

间充质干细胞移植治疗膝关节骨关节炎疗效的系统评价与 Meta 分析*

谢保城¹, 吴佳欢¹, 吴巧玲², 施伟梅², 徐道华¹, 吴龙火²

(1. 广东医科大学药理学教研室, 广东 东莞 523808; 2. 赣南医学院药学院, 江西 赣州 341000)

摘要:目的:系统评价间充质干细胞移植治疗膝关节骨关节炎的临床疗效。方法:系统检索中国知网(CNKI)、中国生物医学数据库(SinoMed)、万方数据库、PubMed、Embase 搜集间充质干细胞移植治疗膝关节骨关节炎的临床随机对照试验(RCTs),检索时间为建库至2018年4月。严格按照纳入排除标准筛选文献、提取资料并评价质量后,采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果:最终纳入符合文献 14 篇,共 710 例膝关节骨关节炎患者。Meta 分析结果显示:间充质干细胞移植治疗可以显著降低骨关节炎患者西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)总评分[MD = -12.04, 95% CI = (-16.73, -7.34), P < 0.000 01]及膝关节的 Leuquesne 指数评分[MD = -4.55, 95% CI = (-6.60, -2.49), P < 0.000 1]。结论:间充质干细胞移植治疗可明显改善骨关节炎患者的膝关节疼痛及功能障碍,有望成为膝关节骨关节炎治疗的新方法。

关键词:间充质干细胞;骨关节炎;随机对照试验;Meta 分析

中图分类号:R684.3 **文献标志码:**A **文章编号:**1001-5779(2018)09-0862-06

DOI:10.3969/j.issn.1001-5779.2018.09.004

A systematic review and Meta-analysis of clinical trials of mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis

XIE Bao-cheng¹, WU Jia-hua¹, WU Qiao-ling², SHI Wei-mei², XU Dao-hua¹, WU Long-huo²

(1. Department of Pharmacology, Guangdong Medical University, Dongguan, Guangdong 523808;

2. College of Pharmacy, Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi 341000)

Abstract: Objective: To assess the clinical efficacy and safety of mesenchymal stem cell (MSC) in the treatment of the knee osteoarthritis (OA). **Methods:** A systematic electronic literature search was performed on CNKI, SinoMed, Wangfang, PubMed, Embase. The search was conducted for randomized controlled trials (RCTs) of MSC based therapy in knee osteoarthritis from building database to April 2018. Two reviewers independently selected studies, extracted relevant data and assessed study quality. Data were pooled and meta analyses were performed by RevMan 5.3. **Results:** 14 RCTs with a total of 710 participants with a diagnosis of knee OA were included. The meta analysis showed that mesenchymal stem cell in the treatment of knee osteoarthritis could significantly improve Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) [MD = -12.04, 95% CI = (-16.73, -7.34), P < 0.000 01] and Lequesne algorithm indices (Lequesne) [MD = -4.55, 95% CI = (-6.60, -2.49), P < 0.000 1]. **Conclusions:** Mesenchymal stem cell transplantation can significantly improve knee joint pain and function in patients with osteoarthritis, and it is expected to be a new method for the treatment of knee osteoarthritis.

Key word: Mesenchymal stem cell; Osteoarthritis; Randomized controlled trials; Meta analysis

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81660371)

作者简介:谢保城,男,硕士,研究方向:干细胞生物学研究。Email: baochengxie@126.com

通信作者:徐道华,男,教授,研究方向:干细胞生物学研究。Email: daohuax108@163.com

通信作者:吴龙火,男,博士,副教授,研究方向:骨与软骨退行性疾病研究。Email: longhw@126.com

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种常见慢性炎症病变,主要是关节软骨退变、变性破坏、周围软组织炎症增生、软骨下骨硬化为特征的难治性关节病变,好发于膝关节^[1]。骨关节炎患者的临床表现主要为晨僵、膝关节疼痛与肿胀、关节畸形以及功能障碍等,严重者需要进行关节置换手术^[2]。对于骨关节炎的治疗主要包括药物与物理治疗,药物治疗多是以镇痛抗炎药以及软骨保护剂为主,非药物治疗包括传统的针灸理疗和关节镜清理术等物理手段^[3]。但是研究^[4]表明,长期服用非甾体镇痛抗炎的药物会引起消化道出血和心血管的不良反应增加。这些治疗方法只能短期缓解症状,同时不良反应大,多是治标不治本,不能有效的阻止关节局部病变的进展,如果关节功能完全丧失时就得需要行人工关节置换。

