DOI: 10.3969/j.issn.1673-713X.2022.06.009

·综述·

间充质干细胞治疗骨关节炎的研究进展

秦晶，吴敬智，刘馨，马波

骨关节炎（osteoarthritis，OA）指由多种因素引起关节软骨纤维化、皲裂、溃疡、脱失而导致的以关节疼痛为主要症状的退行性疾病，临床表现有关节疼痛及压痛、关节活动受限、关节畸形、骨摩擦音、肌肉萎缩等[1]。OA 的发病机制尚不明确，危险因素有肥胖、性别、年龄、遗传、既往的关节损伤以及代谢和内分泌疾病等[2]。

在传统的治疗方法中，早期 OA 采用非手术治疗，如运动治疗、物理治疗及药物治疗等，只能在一定程度上减轻疼痛、延缓病情；终末期 OA 采用全关节置换术治疗，可以改善关节活动度，但是不能使关节恢复原始功能，并且术后并发症多。

随着再生医学的不断发展，越来越多的研究表明治疗 OA 的关键是阻止软骨和滑膜组织的免疫炎症以及软骨细胞过度凋亡的进程，促使软骨祖细胞再生、修复受损的软骨[3]。自体软骨细胞植入术（autologous chondrocyte implantation，ACI）[4]和自体骨软骨移植术（osteochondral autologous transplantation，OAT）被认为是关节软骨再生的有效疗法，但是有一些局限性：ACI 需要全身麻醉或局部麻醉（以收获软骨细胞和移植扩增细胞）进行两次膝关节手术、难以获得足够数量的软骨细胞、软骨细胞增殖速度慢等[4]；OAT 受供体发病率、年龄等限制[5]。近年来，研究人员发现间充质干细胞（mesenchymal stem cells，MSCs）没有以上局限性，不仅易于获取培养，而且治疗 OA 疗效显著，能缓解疼痛，改善功能，促进软骨恢复，提高患者生活质量。本文综述了各种来源的间充质干细胞治疗骨关节炎的临床前试验和临床研究进展。

1 MSCs 治疗 OA 的机制

MSCs 是具有自我更新和多向分化潜能的干细胞，主要存在于脂肪、骨髓、脐带、胎盘、牙髓、肌腱及其他组织中。国际细胞治疗学会给出 MSCs 的最低鉴定标准[6]：MSCs 在标准培养条件下呈贴壁生长；MSCs 表达 CD105、CD73 和 CD90，不表达 CD45、CD34、CD14 或 CD11b、CD79a 或 CD19、HLA II 表面标记；在标准的体外分化条件下，MSCs 可以分化为成骨细胞、脂肪细胞和成软骨细胞。

MSCs 治疗 OA 的机制：①旁分泌：研究表明 MSCs 参与组织修复的主要机制是通过旁分泌活性，产生多种具有各种特性的营养因子，减少组织损伤，增强组织修复[7]。Platas 等[8]研究发现脂肪来源的间充质干细胞（AD-MSCs）的条件培养基（CM）可能通过旁分泌作用对抗炎症应激诱导的 OA 软骨细胞的过早衰老，对退行性关节发挥保护作用。②降低炎症因子水平和趋化因子的浓度[9]。曹娟等[10]研究发现脐带间充质干细胞（UC-MSCs）治疗后兔血清炎性因子 IL-6、IL-8、MMP-3、MMP-13 水平较治疗前明显下降，证实了 UC-MSCs 对 OA 的软骨及滑膜具有保护作用，其与抑制炎症反应相关。③归巢调节：MSCs 会优先聚集在组织损伤和炎症部位。在治疗 OA 时，MSCs 能靶向传递到受损的关节软骨，抑制免疫介导的软骨破坏，并通过软骨分化和内在残余修复的旁分泌刺激促进软骨修复[11]。

近年来，越来越多的学者认为 MSCs 来源的外泌体是 OA 的潜在治疗方案。细胞外囊泡（EV）是外泌体、微囊泡、逆转录病毒样颗粒（RHP）和凋亡体的混合群体[12]。外泌体是直径在 50～150 nm 之间的小脂质双层膜囊泡，它作为细胞间通讯载体，能够转移核酸（mRNA 和 miRNA）、蛋白质和生物活性脂质[13]。Tang 等[14]研究发现 hUC-MSCs 衍生的外泌体和 hUC-MSCs 在抑制 OA 炎症反应和延缓 OA 进展方面有着相似的作用。MSCs 来源的外泌体治疗 OA 的机制[15]：①抑制炎症介质对软骨稳态的不良反应：抑制 OA 软骨细胞中 TNF-α 诱导的促炎性 NF-κB 信号传导；②促进软骨再生：促进骨关节炎软骨细胞产生蛋白聚糖和 II 型胶原蛋白；③减少软骨细胞凋亡：上调了 OA 软骨细胞中的 SOX9 和 WNT7A 表达。通过基因修饰可以提高外泌体治疗 OA 的疗效，研究表明源自 miR-140-5p、miR-155-5p 或 miR-92a-3p 过表达人 MSCs 的外泌体可以抑制骨关节炎鼠模型中的软骨细胞凋亡，增强软骨组织再生[16-19]；Li 等[20]研究表明来自人 UC-MSCs 的外泌体通过 miR-100-5p/NOX4 轴抑制人关节软骨细胞中的活性氧（ROS）产生和细胞凋亡。

