

· 综述 ·

关节假体无菌松动发生机理的研究现状[△]曾健康^{1,2}, 乔永杰², 李嘉欢¹, 周胜虎^{2*}

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃兰州 730030; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院关节外科, 甘肃兰州 730050)

摘要: 人工关节置换术 (total joint arthroplasty, TJA) 是治疗终末期关节疾病最常用且有效的方法, 但常常伴有一系列并发症。无菌性松动 (aseptic loosening, AL) 是导致手术失败和后续翻修手术的关键因素, 充分了解 AL 的发生机制对制定有效的治疗方案十分必要。目前认为 AL 的主要发生机制是由于磨损颗粒激活一系列炎症细胞产生促炎细胞因子, 导致机体的动态骨平衡被打破, 从而引发 AL。本文分析总结目前 AL 的研究现状, 将其主要分为生物学因素 (磨损颗粒、趋化因子、自噬等) 和机械性因素 (下肢力线、骨水泥与种植体设计、应力遮挡) 两大类, 阐述其发生机制及影响因素, 以期 AL 的治疗和预防提供理论依据。

关键词: 关节成形术, 无菌性松动, 自噬, 磨损颗粒

中图分类号: R687 文献标志码: A 文章编号: 1005-8478 (2024) 05-0422-06

Current research on the mechanism of aseptic loosening of joint prostheses // ZENG Jian-kang^{1,2}, QIAO Yong-jie², LI Jia-huan¹, ZHOU Sheng-hu². 1. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730030, China; 2. The 940th Hospital, Joint Logistics Support Force of PLA, Lanzhou 730050, China

Abstract: Total joint arthroplasty (TJA) is the most common and effective treatment for end-stage joint disease, but it is often associated with a series of complications. Aseptic loosening (AL) is a key factor leading to surgical failure and subsequent revision surgery, therefore, a full understanding of the mechanism of AL is necessary for the development of an effective treatment program. Currently, it is believed that the main mechanism of AL is the activation of a series of inflammatory cells by wear debris to produce pro-inflammatory cytokines, which leads to the disruption of the dynamic bone balance of the organism, thus triggering AL. In this article, we summarize the current research status of AL, which is mainly classified into two categories: biological factors (wear debris, chemokines, autophagy, etc.) and mechanical factors (lower limb force lines, cement and implant design, and stress shielding), and elaborates on the mechanisms of its occurrence and influencing factors, with a view to providing theoretical basis for the treatment and prevention of AL.

Key words: arthroplasty, aseptic loosening, autophagy, wear debris

人工关节置换术 (total joint arthroplasty, TJA) 被认为是终末期关节炎患者最有效的治疗方法, 可为患者提供良好的关节形状和功能的长期稳定性。到2030年, 美国每年约有63.5万例全髋关节置换术和128万例全膝关节置换术, 其中超过10%的患者因假体松动而需要行翻修手术^[1]。TJA经过半个多世纪的发展, 目前已在我国广泛开展, 成为多个关节终末期病变的治疗“金标准”^[2]。江劲涛等^[3]研究显示, 在人工髋关节置换术后的10年内, 假体松动的概率约为10%。TJA置入物磨损产生的颗粒与周围骨组织细

胞相互作用, 引起的慢性炎症反应是造成无菌性松动 (aseptic loosening, AL) 的重要原因^[4]。本文主要分析总结 TJA 术后 AL 的发生机制, 以期降低发病率, 延长假体使用年限, 为后续临床研究及应用提供参考。

1 生物学因素

1.1 磨损颗粒

TJA 术后失败的主要原因是磨损颗粒, 按照假体材料的不同, 可将磨损颗粒分为超高分子量聚乙烯颗

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2024.05.07

△基金项目: 甘肃省重点研发计划项目 (编号: 21YF5FA154); 甘肃省青年科技基金项目 (编号: 20JR5RA588; 21JR7RA014); 部队专项培育项目 (编号: 2021YXKY014); 兰州市科技计划项目 (编号: 2023-2-11); 甘肃中医药大学导师专项 (编号: 2023YXKY015)

