

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.03.001

文章编号: 1005-8982(2020)03-0001-06

基础研究·论著

## 脂肪干细胞对膝骨关节炎疼痛及软骨修复的影响\*

严波<sup>1</sup>, 凌晓宇<sup>1</sup>, 童培建<sup>2</sup>, 肖鲁伟<sup>1</sup>, 单乐天<sup>1</sup>

(1. 浙江中医药大学 骨伤研究所, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江省中医院 骨伤科, 浙江 杭州 310006)

**摘要:目的** 观察脂肪干细胞(ADSCs)对膝骨关节炎(KOA)大鼠关节疼痛和软骨修复的作用。**方法** 从大鼠腹股沟抽取脂肪制备培养ADSCs,以碘乙酸法复制大鼠KOA疼痛模型。将40只SD大鼠随机分为空白组、KOA模型组、ADSCs低浓度治疗组、ADSCs中浓度治疗组、ADSCs高浓度治疗组,每组8只。采用低( $1 \times 10^6$ 个/ml)、中( $1 \times 10^7$ 个/ml)、高( $1 \times 10^8$ 个/ml)3种浓度的ADSCs对大鼠进行双侧关节腔注射干预,每周注射1次,定期观察大鼠的生理行为并评价疼痛指标,注射4次后取大鼠膝关节进行组织病理学观察及Mankin's评分。**结果** 压痛实验结果表明,模型复制后第2和4周时,5组大鼠的压痛阈值比较结果:①不同时间点大鼠压痛阈值有差异( $P < 0.05$ );②5组间大鼠压痛阈值无差异( $P > 0.05$ );③5组间的压痛阈值变化趋势有差异( $P < 0.05$ )。热痛实验结果表明,模型复制后第2和4周时,5组大鼠的热痛阈值比较结果:①不同时间点大鼠热痛阈值有差异( $P < 0.05$ );②5组间大鼠热痛阈值无差异( $P > 0.05$ );③5组的热痛阈值变化趋势无差异( $P > 0.05$ )。病理学结果表明,与空白组比较,KOA模型组大鼠膝关节软骨表面缺损,缺损处软骨细胞丢失,蛋白聚糖降解,软骨下骨呈现纤维化退变;低、中、高浓度ADSCs对大鼠膝关节均有改善作用。其中ADSCs低浓度治疗组仍可见软骨表面缺损、软骨细胞缺失和肥大化表型;ADSCs中浓度治疗组软骨细胞存活,但仍有表面缺损和细胞肥大化退变;ADSCs高浓度治疗组软骨基本恢复正常,软骨面增厚,仅有少量肥大软骨细胞。KOA模型组的Mankin's评分均高于空白组、ADSCs低浓度治疗组、ADSCs中浓度治疗组和ADSCs高浓度治疗组( $P < 0.05$ )。**结论** ADSCs可改善KOA大鼠关节疼痛,并修复软骨损伤。该技术可用于临床KOA的辅助治疗。

**关键词:** 骨性关节炎;脂肪干细胞;压痛阈值;热痛阈值;软骨细胞

**中图分类号:** R684

**文献标识码:** A

## Effects of adipose-derived stem cells on pain and cartilage renovation in knee osteoarthritis\*

Bo Yan<sup>1</sup>, Xiao-yu Ling<sup>1</sup>, Pei-jian Tong<sup>2</sup>, Lu-wei Xiao<sup>1</sup>, Le-tian Shan<sup>1</sup>

(1. Institute of Orthopedics, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang 310053, China;

2. Department of Orthopedics, Zhejiang Provincial Hospital of TCM,

Hangzhou, Zhejiang 310006, China)

**Abstract: Objective** To observe the effect of adipose-derived stem cells (ADSCs) on pain and cartilage renovation in knee osteoarthritis (KOA). **Methods** The ADSCs with different concentration ( $1 \times 10^6$  /ml,  $1 \times 10^7$  /ml,  $1 \times 10^8$  /ml) were obtained from fats in SD rats, and the pain models of KOA in rats were established by iodoacetic acid method. 40 SD rats were selected and were randomly divided into blank group, KOA model group, ADSCs low-concentration group, ADSCs middle-concentration group and ADSCs high-concentration group, 8 cases in

