

间充质干细胞对大鼠膝骨关节炎的治疗作用及其在不同种属体内的分布研究

闫文鑫^{1,2}, 王丽兴^{1,2}, 邵长浩^{1,2}, 李莹莹^{1,2}, 翟一凡^{1,2}, 邸志权^{1,2*}

1. 天津药物研究院有限公司 药物成药性评价与系统转化全国重点实验室, 天津 300301

2. 天津天诚新药评价有限公司, 天津 300462

摘要: **目的** 研究间充质干细胞(MSCs)对手术法诱导的大鼠膝骨关节炎(KOA)的治疗作用及其在裸大鼠和食蟹猴体内的组织分布及定植分化。**方法** (1) Lewis 大鼠随机分为假手术组、模型组、玻璃酸钠(每关节腔 0.5 mg)组和 MSCs 低、中、高剂量(每关节腔 3.0×10^5 、 1.0×10^6 、 3.0×10^6 个细胞, 其中高剂量为临床拟用剂量的等效剂量)组, 除假手术组外, 其余每组大鼠均右侧膝关节单侧手术法造模。使用 X 射线机检测大鼠膝关节病变; 给药后记录大鼠痛阈变化; 剖杀时记录关节软骨大体观察评分; 试剂盒法检测血清中白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、胶原蛋白 II 型(Col II)、II 型前胶原羧基端肽(PIICP)水平; 取膝关节组织进行病理切片, 苏木素-伊红(HE)染色观察组织损伤。(2) 分别采用裸大鼠及食蟹猴进行 MSCs 在体内的组织分布及定植分化研究, 实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)法检测供试品在裸大鼠、食蟹猴体内的组织分布, 免疫组化法检测供试品在裸大鼠体内阳性分布的脏器组织。**结果** (1) 与假手术组相比, 模型组 X 光评分、关节软骨大体评分、组织病理学评分、痛阈值显著升高, 血清中 IL-6、TNF- α 含量明显升高, Col II、PIICP 含量明显降低($P < 0.01$); 与模型组相比, MSCs 可不同程度改善上述变化, 其中高剂量组差异显著($P < 0.05$ 、 0.01)。(2) 溶媒对照组裸大鼠及食蟹猴的全血及组织样品中均未检测到可定量的供试品细胞, 裸大鼠末次给药后 24 h、60 d、150 d 仅在右侧膝关节组织中检测到可定量的供试品细胞, 但不存在 MSCs 定植。食蟹猴末次给药后 24 h 在半月板中检测到可定量的供试品细胞, 末次给药后 24 h、3 d 仅在膝关节腔冲洗液中检测到可定量的供试品细胞, 且随观察期延长呈递减趋势。**结论** MSCs 每 2 周 1 次关节腔内注射对手术诱导的大鼠 KOA 有明显的治疗作用, 其作用基于局部抗炎与软骨保护, 且干细胞主要局限于给药关节组织内, 不向全身其他组织分布或形成异位定植。

关键词: 间充质干细胞; 膝骨关节炎; 软骨; 组织分布; 定植; 食蟹猴

中图分类号: R965 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2026)10-3546-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.10.012

Study on therapeutic effect of mesenchymal stem cells on rat knee osteoarthritis and their distribution in different species *in vivo*

YAN Wenxin^{1,2}, WANG Lixing^{1,2}, SHAO Changhao^{1,2}, LI Yingying^{1,2}, ZHAI Yifan^{1,2}, DI Zhiquan^{1,2}

1. State Key Laboratory of Druggability Evaluation and Systematic Translational Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research Co., Ltd., Tianjin 300301, China

2. Tianjin Tiancheng Drug Assessment Co., Ltd., Tianjin 300462, China

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effect of mesenchymal stem cell (MSCs) on surgically induced knee osteoarthritis in rats, as well as the tissue distribution and engraftment differentiation of stem cells in nude rats and cynomolgus macaques. **Methods** (1) Lewis rats were randomly divided into sham-operated group, model group, sodium hyaluronate group (0.5 mg per joint cavity), and low-, medium-, and high-dose MSCs groups (3.0×10^5 , 1.0×10^6 , and 3.0×10^6 cells per joint cavity, respectively, with the high dose being an equivalent clinical dosage). Except for the sham group, all other groups underwent unilateral surgical induction of knee osteoarthritis in the right knee. Radiographic evaluation was performed to assess knee joint lesions; pain thresholds were recorded after treatment; gross scoring of articular cartilage was conducted at necropsy; serum levels of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF-

收稿日期: 2026-06-05

基金项目: 天津市科技计划项目(25YFKFYS00270, 24ZYCGSY00640); 全国重点实验室重大专项(S26ZS03094)

作者简介: 闫文鑫, 女, 助理研究员, 主要从事药物临床前有效性评价工作。E-mail: yanwenxin@cmhk.com

*通信作者: 邸志权, 男, 研究员, 主要从事药物临床前有效性评价工作。E-mail: dizq@cmhk.com

α), type II collagen (Col II), and type II procollagen carboxy-terminal peptide (PIICP) were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); knee joint tissues were subjected to histopathological examination via hematoxylin-eosin (HE) staining to evaluate tissue damage. (2) Tissue distribution and engraftment differentiation of MSCs *in vivo* were studied in nude rats and cynomolgus monkeys. Real-time quantitative PCR (qRT-PCR) was used to detect the distribution of test cells in various tissues of nude rats and cynomolgus monkeys; immunohistochemistry was employed to identify positive organ tissues with MSCs in nude rats.

Results: (1) Compared with the sham group, the model group showed significantly higher X-ray scores, gross cartilage scores, histopathological scores, and pain thresholds, along with markedly elevated serum IL-6 and TNF- α levels and significantly reduced Col II and PIICP levels ($P < 0.01$). Compared with the model group, MSCs improved these parameters to varying degrees, with significant differences observed in the high-dose group ($P < 0.05, 0.01$). (2) No quantifiable test cells were detected in whole blood or tissues of solvent control groups in either nude rats or cynomolgus monkeys. In nude rats, quantifiable test cells were detected only in the right knee joint tissue 24 h, 60 d, and 150 d after the final administration, but no MSC engraftment occurred. In cynomolgus monkeys, quantifiable test cells were detected in the meniscus 24 h after the final dose, and only in the synovial lavage fluid 24 h and 3 d post-administration, showing a decreasing trend over time. **Conclusion** Intra joint injections of MSCs every two weeks significantly ameliorate surgically induced knee osteoarthritis in rats, primarily through local anti-inflammatory effects and cartilage protection. The stem cells remain largely confined to the injected joint tissue without spreading to other systemic organs or forming ectopic engraftments.

