[8] Zelphati O, Liang X, Nguyen C, *et al*. PNA-dependent gene chemistry: stable coupling of peptides and oligonucleotides to plasmid DNA [J]. Biotechniques, 2000, 28(2): 304-310, 312-314, 316.

[9] McKenzie D L, Kwok K Y, Rice K G. A potent new class of reductively activated peptide gene delivery agents[J]. J Biol Chem, 2000, 275(14): 9970-9977.

[10] Chang S C, Chuang H, Chen Y R, *et al*. Cranial repair using BMP-2 gene engineered bone marrow stromal cells[J]. J Surg Res, 2004, 119(1): 85-91.

[11] Breitbart A S, Grande D A, Mason J M, *et al*. Gene-enhanced tissue engineering: applications for bone healing using cultured periosteal cells transduced retrovirally with the BMP-7 gene[J]. Ann Plast Surg, 1999, 42(5): 488-495.

[12] Tsuchida H, Hashimoto J, Crawford E, *et al*. Engineered allogeneic mesenchymal stem cells repair femoral segmental defect in rats[J]. J Orthop Res, 2003, 21(1): 44-53.

[13] 郑启新, 郭晓东, 刘 勇, 等. bFGF基因修饰的间充质干细胞/多孔β-TCP陶瓷复合移植修复兔节段性骨缺损[J]. 中国生物医学工程学报, 2003, 22(2): 171-177.

[14] Cheng S L, Lou J, Wright N M, *et al*. *In vitro* and *in vivo* induction of bone formation using a recombinant adenoviral vector carrying the human BMP-2 gene[J]. Calcif Tissue Int, 2001, 68(2): 87-94.

[15] 戴克戎, 徐小良, 汤亭亭, 等. 骨形态发生蛋白-2基因修饰的组织工程化骨修复羊胫骨干骨缺损[J]. 中华医学杂, 2003, 83(15): 1345-1349.

[16] Moutsatsos I K, Turgeman G, Zhou S, *et al*. Exogenously regulated stem cell-mediated gene therapy for bone regeneration[J]. Mol Ther, 2001, 3(4): 449-461.

[17] Blum J S, Barry M A, Mikos A G, *et al*. *In vivo* evaluation of gene therapy vectors in *ex vivo*-derived marrow stromal cells for bone regeneration in a rat critical-size calvarial defect model[J]. Hum Gene Ther, 2003, 14(18): 1689-1701.

[18] Ma Y L, Bryant H U, Zeng Q. New bone formation with teriparatide [human parathyroid hormone-(1-34)] is not retarded by long-term pretreatment with alendronate, estrogen, or raloxifene in ovariectomized rats[J]. Endocrinology, 2003, 144(5): 2008-2015.

[19] Abdallah B M, Haack Sorensen M, Burns J S, *et al*. Maintenance of differentiation potential of human bone marrow mesenchymal stem cells immortalized by human telomerase reverse transcriptase gene despite of extensive proliferation[J]. Biochem Biophy Res Commun, 2005, 326(3): 527-538.

[20] Shi S, Gronthos S, Chen S, *et al*. Bone formation by human postnatal bone marrow stromal stem cells is enhanced by telomerase expression [J]. Nat Biotechnol, 2002, 20(6): 587-591.

(编辑 王 红)

综述

文章编号:1000-5404(2005)16-1704-04

VEGF促进骨组织工程血管化的研究进展

Advances of VEGF promoting angiogenesis in bone tissue engineering

李 强,何清义 综述,许建中 审校 (第三军医大学西南医院骨科,全军矫形外科中心,重庆 400037)

组织工程骨的体积越大,结构越复杂,所需的种子细胞数量就越多,因此须有更多的动、静脉及血管网为种子细胞提供营养,可见有效的组织工程血管化是大块工程组织移植的关键。目前研究认为促进组织工程血管化方式主要有3种:①在工程组织内加入VEGF(vessel endothelium growth factor);②将可分泌VEGF的细胞与种子细胞混合移植;③种子细胞接种之前将支架材料预血管化。由于VEGF在血管生成和血管形成过程中均发挥了极其重要的作用,试图采用VEGF缓释和将可分泌VEGF的细胞与种子细胞混合移植的方法促进组织工程血管化的研究备受关注。现将近来年相关文献综述如下。

