

脂肪来源基质血管组分治疗骨关节炎的临床研究进展

唐琪, 赵贤省, 金亮*

(中国药科大学生命科学与技术学院, 江苏 南京 211198)

[摘要] 骨关节炎 (OA) 是一种好发于中老年人的慢性关节疾病, 临床主要表现为关节肿痛、僵硬和活动受限等, 是致残的重要原因之一。基质血管组分 (SVF) 是脂肪组织除去成熟脂肪细胞等成分后的一种异质性细胞群, 其中的间充质干细胞赋予 SVF 干细胞特性, 其他多种细胞组分也具有调节机体免疫、促进组织重建等作用。通过对 OA 的流行病学、发病机制、诊断和治疗, 以及 SVF 治疗 OA 的临床研究和其治疗机制进行综述, 以期对 SVF 对 OA 的临床治疗研究提供参考。

[关键词] 骨关节炎; 基质血管组分; 临床研究; 干细胞治疗

[中图分类号] Q813

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2021) 09-0685-12

Advances in Clinical Research on the Treatment of Osteoarthritis by Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction

TANG Qi, ZHAO Xiansheng, JIN Liang

(School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

[Abstract] Osteoarthritis (OA) is a chronic joint disease commonly occurring in middle-aged and elderly people, and is one of the important causes of disability, with such main clinical manifestations as joint swelling and pain, stiffness, and limited mobility. Stromal vascular fraction (SVF) is a heterogeneous cell population in adipose tissues without components such as mature adipocytes. Mesenchymal stem cells give SVF characteristics of stem cell, and various other cell components can regulate immunity and promote tissue reconstruction. This article reviews the epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of OA, as well as the clinical study and treatment mechanism of SVF for the treatment of OA in order to provide reference for the clinical treatment of osteoarthritis by stromal vascular fraction.

[Key words] osteoarthritis; stromal vascular fraction; clinical trial; stem cell therapy

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种好发于中老年人的慢性关节疾病, 其风险因素包括年龄增长、遗传易感、肥胖、高骨密度 (BMD)、关节过度使用及损伤等^[1]。OA 的特征是关节软骨和软骨下骨退化, 临床主要表现为关节肿痛、僵硬和活动受限等, 是致残的重要原因之一。不仅给患者造成巨大痛苦, 也带来了巨大的经济负担。

1 骨关节炎

1.1 流行病学研究

2018 年 11 月, 《柳叶刀》杂志公布了 2017 年全球疾病负担研究的数据, Safiri 等^[2]对 OA 部分

进行了系统分析, 结果表明 2017 年全球 OA 年龄标准化患病率、年发病率、健康寿命损失年 (YLD) 比率分别约为每 10 万人中 3 754.2 人 [95% 不确定性区间 (uncertainty interval, UI): 3 389.4~4 187.6]、181.2 人 (95%UI: 162.6~202.4)、118.8 人 (95%UI: 59.5~236.2); 1990—2017 年, 年龄标准化患病率、年发病率、YLD 比率分别增长 9.3% (95%UI: 8%~10.7%)、8.2% (95%UI: 7.1%~9.4%) 以及 9.6% (95%UI: 8.3%~11.1%); 对于不同性别而言, 女性 OA 发病率较男性高; 此外 OA 患病率和发病率均随着年龄的增加而增加, 其中发病率在 60~64 岁达到峰值。

1990—2017 年由于我国人口老龄化和寿命延长, 肌肉骨骼疾病已经成为导致成年人伤残的主要原因之一^[3], 其中, 膝骨关节炎是重要的致残原因之一。2016 年调查结果显示, 我国 8.1% 的人群患有症状性膝骨关节炎, 其中女性症状性膝骨关节炎

接受日期: 2021-03-20

项目资助: 国家自然科学基金资助项目 (No. 82070801)

*** 通信作者:** 金亮, 教授, 博士生导师;

研究方向: 干细胞与再生医学;

Tel: 025-83271152; **E-mail:** ljstemcell@cpu.edu.cn

的患病率(10.3%)高于男性(5.7%)^[4]。

除年龄外,肥胖也是OA重要的风险因素之一。肥胖会增加负重关节的负荷,同时脂肪细胞可通过分泌炎症脂肪因子,如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α),白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)以及IL-6等诱导基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)、前列腺素等产生,并抑制蛋白聚糖和II型胶原的合成^[5],从而影响软骨的功能。研究表明身体质量指数(body mass index, BMI)超过 $30\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 的肥胖患者可能更需要全膝关节置换术,术后产生并发症的比率也较高^[6]。

30%~65%的OA风险与基因遗传相关,目前全基因组关联扫描(genome-wide association study, GWAS)研究已经确定了21个独立的OA易感基因座^[7]。关节软骨损伤、前交叉韧带断裂、半月板撕裂等可大大增加患OA的风险。研究发现膝关节受伤人群发生OA的可能性比未损伤的人群高4倍^[8]。此外,低维生素D饮食^[9]、过度使用关节^[10]也可能增加OA的风险。研究表明高骨密度(bone mineral density, BMD)会增加膝骨关节炎发生和关节间隙缩小的风险,但不会增加现有膝骨关节炎的影像学进展^[11]。

1.2 发病机制研究

以往OA被认为是一种退行性关节疾病,但越来越多的研究表明,软骨、软骨下骨和滑膜等都有不同程度的炎症反应。因此,OA是关节软骨分解代谢和合成代谢过程失衡,软骨、骨和滑膜产生低度炎症,并发展为继发性修复代偿性改变,最终导致关节功能障碍的全关节疾病^[12]。OA的发病进程主要包括软骨的破坏、软骨下骨的重塑、骨赘的形成以及关节囊的增厚,过程可历时数年。在OA中的炎症是低度的、慢性的,先天性与适应性免疫系统均被激活的,以先天免疫系统为主,这些使得OA有别于类风湿性关节炎^[13]。

正常情况下,关节软骨由水、软骨细胞和细胞外基质组成。细胞外基质由软骨细胞合成分泌,包含胶原蛋白(主要为II型胶原蛋白)、蛋白多糖、透明质酸以及小分子糖蛋白等。II型胶原蛋白与其

他细胞外基质可形成网状结构,从而为关节软骨提供抗压性^[14]。发生OA时,软骨细胞会产生多种炎症细胞因子以及趋化因子,例如IL-1 β 、TNF- α 、IL-6等;同时软骨细胞会产生MMPs和带有血小板凝血酶敏感蛋白结构域的解聚素与金属蛋白酶(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin like motifs, ADAMTS),其中前者的作用靶点是II型胶原蛋白,后者的作用靶点是蛋白聚糖,从而最终导致软骨分解代谢增加、合成代谢及修复减少,值得注意的是,成骨细胞、滑膜细胞以及浸润关节中的单核细胞均可产生IL-1 β 、TNF- α 、MMPs等^[15]。考虑到关节软骨无血液供应和神经支配,在发生OA时,关节中的各个组织包括软骨、滑膜、软骨下骨等产生炎症的具体顺序是什么,其中的反馈机制如何,都值得仔细探究,因为对于早期OA的预防和阻断比修复和治疗晚期OA更有意义。

