

关节腔注射人脐带 MSCs 治疗退行性膝骨关节炎的疗效观察

王亚莉^{1,2}, 金文孝², 刘海燕², 崔玉华², 毛庆聪², 费忠英², 项春生¹

1 浙江大学医学院(杭州, 310058); 2 武警浙江省总队嘉兴医院生物治疗中心

【摘要】 目的 探讨关节腔注射人脐带 MSCs 治疗退行性膝骨关节炎的安全性及有效性。方法 2015 年 1 月 - 2016 年 1 月, 将 36 例符合选择标准的中重度退行性膝骨关节炎患者纳入研究, 随机分为两组($n=18$)。其中, 细胞治疗组关节腔注射人脐带 MSCs 细胞悬液 2.5 ~ 3.0 mL, 含细胞 $(2 \sim 3) \times 10^7$ 个, 每月 1 次, 2 次为 1 个疗程。对照组关节腔注射玻璃酸钠, 每周 1 次, 5 次为 1 个疗程。两组患者性别、年龄、体质指数、侧别、病程以及治疗前膝关节 Lysholm 评分、美国西部 Ontario 与 McMaster 大学骨关节炎指数评分(WOMAC)以及 SF-36 量表评分比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后采用 SF-36 量表评分、Lysholm 评分及 WOMAC 评分评价临床疗效。结果 两组患者均完成 1 个疗程治疗, 均随访 6 个月。注射后细胞治疗组疼痛、肿胀发生率显著高于对照组($\chi^2=16.200, P=0.000; \chi^2=11.688, P=0.000$), 关节腔积液发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=2.118, P=0.146$)。细胞治疗组患者治疗后 1 ~ 6 个月 Lysholm 评分以及 2 ~ 6 个月 WOMAC 评分、SF-36 量表评分均优于治疗前($P<0.05$), 随访期间患者无膝关节疼痛复发。对照组治疗前后 Lysholm 评分及 SF-36 量表评分比较差异均无统计学意义($P>0.05$); WOMAC 评分治疗后 1、2、3 个月与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$), 治疗后 6 个月与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后 3 个月 11 例再次出现关节疼痛症状。两组治疗后 1、2 个月患者膝关节功能评分及 SF-36 量表评分比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 但治疗后 3、6 个月细胞治疗组各项评分均明显优于对照组($P<0.05$)。结论 关节腔注射人脐带 MSCs 治疗退行性膝骨关节炎可显著改善患者关节功能和生活质量, 注射后 1 个月起效, 治疗作用可持续 6 个月。

【关键词】 膝关节; 退行性骨关节炎; 人脐带 MSCs; 玻璃酸钠; 关节腔内注射

CURATIVE EFFECT OF HUMAN UMBILICAL CORD MESENCHYMAL STEM CELLS BY INTRA-ARTICULAR INJECTION FOR DEGENERATIVE KNEE OSTEOARTHRITIS

WANG Yali^{1,2}, JIN Wenxiao², LIU Haiyan², CUI Yuhua², MAO Qingcong², FEI Zhongying², XIANG Chunsheng¹.

1 Medicine School of Zhejiang University, Hangzhou Zhejiang, 310058, P.R.China; 2 Biological Therapy Center of Zhejiang Armed Police Corps Jiaxing Hospital.

Corresponding author: XIANG Chunsheng, E-mail: cxiang@zju.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the safety and efficacy of human umbilical cord mesenchymal stem cells (MSCs) by intra-articular injection for degenerative knee osteoarthritis. **Methods** Between January 2015 and January 2016, 36 patients with moderate or severe degenerative knee osteoarthritis were randomly divided into 2 groups ($n=18$). Intra-articular injection of 2.5-3.0 mL human umbilical cord MSCs suspension containing $(2-3) \times 10^7$ cells was performed once a month for 2 times as a course of treatment in the cell treatment group; sodium hyaluronate by intra-articular injection was used once a week for 5 times as a course of treatment in the control group. There was no significant difference in gender, age, body mass index, side, stage of osteoarthritis, course of disease, and preoperative Lysholm score of the knee joint, the Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index (WOMAC), and SF-36 scale score between 2 groups ($P>0.05$). The clinical efficacy was evaluated by SF-36 scale score, Lysholm score, and WOMAC score. **Results** All patients of 2 groups received a course of treatment. The patients were followed up for 6 months. After injection, the incidences of pain and swelling in the cell treatment group were significantly higher than those in the control group ($\chi^2=16.200, P=0.000; \chi^2=11.688, P=0.000$), but no significant difference was found in the incidence of effusion ($\chi^2=2.118, P=0.146$). In the cell treatment group, Lysholm score at 1-6 months after treatment, WOMAC score and SF-36 scale score at 2-6 months after treatment were significantly better when compared with scores before treatment

