

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.18.004

## Jagged1 蛋白在膝关节骨性关节炎软骨组织中的表达\*

张 晨<sup>1</sup> 刘子歌<sup>1</sup> 宋国瑞<sup>1</sup> 杨 超<sup>1</sup> 王 硕<sup>1</sup> 席向东<sup>1</sup> 程萌旗<sup>2</sup> 陈德胜<sup>3Δ</sup>

(1 宁夏医科大学临床医学院 宁夏 银川 750004;

2 上海交通大学附属第六人民医院关节外科 上海 200011; 3 宁夏医科大学总医院骨科 宁夏 银川 750004)

**摘要 目的:** 研究 Jagged1 蛋白在膝关节骨性关节炎关节软骨中表达的特点, 探讨 Jagged1 蛋白的表达对关节软骨病理改变的影响。**方法:** 选取宁夏医科大学总医院骨科 2018 年 11 月 1 日至 2019 年 10 月 31 日 34 例因膝关节骨性关节炎行全膝关节置换的患者, 取术中去除的股骨髁软骨组织, 磨损较重的一侧为负重区(实验组), 磨损较轻的一侧为非负重区(对照组)。通过番红、HE 染色观察软骨组织形态学变化, 通过免疫组织化学检测 Jagged1 蛋白在不同软骨组织中的表达强度, 对比分析 Jagged1 蛋白表达的差异对关节软骨病变的影响。**结果:** 外观可见实验组软骨面色泽暗淡, 表面粗糙, 有大量软骨缺失, 对照组软骨面较平整, 呈白色, 未见软骨明显缺失; HE 染色可见实验组软骨面不整, 软骨细胞排列紊乱, 呈簇状分布, 对照组软骨面平整, 软骨细胞数量多, 胞质丰富; 番红染色见实验组软骨组织残留较少, 软骨层结构模糊不清, 软骨细胞较少, 对照组软骨层次结构清晰, 软骨细胞及软骨下骨细胞排列整齐; 免疫组化可见 Jagged1 蛋白实验组软骨中有较多阳性表达, 在对照组中表达较少, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论:** Jagged1 蛋白在软骨中的表达强度与关节软骨的磨损程度呈正相关, 在膝关节骨性关节炎的病理变化过程中有着重要的作用。

**关键词:** 膝关节骨性关节炎; Jagged1 蛋白; Notch 信号转导通路; 关节软骨

**中图分类号:** R-33; R684.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2020)18-3419-05

## Expression of Jagged1 Protein in Cartilage Tissue of Knee Osteoarthritis\*

ZHANG Chen<sup>1</sup>, LIU Zi-ge<sup>1</sup>, SONG Guo-rui<sup>1</sup>, YANG Chao<sup>1</sup>, WANG Shuo<sup>1</sup>, XI Xiang-dong<sup>1</sup>, CHENG Meng-q<sup>2</sup>, CHEN De-sheng<sup>3Δ</sup>

(1 Ningxia Medical University Clinical Medical College, Yinchuan, Ningxia, 750004, China;

2 Joint Surgery, The Sixth People's Hospital of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200011, China;

3 Department of Orthopaedics, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia, 750004, China)

**ABSTRACT Objective:** To study the expression characteristics of Jagged1 protein in articular cartilage of knee osteoarthritis, and to explore the effect of Jagged1 protein expression on the pathological changes of articular cartilage. **Methods:** Thirty-four patients who underwent total knee arthroplasty due to knee osteoarthritis were selected from the Department of Orthopaedics, General Hospital of Ningxia Medical University from November 1, 2018 to October 31, 2019. Take the femoral condyle cartilage tissue removed during the operation, and the side with the heavier wear was the weight-bearing area (experimental group), and the lighter side was the non-weight-bearing area (control group). The morphological changes of cartilage tissue were observed by saffron and HE staining. The expression intensity of Jagged1 protein in different cartilage tissues was detected by immunohistochemistry, and the effect of the difference in Jagged1 protein expression on articular cartilage lesions was compared and analyzed. **Results:** The appearance of the cartilage in the experimental group was dull and rough, and there were a large number of cartilage defects. The cartilage surface in the control group was flat and white with no obvious cartilage loss. The HE staining showed that the cartilage surface was irregular and the chondrocytes were arranged disorderly. The cartilage surface in the control group was flat, the number of chondrocytes was abundant, and the cytoplasm was rich. Saffron staining showed that there was less residual cartilage tissue, the structure of the cartilage layer was blurred, and there were fewer cartilage cells in the experimental group. The cartilage hierarchy in the control group was clear and the chondrocytes and subchondral osteocytes are neatly arranged. Immunohistochemistry showed that the Jagged1 protein in the experimental group had more positive expression in cartilage and less expression in the control group. Difference between the two groups has statistical significance ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The expression intensity of Jagged1 protein in cartilage is positively correlated with the degree of articular cartilage wear and plays an important role in the pathological changes of knee osteoarthritis.