1 血管生成与血管形成

血管的形成和生长是生殖、胚胎发育、器官形成、伤口愈合和组织再生过程中的重要环节,根据形成的方式不同分为血管生成(angiogenesis)和血管形成(vasculogenesis)[1,2]。Angiogenesis是指邻近的毛细血管通过出芽的方式长出新血管的过程,包括血管扩张、基底膜降解、内皮细胞迁移和增生、毛细血管的管样结构形成、新生血管的基底膜形成,血管周细胞和血管平滑肌细胞聚集在基底膜外形成成熟的血管。而Vasculogenesis主要由未分化的内皮细胞(endothelial cells,EC)聚集、分化形成,在胚胎发育时期,中胚层的卵黄囊内的血管母细胞先分化形成血管丛,进而再形成原始的血管。包括5个步骤,血管母细胞分化出EC;EC相互聚集;极化的EC形成早期的血管腔;进而组成新生的毛细血管网;血管周细胞和血管平滑肌细胞聚集在基底膜外形成成熟的血管。

近年来,研究表明血液循环中也存在EC,其主要由骨髓中的内皮细胞前体细胞(endothelial progenitor cells, EPC)分化而

基金项目:国家高技术研究发展计划资助重大攻关课题("863"计划)(2003-AA205020),国家自然科学基金资助项目(30300357)
Supported by the National "863" High-Tech Development Plan of China (2003AA205020) and the National Natural Science Foundation of China (30300357)

作者简介:李 强(1972-),男,安徽省徐州市人,博士研究生,主治医师,主要从事骨科临床与组织工程方面的研究。E-mail: lqlq101@126.com
通讯作者:许建中,电话:(023)68754164,E-mail: xjzslw@hotmail.com

收稿日期:2005-01-30;**修回日期**:2005-06-24

来,该发现证实成体血管生成过程不仅仅是来自邻近血管的出芽再生,而且还包括由 EPC 起动的血管发生过程[3]。在静止期,无任何刺激因素存在时,EC 之间因相互紧密接触,其增生受抑制。而在特定的条件下,如低氧,可刺激 EC 逆转进入血管生成期,EC 可发生:①表形变化,更利于迁移;②促进蛋白水解酶的分解,降解基底膜和细胞外基质;③增强受体对血管生长因子的敏感性。当新生毛细血管生成后,刺激因素消失,EC 再次回到静止期[4]。

2　VEGF 受体分类及其促进血管生成的机制

促进血管生成和血管形成的因子可分为直接诱导因子和间接诱导因子[5],其中 VEGF 是强有力的直接血管诱导因子。人的 VEGF 的基因结构已研究清楚,位于染色体的 6p21.3,互补脱氧核糖核酸(cDNA)克隆研究表明,存在 5 种不同形式的 VEGF,分别由 121、165、145、189、206 氨基酸组成。VEGF 121 为可溶性糖蛋白无结合肝素的特性;VEGF 165 可以呈可溶性的形式存在,也可与细胞膜、基底膜或细胞外基质含有肝素的糖蛋白结合,其中结合形式占 50% ~70%;VEGF 189、VEGF 145 和 VEGF 206 分泌后几乎完全和含肝素的糖蛋白结合,测不出游离的部分。5 种 VEGF 广泛分布于人和动物多种组织内,其中心脏、骨细胞含量最多[6],但其生物活性未发现显著差异,人体内的 VEGF 165 是主要的分泌形式,也是主要的效应分子,对 EC 的体外增殖和血管生成作用最强[7]。

VEGF 除了有 5 个亚型外,还存在 5 种同源性蛋白,包括胎盘生长因子(Placental growth factor, PGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D 和口疮病毒(orf virus VEGF, VEGF-E)[8]。该 5 种同源性蛋白均在不同程度上具有促进血管生成的作用。VEGF 通过旁分泌和自分泌形式产生后,其必须与相应的受体结合才能产生促进血管生成的效应,既往研究认为 VEGF 的受体分为 3 个亚型,主要在内皮细胞表达。近年来研究认为除了 VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR/Flk-1), VEGFR-3 (Flt-4),还存在 neuropilin (NRP)[9],前者均由结合 VEGF 的细胞外成分和细胞内催化区部分组成,而 NPR 主要位于细胞内,NPR-1 不仅可通过促进 VEGFR-2 的活性和促进与 VEGF 的结合,还是 VEGF 特异性的受体亚型,可增加有丝分裂原和 VEGF 165 的趋化活性。但对 VEGF 121 作用不明显,局部应用的 VEGF 与受体结合后,促进新生血管生成的主要机制:①产生血管基底膜分解所需要的蛋白酶及特定的整合素,促进内皮细胞的增殖与迁移。②促进骨髓源性的 EPC 聚集和活化。③局部应用 VEGF 可产生全身效应。