作者简介: 曾健康, 硕士研究生在读, 研究方向: 关节外科, (电话) 18385963560, (电子信箱) zengjiankang0908@163.com

***通信作者:** 周胜虎, (电话) 13919766286, (电子信箱) zhoushenghu120@163.com

粒 (ultra-high molecular weight polyethylene pipe, UH MWPE)、磷酸三钙、骨水泥微粒、陶瓷颗粒以及金属颗粒, 包括钛、镍、铬、钴等^[5]。假体微动及患者进行关节活动会产生大量磨损颗粒, 颗粒的大小、数目、材质、理化性质和周围细胞的状态等与 AL 的发生密切相关。成骨细胞和破骨细胞在调节人体骨组织代谢平衡过程中至关重要, 二者相互协作使得机体骨组织达到动态平衡。关节假体周围由于磨损颗粒的存在, 使得破骨细胞作用增强而成骨细胞作用减弱, 造成骨质吸收增加而骨形成减少, 这是造成术后 AL 的主要原因^[6]。破骨细胞的成熟和存在依赖独立的途径: 核因子 κ B 受体激活剂 (receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK)-核因子 κ B 受体激活剂配体 (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)-骨保护素 (osteoprotegerin, OPG)。RANKL 与 RANK 结合能激活 NF- κ B 信号通路, 最终导致破骨发生, OPG 是破骨形成的生理负性调节因子^[7]。人工关节假体产生的磨损颗粒在骨-置入物界面释放, 引发一系列的生物反应, 导致骨溶解和 AL^[8]。

1.1.1 磨损颗粒对巨噬细胞的影响

巨噬细胞的激活是磨损颗粒引起假体松动的主要因素, 它们产生的细胞因子和趋化因子促进炎症反应的发生, 使破骨细胞数量增多, 导致假体周围骨溶解^[9]。磨损颗粒可使经典激活的巨噬细胞 (classically activated macrophages, M1) 极化, 抑制交替激活巨噬细胞 (alternatively activated macrophages, M2) 的形成, 使 M1 型巨噬细胞占据假体周围, 持续的 M1 激活和炎症级联的刺激导致随后的破骨细胞激活和骨溶解^[10]。巨噬细胞吞噬磨损颗粒后能产生和释放肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1) 和 IL-6 等与假体松动有关的促炎因子, 引起 RANKL 表达增加, OPG 表达下调, 使 RANKL/OPG 比值失调, 引起骨代谢紊乱, 导致假体松动^[6, 11]。NLRP3 炎症体由 1 个传感器蛋白、1 个适配器和 1 个效应蛋白酶组成^[12]。磨损颗粒可激活巨噬细胞内 NLRP3 信号通路, 刺激促炎性细胞因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的产生导致骨吸收^[13]。巨噬细胞活化后与中性粒细胞类似, 产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 它能作为第二信使激活 NF- κ B, 促进破骨细胞分化^[14]。这些变化共同创造了一个有利于骨吸收的微环境, 导致骨代谢紊乱, 引起假体松动。

1.1.2 磨损颗粒对破骨细胞的影响

破骨细胞的作用是将吸收的骨基质以及骨矿物质降解, 以 Ca^{2+} 的形式排到血液中。由于磨损微粒的刺激, 假体周围的细胞因子、趋化因子分泌增加, 它们能激活 NF- κ B, 导致破骨细胞功能增强, 促进其分化成熟^[15]。一方面, 磨损颗粒可直接影响破骨细胞前体细胞内信号转导; 另一方面, 磨损颗粒可导致 RANKL 和 IL-6 炎症因子水平升高, 并激活破骨细胞生成^[16]。OPG、RANK、RANKL 三者之间能相互作用, 它们之间存在竞争关系。磨损颗粒可诱导局部辅助 T 细胞 17 (helper T cells 17, Th17) 迁移和定位于假体周围组织, 表达 IL-17 和 RANKL, 可以增加局部炎症反应, 并通过诱导常驻成骨细胞产生 RANKL^[17]。RANKL 增多引起破骨细胞过度生成, 导致骨溶解。

