

# 创伤性膝骨关节炎患者血清基质金属蛋白酶-13、基质金属蛋白酶组织抑制因子-1、骨硬化蛋白水平与预后的相关性

李健伟<sup>1</sup> 胡锋<sup>1</sup> 殷琴<sup>2</sup> 廉凯<sup>3</sup> 华寒冰<sup>3△</sup>

**[摘要]** 目的:探讨血清基质金属蛋白酶-13(MMP-13)、基质金属蛋白酶组织抑制因子-1(TIMP-1)、骨硬化蛋白(SOST)水平联合检测在创伤性膝骨关节炎(KOA)患者预后中的预测价值。方法:选取 2019 年 6 月至 2021 年 6 月住院治疗的 105 例创伤性膝骨关节炎患者进行研究。根据 Lysholm 膝关节功能评分将患者分为预后良好组(34 例)和预后不良组(71 例)。采用酶联免疫吸附法测定血清 MMP-13、TIMP-1 及 SOST 水平;Pearson 法分析血清 MMP-13、TIMP-1、SOST 表达水平与美国膝关节协会评分(KSS)和美国特种外科医院膝关节评分(HSS)的相关性;多因素 Logistic 回归分析影响创伤性膝骨关节炎患者预后的相关因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 MMP-13、TIMP-1 和 SOST 水平对创伤性膝骨关节炎患者预后状态的预测效能。结果:预后不良组患者血清 MMP-13、TIMP-1 表达水平均高于预后良好组,而 SOST 表达水平低于预后良好组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );血清 MMP-13、TIMP-1 水平与 KSS 评分、HSS 评分均呈负相关,差异有统计学意义( $P<0.05$ );SOST 与 KSS 评分、HSS 评分呈正相关,差异有统计学意义( $P<0.05$ );预后不良组 K-L 分级为Ⅲ级+Ⅳ级的患者所占比例高于预后良好组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );MMP-13、TIMP-1 及 Kellgren-Lawrence (K-L)分级均为创伤性膝骨关节炎患者预后不良的危险因素,SOST 为保护因素,差异有统计学意义( $P<0.05$ );血清 MMP-13、TIMP-1、SOST 预测创伤性膝骨关节炎患者预后状态的曲线下面积(AUC)分别为 0.855、0.891 及 0.941,而三者联合检测的曲线下面积为 0.993,均高于血清 MMP-13、TIMP-1、SOST 单独检测( $Z_{\text{三者联合-MMP-13}}=2.403, Z_{\text{三者联合-TIMP-1}}=2.311, Z_{\text{三者联合-SOST}}=1.962, P=0.038, 0.026, 0.022$ )。结论:血清 MMP-13、TIMP-1、SOST 水平与创伤性膝骨关节炎患者预后状态具有显著的相关性,三者联合检测对患者的预后状态具有较好的预测效能。

**[关键词]** 基质金属蛋白酶-13;基质金属蛋白酶组织抑制因子-1;骨硬化蛋白;创伤性膝骨关节炎

**[中图分类号]** R684.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2023)08-0043-05

**DOI:**10.20085/j.cnki.issn1005-0205.230809

## Correlation between Serum Levels of Matrix Metalloproteinase-13, Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-1, Osteosclerosis Protein and Prognosis in Patients with Traumatic Knee Osteoarthritis

LI Jianwei<sup>1</sup> HU Feng<sup>1</sup> YIN Qin<sup>2</sup> LIAN Kai<sup>3</sup> HUA Hanbing<sup>3△</sup>

<sup>1</sup> Hand and Foot Microsurgery, Puren Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430080, China;

<sup>2</sup> Emergency Department of General Hospital of the YUangtze River Shipping, Wuhan 430015, China;

<sup>3</sup> Department of Orthopedics, Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Sciences (Xiangyang Central Hospital), Xiangyang 441021, Hubei China.

