

## 综 述

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.003757

## 间充质干细胞在骨不连治疗中的研究进展

王正业,刘万林,赵振群

(内蒙古医科大学第二附属医院儿童骨科医学中心,呼和浩特 010090)

**【摘要】**骨不连是骨科领域中一个复杂且具有挑战性的问题,影响患者生活质量。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)因其自我更新能力和多向分化潜能,在促进骨修复和再生中显示出巨大潜力。本文总结了MSCs在骨不连治疗中的作用机制,包括其成骨分化潜能、通过分泌生物活性因子促进血管生成和调节炎症反应的能力,以及其免疫调节功能。论述了MSCs的来源选择、扩增与制备方法、干预方式及剂量,并强调了个体化和精准化治疗的重要性。此外,还总结了MSCs递送的生物材料、“启动”MSCs以增强其功能,以及MSCs分泌体在治疗中的关键作用。尽管MSCs治疗的安全性和有效性得到了证实,但现有研究的异质性限制了对MSCs治疗最佳实践的确定。本文为MSCs在骨不连治疗中的应用提供了科学依据,以期推动MSCs治疗策略的优化和临床转化。

**【关键词】**间充质干细胞;骨不连;组织工程;再生医学;细胞治疗

**【中图分类号】**R459.9;R496

**【文献标志码】**A

## Research progress of mesenchymal stem cells in the treatment of nonunion fractures

Wang Zhengye, Liu Wanlin, Zhao Zhenqun

(Children's Orthopedic Medical Center, Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University)

**【Abstract】**Nonunion fractures is a complex and challenging issue in orthopedics that affects the quality of life of patients. Mesenchymal stem cells (MSCs) have shown great potential in promoting bone repair and regeneration due to their self-renewal capacity and multipotent differentiation potential. This article summarizes the mechanisms of action of MSCs in the treatment of nonunion fractures, including their osteogenic differentiation potential, the ability to promote angiogenesis and modulate inflammatory responses through the secretion of bioactive factors, and their immunomodulatory functions. In terms of therapeutic strategies, we discuss the selection of MSC sources, expansion and preparation methods, intervention modes, and dosages, emphasizing the importance of personalized and precision treatments. Furthermore, we describe the biomaterials for MSC delivery, “priming” MSCs to enhance their functions, and the key role of MSC-derived secretomes in therapy. Although the safety and efficacy of MSC therapy have been confirmed, the heterogeneity of existing studies limits the determination of best practices for MSC-based treatments. This review provides a scientific rationale for the application of MSCs in the treatment of nonunion fractures, with the aim of promoting the optimization and clinical translation of MSC-based therapeutic strategies.

**【Key words】**mesenchymal stem cell; nonunion fracture; tissue engineering; regenerative medicine; cell therapy

在现代医学研究中,骨折愈合的复杂性和骨不连的挑战性一直是骨科领域的热点问题。当骨折愈合过程因固定不当、手术干预失败、生物反应不足或感染而失败时会严重延

迟愈合周期。5%~10%的骨折会导致延迟愈合或不愈合<sup>[1]</sup>,这2种情况都需要重复治疗,并对生活质量产生重大影响,其给医疗系统带来的经济负担远远超越骨折本身。随着再生医学的兴起,间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)因其独特的自我更新能力和多向分化潜能,成为促进骨修复和再生的有力工具<sup>[2]</sup>。MSCs在骨不连治疗中的应用,不仅涉及到其直接成骨分化的能力,还包括其通过分泌多种生物活性因子而发挥的调节作用<sup>[3]</sup>,这些因子能够促进血管生成、抑制炎症反应,以及调控细胞外基质的重建,共同促进

作者简介:王正业,Email:2670594973@qq.com,

研究方向:主要从事骨不连的相关研究。

通信作者:刘万林,Email:liuwanlin@163.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:82260424,82160414);

内蒙古自治区成果转化资助项目(编号:CGZH2018146)。

优先出版:https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250218.0939.002

(2025-02-18)

损伤部位的骨组织修复。本文旨在综合分析 MSCs 在骨不连治疗中的最新研究进展,探讨其作用机制、治疗策略,以及 MSCs 递送系统的最新发展。首先回顾了 MSCs 在骨不连治疗中的核心作用,包括其成骨分化潜能和通过多种信号通路调控的复杂网络。接着,讨论了 MSCs 的来源选择、扩增与制备方法,以及干预方式和剂量的优化。此外,还探讨了生物材料在 MSCs 递送中的重要性,以及“启动”MSCs 和 MSCs 分泌体在治疗中的潜在应用。尽管 MSCs 治疗的安全性和有效性已得到初步证实,但现有研究的异质性限制了对 MSCs 治疗最佳实践的确定。因此,本文为 MSCs 在骨不连治疗中的应用提供了全面的科学依据,以期推动 MSCs 治疗策略的优化和临床转化,改善骨不连患者的治疗效果和生活质量。