1.1.3 磨损颗粒对成骨细胞的影响

成骨细胞的主要作用是促进骨的形成和重建、促进钙沉积到骨骼上, 使骨组织密度增加, 质地变硬。磨损颗粒本身具有一定的毒性, 成骨细胞能吞噬直径 <5 mm 的磨损颗粒, 对细胞的活力、增殖和功能有潜在的不利影响^[18]。当磨损颗粒被成骨细胞吞噬后, 其本身具有的毒性会导致成骨细胞死亡, 释放一系列炎症物质, 引发炎症反应, 从而影响其他正常成骨细胞的功能和存活^[19]。被磨损颗粒激活的巨噬细胞和破骨细胞能促进骨吸收, 还能减弱成骨细胞的功能, 使成骨作用减弱。磨损颗粒激活成骨细胞分泌促炎细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 、巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony stimulating factor, M-CSF), 导致破骨细胞发生过程中涉及的介质表达增加, 最终导致骨丢失^[20]。磨损颗粒还可降低 I 型胶原的合成能力, 而 I 型胶原是骨细胞外基质的主要成分, I 型胶原减少导致成骨细胞凋亡增加, 成骨作用减弱。

1.1.4 磨损颗粒对成纤维细胞的影响

一定数量的成纤维细胞存在于松动的假体周围, 成纤维细胞可以促进破骨细胞分化成熟, 并维持其具有一定的活性, 导致骨溶解加速。磨损颗粒已被证明可以通过 Toll 样受体 (toll-like receptors, TLRs)-MyD88-RANKL 途径诱导成纤维细胞 RANKL 的表达增加, 还能产生与 Wnt/ β -catenin 信号通路的拮抗剂硬化蛋白, 抑制骨祖细胞的成骨能力, 从而加剧骨丢失, 发挥溶骨效应^[21]。成纤维细胞还能直接吞噬直径很小的磨损颗粒, 产生并释放组织蛋白酶 K、大量的溶骨性介质以及炎性因子, 并且可能间接和直接地促进假体周围胶原溶解和骨破坏。

1.1.5 磨损颗粒对其他细胞的影响

越来越多的证据表明假体失败与磨损颗粒相关的金属超敏反应有关。树突状细胞和 T 淋巴细胞与磨损颗粒的相互作用尚不完全清楚,但现有信息表明,其可能在种植体松动中有重要的意义。树突状细胞在主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) I 类和 MHC II 类中能呈现抗原,以激活 CD8+ 细胞毒性 T 细胞和 CD4+ 辅助性 T 细胞。CD4+T 细胞主要有两种功能:释放炎症细胞因子和激活 CD8+T 细胞及 B 细胞^[1]。活化的 CD4+T 细胞的炎症因子分泌包括 γ -干扰素 (interferon- γ , INF- γ) 和 TNF- α , 它们促进 M1 极化和巨噬细胞的活性。与纳米级 UHMWPE 碎片接触的树突状细胞分泌炎症细胞因子 IL-6 和 IL-1 β , 还增加了自然杀伤 T 细胞产生的 INF- γ , 其使巨噬细胞极化为 M1 表型并增加了 TNF- α 的产生, 促进巨噬细胞形成破骨细胞^[22]。越来越多的证据表明, 淋巴细胞在 AL 中发挥作用, 特别是与超敏反应有关^[23]。磨损颗粒破坏适应性免疫反应的树突状细胞和 T 淋巴细胞, 这种破坏加剧了与 AL 相关的炎症通路, 导致慢性炎症和更大的溶骨吸收。