**Abstract Objective:** To investigate the prognostic value of the combined detection of serum matrix metalloproteinase-13

(MMP-13), tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1), and sclerostin (SOST) in patients with traumatic knee osteoarthritis (KOA). **Methods:** A total of 105 patients with traumatic KOA, admitted from June 2019 to June 2021, were included in this study. Based on the Lysholm knee function score, the patients were divided into two groups: 34 pa-

基金项目:湖北省卫生计生委科研项目(JX6B36)

<sup>1</sup> 武汉科技大学附属普仁医院手足显微外科(武汉,430080)

<sup>2</sup> 长江航运总医院急诊科

<sup>3</sup> 湖北文理学院附属医院(襄阳市中心医院)骨科

<sup>△</sup>通信作者 E-mail:285622967@qq.com

tients in the good prognosis group and 71 patients in the poor prognosis group. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to measure the levels of serum MMP-13, TIMP-1, and SOST. Pearson's correlation analysis was performed to assess the correlation between the expression levels of serum MMP-13, TIMP-1, SOST, and the scores of knee society score (KSS) and hospital for special surgery (HSS). Multivariate logistic regression analysis was conducted to identify the factors affecting the prognosis of patients with traumatic KOA. The predictive efficacy of serum MMP-13, TIMP-1, and SOST levels for the prognosis of patients with traumatic KOA was analyzed using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results:** The expression levels of serum MMP-13 and TIMP-1 were higher in patients with poor prognosis compared to those with good prognosis, while the expression level of SOST was lower in patients with poor prognosis ( $P < 0.05$ ). Serum MMP-13 and TIMP-1 levels were negatively correlated with KSS score and HSS score ( $P < 0.05$ ), whereas SOST showed a positive correlation with KSS score and HSS score ( $P < 0.05$ ). The proportion of patients with Kellgren-Lawrence (K-L) grade III + IV was higher in the poor prognosis group compared to the good prognosis group ( $P < 0.05$ ). MMP-13, TIMP-1, and K-L grade were identified as risk factors for poor prognosis in patients with traumatic KOA, while SOST was identified as a protective factor ( $P < 0.05$ ). The area under the curve (AUC) of serum MMP-13, TIMP-1, and SOST for predicting the prognosis of patients with traumatic KOA was 0.855, 0.891, and 0.941, respectively. The AUC of the combined detection of the three markers was 0.993, which was significantly higher than that of serum MMP-13, TIMP-1, and SOST alone ( $Z_{\text{combination-MMP-13}} = 2.403$ ,  $Z_{\text{combination-TIMP-1}} = 2.311$ ,  $Z_{\text{combination-SOST}} = 1.962$ ,  $P = 0.038$ , 0.026, 0.022). **Conclusion:** Serum levels of MMP-13, TIMP-1 and SOST are significantly correlated with the prognosis of patients with traumatic KOA. The combined detection of these three markers has a good predictive efficacy for the prognosis of patients with traumatic KOA.

**Keywords:** matrix metalloproteinase-13 (MMP-13); tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1); sclerostin (SOST); traumatic knee osteoarthritis

创伤性膝骨关节炎 (Knee Osteoarthritis, KOA) 是一种由创伤诱发关节软骨退化变性、软骨增生, 导致患者关节疼痛及功能障碍的关节疾病<sup>[1]</sup>。据报道基质金属蛋白酶-13 (MMP-13) 能够对关节软骨基质产生降解作用, 影响骨关节炎等相关疾病的发生<sup>[2-3]</sup>, 而基质金属蛋白酶组织抑制因子-1 (TIMP-1) 则与关节软骨的形成和降解密切相关<sup>[4]</sup>, 骨硬化蛋白 (Sclerostin, SOST) 也在骨形成过程中发挥着作用<sup>[5]</sup>。基于此, 本研究探讨创伤性膝骨关节炎患者血清 MMP-13、TIMP-1、SOST 表达水平对预后状态的预测价值, 现报告如下。

