

• 综述 •

间充质干细胞治疗膝关节骨性关节炎的应用进展

巩树伟 刘爱峰 危慕彬 何建浩 涂智恒

天津中医药大学第一附属医院骨伤科 300381

通信作者:刘爱峰,Email:draifeng@163.com

【摘要】 膝关节骨性关节炎(KOA)是导致中老年人膝关节疼痛和残疾的主要原因。KOA 是一种复杂的疾病,受多种致病因素控制,其中包括一般体质因素如年龄、性别、肥胖、家族史等以及膝关节局部不利的机械因素如创伤、运动损伤及日常劳损。该病患病率与遗传因素有关,目前保守治疗作用有限,且膝关节置换术会伴有诸多并发症。间充质干细胞(MSCs)最初在骨髓中被发现,继而在外周血、脐带血、骨骼肌、心脏和脂肪组织也可提取,具有较高的可塑性和多能性。MSCs 的发现为治疗 KOA 提供了一种新的方法,由于其具有强大的软骨修复及再生功能,近年来研究者对 MSCs 治疗 KOA 的疗效、安全性及作用机制进行了大量试验研究。旨在对上述研究进行系统综述。

【关键词】 间充质干细胞; 膝关节骨性关节炎; 应用

基金项目:国家自然科学基金(81873316,81673994)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4181.2019.04.014

Research progress in the application of mesenchymal stem cells in the treatment of knee osteoarthritis Gong

Shuwei, Liu Aifeng, Wei Mubin, He Jianhao, Tu Zhiheng

Department of Orthopaedics, the First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

Corresponding author: Liu Aifeng, Email: draifeng@163.com

【Abstract】 Knee osteoarthritis (KOA) is the main cause of knee pain and disability in the elderly. KOA is a complex disease that is controlled by a variety of pathogenic factors, including general physical factors such as age, gender, obesity, family history, and mechanical factors, and unfavorable mechanical factors to the knee joint, such as trauma, sports injuries, and daily routines. The prevalence of KOA is related to genetic factors. Currently, conservative treatment has limited effects to this disease, and knee joint replacement is usually associated with many complications. Mesenchymal stem cells(MSCs) were first discovered in the bone marrow and subsequently found in peripheral blood, cord blood, skeletal muscle, heart and adipose tissue, which have high plasticity and pluripotency. The discovery of MSCs provides a new method for the treatment of KOA. Due to its powerful cartilage repair and regeneration function, researchers have conducted a large number of experimental studies on the efficacy, safety and mechanism of MSCs in the treatment of KOA in recent years. In this paper, the above studies presented were systematically reviewed.

【Key words】 Mesenchymal stem cells; Knee osteoarthritis; Application

Fund program: National Natural Foundation of China (81873316, 81673994)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4181.2019.04.014

0 引言

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是世界上发病率最高的疾病之一,最终将导致患者软骨变性、慢性关节疼痛以及残疾^[1]。预计至 2020 年将成为第四大致残因素,严重影响患者的生活质量^[2]。膝关节骨性关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是临床上最常见的慢性骨关节炎^[3],由于膝关节软骨无血供,营养来源于 4 周关节液的滋养,损坏后很难新生,导致目前临床

中缺乏有效的治疗措施来修复软骨破损^[4]。保守治疗方法(包括中医理疗、服用消炎药、关节注射等)虽可用于减轻疼痛和改善关节功能^[5],但若保守治疗疗效不佳,膝关节置换术是唯一可行的治疗方案^[6]。全膝关节置换术(total knee replacement, TKA)目前仍存在许多并发症^[7],多达 20%的患者在 TKA 后会复发膝关节疼痛和其他问题^[8],且高达 2%的患者出现重大并发症,如死亡、肺栓塞和严重感染^[9]。在此情况下,研发高效、经济的保膝治疗方法对 KOA

患者意义重大。干细胞疗法提供了一种修复软骨技术。间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSCs)作为一种多功能的间质细胞能分化为多种细胞类型,包括成骨细胞、软骨细胞、肌细胞和骨髓脂肪组织等^[10],还具有取材容易、组织相容性好及表型稳定等优点^[11],最重要的是,它们可分泌生长因子和趋化因子来增加血管生成和细胞增殖^[12]。这些特性与优点使 MSCs 成为一种良好的 KOA 损坏软骨修复剂^[13]。