1.2 趋化因子

趋化因子是一类高度保守的蛋白家族, 可以促进巨噬细胞和破骨细胞向种植体周围的迁移、细胞凋亡、血管形成、胶原蛋白合成以及组织再塑等过程, 这些过程共同导致 AL 的发生。Jämsen 等^[24]研究发现, 无菌界面组织的趋化因子 IL-8、趋化因子 CC 基元配体 2 [chemokine (C-C motif) ligand 2, CCL2]、CCL3、CCL4、趋化因子 CXC 基元配体 9 [chemokine (C-X-C motif) ligand 9, CXCL9]、CXCL10 和 CCL22 显著上调。这些因素可能在活跃的单核巨噬细胞向界面组织的募集以及破骨细胞和异物巨细胞的形成中发挥作用。此外, CXCL8 表达升高与翻修的早期时间有关^[25]。趋化因子、细胞因子和其他介质的持续释放形成促进破骨细胞被刺激的炎症微环境, 特别是 RANKL 的刺激, 这些过程都有助于骨吸收, 最终导致种植体的松动^[26]。

1.3 Toll 样受体 (TLRs)

TLRs 的促炎信号可能有助于磨损颗粒引起 AL 的生物学反应。TLRs 介导的信号转导主要受 IL-1 受体相关激酶 M (IL-1 receptor associated kinase-M, IRAK-M) 负向调控, 受 IRAK-4 正向调控。有研究表明, 在磨损颗粒刺激下, 巨噬细胞 IRAK-4 增加, IRAK-4 促进促炎性细胞因子的产生, 提示 IRAK-4 在局部炎症反应中也起重要作用, 并参与假体的松

动^[27]。由此可以得出 TLRs 介导的信号转导参与了 AL 的发生。

1.4 细菌病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 和细菌副产物

PAMPs 也参与 AL 的发生。AL 中 PAMPs 的潜在来源包括制造过程中植入物的污染、口腔和胃肠道的细菌移位以及亚临床细菌生物膜。细菌副产物可能会导致无菌性假体的稳定性减弱。血液循环中的细菌残留物可能会加剧由无菌假体磨损颗粒引起的炎症, 即使没有出现临床感染的情况。多项研究表明, 当内毒素或其他细菌特异性蛋白添加到假体颗粒中时, 碎片诱导的炎症反应会更快、更强烈^[12, 28]。危险相关分子模式 (danger-associated molecular patterns, DAMPs) 是坏死或应激细胞的产物, 由于长期缺血和/或假体颗粒的毒性作用产生。DAMPs 可以通过表面细胞或细胞内受体成为假体周围炎症的强大刺激, 从而引起假体松动^[29]。

1.5 自噬

自噬是一个细胞清除过程, 通过自噬相关蛋白的协同作用, 降解和回收受损的大分子和细胞器。自噬的作用一直存在争议, 目前尚无明确的结论。但不可否认的是, 磨损颗粒可以诱导自噬。越来越多的证据证实, 自噬在骨代谢中发挥着关键作用, 异常的自噬会破坏骨代谢的平衡, 磨损颗粒通过影响自噬来加速 AL 的过程^[30]。一些自噬蛋白参与破骨细胞的骨吸收, 作为骨重塑的关键调节因子, 骨细胞的存活和增殖也高度依赖自噬作用。自噬可能通过以下几个方面来引发假体松动。一方面, 自噬似乎是由与 AL 有关的 3 种主要细胞类型 (成骨细胞、破骨细胞和巨噬细胞) 中磨损碎片的存在触发的^[31]。另一方面, 自噬介导促炎蛋白如 IL-1b、IL-6、IL-8 的分泌, 这些促炎蛋白与 AL 的发生有关^[18]。在假体周围组织中发现的所有这些炎症蛋白都能刺激破骨细胞生成^[32]。然而, 自噬也可以抑制成纤维细胞释放 RANKL 或降低成骨细胞表达 IFN- β , 从而阻碍破骨细胞的激活, 表明自噬在 AL 中存在一定的保护作用^[33]。未来对于自噬在 AL 中的具体作用机制还有待进一步研究。

