

# 骨髓间充质干细胞在激素性股骨头坏死发病机制的研究进展

林志强<sup>1,2</sup> 李嘉欢<sup>1</sup> 张凯<sup>1</sup> 李文帅<sup>1</sup> 刘健<sup>1</sup> 邓泽群<sup>3</sup> 乔永杰<sup>2</sup> 周胜虎<sup>2</sup>

**【摘要】** 激素性股骨头坏死(SANFH)是一种代谢性疾病,由于持续服用高剂量的糖皮质激素(GCs),股骨头局部血液循环受阻,发生组织缺血、坏死等病变。SANFH具有高致残率,严重影响患者生存质量,但其具体发病机制尚未完全阐明。但研究表明,骨髓间充质干细胞(BMSCs)成骨和成脂分化的失衡是SANFH发生发展的主要机制之一。本文对BMSCs在SANFH发病机制中的研究进展进行综述,为进一步防治SANFH提供参考依据。

**【关键词】** 间质干细胞; 糖皮质激素类; 股骨头坏死; 成骨细胞

## Progress of bone marrow mesenchymal stem cells in pathogenesis of hormonal femoral head necrosis

Lin Zhiqiang<sup>1,2</sup>, Li Jiahuan<sup>1</sup>, Zhang Kai<sup>1</sup>, Li Wenshuai<sup>1</sup>, Liu Jian<sup>1</sup>, Deng Zequn<sup>3</sup>, Qiao Yongjie<sup>2</sup>, Zhou Shenghu<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730030, China; <sup>2</sup>The 940th Hospital of PLA Joint Logistics Support Force, Lanzhou 730050, China; <sup>3</sup>Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China

Corresponding author: Zhou Shenghu, Email: zhoushenghu120@163.com

**【Abstract】** Steroids induced avascular necrosis of femoral head (SANFH) is a metabolic disease in which ischaemia and necrosis of the femoral head occur as a result of obstruction of local blood circulation due to continuous administration of high doses of glucocorticoids (GCs). SANFH has a high disability rate, which seriously affects the quality of patients' survival, but its specific pathogenesis has not been fully elucidated, among which the imbalance of osteogenic and lipogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) is considered to be one of the main mechanisms for the development of SANFH. The research progresses of BMSCs in the pathogenesis of SANFH were reviewed to provide a reference basis for further prevention and treatment of SANFH.

**【Key words】** Mesenchymal stem cells; Glucocorticoids; Femoral head necrosis; Osteoblasts

激素性股骨头坏死(steroid induced avascular necrosis of femoral head, SANFH)指过量使用糖皮质激素(glucocorticoids, GCs)导致的一侧或双侧股骨头坏死<sup>[1]</sup>。在中国, SANFH的女性发病率和男

性发病率分别为56.16%和43.84%,在临床上占非创伤性股骨头坏死超过50%<sup>[2-3]</sup>。针对SANFH,临床上保守治疗效果欠佳,70%的患者需行全髋关节置换术<sup>[4]</sup>。然而, SANFH的具体发病机制至今尚未完全阐明,既往研究认为SANFH的发病机制与脂质代谢紊乱、凝血功能障碍、骨骼内部压力增高、细胞凋亡以及骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)成骨和成脂分化失衡等有关<sup>[5-8]</sup>。BMSCs是具有多向分化潜能的多功能干细胞,成骨和成脂分化此消彼长,作为成骨细胞的最主要来源,在骨组织再生和修复过程中发挥

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-134X.2025.04.008

基金项目:甘肃省重点研发计划(25YFFA064);甘肃省卫生健康行业科研(GS-6200000025-2024-068);兰州市科技计划(2023-2-11);甘肃中医药大学导师专项(2023YXKY015)

作者单位:730030 兰州,甘肃中医药大学<sup>1</sup>;730050 兰州,解放军联勤保障部队第九四〇医院关节外科<sup>2</sup>;750004 银川,宁夏医科大学<sup>3</sup>

通信作者:周胜虎, Email: zhoushenghu120@163.com

重要作用<sup>[9]</sup>。生理水平 GCs 可促进 BMSCs 成骨分化, 而过量 GCs 可上调脂肪生成因子促进 BMSCs 成脂分化, 成骨分化受到抑制, 导致股骨头内脂质堆积, 引起股骨头结构改变、血流减少。BMSCs 成骨和成脂分化失衡被认为是 SANFH 发生和发展的主要机制之一。随着干细胞技术在临床的广泛应用, 有研究表明 BMSCs 移植可有效减缓 SANFH 的进展, 提高 Harris 髋关节评分, 甚至逆转疾病分期<sup>[10-11]</sup>。本文拟从 BMSCs 在 SANFH 发病机制中的研究进展进行综述, 为治疗 SANFH 提供理论依据。

一、信号通路调控 BMSCs 功能参与 SANFH 发病

(一) 转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor-beta, TGF- $\beta$ ) / 骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 信号通路

