

椎间盘组织工程学种子细胞来源的研究进展

Research progress of seed cells resource in intervertebral disc tissue engineering

王海,熊承杰,黄博,周跃,李长青,王建

(第三军医大学新桥医院骨科 400037 重庆市沙坪坝区新桥正街 38 号)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2012.01.15

中图分类号:R681.5 文献标识码:A 文章编号:1004-406X(2012)-01-0077-05

椎间盘退变(intervertebral disc degeneraton,IDD)所致腰腿痛是骨科的常见疾病,目前对 IDD 所致腰腿痛的治疗手段都属对症治疗,不能阻止或逆转椎间盘退变,因此不能从根本上解决椎间盘退变所致腰腿痛。椎间盘组织工程学旨在通过恢复或者重建椎间盘原有的生理结构及生物学功能,有望成为一种治疗 IDD 的有效手段^[1],但组织工程研究和治疗需要大量的种子细胞,现有种子细胞来源有限,探索相对理想的种子细胞成为研究的热门。作者就种子细胞来源的研究进展综述如下。

1 种子细胞的生物学性能及其要求

椎间盘组织工程学所需种子细胞要求安全、有效、可靠等,具体体现在:(1)获取容易,对机体损伤小,在体外能大量培养、稳定扩增和传代且细胞表型稳定;(2)具有较低的免疫源性,致癌风险及遗传缺陷等副作用较低;(3)定向分化能力强,增殖调控较易且可靠;(4)在体外与支架复合培养植入体内后能够产生类似正常椎间盘的生物力学性能,并具有良好的组织相容性。

2 种子细胞的来源

目前组织工程学种子细胞主要来源于椎间盘组织,包括自体或者异体的永生化的纤维环细胞、髓核细胞、软骨终板细胞以及脊索源性细胞,盘外来源主要是骨髓、肌肉、血管、神经等组织器官中的各种类间充质干细胞的祖细胞、胚胎干细胞^[2]以及经基因修饰的祖细胞。

2.1 椎间盘内纤维环、髓核和脊索源性细胞

2.1.1 纤维环细胞 纤维环(annulus fibrosus,AF)在解剖上指椎间盘外周呈同心圆排列的纤维构架。外层主要为胶原纤维,内层是纤维软骨带。在椎间盘中,存在一些具有定向分化、增殖的纤维祖细胞,有研究表明这类细胞类似于干细胞,由于是自体组织细胞不存在排异,安全性也较异种细胞好,这类细胞应用于椎间盘组织工程学领域的研究

较多。

Feng 等^[3]在未退变的人椎间盘分离出一种纤维环细胞,经流式细胞仪免疫荧光检测发现其表达间充质干细胞的细胞表面抗体如 CD29、CD49e、CD51、CD73、CD90、CD105、CD166、CD184 和 Stro-1,能向成脂肪细胞、成骨细胞、成软骨细胞、成纤维细胞和成神经细胞定向分化,并且还能向内皮细胞系分化。Saraiya 等^[4]将兔椎间盘纤维环细胞,以嘌呤类似物逆转素处理 1~4d,在成骨培养液诱导下,其碱性磷酸酶、骨唾液酸糖蛋白、骨钙素和胶原蛋白的表达增强;在成脂介质诱导下表现为胞液脂滴积聚增多和 PPAR- γ 2、LPL 及 Fabp mRNA 表达增强;在成软骨介质诱导下,蛋白聚糖、胶原蛋白 II、IX、XI 和多功能蛋白聚糖显著增加,从而认为纤维环细胞经逆转素处理后具有可塑性,并提升了向间质分化的能力。Yang 等^[5]将纤维环细胞置于藻酸盐玻璃粉中分别在旋转的生物反应器及静止容器中培养 3 周,采用实时 RT-PCR 检测,结果聚集蛋白聚糖、胶原蛋白 II、胶原蛋白脯氨酸 4-羟化酶 II 显著增加;生化分析显示动态培养细胞的蛋白多糖和胶原蛋白水平是静态培养细胞的 2~5 倍;相应 DNA 含量高出 3 倍;在生物反应器培养 1 周的纤维环细胞其增殖细胞核抗体表达明显增加,表明旋转生物反应器培养可用于组织工程的纤维环细胞扩增。

