

文章编号:1004-7220(2024)06-1073-06

·骨与关节·

发育性髋关节发育不良的软骨下骨血管形成对骨显微结构的影响

严济仁^{1a#}, 张晓芙^{2#}, 储林洋^{1b*}, 仲 颀^{1a*}

(1. 上海交通大学医学院附属第六人民医院 a. 骨科; b. 运动医学科, 上海 200233; 2. 复旦大学附属中山医院 内分泌科, 上海 200032)

摘要:目的 研究发育性髋关节发育不良 (developmental dysplasia of the hip, DDH) 力学负荷异常对软骨下骨的骨显微结构和骨血管的影响, 以及骨显微结构和骨血管之间的相关性。方法 使用襁褓法构建新生大鼠 DDH 模型, 对股骨头的关节软骨和软骨下骨进行苏木素-伊红染色、番红固绿染色和免疫组化染色等组织学染色, 对软骨下骨进行显微计算机断层扫描 (Micro-CT) 分析骨显微结构。结果 DDH 大鼠出现关节软骨退变, 同时伴有软骨下骨的骨显微结构恶化、骨形成减少和血管形成增多, 且软骨下骨的血管形成水平与骨显微结构恶化程度呈正相关。结论 DDH 力学负荷异常导致关节软骨出现退变, 软骨下骨的血管形成增多, 软骨下骨的骨显微结构恶化, 相关性分析揭示了软骨下骨的血管异常形成可能是造成骨显微结构恶化、DDH 进展的重要原因。本研究为探究 DDH 疾病的发生发展提供了新的研究方向。

关键词: 发育性髋关节发育不良; 力学负荷; 软骨下骨; 血管形成; 骨显微结构

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2024.06.009

Effects of Subchondral Bone Vascularization on Bone Microstructure in Developmental Hip Dysplasia

YAN Jiren^{1a#}, ZHANG Xiaofu^{2#}, CHU Linyang^{1b*}, ZHONG Biao^{1a*}

(1a. Department of Orthopedic Surgery; 1b. Department of Sports Medicine, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200233, China; 2. Department of Endocrinology and Metabolism, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract: Objective To study the effects of an abnormal mechanical load in the developmental dysplasia of the hip (DDH) on the bone microstructure and blood vessels of the subchondral bone, and the correlation between bone microstructure and blood vessels. **Methods** A newborn rat DDH model was constructed using the swaddling method. Histological staining such as hematoxylin-eosin staining, safranin-fast green staining, and immunohistochemical staining was performed on the articular cartilage and subchondral bone of the femoral head. The microstructure of the subchondral bone was analyzed using microcomputed tomography (micro-CT). **Results** The DDH rats showed degeneration of the articular cartilage accompanied by deterioration of the microstructure of the subchondral bone, decreased bone formation, and increased vascular formation. The level of vascular formation in the subchondral bone was positively correlated with the degree of deterioration of the bone microstructure. **Conclusions** An abnormal mechanical load in the DDH causes articular cartilage degeneration, increased vascular formation in the subchondral bone, and subchondral bone microstructure deterioration. The

收稿日期:2024-05-07; 修回日期:2024-07-08

通信作者: 仲颀, 主任医师, E-mail: biao.zhong@sjtu.edu.cn; 储林洋, 主治医师, E-mail: chulinyang@alumni.sjtu.edu.cn

#为共同第一作者, *为共同通信作者

correlation analysis revealed that the abnormal vascular formation in the subchondral bone may be an important factor causing the deterioration of bone microstructure and progression of DDH. This study has provided a new direction for the development of DDH.

Key words: developmental dysplasia of the hip (DOH); mechanical load; subchondral bone; angiogenesis; bone microstructure

发育性髋关节发育不良 (developmental dysplasia of the hip, DDH) 是由于发育障碍导致髋关节结构和功能出现异常的一种骨科疾病^[1]。如果在 DDH 早期没有进行适当的手术治疗, 随着疾病的进展, DDH 患者最终通常会继发髋关节骨关节炎, 严重影响患者的生活质量^[2-4]。

