



• 特约综述 •

干细胞治疗骨关节炎的研究进展

杨文华 李娟红[△]

(首都医科大学附属北京世纪坛医院疼痛科, 北京 100038)

摘要 骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是成年人中常见的关节炎类型, 是导致关节疼痛、身体功能丧失和残疾的主要原因。目前, 尚缺乏有效手段来干预 OA 的发生和进展。干细胞是治疗 OA 的一种很有前途的方法。软骨修复和旁分泌功能是目前干细胞治疗机制的研究热点。干细胞治疗已经从基础研究逐步推进到临床应用阶段。然而, 对干细胞治疗 OA 的文献进行系统的综述和研究较少, 尤其是在镇痛机制方面。本文将重点阐述 OA 干细胞治疗的机制, 尤其是镇痛机制的进展, 同时对 2020 年以来的动物和临床研究的最新进展进行评述, 以期为基础与临床研究提供参考资料。

关键词 骨关节炎; 干细胞; 疼痛; 机制

Research progress on stem cell therapy for osteoarthritis

YANG Wenhua, LI Juanhong[△]

(Department of Pain, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China)

Abstract Osteoarthritis (OA), the most common kind of arthritis among adults, is a leading cause of arthralgia, body function loss, and disability. At present, there is a lack of effective means to intervene the occurrence and development of OA. Stem cell therapy is a promising treatment for osteoarthritis. Paracrine function and cartilage repair are current research highlights for the stem cell therapy mechanism. Stem cell therapy has progressively advanced from basic research to the clinical application stage. However, few systematic reviews and studies of the literature on stem cell therapy have been conducted for OA, especially in the term of analgesic mechanism. To provide reference materials for basic and clinical research on stem cell therapy for OA, this article will focus on the mechanism of stem cell therapy for OA, especially the progress in analgesic mechanism, and review the latest progress in animal and clinical researches since 2020.

Keywords osteoarthritis; stem cell; pain; mechanism

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是成年人关节炎中常见的类型, 是导致关节疼痛、功能障碍的主要原因, 也是导致残疾的第四大原因^[1]。OA 最常见于膝关节, 以进行性软骨退化、软骨下骨增生、骨赘形成、半月板退变、韧带钙化和滑膜增生等为特征^[2]。美国约有 3200 万人、全球超过 2.4 亿人患有 OA^[3]。预计到 2032 年, 45 岁以上人群中约 30% 患有 OA^[4]。OA 的治疗方法包括早期的非手术治疗和后期的关节置换。非手术治疗包括控制体重、运动疗法、物理治疗、药物治疗等, 以减轻疼痛、控制症状为主要目的, 但治疗效果有限, 不能阻止疾病的进展, 最终会导致关节疼痛、功能障碍甚至残疾。

目前, 尚缺乏有效手段来干预 OA 的发生和/或阻止 OA 的进展。

干细胞具有沿着不同谱系分化的能力, 能缓解疼痛, 促进软骨恢复, 改善关节功能。2001 年至 2021 年科学核心收藏网 (Web of Science Core Collection) 的出版物中显示干细胞被广泛用于 OA 研究, 其中软骨修复和旁分泌功能是目前干细胞机制的研究热点, 而且干细胞治疗已经从基础研究逐步推进到临床应用阶段^[1]。异基因骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cell, BM-MSCs) 被证实为克罗恩病伴肛瘘的安全且有效的临床治疗手段^[5]。

目前有关干细胞治疗 OA 的研究大多侧重于干

[△] 通信作者 李娟红 136717256@qq.com



骨修复机制,而对镇痛机制的研究相对较少。本文将重点阐述干细胞治疗 OA 的机制,尤其是镇痛机制的进展,同时对 2020 年以来的动物实验和临床研究的最新进展进行评述。以期干细胞治疗 OA 的基础与临床研究提供参考资料。

一、干细胞

干细胞包括成体干细胞和胚胎干细胞。胚胎干细胞是从胚胎的内细胞团中获得的,人类胚胎干细胞的使用涉及法律和伦理方面的顾虑,临床应用较少。而成体干细胞的使用涉及法律和伦理方面的问题较少,目前成体干细胞种类较多,间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 也叫间充质基质细胞,最早于 1970 年被 Friedenstein 等发现于人类骨髓中;脂肪来源的间充质干细胞 (adipose-derived mesenchymal stem cells, ADMSCs)、骨髓干细胞、滑膜间充质干细胞和人脐带血液来源的间充质干细胞/Wharton's Jelly 源间充质干细胞是目前软骨组织中最广泛使用的 MSCs 来源,每一种都具有其各自的软骨再生特征优势^[6]。在过去的十年中,干细胞移植在修复神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 综合症的神经系统损伤方面显示出巨大的潜力,而不仅仅是提供暂时的缓解。干细胞治疗已成为 NP 的替代治疗方法。