间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 是一种多分化功能干细胞,在体内外特定诱导条件下可转化为成骨细胞,软骨细胞,进行骨关节软骨的修复;同 MSCs 具有抑制自然杀伤细胞、巨噬细胞、树突状细胞以及抗炎作用等优势而被逐渐应用于治疗强直性关节炎、类风湿性关节炎等自身免疫性疾病^[5]。近年来,随着干细胞学研究的深入,间充质干细胞移植治疗骨关节炎的临床试验开始增多。Vega 等^[6]进行了一项临床随机对照试验来评估 MSCs 治疗骨关节炎的可行性和安全性,随访 1 年的临床结果表明,包括评估疼痛,残疾和生活质量,MSC 治疗是治疗慢性膝关节骨关节炎的有效替代方法,干预很简单,不需要手术,可以缓解疼痛,并显著提高软骨质量,已经是用于治疗 OA 的有前景的方法^[7]。干细胞移植治疗 OA 仍缺乏大型随机对照试验,大部分的研究纳入的患者数量太少,仅是个案进行报道或缺乏设立对照组进行比较。但自 2013 年以来,经过检索发现已有多项间充质干细胞移植治疗 OA 的临床随机对照试验结果已经公布。因此,本研究对已发表的 13 个关于间充质干细胞移植治疗 OA 临床随机对照试验进行了系统评价,以期对间充质干细胞移植治疗 OA 的临床疗效和安全性提供高质量证据支持。

1 资料与方法

1.1 文献检索 系统检索 Cochrane 图书馆、PubMed, Embase, SinoMed, CNKI 和万方等数据库,建库至 2018 年 4 月。中文检索词为“间充质干细胞”,“干细胞”,“骨关节炎”,“关节炎”,“随机对照试验”;

英文检索词为“Mesenchymal stem cells”, “MSCs”, “Knee osteoarthritis”, “Randomized controlled trial”。

1.2 文献纳入标准 研究类型:随机对照试验 (RCTs),研究对象:确诊为膝关节骨性关节炎的患者。干预措施:在常规治疗的基础上,试验组进行间充质干细胞移植治疗,对照组采用注射透明质酸钠等常规治疗方法。

1.3 排除标准 动物实验、体外细胞实验等非临床研究,综述或专家评论文章、会议文章等;系统评价或 Meta 分析文献,非以上纳入标准中的文献类型。

1.4 疗效指标 WOMAC 骨关节炎指数总评分; Lequesne 指数评分 (包括关节休息痛、关节运动痛、压痛、肿胀、晨僵、行走能力)以及不良反应。

1.5 数据提取 数据资料提取由 2 名研究者严格参照纳入与排除标准,独立进行文献筛选,意见不同,经讨论后仍不一致时由第 3 人进行裁决。从文章中提取的主要内容包括:①一般资料:标题、研究者姓名、发表时间。②研究特征:例数、研究对象的特征 (性别、平均年龄等)、干预措施、随访时间等。③主要终点指标:骨关节炎临床治疗有效率、WOMAC 骨关节炎评分; Lequesne 指数评分以及不良反应。

1.6 文献质量评价 纳入研究的方法学质量评价采用 Cochrane Handbook 5.10 的对 RCTs 的“偏倚风险评估”工具进行。具体包括以下 6 个方面:(1)随机序列生成;(2)分配隐藏;(3)盲法;(4)结果数据的完整性;(5)选择性报道结果;(6)其他偏倚。

1.7 统计学处理 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件和 Stata 12.0 进行统计分析。计数资料采用相对危险度 (RR) 或比值比 (OR) 表示,并给出 95% 置信区间 (CI)。定量资料,采用均数差 (Mean difference, MD) 或标准化均差法 (Standardized mean difference, SMD) 及其 95% CI 进行描述文献间异质性检验采用 χ^2 检验,若 $I^2 < 50\%$ 时可认为多个同类研究间具有同质性,采用固定效应模型进行分析。若存在异质性 $I^2 > 50\%$,采用随机效应模型,需要控制混杂因素,运用亚组分析或者敏感性分析来评价异质性的来源,降低异质性程度。采用漏斗图观察是否存在发表偏倚情况。

