

· 综 述 ·

激素性股骨头缺血性坏死的发病机制[△]

田心保¹, 林瑞珠², 朱 宁^{2*}

(1. 宁夏医科大学, 宁夏银川 750004; 2. 宁夏医科大学总医院康复医学科, 宁夏银川 750004)

摘要: 糖皮质激素诱导的股骨头缺血性坏死 (steroid-induced avascular necrosis of femoral head, SANFH) 是一种代谢性疾病, 由于临床上使用糖皮质激素药物不当, 导致股骨头内部血液供给系统受损以及骨细胞和骨髓各组织成分的死亡, 进而可能导致股骨头结构的改变、股骨头塌陷和关节功能的障碍。由于股骨头经常塌陷和髋关节功能障碍, 成人 SANFH 是一种具有挑战性的骨科疾病。最终, 患者需要全髋关节置换术, 这将会严重降低患者日常生活的质量。然而, 该病的发病机制仍然不明确。近年来, 随着精准医学的进一步发展以及对干细胞和分子生物学的广泛深入研究, 人们正在研究 SANFH 的确切发病机制, 并探索更多新的治疗方法。这篇综述讨论了关于 SANFH 发病机制的几种主要理论学说。

关键词: 糖皮质激素, 股坏死, 缺血性坏死, 发病机制, 综述

中图分类号: R681.8 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2022) 10-0915-05

Pathogenesis of steroid-induced avascular necrosis of femoral head // TIAN Xin-bao¹, LIN Rui-zhu², ZHU Ning^{2*}. 1. Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China; 2. Department of Rehabilitation Medicine, General Hospital, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China

Abstract: Steroid-induced avascular necrosis of the femoral head (SANFH) is a metabolic disease that occurs due to improper clinical use of glucocorticoid. The blood supply system inside the femoral head is impaired and the tissue components of bone cells and bone marrow die, which may lead to structural changes of the femoral head, collapse of the femoral head and joint dysfunction. SANFH in adults is a challenging orthopedic disorder due to collapse of the femoral head in the end-stage with hip dysfunction eventually, which seriously compromises the patient's quality of daily life, and will need total hip replacement, however, the pathogenesis of the disease remains unclear. In recent years, exact pathogenesis of SANFH and more new treatments for it are conducting with the further development of precision medicine and extensive and in-depth research on stem cells and molecular biology. This review discusses several leading theories about the pathogenesis of SANFH.

Key words: glucocorticoid, femoral necrosis, ischemic necrosis, pathogenesis, review

自 1957 年首次报道以来, 激素诱导的股骨头缺血性坏死 (steroid-induced avascular necrosis of femoral head, SANFH) 的数量和发病率逐年增加。目前, 大剂量短期或长时间低剂量糖皮质激素在股骨头缺血性坏死的临床应用已成为一种重要发病机制。SANFH 主要累及中青年, 多为双侧性, 坏死发生范围较宽, 该病比股骨头的一般特发性股骨头坏死更为严重, 并且由其引起的损伤和致残率也极高^[1]。给患者及其家属和社会带来巨大的生活心理压力和经济损失^[2]。由于特殊疾病大量的使用糖皮质激素, 导致出现了许多 SANFH 患者^[3]。然而, 到目前为止, SANFH 的详细发病机制仍然不明确, 尽管目前认为它是

多种因素共同作用的结果。本文就 SANFH 发病机制的几种理论学说进行综述。

1 SANFH 的发病机制

1.1 股骨头的解剖在发病机制中的作用

股骨头的血管供应涉及旋股外侧动脉和旋股内侧动脉, 这两条血管起源于股骨深部, 位于大腿深处。旋股动脉绕股骨颈前、后内侧, 在股骨头的前上区相互吻合。这些主要动脉产生较小的支持带分支, 它们穿透股骨头, 供应大部分股骨头骨髓, 但股骨头内有一个分水岭, 对支持动脉的任何损伤、阻塞或压迫都

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2022.10.11

[△]基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 81760904)

