

人脐带血间充质干细胞治疗膝关节骨关节炎疗效研究

孙月¹, 刘欣伟², 向杜磊^{2,4}, 赵根^{2,5}, 李涵^{2,4}, 金文铭^{2,3}

北部战区总医院 1. 医学信息数据室; 2. 骨科 辽宁 沈阳 110016; 3. 中国医科大学北部战区总医院研究生培养基地 辽宁 沈阳 110016; 4. 锦州医科大学北部战区总医院研究生联合培养基地 辽宁 沈阳 110016; 5. 大连医科大学北部战区总医院研究生联合培养基地 辽宁 沈阳 110016

[摘要] 目的 探讨人脐带血间充质干细胞(UC-MSCs)治疗膝关节骨关节炎的临床疗效和安全性。方法 选取自 2018 年 1 月至 2019 年 5 月收治的 48 例膝关节骨关节炎患者为研究对象。根据随机数字表法将患者分为 UC-MSCs 组和安慰剂组 每组各 24 例。UC-MSCs 组患者给予膝关节腔内注射 UC-MSCs 治疗 安慰剂组患者膝关节腔内注射生理盐水。随访 12 个月 比较两组患者的 WOMAC、Lysholm 评分; 观察两组患者注射 UC-MSCs 后的软骨缺损变化情况以及安全性等。结果 治疗 6、12 个月, UC-MSCs 组患者的 WOMAC 评分均较治疗前明显下降, Lysholm 评分均较治疗前明显提高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 安慰剂组患者的 WOMAC、Lysholm 评分与治疗前比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 6、12 个月, UC-MSCs 组患者的 WOMAC 评分均明显低于安慰剂组, Lysholm 评分均明显高于安慰剂组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。随访 12 个月, 两组患者均未发现严重不良事件。结论 膝关节腔内注射 UC-MSCs 治疗膝关节骨关节炎疗效更佳, 且安全性较高。

[关键词] 膝关节; 骨关节炎; 脐带血间充质干细胞

中图分类号: R684.3

DOI: 10.16048/j.issn.2095-5561.2022.01.03

文章编号: 2095-5561(2022)01-0007-04

Effect of human umbilical cord blood mesenchymal stem cells in the treatment of knee osteoarthritis

SUN Yue, LIU Xin-wei, XIANG Du-lei, ZHAO Gen, LI Han, JIN Wen-ming (Room of Medical Information&Data, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110016, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and safety of umbilical cord blood mesenchymal stem cells (UC-MSCs) in the treatment of knee osteoarthritis. **Methods** A retrospective study was performed on 48 cases of patients with knee osteoarthritis from January 2018 to May 2019. The patients were randomly divided into UC-MSCs group and placebo group. Patients in the UC-MSCs group were treated with intracavitary injection of UC-MSCs, and patients in the placebo group were treated with intracavitary injection of normal saline. After 12 months of follow-up, WOMAC and Lysholm scores were compared between the two groups. The safety and changes of cartilage defects after UC-MSCs injection were observed in the two groups. **Results** After 6 and 12 months of treatment, the WOMAC score of UC-MSCs group were significantly lower than before treatment, and Lysholm score of UC-MSCs group were significantly higher than before treatment ($P < 0.05$). There were no significant differences in WOMAC and Lysholm scores in placebo group compared with before treatment ($P > 0.05$). After 6 and 12 months of treatment, the WOMAC score of UC-MSCs group was significantly lower than that of placebo group, and Lysholm score was significantly higher than that of placebo group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). After 12 months of follow-up, no serious adverse events were found in both groups. **Conclusion** UC-MSCs intravenously injected into the knee for the treatment of knee osteoarthritis has good efficacy and high safety.

Key words: Knee joint; Osteoarthritis; Umbilical cord blood mesenchymal stem cells

军事训练伤致膝关节功能障碍较常见的疾病为半月板损伤、软骨损伤、关节炎,如未得到及时的治疗,极易继发膝关节骨关节炎。膝关节骨关节炎的临床症状表现为关节疼痛、压痛、僵硬、关节肿胀、活动受限、关节不稳及畸形等。有研究报道,全球 60 岁以上人群中,男性发病率约 10%,女性发病

率约 18%,约 80% 膝关节骨关节炎患者行动受限,约 25% 患者导致残疾^[1]。近年来,人脐带血间充质干细胞(umbilical cord blood mesenchymal stem cells, UC-MSCs)被用于治疗骨关节炎,因其易于获取且较为安全而备受关注^[2-4]。此外,UC-MSCs 可释放生长因子和细胞因子,由于骨关节炎的病理生理学基于退化和炎症,因此,UC-MSCs 不仅具有旁分泌作用,还能降低免疫反应、修复局部组织、改善关节内环境^[5-8]。目前,关节内注射骨髓间充质干

