

金天格胶囊与骨髓间充质干细胞联合治疗膝骨关节炎的协同作用机制理论分析

杨福龙, 王琦*, 周星辰, 刘沛荣, 李洋

云南中医药大学第一临床医学院, 云南 昆明

收稿日期: 2026年2月23日; 录用日期: 2026年3月18日; 发布日期: 2026年3月31日

摘要

本篇旨在系统性地阐述中成药金天格胶囊(人工虎骨粉)与现代再生医学疗法骨髓间充质干细胞(BMMSC)在治疗膝骨关节炎(KOA)方面潜在的协同作用机制。膝骨关节炎是一种以关节软骨退行性病变和全关节结构受累为特征的慢性疾病, 现有疗法难以逆转其病程。金天格胶囊作为一种经临床验证有效的口服中成药, 在抗炎、镇痛和调节骨代谢方面表现出多重优势。BMMSC则凭借其强大的多向分化潜能、免疫调节和组织修复能力, 成为KOA治疗领域的前沿技术。通过对现有文献和基础研究的深度整合分析, 本报告从抗炎、软骨保护、破骨细胞调控及外泌体介导的信号通路等多个维度, 构建了二者联合应用的理论框架。分析表明, 金天格胶囊与BMMSC在多个关键病理环节上存在作用机制的重叠与互补, 预示着联合应用可能产生“1 + 1 > 2”的协同增效作用。然而, 目前的文献检索显示, 尚无直接针对二者联合应用的临床前或临床研究报道。因此, 本篇在提供坚实理论依据的同时, 也指出了未来的研究方向, 旨在推动这一创新性中西医结合疗法的转化与应用。

关键词

膝骨关节炎, 金天格胶囊, 骨髓间充质干细胞, 作用机制, 协同作用, 给药时序, 潜在风险

Theoretical Analysis of the Synergistic Mechanism of Jintiange Capsule and Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Knee Osteoarthritis

Fulong Yang, Qi Wang*, Xingchen Zhou, Peirong Liu, Yang Li

College of the First Clinical Medical, Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming Yunnan

*通讯作者。

文章引用: 杨福龙, 王琦, 周星辰, 刘沛荣, 李洋. 金天格胶囊与骨髓间充质干细胞联合治疗膝骨关节炎的协同作用机制理论分析[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(2): 93-102. DOI: 10.12677/jcpm.2026.52105

Abstract

This study aims to systematically elaborate on the potential synergistic mechanism of the Chinese patent medicine Jintiange Capsule (artificial tiger bone powder) combined with bone marrow mesenchymal stem cells (BMMSC), a modern regenerative medicine therapy, in the treatment of knee osteoarthritis (KOA). KOA is a chronic disease characterized by degenerative changes of articular cartilage and involvement of the entire joint structure, and existing therapies are difficult to reverse its course. As a clinically proven effective oral Chinese patent medicine, Jintiange Capsule exhibits multiple advantages in anti-inflammation, analgesia, and regulation of bone metabolism. BMMSC has become a cutting-edge technology in the field of KOA treatment due to its strong multi-directional differentiation potential, immune regulation and tissue repair capabilities. Through in-depth integration and analysis of existing literature and basic research, this report constructs a theoretical framework for the combined application of the two from multiple dimensions, including anti-inflammation, cartilage protection, osteoclast regulation, and exosome-mediated signaling pathways. The analysis shows that Jintiange Capsule and BMMSC have overlapping and complementary mechanisms of action in multiple key pathological links, indicating that their combined application may produce a “1 + 1 > 2” synergistic effect. At the same time, this paper deeply explores the mechanism by which the components of oral Jintiange Capsule reach the local articular cavity and exert effective concentrations, and proposes a specific hypothesis of administration timing based on the cell cycle and drug half-life; it also objectively analyzes the potential risks of the combined application of the two, improving the scientific objectivity of the research. However, current literature searches show that there are no preclinical or clinical studies directly targeting the combined application of the two. Therefore, while providing a solid theoretical basis, this paper also points out future research directions, aiming to promote the transformation and application of this innovative integrated traditional Chinese and Western medicine therapy.

Keywords

Knee Osteoarthritis, KOA, Jintiange Capsule, Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells, BMMSC, Mechanism of Action, Synergistic Effect, Administration Timing, Potential Risks

Copyright © 2026 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. 研究背景

膝关节炎(KOA)作为一种常见的关节退行性疾病,其病理生理过程复杂,涉及关节软骨的磨损、滑膜炎、软骨下骨重塑异常等全关节的结构改变[1]。患者常表现为关节疼痛、僵硬、功能受限,严重影响生活质量。尽管治疗手段多样,但多以对症治疗为主,尚无有效逆转软骨损伤、终止疾病进展的特效药物。

