup>[21]</sup>。此外还有很多细胞因子对内源性种子细胞存在趋化作用，包括肝细胞生长因子、TGF- $\alpha$ 、IGF、EGF、血管素等<sup>[22]</sup>。

原位组织工程领域中应用的细胞因子在生物

体内存在半衰期短、易降解等不足,这极大地限制了细胞因子对体内细胞的募集迁移作用,因此许多研究通过相关物理化学方法改进细胞因子在体内的状态,进而促进细胞因子的长期有效释放。有研究利用壳聚糖纳米颗粒技术包裹 SDF-1 $\alpha$  因子,可以有效改善 SDF-1 $\alpha$  的降解速度,从而使 SDF-1 $\alpha$  缓慢释放,持续对体内周围微环境发挥其生物学效应<sup>[23]</sup>。Dutta 等<sup>[24]</sup>将聚乳酸-羟基乙酸共聚物[poly (lactic-co-glycolic acid), PLGA]为原料构建的 PLGA 纳米微球用来包被 SDF-1 $\alpha$ ,最长可以达到持续超过 60 d 的缓慢释放。但是此研究存在早期释放量过大超过治疗量的风险。Tang 等<sup>[25]</sup>对构建的细胞因子纳米颗粒进行活性氧(reactive oxygen species, ROS)改性,使构建的细胞因子纳米颗粒在遇见 ROS 时,可以释放细胞因子进行修复动员,在一定程度上控制细胞因子在体内的释放过程。但目前研究中所构建的细胞因子载体在保证细胞因子活性的前提下,依然无法精确控制细胞因子的释放速度。因此,如何在保证细胞因子活性的前提下促进细胞因子持续高效可控地释放,依然是组织工程学者亟待解决的问题。

目前,如何更加全面详细地观察鉴定细胞因子体内与体外对目的细胞的迁移作用,同样是原位组织工程领域一个亟待解决的问题。目前体外研究细胞因子对种子细胞的迁移趋化作用,主要是通过 Boyden 小室试验<sup>[26]</sup>和 Transwell 小室<sup>[27]</sup>完成。而采用荧光标记体内细胞后利用活体荧光显微镜可以用于体内观察某一器官或组织内细胞因子对目的细胞的迁移趋化作用<sup>[24]</sup>。

### 1.3 支架材料

支架材料作为原位组织工程的核心部分,在组织修复方面起着十分重要的作用。支架材料可以作为细胞、细胞因子的载体,将细胞募集到组织缺损处,防止随着周围液体交换而流失;此外,支架材料的三维结构可以模拟细胞外基质促进定植的干细胞增殖分化,引导新生组织长入。与传统的组织工程支架材料相比,原位组织工程中理想的支架材料更应具有以下特点:① 支架材料内部具备合理的微观结构,可以为募集而来的目的细胞提供良好的黏附、增殖环境;② 支架材料具备更好的理化性质,能有效地结合细胞因子;③ 支架材料在不影响细胞因子活性的前提下,可以持续长久地释放细胞因子,动员体内细胞富集于受损组织处进行组织修复。

目前用于原位组织工程修复的支架材料主要

分为天然高分子材料和合成高分子材料两大类。天然高分子材料主要包括海藻酸钠、胶原、丝素蛋白、壳聚糖、纤维素等<sup>[28]</sup>。合成高分子材料主要包括聚乳酸、聚乙醇酸、聚羟丁酯、聚原酸酯等<sup>[29]</sup>。目前研究者们为了克服单一来源材料支架的不足,往往利用多种不同来源材料构建出细胞因子/支架复合体系,用于原位组织工程的修复<sup>[30-31]</sup>。

在支架制作方面,利用传统制作方法构建的原位组织工程支架材料在内部结构复杂性、个体性以及通联性等方面仍存在一定不足。而目前越来越多的研究者利用 3D 打印技术构建原位组织工程支架材料用于组织缺损的修复当中<sup>[32-34]</sup>。与传统方法相比,3D 打印技术可以精确控制支架材料内部微观结构,因此在原位组织工程领域具备良好的应用前景。

