

· 综述 ·

人脐带血干细胞治疗骨关节炎的研究进展[△]

田思嫒¹, 牛映祯¹, 马隽², 董江涛^{1*}

(1. 河北医科大学第三医院关节外科, 河北石家庄 050051, 2. 河北医科大学干细胞实验室, 河北石家庄 050051)

摘要: 骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种以软骨损伤为特征的慢性退行性关节疾病, 严重影响患者生活质量, 而临床上现有的治疗方法均不能阻断 OA 的进展。间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSCs) 及其外泌体因其再生软骨的能力, 在治疗 OA 中展现出广阔的应用前景。其中人脐带血来源的间充质干细胞 (human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells, hUCB-MSCs) 具有无创采集法、高增殖性、低免疫原性等优势, 被认为是一种更有效的细胞来源治疗 OA。hUCB-MSCs 分泌的外泌体作为细胞间信使, 可通过其携带的生物活性因子治疗 OA。本文综述了 hUCB-MSCs 及其外泌体在 OA 治疗中的应用进展, 为 OA 治疗提供新的思路。

关键词: 骨关节炎, 人脐带血间充质干细胞, 外泌体, 软骨再生, 免疫调节

中图分类号: R684.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2025) 01-0058-06

Research progress of human umbilical cord blood stem cells in the treatment of osteoarthritis // TIAN Si-man¹, NIU Ying-zhen¹, MA Jun², DONG Jiang-tao¹. 1. Department of Orthopedic Surgery, The Third Hospital, Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050051, China; 2. Stem Cell Laboratory, Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050051, China

Abstract: Osteoarthritis (OA) is a chronic degenerative joint disease characterized by cartilage damage, which seriously affects the quality of life of patients, and none of the available clinical treatments can halt the progression of OA. Mesenchymal stem cells (MSCs) and their exosomes show promising applications in the treatment of OA due to their ability to regenerate cartilage. Among them, human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells (hUCB-MSCs) have the advantages of non-invasive collection method, high proliferation, and low immunogenicity, which is considered to be a more effective cell source for the treatment of OA. Exosomes secreted by hUCB-MSCs (hUCB-MSCs-EXOs) act as intercellular messengers that can treat OA through the bioactive factors they carry. In this paper, we reviewed the progress of hUCB-MSCs and their exosomes in OA treatment to provide new ideas for OA treatment.

Key words: osteoarthritis, human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells, exosomes, cartilage regeneration, immune regulation

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是常见的慢性退行性关节疾病之一, 以关节软骨退行性变和骨赘形成为特征, 导致关节疼痛和活动障碍, 严重影响患者生活质量^[1]。目前临床上主要采用药物和手术治疗 OA, 但均不能阻断 OA 进展。因此, 找到新的治疗策略来预防 OA 的发生、发展是当前亟待解决的问题。

近年来, 干细胞治疗 OA 成为了研究热点。许多人体组织, 包括骨髓、脂肪组织、滑膜和脐带血, 都是众所周知的间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSCs) 的来源^[2]。MSCs 具有自我更新和多向分化能

力, 在适宜的环境下可分化为软骨细胞, 促进软骨修复^[3]。

研究证实, 人脐带血来源的间充质干细胞 (human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells, hUCB-MSCs) 比骨髓来源的 MSCs 具有更高的增殖性和分化潜力^[4], 因此学者普遍认为 hUCB-MSCs 可作为一种更有效的治疗 OA 的细胞来源。本文针对 hUCB-MSCs 在 OA 治疗中的相关机制和应用进展作一综述, 以期为其将来在临床上应用提供理论依据及技术支持。

DOI:10.20184/j.cnki.Issn1005-8478.100696

△基金项目: 国家自然科学基金委员会面上项目 (编号: H2020206562); 河北省科学技术厅援疆科技计划项目 (编号: V164483028949); 河北医科大学“十四五”临床医学创新研究团队支持计划项目 (编号: 2022LCTD-B25)

