

脂肪干细胞治疗骨关节炎的研究进展

周少杰, 姜博, 潘少蔚, 贾学文, 宓云峰

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.03.030

【中图分类号】 R684.3 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2025)03-0324-04

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种常见的慢性进行性退行性疾病, 影响患者的生活质量, 并可能导致残疾和社会孤立。目前药物治疗效果有限, 而关节置换术费用昂贵且风险高, 临床上尚缺乏一个比较有效的治疗方法。随着医学相关领域发展, 再生医学利用脂肪干细胞 (ADSCs) 治疗 OA 已逐渐发展成一种新的治疗方法。ADSCs 具有增殖和分化为软骨的功能, 人体皮下脂肪组织是 ADSCs 的最大储存库, 可通过简单的微创方法获得; 因此, ADSCs 被视为有前景的治疗 OA 的手段。本文旨在介绍 ADSCs 治疗 OA 的临床应用前景及研究进展。

1 OA 概述

OA 是一种常见的慢性关节疾病, 发病部位最常见于膝关节、髋关节、肩关节、踝关节、肘关节和脊柱关节等身体任何关节都有可能受累^[1]。其临床主要表现为关节疼痛和压痛、关节僵硬、关节肿大、无力、骨摩擦音及活动障碍, 受累关节的疼痛和功能障碍严重影响患者日常生活。OA 的病理改变是软骨退行病变和消失, 关节边缘韧带附着处和软骨下骨质反应性增生形成骨赘, 并引起关节疼痛、僵直畸形和功能障碍^[2]。关节软骨主要由 II 型胶原蛋白和蛋白多糖组成, 其结构改变会导致关节软骨功能丧失^[3]。此外, 软骨细胞产生的炎症介质是造成关节损害的原因, 也是导致关节疼痛主要原因^[4]。

2 传统治疗

OA 的传统治疗有冲击波治疗、佩戴相应装备、宣教及理疗。常用的药物治疗有非甾体类抗炎药、阿片类镇痛药等, 但这些治疗都不能抑制关节退变

的过程^[5]。晚期 OA 主要通过手术治疗减轻患者关节疼痛或消除疼痛^[6]。全关节置换术是 OA 的最终治疗选择, 但其价格昂贵且成功率并非 100%。这些方法的治疗效果有限, 甚至随着时间的推移而下降^[7]。再生疗法在 OA 治疗中越来越受关注^[8]。近年来, 研究显示干细胞、富血小板血浆 (PRP) 和基因疗法在关节软骨再生和缓解 OA 症状方面的存在潜力。

3 间充质干细胞 (MSCs)

MSCs 来源于中胚层的成体多能基质细胞, 存在于骨髓、脂肪组织、滑膜组织和外周血。MSCs 可产生骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞和网状基质, 能锁定并附着于病变组织 (包括骨、关节软骨、肌腱、韧带和脂肪) 分化, 并参与结缔组织的再生。此外, MSCs 还可释放多种抗炎分子和生长因子, 调节局部炎症反应, 并促进组织修复, 为软骨存活创造适宜的微环境。脂肪组织来源的 MSCs 即 ADSCs, 因其丰富的来源, 较小的获取创伤及广泛的临床应用潜力备受关注。自体 ADSCs 来源包括自体皮下脂肪、腹部脂肪和髌下脂肪垫^[9]。

4 ADSCs 治疗 OA 的机制

4.1 软骨再生与组织修复 ADSCs 可分化为软骨细胞, 并分泌细胞外基质 (如 II 型胶原和蛋白聚糖), 有助于修复受损软骨。近年来体外研究和动物实验表明^[10], ADSCs 能够促进软骨基质的合成, 改善软骨结构和功能; 还可通过旁分泌机制释放多种生长因子, 如胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)、血管内皮生长因子 (VEGF)、成纤维生长因子 (FGF) 等, 促进血管生成, 改善局部微环境的再生能力^[11]。最近一项研究指出, 电磁场 (EMF) 可对 ADSCs 的软骨形成分化电位产生积极影响^[12]。

4.2 抗炎与免疫作用 ADSCs 可以分泌多种抗炎因子, 如转化生长因子- β (TGF- β)、白细胞介素 (IL)-

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目 (2021KY280)

