

· 综述 ·

不同支架间充质干细胞治疗膝骨性关节炎现状[△]

巩树伟¹, 马剑雄², 马信龙^{2*}

(1 天津中医药大学研究生院, 天津 301617; 2 天津大学天津医院, 天津 300050)

摘要: 膝骨性关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是一类以软骨退变剥脱为主要特征的退行性骨关节疾病, 在各国发病率均较高。目前治疗 KOA 主要采用阶梯治疗, 近年来以间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 为代表的软骨再生疗法的研究较多。但单纯使用 MSCs 进行关节腔注射后存在存活率与分化率较低的缺点, 因此使用适当的支架对 MSCs 进行搭载意义重大。本文将对不同支架搭载的 MSCs 治疗 KOA 研究进行综述。

关键词: 膝骨性关节炎, 间充质干细胞, 细胞支架, 研究进展

中图分类号: R683.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2022) 03-0230-05

Current researches on different scaffolds with mesenchymal stem cells for treatment of knee osteoarthritis // GONG Shu-wei¹, MA Jian-xiong², MA Xin-long^{2*}. 1 Postgraduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 2 Tianjin Hospital, Tianjin University, Tianjin 300050, China

Abstract: Knee osteoarthritis (KOA) is a kind of degenerative joint diseases mainly characterized by cartilage degeneration and loss. The incidence of KOA is high in all countries around the world. Currently, step therapy is the main strategy for KOA, among which cartilage regeneration therapy represented by mesenchymal stem cells (MSCs) has been widely studied in recent years. However, there are disadvantages of low survival rate and differentiation rate after joint cavity injection of MSCs alone. Therefore, it is of great significance to use appropriate scaffolds to carry MSCs. This article will review the current treatment of KOA with MSCs embedded on different scaffolds.

Key words: knee osteoarthritis, mesenchymal stem cells, cell scaffold, research progress

膝骨性关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是一类以膝关节疼痛, 肿胀功能受限为特征的退行性疾病, 也是造成中老年行动能力下降的主要原因之一^[1]。目前 KOA 在各国发病率均较高^[2, 3], 我国表现出症状的 KOA 患者占总人口的 8.1%, 而其中 80 岁以上的老年人中患病率接近 50%^[4]。

软骨改变, 骨质增生, 滑膜炎症是 KOA 的主要病理表现, 其中以软骨和软骨下骨的退变最为突出。研究认为 KOA 发病早期的软骨损伤仍属于可逆转状态, 但若没有得到足够的重视与良好的治疗, KOA 中晚期软骨往往无法修复, 导致病情逐渐加重。因此, 疾病的早期发现与治疗意义重大^[5], 间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 作为一种有效的中早期软骨修复治疗近年来被大量研究。

1 MSCs 作为一种多能干细胞可使关节软骨再生

MSCs 是一种多能成体干细胞, 可在一个较高的频率里增值, 且可以分化不同种类的其他细胞, 种类涉及骨与软骨、体内各类器官、神经细胞等^[6]。除具有高增值率和分化潜能外, MSCs 还具有分泌一些活性因子的能力, 其中以外泌体功能最强。研究发现 MSCs 来源的外泌体可以明显减轻 KOA 的炎性水平, 增强软骨细胞增殖, 调节关节内免疫反应^[7]。

2 目前 MSCs 治疗膝骨性关节炎的弊端

近年来, 随着 MSCs 研究的逐步深入, 发现其也具有一定缺点。研究发现, 将 KOA 患者的关节液与细胞培养液混合后进行 MSCs 体外培养, 发现可明显降低 MSCs 的活性, 降低 MSCs 分泌活性物质的能力。同时发现 KOA 患者来源的滑膜组织也会抑制 MSCs 的软骨分化能力^[8]。另有研究表明, 由于 KOA

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2022.03.08

[△]基金项目: 国家自然科学基金项目 (编号: 11772226, 81871777, 81572154); 天津市科技计划项目 (编号: 18PTLCSY00070, 16ZXZNGX00130)