研究发现 BMSCs 向成骨细胞方向的分化过程受到 TGF- $\beta$  和 BMP 的调控, 可通过 BMP-2、BMP-4、BMP-6、BMP-7、BMP-9 增加 Runt 相关转录因子 2 (runt-related transcription factor 2, RUNX2) 的水平来刺激与成骨有关的基因和信号传导途径, 最终促进 BMSCs 向成骨分化<sup>[12-14]</sup>。过量 GCs 处理的 BMSCs 趋向于成脂分化, 而加入外源的重组人 BMP-2 (recombinant human BMP-2, rhBMP-2) 或过表达 BMP-2, 可逆转 GCs 对 BMSCs 成骨分化的抑制, 说明过量 GCs 可通过阻断 BMP-2 的活性破坏 BMSCs 成骨和成脂分化平衡促进 SANFH 发生<sup>[15-16]</sup>。研究发现 BMP 通过激活母源性抑制因子 1/5/8 (suppressor of mother against decapentaplegic 1/5/8, SMAD1/5/8) 和 CCAAT/增强子结合蛋白  $\alpha$  (CCAAT/enhancer binding proteins, C/EBP $\alpha$ ) 进而激活脂肪生成转录因子过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator activated receptor gamma, PPAR $\gamma$ ), 从而促进 BMSCs 成脂分化<sup>[17]</sup>。低浓度 BMP-2 促进 BMSCs 成脂分化, 高浓度的 BMP-2 促进 BMSCs 成骨分化, 可通过调高 BMP-2 浓度来防治 SANFH。近些年, PAN 等<sup>[18]</sup> 发现雷奈酸锶 (strontium ranelate, SR) 可通过调控 TGF- $\beta$ 1/BMP-2 信号通路来抑制 SANFH 进展。Yuan 等<sup>[19]</sup> 通过研究新橙皮苷 (neohesperidin, NH) 与 BMSCs 和 SANFH 的关系, 发现 NH 可通过诱导 BMP-2 进而激活无翅型小鼠乳腺肿瘤病毒整合位点家族成员 (wingless type mmtv integration site family, Wnt) /  $\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin) 经典信号通路促进小鼠

BMSCs 成骨分化并抑制其成脂分化, 为 SANFH 的治疗提供了新的可能性。

(二) Wnt 信号通路

Wnt 经典通路和非经典通路均可促进 BMSCs 成骨分化<sup>[20-21]</sup>。研究发现 Wnt 经典通路抑制 PPAR $\gamma$  和 C/EBP 的生成从而抑制 BMSCs 成脂分化并促进其成骨分化。Wang 等<sup>[22]</sup> 研究发现超生理剂量的 GCs 不仅能够有效阻断 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路中的关键分子  $\beta$ -catenin 和低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6 (low-density lipoprotein receptor-related protein 5/6, LRP5/LRP6), 而且还能够激活 dickkopf 相关蛋白 1 (dickkopf 1, DKK1) 这一抑制因子, 从而抑制 BMSCs 成骨分化促进其成脂分化。龚高进等<sup>[23]</sup> 研究发现齐墩果酸通过激活 Wnt/ $\beta$ -Catenin 信号通路来减轻大鼠的 SANFH。Han 等<sup>[24]</sup> 研究发现下调骨膜蛋白 (periostin, POSTN) 通过抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 进而促进 BMSCs 中骨硬化蛋白 (sclerostin) 表达来抑制其成骨分化, 因此 periostin 和 sclerostin 可作为 SANFH 的治疗靶点。

(三) Notch 信号通路

细胞神经源性基因座 Notch 同源蛋白 -1 (neurogenic locus notch homolog protein 1, NOTCH1) 的激活会抑制 BMSCs 成骨分化, 而 Notch 信号配体 1 (Jagged-1) 介导的细胞神经源性基因座 Notch 同源蛋白 -2 (neurogenic locus notch homolog protein 2, NOTCH2) 的激活能够促进 BMSCs 成骨分化, 并通过沉默脂肪生成转录因子 PPAR $\gamma$ 、C/EBPs 来抑制其成脂分化<sup>[25-26]</sup>。Pereira 等<sup>[27]</sup> 研究发现过量的 GCs 能激活 Notch1 和 Notch2 的转录从而抑制 BMSCs 成骨分化并促进其成脂分化, 而 Notch2 呈现抑制 BMSCs 成骨分化的结果可能是由于缺乏 Jagged-1 介导形成的。樊俊等<sup>[28]</sup> 研究发现作为 Notch 信号通路的活化酶解整合素金属蛋白酶 10 (a disintegrin and metalloproteases 10, ADAM10) 过表达可以促进 BMSCs 成骨分化, ADAM10 有望用于治疗 SANFH。

(四) 激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路

MAPK 信号通路中的细胞外信号调节蛋白激酶 1/2 (extracellular signal-regulated protein kinase 1/2, ERK1/2)、p38 MAPK、c-jun 氨基末端激酶 (c-jun n-terminal kinase, JNK) 和细胞外信号调节蛋白激酶 5 (extracellular signal-regulated protein kinase 5, ERK5) 通路能够促进 BMSCs 成骨分化<sup>[29-31]</sup>。

张雄卫等<sup>[32]</sup>研究发现 GCs 可减少 MAPK 通路中 ERK1/2 蛋白的表达进而抑制 BMSCs 成骨分化并促进其成脂分化。MAPK 还能和 BMP 信号协同激活 PPAR $\gamma$  从而促进 BMSCs 成脂分化。Chen 等<sup>[33]</sup> 研究发现法舒地尔可激活 p38 MAPK 通路促进 BMSCs 成骨分化。Qin 等<sup>[31]</sup> 研究发现黄芩苷能够活化 p38 MAPK 信号通路进而促进 BMSCs 成骨分化并抑制其成脂分化, 可作为治疗 SANFH 的靶向药。

