

机械负荷对关节软骨代谢与软骨下骨代谢的影响

马潇苒¹, 马信龙², 马剑雄²

(1. 天津中医药大学研究生院, 天津 301617; 2. 天津市天津医院, 天津 300050)

摘要 膝骨关节炎是一种退行性关节疾病, 主要病理特征是关节软骨进行性退变、滑膜增生及软骨下骨的结构性改变。关节内软骨及软骨下骨应力集中或关节内应力卸载, 均是膝骨关节炎发生、发展的重要危险因素。过高或过低的机械负荷均可影响关节的软骨代谢, 导致关节软骨损伤、软骨下骨硬化, 加速膝骨关节炎的发生与发展。为进一步了解机械负荷对关节软骨代谢与软骨下骨代谢的影响, 本文对相关研究进展进行了综述, 为膝骨关节炎的防治探索新的思路。

关键词 骨关节炎; 膝; 代谢; 软骨; 关节; 软骨下骨; 机械负荷; 综述

膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是一种退行性关节疾病, 也是骨科临床常见病^[1]。由于人口老龄化, KOA 的患病率正在逐渐增加^[2-3]。KOA 的主要病理特征是关节软骨进行性退变、滑膜增生及软骨下骨的结构性改变。行走或运动过程中膝关节负荷持续增加及过度肥胖或下肢力线异常导致的关节内局部负荷过载, 是 KOA 疾病进展的主要危险因素^[4]。为进一步了解机械负荷对关节软骨代谢与软骨下骨代谢的影响, 我们对相关研究进展进行了综述, 以期 KOA 的防治提供新的思路。

1 机械负荷对关节软骨代谢的影响

1.1 关节软骨的组织特性及对机械负荷的敏感性

软骨由软骨细胞和其分泌的细胞外基质组成^[5]。关节软骨除了在关节活动时润滑关节外, 最主要的功能是承受力学负荷, 以及吸收、缓冲人体活动产生的振动和冲击^[6]。而关节软骨之所以具有上述生物力学功能, 软骨细胞外基质中的蛋白聚糖家族起了重要作用。这些蛋白聚糖通过嵌入胶原纤维网络中来为关节软骨提供一定的强度^[7]。

关节软骨可分为 4 个不同的区域: 浅表区、中层区、深层区和钙化区^[8]。每个区域都有特定的软骨细胞和细胞外基质排列方式, 主要是由 II 型胶原蛋白网络和蛋白聚糖决定软骨的拉伸强度、柔韧性和承载外力的能力^[8]。浅表区占关节软骨的 10% ~ 20%, 含有扁平软骨细胞。在浅表区, II 型和 IX 型胶原紧密地平行排列于关节面表面, 为深层软骨提供保护^[9]。中层区占关节软骨的 40% ~ 60%, 其具有稀疏分布的圆

形软骨细胞和富含蛋白聚糖的软骨细胞外基质^[10], 且其 II 型胶原纤维较粗, 呈斜向分布。深层区的特征是蛋白聚糖含量最高, 水分含量最低, 且胶原纤维垂直于关节面^[11]。由于带负电荷的蛋白聚糖含量高, 深层区的抗压性最强^[12]。钙化区的特征是软骨细胞肥大、X 型胶原含量高。X 型胶原将胶原纤维紧密地固定到软骨下骨^[12]。

关节软骨在日常生活中会受到包括压缩力、拉伸力及流体(剪切)力在内的各种应力的刺激, 激活一些机械敏感型的蛋白和胶原大分子, 从而影响软骨细胞的代谢。在人体髋关节中, 站立时软骨表面之间的接触压力为 1 MPa, 步行时可达 4 MPa, 而跳跃时可达 20 MPa^[13]。膝关节在日常活动中的负荷范围为 5 ~ 8 MPa, 而在运动中负荷峰值可达 18 MPa^[14]。关节软骨之所以具有承载这些负荷的能力, 细胞外基质中蛋白聚糖的优良力学特性起了重要作用。当关节软骨承载一定的负荷时, 具有高度亲水性的蛋白聚糖所吸附的水分会被挤压释放出去, 以缓冲外力并减缓摩擦, 使软骨在受压时具有一定的弹性^[15]。反之, 当负荷移除时, 组织间液会回流到蛋白聚糖等细胞外间质中, 使软骨恢复到其原始状态。因此, 关节软骨具有一定的机械性能和承载压缩力的能力^[15]。除压缩应力外, 剪切应力也是导致软骨损伤的重要因素。在膝关节软骨中, 组织液或关节液流动产生的剪切应力可触发软骨生理反应^[4]。剪切应力对软骨细胞代谢既有积极的影响, 也有消极的影响。在体外培养过程中, 单层软骨细胞受到血流诱导的剪切应力时, 虽然蛋白聚糖、前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 和 NO 的合成增加, 但 II 型胶原蛋白和聚集蛋白聚糖