在此背景下,中医药在 KOA 的综合管理中发挥着日益重要的作用。2023 年版《膝关节炎中西医结合诊疗指南》明确推荐将中医治疗贯穿全程,其中,金天格胶囊(人工虎骨粉)作为一种“骨吸收抑制剂”类口服中成药,因其确切的临床疗效而被纳入推荐[2]。多项研究证实[3][4],金天格胶囊不仅能缓解临床症状,更能通过多靶点、多通路的方式干预 KOA 的病理进程。

与此同时，再生医学的飞速发展成为 KOA 的根治带来了新的希望。骨髓间充质干细胞(BMMSC)因其具备自我更新、多向分化潜能(可分化为软骨细胞、成骨细胞等)、强大的旁分泌功能和免疫调节能力，成为 KOA 细胞治疗领域的研究焦点[5]。大量的临床前动物模型研究[1][6]及部分临床试验[4]表明，关节腔内注射 BMMSC 能够有效减轻炎症、促进软骨修复并改善关节功能。

基于金天格胶囊和 BMMSC 各自明确的治疗优势和作用机制，笔者提出一个科学构想：将口服金天格胶囊与关节腔内注射 BMMSC 相结合，可能通过不同层面的协同作用，更全面、更高效地干预 KOA 的“炎症 - 退变”恶性循环。本报告旨在深入剖析此联合疗法的理论基础，为其未来的实验验证和临床转化提供科学依据。

2. 现状分析

目前，尚未有任何已发表的临床前动物研究或已注册的临床试验，直接评估金天格胶囊与 BMMSC 联合给药治疗 KOA 的疗效与安全性[2][7][8]。所有关于协同作用的讨论均建立在对二者独立作用机制进行整合分析的理论推演之上。同样，关于二者联合使用时的最佳剂量方案、给药时序、药代动力学参数以及潜在的药物 - 细胞相互作用的研究亦是空白[9][10]。

金天格胶囊作为单一疗法或与其他常规疗法(如玻璃酸钠)联合应用的有效性已得到多项临床研究和 Meta 分析的支持[4][8][11]其安全性良好[12][13]。基础研究揭示了其作用机制，包括抑制软骨细胞凋亡、调节 MMP/TIMP 平衡、促进 II 型胶原合成以及通过 Wnt/ β -catenin 等通路调节骨代谢[3][7][14]。

BMMSC 治疗 KOA 的潜力已在包括大鼠、兔、羊、马在内的多种动物模型中得到广泛验证[1][15][16]。临床研究也初步证实了其在人体中的安全性及改善疼痛与功能的潜力，但关于最佳细胞来源、剂量和长期效果仍需更多高质量研究来确定[1][17][18]。

综上所述，金天格胶囊与 BMMSC 的联合应用是一个极具前景但尚未经过实验验证的创新构想。

3. 协同作用的共同机制理论分析

金天格胶囊与 BMMSC 在多个核心病理环节上表现出相似的作用靶点和通路，这种“异曲同工”之妙构成了其协同作用的坚实基础。

3.1. 强效协同抗炎，重塑关节微环境

关节腔内的慢性低度炎症是驱动 KOA 进展的关键因素。金天格胶囊与 BMMSC 均具备强大的抗炎能力，二者联用有望形成“双保险”的抗炎屏障。

对炎症因子的双重抑制：金天格胶囊能显著降低关节滑液及组织中关键促炎因子如白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和环氧合酶-2(COX-2)的水平[4]。与此同时，BMMSC 通过旁分泌作用释放大量生物活性分子，如肿瘤坏死因子刺激基因6(TSG-6)、前列腺素E2(PGE2)和白细胞介素-10(IL-10)，这些分子能够有效抑制炎症反应，并促使巨噬细胞由促炎的M1型向抗炎修复的M2型极化，从而减少IL-1 β 、TNF- α 等因子的释放[19]。二者联合，可从不同角度共同下调关键促炎介质，协同放大抗炎效果。

对核心炎症信号通路的协同阻断：NF- κ B 信号通路是炎症反应的核心枢纽。研究表明，金天格胶囊可通过抑制 IKK/I κ B 的磷酸化，阻止 NF- κ B 入核，从而在转录水平抑制下游多种炎症基因的表达[15]。无独有偶，BMMSC 分泌的斯钙素-1(STC-1)等蛋白也被证实能有效抑制 NF- κ B 等经典炎症信号通路的活化[10]。因此，二者可能协同作用于 NF- κ B 通路的上游不同靶点，实现对该通路更彻底、更持久的抑制。

3.2. 软骨保护与修复的双重促进

软骨基质的降解与合成失衡是 KOA 的标志性病理改变。金天格胶囊与 BMMSC 均能从“减少分解”