1. 干细胞治疗 OA 的机制

(1) 分化为软骨: MSCs 可以从软骨下骨迁移到受损部位,并分化为软骨细胞和成骨细胞来修复软骨和软骨下骨组织^[7]。与软骨细胞共培养后, MSCs 显著提高软骨细胞标记基因 aggrecan、sox-9 和 col-2 的 mRNA 表达水平,促进软骨细胞增殖和抑制软骨细胞凋亡^[8]。转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β) 通过 ERK/JNK 信号通路调节维生素 D 的功能,继而促进 MSCs 的细胞增殖和迁移,最终影响软骨细胞分化^[9]。生长因子、支架和共培养技术等常用于改善 MSCs 的软骨细胞分化潜能。神经生长因子可以显著上调 MSCs 软骨特异性标记物的表达。纳米纤维基聚醚砜支架可以增强 MSCs 分化为软骨的潜力,同时保持 MSCs 的增殖和分化能力^[10]。MSCs 分化为软骨细胞、促进软骨再生的效应仍存在争议。促进软骨再生在一些临床环境中观察到了,而在部分研究中没有^[11]。这些差异可能是由于 OA 程度较高的病人参与、活性软骨细胞数量稀少或随访时间短等因素导致。然而,也有研究认为 MSCs 的作用可能不是由于其直接分化为再生或替代组织^[11]。

(2) 旁分泌: MSCs 参与组织修复的主要方式是

旁分泌,通过分泌外泌体、释放多种具有不同特性的营养因子来减少组织损伤和促进组织修复。Platas 等^[12]报道 ADMSCs 的条件培养基具有 OA 保护作用,其机制可能是 ADMSCs 旁分泌作用对抗炎症应激诱导的 OA 软骨细胞过早衰老。TGF- β 1 刺激可促进 MSCs 外泌体中 miR-135b 的表达上调;该外泌体与小鼠软骨细胞共培养,软骨细胞中 SP1 (抑制软骨细胞增殖) 表达下调,细胞活力增强,软骨细胞增殖增加。MSCs 通过释放含 miR-135b 的外泌体下调 SP1 的表达,改善软骨细胞的活性^[13]。与二维培养相比,3D 球体培养可以提高 MSCs 分泌外泌体的产量,通过增强 MSCs 的旁分泌效应来改善细胞恢复功能^[14]。

(3) 抗炎和免疫调节:降低趋化因子和炎症因子的浓度。脐带间充质干细胞 (umbilical cord mesenchymal stem cells, UC-MSCs) 治疗后兔血清 MMP-3、MMP-13、白介素-6 (interleukin, IL-6)、IL-8 水平较治疗前明显下降;UC-MSCs 对 OA 软骨和滑膜具有保护作用,这与抑制炎症反应相关^[15]。

(4) “归巢”调节: MSCs 会优先聚集在组织损伤和炎症部位。在治疗 OA 时, MSCs 能靶向传递到受损的关节软骨,抑制免疫介导的软骨破坏,并通过软骨分化和内在残余修复的旁分泌刺激促进软骨修复。1983 年, Gallatin 首次提出循环中的淋巴细胞有迁移回派生它们的淋巴组织部位的倾向为“淋巴细胞的归巢”,后来“归巢”这一概念逐渐引申到干细胞。2009 年, Krap 等^[16]将 MSCs 的“归巢”定义为: MSCs 在目标组织的脉管系统中被捕获,跨越血管内皮细胞并迁移至目标组织的过程。归巢过程可分为 5 个步骤: ①系留和滚动 (tethering and rolling): MSCs 表达 CD44, 内皮细胞表达选择素, CD44 与选择素结合,使 MSCs 沿着血管壁滚动。②激活 (activation): G 蛋白偶联的趋化因子受体与内皮细胞中 SDF-1 结合。③逮捕 (arrest): MSCs 表达的 VLA-4 与内皮细胞上的 VCAM-1 相互作用。④渗出 (transmigration or diapedesis): MSCs 在基质金属蛋白酶 (MMPs) 的作用下穿过内皮细胞层和基底膜。⑤迁移 (migration): MSCs 在损伤部位释放的趋化信号的引导下,通过细胞外基质迁移^[7]。在炎症损伤的情况下,损伤部位 SDF-1 表达增加,与 MSCs 表达的 CXCR4 结合,使得 MSCs 定植受损器官。TGF β 1 可以显著提高 MSCs 表面 CXCR4 的表达和 MSCs 的归巢率^[17]。体外对 MSCs 进行缺氧预处理也可以上调 CXCR4 表达,从而显著增加 MSCs 的归巢率并增强修复效果^[18]。关节内给药



