

论著·基础研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.08.005

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220216.1016.008.html\(2022-02-16\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220216.1016.008.html(2022-02-16))

创伤性膝骨关节炎模型兔软骨下骨的影像学结构改变

张文凯^{1,2}, 党晓谦^{1△}

(1. 西安交通大学第二附属医院骨一科 710004; 2. 陕西省咸阳市中心医院骨三科 712099)

[摘要] **目的** 基于动物模型观察创伤性膝骨关节炎(OA)和闭合损伤性膝 OA 中股骨远端和胫骨近端软骨下骨的影像学结构改变。**方法** 将 36 只巨型花明兔随机分为空白组、创伤组、闭合损伤组,每组 12 只。除空白组外其余各组分别建立创伤性膝 OA(创伤组)和闭合损伤性膝 OA(闭合损伤组)动物模型,12 周后各组动物行膝关节 X 线片及 MRI 检查,并在 Micro CT 下对其股骨远端、胫骨近端行骨形态结构三维重建和软骨下骨显微结构的测定。**结果** X 线片及 MRI 检查结果显示:与空白组比较,创伤组 X 线片示膝关节间隙变窄,股骨远端和胫骨近端均有明显骨赘形成,MRI 示膝关节滑膜增生、韧带及半月板退变、软骨及软骨下骨损伤,呈明显 OA 改变;闭合损伤组 X 线片示膝关节间隙尚可,股骨远端和胫骨近端有少量的骨赘形成,MRI 示膝关节滑膜轻度增生,外侧半月板轻度肥厚,软骨下骨轻度增生,呈轻度 OA 改变。Micro CT 检查:创伤组软骨下骨有骨小梁增宽、致密、排列紊乱等表现,关节内可见骨赘形成,骨体积分数(BVF)、骨小梁厚度(Tb·h)、骨小梁数量(Tb·n)较空白组均明显降低,骨小梁间隙(Tb·Sp)、体积骨密度(vBMD)和组织骨密度(tBMD)较空白组均明显增高;而闭合损伤组骨形态结构和骨显微结构参数较创伤组改变较轻;2 组分别与空白组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 软骨下骨结构的改变随着 OA 的形成和发展愈加明显,呈恶性循环,且创伤后形成 OA 的概率较闭合性损伤更大、更严重,因此,软骨下骨的结构改变对于 OA 的治疗有着重要意义。

[关键词] 骨关节炎;股骨远端;胫骨近端;软骨下骨;Micro CT**[中图法分类号]** R684.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)08-1285-05

Imaging structural changes of subchondral bone in model rabbits with traumatic knee osteoarthritis

ZHANG Wenkai^{1,2}, DANG Xiaoqian^{1△}

(1. The First Department of Orthopedics, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shanxi 710004, China; 2. The Third Department of Orthopedics, Xianyang Central Hospital, Xianyang, Shanxi 712099, China)

[Abstract] **Objective** To observe the structural changes of the imaging of the distal femur and proximal tibial subchondral bone in traumatic knee osteoarthritis (OA) and closed-injury knee OA based on animal models. **Methods** A total of 36 giant flowering rabbits were randomly divided into the blank group, the trauma group and the closed-injury group, with 12 cases in each group. Animal models of traumatic knee OA (the trauma group) and closed injury knee OA (the closed injury group) were established in each group except the blank group. X-ray and MRI examinations of knee joints were observed after 12 weeks. Three-dimensional reconstruction of bone morphological structure was performed and microscopic structure of subchondral bone was tested on the distal femur and proximal humerus under Micro CT. **Results** X-ray of the trauma group showed narrowing of the knee joint space, and the osteophyte formation was observed in the distal femur and proximal tibia, when compared with the blank group. MRI of the trauma group showed synovial hyperplasia of the knee joint, ligament and meniscus degeneration, cartilage and subchondral bone injury, and obvious OA change. X-ray of the closed injury group showed that the knee joint space was acceptable, and a small amount of osteophyte was formed at the distal femur and proximal tibia. MRI of the trauma group showed mild hyperplasia of the knee joint synovium, light degree of hypertrophy the lateral meniscus, mild hyperplasia of the subchondral bone, and light OA change. Micro CT examination of the trauma group showed the subchondral