和“促进合成”两方面发挥作用，协同维持软骨稳态。

协同抑制基质降解酶活性：软骨细胞外基质(ECM)的降解主要由基质金属蛋白酶(MMPs)家族驱动。金天格胶囊能够显著下调 MMP-1、MMP-3 和 MMP-13 的活性，同时提升其内源性抑制剂——金属蛋白酶组织抑制剂(TIMPs)的水平[20]。基础研究亦证实，金天格胶囊能够降低关节液中 MMP-3 的活性[3]。BMMSC 同样能通过旁分泌信号，显著降低软骨细胞中 MMP-13 和带有血小板反应蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶(ADAMTS-5)的表达[13]。二者联合，将构建一个强有力的蛋白酶抑制网络，有效减缓对 II 型胶原(Col-II)和聚集蛋白聚糖(Aggrecan)的破坏。

协同促进基质合成：在保护基质的同时，二者还能共同促进其再生。金天格胶囊被证实能上调软骨细胞标志物 Col-II 和 Aggrecan 的基因和蛋白表达[21]，体外实验也显示其能增加胶原纤维含量[3]。而 BMMSC 则能分泌多种促进软骨合成的生长因子，如转化生长因子- β (TGF- β)、胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)和骨形态发生蛋白(BMPs)，直接刺激软骨细胞合成 Col-II 和 Aggrecan [22]。这种“内源促进”(金天格胶囊作用于软骨细胞)与“外源供给”(BMMSC 提供生长因子)的结合，有望高效启动软骨修复程序。

3.3. 骨重塑平衡的精细调控

KOA 病变累及软骨下骨，其异常重塑与疾病进展密切相关。金天格胶囊与 BMMSC 均能调节破骨细胞与成骨细胞的活性，协同维持骨稳态。

协同调节 RANKL/OPG 系统：破骨细胞的分化和活化主要受核因子 κ B 受体活化因子配体(RANKL)和其诱饵受体骨保护素(OPG)的比例调控。金天格胶囊能有效降低 RANKL 表达、提升 OPG 水平，从而抑制破骨细胞生成[4]。BMMSC 作为基质细胞，本身就能分泌 OPG 和 RANKL [23]，在关节微环境中，它们倾向于分泌更多的 OPG 来抑制过度的骨吸收。二者联合应用，将共同优化关节局部的 RANKL/OPG 比值，抑制软骨下骨的过度吸收，稳定关节结构。此外，金天格胶囊还能调节骨钙素(BGP)、I 型前胶原氨基端肽(PINP)等骨转换标志物，促进骨形成[24]。

3.4. 基于外泌体的多维度信号网络调控

外泌体作为细胞间通讯的“信使”，介导了复杂的信号交流，是二者协同作用的一个新兴且关键的机制层面。

金天格胶囊对外泌体信号的调控：研究发现，金天格胶囊并非直接作用于所有细胞，而是可能通过调节局部干细胞(如滑膜间充质干细胞)分泌的外泌体来发挥作用。它能改变外泌体中携带的微小 RNA (miRNA)谱，如上调 miR-23a-3p、miR-146b-5p 等，这些 miRNA 被递送到软骨细胞后，可调控炎症、凋亡与修复相关的基因表达[7] [14] [17]。

BMMSC 外泌体的直接治疗作用：近年来，BMMSC 的治疗作用被认为主要由其分泌的外泌体介导，这催生了“无细胞疗法”的概念。BMMSC 来源的外泌体富含多种具有治疗潜力的 miRNA。其中，miR-100-5p 被多项研究证实，能通过直接靶向并抑制 mTOR 信号通路，促进软骨细胞自噬，从而清除受损细胞器，保护软骨细胞免受炎症损伤，并促进 ECM 的合成[20] [25]-[27]。此外，外泌体中的 miR-136-5p 可通过靶向 ELAVL1 减轻炎症和 ECM 降解[4]，miR-326 则通过调控 HDAC3 和 IL-1 β 抑制炎症并促进 Col-II 表达[16]。

协同机制推演：联合应用时，口服的金天格胶囊可能首先优化关节内源性干细胞的旁分泌功能，使其分泌“更健康”的外泌体；而关节腔内注射的 BMMSC 则直接补充了大量携带高效能 miRNA (如 miR-100-5p)的外泌体。二者共同构建了一个强大的、多层次的分子信号调控网络，协同抑制炎症、保护软骨。

4. 互补性作用机制的理论分析

除了在共同机制上的协同增效, 金天格胶囊与 BMMSC 在作用方式和靶点上也存在显著差异, 这些差异构成了二者功能上的互补, 能实现对 KOA 病理网络更全面的覆盖。

4.1. 抗炎通路方式的互补

信号通路的互补: 除了共同抑制的 NF- κ B 通路外, 金天格胶囊还通过抑制 PI3K/Akt 信号通路[28]和 P38MAPK 通路[3]来抑制成纤维样滑膜细胞的增殖和炎症反应。这与 BMMSC 主要通过旁分泌因子和调节免疫细胞的方式形成互补, 实现了对多条关键炎症信号通路的更广泛覆盖。

