

文章编号: 1004-7220(2020)03-0364-08

下肢力线与膝关节软骨下骨板杆结构和软骨退变的关系

韩学全, 谢凯, 江旭, 何子豪, 杜静珂, 吴海山, 于志锋*, 严孟宁*

(上海交通大学医学院附属第九人民医院 骨科, 上海市骨科内植物重点实验室, 上海 200011)

摘要:目的 利用骨小梁分割技术(individual trabecula segmentation, ITS)和组织学方法分析膝关节骨关节炎(osteoarthritis, OA)的胫骨平台软骨骨标本,研究下肢力线与软骨下小梁骨显微结构以及软骨退变的关系。方法 接受全膝关节置换术病人术前进行下肢全长X线平片拍摄,进行髋-膝-踝(hip-knee-ankle, HKA)角测量。收集术中切除的胫骨平台标本进行显微CT扫描,利用ITS分析软骨下骨小梁结构。通过组织学方法评价软骨退变。对下肢力线与软骨下骨显微结构参数改变和软骨退变进行相关性分析。**结果** 胫骨平台软骨下骨小梁体积分数(BV/TV)、骨小板(pBV/TV)体积分数、骨小杆体积分数(rBV/TV)及轴向骨小梁体积分数(aBV/TV)、骨小板及骨小杆体积比值(P/R)、骨小板数量(pTb.N)、骨小板厚度(pTb.Th)、骨小板表面积(pTb.S)、骨小杆长度(rTb.L)、骨小板-骨小板连接密度(P-P Junc.D)、骨小板-骨小杆连接密度(P-R Junc.D)与软骨退变程度和下肢力线角度显著相关。HKA角度绝对值越大,受累侧胫骨平台软骨下骨小板增厚,骨小板数量增加,骨小板-骨小板以及骨小板-骨小杆的连接性越强,同时软骨退变OARSI评分也越高。**结论** 下肢力线异常可能通过改变膝关节正常的应力分布而导致胫骨平台软骨下骨小梁显微结构异常,尤其是骨小板和轴向骨小梁的显著增多和增厚可能是进一步加重被覆软骨退变、导致OA进展的危险因素。因此,通过改变力线和调节软骨下骨代谢有望成为早期干预骨关节炎发生和发展的切入点。

关键词:骨关节炎; 软骨下骨; 骨微观结构; 骨小梁分割技术; 下肢力线

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2020.03.015

Relationship of Subchondral Plate-Rod Structure and Cartilage Degeneration with Lower Limb Alignment

HAN Xuequan, XIE Kai, JIANG Xu, HE Zihao, DU Jingke, WU Haishan, YU Zhifeng*, YAN Mengning*

(Shanghai Key Laboratory of Orthopaedic Implants, Department of Orthopedics, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China)

Abstract: Objective To study the relationship of the tibial plateau subchondral trabecular bone (STB) microstructure and the cartilage degeneration with the lower limb alignment based on individual trabecula segmentation (ITS) and histology analysis in knee osteoarthritis (OA). **Methods** Hip-knee-ankle (HKA) angles

收稿日期: 2020-01-18; 修回日期: 2020-03-20

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(11872251), 转化医学协同创新中心合作研究项目(TM201814), 上海交通大学医学院附属第九人民医院创客基金(CK2018011)

通信作者: 严孟宁, 副主任医师, E-mail: yanmengning@163.com; 于志锋, 副研究员, E-mail: zfy@outlook.com

* 为共同通信作者

were measured on the full-length lower extremity films of patients before total knee arthroplasty (TKA). The tibial plateau excised from the TKA were collected for micro-CT scanning and ITS analysis. The cartilage degeneration was evaluated by histology. The relationship between the HKA angle and the changes in microstructural parameters of STB and cartilage degeneration were analyzed. **Results** The plate, rod and axial bone trabecular volume fraction (BV/TV, pBV/TV, pBV/TV), ratio of trabecular plate versus rod (P/R), plate trabecular number density (pTb.N), plate trabecular thickness (pTb.Th), trabecular plate surface area (pTb.S), trabecular rod length (rTb.L), and plate-plate and plate-rod junction density (P-P Junc.D, P-R Junc.D) of the subchondral bone of the tibial plateau were significantly related to the cartilage degeneration OARSI score and the HKA angle. The greater the deviation of the lower limb alignment, the greater the number of subchondral trabeculae, the thicker the trabeculae, the greater the bone mass, the stronger the connectivity, especially the plate trabeculae on the affected side of tibial plateau, and the higher the OARSI score of cartilage degeneration. **Conclusions** Abnormal lower limb alignment may cause abnormal microstructure of the plate and rod STB of the tibial plateau by changing the stress distribution of the knee, especially the significant increase and thickening of the plate trabecular and axial trabecular bone, which may be an important risk factor that further aggravates the degeneration of articular cartilage and the progress of OA. Therefore, lower limb alignment correction with surgical intervention and improving STB with bone metabolism agents may efficiently contribute to preventing cartilage damage and mitigate OA progression.

