

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ TRÊN SIÊU ÂM VÀ CỘNG HƯỞNG TỪ CỦA LIỆU PHÁP ĐIỀU TRỊ THOÁI HÓA KHỚP GỐI BẰNG HUYẾT TƯƠNG GIÀU TIỂU CẦU KẾT HỢP VỚI TẾ BÀO GỐC TRUNG MÔ TỪ MỠ TỰ THÂN

Cao Trường Sinh*, Lê Thị Thanh Huyền*

TÓM TẮT

Mục đích: Đánh giá kết quả dựa trên siêu âm và cộng hưởng từ của liệu pháp điều trị thoái hóa khớp gối bằng huyết tương giàu tiểu cầu phối hợp với tế bào gốc trung mô từ mỡ tự thân. **Đối tượng và phương pháp.** 30 bệnh nhân, 26 nữ, 4 nam, tuổi trung bình $58,63 \pm 11,11$, thời gian mắc bệnh trung bình $5,3 \pm 4,6$ năm tương ứng 60 khớp gối được chẩn đoán thoái hóa giai đoạn II – III theo phân loại của Kellgren và Lawrence. Sau khi được siêu âm và chụp cộng hưởng từ tất cả bệnh nhân đều được tiến hành tiêm huyết tương giàu tiểu cầu kết hợp với tế bào gốc trung mô từ mỡ tự thân vào cả 2 khớp. **Kết quả:** Sau 12 tháng điều trị bằng tiêm huyết tương giàu tiểu cầu kết hợp với tế bào gốc trung mô từ mỡ tự thân: Bề dày sụn khớp trên siêu âm tăng có ý nghĩa từ $2,08 \pm 0,36$ mm lên $2,48 \pm 0,36$ mm với $p < 0,05$. Có 52 khớp tăng chiều dày sụn tương ứng 86,67%. Bề mặt sụn khớp trên cộng hưởng từ ở các vị trí của khớp gối đều có sự cải thiện, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Khớp đùi chèn có cải thiện từ $1,56 \pm 0,25$ mm lên $1,64 \pm 0,21$ mm với $p < 0,05$. **Kết luận:** Liệu pháp điều trị thoái hóa khớp gối bằng huyết tương giàu tiểu cầu kết hợp với tế bào gốc trung mô từ mỡ tự thân có hiệu quả cải thiện bề dày sụn khớp trên siêu âm và cộng hưởng từ qua đó cải thiện chức năng vận động của khớp gối.

SUMMARY

ASSESSMENT OF THE EFFECTS ON ULTRASONIC AND MAGNETIC RESONANCE OF KNEE OSTEOARTHRITIS THERAPY BY PLATELET RICH PLASMA IN COMBINATION WITH MESENCHYMAL STEM CELLS FROM AUTOLOGOUS ADIPOSE TISSUE

Aim: To evaluate the results based on ultrasound and magnetic resonance of knee osteoarthritis therapy with platelet-rich plasma in combination with mesenchymal stem cell from autologous adipose tissue. **Objects and methods.** 30 patients, 26 female, 4 male, mean age 58.63 ± 11.11 , mean disease duration 5.3 ± 4.6 years, respectively 60 knee joints were diagnosed with osteoarthritis at stage II - III according to the Kellgren and Lawrence classifications. After ultrasound and magnetic resonance imaging, all patients were injected with platelet-rich plasma combined with mesenchymal stem

cells from autologous adipose tissue into both knee joints. **Results:** After 12 months of treatment with platelet-rich plasma injection combined with mesenchymal stem cells from autologous adipose tissue: The thickness of articular cartilage on ultrasound increased significantly from 2.08 ± 0.36 mm to 2.48 ± 0.36 mm with $p < 0.05$. There were 52 joints with increased cartilage thickness, equivalent to 86.67%. The surface of articular cartilage on magnetic resonance in all positions of the knee joint has improved, the difference is statistically significant. Particularly, the patellar joint improved from 1.56 ± 0.25 mm to 1.64 ± 0.21 mm with $p < 0.05$. **Conclusion** The treatment of knee osteoarthritis with platelet-rich plasma combined with mesenchymal stem cells from autologous adipose tissue is effective in improving cartilage thickness on ultrasound and magnetic resonance, thereby improving the motor function of the knee joint.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thoái hóa khớp gối là nguyên nhân gây tàn tật cho người có tuổi đứng thứ hai sau bệnh tim mạch. Ở Việt Nam thoái hóa khớp đứng hàng thứ ba (4,66%) trong nhóm các bệnh có tổn thương khớp. Trong thoái hóa khớp, thoái hóa khớp gối chiếm 56,5%. Thoái hóa khớp gối ảnh hưởng nhiều nhất đến chức năng vận động. Thoái hóa khớp gối nặng là nguyên nhân gây tàn phế của nhiều bệnh nhân, làm tăng chi phí y tế của gia đình và xã hội.