作者单位: 315010 宁波, 宁波大学附属第一医院

通信作者: 宓云峰, Email: bee-cloud@163.com

10等,抑制促炎因子的释放;如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1,减少软骨破坏和炎症反应^[13]。ADSCs还能调节免疫反应,通过巨噬细胞、T细胞和B细胞等免疫细胞的活性,促进抗炎性细胞的作用,平衡关节内的微环境^[14]。

4.3 可溶性因子 ADSCs强大的愈合能力被归因于大量可溶性因子,包括可溶性细胞因子、趋化因子和细胞外囊泡(EVs)内传递的miRNA。Ragni等^[15]报道ADSCs分泌的可溶性因子(如TIMP1、TIMP2、PLG和CTSS)和miRNAs(如miR-24-3p、miR-222-3p和miR-193b-3p)可减少基质降解活动和促进软骨修复的能力,能够将滑膜巨噬细胞从促炎的M1表型转变为抗炎的M2表型,从而减轻炎症并促进组织修复。EVs中的miRNAs通过调节细胞周期、炎症反应和细胞迁移等过程,对OA软骨和滑膜巨噬细胞起到保护作用。

5 ADSCs治疗OA的研究现状

近年来研究表明,ADSCs注射治疗能够显著改善患者的关节活动功能和疼痛症状,提高患者生活质量。不同的治疗方式取得的治疗效果也有些许差别。

5.1 单纯ADSCs注射治疗 Zhao等^[16]在动物研究中阐明了ADSCs对OA大鼠关节软骨损伤的治疗作用及机制,即ADSCs通过靶向ATG4A降低关节软骨中的miR-7-5p来促进软骨细胞自噬。Dalir等^[17]发现脂肪衍生干细胞+分泌蛋白(IPFP-ASCs+Sec)对大鼠KOA有治疗潜力。多项临床试验研究表明ADSCs治疗能够明显改善OA患者的症状。Heidari等^[18]给与OA患者单次关节内注射自体ADSCs治疗,12个月后81%的患者疼痛减轻且功能改善,视觉模拟量表(VAS)、牛津膝关节评分(OKS)及欧洲三维健康量表-5级量表(EQ-5D-5L)评分均显著提高,包括Kellgren-Lawrence分级(K-L)中的III~IV级患者膝关节疼痛和功能的改善。Bakowski等^[19]发现ADSCs治疗后随访24个月,患者疼痛、西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)、膝关节损伤和骨关节炎结局评分(KOOS)等指标显著改善,但K-L IV期效果不佳。Bistolfi等^[20]对K-L I~III级患者的研究发现,膝关节OA患者单次关节内注射ADSCs,可减轻膝关节疼痛和改善僵硬,从而改善患

者的膝关节功能,且没有发生严重的并发症。Gobbi等^[21]研究显示,注射ADSCs后24个月,K-L II级患者疗效最佳,K-L III~IV级患者功能和生活质量也显著改善。上述四组研究均使用50~70 ml ADSCs, I~II级患者的治疗效果优于III~IV级。

5.2 ADSCs联合关节清创手术疗法 Chiavone Panni等^[22]研究显示,联合治疗2年后,平均国际膝关节炎学会评分(IKS)膝关节评分、平均IKS功能评分明显增高,平均VAS评分明显降低,96.2%的患者对疗效满意,且膝关节功能和疼痛方面也有所改善。Ulivi等^[23]比较了单纯ADSCs、ADSCs+关节内清创治疗,结果表明联合治疗组随访6和24个月的KOOS评分和KSS评分更高,股骨内外侧髁软骨显示有明显的改善和增加,软骨形成的标志物也有明显的增加。

