

Đánh giá khả năng tạo sụn hyaline của tế bào gốc trung mô đồng loại từ mô mỡ trên mô hình động vật

Evaluating the efficacy of allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells in hyaline cartilage regeneration in a dog model

Đặng Văn Huy^{1,4}, Lê Hữu Phương Anh²,
Phạm Công Nguyên², Nguyễn Hải Anh²,
Ngô Thị Minh Hạnh², Phan Huy Cảnh²,
Ngô Thị Hạnh³, Nguyễn Thị Hương³,
Nguyễn Thế Hoàng² và Trần Thị Huyền Trang^{2,*}

¹Bệnh viện Quân y 110, Quân khu 1,

²Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,

³Học viện Nông nghiệp Việt Nam,

⁴Viện Nghiên cứu Khoa học Y dược Lâm sàng 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Tổn thương sụn khớp thường để lại nhiều biến chứng lâu dài cho người bệnh. Trong số các biện pháp điều trị tổn thương sụn hiện nay tế bào gốc trung mô (MSC) nổi lên như một phương thức trị liệu tái tạo sụn đầy hứa hẹn. Nghiên cứu này đánh giá khả năng tái tạo sụn của MSC đồng loại (AD-MSC) từ mô mỡ đối với tổn thương khuyết sụn cấp tính trên mô hình thực nghiệm. **Đối tượng và phương pháp:** Mười sáu cá thể chó được phẫu thuật tạo tổn thương khuyết sụn khớp ở cả 4 chân. Liều AD-MSC (2×10^6 tế bào) và giả dược tiêm đối xứng ngẫu nhiên các khớp đã tạo tổn thương. Kết quả tái tạo sụn được đánh giá sau 3 tháng bằng bảng điểm quan sát đại thể và mô bệnh học. **Kết quả:** Nhóm điều trị bằng AD-MSC có cải thiện đáng kể về hình thái đại thể với sự khác biệt được ghi nhận sau 3 tháng ($9,5 \pm 0,6$ so với $4,3 \pm 1,5$; $p < 0,05$) và 6 tháng ($8,7 \pm 1,2$ so với $4,6 \pm 1,7$, $p < 0,05$). Nhóm điều trị bằng MSC tái tạo sụn hyaline cao hơn so với nhóm giả dược. Không ghi nhận tác dụng phụ trong 3 tháng sau khi điều trị. **Kết luận:** AD-MSCs đồng loại có khả năng tái tạo sụn hyaline vượt trội hơn so với các kỹ thuật hiện tại chủ yếu tạo sụn xơ. Kết quả nghiên cứu củng cố bằng chứng về tiềm năng điều trị tổn thương sụn của MSC.

Từ khóa: Tổn thương sụn, tái tạo sụn, MSC, hyaline, thực nghiệm.

Summary

Objective: Cartilage damage is frequently recognized as a source of knee arthritis, which can cause many long-term complications. Among existing cartilage treatment options, mesenchymal stem cells (MSCs) have emerged as promising treatments for cartilage regeneration. This study aimed to comprehensively evaluate the cartilage regeneration ability of adipose-derived allogeneic AD-MSCs for acute cartilage defects in an experimental model. **Subject and method:** This model is based on surgically applied mechanical articular cartilage damage of all four limb joints of sixteen dogs selected for the study. They were symmetrical randomized to a single infusion either of placebo or (2×10^6 cells) allogeneic AD-MSCs and followed for 3 months. The effectiveness of treatment was validated by gross anatomy scores and histopathology scores. **Result:** Higher macroscopic were observed in MSCs-treated joints throughout the study period, with significant differences noted at 3 months (9.5 ± 0.6 vs 4.3 ± 1.5 , $p < 0.05$) and 6 months (8.7 ± 1.2 vs 4.6 ± 1.7 , $p < 0.05$), respectively. There was a significantly higher amount of hyaline

Ngày nhận bài: 21/8/2024, ngày chấp nhận đăng: 28/8/2024

* Tác giả liên hệ: vythutrang83@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

cartilage in the MSC treatment group than in the placebo group. No adverse event was observed during the 3-month follow-up after treatment. *Conclusion:* Allogeneic AD-MSCs showed efficiency in producing hyaline cartilage, which might be more advanced than the current surgical techniques that deliver only fibrocartilage. The results suggest a promising application of MSC treatment for articular cartilage defects.

