

# 膝骨关节炎中软骨下骨的异常改变

鲁群<sup>1</sup>, 何晓宏<sup>2\*</sup>, 石庆云<sup>1</sup>

<sup>1</sup>青海大学医学院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院康复医学科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年7月23日; 录用日期: 2023年8月16日; 发布日期: 2023年8月23日

## 摘要

膝骨关节炎(knee osteoarthritis KOA)主要由关节软骨和软骨下骨的退变引起。软骨下骨在关节功能正常发挥及结构完整中占据重要地位, 软骨下骨的病理改变在KOA的发生和发展过程中的作用在近年来得到了公认, 被认为是有潜力的治疗KOA的靶点。本文就软骨下骨在KOA中所发生的一系列病理变化包括: 骨重塑, 微骨折, 分子结构异常、软骨下骨髓水肿、软骨下囊肿等方面进行综述, 为KOA的治疗提供治疗理论依据。

## 关键词

膝骨关节炎, 软骨下骨, 骨重塑, 微骨折, 骨髓水肿样变

# Abnormal Changes of Subchondral Bone in Knee Osteoarthritis

Qun Lu<sup>1</sup>, Xiaohong He<sup>2\*</sup>, Qingyun Shi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>School of Medicine, Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Rehabilitation Medicine, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jul. 23<sup>rd</sup>, 2023; accepted: Aug. 16<sup>th</sup>, 2023; published: Aug. 23<sup>rd</sup>, 2023

## Abstract

Knee osteoarthritis (KOA) is mainly caused by degeneration of articular cartilage and subchondral bone. Subchondral bone plays an important role in the normal function and structural integrity of joints. In recent years, the role of pathological changes of subchondral bone in the occurrence and development of KOA has been recognized as a potential target for the treatment of KOA. In this

\*通讯作者。

paper, the pathological changes of subchondral bone in KOA, including bone remodeling, microfracture, molecular structure abnormalities, subchondral bone marrow edema, subchondral cyst and other aspects were reviewed, so as to provide theoretical basis for the treatment of KOA.

## Keywords

Knee Osteoarthritis, Subchondral Bone, Bone Remodeling, Microfracture, Bone Marrow Edema Change

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

膝骨性关节炎是以膝关节软骨退变、骨赘增生、软骨下骨改变和滑膜炎为特征的慢性退行性关节疾病[1]。在 1990~2017 年间,报道显示全球膝骨性关节炎发病率增长了 8.2%,与之相当的患病率也增加了 9.3%,到 2017 年止,分别达到 181.2/10 万人和 3754.2/10 万人[2]。目前我国老年人 KOA 的患病率达 50%,75 岁以上的人群则可达 80% [3]。KOA 是骨关节炎的主要类型,在全球致残疾病中排名第 11 位,在伤残调整寿命年损失中排名第 38 位[4];最新流行病学调查结果表明 195 个国家约 30310.68 亿人患有髌、膝关节骨关节炎,美国每年 KOA 患者的医疗消耗约 8000 万美元[5]。较高的患病率和致残率,对患者的生活质量造成了严重的影响,给患者、家庭和社会均造成巨大的经济负担。

KOA 的发生发展是复杂而又连续的过程,既往关于 KOA 发病机制的研究多侧重于关节软骨的破坏与修复方面,直到上个世纪中期才有学者提出软骨下骨可能在 KOA 的病变过程中发生作用,他认为软骨下骨的病变改变了软骨下骨的机械力学性能,使其吸收剪切力、缓冲力的能力减弱,直接或间接导致软骨的退变[6]。而后来一系列的研究也证实了上述观点的正确性[7]。近年更是有证据证实,在 KOA 的进程中,软骨下骨微结构的改变快于关节软骨的退变,这使软骨下骨成为 KOA 的研究热点之一[8]。本文就软骨下骨从多方面影响及导致 KOA 的发生展开论述。

## 2. 关节软骨的生理结构

软骨下骨由骨质疏松和骨质疏松构成。其中,骨密质又被称作软骨下骨板,连接骨小梁和钙化软骨层,软骨下板并非完全致密的皮质,而是具有明显的空隙结构[9]。在它的内部,有很多的血管和神经,并有分支到钙化软骨,连接到骨髓腔和软骨层,软骨 50%的糖和营养都是从皮质来供应的,并协助清除软骨的代谢产物。软骨下板同时还负责运输多种细胞因子、蛋白酶类小分子物质,调节软骨及软骨下骨的代谢,它是软骨和软骨下骨重要的信息交流通道[10] [11]。骨-软骨关节中有由钙化软骨与软骨下骨板形成的“屏障层”,它既能允许骨内的组织液通过去营养深层软骨,又能阻止血管和神经长入软骨[12]。软骨下骨松质组织中存在着按照按应力曲线规律性排列,具有非均匀的各向异性的骨小梁,这种排列能增加骨强度。正常负重情况下,关节所受的应力 3 成由软骨下骨吸收,其余由周围组织吸收,关节软骨能缓冲 1%~3%的所受应力,其他的均通过钙化软骨和潮线将剪切力转换为张力和压力[13]。软骨下骨和软骨组成的是动态的承受重量的结构,它能够通过骨重塑调整骨密度和骨小梁的结构,使其力学性能与施加于其上的机械应力相适应[14],而且不同位置和不同厚度的关节面中的软骨下骨的所受到的应力也有所差异[15]。Lyons 等[16]的研究证明软骨下骨的结构并非横贯关节,而是具有复杂的显微多层结构的三维

