

· 论著 ·

OA患者关节液 uPA 和 MMP-3, 9, 13, 14 的表达水平与关节功能的相关性研究

王维山^{1,2} 史晨辉^{1,2} 李长俊¹ 张振东¹ 陈安民² 郭风劲^{2*}

1. 新疆石河子大学医学院附属医院骨科, 新疆 石河子 832008

2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院骨科, 武汉 430030

中图分类号: R684.3 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2014) 06-0602-05

摘要: 目的 检测 OA 患者关节液中 uPA 和 MMP-3, 9, 13, 14 的含量, 探讨其与 OA 关节功能、疼痛评分之间的相关性。方法 收集 2007 年 8 月~2010 年 12 月在我院住院行关节镜诊治的膝 OA 患者关节液标本 228 份, 应用 ELISA 法检测标本中 uPA 和 MMP-3, 9, 13, 14 水平, 采用 spearman 相关分析探讨 uPA、MMP-3、MMP-9、MMP-13、MMP-14 之间的相关关系, 以及它们与关节功能评分(LKSS)、疼痛评分(VAS)之间的相关性。结果 膝 OA 患者关节液中各个降解酶的表达水平分别为 uPA(289.16 ± 185.35 ng/mL)、MMP-3(1041.65 ± 657.51 ng/mL)、MMP-9(41.37 ± 28.82 ng/mL)、MMP-13(176.69 ± 90.17 ng/mL)、MMP-14(2.73 ± 1.31 ng/mL); 患者住院时 Lysholm 评分为(50.56 ± 20.28 分), VAS 评分为(6.51 ± 1.43 分)。spearman 相关分析显示 uPA 与 MMP-3、uPA 与 MMP-13、MMP-3 与 MMP-13 表达水平均呈正相关($r=0.695, 0.719, 0.713, P<0.01$), uPA、MMP-9、MMP-14 表达水平无相关关系($P>0.05$)。uPA、MMP-3 和 MMP-13 均与关节功能评分呈现正相关关系($r=0.574, 0.616, 0.691, P<0.01$), MMP-9 和 MMP-14 与关节功能评分之间无相关关系, uPA、MMP-3, 9, 13, 14 与 VAS 评分均呈现正相关关系($r=0.361, 0.417, 0.136, 0.514, 0.156, P<0.05$)。结论 在诸多基质降解酶系中, uPA、MMP-3 和 MMP-13 的表达与膝 OA 临床症状较为密切, 尤其是 uPA 和 MMP-13 的作用更加显著, 研究 uPA 和 MMP-13 在 OA 病理变化中的分子机制, 可望为 OA 的诊治提供新的思路。

关键词: 骨关节炎; 尿激酶型纤溶酶原激活物; 基质金属蛋白酶; 关节功能

Correlation study between the expression of uPA, and MMP-3, 9, 13, and 14 in the synovial fluid and the joint function in patients with osteoarthritis

WANG Weishan^{1,2}, SHI Chenhui^{1,2}, LI Changjun¹, ZHANG Zhendong¹, CHEN Anmin², GUO Fengjin²

1. Department of Orthopedics, Medical College of Shihezi University, Shihezi 832008

2. Department of Orthopedics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author: GUO Fengjin, Email: fjguo@tjh.tjmu.edu.cn

Abstract: Objective To detect the expression of uPA and MMP-3, 9, 13, and 14 in the synovial fluid in patients with osteoarthritis (OA), and to explore the possible correlation among the expression level, the joint function, and the joint pain level.

