

TRAVEL



退化性關節炎 與軟骨缺損的再生 醫學治療

— 張至宏醫師 —

亞東紀念醫院骨科部主任

— 共同作者 —

亞東紀念醫院骨科部研究員廖秀蓉博士

雷涵媄研究護理師

國立聯合大學陳郁君助理教授



圖一、國際修復協會 (International Cartilage Repair Society, ICRS) 軟骨缺損退化分級標準⁴

前言

隨著生活環境的改善與生活品質的提升，以往的醫療技術似乎已經漸漸無法滿足病人的需求。以退化性膝關節炎來說，臨床上常見的治療方式不外乎是施打消炎止痛藥、玻尿酸或是血小板濃縮液，以舒緩病人的膝關節不舒服的感覺。但臨床上發現越來越多求診的病人，會想嘗試使用新創的醫療技術 - 幹細胞治療，來改善初期的病症，達到早期發現早期治療的目標。

幹細胞為再生醫學的醫療技術中最常用來治療組織或器官的細胞來源之一，它具有自我再生與可分化成為體內其他組織或器官內部細胞的能力，為再生醫學中最具有發展潛力的細胞之一。其中，可從廢棄脂肪組織中分離出來的「脂肪幹細胞」更於 2011 年榮獲美國「時代週刊 (Time Magazine)」評選為全球 50 大最佳發明之一。

一、軟骨損傷與退化性關節炎

人體關節會因運動傷害、創傷、過度使用等等之因素，產生軟骨損傷與發炎，最後導致退化性關節炎 (Osteoarthritis, OA or degenerative arthritis) 的發生，患者常會有關節腫脹及疼痛感。其發生率會隨著人的年紀增長而增加，有將

近 80% 65 歲以上的成年人在生活上受到退化性關節炎的影響¹，間接影響其生活品質，因此，這類的健康問題很值得我們去注意。

由於軟骨組織本身無血管的特性，所以其自我修復能力相當有限，輕微傷害即有可能導致漸進式的毀壞與退化。軟骨組織的受損可以分為半層或部分厚度缺損 (Partial thickness defect) 及全層缺損 (Full thickness defect)，其中半層缺損為軟骨組織的局部受損或剝蝕，尚未到達下層的硬骨層；而全層缺損則是軟骨組織的受損或剝蝕已深入下層的硬骨層。國際修復協會 (International Cartilage Repair Society, ICRS) 就依照軟骨缺損退化的程度將其分為五級 (圖一)，第零級為正常的軟骨；第一級為軟骨組織看似接近正常，僅表層出現微細的裂縫或裂紋；第二級為軟骨組織產生半層缺損，但其深度小於軟骨層深度的一半；而當缺損的深度大於軟骨層的一半，但又還沒到達硬骨層，即視為第三級缺損退化；若組織受損情形持續加重，受損深度已經深達硬骨層，即為第四級缺損退化，組織產生全層缺損²。軟骨缺損若未及時治療，易演變成創傷後關節炎。民眾常常以為軟骨缺損和退化性關節炎是一樣的，其實兩者還是有所不同，是有關連性，但是仍屬不同的疾病。



圖二、Kellgren-Lawrence (Kellgren-Lawrence Grade · KL Grade) 分級標準⁵

臨床上，ICRS 分級適用於軟骨缺損，而另一個常見的分級方法為 Kellgren-Lawrence 分級法 (Kellgren-Lawrence Grade, KL Grade) 適用於退化性關節炎的分級。Kellgren 和 Lawrence 依據膝關節的 X 光片影像將退化程度分成五級 (圖二)，其中零級表示的是正常健康的膝關節影像；膝關節產生一級退化時，軟骨影像僅有輕微磨損；二級退化時，關節間距輕微變窄，影像上可以看到有明顯骨刺；三級退化時，軟骨有中度磨損，關節明顯變窄，硬骨影像輕微變白；四級退化時，軟骨已經磨穿，硬骨影像明顯變白，硬骨磨損變形³。患者若於初級輕度軟骨退化時給予合適的治療方式，則可降低未來患部施做人工關節置換的可能性 (圖三)。