Key words: osteoarthritis; subchondral bone; bone microstructure; individual trabecula segmentation; lower limb alignment

各种原因所致的下肢力线畸形可致关节局部力学负荷增加,是骨关节炎(osteoarthritis, OA)发生、发展的重要危险因素。研究表明,下肢力线畸形与膝关节软骨退变以及 OA 的发生、发展密切相关^[1-2]。OA 是累及全关节多种组织和结构的退行性疾病,关节软骨、软骨下骨及周围软组织都参与了疾病的发展过程^[3-4]。在 OA 发生、发展过程中,关节软骨与软骨下骨之间存在密切的生物化学沟通和分子交换,两者相互作用构成功能协同单位^[5]。另外,在关节运动过程中,软骨下骨可发挥缓冲力学冲击的作用,其结构和生物力学性能改变会影响被覆软骨的力学承载。目前研究认为,软骨下骨的显微结构改变和骨重建异常与 OA 发生、发展密切相关^[6-8]。软骨下骨在 OA 发生、发展过程中存在异常的骨重建^[9-10],而且软骨下骨对局部生物力学环境改变的反应早于软骨改变^[11-12]。因此,下肢力线偏离所致的膝关节局部应力分布改变,可能在一定程度上首先通过改变软骨下骨的结构,间接影响软骨退变和 OA 的发展。

目前,显微 CT(μ CT)成像技术已经成为研究 OA 软骨下骨显微结构的重要技术。研究表明,下肢力线与膝关节软骨下骨结构改变和被覆软骨退

变之间存在联系^[13-15]。然而,下肢力线与软骨下骨显微结构和软骨退变的关系尚不清楚。另外,近年来发展的骨小梁分割技术(individual trabecula segmentation, ITS)可将松质骨网络结构分割成单个的骨小板和骨小杆,量化松质骨骨小板、骨小杆微观结构特征^[16]。相关研究也证明,在人体骨小梁结构中,骨小板、骨小杆的组成比例以及它们之间的连接状态对于维持松质骨正常的生物力学性能至关重要^[17-18]。因此,研究膝关节软骨下骨小板、骨小杆与下肢力线偏离以及和被覆软骨退变的关系,有助于深入理解局部生物力学改变诱导的软骨下骨结构改变及其两者对膝关节 OA 发生、发展的影响。

本文研究内容包括:① 下肢力线偏离与胫骨平台软骨下骨小板、骨小杆的关系;② 胫骨平台软骨下骨小板、骨小杆改变与被覆关节软骨退变的关系。

1 材料与方法

1.1 研究对象

研究对象为在上海交通大学医学院附属第九人民医院诊断为膝关节 OA 并接受全膝关节置换手术的患者。本研究经上海交通大学医学院附属第

九人民医院人体研究伦理委员会批准(批准编号:2018-179-T137)。所有病人在入组之前均签署知情同意书。共纳入31例病例,其中男性5例,女性26例,具体资料见表1。

表1 纳入病例的人口学特征

Tab.1 Demographic characteristics of included patients

特征	所有病例 (n=31)	内翻力线组 (n=26)	外翻力线组 (n=5)
年龄/岁	71±8	71±8	71±7
性别(男:女)	6:25	6:20	0:5
患肢(右:左)	10:21	8:18	2:3
身高/m	1.61±0.07	1.61±0.07	1.59±0.04
体质量/kg	68.1±8.2	68.3±8.8	67.3±4.7
BMI/(kg·m ⁻²)	26.3±3.0	26.3±3.2	26.4±1.6
WOMAC	87±38	83±38	110±23.6
HKA角/(°)	7.5±8.5	10.1±6.3	-6.0±4.8

注: BMI, body mass index, 身体质量指数; WOMAC, Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index, 西安大略和麦克马斯特大学的OA指数; HKA角, Hip-Knee-Ankle角, 髌-膝-踝角

1.2 下肢力线测量

患者术前常规拍摄站立下肢全长前后位X线平片,测量髌-膝-踝(hip-knee-ankle, HKA)角[见图1(a)]。HKA角为股骨机械轴与胫骨机械轴的夹角,其中股骨机械轴为股骨头中点与股骨髁中点的连线,胫骨机械轴为胫骨平台中点与胫骨远端关节面穹窿部中点的连线^[19]。膝关节内翻力线定义为HKA角>0°,而膝关节外翻则为HKA角<0°,即下肢力线向内翻方向偏离程度增大时,HKA角绝对值增大;而向外翻方向偏离程度增大时,HKA角绝对值减小^[20]。

1.3 μ CT扫描和ITS分析

术中切除的胫骨平台标本用生理盐水浸湿的纱布包裹,即刻进行 μ CT扫描(μ CT 80, Scanco Medical AG, 瑞士)。扫描过程使用标准的扫描程序,具体扫描参数为:各向同性体素尺寸36 μ m,电压70 kV,电流114 μ A,积分时间300 ms。 μ CT系统分析软件Image Processing Language 4.29 d, (Scanco Medical AG, 瑞士)用于处理扫描数据。对重建图像划定感兴趣体积(volume of interest, VOI),每个胫骨平台内、外侧髁各划定一个垂直于关节面的10 mm×10 mm×3 mm软骨下骨VOI。为保证每个标本VOI位置的一致性,本文定义每侧胫骨平台

