

青少年特发性脊柱侧凸患者低骨量与成骨细胞中 BMP-2 的关系

孙超,邱勇,束昊,刘臻,殷刚,王信华,刘文军,李海波

(南京医科大学鼓楼临床医学院脊柱外科 210008 江苏省南京市)

【摘要】目的:探讨成骨细胞(osteoblast,OB)中骨形态发生蛋白-2(bone morphogenetic proteins,BMP-2)与青少年特发性脊柱侧凸(adolescent idiopathic scoliosis,AIS)患者骨量降低的关系。**方法:**AIS 患者 27 例,年龄 12~18 岁,平均 14.7 岁,Cobb 角 40°~94°,平均 57.1°。8 例非脊柱畸形青少年患者作为对照组,年龄 12~18 岁,平均 15.1 岁。均采用双能 X 线吸收测量仪(dual-energy x-ray absorptiometry,DEXA)测量非优势侧股骨近端及腰椎骨密度(bone mineral density,BMD)。将 AIS 患者按 BMD 值分为两组,A 组 14 例,为骨量正常患者;B 组 13 例,为骨量减低患者。对照组 8 例定为 C 组。3 组患者均需取自体髂骨植骨,取髂骨时获取适量髂前上嵴的松质骨,应用植块法培养 OB。培养至 P2 代后行表型鉴定,用 RT-PCR 和 Western blotting 法检测 AIS 组和对照组 OB 中 BMP-2 mRNA 及蛋白的表达水平。**结果:**A、B、C 三组患者 OB 中 BMP-2 的 mRNA 的表达量分别为 0.67 ± 0.22 、 0.62 ± 0.21 、 0.51 ± 0.13 ,三组间比较无显著性差异($P>0.05$);BMP-2 蛋白表达强度分别为 0.63 ± 0.26 、 0.58 ± 0.20 、 0.70 ± 0.13 ,三组间比较亦无显著性差异($P>0.05$)。**结论:**AIS 患者 OB 中 BMP-2 mRNA 及蛋白表达强度无明显改变,AIS 骨量降低可能不是由成骨细胞中 BMP-2 所致。

【关键词】青少年特发性脊柱侧凸;BMP-2;成骨细胞

doi:10.3969/j.issn.1004-406X.2009.09.14

中图分类号:R682.3,R363.2 文献标识码:A 文章编号:1004-406X(2009)-09-0699-05

The relationship between BMP-2 and the decreased bone mass in adolescent idiopathic scoliosis patients/SUN Chao,QIU Yong,SU Hao,et al//Chinese Journal of Spine and Spinal Cord,2009,19(9):699~703

【Abstract】Objective: To investigate the possible relationship between bone morphogenetic proteins-2(BMP-2) in osteoblast and the low bone mass of adolescent idiopathic scoliosis (AIS).**Method:** This study involved 27 AIS patients with mean age of 14.7 years (range from 12 to 18 years) and mean Cobb angle of 57.1° (range from 40° to 94°), and 8 non-AIS patients who underwent spinal surgery as normal group with mean age of 15.1 years (range from 12 to 18 years). BMD of the lumbar spine and proximal femur was measured using dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) for these two groups. AIS patients were subdivided into two groups according to BMD value. Patients in group A (14 cases) maintained normal bone mineral density (BMD). Patients in group B (13 cases) sustained osteopenia. Small cancellous bone samples were harvested from the iliac crest during the operation in all patients and the osteoblasts were obtained by explant culture method. Osteoblasts from P2 generation were analyzed to confirm the cell phenotype. Expression of mRNA and protein of BMP-2 in P2 generation osteoblasts from three groups were detected by using RT-PCR and Western blotting.**Result:** The mRNA expression of BMP-2 in osteoblasts was 0.67 ± 0.22 in group A, 0.62 ± 0.21 in group B and 0.51 ± 0.13 in group C respectively. The protein expression of BMP-2 in osteoblasts was 0.63 ± 0.26 in group A, 0.58 ± 0.20 in group B and 0.70 ± 0.13 in group C respectively. Both mRNA and protein expression intensity among three groups had no significant differences ($P>0.05$).**Conclusion:** The expression intensity of BMP-2 of osteoblasts in AIS patients is normal and it may not be related to the low bone mass of AIS.

