

降钙素对兔膝骨关节炎发病过程中细胞因子及关节软骨细胞凋亡的试验研究

尤笑迎¹ 杨红梅²

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)03-0223-06

摘要: **目的** 探讨降钙素(CT)对兔膝骨关节炎发病过程中细胞因子及关节软骨细胞凋亡情况的影响。**方法** 将36只健康大白兔随机分为空白对照组(A组)、模型组(B组)和CT治疗组(C组),B、C两组采用改良Hulth法复制膝骨关节炎模型,A组除切开皮肤和关节腔外,不做其他处理,从术后第6周开始C组每天皮下注射CT 5u/kg, A、B组给与等量生理盐水皮下注射,连续注射20 d后处死动物。观察膝骨关节炎(KOA)发病过程中关节软骨病理组织学的变化,关节液中细胞因子IL-1、TNF- α 、NO的变化。关节软骨Ⅱ型胶原及基质金属蛋白酶-1(MMP-1)的变化,以及CT对上述指标的影响。**结果** 与A组相比, B组JP和Mankin's评分明显升高,关节软骨损伤明显加重,关节液中IL-1、TNF- α 、NO含量明显升高($P < 0.05$),关节软骨Ⅱ型胶原含量明显降低,MMP-1活性和软骨细胞凋亡百分数明显升高($P < 0.05$);与B组相比,C组关节液中IL-1、TNF- α 、NO含量明显降低($P < 0.05$),关节软骨损伤减轻、Ⅱ型胶原含量明显升高,MMP-1活性和软骨细胞凋亡百分数明显降低($P < 0.05$)。**结论** CT对KOA的治疗作用与细胞因子及细胞外基质合成与分解代谢失衡的恢复有关。**关键词:** 膝骨关节炎; 细胞因子; 凋亡; Ⅱ型胶原; MMP-1; 降钙素

The experimental research of the effects of calcitonin on cytokines and apoptosis of articular chondrocytes during the development of knee osteoarthritis in rabbits YOU Xiaoying¹, YANG Hongmei². ¹Department of Orthopedics, People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450003; ²Henan Medical College for Staff and Workers, China.

Corresponding author: YANG Hongmei, Email: yyd19982@163.com.

Abstract: Objective To explore the effects of calcitonin (CT) on cytokines and apoptosis of articular chondrocytes during the development of knee osteoarthritis in rabbits. **Methods** Thirty-six rabbits were randomly divided into 3 groups: normal group (group A), model group (group B), and CT treatment group (group C). The rabbits in group B and C were made into knee osteoarthritis by modified Hulth's method. The rabbits in group A were dealt with no procedure except the incision of skin and articular cavity. The rabbits in group C were administered with hypodermic injection of CT everyday (5 U/kg). The other rabbits were administered with normal saline injection. All rabbits were sacrificed after continuous treatment for 20 days. The pathology and apoptosis of articular cartilage, variation of cytokines IL-1, TNF- α , and NO in synovial fluid, collagen type II, and MMP-1, and the effect of CT, were observed. **Results** The JP and Mankin's scores of rabbits in group B were significantly higher than those in group A. The articular cartilage injury of rabbits in group B was also severer than that in group A. Meanwhile, the content of IL-1, TNF- α , and NO in synovial fluid significantly increased ($P < 0.05$). The content of collagen type II significantly decreased and MMP-1 activity and the percent of apoptotic articular chondrocytes significantly increased ($P < 0.05$). Comparing to group B, the content of IL-1, TNF- α , and NO in synovial fluid of rabbits significantly decreased ($P < 0.05$), the articular cartilage injury reduced and the content of collagen type II significantly increased, and MMP-1 activity and the percent of apoptotic articular chondrocytes significantly

基金项目: 郑州市科技发展计划:2007-15-44。

作者单位: 1. 郑州人民医院骨科(河南郑州,450003); 2. 河南职工医学院。

通讯作者: 杨红梅,教授,研究方向:骨与关节疾病,Email:yyd19982@163.com, Tel:13663715081

decreased ($P < 0.05$), in group C. **Conclusion** The efficacy of CT on KOA may be related to the recovery of the imbalance of both cytokines and synthesis-degradation of cartilage matrix.

