

膝关节软骨缺损的治疗现状及研究进展

李祥全, 宋科荣, 王黎明, 金成哲

(南京医科大学附属南京医院, 江苏 南京 210000)

【摘要】 研究了解膝关节软骨缺损的治疗现状及研究进展。回顾已发表的软骨缺损相关文献, 总结目前软骨缺损的治疗现状, 结合本研究中心的相关研究, 得出治疗软骨缺损的策略及相关进展。目前关节软骨缺损的治疗方法有: 微骨折、软骨细胞移植术、骨软骨移植术和组织工程技术; 功能磁共振在早期诊断软骨缺损、软骨退变中的相关研究正逐渐增多。目前软骨缺损仍然缺乏有效的治疗方法, 组织工程技术为软骨缺损的治疗带来了新的希望; 功能磁共振在早期诊断中具有一定意义。

【关键词】 膝关节; 软骨, 关节; 软骨缺损; 磁共振成像; 综述文献

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2015.05.022

Current therapy status and research progress of cartilage defects of knees LI Xiang-quan, SONG Ke-rong, WANG Li-ming, and JIN Cheng-zhe. Nanjing Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, Jiangsu, China

ABSTRACT To demonstrate the current strategies for treating cartilage defects of knees and the related research. Published papers about cartilage defects were searched and reviewed. The current strategies for the treatment were summarized. Based on the research of our study and others, the conclusion how to treat cartilage defects was made. The current ways for treating cartilage defects include micro-fractures, chondrocytes transplantation, mosaicplasty and tissue engineering; Research on functional magnetic resonance imaging in the early diagnosis of cartilage defects, cartilage degeneration is gradually increasing. There is still no effective treatment of cartilage defects and tissue engineering has brought new hopes for the treatment of cartilage defects, functional magnetic resonance imaging has some significance in early diagnosis of cartilage defects, cartilage degeneration.

KEYWORDS Knee joint; Cartilage, articular; Cartilage defects; Magnetic resonance imaging; Review literature

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2015, 28(5): 682-686 www.zggszz.com

关节软骨被覆关节表面, 起到润滑、减震、缓解压力等作用。关节软骨缺损具有较高的发病率, 一旦缺损, 如不治疗, 缺损可继续增大, 造成软骨合成代谢和分解代谢的紊乱, 引起骨性关节炎^[1]。软骨缺损治疗困难, 缺损后期合并骨性关节炎, 炎症的存在限制了软骨缺损的治疗效果^[2]。关节软骨缺损一旦诊断, 需要制动休息、控制体重。如果出现疼痛, 可口服非甾体类镇痛药。关节腔内注射透明质酸或糖皮质激素虽具有一定的争议, 但仍然可以作为一种替代治疗; 关节镜下冲洗可以清理内部炎症因子, 起到减轻症状等作用, 但软骨缺损未能修复, 疾病可进一步发展。软骨成形术修理软骨缺损表面, 去处漂浮软骨, 保证软骨的稳定性, 可减轻疼痛, 但仍无法再生软骨, 为姑息性治疗^[3]。手术修复软骨缺损是理想的治疗方法, 目前成熟的手术方法包括: 骨髓刺激术、软骨细胞移植术、骨软骨移植术和组织工程技术^[4]。目前软骨修复方法均不能完整再生透明软骨及软骨