既往研究认为, 原发性骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是由于异常力学负荷引起关节软骨退行性变, 发生软骨下骨重塑、硬化等一系列变化的关节退行性疾病^[5-6]。DDH 患者的髋关节同样存在力学负荷改变的病理学特征。近些年的研究认为, DDH 首先出现的是软骨下骨的重塑, 继而使得力学负荷进一步恶化, 最终造成关节软骨退行性变, 引发继发性 OA^[7-8]。与原发性 OA 相比, DDH 患者会出现更严重的症状和影像学表现, 包括早期髋关节不稳定、股骨头吸收、髋关节脱位等^[9-10]。

软骨下骨位于关节软骨的下方, 对原发性 OA 的发展起到重要作用。在原发性 OA 的病程中, 软骨下骨的稳态失衡, 发生重塑, 在疾病后期出现软骨下骨硬化和软骨下 H 型血管的生成^[11-12]。在卵巢切除诱导的骨质疏松小鼠中, 连续 14 d 给予膝关节外在侧向的机械负荷, 其股骨远端的 H 型血管形成增加和骨量增加^[13]。在小鼠骨缺损模型中, 沿胫骨长轴的机械负荷还能以机械敏感性蛋白 S1Pr1 依赖的方式促进 H 型血管生成与骨形成^[14]。H 型血管在原发性 OA 中, 作为软骨和软骨下骨的“桥梁”, 一方面加速软骨下骨的重塑硬化, 另一方面侵入无血管的软骨加速软骨降解^[12, 15]。既往许多研究以 H 型血管为靶点, 如使用贝伐单抗 (VEGF 阻断剂) 抑制 H 型血管的形成, 延缓原发性 OA 的进展^[16]。

DDH 被认为是继发性 OA 的主要成因之一^[17-20]。与原发性 OA 不同, DDH 的软骨下骨量并不随着疾病进程增多, 反而出现骨吸收增强、骨量下降的趋势。然而, 目前尚不清楚 DDH 的应力异

常对软骨下血管形成的影响。因此, 本文构建新生 SD 大鼠 DDH 模型, 通过显微计算机断层扫描 (micro computed tomography, Micro-CT) 检测 DDH 模型软骨下骨形态参数的变化, 通过免疫组化检测软骨下骨血管形成相关蛋白的变化情况, 并分析骨形态参数与软骨下骨血管形成相关蛋白的相关性, 探讨 DDH 应力异常对软骨下骨血管形成的影响。

1 材料与方法

1.1 DDH 模型的构建

采用雄性新生 SD 大鼠 16 只, 采用随机化表将大鼠随机分为 DDH 模型组 ($n = 8$) 和对照组 ($n = 8$), 使用直腿襁褓法构建 DDH 模型^[8]。具体操作如下: 使用医用胶带将新生大鼠的髋关节和膝关节固定于内收和伸直位, 固定期间正常母乳喂养。对照组的大鼠不予干预, 正常母乳喂养。在固定后 6 周对所有大鼠以 CO₂ 处以安乐死, 并分离完整的髋臼和股骨头用于 Micro-CT 扫描和组织学分析。

1.2 Micro-CT 扫描

使用高分辨率 Micro-CT 系统 (Scanco μ CT80, SCANCO Medical AG 公司, 瑞士) 对分离的髋关节 (髋臼和股骨头) 进行扫描, 扫描参数设置如下: 电压 70 kV, 电流 114 μ A, 整合时间 300 ms, 分辨率 10 μ m。使用半自动轮廓法选择软骨下骨为感兴趣区域 (volume of interest, VOI), 最终获得骨显微结构参数如下: 骨体积分数 (BV/TV, %)、骨小梁厚度 (Tb. Th, mm)、骨小梁数量 (Tb. N, 1/mm) 和骨小梁分离度 (Tb. Sp, mm) 和结构模型指数 (structure model index, SMI)。

1.3 组织学分析

将股骨自髋关节分离, 使用 4% 多聚甲醛固定 24~48 h, 然后浸入 10% EDTA 脱钙液, 在 4 $^{\circ}$ C 条件下脱钙 30 d 后, 进行石蜡包埋和组织学切片 (5 μ m)。使用苏木精-伊红 (hematoxylin and eosin,