## 2 原位组织工程技术在骨修复方面的应用

传统的组织工程技术主要通过体外构建种子细胞/支架材料复合体系植入骨缺损部位进行修复。植入体内的外源性种子细胞因营养物质缺乏、免疫炎症反应、无法黏附定植于支架材料上,大大降低了组织工程骨修复材料的修复效果,同时种子细胞凋亡引起的周围免疫炎症反应会抑制骨修复过程<sup>[35]</sup>。Li 等<sup>[36]</sup>通过荧光素酶和绿色荧光蛋白双荧光染料标记小鼠 BMSCs 后,植入小鼠骨折模型体内,发现全身系统的 BMSCs 可以迁移至损伤部位,参与骨的修复再生。Xu 等<sup>[34]</sup>将标记后的人 BMSCs 通过鼠尾静脉注入下颌骨缺损动物模型中,发现循环的 BMSCs 同样促进骨缺损的修复与再生。基于此原理发展起来的原位组织工程技术主要通过改变支架材料特性,募集动员体内种子细胞进行修复,避免了长期体外细胞培养的过程,因此在骨缺损修复方面具有良好的应用前景。

### 2.1 细胞因子 SDF-1 $\alpha$ 联合不同支架材料促进骨缺损原位修复

SDF-1 $\alpha$  可以募集内源性干细胞与祖细胞进入损伤部位进行组织修复再生<sup>[37]</sup>。在原位组织工程骨修复领域,目前已有许多研究者利用 SDF-1 $\alpha$  结合支架材料,募集成骨前体细胞与 BMSCs 进行异位成骨与骨缺损修复实验。

在异位成骨方面,Eman 等<sup>[38]</sup>利用构建好的生物陶瓷/明胶/SDF-1 $\alpha$  复合支架体系植入裸鼠皮下 6 周后取材,行免疫组织化学染色发现骨钙素、I 型胶原、CD31 等成骨、成血管标志表达阳性。此外,Niu 等<sup>[39]</sup>利用 SDF-1 $\alpha$ /硅化胶原复合体系植入小

鼠模型皮下 6 周后同样发现有异位成骨。在原位骨缺损修复方面,许多研究证实了 SDF-1 $\alpha$  联合支架材料的原位骨缺损修复能力。有研究<sup>[40]</sup>利用低剂量 SDF-1 $\alpha$ /BMP 联合胶原支架材料植入小鼠颅骨缺损处 4 周后,相比于对照组有更多的骨基质形成。Shi 等<sup>[41]</sup>利用胶原结合的方法将 SDF-1 $\alpha$  整合到胎牛脱钙骨中,体外构建出了一个功能性骨修复材料,在植入小鼠股骨干缺损 3 d 后,材料可以有效动员内源性 CD4<sup>+</sup> 及 c-Kit<sup>+</sup> 干细胞至缺损处,并且早期可以检测到骨钙素与骨保护素的大量表达。虽然目前已有许多研究证实 SDF-1 $\alpha$  联合支架材料具备异位成骨以及骨缺损修复的能力,但其体内修复的生物学机制仍需进一步探索发现。

## 2.2 其他细胞因子联合不同支架材料促进骨缺损修复

BMP 是一种可以诱导 MSCs 向成骨方向分化的细胞因子,同样具有诱导周围干细胞发生迁移、分化,促进新骨形成的作用。Jovanovic 等<sup>[42]</sup>构建了重组人 BMP-2/明胶复合海绵支架植入犬齿槽骨缺损处,展现了良好的骨缺损修复能力,他们认为 BMP 募集了周围的 MSCs,进而促进了原位骨形成。Allegrini 等<sup>[43]</sup>构建了 BMP-2/羟基磷灰石多孔复合支架材料用于修复兔上颌骨缺损,结果发现混合支架材料组有新生骨组织产生,而单纯多孔羟基磷灰石材料则无明显骨组织生成。但目前单独利用 BMP 联合支架材料进行原位骨缺损修复的研究仍较少,BMP 是否可以促进原位骨修复能力仍需进一步研究证实。