收稿日期: 2019-06-20

\*基金项目: 国家自然科学基金(No: 81774331); 浙江省中医药科技计划项目(No: 2016ZZ011)

[通信作者] 单乐天, E-mail: letian.shan@zcmu.edu.cn

each group. The rats in ADSCs low-concentration group, ADSCs middle-concentration group and ADSCs high-concentration group were administrated with intra-articular injection of low-concentration ADSCs, middle-concentration ADSCs and high concentration ADSCs in bilateral knee joint, once a week for consecutive 4 weeks. Pressure-pain threshold, Paw withdrawal latency (PWL) and Mankin's scoring of knee joint were performed regularly, and pathological results were observed after 4 injections. **Results** At the 2nd and 4th week after the model replication, the results of the tenderness experiment showed that the comparison results of the tenderness thresholds of the five groups were as follows: there were differences in the tenderness thresholds at different time points ( $P < 0.05$ ); there was no difference in the tenderness thresholds among the five groups ( $P > 0.05$ ); there were differences in the change trend of the tenderness thresholds among the five groups ( $P < 0.05$ ). Meanwhile, the results of the hot pain experiment showed that the hot pain thresholds of the five groups were different at different time points ( $P < 0.05$ ); there was no difference in hot pain thresholds among the five groups ( $P > 0.05$ ); there was no difference in the change trend of the hot pain thresholds among the five groups ( $P > 0.05$ ). Compared with the blank group, the pathological results showed that the KOA model group had the defect of articular cartilage surface, the loss of chondrocytes, proteoglycan degradation, fibrosis and degeneration of subchondral bone; low, medium and high concentration ADSCs had the improvement effect on the articular cartilage. Among them, cartilage surface defect, chondrocyte deletion and hypertrophic phenotype were still found in the low concentration ADSCs treatment group; chondrocytes survived in the middle concentration ADSCs treatment group, but there were still surface defects and cell hypertrophic degeneration; cartilage in the high concentration ADSCs treatment group basically returned to normal, cartilage surface thickened, and only a small number of hypertrophic chondrocytes were found. The Mankin's score of KOA model group was higher than that of blank group, ADSCs low concentration treatment group, ADSCs medium concentration treatment group and ADSCs high concentration treatment group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** ADSCs can ameliorate joint pain in KOA rats and repair cartilage damage, suggesting this technique can be used for adjuvant treatment of clinical KOA.

**Keywords:** osteoarthritis; mesenchymal stem cells; pressure-pain threshold; heat-pain threshold; chondrocytes

膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是临床最常见的慢性退行性骨代谢疾病, 也是最常见的老年疾病之一, 与衰老、创伤等因素有关, 致残率高达 53%<sup>[1]</sup>, 是成人残疾的主要原因。KOA 患者约占全球人口 15%, 其中 50 岁以上人群的发病率达 50%, 60 岁以上的发病率达 80%, 严重威胁人类健康<sup>[2]</sup>。KOA 典型特征是软骨退变, 包括软骨降解、关节滑膜纤维化、关节局部炎症、软骨下骨硬化、骨髓病变、骨赘形成等一系列的退行性病变, 最终引起关节疼痛、僵硬、失用等行为功能障碍<sup>[3]</sup>。因此, 软骨代谢异常引起的软骨退变是 KOA 的主要发病机制, 软骨修复是 KOA 早中期治疗的主要目标。临床治疗 KOA 的手段有限, 普遍存在疗效差或毒副作用大等问题<sup>[4]</sup>。

间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 具有多向分化潜能, 能在特定条件下分化成软骨细胞, 用于软骨修复, 为 KOA 的局部治疗开辟一条新的途径<sup>[5-6]</sup>。但是 MSCs 的临床应用仍面临如干细胞的遗传稳定性和免疫抑制效应等许多问题, 无法有效地应用于临床<sup>[7-9]</sup>。脂肪干细胞 (adipose derived stem cells, ADSCs) 被证实能向脂肪细胞、软骨细胞、成骨细胞、内皮细胞、心肌细胞等定向分化<sup>[10]</sup>, 其来源丰富、容易获取、细胞