2 干细胞制剂临床前安全性评价

宋征和马璟[21]建议在进行临床前安全性评价时所选择的动物种属应该能对药物产生与人体类似的生物学反应，需考虑该种属动物与人体在生理和解剖学上的相似性。非人灵长类动物在生理学上与人类更接近，相比于其他模型提供的数据安全性更高，Zhao 等[22]报道了牙龈间充质干细胞（GMSC）体内输注对非人灵长类动物短期和长期毒性的数据，为后续临床试验的研究提供了参考。Chan 等[23]对同种

作者单位：650500 昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室（秦晶、吴敬智、刘馨、马波）；650033 昆明，云南省细胞工程中心有限公司（刘馨、马波）

通信作者：马波，Email：boma@whu.edu.cn

收稿日期：2022-06-14

异体 MSCs 进行常规毒性评价时发现静脉注射 MSCs 是安全的，不会引起治疗大鼠的血液学、生化和组织学发生显著变化。

2.1 生物分布

干细胞制剂作为新型治疗药物，与常规药物代谢不同，需考察其在体内的运输、归巢、扩增、分化以及存在于靶器官及非靶器官的持续能力[21]。目前评价干细胞制剂生物分布的方法有：实时荧光定量 PCR[24]、联合单光子发射 CT（SPECT）/CT[25]、磁共振成像（MRI）[25-26]、生物发光成像（BLI）[27]和基因转导 MSCs（编码绿色荧光蛋白 eGFP）[28]等。Kraitchman 等[25]研究发现与 SPECT/CT 相比，MRI 的敏感性较低，且无创放射性核素成像非常适合动态跟踪 MSCs 到靶器官和非靶器官的生物分布和运输。

2.2 致瘤性

致瘤性评价是指临床前评价中药物引起动物形成（良性和恶性）肿瘤的风险[29]。冯波等[30]认为测试干细胞的端粒酶活性，分析结构特征，可以帮助了解细胞的遗传变异规律，并且通过克隆形成试验和动物成瘤试验，可以评估干细胞的致瘤风险。

Chow 等[31]发现犬诱导多能干细胞（iPSC）递送至免疫缺陷小鼠的侧腹，能观察到肿瘤生长；而犬 iPSC 衍生的 MSC（iMSC）在多次传代后保留了稳定的表型，在免疫缺陷小鼠中没有形成畸胎瘤，并且在全身注射后也没有诱导狗的肿瘤形成。Zhao 等[22]证明 GMSC 在用于治疗时不会导致遗传毒性和癌变。

冯波等[30]对裸鼠成瘤试验、克隆形成试验和端粒酶活性测定结果进行评估发现 hUC-MSCs 在裸鼠中不致瘤，克隆形成试验结果为阴性，端粒酶活性测定结果正常，具有良好的遗传稳定性。

胡宜等[32]认为移植骨髓间充质干细胞（BM-MSCs）形成肿瘤的能力具有种属差异性。佟明华等[33]发现体外长时间培养大鼠 BM-MSCs 在 15 代以内移植入裸鼠体内没有成瘤性，但是体外培养传代次数的增多会增加成瘤性的风险。黄英华等[34]通过裸鼠体内成瘤性实验与 p53、Ki67 蛋白免疫组织化学染色得出结论：人 BM-MSCs 在体外可以有限传代，无显著恶性转化趋势。

Froelich 等[35]证实在人脂肪干细胞（ASCs）的长期培养过程中，经过连续传代可能发生染色体畸变。同时建议在将人 ASCs 用于干细胞治疗之前，必须评估和考虑它们促进恶性转化的潜力，甚至在临床应用中应避免 ASCs 的体外扩增。

2.3 免疫原性

免疫原性在干细胞制剂的安全性评价中常常是重要且困难的，虽然 MSCs 的免疫原性较低，但是为了提高安全性还是应该做免疫原性评估。Zhao 等[22]通过检查血清组胺水平发现 GMSC 移植对小猎犬的全身性过敏反应和大鼠的被动性过敏反应没有影响，且 GMSC 输注不会对自身免疫性关节炎或红斑狼疮的动物模型造成显著的副作用。Wang 等[36]使用人源化小鼠模型，证实了 ENO1 是人脂肪间充质干细胞（AD-MSCs）中潜在的免疫原性分子。同时，宋征和马璟[21]研究表明在临床前试验中采用免疫抑制的小鼠动物模型进行实验不能反映干细胞制剂在体内实际情况，在进行免疫原性评价时，需要关注实验结果与临床应用之间的差异性。

