骨髓间充质干细胞在前交叉韧带修复中的研究进展

韦业腾　李嘉英　王晨玺　黄永原　杨雪捷[通讯作者]
（广西中医药大学针灸推拿学院　广西　南宁　530001）

【摘　要】近年来，前交叉韧带 (Anterior cruciate ligament，ACL) 损伤的患者数量不断增加，目前的主流治疗手段仍然以关节镜下 ACL 重建术为主，但因术后骨界面愈合困难而导致仍有大量患者需要进行二次手术，难以达到康复预期。随着医疗卫生技术的不断发展，骨髓间充质干细胞 ((bone Mesenchymal Stem Cells，bMSCs）以其拥有优异的多向分化能力以及强大的分裂增殖能力等优势特点在修复 ACL 领域取得了显著进展，为 ACL 的治疗及预后提供了新的可能性。本文拟从 bMSCs 促进 ACL 修复的机制与目前该领域的应用研究两个方面来总结归纳分析，为今后的相关研究提供理论支持。本文探讨了 bMSCs 未来与传统中医药等疗法相结合治疗 ACL 损伤的可能，为今后临床防治 ACL 疼痛提供一定的理论参考与治疗思路。

【关键词】骨髓间充质干细胞；前交叉韧带；研究进展；腱－骨结构

Research progress on the use of bone marrow mesenchymal stem cells of restorative therapy in anterior cruciate ligament

Yeteng Wei　Jiaying Li　Chenxi Wang　Yongyuan Huang　Xuejie Yang[Corresponding Author]
(Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, School of Acupuncture and Tuina,Nanning,Guangxi,530001)

[Abstract]In recent years, the number of patients with anterior cruciate ligament (ACL) injuries has been increasing, and the current mainstream treatment is still based on arthroscopic ACL reconstruction, but a large number of patients still need secondary surgery due to the difficulty in healing the postoperative bony interface, and it is difficult to meet the expectation of rehabilitation. With the continuous development of healthcare technology, bone marrow mesenchymal stem cells (bMSCs) have made significant progress in the field of ACL restorative therapywith their excellent multidirectional differentiation ability and strong division and proliferation ability, providing new possibilities for the treatment and prognosis of ACL. In this paper, we would like to summarize and analyze the mechanism of bMSCs to promote ACL restorative therapyand the current applied research in this field, in order to provide theoretical support for future related research. This paper explores the possibility of combining bMSCs with traditional Chinese medicine and other therapies for the treatment of ACL injury in the future, which will provide certain theoretical references and therapeutic ideas for the clinical prevention and treatment of ACL pain in the future.

[Key words]Bone marrow mesenchymal stem cells; Anterior cruciate ligament; Research progress; Tendon-bone structure

骨髓间充质干细胞（(bone Mesenchymal Stem Cells，bMSCs）是一种能够更新自身同时可以进行多向分化的多能干细胞，拥有较强的分裂增殖能力，生物相容性好等优点，在不同条件下，可向软骨细胞、成纤维细胞等方向转化，这些特性使 bMSCs 成为组织工程中重要的种子细胞 [1]，随着医疗需求的增长，深入开发利用 bMSCs 促进修复韧带和肌腱损伤的多向分化潜能逐渐成为肌腱骨修复治疗研究的新热点。前交叉韧带 (Anterior cruciate ligament，ACL) 作为一种膝关节的重要稳定结构，可令股骨在胫骨上的移位进行有效的限制，当此结构发生破裂，会导致膝关节的稳定性丧失，对患膝关节的功能造成严重损害 [2]。

现今，在 ACL 损伤患者中应用较多的是关节镜下 ACL 重建，但因术后骨界面愈合困难导致有二次手术需求的患者仍有 8%~25% 的比例 [3]。有研究认为 bMSCs 已证明具有多向分化和自我更新潜能与能力，若能以此提供适宜的分化环境，韧带组织的修复再生效率将会获得提高 [4]。本文评估了目前应用于 ACL 损伤韧带组织修复的 bMSCs 的相关研究，并探讨了此方向的实用价值与未来展望。

1 骨髓间充质干细胞促进前交叉韧带修复的机制

无异常的 ACL 拥有腱性组织和骨组织、正常纤维软骨及钙化的纤维软骨，有着经典的腱－骨直接止点 [5]。研究表明，间充质干细胞 (mesenchymal stem cells，MSCs) 治疗可以在组织学和生物力学方面有效促进腱－骨愈合，有利于韧带的修复及再生，bMSCs

