

人脐带间充质干细胞在膝骨关节炎治疗中的研究进展

龚瑾^{1,2}, 张进进^{1,2}, 陈立力², 王辉^{1,2}, 邢颜超^{1,2}

¹ 新疆医科大学研究生院, 乌鲁木齐 830054

² 新疆军区总医院输血科, 乌鲁木齐 830099

通信作者: 邢颜超, E-mail: xingyanchao@aliyun.com

【摘要】 膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是一种常见的膝关节退行性疾病, 病理特征为滑膜炎、软骨丢失等, 常表现为关节疼痛和活动功能受限, 严重影响患者的生活质量。传统治疗手段, 如药物注射和手术干预, 主要致力于缓解症状, 对于软骨的修复效果有限。人脐带间充质干细胞 (human umbilical cord mesenchymal stem cells, hUC-MSCs) 因具有抗炎和软骨再生能力, 成为治疗 KOA 的新希望。本文结合国内外最新研究成果, 对临床中应用 hUC-MSCs 治疗 KOA 的理论依据、研究设计及疗效评价进行论述, 同时围绕 hUC-MSCs 临床应用面临的问题, 以及未来需攻克的方向展开探讨, 以期对临床应用 hUC-MSCs 治疗 KOA 提供理论支持。

【关键词】 人脐带间充质干细胞; 膝骨关节炎; 软骨再生

【中图分类号】 R593; R592

【文献标志码】 A

【文章编号】 1674-9081(2025)01-0075-08

DOI: 10.12290/xhyxzz.2024-1049

Research Progress on Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Knee Osteoarthritis

GONG Jin^{1,2}, ZHANG Jinjin^{1,2}, CHEN Lili², WANG Hui^{1,2}, XING Yanchao^{1,2}

¹School of Postgraduates, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

²Department of Blood Transfusion, General Hospital of Xinjiang Military Command, Urumqi 830099, China

Corresponding author: XING Yanchao, E-mail: xingyanchao@aliyun.com

【Abstract】 Knee osteoarthritis (KOA) is a prevalent degenerative joint disease characterized by synovial inflammation, cartilage loss. Often manifesting as joint pain and limited mobility, it severely affects the quality of life of patients. Traditional treatment methods such as pharmacological injections and surgical interventions primarily aim to alleviate symptoms but have limited effects on cartilage repair. Human umbilical cord mesenchymal stem cells (hUC-MSCs), due to their anti-inflammatory and chondrogenic capabilities, is considered a new hope for the treatment of KOA. This article synthesizes the latest research findings from both domestic and international sources to discuss the theoretical basis for the clinical application of hUC-MSCs in treating KOA, clinical study design, and efficacy evaluation. It also addresses the challenges in the clinical application of hUC-MSCs and explores future directions, in the hope of providing feasible theoretical support for the treatment of KOA with hUC-MSCs.

【Key words】 human umbilical cord mesenchymal stem cells; knee osteoarthritis; cartilage regeneration

Med J PUMCH, 2025, 16(1):75-82

引用本文: 龚瑾, 张进进, 陈立力, 等. 人脐带间充质干细胞在膝骨关节炎治疗中的研究进展 [J]. 协和医学杂志, 2025, 16 (1): 75-82.

doi: 10.12290/xhyxzz.2024-1049.

膝关节关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是一种膝关节退行性疾病, 其病理特征为滑膜炎症、骨质增生、骨赘形成及关节软骨的逐渐丢失, 进而引发关节疼痛、肿胀、畸形和活动受限等临床症状^[1-2]。若长期不治疗, KOA 可能会造成关节功能丧失, 严重影响患者的生活质量^[3-4]。目前临床常用的治疗方式包括非药物治疗、药物治疗、手术治疗等^[5-7]。上述治疗手段主要致力于缓解疼痛、改善关节功能以及延缓 KOA 的进展, 并不能彻底修复关节软骨的损伤, 且患者可能需要面临多次手术治疗, 无疑加重了其经济负担^[2-3]。间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 作为再生医学的热门研究方向, 已在治疗缺血性心力衰竭、皮肤创伤、移植排异、糖尿病、肝病以及神经损伤等多种疾病中显示出较大潜力^[8-13]。MSCs 来源广泛, 在骨髓、脂肪组织、脐带、滑膜、滑液、牙髓、毛囊、扁桃体和胎盘等多种组织中均有发现^[3,7,14-17]。其中, 人脐带间充质干细胞 (human umbilical cord mesenchymal stem cells, hUC-MSCs) 因无创、便利的获取方式以及较少的伦理争议, 被认为是首选的 MSCs 来源^[10,18-20]。本文将阐述 hUC-MSCs 在 KOA 治疗方面的作用原理、干预方案、效果及安全性, 以期为 KOA 临床治疗提供更多可行方案。