下骨, 具有一定的局限性。功能磁共振可以从分子角度反应软骨病变情况, 可以在早期诊断软骨退变, 从而提供最佳的治疗时间。

1 软骨结构

软骨包括弹性软骨、纤维软骨、透明软骨。关节软骨为被覆关节表面的透明软骨, 呈白色, 表面光滑, 摩擦系数小。关节软骨在关节运动中起到润滑、减震、传导力的作用。机械力经过关节软骨的传导, 可以较均匀分布在软骨下骨中, 减少对软骨下骨的损害。细胞外基质在维持软骨功能中起到重要作用。基质中, 水的湿重比例为 65%~80%; II 型胶原的湿重比例为 10%~15%; 蛋白聚糖的湿重比例为 10%~15%, 软骨细胞仅占约 5%^[5]。软骨细胞被丰富的细胞外基质包绕, 代谢活性较低。关节软骨厚度小, 分层精细。目前将关节软骨分为浅层、移行层、深层、钙化层。关节软骨缺乏血管、神经、淋巴管, 其营养供应主要靠关节液及软骨下骨中液体的渗透。因此, 一旦软骨发生缺损, 即使软骨细胞代谢活性增加, 因为缺乏炎症反应等, 也很难自我愈合^[1]。动物实验证实, 缺损大于 7 mm 的软骨缺损不治疗不会自我愈合,

通讯作者: 金成哲 E-mail: njmu2011@163.com

Corresponding author: JIN Cheng-zhe E-mail: njmu2011@163.com

并逐渐出现骨性关节炎的表现^[2]。骨性关节炎软骨组织中各成分含量紊乱,水含量可以达到 90%,这为功能磁共振诊断软骨缺损提供了理论基础^[5]。

2 软骨缺损的病因与分类

软骨缺损病因很多。一半以上的软骨缺损的患者有外伤史。持续的小作用力也可以引起软骨退变,进而出现软骨缺损。软骨缺损常常伴有半月板损伤、交叉韧带断裂。研究证实,对于交叉韧带断裂的患者,即使及时行交叉韧带重建术,也会出现软骨退变^[6]。下肢力线紊乱,膝关节负重不均,软骨也会出现病变。因此,纠正下肢力线可以有效减缓骨性关节炎的发展。

小面积关节软骨缺损往往是无症状的^[4]。软骨缺损达到一定的面积,并且出现软骨下骨病变、软骨不稳,才会出现运动相关的症状。这些症状主要是膝关节疼痛、肿胀^[7]。股骨髁的软骨缺损在下楼时疼痛明显,髌股关节面的软骨缺损在上楼是疼痛明显。软骨缺损引起膝关节骨性关节炎时即会出现休息时的疼痛。长久的软骨缺损不治疗,会引起膝关节肌肉力量的改变,出现打软腿症状;严重时会出现力线紊乱,合并膝关节畸形。半月板损伤、软骨缺损症状类似,一般需要磁共振明确病情。

软骨缺损可以分为部分软骨缺损、全层软骨缺损^[5]。当软骨下骨裸露时,即可诊断全层软骨下骨。软骨下骨富含丰富的神经,因此全层软骨缺损出现时,膝关节疼痛明显。目前常用的膝关节软骨缺损的诊断主要是 ICRS 评分和 Outerbridge 评分^[8],评分概括了软骨缺损的类型。对接受关节镜的患者进行统计发现,66%的患者有软骨缺损,其中 11%为全层软骨缺损^[5]。

3 软骨缺损的治疗方案

1743 年 William 第一次发现软骨缺损这一疾病至今,软骨缺损的治疗历经变化^[5]。目前治疗方法主要有骨髓刺激术、软骨细胞移植术、骨软骨移植术和逐渐兴起的软骨组织工程技术。

3.1 骨髓刺激术

软骨从间充质干细胞分化而来。软骨下骨下的髓腔内富含间充质干细胞。骨髓刺激术洞穿软骨下骨,将髓腔内的间充质干细胞诱导入缺损区域,诱导其分化为软骨细胞,借以修复软骨缺损。骨髓刺激术包括软骨下钻孔术、研磨术、微骨折术;软骨下钻孔术采用钻头打穿软骨下骨,微骨折术在钻孔术之上改善,使用微骨折锥子替代钻头。钻孔术在钻孔时可以产生高于 50℃的热量,引起细胞坏死。