【Key words】 Adolescent idiopathic scoliosis; BMP-2; Osteoblast

基金项目:江苏省卫生厅重点项目(编号:K200610)

第一作者简介:男(1984-),硕士研究生,研究方向:脊柱外科

电话:(025)83304616-12102 E-mail:chaosstudents@yahoo.com.cn

通讯作者:邱勇

【Author's address】Spine Surgery, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing, 210008, China

青少年特发性脊柱侧凸(adolescent idiopathic scoliosis, AIS)的病因至今尚未阐明^[1]。有文献报道 AIS 患者存在全身性骨量降低的现象^[2]。但该现象发生的确切分子机制尚不清楚。骨形态发生蛋白-2 (bone morphogenetic proteins, BMP-2) 对成骨细胞(osteoblast, OB)分化和成骨能力有很强的诱导和促进作用^[3],在骨质疏松的发病及治疗领域起着重要作用^[4-5],但目前尚无文献报道其在 AIS 骨量减低分子机制中的作用。本研究采用体外培养扩增 AIS 患者以及同年龄非脊柱侧凸患者 OB,检测其 BMP-2 的核酸及蛋白水平表达强度,探讨 AIS 患者低骨量与 BMP-2 的关系。

1 材料和方法

1.1 一般资料

本研究获得本单位伦理委员会批准。研究对象为 2008 年 3 月~2008 年 12 月在我院脊柱外科行后路矫形手术的 27 例 AIS 患者,年龄 12~18 岁,平均 14.7 岁,Cobb 角 40°~94°,平均 57.1°。Lenke 分型^[6]:Lenke 1 型 8 例(Lenke 1AN 4 例,Lenke 1BN 3 例,Lenke 1CN 1 例),Lenke 3 型 14 例(Lenke 3B- 2 例,Lenke 3B+ 4 例,Lenke 3CN 8 例),Lenke 5 型 5 例(Lenke 5C+ 1 例,Lenke 5CN 4 例)。根据 PUMC 分型^[7]则可分为 I 型 12 例(I a 型 8 例, I b 型 4 例), II 型 15 例(II b 1 型 4 例, II b 2 型 4 例, II c 2 型 7 例)。所有患者均行 MRI 检查排除可能存在的中枢神经系统病变,并排除先天性疾病、神经肌肉性疾病、内分泌疾病、骨发育不良、结缔组织异常或精神障碍性疾病等原因引起的脊柱侧凸。患者在术前未接受过任何形式(如支具、手术等)的治疗。对照组为 8 例非脊柱畸形住院治疗的患儿,女 2 例,男 6 例,年龄 12~18 岁,平均 15.3 岁,其中椎弓峡部裂伴椎体滑脱 4 例,脊柱骨折 2 例,椎体骨样骨瘤 2 例。由同一位脊柱外科医生负责体格检查排除脊柱侧凸、生长发育障碍及其他慢性疾病。所有受试者均需取自体髂松质骨行植骨融合,在患者知情同意和不影响手术疗效的情况下取少许松质骨标本,所有松质骨标本均取自右侧髂骨嵴背侧中 1/3 的下缘。

1.2 BMD 测定及分组

均采用双能 X 线吸收测量仪 (dual-energy x-ray absorptiometry, DEXA) 测量 BMD,测量部位包括非优势侧股骨近端及腰椎。DEXA 仪器由专人操作,每次测量时由配备的微机处理系统自动分析结果。

以吴洁等^[8]建立的正常青少年的 BMD 数据为对照,计算本研究所有 AIS 患者与正常同年龄对照组平均骨密度的差距,若减少小于 1.0SD 则为骨量正常;减少超过 1.0SD 则为骨量减低。根据上述标准,将 AIS 患者分为骨量正常组(A 组)和骨量减低组(B 组)。非脊柱畸形住院治疗的患儿为对照组(C 组)。