作者简介: 田思嫒, 硕士研究生, 研究方向: 关节外科, (电子信箱) 1476293111@qq.com

***通信作者:** 董江涛, (电子信箱) djtloveyz@outlook.com

1 hUCB-MSCs 介绍

人类脐带的结构组织包括3条未分支的血管,2条动脉和1条静脉,包裹在一种名为华通胶的基质结缔组织中^[5]。hUCB-MSCs存在于脐带的华通胶中,具有较高的分化潜能,在特定条件下可促进其分化为软骨细胞^[6]。与其他来源的干细胞相比,hUCB-MSCs具有以下优势:(1)从脐带血中分离MSCs,是一个无创的过程,易于获取^[7],而且收集好的干细胞可以长时间冷冻保存,不会失去活性及功能^[5];(2)hUCB-MSCs在体内和体外均具有较低的免疫原性,移植细胞的排斥反应不明显^[4,8];(3)骨髓来源间充质干细胞(bone marrow-derived mesenchymal stem cells, BM-MSCs)的增殖和分化能力随着捐赠者年龄的增长而下降,而hUCB-MSCs来源于新生儿脐带,有着更优的增殖性和分化能力^[9,10]。

2 hUCB-MSCs 治疗 OA 的机制

2.1 hUCB-MSCs 再生软骨的特性

骨性关节炎最早、最主要的病理变化发生在软骨,关节软骨发生退变、变形、磨损、消失,且其修复能力非常低,因此早期治疗软骨缺损以减缓OA的进展非常重要^[11,12]。有研究显示,在软骨培养基中培养的hUCB-MSCs分泌大量的聚集蛋白和II型胶原,并表达SOX-9转录因子,表明其具有软骨细胞的一些特征^[13,14]。细胞外基质(extracellular matrix, ECM)分子的沉积和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)及其抑制剂(TIMPs)的调控是软骨ECM合成的主要机制。Zhou等^[15]的研究表明,与OA模型组大鼠相比,经hUC-MSCs处理的OA大鼠软骨组织中MMP-13的表达与下调,显示出较低的MMP-13/TIMP-1生成比率。Kim等^[16]评估了hUCB-MSCs联合软骨脱细胞基质注射液(CAM注射液)治疗山羊OA的有效性,结果表明,CAM可以诱导hUCB-MSCs的分化,与单独使用hUCB-MSCs相比,联合治疗对于改善OA症状和诱导软骨组织修复效果更显著。

在临床研究中,Chung等^[17]探讨了膝骨性关节炎(knee osteoarthritis, KOA)患者在接受胫骨高位截骨术(high tibial osteotomy, HTO)治疗后植入同种异体hUCBMSCs的软骨再生情况,于术后1年,在取出钢板时进行二次关节镜检查,结果显示,软骨状态

有所改善。Park等^[18]研究了hUCBMSCs联合透明质酸(hyaluronic acid, HA)在接受HTO治疗全层软骨缺损的膝关节OA患者中的临床疗效,结果显示,10例患者在术后至少1年的二次关节镜检查中均观察到组织修复。

此外,有研究表明,hUCB-MSCs在成软骨分化能力方面优于骨髓等其他来源的干细胞。BM-MSCs在植入后发生骨赘形成;脂肪间充质干细胞在植入后显示软骨修复能力下降^[19];而Park等^[20]的研究表明,在15只大鼠中植入hUCB-MSCs后,软骨修复良好,在长达8周的时间里没有出现骨赘形成或软骨退行性改变。Lee等^[21]比较了骨髓浓缩物(bone marrow aspiration concentrate, BMAC)和hUCBMSCs在HTO治疗的OA患者中的软骨再生效果,发现hUCB-MSCs植入组更有效,而且在第二次关节镜检查时,hUCBMSCs组的国际软骨修复协会(International Cartilage Repair Society, ICRS)评分明显高于BMAC组,因此认为hUCB-MSCs在软骨再生方面比BMAC有更强的效果。Ryu等^[22]测量了分别用BMAC和hUCB-MSC治疗膝关节OA患者后的软骨修复状态,在1年和2年随访的结果中,hUCB-MSC组要优于BMAC组。Yang等^[23]将hUCB-MSC和兔骨髓来源间充质干细胞(rabbit bone marrow-derived-mesenchymal stem cell, rBM-MSC)移植到新西兰大白兔OA模型的软骨缺损处,移植4周后,hUCB-MSC组和rBM-MSC组软骨缺损部分被未分化组织填充,模型组未出现新生修复组织;8周后,hUCB-MSC组软骨缺损明显减少,缺损约为之前的1/2,rBM-MSC组新生的修复组织约占缺损面积的1/3,这表明hUCB-MSCs和rBM-MSCs均能在一定程度上修复软骨损伤,其中hUCB-MSCs组修复速度更快,效果更好。

