

· 综述 ·

激素性股骨头坏死发病机制的研究进展[△]张杰¹, 曹建泽¹, 刘永飞¹, 赵海燕^{2*}

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院骨科, 甘肃兰州 730000)

摘要: 激素诱导性股骨头坏死 (steroid-induced osteonecrosis of the femoral head, SONFH) 病理特征为骨细胞缺血、坏死、骨小梁断裂, 股骨头塌陷。终末期 SONFH 临床表现为疼痛、关节功能障碍, 是一类可致残的难治性骨科疾病。此病的发病机制错综复杂, 常表现为多路径相互联合或交叉作用导致。本文对 SONFH 的发病机制及相关信号通路的研究进展进行综述, 为进一步认识 SONFH 的发病机制及其防治研究提供帮助。

关键词: 股骨头坏死, 糖皮质激素, 发病机制, 防治

中图分类号: R681.8 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2024) 07-0620-06

Research progress on pathogenesis of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head // ZHANG Jie¹, CAO Jian-ze¹, LIU Yong-fei¹, ZHAO Hai-yan². 1. The First Clinical College, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. Department of Orthopaedics, The First Hospital, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Abstract: Steroid-induced osteonecrosis of the femoral head (SONFH) is a style of pathology characterized by osteocyte ischemia, necrosis and trabecular fracture and femoral head collapse. The end-stage SONFH with clinical manifestations of pain and joint dysfunction is a disabling and refractory orthopedic disease. This disorder has complex pathogenesis, often manifested by the combination or cross-action of multiple pathways. In this review, the pathogenesis and related signaling pathways of SONFH were reviewed in order to further understand the pathogenesis and prevention of SONFH.

Key words: femoral head necrosis, glucocorticoid, pathogenesis, prevention and treatment

由于临床中治疗风湿病、免疫相关疾病、脊髓休克等疾病时会大剂量、长期使用糖皮质激素 (glucocorticoids, GCs), 导致激素诱导性股骨头坏死 (steroid-induced osteonecrosis of the femoral head, SONFH) 发病率逐年上升, 已成为股骨头坏死发生的主要原因。研究发现, SONFH 与 GCs 的剂量和用药时间呈正相关, 每日 GCs 剂量 40 mg 且用药时长超过 3 个月, 有 5%~40% 患者发生骨坏死, 且每日剂量增加 10 mg, 会使 SONFH 发生率增加 4%^[1]。由于目前 GCs 在临床治疗中的不可替代性, 必须不断探究 SONFH 的发病机制, 为防治 SONFH 提供理论依据, 随着研究的不断深入, SONFH 的发病机制也逐渐清晰, 本文对 SONFH 的发病机制进行综述, 为 SONFH 的防治提供依据。

1 内皮细胞受损/凝血异常及血栓形成倾向

SONFH 进展过程中血栓形成、凝血酶异常及内皮细胞功能障碍导致骨组织微循环障碍, 进而引发骨缺氧及骨营养物质缺乏的连锁效应, 致使股骨头抗压能力减弱甚至消失, 最终出现不同程度股骨头塌陷。内皮细胞主要是指骨微血管内皮细胞 (bone microvascular endothelial cells, BMECs) 和内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells, EPCs) 可分化为 BMECs。BMECs 分布于骨微血管和骨窦的内表面, 维持股骨头局部的血液供应。该细胞通过分泌血管活性物质调节血管的收缩及舒张, 是骨微循环物质交换和血流稳定的基础, 同时参与新生骨及血管的生成^[2]。股骨头血液供应减少为股骨头坏死发生的关键环节, 因此 BMECs 受损可能为股骨头坏死发生的关键因素。持续高剂量 GCs 的摄入能够诱导内皮细胞功能障碍。Tao^[3] 的研究表明甲基强的松龙 (methylprednisolone, MPS) 可通过调节因子细胞色素 C、促凋亡蛋白

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2024.07.08

[△]基金项目: 国家自然科学基金项目 (编号: 82060394); 兰州市人才创新创业项目 (编号: 2020-19095)