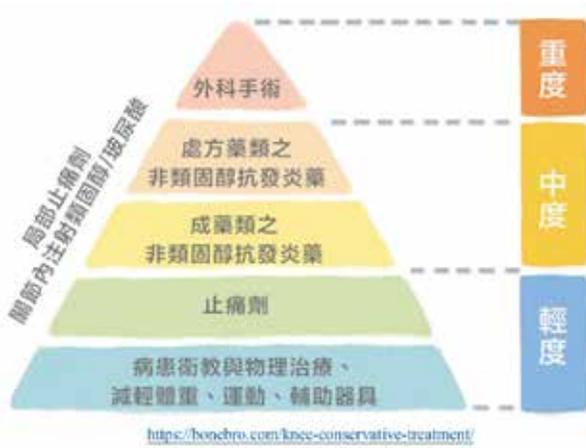
臨床上，針對輕中度膝關節軟骨受損，較常見的治療方式為給予乙醯胺酚類、非類固醇消炎止痛口服藥物、或關節內注射類固醇，以效抑制發炎舒緩疼痛。另外，醫師亦可能給予患者施行玻尿酸注射療程，為一種關節保養劑直接注入退化的關節內，具有高度吸水性、黏彈性和潤滑的作用，對關節軟骨有親和性，可覆蓋於軟骨表面保護軟骨，防止膝蓋磨損及退化，更可藉由其特性，抑制發炎反應，改善關節攣縮，增加關節活動度。血小板濃縮液注射為利用血小板釋放的生

長因子，加速關節軟骨修復、促進膠原增生、強化膝關節周邊微血管循環與軟骨組織的再生療程也是近年來門診診間內常採用的治療方式之一，使軟骨組織修復，減少發炎。

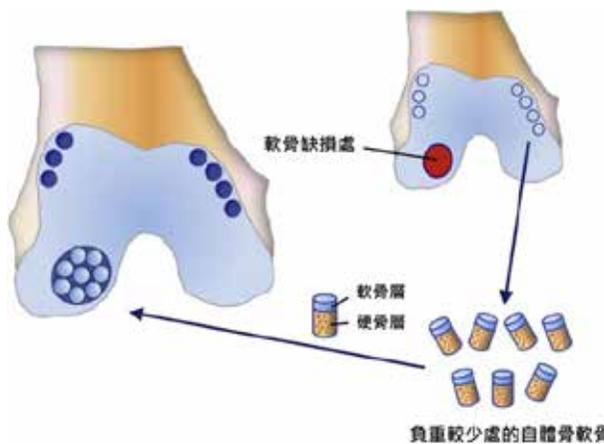
若患者的膝關節受損程度進展到中重度，就有可能需要進行馬賽克鑲嵌術 (Mosaicplasty)、微骨折手術 (Microfracture)、自體軟骨細胞移植 (Autologous Chondrocyte Implantation, ACI)、基質誘導自體軟骨細胞移植 (Matrix-induced Autologous Chondrocyte Implantation, MACI) 或自體基質誘導軟骨再生 (Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis, AMIC)，到了嚴重的關節磨損導致退化時，就必須接受人工關節置換。

二、臨床上缺損軟骨再生的治療方式

馬賽克鑲嵌術 (Mosaicplasty) 為臨床上常見的治療軟骨缺損的方式之一，又稱為自體骨軟骨移植術 (Osteochondral Autograft) (圖三)。該手術主要是取病患本身負重較少處的自體骨軟骨，並將其移植到軟骨缺損處。該種手術方式由於是以病患自體的骨移植塊促進骨癒合，所以不會發生免疫排斥現象，且不會有疾病傳播的問



