

· 骨骼肌肉影像学 ·

膝关节骨性关节炎模型软骨 T₂-mapping 表现与蛋白多糖含量的相关分析

石磊, 于静红, 张晰尧

【摘要】 目的:分析羊膝关节骨性关节炎(KOA)模型软骨退变各阶段 MRI 表现的特点和规律及其与软骨内蛋白多糖含量的相关性,探讨不同阶段软骨退变 MRI 表现的分子病理学机制,为软骨退变的 MRI 定量诊断及病情检测提供理论依据,提高 KOA 的诊治水平。**方法:**将 15 只健康蒙古羊分为 5 组(A~E),A 组作为对照组不做处理,其余 4 组作为实验组,通过在膝关节内注射木瓜蛋白酶溶液来制作膝关节软骨退变模型。使用 Siemens Skyra 3.0T 磁共振仪,造模后第 1、3、5、7 周分别对 B~E 组和对照组中被试羊的膝关节进行常规序列及 T₂-mapping MR 扫描。随即取出其关节软骨进行阿利新蓝-过碘酸-雪夫染色(AB-PAS 染色),采用累积光密度值(IOD)来评估软骨内蛋白多糖含量,对股骨内髌软骨 T₂ 值与蛋白多糖含量进行相关性分析。**结果:**①A~E 组中软骨 T₂ 值分别为 47.71±3.30、52.72±2.40、56.20±2.42、65.57±1.69 和 70.09±1.60,各实验组均高于对照组($P<0.05$),并且随着时间的推移软骨的 T₂ 值呈上升趋势,B 组与 C 组比较差异无统计学意义,其余各组之间两两比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。②A~E 组中软骨内蛋白多糖含量测量值分别为 49.38±1.34、47.14±4.06、43.75±5.55、36.95±5.96 和 28.24±5.71,各实验组均低于对照组($P<0.05$),并且造模后随着时间的推移,股骨内髌软骨内蛋白多糖的含量呈下降趋势,E 组与 A、B、C 组比较,以及 D 组与 A、B 组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。③Spearman 相关性分析结果显示,T₂ 值与蛋白多糖含量值呈线性负相关($r=-0.789, P<0.01$)。**结论:**羊 KOA 模型中膝关节软骨的 T₂ 值与蛋白多糖含量呈负相关,T₂ 值有望成为反映关节软骨退变中蛋白多糖含量的无创性影像学检查指标,对诊断和监测早期膝关节软骨损伤及其生化改变,进而指导临床治疗具有重要意义。

【关键词】 骨关节炎; 关节软骨; 磁共振成像; T₂-mapping; 蛋白多糖

【中图分类号】 R445.2; R684.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2019)12-1375-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2019.12.019

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Correlation analysis of T₂-mapping performance and proteoglycan content of cartilage in model of knee osteoarthritis SHI Lei, YU Jing-hong, ZHANG Xi-yao. Department of Radiology, the Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Inner Mongolia 010030, China

【Abstract】 Objective: Through the analysis of characteristics and regularity of the MRI manifestations of knee osteoarthritis (KOA) cartilage degeneration model at each stage and its correlation with the content of proteoglycan in cartilage, to explore the molecular pathological mechanism of MRI manifestations of cartilage degeneration at different stages, so as to provide theoretical basis for MRI quantitative diagnosis and disease detection of cartilage degeneration and improve the diagnosis and treatment level of KOA. **Methods:** Fifteen healthy Mongolian sheep were selected to make the model of cartilage degeneration of left knee joint of Mongolian sheep by injecting papain solution into the knee joint of sheep. Siemens Skyra 3.0T magnetic resonance imaging system was used to scan the left knee joint of Mongolian sheep and control group, and T₂-mapping was performed. T₂-signal intensity was measured and analyzed statistically. The articular cartilage was stained with alisine blue-periodic acid-Schiff staining (AB-PAS) after the completion of MRI scanning. The content of proteoglycan in articu-

作者单位:010030 内蒙古,内蒙古医科大学第二附属医院影像科(石磊,于静红);010010 内蒙古,内蒙古医科大学附属医院介入放射科(张晰尧)

