

间充质干细胞促进软骨修复治疗骨关节炎的机制及应用进展

李泽琴^{1,2}, 杨佳明^{1,2}, 高峰^{3,4}, 陈婧², 叶花^{1,2}, 王茂源^{2,5}

1 赣南医学院康复学院, 江西赣州 341000; 2 赣南医学院第一附属医院康复医学科; 3 中国康复研究中心北京博爱医院; 4 首都医科大学康复医学院; 5 赣州市康复医学重点实验室

摘要:骨关节炎是一种常见的致残疾病,以关节的软骨损伤为主,临床治疗主要包括药物治疗和非药物治疗,以对症治疗为主,并不能促进骨和软骨的再生。另外,药物的长期服用会产生一定不良反应,可能会对患者的心血管功能产生严重不良影响。非药物治疗中的物理因子治疗、运动治疗的周期较长,常作为辅助性治疗;手术治疗创伤较大,恢复时间较长,关节的活动度及功能受限。而间充质干细胞具有自我更新、多向分化的潜能,在一定条件下能分化为骨及软骨组织,促进骨与软骨的再生,协调促炎因子和抗炎因子之间的平衡,从而改善骨关节炎。

关键词:骨关节炎;间充质干细胞;干细胞;软骨再生;软骨修复

doi:10.3969/j.issn.1002-266X.2023.22.022

中图分类号:R684.3 文献标志码:A 文章编号:1002-266X(2023)22-0086-05

骨关节炎(OA)是一种以关节软骨损伤为主的与衰老相关的慢性退行性疾病,可引起受累人群关

节疼痛、关节功能下降,严重时会导致患者躯体残疾,生活质量降低。流行病学调查显示,症状性 OA 患者数量从 1990 年至 2017 年增加了 3.5 倍^[1]。据统计,全球超过 5 亿人患有 OA,治疗 OA 相关的医疗费用巨大^[2]。随着老龄化加剧,数量逐年增加的 OA 患者会给社会带来更加沉重的负担。临床对 OA 的治

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82060420);江西省自然科学基金资助项目(20212BAB206004);赣南医学院研究生创新专项资金项目(YC2022-S966)。

通信作者:王茂源(E-mail: 2502961475@qq.com)

- [16] 李琼,于维先. 白藜芦醇治疗牙周炎及其生物利用度的研究进展[J]. 国际口腔医学杂志, 2023, 50(1): 25-31.
- [17] CIRANO F R, MOLEZ A M, RIBEIRO F V, et al. Resveratrol and insulin association reduced alveolar bone loss and produced an antioxidant effect in diabetic rats[J]. J Periodontol, 2021, 92(5): 748-759.
- [18] IVIGLIA G, TORRE E, CASSINELLI C, et al. Functionalization with a polyphenol-rich pomace extract empowers a ceramic bone filler with in vitro antioxidant, anti-inflammatory, and pro-osteogenic properties[J]. J Funct Biomater, 2021, 12(2): 31.
- [19] CICALĂU G I P, BABES P A, CALNICEANU H, et al. Anti-inflammatory and antioxidant properties of carvacrol and magnolol, in periodontal disease and diabetes mellitus [J]. Molecules, 2021, 26(22): 6899.
- [20] NAWROT-HADZIK I, MATKOWSKI A, HADZIK J, et al. Proanthocyanidins and flavan-3-ols in the prevention and treatment of periodontitis-antibacterial effects[J]. Nutrients, 2021, 13(1): 165.
- [21] 刘鹏. 丁香酚防治牙周炎的药理作用研究进展[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(11): 2669-2672.
- [22] CHEN E, WANG T, TU Y, et al. ROS-scavenging biomaterials for periodontitis[J]. J Mater Chem B, 2023, 11(3): 482-499.
- [23] KONEČNÁ B, CHOBODOVÁ P, JANKO J, et al. The effect of melatonin on periodontitis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5): 2390.
- [24] WANG L, LI Y, REN M, et al. pH and lipase-responsive nano-carrier-mediated dual drug delivery system to treat periodontitis in diabetic rats[J]. Bioact Mater, 2022, 18: 254-266.
- [25] MURGIA D, ANGELLOTTI G, D'AGOSTINO F, et al. Bioadhesive matrix tablets loaded with lipophilic nanoparticles as vehicles for drugs for periodontitis treatment: development and characterization[J]. Polymers (Basel), 2019, 11(11): 1801.
- [26] WANG Y, LI C, WAN Y, et al. Quercetin-loaded ceria nanocomposite potentiate dual-directional immunoregulation via macrophage polarization against periodontal inflammation[J]. Small, 2021, 17: e2101505.
- [27] CHEN L, ZHAO T, LIU M, et al. Ultra-small molybdenum-based nanodots as an antioxidant platform for effective treatment of periodontal disease[J]. Front Bioeng Biotech, 2022, 10: 1042010.
- [28] 张瑞清,荆进,吴迎涛. 大黄应用于牙周治疗的研究进展[J]. 北京口腔医学, 2022, 30(1): 73-76.
- [29] ALJOFI F E, ALESAWY A, ALZABEN B, et al. Impact of metformin on periodontal and peri-implant soft and hard tissue[J]. Int J Env Res Pub He, 2023, 20(2): 1095.
- [30] XIN L, ZHOU F, ZHANG C, et al. Four-octyl itaconate ameliorates periodontal destruction via Nrf2-dependent antioxidant system[J]. Int J Oral Sci, 2022, 14(1): 27.

