

人脐带血间充质干细胞治疗膝关节骨关节炎疗效研究

孙月¹, 刘欣伟², 向杜磊^{2,4}, 赵根^{2,5}, 李涵^{2,4}, 金文铭^{2,3}

北部战区总医院 1. 医学信息数据室; 2. 骨科, 辽宁 沈阳 110016; 3. 中国医科大学北部战区总医院研究生培养基地, 辽宁 沈阳 110016; 4. 锦州医科大学北部战区总医院研究生联合培养基地, 辽宁 沈阳 110016; 5. 大连医科大学北部战区总医院研究生联合培养基地, 辽宁 沈阳 110016

摘要 目的 探讨人脐带血间充质干细胞(UC-MSCs)治疗膝关节骨关节炎的临床疗效和安全性。方法 选取自 2018 年 1 月至 2019 年 5 月收治的 48 例膝关节骨关节炎患者为研究对象。根据随机数字表法将患者分为 UC-MSCs 组和安慰剂组, 每组各 24 例。UC-MSCs 组患者给予膝关节腔内注射 UC-MSCs 治疗, 安慰剂组患者膝关节腔内注射生理盐水。随访 12 个月, 比较两组患者的 WOMAC、Lysholm 评分; 观察两组患者注射 UC-MSCs 后的软骨缺损变化情况以及安全性等。结果 治疗 6、12 个月, UC-MSCs 组患者的 WOMAC 评分均较治疗前明显下降, Lysholm 评分均较治疗前明显提高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 安慰剂组患者的 WOMAC、Lysholm 评分与治疗前比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 6、12 个月, UC-MSCs 组患者的 WOMAC 评分均明显低于安慰剂组, Lysholm 评分均明显高于安慰剂组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。随访 12 个月, 两组患者均未发现严重不良事件。结论 膝关节腔内注射 UC-MSCs 治疗膝关节骨关节炎疗效更佳, 且安全性较高。

关键词 膝关节; 骨关节炎; 脐带血间充质干细胞

中图分类号: R684.3

DOI: 10.16048/j.issn.2095-5561.2022.01.03

文章编号: 2095-5561(2022)01-0007-04

Effect of human umbilical cord blood mesenchymal stem cells in the treatment of knee osteoarthritis

SUN Yue, LIU Xin-wei, XIANG Du-lei, ZHAO Gen, LI Han, JIN Wen-ming (Room of Medical Information & Data, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110016, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and safety of umbilical cord blood mesenchymal stem cells (UC-MSCs) in the treatment of knee osteoarthritis. **Methods** A retrospective study was performed on 48 cases of patients with knee osteoarthritis from January 2018 to May 2019. The patients were randomly divided into UC-MSCs group and placebo group. Patients in the UC-MSCs group were treated with intracavitary injection of UC-MSCs, and patients in the placebo group were treated with intracavitary injection of normal saline. After 12 months of follow-up, WOMAC and Lysholm scores were compared between the two groups. The safety and changes of cartilage defects after UC-MSCs injection were observed in the two groups. **Results** After 6 and 12 months of treatment, the WOMAC score of UC-MSCs group were significantly lower than before treatment, and Lysholm score of UC-MSCs group were significantly higher than before treatment ($P < 0.05$). There were no significant differences in WOMAC and Lysholm scores in placebo group compared with before treatment ($P > 0.05$). After 6 and 12 months of treatment, the WOMAC score of UC-MSCs group was significantly lower than that of placebo group, and Lysholm score was significantly higher than that of placebo group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). After 12 months of follow-up, no serious adverse events were found in both groups. **Conclusion** UC-MSCs intravenously injected into the knee for the treatment of knee osteoarthritis has good efficacy and high safety.

Key words: Knee joint; Osteoarthritis; Umbilical cord blood mesenchymal stem cells

军事训练伤致膝关节功能障碍较常见的疾病为半月板损伤、软骨损伤、关节炎, 如未得到及时的治疗, 极易继发膝关节骨关节炎。膝关节骨关节炎的临床症状表现为关节疼痛、压痛、僵硬、关节肿胀、活动受限、关节不稳及畸形等。有研究报道, 全球 60 岁以上人群中, 男性发病率约 10%, 女性发