作者简介: 张杰, 研究生在读, 研究方向: 骨与关节外科, (电话) 18809403225, (电子信箱) 1783292727@qq.com

* 通信作者: 赵海燕, (电话) 13519668608, (电子信箱) zhaohaiyan8606@163.com

(Bad) /抗凋亡蛋白 (Bcl-xL) 和促凋亡复合物的形成及活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 增加导致内皮细胞损伤, 从而出现功能障碍, 明显抑制血管生成导致股骨头的血供异常。同时, Zuo^[4] 提出 GCs 可导致内皮细胞中连接调节蛋白过表达诱导内皮细胞中 Bax 及 VE-cad 的上调, 从而诱导内皮细胞损伤的发生, 导致内皮细胞的运动性能的降低。Peng^[5] 的实验发现, GCs 可通过激活 ROS/JNK/c-Jun 信号通路, 诱导成骨细胞损伤及功能障碍, 促进 SONFH 的发生和发展。此外, 他们还还为 3-甲基腺嘌呤 (3-methyladenine, 3-MA) 作为 SONFH 治疗的潜在治疗价值提供了证据。有研究表明, 淫羊藿苷可以有效调控 SONFH 中 BMECs 中 miRNA-23b 的表达失衡, 保护 BMECs 功能, 其结果可能为理解 SONFH 的发病机制和开发治疗方法提供新的方向^[6]。此外有研究指出, 在 MPS 刺激下, 细胞活力、NO 生成和血管形成降低, 凋亡率增加。同时, MPS 降低了 p-PI3K、p-AKT 和 p-NOS 的表达水平^[7]。银杏叶提取物 EGB 可提高这些蛋白的表达水平, 抑制细胞凋亡, 恢复细胞功能, 有助于治疗 SONFH^[8]。Liu^[9] 的实验显示, SONFH 的模型大鼠血浆粘度增加、血脂升高、促炎细胞因子水平升高, 血液处于高凝状态, 血栓形成倾向明显增加, 新生血管数量降低, 骨完整性明显受损。长期大剂量的使用 GCs 会导致血浆纤溶酶原激活物抑制剂增加, 组织纤溶酶原激活物活性降低, 纤溶途径抑制, 进而导致血液高凝状态, 血栓形成倾向增加。

2 氧化应激与活性氧机制

氧化应激主要是由于线粒体损伤并释放大量的 ROS, 造成内源性氧化防御机制的失调, ROS 过量将导致细胞与血管功能障碍, 从而导致股骨头血供减弱进而发生坏死。Chen^[10] 的研究指出, GCs 会导致骨代谢细胞中氧化应激的增加, 而氧化应激中起主要作用的是 ROS, Kubo^[11] 的研究指出, ROS 诱导的氧化应激通过改变骨代谢相关细胞的功能, 如间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cell, BMSC)、成骨细胞、破骨细胞和骨细胞对骨稳态产生不利影响。Fan^[12] 的研究指出, 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸还原形式氧化酶 (NOX) 的亚型 NOX1、NOX2 和 NOX4 在 SONFH 骨细胞氧化损伤中发挥了重要作用。在体内, 结果显示, NOX2 的表达明显增加。大量研究显示, GCs 不仅会诱导单酰基甘油酯酶抑制抗氧化通

路 Keap1/Nrf2 的激活, 造成 BMSC 的高氧化应激, 促使细胞死亡, 而且导致编码抗氧化酶基因 (CAT、NQO1 和 HMOX1) 以及抗氧化酶 (包括过氧化氢酶、 γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶和超氧化物歧化酶 1) 等在坏死骨中的表达下调, 引起股骨头坏死区的高氧化应激, 而过表达的 ROS, 又可引起破骨细胞中 RANKL 和组织蛋白酶 K 等相关蛋白的明显增加, 诱导破骨细胞的募集及激活, 导致骨质大量流失, 最终引起 SONFH 的发生^[13, 14]。有学者指出, 间充质干细胞拥有良好的增殖与分化能力, 可作为 SONFH 生物治疗的首选^[15]。Liang^[16] 表明, PGK1 耗尽通过激活 Keap1-Nrf2 信号级联来保护人类成骨细胞免受 GCs 的侵害。靶向 PGK1-Nrf2 级联效应可能是一种提供成骨细胞保护, 以对抗 GCs 诱导的氧化损伤的新策略。

