

综 述

人脐带组织间充质干细胞在膝骨关节炎软骨修复中的应用与进展

庞永华综述, 陈伟南审校

【摘要】 骨性关节炎(OA)是一种常见的慢性关节退行性疾病,影响着一半以上的65岁老年人,常引起关节疼痛、肿胀和僵硬等症状,甚至致残,给患者带来了沉重的经济压力和心理负担。目前临床上的治疗主要包括姑息性治疗和手术干预,然而其效果均不能令人满意。人脐带 Wharton 胶间充质干细胞(WJ-MSCs)是一种多能干细胞,具有来源较多、获取简单且不涉及伦理问题、较低的免疫原性、较强的增殖和多向分化能力、具有免疫调节能力等优势,最近在脐带中发现并对其进行了广泛研究,在临床再生工程及早期干预膝关节 OA 的治疗中展现出广阔的应用前景。文章主要对 WJ-MSCs 在体外基础实验、动物实验和临床试验中治疗膝骨关节炎软骨修复的相关研究与应用进行综述。

【关键词】 人脐带;Wharton's jelly;间充质干细胞;膝骨关节炎;软骨修复

【中图分类号】 R684.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-271X(2021)05-0520-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2021.05.016

Application and progress of human umbilical cord WJ-MSCs in cartilage repair of knee osteoarthritis

PANG Yong-hua reviewing, CHEN Wei-nan checking

(Department of Orthopaedics, Wuxi Clinical Medical College of Anhui Medical University/the 904th Hospital of Joint Logistics Support Force, PLA, Wuxi 214044, Jiangsu, China)

【Abstract】 Osteoarthritis (OA) is a common chronic joint degenerative disease, affecting more than half of the 65-year-old, often causing joint pain, swelling, stiffness and other symptoms, and even disability, bringing heavy economic pressure and psychological burden to patients. At present, the clinical treatment mainly includes palliative treatment and surgical intervention, but the results are not satisfactory. Human umbilical cord Wharton glue mesenchymal stem cell (Wharton's jelly mesenchymal stem cells, WJ-MSCs, (hereinafter referred to as "WJ-MSCs") is a kind of pluripotent stem cell, which has the advantages of many sources, simple acquisition and no ethical problems, low immunogenicity, strong ability of proliferation and multidirectional differentiation, immunomodulatory ability and so on. Recently, it has been found and widely studied in human umbilical cord. It shows a broad application prospect in clinical regeneration engineering and early intervention of knee joint OA. Therefore, this article reviews the research and application of WJ-MSCs in basic experiments, animal experiments and clinical trials in the treatment of cartilage repair of knee osteoarthritis.

【Key words】 human umbilical cord; Wharton's jelly; mesenchymal stem cells; knee osteoarthritis; cartilage repair

0 引 言

骨性关节炎(Osteoarthritis, OA)是一种常见的慢性关节退行性疾病,膝关节发病率最高,主要影

响65岁以上的老年人,据联合国估计,2050年全世界将有1.3亿人受OA的影响,其中4000万人将因该病严重致残^[1-2]。关节软骨的表层分解、磨损以及骨摩擦,最终导致关节软骨的退化,进而引起关节疼痛、肿胀和僵硬,甚至致残,给患者带来了巨大的痛苦^[3]。目前,早期膝关节OA的治疗主要是保守治疗,包括减肥、理疗、锻炼、口服非甾体抗炎药物,效果不佳时也可采取膝关节腔注射疗法,如

作者单位:214044 无锡,安徽医科大学无锡临床医学院(解放军联勤保障部队第九〇四医院)骨科[庞永华(医学硕士研究生)、陈伟南]

通信作者:陈伟南, E-mail: chenweinan@med-mail.com.cn

关节腔内注射皮质类固醇、透明质酸衍生物和其他生物活性物质等;当上述治疗均无效时,最后选择手术干预,如截骨、人工关节置换术等^[4-6]。

从生物学的角度来看,OA 软骨缺损的治疗在临床上极具挑战性,因为软骨细胞天然再生潜力有限,尤其是随着年龄的增长^[7]。因此,针对软骨进行再生医学研究成为 OA 治疗的新趋势。目前有许多用于软骨修复的治疗方法,如微骨折、自体骨软骨移植、自体软骨细胞植入(*autologous chondrocyte implantation*, ACI)等,然而,这些技术在治疗上都有着各种限制,如缺乏再生透明软骨的潜力,与自身软骨组织的整合不规则,软骨细胞来源有限,且可能引起正常软骨病变等,都不能够令患者达到满意的效果^[4,8]。