($P<0.05$), and no recurrence of knee pain was observed during follow-up. In the control group, there was no significant difference in Lysholm score and SF-36 scale score between pre- and post-treatment ($P>0.05$); there were significant differences in WOMAC score between pre-treatment and at 1, 2, 3 months after treatment ($P<0.05$); at 3 months after treatment, 11 patients had joint pain symptoms again. No significant difference was found in the knee joint function score and SF-36 scale score at 1 and 2 months after treatment between 2 groups ($P>0.05$), but the scores of the cell treatment group were significantly better than those of the control group at 3 and 6 months ($P<0.05$). **Conclusion** It can significantly improve the joint function and quality of life to use intra-articular injection of human umbilical cord MSCs for treating degenerative knee osteoarthritis. It takes effect after 1 month and the treatment effect can be sustained for 6 months.

【Key words】 Knee; Degenerative osteoarthritis; Human umbilical cord mesenchymal stem cells; Sodium hyaluronate; Intra-articular injection

退行性骨关节炎是一种以关节软骨退变、破坏、骨质增生以及滑膜炎性改变为主要特征的慢性关节病,主要临床表现为关节疼痛、晨僵、骨擦音和功能障碍,严重者需要关节置换。流行病学调查显示,全球骨关节炎总患病率为15%;国内报道65岁以上人群中骨关节炎发病率为60%~90%,随年龄增长,发病率呈递增趋势^[1]。退行性骨关节炎治疗主要包括药物与非药物治疗,药物治疗以非甾体类镇痛抗炎药以及关节腔内注射激素、软骨保护剂为主,非药物治疗包括针灸理疗等。这些治疗方法效果有限,而且不能阻止关节局部病变的进展,最终发展至关节功能完全丧失时需要行人工关节置换^[2]。MSCs具有抗炎作用和组织修复能力,临床已将其用于治疗强直性关节炎、类风湿性关节炎等自身免疫性关节炎,并获得较好疗效^[3-5]。但目前关节局部注射MSCs治疗退行性膝骨关节炎的报道较少。2015年1月-2016年1月,我们采用关节局部注射人脐带MSCs方法治疗18例中重度退行性膝骨关节炎患者。现总结患者临床资料,并与局部注射玻璃酸钠治疗的患者进行比较,分析MSCs治疗的可行性及疗效。报告如下。

1 临床资料

1.1 患者选择标准

纳入标准:根据2010年美国风湿协会制定的退行性膝骨关节炎诊断标准^[6],确诊为退行性骨关节炎,临床分期达进展期;膝关节疼痛明显,伴静息痛,严重影响关节功能;影像学检查提示关节软骨磨损、变薄,关节间隙变窄;经正规药物及非药物治疗,效果不佳;骨关节炎症状反复出现达2年以上;无心、肝、肾等脏器功能不全;无严重消化道疾病。排除标准:风湿性及类风湿性关节炎、关节结核、肿瘤、痛风性关节炎;妊娠期及哺乳期女性患者。

2015年1月-2016年1月,共36例患者符合选择标准纳入研究。18例患者自愿接受人脐带MSCs移植治疗(细胞治疗组),18例采用玻璃酸钠注射治疗(对照组)。本研究通过武警浙江省总队嘉兴医院伦理委员会及科学委员会批准,患者均知情同意。