3 脂质代谢紊乱与脂肪栓塞机制

GCs 会导致脂肪细胞的肿胀和坏死、骨细胞内脂质沉积增加、高脂血症、脂肪栓塞、骨髓基质细胞的脂肪生成和骨髓脂肪浸润, 继发于脂肪浸润的骨间静脉淤积, 导致骨间微循环中断, 引起股骨头结构改变, 血流减少, 进一步发展为 SONFH 并发生塌陷。且有研究发现, 高脂肪饮食会加重股骨头坏死, 而股骨头坏死的发生与巨噬细胞中白细胞介素-6 分泌的增加有关^[17]。Baek^[18] 指出了较高的甘油三酯 (triglyceride, TG) 和较低的高密度脂蛋白 (high density lipoprotein-c, HDL-C) 水平均与 SONFH 相关。此外, SONFH 与较高的载脂蛋白 B (apolipoprotein-B, Apo-B) 水平及 ApoB/A1 比率相关。Wang^[19] 的实验表明, 经过 GCs 处理 1 个月后的老鼠, 其血清中胆固醇 (cholesterol, CHOL) 含量明显上升, 且股骨头内的松质骨中的脂质积累更严重。研究指出, Runx2 基因是成骨分化的关键调控因子, GCs 会导致成骨调控因子 Runx2 的表达减弱且能增加脂肪分化因子即过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 基因和蛋白的表达, 使得脂肪细胞分化增加, 脂质代谢发生异常, 成骨分化遭到抑制^[20]。有研究指出, 抑制骨组织中 11 β -羟基类固醇脱氢酶 1 的活性, 可抑制成脂分化, 为防治 SONFH 提供了新思路^[21]。

4 细胞凋亡机制

人体骨骼系统中成骨细胞与破骨细胞作用相反,

二者之间存在双向信号通路,其相互平衡是骨健康得以维持的基础。Schepper^[22]的研究表明,GCs可直接诱导成骨细胞及骨细胞的凋亡,且能增加破骨细胞活性,抑制成骨细胞活性,从而导致 SONFH 的发生。Gao^[23]的研究为内皮细胞凋亡、血管损伤和 SONFH 之间的固有关系提供了新的见解,即 GCs 在内皮细胞中引起内质网应激并诱导细胞凋亡,从而导致微血管损伤并最终引起 SONFH。核受体亚家族 3C 组成员 1 是 GCs 的主要受体,其下游信号通路参与调节与骨细胞相关的生理过程;Jiang^[24]的研究利用 CRISPR/Cas9 技术成功生成斑马鱼 Nr3c1 突变体,其研究证实 Nr3c1 的突变改变了软骨的发育,显著降低了骨矿化面积。此外,在 Nr3c1 突变体中,细胞外基质、成骨细胞和破骨细胞相关基因的表达发生改变。GCs 通过 Nr3c1 依赖通路和 Nr3c1 独立通路调控细胞外基质、成骨细胞和破骨细胞相关基因的表达,导致成骨细胞凋亡,进而导致股骨头承重力下降,SONFH 的发生概率增加。研究表明地塞米松(dexamethasone, Dex)显著抑制成骨细胞和小鼠胚胎成骨细胞前体细胞的增殖并诱导细胞凋亡^[7]。Tao^[3]的研究表明,富血小板血浆(platelet rich plasma, PRP)通过 AKT/Bad/Bcl-2 信号通路促进 Bcl-2 表达,具有防止 GCs 诱导细胞凋亡的能力。Yao^[25]的实验指出,用诱导激酶抑制剂抑制诱导激酶通过激活转录因子信号通路和抑制线粒体凋亡途径来减弱细胞凋亡并促进 EPC 的体外血管生成。VO-OHPic 还可以增加股骨头的血管生成。二者的研究都为 SONFH 的治疗提供了新的可能性。Zhan^[26]的研究指出,大蒜素通过激活 PI3K/AKT 途径来抑制成骨细胞凋亡和 SONFH 的进展。肠道微生物群(GM)中的动物乳杆菌的细胞外囊泡含有丰富的功能蛋白,可以进入股骨头发挥促血管生成,促成骨和抗凋亡作用,使用 GCs 后,其促成骨、抗凋亡作用明显减弱^[27]。细胞凋亡在 SONFH 的进展过程中起着关键作用,抗凋亡可能会成为其重要的治疗手段。