2 机械性因素

2.1 骨水泥和种植体设计

骨水泥与种植体的设计也与假体 AL 的发生有关。最常报道与骨水泥-种植体界面处早期 AL 相关的因素是骨水泥, 例如骨水泥的黏度和骨水泥的使用

方法,接受低黏度骨水泥翻修的概率较接受高黏度水泥低;另一个主要报道的相关因素与种植体设计有关;最不正常报道的相关因素是患者的体重指数(body mass index, BMI)特征和年龄因素^[34]。此外,胫骨构件的几何形状,如柄长、桩或龙骨,会影响胫骨构件的刚度、界面力和置入物的微运动。人的体力活动水平也会影响假体使用寿命,因为较高的体力活动水平会缩短植入物的寿命。Garneau等^[35]发现,重度肥胖患者(BMI>40 kg/m²)在一期TKA骨水泥术后早期AL的风险显著增加。关节假体安装的位置不当也会增加AL的发生概率。陈检文等^[36]通过研究136例初次全髋关节置换术患者发现,高龄、偏心距异常、外展角过大是AL发生的独立危险因素。因此术中安全范围内的外展角及偏心距,能减少AL的发生。

2.2 下肢力线

下肢力线是指从股骨头中心至踝关节中心的力线,此线经过膝关节中心或者稍偏向内侧。目前,全膝关节置换术后中性力线仍然是取得较好临床疗效的金标准之一^[37]。作为全膝关节置换术后影响临床疗效及假体失败率高低的重要因素,下肢力线历来都是人们关注的焦点。全膝关节置换术后如能恢复中性力线,使内外侧室应力分布均衡,从而延长假体的使用年限^[38]。合适的假体置入角度至关重要,若置于屈曲位,将使伸膝过程中一部分踝间前缘与假体中央立柱部位发生直接碰撞,造成较大接触应力,它不仅加速了假体的磨损,磨损颗粒一旦向关节腔内播散,就会使假体周围发生骨溶解并触发假体松动^[39]。

2.3 应力遮挡效应

应力遮挡是指由假体材质刚度不一致而引起的应力模式的改变,与生理条件有关,刚度高则假体的承载应力较多,刚度低则假体的承载应力较少。应力遮挡可引起骨质丢失造成AL,骨代谢细胞能通过感受合理的力学刺激来调节骨的生长和吸收。生理范围内的力学刺激能增加成骨细胞的功能,促进成骨作用。Coughlin等^[40]研究表明,适宜的低强度刺激能促进成骨,且其对成骨的促进作用与骨髓间充质干细胞表面的初级纤毛密切相关。假体置入后产生的应力遮挡使骨组织力学环境被破坏,感受不到适宜的力学刺激,导致成骨细胞生成减少,引发假体松动^[41]。

3 小结与展望

TJA近年来发展迅速,在全世界范围内被广泛应用,能显著缓解症状,改善患者生活质量。AL是影

响患者预后的主要原因之一,其发生机制复杂。包括磨损颗粒、自噬、应力遮挡等,其中最主要的原因是磨损颗粒诱导的骨代谢异常引起骨质丢失。了解假体松动的发生机制为假体松动的预防和治疗提供了一定参考。针对AL相关发病机制,采取相应预防控制措施,以此来降低其发生率,减少术后翻修次数,延长假体使用寿命,改善患者预后。目前,AL发生相关的信号通路和趋化因子机制还有待完善,药物治疗AL的效果也不尽如人意,相信随着研究的深入,对假体材料的不断改进,AL将最终被克服,TJA将会有更长远的发展。