(收稿日期: 2023-03-25)

疗主要包括药物治疗^[3-4]和非药物治疗^[5]。当前临床主要是对症治疗,并不能促进骨和软骨再生。此外,药物的长期服用会产生一定不良反应,对患者的心血管功能产生影响^[6]。非药物治疗中的物理因子治疗、运动治疗的周期较长,常作为辅助性治疗;手术治疗(如关节置换术)对 OA 患者产生创伤较大,恢复时间较长,且会限制关节的活动度及功能(髋关节置换术后患者髋关节不能过度屈曲、内收内旋等动作)^[5]。间充质干细胞(MSCs)作为一种多能干细胞,具有自我更新、增殖能力强、能多向分化等特征。研究表明,MSCs 广泛分布于骨髓、脂肪、脐带、滑膜等组织中,能诱导分化为成骨、软骨、脂肪和肌细胞等^[7]。MSCs 能通过分泌外泌体、生长因子、细胞因子、抗炎因子和其他生物活性分子来改善局部微环境^[8],通过促进促凋亡和抗凋亡分子、促血管生成和抗血管生成因子及促炎症和抗炎因子之间的平衡,从而提高软骨细胞的活力和软骨糖胺聚糖含量,发挥免疫调节和抗炎特性,从而缓解 OA 的关节变性^[9]。细胞外囊泡是细胞传输中的重要介质, MSCs 主要是通过旁分泌作用以细胞外囊泡的形式完成细胞与细胞间的物质交换和信号传导。细胞外囊泡依据直径大小和释放方式不同又主要分为外泌体、微泡、凋亡小体三种^[10]。在特定情况下培养的 MSCs 具有分化为骨、软骨的能力,促进骨与软骨再生,并抑制炎症,为 OA 的治疗带来新希望^[7]。现就 MSCs 促进软骨修复治疗骨关节炎的机制及应用进展情况综述如下。

1 MSCs 治疗 OA 的作用机制

MSCs 在细胞再生方面表现出较好的潜力,但在调控靶细胞中的作用机制较复杂。OA 的病因复杂,研究发现其发生与年龄、性别、体质量指数、遗传易感性、生物节律改变等有关^[11]。综合 OA 的发病原因和 MSCs 的生物学特性, MSCs 治疗 OA 的作用机制可能主要与自噬、细胞凋亡、促炎细胞因子、免疫调节等有关。在 OA 发生过程中,自噬和凋亡同时发生,且两者之间的关系复杂。自噬保护软骨细胞免受细胞凋亡,这可能与软骨分化有关,而 MSCs 可通过增强自噬,减少软骨细胞凋亡,调节软骨基质的酶来延缓 OA 进展^[12]。另外, MSCs 通过分泌转化生长因子- β 、血管生成因子、胰岛素生长因子 1、成纤维细胞生长因子 1 和成纤维细胞生长因子 2 等因子来发挥抗凋亡作用^[13]。在 OA 发生过程中会产生大量炎症因子,而 MSCs 能降低肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1、白细胞介素-6 等促炎因子表达,并增加抗炎介质产生^[14]。在 MSCs 所抑制的促炎因子中,

