

临床研究

脐带间充质干细胞与脂肪源性血管基质组分治疗膝骨关节炎

李宝^{1,2}, 崔向红³, 李涵¹, 刘铭¹, 李灏坤¹, 刘欣伟¹, 李思桐^{1*}

(1.中国人民解放军北部战区总医院骨科, 辽宁 沈阳 110016; 2.中国医科大学研究生院, 辽宁 沈阳 110122; 3.中国人民解放军联勤保障部队大连康复疗养中心, 辽宁 大连 116000)

摘要:目的 评估人同种异体脐带间充质干细胞(umbilical cord mesenchymal stem cells, UC-MSCs)与自体脂肪来源血管基质组分(stromal vascular fraction, SVF)在膝关节炎治疗中的临床应用疗效。方法 选取自2020年1月至2021年6月经中国人民解放军北部战区总医院诊治的骨关节炎患者44例,随机分组为UC-MSCs组(关节腔注射UC-MSCs)和SVF组(关节腔注射SVF)。UC-MSCs组22例,男8例,女14例;年龄46~63岁,平均(55.6±5.8)岁;左膝13例,右膝9例。SVF组22例,男10例,女12例;年龄48~65岁,平均(55.2±7.3)岁;左膝14例,右膝8例。记录注射前及注射后6、12个月西安大略和麦克马斯特大学(the Western Ontario and McMaster Universities, WOMAC)骨关节炎评分、Lysholm膝关节功能评分、疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)及末次随访患肢膝关节影像学表现,综合评估两种方法治疗膝关节炎的疗效。结果 40例患者获得随访,随访时间12~21个月,平均(14.9±5.2)个月。4例失访,UC-MSCs组1例,SVF组3例。两组病例术前一般资料相比差异无统计学意义($P>0.05$);UC-MSCs组患者注射后WOMAC评分、Lysholm评分及VAS评分均优于SVF组($P<0.05$)。两组随访期间均未见严重不良反应,但UC-MSCs组不良反应发生率高于SVF组($P<0.05$)。结论 两种制剂用于治疗膝关节炎均有效。UC-MSCs的疗效优于自体脂肪来源SVF,但注射后不良反应(发热、肿胀)发生率较自体脂肪来源SVF高。

关键词:间充质干细胞;血管基质组分;膝关节;骨关节炎;软骨再生

文章编号: 1008-5572(2024)06-0508-06

中图分类号: R684.3

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

文献标识码: B



Efficacy of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells and Stromal Vascular Fraction in Treatment of Knee Osteoarthritis

Li Bao^{1,2}, Cui Xianghong³, Li Han¹, Liu Ming¹, Li Haokun¹, Liu Xinwei¹, Li Sitong^{1*}

(1.Department of Orthopaedics, People's Liberation Army, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 116000, China; 2.Graduate School of China Medical University, Shenyang 110122, China; 3.Dalian Rehabilitation and Rehabilitation Center of the Joint Service Support Force of the People's Liberation Army, Dalian 116000, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical efficacy of human allogenic umbilical cord mesenchymal stem cells (UC-MSCs) and autologous fat-derived stromal vascular fraction (SVF) in the treatment of knee osteoarthritis. **Methods** Between January 2020 and June 2021, 44 patients with osteoarthritis treated at the General Hospital of Northern Theater Command were randomly assigned to two groups: The UC-MSCs group (where UC-MSCs were injected into the articular cavity) and the SVF group (where SVF was injected into the joint cavity). The UC-MSCs group comprised 22 patients, including 8 males and 14 females, with an age range from 46 to 63 years and an average age of (55.6±5.8) years. Of these, 13 cases involved the left knee and 9 cases the right knee. The SVF group also had 22 patients, including 10 males and 12 females, with an age range from 48 to 65 years and an average age of (55.2±7.3) years. Within this group, 14 cases involved the left knee and 8 cases the right knee. Before injection and at 6 and 12 months post-injection, the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), Lysholm score, visual analogue scale (VAS), and imaging findings of the affected knee joint were used to comprehensively evaluate the efficacy of both treatment methods in managing knee osteoarthritis. **Results** A total of 40 patients were followed up for a duration ranging from 12 to 21 months, averaging (14.9±5.2) months. However, four cases were lost to follow-up, with one from the UC-MSCs group and three from the SVF group. Preoperatively, there was no statistically significant difference