Key words: Knee osteoarthritis; Cytokines; Apoptosis; Collagen II; MMP-1; Calcitonin

膝关节炎 (Knee Osteoarthritis, KOA) 是常见于中老年的膝关节慢性退行性疾病,以滑膜和关节软骨结构破坏和功能障碍为主要病理改变,研究发现其发生发展与白细胞介素-1 (IL-1)、肿瘤坏死因子 (TNF- α) 和一氧化氮 (NO) 的变化密切相关。降钙素 (Calcitonin, CT) 对骨关节炎 (Osteoarthritis, OA) 症状有明显的改善作用^[1,2]。本试验通过建立不稳定膝关节诱导骨关节炎模型,观察了 CT 对 KOA 发病过程中关节液中 IL-1、TNF- α 、NO 含量及关节软骨病理组织学和 II 型胶原及基质金属蛋白酶-1 (MMP-1) 表达的影响,从而探讨 CT 治疗 KOA 的作用机理。

1 材料和方法

1.1 材料

鳊鱼降钙素 (1ml:50U/支, H20050501, 北京诺华制药有限公司); 生物显微镜 (日本, Olympus); 分光光度计 (754 型, 上海菁华科技仪器有限公司); NO 检测试剂盒 (南京聚力生物医学工程研究所), II 型胶原、MMP-1 免疫组化试剂盒 (武汉博士德生物制剂有限公司), ELISA 检测试剂盒及 Tunell 检测试剂盒 (上海锐聪科技发展有限公司)。

1.2 模型制备及试验分组

4~6 月龄健康大耳白兔 36 只, 体重 2.5~3.0kg, 雌雄不限, 随机分为空白对照组 (A 组)、模型组 (B 组)、CT 治疗组 (C 组), 每组 12 只。B、C 两组采用改良 Hulth 法复制膝关节炎, 耳缘静脉缓慢推注 50% 乙醇 (5ml/kg) 进行麻醉, 左下肢膝关节及周围备皮、消毒, 取膝关节内侧入路, 切断内侧副韧带, 摘除内侧 1/3 半月板, 切断前交叉韧带, 避免损伤关节软骨, 缝合关节囊及皮肤, A 组除切开皮肤和关节腔外, 不做其他处理。术后连续 7d 青霉素 20 万 U 肌肉注射, 分笼饲养, 1 周后开始每天强迫活动 1 h, 连续 4 周, 从术后第 6 周开始 C 组每天皮下注射降钙素 5U/kg, A、B 组给与等量生理盐水皮下注射。

1.3 关节液的收集

试验结束后, 耳缘静脉空气栓塞处死动物, 立即切开关节囊, 先肉眼观察关节软骨、滑膜及关节液情况, 然后用 1mL 生理盐水冲洗关节腔, 收集关节液, 万方数据

3000r/min 离心 20min, 取上清液, -80℃ 保存备用。

1.4 软骨标本的制备

试验结束后, 耳缘静脉空气栓塞处死动物, 立即切开膝关节腔, 用锐利刀片切取股骨内髁关节软骨, 修成 0.5×0.5×0.5cm³, 经冰生理盐水冲洗后置入 4% 多聚甲醛液 (pH 7.4) 固定 72h, 15% 乙二胺四乙酸 (EDTA) 脱钙 12 周, 石蜡包埋, 常规切片备用。

1.5 检测指标

1.5.1 软骨组织大体形态观察

动物处死后, 打开关节腔, 观察膝关节关节囊、滑膜、关节软骨及关节液是否清澈, 按 Pelletier JP 标准进行评分^[3], 0 分: 关节面透明光整、色泽正常; 1 分: 关节面粗糙, 有小的裂隙且色泽灰暗; 2 分: 关节面糜烂, 软骨缺损深达软骨表层和中层; 3 分: 关节面有溃疡, 缺损深达软骨深层; 4 分: 软骨剥脱, 软骨下骨质暴露。

1.5.2 显微镜下观察

切片进行常规 HE (苏木素—伊红) 染色, 显微镜下观察软骨形态变化, 并参照 Mankin's 改良的关节软骨病理评分标准^[4]进行积分统计, 关节软骨病理评分标准见表 1。

表 1 骨关节炎组织病理学 Mankin 评分标准

观察项目	积分	观察项目	积分
I 结构		III 基质染色 (异染性)	
正常	0	正常	0
表层破坏、不规则	1	轻度减少	1
血管翳、表层不规则	2	中等减少	2
浅层裂隙形成达移行层	3	重度减少	3
裂隙深达辐射层	4	失染 (未着色)	4
裂隙深达放射带	5	IV 潮线完整性	
全层软骨缺损	6	完整	0
II 细胞		不完整	1
正常	0		
弥漫性细胞过多、紊乱	1		
细胞局限性增多、呈簇	2		
细胞减少	3		
总积分			0~14