3 MSCs 治疗 OA 的临床前研究

为了探究 MSCs 对 OA 的治疗作用，研究人员已经对羊[37]、鼠[38]、狗[39]、兔[40]、马[41]等动物进行了大量的临床前研究。建立 OA 动物模型的方法有前交叉韧带横断术（ACLT）[37]、内侧半月板切除术（MM）[37]、碘乙酸单钠（MIA）诱导[38]、丙泊酚诱导[39]、木瓜蛋白酶诱导[42]等。根据以往的动物实验报道，局部关节内注射 MSCs[43]、MSC 衍生的外泌体[44]、带有 MSCs 的支架植入物[45]以及带有载体介质的 MSCs 悬液[42]可以有效缓解 OA。近几年间充质干细胞骨关节炎动物模型临床前试验总结如表 1 所示。

表 1 近几年间充质干细胞骨关节炎动物模型临床前试验总结

受试对象	动物 OA 模型的建立	MSC 的类型	干预措施	结果	文献
鼠	碘乙酸单钠诱导	hUC-MSCs	hUC-MSCs 注射组 *vs*. 碘乙酸单钠注射组	hUC-MSCs 移植可改善碘乙酸单钠处理小鼠的软骨凋亡	[38]
狗	丙泊酚诱导	同种异体 UC-MSCs	UC-MSCs *vs*. 生理盐水	犬 UC-MSCs 促进骨关节炎软骨和髌骨损伤的修复，改善周围组织的愈合，降低炎症反应	[39]
兔	碘乙酸钠诱导	hUC-MSCs	三种剂量的 hUC-MSCs *vs*. 地塞米松	hUC-MSCs 发挥了抗炎作用、旁分泌作用，增强了软骨再生能力，无局部或一般副作用	[40]
鼠	内侧半月板切除术	hUC-MSCs	表达 miR-140-5p 的 hUC-MSCs *vs*. 未修饰的 hUC-MSCs	miR-140-5p 的过表达可诱导长期 hUC-MSCs 软骨分化，并增加细胞外基质样 II 型胶原蛋白的合成	[46]
鼠	前交叉韧带横断术与内侧半月板切除术	hUC-MSCs	HA + hUC-MSCs *vs*. HA	单次注射 hUC-MSCs 可以产生暂时的效果，减缓大鼠 OA 模型中软骨破坏的进展	[47]
鼠	碘乙酸单钠诱导	hUC-MSCs	hUC-MSCs *vs*. HA	关节内注射 hUC-MSCs 可减弱 OA 的炎症反应并增强抗炎因子 TSG-6 和 IL-1RA 的表达，而 HA 几乎没有治疗效果	[48]

4 不同来源的 MSCs 治疗 OA 的临床研究

在 clinicaltrail.gov 查阅发现，AD-MSCs、BM-MSCs 和 UC-MSCs 是被用来治疗 OA 最多的 MSCs 来源。Kern 等[49]对以上三种来源的 MSCs 进行了比较，由表 2 可知，三种来源的 MSCs 各有优势，而现有的研究没有明确表示哪一种来源的 MSCs 最适合用于治疗 OA。若想确定最佳来源，则需要更多的临床研究。

4.1 AD-MSCs

AD-MSCs 具有易于获取且软骨再生能力强等特点，在治疗 OA 方面有着独特的优势。AD-MSCs 来源于髌下脂肪垫（IPFP）和皮下脂肪（SC），而髌下脂肪垫衍生 MSCs（IPFP-MSCs）的增殖和分化能力几乎不受年龄影响[50]，对于老年 OA 患者是一个不错的选择。

AD-MSCs 的安全性和有效性在早期的试验中已经得到证实，例如在一项概念验证临床试验中，Jo 等[51]将 1×10^7、5×10^7、1×10^8 低中高三种剂量 AD-MSCs 用于治疗膝骨关节炎（knee osteoarthritis，KOA），结果表明 1×10^8 为有效剂量，改善了患者 KOA 功能和疼痛，并且通过透明状关节软骨的再生减少软骨缺损，无不良事件。在大型病例、长期随访研究中，AD-MSCs 治疗 OA 也取得了较好的结果，例如 Freitag 等[52]对 329 例 KOA 患者接受关节内 AD-MSCs 治疗进行评估，报告了临床和统计学上显著的疼痛改善。研究表明，关节内注射脂肪来源的自体基质血管组分治疗 OA 可以有效缓解膝关节骨关节炎患者的疼痛，改善功能，修复软骨缺损[53-55]。近几年脂肪间充质干细胞关节内注射治疗骨关节炎总结如表 3 所示。

4.2 BM-MSCs

骨髓是第一个被报道含有 MSCs 的来源，含有各种生长因子和细胞因子，具有旁分泌和免疫调节作用，在软骨和骨骼再生领域备受关注，但是在临床使用上具有局限性，因为它的获取具有高度侵入性以及分化能力受年龄影响较大[49]。自体 BM-MSCs 更易于获取，成本低，没有免疫排斥和疾病传播的风险，老年患者建议使用同种异体 BM-MSCs。Gupta 等[60]证明关节内给予 Stempeucel®（成人骨髓来源、培养、混合、同种异体间充质基质细胞）是安全的，2500 万个细胞的剂量可能是最有效的，VAS、WOMAC 和 ICOAP 评分有所改善。在获取 BM-MSCs 的过程中需要关注：进行骨髓抽吸术麻醉剂的选择、注射器的

