

关节内注射间充质干细胞对膝骨关节炎的疗效及软骨修复能力的 Meta 分析

王睿 赵丽珂 黄慈波

北京医院国家老年医学中心风湿免疫科 100730

通信作者:黄慈波,Email:haungcibo1208@139.com

【摘要】 目的 系统评价关节内注射 MSCs 治疗膝骨关节炎(KOA)的疗效及软骨修复能力。方法 系统检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Embase(通过 Ovid 平台)、中国知网、万方数据库等数据库自建库至 2019 年 3 月关节内注射 MSCs 进行 KOA 治疗的临床随机对照试验(RCT)。按照入选和排除标准独立进行文献筛选与数据提取,采用 Cochrane Handbook 5.1.0 版本的“偏倚风险评估工具”对纳入研究的方法学进行评估,使用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。使用 I^2 进行异质性检验,统计学分析采用随机效应模型,在倒方差加权法基础上,采用 Dersimonian & Laird 法,引入校正因子对权重进行校正后再计算合并效应量及其 95% 置信区间(CI)。结果 Meta 分析纳入了 15 项符合条件的临床试验,共 576 例患者。结果表明,相比于对照组,MSCs 治疗组的 VAS 评分 [$MD=-15.51, 95\%CI(-24.29, -6.74), P=0.000 5$]、西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)评分 [$MD=-11.08, 95\%CI(-16.78, -5.38), P=0.000 1$]和 Lequesne 指数 [$MD=-8.45, 95\%CI(-15.11, -1.80), P=0.01$]显著降低,Lysholm 膝关节评分和 MRI 评价结果的改善差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 关节内注射 MSCs 对 KOA 患者的疼痛控制和功能改善具有良好的疗效和安全性,但目前的研究对 MSCs 修复受损的软骨证据不足。

【关键词】 骨关节炎; 干细胞; 软骨; Meta 分析

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2019.12.003

Clinical efficacy and cartilage repair effect of mesenchymal stem cells intra-articular injection for knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized control trials

Wang Rui, Zhao Like, Huang Cibo

Department of Rheumatology, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing 100730, China

Corresponding author: Huang Cibo, Email: haungcibo1208@139.com

【Abstract】 **Objective** To assess the clinical efficacy and cartilage repair effect of mesenchymal stem cells (MSCs) intra-articular injection for knee osteoarthritis (KOA). **Methods** The databases, including Cochrane library, PubMed, Embase (via Ovid), CNKI and Wanfang, were searched from inception to March 2019. The clinical randomized controlled trials (RCTs) of MSC-based therapy in KOA were conducted. Two independent reviewers selected the studies and extracted information according to the inclusion and exclusion criteria. The quality was assessed by Cochrane Handbook's risk of bias tool. The Meta-analysis was conducted by Revman 5.3 software. I^2 was used for heterogeneity test, and random effects model was used for statistical analysis. Based on the inverse-variance method, the Dersimonian & Laird method was used to introduce correction factors to correct the weights and then calculate the combined effect amount and its 95% confidence interval (CI). **Results** Fifteen eligible clinical trials were included in this Meta-analysis, with a total of 576 patients. Compared with the control group, our study showed that the Visual analogue score (VAS) [$MD=-15.51, 95\%CI(-24.29, -6.74), P=0.000 5$], Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) score [$MD=-11.08, 95\%CI(-16.78, -5.38), P=0.000 1$], and Lequesne index [$MD=-8.45, 95\%CI(-15.11, -1.80), P=0.01$] were significantly decreased in the MSCs treatment group. However, there was no statistical significance in Lysholm knee score and MRI evaluation results ($P>0.05$). **Conclusion** This Meta-analysis has demonstrated that intra-articular injection of MSCs has good efficacy and safety in pain control and functional improvement in patients with KOA. But the results of the study do not show evidence of MSCs in repairing damaged cartilage.

【Key words】 Osteoarthritis; Stem cells; Cartilage; Meta-analysis

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2019.12.003

OA 是最常见的关节疾病,可导致关节处慢性疼痛,患者生活质量低下,被认为是致残的第四大原因,且会造成病死率的增加,全球年龄标准化膝骨关节炎(KOA)患病率为 3.8%^[1-3]。目前,国际上不同的指南对 OA 的治疗缺乏统一的共识,未出现阻止病情进展的有效方法^[2,4-5]。以干细胞为基础的治疗方法正在用于关节软骨的修复^[6]。自 2013 年后有关 MSCs 的临床研究开始增多。Clinicaltrials.gov 收录了截至 2019 年 3 月,以“膝骨关节炎”和“MSC”为关键词的 190 例 KOA 注册试验,包括骨髓来源间充质干细胞(BMSCs)、脐带来源间充质干细胞(UCMSCs)、脂肪来源间充质干细胞(ADSCs)、滑膜来源间充质干细胞(SMSCs)等。现有的应用 MSCs 注射进行 OA 治疗的研究结果存在一定的争议,需要更多高水平证据的研究。