bone has widened, dense and disordered trabecular bone, and the formation of osteophyte was visible in the joint. The bone volume fraction (BVf), trabecular thickness (Tb · h) and trabecular bone number (Tb · n) were significantly reduced, and the trabecular bone space (Tb · Sp), volumetric bone density (vBMD) and the bone mineral density (tBMD) were significantly increased, when compared with the blank group. The bone morphology and bone microstructural coefficient of the closed injury group were lighter than that of the trauma group. There were significant differences between the two groups and the blank group ($P < 0.05$). **Conclusion** With the formation and development of OA, the changes in subchondral bone structure become more and more obvious, presenting a vicious circle, and the probability of forming OA after trauma is greater and more serious than closed injuries. Therefore, the structural changes of subchondral bone are important for the treatment of OA.

[Key words] osteoarthritis; distal femur; proximal humerus; subchondral bone; Micro CT

随着社会不断的发展和人口老龄化的逐步加重,骨关节炎(osteoarthritis, OA)的发病率也在逐年增加,据不完全统计中国 OA 的总患病率约为 15%,因此相关学者也越来越重视 OA 的相关研究^[1-5]。创伤性 OA 以外伤引起关节结构的改变为特点,尽管创伤性 OA 可从各种事故或受伤中发展而来,但普遍见于前交叉韧带(ACL)和半月板撕裂的运动损伤^[6-10]。RADIN 等^[11]发现 OA 的软骨退行性改变和进展中,软骨下骨也发挥着某种作用,认为软骨下骨骨量和厚度的变化改变了其生物力学特性,由此引起或加重软骨结构的改变。软骨下骨改变是 OA 的重要因素,这种改变可促使软骨退变,但软骨下骨的这些改变是否为 OA 形成的启动因素至今尚未证实。因此,本研究拟通过动物模型观察创伤性膝 OA 和闭合损伤性膝 OA 中软骨下骨的结构改变,探讨软骨下骨的改变是 OA 疾病的原因还是结果,是疾病适应环境的改变还是疾病本身的病理过程,以期能更好地指导临床研究和治疗。

1 材料与方法

1.1 实验动物

36 只 10 月龄清洁级巨型花明兔(雌雄各半),体重($2\ 500 \pm 500$)g。所有动物均由西安交通大学医学部动物实验中心提供,检疫均符合实验标准,生产许可证号:SCXK(陕)2017-004。

1.2 主要试剂与仪器

戊巴比妥钠注射粉剂(上海试剂二厂);盐酸利多卡因注射液(上海朝晖药业有限公司);普通石膏(厦门鹭燕医疗器械有限公司);DR 数字化 X 射线光片机器(南京利昂医疗设备制造有限公司);西门子 3.0T 超导型磁共振成像(MRI)系统(德国 Siemens 公司);Explore Locus SP 型 Micro-CT(美国 GE 公司)。

1.3 分组及造模

采用抽签方法将 36 只巨型花明兔随机分为 3 组:空白组、创伤组、闭合损伤组,每组 12 只。除空白组不做任何处理进行常规饲养外,其余各组按相应造模方法进行造模。创伤性膝 OA 模型:取 12 只巨型花明兔称重,耳缘静脉周围区域进行备皮,消毒,注射 3%戊巴比妥钠(30 mg/kg)进行全身麻醉,麻醉满意