HE)染色和番红固绿染色。

免疫组化染色选用一抗为基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase 13, MMP13)、Runt 相关转录因子 2 (Runt-related transcription factor 2, RUNX2)、血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA) 和血小板-内皮细胞黏附分子(platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1/CD31)。切片在 4 °C 条件下孵育一抗过夜, PBS 漂洗 3 次。用辣根过氧化物酶标记的二抗孵育 1 h, 最后用二氨基联苯胺 (3, 3'-diaminobenzidine, DAB) 显色。使用日本尼康光学显微镜观察染色情况, 并使用全景扫描仪采集图像。使用 Image J 对阳性染色区域进行定量分析。

1.4 统计学分析

所有的实验数据均来自至少 3 个独立实验。实验结果以(平均值±标准差)表示, 使用 GraphPad Prism 8 对所有数据进行统计学处理, 组间差异使用

t 检验进行分析。对于评估线性关系, 使用皮尔森相关性分析方法进行检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DDH 大鼠股骨头的关节软骨出现退变

对照组和 DDH 组的新生大鼠均在 DDH 组大鼠双下肢胶固定 6 周后分离完整股骨头, 进行组织染色。HE 染色和番红固绿染色结果显示, 对照组大鼠的关节软骨完整, 形态正常; 而 DDH 组大鼠的关节软骨既有软骨深层的纵行撕裂, 也出现了关节软骨和软骨下骨之间部分的横行分离[图 1(a)、(b)]。同时, 相比对照组, DDH 组关节软骨形态异常, 软骨厚度减小, 透明软骨数量减少。免疫组化染色结果显示, DDH 组关节软骨细胞的 MMP13 蛋白表达水平提高, MMP13 阳性细胞的比例显著高于对照组[见图 1(c)]。

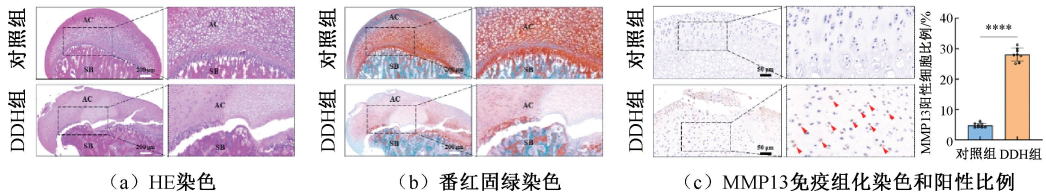


图 1 各组大鼠股骨头的组织学染色及定量分析

Fig. 1 Histological staining and quantitative analysis of the femoral head of rats in various groups

(a) Hematoxylin and eosin staining, (b) Safranin O/Fast green staining, (c) Staining of MMP13 and positive proportion

注: AC, SB 分别表示软骨、软骨下骨; 红色箭头所示为 MMP13 阳性细胞; **** $P < 0.0001$ 。

2.2 DDH 大鼠软骨下骨的骨显微结构恶化

使用 Micro-CT 对取出的股骨进行扫描, 并使用分析软件对股骨头的软骨下骨区域进行骨显微结构定量分析。Micro-CT 分析结果显示, 与对照组相比, DDH 组的 BV/TV 显著降低, 提示 DDH 组的软骨下骨量出现下降; 同时 DDH 组的 Tb. Th 和 Tb. N 也显著降低, 而 Tb. Sp 反而增高, 提示 DDH 组软骨下骨的骨显微结构更加恶化。此外, DDH 组 SMI 高于对照组, 反映 DDH 组软骨下骨的骨小梁由板状转向杆状。免疫组化染色结果显示, DDH 组软骨下骨的 RUNX2 蛋白表达水平显著下降, 提示 DDH 组软骨下骨的骨形成减少(见图 2)。

2.3 DDH 大鼠软骨下骨的血管形成增加

对两组大鼠的股骨头软骨下骨进行 VEGFA 和

CD31 免疫组化染色。染色结果显示, 与对照组相比, DDH 组软骨下骨 VEGFA 和 CD31 的蛋白表达水平显著提升, 提示 DDH 组软骨下骨的血管形成增加(见图 3)。

2.4 DDH 大鼠软骨下骨的骨显微结构和骨血管密切相关

分别将软骨下骨的骨显微结构参数(BV/TV、Tb. Th、Tb. N、Tb. Sp、SMI)和血管形成蛋白免疫组化阳性率(VEGFA、CD31)进行相关性分析。结果显示, DDH 软骨下骨 VEGFA 和 CD31 的免疫组化阳性率越高, BV/TV、Tb. Th、Tb. N 就越低, 而 Tb. Sp、SMI 则越高(见图 4)。本文认为, 在 DDH 大鼠中, 软骨下骨内的血管形成越多, 软骨下骨的骨显微结构越恶化。

