doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.05.001

❖基础研究❖

髌骨磁共振影像组学特征预测骨关节炎放射学进展的诊断价值

姜海[1],彭宜[1],秦思宇[1],左后东[1,2]

(1.川北医学院附属医院放射科·医学影像四川省重点实验室,四川 南充 637000;2.川北医学院附属成都新华医院放射科,四川 成都 610073)

【摘要】**目的:** 探讨基线时髌骨磁共振成像(MRI)影像组学特征,建立预测膝骨关节炎(OA)放射学进展的影像组学模型。**方法:** 回顾性分析骨关节炎倡议(OAI)中的 FNIH 生物标志物联盟项目数据集,将 584 名研究对象分为训练组($n=408$)和验证组($n=176$)。训练组中,病例 203 例,对照 205 例;验证组中,病例和对照均为 88 例。采用最小绝对收缩和选择算子(LASSO)进行特征选择、支持向量机(SVM)建立影像组学模型和临床模型。采用曲线下面积(*AUC*)评估模型预测能力。**结果:** 影像组学模型训练组及验证组 *AUC* 分别为 0.809 和 0.781;临床模型训练组及验证组模型 *AUC* 分别为 0.648 及 0.614。经 DeLong 检验表明影像组学模型优于临床模型($P<0.05$)。**结论:** 髌骨 MRI 影像组学模型对膝关节 OA 放射学进展的预测效能较高,优于现有临床模型。

【关键词】骨关节炎;影像组学;髌骨;磁共振

【中图分类号】R445.2;R684.3 【文献标志码】A

MRI-based radiomics model of the patella predict the radiographic progression of osteoarthritis

JIANG Hai[1], PENG Yi[1], QIN Si-yu[1], ZUO Hou-dong[1,2]

(1. *Medical Imaging Key Laboratory of Sichuan Province, Department of Radiology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong* 637000; 2. *Department of Radiology, Chengdu Xinhua Hospital, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Chengdu* 610073, *Sichuan, China*)

【**Abstract**】**Objective:** To explore the MRI-based radiomic features to establish radiomics model for predicting the radiographic progression of osteoarthritis (OA). **Methods:** The data used in this research come from the dataset of the FNIH Biomarker Consortium Project within the Osteoarthritis Initiative (OAI). 584 participants divided into training group and validation groups. The training group consisted of 408 participants, including 203 cases and 205 controls. The validation group consisted of 176 participants, including 88 cases and 88 controls. Least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) was used for feature selection. Support vector machine (SVM) was used to establish radiomics models and clinical and biomarker models. The predictive ability of the model was evaluated by the area under the curve (*AUC*). **Results:** The *AUC* values for the radiomics models in the training and validation groups were 0.809 and 0.781, respectively. The *AUC* values for the clinical model training and validation groups were 0.648 and 0.614, respectively. DeLong test showed that the radiomics model was superior to the clinical model ($P<0.05$). **Conclusion:** The MRI-based radiomics model of the patella shows good predictive performance and performed better than the clinical model in predicting the radiological progression of OA.

【**Key words**】Osteoarthritis; Radiomics; Patella; MRI

骨关节炎(osteoarthritis,OA)是全球第四大致残性关节疾病,耗费大量医疗和保健费用,造成相当大的个人和社会负担[1]。截止 2021 年,超过 22% 的 40 岁以上成年人患有膝关节 OA。目前全球有超过 5 亿患者受 OA 困扰,严重影响生活质量[2]。目前,临床尚无预测 OA 进展的有效手段。成年人膝关节 OA 自髌股关节开始,再进展为胫股关节 OA[3]。膝关节 OA 的早期信号异常和形态学改变通常发生在髌骨[4],此处软骨最厚却最脆弱,对早期退变高度敏感。OA 患者髌骨的 3D 基线形状及其在 24 个月

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81701756)