软骨下骨位于关节软骨钙化层以下,具有血管和神经的分布,并提供关节软骨的机械支撑。在OA早期,破骨细胞可介导软骨下骨发生重塑,随着OA的进展,通过磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)可以观察到不同程度的软骨下骨硬化,出现骨赘和软骨下骨囊肿^[16-17],这可能降低了软骨下骨对关节软骨的机械支撑,从而使关节软骨易损伤。滑膜炎是OA常见的并发症之一,在OA进展过程中,滑膜可出现明显的增生,同时滑膜细胞也可分泌促炎因子和MMP等参与到OA的形成^[18]。越来越多的证据表明,除了关节局部的炎症机制,肥胖也可使人体长期处于低度炎症环境中,肥胖人群患OA的风险明显高于正常人群^[6]。

1.3 诊断和治疗研究

影像学检查是诊断OA必不可少的方式之一,主要包括X射线、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、MRI、超声检查和关节镜检查等。X射线检查是临床诊断OA的首选方法之一,其能检测出关节间隙狭窄、骨赘、软骨下骨硬化囊肿等关键OA特征,但是其只能通过显示关节间隙和骨的改变间接判断软骨的受损情况,不能作为OA诊断的唯一标准,也不适用于早期OA的诊断^[19]。X射线检查相关的评价标准是:Kellgren-Lawrence

(K-L) 分级^[20]。CT 检查可以显示关节软骨下骨的细微骨质变化, 对关节周围骨赘脱落形成的游离体, 也能清楚显示出其不同层面上的图像, 因此对于骨赘和软骨下囊肿的检测更为敏感^[21]。MRI 的组织分辨率较高, 可以提供关于软骨大小和结构完整性的信息, 可直接显示关节软骨的损伤和厚度的改变, 此外 MRI 也可以提供半月板和前交叉韧带损伤等 OA 的诱发因素, 适用于 OA 的早期诊断, 对于 MRI 检查的评价标准有 Recht 和 Outbridge 分级等^[22]。超声检查可以评估关节渗出和炎症情况, 但是对较深关节的诊断不如 MRI^[23]。关节镜检查是在患者麻醉后, 在皮肤做一微小切口, 以关节镜深入关节腔, 外接显示设备, 直接对关节软骨和半月板等组织进行观察, 确定滑膜炎的位置, 且可以通过连接的刨削系统进行关节清理术, 去除游离体、切除撕裂的半月板、修整骨面等, 该法可兼顾诊疗, 同时也是对关节受损评估的“金标准”^[24]。

临床上, 一旦出现 OA 影像学特征, 往往意味着已发生不可逆的软骨损伤, 生物标志物可作为 OA 早期诊断及病情预测的指标, OA 的生物标志物主要包含关节代谢相关细胞因子、细胞外基质成分以及炎症因子等, 可在血液、尿液和关节液中检测得到, 其中软骨寡聚基质蛋白、透明质酸、蛋白多糖、基质金属蛋白酶、II 型胶原羧基端肽 (C-telopeptide of type II collagen, CTX-II)、IL-6 以及乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 等是目前常用指标^[25]。虽然生物标志物可作为 OA 早期诊断依据, 但是其灵敏性和特异性均较差^[26]。以上几种方式各有利弊, 因此需要不同方式结合起来, 为 OA 的诊断提供全面可靠的信息, 为制定 OA 的治疗方案提供科学的参考依据。

目前尚无完全治愈 OA 的方法, 对于早期 OA, 治疗的重点是减轻症状: 减少疼痛和僵硬; 而对于晚期 OA, 治疗重点则在于维持身体机能。OA 治疗方法可大致分为改变生活方式、物理治疗、药物治疗、关节内治疗和外科手术。国际软骨再生与关节保护协会 (International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society, ICRS) 提出, 运动是治疗 OA 最有效的方法。运动可以减轻关节疼痛和僵

硬, 同时对心脏功能也有益。此外, 减肥也是改善 OA 重要方法之一。物理疗法包括电疗、热疗和针灸等, 药物治疗所用的药物包括镇痛、抗炎和软骨保护类药物, 然而此疗法也只能缓解症状、减轻疼痛以及抑制炎症发展过程, 无法阻止 OA 的发展。关节腔注射疗法是临床上常用的侵入性治疗方法, 注射药物主要有糖皮质激素、透明质酸钠、富血小板血浆 (platelet-rich plasma, PRP)、骨形态发生蛋白 7 (bone morphogenetic protein 7, BMP-7) 和干细胞等。关节镜下清理术、微骨折、异体/自体软骨移植以及人工关节置换术是治疗 OA 主流手术, 但手术是有创的且伴随一定的风险, 因此手术只适用于关节已有严重退行性改变、关节间隙变窄或消失、严重影响日常生活质量的患者, 并不适用于早期 OA 的治疗^[27]。

2 脂肪来源基质血管组分

脂肪来源基质血管组分 (SVF) 是脂肪组织经胶原酶消化、离心、洗涤、过滤除去成熟脂肪细胞所得到的一种多细胞组分。临床上, 脂肪组织可以由腹部、腹股沟、前臂和臀部等部位经抽脂术获得, 目前 SVF 提取的方法主要有酶消化法、机械分离法, 其中, 酶消化法所获细胞产量高于机械法, 因而更受到研究者的青睐^[28-30], 但酶消化法的最终产物中可能残留未完全洗涤干净的外源胶原酶, 因此在使用中受到严格的监管标准。通过细胞标志物如分化抗原 (cluster of differentiation, CD) 可以对 SVF 的细胞成分进行鉴别, Bourin 等^[31]在国际脂肪联合会 (International Federation for Adipose Therapeutics and Science, IFATS) 和国际细胞治疗协会 (International Society for Cellular Therapy, ISCT) 的联合声明中指出, SVF 细胞群中含有间充质干细胞 (adipose-derived stem cells, ADSC)、造血干(祖)细胞、淋巴细胞, 单核细胞 (巨噬细胞)、内皮细胞和周细胞等, 并建议以 CD45⁻/CD235a⁻/CD31⁻/CD34⁺ 作为鉴定 SVF 细胞的标志物组合。ADSC 是 SVF 中较为重要的细胞之一, 占 SVF 细胞群 1%~10%^[32], ADSC 赋予了 SVF 干性特征, 其他的细胞在分泌活性细胞因子、调节机体免疫方面也具有一定积极作用。SVF 在组织再生、血管重