作者简介:石磊(1990—),男,内蒙古兴安盟人,硕士研究生,住院医师,主要从事骨肌系统影像学诊断工作。

通讯作者:于静红, E-mail: yujinghong200@126.com

基金项目:国家自然科学基金(81560277);内蒙古自然科学基金(2017MS0827);内蒙古自治区科技计划(201505012);内蒙古“草原英才”工程项目(02036019)

lar cartilage was assessed by cumulative optical density (IOD), and the content of proteoglycan in articular cartilage was analyzed by statistical correlation between the T_2 value and the proteoglycan content of cartilage. **Results:** ① The T_2 -value of femoral medial condylar cartilage in A~E group was 47.71 ± 3.30 , 52.72 ± 2.40 , 56.20 ± 2.42 , 65.57 ± 1.69 and 70.09 ± 1.60 , respectively. The T_2 -value of femoral medial condylar cartilage in each experimental group was higher than that in the control group with statistical difference ($P < 0.05$). As time passed, the T_2 -values of the femoral medial condylar cartilage showed an upward trend, and there was a systematic difference between Academic significance ($P < 0.05$). There was no significant difference between group B and group C, but there was significant difference between the other two groups ($P < 0.05$). ② The intracartilage proteoglycan content in femoral condyle of A~E group was 49.38 ± 1.34 , 47.14 ± 4.06 , 43.75 ± 5.55 , 36.95 ± 5.96 and 28.24 ± 5.71 , respectively. The intracartilage proteoglycan content in each experimental group was lower than that in the control group with significant difference ($P < 0.05$). The proteoglycan in the cartilage of the femoral medial condyle decreased gradually with the passage of time after the model establishment. There were significant differences between group E and group A, B and C ($P < 0.05$), and between group D and group A and B ($P < 0.05$). ③ Draw scatter plots between the T_2 -value and proteoglycan content of femoral medial condylar cartilage. Spearman correlation analysis showed that there was a linear negative correlation between T_2 -value and the proteoglycan value ($r = -0.789$, $P < 0.01$). **Conclusion:** The T_2 -value of knee cartilage in sheep KOA model is higher than that in control group, and is negatively correlated with the content of proteoglycan. T_2 -value is expected to be a non-invasive index for evaluation the proteoglycan content in articular cartilage with degeneration, thus may be of great value in diagnosing and monitoring early cartilage injury and biochemical changes of knee, and in guiding clinical treatment.

【Key words】 Osteoarthritis; Articular cartilage; Magnetic resonance imaging; T_2 -mapping; Proteoglycan

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是目前世界上致残率较高的疾病之一, 其主要病理改变是关节软骨退变, 而关节软骨一旦退变损伤, 无法修复, 只能由纤维组织替代, 继而造成邻近的关节骨质、关节韧带等整体发生退变, 临床上患者的主要表现为局部疼痛、僵硬、活动受限, 疾病晚期可致残^[1,2]。因此, OA 的无创性早期诊断和监测至关重要。MRI 作为 OA 软骨退变的首选影像检查方法, 可以观察软骨形态结构的完整性, 从形态学上对 OA 关节软骨退变进行准确诊断^[3,4], 新发展的功能成像技术还可以观察关节软骨中生化成分的变化, 并可进行定量评估, 其中 T_2 -mapping 成像可以通过测量组织的 T_2 值来发现膝关节软骨和骨质形态未发生明显变化之前的软骨内组织成分的变化^[5-7], 但是 T_2 -mapping 成像表现具体与软骨内哪种生化成分相关, 尚无明确定论, 还需要大量的实验研究来证实。

本研究中通过制作羊膝关节骨性关节炎模型并对其进行常规序列及 T_2 -mapping 扫描, 观察 OA 不同阶段羊膝关节软骨的 MRI 表现, 对软骨进行 MRI 定量分析和蛋白多糖含量测定, 分析两者的相关性, 旨在实现在活体状态下无创性评估早期膝关节 OA, 为推进临床对 KOA 的早诊、早治提供帮助。