mRNA 的表达下降^[16]。

适当的机械负荷可刺激软骨细胞外基质的合成^[17-18]。相反,过低或过高的负荷会导致细胞外基质快速降解。KOA 患者常因体质量过大或由于关节畸形诱导的关节内应力集中导致软骨代谢失衡、关节软骨退化、软骨下骨硬化,而长期卧床或骨折导致肢体废用的患者也常常出现软骨厚度变薄、代谢失衡^[4]。因此,过低或过高的机械负荷对软骨内环境均有不良影响,适当的负荷是调节软骨发育、维持软骨完整和软骨下骨功能的重要前提。

1.2 机械负荷过低对软骨代谢的影响 Vanwanseele 等^[19]研究发现,截瘫患者 1 年后软骨厚度减少 9% ~ 13%。踝关节骨折后下肢废用也可导致患侧膝关节软骨显著变薄^[20]。缺乏机械刺激会导致膝关节软骨变薄,胶原蛋白更易损伤,从而导致软骨退变^[21]。膝关节制动后关节软骨中基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP) - 1 和 MMP - 3 的含量会增加^[22],而 MMP - 3 会促进 Adamts5 的增加^[23]。Adamts5 作为一种软骨蛋白聚糖抗体,在骨关节炎的疾病进展中有重要作用^[23]。研究表明,软骨细胞中 MMP 和 Adamts 含量增加的潜在机制之一是,在缺乏应力刺激的情况下,软骨细胞中 CBP/p300 结合转化激活因子含 Glu/Asp 丰富羧基末端域 2(CBP/p300 - interacting transactivator with glutamic acid [E]/aspartic acid [D] - rich C - terminal domain 2, CITED2) 蛋白的表达减少^[24]。CITED2 可防止软骨基质被 MMP 降解,但在缺乏应力刺激的情况下,CITED2 的合成会减少,从而导致 MMP 合成增加,软骨基质被降解^[24]。另一个潜在机制是,在缺乏应力刺激的情况下,软骨细胞中白介素(interleukin, IL) - 4 或 IL - 10 的含量增加,从而导致核因子(nuclear factor, NF) - κ B 信号通路的表达增加,进一步诱导 MMP 对软骨的分解作用。

1.3 机械负荷过载对软骨代谢的影响 机械负荷过载加重软骨损伤,是 KOA 发病及病程进展的重要影响因素。机械负荷过载造成的软骨损伤主要分为以下 3 个阶段:首先是软骨的软化而无胶原蛋白丢失,随后是胶原蛋白丢失而无可见软骨损伤,最后出现肉眼可见的软骨损伤^[21]。Arokoski 等^[25]研究发现,跑步造成的膝关节超负荷首先会导致关节软骨糖胺聚糖含量减少,软骨软化,软骨下骨重塑;随后会导致软

骨潮线变浅,软骨变薄;最终膝关节软骨细胞外胶原状基质被破坏,造成不可逆的软骨损伤。

关节软骨的代谢不仅对机械负荷的强度敏感,而且对负荷持续的时间、频率也敏感。Komeili 等^[26]的研究表明,较高的应变率会对关节软骨细胞外胶原状基质造成更大的损伤,而较低的应变率会对软骨细胞外非纤维状基质成分造成更大的损伤。Sadeghi 等^[27]发现所受外力的频率与软骨损伤的情况密切相关,且频率越高软骨损伤越严重。

负荷过载可以导致软骨细胞外基质的破坏,从而促进纤维连接蛋白(fibronectin, FN) - f 的形成, FN - f 可以激活整合素和 Toll 样受体(Toll - like receptor, TLR) 2 和 TLR4, 随后激活 MAPK 通路,最终刺激 NF - κ B 分解代谢软骨^[28-29]。NF - κ B 信号传导与膝关节软骨细胞和滑膜细胞分泌各种炎症因子产生炎症反应密切相关^[30]。