1.2 一般资料

细胞治疗组:男10例,女8例;年龄45~63岁,平均54.28岁。体质指数(28.31 ± 2.48) kg/m^2 。左膝6例,右膝12例。病程2~8年,平均5.05年。对照组:男11例,女7例;年龄42~69岁,平均52.37岁。体质指数(27.19 ± 3.78) kg/m^2 。左膝8例,右膝10例。病程2~7年,平均4.59年。

两组患者性别、年龄、体质指数、侧别、病程以及治疗前膝关节Lysholm评分、美国西部Ontario与McMaster大学骨关节炎指数评分(WOMAC)以及SF-36量表评分(表1~3)比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.3 人脐带MSCs的制备

1.3.1 细胞分离培养 人脐带由武警浙江省总队嘉兴医院妇产科收治的足月剖宫产健康产妇自愿捐赠,采用直接贴壁培养法分离培养人脐带MSCs。无菌条件下,将脐带剪成约1 cm长,抽去动、静脉(动脉2条、静脉1条);于玻璃瓶中剪碎,直接分装在60 mm培养皿中,添加2 mL培养基,混匀;置37℃、5%CO₂及饱和湿度孵箱内培养,过夜后添加1 mL培养基,48 h半量换液,3~4 d后全量换液,之后每3~4天换液,15~20 d后去除组织块,待原代细胞覆盖培养皿达60%~80%后,按照1:2比例传代。传代后细胞增长速度明显增快,一般3~5 d传代1次。

1.3.2 细胞鉴定及检测 取第3代细胞扩增培养达 1×10^8 个,PBS冲洗2次,滴加0.05%Trypsin-EDTA消化,加培养基终止消化,制成浓度为(1~3) \times

10^6 个/mL 的细胞悬液。流式细胞仪检测显示 CD34 阴性、CD109 阴性, CD29 及 CD44 阳性率均 $>95\%$, 提示为 MSCs。移植前取细胞培养上清液行 EB 病毒、巨细胞病毒、HIV 病毒、乙肝病毒、支原体、细菌、真菌培养, 均呈阴性。

1.3.3 细胞悬液制备 取检测合格的细胞, 滴加 0.05% Trypsin-EDTA 消化, 加培养基终止消化; 收集细胞置于 15 mL 离心管中, 以离心半径 13.5 cm, 1 200 r/min 离心 5 min; PBS 重悬细胞后再次离心; 反复重悬离心 3 次, 尽可能清洗培养基; 最后用复方氯化钠注射液 2.5 mL 重悬细胞, 制备含 $(2 \sim 3) \times 10^7$ 个细胞的悬液, 备用。

1.4 治疗方法

细胞治疗组: 取人脐带 MSCs 细胞悬液 2.5 ~ 3.0 mL, 含细胞 $(2 \sim 3) \times 10^7$ 个。患者取仰卧位, 双下肢伸直, 患侧关节常规消毒, 于髌骨外上缘与股外侧肌交界处, 按压股外侧肌下凹陷处, 选择 5 mL 注射器 7 ~ 9 号注射针头以 45° 角度刺入 0.5 ~ 1.0 cm, 有落空感后抽出 2 ~ 3 mL 关节液, 保留针头, 拔出针筒, 连接装有细胞悬液的注射器, 将细胞注入关节腔。注射完毕后用消毒纱布覆盖穿刺部位, 并胶布固定。患者仰卧 30 min, 每 5 分钟屈、伸膝关节 2 次。每月注射 1 次, 2 次为 1 个疗程。

对照组: 膝关节注射玻璃酸钠注射液, 注射方法与细胞治疗组一致, 每周注射 1 次, 每次 25 mg, 5 次为 1 个疗程。

1.5 统计学方法

采用 Excel 进行统计分析。计量资料以均数 \pm 标准差表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 组内各时间点间比较采用重复测量方差分析, 两两比较采用配对 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验; 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

