

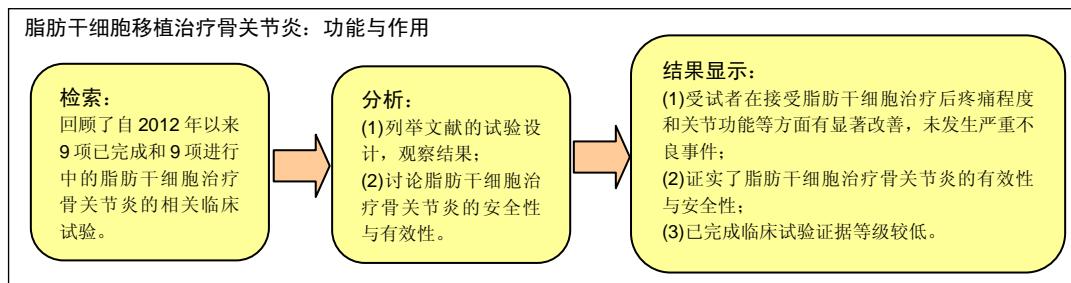
脂肪干细胞治疗膝骨关节炎的相关临床试验项目及注册

庞之楹¹, 尹 峰², 袁 锋² (¹复旦大学上海医学院, 上海市 200032; ²上海市东方医院关节与骨病专科, 上海市 200120)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.0633

ORCID: 0000-0001-6737-2990(袁锋)

文章快速阅读:



文题释义:

脂肪干细胞治疗骨关节炎的临床注册: 截至 2017 年 12 月, 登记于 ClinicalTrials.gov, ANZCTR, cochranelibrary 等临床试验信息平台的有关脂肪干细胞治疗骨关节炎的临床试验数量已达到 29 项, 国内也有不少医院已经或有意开展相关临床试验。这些临床证据将为骨关节炎提供一种简单而有效的治疗方案, 改变当今骨关节炎治疗手段单一的局面。

脂肪干细胞: 是一种在组织工程领域有很大应用潜力的成体干细胞, 脂肪干细胞的优点在于: ①取材容易, 损伤较小, 减轻患者痛苦且避免引起道德争论; ②使用患者本身来源的细胞进行自体移植, 可以克服免疫排斥情况; ③体外增殖速度块, 不必进行永生化处理即可获得足量的细胞用于移植。

摘要

背景: 骨性关节炎是老年人群中最常见的关节疾病, 然而人们尚未研发出可以有效控制甚至逆转疾病进展的疗法。虽然近年应用脂肪干细胞治疗骨性关节炎的临床试验正逐步展开, 其安全性和有效性并未经严格论证。

目的: 归纳总结已完成且已发表与已注册且尚未完成的应用脂肪干细胞治疗骨关节炎的相关临床试验, 列举其试验设计, 分析其安全性与有效性。

方法: 在 PubMed, Medline, Web of Science 和 Clinicaltrials.gov 中检索发表于 2017 年 12 月之前关于脂肪干细胞治疗骨关节炎的相关临床试验文献, 纳入标准为脂肪干细胞应用于膝骨关节炎患者的随机对照试验、队列研究或病例系列研究, 纳入文献需提供详细试验设计、临床资料与随访结果。结局评价指标包括文献证据等级、受试者入选标准、脂肪干细胞治疗方案、临床随访结果、严重不良事件等。

结果与结论: 纳入了 9 项进行中临床试验, 列举试验设计以及预期观察结果。纳入了 9 篇已完成临床试验, 其中 2 篇对照试验, 2 篇剂量效应研究试验, 5 篇病例系列报道。结果显示受试者在接受脂肪干细胞治疗后疼痛程度和关节功能等方面有显著改善, 未发生严重不良事件, 以上临床试验结果证实了脂肪干细胞治疗骨关节炎的有效性与安全性, 然而结果显示已完成临床试验证据等级较低。

关键词:

脂肪干细胞; 骨关节炎; 临床试验; 干细胞; 综述

主题词:

骨关节炎; 脂肪组织; 干细胞; 临床试验; 组织工程

基金资助:

上海市科委课题资助(15411968700); 上海市浦东新区卫生系统重点专科建设资助(PWZzk2017-25)

Adipose-derived stem cells for treating knee osteoarthritis: relevant clinical trials and registration

Pang Zhi-ying¹, Yin Feng², Yuan Feng² (¹Shanghai Medical College of Fudan University, Shanghai 200032, China;

²Department of Joint and Joint Diseases, Shanghai Dongfang Hospital, Shanghai 200120, China)

Abstract

BACKGROUND: Osteoarthritis is the most common joint disease in elderly populations. Promising therapy that can control or even reverse the course of disease effectively remains unrevealed. Clinical trials focusing on applying adipose-derived stem cells for treating knee osteoarthritis have been conducted in the last few years, while the safety and viability remain unknown.

OBJECTIVE: To summarize the completed and processing clinical trials in which adipose-derived stem cells are applied in treating knee osteoarthritis and to demonstrate the safety and efficiency.

METHODS: PubMed, MEDLINE, Web of Science and Clinicaltrials.gov were searched for studies applying

庞之楹, 男, 1995 年生,
上海市人, 汉族, 在读博士,
医师, 主要从事关节
外科研究。

通讯作者: 袁峰, 博士,
副主任医师, 上海市东方
医院关节与骨病专科, 上
海市 200120

中图分类号:R394.2

文献标识码:A

稿件接受: 2018-05-15



Pang Zhi-ying, Doctorate candidate, Physician, Shanghai Medical College of Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author:
Yuan Feng, MD, Associate chief physician, Department of Joint and Joint Diseases, Shanghai Dongfang Hospital, Shanghai 200120, China

adipose-derived stem cells in the treatment of knee osteoarthritis up to December 2017. Inclusion criteria included randomized controlled trials, cohort studies and case series providing detailed study design, clinical data and follow-up results. Outcome measures included level of evidence, study design, inclusion criteria for patients, protocol for adipose-derived stem cells, clinical outcomes and serious adverse events.