作者简介: 姜海(1996-),男,硕士研究生。E-mail:JiangHYJ@163.com

通讯作者: 左后东,博士。E-mail:zuohoud@163.com

内的变化与4年内的放射学进展密切相关[5],且髌骨骨髓病变与胫骨内外侧软骨体积的变化负相关[6],髌骨深刻影响OA放射学进展。随着影像设备和扫描技术的进步,影像组学技术越来越多地应用于影像诊断中,可无创提取感兴趣区域肉眼不可见的信息,并进行高通量定量分析[7]。但目前影像组学对髌骨与OA放射学进展的关系尚未见报道。本研究拟探讨有效的髌骨磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)影像组学模型,以预测膝关节OA的放射学进展,并将其与临床和生化标志物模型的预测性能进行比较。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究中使用的数据来自骨关节炎倡议(Osteoarthritis Initiative,OAI)中的美国国家卫生研究院基金会(Foundation for the National Institutes of Health,FNIH)数据集。OAI是一项研究膝和髋关节OA的多中心观察性队列研究(http://www.oai.ucsf.edu/),可识别和表征膝关节OA的发生和/或进展的影像学、生物标志物和临床特征。FNIH研究设计的详细信息及纳入排除标准如既往研究[5,8]。FNIH数据集囊括600例研究对象,在基线时至少一个膝关节Kellgren Lawrence(KL)分级为1-3级。在随访结束时,根据不同的结果将600例研究对象分为4组:放射学和疼痛均进展组($n=194$);仅放射学进展组($n=103$);仅疼痛进展组($n=103$);无放射学或疼痛进展组($n=200$)。本研究使用放射学进展结果作为研究事件。放射学进展定义为在研究的前24个月内,膝关节间隙(最小内侧胫股关节间隙宽度)狭窄进展≤0.7 mm,但在研究的最后24个月,膝关节间隙狭窄进展>0.7 mm[9]。基线时MRI图像质量差或临床及生化数据不完整者排除。最终病例组(组1及组2)共293例、对照组(组3及组4)共291例研究对象纳入最终研究。584例研究对象通过计算机以7:3的比例被随机分配到训练和验证队列,其中408例研究对象分为训练组,其中病例组203人,对照组205人;176名研究对象分为验证组,其中来自病例组和对照组的研究对象均为88例。

1.2 磁共振序列参数

本研究采用3.0 T MRI系统在四个OAI临床中心进行图像采集。MRI脉冲序列包括矢状位三维稳态双回波序列(dimensional dual-echo steady state,DESS)、冠状位二维加权快速自旋回波序列(turbo spin echo,TSE)、轴位和冠状位三维DESS和矢状位中间加权快速自旋回波压脂序列的多平面重建,各脉冲序的详细参数如既往研究所示[10],本研究采用矢状位中间加权快速自旋回波压脂序列。

1.3 图像分割、特征提取、一致性检验

本研究在对患者病史或随访结果不知情的情况下,使用3D Slicer在中间加权快速自旋回波压脂序列图像上手动勾画整个髌骨。使用3D Slicer PyRadiomics模块提取7组影像组学特征[形态(shape)、图像动作驱动(first order)、灰度共生矩阵(grey-level co-occurrence matrix,GLCM)、灰度依赖矩阵(gray-level dependence matrix,GLDM)、灰度游程矩阵(gray-level run length matrix,GLRLM)、灰度尺寸区域矩阵(gray-level size zone matrix,GLSZM)、(neighboring gray tone difference matrix,NGTDM)],共计1 222个影像组学特征。为使结果具有可重复性,采用z评分归一化方法对影像组学特征提取结果进行预处理。由两名放射科医师从受试者中随机选取50例研究对象,勾画感兴趣区(region of interest,ROI)并提取影像组学特征,评估特征提取的观察者内和观察者间一致性。为检验观察者内一致性,由第一名放射科医师在第1次勾画后1周内再次勾画ROI。对于观察者间的一致性,由第二名医师使用相同的方法仅勾画一次ROI,并与第一名医师的勾画结果进行比较。本研究使用组内相关系数(intraclass correlation coefficient,ICC)评估观察者内和观察者间的可重复性,ICC>0.75为一致性较好。见图1。

