

## · 综述 ·

## 不同来源间充质干细胞在膝关节软骨修复中的临床研究进展

王连<sup>1</sup>, 侯鹏<sup>1</sup>, 蒋涛<sup>1</sup>, 汪宗保<sup>1</sup>, 赵银学<sup>1</sup>, 吴可<sup>2</sup>

(1. 安徽中医药大学针灸骨伤临床学院, 安徽 合肥 230038; 2. 安徽中医药大学中医临床学院, 安徽 合肥 230038)

**【摘要】** 近年来由于器官修复干细胞治疗技术的提出, 使得不能自身修复的关节软骨成为研究热点之一, 间充质干细胞对膝关节软骨修复已表现出明显的治疗优势。学者们临床上初步研究了不同来源的间充质干细胞膝关节软骨修复作用, 并通过结合移植、软骨组织工程等技术提高了骨髓、脂肪、滑膜、脐带血等来源干细胞修复人类软骨效果, 均取得了较好的临床疗效。不同干细胞来源不同各自会有一些优缺点。目前临床研究仍处于试验阶段, 尚无确切定论何种干细胞及何种技术处理最适合于人类软骨的修复。大规模和或结合新处理技术的临床试验以及远期疗效的验证, 需要进一步临床深入研究。

**【关键词】** 干细胞; 膝关节; 软骨; 修复外科手术

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2017.06.020

**Different sources of mesenchymal stem cells for the treatment of cartilage repair in knee joint** WANG Lian, HOU Peng, JIANG Tao, WANG Zong-bao\*, ZHAO Yin-xue, and WU Ke. \*Clinical School of Acupuncture and Orthopaedics, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038, Anhui, China

**ABSTRACT** As propose of organ repair stem cell therapy technology, articular cartilage cannot be repaired by itself has become one of the research hotspots, repair of articular cartilage with mesenchymal stem cells has shown obvious advantages for the treatment. The scholars have made a preliminary study on the role of mesenchymal stem cells from different sources in the repair of knee articular cartilage, and with the combination of transplantation and cartilage tissue engineering, these technologies improved the human cartilage repair effect of bone marrow, adipose, synovium, cord blood derived stem cells, which achieved good clinical curative effect. Due to the different sources, the dominant and recessive factors, each stem cell will have certain advantages and disadvantages. At present, the clinical research is still in the experimental stage, there is no definite conclusion on which kind of stem cell or technology is more suitable for human cartilage repair. This requires the validation of large-scale or combining with new processing technology clinical trials and the long-term clinical effect, it also provides for the basis for further clinical research.

**KEYWORDS** Stem cells; Knee joint; Cartilage; Reconstructive surgical procedures

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2017, 30(6):581-586 www.zggszz.com

膝关节软骨损伤和破坏是临床上较为常见的一类疾病, 关节软骨结构特殊, 创伤或软骨退行性变而受到破坏后可表现为局灶性关节软骨缺损或广泛性损伤<sup>[1]</sup>。软骨基质中软骨细胞转化率较低, 本身缺乏血液供应, 关节软骨自身修复极为有限。临床上膝关节软骨修复有多种方法可供选择, 如关节镜下清创术、微骨折术、自体或异体软骨移植、软骨细胞移植、干细胞(stem cell, SC)组织工程化软骨修复及基因治疗技术<sup>[2-3]</sup>。这些临床治疗技术中, 最有前景的可能是干细胞组织工程软骨修复技术, 而干细胞治疗技术成为世界上近些年器官修复的研究热点。本文通

过介绍几种不同组织来源间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)对膝关节软骨修复作用的临床初步研究成果, 为临床更多和更深入地研究软骨干细胞修复提供可靠的应用基础。

### 1 MSCs 概述

干细胞是一类具有自我复制和多向分化能力的细胞, 可不断自我更新, 是形成机体各种组织器官的始祖细胞。干细胞家族一个重要成员——MSCs 存在于多种组织中, 包括骨髓来源 MSCs (bone marrow-derived MSCs, BM-MSCs)、脂肪组织来源 MSCs (adipose-derived MSCs, AD-MSCs)、滑膜组织来源 MSCs (synovial tissue-derived MSCs, SMSCs) 以及脐带血来源 MSCs (umbilical cord blood-derived MSCs, UCB-MSCs) 等等, 现都已应用于软骨细胞动物实验或临