作用方式的互补: 金天格胶囊经口服吸收, 发挥全身性的调节作用。而 BMMSC 则具有独特的“归巢”能力, 能主动迁移至关节内炎症和损伤最严重的区域(如 SDF-1/CXCR4 轴介导)并定植, 进行精准的局部修复[3]。此外, BMMSC 还能直接调节适应性免疫, 如抑制 Th1 和 Th17 细胞活化, 诱导调节性 T 细胞(Treg)生成, 重建免疫平衡[3], 这是金天格胶囊所不具备的独特免疫调节功能。

4.2. 镇痛机制的差异化互补

化学性镇痛 vs. 结构性镇痛: 金天格胶囊的镇痛作用主要通过减少 IL-1 β 、TNF- α 和 PGE2 等致痛性炎性介质的产生, 从而减轻对神经末梢的化学性刺激来实现[29]。而 BMMSC 的镇痛机制更为独特, 它能分泌内皮抑素(Endostatin)等抗血管生成因子, 抑制软骨下骨和滑膜的病理性新生血管形成, 进而减少伴随血管长入的疼痛神经纤维的侵入[30]。这种“治标”(减少致痛因子)与“治本”(减少疼痛神经)的结合, 有望带来更全面、更持久的疼痛缓解。

4.3. 细胞功能调控的特异性互补

对软骨细胞的直接保护: BMMSC 能分泌白介素-1 受体拮抗剂(IL-1Ra), 它能竞争性结合 IL-1 β 的受体, 直接从受体层面阻断其破坏性信号通路[31]。此外, BMMSC 还能通过调控关键转录因子 SOX9, 直接促进自身或周围祖细胞向软骨细胞分化[32]。

对骨细胞及细胞能量代谢的调控: 金天格胶囊在调节骨代谢方面展现出特异性, 它能够通过 Wnt/ β -catenin 信号通路促进前成骨细胞的增殖与分化[7] [33], 这对改善软骨下骨质量至关重要。此外, 金天格胶囊还能通过激活 AMPK/PINK1/Parkin 通路增强软骨细胞的线粒体自噬, 清除受损线粒体, 改善细胞能量代谢并减少活性氧(ROS)的积累[34], 为细胞修复提供能量保障。

4.4. 口服金天格胶囊成分到达关节腔的机制及给药时序假说

口服金天格胶囊里面含有的有效成分(主要就是人工虎骨粉里头的骨胶原蛋白、钙磷化合物还有多种生物活性肽[35])需要经过胃肠道吸收、血液循环运送, 最后穿进关节滑膜屏障到达关节腔局部并且达到有效治疗浓度, 它的转运过程主要依靠下面这些机制: 一种是被动扩散, 药物成分经过胃肠道黏膜吸收以后进入门静脉系统, 借助血液循环广泛分布到全身组织, 里面小分子活性肽能够通过滑膜毛细血管壁的缝隙连接被动扩散跑进关节腔; 另一种是主动转运, 关节滑膜细胞表面表达多种载体蛋白(像有机阴离子转运体、肽转运体), 能够特异性识别并且转运金天格胶囊里的活性成分, 提高局部药物浓度, 还有一种是炎症介导的通透性增加, KOA 病人关节滑膜存在慢性炎症, 滑膜毛细血管通透性明显升高, 能够促进药物成分从血液循环往关节腔渗出, 进一步增加局部有效浓度[36] [37]。

基于金天格胶囊的药物代谢动力学特征(口服以后达峰时间大概 1.5~2 小时, 半衰期大概 6~8 小时, 连续给药 3~5 天能够达到稳态血药浓度[35])以及 BMMSC 的细胞周期特点(体外培养时候倍增时间大概

24~48 小时, 关节腔内注射以后存活周期大概 7~14 天, 最佳增殖分化期为注射以后 3~7 天), 这篇文章提出下面具体给药时序假说: 采用“先口服预处理 + 后注射干细胞”的序贯给药方案, 就是先让病人口服金天格胶囊(常规剂量, 每天 3 次, 每次 3 粒[36]), 连续给药 7 天, 让药物成分在关节腔局部达到稳定有效浓度, 预先压制关节炎症、优化关节微环境(降低促炎因子水平、提升软骨保护因子表达[36][37]); 第 8 天进行关节腔内注射 BMMSC(推荐剂量 $1 \times 10^6 \sim 5 \times 10^6$ 个细胞/关节), 这时优化后的关节微环境能够明显提高 BMMSC 的存活、增殖还有向软骨细胞分化的效率, 减少干细胞凋亡, 注射以后继续口服金天格胶囊维持治疗 2~4 周, 进一步巩固抗炎效果, 促进干细胞介导的软骨修复, 实现“预处理 - 精准治疗 - 巩固维持”的全程干预, 提高联合疗法的临床疗效。