Keywords: Cartilage damage, cartilage regeneration, MSC, hyaline, experimental model.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tổn thương sụn khớp sau chấn thương là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây viêm xương khớp và bệnh thoái hóa khớp¹; mặc dù vậy, vẫn chưa có một liệu pháp hiệu quả nào để điều trị căn nguyên các tổn thương sụn khớp. Do tính chất vô mạch và cấu trúc ma trận ngoại bào (ECM) phức tạp nên sụn có khả năng tự phục hồi kém sau chấn thương. Các phương pháp điều trị can thiệp hiện nay giúp lấp đầy các vùng bị tổn thương, tuy nhiên bản chất mô tái tạo chủ yếu là sụn sợi có đặc tính sinh hóa và cơ sinh học kém hơn so với sụn hyaline. Phát triển phương pháp điều trị tổn thương sụn hướng tới tái tạo sụn hyaline đang là mục tiêu của nhiều nhóm nghiên cứu hiện nay².

Các bằng chứng khoa học cho thấy MSC có khả năng di chuyển đến vùng tổn thương thúc đẩy sự phục hồi các mô bị tổn thương. Các cytokine tiết ra từ MSC góp phần làm giảm phản ứng viêm và giảm tốc độ thoái hóa sụn. Các thể tiết ngoại bào của MSC có thể thúc đẩy sự tăng sinh tế bào chủ, tác động đến ECM cũng như duy trì kiểu hình trưởng thành ổn định của quần thể tế bào sụn³. Nhờ khả năng sinh miễn dịch thấp do biểu hiện MHC lớp I rất thấp và hầu như không biểu hiện MHC lớp II nên MSC có đặc quyền miễn dịch, không gây ra sự kích hoạt của tế bào lympho đồng loại từ đó tránh được hiện tượng thải ghép. Với những đặc tính ưu việt trên, MSC được đánh giá là liệu pháp tái tạo sụn hyaline tiềm năng hiện nay.

Nghiên cứu *in vivo* trên động vật cho phép đánh giá tính an toàn của liệu pháp MSC cũng như tính chất của mô sụn tái tạo một cách dễ dàng và là cơ sở để thử nghiệm lâm sàng. Các mô hình thử nghiệm được công bố hiện nay chủ yếu trên mô hình động vật nhóm nhỏ. Tuy nhiên một số hạn chế đối với mô hình động vật nhỏ (như chuột, thỏ) đối với đánh giá hiệu quả MSC trong hình thành sụn hyaline sau tổn thương có thể kể như kích thước khớp nhỏ và sụn mỏng, khả năng tự sửa chữa mô sụn cao hơn so với

con người. Do đó, mô hình thử nghiệm trên động vật nhóm lớn được đánh giá là phù hợp hơn nhờ các đặc điểm tương tự trên người như: Cấu trúc giải phẫu, độ dày sụn, có hiện tượng viêm khớp tự phát, khả năng tự phục hồi tổn thương sụn hạn chế⁴. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục tiêu: *Thiết lập mô hình đánh giá tính an toàn và khả năng tái tạo sụn hyaline của liệu pháp MSC đồng loại phân lập từ mô mỡ trên mô hình chó lần đầu tiên được thực hiện tại Việt Nam.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Thiết kế mô hình chó thực nghiệm

Loài chó Việt Nam trưởng thành, khỏe mạnh (n = 17, nặng 15-20kg, 18-24 tháng tuổi) được chọn ngẫu nhiên từ trang trại do Bệnh viện Thú y - Khoa Thú y - Học viện Nông nghiệp Việt Nam cung cấp, bấm mã số tai để theo dõi. Nghiên cứu này đã được phê duyệt bởi Hội đồng chuẩn y sử dụng động vật trong nghiên cứu (VNUA-08/2022). Một cá thể chó được sử dụng để làm nguồn AD-MSC, 16 chó còn lại được tạo khuyết tật sụn khớp; đánh giá kết quả sau 3 và 6 tháng.