## 1 MSCs 在骨不连治疗中的作用机制

MSCs 在骨不连治疗中的核心作用体现在其成骨分化潜能。这些干细胞能在特定条件下表达骨特异性蛋白,如碱性磷酸酶、骨钙素和 I 型胶原,标志着它们向成熟骨细胞分化。Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在调控 MSCs 成骨分化中扮演着核心角色,通过稳定  $\beta$ -catenin 并促进其入核,与 TCF/LEF 转录因子结合,激活如 Osterix、DKx-5 和 Runx2 等成骨相关基因的表达<sup>[4]</sup>。此外,骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 信号通路,尤其是 BMP9,是已知诱导 MSCs 成骨分化能力最强的信号分子之一,通过激活 Smad 信号通路促进成骨相关基因的表达<sup>[5]</sup>。Notch 信号通路通过 DLL1 等配体与受体结合,影响下游基因表达,调控 MSCs 的成骨分化,并可能促进 BMP9 诱导的 MSCs 成骨分化。还有研究表明, Hedgehog 信号通路通过调控 Gli 家族转录因子的活性,影响 MSCs 的成骨分化,在成骨分化的早期阶段起促进作用,而在后期可能抑制成骨<sup>[6]</sup>。miRNA 在 MSCs 成骨分化中也扮演重要角色,例如 miRNA-433-3p 通过减少 Wnt 信号通路的拮抗物 DKK1 的表达促进成骨细胞形成,而 miRNA-450b 和 miRNA-224 分别通过靶向 BMP-3 和 Rac1 促进 hADSCs 和 MSCs 的成骨分化<sup>[4]</sup>。MAPK 信号通路,包括 ERK、JNK 和 p38 通路,参与成骨细胞分化增殖的信号转导,其中 ERK 通路在 ECM 诱导的 MSCs 成骨分化中起驱动作用,通过磷酸化 Runx2/Cbfa-1 促进成骨基因的表达及钙离子的沉积<sup>[7]</sup>。这些信号通路之间存在复杂的交互作用,共同构成了 1 个调控网络,影响 MSCs 的成骨分化,例如 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路与 Hedgehog 信号通路在成骨分化的不同阶段可能具有协同或拮抗作用<sup>[8]</sup>。近期有研究表明,在骨折愈合过程中, MSCs 迁移至损伤部位,与细胞外基质相互作用,并分化为成骨细胞,直接参与新骨基质的形成,从而加速愈合<sup>[9]</sup>。并且有研究发现其通过激活 BMP-2/Smad1/RUNX2 信号通路在成骨诱导中发挥作用。这一信号通路在促进非愈合性骨折愈合中起

着重要作用<sup>[1]</sup>。

MSCs 通过分泌生长因子和细胞因子,如转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ )、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 和血小板衍生生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF), 在骨愈合中发挥调控作用<sup>[10-12]</sup>。这些因子不仅促进血管生成和细胞募集,还支持细胞增殖和分化,共同营造有利于骨组织修复的微环境。有研究表明, TGF- $\beta$  家族成员,尤其是 TGF- $\beta$ 1, 在骨愈合中起着核心作用<sup>[13]</sup>。它们通过与 T $\beta$ RI 结合,使 Smad 2/3 磷酸化并与 Smad 4 结合,从而改变 MSCs 的迁移能力。在 Tgfb1 基因敲除的小鼠中, MSCs 向骨小梁表面迁移能力下降,成骨细胞数目减少,骨形成能力降低。VEGF 是血管内皮细胞特异性的肝素结合生长因子,能促进血管新生,这对于骨愈合过程中新生血管的生成至关重要。VEGF 通过刺激血管新生,为骨愈合提供必要的营养和氧气供应<sup>[14]</sup>。FGF 家族成员,如 bFGF,能刺激细胞的 DNA 合成增强,促进细胞的分裂与增殖,从而参与骨愈合过程中的细胞增殖和组织修复<sup>[14]</sup>。PDGF 通过调节巨噬细胞凋亡,促进平滑肌细胞增殖,从而促进血管新生。PDGF-AA 能反馈性下调 PDGF $\alpha$ , 促进 BMPR I ~ II 复合物形成,激活 BMP-Smad 1/5/8 信号通路,分别通过 Twist1/Atf4 轴和 Runx2/Osx 轴促进 MSCs 迁移和成骨分化<sup>[15]</sup>。