2 结果

2.1 文献检索结果 共检索出相关文献 1 137 篇,通过 NoteExpress 软件进行文献管理,对重复性文

献,阅读标题及摘要后不符合文献进行排除,最后阅读全文后,共纳入14篇文献进行研究。见图1。

2.2 纳入研究文献的基本特征 所有纳入研究文献均报道了研究对象的例数、年龄、性别及随访时间且均进行基线一致性分析,纳入研究文献的基本特征见表1。

2.3 纳入研究的评价质量 采用Cochrane风险评价表评价其研究质量。纳入14个随机对照试验,其偏倚风险基本特征分布见图2,图3。有10个研究详述了随机分配的方法如使用信封进行随机分配,选择性偏倚评估为低风险;7个随机对照试验描述进行了分配隐藏以及对结局评价者实施了盲法,实施偏倚评估为低风险;13个随机对照试验的数据结果均较为完善,没有报道病例有失访的情况,有1个研究有报道存在病例退出研究情况^[14]。综上,所

纳入的研究偏倚风险较低,研究的质量较高。

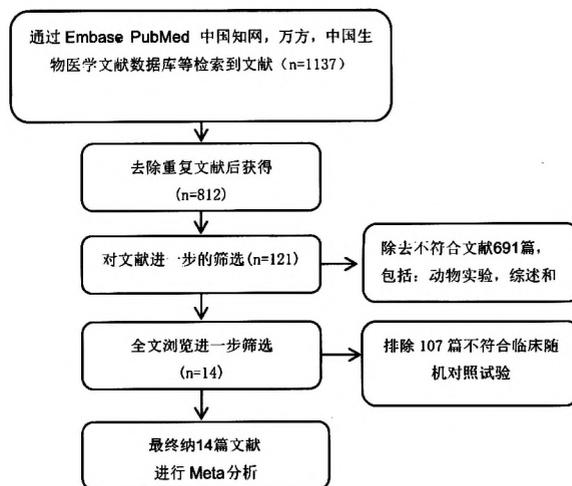


图1 Meta分析筛选流程图

表1 纳入研究的基本特征

纳入研究	例数 (E/C)	年龄 (E/C)	性别		干预措施		随访时间	判定指标
			E(男/女)	C(男/女)	E	C		
Kuah ^[2] 2018	8/4	55/55	6/2	1/3	MSCs + 安慰剂	安慰剂	12 m	①③
Hernigou ^[8] 2018	30/30	NA	12/18	12/18	MSCs + 全膝关节置换术	全膝关节置换术	10 y	③
杨孝兵 ^[5] 2017	13/16	71.5/72.2	3/10	5/11	MSCs + HA	HA	12 m	③
王亚莉 ^[3] 2016	18/18	54.28/52.37	10/8	11/7	MSCs + HA	HA	6 m	①③
侯靖钊 ^[9] 2016	92/88	57/55	40/52	38/50	MSCs + HA	HA	6 m	①③
Lamo-Espinosa ^[10] 2016	10/10	57.8/60.3	3/7	2/8	MSC + HA	HA	12 m	①③
吕晓霞 ^[11] 2015	40/40	55.9/55.1	14/26	13/27	MSC + HA	HA	12 m	①③
Vega ^[6] 2015	15/15	56.6/57.33	6/9	5/10	MSC + HA	HA	12 m	①②③
甘凤英 ^[12] 2014	6/6	56.25/55.96	1/5	2/4	MSCs + HA	HA	12 m	①②③
Aghdami ^[13] 2014	23/23	NA	NA	NA	MSC + 安慰剂	安慰剂	8 m	①③
Vangness ^[14] 2014	19/18	NA	NA	NA	MSC + HA	HA	24 m	①③
谭勇海 ^[15] 2013	36/36	53.37/53.76	10/26	9/27	MSC + 关节镜清理	关节镜清理	12 m	①②③
Wong ^[16] 2013	28/28	53/49	15/13	14/14	MSC + HA	HA	24 m	③
徐友高 ^[17] 2009	20/20	NA	NA	NA	MSC + HA	HA	36 m	③