## 1 研究对象和方法

### 1.1 研究对象

选取本院 2019 年 6 月至 2021 年 6 月 105 例创伤性膝骨关节炎患者进行分析, 年龄为 50~70 岁, 平均为  $(63.34 \pm 5.67)$  岁。根据 Lysholm 膝关节功能评分标准<sup>[6]</sup> 将纳入研究的创伤性膝骨关节炎患者分为预后良好组 (70~100 分, 71 例) 和预后不良组 ( $< 70$  分, 34 例)。

纳入标准: 1) 符合创伤性膝骨关节炎诊断标准并且经影像学证实存在创伤性膝骨关节炎<sup>[1]</sup>; 2) 至少有 1 侧膝关节存在外伤; 3) 临床资料完整; 4) 患者和(或) 其家属同意参与该试验并签署知情同意书。

排除标准: 1) 膝关节存在先天性畸形、肿瘤等; 2) 患有类风湿性关节炎、化脓性关节炎、骨质疏松等非创伤

引发的骨关节疾病; 3) 合并其他严重感染性疾病。

### 1.2 方法

**1.2.1 资料收集** 收集患者入院次日术前的年龄、体重指数 (BMI)、病程及 Kellgren-Lawrence (K-L) 分级等临床资料。K-L 分级根据患者的 X 线检查结果, 对其关节间隙、关节软骨骨赘程度及软骨是否发生硬化、畸形等方面进行评定。

**1.2.2 血清 MMP-13、TIMP-1、SOST 水平检测** 收集患者术前空腹静脉血, 经 3 000 r/min 离心处理后, 置于 EP 管中  $-80^{\circ}\text{C}$  下保存待测。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定血清 MMP-13、TIMP-1、SOST 水平, MMP-13 ELISA 试剂盒购自上海森雄科技实业有限公司, TIMP-1 ELISA 试剂盒购自武汉博士德生物科技有限公司, SOST ELISA 试剂盒购自美国 BD 公司, 严格按照试剂盒说明书进行操作。

**1.2.3 随访** 对创伤性膝骨关节炎患者术后次日起进行为期 12 个月的随访, 采用美国膝关节协会 (Knee Society Score, KSS) 评分<sup>[7]</sup> 和美国特种外科医院 (Hospital for Special Surgery Knee Score, HSS) 膝关节评分<sup>[8]</sup> 对患者末次随访时膝关节功能进行评价, 记录膝关节功能评分值, 得分越高表示其膝关节功能越好, 恢复状况越佳。

### 1.3 统计学方法

数据采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析, 计数资料以“例”或“百分率 (%)”表示, 采用  $\chi^2$  检验, 计量

资料以“例”表示,两组间比较行  $t$  检验;Pearson 法分析血清 MMP-13、TIMP-1、SOST 水平与 KSS、HSS 评分的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析影响创伤性膝骨关节炎患者预后状态的相关因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 MMP-13、TIMP-1、SOST 水平对创伤性膝骨关节炎患者预后状态的预测价值,曲线下面积(AUC)比较采用 Z 检验。 $P<0.05$  差异有统计学意义。

2 结果

表 1 两组患者血清 MMP-13、TIMP-1 及 SOST 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别    | 例数/例 | MMP-13/(ng·mL <sup>-1</sup> ) | TIMP-1/(ng·mL <sup>-1</sup> ) | SOST/(pg·mL <sup>-1</sup> ) |
|-------|------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| 预后不良组 | 34   | 191.23±21.02                  | 219.05±22.31                  | 77.63±7.13                  |
| 预后良好组 | 71   | 165.97±16.87                  | 182.29±17.01                  | 93.11±8.34                  |
| $t$   |      | 6.618                         | 8.490                         | 9.310                       |
| $P$   |      | <0.001                        | <0.001                        | <0.001                      |

均呈负相关,而血清 SOST 水平则与 KSS 评分、HSS 评分呈正相关,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 血清 MMP-13、TIMP-1 及 SOST 水平与 KSS 评分、HSS 评分的相关性

| 指标     | KSS 评分 |       | HSS 评分 |       |
|--------|--------|-------|--------|-------|
|        | $r$    | $P$   | $r$    | $P$   |
| MMP-13 | -0.823 | 0.031 | -0.732 | 0.020 |
| TIMP-1 | -0.763 | 0.027 | -0.649 | 0.015 |
| SOST   | 0.744  | 0.021 | 0.807  | 0.030 |