1 hUC-MSCs 在 KOA 治疗中的作用原理及应用基础

1.1 作用原理

1.1.1 促进软骨再生

促进软骨再生是 hUC-MSCs 区别于其他传统治疗方式的关键。已知的具体机制可概括如下: (1) 通过分化为软骨细胞, 直接参与软骨的合成^[21-24]; (2) 通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 增强软骨细胞的增殖与分化能力^[25]; (3) 分泌生长因子和细胞因子, 如血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 等, 促进软骨细胞的增殖和分化, 增加软骨基质的合成, 同时增加 II 型胶原蛋白 (collagen type II, Col-II) 和降低基质金属蛋白酶 13 (matrix metalloproteinase 13, MMP13) 及含 I 型血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶-5 (a disintegrin and metallo-proteinase with thrombospondin motifs-5, ADAMTS-5) 的合成, 维持软骨内环境平衡, 以减少软骨损伤^[23-31]; (4) 上调软骨形成相关基因表达, 如 X 型胶原蛋白 (collagen type X, Col-X)、

B 细胞淋巴瘤-2 基因 (B-cell lymphoma-2, BCL-2) 和 TSG-6 基因 (tumor necrosis factor alpha-stimulated gene-6) 的表达, 促进软骨细胞存活^[22]; (5) 通过抑制 mTOR 途径和激活自噬, 减少软骨细胞凋亡^[30]。上述机制协同作用, 可有效增加软骨厚度, 促进软骨基质合成与沉积, 同时维持软骨微环境的稳态, 从根本上解决了因软骨丢失而引起的 KOA 问题。

1.1.2 调节炎症反应

调节炎症反应是延缓 KOA 进展的基础^[22,32], 已知的具体机制包括: (1) 调节炎症因子发挥抗炎作用: 一方面降低促炎因子如一氧化氮 (nitrogen monoxide, NO)、白细胞介素 (interleukin, IL)-6、IL-1 β 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的水平, 另一方面分泌 IL-10 和 IL-4 等抗炎因子, 有效减轻关节炎症和软骨破坏程度^[27,31-32]; (2) 促进巨噬细胞极化: 通过调节巨噬细胞的极化状态, 促进巨噬细胞从促炎向抗炎状态转变, 从而抑制炎症^[26]; (3) 调节免疫反应: hUC-MSCs 可分泌吡啶胺 2, 3-双加氧酶 (indoleamine 2, 3-dioxygenase, IDO), 抑制 T 细胞增殖, 调节免疫反应, 进一步减轻炎症反应^[28,33]。通过调控免疫反应和抗炎途径, hUC-MSCs 显著降低了 KOA 的炎症水平, 有效缓解关节软骨破坏进程。

1.2 应用基础

目前, hUC-MSCs 关节内注射治疗已在鼠、小鼠、兔、绵羊等动物模型中进行了在体实验。实验结果一致证明, hUC-MSCs 能够减轻 KOA 引起的软骨破坏和炎症反应, 促进软骨缺损修复, 并延缓 KOA 进展, 同时展现出良好的安全性和有效性^[21-22,25-27,31-32]。具体而言, 通过向 KOA 大鼠模型膝关节中注射 hUC-MSCs, 发现 hUC-MSCs 不仅可有效减轻术后膝关节炎症反应, 还可显著提升关节的活动能力^[22,25-26,31]。CT 和 X 线检查结果显示, hUC-MSCs 可显著改善软骨下骨的密度和形态, 减少骨赘形成, 缓解关节腔狭窄情况^[25,31,34-35]。对手术部位的软骨进行取材染色发现, hUC-MSCs 治疗组的软骨结构更完整, 软骨细胞排列更整齐, 软骨基质染色强度增强, 且软骨厚度较术前增加了 125%^[25-26,31]。这表明 hUC-MSCs 治疗不仅可增加关节软骨厚度, 减缓关节软骨破坏, 还改善了关节腔的整体环境。

此外, Tong 等^[22]通过对比单次与多次注射 hUC-MSCs 的效果发现, 多次注射可更显著地改善大鼠软骨侵蚀并有效减缓疾病进展。同时, 研究人员对 hUC-MSCs 与透明质酸 (hualuronic acid, HA)、氧化

石墨烯颗粒润滑剂联合应用发现，相较于单独使用 hUC-MSCs，联合应用能更有效地促进新西兰兔和绵羊膝关节的软骨修复^[21,32,36]。且这些研究均未报告与治疗相关的严重不良反应或死亡事件，进一步显示使用 hUC-MSCs 治疗的安全性。

2 hUC-MSCs 在 KOA 治疗中的临床研究

2.1 临床研究设计类型及特征

笔者共检索到 13 项关于 hUC-MSCs 治疗 KOA 的临床研究，患者年龄 18~67 岁，无未成年人参与。膝关节病损情况以中重度为主，主要纳入 Kellgren