5 非编码 RNA 机制

近年来, microRNAs 成为国际医学研究热点,大量证据表明 microRNAs 的基因表达参与 SONFH 的形成, microRNA 在 BMSC 中呈差异表达,这种差异表达的 microRNA 在 SONFH 进展期间起关键的调节作用。Chen^[28]的研究揭示了 microRNACDR1as 通过 miR-7-5p/WNT5B 途径削弱 BMSC 的成骨作用,增

强其脂肪分化的能力,从而导致 SONFH 的发生。Liao^[29]的研究指出,SPRY2 是 miR-122-5p 的靶基因,抑制 SPRY2 可促进成骨细胞分化,miR-122 可能通过调节 SPRY2 基因来影响 SONFH。Cao^[30]的研究证明了 miR-224-5p 在 GCs 处理的 BMSC 中上调,表明 miR-224-5p 可抑制 BMSC 的成骨性,促进 BMSC 的脂肪生成分化。Yin^[31]证实了上调 microRNA-410 或下调 WNT-11 增加成骨细胞并减少破骨细胞以缓解 SONFH。Kong^[32]的实验表明,miR-137-3p 的沉默促进了体外和体内成骨和血管生成,miR-137-3p 沉默可以分别上调 Runx2 和 CXCL12 来促进成骨分化并显著增加 EPC 的数量,这些基因可能在 SONFH 修复中发挥关键作用。Nan^[33]的研究证实了白藜芦醇通过上调 miR-146a 和 WNT/FOXO 及 Sirt1/NF-kB 途径,稳定成骨/成骨细胞生成稳态,来预防 SONFH。miR-378-ASCs-Exos 通过靶向融合和活化的声波信号通路来增强成骨和血管生成,从而减弱 SONFH 发展^[34]。脂肪细胞衍生的 MVs-miR-148a 通过靶向 WNT5a/Ror2 途径促进脂肪分化并抑制成骨分化^[35]。MiR-26a-CD34-Exos 通过加强血管生成和成骨作用来保护股骨头免受 GCs 引起的损伤,miR-26a-CD34-外显子的生物效应可用来预防 SONFH^[36]。从非编码 RNA 出发,可以深入了解 SONFH 的发病机制,也可从中挖掘治疗 SONFH 的新靶点,从基因层面防治 SONFH。

6 遗传易感性、表观遗传学机制

由于个体的生活方式、饮食习惯、所处周围环境及遗传基因的不同,导致每个人体内微环境具有差异性,因此 SONFH 的出现与个体对于激素的耐受剂量有明显相关性。这种差异性可能会在 SONFH 的发病过程中起关键作用。Zhao^[37]的研究发现了在中国汉族男性 CR2 基因中有 1 个与 SONFH 风险显著相关的单核苷酸变异(SNPrs311306),通过等位基因分析,证实了该 SNPrs-311306 的 C 等位基因显著提高了 SONFH 的风险,为 SONFH 病因学机制的性质提供了线索。Ye^[38]发现了 MMP10 中 rs470154 的次要 TG 等位基因与 SONFH 的风险增加有关,MMP2 基因 rs2241146 和 MMP10 基因 rs470154 与 SONFH 风险增加具有统计学意义的相关性,这使得患者发生 SONFH 的概率显著增加。因此遗传易感性在 SONFH 的进展中处于不可忽略的位置。