TNF- α 和白细胞介素-1 β 会引起软骨变性,使软骨细胞死亡和软骨基质降解增加,同时软骨的合成与再生会受抑,而 M1 巨噬细胞常倾向于释放这种促炎因子^[15]。与 M1 相比, M2 巨噬细胞能分泌白细胞介素-10、白细胞介素-1 受体拮抗剂、趋化因子等抗炎因子,以及转化生长因子- β 和胰岛素生长因子等促软骨细胞因子,具有抗炎作用并诱导软骨细胞的增殖,从而促进软骨修复。MSCs 可使指示基因的表达由 M1 向 M2 过渡,促进巨噬细胞极化为 M2 表型,使巨噬细胞能表现出抗炎特性,并上调 CD206、增加白细胞介素-10 的合成、减少白细胞介素-1 β 的分泌,通过多种细胞类型的协调和有效激活来实现有效的软骨再生^[16]。

2 不同来源的 MSCs 在治疗 OA 中的应用

SHOUKRIE 等^[17]研究发现,关节内注射 MSCs 可在短时间内减轻膝骨关节炎患者的疼痛并增强其功能,保护软骨并减缓关节软骨的恶化,说明 MSCs 治疗 OA 有效,虽然部分患者有轻微不适(膝关节疼痛、肿胀等),但总体来说 MSCs 是一种较安全的治疗方式。基于多能干细胞强大的增殖和分化能力,不同来源和类型的 MSCs 表现为不同特性,在治疗 OA 促进骨再生中的疗效不尽相同。

2.1 骨髓间充质干细胞(BMSCs) BMSCs 主要从骨髓中提取出来,因其再生能力强,并具有成骨和成软骨潜能,使得 BMSCs 在治疗骨关节炎上的效果广受关注。研究表明, BMSCs 是骨组织工程和再生医学应用中金标准的细胞群^[18]。不仅如此, BMSCs 还有抗炎和免疫调节作用,注射 BMSCs 后,促炎因子白细胞介素-12、p40 水平降低,促炎单核细胞、巨噬细胞亚群减少,起到降低 OA 患者滑膜炎的作用,从而改善晚期膝关节 OA 患者的被动关节活动度^[19]。值得注意的是,来自相同部位,但使用不同方法采集的 BMSCs 治疗 OA 时效果差异较大。SIVASUBRAMANIYAN 等^[20]发现,通过刮取法获得的 BMSCs 与抽吸法获得的相比,前者群体倍增时间短,有更多的集落形成 BMSCs,且形成的软骨更多。可见,提取方式不同会导致提取的细胞所在部位的空间位置发生改变,从而使细胞表现出不同特性。我们可根据所需,选择合适的细胞提取方法。虽然 BMSCs 被应用为组织工程和再生医学中的理想种子细胞,但其提取需进行骨髓穿刺等侵入性手术,在实际应用中受限。

2.2 脂肪间充质干细胞(AD-MSCs) AD-MSCs 普遍来源于脂肪,具有来源丰富、易于采集、创伤小、并发症发生率低、增殖潜能较高等特点^[21]。AD-MSCs

同样具备多向分化潜能,具有分化为脂肪细胞和骨细胞的能力。虽然 AD-MSCs 的软骨修复性不如 BMSCs,但 AD-MSCs 显示出更强免疫调节潜力,可诱导免疫细胞向关节中的抗炎表型转变^[22]。另外,脂肪组织中的干细胞已被证明比骨髓中多 500 倍左右,AD-MSCs 在培养中易快速扩增,传代较高的细胞仍能保持干细胞表型和多能特性^[23]。不仅如此,还能减少软骨细胞的肥大和去分化,抑制滑膜增厚,保护关节不受破坏,进而延缓 OA 的发生与进展^[24]。因此,AD-MSCs 被认为是治疗 OA 和软骨损伤的理想候选者。