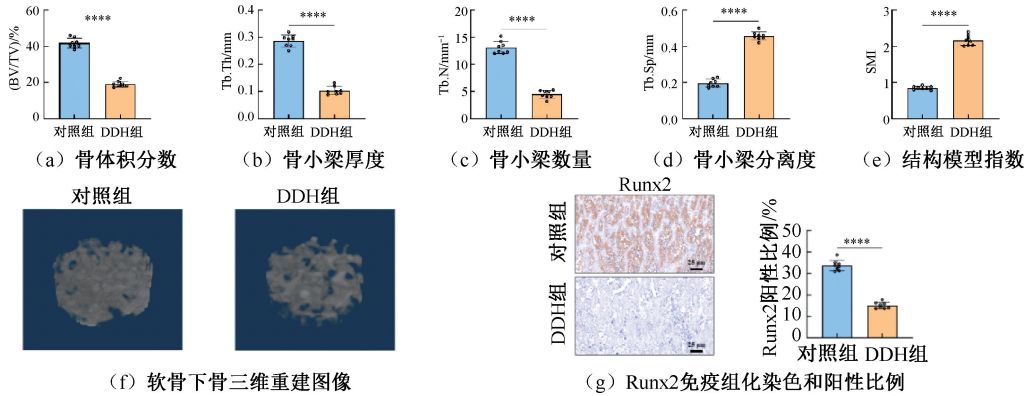


图2 各组大鼠软骨下骨的骨显微结构参数、三维重建图像及组织学染色

Fig. 2 Bone microstructure parameters, three-dimensional images and histological staining of the subchondral bone of rats in each group (a) Bone volume fraction, (b) Trabecular bone thickness, (c) Trabecular bone number, (d) Trabecular bone separation, (e) Structure model index, (f) Three-dimensional images, (g) Staining of Runx2 and positive proportion

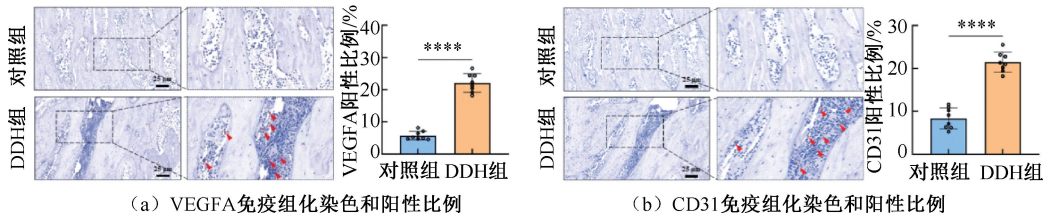


图3 各组大鼠软骨下骨的免疫组化染色及定量分析

Fig. 3 Immunohistochemical staining and quantitative analysis of the subchondral bone of rats in various groups (a) Staining of VEGFA and positive proportion (red arrows indicating the VEGFA positive cells), (b) Staining of CD31 and positive proportion (red arrows indicating the CD31 positive cells)