结构。此外，松质层内还含有由血管、神经及窦状小管组成的结构通路以及转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ )、Wnt 信号通路等，这些通路盘亘交错形成了关节活跃的新陈代谢[17]。

综上，膝关节的软骨下骨的发挥其衬垫的作用来缓冲震荡、维持关节弹性、吸收关节应力。不仅如此，它还承担着保护及营养深层软骨的责任，在维持关节内环境的稳态中扮演着不可或缺的角色。

### 3. 软骨下骨的骨重塑异常

正常情况下，软骨下骨的骨重塑是由破骨细胞剔除受损骨组织，转由成骨细胞通过成骨将其替代，以此来维持骨形态的动态平衡[18]。骨重塑是骨吸收和骨形成的正常耦联机制。当受到年龄、性别、饮食、体质量、疾病史、基因、生活环境及生活方式等多种复杂因素的综合影响下生物力学发生改变，刺激成骨细胞和破骨细胞呈现出不同的增殖能力和活力[19]。JUNG 等[20]提出：KOA 的早期特征是破骨细胞活性提高，加快了软骨吸收及骨重塑的过程，从而分泌大量的钙 - 磷酸盐复合物，这种复合物可促进软骨细胞分泌过多的分解代谢酶这些复合物进入软骨后刺激软骨细胞分泌过多的分解代谢酶，从而引起软骨的退变。破骨细胞异常活跃，侵蚀骨小梁，会导致骨量丢失[21]。骨小梁数量的减少导致相互交错空间距离增大，骨小梁的形态也发生了由棒状转变成板状的变化，并出现弥漫性断裂，骨小梁的完整性遭到破坏，骨抗形变能力下降，关节弹性减弱，导致关节周围骨赘形成和软骨下骨的硬化[9] [22]。上述异常的改变会使得软骨下骨的缓冲机械负荷的能力下降，进而导致软骨出现磨损和退化[23]。骨小梁是保持骨骼弹性与稳定性的关键，当骨小梁受损时，软骨下骨会通过代偿骨活跃来维持关节的正常生物力学，这将大大提高骨转化率，增加软骨下骨的骨量，但单位体积的骨密度降低，会引起新骨组织矿化不全，导致骨质疏松的发生。韩学全等[24]在对研究 KOA 患者胫骨平台软骨下骨小梁和骨小杆显微结构变化的研究时发现，下肢力学的异常改变越大，软骨下骨小梁的受累数目越多，同时被覆软骨退变也更严重。这一观点从微观上证实了软骨的退变与骨小梁显微结构异常呈正相关。此外，有外国学者在骨性关节炎引起的微结构变化中发现了杆状小梁的显著损失和板状小梁的增厚，为骨性关节炎中软骨下骨微结构变化提供了证据。他们还证实，在自发性 OA 豚鼠模型中，类似的变化发生在软骨变性之前，这些国内外的研究表明特定的小梁变化在 OA 的发展和进展过程中起着重要作用。更有确切证据证实 KOA 的发生发展的过程中软骨下小梁骨的杆和板微观结构的变化在完整和严重损伤的软骨下持续存在[25]。在 Morita 等[26]的研究中发现软骨下骨肥大细胞数量可以通过甲状旁腺激素治疗而降低，从而维持骨小梁结构相对正常，抑制软骨下骨硬化的发生和延缓关节软骨退变的进程。此外，有多个研究者发现软骨下骨小梁微结构的破坏速度可以通过降钙素的治疗而减慢，从而起到保护关节的作用[27] [28] [29] [30]。

随着骨吸收的不断增加软骨下骨骨小梁的数量变少、孔隙持续增大，导致内部结构应力集中现象，造成松质骨整体机械稳定性下降，进一步加速骨内细微骨折的发生及软骨下骨板通透性增加。血管会突破潮线侵入非钙化软骨，而当新血管越过骨软骨交界处时(至非钙化软骨层)时，就会出现起以软骨细胞病理性肥大、软骨内碱性磷酸酶活性增加及微晶体的积聚为特点的软骨内钙化，促进膝骨关节炎的进展和骨赘的形成，这在一定程度上可以对软骨增厚的原因进行解释[31]。这种不正常的骨重塑，会使关节的稳定性遭到破坏，承受应力的能力减低。骨重塑、骨硬化和血管变化增加在软骨退化和丢失区域下方尤为明显[9] [32] [33]。Walsh 等[34]在对晚期 KOA 患者的关节软组织研究时发现，有 60% 的样本出现血管突破潮线进入非钙化软骨的现象，这是 KOA 患者的临床症状和关节退变的严重程度与交界处血管密度呈正相关性的直接证明。袁雪凌等人的研究也与上述观点一致[35]。因此，血管的新生被认为是 KOA 早期病变的标志，且与软骨退变相关[36]。