纤维环细胞中存在能体外增殖、定向向骨和软骨分化的祖细胞,它们可成为潜在种子细胞。但纤维环中该类细胞数量少且分离、筛选困难,在体外扩增增殖慢,制约了其在组织工程学上的应用。

2.1.2 髓核细胞 髓核(nucleus pulposus,NP)随着年龄的增加其细胞成分和水分逐渐减少,合成细胞外基质的能力下降,I 型胶原逐渐取代 II 型胶原,但仍存在少量与干细胞类似具有一定分化能力的祖细胞,这些细胞一定程度上发挥着阻止椎间盘退变的作用,可作为种子细胞。

Henriksson 等^[6]为研究椎间盘细胞增殖区域,在兔、鼠、迷你猪的正常椎间盘和 3 例人退变椎间盘用 Notch1 抗体、Delta4 抗体、Jagged1 抗体、C-KIT 抗体、KI167 抗体和 Stro-1 抗体标记,发现在纤维环和髓核的结构里表达 5-溴-2-脱氧尿苷较多,这些细胞呈低速增殖;在纤维环边

第一作者简介:男(1985-),硕士研究生,研究方向:脊柱外科基础与临床

电话:(023)68755608 E-mail:awangling@163.com

界到韧带和软骨膜的区域发现干细胞龛样的结构,说明在退变的椎间盘形态和功能上这类细胞可能起了一定的阻止作用。Blanco 等^[7]从发生椎间盘退变的 16 例患者中同时收集腰椎间盘髓核细胞和髂骨嵴的细胞,在扩增时间、免疫表型、分化能力和生物分子学方面进行对比研究,发现从髓核分离出的祖细胞在形态、免疫表型和定向分化方面符合 MSCs 治疗的标准,但不能向脂肪细胞分化,这一点与以前的研究发现有所差别。Rutges 等^[8]在研究人髓核细胞、纤维环细胞及软骨细胞的基因和蛋白质变异时,发现髓核细胞与纤维环细胞及软骨细胞相比,其细胞角蛋白 19(KRT19)和神经细胞粘附分子 1 的 mRNA 水平更高;髓核细胞比软骨细胞角蛋白 18 表达更高;软骨低聚基质蛋白(COMP)、基质骨钙素(MGP)和多效生长因子在软骨细胞表达更高,并发现在髓核细胞中 KRT19 水平随着年龄增大而降低但 MGP 却增加,从而得出 KRT19 的基因表达水平可能成为人 NP 细胞的特征标志。Minogue 等^[9]运用微阵列技术比较鉴别 34 例正常髓核标本和 49 例退变椎间盘标本的基因,接着再用 qRT-PCR 验证,结果发现 4 个基因(SNAP25、KRT8、KRT18 和 CDH2)在人退变髓核细胞中表达水平显著减低;而 3 个基因(VCAN、TNMD 和 BASP1)显著增加;FBLN1 基因在退变人髓核和纤维环细胞中都显著减少。Hegewald 等^[10]在研究椎间盘突出髓核组织和盘内的髓核时,发现两者内获取的种子细胞的再分化潜能差别明显,从突出的髓核内获取的种子细胞其再分化能力有限。

来源于髓核的祖细胞在获取时相对较容易,且在体外增殖快,但也存在一些问题,如不同年龄其生物学性能有一定的差别,体外培养时容易发生衰老、表型不稳定等,近来单纯应用于组织工程的研究逐渐减少。

2.1.3 脊索源性细胞 脊索源性细胞(notochodal cell, NC)简称脊索细胞,存在于髓核、纤维环及软骨终板之中,实为机体发育时脊索的残留,人出生时即开始减少,10 岁时被软骨样细胞所取代,之后开始出现椎间盘退变,但其机制尚未清楚^[11]。

Erwin 等^[12]从犬腰椎间盘髓核获取脊索细胞,分别在海藻酸钠珠单层和三维空间中在缺氧(3.5%O₂)和正常氧浓度(21%O₂)条件下培养,5 个月后分别进行组织学、免疫组化、扫描电镜评价,发现在缺氧(3.5%O₂)条件下,培养的脊索细胞形成了类似在体复合的、有组织的三维多孔结构,且含丰富的蛋白聚糖和胶原蛋白 II;而在正常氧浓度(21%O₂)条件下培养的脊索细胞未能产生类似结构。故体外培养该类细胞应注意低氧条件问题。Kim 等^[13]从兔椎间盘髓核中分离纯化并筛选到脊索细胞,经三维培养与软骨细胞比较蛋白多糖对硫酸盐的吸收;经二维培养用于免疫组化细胞染色(胶原蛋白 II、蛋白聚糖和 SOX9),发现脊索细胞产生蛋白多糖的能力比软骨样细胞强,并能表达胶原蛋白 II、蛋白聚糖和 SOX9,且能分化成类似于软骨样细胞的分化型多角细胞,而认为脊索细胞具有用作治疗椎间盘

