

骨髓间充质干细胞三维培养——构建工程组织

Three- Dimensional Cultivation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells: Genetating Engineered Tissues

耿 涛/GENG Tao, 齐念民/QI Nian- min

上海交通大学细胞工程中心, 上海 201101

Cell Culture and Bioprocess Engineering Center, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201101, China

[摘要] 骨髓间充质干细胞因其可获得性、可扩增性和可多向分化性,是理想的组织工程种子细胞,用于构建工程组织。实现这一目标的主要障碍在于如何在体外模拟生理环境培养骨髓间充质干细胞,因此,研究并改进骨髓间充质干细胞体外三维培养至关重要。对近年来骨髓间充质干细胞作为组织工程种子细胞的培养方式、培养系统以及培养中的环境因素加以评述。

[关键词] 骨髓间充质干细胞, 细胞三维培养, 组织工程, 生物反应器

[中图分类号] Q813.1, R318

[文献标识码] A

[文章编号] 1000- 7857(2006)01- 0055- 04

Abstract: Bone marrow mesenchymal stem cells can be isolated, expanded, and stimulated to differentiate into various tissues in vitro. This approach is now being explored to generate engineered tissues that the body cannot naturally repair when challenged. Obstacles relate to the application of controllable cell culture modes and systems to specifically mimic in vivo environment. In this article, three- dimensional cultivation of bone marrow mesenchymal stem cells is reviewed with emphasis on culture modes, culture systems and their environmental factors.

Key Words: bone marrow mesenchymal stem cells, three- dimensional cell cultivation, tissue engineering, bioreactor

CLC Numbers: Q813.1, R318

Document Code: A

Article ID: 1000- 7857(2006)01- 0055- 04

骨髓中主要有造血、内皮和基质 3 个细胞系统^[1]。骨髓间充质干细胞(Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells, BMSCs)存在于基质细胞系统中,与其它基质细胞组成造血微环境支持造血。体外培养的 BMSCs 具有强大的增殖能力,可以扩增 10^9 倍^[2]。同时, BMSCs 体外传代 12 次后仍能保持正常的染色体组型和端粒酶活性,说明在体外培养扩增过程中不会自分化^[3]。BMSCs 还具有广泛的分化潜能,在不同的理化环境和细胞因子的诱导下,不仅可以向骨、软骨、脂肪、腱和肌肉等结缔组织分化,还可以跨胚层分化为神经组织和肝等^[4]。鉴于其可获得性、可扩增性和可多向分化性, BMSCs 与其它细胞相比具有许多无可比拟的优点(表 1),展现出良好的研究和应用前景,是理想的组织工程种子细胞来源。因此,如何在培养系统中以合适的培养方式和优化的培养环境对 BMSCs 进行体外三维培养,使其有效地分化成所需组织,显得尤为重要。

1 培养方式

1.1 三维支架培养

三维支架培养是组织工程中最典型的培养方式。将细胞通过各种方法(如:静止接种、搅拌接种、转瓶接种、离心接种和灌注接种等)接种于三维支架材料形成细胞/支架结构体,然后在培养

表 1 BMSCs 的优点

Tbl.1 Advantages of BMSCs

BMSCs 的优点	
与胚胎干细胞相比	1. BMSCs 可自体取材,不存在胚胎干细胞作为异体细胞存在抗原性的问题;
	2. BMSCs 增殖能力相对胚胎干细胞较弱,减少了体内移植后的致癌性隐患;
	3. BMSCs 的应用不会涉及到法律和伦理等争议性问题。
与分化细胞相比(如成骨细胞、软骨细胞等)	1. 收集骨髓标本较收集其它标本简单,痛苦小,临床上极少有并发症,成本低;
	2. BMSCs 体外扩增能力比分化终末细胞强,培养过程中遗传背景稳定;
	3. BMSCs 可分化为多功能骨/软骨复合物 ^[5] ,避免多次活体解剖。

系统中以适当的条件培养,使细胞增殖分化并分泌特异性细胞外基质(Extracellular Matrix, ECM),最终形成工程组织。

该培养方式中,支架材料不仅为细胞提供三维的结构支架,使细胞间形成适宜的空间分布和细胞连接;而且为细胞提供特异性的生长和分化信号,形成与体内组织相似的细胞生长微环境,引导组织形成^[6]。已报道有多种成分的合成材料和天然材料加工成不同的结构和形状,用于 BMSCs 三维培养,构建骨、软骨等。常