建和抗炎等方面均显示出优异的治疗价值,使其在临床中得到广泛的应用。在临床研究数据库(www.ClinicalTrials.gov)中以“基质血管组分”为关键词

进行搜索,除去已被撤回的研究外,可得到SVF治疗相关的临床试验研究的现状(见表1)。

表1 脂肪来源基质血管组分临床试验现状
Table 1 Current status of SVF clinical trials

适应证	临床试验编号	临床阶段
骨关节炎	NCT03818737	Ⅲ期
骨关节炎	NCT02846675、NCT02967874	Ⅱ期
膝骨关节炎	NCT04050111	Ⅱ期
系统性硬化症	NCT04387825	Ⅱ期
克罗恩病	NCT02520843、NCT04010526	Ⅱ期
糖尿病足	NCT03865394	Ⅱ期
骨折不愈合	NCT04340284	Ⅱ期
面部萎缩	NCT02526576	Ⅱ期
肌腱撕裂	NCT03332238	Ⅱ期
雄激素性脱发	NCT02865421	Ⅱ期
脱发	NCT02849470	Ⅱ期
瘢痕疙瘩	NCT04391621	Ⅱ期
瘢痕、皮肤松弛	NCT03887208	Ⅱ期
慢性肾脏病	NCT03939741	Ⅱ期
尿毒症	NCT02492490	Ⅱ期
膝骨关节炎	NCT02276833、NCT04043819、NCT03940950	Ⅰ期
糖尿病足	NCT02375802	Ⅰ期
直肠阴道瘘	NCT03643614	Ⅰ期
系统性硬化症	NCT03060551	Ⅰ期
气管食管瘘	NCT03792360	Ⅰ期
软组织缺陷	NCT02590042	Ⅰ期
多发性硬化症	NCT 03461419、NCT02939859	Ⅰ期
慢性不愈合伤口	NCT03882983	Ⅰ期
脑震荡及颅脑外伤	NCT02959294	Ⅰ期
骨关节炎	NCT03166410、NCT02697682、NCT02726945	临床前
膝骨关节炎	NCT04440189、NCT02726945、NCT04440189	临床前
皮肤老化	NCT01828723	临床前
脱发/秃头	NCT03078686、NCT02626780	临床前
勃起功能障碍	NCT03886402	临床前
疤痕声带	NCT02622464	临床前
伤口愈合、瘢痕	NCT04238468、NCT03850119	临床前
衰老相关	NCT03514537	临床前
严重肢体缺血	NCT02234778	临床前
系统性硬化症	NCT01813279、NCT02975960	临床前

3 SVF治疗OA的临床研究概述

临床上对于OA的药物治通常治标不治本,仅能减轻疼痛和部分症状,无法修复或抑制软骨和其他关节组织的损伤,因此不能从根本上解决软骨退变的问题,也不能阻断早期OA的发展。目前可修复软骨损伤的治疗方法包括手术治疗中的微骨折、自体/自体软骨细胞移植和关节腔注射疗法中的干细胞治疗等,以上手术治疗技术对OA的长期治疗效

果有限^[33],且手术治疗作为中晚期OA患者的治疗方式,存在很多弊端和风险,因此干细胞疗法获得了更多的关注和使用。ADSC来源于中胚层,可分化为脂肪细胞、成骨细胞、软骨细胞等多种中胚层细胞^[34],这种分化潜能使其成为治疗OA的选择。脐带、骨髓、脂肪等都有ADSC,与其他来源组织相比,脂肪组织含量丰富,获取简单(通过抽脂手术即可获取),干细胞含量较高^[35],此外脂肪组织

来源的细胞具有更高的遗传稳定性、增殖和分化能力、更低的衰老率以及更长的端粒长度^[36], 因此脂肪来源 ADSC 是治疗 OA 的最佳选择。ADSC 可由 SVF 经体外培养贴壁后扩增获得, 但由于繁琐的体外扩增步骤, 给 ADSC 的应用带来了一定的污染风险和时间的经济成本, 因此研究者们的眼光逐渐转移到不需培养的 SVF 上, SVF 中丰富的细胞成分不仅可以分化为软骨细胞帮助组织修复, 还可以分泌活

性细胞因子、调节机体免疫发挥抗炎作用等, 因此更受到临床研究者们的青睐。

本文在数据库 PubMed、Web of Science、Cochrane Library 以及 Google Scholar 中以“stromal vascular fraction”和“osteoarthritis”为关键词进行检索, 去除重复以及非英文撰写的文献, 以于 2016—2020 年发表的 SVF 治疗 OA 的临床试验研究为筛选条件, 最终得到 24 篇文献, 现总结如下 (见表 2)。

表 2 SVF 治疗 OA 的临床研究

Table 2 Clinical study on the treatment of OA with SVF

研究者及专利	治疗方法	研究类型及 OA 部位	患者	随访时间	评价指标	结果	参考文献
Pak 等	SVF+HA+PRP	病例报道膝关节	3 例患者: 1 男, 68 岁 2 女, 60 岁和 87 岁	3.5 个月	MRI、FRI、ROM、VAS	MRI 可见软骨再生, FRI、ROM 和 VAS 均有改善	[37-38]
Fodor 等	SVF	先导性研究膝关节	6 例患者: 1 男, 5 女 (8 个膝关节) 平均年龄 59 岁	12 个月	WOMAC、VAS、ROM、TUG、MRI	各评分均有改善, 但 MRI 没有检测到软骨再生	[39]
Yokota 等	SVF	病例报道膝关节	13 例患者: 2 男, 11 女 (26 个膝关节) 平均年龄 74.5 岁	6 个月	VAS、JKOM、WOMAC	各评分均得到改善	[40]
Nguyen 等 NCT02142842	AM vs AM+SVF+PRP	比较研究膝关节	30 例患者 (2 组各 15 人: 每组 3 男, 12 女) 平均年龄 58 岁	18 个月	VAS、Lysholm、WOMAC、OS、MRI	Lysholm 评分显著升高; VAS、WOMAC 评分显著降低; 2 组间 OS 评分差异不显著; MRI 观察到治疗组 (AM+SVF+PRP) 有明显的软骨增厚	[41]
Pak 等	SVF+PRP+HA	病例报道髌关节	1 例患者, 女性, 50 岁	20 周	MRI、FRI、ROM、VAS	通过 MRI 观察到软骨再生, 各评分均得到改善	[42]
Bansal 等 NCT03089762	SVF+PRP	初步临床研究膝关节	10 例患者, 6 男, 4 女 (13 个膝关节), 平均年龄 58.4 岁	24 个月	WOMAC、6MWD	疼痛减轻, WOMAC 显著降低, 6MWD 明显改善	[43]
Michalek 等	SVF	前瞻性、多中心、非随机病例对照研究膝关节、髌关节等	1 128 例患者 (1 856 个关节), 596 男, 532 女, 中位年龄 62 岁	17.2 个月	改良 KOOS/HOOS	KOOS/HOOS 评分显著改善, 绝大多数患者获得临床改善, 肥胖患者的软骨再生需要经历更长的时间	[44]
Tantuway 等	SVF	病例报道膝关节等	101 例患者 (201 个关节), 41 男, 60 女, 年龄 29~84 岁	3~24 个月	KOOS	关节功能改善, 疼痛减轻, 可以正常活动, KOOS 分数得到明显改善	[45]
Russo 等	SVF	回顾性研究弥漫性退行性膝骨关节炎	30 例患者, 21 男, 9 女, 中位年龄 43 岁	12~36 个月	Lysholm、VAS、IKDC-主观、KOOS	各评分分别有 41%、55%、55%、64% 的患者得到改善	[46-47]
Bright 等	SVF	病例报道膝关节、髌关节	1 例患者, 女性, 27 岁 (伴有强直性脊柱炎、慢性疼痛综合征、创伤后应激障碍等合并症)	36 个月	WOMAC、HOOS	OA 症状明显减轻, 各评分得到改善, 其他合并症 (强直性脊柱炎、抑郁症等) 也得到明显改善	[48]
Barfod 等 NCT02697682	SVF	前瞻性队列研究膝关节	20 例患者, 平均年龄 49 岁	12 个月	KOOS	KOOS 评分得到改善	[49]
Roato 等	SVF	病例报道膝关节	20 例患者, 男 9, 女 11, 平均年龄 59.6 岁	18 个月	VAS、WOMAC	所有患者均报告疼痛减轻和各评分有所改善	[50]
Hudetz 等	SVF	前瞻性、非随机、单中心临床研究膝关节	20 例患者, 15 男, 5 女	12 个月	VAS、WOMAC、KOOS	各评分均有改善, 可以缓解 85% 患者的疼痛和临床症状并维持 1 年	[51]