此外, MSCs 的免疫调节功能在减轻炎症反应和抑制免疫排斥中至关重要<sup>[16]</sup>。它们分泌的抗炎因子,如白细胞介素-10 (interleukin, IL-10), 有助于调节炎症微环境,同时对 T 细胞和 B 细胞增殖的抑制作用减少了移植后的免疫反应<sup>[17]</sup>,为 MSCs 治疗提供了友好环境。MSCs 通过上调细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 和血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 来抑制幼稚和记忆 T 细胞与抗原呈递细胞的通讯,这些分子是 T 细胞活化和白细胞募集到炎症部位的关键<sup>[18]</sup>。MSCs 与其他细胞类型的相互作用也是其间接作用的重要组成部分<sup>[19]</sup>。这些相互作用通过旁分泌信号促进细胞间的协同效应,共同推动骨缺损区域的修复。

## 2 治疗策略

### 2.1 MSCs 来源

在骨不连治疗中,选择适宜的 MSCs 来源对疗效至关重要。MSCs 可从多种组织获取,包括骨髓、脂肪组织、滑膜、外周血、脐带和胎盘,各具特点及限制。自体 MSCs 因无疾病传播风险、患者接受度高和安全性而成为首选,但获取过程复杂,受患者健康状况影响,如骨髓 MSCs (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 可能导致供体损伤,脂肪 MSCs 可能引起供区并发症<sup>[20]</sup>。自体 MSCs 活性亦受年龄和健康状

况影响,尤其是心血管疾病。同种异体 MSCs 多为商业化产品,使用方便、经济,虽具免疫原逃避能力,但非免疫豁免,需警惕免疫反应<sup>[21]</sup>。滑膜来源 MSCs 在软骨再生中表现良好,外周血 MSCs 获取损伤小但效率低,围生期组织 MSCs 活性高但存在疾病传播风险<sup>[21]</sup>。综合细胞特性、患者状况和治疗需求,年轻无基础疾病患者可能更适合自体 MSCs,而老年或系统性疾病患者可能更适宜同种异体 MSCs,血液系统疾病患者应避免从骨髓或外周血提取 MSCs。目前临床常在术前 1 d 进行骨髓间充质干细胞采集工作,局麻醉后,使用骨穿刺针髂前上棘处定位穿刺,根据缺损部位大小抽取一定量的骨髓血,将骨髓血无菌保存后通过原位组织再生医疗技术进行分离浓缩<sup>[22]</sup>。

## 2.2 MSCs 扩增与制备方法

近期的研究进展显示,诱导多能干细胞 (induced pluripotent stem cells, iPSCs) 分化而来的 iPSC-MSCs 在增殖能力、免疫调节能力和生物学效率方面展现出比传统组织来源 MSCs 更优越的特性<sup>[23]</sup>。这一发现为解决组织来源 MSCs 体外扩增能力有限及临床不稳定性的挑战提供了新的方向。iPSC-MSCs 的制备方法、在疾病模型中的应用以及临床相关产品的最新进展,已成为再生医学领域的研究热点。在细胞培养方面,传统的二维培养是 MSCs 体外扩增的标准技术,但存在局限性,如缺乏组织特异性结构和细胞间相互作用。三维培养方式,如生物反应器、超低吸附表面、悬滴培养或支架培养,可以更好地维持 MSCs 的干性<sup>[24]</sup>。三维培养增强了细胞间和细胞与细胞外基质的相互作用,更接近自然组织微环境。微载体技术在 MSCs 的大规模扩增中发挥重要作用。有研究报道了 1 种新型多孔可降解的微载体片剂,配合全自动化生物反应器,为工业化大规模生产人源 MSCs 提供了可行的解决方案<sup>[25]</sup>。间歇搅拌模式这种技术的应用适合细胞贴附微载体速率较慢或接种密度较低的情况,已被广泛应用于 MSCs 培养。在 MSCs 的制备方法方面,目前国内外常用的方法包括贴壁筛选法、密度梯度离心法、流式细胞仪分选法和免疫磁珠分离法。贴壁筛选法是基于 MSCs 的塑料黏附特性,排除无法附着于塑料表面的造血干细胞及造血细胞,并通过使用胰酶消化作用去除成纤维细胞等非干细胞杂质<sup>[26]</sup>。这种方法可以更好地保护细胞活力,并且操作全程不会对细胞活性造成损伤,同时具有快速、简单、经济的特点,因此在实验室及临床上广泛应用<sup>[27]</sup>。密度梯度离心法则通过使用低黏度和低渗透压的密度梯度溶液,根据 MSCs 与其他细胞密度的差异,从而将其分离出来<sup>[28]</sup>。这种方法在进行离心分层的过程中,可以观察到红细胞及其他成熟细胞会以  $>1.080$  g/dL 的比例沉降于底部,而 BMSCs、造血干细胞、单核细胞等会保持在密度为  $1.053\sim 1.073$  g/dL 的血浆溶液中,直到离心过程结束<sup>[29]</sup>。细胞表面标志物分选法包括流式细胞仪分选法和免疫磁珠分离法。流式细胞仪分选法利用 MSCs 细胞体积及其表达标志物的特征,将其从混合物中分离出