此外，细胞因子、炎症因子及感觉神经等会伴随血管的入侵，先后进入软骨，干扰软骨细胞的代谢，引起疼痛等[9]。骨内细微骨折和微环境改变会影响静脉回流，导致血液供应减少更甚中断，造成骨细胞

凋亡或坏死、软骨下骨破坏,加速软骨退变[17]。另一方面,骨内压力增高会刺激骨髓内的痛觉感受器从而产生疼痛[37]。

#### 4. 软骨下分子结构的改变

近年来随着对 KOA 中研究的深入,对于软骨下骨的分子信号通路的研究日益增多。成骨细胞的成骨和破骨细胞的破骨细胞生成是维持骨稳态平衡的基础[38],当两者的平衡天平被打破,就会使多种细胞因子及信号通路发生改变,从而加快关节软骨退化的进程[39]。有研究证实,在成骨细胞表达下,细胞外的骨基质会引起转化生长因子- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)和胰岛素样生长因子 1 (IGF-1)等相关因子在病变局部聚集,可能参与或加速骨关节炎患者软骨下骨硬化[40]。

当软骨下骨处于异常的机械负荷环境下时,破骨细胞就会吸收增加,引起 TGF- $\beta$ 1 的过度释放和活化,而 TGF- $\beta$ 1 作为软骨下骨和软骨的稳态调节剂,会导致骨吸收和骨形成解耦联[41]。软骨下骨髓 MSC 和骨祖细胞在高浓度活性 TGF- $\beta$ 1 反复刺激下数量增加,导致异常血管和骨的形成,最终软骨下骨硬化形成,这直接证明软骨下骨中骨细胞和骨祖细胞数与活性 TGF- $\beta$ 1 成正相关。软骨下骨结构改变的同时也会使得关节软骨上的应力分布发生改变,两者相互影响,从而导致软骨的退化,从而加剧了 KOA 的进程[42]。任姜栋等[43]的研究发现通过局部注射常山酮可抑制软骨下骨中异常升高的 TGF- $\beta$ 1,阻断异常骨重塑来减轻前十字韧带横切诱导的骨关节炎,为 KOA 的治疗开辟了一条新的道路。胡益华等[44]也从软骨下骨代谢角度探讨了并进一步证实上述观点。此外,李民等[45]在对透骨消痛胶囊干预膝骨性关节炎软骨下骨重塑的分子机制的研究中也发现,透骨消痛胶囊可通过降低 TGF- $\beta$ 1 的表达来影响软骨下骨重塑的速率和模式,可最终减轻软骨下骨硬化。这与 Besler 等[46]认为 KOA 的软骨下骨中的骨形成过量和软骨下骨 TGF- $\beta$ 1 的活性也具有紧密联系的观点相吻合。

有研究表明,低剂量的 IGF-1 可以通过抑制破骨细胞的活性来抑制骨吸收,从而改善软骨下骨的缺损,以及促进关节软骨的再生[47]。在许多生长因子中,IGF-1 被认为是调节软骨形成和代谢的最关键的细胞因子[48],它在软骨的各个发育阶段都占据着重要的地位,它的稳定表达可以募集软骨细胞,刺激软骨细胞增强软骨基质合成及软骨生长发育,在软骨内环境稳定中起关键作用[49],因此,成为是近些年针对关节软骨损伤修复研究的热点[47] [50]。在一项应用重组腺相关病毒介导的 IGF-1 载体观察其关节软骨损伤的早期修复的研究中发 IGF-1 可以增加软骨下 RUNX2 的表达,促进软骨下骨缺损的修复重建[51]。而 Yan 等[52]发现 IGF-1 能够促进 TGF- $\beta$ 1 的诱导作用,在促进软骨细胞定向分化方面,两者同时应用时具有明显的协同效应。这表明 IGF-1 和 TGF- $\beta$ 1 之间存在着明显的协同作用,加速或造成了 KOA 的发生。

成骨细胞和软骨细胞都来源于间充质干细胞,间充质细胞衍生的 Wnt 信号传导在细胞增殖、分化、极化和发育过程中发挥着重要作用。李家乐等[53]人认为 Wnt 信号通路能通过促进间充质干细胞向成骨细胞分化,上调骨保护素的表达,从而影响软骨下骨的形成。国外有报道已经证实了间充质祖细胞中 Wnt1 是骨代谢的关键调节因子,它的靶向缺失会导致小鼠长骨的自发性骨折和严重骨质减少,在他们后来的研究中还指出间充质细胞衍生的 Wnt1 通过调节促进成骨细胞及抑制破骨细胞来参与软骨下骨重塑[54]。此外,它还能以细胞自主和近端方式抑制软骨祖细胞的软骨生成和肥大,通过近端方式诱导基质矿化。Yang 等[55]在骨性关节炎小鼠模型中证实了脉冲电磁场可以通过提高 Wnt 3 $\alpha$ 、 $\beta$  蛋白、骨保护素基因的表达来改善软骨下骨的微结构。同样,在 Chen 等的研究发现激活 Wnt 信号通路可以修复软骨下骨,并增强自噬以防止退化。许多研究提到[56] [57],通过对 Wnt 信号通路表达的抑制,可以对软骨下骨起保护作用,进而延缓 KOA 的进展。