RESULTS AND CONCLUSION: Nine completed clinical trials (2 controlled studies, 2 dose-effect studies, 5 case series) were included. All studies reported a significant improvement after applying adipose-derived stem cells in pain management and joint function recovery and no serious adverse events were observed. These findings confirmed the effectiveness and safety of adipose-derived stem cells in the treatment of knee osteoarthritis, while these studies provided low-level evidence.

Subject headings: Osteoarthritis; Adipose Tissue; Stem Cells; Clinical Trial; Tissue Engineering

Funding: the Funded Project of Shanghai Municipal Science and Technology Committee, No. 15411968700; the Special Department Construction of the Health System of Pudong New Area, Shanghai, No. PWZzk2017-25

0 引言 Introduction

骨性关节炎是一种退行性关节疾病，主要影响软骨。软骨是在关节内覆盖骨骼末端的光滑组织，健康而完整的软骨使骨骼之间可以相互滑动，减少运动带来的冲击力。骨性关节炎患者软骨逐渐耗损甚至破裂，这使得软骨之下的骨骼互相摩擦，导致疼痛、肿胀和关节活动范围减小，是骨性关节炎患者主要临床症状，久而久之可能出现关节变形，关节边缘骨刺。在关节腔内漂浮的小片断裂的骨骼和软骨将导致更严重的疼痛和损害。根据一份2009年中国膝关节骨性关节炎患病率估计，男性患病率约2.2%，女性患病率约2.7%^[1]，同一时期的全球患病率研究显示，在东亚高收入地区男性患病率约为4.4%，女性患病率高达7.5%，全球患病率约为3.8%，位列全球致残因素第11位^[2]。因此骨关节炎已成为一大全球健康问题。

骨性关节炎的治疗发展至今，可分为康复训练、药物治疗和手术治疗。经大规模临床试验证实对患者有益的药物仅有对乙酰氨基酚、激素、度洛西汀、双醋瑞因、辣椒素、外用NSAID类药物、口服非选择性COX抑制剂、口服选择性COX-2抑制剂等，然而这些药物只能部分缓解患者的疼痛症状，且无益于关节功能恢复，而且存在各类不可避免的不良反应，因此这些药物的作用很有限^[3]。骨性关节炎手术治疗的发展历程中，Insall及其同事在1972年引进的“全髁假体”通常被认为是现代膝关节置换术的雏形^[4]。全膝关节置换术的主要目标是缓解非手术治疗失败患者膝关节炎相关的疼痛。根据一份截至2010年的统计，美国每年行膝关节置换术超过25万例，且有着逐年升高的趋势^[5]。全膝关节置换术适用于在应用药物以及非药物治疗后症状仍未改善的患者，在疼痛缓解、功能恢复等方面颇有成效^[6-8]。然而近半数患者术后仍有持续疼痛^[9]；部分患者需要在术后经历二次手术，特别是小于60岁的患者以及高昂的手术费用等因素限制了手术的应用及其价值^[10]。关节镜清创术联合灌洗术已被广泛应用于膝关节骨性关节炎患者症状的控制^[11]。虽然关节镜手术在膝关节骨性关节炎治疗中的疗效尚无定论，短期来看关节镜可以达到疼痛缓解的作用，然而患者的长期受益并无差异，因此指南未推荐关节镜手术为一线疗法^[7-8]。基于以上现状，一个新的膝关节骨性关节炎治疗手段亟待研究并推广。

在20世纪60年代，Rodbell等^[12]首先提出了一种从脂肪组织提取细胞的技术，并将其命名为血管基质成分

(stromal vascular fraction, SVF)。血管基质成分由多种细胞群组成，包括循环血细胞、成纤维细胞、周细胞和内皮细胞以及脂肪细胞前体。Zuk等^[13]通过酶消化脂肪组织的方式获得了吸脂术细胞，并证明了其体外增殖分化能力。现在国际公认的血管基质成分具有以下表面标记：CD45⁻, CD235a⁻, CD31⁻, CD34⁺；而从血管基质成分中分离培养的脂肪干细胞(adipose-derived stem cells, ADSCs)具有以下标记：CD90⁺, CD73⁺, CD105⁺, CD44⁺, CD45⁻以及CD31⁻^[14]。脂肪干细胞的多分化潜能以及易于获取等特点使其成为再生医学研究热门。已有动物模型实验证明血管基质成分在血管生成、神经再生、脂肪再生、肌腱再生、软骨再生、肌肉再生和创面愈合等方面具有应用前景^[15]。成熟的小鼠、家兔模型实验已证实关节内注射血管基质成分有治疗关节炎的前景^[16-18]。与此同时，应用血管基质成分治疗人骨性关节炎的案例报告也提示其临床应用的可能^[19-21]。尽管如此，作者并未发现血管基质成分治疗膝关节骨性关节炎的大规模随机对照临床试验文献。

该综述旨在整理并分析应用血管基质成分或脂肪干细胞治疗膝关节骨性关节炎的临床试验文献，并分析其实验设计，整合其数据，为今后更高级别的临床试验提供建议。

1 资料和方法 Data and methods

在PubMed、Web of Science等文献数据平台进行关键字搜索，关键字段包含但不限于如下：“Adipose-Derived Stem cells”、“Stromal vascular fraction”、“Osteoarthritis”、“Clinical trial”。在美国临床试验网站(www.clinicaltrials.gov)进行高级检索：“Condition/Disease:= Osteoarthritis； Intervention/Treatment:=(Adipose-Derived Stem cells) or (Stromal Vascular Fraction)”。

整理并筛选检索结果，获取全文(图1)。入选标准：①入选且仅入选膝关节骨性关节炎患者；②患者治疗过程包含或仅包含膝关节镜手术、关节内注射血管基质成分或脂肪干细胞；③血管基质成分或脂肪干细胞来源仅限于自体臀部或腹部皮下脂肪组织；④提供可查阅的详细的患者基本信息及随访数据。