圖三、一般退化關節炎治療⁶



圖三、馬賽克鑲嵌術示意圖⁷

題。但它主要的問題在於自體組織的有效性及其供區的健全性，此治 方法涉及到毀壞健康的非承載負荷組織，對於供區或是受區有可能發生因手術而退化，且移植上去的軟骨與受區軟骨間 能密合的問題仍有待解決。

1. 自體軟骨細胞移植 (Autologous Chondrocyte Implantation, ACI)

目前世界上先進國家較大面積的軟骨缺損的主流治療方式為自體軟骨細胞移植 (Autologous Chondrocyte Implantation, ACI)，使用幹細胞治療軟骨缺損則多在研究階段。ACI 治療方式是透過關節鏡，將非負重區域的正常自體軟骨組織從關節表面取出，經體外酵素作用，分離出軟骨細胞，並於特殊的實驗室內進行培養與增殖，

大約四至六週，待細胞增生數量足夠補缺損位置，再將細胞液注射到已經縫上骨膜 (Periosteal Flap) 的軟骨缺損處讓其修復受損組織，並於於軟骨缺損處的外圍，外加生物膠予以封住，防止細胞液外漏流失。但此種手術仍有些問題與限制，像是 (1) 患者需要進行兩次手術才能完成療程，第一次手術為取患者的自體軟骨組織，第二次手術為植入擴增後的軟骨細胞。(2) 軟骨細胞於單層細胞增生分化後，其細胞的表現型可能會消失，傾向於分化成纖維母細胞，而失去分泌細胞間質的能力，有去分化的風險存在。(3) 植入的細胞為流動性懸浮液，有流失的可能性存在。(4) 細胞液是以懸浮液的形式注入骨膜，由於重力的影響，這些細胞可能會集中在某些區域，造成移植後軟骨的不均勻生長。(5) 有文獻指出，縫製骨膜帳會使得軟骨細胞肥大化 hypertrophy，加速軟骨組織退化的速度。也有些動物實驗顯示，此種治療方式可能導致所移植的細胞與移植點的軟骨及軟骨下骨整合不良，尤其是在骨軟骨損傷的情況中特別明顯。移植部位整合不良可能會使局部壓力提升，最後導致所修復組織的退化⁸。

2. 基質誘導自體軟骨細胞移植 (Matrix-induced Autologous Chondrocyte Implantation, MACI)

為了改良上述的缺點，自體軟骨細胞移植技術接下來就發展出了第二代以及第三代的技術，其中第二代的自體軟骨細胞移植是採用 Chondro-Gide Collagen I/III 第一 / 三型雙層膠原蛋白膜，將膜縫合在軟骨缺損處後再注射入細胞懸浮液，這樣的治療方式可免除手術當中取骨膜的步驟，手術的流程較為簡易。而第三代的自體軟骨細胞移植則是融入了組織工程的概念，將萃取出分離出的軟骨細胞種植在 Chondro-Gide Collagen I/III 第一 / 三型雙層膠原蛋白膜上，該雙層膠原蛋白膜的外層為緻密層，可避免細胞直接受

到外力擠壓，防止細胞流失，內層為多孔立體結構，可提供細胞生長貼附的環境，可使細胞均勻分布於其中，並可刺激細胞合成第二型膠原蛋白 (Type II Collagen) 及糖胺聚糖 (Glycosaminoglycan)。使用時僅需將此含有細胞的雙層膠原蛋白膜貼附於軟骨受損處，外圍再塗上一圈生物膠固定即可，免除了手術縫合骨膜的步驟，大大降低了手術時間。

由於第三代自體軟骨細胞移植是將細胞種植在膠原蛋白基質上，因此該技術又稱為基質誘導自體軟骨細胞移植 (Matrix-induced Autologous Chondrocyte Implantation, MACI)。有文獻指出採用此種方式治療軟骨缺損，在術後半年對患者做切片檢查，結果約有 75% 的患者於受損區上新生成類透明軟骨 (Hyaline-like Cartilage)⁹。

3. 微骨折手術 (Microfracture)