5.3 ADSCs联合水凝胶疗法 基于对ADSCs的旁分泌修复OA软骨,保护软骨免受退行性变化这一机制,发现羊膜水凝胶可以抑制软骨细胞的炎症进展,与ADSCs的作用机制相互协同,并且羊膜水凝胶也可以维持ADSCs的细胞活力,充当其载体,防止在注射关节内过程中不必要的损失^[24]。Bhattacharjee等^[25]研究发现,羊膜水凝胶和ADSCs均具有抗炎和软骨保护作用,从而减少炎症介导的关节软骨损伤,证明了羊膜水凝胶促进软骨组织再生的潜力。另一种天然来源的水凝胶,具有优异的生物相容性和持久的保留时间,可持续有效地捕获关节腔内活性氧(ROS),从而保护ADSCs免受ROS介导的死亡和生物活性抑制,包括细胞存活、增殖和软骨形成分化^[26]。这也为ADSCs联合水凝胶治疗OA提供一种新路径。

5.4 ADSCs联合3D打印技术 3D生物打印的主要优势在于能精确控制内部架构和拓扑结构,实现高度的重现性和准确性,还可创建用于复杂组织重建支架所需的不同组件,并以可控的方式打印^[27]。3D打印制备具有合适机械性能的多孔钛合金支架,将ADSCs负载的PRP凝胶放入多孔支架的孔中,以构建具有增强血管生成和成骨双重功能的生物活性支架。这种生物活性支架显示出良好的生物相容性,支持封装的ADSCs的细胞活力、增殖和形态,并增强ADSCs中成骨相关基因和蛋白质的表达,从而促进成骨分化^[28]。最近一项研究,从大鼠皮下脂肪组织

中获取 ADSCs, 将每个包含 ADSCs 的球状体使用带有针阵列的生物 3D 打印机制造无支架细胞构建体, 最终成功生成软骨和骨样组织, 证明了它们在骨重建方面的潜力^[29]。

5.5 ADSCs 联合冲击波疗法 随着对 OA 研究的深入, ADSCs 联合冲击波疗法治疗 OA 被提出来^[30]。使用大鼠自体 ADSCs 联合冲击波治疗显著增加治疗组骨小梁体积、骨小梁厚度和骨小梁数量, 显著降低滑膜炎评分和国际骨关节炎研究协会(OARSI)评分。对炎症诱导的 OA 关节软骨细胞外基质因子的分析中, ADSCs 联合冲击波疗法在减少肿瘤坏死因子诱导基因(TSG)-6 和蛋白多糖(PRG)-4 方面优于其他治疗, 还显著降低炎症诱导的骨形态发生蛋白(BMP)-2 和 BMP-6 的表达。

6 ADSCs 的安全性问题

ADSCs 治疗的安全性主要关注并发症、恶性肿瘤风险及预防措施。常见并发症包括注射部位的轻微疼痛、肿胀、淤血及感染, 但整体发生率较低^[31]。目前尚无明确证据表明 ADSCs 治疗显著增加恶性肿瘤风险^[32]。为确保安全性和有效性, 推荐以下预防措施: 严格筛选患者, 排除有全身性疾病、感染或恶性肿瘤病史者; 确保无菌操作以降低感染风险; 对患者进行长期随访以监测不良反应和疗效^[33]。

7 现存问题与未来方向

ADSCs 通过促进软骨再生、抗炎和免疫调节等机制, 展现出治疗 OA 的潜力。但仍面临标准化、长期效果及成本与伦理问题等挑战。目前缺乏统一的 ADSCs 采集、处理、培养和注射标准, 通常从腹部皮下脂肪组织中提取 ADSCs, 经过培养和检测后用于治疗^[34]。现有研究多为短期效果评估, 长期疗效和安全性需进一步验证。未来望通过优化干细胞的提取、处理和应用方式, 进一步提高疗效, 建立规范流程以确保质量和可控性, 同时进一步研究其长期安全性和疗效。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] HALE D, MARSHALL K. Osteoarthritis[J]. Home Healthc Now, 2023, 41(5): 282.
[2] ABRAMOFF B, CALDERA F E. Osteoarthritis: Pathology, diagnosis,

