

膝骨性关节炎软骨下骨髓水肿样变的研究进展

张厚建¹, 叶赛亚¹, 汪小健¹, 童培建²

(1.浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2.浙江省中医院, 浙江 杭州 310006)

【摘要】 膝骨性关节炎相关的骨髓水肿样变 (knee osteoarthritis-associated bone marrow edema-like lesions, KOA-BMLs) 是一种常见的 MRI 影像学特征, 主要表现为 T2 成像上软骨下骨的异常骨髓高信号。KOA-BMLs 的形成可能与下肢力线以及软骨下骨灌注异常有关, 而相关的组织病理学研究表明, 这些损伤区域骨和骨髓的重建异常增加。在 KOA 患者中 BMLs 的大小可以在相对较短的时间内发生波动甚至消失, 并且与疼痛、软骨下骨囊肿形成以及 KOA 病程进展密切相关。但是当前 KOA-BMLs 的治疗方法有限, 并且尚无统一的指南或专家共识, 主要包括药物治疗、物理疗法以及手术治疗。本文就 KOA-BMLs 的疾病特点及治疗的研究进展进行了综述, 以期为 KOA-BMLs 的临床诊疗提供指导。

【关键词】 骨性关节炎; 骨髓水肿样变; 综述

中图分类号: R681.8

DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.2021.12.018

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Research progress of bone marrow edema-like lesions in knee osteoarthritis ZHANG Hou-jian, YE Sai-ya, WANG Xiao-jian, and TONG Pei-jian*. *Zhejiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310006, Zhejiang, China

ABSTRACT Knee osteoarthritis-associated bone marrow edema-like lesions (KOA-BMLs) is a common MRI imaging feature, which is mainly manifested as abnormal bone marrow hyperintensity in subchondral bone on T2 imaging. The formation of KOA-BMLs may be related to the abnormality of lower limb force line and subchondral bone perfusion, and related histopathological studies showed that the remodeling of bone and bone marrow in these damaged areas was abnormally increased. In KOA patients, the size of BMLs can fluctuate or even disappear in a relatively short period of time, and was closely related to pain, subchondral bone cyst formation, and the progression of KOA. However, the current treatment methods for KOA-BMLs are limited, and there is no uniform guideline or expert consensus, mainly including medication, physical therapy and surgical treatment. This article reviews the research progress of the disease characteristics and treatment of KOA-BMLs in order to provide guidance for the clinical diagnosis and treatment of KOA-BMLs.

KEYWORDS Osteoarthritis; Bone marrow lesions; Review

尽管关节软骨退变是膝骨性关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 的标志, 但现在普遍认为 KOA 是一种涉及全关节的退行性疾病, 包括软骨下骨、滑膜、韧带和半月板等^[1]。目前, 临床上普遍应用 X 线对 KOA 进行诊断和病情评估, 但 X 线无法直接显示未骨化的关节结构, 而且在对 KOA 进行影像学分型时, 其影像学表现与症状、关节功能之间仅呈中度相关。相反地, MRI 可以同时检测骨和软组织的改变, 并提供大量关于骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 病理及结构进展的信息^[2]。而在 KOA 患者中, 软骨下骨髓水肿样变 (bone marrow edema-like lesions, BMLs) 是一种常见的 MRI 影像学特征^[3]。它主要表现为股骨、胫骨和(或)髌骨的软骨下骨区域在流体敏感序列(多为 T2 加权像)上的高信号, 伴或不伴有

T1 加权像上的低信号。但是这种异常信号改变并不具有特异性, 其他一些疾病也会表现出类似的影像学特征, 比如膝关节自发性骨坏死、缺血性坏死、创伤以及造血系统或骨髓等相关疾病都可以出现 BMLs^[4]。但是, 本文主要讨论 KOA 相关的 BMLs (knee osteoarthritis-associated bone marrow edema-like lesions, KOA-BMLs)。同时大量的研究表明 KOA-BMLs 与 OA 疼痛加剧、软骨损伤进展以及关节置换风险增加密切相关^[5]。尽管影像学、风湿病学等领域的学者们已经对 BMLs 进行了大量的研究, 但是在骨科领域的相关文献有限。因此, 本文就 KOA-BMLs 的术语、发病机制、流行病学、自然史、组织病理学以及治疗的研究进展进行综述, 以期为临床骨科医师在诊治 KOA-BMLs 的过程中提供借鉴。