通讯作者: 汪宗保 E-mail: 673099692@qq.com

Corresponding author: WANG Zong-bao E-mail: 673099692@qq.com

床研究中<sup>[4]</sup>。

国际细胞治疗协会间充质和组织干细胞分会 (Mesenchymal and Tissue Stem Cell Committee of the International Society for Cellular Therapy, ISCT) 对 MSCs 定义了以下标准: (1) 在标准培养条件下时, 呈贴壁生长; (2) 表面表达 CD105, CD73 和 CD90; (3) 表面不表达 CD45, CD34, CD14 (CD11b), CD79 $\alpha$  (CD19) 和 HLA-DR; (4) 在体外特定刺激条件下至少能分化成软骨细胞、成骨细胞、脂肪细胞<sup>[5]</sup>。

## 2 不同来源 MSCs 膝关节软骨修复的临床研究

从近些年国外文献所报道的临床试验研究来看, MSCs 在人膝关节软骨修复中的临床研究还缺乏足以达到临床普及应用的标准, 仅停留在初步阶段。研究表明在软骨损伤部位植入 MSCs, 会表现出归巢、营养和免疫调节作用, 而这些作用将影响周围正常软骨细胞寿命与活动能力<sup>[6]</sup>。实验证实注射 MSCs 已成功用于治疗人类、动物病变和损伤的软骨、骨骼, 使关节软骨得到修复。尤其是 MSCs 相对于培养自体或异体软骨细胞, 其效率更高并能促进损伤部位软骨再生, 已表现出良好的应用前景<sup>[7]</sup>。

### 2.1 骨髓来源 MSCs (BM-MSCs)

BM-MSCs 是干细胞家族重要成员, 来源于发育早期的中胚层和外胚层。获得 BM-MSCs 主要部位为髂嵴、胫骨或股骨, 可通过骨钻孔抽吸骨髓采集<sup>[9]</sup>。骨髓是治疗膝关节软骨损伤目前最常见且较早有效的 MSCs 来源<sup>[8]</sup>。通过干细胞移植和结合软骨组织工程技术, BM-MSCs 在膝关节软骨临床修复中取得了较好的疗效, 而且, 干细胞结合软骨组织工程技术如支架材料、特定生长因子、合适培养环境等处理要优于单纯的干细胞种植。

20 世纪 90 年代, Wakitani 等<sup>[10]</sup>使用 MSCs 修复人类膝关节软骨损伤; 2002 年, 他们又将 BM-MSCs 种植到凝胶和胶原蛋白中, 再移植入患者膝关节腔内治疗骨性关节炎 (Osteoarthritis, OA), 结果发现移植组在功能恢复和肌肉力量上均较对照组有显著提高, 而在后期随访时也并未出现感染或形成肿瘤。结果表明 BM-MSCs 在临床治疗膝关节软骨损伤中有效而安全。

另有研究比较了关节镜下微创治疗和切开手术修复膝关节软骨的不同疗效。Lee 等<sup>[11]</sup>通过对比关节镜下微创术时在关节腔内注射 BM-MSCs 和开放性骨折手术时使用骨膜贴片进行软骨修复。24.5 个月后, 根据 SF-36 量表 (Short Form, SF-36)、Lysholm 评分以及国际膝关节文献委员会 (International Knee Documentation Committee, IKDC) 评分进行综合评估, 两组临床评分结果均明显提高。不过从皮肤美观

角度, 对身体创伤较小的关节镜下微创术与传统开放性手术相比优势显而易见。有研究<sup>[12]</sup>表明 BM-MSCs 移植比未进行细胞移植或自体软骨细胞移植的软骨修复效果好, 且并发症也相对较少。笔者认为 BM-MSCs 无论以何种方式种植于软骨缺损处, 对于膝关节软骨修复均是一大突破, 较之其他非手术疗法或非 MSCs 治疗临床疗效更为显著。