表观遗传学研究探索基因表达的可遗传变化,而

不改变核苷酸序列。它在生长、发育和疾病演变中起重要作用。随着表观遗传学与 SONFH 关联的深入研究, 相关研究发现, 在 SNAFH 的小鼠模型中转录因子 C/EBP α 和 PPAR- γ 同时在股骨头中过表达, C/EBP α 通过靶向 PPAR- γ 信号通路促进 BMSC 的脂肪分化, 而 C/EBP α 的过表达显著损害了成骨分化。PPAR- γ 的组蛋白 H3K27 乙酰化在 SONFH 的表观遗传机制中起重要作用, 抑制 PPAR- γ 的组蛋白乙酰化水平可以有效阻止脂肪分化, 从而减缓 SONFH 的进展^[39]。有学者指出, 活化诱导胞嘧啶核苷酸脱氨酶 (activation-induced cytidine deaminase, AID) 的过表达可降低多药耐药性蛋白基因 (ATP-binding cassette subfamily B member 1, ABCB1) 的甲基化, 进而保护 BMSC 的功能, 为 SNAFH 的防治提供了新的方向^[40]。也有研究指出, 在 SNAFH 患者的 OPG、RANK 和 RANKL 基因的 CpG 孤岛中, 发现了具有高甲基化率和高甲基化水平的 CpG 位点。高甲基化的 CpG 位点增加了 SONFH 的发生风险, 并为早期预测 SNAFH 发生提供了新的靶点^[41]。

7 小结与展望

SONFH 是一个多机制、多因素、多信号通路共同作用的复杂过程, 目前学术界认为“多重打击”学说更加符合 SONFH 的发病机制, 单一机制难以解释其发病的复杂性及治疗的困难性。在明确 SONFH 发生发展机制的同时, 还应采取有效的措施进行干预, 以期最大限度地提高 SONFH 的疗效, 改善患者生存质量。通过现代诊断技术的精进及分子医学的飞速发展, 相信在不久的将来, 可以通过 SONFH 的发病机制进行基因水平精准、靶向治疗, 从而实现 SONFH 的早期精准治疗, 解除患者痛苦。

参考文献

- [1] Chen K, Liu Y, He J, et al. Steroid-induced osteonecrosis of the femoral head reveals enhanced reactive oxygen species and hyperactive osteoclasts [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16 (11): 1888-1900. DOI: 10.7150/ijbs.40917.
- [2] Huang C, Wen Z, Niu J, et al. Steroid-induced osteonecrosis of the femoral head: novel insight into the roles of bone endothelial cells in pathogenesis and treatment [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 777697. DOI: 10.3389/fcell.2021.777697.
- [3] Tao SC, Yuan T, Rui BY, et al. Exosomes derived from human platelet-rich plasma prevent apoptosis induced by glucocorticoid-associated endoplasmic reticulum stress in rat osteonecrosis of the femoral head via the Akt/Bad/Bcl-2 signal pathway [J]. *Theranostics*, 2017, 7 (3): 733-750. DOI: 10.7150/thno.17450.
- [4] Zuo W, Guo WS, Yu HC, et al. Role of junction-mediating and regulatory protein in the pathogenesis of glucocorticoid-induced endothelial cell lesions [J]. *Orthop Surg*, 2020, 12 (3): 964-973. DOI: 10.1111/os.12680.
- [5] Peng P, Nie Z, Sun F, et al. Glucocorticoids induce femoral head necrosis in rats through the ROS/JNK/c-Jun pathway [J]. *FEBS Open Bio*, 2021, 11 (1): 312-321. DOI: 10.1002/2211-5463.13037.
- [6] 岳聚安, 高贺, 张启栋, 等. 淫羊藿苷对大鼠股骨头坏死微血管内皮细胞的影响 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (3): 248-253. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.03.12.
- [7] Yue JA, Gao H, Zhang QD, et al. Effect of icariin on bone microvascular endothelial cells in femoral head necrosis models of rats [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2022, 30 (3): 248-253. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.03.12.
- [8] Deng S, Dai G, Chen S, et al. Dexamethasone induces osteoblast apoptosis through ROS-PI3K/AKT/GSK3 β signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 110: 602-608. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.11.103.
- [9] Cao F, Qin KR, Kang K, et al. Ginkgo biloba L. extract prevents steroid-induced necrosis of the femoral head by rescuing apoptosis and dysfunction in vascular endothelial cells via the PI3K/AKT/eNOS pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 296: 115476. DOI: 10.1016/j.jep.2022.115476.
- [10] Liu Y, Zong Y, Shan H, et al. MicroRNA-23b-3p participates in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head by suppressing ZNF667 expression [J]. *Steroids*, 2020, 163: 108709. DOI: 10.1016/j.steroids.2020.108709.
- [11] Chen K, Liu Y, He J, et al. Steroid-induced osteonecrosis of the femoral head reveals enhanced reactive oxygen species and hyperactive osteoclasts [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16 (11): 1888-1900. DOI: 10.7150/ijbs.40917.
- [12] Kubo Y, Drescher W, Fragoulis A, et al. Adverse effects of oxidative stress on bone and vasculature in corticosteroid-associated osteonecrosis: potential role of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 in cytoprotection [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 35 (5): 357-376. DOI: 10.1089/ars.2020.8163.
- [13] Fan S, Pan H, Huang J, et al. Hyperoside exerts osteoprotective effect on dexamethasone-induced osteoblasts by targeting NADPH Oxidase 4 (NOX4) to inhibit the reactive oxygen species (ROS) accumulation and activate c-Jun N-terminal kinase (JNK) pathway [J]. *Bioengineered*, 2022, 13 (4): 8657-8666. DOI: 10.1080/21655979.2022.2054499.
- [14] Ren GW, Wen SB, Han J, et al. Network-based pharmacology and bioinformatics study on the mechanism of action of Gujiansan in the treatment of steroid-induced avascular necrosis of the femoral head [J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 8080679. DOI: 10.1155/2022/8080679.
- [15] Yang N, Sun H, Xue Y, et al. Inhibition of MAGL activates the Ke-