同源性好、生长快速, 在临床多个专科具有巨大的应用潜能<sup>[11]</sup>。ADSCs 不仅可分化为相关受损细胞, 还可分泌一定的生长因子, 如血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF)、干细胞生长因子 (stem cell growth factor, SCGF) 等, 通过分泌功能调节组织再生及修复<sup>[12]</sup>。已有文献证明活体关节腔内注射 ADSCs, 可分化为活性软骨细胞, 补充凋亡的软骨细胞, 起到修复和治疗骨关节炎的作用<sup>[13]</sup>。

前期优化 ADSCs 的提取、培养及质量控制。本实验拟通过观察不同浓度的 ADSCs 干预 KOA 大鼠模型, 探讨其对改善 KOA 大鼠疼痛阈值及对大鼠软骨细胞增殖的作用, 为关节炎的临床治疗提供新的思路。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

雄性 SD 大鼠 44 只, 无特定病原体 (SPF) 级, 体重为 (200 ± 20) g, 购自上海斯莱克实验动物有限公司, 生产许可证号: SCKK (沪) 2007-0005, 于浙江中医药大学动物实验中心进行实验。实验方案通过

医学动物实验伦理委员会批准。

## 1.2 试剂及仪器

IMDM 培养基、胎牛血清、磷酸盐缓冲液、青链霉素混合液及 0.25% 胰蛋白酶 (Trypsin-EDTA) (美国 Gibco 公司), 0.9% 氯化钠注射液 (中国大冢制药有限公司, 批号 5G70J3), 碘乙酸 (美国 Sigma 公司), 胶原酶 IV (美国 Worthington), 乙二胺四乙酸 (EDTA) (中国 Solarbio 公司), YLS-3E 电子压痛仪 (安合盟天津科技发展有限公司), 足底热辐射测痛仪 (西安峰岚仪器厂), DK-S12 型恒温水浴锅 (上海森信实验仪器有限公司), SW-CJ-1F 层流超净工作台 (苏州安泰空气技术有限公司), AXiovert 200 荧光倒置显微镜 (BX20) (日本 Olympus 公司), 全自动多功能酶标仪 (美国 BioTek 公司), 二氧化碳 CO<sub>2</sub> 细胞培养箱 (3111) (美国 Thermo 公司)。

## 1.3 实验方法

**1.3.1 ADSCs 制备及质量控制** 利用胶原酶消化法提取 ADSCs。随机选取 4 只大鼠, 无菌条件下取大鼠腹股沟脂肪组织, 置于含 Hank's 的培养皿中。去除血质及肉眼可见的血管、筋膜, 反复清洗 3 ~ 5 次。将清洗完毕的脂肪组织剪碎, 置于 50 ml 离心管中, 1 000 r/min 离心 5 min, 弃上层组织。加入适量胶原酶 IV, 37℃ 消化 45 min。加入 Hank's 稀释胶原酶 IV, 终止消化。用 100 μm 细胞筛过滤, 1 000 r/min 离心 5 min, 弃上清液。将细胞接种于 25 cm × 25 cm 培养瓶中, 置于 37℃、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中。1 h 后换液。隔天观察细胞生长情况。随后每 3 天换液, 1 周后传代。

实验干预前收集培养皿生长的第 3 代 ADSCs, 再次离心重悬, 制成低 (1 × 10<sup>6</sup> 个/ml)、中 (1 × 10<sup>7</sup> 个/ml)、高 (1 × 10<sup>8</sup> 个/ml) 3 种浓度的 ADSCs, 4℃ 保存备用。

