

人脐带间充质干细胞在骨科疾病中的研究进展

王学中, 刘子林, 陈俊文, 彭普基, 邓爽, 彭昊

(武汉大学人民医院骨科, 武汉 430060)

中图分类号: R681

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2023)04-0717-08

摘要: 人脐带间充质干细胞(HUC-MSCs)是一种典型的成体干细胞,具有多向分化潜能。HUC-MSCs 还具有促进组织修复、调节免疫反应和抗癌等特性,使其在再生医学中得到广泛关注。HUC-MSCs 有望成为临床干细胞疗法的最佳候选细胞。目前,骨缺损、骨关节炎、股骨头坏死、骨质疏松、脊髓损伤、椎间盘退变、糖尿病足溃疡等骨科疾病的常规治疗方法尚存在一些缺点和局限,很难针对发病机制进行有效治疗,需要寻找新的替代疗法。HUC-MSCs 能分化为骨和软骨,修复受损组织。未来基于 HUC-MSCs 的组织工程技术可能在骨科疑难疾病的治疗中大规模推广。

关键词: 人脐带间充质干细胞; 骨缺损; 股骨头坏死; 骨关节炎; 骨质疏松; 脊髓损伤; 椎间盘退变; 糖尿病足溃疡

Research Progress of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells in Orthopedic Diseases

WANG Xuezhong, LIU Zilin, CHEN Junwen, PENG Puji, DENG Shuang, PENG Hao

Department of Orthopedics, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: PENG Hao, Email: penghao5868@163.com

Abstract: Human umbilical cord mesenchymal stem cells (HUC-MSCs) are typical adult stem cells with multidirectional differentiation potential. HUC-MSCs have received extensive attention in regenerative medicine due to their properties of promoting tissue repair, regulating immune response and anti-cancer. HUC-MSCs are expected to be the optimal candidate cells for clinical stem cell therapy. At present, for bone defects, osteoarthritis, femoral head necrosis, osteoporosis, spinal cord injury, intervertebral disc degeneration, diabetic foot ulcers, the conventional treatments still have some shortcomings and limitations, which are not aiming at the pathogenesis effectively, and new alternative treatments need to be explored. HUC-MSCs can differentiate into bone and cartilage cells to repair damaged tissues. In the future, the tissue engineering technology based on HUC-MSCs may be widely promoted in the treatment of difficult orthopedic diseases.

Keywords: Human umbilical cord mesenchymal stem cells; Bone defect; Femoral head necrosis; Osteoarthritis; Osteoporosis; Spinal cord injury; Intervertebral disc degeneration; Diabetic foot ulcers

近年来,干细胞疗法受到越来越多的关注。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是具有自我更新能力和多向分化潜能的基质细胞,可以从脐带血、脐带、脂肪组织、羊膜、胎盘、扁桃体、骨髓等组织中分离出来^[1],其中对骨髓 MSCs(bone marrow-MSCs, BM-MSCs)的研究最深入,但其来源有限、有创的分离和获取、与年龄相关的增殖与分化能力降低等特性限制了其应用^[2]。与 BM-MSCs 相比,

人脐带 MSCs(human umbilical cord -MSCs, HUC-MSCs)具有增殖潜能更高、非侵入性获取、免疫原性低、成瘤性低、伦理通畅等优势,因而具有更广阔的应用前景^[3]。

骨和软骨疾病如骨缺损、骨关节炎(osteoarthritis, OA)、糖尿病足溃疡等常导致患者疼痛、活动受限、畸形甚至致残,不仅给患者带来巨大痛苦,也给医疗卫生系统带来巨大负担^[4]。常规保守治疗和手术治疗存在诸多缺点,并发症较多,预后不佳,寻找新的替代疗法迫在眉睫。有研究表明, HUC-MSCs 可以增强软骨修复,预防 OA^[5]; 促进骨再生^[6],

DOI:10.3969/j.issn.1006-2084.2023.04.017

通信作者:彭昊,Email:penghao5868@163.com

治疗骨缺损和骨坏死;改善脊髓损伤后炎症^[7],治疗脊髓损伤;诱导肌腱再生^[8]。目前,HUC-MSCs、HUC-MSCs 来源的外泌体及其与各种支架材料的复合在骨科疾病的应用成为研究热点。现就 HUC-MSCs 在常见骨科疾病中的研究进展进行综述。