#### 5. 骨关节炎软骨下 BMELs

软骨下骨的骨髓病变(BMLs)是 KOA 进展过程中常见的病理特征[58] [59]。膝关节软骨下骨灶状损伤



在 MRI 下呈多样性, 其改变与骨坏死的特征表现相符, 是骨性关节炎的特征性表现[60]。BMLs 在磁共振成像(MRI)中显示出高信号, 类似于水肿样信号, 这种骨关节炎伴 BMLs 的影像学表现, 被学者称为骨髓水肿样病变[61]。在一项通过 MRI 和病理对照研究中 Znetti 等[62]人发现, 骨髓坏死、骨髓纤维化及骨小梁结构异常是导致骨关节炎 BMELs 的主要病理征象, 而不是我们所理解真正意义上的骨髓水肿。软骨下骨机械负荷增加会导致毛细血管通透性增加、细胞外液外渗以及病变组织血管灌注过多等, 病理过程包括骨基质水肿、纤维组织增生、炎性细胞浸润等。持续损伤大于修复会导致 BMELs, 这通常提示慢性应力损伤[63]。软骨病灶常发生在 BMELs 附近, BMLs 的严重程度与胫骨软骨的丢失及损伤相关, 通过软骨下 BMLs 的大小可以预测软骨损伤的情况[64]。冯媛媛等[37]认为 BMELs 引起关节疼痛的原因是软骨下骨压力、密度的改变, 对软骨下骨和骨髓内的痛觉感受器造成刺激而引发。负重时疼痛, 伴有局部叩击痛是骨髓水肿样变导致的疼痛特点, KOA 疼痛程度与骨髓水肿样变程度呈正相关。疼痛可以通过减少骨髓水肿来缓解, 疼痛的改善程度通常与骨髓水肿的消退并行[65]。

## 6. 软骨下囊肿(SBCs)

机械应力的异常改变可导致骨重塑的增加, 骨小梁减少, 骨内微骨折的发生, 该期间形成软骨下骨 BMELs, 其中未吸收者形成软骨下骨囊肿(SBCs)至终末期软骨下骨硬化, 整个进程中, 关节软骨损伤逐渐加重这是 2017 年 Weber 等[66]对软骨下骨囊肿在骨性关节炎中可能的演变过程机制的总结。BMELs 的进一步发展往往会形成 SBCs, 但并不是每个 BMELs 都会变成 SBCs [67]。SBCs 在特定比例的 BMELs 在 MRI 中表现出圆形高信号的明确区域, 与 X 线片上具有硬化边缘的清晰透明区域相对[68], SBCs 的生长是被认为是 KOA 骨适应的一种明显特征[69]。研究发现, 囊肿样病变显示坏死的骨碎片, 周围是纤维结缔组织, 当骨髓基质细胞与囊肿结合时, 软骨下结构遭到破坏[70]。

对于软骨下囊肿的病因机制尚不明确, 在 1953 年 Landells 等[71]认为发病原因与关节滑液流入软骨下骨造成纤维组织增生、新骨形成等原因可自发封闭连通关节腔的通道, 即“滑液入侵假说”。而 Rhaney 等[72]认为软骨下囊肿的发生是在 BMELs 之后, 过度的负荷或创伤而导致的软骨下微骨折、不全骨折和移位, 发生局部的骨坏死和局部骨吸收而继发形成的。Chan 等[73]等人提出了“血管病理改变理论”, 认为异常应力会损伤软骨下骨局部的血管, 导致骨坏死和局灶性骨吸收, 形成 SBCs, 甚至导致软骨下骨局部塌陷。McErlain 等[74]发现所有软骨下骨囊肿上都存在软骨下骨板裂口, 且囊肿常出现在应力异常增加的区域。他们认为软骨下骨囊肿的扩张更可能是由于微骨折和应力诱导的骨吸收, 而不是液体通过缺口流入。这与最近的一项研究[75]在已有 BMLs 的区域观察到软骨下囊肿。二者都支持骨挫伤理论。但目前软骨下囊肿的机制不明确, 未来应深入研究。

在 Tanamas 等[76]的研究中发现, SBCs 的程度越严重与软骨量关联性密切, 且 SBCs 的程度越严重, 关节置换的风险也随之增高。LASLETLL 等[77]的研究提到双膦酸唑来膦酸可以减少 SBCs 的大小, 从而减轻关节的疼痛。因此, SBCs 或将成为治疗 KOA 的一个新的潜在靶点。另外, 软骨下囊肿样病变已被证实是引起 OA 患者疼痛的独立因素; 其原因, 可能与 SBCs 下破骨细胞生成及神经生长有关软骨下囊肿样病变中的破骨细胞生成和神经生长相关。有学者认为在异常应力的刺激下, 骨内平衡的生物环境被打破, 软骨下破骨细胞密度可能会增加, 刺激破骨细胞分泌 netrin-1 诱导感觉神经轴突生长, 破骨细胞是神经生长因子(NGF)的重要来源, NGF 可使软骨下骨的原发性传入敏感并导致关节疼[78] [79]。最近一项研究证实, 控制软骨下骨中破骨细胞形成可以抑制 OA 关节中感觉神经的生长和疼痛超敏反应[15]。破骨细胞引起关节疼痛的方式具有多样性, 它可能会直接改变软骨下结构, 从而影响软骨下生物交流[80]。