后, 人整合素 $\alpha 10\beta 1$ 选择的 MSCs 向兔膝关节软骨缺损的迁移和归巢^[19]。有关 MSC 与破骨细胞关系的研究较少, OA 破骨细胞生成增多, 软骨下骨丢失增加。破骨细胞活性可诱导 MSC 迁移和成骨, 有利于 MSCs 进入关节。MSCs 通过与破骨细胞接触、释放因子 (如骨保护素) 和细胞外囊泡等方式来影响破骨细胞分化、成熟^[20]。OA 病人关节内注射 ADMSCs 可改变循环破骨细胞前体的比例^[11]。

2. 干细胞对 OA 镇痛的机制

疼痛是一种主观感受, 动物的 OA 疼痛感受只能通过行为学的观察、疼痛相关通路的检测来评估, 因此动物 OA 疼痛模型的参考作用有限。干细胞缓解 OA 疼痛的研究相对较少, 主要聚焦于抗炎作用。

(1) 抑制炎症, 调节免疫系统

MSCs 具有特定的免疫调节特性和抗炎功能, 产生免疫调节和抗炎的物质, 能够下调免疫炎症过程并促进组织再生^[21], 缓解大鼠关节炎的炎症。可能有三种方式来适应免疫系统。① MSCs 通过抑制成熟树突状细胞的发育、抑制 IL-2 诱导的 NK 细胞增殖和降低 NK 细胞的细胞毒性^[22]来控制先天免疫。② MSCs 可以通过抑制细胞凋亡和减缓 T 细胞和 B 细胞的发育来调节获得性免疫^[23]。③ MSCs 可以将巨噬细胞/小胶质细胞从炎症 (M1) 表型转换为抗炎 (M2) 表型^[24]。M1 表型可产生肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor, TNF- α)、IL- β 等多种炎症因子, 诱导一氧化氮合酶 (iNOS) 上调; M2 表型可分泌 TGF- β 、IL-10 等抗炎细胞因子^[20]。BM-MSCs 鞘内注射, 促使 M1 型小胶质细胞转变为 M2 型, 并下调 TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子的表达, 减轻神经炎症反应、缓解中枢敏化表达并促进巨噬细胞灭活因子 (IL-4、IL-10) 的释放^[25]。BM-MSCs 抑制小胶质细胞和星形胶质细胞的活化, 调节 AMPK/NF- κ B 通路, 减少脊髓中 AMPK/NF- κ B 依赖性神经炎症, 从而缓解慢性束缚应激 (chronic restraint stress, CRS) 引起的痛觉过敏^[26]。MSCs 可产生胶质细胞源性神经营养因子 (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF), 抑制小胶质细胞 M1 表型, 促进 M2 表型, 抑制 NF- κ B, 同时促进 PI3K/AKT 信号通路的激活, 抑制神经炎症, 从而缓解去神经痛^[23]。BM-MSCs 通过分泌 TSG-6 抑制同侧脊髓背角小胶质细胞中的 TLR2/MyD88/NF- κ B 通路的激活, 抑制脊髓组织中坐骨神经慢性压迫损伤 (chronic constriction injury, CCI) 模型诱导的神经炎症, 改善机械性痛觉异常和热痛觉过敏^[24]。从 M1 到 M2 的免疫转换有助于减少关节周围炎症、

缓解 OA。BM-MSCs 可以改善局部细胞功能、消除感染和抑制致病性免疫反应。④保护神经元: MSCs 可产生 GDNF, 抑制神经炎症, 缓解去神经痛, 在神经系统疾病中发挥保护作用^[23]。通过促进免疫细胞分泌或自身分泌营养因子 (如 TGF- β 1、血管生长因子和神经营养因子等), 促进受损神经纤维修复, 改善炎症微环境^[26]。Ichiseki 等^[27]报道大鼠肩关节注射单碘乙酸盐 (monoiodoacetate, MIA) 的 OA 模型中, 关节内注射 MSCs 下调脊髓背角抗降钙素基因相关肽 (anti-calcitonin gene related peptide, CGRP) 的表达, 抑制疼痛中枢敏化, 关节内给药 MSCs 可以有效治疗早期关节炎的疼痛。

(2) MSCs 的“归巢”

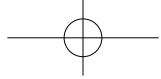
MSCs 迁移到损伤部位发挥其对 NP 的镇痛作用。脊神经结扎后脊髓中趋化因子配体 13 (C-X-C motif chemokine ligand 13, CXCL13) 增加, CXCL13 介导绿色荧光蛋白标记的 IL-1 β -BM-MSCs 定向迁移到同侧脊髓。IL-1 β -BM-MSCs 可以通过降低脊髓中趋化因子 C-C 基元配体 7 (chemokine C-C motif ligand 7, CCL7) 的水平来抑制小胶质细胞的激活和神经性疼痛^[28]。在树脂毒素介导的 NP 小鼠模型中, BM-MSCs 移植可定向迁移至脊髓背角, 通过减轻小胶质细胞活化和激活 p38 MAPK 通路发挥镇痛作用^[29]。MSCs 迁移机制的深入研究可能是提高 OA 镇痛效率的新靶点。