Hiện nay có một số phương pháp mới trong điều trị thoái hóa khớp gối trong đó có phương pháp dùng huyết tương giàu tiểu cầu tự thân, tế bào gốc và kết hợp huyết tương với tế bào gốc.

Để triển khai điều trị, đánh giá sự tác động của huyết tương giàu tiểu cầu và tế bào gốc trung mô lên sụn khớp chúng tôi tiến hành đề tài nhằm mục đích: "Đánh giá kết quả dựa trên siêu âm và cộng hưởng từ của liệu pháp điều trị thoái hóa khớp gối bằng huyết tương giàu tiểu cầu phối hợp với ghép tế bào gốc trung mô từ mỡ tự thân".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

30 bệnh nhân, 26 nữ, 4 nam, tuổi trung bình $58,63 \pm 11,11$, thời gian mắc bệnh trung bình $5,3 \pm 4,6$ năm tương ứng 60 khớp gối được chẩn đoán thoái hóa, có tổn thương cả 2 khớp gối giai đoạn II – III theo phân loại trên X quang của Kellgren và Lawrence.

*Bệnh viện ĐHYK Vinh

Chịu trách nhiệm chính: Cao Trường Sinh

Email: caotruongsinh@gmail.com

Ngày nhận bài: 3.01.2022

Ngày phản biện khoa học: 28.2.2022

Ngày duyệt bài: 4.3.2022

Sau khi được siêu âm và chụp cộng hưởng từ tất cả bệnh nhân đều được tiến hành tiêm huyết tương giàu tiểu cầu kết hợp với tế bào gốc trung mô từ mô mỡ tự thân vào cả 2 khớp tổn thương.

Tế bào gốc từ mô mỡ trung mô được lấy từ mô mỡ bụng tự thân bằng bộ Kit ADI-25-01 ADIPOSEPROCEDURE PRAK (tách tế bào gốc từ mô mỡ bụng tự thân). Huyết tương giàu tiểu cầu tự thân được tách từ máu của chính bệnh nhân bằng bộ Kit PRP, APC 30 PRP PROCEDURE PRAK

(tách huyết tương giàu tiểu cầu từ máu tự thân) của Hoa Kỳ. Cả 2 sản phẩm này được tách chiết bằng máy tách tế bào gốc Harvest của Hoa Kỳ, sau đó trộn lại và chia làm 2 sarin, mỗi sarin 7,5 ml tiêm vào 2 khớp gối.

Tất cả quy trình đều được thực hiện trong điều kiện vô trùng tuyệt đối.

Tất cả 30 bệnh nhân - 60 khớp được theo dõi và siêu âm, chụp cộng hưởng từ lần 2 sau 12 tháng để đánh giá sự biến đổi sụn, chiều dày sụn.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đánh giá kết quả trên siêu âm

Bảng 3.1. Đánh giá kết quả qua tình trạng tràn dịch khớp trên siêu âm

Mức độ tràn dịch (mm)	Gối P					Gối T				
	Trước ĐT		Sau ĐT		p	Trước ĐT		Sau ĐT		p
	n	%	n	%		n	%	n	%	
Không tràn dịch	13	43,3	18	60,0	<0,05	10	33,3	20	66,7	<0,05
Có tràn dịch										
< 5 mm (1)	6	20	9	30,0		6	20,0	8	26,7	
5-10 mm (2)	5	16,7	2	6,7		12	40,0	2	6,6	
>10 (3)	6	20,0	1	3,3		2	6,7	0	0	
Tổng (1-3)	17	67,7	12	40,0	<0,05	20	66,7	10	33,3	<0,05
Tổng chung	30	100	30	100		30	100	30	100	

Tỷ lệ bệnh nhân có tràn dịch khớp gối P giảm từ 56,7% (17/30) xuống 40% (12/30) sau 12 tháng điều trị, khớp gối T giảm từ 66,7% (20/30) xuống còn 33,3% (10/30) sau 12 tháng điều trị. Tràn dịch khớp mức độ trung bình và nhiều trên siêu âm cả 2 khớp gối có sự cải thiện rõ rệt có ý nghĩa với p <0,05.

