

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.20.004

# 人工关节假体无菌性松动动物模型的快速建立\*

牛 舜 龙 华 李永伟 赵 振 马保安<sup>△</sup>

(空军军医大学唐都医院骨科 陕西 西安 710038)

**摘要 目的:**人工关节置换手术发展至今,取得了非常大的成功,已在临床解决了许多终末期的关节疾患。研究表明,假体无菌性松动的患者,其假体周围处于高骨更新状态。因此骨-假体界面的早期整合对于阻止磨屑颗粒和细胞因子的迁移至关重要,而限制人工关节假体使用寿命的一个主要原因是磨屑颗粒诱导的假体无菌性松动。在本研究中,我们旨在尝试使用  $10^7$  个 UHMWPE 颗粒快速建立人工关节假体无菌性松动的兔动物模型,以便为进一步探讨假体无菌性松动的机制及防治奠定实验基础。**方法:**我们用雌性新西兰大白兔建立动物模型,随机均分为实验组和对照组,在两组动物的左侧胫骨髓腔内植入羟基磷灰石(hydroxyapatite, HA)涂层假体。在实验组中,分别于假体表面和膝关节腔内植入  $0.5 \times 10^7$  超高分子量聚乙烯(Ultra-high molecular weight polyethylene, UHMWPE)颗粒。**结果:**同对照组相比,实验组动物的关节内压力更高、骨组织形态学参数更差、假体生物力学固定强度更低,同时,促炎细胞因子和骨更新标志均显著高于对照组。**结论:**我们使用很少的 UHMWPE 颗粒成功地快速建立了人工关节假体无菌性松动的兔动物模型,从而为今后人工关节假体无菌性松动的进一步研究奠定了实验基础。

**关键词:**超高分子量聚乙烯;动物模型;人工关节置换;无菌性松动

**中图分类号:**R-33;R687.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)20-3818-05

## Rapid Establishment of Artificial Joint Aseptic Loosening Animal Model\*

NIU Shun, LONG Hua, LI Yong-wei, ZHAO Zhen, MA Bao-an<sup>△</sup>

(Department of Orthopedics, Tang Du Hospital, The Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China)

**ABSTRACT Objective:** Artificial joint arthroplasty has achieved great success till now, which has treated many late stage joint-related diseases. Studies have showed that the peri-implant environment was in the status of high bone turnover rate in the patients suffering from aseptic loosening. Therefore, early bone-implant integration is important for inhibiting the migration of particles and cytokines. Wear debris-induced aseptic loosening is a major cause of artificial prostheses failure. In this study, we tried to use only  $10^7$  particles to establish artificial joint aseptic loosening rabbit model, which may lay the experimental foundation for further studying the mechanism and the prevention of aseptic loosening. **Methods:** We used female New Zealand white rabbits to establish animal model. Animals were randomly divided into an experimental group and a control group, and HA-coated implants were inserted into the left tibias of both groups. In the experimental group,  $0.5 \times 10^7$  UHMWPE wear particles were injected both around implants and into knee joints. **Results:** Compared to the control group, animals in the experiment group presented higher intra-articular pressure, poorer bone architecture, lower biomechanical properties, and higher levels of pro-inflammatory cytokines and bone turnover markers. **Conclusions:** We used fewer UHMWPE particles to establish artificial joint aseptic loosening rabbit model successfully and quickly, which laid the experimental foundation for further aseptic loosening related studies.

**Key words:** UHMWPE; Animal model; Arthroplasty; Aseptic loosening

**Chinese Library Classification(CLC):** R-33; R687.4 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2019)20-3818-05

### 前言

磨屑颗粒诱导的人工关节假体无菌性松动是关节置换的主要晚期失败原因,大大限制了假体的使用寿命,因此,很有必要对其详细机制作进一步的研究。然而,现今的动物模型并不能很好地模拟临床松动的病理过程。现今常用的动物模型有 air pouch 模型<sup>[1-3]</sup>、颅骨骨溶解模型<sup>[4-6]</sup>、骨收集室模型<sup>[7,8]</sup>和半关