微骨折术自从 19 世纪开始,可关节镜下操作,损伤小,操作简单,逐渐成为一线治疗方法^[9]。微骨

折术需要清理软骨缺损边缘与钙化层软骨,以便可以产生稳定的凝血块;微骨折术同时可以行清理术,去除游离体,修复半月板。对加拿大医生调查发现,98%以上的医生使用微骨折术治疗软骨缺损,而且大多数没有患者年龄的限制^[10]。微骨折术因为干细胞数目产生少、干细胞分化在体内难以控制,因此产生的修复往往为纤维软骨修复;同时,微骨折术可以引起软骨下骨的骨折,修复后软骨下骨会有不同程度的抬高,这都限制了微骨折术的使用^[11]。临床研究发现,对于 2~4 cm² 的软骨缺损,使用微骨折术治疗疗效欠佳^[12]。不同部位使用微骨折治疗效果不一,内侧髌疗效优于外侧髌;但如果使用骨软骨移植术,则滑车、内侧髌、外侧髌疗效相同^[4]。纤维软骨修复可在术后 18 个月出现修复软骨退变^[10]。临床试验发现,即使微骨折修复方式是纤维软骨修复存在修复组织退变,术后患者功能评分仍然可以大幅度提高并且维持很长时间^[9];对照单纯关节镜清理术,微骨折可以起到很好的临床效果^[13]。微骨折长期随访发现患者生活质量提高,磁共振显示至少 50%修复组织填充,预示修复类型和临床疗效不一致性^[14]。

3.2 软骨细胞移植术

软骨细胞移植术需要 2 次手术,首次由 Britberg 首次提出,主要用于治疗大面积软骨缺损^[15]。第一次手术时需要于关节非负重区域取出软骨块,体外使用 II 型胶原酶消化,单层培养。待到细胞数目达到 1×10⁶/cm² 时,二次手术时将扩增的软骨细胞植入软骨缺损的部位,并使用骨膜封盖^[16]。自体软骨细胞移植术恢复较慢,但却可产生透明软骨或类透明软骨修复。此手术后 6 个月禁止剧烈活动;对比发现,术后活动较晚时,恢复效果良好^[17]。回顾性研究发现,软骨细胞移植术可有 95%的有效率^[15],手术后 10 年时,磁共振填充、患者功能评分均很好^[18]。

体外单层培养软骨细胞时,软骨细胞会出现形变;分泌的细胞外基质也逐渐变为 I 型胶原和 X 型胶原,严重影响软骨修复的效果。一代软骨细胞移植术采用骨膜覆盖,会出现钙化、过度生长等并发症,一部分需要二次手术切除钙化组织、过度生长组织;这些不足限制软骨细胞移植术的应用^[19]。临床随访发现,对照微骨折术,术后第 2 年,微骨折和自体软骨细胞移植术临床评分类似,透明软骨修复的效果难以体现^[20],但 2 年后,微骨折效果开始下降^[15]。微骨折和自体软骨细胞移植术临床随机对照发现,即使使用这两种方法进行软骨再生,3 年后也会有 3 成以上患者出现放射学中的骨性关节炎的表现^[9]。

3.3 骨软骨移植术

骨软骨移植术即马赛克术,1993 年开始使用,

指将骨和软骨下骨制作成柱状小体,一起移植到软骨缺损区域,可分为自体骨软骨移植术、异体骨软骨移植术^[4]。自体骨软骨移植术同软骨细胞移植术类似,需要于膝非负重区域取骨软骨复合体,将其移入到缺损区域。异体骨软骨移植术需要从尸体上取材移植。骨软骨移植术可以带来绝对的透明软骨修复的同时也修复软骨下骨。自体骨软骨移植术取材部位严重受限,因此只能用于治疗小面积软骨缺损。异体骨软骨移植术存在免疫反应、疾病传染等问题。骨软骨移植术塑形困难,在柱状骨软骨块之间常常会有关节液渗透,填充柱状骨软骨块之间的也多半是纤维组织^[5]。而且该手术操作比较困难。国内研究发现,采用组织工程技术,将马赛克联合基因增强技术,可以显著降低骨软骨的取材^[21]。临床研究发现,骨软骨细胞移植术拥有很好的临床评分,多项研究之处,马赛克移植术可以达到 90% 的疗效^[22]。使用这种方法治疗运动员身上的软骨缺损,最终可以有 95% 的患者返回赛场^[7]。微骨折、自体软骨细胞移植术、骨软骨移植术治疗软骨缺损的临床随机对照发现,3 组疗效相当,透明软骨修复的优势在短期内并无法体现,但长期效果仍需要进一步确认^[23]。