作者简介: 巩树伟, 博士研究生, 研究方向: 骨关节炎与骨代谢疾病, (电话) 13163006770, (电子信箱) dashudocor@163.com

* 通信作者: 马信龙, (电子信箱) 892158070@qq.com

关节腔内存在比健康人更多的关节液, 这些关节液对周围组织的压迫会导致组织缺血缺氧加重, 减少细胞有氧代谢, 促进关节内酸性环境恶化^[9]。Luo等^[10]认为膝关节内的酸性环境对MSCs的功能有明显的抑制作用。这些研究说明KOA关节内环境并不适合MSCs增殖与分化, 因此寻找一种合适的培养支架十分重要。

3 目前MSC培养支架的意义以及类型

为确保MSCs种植于关节腔后的存活率, 最大程度发挥出MSCs的软骨修复能力, 目前支架已经十分普遍地用于MSCs治疗KOA的各项研究中。支架的主要作用是为MSCs提供稳定环境, 使细胞在支架上更好地存活, 维持其表型并合成所有必要的分子和蛋白质。因此, 首先所有干细胞支架材料都具有一定的基本特征, 其中包括高孔隙率、较大的表面积、表面刚性、特定的三维形状和生物降解性; 其次由于支架的主要功能之一是引导细胞生长, 因此材料必须提供足够的细胞粘附, 且有利于细胞迁移^[11]。

3.1 胶原支架

由于胶原是构成软骨细胞外基质的主要成分, 因此该支架是目前最常见的一类MSCs培养支架。胶原支架具有多层开放性结构, 并且胶原酶可将其降解, 降解产物无毒性, 这些优势均为胶原材料作为一种优秀的MSCs支架奠定了基础。

3.1.1 I型胶原支架

由于I型胶原大量存在于骨骼组织中, 常用于搭载MSCs进行骨缺损研究, 因此使用I型胶原进行软骨细胞诱导研究较少, 但Zscharnack^[12]和Tangni^[13]的研究均发现I型胶原支架有一定的促进MSCs向软骨细胞分化作用, 并且两位研究者认为不同氧的浓度可以刺激MSCs的软骨分化, Zscharnack^[12]认为在较为缺氧的5%氧浓度下可更好地促进MSCs的软骨诱导, 但Tangni^[13]认为在I型胶原支架培养下使用前期常规氧(21%), 后期缺氧(<5%)培养可更好地促进MSCs的软骨诱导。上述研究说明虽然I型胶原支架在骨缺损领域使用较多, 但也有一定促进软骨细胞增殖分化的作用。

3.1.2 II型胶原支架

作为软骨细胞外基质的主要组成成分, II型胶原细胞支架培养MSCs在近年来被大量研究, Wei等^[14-16]的研究均认为无论将骨髓或脐血来源的MSCs种植于II型胶原细胞支架后, 该支架都具有促进

MSCs附着生长的作用, 在动物实验中检测发现有II型胶原和糖胺聚糖等软骨细胞标志蛋白的表达, 缺损处新的软骨形成。Nakamuta等^[17, 18]进一步研究发现在共培养中添加转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)以及胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)在II型胶原支架促进MSCs软骨化的过程中起了重要作用。

王瑾等对I型胶原以及II型胶原对MSCs分化的影响进行研究, 发现在两种支架培养下, SOX9、I型、II型胶原及蛋白聚糖的基因、蛋白表达均明显上升, 但所有指标都以II型胶原表达上升更为明显。Tamaddon、陈辉等^[20]的研究印证了上述结论, 证明II型胶原支架相比于I型胶原支架更能促进软骨形成。因此II型胶原对于MSCs向软骨分化是一种十分适宜的细胞支架。

3.2 透明质酸支架

透明质酸(hyaluronic acid, HA)是一类优秀的天然聚合物支架材料, 在临床中常作为关节内液体润滑剂, 目前美国骨科医师协会发布的指南仍建议使用HA对KOA进行治疗^[5]。

在过去的十几年中, 对这一类天然支架运载MSCs治疗KOA进行了大量的研究。Lang等^[21]研究发现MSCs联合HA注射相比于单纯MSCs以及HA可更好的修复比格犬KOA的软骨损伤。Amann^[22]发现上调复合支架中HA的含量极大地影响了MSCs的增殖能力、细胞活力和机械性能。并且随着HA含量的增加, MSCs分泌的糖胺聚糖显著增加, 这说明HA对MSCs的软骨分化能力有明显作用。