来<sup>[30]</sup>。免疫磁珠分离法则是根据 MSCs 表面抗原的存在或缺失进行正选或负选,通过包被抗体的磁珠从而获得相对纯化的 MSCs<sup>[30]</sup>。尽管贴壁筛选法因其简单、经济而在实验室及临床上广泛应用,但 MSCs 的分离纯化和培养扩增至今仍缺乏统一的标准。此外,长时间高速离心导致细胞活力降低,且密度梯度离心法操作技术难度大,推广困难;而流式细胞仪分选法和免疫磁珠法对实验条件要求高,费用昂贵,即使能短时间内培养出高纯度的 MSCs,性价比低,临床上应用不多<sup>[27]</sup>。肽移植微球技术开发了一种独特的磁选微球,以经济有效的方式获得相对纯净、高产的 MSCs,也可用于 MSCs 的扩增。为了优化 MSCs 的培养条件,研究人员不断改良培养基成分或尝试无血清培养,以提高细胞培养的效率和质量。新型培养基的配制,如使用蛋氨酸脑啡肽代替传统配方中的谷氨酰胺,能够明显改善 MSCs 的生长。

## 2.3 干预方式及剂量

治疗策略需综合考虑细胞剂量、干预方式及与骨不连的外科常规干预措施相结合。MSCs 的干预方式可分为局部给药与全身给药,研究表明,对于某些适应证,选择局部给药方式可以获得更好的药效。例如,在急性脑卒中模型中,动脉注入 MSCs 增强了其定植脑损伤部位的能力。在关节炎治疗中,关节腔内给药可提高 MSCs 的生物利用度和靶向定位。近期的临床研究强调了 MSCs 治疗的个体化和精准化,包括患者特定 MSCs 的分离、扩增及通过微创手术技术进行的精确植入。例如,微创植骨治疗中,通过 C 臂 X 线定位和套筒技术,可以直接对骨折断端进行清理和 MSCs 混合植骨材料的植入<sup>[31]</sup>,这种方法减少了手术创伤并加速了愈合过程。其中细胞剂量多在  $(20\sim 50) \times 10^6$ ,混悬剂通常选用生理盐水、磷酸盐缓冲溶液或细胞培养基。在近期 1 项 I/II 期剂量探索试验中<sup>[32]</sup>,研究者分析了脐带 MSCs (umbilical cord-derived mesenchymal stem cells, UC-MSCs) 治疗多发性硬化症的剂量和临床效果。该试验显示,所有患者都能耐受 UC-MSCs 疗法,没有出现严重不良事件,治疗后 6 个月,2 个剂量组的残疾量表和健康状况均明显改善。研究中 A 组接受 2 剂,每剂共  $150 \times 10^6$  个 UC-MSCs,分为 2 次注射 ( $50 \times 10^6$  通过静脉内给药,  $100 \times 10^6$  通过鞘内注射),1 个月后再次给药;B 组仅接受 1 剂,共  $150 \times 10^6$  个 UC-MSCs,采用 A 组相同的方式给药。结果显示,低剂量组病情改善有限,而中高剂量组症状明显缓解,特别是在运动功能和疲劳感方面。这表明剂量与治疗效果之间呈正相关,且多次治疗比单次治疗更有益。此外多项临床研究表明,关节腔内注射 MSCs 可以明显改善膝骨关节炎患者的功能和减轻疼痛。不同来源的 MSCs 治疗对组织再生有积极影响,其中脐带血和 BMSCs 表现出更好的治疗效果。与单独使用透明质酸相比, MSCs 组有更好的功能改善和 MRI 鉴定的软骨质量改善<sup>[33]</sup>。因此,对于剂量与治疗效果的关系,研究结果并不一致<sup>[2]</sup>。有研究指出治疗效果与细胞数量的增多无明显相关性,且高浓度细胞悬液可能

引起更多不良反应<sup>[34]</sup>。在同种异体 MSCs 治疗中,低剂量组往往获得更好的疼痛缓解和软骨修复效果,而高剂量组可能会遇到更多的不良反应<sup>[34]</sup>。