Bảng 3.2. Đánh giá kết quả điều trị qua bề dày sụn khớp trên siêu âm

Bề dày sụn khớp (mm)	Trước điều trị (mm)	Sau 12 tháng điều trị (mm)	p(t-s)
Liên lồi cầu (N)	2,33±0,56	2,71±0,46	<0,05
Lồi cầu trong (M)	1,89±0,45	2,31±0,53	<0,01
Lồi cầu ngoài (L)	2,01±0,51	2,40±0,46	<0,05
Chung	2,08±0,36	2,48±0,36	<0,05

Bề dày sụn khớp trên siêu âm tăng có ý nghĩa từ 2,08±0,36mm lên 2,48±0,36 mm sau 12 tháng điều trị (p<0,05). Có sự cải thiện bề dày sụn khớp ở cả 3 vị trí lồi cầu.

3.2. Đánh giá kết quả trên cộng hưởng từ

Bảng 3.3. Tỷ lệ khớp thay đổi bề dày sụn trên cộng hưởng từ sau 12 tháng

Biến số	Giai đoạn II		Giai đoạn III		Chung	
	n	%	n	%	n	%
Khớp không thay đổi	0	0	8	100	8	13,33
Khớp thay đổi	12	23,07	40	76,92	52	86,67

Sau 12 tháng điều trị, có 52 khớp tăng chiều dày sụn tương ứng 86,67%. 8 khớp (13,33%) không thay đổi tổng bề dày sụn ở các vị trí đo (đầu dưới xương đùi, đầu trên xương chày, khớp đùi chèn), gặp ở các khớp thoái hoá giai đoạn III.

Bảng 3.4. Bề dày của sụn khớp trên cộng hưởng từ sau điều trị 12 tháng

Vị trí	Thời điểm	Điểm đo					
		Lồi cầu ngoài (mm)	p(t-s)	Lồi cầu Trong (mm)	p(t-s)	Liên lồi cầu (mm)	p(t-s)
Đầu dưới xương đùi	Trước điều trị	1,40±0,10	<0.05	1,35±0,14	<0.05	1,57±0,11	<0.05
	Sau điều trị	1,47±0,11		1,42± 0,14		1,65 ±0,12	
Đầu trên xương chày	Trước điều trị	1,39±0,10	<0.05	1,35±0,14	<0.05	1,56±0,12	<0.05
	Sau điều trị	1,46±0,12		1,44±0,15		1,64±0,12	
Khớp đùi chèn	Trước điều trị	1,56 ±0,25				<0.05	
	Sau điều trị	1,64±0,21					

p(t-s): Giá trị p trước và sau điều trị

Bề mặt sụn khớp trên cộng hưởng từ ở các vị trí của khớp gối đều có sự cải thiện sau 12 tháng điều trị. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Riêng khớp đùi chèn có cải thiện từ $1,56 \pm 0,25$ mm lên $1,64 \pm 0,21$ mm với $p < 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đánh giá kết quả điều trị trên siêu âm. Hiện nay, siêu âm được ứng dụng phổ biến trong chẩn đoán và theo dõi điều trị các bệnh lý cơ xương khớp. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.1 chỉ ra rằng: Tỷ lệ bệnh nhân có tràn dịch khớp gối P giảm từ 56,7% xuống 40% sau 1 năm điều trị, khớp gối T giảm từ 66,7% xuống còn 33,3% sau 1 năm điều trị. Tràn dịch khớp mức độ trung bình, nhiều trên siêu âm cả 2 khớp gối có sự cải thiện rõ rệt.