Key words: mesenchymal stem cells; knee osteoarthritis; cartilage; tissue distribution; engraftment; cynomolgus monkeys

骨关节炎是一种以关节软骨进行性退化、软骨下骨重塑、滑膜炎及骨赘形成为主要病理特征的慢性退行性关节疾病,其中膝骨关节炎(KOA)发病率最高,严重影响患者的运动功能和生活质量,并给社会医疗体系带来沉重负担。由于关节软骨缺乏血管、神经及淋巴分布,其自身修复能力极为有限,一旦发生损伤往往呈不可逆进展。目前临床常用的治疗手段,如非甾体抗炎药、透明质酸关节腔注射等,主要侧重于缓解疼痛和控制炎症,难以实现受损软骨的结构修复与功能重建,因而亟需开发更具再生潜力的治疗策略^[1-3]。

间充质干细胞(MSCs)因其良好的多向分化潜能、免疫调节特性及旁分泌功能,已成为骨组织工程与再生医学领域的研究热点^[4]。MSCs可从骨髓、脂肪、脐带、滑膜等多种组织中分离获取,通过关节腔注射后可迁移至软骨损伤区域,在局部微环境诱导下分化为软骨细胞,促进基质合成,抑制炎症反应,从而延缓甚至逆转OA的病理进程^[5-6]。大量动物实验证实, MSCs 关节腔注射能够显著降低关节液中炎症因子[如白细胞介素(IL)-1 β 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、IL-6]水平,上调软骨特异性标志物[如 Sox9、II 型胶原基因(COL2A1)、ACAN]表达,改善软骨组织结构完整性,有效缓解OA症状^[7]。

尽管 MSCs 治疗 KOA 的药效研究已较为丰富,但关于 MSCs 在关节腔注射后的体内行为,尤其是其在体内的组织分布特征及是否发生定植分化,仍缺乏系统研究。有研究表明,关节腔注射的 MSCs

主要停留在关节腔内,可在软骨损伤部位检测到少量细胞,但随着时间延长细胞数量逐渐减少,并未在远处器官形成永久性定植^[8]。明确 MSCs 在关节局部及全身脏器的分布规律及驻留时间是评估其安全性和有效性的关键前提,也是推动其临床转化的重要科学依据。鉴于此,本研究拟:①采用手术诱导的 Lewis 大鼠 KOA 模型,评价不同剂量 MSCs 对 KOA 的治疗效果;②分别以裸大鼠和食蟹猴为研究对象,采用实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 法及免疫组化法系统研究 MSCs 在体内的组织分布特征及其定植分化情况,以期干细胞治疗 KOA 的临床应用提供药效学和安全性的实验参考。

1 材料

1.1 细胞、药品和主要试剂

人宫颈癌细胞 HeLa,购自南京科佰生物科技有限公司。间充质干细胞注射液(MSCs,天津天诚新药评价有限公司,每支装 1 mL,含细胞 1.0×10^7 个,批号 TC202505060821,所用脐带标本来源于产妇捐献,已经过天津天诚新药评价有限公司伦理委员会批准,批准编号 WDRY2019-Q026,捐献者已签署知情同意书。采用组织块贴壁法培养人 MSCs,经流式鉴定细胞表型,进行成软骨、成脂诱导分化鉴定干细胞特征,鉴定结果合格);玻璃酸钠注射液(生化学工业株式会社,批号 HLDPCS328);大鼠 IL-6 试剂盒(批号 1009350015810103903)、TNF- α 试剂盒(批号 1020580019610211604)均购于上海佰鹏生物科技有限公司;II 型胶原蛋白(Col II)试

剂盒(批号 G05685)、II型前胶原羧基端肽(PIICP)试剂盒(批号 P330856),上海岚派生物科技有限公司; Premix Ex Taq™ (Probe qPCR) (宝日医生物技术有限公司,批号 AL51535A); *LIME1*、*L2a* 引物(批号分别为 20250906、20250921),均由生工生物工程(上海)股份有限公司合成;血液/细胞/组织基因组 DNA 提取试剂盒(批号 X1116)、TE 缓冲液(批号 X1212),均购自天根生化科技(北京)有限公司;胃蛋白酶水溶液(0.4%)(上海源叶生物科技有限公司,批号 N25HR14063A);内源过氧化物酶阻断液(博士德生物工程有限公司,批号 17H17B08);DAB 显色试剂盒(北京索莱宝有限公司,批号 20250328);免疫组化试剂盒(福州迈新生物试剂开发有限公司,批号 221026S407r);Anti-Mitochondrial 单克隆抗体[艾博抗(上海)贸易有限公司,批号 GR3307132-35]。

1.2 主要仪器

ECC2201 型电子天平(南京伯尼塔科学仪器有限公司);HF-100A 型兽用高频 X 射线机[康派(江苏)医疗科技有限公司];2450 型测痛仪(IITC Life Science Inc 公司);RT-6100 型酶标仪(深圳雷杜生命科学股份有限公司);VIP-5-Jr-J2 型脱水机、Glas-J2 型自动封片机、TEC5EMJ-2 型石蜡包埋机(日本樱花科技有限公司);IVS-410 型切片机(日本大和光机工业株式会社);DP71 型显微摄像系统(日本奥林巴斯光学株式会社);Aperio GR450 型病理切片扫描仪(Leica Biosystems Imaging Inc.);LightCycler480 II型定量 PCR 仪(Roche 公司);BioPhotometer D30 型核酸蛋白测定仪(Eppendorf 公司);BSH-C2 型生物样品低温快速制备仪(杭州遂真生物技术有限公司);MS-100 型温育仪(杭州奥盛仪器有限公司)。