and treatment options[J]. Med Clin North Am, 2020, 104(2): 293-311.
[3] JIANG Y. Osteoarthritis year in review 2021: Biology[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2022, 30(2): 207-215.
[4] BLIDDAL H. Definition, pathology and pathogenesis of osteoarthritis[J]. Ugeskr Laeger, 2020, 182(42): V06200477.
[5] ENGLUND M. Osteoarthritis, part of life or a curable disease? A bird's-eye view[J]. J Intern Med, 2023, 293(6): 681-693.
[6] WALUYO Y, ARTIKA S R, WAHYUNI I N, et al. Efficacy of prolotherapy for osteoarthritis: A systematic review[J]. J Rehabil Med, 2023, 55: jrm00372.
[7] EMAMI A, NAMDARI H, PARVIZPOUR F, et al. Challenges in osteoarthritis treatment[J]. Tissue Cell, 2023, 80: 101992.
[8] GOUDARZI R, DEHPOUR A R, PARTOAZAR A. Nanomedicine and regenerative medicine approaches in osteoarthritis therapy[J]. Aging Clin Exp Res, 2022, 34(10): 2305-2315.
[9] 林锦梅, 陈少锐, 陈麒焯, 等. 脂肪干细胞的分离培养、生物学特性及其应用研究[J]. 生物技术进展, 2024, 14(5): 857-867.
[10] ZOU J X, YANG W N, CUI W S, et al. Therapeutic potential and mechanisms of mesenchymal stem cell-derived exosomes as bioactive materials in tendon-bone healing[J]. J Nanobiotechnology, 2023, 21(1): 14.
[11] 黄昕, 郭正健, 李家宁, 等. 不同浓度浓缩生长因子对脂肪间充质干细胞成骨能力的影响[J]. 国际生物医学工程杂志, 2024, 47(6): 537-545.
[12] ZERILLO L, COLETTA C C, MADERA J R, et al. Extremely low frequency-electromagnetic fields promote chondrogenic differentiation of adipose-derived mesenchymal stem cells through a conventional genetic program[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 10182.
[13] 李伟宽, 周治来, 谢欢, 等. ADSCs 通过 PI3K/Akt 和 NF- κ B 途径调控神经存活及炎症反应[J]. 脑与神经疾病杂志, 2025, 33(1): 1-7.
[14] 马恬, 石俊, 张博涵, 等. ADSCs 对大鼠同种异体皮瓣移植的免疫调节作用[J]. 中国美容整形外科杂志, 2023, 34(2): 94-98.
[15] RAGNI E, PERUCCA ORFEI C, DE LUCA P, et al. Secreted factors and EV-miRNAs orchestrate the healing capacity of adipose mesenchymal stem cells for the treatment of knee osteoarthritis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(5): 1582.
[16] ZHAO S, LIU Y E, WANG J, et al. ADSCs increase the autophagy of chondrocytes through decreasing miR-7-5p in Osteoarthritis rats by targeting ATG4A[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 120: 110390.
[17] DALIR S A, MEIMANDI PARIZI A, TANIDEH N, et al. Evaluation of the therapeutic potential of infrapatellar fat pad adipose-derived stem cells and their secretome for regenerating knee articular cartilage in a rat model of osteoarthritis[J]. Iran J Vet Res, 2024, 25(1): 33-40.
[18] HEIDARI N, NOORANI A, SLEVIN M, et al. Patient-centered outcomes of microfragmented adipose tissue treatments of knee osteoarthritis: An observational, intention-to-treat study at twelve months[J]. Stem Cells Int, 2020, 2020: 8881405.
[19] BAKOWSKI P, KASZYŃSKI J, BAKA C, et al. Patients with stage II of the knee osteoarthritis most likely benefit from the intra-articular injections of autologous adipose tissue-from 2 years of follow-up studies[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2023, 143(1): 55-62.
[20] BISTOLFI A, ROATO I, FORNELLI G, et al. Treatment of knee osteoarthritis by intra-articular injection of concentrated autologous