二、信号通路与非编码 RNA 交叉调控 BMSCs 功能参与 SANFH 发病

信号通路与非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 的交叉调控 BMSCs 功能在 SANFH 的发病机制中发挥关键作用。研究表明, 微核糖核酸 (micro RNA, miRNA) 和长链非编码核糖核酸 (long ncRNA, lncRNA) 可通过表观遗传调控或靶向结合方式, 动态调节 TGF- $\beta$ /BMP、Wnt/ $\beta$ -catenin、MAPK 等成骨分化相关信号通路, 进而影响 BMSCs 的成骨和成脂分化。研究发现, MiR-25-5p 靶向 SMAD2 抑制经典 TGF- $\beta$ /BMP 和 ERK1/2 信号通路, 进而抑制 BMSCs 成骨分化<sup>[34]</sup>。Xiang 等<sup>[35]</sup> 研究发现, lncRNA 小核仁 RNA 宿主基因 1 (small nucleolar RNA host gene 1, SNHG1) 通过上调 miR-101、DKK1、PPAR $\gamma$ 、C/EBPs, 同时下调 RUNX2、骨桥蛋白 (osteopontin, OPN)、骨钙素 (osteocalcin, OC), 进而抑制 BMSCs 成骨分化并促进其成脂分化。通过信号通路与非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 交叉调控 BMSCs 成骨和成脂分化的分子机制来揭示 SANFH 的发生机制, 以期为临床上防治 SANFH 提供新方法和新思路。

三、非编码 RNA 调控 BMSCs 功能参与 SANFH 发病

ncRNA 是由基因组的非蛋白质编码部分产生的对基因表达和蛋白质具有调节作用的 RNA, 包括 miRNA、lncRNA、环状核糖核酸 (circular RNA, circRNA) 等<sup>[36]</sup>。

#### (一) miRNA 调控

miRNAs 可双向调控 BMSCs 成骨分化, 可作为治疗靶点从基因层面来防治 SANFH<sup>[37-39]</sup>。Li<sup>[40]</sup> 等通过实验发现 GCs 可上调 hsa-miR-155、hsa-miR-196a、hsa-miR-199a-5p、hsa-miR-130a、hsa-miR-26a、hsa-miR-221、hsa-miR-23a、hsa-miR-22 和 hsa-miR-27a, 同时下调 hsa-miR-21、hsa-miR-140-3p、hsa-miR-214、hsa-miR-744、hsa-miR-320a、

hsa-miR-320b 和 hsa-miR-320c, 并且通过实验验证了 GCs 通过上调 miR-23a 从而下调碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、OPN、RUNX2 和整联蛋白结合涎蛋白 (integrin binding sialoprotein, IBSP) 等成骨标记物, 上调脂肪生成转录因子 PPAR $\gamma$  进而抑制 BMSCs 成骨分化。Cui 等<sup>[41]</sup> 研究发现 miR-27a 促进 RUNX2 的表达从而促进 BMSCs 成骨分化并抑制其成脂分化, 说明 miR-27a 的表达对于维持 BMSCs 成骨和成脂分化的平衡是必不可少的, 可通过上调 miR-27a 来抑制 SANFH 的发病进展。Xu<sup>[37]</sup> 的研究证实 miR-145 下调下游靶基因  $\gamma$ -氨基丁酸 A 型受体相关蛋白样 1 (gaba a receptor-associated protein like 1, GABARAPL1) 的表达进而抑制 BMSCs 成骨分化, 促进 SANFH 发生发展。

#### (二) lncRNA 调控

lncRNA 对 BMSCs 具有双向调控作用<sup>[42-43]</sup>。有研究表明, lncRNA LOC100126784 和 POM121L9P 通过直接海绵化 miR-503-5p, 上调成骨基因 RUNX2、OC 的表达, 以及抗脂肪生成基因糖皮质激素诱导的亮氨酸拉链 (glucocorticoid-induced leucine zipper, GILZ) 的表达促进 GCs 处理大鼠 BMSCs 成骨分化<sup>[44]</sup>。Huang 等<sup>[45]</sup> 研究过表达 lncRNA-MALAT1 可抑制 miR-214 从而改善 GCs 诱导的 BMSCs 成骨分化抑制。Zhang 等<sup>[46]</sup> 研究表明 lnc Tmem235 通过调控杆状病毒凋亡抑制蛋白 5 (baculoviral inhibitor of apoptosis repeat-containing protein 5, BIRC5) 表达抑制 BMSCs 的缺氧性凋亡, 进而促进 BMSCs 成骨分化, 对早期 SANFH 有良好的治疗效果。Xiang 等<sup>[42]</sup> 发现 lncRNA RP11-154D6 在 SANFH 患者的 BMSCs 中表达降低, 其过表达可促进 BMSCs 成骨分化。Fang 等<sup>[43]</sup> 发现过表达 lncRNA-Miat 可抑制 BMSCs 成骨分化, 而活血通络胶囊能够抑制 lncRNA-Miat 从而减缓 SANFH 的发病。

#### (三) circRNA 调控

与 miRNA 和 lncRNA 一样, circRNA 调控对 BMSCs 功能调控也具有双向作用<sup>[47-48]</sup>。姚源等<sup>[47]</sup> 研究发现下调 circRNA\_1809 可增强 miR-370-3p 对 BMSCs 成骨分化的抑制作用。Kuang 等<sup>[48]</sup> 研究发现, 高剂量的 GCs 可上调 circUSP45 的表达进而抑制 GCs 诱导的 BMSCs 成骨分化并促进其成脂分化, 从而加速 SANFH 发病。因此, circRNA 可作为防治 SANFH 的新靶点。

