

激素性股骨头坏死病理机制中细胞凋亡的研究进展

孙飞 彭昊

【摘要】 糖皮质激素的使用是非创伤性股骨头坏死的最常见原因。激素性股骨头坏死的细胞学基础实质是骨细胞的凋亡,因而研究糖皮质激素诱导骨细胞凋亡的机制意义重大。当前研究发现许多调控细胞凋亡的关键基因都是糖皮质激素的作用靶点,这些基因包括:糖皮质激素受体、 11β -羟类固醇脱氢酶-2、Bcl-2 家族、P53、Fas/FasL、GSK3 β 、Pyk2、STAT 家族、Caspase 家族、低氧诱导因子-1 α 、血红素加氧酶-1 等。另外内质网应激、一氧化氮、氧化应激、表观遗传修饰等也在激素性股骨头坏死细胞凋亡过程中发挥重要作用。糖皮质激素引起的股骨头坏死机制复杂,对激素诱导的骨细胞凋亡机制的深入研究,将为治疗和预防激素性股骨头坏死提供精准的靶点。

【关键词】 股骨头坏死;糖皮质激素;骨细胞;成骨细胞;细胞凋亡

激素性股骨头坏死(glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head, GIONFH)的主要病理组织病变是骨和成骨的细胞凋亡,其发病风险与激素的使用剂量和持续时间呈正相关^[1-2]。Kubo 等^[3]通过流行病学调查发现发生股骨头坏死首要相关因素是激素的使用(发病率为 51%)。Cooper 等^[4]发现近两年内全身性使用糖皮质激素是发生骨坏死的重要因素,其中 75.9% 的骨坏死发生在髋关节。Weinstein 等^[5]发现 30%~50% 长期使用激素的病人会出现骨质疏松症性骨折,9%~40% 出现股骨头坏死等骨骼系统并发症。Long 等^[6]在一项长期接受激素治疗的单中心研究中发现,股骨头坏死病人中 57.1% 出现孤立的股骨头坏死,42.9% 会有多个关节受累。Al-Omari 等^[7]和 Thompson 等^[8]报道髋关节炎病人单次髋关节糖皮质激素注射也会引起股骨头坏死。多国学者达成了 GIONFH 分类标准的共识^[9]:①病人应有糖皮质激素使用史或者 3 个月内使用泼尼松龙(> 2 g)或等效药物;②在使用糖皮质激素后 2 年内确诊骨坏死;③病人除糖皮质激素外不应有其他危险因素。

当前,GIONFH 的发病机制主要包括:脂质代谢紊乱、血管内皮损伤、凝血异常、骨内高压、骨细胞凋亡和基因多态性等^[1]。Eberhardt 等^[10]发现接受激素治疗的兔股骨头内 TUNEL 阳性骨和成骨细胞死亡比例占到检测区域的一半,而在对照组仅检测到少量 TUNEL 阳性细胞,这表明细胞凋亡是激素诱导股骨头坏死的早期事件。Weinstein^[11]发现 GIONFH 标本内有大量凋亡的骨细胞,而其他髋关节置换病人(如镰状细胞增多症和股骨颈骨折)则没有凋亡的骨细胞,他们认为 GIONFH 的细胞学基础实质是骨细胞的凋亡。由此可见骨细胞凋亡是 GIONFH 病程演变中的重要事件。研究骨

细胞凋亡发生机制及凋亡信号通路的调控,将为预防和治疗 GIONFH 提供重要的理论依据。在此本文将对 GIONFH 发病机制中细胞凋亡相关研究进展进行综述。

一、文献检索及筛选策略

本文以“股骨头坏死”“糖皮质激素”“成骨细胞”“骨细胞”“细胞凋亡”为中文关键词在中国知网、万方数据库中检索;以“osteonecrosis of femoral head”“glucocorticoid”“osteocyte”“osteoblast”“cell apoptosis”为英文关键词,在 PubMed、Web of Science 中进行检索。

文献纳入标准:糖皮质激素引起的股骨头坏死与细胞凋亡相关的文献。文献排除标准:①文献质量偏低或重复性研究;②无法获取全文或重复发表的文献;③非中英文文献;④ Meta 分析、学位论文、会议论文文献。本文共检索文献 778 篇(PubMed 检索 321 篇,Web of Science 289 篇;中国知网 101 篇,万方数据 67 篇),最终纳入 58 篇,其中中文文献 3 篇,英文文献 55 篇(图 1)。