針對較小面積的軟骨缺損，臨床上醫師較常採用微骨折手術 (Microfracture) 來做軟骨患部的治療，此種治療方式僅適合用來修復小於 2-4 平方公分面積的軟骨缺損傷口。在執行微骨折手術時，醫師會利用關節鏡伸進關節中，先將關節內鈣化的軟骨清除掉，並在軟骨缺損處的骨頭上鑽出很小的洞，使得一部分的骨髓和血液從小洞中流出，形成血液凝塊，由於其內含有多功能間葉幹細胞，可從中分化出新的軟骨細胞，以促進軟骨生長。然而此種手術有其限制：限制一為新生成的軟骨組織常屬於纖維軟骨 (Fibrous Cartilage)，與人體軟骨的透明軟骨 (Hyaline Cartilage) 結構不同，其機械特性較差，且自我修復能力有限，纖維軟骨僅能視為性質類似的替代品，並無法真正修復受損的軟骨組織。限制二為此種方式僅能修復小傷口 (< 2 - 4 平方公分) 軟骨缺損，並不適用於大面積的軟骨缺損治療。此外，此種治療方式有較

高的風險有可能在手術後的 3-5 年癥狀會復發，迫使患者需要再次接受手術治療¹⁰。此外，根據哈佛大學 Tom Minas 教授的研究，接受過微骨折手術後如果失敗，再接受自體軟骨細胞移植補救，則成效往往不如預期¹¹。

4. 自體基質誘導軟骨再生 (Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis, AMIC)

臨床上為了改善微骨折手術僅能做小面積軟骨修補的限制，醫師會結合 Chondro-Gide Collagen I/III 第一 / 三型雙層膠原蛋白膜與微骨折手術做軟骨修補，該種手術方式稱為自體基質誘導軟骨再生 (Autologous matrix-induced chondrogenesis, AMIC)。與微骨折手術主要的差異是在為患者施行完骨頭鑽洞後，醫師會裁剪一塊與骨頭鑽洞處大小相同的 Chondro-Gide Collagen I/III 第一 / 三型雙層膠原蛋白膜，並將其敷於軟骨缺損表面上。此種手術方式可用於修補大於 2.5 平方公分，小於 9 平方公分的軟骨缺損面積，它還可以改善血液凝塊的穩定度，降低由於血液凝塊收縮而導致凝塊從軟骨損處掉落的風險，並由於雙層膠原蛋白膜的阻隔，可防止纖維母細胞在患部貼附生長，有利於組織生成與天然軟骨類似的類透明軟骨基質¹²。2013 年 J. Gille 教授發表了關於 AMIC 的治療效果，論文當中指出共有 57 位病患參與此試驗，他們的平均年齡為 37 歲左右，平均軟骨缺損面積約為 3.4 平方公分，絕大多數的病患都對於治療成果相當滿意，在術後的兩年對患者做療效評估，其中疼痛指數 VAS 從術前的 7 分下降到 2 分，Lysholm score 也從術前的 50 分改善到 85 分¹³。

三、幹細胞促進軟骨缺損處再生的臨床試驗

臨床上的微骨折手術療法，儘管其成效不

錯，能讓幹細胞自骨髓腔中流出修復組織，但在骨髓液當中所獲得的間質幹細胞量並不多，且新生成的軟骨多為纖維軟骨，所以近年來各個研究團隊皆嘗試將幹細胞自體內取出，在特殊的實驗室內進行離心分離與萃取擴增後，再將其植入軟骨缺損處做臨床上軟骨再生的治療。期望利用幹細胞的高增殖率 (High Proliferation Rate) 與具軟骨分化潛力 (Chondro-differentiation potential) 的特性，使得新生的組織能與天然軟骨相類似。