近年来,以间充质干细胞为基础的治疗因其良好的自我更新和再生能力,为再生和重建医学提供了巨大的前景^[9]。间充质干细胞主要包括骨髓间充质干细胞(*bone marrow mesenchymal stem cells*, BM-MSCs)、脂肪间充质干细胞、滑膜间充质干细胞和人脐带间充质干细胞等^[9]。最近在人脐带组织发现了人脐带 Wharton 胶间充质干细胞(*Wharton's jelly mesenchymal stem cells*, WJ-MSCs, 以下简称“WJ-MSCs”),相关研究表明其在临床再生工程及早期干预膝关节 OA 的治疗中具有广阔的应用前景,故本文对 WJ-MSCs 的特点及在膝骨关节炎软骨修复中的相关应用作一综述,以期未来临床上为膝骨关节炎软骨修复提供一种新的临床路径。

1 WJ-MSCs 的生物学优势

1.1 来源及作用 Thomas Wharton 于 1656 年首次观察到 Wharton's jelly (Wharton 胶), Wharton 胶是脐带的原始黏液结缔组织,位于羊膜上皮和脐带血管之间,这种胶状物质由蛋白多糖和各种胶原亚型组成,其主要作用是隔离、保护脐带,防止脐带血管的压缩、扭转和弯曲,从而提供氧气、葡萄糖和氨基酸的双向流动平台,同时也消耗胎儿和胎盘的二氧化碳和其他废物^[11]。1991 年,McElreavey 等^[12]首次从脐带 Wharton 胶部分中分离出 MSCs。

1.2 形态特征 MSCs 的典型特征是塑性粘附。Ranjbaran 等^[13]在倒置相差显微镜下可见纺锤形的 MSCs 和成纤维细胞, WJ-MSCs 呈现为均匀的单层贴壁梭形细胞;并发现在原代传代中,细胞以梭状成纤维细胞的形式迅速增殖,当传代培养至第七代

之后细胞特征发生了明显改变,故 WJ-MSCs 培养至第七代之前均较适合于临床应用。

1.3 细胞表面标记 Karahuseinoglu 等^[14]研究表明, WJ-MSCs 表面不仅表达间充质干细胞的表面特异性标记,如 CD44、CD13、CD29、CD105;还表达 CD10、CD73、CD49、CD166、CD90 和 CD146;同时不表达 CD14 和 CD34,此外还表达与移植免疫排斥反应相关的表面标记,如 CD86、CD80 和 CD40。Ramanathan 等^[15]研究同样发现, WJ-MSCs 的表面标志物 CD90、CD73、CD105 阳性,造血标志物 CD14、CD34 和 CD45 阴性。且 WJ-MSCs 不表达内皮细胞抗原 CD31,与 BM-MSCs 表型一致,表明 WJ-MSCs 可能具有与 BM-MSCs 相似的功能^[16]。在 WJ-MSCs 中 SH2、CD106 和 HLA-1 的表达均低于 BM-MSCs,这表明 WJ-MSCs 可能是一个更原始的间充质干细胞群体,具有更强的定向分化能力^[17]。

1.4 免疫原性 干细胞治疗的一个重要要求是低免疫原性。WJ-MSCs 的治疗效用与其免疫调节密切相关, WJ-MSCs 具有免疫抑制和免疫回避的能力,是同种异体移植细胞治疗的最佳选择之一。WJ-MSCs 不仅表面显示出人 I 类白细胞抗原(*human leukocyte antigen*, HLA)的较低表达和 HLA-DR 的缺失^[18];且可诱导调节性 T 细胞的扩增,有助于抑制机体对抗原的免疫反应^[19];还有研究发现 WJ-MSCs 不引起异体 T 细胞产生体外免疫应答,表明 WJ-MSCs 具有特异性低免疫原性,在异体移植中可耐受^[19]。WJ-MSCs 的免疫调节作用涉及免疫系统中的细胞介导成分和体液成分;然而, WJ-MSCs 对 B 细胞的影响还未得到很好的研究,需要进一步验证^[21]。

