

• 文献综述 •

影响富血小板血浆修复膝骨关节炎的相关因素研究进展

赖斌¹ 许兆光¹ 何发胜¹ 徐乐勤^{1△}

[摘要] 关节腔内注射富血小板血浆(PRP)作为膝骨关节炎(KOA)保守治疗的一种创新方案,正日益受到关注。鉴于富血小板血浆富含多种生长因子,具有促进软骨修复的能力,在骨与软骨退行性疾病的治疗领域得到了广泛应用。然而在临床实践中,富血小板血浆的制备流程、储存条件及注射技术等环节方法多样化,这些差异直接影响了其治疗效果。因此,本综述旨在深入探讨富血小板血浆制剂的组成成分、保存策略及具体使用方法等因素对治疗膝骨关节炎的疗效影响,以期为临床实践中富血小板血浆的规范化应用提供科学依据和参考。

[关键词] 膝骨关节炎;富血小板血浆;关节腔内注射;血小板浓度;标准化;细胞因子

[中图分类号] R684.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2024)12-0092-05

DOI: 10.20085/j.cnki.issn1005-0205.241218

Research Progress on Influencing Factors of Platelet Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis

LAI Bin¹ XU Zhaoguang¹ HE Fasheng¹ XU Leqin^{1△}

¹ Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Xiamen 361009, Fujian China.

Abstract Intraarticular injection of platelet rich plasma (PRP) was one of the new conservative treatments for knee osteoarthritis (KOA). PRP was considered to have the effect of repairing cartilage because it contains a large amount of growth factors. Nowadays, it was widely used in the treatment of degenerative diseases of bone and cartilage. However, there were various methods for preparing, storing, and injecting PRP in clinically. Different methods lead to certain differences in clinical efficacy. Therefore, this review analyzed the factors influencing the efficacy of PRP in the treatment of KOA from the aspects of composition, storage and use, in order to provide reference for the clinical application of PRP.

Keywords: knee osteoarthritis; platelet rich plasma; intraarticular injection; platelet concentration; standardization; cell factor

膝骨关节炎(KOA)作为临床常见的关节退行性疾病,其流行病学研究显示自1990年至2019年,全球范围内膝骨关节炎的总体发病率达到350.34/10万,且女性患者发病率显著高于男性^[1]。膝骨关节炎的病理特征主要表现为膝关节软骨的渐进性退变、软骨下骨硬化及骨赘的生成。该疾病在临床上以关节疼痛、

肿胀为主要表现,晚期可引发关节畸形及功能障碍。针对膝骨关节炎的治疗,依据疾病的不同阶段常采用阶梯式治疗策略^[2]。

近年来关节腔内注射富血小板血浆(PRP)作为一种新兴的膝骨关节炎治疗手段,在国内外已得到广泛应用,并展现出一定的临床疗效^[3-6]。然而富血小板血浆在膝骨关节炎治疗领域的应用尚缺乏统一的标准,不同地区在富血小板血浆的制备方法及临床治疗方案上存在差异,这直接导致了膝骨关节炎患者对富血小板血浆治疗效果的满意度差异较大^[7-8]。

为提升临床治疗效果,并促进这一新型治疗技术的普及,制定富血小板血浆的标准化治疗方案显得尤为重要。本文旨在深入分析当前富血小板血浆在治疗

基金项目:厦门市医疗卫生指导性项目(3502Z20224ZD1161)

厦门市自然科学基金项目联合项目(3502Z20227367)

福建省第四批老中医药专家学术经验继承项目

厦门市第六批优秀中青年中医后备人才项目

¹ 福建中医药大学附属厦门中医院(福建 厦门, 361009)

[△]通信作者 E-mail: xuleqin@163.com

膝骨关节炎过程中的临床选择差异及其研究现状,以期优化富血小板血浆治疗方案、提高临床疗效提供参考依据。

1 血小板浓度对富血小板血浆疗效的影响

现阶段的研究只能将最佳血小板浓度限定在一个相对较小的区间。研究表明非常高浓度的生长因子不一定有利于组织修复过程,这是由于细胞膜受体的数量有限,超出受体数量部分的生长因子并不能起到细胞刺激的作用^[9]。此外,一旦生长因子水平高于现有受体,其可能对细胞功能及组织修复产生负面影响^[10-11]。