1.4 特征降维、特征选择及建模

为了避免建模过程中数据的多重共线性导致模型泛化能力变弱,需对数据进行预处理。首先,根据特征值是否满足正态性和方差齐性,采用独立样本t检验或Mann-Whitney U检验比较组间差异;其次,使用最小绝对收缩选择算子(least absolute shrinkage and selection operator,LASSO)进行降维,采用最小方差原则调整正则化参数(λ),然后进行十倍交叉验证,选择最优特征,得到最简洁模型。在比较Logistic回归、决策树、随机森林、支持向量机(support vector machines,SVM)和自适应增强(adaptive boosting,adaboost)的预测性能后,选择性能最优的SVM作为建模方法。通过十倍交叉验证测试核尺寸参数[gamma,γ(0.0001-1)]和正则化参数[cost,C(1-10000)],以确定SVM最佳的参数组合。采用受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)评估

影像组学模型的预测性能,在验证组中使用相同的方法评估预测性能。同时,计算模型的准确性、敏感度、特异度、阳性预测值(positive predictive value, PPV)和阴性预测值(negative predictive value, NPV)。

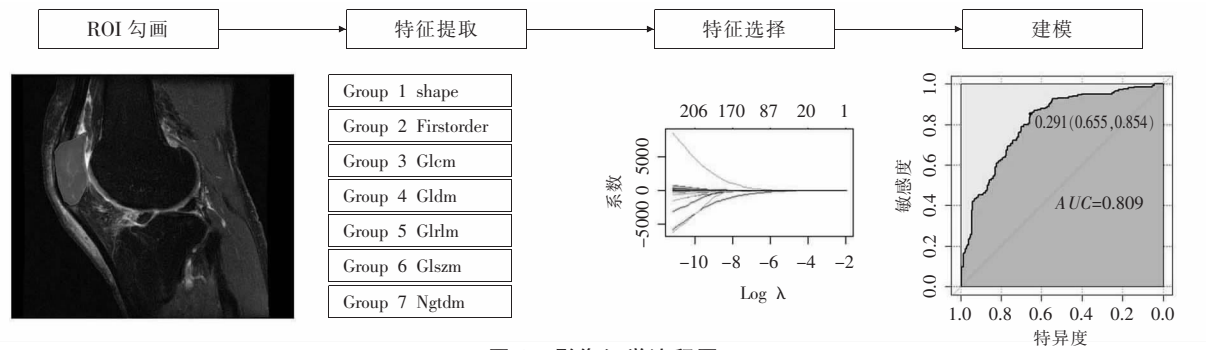


图 1　影像组学流程图

1.5　临床特征及生化标志物特征

临床特征包括基线时年龄、性别、身体质量指数(body mass index,BMI)、膝关节损伤史、Kellgren 和 Lawrence 分级(Kellgren and Lawrence grade,KLG)、关节间隙宽度(joint space width,JSW)和西安大略和麦克马斯特大学关节炎指数疼痛评分(Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index, WOMAC)。生化标志物包括 18 种在血清和尿液中检测到的标志物,代表软骨和骨的分解代谢和合成代谢过程,分别是血清和尿液 I、II 型胶原羧基端裂解产物(Col2-3/4 C-terminal cleavage product of types I and II collagen,C1-2C)、血清和尿液 II 型胶原羧基端裂解产物(Col2-3/4 C-terminal cleavage product of human type II collagen,C2C)、血清和尿液 II 型胶原羧基端裂解产物(serum nitrated epitope of the α-helical region of type II collagen,col2-1-NO2)、血 II 型胶原羧基端前肽(serum C-propeptide of type II collagen,CPII)、血清硫酸软骨素 846 表位(serum chondroitin sulfate 846 epitope,CS846)、血清 I 型胶原羧基端交联肽(serum C-terminal crosslinked telopeptide of type I collagen,CTXI)、血清软骨寡聚基质蛋白(serum cartilage oligomeric matrix protein,Comp)、血清透明质酸(serum hyaluronan,HA)、血清基质金属蛋白酶 3(serum matrix metallopeptidase 3,MMP3)、血清和尿液 I 型胶原氨基端肽(serum N-telopeptide of type I collagen,NTXI)、血 IIa 型胶原氨基端前肽(serum N-terminal propeptide of collagen IIA,PIIANP)、尿液 II 型胶原羧基端交联肽(serum C-terminal crosslinked telopeptide of type II collagen,CTXII)以及 CTXI 的 α 和 β 异构体(CTXIα 和 CTXIβ)。本研究使用的生化标志物数据、试剂盒的制造商和目录号以及报告的定量下限可在 OAI 网站(https://oai.epi-ucsf.org/datarelease/)上免费获得。将临床特征及生化标志物数据用于构建临床模型,采用同样的方法进行建模和验证。