1.5 分泌特性 WJ-MSCs 还具有旁分泌功能,可分泌多种生物活性分子,作为细胞间重要的信号传递物质,参与 WJ-MSCs 介导的损伤修复和免疫调节。如 MSCs 分泌的生长因子、趋化因子和细胞因子,可通过细胞膜、囊泡和粘附分子迁移到受损组织发挥其组织修复功能^[22]。WJ-MSCs 分泌的可溶性分子,如肝细胞生长因子(*hepatocyte growth factor*, HGF),前列腺素 E2, TGF- β 1 和吲哚胺 23-双加氧酶(*indoleamine 2,3-dioxygenase*, IDO)可能介导 MSCs 对 T 细胞的免疫调节作用^[23]。越来越多的证据表明, WJ-MSCs 疗效的机制主要取决于细胞分泌物,而不是早期的细胞替换和分化^[22]。

2 WJ-MSCs 在应用中的优势

2.1 可行性 大部分干细胞的收集(如 BM-MSCs)都需要侵入性操作,且大规模提取比较困难。但 WJ-MSCs 的收集则是一种无创操作,较易进行;而且脐带属于胚胎外组织,目前大多数医院将脐带作为医疗废物处理,提取 WJ-MSCs 不涉及伦理问题。因此,WJ-MSCs 来源丰富,易于收集,对供体无不良影响^[24]。

2.2 保存 WJ-MSCs 具有良好的冻融性能,可长期冷冻在液氮杜瓦瓶中,需要时解冻即可。该特性便于 WJ-MSCs 的基本实验工作,为今后建立“临床资源库”提供了良好的理论依据^[25]。

2.3 低免疫原性 WJ-MSCs 表面共刺激分子 CD86 和 CD40 数量少,缺乏 HLA-DR 和 CD80,表明其具有较低的免疫原性表型;另外,WJ-MSCs 还表达一些具有免疫调节功能的分子,如 IDO-1、IL-10、LIF、PD-L1、COX-2、TGF- β 1、TSG-6、CD200、HGF、非经典 HLA1 类分子 HLA-E 和 HLA-G 以及 HO-1,这种抑制分子的表达进一步增强了 WJ-MSCs 的低免疫原性特征^[26]。

2.4 增殖与分化潜能 BM-MSCs 是组织工程中最常用的细胞来源,与 BM-MSCs 相比,WJ-MSCs 具有更强的增殖能力,特别是在培养 7 天后,后者出现累积群体倍增的显著差异;且 BM-MSCs 在达到 100% 表面汇合后便停止增殖,WJ-MSCs 则未出现接触抑制现象^[27]。Reppel 等^[28]在不添加生长因子的情况下,在三维支架上培养 WJ-MSCs,并在转录和蛋白质水平上评价其软骨分化能力,并将其结果与标准 BM-MSCs 进行了比较;发现经过 28 天的支架培养后,WJ-MSCs 软骨特异性标记在转录水平上的表达明显上调,表明 WJ-MSCs 在软骨分化能力方面优于骨髓等其他来源的干细胞。

3 目前世界范围内使用 WJMSCs 治疗骨关节炎的进展

近年来,关于如何运用 WJ-MSCs 进行关节软骨修复的研究在世界范围内逐渐得以开展,主要分为以下几个方面。

3.1 体外基础试验 Aleksander-Konert 等^[29]从脐带 Wharton 胶中分离出 WJ-MSCs,用两种常见的透明质酸水凝胶(HyStem 和 HyStem-C)将培养的 WJ-MSCs 和软骨细胞以每 100 微升 15000 和 30000 个细胞的密度进行球形封装;与在二维培养物中相比,WJ-MSCs 和软骨细胞在该透明质酸水凝胶中的

平均活力约为前者的 67%,且 WJ-MSCs 和软骨细胞的存活率均较高;Alcian 蓝和蕃红 O 染色显示 WJ-MSCs 在水凝胶产生了大量蛋白聚糖;实时 PCR 显示在该水凝胶中 II 型和 Aggrecan 胶原表达增加;提示 WJ-MSCs 具有较高的向软骨细胞分化的能力。该研究表明 WJ-MSCs 在透明质酸水凝胶中具有一定程度的软骨形成潜力,为软骨损伤修复组织工程中支架的选择提供了一定的指导作用。

