

干细胞治疗半月板损伤的研究进展

印慧琳¹, 孙懿贤¹, 孙鲁宁²

1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210023; 2. 南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210029

[摘要] 目前, 随着我国人口老龄化和生活方式的改变, 半月板损伤的发生率逐年增加, 探索新的治疗手段以促进半月板愈合逐渐成为研究热点。由于半月板固有的无血管特性, 损伤后愈合缓慢, 因此如何增强半月板修复为骨科康复挑战。本研究总结近年来干细胞治疗半月板损伤修复的进展和成就, 阐述目前于再生医学中常用干细胞的不同类别、来源、提取方法, 总结并探讨不同干细胞来源的特点及目前临床前和临床上应用干细胞治疗半月板损伤效果, 提出干细胞修复半月板损伤治疗观点, 以期未来的研究提供参考。

[关键词] 半月板损伤; 干细胞治疗; 间充质干细胞; 组织工程

[中图分类号] R687.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-0742(2025)02(c)-0149-04

Research Progress of Stem Cell Therapy for Meniscus Injury

YIN Huilin¹, SUN Yixian¹, SUN Luning²

1. Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu, Nanjing, 210023, China; 2. The Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu, Nanjing 210029, China

[Abstract] With the aging population and lifestyle changes in China, the incidence of meniscus injury has been increasing annually. Exploring new treatment methods to promote meniscus healing has gradually become a research hot-spot. Due to the inherent avascular nature of the meniscus, its post-injury healing process is slow, making enhancement of meniscus repair a significant challenge in orthopedic rehabilitation. This study summarizes recent advances and achievements in stem cell therapy for meniscus injury repair, elaborates on different categories, sources, and extraction methods of stem cells commonly used in regenerative medicine, and reviews and discusses the characteristics of various stem cell sources as well as the preclinical and clinical application effects of stem cell therapy for meniscus injury. Finally, it proposes viewpoints on stem cell-based meniscus injury repair therapy to provide references for future research.

[Keywords] Meniscus injury; Stem cell therapy; Mesenchymal stem cells; Tissue engineering

半月板是股骨髁与胫骨平台之间的纤维软骨结构, 承担膝关节的承重、润滑以及减震等功能。随着生活方式的变化和人口老龄化趋势, 半月板损伤发病率逐渐上升。然而半月板缺少血管供应, 缝合后愈合过程极为缓慢。近几年, 关节镜微创手术成为治疗半月板损伤主要方式^[1]。患者进行手术后, 若半月板损伤未得到完全修复, 则可能会继发软骨退化或演变为骨关节炎(osteoarthritis, OA)。而关节腔注射玻璃酸钠以增加关节腔润滑等其他

保守治疗的操作尽管可以改善关节腔内环境, 但可能会加重半月板结构的破坏^[2]。因此, 目前治疗半月板损伤的核心理念仍是促进半月板的愈合, 维护其结构的完整性。

近年来, 干细胞疗法因其具有自我更新和多向分化的潜能成为再生医学中的研究热点。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)凭借其良好的生物相容性和免疫调节特性, 已被广泛研究用于软骨及其他组织的修复。然而, 目前的研究仍面临

[作者简介] 印慧琳(1999—), 女, 硕士研究生在读, 研究方向为运动医学。

[通信作者] 孙鲁宁(1974—), 男, 博士, 主任中医师, 研究方向为骨与关节运动损伤的临床研究, E-mail: 18952062510@163.com。

诸多挑战,因此,系统评估干细胞治疗半月板损伤的临床进展,对推动其在实际应用中的发展具有重要意义。

1 半月板结构及功能

半月板是由粘附性糖蛋白、弹性蛋白、糖胺聚糖和胶原蛋白组成的纤维网状结构。当半月板需要承受重量时,该结构特性能够高效的将所受的拉力与压力在各方向上实施分散^[3]。基于这种特殊结构,半月板有增加膝关节稳定性,承重和传递关节内应力、缓冲保护和润滑等重要作用。同时有研究发现,半月板通过分泌基质维持生物力学平衡,鉴于其由韧带、滑膜和肌腱构成的复杂结构,一旦半月板受损,膝关节稳固性可能降低,继而形成、发展膝骨关节炎^[4]。半月板损伤损伤后多出现局限疼痛,或伴腓股四头肌萎缩、活动时有关节响声、别卡感等症^[5]。