**Key words:** Knee osteoarthritis; Jagged1; Notch signaling pathway; Articular cartilage

**Chinese Library Classification(CLC):** R-33; R684.3 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2020)18-3419-05

\* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81760405; 81760395; 81560364); 宁夏回族自治区自然科学基金项目(2018AAC02013);

宁夏医科大学校级课题(XZ2018014)

作者简介: 张晨(1994-), 男, 硕士研究生, 研究方向: 骨科疾病的诊治, 电话: 15595389362, E-mail: 332410145@qq.com

Δ 通讯作者: 陈德胜(1972-), 男, 博士, 教授, 研究方向: 脊柱与关节疾病的诊治, E-mail: charles\_cds@163.com

(收稿日期: 2020-02-11 接受日期: 2020-03-15)

## 前言

膝关节骨性关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种以膝关节软骨的变性、破坏及软骨下骨硬化为主的伴有关节疼痛、肿胀、畸形及活动障碍的慢性关节疾病,终末期出现内外翻畸形、屈曲挛缩畸形是常见的致残原因<sup>[1,2]</sup>,给患者造成了极大的生活和工作上的不便。而目前膝骨性关节炎的病因和发病机制目前尚未完全明确,临床上还未有预防及早期诊断的方法,导致接受治疗的KOA患者多已处于中晚期,且治疗方法多以人工全膝关节置换术(TKA, Total knee arthroplasty)为主,给家庭和社会造成了沉重的经济损失<sup>[3]</sup>。因此,研究骨性关节炎的发病机制有着重要的意义。随着研究的深入,以信号通路为靶点进行研究KOA的发病机制成为热点。Notch信号通路是一个在进化过程中高度保守的信号转导通路,在骨代谢平衡及骨细胞、软骨细胞的分化过程中起着重要的作用<sup>[4,5]</sup>。已有研究证实Notch信号通路中其受体(Notch1、Notch2、Notch3)及其靶基因(Hes1、Hes2、Hes5)可参与骨性关节的病变过程<sup>[6-8]</sup>,而对于其配体(Jagged1、Jagged2、Delta-like1、Delta-like2和Delta-like4)研究较少。本研究通过Jagged1蛋白在膝关节骨性关节炎关节软骨中表达的特点,探讨Jagged1蛋白的表达对关节软骨病理改变的影响。报告如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

采用回顾性研究方法,选取宁夏医科大学总医院骨科2018年11月1日至2019年10月31日34例因膝骨性关节炎行全膝关节置换术的患者,其中男12例,女22例;年龄(61.32±6.22)岁;BMI(27.67±3.76)kg/m<sup>2</sup>。

### 1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准:①参照2018版《中华医学会骨科学分会骨关节炎诊疗指南》<sup>[9]</sup>诊断为膝骨性关节炎者;②有晨僵≤30 min、反复关节疼痛、活动时关节有骨擦(音)感等临床症状且愿意于我院行人工全膝关节置换术者;③术前常规血常规、心电图、传染病、凝血功能检查未见异常,术前下肢彩色多普勒超声无深静脉血栓形成;④无意识障碍,能正常沟通者,并取得患者知情同意并签署知情同意书。