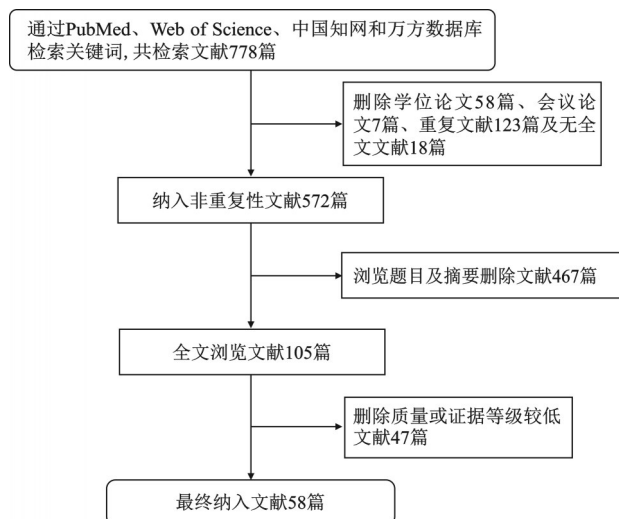


图1 文献筛选流程图

DOI:10.3969/j.issn.1674-8573.2022.01.020

基金项目:国家自然科学基金(81672154)

作者单位:武汉大学人民医院骨科,武汉 430000

通信作者:彭昊,E-mail:penghao8688@163.com

二、GIONFH 中细胞凋亡的相关基因

(一) 糖皮质激素受体

糖皮质激素受体 (Glucocorticoid receptor, GR) 是一种配体激活的转录因子。在不存在配体的情况下, GR 作为包含 Hsp90 分子伴侣复合物的一部分保留在细胞质中, 激素结合后被激活易位至细胞核, 调节携带特定 GR 结合序列的基因转录。Gu 等^[12]用地塞米松 (Dex) 处理骨细胞和成骨细胞后明显检测到 GR 的激活和核转位, GR 拮抗剂米非司酮 (RU486) 可明显抑制 Dex 诱导的骨细胞凋亡。Rauch 等^[13]发现激素的使用对 GR 基因功能丧失的转基因小鼠的骨形成速率、骨量和小梁厚度没有影响。GR 缺失会使成骨细胞对激素诱导的细胞凋亡、增殖和分化的抑制产生明显的抗性。以上研究表明, GR 在激素诱导的骨细胞凋亡中有重要的作用。

(二) 11 β -羟基类固醇脱氢酶-2

11 β -羟基类固醇脱氢酶 (11 β -HSD) 主要包括 11 β -HSD-1 和 11 β -HSD-2。11 β -HSD-1 将不活跃的 11-脱氢皮质酮转化为活性皮质酮, 而 11 β -HSD-2 则使皮质酮失活阻止糖皮质激素与 GR 的结合。天然与人工合成的糖皮质激素对 11 β -HSD-2 的反应性有所不同。Dex 中的 B 环 9 α 位被氟化, 既增强了药效又使 11 β 位闭塞, 从而使得 11 β -HSD-2 对 Dex 灭活作用减弱^[11]。Weinstein 等^[14]发现转基因小鼠成骨细胞中 11 β -HSD-2 的特异性过表达可以抑制激素诱导的细胞凋亡, 促进骨的形成、增加骨内脉管系统容量和改善骨强度。Wang 等^[15]在兔 GIONFH 模型检测到 11 β -HSD-1 蛋白的表达升高, 而 11 β -HSD-2 明显降低。Zhang 等^[16]发现过表达 11 β -HSD-2 可使 Dex 诱导的小鼠骨和成骨细胞凋亡率明显减少, Fas 和 Caspase-8 明显降低, 而用 siRNA 敲低 11 β -HSD-2 表达水平后, 细胞凋亡率、Fas 和 Caspase-8 表达水平明显增高。以上研究表明 11 β -HSD-2 可能是预防类固醇治疗病人发生股骨头坏死的重要靶标。

(三) Bcl-2 家族

Bcl-2 蛋白家族按功能主要分两大类, 一类包括 Bax、Bad、Bim 等, 主要通过 Caspase-9 的激活诱导细胞凋亡; 另一类包括 Bcl-2、Bcl-W、Bcl-xL 等, 通过抑制 Bax 亚家族蛋白, 阻止 Caspase 激活剂从线粒体中释放, 而抑制细胞凋亡。Li 等^[17]发现 Dex 明显抑制抗凋亡基因 Bcl-2 表达并促进促凋亡基因 Bax 的表达水平来诱导成骨细胞凋亡。Moriishi 等^[18]发现在 Bcl-xL 转基因小鼠中, 上调 Bcl-xL 后骨小梁的骨矿物质密度增加, 股骨小梁骨体积和皮质厚度增加, TUNEL 阳性成骨细胞数目明显减少。Tian 等^[19]发现, 兔 GIONFH 组 TUNEL 染色中骨小梁和骨髓中骨细胞凋亡比例明显增高, 免疫组化染色显示 Bcl-2 表达量明显降低, Caspase-3 明显增高。另外, Espina 等^[20]发现用 1 μ mol/L Dex 处理成骨细胞 48 h 时 Bim 的表达水平最高, 而 GC 受体拮抗剂可阻止 Dex 对 Bim 蛋白诱导表达, 特异性针对 Bim 或下游效应器 Bax 的短干扰 RNA (siRNA) 均可减少 Dex 诱导的成骨细胞凋亡, 表明 Bim 是成骨细胞凋亡中受到 GC 受体的转录调控的重要调节剂。