1 MSCs 的生理特性及应用基础

MSCs 可从脂肪、骨髓、髌下脂肪垫和脐血等提取得到。MSCs 最初来源于骨髓,且至今仍为最常用的来源,其被称为骨髓基质干细胞^[14]。Till 和 McCulloch^[15]于 20 世纪 60 年代首次揭示了骨髓细胞的克隆性质^[15]。2006 年,我国首先从胎盘和脐带中提取出充质干细胞,此类来源的 MSCs 不但拥有其他 MSCs 的生物学特征,且具有以下优势:①脐血中的干、祖细胞更初级,有更强的分裂能力。②免疫细胞较幼小,免疫能力低,不会导致免疫反应。③干细胞易被提取,纯度高,无其他细胞污染等^[16]。1995 年,完成了第一个 MSCs 的临床试验。该研究纳入 15 例患者注射了体外培养的 MSCs,以测试该方法的安全性^[17]。此后,大量的临床试验相继展开。

2 MSCs 的临床应用

由于 MSCs 可直接在关节内注射,可避免手术和相关的副作用,如骨膜肥厚和骨化、免疫反应和异种移植物植入引起的疾病传播^[18]。更重要的是,简单易行的注射可提供更便捷、易于接受的治疗环境。近年来,其有效性、安全性与易操作性已受到国内外医务人员的广泛关注。临床中应用 MSCs 治疗 KOA 患者主要分为以下几步:①评估患者的整体情况,若患者不存在严重感染、严重精神障碍、心功能不全等的情况下,对患者细胞动员 4~5 d。②使用细胞分离机对 MSCs 进行采集与分离。③进行体外 MSCs 培养及扩增。④对培养成功的 MSCs 进行自体移植^[19],目前主流的移植手段包括局部注射 MSCs、载 MSCs 支架植入以及混合注射。

2.1 局部注射 MSCs

局部注射 MSCs 是治疗 KOA 最简单、最方便的方法^[20]。其技术的优势在于不仅可加快关节软骨的恢复,还可预防 OA 导致的退行性病变^[21]。2002 年, Wakitani 和 Yamamoto^[22]为促进关节软骨破坏的恢复,其团队将自体间充质细胞移植到软骨破损部分。结果发现,间充质细胞移植 2 周后原缺损的全

部区域被软骨占据,软骨细胞与宿主骨接触的修复性软骨开始生长,且开始浸润血管,移植 4 周后修复性软骨与自体软骨天然融合。一年后, Murphy 等^[23]对切除内侧半月板以及前交叉韧带模拟关节损伤的动物进行研究,发现注入自体间充质细胞的动物内侧半月板有明显的再生迹象,且新形成的组织中存在移植细胞。这些研究结果初步证实了直接注入 MSCs 对 KOA 患者软骨修复的有效性。

2008 年, Centeno 等^[24]从骨髓中分离 MSCs 并进行体外培养治疗经 MR 证实为 KOA 的患者。其研究结果发现,在注射 MSCs 后 24 周,患者通过 MR 检查显示有明显的软骨和半月板生长,运动范围增大, VAS 疼痛评分降低。结果证明,自体 MSCs 培养及经皮注射可明显促进关节软骨生长,减轻疼痛,增加关节活动度,其对骨关节炎和半月板损伤的微创治疗具有重要的意义。2012 年, Koh 和 Choi^[25]从髌下脂肪垫中分离 MSCs 并对 KOA 患者进行体外培养治疗。该研究对 25 例 KOA 患者进行干细胞注射联合关节镜下清创,该手术通过外侧门静脉处皮肤切口,从髌下脂肪垫内侧获取脂肪滑膜,体外培养 MSCs 后在门诊进行注射。首先将膝关节抽吸术用于关节血肿,之后在膝关节注射富血小板血浆(platelet rich plasma, PRP) MSCs 混合液,最后使患者膝关节被动弯曲和伸展几次,以便让 PRP 干细胞在成为凝胶之前分布在关节各处。术后只有 1 例患者出现明显疼痛和肿胀,2 周后自行消退。试验组患者经 Lysholm 评分、Tegner 活动量表以及 VAS 评分在最后一次随访时均有显著改善。2016 年, Wang 等^[26]通过关节内注射脐源性 MSCs 治疗退行性 KOA 患者并探讨其安全性和有效性。发现注射细胞 1 周后,治疗组疼痛和肿胀发生率高于安慰剂组,但未出现严重不良反应,治疗后 1~6 个月, MSCs 治疗组 Lysholm 膝关节功能评分、WOMAC 评分量表及 SF-36 量表评分均明显优于治疗前,而安慰剂组治疗前后 Lysholm 膝关节功能评分、SF-36 量表评分无显著差异。两组比较发现,治疗后 2 个月内各项评分并无显著差异,但 MSCs 治疗组 3~6 个月评分明显优于安慰剂组。结果说明应用脐源性 MSCs 关节内注射可提高患者关节功能和生活质量,且 MSCs 在植入 1 个月后起效。以上研究结果证实无论是骨髓源、脂肪源还是脐血源 MSCs 均有良好的软骨再生作用以及对 KOA 明确的治疗意义。对于 MSCs 植入剂量问题, Jo 等^[27]认为 MSCs 注射剂量为 1.0×10^8 单位时,可在最大程度上改善 KOA 患者膝关节的功能和疼痛,且不会出现不良事件。3 年后,该团队研