综上所述,已经有许多动物实验及临床试验证实了hUCB-MSCs在软骨修复与再生中的作用,而且其效果预计比传统的干细胞治疗或其他软骨修复手术会更好。

2.2 hUCB-MSCs 的免疫调节和抗炎作用

当关节受到损伤时,会引起细胞应激和ECM降解,可激活适应性不良修复反应。为了应对关节损伤,局部免疫过程开始发挥作用,引起慢性的、低级别的炎症,这种炎症会阻碍软骨细胞的增殖和细胞基质的沉积,导致软骨修复效率低下,从而导致关节退行性变^[24]。hUCB-MSCs的免疫调节和抗炎特性已被广泛描述。

在供体与受体不同的情况下,免疫细胞可以通过免疫突触被激活。该突触涉及主要组织相容性复合体 II 类 (major histocompatibility complex class II, MHC-II) 以及共刺激分子 (CD40、CD80 和 CD86), 激活并将抗原呈递给 T 细胞。hUCB-MSCs 既不表达 MHC-II, 也不表达这些共刺激分子, 因此, 它不能激活 T 细胞^[25], 于是可以逃离受体的免疫系统, 从而在异体环境中发挥作用。此外, hUCB-MSCs 可以分泌许多其他可溶性因子, 如生长因子、细胞因子、趋化因子或免疫分子, 这些可溶性因子将作为抑制 NK 细胞和 T 细胞增殖的介质, 从而产生免疫抑制环境^[26]。

随着 OA 病情的加重, IL-1 β 、IL-6 等炎症介质水平升高, 可显著促进软骨细胞中 MMPs 的释放和表达, 从而导致慢性炎症、关节炎和关节损伤加重, 这提示炎症介质在 OA 发病过程中发挥重要作用^[15]。hUCM-MSCs 已被证实可以抑制活动性炎症, 防止进一步软骨退变。Kim 等^[27]评估了使用 hUCM-MSCs 对兔颞下颌关节骨关节炎模型的治疗效果, 结果显示, hUCM-MSCs 处理组促炎细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-17 的表达水平显著降低, 而抗炎细胞因子 TGF- β 1、IL-10 和 IL-1RA 的表达水平升高。Zhou 等^[15]在大鼠 OA 模型中证实, hUC-MSCs 可显著降低 IL-1 β 、IL-6 和 MMP-13 的水平, 恢复 MMPs/TIMPs 的平衡, 促进 II 型胶原的形成。在另一项大鼠 OA 模型中, 发现 hUC-MSCs 可以减少滑膜炎细胞的浸润, 如 CD4+ T 细胞和巨噬细胞, 并显著降低 IL-1 β 和 TNF- α 的表达, 同时增加抗炎因子 TNF- α -诱导的蛋白 6 和 IL-1RA 的表达水平^[28]。

2.3 hUCB-MSCs 通过其外泌体发挥作用

MSCs 再生特性的发挥主要归因于其旁分泌活性, 与储存在 MSCs 衍生的外泌体中的生长因子和其他生物活性分子直接相关。这些外泌体可以被分离出来并应用于“基于干细胞的无细胞治疗”^[29]。外泌体是一种双层膜结构的细胞外囊泡, 几乎所有细胞都能分泌^[30]。目前认为, 外泌体富含 RNA 和蛋白质, 可以作为信使, 通过多种途径传递到受体细胞, 影响受体细胞的基因表达, 调节细胞功能, 促进或改善疾病的进展^[31, 32]。研究表明, 外泌体可以广泛参与软骨细胞之间的信息传递, 调节软骨细胞的生理功能。

在一项小鼠 OA 模型的研究中^[33], hUC-MSCs 衍生的外泌体 (exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells, hucMSCs-EXOs) 已被证实能够抑制巨噬细胞促炎因子的分泌, 抑制 AD-