### 3 MSCs 递送

#### 3.1 生物材料

在骨不连治疗中,生物材料的研究对于 MSCs 递送至至关重要。这些材料不仅提供支架支持 MSCs 的黏附和存活,还保留其分泌的功能性成分,延长治疗效果。然而,植入生物材料可能引发免疫反应,导致纤维化和失败<sup>[35]</sup>。为改善此问题,研究人员开发了多种适合 MSCs 的生物材料。小分子封装微粒 (small molecule encapsulated microparticles, MPs) 是一种可生物降解材料<sup>[36]</sup>,能够延长 MSCs 产品的持续时间,且可根据组成和释放能力进行调整。在组织修复过程中,去细胞化基质和合成聚合物为 MSCs 运输提供了新途径,以多种形式存在,具有批次间一致性,但可能影响 MSCs 功能<sup>[37]</sup>。遗传修饰的 MSCs 在特定模型中显示出促进骨再生的潜力,如大鼠颅骨缺损模型中水凝胶中 MSCs 与负压治疗的联合应用<sup>[38]</sup>。MSCs 常与骨支架材料结合,促进骨基质形成。例如,超临界二氧化碳脱细胞骨基质是增强 MSCs 附着和募集的有效支架<sup>[20]</sup>。Masquelet 技术通过诱导膜形成,为 MSCs 提供富含生物活性因子的环境,在感染性骨不连治疗中显示出高愈合率和低并发症发生率<sup>[39]</sup>。动物实验表明, MSCs 的直接注射或与生物材料如脱钙骨基质和多孔生物陶瓷的结合使用,可促进骨不连区域的愈合<sup>[2]</sup>。

#### 3.2 “启动”MSCs

为了增强 MSCs 的功能并满足临床需求,研究者提出了“启动”或预处理 MSCs 的策略,这在免疫学和干细胞领域已有应用。通过使用小分子、缺氧条件或生物材料对 MSCs 进行“启动”,可以增强其成骨能力、存活率和治疗效果<sup>[40]</sup>。例如,“启动”MSC 可以通过体外 3D 培养技术来实现<sup>[41]</sup>,以更紧密地概括体内 MSC 生态位。由此产生的球状结构提供了细胞组织空间,增加了细胞间相互作用,稳定甚至增强了表型表达谱,并增加了营养和免疫调节功能。在这种情况下, MSC 3D 球状体在体内移植时显示出增强的“药物信号”活性,并提高了归巢和存活能力。体外研究表明,血小板产物对 MSCs 的生物生理功能具有多方面的“启动作用”。血小板产物已被证明可以改善 MSCs 的增殖、迁移、成骨分化、对凋亡应激的反应以及免疫调节、促血管生成和促炎能力<sup>[42]</sup>。随后富含血小板血浆载体的骨髓间充质干细胞对上颌骨快速扩张后骨形成影响的动物实验研究发现<sup>[43]</sup>,注射骨髓来源的间充质干细胞+富含血小板血浆载体可明显增加骨缝骨密度,而单独注射骨髓来源的间充质干细胞或富含血小板血浆载体对骨缝骨密度无影响。在骨不连治疗中,相似的“启动”策略可能通过促进 MSCs 的成骨分化来提高疗效。

#### 3.3 MSCs 分泌体

在医学研究领域, MSCs 的旁分泌能力已受到广泛关注。MSCs 的旁分泌体是其发挥治疗作用的关键因素之一,这些旁分泌体包括生长因子、细胞因子、趋化因子及细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs)。EVs 进一步细分为微囊泡 (microvesicles, MVs; 直径 100~1 000 nm) 和外泌体 (exosomes, 直径 40~150 nm)<sup>[44]</sup>。这些分泌体不仅携带了 MSCs 的多种治疗性蛋白,而且 EVs 本身已被证实具有与 MSCs 相似甚至更优的治疗特性<sup>[45]</sup>。先前的研究表明, MSCs 的治疗效率很大程度上是通过旁分泌效应介导的,其中 EVs 作为关键的旁分泌因子,通过其双层膜结构传递生物活性分子<sup>[46]</sup>。EVs 的类脂质体结构不仅反映了亲本细胞的生物物理特性,还使得 EVs 在体内的稳定性超越了其他外来颗粒<sup>[47]</sup>。此外, EVs 的内容物和表面特性的相对易修改性,为增强其治疗潜力或作为药物递送系统提供了广阔前景。例如,有研究证明来自骨髓间充质干细胞的外泌体在骨不愈合大鼠模型中通过促进骨生成和血管生成增强骨折愈合<sup>[48]</sup>。

