

转化生长因子- β 信号转导通路与骨关节炎

张晋宁 杨天翔 张博文 程萌旗 陈德胜

摘要 骨关节炎是一种慢性老年性骨关节病变,临床表现为软骨破坏、软骨下骨硬化、滑膜增生、骨赘形成等。骨关节炎中晚期患者会出现关节疼痛、僵硬,甚至关节功能降低或丧失。转化生长因子(TGF)- β 对关节软骨生长发育及软骨分化有一定的调控作用,是维持关节软骨及周围组织稳定状态的关键。TGF- β 信号转导通路可影响软骨细胞分化与生长、软骨下骨重塑、滑膜炎改变。该文就 TGF- β 信号转导通路对骨关节炎机制的影响作一综述。

关键词 转化生长因子- β ;信号转导通路;骨关节炎;关节软骨

DOI: 10.3969/j.issn.1673-7083.2021.02.008

我国已步入人口老龄化阶段,骨关节炎患者逐年增加,但目前对于骨关节炎发病机制研究仍处于探索阶段。近年研究显示,转化生长因子(TGF)- β 信号转导通路在骨关节炎发生发展过程中发挥重要作用。TGF- β 对软骨早期形成、细胞外基质产生与降解、骨赘形成、滑膜炎改变有一定的调控作用^[1]。本文就 TGF- β 在骨关节炎病变中的相关作用进行综述。

1 TGF- β 信号转导通路组成和功能

TGF- β 超家族是具有30多个成员的因子家族,主要包括 TGF- β 、骨形态发生蛋白(BMP)、活化素和抑制素等^[2]。TGF- β 超家族成员转导的信号通路通过影响细胞增殖、分化和迁移来调节组织生长与发育^[3]。TGF- β 超家族成员通过异质受体复合物发挥作用,该复合物由细胞表面的I型和II型受体组成,通过 Smad 复合物或丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)级联传递细胞内信号。TGF- β 和 BMP 在成骨过程中具有不同的功能,包括间充质凝集、骨架形态发生、生长板发育和成骨细胞分化等^[4]。TGF- β 和 BMP 信号转导通路相关人类基因突变可导致遗传发育性骨疾病发生。

1.1 TGF- β

人类 TGF- β 主要有3种结构类似的亚型,即 TGF- β 1、TGF- β 2和 TGF- β 3^[5]。这3种亚型高度同源,但分别被不同基因所编码。起初,相关基因先形成前体 TGF- β ,随后进入高尔基体进一步加工修饰,最终生成成熟 TGF- β ^[6]。一般情况下 TGF- β 活性受抑制,当机体出现离子强度变化及活性氧化物(ROS)、整合素等物质形成,TGF- β 信号分子激活并释放。此时,TGF- β 被细胞膜表面相关受体识别并与之结合,将细胞外信号传导至细胞内,从而调控机体活动。

1.2 TGF- β 受体

TGF- β 受体(T β R)在人体组织内广泛分布。根据其表型可将 T β R 受体分为3种:T β R I、T β R II、T β R III。T β R I和 T β R II主要成分为糖蛋白,均为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶受体,具有激酶活性,可跨膜传递信号。T β R III主要由蛋白多聚糖构成,没有激酶活性,但可以增强 T β R I和 T β R II亲和力,辅助信号转导。T β R I又称激活素受体样酶(ALK),有7种形式,分别为 ALK1~7。在 TGF- β 信号转导通路中,TGF- β 活化后先与由2个 T β R I和2个 T β R II组成的四聚体复合物结合。T β R II具有持续激酶活性,可将 T β R I(ALK1、ALK5)磷酸化。此时 ALK1、ALK5 被激活并在细胞膜表面网络蛋白帮助下进入细胞质^[7]。进入细胞质的受体复合物在 ALK1或 ALK5帮助下与 Smad 蛋白相结合,继续向细胞核内传递信息。由 ALK 传导的信号转导通路主要有2条,即 ALK5-Smad2/3 传导的 TGF- β 信号转导通路和 ALK1-Smad1/5/8 传导的 BMP 信