后将兔置于兔架上采用俯卧位固定四肢及头部,双侧后腿膝关节备皮、消毒、铺无菌巾,术区皮下注射 2%利多卡因 5 mL 进行辅助麻醉。定位膝关节间隙,以膝关节间隙为中心稍偏内侧做一长约 4 cm 纵行切口,从皮下到关节囊逐层切开,避免损伤膝关节周围神经及血管,显露内侧半月板,用尖刀予以摘除,再找到前交叉韧带予以横断。再次行前抽屉试验确认前交叉韧带失效(注意动作轻巧,避免破坏关节软骨面)后用 0.9%氯化钠溶液反复冲洗术野,彻底止血后逐层缝合切口,无菌纱布包扎伤口。采用相同的方法对侧膝关节进行造模。术毕于臀部肌肉注射头孢唑啉钠预防感染,麻醉苏醒后将兔放归饲养笼内(1 兔 1 笼),笼上贴上标有该兔基本信息的标签,定期观察术区,如有异常及时处理。闭合性损伤膝 OA 模型:取 12 只巨型花明兔称重后按上述方法麻醉及固定,双后肢伸直位,从踝上 2 cm 处到髌关节下 4 cm 缠绕 2 层棉纸,将高分子石膏用凉水浸泡后,内层抹平,呈叠瓦状缠绕于棉纸上,缠绕 6 层,边缠绕边抹平边浇少量凉水在石膏上,然后在石膏外侧贴附小铝板 1 块(与石膏等长)加强石膏的固定作用,接着再用石膏缠绕 6 层包裹铝板。石膏塑形成成功且麻醉苏醒后把兔放归饲养笼内(1 兔 1 笼),同时定期观察兔的基本状况和石膏的固定情况,若有石膏脱落或石膏位置不佳时及时修复处理,并做好记录。

1.4 检查及标本取材

1.4.1 X 线片和 MRI 检查

在造模后 12 周,将所有动物送往西安交通大学医学院附属西安市红十字会医院放射科和核磁共振室进行双侧后肢膝关节的正侧位 X 线片检查和双侧后肢膝关节冠状位及矢状位 MRI 扫描,采集相应图像并进行对比分析。

1.4.2 Micro-CT 检查

完成 X 线片和 MRI 检查后,于耳缘静脉快速推注空气约 40 mL,空气栓塞法处死兔,触摸其心脏确认无脉搏后立即解剖双侧后肢膝关节,暴露膝关节腔,剥离软组织,用锯片截取完整的股骨髁和胫骨平台(厚度约为 1.0~1.5 cm),将标本置于专用 Micro-

CT 扫描仪的标本杯中并用 4% 多聚甲醛固定,固定 24 h 后送至空军军医大学西京医院全军骨科研究所进行 Micro-CT 扫描。Micro-CT 扫描参数:扫描分辨率 14 μm , 旋转角度 360°, 旋转角度增量 0.4°, 电压 80 kV, 电流 80 μA , 曝光时间 2 960 ms, 帕平均数 4, 像素组合 1 $\times$ 1。图像参数:图像原始尺寸 16.897 mm $\times$ 13.442 mm $\times$ 6.474 mm, 图像分辨率 29 μm , 图像位数 16 位。扫描完成后导出图像数据并用 Re-constructiong Utility 软件对数据进行图像重建,保存图像,导入 MicroView 软件,选取感兴趣区域(region of interest, ROI)进行三维重建和观察,同时截取静态三维图像,应用高级骨形态分析(Advanced Bone Analysis)软件对 ROI 进行骨显微参数测试和分析。ROI 软骨下骨骨小梁分析参数:骨小梁厚度(trabecular thickness, Tb $\cdot$ Th),即骨小梁的平均厚度;骨体积分数(bone volume fraction, BVF),即骨小梁的体积除以标本的体积;骨小梁数量(trebecular number, Tb $\cdot$ n),即骨组织与非骨组织的交点数量;骨小梁间隙(trabecular spacing, Tb $\cdot$ Sp),即骨小梁之间的髓腔平均宽度;组织骨密度(tissue bone mineral density, tBMD),即当前 ROI 内部被阈值二值化认定为骨骼部分的骨密度,不包括非骨骼部分的体素;体积骨密度(volumetric BMD, vBMD),即为多孔骨小梁结构

的表现密度,反映 ROI 内的总体骨矿盐密度。

1.5 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,方差齐者先行方差分析,若组间有差异,组间比较用 q 检验,方差不齐者采用秩和检验或者 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