Methods From August 2007 to December 2010, 228 joint fluid samples were collected from the OA patients, who underwent arthroscopy treatment in our hospital. The expression of uPA and MMP-3, 9, 13, and 14 was determined using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The joint function score was assessed according to the Lysholm system. The joint pain score was assessed using the VAS. The possible correlation among them was analyzed using the Spearman correlative analysis. **Results** The expression level of uPA, MMP-3, MMP-9, MMP-13, and MMP-14 was 289.16 ± 185.35 ng/mL, 1041.65 ± 657.51 ng/mL, 41.37 ± 28.82 ng/mL, 176.69 ± 90.17 ng/mL, and 2.73 ± 1.31 ng/mL, respectively. The Lysholm score (LKSS) was 50.56 ± 20.28, and the VAS score was 6.51 ± 1.43. According to the spearman correlative analyzing results, the positive correlation among

基金项目: 国家自然科学基金资助课题(81160225, 81260453, 81360451); 兵团医药卫生基金(2013BA020); 兵团国际交流与合作专项基金(2012BC002, 2011BC004)

* 通讯作者: 郭风劲, fjguo@tjh.tjmu.edu.cn

the expression of uPA, MMP-3, and MMP-13 was observed ($r = 0.695, 0.719, \text{ and } 0.713; P < 0.01$), while no correlation among the expression of uPA, MMP-9, and MMP-14 was observed ($P > 0.05$). The expression of uPA, MMP-3, and MMP-13 was positively correlated with LKSS ($r = 0.574, 0.616, \text{ and } 0.691; P < 0.01$). No correlation between the expression of uPA, MMP-9, and MMP-14 and LKSS was observed. The expression of uPA, MMP-3, 9, 13, and 14 was positively correlated with VAS ($r = 0.361, 0.417, 0.136, 0.514, \text{ and } 0.156; P < 0.05$). **Conclusion** The expression of uPA, MMP-3 and MMP-13, especially the expression of uPA and MMP-13, in the synovial fluid is significant correlated with the clinical symptoms in OA. The study of the molecular mechanism of uPA and MMP-13 in the pathological change in OA may provide a new way for the diagnosis and treatment of OA.

Key words: Osteoarthritis; Urokinase-type plasminogen activator; Matrix metalloproteinases; Joint function

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种患病率随年龄显著增加的渐进性退行性关节病变, 与患者年龄、体重、炎症、外伤、遗传等因素密切相关。研究表明其基本的病理变化是内外因素变化导致关节滑膜组织、软骨组织和软骨下骨异常代谢并释放多种蛋白酶, 从而引发软骨基质中蛋白聚糖与胶原纤维网络的降解, 最终导致进行性的骨与软骨破坏。目前, 尿激酶型纤溶酶原激活物 (urokinase-type plasminogen activator, uPA) 和基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 对关节软骨的降解作用受到了人们广泛的关注。我们的前期研究表明, uPA 可促进关节软骨的快速退变, 机制可能是通过激活 pro-MMP 后共同作用促进软骨基质降解的结果, 通过对 OA 滑膜组织、软骨组织中 uPA 和 MMP-3 的表达进行了检测, 结果显示二者表达较健康人群显著增高。但目前有关关节液中蛋白降解酶的表达水平及其与关节功能的相关关系较少, 本次研究应用 ELISA 检测 OA 患者关节液中多种降解酶的表达水平, 通过与患者关节功能评分进行相关分析, 以期对关节软骨降解的机理研究有所帮助, 为 OA 的诊治提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 病例选择

选取 2007 年 8 月 ~ 2010 年 12 月在石河子大学医学院附属医院住院行关节镜诊治的 OA 患者, 诊断符合中华医学会骨科学分会 2007 年颁布的骨关节炎诊治指南中 OA 的诊断标准^[1], 并经过关节镜术中证实软骨退变。入选患者共 228 例, 其中男性 96 例, 女性 132 例, 年龄 39 ~ 78 岁, 平均 63.7 岁, 病程 8 月 ~ 22 年, 平均 10.7 年。所有患者在留取关节液样本前 1 个月内未应用任何药物, 1 年内无关节穿刺治疗及关节内用药史。