退变的祖细胞的潜能。

脊索细胞分泌基质,在一定程度上可抑制椎间盘退变^[14],但脊索细胞在椎间盘中的数量较少,分离、纯化、筛选、鉴定及大量稳定扩增等难度较大,脊索细胞与椎间盘内的髓核、纤维环及软骨终板细胞的相关关系也未完全清楚,这给脊索细胞在组织工程学领域的应用带来了挑战,如能够解决上述难题,有望成为理想的种子细胞。

2.2 椎间盘外来源细胞

椎间盘外来源的种子细胞,主要包括具有各向或定向分化能力的干细胞或祖细胞,如胚胎干细胞和成体干细胞及经过基因修饰的祖细胞等。

2.2.1 胚胎干细胞 胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESC)指来源于人(human embryonic stem cells, hESCs)或动物的胚胎内细胞团或原始生殖嵴的一种多能细胞系,可以向内、中、外三个胚层分化。

Quintin 等^[15]从捐赠的胚胎标本中分离出干细胞并将其在藻酸盐玻璃粉中培养 28d 后发现所获细胞能产生蛋白聚糖、胶原蛋白 II 并表达低水平的 I、X 型胶原蛋白,体现了一定的向软骨分化的能力,理论上可以作为椎间盘退变修复的种子细胞。ESC 具有较强的增殖分化能力,但其纯化、定向分化及调控较困难;组织生物相容性不清楚;长期应用的副作用及致肿瘤风险仍存在;尤其伦理问题争议较大。上述问题限制了其在组织工程学领域的广泛应用。

2.2.2 间充质干细胞 间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)主要为骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs),在肌肉、骨、软骨、神经及血管等组织和器官也有存在,一定的条件下可向骨、软骨、脂肪、肌腱、肌肉、真皮及骨髓基质等中胚层组织分化并且具有较低的免疫原性,是椎间盘组织工程学较理想的种子细胞来源。

BMSCs 可分化成纤维环样细胞已经得到了证实^[16,17]。BMSCs 不但具有定向分化能力,还能分泌多种生长因子和细胞活素^[18,19],MSCs 和髓核细胞复合培养能增强髓核的细胞增殖、DNA 合成和蛋白聚糖合成,可能是上述 MSCs 分泌的生长因子对髓核细胞起到了促增殖分化作用^[20,21]。Yang 等^[22]将 54 只新西兰兔针刺抽吸髓核建立椎间盘退变的动物模型,然后随机分为三组:退变模型组、纯纤维蛋白凝胶转录生长因子 $\beta 1$ (PFG-TGF- $\beta 1$)置入组和间充质干细胞纯纤维蛋白凝胶转录生长因子 $\beta 1$ (MSC-PFG-TGF- $\beta 1$)植入组,在术后 4、8 和 12 周分别行 X 线、MRI 和组织学检查发现,植入 MSCs 明显抑制了髓核细胞的凋亡并且减少了椎间盘高度的丢失率;MRI 结果表明 MSC-PFG-TGF- $\beta 1$ 组相对另两组椎间盘退变最轻并且高度丢失最少,髓核的数量和 II 型胶原蛋白含量增多。

MSCs 具有较低的免疫原性且体外诱导分化增殖相对稳定,临床试验已有超过 112 例患者参与自体椎间盘软骨细胞移植^[23,24],MSCs 在细胞治疗和工程应用上有其理论和实践的优势。但 MSCs 的实际应用仍有一些困难,如植入体内的安全性、可操作性和最终效果、最佳植入体

内的细胞数量等问题都有待于进一步研究^[25];体外培养技术和添加剂可能增加来自自体基因复杂感染的风险^[26];细胞体外扩增可能产生积累遗传学和表观遗传学的变化,进而可以导致恶性改变^[25,26];还可能有害慢性排斥反应并导致存活期缩短,长期的安全性因研究时间有限暂时无法发现^[26]。