率约 18%, 约 80% 膝关节骨关节炎患者行动受限, 约 25% 患者导致残疾^[1]。近年来, 人脐带血间充质干细胞 (umbilical cord blood mesenchymal stem cells, UC-MSCs) 被用于治疗骨关节炎, 因其易于获取且较为安全而备受关注^[2-4]。此外, UC-MSCs 可释放生长因子和细胞因子, 由于骨关节炎的病理生理学基于退化和炎症, 因此, UC-MSCs 不仅具有旁分泌作用, 还能降低免疫反应、修复局部组织、改善关节内环境^[5-8]。目前, 关节内注射骨髓间充质干

基金项目: 沈阳联勤保障中心自选科研项目 (2020-485)

第一作者: 孙月 (1984-), 女, 辽宁沈阳人, 硕士

通信作者: 金文铭, E-mail: 505263063@qq.com

细胞、脂肪间充质干细胞治疗膝关节骨关节炎已取得一定的临床疗效^[9-11],但 UC-MSCs 治疗膝关节骨关节炎的相关研究较少。因此,本研究旨在探讨 UC-MSCs 治疗膝关节骨关节炎的临床疗效和安全性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般方法

选取自 2018 年 1 月至 2019 年 5 月收治的 48 例膝关节骨关节炎患者为研究对象。根据随机数字表法将患者分为 UC-MSCs 组与安慰剂组,每组各 24 例。UC-MSCs 组:男性 20 例,女性 4 例;年龄范围 18~50 岁,年龄(35±5)岁。安慰剂组:男性 15 例,女性 9 例;年龄范围 19~46 岁,年龄(35±5)岁。两组患者在性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)诊断为膝关节骨关节炎;(2)无其他自身免疫性或全身性疾病;(3)同意不参加其他研究,并在参加本研究期间不接受其他骨性关节炎治疗。排除标准:(1)入组 1 年内有酗酒或有静脉药瘾者;(2)除骨性关节炎以外的严重全身性疾病,研究者认为可能会干扰受试者治疗或依从性,包括未被控制的具有临床意义的泌尿、循环、呼吸、神经、精神、消化、内分泌等系统疾病;(3)合并类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、系统性硬化症、多软骨炎等弥漫性结缔组织病;(4)强制性脊柱炎、与感染因素相关的关节炎、伴有有关节表现的骨和软骨疾病、结节病、银屑病、痛风、结核等;(5)患有恶性肿瘤或有恶性肿瘤病史者;(6)过敏体质、曾有对血制品过敏史。本研究经医院伦理委员会审批通过,所有患者或家属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

UC-MSCs 组患者给予膝关节腔内 2 次注射 2×10^7 个 UC-MSCs,每次间隔 3 周。安慰剂组患者给予膝关节腔内注射生理盐水 2 次,每次间隔 3 周。两组患者均在注射后 6、12 个月进行随访,每次就诊时,进行疗效和安全性评估。

1.3 疗效判定标准

采用 WOMAC 评分根据患者临床症状、关节炎及疼痛严重程度评价患者的临床疗效;Lysholm 评分根据支撑、交锁、疼痛、肿胀,关节稳定性等指标评价半月板损伤的膝关节功能^[12]。

1.4 观察指标

(1)安全性,记录患者不良反应发生时间、严重程度及处理措施。(2)影像学检查软骨缺损大小和深度。MRI 检查中软骨缺损的深度根据改良的 Noyes 分级系统进行分类^[13]。为在 MRI 检查中计算软骨缺损大小,在矢状(前后)和冠

状(内外侧)图像中分析隔室中具有改良 Noyes 分级中 3 级和 4 级的软骨缺损最大直径。

软骨缺损面积 = 矢状前后直径 × 冠状内外侧直径

1.5 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例(百分率)表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 WOMAC 评分比较

治疗前,两组患者的 WOMAC 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 6、12 个月,UC-MSCs 组患者的 WOMAC 评分均较治疗前明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$);安慰剂组患者的 WOMAC 评分与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 6、12 个月,UC-MSCs 组患者的 WOMAC 评分均明显低于安慰剂组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者 WOMAC 评分比较($\bar{x} \pm s$, 评分/分)

组别	治疗前	治疗 6 个月	治疗 12 个月
安慰剂组	59.0 ± 9.3	54.5 ± 10.7	52.2 ± 11.3
UC-MSCs 组	60.0 ± 11.0	42.7 ± 10.1 ^①	26.7 ± 13.3 ^①
P 值	>0.05	<0.05	<0.05

