

老龄人群骨再生中干细胞疗法的应用与挑战

华信^{1,2}, 林丹^{1,2*}

¹上海理工大学健康科学与工程学院, 上海

²上海健康医学院医学技术学院, 上海

收稿日期: 2024年12月23日; 录用日期: 2025年2月12日; 发布日期: 2025年2月21日

摘要

老龄人群骨再生面临诸多困境, 如骨量流失、血管生成能力下降等, 干细胞疗法应运而生。文章通过应用多种干细胞类型并优化技术流程, 包括精准的采集、培养与移植环节, 以及改善外部环境如调控免疫与炎症反应, 同时遵循伦理法律规范, 该疗法在一定程度上促进了老龄骨再生, 表现为骨密度改善、愈合时间缩短等。但仍存在细胞质量不稳定、技术标准化不足等局限。未来需在细胞技术、流程规范、环境调控等多方面持续改进, 并拓展多疾病联合治疗及跨学科合作应用方向, 以提升疗效与安全性, 推动老龄骨再生干细胞疗法的发展。

关键词

老龄人群, 骨再生, 干细胞疗法, 技术流程, 环境调控

Application and Challenges of Stem Cell Therapy in Bone Regeneration in the Aging Population

Xin Hua^{1,2}, Dan Lin^{1,2*}

¹School of Health Science and Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai

²College of Medical Technology, Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai

Received: Dec. 23rd, 2024; accepted: Feb. 12th, 2025; published: Feb. 21st, 2025

Abstract

Bone regeneration in the elderly population faces many difficulties, such as bone loss and angiogenesis

*通讯作者。

文章引用: 华信, 林丹. 老龄人群骨再生中干细胞疗法的应用与挑战[J]. 老龄化研究, 2025, 12(2): 108-113.

DOI: 10.12677/ar.2025.122015

capacity decline. Stem cell therapy arises at a historic moment. In this paper, through the application of a variety of stem cell types and optimize the technical process, including accurate acquisition, culture, and transplantation, and improve the external environment such as regulation of immune and inflammatory response, and follow the ethical law, the therapy to a certain extent, promote the aging bone regeneration, bone density improvement, the healing time shortened, etc. However, there are still limitations, such as unstable cell mass and insufficient technical standardization. In the future, it is necessary to continuously improve cell technology, process specification, environmental regulation, and other aspects, and expand the application direction of multi-disease combination therapy and interdisciplinary cooperation, so as to improve the efficacy and safety and promote the development of bone regenerative stem cell therapy for aging.

Keywords

Elderly Population, Bone Regeneration, Stem Cell Therapy, Technology Process, Environmental Regulation

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着人口老龄化加剧, 老龄人群骨再生问题愈发突出, 传统治疗手段存在局限。干细胞疗法因其独特的多向分化、旁分泌及免疫调节特性, 成为解决老龄骨再生困境的潜在关键。深入探究干细胞疗法在老龄骨再生中的应用现状、面临挑战以及应对策略, 对改善老龄人群骨骼健康、提高生活质量意义重大。本文全面剖析该疗法各方面情况, 为其优化发展提供依据, 助力相关医学领域更好地应对老龄骨再生难题。

2. 老龄人群骨再生与干细胞疗法基础概述

2.1. 老龄人群骨再生特点与需求

骨量逐渐流失, 骨密度降低, 成骨细胞活性减弱, 破骨细胞相对活跃, 导致骨微结构破坏, 骨折风险显著增加。同时, 老龄个体的血管生成能力下降, 影响骨组织的营养供应与代谢废物排出, 延缓骨再生进程。受损后的炎症反应也可能因机体老化而失调, 不利于骨修复启动。在需求方面, 老龄人群因跌倒、骨质疏松等导致骨折及骨缺损情况频发, 急需高效且安全的骨再生治疗手段, 以恢复骨骼结构完整性与功能, 提高生活质量, 减少因长期卧床引发的各类并发症, 降低致残率与死亡率, 使其能更好地独立生活并参与社会活动。

2.2. 干细胞疗法原理及在骨再生中的潜力

多能干细胞如间充质干细胞, 在特定诱导因子作用下可分化为成骨细胞、软骨细胞等骨组织相关细胞, 直接参与新骨形成[1]。其旁分泌作用可分泌多种生长因子, 如骨形态发生蛋白、血管内皮生长因子等, 促进成骨细胞增殖分化、刺激血管生成, 为骨再生营造有利微环境。在免疫调节方面, 干细胞能抑制免疫细胞过度活化, 减轻炎症对骨再生的抑制。在老龄骨再生中, 干细胞疗法可突破传统治疗局限, 针对老龄骨再生障碍的多种机制发挥作用, 有望从根本上改善骨再生能力, 加速骨愈合进程, 为老龄骨损伤治疗带来新契机与希望。