3.2 动物实验 解光越等^[30]利用脐带 WJ-MSCs 复合藻酸钠水凝胶成功修复兔膝关节骨软骨缺损,病理学染色提示修复组织以透明软骨为主,且与周围正常组织整合良好,未见严重不良反应事件,提示人脐带 WJ-MSCs 在利用组织工程技术软骨修复中具有巨大前景和潜力。Liu 等^[31]研究探讨了利用人脐带 WJ-MSCs 对兔软骨全层缺损进行组织修复的试验。在 16 个月的研究过程中,观察到 hWJ-MSCs 有序重塑为软骨组织,其重塑特征包括:新生软骨层主要为透明软骨,表面具有良好的规律性,与邻近宿主软骨完全整合且软骨下骨再生;并且在兔软骨缺损处植入人脐带 WJ-MSCs,未发现免疫排斥反应;在评估再生软骨的大体外观和组织学分级评分后,发现人脐带 WJ-MSCs 的修复结果优于软骨诱导的人脐带 WJ-MSCs。该研究提示与利用转化生长因子诱导的分化型 WJ-MSCs 进行体内组织工程治疗相比,使用未分化人脐带 WJ-MSCs 作为种子细胞可能是一种更好的选择。

Wu 等^[32]探讨了利用人脐带 WJ-MSCs 和透明质酸水凝胶复合材料对猪 OA 模型软骨修复的研究。运用相同的手术操作对同一只猪的双膝关节制造相同的全层软骨缺损模型,实验组将 1.5 mL 的 WJ-MSCs(5×10^6 细胞)和透明质酸水凝胶(浓度 4%)复合材料移植到右膝软骨缺损处,左膝作为空白对照。移植 12 周后,与对照组相比,实验组透明软骨再生改善明显,且膝关节组织学评分明显高于对照组。该研究提示使用人脐带 WJ-MSCs 和透明质酸水凝胶的复合材料进行软骨再生可能是未来临床早期治疗膝关节 OA 软骨缺损的有效方法,但相关研究结果仍需进一步完善。

3.3 临床试验 Park 等^[33]对应用同种异体人脐带血 MSCs(hUCB-MSCs)与透明质酸水凝胶复合材料治疗的骨关节炎患者进行了长达 7 年的随访。该研究将 Kellgren-Lawrence 3 级和国际软骨修复协会(ICRS)4 级软骨缺损的骨关节炎患者纳入临床试验,hUCB-MSCs 和透明质酸水凝胶组成的复合材料

通过关节镜微创手术植入病变部位。有 7 名参加者参加了为期 7 年的长期随访,在术后 12 周的关节镜评估中观察到成熟的修复组织;术后 24 周时,VAS 和 IKDC 评分均有所改善,且改善的临床结果在 7 年的随访中是稳定的;术后 1 年再生软骨组织学表现为透明软骨,术后 3 年的 MRI 显示再生软骨持续存在。该随访仅观察到 5 例轻度治疗——紧急不良事件,7 年随访内无成骨或肿瘤发生病例。该随访提示这种新型的基于脐带间充质干细胞的药用产品,在骨关节炎患者的软骨再生的治疗上似乎是安全有效的,但是随访时间不长且病例数不够多,后续需要更长久的随访和更多病例的研究。且人脐带血与 Wharton 胶属于脐带内的不同区域,该研究对后者的研究有一定的提示意义。

杨孝兵等^[34]发现通过移植人脐带 WJ-MSCs($1 \times 10^7/\text{mL}$,约 2.5 mL)治疗严重 OA 较透明质酸钠能够明显、较持久地缓解关节疼痛、改善关节功能,且 4 次注射疗效优于 2 次注射,但该研究似乎仅证明了注射人脐带 WJ-MSCs 可改善患者的临床症状,生物学角度对于软骨缺损修复的疗效缺乏佐证,可能需要更进一步的研究。Matas 等^[35]同样也评价了利用人脐带 WJ-MSCs 单次或多次关节腔内注射治疗膝关节关节炎的安全性和有效性。试验组患者膝关节腔内每 6 个月注射剂量为 2×10^7 ,3 mL 的 WJ-MSCs,对照组仅注射 HA,在术后 12 个月内的随访中,发现注射 WJ-MSCs 的患者疼痛和功能得到明显改善,临床评分明显比对照组高;且未见死亡、肿瘤或感染等严重不良反应;影像学结果无统计学差异。虽然该研究提示多次注射 WJ-MSCs 治疗骨关节炎短期内能缓解疼痛且具有良好的安全性,但是研究周期短,缺乏远期疗效的随访,安全性有待进一步论证。