排除标准:①有类风湿关节炎、周围血管病、半月板病变以及膝关节滑囊炎等导致膝关节疼痛疾病的患者;②近期有关节药物注射史、止痛药物服用史、糖皮质激素治疗史等影响关节软骨病变的者。

### 1.3 方法

1.3.1 取材及组织处理方法 术中待术者截取股骨内外侧髁骨组织后,选取相应的骨组织立即置于无菌器械台上。对比区分负重区、非负重区,用组织剪除掉股骨髁周围软组织。负重区组织用咬骨钳咬去四周磨损较轻部位,将中央磨损严重部位剪为成大小约1 cm×0.5 cm×0.5 cm的组织块,非负重区组织选取关节软骨面较为完整组织进行剪裁。做好分组标记的骨块倒入10%中性福尔马林浸泡,后将骨组织置于15%EDTA液中进行脱钙处理,隔4天需要更换一次脱钙液,持续约3-4周,待针刺组织而无明显阻力感时取出,冲洗24h,将组织沿矢状面切为

4 mm组织块,脱水、包埋、切片。

1.3.2 苏木素-伊红(HE)染色 将切片置于37℃恒温箱中过夜,后分别经过二甲苯I、二甲苯II各20 min,70%、80%、90%、95%乙醇各5 min,超纯水5 min脱蜡入水。随后在苏木素中染色2.5 min,超纯水冲洗干净,然后在1%盐酸乙醇中分化3s后自来水冲洗干净,ddH<sub>2</sub>O中反蓝20 min,伊红染色3~5s,风干后用中性树脂封固,显微镜下观察。

1.3.3 番红染色 组织切片于70℃烤箱中过夜,后分别经过二甲苯脱蜡20 min 2次,梯度乙醇脱水后,铁苏木精染色5 min,蒸馏水冲洗,1%盐酸乙醇分化30 s,蒸馏水冲洗2 min,固绿染色5 min,蒸馏水漂洗30 s,番红染色5 min,蒸馏水漂洗1 min,乙酸漂洗1 min,蒸馏漂洗1 min,风干,二甲苯透明60 s,中性树脂封固,显微镜下观察。

1.3.4 免疫组织化学及结果判定 组织切片于70℃烤箱中过夜,二甲苯脱蜡20 min,脱蜡两次,梯度乙醇脱水后蒸馏水、PBS漂洗各3 min。组织片于柠檬酸钠缓冲液中微波炉煮沸13 min,自然冷却后体积分数3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>去离子水浸泡10 min, PBS冲洗3次,分别滴加Jagged1一抗,4℃冰箱孵育,8 h后取出, PBS冲洗3次,滴加山羊抗兔IgG聚合物孵育15 min, PBS冲洗3次, DAB显色液显色15s, PBS冲洗3次,苏木精复染5 min,蒸馏水冲洗2次,1%盐酸乙醇分化若干秒,蒸馏水冲洗2 min 梯度乙醇复水,二甲苯透明后用中性树脂封固。免疫组化结果在40倍光镜下随机选取每张切片的5个视野,应用Image Pro Plus 6.0图像分析软件,测评两组软骨组软骨细胞中Jagged1的阳性表达率,并进行对比。

1.3.5 统计学方法 数据采用SPSS 20.0软件进行统计学分析,以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较选用单因素t检验,  $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 大体观察

KOA患者股骨远端内外侧髁由于受力不均,磨损程度不一,负重区组标本,软骨面色泽暗淡,表面粗糙,软骨下骨暴露,有部分骨赘形成,可见软化灶、溃疡形成,大量软骨缺失(图1A);非负重区组标本软骨面较平整,色泽较好,呈白色,未见软骨明显缺失,退变较负重区轻(图1B)。

### 2.2 苏木素-伊红(HE)染色结果

镜下观察可见非负重区组关节软骨面较为光滑平整,不同组织分层明显,软骨细胞数量多,胞质丰富,部分的软骨下层可见细胞缺失,深层软骨下骨细胞分布不均(图2A);负重区软骨组可见软骨面较多缺损,潮线不完整,软骨细胞排列紊乱,呈簇状分布,软骨下骨出现弥漫性增生现象(图2B)。

