

膝关节软骨损伤行微骨折术与药物保守治疗的远期疗效及预后

李成真¹, 丁一^{2,3}, 黄光俊¹, 杜静德¹, 龚熹^{2*}

1. 钟祥市人民医院骨科, 钟祥 431900

2. 北京大学第三医院运动医学研究所, 北京 100191

3. 国家康复辅具研究中心附属康复医院, 北京 100176

摘要 为比较膝关节镜下微骨折术与药物保守治疗对膝关节软骨损伤的远期疗效及预后, 采用回顾性队列研究的方法, 比较了微骨折组与保守治疗组在2年、5年随访时的各项指标。结果显示, 微骨折术的中期疗效优于经典的药物保守治疗方案, 具有改善关节功能、改善关节活动度的优势, 远期具有减缓软骨损伤、膝内翻进程的优势, 可延缓关节置换的时间。微骨折术具有临床应用价值, 推荐将其应用于治疗运动相关的膝关节软骨损伤。

关键词 膝关节软骨损伤; 微骨折术; 骨髓水肿; 远期疗效; 预后

膝关节软骨损伤是运动系统常见病、多发病^[1-2]。运动相关的膝关节软骨损伤常见于退役运动员以及中年运动爱好者, 运动过程中的不良因素, 如过度运动、运动创伤等是导致其软骨损伤的重要原因。膝关节软骨损伤最终将进展为膝关节炎(knee osteoarthritis, KOA)。据统计, 中国 KOA 的患病率高达 18%^[3], 呈逐年上升趋势, 并趋于年轻化。

关节软骨无血管、神经及淋巴分布, 一旦损伤将无法再生, 最终进展为 KOA。经典的药物保守治疗方式只能抑制软骨损伤的进展, 或缓解疼痛,

却无法阻止或逆转 KOA 软骨损伤的发展。临床上, 对于规范药物保守治疗无效或控制不理想的患者, 建议行关节置换或力线矫正手术。然而, 由于手术的创伤大及假体使用寿命有限的问题, 并不适合于运动相关的软骨损伤患者(中年群体)。可见, 上述两种方式均有不足之处。

关节镜下微骨折术是一种刺激软骨再生的手术, 通过对软骨损伤的区域进行钻孔、刺激髓腔, 可使富有血运的松质骨长出纤维软骨, 以此来修复软骨缺损^[4]。因此, 理论上微骨折术可能会取得比药物治疗更理想的疗效和预后。此外, 因其具有创伤

收稿日期: 2021-11-12; 修回日期: 2021-12-21

作者简介: 李成真, 主治医师, 研究方向为骨科运动医学, 电子信箱: lichengzhen-520@163.com; 龚熹(通信作者), 主任医师, 研究方向为运动医学软骨损伤技术, 电子信箱: gongxi518@163.com

引用格式: 李成真, 丁一, 黄光俊, 等. 膝关节软骨损伤行微骨折术与药物保守治疗的远期疗效及预后[J]. 科技导报, 2022, 40(2): 82-87; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2022.02.012

小、恢复快、并发症少的优点^[9],相对于关节置换等大手术更易被患者所接受。目前,关于比较微骨折术和药物保守治疗软骨损伤的临床研究往往缺乏中长期的随访^[6],且并没有针对患者年龄特征进行细致的比较和分析。本研究比较微骨折术及药物保守治疗对中年软骨损伤患者的远期疗效及预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为回顾性队列研究,将我院骨科2010年2月至2016年2月期间诊治的软骨损伤患者作为研究对象。本研究通过我院伦理委员会审查批准。纳入标准:(1)膝关节核磁(magnetic resonance imaging, MRI)示负重区(内髁、内侧胫骨平台)软骨损伤,且软骨形态全膝关节成像评分(whole organ magnetic resonance imaging score, WOMS)为1~3分^[7];(2)年龄35~55岁,体重指数 $I_{\text{bm}} \leq 31$;(3)下肢站立位X线示胫骨内翻角(tibia bone varus angle, TBVA) $\leq 10^\circ$;(4)单侧;(5)有随访记录信息。排除标准:(1)既往膝关节手术史或已行规范的药物治疗;(2)微骨折手术后在随访期间,又进行了规范的药物保守治疗;(3)膝关节力线不良或伸膝受限角度 $>10^\circ$;(4)髌骨关节炎以及其他类型的继发性关节炎;(5)既往膝关节韧带撕裂病史或MRI发现韧带撕裂或残缺;(6)半月板撕裂;(7)肿瘤、严重的心肝肾肺功能异常。