1.3 实验动物

SPF 级 Lewis 大鼠 60 只,雄性,体质量 130~170 g;SPF 级裸大鼠 60 只,雌雄各半,体质量 110.2~160.9 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,实验动物生产许可证号 SCXK(京)2021-0006。动物饲养于天津天诚新药评价有限公司动物屏障系统,实验动物使用许可证号 SYXK(津滨)2021-0008,饲养环境为 SPF 级,温度 20~26 ℃、相对湿度 40%~70%、换气次数不少于每小时 15 次全新风、12 h/12 h 明暗交替,饲养期间动物自由进食进水,动物实验严格按照天津天诚新药评价有限

公司动物伦理委员会标准执行(批准号 2025112516、2025102221)。

食蟹猴 20 只,普通级,雌雄各半,体质量 2.40~4.50 kg,购自广西雄森灵长类实验动物养殖开发有限公司,实验动物生产许可证号 SCXK(桂)2021-0004,动物饲养于天津天诚新药评价有限公司动物普通饲养系统,实验动物使用许可证号 SYXK(津滨)2021-0008,温度 16~26 ℃、相对湿度 40%~70%、换气次数不少于每小时 8 次全新风、12 h/12 h 明暗交替,饲养期间动物自由进食进水,动物实验严格按照天津天诚新药评价有限公司动物伦理委员会标准执行(批准号 2025110519)。

2 方法

2.1 MSCs 对 KOA 大鼠的治疗作用

2.1.1 KOA 动物模型的构建 自 60 只 Lewis 大鼠中随机取 8 只动物为假手术组,其余 52 只动物均进行右侧膝关节单侧手术造模^[9]。大鼠麻醉后采用仰卧位固定,备皮,碘伏消毒。在右侧膝关节内侧面作 3 cm 左右的纵向切口,暴露髌韧带;在髌韧带下缘使用手术刀片轻划,钝性分离,将髌韧带拨至一旁,暴露膝关节;找到内侧半月板韧带及内侧副韧带,切断内侧副韧带;使用显微镊和显微剪配合,切断内侧半月板韧带,此时内侧半月板会暴露出来,剪断内侧半月板,剪断前交叉韧带,随后清洗伤口,复位髌韧带及肌肉组织,对肌肉及皮肤进行缝合。假手术组暴露髌韧带不做后续处理即可进行缝合。手术后每日观察,im 青霉素,每天给药 1 次,持续 3 d。

2.1.2 动物分组及给药 术后 4 周,进行行为学评价、X 光检查并进行 K-L 评分(评分标准见表 1),K-L 评分 1 分及以上的动物为模型成功动物。选择模型成功、状态良好的模型动物 40 只根据 K-L 评分进行区组随机,分别为模型组、玻璃酸钠(每关节腔 0.5 mg)组和 MSCs 低、中、高剂量(每关节腔 3.0×10^5 、 1.0×10^6 、 3.0×10^6 个细胞,其中高剂量为临床拟用剂量的等效剂量)组,每组 8 只。分组后次日开始给药,除玻璃酸钠组每周 1 次外,其余各组每 2 周 1 次,关节腔内给药,各组均在右侧膝关节给药,给药体积每关节腔 50 μ L,持续 6 周,假手术组与模型组给予等体积 0.9%氯化钠溶液。

2.1.3 MSCs 对大鼠 KOA 的治疗作用研究

(1) 一般观察:每天进行一般观察,包括行为

活动、精神状态、外观体征、呼吸、分泌物、粪便性状等。

(2) 膝关节 X 光检查: 给药前、给药期间每 2 周 1 次, 将大鼠麻醉后以适宜体位固定患侧大腿, 高频 X 射线机进行膝关节成像。按 K-L 分级系统对膝关节病变程度进行评分, 评分标准见表 1^[10]。

表 1 K-L 分级标准

Table 1 K-L classification criteria

评分	观察指标
0	无改变
1	见可疑的关节腔狭窄 (JSN) 和唇样增生
2	见明确的骨赘 (OP) 形成及可能的 JSN
3	见明确的 JSN、骨质硬化及可能的形态改变
4	见较大的 OP、明确的 JSN、严重骨质硬化、骨畸形

(3) 机械痛阈值测定: 给药期间每 2 周 1 次, 将大鼠置于测试台上, 使用 VonFrey 测痛仪的测试探针对大鼠患侧足底进行触觉刺激, 力度由小到大逐渐增加, 记录大鼠出现缩足反应时的机械痛阈值。

(4) 关节软骨大体观察: 给药结束大鼠安乐死后剖取膝关节, 观察膝关节及软骨, 进行 Pelletier 评分, 评分标准见表 2^[11]。

表 2 Pelletier 评分标准

Table 2 Pelletier scoring criteria

评分	观察指标
0	关节面光整, 色泽如常
1	关节面粗糙, 有小的裂隙且色泽灰暗
2	软骨缺损深达软骨中层
3	软骨面溃疡形成, 软骨缺损深达软骨深层
4	软骨剥脱, 软骨下骨质裸露

(5) 血清生化指标检测: 实验结束后大鼠麻醉取全血, 4000 r min^{-1} 离心 10 min, 取上层血清, 以 ELISA 法测定血清中 IL-6、TNF- α 、Col II、PIIIP 含量, 具体检测步骤参考各试剂盒的说明书。

(6) 关节组织病理学检查: 实验结束后收取关节组织, 10%甲醛固定、脱钙、石蜡包埋切片、苏木素-伊红 (HE) 染色进行组织病理学检查。根据膝关节的病变程度, 分别对每只动物的滑膜、软骨及软骨下骨进行评分^[12], 未见病变记为 0 分, 轻微病变记为 1 分, 中度病变记为 2 分, 重度病变记为 3 分。

2.2 MSCs 在裸大鼠体内的组织分布与定植分化研究

2.2.1 动物分组及给药 动物引入后适应性饲养

10 d, 于适应期最后 1 天, 选择状态良好、无肿块、体质量和体质量增长速度适中的动物 54 只, 雌雄各半。采用体质量随机区组的方法进行分组, 分为 2 批动物 (分别用于组织分布及定植分化实验), 组织分布实验动物分为 4 组, 分别为溶媒对照组及 MSCs (每关节腔 3.0×10^6 个细胞) 3 组, 3 个 MSCs 组分别于末次给药后 24 h 和 60、150 d 采集血液及组织样品, 记为 MSCs-24 h、MSCs-60 d、MSCs-150 d; 定植分化实验分为 5 组, 分别为溶媒对照 2 (0.9%氯化钠溶液) 组、HeLa 细胞 (阳性对照, 每关节腔 1×10^6 个) 组及 MSCs (每关节腔 3.0×10^6 个细胞) 3 组, 3 个 MSCs 组分别于末次给药后 24 h 和 60、150 d 采集血液及组织样品, 记为 MSCs-24 h、MSCs-60 d、MSCs-150 d。每组 6 只, 雌雄各半。将首次给药日定义为实验第 1 天 (Day1), 供试品组和溶媒对照组于 Day1、Day8、Day15、Day22、Day29、Day36 进行给药, 共给药 6 次, 右侧膝关节给药, 给药体积均为每关节腔 50 μL , 溶媒对照组给予等体积 0.9%氯化钠溶液。阳性对照组于 Day1 进行单次 sc 给药, 将 HeLa 细胞接种于裸大鼠右前肢背部皮下区域, 给药体积为每只 0.1 mL。