Lawrence (KL) 2~4 级和国际软骨修复协会 (International Cartilage Repair Society, ICRS) 评分Ⅲ~Ⅳ级的患者，少量纳入 KL 1 级的 KOA 轻度患者。随访时间从 3 个月至 5 年不等，可有效观察 hUC-MSCs 治疗的疗效及不良反应 (表 1)。

2.2 hUC-MSCs 的临床干预方案

2.2.1 细胞来源

研究使用的 hUC-MSCs 来源分为自行提取/培养和成品商品 2 种类型。自行培养/提取的 hUC-MSCs 又可分为脐带血来源和 Wharton jelly 组织来源。成品商品主要是 Cartistem[®]，由 Medipost 公司生产的含有 hUC-MSCs (7.5×10⁶ 细胞) 和 4%HA 的成品。

表 1 hUC-MSCs 在 KOA 治疗中的临床应用研究
Tab. 1 Clinical application of hUC-MSCs in KOA treatment

作者 (发表年份)	试验设计	研究对象	干预措施	结果
Wang 等 ^[37] (2016)	随机对照试验，随访 6 个月，采用 SF-36 量表、Lysholm 量表、WOMAC 评分	36 例中重度 KOA 患者	来源：脐带中 (未明确具体组织) 提取和培养 用量：1×10 ⁷ 细胞/mL，2.5~3.0 mL/关节 试验组：关节内注射 hUC-MSCs，每月 1 次，共 2 次 对照组：关节内注射玻璃酸钠，每周 1 次，共 5 次	术后第 1、2 个月，两组评分均有改善，组间无明显差异；术后 3~6 个月，试验组评分较前改善明显，对照组评分无明显变化，试验组评分改善优于对照组；试验组 88.89% 出现术后疼痛，66.7% 出现轻度肿胀，对照组 22.2% 出现术后疼痛，11.1% 出现轻度肿胀
Matas 等 ^[38] (2019)	随机对照试验，随访 12 个月，采用 VAS、WOMAC、SF-36 生活质量评分	29 例 KL 1~3 级 KOA 患者	来源：Wharton jelly 中提取和培养 用量：2×10 ⁷ 细胞/关节 试验组：1 组关节内注射 1 次 hUC-MSCs；2 组关节内注射 2 次 hUC-MSCs，间隔 6 个月 对照组：关节内注射 HA 2 次，间隔 6 个月	术后 12 个月，试验 2 组评分显著优于对照组，在疼痛和功能障碍的改善方面优于试验 1 组 and 对照组；试验 1 组和 2 组 100% 出现膝关节积液，组间无显著差异
Park 等 ^[39] (2020)	随机对照试验，48 周临床试验，随访 5 年，采用 WOMAC 和 IKDC 评分	114 例 ICRS Ⅳ级 KOA 患者	来源：脐带血中提取和培养 用量：无 试验组：hUC-MSCs+4% HA 对照组：微骨折手术 具体剂量及频次未提及	48 周时，试验组 97.7% 的患者改善了至少 1 个 ICRS 等级，而对照组为 71.7%；在 3~5 年随访中，试验组在疼痛和评分方面的改善显著优于对照组；组间不良事件无显著差异，缺少具体数据内容
Song 等 ^[40] (2020)	回顾性研究，随访 3 年，采用 IKDC、WOMAC 和 ICRS 评分	125 例 ICRS Ⅳ级的 KOA 患者	来源：Cartistem [®] 用量：0.5 mL/cm ² 缺陷区域，0.5×10 ⁷ 细胞/mL 试验内容：植入 Cartistem [®]	术后 1 年，所有评分均有改善，且术后第 2 年评分相较于第 1 年评分有所改善；未报告不良反应
Lim 等 ^[17] (2021)	随机对照试验，48 周临床试验，5 年扩展随访，采用 WOMAC、IKDC、VAS 和 ICRS 评分	114 例 ICRS Ⅳ级的 KOA 患者	来源：Cartistem [®] 用量：0.5 mL/cm ² 缺陷区域，0.5×10 ⁷ 细胞/mL 试验组：植入 Cartistem [®] 对照组：微骨折手术	术后 48 周，试验组 97.7% 改善 ≥1 ICRS 级，对照组为 71.7%；术后 5 年随访发现，试验组在疼痛和功能改善方面更显著；未报告不良反应
Lee 等 ^[24] (2021)	回顾性研究，随访 1 年，采用 ICRS 评分	74 例接受了 HTO 治疗的中重度 KOA 患者	来源：Cartistem [®] 用量：剂量与频次未详述 试验组：HTO 与微骨折结合植入 Cartistem [®] 对照组：HTO 与微骨折结合 BMAC	术后 1 年，两组评分均有改善，通过关节镜检查发现试验组相较于对照组的软骨再生效果更好；未报告不良反应