参考文献

- [1] Hodges NA, Sussman EM, Stegemann JP. Aseptic and septic prosthetic joint loosening: impact of biomaterial wear on immune cell function, inflammation, and infection [J]. *Biomaterials*, 2021, 278: 121127. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2021.121127.
- [2] 王坤正, 田润, 杨佩. 对我国关节置换外科未来发展的几点思考 [J]. *中华创伤骨科杂志*, 2020, 22 (7): 553-555. DOI: 10.3760/cma.j.cn115530-20200602-00360.
Wang KZ, Tian R, Yang P. Reflections on prospects of arthroplasty in China [J]. *Chinese Journal of Orthopaedic Trauma*, 2020, 22 (7): 553-555. DOI: 10.3760/cma.j.cn115530-20200602-00360.
- [3] 江劲涛, 曹晓瑞, 杨重飞, 等. 二期翻修手术在髋关节置换术后晚期慢性假体周围感染治疗中的应用 [J]. *中华解剖与临床杂志*, 2019, 24 (4): 396-402. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-7041.2019.04.016.
Jiang JT, Cao XR, Yang CF, et al. Two-stage revision of late chronic periprosthetic hip joint infections [J]. *Chinese Journal of Anatomy and Clinics*, 2019, 24 (4): 396-402. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-7041.2019.04.016.
- [4] Ma TL, Chen JX, Ke ZR, et al. Targeting regulation of stem cell exosomes: exploring novel strategies for aseptic loosening of joint prosthesis [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 925841. DOI: 10.3389/fbioe.2022.925841.
- [5] Shi J, Gu Y, Wang Y, et al. Inhibitory effect of Acetyl-11-Keto-Beta-Boswellic acid on titanium particle-induced bone loss by abrogating osteoclast formation and downregulating the erk signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 94: 107459. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107459.
- [6] Abu-Amer W, Arra M, Clohisy J, et al. Targeting vascular endothelial growth factor ameliorates pmma-particles induced inflammatory osteolysis in murine calvaria [J]. *Bone*, 2019, 123: 86-91. DOI: 10.1016/j.bone.2019.03.025.
- [7] Zhang L, Haddouti EM, Welle K, et al. Local cellular responses to metallic and ceramic nanoparticles from orthopedic joint arthroplasty implants [J]. *Int J Nanomed*, 2020, 15: 6705-6720. DOI: 10.2147/IJN.S248848.
- [8] Pan B, Zhang Z, Wu X, et al. Macrophage-derived exosomes modu-