2.2.2 组织分布研究 采用 EDTA.K2 抗凝真空采血管, 经腹主动脉采血。每个采样时间点剖杀时, 采集所需组织样品 (肺脏、心脏、肝脏、脾脏、肾脏、脑、骨髓、卵巢/附睾、子宫/睾丸、右侧膝关节组织), 每种组织样品均采集并分装 2 份用于组织分布研究, 每份均 $\geq 30\text{ mg}$, 一份用于提取检测, 另一份备用。采用 LightCycler480 II 定量 PCR 法进行供试品的组织分布研究。

靶基因为 *LIME1*, 样品提取方法及 cDNA 模板合成遵循试剂盒说明书。参照探针法荧光定量溶液试剂盒说明书配制 PCR 反应体系, 每个 96 孔板为一个分析批, 每个分析批包括一条标准曲线, 2 套 3 浓度水平质控样品, 一个无模板对照样品。将待测样品浓度稀释至 $100\text{ ng} \cdot \mu\text{L}^{-1}$ 进行检测, 若样品浓度不足 $100\text{ ng} \cdot \mu\text{L}^{-1}$, 则依据具体情况将样品稀释至一定浓度后检测, 每个样品双复孔检测。

随行标准曲线各校正标样的回算浓度应该在标示值的 50%~200%, 定量下限在 33.3%~300%, 至少 75%校正标样, 5 个有效浓度, 应满足上述标准, 不符合的校正标样应被拒绝, 并重新计算不含该校正标样的标准曲线。标准曲线扩增效率应为 0.8~1.2, 相关系数 (R^2) 应大于 0.98。每个分析批

至少 67% 的质控样品应符合准确度在 50%~200%，且每一浓度水平的质控样品中至少 50% 符合以上标准。

2.2.3 定植分化研究 每个采样时间点剖杀时，溶媒组及 MSCs 组采集所需组织样品：肺脏、心脏、肝脏、脾脏、肾脏、脑、骨髓、卵巢/附睾、子宫/睾丸、右侧膝关节组织，阳性对照组采集肿瘤组织，采集后在中性甲醛溶液中固定，备用于定植分化研究。采用免疫组化法检测供试品分布阳性的脏器组织。

结果判定：采用积分综合计量，由阳性染色细胞占有细胞比例（A）和阳性细胞染色强度（B）判断，40 倍镜下随机至少选择 5 个视野：A（无阳性细胞，0 分；≤25%，1 分；>25%、<50%，2 分；≥50%，3 分），B（无阳性染色，0 分；浅黄色，1 分；棕黄色，2 分；棕褐色，3 分）。A×B=0 为一；A×B=1~2 为+；A×B=3~4 为++；A×B≥5 为+++。

2.3 MSCs 在食蟹猴体内的组织分布研究

2.3.1 动物分组及给药 动物引入后适应 30 d，于适应期最后 1 d，选择状态良好、体质量和体质量增长速度适中的动物 16 只进行组织分布研究，雌雄各半。采用体质量随机区组的方法将动物分为 4 组，分别为溶媒对照组及 MSCs（每关节腔 5.0×10^7 个细胞，临床拟用剂量的等效剂量）3 组（3 个 MSCs 组分别于末次给药后 24 h 和 3、7 d 采集血液及组织样品，记为 MSCs-24 h、MSCs-3 d、MSCs-7 d）。每组 4 只，雌雄各半。每只动物均于单侧（右侧）膝关节给药，每 2 周给药 1 次，将首次给药日定义为实验第 1 天（Day1），于 Day1、Day15、Day29、Day43 进行给药，共给药 4 次，给药体积每只动物关节腔均为 1.0 mL，溶媒对照组给予等体积的 0.9% 氯化钠溶液。

2.3.2 MSCs 在食蟹猴体内的组织分布研究 采用 EDTA.K2 抗凝真空采血管，经腹主动脉采血。每个采样时间点剖杀时，采集所需组织样品：肺脏、心脏、肝脏、脾脏、肾脏、脑、骨髓、卵巢/附睾、子宫/睾丸、右侧膝关节组织（分为半月板、关节软骨、关节腔冲洗液），每种组织样品均采集并分装 2 份用于组织分布研究，每份均 ≥30 mg，一份用于提取检测，另一份备用。采用 LightCycler480 II 定量 PCR 法进行供试品的组织分布研究。

靶基因为 *L2a*，样品提取方法及 cDNA 模板合

成遵循试剂盒说明书。参照探针法荧光定量溶液试剂盒说明书配制 PCR 反应体系，每个 96 孔板为一个分析批，每个分析批包括一条标准曲线，2 套 3 浓度水平质控样品，一个无模板对照样品。将待测样品浓度稀释至 $100 \text{ ng} \cdot \mu\text{L}^{-1}$ 进行检测，若样品浓度不足 $100 \text{ ng} \cdot \mu\text{L}^{-1}$ ，则依据具体情况将样品稀释至一定浓度后检测，每个样品双复孔检测。

随行标准曲线各校正标样的回算浓度应该在标示值的 50%~200%，定量下限在 33.3%~300%，至少 75% 校正标样，5 个有效浓度，应满足上述标准，不符合的校正标样应被拒绝，并重新计算不含该校正标样的标准曲线。标准曲线扩增效率应为 0.8~1.2， R^2 应大于 0.98。每个分析批至少 67% 的质控样品应符合准确度在 50%~200%，且每一浓度水平的质控样品中至少 50% 符合以上标准。