(续表) 表 1 hUC-MSCs 在 KOA 治疗中的临床应用研究

作者 (发表年份)	试验设计	研究对象	干预措施	结果
Cole 等 ^[41] (2022)	1/2a 期临床试验, 随访 24 个月, 采用 IKDC 评分	12 例 ICRS III ~ IV 级的 KOA 患者	来源: Cartistem® 用量: 0.5 mL/cm ² 缺陷区域, 0.5×10 ⁷ 细胞/mL 试验内容: 植入 Cartistem® 1 组: 初始软骨缺损面积为 2~5 cm ² 2 组: 初始软骨缺损面积大于 5 cm ²	术后 12~24 个月, 评分均有改善, 疼痛及关节功能改善明显; 100% 出现了活动范围减少, 92% 出现了关节疼痛, 50% 出现了关节肿胀, 50% 出现了关节积液, 组间不良反应发生率无明显差异
Samara 等 ^[42] (2022)	前瞻性研究, 随访 2 年, 采用 KOOS 评分	16 例 KL 3~4 级 KOA 患者	来源: Wharton jelly 中提取和培养 用量: 0.6×10 ⁶ 细胞/kg 试验内容: 通过超声引导下关节内注射 hUC-MSCs, 间隔 1 个月, 共计 2 次	术后 1~2 年进行随访, 评分显著降低, 功能和疼痛得到显著改善; 术后 1 年进行 MRI 复查显示, 患者软骨缺损、骨刺、骨髓病变、关节积液和滑膜炎等均显著改善; 6.25% 出现了关节积液, 6.25% 出现了浅表静脉炎
Kim 等 ^[43] (2023)	回顾性研究, 随访 24~32 个月, 采用 IKDC、KOOS 和 ICRS 评分	156 例 KL 3~4 级 KOA 患者	来源: Cartistem® 用量: 0.75×10 ⁷ 细胞/关节 试验组: HTO 结合植入 Cartistem® 对照组: HTO 结合植入纤维蛋白胶支架搭载的 SVF	术后 12 个月, 两组评分均有改善, 试验组评分相对较好, 但组间无显著差异; 两组均未观察到不良反应
Ao 等 ^[44] (2023)	前瞻性研究, 随访 3 个月, 采用 VAS、WOMAC、MOCART 和 SF-12 生活质量评分	14 例 KL 2~3 级 KOA 患者	来源: Wharton jelly 中提取和培养 用量: 1.5×10 ⁷ 细胞/关节 试验内容: 关节内注射 hUC-MSCs, 每周 1 次, 共 4 次	术后 3 个月, 所有评分均有所改善; 35.7% 的患者出现了关节疼痛、肿胀、麻木和僵硬
Mautner 等 ^[45] (2023)	随机对照试验, 随访 12 个月, 采用 VAS、KOOS 评分	480 例 KL 2~4 级 KOA 患者	来源: 脐带血中提取和培养 用量: 剂量与频次未详述 试验组: 分别接受超声引导下自体 BMAC、SVF 和 hUC-MSCs 关节内注射 对照组: 接受皮质类固醇关节内注射	术后 1 年, 试验组与对照组评分均有改善, 但组间无明显差异; SVF 组术后挫伤发生率为 38.6%, 术后血肿发生率为 12.4%; hUC-MSCs 组关节肿胀发生率为 24.1%; 对照组关节肿胀发生率为 7.4%
Park 等 ^[46] (2023)	回顾性研究, 随访 1~6 年, 采用 VAS、WOMAC、ICRS 宏观评估	12 例 ICRS IV 级 KOA 患者	来源: Cartistem® 用量: 0.75×10 ⁷ 细胞/关节 试验内容: HTO 结合植入 Cartistem®	术后 18 个月, 进行关节镜检查, 每例患者的评分均有改善, 80% 的 ICRS 评分提升至 II 级及以上, 20% 提升至 III 级; 未报告不良事件
Matas 等 ^[47] (2024)	I 期剂量递增试验, 随访 12 个月, 采用 VAS、WOMAC 评分和 MRI	40 例 KL 1~3 级 KOA 患者	来源: 商品化的 hUC-MSCs (未明确具体组织) 试验内容: 关节内注射 hUC-MSCs 低剂量组: 0.2×10 ⁷ 细胞/关节 中剂量组: 2×10 ⁷ 细胞/关节 高剂量组: 8×10 ⁷ 细胞/关节	术后第 3~6 个月, 患者关节疼痛和功能显著改善, 评分均有改善; 低剂量组 40% 出现了术后疼痛, 中剂量组 68.75% 出现了术后疼痛, 高剂量组 100% 出现了术后疼痛, 37.5% 出现了关节积液

hUC-MSCs (human umbilical cord mesenchymal stem cells): 人脐带间充质干细胞; KOA (knee osteoarthritis): 膝骨关节炎; WOMAC (western ontario and mcmaster universities osteoarthritis index): 西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数; VAS (visual analogue scale): 视觉模拟评分表; HA (hualuronic acid): 透明质酸; IKDC (International Knee Documentation Committee Subjective Knee Form): 国际膝关节评分委员会膝关节主观功能评分量表; ICRS (International Cartilage Repair Society): 国际软骨修复协会; HTO (high tibia osteotomy): 胫骨高位截骨术; BMAC (bone marrow aspirate concentrate): 骨髓抽吸浓缩物; KOOS (knee injury and osteoarthritis outcome score): 膝关节损伤和骨关节炎结果评分; SVF (stromal vascular fraction): 基质血管组分