1.3 主要实验试剂

胎牛血清 (FBS, Gibco), DMEM/F12 培养液 (pH 7.2, Gibco), 0.25% 胰蛋白酶-EDTA (Gibco), 双抗(青霉素、链霉素) (Sigma), 兔抗人 BMP-2 一抗 (Abcam 公司), 兔抗人 GADPH 一抗 (Bioworld 公司)。二抗为 HRP 标志羊抗兔抗体 (Bioworld 公司)。Trizol Reagent (Invitrogen), RT-PCR 试剂盒 (Invitrogen), 琼脂糖 (Promega), PVDF 膜 (Roche 公司), BCA 蛋白定量试剂盒 (Pierce), Western blotting 发光液 (Bioworld 公司)。RT 试剂盒 (Invitrogen 公司)。

1.4 OB 的体外分离、培养和鉴定

在超净台内取出标本,将松质骨骨块剪至 1×1×1mm 大小的骨粒,用 PBS 冲洗数次,直至发白。然后加入适量 0.25% 胰蛋白酶-EDTA,在 37℃ 下消化 30min;消化后,将骨粒接种于 10% FBS DMEM/F12 培养皿中,在 5% CO₂ 培养箱中,饱和湿度、37℃ 条件下培养。第 1~2 周,每周换液一次;以后每 3~4d 换液 1 次。待细胞生长接近细胞培养瓶 80%~90% 时,用 0.25% 胰蛋白酶-EDTA 消化 1~2min,计数后按 1:3 传代,传代的细胞 3~4 天换液 1 次。

取无菌盖玻片放置于 6 孔板底部,取 1×10⁵ 个 P1 OB 接种于 6 孔板,待盖玻片上细胞生长接近融合时取出, PBS 冲洗, 丙酮固定 10min, 细胞固定后入孵育液 (3% β 磷酸甘油钠、2% 巴比妥钠、2% 氯化钙、2% 硫酸镁), 于 37℃ 孵育 4h, 2% 硝

酸钴作用 5min, 1% 硫化铵处理 1min, 乙醇脱水, 镜下观察并摄像。

取 OB 逆转录后的 cDNA (提取 cDNA 的过程见 1.5) 为 PCR 模板, 加入骨钙素引物行 PCR 反应 (引物序列、退火温度、循环次数和扩增产物大小见表 1)。将 PCR 扩增产物进行电泳。采用 Smart-view 2001 生物电泳图像分析系统观察电泳条带。

1.5 OB 中 BMP-2 mRNA 表达的检测

取新鲜 P2 代成骨细胞 $(1\sim2)\times10^6$ 个, 加入 1ml Trizol, 静置 5min, 加 0.2ml 氯仿, 混匀后孵育 2~3min, 4℃ 下 12000r/min 离心 15min, 取上层液相, 加 0.5ml 异丙醇, 孵育 10min, 摇匀。4℃ 下 12000r/min 离心 10min, 见乳白色沉淀。加 75% 酒精 1ml 震荡混匀, 4℃ 下 7500r/min 离心 5min。风干酒精后加入 20μl 焦碳酸二乙酯 (DEPC) 水, 充分溶解, 比色法测定样本 OD260/OD280 值, 比值在 1.8~2.0 范围内, 证明抽提效果良好, 计算总 RNA 浓度, 并使其均一化。按照 Invitrogen 公司的两步法进行 RT-PCR 反应, BMP-2 及 β-actin 引物序列、退火温度、循环次数和扩增产物大小见表 1。将 PCR 扩增产物进行电泳, 采用 Smart-view 2001 生物电泳图像分析系统对电泳条带灰度值进行半定量分析。