的VOI的水平面中点为单侧髁最大前后径和最大内外径的交叉点,且VOI上部紧邻软骨下骨板[见图1(b)~(d)]。

对VOI的骨组织进行ITS分析,获得如下参数:骨体积分数(BV/TV)、骨小梁体积分数(pBV/TV)、骨小杆体积分数(rBV/TV)、轴向骨小梁体积分数(aBV/TV)、骨小梁组织分数(pBV/BV)及骨小杆组织分数(rBV/BV)、骨小梁及骨小杆体积比值(P/R)、骨小梁数量(pTb.N)及骨小杆数量(rTb.N)、骨小梁厚度(pTb.Th)及骨小杆厚度(rTb.Th)、骨小梁表面积(pTb.S)、骨小杆长度(rTb.L)、骨小梁-骨小梁(P-P Junc.D)、骨小梁-骨小杆(R-R Junc.D)、骨小杆-骨小杆连接密度(R-R Junc.D)。

1.4 组织学分析

μ CT扫描后,对应于 μ CT分析时划定的VOI制作组织切片(5 μ m)并进行番红固绿染色作软骨退变OARSI(Osteoarthritis Research Society International)评分[见图1(e)]^[21]。每个标本做5张连续切片进行评估。

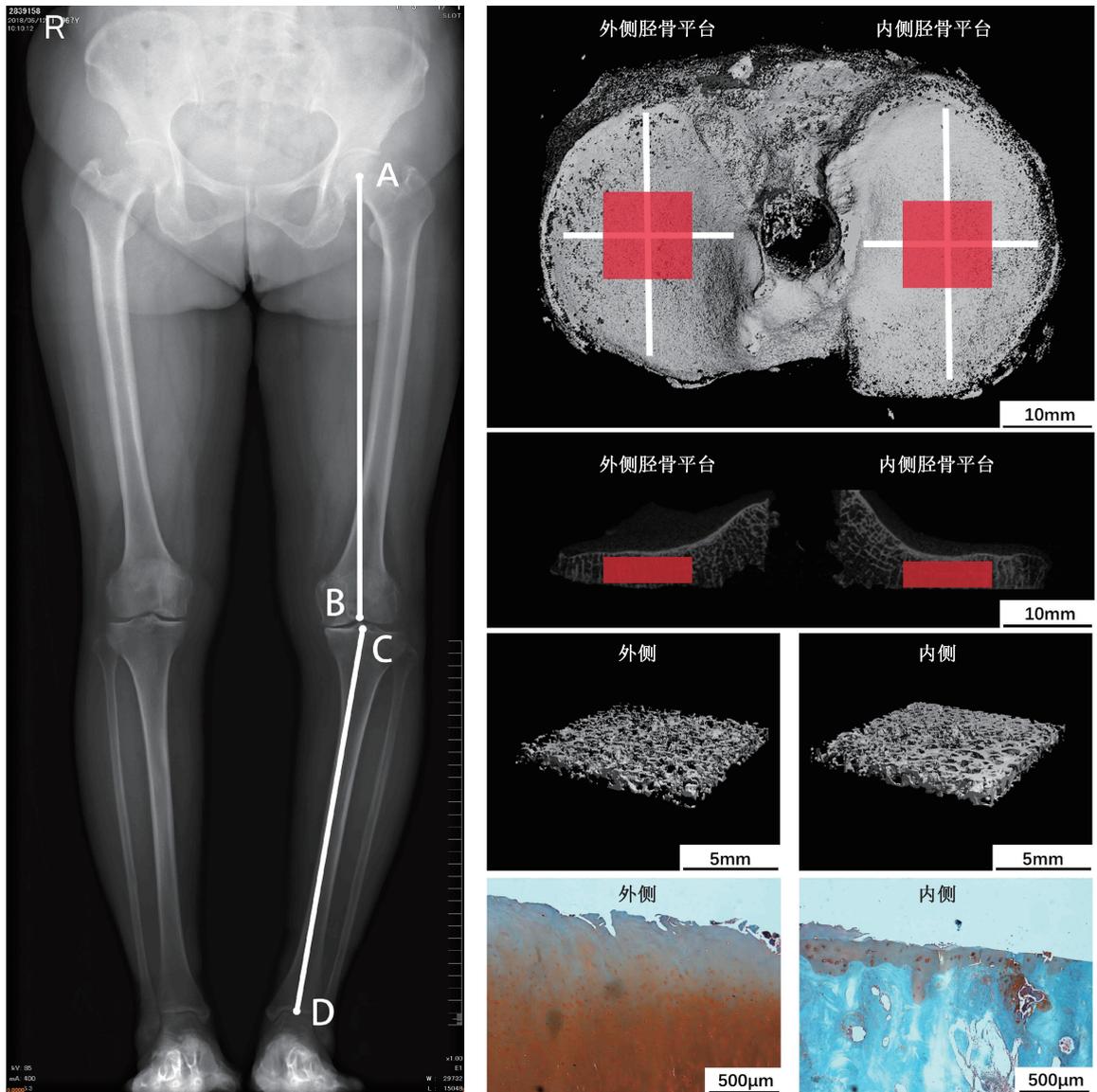
1.5 统计分析

实验结果通过SPSS软件进行统计学分析。对内翻力线组、外翻力线组之间和内侧胫骨平台、外侧胫骨平台之间的软骨下骨小梁和骨小杆显微结构参数进行比较,根据数据的方差齐性(Levene's检验),使用Student's *t*检验或Satterthwaite *t*检验。另外,对于软骨下骨小梁和骨小杆显微结构参数与HKA角、软骨退变OARSI评分的线性关系,使用皮尔森(Pearson's)相关性分析方法进行检验。*P*<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 膝关节内外翻力线组间以及内、外侧胫骨平台间软骨下骨显微结构比较