**1.3.2 大鼠分组、复制及干预** 将 40 只 SD 大鼠随机分为空白组、KOA 模型组、ADSCs 低浓度治疗组、ADSCs 中浓度治疗组、ADSCs 高浓度治疗组, 每组 8 只。KOA 模型组、ADSCs 低浓度治疗组、ADSCs 中浓度治疗组和 ADSCs 高浓度治疗组大鼠先复制 KOA 模型, 向大鼠双侧膝关节腔内各注射 25 mg/ml 碘乙酸 50 μl 复制 KOA 模型, 空白组大鼠双侧膝关节腔内各注射 25 mg/ml 生理盐水 50 μl。1 周后分别向 ADSCs 低、中、高浓度治疗组大鼠双侧后肢膝关节腔注射 50 μl 低、中、高浓度 ADSCs, 向空白组和 KOA 模型组大鼠膝关节腔注射等量生理盐水, 每周 1 次, 共注射 4 次。

**1.3.3 压痛实验** 应用 YLS-3E 电子压痛仪测定大鼠

的痛阈。将大鼠装入固定桶内, 使其处于舒适又起固定作用的状态, 用扁型头向大鼠双侧后足背施压, 当大鼠因疼痛出现鸣叫或挣扎时显示的压力值即为大鼠的痛阈。实验开始前测定基础痛阈, 于模型复制后的第 2、4 周检测痛阈。

**1.3.4 热痛实验** 应用足底热辐射测痛仪检测大鼠双侧后足趾热痛阈值。测量时将大鼠置于透明有机玻璃箱内, 室温保持在 (25 ± 2) °C。大鼠安静后 (停止梳理毛发和探索性活动), 将测痛仪上的十字形标记置于大鼠左后跖足底中央并避开足垫, 接下来开启仪器, 从开始至大鼠出现抬腿回避的时间作为大鼠的热痛阈值。每只脚照射 3 次, 每次间隔 5 ~ 6 min。为防止大鼠被热辐射烫伤, 将热痛阈值测定的时间上限值设定为 20 s, 温度上限值设定为 35℃<sup>[14]</sup>。实验于每次压痛实验后的 6 h 进行检测。

**1.3.5 膝关节软骨组织学检测及骨关节炎程度评定** 复制模型后 4 周, 最后 1 次痛阈测试结束后, 断颈处死大鼠并取 5 组大鼠双侧的膝关节于 4% 多聚甲醛固定 48 h, EDTA 脱钙 4 周, 酒精逐级脱水, 浸蜡包埋后在切片机上沿膝关节矢状面将胫骨外侧平台软骨下松质骨和股骨外侧髁软骨下松质骨沿下肢纵轴方向切片, 切片厚度 5 μm, 切片常规脱蜡至水, 经自来水冲洗后进行番红 O 染色、封片。荧光倒置显微镜下观察组织病理学改变。参照 Mankin's 软骨组织学评分标准<sup>[15]</sup> 进行评分 (见表 1)。

表 1 Mankin's 评分标准

分类	计分	分类	计分
结构		细胞	
正常	0	重度减少	3
表面不平整	1	双染色	
表面不平整伴有关节翳	2	正常	0
裂缝至过渡层	3	轻微减少	1
裂缝至辐射层	4	中度减少	2
裂缝至钙化层	5	重度减少	3
完全破坏	6	无染色	4
细胞		潮线完整性	
正常	0	完整	0
轻微减少、细胞紊乱	1	与血管交叉	1
中度减少、成簇分布	2	总计	14

### 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较采用单因素方差分析或重复测量设计的方差分析, 两两比较用 LSD-*t* 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 5 组大鼠压痛阈值检测结果

压痛实验结果表明, 模型复制后第 2 和 4 周时, 5 组大鼠的压痛阈值比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点大鼠压痛阈值测定结果有差异 ( $F = 20.219, P = 0.000$ ); ② 5 组间大鼠压痛阈值无差异 ( $F = 0.767, P = 0.550$ ); ③ 5 组间的压痛阈值测定结果变化趋势有差异 ( $F = 1.234, P = 0.024$ )。见表 2。