作者简介: 田心保, 初级治疗师, 研究方向: 肌肉骨骼疾患康复研究, (电话)18209503174, (电子信箱)2669409329@qq.com

* 通信作者: 朱宁, (电子信箱)13995310532@163.com

特别敏感^[4]。有研究表明阻塞血管的血栓、斑块或栓子可能在骨坏死中起作用,类似于冠状动脉疾病。有人认为骨死亡是由引起心脏心肌损伤的相同血管疾病引起的。除了解剖学上的易感性外,皮质类固醇还可能对骨代谢产生一系列影响。这些效应可能导致高危个体发生骨坏死^[5]。

1.2 脂质代谢紊乱学说

由于糖皮质激素的大量使用,皮下脂肪动员有所增加。随着给药时间的延长,血脂水平有升高的趋势,从而导致脂质分布异常、发生微血管内脂肪栓塞、髓腔内脂肪积聚、脂肪细胞体积增大、髓腔内压力升高。而且糖皮质激素还可以影响骨骼的微循环,导致骨骼细胞中的脂质沉积,导致这些细胞死亡^[6]。激素诱导的脂质代谢紊乱引起的非创伤性股骨头坏死主要有两种机制:微血管脂肪栓塞和骨细胞脂肪沉积^[7]。脂质代谢异常是非创伤性股骨头坏死的重要危险因素,对于需要大剂量甲基强的松龙治疗的红斑性狼疮患者,高甘油三酯水平是 SANFH 的重要危险因素^[8]。而血脂检查可作为高危患者非创伤性股骨头坏死的筛查工具,包括酗酒患者和使用多种激素的患者^[9]。甲基强的松龙处理组家兔血液中总胆固醇和甘油三酯水平显著高于对照组和正常组,11 β -羟类固醇脱氢酶 1 (hydroxysteroid dehydrogenase type 1, HSD1) 蛋白表达水平在注射后升高,而 11 β -羟类固醇脱氢酶 2 (hydroxysteroid dehydrogenase type 2, HSD2) 蛋白表达水平下降,表明 11 β HSDs 在 SANFH 的发生发展中起重要作用^[10]。

Jiang 等^[11]探讨活骨 I 号方对 SANFH 大鼠脂代谢的调节作用发现,降低体内血脂的含量,促进机体血管的生长与修复,抑制脂肪细胞基因表达,可以抑制 SANFH 的发生。Jiang 等^[12]通过大鼠实验研究发现,普伐他汀可能通过抑制 PPAR γ 的表达和激活 Wnt 信号通路来调节脂质代谢使大鼠股骨头内的脂肪细胞含量下降,继而抑制 SANFH 的发生。Yu 等^[13]通过实验发现,锂能抑制大鼠 SANFH 的发生和发展,并能通过激活 β -catenin 途径促进血管生成,稳定大鼠成骨和成脂的动态平衡。有研究表明,在使用甲基强的松龙诱导骨坏死之前,给小鼠喂食高脂饮食超过 12 周,会加剧骨坏死,这与巨噬细胞分泌白细胞介素 6 (IL-6) 的增加有关^[14]。研究还表明,IL-6 及其在成骨细胞上的受体激活了破骨细胞的生成^[15]。

1.3 骨细胞凋亡和自噬学说

近几年,国内外学者对骨细胞凋亡学说在 SAN-

FH 的发病机制的研究越来越多。细胞凋亡是一种程序性细胞死亡,是生物体以一种有组织的方式清除细胞死亡后留下的碎片的一种方式,以保护有机体的整体动态平衡。细胞凋亡的破坏会导致免疫功能障碍和自身免疫性疾病。然而,破骨细胞和成骨细胞凋亡增加会影响骨转换和骨形成,导致骨小梁宽度减小和松质骨形成增加。皮质类固醇发挥炎症作用的一个机制是通过凋亡途径。在发生糖皮质激素相关性骨坏死的患者的股骨头皮质成骨细胞和骨细胞大多发生凋亡^[16]。糖皮质激素对细胞凋亡的影响是通过 Fas 通路介导的。Fas 途径的正常功能涉及 Fas 与 Fas 配体的结合,导致 Fas 相关蛋白的募集,如与 caspase-10 相互作用的 Fas 相关蛋白,从而刺激细胞凋亡。其他研究表明类固醇可以延长破骨细胞的存活,这一事实似乎与上面提到的破骨细胞凋亡的研究相矛盾,但破骨细胞的存活增加会导致骨丢失的增加,这可能与骨坏死一起发生。有学者认为,皮质类固醇通过作用于核因子 κ B (RANK) 和 RANK-配体 (RANKL) 的受体激活来刺激骨丢失, RANK 和 RANKL 是骨稳态和 T 细胞增殖的关键系统^[17]。