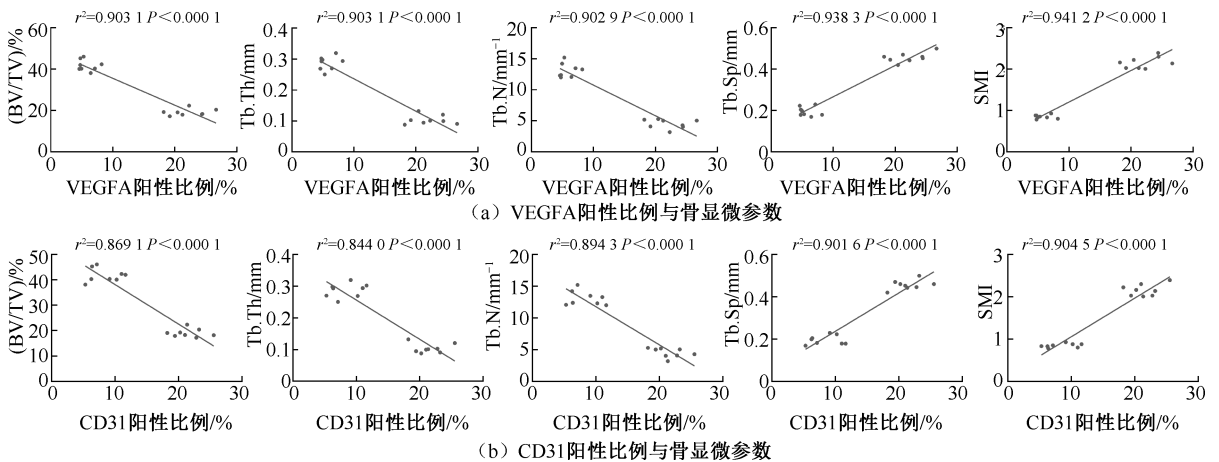


图4 各组大鼠软骨下骨血管形成蛋白阳性比例和骨显微参数的相关性分析

Fig. 4 Correlation analysis of the positive proportion of subchondral bone angiogenic proteins and bone microstructure parameters in various groups of rats (a) Positive proportion of VEGFA and bone microstructure parameters, (b) Positive proportion of CD31 and bone microstructure parameters

3 讨论

本文通过建立新生大鼠 DDH 模型,对大鼠股

骨头及其关节软骨进行组织学染色,对股骨头进行 Micro-CT 扫描并对软骨下骨区域进行骨显微结构分析,揭示了 DDH 力学负荷异常对股骨头关节软

骨和软骨下骨骨显微结构、骨血管的影响。结果表明,DDH的力学负荷异常造成了股骨头关节软骨退变,软骨下骨的骨显微结构恶化,同时伴有软骨下骨血管形成增多。通过相关性分析发现,DDH软骨下骨骨显微结构的恶化程度与软骨下骨血管形成水平呈正相关。本研究表明,DDH力学负荷异常导致继发性OA,这种继发性OA出现了软骨下骨的骨显微结构恶化和骨血管形成增多,为DDH的治疗提供了新的研究靶点。

DDH作为一种发育性疾病,其病理变化的关键在于下肢生物力学的改变,包括髋臼、股骨头、股骨颈的形态异常和髋臼、股骨头之间的对位不当^[21]。DDH早期未得到手术治疗的患者,随着时间推移,多数患者面临髋关节继发性OA的结局^[22-24]。组织学染色结果表明,与原发性膝关节OA的关节软骨病理特征相似,DDH同样出现了严重的关节软骨退变,表现为关节软骨形态的异常、厚度减小以及关节软骨的撕裂。MMP13是靶向软骨中Ⅱ型胶原的主要酶,对软骨重塑和降解具有关键作用^[25]。免疫组化染色表明,DDH的关节软骨出现了MMP13蛋白水平的提升,证实DDH加速了关节软骨降解。

DDH患者的股骨头由于长期脱位,处于异常的力学负荷状态。既往临床研究认为,这种异常力学负荷表现为股骨头、颈的应力集中,对关节软骨和软骨下骨造成持续的损害^[26-27]。不同于原发性OA出现的软骨下骨硬化,DDH出现了软骨下骨的破骨细胞活跃,成骨细胞活性减弱,骨吸收速度快于骨形成速度,导致软骨下骨的骨显微结构持续恶化^[8]。Micro-CT结果显示,相较于对照组,DDH组大鼠软骨下骨BV/TV、Tb.Th、Tb.N下降,而Tb.Sp、SMI上升,这证实了DDH软骨下骨的骨小梁结构和生物力学性能的严重恶化。此外,免疫组化染色结果显示,DDH组软骨下骨的RUNX2蛋白表达水平低于对照组,提示骨形成的减弱。

软骨下骨血管的异常形成是原发性OA的重要病理特征之一,被视作原发性OA的潜在治疗靶点^[28]。既往研究通过青蒿琥酯、Defactinib等药物抑制原发性OA软骨下骨微血管的形成,有效抑制了疾病的进展^[11,29]。但DDH异常力学负荷对于软骨下骨血管形成的影响缺乏相应的研究。本文通过免疫组化染色发现,VEGFA和CD31作为血管生