基金项目: 沈阳中心自选科研项目(2020-484); * 本文通信作者: 李思桐

李宝, 崔向红, 李涵, 等. 脐带间充质干细胞与脂肪源性血管基质组分治疗膝骨关节炎[J]. 实用骨科杂志, 2024, 30(6): 508-513.

in general information between the two groups ($P>0.05$). Post-injection, the WOMAC score, Lysholm score, and VAS of patients in the UC-MSCs group were all superior to those in the SVF group ($P<0.05$). During the follow-up period, no serious adverse reactions were observed in either group, but the incidence of adverse reactions in the UC-MSCs group was higher than that in the SVF group ($P<0.05$). **Conclusion** Both formulations are effective in treating knee osteoarthritis. The efficacy of UC-MSCs is superior to SVF, but the incidence of adverse reactions (fever, swelling) after injection is higher than that of SVF.

Key words: mesenchymal stem cells; stromal vascular fraction; knee joint; osteoarthritis; cartilage regeneration

膝关节骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种膝关节退行性病变,以膝关节疼痛和活动受限为主要症状,临床中较为常见,其发生与年龄、性别、体重指数、下肢肌力等因素均存在相关性。骨关节炎导致的软骨损伤和关节骨性结构变化几乎不可逆转^[1-3],对患者生活质量造成严重影响。KOA可通过X线、MRI等影像学检查结合临床症状诊断,但目前为止尚无切实有效的治疗方法。临床中KOA治疗遵循阶梯疗法,包括基础治疗、药物治疗、修复性治疗、重建治疗;保守方案包括口服或外用药物治疗、物理治疗和关节注射疗法^[4-6];手术治疗以关节镜清理、截骨术、单髁置换和全膝关节置换为主^[7]。近年来,干细胞领域的发展为膝关节骨关节炎的治疗带来了新的选择。干细胞技术通过再生软骨组织和修复关节结构,从而减缓疾病进程并改善患者生活质量。近期多项研究报道了干细胞用于KOA的疗效,包括关节疼痛症状的缓解、关节功能的改善。迄今为止,干细胞在治疗KOA上展现出较大潜力。临床中相关研究的干细胞来源繁多(骨髓、胎盘组织、脂肪组织、脐带血等)^[8-11],但目前鲜有研究报道其中两种制剂用于治疗KOA的疗效对比。因此,本研究旨在评估人脐带间充质干细胞(umbilical cord mesenchymal stem cells, UC-MSCs)与自体脂肪来源血管基质组分(stromal vascular fraction, SVF)在KOA治疗中的疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合膝关节半月板损伤、膝关节软骨损伤、KOA,临床表现为疼痛、活动受限和/或关节不稳;(2)没有其他自身免疫性或全身性疾病;(3)年龄为45~75岁;(4)过去6个月内未进行关节腔内药物注射;(5)单侧膝关节病变且对侧关节无症状;(6)无患侧髌关节、踝关节病变。排除标准:(1)患侧膝关节曾有严重外伤(包括骨折、复杂韧带伤)或先天畸形;(2)患肢曾有过其他手术史;(3)患者自身原因(包括中途退出研究、精神障碍、拒绝参与本次研究)而不能参与本研究者;(4)1年内有酗酒或有静脉药瘾者;(5)除骨关节炎以外的任何严重的全身性疾病,研究者认为可能会干扰受试者的治疗或干扰受试者的依从性,包括任何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;(6)合并有类风湿关节炎、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;(7)强制性脊柱炎、与感染因素相关的关节炎、伴有关节表现的骨和软骨疾病、结节病、银屑病、痛风、结核等;(8)存在严重的关节软骨损伤和退变及其他可能妨碍临床试验的严重情况,筛选前3个月内接受过其他药物的临床研究;(9)过敏体质、曾有对血制品过敏史。