续表 2

研究者及专利	治疗方法	研究类型及 OA 部位	患者	随访时间	评价指标	结果	参考文献
Mark 等 NCT10953523	SVF	病例报道膝关节	2 586 例患者	24~60 个月	问卷形式(包含视觉疼痛评分、功能持续改善)	80% 以上的患者疼痛减轻, 关节功能得到改善, 并持续 1 年。总体改善率为 82%。男女之间的结局无显著性差异, 部分采用 PRP+SVF 治疗的患者与单独使用 SVF 的患者的结局无显著性差异	[52]
Michalek 等	SVF	多中心病例对照研究膝关节、髋关节等	29 例患者, 9 男, 20 女, 平均年龄 83.3 岁	36 个月	改良 KOOS/HOOS	除 3 位老年患者在随访 21~33 周时, 因衰老死亡, 其余患者均疼痛减轻、每周镇痛药服用量减少, KOOS/HOOS 评分改善	[53]
Yokota 等	ADSC vs SVF	回顾性队列研究膝关节	ADSC 组: 42 例患者 (59 个膝关节); SVF 组: 38 例患者 (69 个膝关节)	6 个月	VAS、KOOS	2 组均无严重并发症发生, SVF 组膝关节积液的发生率较高 (SVF 8%, ADSC 2%), 2 组的 VAS、KOOS 评分均有改善, ADSC 组改善更快	[54]
Mayoly 等 NCT03164122	SVF +PRP	病例报道腕关节	3 例患者, 1 男, 2 女, 平均年龄 62 岁	12 个月	VAS、DASH、PRWE	各评分均有改善	[55]
Hong 等	SVF vs HA	双盲、随机、自我对照研究膝关节	16 例患者 (双侧症状性膝 OA 患者) 一侧关节接受 SVF, 另一侧接受 HA, 3 男, 13 女, 平均年龄 52 岁	12 个月	VAS、WOMAC、ROM、MRI (MOCART)	SVF 组 VAS、WOMAC、ROM 各项有明显改善, 而 HA 组无明显改善; MOCART 评分结果显示, SVF 治疗组的膝关节软骨修复较 HA 组更明显	[56]
Tran 等	SVF+AM vs AM	单中心、非随机、安慰剂对照研究膝关节	33 例患者, 安慰剂组 (AM): 3 男, 12 女, 平均年龄 58.2 岁; SVF 治疗组 (SVF+AM): 5 男, 13 女, 平均年龄 59 岁	24 个月	VAS、WOMAC、Lysholm、OS	与安慰剂组比, SVF 组的 VAS、WOMAC 评分显著降低, 并维持 24 个月; SVF 治疗组的 Lysholm、OS 评分显著改善	[57]
Garza 等 NCT02726945	SVF	双盲、前瞻性、随机、对照研究膝关节	39 例患者 (被随机 1:1:1 分为高 SVF 剂量组、低 SVF 剂量组、安慰剂组)	12 个月	WOMAC、MRI	SVF 治疗可显著减轻 OA 症状和疼痛, 且至少持续 12 个月。与安慰剂组比, 高剂量和低剂量的 WOMAC 评分显著改善, 该改善具有剂量依赖性	[58]
Lapuate 等	SVF	回顾性研究膝关节	50 例患者 (100 个关节) 28 男, 22 女, 年龄 50~89 岁	12 个月	Lequesne、WOMAC、VAS	各评分均明显改善	[59]
Tsubosaka 等	SVF	病例报道膝关节	57 例患者, 41 男, 16 女, 平均年龄 69.4 岁	13.7 个月	ROM、WOMAC、VAS、KOOS、MRI	术后 1、3、6 和 12 个月的 WOMAC、VAS 和 KOOS 总评分明显优于术前评分。在 5 个时间段之间, 髌-膝-踝角没有显著差异。术后 12 个月, 股骨和胫骨的 T2 映射值明显高于术前, 说明软骨退化程度更低	[60]

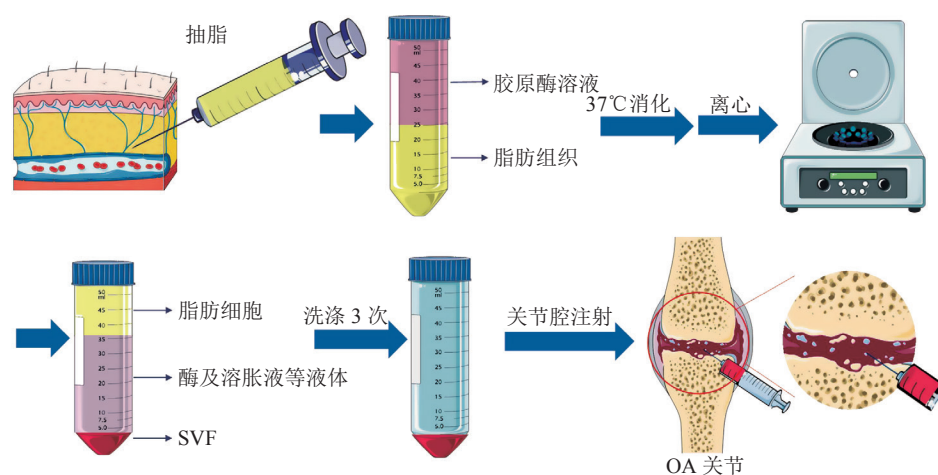
SVF: stromal vascular fraction (脂肪来源基质血管组分); HA: hyaluronic acid (透明质酸); PRP: platelet rich plasma (富血小板血浆); MRI: magnetic resonance imaging (磁共振成像); FRI: functional rating index (功能等级指数); ROM: range of motion (关节活动范围); VAS: visual analogue score (视觉模拟评分法); WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index (西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数评分); TUG: timed up-and-go (起立-行走计时); JKOM: Japanese knee osteoarthritis measure (日本膝骨关节炎量度); AM: arthroscopic microfracture (关节镜微骨折); Lysholm: lysholm knee score (Lysholm 膝关节功能评分表); OS: outerbridge classification system (奥特·布里奇分类系统); 6MWD: six-minute walk distance (6 分钟步行测试); KOOS/HOOS: knee/hip osteoarthritis outcome score (膝关节/髋关节骨关节炎评分); IKDC-主观: international knee documentation committee-subjective knee form (国际膝关节文献委员会-主观膝关节评估表); DASH: disabilities of the arm and shoulder (上肢功能评定表); PRWE: patient-rated wrist evaluation score (患者自行评价量表评分); MOCART: magnetic resonance observation of cartilage repair tissue score (软骨修复 MRI 评分); Lequesne: lequesne index (Lequesne 指数评分); OA: osteoarthritis (骨关节炎)

Yokota 等^[54]将 80 例患者根据生理特征和临床表现平衡分为 2 组 (ADSC 组, 42 位患者: 关节内注射培养后的 1.275×10^7 个 ADSC; SVF 组, 38 例患者: 关节内注射未经培养的 5 mL SVF 制剂), 并回顾性地比较了 2 组膝骨关节炎患者经治疗后的临床结果, 结果表明 2 组患者均未发生严重不良事件, 且 2 组的 KOOS、VAS 评分都出现了明显的改善, ADSC 组的改善出现得更早, 改善幅度也更大, 但在随访 6 个月后, 2 组各评分的差异没有显著性。研究者对 ADSC 组的患者抽取了 20 mL 脂肪, 最终培养获得了 1.275×10^7 个 ADSC; SVF 组 (双膝) 患者抽取了大于 200 mL 脂肪, 但未对提取到的 SVF 细胞进行计数, 而将最终 5 mL SVF 产物全部注射, 因此该研究在 2 种细胞数量及细胞质量上未做到统一, 随访时间也较短, 仅为 6 个月, 因此临床结果存在一定的局限性。