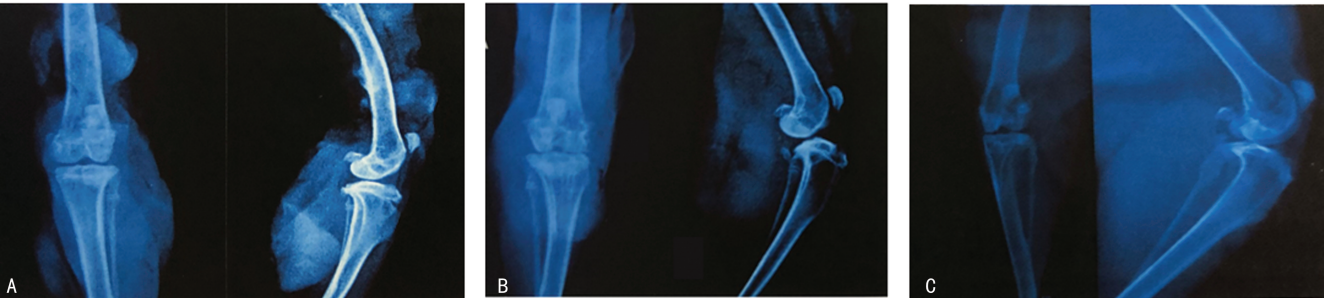
2 结 果

2.1 X 线片检查结果

X 线片检查结果显示空白组膝关节软骨下骨无明显改变;创伤组膝关节周围有大量骨赘形成,关节软骨下有明显的高密度影,关节内侧与外侧间隙不对等,内侧间隙明显小于外侧,关节面毛躁不平,呈明显 OA 改变;闭合损伤组膝关节周围可见少量骨赘形成,关节软骨下有稍高密度影,且范围局限,关节间隙稍有狭窄,关节面毛躁表现较轻。见图 1。

2.2 MRI 扫描结果

MRI 扫描结果显示空白组膝关节软骨下骨无明显病理改变;创伤组膝关节 MRI 扫描可见大部分软骨缺失,深达骨质全层,可见软骨下骨骨质异常,残留软骨信号强度降低,其软骨下骨为高信号影;闭合损伤组膝关节 MRI 扫描显示关节软骨呈低信号影,软骨表面欠规整,局部有凹陷,关节软骨损伤达到软骨下骨。见图 2。



A:空白组;B:创伤组;C:闭合损伤组。

图 1 各组动物下肢膝关节 X 线片图像比较

2.3 Micro-CT 检查结果

2.3.1 Micro-CT 三维重建

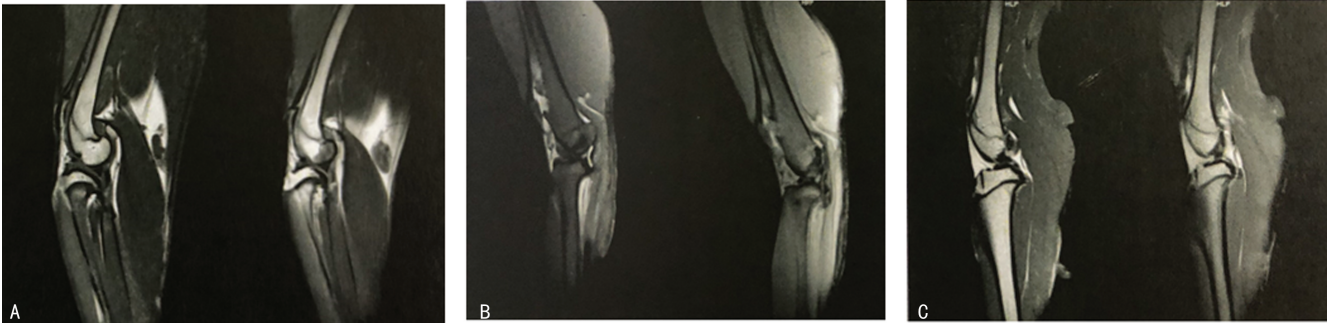
空白组膝关节软骨下骨无明显骨赘形成,软骨下骨骨小梁排列整齐有序,未见明显断裂;创伤组膝关节边缘可见大量骨赘形成,软骨下骨骨小梁稀疏断裂、扭曲;闭合损伤组膝关节周围骨赘形成较少,软骨下骨骨小梁少量断裂。见图 3。