两组患者均完成 1 个疗程治疗。细胞治疗组患者注射过程中无不良反应, 注射后 2 ~ 3 h 16 例 (88.89%) 出现注射部位疼痛, 12 例 (66.67%) 出现轻度肿胀, 疼痛一般持续 3 ~ 12 h, 24 h 后完全消失, 局部肿胀于 1 ~ 3 d 消退, 患者一般可忍受; 但其中 2 例 (11.11%) 注射后 12 h 疼痛肿胀不能忍受, 经抽出关节腔积液约 30 mL 后症状缓解。对照组注射后 30 min 内 4 例 (22.22%) 出现注射部位疼痛, 2 例 (11.11%) 轻度肿胀, 24 h 后症状自行消退; 无关节腔积液发生。两组疼痛、肿胀发生率比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=16.200, P=0.000; \chi^2=11.688, P=0.000$);

积液发生率比较差异无统计学意义 ($\chi^2=2.118, P=0.146$)。

两组患者均获随访 6 个月。细胞治疗组患者治疗后 1 ~ 6 个月 Lysholm 评分以及 2 ~ 6 个月 WOMAC 评分、SF-36 量表评分均优于治疗前, 比较差异有统计学意义 ($P<0.05$); 随访期间患者无膝关节疼痛复发。对照组治疗后 1、2 个月 Lysholm 评分、WOMAC 评分及 SF-36 量表评分均优于治疗前, 但之后均呈逐渐恢复至治疗前水平趋势; 其中, Lysholm 评分及 SF-36 量表评分治疗前后比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$); WOMAC 评分治疗后 1、2、3 个月与治疗前比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 治疗后 6 个月与治疗前比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后 3 个月 11 例 (61.11%) 患者再次出现膝关节疼痛症状。治疗后 1、2 个月两组患者膝关节功能 Lysholm 评分、WOMAC 评分及 SF-36 量表评分比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 但治疗后 3、6 个月细胞治疗组上述评分均明显优于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1 ~ 3。

治疗后 6 个月 MRI 复查示, 细胞治疗组患者原股骨软骨剥脱处有一定程度修复 (图 1), 而对照组患者与治疗前相比未见明显变化 (图 2)。

3 讨论

随着年龄的增加软骨细胞自身功能也会退化, 关节软骨退化是退行性骨关节炎发病的重要原因, 临床治疗重点为保护和修复关节软骨。BMSCs 为多能干细胞, 在体外、体内均具有向软骨细胞和骨细胞分化的能力, 同时也具有 MSCs 的免疫调节和抗炎能力, 是目前组织工程软骨研究最主要的种子细胞 [7-10]。但我们前期采用自体 BMSCs 治疗脑瘫患者时发现, 患者年龄越大, 细胞生长速度越慢, 细胞活性越低 [11-12]。而退行性骨关节炎患者多为中老年人, 患者骨髓中 BMSCs 含量较少, 分离培养扩增难度更大, 同时细胞活性降低, 存在传代缓慢和容易衰老的特性。脐带 MSCs 组织修复和免疫调节抗炎能力与 BMSCs 相似, 同时免疫原性低, 同种异体注射无排斥反应, 而且来源充足, 容易获得, 易于培养扩增、活性好, 是目前临床细胞治疗最常用的种子细胞 [13]。故本研究均选择人脐带 MSCs 进行局部注射治疗。

目前, 关节腔局部注射人脐带 MSCs 治疗退行性膝骨关节炎尚处于临床研究阶段, 所以我们选择膝关节静息痛明显、膝关节 MRI 检查显示有明显病变、严重影响生活质量, 且经多种正规方法治疗效果

表 1 治疗前后两组患者膝关节 Lysholm 评分比较 (n=18, $\bar{x} \pm s$)
Tab.1 Comparison of Lysholm scores between 2 groups before and after treatment (n=18, $\bar{x} \pm s$)

组别 Group	治疗前 Before treatment	治疗后 After treatment				统计值 Statistic
		1 个月 One month	2 个月 Two months	3 个月 Three months	6 个月 Six months	
细胞治疗组 Cell treatment group	41.25±14.52	51.29±18.24*	58.36±21.75*	83.45±15.95*	66.75±23.64*	F=12.608, P=0.000
对照组 Control group	39.78±24.56	49.37±12.69	60.56±35.75	52.39±21.45	45.38±29.24	F= 1.623, P=0.163
统计值 Statistic	t=0.219, P=0.414	t= 0.367, P=0.358	t=0.223, P=0.412	t=4.932, P=0.000	t=2.411, P=0.011	