來自新加坡的 James H. Hui 教授的研究團隊在 2010 年就執行了一個以患者的自體骨髓幹細胞做軟骨缺損治療的前瞻性人體臨床試驗 (Cohort study)，共收案了 72 位病人，其中 36 位執行傳統的自體軟骨細胞移植手術 (Autologous Chondrocyte Implantation, ACI)，另外 36 位則施以新型的骨髓幹細胞療法。新型的骨髓幹細胞療法是抽取患者的骨髓液約 36 毫升，並將間質幹細胞分離擴增至 $10-15 \times 10^6$ ，再將其注射入已縫好的骨膜的軟骨缺損處做軟骨修復，結果顯示以新型的自體骨髓幹細胞做軟骨缺損治療，在術後一年可顯著的改善患者的生活品質，膝關節功能性評估像是主觀膝部評估表 IKDC score、與運動和日常活動能力有關的 Lysholm score 的分數上也有顯著的改善¹⁴。

Haleem 教授的研究團隊則是合併了骨髓間質幹細胞與血小板濃縮液 (platelet rich plasma)，該團隊將間質幹細胞自骨髓分離並擴增至 15×10^6 後，將細胞與血小板濃縮液、纖維蛋白原 (Fibrinogen) 與凝血 (Thrombin) 各 1 毫升混和均勻後，再將其注入縫好的骨膜內，該技術可用來修復大於 4 平方公分的大面積的軟骨缺損，患者術後一年的臨床指標 Lysholm score 與綜合患者疼痛與膝關節功能評估的 Revised Hospital for Special Surgery Knee (RHSSK)

score 皆有顯著提升，該人體臨床試驗共收案 5 位病人，其中 3 位受試者皆於治療一年後可於 MRI 影像中觀察到軟骨缺損處已被完整的覆蓋，並且影像深淺與鄰近的正常軟骨組織相類似¹⁵。

日本 Wakitani 教授則是將受試者的自體間質幹細胞擴增至約 1.3×10^7 時均勻的包覆於 2 毫升的 0.25% 第一型膠原蛋白膠內，並將其平鋪放置於膠原蛋白膜上，待薄膜成膠後，就將其保存於含 15% 受試者自體血清的細胞培養液當中。當手術要進行時，於軟骨傷口清創後，醫師將此幹細胞 - 膠原蛋白複合膜縫製於軟骨缺損處上，在植入的 42 周後可於組織切片中看到有透明軟骨的生成¹⁶。

另外如日本越智光夫 (Ochi M.) 教授使用 atelocollagen 膠原蛋白作為支架來幫 51 例骨軟骨受損患者進行自體軟骨細胞移植，其效果良好¹⁷。義大利 Insubria 大學的 Cherubino 教授應用雙層膠原蛋白膜為支架對 13 患者進行自體軟骨細胞移植，其中 6 膝關節受損患者完全或接近完全復原¹⁸。

四、幹細胞治療退化性關節炎的臨床試驗與特管辦法

利用細胞療法治療退化性關節炎為近年來熱門的研究議題之一，由於幹細胞具有自我更新 (Self Renewal) 及免疫抑制 (Immune-supressive) 的特性，因此，紛紛有研究團隊發表使用幹細胞治療初到中期的退化性關節炎的臨床文獻。軟骨細胞多用於治療軟骨缺損，甚少研究使用軟骨細胞治療退化性關節炎。

國外最早在 2011 年 Davatchi F. 教授團隊發表了一篇利用自體骨髓間質幹細胞治療中度到重度的退化性關節炎，共收案了四位受試者，抽取受試者 30 毫升的骨髓液，從內分離純化出骨

髓間質幹細胞，並於體外實驗室內培養約4-5周，隨後注射入 $8-9 \times 10^6$ 的細胞（懸浮於5.5毫升的液體中）至患者膝關節腔內，一年後做術後追蹤發現患者因走路而產生膝關節疼痛的時間變長了，VAS 指標也從術前的80-90進步到40-65，但是於X光片上並無看到骨骼間距有改善的狀況¹⁹。