Jiang 等^[18]研究发现,牛膝提取物可能通过调节 RANKL/RANK/OPG 信号通路,预防 SANFH 的发生,减轻激素性骨质恶化。在一项研究中发现,从兔骨中提取成骨细胞,并用甲基强的松龙处理,导致 ATG-5、ATG-2、Beclin1、MAP1LC3 和 OFD1 上调,IFT20 下调。其意义在于,这些都是自噬调节基因,可以通过用 GFP-RFP-LC 慢病毒转染成骨细胞/破骨细胞来监测自噬通量。得出结论,甲基强的松龙抑制原发纤毛的发育,促进自噬,这可能在骨坏死的发生发展中起作用^[19]。赵千增等^[20]通过激素性股骨头缺血坏死过程中内质网应激调控自噬与凋亡的作用的研究,对其信号通路的详细研究和分析表明,激素诱导的细胞凋亡的信号通路是通过诱导内质网应激实现的。Mutijima 等^[21]对所有髋关节疾病置换下来的标本进行研究和比较,发现 SANFH 患者股骨头中骨细胞的凋亡率明显高于其他,这充分表明骨细胞凋亡可以导致 SANFH。另有研究表明,激素可以调节相关的信号转导,然后抑制体内某些相关基因的表达,从而导致骨细胞凋亡,并最终导致 SANFH^[22, 23]。

1.4 血管内凝血学说

在 20 世纪 70 年代,股骨头坏死的弥散性血管内凝血学说被提出,弥散性血管内凝血被认为是骨坏死的直接原因^[24]。股骨头病理检查发现部分 SANFH 患者有血管内血栓形成^[25]。而去铁胺通过促进缺氧诱

导因子-1 α (HIF-1)、血管内皮生长因子 (VEGF)、骨形态发生蛋白-2 (BMP2) 和骨钙素 (BGP) 的表达促进 SANFH 患者的血管生成和骨修复^[26]。赵海燕等^[27]对 SANFH 患者坏死组织周围区域的组织进行免疫组织化学染色研究发现, 与其他区域相比, 坏死区域的边缘显著增加了 VEGF 的含量, 并且骨坏死可能刺激修复性小动脉向内生长进入股骨头。VEGF 在股骨头骨重塑和新血管形成中起关键作用。植入镉掺杂的多磷酸钙和骨髓单核细胞 (BM-MNCs) 的复合体可以增强 VEGF 的表达, 促进成骨, 这可能会改善血管生成, 并允许在不削弱机械强度的情况下重塑新的骨小梁^[28]。

Zhang 等^[29]研究发现维生素 K2 可促进体外血管生成, 改善糖皮质激素治疗大鼠的股骨头血管, 提示维生素 K2 可能用于预防 SANFH。白藜芦醇可能通过抗炎作用改善兔股骨头坏死模型的骨血供, 保护血管内皮细胞, 减少血栓形成^[30]。Zhang 等^[31]将携带绿色荧光蛋白、血管内皮生长因子 (VEGF)、骨形态发生蛋白 (BMP) 和血管内皮生长因子/骨形态发生蛋白 (VEGF/BMP) 的腺相关病毒 (AAV) 载体注射到 SANFH 早期兔的核心减压区。AAV-VEGF/BMP 组修复效果优于 AAV-VEGF 组和 AAV-BMP 组。AAV-VEGF/BMP 载体通过诱导血管生成和改善股骨头的骨质量来提高坏死股骨头的骨修复能力。研究发现, 由于血管炎或凝血异常, 股骨头坏死易于在供应股骨头的血管受到不同程度的损害后发生。另外, 股骨头坏死塌陷与上支持带的血液供应关系更紧密相关^[32]。

