

· 荟萃分析 ·

脂肪源性血管基质组份治疗膝骨性关节炎的荟萃分析[△]

李杰¹, 李晋¹, 门宏亮¹, 罗浩¹, 孙铭¹, 金希², 王铁³, 张利恒^{1*}

(1. 吉林省人民医院, 长春 130000; 2. 长春中医药大学, 长春 130000; 3. 江苏瑞思坦生物科技有限公司, 江苏苏州 215000)

摘要: [目的] 采用荟萃分析方法评价膝关节内注射脂肪源性血管基质组份 (stromal vascular fraction, SVF) 治疗膝骨性关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 的临床疗效。[方法] 检索 2022 年 7 月 29 日之前在 PubMed、Web of Science 发表的相关文章, 阅读全文提取效应量, 采用 STATA 14.2 软件进行荟萃分析。[结果] 从检索到的 176 篇文献中选出 12 篇, 共 401 例患者, 荟萃分析结果显示, 与治疗前相比, 治疗后 VAS 评分 ($MD=-2.944, 95\%CI -3.295\sim-2.539, P<0.001$)、随访时间不足 12 个月 WOMAC 评分 ($MD=-16.676, 95\%CI -17.536\sim-15.817, P<0.001$)、术后 18 个月 WOMAC 评分 ($MD=-32.940, 95\%CI -34.563\sim-31.317, P<0.001$) 均显著降低。无严重不良事件发生。[结论] 基于目前可用的有限证据, SVF 注射能在短期内降低 KOA 患者的 VAS 和 WOMAC 评分, 提示其对 KOA 患者的疼痛及关节功能障碍有确切疗效, 同时无严重不良事件。

关键词: 膝关节骨性关节炎, 脂肪源性血管基质组份, 疼痛视觉模拟量表评分, 西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数
中图分类号: R684.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2024) 21-1959-06

Intraarticular injection of adipose-derived stromal vascular fraction for knee osteoarthritis: a meta-analysis // Li Jie¹, Li Jin¹, Men Hong-liang¹, Luo Hao¹, Sun Ming¹, Jin Xi², Wang Tie³, Zhang Li-heng¹. 1. Jilin Provincial People's Hospital, Changchun 130000, Jilin, China; 2. Changchun University of Traditional Chinese Medicine, Changchun 130000, Jilin, China; 3. Jiangsu Ruistan Biotechnology Co., LTD, Suzhou 215000, Jiangsu, China

Abstract: [Objective] To evaluate the clinical efficacy of intraarticular injection of adipose-derived stromal vascular fraction (SVF) in the treatment of knee osteoarthritis (KOA) by meta-analysis. **[Methods]** The relevant articles published in PubMed and Web of Science before July 29, 2022 were retrieved, and data were extracted after reading the full text. STATA 14.2 software was used for meta-analysis. **[Results]** This meta-analysis included 12 out of 176 retrieved articles with a total of 401 patients involved. As results of the analysis, the VAS score after treatment ($MD=-2.944, 95\%CI -3.295\sim-2.539, P<0.001$), the WOMAC score with follow-up less than 12 months ($MD=-16.676, 95\%CI -17.536$ to -15.817), the WOMAC score ($MD=-32.940, 95\%CI -34.563\sim-31.317, P<0.001$) at 18 months after the operation was significantly decreased compared with those before treatment. No serious adverse events reported in any papers. **[Conclusion]** Based on the limited evidence currently available, SVF injection can reduce VAS and WOMAC scores in patients with KOA in the short term, suggesting that it is effective for pain and joint dysfunction in patients with KOA without serious adverse events.