1.2 排除标准

①有关节滑膜炎者, 有关节创伤者, 有关节内

手术病史者; ②患有肿瘤、糖尿病及其他代谢性疾病者; ③诊断或者疑似为风湿、类风湿性关节炎等自身免疫性疾病的患者; ④妊娠及哺乳期间的妇女。

1.3 主要试剂与仪器

uPA, MMP-3, MMP-9 ELISA 试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司, MMP-13, MMP-14 ELISA 试剂盒购自美国 Abcam 公司。酶标仪型号: 美国 Bio-Tek 公司 ELx800 型全自动酶标仪。

1.4 实验方法

对所有入选受试对象在手术开始前无菌条件下抽取膝关节液大于 1 mL, 置无菌塑料离心管中, 10 min 内常温 4000 r/min 下离心 5 min, 然后取上清液置 EP 管, 编号后保存于 -80 °C 冰箱中待测。检测方法按照试剂盒所述进行检测, 后置酶标仪获得 OD 值, 根据标准曲线计算各个样本中所检测指标的数值。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件包对数据进行统计学处理, 数据采用“均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$)”表示, 样本都采用 Kolmogorov-Smirnov 的正态性检验, 各指标间相关性采用 pearson 分析, 检验水准为 0.05。

2 结果

2.1 检测结果

所有指标检测结果见表 1, 另外在入院时对患者的膝关节功能采用 Lysholm 膝关节评分系统^[2] (Lysholm knee score, LKSS) 进行评分; 膝关节疼痛采用视觉模拟评分法^[3] (visual analogous scale, VAS), 结果见表 1。

2.2 各检测指标相关性分析

根据 spearman 相关分析结果可见, uPA 与 MMP-3、uPA 与 MMP-13、MMP-3 与 MMP-13 表达水平均呈显著性正相关关系, 相关系数分别是 $r = 0.695, r = 0.719, r = 0.713, P$ 值均小于 0.01; 而 uPA、MMP-9、MMP-14 表达水平相互之间无任何相

表1 患者关节液中 uPA、MMP-3,9,13,14 含量及 LKSS、VAS(x±s)

Table 1 The expression of uPA, MMP-3, 9, 13, and 14 and the score of LKSS and VAS (x±s)

指标	结果	单位
uPA	289.16 ± 185.35	ng/mL
MMP-3	1041.65 ± 657.51	ng/mL
MMP-9	41.37 ± 28.82	ng/mL
MMP-13	176.69 ± 90.17	ng/mL
MMP-14	2.73 ± 1.31	ng/mL
LKSS	50.56 ± 20.28	分
VAS	6.51 ± 1.43	分

关关系。另外 uPA、MMP-3 和 MMP-13 均与关节功能评分呈现正相关关系,相关系数分别为 $r=0.574$, $r=0.616$, $r=0.691$, P 均小于 0.01。uPA、MMP-3, MMP-9, MMP-13, MMP-14 等均与 VAS 评分均呈现正相关关系相关系数分别为 $r=0.361$, $r=0.417$, $r=0.136$, $r=0.514$, $r=0.156$, 其中 uPA、MMP-3、MMP-13 和 VAS 评分呈显著正相关, P 均小于 0.01, 具体结果见表 2 及图 1。

表2 各检测指标之间相关关系

Table 2 Correlation among the expression of uPA, MMP-3, 9, 13, and 14, LKSS, and VAS