### 4 结 语

为了精确评估 MSCs 在骨科疾病治疗中的效果,本文参考国际细胞治疗学会 (International Society for Cellular Therapy, ISCT) 的标准,总结通过至少 1 种表型标记 (CD 73、CD 90 和 CD 105) 验证 MSCs 的研究<sup>[49]</sup>。然而,由于现有研究中患者群体、病理严重程度、治疗过程、对照组设置、结果测量和研究时长的差异,未能为 MSCs 单独治疗或确定适宜剂量提供证据。这些差异限制了对研究结果的汇总和比较。许多研究未能适当控制影响结果的病理特异性因素,如在骨折不愈合研究中未控制吸烟习惯等。因此,现有证据不足以指导患者选择 MSC 的来源、制备方法、剂量、疗效或疗效持续时间。此外,由于只有极少研究使用了异体 MSCs,无法进行异体与自体 MSCs 的比较,但未来比较两者的安全性和有效性将是有意義的,因为异体 MSCs 可能减少额外的手术及操作 (提取、制备等)。尽管如此,大多数研究详细记录了不良事件及其与 MSC 治疗的潜在联系,显示 MSCs 在多种病理中的使用总体上是安全的,不良事件的总体发生率较低,且大多数是轻微的,如疼痛、肿胀和渗出。但是值得注意的是治疗四肢骨折术后骨不连时,采用 BMSCs 结合自体骨植骨的方法具有明显优势:首先,自体 BMSCs 经过提取、分离、提纯、培养及浓缩等一系列处理后,与自体髂骨一同植入骨不连部位,理论上能够加速骨折愈合并提高愈合率。其次,自体 BMSCs 的取材过程简便,且由于使用的是患者自身的细胞,不存在伦理问题和免疫排异风险。并且结合这 2 种治疗方法可以有效治疗骨不连,从而减轻患者的经济负担。这一综合治疗方案提高了治疗效率,也考虑到了患者的实际经济状况,体现了医疗的人本关怀。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 王正业: 论文撰写及修改; 刘万林、赵振群: 论文结构及内容指导