材料与方法

1. 动物分组及造模

选择健康蒙古羊 15 只, 月龄为 6~8 月, 雌雄不限, 体重 17~23 kg, 标准饮食, 圈养。将 15 只羊随机均分为 5 组 (A~E 组)。A 组为对照组, 不进行干预; 其余 4 组为实验造模组, 均在 CT 引导下使用一次性穿刺针从羊的髌骨外侧进入左膝关节腔内, 分别于第 1、4 和 7 天注药注射 1.6 mL 木瓜蛋白酶溶液, 即完成造模。右膝关节不作处理, 仅用作对比观察。

2. MRI 检查及 T_2 值测量

使用 Siemens Skyra 3.0T 磁共振成像系统和 15 通道膝关节专用线圈。于造模成功后第 1、3、5 和 7 周分别对 B~E 实验组和对照组中蒙古羊的左膝关节采用常规序列及 T_2 -mapping 序列进行 MRI 扫描。扫描前 24 h 实验羊需禁食、禁水。待羊麻醉后, 将羊取俯卧位固定于扫描床上, 并将膝关节置于 15 通道膝关节线圈中心, 使左膝关节呈 $10^\circ \sim 15^\circ$ 屈曲后将其固定。

扫描序列和参数: ① 常规矢状面 TSE T_1 WI (TR 600 ms, TE 12 ms, 层厚 3.0 mm), 压脂 TSE T_2 WI (TR 2600 ms, TE 41 ms, 层厚 3.5 mm, 层间距

3.5 mm),视野 180 mm×180 mm,矩阵 240×320,激励次数 1;②矢状面 T₂-mapping 采用多回波 FSE 序列,TR 1000 ms,TE 13.8/41.4/55.2/69.0 ms,层厚 3 mm,层间距 0.6 mm,视野 160 mm×160 mm,矩阵 384×384,激励次数 1。

扫描完成后,所有原始图像数据传至 Syngo. via 工作站进行后处理,经专用软件重建获得 T₂-mapping 伪彩图。在股骨内髌关节正中持重处软骨最厚部位勾画感兴趣区(ROI)测量其 T₂ 值,面积为 1 mm²,各 ROI 测量 3 次,取其平均值。

3. 羊 KOA 关节软骨标本制备及病理染色

MRI 检查后经手术取出羊膝关节标本,肉眼观察股骨内侧髌软骨的颜色和形态、软骨表面有无裂隙及溃疡、有无云翳样结构、有无暴露软骨下骨及有无骨赘形成等。随后将标本置于 10% 甲醛溶液中固定 72 h。所有羊关节软骨进行 AB-PAS 染色及蛋白多糖含量的测定。蛋白多糖含量的测量方法:每张软骨切片随机选取 3 个高倍镜视野,观察每张切片的染色情况,软骨内蛋白多糖被染成蓝色即为阳性反应,利用 Image-proplus 6.0 专业图像分析软件进行半定量分析,以每个视野内呈阳性反应的面积与视野总面积的比值作为反映蛋白多糖含量的指标。

5. 统计学方法

使用 SPSS 20.0 软件对实验中检测的数据进行统计分析,数据满足正态分布和方差齐性时采用单因素方差分析,组间比较采用 Dunnett t 检验,并采用 Spearman 相关分析对股骨内髌 T₂ 值与病理表现的相关性进行分析。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 羊 KOA 模型股骨内髌软骨 T₂-mapping 表现
各组羊股骨内髌软骨的 MRI 图像显示,A 组中软

骨内颜色均一,B~E 四组中部分关节软骨的色阶与 A 组比较呈现出不同程度的变化,随着造模时间的延长,软骨内色阶的变化程度呈增大的趋势(图 1)。

A~E 组中 T₂-mapping 伪彩图上所测得的股骨内髌软骨的 T₂ 值分别为 47.71±3.30、52.72±2.40、56.20±2.42、65.57±1.69 和 70.09±1.60。单因素方差分析结果显示,各组间差异均具有高度统计学意义(F=136.580,P=0.000)。各实验组中股骨内髌软骨的 T₂ 值均较对照组高,并且随着造模时间延长,软骨的 T₂ 值呈上升趋势。进一步行组间两两比较(表 1),除 B 组与 C 组间的差异无统计学意义之外,其余各组之间两两比较的差异均有统计学意义(P<0.05)。