基金项目:沈阳联勤保障中心自选科研项目(2020-485)

第一作者:孙月(1984-)女,辽宁沈阳人,硕士

通信作者:金文铭, E-mail: 505263063@qq.com

细胞、脂肪间充质干细胞治疗膝关节骨关节炎已取得一定的临床疗效^[9-11],但 UC-MSCs 治疗膝关节骨关节炎的相关研究较少。因此,本研究旨在探讨 UC-MSCs 治疗膝关节骨关节炎的临床疗效和安全性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般方法

选取自 2018 年 1 月至 2019 年 5 月收治的 48 例膝关节骨关节炎患者为研究对象。根据随机数字表法将患者分为 UC-MSCs 组与安慰剂组,每组各 24 例。UC-MSCs 组:男性 20 例,女性 4 例;年龄范围 18~50 岁,年龄(35±5)岁。安慰剂组:男性 15 例,女性 9 例;年龄范围 19~46 岁,年龄(35±5)岁。两组患者在性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)诊断为膝关节骨关节炎;(2)无其他自身免疫性或全身性疾病;(3)同意不参加其他研究,并在参加本研究期间不接受其他骨性关节炎治疗。排除标准:(1)入组 1 年内有酗酒或有静脉药瘾者;(2)除骨性关节炎以外的严重全身性疾病,研究者认为可能会干扰受试者治疗或依从性,包括未被控制的具有临床意义的泌尿、循环、呼吸、神经、精神、消化、内分泌等系统疾病;(3)合并类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、系统性硬化症、多软骨炎等弥漫性结缔组织病;(4)强制性脊柱炎、与感染因素相关的关节炎、伴有有关节表现的骨和软骨疾病、结节病、银屑病、痛风、结核等;(5)患有恶性肿瘤或有恶性肿瘤病史者;(6)过敏体质、曾有对血制品过敏史。本研究经医院伦理委员会审批通过,所有患者或家属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

UC-MSCs 组患者给予膝关节腔内 2 次注射 2×10^7 个 UC-MSCs,每次间隔 3 周。安慰剂组患者给予膝关节腔内注射生理盐水 2 次,每次间隔 3 周。两组患者均在注射后 6、12 个月进行随访,每次就诊时,进行疗效和安全性评估。

1.3 疗效判定标准

采用 WOMAC 评分根据患者临床症状、关节炎及疼痛严重程度评价患者的临床疗效;Lysholm 评分根据支撑、交锁、疼痛、肿胀,关节稳定性等指标评价半月板损伤的膝关节功能^[12]。

1.4 观察指标

(1)安全性,记录患者不良反应发生时间、严重程度及处理措施。(2)影像学检查软骨缺损大小和深度。MRI 检查中软骨缺损的深度根据改良的 Noyes 分级系统进行分类^[13]。为在 MRI 检查中计算软骨缺损大小,在矢状(前后)和冠

状(内外侧)图像中分析隔室中具有改良 Noyes 分级中 3 级和 4 级的软骨缺损最大直径。

软骨缺损面积 = 矢状前后直径 × 冠状内外侧直径

1.5 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例(百分率)表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 WOMAC 评分比较

治疗前,两组患者的 WOMAC 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 6、12 个月,UC-MSCs 组患者的 WOMAC 评分均较治疗前明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$);安慰剂组患者的 WOMAC 评分与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 6、12 个月,UC-MSCs 组患者的 WOMAC 评分均明显低于安慰剂组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者 WOMAC 评分比较($\bar{x} \pm s$, 评分/分)

组别	治疗前	治疗 6 个月	治疗 12 个月
安慰剂组	59.0 ± 9.3	54.5 ± 10.7	52.2 ± 11.3
UC-MSCs 组	60.0 ± 11.0	42.7 ± 10.1 ^①	26.7 ± 13.3 ^①
P 值	>0.05	<0.05	<0.05

注:与本组治疗前比较,^① $P<0.05$

2.2 Lysholm 评分

治疗前,两组患者的 Lysholm 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 6、12 个月,UC-MSCs 组患者的 Lysholm 评分均较治疗前明显提高,差异有统计学意义($P<0.05$);安慰剂组患者的 Lysholm 评分与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 6、12 个月,UC-MSCs 组患者的 Lysholm 评分均明显高于安慰剂组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者 Lysholm 评分比较($\bar{x} \pm s$, 评分/分)

组别	治疗前	治疗 6 个月	治疗 12 个月
安慰剂组	67.2 ± 10.3	68.3 ± 8.3	68.5 ± 9.5
UC-MSCs 组	66.5 ± 11.1	72.5 ± 10.9 ^①	86.5 ± 10.7 ^①
P 值	>0.05	<0.05	<0.05