收稿日期: 2005- 10- 20

作者简介: 耿涛,男,上海市七莘路 2678 号上海交通大学细胞工程中心,硕士生,主要研究方向为干细胞生物反应器扩增及组织工程;

E- mail: gengtao@sjtu.edu.cn

齐念民(通讯作者),男,上海市七莘路 2678 号上海交通大学细胞工程中心,教授; E- mail: biotech@sjtu.edu.cn

用的生物材料有: 聚乙醇酸- 乳酸共聚物 (poly(lactide-co-glycolide), PLGA)^[1]、聚对苯二甲酸乙二醇酯 (polyethylene terephthalate, PET)^[8-9]、胶原蛋白^[10]、丝素蛋白^[11]、羟基磷灰石 (hydroxyapatite, HA)^[12]、钛^[13]等。

1.2 细胞团培养

Johnstone 等^[14]首先建立了 BMSCs 细胞团培养方式, 用于促进 BMSCs 软骨形成。细胞团中的细胞处于高密度环境, 增强了细胞之间的连接, 类似于软骨组织发生过程中的前软骨组织, 因此有助于 BMSCs 向软骨的分化和软骨细胞表型的维持。但是, 细胞团结构还不足以使软骨形成, 必须在无血清培养基中添加特定的生物活性因子。

尽管细胞团培养可以方便有效地建立体外软骨形成的三维环境, 但也有其内在的缺点。该方法培养的 BMSCs 较采用三维支架培养的 BMSCs 分泌更少的糖胺聚糖^[15]。而且细胞团尺寸相对小、机械性能较差, 仅仅进行细胞移植难以修复软骨缺损, 限制了其在临床中的应用^[16]。

1.3 微载体培养

微载体是由葡聚糖、明胶、胶原等材料制成的直径介于 40~120 μm 的微珠, 将其悬浮于细胞培养液中, 细胞即可在其表面贴附、伸展和增殖。微载体培养既具有悬浮培养中均一的理化条件, 培养环境易于检测、控制和优化, 又能满足细胞贴壁培养的要求, 因此, 可以获得较高的细胞密度。吴清法等^[17]比较了微载体培养和静止培养中 BMSCs 的生长代谢情况, 结果表明, BMSCs 在 CultiSpher G 大孔明胶微载体培养系统中生长更加旺盛, 细胞产量更高, 葡萄糖的利用效率高于静止培养。Qiu 等^[18]研制了一种密度小于培养液的中空生物陶瓷微载体, 有利于细胞/细胞以及细胞/微载体三维聚集结构的形成和组织的形成。

然而, 微载体培养过程中微载体之间的碰撞以及微载体与反应器壁之间的碰撞会产生较大的剪切力, 而 BMSCs 对机械剪切力极其敏感, 使该培养方法的研究和应用受到很大的限制。

1.4 微囊化培养

将细胞包裹于生物材料制成的选择性半透膜中即可形成微囊。微囊为细胞提供了微生态环境, 氧、营养物质、电解质、分泌产物等小分子物质可以自由地通过, 进行物质交换。海藻酸盐微囊化 BMSCs 培养中, 细胞活力保持在 90% 以上, 细胞由最初的球状体逐渐聚集成三维球状结构, 促进了 BMSCs 向软骨的分化^[19]。

但是, 细胞周期分析表明, 很多微囊化后的 BMSCs 同步化在 G_0/G_1 期, 细胞增殖能力大大降低, 可能是微囊内没有贴壁基质^[20], 并且存在的大量束缚水 (Bound Water) 使微囊中心氧扩散受到限制, 或者材料致密的网络结构限制了细胞形态的改变和细胞的分裂^[21]。添加特异性的细胞因子, 如: TGF- β ^[22], 可以促进微囊中细胞的增殖。

微囊化培养方法已经广泛应用于蛋白药物生产以及肝和胰岛组织工程中的生物反应器大规模培养过程, 不仅可以降低培养时对细胞的剪切力, 而且可以提供较高的细胞密度, 但是 BMSCs 的微囊化大规模培养还未能实现。