近年来, 软骨组织工程技术有重要突破, 其对膝关节软骨修复有了新的进展<sup>[13]</sup>。Kasemkijwattana 等<sup>[14]</sup>报道了 2 例使用 BM-MSCs 和支架修复关节软骨损伤的临床研究, 结果表现软骨愈合良好。研究还发现若在高密度培养条件下且有特定介质如地塞米松转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 参与, 软骨将更易形成<sup>[15]</sup>。在此基础上, Nejadnik 等<sup>[16]</sup>报道了一项非随机研究, 比较种植 BM-MSCs 和软骨细胞的不同临床疗效, 二者均辅助使用胶原蛋白和骨膜贴片作为支架材料。其 SF-36 量表、IKDC 以及 Lysholm 评分表明种植 BM-MSCs 对膝关节软骨修复的临床治疗更具研究价值。上述研究从不同角度证实软骨组织工程中种子细胞、支架材料、特定生长因子、合适的培养环境对膝关节软骨修复具有促进作用, 能增强临床治疗效果。

BM-MSCs 易于分离与扩增且具高度分化潜能, 已成为此来源 MSCs 的突出优点<sup>[17]</sup>。但随年龄增长, BM-MSCs 数量减少、增殖分化程度降低、病毒感染率增高, 这种逆向关系使干细胞疗法难以应用于老年患者。对于年轻患者, 传统软骨修复方法也有较多局限性, 其修复组织往往为纤维软骨而非透明软骨, 存在进一步退化及 II 期骨化等问题<sup>[18]</sup>。此外, BM-MSCs 形成的软骨基质缺乏机械完整性。载有 BM-MSCs 的琼脂糖凝胶经长期诱导培养, 可形成软骨, 但所产生软骨基质的量和机械性质都不如同部位的软骨细胞<sup>[19]</sup>。虽然利用 BM-MSCs 修复膝关节软骨损伤的新型干细胞治疗技术有一定进展, 但仍需选择性地深入研究。

### 2.2 脂肪组织来源 MSCs (AD-MSCs)

脂肪组织现也成为获取 MSCs 的一个重要来源, AD-MSCs 经分离后能稳定扩增, 并因其多向分化潜能对膝关节软骨临床修复有重要的意义。

目前获得 AD-MSCs 一般通过脂肪抽吸术, 该种方式对人体侵入性小, 提取量多。AD-MSCs 很小, 有不同的基因表达形式和细胞表面标志物, 可在衰老前通过多信号通路使其增殖率提高<sup>[20]</sup>。AD-MSCs 和软骨细胞间的相互作用便是一种由生长因子介导的信号通路, 能促进软骨修复和再生, 有助于组织工程学不断发展<sup>[21]</sup>。尽管 AD-MSCs 与 BM-MSCs 存在一

定区别,但 AD-MSCs 在体外具有向成软骨细胞、成骨细胞、脂肪细胞、成肌细胞和神经细胞等多向分化潜能,临床应用较为广泛<sup>[22]</sup>。

AD-MSCs 治疗技术现已应用到膝关节软骨缺损及 OA 的临床治疗中,并显示损伤处软骨修复程度有所提高<sup>[23]</sup>。2014 年 Koh 等<sup>[23]</sup>报道了一项应用 AD-MSCs 治疗膝关节软骨缺损患者的研究。该研究先利用关节镜清理创伤部位,并将培养的 AD-MSCs 悬浊液填充至缺损处,后将膝关节固定,局部提供 MSCs 使其贴壁生长以促进损伤部位软骨再生。此研究共观察 35 位患者,结果显示 94% 的患者对治疗效果总体满意,而根据国际软骨修复学会(International Cartilage Repair Society, ICRS)的标准进行二次关节镜检查发现,仅 24% 的患者软骨愈合修复等级为正常或接近正常,这期间产生的差异性需深入研究。AD-MSCs 移植技术的产生与发展推进了膝关节软骨修复的研究进程,相较之 BM-MSCs 移植有了新的突破。