* 与治疗前比较 P<0.05
* Compared with score before treatment, P<0.05

表 2 治疗前后两组患者膝关节 WOMAC 评分比较 (n=18, $\bar{x} \pm s$)
Tab.2 Comparison of WOMAC scores between 2 groups before and after treatment (n=18, $\bar{x} \pm s$)

组别 Group	治疗前 Before treatment	治疗后 After treatment				统计值 Statistic
		1 个月 One month	2 个月 Two months	3 个月 Three months	6 个月 Six months	
细胞治疗组 Cell treatment group	99.25±31.85	86.35±34.19	61.75±29.87*	31.38±16.23*	43.13±18.50*	F=19.840, P=0.000
对照组 Control group	93.77±29.89	80.79±26.73*	52.98±27.65*	71.25±33.29*	88.59±29.87	F= 5.345, P=0.000
统计值 Statistic	t=0.532, P=0.299	t= 0.544, P=0.295	t=0.914, P=0.183	t=4.567, P=0.000	t=5.489, P=0.000	

* 与治疗前比较 P<0.05
* Compared with score before treatment, P<0.05

表 3 治疗前后两组患者膝关节 SF-36 量表评分比较 (n=18, $\bar{x} \pm s$)
Tab.3 Comparison of SF-36 scale scores between 2 groups before and after treatment (n=18, $\bar{x} \pm s$)

组别 Group	治疗前 Before treatment	治疗后 After treatment				统计值 Statistic
		1 个月 One month	2 个月 Two months	3 个月 Three months	6 个月 Six months	
细胞治疗组 Cell treatment group	397.25± 60.31	409.54±105.75	487.25± 97.98*	529.50±125.54*	535.52±194.35*	F=4.925, P=0.000
对照组 Control group	368.39±168.76	425.36±185.69	520.76±213.98	426.56±198.53	419.68±187.26	F=1.492, P=0.200
统计值 Statistic	t=0.683, P=0.249	t=0.314, P=0.378	t=0.604, P=0.275	t=1.859, P=0.036	t=1.821, P=0.039	

* 与治疗前比较 P<0.05
* Compared with score before treatment, P<0.05

均欠佳的中重度骨关节炎患者。本研究中细胞治疗组注射过程顺利,患者无任何不适,大部分患者在治疗后 2 h 开始出现关节疼痛,部分出现注射部位周围肿胀。疼痛症状会持续 3 ~ 12 h,但一般不超过 24 h,局部肿胀一般在 1 ~ 3 d 完全消退。患者治疗前的膝关节疼痛症状多在细胞注射后 1 ~ 2 周明显改善,治疗后 1 个月上下楼梯时膝关节疼痛消失,6 个月

随访期间疼痛无复发。为了改善患者细胞关节腔注射后的疼痛和肿胀等不良反应,我们对后续收治的 2 例患者在膝关节穿刺成功后先关节腔注射 2 mg 地塞米松,再注射细胞悬液,患者治疗后未出现关节肿胀和疼痛不良反应,但具体作用机制尚不清楚。有关注射后患者早期疼痛和肿胀发生原因以及具体解决方法,仍需要进一步扩大样本量研究明确。