在内翻力线组,内侧胫骨平台软骨下骨小梁,尤其是骨小梁显著增多、增厚,同时骨小梁的连接性也有增加,提示胫骨平台软骨下骨小梁结构的形成与力线偏离导致的高应力有关。在外翻力线组,ITS分析参数在内、外侧胫骨平台的大小差异与内翻力线组趋势相反,但都没有显著性差异。内外翻力线组组间比较的总体差异提示,力受累侧胫骨平台软骨下骨小梁,尤其是骨小梁有显著增多、增厚,



(a) 基于下肢全长X线片的HKA角测量

(e) 内、外侧胫骨平台番红固绿染色切片照片

A-股骨头中点;B-股骨髁中点;C-胫骨平台中点;D-胫骨远端关节面穹窿部中点

图1 下肢全长X线片、显微CT图像以及组织学照片

Fig.1 Full-leg radiographs, micro-CT images and histological photographs (a) Measurement of HKA angle based on full-leg standing anteroposterior radiographs, (b) 3D micro-CT image of the tibial plateau. (c) Coronal transverse image of the tibial plateau, (d) VOI reconstruction of the medial and lateral tibial plateau, (f) Histological photographs of the medial and lateral tibial plateau

骨小梁连接性增加的趋势(见图2)。

2.2 HKA角与软骨下骨显微结构的相关性

HKA角与内侧和外侧胫骨平台软骨下骨显微结构参数以及内、外侧胫骨平台软骨下骨显微结构参数比值的相关性分析结果见表2和图3。结果提示,随着下肢力线偏离程度的增大,受累侧胫骨平台软骨下骨小板更倾向于出现数量增多、增厚、连