2.3 脐带血间充质干细胞(UCB-MSCs) UCB-MSCs 因其易获取、增殖和分化能力强、致瘤性低、表型稳定、免疫调节活性高等特点,在 OA 治疗中备受关注^[25]。UCB-MSCs 可通过下调软骨降解酶表达,抑制关节软骨的降解,刺激损伤软骨细胞的增殖,防止软骨退变;通过抑制促炎细胞因子 TNF- α 和白细胞介素-1 β 的表达和促进抗炎因子 TNF- α 刺激蛋白-6 和白细胞介素-1 受体拮抗剂的表达来减轻炎症反应,保护关节软骨免受损伤^[26]。另外,UCB-MSCs 来源的外泌体可抑制由白细胞介素-1 β 诱导的 OA 软骨细胞凋亡,有效抑制炎症,并通过传递 miRNA 和关键蛋白来调控 M2 巨噬细胞极化的 PI3K/Akt 信号通路,达到减少炎症的目的,继而有效控制 OA 的发展^[27]。不仅如此,UCB-MSCs 还能分泌大量耐受因子,包括白细胞介素-10 和转化生长因子- β_1 ,且很少从同种异体 T 细胞中产生体外免疫反应,说明 UCB-MSCs 免疫原性低,且免疫调节特性良好^[28]。多数成人同种异体的 MSCs 在移植中可能会产生诸多风险,如宿主排斥、免疫反应、致瘤性等,但 UCB-MSCs 在这些方面有较好表现,因此获得更多关注。

2.4 滑膜间质干细胞(SMSCs) MSCs 为软骨损伤修复带来希望,而相对不同来源的 MSCs,SMSCs 具有更好的成骨和软骨分化潜力,在软骨修复方面,SMSCs 具有更大的利用价值。与其他来源的 MSCs 相比,SMSCs 不仅具有更大的成软骨分化潜力,而且还有易获得、高增殖率、低免疫原性等优势^[29]。SMSCs 和 UCB-MSCs 虽均为长梭形贴壁细胞,但 UCB-MSCs 有更强增殖和迁移能力,而 SMSCs 拥有更强早期成骨和软骨修复能力^[30]。不仅如此,与 AD-MSCs 相比,SMSCs 不仅具有与其相同的成脂潜能,而且还具有更高集落形成效率、增殖潜能、成骨和成软骨潜能,并且其分化能力与供体年龄无关,因为从不同年龄供体的纤维滑膜和脂肪滑膜中收获的

细胞表现出相似自我更新和分化能力^[31]。BMSCs、AD-MSCs、UCB-MSCs 的增殖能力、成骨与软骨形成潜力、免疫调节能力等随着供体年龄增加而降低,而自体 MSCs 在镇痛、骨再生、缓解 OA 症状等方面优于同种异体 MSCs^[32]。可见,相比其他来源的 MSCs,SMSCs 在供体年龄选择方面有更大优势,能避免老年患者自体移植 MSCs 治疗 OA 时,因年龄大而影响软骨形成和增殖潜能等。

3 MSCs 来源的外泌体在治疗 OA 中的应用

外泌体是各种旁分泌的中间介质,在细胞间通讯中起不可或缺的作用。由于其没有细胞结构,没有代谢,因此,具有较高的稳定性,对所干预的环境没有影响,不会在分化过程中形成肿瘤^[33]。MSCs 衍生的外泌体有 MSCs 类似的生物学特性,如抗炎和免疫调节特性,炎症与 OA 的进展密切相关,外泌体中的 miRNA 可介导细胞间通讯和基因调控,包括软骨形成及变性,有利于控制关节炎症,延缓 OA 进展,被认为是 MSCs 无细胞治疗 OA 的理想替代品^[34]。外泌体 miR-92a-3p 通过靶向 WNT5A mRNA,可促进成软骨细胞增殖分化,降低软骨降解的作用,并激活基质金属蛋白酶,减少软骨形成后期软骨细胞外基质,从而改善 OA^[35]。此外,除了软骨再生的能力,外泌体还能通过增加软骨细胞标志物的表达,同时抑制分解代谢基因来延长白细胞介素-1 β 诱导的软骨细胞存活期,上调 II 型胶原蛋白,重新合成细胞外基质来实现软骨保护,防止软骨细胞肥大,避免软骨细胞变性^[36]。外泌体在体内的递送系统可规避 MSCs 细胞治疗的缺点,是促进软骨修复的有效手段,但基于外泌体治疗 OA 的临床研究还有待验证。