HA 是一种分布于细胞间质中的天然非硫酸化粘多糖, 主要分布于关节软骨、滑液、皮肤和房水中, 具有黏弹性、润滑性、生物相容性、可降解性及抗炎活性等, 关节腔内注射 HA 可有效改善 OA 的症状并减慢 OA 的进程^[61], 但不能逆转或修复变性软骨或骨骼^[62]。在 Hong 等^[56]的双盲随机自我对照研究中, 对 16 例双侧症状性膝 OA 患者进行随机一侧关节腔注射 4 mL (40 mg) HA, 另一侧关节腔注射 4 mL SVF (平均细胞数 $7.45 \times 10^6 \cdot \text{mL}^{-1}$, 平均细胞存活率

70.25%), 结果表明, 在 12 个月的随访中 2 组患者均未观察到严重不良事件。与基线相比, SVF 治疗组的平均 VAS、WOMAC 评分和 ROM 均有明显改善; 而对照组的各评分没有显著性变化。基于 MRI 的全关节和软骨修复磁共振成像评分 (即 WORMS 和 MOCART) 显示, SVF 治疗组的关节软骨修复较 HA 组有显著改善。该研究说明, SVF 治疗 OA 是安全有效的, 且治疗效果远比 HA 的治疗效果好, 但是依旧存在随访时间短、参与研究的患者少以及存在一侧给予 SVF 治疗是否会影响对侧膝盖的不确定等局限性。

在表 2 中, 大部分研究对象为膝关节 OA, 且约半数的临床研究是无对照且无联用的只采取 SVF 治疗 OA, 均无感染、急性疼痛、癌症等严重不良反应发生的相关报道, 由此表明 SVF 治疗是安全的, 多数研究所用的脂肪取自于腹部、臀部及大腿外侧, 脂肪体积 (单膝) 为 60~215 mL 不等, 细胞数 $2 \times 10^6 \sim 3 \times 10^7$ 不等, 每个关节腔最终注射的 SVF 制剂体积为 2.5~5 mL 不等。虽然目前在患者 OA 发病程度与所用脂肪体积、SVF 细胞数、细胞存活率和细胞活性上未能保持统一的标准, 但现有的研究均显示出良好的治疗效果: 包括 VAS、WOMAC、ROM、MRI、KOOS 和 Lysholm 等评分有所改善, 患者的疼痛减轻, 症状缓解, 关节功能获得一定的改善等^[39-40, 45-53, 58-60]。目前临床上用 SVF 治疗 OA 的步骤如图 1 所示。



注: 图片引自 smart servier 网站通过 CC BY2.0 授权许可

OA: osteoarthritis (骨关节炎); SVF: stromal vascular fraction (基质血管组分)

图 1 提取 SVF 治疗 OA 的步骤

Figure 1 Procedures for isolating SVF to treat OA

值得一提的是, Garza 等^[58]研究高 (3×10^7)、低 (1.5×10^7) SVF 剂量组以及安慰剂组 (无 SVF 的 HA) 的 OA 患者最终的治疗效果, 结果表明各组患者在治疗后 6 个月的 WOMAC 评分与基线相比均出现不同程度的降低, 与安慰剂组相比, 高剂量和低剂量组的 WOMAC 评分具有统计学显著性差异, 且此改善程度是剂量依赖性的。此外, SVF 对于 OA 的治疗效果可以维持 1 年, 而安慰剂组在 1 年后已无治疗效果。Michalek 等^[44]使用了 2 种不同分离装置: Cellthera Kit I、Cellthera Kit II, 前者利用胶原酶消化法获得 SVF, 后者使用机械法获得 SVF。预实验表明, 前者所得细胞产量比后者高 3.4 倍, 随后使用该 2 种方法提取的 SVF 随机对 1 128 例 OA 患者进行治疗, 结果表明 Kit I 和 Kit II 所得 SVF 平均产量分别约为 1.63×10^6 和 $0.39 \times 10^6 / \text{mL}^{-1}$ 脂肪组织, 细胞存活率分别约为 87.4% 和 95.8%。最终治疗效果以 KOOS/HOOS 评价, 结果表明 2 种提取方式所得 SVF 对于 OA 患者均有治疗效果, 且两者无显著性差异。因此, 采取何种方式提取 SVF 可由研究者根据具体情况进行选择。在对 1 例来自澳大利亚的 27 岁女性 OA 患者进行 SVF 治疗时, Bright 等^[48]发现该患者不仅 OA 症状缓解、疼痛减轻, 而且其强直性脊柱炎、抑郁症、焦虑症和疲劳症等合并症也出现了明显的改善。因此, SVF 可能不仅在 OA 的治疗中有重要的意义, 在其他炎症、精神等疾病中也有潜在的治疗价值。这不仅给 SVF 的应用拓宽了道路, 也给我们对于 SVF 的应用研究开拓了视野。

活化的血小板能释放多种生长因子, 例如血小板衍生生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF)、转化生长因子 (transforming growth factor, TGF)、成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 和各种 IL 等, 这些生长因子能够调节机体免疫反应, 刺激软骨细胞增殖分化, 促进软骨组织损伤修复以及调节内源性 HA 的合成, 从而具有保护软骨并润滑关节的作用, 还可以促进和增强干细胞的修复功能^[63]。Bansal 等^[43]研究了使用 PRP 与 SVF 联用治疗 OA 患者, 发现 10 例患者的 WOMAC 和 6MWD 评分均得到了显著的改善, MRI 检测结果

显示 6 例患者软骨厚度增加了至少 0.2 mm, 2 例患者没有改变, 2 例患者降低了至少 0.2 mm。总体而言, 所有患者都对治疗结果满意, 没有严重不良反应发生。此外, 有研究表明, 与单独使用 PRP 的患者相比, 使用 PRP+SVF 联合治疗的患者可以获得更好的治疗效果^[64], 但是 PRP 也有其制备工艺较 SVF 简单、创口更小等优点, 因此其常作为 SVF 治疗的佐剂。在 Mayoly 等^[55]的研究中, 对 3 例手腕 OA 患者进行 PRP+SVF 联合治疗, 12 个月的随访结果表明, 疼痛指数 (VAS) 降低了至少 50%。Pak 等^[37]在 SVF+PRP 的基础上, 又联用了 HA, 在 2016 年治疗了 3 例膝关节 OA 患者, 在 2017 年治疗了 1 例髌关节 OA 患者^[42], 均显示出良好的治疗效果, 患者疼痛减轻, MRI 显示软骨出现了修复, 关节运动范围和关节功能都出现了明显的改善, 但以上 4 个研究均存在一定的局限性: 没有设置对照组以及参与研究的样本量均较少。AM 是在关节镜下, 于软骨缺损部位垂直方向使用微骨折椎的椎尖进行钻孔, 使得骨髓和血液渗出, 在缺损处凝结血块, 因此骨髓间充质干细胞可驻留在软骨损伤处, 修复损伤软骨, 微骨折技术是临床常用的治疗 OA 的手术方法之一, 可短期获得良好的治疗效果, 但其远期效果不理想^[65]。Tran 等^[57]将 SVF 与微骨折联用治疗 OA 并将单独使用微骨折的 OA 患者作为对照组, 结果发现与对照组相比, 联用治疗组的 VAS、WOMAC、Lysholm 和 OS 评分的改善更加显著, 治疗效果更好。Nguyen 等^[41]在 SVF+AM 的基础上又联用了 PRP, 对照组为 AM 组, 结果表明, 联用组的治疗效果也显著优于对照组, 在随访 18 个月时, 这种治疗效果依旧可以维持。与接受关节内注射皮质类固醇激素相比, 接受关节内注射 HA 的 OA 患者的症状得到了更显著的缓解^[66]; 而 PRP 对 OA 的治疗作用也较 HA 更有效^[67]; 亦有研究表明, SVF 的治疗效果也较 PRP^[64] 和 HA^[56] 更为优异, 但是缺乏单独的 SVF 与其他多种治疗手段的临床水平比较研究, 因此 SVF 可能是目前最值得被选择的治疗方式之一。