AMTS5 和 MMP13 的过表达, 减少软骨 ECM 的降解, 抑制软骨细胞凋亡, 从而缓解小鼠 OA 的进展。此研究认为, 其作用机制是 hucMSCs-EXOs 通过 miR-1208 与 METTL3 相互作用后, 降低巨噬细胞 NLRP3 mRNA 的 m6A 水平, 从而发挥其抗炎及软骨再生作用。Li 等^[34]将巨噬细胞与 hucMSCs-EXOs 共培养 24 h, 发现 hucMSCs-EXOs 刺激可显著上调 M2 型巨噬细胞标记物的 mRNA 表达, 而下调 M1 型巨噬细胞标记物的 mRNA 表达, 说明 hucMSCs-EXOs 可有效促进巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞极化; 此外, 他们检测了 M1 和 M2 巨噬细胞产生的细胞因子, 结果显示, 给药后抗炎相关因子 IL-10 的表达水平升高, 促炎症相关因子 IL-1 和 IL-6 的表达水平显著降低。同时, 他们还建立了 OA 大鼠模型, 给予 hucMSCs-EXOs 治疗后, 发现有效抑制了炎症并防止软骨降解, 其机制可能是通过传递关键蛋白和调节 miRNAs 介导的 PI3K-Akt 信号通路, 促进 M2 巨噬细胞极化来发挥作用。

hucMSCs-EXOs 能在疾病治疗中发挥作用, 与其携带的 microRNAs (miRNAs) 有关。有研究表明, miR-181c 在 hucMSCs-EXOs 中高表达。Zhang 等^[35]将 hucMSCs-EXOs 与 BM-MSCs 共培养, 研究结果显示, hucMSCs-EXOs 可被 BMSCs 内化, 促进 BMSCs 的增殖、迁移和软骨分化潜能, 这种作用可能是通过将 miR-181c-5p 转移到 BM-MSCs 中来抑制其靶基因 SMAD7 的表达, 最终促进对损伤软骨的修复。

此外, 还有研究比较了 hucMSCs 和 hucMSCs-EXOs 对 OA 的治疗效果。Tang 等^[36]将 hucMSCs 和 hucMSCs-EXOs 分别注入 OA 大鼠膝关节, 观察到两组 OA 大鼠关节软骨都得到一定程度的修复, 但 hucMSCs-EXOs 治疗组关节表面更光滑; 他们又通过免疫组化染色来明确软骨基质合成蛋白 (COLII)、MMP13 和 ADAMTS5 的表达, 结果显示, 两组基质中 COL II 表达明显升高, MMP13 和 ADAMTS5 阳性细胞的百分比也明显低于对照组, 这些数据表明, 两种治疗药物通过控制软骨 ECM 合成代谢和分解代谢参与关节软骨稳态, 且 hucMSCs-EXOs 促进软骨基质合成蛋白生成的能力优于 hucMSCs。Miriam 等^[37]比较了通过慢病毒转染抑制 miR-21 的 MSC 和它们的 EXOs 在 OA 大鼠模型体内对抗炎症的效果, 发现 EXOs 是降低 OA 大鼠血清中趋化因子和细胞因子的最有效治疗方法, 与单独使用 MSC 相比, 具有统计学意义。因此, hucMSCs-EXOs 有望成为无细胞治疗 OA 的新策略。

3 hUCB-MSCs 治疗 OA 的安全性

hUCB-MSCs 凭借自身的优势, 已经成为再生医学的新候选者, 但在开发基于 MSCs 的治疗方法时, 安全性是首要考虑的问题。到目前为止, hUCB-MSCs 疗法的安全性已经在多个研究中进行了测试, 并发现通常是安全的。Chung 等^[17] 将同种异体 hUCB-MSCs 植入经过 HTO 治疗后的 KOA 患者膝关节中, 术前检查显示, 所有膝关节均有 ICRS IV 级软骨损伤, 第二次关节镜检查软骨再生情况有所改善, 术后随访至少 1 年, 没有发现任何明显的不良反应。Matas 等^[38] 探讨了单次和多次注射 hUCB-MSCs 对 KOA 患者的安全性和有效性, 在 12 个月的随访期间, 未发生死亡、永久性残疾、肿瘤或脓毒性关节炎等严重不良反应; 病例中常见的不良反应是急性滑膜炎和疼痛, 但这些不良反应均为短暂性, 休息或口服非甾体类抗炎药可以缓解。Samara 等^[39] 在超声引导下采用关节内注射 hUCB-MSCs 治疗 KOA, 对 16 例晚期 KOA 患者使用两剂 hUCB-MSCs 治疗, 两次治疗间隔 1 个月, 并对这些患者进行了至少 4 年的随访, 期间没有观察到任何局部或全身的长期不良事件; 在 12 和 48 个月时随访时功能和疼痛改善, 12 个月时 MRI 扫描中软骨丢失、骨赘、骨髓病变、积液和滑膜炎的情况均改善, 软骨下硬化的改善非常显著, 这表明通过关节内注射 hUCB-MSCs 对 KOA 患者是安全有效的。