### 2.2 5 组大鼠热痛阈值检测结果

热痛实验结果表明, 模型复制后第 2 和 4 周时, 5 组大鼠的热痛阈值比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点大鼠热痛阈值有差异 ( $F = 8.983, P = 0.004$ ); ② 5 组间大鼠热痛阈值无差异 ( $F = 0.0879, P = 0.986$ ); ③ 5 组的热痛阈值变化趋势无差异 ( $F = 1.080, P = 0.943$ )。见表 3。

### 2.3 病理学结果与 Mankin's 评分结果

病理学结果表明, 与空白组比较, KOA 模型组大鼠膝关节软骨表面明显缺损, 缺损处软骨细胞严重丢失, 蛋白聚糖降解, 软骨下骨呈现纤维化退变; 低、

中、高浓度 ADSCs 对大鼠膝关节均有改善作用, 呈浓度依赖趋势。其中 ADSCs 低浓度治疗组仍可见软骨表面缺损、软骨细胞缺失和肥大化表型, ADSCs 中浓度治疗组软骨细胞大量存活, 但仍有表面缺损和细胞肥大化退变, ADSCs 高浓度治疗组软骨基本恢复正常, 软骨面增厚, 仅有少量肥大软骨细胞 (见图 1)。

5 组大鼠膝关节软骨 Mankin's 评分比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ( $F = 28.961, P = 0.000$ ); KOA 模型组的 Mankin's 评分 ( $9.29 \pm 1.03$ ) 均高于空白组 ( $1.63 \pm 1.11$ ) 分、ADSCs 低浓度治疗组 ( $6.88 \pm 2.42$ ) 分、

表 2 5 组大鼠压痛阈值的比较 ( $n = 8, g, \bar{x} \pm s$ )

组别	复制模型后第 2 周	复制模型后第 4 周
空白组	385.04 $\pm$ 116.23	540.58 $\pm$ 97.70
KOA 模型组	179.23 $\pm$ 74.75	352.81 $\pm$ 54.41
ADSCs 低浓度治疗组	223.67 $\pm$ 39.45	370.58 $\pm$ 53.73
ADSCs 中浓度治疗组	283.85 $\pm$ 45.65	398.06 $\pm$ 61.66
ADSCs 高浓度治疗组	335.46 $\pm$ 40.15	435.88 $\pm$ 61.58

表 3 5 组大鼠热痛阈值的比较 ( $n = 8, g, \bar{x} \pm s$ )

组别	复制模型后第 2 周	复制模型后第 4 周
空白组	8.35 $\pm$ 2.17	9.75 $\pm$ 2.10
KOA 模型组	5.45 $\pm$ 1.50	6.78 $\pm$ 1.46
ADSCs 低浓度治疗组	6.10 $\pm$ 1.50	7.25 $\pm$ 1.62
ADSCs 中浓度治疗组	7.02 $\pm$ 1.62	7.76 $\pm$ 1.98
ADSCs 高浓度治疗组	7.29 $\pm$ 1.73	8.47 $\pm$ 1.43