3　VEGF 促进骨组织工程血管化的作用途径

VEGF 应用的方式多种多样,在实验研究中分为直接应用和间接应用。直接应用是将 VEGF 蛋白直接注射到治疗机体或缺血组织的局部,间接应用是将一些能产生 VEGF 细胞种植在损伤局部,使其在缺血组织局部较长时间内持续、稳定地产生 VEGF。

3.1　VEGF 局部缓释

VEGF 在体内的生物半衰期短暂,尤其是静脉输入其半衰期仅为 3 ~6 min,远远短于产生效应所需的时间,无法达到持久、稳定、有效的血管生成作用。因此,寻找新的注入途径和用法,控制生长因子在体内缓慢释放而达到持续稳定的促血管生成作用,是目前促进组织工程血管化研究的热点。

国外曾采用渗透泵的方法以达到缓释 VEGF 的目的[10],但其操作相对复杂,价格昂贵,具有并发感染的危险,也不宜在临床推广应用。随着载体控释技术研究的日趋成熟和工艺技术的进步,研究者们更青睐于使用载体缓释 VEGF 的方法促进组织工程血管化。目前常用的控释载体主要有水凝胶、支链淀粉凝胶、胶原基质、肝素-藻酸盐等。Gu 等[11]将 VEGF 包入藻酸钙微球内,发现以 6 $ng \cdot ml^{-1} \cdot d^{-1}$ 速度 VEGF 可持续释放 2 周,分别通过在磷酸盐缓冲液和血清中释放比较,发现在血清中释放速度快于磷酸盐缓冲液,可能是因为血清减少了藻酸盐与 VEGF 之间的静电作用的原因。Murphy 等[12]首先将聚丙交酯和聚乙交酯按照 85:15 的比例制成可降解的支架材料,然后采用气体发泡技术和微粒滤过的方法将 VEGF 165 加入可降解的支架材料中,通过将该支架材料置于模拟体液成分的孵箱中孵育,结果标记的 VEGF 在 15 d 内可持续被释放。随后 Murphy 又用构建好的多孔骨组织工程的支架材料修复大鼠颅骨缺损,结果治疗组缓释的 VEGF 显示了较为明显的血管生成作用。进一步比较类骨与皮质骨的数量见可缓释 VEGF 165 的组织工程骨的类骨占全部骨组织的(32 ±7)%,皮质骨占(14 ±2)%;均明显多于对照组($P < 0.05$),说明该血管生成可促进骨化作用[13]。

考虑到在血管生成的不同时期所需的血管生长因子的种类和数量均不同, Richardson 等[14]设计了一种可释放两种或两种以上血管生长因子的方法。在血管生成的早期,该缓释系统释放 VEGF 促进原始血管网的生长,在血管生成的第二期,释放 PDGF-BB 通过促进平滑肌细胞的聚集从而刺激血管的成熟和维持新生血管的稳定。

除了采用载体包被缓释 VEGF 的方法外,还可采用化学结合的方法将 VEGF 121 和 VEGF 165 通过共价键与组织工程的支架材料相结合,形成 VEGF 修饰的支架材料。将该支架材料植入鸡尿囊绒膜上,结果显示新生血管明显增加。植入大鼠的皮下,该复合有 VEGF 的支架材料可完成降解,促进血管生成[15]。而 Soker 等[16]还将基因工程与载体缓释技术有机的结合,创用了一种新的 VEGF 缓释方法。由于中国仓鼠的卵巢(Chinese hamster ovary, CHO)可产生高浓度的 VEGF,首先将 VEGF 165 cDNA 转染仓鼠的卵巢细胞后,将转染后 CHO/VEGF 细胞包被在藻酸盐的微球内,表面再涂上多聚赖氨酸,与种子细胞共同植入小鼠内,结果该方法可缓释 VEGF 长达 6 周之久,且通过肉眼观察植入体周围的血管生长速度明显加快。