## 参 考 文 献

- [1] El-Rashidy AA, Roether JA, Harhaus L, et al. Regenerating bone with bioactive glass scaffolds: a review of *in vivo* studies in bone defect models[J]. *Acta Biomater*, 2017, 62: 1–28.
- [2] 蒋青, 张雨. 间充质干细胞移植治疗膝关节软骨损伤及骨关节炎的现状与未来[J]. *中华医学杂志*, 2024, 104(17): 1445–1452.
- Jiang Q, Zhang Y. The current status and future prospects of mesenchymal stem cell transplantation for the treatment of knee articular cartilage injuries and osteoarthritis[J]. *Natl Med J China*, 2024, 104(17): 1445–1452.
- [3] Casati S, Giannasi C, Niada S, et al. Bioactive lipids in MSCs biology: state of the art and role in inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1481.
- [4] Li XL, Kong QQ. The regulatory role of microRNA in osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells and its application as a therapeutic target and diagnostic tool in orthopedic diseases[J]. *Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery*, 2020, 34(10): 1332–1340.
- [5] 杨伦韵. DLL1 在 BMP9 诱导 MSCs 成骨分化的作用及机制研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2015.
- Yang LY. Study on the role and mechanism of DLL1 in osteogenic differentiation of MSCs induced by BMP9[D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2015.
- [6] Rodda SJ, McMahon AP. Distinct roles for Hedgehog and canonical Wnt signaling in specification, differentiation and maintenance of osteoblast progenitors[J]. *Development*, 2006, 133(16): 3231–3244.
- [7] 曾芬芳, 黄河. 间充质干细胞向成骨细胞分化的信号通路[J]. *细胞生物学杂志*, 2007, 29(3): 336–340.
- Zeng FF, Huang H. Signaling pathways in osteogenic differentiation of the mesenchymal stem cells[J]. *Chin J Cell Biol*, 2007, 29(3): 336–340.
- [8] 陈晓婷, 高艳虹. 间充质干细胞成骨分化中多种调控因子的交互作用及其机制[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2017, 37(5): 694–698.
- Chen XT, Gao YH. Interaction and mechanism of various regulatory factors in osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells[J]. *J Shanghai Jiao Tong Univ Med Sci*, 2017, 37(5): 694–698.
- [9] Fu XR, Liu G, Halim A, et al. Mesenchymal stem cell migration and tissue repair[J]. *Cells*, 2019, 8(8): 784.
- [10] Munir H, Ward LSC, McGettrick HM. Mesenchymal stem cells as endogenous regulators of inflammation[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1060: 73–98.
- [11] Shi YF, Wang Y, Li Q, et al. Immunoregulatory mechanisms of mesenchymal stem and stromal cells in inflammatory diseases[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(8): 493–507.
- [12] Zhu MT, Cao LJ, Melino S, et al. Orchestration of mesenchymal stem/stromal cells and inflammation during wound healing[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2023, 12(9): 576–587.
- [13] Tang Y, Wu XW, Lei WQ, et al. TGF- $\beta$ 1-induced migration of bone mesenchymal stem cells couples bone resorption with formation[J]. *Nat Med*, 2009, 15(7): 757–765.
- [14] 冯洋, 陈跃平, 章晓云, 等. 骨生长因子调控骨折愈合机制及在骨再生修复中的作用[J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(4): 613–620.
- Feng Y, Chen YP, Zhang XY, et al. Mechanism of bone growth factors regulating fracture healing and their application in bone regeneration and repair[J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2019, 23(4): 613–620.
- [15] Li AN, Xia XC, Yeh J, et al. PDGF-AA promotes osteogenic differentiation and migration of mesenchymal stem cell by down-regulating PDGFR $\alpha$  and derepressing BMP-Smad1/5/8 signaling[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e113785.
- [16] Lee HJ, Lee WJ, Hwang SC, et al. Chronic inflammation-induced senescence impairs immunomodulatory properties of synovial fluid mesenchymal stem cells in rheumatoid arthritis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 502.
- [17] Zhao L, Chen SQ, Yang PX, et al. The role of mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation: prevention and treatment of graft-versus-host disease[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 182.
- [18] Mei RY, Wan Z, Yang C, et al. Advances and clinical challenges of mesenchymal stem cell therapy[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1421854.
- [19] Liu JX, Gao JF, Liang ZX, et al. Mesenchymal stem cells and their microenvironment[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 429.
- [20] Zhang Z, Yang X, Cao X, et al. Current applications of adipose-derived mesenchymal stem cells in bone repair and regeneration: a review of cell experiments, animal models, and clinical trials[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 942128.
- [21] Dilogo IH, Rahmatika D, Pawitan JA, et al. Allogeneic umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for treating critical-sized bone defects: a translational study[J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2021, 31(2): 265–273.
- [22] 卢承印, 王朋涛, 张来福, 等. 骨髓间充质干细胞结合自体骨植骨治疗四肢骨折术后骨不连 28 例[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2021, 29(9): 50–54.
- Lu CY, Wang PT, Zhang LF, et al. 28 cases of clinical observation of BMSCs combined with autologous bone graft in the treatment of non-union after limb fracture surgery[J]. *Chin J Tradit Med Traumatol Orthop*, 2021, 29(9): 50–54.
- [23] Shi XY, Zhang K, Yu FS, et al. Advancements and innovative strategies in induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cell therapy: a comprehensive review[J]. *Stem Cells Int*, 2024, 2024: 4073485.
- [24] 唐敏英, 雷艳, 詹世淮, 等. 三维培养的间充质干细胞球体的生物学特性及应用的研究进展[J/OL]. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)*, 2020, 10(5): 314–318.
- Tang MY, Lei Y, Zhan SH, et al. Advances in biological characteristics and applications of mesenchymal stem cells spheroids under three-dimensional culture[J/OL]. *Chin J Cell Stem Cell Electron Ed*, 2020, 10(5): 314–318.
- [25] Yan XJ, Zhang K, Yang YP, et al. Dispersible and dissolvable porous microcarrier tablets enable efficient large-scale human mesenchy-