(四) P53 基因

正常的 P53 基因是细胞周期 G1 期 DNA 损伤点, 可通过上调 C-myc、Fas 抗原, 下调 Bcl-2 基因, 提高细胞内 Ca²⁺ 浓度, 诱发细胞凋亡。Zhen 等^[21]发现 Dex 诱导的成骨细胞凋亡与 GR-P53 调控的线粒体膜电位转换孔 (mPTP) 开放有关。Dex 诱导 P53 磷酸化易位至线粒体, 在线粒体中 P53 与 CyPD 形成复合物, 诱导 mPTP 开放, 使线粒体膜电位降低, 促进细胞色素 C 释放, 诱导细胞凋亡。而 siRNA 敲低 GR 或 P53 抑制剂则可抑制 Dex 诱导的 CyPD-P53 结合, 逆转 Dex 诱导的 MC3T3-E1 细胞凋亡。Li 等^[22]发现 Dex 可增强 P53 转录活性, 上调 P21、促凋亡基因 NOXA 和 PUMA, 诱导鼠成骨细胞凋亡和 G1 期阻滞, 而 siRNA-P53 则可逆转 Dex 诱导的细胞周期阻滞和凋亡。另外, Zhou 等^[23]发现 Dex 通过促进 USP14 的表达去除 P53 的泛素化而提高 P53 的稳定性, 诱导 MC3T3-E1 细胞凋亡, 而 P53 抑制剂 PTF-a 则可部分阻断细胞凋亡。

(五) Fas/FasL

Fas 是一种位于各种细胞表面的死亡受体, Fas 及其配体 FasL 的相互作用调节许多程序性细胞死亡介导的生理和病理过程。Kawakami 等^[24]发现人成骨细胞上表达 Fas, 可溶性 FasL 可以激活 Fas 诱导成骨细胞凋亡。Kogianni 等^[25]发现 Dex 不仅能上调骨细胞质膜上 Fas 蛋白, 诱导 Fas/FasL 死亡受体信号通路, 还能激活 ERK 和 Fas 的传递, 发挥协同作用, 诱导骨细胞凋亡。

(六) GSK3 β

GSK3 β 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 参与调控细胞内众多关键信号通路。GSK-3 β 在丝氨酸 9 (Ser-9) 和酪氨酸 216 (Tyr-216) 位点的磷酸化则分别代表 GSK3 β 的失活和激活。Yun 等^[26]发现 Dex 可以降低 Ser-9、升高 Tyr-216 处 GSK3 β 磷酸化水平来激活 GSK3 β 诱导成骨细胞的凋亡, 而 LiCl (GSK3 β 抑制剂) 的处理则可增加 GSK3 β Ser-9 逆转 Dex 诱导的细胞凋亡。Deng 等^[27]发现大鼠 GIONFH 的组织中 GSK3 β 增加, 而 GSK3 β Ser-9 的磷酸化水平明显降低。与大鼠 GIONFH 模型 GSK3 β Ser-9 变化趋势一致的是, GSK3 β Ser-9 在 Dex 处理的成骨细胞中表达水平也明显降低。而用 siRNA 敲低 GSK3 β 后, Bax 和 Caspase-3 降低, Bcl-2 和 β -catenin 表达量增加。以上研究表明 GSK3 β 的活性在激素处理的骨细胞的凋亡中发挥重要作用。

(七) Pyk2

Pyk2 是非受体酪氨酸激酶的粘附灶激酶家族的成员。Plotkin 等^[28]发现 Dex 在酪氨酸 402 位点磷酸化 Pyk2 而影响细胞存活, 敲低 Pyk2 则可减轻 Dex 诱导的细胞凋亡作用, 而过表达 Pyk2 后细胞凋亡又会重新出现。在表达 Pyk2 的激酶缺陷或磷酸化缺陷 (Y402F) 的骨细胞中, Dex 则不能够诱导细胞凋亡。Iuchi 等^[29]发现糖皮质激素还能诱导细胞内 Ca²⁺ 迅速升高而激活 Pyk2, Pyk2 激活继而导致 JNK (Pyk2 活化的下游靶点) 激活, 继而引起细胞凋亡。Ding 等^[30]发现在骨细胞 MLO-Y4 和成骨细胞 OB-6 细胞中, Dex 可以诱导激活 TAK1 引起的 Pyk2-JNK 磷酸化, 诱导骨细胞 MLO-Y4 和成骨