基金项目:国家自然科学基金(82060408、81760405、81760395)、宁夏回族自治区自然科学基金(2018AAC02013)、宁夏医科大学校级课题(XZ2018014)、宁夏高等学校一流学科建设(宁夏医科大学国内一流建设学科临床医学)资助项目(NXYLXK2017A05)

作者单位:750004 银川,宁夏医科大学临床医学院(张晋宁、杨天翔、张博文);200233,上海交通大学附属第六人民医院关节外科(程萌旗);750004 银川,宁夏医科大学总医院骨科(陈德胜)

号转导通路。机体根据组织内 ALK1 和 ALK5 受体数量和其之间的比值决定选择 ALK5 还是 ALK1。生理情况下 ALK5-Smad2/3 与 ALK1-Smad1/5/8 处于平衡状态,以此来保证关节内的稳态。同时 TGF- β 诱导骨髓间充质干细胞(BMSC)向软骨细胞分化需 ALK5 和 ALK1, TGF- β 不仅直接诱导软骨形成,而且调节 BMSC 中的 ALK5 和 ALK1 受体信号传导^[8]。

1.3 Smad 蛋白

当 TGF- β 信号传入细胞质后,若想继续向细胞核传递需 Smad 蛋白。根据 Smad 蛋白功能可将 Smad 蛋白分为 3 类:受体调节型 Smad(R-Smads),包括 Smad1、Smad2、Smad3、Smad5、Smad8;通用型 Smad(Co-Smad),包括 Smad4;抑制性 Smad(I-Smads),包括 Smad6、Smad7^[9]。不同的 R-Smad 蛋白与不同的 ALK 受体结合,以此产生不同作用,从而调控细胞生理活动。ALK5 与 R-Smad 蛋白中的 Smad2、Smad3 结合。ALK1 则与 Smad1、Smad5、Smad8 结合。最终它们都会与 Co-Smad 蛋白结合,在 2 种 Smad 蛋白的共同帮助下将信号传导到细胞核内。随后,细胞核内的相关 DNA 序列及调控蛋白会与 Smad 蛋白 N 端和 C 端的结构域相结合,最终激活不同基因组,以此来调控细胞在体内不同情况下的生长发育^[10]。I-Smads 则会阻碍 R-Smad 蛋白与 Co-Smad 蛋白或受体相结合,从而负向调控 TGF- β 信号转导通路的传导与表达。miR-455-3p 可促进软骨细胞中的 TGF- β /Smad 信号,通过直接抑制丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(PAK)2 来抑制软骨退化。这些结果表明,miR-455-3p 和 PAK2 分别是治疗骨关节炎的新颖潜在治疗剂和靶点^[11]。BMSC 转变为软骨细胞的过程中 Smad3 较 Smad4 更为重要^[12], Smad3 敲低和过表达都会对软骨形成起到抑制作用,而 Smad4 敲低则会完全阻止软骨形成,且软骨诱导似乎依赖于 Smad3 与 Smad4 的微妙平衡^[6]。TGF- β 诱导 Smad3 和 Smad1/5/9 蛋白水平取决于辅助因子 Smad4 水平。

2 TGF- β 与软骨细胞

2.1 TGF- β 对软骨细胞生长的调控

在软骨细胞形成早期阶段,相关转录因子 Sox 表达明显增加,Sox 可有效刺激软骨细胞生成,增强细胞外基质主要成分 II 型胶原蛋白和蛋白聚糖沉积^[13]。在 Smad 依赖的信号转导中,磷酸化 R-Smad(Smad1、Smad5、Smad8)与 Smad4 复合物一

起转运到细胞核并招募辅助因子和 Runx2 来调节成骨基因表达。I-Smad 通过阻止 R-Smad 磷酸化、招募 E3 泛素连接酶(Smurf1)、促进 R-Smad 或受体降解和抑制 R-Smad/Co-Smad 复合物核易位来负调控 Smad 信号。研究显示,BMP 可与高度亲和的 I 型受体结合,激活 MAPK 信号转导通路,参与骨修复过程^[14-15]。随着年龄增加,ALK5 表达下降速度快于 ALK1,从而使 ALK1/ALK5 比例上升,导致软骨细胞肥大^[16]。研究发现,在培养的骨关节炎患者软骨细胞中 TGF- β 2 可减少胶原分解和软骨分化^[17],其作用可能是通过增加前列腺素 E2 来实现^[18]。然而,TGF- β 还会抑制成骨细胞成熟、矿化和向骨细胞转变。随着年龄增长,TGF- β -ALK5-Smad2/3 信号向 TGF-ALK1-Smad1/5/8 信号转换可导致骨赘形成和骨关节炎发病。在骨关节炎患者中,由于各种因素的作用,关节内骨微环境遭到破坏,TGF- β 可趋化间充质干细胞向关节聚集,并促使其分化为骨样小岛,最终引起软骨下钙化加重,加速关节软骨退变^[19]。