2 间充质干细胞的研究现状

生物增强技术是增强半月板损伤后修复愈合的可行治疗选择,已有研究证明富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)注射治疗可降低半月板修复的失败率^[6],而对于干细胞治疗半月板损伤的研究及分析仍有欠缺。干细胞具有自我更新和定向分化潜能,可用于修复软骨组织并抑制软骨细胞分泌炎症因子等^[7]。目前,干细胞因其拥有多重分化能力,同时展现出卓越的增殖潜力而得到了科研人员的密切关注和深入研究^[8]。MSCs作为一种创新性的治疗手段,已经成为目前半月板损伤修复研究领域的核心焦点。目前研究人员已发现多种具有半月板表型分化潜力的干细胞,涵盖了来自人类骨髓、滑膜和髌下脂肪垫等不同来源的间充质干细胞,但对于各种干细胞在组织工程中的作用仍待深入研究,最具优势或最适合半月板组织工程的干细胞种类依然颇具争议^[9]。尤其是目前大量的科研成果都主要集中在MSCs在关节软骨损伤修复方面的治疗效果上,寻找一个既能促进修复半月板又能缓解患者症状的MSCs治疗方法仍是研究者们不断追求的。

3 干细胞治疗半月板损伤的机制

当MSCs被注入膝关节,它会附着在受损的半月板上,释放生长因子和细胞因子,与周围的炎症反应分子相互作用,产生一系列的信号传导通路,包括刺激成纤维细胞合成胶原以及诱导成骨细胞

形成骨结节等。针对MSCs,其功能是实现体内返回、生存,再分化成软骨细胞。其黏附作用有助于刺激细胞内部的增长,提高祖细胞的自我繁殖能力,并有效地抑制软骨细胞的凋亡过程。另外,它还可通过刺激成骨细胞与成纤维细胞间相互融合来实现对关节盘周围结构的调控。MSCs具有在体内返回、生存并进一步分化为软骨细胞的能力。其可以产生细胞外基质,并对细胞外基质蛋白进行表达,这不仅有利于重塑半月板组织,还能够显著优化半月板。

4 干细胞治疗半月板损伤的研究进展

4.1 无支架干细胞治疗半月板损伤的临床前研究

4.1.1 骨髓间充质干细胞 无组织工程支架的干细胞疗法指直接将MSCs植入损伤的半月板。传统的无支架方法通常需要在注射前收获、分离和培养MSCs以达到合适的细胞数量和状态。为了避免复杂的程序,KOCH M等^[10]通过收集含有骨髓间充质干细胞的骨髓浓缩物(bone marrow aspirate concentrate, BMAC),移植到兔半月板病变处,诱导组织再生。与PRP组及对照组相比,在BMAC治疗组中半月板组织功能随时间得到增强。

4.1.2 脂肪间充质干细胞 脂肪源性间充质干细胞(adipose-derived stem cells, ADSCs)是另一种易获得的间充质干细胞,在TORATANI T等^[11]的临床前研究中,通过部分切除兔半月板,造成半月板白区1.5 mm左右的缺损,随后将3D无支架的同种异体ADSCs植入此缺损中。最终观察到良好的细胞增殖和粘附,以及组织学上半月板愈合的增强。

4.1.3 滑膜间充质干细胞 相较于其他来源的间充质干细胞,滑膜来源间充质干细胞在细胞增殖分化以及促进软骨细胞外基质的生成上展现出了更显著的优势^[12]。目前已有研究证明,在半月板损伤处移植滑膜组织中的细胞,最后可分化为半月板纤维软骨细胞^[13]。OZEKI N等^[14]通过模拟半月板撕裂(针穿刺迷你猪后内侧半月板200余次)构建迷你猪半月板损伤模型,移植滑膜间充质干细胞(synovium mesenchymal stem cells, SMSCs)进行治疗。组织学结果显示,治疗8周后,与对照组相比,SMSCs组蛋白多糖含量显著增加。SMSCs组MRI评估显示损伤区T2值与正常半月板的差异较对照组显著缩小,提示组织含水量及纤维结构得到有效修复。