在动物实验方面,房昕等^[12]通过对比低、中、高三个不同血小板浓度的富血小板血浆在修复兔膝关节炎软骨缺损方面的效果差异,发现中等浓度($1\ 500\sim 1\ 700\times 10^9/L$)的富血小板血浆相较于低、高浓度在促进软骨修复方面效果明显,此外,在促进软骨组织中Ⅱ型胶原蛋白、聚集蛋白聚糖蛋白、mRNA 表达和降低炎症因子表达等方面要明显优于低浓度组和高浓度组。而在临床研究中,孙云明等^[13]采用随机分组的方式评估 $1\ 000\times 10^9/L$ 和 $1\ 700\times 10^9/L$ 两组不同血小板浓度的自体富血小板血浆治疗膝关节骨性关节炎的疗效,通过比较两组患者国际膝关节病案委员会(IKDC)评分、西安大略和麦克马斯特大学(WOMAC)骨关节炎指数评分及疼痛视觉模拟量表(VAS)评分,发现与使用血小板浓度为 $1\ 000\times 10^9/L$ 的自体富血小板血浆相比,血小板浓度为 $1\ 700\times 10^9/L$ 的自体富血小板血浆对膝关节骨性关节炎患者膝关节功能的改善,以及膝关节疼痛症状的减轻效果更佳。郭良平等^[14]采用随机分组的方式比较关节内注射($500\sim 1\ 700\times 10^9/L$ 之间不同浓度富血小板血浆治疗早期膝骨关节炎的疗效差异,发现早期骨关节炎患者富血小板血浆浓度过高或过低都不能达到最佳治疗效果,最合适的浓度可能是($1\ 100\sim 1\ 400\times 10^9/L$),并且血小板浓度越高的富血小板血浆其产生的不良反应概率也相对较高。而王一帆等^[15]在一项类似的研究中也得到了相似的结论。

总体而言,富血小板血浆中血小板浓度越低,临床疗效越差,这可能与血小板衍生细胞因子(PDGF)含量较低有关,尚不能满足损伤软骨实现修复的需求。而血小板浓度越高又面临受体有限,生长因子过剩问题,且过高的血小板浓度同时伴随更高的不良反应,例如关节疼痛、肿胀、活动受限等,这可能与含有过高浓度的白细胞进入关节腔,从而释放更多的炎症因子刺激炎症反应有关。

2 白细胞含量对富血小板血浆疗效的影响

目前临床上用于治疗膝骨关节炎的富血小板血浆

最常见的分别是贫白细胞富血小板血浆(LP-PRP)和富白细胞富血小板血浆(LR-PRP),而贫白细胞富血小板血浆已逐渐占据了富血小板血浆成分选择的主流。现阶段关于两者的研究主要在于探讨其生长因子和炎症因子含量的差异,以及临床疗效和不良反应的区别。

殷文靖等^[16]通过采集 20 名健康成年献血志愿者的全血制备贫白细胞富血小板血浆和富白细胞富血小板血浆,用于测定两者血小板、PDGF-AB、血清转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、白细胞、IL- 1β 、TNF- α 的浓度,比较两者对软骨细胞增殖和迁移作用,结果发现两者血小板、PDGF-AB、TGF- β 的浓度无差异,而贫白细胞富血小板血浆中的白细胞、IL- 1β 和 TNF- α 的浓度要低于富白细胞富血小板血浆,并且贫白细胞富血小板血浆对软骨细胞的增殖和迁移作用要优于富白细胞富血小板血浆。在动物实验中,潘磊等^[17]通过比较贫白细胞富血小板血浆和富白细胞富血小板血浆对兔牙髓间充质干细胞增殖和成骨分化的影响,观察两组细胞增殖率及成骨分化标志物(RUNX-2)的相对表达量,结果发现两者培养时细胞增殖率无差异,而贫白细胞富血小板血浆较富白细胞富血小板血浆在促牙髓干细胞成骨分化方面更具优势。Martino 等^[18]为了评估贫白细胞富血小板血浆和富白细胞富血小板血浆治疗膝骨关节炎的安全性及有效性,将 192 例膝骨关节炎患者随机分组,分别给予贫白细胞富血小板血浆和富白细胞富血小板血浆关节腔内注射,并比较两组患者治疗前后的 KOOS 评分、VAS 评分及 Tegner 评分,发现白细胞的存在并没有对富血小板血浆的疗效产生影响,两组患者的临床症状都得到了改善。其研究过程中一共出现了 15 例轻度的不良反应(膝关节疼痛或肿胀),其中富白细胞富血小板血浆组为 12.2%,贫白细胞富血小板血浆组为 4.7%,但差异无统计学意义。另一项共纳入 2 260 例患者的有关白细胞浓度对膝骨关节炎富血小板血浆注射影响的 Meta 分析也发现,富血小板血浆中白细胞浓度在患者报告的膝骨关节炎结局指标中并未发挥重要作用,但是贫白细胞富血小板血浆组患者在随访期间的满意度要优于富白细胞富血小板血浆组^[19]。