Key words: knee osteoarthritis, adipose-derived stromal vascular fraction, pain visual analogue scale score, Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index

膝关节骨性关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是最常见的与软骨退变相关的肌肉骨骼疾病, 据世界卫生组织调查显示, 60 岁以上人群中超过 10% 的人患有 KOA^[1], KOA 是全球范围内人类致残的主要原因之一, 其发病率随着年龄的增长呈指数增长^[2, 3]。KOA 的传统保守治疗包括药物干预 (如非甾体抗炎药和氨基葡萄糖)、物理治疗、体重管理以及关节内注射 (如皮质类固醇、透明质酸盐和富血小板血浆

(platelet-rich plasma, PRP)。对于手术治疗来说, 全膝关节置换术 (total knee arthroplasty, TKA) 是目前公认的治疗晚期膝关节骨性关节炎最有效的手术方式, 能够有效矫正膝关节畸形、改善症状^[4]。

近年来, 随着细胞疗法的逐渐兴起, 自体脂肪来源的血管基质组份 (stromal vascular fraction, SVF) 在 KOA 的软骨修复领域越来越受到重视, SVF 可通过微创吸脂手术获得, 具有制备简单、经济、并发症发

DOI:10.20184/j.cnki.Issn1005-8478.110092

△基金项目: 吉林省卫生健康科技能力提升项目 (编号: 2021LC055)

作者简介: 李杰, 医师, 硕士研究生, 研究方向: 运动医学, (电子信箱) li692156177@163.com

* 通信作者: 张利恒, (电子信箱) 1987174487@qq.com

生率低等优点^[5]，同时与传统间充质干细胞（mesenchymal stem cell, MSC）技术相比，SVF中脂肪源性干细胞（adipose-derived stem cells, ADSCs）的含量更高^[6-8]。SVF是由杜克大学的Zuk^[9]于2001年首次发现并命名^[12]，它是脂肪源性干细胞、内皮祖细胞、内皮细胞、巨噬细胞、平滑肌细胞、淋巴细胞、周细胞等组分的混合物。

许多研究表明，注射SVF治疗膝关节骨性关节炎时，SVF可以与多种细胞成分和生物活性因子相互作用，实现细胞增殖、归巢、新生血管和抗炎等功能。使用SVF治疗膝关节骨性关节炎的第一次临床试验是在2011年由Pak等^[10]进行的，取得了良好的疗效。随后，Michalek等^[11]的多中心随机试验探索证实了关节内注射SVF治疗膝关节骨性关节炎患者的安全性和有效性。因此，本研究遵循系统评价和荟萃分析的首选报告项目（preferred reporting items for systematic reviews and meta-Analyses, PRISMA）指南进行荟萃分析，以系统评价SVF注射治疗膝关节骨性关节炎的疗效和安全性^[12]。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准：（1）研究对象：膝关节骨性关节炎K-L分级1~4级；（2）干预措施：膝关节内注射SVF联合或不联合关节镜手术；（3）对照：未明确定义；（4）结果：疼痛视觉模拟评分（visual analogue scale, VAS）及西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数（Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, WOMAC），随访4周以上。

排除标准：（1）病例报告、致编辑的信、会议论文；（2）动物研究和体外研究；（3）5例以下患者的试验；（4）联合注射除SVF外的其他药物或干预措施；（5）SVF注射合并除关节镜外的其他手术。

删除重复文献后，根据确定的纳入和排除标准筛选可能相关的文章。两位审查员根据标题和摘要独立确定符合标准的研究，然后阅读文章并对其进行系统评估。审查过程中的任何分歧都需要由两位审查员讨论，如果不能达成共识，则需要征求第3位审查员的意见。为了确保纳入所有相关研究，在符合纳入条件文章的参考文献中手动搜索并回顾了所有相关的临床研究。

1.2 检索策略

本荟萃分析已在Propero（CRD42022355381）上

注册。图1描述了文章搜索的PRISMA流程图。由两位评价者独立搜索和筛选2022年7月29日之前发表的PubMed、Web of Science上潜在合格研究的文章，使用医学主题（Mesh）术语，检索词：stromal vascular fraction, knee osteoarthritis, injection；在每个数据库中检索文献的限制条件分别是临床研究、同行评议和发表在任何期刊上。文献检索仅限于英文。

1.3 文献筛选数据提取与评估

数据提取由两名审查员进行，使用Excel表格从文章中提取数据。提取的数据包括：（1）研究特征（作者、发表年份、研究设计和样本量）；（2）患者特征[年龄、性别、体重指数、Kellgren-Lawrence（K-L）分级系统的膝关节骨性关节炎程度^[13]、注射后康复计划、不良事件或并发症]；（3）干预特征；（4）结果数据，主要结果指标为VAS评分，次要结果指标WOMAC评分。提取末次随访时平均值的连续变量。