为进一步探索 AD-MSCs 修复膝关节软骨损伤的有益效应,Koh 等<sup>[24]</sup>另进行了一项比较性研究。将 44 位患者分为两组,实施胫骨高位截骨术时分别在其关节腔内注入富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)和注入 AD-MSCs 与 PRP。在随后 2 年内,结合患者临床表现和关节镜检查结果,并使用膝关节损伤和骨关节炎预后评分(Knee injury and osteoarthritis outcome score, KOOS)以及 Lysholm 评分对患者进行评估,最终结论为干细胞疗法组优于对照组,软骨修复程度更可靠。AD-MSCs 在 BM-MSCs 临床治疗的基础上,逐步进行相关基础实验和临床研究,这为 AD-MSCs 软骨组织工程技术以及其他来源 MSCs 的进一步研究作铺垫,具有一定临床意义。

Kim 等<sup>[25]</sup>进行了一项与上述实验略不同的研究,使用支架辅助 AD-MSCs 治疗软骨损伤。在共 54 例患者早期膝 OA 软骨缺损治疗中,对比单独注入 MSCs 悬浮液以及与纤维蛋白胶支架共同注入的不同结果。两年后,国际软骨修复学会(International Cartilage Repair Society, ICRS)评分、IKDC 评分以及二次关节镜复查结果显示,在膝关节损伤部位同时注入 MSCs 和支架软骨修复效果更好。在此基础上,Sheykhhasan 等<sup>[26]</sup>对不同支架材料进行比较,重点研究纤维蛋白胶的性能,发现其能为 AD-MSCs 的增殖和分化提供更适宜的微环境,并提高软骨细胞基因的表达水平。这些研究均说明利用 MSCs 修复软骨时可借助细胞支架以提高临床疗效,且适宜的支架将起到促进性作用。上述应用 AD-MSCs 的软骨组织工程技术在膝关节软骨修复中具有重要的临床应用

价值。

AD-MSCs 有成软骨能力,也具备很多移植优势。但有比较性研究表明,相对其他来源 MSCs, AD-MSCs 成软骨潜能较低,所产生基质蛋白的软骨特异性低且 II 型胶原基因表达率低<sup>[27]</sup>。因而,为进一步优化 AD-MSCs 的成软骨潜能需学者们更深入研究。

### 2.3 滑膜组织来源 MSCs (SMSCs)

SMSCs 是来源于滑膜组织中具有自我更新和多向分化潜能的成体干细胞,在合适条件下可分化为软骨细胞。SMSCs 在活体内能实现自我调控,这对膝关节软骨修复有促进作用<sup>[28]</sup>。值得关注的是,滑膜组织和关节软骨由相同间充质前体细胞发育而来,且滑膜组织具有部分切除后迅速再生的特点。通过关节镜获取 SMSCs,对身体侵入性低,并发症少<sup>[29]</sup>。SMSCs 比其他 MSCs 有更强的增殖能力和软骨形成能力,尤其是添加骨形态发生蛋白-2 进行培养后效果更为显著<sup>[30]</sup>。因此,SMSCs 是膝关节软骨修复很好的细胞来源,形成的软骨组织也更具关节特异性<sup>[31]</sup>。

临床上研究 SMSCs 在膝关节软骨修复中的作用并不多见,对其认识程度也不够深入,但明确的是:SMSCs 可促进软骨修复和再生。Sekiya 等<sup>[32]</sup>在患者股骨髁软骨损伤处行关节镜下清创术并将 SMSCs 悬浮液注入软骨缺损部位。该项研究共 10 例患者,术后 52 个月 Lysholm 评分显示软骨修复明显改善, MRI 和二次关节镜检查也可证实这一结果。在 Sekiya 等<sup>[32]</sup>研究基础上,为对比软骨细胞和 MSCs 移植的疗效差异,Akgun 等<sup>[33]</sup>进行了一项随机试验,在膝关节软骨缺损治疗中,比较植入基质诱导 SMSCs 和植入软骨细胞的不同结果。研究中将 14 例患者随机分为两组,并于手术 2 年后使用 KOOS 和视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)对患者进行评估,结果显示植入 SMSCs 修复软骨疗效更好。滑膜组织因其高度的软骨分化潜能是 MSCs 的研究重点,其对膝关节软骨修复更具临床价值。在生理和病理条件下,滑膜均可转变为软骨组织,若滑膜移植物能直接用来修复关节软骨,就无须再进行细胞分离和培养,而且还可保留 SMSCs 的生理性微环境。在体内试验中,合适的刺激可使这些细胞从滑膜组织迁移到软骨损伤区域,并进一步分化为软骨细胞。因而,SMSCs 有深入研究的必要,笔者认为其对膝关节软骨修复将发挥无可替代的作用。