2 结果 Results

2.1 已完成临床试验数据分析 共有9篇已完成的临床试

表1 已完成的血管基质成分或脂肪干细胞治疗膝关节骨性关节炎的临床试验

NCT编号/年份	研究类型/盲法	入选标准	入选人数/分组(用量)	观察时间及评估指标
无NCT编号 Koh (2013) ^[22]	前瞻性研究; I / II期; 未设盲。	年龄65-80岁; K-L评分 II 级至 III 级。	干预组30例，关节镜下灌洗后注射血管基质成分(4.2×10^7 血管基质成分，与富血小板血浆混合); 未设对照组。	术前、术后3, 6个月及1, 2年; Lysholm评分、VAS评分、KOOS评分、部分(16例)关节镜再评估。
无NCT编号 Bui (2014) ^[23]	前瞻性研究; I / II期; 未设盲。	年龄>18岁; K-L评分 II 级至 III 级; Lysholm评分<65。	干预组21例，关节腔内注射血管基质成分混合富血小板血浆(血管基质成分用量未提及); 未设对照组。	注射前、注射后1, 3, 6个月; 首要指标：不良反应; 次要指标：VAS评分、Lysholm评分、MRI评估(仅6个月后)。
无NCT编号 Jo(2014) ^[24]	前瞻性队列研究; I 期; 未设盲。	年龄18-75岁; K-L评分 II 级至 IV 级; VAS评分>4分。	关节镜术后脂肪干细胞注射: 低剂量：3例(1×10^7); 中剂量：3例(5×10^7); 高剂量：12例(10×10^7)。	术前、术后1, 2, 3, 6个月; 首要指标：不良反应、WOMAC评分; 次要指标：VAS评分、KSS评分、MRI评估、关节镜再评估。
NCT02357485 Fodor (2016) ^[25]	病例系列报道; I 期; 未设盲。	年龄20-70岁; K-L评分 I 级至 III 级; ASA评分 I 级至 II 级; VAS评分>4分。	干预组6例，超声引导下关节腔内注射血管基质成分3 mL(平均 14.1×10^6 血管基质成分，各例之间差异大); 未设对照组。	术前、术后3个月、1年; 首要指标：不良反应; 次要指标：WOMAC评分、VAS评分、MRI、关节活动度、起立行走时间。
NCT02276833 Garza (2016) ^[26]	病例系列报道; I 期; 未设盲。	年龄20-70岁; K-L评分 II 级至 III 级; ASA评分 I 级至 II 级; VAS评分>4分。	干预组6例，超声引导下关节腔内注射血管基质成分3 mL(平均 48.2×10^6 血管基质成分，各例之间差异大); 未设对照组。	注射前、注射后3个月; 首要指标：不良反应; 次要指标：PROMIS评分、疼痛以及活动度评分。
NCT01585857 Pers (2016) ^[27]	前瞻性队列研究; I 期; 未设盲。	年龄50-70岁; K-L评分 III 级至 IV 级。	超声引导下关节腔内注射脂肪干细胞5 mL: 低剂量组：6例(2×10^6 脂肪干细胞); 中剂量组：6例(10×10^6 脂肪干细胞); 高剂量组：6例(50×10^6 脂肪干细胞)。	术前、术后1周及术后3, 6个月; 首要指标：不良反应; 次要指标：膝关节功能(WOMAC、SAS、KOOS、MRI)，生活质量(VAS评分、止痛药用量、SF-36评分)。
无NCT编号 Koh (2016) ^[28]	前瞻性对照研究; II期; 未设盲。	年龄18-50岁; ICRS评分III级至IV级。	脂肪干细胞+骨微裂术组：40例，关节镜下微骨裂术后注射脂肪干细胞(4.97×10^6 脂肪干细胞或等价的 5.02×10^7 血管基质成分，与凝血酶-纤维蛋白等体积混合); 骨微裂术组：40例，仅行微骨裂术。	术前、术后24个月; MRI示软骨覆盖率、Lysholm评分、KOOS评分、VAS评分、MOCART评分、ICRS组织学评分。
NCT02142842 Nguyen(2017) ^[29]	前瞻性对照研究; I / II期; 单盲。	年龄>18岁; K-L评分 II 级至 III 级; Lysholm评分<65分。	关节镜手术+血管基质成分组：15例，关节镜术后注射血管基质成分5 mL (50×10^6 血管基质成分，与富血小板血浆混合)。 关节镜手术组：15例，仅行关节镜手术。	术前、术后6, 8, 12个月; 首要指标：不良反应; 次要指标：VAS评分、Lysholm评分、MRI评估。
NCT03089762 Bansal (2017) ^[30]	病例系列报道; I 期; 未设盲。	年龄>50岁; WOMAC评分<75分; Brandt评分1级至2级。	干预组10例，关节腔内注射血管基质成分5 mL(5×10^6 血管基质成分，与3 mL富血小板血浆混合); 未设对照组。	注射前、注射后1周、1, 3, 6个月及1, 1.5, 2年; 首要指标：WOMAC评分; 次要指标：6 min步行距离、MRI评估。

表注: K-L 评分: Kellgren-Lawrence 影像学分级评分; ASA 评分: 美国麻醉师协会风险评分; VAS: 目测类比评分; ICRS 评分: 国际软骨修复学会软骨评分; WOMAC 评分: 美国西部 Ontario 和 McMaster 大学骨关节炎指数; KSS 评分: 美国膝关节协会评分; Brandt 评分: Brandt 影像学分级评分。

