

骨纤维异样增殖症骨痛的治疗药物研究进展

房凤岭, 任秀智, 毛国良

天津市武清区人民医院, 天津 301700

摘要: 骨纤维异样增殖症(FD)是一种先天性、非遗传性的类肿瘤疾病。在 FD 患者中骨痛非常普遍, 但骨痛的发生机制仍然不明。目前没有理想的药物能够彻底根治骨痛。现阶段的治疗药物主要包括非甾体药物、麻醉性止痛药和二磷酸盐类药物如帕米膦酸二钠、唑来膦酸盐、阿仑膦酸钠、托珠单抗和地诺塞麦, 主要对上述 FD 骨痛的治疗药物进行综述。

关键词: 骨纤维异样增殖症; 骨痛; 帕米膦酸二钠; 唑来膦酸盐; 阿仑膦酸钠; 托珠单抗; 地诺塞麦

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2017)07 - 1388 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.07.050

Research progress on therapeutic drugs for treatment of fibrous dysplasia patients with bone pain

FANG Feng-ling, REN Xiu-zhi, MAO Guo-liang

Tianjin Wuqing District People's Hospital, Tianjin 301700, China

Abstract: Fibrous dysplasia (FD) is a congenital and nonheritable genetic disorder characterized by tumor-like disease. Bone pain is common in FD patients, but the mechanism is still unknown. There are no ideal drugs to cure pain of FD thoroughly. Until now, therapeutic drugs for treatment of fibrous dysplasia patients with bone pain include non steroid anti inflammatory drug, narcotic analgesics, and bisphosphonates such pamidronate disodium, zoledronate, alendronate sodium, astocilizumab, and denosumab. Research progress on those therapeutic drugs for treatment of fibrous dysplasia patients with bone pain are reviewed in this paper.

Key words: fibrous dysplasia; bone pain; pamidronate disodium; zoledronate; alendronate sodium; astocilizumab; denosumab

骨纤维异样增殖症(FD)也被称为骨纤维结构不良, 是一种先天性、非遗传性的类肿瘤疾病。是病灶部位的骨小梁被大量增殖的纤维组织取代, 皮质骨变薄, 易于发生骨折及畸形。骨的发育分化障碍, 生长停止在未成熟的编织骨阶段, 不能形成正常骨小梁及板层骨。主要分为 3 种常见类型: 单骨型(MFD)、多骨型(PFD)和 McCune-Albright 综合征(MAS)^[1-3]。

在 FD 患者中骨痛非常普遍, 并且常是主要表现形式^[4-7]。在婴儿期骨痛发病率很少见, 如果罹患往往预后严重, 表现为多部位、广泛发病。一般在儿童很少有疼痛症状, 他们对于疼痛的表现往往是“感觉很累”。在成人疼痛很普遍, 并且有可能很严重, 疼痛部位表现为肋骨、长骨、颅面骨, 而下肢及脊柱往往更加明显, 而骨盆很少疼痛^[8]。以往错误观

念认为 FD 骨痛会随着年龄的增长而逐步缓解^[9], 而最近研究认为实际上骨痛会加重, 并且 FD 患者中约 67%会在发病部位出现骨痛症状, 其中成人 FD 患者中骨痛比例约占 81%, 儿童 FD 患者中骨痛比例约占 49%, 骨痛严重程度同 FD 严重程度无关联性, 并且没有性别差异^[8]。目前对于 FD 的发病机制已有较多研究, 但对于 FD 引发骨痛的发病机制仍然不明^[10]。因此目前没有理想的药物能够彻底治愈 FD, 并根治骨痛。

FD 患者中骨痛常见的药物治疗包括非甾体药物、麻醉性止痛药和二磷酸盐类药物。其中非甾体药物、麻醉性止痛药对于疾病没有治疗作用, 仅仅能够减轻疼痛。而对于 FD 患者治疗的最终目的是减轻骨痛, 增加骨量, 防止 FD 病变发展, 恢复 FD 病灶区正常骨量, 并达到正常塑形^[10-11]。而二磷酸盐类药物