SMSCs 的研究推进了 SMSCs 软骨组织工程技术的进一步发展,Koizumi 等<sup>[34]</sup>的临床研究表明 SMSCs 能为同种异体组织工程化软骨修复提供一种较为有效的 MSCs 来源。SMSCs 因含量丰富、扩增迅速、生物性能稳定及软骨分化潜能强等优势而作为

软骨组织工程的种子细胞,与其相关的临床研究有望为关节软骨修复这一世界性难题的解决提供一种新途径。

#### 2.4 脐带血来源 MSCs(UCB-MSCs)

UCB-MSCs 是指存在于新生儿脐带组织中的一种多功能干细胞,可从废弃脐带或脐带血库中获得,能成功分化为包括软骨细胞在内的多种组织细胞<sup>[35]</sup>。UCB-MSCs 在膝关节软骨修复中起到生物治疗作用,因而有望成为临床干细胞疗法的理想来源。

2006 年,我国在脐带中成功分离出 MSCs。这种组织来源的 MSCs 不仅保持了固有生物学特性,还表达出多种胚胎干细胞特有表面分子标志,具有分化潜力大、增殖能力强、免疫原性弱、取材方便、无道德伦理问题限制、易于工业化制备等优势。此外,借助一些诱导物质如转化生长因子(如 TGF- $\beta$ 1、TGF- $\beta$ 3)、胰岛素样生长因子(IGF-1)、地塞米松、骨形态发生蛋白家族(BMPs)等,经不同信号转导通路,可成功诱导 UCB-MSCs 分化成软骨细胞,促进膝关节软骨修复与再生<sup>[36]</sup>。

目前临床上有关 UCB-MSCs 的研究缺乏,基本仍停留在动物实验阶段,治疗中较多的是应用 BM-MSCs 和 AD-MSCs 进行膝关节软骨缺损修复。近年来,有研究利用 UCB-MSCs 和透明质酸复合水凝胶材料修复膝关节软骨全层缺损,已在大鼠模型中取得显著成果<sup>[37]</sup>。在此基础上,Ha 等<sup>[38]</sup>在小型猪模型其膝关节软骨缺损处植入 UCB-MSCs 和水凝胶复合材料混合液,术后 12 周处死实验猪,通过组织学分析发现其软骨再生程度增加。该项研究说明此种含有 UCB-MSCs 和透明质酸的混合液可以帮助膝关节软骨修复。无论是小型动物还是大型动物的实验研究在膝关节软骨修复中都取得了较好的治疗效果,另证实了细胞支架材料的促进作用,这些均为 UCB-MSCs 的临床研究奠定基础。

UCB-MSCs 修复膝关节软骨损伤的临床研究仅在近期可查阅到文献。2012 年,韩国 Medipost 公司启动一项 I/II a 期临床试验<sup>[39]</sup>,目的为评估一种单剂量细胞治疗剂——可特立(Cartistem,含有 UCB-MSCs 和透明质酸钠)修复软骨损伤的疗效。研究对 3~4 级全层或局灶性软骨缺损的患者膝关节腔内注射 Cartistem。在随后 24 个月内,监测患者临床变化和并发症的发生情况,使用 IKDC、KOOS、Lysholm 以及 VAS 评分评估其膝关节功能恢复状况,并通过 MRI 成像对软骨形态学修复水平和再生程度进行综合分析。此项临床试验正在进行当中,原计划在 2017 年 5 月全部完成,该项 UCB-MSCs 临床研究成果将为日后深入探索 UCB-MSCs 的人膝关节软骨

修复作用积累临床普及应用基础。You 等<sup>[40]</sup>的临床研究也表明,UCB-MSCs 有较强的软骨修复作用,且现已作为商业用途,成为第 1 例采用异基因干细胞修复关节软骨的细胞治疗产品。UCB-MSCs 因其独特的性质较其他 MSCs 的研究稍有落后,但预期其临床应用广泛,将为人膝关节软骨修复作出重要贡献,是今后深入探讨研究的重点。