## 7. 小结

关节的基本结构和功能单位由关节软骨下骨和软骨构成, 两者连接紧密, 功能相互作用影响。当软

骨和软骨下骨的微结构发生改变时将会影响关节的结构和应力。在 KOA 的进展过程中, 关节软骨下骨的病理改变发挥着重要作用, 对软骨下骨的结构、功能及其在 KOA 发病机制中的作用展开深入研究, 将软骨下骨作为治疗靶点, 对减缓 KOA 进程, 缓解疼痛, 改善关节功能具有重要意义。

## 参考文献

- [1] Goldman, L.H., Tang, K., Facchetti, L., *et al.* (2016) Role of Thigh Muscle Cross-Sectional Area and Strength in Progression of Knee Cartilage Degeneration over 48 Months—Data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage*, **24**, 2082-2091. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.07.004>
- [2] Safiri, S., Kolahi, A.A., Smith, E., *et al.* (2020) Global, Regional and National Burden of Osteoarthritis 1990-2017: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **79**, 819-828. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216515>
- [3] 王斌, 邢丹, 董圣杰, 等. 中国膝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] Kawi, J., *et al.* (2015) Activation to Self-Management and Exercise in Overweight and Obese Older Women with Knee Osteoarthritis. *Clinical Nursing Research*, **24**, 644-660. <https://doi.org/10.1177/1054773814544167>
- [5] Peat, G. and Thomas, M.J. (2021) Osteoarthritis Year in Review 2020: Epidemiology & Therapy. *Osteoarthritis Cartilage*, **29**, 180-189. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2020.10.007>
- [6] Radin, E.L. and Rose, R.M. (1986) Role of Subchondral Bone in the Initiation and Progression of Cartilage Damage. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, **213**, 34-40. <https://doi.org/10.1097/00003086-198612000-00005>
- [7] Pelletier, J.P., Martel-Pelletier, J. and Howell, D.S. (2000) Etiopathogenesis of Osteoarthritis. In: Koopman, W.J., Ed., *Arthritis & Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology*, 14th Edition, Williams & Wilkins, Baltimore, 2195-2245.
- [8] Glyn-Jones, S., Palmer, A.J., Agricola, R., *et al.* (2015) Osteoarthritis. *The Lancet*, **386**, 376-387. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60802-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60802-3)
- [9] Burr, D.B. and Gallant, M.A. (2012) Bone Remodelling in Osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, **8**, 665-673. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.130>
- [10] Imhof, H., Sulzbacher, I., Grampp, S., *et al.* (2000) Subchondral Bone and Cartilage Disease a Rediscovered Functional Unit. *Investigative Radiology*, **35**, 581-588. <https://doi.org/10.1097/00004424-200010000-00004>
- [11] 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.
- [12] Li, G., Yin, J., Gao, J., *et al.* (2013) Subchondral Bone in Osteoarthritis: Insight into Risk Factors and Microstructural Changes. *Arthritis Research & Therapy*, **15**, 223.
- [13] 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, 281.
- [14] Teichtahl, A.J., Wluka, A.E., Wijethilake, P., *et al.* (2015) Wolff's Law in Action: A Mechanism for Early Knee Osteoarthritis. *Arthritis Research & Therapy*, **17**, 207.
- [15] Madry, H., van Dijk, C.N. and Mueller-Gerbl, M. (2010) The Basic Science of the Subchondral Bone. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, **18**, 419-433. <https://doi.org/10.1007/s00167-010-1054-z>
- [16] Lyons, T.J., McClure, S.F., Stoddart, R.W., *et al.* (2006) The Normal Human Chondro-Osseous Junctional Region: Evidence for Contact of Uncalcified Cartilage with Subchondral Bone and Marrow Spaces. *BMC Musculoskeletal Disorders*, **7**, Article No. 52. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-7-52>
- [17] 胡永召, 阮志华, 韩柄秋, 等. 膝关节炎的软骨下骨改变[J]. 风湿病与关节炎, 2022, 11(8): 42-46.
- [18] Zhen, G., Wen, C., Jia, X., *et al.* (2013) Inhibition of TGF- $\beta$  Signaling in Subchondral Bone Mesenchymal Stem Cells Attenuates Osteoarthritis. *Nature Medicine*, **19**, 704-712. <https://doi.org/10.1038/nm.3143>
- [19] 谭新访, 郭艳幸. 膝关节炎易感因素的研究进展[J]. 风湿病与关节炎, 2022, 11(1): 60-64.
- [20] Jung, Y.K., Han, M.S., Park, H.R., *et al.* (2018) Calcium-Phosphate Complex Increased during Subchondral Bone Remodeling Affects Early Stage Osteoarthritis. *Scientific Reports*, **8**, 487-498. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18946-y>
- [21] Henrotin, Y., Pésesse, L. and Sanchez, C. (2012) Subchondral Bone and Osteoarthritis: Biological and Cellular Aspects. *Osteoporosis International*, **23**, S847-S851. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2162-z>
- [22] Karsdal, M.A., Leeming, D.J., Dam, E.B., *et al.* (2008) Should Subchondral Bone Turnover Be Targeted When Treat-