节置换模型<sup>[9-15]</sup>等。前三种模型诱导骨溶解的机制和临床上假体无菌性松动的机制相差甚远。无菌性松动是一个由磨屑颗粒、关节内压力、机械负荷和促炎细胞因子相互作用的多因素过程<sup>[16-18]</sup>。组织学过程有磨屑颗粒的物理阻隔、界膜组织形成、慢性炎症反应以及破骨性骨吸收<sup>[17-20]</sup>等。因此,在半关节置换动物模型的假体周围或关节腔内放置磨屑颗粒是最为合理的造模策略。Yang<sup>[13]</sup>和 Zhang<sup>[14]</sup>在小鼠模型中通过此方式注射钛金

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81401825);空军军医大学科技发展基金资助项目(2019XC063);

唐都医院科技创新发展基金项目(2018LCYJ013)

作者简介:牛舜(1984-),博士,主治医师,讲师,主要研究方向:人工关节置换,电话:13519114744, E-mail:21379067@qq.com

△ 通讯作者:马保安(1961-),博士生导师,主任医师,教授,主要研究方向:人工关节置换, E-mail:baosanmatd@qq.com

(收稿日期:2019-03-23 接受日期:2019-04-18)

属颗粒来造模。但是在临床上,UHMWPE 是最为常见的磨屑颗粒。钛颗粒诱导的慢性炎症反应要远远轻于 UHMWPE 颗粒,这在造模过程中将大大弱化慢性炎症反应在无菌性松动的病理过程中的作用。另外,小鼠的体重太小,将弱化机械负荷起到的作用。因此,在前期发表的文献中<sup>[1]</sup>, $10^8$  个颗粒是能够诱导假体无菌性松动的最低数量级。因此,为了充分研究其中的机制,建立一个适宜的动物模型显得至关重要。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

UHMWPE 颗粒 (直径:  $1.74 \pm 1.43 \mu\text{m}$ ) 由德国 Ernst Krendlinger 教授惠赠,其详细的参数已由 von Knoch 教授描述<sup>[2]</sup>。钛基(Ti6Al4V)假体材料由四川大学生物材料工程研究中心制作。关节面部分直径 10.0 mm,厚 1.5 mm,表面抛光处理;柄部分直径 2.5 mm,长 45 mm,柄表面等离子喷涂 30  $\mu\text{m}$  厚 HA 涂层。涂层 Ca/P 比:1.67,HA 结晶度: >45 %。UHMWPE 颗粒和假体用  $\text{Co}_{60}$  照射消毒。ELISA 试剂盒购自美国 R&D 公司; Bentley Trantec 800 压力感受器购自美国 Bentley Trantec 公司; Leica SP 1600 硬组织切片机购自德国 Leica 公司; eXplore Locus SP 显微 CT 系统购自美国 GE Healthcare 公司; Hitachi S-3400N 扫描电镜购自日本 Hitachi 公司; Auto graph AGS-J 万能力学测试仪购自日本 SHIMADZU 公司。

### 1.2 方法

**1.2.1 手术步骤和标本处理** 20 只雌性新西兰大白兔(3.00 $\pm$ 0.20 kg)随机分为实验组和对照组。切开左膝关节,用 2.5 mm 克氏针向胫骨髓腔扩髓,近端用磨钻打磨出一直径 10.0 mm、深 1.5 mm 的孔,使得假体的关节面部分可以和原有关节面平齐。在实验组,将  $0.5 \times 10^7$  UHMWPE 颗粒混悬于 50  $\mu\text{L}$  生理盐水后注射在假体柄周围,并将另外  $0.5 \times 10^7$  UHMWPE 颗粒干粉直接喷洒于膝关节腔。对照组无颗粒植入。术后不限制活动。并分别于处死前的第 14 日和第 4 日肌注盐酸四环素(25 mg/kg)荧光标记新生骨。术后 12 周处死动物。在切开左膝关节前,注射器收集左膝关节滑液。左侧胫骨组织用 70 % 酒精固定 1 周。随后用低速锯进行胫骨标本切片(图 1)。