1.6 OB 中 BMP-2 蛋白的检测

收集培养瓶中新鲜 P2 代 OB, PBS 洗 2 次, 加 200μl 蛋白裂解液, 置于冰上 30min, 细胞充分裂解后, 12000r/min 离心 5min, 取上清, 二辛可酸 (BCA) 法测量总蛋白浓度并使其均一化。加入 5× 上样缓冲液, 沸水浴 5min。SDS-PAGE 分离, 浓缩胶层电压 80V, 30min; 分离胶层电压 120V, 1h, 电泳完毕后, 湿转法, 恒流 200mA, 2h 转膜。转印后, 5% 脱脂奶粉 4℃ 封闭 2h, 结合一抗, 洗膜, 结合二抗, 洗膜, 压片, X 线显影。

表 1 RT-PCR 引物序列、反应条件及产物

	引物序列	退火温度 (℃)	循环次数	产物长度 (bp)
骨钙素	5'-CCCTCAGCTCCTCGCCCTAT-3' 5'-TCAGCCAACCTCGTCACAGTCC-3'	56	30	246
BMP-2	5'-GTCCTGAGCGAGTTCGAGTT-3' 5'-TGAAGCTCTGCTGAGGTGAT-3'	62	30	308
β-actin	5'-GGCATCCTCACCCTGAAGTA-3' 5'-GGGCTGTGAAGGTCTCAAA-3'	55	30	200

1.7 统计学处理

各组电泳条带灰度值以均数±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 三组数据的比较采用单因素方差分析 (One-Way ANOVA) 的方法, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。所有资料采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析。

2 结果

27 例 AIS 患者中 14 例骨量正常 (A 组), 13 例骨量降低 (B 组), 三组患者各部位 BMD 见表 2。B 组患者腰椎 (L2~L4) 及股骨近端的 BMD 值明显低于 A 组 ($P<0.01$) 和 C 组患者 ($P<0.01$), A 组和 C 组没有显著性差异 ($P>0.05$)。

三组 OB 分离培养、传代均成功。第 7~10 天可见少量贴壁细胞, 表现为不规则形、锥形或梭形。培养第 7~10 天植块周围游离出的细胞数逐渐增多 (图 1)。培养至第 3 周植块周围细胞明显增多, 以骨块为中心呈放射状分布, 植块间也有较多细胞生长。培养第 4 周植块周围细胞密集, 细胞形态趋向较均匀的短梭形 (图 2)。骨钙素检测示细胞中 mRNA 均呈高水平表达 (图 3); 细胞爬片用改良钙钴法碱性磷酸酶染色显示细胞内有许多棕黑色颗粒 (图 4)。

三组患者细胞中 BMP-2 的 mRNA 和蛋白的表达量见表 3 和图 5、6。三组间没有显著性差异 ($P>0.05$)。

3 讨论

青少年特发性脊柱侧凸 (adolescent idiopathic scoliosis, AIS) 是脊柱侧凸中最常见的形式, 其病因及发病机理至今尚未阐明^[9]。大多数学者认

表 2 3 组患者腰椎及股骨近端 BMD ($\text{g}/\text{cm}^2, \bar{x}\pm s$)

	n	腰椎	股骨颈	大转子	Ward's 三角
A 组	14	0.99±0.07	0.92±0.11	0.84±0.11	0.72±0.08
B 组	13	0.77±0.12 ^①	0.75±0.08 ^①	0.62±0.07 ^①	0.60±0.06 ^①
C 组	8	1.02±0.16 ^②	0.93±0.14 ^②	0.88±0.13 ^②	0.75±0.08 ^②

注: ①与 A、C 组比较 $P<0.01$; ②与 A 组比较 $P>0.01$

表 3 3 组患者 OB 中 BMP-2 mRNA 和蛋白表达量 ($\bar{x}\pm s$)

	n	BMP-2 mRNA	BMP-2 蛋白
A 组	14	0.67±0.22	0.63±0.26
B 组	13	0.62±0.21	0.58±0.20
C 组	8	0.51±0.13	0.70±0.13