接性增强的改变,骨小杆也有上述趋势,但与HKA角的相关性较弱,相关的显著性也较弱;另外,P/R、aBV/TV也与HKA角具有上述的显著相关性。

2.3 软骨下骨显微结构与软骨退变OARSI评分和HKA角相关性

无论在内侧还是外侧胫骨平台,软骨退变OARSI评分与HKA角和软骨下骨的BV/TV、pBV/TV、

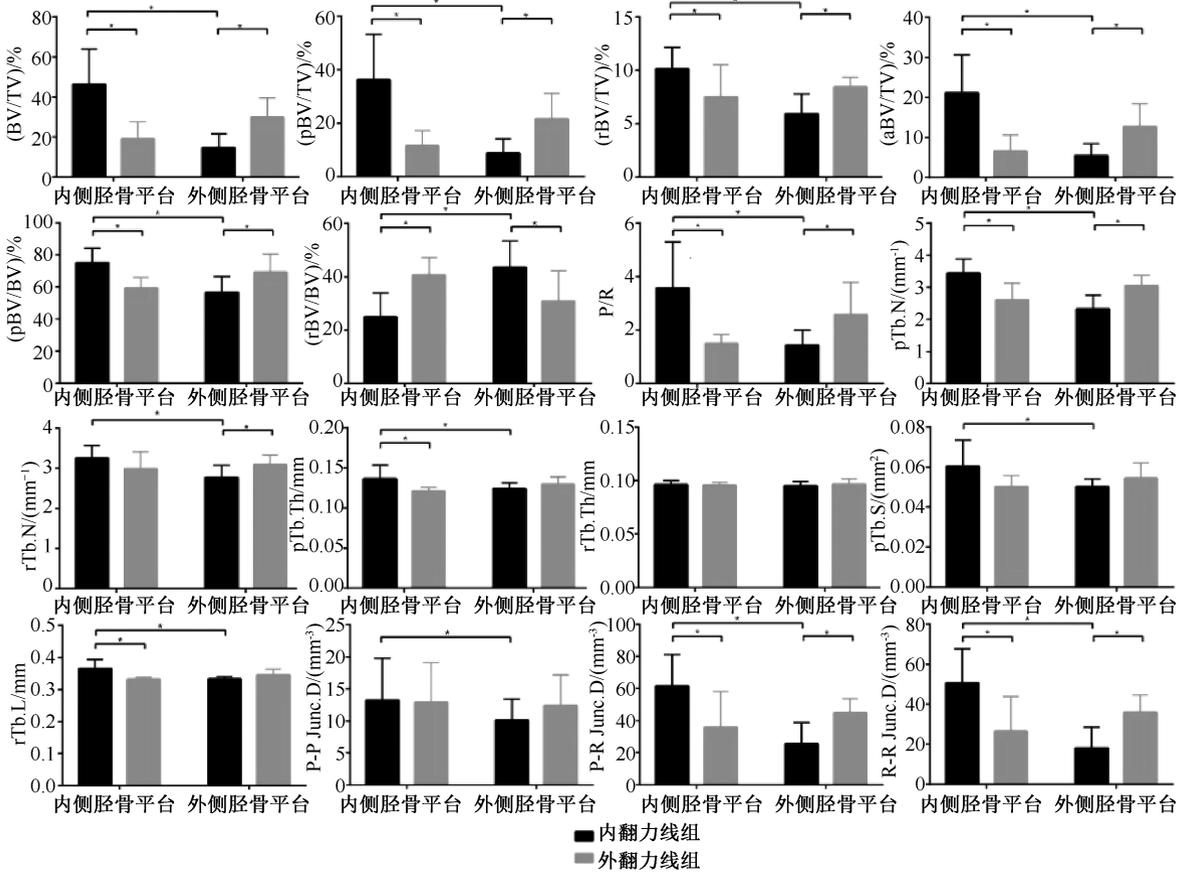


图2 膝关节内外翻力线组间以及内、外侧胫骨平台间软骨下骨显微结构比较 (* $P < 0.05$)

Fig.2 Comparisons of subchondral trabecular bone microstructure among HKA angle groups

表2 HKA角与软骨下骨显微结构相关性 (* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$)

Tab.2 Correlation between HKA angle and STB microstructure

参数	内侧胫骨平台	外侧胫骨平台	内、外侧胫骨平台比值
(BV/TV)/%	0.800(0.624,0.907)**	-0.730(-0.867,-0.482)**	0.798(0.677,0.883)**
(pBV/TV)/%	0.795(0.623,0.898)**	-0.733(-0.867,-0.452)**	0.755(0.591,0.862)**
(rBV/TV)/%	0.441(0.034,0.686)*	-0.562(-0.765,-0.331)**	0.685(0.440,0.846)**
(aBV/TV)/%	0.790(0.620,0.897)**	-0.716(-0.855,-0.428)**	0.718(0.571,0.863)**
(pBV/BV)/%	0.764(0.606,0.875)**	-0.575(-0.757,-0.297)**	0.679(0.530,0.857)**
(rBV/BV)/%	-0.764(-0.875,-0.606)**	0.575(0.297,0.757)**	-0.785(-0.877,-0.630)**
P/R	0.750(0.585,0.852)**	-0.663(-0.830,-0.319)**	0.712(0.567,0.861)**
pTb.N/(mm ⁻¹)	0.679(0.403,0.842)**	-0.687(-0.846,-0.452)**	0.792(0.621,0.902)**
rTb.N/(mm ⁻¹)	0.306(-0.104,0.604)	-0.456(-0.716,-0.161)*	0.613(0.306,0.808)**
pTb.Th/mm	0.642(0.434,0.823)**	-0.408(0.667,0.053)*	0.633(0.396,0.822)**
rTb.Th/mm	-0.293(-0.572,0.026)	-0.134(-0.583,0.365)	-0.119(-0.646,0.366)
pTb.S/mm ²	0.604(0.364,0.787)**	-0.394(-0.697,0.085)*	0.661(0.463,0.813)**
rTb.L/mm	0.645(0.454,0.797)**	-0.545(-0.796,-0.137)**	0.722(0.481,0.863)**
P-P Junc.D/(mm ⁻³)	0.545(0.181,0.770)**	-0.658(-0.823,-0.429)**	0.711(0.487,0.855)**
P-R Junc.D/(mm ⁻³)	0.498(0.098,0.740)**	-0.611(-0.798,-0.390)**	0.706(0.473,0.858)**
R-R Junc.D/(mm ⁻³)	0.033(-0.298,0.301)	-0.235(-0.626,0.194)	0.146(-0.234,0.506)