根据患者的治疗方案分为不同的队列进行随访。微骨折组择期进行关节镜下微骨折术+清创术。保守治疗组采用规范的药物保守治疗方案,包括口服氨基葡萄糖(氨糖)(留普安,山西康宝生物制品股份有限公司生产,规格:0.5 g/粒,0.5 g/次,3次/d)和双醋瑞因(TRB Pharma S.A.,规格:50 mg/粒,50 mg/次,2次/d)。氨糖3个月1个疗程,在疗程期满之后需停药1个月,再开始下一个疗程。双醋瑞因半年1个疗程,每半年需监测肝肾功能。保守治疗期间如症状加剧(急性期),可加服用非甾体类抗炎药(Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs, NSAIDs)洛索洛芬钠,用药时间不超过2周。

1.2 微骨折手术

手术由同一术者完成。在硬膜外麻醉下,常规使用止血带,建立膝关节前内侧和前外侧入路进镜。用刨刀清理肥大充血的滑膜,对髌下脂肪垫进行等离子电凝去神经化。可见内侧间室的软骨损伤处为内侧平台或内髁负重区,深度超过软骨全层厚度的1/2,部分患者可见软骨全层损伤,软骨下骨裸露。助手配合进行膝关节外翻,以暴露内侧间室。用刨刀和刮匙将负重区关节软骨的破损处修整至圆形或椭圆形,清除坏死组织后,直至软骨下骨已裸露,清理后的软骨缺损面积在2~5 cm²。磨取1~2 mm表面硬化骨后,对此区域进行微骨折处理,使用45°的微骨折锥打孔,微孔间距3~4 mm,深度2~4 mm,可见有脂肪颗粒或血液溢出。部分患者合并软骨下骨囊性变,使用探针、刨削刀或刮匙对囊内组织进行清理后,同法在囊壁上打孔。使用等离子刀对软骨边缘进行电凝固缩和去神经化。生理盐水进行反复冲洗。术后伤口及患肢加压包扎,早期进行常规康复训练。术前术后均未使用抗生素。

1.3 随访

随访开始日期为患者入组时的门诊日期,随访结束时间为患者死亡/失访/进行关节置换/随访终点之中最先发生的事件。调取微骨折手术/保守治疗后的2年(范围:术后22~26个月,平均2年 \pm 2个月)和5年(范围:术后58~62个月,平均5年 \pm 2个月)的随访信息。记录随访过程中出现的并发症,包括术后感染、关节僵硬、药物不良反应等情况。测量两组患者的膝关节活动度(range of motion, ROM)以及接受关节置换的例数(预后)。

1.4 影像学检查

在2年、5年随访时对患者进行下肢站立位X线摄影,测量TBVA。利用WOMS系统评估膝关节内侧间室(内髁、内侧胫骨平台)软骨损伤-骨髓水肿情况。WOMS-骨髓水肿评分:以冠状位MRI评估,0分为无骨髓水肿;1分为骨髓水肿面积占内髁/内侧平台25%以内;2分为骨髓水肿占内髁/内侧平台的25%~50%;3分为骨髓水肿占50%以上^[7]。

1.5 主观评分

在2年、5年随访时对两组患者进行以下评分。采用视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)对两组患者的疼痛改善情况进行评估^[8],在长空白尺两端做0~10的标记,按照自身感受在尺上任意一点进行标记来表示疼痛的程度,分值0~10分,得分越高疼痛越强烈。采用Lysholm膝关节评分对关节功能恢复情况进行评估, Lysholm评分可分为支撑、跛行、不稳定、交锁、肿胀、爬楼梯等项目,分值0~100分,分数越高,则提示膝关节功能越好^[9]。

1.6 统计学分析

计量资料用均数±标准差表示,计数资料以率(%)或例数(*n*)表示。计量资料的组间比较采用独立样本*t*检验和Levene方差同质性分析,计数资料(性别、发生率)的组间比较采用行×列表 χ^2 检验。定义 $P < 0.05$ 为具有统计学意义。数据均采用SPSS 20.0统计学软件进行分析和处理。