1 HUC-MSCs 概述

HUC-MSCs 是一种从脐带组织的脐带上皮、沃顿胶层、血管周围组织、血管内皮细胞或脐带血中分离得到的间充质干细胞,其中沃顿胶层、血管周围组织、脐带血是最常见的分离部位^[9]。HUC-MSCs 是一种多能干细胞,在特定条件下具有成骨、成软骨和成脂分化能力。HUC-MSCs 阳性表达 CD10、CD13、CD29、CD46、CD49、CD73、CD90、CD105、CD146、CD166 等表面标志物,不表达 CD14、CD19、CD34、CD45 等造血标志物^[10-12]。HUC-MSCs 的共刺激分子 CD86 和 CD40 含量较低,缺乏人类白细胞抗原 DR、主要组织相容性复合体 I、CD80,因此免疫原性较低,这是其作为同种异体细胞移植的重要优势^[13]。脐带组织是胎儿娩出后的无用组织,常被当作医疗废物处理。因此,HUC-MSCs 可以大规模提取,且是非侵入性操作,不涉及伦理问题。有研究表明,与 BM-MSCs 相比,HUC-MSCs 具有更强的增殖能力和分化潜能,而 BM-MSCs 的活力会随着供体年龄的增长而不同程度的下降^[14]。HUC-MSCs 在细胞因子相互作用时表现出极强的归巢特性,会优先迁移到病变部位^[15-16]。此外,HUC-MSCs 具有强大的旁分泌能力,可以分泌多种生物活性分子,包括生长因子、趋化因子和抗炎蛋白等^[17]。研究表明,HUC-MSCs 的作用主要取决于细胞的旁分泌功能,而不是早期的细胞替代和分化^[18]。以上这些特点对于 HUC-MSCs 的临床应用具有重大指导意义。

2 HUC-MSCs 在骨科疾病中的研究进展

目前,常见骨科疾病的发病率和致残率不断上升,干细胞疗法和组织工程为骨和软骨修复带来了新希望。与从骨髓中分离的 BM-MSCs 相比,从脐带组织或脐带血中分离出的 HUC-MSCs 在增殖能力、分化潜力、免疫学特征等方面具有更多优势,可能成为骨科干细胞疗法的优质候选细胞。

2.1 HUC-MSCs 治疗骨缺损 骨缺损通常由严重创伤、肿瘤切除、骨不连、感染等引起^[19],是临床难治性疾病。目前骨缺损的治疗方法主要包括

带血管蒂腓骨移植技术、诱导膜技术、骨搬运技术、交锁髓内钉联合骨移植技术、Cylindrical mesh 技术等。大段骨缺损单纯依靠机体自身难以实现缺损部位断端对接,需要植入填充材料。常用的骨缺损修复材料有自体骨、同种异体骨、金属材料、生物陶瓷、高分子材料及各种复合材料^[20-22]。大多数填充材料由于不能诱导骨再生、骨转化率低,治疗效果有限。长久以来,自体骨移植一直是治疗骨缺损的金标准^[23],但存在取骨量有限、手术疼痛、操作复杂以及感染等问题^[24]。

HUC-MSCs 具有良好的骨诱导性,基于 HUC-MSCs 的组织工程技术除了将 HUC-MSCs 与支架材料单纯联合应用外,在此基础上还可加入细胞因子、诱导剂、中西药成分、非编码 RNA 等,这大大提高了 HUC-MSCs 的成骨修复能力。Toyota 等^[25]的研究表明,与单纯植入羟基磷灰石和胶原相比,植入 HUC-MSCs + 羟基磷灰石和胶原在牙槽裂模型中有更丰富的骨形成;此外,HUC-MSCs 还参与了牙槽裂骨桥的形成,可诱导牙槽裂骨再生。Todeschi 等^[26]通过将负载 HUC-MSCs 的支架原位移植到小鼠颅骨缺损模型中发现,移植的 HUC-MSCs 通过改善小鼠体内微环境促进血管生成并诱导骨再生。Sun 等^[27]的研究同样证实,骨胶原基质与 HUC-MSCs 复合后促进了骨缺损模型中新骨的再生。这种单独使用外源细胞、外源细胞与生长因子结合、外源细胞与生长因子和支架材料三者结合的干细胞疗法均是通过干细胞极强的再生能力,在缺损部位进行增殖、分化,并诱导内源干细胞富集、增殖、分化等,从而诱导骨再生,治疗骨缺损。需要注意的是,在 HUC-MSCs 与支架材料体系中,对支架材料物理化学特性的评价尤为重要。支架材料的强度、生物相容性、可降解性、细胞毒性等将直接影响 HUC-MSCs 的成骨修复能力,未来对支架材料的研发可能是影响 HUC-MSCs 治疗骨缺损疗效与预后的关键。

2.2 HUC-MSCs 治疗 OA OA 是一种慢性退行性疾病,以软骨和滑膜的低度炎症为特征,这种无菌性炎症导致关节结构丧失和软骨进行性退化。OA 是一个日益严重的全球公共卫生问题,主要累及 65 岁以上的老年人^[28-29]。早期 OA 以保守治疗为主,主要包括服用非甾体抗炎药、局部理疗、关节腔内注射透明酸钠等,但这些治疗手段只能部分缓解症状,