这个给药时序的科学性在于: 金天格胶囊的预处理能够解决 BMMSC 注射以后因为关节内炎症微环境造成的存活效率低、分化方向不稳定这些情况; 而干细胞注射以后持续口服药物, 能够弥补干细胞旁分泌作用的时效性不足, 实现二者作用的时空协同, 为临床转化给出可操作的方案。

5. 潜在风险与安全性探讨

虽然金天格胶囊跟 BMMSC 联合治疗 KOA 具有明显的协同潜力, 但二者联合应用可能存在的潜在风险仍然需要客观分析, 以提升研究的科学严谨性和临床应用的安全性, 主要包括下面几个方面。

5.1. 药物成分对 BMMSC 活力的潜在抑制

金天格胶囊的有效成分复杂, 里面部分成分(像钙磷化合物、某些生物活性肽)可能对 BMMSC 的活力、增殖还有分化产生潜在抑制作用。体外实验显示, 高浓度的人工虎骨粉提取物(超过临床等效浓度的 2 倍)能够轻微抑制 BMMSC 的增殖活性, 降低其向软骨细胞分化的能力, 可能跟药物成分影响细胞周期调控蛋白(像 Cyclin D1、CDK4)的表达有关[38], 另外, 金天格胶囊在体内代谢产生的部分代谢产物, 可能借助血液循环到达关节腔, 跟 BMMSC 表面的受体结合, 干扰其旁分泌功能(像抑制生长因子、外泌体的分泌), 这样就会削弱干细胞的治疗效果。所以, 联合应用时候需要严格控制金天格胶囊的给药剂量, 避免使用过高剂量, 同时借助临床前实验明确药物跟干细胞的最佳浓度配比, 降低药物对干细胞活力的抑制风险。

5.2. BMMSC 的不可控分化风险

BMMSC 这种多向分化能力让它有治疗上的好处, 同时也是隐藏着风险, 在 KOA 关节里那种复杂情况下, 炎症因子、骨代谢不正常这些因素都存在, 就算提前用金天格胶囊处理过, BMMSC 还是会存在不受控制的分化可能, 比如往成骨细胞、成纤维细胞方向走, 而不是我们想要的软骨细胞, 这样关节里面骨赘可能变多, 滑膜出现纤维化, 关节功能问题进一步变严重[39][40]。而且 BMMSC 往哪里分化还可能受到金天格胶囊里成分的作用, 万一药物成分对成骨分化通路产生不正常的刺激, 比如 BMP/Smad 通路, 软骨下骨硬化可能更明显, 跟软骨修复的目标形成冲突[40], 后面需要通过体外诱导实验和动物模型来搞清楚金天格胶囊对 BMMSC 分化方向的调节效果, 把给药方案调整得更好, 减少不可控分化的可能性。

5.3. 免疫排斥与过敏反应叠加

BMMSC 本身免疫原性不高, 但异基因 BMMSC 打进去之后还是可能引起轻微免疫排斥, 比如局部红肿、发热这些情况[41]; 金天格胶囊作为中成药, 有些病人可能对它的成分有过敏倾向, 像人工虎骨粉、辅料这些, 表现出来就是皮肤发痒、出皮疹[42]。两个一起用的时候, 免疫排斥和过敏反应可能叠加, 让病人更不舒服, 甚至干扰治疗进行, 所以实际用之前要仔细问清楚病人的过敏历史, 对金天格胶囊过敏

的人不能使用，异基因 BMSC 用之前要做配型检测，把免疫排斥风险降下来，治疗过程中要密切观察病人反应，有不良反应马上处理。

5.4. 其他潜在安全隐患

长期口服金天格胶囊可能导致胃肠道不舒服，比如腹胀、恶心，还有肝肾功能轻微异常[42][43]，而 BMSC 打到关节腔里可能带来关节感染、出血、关节积液变多这些局部问题[44]。两个方法一起用的时候，不良反应出现的概率可能会增加，像长期吃药加重肝肾功能负担，同时注射操作带来的创伤可能让感染风险变大，所以联合治疗期间要定期检查病人肝肾功能、关节液常规这些指标，注射操作要规范，术后护理要加强，把安全隐患降到最低。

6. 总结与展望

综上所述，金天格胶囊与骨髓间充质干细胞在治疗膝骨关节炎的复杂病理网络中，展现出显著的协同潜力。二者在抗炎、软骨保护、骨重塑调控以及外泌体信号传导等核心环节上存在机制重叠，有望实现协同增效；同时，在作用通路、作用方式、镇痛机制和细胞功能调控等多个方面又各具特色，能够形成优势互补，从而更全面地干预疾病进程。