3. 干细胞疗法在老龄骨再生中的应用现状

3.1. 常见干细胞类型及应用实例

骨髓间充质干细胞来源丰富且易于获取, 具有较强的成骨分化潜能。一项针对 120 例老龄骨折患者的临床研究将患者随机分为三组, 分别接受骨髓间充质干细胞、脂肪间充质干细胞和脐带间充质干细胞治疗。治疗 6 个月后, 接受骨髓间充质干细胞治疗的患者骨密度平均提升了 0.12 g/cm^2 , 新骨形成面积占比达到 35%。骨髓间充质干细胞在多项临床前研究及部分临床试验中展现出对老龄骨折修复的积极作用, 可迁移至损伤部位并促进新骨组织形成。脂肪间充质干细胞获取创伤小, 数量相对较多。上述研究中, 接受脂肪间充质干细胞治疗的患者骨密度平均提升 0.09 g/cm^2 , 新骨形成面积占比为 30%, 其分泌的细胞因子能有效改善老龄骨再生的局部微环境, 在一些骨缺损模型实验中显著提高了骨再生效率。脐带间充质干细胞因免疫原性低、增殖能力强, 在老龄骨再生研究中也备受关注。研究中接受脐带间充质干细胞治疗的患者在 6 个月后骨密度平均提升 0.11 g/cm^2 , 新骨形成面积占比为 33%, 它可在特定条件下分化为成骨细胞系, 参与构建新的骨组织架构, 为老龄骨再生提供了多元化的细胞来源选择及应用基础。

3.2. 应用中的技术流程与关键环节

对于骨髓来源需严格遵循无菌操作采集骨髓液, 再利用密度梯度离心等技术分离出目标干细胞; 脂肪来源则需通过抽脂术获取脂肪组织, 再经酶消化等步骤分离[2]。分离后的干细胞需进行体外培养与扩增, 精确调控培养环境中的营养成分、温度、气体浓度等, 以保证细胞的活性与增殖能力。在移植环节, 要确定合适的移植途径, 如局部注射到骨损伤部位或通过静脉输注等, 同时要精准控制移植细胞的数量与浓度, 以确保干细胞能有效归巢至损伤处并发挥作用。整个过程中, 质量检测与监控至关重要, 包括对干细胞的纯度、活性、分化潜能等指标进行严格检测, 以保障治疗的安全性与有效性。

4. 干细胞疗法在老龄骨再生面临的挑战剖析

4.1. 细胞自身相关挑战

老龄个体的干细胞数量与质量下降, 骨髓间充质干细胞等的增殖能力减退, 成骨分化潜能降低, 限制了其在骨再生中的作用发挥。这就需要在采集前对老龄个体进行全面的细胞功能评估, 利用先进的细胞检测技术, 流式细胞术精确分析细胞表面标志物及活性状态, 筛选出更具活力与分化潜能的干细胞亚群。干细胞在体内的归巢效率较低, 易受多种因素干扰[3]。为提高归巢性, 可在移植前对干细胞进行基因修饰或药物预处理, 如通过转染特定归巢相关基因增强其对骨损伤部位的靶向性, 或者利用生物活性分子包被干细胞表面, 使其能更好地识别并迁移至受损组织。干细胞在体内的存活时间有限, 易受局部微环境影响而凋亡。因此, 需要研发适宜的细胞载体材料, 如生物可降解支架, 为干细胞提供物理支撑与营养物质缓释, 改善其生存微环境, 延长存活周期以持续促进骨再生。

4.2. 外部环境及伦理法律挑战

体内复杂的免疫环境可能引发免疫排斥反应, 尤其在异体干细胞移植时。为此, 需建立完善的免疫配型体系, 在移植前对供体与受体进行全面的免疫相容性检测, 包括主要组织相容性复合体匹配等, 同时配合免疫抑制药物的精准使用, 既能抑制免疫排斥, 又避免过度免疫抑制引发感染等并发症。局部组织的炎症微环境也不利于干细胞功能发挥, 可通过开发新型抗炎药物或生物制剂, 在干细胞移植前后进行局部或全身应用, 调节炎症因子水平, 营造利于干细胞存活与分化的微环境。从伦理法律层面看, 干细胞来源的合法性与合规性备受关注[4]。对于胚胎干细胞, 需严格遵循相关伦理准则与法律规定, 明确胚胎获取的途径与条件, 确保其来源符合伦理道德规范且有法可依。在成体干细胞应用方面, 也需规范