2.2. Tạo khuyết tật sụn khớp trên mô hình chó

Tiền mê bằng ATP 100ml (Atropin sulfate 500mcg) liều 1ml/10kg tiêm bắp. Gây mê bằng tiêm tĩnh mạch Zoletil 50, liều 0,1mg/kg và XYL-M2 20mg × 0,15ml/kg. Chó được đặt nằm ngửa với các chi được đánh số từ 1 đến 4 từ phải sang trái, trước ra sau. Đường rạch da dài 2-2,5cm bên cạnh mép ngoài của xương bánh chè (gối) và giữa phía trên khuỷu đối với chi trước. Bộc lộ các khớp (khuỷu và gối), tạo các khuyết sụn dạng rãnh Groove⁵ bằng đỉnh Kirschner 1.5 được uốn cong một góc 90° cách đầu đỉnh 0,5mm. Mười rãnh ngang và dọc có độ sâu 0,5mm được tạo ra mà không làm tổn thương xương bên dưới sụn để đảm bảo tổn thương chỉ ở lớp sụn. Bảy khuyết sụn hình tròn tại lõi cầu xương đùi⁶ và năm với chi trước được thực hiện bằng mũi khoan

đường kính 3,2mm tốc độ chậm đến hết lớp sụn trong mà không tổn thương lớp xương dưới sụn, không thấy chảy máu tại vị trí tạo tổn thương được quan sát bằng kính phẫu thuật đeo trán. Quy trình được thực hiện giống nhau mà không có sự kiểm soát trực quan tuyệt đối, nhưng các tổn thương tương tự nhau đã được quan sát thấy ở tất cả các sụn khớp. Không phân biệt chân phải và chân trái.

2.3. Tiêm MSC nội khớp

Sau khi đóng vết mổ, tiêm nội khớp dưới hướng dẫn của siêu âm. Liều AD-MS (2 × 10⁶ tế bào/khớp), nước muối sinh lý được chuẩn bị trong xilanh giống nhau để tiêm mù đôi. Thay băng chăm sóc, theo dõi hậu phẫu theo tiêu chuẩn thú y, kháng sinh cephalosporin thế hệ 3 (liều 5mg/kg ngày 1 lần × 5 ngày) và Dexamethasone 100ml (liều 1ml/20kg/ngày 1 lần × 5 ngày), vitamin K 2% (liều 2ml/ngày 1 lần × 5 ngày) tiêm dưới da. Sau liền vết thương và cắt chỉ, chó được đưa trở lại môi trường nuôi ban đầu, nhằm hạn chế sự tác động của yếu tố môi trường sống đến kết quả nghiên cứu.

2.4. Đánh giá các chỉ số sinh tồn

Các cá thể được theo dõi các chỉ số cơ thể, dáng đi và các biểu hiện bệnh lý trong 3 tháng sau điều trị.

2.5. Đánh giá đại thể

Sau 3 tháng, các mẫu khớp được phẫu tích quan sát đại thể và lấy mẫu mô làm giải phẫu bệnh. Đánh giá kết quả theo bảng điểm OARSI, Outterbridge và ICRS^{7,8}.

2.6. Phân tích mô học

Các mẫu sụn được thu thập để đánh giá bằng kính hiển vi phân tích mô học. Quá trình phân tích được áp dụng theo quy trình tối ưu đã được chúng tôi thiết lập và công bố trước đó. Sử dụng điểm số của Wakatani, ICRS và O'Driscoll để đánh giá khả năng phục hồi tổn thương sụn.