1.2 一般资料 按上述纳入及排除标准,选取2020年1月至2021年6月经中国人民解放军北部战区总医院诊治的KOA患者44例,采用随机数字表法对病例进行分组,分为UC-MSCs组(关节腔注射 UC-MSCs)和SVF组(关节腔注射 SVF)。UC-MSCs组22例,男8例,女14例;年龄46~63岁,平均(55.6 ± 5.8)岁;左膝13例,右膝9例。SVF组22例,男10例,女12例;年龄48~65岁,平均(55.2 ± 7.3)岁;左膝14例,右膝8例。全组病例注射前性别、年龄、身体质量指数(body mass index, BMI)、西安大略和麦克马斯特大学(the Western Ontario and McMaster Universities, WOMAC)骨关节炎评分、膝关节功能(Lysholm)评分、疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)相比,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经过临床前研究并通过中国人民解放军北部战区总医院骨科伦理协会审批[Y(2021)027号, Y(2020)010号],所有受试者均签署相关知情同意并自愿参与研究。

1.3 制剂的获取及注射

1.3.1 UC-MSCs 获取方法

1.3.1.1 供体来源 样本源于初次分娩孕产妇,捐赠者产前健康调查和产前各项检查无异常,经检验确认无乙肝、丙肝、梅毒、艾滋病等传染性疾病,无恶性肿瘤及各种遗传性疾病,妊娠期间无严重合并症及并发症,无家庭遗传性疾病史等。供体于中国人民解放军北部战区总医院骨科、妇产科签署相关知情同意书后通过剖宫产获得,获取后置于基础培养基中在4℃环境下储存运输,期间避免接触高放射设施。

1.3.1.2 提取物品准备 (1)本研究采用无血清培养基试剂盒人脐带血间充质干细胞生长培养基(mesenchymal stem cell growth medium-chondrocyte differentiation, MSCGM-CD),用于脐带组织来源的间充质干细胞的扩增培养和制备干细胞制品。MSCGM-CD无血清培养基试剂盒由

MSCGM-CD 基础培养基(500 mL/瓶)和 MSCGM-CD 添加剂(5 mL/支)组成。(2)蛋白水解酶采用胶原酶 NB6 (collagenase NB6 GMP grade),其中含有胶原酶活性和其他酶活性,包括中性蛋白酶和梭菌蛋白酶,适用于分离脐带组织同时应用于细胞的传代培养。(3)重组胰蛋白酶溶液(TrypLE Select CTS)用于干细胞培养期间的贴壁细胞解离。

1.3.1.3 获取 UC-MSCs 首先对获取的脐带进行择优筛查,对不良样本进行舍弃处理,舍弃条件具体包括:(1)脐带直径 <1 cm;(2)脐带水肿严重;(3)保存液体中未加抗生素或已经污染的样本。在 GMP 标准设立的实验室中进行提取和培养传代操作,具体过程:首先无菌采集 1 根健康脐带组织,用剪刀和镊子将 Wharton's Jelly(WJ)胶撕下,剪碎,用完全无血清培养基重悬 WJ 组织块,于 37°C 、 5% CO_2 条件下体外培养扩增 3 代。培养期间定期观察细胞生长状态,细胞融合度达到 $70\%\sim 80\%$ 时胰酶消化,依据细胞计数结果加入无血清培养基,使细胞传代密度保持在 2×10^3 个/ $\text{cm}^2\sim 5\times 10^3$ 个/ cm^2 。细胞表面 CD73、CD90、CD105 表达率 $\geq 95\%$,CD34、CD45、CD14、CD19 及人类白细胞 DR 抗原(human leukocyte antigen DR,HLA-DR)表达率 $\leq 2\%$ 。培养扩增至第 2~3 代的细胞时准备进行临床应用。细胞培养上清离心沉渣染色,经显微镜观察未发现细菌和真菌,认为合格制品,可用于患者的治疗。用 1% 人血白蛋白的乳酸钠林格注射液调整细胞悬液密度为 1×10^7 个/mL,转移入一次性细胞冻存管(规格 1.8 mL/支)中,然后将装有干细胞的细胞冻存管直立插入无菌的 50 mL 锥形离心管,旋紧管盖,再将其放入无菌细胞传递杯内,最后储存于干细胞制剂的专用保温箱内。