2.2 TGF- β 对关节软骨细胞分化的调节

TGF- β 对关节软骨细胞分化的调节由具体情况决定,通常对于未分化和分化早期软骨细胞,TGF- β 对其分化起到诱导作用,使其快速分化成软骨细胞,从而使得关节软骨细胞外基质的量得到保证,以利于关节活动。而对于分化终末期关节软骨细胞,TGF- β 对其分化起抑制作用,同时会诱导某些降解酶抑制因子合成,维持软骨细胞表型,以此来保证关节软骨稳定与功能^[20]。关节软骨晚期会出现明显的细胞肥大和细胞外基质重建。晚期出现的肥大标志物有成骨转录因子 Runx2、X 型胶原、基质金属蛋白酶(MMP)-13 等。研究发现,II 型胶原蛋白和聚集蛋白聚糖生成与 ALK5-Smad2/3 信号转导通路密切相关,可对软骨终末分化起到一定的抑制作用,维持关节软骨正常状态^[21]。而 ALK1 介导的经 Smad1/5/8 的 BMP 信号转导通路则可促进软骨细胞终末分化,使软骨细胞肥大。BMP 对关节软骨的作用主要为促进关节软骨新陈代谢,对老化关节软骨细胞进行降解,同时也会刺激软骨生成,以维持软骨最佳状态^[22]。

3 TGF- β 对细胞外基质的影响

软骨细胞和细胞外基质是关节软骨主要组成成分^[23]。正常情况下,细胞外基质含量一直保持在较为稳定的状态,这为关节提供了良好的工作环境。

但研究发现,骨关节炎患者在早期阶段就会出现细胞外基质丢失增加及骨吸收增强。当关节软骨持续处于磨损、压力过大、代谢异常等情况下,机体自身修复不能代偿软骨破坏与损耗就会发生骨关节炎。细胞外基质降解与 MMP-13 密不可分,且在骨关节炎患者关节中 MMP-13 明显增加,这对对关节软骨产生巨大破坏。但在正常生理情况下,机体存在组织金属蛋白酶抑制剂,其可有效预防细胞外基质降解,从而保证关节软骨稳定性。TGF- β 可增强软骨基质合成代谢能力,调控细胞外基质降解^[24]。在骨关节炎早期,TGF- β 升高在一定程度上可加快关节软骨新陈代谢,以此来保护关节,如果关节软骨长期处于高磨损状态,且微环境受到破坏,会加速骨关节炎形成^[25]。

4 调节 TGF- β 配体与 T β R

在细胞各个层级的信号转导过程中,机体通过调节 TGF- β 配体合成及 T β R 与 TGF- β 配体结合等来调控 TGF- β 信号转导通路^[16]。T β R III 本身并不具备信息转导能力,其通过辅助 TGF- β 配体与 T β R 结合,增强 T β R 与 TGF- β 配体结合的能力来达到增强 TGF- β 信号的作用^[26]。游离型 T β R III 与 TGF- β 出现竞争性抑制,导致部分 TGF- β 不能向下传递信号,最终减弱 TGF- β 生物效应^[27]。此外,一些膜受体结合蛋白如 TGF- β 受体相互作用蛋白 (TRIP)-1、FK506 结合蛋白 (FKBP)12、肿瘤坏死因子受体相关蛋白 (TRAP)-1、SARA 蛋白等也参与 TGF- β 信号转导通路的调控^[28]。在关节软骨形成过程中,T β R II 会抑制关节软骨细胞肥大和终末分化^[29]。研究发现,敲除小鼠软骨细胞中 T β R II 后,关节软骨组织内 Runx2、MMP-13 表达上调,小鼠逐渐出现骨关节炎反应,表明 T β R II 对于关节软骨具有一定的保护作用^[30]。