注: E = 实验组; C = 对照组; MSCs = 间充质干细胞; HA = 透明质酸钠; m = 月; NA = 不清楚; ① = WOMAC 骨关节炎总评分; ② = Lequesne 指数评分; ③ = 其他指标。

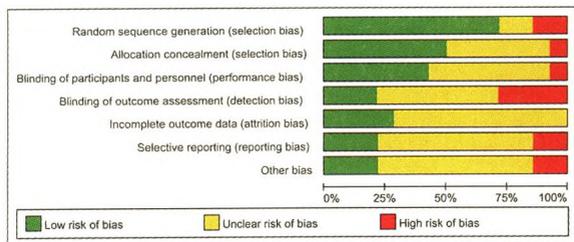


图2 偏倚风险条形图

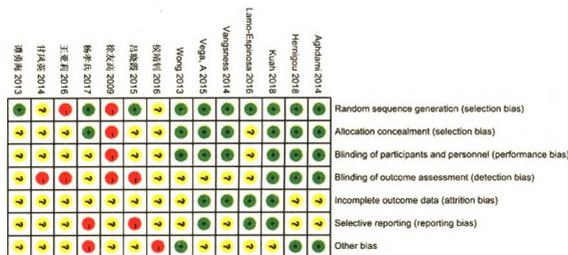


图3 偏倚风险图

2.4 WOMAC 骨关节炎评分 共 4 个研究^[3,6,9,11]对 WOMAC 骨关节炎总评分进行统计。异质性分析显示, $I^2 = 86%$, 异质性较高, 采用随机效应模型分析。Meta 分析结果显示, 相对于对照组, 间充质干细胞移植治疗骨关节炎患者后, WOMAC 骨关节炎指数总评分显著性降低 [MD = -12.04, 95% CI = (-16.73, -7.34), $P < 0.000 01$], 差异有统计学

意义。亚组分析显示, 与对照组相比, 间充质干细胞移植治疗骨关节炎患者后, WOMAC 骨关节炎指数总评分在 6 个月 [MD = -19.06, 95% CI = (-32.75, -5.38), $P = 0.006$] 和 12 个月 [MD = -11.15, 95% CI = (-18.94, -3.36), $P = 0.005$] 均显著性下降, 差异有统计学意义(见图 4)。