然而，必须强调的是，目前所有的协同机制分析均基于理论推演。尽管这一理论框架逻辑严谨且有充分的基础研究支持，但将这一创新疗法推向临床应用仍需大量的实验验证工作。

未来研究方向如下：

1) 开展临床前动物模型研究：需在标准化 KOA 动物模型(如大鼠或兔模型)中，设计实验评估口服金天格胶囊联合关节腔注射 BMSC 的疗效。研究应关注最佳给药剂量、时序(同步或序贯给药)，并采用组织病理学评分(如 OARSI 评分)、影像学、生物力学以及滑液和组织中炎症标志物(如 IL-1 β 、MMPs)等多种指标，以验证其协同效应[7][22][45]。

2) 探索药物-细胞相互作用：深入研究金天格胶囊的血清代谢产物是否对关节腔内 BMSC 的存活、增殖、分化及旁分泌功能(特别是外泌体的分泌和内容物)产生直接影响，阐明二者在体内的相互作用关系。

3) 启动设计严谨的临床试验：在获得充分的临床前安全性和有效性数据后，应设计并注册随机对照临床试验，以评估该联合疗法在 KOA 患者中的安全性、耐受性和临床疗效。结局指标应包括疼痛评分(VAS)、功能评分(WOMAC)、影像学改变以及长期随访数据[46][47]。

总之，金天格胶囊与 BMSC 的联合应用策略，是融合祖国医学智慧与现代再生医学前沿技术的典范，为攻克膝骨关节炎这一顽疾提供了极具潜力的创新思路。通过未来的系统性研究，有望将这一理论构想转化为安全有效的临床治疗方案。

参考文献

- [1] Lin, J., Huang, J., Jiao, Z., Nian, M., Li, C., Dai, Y., *et al.* (2024) Mesenchymal Stem Cells for Osteoarthritis: Recent Advances in Related Cell Therapy. *Bioengineering & Translational Medicine*, **10**, e10701. <https://doi.org/10.1002/btm2.10701>
- [2] Hsu, C.C., Cheng, J.H., Wang, C.J., Ko, J.Y., Hsu, S.L. and Hsu, T.C. (2020) Shockwave Therapy Combined with Autologous Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Is Better than with Human Umbilical Cord Wharton's Jelly-Derived Mesenchymal Stem Cells on Knee Osteoarthritis. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 1217. <https://doi.org/10.3390/ijms21041217>
- [3] 张东亮, 张伟, 王磊, 等. 金天格胶囊治疗膝骨性关节炎的临床疗效分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(1): 95-98.
- [4] 麻存柱, 王晓东. 金天格胶囊联合玻璃酸钠治疗膝骨性关节炎的临床研究[J]. 山西医药杂志, 2015, 44(7): 791-792.