5 TGF- β 与核内蛋白相互作用

在 TGF- β 进入细胞质后,需继续向细胞核内传递信息,此时就会与 R-Smad 蛋白结合,并与 Co-Smad 蛋白形成聚体复合物进入核内,转入核内的复合物再与已和 DNA 结合的辅助因子(抑制子或激活子)结合,最终决定靶基因转录活性^[31]。其中抑制子有锌指增强子结合蛋白(ZEB)、Evi-1 蛋白、Ski/SnoN 蛋白、Smad 核内相关蛋白(SNIP)1 等,激活子有信号转导与转录激活因子(STAT)3、转录因子 E3(TFE3)等,这些蛋白几乎都通过直接或间接与 Smad 蛋白结合,影响复合物或 DNA 结合位

点,发挥生物学作用^[32]。I-Smad 蛋白可抑制 R-Smad 蛋白与 TGF- β 结合,从而对软骨产生调控。

6 TGF- β 信号转导通路对骨关节炎炎症的调控

大多数中晚期骨关节炎患者关节中都会有一定的滑膜炎或滑膜纤维化,这些病理变化与 TGF- β 也有一定的关系。在一些骨关节炎患者关节中成纤维样滑膜细胞的量较正常人较高^[33]。研究表明,在骨关节炎病变过程中,免疫系统及滑膜炎症对于疾病进展有重要作用^[34]。关节滑膜炎症会直接引起患者关节疼痛。研究发现,将 TGF- β 注射到小鼠关节内,与对照组相比,实验组小鼠很快出现关节肿痛;经观察实验组小鼠关节内不久就会出现炎症细胞与免疫细胞,并会有单核巨噬细胞浸润^[35];短期内大量白细胞聚集及炎症因子含量上升,会严重损伤关节尤其是软骨^[36]。有学者阻断骨关节炎动物模型 TGF- β 信号转导通路,结果这些关节炎性反应明显减轻^[37]。

7 结语

TGF- β 及其受体在滑膜、骨、软骨中都有分布,但 TGF- β 对骨关节炎患者关节与正常关节所起到的作用不同^[38]。在正常关节中,TGF- β 会促进软骨细胞增殖并抑制软骨细胞肥大与成熟,对关节有良好的保护作用。但骨关节炎患者中,TGF- β 促使 Runx2、MMP-13 生成,导致关节软骨退化,且 TGF- β 诱导软骨下骨成骨,促进骨细胞成熟。在骨关节炎中后期,TGF- β 对软骨下骨进行重塑,其与骨硬化、骨赘形成有关。TGF- β 还可通过诱发滑膜细胞产生炎症因子,这进一步导致关节软骨退变。TGF- β 和 BMP 信号在胚胎骨骼发育和出生后骨稳态中都有重要作用。TGF- β 信号转导通路和 BMP 信号转导通路由多个因素控制,包括泛素-蛋白酶体系统、表观遗传因素和微 RNA。

TGF- β 信号转导通路对于关节软骨维持与稳态息息相关,是治疗骨关节炎的潜在靶点,深入研究 TGF- β 与软骨、滑膜、炎症因子之间的关系可为将来治疗骨关节炎提供新的思路与方法。

参考文献

- [1] Miyatake K, Iwasa K, McNary S, et al. Modulation of superficial zone protein/lubricin/PRG4 by kartogenin and transforming growth factor- β 1 in surface zone chondrocytes in bovine articular cartilage[J]. J Orthop Translat, 2016, 7: 131.
- [2] 张立智,李双,吴文美,等. 转化生长因子 β 信号与软骨的发