项目		uPA	MMP-3	MMP-13	MMP-9	MMP-14	VAS	LKSS 评分
uPA	相关系数	1.000	0.695 **	0.719 **	0.064	0.117	0.361 **	0.574 **
	Sig. (双侧)	.	0.000	0.000	0.340	0.077	0.000	0.000
MMP-3	相关系数	0.695 **	1.000	0.713 **	0.070	0.008	0.417 **	0.616 **
	Sig. (双侧)	0.000	.	0.000	0.295	0.900	0.000	0.000
MMP-13	相关系数	0.719 **	0.713 **	1.000	0.101	0.050	0.514 **	0.691 **
	Sig. (双侧)	0.000	0.000	.	0.129	0.450	0.000	0.000
MMP-9	相关系数	0.064	-0.070	-0.101	1.000	0.027	0.136 *	0.048
	Sig. (双侧)	0.340	0.295	0.129	.	0.682	0.040	0.469
MMP-14	相关系数	0.117	-0.008	-0.050	0.027	1.000	0.156 *	0.004
	Sig. (双侧)	0.077	0.900	0.450	0.682	.	0.018	0.956
VAS	相关系数	0.361 **	0.417 **	0.514 **	0.136 *	0.156 *	1.000	0.423 **
	Sig. (双侧)	0.000	0.000	0.000	0.040	0.018	.	0.000
lys 评分	相关系数	0.574 **	0.616 **	0.691 **	0.048	0.004	0.423 **	1.000
	Sig. (双侧)	0.000	0.000	0.000	0.469	0.956	0.000	.

注: ** 在置信度(双侧)为 0.01 时,相关性是显著的; * 在置信度(双侧)为 0.05 时,相关性是显著的

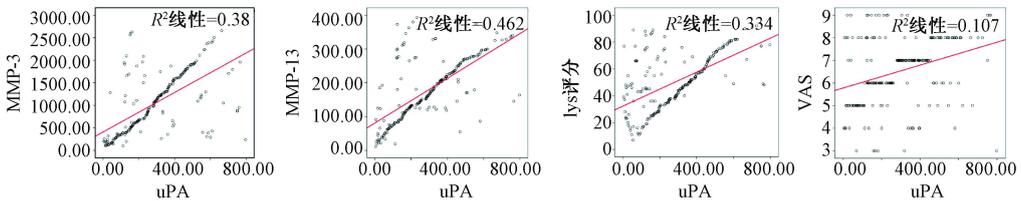


图1 uPA 与 MMP-3/MMP-13/LKSS/VAS 之间的相关关系图

Fig. 1 Positive correlation between uPA and MMP-3/MMP-13/LKSS/VAS in OA patients

3 讨论

随着国内外对 OA 病因学及发病机制的深入研究,目前绝大多数学者认为软骨退变的病理变化过程中蛋白降解酶起着至关重要的作用。在众多蛋白降解酶系中, MMPs 发挥着极其重要的作用,尤其 MMP-3 和 MMP-13,在软骨细胞外基质降解初始阶段和病变后期起着决定性的作用^[4,6]。近期也有充分的证据表明, MMP-9 和 MMP-14 也积极参与炎性关节及软骨降解的病变过程,其在 OA 患者关节液的表达水平与软骨及软骨下骨损伤程度密切相

关^[6,7]。关节滑液作为软骨组织营养的供给源,在软骨的生理代谢及病理变化中的作用极其重要。当滑膜及软骨组织分泌的细胞因子和蛋白降解酶等物质释放入关节液后,他们之间可相互作用并引发阶联放大效应,进而促进软骨降解,例如关节液中的微量 uPA 就可激活无活性的 Pro-MMP-3,使得后者的软骨降解能力提高 20 倍以上。基于近年来的文献报道及本研究组前期的实验结果^[8-10],我们提出了软骨退变的基本病理变化:在软骨及滑膜收到内外因素的刺激后,即可分泌 uPA、Pro-MMPs 及细胞因子,并释放入关节液中,尽管这些降解酶可被其抑制

剂抑制,但当刺激持续存在时,软骨组织的降解可能大于合成作用,从而诱发软骨组织开始退变。软骨退变病理过程中蛋白降解酶、软骨组织及关节滑液之间相互作用关系见软骨退变模式图2。