表 3 影响创伤性膝骨关节炎患者预后状态的单因素分析[例(%)]

| 指标                        | 例数         | 预后不良组(34 例) | 预后良好组(71 例) | $\chi^2$ | $P$   |
|---------------------------|------------|-------------|-------------|----------|-------|
| 年龄/岁                      | <60        | 46          | 12(26.09%)  | 1.481    | 0.224 |
|                           | ≥60        | 59          | 22(37.29%)  |          |       |
| 性别                        | 男          | 56          | 20(35.71%)  | 0.609    | 0.435 |
|                           | 女          | 49          | 14(28.57%)  |          |       |
| BMI/(kg·m <sup>-2</sup> ) | <23        | 50          | 14(28.00%)  | 0.837    | 0.360 |
|                           | ≥23        | 55          | 20(36.36%)  |          |       |
| 患病时间/月                    | <6         | 43          | 15(34.88%)  | 0.208    | 0.648 |
|                           | ≥6         | 62          | 19(30.65%)  |          |       |
| K-L 分级                    | I 级+II 级   | 68          | 15(22.06%)  | 9.390    | 0.002 |
|                           | III 级+IV 级 | 37          | 19(51.35%)  |          |       |

以创伤性膝骨关节炎患者的预后状态为因变量(预后不良=1,预后良好=0),K-L 分级(III 级+IV 级=1,I 级+II 级=0)、MMP-13、TIMP-1 及 SOST 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示 K-L 分级、MMP-13 及 TIMP-1 均为创伤性膝骨关节炎患者预后不良的危险因素,SOST 为保护因素,差异有

2.1 两组血清 MMP-13、TIMP-1 及 SOST 水平

预后不良组患者血清 MMP-13、TIMP-1 表达水平均高于预后良好组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),而血清 SOST 表达水平则低于预后良好组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

2.2 血清 MMP-13、TIMP-1、SOST 水平与 KSS 评分、HSS 评分的相关性

Pearson 法分析结果显示,创伤性膝骨关节炎患者血清 MMP-13、TIMP-1 水平与 KSS 评分、HSS 评分

2.3 影响创伤性膝骨关节炎患者预后状态的单因素分析

影响创伤性膝骨关节炎患者预后状态的单因素分析结果显示,患者年龄、性别、体重指数及患病时间均与预后状态无关,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),而预后不良组处于 III 级+IV 级的患者所占比例高于预后良好组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

2.4 多因素 Logistic 回归分析影响创伤性膝骨关节炎患者预后的相关因素

统计学意义( $P<0.05$ ),见表 4。

2.5 血清 MMP-13、TIMP-1 及 SOST 水平对创伤性膝骨关节炎患者预后状态的预测效能

血清 MMP-13、TIMP-1 及 SOST 评估创伤性膝骨关节炎患者预后的曲线下面积分别为 0.855,0.891,0.941,而三者联合检测评估预后的曲线下面积为

表 4 影响创伤性膝骨关节炎患者预后的多因素 Logistic 回归分析

| 影响因素   | $\beta$ | SE    | Wald  | $P$   | OR    | 95% CI      |
|--------|---------|-------|-------|-------|-------|-------------|
| K-L 分级 | 0.539   | 0.189 | 8.146 | 0.004 | 1.715 | 1.184~2.484 |
| MMP-13 | 0.574   | 0.190 | 9.120 | 0.003 | 1.775 | 1.223~2.576 |
| TIMP-1 | 0.600   | 0.226 | 7.060 | 0.008 | 1.823 | 1.171~2.839 |
| SOST   | -0.335  | 0.161 | 4.342 | 0.037 | 0.715 | 0.522~0.980 |