收稿日期: 2017-06-14

作者简介: 房凤岭, 副主任医师, 研究方向为骨科。Tel: (022)82173129 E-mail: windintheairff@163.com

已经证明对 FD 患者的疼痛治疗效果明显^[11-14]。并且近期有 2 种新药批准应用于治疗 FD，并且证明疗效可靠，分别是托珠单抗和地诺塞麦。本文对治疗 FD 患者疼痛的药物进行综述。

1 非甾体药物

非甾体药物是一类具有解热镇痛，大多还有抗炎作用的药物，可分为非选择性环氧酶抑制剂和选择性环氧酶-2 抑制剂，它们的化学结构不同于甾体激素，不含甾体结构，故又称非甾体抗炎药。作用机制为通过抑制前列腺素的合成；抑制淋巴细胞活性和活化，减少对传入神经末梢的刺激；直接作用于伤害性感受器，阻止致痛物质形成释放。非甾体药物应用最为普遍，据报道 57% 成人 FD 患者应用，有 56% 缓解率。而在儿童 FD 患者中，56% 患者应用，有 50% 缓解率^[8]。

2 麻醉类镇痛药物

麻醉类药品是指对中枢神经有麻醉作用，连续使用后易产生身体及精神依赖性、能够形成瘾癖的药品，常用的为阿片类。据报道 26% 成人 FD 患者应用，有 47% 缓解率。而在儿童 FD 患者中，17% 患者应用，有 75% 缓解率^[8]。阿片类效果明显，但并发症较多，常见为镇静贪睡、耐受性、成瘾性及便秘等。

3 二膦酸盐类药物

破骨细胞作用增强导致的溶骨性改变是 FD 的主要发病机制之一，二膦酸盐能够选择性结合于骨矿盐表面并被破骨细胞内化，通过影响破骨细胞微骨架和皱褶缘的形成而抑制骨吸收^[15]。二膦酸盐类药物（帕米膦酸二钠、阿仑膦酸钠和唑来膦酸钠等）被提倡应用，可以降低血、尿中代谢标志物，减轻骨痛，改善 X 片骨骼表现。根据二膦酸盐分子结构中是否含有氮原子，二膦酸盐类药物包括第 1 代二膦酸盐如羟乙膦酸盐、氯甲膦酸盐、替鲁膦酸盐等、第 2、3 代二膦酸盐如帕米膦酸二钠、阿仑膦酸钠、奈立膦酸钠、利塞膦酸钠、英卡膦酸钠、唑来膦酸盐等。尽管二膦酸盐最初用于 FD 是认为能够阻止病程发展^[16]，但现在研究表明二膦酸盐可以治疗 FD 引起的骨痛，但对疾病的总体结果没有作用^[10,17]。目前对于二膦酸盐治疗最长能够应用多长时间，还没有相关报道。现已有长达 12 年以上应用报道，并且未发现下颌骨坏死等并发症，表明二膦酸盐可以长期应用^[11]。

3.1 帕米膦酸二钠

Liens 等^[16]于 1994 年报道应用于治疗 FD 骨痛，

此后被广泛应用于临床。主要作用为减轻骨痛，降低骨更新标志物，及增加骨密度，但骨密度增高在不同患者中是不同的，甚至于在同一患者的不同部位也是不同的。58 例患者应用帕米膦酸二钠平均 50 个月，在第 1 疗程后疼痛即有明显缓解，在应用 2 个疗程后，60% 患者骨痛消失，24% 患者减轻，16% 患者无效。相对应的骨生化标志物明显降低，50% 患者影像学表现为骨皮质增厚，有髌关节病变的患者该部位骨密度明显提高^[18]。对 7 例不同程度 FD 患者应用帕米膦酸二钠，用药间隔 6 个月。经过 1 年的治疗后，发现病变区骨密度比在正常区域增加明显^[19]。Lee 等^[20]报道 1 例 57 岁女患者出现颈痛及双肩疼痛，经加强核磁显示颈 1、2 椎体高信号，通过病理证实 FD。应用帕米膦酸二钠 60 mg/d，治疗 3 d，9 个月后疼痛症状缓解，但影像无改变。Ozdemir 等^[21]也报道对 4 例 FD 患者应用帕米膦酸二钠，疼痛症状缓解，但对病程无影响。因此建议只是应用于有骨痛的 FD 患者。