1.6　统计学分析

使用 SPSS 26.0 进行统计分析。计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较根据其是否符合正态性而选择独立样本 t 检验或者 Mann-Whitney U 检验;计数资料以[n(%)]表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验;等级资料以频数表示,组间比较使用 Mann-Whitney U 检验。采用德隆检验比较影像组学模型和临床模型预测性能。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　临床特征及生化标志物特征

在训练组和验证组中,性别差异均有统计学意义($P<0.05$)。训练组中病例组年龄虽大于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。在验证组中,对照组与病例组,年龄、KL 等级和种族均有统计学差异。对照组与病例组 BMI、膝关节损伤史、WOMAC 疼痛评分、关节间隙宽度和使用止痛药均无统计学差异($P>0.05$)。在训练组中,血清 CTXI、血清 MMP3、血清 PIIANP 和尿液 CTXII 浓度有统计学差异($P>0.05$)。在验证组中,血清 CPII、血清 HA、血清 NTXI 及血清 PIIANP 浓度有统计学差异,其余生化标志物差异在训练组和验证组中均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 一致性检验

在观察者内部一致性检验中,1 211 个特征显示出极好的一致性(平均 ICC:0.973,范围 0.754 ~ 1.000),剔除 11 个特征。在观察者间一致性检验中,1 126 个特征显示出极好的一致性(平均 ICC:0.934,范围 0.751 ~ 1.000),96 个特征被剔除。组内和组间一致性检验均剔除了 10 个特征,共剔除 97 个特征,保留 1 125 个特征进行降维和特征选择。

2.3 特征选择及建模

在执行 LASSO 算法过后,筛选出 22 个最优特征用于 SVM 建模。在训练组和验证组中,髌骨影像组学模型的 *AUC* 分别为 0.809 和 0.781;临床模型的训练组和验证组的 *AUC* 分别为 0.648 和 0.614。德隆检验表明影像组学模型与临床模型差异有统计学意义($P<0.05$)。见图 2、表 2 及图 3。

表 1 临床和生化标志物的基本特征[$\bar{x}\pm s$,n(%)]