(3) 阿片类受体

CXCL1-CXCR2 信号传导相关的中枢 μ 阿片受体的激活在 BM-MSC 缓解痛觉过敏中起着重要作用^[30]。BM-MSCs 在不同的时间域中激活外周和中枢阿片受体缓解 CCI 大鼠 NP^[31]。BM-MSCs 的单次静脉或局部损伤部位注射缓解 CCI 疼痛超敏反应, 在输注 BM-MSCs 后 1~5 周, 纳洛酮 (作用于外周和中枢阿片的受体拮抗剂) 能再次诱发疼痛超敏反应, 而纳洛酮甲氧碘 (外周作用的阿片受体拮抗剂) 仅在 BM-MSCs 治疗的前 3 周再次诱发痛觉过敏。RNA 干扰对脑干 μ 阿片受体的局灶性下调逆转了 BM-MSCs 移植的镇痛作用。

(4) 分泌细胞外囊泡抑制疼痛

BM-MSCs 可间接通过释放囊泡发挥镇痛作用。胶原酶诱导的 OA 小鼠模型中, 关节内注射 MSCs 和 MSCs 分泌组 (secretome) 产生了类似的结果, 均可早期减轻 OA 疼痛和保护关节软骨^[32]。慢性压迫背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 大鼠模型中, 鞘内注射 BM-MSCs 裂解物可以产生类似 BM-MSCs 的疼痛缓解作用, BM-MSCs 通过释放胞内物质 (如



外泌体、囊泡等)引起脊髓小胶质细胞 P2X4R 表达下调来减轻神经性疼痛^[25]。

二、干细胞治疗 OA 的动物试验和临床研究

1. 动物试验

动物实验表明,干细胞有利于缓解 OA 疼痛、修复关节软骨和半月板损伤防止软骨降解、恢复软骨细胞增殖和抑制炎症反应(见表 1)。同种异体 BM-MSCs 外泌体促进 MIA 诱导 OA 大鼠的软骨修复和细胞外基质合成,上调软骨组织中 COL2A1 蛋白,下调 MMP13 蛋白;减轻膝关节疼痛,抑制 OA 大鼠 DRG 组织中 CGRP 和 iNOS 的上调^[33]。MIA 诱导的大鼠 OA 模型,宏观和组织学切片显示生理盐水(normal saline, NS)组关节软骨损伤、发炎、不均匀且薄,并有深染细胞浸润;基质血管成分(stromal vascular fraction, SVF)和脂肪干细胞(adipose-derived stem cells, ADSCs)组的软骨表面在第 14 天光滑明亮、已恢复到几乎正常;SVF 和 ADSC 组的白细胞计数高于 NS 组。SVF 和 ADSC 组在第

7 天和第 14 天的血浆 IL-1 β 水平降低。SVF 和 ADSC 有助于软骨损伤后的关节软骨再生^[34]。脐带间充质干细胞(umbilical cord mesenchymal stem cells, UC-MSCs)通过防止软骨降解、恢复软骨细胞增殖和抑制炎症反应来改善 MIA 诱导的 OA。UC-MSCs 下调基质金属蛋白酶-13(matrix metalloproteinase-13, MMP13)、具有血小板反应蛋白基序的去整合素和金属蛋白酶 5(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 5, ADAMTS-5)的表达,增强关节软骨中 II 型胶原和 ki67 的表达,降低 IL-1 β 和 TNF- α 的表达,同时增加 TNF- α 诱导的蛋白 6 和 IL-1 受体拮抗剂^[35]。

2. 临床研究

临床研究表明,干细胞治疗 OA 有利于缓解关节疼痛、修复关节软骨和半月板损伤、改善生活质量(见表 2)。MSCs 用于膝骨关节炎疼痛管理尚未广泛应用于临床,仍处于基础研究阶段,未来可作为新向标予以深入研究^[41]。