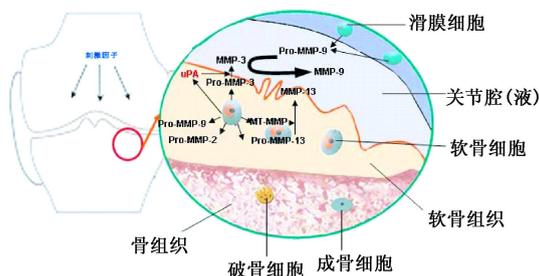


图2 软骨降解酶系相互作用模式图:软骨细胞在刺激因素的作用下,分泌大量uPA及Pro-MMPs,其中Pro-MMP-3在uPA磷酸化后变为有活性的MMP-3,Pro-MMP-13在MT-MMP的作用下变为活性的MMP-13,MMP-3和MMP-13又可激活由软骨细胞和滑膜细胞分泌的Pro-MMP-9为活性的MMP-9,活性MMPs共同作用导致软骨组织的降解

Fig. 2 The interaction among the cartilage degenerative enzymes; the chondrocytes can secrete large amounts of uPAs and Pro-MMPs with the stimulation of various factors. During this process, Pro-MMP-3 can be activated to MMP-3 after the phosphorylation of uPA. The Pro-MMP-13 can be transferred to MMP-13 with the function of MT-MMP. At the same time, MMP-3 and MMP-13 both can activate Pro-MMP-9, which is secreted by the chondrocytes and the synovial cells, to the functional MMP-9. Finally, the activated MMPs work together to initiate the degeneration of the cartilage

由滑膜及软骨组织分泌的各类代谢产物均进入关节液,在关节液中经过一定的代谢变化进而发挥其特定的生理病理作用,因此检测关节液中蛋白降解酶的含量从而间接判断软骨组织的代谢情况已在临床及实验室广泛开展。国内外大量的文献表明^[10-12],OA关节液中MMP-3、MMP-9、MMP-13的表达均增高,而且与关节退变程度相关,但是关于关节液中uPA和MMP-14的表达情况鲜有报道,尤其是各种降解酶之间的相关关系尚未见研究。本研究检测了228例OA患者关节液中uPA、MMP-3、MMP-9、MMP-13和MMP-14的表达水平,并对它们之间的相关性以及与患者临床症状之间的关系进行统计分析,结果显示在OA患者关节滑液中uPA、MMP-3、MMP-9、MMP-13和MMP-14的表达均较高,其中uPA、MMP-3和MMP-13的表达相互呈现显著正相关关系,而且与患者的关节功能评分、关节疼痛评分显著相关。我们前期通过设置对照研究发

现,OA患者关节液MMP-3、均显著高于对照组健康人群,其中MMP-3水平与OA病变程度呈正相关,本次研究结果与此一致。Kim等^[13]通过研究OA和RA患者关节液中uPA及MMPs差异表达水平发现,MMP-9和MMP-13在OA和RA关节液中均显著增高,且呈现显著正相关,而uPA表达在RA中与MMP-13的相关性明显,在OA中两者之间的相关性无明显差异,这与我们的研究结果有一定差异,究其原因可能与患者的病变程度有关,对此我们将在后期研究中加大样本量,并根据患者病情分期分组进行深入研究,以期取得合理的实验结果。

目前已有较多文献证实uPA在软骨退变中发挥着始动因子的作用^[14,15],是整个MMPs激活途径的关键分子。在敲除uPA基因的小鼠行蛋白诱导性关节炎模型^[16]中显示关节炎病变程度明显滞后,且软骨程度显著低于野生型小鼠。而应用uPA抑制剂后发现^[17],通过外源性uPA诱导软骨退变的模型只有不到一半的成功,而无使用抑制剂的动物均发生了软骨退变。我们前期通过向兔关节注射外源性uPA发现,其可快速诱导软骨降解过程,其周期明显短于其他蛋白酶的作用过程^[18]。由于uPA主要作用底物为Pro-MMP-3,因此其在OA病变过程中可能与MMP-3的关系更加密切,另外uPA也参与了Pro-MMP-13的活化过程,在OA病变早期即发挥重要作用,本研究也证实uPA与MMP-3和MMP-13在关节液中的表达显著相关,随着患者临床症状的加重而增高,提示uPA与MMP-3和MMP-13之间相互作用,共同参与OA的病理变化过程。因此深入研究uPA和MMPs的关系,有助于揭示OA病变的分子机制。