1 BMLs 术语的演变

骨髓水肿 (bone marrow edema, BME) 这一术语最早由 Wilson 等^[6]在 1988 年提出, 在对 10 例膝髌

通讯作者: 童培建 E-mail: tongpeijian@163.com

Corresponding author: TONG Pei-jian E-mail: tongpeijian@163.com

疼痛的患者进行检查时发现,其 MRI 在 T2 加权像上均表现为异常高信号,而 X 线片却无明显异常。当时, Wilson 等^[6]认为这些异常信号的形成是由于骨髓组织中含大量的“水”,同时因为缺少更合适的术语并且为了强调这一致的 MRI 特征,所以将其命名为骨髓水肿。但 Zanetti 等^[7]对伴有 BME 的 KOA 患者的标本进行组织学检查后发现,这些水肿样的信号改变区域包含骨髓坏死、纤维化和骨小梁异常,而仅有少量的骨髓水肿。因此, Zanetti 建议用“水肿样 MRI 信号异常”来代替“骨髓水肿”这一术语。

从那之后, BME 就被用于描述大量的临床实体,它们都具有相同的 MRI 影像特征,并且通常以疼痛为主症。但它们在组织病理学、发病机制、诊断和预后上有着明显的区别,因此 BME 这一术语愈发地局限。而在近十几年来,尤其是在 OA 研究领域,骨髓水肿样变逐渐替代 BME 成为通用的术语^[8]。但在临床实践中,骨髓水肿依然被广泛地使用。

虽然 BMLs 相比于 BME 在定义上更为广泛和包容性,但仍不足以准确地描述并区分这些临床实体。Roemer 等^[9]提出将 BML 分成创伤性和非创伤性,再根据其病理细分为:不伴有骨折的创伤性 BML,伴有骨软骨骨折的创伤性 BML,特发性非创伤性 BML,OA 相关的 BML,伴有骨坏死的慢性 BML 等。本文主要讨论 OA 相关的 BMLs(OA-BMLs)。

2 OA-BMLs 的发病机制

目前,OA-BMLs 的发病机制尚不清楚,并且可能像骨坏死一样是多因素的。下肢力线的排列异常,无论是内翻还是外翻,都可以导致膝关节面上载荷的异常分布。而有证据表明 BMLs 是机械载荷异常增加的结果^[10]。Bennell 等^[11]利用行走时膝关节外收力矩来评估 OA 中机械载荷和 BMLs 之间的关系,结果表明高峰值膝关节外收力矩和内侧间室 BMLs 的产生显著相关。Hayashi 等^[12]发现,膝关节力线异常导致的机械载荷增加是 BMLs 发生或扩大的危险因素。而相比于力线正常的膝关节,机械载荷越大的关节间室其 BMLs 也越难消退。因此,在 KOA 中 BMLs 可以认为是软骨下骨和骨髓为了适应异常载荷而导致重建增加的结果。

软骨下骨的灌注异常被认为与 BMLs 的产生密切相关。Seah 等^[13]通过动态增强 MRI 发现,在 KOA 患者中 BMLs 的大小与造影剂的清除率显著相关。而静脉淤血可以引起骨内压增加,并导致骨组织缺氧和灌注不足。这些病理反应可能会刺激骨细胞并促进骨重建,从而导致 BMLs 的发生。此外,也有部分研究认为软骨代谢产物、滑液中某些成分的局部炎症或全身炎症反应^[14]在 BMLs 的发病机制中也起

到重要作用。

3 BMLs 的组织病理学

对 KOA-BMLs 组织病理学的研究可以帮助理解其发病机制以及与 OA 临床症状之间的联系。但因为标本只能来自于晚期行关节置换的 KOA 患者,所以相关的组织学研究有限。幸运的是,现有的研究都得到了相似的结果^[7,15]。尽管 BMLs 在 MRI 上表现为 T2 加权像上的高信号,但这些区域真正的骨髓水肿却通常较少(2%~3%)^[7],甚至没有。而由于标本收集存在局限以及与进行组织学检查之间存在时间差,因此很难确定 BMLs 中到底有无水肿。此外,一些研究发现 BMLs 区域血管和内皮血管新生增多,这可能解释了 T2 像上的信号改变^[9]。这些区域的病理还包括骨髓出血^[7]、不同愈合阶段微骨折的形成等。