3.2　细胞移植

VEGF 分布广泛,多种细胞均可分泌,如 EC、EPC、骨髓基质细胞(marrow stromal cells, MSCs),纤维母细胞等。此外由于 EC 和 EPC 本身均为血管发生的始动因素,将其种植在支架材料上不仅可通过缓慢释放 VEGF 的途径促进血管生成,其自身还可参与血管发生。

Wu[17]通过体外研究发现取自脐静脉的 CD34(+)、CD133

(+)的EPC,种植在生物可降解支架材料PGA-PLLA上,EPC可以存活并维持EC表型,当与血管平滑肌细胞联合种植时显示了较为显著的促血管生成作用。虽然EPC是促进组织工程血管化的理想细胞之一,然而由于EPC具有多向分化的特性,如何促进EPC向EC分化则是关键,Wijelath等[18]研究证实结合VEGF纤连蛋白(fibronectin,FN)能明显地促进EPC向EC分化,但其分子机制尚需要进一步研究。

除了EC和EPC可分泌VEGF外,纤维母细胞也是VEGF的另一主要来源。Kubo等[19]通过种植在透明质酸(hyaluronic acid, HA)和胶原(atelocollagen, Col)制成的双层海绵状基质的纤维母细胞缓释VEGF,达到了促进创面愈合的目的,其中Col可促进纤维母细胞粘附与增殖,HA可维持相对潮湿的环境,结果观察VEGF的释放明显增加,创面愈合加快。Col单独应用可对VEGF具有较大的缓释作用,但从制作工艺和成本考虑,将HA和Col以5:2的质量比制成双层海绵状物质,可能具有更大的商业潜能,并认为该方法可用于促进组织工程血管化。

MSCs是骨组织工程的较为理想的种子细胞,其不仅可分化为成骨细胞而且还可分泌VEGF。体外实验证实,如同血管内皮细胞可以产生骨形成蛋白一样,MSCs可以产生VEGF[20],通过将MSCs与EC共培养,发现MSCs可通过分泌VEGF促进EPC和EC的增殖与分化。说明MSCs可分泌足够量的VEGF促进EC的成活、增殖和分化。也提示若将MSCs随支架材料植入体内,同样具有直接促进血管生成的作用[21]。

4 VEGF在骨组织工程血管化中的应用

近年来,骨组织工程的研究取得了长足的进展,研究表明决定和制约组织工程骨修复骨缺损效果的是其体内血管化的速度与程度[22]。因为组织工程骨修复骨缺损与骨移植愈合均需血管化。支架材料与种子细胞复合,构建成具有一定生物活性的人工骨,植入机体内后,必须尽快发生血管化,以获得营养,维持其活力,从而充分发挥其修复骨缺损,重建局部功能的作用[23]。VEGF由于具有强效的血管生成作用,用以促进骨组织工程体内血管化的研究日趋广泛和深入。目前用VEGF促进骨组织工程血管化的策略主要集中在:①将血管内皮细胞(EC)及其前体细胞(EPC)与骨组织工程的种子细胞(MSCs)在组织工程骨体外构建时粘附在支架材料上,植入机体后利用EC分泌的VEGF促进工程骨血管化[17];②将可缓释VEGF的载体随种子细胞复合在多孔的支架材料中,利用缓慢释放的VEGF在2~3周内促进工程骨血管化[12,13];③基因工程技术,将表达VEGF的目的基因片段转染种子细胞,待种子细胞随组织工程骨植入体内后表达和分泌VEGF促进血管化[24,25]。研究认为该3种方式均能达到促进组织工程骨血管化的目的,但均存在不足之处。细胞联合移植需培养和植入两种细胞,体外构建时降低了种子细胞的粘附数量,体内植入时,两种细胞可能会发生对营养物质的竞争性摄取,一定程度上影响了种子细胞存活、分化及成骨能力;基因工程技术目前还难以避免致癌性问题;相比较而言,VEGF的缓释技术具有较强的应用前景,但仍存在细胞因子单一,难以全面满足组织工程骨体内血管化这一复杂过程的需要。如何更为科学合理地应用VEGF达到促进骨组织工程血管化尚需进一步深入研究。

