

间充质干细胞关节腔注射治疗膝骨关节炎的临床研究进展

马军涛¹, 田泽², 孟宪宇^{3*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²广西中医药大学瑞康医院神经内科二区, 广西 南宁

³黑龙江中医药大学附属第一医院骨伤二科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年2月12日; 录用日期: 2024年3月8日; 发布日期: 2024年3月14日

摘要

随着人口老龄化不断加剧, 膝骨关节炎(keen osteoarthritis, KOA)发病率逐步升高, 目前中国大陆地区中老年患者KOA的发病率为8.1%, 自体间充质干细胞(mesenchymal stem Cell, MSC)治疗KOA作为一种新兴的治疗手段, 目前已有大量动物实验和临床试验, 本综述通过检索“PubMed数据库”, “CNKI数据库”中近5年的动物实验、临床试验, 通过归纳总结, 对MSC治疗KOA的最新进展进行评述。

关键词

间充质干细胞药, 注射治疗, 膝骨关节炎, 动物实验, 临床试验

Research Progress of Mesenchymal Stem Cell Intra-Articular Injection in the Treatment of Keen Osteoarthritis

Juntao Ma¹, Ze Tian², Xianyu Meng^{3*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Second Department of Neurology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

³Second Department of Orthopedics, First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

*通讯作者。

文章引用: 马军涛, 田泽, 孟宪宇. 间充质干细胞关节腔注射治疗膝骨关节炎的临床研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 332-337. DOI: 10.12677/acm.2024.143705

Abstract

With the aging of the population, the incidence of knee osteoarthritis is gradually increasing. At present, the incidence of KOA in middle-aged and elderly patients in mainland China is 8.1%. Autologous mesenchymal stem cells are used to treat KOA as a new treatment method. At present, there are a large number of animal experiments and clinical trials. With the aging of the population, the incidence of knee osteoarthritis (KOA) is gradually increasing. At present, the incidence of KOA in middle-aged and elderly patients in mainland China is 8.1%. Autologous mesenchymal stem cells (MSC) are used to treat KOA as a new treatment method. There are a large number of animal experiments and clinical trials. This review summarizes the animal experiments and clinical trials in the past 5 years by searching the "PubMed database" and "CNKI database". By summarizing, the latest progress of MSc in the treatment of KOA is reviewed.

Keywords

Mesenchymal Stem Cells, Injection Therapy, Knee Osteoarthritis, Animal Experiment, Clinical Trials

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

膝关节骨性关节炎的治疗方法中, 理疗和传统药物虽能缓解患者的症状, 但是并不能延缓疾病发展, 修复已经受损的软骨, 总体治疗效果有限, 随着间充质干细胞动物实验和临床试验的不断进行, 发现其对于软骨具有一定的修复作用[1], 或可成为未来治疗 KOA 的重要方法, 因此本文旨在归纳近些年临床上对于此疗法的试验进行评述, 为 MSC 治疗 KOA 提供一定的参考资料。

2. 间充质干细胞对于膝关节骨性关节炎的作用机制

膝关节骨性关节炎[1]以膝关节滑膜炎、软骨缺损、关节骨质改变、半月板损伤等为特征, 影像学中可表现为关节内骨赘增生、滑膜水肿、半月板损伤、关节间隙变窄、骨水肿甚至坏死, 随着病人年龄的增加, 其进展若得不到有效的干预, 最终可导致下肢功能严重障碍, 不得不进行关节置换。间充质干细胞(MSc)对于 KOA 的作用机制[2]主要基于其多向分化功能、旁分泌、抗炎免疫调节和归巢效应。由于骨关节损伤的软骨面积较大, 不能自身修复, 而 MSc 的多向分化功能可促进软骨和软骨下骨组织的修复; 旁分泌功能可对抗由于免疫应激导致的细胞衰老, 并且通过转化生长因子 β 可促进 MSC 外泌体中的 miR-135b 的表达, 改善细胞活性, 王宪峰[3]通过对外泌体重要活性分子 H19 的动物实验研究发现, H19 可过表达 miR-29b-3p, 下调转化生长因子 β /Smad3 的 mRNA 蛋白水平, 沉默 miR-29p-3p 后上调蛋白水平, 这些机制也进一步表明其外泌体具有一定的软骨修复作用; 曹娟[4]等人的动物实验表明基于脐带的 MSC 可以降低 MMP-3、MMP-13、IL-6、IL-8 的水平, 病理学观察显示可减轻炎症细胞浸润, 从而降低炎症反应, 且 MRI 中表明对大兔的软骨和滑膜有一定的保护作用; MSCs 通过其归巢效应[2], 即靶向作