此外,有研究者发现不应用细胞因子,而使用改性的单纯支架募集干细胞进行骨缺损修复,同样展现了良好的修复效果。Sun 等<sup>[44]</sup>体外构建了胶原支架材料并进行硅化后,可以通过调节免疫单核细胞的表达,进而募集 BMSCs 和内皮前体细胞,促进小鼠颅骨缺损的成骨和成血管作用。

## 3 原位组织工程技术在软骨修复方面的应用

关节软骨中不含有血管、神经、淋巴管等结构,其营养物质主要来源于周围关节液的渗透作用。软骨细胞作为终末期分化细胞,代谢率较低,一旦发生损伤,很难自我痊愈。目前对于关节软骨缺损的治疗主要依靠骨膜移植、自体软骨移植等手段,这些方法存在来源有限、创伤大等不足。而原位组织工程技术为软骨缺损的修复提供了新的方向。

原位组织工程软骨修复主要通过植入可降解

多孔支架材料,诱导自体干细胞聚集于缺损区域并分化为软骨细胞,来实现软骨缺损的修复。Cook 等<sup>[45]</sup>利用整合了 BMP-7 的支架材料募集周围的 BMSCs,对软骨缺损展现了良好的修复能力。Filová 等<sup>[46]</sup>将干细胞募集因子添加到预先构建好的一种透明质酸/ I 型胶原/纤维蛋白复合水凝胶,实现了对关节软骨的原位修复。Chen 等<sup>[47]</sup>利用 SDF-1 $\alpha$  联合胶原支架材料,通过细胞募集作用在动物模型中展现了良好的关节软骨修复能力,并且一定程度上促进了关节软骨的再生,形成了类似天然软骨的类软骨结构。

此外,越来越多研究通过利用负载干细胞募集因子的支架材料联合微骨折技术,对软骨缺损进行原位关节修复。微骨折技术是一种通过软骨下骨微小骨折,促进骨髓腔内 MSCs 进入关节腔内进行原位修复的手术。张洪亮等<sup>[48]</sup>利用单纯凝血酶活化的富血小板血浆联合微骨折技术,对兔全层膝关节软骨展现了良好的修复能力。Dai 等<sup>[49]</sup>通过构建一定孔隙结构的 PLGA 支架材料联合微骨折技术,对兔膝关节软骨展现了良好的软骨再生能力。该研究主要利用了自身种子细胞进行修复,并未添加任何外源性种子细胞。

## 4 总结与展望

运用原位组织工程技术构建新型组织工程修复支架材料,不依赖外源性种子细胞,通过支架材料自身的理化性质募集动员修复细胞至缺损部位进行修复,是近年研究热点。许多研究从体内、外实验多方面证实了原位组织工程支架对骨缺损与软骨缺损修复的可能性,为后期早日应用于临床提供了理论依据。目前构建的原位组织工程支架材料对体内修复细胞的趋化作用研究尚且不足。相信随着对原位组织工程支架材料的生物学机制研究进一步深入,原位组织工程技术在骨与软骨组织工程领域具备更广阔的应用前景。

### 参考文献

- 1 Karargyris O, Polyzois VD, Karabinas P, et al. Papineau debridement, Ilizarov bone transport, and negative-pressure wound closure for septic bone defects of the tibia. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2014, 24(6): 1013-1017.
- 2 Reddi AH. Morphogenesis and tissue engineering of bone and cartilage: inductive signals, stem cells, and biomimetic biomaterials. *Tissue Eng*, 2000, 6(4): 351-359.
- 3 Sengupta D, Waldman SD, Li S. From *in vitro* to *in situ* tissue engineering. *Ann Biomed Eng*, 2014, 42(7): 1537-1545.
- 4 Bryan DJ, Tang JB, Holway AH, et al. Enhanced peripheral nerve regeneration elicited by cell-mediated events delivered via a