1.5.3 关节液 IL-1、TNF- α 、NO 含量检测 关节液中 IL-1、TNF- α 含量检测采用双抗体夹心酶联免疫

吸附法 (ELISA), 严格按试剂盒说明书操作, 在 1450 nm 紫外光波下测 OD 值; NO 含量检测用硝酸还原酶法。

1.5.4 软骨组织 II 型胶原、MMP-1 蛋白表达情况检测

采用免疫组织化学染色法进行, 严格按试剂盒说明书进行操作, 用 PBS 代替一抗作为阴性对照, II 型胶原阳性表达为基质中呈现棕褐色, MMP-1 蛋白阳性表达结果为软骨细胞浆呈棕褐色或棕黄色颗粒, HPIAS-1000 高清晰彩色病理图像分析系统 (同济千屏) 测定阳性细胞的灰度值, 取每张切片均值为测量值。

1.5.5 软骨细胞凋亡情况检测

采用末端脱氧核苷酸转移酶介导的原位末端平移法 (Tunell) 法检测软骨细胞的凋亡情况, 严格按试剂盒说明书进行操作。光镜下以细胞核中出现棕黄色颗粒为阳性, 每张切片随机选取 5 个不重叠高倍视野, 计算阳性细胞百分数。

1.6 统计学处理

采用 SPSS11.0 统计软件包进行统计分析, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 表示, 用 t 检验; 大体

评分用秩和检验, 检验标准 $P < 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况

造模过程中, 动物良好无死亡, 术后膝关节感染 2 只, 均被淘汰, 列入观察的共 34 只, A 组 11 只, B 组 11 只, C 组 12 只, 其余动物试验期间健康状况良好。术后 3 ~ 5 d 膝关节肿胀较明显, 关节腔积液, 双后肢力量减低, 活动频次减少, 1 周后逐渐好转, B、C 组动物膝关节不稳, 有异常活动度, 4 周后膝关节畸形肿大, A 组关节外部结构正常, 无肿胀, 活动自如。

2.2 大体形态观察

A 组关节软骨半透明状, 外观呈蓝白色, 色泽明亮, 无裂纹及软化, 关节液清亮透明, 滑膜无增生; B 组关节软骨失去原有光泽, 表面粗糙, 呈灰黄色, 有软骨缺损, 尤以股骨内髁明显, 滑膜不同程度增生粘连, 关节液增多、混浊, 呈泡沫状; C 组关节软骨色泽变淡, 光泽度降低, 滑膜可见少量增生, 关节液略增多见图 1; 各组股骨髁软骨退变评分见表 2。

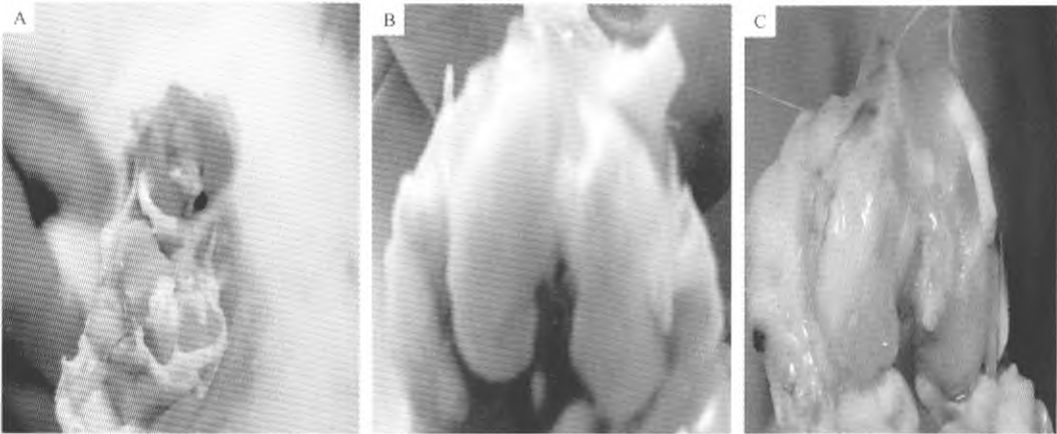


图 1 各组动物左下肢的大体形态观察

表 2 各组股骨髁软骨退变分级

组别	n	评分					总计
		0	1	2	3	4	
A 组	11	11	0	0	0	0	0
B 组	11	0	0	2	6	3	34 ^a
C 组	12	0	5	5	2	0	21 ^{a,b}