2.2.3 其他组织来源的祖细胞 最近,有学者从嗅觉系统、皮肤、神经、肌肉、肌腱等组织和器官分离到具有定向分化、增殖能力的祖细胞,成人脂肪组织、骨外膜、关节滑膜及滑液、小梁骨中也分离出类间充质多能干细胞^[27-35]。

Murrell 等^[29]从兔嗅黏膜获取嗅觉干细胞并在体外增殖、诱导分化成为软骨细胞,另外又将未分化的该种祖细胞植入受损的椎间盘,在体内和体外实验表明嗅神经源性细胞能够对椎间盘受损信号起反应。Goldschlager 等^[36]将绵羊骨髓行免疫分离并体外扩增得到的间充质祖细胞(mesenchymal progenitor cells, MPCs),并将含有软骨素原/戊聚糖多聚硝酸盐调控的 MPC 细胞的明胶海绵 cage 植入羊颈椎(C3/4),3 个月根据组织学结果发现实验组的椎体间与对照组有明显增多的软骨组织,表明 MPCs 联合软骨素原/戊聚糖多聚硝酸盐可以产生用以替代椎间盘的软骨组织。Sommar 等^[37]从健康人的真皮层中获取成纤维细胞,用富含血小板的大孔凝胶微载体囊性封装进行三维构建培养证实在特定的诱导介质下能体外形成骨样或软骨样组织。Jackson 等^[28]从人体肌肉组织中获取基质祖细胞,通过与 MSCs 在形态、增殖能力、细胞表面决定基及分化能力方面比较,发现二者较为类似。

2.2.4 基因修饰的祖细胞 直接分离和培养的祖细胞或干细胞生长慢、生物适应性差,单一的种子细胞并不能理想地满足组织工程学的需要,经基因修饰的祖细胞或干细胞在具体的应用领域适应性可能更强,成为当前的研究热点之一。

江标等^[38]采用阳离子脂质体介导 BMP-9 基因转染兔骨髓间充质干细胞,转染 24h 后基因转染率,实验组(34.45%)显著高于对照组(0.40%),转染组 ALP 活性定量测定显著高于未转染组,与支架材料复合培养后植入兔肌肉内 4、8 周后 HE 染色检查发现实验组标本中可见岛状和带状软骨,对照组只有部分骨基质形成,认为 BMP-9 基因修饰的 MSCs 成骨能力强于单纯 MSCs 细胞。Jiang 等^[39]运用慢病毒载体将 hBMP2 和 hVEGF165 基因共同转染入 MSCs,以酶联免疫吸附试验验证两个基因在 MSCs 中成功表达,第 14 天后在两个基因共同修饰的细胞中发现碱性磷酸酶活性最高。

诱导性多能干(induced pluripotent stem, iPS)细胞是将四个转录因子(Oct3/4, Sox2, Klf4 和 c-Myc)转入已分化成熟的体细胞中,体细胞特异表达的标记基因被抑制,而多潜能性细胞的特异表型出现,而得到的类似 ESC 的一种细胞类型,从体细胞获取而又具有 ESC 的特点,可以避免伦理争议,为用于组织修复所需种子细胞提供一种新途

径^[40]。Galende 等^[41]研究发现源自患者的 iPS 细胞在组织工程研究方面具有遗传和免疫学的优势,但 iPS 因外来基因的引入存在肿瘤高风险,能否应用于椎间盘组织工程学有待进一步研究。

目前通过基因的重新编程等手段赋予干细胞具有生物学性能方面的调整能力,因此具有一定的优势和应用前景,但该研究尚处于初级阶段,有很多技术问题需要克服,如自体基因的加入增加了遗传缺陷的产生、致癌风险高及重编程调控安全等问题。

3 问题与展望

组织工程学研究及应用需要大量的种子细胞,要求此类细胞来源充足、取材便捷、创伤少、体外分化增殖快等,目前所能获取的单一细胞并不能满足组织工程学发展的要求。Korecki 等^[42]发现脊索细胞条件培养液可促进 MSCs 分化成新型髓核表型。Purmessur 等^[43]将人 BMSCs 和源自猪脊索细胞共培养分化时发现脊索细胞分泌了可溶因子并促进了 MSCs 向髓核分化,高水平地合成了蛋白多糖而抑制胶原纤维增生肥大。