1.5 基因控制学说

近年来, 随着分子生物学的发展, 基因多态性和非编码 RNA 成为医学关注的焦点, 它们被广泛认为在多种疾病的发生发展中起着重要的调控作用^[33]。文献网络分析表明, 甲状旁腺激素受体 1 (PTH1R)、维生素 D 受体 (VDR)、II 型胶原蛋白 $\alpha 1$ (COL2 $\alpha 1$)、前蛋白转化酶枯草杆菌素/克新 6 型 (PCSK6) 抗、锌指蛋白 354C (ZNF354C) 等 5 个上调基因与股骨头坏死相关, 为诊断和治疗股骨头坏死提供了新的靶点^[34]。一项病例对照研究发现, 单核苷酸多态性 (SNPs), 糖皮质激素基因 N363S、Tth111 I、Bcl I、ER22/23EK 和 A3669G 与 SANFH 易感性无显著关联; 然而, SNP、Bcl I 上的 G 等位基因可能增加中国人群 SANFH 合并骨量减少的风险^[35]。

吴兴净等^[36]通过研究 miRNA 对 SANFH 的调控作用, 确定 miR-125a-3p 和 miR-17-5p 的靶基因可

以对信号转导和转录、细胞增殖和凋亡及血管生成等起作用, 例如 p53 表达和 BMP2 的低表达可以调节骨细胞凋亡, 进而导致 ONFH 的发生。Wang 等^[37]在等位基因模型中, CYP3A4 基因中的 SNP (Rs2242480) 可能与 SANFH 风险增加相关。CYP3A4 基因的单倍型 “TG” 具有保护作用, 而单倍型 “CG” 具有危险效应, 提示 CYP3A4 基因多态性可能与 SANFH 的易感性有关。Du 等^[38]研究证实了 MMP-8 的遗传变异与中国北方人群 SANFH 的易感性有关, 性别因素可能与 MMP8 基因多态性相互作用而导致 SANFH 的总体易感性。

另一项研究发现, 在 SANFH 中, 骨髓间充质干细胞成骨能力降低可能在发病机制中起一定作用。沉默 miR-137-3p 可以增加这些干细胞的成骨分化, 促进骨再生。已有研究推测 miR-137-3p 通过调节 Runx2 和 CXCL12 促进 SANFH 的发生^[39]。Meng 等^[40]研究发现, MiR-141 也与 Y 染色体 box11 性别决定区 (SOX11) 在 SANFH 发病机制中的作用有关。与未处理的细胞相比, 在地塞米松处理的骨髓间充质干细胞中, miR-141 mRNA 的表达上调, 而 SOX11 的表达下调。因此, 推测这可能是开发用于 SANFH 的新治疗药物的潜在靶点。另一项研究发现, 环状 RNA CDR1as 通过促进骨髓干细胞优先分化为成脂途径而不是成骨途径, 在骨坏死的发生发展中发挥作用。他们发现共有 820 个 CirRNA 在 SANFH 中有差异表达, 其中 460 个上调, 360 个下调^[41]。最近对 CirRNA 在股骨头坏死中的作用进行了综述^[42]。

1.6 多重命中假说

鉴于已提出的骨坏死的多种致病机制, 特别是皮质类固醇相关的骨坏死, 有人提出单一的致病机制不足以导致疾病, 必须结合各种因素或触发因素来剥夺足够的营养以引起骨坏死。这就是所谓的“多重命中假说”, 即当对骨骼的多重损害效应对齐时, 骨骼就无法对增加的压力做出反应而死亡。这一累积应力的提议可能适用于糖皮质激素诱导的骨坏死, 因为似乎其他潜在应力因素的存在确实导致了使用糖皮质激素导致骨坏死的可能性。例如, 皮质类固醇诱导的骨坏死在系统性红斑狼疮患者中比那些健康并因急性损伤 (如头部外伤) 或其他控制良好的慢性疾病 (如哮喘) 的急性加重而接受类固醇治疗的患者更常见。这个建议是由 Kenzora 和 Glimcher^[43]提出的。

2 总结与展望

综上所述, SANFH 的潜在病理过程仍不清楚。形态学坏死组织在病理过程中的作用更为复杂。股骨头坏死的修复过程不同于其他类型的股骨头坏死。SANFH 的发病机制是多因素多种机制共同作用的结果。随着精准医学的进一步发展以及对干细胞和分子生物学的深入研究, 上述理论学说不断得到证实。目前对 SANFH 发病机制的探索仍需要进一步深入。通过对 SANFH 的确切发病机制的研究, 积极探索有效的 SANFH 治疗方案, 对社会及患者具有重要的意义。但临床上合理使用糖皮质激素或者避免使用糖皮质激素对预防 SANFH 起着至关重要的作用。希望在未来这一难关能够得到突破。