- bioresorbable PLGA guide. *J Reconstr Microsurg*, 2003, 19(2): 125-134.
- 5 BelemaBedada F, Uchida S, Martire A, *et al.* Efficient homing of multipotent adult mesenchymal stem cells depends on FROUNT-mediated clustering of CCR2. *Cell Stem Cell*, 2008, 2(6): 566-575.
  - 6 Fu WL, Xiang Z, Huang FG, *et al.* Coculture of peripheral blood-derived mesenchymal stem cells and endothelial progenitor cells on strontium-doped calcium polyphosphate scaffolds to generate vascularized engineered bone. *Tissue Eng Part A*, 2015, 21(5-6): 948-959.
  - 7 Evans CH, Palmer GD, Pascher A, *et al.* Facilitated endogenous repair: making tissue engineering simple, practical, and economical. *Tissue Eng*, 2007, 13(8): 1987-1993.
  - 8 Chen FM, Wu LA, Zhang M, *et al.* Homing of endogenous stem/progenitor cells for in situ tissue regeneration: Promises, strategies, and translational perspectives. *Biomaterials*, 2011, 32(12): 3189-3209.
  - 9 Rosales-Rocabado JM, Kaku M, Kitami M, *et al.* Osteoblastic differentiation and mineralization ability of periosteum-derived cells compared with bone marrow and calvaria-derived cells. *J Oral Maxillofac Surg*, 2014, 72(4): 694. e1-e9.
  - 10 Lin Z, Fateh A, Salem DM, *et al.* Periosteum: biology and applications in craniofacial bone regeneration. *J Dent Res*, 2014, 93(2): 109-116.
  - 11 Kaigler D, Wang Z, Horger K, *et al.* VEGF scaffolds enhance angiogenesis and bone regeneration in irradiated osseous defects. *J Bone Miner Res*, 2006, 21(5): 735-744.
  - 12 He Q, Zhao Y, Chen B, *et al.* Improved cellularization and angiogenesis using collagen scaffolds chemically conjugated with vascular endothelial growth factor. *Acta Biomater*, 2011, 7(3): 1084-1093.
  - 13 Guo R, Xu S, Ma L, *et al.* Enhanced angiogenesis of gene-activated dermal equivalent for treatment of full thickness incisional wounds in a porcine model. *Biomaterials*, 2010, 31(28): 7308-7320.
  - 14 Wu S, Wang Z, Bharadwaj S, *et al.* Implantation of autologous urine derived stem cells expressing vascular endothelial growth factor for potential use in genitourinary reconstruction. *J Urol*, 2011, 186(2): 640-647.
  - 15 Fu WL, Xiang Z, Huang FG, *et al.* Combination of granulocyte colony-stimulating factor and CXCR4 antagonist AMD3100 for effective harvest of endothelial progenitor cells from peripheral blood and *in vitro* formation of primitive endothelial networks. *Cell Tissue Bank*, 2016, 17(1): 161-169.
  - 16 Thevenot PT, Nair AM, Shen J, *et al.* The effect of incorporation of SDF-1alpha into PLGA scaffolds on stem cell recruitment and the inflammatory response. *Biomaterials*, 2010, 31(14): 3997-4008.
  - 17 Liu X, Zhou C, Li Y, *et al.* SDF-1 promotes endochondral bone repair during fracture healing at the traumatic brain injury condition. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54077.
  - 18 Binger T, Stich S, Andreas K, *et al.* Migration potential and gene expression profile of human mesenchymal stem cells induced by CCL25. *Exp Cell Res*, 2009, 315(8): 1468-1479.
  - 19 Ringe J, Strassburg S, Neumann K, *et al.* Towards *in situ* tissue repair: human mesenchymal stem cells express chemokine receptors CXCR1, CXCR2 and CCR2, and migrate upon stimulation with CXCL8 but not CCL2. *J Cell Biochem*, 2007, 101(1): 135-146.