注: 与 A 组比较, $a P < 0.05$, 与 B 组比较, $b P < 0.05$ 。

2.3 光镜观察结果

A 组关节软骨 4 层结构清晰可辨, 软骨面平滑规整, 结构正常无裂隙, 软骨细胞排列整齐, 未见软骨细胞簇, 基质均匀, 潮线完整; B 组软骨表层变薄、粗糙, 裂隙较多, 有软骨细胞簇集现象, 潮线多不完整或消失; C 组软骨 4 层结构可辨, 软骨表面较规则、裂隙少, 软骨细胞排列较整齐, 潮线尚完整, 见图 2, Mankin 评分见表 3。

表 3 各组兔膝关节 Mankin 评分

组别	N	积分
A 组	11	1.18 $\pm$ 0.23
B 组	11	7.13 $\pm$ 2.12 ^a
C 组	12	3.48 $\pm$ 0.85 ^{a,b}

注: 与 A 组比较, $a P < 0.05$, 与 B 组比较, $b P < 0.05$ 。

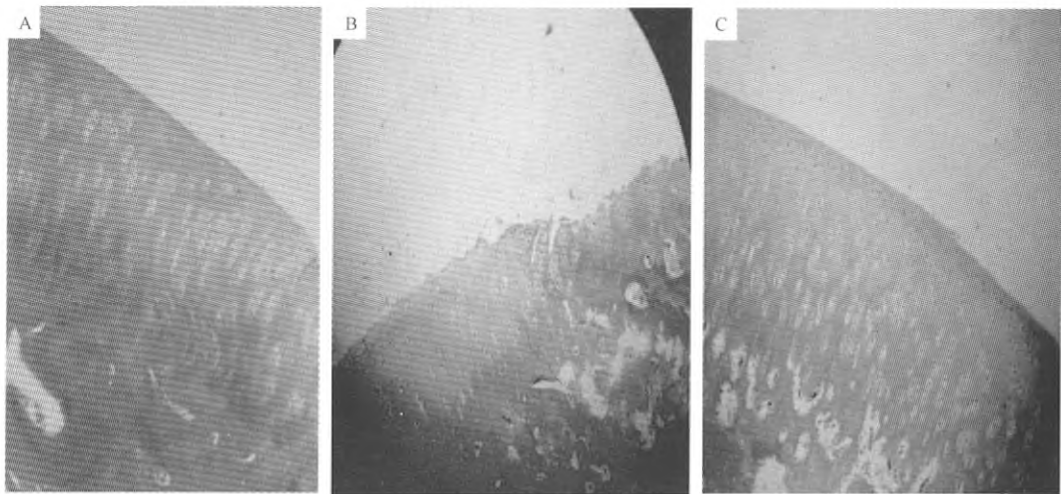


图 2 各组关节软骨光镜观察结果(HE ×200)

2.4 关节液 IL-1、TNF-α、NO 含量检测结果

关节液 IL-1、TNF-α、NO 含量检测结果见表 4。

表 4 各组关节液中 IL-1、TNF-α、NO 表达情况

组别	n	IL-1	TNF-α	NO(umol/L)
A 组	11	0.026 ± 0.005	0.006 ± 0.001	28.32 ± 6.13
B 组	11	6.93 ± 1.21 ^a	34.17 ± 8.10 ^a	46.34 ± 8.94 ^a
C 组	12	3.75 ± 1.08 ^{a,b}	16.72 ± 5.18 ^{a,b}	34.17 ± 6.56 ^{a,b}

注：与 A 组比较，a. $P < 0.05$ ，与 B 组比较，b. $P < 0.05$ 。

2.5 软骨组织 II 型胶原、MMP-1 蛋白表达情况检测结果

2.5.1 II 型胶原免疫组织化学染色结果

A 组关节软骨基质深染，主要分布于软骨的表层和中层，分布均匀，深层少有着色，吸光度值高于其他组，差异具有显著性($P < 0.05$)；B 组关节软骨基质染色很淡，表层有脱色现象，中层及中下层有少量着色；C 组关节软骨基质染色良好，着色主要分布于表层及中层，细胞簇周围出现深染，吸光度值高于 B