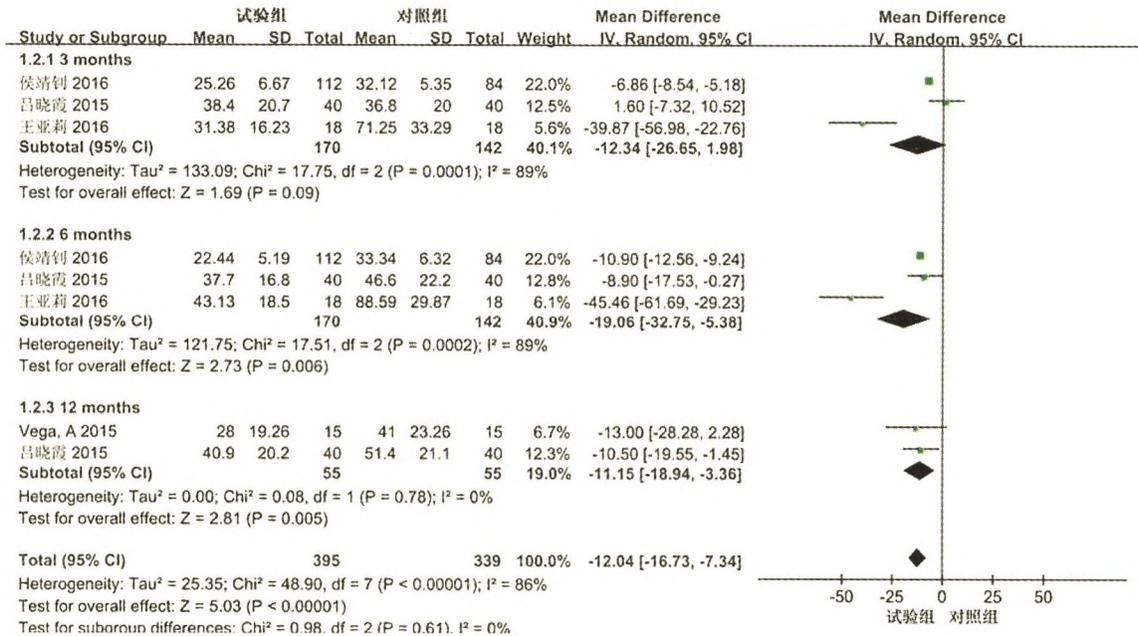


图 4 两组患者 WOMAC 骨关节炎评分 Meta 分析森林图

2.5 Lequesne 指数评分 共 3 个研究^[6,12,15]对 Lequesne 指数评分进行统计, 异质性分析显示, $I^2 = 74%$, 异质性较高, 采用随机效应模型。Meta 分析结果显示, 与对照组相比, 间充质干细胞移植治疗骨关

节炎患者后, Lequesne 指数评分显著性降低 [MD = -4.55, 95% CI = (-6.60, -2.49), $P < 0.000 1$], 差异有统计学意义(见图 5)。

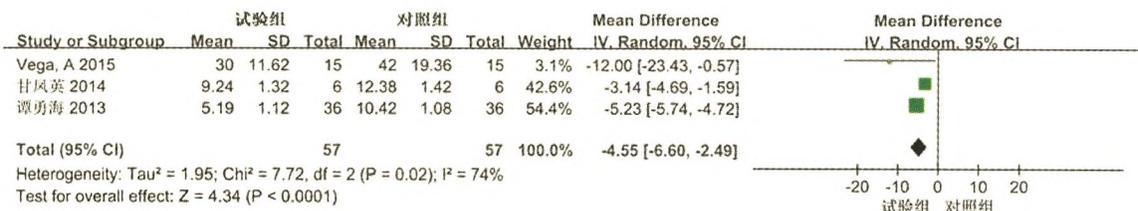


图 5 两组患者 Lequesne 指数评分 Meta 分析森林图

2.6 不良反应 王亚莉等^[3] 试验组患者注射过程中无严重不良反应, 但注射后 2 ~ 3 h, 有 16 例 (88.89%) 注射部位出现疼痛, 12 例 (66.67%) 出现轻度肿胀情况, 疼痛一般持 24 h 后完全消失, 患者可忍受。对照组注射后 30 min 内有 4 例 (22.22%)

注射部位出现疼痛, 2 例 (11.11%) 轻度肿胀, 24 h 后症状自行消退。Kuah 等^[2] 试验组一个严重的前房滑囊炎, 由调查人员审议这可能与关节内注射技术有关。杨孝兵等^[5] 发现在对照组发生的不良反应共 3 例 (18.8%), 均为轻度, 未经处理自愈, 试验组

发生的共2例(13.3%)。吕晓霞等^[11]研究报道在进行MSCs移植30 min后,患者关节内有明显的疼痛,查体下肢有关节肿胀,局部疼痛情况,给予非甾体类药物予以镇痛,3~5 d后疼痛肿胀消失,有2例出现局部皮下瘀斑,但1周后自行吸收。对照组中有1例出现局部皮肤丘疹,1例出现局部皮下瘀斑。

3 讨论

膝骨性关节炎是中老年较常见的慢性进行性骨关节病变,主要的原因是关节软骨的退化和破坏。骨头中软骨细胞的自身功能随着年龄的增加退化,导致生长速度变慢以及活性变低。软骨细胞主要覆盖在关节表面,缺乏保护,一旦受损,自我修复能力很有限^[10]。目前,骨性关节的治疗多采用非甾体类镇痛药、物理疗法等延缓疾病进程,无法对软骨细胞进行修复,而对软骨的保护和关节的修复才是最有效的治疗方法。MSCs是人体内一种多能干细胞,在体外、体内均具有向软骨细胞、成细胞分化的能力和具有免疫调节和抗炎能力,同时MSCs还具有低免疫原性,同种异体注射排斥反应低,而且来源充足,容易获得,容易培养扩增且活性好等优点,是目前临床细胞治疗和工程研究最主要和理想的种子细胞^[14,18]。研究^[9,19]发现膝关节内成熟软骨细胞形成的微环境以及分泌的细胞因子可以促进间充质干细胞向软骨细胞的分化,同时间充质干细胞分泌的细胞因子反作用可以促进关节内软骨细胞的增殖和基质合成,防止体外软骨细胞去分化。这表明注射MSCs后,有利于修复中早期膝骨性关节炎患者的软骨损伤。