- ing Osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, **16**, 638-646. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2008.01.014>
- [23] May, J., Jerban, S., Carl, M., *et al.* (2019) Imaging of the Region of the Osteochondral Junction (OCJ) Using a 3D Adiabatic Inversion Recovery Prepared Ultrashort Echo Time Cones (3D IR-UTE-Cones) Sequence at 3 T. *NMR in Biomedicine*, **32**, e4080. <https://doi.org/10.1002/nbm.4080>
- [24] 韩学全, 谢凯, 江旭, 等. 下肢力线与膝关节软骨下骨板杆结构和软骨退变的关系[J]. 医用生物学, 2020, 35(3): 364-371.
- [25] Chen, Y., Hu, Y., Yu, Y.E., *et al.* (2018) Subchondral Trabecular Rod Loss and Plate Thickening in the Development of Osteoarthritis. *Journal of Bone and Mineral Research*, **33**, 316-327. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3313>
- [26] Morita, Y., Ito, H., Ishikawa, M., *et al.* (2018) Subchondral Bone Fragility with Meniscal Tear Accelerates and Parathyroid Hormone Decelerates Articular Cartilage Degeneration in Rat Osteoarthritis Model. *Journal of Orthopaedic Research*, **36**, 1959-1968. <https://doi.org/10.1002/jor.23840>
- [27] Cheng, T., Zhang, L., Fu, X., *et al.* (2013) The Potential Protective Effects of Calcitonin Involved in Coordinating Chondrocyte Response, Extracellular Matrix, and Subchondral Trabecular Bone in Experimental Osteoarthritis. *Connective Tissue Research*, **54**, 139-146. <https://doi.org/10.3109/03008207.2012.760549>
- [28] 伍琦, 廖瑛, 孙光华, 等. 依降钙素干预膝骨关节炎模型大鼠软骨下骨的变化[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(5): 709-715.
- [29] 蒋东方, 廖瑛. 软骨下骨在创伤性骨关节炎中的研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(15): 3013-3017.
- [30] 梁桂洪, 梁祖建, 谢平金, 等. 川芎嗪对膝骨性关节炎大鼠软骨下骨中 miR-20b/VEGF 和 BMP2/Smad1 通路的影响[J]. 中国药房, 2019, 30(4): 448-453.
- [31] Imhof, H., breitensteher, M., Kainberger, F., *et al.* (1997) Degenerative Joint Disease: Cartilage or Vascular Disease? *Skeletal Radiology*, **26**, 398-403. <https://doi.org/10.1007/s002560050254>
- [32] Muratovic, D., Findlay, D.M., Cicuttini, F.M., *et al.* (2018) Bone Matrix Microdamage and Vascular Changes Characterize Bone Marrow Lesions in the Subchondral Bone of Knee Osteoarthritis. *Bone*, **108**, 193-201. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.01.012>
- [33] Findlay, D.M. (2013) Long Overlooked: The Role of Subchondral Bone Inosteoarthritis Pathophysiology and Pain. *Medicographia*, **35**, 221-227.
- [34] Walsh, D.A., Bonnet, C.S., Turner, E.L., *et al.* (2007) Angiogenesis in the Synovium and at the Osteochondral Junction in Osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, **15**, 743-751. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2007.01.020>
- [35] 袁雪凌, 汪爱媛, 孟昊业, 等. 兔膝骨关节炎进程中软骨下骨血管生成的实验研究[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2013, 7(6): 810-814.
- [36] 徐汛, 马金忠. 关节软骨下骨血管新生的研究进展[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2016, 13(3): 67-71.
- [37] 冯媛媛, 罗亚萍, 师静, 等. 膝骨关节炎患者关节疼痛与软骨下骨髓水肿的相关性研究[J]. 现代生物学进展, 2018, 18(6): 1155-1158+1196.
- [38] Roodman, G.D. (1996) Advances in Bone Biology: The Osteoclast. *Endocrine Reviews*, **17**, 308-332. <https://doi.org/10.1210/er.17.4.308>
- [39] 王瑞, 杨谛. 成骨细胞调节破骨细胞功能的机制及途径研究进展[J]. 山东医药, 2020, 60(36): 112-115.
- [40] Massicotte, F., Femandes, J.C., Martel, P.J., *et al.* (2006) Modulation of Insulin-Like Growth Factor I Levels in Human Osteoarthritic Subchondral Bone Osteoblasts. *Bone*, **38**, 333-341. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2005.09.007>
- [41] Tang, Y., Wu, X., Lei, W., *et al.* (2009) TGF- $\beta$ 1-Induced Migration of Bone Mesenchymal Stem Cells Couples Bone Resorption with Formation. *Nature Medicine*, **15**, 757-765. <https://doi.org/10.1038/nm.1979>
- [42] Mu, W.B., *et al.* (2018) Halofuginone Attenuates Osteoarthritis by Rescuing Bone Remodeling in Subchondral Bone through Oral Gavage. *Frontiers in Pharmacology*, **9**, Article No. 269. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00269>
- [43] 任姜栋, 沙力塔娜提·乌尔曼别克, 努尔艾力江·玉山, 等. 软骨下骨局部注射常山酮抑制转化生长因子  $\beta$ 1 信号通路缓解犬骨关节炎[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(14): 2147-2152.
- [44] 胡益华, 阳春华, 卢圆圆, 等. 电针联合雷公藤红素干预膝骨关节炎模型小鼠滑膜和滑膜液中转化生长因子  $\beta$  的表达变化[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(14): 2252-2258.
- [45] 李民, 郭逸尔, 刘献祥, 等. 透骨消痛胶囊干预膝骨性关节炎软骨下骨重塑的分子机制[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(15): 2669-2673. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-8225.2012.15.003>
- [46] Besler, B.A., Schadow, J.E., Durongbhan, P., *et al.* (2021) Quantitative Measures of Bone Shape, Cartilage Morphometry and Joint Alignment Are Associated with Disease in an ACLT and MMx Rat Model of Osteoarthritis. *Bone*, **146**, Article ID: 115903. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.115903>