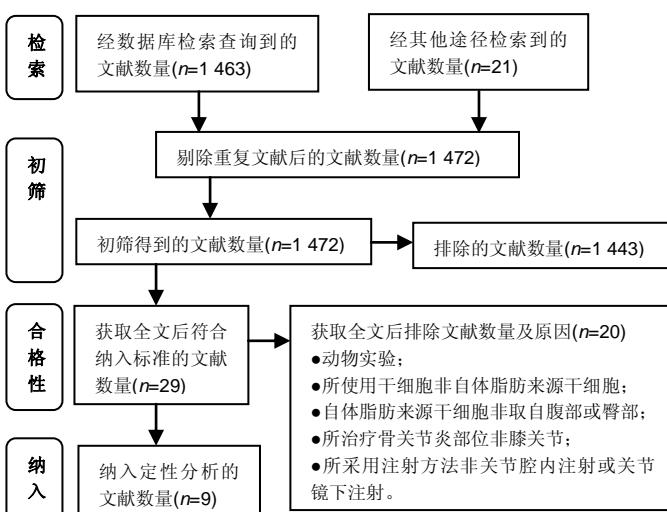


图1 PRISMA 流程图

验文献报道，现将其试验设计列举见表1。Koh等^[22]在韩国开展的临床试验中，入选标准为年龄 > 65岁，患者关节软骨损伤K-L评分 II 级至 III 级，非手术治疗3个月以上无效。总计入选30例患者，治疗方案是受试者在关节镜下灌洗后于受损最严重部位注射混合于3 mL富血小板血浆的 4.2×10^7 血管基质成分。随访2年后结果显示，受试者Lysholm评分(术前 54.3 ± 15.4 ，术后 74.2 ± 13.4)、目测类比(VAS)评分(术前 4.7 ± 1.6 ，术后 1.7 ± 1.4)、KOOS评分明显改善，部分患者(16例)术后2年进行了第2次关节镜手术，大部分受试者对血管基质成分注射的治疗效果呈“阳性”。证据等级为IV级。

Bui等^[23]在越南开展的临床试验中，入选标准为>18岁，患者关节软骨损伤K-L评分 II 级至 III 级，Lysholm评分<65分，药物或自体软骨移植治疗无效。总计入选21

例患者, 未设盲, 治疗方案是注射血管基质成分+富血小板血浆, 具体剂量未详述。随访6个月后结果显示, 受试者在VAS评分(注射前 7.6 ± 0.5 , 注射后 1.5 ± 0.5)和Lysholm评分(注射前 61 ± 11 , 注射后 82 ± 8.1)方面有显著改善, MRI提示软骨厚度增厚, 具体未详述。证据等级为IV级。

Jo等^[24]在韩国开展的临床试验中, 入选标准为18~75岁, 患者关节软骨损伤K-L评分II级至IV级, 止痛药物治疗无效, VAS评分>4分, 软骨损伤面积在 $2\sim6\text{ cm}^2$ 内。总计入选了18例患者, 未设盲, 分4组, 3例接受低剂量(1×10^7)脂肪干细胞, 3例接受中剂量(5×10^7)脂肪干细胞, 3例接受高剂量(10×10^7)脂肪干细胞, 注射28 d后评估安全性, 之后9例接受高剂量(10×10^7)脂肪干细胞。治疗方案是关节镜术后将各组不同用量的脂肪干细胞重悬于3 mL生理盐水, 关节腔内注射。随访6个月后结果显示, 高剂量组受试者在WOMAC评分(注射前 54.2 ± 5.2 , 注射后 32.8 ± 6.3)、VAS评分(注射前 79.6 ± 2.2 , 注射后 44.2 ± 6.3)、KSS评分(注射前 47.2 ± 2.6 , 注射后 71.0 ± 4.4)方面有显著改善, MRI提示软骨缺损面积明显减小, 软骨总量增加。在对同一批受试者随访2年结果显示^[24], 高剂量组受试者在WOMAC评分(注射前 54.2 ± 5.2 , 注射后 19.0 ± 5.5)、VAS评分(注射前 79.6 ± 2.2 , 注射后 45.8 ± 8.1)、KSS评分(注射前 47.2 ± 2.6 , 注射后 79.3 ± 4.7)方面有显著改善, 改善程度较6个月随访差异更为明显。证据等级为II级。

Fodor等^[25]在美国开展的临床试验中, 入选标准为20~70岁, 患者关节软骨损伤K-L评分II级至III级, VAS评分>4分, 既往治疗无效。总计入选6例患者, 未设盲, 治疗方案是受试者接受膝关节腔内 14.1×10^6 血管基质成分混合于3 mL乳酸林格溶液注射。随访1年后结果显示, 受试者在WOMAC评分(注射前 32.9 ± 14.6 , 注射后 9.4 ± 10.1)、VAS评分(注射前 5.9 ± 1.2 , 注射后 2.0 ± 1.8)方面有明显改善, 关节活动度[注射前(136.6 ± 7.3)°, 注射后3个月(143.6 ± 6.7)°]略有改善, 起立时间[注射前(5.4 ± 1.6) s, 注射后3个月(2.8 ± 0.3) s]明显改善。证据等级为IV级。

Garza等^[26]在美国开展的临床试验中, 入选标准为20~70岁, 患者关节软骨损伤K-L评分II级至III级, ASA评分I级至II级, 体质量指数小于 35 kg/m^2 , VAS评分>4。总计入选6例患者, 未设盲, 治疗方案是超声下关节腔内注射 48.2×10^6 血管基质成分。随访3个月后结果显示受试者PROMIS疼痛评分有明显改善。证据等级为IV级。

Pers等^[27]在欧洲的临床试验中, 入选标准为50~70岁, 患者关节软骨损伤K-L评分III级至IV级, 持续12个月以上膝关节疼痛。总计入选18例患者, 未设盲, 低剂量组6例(2×10^6 脂肪干细胞), 中剂量组6例(10×10^6 脂肪干细胞), 高剂量组6例(50×10^6 脂肪干细胞)。治疗方案是受试者接受超声下膝关节腔内注射混合于3.6%白蛋白的相应数量脂肪干细胞共5 mL。随访6个月后结果显示

示, 各组受试者在WOMAC评分、SF-36评分等方面均显示出相比于注射前明显改善, 影像学方面dGEMRIC和T1加权MRI未在受试者中得到一致性改变, 11例受试者进行了组织学评分。证据等级为II级。