究结果表明,注射高剂量的 MSCs(1.0×10^8)较中剂量组(5.0×10^7)以及低剂量组(1.0×10^7)种植出的软骨质量好,且中、低剂量组在植入 1 年后软骨易损坏^[28];但对于同一问题,Pers 等^[29]团队发现接受低剂量(2.0×10^6)MSCs 治疗的患者较中剂量(1.0×10^7)和高剂量(5.0×10^7)治疗后疼痛水平和功能改善明显。

2.2 载 MSCs 支架植入

MSCs 支架是为 MSCs 提供养料以及稳定环境的一种组织,按其质地不同可分为胶原蛋白、纤维、透明质酸(hyaluronic acid, HA)等类型^[30]。在 MSCs 技术提出之前,就曾有研究者使用支架技术运输体外培养的软骨细胞植入关节面上,但效果欠佳。MSCs 技术兴起后,Lamo-Espinosa 等^[31]探索 MSCs 支架治疗 KOA 的安全性和有效性,并确定最佳剂量。该研究将 30 例诊断为 KOA 的患者随机分为两组,对照组为关节内单独注射 HA,治疗组使用注射剂量分别为 1.0×10^7 和 1.0×10^8 的 MSCs 联合 HA 支架,随访 12 个月。结果发现治疗组软骨修复效果优于对照组,且在细胞剂量为 1.0×10^8 的情况下关节软骨修复效果最好,可最大程度地改善 KOA 的功能。此研究成果确定了未来的试验方向;但该实验随访时间较短,未能明确 MSCs 支架治疗后的长期效果。为探索 MSCs 支架技术的长期有效性,Park 等^[32]对异基因脐源性 MSCs 联合 HA 支架技术的治疗效果进行了为期 7 年的临床试验。该研究对严重软骨破损患者进行 MSCs 支架治疗,术后 3 个月在关节镜检中发现有完整的新生软骨,在 6 个月时 VAS 评分和 IKDC 膝关节量表提示疼痛减轻,1 年时植入关节组织表现为透明软骨,3 年时 MR 检查显示再生软骨持续存在,7 年时关节无成骨或肿瘤发生。该研究结果说明应用这种新型 MSCs 联合支架再生膝关节软骨是长期安全有效的。同样,使用胶原蛋白等其他材料作为 MSCs 支架也被证明具有良好的治疗效果^[33]。Tseng 等^[34]进行了胶原蛋白支架承载异种 MSCs 软骨修复效果的动物实验,其将猪膝关节前交叉韧带横切,手术诱导 OA。4 个月后,使用胶原蛋白支架承载异种 MSCs 嵌入软骨损伤区域并设立对照组进行对比,结果发现所有前交叉韧带切开术动物均出现骨关节炎改变。在支架联合 MSCs 诱导 14 d 后,动物膝关节表达出 SOX9、COMP 等软骨标记物。植入 5 个月后,膝关节再生组织质量支架联合 MSCs 组明显优于对照组。实验结果证明胶原蛋白、纤维、HA 等支架材料联合 MSCs 可有效地诱导软骨修复。