成的重要标志蛋白,在DDH组大鼠的软骨下骨表达水平显著高于对照组。该结果提示,DDH的软骨下骨血管形成增强,表现出与原发性OA相同的血管病理特征。

原发性OA的异常力学负荷加速了软骨下骨重塑,进而刺激软骨下骨血管的异常形成,加速了疾病的发展^[30-32]。而DDH的异常力学负荷环境造成了软骨下骨骨显微结构和血管的改变与原发性OA不尽相同,表现为骨显微结构和生物力学性能的恶化,软骨下骨血管生成增多。相关性分析的结果表明,DDH软骨下骨的血管形成水平与骨显微结构恶化程度呈正相关,血管形成水平的提升可能是后期DDH骨显微结构持续恶化,DDH进展为髋关节OA的重要诱因。

4 结论

DDH力学负荷异常导致关节软骨出现退变,软骨下骨的血管形成增多,软骨下骨的骨显微结构恶化。本研究首次探究了DDH对软骨下骨血管形成的影响,揭示了DDH发展的病理特征。

利益冲突声明:无。

作者贡献声明:严济仁负责实验设计、动物造模、论文撰写;张晓芙负责实验数据处理与分析、论文修改;储林洋负责论文校对及修改;仲颀负责实验设计指导、论文写作指导及修改。

参考文献:

- [1] YANG S, ZUSMAN N, LIEBERMAN E, et al. Developmental dysplasia of the hip [J]. *Pediatrics*, 2019, 143(1): e20181147.
- [2] HARRIS WH. Etiology of osteoarthritis of the hip [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1986(213): 20-33.
- [3] SCHMITZ MR, MURTHA AS, CLOHISY JC. Developmental dysplasia of the hip in adolescents and young adults [J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2020, 28(3): 91-101.
- [4] KLAUE K, DURNIN CW, GANZ R. The acetabular rim syndrome. A clinical presentation of dysplasia of the hip [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 1991, 73(3): 423-429.
- [5] GLYN-JONES S, PALMER AJ, AGRICOLA R, et al. Osteoarthritis [J]. *Lancet*, 2015, 386(9991): 376-387.
- [6] MARTEL-PELLETIER J, BARR AJ, CICUTTINI FM, et al. Osteoarthritis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016(2): 16072.
- [7] CHU L, HE Z, QU X, et al. Different subchondral trabecular bone microstructure and biomechanical

