

TỔNG QUAN VỀ BỆNH LÝ THOÁI HÓA KHỚP VÀ CƠ SỞ SINH HỌC CỦA ĐIỀU TRỊ THOÁI HOÁ KHỚP GỐI BẰNG TẾ BÀO GỐC MÔ MỀM TỰ THÂN

Đại cương và cơ chế bệnh sinh thoái hoá khớp:

Thoái hóa khớp (Osteoarthritis - OA) là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây ra tình trạng đau đớn mạn tính trên toàn cầu, tạo ra gánh nặng to lớn về y tế, kinh tế và xã hội đối với hệ thống chăm sóc sức khỏe. Trái ngược với quan điểm truyền thống coi thoái hóa khớp đơn thuần là hệ quả của quá trình mài mòn cơ học theo thời gian (wear and tear), các nghiên cứu y sinh học hiện đại đã định nghĩa lại đây là một bệnh lý suy thoái của toàn bộ cấu trúc khớp (whole-joint disorder). Cơ chế bệnh sinh thoái hóa khớp phức tạp, bao gồm sự suy thoái sụn khớp, quá trình tái cấu trúc bất thường của xương dưới sụn, sự hình thành các gai xương (osteophytes), tổn thương sụn chêm, và đặc biệt là tình trạng viêm màng hoạt dịch mạn tính mức độ thấp.

Trong thực hành lâm sàng hiện tại, các phác đồ điều trị nội khoa chuẩn chủ yếu mang tính chất bảo tồn và kiểm soát triệu chứng. Các hiệp hội y khoa thường khuyến cáo bệnh nhân bắt đầu bằng việc thay đổi lối sống, giảm cân, tập vật lý trị liệu, kết hợp với các can thiệp dược lý như sử dụng thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs), Paracetamol, hoặc các thuốc giảm triệu chứng tác dụng chậm (SYSADOAs) như Glucosamine và Chondroitin sulfate. Khi bệnh tiến triển, các liệu pháp can thiệp nội khớp như tiêm corticosteroid hoặc tiêm bổ sung chất nhờn axit hyaluronic (HA) được áp dụng nhằm bôi trơn và ức chế viêm tạm thời. Tuy nhiên, các can thiệp này chỉ mang lại tác dụng giảm đau ngắn hạn, hoàn toàn không có khả năng đảo ngược quá trình thoái hóa hay tái tạo lại cấu trúc sụn đã mất. Hệ quả tất yếu đối với phần lớn bệnh nhân ở giai đoạn cuối (Kellgren-Lawrence độ IV) là phải trải qua các phẫu thuật xâm lấn và tốn kém như thay khớp nhân tạo (Arthroplasty), đi kèm với các rủi

ro về biến chứng phẫu thuật và thời gian phục hồi kéo dài.

Sự thiếu hụt các liệu pháp có khả năng thay đổi cấu trúc bệnh (Disease-Modifying Osteoarthritis Drugs) đã tạo ra một lực đẩy mạnh mẽ cho sự phát triển của y học tái tạo, trong đó liệu pháp tế bào gốc trung mô (Mesenchymal Stem Cells - MSCs) nổi lên như một hướng tiếp cận đột phá nhất. MSCs là các tế bào gốc đa năng có nguồn gốc từ trung bì, sở hữu khả năng tự đổi mới và biệt hóa thành các dòng tế bào chuyên biệt như tế bào sụn (chondrocytes), tế bào xương (osteoblasts) và tế bào mỡ (adipocytes). Tuy nhiên, các bằng chứng phân tử mới nhất đã làm sáng tỏ rằng cơ chế hoạt động cốt lõi của MSCs chủ yếu thông qua hiệu ứng cận tiết (paracrine effects) và khả năng điều hòa miễn dịch. Khi được tiêm vào môi trường vi mô của khớp viêm, MSCs hoạt động như những "nhà máy sinh học" nhạy cảm với môi trường. Chúng nhận diện các tín hiệu tổn thương thông qua các thụ thể bề mặt, từ đó tiết ra một loạt các yếu tố dinh dưỡng (trophic factors), cytokine kháng viêm và các yếu tố tăng trưởng như TGF- β , VEGF, IL-10, và PGE2. Sự hiện diện của các chất tiết này ức chế mạnh mẽ quá trình hoạt hóa của các đại thực bào M1 (mang kiểu hình tiền viêm), đồng thời thúc đẩy sự chuyển đổi của chúng sang kiểu hình đại thực bào M2 (mang chức năng dọn dẹp và sửa chữa mô). Hơn nữa, MSCs còn kích thích sự phát triển của các tế bào T điều hòa (Treg), ngăn chặn quá trình chết theo chương trình (apoptosis) của tế bào sụn bản địa, và ức chế sự tổng hợp của các enzyme phá hủy ma trận ngoại bào như matrix metalloproteinases (MMPs). Từ đó tạo ra một môi trường lý tưởng để sụn khớp tự phục hồi và giảm thiểu cảm giác đau đớn cho người bệnh.