由于对HA支架研究较早, 因此在临床中已经使用HA作为支架联合MSCs治疗KOA, Yong-Beom Park进行了一项为期7年的临床随机对照研究, 发现经MSCs和HA支架治疗的KOA患者, 在治疗后12周的关节镜检查中观察到已存在较为成熟的新生软骨组织, VAS和IKDC评分在24周时开始改善, 1年时的新生软骨组织学表现为透明样软骨, 3年时MRI显示再生软骨持续存在, 并且经过改善的临床结果在7年的随访中保持稳定。该实验说明HA联合MSCs再生的软骨临床疗效较为持久^[23]。

3.3 纤维蛋白

同样作为天然的生物材料, 纤维蛋白与透明质酸性质类似, 无毒性, 具有三维结构和一定的吸附能力。童培建^[24]将MSCs与纤维蛋白凝胶制成凝胶复合物, 并将其接种于兔KOA软骨缺损处, 发现MSCs与纤维蛋白凝胶复合物能诱导MSCs向软骨细

胞分化,并能修复损伤的关节软骨。进一步研究发现使用 TGF- β 1 可增强基于纤维蛋白支架的 MSCs 体外分化软骨。

3.4 β -磷酸三钙支架

β -磷酸三钙支架材料是新近发展的一种干细胞培养支架,其成分与正常人体中骨骼矿物质组成类似,在体内降解产物被组织吸收,不产生毒性。因此可作为一种 MSCs 支架材料置入关节腔内。Sun、陈竹生等^[25, 26]大量研究均证实 β -磷酸三钙支架可促进 MSCs 的增殖分化。

依据上述研究基础,Chu^[27]利用 MSCs 的粘附能力开发了一种新型的基于 β -磷酸三钙支架的骨髓 MSCs 快速富集系统。这套系统可以将干细胞的筛选,富集和重组与替代材料结合到一个操作过程中。这种新颖的系统不仅简化了基于 MSCs 的生物材料的制备过程,而且降低了治疗成本。其研究结果发现在该系统下 MSCs 散布且均匀,不会影响细胞活力,展现了较为满意的生物相容性,在动物实验中 MSCs 生物活性较强。

3.5 氧化石墨烯支架

石墨烯和氧化石墨烯 (graphene oxide, GO) 也是一类优良的,无毒的干细胞培养材料,GO 表面的氧官能团不仅赋予 GO 亲水性,而且还赋予了分散性和与聚合物的相容性。因此,GO 可以分散在各种常用的有机溶剂中,形成稳定的 GO 悬浮液,目前研究认为 GO 悬浮液可以有效促进 MSCs 的软骨分化。由于大部分 MSCs 细胞支架粘附力较低且以水为介质,当注射于关节内常流于关节最低点,而不是软骨损伤部位。但 GO 作为有很强吸附性的碳家族成员很好的解决了这个问题。因此 Choe^[28]认为氧化石墨烯膜是调节多种 MSCs 结构和功能的有效培养平台。

GO 作为一种固体润滑剂还可改善关节内润滑环境。临床常见的液体润滑剂注射于关节内具有较短的代谢周期。因此,在载荷条件下和长期的代谢过程中,液体润滑剂不能有效地降低摩擦损伤。GO 固体关节润滑剂在缓解骨关节炎疼痛方面可能具有显著的优势,可降低关节运动时的内阻尼^[29]。这些特性使得 GO 在细胞支架的基础上还可以作为关节固体润滑剂,既可促进 MSCs 增殖分化的同时还可以改善关节内润滑环境,这也是其他支架不具有的优势。

3.6 复合支架

3.6.1 聚乳酸-羟基乙酸 (Poly-lactic-co-glycolic acids, PLGA) 支架

PLGA 作为复合型支架的代表,由聚乙醇酸和聚

乳酸共同组成。PLGA 具有生物降解性,可以在活体中降解,免疫原性低,并且可以高效运载细胞作用于靶组织,通过细胞驻留和细胞分化,最终在软骨缺损区域形成软骨,与周围组织同化。