我们对基于 MSCs 治疗 KOA 的随机对照试验(RCT)进行了 Meta 分析,以评估 MSCs 治疗 KOA 的临床疗效及软骨修复能力,在进行多个细胞浓度的研究中,使用效果最佳的浓度结果进行分析。旨在为 KOA 的治疗提供可靠、具体的信息。

1 材料与方法

1.1 研究纳入及排除标准

1.1.1 纳入标准:①为 KOA 患者 MSCs 移植治疗的 RCT;②在治疗前和随访过程中都报告了患者的各项评分;③试验组采用单独进行 MSCs 注射或 MSCs 与其他药物联合治疗,对照组采用安慰剂或其他药物治疗;④随访时间 12 个月以上。

1.1.2 排除标准:动物模型、体外基础研究、病例报告以及没有适当控制的研究均被排除在外。未涉及膝关节的研究及随访时间不足 1 年的研究也被排除。

1.2 文献来源及检索

系统检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Embase(通过 Ovid 平台)、中国知网、万方等数据库,自建库至 2019 年 3 月的相关 RCT,检索词为“osteoarthritis”“osteoarthritic”“mesenchymal stem cells”,“MSCs”“mesenchymal stem cell”“MSC”“骨关节炎”“间充质干细胞”,语种并未限定。

1.3 数据提取

需要提取研究数据的基本特征,包括第一作者姓名、发表年份和国家、样本量、患者平均年龄、OA 分级、随访时间、MSCs 来源(自体或异体)、MSCs 给药剂量和给药途径、对照组的处理措施、是否给予

伴随治疗及不良事件发生情况。主要结局指标为疼痛视觉模拟评分(VAS)、西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)量表、Lysholm 膝关节评分、Lequesne 指数评分以及不良事件(AEs),并提取 MRI 观察结果的 MOCART (magnetic resonance observation of cartilage repair tissue) 评分和 WORMS (wholeorgan magnetic resonance imaging score) 评分以评估膝关节软骨修复能力。记录基线和终点数值,比较各个结局指标的平均变化量。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

采用 Cochrane Handbook 5.1.0 版本的“偏倚风险评估工具”对纳入的 RCT 进行方法学评价。包括以下 6 个方面:①随机方法是否正确;②分配隐藏;③对患者和研究者以及结局评价是否盲法;④结果数据的完整性;⑤是否选择性报道结果;⑥其他偏倚。

1.5 统计学处理

使用 Review Manager 5.3 软件(北欧科克伦合作中心)。采用 I^2 统计进行统计学异质性评价。由于本研究被假定为所有可能的随机样本,从而增加了异质性的风险,因此应使用随机效应模型对结果进行分析。在倒方差加权法(inverse-variance 法)基础上,采用 Dersimonian & Laird 法,引入校正因子对权重进行校正后,再计算合并效应量及其 95% 置信区间(95%CI)。MSCs 治疗效果的测量采用均数差(mean difference, MDs)及 95%CI 表示。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

对各个数据库进行初步检索,共得到 1 257 篇相关文献,应用 Endnote 进行文献管理,去除重复文献后,通过阅读标题和摘要后排除 661 篇不相关文献,剩余文献通过阅读全文进一步筛选,排除非 RCT、随访时间不足 1 年、研究对象不是 OA 人群、注射药物非 MSCs、注射部位非膝关节的研究,最终纳入 15 篇文献^[7-21]进行 Meta 分析。

2.2 纳入研究基本特征

见表 1。8 项研究采用 BMSCs 注射^[7-8,13-15,18-20],4 项研究采用 UCMSCs 注射^[9,16-17,21],3 项研究采用 ADMSCs^[10-12]。4 项研究采用了关节镜手术(arthroscopic operation, AO)^[7,10,19-20]。6 项研究采取了多阶段注射的方式^[7,9,16-18,21]。