- late wear particle-induced osteolysis via Mir-3470B targeting Tab3/Nf-Kappab signaling [J]. *Bioact Mater*, 2023, 26 : 181-193. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2023.02.028.
- [9] Josse J, Valour F, Maali Y, et al. Interaction between staphylococcal biofilm and bone: how does the presence of biofilm promote prosthesis loosening [J]. *Front Microbiol*, 2019, 10 : 1602. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01602.
- [10] Lu Y, Xu X, Yang C, et al. Copper modified cobalt-chromium particles for attenuating wear particle induced-inflammation and osteoclastogenesis [J]. *Biomater Adv*, 2023, 147 : 213315. DOI: 10.1016/j.bioadv.2023.213315.
- [11] Hartmann ES, Kohler MI, Huber F, et al. Factors regulating bone remodeling processes in aseptic implant loosening [J]. *J Orthop Res*, 2017, 35 (2) : 248-257. DOI: 10.1002/jor.23274.
- [12] Manzano GW, Fort BP, DUBYAK GR, et al. Wear particle-induced priming of the Nlrp3 Inflammasome depends on adherent pathogen-associated molecular patterns and their cognate toll-like receptors: An in vitro study [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2018, 476 (12) : 2442-2453. DOI: 10.1097/CORR.0000000000000548.
- [13] Qoreishi M, Panahi M, Dorodi O, et al. Involvement of Nf-Kappab/Nlrp3 axis in the progression of aseptic loosening of total joint arthroplasties: a review of molecular mechanisms [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2022, 395 (7) : 757-767. DOI: 10.1007/s00210-022-02232-4.
- [14] Yan Z, Zhu S, Wang H, et al. Mts-C inhibits osteolysis in the mouse calvaria by affecting osteocyte-osteoclast crosstalk and inhibiting inflammation [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 147 : 104381. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104381.
- [15] 吴琪, 赵建宁. 全髋关节置换术后假体周围组织的病理生理 [J]. *生物骨科材料与临床研究*, 2022, 19 (3) 3: 72-76. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5972.2022.03.014.
- Wu Q, Zhao JN. Pathophysiology of bone-implant interface in total hip replacement [J]. *Orthopaedic Biomechanics Materials and Clinical Study*, 2022, 19 (3) : 72-76. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5972.2022.03.014.
- [16] Deng Z, Zhang R, Li M, et al. Stat3/I1-6 dependent induction of inflammatory response in osteoblast and osteoclast formation in nanoscale wear particle-induced aseptic prosthesis loosening [J]. *Biomater Sci*, 2021, 9 (4) : 1291-1300. DOI: 10.1039/d0bm01256d.
- [17] Marmotti A, Messina D, Cykowska A, et al. Periprosthetic osteolysis: a narrative review [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2020, 34 (4 Suppl. 3) : 405-417.
- [18] Camuzard O, Breuil V, Carle GF, et al. Autophagy involvement in aseptic loosening of arthroplasty components [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2019, 101 (5) : 466-472. DOI: 10.2106/JBJS.18.00479.
- [19] 刘鹏, 邓亚鹏, 曹国定, 等. 人工关节置换术后假体无菌性松动研究进展 [J]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2020, 3: 346-351. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-134X.2020.03.016.
- Liu P, Deng YP, Cao GD, et al. Research progress in aseptic loosening of prostheses after joint arthroplasty [J]. *Chinese Journal of Joint Surgery (electronic edition)*, 2020, 3 : 346-351. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-134X.2020.03.016.
- [20] Zhang L, Haddouti EM, Welle K, et al. The effects of biomaterial implant wear debris on osteoblasts [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 352. DOI: 10.3389/fcell.2020.00352.
- [21] Jagga S, Sharma AR, Lee YH, et al. Sclerostin-mediated impaired osteogenesis by fibroblast-like synoviocytes in the particle-induced osteolysis model [J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 666295. DOI: 10.3389/fmolb.2021.666295.
- [22] Wang W, Han B, Chen J, et al. Tolerogenic dendritic cells suppress titanium particle-induced inflammation [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22 (1) : 712. DOI: 10.3892/etm.2021.10144.
- [23] Christiansen RJ, Munch HJ, Bonefeld CM, et al. Cytokine profile in patients with aseptic loosening of total hip replacements and its relation to metal release and metal allergy [J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2019, 8 (8) : 1259. DOI: 10.3390/jcm8081259.
- [24] Jansen E, Kouri VP, Olkkonen J, et al. Characterization of macrophage polarizing cytokines in the aseptic loosening of total hip replacements [J]. *J Orthop Res*, 2014, 32 (9) : 1241-1246. DOI: 10.1002/jor.22658.
- [25] Jansen E, Kouri VP, Ainola M, et al. Correlations between macrophage polarizing cytokines, inflammatory mediators, osteoclast activity, and toll-like receptors in tissues around aseptically loosened hip implants [J]. *J Biomed Mater Res*, 2017, 105 (2) : 454-463. DOI: 10.1002/jbm.a.35913.
- [26] Dyskova T, Gallo J, Kriegova E. The role of the chemokine system in tissue response to prosthetic by-products leading to periprosthetic osteolysis and aseptic loosening [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1026. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01026.
- [27] Zhang YC, Xiao JH, Deng SJ, et al. Irak-4 in macrophages contributes to inflammatory osteolysis of wear particles around loosened hip implants [J]. *Innate Immun*, 2021, 27 (6) : 470-482. DOI: 10.1177/17534259211018740.
- [28] 丛晔昊, 孙水. 骨重塑在关节假体松动作用的研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2023, 31 (7) : 639-643. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.07.12.
- Cong YH, Sun S. Research progress in the role of bone remodeling on aseptic loosening of prosthesis [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2023, 31 (7) : 639-643. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.07.12.
- [29] Goodman SB, Gallo J. Periprosthetic osteolysis: mechanisms, prevention and treatment [J]. *J Clin Med*, 2019, 8 (12) : 2091. DOI: 10.3390/jcm8122091.
- [30] Yin Z, Gong G, Wang X, et al. The dual role of autophagy in periprosthetic osteolysis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1123753. DOI: 10.3389/fcell.2023.1123753.
- [31] Wang S, Deng Z, Ma Y, et al. The role of autophagy and mitophagy in bone metabolic disorders [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16 (14) : 2675-2691. DOI: 10.7150/ijbs.46627.
- [32] Chu B, Chen S, Zheng X, et al. Nepetin inhibits osteoclastogenesis by inhibiting RANKL-induced activation of Nf-Kappab and