组，差异具有显著性($P < 0.05$)，见表 5。

2.5.2 MMP-1 蛋白表达情况检测结果

A 组仅表层软骨细胞内偶见 MMP-1 弱阳性表达；B 组软骨全层可见 MMP-1 呈棕黄色表达，C 组阳性表达介于前二者之间，见表 5。

表 5 各组软骨中 II 型胶原、MMP-1 表达情况

组别	n	II 型胶原	MMP-1
A 组	11	8.34 ± 2.17	143.21 ± 16.70
B 组	11	3.52 ± 1.81 ^a	217.08 ± 19.45 ^a
C 组	12	6.64 ± 2.56 ^b	183.27 ± 11.38 ^b

注：与 A 组比较，a. $P < 0.05$ ，与 B 组比较，b. $P < 0.05$ 。

2.6 软骨细胞凋亡情况检测结果

A 组偶见软骨细胞凋亡，B 组软骨全层可见大量凋亡的软骨细胞，C 组软骨细胞凋亡情况介于前两者之间。B 组软骨细胞凋亡细胞百分数($29.65 \pm 2.03\%$)明显高于 A 组($4.12 \pm 0.37\%$)和 C 组($8.32 \pm 1.62\%$)($P < 0.05$)，见图 3。

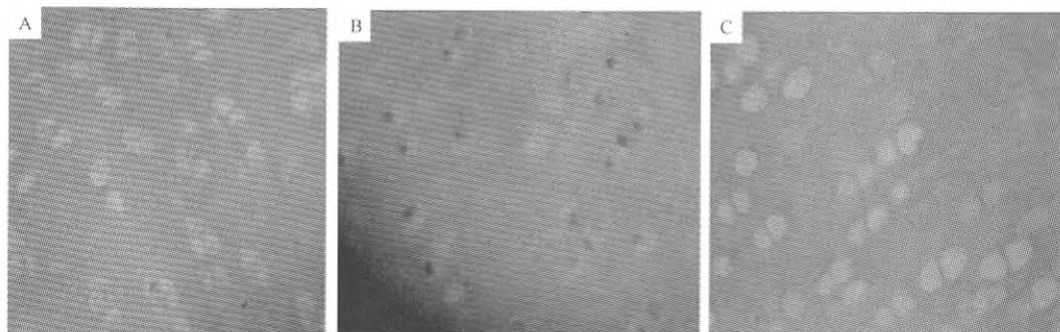


图 3 各组关节软骨细胞凋亡情况(Tunell 法 ×200)

3 讨论

关节软骨的退行性变及完整性破坏是膝关节骨关节炎
万方数据

炎最早最主要的病理改变，但其具体机制尚未完全
阐明，临床上也缺乏有效的治疗方法。关节软骨是
由维持其功能的基质和软骨细胞组成，软骨基质由

胶原(主要为 II 型胶原)、蛋白多糖和水组成。正常情况下,软骨基质的合成与降解保持着动态平衡,为软骨细胞提供稳定的生存环境,以保证其结构和功能的正常。现研究认为骨关节炎的发生主要与软骨细胞及其生活的微环境即软骨基质构成成分的改变有关,而软骨基质合成与降解的失平衡又与细胞因子的失平衡密切相关。

IL-1 是一种激素样多肽,是经典的炎症调节剂,具有多方面的作用。正常的滑膜细胞只产生微量的 IL-1, KOA 时滑膜组织和软骨细胞可通过自分泌作用合成大量的 IL-1, IL-1 可通过抑制透明软骨特征性 II、IX 型胶原蛋白的合成和促进软骨和滑膜组织金属蛋白酶、NO 的表达,而引发软骨基质的合成与分解代谢失调、促进软骨细胞凋亡,参与关节炎反应^[5]。TNF- α 是由单核巨噬细胞系统产生的一种肽类激素,是一种强有力的促炎症细胞因子,可协同白细胞介素参与炎症反应^[6], TNF- α 对软骨细胞作用与 IL-1 相类似,包括促进能降解基质的蛋白水解酶的产生,抑制软骨基质合成,两种细胞因子能产生强烈协同效应。有研究认为 TNF- α 推动急性炎症反应,而 IL-1 维持炎症和导致软骨腐蚀^[7]。NO 是一种广泛存在于生物体内的小分子生理介质,由一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)催化 L-精氨酸经过一系列反应而生成,可介导多种生理病理过程。研究表明在骨关节炎的发病过程中, IL-1 β 、TNF- α 等可增加软骨细胞和滑膜细胞诱导型一氧化氮合酶(iNOS)mRNA 表达,使 NOS 活性增强,NO 大量生成,NO 反过来又进一步促进炎症细胞因子释放,形成恶性循环,大量生成的 NO 一方面引起滑膜组织损伤和血管扩张,使血管壁的通透性增大而引起渗出,导致滑膜肿胀、充血及关节内炎性细胞渗出、关节腔积液,从而引起滑膜炎;另一方面增强基质金属蛋白酶(Matrix Metalloproteinase, MMPs)的活性和诱导软骨细胞凋亡,增加 II 型胶原降解,加重软骨损害^[8]。