表 1 各组间软骨 T₂ 值两两比较结果

组别	P 值	组别	P 值
A 与 B	0.021	B 与 D	0.000
A 与 C	0.000	B 与 E	0.000
A 与 D	0.000	C 与 D	0.000
A 与 E	0.000	C 与 E	0.000
B 与 C	0.066	D 与 E	0.000

2. 各组中软骨内蛋白多糖含量

各组中股骨内髌软骨 AB-PAS 染色后光镜下观察,蛋白多糖被染成蓝色,实验组中软骨内蛋白多糖含量较对照组高,且随着造模时间的延长,软骨内蛋白多糖的含量成呈下降趋势(图 2)。

经 Image-proplus 6.0 专业图像分析软件分析,A~E 组中股骨内髌软骨的蛋白多糖含量分别为 49.38%±1.34%、47.14%±4.06%、43.75%±5.55%、36.95%±5.96% 和 28.24%±5.71%;单因素方差分析结果显示,各组间差异具有统计学意义(F=28.259,P=0.000)。随着造模时间的延长(B~E 组),股骨内髌软骨内蛋白多糖含量呈下降趋势;组间两两比较采用 Dunnett t 检验,结果见表 2。E 组与

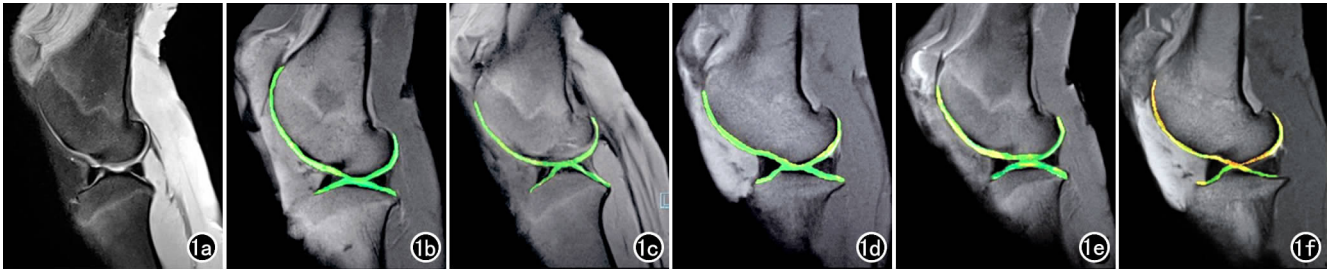


图 1 膝关节矢状面 MR 图像。a)对照组常规 T₂ WI,显示软骨完整,厚度均匀;b)对照组 T₂-mapping 伪彩图,可见关节软骨连续完整,厚度及颜色(绿色色阶)均匀,关节间隙正常;c)B 组(造模一周)T₂-mapping 伪彩图,显示软骨内信号稍不均匀,大部分呈绿色,其内可见点状黄色色阶;d)C 组(造模 3 周),T₂-mapping 伪彩图,显示软骨内局部信号混杂,呈绿色的软骨内可见小片状、不规则形黄色区域;e)D 组(造模 5 周),T₂-mapping 伪彩图显示软骨内可见条片状红黄色色阶,软骨边缘信号混杂、不均匀;e)E 组(造模 7 周),T₂-mapping 伪彩图,显示软骨明显变薄、其内信号混杂、不均匀,可见大面积红黄色色阶。