资料	训练组(n=408)				验证组(n=176)			
	对照组(n=203)	病例组(n=205)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值	对照组(n=88)	病例组(n=88)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
年龄(岁)	60.74±8.97	61.96±8.58	-1.384	0.166	60.98±9.00	63.85±8.58	-2.156	0.031
女性	129(63.5)	107(52.2)	5.390	0.020	63(71.6)	48(54.5)	4.489	0.019
BMI(kg/m^2)	30.45±5.00	30.75±4.80	-0.500	0.617	31.18±4.58	30.74±4.62	0.629	0.530
无膝关节损伤史	134(66.0)	125(61.0)	1.115	0.291	58(65.9)	60(68.2)	0.103	0.748
KL 等级			5.047	0.080			7.166	0.028
1 级	25(12.3)	28(13.7)			11(12.5)	10(11.4)		
2 级	117(57.6)	96(46.8)			50(56.8)	34(38.6)		
3 级	61(30.0)	81(39.5)			27(30.7)	44(50.0)		
WOMAC 疼痛评分(分)	2.51±3.20	2.45±3.16	-0.369	0.712	2.10±2.81	2.58±3.30	-0.727	0.467
种族(白种人)	158(77.8)	168(82.0)	1.077	0.299	63(71.6)	75(85.2)	4.833	0.028
内侧关节间隙(mm)	3.89±1.02	3.92±1.31	-0.193	0.847	3.76±0.95	3.51±1.31	1.432	0.154
无止痛药服用史	139(68.5)	141(68.8)	0.004	0.947	62(70.5)	67(76.1)	0.726	0.394
血清指标								
C1_2C(μg/mL)	0.38±0.16	0.40±0.15	-1.252	0.211	0.37±0.13	0.36±0.13	0.525	0.600
C2C(ng/mL)	209.53±46.70	218.73±62.21	-1.110	0.267	209.95±48.25	199.89±44.93	-1.346	0.178
COLL2-1-NO2(nM)	9.63±9.28	8.89±4.87	-0.083	0.934	9.42±4.74	8.365±4.02	-1.530	0.126
CPII(ng/mL)	984.72±548.35	952.49±348.88	-0.455	0.649	976.23±340.61	842.82±303.56	-2.883	0.004
CS846(ng/mL)	114.09±57.26	111.99±43.80	-1.006	0.315	140.10±224.43	109.27±30.67	-1.858	0.063
CTXI(ng/mL)	0.38±0.21	0.42±0.21	-2.039	0.041	0.40±0.26	0.41±0.19	-1.011	0.312
Comp(ng/mL)	795.45±316.81	816.91±816.58	-0.777	0.437	781.42±312.21	822.22±485.10	-0.654	0.513
HA(ng/mL)	61.49±39.97	61.47±25.60	-1.422	0.155	67.25±50.87	65.39±28.83	-2.181	0.029
MMP3(ng/mL)	17.18±17.42	18.19±10.73	-2.170	0.030	17.36±17.05	18.95±18.07	-0.823	0.411
NTXI(nM BCE)	15.05±6.10	14.86±4.72	-0.072	0.943	14.77±4.66	16.23±4.85	-2.030	0.044
PIINANP(ng/mL)	2 670.21±686.03	2 558.63±759.17	-2.368	0.018	2 875.81±905.41	2 595.16±778.80	2.204	0.029
尿液指标								
CTXII(ng/mmol)	1.99±1.97	2.31±2.20	-2.015	0.044	2.32±2.98	2.40±2.30	-0.897	0.370
C1-2C(ng/mmol)	0.12±0.13	0.13±0.11	-1.134	0.257	0.13±0.12	0.12±0.10	-0.453	0.651
C2C(ng/mmol)	976.20±733.4	1 081.44±707.33	-1.687	0.092	989.85±752.30	1 148.40±929.92	-0.693	0.489
NTXI(nMBCE/mmol)	218.52±192.28	241.43±203.20	-1.110	0.267	213.52±173.91	209.27±153.89	-0.104	0.918
CTXIα(μg/mmol)	3.52±2.40	3.77±2.60	-0.600	0.548	3.37±1.74	3.39±1.69	-0.868	0.385
CTXIβ(μg/mmol)	15.73±15.86	18.33±18.69	-0.942	0.346	16.24±14.72	15.82±12.62	-0.054	0.957
Col21N2(nM/mmol)	0.17±0.18	0.17±0.16	-0.718	0.473	0.19±0.24	0.17±0.17	-0.830	0.830

BCE:骨胶原当量。

表 2 各模型的预测性能

组别	*AUC*(95% *CI*)	准确性(%)	敏感度(%)	特异度(%)	PPV(%)	NPV(%)
训练组(n=408)						
临床模型	0.648(0.595-0.701)	0.593	0.595	0.591	0.595	0.591
组学模型	0.809(0.767-0.851)	0.728	0.732	0.724	0.728	0.728
验证组(n=176)						
临床模型	0.614(0.531-0.698)	0.631	0.591	0.670	0.642	0.621
组学模型	0.781(0.711-0.852)	0.744	0.750	0.739	0.742	0.748