细胞 OB-6 凋亡。

(八) STAT 家族

STAT1 是 STAT 蛋白家族的成员之一,激活后可诱导细胞凋亡。Feng 等^[31]发现 Dex 可促进成骨细胞 P-STAT1 明显的核转位而增强其转录活性,用 siRNA 抑制 STAT1 可显著降低 Bax、cleaved-Caspase-9 和 cleaved-Caspase-3,降低 Dex 诱导的成骨细胞凋亡。Xu 等^[32]发现 GIONFH Ficat I-V 型病理组织中 STAT1、P-STAT1 和 Caspase-3 表达量也明显升高。Yan 等^[33]发现 Dex 处理的成骨细胞 P-STAT3/STAT3 的比例,cleaved-Caspase-3 和 cleaved-Caspase-9 表达量升高,而 P-STAT3 的抑制剂处理后,cleaved-Caspase-3、cleaved-Caspase-9 的表达量则显著降低,细胞凋亡率也明显减少。Lin 等^[34]发现氟达拉滨(STAT1 抑制剂)可以明显降低激素诱导的股骨头坏死模型中骨细胞空骨陷窝的比例,降低 P-STAT1、cleaved-Caspase-3 和 cleaved-Caspase-9 蛋白的表达水平。此外,Jin 等^[35]发现姜黄素可抑制 JAK1/2-STAT1 途径引起小鼠股骨头 M1 型巨噬细胞的浸润来防止炎症介导的骨细胞凋亡。

(九) Caspase 家族

胱天蛋白酶家族与细胞凋亡过程密切相关,在功能上可分为两大类,包括启动者(initiator)和效应者(effector)。一旦启动者(胱天蛋白酶 8、9 和 10)被激活,执行者(胱天蛋白酶 3、6 和 7)获得蛋白水解活性将作用于靶蛋白,不可逆转地启动细胞凋亡程序。Liu 等^[36]研究发现半胱天冬酶抑制剂(calbindin-D 28k)可以明显抑制 Caspase-3 活性,从而抑制 Dex 诱导的骨和成骨细胞的凋亡。此外,Yun 等^[26]发现胱天冬酶抑制剂 Z-VAD-fmk 可以防止 Dex 诱导的成骨细胞线粒体膜电位的降低而减少细胞凋亡,这表明 Dex 通过 Caspase 的活化诱导成骨细胞凋亡。Zhan 等^[37]研究发现 Dex 可抑制大鼠成骨细胞中磷酸化 AKT 表达水平,提高 cleaved-Caspase-3、cleaved-Caspase-9 表达水平,诱导细胞凋亡。Cui^[38]等发现红花多糖通过抑制 Caspase-3 介导的细胞凋亡来减轻 Dex 相关的骨坏死。龚瑜林等^[39]发现兔 GIONFH 组股骨头内 Caspase-9 表达明显增高,Caspase-9 阳性率和骨细胞凋亡率呈正相关,以上表明 Caspase 在 GIONFH 骨细胞凋亡中发挥重要作用。

(十) 低氧诱导因子-1 α

激素诱导的低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)活性下降可能在骨坏死中发挥作用。Xu 等^[40]发现 Dex 能降低 MC3T3-E1 中 HIF-1 α 和 PDK1 表达而抑制成骨功能,而过表达 HIF-1 α 则增加 PDK1 的表达,二氯乙酸盐(PDK1 的拮抗剂)可明显抑制 MC3T3-E1 细胞的成骨能力,这表明 Dex 通过 HIF-1 α 调控 PDK1 来影响成骨功能。赵振群等^[41]在兔 GIONFH 模型中发现,坏死区空骨陷窝率与骨细胞凋亡呈正相关,而 HIF-1 α 的阳性表达率和骨细胞凋亡呈负相关。Li 等^[42]也发现大鼠 GIONFH 模型中 HIF-1 α 表达量明显降低,而局部注射促红细胞生成素可以升高 HIF-1 α 控制的成骨和血管生成因子的表达,从而修复激素引起的股骨头坏死。Jing 等^[43]发现去铁胺能激活 HIF-1 α /VEGF 通路并促进 GIONFH 中的血管生成和骨修复。Xu 等^[44]发现 Dex 诱导鼠骨细胞 MLO-Y4 中 HIF-1 α

表达水平下调,从而减弱线粒体自噬的保护功能,而过表达 HIF-1 α 则提高细胞对缺氧环境的抵抗力。Weinstein 等^[45]发现接受泼尼松龙治疗的小鼠股骨头内 HIF-1 α 和 VEGF 表达水平明显降低,成骨细胞数量和骨形成减少,而破骨细胞增加,并且 HIF-1 α 和 VEGF 表达水平、骨血管分布和强度的降低先于骨量丢失和骨微结构恶化,从而导致股骨头容易塌陷。