### 2.3 番红染色结果

镜下观察可见非负重区组关节软骨面部分缺损塌陷,但四层结构清晰可见,软骨细胞数量多,软骨细胞及软骨下骨细胞排列整齐(图3A);负重区软骨组可见软骨面残缺,软骨组织残留较少,软骨层结构模糊不清,软骨细胞较少,排列紊乱(图3B)。

### 2.4 免疫组化检测 Jagged1 在关节软骨表达结果

Jagged1蛋白着色区域在在实验组软骨中主要集中在细胞

质中,呈黄色或棕色颗粒,在软骨细胞外基质中也存在游离的 Jagged1 蛋白(图 4B),对照组中 Jagged1 蛋白表达较少,对比实验组及对照组软骨细胞外基质中可看到颜色变化(图

4A)。应用 Image Pro Plus 6.0 图像分析软件,可以得到两组软骨细胞中 Jagged1 蛋白阳性表达率,采用 t 检验分析,可得出对照组表达率较实验组组弱( $P=0.03$ )。

表 1 免疫组化检测两组病例软骨 Jagged1 阳性细胞率比较

Table 1 Comparison of the rate of Jagged1 positive cells in cartilage detected by immunohistochemistry

| Groups        | Number of cases | xum(%)    | t     | P    |
|---------------|-----------------|-----------|-------|------|
| Control group | 34              | 5.76rol g | 3.102 | 0.03 |
| Test group    | 34              | 8.83 grou |       |      |

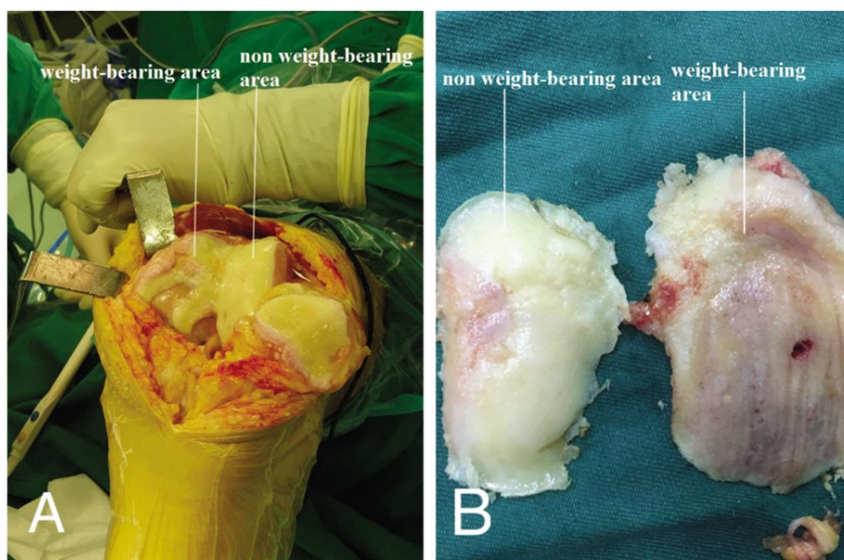


图 1 膝关节骨性关节炎 TKA 术中大体外观照

Fig.1 The general appearance of knee osteoarthritis during TKA

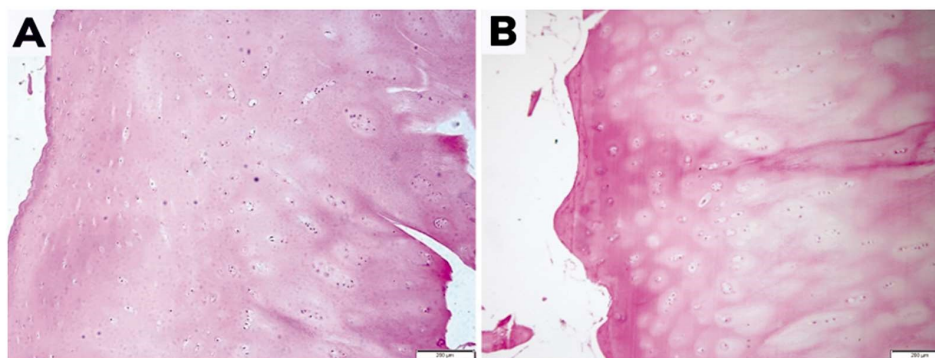


图 2 膝关节骨性关节炎关节软骨 HE 染色结果( $\times 40$ )