富血小板血浆中白细胞存在的利弊一直存在争议^[20-23]。从现有的研究来分析,贫白细胞富血小板血浆和富白细胞富血小板血浆两者在生长因子的含量上没有差异。而富白细胞富血小板血浆含有相对更高浓度的白细胞,其分泌的炎症因子可能会加重炎症反应,从而对膝骨关节炎的治疗产生不利影响^[24]。因此,临床上推荐使用贫白细胞富血小板血浆治疗膝骨关节炎,其中白细胞含量要低于 $2.0\times 10^8/L$,可以达到更

好的疗效^[25]。

3 不同保存方式对富血小板血浆疗效的影响

富血小板血浆的保存方式影响富血小板血浆的疗效。在常温下富血小板血浆的保存时间较短,所以目前单次采集立即注射为首选方案^[26]。但是临床上富血小板血浆治疗膝骨关节炎往往需要多次注射才能起到较好的疗效,而多次采血往往会增加患者的恐惧心理及感染风险。单次采血制备保存分多次注射的方式越来越被患者所接受。探讨不同的保存方法对富血小板血浆疗效的影响,以期找到更具优势的保存方式也尤为关键。

罗开云等^[27]将收集到的 20 位健康献血者的血液制备成富血小板血浆,根据不同保存方式分为新鲜富血小板血浆组、冷冻富血小板血浆激活组、激活后富血小板血浆冷冻组、冻干富血小板血浆激活组和激活后富血小板血浆冻干组,分别检测每组富血小板血浆中 TGF- β 1、血管内皮生长因子(VEGF)、PDGF-BB 的含量,结果显示与新鲜富血小板血浆组相比,冷冻和冻干方式保存富血小板血浆不影响其三种主要生长因子的释放。而相较冷冻富血小板血浆而言,冻干保存对储存条件要求更低,更有利于拓展富血小板血浆的使用范围。武文等^[28]通过分别检测不同保存温度、不同保存时间下单采富血小板血浆中 VEGF、TGF- β 、PDGF 这三个关键生长因子的含量差异,发现 22℃ 下保存 5 d 或者 -80℃ 下保存 180 d 的富血小板血浆中上述三个生长因子的含量与新鲜制备的富血小板血浆没有差异。蔺锡桐等^[29]的一项设计富血小板血浆保存方式的研究也发现,富血小板血浆在 -80℃ 低温短期保存以后,其包含 VEGF、PDGF 等多种生长因子的浓度无显著变化,可见如果需要长时间保存, -80℃ 低温冷冻较为合适。

4 注射方式的差异对富血小板血浆疗效的影响

彩超引导下的介入治疗是多学科常用的治疗方式,在富血小板血浆关节腔内注射治疗中同样适用。富血小板血浆在治疗膝骨关节炎上以关节腔内注射较为常用,其中关节腔内注射又包含普通穿刺和超声引导下穿刺两种方式。普通穿刺要求医者有熟练的技巧,凭借针尖的突破感、落空感以及注射阻力来判断是否到达准确位置。但是膝骨关节炎患者通常伴有不同程度的关节间隙狭窄,这给关节穿刺增加了难度。单次穿刺失败往往需要调整穿刺角度,甚至调整穿刺点,不但会给患者增加痛苦,而且还可能造成不必要的软骨、血管、髌下脂肪垫等周围组织的损伤。尤其是髌下脂肪垫为疏松组织,注射到此部位时阻力同样较小,穿刺者往往会误以为进入关节腔而造成误穿。超声引导下穿刺可以提供更精确、更直观的可视化定位,在注