本试验采用 Hulth 法复制动物 OA 模型,通过改变膝关节生物力学状态以诱导关节软骨退变,建立骨关节炎模型,通过 Pelletier JP 软骨组织大体评分和改良的 Mankin's 关节软骨病理评分进行严格评价,发现与空白对照组(A 组)相比较,模型组(B 组)JP 和 Mankin's 评分明显升高,而此两种评分是反映骨关节炎病变严重程度的定量分析方法,病变越重,分值越大,积分越高,说明软骨损伤越严重,因此该试验结果表明 B 组动物膝关节软骨破坏严重,

万方数据

同时关节液中 IL-1、TNF- α 、NO 含量明显升高($P < 0.05$),关节软骨 II 型胶原含量明显降低, MMP-1 活性和软骨细胞凋亡百分数明显升高($P < 0.05$),说明本试验 KOA 动物模型复制成功,且在 KOA 发病过程中细胞因子的失衡、MMP-1 的释放及 II 型胶原的降解发挥着重要作用。

降钙素(Calcitonin, CT)是一种抗骨重吸收药物,长期以来一直用于治疗骨质疏松症,且证实了其治疗骨量减少疾病的有效性和安全性^[9,10],研究证实,CT 可影响 OA 关节损伤的进程^[11]。本研究发现, C 组动物经过 CT 治疗后,与 B 组比较 JP 评分和 Mankin's 评分明显降低,软骨损伤明显减轻,提示 CT 对 KOA 具有治疗作用,可减轻关节软骨的损伤。同时发现,与 B 组相比,关节液中 IL-1、TNF- α 、NO 含量明显降低($P < 0.05$),关节软骨 II 型胶原含量明显升高, MMP-1 活性和软骨细胞凋亡百分数明显降低($P < 0.05$),说明在 CT 治疗 KOA 过程中细胞因子、软骨基质的合成与降解失衡有所恢复,软骨损伤有所减轻,至于 CT 与机体的细胞因子系统间的关系,是由于 CT 的抗骨重吸收作用,保护了软骨细胞,从而使软骨细胞分泌合成的 IL-1、TNF- α 、NO 减少,还是因为首先减少了 IL-1、TNF- α 和 NO 的量,从而对软骨细胞和滑膜细胞起到了保护作用,或者二者兼而有之,以及具体的信号转导途径,有待进一步的研究。

【参 考 文 献】

- [1] Sondergaard BC, Wulfy H, Henriksen K, et al. Calcitonin directly attenuates collagen type II degradation by inhibition of matrix metallo-proteinase expression and activity in articular chondrocytes. 10th World Congress on Osteoarthritis, 2006.
 - [2] Hellio MP, Peschard MJ, Cohen C, et al. Calcitonin inhibits phospholipase A2 and collagenase activity of human osteoarthritic chondrocytes. Osteoarthritis Cartilage, 1997, 5: 121-128.
 - [3] Pelletier JP, Jovanovic D, Fernandes JC, et al. Reduced progression of experimental osteoarthritis *in vivo* by selective inhibition of inducible nitric oxide synthase. Arthritis Rheum, 1998, 41: 1275.
 - [4] Mankin HJ, Dorfman H, Lippiello L, et al. Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteoarthritic human hips. II. Correlation of morphology with biochemical and metabolic data. J Bone Joint Surg, 1971, 53(3): 523-531.
 - [5] Lei GH, Gao SHG, Li KH, et al. Correlation of substance P and interleukin-1beta with pathogenesis of human osteoarthritis. J C R Tissue Engineering Research, 2008, 12(37): 7237-7240.
- 雷光华,高曙光,李康华,等. P 物质与白细胞介素-1 β 在膝骨关节炎发病中的作用及其相关性. 中国组织工程研究与临床