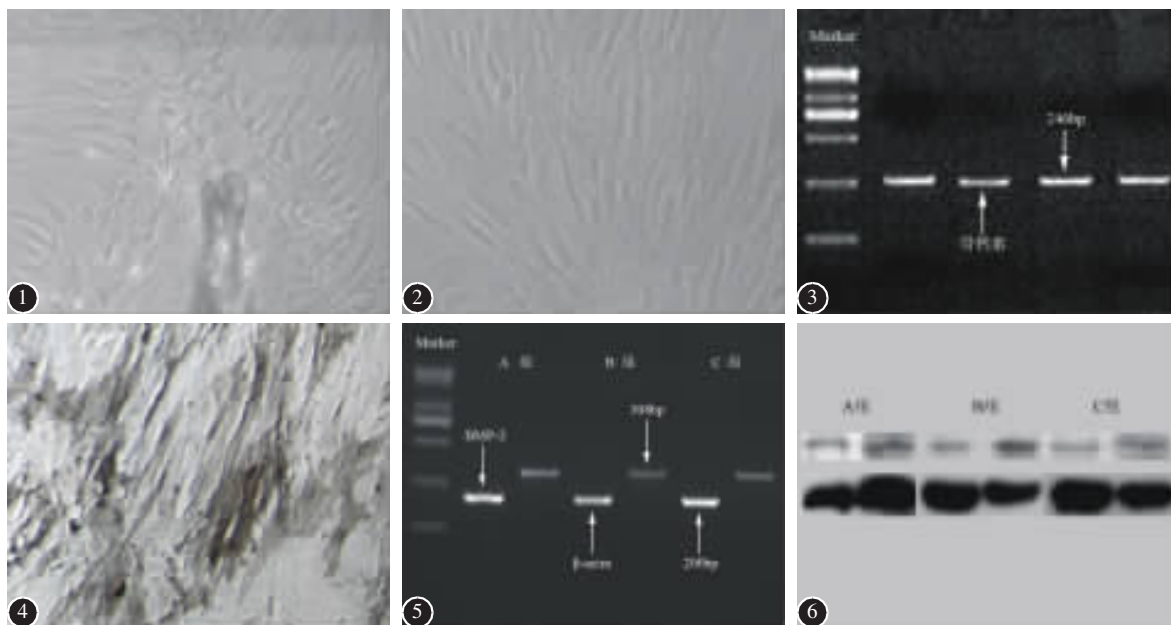


图1 AIS患者OB原代培养16d,植骨块周围较多贴壁细胞($\times 100$) 图2 AIS患者OB原代培养24d,植骨块周围细胞密集,已呈重叠生长($\times 100$) 图3 取OB逆转录后的cDNA为PCR模板,进行PCR扩增后见246bp的骨钙素扩增产物 图4 AIS患者OB爬片后用改良钙钴法碱性磷酸酶染色,胞浆内可见大量棕黑色颗粒($\times 200$) 图5 AIS患者A、B组与对照组(C组)RT-PCR电泳均可见308bp条带 图6 AIS患者A、B组与对照组(C组)OB的Western blotting检测均可见45kDa条带

为其可能是多种致病因素综合作用引起的^[10,11]。在众多可能的致病因素中,骨代谢异常与AIS的联系备受关注。Cook等^[12]应用双光子吸收法(dual photon absorptiometry,DPA)分析了44例女性AIS患者和年龄匹配的对照组女性的腰椎骨密度。结果发现,AIS患者的腰椎骨密度明显低于对照组。吴洁等^[8]应用DEXA方法检测了101例中国内地AIS患者的BMD,并与同龄的青少年相比,发现有75.2%的特发性脊柱侧凸患者发生骨密度降低,其中26.7%发生骨量减少,48.5%符合骨质疏松症的诊断标准。Cheng等^[13]还应用外周骨定量CT(pQCT)检测AIS女孩桡骨和胫骨远端的骨密度,结果发现这些患者的骨密度低于年龄和月经状态匹配的对照组女孩。这些研究表明,AIS患者存在全身性骨密度降低,而非局部性的骨密度降低。