另一個西班牙的Orozco L. 教授團隊所執行的臨床試驗，是打入數量更多的幹細胞到膝關節腔內，該試驗共收案12位Kellgren and Lawrence 等級1-2的受試者，並在他們的關節腔內注射 40×10^6 的骨髓間質幹細胞，一年後的術後追蹤顯示患者的VAS數值有顯著改善，而Lequesne 和WOMAC 指標有顯著的上升，並由T2 MRI 影像上可看到其中11位受試者的軟骨效果良好²⁰。

韓國的Kang Sup Yoon 教授團隊則是利用皮下抽脂技術，分離出脂肪間質幹細胞，並於試驗當中嘗試比較不同的細胞注射量對於退化性關節炎的治療成效，第一期的臨床試驗共收案了9位Kellgren and Lawrence 等級1-2的受試者，分別給予受試者施打低 (10×10^6)、中 (50×10^6)、高 (100×10^6) 濃度的脂肪間質幹細胞，高細胞劑量組別的受試者WOMAC 分數在術後半年有顯著改善，從關節鏡的檢查當中也可發現軟骨缺損的面積變小，切片上也可看見有類透明軟骨的新生軟骨組織生成²¹。

另一位Yong-Gon Koh 的研究團隊，也是利用脂肪間質幹細胞 (Adipose Tissue-derived MSC) 來治療膝關節退化，不同的是，他們是從患者的膝關節脂肪墊萃取出間質幹細胞，並將約 1.18×10^6 個細胞與3毫升的血小板濃縮液混和，再注入關節腔內。此臨床試驗共收案25位受試者，兩年後發現Lysholm 分數有顯著改善，WOMAC 分數從原先的50分降至

30分，VAS 疼痛指標也從原先的4.8分降至2分²²。而筆者的研究團隊與艾默生醫股份有限公司於2016年開始進行第一期人體臨床實驗 - 「第I期臨床試驗—以自體間質幹細胞產品 (RegStem) 治療膝關節退化性關節炎」，受試者共12位，試驗中將注射入 5×10^7 個脂肪幹細胞，多數受試者追蹤一年成效良好，平均膝關節疼痛指數 (VAS) 下降 (70 → 0)、膝關節功能指數 (KOOS 與 IKDC) 上升 (30 → 80)，顯示其可有效降低膝關節疼痛感並提升膝關節功能 (衛生福利部核准執行文號：1056037689；ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03007576)。我國衛福部於民國107年9月通過特管法修正案，開放六項細胞治療技術。我們基於臨床試驗的基礎提出申請，成為我國第一個由衛福部審核通過「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」計畫 (簡稱特管法)，可執行使用「自體脂肪幹細胞治療退化性關節炎」，收治退化性關節炎二到三級患者的醫療場所，並已於2020年6月開始自費治療。

五、台灣幹細胞軟骨再生研究

儘管上述的軟骨缺損治療方式都普遍使用軟骨細胞於目前的臨床治療，但都有其可改善的空間。筆者與台大劉華昌榮譽教授的研究團隊嘗試以骨髓間質幹細胞包覆於膠原蛋白膠體內，以 1×10^6 每毫升的細胞包覆密度做骨軟骨缺損的治療。以豬隻做為動物實驗的對象，在其膝蓋骨製造直徑6.5mm，深度3mm的軟骨缺損，其後再將膠原蛋白膠填入其中。術後六周從HE切片上可以發現軟骨再生效果良好，軟骨表面外觀完整，組織內有蛋白多糖生成²³。該實驗技術更進一步推進至臨床試驗，從2008年開始劉教授即利用幹細胞進行軟骨修復的第一期臨床試驗，由工研院生醫所協助生產病患的骨髓間葉幹細胞，至目前為止，已有十二名患者接受幹細胞治療，年齡從四十八歲至八十七歲不等，患者的IKDC

分數於術後皆有改善，從 MRI 影像中也能看到原先的軟骨缺損處已被修復軟骨組織所取代，患者的膝關節功能也恢復得不錯。目前已結束第二期臨床試驗，同時也即將通過特管辦法的申請。