射过程中可以实时调整针头的注射区域,避开周围组织,实施精准的注射治疗。

许育兵等^[30]选取 68 例军训引起的膝关节损伤及疼痛患者为研究对象,行自体富血小板血浆注射治疗;根据注射方法将研究对象随机分为超声引导穿刺组和普通穿刺组,比较两组穿刺成功率和不良反应的差异,以及治疗后 1 个月和 6 个月的 WOMAC 评分和 VAS 评分,结果发现超声引导穿刺组的穿刺成功率为 100%,而普通穿刺组为 81.81% (1 例疼痛加剧 > 24 h, 1 例出现暂时性关节活动障碍, 1 例穿刺 24 h 后疼痛加剧);两组治疗后 1 个月和 6 个月的 WOMAC 评分和 VAS 评分均低于治疗前,但组间比较差异无统计学意义;可见超声引导下穿刺可以大大提高穿刺的成功率,减轻患者的穿刺痛苦。

此外,近年来富血小板血浆的软骨下骨松质注射也逐渐被临床推荐。软骨下骨是由邻近软骨下骨板和靠近髓腔的骨小梁组成,主要分布于软骨钙化层下^[31]。骨小梁内是一种内部多孔的结构,孔内分布着大量血管、神经和骨髓,不但能够起到减震和支撑的作用,而且还可以调节关节软骨的营养供给和新陈代谢;两者的物质交换和信息交流,维持着关节软骨的正常生理活动^[32]。软骨下骨的病变是加快关节软骨退化的重要因素,而关节软骨退变也会进一步影响软骨下骨,两者的恶性循环最终导致关节功能丧失。软骨下骨松质注射主要是借助 X 线片透视定位骨穿刺点,用利多卡因进行局部麻醉后再穿刺至骨表面,进行骨膜周围的浸润麻醉,麻醉成功后将穿刺针与下肢轴线呈 45° 置入,最后拔出针芯并注入预先制备好的富血小板血浆。

苏柯等^[33]分别采用关节腔内和松质骨内联合注射富血小板血浆(联合治疗组)和单纯关节腔内注射富血小板血浆(单纯治疗组)治疗膝骨关节炎,结果显示两组均能起到减轻疼痛、改善功能的作用,但联合治疗组患者治疗后第 12 个月的膝关节疼痛 VAS 评分和 WOMAC 评分均低于单纯治疗组,可见联合软骨下骨内注射的远期疗效要优于单纯关节腔内注射。不少研究也发现,富血小板血浆能够在骨松质中被更充分地利用,从而能够更有效地修复软骨细胞,改善关节功能^[34-37]。Bellido 等^[38]研究发现作用于软骨下骨的细胞因子可以改善软骨的结构并防止软骨进一步损伤。正是骨小梁这种多孔结构为富血小板血浆注射提供了有利空间,使软骨下骨作为治疗靶点具有可行性。

5 总结与展望

尽管当前富血小板血浆的临床应用尚未确立统一的标准,但通过对临床经验的总结,仍能在某些方面获得有益的启示。例如,在富血小板血浆成分的选择上,

采用贫白细胞富血小板血浆可预防治疗过程中的炎症加剧,从而减轻短期内局部症状。同样,在注射方式上,超声引导下的穿刺技术能显著提升注射成功率,减少因穿刺失败引发的疼痛及不必要的软组织损伤。

针对软骨下骨松质注射,尽管其因辐射暴露及潜在的高损伤风险而不易被患者接受,但鉴于其直接作用于软骨下骨的优势,建议对于部分需行膝关节镜手术的患者,可在术中利用关节镜的直观视野辅助完成该注射,以避免透视检查带来的辐射风险。

在富血小板血浆的剂型与保存策略上,考虑到其使用特性,传统的单次采血制备、低温冷冻保存、活化后多次使用的方法已获得广泛认可。至于富血小板血浆中血小板的最佳浓度选择,当前尚缺少系统的、大样本的对照研究支持,因此只能把最佳浓度限定在一个相对较小的区间。为追求更佳的治疗效果,亟需更多更深入的临床试验来进一步明确和优化这一关键参数。