【参考文献】

- [1] Chinese Orthopaedic Association. The Guide on Diagnosis and Treatment of osteoarthritis. Chinese Journal of Orthopaedics, 2007,10(10):793-796.
- [2] Lysholm J, Gillquist J. Evaluation of knee ligament surgery results with special emphasis on use of a scoring scale. Am J Sports Med,1982,10(3):150-154.
- [3] Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, et al. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain). Arthritis Care Res (Hoboken),2011,63(11):240-252.
- [4] Burrage PS, Mix KS, Brinckerhoff V. Matrix metalloproteinases: role in arthritis. Front Biosci,2006,11:529-543.
- [5] Knapinska A, Fields GB. Chemical biology for understanding matrix metalloproteinase function. ChemBiochem,2012,13(14):2002-2020.

- 2009, 25(06):28-31.
- Gao L, Li XD, Liu D, et al. Effect of passive movement and Xiangdan compound on the structure of gastrocnemius muscle and tibia in denervated rats [J]. Journal of Shandong Institute of Physical Education and Sports, 2009, 25(06):28-31.
- [13] 李舜, 王润妹, 刘小兰. 运动疗法对废用性骨质疏松症患者局部骨密度的影响[J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(15):110-111. Li S, Wang RM, Liu XL. Effect of Exercise therapy on disuse bone density in Patients with disuse osteoporosis [J]. Chinese Journal of Modern Drug Application, 2009, 3(15):110-111.
- [14] 潘孝贵, 高润. 去神经大鼠骨小梁结构变化及被动运动的逆转作用[J]. 中国临床康复, 2005, 9(4):182-183. Pan XG, Gao R. Changes of trabecular bone microarchitecture in denervated rats and reversion effects of passive movement [J]. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation, 2005, 9(4):182-183.
- [15] 何海浪. 骨代谢指标在抗骨质疏松治疗中的变化研究[D]. 暨南大学, 2012. He HL. The study on variation of bone metabolism index during the process of anti-osteoporosis treatment [D]. Jinan University, 2012.
- [16] 程群, 章振林. 骨转换生化指标的临床应用价值[J]. 药品评价, 2012, 9(13):41-44. Chen Q, Zhang ZL. Clinical application of biochemical markers for bone turnover [J]. Drug Evaluation, 2012, 9(13):41-44.
- [17] 曾芳馨, 熊中云. 抗酒石酸酸性磷酸酶与骨代谢[J]. 华西医学, 2005, 20(3):545. Zeng FX, Xiong ZY. Tartrate resistant acid phosphatase and bone metabolism [J]. West China Medical Journal, 2005, 20(3):545.
- [18] 向青, 苏楠, 刘忠厚, 等. 第二代骨吸收生化标志物——血清抗酒石酸酸性磷酸酶 5b 的临床研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2002, 04:54-55 + 59. Xiang Q, Su N, Liu ZH, et al. Clinical study on bone resorption biochemical marker of second generation-serum tartrate-resistant acid phosphatase (TRACP) 5b [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2002, 04:54-59.
- (收稿日期: 2013-10-21, 修回日期: 2014-03-16)

(上接第 605 页)