Bằng chứng lâm sàng về hiệu quả và tính an toàn của điều trị thoái hoá khớp gối bằng tế bào gốc mô mỡ tự thân

Hiện nay, số lượng các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (RCTs) đánh giá ứng dụng của MSCs trong điều trị thoái hóa khớp đã gia tăng theo cấp số nhân.

Những dữ liệu được tổng hợp từ các đánh giá hệ thống (systematic reviews) và phân tích gộp (meta-analyses) xuất bản trong khoảng thời gian từ năm 2025 đến 2026 đã cung cấp một bức tranh toàn cảnh, định lượng chính xác hiệu quả lâm sàng của liệu pháp này trên nhiều phương diện.

- Về phương diện cải thiện triệu chứng đau và phục hồi chức năng vận động, các bằng chứng hiện tại cho thấy sự ưu việt có ý nghĩa thống kê của MSCs so với các liệu pháp kiểm soát tiêu chuẩn. Một phân tích gộp toàn diện tiến hành vào năm 2025 bao gồm 11 RCTs với tổng cộng 811 bệnh nhân đã đánh giá tác động của việc tiêm MSCs nội khớp so với việc tiêm nước muối sinh lý hoặc axit hyaluronic. Kết quả chứng minh rằng liệu pháp MSCs làm giảm đáng kể cường độ đau được đo bằng Thang điểm VAS, với sự chênh lệch trung bình (MD) đạt -4.08 (95% CI -5.56 đến -2.61, $p < 0.00001$). Đáng chú ý, các nhà nghiên cứu đã quan sát thấy một mô hình tác dụng phụ thuộc vào thời gian (time-dependent pattern), trong đó lợi ích giảm đau không chỉ xuất hiện sớm mà còn duy trì và đạt mức tối đa tại thời điểm theo dõi 24 tháng (MD -3.31, 95% CI -5.18 đến -1.44, $p = 0.0005$).

- Sự phục hồi chức năng của khớp gối cũng được ghi nhận một cách đồng bộ thông qua các thang điểm đánh giá chuyên sâu. Phân tích gộp chỉ ra sự cải thiện đáng kể trên thang điểm WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) với mức giảm MD là -11.05 ($p < 0.0001$), phản ánh sự thuyên giảm tình trạng cứng khớp và cải thiện khả năng vận động. Tương tự, chỉ số Lequesne (giảm 5.32 điểm, $p < 0.00001$), điểm số Lysholm (tăng 5.07 điểm, $p = 0.002$) và điểm số hoạt động Tegner đều cho thấy sự khác biệt tích cực nghiêng về nhóm bệnh nhân được điều trị bằng tế bào gốc. Một nghiên cứu phân tích gộp mạng lưới (Network Meta-Analysis - NMA) khác xuất bản năm 2025, phân tích 11 RCTs với 602 bệnh nhân, đã so sánh các mức liều lượng và nguồn gốc tế bào khác nhau. Phân tích này xác nhận rằng ngoại trừ tế bào gốc tủy xương liều trung bình, tất cả các can thiệp bằng MSCs đều mang lại sự cải thiện điểm VAS rõ rệt tại các mốc 3,

6 và 12 tháng. Sự vượt trội này cho thấy tính ổn định của MSCs trong việc duy trì hiệu quả giảm đau dài hạn so với tác dụng chỉ kéo dài vài tuần đến vài tháng của corticosteroid hay HA.