3.4 组织工程技术

组织工程技术采用自从被提出之后,也在软骨再生领域逐渐推广开来。组织工程技术包含 3 个要点:种子细胞、支架、细胞因子^[24]。软骨组织工程技术近来发展迅速,已经有大量的体内、体外试验,成就了改良微骨折术或改良细胞移植术。组织工程的提出和建立至今仅 10 年左右的时间,但却得到了迅猛的发展^[25]。

AMIC 技术 (autologous matrix-induced chondrogenesis) 使用支架结合骨髓刺激术来修复软骨缺损,旨在使用支架诱导微骨折凝血块中干细胞的软骨分化。临床研究发现,使用 I/III 型胶原支架,采用人纤维蛋白将支架粘固定在软骨缺损区域,结合微骨折术,平均随访 37 个月,满意率可达 85%,最长随访 5 年,效果仍然满意^[15]。体外培养软骨时加入支架,支架可以辅助软骨细胞维持细胞表型,促使软骨细胞分泌 II 型胶原,后将支架、细胞复合体一起植入到软骨缺损部位,成为改良的软骨细胞移植术。使用改良的自体软骨细胞移植术 (characterized chondrocyte implantation) 治疗软骨缺损,随访 2 年,临床效果优于单纯的微骨折^[26]。

软骨细胞、干细胞相结合修复软骨缺损也在广泛研究当中。耳软骨细胞和骨髓间充质干细胞共培养可以发现成软骨效果良好,能显著减少钙化、肥大化等相关问题,提供更好的软骨组织^[27]。间充质干细

胞和软骨细胞体外培养,无论是接触式直接共培养还是间接共培养,成软骨效果均优于干细胞体外诱导培养^[28]。微骨折产生的凝血块中含有干细胞、细胞因子;微骨折术后使用支架或其他方法相结合,成为了新的软骨缺损的治疗方法。山羊模型中,将 I/III 胶原支架结合软骨细胞后植入微骨折处理后的软骨缺损表面,使用人纤维蛋白胶粘合,可以达到透明软骨修复的效果。但是如果 I/III 胶原支架不结合软骨细胞,治疗效果和微骨折类似^[2]。另外一项山羊模型同样证实,使用微骨折结合软骨细胞、猪胶原支架促使软骨再生,效果较好^[16]。对比自体软骨细胞移植和自体骨髓间充质干细胞移植,最终发现两种效果类似,但骨髓间充质干细胞移植不受年龄影响^[29]。临床上,在微骨折术后的患者膝关节处注射自体骨髓间充质干细胞,活检发现出现透明软骨修复,证实干细胞在软骨再生中的可以起到重要的作用^[30]。但是干细胞应用仍然面临着 3 个问题:细胞比例、细胞存活、细胞来源,这些均限制了干细胞的应用前景^[31]。随着基因转染等技术的应用,基因修饰支架、多层支架材料等也日渐在软骨组织工程技术中发挥作用^[16]。但是支架材料在体内吸收过快、生物相容性、机械性能尚不够理想等等均是组织工程技术需要解决的问题^[25]。