目前AIS患者骨量降低的原因尚不清楚。邱旭升等^[14]研究了AIS患者褪黑素受体1B基因多态性与骨量减低的关系,发现二者没有相关性。吴洁等^[15]发现ER基因XbaI位点的多态性与AIS患者骨量减低密切相关。Cheung等^[16]发现,AIS患者BMD减低可能和其青春期的快速生长和Ca摄入量低有关,骨骼的快速生长和Ca的低摄入会导

致骨骼矿化异常,导致BMD减低。Guo等^[17]提出AIS患者可能存在全身性的软骨内成骨相对增快,而膜内成骨则较缓慢,正因为骨质的沉积赶不上软骨内成骨的速度,导致AIS患者出现全身性的骨量减低。以上研究表明,AIS患者骨量降低可能是多种因素作用的结果。刘臻等^[18]和殷刚等^[19]分别报道AIS患者的骨髓间质干细胞和成骨细胞中核因子 κ B受体活化因子配体(RANKL)水平显著高于同龄正常对照组,且都与AIS患者的骨量减低有显著相关性。但由于骨骼的生长发育是一极其复杂的过程,存在众多的相互影响的调控因子,RANKL只是其中的一个环节,是否存在其他调控因子的表达异常,值得进一步研究。

正常生理条件下,破骨细胞骨吸收和成骨细胞骨形成维持着动态平衡,一旦这种平衡被破坏,成骨细胞功能不足或破骨细胞占优势,就有可能导致骨量降低。BMP-2是最主要的调节骨形成的信号蛋白,通过重组的BMP-2(rhBMP-2)同样具有强大的成骨作用。体外研究表明,BMP-2是诱导多能间质祖细胞向成骨细胞分化、促进成熟成骨细胞骨形成的一种重要蛋白^[3]。刘铭等^[4]在以增龄大鼠为动物模型的试验中,证实BMP-2基因表达具有明显的年龄相关性,老年时BMP-2基因表

达明显降低,他认为这可能是老年性骨质疏松发病的重要原因之一。Turgeman 等^[5]在对两种不同的动物模型研究时发现,系统性注入 rhBMP-2 能逆转卵巢切除诱导的骨量降低和年龄相关的骨量降低。刘铭等^[20]发现局部注射 BMP-2 可显著提高老年大鼠股骨上端局部皮质厚度、骨密度及骨力学强度。以上研究表明,BMP-2 在骨量的调节中具有重要作用。

BMP-2 通过与膜表面两个重要的受体 BMPR-I A/I B 结合将信号传递到下游信号通道。孙强等^[21]通过检测骨髓间质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)中 BMPR-I A/I B 的表达水平,发现 BMPR-I A/I B 不论是核酸水平还是蛋白水平的表达,在 AIS 组均要显著高于正常对照组。由此作者认为 BMPs 信号通路中重要的膜表面分子 BMPR-I A/I B 在 MSCs 水平表达的异常可能与 AIS 发病的分子机制相关。鉴于 BMP-2 在骨量调节中的重要作用,本研究采用体外培养扩增 AIS 以及同年龄对照组 OB,通过检测 OB 中 BMP-2 核酸和蛋白的表达强度,从分子水平探求 AIS 低骨量的可能发病机制。由于一部分 AIS 患者并不存在骨密度降低,所以本实验将 AIS 患者分为两组,即骨量正常组和骨量降低组。通过实验我们发现三组患者 OB 中 BMP-2 无论核酸还是蛋白水平的表达强度都没有显著性差异 ($P > 0.05$)。说明 AIS 患者骨量降低与成骨细胞 BMP-2 的核酸和蛋白的表达量无明显相关性。因此,我们认为 AIS 患者可能存在破骨细胞活性相对增强,导致骨吸收增加而引起骨量降低,而不是由于成骨细胞活性降低所致。