在一篇研究 OA-BMLs 组织学的系统回顾中,Loef 等^[16]发现 OA-BMLs 区域的组织学特点主要包括以下几点:(1)细胞坏死。①骨坏死;②脂肪细胞肿胀或破裂,5%~60%骨髓脂肪坏死。(2)纤维化。①骨髓中部分脂肪组织被纤维或纤维血管组织所替代;②85%的患者出现纤维化,占评估组织总体积的 20%。(3)炎症细胞浸润。BMLs 区域炎症细胞浸润增多。(4)血管。相比于对照组,BMLs 区域的血管增多了 4 倍。(5)骨重建。BMLs 区域骨重建活跃,主要表现为:骨密度增加、软骨下骨板增厚、骨小梁的数目、体积和厚度均增加。

4 BMLs 的流行病学、危险因素和自然史

目前,KOA 患者中 BMLs 的发病率为 57%~82%,其中,晚期或终末期 KOA 大概占 80%,而早期约占 50%,而在这些患者中,无论伴或不伴有疼痛都可以出现 BMLs^[17]。

高质量的证据表明,在 KOA 患者中,血脂水平与 BMLs 风险增加相关^[18],而年龄与 BMLs 风险增加无关。中等质量的证据表明,肥胖、体质量指数和 BMLs 的风险增加相关^[19]。有限的证据表明,在 KOA 患者中性别(男性)与 BMLs 风险增加相关^[18]。而在无症状人群中吸烟和 BMLs 风险增加相关^[20]。此外,尚没有证据表明 BMLs 与遗传相关。

BMLs 的自然史包括出现、进展、消退和消失^[21],但其具体的自然史尚没有统一的结论。而大部分研究表明,在 KOA 患者中 BMLs 的大小可以在相对较短的时间内发生波动甚至消失^[22]。荷兰遗传性关节炎及其进展研究表明,大多数 KOA 患者的 BMLs 在随访的 2 年内出现或扩大,但仅有 20%缩小或消失^[23]。而在波士顿膝骨关节炎研究中,BMLs 的恢复率更低,仅有不到 1%的患者在随访 30 个月后发现

BMLs 缩小。在对 182 例 KOA 患者进行为期 2 年随访后, Kornaat 等^[23]发现有 66% 的患者其 BMLs 的大小发生波动; 21% 的患者出现 BMLs, 而有 10% 的 BMLs 完全消失。因此, 上述结果表明, BMLs 是一个动态变化的过程, 而不像软骨损伤那样在一定时间内相对保持不变。

5 BMLs 与 KOA 疼痛及结构改变

5.1 BMLs 和 KOA 疼痛

最早将 BMLs 和膝关节疼痛联系起来的学者发现, 伴有 BMLs 的 KOA 患者更容易发生关节疼痛^[24], 从那之后, 大量的研究表明, 无论是 BMLs 的发生还是进展^[25-26], 都和疼痛相关, BMLs 应当被认为是 KOA 疼痛的独立危险因素之一^[27]。此外, 还有研究表明 BMLs 的大小和疼痛的严重程度相关^[28]。Yusuf 等^[29]通过 Meta 分析表明, BMLs 和疼痛之间存在中等强度的联系。也有部分数据表明, 只有存在其他关节结构异常的情况下, BMLs 才和 OA 疼痛相关^[5]。相反地, 也有部分纵向和横断面研究表明 BMLs 与膝关节疼痛之间没有关联^[23]。这可能是由于 BMLs 的大小总是处于波动之中, 而 BMLs 通常在 KOA 早期就已经出现。以上这些结果可能提示: 软骨下骨的 BMLs 可能是 KOA 患者疼痛的重要来源之一。但是 BMLs 的存在仅仅是诱发疼痛的可疑来源, 还需要结合其他的结构异常才能够进一步确认。

5.2 BMLs 和软骨下囊肿

BMLs 的发生与软骨下囊肿的形成显著相关。Carrino 等^[30]发现, 有 92% 的软骨下囊肿在 BMLs 区域形成, 并且 BMLs 的大小总是随着囊肿的进展而发生改变。而一项 MOST 研究表明, 在同一亚区中 BMLs 的发生率与囊肿形成显著相关^[31]。在校正全层软骨损伤后, 其比值比(OR)为 12.9。这些研究表明, BMLs 可能是一种囊前病变, 但是并不是 BMLs 都会演变成囊肿。