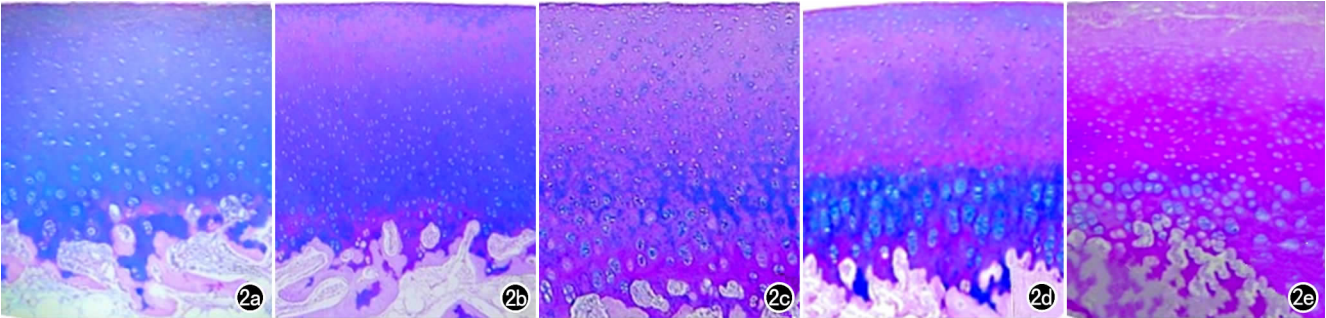


图 2 关节软骨 AB-PAS 染色病理图高倍镜视野下表现。a)A 组,关节软骨表面平整,全层染色均匀,软骨基质中蛋白多糖被染成蓝色;b)B 组(造模一周),软骨浅层基质内可见少许淡染;c)C 组(造模 3 周),可见软骨基质失染加重,约有 1/3 的区域淡染;d)D 组(造模 5 周),软骨基质大面积淡染,程度可达 1/2; e) E 组(造模 7 周),可见软骨表面欠光整,关节面下可见横向裂隙,软骨基质淡染程度达 2/3 以上。

A、B、C 组之间的差异均有统计学意义($P<0.05$),D 组与 A、B 组间的差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 各组间软骨内蛋白多糖表达情况的比较

组别	P 值	组别	P 值
A 与 B	0.707	B 与 D	0.008
A 与 C	0.121	B 与 E	0.000
A 与 D	0.002	C 与 D	0.189
A 与 E	0.000	C 与 E	0.000
B 与 C	0.763	D 与 E	0.054

3. 软骨 T₂ 值与蛋白多糖含量的相关性

将每只羊的股骨内髌软骨的 T₂ 值与蛋白多糖含量绘制散点图(图 3),经 Spearman 相关性分析,结果显示 T₂ 值与蛋白多糖含量呈线性负相关关系($r=-0.789, P<0.01$),随着软骨内 T₂ 值的增加,蛋白多糖含量呈降低趋势。

讨 论

1. 膝关节软骨正常结构功能

膝关节是人体最大的承重结构,膝关节表面的关节软骨主要由少量软骨细胞和大量细胞外基质构成,其中,关节软骨基质中 80% 左右的成分是水,还有相对较少的蛋白多糖和胶原纤维。蛋白多糖主要成分是

糖胺聚糖,糖胺聚糖能够吸引带正电的阳离子和水进入软骨基质,使软骨富含水分并保持弹性,调节软骨的抗压能力^[8]。胶原纤维在关节软骨基质中形成网状结构,这种网状结构是关节软骨的主要承重结构,可以有效抵消身体在运动过程中的剪切力和轴向负荷力,也为软骨细胞和蛋白多糖提供框架,并且使关节软骨牢牢附着在骨的表面。因此,水、蛋白多糖和胶原纤维三者的相互作用使关节软骨具有了抗压、缓冲、抵抗摩擦力等特性,保证了软骨的正常形态和功能,也正因为软骨独特的生理特性,成为功能 MRI 研究的基础。

2. 骨关节炎的病理生理表现

OA 主要由关节软骨的退变所引起。在关节软骨退变的早期阶段,软骨蛋白多糖含量减少,胶原纤维网状结构发生改变,自由水含量增加,使关节软骨肿胀变性,继而软骨受侵蚀、软骨下骨增生硬化;到晚期阶段,退化过程扩展到软骨全层,关节软骨失去自身的完整性,软骨中的大部分结构消失,出现关节间隙变窄、骨性关节炎面增生硬化、关节面下囊变等一系列组织结构的变化,致使关节功能活动受限、甚至丧失。

3. KOA 关节软骨 T₂-mapping 表现

膝关节关节软骨 T₂-mapping 成像技术是运用一个固定时长的 TR 和多个不同的回波时间(TE)对关节软骨进行扫描,获得不同回波时间的 MRI 信号强度(signal intensity, SI),通过计算 SI 最终得到伪彩色 T₂ 弛豫时间图,在伪彩图上通过对不同 ROI 的测量获得其 T₂ 值,从而达到量化评价组织结构的目的^[9]。