- [6] Wang X, Li KF, Adams E, et al. Matrix metalloproteinase inhibitors: a review on bioanalytical methods, pharmacokinetics and metabolism. Curr Drug Metab, 2011, 12(4):395-410.
- [7] Bian Q, Wang YJ, Liu SF, et al. Osteoarthritis: genetic factors, animal models, mechanisms, and therapies. Front Biosci, 2012, 4:74-100.
- [8] Zhang J, Wang WS, Dong JB, et al. The expression and significance of MT1-MMP in the synovium of knee joint of patients with osteoarthritis. Acta Univ Med Nanjing, 2013, 33(4):494-497.
- [9] Kim KS, Lee YA, Choi HM, et al. Implication of MMP-9 and urokinase plasminogen activator (uPA) in the activation of pro-matrix metalloproteinase (MMP)-13. Rheumatol Int, 2012, 32(10):3069-3075.
- [10] Dreier R, Grassel S, Fuchs S, et al. Pro-MMP-9 is a specific macrophage product and is activated by osteoarthritic chondrocytes via MMP-3 or a MT1-MMP/MMP-13 cascade. Exp Cell Res, 2004, 297(2):303-312.
- [11] Zhu HH, Xu DW, Huang W, et al. correlation between mmp-3 levels in blood and synovial fluid and the severity of knee osteoarthritis. Chin J Osteoporos, 2013, 19(3):203-206.
- [12] Jiang TJ. Detection of levels of serum and knee synovial fluid MMP-9 and TNF- α in patients with osteoarthritis and its clinical significance. Medical Journal of National Defending Forces in Southwest China, 2009, 19(4):380-382.
- [13] Kim KS, Lee YA, Choi HM, et al. Implication of MMP-9 and urokinase plasminogen activator (uPA) in the activation of pro-matrix metalloproteinase (MMP)-13. Rheumatol Int, 2012, 32(10):3069-3075.
- [14] Van Wart HE, Birkedal HH. The cysteine switch: a principle of regulation of metalloproteinase activity with potential applicability to the entire matrix metalloproteinase gene family [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1990, 87(14):5578-5582.
- [15] Busso N, Peclat V, So A, et al. Plasminogen activation in synovial tissues: differences between normal, osteoarthritis, and rheumatoid arthritis joints. Ann Rheum Dis, 1997, 56(9):550-557.
- [16] Li J, Ny A, Leonardsson G, et al. The plasminogen activator/plasmin system is essential for development of the joint inflammatory phase of collagen type II induced arthritis. Am J Pathol, 2005, 166(3):783-792.
- [17] Jin T, Tarkowski A, Carmeliet P, et al. Urokinase, a constitutive component of the inflammatory synovial fluid, induces arthritis. Arthritis Res Ther, 2003, 5(1):9-17.
- [18] Wang WS, Shi CH, Zhou ZH, et al. Cartilage degeneration of bilateral knee joint induced by unilateral articular injection of exogenous urokinase-type plasminogen activator in rabbits. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu, 2007, 11(19):3738-3741.
- (收稿日期: 2013-08-27, 修回日期: 2013-11-17)

OA 患者关节液 uPA 和 MMP-3, 9, 13, 14 的表达水平与关节功能的相关性研究

作者: [王维山](#), [史晨辉](#), [李长俊](#), [张振东](#), [陈安民](#), [郭风劲](#), [WANG Weishan](#), [SHI Chenhui](#), [LI Changjun](#), [ZHANG Zhendong](#), [CHEN Anmin](#), [GUO Fengjin](#)

作者单位: [王维山, 史晨辉, WANG Weishan, SHI Chenhui \(新疆石河子大学医学院附属医院骨科, 新疆石河子 832008; 华中科技大学同济医学院附属同济医院骨科, 武汉 430030\)](#), [李长俊, 张振东, LI Changjun, ZHANG Zhendong \(新疆石河子大学医学院附属医院骨科, 新疆石河子, 832008\)](#), [陈安民, 郭风劲, CHEN Anmin, GUO Fengjin \(华中科技大学同济医学院附属同济医院骨科, 武汉, 430030\)](#)

刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 

英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)

年, 卷(期): 2014(6)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201406003.aspx