综上所述,纤维环细胞表型稳定,但取材困难且在体外增殖慢;髓核细胞取材相对较易且体外增殖较快,但较易老化;脊索细胞性能较适合椎间盘的解剖生理特点,但其取材困难且表型增殖等机制尚不清楚;胚胎干细胞等目前仍未能解决伦理问题;从其他组织器官所获祖细胞的表型及分化能力等机理亦不十分清楚,尚处于初步阶段。综合比较以 MSCs 细胞研究较为成熟,相对来说具有一定的优势。组织工程所需种子细胞还存在一些问题如细胞特异性标志、体外的分离培养及增殖调控、定向分化、在体生物环境适应性、致肿瘤等安全性问题。当前多种祖细胞复合培养、和经基因修饰的祖细胞逐渐成为研究热点,可见复合培养或者多种祖细胞及其产物共同培养能显示出比单一祖细胞可以使种子细胞能够互相弥补缺点,生物学性能更优越,但这一工程将变得复杂庞大,是否真比单一种子细胞优越,亦有待更多的研究来证实。

4 参考文献

1. Clouet J, Vinatier C, Merceron C, et al. The intervertebral disc: from pathophysiology to tissue engineering[J]. Joint Bone Spine, 2009, 76(6): 614-618.
2. Sheikh H, Zakharian K, De La Torre RP, et al. In vivo intervertebral disc regeneration using stem cell-derived chondroprogenitors[J]. J Neurosurg Spine, 2009, 10(3): 265-272.
3. Feng G, Yang X, Shang H, et al. Multipotential differentiation of human annulus fibrosus cells: an in vitro study [J]. J Bone Joint Surg Am, 2010, 92(3): 675-685.
4. Saraiya M, Nasser R, Zeng Y, et al. Reversine enhances generation of progenitor-like cells by dedifferentiation of annulus fibrosus cells[J]. Tissue Engineering Part A, 2010, 16(4): 1443-1455.