2 培养系统

目前, 用于 BMSCs 构建工程组织的培养系统大致有 4 种: 孔板和培养皿 (Well-Plate or Culture Dish); 转瓶 (Spinner Flask); 旋转壁式生物反应器 (Rotating Wall Vessel, RWV); 灌注生物反应器系统 (Perfusion Bioreactor System), 见图 1。

孔板和培养皿的应用最广泛, 操作简单, 成本低廉, 但细胞接种效率低, 属于静止培养, 不能模拟体内动态环境, 支架内部的细胞往往存在传质限制, 不易放大。

为了解决静止培养带来的问题, 各种生物反应器大大提高了工程组织构建的质量和效率。转瓶^[23]是最常用的生物反应器, 其搅拌混合促进了培养液的对流作用, 提高了传质能力。转瓶不仅

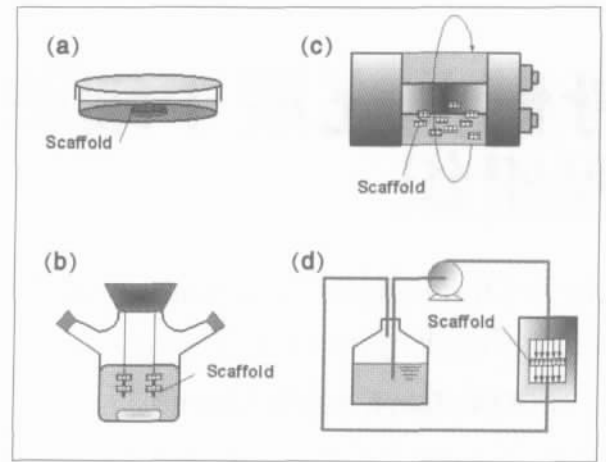


图 1 组织工程培养系统简图

Fig.1 Representative culture systems for tissue engineering application

注: 4 种典型的培养系统为: (a) 孔板和培养皿; (b) 转瓶; (c) 旋转壁式生物反应器; (d) 灌注生物反应器系统

可以将支架用插在硅胶瓶塞的钢针悬吊浸没于培养液中进行三维支架的培养, 还可以用于微载体和微囊的悬浮培养。但是, 为确保充足的营养物质供给, 转瓶内培养液必须每隔数天更换 1 次。

RWV 由水平放置的内外 2 个同心圆柱组成, 内柱由可进行气体交换的半透膜构成, 外柱由非通透性材料制成, 内外柱间充以培养介质。根据培养介质的量调节转速, 使细胞/支架结构体或微载体受到的离心力与重力达到平衡, 可产生微重力培养环境, 既强化了传质, 又降低了剪切力, 已广泛应用于组织工程^[22-23]。

此外, 各种设计的灌注生物反应器系统也被广泛应用于 BMSCs 组织工程研究中^[19, 24-25]。一方面新鲜培养基不断泵入, 另一方面含有代谢产物 (乳酸、氨等) 的反应液不断流出, 支架和反应器壁保持紧密衔接, 避免培养液从支架四周流过。通过调节灌注速率, 可以使营养物质和代谢产物与细胞之间的质量传递、细胞/支架结构体内 ECM 的截留以及流体产生的剪切力之间达到平衡, 使细胞在相对稳定的生长环境中增殖分化, 有利于组织形成。同时, 灌注培养属于连续培养, 劳动强度低, 可以减少被污染的机会。笔者实验室设计了一套灌注生物反应器系统, 将 BMSCs 的接种和长期培养整合于一个系统中进行, 不仅使细胞高效率且均一地接种于支架材料上, 在可调控的环境里进行三维培养, 提高了工程组织的质量, 而且最大限度地降低了操作复杂性。

3 培养中的环境因素

3.1 生化因素

BMSCs 在组织工程三维培养中需经历细胞增殖、细胞分化和组织形成 3 个阶段, 因此, 生化因素不仅要维持细胞增殖, 也要促进细胞分化。目前, 多数 BMSCs 的培养均采用添加胎牛血清的低糖型 DMEM 或 α -MEM^[3]。血清在 BMSCs 的体外生长中十分重要, 选择合适批号和浓度的胎牛血清有助于 BMSCs 的贴壁、扩增以及多向分化潜能的维持^[3], 一般采用 10% 的胎牛血清。为了使 BMSCs 向不同组织分化, 还需添加特异性的诱导剂进行定向诱导分化, 包括各种激素 (Dexamethasone, 1,25-Dihydroxyvitamin D3, Genistein 等)^[26-28]、细胞因子 (bFGF, BMP, TGF- β , PDGF, IGF-1, EGF 等)^[29-31] 和细胞外基质蛋白 (Fibronectin, Vitronectin, Laminin, Collagen, Collagen, Phosphoryn 等)^[31-33]。诱导剂的种类、浓度, 细胞所处的生理状态及与其它因子的共同作用等, 均对诱导结果产生影响, 但其分子作用机制还有待于进一步研究。