帕米膦酸二钠的一般应用方法为 60 mg/d，连续应用 3 d，在治疗的头 2 年内，每间隔 6 个月应用 1 次。经过 2 年输液治疗以后，因为个体对于帕米膦酸二钠治疗的反应不同，可以根据骨痛及骨更新标志调整间隔周期，可以缩短为 3 个月或延长至 9 个月 1 个输液疗程^[22]。

3.2 唑来膦酸盐

唑来膦酸盐主要用于对帕米膦酸二钠治疗不敏感的 FD 患者，并且证明更加安全有效^[23-24]。Wu 等^[25]报道 1 例多骨型 FD 患者，静脉应用唑来膦酸治疗，5 mg/年，4 年间共应用 20 mg。患者临床骨痛症状明显改善，放射 X 片显示纤维骨病灶减少，骨皮质增厚，并且 PINP 降至正常范围，并且没有发现副作用。Ganda 等^[26]报道 2 例成人 FD 活跃期患者，均应用唑来膦酸治疗，其中 1 例患者总共应用 20 mg，应用 2.5 年，另 1 例患者共应用 45 mg，应用 8 年，两例患者骨痛及骨转换标志物均缓解不明显。Wu 等^[25]通过对比分析认为唑来膦酸适用于 FD 早期患者，对于病程较长患者效果较差。唑来膦酸还具有延长效应，Grey 等^[27]报道应用唑来膦酸（5 mg/年）治疗骨质疏松，连续应用 2 年后，改为应用 2.5 mg/年，结果治疗效果相同。并且还有唑来膦酸促进骨折愈合的报道，Ohno 等^[28]报道对 1 例 30 岁伴有左肱骨骨不连的 FD 患者应用 2 次唑来膦酸，患者于初次应用 1 年后未复发骨痛，并且左侧

肱骨已完全愈合。唑来膦酸还有应用于头面部 FD 患者骨痛的报道,并取得了良好的效果^[29]。

3.3 阿伦膦酸钠

对于静脉输液帕米膦酸二钠后有头痛、恶心等不适症状的患者,阿伦膦酸钠比较适合治疗 FD,且其具有安全、易耐受、方便的特点。1 例 22 岁女性患者,连续口服 10 mg/d 阿伦膦酸钠 2 年,骨痛完全缓解,并且髌关节骨密度增加 158%^[30]。常见用法为 70 mg/周,也有 20、10、5 mg/d 等的报道。目前报道最高年龄患者为 79 岁绝经后妇女,从 71 岁开始服用阿伦膦酸钠,5 mg/d,连续服用 102 个月,止痛效果明显^[31]。但 Boyce 等^[32]报道应用阿伦膦酸钠治疗 FD 患者,通过 24 个月的随机对照双盲研究,发现阿伦膦酸钠可以减少骨吸收,增加骨密度,但对增加骨钙素及减轻骨痛无明显效果。常见副作用是胃肠道症状,尤其是食道激惹症状。还有头痛、腹泻、便秘及房颤等症状表现。尽管对于二膦酸盐有下颌骨坏死的报道, Tessaris 等^[33]报道认为对于 FD 患者应用二膦酸盐不会发生下颌骨坏死。因此目前对于 FD 患者骨痛的治疗仍然是以二膦酸盐类药物为主,并且远期效果明显。

4 托珠单抗

托珠单抗是 IL-6 受体拮抗剂,被批准用于治疗风湿性关节炎^[34]。对于某些严重 FD 患者,往往对于二膦酸盐药物不敏感或应用一段时间后产生耐药性^[24],因此 2011 年在欧洲进行对二膦酸盐药物不敏感 FD 患者给予托珠单抗和安慰剂随机对照研究。托珠单抗是一种重组人源化抗人白介素 6 受体单克隆抗体,用于治疗对改善病情的抗风湿药物治疗应答不足的中到重度活动性类风湿关节炎。其作用原理是阻止骨内作用于疼痛的神经生长因子的生长^[10]。Boysson 等^[35]报道 1 例 35 岁多骨型骨纤维异样增殖症患者,既往应用二膦酸盐类药物 6 个月后骨痛症状无缓解,后改用托珠单抗 600 mg/月,首次应用后骨痛即明显缓解,经过半年治疗后,骨痛彻底消失,经过 22 个月的药物治疗骨痛无复发,并未出现任何并发症。