1.3.2 SVF 的获取方法

1.3.2.1 脂肪组织获取 脂肪来源取患者中下腹部。全身麻醉后取仰卧位。配制膨胀液[0.9% 氯化钠溶液 500 mL+(5 mL : 0.1 g)利多卡因 5 支+(1 mL : 5 mg)地塞米松 1 支+(5 mL : 0.25 g)碳酸氢钠半支+(0.5 mL : 0.5 mg)肾上腺素]。选自脐下 1.0 cm 处做一直径 0.3~0.4 cm 水平切口,弯钳钝性分离至皮下,20 mL 注射器抽取 20 mL 膨胀液,用长头注射针均匀推注至皮下脂肪周围(推注范围以切口为中心,上至肋下缘,下至髂嵴水平,两侧至腋中线),每侧推注 60 mL 膨胀液,推注完毕后等待约 10 min 后开始进行吸脂操作。连接负压注射器的 3 孔钝头吸脂针经切口刺入皮下脂肪层,吸脂范围同膨胀液注射范围,吸脂操作时注意均匀轻缓,以防注射后青紫和局部皮肤凹陷,抽取到的脂肪于注射器内倒置至分层,合计吸取 50~60 mL 脂肪。缝合切口后

无菌敷料贴覆盖,弹力腹带加压于腹部,术毕。弃去注射器内下层非脂肪组织,将其余脂肪组织推入标本瓶后放置运输箱备用。

1.3.2.2 提取 SVF 将标本瓶内脂肪组织用磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline,PBS)对脂肪组织清洗 3~4 遍,然后滤除去缓冲液,加入消化提取试剂[$2\%\sim 10\%$ 海藻糖溶液、 $0.1\%\sim 1.0\%$ 胶原酶溶液和 $0.05\%\sim 0.15\%$ 明胶溶液],在 $32\sim 35^{\circ}\text{C}$ 环境下震荡充分并消化脂肪组织 30~60 min,离心去除上层油脂、提取液和血细胞,加入生理盐水洗涤并沉淀细胞,离心 5 min 去除上清液,沉淀加入 8~10 倍体积分量的生理盐水重悬细胞, $80\sim 120\ \mu\text{m}$ 过滤器过滤后得到 SVF 细胞,然后再次离心,同样加入 8~10 倍体积分量的生理盐水重悬细胞, $20\sim 60\ \mu\text{m}$ 过滤器过滤得到纯度较高的 SVF 细胞。无菌环境下将提取到的约 2 mL SVF 试剂用 5 mL 注射器吸取,外包装保护无菌环境后放置于运输箱准备进行关节腔注射^[12-13]。

1.3.3 关节腔注射

1.3.3.1 UC-MSCs 注射 干细胞注射前 6 h 使用无菌生理盐水对干细胞进行解冻,取 1 单位干细胞(1.8×10^7 个/1.8 mL)准备关节腔注射。选取相对无菌环境下,患者取仰卧位,医生在患者患肢同侧进行操作,常规消毒铺巾,注射位点选在髌周。在髌骨外侧缘作一条与肢体长轴平行的线,然后在髌骨上缘作一条与肢体长轴垂直的线,两线相交的点作为进针穿刺点。穿刺针和髌骨平面成 45° 角,针尖刺向髌骨下,将干细胞制剂注射入关节腔内^[14],3 周后进行第 2 次注射,注射具体流程同上。

1.3.3.2 SVF 注射 注射前准备及条件同 UC-MSCs 组,穿刺方法同 UC-MSCs 组,将 2 mL 制剂缓慢注入关节腔内。

1.4 观察指标及评价标准 全部病例于关节腔穿刺注射后第 6、12 个月门诊复查或电话随访以获取随访数据。评价指标包括:WOMAC 骨关节炎评分、Lysholm 评分、VAS 及末次随访的影像学表现。(1)WOMAC 评分:包括疼痛、僵硬和躯体功能,0~100 分,分值越低表示患者功能状态越好。(2)Lysholm 评分:包括疼痛、肿胀、绞锁、稳定性等 8 项问题,用于评价膝关节注射后功能恢复情况,0~100 分,分值越高功能越好。(3)VAS:0~10 分,0 分表示无痛,10 分表示极度疼痛,分值越低越好。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 23.0 统计学软件对数据进行分析,计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,经检验所有计量资料均符合正态分布和方差齐性,两组间的资料比较使用独立样本 t 检验,不同观察点资料组内相比使用重复测量方差分析;计数资料(不良反应)使用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验,