使用Cochrane偏倚风险评估工具对纳入的随机对照试验（randomized controlled trial, RCT）进行质量评估，并将结果分为低偏倚风险、高偏倚风险和不明确偏倚风险^[14]。非随机对照试验方法学评价指数（methodological index for nonrandomized studies, MINORS）基于12个项目来评估非随机对照试验（观察性研究），每个项目的得分分别为0（未报告）、1（已报告但不足）或2（已报告且充分）^[15]。非对照研究满分为16分，对照研究满分为24分。此过程由1位审查员执行，并由另一位审查员检查。两位审查员之间的分歧应通过讨论解决，直到达成共识。

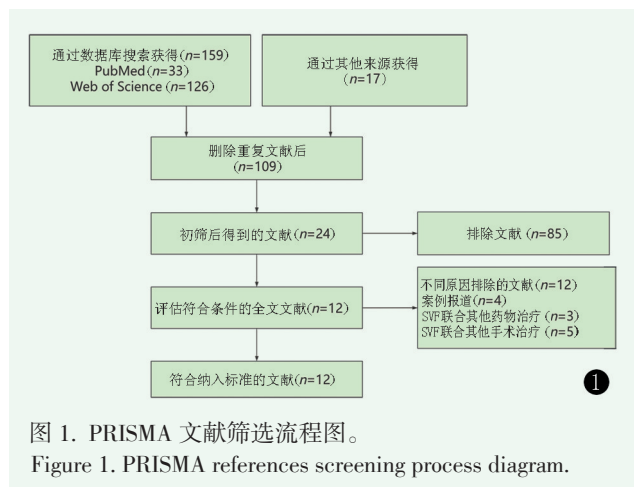
1.4 统计学方法

均采用STATA 14.2软件进行统计分析。连续变量的变化值使用加权均数差值（weighted mean difference, WMD）和95%可信区间（confidence intervals, CI）表示。如果研究中缺少标准差，则使用预先设计的方法来估计^[16]。二分变量用比率、加权平均差（WMD）和95%CI表示。用Cochrane Q和Higgins I²评价纳入研究之间的统计学异质性。当I²>50%时，采用随机效应模型进行荟萃分析，当I²<50%时，采用固定效应模型。使用漏斗图和Egger's检验评估可能的发表偏倚。通过亚组分析探索异质性的来源。P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 检索结果

从 2 个数据库 ($n=159$) 和引文检索 ($n=17$) 中共检索到 176 篇文献, 利用自动化筛选工具排除 67 个重复研究, 通过阅读标题、摘要和全文, 排除 85 篇研究。因病例报道 ($n=4$) 和不合格干预 ($n=8$) 排除 12 篇研究。最终纳入 12 篇研究。具体筛选流程图见图 1。



2.2 纳入研究的基本特征

本研究共纳入 401 例患者, 平均年龄 59.9 岁。所有研究都报道了 KOA 的 K-L 分级为 1~4, 基本特征包括作者、发表年份、研究设计和样本量, 以及患者的年龄、性别和体重指数、膝关节炎分期、观察指标、质量评价。纳入研究的基本特征见表 1。

用 Cochrane 偏差风险评估工具对 3 项随机对照试验进行评估, 其中 1 项研究具有中等风险的偏倚, 2 项研究具有高风险的偏倚。9 项为非对照研究, MINORS 平均得分为 11.2 分, 认为研究的质量良好。

2.3 荟萃分析结果

2.3.1 VAS 评分

治疗前后 VAS 评分见表 2。11 篇文献报道了治疗前后 VAS 评分的变化。各研究治疗前后 VAS 评分结果见表 2^[17-27]。异质性检验显示, 各研究之间存在异质性 ($I^2>50\%$, $P<0.001$), 采用随机效应模型进行荟萃分析。结果表明, 治疗后 VAS 评分显著低于治疗前 ($MD=-2.944$, $95\%CI -3.295\sim-2.539$, $P<0.001$)。