Piezo2 作为一种软骨细胞膜上的力敏感离子通道蛋白,参与了高拉伸应力下的软骨降解。Piezo2 在力学刺激下可促进阳离子内流入细胞,从而导致一系列的生理病理变化^[31]。杜根来^[32]研究发现,当过度的拉伸应力施加于软骨细胞时, Piezo2 可诱导 Ca^{2+} 过度流入细胞内,导致软骨基质降解。另外,瞬时感受器电位通道香草素受体(transient receptor potential channel vanillin receptor, TRPV)也是细胞膜上的一种重要的机械信号离子通道蛋白。其中 TRPV4 是软骨细胞上尤其重要的一种力敏感离子通道蛋白。但与 Piezo2 主要在软骨细胞损伤时发挥作用不同的是, TRPV4 介导的 Ca^{2+} 信号主要作用于正常生理情况下的软骨细胞^[33]。过度的力学刺激不仅可以使 TRPV4 激活 NF - κ B, 促进 MMP 的表达,诱导软骨细胞外基质降解^[34];还可以引起大量的 Ca^{2+} 细胞内流,促进 caspase - 3、caspase - 6、caspase - 8 的表达,诱导软骨细胞凋亡^[35]。

机械负荷过载不仅会通过上述信号诱导软骨细胞凋亡,还可影响软骨细胞的增殖^[36]。Hedgehog 基因是一种常见于骨与软骨细胞的力学敏感基因,可以将力学刺激转导为化学信号,调控软骨细胞的生长与分化。机械负荷过载不但可使 Hedgehog 基因表达上调^[37],诱导 MMP13 和 X 型胶原表达增加,使软骨细胞出现肥大^[38];还可激活 Gil 蛋白,导致软骨细胞内胆固醇代谢失衡,使软骨钙化^[39]。机械负荷过载还

会增加软骨细胞中环氧化酶-2 和诱导型一氧化氮合酶的含量,进一步导致 PGE2 和 NO 的增加,从而导致软骨细胞氧化应激增强、线粒体损伤,诱导软骨细胞凋亡^[30]。

2 机械负荷对软骨下骨代谢的影响

软骨下骨分为 2 个部分:软骨下骨板和软骨下骨小梁。软骨下骨板是位于钙化软骨下方的多孔薄皮质板,血管和神经穿过孔隙,将营养成分输送入钙化软骨^[40]。软骨下骨板下方的软骨下骨小梁同样具有丰富的血管和神经,在吸收外力带来的冲击以及软骨营养供应方面发挥重要作用^[40-41]。

骨重建是破骨细胞骨吸收和成骨细胞骨形成耦联的过程。KOA 早期,伴随着关节软骨的改变,软骨下骨也在发生改变^[42]。KOA 早期可出现软骨下骨吸收^[43]及软骨下骨小梁密度降低、分离度增加和厚度减少^[44]。随着 KOA 的疾病进展,软骨下骨板的体积增加、厚度变厚^[18];但局部骨转换增高且骨质中钙与 I 型胶原的含量明显降低,导致骨矿化不足和骨组织弹性模量降低,更容易出现骨骼变形^[45]。

KOA 早期,软骨下骨的机械负荷明显低于关节软骨,这种较低的负荷会增加骨细胞中 NF- κ B 配体受体激活剂/骨保护素的表达,导致破骨细胞生成增多和骨吸收活性增强^[46-47]。KOA 晚期,骨细胞分泌的 Wnt 蛋白和转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 明显增加, Wnt 蛋白和 TGF- β 1 可通过激活软骨下骨中的 Smad2/3 来促进成骨细胞介导的骨形成^[48]。因此,伴随机械负荷和成骨细胞活性的增加, KOA 末期软骨下骨会出现明显的骨硬化。