Nhiều tác giả đã coi các thông số đo bề dày sụn khớp trên siêu âm như một thông số hữu hiệu để chẩn đoán và đánh giá tiến triển của bệnh thoái hóa khớp. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã tiến hành khảo sát đo bề dày sụn khớp đầu dưới xương đùi tại 3 vị trí: lồi cầu trong, lồi cầu ngoài và liên lồi cầu. Kết quả cho thấy có sự cải thiện bề dày sụn khớp có ý nghĩa thống kê ở cả 3 vị trí lồi cầu ngoài, lồi cầu trong và liên lồi cầu. Bề dày sụn khớp trung bình trên siêu âm sau 6 tháng tăng từ $2,08 \pm 0,36$ mm lên $2,48 \pm 0,36$ mm sau 1 năm (Bảng 3.2). Như vậy, có sự cải thiện bề dày sụn khớp rõ ràng sau 12 tháng điều trị.

Về vấn đề này, Toghraie F và cộng sự (2012) đã tiến hành nghiên cứu tế bào gốc mô mỡ lấy từ mỡ dưới da điều trị thoái hóa khớp gối ở 28 thỏ trắng New Zealand. Nhóm tác giả này đã gây thoái hóa khớp ở thỏ bằng cách cắt ngang dây chằng chéo trước. Đánh giá về mặt tế bào học, chất lượng sụn ở nhóm nghiên cứu được cải thiện theo thời gian về cả cấu trúc, độ dày và bề mặt sụn [1].

Chris Hyunchul Jo và cộng sự (2014) đã tiến hành khảo sát hiệu quả và tính an toàn khi tiêm tế bào gốc mô mỡ cho 18 bệnh nhân thoái hóa khớp gối từ giai đoạn II trở lên theo Kellgren và Lawrence. Tất cả bệnh nhân được nội soi chẩn đoán trước điều trị, phân loại tổn thương sụn theo hiệp hội sửa chữa sụn quốc tế (ICRS International cartilage repair society). Về mô bệnh học, bệnh phẩm sinh thiết ở vị trí lồi cầu trong xương đùi không có sụn khớp trước điều trị. Sau 6 tháng quan sát thấy sụn khớp được tái tạo với đặc điểm khuôn sụn dày, trắng bóng với bề mặt nhẵn, có biểu hiện của collagen tuýp II

sau khi nhuộm và hợp nhất với xương dưới sụn [2].

4.3.3.3. Đánh giá kết quả điều trị trên cộng hưởng từ. Sự thay đổi bề dày sụn khớp trên cộng hưởng từ là một thông số quan trọng để đánh giá hiệu quả tác dụng điều trị của tế bào gốc trung mô kết hợp với huyết tương giàu tiểu cầu bởi vì tế bào gốc làm tăng tái tạo sụn, yếu tố tinh chất tiểu cầu kích thích sinh sụn.

Kết quả ở bảng 3.3 trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: có 52/60 khớp (86,67%) có thay đổi bề dày sụn sau 12 tháng điều trị. Còn lại 8 khớp không thay đổi, ở 4 bệnh nhân, có thể do tuổi, thời gian bị thoái hóa lâu và tổn thương nặng ở giai đoạn III.

Về mức độ thay đổi: Trong nghiên cứu của chúng tôi bề dày sụn khớp trên cộng hưởng từ ở các vị trí đều có sự cải thiện. Ở vị trí lồi cầu ngoài đầu dưới xương đùi tăng từ $1,39 \pm 0,10$ mm trước điều trị lên $1,46 \pm 0,11$ mm sau 1 năm điều trị. Ở vị trí lồi cầu trong đầu dưới xương đùi tăng từ $1,35 \pm 0,14$ lên $1,42 \pm 0,14$, vị trí lồi cầu trong đầu trên xương chày tăng từ $1,35 \pm 0,14$ lên $1,44 \pm 0,15$ sau 1 năm điều trị. Vị trí liên lồi cầu đầu dưới xương đùi tăng từ $1,57 \pm 0,11$ lên $1,65 \pm 0,12$ sau 1 năm điều trị. Vị trí liên lồi cầu đầu trên xương chày tăng từ $1,56 \pm 0,12$ lên $1,64 \pm 0,12$ sau 1 năm điều trị. Ở cả 3 vị trí đo của khớp đùi chèn đều có sự cải thiện từ $1,56 \pm 0,25$ lên $1,64 \pm 0,21$ sau 1 năm điều trị (bảng 3.4). Bảng 3.4 cho thấy sau 1 năm điều trị có 8 khớp giai đoạn III (13,33%) không thay đổi tổng bề dày sụn ở các vị trí đo như đầu dưới xương đùi, đầu trên xương chày và khớp đùi chèn. Kết quả này tương tự so với kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả trong nước và trên thế giới.