2.4 数据处理

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，用 SPSS 25.0 软件进行统计，方差齐做单因素方差分析，有显著差异时采用 LSD 检验进行两两比较；方差不齐做 Kruskal-Wallis 非参数检验，并进行两两比较。检验水准 $\alpha=0.05$ ， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 MSCs 对大鼠 KOA 的治疗作用

3.1.1 MSCs 对大鼠膝关节 X 光评分的影响 X 光检查能在无创条件下清晰呈现关节骨组织的病理改变，是评估 KOA 结构性损伤的常用手段。依据 K-L 分级系统进行评分，所得分值可作为衡量关节退变严重程度的量化指标——分值越高，退变越明显。给药前及给药后，与假手术组相比，模型组可见明显的关节腔狭窄、骨赘和骨质硬化，X 光评分显著升高（ $P<0.01$ ），表明模型成功；与模型组相比，MSCs 中剂量给药 6 周，MSCs 高剂量给药 4、6 周可有效改善关节腔狭窄、骨赘生成及骨质硬化等病变，显著降低大鼠 X 光评分（ $P<0.05$ 、0.01）。结果见表 3。

3.1.2 MSCs 对大鼠机械痛阈值的影响 痛阈值反映了机体对疼痛刺激的极限忍耐水平。当该阈值较低时，意味着个体抵御疼痛的能力也相对较弱；反之，较高的阈值则代表更强的疼痛承受力。与假手术组相比，模型组痛阈值显著升高（ $P<0.05$ ）；与模型组相比，玻璃酸钠给药 2 周后可显著升高大鼠痛阈值（ $P<0.05$ ），MSCs 中、高剂量和玻璃酸钠给

表 3 MSCs 对大鼠膝关节 X 光评分的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)
Table 3 Effect of MSCs on X-ray score of knee joint in rats ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

组别	剂量	X 光评分			
		给药前	给药 2 周	给药 4 周	给药 6 周
假手术	—	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.1±0.1
模型	—	3.0±0.0 ^{##}	2.9±0.1 ^{##}	3.0±0.0 ^{##}	3.0±0.0 ^{##}
MSCs	3.0×10 ⁵ 个	3.0±0.0	2.4±0.3	2.6±0.4	2.8±0.3
	1.0×10 ⁶ 个	3.0±0.0	2.6±0.4	2.1±0.4	2.0±0.3*
	3.0×10 ⁶ 个	3.0±0.0	1.9±0.5	1.5±0.5*	1.6±0.4**
玻璃酸钠	0.5 mg	3.0±0.0	2.0±0.4	2.0±0.5	2.3±0.3

与假手术组比较: ^{##} $P<0.01$; 与模型组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ 。

^{##} $P<0.01$ vs sham-operated group; * $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs model group.

药 4 周后可显著升高大鼠痛阈值 ($P<0.05$ 、0.01), 各给药组给药 6 周后可显著升高大鼠痛阈值 ($P<0.05$ 、0.01), 表明有较强的镇痛作用。结果见表 4。

3.1.3 MSCs 对大鼠关节软骨大体观察评分的影响 大体观察显示, 假手术组关节软骨结构完整, 表面光滑红润。模型组软骨出现显著退行性变, 表现为

表面毛糙、局部缺损及关节腔积液等典型损伤特征。根据 Pelletier 评分标准, 关节软骨大体评分显著升高 ($P<0.01$)。与模型组相比, MSCs 高剂量、玻璃酸钠显著改善软骨面光泽度、表面粗糙、裂纹等情况, 降低大鼠关节软骨大体观察评分 ($P<0.05$)。结果见图 1、表 5。

表 4 MSCs 对大鼠痛阈值的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)
Table 4 Effect of stem cells on pain threshold in rats ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

组别	剂量	痛阈值/g		
		给药 2 周	给药 4 周	给药 6 周
假手术	—	59.8±4.1	57.9±3.4	58.7±1.7
模型	—	73.4±3.9 [#]	74.2±3.4 [#]	73.8±2.7 [#]
MSCs	3.0×10 ⁵ 个	78.0±4.3	80.1±6.6	87.2±4.3*
	1.0×10 ⁶ 个	81.9±3.1	91.6±6.0*	92.7±4.0**
	3.0×10 ⁶ 个	82.6±3.2	101.3±3.9**	96.9±5.2**
玻璃酸钠	0.5 mg	86.7±6.1*	94.2±3.3**	98.8±4.7**

与假手术组比较: [#] $P<0.05$; 与模型组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ 。

[#] $P<0.05$ vs sham-operated group; * $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs model group.

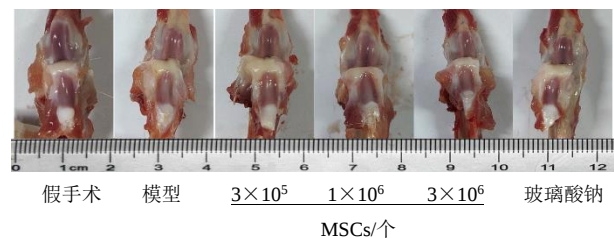


图 1 MSCs 对大鼠软骨大体观察的影响

Fig. 1 Effect of MSCs on gross observation of rat cartilage

3.1.4 MSCs 对大鼠血清炎症因子及软骨代谢标志物的影响 与假手术组相比, 模型组血清中 IL-6、TNF- α 含量明显升高, Col II、PIICP 含量明显降低 ($P<0.01$); 与模型组相比, MSCs 低剂量显著升高血清中 Col II、PIICP 含量 ($P<0.05$); MSCs 中剂

量显著降低血清中 TNF- α 含量, 升高 Col II、PIICP 含量 ($P<0.05$ 、0.01); MSCs 高剂量、玻璃酸钠显著降低血清中 IL-6、TNF- α 含量, 升高 Col II、PIICP 含量 ($P<0.01$)。结果见表 6。

3.1.5 MSCs 对大鼠关节组织病理学的影响

(1) HE 染色: 假手术组滑膜组织结构正常、无增生, 关节软骨表面光滑平整, 软骨层及软骨细胞、软骨下骨、骨小梁大小、排列正常, 未见明显病理改变。与假手术组相比, 模型组大鼠膝关节滑膜组织增生、内膜下层纤维结缔组织增多、炎症细胞浸润、毛细血管增多、部分增生的滑膜组织覆盖于关节软骨表面、软骨层被破坏, 软骨细胞变性/坏死, 伴纤维化变性, 软骨下骨被破坏。与模型组相比,

表 5 MSCs 对大鼠软骨大体评分的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)
Table 5 Effect of MSCs on gross score of cartilage in rats ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

组别	剂量	软骨大体观察评分
假手术	—	0.0±0.0
模型	—	2.8±0.2 ^{##}
MSCs	3.0×10 ⁵ 个	2.1±0.3
	1.0×10 ⁶ 个	1.9±0.4
	3.0×10 ⁶ 个	1.8±0.2*
玻璃酸钠	0.5 mg	1.6±0.2*

与假手术组比较: ^{##} $P<0.01$; 与模型组比较: * $P<0.05$ 。
^{##} $P<0.01$ vs sham-operated group; * $P<0.05$ vs model group.