- mal stem cell expansion[J]. *Tissue Eng Part C Methods*, 2020, 26(5): 263–275.
- [26] Poliseti N, Chaitanya VG, Babu PP, et al. Isolation, characterization and differentiation potential of rat bone marrow stromal cells[J]. *Neurol India*, 2010, 58(2): 201–208.
- [27] 刘元果, 刘志勇. 大鼠骨髓间充质干细胞分离、培养与鉴定[J]. *现代医学*, 2015, 43(3): 291–296.
- Liu YG, Liu ZY. Isolation, culture and identification of rat bone marrow mesenchymal stem cell[J]. *Mod Med J*, 2015, 43(3): 291–296.
- [28] 段长伟, 柴彦杰, 赵疆东, 等. 骨髓间充质干细胞分离与培养技术[J]. *宁夏医学杂志*, 2021, 43(6): 573–576.
- Duan CW, Chai YJ, Zhao JD, et al. Isolation and culture technology of bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Ningxia Med J*, 2021, 43(6): 573–576.
- [29] Insausti CL, Blanquer MB, Olmo LM, et al. Isolation and characterization of mesenchymal stem cells from the fat layer on the density gradient separated bone marrow[J]. *Stem Cells Dev*, 2012, 21(2): 260–272.
- [30] Zohar R, Sodek J, McCulloch CA. Characterization of stromal progenitor cells enriched by flow cytometry[J]. *Blood*, 1997, 90(9): 3471–3481.
- [31] Lamon B, Ardouin L, Bellemère P, et al. Arthroscopic bone grafting for scaphoid nonunion: a retrospective study of 42 cases[J]. *J Hand Surg Asian Pac Vol*, 2021, 26(4): 545–554.
- [32] Jamali F, Aldughmi M, Atiani S, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in the treatment of multiple sclerosis patients: phase I/II dose-finding clinical study[J]. *Cell Transplant*, 2024, 33: 9636897241233045.
- [33] Wei PX, Bao RX. Intra-articular mesenchymal stem cell injection for knee osteoarthritis: mechanisms and clinical evidence[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 59.
- [34] Doyle EC, Wragg NM, Wilson SL. Intraarticular injection of bone marrow-derived mesenchymal stem cells enhances regeneration in knee osteoarthritis[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2020, 28(12): 3827–3842.
- [35] Sapru S, Dill MN, Simmons CS. Biomaterial design inspired by regenerative research organisms[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2023, 9(7): 3860–3876.
- [36] Shen FY, Huang XB, He GX, et al. The emerging studies on mesenchymal progenitors in the long bone[J]. *Cell Biosci*, 2023, 13(1): 105.
- [37] Luo L, Tang JN, Nishi K, et al. Fabrication of synthetic mesenchymal stem cells for the treatment of acute myocardial infarction in mice[J]. *Circ Res*, 2017, 120(11): 1768–1775.
- [38] 李成汉, 雷 啸, 郑晨曦, 等. 肝组织细胞外囊泡调节间充质干细胞成骨分化促进小鼠颌骨缺损愈合初探[J]. *中华口腔医学杂志*, 2024, 59(5): 435–443.
- Li CH, Lei X, Zheng CX, et al. Study on liver tissue derived-extracellular vesicles regulating the osteogenic differentiation ability of mesenchymal stem cells and promoting the healing of jaw bone defects[J]. *Chin J Stomatol*, 2024, 59(5): 435–443.
- [39] Wu JH, Bao QW, Wang SK, et al. Mechanisms of the Masquelet technique to promote bone defect repair and its influencing factors[J/OL]. *Chin J Traumatol*, 2024[epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.cjtee.2024.04.003.
- [40] Miceli V, Zito G, Bulati M, et al. Different priming strategies improve distinct therapeutic capabilities of mesenchymal stromal/stem cells: Potential implications for their clinical use[J]. *World J Stem Cells*, 2023, 15(5): 400–420.
- [41] Kouroupis D, Correa D. Increased mesenchymal stem cell functionalization in three-dimensional manufacturing settings for enhanced therapeutic applications[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9: 621748.
- [42] Vun J, Panteli M, Jones E, et al. The *in vitro* effects of platelet products on the biophysiological functions of human bone marrow mesenchymal stromal cells: a systematic review[J]. *Eur Cell Mater*, 2021, 41: 269–315.
- [43] Ebadifar A, Eslamian L, Motamedian SR, et al. Effect of mesenchymal stem cells with platelet-rich plasma carriers on bone formation after rapid maxillary expansion: an Animal Study[J]. *Orthod Craniofac Res*, 2022, 25(2): 151–158.
- [44] 徐 扬, 王 谦, 汪香秀, 等. 间充质干细胞外泌体在骨关节炎再生康复中应用和研究进展[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2024, 46(9): 860–864.
- Xu Y, Wang Q, Wang XX, et al. Application and research progress of mesenchymal stem cell extracellular vesicles in the regeneration and rehabilitation of osteoarthritis [J]. *Chin J Phys Med Rehabil*, 2024, 46(9): 860–864.
- [45] Weng ZJ, Zhang BW, Wu CZ, et al. Therapeutic roles of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 136.
- [46] Pomatto M, Gai C, Negro F, et al. Differential therapeutic effect of extracellular vesicles derived by bone marrow and adipose mesenchymal stem cells on wound healing of diabetic ulcers and correlation to their cargoes[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 3851.
- [47] Matsuzaka Y, Yashiro R. Therapeutic strategy of mesenchymal-stem-cell-derived extracellular vesicles as regenerative medicine[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(12): 6480.
- [48] Zhang L, Jiao GJ, Ren SW, et al. Exosomes from bone marrow mesenchymal stem cells enhance fracture healing through the promotion of osteogenesis and angiogenesis in a rat model of nonunion[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 38.
- [49] Malige A, Gates C, Cook JL. Mesenchymal stem cells in orthopaedics: a systematic review of applications to practice[J]. *J Orthop*, 2024, 58: 1–9.
- (收稿: 2024–11–07; 修回: 2024–12–28; 录用: 2025–01–06)  
(责任编辑: 曾 玲)
- 本文引用格式:  
王正业, 刘万林, 赵振群. 间充质干细胞在骨不连治疗中的研究进展[J]. *重庆医科大学学报*, 2026, 51(3): 413–418.