2.3.2 软骨下骨显微结构参数

空白组软骨下骨显微结构变化不大;创伤组和闭合损伤组与空白组比较,股骨远端内侧、胫骨近端内侧软骨下骨显微参数变化显著, BVF、Tb $\cdot$ Th 和 Tb $\cdot$ n 均明显降低, Tb $\cdot$ Sp、tBMD、vBMD 明显增高,且创伤组改变更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1、2。

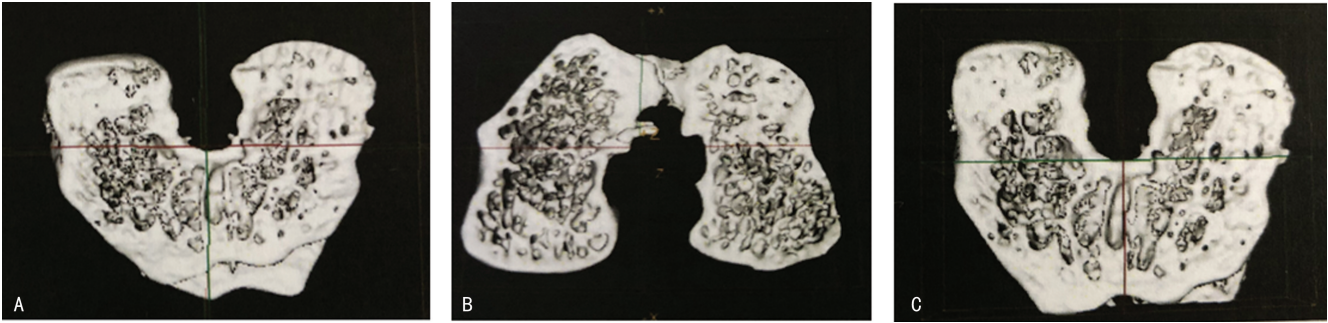
表 1 股骨远端内侧软骨下骨骨微结构显微参数($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	BVF(%)	Tb $\cdot$ Th(mm)	Tb $\cdot$ n(mm ⁻¹)	Tb $\cdot$ Sp(mm)	vBMD(mg/mm ³)	tBMD(mg/mm ³)
空白组	12	42.01 $\pm$ 2.83	0.23 $\pm$ 0.01	2.75 $\pm$ 0.10	0.39 $\pm$ 0.02	308.51 $\pm$ 2.89	602.93 $\pm$ 2.15
创伤组	12	15.19 $\pm$ 2.23	0.12 $\pm$ 0.02	1.76 $\pm$ 0.24	0.43 $\pm$ 0.20	319.60 $\pm$ 4.07	604.31 $\pm$ 3.41
闭合损伤组	12	35.97 $\pm$ 2.15	0.16 $\pm$ 0.01	2.32 $\pm$ 0.21	0.35 $\pm$ 0.01	310.73 $\pm$ 1.86	603.07 $\pm$ 3.09
<i>t</i>		-2.91	-1.13	-1.08	0.87	0.79	1.09
<i>P</i>		0.02	0.03	0.02	0.02	0.01	0.03