- ap1/Nrf2 pathway to attenuate glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head [J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11 (6) : e447. DOI: 10.1002/ctm2.447.
- [15] 梁川, 康庆林, 贾亚超, 等. 骨髓间充质干细胞: 激素性股骨头坏死早期治疗的新希望 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2018, 26 (9) : 821-825. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2018.09.11.
- Liang C, Kang QL, Jia YC, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells: a new hope to treat the steroid-induced osteonecrosis of femoral head in early stages [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2018, 26 (9) : 821-825. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2018.09.11.
- [16] Liang J, Zhang XY, Zhen YF, et al. PGK1 depletion activates Nrf2 signaling to protect human osteoblasts from dexamethasone [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10 (12) : 888. DOI: 10.1038/s41419-019-2112-1.
- [17] Zhou Z, Pan C, Wang N, et al. A high-fat diet aggravates osteonecrosis through a macrophage-derived IL-6 pathway [J]. *Int Immunol*, 2019, 31 (4) : 263-273. DOI: 10.1093/intimm/dxz002.
- [18] Baek SH, Kim KH, Lee WK, et al. Abnormal lipid profiles in non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: a comparison with osteoarthritis using propensity score matching [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2022, 104 (Suppl 2) : 19-24. DOI: 10.2106/JBJS.20.00520.
- [19] Wang XY, Zhang LL, Jiang C, et al. Altered lipidomic profiles in patients with and without osteonecrosis of the femoral head after 1-month glucocorticoid treatment [J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11 (2) : e298. DOI: 10.1002/ctm2.298.
- [20] Yang W, Li HY, Wu YF, et al. ac4C acetylation of RUNX2 catalyzed by NAT10 spurs osteogenesis of BMSCs and prevents ovariectomy-induced bone loss [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 26: 135-147. DOI: 10.1016/j.omtn.2021.06.022.
- [21] 何晓铭, 陈晓俊, 沈莹珊, 等. 11 β -HSD1 介导的内源性激素代谢途径与激素性股骨头坏死 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2020, 28 (1) : 62-65. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2020.01.12.
- He XM, Chen XJ, Shen YS, et al. 11 beta-HSD1-mediated endogenous hormone metabolic pathway and steroid-induced osteonecrosis of the femoral head [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2020, 28 (1) : 62-65. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2020.01.12.
- [22] Schepper JD, Collins F, Rios-Arce ND, et al. Involvement of the gut microbiota and barrier function in glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. *J Bone Miner Res*, 2020, 35 (4) : 801-820. DOI: 10.1002/jbmr.3947.
- [23] Gao Y, Zhu H, Wang Q, et al. Inhibition of PERK signaling prevents against glucocorticoid-induced endothelial cell apoptosis and osteonecrosis of the femoral head [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16 (4) : 543-552. DOI: 10.7150/ijbs.35256.
- [24] Jiang Y, Lu Y, Jiang X, et al. Glucocorticoids induce osteoporosis mediated by glucocorticoid receptor-dependent and -independent pathways [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125: 109979. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.109979.
- [25] Yao X, Yu S, Jing X, et al. PTEN inhibitor VO-OHpic attenuates GC-associated endothelial progenitor cell dysfunction and osteonecrosis of the femoral head via activating Nrf2 signaling and inhibiting mitochondrial apoptosis pathway [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11 (1) : 140. DOI: 10.1186/s13287-020-01658-y.
- [26] Zhan J, Yan Z, Zhao M, et al. Allicin inhibits osteoblast apoptosis and steroid-induced necrosis of femoral head progression by activating the PI3K/AKT pathway [J]. *Food Funct*, 2020, 11 (9) : 7830-7841. DOI: 10.1039/d0fo00837k.
- [27] Chen CY, Rao SS, Yue T, et al. Glucocorticoid-induced loss of beneficial gut bacterial extracellular vesicles is associated with the pathogenesis of osteonecrosis [J]. *Sci Adv*, 2022, 8 (15) : eabg8335. DOI: 10.1126/sciadv.abg8335.
- [28] Chen G, Wang Q, Li Z, et al. Circular RNA CDR1as promotes adipogenic and suppresses osteogenic differentiation of BMSCs in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head [J]. *Bone*, 2020, 133: 115258. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115258.
- [29] Liao W, Ning Y, Xu HJ, et al. BMSC-derived exosomes carrying microRNA-122-5p promote proliferation of osteoblasts in osteonecrosis of the femoral head [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133 (18) : 1955-1975. DOI: 10.1042/CS20181064.
- [30] Cao Y, Jiang C, Wang X, et al. Reciprocal effect of microRNA-224 on osteogenesis and adipogenesis in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head [J]. *Bone*, 2021, 145: 115844. DOI: 10.1016/j.bone.2021.115844.
- [31] Yin Y, Ding L, Hou Y, et al. Retraction note to: upregulating microRNA-410 or downregulating Wnt-11 increases osteoblasts and reduces osteoclasts to alleviate osteonecrosis of the femoral head [J]. *Nanoscale Res Lett*, 2022, 17 (1) : 45. DOI: 10.1186/s11671-022-03681-9.
- [32] Kong L, Zuo R, Wang M, et al. Silencing microRNA-137-3p, which targets RUNX2 and CXCL12 prevents steroid-induced osteonecrosis of the femoral head by facilitating osteogenesis and angiogenesis [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16 (4) : 655-670. DOI: 10.7150/ijbs.38713.
- [33] Nan K, Pei JP, Fan LH, et al. Resveratrol prevents steroid-induced osteonecrosis of the femoral head via miR-146a modulation [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2021, 1503 (1) : 23-37. DOI: 10.1111/nyas.14555.
- [34] Nan K, Zhang Y, Zhang X, et al. Exosomes from miRNA-378-modified adipose-derived stem cells prevent glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head by enhancing angiogenesis and osteogenesis via targeting miR-378 negatively regulated suppressor of fused (Sufu) [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12 (1) : 331. DOI: 10.1186/s13287-021-02390-x.
- [35] Duan DY, Tang J, Tian HT, et al. Adipocyte-secreted microvesicle-derived miR-148a regulates adipogenic and osteogenic differentiation by targeting Wnt5a/Ror2 pathway [J]. *Life Sci*, 2021, 278: 119548. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119548.
- [36] Zuo R, Kong L, Wang M, et al. Exosomes derived from human CD34 stem cells transfected with miR-26a prevent glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head by promoting angiogenesis and osteogenesis [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10 (1) : 321. DOI: 10.1186/s13287-019-1426-3.