表 1 2020 年以来干细胞治疗 OA 动物模型临床前试验总结

时间	动物	OA 模型	干细胞	干预措施	结果	文献
2020	鼠	MIA	同种异体 BM-MSC	假手术 vs. OA vs. OA + 外泌体	BM-MSC 外泌体上调软骨组织中 COL2A1 蛋白,下调 MMP13 蛋白;抑制 OA 大鼠背根神经节中 CGRP 和 iNOS 的上调	[33]
2021	鼠	ACLT	人 ES-MSCs	三次 vs. 单次	3 次注射 ES-MSCs, 在治疗后的短期和长期都保持了更好的疗效(缓解 OA 疼痛、保护关节结构和延缓 OA 进展)	[36]
2022	鼠	MIA	自体脂肪组织	SVF vs. ADSCs vs. NS	SVF 和 ADSC 有助于软骨损伤后的关节软骨再生	[34]
2020	兔	ACLT	人脐带血	ACLT vs. CAM vs. UCB-MSC vs. UCB-MSC + CAM	CAM 刺激的 UCB-MSCs 通过 BMP6 介导促进蛋白多糖和 2 型胶原的产生和结构改善,增强关节和滑液的抗炎作用	[37]
2020	狗	肘发育不良	同种异体 AD-MSCs	治疗前 vs. 治疗后	AD-MSCs 肘关节内给药后关节滑液中 MMP-3、TIMP-1、IL-6 和 TNF- α 的浓度水平、关节运动范围在治疗前后均显示出显著差异	[38]
2021	鼠	MIA	人 UC-MSCs	正常 vs. OA vs. OA + UC-MSCs vs. OA + HA	UC-MSCs 下调 MMP13 和 ADAMTS-5 的表达,增强关节软骨中 II 型胶原和 ki67 的表达,降低 IL-1 β 和 TNF- α 的表达,同时增加 TNF- α 诱导的蛋白 6 和 IL-1 受体拮抗剂	[35]
2020	兔	半月板穿孔缺损	BM-MSCs	PBS vs. BM-MSCs 水凝胶 vs. TGF- β 1 + BM-MSCs 水凝胶	局部施用 BM-MSC 负载、掺入 TGF- β 1 的水凝胶可以促进兔半月板损伤的愈合	[39]
2021	兔	半月板穿孔缺损	ADMSCs	PCL/SF/Gel/AA 复合支架	接种同种异体 ADMSCs 的 PCL/SF/Gel/AA 复合支架可改善受损半月板的愈合	[40]

OA, osteoarthritis 骨关节炎; MIA, monosodium iodoacetate 单碘乙酸钠; BM-MSC, bone marrow mesenchymal stem cell 骨髓间充质干细胞; ACLT, anterior cruciate ligament transection 前交叉韧带断裂; ES-MSCs, embryonic stem cell-derived MSCs 胚胎来源的间充质干细胞; NS, normal saline 生理盐水; SVF, stromal vascular fraction 基质血管成分; ADSC, adipose-derived stem cell 脂肪干细胞; CAM, cartilage acellular matrix 软骨脱细胞基质; UCB-MSCs, umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells 脐带血来源的间充质干细胞; BMP, bone morphogenic protein 骨形态发生蛋白; UC-MSCs, umbilical cord mesenchymal stem cells 脐带间充质干细胞; ADMSCs, adipose-derived mesenchymal stem cells 脂肪来源的间充质干细胞; UC-MSCs, umbilical cord mesenchymal stem cells 脐带间充质干细胞; HA, hyaluronic acid 透明质酸; PBS, phosphate-buffered saline 磷酸盐缓冲液; PCL/SF/Gel/AA, polycaprolactone/silk fibroin/gelatin/ascorbic acid 聚己内酯/丝素蛋白/明胶/抗坏血酸

表 2 2020 年以来干细胞治疗 OA 临床研究总结

时间	阶段	设计	条件	N	干细胞	干预	随访	结果	文献
2020	II	RCT	K-L II-IV	60	自体 BM-MSCs (100×10 ⁶)	髌骨外侧注射 PRP vs. BM-MSC + PRP	1 年	1 年后, PRP 组和 BM-MSC + PRP 组的平均 VAS 评分分别从 5 和 5.3 变为 4.5 和 3.5; WOMAC 评分分别从 31.9 分和 33.4 分变为 22.3 分和 23.0 分	[42]
2020	I	RCT	K-L II-III	22	异体 AD-MSCs	关节内注射 AD-MSCs (1/2/5×10 ⁷)	48 周	VAS、SF-36、WOMAC 评分改善	[43]
2021	III	RCT	K-L II-IV	140	自体 BM-MSCs	软骨下注射 BM-MSCs vs. TKA	15 年	BM-MSCs 有效缓解疼痛、延缓和/或避免 TKA	[44]
2020	II	RCT	K-L II-IV	47	自体 BM-MSCs	关节内注射 MSCs vs. MSCs + PRP vs. 皮质类固醇	1 年	三组在 12 个月 KOOS 所有领域和总体得分均有显著改善, 只有 MSCs 组在症状领域表现出显著差异。与皮质类固醇组相比, MSCs 和 MSCs + PRP 组在大多数 KOOS 领域和总体评分方面表现出最高的改善百分比。三组关节内 IL-10 均显著降低	[6]
2020	—	病例对照	K-L I-III	89	自体 AD-MSC	关节内注射 AD-MSC、PRP、BMAC	365 天	三组术后 90、180 和 365 天 KSS、IKDC 均显著改善	[45]
2021	—	RCT	K-L I-III	32	自体 BMAC	关节内注射 BMAC、PRP、HA	12 个月	随访 12 月时除 HA 组外, BMAC、PRP 组 KOOS 评分显著改善, BMAC 较 HA 缓解疼痛更明显	[46]
2023	回顾性研究	Meta 分析	K-L I-IV	936	自体 BM-MSCs、AD-MSCs	节内注射 BM-MSCs vs. AD-MSCs	12 个月	在安全性、改善疼痛和功能等疗效方面, AD-MSCs 优于 BM-MSCs	[47]
2023	回顾性研究	队列	ICRS IV	12	异基因 UCB-MSCs	关节内注射 UCB-MSCs 和 HA	平均 2.6 年 (1~6 年)	其中 10 例第 2 次关节镜检测发现关节骨软骨损伤修复, 均为 ICRS I-III 级	[48]
2021	I/II	RCT	K-L I-III	57	异体 AD-MSCs ELIXCYTE®	关节内注射 HA vs. AD-MSCs (16/32/64×10 ⁶)	96 周	与 HA 相比, AD-MSCs 改善疼痛、功能评分较早, 无不良事件	[49]