延缓病情进展。晚期手术治疗需行人工关节置换术,虽能完全缓解症状,但存在费用高、使用寿命有限、假体松动等问题。

从根本上来说,再生修复受损的软骨才是治愈 OA 的关键。目前软骨再生技术主要包括软骨自我修复、骨髓刺激、软骨移植、软骨细胞移植、干细胞及软骨组织工程等^[30]。HUC-MSCs 不仅能分化为软骨细胞,诱导软骨再生,还能通过减少炎症反应、调节免疫微环境^[31]、维持软骨稳态^[32],进而阻止软骨破坏的进程,这是 HUC-MSCs 治疗 OA 的关键分子机制。Lee 等^[33]证实,HUC-MSCs 可减少软骨细胞的氧化应激和凋亡,促进软骨的修复和再生。Zhang 等^[34]的研究表明,关节腔内注射 HUC-MSCs 可阻止软骨降解、恢复软骨细胞增殖,抑制炎症反应,改善 OA。在一项随访 7 年的临床研究中,研究者将 HUC-MSCs 透明质酸水凝胶支架置入 7 例患者的软骨损伤处,术后 1 年组织学检查见透明软骨生成,3 年后磁共振成像显示再生软骨持续存在^[35],证明了 HUC-MSCs 再生修复软骨治疗 OA 的临床有效性。Kim 等^[36]的研究同样证明,HUC-MSCs 联合软骨脱细胞基质注射可减轻 OA 症状,诱导有效的软骨组织修复。

可见与传统治疗方法相比,HUC-MSCs 修复并再生受损的软骨是针对 OA 发病机制治疗的方法。通常细胞疗法中细胞的移植方式包括局部直接注射、静脉注射、联合支架材料移植等。局部直接注射会导致细胞损伤和存活率降低。静脉注射存在细胞利用率低、注射量大等问题。将 HUC-MSCs 嵌入到保护性载体即支架材料中是对直接注射、静脉注射的改良,是 HUC-MSCs 临床应用的突破性进展。这种基于细胞疗法的组织工程技术在临床疑难疾病的治疗中得到广泛应用。组织工程包括种子细胞、支架材料、生长刺激因子 3 个要素。HUC-MSCs 是一种理想的种子细胞,不仅能增殖分化为软骨细胞,还具有旁分泌功能,能分泌多种细胞刺激因子,而支架材料为其提供增殖分化的三维空间,未来搭载 HUC-MSCs 的组织工程技术是治疗 OA 有前景的方向。

2.3 HUC-MSCs 治疗股骨头坏死 股骨头坏死是不同致病因素使股骨头血液供应部分或完全中断而导致骨结构成分包括骨细胞、骨髓造血细胞及脂肪

细胞坏死的病理过程,最终股骨头出现塌陷、变形,导致髋关节功能障碍。股骨头坏死的发病原因可概括为创伤性因素和非创伤性因素,其中创伤性因素最常见,主要包括股骨颈骨折、髋关节后脱位等髋部损伤。非创伤性因素中糖皮质激素性与酒精性最常见^[37-38]。股骨头坏死发病机制假设有多种,如血液高凝学说、脂代谢紊乱学说、细胞凋亡学说、氧化应激学说等^[39],但目前尚无定论。非手术治疗效果有限,病情进展至中晚期,需行手术治疗。手术治疗又可分为手术保髋治疗和髋关节置换术。目前保髋术式主要有单通道或多通道髓芯减压术、截骨术、带血管蒂或不带血管蒂的植骨术等。但对于晚期患者,髋关节置换术是最终也是最佳治疗选择^[40]。然而,术后假体松动、感染、脱位、骨折以及年轻患者不可避免的二次手术或翻修手术是置换手术的不足之处。

鉴于传统治疗方法存在诸多缺陷,有必要寻找新的安全有效的替代疗法,在疾病早期对其进行预防,避免股骨头坏死进展到晚期。HUC-MSCs 由于具有高度的增殖和分化潜能,在股骨头坏死领域受到越来越多的关注。Chen 等^[41]采用动脉内灌注 HUC-MSCs 治疗股骨头坏死,治疗 12 和 24 个月后,股骨头坏死面积明显减小。HUC-MSCs 可向坏死区迁移,改善股骨头坏死。Tian 等^[42]的研究表明,HUC-MSCs 处理可提高血管内皮细胞体外成管、增殖和迁移能力,证实 HUC-MSCs 通过促进血管生成治疗糖皮质激素诱导的股骨头坏死。Qiu 等^[43]的研究证明了 HUC-MSCs 在体内对大鼠早期糖皮质激素诱导的股骨头坏死的预防作用。Kuang 等^[44]的研究证实 HUC-MSCs 来源的外泌体可改善糖皮质激素诱导的股骨头坏死。

HUC-MSCs 治疗股骨头坏死已经从前期的动物研究逐渐应用于临床治疗,但临床研究相对较少,其安全性和有效性仍需更多高质量研究和长期随访的证实,并且这些研究主要针对早期股骨头坏死(股骨头坏死国际分期 I、II 期)患者,对于晚期股骨头塌陷、骨细胞不可逆坏死患者的疗效仍需进一步验证。此外,细胞注射数量、频次及移植方法的参考标准尚未形成共识。未来利用基因组织工程修饰 HUC-MSCs 也是提高疗效的有益尝试。HUC-MSCs 衍生的外泌体可能成为治疗股骨头坏死的另一种选择。

