

· 综述 ·

激素性股骨头坏死发生机制的研究进展[△]

孙 懿¹, 赵海燕², 成 杰¹, 王文己^{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: 糖皮质激素是引发股骨头坏死的非创伤因素的主要病因之一, 目前仍是一种复杂的难治性疾病, 其相应的机制目前仍不够明确。以往认为血供受损、内皮损伤、凝血障碍、血栓形成、脂质代谢异常及细胞凋亡等机制扮演着重要角色。近年来, 发现非编码 RNA 及遗传易感性在股骨头坏死机制中的重要性, 并随着更多的信号通路和细胞因子被揭示, 有望通过对疾病中某个或多个相互作用的过程进行干预, 逆转激素对股骨头所造成的不利影响。本文主要总结了因糖皮质激素造成股骨头坏死的病理生理机制, 为未来激素性股骨头坏死的研究及治疗提供理论依据。

关键词: 股骨头坏死, 糖皮质激素, 间充质干细胞, 病理生理, 机制

中图分类号: R681.8 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2023) 01-0058-05

Research progress on the mechanism of glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head // SUN Yi¹, ZHAO Haiyan², CHENG Jie¹, WANG Wen-ji². 1. The First Clinical Medical College, Lanzhou University, Lanzhou 730000 China; 2. Department of Orthopaedics, The First Hospital, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Abstract: Glucocorticoid is one of the main causes leading to non-traumatic femoral head necrosis, a refractory disease in clinical practice, which remains not clear completely in pathogenesis mechanism. Previous several hypotheses for explaining the mechanisms, such as impaired blood supply, endothelial injury, coagulation disorders, thrombosis, abnormal lipid metabolism and cell apoptosis, were thought to play important roles. In recent years, small non-coding RNAs and genetic susceptibility have been found to be related to the mechanism of femoral head necrosis, with increasing numbers of signaling pathways and cytokines revealed in the disease. It is hoped that we can reverse the pathogenesis of the femoral head by intervening in one or more of the interacting processes in the disease. This paper mainly summarized the pathophysiological mechanism of ONFH caused by corticosteroid to provide a theoretical reference for future research and clinical treatment of steroid-induced femoral head necrosis.

Key words: femoral head necrosis, glucocorticoids, mesenchymal stem cells, physiopathology, mechanisms

股骨头坏死 (osteonecrosis of the femoral head, ONFH) 作为一种病因及发病机制仍不明的多因素性疾病, 可逐渐进展至股骨头的进行性塌陷和关节破坏, 引起严重的疼痛及功能障碍^[1]。该病致残率高, 若不及时干预, 2年内股骨头结构塌陷率高达80%以上^[2]。且股骨头坏死的患病率逐年增加, 一项流行病学调查显示, 日本每年股骨头坏死的发病率达1.9/10万人^[3]。而我国, 15岁及以上股骨头坏死人群达800多万人^[4]。在众多因素中, 激素使用被认为非创伤性股骨头坏死常见因素之一, 但其具体的发病机制并未十分清晰^[5]。随着该研究的深入进展, 使得激素性股骨头坏死的机制也不断被揭示, 本文主要通过激素所引

起的股骨头坏死可能发病机制进行综述。

1 激素性股骨头坏死的剂量及时间效应关系

糖皮质激素 (GCs) 是非创伤性股骨头坏死的最常见原因之一。其造成的这一严重并发症, 可能与其剂量及使用时间密切相关^[6]。一项研究发现 40 mg/d 的 GCs 使用与股骨头坏死呈显著相关性, 且每增加 10 mg/d 骨坏死的发生率就会增加 4% 左右^[7]。同样, Weinstein 等^[8] 研究指出长期使用 GCs 后 30%~50% 的患者可能发生骨折, 另有 5%~40% 的患者发生了骨坏死。然而因类固醇使用导致股骨头坏死的确

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2023.01.11

△基金项目: 甘肃省自然科学基金项目 (编号: 82060394; 20JR10RA673)