2.2.2 细胞使用方式

研究多采用开放性手术制造关节软骨缺损, 并植入 hUC-MSCs, 部分研究采用直接或超声引导下关节内注射 hUC-MSCs, 还有部分研究采用 hUC-MSCs 植

入与胫骨高位截骨术 (high tibia osteotomy, HTO) 及微骨折手术联合治疗方案。

2.2.3 细胞剂量和频次

hUC-MSCs 植入量多控制于 (0.75~4.5) ×10⁷

细胞/关节,也有研究采用较高剂量的 hUC-MSCs (1×10^8 细胞/关节) 进行注射。关节内注射疗法更为简便,且可重复性更高,可进行多次注射,临床多采用 1~6 个月间隔注射,也有研究采用间隔 1 周,共计 4 次的注射方案。具体注射剂量及频次有待继续研究优化,以寻找最佳的注射剂量及频次,为患者提供个性化的治疗方案。

2.3 临床疗效

研究多采用视觉模拟评分 (visual analogue scale, VAS)、西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数 (western ontario and mcmaster universities osteoarthritis index, WOMAC)、国际膝关节评分委员会膝关节主观功能评分量表 (International Knee Documentation Committee Subjective Knee Form, IKDC) 及膝关节损伤和骨关节炎结果评分 (knee injury and osteoarthritis outcome score, KOOS) 对关节的疼痛程度、功能障碍及临床疗效进行评估,并通过关节镜下国际软骨修复学会 (international cartilage repair society, ICRS) 评分及软骨修复组织磁共振观察 (magnetic resonance observation of cartilage repair tissue, MOCART) 评分评估关节软骨的修复情况,也有部分研究采用 SF-12 (short form-12) 生活质量评分、SF-36 量表、Lysholm 量表对 KOA 患者的生活质量进行评估。结果发现, hUC-MSCs 治疗可显著改善患者的膝关节宏观评分和疼痛指数。关节镜下观察显示,患者软骨修复等级也得到了显著提升。且无论单独应用还是与 HA、HTO 或微骨折手术联合应用, hUC-MSCs 在改善膝关节功能和缓解疼痛方面均优于传统手术方法。进一步的剂量效应研究结果显示,低剂量和中剂量组在疼痛缓解和功能改善方面表现出相似效果,而高剂量组的效果相对较低,提示 hUC-MSCs 的治疗效果可能与其浓度剂量相关^[47]。

2.4 不良反应

多项研究均报告患者术后存在轻微不良反应,如疼痛、肿胀、麻木、活动范围减少、关节积液、血肿和浅表静脉炎等^[37-38,41-42,44-45,47]。这些不良反应通常在注射后 3~12 h 内出现,具有自限性 (可在 3 d 内缓解),部分患者需通过相关的干预措施进行控制^[37]。关于移植及合并 HTO、微骨折手术的研究,由于手术创伤较大,患者难以区分疼痛的具体来源,且术后通常采取制动措施,在一定程度上减少了关节腔的挤压,从而影响了对于不良反应的客观观察^[24,43,46]。Matas 等^[47] 研究显示,高剂量组患者普遍出现关节疼痛和肿胀,而低剂量组仅有 40% 的患

者出现类似症状,提示不良反应的发生可能与注射的 hUC-MSCs 浓度相关。关于这些不良反应的发生机制,有研究推测可能与注射行为本身有关,也可能与关节内干细胞诱导的轻度滑膜炎有关^[38,41,45]。但目前仍缺乏充分的证据证实不良反应发生的具体机制,有待进一步探索。

2.5 不良反应的处理

在临床研究中,为了应对治疗相关不良反应,通常采取如下管理措施:预防性注射地塞米松、使用止痛药物或进行关节穿刺抽液^[37-38]。实践证明,此类方法可有效控制症状,且在术后 6 个月至 5 年的随访过程中未观察到与治疗相关的死亡或严重事件,提示该疗法较安全^[18,48]。未来,可考虑进一步优化治疗方式和 hUC-MSCs 浓度,以寻求最佳治疗效果与最小不良反应,为患者提供更加优质的治疗体验。