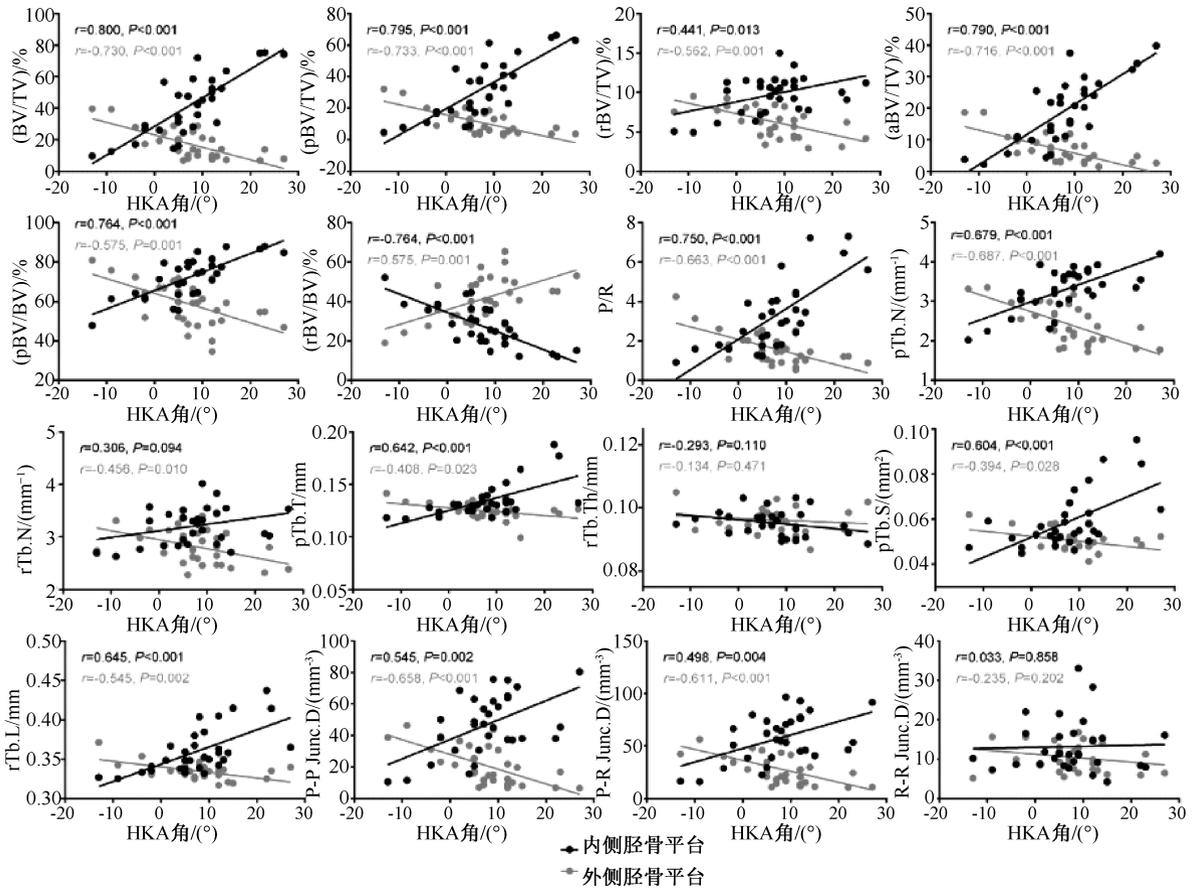


图3 HKA角与软骨下骨显微结构相关性散点图

Fig.3 Scatter plot for correlations between HKA angle and STB microstructure

rBV/TV、aBV/TV、pBV/BV、P/R、pTb. N、rTb. N、pTb.Th、pTb.S、rTb.L、P-P Junc.D、P-R Junc.D 呈显著正相关,而与 rBV/BV 呈显著负相关。这表明软骨退变严重程度对应于 HKA 角的偏离程度和胫骨平台软骨下骨显微结构,尤其是骨小板数量、厚度和连接性增加(见表 3)。

3 讨论与结论

本文通过膝关节 OA 患者胫骨平台软骨下骨小板和骨小杆显微结构变化,探讨软骨下骨小板、骨小杆与下肢力线 HKA 角和软骨退变 OARSI 评分的关系。结果表明,胫骨平台软骨下骨小板、骨小杆改变与 HKA 角和软骨退变 OARSI 评分密切相关。下肢力线偏离越严重,胫骨平台受累侧间室软骨下骨小板的数量增多,厚度增厚,连接性增加,同时被覆软骨退变也更严重。

研究发现,随着 HKA 角绝对值增大,软骨下骨

小梁,尤其是骨小板会有数量增多、厚度增加、连接性更强的改变趋势,提示下肢力线偏离可能通过改变膝关节的应力负荷分布而促进软骨下骨小梁向骨小板转化。该结果不仅从骨小梁形态的角度解释了既往相关研究中涉及的软骨下骨结构硬化,也证实了下肢力线与软骨下骨小板和骨小杆之间存在的显著相关性,与既往调查下肢力线和软骨下骨常规形态结构的研究结果具有良好的一致性^[13-14]。另外,软骨退变与更大的 HKA 角偏离程度以及胫骨平台软骨下骨,尤其是骨小板的数量增多、厚度增加、连接性增强相对应。正常软骨下骨小梁的框架结构可以在很大程度上吸收并缓冲关节运动时传导的冲击和震荡,为关节软骨提供必要的力学支撑。而软骨下骨小板、骨小杆比例以及显微结构异常改变了整体骨小梁原有的生物力学性能,进而改变骨软骨负荷的承载^[5]。既往基于 ITS 分析的研究表明,pBV/TV 对整体软骨下骨小梁弹性模量的决