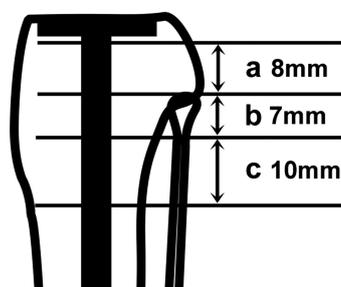


图 1 标本切割示意图

Fig.1 A diagram of the specimen sections

**1.2.2 关节内压力测量** 基础麻醉后,将左膝关节置于静息位,术后每 3 周测量一次左膝关节内压力。用 Bentley Trantec 800 压力感受器连接一个带针头的导管进行关节内压力测量。**1.2.3 骨-假体界面界膜组织学观测** 胫骨标本的 C 部分在脱钙并去除假体后进行包埋,随后进行 5  $\mu\text{m}$  厚切片及改良丽春红染色,观测假体周围骨上及界膜组织形成。

**1.2.4 骨组织形态学测量** 胫骨标本的 A 部分用甲基丙烯酸甲酯包埋。用 Leica SP 1600 硬组织切片机连续切取 15  $\mu\text{m}$  厚切片 2 张,并进行甲苯胺蓝染色,用来测量骨-假体接触率。骨-假体接触率定义为假体表面圆周被骨质覆盖的百分比。并依照 ASBMR 命名法来计算以下骨组织形态学参数:骨密度(BV/TV)、骨小梁厚度(Tb.Th)、骨小梁数量(Tb.N)和骨小梁分离度(Tb.Sp)。

**1.2.5 显微 CT 分析** 胫骨标本的 B 部分使用 eXplore Locus SP 显微 CT 系统进行扫描(扫描参数:曝光时间 3000 ms,分辨率  $21 \times 21 \times 21 \mu\text{m}$ )。扫描区域为假体表面 1.0 mm 范围内的小梁骨。并运用 GEHC MicroView 软件来分析测量骨密度(BMD)。

**1.2.6 扫描电镜观测** 剩余的 A 部分胫骨标本使用 Hitachi S-3400N 扫描电镜进行观测。分别测量距离假体表面 0-100  $\mu\text{m}$ 、100-200  $\mu\text{m}$ 、200-500  $\mu\text{m}$  和 500-800  $\mu\text{m}$  处的矿化骨面积分数(mineralized bone area fraction, M.BAF)。M.BAF 定义为单位面积内矿化骨质所占面积百分比。

**1.2.7 生物力学测量** 胫骨标本的 B 部分在进行显微 CT 测量后进行生物力学测量。利用 Autograph AGS-J 万能力学测试仪进行假体顶出实验(push-out test)。将标本置于一个圆孔支架上,并将假体顶出标本。在顶出的过程中,绘制负荷-位移曲线。随后计算以下参数:极限负荷(Maximum force, N)定义为使得骨-假体界面分离所需的最大负荷,由负荷-位移曲线的最高点获得;表观抗剪刚度(apparent shear stiffness, MPa/mm)由负荷-位移曲线的线性部分斜率获得,总能量吸收值(total energy absorption, kJ/m<sup>2</sup>)通过计算负荷-位移曲线在骨-假体界面分离前的曲线下的面积获得。

**1.2.8 细胞因子测量** 用酶联免疫法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测关节液中的促炎细胞因子(IL-1 $\beta$ , IL-6)和骨更新标志物(RANKL)。所有样本均重复测量两次。各试剂盒检测下限为 3 pg/mL(范围:6.25-400 pg/mL),组内和组间变异系数低于 10 %。

### 1.3 统计学分析

所有结果均用 SPSS 22.0 软件进行 t 检验,设定  $P < 0.01$  具有显著性差异,结果用  $\bar{x} \pm SD$  表示。

## 2 结果

### 2.1 关节内压力

如图 2 所示,实验组在颗粒刺激后,关节内压力显著升高,并在术后 3 周迅速达到峰值,在术后 6 周降低后又逐渐缓慢上升。

### 2.2 组织学观测

如图 3A 所示,对照组的骨-假体界面间有新骨生成(图 3A-左\*),在骨-假体界面间无纤维组织生成。然而,实验组的骨-假体界面间有大量界膜组织生成(图 3A-右\*),并且几乎没有新骨生成。在荧光染色和扫描电镜图片中我们可以看到,对照组的骨小梁与假体的 HA 涂层结合良好(图 3B-左、3C-左),骨小梁粗壮;而实验组的骨小梁破碎、稀疏(图 3B-右、3C-中)。同对照组( $43 \pm 6\%$ )相比,实验组( $18 \pm 7\%$ )的骨-假体接触率显著下降了 58 %。而进一步通过扫描电镜观察,可