六、結語

人體關節會因多種因素，產生軟骨損傷與發炎，最後導致退化性關節炎的發生，對於初中期的退化，臨床上常見的處置方式為止痛藥給予或玻尿酸注射，然而這些治療方式往往只能做症狀的舒緩，而無法真正修復或再生軟骨。針對中重度的缺損，往往醫師就需要為患者進行馬賽克鑲嵌術、微骨折手術、自體軟骨細胞移植、基質誘導自體軟骨細胞移植或自體基質誘導軟骨再生的手術，以修復軟骨，才能改善患者的生活品質。儘管上述的軟骨缺損治療方式都普遍使用於目前的臨床治療，但都有其可改善的空間。因此目前便有許多學者專注於軟骨治療的基礎研究，也有許多新興的生技公司著手進行軟骨再生療法的開發。退化性關節炎與軟骨缺損是兩種不太相同，但是又有關聯的疾病，目前退化性關節炎以幹細胞治療為研究主流，軟骨細胞則罕為使用。在特管辦法的鼓勵下，加上未來即將通過的再生醫療相關法案，我們也期望骨科界能夠在目前臨床上已知的基礎上，開發出更為理想、療效更佳的技术或產品，為病患帶來更優質的生活品質。

七、參考文獻

- Gupta, S., Hawker, G.A., Laporte, A., Croxford, R. & Coyte, P.C. The economic burden of disabling hip and knee osteoarthritis (OA) from the perspective of individuals living with this condition. *Rheumatology* 44, 1531-1537 (2005).
- Brittberg, M. & Winalski, C.S. Evaluation of cartilage injuries and repair. *J Bone Joint Surg Am* 2, 58-69 (2003).
- Kellgren, J.H. & Lawrence, J.S. Radiological Assessment of Osteo-Arthrosis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 16, 494-502 (1957).
- C. Mats Brittberg, P.A., R. Gambardella, L.H. Hungary, H.J. Hauselmann, R.P. Jakon, D. LEVINE, S. Lohmander, B.R. Mandelbaum, L. PETERSON, M Brittberg, P. glietti, L. Hangody, R.P. Jakob, D Levine, L Peterson, ICRS Cartilage Injury Evaluation Package. *Proceedings of the 3rd ICRS Meeting*.
- Kwang Woo Nam¹, Dimitris C. Dimitriou², Tsung-Yuan Tsai, Ph.D.², Jing-Sheng Li², Kwan-Kyu Park, M.D.², Harry E. Rubash, M.D. & Ph.D.², Guoan Li, Ph.D.², Young-Min Kwon, M.D. & Ph.D.². Does Knee Osteoarthritis Affect The Femoral Component Position During Total Hip Arthroplasty? 3D Model Analysis.2015; Available from: <http://prgmobileapps.com/AppUpdates/ors2015/Abstracts/abs1719.html>.
- 骨哥 . 膝關節的保守治療 .2016; Available from: <https://bonebro.com/knee-conservative-treatment/>.
- Hunziker, E.B., Lippuner, K., Keel, M.J. & Shintani, N. An educational review of cartilage repair: precepts & practice--myths & misconceptions--progress & prospects. *Osteoarthritis Cartilage* 23, 334-350 (2015).
- Gillogly, S.D., Voight, M. & Blackburn, T. Treatment of articular cartilage defects of the knee with autologous chondrocyte implantation. *J Orthop Sports Phys Ther* 28, 241-251 (1998).
- Zheng, M.H. et al. Matrix-induced autologous chondrocyte implantation (MACI): biological and histological assessment. *Tissue Eng* 13, 737-746 (2007).
- Bedi, A., Feeley, B.T. & Williams, R.J., 3rd Management of articular cartilage defects of the knee. *J Bone Joint Surg Am* 92, 994-1009 (2010).
- Minas, T., Gomoll, A.H., Rosenberger, R., Royce, R.O. & Bryant, T. Increased failure rate of autologous chondrocyte implantation after previous treatment with marrow stimulation techniques. *Am J Sports Med* 37, 902-908 (2009).
- Anders, S., Volz, M., Frick, H. & Gellissen, J. A Randomized, Controlled Trial Comparing Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis (AMIC(R)) to Microfracture: Analysis of 1- and 2-Year Follow-Up Data of 2 Centers. *Open Orthop J* 7, 133-143 (2013).
- Gille, J. et al. Outcome of Autologous Matrix Induced Chondrogenesis (AMIC) in cartilage knee surgery: data of the AMIC Registry. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery* 133, 87-93 (2013).
- Nejadnik, H., Hui, J.H., Feng Choong, E.P., Tai, B.C. & Lee, E.H. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells versus autologous chondrocyte implanta-