4 MSCs 与其他手段联合在治疗 OA 中的应用

MSCs 单独作用于 OA,能延缓软骨损伤,促进骨与软骨再生,从而改善 OA。近年来,研究者在使用 MSCs 治疗 OA 时联合其他治疗方法取得新突破。如与药物、不同来源的 MSCs、天然药物化合物、物理因子等治疗方式联合使用,从而更好治疗 OA 和软骨损伤。由于 MSCs 来源不同,其生物学特性会有所差异,所以疗效不同。如 SMSCs 具有更好的成骨潜能,UCB-MSCs 免疫源性、致瘤性更低。当两者共同作用时,是否会产生协同效应,将两者的优点结合起来,从而对 OA 和软骨损伤表现出更好的疗效。另外,如今人们用天然产物治疗 OA 的兴趣日益浓厚,如芦荟、大蒜、姜黄、生姜、绿茶等在治疗各种骨骼疾病中得到广泛应用。因其天然无害,能以理想的速率持续释放,为组织生长留出足够时间,将组织毒性的风险降到最低,并介导骨再生过程^[37]。所以,这些

天然产物可尝试与 MSCs 联用来治疗 OA 和软骨损伤,激发协同效应,将两者的优势结合,以增加其疗效。

有研究者将富血小板血浆与 AD-MSCs 联合用于患有 OA 的犬关节腔内,发现其能有效改善患犬跛行,减轻疼痛,从而提高犬的生活质量,且疗效能维持 6 个月以上,且无临床证据表明两者联用会增加恶性肿瘤或免疫性疾病的风险^[23]。另外,AD-MSCs 与高压氧联合治疗 OA 时,在 28 d 后逆转了软骨变性,使血清 TNF- α 和白细胞介素-6 水平降低,血清白细胞介素-10 和血管内皮生长因子水平升高,且 AD-MSCs 与高压氧联合治疗比两者单独治疗效果更优^[38]。BMSCs 和鹿瓜多肽液联合治疗兔膝关节 OA,同样能显著改善关节情况,相对于单移植 BMSCs 和鹿瓜多肽液组,联合组能更好地加快软骨细胞增殖,缓解关节炎症,并调节软骨细胞凋亡^[39]。此外,近年研究显示,MSCs 联合生物材料在治疗骨代谢疾病(如骨关节炎、骨质疏松和骨肉瘤)方面显示出良好疗效^[40]。其特点在于生物材料与 MSCs 的相互作用可以引导 MSCs 分化为特定的细胞系,两者联合使用于软骨病变或 OA 模型中可促进透明样软骨再生,为 MSCs 在临床中的不同应用提供了新思路^[41]。可见,药物、物理因子、天然药物化合物、生物材料等治疗方式联合 MSCs 治疗 OA,均具有积极作用。因为两者本身具有治疗 OA 的作用,且两者作用不同,当两者联合时,会产生协同作用,从而能更好地改善关节内的病理情况,有效减少关节内炎症,促进骨与软骨的再生,且无严重不良事件发生。

综上所述,MSCs 作为一种多能干细胞,通过抗炎、免疫调节、调节自噬和细胞凋亡等增加软骨细胞的增殖,促进软骨修复来治疗 OA。由于 MSCs 的异质性,并受到体外培养条件和关节腔内炎症微环境的影响,部分 MSCs 会表现出不稳定的细胞形态或经历次优的软骨分化和软骨基质形成,甚至加速细胞死亡^[42]。另外,MSCs 的分离、提纯、培养、特异的表面标志物、使用剂量、植入时机、有效性和安全性有待研究。

参考文献:

- [1] LONG H, ZENG X, LIU Q, et al. Burden of osteoarthritis in China, 1990-2017: findings from the global burden of disease study 2017[J]. The Lancet Rheumatology, 2020,2(3):e164-e172.
- [2] WEN C, XIAO G. Advances in osteoarthritis research in 2021 and beyond[J]. J Orthop Translat, 2022,32:a1-a2.
- [3] BANNURU R R, OSANI M C, VAYSBRÖT E E, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2019,27(11):1578-1589.
- [4] LI L, LIU H, SHI W, et al. Insights into the action mechanisms of traditional Chinese medicine in osteoarthritis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017,2017:5190986.
- [5] KLOPPENBURG M, BERENBAUM F. Osteoarthritis year in review 2019: epidemiology and therapy[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2020,28(3):242-248.
- [6] LI L, MAROZOFF S, LU N, et al. Association of tramadol with all-cause mortality, cardiovascular diseases, venous thromboembolism, and hip fractures among patients with osteoarthritis: a population-based study[J]. Arthritis Res Ther, 2022,24(1):85.
- [7] PINERO-RAMIL M, SANJURJO-RODRIGUEZ C, CASTRO-VINUELAS R, et al. Usefulness of mesenchymal cell lines for bone and cartilage regeneration research[J]. Int J Mol Sci, 2019,20(24):6286.
- [8] SUZDALTSEVA Y, GORYUNOV K, SILINA E, et al. Equilibrium among inflammatory factors determines human MSC-mediated immunosuppressive effect[J]. Cells, 2022,11(7):1210.
- [9] LOPA S, COLOMBINI A, MORETTI M, et al. Injective mesenchymal stem cell-based treatments for knee osteoarthritis: from mechanisms of action to current clinical evidences[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2019,27(6):2003-2020.
- [10] KESHTKAR S, AZARPIRA N, GHAREMANI M H. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: novel frontiers in regenerative medicine[J]. Stem Cell Res Ther, 2018,9(1):63.
- [11] LIU Y, ZHANG Z, LI T, et al. Senescence in osteoarthritis: from mechanism to potential treatment[J]. Arthritis Res Ther, 2022,24(1):174.
- [12] CHEN W, SUN Y, GU X, et al. Conditioned medium of mesenchymal stem cells delays osteoarthritis progression in a rat model by protecting subchondral bone, maintaining matrix homeostasis, and enhancing autophagy[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2019,13(9):1618-1628.
- [13] WANG Z, YAN K, GE G, et al. Exosomes derived from miR-155-5p-overexpressing synovial mesenchymal stem cells prevent osteoarthritis via enhancing proliferation and migration, attenuating apoptosis, and modulating extracellular matrix secretion in chondrocytes[J]. Cell Biol Toxicol, 2021,37(1):85-96.
- [14] DABROWSKA S, ANDRZEJEWSKA A, JANOWSKI M, et al. Immunomodulatory and regenerative effects of mesenchymal stem cells and extracellular vesicles: therapeutic outlook for inflammatory and degenerative diseases[J]. Front Immunol, 2020,11:591065.
- [15] HWANG H S, KIM H A. Chondrocyte apoptosis in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. Int J Mol Sci, 2015,16(11):26035-26054.
- [16] LI H, SHEN S, FU H, et al. Immunomodulatory functions of mesenchymal stem cells in tissue engineering[J]. Stem Cells Int, 2019,2019:9671206.
- [17] SHOUKRIE S I, VENUGOPAL S, DHANOA R K, et al. Safety and efficacy of injecting mesenchymal stem cells into a human knee joint to treat osteoarthritis: a systematic review[J]. Cureus, 2022,14(5):e24823.