RCT, randomized controlled trial 随机对照实验; K-L, Kellgren-Lawrence; BM-MSC, bone marrow mesenchymal stem cells 骨髓间充质干细胞; PRP, platelet rich plasma 富含血小板的血浆; WOMAC, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index 西安大略大学和麦克斯特大学骨关节炎指数; VAS, visual analogue scale 视觉模拟评分法; AD-MSCs, adipose-derived mesenchymal stem cells 脂肪来源间充质干细胞; TKA, total knee arthroplasty 全膝关节置换; HA, hyaluronate 透明质酸盐; KOOS, knee Injury and osteoarthritis outcome score 膝关节损伤及 OA 预后评分; BMAC, bone marrow aspirate concentrate 骨髓浓缩物; KSS, knee society score 膝关节评分; IKDC, international knee documentation committee 膝关节国际评分委员会; ICRS, international cartilage repair society 国际软骨修复学会; UCB-MSCs, umbilical cord-blood-derived mesenchymal stem cells 脐带血来源的间充质干细胞

三、总结

干细胞具有分化和自我更新的能力, 通过分化为软骨、旁分泌、抗炎和免疫调节、“归巢”等机制修复关节软骨, 通过抑制炎症和调节免疫系统、归巢、调节阿片类受体、分泌细胞外囊泡等方式来缓解疼痛。更深入的研究干细胞的归巢调节和干细胞来源外泌体的分子机制, 将有助于优化干细胞的 OA 治疗效果。干细胞治疗 OA 有利于改善疼痛和功能评分, 其对软骨信号和 MRI 形态学改善的研究较少, 生成软骨体积的测量需进一步研究。为了解决临床转化的有效性和安全性问题, 干细胞的来源、剂量、注射次数和佐剂等的优化尚需相应的标准来规范和引领这一领域的研究。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

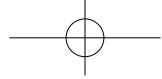
参 考 文 献

[1] Chen R, Jiang Y, Lu L, *et al.* Bibliometric analysis of research trends in stem cell therapy for knee osteoarthritis over the period 2001-2021[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10:996273.

[2] Yu H, Huang Y, Yang L. Research progress in the use of mesenchymal stem cells and their derived exosomes in the treatment of osteoarthritis[J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 80:101684.

[3] Yue L, Berman J. What is osteoarthritis?[J]. *JAMA*, 2022, 327(13):1300.

[4] Turkiewicz A, Petersson IF, Björk J, *et al.* Current and future impact of osteoarthritis on health care: a population-based study with projections to year 2032[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22(11):1826-1832.