3 小结与展望

综上所述,应用 hUC-MSCs 治疗 KOA 可显著改善患者关节功能、缓解疼痛和促进软骨修复,且显示出良好的安全性。对于轻中度 KOA 患者, hUC-MSCs 注射疗法相较于传统疗法具有更小的创伤、更高的经济可行性和更好的疗效^[6,17,37]。对于膝关节病变严重,如 KL 3~4 级或 ICRS III~IV 级的患者,采用 HTO 联合 hUC-MSCs 移植可能提供更优的治疗效果^[24,40,46]。然而目前的研究证据并不充分,为提高研究质量,建议未来延长随访时间、扩大样本量,开展更多的随机对照试验,以增强证据质量和可靠性。

目前,我国已成功构建了临床级 hUC-MSCs 资源库,包括种子细胞库、主细胞库和工作细胞库,能够为干细胞研究提供质量可控的临床级 hUC-MSCs 资源^[49]。然而,未来若要使 hUC-MSCs 治疗 KOA 广泛应用于临床实践,仍需解决一些关键问题。首先,细胞扩增问题亟待解决。尽管已有研究表明微载体-生物反应器系统可提高 hUC-MSCs 的扩增效率并延缓衰老^[50-51],但目前的扩增速度仍未能满足大规模临床应用需求。未来研究需聚焦于开发更高效、稳定的扩增技术,以确保细胞数量和质量满足高标准的临床应用。其次,需明确 hUC-MSCs 在 KOA 治疗中的作用机制,并探索不良反应的成因,这对于优化治疗方案和提升患者治疗体验至关重要。再次,由于 KOA 患者在不同阶段病情差异明显,需进行更多的临床试验,以确定最佳治疗剂量和频率,实现个性化治疗。最后,为确保 hUC-MSCs 的临床应用,必须建立完整

的产品生产和质量控制流程。同时，还需警惕商业化过程中的利益冲突，确保治疗推广严格基于科学证据。期待通过上述问题的不断解决，进一步提高hUC-MSCs治疗的有效性和安全性，为KOA患者带来更多福音。

作者贡献：龚瑾负责撰写论文；张进进、陈立力提出修改意见、指导论文写作；王辉负责修订论文，邢颜超负责选题设计、指导论文写作及终审校对。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] 龚恒, 陈连旭, 黄斌. 关节内注射间充质干细胞治疗退行性膝骨关节炎临床研究进展 [J]. 中国运动医学杂志, 2020, 39 (9): 746-750.
Gong H, Chen L X, Huang B. Clinical research progress on intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of degenerative knee osteoarthritis [J]. Chin J Sports Med, 2020, 39 (9): 746-750.

[2] Wu Q L, Wu Z Q, Lu Z F. Clinical efficacy and safety of the combination of mesenchymal stem cells and scaffolds in the treatment of knee osteoarthritis: protocol for systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101 (43): e31638.

[3] Xu X, Xu L M, Xia J, et al. Harnessing knee joint resident mesenchymal stem cells in cartilage tissue engineering [J]. Acta Biomater, 2023, 168: 372-387.

[4] Chu H S, Zhang S Y, Zhang Z L, et al. Comparison studies identify mesenchymal stromal cells with potent regenerative activity in osteoarthritis treatment [J]. NPJ Regen Med, 2024, 9 (1): 14.

[5] 中华医学会骨科学分会关节外科学组, 解放军总医院第四医学中心骨科医学部, 国家骨科与运动康复临床医学研究中心. 中国膝骨关节炎非手术治疗专家共识 (2023年版) [J]. 中华关节外科杂志 (电子版), 2024, 18 (2): 151-159.
Joint Surgery Group of Chinese Medical Association, Senior Department of Orthopedics, the Forth Medical Centre of Chinese PLA General Hospital, National Clinical Research Center for Orthopedics, Sports Medicine & Rehabilitation. Chinese expert consensus in non-surgical management of knee osteoarthritis [J]. Chin J Joint Surg (Electron Ed), 2024, 18 (2): 151-159.

[6] Suh K, Cole B J, Gomoll A, et al. Cost effectiveness of allogeneic umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in patients with knee osteoarthritis [J]. Appl Health Econ

Health Policy, 2023, 21 (1): 141-152.

[7] Li Y F, Zhang Y N, Wang H, et al. Dental pulp mesenchymal stem cells attenuate limb ischemia via promoting capillary proliferation and collateral development in a pre-clinical model [J]. Stem Cells Int, 2021, 2021: 5585255.

[8] Li B, Cheng Y, Yu S Y, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell therapy ameliorates nonalcoholic fatty liver disease in obese type 2 diabetic mice [J]. Stem Cells Int, 2019, 2019: 8628027.

[9] Arderiu G, Civit-Urgell A, Badimon L. Adipose-derived stem cells to treat ischemic diseases: the case of peripheral artery disease [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24 (23): 16752.

[10] Ryu D J, Jeon Y S, Park J S, et al. Comparison of bone marrow aspirate concentrate and allogenic human umbilical cord blood derived mesenchymal stem cell implantation on chondral defect of knee: assessment of clinical and magnetic resonance imaging outcomes at 2-year follow-up [J]. Cell Transplant, 2020, 29: 963689720943581.