- 生、发育和维持[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2018, 11(7): 556-560.
- [3] Vander Ark A, Cao J, Li X. TGF- β receptors; in and beyond TGF- β signaling[J]. *Cell Signal*, 2018, 52: 112-120.
- [4] Biswas S, Li P, Wu H, et al. BMPRIA is required for osteogenic differentiation and RANKL expression in adult bone marrow mesenchymal stromal cells[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 8475.
- [5] Wang W, Rigueur D, Lyons KM. TGF β signaling in cartilage development and maintenance[J]. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 2014, 102(1): 37-51.
- [6] Wang YJ, Shen M, Wang S, et al. Inhibition of the TGF- β 1/Smad signaling pathway protects against cartilage injury and osteoarthritis in a rat model[J]. *Life Sci*, 2017, 189: 106-113.
- [7] Yakymovych I, Yakymovych M, Heldin CH. Intracellular trafficking of transforming growth factor β receptors [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2018, 50(1): 3-11.
- [8] de Kroon LM, Narcisi R, Blaney Davidson EN, et al. Activin receptor-like kinase receptors ALK5 and ALK1 are both required for TGF β -induced chondrogenic differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0146124.
- [9] Chen R, Mian M, Fu M, et al. Attenuation of the progression of articular cartilage degeneration by inhibition of TGF- β 1 signaling in a mouse model of osteoarthritis[J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(11): 2875-2885.
- [10] Shen P, Yang Y, Liu G, et al. CircCDK14 protects against Osteoarthritis by sponging miR-125a-5p and promoting the expression of Smad2[J]. *Theranostics*, 2020, 10(20): 9113-9131.
- [11] Hu S, Zhao X, Mao G, et al. MicroRNA-455-3p promotes TGF- β signaling and inhibits osteoarthritis development by directly targeting PAK2[J]. *Exp Mol Med*, 2019, 51(10): 1-13.
- [12] de Kroon L, Narcisi R, van den Akker GG, et al. SMAD3 and smad4 have a more dominant role than smad2 in chondrogenic induction of mesenchymal stem cells [J]. *Osteoarthr Cartilage*, 2017, 25: S166-S167.
- [13] Li C, Hu Q, Chen Z, et al. MicroRNA-140 suppresses human chondrocytes hypertrophy by targeting SMAD1 and controlling the bone morphogenetic protein pathway in osteoarthritis[J]. *Am J Med Sci*, 2018, 355(5): 477-487.
- [14] Yoo HS, Kim GJ, Song DH, et al. Calcium supplement derived from gallus gallus domesticus promotes BMP-2/RUNX2/SMAD5 and suppresses TRAP/RANK expression through MAPK signaling activation[J]. *Nutrients*, 2017, 9(5): 504.
- [15] Wang C, Silverman RM, Shen J, et al. Distinct metabolic programs induced by TGF- β 1 and BMP2 in human articular chondrocytes with osteoarthritis [J]. *J Orthop Translat*, 2018, 12: 66-73.
- [16] Hayata T, Ezura Y, Asashima M, et al. Dullard/Ctdnep1 regulates endochondral ossification via suppression of TGF- β signaling[J]. *Bone Miner Res*, 2015, 30(2): 318-329.
- [17] Wang Q, Tan QY, Xu W, et al. Cartilage-specific deletion of Alk5 gene results in a progressive osteoarthritis-like phenotype in mice[J]. *Osteoarthr Cartilage*, 2017, 25(11): 1868-1879.
- [18] 王新利. LTBP-1 在人正常及骨关节炎成纤维样滑膜细胞中的表达及其作用机制研究[D]. 中国人民解放军空军军医大学, 2019.
- [19] 华秉讓, 阎作勤. 骨关节炎软骨下骨的变化及其分子机制的研究进展[J]. *复旦学报(医学版)*, 2017, 44(2): 231-237.
- [20] van den Akker GG, van Beuningen HM, Vitters EL, et al. Interleukin 1 β -induced SMAD2/3 linker modifications are TAK1 dependent and delay TGF β signaling in primary human mesenchymal stem cells[J]. *Cell Signal*, 2017, 40: 190-199.
- [21] Lian C, Wang X, Qiu X, et al. Collagen type II suppresses articular chondrocyte hypertrophy and osteoarthritis progression by promoting integrin β 1-SMAD1 interaction[J]. *Bone Res*, 2019, 7(1): 8.
- [22] Yang J, Ueharu H, Mishina Y. Energy metabolism: a newly emerging target of BMP signaling in bone homeostasis[J]. *Bone*, 2020, 138: 115467.
- [23] Peters SB, Wang Y, Serra R. Tgfb2 is required in osterix expressing cells for postnatal skeletal development[J]. *Bone*, 2017, 97: 54-64.
- [24] Shu C, Flannery CR, Little CB, et al. Catabolism of fibromodulin in developmental rudiment and pathologic articular cartilage demonstrates novel roles for MMP-13 and ADAMTS-4 in C-terminal processing of SLRPs[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3): 579.
- [25] van der Kraan PM. The changing role of TGF β in healthy, ageing and osteoarthritic joints [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2017, 13(3): 155-163.
- [26] 万小满, 闫继红. TGF- β 信号通路 with 软骨终末分化及骨关节炎[J]. *中国实验诊断学*, 2018, 22(2): 335-339.
- [27] Bauge C, Girard N, Lhuissier E, et al. Regulation and role of TGF- β signaling pathway in aging and osteoarthritis joints[J]. *Aging Dis*, 2013, 5(6): 394-405.
- [28] Madej W, van Caam A, Blaney Davidson EN, et al. Aging is associated with reduction of mechanically-induced activation of Smad2/3P signaling in articular cartilage[J]. *Osteoarthr Cartilage*, 2016, 24(1): 146-157.
- [29] Duan D, Derynck R. Transforming growth factor- β (TGF- β)-induced up-regulation of TGF- β receptors at the cell surface amplifies the TGF- β response[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(21): 8490-8504.
- [30] Tekari A, Luginbuehl R, Hofstetter W, et al. Transforming growth factor beta signaling is essential for the autonomous formation of cartilage-like tissue by expanded chondrocytes