4 基质血管组分治疗骨关节炎的机制

当机体产生损伤时, 受损部位可以产生信号分

子, 从而激活干细胞的“归巢”作用, 使得干细胞迁移至损伤位置发挥修复组织的作用^[68]。但是软骨组织无血管分布, 即使是骨髓中的 ADSC 也难以迁移至损伤处, 因此需要外源注入干细胞。在 OA 患者的关节腔注射 SVF, 其中的 ADSC 可以通过多种趋化因子受体如趋化因子受体 4 (chemokine receptor 4, CXCR4)、整合素、选择素以及血管细胞黏附分子-1 等相互作用从而迁移至受损处^[69]。虽然 ADSC 在体外能诱导分化为软骨细胞, 但在 OA 治疗的过程中却没有足够的证据证明 ADSC 在体内可自身分化为软骨细胞来修复损伤的软骨组织。现有的研究表明, ADSC 的治疗作用的重要机制是 ADSC 的“营养”作用, 其可以分泌生长因子和细胞因子等, 如 TGF- β 、骨形态发生蛋白 (BMP-2、BMP-4、BMP-7)、胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 和 FGF-2 等, 从而具有促进软骨形成, 诱导细胞增殖、分化、迁移等作用, 最终促进软骨损伤修复^[70]。此外, ADSC 还可分泌一氧化氮 (NO)、TNF- α 和 IL 等细胞因子, 起到调节机体免疫、抗炎的作用^[71]。ADSC 还可以通过表达抗凋亡蛋白抑制软骨细胞凋亡^[72]。SVF 是一种多细胞组分, 除 ADSC 外, 祖细胞、周细胞、内皮细胞、成纤维细胞以及多种免疫细胞等在 OA 的治疗中也发挥重要作用, 如构成微环境、分泌细胞因子、促进软骨修复及调节免疫等^[54]。Veronesi 等^[73]对早期 OA 绵羊分别用 SVF、扩增的 ADSC 或羊膜上皮干细胞进行治疗, 结果表明各治疗方法在杨氏模量、软骨厚度以及滑膜液中促炎因子的含量方面均有一定的改善作用, 其中 SVF 的治疗效果最佳。这说明 SVF 的复杂细胞成分使得其相较 ADSC 在 OA 的治疗中更具优势。

5 结语与展望

软骨一旦发生病变, 将是一个进行性退化过程。目前临床上尚无完全治愈 OA 的方法, 因此对于早期 OA 的诊疗和逆转关节退化非常重要。越来越多的证据表明, SVF 是一个能有效修复关节软骨损伤的治疗选择, 但是缺乏长期随访的临床结果数据, 此外, SVF 治疗具有一定的个体差异性, 包括提取方法和设备的不同导致提取的细胞数量和质量不尽相同, 同时不同患者的脂肪量和最终细胞获得量也不尽相同, 甚至不同的研究中最终治疗 OA 的 SVF 细胞数目相差 10 倍之多, 因此使用 SVF 治疗 OA 需要制定更加详细全面的治疗操作标准。

令人鼓舞的是 SVF 治疗具有很高的安全性。所有接受 SVF 治疗的 OA 患者没有出现感染、急性疼痛、癌症等严重不良反应, 虽然偶见关节积液、肿胀, 抽脂部位疼痛或者淤血瘙痒等轻微反应, 但经简单护理即可缓解。临床上常使用的镇痛抗炎类药物, 长期使用可能增加氧化应激并改变软骨细胞的基因表达, 甚至促进 OA 的发展, 而关节内注射药物由于需要多次进行关节腔注射, 不仅影响患者的顺应性, 其导致不良反应的风险也显著增加^[74]。因此在安全性方面, SVF 有其独特的优势。但是, 对于大部分 SVF 治疗 OA 的临床研究均具有一定的局限性, 例如参与研究的 OA 患者数不多且缺乏随机对照研究等, 因此在后续的研究中需要制定更加全面合理的研究设计。目前, 有些研究者采用了 SVF 与其他方式 (如 HA、微骨折、PRP 等) 联用的治疗方案, 其治疗效果显著优于对照组, 因此, 可以考虑用多种治疗手段联用, 如 SVF 配合减肥、运动及针灸等物理疗法来治疗 OA, 相信在未来也可以获得更好的治疗效果。

【参考文献】

- [1] Glyn-Jones S, Palmer A J R, Agricola R, *et al.* Osteoarthritis[J]. *Lancet*, 2015, 386(9991): 376-387.
- [2] Safiri S, Kolahi A A, Smith E, *et al.* Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(6): 819-828.
- [3] Zhou M G, Wang H D, Zeng X Y, *et al.* Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1145-1158.
- [4] Tang X, Wang S F, Zhan S Y, *et al.* The prevalence of symptomatic knee osteoarthritis in China: results from the China health and retirement longitudinal study[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(3): 648-653.