A:空白组;B:创伤组;C:闭合损伤组。

图 2 各组动物下肢膝关节 MRI 检查结果比较



A:空白组;B:创伤组;C:闭合损伤组。

图 3 各组动物下肢膝关节软骨下骨 Micro-CT 三维重建结果比较

表 2 胫骨近端内侧软骨下骨骨微结构显微参数($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	BVF (%)	Tb·Th (mm)	Tb·n (mm ⁻¹)	Tb·Sp (mm)	vBMD (mg/mm ³)	tBMD (mg/mm ³)
空白组	12	40.01±2.03	0.15±0.03	2.45±0.13	0.25±0.18	321.67±2.41	622.17±1.95
创伤组	12	11.29±1.18	0.11±0.01	1.69±0.23	0.52±0.17	420.59±3.97	689.11±3.02
闭合损伤组	12	35.13±1.86	0.13±0.01	2.01±0.16	0.39±0.10	356.71±1.62	640.07±2.69
<i>t</i>		-3.41	0.35	1.29	0.57	-2.42	-1.87
<i>P</i>		0.02	0.03	0.02	0.02	0.03	0.04

3 讨 论

OA 是以关节内的软骨退变,周围骨赘形成为特点的一类骨关节疾病^[12-16]。早期的 OA 患者有轻微的疼痛或无明显症状,而中晚期患者的疼痛明显加剧,甚至伴有活动受限,严重影响患者的生活质量^[17-20]。OA 根据其致病原因大致分为原发性 OA 和继发性 OA;前者病因尚不明确,可能与年龄、肥胖、性别、长期负重、屈膝工作等有关;而继发性 OA 多见于创伤,也称创伤性 OA,常见于扭伤致韧带或半月板损伤、关节内骨折、各种原因所致的关节内感染等^[21-23]。虽然诸多研究使 OA 的概念、致病原因、病理病机、危险因子、临床治疗手段都在持续的革新和进步,但至今对其致病原因和病理生理机制仍未达成共识^[24-26]。不可否认的是这些研究对 OA 的基础与临床研究进行了开拓,同时对临床治疗也有很大帮助,但至今仍无法找到药物或者措施来根治 OA,此外对于 OA 的早期诊断和预防其恶化的方法目前也是十分有限。因此,探索 OA 发生发展过程中软骨下骨的结构特

点,将有助于揭开 OA 的神秘面纱,为其预防、早期诊断、改善治疗开拓新的思路和方法。

有研究表明软骨下骨的病变可在软骨退行性改变之前,可直接驱使 OA 的形成或加速 OA 的发生与发展以致形成 OA^[27-29]。王永成等^[30]认为在骨软骨缺损的自然发展历程和修复治疗中应当重视软骨下骨的临床重要性,需要更长时间观察和评价其机械生物力学性能。软骨下骨的骨重建过程不是一个简单的继发性事件,应该是与软骨发生的退行性改变紧密关联,在 OA 的驱使和进展过程中,钙化层骨化中心的再次活跃和软骨下骨骨转换率的增强发挥着重要的作用,软骨和软骨下骨以钙化层为媒介,相互作用,导致恶性循环^[31]。本研究采用了创伤性膝 OA 和闭合损伤性膝 OA 兔模型,观察 OA 中软骨下骨在 X 线片、MRI、Micro-CT 中的改变,通过模型间的横向对比,可以探究创伤和闭合损伤对于 OA 的形成和发展的影响。研究结果表明不管是创伤还是闭合损伤形成的 OA 中,均有软骨下骨形态结构的改变,且创伤

造成的病变较闭合损伤更为严重,这不仅体现在宏观的 X 线片和 MRI 上,还体现在相对微观的 Micro-CT 显微参数中;在 Micro-CT 中,创伤性膝 OA 模型中膝关节软骨下骨骨小梁结构变化最明显, BVF、Tb·Th、Tb·n 较正常和闭合损伤性 OA 模型均明显降低,而 Tb·Sp、tBMD、vBMD 明显增高。因此,软骨下骨的结构改变对于 OA 的治疗有着重要意义。