(十一) 血红素加氧酶-1

血红素是一种诱导血红素加氧酶-1(HO-1)的物质,具有抗炎和抗氧化特性。Liang 等^[46]发现服用 Dex 病人股骨头坏死组织中 HO-1 mRNA 表达水平明显下调。Yamamoto 等^[47]研究发现血红素可以诱导小鼠骨细胞 MLO-Y4 中的 HO-1 表达。血红素可降低 Caspase-3 活性,减少糖皮质激素和缺氧引起的细胞凋亡,而 HO-1 抑制剂处理后 HO-1 表达水平降低、Caspase-3 活性明显增加,即 HO-1 抑制剂削弱了血红素的细胞保护作用。这意味着血红素细胞保护作用是由 HO-1 和 Caspase-3 介导的。

三、其他

(一) 内质网应激

内质网(ER)应激可通过 PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP 通路来介导细胞应对压力反应,PERK 介导的 eIF2 α 磷酸化可通过抑制生存蛋白和促进凋亡蛋白的合成而导致细胞死亡。Tao 等^[48]发现 Dex 可诱导 PERK 磷酸化而激活 PERK、诱导促凋亡蛋白 CHOP 的表达上调和抑制 Bcl-2 的表达而促进成骨细胞的凋亡。另外,Liu 等^[49]发现随着 Dex 的浓度增加,成骨细胞中 CHOP 和 ATF4 的表达逐渐增强,细胞凋亡比例增加。Yang 等^[50]发现 Dex 处理成骨细胞后,ER 应激的关键基因 GRP78、CHOP 和 eIF2 α 的磷酸化水平升高,表明 ER 应激参与 GC 诱导的成骨细胞的凋亡,而 4-苯基丁酸(ER 应激的抑制剂)可抑制 ER 应激,减少 GC 诱导的 MC3T3-E1 细胞凋亡。以上结果表明 Dex 可激活 ER 应激来促进成骨细胞凋亡。

(二) 一氧化氮

一氧化氮(NO)在骨细胞功能中起着核心介质作用。eNOS 和 iNOS 是体内 NO 产生的重要标志。Inkiewicz-Stepniak 等^[51]发现 Dex 可以使细胞毒性介质 NO 的异常产生过度积累从而产生细胞毒性,诱导成骨细胞凋亡。Calder 等^[52]发现 GIONFH 组中骨细胞和成骨细胞中 eNOS、iNOS、PARP 和 Caspase-3 的表达量明显高于骨关节炎组,可能原因是异常产生的 NO 对骨骼修复和重塑过程产生有害影响,从而导致大量的骨细胞和成骨细胞凋亡。

(三) 氧化应激

激素诱导的股骨头坏死可能由氧化损伤引起。Nie 等^[53]研究发现 Dex 可引起成骨细胞的线粒体跨膜电位的降低,细胞内 ROS 和 Ca²⁺水平的升高,ROS 抑制剂和钙螯合剂的使用明显降低了 Dex 诱导的成骨细胞凋亡率。Bai 等^[54]发现高剂量的 Dex 可引起成骨细胞内 ROS 增加,而 ROS 激活了细胞内 MAPK 信号途径,诱导磷酸化的 ASK1 和 P38 表达增加,引起成骨细胞凋亡,而 ROS 抑制剂 N-乙酰-L-半胱氨酸(NAC)则

可以逆转此效应。Peng 等^[55]研究发现 GIONFH 大鼠股骨头内骨细胞凋亡和空骨陷窝比例明显比对照组增多。Dex 处理后大鼠成骨细胞内 ROS 水平升高, 线粒体膜电位降低, 细胞凋亡比例增高, 而 NAC 处理则可恢复线粒体膜电位水平, 逆转 Dex 诱导的细胞凋亡。在激素诱导的兔骨坏死模型中, 抗氧化剂维生素 E 的使用可降低活性氧的产生, 明显降低骨坏死的发生率^[56]。Deng 等^[57]发现 Se@SiO₂ 纳米复合材料的使用可以诱导超氧化物歧化酶和谷胱甘肽的生成而降低 ROS 损伤, 从而预防甲泼尼龙引起的股骨头坏死。