5.3 BMLs 和 KOA 病程进展

在 KOA 患者中, BMLs 的存在与软骨缺损^[32]、软骨损伤^[33]以及软骨体积丢失的风险密切相关。此外, 一些纵向研究表明, 无论 KOA 患者是否伴有疼痛, 基线时 BMLs 的严重程度及其进展是软骨丢失的独立危险因素^[33]。Kijowski 等^[34]发现, 大面积的软骨下 BMLs 通常处于严重的软骨缺损之下的区域。而 BMLs 的发生率与软骨缺损程度显著相关。1 级软骨缺损处 BMLs 的发生率是 0%, 2A 级是 4.9%, 2B 级是 14.4%, 3A 级是 55%, 3B 级是 33%。同时, BMLs 的扩大还与 X 线上关节间隙狭窄以及 KOA 进展^[15]相关。

此外, 大量研究表明 KOA 患者中 BMLs 的存在

显著增加了膝关节置换的风险^[35]。Scher 等^[36]对 KOA 患者进行 3 年的随访后发现, 伴有 BMLs 的患者行膝关节置换术的风险是对照组的 9 倍。而另一项研究表明, BMLs 的扩大使得 KOA 患者进行膝关节置换术的风险增加了 3.4 倍^[37]。

6 KOA-BMLs 的治疗

目前, 关于 KOA-BMLs 的治疗尚没有统一的指南或专家共识^[38]。而由于 KOA-BMLs 通常预后良好且部分可以自愈, 所以大部分文献建议首先考虑保守治疗。保守治疗以缓解患者疼痛为主要目标, 主要包括药物治疗、电磁疗法、物理疗法以及减轻患肢负荷等^[4, 38]。其中, 药物治疗除了常规的镇痛药、非甾体类抗炎药之外, 双磷酸盐及前列环素类药物也用于 KOA-BMLs 的治疗。

双磷酸盐是一种破骨细胞抑制剂, 它可以抑制软骨下骨微骨折引起的骨吸收, 从而避免软骨下骨塌陷。因此, 在局部再生出足以支撑负荷的新骨结构之前, 双磷酸盐可以提供更好的结构支撑。但其治疗 KOA-BMLs 及其疼痛的机制尚不清楚。一项随机对照研究表明, 相比于对照组而言, 治疗 6 个月后唑来膦酸盐组视觉模拟评分 (visual analogue scale, VAS) 和 BMLs 的大小均显著减小 ($P=0.044$)^[39]。但 Cai 等^[40]在一项多中心、双盲的随机对照研究中却发现唑来膦酸和生理盐水在治疗 KOA-BMLs 的疗效方面并没有明显的差异 ($P=0.60$)。前列环素是一种血管扩张剂, 可以改善受损组织的灌注、抑制血小板聚集、降低自由基浓度。Baier 等^[41]对双磷酸盐 ($n=10$) 和前列环素 ($n=10$) 在 KOA-BMLs 中的疗效进行比较, 发现随访 1 年后两者的疗效相似。有 50% 的 KOA 患者其 MRI 上 BMLs 区域发生缩小, 而 30% 的病例 BMLs 完全消退。

此外, 近十几年来, 越来越多的研究发现体外冲击波疗法在治疗 KOA-BMLs 方面也具有有良好的疗效^[24, 42]。其作用机制可能与冲击波促进骨修复和血管新生有关^[28]。一项纵向研究^[28]纳入了 72 例 KOA 患者, 结果发现在冲击波治疗 6 个月后患者的疼痛评分和 BMLs 的面积均显著降低 ($P<0.001$)。而且临床症状的改善与 BMLs 的消退显著相关 (95%CI: 0.001-0.017, $P=0.031$)。

目前, KOA-BMLs 的手术疗法主要包括软骨下骨成形术 (subchondroplasty, SCP), 以及开放式楔形胫骨截骨术 (open wedge high tibia osteotomy, OWH-TO)^[43]。SCP 被证明具有良好的疗效, 这种手术利用以磷酸钙为主的骨替代物来填充软骨下骨小梁之间的空隙, 从而达到稳定骨小梁、改善局部骨重建和骨矿化的目的^[44]。Chua 等^[45]的一项研究纳入了 12 例