注:与本组治疗前比较,^① $P<0.05$

2.3 两组患者 MRI 指标比较

治疗后 12 个月,

UC-MSCs 组患者软骨缺损面积与治疗前比较无明显进展;安慰剂组患者软骨缺损面积较治疗前增

加。见图 1~2。

2.4 两组患者的安全性比较 UC-MSCs 组 9 例患

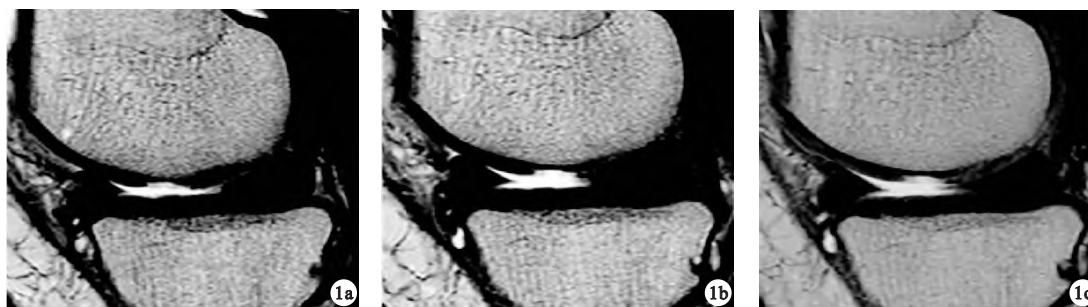


图 1 UC-MSCs 组患者左膝关节 MRI (a. 治疗前; b. 治疗后 6 个月; c. 治疗后 12 个月)

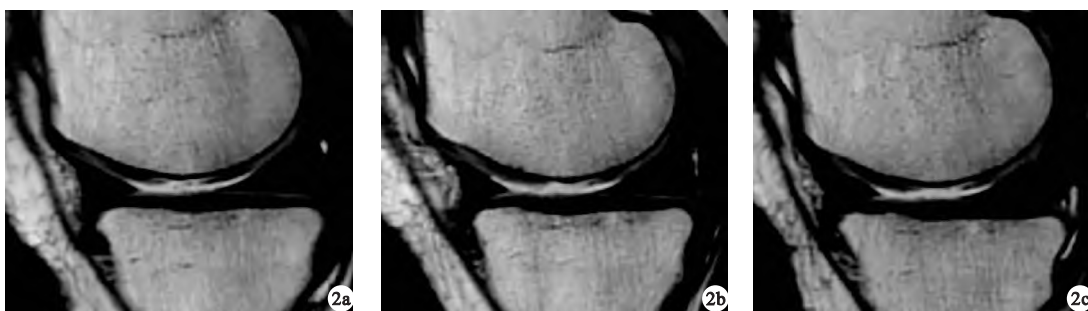


图 2 安慰剂组患者左膝关节 MRI (a. 治疗前; b. 治疗后 6 个月; c. 治疗后 12 个月)

者出现关节疼痛、肿胀等不良反应。安慰剂组 1 例患者出现关节积液。两组患者均通过服用非甾体抗炎药后恢复。无患者因发生不良事件而停止研究。

3 讨论

膝关节骨关节炎是一种以关节软骨变性破坏、周围软组织炎症增生、软骨下骨硬化裸露和骨赘形成为特征的一种难治性疾病,其发病率随年龄增长而增高^[10]。有研究报道,膝关节骨关节炎患者在关节内注射骨髓间充质干细胞 12 个月后,MRI 显示患者原来软骨缺损的位置出现纤维软骨的生长^[9,11]。有研究显示,注射脂肪间充质干细胞 12 个月,关节镜检查可以看到镜下存在软骨再生^[14]。本研究结果显示,膝关节骨关节炎患者关节内注射 UC-MSCs 可获得满意的临床疗效和功能改善,且随访 12 个月,未发生不良事件。注射 UC-MSCs 12 个月后,UC-MSCs 组患者的 WOMAC 总分显著降低。这说明,关节内注射 UC-MSCs 可以在 12 个月内明显改善膝关节骨关节炎患者的临床症状。因此,关节内注射 UC-MSCs 将是治疗骨关节

炎的一个可行的选择。在本研究中,注射 UC-MSCs 后的膝关节 MRI 影像显示,软骨缺损面积未增加,但安慰剂组患者的软骨缺损面积增加。这说明,注射 UC-MSCs 可抑制膝关节骨关节炎患者软骨缺损进程。本研究中,UC-MSCs 组 9 例患者出现膝关节疼痛肿胀和活动范围受限,但均通过口服非甾体抗炎药缓解,这亦为今后的临床治疗方案提供了一些选择。但本研究尚存在一定的局限性,纳入的样本量较小,不足以充分说明 MRI 结果的准确性;WOMAC 评分和 Lysholm 评分是主观结果,可能因患者主观感觉不同而存在误差;随访时间较短,今后需要扩大样本量,作长期随访的对照研究来进一步证实其疗效。

综上所述,关节腔内注射 UC-MSCs 治疗膝关节骨关节炎可改善患者的临床症状,延缓炎症进展。

参考文献:

- [1] Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis [J]. Lancet, 2019, 393(10182): 1745-1759.
- [2] Barry F, Murphy M. Mesenchymal stem cells in joint disease and repair [J]. Nat Rev Rheumatol, 2013, 9(10): 584-594.