4 功能磁共振在软骨缺损诊断中的应用

一般磁共振仅仅可以在形态上区分软骨,不能达到分子水平,只有在软骨损伤具有形态学差异时,才会起到诊断作用。术前使用磁共振检测软骨缺损,对照术后,发现有相应比例的偏差,这些偏差可以用来指导术式^[32]。随着功能磁共振的发展,目前已经可以从分子水平诊断软骨退变。软骨中富含大量的水分和胶原。T2 mapping 序列可以测量软骨中自由水的含量,自由水的含量和胶原含量相关,因此 T2 mapping 序列可以用来反映软骨中胶原的含量^[33]。软骨中的蛋白聚糖 (PG) 带有大量的负电荷,使用钆类富含负电荷的造影剂后,造影剂在 PG 缺乏部位密集,在 PG 密集部位充盈缺损;造影剂可以影响磁共振 T1 弛豫时间,研究发现,造影后,T1 弛豫时间和软骨中 PG 的含量成正比,因此该类方法,delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in cartilage (dGEMRIC) 技术,可以反应软骨中 PG 的含量^[34]。骨性关节炎模型行功能磁共振发现,退变软骨 T2 mapping 值增加,dGEMRIC 值减少^[35]。使用 T2 mapping 和 dGEMRIC 评价微骨折术后、自体软骨细胞移植术后的软骨再生情况并进行组织学检查,最终发现,T2 mapping 和 dGEMRIC 均可反应软骨再生情况^[36-37]。兔膝关节离断前交叉韧带后使用 T2

mapping 序列评价软骨再生,可以发现软骨 T2 mapping 的逐渐增加,预示着 T2 mapping 值和膝关节软骨退变相关。创伤后使用 T2 mapping 和 dGEMRIC 检查,结果显示 T2 mapping 改变具有统计学意义,但 dGEMRIC 改变不明显,提示急性创伤存在水含量的改变,但是 PG 含量不变,此时软骨退变可能处于可逆期^[35]。其他功能磁共振序列如 T1rho mapping、gagCEST 等的有效性也在进一步的评估当中^[34]。随着研究的进一步发展,软骨缺损、软骨再生的诊断情况将越来越方便。

5 展望

关节软骨结构精密,缺损难以治疗,尤其是当骨性关节炎出现的时候,治疗更加困难。在骨性关节炎中,不单纯是软骨病变,滑膜、软骨下骨、骨均参与其中,有研究指出应当把膝关节当作是器官整体看待,以治疗软骨缺损^[38]。关节软骨缺损后,软骨合成和分解代谢的紊乱,从而有骨性关节炎的表现。研究表明,一系列机制诸如 NF- κ B 信号途径、miRNA 途径、TGF- β 、自噬作用参与其中^[1,39-42]。随着软骨代谢机制及早期诊断的研究深入,软骨下骨在软骨再生中的作用被重视,软骨再生的治疗可能会进入新的纪元^[43]。