2.7. Phân tích thống kê

Kết quả được biểu thị bằng giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn. Dữ liệu được phân tích và đồ thị được tạo bằng phần mềm Prism 9.5 (GraphPad Software Inc, San Diego, CA, USA). Dữ liệu đã được kiểm tra

tính quy phạm và được xử lý bằng phân tích phương sai hai chiều (ANOVA), sau đó là bài kiểm tra hậu kiểm của Sidak. Giá trị p nhỏ hơn 0,05 được coi là có ý nghĩa đối với tất cả các phân tích.

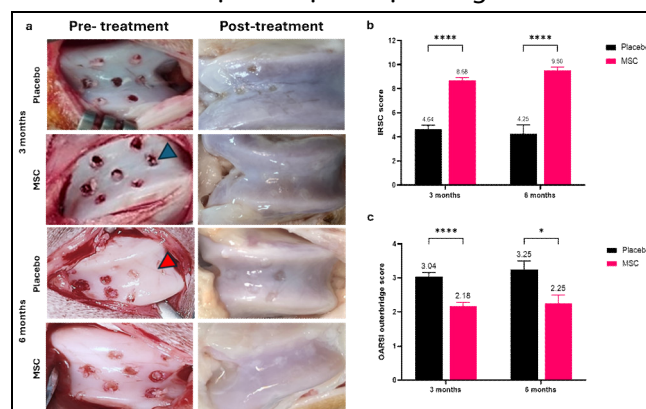
III. KẾT QUẢ

3.1. Toàn trạng động vật sau điều trị

Sau mổ, chó thực nghiệm đều sống, tinh táo, phản xạ bình thường, mắt mở tự nhiên, mạch ổn định và tự thở tốt. Trước khi đánh giá kết quả điều trị, động vật đi lại và ăn uống, phát triển bình thường. Không có dấu hiệu viêm, nhiễm trùng khớp hoặc dáng đi bất thường.

3.2. Kết quả quan sát đại thể

Mở khớp quan sát có tình trạng tràn dịch khớp ở 40% số mẫu trong nhóm chứng, trong khi không có tràn dịch trong nhóm điều trị. Bề mặt sụn khớp trong nhóm điều trị đều và mịn, giảm hoặc không còn khuyết sụn Groove, tỷ lệ lấp đầy khuyết sụn bằng mô tân sinh cao hơn. Trong khi nhóm chứng có các vết lõm, loét sâu và lan rộng, mô tái tạo màu nâu, bề mặt không bằng phẳng (Hình 1a). Vào thời điểm 6 tháng sau điều trị, sự khác biệt đặc trưng về màu sắc và bề mặt của sụn rõ rệt hơn giữa hai nhóm.

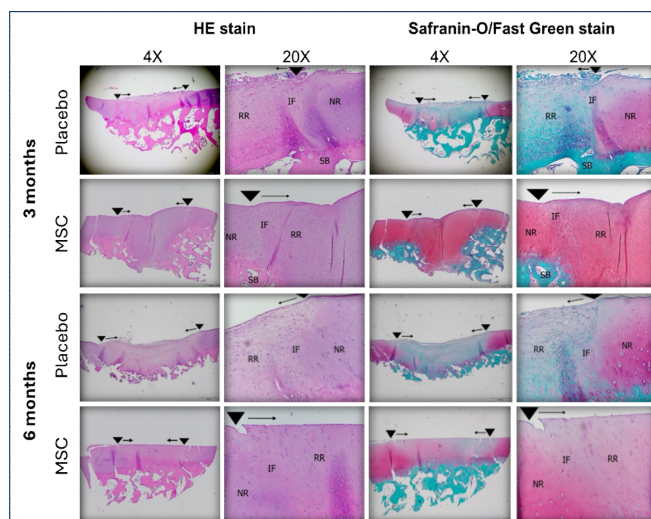


Hình 1. (a) Quan sát đại thể các khiếm khuyết sụn tròn (tam giác xanh) và khuyết sụn dạng rãnh Groove (tam giác đỏ) trước và sau khi điều trị lần lượt ở 3 và 6 tháng đánh giá. Điểm đánh giá theo (b) IRSC và (c) Điểm OARSI Outterbridge đại thể cho MSC và nhóm chứng trong 3 tháng (n = 56) và 6 tháng (n = 8). Dữ liệu được biểu diễn dưới dạng trung bình ± SEM, *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; ****p<0,0001.