2.3 纳入研究的偏倚风险评估

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	年份	国家	例数(男性)		年龄(岁)		随访时间 (个月)	K-L 分级	来源
			试验组	对照组	试验组	对照组			
Wong ^[7]	2013 年	新加坡	28(15)	28(14)	53	49	24	不清楚	自体
Gupta ^[8]	2016 年	印度	10(3)	10(0)	58.1	54.9	12	2~3	同种异体
Matas ^[9]	2019 年	智利	9(4)	8(3)	56.7	54.8	12	1~3	同种异体
Koh ^[10]	2014 年	韩国	21(5)	23(6)	54.2	52.3	24	1~3	自体
Freitag ^[11]	2019 年	澳大利亚	10(7)	10(5)	54.6	51.5	12	2~3	自体
Kuah ^[12]	2018 年	澳大利亚	8(6)	4(1)	50.8	55.0	12	1~3	同种异体
Lamo-Espinosa ^[13]	2016 年	西班牙	10(8)	10(7)	57.8	60.3	12	≥2	自体
Vega ^[14]	2015 年	西班牙	15(6)	15(5)	56.6	57.3	12	2~4	同种异体
Vangsnness ^[15]	2014 年	美国	17	19	46		24	不清楚	同种异体
甘凤英 ^[16]	2014 年	中国	6(1)	6(2)	56.27	55.96	12	不清楚	同种异体
哈承志 ^[17]	2018 年	中国	45(15)	43(11)	56.8	56.2	12	1~3	同种异体
吕晓霞 ^[18]	2015 年	中国	40(14)	40(12)	55.9	55.1	12	0~3	自体
谭勇海 ^[19]	2013 年	中国	36(10)	36(9)	53.37	53.76	12	1~2	自体
徐友高 ^[20]	2009 年	中国	20	20	56.8		36	不清楚	自体
杨孝兵 ^[21]	2017 年	中国	13(3)	16(5)	71.5	72.2	12	3~4	同种异体

纳入研究	干预措施		培养时间 (d)	细胞数目	注射方式
	试验组	对照组			
Wong ^[7]	BMSCs+AO	HA	22	1.46×10 ⁷	基线和 AO 后 3 周分别进行注射
Gupta ^[8]	BMSCs+HA	安慰剂	21	2.5×10 ⁷	1 次
Matas ^[9]	UCMSCs	HA	不清楚	20×10 ⁶	基线和 6 个月时分别进行注射
Koh ^[10]	ADMSCs+PRP+AO	HA+AO	1	4.11×10 ⁶	1 次
Freitag ^[11]	ADMSCs	之前的保守治疗	不清楚	10×10 ⁷	1 次
Kuah ^[12]	ADMSCs	安慰剂	不清楚	3.9×10 ⁶	1 次
Lamo-Espinosa ^[13]	BMSCs+HA	HA	3~4 周	10×10 ⁷	1 次
Vega ^[14]	BMSCs	HA	22	4×10 ⁷	1 次
Vangsnness ^[15]	BMSCs+HA	HA	不清楚	5×10 ⁷	1 次
甘凤英 ^[16]	USMSCs	HA	不清楚	3 ml	基线注射后每周注射 1 次,共 5 次
哈承志 ^[17]	UCMSCs+PRP	HA	不清楚	5×10 ⁶	基线和 3 周后分别进行注射
吕晓霞 ^[18]	BMSCs	HA	不清楚	3.82×10 ⁷	基线注射后每月注射 1 次,共 3 次
谭勇海 ^[19]	BMSCs+AO	AO	不清楚	(20~30)×10 ⁶	1 次
徐友高 ^[20]	BMSCs+AO	HA+AO	不清楚	不清楚	1 次
杨孝兵 ^[21]	UCMSCs	HA	不清楚	1.5×10 ⁷	基线注射后每周注射 1 次,共 4 次

注: K-L: Kellgren-Lawrence; UCMSCs: 脐带间充质干细胞; ADMSCs: 脂肪间充质干细胞; BMSCs: 骨髓间充质干细胞; HA: 透明质酸; PRP: 富血小板血浆; AO: 关节镜手术

13 项研究^[7-15,17-19,21]使用了随机数字或信封的方法进行随机,11 项研究^[7-15,17,21]使用了中心分配等方法进行分配隐藏,选择性偏倚评估为低风险;4 项研究^[11,15,17-18]的数据不完整,存在失访等情况,随访偏倚评估为高风险。应用自体 MSCs 进行治疗,需要预先提取患者骨髓,由于伦理的问题,因此很难做到盲法。

2.4 VAS

7 项研究^[8-10,12-14,17]报告了最终随访时的 VAS 评分,包括 231 例患者(118 例 MSCs 组和 113 例对照组)。其中 6 项研究^[8-9,12-14,17]评估了随访 12 个月,1 项研究^[10]评估了随访 24 个月的 VAS 评分。相比于对照组, MSCs 治疗组的 VAS 评分显著降低 [MD=-15.51, 95%CI(-24.29, -6.74), P=0.000 5],差异有统计学意

义。异质性分析显示 $I^2=88%$, 为高度异质性(见图 1)。

2.5 WOMAC 评分

6 项研究^[8,9,13-14,16,18]报告了最终的 WOMAC 评分, 包括 179 例患者(90 例 MSCs 和 89 例对照组)随访时间均为 12 个月。与对照组相比, MSCs 治疗使 WOMAC 评分显著降低 [$MD=-11.08, 95\%CI(-16.78, -5.38), P=0.000 1$], 差异有统计学意义, 且呈中度异质性 ($I^2=39\%$)(见图 2)。