0.993, 高于血清 MMP-13、TIMP-1、SOST 单独检测, 表明联合检测优于血清 MMP-13、TIMP-1 及 SOST 各自单独检测 ( $Z_{三者联合-MMP-13} = 2.403, Z_{三者联合-TIMP-1} =$

$2.311, Z_{三者联合-SOST} = 1.962, P = 0.038, 0.026, 0.022$ ), 见表 5 及图 1。

3 讨论

表 5 血清 MMP-13、TIMP-1 及 SOST 水平对创伤性膝骨关节炎患者预后状态的预测效能

| 变量     | AUC   | 截断值          | 95% CI      | 敏感度/% | 特异性/% | Youden 指数 |
|--------|-------|--------------|-------------|-------|-------|-----------|
| MMP-13 | 0.855 | 179.01 ng/mL | 0.773~0.916 | 85.29 | 74.65 | 0.600     |
| TIMP-1 | 0.891 | 203.69 ng/mL | 0.815~0.943 | 79.41 | 94.37 | 0.752     |
| SOST   | 0.941 | 87.27 pg/mL  | 0.878~0.978 | 78.12 | 91.55 | 0.738     |
| 三者联合   | 0.993 |              | 0.952~0.986 | 77.06 | 95.77 | 0.928     |

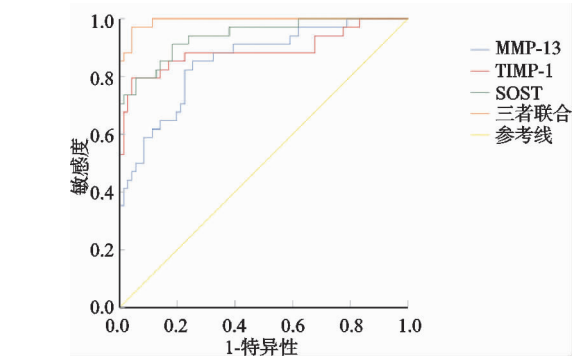


图 1 血清 MMP-13、TIMP-1 及 SOST 水平预测患者预后状态的受试者工作特征曲线

创伤性膝骨关节炎是由外力导致膝关节损伤、关节软骨降解、流失的关节疾病, 在中老年人群中具有较高的发病率, 但也常见于长期运动的年轻人群中<sup>[9-10]</sup>。目前临床针对该疾病主要采用自体软骨移植术、药物干预等进行治疗<sup>[11-12]</sup>。但部分创伤性膝骨关节炎患者经治疗后日常生活中仍会出现膝关节疼痛、僵硬等症状, 严重者还会引发关节畸形、关节功能障碍等后遗症, 预后状态较差。寻找能够预测创伤性膝骨关节炎患者预后状态的特异性指标, 提早防御, 精准治疗, 对改善患者的预后状态具有重要意义。

MMP-13 是 MMPs 家族的重要成员, 能够通过介导相关信号传导通路来参与并促进破骨细胞的成熟、活化等过程, 使细胞外基质降解, 进而引起骨胶原降解, 导致骨关节发生破坏性病变<sup>[13-14]</sup>。本研究中预后不良组患者血清 MMP-13 表达水平高于预后良好组 ( $P < 0.05$ ), 并且血清 MMP-13 水平与 KSS 评分、HSS 评分均呈负相关 ( $r = -0.823, -0.732, P < 0.05$ )。安帅等<sup>[15]</sup>研究显示, 兔膝骨关节炎组 MMP-13 含量高于正常组, 并且陈志伟等<sup>[2]</sup>认为膝骨关节炎患者血清中 MMP-13 的含量与膝关节炎的严重程度呈显著的正相关关系, 均与本研究结果一致, 初步提示 MMP-13 在创伤性膝骨关节炎患者血清中的表达水平与患者的预后状态密切相关。

TIMP-1 是基质金属蛋白酶抑制物 (TIMPs) 家族的一员, 大部分由骨细胞分泌。TIMP-1 作为 MMPs 的特异性抑制剂, 能够与 MMPs 结合参与调控骨基质