参考文献

- [1] PEREIRA D, RAMOS E, BRANCO J. Osteoarthritis[J]. Acta Med Port, 2015, 28(1): 99-106.
- [2] OSTERBERG A, THEIEM D, HERLYN P, et al. Subchondral bone sclerosis and cancellous bone loss following OA induction depend on the underlying bone phenotype[J]. Joint Bone Spine, 2017, 84(1): 71-77.
- [3] VINA E R, KWOH C K. Epidemiology of osteoarthritis: literature update [J]. Curr Opin Rheumatol, 2018, 30(2): 160-167.
- [4] 刘康妍, 郑聪, 胡海澜. 骨关节炎流行病学研究[J/CD]. 中华关节外科杂志(电子版), 2017, 11(3): 320-323.
- [5] 廖德发. 我国骨性关节炎流行病学调查现状[J]. 微创医学, 2019, 12(4): 521-524.
- [6] THOMAS N P, LI P, FLEMING B C, et al. Attenuation of cartilage pathogenesis in post-traumatic osteoarthritis (PTOA) in mice by blocking the stromal derived factor 1 receptor (CXCR4) with the specific inhibitor, AMD3100[J]. J Orthop Res, 2015, 33(7): 1071-1078.
- [7] LONZA G C, GARDNER-MORSE M G, VACEK P M, et al. Radiographic-based measurement of tibiofemoral joint space width and magnetic resonance imaging derived articular cartilage thickness are not related in subjects at risk for post traumatic arthritis of the knee[J]. J Orthop Res, 2019, 37(5): 1052-1058.
- [8] CARBONE A, RODEO S. Review of current understanding of post-traumatic osteoarthritis resulting from sports injuries [J]. J Orthop Res, 2017, 35(3): 397-405.
- [9] 邱垂明, 胡万钧. 创伤性关节炎患者关节液中 TNF- α 、IL-6 以及一氧化氮水平变化及意义[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2019, 34(4): 428-430.
- [10] 虎嘉祥, 袁磊. 抑制 SDF-1 α /CXCR4 可预防 PTOA 小鼠小梁骨的丢失并减弱软骨退变[J]. 基因组学与应用生物学, 2019, 38(6): 2799-2805.
- [11] RADIN E L, ROSE R M. Role of subchondral bone in the initiation and progression of cartilage[J]. Clin Orthop Relat Res, 1986, 2(13): 34-40.
- [12] GOLDRING S R, GOLDRING M B. Changes in the osteochondral unit during osteoarthritis: structure, function and cartilage-bone crosstalk [J]. Nat Rev Rheumatol, 2016, 12(11): 632-644.
- [13] MANCUSO P, RAMAN S, GLYNN A, et al. Mesenchymal stem cell therapy for osteoarthritis: the critical role of the cell secretome[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2019, 7(1): 9.
- [14] 李宏军, 施源, 何敏, 等. 千草方熏洗对膝骨关节炎大鼠软骨 YAP/Smad3 表达的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(5): 933-939.
- [15] 郑洁, 袁普卫. 骨性关节炎的代谢机制研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(3): 406-410.
- [16] 易新, 周青, 李波. 软骨下骨在骨关节炎中的病理改变及其机制[J]. 中国医科大学学报, 2018, 47(3): 275-277.
- [17] EDINGER D T, HAYASHI K, HONGYU Y, et al. Histomorphometric analysis of the proximal portion of the femur in dogs with osteoarthritis[J]. Am J Vet Res, 2000, 61(10): 1267-1272.
- [18] CALDERS P, VAN GINCKEL A. Presence of comorbidities and prognosis of clinical symptoms in knee and/or hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis [J]. Semin Arthritis Rheum, 2018, 47(6): 805-813.
- [19] 罗溪. 不同针刺深度治疗膝骨关节炎临床对照研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [20] 袁普卫, 杨威, 康武林, 等. 骨性关节炎发病机制研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(7): 902-906.
- [21] GOLDRING S R. Role of bone in osteoarthritis pathogenesis[J]. Med Clin North Am, 2009, 93(1): 25-35.
- [22] FLEMMING D J, GUSTAS-FRENCH C N. Rapidly progressive osteoarthritis: a review of the clinical and radiologic presentation [J]. Curr Rheumatol Rep, 2017, 19(7): 42.
- [23] 褚建国. 雷奈酸锶对内侧半月板切除术诱导豚鼠继发性骨关节炎的作用及机制研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2017. (下转第 1296 页)