表 6 MSCs 对大鼠血清炎症因子及软骨代谢标志物的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Table 6 Effects of MSCs on serum inflammatory factors and metabolic markers of cartilage in rats ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

组别	剂量/个	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	Col II/(ng·mL ⁻¹)	PIICP/(ng·mL ⁻¹)
假手术	—	35.3±2.0	37.6±0.9	19.6±0.2	312.1±6.5
模型	—	48.9±3.0 ^{##}	49.9±1.0 ^{##}	12.2±1.0 ^{##}	236.6±14.7 ^{##}
MSCs	3.0×10 ⁵	46.3±2.3	49.5±1.2	17.7±0.3*	268.6±3.9*
	1.0×10 ⁶	44.8±1.3	46.9±1.6*	17.4±0.5*	286.2±9.0**
	3.0×10 ⁶	38.9±1.7**	42.2±1.2**	19.2±0.4**	300.3±7.9**
玻璃酸钠	0.5 mg	40.1±2.6**	44.9±1.1**	18.1±0.2**	292.0±11.4**

与假手术组比较: ^{##} $P<0.01$; 与模型组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ 。
^{##} $P<0.01$ vs sham-operated group; * $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs model group.

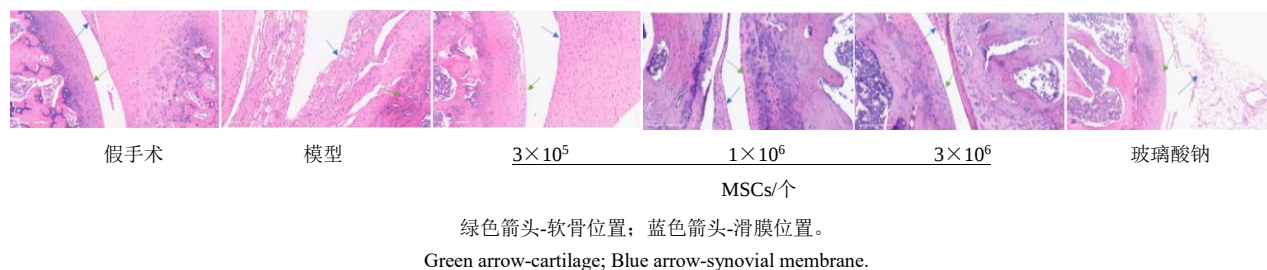


图 2 MSCs 对大鼠关节组织病理学变化的影响 (HE 染色, ×20)

Fig. 2 Effect of stem cells on joint histopathological changes in rats (HE staining, ×20)

3.2 MSCs 在裸大鼠体内的组织分布与定植分化

3.2.1 MSCs 在裸大鼠体内的组织分布 MSCs 组末次给药后 24 h、60 d、150 d 均仅在膝关节组织中检测到可定量的供试品细胞, 且随观察期延长呈递减趋势, 全血及其他组织样品中均未检测到可定量的供试品细胞。见表 8。

3.2.2 MSCs 在裸大鼠体内的定植分化 以 Anti-Mitochondrial 单克隆抗体为一抗的免疫组化染色, 因该抗体与人反应而不与大小鼠反应, 故可在阳性对照 (接种 HeLa 细胞后的肿块) 内检测到阳性细胞, 阳性细胞数≥50% (A、3 分), 细胞染色呈棕褐色 (B、3 分), A×B=9 为强阳性 (+++); 溶

MSCs 各剂量组与玻璃酸钠组能有效减轻组织病理学改变, 滑膜、软骨及软骨下骨病变较轻。结果见图 2。

(2) 组织病理学评分: 各组病变评分见表 7。与假手术组相比, 模型组滑膜、软骨、软骨下骨的病理学评分明显升高 ($P<0.01$); 与模型组相比, MSCs 低剂量、玻璃酸钠显著降低软骨下骨病理学评分 ($P<0.05$); MSCs 中剂量显著降低软骨、软骨下骨病理学评分 ($P<0.05$ 、 0.01), MSCs 高剂量显著降低滑膜、软骨、软骨下骨病理学评分 ($P<0.05$ 、 0.01)。

表 7 MSCs 对大鼠组织病理学评分的影响 ($\bar{X} \pm s, n=8$)
Table 7 Effects of stem cells on histopathological scores of rat tissues ($\bar{X} \pm s, n=8$)

组别	剂量/个	病理学评分		
		滑膜	软骨	软骨下骨
假手术	—	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
模型	—	2.5±0.4 ^{##}	2.6±0.2 ^{##}	2.3±0.3 ^{##}
MSCs	3.0×10 ⁵	2.1±0.3	2.1±0.3	2.0±0.3*
	1.0×10 ⁶	1.5±0.3	1.4±0.3*	0.9±0.1**
	3.0×10 ⁶	1.0±0.3*	1.0±0.3**	0.8±0.2**
玻璃酸钠	0.5 mg	1.4±0.3	1.6±0.4	1.3±0.4*

与假手术组比较: ^{##}*P*<0.01; 与模型组比较: **P*<0.05 ***P*<0.01。
^{##}*P*<0.01 vs sham-operated group; **P*<0.05 ***P*<0.01 vs model group.