#### 四、表观遗传修饰调控 BMSCs 功能参与 SANFH 发病

表观遗传修饰可通过不同分子机制促进 BMSCs 成骨分化<sup>[49-50]</sup>。Zhao 等<sup>[51]</sup> 研究发现多梳无名指癌基因-环指蛋白 1B (Bmi-1-RING1B) 通过与 DNA 甲基转移酶 (DNA methyl transferase 3A, DNMT3A) 结合, 进而抑制 Runx2 的 DNA 甲基化, 从而上调 RUNX2 表达以促进 BMSCs 成骨分化, 同时多梳无名指癌基因-Zeste 同源物增强子 2 (Bmi-1-enhancer of zeste homolog 2, Bmi-1-EZH2) 通过促进 C/EBP $\alpha$  的启动子组蛋白 H3 的第 27 位赖氨酸 (lysine 27 on histone 3, H3K27) 三甲基化来抑制 C/EBP $\alpha$  的转录, 从而抑制 BMSCs 成脂分化。Zhang 等<sup>[52]</sup> 研究发现编码缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor 1 $\alpha$ , HIF 1 $\alpha$ ) 的慢病毒感染 BMSCs 后, GCs 通过抑制环氧合酶 2 (COX2)-前列腺素 E2 (PGE2)-HIF 1 $\alpha$  轴来抑制 BMSCs 成骨分化。Wang 等<sup>[50]</sup> 研究指出, 利用 siRNA 敲低鸡卵白蛋白上游启动子转录因子 II (chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor II, COUP-TF II) 可促进 BMSCs 成骨分化。韩晓峰等<sup>[53]</sup> 发现蓬松基因的启动子区胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤 (cytosine-phosphate-guanine, CpG) 的甲基化可调控蛋白磷酸酶 2A (protein phosphatase 2A, PP2A) 的表达, 从而促进 BMSCs 成骨分化。因此, 通过干预表观遗传调控促进 BMSCs 成骨分化有望为治疗 SANFH 提供新思路。

#### 五、氧化应激调控 BMSCs 凋亡参与 SANFH 发病

活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 是线粒体电子传递链的产物, 线粒体代谢和氧化应激等代谢过程的变化可调控 BMSCs 凋亡、成骨分化和成脂分化<sup>[54-55]</sup>。Ma 等<sup>[56]</sup> 研究发现过量 GCs 可增加骨组织微环境中的 ROS, 进而抑制 BMSCs 成骨分化并促进其成脂分化。Wang 等<sup>[57]</sup> 通过实验发现, 多功能纳米复合水凝胶 (Ca<sup>2+</sup>-ta-rgo/gelatin methacrylate, CTAG/GelMA) 通过抑制核转录因子- $\kappa$ B 信号通路 (nuclear factor-kappa B, NF- $\kappa$ B), 降低肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 (interleukin, IL)-1 $\beta$  和 IL6 等由 ROS 促进脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 介导的炎症相关细胞因子的表达, 这表明 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活会导致促炎细胞因子的增加, 进而降低 BMP-2 的表达来抑制 BMSCs 成骨分化。Fang 等<sup>[58]</sup> 研究发现

青蒿素减少 GCs 诱导的 ROS 积累, 上调抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤 2 蛋白 (b-cell lymphoma 2, BCL-2) 的表达, 从而抑制 BMSCs 凋亡并促进其成骨分化。Hu 等<sup>[54]</sup> 研究发现, 谷胱甘肽过氧化物酶 7 (glutathione peroxidase 7, GPX7) 缺乏可导致 ROS 累积, 通过下调雷帕霉素靶蛋白 (mechanistic target of rapamycin, mTOR) 信号通路从而抑制 BMSCs 成骨分化。Chen 等<sup>[55]</sup> 研究结果显示, 蛋白激酶 D1 (protein kinase d1, PKD1) 可通过促进 tafazzin (TAZ) 蛋白的活性来减轻氧化应激抑制的大鼠 BMSCs 成骨分化, PKD1 可用于防治 SANFH。综上所述, GCs 可引起氧化应激, 从而通过 Wnt、mTOR 等信号通路抑制 BMSCs 成骨分化, 促进其细胞凋亡以及成脂分化, 导致 SANFH 的发生发展, 针对氧化应激调控机制开发新药物, 对 SANFH 的防治具有重要意义。

#### 六、BMSCs 自噬调控参与 SANFH 发病

研究表明, 减少 BMSCs 的自噬活性可抑制 BMSCs 成骨分化并促进其成脂分化<sup>[59-60]</sup>。有研究发现, GCs 会降低自噬效应蛋白 (beclin-1, BECN1) 的表达, 从而减弱 BMSCs 自噬水平进而抑制其成骨分化并通过上调 C/EBPs 促进其成脂分化, 这是加速 SANFH 发病的关键因素<sup>[61]</sup>。Qi 等<sup>[59]</sup> 研究表明, 敲除 BMSCs 中自噬相关蛋白 5 (autophagy-related protein 5, ATG5) 或 BECN1 后其成骨分化能力显著降低。Ma 等<sup>[60]</sup> 发现较低的自噬水平与 BMSCs 成骨分化抑制和细胞衰老密切相关。朱琛煜等<sup>[62]</sup> 发现适当的机械牵张应力或运动能够通过上调沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 表达升高 BMSCs 自噬水平, 进而促进其成骨分化并抑制其成脂分化。随着对 BMSCs 自噬发生机制研究逐渐深入, 靶向自噬特异的分子及相关通路有望用于 SANFH 的临床防治。

#### 七、外泌体调控 BMSCs 功能参与 SANFH 发病

外泌体 (exosomes, EXOs) 是由囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 及其内容物构成的纳米结构, 内含多种功能性生物分子如蛋白质、RNA (包括 mRNA 和 miRNA) 及脂质等, 在细胞内成熟后通过胞吐作用与细胞膜融合后排出在细胞间通讯中发挥重要作用<sup>[63-64]</sup>。越来越多研究发现, 骨微环境中多种细胞, 包括树突状细胞 (dendritic cells, DCs)、BMSCs、成骨细胞、内皮细胞 (endothelial cells, ECs) 等来源的 EXOs 均在促进 BMSCs 成骨分化中发挥重要作用<sup>[65-66]</sup>。例如, Maevskaia 等<sup>[65]</sup> 通过细胞实验