2 结果

2.1 一般情况

2010年2月至2016年2月有282例膝关节软骨损伤患者被初步纳入,其中178例进行关节镜下微骨折术,104例进行保守治疗。按照2年和5年时间点进行筛选,发现微骨折组有13人未进行2年及5年的随访(2年失访率7.3%),有19人未进行术后5年的随访(2~5年失访率10.7%);保守治疗组有9人未进行2年及5年的随访(2年失访率8.7%),有15人未进行5年随访(2~5年失访率14.4%)(表1)。微骨折组两次随访的真实时间分别为 2.00 ± 0.17 年、 5.08 ± 0.12 年,保守治疗组分别为 2.04 ± 0.13 年、 5.06 ± 0.10 年。微骨折组在随访5年时,有1例患者因交通意外死亡,保守治疗组有2例患者在随访2年时停药。两组受试者的年龄、性别、 I_{bm} 、失访率、平均最长随访时间均不存在统计学差异。

表1 微骨折组与保守治疗组受试者的一般情况

指标	微骨折组(<i>n</i> =178)	保守组(<i>n</i> =104)	统计值	<i>P</i> 值
性别(男/女)	32/146	21/83	$\chi^2=0.130$	0.718
年龄/岁	40.62 ± 6.18	41.51 ± 5.49	$t=-0.752$	0.454
$I_{\text{bm}}/(\text{kg} \cdot \text{m}^{-2})$	25.61 ± 2.30	25.14 ± 2.01	$t=1.049$	0.498
失访/例	随访2年:13 随访5年:19 总计:32/178	随访2年:9 随访5年:15 总计:24/104	$\chi^2=0.432$	0.370
出组/例	死亡:1(5年)	不良反应停药:2(2年)	—	—
平均最长随访时间/年	4.27 ± 0.22	4.30 ± 0.18	$t=0.048$	0.951

查体:可见单侧膝关节轻度膝内翻,关节内侧间隙压痛(+),挤压痛(+),浮髌试验(±~+),McMurray征(±~+),Lachman试验(-),抽屉试验(-),内外翻应力试验(-),患侧的膝关节活动范围在 $0^\circ \sim 140^\circ$,轻度伸膝受限($0^\circ \sim 10^\circ$)。微骨折组有3人出现了术后关节血肿,给予加压包扎处理以后自行吸收,未遗留不适,所有患者术后切口愈合良好,无感染,无血管损伤、下肢深静脉血栓、神经损伤等术后并发症。保守治疗组有2人出现了胃肠道不适,停药后恢复正常。

2.2 随访时的TBVA和ROM

在2年随访时,微骨折组和保守治疗组的TBVA无显著差异,但5年随访时,保守治疗组的TBVA

显著大于微骨折组,如表2所示。微骨折组在2年和5年随访时的ROM均显著大于保守治疗组。

2.3 软骨损伤的进展与关节置换率

随着随访时间的延长,虽然两组患者的WORMS-骨髓水肿评分、关节置换手术率均出现增高趋势,但保守治疗组在5年随访时的WORMS评分及关节置换率均显著高于微骨折组,5年随访时进行了膝关节置换手术者所占的比率更大,而在2年随访时,两组的WORMS-骨髓水肿评分及关节置换率尚无显著差异。

MRI发现微骨折组的软骨损伤骨髓水肿的进展速度慢于保守治疗组。微骨折组的1例典型病例术后2年的MRI示:内髌负重区软骨损伤,可见

表2 微骨折组和保守治疗组在2年、5年随访时的软骨损伤情况及主观评分

指标	A1(n=165)	A2(n=145)	B1(n=93)	B2(n=78)	P_{A1-B1}	P_{A2-B2}
	微骨折组 2年随访	微骨折组 5年随访	保守组 2年随访	保守组 5年随访	统计值	统计值
TBVA/°	6.82±1.14	7.71±0.57	6.97±0.90	8.84±0.61	0.632 $t=0.482$	0.023* $t=-2.705$
ROM/°	143.8±10.0	138.6±9.93	138.9±6.2	133.5±10.7	0.010* $t=2.857$	<0.001** $t=4.683$
WORMS	1.56±0.96	1.82±0.78	1.75±0.63	2.50±0.83	0.352 $t=0.946$	0.001** $t=3.686$
关节置换	4/165	18/145	5/93	29/78	0.215 $\chi^2=0.217$	<0.001** $\chi^2=18.701$
VAS	3.20±1.43	3.13±1.74	3.70±1.96	3.40±1.61	0.181 $t=1.370$	0.287 $t=1.092$
Lysholm	74.93±8.11	68.47±10.54	71.47±10.54	63.90±4.99	0.028* $t=2.279$	<0.001** $t=-5.047$