Fig.2 HE staining results of KOA articular cartilage

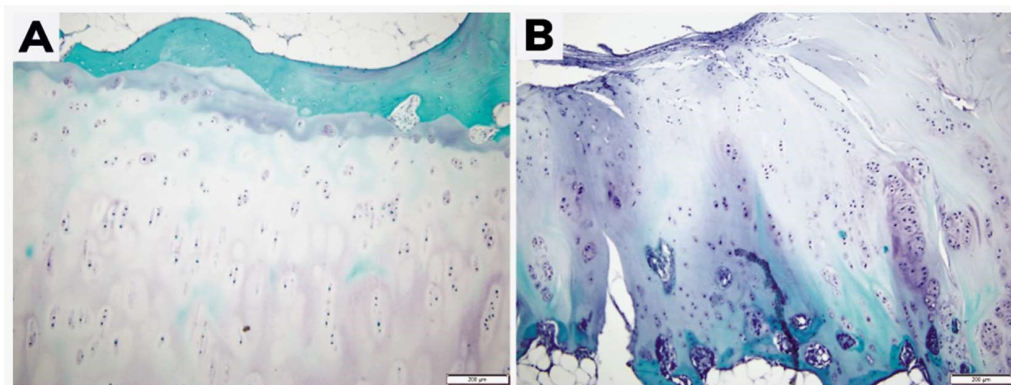


图 3 膝关节骨性关节炎关节软骨番红染色结果( $\times 40$ )

Fig.3 Safranin staining results of KOA articular cartilage



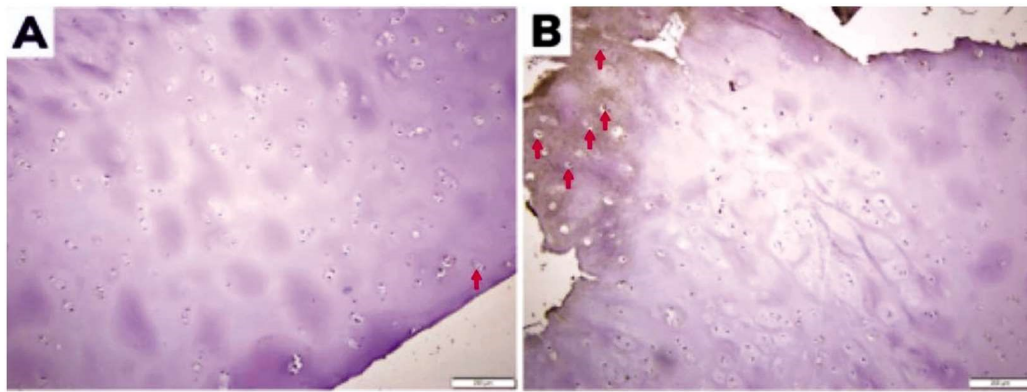


图4 关节软骨 Jagged 1 免疫组化结果(红色箭头指示区域为阳性细胞)(×40)

Fig.4 Jagged 1 immunohistochemistry results of KOA articular cartilage(Red scissors indicate areas are positive cells)

### 3 讨论

随着中国老龄化时代的到来,我国症状性膝骨关节炎的患病率为 8.1%<sup>[10]</sup>。目前,膝关节骨性关节炎病因还未明确,临床上的确诊也往往处于发病的中晚期,导致了治疗方法多以手术为主的局限性。当正常人处于站立位或运动时,下肢的力线穿过膝关节的负重区,因此负重区的软骨起到了缓冲应力的作用,长期的刺激下,负重区的软骨应更厚,软骨基质更加丰富<sup>[11]</sup>。而膝关节骨性关节炎病变时最易侵犯和最主要的发病部位是关节软骨,在骨性关节炎中,软骨主要表现为关节软骨的退行性变<sup>[12]</sup>,而对于负重区和非负重区关节软骨缺损的不同位置和范围是值得注意的问题。关节腔内广泛存在的间充质干细胞被认为是修复软骨细胞的最佳来源,可在内源、外源刺激下成软骨像分化,快速修复损伤的软骨细胞,而软骨细胞正常生理功能的发挥还需要软骨细胞、软骨细胞外基质代谢及骨代谢水平的稳定<sup>[13,14]</sup>。