表 1. 纳入文献的基本特征

Table 1. Basic features of the included literatures

作者	年份	总例数 (男/女)	随访 (月)	年龄 (岁)	体重指数 (kg/m ²)	K-L 分级	观测指标	质量评价
Zhang ^[19]	2022	47 (18/29)	12	50.8±10.9	22.7±3.7	2~3	①	高风险
Zhang ^[19]	2022	48 (20/28)	12	52.9±9.4	23.6±4.2	2~3	①	高风险
Hong ^[25]	2018	16 (3/13)	12	52.0±8.6	26.3±1.8	2~3	①	中风险
Hong ^[25]	2018	16 (3/13)	12	52.0±8.6	26.3±1.8	2~3	①	中风险
Zhang ^[27]	2022	56 (14/42)	12	54.0±13.7	23.7±3.0	2~3	①②	高风险
Fodor ^[17]	2015	6 (1/5)	12	59.0±7.3	-	1~3	①②	11 分
Yokota ^[18]	2017	13 (2/11)	6	74.5±5.4	23.0±2.2	3~4	①②	11 分
Tsubosaka ^[20]	2020	57 (41/16)	12	69.4±6.9	25.1±3.1	2~4	①②	12 分
Hudetz ^[21]	2019	20 (15/5)	12	-	-	3~4	①②	10 分
Koh ^[22]	2013	30 (5/25)	24	70.3	-	2~4	①	12 分
Roato ^[23]	2018	20 (9/1)	18	59.6±10.5	25.1±3.8	1~3	①②	10 分
Hudetz ^[24]	2017	17 (12/5)	12	69.0±12.0	-	2~4	①	12 分
Adriani ^[26]	2017	30 (12/8)	12	63.3±5.3	25.1±1.7	1~4	①②	12 分
Papalia ^[28]	2020	7	12	60.5±15	25.6±5.5	2~3	②	11 分

注: HA, 透明质酸钠 (hyaluronic Acid); ①VAS 评分; ②WOMAC 评分。

2.3.2 WOMAC 评分

8 篇文献报道了治疗前后 WOMAC 评分的变化^[17, 18, 20-3, 26-28]。各研究治疗前后 WOMAC 评分的详细数据见表 2。异质性检验显示, 各研究存在较大的异质性 ($I^2>50\%$, $P<0.001$)。在研究异质性来源时, 发现 Roato 等^[23]的末次随访时间为术后 18 个月, 而其他研究的末次随访时间不足 12 个月。因此, 根据不同的随访时间进行亚组分析, 将随访时

间不足 12 个月列为亚组 1, 将随访时间为术后 18 个月列为亚组 2, 结果显示异质性显著降低 ($I^2=0.00$), 提示随访时间是异质性的来源之一。亚组 1 治疗后 WOMAC 评分显著降低 ($MD=-16.676$, $95\%CI -17.536\sim-15.817$, $P<0.001$); 亚组 2 治疗后 WOMAC 评分显著降低 ($MD=-32.940$, $95\%CI -34.563\sim-31.317$, $P<0.001$)。