Khảo sát hiệu quả điều trị qua các thông số trên cộng hưởng từ được nhiều tác giả áp dụng trong đánh giá hiệu quả của liệu pháp tế bào gốc từ mô mỡ tự thân hoặc liệu pháp huyết tương tươi giàu tiểu cầu trong điều trị thoái hóa khớp gối:

Bùi Hồng Thiên Khanh và cộng sự (2013) đã tiến hành nghiên cứu trên 21 bệnh nhân thoái hóa khớp gối giai đoạn II-III điều trị bằng liệu pháp tế bào gốc mô mỡ kết hợp với huyết tương giàu tiểu cầu. Sau 8,5 tháng điều trị, phân tích trên cộng hưởng từ cho thấy có sự tái tạo sụn khớp ở các vị trí tổn thương. Bề dày sụn khớp dày hơn sau 6 tháng điều trị [3].

Nghiên cứu của tác giả Trần Việt Tiến và cộng sự năm 2016 cho thấy có sự cải thiện bề dày sụn khớp trên cộng hưởng từ ở 4 vị trí mâm chày trong, mâm chày ngoài, lồi cầu trong và lồi cầu ngoài xương đùi tại thời điểm sau 6 tháng và 1 năm theo dõi nhưng không có ý nghĩa thống kê

($p > 0,05$). Điều này có thể do đối tượng nghiên cứu đa số là thoái hóa khớp gối nhẹ (giai đoạn I-II) nên sự khác biệt không rõ ràng [100]. Nghiên cứu này còn sử dụng chỉ số Circularity: là chỉ số đánh giá độ trơn nhẵn của bề mặt sụn. Nếu sụn càng bị bào mòn thì diện tích mặt cắt càng giảm và đường chu vi mặt cắt càng dài, vì thế độ tròn của sụn càng giảm. Kết quả cho thấy chỉ số Circularity gia tăng trong thời gian theo dõi, khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p < 0,05$), điều này cho thấy vai trò sửa chữa tổn thương mang tính lan tỏa tại các vị trí tổn thương [4].

Năm 2017, Phạm Hoài Thu nghiên cứu kết quả điều trị bệnh thoái hóa khớp gối nguyên phát bằng liệu pháp tế bào gốc mô mỡ tự thân, tác giả nhận thấy: Bề dày sụn khớp ở vị trí lồi cầu xương đùi tăng từ $1,52 \pm 0,57$ mm trước điều trị lên $1,61 \pm 0,59$ mm sau 6 tháng và sau 1 năm điều trị là $1,65 \pm 0,56$ mm, bề dày sụn khớp ở vị trí mâm chày từ $1,59 \pm 0,59$ mm trước điều trị, sau 6 tháng điều trị là $1,68 \pm 0,59$ mm và sau 1 năm là $1,75 \pm 0,57$ mm [5].

Năm 2012, tác giả Yong-Gon Koh và cộng sự tiến hành nghiên cứu đánh giá kết quả lâm sàng và hình ảnh ở 18 bệnh nhân thoái hóa khớp gối được điều trị bằng tế bào gốc mô mỡ tự thân thu nhận ở vị trí dưới xương bánh chè. Đánh giá sự cải thiện sụn khớp bằng thang điểm WORMS (whole organ magnetic resonance imaging score) cho thấy điểm WORMS giảm từ 60,0 xuống 48,3 điểm ($p < 0,01$). Đặc biệt, nghiên cứu này còn cho thấy có mối tương quan thuận giữa cải thiện các triệu chứng lâm sàng và hình ảnh của thoái hóa khớp gối với số lượng TBG được tiêm vào. Nhóm tác giả nghiên cứu đã đưa ra kết luận tế bào gốc mô mỡ là nguồn tế bào có giá trị trong điều trị các tổn thương hủy hoại sụn khớp [6].