3.2 力学因素

力学环境是细胞和组织所处的重要微环境之一。骨是人体内主要的支架组织,在力学作用下,骨组织通过力学耦合、生化耦合、信号传递和细胞响应将力学信号从感应细胞传递至效应细胞,刺激细胞的增殖分化并合成更多的 ECM,促进组织的生长发育^[34]。软骨的承重能力仅次于骨。周期性流体静压可以显著提高 BMSCs 向软骨的分化和软骨基质的分泌,从而影响软骨的生物力学性质^[35]。因此,生理条件下的力学作用对组织构建起着重要的调节作用。

在组织体外构建过程中, BMSCs 接受各种类型的力学信号,包括流体静压、流体剪切力等,流体流动对细胞行为的刺激相当激烈。悬吊于转瓶内部的 BMSCs/PLGA 结构体外表面受到培养液湍流旋涡持续的剪切力作用,碱性磷酸酶活性、骨钙蛋白分泌、钙沉积均显著高于静止培养^[32]。RWV 中,根据微载体轨迹分析计算所得的最大流体剪切力为 0.6 dyn cm^{-2} , 低于引起细胞破损的临界值,促进了 ECM 的分泌和 BMSCs 的成骨分化^[36]。基于 RWV 作用的原理, Terai 等^[38]设计了一种旋转式氧渗透生物反应器系统 (Rotational Oxygen-Permeable Bioreactor System)。BMSCs/PCL 结构体在反应系统内沿器壁旋转运动,产生周期性流体静压力 (0~2 cm 水压),流体剪切力增加,比 RWV 更有利于 BMSCs 成骨分化^[37]。Rhodes 等^[39]比较了各种培养方式 (静止、搅拌、振动和灌注) 对 BMSCs 分化为腱的影响。结果表明,只有灌注培养中的细胞能够分泌大量胶原性基质,并呈纤维状表型,说明灌注培养的流体作用足以提供细胞分化所需的力学信号,而无需额外的力学刺激。

但是,对特定组织的力的种类、强度、频率、作用周期等还不是很明确,而且,随着 ECM 的积累和组织结构的形成,工程组织在不同发育阶段所需要的力学作用也可能不同。因此,为了使 BMSCs 在更加精确可控的力学环境下增殖分化,还需对现有生物反应器进行改进。

3.3 质量传递

氧和营养物质的吸收以及代谢废产物的释放对细胞生理也有重要影响。体外培养的细胞团直径超过 1 mm 时,中心会由于氧和营养物质的传质限制出现不同程度的坏死现象。而工程组织至少需要几毫米才能用于组织修复,因此,质量传递是影响体外组织构建的关键因素。

不同培养装置的传质机理和传质效果有很大区别。孔板和培养皿培养中没有流体流动,主要通过分子扩散进行传质,因而氧和营养物质的传递常受到限制。此外,营养物质的浓度梯度使细胞产生趋药性,会造成细胞在支架上不均一的分布,从而形成不均一的组织结构^[40]。转瓶培养中,瓶底搅拌子的搅拌作用加强了营养物质的混合,流体流动产生的对流作用减小了结构体表面的浓度边界层,从而改善了结构体外表面的传质情况^[39]。RWV 可调节转速使其产生动态层流,细胞/支架结构体通过翻转、振动和微重力沉降加强培养液的混合,减轻了传质限制^[41]。但是,上述 3 种培养系统中,随着细胞的增殖和 ECM 的沉积及其不均匀的分布,细胞/支架结构体的孔径不断减小,培养液的穿透性不断下降,会影响支架内部的传质情况^[42]。而在灌注生物反应器系统中,培养液可以直接穿透支架孔隙,使得氧和营养物质直接进入支架内部孔隙,从而促进了营养物质的分布和吸收^[19, 24-25]。