[11] Li Z T, Wang Y M, Wang H, et al. Self-assembled DNA composite-engineered mesenchymal stem cells for improved skin-wound repair [J]. Small, 2024, 20 (31): 2310241.

[12] Xie H C, Wang Z G, Feng Y H, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells repress renal transplant immune rejection by facilitating the APRIL phosphorylation to induce regulation B cell production [J]. Physiol Genomics, 2023, 55 (2): 90-100.

[13] Yalçın M B, Bora E S, Erdoğan M A, et al. The effect of adipose-derived mesenchymal stem cells on peripheral nerve damage in a rodent model [J]. J Clin Med, 2023, 12 (19): 6411.

[14] Fan M Q, Zhang J W, Zhou L, et al. Intra-articular injection of placental mesenchymal stromal cells ameliorates pain and cartilage anabolism/catabolism in knee osteoarthritis [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 983850.

[15] Sadri B, Tamimi A, Nouraein S, et al. Clinical and laboratory findings following transplantation of allogeneic adipose-derived mesenchymal stromal cells in knee osteoarthritis, a brief report [J]. Connect Tissue Res, 2022, 63 (6): 663-674.

[16] He S, Zhang J, Chen W J, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells promote the repair of trochlear groove reconstruction in dogs [J]. Front Vet Sci, 2022, 9: 922390.

[17] Lim H C, Park Y B, Ha C W, 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.