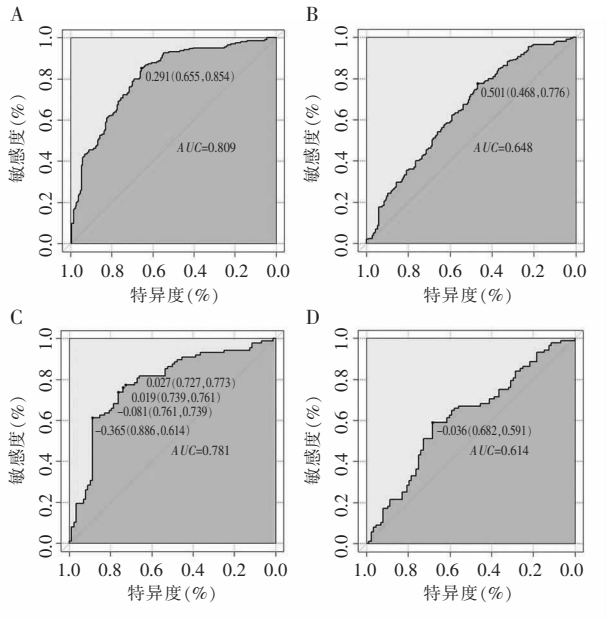


图 2　模型预测效果

A、C 分别为影像组学模型训练组和验证组；
B、D 分别为临床模型训练组和验证组。

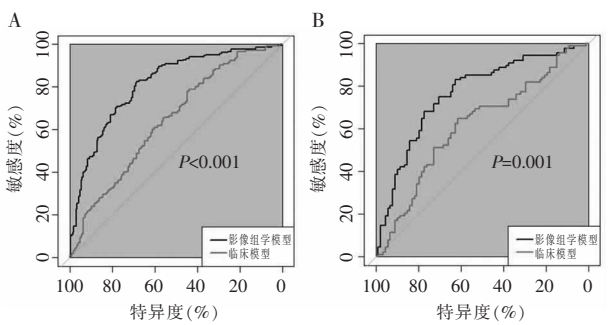


图 3　德隆检验

A. 训练组 ROC 曲线比较；B. 验证组 ROC 曲线比较。

3　讨论

本研究基于研究对象的髌骨 MRI 影像组学特征和临床及生化标志物特征建立了影像组学模型和临床模型，从而预测病人随访时间结束时有无 OA 放射学进展，结果表明影像组学模型预测效能优于临床模型，将有助于医生为患者量身定制诊疗计划以及降低患者医疗负担。

本研究中，临床特征中性别在训练组及验证组中均有统计学差异，在病例组中，女性占比要低于对照组，与既往研究[11-12]结果基本一致。然而，传统观点指出女性更容易发生 OA，可能是由于男性更容易出现膝关节损伤/手术的病史，这种膝关节 OA 发展的危险因素易继发 OA[13]。血清 CTX-I 是 I 型胶原蛋白的代谢残留物，在骨胶原蛋白的组织蛋白酶 K 切割下释放，是骨质吸收标志物；血清 MMP-3 可促进血管生长成软骨、炎症细胞积累，抑制间充质干细胞分化为软骨细胞；血清 PIIANP 已被广泛认为是一种软骨形成的生物标志物[14]。尿液 CTX-II 作为软骨 II 型胶原降解的标志物，是预测膝关节 OA 放射学进展和疼痛进展的有效生物标志物之一[15]。本研究中，训练组及验证组中的病例组尿液 CTXII、血清 MMP-3、血清 CTX-I 浓度均高于验证组，但仅在训练组中具有统计学差异；血清 PIIANP 在病例组中浓度低于对照组，并且在训练组及验证组都有显著差异，与既往研究[14,16]相符。

髌骨在 OA 的发生、发展中起着重要作用。Hunter 等[5]发现，相较于对比组，OA 放射和疼痛进展病人的内外侧髌骨表面积和形状向量两年内的变化值更大；Sun 等[11]发现基线时膝关节骨形状、24 个月内骨形状变化及临床危险因素组成的 nomogram 图可预测 OA 放射学进展，*AUC* 高达 0.75。本研究中，影像组学模型验证组中 *AUC* 为 0.781，显著高于临床模型，模型效能优于 Sun 等[11]研究，可能是由于影像组学提取了除形状特征之外的纹理特征、直方图特征等，改善了模型效能。OA 疾病早期无明显疼痛或相关功能缺失时，患者就医概率低，且行定期 X 线检查的机会渺茫，影像组学模型可提醒医师及时干预，改善患者病情及预后。另外，既往大多数 OA 疾病研究多集中在股骨、胫骨和软骨，本研究通过髌骨 MRI 图像的影像组学为明确 OA 的病因、放射学进展等有一定的启示作用。

综上，髌骨 MRI 图像的影像组学模型预测膝关节 OA 放射学进展的性能较良好，优于临床模型。

声明

参与 OAI 中 FNIH 队列得到了加州大学旧金山分校的机构审查委员会及参与骨关节炎倡议研究的所有地点（马里兰大学医学院、俄亥俄州立大学、匹兹堡大学、罗德岛纪念医院）的伦理批准和同意。OAI 的研究符合《赫尔辛基宣言》（世界医学协会）及其之后的所有修正案。所有研究对象都签署了知情同意书。

参考文献

[1] Yao Q, Wu X, Tao C, *et al*. Osteoarthritis: pathogenic signaling pathways and therapeutic targets [J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2023, 8(1): 56.