Notch 信号是最早发现,也是最成熟的影响多种细胞生长分化的通路之一,在脊椎动物中普遍的表达,已被证实在软骨细胞增殖分化,维持软骨细胞形态和软骨基质代谢平衡方面起着十分重要的调控作用<sup>[15,16]</sup>。Jagged1 作为 Notch 信号通路的关键配体之一,自 1983 年,Artavanis-Tsakonas 第一次克隆出 Notch 基因<sup>[17]</sup>,关于 Notch 信号通路的研究一直是各学科的热点,而目前已被证实 Notch 信号通路的配体有 5 种(Delta-like1、Delta-like2 和 Delta-like4)<sup>[18]</sup>,Jagged1 作为最早被证实、最成熟的配体,在临床诊断、治疗中的应用日益突出。Jagged1 蛋白是单次跨膜糖蛋白,可表达于骨髓、胸腺细胞等多种组织及基质,它的激活可以介导多种细胞的增殖、分化和凋亡过程<sup>[19]</sup>。Daniel 在其对骨生理性调节的研究中发现,Jagged1 蛋白可与骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins,BMPs)的受体(bone morphogenetic protein receptors,BMPRs)形成复合物,从而下调 BMP-7 的表达,而 BMP-7 作用于细胞载体水凝胶促进软骨细胞外基质的形成,维持软骨细胞形态<sup>[20]</sup>。

本研究结果显示,在同一关节腔内,负重区关节软骨磨损、退化较非负重区重,Jagged1 蛋白的阳性表达强度较非负重区高,证实了活化状态的 Jagged1 蛋白表达会破坏关节软骨的弹性和韧性、与在关节软骨退变的过程起着重要的作用膝关节

骨的磨损程度呈正相关。膝关节正常的关节软骨呈乳白色、平滑且有光泽,主要由软骨细胞及软骨基质构成,而软骨基质主要由水、胶原、蛋白多糖构成<sup>[21]</sup>。其中,胶原维持软骨的结构和形状,蛋白多糖存在于胶原纤维之间,是极端亲水分子,产生高度张力,提供关节软骨的弹性和韧性<sup>[22,23]</sup>。Yoshihiro 在小鼠的骨性关节炎的研究中发现,Jagged1 磷酸化水平异常升高,而通过抑制 Notch 信号通路后,导致成纤维细胞 collagen-1 配体下调,影响纤维细胞的分化<sup>[24]</sup>。因此,正是由于 Jagged 1 的过度激活,影响了软骨中纤维细胞的生长,改变了软骨的形态,使其失去了其原有韧性。除此之外,Jagged1 蛋白对 BMP-7 的影响,会下调骨髓间充质干细胞向软骨细胞的分化,抑制了水凝胶促进软骨细胞外基质形成这一过程,造成软骨细胞自我修复功能受限,本研究中也证实了 Jagged1 表达的会增加加重关节软骨的退变。