- [18] Kim K I, Lee W S, Kim J H, et al. Safety and efficacy of the intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritic knee: a 5-year follow-up study [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2022, 11 (6): 586-596.
- [19] BANERJI B. Allogenic human umbilical cord derived mesenchymal stem cells for managing knee osteoarthritis in human-a clinical trial [J]. *J Regen Biol Med*, 2021, 3 (5): 1-15.
- [20] Hori A, Takahashi A, Miharu Y, et al. Superior migration ability of umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells (MSCs) toward activated lymphocytes in comparison with those of bone marrow and adipose-derived MSCs [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12: 1329218.
- [21] Lubis A M T, Situmeang A, Canintika A F, et al. Intra-articular injection of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in sheep models of meniscectomy-induced osteoarthritis: an experimental study [J]. *Orthop J Sports Med*, 2023, 11 (S2): 2325967121S00913.
- [22] Tong W, Zhang X G, Zhang Q, et al. Multiple umbilical cord-derived MSCs administrations attenuate rat osteoarthritis progression via preserving articular cartilage superficial layer cells and inhibiting synovitis [J]. *J Orthop Translat*, 2020, 23: 21-28.
- [23] Tian H, Tong W, Zhang X, et al. Umbilical cord derived mesenchymal stem cells attenuate rodent Osteoarthritis progression via preserving articular cartilage superficial layer cells and inhibiting synovitis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020, 28 (S1): S513-S514.
- [24] Lee N H, Na S M, Ahn H W, et al. Allogenic human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells are more effective than bone marrow aspiration concentrate for cartilage regeneration after high tibial osteotomy in medial unicompartamental osteoarthritis of knee [J]. *Arthroscopy*, 2021, 37 (8): 2521-2530.
- [25] Zhou Y, Zhao Y J, Wu Y J, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate rat knee osteoarthritis via activating Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2024, 19 (2): 234-244.
- [26] Tang S J, Chen P H, Zhang H R, et al. Comparison of curative effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells and their small extracellular vesicles in treating osteoarthritis [J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 8185-8202.
- [27] Perry J, Roelofs A J, Mennan C, et al. Human mesenchymal stromal cells enhance cartilage healing in a murine joint surface injury model [J]. *Cells*, 2021, 10 (8): 1999.
- [28] Perry J, McCarthy H S, Bou-Gharios G, et al. Injected human umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells do not appear to elicit an inflammatory response in a murine model of osteoarthritis [J]. *Osteoarthr Cartil Open*, 2020, 2 (2): 100044.
- [29] Ju Y, Yi L X, Li C, et al. Comparison of biological characteristics of human adipose- and umbilical cord- derived mesenchymal stem cells and their effects on delaying the progression of osteoarthritis in a rat model [J]. *Acta Histochem*, 2022, 124 (6): 151911.
- [30] Bie Y N, Chen Q Q, Xu J H, et al. Human umbilical-cord-derived mesenchymal stem cells in combination with rapamycin reduce cartilage degradation via inhibition of the AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2023, 45 (5): 549-557.
- [31] Pan X, Li X F, Zhang L, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells relieve osteoarthritis in rats through immunoregulation and inhibition of chondrocyte apoptosis [J]. *Sci Rep*, 2023, 13 (1): 14975.
- [32] Xing D, Wu J, Wang B, et al. Intra-articular delivery of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells temporarily retard the progression of osteoarthritis in a rat model [J]. *Int J Rheum Dis*, 2020, 23 (6): 778-787.
- [33] Nativel F, Smith A, Marquis M, et al. Intra-articular injection of mesenchymal stromal cell encapsulated in micro-molded alginate particles for the treatment of post-traumatic osteoarthritis: preliminary study in rabbit knee [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021, 29 (S1): S84.
- [34] Liu A F, Chen J X, Zhang J T, et al. Intra-articular injection of umbilical cord mesenchymal stem cells loaded with graphene oxide granular lubrication ameliorates inflammatory responses and osteoporosis of the subchondral bone in rabbits of modified papain-induced osteoarthritis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 822294.
- [35] Bertoni L, Branly T, Jacquet S, et al. Intra-Articular injection of 2 different dosages of autologous and allogeneic bone marrow- and umbilical cord-derived mesenchymal stem cells triggers a variable inflammatory response of the fetlock joint on 12 sound experimental horses [J]. *Stem Cells Int*, 2019, 2019: 9431894.
- [36] Wu J L, Wong P C, Ho C W, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells in combination with hyaluronic acid ameliorate the progression of knee osteoarthritis [J]. *Appl Sci*, 2021, 11 (14): 6650.
- [37] Wang Y L, Jin W X, Liu H Y, et al. Curative effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells by intra-articular injection for degenerative knee osteoarthritis [J]. *Chin J Reparative Reconstr Surg*, 2016, 30 (12): 1472-1477.
- [38] 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.
- [39] Park Y, Ha C, Kim J, et al. Allogeneic umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells versus microfracture for large full-thickness cartilage defects [J]. *Cytherapy*, 2020, 22 (S5): S29-S30.
- [40] Song J S, Hong K T, Kim N M, et al. Implantation of allogenic umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells improves knee osteoarthritis outcomes: two-year follow-up [J]. *Regen Ther*, 2020, 14: 32-39.
- [41] Cole B J, Kaiser J T, Wagner K R, et al. Safety of an allogeneic, human, umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells-4% hyaluronate composite for cartilage repair in the knee [J]. *J Cartilage Joint Preserv*, 2022, 2 (1): 100037.
- [42] Samara O, Jafar H, Hamdan M, et al. Ultrasound-guided intra-articular injection of expanded umbilical cord mesenchymal stem cells in knee osteoarthritis: a safety/efficacy study with MRI data [J]. *Regen Med*, 2022, 17 (5): 299-312.
- [43] Kim Y S, Suh D S, Tak D H, et al. Adipose-derived stromal vascular fractions are comparable with allogenic human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells as a supplementary strategy of high tibial osteotomy for varus knee osteoarthritis [J]. *Arthrosc Sports Med Rehabil*, 2023, 5 (3): e751-e764.
- [44] Ao Y N, Duan J J, Xiong N, et al. Repeated intra-articular injections of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for knee osteoarthritis: a phase I, single-arm study [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2023, 24 (1): 488.
- [45] Mautner K, Gottschalk M, Boden S D, et al. Cell-based versus corticosteroid injections for knee pain in osteoarthritis; a randomized phase 3 trial [J]. *Nat Med*, 2023, 29 (12): 3120-3126.
- [46] Park Y B, Lee H J, Nam H C, et al. Allogeneic umbilical cord-blood-derived mesenchymal stem cells and hyaluronate composite combined with high tibial osteotomy for medial knee osteoarthritis with Full-Thickness cartilage defects [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2023, 59 (1): 148.
- [47] Matas J, García C, Poblete D, et al. A phase I dose-escalation clinical trial to assess the safety and efficacy of umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells in knee osteoarthritis [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2024, 13 (3): 193-203.
- [48] Md Yusoff B A H B, Mohd Don A F B, Mohamad N B, et al. ChondrogenTM injection for knee osteoarthritis using stem cells from Wharton's Jelly [J]. *Sains Malaysiana*, 2023, 52 (10): 2773-2784.
- [49] 赵庆辉, 白志慧, 贾文文, 等. 临床级人脐带间充质干细胞资源库的构建 [J]. *国际生物医学工程杂志*, 2021, 44 (6): 454-459.
- Zhao Q H, Bai Z H, Jia W W, et al. Establishment of a clinical grade human umbilical cord mesenchymal stem cells bank [J]. *Int J Biomed Eng*, 2021, 44 (6): 454-459.
- [50] Kurogi H, Takahashi A, Isogai M, et al. Umbilical cord derived mesenchymal stromal cells in microcarrier based industrial scale culture sustain the immune regulatory functions [J]. *Biotechnol J*, 2021, 16 (6): 2000558.
- [51] Wang X, Ouyang L M, Chen W X, et al. Efficient expansion and delayed senescence of hUC-MSCs by microcarrier-bioreactor system [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14 (1): 284.
- (收稿: 2024-12-10 录用: 2024-12-31 在线: 2025-01-17)
(本文编辑: 李 娜)