5. Yang X, Wang D, Hao J, et al. Enhancement of matrix production and cell proliferation in human annulus cells under bioreactor culture [J]. *Tissue Eng Part A*, 2011, 17 (11-12): 1595-1603.
6. Henriksson H, Thornemo M, Karlsson C, et al. Identification of cell proliferation zones, progenitor cells and a potential stem cell niche in the intervertebral disc region: a study in four species [J]. *Spine*, 2009, 34 (21): 2278-2287.
7. Blanco JF, Graciani IF, Sanchez-Guijo FM, et al. Isolation and characterization of mesenchymal stromal cells from human degenerated nucleus pulposus: comparison with bone marrow mesenchymal stromal cells from the same subjects [J]. *Spine*, 2010, 35 (26): 2259-2265.
8. Rutges J, Creemers LB, Dhert W, et al. Variations in gene and protein expression in human nucleus pulposus in comparison with annulus fibrosus and cartilage cells: potential associations with aging and degeneration [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010, 18 (3): 416-423.
9. Minogue BM, Richardson SM, Zeef LA, et al. Transcriptional profiling of bovine intervertebral disc cells: implications for identification of normal and degenerate human intervertebral disc cell phenotypes [J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12 (1): R22.
10. Hegewald AA, Endres M, Abbushi A, et al. Adequacy of herniated disc tissue as a cell source for nucleus pulposus regeneration [J]. *J Neurosurg Spine*, 2011, 14 (2): 273-280.
11. Guehring T, Wilde G, Sumner M, et al. Notochordal intervertebral disc cells sensitivity to nutrient deprivation [J]. *Arthritis and Rheumatism*, 2009, 60 (4): 1026-1034.
12. Erwin WM, Las Heras F, Islam D, et al. The regenerative capacity of the notochordal cell: tissue constructs generated in vitro under hypoxic conditions [J]. *J Neurosurg Spine*, 2009, 10 (6): 513-521.
13. Kim JH, Deasy BM, Seo HY, et al. Differentiation of intervertebral notochordal cells through live automated cell imaging system in vitro [J]. *Spine*, 2009, 34 (23): 2486-2493.
14. Weiler C, Nerlich AG, Schaaf R, et al. Immunohistochemical identification of notochordal markers in cells in the aging human lumbar intervertebral disc [J]. *Eur Spine J*, 2010, 19 (10): 1761-1770.
15. Quintin A, Schizas C, Scaletta C, et al. Isolation and in vitro chondrogenic potential of human foetal spine cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2009, 13 (8B): 2559-2569.
16. Hiyama A, Mochida J, Sakai D. Stem cell applications in intervertebral disc repair [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2008, 54 (1): 24-32.
17. Sobajima S, Vadala G, Shimer A, et al. Feasibility of a stem cell therapy for intervertebral disc degeneration [J]. *Spine*, 2008, 8 (6): 888-896.
18. Bieback K, Kinzebach S, Karagianni M. Translating research into clinical scale manufacturing of mesenchymal stromal cells [J]. *Stem Cells Int*, 2011, 2010: 193519.
19. Ryan JM, Barry F, Murphy JM, et al. Interferon-gamma does not break, but promotes the immunosuppressive capacity of adult human mesenchymal stem cells [J]. *Clin Exp Immunol*, 2007, 149 (2): 353-363.
20. Watanabe T, Sakai D, Yamamoto Y, et al. Human nucleus pulposus cells significantly enhanced biological properties in a coculture system with direct cell-to-cell contact with autologous mesenchymal stem cells [J]. *J Orthop Res*, 2010, 28 (5): 623-630.
21. Yang SH, Wu CC, Shih TT, et al. In vitro study on interaction between human nucleus pulposus cells and mesenchymal stem cells through paracrine stimulation [J]. *Spine*, 2008, 33 (18): 1951-1957.
22. Yang H, Wu J, Liu J, et al. Transplanted mesenchymal stem cells with pure fibrinous gelatin-transforming growth factor-beta1 decrease rabbit intervertebral disc degeneration [J]. *Spine J*, 2010, 10 (9): 802-810.
23. Hohaüs C, Ganey TM, Minkus Y, et al. Cell transplantation in lumbar spine disc degeneration disease [J]. *Eur Spine J*, 2008, 17 (Suppl 4): 492-503.
24. Meisel HJ, Siodla V, Ganey T, et al. Clinical experience in cell-based therapeutics: disc chondrocyte transplantation a treatment for degenerated or damaged intervertebral disc [J]. *Biomol Eng*, 2007, 24 (1): 5-21.
25. Momin EN, Vela G, Zaidi HA, et al. The oncogenic potential of mesenchymal stem cells in the treatment of cancer: directions for future research [J]. *Curr Immunol Rev*, 2010, 6 (2): 137-148.
26. Herberts CA, Kwa MS, Hermesen HP. Risk factors in the development of stem cell therapy [J]. *J Transl Med*, 2011, 9: 29.
27. Gastaldi G, Asti A, Scaffino MF, et al. Human adipose-derived stem cells (hASCs) proliferate and differentiate in osteoblast-like cells on trabecular titanium scaffolds [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2010, 94 (3): 790-799.
28. Jackson WM, Aragon AB, Djouad F, et al. Mesenchymal progenitor cells derived from traumatized human muscle [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2009, 3 (2): 129-138.
29. Murrell W, Sanford E, Anderberg L, et al. Olfactory stem cells can be induced to express chondrogenic phenotype in a rat intervertebral disc injury model [J]. *Spine Journal*, 2009, 9 (7): 585-594.
30. Nesti LJ, Jackson WM, Shanti RM, et al. Differentiation potential of multipotent progenitor cells derived from war-traumatized muscle tissue [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2008, 90 (11): 2390-2398.
31. Tao H, Yu MC, Yang HY, et al. Effect of allogenic adipose-derived stem cell transplantation on bone mass in rats with glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2011, 31 (5): 817-821.
32. Varshney RR, Zhou R, Hao J, et al. Chondrogenesis of synovium-derived mesenchymal stem cells in gene-transferred co-

经皮椎体成形术及椎体后凸成形术骨水泥的研究进展

A review of bone cement in percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty

潘 俊, 杨惠林, 孟 斌

(苏州大学附属第一医院骨科 215006 江苏省苏州市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2012.01.16

中图分类号: R687.3, R318.08 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2012)-01-0081-04

近年来,经皮椎体成形术(PVP)和经皮椎体后凸成形术(PKP)作为一种微创手术广泛应用于治疗骨质疏松性椎体压缩骨折、椎体血管瘤或椎体转移瘤,获得了满意的临床效果。其中永久留置在椎体内的骨水泥成为国内外众多学者的研究热点。笔者就骨水泥的研究进展综述如下。