4 结 语

近年来,随着干细胞疗法在各种疾病模型中研究的逐渐深入,关于膝关节 OA 治疗的相关研究也逐渐得以开展,人脐带 WJ-MSCs 具有来源广泛、获取简单、不涉及伦理问题、低免疫原性、强增殖能力、多向分化能力、免疫调节能力、无致瘤性等优势,在未来临床应用人脐带 WJ-MSCs 治疗 OA 方面,显示出良好的应用前景。尤其是组织工程学中利用人脐带 WJ-MSCs 治疗膝关节 OA 软骨缺损,根据目前国内外相关研究报道,使用 WJ-MSCs 治疗膝关节 OA 短期内是安全且有效的。然而有些地方仍需进一步研究,如:①诱导 WJ-MSCs 定向分化的信

号通路及相关机制不够了解,如何提高其定向软骨分化能力是目前研究的热点与难点。根据现有文献报道,提高其软骨定向分化的常见方法包括:与软骨细胞共培养可提高 WJ-MSCs 的软骨定向分化能力,其次分化培养基中添加生长因子,如胰岛素样生长因子、成纤维细胞生长因子和 TGF- β 也可增强其软骨分化,此外还可通过在 3D 支架组合 MSC 和生物材料刺激或通过操纵氧张力来提高其软骨定向分化;另外最近证据表明,microRNA(miRNA)在软骨分化中起着重要作用,因此,在软骨分化过程中研究 miRNA 可能有助于了解 MSCs 中软骨分化的调控机制,关于软骨分化中的调控机制仍需进一步研究完善;②关节软骨损伤程度与干细胞治疗的相关性没有明确的标准;③临床试验的设计、注射和移植选择时机的缺乏一定的标准;④临床试验缺乏远期随访结果;⑤动物试验模型并不能完全模拟 OA 的微环境,更优化的模型有待进一步完善。因此,在之后的研究中应着力解决这些不足之处,为广泛应用 WJ-MSCs 治疗膝关节 OA 软骨缺损提供进一步的理论依据,以期未来能够成功的修复膝关节 OA 软骨缺损并逆转其进程。

【参考文献】

- [1] Musumeci G, Aiello FC, Szychlińska MA, *et al.* Osteoarthritis in the XXIst century: risk factors and behaviours that influence disease onset and progression [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(3): 6093-6112.
- [2] Mamidi MK, Das AK, Zakaria Z, *et al.* Mesenchymal stromal cells for cartilage repair in osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(8): 1307-1316.
- [3] Silverwood V, Blagojevic-Bucknall M, Jinks C, *et al.* Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(4): 507-515.
- [4] 雷光华,王坤正. 骨关节炎诊疗指南(2018 年版)解读 [J]. *中华骨科杂志*, 2018, 38(12): 716-717.
- [5] Jevsevar DS. Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition [J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2013, 21(9): 571-576.
- [6] Bedard NA, DeMik DE, Glass NA, *et al.* Impact of Clinical Practice Guidelines on Use of Intra-Articular Hyaluronic Acid and Corticosteroid Injections for Knee Osteoarthritis [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2018, 100(10): 827-834.
- [7] Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, *et al.* A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2016, 45: S3-S11.
- [8] Gugjoo MB, Amarpal, Sharma GT, *et al.* Cartilage tissue engi-