代谢过程<sup>[16]</sup>。本研究结果显示预后不良组患者血清 TIMP-1 表达水平高于预后良好组 ( $P < 0.05$ ), 并且 TIMP-1 表达水平与 KSS 评分、HSS 评分均呈负相关 ( $r = -0.763, -0.649, P < 0.05$ )。赵伊婷等<sup>[17]</sup>研究发现, 膝骨关节炎患者的体液中 TIMP-1 呈现出高表达趋势, 并且 TIMP-1 表达水平随病情的严重程度的加重不断升高。康伯寅等<sup>[18]</sup>的研究也表明, 膝骨关节炎患者血清及关节液 TIMP-1 表达水平均高于健康者。张金山等<sup>[19]</sup>分析其原因为, TIMP-1 作为 MMPs 的特异性抑制, 在患者膝骨发生病变、关节软骨细胞分泌大量 MMPs 时, 为维持 MMPs/TMPs 的平衡状态, TIMP-1 此时会呈现反馈式增长, 此结果提示 TIMP-1 可能能够成为预测创伤性膝骨关节炎患者预后状态的指标。

SOST 是 SOST 基因编码的骨细胞分泌蛋白, 能够通过 Wnt 受体结合来参与 Wnt 信号通路, 影响 Wnt 信号的转导, 从而参与介导骨形成过程。本研究中预后不良组患者血清 SOST 表达水平低于预后良好组 ( $P < 0.05$ ), 并且血清 SOST 水平与 KSS 评分、HSS 评分呈正相关 ( $r = 0.744, 0.807, P < 0.05$ )。齐亮等<sup>[20]</sup>研究表明, 观察组膝骨关节炎患者血浆 SOST 水平明显低于对照组, 这与本研究结果一致, 分析其原因可能为 SOST 高表达可以抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 从而抑制下游分泌与降解相关的酶, 起到保护关节软骨的作用<sup>[21]</sup>。进一步分析影响创伤性膝骨关节炎患者预后状态的单因素结果显示, 预后不良组处于 K-L 分级Ⅲ级+Ⅳ级的患者所占比例高于预后良好组 ( $P < 0.05$ ), 结合多因素 Logistic 回归分析结果来看, K-L 分级、MMP-13 及 TIMP-1 均为创伤性膝骨关节炎患者预后不良的危险因素, 而 SOST 则为保护因素 ( $P < 0.05$ )。最后采用受试者工作特征曲线评估了血清 MMP-13、TIMP-1、SOST 对创伤性膝骨关节炎患者预后的预测效能, 分析结果显示, 血清 MMP-13、TIMP-1、SOST 单独检测的曲线下面积分别为 0.855, 0.891 和 0.941, 而三者联合检测评估预后的曲线下面积为 0.993, 这表明三者联合检测优于血清 MMP-13、TIMP-1 及 SOST 各自单独检测。

综上所述,血清 MMP-13、TIMP-1、SOST 水平与创伤性膝骨关节炎患者预后状态具有显著的相关性,三者联合检测对患者的预后状态具有较好的预测效能,但 MMP-13、TIMP-1 及 SOST 对创伤性膝骨关节炎患者预后的具体影响机制还需通过加大样本量、增加检测指标等措施进行深入研究。