注:与本组治疗前比较,^① $P<0.05$

2.2 Lysholm 评分

治疗前,两组患者的 Lysholm 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 6、12 个月,UC-MSCs 组患者的 Lysholm 评分均较治疗前明显提高,差异有统计学意义($P<0.05$);安慰剂组患者的 Lysholm 评分与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 6、12 个月,UC-MSCs 组患者的 Lysholm 评分均明显高于安慰剂组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者 Lysholm 评分比较($\bar{x} \pm s$, 评分/分)

组别	治疗前	治疗 6 个月	治疗 12 个月
安慰剂组	67.2 ± 10.3	68.3 ± 8.3	68.5 ± 9.5
UC-MSCs 组	66.5 ± 11.1	72.5 ± 10.9 ^①	86.5 ± 10.7 ^①
P 值	>0.05	<0.05	<0.05

注:与本组治疗前比较,^① $P<0.05$

2.3 两组患者 MRI 指标比较

治疗后 12 个月,

UC-MSCs 组患者软骨缺损面积与治疗前比较无明显进展; 安慰剂组患者软骨缺损面积较治疗前增

加。见图 1~2。

2.4 两组患者的安全性比较 UC-MSCs 组 9 例患

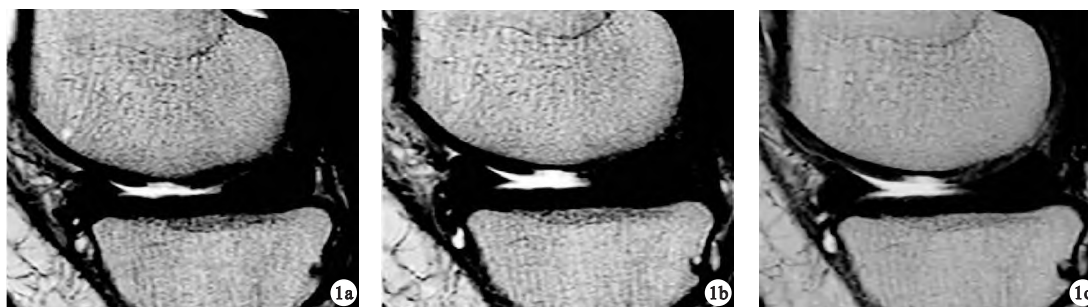


图 1 UC-MSCs 组患者左膝关节 MRI (a. 治疗前; b. 治疗后 6 个月; c. 治疗后 12 个月)

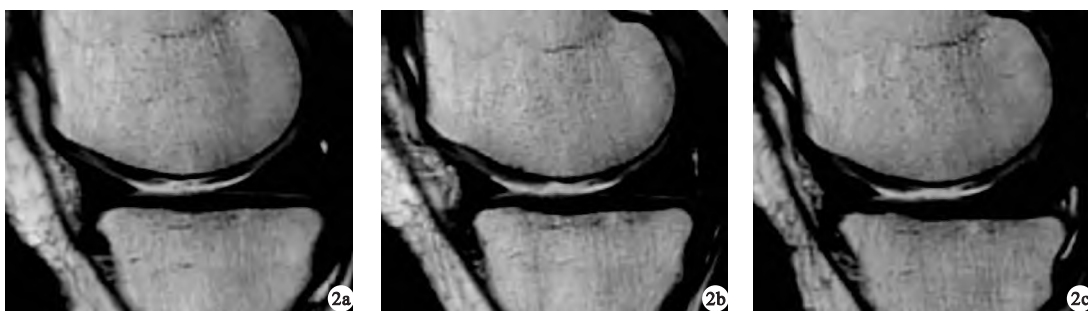


图 2 安慰剂组患者左膝关节 MRI (a. 治疗前; b. 治疗后 6 个月; c. 治疗后 12 个月)