2.3 混合注射

混合注射即 MSCs 联合生长因子、细胞因子与支架夹杂植入,使用支架提供载体,生长因子提供催化作用。Turajane 等^[35]对 5 例 KOA 患者关节镜下植入 MCS 联合自体外周血干细胞,使用 HA 作为支架并添加生长因子进行培养催化,在 1 个月和 6 个月时所有患者的 WOMAC 膝关节评分均有显著改善,且停用止痛药治疗未见不良反应。电镜扫描显示 MSCs 附着于关节表面并进行增殖,且支架上蛋白多糖和糖胺多糖含量增加,提示透明软骨存在。该研究结果初步说明了 MSCs 支架混合生长因子技术的治疗作用,为以后的研究提供了新的方向;但该试验未进行纳入患者的分组,方法较不严谨。随后,该团队继续研究 MSCs 混合注入技术并探索该技术的临床价值,即该技术可有效地减少 TKA 纳入结局指标。该研究将保守干预失败且符合 TKA 手术指征的 KOA 患者分为 3 组:第 1 组为 MSCs 联合 HA,且使用粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)进行调节,第 2 组在第 1 组基础上去掉 G-CSF,第 3 组为仅使用 HA 干预。观察 12 个月发现,除第 3 组外,其余两组均未进行 TKA 手术,且第 1 组与第 2 组在 6 个月和 12 个月的 WOMAC 总分明显高于第 3 组。说明 MSCs、生长因子联合支架植入技术可有效增强保守治疗 KOA 的效果^[36]。

3 结 语

综上所述,在今后的研究中,作为遗传信息载体的外泌体应给予更多关注。目前已有研究结果证明其所具有的优势大于其对应的 MSCs。①外泌体是细胞分泌的小生物膜囊泡。与 MSCs 不同的是,其形状更小、更为简单、容易生产、提取以及运输,甚至更易通过审查^[37]。②MSCs 外泌体(mesenchymal stem cell exosomes, ESC-MSCs)没有细胞的活性,解决了使用 MSCs 过程中产生的肿瘤风险。③ESC-MSCs 是药物传递的理想载体,因 ESC-MSCs 包裹着丰富的蛋白质和 RNA,可通过质膜将其传递到靶细胞中,而被人体很好地耐受^[38]。ESC-MSCs 已被证实存在缓解 OA 的潜力。研究结果发现,在关节内注射 ESC-MSCs 可减轻软骨破坏和基质的降解^[39]。

近年来,干细胞已成为生物医学研究的热点,尤其在再生医学领域^[40],使用 MSCs 治疗 KOA 的研究日益增加,且该技术对软骨修复的效果令人鼓舞;但对于 MSCs 的剂量、干预时机、类型、传递方式和