- [3] Horie M ,Choi H ,Lee RH ,et al. Intra-articular injection of human mesenchymal stem cells(MSCs) promote rat meniscal regeneration by being activated to express Indian hedgehog that enhances expression of type II collagen [J]. *Osteoarthritis Cartilage* ,2012 , 20(10) :1197-1207.
- [4] Caplan AI. Why are MSCs therapeutic? New data: new insight [J]. *J Pathol* 2009 217(2) :318-324.
- [5] Yang SH ,Wu CC ,Shih TT ,et al. In vitro study on interaction between human nucleus pulposus cells and mesenchymal stem cells through paracrine stimulation [J]. *Spine(Phila Pa 1976)* ,2008 , 33(18) :1951-1957.
- [6] Reesink HL ,Sutton RM ,Shurer CR ,et al. Galectin-1 and galectin-3 expression in equine mesenchymal stromal cells(MSCs) ,synovial fibroblasts and chondrocytes ,and the effect of inflammation on MSC motility [J]. *Stem Cell Res Ther* 2017 8(1) :243.
- [7] Wei CC ,Lin AB ,Hung SC. Mesenchymal stem cells in regenerative medicine for musculoskeletal diseases: bench ,bedside ,and industry [J]. *Cell Transplant* 2014 23:505-512.
- [8] Im GI. Tissue engineering in osteoarthritis: current status and prospect of mesenchymal stem cell therapy [J]. *BioDrugs* ,2018 , 32(3) :183-192.
- [9] Vega A ,Martín-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.
- [10] Lamo-Espinosa JM ,Prósper F ,Blanco JF ,et al. Long-term efficacy of autologous bone marrow mesenchymal stromal cells for treatment of knee osteoarthritis [J]. *J Transl Med* 2021 ,19(1) :506.
- [11] Hermigou J ,Vertongen P ,Rasschaert J ,et al. Role of scaffolds , subchondral ,intra-articular injections of fresh autologous bone marrow concentrate regenerative cells in treating human knee cartilage lesions: different approaches and different results [J]. *Int J Mol Sci* 2021 22(8) :3844.
- [12] Bellamy N ,Buchanan WW ,Goldsmith CH ,et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee [J]. *J Rheumatol* ,1988 ,15(12) :1833-1840.
- [13] Kijowski R ,Blankenbaker DG ,Davis KW ,et al. Comparison of 1.5- and 3.0-T MR imaging for evaluating the articular cartilage of the knee joint [J]. *Radiology* 2009 250(3) :839-848.
- [14] 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 [J]. *Stem Cells* ,2014 , 32(5) :1254-1266.

(收稿日期: 2021-09-10)

诚挚期待您的投稿

《创伤与急危重病医学》杂志(国际标准连续出版物号 ISSN 2095-5561 , 中国标准连续出版物号 CN 21-1588/R) 是由国家新闻出版总署批准的公开出版物。本刊由沈阳联勤保障中心主管、北部战区总医院主办 , 以国内外从事创伤与急危重病等相关学科的广大临床医师为主要读者和作者对象; 以面向临床 , 突出实用 , 注重传播创伤与急危重病医学最新研究进展及临床救治中难点、热点的争鸣讨论为重点; 以促进和提高广大临床医师救治水平为办刊宗旨。本刊为中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊) 、ASPT 来源期刊、中国期刊网来源期刊 , 由中国知网(www.cnki.net) 、万方数据(www.wanfangdata.com.cn) 等全文收录; 具有较高的学术性、实用性及可读性。

本刊主要栏目: 专家笔谈、专题笔谈、论著、临床报道、综述、病例报告、作者·读者·编者等。

本刊为双月刊 , 单月 25 日出版。使用国际标准开本 , 大 16 开 , 每期 64 页。

欢迎踊跃投稿。

投稿请登录本刊网站 <http://csjb.cbpt.cnki.net>

地 址: 辽宁省沈阳市和平区光荣街 5 号 邮编: 110003

电 话: 024-28853107 024-28853108

E-mail: csjwzbyx@163.com