Al-Najar等^[20]对Ⅱ期和Ⅲ期膝骨性关节炎患者注射体外扩增的间充质干细胞,通过正常化的膝关节损伤和骨关节炎结果评分(KOOS)和磁共振成像(MRI)来测试这些细胞是否具有缓解症状并恢复膝关节软骨的能力。结果表明,至24个月,归一化的KOOS评分显著改善,且MRI测量的平均膝关节软骨厚度显著提高。Freitag等^[21]使用脂肪来源的间充质干细胞治疗早期进行性骨性关节炎的膝骨软骨缺损的患者。MSCs治疗后,西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)和KOOS测量报告显示患者的疼痛和骨关节功能显著改善且重复MRI分析显示有软骨再生情况。本研究对4个报道WOMAC骨关节炎总评分指标文献进行Meta分析。Meta分析结果显示,相对于单纯的玻璃酸钠注射的对照组,玻璃酸钠注射联合间充质干细胞移植治疗

骨关节炎患者后,WOMAC骨关节炎指数总评分显著性降低($P < 0.000 01$)。同时我们对随访时间进行亚组分析显示,与对照组相比,间充质干细胞移植治疗骨关节炎患者后,WOMAC骨关节炎指数总评分在6个月和12个月均显著性下降。Lequesne指数是国际骨关节炎常用的评分标准,评估项目主要包括6大项:膝关节休息痛、运动痛、压痛、肿胀、晨僵、行走能力,能很好的反映患者骨关节的变化情况^[6,15]。本研究通过对Lequesne指数评分进行统计。Meta分析显示,与对照组相比,间充质干细胞移植治疗骨关节炎患者后,Lequesne指数评分显著性降低($P < 0.000 1$)。综上所述,本Meta结果显示,与单纯进行玻璃酸钠注射治疗相比,联合使用MSCs治疗可明显改善膝骨关节炎患者关节疼痛症状和功能障碍情况且间充质干细胞移植治疗骨关节炎后具有一个长期疗效作用。

本研究纳入的14个研究中均未发现严重的不良反应事件,王亚莉等^[3]和吕晓霞等^[11]研究,均是MSCs移植3 h内有关节的肿胀,局部疼痛情况,但给予非甾体类药物镇痛后疼痛肿胀症状均消失。Kuah等^[2]试验组一个严重的前房滑囊炎,由调查人员发现这可能与关节内注射技术有关。其余未发现严重的不良反应事件报道。这初步表明MSCs移植治疗骨关节炎安全性较好。本研究根据文献纳入标准、排除标准及文献质量评分标准,采用Cochrane风险评价表评价其研究质量,纳入的有10个研究详述了随机分配的方法如使用信封进行随机分配,选择性偏倚评估为低风险;7个随机对照试验描述进行了分配隐藏以及对结局评价者实施了盲法,实施偏倚评估为低风险。同时纳入的研究有13篇,数据结果均较为完善,无病例失访的情况报道。Cochrane风险评价表结果表明,所发现纳入的研究偏倚风险较低,结果较可信。

综上所述,本Meta分析结果显示,MSCs移植治疗可明显改善膝骨关节炎患者关节疼痛症状和功能障碍情况且具有一个长期疗效,有较好的应用前景。但MSCs细胞治疗广泛用于临床尚有许多问题需要解决,例如患者注射细胞的次数、每一次间隔的时间以及注射细胞量的选择,都需要大型多中心临床随机试验对治疗结果的高质量证据支持。

参考文献:

- [1] Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Mohyeddin M, et al. Mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis: 5