$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 功能评分比较 40 例患者获得随访,随访时间 12~21 个月,平均 (14.9 ± 5.2) 个月。4 例失访,UC-MSCs 组 1 例,SVF 组 3 例(见表 1)。两组注射后 WOMAC 骨关节炎评分、Lysholm 评分、VAS 较注射前相比,差异有统计学意义($P<0.05$)。UC-MSCs 组注射后 WOMAC 评分、Lysholm 评分及 VAS 评分较 SVF 组均有改善,差异有统计学意义($P<0.05$, 见表 2)。

表 1 两组一般资料比较							
组 别	n	性别(例)		年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	侧别(例)	
		男	女			左	右
UC-MSCs 组	21	8	13	55.0±5.5	22.68±2.52	12	9
SVF 组	19	10	9	54.9±8.7	21.29±2.60	9	10
t 值/χ ² 值		1.189		0.697	0.506	0.232	
P 值		0.276		0.488	0.615	0.630	

表 2 两组观察评分比较($\bar{x}\pm s$,分)				
组 别	WOMAC 评分			
	注射前	注射后 6 个月	注射后 12 个月	
UC-MSCs 组	95.33±9.77	87.28±10.13*	81.85±11.99*	
SVF 组	96.21±8.18	94.44±9.27*	91.61±12.07*	
t 值	-0.305	-2.285	-2.524	
P 值	0.702	0.028	0.016	

组 别	Lysholm 评分			
	注射前	注射后 6 个月	注射后 12 个月	
UC-MSCs 组	68.00±3.64	75.14±3.16*	78.47±2.48*	
SVF 组	66.87±2.54	70.11±3.52*	73.94±3.43*	
t 值	1.085	4.692	4.766	
P 值	0.285	<0.001	<0.001	

组 别	VAS 评分			
	注射前	注射后 6 个月	注射后 12 个月	
UC-MSCs 组	4.81±0.87	3.33±0.79*	2.71±0.56*	
SVF 组	4.27±1.12	4.21±0.64*	3.72±0.89*	
t 值	1.659	-3.785	-4.279	
P 值	0.106	0.001	<0.001	

注: * 与注射前相比, $P<0.05$

2.2 影像学比较 UC-MSCs 组部分患者末次随访 MRI, 结果同一层面下损伤信号表现较注射前改善明显(见图 1~6), SVF 组随访病例则未见此改善。

2.3 不良反应 UC-MSCs 组注射后疼痛加重 1 例, 关节肿胀 9 例, 发热 2 例; SVF 组注射后疼痛加重 2 例, 关节肿胀 2 例。UC-MSCs 组不良反应发生情况高于 SVF 组, 差异有统计学意义($P<0.001$)。上述不良反应经对症处理后均于 1 周内好转或消失。

2.4 典型病例 52 岁女性患者, 因“右膝关节疼痛、肿胀伴

活动受限”入院。诊断为右膝骨关节炎(Kellgren-Lawrence 分级 2 级), 行关节腔注射 UC-MSCs 治疗, 注射后 12 个月关节疼痛及功能改善。注射前后影像学资料见图 1~6。