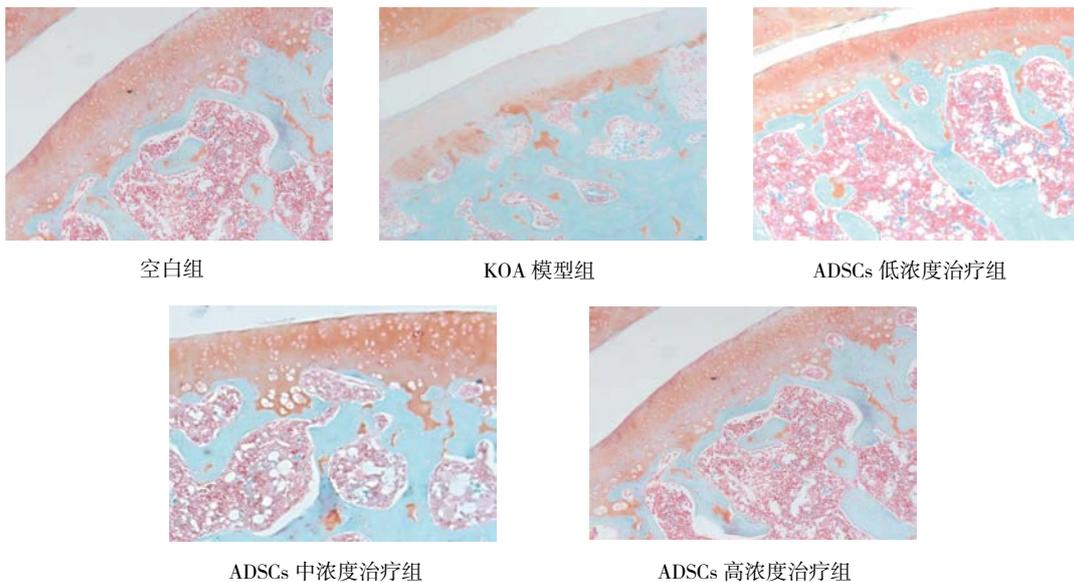


图 1 大鼠膝关节软骨组织病理切片 (番红 O 染色  $\times 100$ )

ADSCs 中浓度治疗组 ( $4.25 \pm 0.66$ ) 分和 ADSCs 高浓度治疗组 ( $3.71 \pm 1.03$ ) 分 ( $P < 0.05$ ); ADSCs 低浓度治疗组的 Mankin's 评分均高于 ADSCs 高浓度治疗组、ADSCs 中浓度治疗组 ( $P < 0.05$ ); ADSCs 高浓度治疗组的 Mankin's 评分与 ADSCs 中浓度治疗组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

### 3 讨论

KOA 临床治疗的常用药物有甾体类抗炎药 (SAIDs)、非甾体类抗炎药 (NSAIDs)、阿片类镇痛药、关节营养素等, 能缓解疼痛等 KOA 症状、改善关节活动度<sup>[16]</sup>。然而, 该药物不仅无法逆转 KOA 的病变进程, 而且会对机体产生明显的毒副作用<sup>[16]</sup>。ADSCs 来源于脂肪组织, 易培养增殖, 可分化为软骨细胞, 促进软骨修复, 有效抑制骨关节炎进展<sup>[17-18]</sup>。ADSCs 相较于骨髓干细胞, 同样具有分化为成骨细胞及软骨细胞的能力, 且其具有创伤小、无免疫排斥性、取材便利并反复取材、来源广泛的优点, 故 ADSCs 相较于骨髓干细胞在治疗 KOA 方面有着一定优势。

本实验大鼠膝关节腔注射碘乙酸后其关节面毛糙, 细胞坏死和滑膜增生, 炎症细胞浸润, 同时随着时间延长, 关节破坏进行性加重, 类似于 KOA 表现, 同时碘乙酸诱发的大鼠膝关节有较好的均一性和可比性。POMONIS 等<sup>[19]</sup> 也用碘乙酸复制骨性关节炎动物模型, 并认为碘乙酸与 KOA 疼痛有关。故碘乙酸模型相较于前交叉韧带切断模型在 KOA 疼痛有着一定优势。

本研究疼痛检测结果表明, ADSCs 可促进大鼠软骨修复, 并有效提高膝骨关节炎的痛阈。关节病理结果表明, 关节腔注射 ADSCs 能起到有效缓解关节疼痛, 修复软骨等作用。实验中无明显的不良反应发生, 进而证实 ADSCs 治疗 KOA 具有良好的有效性和安全性。

本研究存在的主要不足是研究还处于动物实验阶段; 对 ADSCs 缓解疼痛的机制、软骨细胞再生和/或软骨祖细胞原位再生, 以及受损关节软骨修复过程和机制不清。KOA 的发生受多种因素影响, ADSCs 对治疗 KOA 有多大效果, 是能够逆转 KOA 的发病机制, 使其恢复正常, 还是能够阻止已有症状的关节炎进一步发展, 或仅起到预防 KOA 的作用, 仍需要大量基础研究以及临床实验后才能得出结论。