3 小 结

由软骨和软骨下骨组成的骨-软骨复合体在 KOA 的发生发展中起着重要作用。关节软骨和软骨下骨对机械负荷的强度、持续时间、频率都非常敏感。适当的机械负荷对关节软骨和软骨下骨的代谢可起到正向作用。周期性机械负荷通过 integrin β 1-Src-Rac1/PLC γ 1-ERK1/2 信号通路可促进软骨细胞的代谢和细胞外基质的生成^[49]。而机械负荷过低和过载均会对软骨和软骨下骨的代谢造成严重影响,导致不可逆的损伤。因此,对膝关节保持或恢复中等强度的机械负荷对于维持关节软骨的正常功能是十分重要的。组织工程技术可采用多种生物材料联合干细

胞、生长因子来修复软骨缺损,以改善关节内异常的力学环境,但目前仍缺少修复包括软骨下骨在内的软骨全层缺损的方法。因此,对促进软骨下骨修复的生物材料的研究将会是未来 KOA 防治研究的重点。

参考文献

- [1] DAVIS S, ROLDO M, BLUNN G, et al. Influence of the mechanical environment on the regeneration of osteochondral defects[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2021, 9: 603408.
- [2] 王弘德, 李升, 陈伟, 等. 《骨关节炎诊疗指南(2018 年版)》膝关节骨关节炎部分的更新与解读[J]. 河北医科大学学报, 2019, 40(9): 4.
- [3] BHATIA D, BEJARANO T, NOVO M. Current interventions in the management of knee osteoarthritis[J]. J Pharm Bioallied Sci, 2013, 5(1): 30-38.
- [4] CHEN Z, YAN F, LU Y. The function of mechanical loading on chondrogenesis[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2016, 21(6): 1222-1232.
- [5] KRYCH A J, SARIS D B F, STUART M J, et al. Cartilage injury in the knee: assessment and treatment options[J]. J Am Acad Orthop Surg, 2020, 28(22): 914-922.
- [6] ARSHI A, PETRIGLIANO F A, WILLIAMS R J, et al. Stem cell treatment for knee articular cartilage defects and osteoarthritis[J]. Curr Rev Musculoskelet Med, 2020, 13(1): 20-27.
- [7] HODDER E, GUPPY F, COVILL D, et al. The effect of hydrostatic pressure on proteoglycan production in articular cartilage in vitro: a meta-analysis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2020, 28(8): 1007-1019.
- [8] ARMIENTO A R, ALINI M, STODDART M J. Articular fibrocartilage - Why does hyaline cartilage fail to repair? [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2019, 146: 289-305.
- [9] CORREA D, LIETMAN S A. Articular cartilage repair: current needs, methods and research directions[J]. Semin Cell Dev Biol, 2017, 62: 67-77.
- [10] ZHENG L, ZHANG Z, SHENG P, et al. The role of metabolism in chondrocyte dysfunction and the progression of osteoarthritis[J/OL]. Ageing Res Rev, 2021, 66[2022-01-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33383189>.
- [11] ARMIENTO A R, STODDART M J, ALINI M, et al. Biomaterials for articular cartilage tissue engineering: learning from biology[J]. Acta Biomater, 2018, 65: 1-20.
- [12] CHEN C, TAMBE D T, DENG L, et al. Biomechanical properties and mechanobiology of the articular chondrocyte[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2013, 305(12): C1202-