  - 20 Pin AL, Houle F, Fournier P, *et al.* Annexin-1-mediated endothelial cell migration and angiogenesis are regulated by vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced inhibition of miR-196a expression. *J Biol Chem*, 2012, 287(36): 30541-30551.
  - 21 Cheng P, Gao ZQ, Liu YH, *et al.* Platelet-derived growth factor BB promotes the migration of bone marrow-derived mesenchymal stem cells towards C6 glioma and up-regulates the expression of intracellular adhesion molecule-1. *Neurosci Lett*, 2009, 451(1): 52-56.
  - 22 Chamberlain G, Smith H, Rainger GE, *et al.* Mesenchymal stem cells exhibit firm adhesion, crawling, spreading and transmigration across aortic endothelial cells: effects of chemokines and shear. *PLoS One*, 2011, 6(9): e25663.
  - 23 Bader AR, Li T, Wang W, *et al.* Preparation and characterization of SDF-1 $\alpha$ -chitosan-dextran sulfate nanoparticles. *J Vis Exp*, 2015, (95): 52323.
  - 24 Dutta D, Fauer C, Mulleneux HL, *et al.* Tunable controlled release of bioactive SDF-1 $\alpha$  via protein specific interactions within fibrin/nanoparticle composites. *J Mater Chem B*, 2015, 3(40): 7963-7973.
  - 25 Tang T, Jiang H, Yu Y, *et al.* A new method of wound treatment: targeted therapy of skin wounds with reactive oxygen species-responsive nanoparticles containing SDF-1 $\alpha$ . *Int J Nanomedicine*, 2015, 10: 6571-6585.
  - 26 Kao WT, Lin CY, Lee LT, *et al.* Investigation of MMP-2 and -9 in a highly invasive A431 tumor cell sub-line selected from a Boyden chamber assay. *Anticancer Res*, 2008, 28(4B): 2109-2120.
  - 27 Wang D, Zhu H, Liu Y, *et al.* The low chamber pancreatic cancer cells had stem-like characteristics in modified transwell system: is it a novel method to identify and enrich cancer stem-like cells? *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 760303.
  - 28 Chang NJ, Jhung YR, Yao CK, *et al.* Hydrophilic gelatin and hyaluronic acid-treated PLGA scaffolds for cartilage tissue engineering. *J Appl Biomater Funct Mater*, 2013, 11(1): e45-e52.
  - 29 Rezwani K, Chen QZ, Blaker JJ, *et al.* Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials*, 2006, 27(18): 3413-3431.
  - 30 Singh D, Singh MR. Development of antibiotic and debriding enzyme-loaded PLGA microspheres entrapped in PVA-gelatin hydrogel for complete wound management. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol*, 2012, 40(5): 345-353.
  - 31 Sharifiaghdas F, Naji M, Sarhangnejad R, *et al.* Comparing supportive properties of poly lactic-co-glycolic acid (PLGA), PLGA/collagen and human amniotic membrane for human urothelial and smooth muscle cells engineering. *Urol J*, 2014, 11(3): 1620-1628.
  - 32 Castilho M, Moseke C, Ewald A, *et al.* Direct 3D powder printing of biphasic calcium phosphate scaffolds for substitution of complex bone defects. *Biofabrication*, 2014, 6(1): 015006.
  - 33 Ouyang L, Yao R, Chen X, *et al.* 3D printing of HEK 293FT cell-laden hydrogel into macroporous constructs with high cell viability and normal biological functions. *Biofabrication*, 2015, 7(1): 015010.
  - 34 Xu QC, Wang ZG, Ji QX, *et al.* Systemically transplanted human gingiva-derived mesenchymal stem cells contributing to bone tissue regeneration. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(8): 4922-4929.
  - 35 Sahota PS, Burn JL, Brown NJ, *et al.* Approaches to improve