- [5] Wang T T, He C Q. Pro-inflammatory cytokines: the link between obesity and osteoarthritis[J/OL]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2018, 44: 38–50[2021-03-20]. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2018.10.002>.
- [6] Kulkarni K, Karssiens T, Kumar V, et al. Obesity and osteoarthritis[J/OL]. *Maturitas*, 2016, 89: 22–28[2021-03-20]. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.04.006>.
- [7] Warner S C, Valdes A M. Genetic association studies in osteoarthritis: is it fairytale?[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2017, 29(1): 103–109.
- [8] Suter L G, Smith S R, Katz J N, et al. Projecting lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis and total knee replacement in individuals sustaining a complete anterior cruciate ligament tear in early adulthood[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2017, 69(2): 201–208.
- [9] Vaishya R, Vijay V, Lama P, et al. Does vitamin D deficiency influence the incidence and progression of knee osteoarthritis? - A literature review[J]. *J Clin Orthop Trauma*, 2019, 10(1): 9–15.
- [10] Alentorn-Geli E, Samuelsson K, Musahl V, et al. The association of recreational and competitive running with hip and knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Orthop Sports Phys Ther*, 2017, 47(6): 373–390.
- [11] Nevitt M C, Zhang Y, Javaid M K, et al. High systemic bone mineral density increases the risk of incident knee OA and joint space narrowing, but not radiographic progression of existing knee OA: the MOST study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(1): 163–168.
- [12] Lambova S N, Müller-Ladner U. Osteoarthritis - current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment[J]. *Curr Rheumatol Rev*, 2018, 14(2): 91–97.
- [13] Sokolove J, Lepus C M. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations[J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2013, 5(2): 77–94.
- [14] Rahmati M, Nalesso G, Mobasheri A, et al. Aging and osteoarthritis: central role of the extracellular matrix[J/OL]. *Ageing Res Rev*, 2017, 40: 20–30[2021-03-20]. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.07.004>.
- [15] Wojdasiewicz P, Poniatowski L A, Szukiewicz D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 561459[2021-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24876674/>. DOI: 10.1155/2014/561459.
- [16] Li G Y, Yin J M, Gao J J, et al. Subchondral bone in osteoarthritis: insight into risk factors and microstructural changes[J]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(6): 223–235.
- [17] Holzer L A, Kraiger M, Talakic E, et al. Microstructural analysis of subchondral bone in knee osteoarthritis[J]. *Osteoporos Int*, 2020, 31(10): 2037–2045.
- [18] Udomsinprasert W, Jinawath A, Teerawattanapong N, et al. Interleukin-34 overexpression mediated through tumor necrosis factor-alpha reflects severity of synovitis in knee osteoarthritis[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 7987–7998.
- [19] Demehri S, Guermazi A, Kwok C K. Diagnosis and longitudinal assessment of osteoarthritis: review of available imaging techniques[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2016, 42(4): 607–620.
- [20] Kellgren J H, Lawrence J S. Radiological assessment of osteoarthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 1957, 16(4): 494–502.
- [21] Hayashi D, Roemer F W, Guermazi A. Imaging for osteoarthritis[J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2016, 59(3): 161–169.
- [22] Roemer F W, Kwok C K, Hayashi D, et al. The role of radiography and MRI for eligibility assessment in DMOAD trials of knee OA[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2018, 14(6): 372–380.
- [23] Wakefield R J, Balint P V, Szkudlarek M, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology[J]. *J Rheumatol*, 2005, 32(12): 2485–2487.
- [24] Katz J N, Brownlee S A, Jones M H. The role of arthroscopy in the management of knee osteoarthritis[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2014, 28(1): 143–156.
- [25] Hosnijeh F S, Bierma-Zeinstra S M, Bay-Jensen A C. Osteoarthritis year in review 2018: biomarkers (biochemical markers)[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2019, 27(3): 412–423.
- [26] Lotz M, Martel-Pelletier J, Christiansen C, et al. Republished: value of biomarkers in osteoarthritis: current status and perspectives[J]. *Postgrad Med J*, 2014, 90(1061): 171–178.
- [27] Klag K A, Horton W A. Advances in treatment of achondroplasia and osteoarthritis[J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(R1): R2–R8.
- [28] Shah F S, Wu X Y, Dietrich M, et al. A non-enzymatic method for isolating human adipose tissue-derived stromal stem cells[J]. *Cytotherapy*, 2013, 15(8): 979–985.
- [29] Markarian C F, Frey G Z, Silveira M D, et al. Isolation of adipose-derived stem cells: a comparison among different methods[J]. *Biotechnol Lett*, 2014, 36(4): 693–702.
- [30] Busser H, De Bruyn C, Urbain F, et al. Isolation of adipose-derived stromal cells without enzymatic treatment: expansion, phenotypical, and functional characterization[J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23(19): 2390–2400.
- [31] Bourin P, Bunnell B A, Casteilla L, et al. Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: a joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT)[J]. *Cytotherapy*, 2013, 15(6): 641–648.

- [32] Baer P C, Geiger H. Adipose-derived mesenchymal stromal/stem cells: tissue localization, characterization, and heterogeneity[J]. *Stem Cells Int*, 2012, 2012: 812693[2021-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22577397/>. DOI: 10.1155/2012/812693.
- [33] Kirkley A, Birmingham T B, Litchfield R B, *et al*. A randomized trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(11): 1097–1107.
- [34] Miana V V, González E A P. Adipose tissue stem cells in regenerative medicine[J]. *Ecancermedicalscience*, 2018, 12: 822[2021-03-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5880231/>. DOI: 10.3332/ecancer.2018.822.
- [35] Aust L, Devlin B, Foster S J, *et al*. Yield of human adipose-derived adult stem cells from liposuction aspirates[J]. *Cytotherapy*, 2004, 6(1): 7–14.
- [36] Strioga M, Viswanathan S, Darinskas A, *et al*. Same or not the same? Comparison of adipose tissue-derived versus bone marrow-derived mesenchymal stem and stromal cells[J]. *Stem Cells Dev*, 2012, 21(14): 2724–2752.
- [37] Pak J, Lee J H, Park K S, *et al*. Regeneration of cartilage in human knee osteoarthritis with autologous adipose tissue-derived stem cells and autologous extracellular matrix[J]. *Biores Open Access*, 2016, 5(1): 192–200.
- [38] Pak J, Lee J H, Pak N J, *et al*. Clinical protocol of producing adipose tissue-derived stromal vascular fraction for potential cartilage regeneration[J]. *J Vis Exp*, 2018, 139: 58363[2021-03-20]. <https://www.jove.com/video/58363/>. DOI:10.3791/58363.
- [39] Fodor P B, Paulseth S G. Adipose derived stromal cell (ADSC) injections for pain management of osteoarthritis in the human knee joint[J]. *Aesthet Surg J*, 2016, 36(2): 229–236.
- [40] Yokota N, Yamakawa M, Shirata T, *et al*. Clinical results following intra-articular injection of adipose-derived stromal vascular fraction cells in patients with osteoarthritis of the knee[J/OL]. *Regen Ther*, 2017, 6: 108–112[2021-03-20]. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2017.04.002>.
- [41] Nguyen P D, Tran T D X, Nguyen H T N, *et al*. Comparative clinical observation of arthroscopic microfracture in the presence and absence of a stromal vascular fraction injection for osteoarthritis[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(1): 187–195.
- [42] Pak J, Lee J H, Park K S, *et al*. Efficacy of autologous adipose tissue-derived stem cells with extracellular matrix and hyaluronic acid on human hip osteoarthritis[J]. *Biomedical Research (India)*, 2017, 28(4): 1654–1658.
- [43] Bansal H, Comella K, Leon J, *et al*. Intra-articular injection in the knee of adipose derived stromal cells (stromal vascular fraction) and platelet rich plasma for osteoarthritis[J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1): 141–152.
- [44] Michalek J, Moster R, Lukac L, *et al*. Stromal vascular fraction cells of adipose and connective tissue in people with osteoarthritis: a case control prospective multi-centric non-randomized study[J]. *Global Surgery*, 2017, 3(3): 1–9.
- [45] Tantuway V, Sharma A K, Mehta M H, *et al*. Use of autologous adipose-derived stromal vascular fraction grafting in treatment of knee osteoarthritis: a safety and efficacy study[J]. *J Med Res Prac*, 2017, 6(4): 119–127.
- [46] Russo A, Condello V, Madonna V, *et al*. Autologous and micro-fragmented adipose tissue for the treatment of diffuse degenerative knee osteoarthritis[J]. *J Exp Orthop*, 2017, 4(1): 33–40.
- [47] Russo A, Screpis D, Di Donato S L, *et al*. Autologous micro-fragmented adipose tissue for the treatment of diffuse degenerative knee osteoarthritis: an update at 3 year follow-up[J]. *J Exp Orthop*, 2018, 5(1): 52–57.
- [48] Bright B, Bright R, Bright P, *et al*. Ankylosing spondylitis, chronic fatigue and depression improved after stromal vascular fraction treatment for osteoarthritis: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2018, 12(1): 238–245.
- [49] Barfod K W, Blønd L. Treatment of osteoarthritis with autologous and microfragmented adipose tissue[J]. *Dan Med J*, 2019, 66(10): 1–5.
- [50] Roato I, Belisario D C, Compagno M, *et al*. Concentrated adipose tissue infusion for the treatment of knee osteoarthritis: clinical and histological observations[J]. *Int Orthop*, 2019, 43(1): 15–23.
- [51] Hudetz D, Borić I, Rod E, *et al*. Early results of intra-articular micro-fragmented lipoaspirate treatment in patients with late stages knee osteoarthritis: a prospective study[J]. *Croat Med J*, 2019, 60(3): 227–236.
- [52] Mark B, Elliot L, Thomas G, *et al*. Prospective study of autologous adipose derived stromal vascular fraction containing stem cells for the treatment of knee osteoarthritis[J]. *Int J Stem Cell Res Ther*, 2019, 6: 64[2021-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30664877/>. DOI: 10.23937/2469-570X/1410064.
- [53] Michalek J, Vrablikova A, Darinskas A, *et al*. Stromal vascular fraction cell therapy for osteoarthritis in elderly: multicenter case-control study[J]. *J Clin Orthop Trauma*, 2019, 10(1): 76–80.
- [54] Yokota N, Hattori M, Ohtsuru T, *et al*. Comparative clinical outcomes after intra-articular injection with adipose-derived cultured stem cells or noncultured stromal vascular fraction for the treatment of knee osteoarthritis[J]. *Am J Sports Med*, 2019, 47(11): 2577–2583.
- [55] Mayoly A, Iniesta A, Curvale C, *et al*. Development of autologous platelet-rich plasma mixed-microfat as an advanced therapy medicinal product for intra-articular injection of radio-carpal osteoarthritis: from