# 参考文献

- [1] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007 年版)[J]. 中国矫形外科杂志,2014,22(3):287-288.
- [2] 陈志伟,申建军,王泽鑫,等. 陇中骨刺膏对膝关节骨性关节炎患者血清 COMP、MMP-13 水平的影响[J]. 中华中医药杂志,2021,39(1):592-595.
- [3] KODIDASU S K,VELAYUTHAM R,ROY K K,et al. Systematic computational analysis of human matrixmetalloproteinase 13(MMP-13) crystal structures and structure based identification of prospective drug candidates as MMP-13 inhibitors repurposable for osteoarthritis[J]. J Biomol Struct Dyn,2020,38(10):3074-3086.
- [4] 刘宙,赵学明. 成人脑室内出血并慢性脑积水的研究进展[J]. 中国微侵袭神经外科杂志,2020,25(1):45-48.
- [5] 王颖旎,武平,余泽芸,等. Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路负调节蛋白 SOST 在类风湿关节炎中的研究进展[J]. 现代免疫学,2021,41(5):436-440.
- [6] LIN Z,WU D,HUANG L,et al. Nobiletin inhibits IL-1 3-induced inflammation in chondrocytes via suppression of NF- $\kappa$ B signaling and attenuates osteoarthritis in mice[J]. Front Pharmacol,2019,1(10):570-581.
- [7] INSALL J N,DORR L D,SCOTR D,et al. Rationale of the Knee Society clinical rating system[J]. Clin Orthop Relat Res,1989,248(1):13-14.
- [8] 徐宏斌. 瘦素和可溶性瘦素受体水平变化在类风湿关节炎中的临床意义[J]. 河南医学研究,2017,26(18):3337-3338.
- [9] LONZA G C,GARDNER-MORSE M G,VACEKP M,et al. Radiographic based measurement of tibiofemoral joint space width and magnetic resonance imagingderived articular cartilage thickness are not related in subjects at risk for post traumatic arthritis of the knee[J]. Orthop Res,2019,37(5):1052-1058.
- [10] 邱垂明,胡万钧. 创伤性关节炎患者关节液中 TNF- $\alpha$ 、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.
- [11] KORNAH B A,SAFWAT H M,ABDEL-HAMEED S K,et al. Managing of post-traumatic knee arthritis by total knee arthroplasty:case series of 15 patients and literature review[J]. Orthop Surg Res,2019,14(1):168-177.
- [12] MARTIN H C,FLORIA-ARNAL U J,GOMEZ B A,et al. Meta physeal sleeves as the primary implant for the management of bone defects in total knee arthroplasty after post traumatic knee arthritis[J]. Knee,2018,25(4):669-675.
- [13] 邹夏,吴遥,刘蜀蓉. MMP-13、IL-17、NF- $\kappa$ B-p65 在多发性骨髓瘤患者血清中的表达及其临床应用价值[J]. 标记免疫分析与临床,2021,28(2):262-267.
- [14] 李承君,夏海龙,吴燕明,等. 血清补体 C3、C4 在多发性骨髓瘤患者中检测的意义[J]. 中国实验血液学杂志,2019,27(2):472-476.
- [15] 安帅,白荣闯,李格格,等. 茯苓丸加减方对兔膝关节炎模型 MMP-3、MMP-13 及 TIMP-1 表达水平的影响[J]. 上海中医药杂志,2021,55(7):64-67.
- [16] 王珊玺,谢菊英,谢兴,等. ER $\alpha$  基因过表达对去卵巢骨质疏松小鼠骨密度及钙磷代谢的影响[J]. 中国应用生理学杂志,2021,37(3):332-336.
- [17] 赵伊婷,何云,马洁,等. 膝骨关节炎患者 TIMP-1、MMP-3 的水平变化与意义[J]. 现代医学与健康研究电子杂志,2020,4(22):68-69.
- [18] 康伯寅,吴媛君. 基质金属蛋白酶-9、基质金属蛋白酶抑制物-1 及其比值在评估膝骨关节炎患者病情严重程度中的价值[J]. 中国骨与关节杂志,2020,9(10):758-761.
- [19] 张金山,程园园,刘健. 膝骨关节炎患者血清 MMP-3、TIMP-1 水平变化及相关性研究[J]. 安徽医科大学学报,2012,47(9):1066-1069.
- [20] 齐亮,秦妮,赵赞栋. 膝骨关节炎患者血浆硬化蛋白和关节液 YKL-40 的水平及临床意义[J]. 海南医学,2019,30(21):2758-2761.
- [21] 吴疆,吴龙,马龙,等. SOST 和  $\beta$ -catenin 在不同分期膝骨关节炎患者软骨及软骨下骨表达的研究[J]. 中国骨质疏松杂志,2016,22(6):689-694.

(收稿日期:2023-02-01)