作为MSCs的隶属细胞之一，在促进ACL修复的机制中有着共通之处，这让bMSCs通过促进肌腱-骨的愈合这一机制来应用于ACL损伤修复治疗有了良好的前景。

MSCs在临床前研究中被广泛用于促进肌腱一骨愈合，相关研究表明MBSc可能通过促进胶原纤维及纤维软骨细胞积聚、增强成纤维细胞增殖、分化和胶原合成等功能，致使更多的胶原纤维构建了更加稳定的腱一骨结构，进而加速腱一骨愈合的早期重建[6]。Xu[7]等通过研究MSCs对大鼠ACL重建模型肌腱一骨愈合的作用，发现MSCs组可以观察到更多的纤维软骨以及更规则的胶原蛋白纤维。赵晓亮[8]等利用复合型bMSCs的生物型异种韧带植入受损的ACL后，发现复合bMSCs可以加速自体细胞有向成纤维细胞、血管内皮细胞、胶原结缔组织转化的趋势，有效减少了关节及韧带的继发损伤。

在腱骨愈合中，生长因子起到了关键作用，具体表现在它对此愈合过程的调控有着重要影响。在腱-骨愈合的早期，存在多种刺激因子的表达，包括碱性成纤维细胞生长因子、转化生长因子β、血小板衍生生长因子、富血小板血浆等。MSCs可能通过不同刺激因子对干细胞分化进行调控，破骨细胞活动被减少同时腱骨连接处骨质的钙化量上升、加强与腱骨愈合密切相关蛋白和基因的表达、促进新生血管生成及胶原纤维生成，进而加快修复肌腱与韧带损伤及腱一骨愈合过程。Hexter[9]等通过羊前交叉韧带重建模型研究MSCs和富血小板血浆对腱-骨愈合的影响，结果表明MSCs和富血小板血浆的结合增强了腱-骨的愈合。Teng[10]等在兔前交叉韧带重建模型中研究在MSCs＋富血小板血浆组中观察到更成熟的界面与排列的软骨细胞，结论认为富血小板血浆和MSCs的结合促进了腱一骨愈合。

2 骨髓间充质干细胞促进修复前交叉韧带的应用

bMSCs具有成肌、成骨等多向分化能力，是最早被证实并用于治疗各种软组织损伤的细胞。孙芳菲[11]等人采用TGF-beta1与bFGF组合后，可明显促进bMSCs向类似于韧带组织的组织细胞方向分化，这为bMSCs向肌腱细胞方向分化提供了新的理论基础。邬晓勇等采用bMSCs修复前交叉韧带，并在兔前交叉韧带修复后，腱-骨界面出现与正常交叉韧带相似的“step”样组织，证实bMSCs修复前交叉韧带具有良好的效果。周盛源[12]等证实经bFGF基因修饰后的bMSCs，其在韧带组织中的定向分化能力得到了明显的加强，创面修复速度和能力显著强化。朱乐全[13]等发现bMSCs的韧带分化能力因为骨形态发生蛋白2(BMP-2)通过纤维蛋白的作用而出现显著增强，前交叉韧带重建效果提升。杨继祥[14]等研究表明，当bMSCs贴附在丝绸韧带上修复韧带时能够在某种程度上转变为成纤维细胞，并且在血管的再生能力和人造韧带中的纤维组织都得到了提高，从而提升了整体上韧带愈合的速度。

WANG[15]等表明，bMSCs中提高TGF- beta水平，可调控TGF- beta/MAPK信号转导，从而改善ACL修复。此外SETIAWA-TI[16]等研究发现进行ACL重建时，使用bMSCs和血管内皮细胞生长因子VEGF联合植入可促进bMSCs分化成ACL。综上所述，bMSCs在在研究组织修复领域有着巨大潜能，优异的分化为韧带组织能力使得其在ACL的重建治疗应用中发挥着积极的正向作用。

3 结语

近些年组织工程等学科发展迅速，更多的研究关注于细胞治疗前交叉韧带损伤，但临床对此的应用仍然处于低于预期的现状。前交叉韧带最优注入点和最佳再生的干细胞的来源尚不能完全确定，唯有实验研究不断深入才能对此提供支持。虽然已经存在数量众多成功在动物模型中报告采用骨髓间充质干细胞治疗前交叉韧带损伤的案例，对于干细胞自身可以形成新的组织或者其营养因子能改善再生与否存在着质疑。目前骨髓间充质干细胞治疗存在低存活率等问题，电针疗法在修复韧带领域已得到广泛的研究与应用，但这些影响效应是通过改善微环境，或者通过增强间充质干细胞在损伤组织的存活率来促进其疗效的发挥仍需更多研究来证明。今后的临床科学研究中，骨髓间充质干细胞在前交叉韧带损伤的应用可联合更多中医特色疗法来促进其疗效的发挥，在这一领域有着广阔的发展前景。

参考文献：

[1] 邬晓勇，刘玉杰，石斌等．自体骨髓间充质干细胞移植促进交叉韧带重建后腱骨愈合的研究[J]. 军医进修学院学报，2010,31(10):954-956.