用到受损部位，从而抑制其退变，并通过以上机制分化软骨细胞、旁分泌刺激修复以及发挥抗炎作用。

3. 间充质干细胞治疗膝关节骨性关节炎的动物实验

Lubis AMT *et al.*的一项动物实验[5]中，将 19 只实验羊分为玻璃酸钠组、MSC 外泌体组和 MSC 组，其模型是先通过右侧半月板切除，然后进行为期 10 天休息，之后在坚硬的沥青上行走 360 米，此过程持续 3 周，三周后对样本进行放射性检查已确定是否造模 KOA 成功，再从样本中处死一例观察其双腿作为参考，剩下 18 只分为三组分别进行关节腔注射外泌体、MSCs 以及透明质酸进行干预，1 个月之后，取出实验羊的软骨和软骨下骨组织，进行 OARSI (国际骨关节炎研究协会)评分，最后结果表明 MSC 和外泌体组无显著差异，相比于透明质酸，MSC 和 MSC 外泌体得到了更高的 OARSI 评分，病理组织切片中，MSC 和外泌体组的组织结构正常，密度略有下降，而透明质酸组软骨缺损至 1/3 深度；王宪峰[3]等人通过分离 MSC 外泌体 H19，将其注射于大鼠 KOA 模型的膝关节腔内，通过观察抑制剂 SB-431542 对 H19-Exos 的阻断作用和 H19 的治疗作用，即 OARSI 评分，将大鼠模型分成两组，最终得出 H19 外泌体对于大鼠膝关节炎具有治疗作用；陈鹏等[6]的一项动物实验中，将 MSC 与中药龙鳌胶胶囊联合应用，将大鼠分为造模组、药物组(胶囊)、MSC 组和联合组(MSC + 胶囊) 4 组，观察指标选择 ELISA 细胞因子水平、HE 染色病理组织(Mankin 评分)、相关蛋白表达、RT-PCR 检测，最终结果表明联合组的细胞因子水平(IL-1 β 、IL6)显著低于另外三组、Mankin 评分联合组低于另外 3 组，相关表达蛋白联合组显著高于其他组；与其相似的联合中药进行 KOA 治疗的动物实验还有李巍[7] MSC 联合川芎嗪注射治疗兔 KOA 的实验，其实验分组与陈相似，观察指标选择大体观察和抽取关节液观察，最终结果表明，联合组和 MSC 组的大体观无显著差异，磨损程度好于单独注射中药组，联合组和中药组的关节液中的炎症因子 IL-1 β 和 IL-6 无显著差异，但显著低于 MSC 组，虽然单独应用中药注射组的大体观表现较差，软骨磨损程度重，但联合应用可显著降低细胞炎症因子，降低炎症反应，李认为这可能与川芎嗪的活血作用有关，岑芊瑶的实验中 MSC 联合补肾活血方[8]可明显改善 KOA 小鼠的骨微结构，修复软骨损伤；此外，一项 MSC 联合低强度脉冲超声介导的动物实验[9]表明，联合超声的疗效显著优于单一 MSC，由此可以推断，MSC 联合其他疗法治疗 KOA 存在一定前景和价值。李伟[10]的研究中表明人脐带间充质干细胞注射治疗大鼠 KOA 可促进关节软骨的修复、使软骨表面光滑，闫文鑫[11]的动物实验表明，间充质干细胞注射治疗大鼠 KOA 可提高大鼠的疼痛阈值，各剂量应用 MSC 可减少骨基质破坏，高剂量 MSC 可降低 II 型胶原 C 端肽、前列腺素 E2 和 TNF- α 降低炎症反应。