2.4 HUC-MSCs 治疗骨质疏松 世界卫生组织将骨质疏松症定义为一种以骨量低、骨组织微结构损坏、骨脆性增加、易发生骨折为特征的全身性骨病, 双能 X 线测定的骨密度 T 值小于 -2.5 ^[45]。骨质疏松症分为原发性骨质疏松和继发性骨质疏松, 其中原发性骨质疏松包括绝经后骨质疏松(I 型)、老年骨质疏松(II 型)和特发性骨质疏松。继发性骨质疏松常因内分泌代谢疾病(如甲状腺功能亢进、甲状旁腺功能亢进)、药物作用(如激素)影响到骨代谢而引发。雌激素与骨质疏松症密不可分。研究表明, 雌激素可通过细胞因子、微 RNA、氧化应激、肠道菌群等影响骨代谢, 从而导致绝经后妇女易患骨质疏松症^[46]。

目前骨质疏松症主要采用药物治疗, 双膦酸盐(阿仑膦酸钠、唑来膦酸和利塞膦酸钠等)是目前应用最为广泛的抗骨质疏松药物, 其他防治药物还有钙剂、维生素 D、重组人甲状旁腺激素、选择性雌激素受体调节剂等^[47]。传统药物治疗存在费用高、周期长、药物不良反应多、患者依从性差等问题。HUC-MSCs 可通过修复受损的 BM-MSCs、提高成骨细胞活性、抑制破骨细胞活性、促进免疫调节、抑制炎症反应、促进血管再生等改善骨质疏松, 为未来临床治疗提供新的方向。An 等^[48]发现, HUC-MSCs 及其条件培养基有效阻止了去卵巢裸鼠的骨量丢失, 这种作用可能是通过 HUC-MSCs 的旁分泌实现的, 而不是直接植入的 HUC-MSCs, 但还需要更多的基础和临床研究进行证实。Fu 等^[49]的研究证实, HUC-MSCs 与成骨细胞、破骨细胞共培养后, 成骨细胞活性明显提高, 破骨细胞活性和分化能力明显降低。HUC-MSCs 通过抑制破骨细胞活性、增强成骨细胞活性, 促进去卵巢小鼠的骨形成。Hu 等^[50]的研究表明, HUC-MSCs 衍生的细胞外囊泡通过作用于 C-型凝集素域家族 11 成员 A 蛋白(一种强成骨蛋白), 促进去卵巢小鼠的骨量增多, 改善小鼠的骨质疏松。Yang 等^[51]证实, HUC-MSCs 来源的外泌体在体外可抑制 BM-MSCs 凋亡, 在体内可预防大鼠失用性骨质疏松。众多研究已证实了 HUC-MSCs 的促成骨作用, 但这些研究尚处在动物实验阶段, HUC-MSCs 用于临床治疗还存在细胞移植数量、细胞归巢率低、治疗时间窗不明确等问题, 未来需要更多试验探究 HUC-MSCs 临床应用的可行性。除此之外,

单纯骨质疏松症属于全身代谢性疾病, HUC-MSCs 作用方式、移植途径受到限制, 未来 HUC-MSCs 来源的外泌体可能是更好的选择。

2.5 HUC-MSCs 治疗脊髓损伤 脊髓损伤常由直接或间接暴力等创伤性因素引起, 如交通、工伤事故等, 非创伤性因素主要包括感染、炎症、缺血、神经退行性疾病、肿瘤以及某些先天性疾病等^[52]。由于脊髓特殊的解剖结构和生理功能, 损伤后常导致损伤节段以下肢体出现严重的运动和感觉功能障碍, 因此脊髓损伤是一种高致残率的疾病。神经再生和神经保护是治疗脊髓损伤的两个主要策略。神经再生治疗如 CethrinTM(一种 Rho 抑制剂)、抗 NOGO 抗体、基于细胞的疗法和生物工程材料等, 神经保护治疗如手术减压、甲泼尼龙、升高血压、利鲁唑、米诺环素、镁、治疗性低温和脑脊液引流等^[53]。固定、手术减压等神经保护措施有助于缓解脊髓的压力和随后发生的缺血、缺氧等继发性级联损伤, 但不能直接促进轴突修复和再生。

干细胞疗法和组织工程技术是近年来很有前景的神经再生方法。Yao 等^[54]构建了一种由辣根过氧化物酶和半乳糖氧化酶组成的双酶交联水凝胶支架, 用于与 HUC-MSCs 结合, 该支架用于小鼠脊髓损伤能够减轻炎症, 抑制细胞凋亡, 促进神经发生。Liao 等^[55]证实 HUC-MSCs 能促进脊髓损伤后运动功能的恢复, 减少细胞凋亡, 抑制脱髓鞘。Zhu 等^[7]研究发现, 3 个不同品系的 HUC-MSCs 移植均可通过减轻炎症反应促进脊髓损伤修复。Cao 等^[56]认为, 髓鞘内注射 1×10^6 HUC-MSCs/kg 是治疗大鼠亚急性脊髓损伤最适宜的细胞移植量。Tang 等^[57]通过随访急性和慢性脊髓损伤患者发现, 移植 HUC-MSCs 胶原支架可改善患者自主行走、肠道或膀胱感觉、皮肤排汗等脊髓损伤症状, 这一研究为 HUC-MSCs 治疗脊髓损伤的临床转化提供了有力支持。脊髓损伤后常导致囊腔和胶质瘢痕形成, 囊腔缺乏支持细胞迁移和轴突生长的基质, 是脊髓损伤治疗的重大挑战。HUC-MSCs 联合生物工程材料, 不仅能有效填补损伤灶, 还具有抑制炎症、调节免疫、再生轴突、形成神经元接力和再髓鞘化等作用, 这可能有助于推动 HUC-MSCs 的临床应用和提高其临床转化效率。HUC-MSCs 治疗脊髓损伤的研究由动物实验到临床试验、由 HUC-MSCs 单独使用到