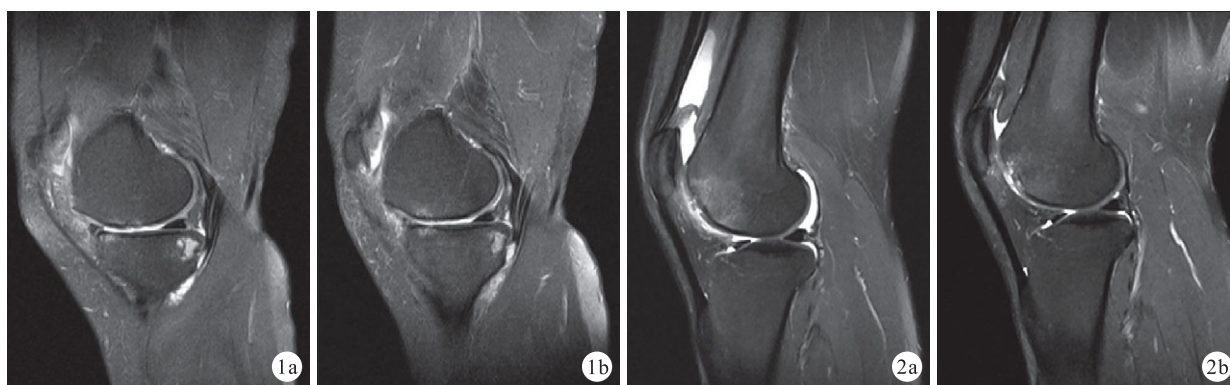


图1 细胞治疗组患者,女,63岁,右膝退行性骨关节炎MRI (a) 治疗前 (b) 治疗后6个月 图2 对照组患者,男,43岁,左膝退行性骨关节炎MRI (a) 治疗前 (b) 治疗后6个月

Fig.1 MRI of a 63-year-old female patient with degenerative osteoarthritis of the right knee in the cell treatment group (a) Before treatment (b) At 6 months after treatment Fig.2 MRI of a 43-year-old male patient with degenerative osteoarthritis of the left knee in the control group (a) Before treatment (b) At 6 months after treatment

本研究结果提示,与局部注射玻璃酸钠治疗相比,人脐带 MSCs 注射治疗可明显改善退行性膝骨关节炎患者关节疼痛和功能障碍,MRI 检查亦提示患者关节软骨得到一定程度修复。但细胞治疗机制是 MSCs 直接分化为软骨细胞参与关节软骨修复,还是其进入关节腔后产生的细胞因子调节了关节腔内微环境,减少了炎症因子,同时促进了关节软骨的再生,目前尚未明确。结合本研究采用人脐带 MSCs 获得较好疗效,以及前期采用自体 BMSCs 和人脐带 MSCs 移植治疗脑瘫患者获得相近疗效分析,我们认为作用机制应该是后者,提示 MSCs 修复作用主要是细胞因子,并非 MSCs 转化为相应的功能细胞^[11-12]。近年研究表明^[14] TNF- α 是一种多功能炎症细胞因子,可促使白细胞聚集在关节腔引起关节软骨的破坏,还可刺激滑膜细胞的前列腺素 E2 产生,增加骨和软骨的破坏程度。IL-6 是单核吞噬细胞等产生的一种具有多种生物学活性的细胞因子,可以激活 B 细胞和 T 细胞。其通过自分泌形式作用于软骨细胞,影响软骨细胞的正常增殖;还可增加滑膜组织的炎症细胞,促进淋巴细胞分泌免疫球蛋白,加重滑膜与关节的炎症程度,导致软骨基质缺失,加重关节软骨损伤。IL-10 可预防和限制过度特异性和非特异性免疫反应,从而阻止免疫损伤,诱导免疫耐受,是重要的抗炎分子,在一些关节疾病中能起到保护软骨的作用^[15]。脐带 MSCs 可以直接抑制 Th1 细胞分泌 IFN- γ 、IL-2、IL-6 等促炎因子,同时促进 Th2 细胞分泌 IL-4、IL-10 等抑炎因子以抑制炎症反应,分泌的 IL-10 又可以抑制 IL-1 和 TNF- α 的表达,协同减轻骨关节炎患者关节滑膜及软骨的免疫损伤,

所以在骨关节炎软骨细胞保护和修复中具有重要作用。脐带 MSCs 除能抑制 T 细胞增殖和炎症因子分泌外,还能直接促进软骨和骨细胞进行组织修复^[3],可显著降低膝骨关节炎患者病变局部炎症因子 VEGF、TNF- α 等表达水平,进而降低血管通透性,减少炎症物质的渗出,减轻炎症反应,促进病变关节恢复^[16-18]。后续临床研究中我们将检测患者治疗前后关节液内 TNF- α 、IL-2、IL-6、IL-4、IL-10 等相关因子水平变化,进一步明确作用机制。