4. 间充质干细胞治疗膝关节骨性关节炎的临床试验

李松林在临床中对 2 例行胫骨高位截骨术术后 1 月的 KOA 患者行自体 MSC 注射，并在 1 年后进行关节镜探查和膝关节功能情况、VAS 评分、HSS 评分、X 线与 MRI 等指标评测，结果表明二者联合应用可有效促进关节软骨修复、改善患者膝关节功能[12]；一项治疗周期为 12 个月、对照组为关节腔注射生理盐水的临床研究表明，MSC 关节腔注射在 6、12 个月，其 MSC 组的患者 WOMAC (骨关节炎指数)评分明显低于盐水组，Lysholm 评分(0~100，评分越高越好)明显高于盐水组，且对比盐水组安全性较高，无患者出现不良反应[13]。一项联合 MSC 注射对比单一关节镜清理治疗 KOA 的研究表明，对比术后 3、6 个月的疼痛 VAS 评分和 Lysholm 评分，联合 MSC 组都优于单一关节镜组，且关节腔内的各项炎性介质水平低于对照组[14]；三项研究比较了生理盐水和骨髓间充质干细胞的作用；其中一项研究发现，骨髓抽吸浓缩物(含骨髓间充质干细胞和造血干细胞)和生理盐水注射组的疼痛缓解效果相似，但注射的细胞主要是造血干细胞(34,400 个骨髓间充质干细胞和 4,620,000 个造血干细胞) [15]。另外两项研究采用自体脂肪来源的间充质干细胞或异体胎盘来源的间充质干细胞，发现注射组有更好的临床症状改善，软骨缺损

更少/软骨厚度改善更好。总的来说,规格为 $0.5\sim 0.6 \times 10^8$ 和 1.0×10^8 细胞的 MSC 注射效果优于生理盐水注射[16][17],而低剂量(34,400 个 MSC)没有[15]。

透明质酸常用于治疗膝关节骨性关节炎,一些研究比较了透明质酸和骨髓间充质干细胞的作用,与单纯间充质干细胞或透明质酸[18]相比, MSCs 组的功能改善和 MRI 识别的软骨质量改善更好。一项研究比较了三组患者,即基线和 6 个月时膝关节内注射透明质酸,基线和 6 个月时注射脐带来源的间充质干细胞,基线时单独注射脐带来源的间充质干细胞。结果显示,2 次注射组疼痛水平明显降低,膝关节功能优于透明质酸[19]组。其他研究也发现,与透明质酸组相比, MSCs 组的膝关节软骨的增加更高,而且 MSCs 组的临床症状改善明显高于 HA [20][21]组。因此,单独注射透明质酸可能比单独注射透明质酸更好地缓解膝关节骨性关节炎症状,导致更好的软骨修复。

关节腔内富血小板血浆(PRP)也是临床中常见用来治疗 KOA 的手段之一,其机制在于在 PRP 中可以发现许多合成代谢生长因子(如 FGF、TGF- β 1、TGF- β 2 和 EGF)和抗炎细胞因子(如 IL-1ra、sTNF-R1、sTNFR2、IL-4、IL-10、IL-13 和 IFN γ),这些物质在改变膝关节 OA 性[22][23][24][25]的病理过程中发挥着不同的作用;临床中对比玻璃酸钠 PRP 注射可改善病人膝关节伸屈肌肌力、总工量、峰力矩[26],在联合胫骨高位截骨术中,对比单纯手术组,联合组的病人术后满意度更高,其具体体现在疼痛缓解程度、膝关节功能、影像学表现上,在联合 PRP 后以上指标都优于单一截骨[12]。目前还没有研究比较单独 PRP 与单独 MSCs 的效果,但有一些研究比较了 MSCs + PRP 与单独 PRP 在膝关节骨性关节炎患者中的效果。MSCs + PRP 组比单独注射 MSC 的[27]有更好的疼痛减轻和功能改善。在另一项研究中,只有 MSCs + PRP 组可减轻疼痛和功能改善[22]。一项研究发现,与糖皮质激素[28]组相比,单独应用 MSC 和 MSC 联合 PRP 有更好的治疗效果(膝关节损伤和骨关节炎结局评分评估改善)。

此外,石墨烯材料支架可联合间充质干细胞,并具有促进 MSC 分化的能力,且不影响细胞增殖作用[29],二者联合应用或可提高 MSC 的临床疗效。

5. 总结及展望

综上所述, MSC 对于 KOA 的治疗目前已经有大量的动物实验和临床试验,其机制和治疗效果看似确切,但仍有一些问题值得认真考虑,比如有些临床试验样本量太少,试验设计不严谨,观察指标较少,数据来源的可靠程度等,但总体来说相比较 PRP 与透明质酸, MSC 的疗效更好,其潜在价值很大,且联合其他干预方法似乎可以取得更好疗效,值得深入研究。