与水凝胶材料联合取得了突破性进展,但临床应用还有一些问题需要解决,如移植干预时间、细胞移植数量、移植细胞能否存活、细胞移植的长期安全性和并发症等。

2.6 HUC-MSCs 治疗椎间盘退变 椎间盘由髓核、纤维环和软骨终板组成,主要成分是胶原纤维和弹性纤维。随着年龄增长,椎间盘发生退化、髓核内的渗透压降低、出现脱水、椎间盘失去原来的高度、髓核突破纤维环,导致椎间盘突出。突出的椎间盘会影响附近的结构(如黄韧带、关节突和神经根孔),这是老年人群椎间盘退变引起椎管狭窄和神经根性疼痛的主要原因^[58-59]。传统治疗手段如药物治疗、髓核等离子射频消融、髓核摘除术、椎间融合术等只能消除或缓解部分症状,不能修复椎间盘,且存在较多并发症。

细胞疗法是通过移植能够分泌功能性细胞外基质的细胞以恢复组织稳态,或移植具有免疫抑制和抗炎特性的细胞以调节局部微环境,从而达到治疗椎间盘退变的目的。研究表明,干细胞可分化为髓核细胞样表型,同时兼具免疫抑制和抗炎特性,是椎间盘修复的理想细胞来源。与 BM-MSCs 相比,HUC-MSCs 具有无创获取,免疫原性低、成瘤性低等优势,是治疗椎间盘退变新的替代方法。Leckie 等^[60]证实,用水凝胶支架搭载 HUC-MSCs 治疗椎间盘退变可以将磁共振成像、组织学和生物力学等测量指标恢复到非退变时期水平。Li 等^[61]的研究表明,含有 HUC-MSCs 的支架具有引导椎间盘再生的能力。Ekram 等^[62]将 HUC-MSCs 诱导分化后移植到大鼠椎间盘,改善了大鼠椎间盘退变引起的疼痛和炎症。Yuan 等^[63]发现,HUC-MSCs 来源的外泌体可以提高髓核细胞的活力,使其免于焦亡,可用于椎间盘退变的治疗。

尽管 HUC-MSCs 基于上述机制治疗椎间盘退变得部分证实,但是目前的研究还主要集中在体外实验和动物实验方面,处于临床转化的早期阶段,仍有一些问题需要解决:①细胞存活率,椎间盘内压力高,营养物质匮乏,如何提高 HUC-MSCs 在此环境中的存活率仍是一个难题。②患者选择,椎间盘退变是慢性退行性疾病,病程长,退变处于何种阶段适合细胞治疗尚不清楚。③动物模型,动物模型与人类椎间盘退变真实情况存在差异。④细胞移植

数量、支架材料的选择标准、远期安全性评价等。未来的研究应着眼于上述问题的解决。

2.7 HUC-MSCs 治疗糖尿病足溃疡 糖尿病足溃疡是糖尿病晚期最常见、最严重的并发症之一。溃疡创面经久不愈,易造成反复感染,若溃疡很深,引起骨感染会导致骨髓炎,许多晚期糖尿病患者截肢是由于骨髓炎^[64-65]。传统治疗糖尿病足溃疡的方法包括控制血糖、预防感染、手术清创、足部护理教育、患肢抬高。

近年来,一些新技术也被开发用于糖尿病足溃疡的治疗,如生物复合材料、负压吸引术、高压氧疗法、超声辅助清创术、自体富血小板血浆等。然而,这些治疗方法也存在局限性,创面愈合效果难以令人满意,患者截肢率仍然很高。研究表明,HUC-MSCs 可以通过增加低氧微环境中生长因子的分泌、促进上皮和肉芽组织生成、抗炎、调节免疫微环境、抑制细胞凋亡等机制促进创面愈合。Shi 等^[66]发现,HUC-MSCs 通过调节炎症反应,提供促进血管生成、细胞增殖和胶原沉积的生长因子,加速大鼠糖尿病足溃疡的愈合。Zhao 等^[67]证实,HUC-MSCs 通过刺激细胞角蛋白和细胞外基质形成,促进大鼠糖尿病足溃疡组织的上皮化,经 HUC-MSCs 治疗后,溃疡面积显著减小。Yue 等^[68]的研究表明,HUC-MSCs 中 c-Jun 过表达通过促进再上皮化和血管生成,加速糖尿病足溃疡创面愈合。另一项研究证实,HUC-MSCs 促进糖尿病足溃疡创面愈合的能力较成纤维细胞更强^[69]。此外,Yang 等^[70]发现,HUC-MSCs 来源的外泌体同样具有促进糖尿病足溃疡创面愈合的作用,这种基于生物材料的 HUC-MSCs 外泌体可能是一种促进糖尿病足溃疡创面组织再生的新的治疗方法。