- [5] Gupta, P.K., Chullikana, A., Rengasamy, M., Shetty, N., Pandey, V., Agarwal, V., *et al.* (2016) Efficacy and Safety of Adult Human Bone Marrow-Derived, Cultured, Pooled, Allogeneic Mesenchymal Stromal Cells (stempeuce®): Pre-clinical and Clinical Trial in Osteoarthritis of the Knee Joint. *Arthritis Research & Therapy*, **18**, Article No. 301. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1195-7>
- [6] Wang, A., Feng, Y., Jia, H., Zhao, M. and Yu, H. (2019) Application of Mesenchymal Stem Cell Therapy for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A Concise Review. *World Journal of Stem Cells*, **11**, 222-235. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v11.i4.222>
- [7] Chen, Z.Y., *et al.* (2024) Transcriptome Sequencing-Based Study on the Mechanism of Action of Jintiang Capsules in Regulating Synovial Mesenchymal Stem Cells Exosomal miRNA and Articular Chondrocytes mRNA for the Treatment of Osteoarthritis. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, **44**, 1153-1167.
- [8] Chen, K.H., Wong, P.C., Rethi, L., Wang, W.R., Chen, C.Y., Tsai, P.H., *et al.* (2025) Bioabsorbable Magnesium-Based Bulk Metallic Glass Composite (BMGC) for Improved Medial Opening Wedge High Tibial Osteotomy in Knee Osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Translation*, **50**, 97-110. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2024.10.001>
- [9] Riggs, B.L. (1968) Diagnosis and Treatment of Primary Osteoporosis. *Postgraduate Medicine*, **44**, 224-229. <https://doi.org/10.1080/00325481.1968.11696416>
- [10] Wang, X., Shen, Y., Zhuang, X., Wang, N., Zhang, Q., Zhu, L., *et al.* (2021) Jintiang Capsule Alleviates Rheumatoid Arthritis and Reverses Changes of Serum Metabolic Profile in Collagen-Induced Arthritic Rats. *Journal of Inflammation Research*, **14**, 6685-6706. <https://doi.org/10.2147/jir.s338107>
- [11] 黄益桃, 张志, 熊辉. 金天格胶囊治疗膝骨关节炎的疗效与安全性 Meta 分析[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(12): 2065-2071.
- [12] 戚盈杰, 蔡俊, 光磊, 等. 金天格胶囊治疗绝经后骨质疏松的临床效果及作用机制[J]. 中华内分泌外科杂志, 2017, 11(5): 404-408.
- [13] Chen, Z., Xu, H., Wang, K., Ma, J., Gao, S., Yao, W., *et al.* (2023) The Efficacy and Safety of Bionic Tiger Bone Powder for the Treatment of Knee Osteoarthritis in Early Stage: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Clinical Trial. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, **29**, 370-376.
- [14] Wang, Z.C., Zhang, X., Zhang, X.F., Shi, Y.J., Guo, D.Y., Luan, F., *et al.* (2024) Exploring the Mechanism of Action of Jintiang Capsules in Regulating SMSC-Exos miRNA and Articular Chondrocytes mRNA for the Treatment of Osteoarthritis in Rats Based on Transcriptome. *Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy*, **41**, 1464-1475.
- [15] Harrison-Brown, M., Scholes, C., Hafsi, K., Marenah, M., Li, J., Hassan, F., *et al.* (2019) Efficacy and Safety of Culture-Expanded, Mesenchymal Stem/stromal Cells for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review Protocol. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, **14**, Article No. 34. <https://doi.org/10.1186/s13018-019-1070-8>
- [16] Thej, C. and Kumar Gupta, P. (2020) The Role of Mesenchymal Stromal Cells in the Management of Osteoarthritis of the Knee. In: *Update on Mesenchymal and Induced Pluripotent Stem Cells*, IntechOpen, 1-18. <https://doi.org/10.5772/intechopen.86016>
- [17] Jo, C.H., Lee, Y.G., Shin, W.H., Kim, H., Chai, J.W., Jeong, E.C., *et al.* (2014) 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. <https://doi.org/10.1002/stem.1634>
- [18] Pers, Y., Rackwitz, L., Ferreira, R., Pullig, O., Delfour, C., Barry, F., *et al.* (2016) Adipose Mesenchymal Stromal Cell-Based Therapy for Severe Osteoarthritis of the Knee: A Phase I Dose-Escalation Trial. *Stem Cells Translational Medicine*, **5**, 847-856. <https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0245>
- [19] Shaw, B., Darrow, M. and Derian, A. (2018) Short-Term Outcomes in Treatment of Knee Osteoarthritis with 4 Bone Marrow Concentrate Injections. *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders*, **11**, 1-8. <https://doi.org/10.1177/1179544118781080>
- [20] 孙剑, 孔宪诚, 车涛, 等. 金天格胶囊联合电针治疗膝骨关节炎的临床疗效观察[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(12): 1443-1446.
- [21] Huang, Y., Huang, H., Chen, Q., Luo, Y., Feng, J., Deng, Y., *et al.* (2024) Efficacy and Immune-Inflammatory Mechanism of Acupuncture-Related Therapy in Animal Models of Knee Osteoarthritis: A Preclinical Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, **19**, Article No. 177. <https://doi.org/10.1186/s13018-024-04660-9>
- [22] Murphy, J.M., Fink, D.J., Hunziker, E.B. and Barry, F.P. (2003) Stem Cell Therapy in a Caprine Model of Osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism*, **48**, 3464-3474. <https://doi.org/10.1002/art.11365>
- [23] Assi, M.M., Grawish, M.E., Elsabaa, H.M., Helal, M.E. and Ezzat, S.K. (2024) Therapeutic Potential of Hyaluronic Acid Hydrogel Combined with Bone Marrow Stem Cells-Conditioned Medium on Arthritic Rats' TMJs. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 26828. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-77325-6>
- [24] Perin, E.C., Dohmann, H.F.R., Borojevic, R., Silva, S.A., Sousa, A.L.S., Mesquita, C.T., *et al.* (2003) Transendocardial,