参考文献

- [1] 何晓铭, 陈晓俊, 沈莹珊, 等. 11β -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.
- [2] Pei J, Fan L, Nan K, et al. Excessive activation of TLR4/NF- κ B interactively suppresses the canonical Wnt/ β -catenin pathway and induces SANFH in SD rats [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 11928.
- [3] Zhang S, Wang C, Shi L, et al. Beware of steroid-induced avascular necrosis of the femoral head in the treatment of COVID-19-experience and lessons from the SARS epidemic [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15 (3): 983-995.
- [4] Seeley MA, Georgiadis AG, Sankar WN. Hip vascularity: a review of the anatomy and clinical implications [J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2016, 24 (8): 515-526.
- [5] Lu Y, Yu Q, Guo W, et al. Effect of glucocorticoids on the function of microvascular endothelial cells in the human femoral head bone [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2020, 29 (3): 345-353.
- [6] 卢非凡, 张启栋, 王卫国, 等. 激素性股骨头坏死信号通路的研究进展 [J]. 中国矫形外科杂志, 2018, 26 (11): 1017-1021.
- [7] 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.
- [8] Kuroda T, Tanabe N, Wakamatsu A, et al. High triglyceride is a risk factor for silent osteonecrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus [J]. *Clin Rheumatol*, 2015, 34 (12): 2071-2077.
- [9] Zhang Y, Sun R, Zhang L, et al. Effect of blood biochemical factors on nontraumatic necrosis of the femoral head: logistic regression analysis [J]. *Orthopade*, 2017, 46 (9): 737-743.
- [10] Pu R, Peng H. 11β -hydroxysteroid dehydrogenases as targets in the treatment of steroid-associated femoral head necrosis using antler extract [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15 (1): 977-984.
- [11] Jiang Y, Liu D, Kong X, et al. Huogu I formula prevents steroid-induced osteonecrosis in rats by down-regulating PPAR γ expression and activating wnt/LRP5/ β -catenin signaling [J]. *J Tradit Chin Med*, 2014, 34 (3): 342-350.
- [12] Jiang Y, Zhang Y, Zhang H, et al. Pravastatin prevents steroid-induced osteonecrosis in rats by suppressing PPAR γ expression and activating Wnt signaling pathway [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2014, 239 (3): 347-355.
- [13] Yu Z, Fan L, Li J, et al. Lithium prevents rat steroid-related osteonecrosis of the femoral head by β -catenin activation [J]. *Endocrine*, 2016, 52 (2): 380-390.
- [14] 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.
- [15] Wu Q, Zhou X, Huang D, et al. IL-6 enhances osteocyte-mediated osteoclastogenesis by promoting JAK2 and RANKL activity in vitro [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41 (4): 1360-1369.
- [16] Luo H, Lan W, Li Y, et al. Microarray analysis of long-noncoding RNAs and mRNA expression profiles in human steroid-induced avascular necrosis of the femoral head [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120 (9): 15800-15813.
- [17] Fu D, Qin K, Yang S, et al. Proper mechanical stress promotes femoral head recovery from steroid-induced osteonecrosis in rats through the OPG/RANK/RANKL system [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2020, 21 (1): 281.
- [18] Jiang Y, Zhang Y, Chen W, et al. *Achyranthes bidentata* extract exerts osteoprotective effects on steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in rats by regulating RANKL/RANK/OPG signaling [J]. *J Transl Med*, 2014, 12 (1): 334.
- [19] 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.
- [20] 赵千增, 赵振群, 刘万林. 激素性股骨头缺血坏死过程中内质网应激调控自噬与凋亡的作用 [J]. 中国组织工程研究, 2021, 25 (29): 4685-4690.
- [21] Mutijima E, De Maertelaer V, Deprez M, et al. The apoptosis of osteoblasts and osteocytes in femoral head osteonecrosis: its specificity and its distribution [J]. *Clin Rheumatol*, 2014, 33 (12): 1791-1795.
- [22] Zhang C, Zou YL, Ma J, et al. Apoptosis associated with Wnt/ β -catenin pathway leads to steroid-induced avascular necrosis of femoral head [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2015, 16 (1): 132.
- [23] Liu G, Luo G, Bo Z, et al. Impaired osteogenic differentiation associated with connexin43/microRNA-206 in steroid-induced avascular necrosis of the femoral head [J]. *Exp Mol Pathol*, 2016, 101 (1): 89-99.
- [24] Rose MS. Apparent necrosis of bone-marrow in a patient with disseminated intravascular coagulation, post partum [J]. *Lancet*, 1973, 2 (7831): 730-731.
- [25] Fan L, Li J, Yu Z, et al. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor prevents steroid-associated osteonecrosis of the femoral head in rabbits by promoting angiogenesis and inhibiting apoptosis [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (9): e107774.
- [26] Li J, Fan L, Yu Z, et al. The effect of deferoxamine on angiogenesis