2.6 Lysholm 膝关节评分

3 项研究^[7,10,15]报告了随访 24 个月的 Lysholm 膝关节评分, 包括 136 例患者(66 例 MSCs 组, 70 例对照组)。Meta 分析异质性分析 $I^2=45%$, 为中度异质性。MSCs 治疗可使 Lysholm 膝关节评分升高, 但差异无统计学意义 [$MD=-7.00, 95\%CI(-0.38, 14.39), P=0.06$](见图 3)。

2.7 Lequesne 指数评分

3 项研究^[14,16,19]报告了 Lequesne 指数评分, 随访时间均为 12 个月, 共包括 114 例患者(57 例 MSCs 组, 57 例对照组)。相比于对照组, MSCs 治疗组的 Lequesne 指数评分显著降低 [$MD=-8.45, 95\%CI(-15.11, -1.80), P=0.01$], 差异有统计学意义。Meta 分析的异质性分析显示 $I^2=99%$, 为高度异质性(见图 4)。

2.8 MRI 评价

4 项研究^[7-9,13]对 MRI 结果做出报告, 其中 3 项^[8-9,13]研究随访时间为 12 个月, 并应用 WORMS 评分; Wong 等^[7]随访了 24 个月, 应用 MOCHART 进行评分, 由于分别采用了 2 种评价量表, 故选用 SMD 进

行分析。包括 57 例患者(29 例 MSCs 组, 28 例对照组)。Meta 分析异质性分析 $I^2=0%$, 这表明试验之间的变异性程度与所期望的仅凭偶然的情况是一致的。MSCs 治疗在一定程度上改善了 MRI 评价结果, 但差异无统计学意义 [$MD=-0.05, 95\%CI(-0.57, 0.47), P=0.85$](见图 5)。

2.9 不良反应

10 项研究^[8-9,11,15,17-18,21]报道了不良反应的发生, 包括注射部位疼痛、膝关节肿胀、膝关节发热等, 多数可自行缓解, 考虑与操作人员的注射技术有关。此外, 所选的 15 项研究中未发现与 MSC 植入相关的严重不良反应。

3 讨 论

OA 是一种退行性疾病, 仍旧是临床上的一个重大难题。OA 主要表现为关节软骨的慢性进行性退行性变和异常骨重塑, 致使合成代谢能力的增强, 并进一步加剧软骨破坏的进程^[22-23]。OA 的发生是由于分解代谢/促炎和合成代谢途径之间的失衡造成的。血清中的促炎细胞因子 IL-1、IL-6、TNF- α 和 CRP 随年龄增长而增多^[24]。衰老的软骨细胞产生一种新的分泌表型, 使关节软骨细胞表型向增生型转变, 导致 OA 的发生^[25]。这些细胞因子进一步导致其他促炎因子的产生, 这些炎症性化合物最终导致促分解代谢状态, 有利于基质降解和 OA 的发展。

目前的治疗仍旧是以姑息性为主, 基于 MSCs 的细胞疗法为 OA 的治疗及逆转软骨破坏带来了希望。MSC 具有明显的普遍性, 可从多种组织间质中分离和扩增, 骨髓和皮下脂肪是其首选来源^[26]。近年来的研究也引起了人们对 MSC 产生的多种生物活