作者简介: 孙懿, 研究生在读, 研究方向: 骨与关节外科, (电话) 15664279711, (电子信箱) 1282735644@qq.com

* 通信作者: 王文己, (电话) 13893221698, (电子信箱) ldyyjzwwj@163.com

切机制却并不十分清晰，可能与以下机制相关。

2 糖皮质激素在非创伤性骨头坏死发病机制中的作用

2.1 内皮细胞损伤、凝血异常及血栓形成倾向

ONFH的发展中，血栓形成和低纤维蛋白溶解异常、凝血及内皮细胞功能障碍能够引起骨组织微循环功能障碍，导致骨组织氧气及营养缺乏，使得股骨头逐渐失去抗压能力，最终出现不同程度的塌陷。其中血管内皮细胞可释放血管活性物质引起血管平滑肌的收缩及舒张，损伤后又可激活凝血系统形成血栓，因此，其本身及相关产物在骨内微环境调节中具有重要作用。大量的研究证实高剂量糖皮质激素能够诱导内皮细胞功能障碍。Zuo等^[9]提出GCs可引起内皮细胞中连接调节蛋白(JMY)过表达诱导内皮细胞中Bax及VE-cad的上调，导致细胞凋亡的发生和内皮细胞的运动性能的降低。Yao等^[10]的研究指出甲基强的松抑制内皮祖细胞活性，促进线粒体凋亡通路中调节因子细胞色素C、Bax的蛋白表达和促凋亡蛋白(Bad)/抗凋亡蛋白(Bcl-xL)促凋亡复合物的形成及活性氧ROS增加，不但导致细胞色素C从线粒体转移至胞质中，而且促使线粒体膜电位崩溃，引起细胞凋亡、线粒体功能障碍。另有学者发现，miR-23b在激素性ONFH中的表达下调，进而影响骨微血管内皮细胞功能及微血管的完整性，并抑制新生血管的形成，而淫羊藿苷则可逆转类固醇激素的这种不利影响，为激素性ONFH提供了不同治疗思路^[11]。

糖皮质激素诱导纤维蛋白原含量增加、PAI-1/t-PA的生成、增强血管对内皮素的反应、减少前列环素等物质生成，导致循环系统中凝血及抗凝系统异常，血流减缓，最终使微循环中血液呈现高凝状态及血栓形成。另外，有研究指出GCs能够对血管造成损伤，并影响股骨头微循环中血管形成，使股头头的血液供应遭到严重破坏，而富血小板血浆可改善GCs诱导的血管损害，并诱导相关血管形成因子表达，促进血管形成，发挥对股骨头坏死的有益效应^[12-14]。Sun等^[15]研究发现GCs造成股骨头血管灌注范围及体积的严重破坏，大麻素受体-2不但促进血管形成及局部血液灌注，逆转GCs对内皮细胞迁移抑制作用，且通过GSK-3 β / β -catenin信号通路促进成骨，两者相互作用影响骨的重建。

2.2 脂质代谢与脂肪栓塞

GCs引起ONFH的另一项机制可能与其对脂质代谢的影响相关。研究发现长期应用GCs后，血浆

中高密度脂蛋白降低、低密度脂蛋白增高及ApoB/ApoA1的比值增加，不但引起胞浆内脂滴逐渐增多及静脉血栓栓塞，影响股骨头血供，且髓腔间隔中直径及数量不断增长的脂肪细胞大量占据造血细胞空间，使髓腔内压力逐步增加，由此引发的脂肪栓塞进一步加剧ONFH的恶性循环^[16, 17]。骨髓间充质干细胞(BMSCs)具有多向分化潜能，而糖皮质激素受体(GR)的激活可通过Wnt/ β -catenin、TGF- β /BMP、Notch等不同信号通路，调控BMSCs的成骨及成脂分化之间的平衡转化，影响骨组织坏死及修复^[18]。近年研究表明GCs可促进SKi表达，引起过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ)和脂肪酸结合蛋白4(FABP4)的表达上调，并抑制TGF- β /BMP-2信号通路，促进BMSCs向成脂方向分化^[19]。另有研究指出GCs引起BMSCs中miR-224-5p的表达上调，靶向Smad4促进其成脂分化，抑制成骨分化^[20]。而同样的现象也被发现在CircRNA CDR1as(has-circ-0001946)的上调后靶向调节WNT5B过表达中^[21]。