参考文献

- [1] 朱治龙,黄国鑫,艾金伟,等.全球膝关节骨性关节炎发病率和患病率分析与趋势预测[J].湖北医药学院学报,2023,42(6):647-654.
- [2] 叶恒力,贾朝旭,傅繁誉,等.国内膝关节骨性关节炎指南和共识的质量评价[J].中医正骨,2021,33(6):36-41.
- [3] CHRISTIN I S,MUTHUKANNAN H,KARUPPANAN S,et al. Clinical use of plasma protein from platelet in degenerative joint disease:a prospective study[J]. J Orthop Case Rep,2022,12(11):105-109.
- [4] SDEEK M,SABRY D,EL-SDEEK H,et al. Intra-articular injection of platelet rich plasma versus hyaluronic acid for moderate knee osteoarthritis: a prospective, double-blind randomized controlled trial on 189 patients with follow-up for three years[J]. Acta Orthop Belg,2021,87(4):729-734.
- [5] 胡坚伟,徐凌志.富血小板血浆关节腔注射治疗膝关节骨性关节炎的临床疗效[J].吉林医学,2023,44(6):1555-1557.
- [6] 张琰,赵方,丛宝华,等.自体富血小板血浆治疗老年膝关节骨性关节炎的临床疗效研究[J].中国实用医药,2024,19(6):52-55.
- [7] KOLASINSKI S L,NEOGI T,HOCHBERG M C,et al. 2019 American college of rheumatology/arthritis foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand,hip,and knee[J]. Arthritis Rheumatol,2020,72(2):220-233.
- [8] BANNURU R R,OSANI M C,VAYSBROT E E,et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee,hip,and polyarticular osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage,2019,27(11):1578-1589.
- [9] NGUYEN P A,PHAM T. Effects of platelet-rich plasma on human gingival fibroblast proliferation and migration in vitro[J]. J Appl Oral Sci,2018,26:e20180077.
- [10] EVERTS P A,VAN ERP A,DESIMONE A,et al. Platelet rich plasma in orthopedic surgical medicine[J]. Platelets,2021,32(2):163-174.
- [11] EVERTS P,ONISHI K,JAYARAM P,et al. Platelet-rich plasma:new performance understandings and therapeutic considerations in 2020[J]. Int J Mol Sci,2020,21(20):7794.
- [12] 房昕,郭金铭,刘品端.不同浓度富血小板血浆修复兔膝关节骨性关节炎软骨缺损的比较[J].中国组织工程研究,2021,25(35):5588-5593.
- [13] 孙云明,张团结,卢锦.不同血小板浓度的自体 PRP 治疗膝关节骨性关节炎的效果对比[J].当代医药论丛,2020,18(21):27-28.
- [14] 郭良平,杜中华,马小松,等.不同浓度富血小板血浆治疗早中期膝关节骨性关节炎的临床疗效研究[J].中国医学工程,2021,29(1):9-14.
- [15] 王一帆,李小峰,罗道明,等.不同浓度富血小板血浆治疗膝关节骨性关节炎临床疗效研究[J].陕西医学杂志,2018,47(9):1113-1118.
- [16] 殷文靖,徐正良,盛加根,等.去白细胞和富白细胞富血小板血浆对软骨细胞增殖迁移的作用[J].中华关节外科杂志(电子版),2016,10(6):618-623.
- [17] 潘磊,蔡东成,吴刚.乏白细胞富血小板血浆与富白细胞富血小板血浆对兔骨髓间充质干细胞增殖和成骨分化的影响[J].山东医药,2018,58(36):50-53.
- [18] MARTINO A D,BOFFA A,ANDRIOLO L,et al. Leukocyte-rich versus leukocyte-poor platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis: a double-blind randomized trial[J]. Am J Sports Med,2022,50(3):609-617.
- [19] ABBAS A,DU J T,DHOTAR H S. The effect of leukocyte concentration on platelet-rich plasma injections for knee osteoarthritis: a network meta-analysis[J]. J Bone Joint Surg Am,2022,104(6):559-570.
- [20] KIM J H,PARK Y B,HA C W,et al. Adverse reactions and clinical outcomes for leukocyte-poor versus leukocyte-rich platelet-rich plasma in knee osteoarthritis:a systematic review and meta-analysis[J]. Orthop J Sports Med,2021,9(6):941617004.
- [21] MAGALON J,VELIER M,FRANCOIS P,et al. Comment on “responders to platelet-rich plasma in osteoarthritis:a technical analysis”[J]. Biomed Res Int,2017:8620257.
- [22] DI NICOLA V. Degenerative osteoarthritis: a reversible chronic disease[J]. Regen Ther,2020,15:149-160.
- [23] TISCHER T,BODE G,BUHS M,et al. Platelet-rich plasma (PRP) as therapy for cartilage, tendon and muscle damage-German working group position statement[J]. J Exp Orthop,2020,7(1):64.
- [24] COLLINS T,ALEXANDER D,BARKATALI B. Platelet-rich plasma:a narrative review[J]. EFORT Open Rev,