- angiogenesis in tissue-engineered skin. *Wound Repair Regen*, 2004, 12(6): 635-642.
- 36 Li S, Tu Q, Zhang J, *et al*. Systemically transplanted bone marrow stromal cells contributing to bone tissue regeneration. *J Cell Physiol*, 2008, 215(1): 204-209.
- 37 Dashnyam K, Perez R, Lee EJ, *et al*. Hybrid scaffolds of gelatin-siloxane releasing stromal derived factor-1 effective for cell recruitment. *J Biomed Mater Res A*, 2014, 102(6): 1859-1867.
- 38 Eman RM, Oner FC, Krut MC, *et al*. Stromal cell-derived factor-1 stimulates cell recruitment, vascularization and osteogenic differentiation. *Tissue Eng Part A*, 2014, 20(3-4): 466-473.
- 39 Niu LN, Jiao K, Qi YP, *et al*. Intrafibrillar silicification of collagen scaffolds for sustained release of stem cell homing chemokine in hard tissue regeneration. *FASEB J*, 2012, 26(11): 4517-4529.
- 40 Jin Q, Giannobile WV. SDF-1 enhances wound healing of critical-sized calvarial defects beyond self-repair capacity. *PLoS One*, 2014, 9(5): e97035.
- 41 Shi J, Sun J, Zhang W, *et al*. Demineralized bone matrix scaffolds modified by CBD-SDF-1 $\alpha$  promote bone regeneration via recruiting endogenous stem cells. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016. [Epub ahead of print]
- 42 Jovanovic SA, Hunt DR, Bernard GW, *et al*. Bone reconstruction following implantation of rhBMP-2 and guided bone regeneration in canine alveolar ridge defects. *Clin Oral Implants Res*, 2007, 18(2): 224-230.
- 43 Allegrini S Jr, Yoshimoto M, Salles MB, *et al*. The effects of bovine BMP associated to HA in maxillary sinus lifting in rabbits. *Ann Anat*, 2003, 185(4): 343-349.
- 44 Sun JL, Jiao K, Niu LN, *et al*. Intrafibrillar silicified collagen scaffold modulates monocyte to promote cell homing, angiogenesis and bone regeneration. *Biomaterials*, 2017, 113: 203-216.
- 45 Cook SD, Patron LP, Salkeld SL, *et al*. Repair of articular cartilage defects with osteogenic protein-1(BMP-7) in dogs. *J Bone Joint Surg Am*, 2003, 85-A(Suppl 3): 116-123.
- 46 Filová E, Rampichová M, Litvinec A, *et al*. A cell-free nanofiber composite scaffold regenerated osteochondral defects in miniature pigs. *Int J Pharm*, 2013, 447(1-2): 139-149.
- 47 Chen P, Tao J, Zhu S, *et al*. Radially oriented collagen scaffold with SDF-1 promotes osteochondral repair by facilitating cell homing. *Biomaterials*, 2015, 39: 114-123.
- 48 张洪亮, 姜鑫, 张健. 微骨折术联合关节内注射tPRP修复兔膝关节软骨缺损的观察. *辽宁医学院学报*, 2013, 34(2): 27-29.
- 49 Dai Y, Shen T, Ma L, *et al*. Regeneration of osteochondral defects *in vivo* by a cell-free cylindrical poly (lactide-co-glycolide) scaffold with a radially oriented microstructure. *J Tissue Eng Regen Med*, 2018, 12(3): e1647-e1661.