表3 软骨下骨显微结构与软骨退变 OARSI 评分和 HKA 角相关性 (* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$)

Tab.3 Correlation between hip-knee-ankle angle, STB microstructure and OARSI score

参数	OARSI 评分	
	内侧胫骨平台	外侧胫骨平台
HKA / (°)	0.763(0.548,0.869)**	-0.655(-0.802,-0.465)**
BV/TV (%)	0.858(0.710,0.946)**	0.706(0.437,0.863)**
(BV/TV)/%	0.841(0.675,0.942)**	0.703(0.466,0.848)**
(pBV/TV)/%	0.557(0.232,0.789)**	0.565(0.236,0.826)**
(rBV/TV)/%	0.840(0.690,0.929)**	0.638(0.357,0.796)**
(aBV/TV)/%	0.785(0.577,0.895)**	0.646(0.398,0.817)**
(pBV/BV)/%	-0.785(-0.895,-0.577)**	-0.646(-0.817,-0.398)**
P/R	0.773(0.568,0.893)**	0.645(0.449,0.786)**
pTb.N/(mm ⁻¹)	0.781(0.605,0.888)**	0.723(0.441,0.918)**
rTb.N/(mm ⁻¹)	0.391(0.020,0.716)*	0.448(0.098,0.751)*
pTb.Th/mm	0.545(0.320,0.770)**	0.415(0.145,0.680)*
rTb.Th/mm	-0.342(-0.674,0.001)	0.193(-0.127,0.489)
pTb.S/mm ²	0.578(0.361,0.771)**	0.404(0.035,0.665)*
rTb.L/mm	0.650(0.448,0.828)**	0.561(0.311,0.739)**
P-P Junc.D/(mm ⁻³)	0.659(0.404,0.852)**	0.675(0.337,0.896)**
P-R Junc.D/(mm ⁻³)	0.600(0.302,0.821)**	0.637(0.295,0.881)**
R-R Junc.D/(mm ⁻³)	0.075(-0.225,0.375)	20.201(-0.196,0.583)

定作用高于 rBV/TV 的作用,且 aBV/TV 对整体软骨下骨小梁组织轴向弹性模量的改变发挥重要作用^[16]。该结论解释了本研究发现的软骨退变 OARSI 评分与 P/R、aBV/TV 以及其他骨小板参数存在的显著相关性,且相关强度强于骨小杆参数,即软骨下骨向骨小板和轴向骨小梁的过度转化可能通过改变整体软骨下骨生物力学性能,从而加速软骨退变和 OA 的进展。

另外,分组差异性比较的分析结果表明,在外翻力线组中,内、外侧胫骨平台之间 ITS 分析参数皆无统计学差异,可能与先天解剖结构的差异有关。在正常的下肢力线状态下,膝关节内侧间室较外侧间室承担着更多的负荷。随着外翻力线偏离程度加重,内侧间室的负荷承载会向外侧转移。但在较小的外翻力线角度状态下,内侧间室仍然承载了高于外侧间室的负荷。只有当外翻力线偏离程度足够大,外侧间室的力学承载才会超过内侧间室。本文结果表明,外翻力线组整体力线偏离程度较小,平均 HKA 角为 $-6.0^\circ \pm 4.8^\circ$ 。同时,样本量较小 ($n=5$) 可能是内、外侧平台间的参数差异无统计学意义的原因。

基于既有理论和本文发现可以推测,各种原因导致的下肢力线偏离可能通过增加受累侧间室的应力负荷而促进软骨下骨向骨小板、轴向骨小梁转化,由此所致的软骨下骨生物力学性能异常改变加速了软骨退变和 OA 进展。

本文初步揭示了下肢力线影响膝关节 OA 发展中软骨下骨小板、骨小杆的作用,但也存在一些局限性:① 横断面设计只能证明软骨下骨小板、骨小杆与下肢力线、软骨退变的相关关系,而不能证明它们的因果关系。近年来,高分辨率外周骨定量 CT (HR-pQCT) 的出现,开拓了在体研究人体骨组织显微结构的新局面^[22],可在未来的研究中用于评价人工矫正下肢力线前后膝关节软骨下骨小板、骨小杆改变;② 研究对象是接受全膝关节置换术的晚期膝关节 OA 病人,虽然不同病人膝关节间室的病理学评分可呈现不同阶段,其中包含较早期的软骨退变,但由于 OA 复杂的疾病性质,所获结论仍较难以推广到早期 OA 阶段的病人。