2.3 细胞凋亡与自噬

成骨与破骨细胞之间的凋亡失衡的增加可严重影响骨代谢、修复及骨形成。相关的研究发现地塞米松抑制PI3K/Akt信号通路，并下调体内细胞视黄酸结合蛋白-2(CRABP2)的表达，最终引起凋亡蛋白(Bax、Caspase3)增加及抗凋亡蛋白(Bcl-2)表达下调，促使成骨细胞的凋亡，另外，GCs可直接延长成熟的破骨细胞的存活，减少破骨细胞的凋亡^[22, 23]。炎症亦是引起骨细胞凋亡的促进因素，Jin等^[24]研究发现GCs引起股骨头骨髓中M1细胞数量及循环中TNF- α 和IL-1 β 等炎症介质的明显增加，过度激活的炎症反应，促使骨细胞凋亡的明显增加，而姜黄素可在一定程度上逆转这种现象。

自噬是真核细胞利用溶酶体降解细胞内被破坏的细胞器及蛋白质为细胞提供营养的过程，犹如一把双刃剑，过度自噬往往引起细胞损伤。在应用甲泼尼龙处理后的兔骨分离的成骨细胞中，检测出自噬基因(Beclin1、MAP1LC3、Atg-5、Atg-12)和OFD1的表达上调及IFT20的下调，减少骨细胞的纤毛长度及数量，两者相互影响，破坏了骨形成与吸收间的平衡^[22, 25]。Zhu等^[26]研究发现随着地塞米松剂量增加，自噬基因Beclin1及LC3-II的表达在10⁻⁶ mol/L时达到高峰，随后下降，并引起骨细胞活力及数量降低，这表明GCs诱导的自噬与剂量相关，且过高剂量抑制自噬并激活凋亡途径促进细胞凋亡。早期自噬中细胞能够适应一定的代谢压力，而更高或者持续代

谢压力存在时, 过量自噬体的产生诱导细胞死亡发生。

2.4 氧化应激及活性氧机制

氧化应激在激素性股骨头坏死的骨代谢失衡中同样扮演着重要角色。研究表明长期大量应用 GCs 显著增加骨代谢相关细胞(间充质干细胞、成骨细胞、破骨细胞、骨细胞)以及血管内皮细胞氧化应激的发生, 最终引起骨组织稳态异常, 且高氧化应激增加内质网应激、线粒体 DNA 损伤, 最终导致线粒体结构及功能损害, 其中以活性氧(ROS)的作用最为明显, 如超氧化物(O_2^-)、羟基自由基($\cdot OH$)、过氧化氢(H_2O_2)和单线态氧(1O_2)^[27]。大量研究发现 GCs 不但诱导单酰基甘油脂肪酶(MAGL)抑制抗氧化通路 keap1/Nrf2 的激活, 造成 BMSCs 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(编码过氧化氢酶)、NQO1(编码 NADPH 醌脱氢酶-1)和 HMOX1(编码血红素加氧酶-1))以及抗氧化酶(包括过氧化氢酶、 γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶(γ -GCSs)和超氧化物歧化酶 1(SOD1))等在坏死骨中表达下调, 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 ONFH 的发生^[7, 28]。

2.5 分子途径、遗传易感性及表观遗传学

前文中叙述了 GCs 对血管形成及细胞的影响, 参与激素相关性 ONFH 的分子途径也多种多样, 除 Ca^{2+} 对细胞损害作用, 有学者发现诱导 FGF-2(成纤维细胞生长因子-2)的过表达能够激活 PI3K/Akt 信号通路逆转地塞米松的促凋亡作用, 从而对 ONFH 发挥保护作用, 然而, 细胞中 FGF-2 却在使用 GCs 后被显著下调^[29]。而且, 在一项大鼠股骨头坏死模型构建的研究中也发现激素引起 Cx43 的表达下降, 影响 BMSCs 的成骨分化的作用, 这一过程涉及 ERK1/2 的信号通路表达的抑制, 而这一现象可在 Cx43 过表达中使用 ERK1/2 抑制剂(PD98059)后 BMSCs 的增殖及成骨分化作用被反转中得到证实^[30]。此外, HIF-1 α 同样在类固醇诱导的 ONFH 中发挥着重要作用, 实验表明 HIF-1 α 在激素及缺氧环境中明显降低, 使得糖皮质激素对缺氧诱导的线粒体自噬的抑制作用增强, 反之, 在诱导 HIF-1 α 的过表达中, 可以观察到其对激素性 ONFH 的积极作用^[31]。