在体内,向组织细胞提供氧和营养物质、排除代谢废物以及传递信号分子等物质交换由毛细血管执行,其直径只有大约 6~8 μm , 确保了组织内血液的停留时间大于或等于物质的径向扩散时间,所以其传质效率很高^[43]。因此,诱导细胞三维培养物的血管生成可有效地克服大体积组织由传质受限制引起的细胞坏死。BMSCs 可以分化为内皮细胞,并且分泌促血管生成因子。因此,同时诱导 BMSCs 分化成内皮细胞和其它组织细胞,或者将 BMSCs 与内皮细胞进行共培养,促使组织血管化,可以提高工程

组织的传质能力。但是,血管生成过程极其复杂,在体外构建血管化组织还没有真正实现。

4 结语

近年来, BMSCs 的三维培养已用于骨、软骨、肌腱和脂肪等组织工程研究中,取得了很大的进展。但要将其应用于临床仍有以下许多问题亟待解决: 如何有效地将 BMSCs 高效率地接种于支架,并使其在支架上的分布更加均一? 如何在稳定的培养条件下大量扩增 BMSCs? 如何使 BMSCs 的分化状态更加良好? 如何设计成分明确的培养基以加强工程组织临床应用的安全性? 如何在体外模拟生理条件下 BMSCs 受到的机械力学刺激? 如何使大体积细胞/支架结构体传质不受到限制? 随着细胞生物学、生物工程、材料科学等研究的进一步深入,影响 BMSCs 增殖分化和组织形成的物理、化学和生物因素将更加明了,新型生物反应器将更加仿生化、自动化甚至智能化,生物材料将更加安全有效。在此基础上,经济可行的 BMSCs 工程化组织的生产才能从实验室规模转变为临床规模,最终实现 BMSCs 组织工程产品的产业化。

参考文献 (References)

- [1] DEANS R J, MOSELEY A B. Mesenchymal stem cells: Biology and potential clinical uses[J]. *Exp Hematol*, 2000, 28(8): 875-884.
- [2] BRUDER S P, JAISWAL N, HAYNESWORTH S E. Growth kinetics, self-renewal and the osteogenic potential of purified human mesenchymal stem cells during extensive subcultivation and following cryopreservation[J]. *J Cell Biochem*, 1997, 64(2): 278-294.
- [3] PITTENGER M F, MACKAY A M, BECK S C, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells[J]. *Science*, 1999, 284 (5 411): 143-147.
- [4] CAPLAN A I, BRUDER S P. Mesenchymal stem cells: Building blocks for molecular medicine in the 21st century [J]. *Trends Mol Med*, 2001, 7(6): 259-264.
- [5] TULI R, NANDI S, LI W J, et al. Human mesenchymal progenitor cell-based tissue engineering of a single-unit osteochondral construct[J]. *Tissue Eng*, 2004, 10(7): 1 169-1 179.
- [6] KUO C K, TUAN R S. Tissue engineering with mesenchymal stem cells[J]. *IEEE Eng Med Biol Mag*, 2003, 22(5): 51-56.
- [7] HUANG W, CARLSEN B, WULUR I, et al. BMP-2 exerts differential effects on differentiation of rabbit bone marrow stromal cells grown in two-dimensional and three-dimensional systems and is required for in vitro bone formation in a PLGA scaffold[J]. *Exp Cell Res*, 2004, 299(2): 325-334.
- [8] GRAYSON W L, MA T, BUNNELL B. Human mesenchymal stem cells tissue development in 3D PET matrices[J]. *Biotechnol Prog*, 2004, 20 (3): 905-912.
- [9] ZHAO F, MA T. Perfusion bioreactor system for human mesenchymal stem cell tissue engineering: Dynamic cell seeding and construct development[J]. *Biotechnol Bioeng*, 2005, 91(4): 482-493.
- [10] DOROTKA R, WINDBERGER U, MACFELDA K, et al. Repair of articular cartilage defects treated by microfracture and a three-dimensional collagen matrix [J]. *Biomaterials*, 2005, 26 (17): 3 617-3 629.
- [11] MEINEL Z, HOFMANN S, KARAGEORGIOU V, et al. Engineering cartilage-like tissue using human mesenchymal stem cells and silk protein scaffolds[J]. *Biotechnol Bioeng*, 2004, 88(3): 379-391.
- [12] KOTOBOKI N, IOKU K, KAWAGOE D, et al. Observation of osteogenic differentiation cascade of living mesenchymal stem