Toyokawa^[30]将 PLGA 单独置入兔骨软骨缺损模型的受累关节内,发现其可使软骨缺损修复,该研究发现宿主关节内自身的内源性 MSCs 可以粘附在 PLGA 上,进而可发挥对关节软骨损伤的修复。该项研究的发现尤为重要,目前临床中使用 MSCs 治疗 KOA 的重要的一步是制作自体或外源性 MSCs,但该文文献的结果表示,使用 PLGA 作为 MSCs 的支架治疗 MSCs 时即可省略上述步骤,PLGA 可对自源性 MSCs 进行调动,粘附即可对软骨进行修复。

3.6.2 以明胶为基础的复合支架

明胶是一种从胶原蛋白水解而得的蛋白质,是细胞外基质的主要成分之一,虽然明胶不具有毒性,有较好的 3D 结构和吸附性,但由于明胶易形变,不能承载过大外力,因此目前研究常使用明胶复合支架来运载 MSCs。Shi^[31]使用丝素蛋白和明胶相组合设计了一种结构和功能优化的支架,极大平衡了机械性能和降解速率,以促进 MSCs 形成软骨,在研究中发现这种复合支架不仅促进了骨髓 MSCs 的增殖、分化和细胞外基质生产,而且还为新软骨形成提供了机械保护,起了一定的屏障作用。这对较为脆弱的新生透明软骨意义重大。

Chen^[32]采用 3D 打印技术制作了软骨细胞外基质与甲基丙烯酸明胶复合支架,这种支架针对于外泌体进行运输,且有更好的靶向性。研究发现这种基于明胶的复合支架有效地恢复了软骨细胞线粒体功能障碍,增强了软骨细胞迁移,并使滑膜巨噬细胞对 M2 表型的反应极化。动物实验中 3D 打印支架可明显促进受损关节软骨再生。

3.6.3 其他复合支架

由于单一支架相比于复合支架往往存在劣势,因此目前干细胞修复软组织的组织工程研究往往基于碳水化合物支架(琼脂糖,藻酸盐,壳聚糖/甲壳素和透明质酸盐)、蛋白质的支架(胶原蛋白,纤维蛋白和明胶)以及人造聚合物(聚乙醇酸,聚乳酸,聚乙二醇和聚己内酯)的组合。这种复合支架可以在结构和功能上取长补短,更好地促进 MSCs 的增殖和软骨分化。

4 小 结

目前随着对 MSCs 的细胞实验、临床前及临床实

验的不断深入, 基于干细胞的再生医学在治疗 KOA 疾病方面逐渐呈现出其独特优势。由于 MSCs 在关节腔内的修复作用仍然受到一些因素的限制, 因此寻求一种适宜的干细胞培养支架意义十分重大, 先前的研究利用组织工程技术将不同支架与 MSCs 进行搭载实验, 发现胶原、透明质酸等单体支架, 以及碳水化合物支架、蛋白质的支架以及人造聚合物组成的复合支架可以显著地促进 MSCs 的增殖以及分化能力。虽然这些初步研究显示了良好的搭载效果, 但未来仍需进一步优化 MSCs 与载体的安全性和有效性。