Điểm trung bình của Sửa chữa Sụn Quốc tế (ICRS) đối với nhóm điều trị là $9,5 \pm 0,6$ và $8,7 \pm 1,2$; của nhóm chứng lần lượt là $4,3 \pm 1,5$ và $4,6 \pm 1,7$ tại thời điểm 3 tháng và 6 tháng (Hình 1b). Điểm đại thể cho thấy sụn được sửa chữa trong nhóm điều trị bằng MSC có hình dạng gần như bình thường (độ II), trong khi ở nhóm chứng, mô được phân loại là bất thường (độ III). Tương tự, điểm Outerbridge theo Hiệp hội Nghiên cứu Viêm xương khớp Quốc tế (OARSI)⁸ đối với nhóm điều trị là 2,2-2,3 trong khi đó ở nhóm chứng là 3,0-3,3 sau 3 và 6 tháng (Hình 1c). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với giá trị $p < 0,0001$.

3.3. Đánh giá mô học

Phân tích nhuộm HE cho thấy các mẫu đều có biểu hiện sự lấp đầy mô trong cả hai lần đánh giá sau 3 và 6 tháng. Tuy nhiên, trong nhóm điều trị, mô tân sinh có cấu trúc lớp tế bào giống mô sụn lành trong khi nhóm chứng có cấu trúc mô bất thường, đặc biệt là ở vùng bề mặt (Hình 2). Sự tích hợp tốt với sụn lành ở nhóm điều trị MSC sau 6 tháng, các tế bào mô sửa chữa cho thấy hình thái cấu trúc mô sụn điển hình, tương tự như các lớp tế bào ở vùng sụn lành. Ngược lại với nhóm chứng là sự không tương thích với sụn lành, không có cấu trúc của sụn.

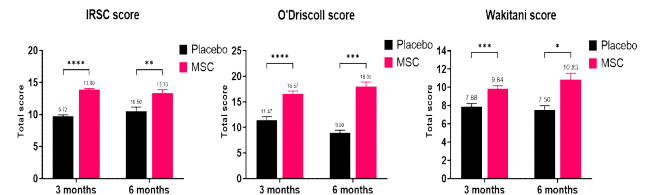


Hình 2. Mô bệnh học: Nhuộm HE (ảnh trái) và nhuộm Safranin-O/Fast Green (ảnh phải). Hình ảnh hiển vi được ghi lại dưới độ phóng đại 4X và 20X (thanh tỷ lệ tương ứng là 500 Pha và 100 Pha). Đầu mũi tên chỉ các cạnh của mô được sửa chữa. NR: Vùng bản địa, RR: Vùng sửa chữa, IF: Vùng giao diện, SB: Xương dưới sụn

Nhuộm hoá mô Safranin-O cho thấy mức độ bắt màu đặc trưng giống nhau giữa mô tăng sinh trong nhóm MSC và sụn lành cho thấy biểu hiện hàm lượng proteoglycan tương đương sụn hyaline (Hình 2). Ngược lại, nhóm chứng cho thấy sự mất đi đáng kể hoặc hoàn toàn không bắt màu nhuộm proteoglycan trong mô sửa chữa.

Những kết quả này cho thấy cấu trúc mô sửa chữa trong nhóm AD-MSC thực sự là sụn hyaline với ma trận proteoglycan điển hình, có cấu trúc mô giống sụn tự nhiên và sự cải thiện cấu trúc mô tái tạo sụn cao hơn được quan sát thấy ở 6 tháng sau khi tiêm.