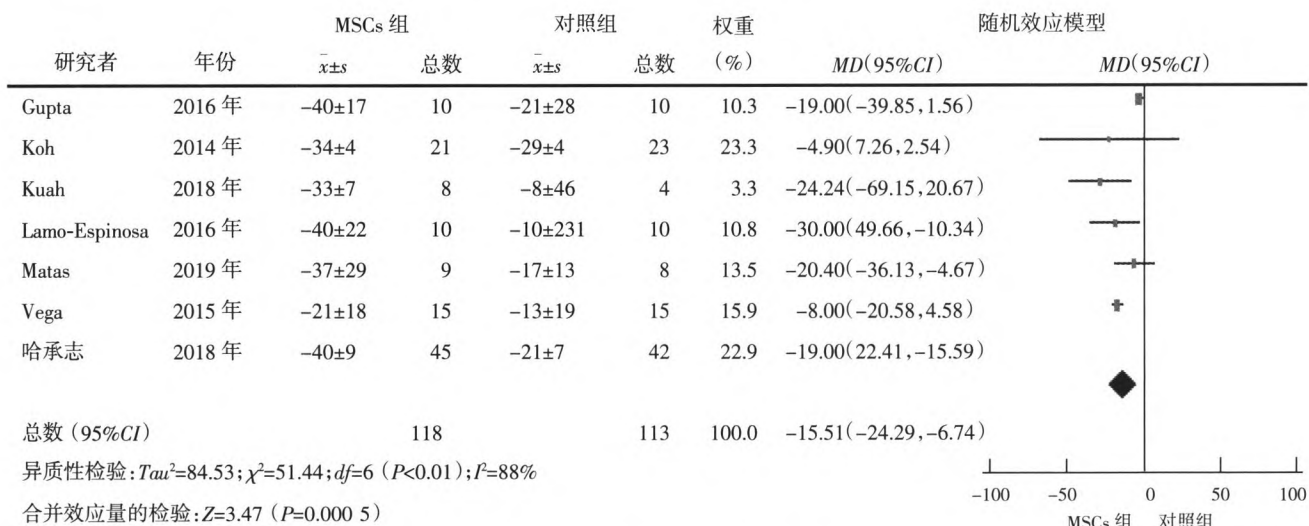


图 1 MSCs 组与对照组的 VAS 评分森林图

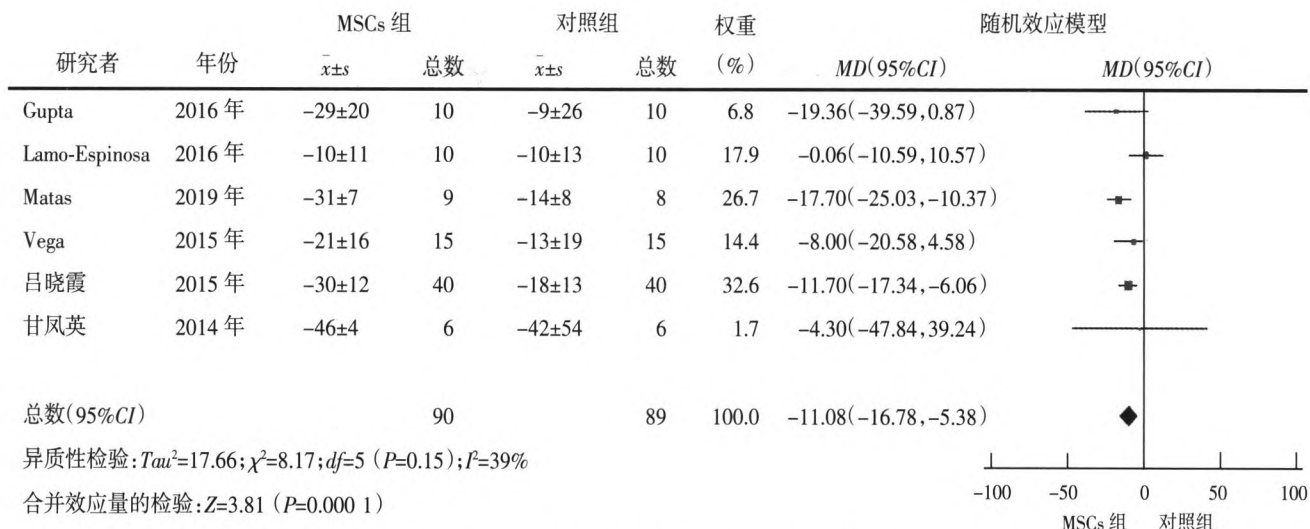


图 2 MSCs 组与对照组的 WOMAC 评分森林图

性因子的关注, 这些活性因子可能在调节多种生理过程中发挥重要作用。MSCs 抑制 T 效应细胞和许多其他免疫细胞, 同时激活调节性 T 细胞, 从而减少促炎细胞因子(如 TNF)的产生, 并抑制炎症, 从而抑制炎症和减轻膝关节疼痛^[27]。

本 Meta 分析中, 相比于对照组, KOA 患者关节内注射 MSCs 可显著降低随访 12 个月或 24 个月的 VAS 疼痛评分(图 1), 但显示出较高的异质性, 敏感性分析显示 Koh 等^[10]的研究对结果的影响最大, 该研究评估了随访 24 个月的 VAS 评分。其余 6 项研究评估了随访 12 个月的, 由于随访时间的差异造成了评价结果的异质性。

本分析显示, 关节内注射 MSCs 对 WOMAC 总分及 Lequesne 指数评分功能结果有显著改善 ($P=0.05$), 但对 Lysholm 膝关节评分无显著改善 ($P=0.06$)(图 3)。考虑到 MSCs 在关节腔内的成活性, 6 项研究采取了多阶段注射的方式^[7,9,16-18,21], 本项研究显示单次关节腔注射与多次注射的试验结果差异无统计学意义。这些结果表明, 关节内注射 MSC 可以改善短期随访的功能结果。