[2] Quicke JG, Conaghan PG, Corp N, *et al*. Osteoarthritis year in review 2021: epidemiology & therapy [J]. Osteoarthritis and Cartilage, 2022, 30(2): 196-206.

[3] Duncan R, Peat G, Thomas E, *et al*. Incidence, progression and sequence of development of radiographic knee osteoarthritis in a symptomatic population [J]. Annals of the Rheumatic Diseases,

2011,70(11):1944-1948.

[4] Liebl H, Joseph G, Nevitt MC, *et al*. Early T2 changes predict onset of radiographic knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2015, 74(7): 1353-1359.

[5] Hunter D, Nevitt M, Lynch J, *et al*. Longitudinal validation of periarticular bone area and 3D shape as biomarkers for knee OA progression? Data from the FNIH OA Biomarkers Consortium[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2016, 75(9): 1607-1614.

[6] Wang J, Antony B, Zhu Z, *et al*. Association of patellar bone marrow lesions with knee pain, patellar cartilage defect and patellar cartilage volume loss in older adults: a cohort study[J]. Osteoarthritis and Cartilage, 2015, 23(8): 1330-1336.

[7] Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, *et al*. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis[J]. European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990), 2012, 48(4): 441-446.

[8] Hunter DJ, Nevitt M, Losina E, *et al*. Biomarkers for osteoarthritis: current position and steps towards further validation[J]. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2014, 28(1): 61-71.

[9] Hafezi-Nejad N, Guermazi A, Roemer FW, *et al*. Prediction of medial tibiofemoral compartment joint space loss progression using volumetric cartilage measurements: data from the FNIH OA biomarkers consortium[J]. European Radiology, 2017, 27(2): 464-473.

[10] Peterfy CG, Schneider E, Nevitt M. The osteoarthritis initiative: report on the design rationale for the magnetic resonance imaging protocol for the knee[J]. Osteoarthritis and Cartilage, 2008, 16(12): 1433-1441.

[11] Sun Y, Deng C, Zhang Z, *et al*. Novel nomogram for predicting the progression of osteoarthritis based on 3D-MRI bone shape: data from the FNIH OA biomarkers consortium[J]. BMC Musculoskeletal Disorders, 2021, 22(1): 782.

[12] Pishgar F, Ashraf-Ganjouei A, Dolatshahi M, *et al*. Conventional MRI-derived subchondral trabecular biomarkers and their association with knee cartilage volume loss as early as 1 year: a longitudinal analysis from Osteoarthritis Initiative[J]. Skeletal Radiology, 2022, 51(10): 1959-1966.

[13] Vina ER, Ran D, Ashbeck EL, *et al*. Race, sex, and risk factors in radiographic worsening of knee osteoarthritis[J]. Seminars in Arthritis and Rheumatism, 2018, 47(4): 464-471.

[14] Hu N, Zhang J, Wang J, *et al*. Biomarkers of joint metabolism and bone mineral density are associated with early knee osteoarthritis in premenopausal females[J]. Clinical Rheumatology, 2022, 41(3): 819-829.

[15] Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapurlat R. The cartilage degradation marker, urinary CTX-II, is associated with the risk of incident total joint replacement in postmenopausal women. A 18 year evaluation of the OFELY prospective cohort[J]. Osteoarthritis and Cartilage, 2020, 28(4): 468-474.

[16] Angelini F, Widera P, Mobasheri A, *et al*. Osteoarthritis endotype discovery via clustering of biochemical marker data[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2022, 81(5): 666-675.

(收稿日期:2023-11-24 修回日期:2024-01-03)