- cells on transparent hydroxyapatite ceramics[J]. *Biomaterials*, 2005, 26(7): 779- 785.
- [13] HOLTORF H L, JANSEN J A, MIKOS A G. Ectopic bone formation in rat marrow stromal cell/titanium fiber mesh scaffold constructs: Effect of initial cell phenotype[J]. *Biomaterials*, 2005, 26(31): 6 208- 6 216.
- [14] JOHNSTONE B, HERING T M, CAPLAN A I, et al. In Vitro chondrogenesis of bone marrow- derived mesenchymal progenitor cells[J]. *Exp Cell Res*, 1998, 238(1): 265- 272.
- [15] AUNG T, MIYOSHI H, TUN T, et al. Chondroinduction of mouse mesenchymal stem cells in three - dimensional highly porous matrix scaffolds[J]. *J Biomed Mater Res*, 2002, 61A(1): 75- 82.
- [16] LI W J, TULI R, OKAFOR C, et al. A three - dimensional nanofibrous scaffold for cartilage tissue engineering using human mesenchymal stem cells[J]. *Biomaterials*, 2005, 26(6): 599- 609.
- [17] 吴清法, 吴祖泽, 董波, 等. 微载体悬浮培养成人骨髓间充质干细胞[J]. *中国实验血液学杂志*, 2003, 11(1): 15- 21.
- [18] QIU Q Q, DUCHEYNE P, AYYASWAMY P S. Fabrication, characterization and evaluation of bioceramic hollow microspheres used as microcarriers for 3- D bone tissue formation in rotating bioreactors[J]. *Biomaterials*, 1999, 20(11): 989- 1 001.
- [19] MA H L, HUNG S C, LIN S Y, et al. Chondrogenesis of human mesenchymal stem cells encapsulated in alginate beads[J]. *J Biomed Mater Res*, 2003, 64A(2): 273- 281.
- [20] WEBER M, STEINERT A, JORK A, et al. Formation of cartilage matrix proteins by BMP- transfected murine mesenchymal stem cells encapsulated in a novel class of alginates[J]. *Biomaterials*, 2002, 23(9): 2 003- 2 013.
- [21] WILLIAMS C G, KIM T K, TABOAS A, et al. In vitro chondrogenesis of bone marrow - derived mesenchymal stem cells in a photopolymerizing hydrogel[J]. *Tissue Eng*, 2003, 9(4): 679- 688.
- [22] SIKAVITSAS V I, BANCROFT G N, MIKOS A G. Formation of three - dimensional cell/polymer constructs for bone tissue engineering in a spinner flask and a rotating wall vessel bioreactor[J]. *J Biomed Mater Res*, 2002, 62A(1): 136- 148.
- [23] LAPP A M. Organic tissues in rotating bioreactors: fluid - mechanical aspects, dynamic growth models, and morphological evolution[J]. *Biotechnol Bioeng*, 2003, 84(5): 518- 532.
- [24] GLOWACKI J, MIZUNO S, GREENBERGER J S. Perfusion enhances functions of bone marrow stromal cells in three - dimensional culture[J]. *Cell Transplant*, 1998, 7(3): 319- 326.
- [25] BANCROFT G N, SIKAVITSAS V I, MIKOS A G. Design of a flow perfusion bioreactor system for bone tissue - engineering applications[J]. *Tissue Eng*, 2003, 9 (3): 549- 554.
- [26] CHENG S L, YANG J W, RIFAS L, et al. Differentiation of human bone marrow osteogenic stromal cells in vitro: Induction of the osteoblast phenotype by dexamethasone[J]. *Endocrinology*, 1994, 134(1): 277- 286.
- [27] RICKARD D J, KAZHDAN I, LEBOY P S. Importance of 1,25- Dihydroxyvitamin D3 and the nonadherent cells of marrow for osteoblast differentiation from rat marrow stromal cells[J]. *Bone*, 1995, 16(6): 671- 678.
- [28] PAN W, QUARLES D, SONG L H, et al. Genistein stimulates the osteoblastic differentiation via NO/cGMP in bone marrow culture [J]. *J Cell Biochem*, 2005, 94(2): 307- 316.
- [29] KRATCHMAROVA I, BLAGOEV B, HAACK - SORENSEN M, et al. Mechanism of divergent growth factor effects in mesenchymal stem cell differentiation[J]. *Science*, 2005, 308(5 727): 1 472- 1 477.
- [30] INDRAWATTANA N, CHEN G, TADOKORO M, et al. Growth factor combination for chondrogenic induction from human mesenchymal stem cell[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 320 (3): 914- 919.
- [31] GRONTHOS S, SIMMONS P J, GRAVES S E, et al. Integrin - mediated interactions between human bone marrow stromal precursor cells and the extracellular matrix. *Bone*, 2001, 28(2): 174- 181.
- [32] CHEN C W, TSAI Y H, DENG W P, et al. Type I and II collagen regulation of chondrogenic differentiation by mesenchymal progenitor cells[J]. *J Orthop Res*, 2005, 23(2): 446- 453.
- [33] JADLOWIEC J, KOCH H, ZHANG X, et al. Phosphorylation regulates the gene expression and differentiation of NIH3T3, MC3T3- E1, and human mesenchymal stem cells via the integrin/ MAPK signaling pathway [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279 (51): 53 323- 53 330.
- [34] KO K S, MCCULLOCH C A G. Intercellular mechanotransduction: Cellular circuits that coordinate tissue responses to mechanical loading[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 285(5): 1 077- 1 083.
- [35] ANGELE P, YOO J U, SMITH C, et al. Cyclic hydrostatic pressure enhances the chondrogenic phenotype of human mesenchymal progenitor cells differentiated in vitro[J]. *J Orthop Res*, 2003, 21(3): 451- 457.
- [36] TERA I H, HANNOUCHE D, OCHOA E, et al. In vitro engineering of bone using a rotational oxygen - permeable bioreactor system [J]. *Mater Sci Eng C*, 2002, 20(1- 2): 3- 8.
- [37] YOSHIMOTO H, SHIN Y M, TERA I H, et al. A biodegradable nanofiber scaffold by electrospinning and its potential for bone tissue engineering[J]. *Biomaterials*, 2003, 24(12): 2 077- 2 082.
- [38] RHODES N P, SRIVASTAVA J K. Metabolic and histological analysis of mesenchymal stem cells grown in 3- D hyaluronan - based scaffolds[J]. *J Mater Sci: Mater in Med*, 2004, 15(4): 391- 395.
- [39] SUCOSKY P, OSORIO D F, BROWN J B, et al. Fluid mechanics of a spinner - flask bioreactor [J]. *Biotechnol Bioeng*, 2004, 85(1): 34- 46.
- [40] FREED L E, VUNJAK - NOVAKOVIC G. Culture of organized cell communities[J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 1998, 33(1- 2): 15- 30.