Chris Hyunchul Jo và cộng sự năm 2014 đã tiến hành khảo sát hiệu quả và tính an toàn khi tiêm tế bào gốc mô mỡ cho 18 bệnh nhân thoái hóa khớp gối từ giai đoạn II trở lên theo Kellgren và Lawrence. Nhóm nghiên cứu nhận thấy không có sự thay đổi về mức độ thoái hóa khớp theo Kellgren và Lawrence, độ hẹp khe khớp, trục cơ học và trục giải phẫu sau 6 tháng điều trị với 3 liều trên. Tuy nhiên quan sát trên cộng hưởng từ cho thấy có sự phục hồi sụn khớp theo thời gian ở vị trí lồi cầu trong và mâm chày trong sau 6 tháng điều trị. Kích thước tổn thương sụn khớp trên cộng hưởng từ giảm có ý nghĩa thống kê ở tất cả các vị trí ngoại trừ vị trí xương bánh chè ở nhóm được điều trị. Thể tích sụn khớp ở vị trí lồi cầu ngoài, mâm chày ngoài và xương bánh chè không thay đổi ở tất cả liều điều trị sau 6 tháng.

Nghiên cứu đã đưa ra kết luận tiêm nội khớp tế bào gốc mô mỡ tự thân với liều 1×10^8 TBG ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối giúp làm cải thiện triệu chứng đau và chức năng của khớp gối mà không gây ra bất kỳ tai biến nào, làm giảm diện tích sụn khớp tổn thương bằng con đường tái tạo sụn khớp giống sụn hyalin [2].

Năm 2016, tác giả Liang-jing Lu và cộng sự đã báo cáo nghiên cứu trên 18 bệnh nhân thoái hóa khớp gối 2 bên được điều trị bằng liệu pháp tế bào gốc mô mỡ tiêm 3 mũi: trước điều trị, sau 3 tuần và sau 48 tuần, cho thấy thể tích sụn khớp xương đùi, xương chày và xương bánh chè tăng ổn định trong toàn bộ thời gian theo dõi, có ý nghĩa thống kê ở thời điểm sau 6 tháng, 12 tháng và 18 tháng [7].

Các kết quả của các tác giả đã cho thấy tế bào gốc nguồn gốc mô mỡ có hiệu quả trong việc sửa chữa tổn thương sụn khớp.

V. KẾT LUẬN

Liệu pháp điều trị thoái hóa khớp gối bằng huyết tương giàu tiểu cầu kết hợp với tế bào gốc trung mô từ mô mỡ tự thân có hiệu quả cải thiện bề dày sụn khớp trên siêu âm và cộng hưởng từ qua đó cải thiện chức năng vận động của khớp gối.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Toghraie F, Razmkhah M, Gholipour M.A. et al (2012).** Scaffold-free Adipose derived Stem Cells (ASCs) Improve Experimentally Induced Osteoarthritis in Rabbits. Arch Iran Med Jul, 15 (8), 495-499.
2. **Liang-jing Lu et al (2016).** Treatment with human adipose- derived mesenchymal stem cells for knee osteoarthritis. NCT 021626693. The 18th Congress of Asia Pacific League of Association for Rheumatology (APLAR 2016). Shanghai, China.
3. **Khanh Hong-Thien Bui, Triet Dinh Duong, Nhan Thanh Nguyen et al (2014).** Symptomatic knee osteoarthritis treatment using autologous adipose derived stem cells and platelet-rich plasma: a clinical study. Biomedical Research and Therapy, 1, 02-08.
4. **Trần Việt Tiên và cộng sự (2015).** Nghiên cứu ứng dụng tế bào gốc tự thân trong điều trị bệnh thoái hóa khớp. Đề tài độc lập cấp nhà nước, Học viện quân Y.
5. **Phạm Hoài Thu (2017)** " Nghiên cứu kết quả điều trị bệnh thoái hóa khớp gối nguyên phát bằng liệu pháp tế bào gốc mô mỡ tự thân". Luận án tiến sỹ Y học, Trường đại học Y Hà Nội.
6. **Yong-Gon Koh, Seung-Bae Jo, Oh-Ryong Kwon et al (2012).** Mesenchymal Stem Cell Injections Improve Symptoms of Knee Osteoarthritis. The Journal of Arthroscopic and Related Surgery, 29 (4).
7. **Chris Hyunchul Jo, Young Gil Lee, Won Hyung Shin et al (2014).** Intra- Articular Injection of Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A Proof-of-Concept Clinical Trial. Stem Cells, 32, 1254-1266.