- neering: Role of mesenchymal stem cells along with growth factors & scaffolds [J]. *Indian J Med Res*, 2016, 144 (3): 339-347.
- [9] 范宏杰, 刘利龙. 间充质干细胞的临床应用若干问题[J]. *东南国防医药*, 2017, 19(3): 285-289.
- [10] Samsudin EZ, Kamarul T. The comparison between the different generations of autologous chondrocyte implantation with other treatment modalities: a systematic review of clinical trials[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2016, 24(12): 3912-3926.
- [11] Taghizadeh RR, Cetrulo KJ, Cetrulo CL. Wharton's Jelly stem cells; future clinical applications[J]. *Placenta*, 2011, 32(Suppl 4): S311-S315.
- [12] McElreavey KD, Irvine AI, Ennis KT, *et al.* Isolation, culture and characterisation of fibroblast-like cells derived from the Wharton's jelly portion of human umbilical cord[J]. *Biochem Soc Trans*, 1991, 19(1): 29S.
- [13] Ranjbaran H, Abediankenari S, Mohammadi M, *et al.* Wharton's Jelly Derived-Mesenchymal Stem Cells: Isolation and Characterization[J]. *Acta Med Iran*, 2018, 56(1): 28-33.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Kim DW, Staples M, Shinozuka K, *et al.* Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells: phenotypic characterization and optimizing their therapeutic potential for clinical applications[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(6): 11692-11712.
- [17] Weiss ML, Medicetty S, Bledsoe AR, *et al.* Human umbilical cord matrix stem cells: preliminary characterization and effect of transplantation in a rodent model of Parkinson's disease[J]. *Stem cells*, 2006, 24(3): 781-792.
- [18] Deuse T, Stubbendorff M, Tang-Quan K, *et al.* Immunogenicity and immunomodulatory properties of umbilical cord lining mesenchymal stem cells[J]. *Cell Transplant*, 2011, 20(5): 655-667.
- [19] Selmani Z, Naji A, Zidi I, *et al.* Human leukocyte antigen-G5 secretion by human mesenchymal stem cells is required to suppress T lymphocyte and natural killer function and to induce CD4⁺CD25^{high}FOXP3⁺ regulatory T cells[J]. *Stem cells*, 2008, 26(1): 212-222.
- [20] Weiss ML, Anderson C, Medicetty S, *et al.* Immune properties of human umbilical cord Wharton's jelly-derived cells[J]. *Stem cells*, 2008, 26(11): 2865-2874.
- [21] Ribeiro A, Laranjeira P, Mendes S, *et al.* Mesenchymal stem cells from umbilical cord matrix, adipose tissue and bone marrow exhibit different capability to suppress peripheral blood B, natural killer and T cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2013, 4(5): 125.
- [22] 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.
- [23] Pontikoglou C, Deschaseaux F, Sensebé L, *et al.* Bone marrow mesenchymal stem cells: biological properties and their role in hematopoiesis and hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2011, 7(3): 569-589.
- [24] Watson N, Divers R, Kedar R, *et al.* Discarded Wharton jelly of the human umbilical cord: a viable source for mesenchymal stromal cells[J]. *Cytotherapy*, 2015, 17(1): 18-24.
- [25] Harris DT. Umbilical cord tissue mesenchymal stem cells: characterization and clinical applications[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2013, 8(5): 394-399.
- [26] Donders R, Vanheusden M, Bogie JF, *et al.* Human Wharton's Jelly-Derived Stem Cells Display Immunomodulatory Properties and Transiently Improve Rat Experimental Autoimmune Encephalomyelitis[J]. *Cell Transplant*, 2015, 24(10): 2077-2098.
- [27] Baksh D, Yao R, Tuan RS. Comparison of proliferative and multilineage differentiation potential of human mesenchymal stem cells derived from umbilical cord and bone marrow[J]. *Stem cells*, 2007, 25(6): 1384-1392.
- [28] Reppel L, Schiavi J, Charif N, *et al.* Chondrogenic induction of mesenchymal stromal/stem cells from Wharton's jelly embedded in alginate hydrogel and without added growth factor: an alternative stem cell source for cartilage tissue engineering[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6: 260.
- [29] Aleksander-Konert E, Paduszyński P, Zajdel A, *et al.* In vitro chondrogenesis of Wharton's jelly mesenchymal stem cells in hyaluronic acid-based hydrogels[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2016, 21: 11.
- [30] 解光越, 孙振, 刘冠华, 等. 人脐带 Wharton 胶来源间充质干细胞复合藻酸钠水凝胶构建组织工程软骨修复兔膝关节软骨缺损[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(5): 1170-1173.
- [31] Liu S, Jia Y, Yuan M, *et al.* Repair of Osteochondral Defects Using Human Umbilical Cord Wharton's Jelly-Derived Mesenchymal Stem Cells in a Rabbit Model[J]. *Biomed Res Int*, 2017 (2017): 8760383.
- [32] Wu KC, Chang YH, Liu HW, *et al.* Transplanting human umbilical cord mesenchymal stem cells and hyaluronate hydrogel repairs cartilage of osteoarthritis in the minipig model[J]. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi*, 2019, 31(1): 11-19.
- [33] 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.
- [34] 杨孝兵, 蒋峰, 张帆, 等. 脐带间充质干细胞治疗严重膝骨关节炎的对照研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2017, 22(3): 305-311.
- [35] 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.

(收稿日期: 2021-02-20; 修回日期: 2021-05-06)

(责任编辑: 刘玉巧; 英文编辑: 吕铨烽)