- adipose tissue: A twenty four month follow-up study[J]. *Int Orthop*, 2021, 45(3): 627-633.
- [21] GOBBI A, DALLOI, ROGERS C, et al. Two-year clinical outcomes of autologous microfragmented adipose tissue in elderly patients with knee osteoarthritis: A multi-centric, international study[J]. *Int Orthop*, 2021, 45(5): 1179-1188.
- [22] CHIAVONE PANNI A, VASSO M, BRAILE A, et al. Preliminary results of autologous adipose-derived stem cells in early knee osteoarthritis: Identification of a subpopulation with greater response[J]. *Int Orthop*, 2019, 43(1): 7-13.
- [23] ULIVI M, MERONI V, VIGANÒ M, et al. Micro-fragmented adipose tissue (mFAT) associated with arthroscopic debridement provides functional improvement in knee osteoarthritis: A randomized controlled trial[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2023, 31(8): 3079-3090.
- [24] 刘大诚,李艺楠.PRP联合ADSCs负载藻酸钙凝胶修复软骨缺损的效果研究[J].*局解手术学杂志*,2024,33(5):393-398.
- [25] BHATTACHARJEE M, ESCOBAR IVIRICO J L, KAN H M, et al. Injectable amnion hydrogel-mediated delivery of adipose-derived stem cells for osteoarthritis treatment[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(4): e2120968119.
- [26] LI H B, XIANG D, GONG C C, et al. Naturally derived injectable hydrogels with ROS-scavenging property to protect transplanted stem cell bioactivity for osteoarthritic cartilage repair[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 10: 1109074.
- [27] 张桂红,蔡树鹏.3D打印金属微孔支架填充PRP搭载ADSCs修复大节段骨缺损的护理措施[J].*中国医药科学*,2022,12(2): 98-100,120.
- [28] WANG G, CUI Y T, LENG Y, et al. Engineered three-dimensional bioactive scaffold for enhanced bone regeneration through modulating transplanted adipose derived mesenchymal stem cell and stimulating angiogenesis[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2024, 12: 1342590.
- [29] FUJIMOTO R, MURATA D, NAKAYAMA K. Bio-3D printing of scaffold-free osteogenic and chondrogenic constructs using rat adipose-derived stromal cells[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2022, 27(2): 52.
- [30] CHENG J H, YEN K T, CHOU W Y, et al. Autologous adipose-derived mesenchymal stem cells combined with shockwave therapy synergistically ameliorates the osteoarthritic pathological factors in knee joint[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(4): 318.
- [31] VARGEL I, TUNCEL A, BAYSAL N, et al. Autologous adipose-derived tissue stromal vascular fraction (AD-tSVF) for knee osteoarthritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 13517.
- [32] SUZUKI J, SHIMIZU Y, TSUZUKI K, et al. No influence on tumor growth by intramuscular injection of adipose-derived regenerative cells: Safety evaluation of therapeutic angiogenesis with cell therapy[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2021, 320(1): H447-H457.
- [33] BIAZZO A, D'AMBROSI R, MASIA F, et al. Autologous adipose stem cell therapy for knee osteoarthritis: Where are we now?[J]. *Phys Sportsmed*, 2020, 48(4): 392-399.
- [34] SCHWEICH-ADAMI L C, SILVA R A D, BARANOSKI A, et al. Effects of adipose-derived stem cells in the treatment of knee osteoarthritis: A case report in Brazil's unified health system[J]. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo)*, 2021, 59(3): e471-e474.

收稿日期:2024-08-30

(本文编辑:方能)

周围神经阻滞发生后反跳痛的研究进展

刘逸凡,张宝州,郑晋伟

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.03.031

【中图分类号】 R614.4 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2025)03-0327-04

随着超声可视化的普及,周围神经阻滞(peripheral nerve block, PNB)在骨科手术中得到广泛应用,但临床上部分患者在PNB作用消退后会出现短

暂而剧烈的疼痛。国外学者根据PNB前后疼痛评分的差异,将PNB恢复期出现的疼痛称为反跳痛(rebound pain, RP)^[1]。已有研究表明,PNB效果消退后RP现象(PNB-RP)可高达40%~49.6%^[2-4]。此外,PNB-RP往往出现在手术后的夜间,给临床的疼痛管理带来了较大的挑战。因此,本文就PNB-RP的定义、发生机制、危险因素预防和治理措施等方面进行综述。

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2021KY286);宁波市医学重点学科(2022-B10)

作者单位:312000浙江省绍兴,绍兴文理学院医学院(刘逸凡、张宝州);宁波市第二医院(郑晋伟)

通信作者:郑晋伟,mail:zjw_1007@163.com