- [47] Loffredo, F.S., Pancoast, J.R., Cai, L., *et al.* (2014) Targeted Delivery to Cartilage Is Critical for *in Vivo* Efficacy of Insulin-Like Growth Factor 1 in a Rat Model of Osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatology*, **66**, 1247-1255. <https://doi.org/10.1002/art.38357>
- [48] Baron, J., Savendahl, L., De Luca, F., Dauber, A., Phillip, M., Wit, J.M. and Nilsson, O. (2015) Short and Tall Stature: A new Paradigm Emerges. *Nature Reviews Endocrinology*, **11**, 735-746. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.165>
- [49] 朱瑜琪, 王智耀, 张帅, 宁德花. 细胞因子与膝骨关节炎关节软骨损伤的修复[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(36): 5873-5878.
- [50] Yang, Y.H. and Barabino, G.A. (2013) Differential Morphology and Homogeneity of Tissue-Engineered Cartilage in Hydrodynamic Cultivation with Transient Exposure to Insulin-Like Growth Factor-1 and Transforming Growth Factor- $\beta$ 1. *Tissue Engineering Part A*, **19**, 2349-2360. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2012.0742>
- [51] Cucchiaroni, M. and Madry, H. (2014) Overexpression of Human IGF-I via Direct rAAV-Mediated Gene Transfer Improves the Early Repair of Articular Cartilage Defects *in Vivo*. *Gene Therapy*, **21**, 811-819. <https://doi.org/10.1038/gt.2014.58>
- [52] Yan, J., Li, L. and Zhang, Q. (2006) *In Vitro* Study on Induction Systems for Marrow Mesenchymal Stem Cells to Chondrocytes. *Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery*, **20**, 1114-1118.
- [53] 李家乐, 姚达峰. 骨性关节炎软骨下骨的研究进展[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2020, 35(6): 670-672.
- [54] Wang, F., Rummukainen, P., Pehkonen, M., *et al.* (2022) Mesenchymal Cell-Derived Wnt1 Signaling Regulates Subchondral Bone Remodeling but Has No Effects on the Development of Growth Plate or Articular Cartilage in Mice. *Bone*, **163**, Article ID: 116497. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2022.116497>
- [55] Yang, X., He, H., Gao, Q., *et al.* (2018) Pulsed Electromagnetic Field Improves Subchondral Bone Microstructure in Knee Osteoarthritis Rats through a Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling-Associated Mechanism. *Bioelectromagnetics*, **39**, 89-97. <https://doi.org/10.1002/bem.22106>
- [56] 丁一, 马贵英, 王丽梅, 等. 唑来膦酸通过抑制 Wnt5a 介导的软骨下异常骨吸收减轻大鼠膝骨关节炎[J]. 宁夏医学杂志, 2022, 44(10): 865-869+961.
- [57] 周伟, 吴进, 林晓光, 等. 活血膏对膝骨性关节炎大鼠关节软骨 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的影响[J]. 世界中医药, 2018, 13(6): 1495-1498.
- [58] Hügle, T. and Geurts, J. (2017) What Drives Osteoarthritis? Synovial versus Subchondral Bone Pathology. *Rheumatology*, **56**, 1461-1471. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew389>
- [59] Findlay, D.M. and Kuliwaba, J.S. (2016) Bone-Cartilage Crosstalk: A Conversation for Understanding Osteoarthritis. *Bone Research*, **4**, Article No. 16028. <https://doi.org/10.1038/boneres.2016.28>
- [60] 张玉祥, 刘晓宁. 膝关节炎软骨下骨病理损伤 MRI 表现分析[J]. 外科研究与新技术, 2015, 4(2): 99-102.
- [61] Kornaat, P.R., Kloppenburg, M., Sharma, R., *et al.* (2007) Bone Marrow Edema-Like Lesions Change in Volume in the Majority of Patients with Osteoarthritis, Associations with Clinical Features. *European Radiology*, **17**, 3073-3078. <https://doi.org/10.1007/s00330-007-0711-1>
- [62] Zanetti, M., Bruder, E., Romero, J., *et al.* (2000) Bone Marrow Edema Pattern in Osteoarthritic Knees: Correlation between MR Imaging and Histologic Findings. *Radiology*, **215**, 835-840. <https://doi.org/10.1148/radiology.215.3.r00jn05835>
- [63] Thiryayi, W.A., Thiryayi, S.A. and Freemont, A.J. (2008) Histopathological Perspective on Bone Marrow Oedema, Reactive Bone Change and Haemorrhage. *European Journal of Radiology*, **67**, 62-67. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.01.056>
- [64] Muratovic, D., Findlay, D.M., Cicuttini, F.M., *et al.* (2019) Bone Marrow Lesions in Knee Osteoarthritis: Regional Differences in Tibial Subchondral Bone Microstructure and Their Association with Cartilage Degeneration. *Osteoarthritis Cartilage*, **27**, 1653-1662. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.07.004>
- [65] 苗贵强, 高立华, 臧学慧, 等. 骨髓水肿与膝骨关节炎疼痛程度的相关性分析[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2018, 11(8): 606-608, 613.
- [66] Weber, A., Chan, P.M.B. and Wen, C. (2017) Do Immune Cells Lead the Way in Subchondral Bone Disturbance in Osteoarthritis? *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, **148**, 21-31.
- [67] Durr, H.D., Martin, H., Pellingahr, C., *et al.* (2004) The Cause of Subchondral Bone Cysts in Osteoarthrosis: A Finite Element Analysis. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, **75**, 554-558. <https://doi.org/10.1080/00016470410001411>
- [68] Crema, M.D., Roemer, F.W., Zhu, Y., *et al.* (2010) Subchondral Cystlike Lesions Develop Longitudinally in Areas of Bone Marrow Edema-Like Lesions in Patients with or at Risk for Knee Osteoarthritis: Detection with MR Imaging—The MOST Study. *Radiology*, **256**, 855-862. <https://doi.org/10.1148/radiol.10091467>