(责任编辑 李慧政)

·读者·作者·编者·

《科技导报》2006 年专题论文出版计划

2006 年, 本刊将继续贯彻“刊登原创学术论文, 报道前沿科技成果; 涵盖科技各个领域, 关注重大科技问题; 重视理论研究创新, 鼓励学术观点争鸣; 促进中外科技交流, 探索强国兴邦道路”办刊方针, 高度重视专题论文的出版。现将初步拟定的本刊 2006 年专题论文出版计划公布如下, 欢迎广大读者踊跃投稿, 或提供专题出版论文选题; 同时热忱欢迎相关领域的专家学者毛遂自荐, 在贵研究领域组织海内外学者为本刊专题论文出版撰稿。

《科技导报》2006 年专题论文出版计划: (1) 农作物育种研究专题; (2) “嫦娥计划”相关技术研究专题; (3) 古生物及化石发掘研究专题; (4) 人、兽共患病预防及医治研究专题; (5) 地震预报研究专题; (6) 重大突发灾害事件处置研究专题; (7) 数学基本问题研究专题; (8) 天体物理研究专题; (9) 微观物理研究专题; (10) 区域生态环境研究专题; (11) 重大矿难预防及救治研究专题; (12) 废旧机电产品处置研究专题; (13) 地球物理科学研究进展专题; (14) 纳米技术研究专题; (15) 遥感及地理信息系统研究专题; (16) 材料科学最新研究进展专题。

(本刊编辑部)