- [18] DELANOIS R E, ETCHESON J I, SODHI N, et al. Biologic therapies for the treatment of knee osteoarthritis[J]. *J Arthroplasty*, 2019,34(4):801-813.
- [19] CHAHALJ, G6MEZ-ARISTIZ6BALA, SHESTOPALOFF K, et al. Bone marrow mesenchymal stromal cell treatment in patients with osteoarthritis results in overall improvement in pain and symptoms and reduces synovial inflammation[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2019,8(8):746-757.
- [20] SIVASUBRAMANIYAN K, ILAS D C, HARICHANDAN A, et al. Bone marrow-harvesting technique influences functional heterogeneity of mesenchymal stem/stromal cells and cartilage regeneration[J]. *Am J Sports Med*, 2018,46(14):3521-3531.
- [21] KUNZE K N, BURNETT R A, WRIGHT-CHISEM J, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell treatments and available formulations[J]. *Curr Rev Musculoskelet Med*, 2020, 13 (3) : 264-280.
- [22] LI C Y, WU X Y, TONG J B, et al. Comparative analysis of human mesenchymal stem cells from bone marrow and adipose tissue under xeno-free conditions for cell therapy[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015,6(1):55.
- [23] SANGHANI-KERAI A, BLACK C, CHENG S O, et al. Clinical outcomes following intra-articular injection of autologous adipose-derived mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis in dogs characterized by weight-bearing asymmetry [J]. *Bone Joint Res*, 2021,10(10):650-658.
- [24] HUURNE MTER, 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.
- [25] ARUTYUNYAN I, ELCHANINOV A, MAKAROV A, et al. Umbilical cord as prospective source for mesenchymal stem cell-based therapy[J]. *Stem Cells Int*, 2016,2016:6901286.
- [26] 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.
- [27] LI K, YAN G, HUANG H, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of the extracellular vesicles derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells on osteoarthritis via M2 macrophages[J]. *J Nanobiotechnology*, 2022,20(1):38.
- [28] MEBARKI M, ABADIE C, LARGHERO J, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem/stromal cells: a promising candidate for the development of advanced therapy medicinal products[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021,12(1):152.
- [29] LI N, GAO J, MI L, et al. Synovial membrane mesenchymal stem cells: past life, current situation, and application in bone and joint diseases[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020,11(1):381.
- [30] 姚映灵,何玲,毕杨,等. 人滑膜间充质干细胞与人脐带间充质干细胞的生物学性状比较[J]. *中国细胞生物学学报*, 2021,43(2):302-310.
- [31] MOCHIZUKI T, MUNETA T, SAKAGUCHI Y, et al. Higher chondrogenic potential of fibrous synovium- and adipose synovium-derived cells compared with subcutaneous fat-derived cells: distinguishing properties of mesenchymal stem cells in humans [J]. *Arthritis Rheum*, 2006,54(3):843-853.
- [32] RAPP A E, BINDL R, ERBACHER A, et al. Autologous mesenchymal stroma cells are superior to allogeneic ones in bone defect regeneration[J]. *Int J Mol Sci*, 2018,19(9):2526.
- [33] LIU H, CHEN Y, YIN G, et al. Therapeutic prospects of MicroRNAs carried by mesenchymal stem cells-derived extracellular vesicles in autoimmune diseases[J]. *Life Sci*, 2021,277:119458.
- [34] HERRMANN I K, WOOD M J A, FUHRMANN G. Extracellular vesicles as a next-generation drug delivery platform[J]. *Nat Nanotechnol*, 2021,16(7):748-759.
- [35] MAO G, ZHANG Z, HU S, et al. Exosomes derived from miR-92a-3p-overexpressing human mesenchymal stem cells enhance chondrogenesis and suppress cartilage degradation via targeting WNT5A[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018,9(1):247.
- [36] KWON D G, KIM M K, JEON Y S, et al. State of the art: the immunomodulatory role of MSCs for osteoarthritis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022,23(3):1618.
- [37] BOSE S, SARKAR N, BANERJEE D. Natural medicine delivery from biomedical devices to treat bone disorders: A review [J]. *Acta Biomater*, 2021,126:63-91.
- [38] JUSKOVIC A, NIKOLIC M, LJUJIC B, et al. Effects of combined allogenic adipose stem cells and hyperbaric oxygenation treatment on pathogenesis of osteoarthritis in knee joint induced by monosodium iodoacetate[J]. *Int J Mol Sci*, 2022,23(14):7695.
- [39] HUANG H, ZHANG P, XIANG C, et al. Effect of bone marrow mesenchymal stem cell transplantation combined with lugua polypeptide injection on osteoarthritis in rabbit knee joint [J]. *Connect Tissue Res*, 2022,63(4):370-381.
- [40] ZHANG S, XIE D, ZHANG Q. Mesenchymal stem cells plus bone repair materials as a therapeutic strategy for abnormal bone metabolism: Evidence of clinical efficacy and mechanisms of action implied[J]. *Pharmacol Res*, 2021,172:105851.
- [41] ABDELRAZIK H, GIORDANO E, BARBANTI BRODANO G, et al. Substantial overview on mesenchymal stem cell biological and physical properties as an opportunity in translational medicine [J]. *Int J Mol Sci*, 2019,20(21):5386.
- [42] ZHA K, LI X, YANG Z, et al. Heterogeneity of mesenchymal stem cells in cartilage regeneration: from characterization to application[J]. *NPJ Regen Med*, 2021,6(1):14.

(收稿日期:2023-03-10)