每个人对于激素的剂量及时间的耐受程度的不同, 说明个体差异及易感性在激素诱导的股骨头坏死

中有着较为重要作用。近年来发现单核苷酸多态性基因(SNPs)的表达具有明显的人群异质性, Jin 等^[32]在对 IL-4 SNPs 与中国人人群中激素性 ONFH 的易感性关系的研究中, 发现位于染色体的 5q31.1 的 IL-4 的单核苷酸多态性基因 rs2243283 与汉族人群中的类固醇性 ONFH 风险密切相关。而类似的研究证实在中国人群中 MMP-2 SNPs 中 rs2241146 与单侧激素性股骨头坏死呈现显著相关性, 而 MMP-10 中 rs470154 的表达则使得患双侧类固醇诱导股骨头坏死的风险增加^[33]。

对于类固醇所导致的表观遗传学的改变, 相关研究发现类固醇激素诱导 BMSCs 中 ABCB1 基因启动子区域的 CpG 岛的高甲基化, 抑制 P-gp 及 ABCB1 的转录表达, 引起 GCs 在细胞中堆积, 不易转出细胞, 过量的 GCs 导致细胞内氧化应激及脂肪形成, 这一不利影响可通过 DNA 甲基转移酶抑制剂(5'-Aza-dC)或活化诱导胞嘧啶核苷酸脱氨酶(AID)降低该基因的甲基化率来逆转^[34, 35]。另外, DNA 的去甲基化在激素相关性 ONFH 中同样发挥作用, 10-11 易位蛋白(TET)能够催化 5-甲基胞嘧啶(5mC)去甲基化为 5-羟甲基胞嘧啶(5hmC), 改变了该 DNA 的表观遗传状态, 应用 GCs 后可以观察到股骨头坏死骨标本中 TET3-5hmC 增加。而敲除 TET-3 后 5hmC 整体富集及激素诱导的细胞的凋亡作用被消除, 减轻了激素性 ONFH 的发生^[36]。

2.6 类固醇相关性 ONFH 中的非编码 RNA

大量研究证实 microRNAs 调节基因表达参与激素性 ONFH 的发展。除上述描述的部分的 miRNA 作用外, Huang 等^[37]发现 miR-107 在激素性 ONFH 中的表达下调, 可靶向抑制 Wnt3/ β -catenin 信号通路, 引起成骨相关蛋白(BMP2、Runx2、OSX 和 OCN)及抗凋亡蛋白(Bcl-2)的减低和凋亡蛋白(Bax、caspase-3/9 和细胞色素 c)增加, 干扰骨细胞正常代谢过程。亦有研究发现 miR-141 及 SOX11 的表达影响 BMSCs 的增殖能力, 在使用地塞米松处理 BMSCs 后, 能够观察到 miR-141 的表达上调, 抑制其直接靶点 SOX11 的表达, 影响 BMSCs 的增殖效应及成骨分化^[38]。

近年来, 随着分子生物学的发展, 在激素性 ONFH 患者的 BMSCs 中, 发现 3 720 多个 lncRNA 差异表达, 其中包括 1 878 个 lncRNA 上调(如: OGFR-AS1、LOC100505817、HOTAIR、RP1-67K17.3 和 CT D-2006O16.2 等)及 1 842 个 lncRNA 下调(如: RP1-193H18.2、XXBAC-BPGBPG55C20.3、MALAT1、CT

D-3080F16.3 和 RUNX1-IT1 等)^[39]。lncRNA 缺乏编码能力,但其能够影响关键基因表达调节细胞的功能及生长。Fu 等^[40]发现过表达的 NORAD 能够直接靶向抑制 miR-26a-5p,引起 RUNX2、OPG 增加及 RANK 和 RANKL 表达减低,促进 BMSCs 增值及成骨分化,并抑制破骨细胞的活化及细胞的凋亡,而激素的存在则使 NORAD 的表达受到抑制,对 ONFH 的发生发展产生促进作用。

circRNAs 是另一种非编码 RNA,在骨重塑中具有多种生物学功能,对其的研究可进一步了解激素性 ONFH 发病的潜在分子机制及靶向基因,对该病的预防和治疗至关重要。在 GCs 相关性 ONFH 的微阵列分析中,发现 647 个差异表达的 circRNAs,包括 433 个 circRNAs 上调及 214 个 circRNAs 下调,且其可通过与 miRNA 碱基互补配对发挥海绵作用,调节基因转录^[41]。Hao 等^[42]研究指出经 GCs 处理后的 BMSCs 及坏死股骨头组织中 CircPVT1 的表达下调的同时,miR-21-5p 的表达却显著上调,干扰 BMSCs 的正常代谢过程,并促进细胞凋亡的发生。相反, CircPVT1 的过表达减弱了激素对 BMSCs 的不利影响,对激素性 ONFH 发挥保护作用。