- Mol Res, 2016, 15(3):25038252.
- [17] VAN BATTUM E Y, VERHAGEN M G, VAN-GOOR V R, et al. An Image-based mirna screen identifies mirna-135s as regulators of cns axon growth and regeneration by targeting krüppel-like factor 4[J]. J Neurosci, 2018, 38(3):613-630.
- [18] KARKHUR S, SONI D, SHARMA B, et al. Transitory outward pupillary curling in a case of HSV associated acute anterior uveitis: a hitherto unreported sign[J]. BMJ Case Rep, 2020, 13(10):e237384.
- [19] BRANISTEANU D C, MORARU A D, MARRANDUCA M A, et al. Intraocular pressure changes during and after silicone oil endotamponade (Review)[J]. Exp Ther Med, 2020, 20(6):204.
- [20] SHI H, JI Y, ZHANG D, et al. MiR-135a inhibits migration and invasion and regulates EMT-related marker genes by targeting KLF8 in lung cancer cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 465(1):125-130.
- [21] YANG X, WANG X, NIE F, et al. MiR-135 family members mediate podocyte injury through the activation of Wnt/ β -catenin signaling[J]. Int J Mol Med, 2015, 36(3):669-677.
- [22] GUO L M, DING G F, XU W C, et al. MiR-135a-5p represses proliferation of HNSCC by targeting HOXA10 [J]. Cancer Biol Ther, 2018, 19(11):973-983.
- [23] NOMA H, YASUDA K, SHIMURA M, et al. Cytokines and pathogenesis of central retinal vein occlusion[J]. J Clin Med, 2020, 9(11):E3457.
- [24] KUMAR M, VARSHNEY A. A Suspected detached pars plana cyst in the vitreous cavity [J]. J Ophthalmic Vis Res, 2020, 15(4):579-580.
- [25] GILLMANN K, MANSOURI K. Minimally invasive surgery, implantable sensors, and personalized therapies[J]. J Ophthalmic Vis Res, 2020, 15(4):531-546.
- [26] YAO S, TIAN C, DING Y, et al. Down-regulation of Krüppel-like factor-4 by microRNA-135a-5p promotes proliferation and metastasis in hepatocellular carcinoma by transforming growth factor- β 1[J]. Oncotarget, 2016, 7(27):42566-42578.
- (收稿日期:2021-12-16 修回日期:2022-02-05)
- (上接第 1289 页)
- [24] ROMAN J A, MEDIERO A, TARDIO L, et al. The combined therapy with chondroitin sulfate plus glucosamine sulfate or chondroitin sulfate plus glucosamine hydrochloride does not improve joint damage in an experimental model of knee osteoarthritis in rabbits[J]. Eur J Pharmacol, 2017, 794:8-14.
- [25] BURR D. Anatomy and physiology of the mineralized tissues: role in the pathogenesis of articular cartilage [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2004, 12(3):20-30.
- [26] 殷松江, 张力, 徐波, 等. 基于 TRPV4 离子通道浅谈“久行伤筋, 久立伤骨”在膝骨关节炎(骨痹)中的致病作用[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(12):2976-2979.
- [27] 张立智, 张世民. 软骨下骨与骨性关节炎病变的发生发展:从基础研究到临床治疗[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2014, 7(4):362-368.
- [28] 马驹. 软骨下骨在 Hartley 豚鼠自发性骨性关节炎的发生与发展中属性变化的基础研究[D]. 沈阳:中国医科大学, 2018.
- [29] 潘其勇. 关节软骨和软骨下骨在骨关节炎中相互作用机制的初步研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2018.
- [30] 王永成, 孟昊业, 袁雪凌, 等. 兔骨软骨缺损自发性修复模型中软骨下骨重塑与软骨再生的关系 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2014, 28(6):681-686.
- [31] 敖戡农, 李忠, 张成昌, 等. 关节软骨钙化层相关研究进展[J]. 中国矫形外科杂志, 2019, 27(8):722-725.
- (收稿日期:2021-11-18 修回日期:2022-02-16)