路径等问题仍不十分明确,因此,尚需要大量的大样本以及多中心的试验来研究 MSCs 治疗 KOA 的诸多问题。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Brooks PM. Impact of osteoarthritis on individuals and society: how much disability? Social Consequences and health economic implications [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2002, 14 (5): 573-577. DOI: 10.1097/00002281-200209000-00017.
- [2] Flemming DJ, Gustas-French CN. Rapidly progressive osteoarthritis: a review of the clinical and radiologic presentation [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2017, 19(7): 1-6. DOI:10.1007/s11926-017-0665-5.
- [3] Lespasio MJ, Piuze NS, Husni ME, et al. Knee osteoarthritis: a primer[J]. *Perm J*, 2017, 21: 16-183. DOI: 10.7812/TPP/16-183.
- [4] Goldring SR, Goldring MB. Changes in the osteochondral unit during osteoarthritis: structure, function and cartilage-bone crosstalk[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(11): 632-644. DOI:10.1038/nrrheum.2016.148.
- [5] 裴敏蕾, 戴琪萍, 车涛, 等. 电针膝眼穴治疗膝骨性关节炎的临床研究[J]. *中医正骨*, 2006, 18(03):15-16. DOI: 10.3969/j.issn.1001-6015.2006.03.006.
Qiu ML, Dai QP, Che T, et al. Clinical study on the treatment of knee osteoarthritis by electric acupuncture of Xiyuan[J]. *J Trad Chin Orthop Trauma*, 2006, 18(03):15-16. DOI: 10.3969/j.issn.1001-6015.2006.03.006.
- [6] Liddle AD, Pegg EC, Pandit H. Knee replacement for osteoarthritis [J]. *Maturitas*, 2013, 75(2): 131-136. DOI: 10.1016/j.maturitas.2013.03.005.
- [7] Singh JA, Kundukulam J, Riddle DL, et al. Early postoperative mortality following joint arthroplasty: a systematic review [J]. *J Rheumatol*, 2011, 38(7): 1507-1513. DOI:10.3899/jrheum.110280.
- [8] Bourne RB, Chesworth BM, Davis AM, et al. Patient satisfaction after total knee arthroplasty: who is satisfied and who is not?[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2010, 468(1): 57-63. DOI:10.1007/s11999-009-1119-9.
- [9] Soohoo NF, Lieberman JR, Ko CY, et al. Factors predicting complication rates following total knee replacement[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2006, 88A(3): 480-485. DOI:10.2106/JBJS.E.00629.
- [10] Luzzani CD, Miriuka SG. Pluripotent stem cells as a robust source of mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cell Rev*, 2017, 13(1): 68-78. DOI: 10.1007/s12015-016-9695-z.
- [11] Wong SP, Rowley JE, Redpath AN, et al. Pericytes, mesenchymal stem cells and their contributions to tissue repair[J]. *Pharmacol Ther*, 2015, 151(151): 107-120. DOI:10.1016/j.pharmthera.2015.03.006.
- [12] Spees JL, Lee RH, Gregory CA. Mechanisms of mesenchymal stem/stromal cell function[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7(1): 1-13. DOI: 10.1186/s13287-016-0363-7.
- [13] Nakamura Y, Miyaki S, Ishitobi HA, et al. Mesenchymal-stem-cell-derived exosomes accelerate skeletal muscle regeneration[J]. *FEBS Lett*, 2015, 589(11): 1257-1265. DOI:10.1016/j.febslet.2015.03.031.
- [14] Polymeri A, Giannobile WV, Kaigler D. Bone marrow stromal stem cells in tissue engineering and regenerative medicine [J]. *Horm Metab Res*, 2016, 48(11): 700-713. DOI:10.1055/s-0042-118458.
- [15] Till JE, McCulloch EA. Hemopoietic stem cell differentiation. [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1980, 605(4): 431-459. DOI: 10.1016/0304-419X(80)90009-8.
- [16] Chen YW, Yu YC, Chen L, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells: a new therapeutic option for tooth regeneration[J]. *Stem Cells Int*, 2015(9): 1-11. DOI:10.1155/2015/549432.
- [17] Lazarus HM, Haynesworth SE, Gerson SL, et al. Ex vivo expansion and subsequent infusion of human bone marrow-derived stromal progenitor cells (mesenchymal progenitor cells): implications for therapeutic use[J]. *Bone Marrow Transplant*, 1995, 16(4): 557-564.
- [18] Savkovic V, Li H, Seon JK, et al. Mesenchymal stem cells in cartilage regeneration[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2014, 9(6): 469-488. DOI: 10.2174/1574888X09666140709111444.
- [19] de Soure AM, Fernandes-Platzgummer A, da Silva CL, et al. Scalable microcarrier-based manufacturing of mesenchymal stem/stromal cells[J]. *J Biotechnol*, 2016, 236: 88-109. DOI:10.1016/j.jbiotec.2016.08.007.
- [20] Delling U, Brehm W, Ludewig E, et al. Longitudinal evaluation of effects of intraarticular mesenchymal stromal cell administration for the treatment of osteoarthritis in an ovine model[J]. *Cell Transplant*, 2015, 24(11): 2391-2407. DOI: 10.3727/096368915X686193.
- [21] Agar G, Blumenstein S, Bar-Ziv Y, et al. The chondrogenic potential of mesenchymal cells and chondrocytes from osteoarthritic subjects: a comparative analysis[J]. *Cartilage*, 2011, 2(1): 40-49. DOI:10.1177/1947603510380899.
- [22] Wakitani S, Yamamoto T. Response of the donor and recipient cells in mesenchymal cell transplantation to cartilage defect[J]. *Microsc Res Tech*, 2002, 58(1): 14-18. DOI:10.1002/jemt.10111.
- [23] Murphy JM, Fink DJ, Hunziker EB, et al. Stem cell therapy in a caprine model of osteoarthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(12): 3464-3474. DOI:10.1002/art.11365.
- [24] Centeno C J, Busse D, Kisiday J, et al. Increased knee cartilage volume in degenerative joint disease using percutaneously implanted, autologous mesenchymal stem cells, platelet lysate and dexamethasone[J]. *Pain Physician*, 2008, 11(3): 343-353. DOI: 10.1016/j.pain.2008.03.003.
- [25] Koh YG, Choi YJ. Infrapatellar fat pad-derived mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis[J]. *Knee*, 2012, 19 (6): 902-907. DOI:10.1016/j.knee.2012.04.001.
- [26] Wang Y, Jin W, Liu H, et al. Curative effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells by intra-articular injection for degenerative knee osteoarthritis[J]. *Chin J Reparative Reconstructive Surg*, 2016, 30(12): 1472-1477. DOI: 10.7507/1002-1892.20160305.
- [27] 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. DOI:10.1002/stem.1634.
- [28] Hyunchul CJ, Chai JW, Jeong EC, et al. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: A 2-year follow-up study[J]. *Am J Sports Med*, 2017, 45(12): 2774-2783. DOI:10.1177/0363546517716641.
- [29] Pers YM, Rackwitz L, Ferreira R, et al. Adipose mesenchymal stromal Cell-Based therapy for severe osteoarthritis of the knee: a phase I Dose-Escalation trial[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2016, 5(7): 847-856. DOI:10.5966/scrm.2015-0245.
- [30] Huang S, Song XB, Li T, et al. Pellet coculture of osteoarthritic chondrocytes and infrapatellar fat pad-derived mesenchymal stem cells with chitosan/hyaluronic acid nanoparticles promotes chondrogenic differentiation[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8 (1): 1-12. DOI:10.1186/s13287-017-0719-7.
- [31] Lamo-Espinosa JM, Mora G, Blanco JF, et al. Intra-articular