3 小结与展望

股骨头是骨坏死中最常发现受累的部位,目前类固醇等非创伤因素引起的股骨头坏死机制仍是一种病理机制复杂的难治性骨病,越来越多学者提出“多重打击”假说,指出单一机制对股骨头坏死影响有限,而各因素间相互作用,影响了组织微环境之间的平衡,导致股骨头结构崩溃和宏观性能改变,引起股骨头塌陷和髋关节功能障碍。通过对股骨头坏死病因及机制的不断研究,尤其是表观遗传学的发展,更为股骨头坏死机制的进一步阐明发挥极为重要的推动作用。未来,有望为患者提供一种更为安全、有效及精准化治疗的新策略,以预防或减缓 ONFH 的产生及改善其不利影响。

参考文献

[1] Sultan AA, Khlopas A, Surace P, et al. The use of non-vascularized bone grafts to treat osteonecrosis of the femoral head: indications, techniques, and outcomes [J]. *Int Orthop*, 2019, 43 (6) : 1315-1320.

[2] Zhang F, Yan Y, Peng W, et al. PARK7 promotes repair in early steroid-induced osteonecrosis of the femoral head by enhancing resistance to stress-induced apoptosis in bone marrow mesenchymal

stem cells via regulation of the Nrf2 signaling pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12 (10) : 940.

[3] Ikeuchi K, Hasegawa Y, Seki T, et al. Epidemiology of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in Japan [J]. *Mod Rheumatol*, 2015, 25 (2) : 278-281.

[4] Microsurgery Department of the Orthopedics Branch of the Chinese Medical Doctor Association, Group from the Osteonecrosis and Bone Defect Branch of the Chinese Association of Reparative and Reconstructive Surgery, Microsurgery and Reconstructive Surgery Group of the Orthopedics Branch of the Chinese Medical Association. Chinese Guideline for the Diagnosis and Treatment of Osteonecrosis of the Femoral Head in Adults [J]. *Orthop Surg*, 2017, 9 (1) : 3-12.

[5] Yan Z, Zhan J, Qi W, et al. The protective effect of luteolin in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11 : 1195.

[6] Fu W, Liu B, Wang B, et al. Early diagnosis and treatment of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head [J]. *Int Orthop*, 2019, 43 (5) : 1083-1087.

[7] 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.

[8] Weinstein RS. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365 (1) : 62-70.

[9] 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.

[10] 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.

[11] 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) : 1-6.

[12] 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.

[13] Tong S, Yin J, Liu J. Platelet-rich plasma has beneficial effects in mice with osteonecrosis of the femoral head by promoting angiogenesis [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15 (2) : 1781-1788.

[14] 舒鹏,程耀锋,毛瑞琪,等.外泌体应用于早期股骨头坏死防治的研究进展[J].*中国矫形外科杂志*, 2019, 27 (20) : 1891-1895.

[15] Sun H, Zhang W, Yang N, et al. Activation of cannabinoid receptor 2 alleviates glucocorticoid-induced osteonecrosis of femoral head with osteogenesis and maintenance of blood supply [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12 (11) : 1035.

[16] Deguchi H, Pecheniuk NM, Elias DJ, et al. High-density lipoprotein deficiency and dyslipoproteinemia associated with venous thrombosis in men [J]. *Circulation*, 2005, 112 (6) : 893-899.