2.4 不良事件

11 篇文献报告了 SVF 注射的不良事件，但均没有发现严重不良事件。各研究中提到的不良事件包括

关节肿胀、疼痛、血肿、积液和肌肉酸痛，以及其他与治疗没有直接关系的轻微并发症。

表 2. 各研究的 VAS、WOMAC 详细数据

Table 2. The detailed data of VAS and WOMAC of the included studies

作者	年份	指标	均值 (分, 治疗前)	均值 (分, 治疗后)	VAS 加权均数差
Fodor ^[17]	2015	VAS 评分	5.9	2.0	-3.9
Fodor ^[17]	2015	WOMAC 评分	32.9	9.4	-23.5
Yokota ^[18]	2017	VAS 评分	7.3	4.4	-2.9
Yokota ^[18]	2017	WOMAC 评分	49.6	33.8	-15.8
Zhang ^[19]	2022	VAS 评分	4.3	1.6	-2.7
Zhang ^[19]	2022	VAS 评分	6.0	2.9	-3.2
Tsubosaka ^[20]	2020	VAS 评分	4.7	3.3	-1.4
Tsubosaka ^[20]	2020	WOMAC 评分	33.4	22.6	-10.8
Hudetz ^[21]	2019	VAS 评分	4.1	0.8	-3.3
Hudetz ^[21]	2019	WOMAC 评分	55.4	32.3	-23.1
Koh ^[22]	2013	VAS 评分	4.7	1.7	-3.0
Roato ^[23]	2018	VAS 评分	7.1	3.3	-3.7
Roato ^[23]	2018	WOMAC 评分	45.9	13.0	32.9
Hudetz ^[24]	2017	VAS 评分	3.9	0.5	-3.4
Hong ^[25]	2018	VAS 评分	-	-	-3.2
Adriani ^[26]	2017	VAS 评分	7.7	5.0	-2.7
Adriani ^[26]	2017	WOMAC 评分	89.9	73.2	-16.7
Zhang ^[27]	2022	VAS 评分	4.0	1.7	-2.3
Zhang ^[27]	2022	WOMAC 评分	33.2	18.0	-15.2
Papalia ^[28]	2020	WOMAC 评分	52.0	29.8	-22.2

3 讨论

针对膝关节骨性关节炎的治疗方式多样，但药物等方式无法修复受损的软骨，而人工膝关节置换术作为治疗 KOA 的主要手术方式，创伤大、术后并发症多，很难达到预期治疗效果^[29]。SVF 富含 ADSCs、前脂肪细胞和生物活性成分，这使其具有向成脂、成骨和成软骨细胞系分化的巨大潜力。而 ADSCs 细胞治疗膝关节 OA 的良好临床结果已被明确证实^[30]，因此 SVF 在治疗膝骨关节炎方面同样具有巨大的优势。

本研究系统地回顾了 SVF 注射治疗膝关节骨性关节炎的临床研究现状，并对其临床疗效进行了总结。VAS 评分和 WOMAC 评分是目前应用最广泛的膝关节骨性关节炎主观评估方法，本研究在荟萃分析中使用 VAS 评分作为主要结果指标，WOMAC 作为次要结果指标。经荟萃分析表明，SVF 注射治疗膝关节骨性关节炎疗效确切，可在短期内显著降低膝关节

骨性关节炎患者的 VAS 和 WOMAC 评分，改善患者的功能。

一项基于第 2 次关节镜检查的临床研究发现，膝关节注射 SVF 对 KOA 的影响持续两年以上^[31]。提示从长期来看，注射 SVF 治疗 KOA 也能收获不错的效果。但仅仅从这一项试验中得到的证据仍有不足，需要进行更多的随机对照试验，更长的随访时间以明确其长期疗效。从联合治疗角度来看，关节镜下清理术联合富血小板血浆取得了理想的效果，这也启示医师，能否将 SVF 与关节镜清理术、截骨矫形手术等手术联合，争取更好的治疗效果^[31]。

一般来说，SVF 注射治疗膝关节骨性关节炎的临床试验在以下几个方面都有局限性，应该谨慎对待目前的荟萃分析结果：(1) 文献筛选后仅剩 3 篇随机对照试验，纳入的研究多为临床观察性研究。缺乏高质量的随机对照试验是可能影响研究结果的因素；(2) 在一些研究中，纳入了 K-L 等级为 4 级的患者，对于这些患者来说，SVF 注射治疗的效果较差，必定会影响总体的疗效评分；(3) 不同剂量（所含细

胞数)的 SVF 对治疗效果的影响也不能忽略,在纳入的文献中,SVF 注射的剂量差异很大,尚不能确定何种剂量或浓度的 SVF 可能具有最好的疗效;(4)SVF 的来源、生产方法和剂量的不同也可能对结果产生影响。因此,还需要更多的高质量随机对照试验和长期纵向研究,以确定 SVF 的有效浓度、剂量、来源和生产方法,以及 SVF 注射治疗 KOA 的疗效和预后。