5 结语

大量实验研究表明应用VEGF促进组织工程血管化已取得了较为显著的效果,也显示了较为可喜的临床应用前景。然而,仍存在亟待解决的难题。①在血管生成和血管形成的过程中,VEGF并非唯一的血管生成因子,且在血管生成的不同时期,对不同血管生长因子的需求不同,血管生成早期高浓度的VEGF可促进EC的分化、增殖和聚集形成内皮管;血管生成的后期EC的增殖则是次要的,而对TGF-b需求增加,从而促进血管周细胞和平滑肌细胞的聚集;而血管成熟和稳定期又需要其它血管生长因子,如PDGF。若在血管生成的整个过程中仅使用高浓度的VEGF,可能因EC的分化、增殖和聚集形成相对过量的内皮管,造成血管畸形,因此采用更为精确的缓释技术,在不同血管生成时期,缓释不同浓度VEGF则更符合血管生成的生理需要。②采用细胞移植提高支架材料内VEGF浓度的方法,要求支架材料不仅利于细胞的粘附,而且必须具有多孔性,以利新生血管长入移植组织。③组织工程血管化包括血管生成和血管形成过程,EC移植可在工程组织内形成血管网并进而与宿主的血管生成网络样连接。因此,若能在EC移植的同时加入血管生长因子,其血管生成的作用可能将被进一步加强。④血管生成是促进因素与抑制因素的相互平衡的结果,为了防止过度的血管生成,也可考虑应用一定剂量的血管抑制因子。

关键词:VEGF;骨;组织工程
中图法分类号:R318.08 **文献标识码**:A

参考文献:

[1] Risau W. Mechanisms of angiogenesis[J]. Nature, 1997, 386(6626): 671-674.
[2] Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis[J]. Nat Med, 2000, 6(4): 389-395.
[3] Asahara T, Takahashi T, Masuda H, *et al*. VEGF contributes to postnatal neovascularization by mobilizing bone marrow-rived endothelial progenitor cells[J]. EMBO J, 1999, 18(14): 3964-3972.
[4] Darland D C, D'more P A. Blood vessel maturation: vascular development comes of age[J]. J Clin Invest, 1999, 103(2): 157-158.
[5] Ohta H, Ishiyama J, Saito H, *et al*. Effects of pretreatment with basic fibroblast growth factor, epidermal growth factor and nerve growth factor on neuron survival and neovascularization of superior cervical ganglion transplanted into the third ventricle in rats[J]. Jpn J Pharmacol, 1991, 55(2): 255-262.
[6] Galiano R D, Tepper O M, Pelo C R, *et al*. Topical vascular endothelial growth factor accelerates diabetic wound healing through increased angiogenesis and by mobilizing and recruiting bone marrow-derived cells[J]. Am J Pathol, 2004, 164(6): 1935-1947.
[7] Soker S. Neuropilin in the midst of cell migration and retraction[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2001, 33(4): 433-437.
[8] Veikkola T, Alitalo K. VEGFs receptors and angiogenesis[J]. Semin Cancer Biol, 1999, 9(3): 211-220.
[9] Soker S, Takashima S, Miao H Q, *et al*. Neuropilin-1 is expressed by

endothelial and tumor cells as an isoform-specific receptor for vascular endothelial growth factor[J]. Cell, 1998, 92(6): 735-745.

[10] Eckardt H, Bundgaard K G, Christensen K S, *et al*. Effects of locally applied vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF-inhibitor to the rabbit tibia during distraction osteogenesis[J]. J Orthop Res, 2003, 21(2): 335-340.

[11] Gu F, Amsden B, Neufeld R. Sustained delivery of vascular endothelial growth factor with alginate beads[J]. J Control Release, 2004, 96(3): 463-472.

[12] Murphy W L, Peters M C, Kohn D H, *et al*. Sustained release of vascular endothelial growth factor from mineralized poly (lactide-co-glycolide) scaffolds for tissue engineering[J]. Biomaterials, 2000, 21(24): 2521-2527.

[13] Murphy W L, Simmons C A, Kaigler D, *et al*. Bone regeneration via a mineral substrate and induced angiogenesis[J]. J Dent Res, 2004, 83(3): 204-210.

[14] Richardson T P, Peters M C, Ennett A B, *et al*. Polymeric system for dual growth factor delivery[J]. Nat Biotechnol, 2001, 19(11): 1029-1034.