以清晰发现实验组的骨 - 假体界面间由软组织填充,通过高倍放大观察还可发现界面间未被软组织包裹的 UHMWPE 颗粒 (图 3C- 中、右)。

### 2.3 骨组织形态学测量

如图 4 所示, 实验组的 BV/TV、Tb.Th 和 Tb.N 分别为  $15.2 \pm 4.7\%$ 、 $0.09 \pm 0.01$  mm 和  $1.7 \pm 0.2$ , 同对照组 (BV/TV:  $25.2 \pm 8.4\%$ 、Tb.Th:  $0.12 \pm 0.01$  mm 和 Tb.N:  $2.1 \pm 0.2$ ) 相比, 分别显著下降了 40%、26% 和 20%; 而 Tb.Sp (对照组:  $0.36 \pm 0.06$ ; 实验组:  $0.51 \pm 0.07$ ) 显著升高了 42%。

### 2.4 骨矿化测量

实验组的 BMD ( $200 \pm 30$  HAmg/cm<sup>3</sup>) 比对照组 ( $480 \pm 63$  HAmg/cm<sup>3</sup>) 显著下降了 58%。通过扫描电镜的背散射模式, 计算 M.BAF 值显示 (图 5), 对照组 M.BAF 值随着远离假体表面而逐渐降低, 但在任一区域均高于实验组。

### 2.5 生物力学测量

与对照组 (极限负荷:  $110 \pm 27$  N、表观抗剪刚度  $385 \pm 43$  N/mm 和总能量吸收值:  $36 \pm 13$  N/mm) 相比, 实验组的极限负荷 ( $76 \pm 24$  N)、表观抗剪刚度 ( $267 \pm 42$  N/mm) 和总能量吸收值 ( $22 \pm 8$  N/mm) 均有所下降, 分别下降了 31%、31% 和 39%。

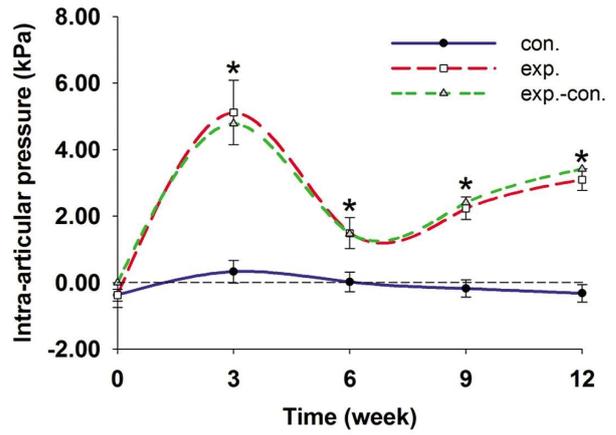


图 2 关节内压力曲线

Fig.2 Intra-articular pressure curves

Note: Data were expressed as  $\bar{x} \pm SD$ , n=10. \*:  $P < 0.01$ , compared with control group.

结果有统计学意义。

### 2.6 细胞因子测量

如图 6 所示, 实验组的 IL-1 $\beta$  ( $81.4$  pg/mL)、IL-6 ( $36.5$  pg/mL) 和 RANKL ( $107.6$  pg/mL) 分别比对照组 (IL-1 $\beta$ :  $19.8$  pg/mL、