综 述

4.2 组织工程支架干细胞治疗半月板损伤的临床前研究

生物因子可诱导干细胞进行定向分化,常见调控因子包括缺氧诱导因子(HIF)抑制剂、转化生长因子 β (TGF- β)、生长激素释放抑制因子(Somatostatin)及皮质醇等^[15]。根据相关研究结果,转化生长因子能够对软骨细胞分化起到促进作用,主要是通过Smad蛋白通路,继而在半月板损伤修复中发挥积极作用^[16]。合成高分子材料或天然-合成复合材料可用于构建组织工程支架,这类支架通过模拟细胞外基质微环境有效支持细胞黏附与增殖^[17]。目前,骨髓、滑膜、脂肪组织和扁桃体来源的间充质干细胞与组织工程支架联合用于半月板修复已被广泛研究。

4.2.1 骨髓间充质干细胞 目前,骨髓间充质干细胞仍是半月板修复中应用最广泛的干细胞类型,其通过旁分泌机制分泌生长因子、细胞因子并与外泌体协同作用,可调节移植部位微环境并发挥抗瘢痕形成、促进血管生成及免疫调节等功能^[18]。KOCH M等^[19]利用负载与未负载BM-MSCs的聚氨酯支架构建半月板损伤动物模型,术后6~12周两组均显示出良好的愈合效果。

4.2.2 脂肪间充质干细胞 脂肪间充质干细胞因具有提取高效、可重复性强、分离周期短及产量高等优势,在临床应用中备受关注;ROTHRAUFF BB等^[20]在山羊半月板撕裂模型(撕裂范围>90%)中采用半月板缝合联合术中植入术装载脂肪间充质干细胞和TGF- β 3支架的光交联水凝胶治疗,结果显示该组较单纯缝合组表现出更强的新组织再生能力及软骨保护作用。

4.3 干细胞治疗半月板损伤的临床应用研究进展

目前已进行了许多临床研究,以证明干细胞对治疗半月板损伤具有积极的作用。PAK J等^[21]通过皮下注射胶原蛋白酶处理自体脂肪获得含基质血管成分(SVF)、富血小板血浆(PRP)、透明质酸及氯化钙的ASCs混合物,经疼痛评分、功能评级及MRI评估证实该方案可有效缓解半月板损伤相关症状。MAHAJAN PV等^[22]将自体骨髓及脂肪MSCs与PRP复合注射于不愿接受手术的31岁女性患者膝关节,1年后MRI显示半月板及韧带组织信号增强。

除了单纯的干细胞关节注射外,干细胞联合支架治疗方面,WHITEHOUSE MR等^[23]对将患者自体

骨髓MSCs负载于胶原支架后移植至半月板损伤区域,24个月随访显示5例患者中3例症状完全消退且损伤修复,2例患者因15个月后症状未改善需进一步手术。

5 结论

干细胞治疗半月板损伤的临床研究发展迅速,其多向分化及免疫调节特性展现出改善关节功能与促进软骨再生的潜力。骨髓、脂肪及滑膜来源的MSCs各有优势:骨髓来源的MSCs能够有效促进受损区域的修复;脂肪来源的间充质干细胞则因提取方式简便且具有较强的增殖潜力,已在临床上广泛应用;滑膜来源的MSCs虽然提取难度较高,但在细胞增殖和分化能力上具有显著优势。

尽管已有多项临床试验表明,MSCs能够显著改善半月板损伤患者的症状,但仍需注意个体差异和术后效果的变异性。未来研究应聚焦于优化不同来源干细胞与生物因子的联合应用策略,明确干细胞移植的长期疗效及对膝关节退行性病变的影响,通过大规模临床试验及基础研究验证其安全性与有效性,以推动该技术在半月板损伤治疗中的广泛应用。

[参考文献]

- [1] 成剑文,梁润林,陈浩鹏,等.关节镜手术联合腔内药物注射治疗半月板损伤的疗效及对疼痛因子、HSS量表、IKDC评分的影响[J].中外医疗,2022,41(3):72-75.
- [2] 张勇,张军,杨林.关节镜半月板成形术治疗膝关节半月板损伤的效果及对膝关节功能的影响[J].临床医学,2021,41(4):61-63.
- [3] AKKAWI I, DRAGHETTI M, ZMERLY H. Degenerative meniscal lesions: Conservative versus surgical management[J].Acta Biomed,2022,92(6):e2021354.
- [4] 仇建军,邹翰林,张磊,等.富血小板血浆修复半月板损伤的研究进展[J].国际骨科学杂志,2021,42(5):305-309.
- [5] 林家永,朱健波,李照鑫,等.探讨关节镜手术治疗膝关节半月板损伤的临床疗效[J].中外医疗,2023,42(14):58-62.
- [6] LI Z, WENG X. Platelet-rich plasma use in meniscus repair treatment: A systematic review and meta-analysis of clinical studies[J].J Orthop Surg Res,2022;17(1):446.
- [7] 杨星,周明旺,王晓萍,等.干细胞修复软骨损伤治疗膝骨关节炎的机制与临床研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2024,30(10):1466-1471.