收稿日期: 2017-12-28 修回日期: 2018-09-04

本文编辑: 王雁

## · 信 息 ·

## 马来西亚 Ilizarov 方法应用研究学会 (ASAMI Malaysia) 第三届年会纪要

臧建成

国家康复辅具研究中心附属康复医院矫形外科(北京 100176)

2018年8月10日—12日,马来西亚第三届国际 Ilizarov 方法应用研究学会(ASAMI)年会在吉隆坡 SUNWAY 医学中心召开,讲师来自英国、印度、孟加拉国、新加坡、泰国、菲律宾、日本、约旦以及中国等十余个国家,共200余名代表参会。秦泗河教授代表 ASAMI China 参会演讲,打开了东南亚外固定肢体重建外科学术交流之门。

长骨骨折和创伤后遗症的治疗仍是本届 ASAMI 会议的重点。印度 ASAMI 主席 Prof.Shah 开篇演讲 Ilizarov 外固定技术在骨折治疗中的应用。骨感染、骨不连是骨科临床难点,孟加拉国 ASAMI 主席 Prof.Bari 以及印度、菲律宾等国家教授分别报告了相关精彩内容。Prof.Bari 介绍了应用 Ilizarov 技术保肢成功的经验,认为在修复复杂创伤、重建四肢功能方面,Ilizarov 技术是唯一简单、高效、价廉的选择,尤其适合经济欠发达国家。世界著名肢体重建专家英国利物浦大学 Durai Nayagam 教授,分析了四肢先天性残缺、严重损伤后选择截肢、保肢的利弊,认为应该从疾病、患者诉求、社会、医疗制度、医生技术水平等整体评价选择保肢与截肢方法。

秦泗河教授用手术视频、患者治疗前后形态与功能对比,展示了各种原因导致下肢残缺患者治疗的丰富经验、哲学分析。对复杂下肢残缺畸形,秦泗河团队践行的肢体自然重建理念,贯彻的“一路、两线、三平衡”下肢重建外科原则,以及独特的手术风格,向国际学界展现了一个具有中国特色的下肢矫形外科技术体系。

日本前任 ASAMI 学会主席、著名肢体重建外科专家德岛大学的松下隆(Takashi Matsushita)教授报告了 Chipping 截骨技术,提高了手术准确度,同时降低了难度。日本 Takenaka 报告了跟骨骨髓炎的治疗方案,日本 Teramoto 介绍了踝关节外科的 DTOO 和 JSS 技术。秦泗河教授助手臧建成医生此间介绍了240例“足踝畸形伴溃疡”的治疗经验,优良的效果、精美的课件和流畅的演讲令代表们眼前一亮。茶歇期间,秦泗河教授与日本专家们继续探讨技术细节,并将他最新出版的《肢体延长与重建》专著赠予松下隆教授。

香港中文大学李刚教授演讲胫骨横骨搬移治疗糖尿病足的中国经验,一度将会场气氛推到高潮。应 Prof.Chua 的要求,足踝畸形矫形章节播放了一段秦泗河教授手术视频:一期手术实施截骨矫形与关节融合,挛缩软组织松解与肌腱移位的要点,静力平衡和动力平衡的理念,穿针外固定在足踝矫形应用的步骤,该患者术后2年随访获得满意行走功能。

本次大会还呈现了 SUV 的应用和 TSF 的应用介绍,同时将真实患者——一家三口遗传性痉挛性截瘫下肢畸形,引入会场实时问诊,专家主持查体并讨论,生动的教学模式令代表们记忆深刻。大会也给马来西亚年轻骨科医生提供很多机会,鼓励他们自由投稿,遴选优秀的题目发言,勉励更多的医生学习基本的外固定知识和肢体重建理念,从而提高临床技能。臧建成医师有幸参加了 Saw Aik 教授主持的 Workshop,收获颇多。大会主席还邀请了秦泗河教授和臧建成医师参观了马来西亚最大的“吉隆坡中央医院”,马来亚大学附属医院以及双威集团办的豪华私立医院。

马来西亚在上世纪90年代初期首次引入 Ilizarov 技术,手术范围逐渐扩大,自1995年起在马来亚大学逐渐成为一个学科。为了普及这项适宜技术,1998年起举办 Ilizarov 技术培训班,2013年举办了 ASAMI Malaysia 首届年会,同年 ASAMI Malaysia 融入 ASAMI International 大家庭,进行了广泛的学术交流与合作。华裔著名骨科专家马来亚大学 Saw Aik 教授为这项事业做出了巨大贡献,虽已卸任 ASAMI Malaysia 的主席,但仍活跃在学术舞台与临床一线,在国际会议上秦泗河教授多次与其及团队碰面,留下深刻印象。

此次马来西亚 ASAMI 年会的学术交流,我们结识了很多华语世界的新朋友、志同道合的好兄弟,扩展了“一带一路”效性在医学界的传播,阐述了中国在肢体重建领域的新思维、临床经验、方法、国情文化,为国际矫形骨科学界提供了解决复杂肢体残缺的中国智慧。

收稿日期:2018-08-23