- C1208.
- [13] URBAN J P. The chondrocyte: a cell under pressure[J]. *Br J Rheumatol*, 1994, 33(10): 901–908.
- [14] CLEMENTS K M, BEE Z C, CROOSSINGHAM G V, et al. How severe must repetitive loading be to kill chondrocytes in articular cartilage? [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2001, 9(5): 499–507.
- [15] HALONEN K S, MONONEN M E, JURVELIN J S, et al. Deformation of articular cartilage during static loading of a knee joint—experimental and finite element analysis[J]. *J Biomech*, 2014, 47(10): 2467–2474.
- [16] GOLDRING M B, BERENBAUM F. The regulation of chondrocyte function by proinflammatory mediators: prostaglandins and nitric oxide[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2004(427 Suppl): S37–S46.
- [17] ECKSTEIN F, HUDELMAIER M, PUTZ R. The effects of exercise on human articular cartilage [J]. *J Anat*, 2006, 208(4): 491–512.
- [18] 韩学全. 下肢力线与膝关节骨软骨退变的相关研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2020.
- [19] VANWANSELE B, ECKSTEIN F, KNECHT H, et al. Longitudinal analysis of cartilage atrophy in the knees of patients with spinal cord injury [J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(12): 3377–3381.
- [20] HINTERWIMMER S, KRAMMER M, KRÖTZ M, et al. Cartilage atrophy in the knees of patients after seven weeks of partial load bearing [J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(8): 2516–2520.
- [21] HOSSEINI S M, VELDINK M B, ITO K, et al. Is collagen fiber damage the cause of early softening in articular cartilage? [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2013, 21(1): 136–143.
- [22] LEONG D J, LI Y H, GU X I, et al. Physiological loading of joints prevents cartilage degradation through CITED2 [J]. *FASEB J*, 2011, 25(1): 182–191.
- [23] LEONG D J, GU X I, LI Y, et al. Matrix metalloproteinase – 3 in articular cartilage is upregulated by joint immobilization and suppressed by passive joint motion [J]. *Matrix Biol*, 2010, 29(5): 420–426.
- [24] HE Z, LEONG D J, ZHUO Z, et al. Strain – induced mechanotransduction through primary cilia, extracellular ATP, purinergic calcium signaling, and ERK1/2 transactivates CITED2 and downregulates MMP – 1 and MMP – 13 gene expression in chondrocytes [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(5): 892–901.
- [25] AROKOSKI J P, HYTTINEN M M, HELMINEN H J, et al. Biomechanical and structural characteristics of canine femoral and tibial cartilage [J]. *J Biomed Mater Res*, 1999, 48(2): 99–107.
- [26] KOMEILI A, ABUSARA Z, FEDERICO S, et al. Effect of strain rate on transient local strain variations in articular cartilage [J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2019, 95: 60–66.
- [27] SADEGHI H, SHEPHERD D E T, ESPINO D M. Effect of the variation of loading frequency on surface failure of bovine articular cartilage [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(12): 2252–2258.
- [28] LOESER R F. Integrins and chondrocyte – matrix interactions in articular cartilage [J]. *Matrix Biol*, 2014, 39: 11–16.
- [29] HWANG H S, PARK S J, CHEON E J, et al. Fibronectin fragment – induced expression of matrix metalloproteinases is mediated by MyD88 – dependent TLR – 2 signaling pathway in human chondrocytes [J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17: 320.
- [30] MARIANI E, PULSATELLI L, FACCHINI A. Signaling pathways in cartilage repair [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(5): 8667–8698.
- [31] 高瑞桐, 许林琪, 李峰. 机械敏感性离子通道蛋白 Piezo 在机体机械转导中作用的研究进展 [J]. *吉林大学学报 (医学版)*, 2019, 45(3): 725–730.
- [32] 杜根来. 力学微环境对膝关节软骨细胞力敏感离子通道的影响 [D]. 太原: 太原理工大学, 2018.
- [33] KRYCH A J, SARIS D B F, STUART M J, et al. Cartilage injury in the knee: assessment and treatment options [J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2020, 28(22): 914–922.
- [34] SEGOND VON BANCHET G, BOETTGER M K, KÖNIG C, et al. Neuronal IL – 17 receptor upregulates TRPV4 but not TRPV1 receptors in DRG neurons and mediates mechanical but not thermal hyperalgesia [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2013, 52: 152–160.
- [35] XU B, XING R, HUANG Z, et al. Excessive mechanical stress induces chondrocyte apoptosis through TRPV4 in an anterior cruciate ligament – transected rat osteoarthritis model [J]. *Life Sci*, 2019, 228: 158–166.
- [36] CHEN L, LIU G, LI W, et al. Chondrogenic differentiation of bone marrow – derived mesenchymal stem cells following transfection with Indian hedgehog and sonic hedgehog using a rotary cell culture system [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2019, 24: 16.
- [37] ZHANG M, MENG N, WANG X, et al. TRPV4 and PIEZO