Koh等^[28]在韩国的随机对照试验中, 入选标准为18~50岁, 患者关节软骨损伤ICRS评分III级至IV级。总计入选80例患者, 骨微裂术组40例, 骨微裂术+脂肪干细胞组40例, 分组对受试者设盲。治疗方案是所有受试者接受关节镜手术, 术中清除损伤软骨, 在软骨下进行骨微裂术, 术后骨微裂术+脂肪干细胞组注射 4.97×10^6 脂肪干细胞或等价的 5.02×10^7 血管基质成分1:1混合于凝血酶-纤维蛋白原溶液注射在缺损软骨表面。随访2年后结果显示, 受试者在MRI MOCART评分(骨微裂术+脂肪干细胞组: 36.6 ± 11.9 , 骨微裂术组: 51.8 ± 19.7)有明显改善, KOOS评分仅在部分量表(疼痛评分, 骨微裂术+脂肪干细胞组: 62.4 ± 15.3 , 骨微裂术组: 30.1 ± 14.7 ; 症状评分, 骨微裂术+脂肪干细胞组: 32.3 ± 7.2 , 骨微裂术组: 27.8 ± 6.8)有改善, Lyshome评分以及VAS评分明显改善, 在57例进行第二次关节镜手术的受试者中, 软骨损伤评级在两组间无显著差异, 软骨损伤ICRS评分有明显改善。证据等级为II级。

Nguyen等^[29]在越南的随机对照试验中, 入选标准为年龄>18岁, 患者关节软骨损伤K-L评分II级至III级, Lysholm评分<65分, 药物或自体软骨移植治疗无效。总计入选30例患者, 血管基质成分组15例, 对照组15例。治疗方案是所有受试者接受关节镜手术, 术中清除损伤软骨, 在软骨下进行骨微裂术, 血管基质成分组注射混合于3 mL富血小板血浆的血管基质成分5 mL, 对照组注射生理盐水。随访18个月后结果显示WOMAC评分、Lyshome评分以及VAS评分在两组间差异显著, MRI结果显示评分改变不一, 在关节功能恢复方面明显改善。证据等级为II级。

Bansal等^[30]在印度开展的研究中, 入选标准为年龄50岁以上, 患者关节Brandt影像学评分I级至II级, 疼痛持续3个月以上, WOMAC评分<75分。总计入选10例患者, 未设盲, 治疗方案是受试者接受5 mL重悬于生理盐水、与3 mL富血小板血浆混合的 4.2×10^7 血管基质成分关节腔内注射。随访2年后结果显示注射前后WOMAC评分明显改善, 6 min步行距离改善, MRI显示软骨厚度改变不一。证据等级为IV级。

作者认为, 截止目前已完成的脂肪干细胞治疗膝关节骨性关节炎的临床试验仅停留在I期临床阶段。以上文献共计入选了219例受试者, 各个临床试验的入选标准以及排除标准大相径庭。在年龄组的选择上有3个试验入选了高龄人群, 其余均采用18岁以上常规年龄组。在提供年龄数据的198例受试者中, 平均年龄53.2岁, 女性占68.1%。入选标准中包含且不限于: 影像学标准、基于临床诊断的临床标准以及基于疼痛或功能评价的量表标准。在试验设计上, 未采用严格的脂肪干细胞-空白对照试验, 部分试验仅使用单组设计, 1个试验观