在 MRI 评价中, 3 项研究^[8-9,13]的 Meta 分析均未显示 MSCs 改善软骨修复的临床证据, 基线与随访之间均无明显变化。此外, Wong 等^[7]的研究报告了 MSC 组在 12 个月时 MRI 评估软骨状况的改善, MSC 组的 MOCART 评分明显好于对照组, MSC 组 61% 的患者再生软骨融合明显较好, 再生软骨与边界区完全融合, 而对照组 86% 的患者再生软骨融合不完全。

本研究存在一定的局限性: ①方法学质量方面, 本分析纳入的研究中随机化方法存在缺陷, 且样本量不够大, 这在一定程度上造成了结果的偏倚。②所纳入的研究中患者的膝关节 K-L 分期不同, 临床终末期患者病情往往更加难以逆转, 同时, 患者年龄和临床特点影响临床规模化生产 MSC 的最佳培养条件^[28-29]。③所纳入的研究来自多个国家和地区, 因此试验结果不能很好地适用于全球所有 OA 患者。④所纳入研究多数随访 12 个月, 个别为 24 个月, 缺乏长期随访研究。因此对于 MSCs 注射治疗 KOA 长期效果仍不明确。

综上所述, 关节内注射 MSCs 对 KOA 患者的疼

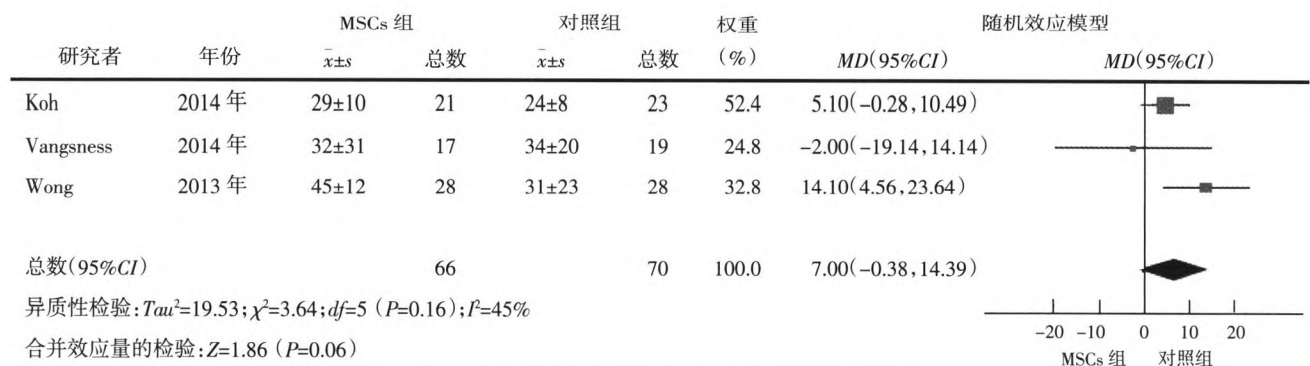


图 3 MSCs 组与对照组的 Lysholm 膝关节评分森林图

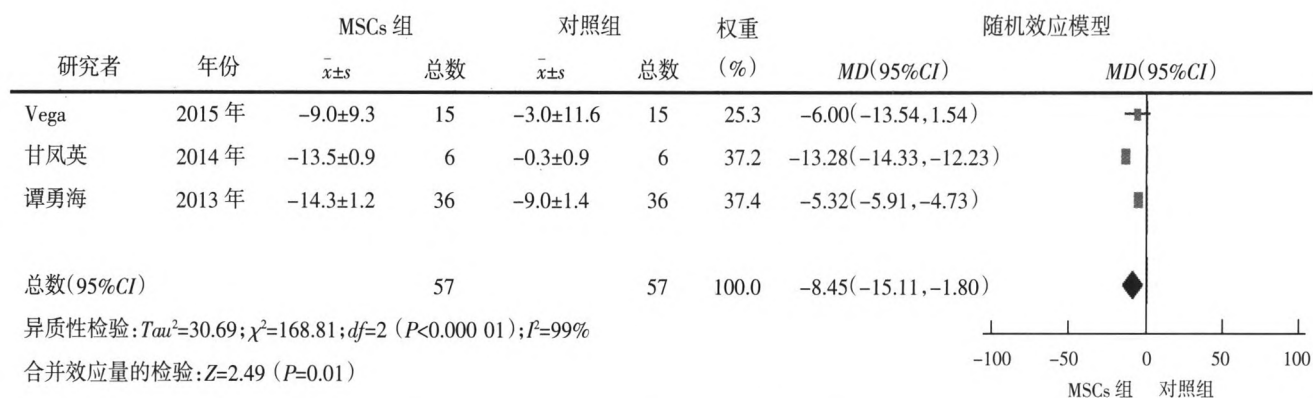


图 4 MSCs 组与对照组的 Lequesne 指数评分森林图

痛控制和功能改善具有良好的疗效和安全性，但目前的研究对 MSCs 修复受损的软骨证据不足。在临床正式应用之前，需要有更高质量、大样本、多中心的临床试验，进行长期随访，以确定最佳的 MSCs 注射浓度及疗效和安全性的考察。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 王睿:设计实验、采集数据、分析解释数据、起草文章和统计分析等工作;赵丽珂:实施研究、对文章的知识性内容做批评性审阅和指导工作;黄慈波:分析解释数据、对文章的知识性内容做批评性审阅和指导工作

参考文献

[1] Liu Q, Niu J, Li H, et al. Knee symptomatic osteoarthritis, walking disability, NSAIDs use and all-cause mortality: population-based wuchuan osteoarthritis study[J]. Sci Rep, 2017, 7 (1): 3309. DOI: 10.1038/s41598-017-03110-3.

[2] Fransén M, Bridgett L, March L, et al. The epidemiology of osteoarthritis in Asia[J]. Int J Rheum Dis, 2011, 14(2): 113-121. DOI: 10.1111/j.1756-185X.2011.01608.x.

[3] 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[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(7): 1323-1330. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204763.