表明, BMSCs-EXOs 与 BMSCs 共培养后, BMSCs 成骨分化标志物 ALP、I 型胶原  $\alpha 1$  链 (collagen type I alpha 1 chain, COL1A1) 和 Sp7 转录因子 (Sp7 transcription factor, SP7) 的表达明显增加, 表明 BMSCs 具有更高的成骨分化水平。李泳峰等<sup>[67]</sup> 通过实验发现, 在 BMSCs-EXOs 与 BMSCs 共培养体系中加入过量 GCs 后会抑制 BMSCs 成骨分化并促进其成脂分化。Fang 等<sup>[66]</sup> 研究表明载有 tsRNA-10277 的 BMSCs-EXOs 可促进 BMSCs 成骨分化。申恩谱等<sup>[68]</sup> 通过大鼠实验表明, 褪黑素处理的 BMSCs-EXOs 通过激活 Wnt1/ $\beta$ -catenin 通路促进 BMSCs 成骨分化。因此, 针对 EXOs 这种新型天然纳米载体的深入研究, 对 SANFH 的药物研制及开发新的防治策略有着极为重要的临床价值。

### 八、总结与展望

SANFH 目前仍然是骨科领域的常见疾病和研究热点, 是由多机制、多因素、多信号通路共同作用的复杂结果。虽然 SANFH 的发病机制已经受到广泛的关注, 另外 GCs 与股骨头坏死之间的关系也得到了证实, 但目前仍然缺乏完整的解释, 其中 BMSCs 成骨和成脂分化失衡被认为是 SANFH 发生和发展的主要机制之一。多项研究结果表明, 多条信号通路、ncRNA、表观遗传、氧化应激、自噬及 EXOs 参与调控 BMSCs 成骨和成脂分化进而导致 SANFH 发病和进展 (骨髓间充质干细胞成骨、成脂分化机制见图 1)。未来仍需进一步探索和阐明 SANFH 的发病机制, 开发更具针对性的靶向治疗, 实现 SANFH 的早期防治, 最大限度解除患者痛苦。

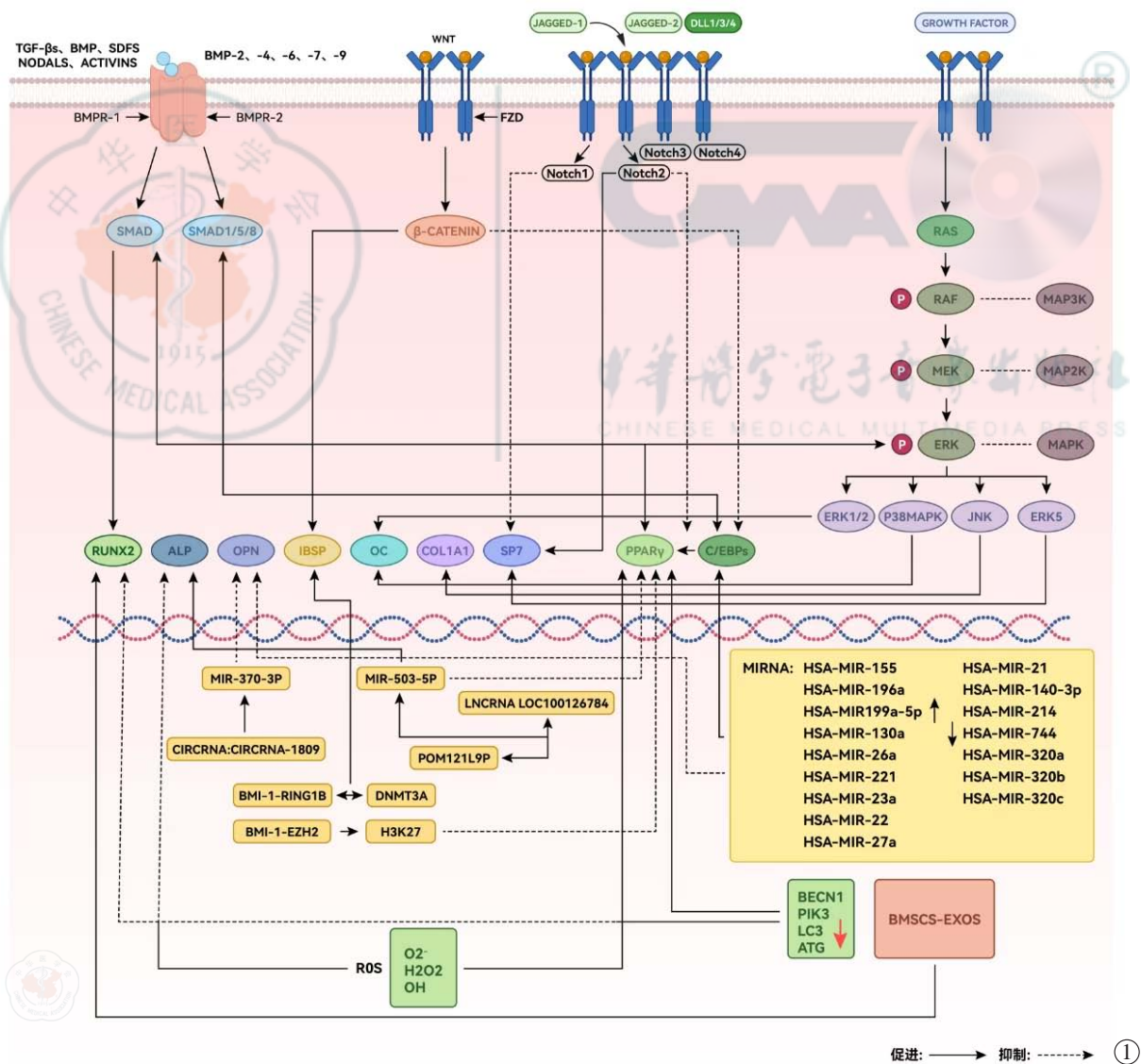


图 1 BMSCs (骨髓间充质干细胞) 成骨、成脂分化的机制示意图

Figure 1 Schematic diagram of BMSCs (bone marrow mesenchymal stem cells) for osteogenic and lipogenic differentiation