在膝关节骨性关节炎行 TKA 术中大体外观照中,可以观察到 Jagged1 蛋白的高表达区色泽较暗,有片状溃疡形成,可能是由于 Jagged1 的激活下调了 Cyclin D1 和 Bcl-2 蛋白的表达,Cyclin D1 是细胞从 G1 期进入 S 期必不可少的特异性周期蛋白,而 Bcl-2 是一类抗凋亡蛋白,这两种蛋白的减少会引起骨髓间充质干细胞向骨细胞及软骨细胞的转化,影响蛋白多糖及 I 型胶原的形成<sup>[25,26]</sup>。同时,我们发现在负重区软骨边缘有部分骨赘形成,这似乎与前文讨论的 Jagged1 蛋白的表达会抑制软骨细胞的分化、更新相违背。Laura 在其文中指出,当膝关节软骨处于一定的炎症环境时,Jagged1 配体与某些受体结合可诱导缺氧诱导因子(HIFs)的表达,从而刺激 RUNX2、MMP-13 及 Hippo 等通路发生软骨内骨化<sup>[27,28]</sup>。其中,骨转录因子 RUNX2 及 Hippo 信号通路还可以受 BMP-2 与表面受体 BMPRs 结合的调控,而当 RUNX2 通路异常激活时,其对上游通路有负反馈作用,造成 BMP-2 表达的上调<sup>[29]</sup>,BMP-2 是目前成骨化诱导最强的因子,能够不可逆的诱导间充质干细胞向成骨细胞分化<sup>[30]</sup>,这一通路在软骨细胞中的激活,不但会造成软骨细胞修复能力的减弱,同时会增加软骨内骨化的增加,形成骨赘。因此,Jagged1 对软骨更新分化的限制与软骨内骨化是对不同信号通路调控的结果。而这些信号通路之间以及与 Jagged1 蛋白的具体调控目前还不能明确,仍需进一步研究证实。

综上所述,在膝关节骨性关节炎的发生发展过程中,

Jagged1 蛋白的表达与膝骨性关节炎软骨的磨损程度呈正相关。Jagged1 蛋白对骨代谢或软骨形成过程的影响并非单一的促进或抑制作用,作为 Notch 信号通路的配体之一,在膝骨性关节炎的发生、发展过程中起着重要的作用,诱导正常软骨组织发生多种炎性改变。