- [5] Barnhoorn MC, Wasser MNJM, Roelofs H, *et al.* Long-term evaluation of allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stromal cell therapy for crohn's disease perianal fistulas[J]. *J Crohns Colitis*, 2020, 14(1):64-70.
- [6] Bastos R, Mathias M, Andrade R, *et al.* Intra-articular injection of culture-expanded mesenchymal stem cells with or without addition of platelet-rich plasma is effective in decreasing pain and symptoms in knee osteoarthritis: a controlled, double-blind clinical trial[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2020, 28(6):1989-1999.
- [7] Wang S, Lei B, Zhang E, *et al.* Targeted therapy for inflammatory diseases with mesenchymal stem cells and their derived exosomes: from basic to clinics[J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, 17:1757-1781.
- [8] Ter Huurne M, Schelbergen R, Blattes R, *et al.* Antiinflammatory and chondroprotective effects of intraarticular injection of adipose-derived stem cells in experimental osteoarthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(11):3604-3613.
- [9] Jiang X, Huang B, Yang H, *et al.* TGF- β 1 is involved in vitamin D-induced chondrogenic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells by regulating the ERK/JNK pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(6):2230-2241.
- [10] Mahboudi H, Kazemi B, Soleimani M, *et al.* Enhanced chondrogenesis of human bone marrow mesenchymal stem cell (BMSC) on nanofiber-based polyethersulfone (PES) scaffold[J]. *Gene*, 2018, 643:98-106.
- [11] Lu L, Dai C, Zhang Z, *et al.* Treatment of knee osteoarthritis with intra-articular injection of autologous adipose-derived mesenchymal progenitor cells: a prospective, randomized, double-blind, active-controlled, phase IIb clinical trial[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1):143.
- [12] Platas J, Guillén MI, Pérez Del Caz MD, *et al.* Paracrine effects of human adipose-derived mesenchymal stem cells in inflammatory stress-induced senescence features of osteoarthritic chondrocytes[J]. *Aging*, 2016, 8(8):1703-1717.
- [13] Wang R, Xu B, Xu H. TGF- β 1 promoted chondrocyte proliferation by regulating Sp1 through MSC-exosomes derived miR-135b[J]. *Cell Cycle*, 2018, 17(24):2756-2765.
- [14] Lee SY, Lee JW. 3D spheroid cultures of stem cells and exosome applications for cartilage repair[J]. *Life*, 2022, 12(7):939.
- [15] 曹娟, 丁从珠, 陆邦超, 等. 脐带间质干细胞对骨关节炎的治疗作用及机制研究 [J]. *中华老年医学杂志*, 2018, 37(1):79-83.
- [16] Karp JM, Leng Teo GS. Mesenchymal stem cell homing: the devil is in the details[J]. *Cell Stem Cell*, 2009, 4(3):206-216.
- [17] Si XY, Li JJ, YAO T, *et al.* Transforming growth factor- β 1 in the microenvironment of ischemia reperfusion-injured kidney enhances the chemotaxis of mesenchymal stem cells to stromal cell-derived factor-1 through upregulation of surface chemokine (C-X-C motif) receptor 4[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(5):1794-1798.
- [18] Yu X, Lu C, Liu H, *et al.* Hypoxic preconditioning with cobalt of bone marrow mesenchymal stem cells improves cell migration and enhances therapy for treatment of ischemic acute kidney injury[J]. *PloS one*, 2013, 8(5):e62703.
- [19] Andersen C, Uvebrant K, Mori Y, *et al.* Human integrin α 10 β 1-selected mesenchymal stem cells home to cartilage defects in the rabbit knee and assume a chondrocyte-like phenotype[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1):206.
- [20] Ibáñez L, Guillem-Llobat P, Marín M, *et al.* Connection between mesenchymal stem cells therapy and osteoclasts in osteoarthritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9):4693.
- [21] Lv Z, Cai X, Bian Y, *et al.* Advances in mesenchymal stem cell therapy for osteoarthritis: from preclinical and clinical perspectives[J]. *Bioengineering*, 2023, 10(2):195.
- [22] Spaggiari GM, Capobianco A, Becchetti S, *et al.* Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions: evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation[J]. *Blood*, 2006, 107(4):1484-1490.
- [23] Benvenuto F, Ferrari S, Gerdoni E, *et al.* Human mesenchymal stem cells promote survival of T cells in a quiescent state[J]. *Stem Cells*, 2007, 25(7):1753-1760.
- [24] Zhong Z, Chen A, Fa Z, *et al.* Bone marrow mesenchymal stem cells upregulate PI3K/AKT pathway and down-regulate NF- κ B pathway by secreting glial cell-derived neurotrophic factors to regulate microglial polarization and alleviate deafferentation pain in rats[J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 143:104945.
- [25] Teng Y, Zhang Y, Yue S, *et al.* Intrathecal injection of bone marrow stromal cells attenuates neuropathic pain via inhibition of P2X4R in spinal cord microglia[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1):271.
- [26] Huh Y, Ji RR, Chen G. Neuroinflammation, bone marrow stem cells, and chronic pain[J]. *Front immunol*, 2017, 8:1014.
- [27] Ichiseki T, Shimasaki M, Ueda Y, *et al.* Intraarticularly-injected mesenchymal stem cells stimulate anti-inflammatory molecules and inhibit pain related protein and chondrolytic enzymes in a monoiodoacetate-induced rat arthritis model[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(1):203.
- [28] Li J, Deng G, Wang H, *et al.* Interleukin-1 β pre-treated bone marrow stromal cells alleviate neuropathic pain