4 结 论

根据现有的有限证据,SVF 注射能在短期内降低膝关节骨性关节炎患者的 VAS 和 WOMAC 评分,对疼痛和关节功能障碍有一定疗效,且无严重不良事件。此结论尚需更多高质量的随机对照试验和长期纵向研究进一步论证。

参考文献

- [1] Gao SG, Li KH, Zeng KB, et al. Elevated osteopontin level of synovial fluid and articular cartilage is associated with disease severity in knee osteoarthritis patients [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010, 18 (1): 82–87. DOI: 10.1016/j.joca.2009.07.009.
- [2] Sokolove J, Lepus CM. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations [J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2013, 5 (2): 77–94. DOI: 10.1177/1759720X12467868.
- [3] Dunlop DD, Manheim LM, Yelin EH, et al. The costs of arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 49 (1): 101–113. DOI: 10.1002/art.10913.
- [4] 康健, 冯晓雷, 付志厚, 等. 两种导航辅助全膝关节置换的比较 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2023, 31 (10): 876–880. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.10.03.
Kang J, Feng XL, Fu ZH, et al. Comparison of two navigations used as assistance in total knee arthroplasty [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2023, 31 (10): 876–880. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.10.03.
- [5] Bora P, Majumdar AS. Adipose tissue-derived stromal vascular fraction in regenerative medicine: a brief review on biology and translation [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8 (1): 145. DOI: 10.1186/s13287-017-0598-y.
- [6] Bourin P, Bunnell BA, Casteilla L, et al. Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: a joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT) [J]. *Cytotherapy*, 2013, 15 (6): 641–648. DOI: 10.1016/j.jcyt.2013.02.006.
- [7] McIntyre JA, Jones IA, Han B, et al. Intra-articular mesenchymal stem cell therapy for the human joint: a systematic review [J]. *Am J Sports Med*, 2018, 46 (14): 3550–3563. DOI: 10.1177/0363546517735844.
- [8] Perdisa F, Gostyńska N, Roffi A, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells for the treatment of articular cartilage: a systematic review on preclinical and clinical evidence [J]. *Stem Cells Int*, 2015, 2015: 597652. DOI: 10.1155/2015/597652.
- [9] Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies [J]. *Tissue Eng*, 2001, 7 (2): 211–28. DOI: 10.1089/107632701300062859.
- [10] Pak J. Regeneration of human bones in hip osteonecrosis and human cartilage in knee osteoarthritis with autologous adipose-tissue-derived stem cells: a case series [J]. *J Med Case Rep*, 2011, 5: 296. DOI: 10.1186/1752-1947-5-296.
- [11] Michalek J, Vrablikova A, Heinrich KG, et al. Stromal vascular fraction cell therapy for a stroke Patient—Cure without side effects [J]. *Brain Sci*, 2019, 9 (3): 55. DOI: 10.3390/brainsci9030055.
- [12] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews [J]. *BMJ*, 2021, 372: n71. DOI: 10.1136/bmj.n71.
- [13] Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 1957, 16 (4): 494–502. DOI: 10.1136/ard.16.4.494.
- [14] Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928.
- [15] Slim K, Nini E, Forestier D, et al. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument [J]. *ANZ J Surg*, 2003, 73 (9): 712–716. DOI: 10.1046/j.1445-2197.2003.02748.x.
- [16] Weir CJ, Butcher I, Assi V, et al. Dealing with missing standard deviation and mean values in meta-analysis of continuous outcomes: a systematic review [J]. *BMC Med Res Methodol*, 2018, 18 (1): 25. DOI: 10.1186/s12874-018-0483-0.
- [17] Fodor PB, Paulseth SG. Adipose Derived Stromal Cell (ADSC) injections for pain management of osteoarthritis in the human knee joint [J]. *Aesthet Surg J*, 2016, 36 (2): 229–236. DOI: 10.1093/asj/sjv135.
- [18] Yokota N, Yamakawa M, Shirata T, et al. Clinical results following intra-articular injection of adipose-derived stromal vascular fraction cells in patients with osteoarthritis of the knee [J]. *Regen Ther*, 2017, 6: 108–112. DOI: 10.1016/j.reth.2017.04.002.
- [19] Zhang Y, Bi Q, Luo J, et al. The effect of autologous adipose-derived stromal vascular fractions on cartilage regeneration was quantitatively evaluated based on the 3D-FS-SPGR sequence: a clinical trial study [J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 2777568. DOI: 10.1155/2022/2777568.
- [20] Tsubosaka M, Matsumoto T, Sobajima S, et al. The influence of adipose-derived stromal vascular fraction cells on the treatment of knee osteoarthritis [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2020, 21 (1): 207. DOI: 10.1186/s12891-020-03231-3.