106. DOI: 10.1302/0301-620X.102B6.BJJ-2019-1577.R1.
- [32] Tseng TW, Chen YP, Yeh YC, et al. Automatic prosthetic-parameter estimation from anteroposterior pelvic radiographs after total hip arthroplasty using deep learning-based keypoint detection [J]. *Int J Med Robot*, 2022, 18 (4): e2394. DOI: 10.1002/rcs.2394.
- [33] Rouzrokh P, Wyles CC, Philbrick KA, et al. A deep learning tool for automated radiographic measurement of acetabular component inclination and version after total hip arthroplasty [J]. *J Arthroplasty*, 2021, 36 (7): 2510-2517.e6. DOI: 10.1016/j.arth.2021.02.026.
- [34] Wang J, Tong Y, Jiang Y, et al. The effectiveness of extended care based on Internet and home care platform for orthopaedics after hip replacement surgery in China [J]. *J Clin Nurs*, 2018, 27 (21-22): 4077-4088. DOI: 10.1111/jocn.14545.
- [35] Wang HM, Lin YP. Deep learning-based postoperative recovery and nursing of total hip arthroplasty [J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022: 7811200. DOI: 10.1155/2022/7811200.
- [36] Ferguson RJ, Palmer AJ, Taylor A, et al. Hip replacement [J]. *Lancet*, 2018, 392 (10158): 1662-1671. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31777-X.
- [37] Labek G, Thaler M, Janda W, et al. Revision rates after total joint replacement: cumulative results from worldwide joint register datasets [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2011, 93 (3): 293-7. DOI: 10.1302/0301-620X.93B3.25467.
- [38] Wilson N, Broatch J, Jehn M, et al. National projections of time, cost and failure in implantable device identification: Consideration of unique device identification use [J]. *Healthc (Amst)*, 2015, 3 (4): 196-201. DOI: 10.1016/j.hjdsi.2015.04.003.
- [39] Murphy M, Killen C, Burnham R, et al. Artificial intelligence accurately identifies total hip arthroplasty implants: a tool for revision surgery [J]. *Hip Int*, 2022, 32 (6): 766-770. DOI: 10.1177/1120700020987526.
- [40] Gong Z, Fu Y, He M, et al. Automated identification of hip arthroplasty implants using artificial intelligence [J]. *Sci Rep*, 2022, 12 (1): 12179. DOI: 10.1038/s41598-022-16534-3.
- (收稿:2023-04-11 修回:2023-09-12)
(同行评议专家: 殷庆丰, 樊宗庆, 裴晓东, 田利军)
(本文编辑: 宁桦)