Research

tion: an observational cohort study. *Am J Sports Med* 38, 1110-1116 (2010).

15.Haleem, A.M. et al. The Clinical Use of Human Culture-Expanded Autologous Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Transplanted on Platelet-Rich Fibrin Glue in the Treatment of Articular Cartilage Defects: A Pilot Study and Preliminary Results. *Cartilage* 1, 253-261 (2010).

16.Wakitani, S. et al. Human autologous culture expanded bone marrow mesenchymal cell transplantation for repair of cartilage defects in osteoarthritic knees. *Osteoarthritis Cartilage* 10, 199-206 (2002).

17.Ochi, M., Uchio, Y., Tobita, M. & Kuriwaka, M. Current concepts in tissue engineering technique for repair of cartilage defect. *Artif Organs* 25, 172-179 (2001).

18.Cherubino, P., Grassi, F.A., Bulgheroni, P. & Ronga, M. Autologous chondrocyte implantation using a bilayer collagen membrane: a preliminary report. *J Orthop Surg* 11, 10-15 (2003).

19.Davatchi, F., Abdollahi, B.S., Mohyeddin, M., Shahram, F. & Nikbin, B. Mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis. Preliminary report of four patients. *Int J Rheum Dis* 14, 211-215 (2011).

20.Orozco, L. et al. Treatment of knee osteoarthritis with autologous mesenchymal stem cells: a pilot study. *Transplantation* 95, 1535-1541 (2013).

21.Jo, C.H. et al. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: a proof-of-concept clinical trial. *Stem Cells* 32, 1254-1266 (2014).

22.Koh, Y.G. et al. Mesenchymal stem cell injections improve symptoms of knee osteoarthritis. *Arthroscopy* 29, 748-755 (2013).

23.Chang, C.H. et al. Tissue engineering-based cartilage repair with mesenchymal stem cells in a porcine model. *J Orthop Res* 29, 1874-1880 (2011).

24.Chen, C.C. et al. Cartilage fragments from osteoarthritic knee promote chondrogenesis of mesenchymal stem cells without exogenous growth factor induction. *J Orthop Res* 30, 393-400 (2012).

25.Chang, C.H. et al. Human acellular cartilage matrix powders as a biological scaffold for cartilage tissue engineering with synovium-derived mesenchymal stem cells. *J Biomed Mater Res A* 102, 2248-2257 (2014).



作者

| 張至宏醫師
亞東紀念醫院骨科部主任
台灣再生醫學學會理事長
國立台灣大學醫學工程學研究所博士
國際外科學院院士
Fellow of International College of Surgeon (FICS)
國際骨科研究院士
Fellow of International Orthopaedic Research (FIOR)



作者

| 陳郁君助理教授
國立聯合大學化工系
國立台灣大學醫學工程學研究所博士



作者

| 廖秀蓉博士
亞東醫院骨科部研究員
中央研究院基因體中心博士後研究員
東京大學免疫學科訪問學者
國立台灣大學免疫學所博士
高雄醫學大學生理學所碩士



作者

| 雷涵諭護理師
亞東紀念醫院骨科部幹細胞研究護理師

邀稿 | 許建仁