表2 进行中的血管基质成分或脂肪干细胞治疗膝关节骨性关节炎的临床试验

NCT编号/年份	研究类型/盲法	入选标准	入选人数/分组(用量)	观察时间及评估指标
无NCT编号 Freitag ^[31] 2014年9月至2017年4月	随机对照实验; II期; 未设盲。	年龄18-50岁; 影像学诊断膝关节软骨缺损。	实验组20例, 骨微裂术后及6个月后共2次 脂肪干细胞注射(共 2×10^8); 对照组20例, 骨微裂术。	术后1年内; 首要指标: MRI评估、KOOS评分; 次要指标: 疼痛评分、不良事件。
NCT02726945 The GID Group ^[32] 2016年4月至2017年7月	前瞻性队列研究; I期; 双盲。	年龄40-75岁; K-L评分II级至III级; ASA评分I级至II级; 体质量指数<35 kg/m ² 。	低剂量组13例(用量未注明), 实验组关节腔内血管基质成分注射; 高剂量组13例(用量未注明), 实验组关节腔内血管基质成分注射; 对照组13例, 关节腔内空白对照注射。	注射后1, 6周、3, 6个月、1年; 首要指标: 不良事件; 次要指标: WOMAC疼痛、功能、僵硬改善。
NCT02641860 Cellular Biomedicine, Renji Hospital 2015年12月至2017年7月	前瞻性队列研究; I期; 双盲。	年龄18-75岁 K-L评分II级至IV级; VAS评分>4分, 持续4个月。	低剂量组6例(每次 1×10^7 脂肪干细胞); 中剂量组6例(每次 2×10^7 脂肪干细胞); 高剂量组6例(每次 2×10^7 脂肪干细胞); 注射途径: 分别在第3, 6, 48周共3次超声引导下关节腔内脂肪干细胞注射。	注射后1年内; 首要指标: WOMAC评分; 次要指标: 不良事件、VAS评分、SF-36评分、MRI软骨厚度。
NCT02544802 Steminent Biotherapeutics Inc 2015年6月至2017年7月	病例系列; I期; 未设盲。	年龄50-70岁; K-L评分II级至III级; Lequesne评分8-13分。	干预组4例, 关节腔内脂肪干细胞注射, 共3剂(每剂 8×10^6 至 10×10^6); 未设对照组。	注射后1年内; 首要指标: 不良事件、生化指标改变; 次要指标: VAS评分、WOMAC评分、SF-36评分、HSS评分、MRI评估。
NCT02784964 Chang 2016年3月至2017年9月	随机对照试验; I/I期; 单盲。	年龄40-80岁; K-L评分I级至III级; WOMAC疼痛评分7-17分。	实验组56例, 自体脂肪干细胞注射, 低剂量(1.6×10^7), 中剂量(3.2×10^7), 高剂量(6.4×10^7); 对照组, 透明质酸注射。	注射后2, 4个月、1, 2, 3年; 首要指标: 不良事件、WOMAC评分; 次要指标: VAS评分、KSCRS评分、MRI评估、药物用量。
NCT02846675 Yin 2015年5月至2017年12月	随机对照试验; I/II期; 双盲。	年龄18-70岁; 双膝骨性关节炎; K-L评分II级至III级; ASA评分I级至II级; 体质量指数<35 kg/m ² 。	实验组50例, 随机单膝注射血管基质成分(大于 5×10^6); 对照组50例, 另一膝空白对照。	注射后1, 2, 3, 4, 5, 6个月; 首要指标: 不良事件; 次要指标: WOMAC疼痛与功能评分、MRI评估。
NCT02966951 Jafar 2017年1月至2018年3月	病例系列; I期; 未设盲。	年龄42-75岁; K-L评分III级至IV级。	干预组10例, 共2次关节腔内脂肪干细胞注射(每次 50×10^6); 未设对照组。	注射后6个月、1年; 首要指标: 安全性; 次要指标: MRI评估疗效。
NCT02827851 Eremín 2016年5月至2018年11月	前瞻性队列研究; II期; 未设盲。	年龄22-85岁; VAS评分>4分; 符合膝关节骨性关节炎诊断标准。	干预组200例, 膝关节镜术后第28天关节腔内自体来源血管基质成分注射(用量未注明); 未设对照组。	注射后连续随访6个月; 首要指标: 不良事件; 次要指标: 生活质量、疼痛改善、结构改变。
NCT02838069 Jorgensen 2016年9月至2019年6月	随机对照试验; II期; 三盲。	年龄45-75岁; K-L评分II级至III级; 轻度至中度骨关节炎。	实验组153例, 关节腔内脂肪干细胞注射, 低剂量(2×10^6), 高剂量(10×10^6); 对照组, 4.5%白蛋白葡萄糖生理盐水关节腔内注射。	注射后1, 3, 6个月、1, 2年; 首要指标: 疼痛改善、功能改善; 次要指标: 残疾情况、生活质量、止痛药用量、结构改变。

表注: K-L 评分: Kellgren-Lawrence 影像学分级评分; ASA 评分: 美国麻醉师协会风险评分; VAS: 目测类比评分; WOMAC 评分: 美国西部 Ontario 和 McMaster 大学骨关节炎指数。

察脂肪干细胞剂量和疗效关系, 2个试验观察脂肪干细胞联合其他治疗对比该治疗的差异。在盲法设计上, 大部分临床试验使用了开放性试验, 即未对受试者设盲, 仅有1个临床试验设单盲。试验的主要目的是观察整个治疗过程中不良事件的发生率, 以上临床试验均未报道与治疗相关的严重不良反应事件, 以此证明膝关节注射脂肪干细胞或血管基质成分的安全性。在其他评估疗效的观察指标中, 仅设单组观察脂肪干细胞疗效的前瞻性研究显示, 应用脂肪干细胞治疗前后VAS评分、WOMAC评分、Lysholm评分、MRI软骨评估、患者行动能力等方面有显著差异^[22-23, 25-26, 30]。作者认为这些前瞻性的研究的病例数量较小(6-30例), 且存在混杂偏倚, 即受试者在接受脂肪干细胞治疗前后的症状改善是由于各种

其他混杂因素, 如生活方式改善或安慰剂效应造成, 因此这些未设对照的临床试验结果并无法准确评价脂肪干细胞治疗的有效性, 其证据等级为IV级, 等价于病例系列研究, 对临床的指导意义有限。在设立对照组的临床试验结果中: 2个剂量疗效试验中, 1个结果显示对比注射前, 在VAS评分、WOMAC评分等方面低剂量组(2×10^6 脂肪干细胞)有着相较于其他剂量更显著的改善^[27], 而另1个结果显示仅在高剂量组(10×10^7 脂肪干细胞)观察到WOMAC评分的显著改善^[24]。以上矛盾的结果无法对今后临床试验脂肪干细胞用量作出指导, 因此作者认为需要结合动物实验以及更大规模的剂量效应临床试验数据证明其确切的剂量疗效关系, 以此指导脂肪干细胞治疗骨关节炎试验方案的制定。2个应用其他疗

法对照脂肪干细胞联合该疗法的试验中, 均显示治疗后对比治疗前在VAS评分、WOMAC评分、Lysholm评分、MRI软骨评估等方面有显著差异, 然而显著的组间差异仅在一些特定观察点(例如仅在18个月观察到显著差异而不是6个月或12个月)或是一些量表的亚组(例如KOOS量表中的KOOS疼痛量表以及症状量表中观察到显著差异, 而不是KOOS活动量表或生活质量量表或运动量表)^[24]。以上实验结果的统计学差异可以部分说明脂肪干细胞的有效性, 然而因为试验设计中存在偏倚, 包括量表本身的偏倚、未设盲法导致受试者或实验者的主观偏倚, 受试者数量的不足造成的偏倚以及采用回顾性数据作为对照组造成的选择性偏倚, 因此这些对照试验的结论难以令人信服。作者认为这些研究属于低质量随机对照试验, 其确切临床意义和研究价值有待商榷。综上所述, 所纳入的临床研究并不能证明脂肪干细胞治疗骨关节炎的有效性。