- through CCL7-mediated inhibition of microglial activation in the spinal cord[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 42260.
- [29] 李楠琦, 徐雯雯, 汤洋, 等. 骨髓间充质干细胞对树脂毒素介导的小鼠神经病理性疼痛模型镇痛作用及其机制[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2020, 26(9):660-667.
- [30] Guo W, Imai S, Yang JL, *et al*. In vivo immune interactions of multipotent stromal cells underlie their long-lasting pain-relieving effect[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):10107.
- [31] Guo W, Wang H, Zou S, *et al*. Bone marrow stromal cells produce long-term pain relief in rat models of persistent pain[J]. *Stem Cells*, 2011, 29(8):1294-1303.
- [32] Khatab S, van Osch G, Kops N, *et al*. Mesenchymal stem cell secretome reduces pain and prevents cartilage damage in a murine osteoarthritis model[J]. *Eur Cell Mater*, 2018, 36:218-230.
- [33] He L, He T, Xing J, *et al*. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes protect cartilage damage and relieve knee osteoarthritis pain in a rat model of osteoarthritis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1):276.
- [34] Yang WT, Ke CY, Yeh KT, *et al*. Stromal-vascular fraction and adipose-derived stem cell therapies improve cartilage regeneration in osteoarthritis-induced rats[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):2828.
- [35] Zhang Q, Xiang E, Rao W, *et al*. Intra-articular injection of human umbilical cord mesenchymal stem cells ameliorates monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis in rats by inhibiting cartilage degradation and inflammation[J]. *Bone Joint Res*, 2021, 10(3):226-236.
- [36] Xing D, Wang K, Wu J, *et al*. Clinical-grade human embryonic stem cell-derived mesenchymal stromal cells ameliorate the progression of osteoarthritis in a rat model[J]. *Molecules*, 2021, 26(3):604.
- [37] Jeon HJ, Yoon KA, An ES, *et al*. Therapeutic effects of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells combined with cartilage acellular matrix mediated via bone morphogenic protein 6 in a rabbit model of articular cruciate ligament transection[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2020, 16(3):596-611.
- [38] Huňáková K, Hluchý M, Špaková T, *et al*. Study of bilateral elbow joint osteoarthritis treatment using conditioned medium from allogeneic adipose tissue-derived MSCs in Labrador retrievers[J]. *Res Vet Sci*, 2020, 132:513-520.
- [39] Chen C, Song J, Qiu J, *et al*. Repair of a meniscal defect in a rabbit model through use of a thermosensitive, injectable, in situ crosslinked hydrogel with encapsulated bone mesenchymal stromal cells and transforming growth factor β 1[J]. *Am J Sports Med*, 2020, 48(4): 884-894.
- [40] Abpeikar Z, Moradi L, Javdani M, *et al*. Characterization of macroporous polycaprolactone/Silk Fibroin/Gelatin/Ascorbic acid composite scaffolds and in vivo results in a rabbit model for meniscus cartilage repair[J]. *Cartilage*, 2021, 13(2_suppl):1583S-1601S.
- [41] 章晓云, 曾浩, 孟林. 膝关节炎疼痛机制及治疗研究进展[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2023, 29(1):50-58.
- [42] Lamo-Espinosa JM, Blanco JF, Sánchez M, *et al*. Phase II multicenter randomized controlled clinical trial on the efficacy of intra-articular injection of autologous bone marrow mesenchymal stem cells with platelet rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis[J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1):356.
- [43] Lu L, Dai C, Du H, *et al*. Intra-articular injections of allogeneic human adipose-derived mesenchymal progenitor cells in patients with symptomatic bilateral knee osteoarthritis: a phase I pilot study[J]. *Regen Med*, 2020, 15(5):1625-1636.
- [44] Hernigou P, Delambre J, Quiennec S, *et al*. Human bone marrow mesenchymal stem cell injection in subchondral lesions of knee osteoarthritis: a prospective randomized study versus contralateral arthroplasty at a mean fifteen year follow-up[J]. *Int Orthop*, 2021, 45(2): 365-373.
- [45] Estrada E, Décima JL, Rodríguez M, *et al*. Patient-reported outcomes after platelet-rich plasma, bone marrow aspirate, and adipose-derived mesenchymal stem cell injections for symptomatic knee osteoarthritis[J]. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*, 2020, 13: 1179544120931086.
- [46] Ruane JJ, Ross A, Zigmont V, *et al*. A single-blinded randomized controlled trial of mesenchymal stem cell therapy for the treatment of osteoarthritis of the knee with active control[J]. *J Stem Cells Regen Med*, 2021, 17(1):3-17.
- [47] Muthu S, Patil SC, Jeyaraman N, *et al*. Comparative effectiveness of adipose-derived mesenchymal stromal cells in the management of knee osteoarthritis: a meta-analysis[J]. *World J Orthop*, 2023, 14(1):23-41.
- [48] Park YB, Lee HJ, Nam HC, *et al*. Allogeneic umbilical cord-blood-derived mesenchymal stem cells and hyaluronate composite combined with high tibial osteotomy for medial knee osteoarthritis with full-thickness cartilage defects[J]. *Medicina*, 2023, 59(1):148.
- [49] Chen CF, Hu CC, Wu CT, *et al*. Treatment of knee osteoarthritis with intra-articular injection of allogeneic adipose-derived stem cells (ADSCs) ELIXCYTE®: a phase I/II, randomized, active-control, single-blind, multiple-center clinical trial[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1):562.