- injection of two different doses of autologous bone marrow mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: multicenter randomized controlled clinical trial (phase I/II)[J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 1-9. DOI:10.1186/s12967-016-0998-2.
- [32] Park YB, Ha CW, Lee CH, et al. Cartilage regeneration in osteoarthritic patients by a composite of allogeneic umbilical cord Blood-Derived mesenchymal stem cells and hyaluronate hydrogel: results from a clinical trial for safety and Proof-of-Concept with 7 years of extended Follow-Up[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(2): 613-621. DOI:10.5966/sctm.2016-0157.
- [33] Sadlik B, Jaroslawski G, Gladysz D, et al. Knee cartilage regeneration with umbilical cord mesenchymal stem cells embedded in collagen scaffold using dry arthroscopy technique[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 10(20): 113-122. DOI: 10.1007/5584_2017_9.
- [34] Tseng WJ, Huang SW, Fang CH, et al. Treatment of osteoarthritis with collagen-based scaffold: A porcine animal model with xenograft mesenchymal stem cells[J]. *Histol Histopathol*, 2018, 33(12): 1271-1286. DOI: 10.14670/HH-18-013.
- [35] Turajane T, Chaweewannakorn U, Larbpaiboonpong V, et al. Combination of intra-articular autologous activated peripheral blood stem cells with growth factor addition/preservation and hyaluronic acid in conjunction with arthroscopic microdrilling mesenchymal cell stimulation Improves quality of life and regenerat[J]. *J Med Assoc Thai*, 2013, 96(5):580-588. DOI: 10.1109/JPROC.2015.2471838.
- [36] Turajane T, Chaweewannakorn U, Fongsarun WA, et al. Avoidance of total knee arthroplasty in early osteoarthritis of the knee with Intra-Articular implantation of autologous activated peripheral blood stem cells versus hyaluronic acid: a randomized controlled trial with differential effects of growth factor[J]. *Stem Cells Int*, 2017(2): 1-10. DOI:10.1155/2017/8925132.
- [37] Zhu Y, Wang YC, Zhao BZ, et al. Comparison of exosomes secreted by induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells and synovial membrane-derived mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 1-11. DOI:10.1186/s13287-017-0510-9.
- [38] Yu B, Zhang XM, Li XR. Exosomes derived from mesenchymal stem cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(3): 4142-4157. DOI:10.3390/ijms15034142.
- [39] Wang YF, Yu DS, Liu ZM, et al. Exosomes from embryonic mesenchymal stem cells alleviate osteoarthritis through balancing synthesis and degradation of cartilage extracellular matrix[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 1-13. DOI:10.1186/s13287-017-0632-0.
- [40] Chamberlain G, Fox J, Ashton B, et al. Concise review: Mesenchymal stem cells: Their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing[J]. *Stem Cells*, 2007, 25(11): 2739-2749. DOI:10.1634/stemcells.2007-0197.

(收稿日期:2019-02-10)