[15] Zisch A H, Lutolf M P, Ehrbar M, *et al*. Cell-demanded release of VEGF from synthetic, biointeractive cell ingrowth matrices for vascularized tissue growth[J]. FASEB J, 2003, 17(15): 2260-2262.

[16] Soker S, Machado M, Atala A. Systems for therapeutic angiogenesis in tissue engineering[J]. World J Urol, 2000, 18(1): 10-18.

[17] Wu X, Rabkin Aikawa E, Guleserian K J, *et al*. Tissue-engineered microvessels on three-dimensional biodegradable scaffolds using human endothelial progenitor cells[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004, 287(2): H480-H487.

[18] Murphy W L, Peters M C, Kohn D H, *et al*. Sustained release of vascular endothelial growth factor from mineralized poly(lactide-co-glycolide) scaffolds for tissue engineering[J]. Biomaterials, 2000, 21(24): 2521-2527.

[19] Kubo K, Kuroyanagi Y. Characterization of a cultured dermal substitute composed of a spongy matrix of hyaluronic acid and collagen combined with fibroblasts[J]. J Artif Organs, 2003, 6(2): 138-144.

[20] Kaigler D, Krebsbach P H, Polverini P J, *et al*. Role of vascular endothelial growth factor in bone marrow stromal cell modulation of endothelial cells[J]. Tissue Eng, 2003, 9(1): 95-103.

[21] Wijelath E S, Rahman S, Murray J, *et al*. Fibronectin promotes VEGF-induced CD34 cell differentiation into endothelial cells[J]. J Vasc Surg, 2004, 39(3): 655-660.

[22] Street J, Bao M, deGuzman L, *et al*. Vascular endothelial growth factor stimulates bone repair by promoting angiogenesis and bone turnover [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002, 99(15): 9656-9661.

[23] Chang C S, Su C Y, Lin T C. Scanning electron microscopy observation of vascularization around hydroxyapatite using vascular corrosion casts[J]. J Biomed Mater Res, 1999, 48(4): 411-416.

[24] Chang C S, Su C Y, Lin T C. Scanning electron microscopy observation of vascularization around hydroxyapatite using vascular corrosion casts[J]. J Biomed Mater Res, 1999, 48(4): 411-416.

[25] Lu Y, Shansky J, Del Tatto M, *et al*. Recombinant vascular endothelial growth factor secreted from tissue-engineered bioartificial muscles promotes localized angiogenesis[J]. Circulation, 2001, 104(5): 594-599.

(编辑 王 红)

文章编号:1000-5404(2005)16-1707-04

综述

BMP-2诱导成骨及传送的研究进展

Advances in osteogenesis and delivering of bone morphogenetic proteins-6

郭书权 综述,许建中 审校 (第三军医大学西南医院骨科,全军矫形外科中心,重庆 400038)

骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins, BMP)属于TGF-β超家族成员,是一种多功能的生长因子,对胚胎骨形成及出生后成骨有重要的作用,其中BMP-2是最主要的骨形成调控因子。骨组织工程的主要研究内容为细胞支架、种子细胞、细胞调控信号。BMP-2是骨组织工程中研究较热的细胞信号蛋白[1]。最近,在BMP-2诱导成骨及其应用的传送释放系统的研究方面取得了一些新的进展,现综述如下。

1 BMP-2诱导成骨

1.1 BMP-2的诱导成骨信号

BMP-2在胚胎期或出生后有多方面的功能,其诱导骨形成的作用非常显著和重要。BMP-2并不直接作用于靶基因,而是通过BMP-2、受体、信号途径和靶基因组成的一个较完整的信号系统发挥骨诱导作用,BMP-2处于系统的核心和启位点。

作为信号蛋白,BMP-2的生物效应是通过其分子的抗原决定簇与细胞膜上的受体形成异聚复合物,并进一步将信号传递到下游。研究显示BMP-2有两个抗原决定簇即"腕簇"(wrist epitope)和"指节簇"(knuckle epitope),"指节簇"的第73~92

基金项目:国家高技术研究发展计划资助重大攻关课题("863"计划)(2003AA205020)
Supported by the National "863" High-Tech Development Plan of China (2003AA205020)

作者简介:郭书权(1974-),男,四川省营山县人,博士研究生,主治医师,主要从事骨组织工程方面的研究。电话:(023)68773076
通讯作者:许建中,电话:(023)68754164

收稿日期:2005-01-30;修回日期:2005-06-24