表 2 骨髓、脐带血和脂肪组织中 MSCs 的比较分析

来源	获取侵入性	是否受供体年龄影响	分离 MSCs 的成功率	集落频率	扩增潜力	多分化能力	形态和免疫表型
脂肪	低	否	/	最低	/	具有成骨、成脂和成软骨分化能力	无差异
骨髓	高	是	100%	/	培养时间最短，增殖能力最低	具有成骨、成脂和成软骨分化能力	/
脐带血	低	否	63%	最高	培养时间最长，增殖能力最高	具有成骨和成软骨分化能力，无成脂分化能力	/

表 3 近几年脂肪间充质干细胞关节内注射治疗骨关节炎总结

细胞类型	受试人数	最终随访时间	实验设计	细胞剂量	疗效评估方法	结果	文献
自体	18	24 个月	随机、双盲 I/II 期研究	低中高三个剂量组：1×10^7、2×10^7、5×10^7	WOMAC、SF-36 和 NRS-11	高剂量组对膝关节疼痛、功能和软骨体积的改善最大	[56]
自体	24	6 个月	前瞻性双盲、随机对照、IIb 期临床试验	1）AD-MSCs 组：1×10^8 个细胞在 3 ml 生理盐水中 2）对照组：3 ml 生理盐水	WOMAC、MRI、放射学检查	AD-MSCs 组患者功能改善、疼痛缓解，在随访中没有发生不良事件	[57]
自体	30	12 个月	随机对照	1）对照组：常规治疗 2）单次注射组：100×10^6 AD-MSCs 3）两次注射组：基线和 6 个月两次注射 100×10^6 AD-MSCs	NPRS、KOOS、WOMAC、MRI	两个治疗组在 12 个月完成随访时均表现出临床上显著的疼痛和功能改善，无严重不良事件	[58]
异体	57	96 周	随机、主动对照、单盲、多中心 I/II 期临床试验	1）HA 组 2）AD-MSCs 三种剂量 16×10^6、32×10^6 和 64×10^6	WOMAC、VAS、KSCRS	与 HA 组相比，AD-MSCs 组的疼痛评分降低和功能评分改善较早，无严重不良事件	[59]

注：NRS-11：11 点数值评定量表；NPRS：数字疼痛评级量表；KOOS：膝关节损伤和骨关节炎结果评分；WOMAC：西安大略省和麦克马斯特大学关节炎指数；SF-36：生活质量评价量表；VAS：视觉模拟量表评分；KSCRS：膝关节学会临床评估系统功能活动评分。

表 4 近几年骨髓间充质干细胞关节内注射治疗骨关节炎总结

细胞类型	受试人数	最终随访时间	实验设计	细胞剂量	疗效评估方法	结果	文献
自体	30	12 个月	多中心随机对照的 I/II 期临床试验	1）对照组：60 mg HA 2）低剂量组：10×10^6 BM-MSCs + 4 ml HA 3）高剂量组：100×10^6 BM-MSCs + 4 ml HA	VAS、WOMAC、X 射线和 MRI	单次关节内注射体外扩增自体 BM-MSCs 与 HA 治疗 KOA 安全有效，100×10^6 细胞剂量效果更好	[62]
自体	13	24 个月	I 期前瞻性开放标签安全性研究	$61 \times 10^6 \pm 0.6 \times 10^6$	KOOS、MRI	KOOS 和 MRI 评分显著改善。随访 24 个月未报告严重不良事件	[63]
自体	43	6 个月	I/II 期单中心、三盲、随机对照临床试验	40×10^6	VAS、WOMAC、步行距离、无痛步行距离、站立时间和膝关节屈曲	与安慰剂相比，关节内植入 MSCs 在 6 个月的时间内临床症状得到缓解	[64]
自体	12	24 个月	非随机、开放标签、剂量递增 I/II 期临床试验	1×10^6，10×10^6 和 50×10^6	PROMs、KOOS、WOMAC、MRI	自体 BM-MSCs 是安全的，并且在 12 个月时导致 PROMs 的显著改善	[65]
自体	60	12 个月	II 期多中心随机临床试验	100×10^6	VAS、WOMAC、MRI	VAS 评估显示患者疼痛减轻，BM-MSCs 联合富血小板血浆效果更好	[66]

注：PROMs：患者报告的结局指标；KOOS：膝关节损伤和骨关节炎结果评分；WOMAC：西安大略省和麦克马斯特大学骨关节炎指数；MRI：磁共振成像；ICOAP：间歇性和持续性骨关节炎疼痛；VAS：视觉模拟量表评分。