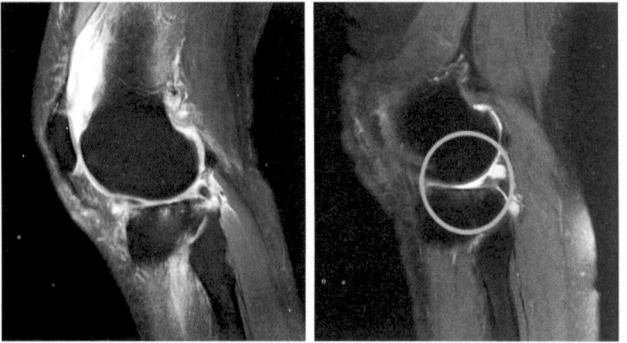


图 1 注射前矢状位 MRI 示胫骨平台的软骨下骨出现骨髓水肿改变

图 2 注射后 12 个月矢状位 MRI 示骨髓水肿信号降低

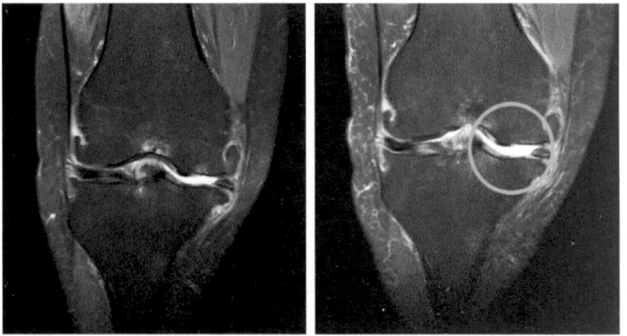


图 3 注射前冠状位 MRI 示股骨内髁负重区软骨变薄、

图 4 注射后 12 个月冠状位 MRI 示关节积液减少、滑膜增生及软骨下骨明显骨髓水肿

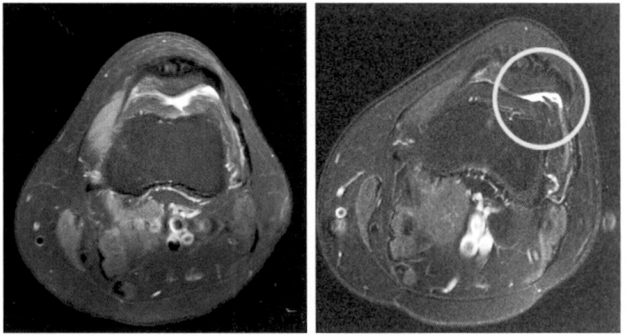


图 5 注射前轴位 MRI 示关节内积液、团块状的滑膜增生

图 6 注射后 12 个月轴位 MRI 示关节积液、滑膜炎症改善

3 讨 论

KOA 主要症状为关节疼痛、肿胀、活动受限, 严重者甚至出现关节畸形, 其发病率随着年龄的增长而显著增加^[15-17]。统计显示, 全球 60 岁以上人群中男性发病率约 10%, 女性发病率约 18%, 约 80% 的患者行动受限, 其中 25% 可导致残疾^[18-20], 严重影响中老年人群的生活质量。临床中治疗骨关节炎遵循“阶梯”疗法, 以对症和延缓病变进展为治疗目的。近年来干细胞再生领域的发展成为众多学者关注的焦点。本研究探讨了脐带干细胞和自体脂肪 SVF 用于治疗 KOA 的临床疗效, 通过随机对照研究两种细胞制

剂在骨关节炎治疗中的有效性。

间充质干细胞起源于中胚层,存在于多种组织中,如骨髓、胎盘组织、脂肪组织、脐带血等^[21-22]。利用干细胞的增殖能力和分化潜能,可在体内外环境下自动迁移至损伤的软骨部位进行增殖分化,修复损伤的软骨,这项特点使得软骨损伤的治疗有了新的突破。脐带间充质干细胞目前已经有30多年应用历史,近年来还有多项脐带组织在再生医学方面的临床研究,逐渐被用于软骨损伤治疗当中。如若合理掌握干细胞的提取、扩增、注射方法,可有效治疗软骨缺失,甚至可以逆转骨关节炎的病情,减少疼痛,帮助患者提高膝关节的运动水平^[23-25]。