注:*、**分别为 $P<0.05$ 、 $P<0.001$ 。

骨髓水肿(WORMS2级)、内髌和内侧胫骨平台可见骨赘(图1(a));术后5年的MRI示:内髌、内侧胫骨平台的骨赘较之前增大,而内髌负重区骨髓水肿情况基本如前(图1(b))。保守治疗组的1例典型病例2年的MRI示:内侧胫骨平台较大范围的骨髓水肿,约占平台75%(图1(c));其5年的MRI示:内侧胫骨平台的骨髓水肿较之前显著进展,延伸至髌间,占平台100%(图1(d))。

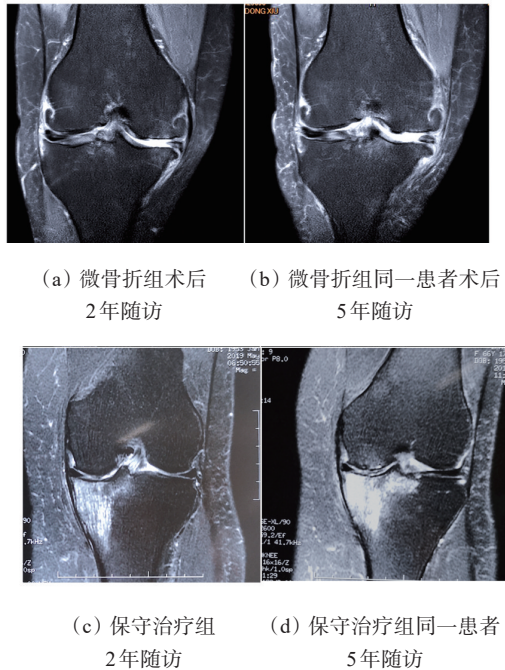


图1 2年和5年随访时两组患者WORMS-骨髓水肿的进展

2.4 随访时的主观评分

2年和5年随访时的VAS在两组之间不存在统计学差异。微骨折组Lysholm评分在2年及5年随访时均显著高于保守治疗组。

3 讨论

膝关节软骨损伤与遗传、代谢、发育、创伤、内分泌和机械应力等因素有关。运动相关的膝关节软骨损伤常见于运动员和体育爱好者,尤其是难度大、技术要求高、动作复杂的运动,例如冰雪运动。膝关节是冰雪运动中最容易受累的关节^[10],着陆时,雪板上不同的负荷会向膝关节施加前后方向及旋转应力^[11],因而显著增加了关节软骨损伤的风险。国内一项临床研究显示,自由滑雪导致的达到手术指征的膝关节损伤,软骨损伤占90.9%^[12]。滑雪等高难度运动可使膝关节软骨承受的应力显著增加,尤其是落地瞬间,有限元分析显示,在滑雪运动员落地瞬间,膝关节将承受近7倍体重的冲击力,日积月累的训练或比赛将使应力集中位置的软骨发生磨损,引发软骨损伤^[13]。运动相关的软骨损伤主要发生在膝关节的负重区,如股骨内髌,表现为负重区软骨的退变、损伤、缺失,直至软骨下骨暴露,最终导致关节间隙狭窄、骨质增生、软骨下骨囊变(KOA病理改变)。