- Trái ngược với sự nhất quán trong các báo cáo về cải thiện triệu chứng, khả năng thay đổi cấu trúc bệnh (structure-modifying) hay tái tạo sụn khớp có thể quan sát được trên hình ảnh học lại biểu hiện sự không đồng nhất giữa các nghiên cứu. Ở một số thử nghiệm lâm sàng, dữ liệu từ chụp cộng hưởng từ (MRI) T2 (T2 mapping) cho thấy không có sự xấu đi của sụn ở khoang đùi chày trong, trong khi nhóm đối chứng tiếp tục thoái hóa trầm trọng ($p < 0.0001$). Đồng thời, sự gia tăng thể tích sụn và sự cải thiện điểm số ICRS II trên mô học qua nội soi khớp thì hai cũng được báo cáo trong các nghiên cứu áp dụng kỹ thuật cấy ghép MSCs qua phẫu thuật. Tuy nhiên, một đánh giá hệ thống phân tích dữ liệu trên 28 RCTs đã chỉ ra rằng điểm số WORMS (Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score) đánh giá qua MRI thường không đạt được mức ý nghĩa thống kê đồng nhất, cho thấy lợi ích cấu trúc là khá khiêm tốn hoặc đòi hỏi thời gian quan sát dài hơn để biểu hiện rõ rệt trên chẩn đoán hình ảnh. Từ đó, có thể kết luận rằng dựa trên bằng chứng hiện tại, liệu pháp MSCs nội khớp đóng vai trò chủ yếu như một phương pháp điều biến triệu chứng (symptom-modifying) ở cấp độ sinh học, hơn là một phép màu tái tạo lại toàn bộ cấu trúc khớp đã hỏng.

- Tính an toàn là một yếu tố quyết định sự chấp thuận của y giới đối với liệu pháp sinh học. Các nghiên cứu tổng quan phân tích hàng ngàn thử nghiệm lâm sàng MSCs tự thân và đồng loài đều khẳng định hồ sơ an toàn tuyệt vời của liệu pháp này. Mối lo ngại lớn nhất về khả năng tế bào gốc gây ra sự hình thành khối u ác tính (tumorigenesis) hay mô lạc vị hoàn toàn bị bác bỏ trong các báo cáo theo dõi dài hạn. Hầu hết các biến cố bất lợi được ghi nhận đều chỉ khu trú ở mức độ nhẹ và thoáng qua tại vị trí tiêm. Cụ thể, nguy cơ đau tại chỗ tiêm (RR 2.04, $p = 0.0005$) và sưng khớp cấp tính (RR 3.39, $p = 0.0003$) có tỷ lệ cao hơn so với nhóm chứng.

Những phản ứng viêm cục bộ này thường tự thuyên giảm trong vòng vài ngày và được giải thích là do phản ứng cơ học đối với dung dịch tiêm hoặc sự căng thẳng vi môi trường (microenvironmental stress) khi tế bào bị nén ở mật độ quá cao (cell overcrowding). Không có báo cáo về các tai biến nghiêm trọng đe dọa tính mạng hay nhiễm trùng toàn thân liên quan trực tiếp đến bản chất của tế bào gốc.

Phân tích so sánh các nguồn tế bào gốc trung mô:

Tế bào gốc trung mô có thể được phân lập từ nhiều mô trong cơ thể con người. Trong y học tái tạo, ba nguồn chính được sử dụng phổ biến nhất bao gồm: tủy xương (Bone Marrow-derived MSCs - BM-MSCs), mô mỡ (Adipose-derived MSCs - AD-MSCs), và mô dây rốn (Umbilical Cord-derived MSCs - UC-MSCs). Mỗi nguồn cung cấp mang những đặc tính sinh học, tỷ lệ sống sót, giới hạn thu thập và ứng dụng lâm sàng khác nhau, tạo nên bức tranh đa dạng trong việc ra quyết định điều trị.

	Tế Bào Gốc Từ Tủy Xương (BM-MSCs)	Tế Bào Gốc Từ Mô Mỡ (AD-MSCs)	Tế Bào Gốc Từ Dây Rốn (UC-MSCs)
Bản chất cung cấp	Tự thân (Autologous).	Tự thân (Autologous).	Đồng loài (Allogeneic - từ người hiến).
Phương pháp thu thập	Xâm lấn cao, chọc hút tủy từ mào chậu (đau 5-7/10).	Ít xâm lấn, hút mỡ quy mô nhỏ (mini-liposuction) từ bụng hoặc đùi.	Không xâm lấn đối với bệnh nhân, thu thập từ dây rốn trẻ sơ sinh.
Sản lượng tế bào	Thấp, khoảng 5,000 - 100,000 MSCs/mL mô.	Rất cao, khoảng 500,000 - 2,000,000 MSCs/mL mô (gấp	Rất dồi dào thông qua quá trình nuôi cấy tăng sinh trong