- years follow-up of three patients[J]. *Int J Rheum Dis*, 2016,19(3):219-25.
- [2] Kuah D, Sivell S, Longworth T, et al. Safety, tolerability and efficacy of intra-articular Progenza in knee osteoarthritis; a randomized double-blind placebo-controlled single ascending dose study[J]. *J Transl Med*, 2018,16(1):49.
- [3] 王亚莉, 金文孝, 刘海燕, 等. 关节腔注射人脐带 MSCs 治疗退行性膝骨关节炎的疗效观察[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2016(12):1472-1477.
- [4] 李梦涛, 曾小峰. 非甾体类抗炎药在骨关节炎及其他疼痛相关治疗的心血管安全性研究进展[J]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2014(6):794-798.
- [5] 杨孝兵, 蒋峰, 张帆, 等. 脐带间充质干细胞治疗严重膝骨关节炎的对照研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2017(3):305-311.
- [6] Vega A, Martin-Ferrero M A, Del C F, et al. Treatment of Knee Osteoarthritis With Allogeneic Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells: A Randomized Controlled Trial[J]. *Transplantation*, 2015,99(8):1681-1690.
- [7] Spasovski D, Spasovski V, Bascarevic Z, et al. Intra-articular injection of autologous adipose-derived mesenchymal stem cells in the treatment of knee osteoarthritis[J]. *J Gene Med*, 2018,20(1):1357-66.
- [8] Hernigou P, Auregan J C, Dubory A, et al. Subchondral stem cell therapy versus contralateral total knee arthroplasty for osteoarthritis following secondary osteonecrosis of the knee[J]. *Int Orthop*, 2018,42(11):2563-2571.
- [9] 侯靖钊, 包洪卫, 肖海祥, 等. 骨髓 PRP 关节腔内注射治疗膝骨性关节炎效果观察[J]. *交通医学*, 2016(1):73-75.
- [10] Lamo-Espinosa J M, Mora G, Blanco J F, et al. Intra-articular injection of two different doses of autologous bone marrow mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: multicenter randomized controlled clinical trial (phase I/II)[J]. *J Transl Med*, 2016,14(1):246.
- [11] 吕晓霞, 黄诚, 尹至, 等. 自体骨髓间充质干细胞移植对膝骨性关节炎的疗效观察[J]. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)*, 2015(2):96-100.
- [12] 甘凤英, 唐琛, 郭迪斌, 等. 间充质干细胞移植治疗膝关节骨关节炎临床观察[J]. *现代诊断与治疗*, 2014(15):3512-3513.
- [13] Aghdami N, Ghorbani L M, Emadedin M, et al. Repeated intra articular injection of bone marrow derived mesenchymal stem cell in knee osteoarthritis: Double blind randomized clinical trial[J]. *Cytotherapy*, 2014,16:S14.
- [14] Vangsness C J, Farr J N, Boyd J, et al. Adult human mesenchymal stem cells delivered via intra-articular injection to the knee following partial medial meniscectomy: a randomized, double-blind, controlled study[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2014,96(2):90-98.
- [15] 谭勇海, 姜苗苗, 于海勇, 等. 关节镜清理联合自体骨髓间充质干细胞移植治疗膝骨关节炎的疗效观察[J]. *中医正骨*, 2013(10):35-38.
- [16] Wong K L, Lee K B, Tai B C, et al. Injectable cultured bone marrow-derived mesenchymal stem cells in varus knees with cartilage defects undergoing high tibial osteotomy: a prospective, randomized controlled clinical trial with 2 years' follow-up[J]. *Arthroscopy*, 2013,29(12):2020-2028.
- [17] 徐友高, 胡居正, 王勇, 等. 骨髓间质干细胞移植治疗膝骨性关节炎的对比研究[J]. *中国临床新医学*, 2009(12):1250-1252.
- [18] Farinazzo A, Angiari S, Turano E, et al. Nanovesicles from adipose-derived mesenchymal stem cells inhibit T lymphocyte trafficking and ameliorate chronic experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *Sci Rep*, 2018,8(1):7473.
- [19] Hildner F, Concaro S, Peterbauer A, et al. Human adipose-derived stem cells contribute to chondrogenesis in coculture with human articular chondrocytes[J]. *Tissue Eng Part A*, 2009,15(12):3961-3969.
- [20] Al-Najar M, Khalil H, Al-Ajlouni J, et al. Intra-articular injection of expanded autologous bone marrow mesenchymal cells in moderate and severe knee osteoarthritis is safe: a phase I/II study[J]. *J Orthop Surg Res*, 2017,12(1):190.
- [21] Freitag J, Shah K, Wickham J, et al. The effect of autologous adipose derived mesenchymal stem cell therapy in the treatment of a large osteochondral defect of the knee following unsuccessful surgical intervention of osteochondritis dissecans-a case study[J]. *BMC Musculoskel et Disord*, 2017,18(1):298.

(收稿日期:2018-08-28)(责任编辑:敖慧斌)