2021,6(4):225-235.

- [25] KIKUCHI N, YOSHIOKA T, TANIGUCHI Y, et al. Optimization of leukocyte-poor platelet-rich plasma preparation: a validation study of leukocyte-poor platelet-rich plasma obtained using different preparer, storage, and activation methods[J]. *J Exp Orthop*, 2019, 6(1):24.
- [26] 杨丽娟, 胡燕, 吴雅娟, 等. 富血小板血浆采集制备及质量控制的回顾性分析[J]. *中国输血杂志*, 2023, 36(10):946-948.
- [27] 罗开云, 王淑君, 毛平平, 等. 不同保存方式对 PRP 相关生长因子影响的研究[J]. *临床输血与检验*, 2022, 24(1):70-73.
- [28] 武文, 马红霞, 黄象艳. 不同储存条件对单采富血小板血浆关键生长因子含量影响的实验研究[J]. *中国输血杂志*, 2023, 36(8):655-659.
- [29] 蔺锡桐, 刘加秀, 张树超. 富血小板血浆-80℃深低温短期保存后细胞因子的变化[J]. *精准医学杂志*, 2024, 39(3):232-235.
- [30] 许育兵, 刘广亚, 朱展鸿, 等. 超声引导下富血小板血浆注射对军事训练膝关节损伤的疗效分析[J]. *西北国防医学杂志*, 2018, 39(8):509-513.
- [31] HUGLE T, GEURTS J. What drives osteoarthritis-synovial versus subchondral bone pathology[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56(9):1461-1471.
- [32] STEWART H L, KAWCAK C E. The importance of subchondral bone in the pathophysiology of osteoarthritis[J]. *Front Vet Sci*, 2018, 5:178.
- [33] 苏柯, 白玉明, 王军, 等. 关节内联合松质骨内注射富血小板血浆治疗膝骨关节炎的临床观察[J]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2017, 11(5):471-476.
- [34] MEHEUX C J, MCCULLOCH P C, LINTNER D M, et al. Efficacy of intra-articular platelet-rich plasma injections in knee osteoarthritis: a systematic review[J]. *Arthroscopy*, 2016, 32(3):495-505.
- [35] MONCKEBERG J E, RAFOLS C, APABLAZA F, et al. Intra-articular administration of peripheral blood stem cells with platelet-rich plasma regenerated articular cartilage and improved clinical outcomes for knee chondral lesions[J]. *Knee*, 2019, 26(4):824-831.
- [36] MANCO A, GODERECCI R, RUGHETTI A, et al. Microfracture versus microfracture and platelet-rich plasma: arthroscopic treatment of knee chondral lesions. A two-year follow-up study[J]. *Joints*, 2016, 4(3):142-147.
- [37] BARMAN A, BANDYOPADHYAY D, MOHAKUD S, et al. Comparison of clinical outcome, cartilage turnover, and inflammatory activity following either intra-articular or a combination of intra-articular with intra-osseous platelet-rich plasma injections in osteoarthritis knee: a randomized, clinical trial[J]. *Injury*, 2023, 54(2):728-737.
- [38] BELLIDO M, LUGO L, ROMAN-BLAS J A, et al. Improving subchondral bone integrity reduces progression of cartilage damage in experimental osteoarthritis preceded by osteoporosis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2011, 19(10):1228-1236.

(收稿日期:2024-05-07)