	Tế Bào Gốc Từ Tủy Xương (BM- MSCs)	Tế Bào Gốc Từ Mô Mỡ (AD- MSCs)	Tế Bào Gốc Từ Dây Rốn (UC- MSCs)
		~500 lần tủy xương).	phòng thí nghiệm.
Ảnh hưởng của tuổi tác	Chất lượng và số lượng suy giảm nghiêm trọng (đến 95%) ở người trên 60 tuổi.	Khá ổn định, duy trì tiềm năng tăng sinh tốt ngay cả ở người cao tuổi.	Không bị ảnh hưởng, đây là các tế bào "0 ngày tuổi"
Tiềm năng biệt hóa sụn	Mạnh mẽ, là tiêu chuẩn vàng truyền thống cho tái tạo xương và sụn.	Trung bình, nhưng đủ để hỗ trợ phục hồi cấu trúc thông qua hiệu ứng cận tiết.	Cực kỳ mạnh mẽ, kết hợp với khả năng bảo vệ tế bào sụn khỏi apoptosis (chết theo chương trình)
Hoạt tính kháng viêm	Thấp đến trung bình.	Cao, tiết ra lượng lớn IL-10, TGF- β , PGE2.	Vượt trội, sở hữu "đặc quyền miễn dịch" (immune-privileged).
Rào cản lâm sàng/Pháp lý	Biến chứng tại chỗ	Yêu cầu trang thiết bị phân tách tế bào gốc hoặc nuôi cấy chuẩn GMP.	Đòi hỏi quy trình sàng lọc người hiến khắt khe, tuân thủ FDA về sinh phẩm đồng loài.

Tế bào gốc tủy xương (BM- MSCs): Tủy xương là nguồn truyền thống và có lịch sử ứng dụng lâu đời nhất trong chỉnh hình. Quy trình thu thập thường yêu cầu bác sĩ sử dụng kim lớn chọc hút vào mào chậu dưới sự hỗ trợ của gây tê hoặc gây mê. Mặc

dù tế bào gốc tủy xương có hồ sơ theo dõi độ an toàn phong phú và khả năng biệt hóa sụn tốt, phương pháp này đang bộc lộ nhiều điểm yếu. Thứ nhất, thao tác chọc hút gây đau đớn đáng kể cho bệnh nhân và tiềm ẩn các biến chứng tại vị trí lấy mẫu. Thứ hai, sản lượng tế bào trung mô trong tủy xương cực kỳ khiêm tốn (chỉ chiếm 0.001 - 0.01% tổng số tế bào đơn nhân). Quan trọng nhất, chất lượng và số lượng tế bào gốc tủy xương bị chi phối trực tiếp bởi tuổi tác; khi bệnh nhân bước qua tuổi 60, sự suy giảm tế bào có thể lên đến 95%, làm giảm sút nghiêm trọng hiệu quả điều trị ở chính tập khách hàng mục tiêu của bệnh thoái hóa khớp.

Tế bào gốc mô mỡ (AD-MSCs): Nhờ khắc phục được các nhược điểm của BM-MSCs, tế bào gốc từ mô mỡ đang trở thành tiêu chuẩn vàng mới trong trị liệu tự thân. Việc thu thập tế bào gốc mô mỡ thông qua phương pháp hút mỡ quy mô nhỏ tại vùng bụng hoặc đùi là một thủ thuật ít xâm lấn, ít đau đớn và có thể thực hiện nhanh chóng trong ngày. Mật độ tế bào gốc trong mô mỡ tự nhiên cao gấp hàng trăm lần so với tủy xương, đảm bảo bệnh nhân nhận được một lượng tế bào trị liệu dồi dào mà không cần phải nuôi cấy kéo dài. Hơn thế nữa, tính toàn vẹn DNA và khả năng phân bào của AD-MSCs ít bị ảnh hưởng bởi quá trình lão hóa của cơ thể người bệnh. Các dữ liệu lâm sàng từ phân tích mạng lưới NMA (2025) chỉ ra rằng tế bào gốc mô mỡ ở liều lượng trung bình là công thức tối ưu nhất để cải thiện điểm số đau VAS và chức năng WOMAC trong dài hạn, đem lại mức độ an toàn cao hơn so với liều lượng quá lớn có thể gây căng thẳng vi môi trường.

Tế bào gốc dây rốn (UC-MSCs): Đối với những bệnh nhân không đủ điều kiện sức khỏe để thực hiện các can thiệp hút mỡ hay chọc tủy, hoặc ở những người quá lớn tuổi, việc sử dụng tế bào gốc dây rốn đồng loài (allogeneic) mở ra một kỷ nguyên mới. Tế bào gốc dây rốn được phân lập từ lớp chất keo Wharton's Jelly của dây rốn trẻ sơ sinh được hiến tặng, sở hữu sức sống mãnh liệt của các tế bào "0 ngày tuổi". Tế bào gốc dây rốn mang lại hiệu ứng điều hòa miễn dịch vô song do chúng có đặc

quyền miễn dịch, biểu hiện nồng độ rất thấp phức hợp tương thích mô chính lớp I (MHC-I) và hoàn toàn vắng mặt MHC-II, từ đó không kích hoạt phản ứng đào thải của cơ thể người nhận. Hơn nữa, quá trình sử dụng hoàn toàn không gây đau đớn hay xâm lấn lấy mẫu ở bệnh nhân. Tuy nhiên, việc ứng dụng tế bào gốc dây rốn yêu cầu các cơ sở y tế phải có hệ thống ngân hàng mô đạt chuẩn quốc tế, đi kèm với quy trình sàng lọc bệnh truyền nhiễm khắt khe đối với người hiến tặng.