#### 3 总结与展望

膝关节软骨临床修复的 MSCs 治疗是近些年临床医学领域的研究热点,MSCs 对膝关节软骨修复已表现出明显的治疗优势,学者们从临床上初步研究了不同来源的 MSCs 膝关节软骨修复疗效,其来源丰富,包括骨髓、脂肪、滑膜、脐带血等组织,各具一定的优势和局限性,在软骨修复中发挥着重要的作用。结合软骨组织工程技术,MSCs 对软骨细胞修复具有明显的增强作用。目前临床研究仍处于试验阶段,尚无确切定论何种干细胞及何种技术处理最适合于人类软骨的修复,这需要大规模或结合新处理技术的临床试验以及远期临床效果的验证,也为今后临床的深入研究提供基础。

此外,相对于骨髓和脂肪来源的 MSCs 来说,滑膜、脐带血以及其他如外周血、牙髓、真皮、肌肉、羊膜、骨膜、松质骨等组织来源的 MSCs 在临床研究中尚不多,未来需要对这些干细胞进行更多的临床试验以评估其是否适合人类关节软骨的修复。同时,要增进对 MSCs 生物学功能更深层次的认识,继续探索更适于修复软骨的天然或人工合成支架材料以及促进软骨修复的生长因子,使新生软骨更接近自体软骨的生物学和机械特性。通过对这些问题的进一步研究,挖掘 MSCs 治疗膝关节软骨损伤的临床最佳方法,这对未来骨科领域发展有重要的临床价值。可喜的是,我国已刚触及干细胞的软骨修复临床应用研究,相信不久的将来损伤或缺损的软骨可被合适的干细胞代替发挥正常的软骨功能。

#### 参考文献

- [1] 王震,梁大川,白洁玉,等.慢病毒介导的 Sox9 基因在兔骨髓间充质干细胞的过表达促进软骨损伤修复[J].中国骨伤,2015,28(5):433-440.  
WANG Z, LIANG DC, BAI JY, et al. Overexpression of Sox9 gene by the lentiviral vector in rabbit bone marrow mesenchymal stem cells for promoting the repair of cartilage defect[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2015, 28(5):433-440. Chinese with abstract in English.
- [2] 潘育松,丁国新,王静.关节软骨损伤和缺损修复策略[J].中国骨伤,2013,26(2):175-178.  
PAN YS, DING GX, WANG J. Research on repair strategies for articular cartilage defects[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2013, 26(2):175-178. Chinese with abstract in English.
- [3] 李祥全,宋科荣,王黎明,等.膝关节软骨缺损的治疗现状及研