表 8 裸大鼠膝关节给予 MSCs 后各时间点人源 DNA 含量 ($\bar{X} \pm s, n=6$)
Table 8 Human DNA content at various time points after MSCs in nude rat knee joints ($\bar{X} \pm s, n=6$)

组别	人源 DNA/%										
	全血	心脏	肝脏	脾脏	肺脏	肾脏	脑	骨髓	睾丸/子宫	附睾/卵巢	膝关节
溶媒对照	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
MSCs-24 h	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.285±0.113
MSCs-60 d	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.007±0.004
MSCs-150 d	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.001±0.001

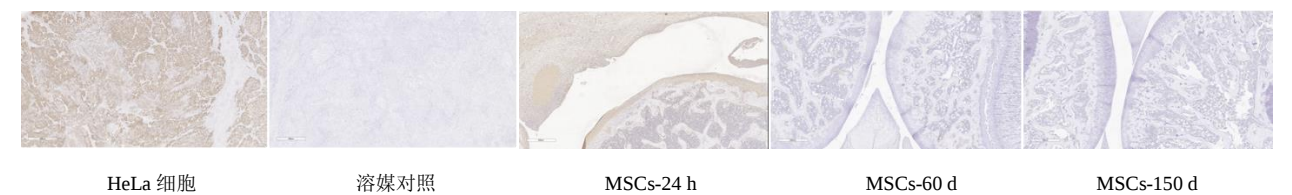


图 3 MSCs 在裸大鼠体内定植分化 (免疫组化染色, ×4)

Fig. 3 Colonization and differentiation of MSCs in nude rats (immunohistochemistry staining, ×4)

节腔中, 给药后 60、150 d 未见阳性染色, 可能为 MSCs 已被清除消失。因此, 给药后 24 h 膝关节可见的阳性染色, 不认为是 MSCs 在膝关节中的定植。

3.3 MSCs 在食蟹猴体内的组织分布研究

MSCs 末次给药后 24 h、3 d 均仅在膝关节腔冲洗液中检测到可定量的供试品细胞, 且随观察期延长呈递减趋势, MSCs-24 h 组在半月板中检测到可定量的供试品细胞, 全血及其他组织样品中均未检测到可定量的供试品细胞。结果见表 9。

4 讨论

KOA 是一种以关节软骨退行性变、滑膜炎症、软骨下骨重塑及骨赘形成为主要病理特征的慢性进行性关节疾病, 临床表现为关节疼痛、僵硬、活动受限甚至功能障碍。该病好发于中老年人群, 随着人口老龄化进程加速, 其发病率呈逐年上升趋势,

给患者生活质量及社会医疗资源带来沉重负担。关节软骨缺乏血管、神经及淋巴分布, 自身修复能力极为有限, 一旦损伤往往呈不可逆进展, 因此寻找能够促进软骨修复、延缓疾病进展的有效治疗策略一直是该领域的研究重点。

本研究通过手术诱导的 Lewis 大鼠 KOA 模型, 系统评估了 MSCs 关节腔注射给药的治疗效果, 并利用裸大鼠和食蟹猴模型明确了 MSCs 在体内的组织分布特征及定植分化情况。药效学结果显示, 与模型组相比, MSCs 治疗组大鼠的 X 光评分、关节软骨大体评分及痛阈值均显著改善, 血清中炎症因子 IL-6 和 TNF-α 水平明显降低, 而软骨相关标志物 Col II、PIICP 明显升高。这些结果表明 MSCs 能够有效抑制 KOA 的炎症反应并促进软骨基质的合成与修复。本研究发现, 与假手术组相比, OA 模

表 9 食蟹猴膝关节给予 MSCs 后各时间点人源 DNA 含量 ($\bar{x} \pm s$, $n=4$)

Table 9 Human DNA content at various time points in knee joints of cynomolgus macaque after administration of MSCs ($\bar{x} \pm s$, $n=4$)

组别	人源 DNA 含量/%						
	全血	心脏	肝脏	脾脏	肺脏	肾脏	脑
溶媒对照	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
MSCs-24 h	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
MSCs-3 d	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
MSCs-7 d	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0

组别	人源 DNA 含量/%					
	骨髓	睾丸/子宫	附睾/卵巢	半月板	关节软骨	冲洗液
溶媒对照	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
MSCs-24 h	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	7.3±1.1	0.0±0.0	0.303±0.018
MSCs-3 d	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.058±0.010
MSCs-7 d	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0

型组的大鼠痛阈值显著升高。在严格复核原始数据后,认为该现象反映了真实的生物学适应而非技术误差,进一步分析出现这种现象的原因可能如下:其一,持续的关节炎症可能触发中枢适应性反应,尤其是下行抑制通路的过度激活,引发弥散性伤害性抑制控制,从而抑制脊髓背角的伤害性信号传递。其二,长期的外周敏化可能驱动了伤害性感受器末梢的功能性脱敏,表现为辣椒素受体 (TRPV1) 通道的内化和神经肽的短暂耗竭,使传入纤维暂时对机械刺激不敏感。其三,不能排除习得性行为策略的干扰;重度关节炎大鼠表现出明显的非承重姿势,降低了 Von Frey 测试期间足底的有效刺激强度。MSCs 治疗后大鼠痛阈值进一步升高,认为该现象并不代表病理性的感觉脱敏被加剧,而是反映了内源性疼痛控制系统的药理学强化。MSCs 给药后,血清 IL-6 和 TNF- α 的降低可能缓解了神经炎症,恢复了大脑对脊髓疼痛信号的主动压制能力。组织学软骨评分及炎症标志物的同步改善验证了这一阈值升高与关节稳态恢复相关的真实治疗效应,而非单纯的行为学假象。该数据提示, MSCs 并非简单地“掩盖”疼痛,而是通过消除炎症驱动因素并重建中枢抑制张力,主动重新校准了异常的疼痛机制。进一步强化了 MSCs 在治疗 OA 相关体功能障碍中的有效性。

MSCs 治疗 KOA 的机制目前认为主要涉及免疫调节与旁分泌作用。MSCs 能够通过分泌抗炎细胞因子抑制促炎因子的产生,从而减轻滑膜炎和软骨损伤;同时, MSCs 分泌多种生长因子和趋化因

