

# 不同骨移植材料促进骨组织再生的表观遗传学机制

邹学农

医学博士 研究员 所长

中山大学附属第一医院脊柱外科，骨科研究所

广东省广州市中山二路 58 号，510080

[zxnong@hotmail.com](mailto:zxnong@hotmail.com)

**目的:** 许多研究已研究表明, 多种生长因子和促分化因子可用于诱导骨组织再生。然而, 不同骨移植材料在脊柱融合中的作用以及骨组织再生的机制尚不清楚。作者对三种骨移植材料促进骨组织再生的表观遗传学机制及时序性变化进行了一系列相关研究。

**方法:** 作者选取 18 只健康长白猪, 进行 L3-L6 三节段前路椎间融合术, 并随机植入分别装载有马骨胶原蛋白提取物 (COLLOSS E)、吸附 rhBMP-2 的牛胶原蛋白海绵或自体骨的椎间融合器。术后 2 周、4 周、8 周行 PET/CT 和 MRI 定量扫描, 然后分别处死动物 6 只, 对三组椎间融合器分别取材, 将其中 1/2 融合器内标本进行显微 CT 和组织形态计量学检测。采用 Gjedde-Patlak 图分析 PET/CT 检测结果, 其 K 值与组织代谢率相关; 通过 T2 弛豫时间图计算 T2 弛豫时间, 两者与组织形态计量学进行对比分析。采用显微 CT 对椎间融合器内骨组织显微结构进行比较, 以明确三种骨移植材料成骨早期显微结构及相关机制的差异。采用有限元模型分析外部压力作用于椎间融合器内流体力学行为。为了进一步研究骨再生机制, 对将另外 1/2 融合器内组织提取总 RBNA, 分别进行 mRNA 芯片和 miRNA 芯片检测, 并将两种芯片结果联合分析, 以探讨 miRNA 对骨组织再生的可能调控机制。

**结果:** PET/CT、MRI、组织形态计量学以及显微 CT 检测结果显示: COLLOSS E 组和自体骨组均呈现软骨内成骨机制、而 rhBMP-2 组则显示类骨质直接沉积于胶原网络的膜内成骨机制, 不经过软骨形成的中间过程, 且其早期形成的骨组织显微结构与 COLLOSS E 组和自体骨组也有明显差异。在基因调控方面, rhBMP-2 通过招募前成骨细胞, 并诱导 PGHS-2、IFGBP-2、VEGF 和趋化因子等促进前体细胞增殖、分化, 最终引起膜内成骨和骨塑形。相反, COLLOSS E 和自体骨则均通过上调成软骨相关基因的表达而导致软骨内成骨。通过联合分析猪前路椎间融合模型的组织 mRNA 芯片和 miRNA 芯片, 发现骨移植材料植入后 miRNAs 对炎症反应和组织再生的平衡起重要调节作用。在材料植入早期, let-7、miR-129、miR-21、miR-133、miR-140、miR-146、miR-184 和 miR-224 等通过调节免疫炎症反应为骨组织再生提供良好的微环境; 在材料植入晚期, mir-26、mir-320、mir-424、mir-664、mir-22、mir-23、mir30、mir-146、mir-181 等直接调控 SMAD 4、雌激素受体及 5-羟色胺 2C 等促进骨组织再生。

**结论:** 上述结果提示, 表观遗传学机制参与了调控脊柱融合过程中不同骨移植材料早期的骨组织再生。

## Xuenong ZOU (邹学农)

Professor  
Department of Spinal Surgery  
The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University

Director  
Orthopaedic Research Institute  
The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University



### Education

- 1986 B.S., Clinical medicine, Jiangxi Medical College, Nanchang, China
- 1994 M.S., Surgery/Orthopaedics, Hunan Medical University, Changsha, China
- 2004 Ph.D., Medical Science/Orthopaedics, Århus Universitet, Århus, Denmark

### Research Interests

- ✧ Novel Molecular Imaging and Quantitative Analyses of DDD and Osteoarthritis
- ✧ Biomaterial Preparation and Interaction between Biomaterials and Host
- ✧ Stem Cells and Tissue Engineering
- ✧ Animal Models in Spinal Fusion, DDD and Osteoarthritis

### Selected Publications

1. Zhou Z, Jiang B, Zhou Z, Pan X, Sun H, Huang B, Liang T, Ringgaard S, Zou X (邹学农, 通讯作者). Intervertebral Disk Degeneration: T1p MR Imaging of Human and Animal Models. *Radiology*. 2013 Apr 11. [Epub ahead of print]
2. Chen M, Hein S, Le DQ, Feng W, Foss M, Kjems J, Besenbacher F, Zou X (邹学农, 通讯作者), Bünger C. Free radicals generated by tantalum implants antagonize the cytotoxic effect of doxorubicin. *Int J Pharm*. 2013 Mar 25;448(1):214-220.
3. Baoding Huang, **Xuenong Zou** (邹学农, 通讯作者), Haisheng Li, Qingyun Xue, Cody Bünger. Short-term alendronate treatment does not maintain a residual effect on spinal fusion with interbody devices and bone graft after treatment withdrawal: an experimental study on spinal fusion in pigs. *European Spine Journal*. 2013;22(2): 287-295.
4. Zhiyang Zhou, Zhiyu Zhou, Shaoming Chen, Haisheng Li, Lijin Zou, Jiacheng Ye, Steffen Ringgaard, Cody Bünger and **Xuenong Zou** (邹学农, 通讯作者). T1p-MR imaging technique to distinguish four-layered zonal structure of articular cartilage for detecting early-onset osteoarthritis. *Journal of X-Ray Science and Technology* 20 (2012) :437–446.
5. ZHOU ZhiYu, ZOU LiJin, LI HaiSheng, BÜNGER Cody & **ZOU XueNong** (邹学农, 通讯作者). An overview on bone protein extract as the new generation of demineralized bone matrix. *Sci China Life Sci*, 2012,55: 1–12. (
6. Guo X, Chen M, Feng W, Liang J, Zhao H, Tian L, Chao H, Zou X (邹学农, 通讯作者). Electrostatic self-assembly of multilayer copolymeric membranes on the surface of porous tantalum implants for sustained release of doxorubicin. *International Journal of Nanomedicine*. 2011. 6: 3057-3064.