Phân loại dựa trên 3 hệ thống tính điểm mô học của ICRS⁹, O'Driscoll¹⁰ và Wakitani¹¹ (Hình 3). Với bảng đánh giá mô học O'Driscoll, có tám tiêu chí bao gồm tính đều đặn bề mặt, tính toàn vẹn cấu trúc, độ dày, liên kết với sụn lân cận, hình thái tế bào, nhuộm ma trận, tế bào và cụm tế bào sụn. Điểm giá trị trung bình của tất cả các chỉ tiêu đều cao hơn ở nhóm điều trị so với nhóm chứng sau 3 và 6 tháng điều trị ($p < 0,001$).



Hình 3. Đánh giá mô học trực quan dựa trên điểm số ICRS, O'Driscoll và Wakitani ở tháng thứ 3 ($n = 56$) và tháng thứ 6 ($n = 8$). Dữ liệu được biểu diễn dưới dạng trung bình $\pm$ SEM, * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn loài chó Việt Nam để nghiên cứu quá trình tái tạo khuyết sụn ở cả khớp khuỷu và gối. Do kích thước, trọng lượng của chó Việt Nam nhỏ hơn so với các giống chó ở châu Âu và Bắc Mỹ trong các nghiên cứu trước (kích thước tổn thương trung bình 4mm), do đó chúng tôi tạo tổn thương sụn có đường kính 3,2mm. Việc khoan được thực hiện để loại bỏ lớp sụn hyaline và giữ cho xương dưới sụn không bị hư hại⁶. Mô hình rãnh Groove⁵ cũng được sử dụng để gây ra các tổn

thương sụn kết hợp với các khuyết tật hình tròn nhằm mô hình hoá tình trạng tổn thương sụn thường gặp trong lâm sàng trên người. Chúng tôi thiết kế nghiên cứu gây tổn thương ở cả bốn chi để đảm bảo không có sự khác biệt tác động lên khớp. Ngoài ra, chúng tôi chọn ngẫu nhiên hai khớp để dùng giả dược và hai khớp còn lại để tiêm MSC nhằm triệt tiêu những sai lệch chủ quan do cơ địa và thói quen sinh hoạt của từng cá thể có thể ảnh hưởng đến kết quả.

Mặc dù MSC được báo cáo có tính sinh miễn dịch thấp, tuy nhiên tính an toàn của liệu pháp điều trị MSC còn được quyết định bởi các yếu tố liều tế bào, đường can thiệp. Đối với điều trị tổn thương sụn khớp, các nghiên cứu chủ yếu thực hiện tiêm nội khớp đơn liều với liều tế bào dao động từ 2×10^4 đến 1×10^8 tế bào. Trong nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn tiêm nội khớp đơn liều (2×10^6 tế bào) ngay sau khi tạo ra tổn thương, để mô hình hóa chấn thương sụn cấp tính sau chấn thương trên lâm sàng. Không có tác dụng phụ nào được ghi nhận, tương tự như các nghiên cứu trước đây, hỗ trợ thêm cho nhận định về sự an toàn của liệu pháp này¹².

Kết quả đánh giá đại thể khi mở khớp cho thấy ở nhóm được điều trị bằng MSC dịch khớp trong, không có tràn dịch khớp, bề mặt mô sụn được sửa chữa phẳng và mịn. Đây là bằng chứng của quá trình sửa chữa thành công, đảm bảo bề mặt khớp trơn tru, giảm ma sát trong quá trình vận động và tạo điều kiện phục hồi thuận lợi. Màu sắc của mô sửa chữa ở nhóm điều trị từ trắng đục đến trắng trong, gần giống với sụn lành. Kết quả tính điểm tổng thể dựa trên hệ thống tính điểm IRSC và Outterbridge cho thấy sự khác biệt đáng kể khi so sánh với nhóm chứng, những kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đây¹³.