参考文献

- [1] Wei, P. and Bao, R. (2022) Intra-Articular Mesenchymal Stem Cell Injection for Knee Osteoarthritis: Mechanisms and Clinical Evidence. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 59. <https://doi.org/10.3390/ijms24010059>
- [2] 杨文华, 李娟红. 干细胞治疗骨关节炎的研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2023, 29(8): 565-571.
- [3] 王宪峰, 王锟, 孙晗, 等. 脐带间充质干细胞外泌体 LncRNA H19 修复软骨损伤的机制[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(1): 20-25.
- [4] 曹娟, 丁从珠, 陆邦超, 等. 脐带间充质干细胞对骨关节炎的治疗作用及机制研究[J]. 中华老年医学杂志, 2018, 37(1): 79-83.
- [5] Lubis, A.M.T., Aprianto, P., Pawitan, J.A., Priosoeryanto, B.P., Dewi, T.I.T. and Kamal, A.F. (2023) Intra-Articular Injection of Secretome, Derived from Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell, Enhances the Regeneration Process of Cartilage in Early-Stage Osteo-Arthritis: An Animal Study. *Acta Orthopaedica*, **94**, 300-306. <https://doi.org/10.2340/17453674.2023.12359>
- [6] 陈鹏, 石小田, 郭宇, 等. 骨髓间充质干细胞移植联合龙螯胶囊修复膝骨关节炎[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(5): 797-802.

- [7] 李巍, 冼呈, 赵劲民, 等. 骨髓间充质干细胞移植联合川芎嗪膝关节腔注射治疗兔膝关节骨关节炎[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(5): 668-672.
- [8] 岑芊瑶, 刘江源, 曾庆贺, 等. 补肾活血方联合人脐带血间充质干细胞修复小鼠膝关节软骨缺损的实验研究[J]. 中医正骨, 2023, 35(12): 5-13+24.
- [9] 廖晴, 李保建, 李洋, 等. 低强度脉冲超声介导骨髓间充质干细胞促进膝关节软骨修复[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(31): 4950-4955.
- [10] 李伟, 李政楠, 王秀娟, 等. 人源脐带间充质干细胞对膝关节炎模型大鼠的治疗作用[J]. 药物评价研究, 2020, 43(12): 2380-2384.
- [11] 闫文鑫, 张焯, 郭景玥, 等. 间充质干细胞注射液对大鼠膝关节炎的影响[J]. 药物评价研究, 2023, 46(10): 2179-2185.
- [12] 李松林, 刘培来, 卢群山, 等. 胫骨高位截骨术联合自体脂肪间充质干细胞注射在膝关节软骨修复中的应用[J]. 山东大学学报(医学版), 2020, 58(7): 82-88.
- [13] 孙月, 刘欣伟, 向杜磊, 等. 人脐带血间充质干细胞治疗膝关节骨关节炎疗效研究[J]. 创伤与急危重病医学, 2022, 10(1): 7-10. <https://doi.org/10.16048/J.Issn.2095-5561.2022.01.03>
- [14] 白朝奇, 封鹏, 张雪艳等. 关节镜清理联合自体骨髓间充质干细胞移植对膝关节炎患者疼痛程度、炎症介质及膝关节功能的影响[J]. 海南医学, 2020, 31(17): 2203-2206.
- [15] Shapiro, S.A., Kazmerchak, S.E., Heckman, M.G., Zubair, A.C. and O'Connor, M.I. (2017) A Prospective, Single-Blind, Placebo-Controlled Trial of Bone Marrow Aspirate Concentrate for Knee Osteoarthritis. *The American Journal of Sports Medicine*, **45**, 82-90. <https://doi.org/10.1177/0363546516662455>
- [16] Lee, W.S., Kim, H.J., Kim, K.I., Kim, G.B. and Jin, W. (2019) Intra-Articular Injection of Autologous Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Phase IIb, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Stem Cells Translational Medicine*, **8**, 504-511. <https://doi.org/10.1002/sctm.18-0122>
- [17] Khalifeh, S.S., Forogh, B., Ahmadbeigi, N., Hadizadeh, K.H., Fallahzadeh, K., Kashani, L., Karami, M., Kheyrollah, Y. and Vasei, M. (2019) Safety and Efficacy of Allogenic Placental Mesenchymal Stem Cells for Treating Knee Osteoarthritis: A Pilot Study. *Cytotherapy*, **21**, 54-63. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2018.11.003>
- [18] Vega, A., Martín-Ferrero, M.A., Del Canto, F., Alberca, M., García, V., Munar, A., Orozco, L., Soler, R., Fuertes, J.J., Huguet, M., Sánchez, A. and García-Sancho, J. (2015) Treatment of Knee Osteoarthritis with Allogeneic Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells: A Randomized Controlled Trial. *Transplantation*, **99**, 1681-1690. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000678>
- [19] Matas, J., Orrego, M., Amenabar, D., Infante, C., Tapia-Limonchi, R., Cadiz, M.I., Alcayaga-Miranda, F., González, P.L., Muse, E., Khoury, M., Figueroa, F.E. and Espinoza, F. (2019) 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. *Stem Cells Translational Medicine*, **8**, 215-224. <https://doi.org/10.1002/sctm.18-0053>
- [20] Lu, L., Dai, C., Zhang, Z., Du, H., Li, S., Ye, P., Fu, Q., Zhang, L., Wu, X., Dong, Y., Song, Y., Zhao, D., Pang, Y. and Bao, C. (2019) Treatment of Knee Osteoarthritis with Intra-Articular Injection of Autologous Adipose-Derived Mesenchymal Progenitor Cells: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase IIb Clinical Trial. *Stem Cell Research & Therapy*, **10**, Article No. 143. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1248-3>
- [21] Kim, Y.S., Suh, D.S., Tak, D.H., Chung, P.K., Kwon, Y.B., Kim, T.Y. and Koh, Y.G. (2020) Comparative Matched-Pair Cohort Analysis of the Short-Term Clinical Outcomes of Mesenchymal Stem Cells versus Hyaluronic Acid Treatments through Intra-Articular Injections for Knee Osteoarthritis. *Journal of Experimental Orthopaedics*, **7**, Article No. 90. <https://doi.org/10.1186/s40634-020-00310-1>
- [22] Lamo-Espinosa, J.M., Blanco, J.F., Sánchez, M., Moreno, V., Granero-Moltó, F., Sánchez-Guijo, F., Crespo-Cullel, Í., Mora, G., San Vicente, D.D., Pompei-Fernández, O., Aquerreta, J.D., Núñez-Córdoba, J.M., Vitoria Sola, M., Valentí-Azcárate, A., Andreu, E.J., Del Consuelo Del Cañizo, M., Valentí-Nin, J.R. and Prósper, F. (2020) Phase II Multicenter Randomized Controlled Clinical Trial on the Efficacy of Intra-Articular Injection of Autologous Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells with Platelet Rich Plasma for the Treatment of Knee Osteoarthritis. *Journal of Translational Medicine*, **18**, Article No. 356. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02530-6>
- [23] Woodell-May, J., Matuska, A., Oyster, M., Welch, Z., O'Shaughnessy, K. and Hoepfner, J. (2011) Autologous Protein Solution Inhibits MMP-13 Production by IL-1 β and TNF α -Stimulated Human Articular Chondrocytes. *Journal of Orthopaedic Research*, **29**, 1320-1326. <https://doi.org/10.1002/jor.21384>
- [24] Tang, X.B., Dong, P.L., Wang, J., Zhou, H.Y., Zhang, H.X. and Wang, S.Z. (2015) Effect of Autologous Platelet-Rich Plasma on the Chondrogenic Differentiation of Rabbit Adipose-Derived Stem Cells *in Vitro*. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **10**, 477-483. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2528>