参考文献

- [1] 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 [J]. *Arthritis Care Res*, 2020, 72 (2): 1-89.
- [2] O'Neill TW, McCabe PS, Mcbeth J. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of osteoarthritis [J]. *Baillière's Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2018, 32 (2): 12-19.
- [3] Kremers HM, Larson DR, Crowson CS, et al. Prevalence of total hip and knee replacement in the United States [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2019, 97 (17): 1386-1397.
- [4] 帖小佳, 郑如庚, 赵梦, 等. 中国中老年人膝关节骨关节炎患病率的 Meta 分析 [J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22 (4): 650-656.
- [5] Carlson VR, Ong AC, Orozco FR, et al. Compliance with the aaos guidelines for treatment of osteoarthritis of the knee: a survey of the american association of hip and knee surgeons [J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2017, 26 (3): 1-23.
- [6] Fu X, Liu G, Halim A, et al. Mesenchymal stem cell migration and tissue repair [J]. *Cells*, 2019, 8 (8): 784.
- [7] Wu J, Kuang L, Chen C, et al. miR-100-5p-abundant exosomes derived from infrapatellar fat pad MSCs protect articular cartilage and ameliorate gait abnormalities via inhibition of mTOR in osteoarthritis [J]. *Biomaterials*, 2019, 26 (1): 87-100.
- [8] Murphy JM, Fink DJ, Hunziker EB, et al. Stem cell therapy in a caprine model of osteoarthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48 (12): 3464-3474.
- [9] Zhang L, Zhang L, Huang Z, et al. Increased HIF-1 α in Knee osteoarthritis aggravate synovial fibrosis via fibroblast-like synovio-cyte pyroptosis [J]. *Oxidative Med Cell Longevity*, 2019, 2019: 1-11.
- [10] Luo P, Gao F, Niu D, et al. The Role of autophagy in chondrocyte metabolism and osteoarthritis: a comprehensive research review [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 19 (2): 1-7.
- [11] Pavia FC, Bella MAD, Brucato V, et al. A 3D-scaffold of PLLA induces the morphological differentiation and migration of primary astrocytes and promotes the production of extracellular vesicles [J]. *Molecular Med Rep*, 2019, 20 (2): 1-8.
- [12] Zscharnack M, Poesel C, Galle J, et al. Low oxygen expansion improves subsequent chondrogenesis of ovine bone-marrow-derived mesenchymal stem cells in collagen type I hydrogel [J]. *Cells Tissues Organs*, 2009, 190 (2): 81-93.
- [13] Tangni GL, Mélanie D, Magalie H, et al. Hypoxia is a critical parameter for chondrogenic differentiation of human umbilical cord blood mesenchymal stem cells in type I/III collagen sponges [J]. *Int J Molecular Gen*, 2017, 18 (9): 11-16.
- [14] Wei X, Liu B, Liu G, et al. Mesenchymal stem cell-loaded porous tantalum integrated with biomimetic 3D collagen-based scaffold to repair large osteochondral defects in goats [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10 (1): 72.
- [15] Li YY, Cheng HW, Cheung KMC, et al. Mesenchymal stem cell-collagen microspheres for articular cartilage repair: Cell density and differentiation status [J]. *Acta Biomaterialia*, 2014, 10 (5): 1919-1929.
- [16] Farrell E, O'Brien FJ, Doyle P, et al. A collagen-glycosaminoglycan scaffold supports adult rat mesenchymal stem cell differentiation along osteogenic and chondrogenic routes [J]. *Tissue Eng*, 2006, 12 (3): 459-463.
- [17] Nakamuta Y, Arahira T, Todo M. Effects of culture conditions on the mechanical and biological properties of engineered cartilage constructed with collagen hybrid scaffold and human mesenchymal stem cells [J]. *J Mater Sci*, 2019, 30 (10): 119.
- [18] Liang Y, Idrees E, Szojka AR, et al. Chondrogenic differentiation of synovial fluid mesenchymal stem cells on human meniscus-derived decellularized matrix requires exogenous growth factors [J]. *Acta Biomaterialia*, 2018, 80 (1): 131-143.
- [19] 王瑾, 陈其昕, 陶轶卿, 等. 不同胶原支架对髓核间充质干细胞分化的影响 [J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2015, 25 (6): 541-548.
- [20] Tamaddon M, Burrows M, Ferreira SA, et al. Monomeric, porous type II collagen scaffolds promote chondrogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 43-51.
- [21] Lang L, Xin D, Zhaoxin F, et al. Mesenchymal stem cells in combination with hyaluronic acid for articular cartilage defects [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 99-100.
- [22] Amann E, Wolff P, Brel E, et al. Hyaluronic acid facilitates chondrogenesis and matrix deposition of human adipose derived mesenchymal stem cells and human chondrocytes co-cultures [J]. *Acta Biomaterialia*, 2017, 52 (1): 130-144.
- [23] Park YB, Ha CW, Lee CH, et al. Cartilage regeneration in osteoarthritic patients by a composite of allogeneic umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells and hyaluronate hydrogel: results from a clinical trial for safety and proof-of-concept with 7 years of extended follow-up [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6 (2): 613-621.
- [24] 童培建, 厉驹, 季卫锋, 等. 骨髓基质干细胞修复软骨缺损的实验研究 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2007, 15 (22): 1730-1734.
- [25] Sun TT, Man ZT, Peng CL, et al. A specific affinity cyclic peptide enhances the adhesion, expansion and proliferation of rat bone