- 究进展[J]. 中国骨伤, 2015, 28(5): 482-486.
- LI XQ, SONG KR, WANG LM, et al. Current therapy status and research progress of cartilage defects of knees[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2015, 28(5): 482-486. Chinese with abstract in English.
- [4] de Almeida DC, Ferreira MR, Franzen J, et al. Epigenetic classification of human mesenchymal stromal cells[J]. Stem Cell Reports, 2016, 6(2): 168-175.
- [5] 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[J]. Cytotherapy, 2006, 8(4): 315-317.
- [6] Fong EL, Chan CK, Goodman SB. Stem cell homing in musculoskeletal injury[J]. Biomaterials, 2011, 32(2): 395-409.
- [7] Cucchiari M, Venkatesan JK, Ekici M, et al. Human mesenchymal stem cells overexpressing therapeutic genes: from basic science to clinical applications for articular cartilage repair[J]. Biomed Mater Eng, 2012, 22(4): 197-208.
- [8] Chang YH, Liu HW, Wu KC, et al. Mesenchymal stem cells and their clinical applications in osteoarthritis[J]. Cell Transplant, 2016, 25(5): 937-950.
- [9] Shim G, Lee S, Han J, et al. Pharmacokinetics and in vivo fate of intra-articularly transplanted human bone marrow-derived clonal mesenchymal stem cells[J]. Stem Cells Dev, 2015, 24(9): 1124-1132.
- [10] Wakitani S, Goto T, Pineda SJ, et al. Mesenchymal cell-based repair of large, full-thickness defects of articular cartilage[J]. Bone Joint Surg Am, 1994, 76(4): 579-592.
- [11] Lee KB, Wang VT, Chan YH, et al. A novel, minimally-invasive technique of cartilage repair in the human knee using arthroscopic microfracture and injections of mesenchymal stem cells and hyaluronic acid—a prospective comparative study on safety and short-term efficacy[J]. Ann Acad Med Singapore, 2012, 41(11): 511-517.
- [12] Gopal K, Amirhamed HA, Kamarul T. Advances of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of cartilage defects; a systematic review[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2014, 239(6): 663-669.
- [13] 翟云, 高根德, 徐守宇. 膝关节骨关节炎的基础研究进展[J]. 中国骨伤, 2012, 25(1): 83-87.
- ZHAI Y, GAO GD, XU SY. Basic research progress of knee osteoarthritis[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2012, 25(1): 83-87. Chinese with abstract in English.
- [14] Kasemkijwattana C, Hongeng S, Kesprayura S, et al. Autologous bone marrow mesenchymal stem cells implantation for cartilage defects; two cases report[J]. J Med Assoc Thai, 2011, 94(3): 395-340.
- [15] Abuna RP, De Oliveira FS, Santos TS, et al. Participation of TNF- $\alpha$  in inhibitory effects of adipocytes on osteoblast differentiation[J]. J Cell Physiol, 2016, 231(1): 204-214.
- [16] Nejadnik H, Hui JH, Feng Choong EP, et al. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells versus autologous chondrocyte implantation; an observational cohort study[J]. Am J Sports Med, 2010, 38(6): 1110-1116.
- [17] Park D, Spencer J, Koh BI, et al. Endogenous bone marrow MSCs are dynamic, fate-restricted participants in bone maintenance and regeneration[J]. Cell Stem Cell, 2012, 10(3): 259-272.
- [18] Mauck RL, Yuan X, Tuan RS. Chondrogenic differentiation and functional maturation of bovine mesenchymal stem cells in long-term agarose culture[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2006, 14(2): 179-189.
- [19] Mehrabani D, Babazadeh M, Tanideh N, et al. The healing effect of adipose-derived mesenchymal stem cells in full-thickness femoral articular cartilage defects of rabbit[J]. Int J Organ Transplant Med, 2015, 6(4): 165-175.
- [20] Zhong J, Guo B, Xie J, et al. Crosstalk between adipose-derived stem cells and chondrocytes; when growth factors matter[J]. Bone Res, 2016, 4(4): 1-10.
- [21] Yoon IS, Chung CW, Sung JH, et al. Proliferation and chondrogenic differentiation of human adipose-derived mesenchymal stem cells in porous hyaluronic acid scaffold[J]. J Biosci Bioeng, 2011, 112(4): 402-408.
- [22] Jurgens WJ, Kroeze RJ, Zandieh-Doulabi B, et al. One-step surgical procedure for the treatment of osteochondral defects with adipose-derived stem cells in a caprine knee defect; a pilot study[J]. Biores Open Access, 2013, 2(4): 315-325.
- [23] Koh YG, Choi YJ, Kwon OR, et al. Second-look arthroscopic evaluation of cartilage lesions after mesenchymal stem cell implantation in osteoarthritic knees[J]. Am J Sports Med, 2014, 42(7): 1628-1637.
- [24] 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.
- [25] Kim YS, Choi YJ, Suh DS, et al. Mesenchymal stem cell implantation in osteoarthritic knee; is fibrin glue effective as a scaffold[J]. Am J Sports Med, 2015, 43(1): 176-185.
- [26] Sheykhasan M, Qomi RT, Kalhor N, et al. Evaluation of the ability of natural and synthetic scaffolds in providing an appropriate environment for growth and chondrogenic differentiation of adipose-derived mesenchymal stem cells[J]. Indian J Orthop, 2015, 49(5): 561-568.
- [27] Huang JI, Kazmi N, Durbhakula MM, et al. Chondrogenic potential of progenitor cells derived from human bone marrow and adipose tissue; a patient-matched comparison[J]. J Orthop Res, 2005, 23(6): 1383-1389.
- [28] Lee JC, Min HJ, Park HJ, et al. Synovial membrane-derived mesenchymal stem cells supported by platelet-rich plasma can repair osteochondral defects in a rabbit model[J]. Arthroscopy, 2013, 29(6): 1034-1046.
- [29] Santhagunam A, Dos Santos F, Madeira C, et al. Isolation and ex vivo expansion of synovial mesenchymal stromal cells for cartilage repair[J]. Cytotherapy, 2014, 16(4): 440-453.
- [30] Li H, Qian J, Chen J, et al. Osteochondral repair with synovial membrane derived mesenchymal stem cells[J]. Mol Med Rep, 2016, 13(3): 2071-2077.
- [31] Hatsushika D, Muneta T, Nakamura T, et al. Repetitive allogeneic intraarticular injections of synovial mesenchymal stem cells promote meniscus regeneration in a porcine massive meniscus defect model[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2014, 22(7): 941-950.
- [32] Sekiya I, Muneta T, Horie M, et al. Arthroscopic transplantation of