以上基础研究完全转化为临床应用还需要进行更深入的研究。糖尿病患者的高血糖状态也会影响糖尿病足溃疡的愈合,HUC-MSCs 与其他药物联合应用或许疗效更好。此外,细胞最佳剂量、移植频率、移植途径以及治疗时间窗等问题也需要解决。未来 HUC-MSCs 移植治疗糖尿病足溃疡的临床安全性和有效性还需要更大样本量和更全面的临床试验来确定。

3 结语

目前,HUC-MSCs 在骨科疾病中的研究和应用

越来越深入,特别是骨组织工程中的支架材料搭载 HUC-MSCs 在体内、外模型中的研究。但 HUC-MSCs 在骨科疾病中的应用还存在一些问题和难点亟待解决,如移植细胞的存活率、治疗的时间窗、动物模型与人类疾病发病机制的差异、支架材料的优化、HUC-MSCs 迁移和定位的分子机制。HUC-MSCs 移植起作用的并非细胞本身,而是其旁分泌功能产生的细胞因子,这些细胞因子的种类和具体作用机制等也需要深入研究。这一系列问题使 HUC-MSCs 应用尚处于体外和动物模型阶段,并未转化为临床成果。相信未来随着这些问题的解决,HUC-MSCs 能够作为一种全新的治疗方法,解决目前棘手的临床难题,使更多患者获益。

参考文献

- [1] Naji A, Eitoku M, Favier B, *et al.* Biological functions of mesenchymal stem cells and clinical implications [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(17):3323-3348.
- [2] Galipeau J, Sensébé L. Mesenchymal stromal cells: Clinical challenges and therapeutic opportunities [J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 22(6):824-833.
- [3] Mebarki M, Abadie C, Larghero J, *et al.* Human umbilical cord-derived mesenchymal stem/stromal cells: A promising candidate for the development of advanced therapy medicinal products [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1):152.
- [4] Richardson SM, Kalamegam G, Pushparaj PN, *et al.* Mesenchymal stem cells in regenerative medicine: Focus on articular cartilage and intervertebral disc regeneration [J]. *Methods*, 2016, 99:69-80.
- [5] Perry J, Roelofs AJ, Mennan C, *et al.* Human mesenchymal stromal cells enhance cartilage healing in a murine joint surface injury model [J]. *Cells*, 2021, 10(8):1999.
- [6] Zhao ZH, Ma XL, Zhao B, *et al.* Naringin-inlaid silk fibroin/hydroxyapatite scaffold enhances human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell-based bone regeneration [J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(7):e13043.
- [7] Zhu X, Wang Z, Sun YE, *et al.* Neuroprotective effects of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells from different donors on spinal cord injury in mice [J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15:768711.
- [8] Yao Z, Li J, Xiong H, *et al.* MicroRNA engineered umbilical cord stem cell-derived exosomes direct tendon regeneration by mTOR signaling [J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1):169.
- [9] Rajasingh S, Sigamani V, Selvam V, *et al.* Comparative analysis of human induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells and umbilical cord mesenchymal stem cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(18):8904-8919.
- [10] Karahuseyinoglu S, Cinar O, Kilic E, *et al.* Biology of stem cells in human umbilical cord stroma: In situ and in vitro surveys [J]. *Stem Cells*, 2007, 25(2):319-331.
- [11] Ramanathan R, Rupert S, Selvaraj S, *et al.* Role of human Wharton's jelly derived mesenchymal stem cells (WJ-MSCs) for rescue of d-galactosamine induced acute liver injury in mice [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2017, 7(3):205-214.
- [12] Mushahary D, Spittler A, Kasper C, *et al.* Isolation, cultivation, and characterization of human mesenchymal stem cells [J]. *Cytometry A*, 2018, 93(1):19-31.
- [13] 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.
- [14] Shin S, Lee J, Kwon Y, *et al.* Comparative proteomic analysis of the mesenchymal stem cells secretome from adipose, bone marrow, placenta and Wharton's Jelly [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2):845.
- [15] Mei Q, Mou H, Liu X, *et al.* Therapeutic potential of HUMSCs in female reproductive aging [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:650003.
- [16] Li Y, Dong J, Zhou Y, *et al.* Therapeutic effects of CXCL9-overexpressing human umbilical cord mesenchymal stem cells on liver fibrosis in rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 584:87-94.
- [17] Chang X, Ma Z, Zhu G, *et al.* New perspective into mesenchymal stem cells: Molecular mechanisms regulating osteosarcoma [J]. *J Bone Oncol*, 2021, 29:100372.
- [18] Bai L, Li D, Li J, *et al.* Bioactive molecules derived from umbilical cord mesenchymal stem cells [J]. *Acta Histochem*, 2016, 118(8):761-769.
- [19] Ho MH, Yao CJ, Liao MH, *et al.* Chitosan nanofiber scaffold improves bone healing via stimulating trabecular bone production due to upregulation of the Runx2/osteocalcin/alkaline phosphatase signaling pathway [J]. *Int J Nanomedicine*, 2015, 10:5941-5954.
- [20] 胡汉, 田竟, 周大鹏. 成人长骨大范围骨缺损治疗的研究进展 [J]. *中国临床实用医学*, 2016, 7(6):102-103.
- [21] 池玉磊, 卜宪敏, 查玉梅, 等. 骨髓间充质干细胞复合支架材料治疗骨缺损: 研究现状及前景展望 [J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(29):4749-4756.
- [22] 曹国定, 裴豫琦, 刘军, 等. 骨缺损修复材料的研究进展 [J]. *中国骨伤*, 2021, 34(4):382-388.
- [23] Baldwin P, Li DJ, Auston DA, *et al.* Autograft, allograft, and bone graft substitutes: Clinical evidence and indications for use in the setting of orthopaedic trauma surgery [J]. *J Orthop Trauma*, 2019, 33(4):203-213.
- [24] Giannoudis PV, Dinopoulos H, Tsiridis E. Bone substitutes: An update [J]. *Injury*, 2005, 36 Suppl 3:S20-27.
- [25] Toyota A, Shinagawa R, Mano M, *et al.* Regeneration in experimental alveolar bone defect using human umbilical cord mesenchymal stem cells [J]. *Cell Transplant*, 2021, 30:2138968095.
- [26] Todeschi MR, El Backly R, Capelli C, *et al.* Transplanted umbili-