2.2 进行中临床试验数据分析 共有9个临床试验正在进行, 其试验设计列举见表2。

作者认为现在正在进行的应用脂肪干细胞或血管基质成分治疗膝关节骨性关节炎的临床试验属于Ⅱ期临床试验。以上文献拟入选570例受试者, 试验的入选标准与目前已完成的临床试验相仿, 而在入选人数、盲法、对照组设计等方面做到了进一步完善。随机对照试验拟入选人数达到了40–200例; 盲法上基本均对受试者设盲, 更有1个试验拟做到三盲; Yin和The GID Group的试验中空白组的设计均做到了真正意义的空白对照。试验的主要目的仍是观察不良事件, 其次是观察脂肪干细胞或血管基质成分在改善疼痛、功能、生活质量方面进行量表评估; 在软骨修复方面进行MRI评估。由于缺少具体文献佐证, 作者无法对这些临床试验进行证据分级, 但可以肯定的是这些随机对照试验结果将会为是否应用脂肪干细胞治疗膝关节骨性关节炎作出定论。

3 讨论 Discussion

应用脂肪干细胞治疗膝骨关节炎作为一个研究方向, 其试验设计以及观测指标并未达成共识。在参考一系列权威的治疗膝关节骨性关节炎的临床试验文献后^[33-34], 作者认为临床试验的主要观察指标仍为不良反应检测, 膝关节骨性关节炎疗效的评估应从疼痛缓解、功能恢复以及生活质量这3方面进行评估, 每一项对应的量表分别为WOMAC量表或KOOS量表; 起立时间、20 m行走时间或6 min行走距离; EQ-5D量表或SF-36量表。影像学评估的价值亟待证明, 软骨损伤病理学ICRS评分属于有创检测其实际应用价值有限。值得注意的是, 某些治疗方法在短期可以缓解骨性关节炎的疼痛并改善症状, 然而从患者长期收益来看并无差异, 因此随访时间应≥2年。虽然很多治疗在长期改善骨性关节炎患者生活质量方面并无作用, 但该治疗方法在短期的效果仍是需要得到肯定的, 因此临床试验中随访的连续性以及临床数据收集的完整性十分重要。除了以上量

表以及简单的试验之外, 判断骨性关节炎患者预后的指标十分有限。随着近年来MRI成像的质量提高, 0.1 mm数量级别的软骨改变将会更为清晰的在成像技术中展现, 因此今后影像学证据将会更加重要。

现在指南中对于非手术治疗骨性关节炎的一线治疗方案是体质量控制、适当运动以及力量训练, 而止痛药的应用和关节腔内透明质酸注射的作用仅为症状缓解。因此在脂肪干细胞疗法中, 康复训练的地位应得到重视。止痛药物的应用仍是控制骨性关节炎症状的主要治疗方案, 脂肪干细胞的出现代表着一种可能的简单而使患者长期获益的治疗方案。

应用脂肪干细胞治疗膝关节骨性关节炎的临床试验正逐渐步入正轨。在当今逐渐老龄化的社会中, 骨关节炎正在影响越来越多人的生活质量。然而目前针对关节软骨损伤的治疗以症状控制为主, 对疾病进展影响甚微。在充分的基础实验以及动物模型实验支持下, 对脂肪干细胞研究将日益深入, 脂肪干细胞的确切作用机制, 以及脂肪干细胞在特定微环境下的长期作用等将会被逐步揭示。与此同时, 设计良好的随机对照临床试验将提供更多关于脂肪干细胞的安全性、有效性数据。近年来, 多篇综述已预测脂肪干细胞在组织工程以及再生医学中的重要地位, Naderi等^[15]在其综述中列举了脂肪干细胞在神经、脂肪、肌腱、软骨和皮肤再生相关体内体外实验结果, 由此得出结论脂肪干细胞具有广泛应用价值。Pak等^[35]在其综述中列举了应用脂肪干细胞治疗软骨缺损的临床试验, 并在讨论中分析了自体脂肪提取脂肪干细胞的预期产出量以及各项临床试验方案中与脂肪干细胞共同注射时的添加物如富血小板血浆或透明质酸在软骨修复中的作用, 得出结论应用脂肪干细胞治疗软骨缺损是一种创伤极小的治疗方案。因此, 脂肪干细胞治疗骨关节炎将会开创关节疾病治疗的新时代。

作者贡献: 构思设计综述为袁峰, 资料收集为庞之檻, 分析并解析数据为庞之檻。

经费支持: 该文章接受了“上海市科委课题(15411968700)”、上海市浦东新区卫生系统重点专科建设资助(PWZzk2017-25)”的资助。所有作者声明, 经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程, 没有因其岗位角色影响文章观点和对数据结果的报道, 不存在利益冲突。

伦理问题: 文章的撰写与编辑修改后文章遵守了《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。

文章查重: 文章出版前已经过CNKI反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审: 文章经国内小同行外审专家双盲外审, 符合本刊发稿宗旨。