5 地诺塞麦

FD 病灶骨过度表达人核因子 κ B 受体活化因子配基 (RANKL), RANKL 能够增加破骨细胞活性,从而增加骨吸收。而地诺塞麦是一种完全人化的单克隆抗体,通过特异性结合 RANKL 而阻止破骨细胞活性,抑制骨吸收从而能增加骨矿密度^[36-38]。该

药被批准用于治疗骨质疏松及实体瘤转移患者。后来证实对起源于骨髓间充质干细胞骨的巨大细胞肉芽肿治疗效果较好,而 FD 是起源于骨髓间充质干细胞的成纤维细胞类肿瘤,因此应用于治疗 FD^[39]。FD 病灶快速扩张比较少见,但后果往往很严重,目前没有有效药物证明能够改变 FD 的病理变化,而 Boyce 等^[40]通过对 1 例 9 岁男孩应用地诺塞麦 7 个月后发现,地诺塞麦似乎可以抑制 FD 病灶的快速扩张并且治疗骨痛。但治疗期间副作用也很明显,有低磷酸盐血症、继发甲状旁腺功能亢进及高钙血症。Ganda 等^[26]对 2 例应用唑来膦酸治疗效果差的 FD 患者,应用地诺塞麦 60 mg 后,骨痛很快缓解,并且 4~7 周内骨转换标志物恢复正常范围,患者耐受良好。但同时也提出要密切监测血液生化指标及激素水平的波动。Benhamou 等^[41]报道 1 例 46 岁男性 FD 骨痛患者,应用帕米膦酸二钠治疗 10 年,共计应用 3 600 mg,开始治疗效果较好,后来治疗骨痛无效,改用静脉注射唑来膦酸 5 mg,症状无改善,再次改用皮下注射地诺塞麦 60 mg,于 3 周后骨痛完全消失,于 6 个月后骨痛症状再次出现,再次应用地诺塞麦 60 mg,于 15 d 后骨痛缓解,但又很快复发。Benhamou 等分析认为骨痛复发原因是因为初始剂量小并且应用间隔周期太长,对于地诺塞麦有效性及安全性应用需要进一步研究。目前地诺塞麦仅用于应用二膦酸盐药物治疗效果不佳的 FD 患者。

6 结语

骨纤维异常增殖症是一种由体细胞基因突变引起的以成骨障碍和破骨增强为主要特点的罕见骨代谢疾病,目前对于引起骨痛的发病机制尚不完全明确。近年来,FD 的药物治疗越来越受到重视,对于骨痛的治疗药物主要包括非特异性镇痛药物如非甾体药物和麻醉性止痛药,及其针对骨的骨特异性药物如双膦酸盐、托珠单抗和地诺塞麦等。双膦酸盐应用广泛,已被证实具有一定疗效。但托珠单抗和地诺塞麦等对于 FD 的治疗临床开展时间较短,尚需进一步的临床研究对药物的疗效及安全性进行评估。今后的治疗方向仍然是抑制致病基因活性。在体外、体内的干细胞基因模型中,发展多种方法,应用干细胞作为工具或靶向治疗,发明新型药物^[42-46]。