目前,动物 KOA 模型和人体临床试验等均证实关节软骨的平均 T₂ 值比正常对照组显著升高^[10-12],并且 T₂ 值随着软骨损伤程度的增加而增加,T₂ 值与国际软骨修复协会组织学(International Cartilage Repair Society, ICRS)评分之间呈正相关。T₂-mapping 是早期诊断关节软骨损伤的有效检查方法^[12-13]。本研究中,B 组~E 组中股骨内髌软骨 T₂ 值均高于 A 组,

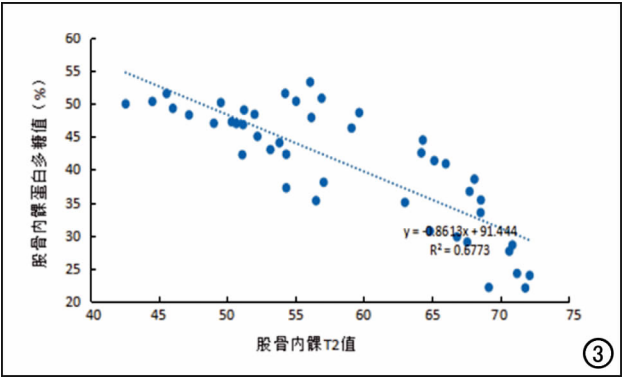


图 3 股骨内髌软骨 T₂ 值与蛋白多糖含量的散点图,显示两者呈线性负相关。

且组间差异均具有统计学意义($P < 0.05$);造模时间越长,OA 模型中关节软骨的 T_2 值越高,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),提示 T_2 值可以作为诊断 OA 患者关节软骨早期病变的敏感指标之一, T_2 -mapping 技术可以反映早期 OA 患者关节软骨的变化。

4. 关节软骨 T_2 值与蛋白含量的相关关系

近年来一些研究证实 T_2 -mapping 可以定量分析及评价膝关节软骨的损伤,软骨细胞中蛋白含量的变化会引起 T_2 值的改变。通过工作站后处理形成的 T_2 -mapping 伪彩图,能直观形象地反映软骨 T_2 值的空间分布,正常膝关节软骨 T_2 值的高低在软骨中存在区域差别,而且这种区域差别是由于软骨内蛋白多糖分布的区域差别所致^[14]。当膝关节软骨发生退变时, T_2 值会升高,并且升高的程度与膝关节软骨退变程度和蛋白多糖含量相关^[15,16],但也有部分研究认为, T_2 值主要反映的是软骨中胶原排列和水含量的变化,并非蛋白多糖影响了 T_2 值^[17-18],但这些研究多采用的方法是仅是用酶单一地消化掉离体软骨中的蛋白多糖,并不能很好地模拟活体状态下软骨退变时复杂的组织学和生物化学变化。本实验研究采用关节腔内注射木瓜蛋白酶的方法建立羊 KOA 模型,与对照组比较,四个 KOA 模型组注射药物进行造模后,其膝关节软骨的 T_2 -mapping 及 T_2 值发生了不同程度的变化,并且 KOA 模型组随着时间的延长, T_2 值呈上升趋势。此外,本研究采用 AB-PAS 染色评估软骨内蛋白多糖含量,KOA 模型组膝关节软骨内蛋白多糖含量较对照组均下降,OA 早期软骨内成分在关节软骨和骨质形态没有发生明显变化之前已经发生了改变,并且造模时间长的 KOA 模型组关节软骨蛋白多糖含量低于造模时间短的 OA 模型组。Spearman 相关分析结果显示, T_2 值与蛋白多糖含量呈线性负相关。因此,笔者认为 T_2 值有望成为无创性反映退变的关节软骨中蛋白含量的影像检查指标。

5. 研究的不足及展望

本研究不足之处,一、KOA 动物模型例数相对较少;二、对于羊膝关节软骨内蛋白多糖含量的评估采用 IOD 值进行估算,未能进行直接、精确的测量。在将来的实验研究,会对这两项不足之处进行优化。在退行性关节软骨中,磁共振 T_2 -mapping 技术可以在关节软骨发生形态学改变之前早期诊断和监测膝关节软骨的损伤,并且磁共振测量的软骨 T_2 值与蛋白多糖含量呈线性负相关, T_2 值有望成为反映关节软骨退变中蛋白多糖含量的非侵入性影像学指标之一。

参考文献:

- [1] 栗占国. 骨关节炎诊治指南(草案)[J]. 中华风湿病学杂志,2003,11(7):702-704.