型号、骨髓穿刺针类型、抗凝剂的选择；离体后理想的离心速度和时间等对细胞产量的影响[61]。近几年骨髓间充质干细胞关节内注射治疗骨关节炎总结如表 4 所示。

4.3 UC-MSCs

UC-MSCs 具有易于获取、侵入性低、增殖速度快、体内外免疫原性低等优点，被广泛用于临床治疗各种疾病。在以往的研究中，UC-MSCs 治疗 OA 通常会联合其他方法，例如截骨术、微骨折或加入透明质酸钠（HA）等。对于 UC-MSCs 的研究也相对比较成熟，在韩国已有含 UC-MSCs 的干细胞药物产品—— Cartitem，它的主要成分是 hUC-MSCs 和透明质酸，治疗剂量为 500 μl/cm^2（细胞浓度为 0.5×10^7 个细胞/ml），在临床应用中其疗效和安全性也都得到了验证。Park 等[67]将 Cartitem 移植到缺损区域之后在 12 周的关节镜评估中观察到软骨修复，VAS 和 IKDC 评分在 24 周时有所改善，在长达 7 年的随访中没有报道成骨或肿瘤发生的病例。Song 等[68]用 Cartitem 治疗患者 KOA，术后 1 年和 2 年的 VAS、WOMAC 和 IKDC 评分显著改善，病变部位差异有统计学意义。大量的临床前和临床试验将 HA 作为 MSCs 的载体，有研究人员认为 HA 可能会使 UC-MSCs 停留在关节表面[69]，从而提高疗效。与微骨折相比，植入 UC-MSCs 联合透明质酸复合物是治疗老年患者大面积全层软骨缺损的可行的再生治疗选择[70]。多项研究表明，对于年轻患者，hUC-MSCs 的植入联合高胫骨截骨术（HTO）是内侧隔室骨关节炎和内翻畸形患者的有效治疗方法[71-73]。

5 MSCs 治疗 OA 的策略改进

对于 MSCs 治疗 OA，可以通过生物支架、载体、联合手术或基因修饰等方法改进。Morille 等[45]研究发现植入释放软骨诱导因子的支架上的 hMSCs 可以原位分化并形成软骨样新组织，可以避免重复注射生物活性因子。Qiao 等[74]报道了关节内注射人脂肪来源间充质祖细胞（haMPCs）加微骨折和 HA 可以改善患者膝关节软骨缺损。对于内侧隔室骨关节炎和内翻畸形的年轻患者可以采用高胫骨截骨术和 MSCs 联合治疗的方法，可以延缓进行全关节置换术的时间，减轻患者疼痛，改善患者生活质量。对 MSCs 进行基因修饰来提升治疗效果的研究大部分还处在临床前阶段，需要更多的试验来证实长期安全性。

6 发展与展望

近年来，MSCs 治疗 OA 的临床前和临床研究已经取得了较大进展。在 MSCs 治疗 OA 的临床试验中，短期安全性已经得到验证，但是长期安全性报道的较少，在未来的工作中还需要进行更大样本长期随访试验。同时，还要解决细胞移植后的一些问题，例如细胞存活、细胞分化差以及与宿主组织整合等。虽然大部分研究显示 MSCs 治疗 OA 可以改善主观疼痛和功能评分，但很少有研究显示软骨信号和 MRI 形态学改善，因此需要增加对生成软骨体积测量的研究。对于 MSCs 治疗 OA，需要确定注射次数、最佳治疗剂量、最佳来源和佐剂的添加量，在今后的工作中需要有相关的标准来规范和引领这一领域的研究，解决临床转化的安全性和有效性问题。

参考文献

[1] Osteoporosis Group of Chinese Orthopaedic Associationg. Chinese guideline for diagnosis and management of osteoarthritis (2018 edition). Chin J Orthopedics, 2018, 38(12):705-715. (in Chinese)
中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南(2018 年版). 中华骨科杂志, 2018, 38(12):705-715.

[2] Mobasheri A. Future cell and gene therapy for osteoarthritis (OA): Potential for using mammalian protein production platforms, irradiated and transfected protein packaging cell lines for over-production of therapeutic proteins and growth factors. Adv Exp Med Biol, 2020, 1247:17-31.

[3] Yang XB, Jiang F, Zhang F, et al. Therapeutic effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for severe knee osteoarthritis. Chin J Clin Pharm Ther, 2017, 22(3):305-311. (in Chinese)
杨孝兵, 蒋峰, 张帆, 等. 脐带间充质干细胞治疗严重膝骨关节炎的对照研究. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(3):305-311.

[4] Nejadnik H, Hui JH, Feng Choong EP, et al. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells versus autologous chondrocyte implantation: an observational cohort study. Am J Sports Med, 2010, 38(6):1110-1116.

[5] Hangody L, Füles P. Autologous osteochondral mosaicplasty for the treatment of full-thickness defects of weight-bearing joints: ten years of experimental and clinical experience. J Bone Joint Surg Am, 2003, 85-A Suppl 2:25-32.

[6] Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. Cytotherapy, 2006, 8(4):315-317.

[7] Maumus M, Jorgensen C, Noel D. Mesenchymal stem cells in regenerative medicine applied to rheumatic diseases: role of secretome and exosomes. Biochimie, 2013, 95(12):2229-2234.

[8] Platas J, Guillén MI, Pérez Del Caz MD, et al. Paracrine effects of human adipose-derived mesenchymal stem cells in inflammatory stress-induced senescence features of osteoarthritic chondrocytes. Aging (Albany NY), 2016, 8(8):1703-1717.

[9] Zhang T, Yin SL, Yin HQ. Effect and mechanism of mesenchymal stem cells in the treatment of osteoarthritis. China Pract Med, 2020, 15(25):75-76. (in Chinese)
张婷, 殷松楼, 殷寒秋. 间充质干细胞治疗骨关节炎的效果和机制. 中国实用医药, 2020,15(25):75-76.