- [J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0120857.
- [31] van den Bosch MH, Biom AB, van Lent PL, et al. Canonical Wnt signaling skews TGF- β signaling in chondrocytes towards signaling via ALK1 and Smad 1/5/8[J]. Cell Signal, 2014, 26(5): 951-958.
- [32] Wen ZH, Tang CC, Chang YC, et al. Calcitonin attenuates cartilage degeneration and nociception in an experimental rat model of osteoarthritis: role of TGF- β in chondrocytes[J]. Sci Rep, 2016, 6: 28862.
- [33] Remst DF, Blom AB, Vitters EL, et al. Gene expression analysis of murine and human osteoarthritis synovium reveals elevation of transforming growth factor β -responsive genes in osteoarthritis-related fibrosis [J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 66(3): 647-656.
- [34] Shanmugaapriya S, van Caam A, de Kroon L, et al. Expression of TGF- β signaling regulator RBPMS (RNA-binding protein with multiple splicing) is regulated by IL-1 β and TGF- β superfamily members, and decreased in aged and osteoarthritic cartilage[J]. Cartilage, 2016, 7(4): 333-345.
- [35] Wang X, Zhu Y, Tao H, et al. Interaction of ERK1/2 and Smad2/3 signaling pathways in TGF- β -induced TIMP-3 expression in rat chondrocytes[J]. Arch Biochem Biophys, 2014, 564: 229-236.
- [36] Dai G, Xiao H, Liao J, et al. Osteocyte TGF- β 1 Smad2/3 is positively associated with bone turnover parameters in subchondral bone of advanced osteoarthritis[J]. Int J Mol Med, 2020, 46(1): 167-178.
- [37] Li T, Chubinskaya S, Esposito A, et al. TGF- β type 2 receptor-mediated modulation of the IL-36 family can be therapeutically targeted in osteoarthritis[J]. Sci Transl Med, 2019, 11(491): eaan2585.
- [38] van der Kraan PM. Differential role of transforming growth factor-beta in an osteoarthritic or a healthy joint[J]. J Bone Metab, 2018, 25(2): 65-72.

(收稿日期:2020-11-27)

(本文编辑:卢千语)

• 敬告读者 •

为了更好地服务读者和作者,提高稿件的处理速度和效率,缩短文章发表周期,我刊现已采用远程采编系统。进入官方网站(<http://gjgkx.paperopen.com>),点击左上侧“作者投稿”栏,登记作者信息,注册成功后即可在线投稿。或可直接将稿件以附件形式发送至官方邮箱(intjorthop@163.com)。请作者以实名、常用电子邮箱和移动电话登记,以便于后续与您联系。

《国际骨科学杂志》编辑部