Đối với các khiếm khuyết sụn nhỏ thường có thể tự sửa chữa một cách tự nhiên thành sụn hyaline, trong khi các khiếm khuyết lớn thường dẫn đến sự hình thành mô xơ hoặc sụn sợi, khác biệt về mặt sinh hóa và cơ sinh học với sụn hyaline bình thường¹⁴. Để đánh giá toàn diện hơn về mặt chức năng cơ sinh học của mô sụn được tái tạo, kết quả đánh giá vi thể của chúng tôi chứng minh rằng việc nhuộm proteoglycan bằng Safranin O đặc biệt rõ rệt

ở các mô đã được sửa chữa bằng AD-MSC, so với ma trận ngoại bào nhuộm màu Fast Green thiếu proteoglycan trong nhóm chứng. Ngoài ra, các thông số như mật độ tế bào, cấu trúc sụn, sự tích hợp với mô tự nhiên và sự ổn định về cấu trúc của mô tái tạo chỉ có thể được đánh giá thông qua đánh giá mô học. Một số hệ thống tính điểm mô học đã được phát triển và sử dụng trong nhiều nghiên cứu tiền lâm sàng trên động vật, bao gồm OARSI, ICRS, Wakitani và O'Driscoll. Trong nghiên cứu hiện tại, chúng tôi đã sử dụng cả ba hệ thống tính điểm mô học và kết quả đã chứng minh một cách nhất quán rằng các nhóm được điều trị bằng MSC có điểm số cao hơn đáng kể so với nhóm chứng ở cả thời điểm 3 tháng và 6 tháng.

Mặc dù nghiên cứu của chúng tôi đã mang lại kết quả đầy hứa hẹn nhưng vẫn còn một số hạn chế liên quan tới cỡ mẫu, thời gian theo dõi đánh giá. Trong nghiên cứu này, cỡ mẫu theo dõi 6 tháng nhóm còn hạn chế ($n = 8$), làm giảm sức mạnh thống kê của phân tích. Kết quả sau 6 tháng cho thấy kết quả khả quan cả về số lượng và chất lượng sụn. Mô tân sinh có đặc tính của sụn hyaline tự nhiên. Việc theo dõi xa hơn sau khi tiêm có thể tốt hơn để kiểm tra độ bền của sụn có nguồn gốc từ AD-MSC. Mặc dù vậy thời gian 12 tuần cũng phù hợp với đa số các nghiên cứu trước đây để đánh giá khả năng tạo sụn, dao động từ 8 đến 24 tuần. Bên cạnh đó, hệ thống tính điểm được sử dụng để đánh giá kết quả dựa vào đánh giá chủ quan, có thể thiếu tính khách quan và toàn diện. Việc phát triển các công cụ đánh giá được tiêu chuẩn hóa và toàn diện hơn trong tương lai có thể tăng cường độ tin cậy và tính khách quan của kết quả nghiên cứu.

Mặc dù còn những hạn chế kể trên, kết quả thu được từ nghiên cứu thực nghiệm mù đôi có nhóm chứng của chúng tôi đã cung cấp bằng chứng mạnh mẽ về tiềm năng của MSC có nguồn gốc từ mô mỡ trong việc tái tạo sụn hyaline. Đây là cơ sở để phát triển các ứng dụng lâm sàng điều trị tổn thương sụn bằng liệu pháp MSC trong thời gian tới.