伴有 BMLs 的 KOA 患者,发现术后患者的关节疼痛立刻得到了缓解;而相比于术前,术后 1 年时这些患者的膝关节损伤和骨关节炎评分(the knee injury and osteoarthritis outcome score, KOOS),西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数评分 (the Western Ontario and University Osteoarthritis Index, WOMAC),VAS 均显著降低。目前关于 OWHTO 用于治疗 OA-BMLs 的研究较少,但均表现出良好的疗效^[46]。Kesemenli 等^[46]报道了 21 例伴有 BMLs 的 KOA 患者。所有患者进行了 OWHTO,术后的 WOMAC 疼痛评分显著下降($P<0.05$);而在术后 12 个月,81%患者的 BMLs 完全消失。值得注意的是,尽管手术疗法具有确切的疗效,但对于一个临床病程多变且具有自限性的疾病来说,手术疗法并不一定是最好的选择。

7 总结与展望

BMLs 是一个动态变化的过程,在 KOA 患者中 BMLs 的大小可以在相对较短的时间内发生波动甚至消失。KOA-BMLs 的形成可能与软骨下骨载荷异常分布以及软骨下骨灌注不足从而导致骨和骨髓的重建增加有关。组织病理学研究也表明,BMLs 区域的病理特征主要包括骨坏死、骨髓组织变性、血管新生以及骨重建增加等。KOA-BMLs 与疼痛之间的关联尚无法明确,但与软骨下囊肿形成显著相关。此外,KOA-BMLs 还与软骨损伤或缺损、关节间隙狭窄以及 KOA 进展密切相关,这些因素显著增加了膝关节置换的风险。目前,关于 KOA-BMLs 的治疗尚没有统一的指南或专家共识,保守治疗应当首先考虑,其主要包括药物、电磁疗法、物理疗法等。手术疗法主要包括软骨下骨成形术以及开放式楔形胫骨截骨术,虽然大部分病例都能取得良好的疗效,但仍应谨慎选择。

目前,关于 KOA-BMLs 的研究有限,且学术界对其发病机制、诊断和治疗等内容尚未达成共识。既然 BMLs 与 KOA 的临床症状和结构进展密切相关,那么健康人群出现 BMLs 是否可以作为潜在 KOA 发生的早期迹象?是否能将伴有 BMLs 的 KOA 患者归于 OA 快速进展的亚组从而积极干预?目前这些问题尚没有明确的答案,仍需大量高质量的临床试验数据来解答。但 KOA-BMLs 很可能会成为 KOA 病情进展的影像学生物标志物之一。同时,缩小或消除 BMLs 也将在未来成为 KOA 治疗的重要目标之一。

参考文献

[1] 王亮,陈祁青,童培建,等.膝骨性关节炎早期诊断的研究进展[J].中国骨伤,2016,29(3):288-291.
WANG L, CHEN QQ, TONG PJ, et al. Progress on the early diagnosis of knee osteoarthritis[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop

Trauma, 2016, 29(3):288-291. Chinese with abstract in English.
[2] 杨光月,郭海玲,李涛,等.磁共振技术评估膝关节软骨退变研究进展[J].中国骨伤,2016,29(11):1061-1067.
YANG GY, GUO HL, LI T, et al. Progress on magnetic resonance imaging for evaluating the articular cartilage of the knee joint [J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2016, 29(11):1061-1067. Chinese with abstract in English.
[3] Bonadio MB, Filho A, Helito CP, et al. Bone marrow lesion: image, clinical presentation, and treatment [J]. Magn Reson Insights, 2017, 10:1178623X-17703382.
[4] Kon E, Ronga M, Filardo G, et al. Bone marrow lesions and subchondral bone pathology of the knee [J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2016, 24(6):1797-1814.
[5] Perry TA, Parkes MJ, Hodgson RJ, et al. Association between Bone marrow lesions & synovitis and symptoms in symptomatic knee osteoarthritis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2020, 28(3):316-323.
[6] Wilson AJ, Murphy WA, Hardy DC, et al. Transient osteoporosis: transient bone marrow edema [J]. Radiology, 1988, 167(3):757-760.
[7] Zanetti M, Bruder E, Romero J, et al. Bone marrow edema pattern in osteoarthritic knees: correlation between MR imaging and histologic findings [J]. Radiology, 2000, 215(3):835-840.
[8] Klement MR, Sharkey PF. The significance of osteoarthritis-associated bone marrow lesions in the knee [J]. J Am Acad Orthop Surg, 2019, 27(20):752-759.
[9] Roemer FW, Frobell R, Hunter DJ, et al. MRI-detected subchondral bone marrow signal alterations of the knee joint: terminology, imaging appearance, relevance and radiological differential diagnosis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2009, 17(9):1115-1131.
[10] Chen L, Zheng J, Li G, et al. Pathogenesis and clinical management of obesity-related knee osteoarthritis: Impact of mechanical loading [J]. J Orthop Translat, 2020, 24:66-75.
[11] Bennell KL, Creaby MW, Wrigley TV, et al. Bone marrow lesions are related to dynamic knee loading in medial knee osteoarthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(6):1151-1154.
[12] Hayashi D, Englund M, Roemer FW, et al. Knee malalignment is associated with an increased risk for incident and enlarging bone marrow lesions in the more loaded compartments: the MOST study [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2012, 20(11):1227-1233.
[13] Seah S, Wheaton D, Li L, et al. The relationship of tibial bone perfusion to pain in knee osteoarthritis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2012, 20(12):1527-1533.
[14] Zhu Z, Jin X, Wang B, et al. Cross-sectional and longitudinal associations between serum levels of high-sensitivity c-reactive protein, knee bone marrow lesions, and knee pain in patients with knee osteoarthritis [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2016, 68(10):1471-1477.
[15] Kazakia GJ, Kuo D, Schooler J, et al. Bone and cartilage demonstrate changes localized to bone marrow edema-like lesions within osteoarthritic knees [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2013, 21(1):94-101.
[16] Loef M, van Beest S, Kroon F, et al. Comparison of histological and morphometrical changes underlying subchondral bone abnormalities in inflammatory and degenerative musculoskeletal disorders: a systematic review [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2018, 26(8):992-1002.