子,通过旁分泌途径促进软骨细胞增殖和基质合成,并抑制基质金属蛋白酶的活性以减少软骨降解^[13]。本研究的缺陷在于 Lewis 大鼠的药效学评估方面,在免疫健全的啮齿类宿主中使用人源 MSCs 不可避免地触发了异种免疫应答。所观察到的软骨修复及炎症标志物改善不能完全归因于 MSCs 的治疗特性,为减轻这一混杂因素,本研究采用了裸大鼠(缺乏 T 细胞介导的排斥)及食蟹猴模型(其免疫兼容性更接近临床场景)的互补数据加以支撑。因此, Lewis 大鼠结果为极端免疫应激下的安全性和潜在有效性提供了初步证据,本研究强调 MSCs 在该异种移植模型中表现出有益效应。

组织分布结果表明,关节腔注射的 MSCs 主要滞留在注射局部,并未向全身其他组织器官(如心、肝、脾、肺、肾等)迁移或蓄积。这一发现与 Satué 等^[8]的研究报道高度一致,该研究采用转基因大鼠模型发现,关节腔注射的 MSCs 主要分布于滑膜腔和软骨损伤部位,最长时间可检测至注射后 1 个月,除 1 例大鼠在注射后 1 d 肺组织中发现少量细胞外,其余时间点均未在远处器官检测到供体细胞。上述分布特征也从侧面解释了 MSCs 发挥治疗作用的机制:由于 MSCs 在关节腔内驻留时间有限且未发生长期定植,其治疗效应更可能通过“快速作用”机制实现,即 MSCs 在短暂驻留期间通过分泌大量生物活性因子来调节局部免疫微环境并促进组织修复,而非通过直接分化为软骨细胞来替代受损组织^[8]。

本研究通过免疫组化法进一步检测了 MSCs 在裸大鼠体内分布阳性脏器的定植分化情况,结果显

示在观察期内未发现明确的异位活细胞定植。这一发现进一步支持了 MSCs 主要通过旁分泌机制而非直接分化替代发挥治疗作用的观点。近年来,越来越多的研究开始关注 MSCs 来源的细胞外囊泡(包括外泌体)在 KOA 治疗中的作用。Huang 等^[14]综述指出, MSCs 来源的外泌体可模拟母体细胞的许多治疗效应,包括促进软骨细胞增殖和迁移、抑制炎症反应、调节细胞外基质代谢等。这些发现为开发“无细胞”疗法提供了新的思路,可能克服活细胞给药相关的物流和免疫学障碍。

与传统的全身给药策略不同,关节腔注射的 MSCs 表现出高度局限的组织分布特征:治疗效应集中于关节局部,不产生远处器官蓄积。基于此, MSCs 治疗 KOA 兼具明确的药理学作用和良好的局部安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Li Y J, Fu T C, Yu W J, et al. Mesenchymal stem cells and extracellular vesicles for knee osteoarthritis: Clinical application, mechanism exploration and prospect [J/OL]. Stem Cell Res Ther, (2025-11-23) [2026-06-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41276868/>.
- [2] Ishak-Samrin M, Naina-Mohamed I, Zulfarina M S, et al. Treatment of knee osteoarthritis and chondral injury with umbilical cord/Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells: A systematic review of safety and efficacy [J]. J Funct Biomater, 2025, 16(3): 84.
- [3] 商岚清, 程鑫雨, 单鸿哲, 等. 地黄及其有效成分干预膝骨关节炎的作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(1): 349-359.
Shang L Q, Cheng X Y, Shan H Z, et al. Research progress on mechanism of *Rehmannia glutinosa* and its active components in intervention of knee osteoarthritis [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 32(2): 29-37.
- [4] Lakrat M, Bhattaram P, Drissi H. Immunomodulatory mechanisms of mesenchymal stem cells in joint preservation in osteoarthritis [J/OL]. Connect Tissue Res, (2025-07-28) [2026-06-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40717493/>.
- [5] Johnbosco C, Karbaat L, Korthagen N M, et al. Microencapsulated stem cells reduce cartilage damage in a material dependent manner following minimally invasive intra-articular injection in an OA rat model [J/OL]. Mater Today Bio, (2023-09-07) [2026-06-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37731960/>.
- [6] Lei J G, Chen X Y, Xie H H, et al. Therapeutic efficacy of intra-articular injection of human adipose-derived mesenchymal stem cells in a sheep model of knee osteoarthritis [J/OL]. Stem Cell Res Ther, (2025-01-23) [2026-06-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39849597/>.
- [7] Akai S, Iseki T, Nakao Y, et al. Polydactyly bone marrow-derived mesenchymal stem cell-conditioned medium can prevent cartilage degeneration and alleviate knee pain in a rat model of osteoarthritis [J]. Regen Ther, 2025, 30: 525-534.
- [8] Satué M, Schüller C, Ginner N, et al. Intra-articularly injected mesenchymal stem cells promote cartilage regeneration, but do not permanently engraft in distant organs [J]. Sci Rep, 2019, 9: 10153.
- [9] A Kuo, A Raboczyj, J R Nicholson, et al. Significant hindlimb static weight-bearing asymmetry persists for 40-weeks in a longitudinal study in two widely used rat models of surgically induced osteoarthritis knee pain [J]. Front Pharmacol, 2025, (2025-04-16) [2026-09-08]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12040840/>.
- [10] Kohn M D, Sassoon A A, Fernando N D. Classifications in brief: Kellgren-Lawrence classification of osteoarthritis [J]. Clin Orthop Relat Res, 2016, 474(8): 1886-1893.
- [11] 欧宝芳, 别亚男, 陈千晴, 等. 改良后 Hulth 法和 II 型胶原酶注射法建立兔膝关节关节炎模型的比较研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(2): 29-37.
Ou B F, Bie Y N, Chen Q Q, et al. Comparison of the modified Hulth model and intra-articular type II collagenase injection as established rabbit models of knee osteoarthritis [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(2): 29-37.
- [12] Gerwin N, Bendele A M, Glasson S, et al. The OARSI histopathology initiative - recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the rat [J]. Osteoarth Cartil, 2010, 18(Suppl 3): S24-S34.
- [13] Kim Y S, Choi Y J, Suh D S, et al. Mesenchymal stem cell implantation in osteoarthritic knees: Is fibrin glue effective as a scaffold [J]. Am J Sports Med, 2015, 43(1): 176-185.
- [14] Huang P H, Lin S Y, Chen C H, et al. The future of osteoarthritis treatment: Exploring the potential of exosomes from adipose tissue-derived stem cells: A scoping review [J]. Bone Joint Res, 2025, 14(12): 1092-1108.

[责任编辑 兰新新]