微骨折术是一种软骨再生技术,可刺激髓腔,

释放骨髓间充质干细胞,并利用后者的自我分化能力,在缺损处形成软骨^[4]。本研究发现,对于年龄小于55岁的软骨损伤患者而言,微骨折术后2年的ROM和Lysholm评分显著高于保守治疗组,但WORMS-骨髓水肿评分、TBVA及关节置换率未见组间差异。这可能与KOA软骨损伤的慢性病程有关,因此,中期随访仅能发现膝关节功能的差异,尚不能观察到形态学改变,提示长期的随访更有助于进行KOA软骨损伤疗效的判断。此外,本研究发现2年随访时的VAS在两组之间不存在差异,说明关节镜手术可获得与规范药物保守治疗相比拟的镇痛效果。软骨损伤药物治疗方案包含3类药物:(1) 氨基糖——本身为软骨基质的主要成分之一,是软骨损伤的营养类药物,外源性补充可促进软骨细胞合成蛋白聚糖,减缓软骨基质的降解^[14];(2) 白细胞介素1 β (IL-1 β)抑制剂——代表药物为双醋瑞因,属于萘醌类物质,可抑制白细胞介素-1转化酶的活性,降低IL-1 β 的分泌、抑制炎症介质的释放、减轻KOA的炎症反应、降低胶原蛋白的丢失,延缓软骨损伤的进程^[15];(3) NSAIDs——具有止痛、非特异性抗炎的作用,本研究使用的NSAIDs为洛索洛芬钠,由于胃肠道不良反应,往往用于短期对症治疗、缓解症状。因此,药物保守治疗可有效抑制KOA进展,显著改善疼痛,然而,即使联合应用上述药物,也不能使软骨再生。微骨折术后2年的中期疗效说明,其具有改善关节功能、改善ROM的优势,并可显著缓解疼痛。经分析认为,微骨折组的上述改变可能得益于镜下清理基础上的微骨折。滑膜内富含神经末梢,有研究发现,滑膜刨削+等离子电凝实际是一种去神经化操作,不但可终止疼痛弧的传入,还能改善关节软骨的营养^[16],有利于改善疼痛、保存关节功能。在广泛清理滑膜组织、软骨下骨基础上的微骨折术又被称为扩创微骨折,其疗效优于单纯关节清理术^[17]。朱成明等^[18]的研究显示,镜下清理术联合扩创微骨折术治疗KOA的短期(5~15月)疗效好,关节功能恢复较快、症状改善明显。

长期随访显示,微骨折术后5年的软骨损伤情况和预后显著优于保守治疗组,前者的WORMS-骨髓水肿评分、TBVA及关节置换率,以

及ROM、Lysholm评分均显著优于后者。膝内翻的KOA进程中的重要环节,其机理是与软骨损伤相关的软骨下骨塌陷,说明微骨折术有利于减缓KOA病程中的软骨损伤和膝内翻的发展速度可在一定程度上延缓关节置换时间,其远期预后优于保守治疗。微骨折组5年随访时的关节功能、ROM依然具有优势,且VAS在两组之间不存在差异,说明微骨折术的远期疗效更加显著,这得益于微骨折术对软骨损伤情况的改善。与本研究的結果类似, Law等^[19]对KOA软骨损伤患者的研究显示,关节镜手术后2~8年,患者膝关节症状改善明显。

本研究尚有不足:(1) 纳入对象的数量有限,且为回顾性研究,可能会使结果产生一定的偏倚;(2) 纳入对象为55岁以下较为年轻的患者,可能此年龄段行微骨折术具有优于保守治疗的优势,微骨折术对年龄较大的患者是否具有类似的疗效尚未可知;(3) 随访时并未进行关节镜二次探查与软骨活检,后者为判断软骨愈合情况的金标准。在今后的研究中,需要进一步扩大样本量、进行多中心随机对照临床研究及分层研究,并结合术后关节镜探查,以进一步明确关节镜下微骨折术治疗软骨损伤的疗效及应用价值。

4 结论

微骨折术是一种软骨再生技术,本研究显示,其治疗年龄35~55岁的膝软骨损伤患者的疗效优于经典的药物保守治疗方案,具有改善关节功能、改善ROM的优势,并可显著缓解疼痛,远期具有减缓软骨损伤、膝内翻进程的优势,可延缓关节置换的时间。运动相关膝关节软骨损伤往往发生在中年群体,微骨折术具有临床应用价值,推荐将其应用于治疗运动相关的膝关节软骨损伤。

参考文献(References)

- [1] Marcacci M, Filardo G, Kon E. Treatment of cartilage lesions: What works and why[J]. *Injury*, 2013, 44(Suppl-1): 11-15.
- [2] Carter D R, Beaupré G S, Wong M, et al. The mechanobiology of articular cartilage development and degeneration[J]. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2004, 427(Suppl-1): 69-77.