- [69] 曾锦全, 柯俊杰. 软骨下骨病变在骨关节炎发病机制中的作用[J]. 中国细胞生物学学报, 2020, 42(7): 1255-1262.
- [70] Pouders, C., De Maeseneer, M., Van Roy, P., Gielen, J., Goossens, A. and Shahabpour, M. (2008) Prevalence and MRI-Anatomic Correlation of Bone Cysts in Osteoarthritic Knees. *AJR American Journal of Roentgenology*, **190**, 17-21. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.2098>
- [71] Landells, J.W. (1953) The Bone Cysts of Osteoarthritis. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, **35**, 643-649. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.35B4.643>
- [72] Rhaney, K. and Lamb, D.W. (1955) The Cysts of Osteoarthritis of the Hip—A Radiological and Pathological Study. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, **37**, 663-675. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.37B4.663>
- [73] Chan, P.M.B., Wen, C., Yang, W.C., Yan, C. and Chiu, K. (2017) Is Subchondral Bone Cyst Formation in Non-Load-Bearing Region of Osteoarthritic Knee a Vascular Problem? *Medical Hypotheses*, **109**, 80-83. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.09.027>
- [74] McErlain, D.D., Ulici, V., Darling, M., *et al.* (2012) An *in Vivo* Investigation of the Initiation and Progression of Subchondral Cysts in a Rodent Model of Secondary Osteoarthritis. *Arthritis Research & Therapy*, **14**, R26. <https://doi.org/10.1186/ar3727>
- [75] Carrino, J.A., Blum, J., Parellada, J.A., Schweitzer, M.E. and Morrison, W.B. (2006) MRI of Bone Marrow Edema-Like Signal in the Pathogenesis of Subchondral Cysts. *Osteoarthritis Cartilage*, **14**, 1081-1085. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2006.05.011>
- [76] Tanamas, S.K., Wluka, A.E., Pelletier, J.P., *et al.* (2010) The Association between Subchondral Bone Cysts and Tibial Cartilage Volume and Risk of Joint Replacement in People with Knee Osteoarthritis: A Longitudinal Study. *Arthritis Research & Therapy*, **12**, R58. <https://doi.org/10.1186/ar2971>
- [77] Laslett, L.L., Dore, D.A., Quinn, S.J., *et al.* (2012) Zoledronic Acid Reduces Knee Pain and Bone Marrow Lesions over 1 Year: A Randomised Controlled Trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **71**, 1322-1328. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200970>
- [78] Zhu, S., Zhu, J., Zhen, G., Hu, Y., An, S., Li, Y., *et al.* (2019) Subchondral Bone Osteoclasts Induce Sensory Innervation and Osteoarthritis Pain. *Journal of Clinical Investigation*, **129**, 1076-1093. <https://doi.org/10.1172/JCI121561>
- [79] Aso, K., Shahtaheri, S.M., Hill, R., Wilson, D., McWilliams, D.F. and Walsh, D.A. (2019) Associations of Symptomatic Knee Osteoarthritis with Histopathologic Features in Subchondral Bone. *Arthritis & Rheumatology*, **71**, 916-924. <https://doi.org/10.1002/art.40820>
- [80] Suri, S., Gill, S.E., Massena de Camin, S., Wilson, D., McWilliams, D.F. and Walsh, D.A. (2007) Neurovascular Invasion at the Osteochondral Junction and in Osteophytes in Osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **66**, 1423-1428. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.063354>