[10] Cao J, Ding CZ, Lu BC, et al. The therapeutic effects and mechanisms of umbilical cord mesenchymal stem cells implantation on knee osteoarthritis. Chin J Geriatr, 2018, 37(1):79-83. (in Chinese)
曹娟, 丁从珠, 陆邦超, 等. 脐带间质干细胞对骨关节炎的治疗作用及机制研究. 中华老年医学杂志, 2018, 37(1):79-83.

[11] Eseonu OI, De Bari C. Homing of mesenchymal stem cells: mechanistic or stochastic? Implications for targeted delivery in arthritis. Rheumatology (Oxford), 2015, 54(2):210-218.

[12] Akers JC, Gonda D, Kim R, et al. Biogenesis of extracellular vesicles (EV): exosomes, microvesicles, retrovirus-like vesicles, and apoptotic bodies. J Neurooncol, 2013, 113(1):1-11.

[13] EL Andaloussi S, Mäger I, Breakefield XO, et al. Extracellular vesicles: biology and emerging therapeutic opportunities. Nat Rev Drug Discov, 2013, 12(5):347-357.

[14] Tang S, Chen P, Zhang H, et al. Comparison of curative effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells and their small extracellular vesicles in treating osteoarthritis. Int J Nanomedicine, 2021, 16:8185-8202.

[15] Vonk LA, van Dooremalen SFJ, Liv N, et al. Mesenchymal stromal/stem cell-derived extracellular vesicles promote human cartilage regeneration in vitro. Theranostics, 2018, 8(4):906-920.

[16] Tao SC, Yuan T, Zhang YL, et al. Exosomes derived from miR-140-5p-overexpressing human synovial mesenchymal stem cells enhance cartilage tissue regeneration and prevent osteoarthritis of the knee in a rat model. Theranostics, 2017, 7(1):180-195.

[17] Lin T, Wu N, Wang L, et al. Inhibition of chondrocyte apoptosis in a rat model of osteoarthritis by exosomes derived from miR-140-5p-overexpressing human dental pulp stem cells. Int J Mol Med, 2021, 47(3):7.

[18] Mao G, Zhang Z, Hu S, et al. Exosomes derived from miR-92a-3p-overexpressing human mesenchymal stem cells enhance chondrogenesis and suppress cartilage degradation via targeting WNT5A. Stem Cell Res Ther, 2018, 9(1):247.

[19] Wang Z, Yan K, Ge G, et al. Exosomes derived from miR-155-5p-overexpressing synovial mesenchymal stem cells prevent osteoarthritis via enhancing proliferation and migration, attenuating apoptosis, and modulating extracellular matrix secretion in chondrocytes. Cell Biol Toxicol, 2021, 37(1):85-96.

[20] Li X, Wang Y, Cai Z, et al. Exosomes from human umbilical cord mesenchymal stem cells inhibit ROS production and cell apoptosis in human articular chondrocytes via the miR-100-5p/NOX4 axis. Cell Biol Int, 2021, 45(10):2096-2106.

[21] Song Z, Ma J. Nonclinical safety assessment for stem cell-based medicinal. Chin J New Drugs, 2013, 22(22):2611-2615. (in Chinese)
宋征, 马璟. 干细胞制剂临床前安全评价方法. 中国新药杂志, 2013, 22(22):2611-2615.

[22] Zhao J, Wang J, Dang J, et al. A preclinical study-systemic evaluation of safety on mesenchymal stem cells derived from human gingiva tissue. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1):165.

[23] Chan AML, Ng AMH, Mohd Yunus MH, et al. Safety study of allogeneic mesenchymal stem cell therapy in animal model. Regen Ther, 2022, 19:158-165.

[24] Devine SM, Cobbs C, Jennings M, et al. Mesenchymal stem cells distribute to a wide range of tissues following systemic infusion into nonhuman primates. Blood, 2003, 101(8):2999-3001.

[25] Kraitchman DL, Tatsumi M, Gilson WD, et al. Dynamic imaging of allogeneic mesenchymal stem cells trafficking to myocardial infarction. Circulation, 2005, 112(10):1451-1461.

[26] Cheng LN, Duan XH, Zhong XM, et al. Transplanted neural stem cells promote nerve regeneration in acute peripheral nerve traction injury: assessment using MRI. Am J Roentgenol, 2011, 196(6): 1381-1387.

[27] Cao J, Hou S, Ding H, et al. In vivo tracking of systemically administered allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells in normal rats through bioluminescence imaging. Stem Cells Int, 2016, 2016:3970942.

[28] Chapel A, Bertho JM, Bensidhoum M, et al. Mesenchymal stem cells home to injured tissues when co-infused with hematopoietic cells to treat a radiation-induced multi-organ failure syndrome. J Gene Med, 2003, 5(12):1028-1038.