- mesenchymal stem cells on β tricalcium phosphate scaffolds [J]. *Mole Med Rep*, 2019, 20 (2) : 1157-1166.
- [26] 陈竹生, 吕玉明, 张兵. 纳米 β -磷酸三钙/I、II型胶原层状支架复合骨髓间充质干细胞修复膝关节骨软骨缺损[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14 (42) : 7797-7801.
- [27] Chu WX, Gan YK, Zhang YF, et al. Mesenchymal stem cells and porous β -tricalcium phosphate composites prepared through stem cell screen-enrich-combine (biomaterials) circulating system for the repair of critical size bone defects in goat tibia [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9 (1) : 157-159.
- [28] Choe G, Kim SW, Park J, et al. Anti-oxidant activity reinforced reduced graphene oxide/alginate microgels: mesenchymal stem cell encapsulation and regeneration of infarcted hearts [J]. *Biomaterials*, 2019, 2 (5) : 119-123.
- [29] Liu A, Wang P, Zhang J, et al. Restoration effect and tribological behavior of hyaluronic acid reinforced with graphene oxide in osteoarthritis [J]. *J Nanoence Nanotechnol*, 2019, 19 (1) : 91-97.
- [30] Toyokawa N, Fujioka H, Kokubu T, et al. Electrospun synthetic polymer scaffold for cartilage repair without cultured cells in an animal model [J]. *Arthroscopy*, 2010, 26 (3) : 375-383.
- [31] Shi W, Sun M, Hu X, et al. Structurally and functionally optimized silk fibroin - gelatin scaffold using 3D printing to repair cartilage injury in vitro and in vivo [J]. *Adv Mater*, 2017, 29 (29) : 1-7.
- [32] Chen P, Zheng L, Wang Y, et al. Desktop-stereolithography 3D printing of a radially oriented extracellular matrix/mesenchymal stem cell exosome bioink for osteochondral defect regeneration [J]. *Theranostics*, 2019, 9 (9) : 1-9.

(收稿:2021-04-19)
(本文编辑: 宁桦)

读者·作者·编者

如何提高向本刊投稿的成功率

为了提高向本刊投稿的成功率,避免稿件反复修改而延长刊用周期,投稿前一定要认真研读本刊近期出版的杂志,特别是应检索相关内容的文章,并注意参考其内容。可登录中国矫形外科杂志官网(<http://jxwk.ijournal.cn>)点击“期刊浏览”栏目,按提示阅读。在网站首页点击来稿要求,即可查看最新的《中国矫形外科杂志》稿约,在下载区查看2021年本刊各栏目样稿,并按照稿约及样稿的要求书写。稿件格式一定要按拟投栏目的格式要求撰写,字数、图表、参考文献要完全符合相应栏目要求。在投稿系统上传稿件的同时,必须上传2个基本附加文件(单位介绍信、学术诚信承诺书)。如有基金支持一定要标注清楚,在读研究生、住院医师投稿必须要有导师和上级医师推荐信。

除以上附加文件外,如作者能提供同行专家推荐意见(2名),对文稿内容的科学性、创新性、实用性、可读性做出评价。可提升本刊来稿审评效率,缩短审稿周期,使优质稿件尽快发表。

以上附加文件的参考样式请登录本刊中国矫形外科杂志官网(<http://jxwk.ijournal.cn>)首页下载专区下载。填写并签名或加印章后,需制成JPG或PDF文件,上传至本刊投稿系统,或将原件快递至编辑部。必备文件齐全后,本刊方对稿件进行处理。

投稿步骤如下:

(1) 点击网站左侧“作者登录”按钮。(2) 输入您已注册的账号及密码。(3) 如您不需要修改您的信息,请点击下一步跳过。(4) 点击页面左侧“投稿”按钮。(5) 依次点击“下一步”及“已阅读并同意”。(6) 上传全文。(7) 在附件中上传单位介绍信、学术诚信承诺书、基金证明文件、导师推荐信(适用于在读研究生)、上级医师推荐信(适用于高级职称以下人员),以及同行评议函(限非本单位专家)。文中有图片时,必须将每一个独立画面的图像文件,以高清质量(300dpi)的JPG格式,按在正文中的名称,如:1a, 1b, 3c等命名文件,在附件中同时上传。然后点击下一步。(8) 填写稿件基本信息,完成投稿。

中国矫形外科杂志编辑部
2022年1月25日