(四) 表观遗传修饰

Zhao 等^[58]认为表观遗传修饰可能是激素引起的骨坏死的主要原因。TET 蛋白可以催化 5-甲基胞嘧啶 (5mC) 向 5-羟甲基胞嘧啶 (5hmC) 的转化, 然后改变 DNA 的表观遗传状态。Dex 使用后股骨头组织和 MLO-Y4 细胞中 TET3-5hmC 上调。他们还发现沉默 MLO-Y4 细胞中 TET3 的表达可降低 5hmC 富集水平, 从而消除 Dex 对 Akt 信号通路抑制, 逆转 Dex 诱导的细胞凋亡。同时, 在大鼠中局部进行 siRNA-TET3 髓内注射可消除激素诱导的骨细胞凋亡, 逆转激素对大鼠股骨头内骨微结构的不良影响, 因而表观遗传修饰可能是 GIONFH 新的潜在治疗靶标。

四、小结及展望

最近有不少学者从新的治疗措施 (脐带血间充质干细胞诱导细胞分化、富血小板血浆和外泌体治疗)、非编码 RNA、细胞自噬以及基因多态性等多方面对 GIONFH 进行了报道, 但是, 非常明确的是, 糖皮质激素对骨细胞和成骨细胞有直接的毒副作用, 其诱导骨细胞或成骨细胞凋亡是 GIONFH 病变中的重要细胞学基础 (见图 2)。

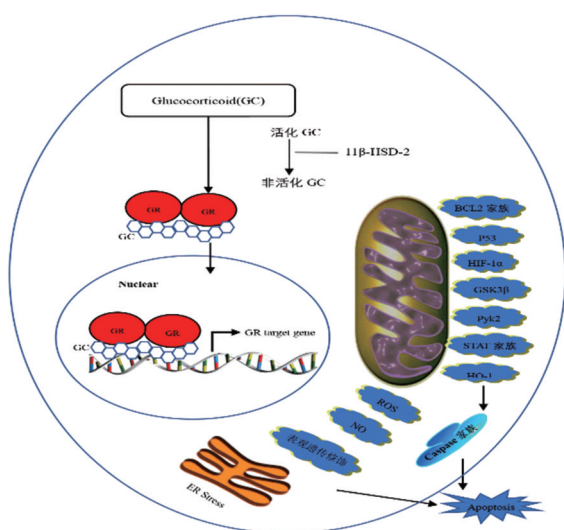


图 2 GC 诱导骨/成骨细胞凋亡的相关机制 (绘图作者 孙飞)

GIONFH 的多因素发病机制使得预测其发生非常困难, 但其发生率随着剂量和持续时间的增加而增加, 并且药效时间越长的药物副作用越明显。研究糖皮质激素激活和调控骨/成骨细胞凋亡信号通路的机制, 不仅有助于揭示疾病的发生发展进程, 有助于提前采取预防和干预措施以降低激素

的毒副作用, 还能为研发新的毒副作用更小的创新药物提供重要理论依据。

参 考 文 献

- [1] Chang C, Greenspan A, Gershwin ME. The pathogenesis, diagnosis and clinical manifestations of steroid-induced osteonecrosis [J]. J Autoimmun, 2020, 110: 102460.
- [2] 中华老年骨科与康复电子杂志编辑委员会. 股骨头坏死保髋治疗指南 (2016 版) [J]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2016, 2 (2): 65-70.
- [3] Kubo T, Ueshima K, Saito M, et al. Clinical and basic research on steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in Japan [J]. J Orthop Sci, 2016, 21(4): 407-413.
- [4] Cooper C, Steinbuch M, Stevenson R, et al. The epidemiology of osteonecrosis: findings from the GPRD and THIN databases in the UK [J]. Osteoporos Int, 2010, 21(4): 569-577.
- [5] Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2012, 41(3): 595-611.
- [6] Long Y, Zhang S, Zhao J, et al. Risk of osteonecrosis in systemic lupus erythematosus: an 11-year Chinese single-center cohort study [J]. Lupus, 2021, 30(9): 1459-1468.
- [7] Al-Omari AA, Aleshawi AJ, Marei OA, et al. Avascular necrosis of the femoral head after single steroid intra-articular injection [J]. Eur J Orthop Surg Traumatol, 2020, 30(2): 193-197.
- [8] Thompson AR, Ensrud ER. Rapid onset of femoral head osteonecrosis after a single intra-articular hip joint injection of corticosteroid [J]. Am J Phys Med Rehabil, 2020, 99(4): e54-e55.
- [9] Yoon BH, Jones LC, Chen CH, et al. Etiologic classification criteria of ARCO on femoral head osteonecrosis part 1: glucocorticoid-associated osteonecrosis [J]. J Arthroplasty, 2019, 34(1): 163-168. e1.
- [10] Eberhardt AW, Yeager-Jones A, Blair HC. Regional trabecular bone matrix degeneration and osteocyte death in femora of glucocorticoid-treated rabbits [J]. Endocrinology, 2001, 142(3): 1333-1340.
- [11] Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteonecrosis [J]. Endocrine, 2012, 41(2): 183-190.
- [12] Gu G, Hentunen TA, Nars M, et al. Estrogen protects primary osteocytes against glucocorticoid-induced apoptosis [J]. Apoptosis, 2005, 10(3): 583-595.
- [13] Rauch A, Seitz S, Baschant U, et al. Glucocorticoids suppress bone formation by attenuating osteoblast differentiation via the monomeric glucocorticoid receptor [J]. Cell Metab, 2010, 11(6): 517-531.
- [14] Weinstein RS, Wan C, Liu Q, et al. Endogenous glucocorticoids decrease skeletal angiogenesis, vascularity, hydration, and strength in aged mice [J]. Aging Cell, 2010, 9(2): 147-161.
- [15] Wang L, Luo DK, Pan ZY. Expression of 11β-HSD in steroid-induced avascular necrosis of the femoral head [J]. Mol Med Rep, 2013, 7(5): 1482-1486.
- [16] Zhang H, Zhou F, Pan Z, et al. 11β-hydroxysteroid dehydrogenase-2 decreases the apoptosis of MC3T3/MLO-Y4 cells induced by glucocorticoids [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 490(4): 1399-1406.
- [17] Li S, Jiang H, Gu X. Echinacoside suppresses dexamethasone-induced growth inhibition and apoptosis in osteoblastic MC3T3-E1 cells [J]. Exp Ther Med, 2018, 16(2): 643-648.
- [18] Moriishi T, Fukuyama R, Miyazaki T, et al. Overexpression of