本研究探讨并对比了 UC-MSCs 和自体脂肪来源 SVF 用于治疗 KOA 的有效性,通过注射后随访数据显示,UC-MSCs 组穿刺注射后 6 个月和 12 个月膝关节观察评分均优于 SVF 组,证实了 UC-MSCs 在 KOA 治疗中的有效性。许多研究同样证实了干细胞在 KOA 治疗中的疗效^[26-27]。但干细胞来源多为脂肪组织或骨髓组织来源的间充质干细胞,目前关于 UC-MSCs 的研究报道较少,其中不同来源干细胞注射选择方案的优先性尚未可知,并且关于注射剂量目前尚无确切定论,注射计量问题已经超出了本研究的研究范围,故对此并未进行进一步探讨。

尽管干细胞注射后不良反应发生率较高,包括膝关节肿胀、发热,但均 1 周内自行消退且未遗留严重不良反应,其对于损伤软骨的修复作用是可以肯定的。本研究 UC-MSCs 组肿胀发生率明显高于 SVF 组,分析原因为:干细胞来源为同种异体,排斥反应难以避免,在干细胞制备过程中可能因提纯设备或工艺问题,相关抗原无法有效分离,注射后膝关节发生抗原-抗体反应,从而产生反应性关节炎使膝关节滑膜分泌较多关节液来稀释、对抗炎症,同时使得部分反应较强的病例出现了发热的情况。两组在骨关节炎的治疗中都可起到一定的改善效果,但各有优劣。相比于 UC-MSCs,SVF 虽疗效相对欠佳,但其源于自体脂肪组织,注射后几乎无不良反应,且一次性手术获取到的细胞含量充足,不必体外扩增,对于肥胖患者还可起到一定的减肥作用。尽管如此,笔者仍认为脐带干细胞相比于 SVF 有如下优点:(1)容易获取,脐带的获取对人体无任何损伤和危害,并且伦理学争议相对较少;(2)相比于 SVF,脐带干细胞更利于研究的质控和临床疗效的评价;(3)脐带干细胞相对易于提纯和分离,分化潜能更大,利于制备和存储。

综上所述,两种细胞制剂在用于 KOA 的治疗中均获疗效,相比注射 SVF,关节内注射 UC-MSCs 疗效优于 SVF 但其出现不良反应的概率较高。此外,因本研究成本、样本量

纳人有限且研究开展时间较短,故缺乏远期随访。关于两组制剂注射的最适剂量、注射的频率及注射的时间间隔与疗效的关系还需较长期、大样本研究进一步探索。

参考文献:

- [1] Primorac D, Molnar V, Rod E, *et al.* Knee osteoarthritis: A review of pathogenesis and state-of-the-art non-operative therapeutic considerations [J]. *Genes* (Basel), 2020, 11(8): 854.
- [2] Mahmoudian A, Lohmander LS, Mobasheri A, *et al.* Early-stage symptomatic osteoarthritis of the knee-time for action [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2021, 17(10): 621-632.
- [3] Øiestad BE, Juhl CB, Culvenor AG, *et al.* Knee extensor muscle weakness is a risk factor for the development of knee osteoarthritis: An updated systematic review and meta-analysis including 46 819 men and women [J]. *Br J Sports Med*, 2022, 56(6): 349-355.
- [4] Zarringam D, Saris DBF, Bekkers JEJ. The value of SPECT/CT for knee osteoarthritis: A systematic review [J]. *Cartilage*, 2021, 12(4): 431-437.
- [5] 陈旭,付红英,彭娇等.膝骨关节炎病人生活质量与疼痛信念的相关性分析 [J]. *骨科*, 2023, 14(4): 363-366.
- [6] 张文豪,热米拉·艾买提,张思平,等.干细胞再生医学治疗膝骨关节炎的展望 [J]. *实用骨科杂志*, 2023, 29(11): 1046.
- [7] Raeissadat SA, Ghazi Hosseini P, Bahrami MH, *et al.* The comparison effects of intra-articular injection of platelet rich plasma (PRP), plasma rich in growth factor (PRGF), hyaluronic acid (HA), and ozone in knee osteoarthritis: A one year randomized clinical trial [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2021, 22(1): 134.
- [8] Huang R, Li W, Zhao Y, *et al.* Clinical efficacy and safety of stem cell therapy for knee osteoarthritis: A meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(11): E19434.
- [9] Amodeo G, Niada S, Moschetti G, *et al.* Secretome of human adipose-derived mesenchymal stem cell relieves pain and neuroinflammation independently of the route of administration in experimental osteoarthritis [J]. *Brain Behav Immun*, 2021(94): 29-40.
- [10] Matas J, Orrego M, Amenabar D, *et al.* Umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells (MSCs) for knee osteoarthritis: Repeated MSC dosing is superior to a single MSC dose and to hyaluronic acid in a controlled randomized phase I / II trial [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2019, 8(3): 215-224.
- [11] Doyle EC, Wragg NM, Wilson SL. Intraarticular injection of bone marrow-derived mesenchymal stem cells enhances regeneration in knee osteoarthritis [J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2020, 28(12): 3827-3842.