- cal cord mesenchymal stem cells modify the in vivo microenvironment enhancing angiogenesis and leading to bone regeneration[J]. *Stem Cells Dev*, 2015, 24(13):1570-1581.
- [27] Sun XC, Wang H, Zhang D, *et al.* Combining bone collagen matrix with hUC-MSCs for application to alveolar process cleft in a rabbit model[J/OL]. *Stem Cell Rev Rep*, 2021 (2022-11-28). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34420159/>. [published online ahead of print Aug. 22, 2021].
- [28] Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis[J]. *Lancet*, 2019, 393(10182):1745-1759.
- [29] Abramoff B, Caldera FE. Osteoarthritis: Pathology, diagnosis, and treatment options[J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104(2):293-311.
- [30] 马丁, 师东良, 李皎, 等. 关节软骨损伤再生修复研究进展[J]. *生命科学*, 2021, 33(11):1353-1362.
- [31] Markov A, Thangavelu L, Aravindhan S, *et al.* Mesenchymal stromal cells as a valuable source for the treatment of immune-mediated disorders[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1):192.
- [32] 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 Nanomedicine*, 2021, 16:8185-8202.
- [33] Lee M, Song BR, Kim DH, *et al.* Up-regulation of superoxide dismutase 2 in 3D spheroid formation promotes therapeutic potency of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(1):66.
- [34] 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.
- [35] 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[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(2):613-621.
- [36] 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.
- [37] Petek D, Hannouche D, Suva D. Osteonecrosis of the femoral head: Pathophysiology and current concepts of treatment[J]. *EFORT Open Rev*, 2019, 4(3):85-97.
- [38] 吴翔雁, 胡快快. 股骨头坏死的病因分析及发病机制浅谈[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2017, 17(91):177.
- [39] Guggenbuhl P, Robin F, Cadiou S, *et al.* Etiology of avascular osteonecrosis of the femoral head[J]. *Morphologie*, 2021, 105(349):80-84.
- [40] Sodhi N, Acuna A, Etcheson J, *et al.* Management of osteonecrosis of the femoral head[J]. *Bone Joint J*, 2020, 102-B(7_Suppl_B):122-128.
- [41] Chen C, Qu Z, Yin X, *et al.* Efficacy of umbilical cord-derived mesenchymal stem cell-based therapy for osteonecrosis of the femoral head: A three-year follow-up study[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(5):4209-4215.
- [42] Tian G, Liu C, Wang H, *et al.* Human umbilical cord mesenchymal stem cells prevent glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head by promoting angiogenesis[J]. *J Plast Surg Hand Surg*, 2021;1-7.
- [43] Qiu C, Zhou JL, Deng S, *et al.* Protective effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells in glucocorticoid-induced osteonecrosis of femoral head[J]. *Curr Med Sci*, 2021, 41(5):909-915.
- [44] Kuang MJ, Huang Y, Zhao XG, *et al.* Exosomes derived from Wharton's jelly of human umbilical cord mesenchymal stem cells reduce osteocyte apoptosis in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head in rats via the miR-21-PTEN-AKT signalling pathway[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(9):1861-1871.
- [45] Armas LA, Recker RR. Pathophysiology of osteoporosis: New mechanistic insights[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2012, 41(3):475-486.
- [46] 王嘉蕙, 徐文婷, 汤梦雨, 等. 雌激素代谢相关的绝经后骨质疏松机制及中医药研究进展[J]. *中医药学报*, 2021, 49(10):98-104.
- [47] Black DM, Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(21):2096-2097.
- [48] An JH, Park H, Song JA, *et al.* Transplantation of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells or their conditioned medium prevents bone loss in ovariectomized nude mice[J]. *Tissue Eng Part A*, 2013, 19(5/6):685-696.
- [49] Fu YS, Lu CH, Chu KA, *et al.* Xenograft of human umbilical mesenchymal stem cells from Wharton's jelly differentiating into osteocytes and reducing osteoclast activity reverses osteoporosis in ovariectomized rats[J]. *Cell Transplant*, 2018, 27(1):194-208.
- [50] Hu Y, Zhang Y, Ni CY, *et al.* Human umbilical cord mesenchymal stromal cells-derived extracellular vesicles exert potent bone protective effects by CLEC11A-mediated regulation of bone metabolism[J]. *Theranostics*, 2020, 10(5):2293-2308.
- [51] Yang BC, Kuang MJ, Kang JY, *et al.* Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes act via the miR-1263/Mob1/Hippo signaling pathway to prevent apoptosis in disuse osteoporosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 524(4):883-889.
- [52] Jin MC, Medress ZA, Azad TD, *et al.* Stem cell therapies for acute spinal cord injury in humans: A review[J]. *Neurosurg Focus*, 2019, 46(3):E10.
- [53] Ahuja CS, Nori S, Tetreault L, *et al.* Traumatic spinal cord injury-repair and regeneration[J]. *Neurosurgery*, 2017, 80(3S):S9-22.
- [54] Yao M, Li J, Zhang J, *et al.* Dual-enzymatically cross-linked gelatin hydrogel enhances neural differentiation of human umbilical cord mesenchymal stem cells and functional recovery in experimental murine spinal cord injury[J]. *J Mater Chem B*, 2021, 9(2):