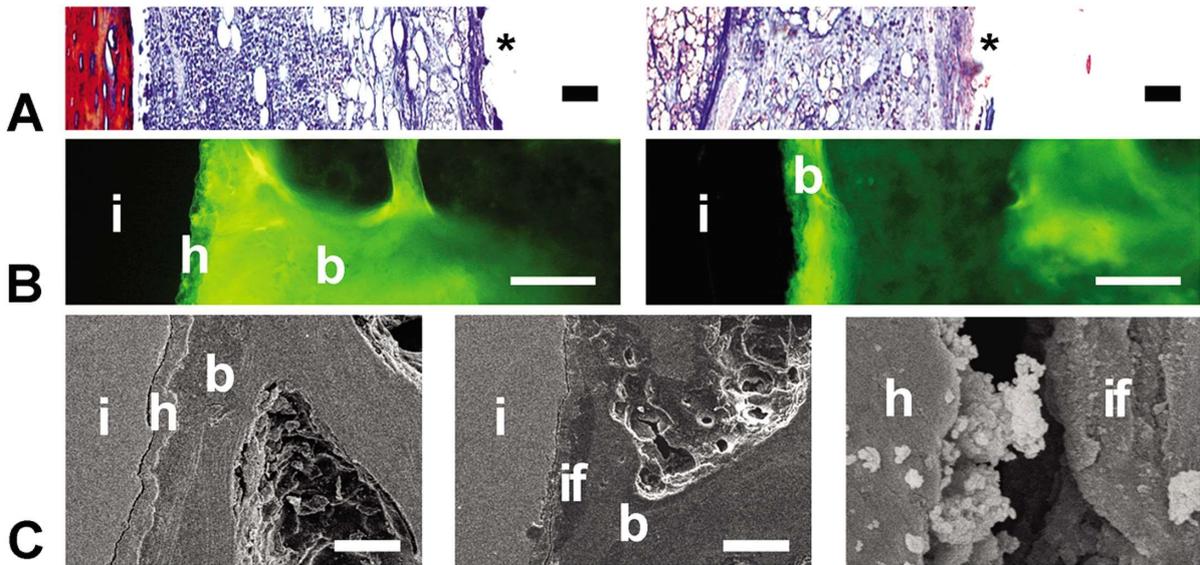


图 3 骨 - 假体界面组织学

Fig.3 Histology of bone-implant interface

Note: \*(A-left): new bone; \*(A-right): interface membrane; i: implant; h: HA coating; b: trabecular bone; if: interface membrane. Bar=100  $\mu$ m.

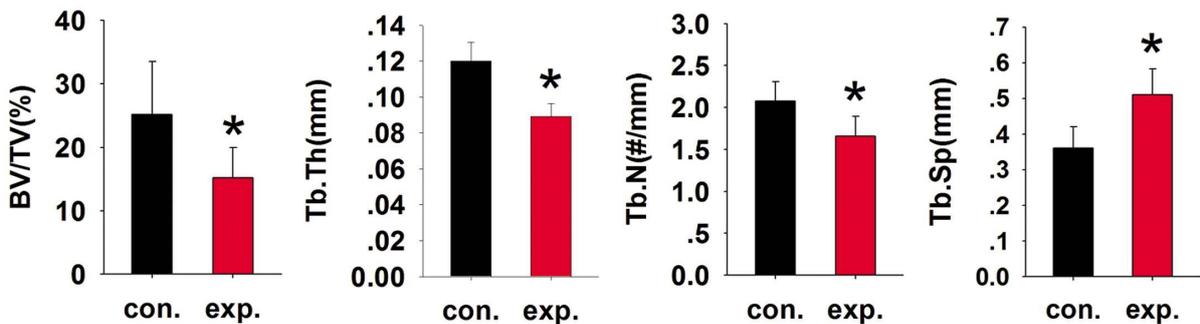


图 4 骨组织形态学参数

Fig. 4 Parameters of bone histomorphometry

Note: Data were expressed as  $\bar{x} \pm SD$ , n=10. \*:  $P < 0.01$ , compared with control group.

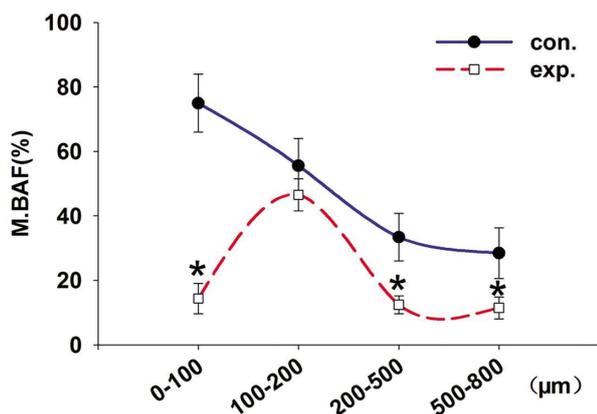


图 5 矿化骨面积分数曲线

Fig.5 M.BAF curves

Note: Data were expressed as  $\bar{x} \pm SD$ , n=10. \*:  $P < 0.01$ , compared with control group.