## 参 考 文 献

- [1] Liang XZ, Luo D, Chen YR, et al. Identification of potential autophagy-related genes in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head via bioinformatics analysis and experimental verification[J/OL]. *J Orthop Surg Res*, 2022, 17(1): 86. DOI:10.1186/s13018-022-02977-x.
- [2] Zhao DW, Yu M, Hu K, et al. Prevalence of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head and its associated risk factors in the Chinese population: results from a nationally representative survey[J]. *Chin Med J*, 2015, 128(21): 2843-2850.
- [3] Tan B, Li W, Zeng P, et al. Epidemiological study based on China osteonecrosis of the femoral head database[J]. *Orthop Surg*, 2021, 13(1): 153-160.
- [4] Zhao D, Zhang F, Wang B, et al. Guidelines for clinical diagnosis and treatment of osteonecrosis of the femoral head in adults (2019 version) [J]. *J Orthop Translat*, 2020, 21: 100-110.
- [5] 费腾, 阎作勤. 激素性股骨头坏死发病机制的研究进展[J/OL]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2011, 5(4): 504-508.
- [6] Zhang J, Cao J, Liu Y, et al. Advances in the pathogenesis of steroid-associated osteonecrosis of the femoral head[J/OL]. *Biomolecules*, 2024, 14(6): 667. DOI:10.3390/biom14060667.
- [7] 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/OL]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(6): e447. DOI:10.1002/ctm2.447.
- [8] Chang C, Greenspan A, Eric Gershwin M. The pathogenesis, diagnosis and clinical manifestations of steroid-induced osteonecrosis[J/OL]. *J Autoimmun*, 2020, 110: 102460. DOI:10.1016/j.jaut.2020.102460.
- [9] Lu GD, Cheng P, Liu T, et al. BMSC-derived exosomal miR-29a promotes angiogenesis and osteogenesis[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 608521. DOI:10.3389/fcell.2020.608521.
- [10] Xu Y, Jiang Y, Wang Y, et al. LINC00473-modified bone marrow mesenchymal stem cells incorporated thermosensitive PLGA hydrogel transplantation for steroid-induced osteonecrosis of femoral head: a detailed mechanistic study and validity evaluation[J/OL]. *Bioeng Transl Med*, 2022, 7(2): e10275. DOI:10.1002/btm2.10275.
- [11] Wang L, Tian X, Li K, et al. Combination use of core decompression for osteonecrosis of the femoral head: a systematic review and meta-analysis using Forest and Funnel Plots[J/OL]. *Comput Math Methods Med*, 2021, 2021: 1284149. DOI:10.1155/2021/1284149.
- [12] Tie Y, Tang F, Peng D, et al. TGF-beta signal transduction: biology, function and therapy for diseases[J/OL]. *Mol Biomed*, 2022, 3(1): 45. DOI:10.1186/s43556-022-00109-9.
- [13] Eiraku N, Chiba N, Nakamura T, et al. BMP9 directly induces rapid GSK3-β phosphorylation in a Wnt-independent manner through class I PI3K-Akt axis in osteoblasts[J]. *FASEBJ*, 2019, 33(11): 12124-12134.
- [14] Bharadwaz A, Jayasuriya AC. Osteogenic differentiation cues of the bone morphogenetic protein-9 (BMP-9) and its recent advances in bone tissue regeneration[J/OL]. *Mater SciEng C Mater BiolAppl*, 2021, 120: 111748. DOI:10.1016/j.msec.2020.111748.
- [15] Kumlin M, Ungerstedt J, Cai H, et al. The functional and molecular impact of triamcinolone acetonide on primary human bone marrow mesenchymal stem cells[J/OL]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 21787. DOI:10.1038/s41598-023-48448-z.
- [16] Olivares-Navarrete R, Hyzy SL, Hailthcock DA, et al. Coordinated regulation of mesenchymal stem cell differentiation on microstructured titanium surfaces by endogenous bone morphogenetic proteins[J]. *Bone*, 2015, 73: 208-216.
- [17] Fan J, Lee CS, Kim S, et al. Trb3 controls mesenchymal stem cell lineage fate and enhances bone regeneration by scaffold-mediated local gene delivery[J/OL]. *Biomaterials*, 2021, 264: 120445. DOI:10.1016/j.biomaterials.2020.120445.
- [18] Pan FY, Li ZM, Liu XW, et al. Effect of strontium ranelate on rabbits with steroid-induced osteonecrosis of femoral head through TGF-β1/BMP2 pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(3): 1000-1006.
- [19] Yuan S, Zhang C, Wang B. Neohesperidin promotes the proliferation and osteogenic differentiation of BMSCs via BMP2-Wnt/β-catenin pathway[J]. *Cell Cycle*, 2022, 21(2): 187-201.
- [20] Zhang P, Tao F, Li Q, et al. 5-Azacytidine and trichostatin A enhance the osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells isolated from steroid-induced avascular necrosis of the femoral head in rabbit[J]. *J Biosci*, 2019, 44(4): 87.
- [21] Arya PN, Saranya I, Selvamurugan N. Crosstalk between Wnt and bone morphogenetic protein signaling during osteogenic differentiation[J]. *World J Stem Cells*, 2024, 16(2): 102-113.
- [22] Wang W, Zhang H, Sandai D, et al. ATP-induced cell death: a novel hypothesis for osteoporosis[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1324213. DOI:10.3389/fcell.2023.1324213.
- [23] 龚高进, 黄海汛. 齐墩果酸调节Wnt/β-catenin信号通路减轻大鼠激素性股骨头坏死[J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28(27): 4373-4377.
- [24] Han L, Gong S, Wang R, et al. Knockdown of POSTN inhibits osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells from patients with steroid-induced osteonecrosis[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 606289. DOI:10.3389/fcell.2020.606289.
- [25] 谢映春, 涂小林. 体外激活骨细胞Notch信号对骨髓基质细胞成骨分化的影响[J]. *第三军医大学学报*, 2020, 42(9): 891-898.
- [26] He Y, Zou L. Notch-1 inhibition reduces proliferation and promotes osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(3): 1884-1890.
- [27] Pereira RM, Delany AM, Durant D, et al. Cortisol regulates the expression of Notch in osteoblasts[J]. *J Cell Biochem*, 2002, 85(2): 252-258.
- [28] 樊俊, 吴陈欢, 程中华. 解整合素金属蛋白酶10与激素性股骨头坏死患者骨髓间充质干细胞的增殖及成骨分化[J]. *中国组织工程研究*, 2023, 27(10): 1507-1513.
- [29] 杨信信. ERK5信号通路调控骨髓间充质干细胞成脂分化和成骨分化的机制研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2020.
- [30] Sirabella R, Secondo A, Pannaccione A, et al. ERK1/2, p38, and