总体来看, hUCB-MSCs 治疗 OA 临床疗效可观, 且具有良好的安全性, 但干细胞疗法仍处于临床试验阶段, 大多数研究随访期较短, 所以仍需更多循证医学支持。

4 小结与展望

综上所述, 目前的研究表明, hUCB-MSCs 及其外泌体与其他来源 MSCs 相比, 具有无创采集、易于获取、可长时间保存、低免疫原性和高增值性等许多优势; 并且有研究证实, hUCB-MSCs 在临床应用中软骨修复能力更好, 且没有出现骨赘形成或软骨退变的现象, 因此被认为是治疗 OA 很有前景的候选者。

现有结果已经证实了 hUCB-MSCs 治疗 OA 的有效性和安全性, 它通过促进软骨再生, 调节免疫微环境, 抗炎作用以及旁分泌作用等机制来缓解 OA 进展。但是现有的大多临床试验存在样本量少、随访时

间短等不足, 因此还需要更多的临床研究来促进此治疗方法的成熟。目前对于 hucMSCs-EXOs 治疗潜力的研究仍处于初步阶段。首先大多数研究的对象局限于小动物模型, 缺乏大动物实验模型和临床研究证据; 其次, 外泌体参与细胞间通讯是通过传递特定的生物活性分子来实现的, 然而迄今为止, 除 miRNAs 之外, 其他生物活性分子在 OA 中起作用的详细机制尚不清楚。此外, 对于 hUCB-MSCs 最佳治疗剂量、注射频率、植入方式、外泌体提取和保存等问题仍未达成共识。因此, 还需要进行更深入的研究来明确这些问题, 建立相应的标准化路径, 为 hUCB-MSCs 及其外泌体治疗 OA 提供充分的依据。

利益冲突声明 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 田思嫚: 课题设计及实施和论文写作、采集分析和解释数据、统计分析、行政、技术或材料支持; 牛映祯: 课题设计与实施、分析和解释数据、统计分析、论文审阅及指导; 马隽: 课题实施、分析和解释数据、统计分析、论文审阅及指导; 董江涛: 课题设计、分析和解释数据、获取研究经费及行政、技术或材料支持、指导及支持性贡献。

参考文献

- [1] Castrogiovanni P, Di Rosa M, Ravalli S, et al. Moderate physical activity as a prevention method for knee osteoarthritis and the role of synoviocytes as biological key [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (3): 511. DOI: 10.3390/ijms20030511.
- [2] Jo H, Brito S, Kwak BM, et al. Applications of mesenchymal stem cells in skin regeneration and rejuvenation [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (5): 2410. DOI: 10.3390/ijms22052410.
- [3] Kim Y, Choi J, Kim K. Mesenchymal stem cell-derived exosomes for effective cartilage tissue repair and treatment of osteoarthritis [J]. *Biotechnol J*, 2020, 15 (12): e2000082. DOI: 10.1002/biot.202000082.
- [4] Hu Z, Jiang Z, Meng S, et al. Research progress on the osteogenesis-related regulatory mechanisms of human umbilical cord mesenchymal stem cells [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2023, 19 (5): 1252-1267. DOI: 10.1007/s12015-023-10521-5.
- [5] Gomes A, Coelho P, Soares R, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells in type 2 diabetes mellitus: the emerging therapeutic approach [J]. *Cell Tissue Res*, 2021, 385 (3): 497-518. DOI: 10.1007/s00441-021-03461-4.
- [6] Li Y, Xu W, Li Q, et al. 3D biomaterial P scaffolds carrying umbilical cord mesenchymal stem cells improve biointegration of keratoprosthesis [J]. *Biomed Mater*, 2022, 17 (5): 35790151. DOI: 10.1088/1748-605X/ac7e98.
- [7] Lee DH, Kim SJ, Kim SA, et al. Past, present, and future of cartilage restoration: from localized defect to arthritis [J]. *Knee Surg Relat Res*, 2022, 34 (1): 1. DOI: 10.1186/s43019-022-00132-8.
- [8] Chen Y, Shen H, Ding Y, et al. The application of umbilical cord-