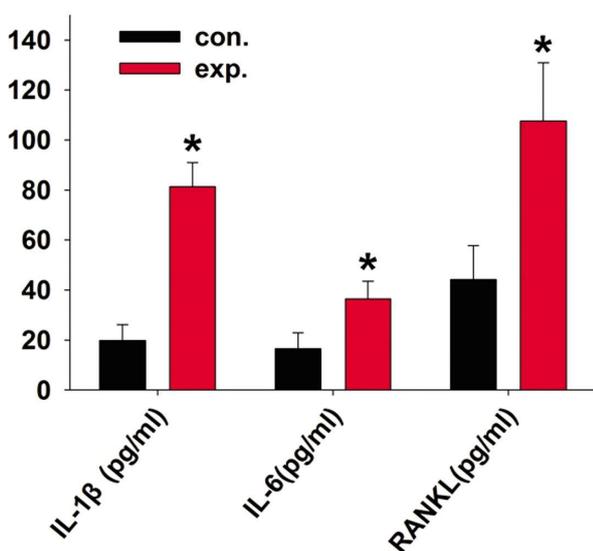


图 6 细胞因子测量

Fig.6 Cytokine levels

Note: Data were expressed as  $\bar{x} \pm SD$ , n=10.

\*:  $P < 0.01$ , compared with control group.

IL-6; 16.5 pg/mL 和 RANKL; 44.2 pg/mL) 显著升高了 310%、122% 和 143%。

### 3 讨论

慢性炎症反应被认为是无菌性松动过程中的重要病理过程。关节的滑膜组织可以分泌促炎细胞因子。因此,炎性滑膜组织会分泌更多的关节液,从而导致更高的关节内压力。许多研究证实,高关节内压力可以导致假体周围骨吸收和骨溶解<sup>[22,23]</sup>。为了充分研究其中的机制,一个合适的动物模型显得至关重要。我们的研究证实,在磨屑颗粒刺激后,术后 3 周时关节内压力可显著升高(图 2)。随后关节内压力的突然下降恰恰证明了骨-假体界面的破坏,即关节液通过“有效关节间隙”进入了髓腔,使得关节内压力突然降低。同关节液一起进入“有效关节间隙”的还有磨屑颗粒和促炎细胞因子。由此,关节内压力表现为持续的缓慢升高<sup>[11,15]</sup>。Rahbek 等<sup>[11]</sup>和 Sundfeldt 等<sup>[24]</sup>证

实,在骨-假体界面整合良好地情况下,磨屑颗粒单独并不能诱导假体周围无菌性松动。而当磨屑颗粒通过“有效关节间隙”进入骨-假体界面后,磨屑颗粒的物理阻隔会直接妨碍骨小梁和 HA 涂层接触(图 3C-右)。在机械负荷的进一步刺激下,骨和假体间会形成微动,从而抑制骨-假体的骨性整合,促进骨-假体间纤维样界膜组织形成(图 3A-右、3B-右),而这些界膜组织正是促炎细胞因子和破骨细胞的大本营<sup>[9,10,19,24]</sup>。这些细胞因子可以通过增强 RANKL 的表达来诱导破骨性骨吸收<sup>[25]</sup>。Wang 等<sup>[25]</sup>发现,髋关节假体松动的患者,其关节液中的 IL-6、IL-8、和 IL-10 等细胞因子水平显著高于初次置换患者。我们所建立的兔动物模型关节液中的高细胞因子水平(图 6)说明我们建立的模型模拟了临床上假体松动患者的关节腔内环境。

影响假体稳定性的除了骨-假体界面的整合情况之外,假体周围骨小梁的质量也很重要。假体周围骨小梁结构的破坏会导致假体所受的力不能很好地传递至皮质骨,从而使应力集中于骨-假体界面,导致假体的下沉或松动。我们建立的兔模型,其假体周围骨小梁的结构和对照组相比变得破碎、稀疏(图 3B-右、图 3C-中),各项骨组织形态学指标(图 4)也显著差于对照组。