[2] 黄相杰，姜红江，孟鹏．兔骨髓间充质干细胞移植促进前交叉韧带重建后腱－骨愈合的实验研究[J]. 当代医学，2012,18(09):39-41.

[3] 汤义民，陶钧，董斌，等 . 关节镜下前交叉韧带重建术的手术时机对患者膝关节功能恢复的影响 [J]. 现代生物医学进展 ,2019,19(4) : 165-168，198.

[4] 钱地坤，吴术红 . 间充质干细胞在韧带组织修复领域的应用进展 [J]. 海南医学 ,2022,33(10):1346-1350.

[5]Petersen W，Laprell H. Insertion of autologous tendon grafts the bone ：a histological and immunohistoehemical study of hamstring and patellar tendon grafts [J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrose，2000，8（1）：26-31.

[6] 杨超强，汪小敏，王亮等 . 间充质干细胞促进腱骨愈合的机制研究进展 [J]. 中国中医骨伤科杂志 ,2023,31(02):84-88.

[7]XUJJ，YE ZP，HAN K，et al.Infrapatellar Fat Pad Mesenchymal Stromal Cell - Derived Exosomes Accelerate Tendon-Bone Healing and Intra-articular Graft Remodeling After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction:[J].The American Journal of Sports Medicine, 2022, 50(3):662-673.

[8] 赵晓亮，章莹，黄山东等 . 复合骨髓间充质干细胞的生物型异种韧带移植修复损伤前交叉韧带 [J]. 中国组织工程研究 ,2015,19(41):6646-6653.

[9]Hexyer A T，sanghani-Kerai A，Hwedari N，etal.Mesenchymal Steomal Cells and Platelet-Rich Plasma Promote Tendon Allograft Healing in Ovine Anterior Cruciate Ligament Reconstruction[J].Knee Surgery Sports Traumatology Arthroscopy,2020

[10]Teng C，Zhou C，Xu D ,et al.Combination of platelet-rich plasma and bone marrow mesenchymal stem cells enhances tendon - bone healing in a rabbit model of anterior cruciate ligament reconstruction[J].Journal of Orthopaedic Surgery and Research, 2016, 11(1).

[11] 孙芳菲 . TGF-β1 和 bFGF 促 MSC 定向分化为韧带样细胞的实验研究 [D]. 西安 : 第四军医大学，2013.

[12] 周盛源，朱巍，陈雄生，等 . 转基因骨髓间充质干细胞修复严重韧带损伤的实验观察 [J]. 中华医学杂志 , 2014, 94(19): 1494-1498

[13] 朱乐全，卢剑华，冉俊岭，等 . 骨形态发生蛋白 2 基因转染骨髓间充质干细胞复合纤维蛋白胶促进前交叉韧带重建后的腱 - 骨愈合 [J]. 中国组织工程研究 , 2019, 23(1): 30-34.

[14] 杨继祥，刘庆鹏，高勇，等 . 蚕丝韧带复合骨髓干细胞重建兔前交叉韧带 [J]. 中国矫形外科杂志，2020, 28(20): 1883-1887.

[15]Wang R，Xu B，Xu H G .Up-Regulation of TGF-β Promotes Tendon-to-Bone Healing after Anterior Cruciate Ligament Reconstruction using Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells through the TGF-β/MAPK Signaling Pathway in a New Zealand White Rabbit Model[J].Cellular Physiology and Biochemistry, 2017, 41(1):213 - 226.

[16]Setiawati R，Utomo D N，Rantam F A ,et al.Early Graft Tunnel Healing After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction With Intratunnel Injection of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells and Vascular Endothelial Growth Factor[J].Orthopaedic Journal of Sports Medicine,5,6(2017-6-21), 2017, 5(6):232596711770854.

基金项目：

2020 年度国家自然科学基金项目“针刺改善前交叉韧带损伤后膝关节本体觉功能障碍的脑网络调节机制研究”（81960899）。

作者简介：

韦业腾（1997- ），男，壮族，广西来宾人，硕士研究生，研究方向为针灸在临床治疗应用机制研究；

通讯作者：杨雪捷（1980- ），女，汉族，广西钦州人，博士，副教授，研究方向为针灸在临床治疗应用机制研究。