- [21] Hudetz D, Borić I, Rod E, et al. Early results of intra-articular micro-fragmented lipoaspirate treatment in patients with late stages knee osteoarthritis: a prospective study [J]. *Croat Med J*, 2019, 60 (3): 227-236. DOI: 10.3325/cmj.2019.60.227.
- [22] Koh YG, Choi YJ, Kwon SK, et al. Clinical results and second-look arthroscopic findings after treatment with adipose-derived stem cells for knee osteoarthritis [J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2015, 23 (5): 1308-1316. DOI: 10.1007/s00167-013-2807-2.
- [23] Roato I, Belisario DC, Compagno M, et al. Concentrated adipose tissue infusion for the treatment of knee osteoarthritis: clinical and histological observations [J]. *Int Orthop*, 2019, 43 (1): 15-23. DOI: 10.1007/s00264-018-4192-4.
- [24] Hudetz D, Borić I, Rod E, et al. The effect of intra-articular injection of autologous microfragmented fat tissue on proteoglycan synthesis in patients with knee osteoarthritis [J]. *Genes (Basel)*, 2017, 8 (10): 270. DOI: 10.3390/genes8100270.
- [25] Hong Z, Chen J, Zhang S, et al. Intra-articular injection of autologous adipose-derived stromal vascular fractions for knee osteoarthritis: a double-blind randomized self-controlled trial [J]. *Int Orthop*, 2019, 43 (5): 1123-1134. DOI: 10.1007/s00264-018-4099-0.
- [26] Adriani E, Moio M, Paola BD, et al. Percutaneous fat transfer to treat knee osteoarthritis symptoms: preliminary results [J]. *Joints*, 2017, 5 (2): 89-92. DOI: 10.1055/s-0037-1603672.
- [27] Zhang S, Xu H, He B, et al. Mid-term prognosis of the stromal vascular fraction for knee osteoarthritis: a minimum 5-year follow-up study [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13 (1): 105. DOI: 10.1186/s13287-022-02788-1.
- [28] Papalia R, Zampogna B, Russo F, et al. Adipose-derived stromal vascular fraction processed with different systems for the treatment of knee osteoarthritis: a pilot study on cell proliferation and clinical results [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2020, 34 (5 Suppl 1): 113-119.
- [29] 熊正罡, 崔鹏举, 赵洋洋, 等. 胫骨高位截骨富血小板血浆治疗膝内侧骨性关节炎 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2023, 31 (5): 385-390. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.05.01.
- Xiong ZG, Cui PJ, Zhao YY, et al. High tibial osteotomy combined with platelet-rich plasma for medial knee osteoarthritis [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2023, 31 (5): 385-390. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.05.01.
- [30] Pers YM, Rackwitz L, Ferreira R, et al. Adipose mesenchymal stromal cell-based therapy for severe osteoarthritis of the knee: a phase I dose-escalation trial [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2016, 5 (7): 847-856. DOI: 10.5966/sctm.2015-0245.
- [31] 陈长松, 刘彧, 尹华东. 镜下清理富血小板血浆治疗轻中度膝骨关节炎 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2024, 32 (4): 314-319. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2024.04.05.
- Chen CS, Liu Y, Yin HD. Arthroscopic debridement combined with platelet-rich plasma for treatment of mild and moderate knee osteoarthritis [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2024, 32 (4): 314-319. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2024.04.05.

(收稿:2024-01-29 修回:2024-06-03)

(同行评议专家:李颖,柴瑞宝,吕佳音,冯卫)

(本文编辑:宁桦)