综上所述, ADSCs 能有效缓解骨关节炎疼痛, 修复软骨等, 具有较高的安全性和疗效, 值得进一步和

深入研究。

### 参 考 文 献:

- [1] CLOUET J, VINATIER C, MERCERON C, et al. From osteoarthritis treatments to future regenerative therapies for cartilage[J]. Drug Discov Today, 2009, 14(19/20): 913-925.
- [2] KRASNOKUTSKY S, SAMUELS J, ABRAMSON S B. Osteoarthritis in 2007[J]. Bull NYU Hosp Jt Dis, 2007, 65(3): 222-228.
- [3] ABRAMSON S B, ATTUR M. Developments in the scientific understanding of osteoarthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2009, 11(3): 227-235.
- [4] GOLDRING M B, GOLDRING S R. Osteoarthritis[J]. J Cell Physiol, 2007, 213(3): 626-634.
- [5] WAKITANI S, IMOTO K, YAMAMOTO T, et al. Human autologous culture expanded bone marrow mesenchymal cell transplantation for repair of cartilage defects in osteoarthritis knees[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2002, 10(3): 199-206.
- [6] DAVATCHI F, ABDOLLAHI B S, MOHYEDDIN M, et al. Mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis preliminary report of four patients[J]. Int J Rheum Dis, 2011, 14(2): 211-215.
- [7] MURPHY J M, DIXON K, BECK S, et al. Reduced chondrogenic and adipogenic activity of mesenchymal stem cells from patients with advanced osteoarthritis[J]. Arthritis Rheum, 2002, 46(3): 704-713.
- [8] BANFI A, BIANCHI G, NOTARO R, et al. Replicative aging and gene expression in long-term cultures of human bone marrow stromal cells[J]. Tissue Eng, 2002, 8(6): 901-910.
- [9] SOTIROPOULOU P A, PEREZ S A, SALAGIANNI M, et al. Characterization of the optimal culture conditions for clinical scale production of human mesenchymal stem cells[J]. Stem Cells, 2006, 24(2): 462-471.
- [10] ZUK P A, ZHU M, MIZUNO H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies[J]. Tissue Eng J, 2001, 7(2): 211-228.
- [11] PIKULA M, MAREK-TRZONKOWSKA N, WARDOWSKA A, et al. Adipose tissue-derived stem cells in clinical applications[J]. Expert Opin Biol Ther, 2013, 13(10): 1357-1370.
- [12] 李江璇, 肖丽玲. 脂肪干细胞分泌功能的研究进展及应用前景 [J]. 广东医学, 2014, 35(2): 293-396.
- [13] TER HUURNE M, SCHELBERGEN R, BLATTES R, et al. Antiinflammatory and chondroprotective effects of intraarticular injection of adipose-derived stem cells in experimental osteoarthritis[J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(11): 3604-3613.
- [14] 贺端端, 郭向阳. cAMP-PKA 信号通路介导大鼠骨癌痛的产生和维持 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2015, 21(1): 10-14.
- [15] 王晶, 董芳芳, 李晓锋, 等. 益气化痰方减轻 HIF-1 $\alpha$  条件性基因敲除小鼠膝关节软骨退变的研究 [J]. 中国骨伤, 2013, 26(6): 486-492.
- [16] CLOUET J, VINATIER C, MERCERON C, et al. From osteoarthritis treatments to future regenerative therapies for

cartilage[J]. Drug Discov Today, 2009, 14(19/20): 913-925.

[17] 杨雨润, TIAN H. 自体脂肪源性间充质干细胞修复兔软骨缺损的实验研究 [J]. 中华医学杂志, 2008, 88(31): 2214-2218.

[18] 刘兆杰, 胡永成, 张银光, 等. 血管内皮生长因子转染后脂肪组织来源干细胞蛋白分泌表达及成骨活性的检测 [J]. 中华医学杂志, 2013, 93(23): 1845-1849.

[19] POMONIS J D, BOULET J M, GOTTSALL S L, et al. Development and pharmacological characterization of a rat model of osteoarthritis pain[J]. Pain, 2005, 114(3): 339-346.

(王荣兵 编辑)

本文引用格式: 严波, 凌晓宇, 童培建, 等. 脂肪干细胞对膝关节炎疼痛及软骨修复的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(3): 1-6.