- [8] 卫旭东,党源,胡德庆.间充质干细胞在软骨损伤修复中的研究进展[J/CD].中华细胞与干细胞杂志(电子版),2017,7(3):178-184.
- [9] 杜朝政,智佳佳,王越,等.组织工程技术修复半月板损伤的替代策略[J].中国组织工程研究,2022,26(34):5553-5561.
- [10] KOCH M, HAMMER S, FUELLERER J, et al. Bone marrow aspirate concentrate for the treatment of avascular meniscus tears in a one-step procedure-evaluation of an in vivo model[J].Int J Mol Sci,2019,20(5):1120.
- [11] TORATANI T, NAKASE J, NUMATA H, et al. Scaffold-free tissue-engineered allogenic adipose-derived stem cells promote meniscus healing[J].Arthroscopy,2017,33(2):346-354.
- [12] 李林臻,刘琪,焦泓焯,等.滑膜间充质干细胞修复软骨损伤的研究进展[J].中国矫形外科杂志,2024,32(16):1486-1491.
- [13] 闫文强,吴桐,樊逸菲,等.异体滑膜及青少年软骨颗粒移植修复兔半月板"白区"缺损及移植细胞的转归研究[J].中国运动医学杂志.2022,41(12):941-955.
- [14] OZEKI N, KOHNO Y, KUSHIDA Y, et al. Synovial mesenchymal stem cells promote the meniscus repair in a novel pig meniscus injury model[J].J Orthop Res,2021,39(1):177-183.
- [15] 李飞非,邓江.生长分化因子5诱导间充质干细胞多向分化的作用与问题[J].中国组织工程研究,2024,28(19):3084-3089.
- [16] VAN DER KRAAN PM, BLANEY DAVIDSON EN, VAN DEN BERG WB. A role for age-related changes in TGFbeta signaling in aberrant chondrocyte differentiation and osteoarthritis[J].Arthritis Res Ther,2010,12(1):201.
- [17] 李尚福,戎利民.组织工程半月板研究进展[J].中国修复重建外科杂志,2013,27(1):95-100.
- [18] XU Y, ZHANG WX, WANG LN, et al. Stem cell therapies in tendon-bone healing[J].World J Stem Cells, 2021,13(7):753-775.
- [19] KOCH M, ACHATZ FP, LANG S, et al. Tissue engineering of large full-size meniscus defects by a polyurethane scaffold: Accelerated regeneration by mesenchymal stromal cells[J].Stem Cells Int,2018,2018:8207071.
- [20] ROTHRAUFF BB, SASAKI H, KIHARA S, et al. Point-of-care procedure for enhancement of meniscal healing in a goat model utilizing infrapatellar fat pad-derived stromal vascular fraction cells seeded in photocrosslinkable hydrogel[J].Am J Sports Med,2019,47(14):3396-3405.
- [21] PAK J, CHANG JJ, LEE JH, et al. Safety reporting on implantation of autologous adipose tissue-derived stem cells with platelet-rich plasma into human articular joints[J].BMC Musculoskelet Disord,2013,14:337.
- [22] MAHAJAN PV, SUBRAMANIAN S, PARAB SC, et al. Autologous minimally invasive cell-based therapy for meniscal and anterior cruciate ligament regeneration[J].Case Rep Orthop,2021,2021:6614232.
- [23] WHITEHOUSE MR, HOWELLS NR, PARRY MC, et al. Repair of torn avascular meniscal Cartilage using undifferentiated autologous mesenchymal stem cells: From in vitro optimization to a first-in-human study[J].Stem Cells Transl Med,2017,6(4):1237-1248.

(收稿日期:2024-10-24)