- and bone repair in steroid-induced osteonecrosis of rabbit femoral heads [J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2015, 240 (2): 273-280.
- [27] 赵海燕, 夏亚一, 康鹏德. 掺锶聚磷酸钙修复股骨头坏死骨缺损过程中 VEGF 表达的实验研究 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2010, 18 (10): 844-848.
- [28] Kang P, Xie X, Tan Z, et al. Repairing defect and preventing collapse of femoral head in a steroid-induced osteonecrotic of femoral head animal model using strontium-doped calcium polyphosphate combined BM-MNCs [J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2015, 26 (2): 80.
- [29] Zhang Y, Yin J, Ding H, et al. Vitamin K2 ameliorates damage of blood vessels by glucocorticoid: a potential mechanism for its protective effects in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head in a rat model [J]. *Int J Biol Sci*, 2016, 12 (7): 776-785.
- [30] Zhai JL, Weng XS, Wu ZH, et al. Effect of resveratrol on preventing steroid-induced osteonecrosis in a rabbit model [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129 (7): 824-830.
- [31] Zhang C, Ma J, Li M, et al. Repair effect of coexpression of the hVEGF and hBMP genes via an adeno-associated virus vector in a rabbit model of early steroid-induced avascular necrosis of the femoral head [J]. *Transl Res*, 2015, 166 (3): 269-280.
- [32] Rupp RE, Rupp SN. Femoral head avascular necrosis is not caused by arthroscopic posterolateral femoroplasty [J]. *Orthopedics*, 2016, 39 (3): 177-180.
- [33] Pio G, Ceci M, Malerba D, et al. ComiRNet: a web-based system for the analysis of miRNA-gene regulatory networks [J]. *BMC Bioinformatics*, 2015, 16 (Suppl 9): 7.
- [34] Huang G, Wei Y, Zhao G, et al. Microarraybased screening of differentially expressed genes in glucocorticoidinduced avascular necrosis [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15 (6): 3583-3590.
- [35] Zhao Z, Xue Y, Hong D, et al. Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and associations with glucocorticoid-induced avascular osteonecrosis of the femoral head [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2017, 21 (5): 322-327.
- [36] 吴兴净, 张永涛, 郭雄, 等. miR-125a-3p 和 miR-17-5p 在激素性股骨头坏死中的作用 [J]. *西安交通大学学报 (医学版)*, 2015, 36 (2): 210-214.
- [37] Wang Y, Li X, Gao Y, et al. Genetic polymorphisms of CYP3A4 among Chinese patients with steroid-induced osteonecrosis of the femoral head [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95 (44): e5332.
- [38] Du J, Jin T, Cao Y, et al. Association between genetic polymorphisms of MMP8 and the risk of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in the population of northern China [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95 (37): e4794.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] Zhao J, Mu L, Wang Z, et al. The potential roles of circular RNAs in osteonecrosis of the femoral head (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21 (2): 533-539.
- [43] Kenzora JE, Glimcher MJ. Accumulative cell stress: the multifactorial etiology of idiopathic osteonecrosis [J]. *Orthop Clin North Am*, 1985, 16 (4): 669-679.

(收稿:2021-05-10)
(本文编辑:宁桦)