### 参考文献(References)

- [1] Erdal, Dilek, Kağan, et al. Effect of balneotherapy on pain and fatigue in elderly with knee osteoarthritis receiving physical therapy: a randomized trial[J]. International journal of biometeorology, 2019, 63(12): 1555-1568
- [2] Sarah C, Foreman, Jan, et al. Longitudinal MRI structural findings observed in accelerated knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative[J]. Skeletal radiology, 2019, 48(12): 1949-1959
- [3] Ogan, Ashikyan, D C, et al. Reduction of unnecessary repeat knee radiographs during osteoarthritis follow-up visits in a large teaching medical center[J]. Skeletal radiology, 2019, 48(12): 1975-1980
- [4] Hong-Beum, Kim, Hyun-Jong, et al. Evaluation and Clinical Significance of Jagged-1-activated Notch Signaling by APEX1 in Colorectal Cancer[J]. Anticancer research, 2019, 39(11): 6097-6105
- [5] Di, Xiao, Ruiye, Bi, et al. Notch Signaling Regulates MMP-13 Expression via Runx2 in Chondrocytes [J]. Scientific reports, 2019, 9(1): 15596
- [6] 王慧, 花盛浩, 王文红, 等. 骨性关节炎患者成纤维样滑膜细胞 Notch 受体及靶基因的表达 [J]. 江苏大学学报 (医学版), 2013, 23(02): 152-155
- [7] Mahjoub M, Sassi N, Driss M, et al. Expression patterns of Notch receptors and their ligands in human osteoarthritic and healthy articular cartilage[J]. Tissue and Cell, 2012, 44(3): 182-194
- [8] Neng-Yu, Lin, Alfia, Distler, et al. Inhibition of Notch1 promotes hedgehog signalling in a HES1-dependent manner in chondrocytes and exacerbates experimental osteoarthritis [J]. Annals of the rheumatic diseases, 2016, 75(11): 2037-2044
- [9] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南(2018 年版)[J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(12): 705-715
- [10] 李儒军, 林剑浩. 骨关节炎流行病学研究进展[J]. 中国临床医生, 2010, 38(07): 6-10
- [11] 陈劲松, 王中汉, 常非, 等. 多种特殊状态下关节软骨缺损修复的组织工程技术[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(8): 1272-1279
- [12] Biao, Han, Qing, et al. Decorin Regulates the Aggrecan Network Integrity and Biomechanical Functions of Cartilage Extracellular Matrix[J]. ACS nano, 2019, 13(10): 11320-11333
- [13] Christoph, Stotter, Bojana, et al. Effects of Loading Conditions on Articular Cartilage in a Metal-on-Cartilage Pairing [J]. Journal of orthopaedic research: official publication of the Orthopaedic Research Society, 2019, 37(12): 2531-2539
- [14] 高祎, 杨柳. 骨髓间充质干细胞移植应用于骨科的研究进展 [J]. 中华骨科杂志, 2017, 37(2): 121-128
- [15] Liu Z, Chen J, Mirando A J, et al. A dual role for NOTCH signaling in joint cartilage maintenance and osteoarthritis [J]. Sci Signal, 2015, 8(386): a71
- [16] Junkui, Sun, Zhengliang, et al. Notch ligand Jagged1 promotes mesenchymal stromal cell-based cartilage repair [J]. Experimental & molecular medicine, 2018, 50(9): 126
- [17] S, Artavanis-Tsakonas. Alagille syndrome--a notch up for the Notch receptor[J]. Nature genetics, 1997, 16(3): 212-3
- [18] 王华敏, 宓轶群, 刚嘉鸿. 信号通路在膝骨关节炎实验研究中的进展[J]. 中国组织工程研究, 2016, (2): 267-272
- [19] Kentaro, Okada, Satoshi, et al. Comparison of meniscal extrusion and osteophyte formation at the intercondylar notch as a predictive biomarker for incidence of knee osteoarthritis Data from the Osteoarthritis Initiative [J]. Journal of orthopaedic science: official journal of the Japanese Orthopaedic Association, 2019, 24(1): 121-127
- [20] Daniel W, Youngstrom, Kurt D, et al. Contextual Regulation of Skeletal Physiology by Notch Signaling [J]. Current osteoporosis reports, 2019, 17(4): 217-225
- [21] Jianhua, Wang, Yingying, et al. Biomimetic cartilage scaffold with orientated porous structure of two factors for cartilage repair of knee osteoarthritis [J]. Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology, 2019, 47(1): 1710-1721
- [22] 张叶明, 吴迪, 张玲, 等. 股骨内侧髁软骨不同缺损面积影响周围软骨应力的三维有限元分析[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(12): 1911-1916
- [23] 贺西京, 裴福兴, 田伟, 等. 运动系统损伤与疾病[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015, 302-313
- [24] Yoshihiro, Tamamura, Kei, et al. Notch signaling is involved in Fgf23 upregulation in osteocytes [J]. Biochemical and biophysical research communications, 2019, 518(2): 233-238
- [25] 高天, 余铃, 李舒, 等. Notch 信号通路促进滑膜肉瘤细胞 SW982 增殖和侵袭的研究[J]. 中国医科大学学报, 2019, 48(3): 210-215
- [26] 张保龙, 马利阁, 尹万乐, 等. 下调 Jagged1 表达对骨髓瘤细胞增殖的抑制作用[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(11): 2739-2742
- [27] Yoshinori, Ishii, Hideo, et al. Toyabe. Size of medial knee osteophytes correlates with knee alignment but not with coronal laxity in patients with medial knee osteoarthritis [J]. Journal of orthopaedic research: official publication of the Orthopaedic Research Society, 2019, 216(9): 1150-1157
- [28] Laura A, Amundson, Laura L, et al. Gene expression of matrix metalloproteinase 9 (MMP9), matrix metalloproteinase 13 (MMP13), vascular endothelial growth factor (VEGF) and fibroblast growth factor 23 (FGF23) in femur and vertebra tissues of the hypovitaminosis D kyphotic pig model [J]. The British journal of nutrition, 2018, 120(4): 404-414
- [29] Jiangdong, An, Guangjie, et al. GNAS knockdown suppresses osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells via activation of Hippo signaling pathway[J]. Journal of cellular physiology, 2019, 234(12): 22299-22310
- [30] Peng X, Song W, Zhiping Q, et al. BMP-2-releasing gelatin microspheres/PLGA scaffolds for bone repairment of X-ray-radiated rabbit radius defects [J]. Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology, 2019, 47(1): 1662-1673