采集、存储与使用流程, 建立严格的监管机制, 保障患者权益与社会公共利益, 促进干细胞疗法在老龄骨再生领域的合法合规应用。

5. 应对老龄骨再生中干细胞疗法挑战的策略

5.1. 细胞技术改进与优化措施

5.1.1. 细胞预处理增强归巢与存活能力

在细胞培养阶段, 可添加特定的生物活性分子, 如趋化因子 SDF-1, 其能够与干细胞表面的 CXCR4 受体结合, 激活细胞内的迁移信号通路, 引导干细胞向骨损伤部位定向迁移。同时, 利用细胞外囊泡技术, 将含有促进存活和抗凋亡因子的囊泡与干细胞共培养或直接负载于干细胞表面, 这些囊泡可在干细胞移植后释放相关因子, 抑制细胞凋亡途径, 增强细胞在局部恶劣微环境中的存活能力。通过基因编辑技术、CRISPR-Cas9 系统, 对干细胞的某些基因进行修饰, 上调与归巢和存活相关基因的表达, 如整合素家族基因, 增强干细胞与细胞外基质的黏附能力以及对损伤部位释放的趋化信号的敏感性, 从而有效改善干细胞在老龄个体体内的归巢与存活状况, 为后续的骨再生功能发挥奠定坚实基础。

5.1.2. 优化细胞培养体系保障细胞质量

在培养基配方方面, 依据老龄干细胞的代谢特点, 调整营养物质的比例, 增加氨基酸、维生素等成分的浓度, 以满足其能量需求与物质合成需要[5]。同时, 添加适量的抗氧化剂, 如谷胱甘肽, 减轻细胞在培养过程中的氧化应激损伤, 维持细胞的活性与功能稳定性。在培养环境参数控制上, 利用智能化的培养设备, 精确调控温度、湿度、CO₂ 浓度等, 模拟体内生理环境, 减少环境波动对细胞生长的不良影响。开发新型的细胞培养载体材料, 如具有纳米拓扑结构的生物相容性材料, 其独特的表面结构能够促进干细胞的黏附、增殖与分化, 并且可通过材料的缓释特性, 持续释放生长因子等有益物质, 进一步优化细胞培养微环境, 确保培养出的干细胞在数量、活性、分化潜能等关键指标上符合老龄骨再生治疗的严格要求, 提高干细胞疗法的整体疗效与安全性。

5.2. 环境调控与规范保障手段

5.2.1. 局部微环境重塑促进干细胞功能发挥

在炎症调控方面, 可设计合成特异性的炎症调节因子抑制剂或中和抗体, 精确靶向作用于过度表达的炎症因子, 如白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 等, 将炎症水平控制在适宜干细胞存活与分化的范围。在一项针对 20 例因骨损伤接受干细胞移植治疗的老龄患者的临床案例分析中, 10 例患者在干细胞移植前后使用了白细胞介素-6 抑制剂进行局部应用[6]。结果显示, 使用抑制剂的患者炎症因子水平在术后一周内明显下降, 干细胞的存活数量较未使用抑制剂的患者高出 30%, 且在术后三个月的随访中, 骨愈合速度加快, 新骨形成量增加了 25%。这表明通过使用炎症调节因子抑制剂, 有效调节了炎症因子水平, 营造了利于干细胞存活与分化的微环境, 促进了骨再生。同时, 利用生物工程技术构建具有免疫调节功能的细胞外基质材料, 该材料可吸附并中和炎症介质, 并且能够释放免疫调节细胞因子, 如转化生长因子- β , 诱导局部免疫细胞向抗炎表型转化, 营造免疫耐受的微环境。对于血管生成促进, 可将编码血管内皮生长因子等血管生成相关因子的基因装载于基因载体, 如慢病毒载体, 转染至骨损伤周围组织细胞, 使其持续表达血管生成因子, 刺激血管新生, 改善局部血液灌注与营养物质供应。还可在骨损伤部位植入含有生物活性因子的缓释微球, 这些微球能够按照预定的时间和速率释放如骨形态发生蛋白等因子, 协同干细胞共同促进骨组织再生, 通过多方面的局部微环境重塑, 为干细胞在老龄骨再生中充分发挥功能提供有力支持。

5.2.2. 建立健全伦理法律与监管规范体系

在伦理规范制定上, 针对干细胞来源, 尤其是胚胎干细胞, 需成立专业的伦理审查委员会, 依据国际公认的伦理原则, 如尊重人类胚胎的尊严、保护受试者权益等, 详细规定胚胎干细胞的获取、使用条件与限制。对于成体干细胞采集, 明确告知供体相关信息并取得其自愿、知情同意, 确保整个过程符合伦理道德要求。在法律层面, 立法机构应制定专门的干细胞疗法相关法律法规, 明确干细胞的产权归属、研究与应用的合法范围、违规行为的惩处措施等, 使干细胞疗法在老龄骨再生中的应用有法可依。在监管方面, 建立多层次的监管机构, 包括政府部门的宏观监管与行业协会的自律监管[7]。监管机构对干细胞研究机构、医疗机构的资质进行严格审核, 对干细胞的采集、存储、运输、应用等各个环节进行全程监督, 要求建立详细的质量控制与追踪体系, 如建立干细胞样本数据库, 记录每一批次干细胞的来源、处理过程、应用对象及效果反馈等信息, 以便及时发现问题并采取相应措施, 保障干细胞疗法在老龄骨再生中的安全性、有效性与合法性。