- BCLXL in osteoblasts inhibits osteoblast apoptosis and increases bone volume and strength [J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 31(7): 1366-1380.
- [19] Tian L, Dang XQ, Wang CS, et al. Effects of sodium ferulate on preventing steroid-induced femoral head osteonecrosis in rabbits [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2013, 14(5): 426-437.
- [20] Espina B, Liang M, Russell RG, et al. Regulation of bim in glucocorticoid-mediated osteoblast apoptosis [J]. *J Cell Physiol*, 2008, 215(2): 488-496.
- [21] Zhen YF, Wang GD, Zhu LQ, et al. P53 dependent mitochondrial permeability transition pore opening is required for dexamethasone-induced death of osteoblasts [J]. *J Cell Physiol*, 2014, 229(10): 1475-1483.
- [22] Li H, Qian W, Weng X, et al. Glucocorticoid receptor and sequential P53 activation by dexamethasone mediates apoptosis and cell cycle arrest of osteoblastic MC3T3-E1 cells [J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e37030.
- [23] Zhou P, Xia D, Wang Y, et al. Matrine derivate MASM protects murine MC3T3-E1 osteoblastic cells against dexamethasone-induced apoptosis via the regulation of USP14/p53 [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 3720-3728.
- [24] Kawakami A, Eguchi K, Matsuoka N, et al. Fas and Fas ligand interaction is necessary for human osteoblast apoptosis [J]. *J Bone Miner Res*, 1997, 12(10): 1637-1646.
- [25] Kogianni G, Mann V, Ebetino F, et al. Fas/CD95 is associated with glucocorticoid-induced osteocyte apoptosis [J]. *Life Sciences*, 2004, 75(24): 2879-2895.
- [26] Yun SI, Yoon HY, Jeong SY, et al. Glucocorticoid induces apoptosis of osteoblast cells through the activation of glycogen synthase kinase 3beta [J]. *J Bone Miner Metab*, 2009, 27(2): 140-148.
- [27] Deng S, Nie ZG, Peng PJ, et al. Decrease of GSK3beta Ser-9 phosphorylation induced osteoblast apoptosis in rat osteoarthritis model [J]. *Curr Med Sci*, 2019, 39(1): 75-80.
- [28] Plotkin LI, Manolagas SC, Bellido T. Glucocorticoids induce osteocyte apoptosis by blocking focal adhesion kinase-mediated survival. Evidence for inside-out signaling leading to anoikis [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(33): 24120-24130.
- [29] Iuchi T, Akaike M, Mitsui T, et al. Glucocorticoid excess induces superoxide production in vascular endothelial cells and elicits vascular endothelial dysfunction [J]. *Circ Res*, 2003, 92(1): 81-87.
- [30] Ding H, Wang T, Xu D, et al. Dexamethasone-induced apoptosis of osteocytic and osteoblastic cells is mediated by TAK1 activation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 460(2): 157-163.
- [31] Feng Z, Zheng W, Tang Q, et al. Fludarabine inhibits STAT1-mediated up-regulation of caspase-3 expression in dexamethasone-induced osteoblasts apoptosis and slows the progression of steroid-induced avascular necrosis of the femoral head in rats [J]. *Apoptosis*, 2017, 22(8): 1001-1012.
- [32] Xu X, Wen H, Hu Y, et al. STAT1-caspase 3 pathway in the apoptotic process associated with steroid-induced necrosis of the femoral head [J]. *J Mol Histol*, 2014, 45(4): 473-485.
- [33] 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.
- [34] Lin J, Qi W, Chen K, et al. Downregulating STAT1/caspase-3 signaling with fludarabine to alleviate progression in a rat model of steroid-induced avascular necrosis of the femoral head [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2019, 33(4): e22265.
- [35] 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.
- [36] Liu Y, Porta A, Peng X, et al. Prevention of glucocorticoid-induced apoptosis in osteocytes and osteoblasts by calbindin-D28k [J]. *J Bone Miner Res*, 2004, 19(3): 479-490.
- [37] 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.
- [38] Cui D, Zhao D, Wang B, et al. Safflower (*Carthamus tinctorius* L.) polysaccharide attenuates cellular apoptosis in steroid-induced avascular necrosis of femoral head by targeting caspase-3-dependent signaling pathway [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 116: 106-112.
- [39] 龚瑜林, 王玉鑫, 赵振群. 细胞色素C与Caspase-9在激素性股骨头缺血坏死中的作用 [J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22(16): 2526-2531.
- [40] Xu WN, Zheng HL, Yang RZ, et al. HIF-1alpha regulates glucocorticoid-induced osteoporosis through PDK1/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 922.
- [41] 赵振群, 张志峰, 刘万林. 激素性股骨头坏死过程中低氧诱导因子1α与骨细胞凋亡 [J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(51): 8201-8207.
- [42] Li D, Hu Q, Tan G, et al. Erythropoietin enhances bone repair effects via the hypoxia-inducible factor signal pathway in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head [J]. *Am J Med Sci*, 2018, 355(6): 597-606.
- [43] Jing X, Du T, Yang X, et al. Desferoxamine protects against glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head via activating HIF-1alpha expression [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(12): 9864-9875.
- [44] Xu K, Lu C, Ren X, et al. Overexpression of HIF-1alpha enhances the protective effect of mitophagy on steroid-induced osteocytes apoptosis [J]. *Environ Toxicol*, 2021, 36(11): 2123-2137.
- [45] Weinstein RS, Hogan EA, Borrelli MJ, et al. The Pathophysiological sequence of glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head in male mice [J]. *Endocrinology*, 2017, 158(11): 3817-3831.
- [46] 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.
- [47] Yamamoto H, Saito M, Goto T, et al. Heme oxygenase-1 prevents glucocorticoid and hypoxia-induced apoptosis and necrosis of osteocyte-like cells [J]. *Med Mol Morphol*, 2019, 52(3): 173-180.
- [48] 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.
- [49] Liu W, Zhao Z, Na Y, et al. Dexamethasone-induced production of reactive oxygen species promotes apoptosis via endoplasmic reticulum stress and autophagy in MC3T3-E1 cells [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(4): 2028-2036.
- [50] Yang J, Wu Q, Lv J, et al. 4-Phenyl butyric acid prevents glucocorticoid-induced osteoblast apoptosis by attenuating endoplasmic reticulum stress [J]. *J Bone Miner Metab*, 2017, 35(4): 366-374.
- [51] Inkielewicz-Stepniak I, Radomski MW, Wozniak M. Fisetin prevents fluoride- and dexamethasone-induced oxidative damage in