- validation data to preliminary clinical results[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5): 1111–1124.
- [56] Hong Z P, Chen J H, Zhang S J, *et al*. Intra-articular injection of autologous adipose-derived stromal vascular fractions for knee osteoarthritis: a double-blind randomized self-controlled trial[J]. *Int Orthop*, 2019, 43(5): 1123–1134.
- [57] Tran T D X, Wu C M, Dubey N K, *et al*. Time- and cell(-) dependent changes in intra-articularly transplanted stromal vascular fraction in osteoarthritic patients[J]. *Cells*, 2019, 8(4): 308–324.
- [58] Garza J R, Campbell R E, Tjoumakaris F P, *et al*. Clinical efficacy of intra-articular mesenchymal stromal cells for the treatment of knee osteoarthritis: a double-blinded prospective randomized controlled clinical trial[J]. *Am J Sports Med*, 2020, 48(3): 588–598.
- [59] Lapuente J P, Dos-Anjos S, Blázquez-Martínez A. Intra-articular infiltration of adipose-derived stromal vascular fraction cells slows the clinical progression of moderate-severe knee osteoarthritis: hypothesis on the regulatory role of intra-articular adipose tissue[J]. *J Orthop Surg Res*, 2020, 15(1): 137–146.
- [60] Tsubosaka M, Matsumoto T, Sobajima S, *et al*. The influence of adipose-derived stromal vascular fraction cells on the treatment of knee osteoarthritis[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2020, 21(1): 207–217.
- [61] Pagnano M, Westrich G. Successful nonoperative management of chronic osteoarthritis pain of the knee: safety and efficacy of retreatment with intra-articular hyaluronans[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2005, 13(9): 751–761.
- [62] Maricar N, Callaghan M J, Felson D T, *et al*. Predictors of response to intra-articular steroid injections in knee osteoarthritis—a systematic review[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52(6): 1022–1032.
- [63] Nöth U, Steinert A F, Tuan R S. Technology insight: adult mesenchymal stem cells for osteoarthritis therapy[J]. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2008, 4(7): 371–380.
- [64] Koh Y G, Choi Y J, Kwon S K, *et al*. Clinical results and second-look arthroscopic findings after treatment with adipose-derived stem cells for knee osteoarthritis[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2015, 23(5): 1308–1316.
- [65] Zamborsky R, Danisovic L. Surgical techniques for knee cartilage repair: an updated large-scale systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Arthroscopy*, 2020, 36(3): 845–858.
- [66] Rodriguez-Merchan E C. Intra-articular injections of hyaluronic acid and other drugs in the knee joint[J]. *HSS J*, 2013, 9(2): 180–182.
- [67] Chang K V, Hung C Y, Aliwarga F, *et al*. Comparative effectiveness of platelet-rich plasma injections for treating knee joint cartilage degenerative pathology: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2014, 95(3): 562–575.
- [68] Sohni A, Verfaillie C M. Mesenchymal stem cells migration homing and tracking[J/OL]. *Stem Cells Int*, 2013, 2013: 130763[2021-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24194766/>. DOI: 10.1155/2013/130763.
- [69] Docheva D, Popov C, Mutschler W, *et al*. Human mesenchymal stem cells in contact with their environment: surface characteristics and the integrin system[J]. *J Cell Mol Med*, 2007, 11(1): 21–38.
- [70] Richardson S M, Kalamegam G, Pushparaj P N, *et al*. Mesenchymal stem cells in regenerative medicine: focus on articular cartilage and intervertebral disc regeneration[J/OL]. *Methods*, 2016, 99: 69–80[2021-03-20]. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2015.09.015>.
- [71] Yi T, Song S U. Immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells and their therapeutic applications[J]. *Arch Pharm Res*, 2012, 35(2): 213–221.
- [72] Shang J, Liu H, Li J, *et al*. Roles of hypoxia during the chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2014, 9(2): 141–147.
- [73] Veronesi F, Berni M, Marchiori G, *et al*. Evaluation of cartilage biomechanics and knee joint microenvironment after different cell-based treatments in a sheep model of early osteoarthritis[J]. *Int Orthop*, 2021, 45(2): 427–435.
- [74] Zhang Y, Chen X J, Tong Y, *et al*. Development and prospect of intra-articular injection in the treatment of osteoarthritis: a review[J/OL]. *J Pain Res*, 2020, 13: 1941–1955[2021-03-20]. <https://www.dovepress.com/development-and-prospect-of-intra-articular-injection-in-the-treatment-peer-reviewed-fulltext-article-JPR>. DOI: 10.2147/JPR.S260878.



【专家介绍】金亮：博士，教授，江苏省特聘教授，博士生导师。江苏省杰出青年基金获得者，江苏省“333 高层次人才培养工程”第二层次培养对象，江苏省青蓝工程科技创新团队带头人，江苏省科技创新团队核心人才，江苏省“六大人才高峰”优秀人才。2006年6月于中国药科大学获博士学位，同年8月留校任讲师；2010年5月晋升为副教授，同年7月赴美国国家医学中心（City of Hope）从事博士后研究，2014年5月返回中国药科大学，同年聘为教授。主要研究方向为脂肪源干细胞在组织损伤中的应用与开发；组织干细胞的正常发育、变异及肿瘤干细胞的形成机制；糖尿病治疗的多肽类药物研究与开发。近5年主持及参与“国家863计划”项目、国家科技新药创制重大专项及多项国家自然科学基金项目。目前发表SCI收录研究论文30余篇，授权专利5项。