V. KẾT LUẬN

Theo tìm hiểu của chúng tôi, đây là nghiên cứu *in vivo* đầu tiên áp dụng MSC có nguồn gốc từ mô

mỡ đồng loại (AD-MSC) để điều trị tổn thương sụn khớp sau chấn thương trên mô hình động vật lớn ở Việt Nam. Kết quả của chúng tôi cho thấy rằng tiềm năng MSC có nguồn gốc từ mô mỡ an toàn và có tiềm năng tái tạo sụn hyaline. Đây là cơ sở để tiếp tục thực hiện các nghiên cứu MSC trong các thử nghiệm lâm sàng trên người trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Armiento AR, Alini M, Stoddart MJ (2019) *Articular fibrocartilage - Why does hyaline cartilage fail to repair?* Advanced drug delivery reviews 146: 289-305. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.12.015>.
2. Cong B, Sun T, Zhao Y, Chen M (2023) *Current and novel therapeutics for articular cartilage repair and regeneration.* Ther Clin Risk Manag 19: 485-502. doi:10.2147/TCRM.S410277.
3. Chen M, Jiang Z, Zou X, You X, Cai Z, Huang J (2024) *Advancements in tissue engineering for articular cartilage regeneration.* Heliyon 10(3):25400. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e25400.
4. Chu CR, Szczodry M, Bruno S (2010) *Animal models for cartilage regeneration and repair.* Tissue Eng Part B Rev 16(1): 105-115. doi:10.1089/ten.TEB.2009.0452.
5. Marijnissen AC, van Roermund PM, TeKoppele JM, Bijlsma JW, Lafeber FP (2002) *The canine 'groove' model, compared with the ACLT model of osteoarthritis.* Osteoarthritis and cartilage 10(2): 145-155. doi:10.1053/joca.2001.0491.
6. Li L, Duan X, Fan Z et al (2018) *Mesenchymal stem cells in combination with hyaluronic acid for articular cartilage defects.* Scientific Reports 8(1): 9900. doi:10.1038/s41598-018-27737-y.
7. van den Borne MP, Raijmakers NJ, Vanlauwe J et al (2007) *International Cartilage Repair Society (ICRS) and Oswestry macroscopic cartilage evaluation scores validated for use in Autologous Chondrocyte Implantation (ACI) and microfracture.* Osteoarthritis and cartilage 15(12): 1397-1402. doi:10.1016/j.joca.2007.05.005.
8. Cook JL, Kuroki K, Visco D, Pelletier JP, Schulz L, Lafeber FP (2010) *The OARSI histopathology initiative - recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the dog.* Osteoarthritis and cartilage 18(3): 66-79. doi:10.1016/j.joca.2010.04.017.
9. Mainil-Varlet P, Aigner T, Brittberg M et al (2003) *Histological assessment of cartilage repair: a report by the Histology Endpoint Committee of the International Cartilage Repair Society (ICRS).* J Bone Joint Surg Am 85-A Suppl 2: 45-57.
10. O'Driscoll SW, Keeley FW, Salter RB (1986) *The chondrogenic potential of free autogenous periosteal grafts for biological resurfacing of major full-thickness defects in joint surfaces under the influence of continuous passive motion. An experimental investigation in the rabbit.* J Bone Joint Surg Am 68(7): 1017-1035.
11. Wakitani S, Goto T, Pineda SJ, Young RG, Mansour JM, Caplan AI, Goldberg VM (1994) *Mesenchymal cell-based repair of large, full-thickness defects of articular cartilage.* The Journal of bone and joint surgery American 76(4): 579-592. doi:10.2106/00004623-199404000-00013.
12. Ma W, Liu C, Wang S, Xu H, Sun H, Fan X (2020) *Efficacy and safety of intra-articular injection of mesenchymal stem cells in the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis.* Medicine 99(49):e23343. doi:10.1097/md.00000000000023343.
13. Jia Z, Liu Q, Liang Y, et al (2018) *Repair of articular cartilage defects with intra-articular injection of autologous rabbit synovial fluid-derived mesenchymal stem cells.* Journal of Translational Medicine 16(1):123. doi:10.1186/s12967-018-1485-8.
14. Wei P, Bao R (2022) *Intra-Articular Mesenchymal Stem Cell Injection for Knee Osteoarthritis: Mechanisms and Clinical Evidence.* Int J Mol Sci 24(1): 59. doi: 10.3390/ijms24010059.