- [2] Haq I, Murphy E, Dacre J. Osteoarthritis[J]. Postgrad Med J, 2003,79(933):377-383.
- [3] Carmen-E Quatman, Hettrich Carolyn-M, Schmitt Laura-C, et al. The Clinical Utility and Diagnostic Performance of Magnetic Resonance Imaging for Identification of Early and Advanced Knee Osteoarthritis[J]. The American Journal of Sports Medicine, 2011, 39(7):1557-1568.
- [4] Menashe L, Hirko K, Losina E, et al. The diagnostic performance of MRI in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2012, 20(1):13-21.
- [5] Carballido-Gamio J, Stahl R, Blumenkrantz G, et al. Spatial analysis of magnetic resonance T_1 rho and T_2 relaxation times improves classification between subjects with and without osteoarthritis [J]. Med Phys, 2009, 36(9):4059-4067.
- [6] 韩晓蕊, 洪郭驹, 赵曼, 等. 磁共振 $T_1\rho$ 和 T_2 -mapping 定量技术对股骨头坏死软骨变性的对照研究[J]. 放射学实践, 2017, 32(8): 866-869.
- [7] 周智洋, 单鸿, 邹学农, 等. 7.0T 磁共振关节软骨 T_2 弛豫时间图与量化分析的实验研究[J]. 中国医学影像技术, 2008, (2): 171-175.
- [8] Hoemann CD, Lafantaisie-Favreau CH, Lascau-Coman V, et al. The cartilage-bone interface[J]. J Knee Surg, 2012, 25(2):85-97.
- [9] 王鹤翔, 郝大鹏, 徐文坚, 等. 3.0T MRI T_2 -mapping 对膝关节软骨退变的评估价值[J]. 磁共振成像, 2013, 4(3):245-249.
- [10] Li X, Benjamin MC, Link TM, et al. In vivo T_1 and T_2 -mapping of articular cartilage in osteoarthritis of the knee using 3T MRI[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2007, 15(7):789-797.
- [11] Lusse S, Claassen H, Gehrke T, et al. Evaluation of water content by spatially resolved transverse relaxation times of human articular cartilage[J]. Magn Reson Imaging, 2000, 18(4):423-430.
- [12] Soellner S, Goldmann A, Muelheims D, et al. Intraoperative validation of quantitative T_2 -mapping in patients with articular cartilage lesions of the knee[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2017, 25(11): 1841-1849.
- [13] 毕文忠, 王磊, 张炜, 等. 磁共振 We DESS 及 T_2 -mapping 序列对膝骨性关节炎早期软骨退变的诊断价值[J]. 中国数字医学, 2019, 14(2):65-67.
- [14] Modl JM, Sether LA, Haughton VM, et al. Articular cartilage: correlation of histologic zones with signal intensity at MR imaging[J]. Radiology, 1991, 181(3):853-855.
- [15] Nishioka H, Hirose J, Nakamura E, et al. T_1 -rho and T_2 -mapping reveal the in vivo extracellular matrix of articular cartilage[J]. J Magn Reson Imaging, 2012, 35(1):147-155.
- [16] Wong CS, Yan CH, Gong NJ, et al. Imaging biomarker with $T_1\rho$ and T_2 -mappings in osteoarthritis-in vivo human articular cartilage study[J]. EJR, 2013, 82(4):647-650.
- [17] Nieminen MT, Toyra J, Rieppo J, et al. Quantitative MR microscopy of enzymatically degraded articular cartilage[J]. Magn Reson Med, 2000, 43(5):676-681.
- [18] Borthakur A, Shapiro EM, Beers J, et al. Sensitivity of MRI to proteoglycan depletion in cartilage: comparison of sodium and proton MRI[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2000, 8(4):288-293.

(收稿日期:2019-04-25 修回日期:2019-07-28)