[4] Schrama JC, Espehaug B, Hallan G, et al. Risk of revision for infection in primary total hip and knee arthroplasty in patients

with rheumatoid arthritis compared with osteoarthritis: a prospective, population-based study on 108 786 hip and knee joint arthroplasties from the Norwegian Arthroplasty Register[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2010, 62(4): 473-479. DOI: 10.1002/acr.20036.

[5] McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2014, 22(3): 363-388. DOI: 10.1016/j.joca.2014.01.003.

[6] Wehling P, Evans C, Wehling J, et al. Effectiveness of intra-articular therapies in osteoarthritis: a literature review[J]. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2017, 9(8): 183-196. DOI: 10.1177/1759720x17712695.

[7] Wong KL, Lee KB, Tai BC, et al. Injectable cultured bone marrow-derived mesenchymal stem cells in varus knees with cartilage defects undergoing high tibial osteotomy: a prospective, randomized controlled clinical trial with 2 years' follow-up[J]. Arthroscopy, 2013, 29(12): 2020-2028. DOI: 10.1016/j.arthro.2013.09.074.

[8] Gupta PK, Chullikana A, Rengasamy M, et al. Efficacy and safety of adult human bone marrow-derived, cultured, pooled, allogeneic mesenchymal stromal cells [Stempeucel(R)]: pre-clinical and clinical trial in osteoarthritis of the knee joint[J]. Arthritis Res Ther, 2016, 18(1): 301. DOI: 10.1186/s13075-016-1195-7.