- [17] Miyanishi K, Yamamoto T, Irisa T, et al. Bone marrow fat cell enlargement and a rise in intraosseous pressure in steroid-treated rabbits with osteonecrosis [J]. *Bone*, 2002, 30 (1): 185-190.
- [18] Han L, Wang B, Wang R, et al. The shift in the balance between osteoblastogenesis and adipogenesis of mesenchymal stem cells mediated by glucocorticoid receptor [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10 (1): 377.
- [19] Zhao X, Wei Z, Li D, et al. Glucocorticoid enhanced the expression of ski in osteonecrosis of femoral head: the effect on adipogenesis of rabbit BMSCs [J]. *Calcif Tissue Int*, 2019, 105 (5): 506-517.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] Luo P, Gao F, Han J, et al. The role of autophagy in steroid necrosis of the femoral head: a comprehensive research review [J]. *Int Orthop*, 2018, 42 (7): 1747-1753.
- [23] Zhang H, Yu Z, Sun F, et al. Overexpression of CRABP2 inhibits dexamethasone-induced apoptosis in human osteoblast cells [J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16 (1): 272.
- [24] Jin S, Meng C, He Y, et al. Curcumin prevents osteocyte apoptosis by inhibiting M1-type macrophage polarization in mice model of glucocorticoid-associated osteonecrosis of the femoral head [J]. *J Orthop Res*, 2020, 38 (9): 2020-2030.
- [25] Zhao ZQ, Liu WL, Guo SB, et al. Mechanism of methylprednisolone-induced primary cilia formation disorder and autophagy in osteoblasts [J]. *Orthop Surg*, 2020, 12 (2): 645-652.
- [26] Zhu L, Chen J, Zhang J, et al. Parathyroid Hormone (PTH) induces autophagy to protect osteocyte cell survival from dexamethasone damage [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 4034-4040.
- [27] 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.
- [28] Yang N, Sun H, Xue Y, et al. Inhibition of MAGL activates the Keap1/Nrf2 pathway to attenuate glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head [J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11 (6): e447.
- [29] Lu P, Shen YM, Hua T, et al. Overexpression of FGF2 delays the progression of osteonecrosis of the femoral head activating the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16 (1): 613.
- [30] Zhao X, Alqwbani M, Luo Y, et al. Glucocorticoids decreased Cx43 expression in osteonecrosis of femoral head: the effect on proliferation and osteogenic differentiation of rat BMSCs [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25 (1): 484-498.
- [31] Xu K, Lu C, Ren X, et al. Overexpression of HIF-1 α enhances the protective effect of mitophagy on steroid-induced osteocytes apoptosis [J]. *Environ Toxicol*, 2021, 36 (11): 2123-2137.
- [32] Jin T, Zhang Y, Sun Y, et al. IL-4 gene polymorphisms and their relation to steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in Chinese population [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7 (3): e563.
- [33] Tian Y, An F, Wang J, et al. MMP2 and MMP10 polymorphisms are related to steroid-induced osteonecrosis of the femoral head among chinese han population [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 8298193.
- [34] Sun Z, Yang S, Ye S, et al. Aberrant CpG islands' hypermethylation of ABCB1 in mesenchymal stem cells of patients with steroid-associated osteonecrosis [J]. *J Rheumatol*, 2013, 40 (11): 1913-1920.
- [35] 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.
- [36] Zhao J, Ma XL, Ma JX, et al. TET3 mediates alterations in the epigenetic marker 5hmc and akt pathway in steroid-associated osteonecrosis [J]. *J Bone Miner Res*, 2017, 32 (2): 319-332.
- [37] Huang W, Jin S, Yang W, et al. Agrimonia pilosa polysaccharide and its sulfate derives facilitate cell proliferation and osteogenic differentiation of MC3T3-E1 cells by targeting miR-107 [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 157: 616-625.
- [38] Meng CY, Xue F, Zhao ZQ, et al. Influence of MicroRNA-141 on inhibition of the proliferation of bone marrow mesenchymal stem cells in steroid-induced osteonecrosis via SOX11 [J]. *Orthop Surg*, 2020, 12 (1): 277-285.
- [39] Wang Q, Yang Q, Chen G, et al. LncRNA expression profiling of BMSCs in osteonecrosis of the femoral head associated with increased adipogenic and decreased osteogenic differentiation [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 9127.
- [40] Fu D, Yang S, Lu J, et al. LncRNA NORAD promotes bone marrow stem cell differentiation and proliferation by targeting miR-26a-5p in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12 (1): 18.
- [41] Yao T, Yin ZS, Huang W, et al. Microarray profiling of circular RNAs in steroid-associated osteonecrosis of the femoral head: Observational study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99 (10): e19465.
- [42] Hao Y, Lu C, Zhang B, et al. CircPVT1 up-regulation attenuates steroid-induced osteonecrosis of the femoral head through regulating miR-21-5p-mediated Smad7/TGFbeta signalling pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25 (10): 4608-4622.

(收稿:2022-01-03 修回:2022-07-04)

(同行评议专家:冯卫 陈志信 宋玉鑫)

(本文编辑:宁桦)