-
- [25] Elder, S. and Thomason, J. (2014) Effect of Platelet-Rich Plasma on Chondrogenic Differentiation in Three-Dimensional Culture. *The Open Orthopaedics Journal*, **8**, 78-84. <https://doi.org/10.2174/1874325001408010078>
- [26] 苏杭, 金龙浩, 梅皓, 等. PRP 联合 HA 治疗膝骨性关节炎疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(1): 48-53.
- [27] Bastos, R., Mathias, M., Andrade, R., Bastos, R., Balduino, A., Schott, V., Rodeo, S. and Espregueira-Mendes, J. (2018) Intra-Articular Injections of Expanded Mesenchymal Stem Cells with and without Addition of Platelet-Rich Plasma Are Safe and Effective for Knee Osteoarthritis. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, **26**, 3342-3350. <https://doi.org/10.1007/s00167-018-4883-9>
- [28] Bastos, R., Mathias, M., Andrade, R., Amaral, R.J.F.C., Schott, V., Balduino, A., Bastos, R., Miguel Oliveira, J., Reis, R.L., Rodeo, S. and Espregueira-Mendes, J. (2020) Intra-Articular Injection of Culture-Expanded Mesenchymal Stem Cells with or without Addition of Platelet-Rich Plasma Is Effective in Decreasing Pain and Symptoms in Knee Osteoarthritis: A Controlled, Double-Blind Clinical Trial. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, **28**, 1989-1999. <https://doi.org/10.1007/s00167-019-05732-8>
- [29] 王晓东, 刘爱峰, 金鸿宾, 等. 间充质干细胞联合石墨烯支架培养治疗膝骨性关节炎的研究进展[J]. 天津医药, 2019, 47(2): 203-207.