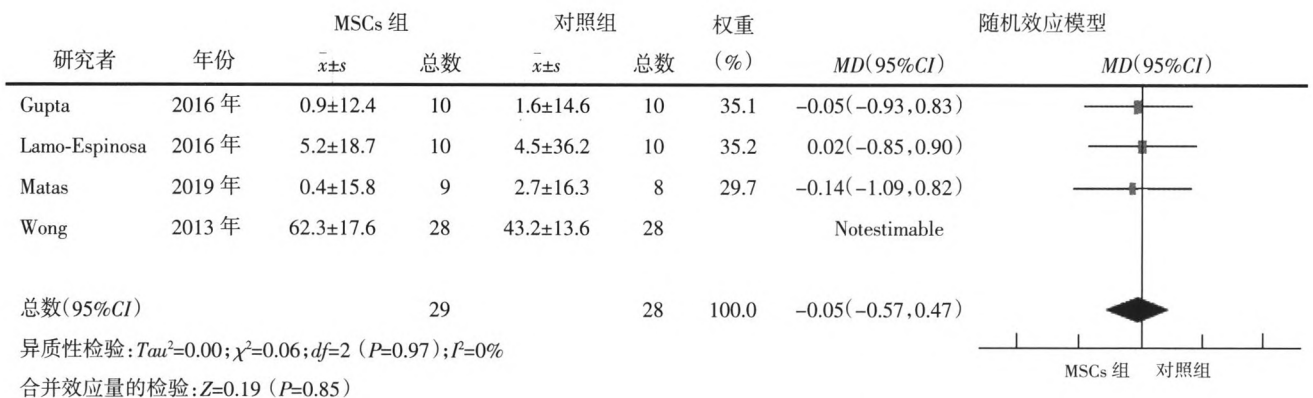


图 5 MSCs 组与对照组的 MRI 评价森林图

- [9] 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. DOI: 10.1002/sctm.18-0053.
- [10] Koh YG, Kwon OR, Kim YS, et al. Comparative outcomes of open-wedge high tibial osteotomy with platelet-rich plasma alone or in combination with mesenchymal stem cell treatment: a prospective study[J]. *Arthroscopy*, 2014, 30(11): 1453-1460. DOI: 10.1016/j.arthro.2014.05.036.
- [11] Freitag J, Bates D, Wickham J, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized controlled trial[J]. *Regen Med*, 2019, 14(3): 14. DOI: 10.2217/rme-2018-0161.
- [12] Kuah D, Sivell S, Longworth T, et al. Safety, tolerability and efficacy of intra-articular Progenza in knee osteoarthritis: a randomized double-blind placebo-controlled single ascending dose study[J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 49. DOI: 10.1186/s12967-018-1420-z.
- [13] 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]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 246. DOI: 10.1186/s12967-016-0998-2.
- [14] Vega A, Martin-Ferrero MA, Del Canto F, et al. Treatment of knee osteoarthritis with allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells: a randomized controlled trial[J]. *Transplantation*, 2015, 99(8): 1681-1690. DOI: 10.1097/TP.0000000000000678.
- [15] Vangsness CT Jr, Farr J 2nd, Boyd J, et al. Adult human mesenchymal stem cells delivered *via* intra-articular injection to the knee following partial medial meniscectomy: a randomized, double-blind, controlled study[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2014, 96(2): 90-98. DOI: 10.2106/jbjs.M.00058.
- [16] 甘凤英, 唐琛, 郭迪斌, 等. 间充质干细胞移植治疗膝关节骨关节炎临床观察[J]. *现代诊断与治疗*, 2014, 25(15): 3512-3513. DOI: CNKI:SUN:XDZD.0.2014-15-106.
- [17] 哈承志, 李伟, 任少达, 等. 富血小板血浆联合间充质干细胞治疗膝关节骨关节炎的疗效[J/CD]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2018, 12(5): 644-652. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-134X.2018.05.009.
- [18] 吕晓霞, 黄诚, 尹至, 等. 自体骨髓间充质干细胞移植对膝骨性关节炎的疗效观察[J/CD]. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)*, 2015, 5(2): 28-32. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2015.02.006.
- [19] 谭勇海, 姜苗苗, 于海勇, 等. 关节镜清理联合自体骨髓间充质干细胞移植治疗膝骨关节炎的疗效观察[J]. *中医正骨*, 2013, 25(10): 35-38. DOI: 10.3969/j.issn.1001-6015.2013.10.010.
- [20] 徐友高, 胡居正, 王勇, 等. 骨髓间充质干细胞移植治疗膝骨性关节炎的对比研究[J]. *中国临床新医学*, 2009, 2(12): 1250-1252. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2009.12.08.
- [21] 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[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2017, 22(3): 305-311.
- [22] Goldring SR, Goldring MB. Clinical aspects, pathology and pathophysiology of osteoarthritis[J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2006, 6(4): 376-378.
- [23] Sandell LJ, Aigner T. Articular cartilage and changes in arthritis. An introduction: cell biology of osteoarthritis[J]. *Arthritis Res*, 2001, 3(2): 107-113. DOI: 10.1186/ar148.
- [24] Morrisette-Thomas V, Cohen AA, Fulop T, et al. Inflamm-aging does not simply reflect increases in pro-inflammatory markers[J]. *Mech Ageing Dev*, 2014, 139: 49-57. DOI: 10.1016/j.mad.2014.06.005.
- [25] McCulloch K, Litherland GJ, Rai TS. Cellular senescence in osteoarthritis pathology[J]. *Aging Cell*, 2017, 16(2): 210-218. DOI: 10.1111/accel.12562.
- [26] Crisan M, Yap S, Casteilla L, et al. A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs[J]. *Cell Stem Cell*, 2008, 3(3): 301-313. DOI: 10.1016/j.stem.2008.03.001.
- [27] Yan L, Zheng D, Xu RH. Critical role of tumor necrosis factor signaling in mesenchymal stem cell-based therapy for autoimmune and inflammatory diseases[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1658. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01.011.
- [28] Sotiropoulou PA, Perez SA, Salagianni M, et al. Characterization of the optimal culture conditions for clinical scale production of human mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cells*, 2006, 24(2): 462-471. DOI: 10.1634/stemcells.2004-0331.
- [29] Duggal S, Brinchmann JE. Importance of serum source for the *in vitro* replicative senescence of human bone marrow derived mesenchymal stem cells[J]. *J Cell Physiol*, 2011, 226(11): 2908-2915. DOI: 10.1002/jcp.22637.

(收稿日期:2019-07-15)

(本文编辑:葛虹)