- [12] Tsubosaka M, Matsumoto T, Sobajima S, *et al.* Comparison of clinical and imaging outcomes of different doses of adipose-derived stromal vascular fraction cell treatment for knee osteoarthritis[J]. *Cell Transplant*, 2021(30):9636897211067454.
- [13] 李涵, 向杜磊, 赵根, 等. 脂肪源性基质血管组分在膝关节软骨损伤治疗中的短期临床疗效[J]. *骨科*, 2022, 13(6):507-510.
- [14] Pavone V, Vescio A, Turchetta M, *et al.* Injection-based management of osteoarthritis of the knee: A systematic review of guidelines[J]. *Front Pharmacol*, 2021(12):661805.
- [15] Millerand M, Berenbaum F, Jacques C. Danger signals and inflammaging in osteoarthritis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2019, 120(5):48-56.
- [16] Geyer M, Schönfeld C. Novel insights into the pathogenesis of osteoarthritis[J]. *Curr Rheumatol Rev*, 2018, 14(2):98-107.
- [17] O'Neill TW, McCabe PS, McBeth J. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of osteoarthritis[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2018, 32(2):312-326.
- [18] 曾国威, 钟浩博, 黎旭, 等. 膝关节渗液性滑膜炎与膝骨关节炎相关性的研究进展[J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2023, 16(3):282-288.
- [19] Nguyen TH, Duong CM, Nguyen XH, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles for osteoarthritis treatment: Extracellular matrix protection, chondrocyte and osteocyte physiology, pain and inflammation management[J]. *Cells*, 2021, 10(11):2887.
- [20] Fu X, Liu G, Halim A, *et al.* Mesenchymal stem cell migration and tissue repair[J]. *Cells*, 2019, 8(8):784.
- [21] Ezquerra S, Zuleta A, Arancibia R, *et al.* Functional properties of human-derived mesenchymal stem cell spheroids: A meta-analysis and systematic review[J]. *Stem Cells Int*, 2021(2021):8825332.
- [22] 肖昆林, 张蕊, 张维杰, 等. 间充质干细胞来源的外泌体对骨关节炎的治疗作用研究[J]. *实用骨科杂志*, 2019, 25(3):232-236.
- [23] Reddy KB. Stem cells: Current status and therapeutic implications[J]. *Genes (Basel)*, 2020, 11(11):1372.
- [24] Shamsuddin SA, Chan AML, Ng MH, *et al.* Stem cells as a potential therapy in managing various disorders of metabolic syndrome: A systematic review[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(11):12217-12227.
- [25] Rodríguez-Fuentes DE, Fernández-Garza LE, Samia-Meza JA, *et al.* Mesenchymal stem cells current clinical applications: A systematic review[J]. *Arch Med Res*, 2021, 52(1):93-101.
- [26] Lim HC, Park YB, Ha CW, *et al.* Allogeneic umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell implantation versus microfracture for large, full-thickness cartilage defects in older patients: A multicenter randomized clinical trial and extended 5-year clinical follow-up[J]. *Orthop J Sports Med*, 2021, 9(1):2325967120973052.
- [27] Garza JR, Campbell RE, Tjoumakaris FP, *et al.* Clinical efficacy of intra-articular mesenchymal stromal cells for the treatment of knee osteoarthritis: A double-blinded prospective randomized controlled clinical trial[J]. *Am J Sports Med*, 2020, 48(3):588-598.

收稿日期:2023-12-16