假体无菌性松动的患者,其假体周围处于高骨更新状态。Atkins 等<sup>[26]</sup>证实,聚乙烯颗粒可以促进成熟的成骨样细胞转化为分解代谢型。关节松动的患者其关节液中的 RANKL 水平显著高于初次置换患者<sup>[25]</sup>。在我们的模型中,RANKL 显著升高了 2.4 倍(图 6)。而骨更新率的升高会缩短骨质的次级矿化时间,在新生成的骨质还没有来得及充分矿化时就被吸收<sup>[27]</sup>。在正常情况下,HA 涂层会促进骨质的矿化成熟,因此,距离 HA 涂层越近,M.BVF 值应该越高(图 5-对照组)。但是,在实验组我们可以看到,由于磨屑颗粒的刺激,离 HA 涂层最近区域的 M.BVF 值(图 5-实验组,0-100 μm)反而越低,说明磨屑颗粒影响了假体周围骨质的矿化成熟。

在前期发表的文献中<sup>[21]</sup>, $10^8$  (范围: $10^8$ - $10^{11}$ )个磨屑颗粒是能够诱导假体周围无菌性松动的最低数量级。这是由于这些模型的建立与实际临床环境有一定的差异,没有能够最大限度地模拟假体无菌性松动的内环境。在我们建立的兔模型中,正是由于我们很好地模拟了临床上的慢性炎症反应以及假体周围的高骨更新状态,仅仅使用了  $10^7$  UHMWPE 颗粒便快速地建立起了假体无菌性松动的动物模型。使用更少的磨屑颗粒建模有不少好处。首先,我们建立无菌性松动动物模型的目的是为了进一步研究假体无菌性松动的防治措施,因此,长周期的动物实验必不可少。更低的颗粒数量会大大降低颗粒注射引起的相关并发症。其次,临床上的无菌性松动是一个长期的过程,磨屑颗粒是逐渐产生的。与急性炎症反应相比,慢性炎症反应才是主要的病理反应。使用更少的颗粒造模可以避免过度的急性炎症反应干扰。

我们建立的无菌性松动兔模型是通过同时向关节腔和假体周围注射颗粒来达到少量颗粒快速造模的目的,然而,临床上的假体磨损是逐步形成的,磨屑颗粒也是逐渐产生的。因此,可以理解的是,少量多次注射颗粒造模也许更能贴合临床实际。然而,这种造模方式过于复杂,在多次注射过程中无法完全避免感染。多次注射的目的是为了获得持续的磨屑颗粒刺激,