- 440-452.
- [55] Liao Z, Yang X, Wang W, *et al.* hucMSCs transplantation promotes locomotor function recovery, reduces apoptosis and inhibits demyelination after SCI in rats [J]. *Neuropeptides*, 2021, 86: 102125.
- [56] Cao TT, Chen H, Pang M, *et al.* Dose optimization of intrathecal administration of human umbilical cord mesenchymal stem cells for the treatment of subacute incomplete spinal cord injury[J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(8):1785-1794.
- [57] Tang F, Tang J, Zhao Y, *et al.* Long-term clinical observation of patients with acute and chronic complete spinal cord injury after transplantation of NeuroRegen scaffold [J]. *Sci China Life Sci*, 2021, 65(5):909-926.
- [58] Yang S, Zhang F, Ma J, *et al.* Intervertebral disc ageing and degeneration; The antiapoptotic effect of oestrogen [J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 57:100978.
- [59] Ashinsky B, Smith HE, Mauck RL, *et al.* Intervertebral disc degeneration and regeneration; A motion segment perspective [J]. *Eur Cell Mater*, 2021, 41:370-380.
- [60] Leckie SK, Sowa GA, Bechara BP, *et al.* Injection of human umbilical tissue-derived cells into the nucleus pulposus alters the course of intervertebral disc degeneration in vivo [J]. *Spine J*, 2013, 13(3):263-272.
- [61] Li N, Li Z, Li R, *et al.* A novel biomimetic scaffold with hUCMSCs for lumbar fusion [J]. *J Mater Chem B*, 2017, 5(30):5996-6007.
- [62] Ekram S, Khalid S, Bashir I, *et al.* Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells and their chondroprogenitor 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.
- [63] Yuan X, Li T, Shi L, *et al.* Human umbilical cord mesenchymal stem cells deliver exogenous miR-26a-5p via exosomes to inhibit nucleus pulposus cell pyroptosis through METTL14/NLRP3 [J]. *Mol Med*, 2021, 27(1):91.
- [64] Grennan D. Diabetic foot ulcers [J]. *JAMA*, 2019, 321(1):114.
- [65] Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(24):2367-2375.
- [66] Shi R, Lian W, Jin Y, *et al.* Role and effect of vein-transplanted human umbilical cord mesenchymal stem cells in the repair of diabetic foot ulcers in rats [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2020, 52(6):620-630.
- [67] Zhao QS, Xia N, Zhao N, *et al.* Localization of human mesenchymal stem cells from umbilical cord blood and their role in repair of diabetic foot ulcers in rats [J]. *Int J Biol Sci*, 2013, 10(1):80-89.
- [68] Yue C, Guo Z, Luo Y, *et al.* c-Jun overexpression accelerates wound healing in diabetic rats by human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells [J]. *Stem Cells Int*, 2020, 2020:7430968.
- [69] Jung JA, Yoon YD, Lee HW, *et al.* Comparison of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells with healthy fibroblasts on wound-healing activity of diabetic fibroblasts [J]. *Int Wound J*, 2018, 15(1):133-139.
- [70] Yang J, Chen Z, Pan D, *et al.* Umbilical cord-derived mesenchymal stem cell-derived exosomes combined pluronic F127 hydrogel promote chronic diabetic wound healing and complete skin regeneration [J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15:5911-5926.

收稿日期:2022-02-04 修回日期:2022-11-21 编辑:辛欣