参考文献

- [1] Nguyen B D, Lugo-Olivieri C H, McCarthy E F, *et al.*

- Fibrous dysplasia with secondary aneurysmal bone cyst [J]. *Skeletal Radiol*, 1996, 25(1): 88-91.
- [2] Kairemo K J, Verho S, Dunkel L. Imaging of McCune-Albright syndrome using bone single photon emission computed tomography [J]. *Eur J Pediatr*, 1999, 158(2): 123-126.
- [3] Levine M A. Clinical implications of genetic defects in G proteins. oncogenic mutations in G alpha S as the molecular basis for the McCune-Albright syndrome [J]. *Arch Med Res*, 1999, 30(6): 522-531.
- [4] Chapurlat R, Meunier P J. Bisphosphonates and bone remodeling: effectiveness in Paget's disease, fibrous dysplasia and osteoporosis [J]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*, 1998, 84(8): 743-751.
- [5] Plotkin H, Rauch F, Zeitlin L, et al. Effect of pamidronate treatment in children with polyostotic fibrous dysplasia of bone [J]. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003, 88(10): 4569-4575.
- [6] DiCaprio M R, Enneking W F. Fibrous dysplasia. pathophysiology, evaluation, and treatment [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2005, 87(8): 1848-1864.
- [7] Ippolito E, Bray E W, Corsi A, et al. Natural history and treatment of fibrous dysplasia of bone: a multicenter clinicopathologic study promoted by the European Pediatric Orthopaedic Society [J]. *J Pediatr Orthop B*, 2003, 12(3): 155-177.
- [8] Kelly M H, Brillante B, Collins M T. Pain in fibrous dysplasia of bone: age-related changes and the anatomical distribution of skeletal lesions [J]. *Osteoporos Int*, 2008, 19(1): 57-63.
- [9] Leet A I, Chebli C, Kushner H, et al. Fracture incidence in polyostotic fibrous dysplasia and the McCune-Albright syndrome [J]. *J Bone Miner Res*, 2004, 19(4): 571-577.
- [10] Chapurlat R D, Gensburger D, Jimenez-Andrade J M, et al. Pathophysiology and medical treatment of pain in fibrous dysplasia of bone [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2012, 24(7): S3.
- [11] Majoor B C, Appelman-Dijkstra N M, Fiocco M, et al. Outcome of long-term bisphosphonate therapy in McCune-Albright Syndrome and polyostotic fibrous dysplasia [J]. *J Bone Miner Res*, 2017, 32(2): 264-276.
- [12] Majoor B C, Peeters-Boef M J, van de Sande M A, et al. What is the role of allogeneic strut grafts in the treatment of fibrous dysplasia of the proximal femur? [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2017, 475(3): 786-795.
- [13] Stanton R P, Ippolito E, Springfield D, et al. The surgical management of fibrous dysplasia of bone [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2012, 7(Suppl 1): S1.
- [14] Robinson C, Collins M T, Boyce A M. Fibrous dysplasia/McCune-Albright Syndrome: clinical and translational perspectives [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2016, 14(5): 178-186.
- [15] Russell R G. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology [J]. *Pediatrics*, 2007, 119 (Suppl 2): S150-S162.
- [16] Liens D, Delmas P D, Meunier P J. Long-term effects of intravenous pamidronate in fibrous dysplasia of bone [J]. *Lancet*, 1994: 343(8903): 953-954.
- [17] Thomsen M D, Rejnmark L. Clinical and radiological observations in a case series of 26 patients with fibrous dysplasia [J]. *Calcif Tissue Int*, 2014, 94(4): 384-395.
- [18] Chapurlat R, Meunier P J. The nonsurgical treatment of fibrous dysplasia [J]. *Rev Rhum Engl Ed*, 1999, 66(1): 1-3.
- [19] Parisi M S, Oliveri B, Mautalen C A. Effect of intravenous pamidronate on bone markers and local bone mineral density in fibrous dysplasia. [J]. *Bone*, 2003, 33(4): 582-588.
- [20] Lee J, Shin H, Kwon Y J. Treatment of polyostotic fibrous dysplasia of the thoracic spine with intravenous pamidronate: result from 9 months follow up [J]. *Korean J Spine*, 2015, 12(2): 95-98.
- [21] Ozdemir K N, Sarer Y B, Kartal B E, et al. Characteristics and treatment results of 5 patients with fibrous dysplasia and review of the literature [J]. *Case Rep Endocrinol*, 2015, 2015: 670809.
- [22] Parisi M S, Oliveri B. Long-term pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia of bone: a case series in young adults [J]. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2009, 70(2): 161-172.
- [23] Mansoori L S, Catel C P, Rothman M S. Bisphosphonate treatment in polyostotic fibrous dysplasia of the cranium: case report and literature review [J]. *Endocr Pract*, 2010 16(5): 851-854.
- [24] Chapurlat R D. Medical therapy in adults with fibrous dysplasia of bone [J]. *J Bone Miner Res*, 2006, 21(2): 114-119.
- [25] Wu D, Ma J, Bao S J, et al. Continuous effect with long-term safety in zoledronic acid therapy for polyostotic fibrous dysplasia with severe bone destruction [J]. *Rheumatol Int*, 2015, 35(4): 767-772.
- [26] Ganda K, Seibel M J. Rapid biochemical response to denosumab in fibrous dysplasia of bone: report of two cases [J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25(2): 777-782.
- [27] Grey A, Bolland M, Mihov B, et al. Duration of antiresorptive effects of low-dose zoledronate in osteopenic postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled

- trial [J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 29(1): 166-172.
- [28] Ohno I, Higuchi C. Zoledronate therapy for the pathological humeral fracture in polyostotic fibrous dysplasia: a case report [J]. *J Clin Med Res*, 2015; 7(11): 901-906.
- [29] Di Pede C, Congedi C, Rossin S, *et al.* Use of zoledronic acid in paediatric craniofacial fibrous dysplasia [J]. *Case Rep Pediatr*, 2016, 2016: 2329483.
- [30] Kitagawa Y, Tamai K, Ito H. Oral alendronate treatment for polyostotic fibrous dysplasia: a case report [J]. *J Orthop Sci*, 2004, 9(5): 521-525.
- [31] Li G D, Ogose A, Hotta T, *et al.* Long-term efficacy of oral alendronate therapy in an elderly patient with polyostotic fibrous dysplasia: a case report [J]. *Oncol Lett*, 2011, 2(6): 1239-1242.
- [32] Boyce A M, Kelly M H, Brillante B A, *et al.* A randomized, double blind, placebo-controlled trial of alendronate treatment for fibrous dysplasia of bone. [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(11): 4133-4140.
- [33] Tessaris D, Matarazzo P, Lala R, *et al.* Odontoiatric perspectives and osteonecrosis of the jaw as a possible adverse effect of bisphosphonates therapy in fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2016, 29(3): 333-336.
- [34] Smolen J S, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, *et al.* Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial [J]. *Lancet*, 2008, 371(9617): 987-997.
- [35] Boysson H D, Johnson A, Hablani N, *et al.* Tocilizumab in the treatment of a polyostotic variant of fibrous dysplasia of bone [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54(9): 1747-1749.
- [36] Goessl C, Katz L, Dougall W C, *et al.* The development of denosumab for the treatment of diseases of bone loss and cancer-induced bone destruction [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 1263: 29-40.
- [37] Kendler D L, Roux C, Benhamou C L, *et al.* Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy [J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(1): 72-81.
- [38] Piersanti S, Remoli C, Saggio L, *et al.* Transfer, analysis, and reversion of the fibrous dysplasia cellular phenotype in human skeletal progenitors [J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(5): 1103-1116.
- [39] Thomas D, Henshaw R, Skubitz K, *et al.* Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(3): 275-280.
- [40] Boyce A M, Chong W H, Yao J, *et al.* Denosumab treatment for fibrous dysplasia [J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(7): 1462-1470.
- [41] Benhamou J, Gensburger D, Chapurlat R. Transient improvement of severe pain from fibrous dysplasia of bone with denosumab treatment [J]. *Joint Bone Spine*, 2014, 81(6): 549-500.
- [42] Bianco P, Cao X, Frenette P S, *et al.* The meaning, the sense and the significance: translating the science of mesenchymal stem cells into medicine [J]. *Nat Med*, 2013, 19(1): 35-42.
- [43] Kagami H, Agata H, Inoue M, *et al.* The use of bone marrow stromal cells (bone marrow-derived multipotent mesenchymal stromal cells) for alveolar bone tissue engineering: basic science to clinical translation [J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2014, 20(3): 229-232.
- [44] Robey P G, Kuznetsov S A, Ren J, *et al.* Generation of clinical grade human bone marrow stromal cells for use in bone regeneration [J]. *Bone*, 2015, 70: 87-92.
- [45] Kim N, Cho S G. New strategies for overcoming limitations of mesenchymal stem cell-based immune modulation [J]. *Int J Stem Cells*, 2015, 8(1): 54-68.
- [46] Lv M, Li X, Huang Y, *et al.* Inhibition of fibrous dysplasia via blocking Gs α with suramin sodium loaded with an alendronate conjugated polymeric drug delivery system [J]. *Biomater Sci*, 2016, 4(7): 1113-1122.