(上接 624 页)

- [37] Zhao Z, Zhang L, Kang X, et al. Association between genetic polymorphisms of gene and the risk of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in the Chinese Han male population [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2020, 24 (8): 460-466. DOI: 10.1089/gt-mb.2020.0048.
- [38] Ye T, An F, Wang J, et al. Polymorphisms are related to steroid-induced osteonecrosis of the femoral head among Chinese Han population [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 8298193. DOI: 10.1155/2019/8298193.
- [39] Duan P, Wang H, Yi X, et al. C/EBP α regulates the fate of bone marrow mesenchymal stem cells and steroid-induced avascular necrosis of the femoral head by targeting the PPAR γ signalling pathway [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13 (1): 342. DOI: 10.1186/s13287-022-03027-3.
- [40] 孙志博, 马中希, 叶志伟, 等. AID 对激素性股骨头坏死骨髓间充质干细胞的影响 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29 (23): 2168-2172. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.23.12.
- Sun ZB, Ma ZX, Ye ZW, et al. Effect of AID on bone marrow mesenchymal stem cells in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2021, 29 (23): 2168-2172. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.23.12.
- [41] Sun M, Cao Y, Yang X, et al. DNA methylation in the OPG/RANK/RANKL pathway is associated with steroid-induced osteonecrosis of the femoral head [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2021, 22 (1): 599. DOI: 10.1186/s12891-021-04472-6.
- (收稿:2023-01-10 修回:2023-09-25)
(同行评议专家: 李宏宇, 康学文, 胡旭昌)
(本文编辑: 宁桦)