参考文献

- [1] Hong E, Reddi AH. MicroRNAs in chondrogenesis, articular cartilage, and osteoarthritis: implications for tissue engineering[J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2012, 18(6): 445-453.
- [2] Schinhan M, Gruber M, Dorotka R, et al. Matrix-associated autologous chondrocyte transplantation in a compartmentalized early stage of osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2013, 21(1): 217-225.
- [3] Jevsevar DS. Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition[J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2013, 21(9): 571-576.
- [4] Behery O, Siston RA, Harris JD, et al. Treatment of cartilage defects of the knee: expanding on the existing algorithm[J]. *Clin J Sport Med*, 2014, 24(1): 21-30.
- [5] Bhosale AM, Richardson JB. Articular cartilage: structure, injuries and review of management[J]. *Br Med Bull*, 2008, 87: 77-95.
- [6] Murray MM, Fleming BC. Use of a bioactive scaffold to stimulate anterior cruciate ligament healing also minimizes posttraumatic osteoarthritis after surgery[J]. *Am J Sports Med*, 2013, 41(8): 1762-1770.
- [7] Gomoll AH, Farr J, Gillogly SD, et al. Surgical management of articular cartilage defects of the knee[J]. *Instr Course Lect*, 2011, 60: 461-483.
- [8] Power J, Hernandez P, Guehring H, et al. Intra-articular injection of rhFGF-18 improves the healing in microfracture treated chondral defects in an ovine model[J]. *J Orthop Res*, 2014, 32(5): 669-676.
- [9] Knutsen G, Drogset JO, Engebretsen L, et al. A randomized trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture. Findings at five years[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2007, 89(10): 2105-2112.
- [10] Theodoropoulos J, Dwyer T, Whelan D, et al. Microfracture for knee chondral defects: a survey of surgical practice among Canadian orthopedic surgeons[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2012, 20(12): 2430-2437.
- [11] Montgomery SR, Foster BD, Ngo SS, et al. Trends in the surgical treatment of articular cartilage defects of the knee in the United States[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2014, 22(9): 2070-2075.
- [12] Vavken P, Arrich F, Pilz M, et al. An in vitro model of biomaterial-augmented microfracture including chondrocyte-progenitor cell interaction[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2010, 130(5): 711-716.
- [13] 张远金, 段军, 柯雯雯, 等. 关节镜下应用“微骨折”方法修复关节软骨缺损[J]. *中国骨伤*, 2006, 19(7): 411-412.
Zhang YJ, Duan J, Ke WT, et al. Microfracture technique under arthroscope for repairing articular cartilage defect[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2006, 19(7): 411-412. Chinese with abstract in English.
- [14] Bedi A, Feeley BT, Williams RJ 3rd. Management of articular cartilage defects of the knee[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2010, 92(4): 994-1009.
- [15] Gille J, Schuseil E, Wimmer J, et al. Mid-term results of Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis for treatment of focal cartilage defects in the knee[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2010, 18(11): 1456-1464.
- [16] Dorotka R, Bindreiter U, Macfelda K, et al. Marrow stimulation and chondrocyte transplantation using a collagen matrix for cartilage repair[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2005, 13(8): 655-664.
- [17] Niethammer TR, Müller PE, Safi E, et al. Early resumption of physical activities leads to inferior clinical outcomes after matrix-based autologous chondrocyte implantation in the knee[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2014, 22(6): 1345-1352.
- [18] Bekkers JE, Creemers LB, Tsuchida AI, et al. One-stage focal cartilage defect treatment with bone marrow mononuclear cells and chondrocytes leads to better macroscopic cartilage regeneration compared to microfracture in goats[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2013, 21(7): 950-956.
- [19] Luo QZ, Lin L, Gong Z, et al. Positive association of major histocompatibility complex class I chain-related gene A polymorphism with leukemia susceptibility in the people of Han nationality of Southern China[J]. *Tissue Antigens*, 2011, 78(3): 178-184.
- [20] Van Assche D, Staes F, Van Caspel D, et al. Autologous chondrocyte implantation versus microfracture for knee cartilage injury: a prospective randomized trial, with 2-year follow-up[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2010, 18(4): 486-495.
- [21] 孙骏, 侯筱魁, 匡勇, 等. 不同比例软骨骨镶嵌成形术联合基因增强组织工程方法治疗骨软骨缺损[J]. *中国骨伤*, 2011, 24(9): 768-774.
Sun J, Hou XK, Kuang Y, et al. Research on the repair of acute large osteochondral defects with Mosaicplasty associated with gene-enhanced tissue engineering in different proportion[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2011, 24(9): 768-774. Chinese with abstract in English.
- [22] Hangody L, Kish G, Kárpáti Z, et al. Mosaicplasty for the treatment of articular cartilage defects: application in clinical practice[J]. *Orthopedics*, 1998, 21(7): 751-756.