综上所述,膝关节腔局部注射人脐带 MSCs 治疗退行性膝骨关节炎可行,治疗后疗效持续时间明显优于局部注射玻璃酸钠。但细胞治疗广泛用于临床尚有许多问题,例如患者注射次数、间隔时间、注射细胞量的选择,以及不同代次细胞治疗效果有无差异等,均需要研究解决。

4 参考文献

- 1 吴成爱, 赵丹慧, 张砚卓, 等. 骨科退行性疾病临床与生物样本整合平台的建立. 中华骨科杂志, 2016, 36(5): 271-276.
- 2 路莹, 车明学, 张震宇, 等. 玻璃酸钠联合曲安奈德治疗中老年膝关节炎的疗效. 中国老年学杂志, 2014, 34(21): 6208-6209.
- 3 王黎明, 王立华, 李铭, 等. 脐带间充质干细胞移植对类风湿性关节炎患者行管炎因子影响的探讨. 中国免疫学杂志, 2014, 30(8): 1059-1063.
- 4 王亚莉, 齐江彤, 崔玉华, 等. 人脐带间充质干细胞移植治疗强直性脊柱炎. 免疫学杂志, 2015, 31(1): 90-92.
- 5 Uth K, Trifonov D. Stem cell application for osteoarthritis in the knee joint: A minireview. *World J Stem Cells*, 2014, 6(5): 629-636.
- 6 Orth P, Rey-Rico A, Venkatesan JK, et al. Current perspectives in stem cell research for knee cartilage repair. *Stem Cells Cloning*, 2014, 7: 1-17.
- 7 王向辉, 丁琼浩. 膝骨关节炎的骨髓间充质干细胞疗法. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(4): 451-453.

- 8 于洋, 李鸿斌. 透明质酸诱导骨髓间充质干细胞治疗骨性关节炎软骨分化研究进展. 内蒙古医学杂志, 2013, 45(4): 438-441.
- 9 Freitag J, Bates D, Boyd R, *et al.* Mesenchymal stem cell therapy in the treatment of osteoarthritis: reparative pathways, safety and efficacy—a review. *BMC Musculoskelet Disord*, 2016, 17: 230.
- 10 Wolfstadt JI, Cole BJ, Ogilvie-Harris DJ, *et al.* Current concepts: the role of mesenchymal stem cells in the management of knee osteoarthritis. *Sports Health*, 2015, 7(1): 38-44.
- 11 Chen G, Wang Y, Xu Z, *et al.* Neural stem cell-like cells derived from autologous bone mesenchymal stem cells for the treatment of patients with cerebral palsy. *J Transl Med*, 2013, 11: 21.
- 12 王亚莉, 陈国军, 方凤, 等. 脑瘫患者骨髓间充质干细胞体外培养特性分析. 山东医药, 2012, 52(23): 8-10.
- 13 刘时璋, 凌鸣, 易智, 等. 间充质干细胞在兔骨关节炎关节腔内移植的研究. 陕西医学杂志, 2013, 42(11): 1450-1452.
- 14 罗玉明, 郑维瑾, 魏合伟. 骨关节炎与细胞因子TNF- α 、IL-6关系的研究进展. 现代诊断与治疗, 2013, 24(2): 326-327.
- 15 潘建科, 郭达, 刘军, 等. 白细胞介素-10与骨关节炎相关性的研究进展. 广东医学, 2016, 37(1): 146-148.
- 16 康丽莉, 于立耘, 倪军, 等. 脐带间充质干细胞移植对胶原诱导型关节炎大鼠炎症趋化因子表达的影响. 血栓与止血学, 2012, 18(6): 247-250.
- 17 林传明, 顾健, 张育, 等. 脐带间充质干细胞移植对胶原诱导型关节炎大鼠免疫相关易栓状态的干预作用. 中华血液学杂志, 2012, 33(3): 215-219.
- 18 金瑛, 李豫皖, 张承昊, 等. 体外诱导人羊膜间充质干细胞向韧带细胞分化的实验研究. 中国修复重建外科杂志, 2016, 30(2): 237-244.

收稿: 2016-07-29 修回: 2016-11-10
本文编辑: 刘丹