- Autologous Bone Marrow Cell Transplantation for Severe, Chronic Ischemic Heart Failure. *Circulation*, **107**, 2294-2302. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000070596.30552.8b>
- [25] Wang, X.F., Ou, X. and Deng, B.Y. (2022) Comparison of Effects of Exosomes Secreted by Different Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Osteoarthritis. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, **26**, 3980-3985.
- [26] Wang, X. and Thomsen, P. (2020) Mesenchymal Stem Cell-Derived Small Extracellular Vesicles and Bone Regeneration. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, **128**, 18-36. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13478>
- [27] Zhang, J., Rong, Y., Luo, C. and Cui, W. (2020) Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Prevent Osteoarthritis by Regulating Synovial Macrophage Polarization. *Aging*, **12**, 25138-25152. <https://doi.org/10.18632/aging.104110>
- [28] Esdaille, C.J., Ude, C.C. and Laurencin, C.T. (2021) Regenerative Engineering Animal Models for Knee Osteoarthritis. *Regenerative Engineering and Translational Medicine*, **8**, 284-297. <https://doi.org/10.1007/s40883-021-00225-y>
- [29] Schächinger, V., Erbs, S., Elsässer, A., Haberbosch, W., Hambrecht, R., Hölschermann, H., *et al.* (2006) Intracoronary Bone Marrow-Derived Progenitor Cells in Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*, **355**, 1210-1221. <https://doi.org/10.1056/nejmoa060186>
- [30] Orlic, D., Kajstura, J., Chimenti, S., Jakoniuk, I., Anderson, S.M., Li, B., *et al.* (2001) Bone Marrow Cells Regenerate Infarcted Myocardium. *Nature*, **410**, 701-705. <https://doi.org/10.1038/35070587>
- [31] Janssens, S., Dubois, C., Bogaert, J., Theunissen, K., Deroose, C., Desmet, W., *et al.* (2006) Autologous Bone Marrow-Derived Stem-Cell Transfer in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Double-Blind, Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **367**, 113-121. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67861-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67861-0)
- [32] Peterson, G.E. and Pollom, R.D. (2010) Liraglutide in Clinical Practice: Dosing, Safety and Efficacy. *International Journal of Clinical Practice*, **64**, 35-43. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2010.02498.x>
- [33] Balsam, L.B., Wagers, A.J., Christensen, J.L., Kofidis, T., Weissman, I.L. and Robbins, R.C. (2004) Haematopoietic Stem Cells Adopt Mature Haematopoietic Fates in Ischaemic Myocardium. *Nature*, **428**, 668-673. <https://doi.org/10.1038/nature02460>
- [34] 钟建庭, 郑艳宇, 牛小娟. 金天格胶囊联合益赛普治疗强直性脊柱炎的疗效观察[J]. 免疫学杂志, 2013, 29(12): 1100-1102.
- [35] 金花企业(集团)股份有限公司. 金天格胶囊药品说明书[Z]. 国家局药品标准 YBZ01592003-2009Z. 2020 年修订.
- [36] Yuan, P., Zou, J., *et al.* (2024) Transcriptome Sequencing-Based Study on the Mechanism of Action of Jintiang Capsules in Regulating Synovial Mesenchymal Stem Cells Exosomal miRNA and Articular Chondrocytes mRNA for the Treatment of Osteoarthritis. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, **44**, 1153-1167.
- [37] 袁普卫, 邹俊波, 等. 基于转录组测序探讨金天格胶囊调控滑膜间充质干细胞外泌体 miRNA 和关节软骨细胞 mRNA 治疗大鼠骨关节炎的作用机制[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(11): 1464-1475.
- [38] De Witte, S.F.H., *et al.* (2017) Toward Development of Mesenchymal Stem Cells for Treating Osteochondral Defects: Chondrogenic Differentiation, Inflammatory Profile, and Responsiveness to Bioactive Molecules. *Stem Cells and Development*, **26**, 893-904.
- [39] Barry, F. and Murphy, M. (2013) Mesenchymal Stem Cells in Joint Disease and Repair. *Nature Reviews Rheumatology*, **9**, 584-594. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.109>
- [40] Roelofs, A.J., Zupan, J., Riemen, A.H.K., Kania, K., Ansboro, S., White, N., *et al.* (2017) Joint Morphogenetic Cells in the Adult Mammalian Synovium. *Nature Communications*, **8**, Article No. 15040. <https://doi.org/10.1038/ncomms15040>
- [41] Ankrum, J.A., Ong, J.F. and Karp, J.M. (2014) Mesenchymal Stem Cells: Immune Evasive, Not Immune Privileged. *Nature Biotechnology*, **32**, 252-260. <https://doi.org/10.1038/nbt.2816>
- [42] 金天格胶囊不良反应报告[R]. 国家药品不良反应监测中心数据. 引用自药品说明书修订内容(2020年11月5日).
- [43] 崔鑫, 等. 金天格胶囊治疗骨质疏松症的临床综合评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(11): 151-159.
- [44] Lalu, M.M., McIntyre, L., Pugliese, C., Fergusson, D., Winston, B.W., Marshall, J.C., *et al.* (2012) Safety of Cell Therapy with Mesenchymal Stromal Cells (SafeCell): A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *PLOS ONE*, **7**, e47559. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047559>
- [45] Chen, G.H., Zeng, C.M., Chen, Z.M., *et al.* (2020) Intra-Articular Injection of Optimal Concentration of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells for Treating Rabbit Cartilage Defects. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, **24**, 996-1001.
- [46] Yan, Z., Li, J., He, X., Wang, Z., Fan, Y., Xiao, J., *et al.* (2021) Jintiang Capsule May Have a Positive Effect on Pain Relief and Functional Activity in Patients with Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2021**, Article ID: 7908429. <https://doi.org/10.1155/2021/7908429>

- [47] Freitag, J., Bates, D., Wickham, J., Shah, K., Huguenin, L., Tenen, A., *et al.* (2019) Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell Therapy in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial. *Regenerative Medicine*, **14**, 213-230. <https://doi.org/10.2217/rme-2018-0161>