- derived MSCs in cardiovascular diseases [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25 (17) : 8103–8114. DOI: 10.1111/jcmm.16830.
- [9] Iwatani S, Yoshida M, Yamana K, et al. Isolation and characterization of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells from preterm and term infants [J]. *J Vis Exp*, 2019, 143: 73435–519. DOI: 10.3791/58806.
- [10] Mankuzhy PD, Ramesh ST, Thirupathi Y, et al. The preclinical and clinical implications of fetal adnexa derived mesenchymal stromal cells in wound healing therapy [J]. *Wound Repair Regen*, 2021, 29 (3) : 347–369. DOI: 10.1111/wrr.12911.
- [11] 陈有荣, 林霖, 颜昕, 等. 局灶性关节软骨缺损外科治疗的研究现状 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29 (12) : 1100–1104. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.12.10.
Chen YR, Lin L, Yan X, et al. Current status of surgical treatment of focal articular cartilage defect [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2021, 29 (12) : 1100–1104. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.12.10.
- [12] 潘富伟, 王翔, 熊轶喆, 等. 河蚌葡聚糖 HBP-A 对豚鼠膝关节软骨退变的影响 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (19) : 1781–1785. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.19.11.
Pan FW, Wang X, Xiong YZ, et al. Effect of dextran HBP-A on cartilage degeneration of guinea pig knee [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2022, 30 (19) : 1781–1785. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.19.11.
- [13] Liu S, Hou KD, Yuan M, et al. Characteristics of mesenchymal stem cells derived from Wharton's jelly of human umbilical cord and for fabrication of non-scaffold tissue-engineered cartilage [J]. *J Biosci Bioeng*, 2014, 117 (2) : 229–235. DOI: 10.1016/j.jbiosc.2013.07.001.
- [14] Ekram S, Khalid S, Bashir I, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells and their chondrogenic derivatives reduced pain and inflammation signaling and promote regeneration in a rat intervertebral disc degeneration model [J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476 (8) : 3191–3205. DOI: 10.1007/s11010-021-04155-9.
- [15] Zhou Y, Zhao Y, Wu Y, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate rat knee osteoarthritis via activating Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2023, 4 (5) : 513–522. DOI: 10.2174/1574888X18666230428094400.
- [16] Kim M, Ahn J, Lee J, et al. Combined mesenchymal stem cells and cartilage acellular matrix injection therapy for osteoarthritis in goats [J]. *Tissue Eng Regen Med*, 2022, 19 (1) : 177–187. DOI: 10.1007/s13770-021-00407-3.
- [17] Chung YW, Yang HY, Kang SJ, et al. Allogeneic umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells combined with high tibial osteotomy: a retrospective study on safety and early results [J]. *Int Orthop*, 2021, 45 (2) : 481–488. DOI: 10.1007/s00264-020-04852-y.
- [18] Park YB, Lee HJ, Nam HC, et al. Allogeneic umbilical cord-blood-derived mesenchymal stem cells and hyaluronate composite combined with high tibial osteotomy for medial knee osteoarthritis with full-thickness cartilage defects [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2023, 59 (1) : 148. DOI: 10.3390/medicina59010148.
- [19] 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 [J]. *Regen Ther*, 2020, 14: 32–39. DOI: 10.1016/j.reth.2019.10.003.
- [20] Park YB, Song M, Lee CH, et al. 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. DOI: 10.1002/jor.22950.
- [21] 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 [J]. *Arthroscopy*, 2021, 37 (8) : 2521–2530. DOI: 10.1016/j.arthro.2021.02.022.
- [22] Ryu DJ, Jeon YS, Park JS, et al. Comparison of Bone marrow aspirate concentrate and allogenic human umbilical cord blood derived mesenchymal stem cell implantation on chondral defect of knee: assessment of clinical and magnetic resonance imaging outcomes at 2-year follow-up [J]. *Cell Transpl*, 2020, 29: 963689720943581. DOI: 10.1177/0963689720943581.
- [23] Yang G, Shao J, Lin J, et al. Transplantation of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells improves cartilage repair in a rabbit model [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 6380141. DOI: 10.1155/2021/6380141.
- [24] Warmink K, Vinod P, Korthagen NM, et al. Macrophage-driven inflammation in metabolic osteoarthritis: implications for biomarker and therapy development [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (7) : 6112. DOI: 10.3390/ijms24076112.
- [25] Galipeau J, Krampera M, Barrett J, et al. International society for cellular therapy perspective on immune functional assays for mesenchymal stromal cells as potency release criterion for advanced phase clinical trials [J]. *Cytotherapy*, 2016, 18 (2) : 151–159. DOI: 10.1016/j.jcyt.2015.11.008.
- [26] Voisin C, Cauchois G, Reppel L, et al. Are the immune properties of mesenchymal stem cells from Wharton's jelly maintained during chondrogenic differentiation [J]. *J Clin Med*, 2020, 9 (2) : 423. DOI: 10.3390/jcm9020423.
- [27] 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 [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1) : 13854. DOI: 10.1038/s41598-019-50435-2.
- [28] 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 [J]. *Bone Joint Res*, 2021, 10 (3) : 226–236. DOI: 10.1302/2046-3758.103.BJR-2020-0206.R2.
- [29] Maqsood M, Kang M, Wu X, et al. Adult mesenchymal stem cells and their exosomes: Sources, characteristics, and application in regenerative medicine [J]. *Life Sci*, 2020, 256: 118002. DOI: 10.