1 聚甲基丙烯酸甲酯(polymethylmethacrylate, PMMA)骨水泥

PMMA 是目前 PVP、PKP 手术中应用最为广泛的骨水泥材料,取得了较好的疗效^[1-2]。其优点在于可注射时间容易为临床医师掌控,易于操作,同时具有良好的生物力

学强度和刚度以及相对便宜的价格。但 PMMA 并非专门为 PVP 或 PKP 手术设计,存在潜在的缺陷:其聚合时可产生高温,如果注射时发生渗漏会对周围组织如神经根、硬膜产生热损伤;缺乏与周围骨融合性,与骨质间形成纤维膜,在长期随访中发现有松动的可能;PMMA 骨水泥与人体骨组织在生物力学方面存在差距,骨水泥压缩强度为 80MPa 明显高于压缩强度小于 10MPa 的骨质疏松性骨质,可能引起术后邻近节段骨折;在 X 线透视下不具有显影性,其特性可能受所加入显影剂影响^[3]。

Baroud 等^[4]利用体外椎体成形术(VP)骨水泥渗漏模型,比较了低粘度、中等粘度、高粘度 PMMA 骨水泥各自混合 5~7min、7~10min、10min 后模拟 VP 注射后渗漏情况,提出在骨水泥成面团状的高粘度情况下注射可以显著减少骨水泥渗漏量,并且骨水泥分布的均匀性优于中、低

第一作者简介:男(1985-),硕士研究生在读,研究方向:脊柱外科
电话:(0512)67780101 E-mail:55982162@qq.com

- culture system[J].Biomaterials,2010,31(26):6876-6891.
33. Kurose R, Ichinohe S, Tajima G, et al. Characterization of human synovial fluid cells of 26 patients with osteoarthritis knee for cartilage repair therapy[J]. Int J Rheum Dis, 2010, 13(1):68-74.
34. Lee SY, Nakagawa T, Reddi AH. Mesenchymal progenitor cells derived from synovium and infrapatellar fat pad as a source for superficial zone cartilage tissue engineering: analysis of superficial zone protein/lubricin expression[J]. Tissue Eng Part A, 2010, 16(1):317-325.
35. Yoshii T, Sotome S, Torigoe I, et al. Isolation of osteogenic progenitor cells from trabecular bone for bone tissue engineering[J]. Tissue Eng Part A, 2010, 16(3):933-942.
36. Goldschlager T, Ghosh P, Zannettino A, et al. Cervical motion preservation using mesenchymal progenitor cells and pentosan polysulfate, a novel chondrogenic agent: preliminary study in an ovine model[J]. Neurosurg Focus, 2010, 28(6):E4.
37. Sommar P, Pettersson S, Ness C, et al. Engineering three-dimensional cartilage- and bone-like tissues using human dermal fibroblasts and macroporous gelatine microcarriers [J]. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2010, 63(6):1036-1046.
38. 江标, 李明, 曹豫江. 人骨形成蛋白 9 基因修饰的兔骨髓间充质干细胞异位成骨实验研究 [J]. 四川大学学报 (医学版), 2008, 39(5):723-727.
39. Jiang J, Fan CY, Zeng BF. Experimental construction of BMP2 and VEGF gene modified tissue engineering bone in vitro[J]. Int J Mol Sci, 2011, 12(3):1744-1755.
40. Pan C, Hicks A, Guan X, et al. SNL fibroblast feeder layers support derivation and maintenance of human induced pluripotent stem cells[J]. J Genet Genomics, 2010, 37(4):241-248.
41. Galende E, Karakikes I, Edelmann L, et al. Amniotic fluid cells are more efficiently reprogrammed to pluripotency than adult cells[J]. Cell Reprogram, 2010, 12(2):117-125.
42. Korecki CL, Taboas JM, Tuan RS, et al. Notochordal cell conditioned medium stimulates mesenchymal stem cell differentiation toward a young nucleus pulposus phenotype [J]. Stem Cell Res Ther, 2010, 1(2):18.
43. Purmessur D, Schek RM, Abbott RD, et al. Notochordal conditioned media from tissue increases proteoglycan accumulation and promotes a healthy nucleus pulposus phenotype in human mesenchymal stem cells[J]. Arthritis Res Ther, 2011, 13(3):R81.

(收稿日期:2011-05-20 修回日期:2011-08-05)

(本文编辑 刘 彦)