在我们的模型中,"有效关节间隙"的形成也可以使得关节腔内的磨屑颗粒不断进入假体周围,从而达到持续刺激的目的。

#### 参考文献(References)

- [1] Nijampurkar B, Qureshi F, Jain N, et al. Anti-Inflammatory Role of Thyroid Hormones on Rat Air Pouch Model of Inflammation [J]. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2015, 14(2): 117-124
- [2] Inada T, Sumi C, Hirota K, et al. Mitigation of inflammation using the intravenous anesthetic dexmedetomidine in the mouse airpouch model[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2017, 39(4): 225-232
- [3] Duarte DB, Vasko MR, Fehrenbacher JC. Models of Inflammation: Carrageenan Air Pouch [J]. *Curr Protoc Pharmacol*, 2016, 18(72): 5.6.1-9
- [4] 俞元斌,何荣新.重组甲状旁腺素(1-34)抑制磨损颗粒诱导小鼠骨溶解的实验观察[J].*中华医学杂志*, 2016, 96(48): 3898-3901
- [5] Shang JY, Zhan P, Jiang C, et al. Inhibitory Effects of Lanthanum Chloride on Wear Particle-Induced Osteolysis in a Mouse Calvarial Model[J]. *Trace Elem Res*, 2016, 169(2): 303-309
- [6] Cheng T, Zhao Y, Li B, et al. Curcumin Attenuation of Wear Particle-Induced Osteolysis via RANKL Signaling Pathway Suppression in Mouse Calvarial Model[J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 5784374
- [7] Ortiz SG, Ma T, Epstein NJ, et al. Validation and quantification of an in vitro model of continuous infusion of submicron-sized particles[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2008, 84: 328-333
- [8] Stern A, Barzani G. Autogenous bone harvest for implant reconstruction[J]. *Dent Clin North Am*, 2015, 59(2): 409-420
- [9] Salkeld SL, Patron LP, Lien JC, et al. Biological and functional evaluation of a novel pyrolytic carbon implant for the treatment of focal osteochondral defects in the medial femoral condyle: assessment in a canine model[J]. *J Orthop Surg Res*, 2016, 11(1): 155
- [10] Field JR, Callary SA, Solomon LB, et al. Early acetabular cartilage wear following hemiarthroplasty: An ovine model [J]. *Vet Comp Orthop Traumatol*, 2016, 29(2): 125-130
- [11] Rahbek O, Overgaard S, Lind M, et al. Sealing effect of hydroxyapatite coating on peri-implant migration of particles. An experimental study in dogs[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2001, 83: 441-447
- [12] El-Warrak AO, Olmstead M, Schneider R, et al. An experimental animal model of aseptic loosening of hip prostheses in sheep to study early biochemical changes at the interface membrane [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2004, 3: 5-7
- [13] Yang SY, Yu H, Gong W, et al. Murine model of prosthesis failure for the long-term study of aseptic loosening [J]. *J Orthop Res*, 2007, 25: 603-611
- [14] Zhang T, Yu H, Gong W, et al. The effect of osteoprotegerin gene modification on wear debris-induced osteolysis in a murine model of knee prosthesis failure[J]. *Biomaterials*, 2009, 30: 6102-6108
- [15] Niu Shun, Cao Xiao-ru, Zhang Yan, et al. The inhibitory effect of alendronate-hydroxyapatite composite coating on wear debris-induced peri-implant high bone turnover[J]. *J Surg Res*, 2013, 179(1): e107-115
- [16] Sundfeldt M, Carlsson LV, Johansson CB, et al. Aseptic loosening, not only a question of wear: a review of different theories [J]. *Acta Orthop*, 2006, 77: 177-197
- [17] 邢金锋,宋科官,彭锂,等.全关节成形术中假体周围骨溶解的概述:本体因素与未来发展方向[J].*现代生物医学进展*, 2016, 16(2): 386-389
- [18] 杨国曦,陈晓勇,朱锦宇,等. CD11b 表达与人工髋关节置换术后无菌性松动的相关性分析 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(11): 2046-2049
- [19] Longhofer LK, Chong A, Strong NM, et al. Specific material effects of wear-particle-induced inflammation and osteolysis at the bone-implant interface: A rat model [J]. *J Orthop Translat*, 2016, 14(8): 5-11
- [20] Xu H, Guo CC, Gao ZY, et al. Micrometer-Sized Titanium Particles Induce Aseptic Loosening in Rabbit Knee [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 5410875
- [21] von Knoch M, Sprecher C, Barden B, et al. Size and shape of commercially available polyethylene particles for in-vitro and in-vivo-experiments[J]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*, 2004, 142: 366-370
- [22] Luna IE, Kehlet H, Jensen CM, et al. The Effect of Preoperative Intra-Articular Methylprednisolone on Pain After TKA: A Randomized Double-Blinded Placebo Controlled Trial in Patients With High-Pain Knee Osteoarthritis and Sensitization [J]. *J Pain*, 2017, 18(12): 1476-1487
- [23] Van der Vis H, Aspenberg P, De Kleine R, et al. Short periods of oscillating fluid pressure directed at a titanium-bone interface in rabbits lead to bone lysis[J]. *Acta Orthop Scand*, 1998, 69: 5-10
- [24] Sundfeldt M, Widmark M, Johansson CB, et al. Effect of submicron polyethylene particles on an osseointegrated implant: an experimental study with a rabbit patello-femoral prosthesis [J]. *Acta Orthop Scand*, 2002, 73: 416-424
- [25] Wang CT, Lin YT, Chiang BL, et al. Over-expression of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand (RANKL), inflammatory cytokines, and chemokines in periprosthetic osteolysis of loosened total hip arthroplasty[J]. *Biomaterials*, 2010, 31: 77-82
- [26] Atkins GJ, Welldon KJ, Holding CA, et al. Findlay DM: The induction of a catabolic phenotype in human primary osteoblasts and osteocytes by polyethylene particles [J]. *Biomaterials*, 2009, 30: 3672-3681
- [27] Boivin G, Farlay D, Bala Y, et al. Influence of remodelling on the mineralisation of bone tissue[J]. *Osteoporos Int*, 2009, 20: 1023-1026