综上所述,本研究发现,膝关节 OA 患者中胫骨平台软骨下骨小板、骨小杆与下肢力线 (HKA 角)、软骨退变 OARSI 评分显著相关。该结果提示软骨下骨小板、骨小杆改变以及下肢力线偏离在 OA 进程中潜在的作用,为手术纠正下肢力线和应用骨代谢调节药物干预 OA 进程提供理论依据。

参考文献:

- [1] SHARMA L, SONG J, DUNLOP D, *et al.* Varus and valgus alignment and incident and progressive knee osteoarthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(11): 1940-1945.
- [2] SHARMA L, CHMIEL JS, ALMAGOR O, *et al.* The role of varus and valgus alignment in the initial development of knee cartilage damage by MRI: The MOST study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(2): 235-240.
- [3] LORIES RJ, LUYTEN FP. The bone-cartilage unit in osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2011, 7(1): 43-49.
- [4] LOESER RF, GOLDRING SR, SCANZELLO CR, *et al.* Osteoarthritis: A disease of the joint as an organ [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(6): 1697-1707.
- [5] BURR DB, GALLANT MA. Bone remodelling in osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2012, 8(11): 665-673.
- [6] RADIN EL, ROSE RM. Role of subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage [J]. *Clin*

- Orthop Relat Res, 1986(213): 34-40.
- [7] CHEN Y, HU Y, YU YE, *et al.* Subchondral trabecular rod loss and plate thickening in the development of osteoarthritis [J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(2): 316-327.
- [8] FINNILA MAJ, THEVENOT J, AHO OM, *et al.* Association between subchondral bone structure and osteoarthritis histopathological grade [J]. *J Orthop Res*, 2017, 35(4): 785-792.
- [9] HAYAMI T, PICKARSKI M, WESOLOWSKI GA, *et al.* The role of subchondral bone remodeling in osteoarthritis; Reduction of cartilage degeneration and prevention of osteophyte formation by alendronate in the rat anterior cruciate ligament transection model [J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(4): 1193-1206.
- [10] KADRI A, FUNCK-BRENTANO T, LIN H, *et al.* Inhibition of bone resorption blunts osteoarthritis in mice with high bone remodelling [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(8): 1533-1538.
- [11] ZHEN G, WEN C, JIA X, *et al.* Inhibition of TGF-beta signaling in mesenchymal stem cells of subchondral bone attenuates osteoarthritis [J]. *Nat Med*, 2013, 19(6): 704-712.
- [12] BHATLA JL, KROKER A, MANSKE SL, *et al.* Differences in subchondral bone plate and cartilage thickness between women with anterior cruciate ligament reconstructions and uninjured controls [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018, 26(7): 929-939.
- [13] LO GH, MERCHANT MG, DRIBAN JB, *et al.* Knee alignment is quantitatively related to periarticular bone morphometry and density, especially in patients with osteoarthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(2): 212-221.
- [14] ROBERTS BC, SOLOMON LB, MERCER G, *et al.* Relationships between *in vivo* dynamic knee joint loading, static alignment and tibial subchondral bone microarchitecture in end-stage knee osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018, 26(4): 547-556.
- [15] SCHNEIDER E, LO GH, SLOANE G, *et al.* Magnetic resonance imaging evaluation of weight-bearing subchondral trabecular bone in the knee [J]. *Skeletal Radiol*, 2011, 40(1): 95-103.
- [16] LIU XS, SAJDA P, SAHA PK, *et al.* Complete volumetric decomposition of individual trabecular plates and rods and its morphological correlations with anisotropic elastic moduli in human trabecular bone [J]. *J Bone Miner Res*, 2008, 23(2): 223-235.
- [17] LIU XS, COHEN A, SHANE E, *et al.* Individual trabeculae segmentation (ITS)-based morphological analysis of high-resolution peripheral quantitative computed tomography images detects abnormal trabecular plate and rod microarchitecture in premenopausal women with idiopathic osteoporosis [J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(7): 1496-1505.
- [18] CHU L, HE Z, QU X, *et al.* Different subchondral trabecular bone microstructure and biomechanical properties between developmental dysplasia of the hip and primary osteoarthritis [J/OL]. *J Orthop Transl*, 2019, <https://doi.org/10.1016/j.jot.2019.09.001>.
- [19] COOKE TD, SLED EA, SCUDAMORE RA. Frontal plane knee alignment: A call for standardized measurement [J]. *J Rheumatol*, 2007, 34(9): 1796-1801.
- [20] SHARMA L, SONG J, FELSON DT, *et al.* The role of knee alignment in disease progression and functional decline in knee osteoarthritis [J]. *JAMA*, 2001, 286(2): 188-195.
- [21] PRITZKER KP, GAY S, JIMENEZ SA, *et al.* Osteoarthritis cartilage histopathology: Grading and staging [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006, 14(1): 13-29.
- [22] STARR JF, BANDEIRA LC, AGARWAL S, *et al.* Robust trabecular microstructure in type 2 diabetes revealed by individual trabecula segmentation analysis of HR-pQCT images [J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(9): 1665-1675.