- JNK regulate the expression and the activity of the three isoforms of the  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  exchanger, NCX1, NCX2, and NCX3, in neuronal PC12 cells[J]. *J Neurochem*, 2012, 122(5): 911–922.
- [31] Qin W, Shang Q, Shen G, et al. Restoring bone-fat equilibrium: baicalin's impact on P38 MAPK pathway for treating diabetic osteoporosis[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 175: 116571. DOI:10.1016/j.biopha.2024.116571.
- [32] 张雄卫. 川骨片基于MAPK通路对SANFH兔ERK1、ERK2及P38蛋白的干预实验研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2019.
- [33] Chen M, Luo D, Zhan J, et al. Fasudil enhanced differentiation of BMSCs in vivo and vitro, involvement of P38 signaling pathway[J/OL]. *ChemBiol Interact*, 2020, 317: 108944. DOI:10.1016/j.cbi.2020.108944.
- [34] Loh HY, Norman BP, Lai KS, et al. Post-transcriptional regulatory crosstalk between microRNAs and canonical TGF- $\beta$ /BMP signalling cascades on osteoblast lineage: a comprehensive review[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6423. DOI:10.3390/ijms24076423.
- [35] Xiang J, Fu HQ, Xu Z, et al. lnc RNA SNHG1 attenuates osteogenic differentiation via the miR-101/DKK1 axis in bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(5): 3715–3722.
- [36] Nappi F. Non-coding RNA-targeted therapy: a state-of-the-art review[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(7): 3630. DOI:10.3390/ijms25073630.
- [37] Xu P, Chang J, Ma G, et al. miR-145 inhibits the differentiation and proliferation of bone marrow stromal mesenchymal stem cells by GABARAPL1 in steroid-induced femoral head necrosis[J/OL]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2022, 23(1): 1020. DOI:10.1186/s12891-022-05928-z.
- [38] Fang SH, Chen L, Chen HH, et al. miR-15b ameliorates SONFH by targeting Smad 7 and inhibiting osteogenic differentiation of BMSCs[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(22): 9761–9771.
- [39] El-Derany MO, Abdel Hamid SG. Upregulation of miR-96-5p by bone marrow mesenchymal stem cells and their exosomes alleviate non-alcoholic steatohepatitis: Emphasis on caspase-2 signaling inhibition[J/OL]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 190: 114624. DOI:10.1016/j.bcp.2021.114624.
- [40] Li T, Li H, Li T, et al. microRNA expression profile of dexamethasone-induced human bone marrow-derived mesenchymal stem cells during osteogenic differentiation[J]. *J Cell Biochem*, 2014, 115(10): 1683–1691.
- [41] Cui Y, Huang T, Zhang Z, et al. The potential effect of BMSCs with miR-27a in improving steroid-induced osteonecrosis of the femoral head[J/OL]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 21051. DOI:10.1038/s41598-022-25407-8.
- [42] Xiang S, Li Z, Weng X. The role of lncRNA RP11-154D6 in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head through BMSC regulation[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(10): 18435–18445.
- [43] Fang B, Li Y, Chen C, et al. HuoXue Tong Luo capsule ameliorates osteonecrosis of femoral head through inhibiting lncRNA-Miat[J/OL]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 238: 111862. DOI:10.1016/j.jep.2019.111862.
- [44] Xu Y, Xin R, Sun H, et al. Long non-coding RNAs LOC100126784 and POM121L9P derived from bone marrow mesenchymal stem cells enhance osteogenic differentiation via the miR-503-5p/SORBS1 axis[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 723759. DOI:10.3389/fcell.2021.723759.
- [45] Huang XZ, Huang J, Li WZ, et al. lncRNA-MALAT1 promotes osteogenic differentiation through regulating ATF4 by sponging miR-214: Implication of steroid-induced avascular necrosis of the femoral head[J/OL]. *Steroids*, 2020, 154: 108533. DOI:10.1016/j.steroids.2019.108533.
- [46] Zhang F, Peng W, Wang T, et al. lnc Tmem235 promotes repair of early steroid-induced osteonecrosis of the femoral head by inhibiting hypoxia-induced apoptosis of BMSCs[J]. *Exp Mol Med*, 2022, 54(11): 1991–2006.
- [47] 姚源. circRNA\_1809通过miR-370-3p/Kitlg途径促进大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化的机制研究[D]. 新疆医科大学, 2022.
- [48] Kuang MJ, Xing F, Wang D, et al. CircUSP45 inhibited osteogenesis in glucocorticoid-induced osteonecrosis of femoral head by sponging miR-127-5p through PTEN/AKT signal pathway: experimental studies[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 509(1): 255–261.
- [49] 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.
- [50] Wang SH, Gou GH, Wu CC, et al. Increased COUP-TFII expression mediates the differentiation imbalance of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in femoral head osteonecrosis[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 9262430. DOI:10.1155/2019/9262430.
- [51] Zhao J, Chen A, Wang R, et al. Bmi-1 epigenetically orchestrates osteogenic and adipogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells to delay bone aging[J/OL]. *Adv Sci*, 2024, 11(46): e2404518. DOI:10.1002/adv.202404518.
- [52] Zhang XX, Liang X, Li SR, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells overexpressing HIF-1 $\alpha$  prevented the progression of glucocorticoid-induced avascular osteonecrosis of femoral heads in mice[J/OL]. *Cell Transplant*, 2022, 31: 9636897221082687. DOI:10.1177/09636897221082687.
- [53] 韩晓峰. 蓬松蛋白的DNA甲基化修饰调控骨髓间充质干细胞成骨分化的研究[D]. 上海:上海交通大学, 2019.
- [54] Hu X, Li B, Wu F, et al. GPX7 facilitates BMSCs osteoblastogenesis via ER stress and mTOR pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(22): 10454–10465.
- [55] Chen T, Wang H, Jiang C, et al. PKD1 alleviates oxidative stress-inhibited osteogenesis of rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells through TAZ activation[J]. *J Cell Biochem*, 2021, 122(11): 1715–1725.
- [56] Ma L, Feng X, Wang K, et al. Dexamethasone promotes mesenchymal stem cell apoptosis and inhibits osteogenesis by disrupting mitochondrial dynamics[J]. *FEBS Open Bio*, 2020, 10(2): 211–220.
- [57] Wang Y, Chen Y, Zhou T, et al. A novel multifunctional