作者声明: 第一作者对研究和撰写的论文中出现的不端行为承担责任。论文中涉及的原始图片、数据(包括计算机数据库)记录及样本已按照有关规定保存、分享和销毁, 可接受核查。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享3.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] Kang X, Fransen M, Zhang Y, et al. The high prevalence of knee osteoarthritis in a rural Chinese population: the Wuchuan osteoarthritis study. *Arthritis Rheum.* 2009;61(5):641-647.
- [2] Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(7):1323-1330.
- [3] McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014;22(3):363-388.
- [4] Insall JN, Ranawat CS, Aglietti P, et al. A comparison of four models of total knee-replacement prostheses. *J Bone Joint Surg Am.* 1976; 58(6):754-765.
- [5] Cram P, Lu X, Kates SL, et al. Total knee arthroplasty volume, utilization, and outcomes among Medicare beneficiaries, 1991-2010. *JAMA.* 2012;308(12):1227-1236.
- [6] Gill GS, Joshi AB. Long-term results of cemented, posterior cruciate ligament-retaining total knee arthroplasty in osteoarthritis. *Am J Knee Surg.* 2001;14(4):209-214.
- [7] Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16(2):137-162.
- [8] Jevsevar DS. Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. *J Am Acad Orthop Surg.* 2013;21(9):571-576.
- [9] Wylde V, Hewlett S, Learmonth ID, et al. Persistent pain after joint replacement: prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants. *Pain.* 2011;152(3):566-572.
- [10] Bayliss LE, Culliford D, Monk AP, et al. The effect of patient age at intervention on risk of implant revision after total replacement of the hip or knee: a population-based cohort study. *Lancet.* 2017;389 (10077):1424-1430.
- [11] Thorlund JB, Juhl CB, Roos EM, et al. Arthroscopic surgery for degenerative knee: systematic review and meta-analysis of benefits and harms. *BMJ.* 2015;350:h2747.
- [12] Rodbell M. Metabolism of isolated fat cells. II. The similar effects of phospholipase C (*Clostridium perfringens* alpha toxin) and of insulin on glucose and amino acid metabolism. *J Biol Chem.* 1966;241(1): 130-139.
- [13] Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng.* 2001;7(2):211-228.
- [14] Bourin P, Bunnell BA, Casteilla L, et al. Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: a joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT). *Cytotherapy.* 2013;15(6):641-648.
- [15] Naderi N, Combellack EJ, Griffin M, et al. The regenerative role of adipose-derived stem cells (ADSC) in plastic and reconstructive surgery. *Int Wound J.* 2017;14(1):112-124.
- [16] Wang W, He N, Feng C, et al. Human adipose-derived mesenchymal progenitor cells engraft into rabbit articular cartilage. *Int J Mol Sci.* 2015;16(6):12076-12091.
- [17] Li M, Luo X, Lv X, et al. In vivo human adipose-derived mesenchymal stem cell tracking after intra-articular delivery in a rat osteoarthritis model. *Stem Cell Res Ther.* 2016;7(1):160.
- [18] Tang Y, Pan ZY, Zou Y, et al. A comparative assessment of adipose-derived stem cells from subcutaneous and visceral fat as a potential cell source for knee osteoarthritis treatment. *J Cell Mol Med.* 2017;21(9):2153-2162.
- [19] Pak J. Regeneration of human bones in hip osteonecrosis and human cartilage in knee osteoarthritis with autologous adipose-tissue-derived stem cells: a case series. *J Med Case Rep.* 2011;5:296.
- [20] Freitag J, Shah K, Wickham J, et al. The effect of autologous adipose derived mesenchymal stem cell therapy in the treatment of a large osteochondral defect of the knee following unsuccessful surgical intervention of osteochondritis dissecans - a case study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):298.
- [21] Gibbs N, Diamond R, Sekyere EO, et al. Management of knee osteoarthritis by combined stromal vascular fraction cell therapy, platelet-rich plasma, and musculoskeletal exercises: a case series. *J Pain Res.* 2015;8:799-806.
- [22] Koh YG, Choi YJ, Kwon SK, et al. Clinical results and second-look arthroscopic findings after treatment with adipose-derived stem cells for knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015;23(5):1308-1316.
- [23] Bui HT, Duong TD, Nguyen NT, et al. Symptomatic knee osteoarthritis treatment using autologous adipose derived stem cells and platelet-rich plasma: A clinical study. *Biomedical Research & Therapy.* 2014; 1(1):2-8.
- [24] Jo CH, Lee YG, Shin WH, et al. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: a proof-of-concept clinical trial. *Stem Cells.* 2014;32(5): 1254-1266.
- [25] Fodor PB, Paulseth SG. Adipose Derived Stromal Cell (ADSC) Injections for Pain Management of Osteoarthritis in the Human Knee Joint. *Aesthet Surg J.* 2016;36(2):229-236.
- [26] Garza JR, Santa Maria D, Palomera T, et al. Use of Autologous Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction to Treat Osteoarthritis of the Knee: A Feasibility and Safety Study. *J Regen Med.* 2015.
- [27] Pers YM, Rackwitz L, Ferreira R, et al. Adipose Mesenchymal Stromal Cell-Based Therapy for Severe Osteoarthritis of the Knee: A Phase I Dose-Escalation Trial. *Stem Cells Transl Med.* 2016;5(7): 847-856.
- [28] Koh YG, Kwon OR, Kim YS, et al. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells With Microfracture Versus Microfracture Alone: 2-Year Follow-up of a Prospective Randomized Trial. *Arthroscopy.* 2016; 32(1):97-109.
- [29] Nguyen PD, Tran TD, Nguyen HT, et al. Comparative Clinical Observation of Arthroscopic Microfracture in the Presence and Absence of a Stromal Vascular Fraction Injection for Osteoarthritis. *Stem Cells Transl Med.* 2017;6(1):187-195.
- [30] Bansal H, Comella K, Leon J, et al. Intra-articular injection in the knee of adipose derived stromal cells (stromal vascular fraction) and platelet rich plasma for osteoarthritis. *J Transl Med.* 2017;15(1): 141.
- [31] Freitag J, Ford J, Bates D, et al. Adipose derived mesenchymal stem cell therapy in the treatment of isolated knee chondral lesions: design of a randomised controlled pilot study comparing arthroscopic microfracture versus arthroscopic microfracture combined with postoperative mesenchymal stem cell injections. *BMJ Open.* 2015;5(12):e009332.
- [32] Cimino WW, Llull R, Katz AJ. Preparation of compositions to treat and treatment of osteoarthritis using adipose-derived stromal vascular fraction cells[Z]. Google Patents, 2016.
- [33] Kirkley A, Birmingham TB, Litchfield RB, et al. A randomized trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med.* 2008;359(11):1097-1107.
- [34] Skou ST, Roos EM, Laursen MB, et al. A Randomized, Controlled Trial of Total Knee Replacement. *N Engl J Med.* 2015;373(17): 1597-1606.
- [35] Pak J, Lee JH, Kartolo WA, et al. Cartilage Regeneration in Human with Adipose Tissue-Derived Stem Cells: Current Status in Clinical Implications. *Biomed Res Int.* 2016;2016:4702674.