[29] Pang LL, Shi FJ, Tian YZ, et al. Evaluation of non-clinical oncogenicity and tumorigenicity of cell therapy products. Chin Med Biotechnol, 2022, 17(3):250-254. (in Chinese)

庞丽丽, 石富江, 田永章, 等. 细胞治疗产品非临床致瘤性和成瘤性评价概况. 中国医药生物技术, 2022, 17(3):250-254.

[30] Feng B, Li XF, Peng HN, et al. Safety evaluation of human umbilical cord mesenchymal stem cells. Acta Laser Biol Sinica, 2022, 31(1):43-49. (in Chinese)
冯波, 黎啸峰, 彭海宁, 等. 人脐带间充质干细胞的安全性评价. 激光生物学报, 2022, 31(1):43-49.

[31] Chow L, Johnson V, Regan D, et al. Safety and immune regulatory properties of canine induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells. Stem Cell Res, 2017, 25:221-232.

[32] Hu Y, Cheng P, Liu YH. Risks in the application of bone marrow-derived mesenchymal stem cells: tumor enhancement and tumorigeness. Prog Anat Sci, 2011, 17(5):492-495, 498. (in Chinese)
胡宜, 程鹏, 刘云会. 骨髓间充质干细胞应用的风险:促瘤及成瘤性. 解剖科学进展, 2011, 17(5):492-495, 498.

[33] Tong MH, Lei XL, Wang YP, et al. Purification, cryopreservation and tumorigenicity of rat bone marrow mesenchymal stem cells. Chin J Tissue Eng Res, 2012, 16(41):7601-7606. (in Chinese)
佟明华, 雷香丽, 王亚萍, 等. 大鼠骨髓间充质干细胞的纯化、冻存及成瘤性分析. 中国组织工程研究, 2012, 16(41):7601-7606.

[34] Huang YH, Wei Y, Cai J, et al. Investigation of long term in vitro culture and malignant transformation of human mesenchymal stem cell. Chin J New Clin Med, 2009, 2(6):552-555. (in Chinese)
黄英华, 韦瑛, 蔡捷, 等. 人骨髓间充质干细胞体外长期传代培养及恶性转化趋势实验研究. 中国临床新医学, 2009, 2(6):552-555.

[35] Froelich K, Mickler J, Steusloff G, et al. Chromosomal aberrations and deoxyribonucleic acid single-strand breaks in adipose-derived stem cells during long-term expansion in vitro. Cytotherapy, 2013, 15(7):767-781.

[36] Wang D, Fu Y, Fan J, et al. Identification of alpha-enolase as a potential immunogenic molecule during allogeneic transplantation of human adipose-derived mesenchymal stromal cells. Cytotherapy, 2022, 24(4):393-404.

[37] Lv X, He J, Zhang X, et al. Comparative efficacy of autologous stromal vascular fraction and autologous adipose-derived mesenchymal stem cells combined with hyaluronic acid for the treatment of sheep osteoarthritis. Cell Transplant, 2018, 27(7):1111-1125.

[38] Chang YH, Wu KC, Liu HW, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells reduce monosodium iodoacetate-induced apoptosis in cartilage. Tzu Chi Med J, 2018, 30(2):71-80.

[39] Zhang BY, Wang BY, Li SC, et al. Evaluation of the curative effect of umbilical cord mesenchymal stem cell therapy for knee arthritis in dogs using imaging technology. Stem Cells Int, 2018, 2018:1983025.

[40] Kim H, Yang G, Park J, et al. Therapeutic effect of mesenchymal stem cells derived from human umbilical cord in rabbit temporomandibular joint model of osteoarthritis. Sci Rep, 2019, 9(1):13854.

[41] Contentin R, Demoor M, Concari M, et al. Comparison of the chondrogenic potential of mesenchymal stem cells derived from bone marrow and umbilical cord blood intended for cartilage tissue engineering. Stem Cell Rev Rep, 2020, 16(1):126-143.

[42] Liu A, Chen J, Zhang J, 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. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12:822294.

[43] Tong W, Zhang X, 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 Orthop Translat, 2020, 23:21-28.

[44] Cosenza S, Ruiz M, Toupet K, et al. Mesenchymal stem cells derived exosomes and microparticles protect cartilage and bone from degradation in osteoarthritis. Sci Rep, 2017, 7(1):16214.

[45] Morille M, Toupet K, Montero-Menei CN, et al. PLGA-based microcarriers induce mesenchymal stem cell chondrogenesis and stimulate cartilage repair in osteoarthritis. Biomaterials, 2016, 88:60-69.

[46] Geng Y, Chen J, Alahdal M, et al. Intra-articular injection of hUC-MSCs expressing miR-140-5p induces cartilage self-repairing in the rat osteoarthritis. J Bone Miner Metab, 2020, 38(3):277-288.

[47] 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. Int J Rheum Dis, 2020, 23(6):778-787.

[48] Zhang Q, Xiang E, Rao W, et al. Intra-articular injection of human umbilical cord mesenchymal stem cells ameliorates monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis in rats by inhibiting cartilage degradation and inflammation. Bone Joint Res, 2021, 10(3):226-236.

[49] Kern S, Eichler H, Stoeve J, et al. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. Stem Cells, 2006, 24(5):1294-1301.