- 1016/j.lfs.2020.118002.
- [30] 寇龙威, 郭珈宜, 李峰, 等. 外泌体在修复骨关节炎软骨损伤中的应用 [J]. 中国矫形外科杂志, 2020, 28 (22): 2073-2076. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2020.22.13.
- Kou LW, Guo JY, Li F, et al. Application of exosomes in repairing cartilage damage in osteoarthritis [J]. Orthopedic Journal of China, 2020, 28 (22): 2073-2076. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2020.22.13.
- [31] 胥云飞, 胡兆林, 江晨阳, 等. 人脐带血干细胞外泌体对大鼠股骨头坏死的影响 [J]. 中国矫形外科杂志, 2023, 31 (8): 724-729. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.08.11.
- Xu YF, Hu ZL, Jiang CY, et al. Effect of human cord blood stem cell exosomes on femoral head necrosis in rats [J]. Orthopedic Journal of China, 2023, 31 (8): 724-729. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.08.11.
- [32] Yaghoubi Y, Movassaghpour A, Zamani M, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells derived-exosomes in diseases treatment [J]. Life Sci, 2019, 233: 116733. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116733.
- [33] Zhou H, Shen X, Yan C, et al. Extracellular vesicles derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate osteoarthritis of the knee in mice model by interacting with METTL3 to reduce m6A of NLRP3 in macrophage [J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13 (1): 322. DOI: 10.1186/s13287-022-03005-9.
- [34] Li K, Yan G, Huang H, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of the extracellular vesicles derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells on osteoarthritis via M2 macrophages [J]. J Nanobiotechnology, 2022, 20 (1): 38. DOI: 10.1186/s12951-021-01236-1.
- [35] Zhang Q, Cao L, Zou S, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles carrying MicroRNA-181c-5p promote BMP2-induced repair of cartilage injury through inhibition of SMAD7 expression [J]. Stem Cells Int, 2022, 2022: 1157498. DOI: 10.1155/2022/1157498.
- [36] 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 [J]. Int J Nanomed, 2021, 16: 8185-8202. DOI: 10.2147/IJN.S336062.
- [37] Morente-López M, Mato-Basalo R, Lucio-Gallego S, et al. Therapy free of cells vs human mesenchymal stem cells from umbilical cord stroma to treat the inflammation in OA [J]. Cell Mol Life Sci, 2022, 79 (11): 557. DOI: 10.1007/s00018-022-04580-z.
- [38] 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.
- [39] Samara O, Jafar H, Hamdan M, et al. Ultrasound-guided intra-articular injection of expanded umbilical cord mesenchymal stem cells in knee osteoarthritis: a safety/efficacy study with MRI data [J]. Regen Med, 2022, 17 (5): 299-312. DOI: 10.2217/rme-2021-0121.
- (收稿:2023-09-27 修回:2024-06-27)
(同行评议专家:)
(本文编辑:)