4 参考文献

- 邱勇,朱丽华,宋知非,等.脊柱侧凸的临床病因学分类研究[J].中华骨科杂志,2000,20(5):265-268.
- Cheng JC,Guo X,Sher AH.Persistent osteopenia in adolescent idiopathic scoliosis;a longitudinal follow up study [J].Spine, 1999,24(2):1218-1222.
- Cheng H,Jiang W,Phillips FM,et al.Osteogenic activity of the fourteen types of human bone morphogenetic proteins (BMPs) [J].J Bone Joint Surg Am,2003,85(8):1544-1552.
- 刘铭,朱振安,王克敏,等.增龄对大鼠股骨上端 BMP-2 基因表达的影响[J].中国骨质疏松杂志,2003,9(4):311-313,353.
- Turgeman G,Zilberman Y,Zhou S,et al. Systemically administered rhBMP-2 promotes MSC activity and reverses bone and cartilage loss in osteopenic mice [J].J Cell Biochem,2002,86(3):461-474.
- Lenke LG,Betz RR,Harms J,et al.Adolescent idiopathic scoliosis;a new classification to determine extent of spinal arthrodesis[J].J Bone Joint Surg Am,2001,83(8):1169-1181.
- 邱贵兴,仇建国,王以朋,等.特发性脊柱侧凸的 PUMC(协和)分型系统[J].中华骨科杂志,2003,23(1):1-9.
- 吴洁,邱勇,孙燕芳,等.青少年特发性脊柱侧凸患者骨密度变化的分析[J].中国脊柱脊髓杂志,2004,14(10):598-600.
- Heidari B,Fitzpatrick D,Synnott K,et al.Modelling of annulus fibrosus imbalance as an aetiological factor in adolescent idiopathic scoliosis[J].Clin Biomech,2004,19(3):217-224.
- Miller NH. Adolescent Idiopathic Scoliosis;Etiology.In:Weinstein SL,eds.The Pediatric Spine Principles and Practice[M]. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins,2001.347-354.
- 邱贵兴.特发性脊柱侧凸病因学研究进展[J].国外医学·骨科学分册,2002,23(2):67-69.
- Cook SD,Harding AF,Morgan EL,et al.Trabecular bone mineral density in idiopathic scoliosis [J].J Pediatr Orthop, 1987,7(2):168-174.
- Cheng JC,Qin L,Cheung CSK, et al. Generalized low areal and volumetric bone mineral density in adolescent idiopathic scoliosis[J].J Bone Miner Res,2000,15(8):1587-1595.
- 邱旭升,邓亮生,杨晓恩,等.褪黑素受体 1B 基因多态性与青少年骨密度的相关性[J].中国骨质疏松杂志,2007,13(11):759-763.
- 吴洁,邱勇,张乐,等.青少年特发性脊柱侧凸患者雌激素受体基因多态性与骨密度的关系[J].中国骨质疏松杂志,2006,12(3):246-249.
- Cheung CS,Lee WT,Tse YK,et al. Generalized osteopenia in adolescent idiopathic scoliosis association with abnormal pubertal growth,bone turnover,and calcium intake [J]?Spine, 2006,31(3):330-338.
- Guo X,Chau WW, Chan YL, et al. Relative anterior spinal overgrowth in adolescent idiopathic scoliosis:results of disproportionate endochondralmembranous bone growth[J].J Bone Joint Surg Br,2003,85(7):1026-1031.
- 刘臻,邱勇,孙强,等.RANKL/OPG 在青少年特发性脊柱侧凸患者低骨量发生机制中的作用[J].中国骨质疏松杂志,2007,13(7):474-479.
- 殷刚,邱勇,黄爱兵,等.正常青少年和青少年特发性脊柱侧凸患者成骨细胞中 RANKL 和 OPG 含量差异性研究[J].中国脊柱脊髓杂志,2009,19(3):216-221.
- 刘铭,朱振安,汤亭亭,等.局部注射 BMP-2 对老年大鼠股骨上端骨密度和骨强度变化的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2006,12(3):812-815.
- 孙强,邱勇,刘臻,等.BMPR-I A/I B 在青少年特发性脊柱侧凸骨髓间质干细胞中的异常表达及意义[J].中国康复医学杂志,2005,20(11):810-813.

(收稿日期:2009-04-14 修回日期:2009-05-08)

(英文编审 郭万首)

(本文编辑 卢庆霞)