者出现关节疼痛、肿胀等不良反应。安慰剂组 1 例患者出现关节积液。两组患者均通过服用非甾体抗炎药后恢复。无患者因发生不良事件而停止研究。

3 讨论

膝关节骨关节炎是一种以关节软骨变性破坏、周围软组织炎症增生、软骨下骨硬化裸露和骨赘形成为特征的一种难治性疾病,其发病率随年龄增长而增高^[4]。有研究报道,膝关节骨关节炎患者在关节内注射骨髓间充质干细胞 12 个月后,MRI 显示患者原来软骨缺损的位置出现纤维软骨的生长^[8,11]。有研究显示,注射脂肪间充质干细胞 12 个月,关节镜检查可以看到镜下存在软骨再生^[4]。本研究结果显示,膝关节骨关节炎患者关节内注射 UC-MSCs 可获得满意的临床疗效和功能改善,且随访 12 个月,未发生不良事件。注射 UC-MSCs 12 个月后,UC-MSCs 组患者的 WOMAC 总分显著降低。这说明,关节内注射 UC-MSCs 可以在 12 个月内明显改善膝关节骨关节炎患者的临床症状。因此,关节内注射 UC-MSCs 将是治疗骨关

炎的一个可行的选择。在本研究中,注射 UC-MSCs 后的膝关节 MRI 影像显示,软骨缺损面积未增加,但安慰剂组患者的软骨缺损面积增加。这说明,注射 UC-MSCs 可抑制膝关节骨关节炎患者软骨缺损进程。本研究中,UC-MSCs 组 9 例患者出现膝关节疼痛肿胀和活动范围受限,但均通过口服非甾体抗炎药缓解,这亦为今后的临床治疗方案提供了一些选择。但本研究尚存在一定的局限性,纳入的样本量较小,不足以充分说明 MRI 结果的准确性;WOMAC 评分和 Lysholm 评分是主观结果,可能因患者主观感觉不同而存在误差;随访时间较短,今后需要扩大样本量,作长期随访的对照研究来进一步证实其疗效。

综上所述,关节腔内注射 UC-MSCs 治疗膝关节骨关节炎可改善患者的临床症状,延缓炎症进展。

参考文献:

- [1] Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis [J]. Lancet, 2019, 393(10182): 1745-1759.
- [2] Barry F, Murphy M. Mesenchymal stem cells in joint disease and repair [J]. Nat Rev Rheumatol, 2013, 9(10): 584-594.

- [6] Horie M, Choi H, Lee RH, et al. Intra-articular injection of human mesenchymal stem cells (MSCs) promote rat meniscal regeneration by being activated to express Indian hedgehog that enhances expression of type II collagen [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2012, 20(10): 1197-1207.
- [7] Caplan AI. Why are MSCs therapeutic? New data: new insight [J]. *J Pathol*, 2009, 217(2): 318-324.
- [8] Yang SH, Wu CC, Shih TT, et al. In vitro study on interaction between human nucleus pulposus cells and mesenchymal stem cells through paracrine stimulation [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2008, 33(18): 1951-1957.
- [9] Reesink HL, Sutton RM, Shurer CR, et al. Galectin-1 and galectin-3 expression in equine mesenchymal stromal cells (MSCs), synovial fibroblasts and chondrocytes, and the effect of inflammation on MSC motility [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 243.
- [10] Wei CC, Lin AB, Hung SC. Mesenchymal stem cells in regenerative medicine for musculoskeletal diseases: bench, bedside, and industry [J]. *Cell Transplant*, 2014, 23: 505-512.
- [11] Im GI. Tissue engineering in osteoarthritis: current status and prospect of mesenchymal stem cell therapy [J]. *BioDrugs*, 2018, 32(3): 183-192.
- [12] Vega A, Martín-Ferrero MA, Del Canto F, et al. Treatment of knee osteoarthritis with allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells: a randomized controlled trial [J]. *Transplantation*, 2015, 99(8): 1681-1690.
- [13] Lamo-Espinosa JM, Prósper F, Blanco JF, et al. Long-term efficacy of autologous bone marrow mesenchymal stromal cells for treatment of knee osteoarthritis [J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 506.
- [14] Hernigou J, Vertongen P, Rasschaert J, et al. Role of scaffolds, subchondral, intra-articular injections of fresh autologous bone marrow concentrate regenerative cells in treating human knee cartilage lesions: different approaches and different results [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 3844.
- [15] Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee [J]. *J Rheumatol*, 1988, 15(12): 1833-1840.
- [16] Kijowski R, Blankenbaker DG, Davis KW, et al. Comparison of 1.5- and 3.0-T MR imaging for evaluating the articular cartilage of the knee joint [J]. *Radiology*, 2009, 250(3): 839-848.
- [17] Jo CH, Lee YG, Shin WH, et al. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: a proof-of-concept clinical trial [J]. *Stem Cells*, 2014, 32(5): 1254-1266.

(收稿日期: 2021-09-10)