synovial stem cells improves clinical outcomes in knees with cartilage defects[J]. Clin Orthop Relat Res, 2015, 473(7): 2316-2326.

[33] Akgun I, Unlu MC, Erdal OA, et al. Matrix-induced autologous mesenchymal stem cell implantation versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation in the treatment of chondral defects of the knee; a 2-year randomized study[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2015, 135(2): 251-263.

[34] Koizumi K, Ebina K, Hart DA, et al. Synovial mesenchymal stem cells from osteo- or rheumatoid arthritis joints exhibit good potential for cartilage repair using a scaffold-free tissue engineering approach[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2016, 24(8): 1413-1422.

[35] Kim DW, Staples M, Shinozuka K, et al. Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells: phenotypic characterization and optimizing their therapeutic potential for clinical applications[J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(6): 11692-11671.

[36] Mara CS, Sartori AR, Duarte AS, et al. Periosteum as a source of mesenchymal stem cells: the effects of TGF-beta3 on chondrogenesis[J]. Clinics (Sao Paulo), 2011, 66(3): 487-492.

[37] Park YB, Song M, Lee CH. Cartilage repair by human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells with different hydrogels in a rat model[J]. J Orthop Res, 2015, 33(11): 1580-1586.

[38] Ha CW, Park YB, Chung JY. Cartilage repair using composites of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells and hyaluronic acid hydrogel in a minipig model[J]. Stem Cells Transl Med, 2015, 4(9): 1044-1051.

[39] Olson AL, McNiece IK. Novel clinical uses for cord blood derived mesenchymal stromal cells[J]. Cytotherapy, 2015, 17(6): 796-802.

[40] You HJ, Namgoong S, Han SK, et al. Wound-healing potential of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stromal cells in vitro-a pilot study[J]. Cytotherapy, 2015, 17(11): 1506-1513.

(收稿日期: 2016-08-27 本文编辑: 李宜)

·读者·作者·编者·

### 本刊关于参考文献著录的要求

按 GB/T 7714-2015《信息与文献 文后参考文献著录规则》采用顺序编码著录, 依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字标出, 并将序号置于方括号中, 排列于文后。中文参考文献要求用英汉双语著录; 用汉语拼音书写的人名, 姓全大写, 其名缩写, 取每个汉字拼音的首字母; 刊名用汉语拼音拼写。参考文献中的作者, 1-3 名全部列出, 3 名以上只列前 3 名, 后加“等”。外文期刊名称用缩写, 以 Index Medicus 中的格式为准。每条参考文献均须著录起止页。①期刊: [序号]作者. 题名[J]. 刊名, 年, 卷(期): 起止页码。②专著: [序号] 著者. 书名 [M]. 版次. 出版地: 出版者, 出版年: 起止页码。③专著中析出文献: [序号]作者. 题名[M]//编者. 书名. 版次. 出版地: 出版者, 出版年: 起止页码。

《中国骨伤》杂志社