- [17] Guermazi A, Niu J, Hayashi D, et al. Prevalence of abnormalities in knees detected by MRI in adults without knee osteoarthritis: population based observational study (Framingham Osteoarthritis Study)[J]. *BMJ*, 2012, 345: e5339.
- [18] Doré D, de Hoog J, Giles G, et al. A longitudinal study of the association between dietary factors, serum lipids, and bone marrow lesions of the knee[J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(1): R13.
- [19] Laberge MA, Baum T, Virayavanich W, et al. Obesity increases the prevalence and severity of focal knee abnormalities diagnosed using 3T MRI in middle-aged subjects—data from the Osteoarthritis Initiative[J]. *Skeletal Radiol*, 2012, 41(6): 633–641.
- [20] Davies–Tuck ML, Wang Y, Wluka AE, et al. Increased fasting serum glucose concentration is associated with adverse knee structural changes in adults with no knee symptoms and diabetes [J]. *Maturitas*, 2012, 72(4): 373–378.
- [21] Xu L, Hayashi D, Roemer FW, et al. Magnetic resonance imaging of subchondral bone marrow lesions in association with osteoarthritis[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2012, 42(2): 105–118.
- [22] Callaghan MJ, Parkes MJ, Hutchinson CE, et al. Factors associated with arthrogenous muscle inhibition in patellofemoral osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22(6): 742–746.
- [23] Kornaat PR, Kloppenburg M, Sharma R, et al. Bone marrow edema-like lesions change in volume in the majority of patients with osteoarthritis; associations with clinical features[J]. *Eur Radiol*, 2007, 17(12): 3073–3078.
- [24] Felson DT, Chaisson CE, Hill CL, et al. The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis[J]. *Ann Intern Med*, 2001, 134(7): 541–549.
- [25] Davies–Tuck ML, Wluka AE, Wang Y, et al. The natural history of bone marrow lesions in community-based adults with no clinical knee osteoarthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(6): 904–908.
- [26] Dore D, Quinn S, Ding C, et al. Natural history and clinical significance of MRI - detected bone marrow lesions at the knee: a prospective study in community dwelling older adults[J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(6): R223.
- [27] Lo GH, McAlindon TE, Niu J, et al. Bone marrow lesions and joint effusion are strongly and independently associated with weight-bearing pain in knee osteoarthritis; data from the osteoarthritis initiative[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2009, 17(12): 1562–1569.
- [28] Sansone V, Maiorano E, Pascale V, et al. Bone marrow lesions of the knee: longitudinal correlation between lesion size changes and pain before and after conservative treatment by extracorporeal shockwave therapy[J]. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2019, 55(2): 225–230.
- [29] Yusuf E, Kortekaas MC, Watt I, et al. Do knee abnormalities visualised on MRI explain knee pain in knee osteoarthritis A systematic review[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(1): 60–67.
- [30] Carrino JA, Blum J, Paredes JA, et al. MRI of bone marrow edema-like signal in the pathogenesis of subchondral cysts [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006, 14(10): 1081–1085.
- [31] Crema MD, Roemer FW, Zhu Y, et al. Subchondral cystlike lesions develop longitudinally in areas of bone marrow edema-like lesions in patients with or at risk for knee osteoarthritis; detection with MR imaging—the MOST study[J]. *Radiology*, 2010, 256(3): 855–862.
- [32] Mattap SM, Aitken D, Wills K, et al. How do MRI-detected subchondral bone marrow lesions (BMLs) on two different mri sequences correlate with clinically important outcomes[J]. *Calcif Tissue Int*, 2018, 103(2): 131–143.
- [33] Muratovic D, Findlay DM, Cicuttini FM, et al. Bone marrow lesions in knee osteoarthritis; regional differences in tibial subchondral bone microstructure and their association with cartilage degeneration[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2019, 27(11): 1653–1662.
- [34] Kijowski R, Stanton P, Fine J, et al. Subchondral bone marrow edema in patients with degeneration of the articular cartilage of the knee joint[J]. *Radiology*, 2006, 238(3): 943–949.
- [35] Nielsen FK, Egund N, Jorgensen A, et al. Risk factors for joint replacement in knee osteoarthritis; a 15-year follow-up study [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2017, 18(1): 510.
- [36] Scher C, Craig J, Nelson F. Bone marrow edema in the knee in osteoarthritis and association with total knee arthroplasty within a three-year follow-up[J]. *Skeletal Radiol*, 2008, 37(7): 609–617.
- [37] Roemer FW, Nevitt MC, Felson DT, et al. Predictive validity of within-grade scoring of longitudinal changes of MRI-based cartilage morphology and bone marrow lesion assessment in the tibiofemoral joint—the MOST study[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2012, 20(11): 1391–1398.
- [38] Patel S. Primary bone marrow oedema syndromes[J]. *Rheumatology(Oxford)*, 2014, 53(5): 785–792.
- [39] Laslett LL, Dore DA, Quinn SJ, et al. Zoledronic acid reduces knee pain and bone marrow lesions over 1 year: a randomised controlled trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(8): 1322–1328.
- [40] Cai G, Aitken D, Laslett LL, et al. Effect of intravenous zoledronic acid on tibiofemoral cartilage volume among patients with knee osteoarthritis with bone marrow lesions: A randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2020, 323(15): 1456–1466.
- [41] Baier C, Schaumburger J, Götz J, et al. Bisphosphonates or prostacyclin in the treatment of bone-marrow oedema syndrome of the knee and foot[J]. *Rheumatol Int*, 2013, 33(6): 1397–1402.
- [42] Vitali M, Naim RN, Pedretti A, et al. Bone marrow edema syndrome of the medial femoral condyle treated with extracorporeal shock wave therapy: a clinical and MRI retrospective comparative study[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2018, 99(5): 873–879.
- [43] Ghasemi RA, Sadeghi S, Rahimee N, et al. Technologies in the treatment of bone marrow edema syndrome[J]. *Orthop Clin North Am*, 2019, 50(1): 131–138.
- [44] Astur DC, de Freitas EV, Cabral PB, et al. Evaluation and management of subchondral calcium phosphate injection technique to treat bone marrow lesion[J]. *Cartilage*, 2019, 10(4): 395–401.
- [45] Chua K, Kang J, Ng F, et al. Subchondroplasty for bone marrow lesions in the arthritic knee results in pain relief and improvement in function[J]. *J Knee Surg*, 2021, 34(6): 665–671.
- [46] Kesemenli CC, Memisoglu K, Muezzinoglu US, et al. Treatment for painful bone marrow edema by open wedge tibial osteotomy [J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2013, 23(7): 825–829.