- mapk signalling pathway, and autophagy [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24 (24): 14366-14380. DOI: 10.1111/jcmm.16055.
- [33] Wu W, Wang L, Mao YQ, et al. Impaired autophagy in the fibroblasts by titanium particles increased the release of Cx3Cl1 and Promoted the chemotactic migration of monocytes [J]. *Inflammation*, 2020, 43 (2): 673-685. DOI: 10.1007/s10753-019-01149-0.
- [34] van Otten T, van Loon C. Early aseptic loosening of the tibial component at the cement-implant interface in total knee arthroplasty: a narrative overview of potentially associated factors [J]. *Acta Orthop*, 2022, 89 (1): 77-83. DOI: 10.1080/17453674.2017.1398012.
- [35] Garceau SP, Harris NH, Felberbaum DL, et al. Reduced aseptic loosening with fully cemented short-stemmed tibial components in primary cemented total knee arthroplasty [J]. *J Arthroplasty*, 2020, 35 (6): 1591-1594.e3. DOI: 10.1016/j.arth.2020.01.084.
- [36] 陈检文, 董立明, 蒋科, 等. 髌臼假体安装位置与无菌性松动的相关分析 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (1): 28-32. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.01.05.
Chen JW, Dong LM, Jiang K, et al. Correlation between position of acetabular component placed and aseptic loosening [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2022, 30 (1): 28-32. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.01.05.
- [37] 杨硕, 冯硕, 徐崇俊, 等. 全膝关节置换后下肢力线及假体力线与疗效和假体松动率的关系 [J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23 (24): 3780-3785. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.1288.
Yang S, Feng S, Xu CJ, et al. Relationship of lower limb alignment and component alignment with outcomes and implant loosening rate after total knee arthroplasty [J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2019, 23 (24): 3780-3785. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.1288.
- [38] 傅德杰, 杨柳, 郭林. 半月板损伤与下肢力线 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29 (4): 330-333. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.04.10.
Fu DJ, Yang L, Guo L. Meniscus injury and alignment of the lower extremity [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2021, 29 (4): 330-333. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.04.10.
- [39] 白耘豪, 钟镇阳. 老年膝关节骨性关节炎患者全膝关节置换后髌-膝-踝角及股骨假体角与假体松动率的相关性研究 [J]. *检验医学与临床*, 2022, 19 (21): 2980-2984. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.21.024.
Bai YH, Zhong ZY. The correlation between hip knee ankle angle and femoral prosthesis angle and prosthesis loosening rate after total knee arthroplasty in elderly patients with knee osteoarthritis [J]. *Laboratory Medicine and Clinic*, 2022, 19 (21): 2980-2984. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.21.024.
- [40] Coughlin TR, Schiavi J, Alyssa VM, et al. Primary cilia expression in bone marrow in response to mechanical stimulation in explant bioreactor culture [J]. *Eur Cell Mater*, 2016, 32: 111-122. DOI: 10.22203/eCM.v032a07.
- [41] 井野, 吕林蔚, 宫赫, 等. 全髋关节置换术对股骨近端骨重建的影响 [J]. *医用生物力学*, 2022, 37 (1): 40-44. DOI: 10.16156/j.1004-7220.2022.01.006.
Jing Y, Lv LW, Gong H, et al. Effects of total hip arthroplasty on proximal femoral bone remodeling [J]. *Journal of Medical Biomechanics*, 2022, 37 (1): 40-44. DOI: 10.16156/j.1004-7220.2022.01.006.

(收稿:2023-02-27 修回:2023-08-25)

(同行评议专家: 李明, 汉华, 郭洪章, 赵海燕)

(本文编辑: 宁桦)