- 康复,2008,12(37):7237-7240.
- [6] Lin MN, Liu XX. Synergistic effect of cytokines in Osteoarthritis. Journal of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, 2006,16(2):69-70.
- 林木南,刘献祥. 骨关节炎中细胞因子的协同效应. 福建中医学院学报,2006,16(2):69-70.
- [7] Van den Berg WB. Anti-cytokine therapy in chronic destructive arthritis. Arthritis Res. 2001. 3:18-26.
- [8] Karan A, karan MA, Vural P, et al. Synovial Fluid nitric oxide levels in patients with knee osteoarthritis. Clin Rheumatol,2003, 22(6):397-399.
- [9] Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VI. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev,2002,23(4):540-551.
- [10] Tanko LB, Bagger YZ, Alexandersen P, et al. Safety and efficacy of a novel salmon calcitonin (SCT) technology-based oral formulation in healthy postmenopausal women: acute and 3-month effects on bio-markers of bone turnover. J Bone Miner Res,2004, 19(9):1531-1538.
- [11] Hajjaji H, Williams JM, Devogelaer JP, et al. Treatment with calcitonin prevents the net loss of collagen, hyaluronan and proteoglycan aggregates from cartilage in the early stages of canine experimental osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage,2004, 12:904-911.

(收稿日期:2011-01-08)

降钙素对兔膝关节炎发病过程中细胞因子及关节软骨细胞凋亡的 试验研究

作者: 尤笑迎, 杨红梅, YOU Xiaoying, YANG Hongmei
作者单位: 尤笑迎, YOU Xiaoying(郑州人民医院骨科(河南郑州, 450003)), 杨红梅, YANG Hongmei(河南职工医学院)
刊名: 中国骨质疏松杂志 
英文刊名: Chinese Journal of Osteoporosis
年, 卷(期): 2012, 18(3)

本文读者也读过(10条)

1. 尤笑迎, You Xiaoying 降钙素对兔膝骨性关节炎关节软骨细胞凋亡及NO含量的影响[期刊论文]-陕西医学杂志2012, 41(3)
2. 赵敬河, 杨秋云, 王冰, Zhao Jing-he, Yang Qiu-yun, Wang Bing 骨关节炎时内源性细胞因子及基质金属蛋白酶抑制因子1对关节软骨的影响[期刊论文]-中国组织工程研究2012, 16(15)
3. 赵明, 冯刚 关节软骨退行性变的细胞治疗研究进展[期刊论文]-四川医学2012, 33(5)
4. 孙天威, 安荣泽, 史可中, 刘毅, 杨效宁, 李青 MMP-7在骨关节炎中的表达[期刊论文]-贵州医药2002, 26(2)
5. 李强, 唐际存, 王锐英, 贝朝涌, 辛林伟, 茹嘉, 肖荣驰, Li Qiang, Tang Ji-cun, Wang Rui-ying, Bei Chao-yong, Xin Lin-wei, Ru Jia, Xiao Rong-chi 创伤性关节炎软骨中基质金属蛋白酶13及组织特异性抑制剂1的表达[期刊论文]-中国组织工程研究2012, 16(4)
6. 我国骨关节炎病人突增至1.2亿, 堪忧[期刊论文]-求医问药2012(2)
7. 黄海凤, 邓小戈, HUANG Haifeng, DENG Xiaoge 绝经后女性2型糖尿病患者骨密度影响因素的因子分析[期刊论文]-中国骨质疏松杂志2012, 18(6)
8. 熊林波, 张弛, 谢羽婕, 胥方元 白细胞介素家族与骨关节炎相关性研究[期刊论文]-西南军医2011, 13(6)
9. 许可, 马信龙, 张园, 王志钢, 张义修, Xu Ke, Ma Xin-long, Zhang Yuan, Wang Zhi-gang, Zhang Yi-xiu 异常应力条件下关节软骨的变化[期刊论文]-中国组织工程研究与临床康复2010, 14(46)
10. 詹荔琼, 党娜, 高美钦, 倪国新, Zhan Li-qiong, Dang Na, Gao Mei-qin, Ni Guo-xin 大鼠膝关节软骨与不同强度跑台运动的影响[期刊论文]-中国组织工程研究2012, 16(20)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201203008.aspx