- nanocomposite hydrogel orchestrates the macrophage reprogramming-osteogenesis crosstalk to boost bone defect repair[J/OL]. J Nanobiotechnology, 2024, 22(1): 702. DOI:10.1186/s12951-024-02996-2.
- [58] Fang J, Silva M, Lin R, et al. Artemisinin reverses glucocorticoid-induced injury in bone marrow-derived mesenchymal stem cells through regulation of ERK1/2-CREB signaling pathway[J/OL]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 5574932. DOI:10.1155/2021/5574932.
- [59] Qi M, Zhang L, Ma Y, et al. Autophagy maintains the function of bone marrow mesenchymal stem cells to prevent estrogen deficiency-induced osteoporosis[J]. Theranostics, 2017, 7(18): 4498-4516.
- [60] Ma Y, Qi M, An Y, et al. Autophagy controls mesenchymal stem cell properties and senescence during bone aging[J/OL]. Aging Cell, 2018, 17(1): e12709. DOI:10.1111/accel.12709.
- [61] Zhou M, Liu L, Xu Y, et al. Effects of osteoblast autophagy on glucocorticoid-induced femoral head necrosis[J]. Jt Dis Relat Surg, 2020, 31(3): 411-418.
- [62] 朱琛煜. SIRT1在运动促进BMSC自噬及成骨分化中的作用研究[D]. 上海:上海体育学院, 2023.
- [63] 毕煦昆, 郭成龙, 赵建栋, 等. 骨髓间充质干细胞来源外泌体及其相关信号通路在激素性股骨头坏死中作用的研究进展[J]. 中国生物工程杂志, 2022, 42(10): 70-79.
- [64] Huber J, Griffin MF, Longaker MT, et al. Exosomes: atool for bone tissue engineering [J]. Tissue Eng Part B Rev, 2022, 28(1): 101-113.
- [65] Maevskaia E, Guerrero J, Ghayor C, et al. Functionalization of ceramic scaffolds with exosomes from bone marrow mesenchymal stromal cells for bone tissue engineering[J/OL]. Int J Mol Sci, 2024, 25(7): 3826. DOI:10.3390/ijms25073826.
- [66] Fang S, He T, Jiang J, et al. Osteogenic effect of tsRNA-10277-loaded exosome derived from bone mesenchymal stem cells on steroid-induced osteonecrosis of the femoral head[J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14: 4579-4591.
- [67] 李泳峰. 骨髓间充质干细胞来源的外泌体对激素性股骨头坏死的成骨作用[D]. 福州:福建医科大学, 2019.
- [68] 申恩谱, 黄霸, 刘丹平, 等. 褪黑素预处理的骨髓间充质干细胞外泌体促进骨髓间充质干细胞成骨[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(30): 4800-4805.

(收稿日期: 2024 - 06 - 05)

(本文编辑: 张姝江、陈晓玲)

林志强, 李嘉欢, 张凯, 等. 骨髓间充质干细胞在激素性股骨头坏死发病机制中的研究进展[J/OL]. 中华关节外科杂志(电子版), 2025, 19(4): 464-471.