- [23] Rodríguez-Merchán EC. The treatment of cartilage defects in the knee joint: microfracture, mosaicplasty, and autologous chondrocyte implantation [J]. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*, 2012, 41(5):236–239.
- [24] Nukavarapu SP, Dorcenus DL. Osteochondral tissue engineering: current strategies and challenges [J]. *Biotechnol Adv*, 2013, 31(5):706–721.
- [25] 朱国华, 齐新生. 关节软骨缺损修复的实验与临床 [J]. *中国骨伤*, 2004, 17(5):318–320.
Zhu GH, Qi XS. Experimental study and clinical application of the repair of articular cartilage defect [J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2004, 17(5):318–320. Chinese.
- [26] Saris DB, Vanlauwe J, Victor J, et al. Treatment of symptomatic cartilage defects of the knee: characterized chondrocyte implantation results in better clinical outcome at 36 months in a randomized trial compared to microfracture [J]. *Am J Sports Med*, 2009, 37(Suppl 1):10S–19S.
- [27] Kang N, Liu X, Guan Y, et al. Effects of co-culturing BMSCs and auricular chondrocytes on the elastic modulus and hypertrophy of tissue engineered cartilage [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(18):4535–4544.
- [28] Meretoja VV, Dahlin RL, Kasper FK, et al. Enhanced chondrogenesis in co-cultures with articular chondrocytes and mesenchymal stem cells [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(27):6362–6399.
- [29] Nejadnik H, Hui JH, Feng Choong EP, et al. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells versus autologous chondrocyte implantation: an observational cohort study [J]. *Am J Sports Med*, 2010, 38(6):1110–1116.
- [30] Gigante A, Cecconi S, Calcagno S, et al. Arthroscopic knee cartilage repair with covered microfracture and bone marrow concentrate [J]. *Arthrosc Tech*, 2012, 1(2):e175–180.
- [31] 陈金伟, 俞银贤, 马金忠. 关节腔内注射间充质干细胞治疗骨关节炎研究进展 [J]. *国际骨科学杂志*, 2013, 34(4):263–265.
Chen JW, Yu YX, Ma JZ. Intra-articular injection by mesenchymal stem cells for treatment of osteoarthritis [J]. *Guo Ji Gu Ke Xue Za Zhi*, 2013, 34(4):263–265. Chinese.
- [32] 胡仁健, 张水先, 林文银. MRI 测量在膝关节软骨缺损面积评估中的意义 [J]. *重庆医学*, 2013, 42(8):899–901.
Hu RJ, Zhang SX, Lin WY. Significance of MRI measurement in evaluation of knee cartilage defects area [J]. *Chong Qing Yi Xue*, 2013, 42(8):899–901. Chinese.
- [33] Bittersohl B, Miese FR, Dekkers C, et al. T2* mapping and delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in cartilage (dGEMRIC) of glenohumeral cartilage in asymptomatic volunteers at 3 T [J]. *Eur Radiol*, 2013, 23(5):1367–1374.
- [34] Matzat SJ, van Tiel J, Gold GE, et al. Quantitative MRI techniques of cartilage composition [J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2013, 3(3):162–174.
- [35] Wei ZM, Du XK, Huo TL, et al. Quantitative T2 mapping evaluation for articular cartilage lesions in a rabbit model of anterior cruciate ligament transection osteoarthritis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(5):843–850.
- [36] Domayer SE, Welsch GH, Nehrer S, et al. T2 mapping and dGEMRIC after autologous chondrocyte implantation with a fibrin-based scaffold in the knee: preliminary results [J]. *Eur J Radiol*, 2010, 73(3):636–642.
- [37] Watanabe A, Boesch C, Anderson SE, et al. Ability of dGEMRIC and T2 mapping to evaluate cartilage repair after microfracture: a goat study [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2009, 17(10):1341–1349.
- [38] Gabay O. Osteoarthritis: New Perspectives [J]. *J Spine*, 2012, 1(1). pii:e101.
- [39] van der Kraan PM, Goumans MJ, Blaney Davidson E, et al. Age-dependent alteration of TGF- β signalling in osteoarthritis [J]. *Cell Tissue Res*, 2012, 347(1):257–265.
- [40] Rigoglou S, Papavassiliou AG. The NF- κ signalling pathway in osteoarthritis [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(11):2580–2584.
- [41] Kobayashi H, Hirata M, Saito T, et al. Transcriptional induction of ADAMTS5 protein by nuclear factor- κ (NF- κ) family member RelA/p65 in chondrocytes during osteoarthritis development [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(40):28620–28629.
- [42] van der Kraan PM. Osteoarthritis year 2012 in review: biology [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2012, 20(12):1447–1450.
- [43] Chang NJ, Lam CF, Lin CC, et al. Transplantation of autologous endothelial progenitor cells in porous PLGA scaffolds create a microenvironment for the regeneration of hyaline cartilage in rabbits [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2013, 21(10):1613–1622.

(收稿日期:2014-04-20 本文编辑:王玉蔓)