[50] Liao HJ, Chang CH, Huang CF, et al. Potential of using infrapatellar-fat-pad-derived mesenchymal stem cells for therapy in degenerative arthritis: Chondrogenesis, exosomes, and transcription regulation. Biomolecules, 2022, 12(3):386.

[51] 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.

[52] Freitag J, Wickham J, Shah K, et al. Real-world evidence of mesenchymal stem cell therapy in knee osteoarthritis: a large prospective two-year case series. Regen Med, 2022, 17(6):355-373.

[53] 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. Am J Sports Med, 2020, 48(3):588-598.

[54] Kim KI, Kim MS, Kim JH. Intra-articular injection of autologous adipose-derived stem cells or stromal vascular fractions: are they effective for patients with knee osteoarthritis? A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Sports Med, 2022, 12:3635465211053893.

[55] Hong Z, Chen J, Zhang S, et al. Intra-articular injection of autologous adipose-derived stromal vascular fractions for knee osteoarthritis: a double-blind randomized self-controlled trial. Int Orthop, 2019, 43(5):1123-1134.

[56] Song Y, Du H, Dai C, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells for osteoarthritis: a pilot study with long-term follow-up and repeated injections. Regen Med, 2018, 13(3):295-307.

[57] Lee WS, Kim HJ, Kim KI, et al. 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 Transl Med, 2019, 8(6):504-511.

[58] Freitag J, Bates D, Wickham J, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. Regen Med, 2019, 14(3):213-230.

[59] Chen CF, Hu CC, Wu CT, et al. Treatment of knee osteoarthritis with intra-articular injection of allogeneic adipose-derived stem cells (ADSCs) ELIXCYTE®: a phase I/II, randomized, active-control, single-blind, multiple-center clinical trial. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1):562.

[60] Gupta PK, Chullikana A, Rengasamy M, et al. Efficacy and safety of adult human bone marrow-derived, cultured, pooled, allogeneic mesenchymal stromal cells (Stempeucel®): preclinical and clinical trial in osteoarthritis of the knee joint. Arthritis Res Ther, 2016, 18(1):301.

[61] Jeyaraman M, Bingi SK, Muthu S, et al. Impact of the process variables on the yield of mesenchymal stromal cells from bone marrow aspirate concentrate. Bioengineering (Basel), 2022, 9(2):57.

[62] Lamo-Espinosa JM, Mora G, Blanco JF, et al. Intra-articular injection of two different doses of autologous bone marrow mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: multicenter randomized controlled clinical trial (phase I/II). J Transl Med, 2016, 14(1):246.

[63] Al-Najar M, Khalil H, Al-Ajlouni J, et al. Intra-articular injection of expanded autologous bone marrow mesenchymal cells in moderate and severe knee osteoarthritis is safe: a phase I/II study. J Orthop Surg Res, 2017, 12(1):190.

[64] Emadedin M, Labibzadeh N, Liastani MG, et al. Intra-articular implantation of autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells to treat knee osteoarthritis: a randomized, triple-blind, placebo-controlled phase 1/2 clinical trial. Cytotherapy, 2018, 20(10): 1238-1246.

[65] Chahal J, Gómez-Aristizábal A, Shestopaloff K, et al. Bone marrow mesenchymal stromal cell treatment in patients with osteoarthritis results in overall improvement in pain and symptoms and reduces synovial inflammation. Stem Cells Transl Med, 2019, 8(8):746-757.

[66] Lamo-Espinosa JM, Blanco JF, Sánchez M, et al. 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. J Transl Med, 2020, 18(1):356.

[67] Park YB, Ha CW, Lee CH, et al. Cartilage regeneration in osteoarthritic patients by a composite of allogeneic umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells and hyaluronate hydrogel: results from a clinical trial for safety and proof-of-concept with 7 years of extended follow-up. Stem Cells Transl Med, 2017, 6(2):613-621.

[68] Song JS, Hong KT, Kim NM, et al. Implantation of allogenic umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells improves knee osteoarthritis outcomes: two-year follow-up. Regen Ther, 2020, 14: 32-39.

[69] Dilogo IH, Canintika AF, Hanitya AL, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for treating osteoarthritis of the knee: a single-arm, open-label study. Eur J Orthop Surg Traumatol, 2020, 30(5):799-807.

[70] 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. Orthop J Sports Med, 2021, 9(1):2325967120973052.

[71] Song JS, Hong KT, Kong CG, et al. High tibial osteotomy with human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells implantation for knee cartilage regeneration. World J Stem Cells, 2020, 12(6): 514-526.

[72] Lee NH, Na SM, Ahn HW, 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 unicompartmental osteoarthritis of knee. Arthroscopy, 2021, 37(8):2521-2530.

[73] Suh DW, Han SB, Yeo WJ, et al. Human umbilical cord-blood-derived mesenchymal stem cell can improve the clinical outcome and joint space width after high tibial osteotomy. Knee, 2021, 33:31-37.

[74] Qiao Z, Tang J, Yue B, et al. Human adipose-derived mesenchymal progenitor cells plus microfracture and hyaluronic acid for cartilage repair: a Phase IIa trial. Regen Med, 2020, 15(1):1193-1214.