- channels mediate the mechanosensing of chondrocytes to the biomechanical microenvironment [J]. *Membranes* (Basel), 2022, 12(2): 237.
- [38] XIAO W F, LI Y S, DENG A, et al. Functional role of hedgehog pathway in osteoarthritis [J]. *Cell Biochem Funct*, 2020, 38(2): 122 – 129.
- [39] ALI S A, AL – JAZRAWI M, MA H, et al. Regulation of cholesterol homeostasis by hedgehog signaling in osteoarthritic cartilage [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(1): 127 – 137.
- [40] XIAO W F, LI Y S, DENG A, et al. Functional role of hedgehog pathway in osteoarthritis [J]. *Cell Biochem Funct*, 2020, 38(2): 122 – 129.
- [41] 常亮, 秦江辉, 史冬泉, 等. 骨关节炎与软骨下骨研究进展 [J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2019, 12(10): 827 – 832.
- [42] PELLETIER J P, BOILEAU C, BRUNET J, et al. The inhibition of subchondral bone resorption in the early phase of experimental dog osteoarthritis by licofelone is associated with a reduction in the synthesis of MMP – 13 and cathepsin K [J]. *Bone*, 2004, 34(3): 527 – 538.
- [43] BETTICA P, CLINE G, HART D J, et al. Evidence for increased bone resorption in patients with progressive knee osteoarthritis; longitudinal results from the Chingford study [J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(12): 3178 – 3184.
- [44] HÜGLE T, GEURTS J. What drives osteoarthritis? – Synovial versus subchondral bone pathology [J]. *Rheumatology* (Oxford), 2017, 56(9): 1461 – 1471.
- [45] DAY J S, DING M, VAN DER LINDEN J C, et al. A decreased subchondral trabecular bone tissue elastic modulus is associated with pre – arthritic cartilage damage [J]. *J Orthop Res*, 2001, 19(5): 914 – 918.
- [46] CABAUGH – ZUCKERMAN P, FRIKHA – BENAYED D, MAJESKA R J, et al. Osteocyte apoptosis caused by hind-limb unloading is required to trigger osteocyte RANKL production and subsequent resorption of cortical and trabecular bone in mice femurs [J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 31(7): 1356 – 1365.
- [47] PLOTKIN L I, GORTAZAR A R, DAVIS H M, et al. Inhibition of osteocyte apoptosis prevents the increase in osteocytic receptor activator of nuclear factor κ B ligand (RANKL) but does not stop bone resorption or the loss of bone induced by unloading [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(31): 18934 – 18942.
- [48] DAI G, XIAO H, LIAO J, et al. Osteocyte TGF β 1 Smad2/3 is positively associated with bone turnover parameters in subchondral bone of advanced osteoarthritis [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 46(1): 167 – 178.
- [49] 任科伟. 周期性机械应力促进大鼠软骨细胞增殖和细胞外基质合成的机制研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2012.

(收稿日期: 2022-01-06 本文编辑: 杨雅)

(上接第 52 页)

- [30] LEE S H, HWANG J H, KIM D H, et al. Clinical outcomes of transcatheter arterial embolisation for chronic knee pain: mild – to – moderate versus severe knee osteoarthritis [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2019, 42(11): 1530 – 1536.
- [31] LANDERS S, HELY R, PAGE R, et al. Genicular artery embolization to improve pain and function in early – stage knee osteoarthritis – 24 – month pilot study results [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2020, 31(9): 1453 – 1458.
- [32] CHOI J W, RO D H, CHAE H D, et al. The value of preprocedural mr imaging in genicular artery embolization for patients with osteoarthritic knee pain [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2020, 31(12): 2043 – 2050.
- [33] LITTLE M W, GIBSON M, BRIGGS J, et al. Genicular artery embolization in patients with osteoarthritis of the knee (GENESIS) using permanent microspheres; interim analysis [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2021, 44(6): 931 – 940.
- [34] CASADABAN L C, MANDELL J C, EPELBOYM Y. Genicular artery embolization for osteoarthritis related knee pain: a systematic review and qualitative analysis of clinical outcomes [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2021, 44(1): 1 – 9.
- [35] FELDMAN R. Precise location of ideal common femoral artery puncture site [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, 7(2): 229.
- [36] SANTOS M B, SILVA S, BETTENCOURT V, et al. Ultrasound – guided thrombin – gelatin injection is effective for the treatment of iatrogenic femoral artery pseudoaneurysms: initial results [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013, 81(2): 303 – 307.
- [37] SHIBUYA M, YAMAMOTO M, OKUNO Y. Effect of transcatheter arterial microembolization on phantom limb pain persisting for 17 years [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2019, 42(3): 471 – 474.

(收稿日期: 2021-08-26 本文编辑: 时红磊)