Kết Luận:

Dựa trên những cơ sở lý luận và bằng chứng y khoa thử nghiệm lâm sàng cập nhật đến năm 2026, liệu pháp tế bào gốc trung mô (MSCs) đã thiết lập được một vị thế vững chắc trong phác đồ quản lý và điều trị bệnh thoái hóa khớp. Sự thay đổi lớn nhất là việc hiểu rõ cơ chế hoạt động của tế bào gốc trung mô (MSCs): chúng không chỉ đơn thuần là vật liệu lấp đầy tổn thương cơ học, mà đóng vai trò như các vi trung tâm điều hòa sinh học, phát ra các tín hiệu cận tiết để kiểm soát tình trạng viêm, điều chỉnh hệ miễn dịch và thúc đẩy môi trường đồng hóa bên trong khớp. Những bằng chứng lâm sàng liên tục khẳng định năng lực của tế bào gốc trung mô (MSCs) trong việc giảm đau và phục hồi chức năng một cách an toàn, vượt trội hơn so với các phương pháp điều trị bảo tồn truyền thống. Đối mặt với hiện tượng lão hóa tế bào tự nhiên, xu hướng lâm sàng đang dịch chuyển mạnh mẽ từ việc sử dụng tế bào gốc tủy xương sang tận dụng các ưu điểm vượt trội về sản lượng của tế bào gốc mô mỡ tự thân.

Tài liệu tham khảo:

1. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(2):137-162.

doi:10.1016/j.joca.2007.12.013

2. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res.* 2020;72(2):149-162. doi:10.1002/acr.24131
3. Xie R, Yu J, Feng Y, et al. Comparative efficacy of different doses of mesenchymal stem cells derived from different tissue sources for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *PeerJ.* 2026;14:e20776. doi:10.7717/peerj.20776
4. Entessari M, Oliveira LP. Current evidence on mesenchymal stem cells for hip osteoarthritis: a narrative review. *Regen Med.* 2023;18(9):749-758. doi:10.2217/rme-2023-0071
5. Global clinical trial landscape of stem cell-based therapies for osteoarthritis - PMC - NIH, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12913396>
6. Li X, Zhao Y, Guo D, et al. Global clinical trial landscape of stem cell-based therapies for osteoarthritis: trends and translational implications. *Front Cell Dev Biol.* 14:1757935. doi:10.3389/fcell.2026.1757935
7. Rodríguez-Merchán EC. Intraarticular Injections of Mesenchymal Stem Cells in Knee Osteoarthritis: A Review of Their Current Molecular Mechanisms of Action and Their Efficacy. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):14953. doi:10.3390/ijms232314953
8. Razak HRBA, Corona K, Totlis T, et al. Mesenchymal stem cell implantation provides short-term clinical improvement and satisfactory cartilage restoration in

patients with knee osteoarthritis but the evidence is limited: a systematic review performed by the early-osteoarthritis group of ESSKA-European knee associates section. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA*. 2023;31(12):5306-5318. doi:10.1007/s00167-023-07575-w

9. Wang J, Xue H, Shi M, Chen R. Mesenchymal stem cell-based therapy for osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of clinical outcomes and functional recovery. *Front Cell Dev Biol*. 2025;13:1746471. doi:10.3389/fcell.2025.1746471
10. Wang J, Xue H, Shi M, Chen R. Mesenchymal stem cell-based therapy for osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of clinical outcomes and functional recovery. *Front Cell Dev Biol*. 2025;13:1746471. doi:10.3389/fcell.2025.1746471
11. Osteoarthritis—The Role of Mesenchymal Stem Cells in Cartilage Regeneration. Accessed July 14, 2026. <https://www.mdpi.com/2076-3417/13/19/10617>
12. Shoukrie SI, Venugopal S, Dhanoa RK, et al. Safety and Efficacy of Injecting Mesenchymal Stem Cells Into a Human Knee Joint To Treat Osteoarthritis: A Systematic Review. *Cureus*. 2022;14(5):e24823. doi:10.7759/cureus.24823