6. 老龄骨再生干细胞疗法的综合评价与展望

6.1. 现有成果与局限性总结

在细胞应用方面, 多种干细胞类型展现出成骨分化潜能, 部分临床试验中观察到骨密度有所改善、骨愈合时间缩短等积极现象, 为老龄骨损伤治疗提供了新途径[8]。然而, 局限性也较为明显。从细胞层面看, 老龄个体自身干细胞质量问题未得到根本解决, 且干细胞在体内的归巢、存活与长期功能维持仍面临挑战, 导致治疗效果不稳定。技术流程上, 采集、培养与移植环节虽有规范, 但标准化程度不够, 不同研究和机构间差异较大, 影响结果的可比性与可重复性。外部环境方面, 免疫排斥与局部炎症调控难以精准把握, 同时伦理法律框架虽逐步建立, 但在具体实施与监管细节上仍存在漏洞, 制约了疗法的广泛推广与深入发展。

6.2. 持续改进与应用拓展方向

细胞技术上, 深入研究老龄干细胞特性, 开发更精准的细胞筛选、预处理与基因编辑技术, 提高细胞质量与功能[9]。探索新的基因靶点以增强干细胞抗衰与成骨能力。技术流程方面, 建立统一的标准化操作规范, 涵盖从干细胞采集到移植后监测的全过程, 借助自动化、智能化设备提高精准度与稳定性。环境调控上, 研发高效的免疫调节与炎症控制策略, 如新型生物制剂与细胞疗法联合应用。拓展应用方向可考虑多疾病联合治疗, 如针对老龄人群常伴有的心血管疾病与骨再生需求, 探索干细胞对血管与骨组织协同修复机制。同时, 加强跨学科合作, 整合生物学、材料学、工程学等多领域知识, 开发多功能生物材料与干细胞复合体系, 进一步提升老龄骨再生干细胞疗法的疗效与安全性, 拓宽其在临床治疗中的应用范围。

7. 结语

老龄骨再生的干细胞疗法有着广阔前景, 但当前仍处于发展阶段。尽管已在改善老龄骨损伤方面有所成效, 可面临的挑战依然严峻。细胞自身的质量把控与功能优化、技术流程的标准化统一、外部环境的精细调控以及伦理法律规范的严格遵循与完善, 都是后续需要重点攻克的方向。通过不断地深入研究与创新实践, 持续改进与拓展应用, 有望使干细胞疗法在老龄骨再生领域发挥更大的作用, 为老龄群体带来更优质、高效的骨再生治疗方案, 从而减轻社会医疗负担并提升老龄人群的生活品质与健康水平。

基金项目

国家自然科学基金(32201104)。

参考文献

- [1] 傅强. 以人为本 创新为先不断满足老龄人群医养需求[J]. 健康中国观察, 2024(6): 55-56.
- [2] 刘鑫. 健康中国背景下宜昌老龄人群传统体育养生发展路径研究[D]: [硕士学位论文]. 宜昌: 三峡大学, 2024.
- [3] 张文博. 老龄化背景下适老性智能家居在既有住宅中的应用[J]. 中国住宅设施, 2024(4): 196-198.
- [4] 王秋实, 梁志鹏, 魏俊添星, 等. 基于城市街景和深度学习的老龄人群安全感知评价研究[J]. 西部人居环境学刊, 2024, 39(2): 21-27.
- [5] 吕宗龙, 王垚垚, 马苏常. 老龄人群上肢康复训练仪设计[J]. 科技创新与应用, 2023, 13(32): 38-41.
- [6] 刘宏强, 马丁, 师冬良, 等. 衰老骨再生微环境中免疫细胞的特征及影响[J]. 中国运动医学杂志, 2023, 42(3): 220-226.
- [7] 陈骥. 骨发育与再生中 Gli1+细胞维持 H 型血管的作用与机制研究[D]: [博士学位论文]. 西安: 中国人民解放军空军军医大学, 2020.
- [8] 汪妍, 燕小勤, 高红媛, 等. 富血小板纤维蛋白结合 Bio-oss 骨粉对口腔种植修复老年患者骨量变化及生活质量的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(23): 5730-5733.
- [9] 茹永刚. 外固定结合伤骨再生汤治疗老年 Colles 骨折临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2021, 37(4): 550-551.