- [3] 王斌, 邢丹, 董圣杰, 等. 中国膝骨关节炎流行病学和疾病负担的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(2): 134-142.
- [4] 陈添, 李兰泉, 黄少辉, 等. 关节镜清理冲洗术在痛风性膝关节炎诊治中的应用[J]. 实用骨科杂志, 2018, 24(3): 278-280.
- [5] Cs A, Sr A, Lv A, et al. Oxygen-ozone therapy for the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review of randomized controlled trials[J]. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, 2020, 36(1): 277-286.
- [6] Moseley J B, O'Malley K, Petersen N J, et al. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee[J]. *New England Journal of Medicine*, 2002, 347(2): 81-88.
- [7] Luyten F P, Denti M, Filardo G, et al. Definition and classification of early osteoarthritis of the knee[J]. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 2012, 20(3): 401-406.
- [8] Hou Z L, Yuan B Y, Fu M X, et al. Efficacy of Duohuo-jisheng decoction monotherapy for the treatment of knee osteoarthritis: A protocol of a systematic review of randomized controlled trials[J]. *Medicine*, 2019, 98(7): e14510.
- [9] Lysholm J, Gillquist J. Evaluation of knee ligament surgery results with special emphasis on use of a scoring scale[J]. *American Journal of Sports Medicine*, 1982, 10(3): 150-154.
- [10] Florenes T W, Heir S, Nordsletten L, et al. Injuries among World Cup freestyle skiers[J]. *British Journal of Sports Medicine*, 2010, 44(11): 803-808.
- [11] Bere T, Florenes T W, Krosshaug T, et al. Mechanisms of anterior cruciate ligament injury in World Cup alpine skiing: A systematic video analysis of 20 cases[J]. *American Journal of Sports Medicine*, 2011, 39(7): 1421-1429.
- [12] 陈拿云, 敖英芳, 蒋艳芳, 等. 优秀自由式滑雪空中技巧运动员严重膝关节损伤的特征: 基于11名中国国家队运动员的研究[J]. 中国运动医学杂志, 2019, 38(7): 543-547.
- [13] 付彦铭. 自由式滑雪空中技巧运动员落地稳定瞬间人体膝关节软骨损伤风险的研究[J]. 沈阳体育学院学报, 2018, 37(1): 70-74.
- [14] 高雪. 硫酸氨基葡萄糖联合非甾体抗炎药治疗轻中度膝骨关节炎中的效果观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(75): 14791-14792.
- [15] 谢希, 陈进伟, 高洁生, 等. 双醋瑞因治疗膝骨关节炎的临床疗效及后续效应[J]. 中国新药杂志, 2009, 18(20): 1969-1971.
- [16] 刘艳伟, 孟爱霞, 谢双喜, 等. 关节镜清理加髌骨周围去神经化治疗髌股关节炎的疗效观察[J]. 实用骨科杂志, 2018, 24(11): 81-83.
- [17] 吴磊, 朱琳蓉, 张广源, 等. 关节镜下关节清理扩创微骨折术治疗膝骨关节炎的临床分析[J]. 临床外科杂志, 2019, 27(4): 313-315.
- [18] 朱成明, 石展英, 胡居正, 等. 关节镜下清理联合腓骨近端截骨治疗中老年膝关节炎骨性关节炎[J]. 骨科, 2017, 8(5): 365-369.
- [19] Law G W, Lee J K, Soong J, et al. Arthroscopic debridement of the degenerative knee - Is there still a role?[J]. *Asia-Pacific Journal of Sports Medicine, Arthroscopy, Rehabilitation and Technology*, 2018, 15: 23-28.

The long term efficacy and the outcome comparison of arthroscopy microfracture and conservative therapy on treatment of the knee cartilage injury

LI Chengzhen¹, DING Yi^{2,3}, HUANG Guangjun¹, DU Jingde¹, GONG Xi^{2*}

1. Department of Orthopedics, Zhongxiang People's Hospital, Zhongxiang 431900, China

2. Department of Sports Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

3. Rehabilitation Hospital Affiliated to National Rehabilitation Aids Research Center, Beijing 100176, China

Abstract The injury is common in middle-aged groups of sports lovers. In order to compare the long-term efficacy and the prognosis of arthroscopic microfracture and conservative drug treatment on the knee cartilage injury, a retrospective cohort study is designed, to compare the difference of the two cohorts through 2-year and 5-year follow-ups. It is shown that the medium-term effect of microfracture is better than the classical conservative drug treatment scheme, with the advantages of improving the joint function and the knee range of motion. The long-term results show that the microfracture can decrease the cartilage injury and the knee varus, as well as delay the time of the joint replacement. Microfracture has the clinical value, which can be recommended to treat the exercise-related knee cartilage injury.

Keywords knee cartilage injury; microfracture; bone marrow edema; long term efficacy; prognosis ●



(责任编辑 傅雪)