- properties between developmental dysplasia of the hip and primary osteoarthritis [J]. *J Orthop Translat*, 2020(22): 50-57.
- [8] YE T, XUE F, HU H, *et al.* Early Emergent and progressive aberrant subchondral bone remodeling coupled with aggravated cartilage degeneration in developmental dysplasia of the hip [J]. *Cartilage*, 2022, 13(2): 19476035221098165.
- [9] LI Y, ZHANG X, WANG Q, *et al.* Equalisation of leg lengths in total hip arthroplasty for patients with Crowe type-IV developmental dysplasia of the hip: Classification and management [J]. *Bone Joint J*, 2017, 99-b(7): 872-879.
- [10] CANHAM CD, YEN YM, GIORDANO BD. Does femoroacetabular impingement cause hip instability? A systematic review [J]. *Arthroscopy*, 2016, 32(1): 203-208.
- [11] LI Y, MU W, XU B, *et al.* Artesunate, an anti-malaria agent, attenuates experimental osteoarthritis by inhibiting bone resorption and CD31(hi)Emcn(hi) vessel formation in subchondral bone [J]. *Front Pharmacol*, 2019(10): 685.
- [12] KUSUMBE AP, RAMASAMY SK, ADAMS RH. Coupling of angiogenesis and osteogenesis by a specific vessel subtype in bone [J]. *Nature*, 2014, 507(7492): 323-328.
- [13] WANG X, LI X, LI J, *et al.* Mechanical loading stimulates bone angiogenesis through enhancing type H vessel formation and downregulating exosomal miR-214-3p from bone marrow-derived mesenchymal stem cells [J]. *Faseb J*, 2021, 35(1): e21150.
- [14] YANG C, LIU Y, WANG Z, *et al.* Controlled mechanical loading improves bone regeneration by regulating type H vessels in a S1Pr1-dependent manner [J]. *Faseb J*, 2022, 36(10): e22530.
- [15] ZUO Q, LU S, DU Z, *et al.* Characterization of nano-structural and nano-mechanical properties of osteoarthritic subchondral bone [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2016, 17(1): 367.
- [16] LI W, LIN J, WANG Z, *et al.* Bevacizumab tested for treatment of knee osteoarthritis via inhibition of synovial vascular hyperplasia in rabbits [J]. *J Orthop Translat*, 2019(19): 38-46.
- [17] GHASSEMIA S, HAREENDRANATHAN AR, JAREMKO JL. Narrative review on the role of imaging in DDH [J]. *Indian J Orthop*, 2021, 55(6): 1456-1465.
- [18] WOLFE PN, STOKER AM, CRIST BD, *et al.* Evaluation of mechanistic serum and urine biomarkers for secondary osteoarthritis associated with developmental dysplasia of the hip [J]. *J Orthop*, 2023(42): 24-29.
- [19] MORI Y, UENO K, CHIBA D, *et al.* Genome-wide association study and transcriptome of Japanese patients with developmental dysplasia of the hip demonstrates an association with the ferroptosis signaling pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 5019.
- [20] WU T, LOHSE KR, VAN DILLEN L, *et al.* Are abnormal muscle biomechanics and patient-reported outcomes associated in patients with hip dysplasia? [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2023, 481(12): 2380-2389.
- [21] 陈夕辉, 柴伟, 高永昌, 等. DDH患者全髋关节置换中股骨偏心距对骨肌多体动力学和接触力学的影响 [J]. *医用生物力学*, 2019, 34(3): 225-231.
- CHEN XH, CAI W, GAO YC, *et al.* Effects of Femoral offset on musculoskeletal multi-body dynamics and contact mechanics of artificial hip joint for DDH patients [J]. *J Med Biomech*, 2019, 34(3): 225-231.
- [22] ZHANG S, DOUDOULAKIS KJ, KHURWAL A, *et al.* Developmental dysplasia of the hip [J]. *Br J Hosp Med*, 2020, 81(7): 1-8.
- [23] VAFAEIAN B, ZONOOBI D, MABEE M, *et al.* Finite element analysis of mechanical behavior of human dysplastic hip joints: A systematic review [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2017, 25(4): 438-47.
- [24] YAMAGUCHI R, YAMAMOTO T, MOTOMURA G, *et al.* Bone and cartilage metabolism markers in synovial fluid of the hip joint with secondary osteoarthritis [J]. *Rheumatology*, 2014, 53(12): 2191-2195.
- [25] WANG T, HE C. Pro-inflammatory cytokines: The link between obesity and osteoarthritis [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2018(44): 38-50.
- [26] 徐水胜, 吕龙. 大龄儿童先天性髋关节脱位模型髋臼力学变化研究 [J]. *内蒙古医学杂志*, 2006, 38(2): 97-99.
- [27] 李杰, 龙江涛, 王倩倩, 等. 发育性髋关节脱位患儿不同股骨颈前倾角对股骨生物力学的影响研究 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2023, 22(8): 757-761.
- [28] CUI Z, WU H, XIAO Y, *et al.* Endothelial PDGF-BB/PDGFR- β signaling promotes osteoarthritis by enhancing angiogenesis-dependent abnormal subchondral bone formation [J]. *Bone Res*, 2022, 10(1): 58.
- [29] HU Y, WU H, XU T, *et al.* Defactinib attenuates osteoarthritis by inhibiting positive feedback loop between H-type vessels and MSCs in subchondral bone [J]. *J Orthop Translat*, 2020(24): 12-22.
- [30] 阚天佑, 侯伶俐, 李汉骏, 等. 膝关节关节炎软骨基质刚度对线粒体形态异质性的影响 [J]. *医用生物力学*, 2023, 38(3): 521-527.
- KAN TY, HOU LL, LI HJ, *et al.* Matrix stiffness affects mitochondrial heterogeneity of tibial plateau chondrocytes in knee osteoarthritis [J]. *J Med Biomech*, 2023, 38(3): 521-527.
- [31] 韦冰, 李学飞, 吴连国. 软骨下骨病变在骨关节炎发病进程中的作用 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2023, 33(1): 91-94.
- [32] 胡永召, 阮志华, 韩柄秋, 等. 膝关节关节炎的软骨下骨改变 [J]. *风湿病与关节炎*, 2022, 11(8): 42-46.