- osteoblast and hippocampal cells[J]. Food Chem Toxicol, 2012, 50 (3-4): 583-589.
- [52] Calder JD, Buttery L, Revell PA, et al. Apoptosis—a significant cause of bone cell death in osteonecrosis of the femoral head[J]. J Bone Joint Surg Br, 2004, 86(8): 1209-1213.
- [53] Nie Z, Deng S, Zhang L, et al. Crocin protects against dexamethasone-induced osteoblast apoptosis by inhibiting the ROS/Ca²⁺-mediated mitochondrial pathway[J]. Mol Med Rep, 2019, 20(1): 401-408.
- [54] Bai SC, Xu Q, Li H, et al. NADPH oxidase isoforms are involved in glucocorticoid-induced preosteoblast apoptosis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 9192413.
- [55] 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.
- [56] Kuribayashi M, Fujioka M, Takahashi KA, et al. Vitamin E prevents steroid-induced osteonecrosis in rabbits[J]. Acta Orthop, 2010, 81(1): 154-160.
- [57] Deng G, Dai C, Chen J, et al. Porous Se@SiO₂ nanocomposites protect the femoral head from methylprednisolone-induced osteonecrosis[J]. Int J Nanomedicine, 2018, 13: 1809-1818.
- [58] 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.

(收稿日期: 2021-03-13)

(本文编辑: 龚哲妮)

引用格式

孙飞, 彭昊. 激素性股骨头坏死病理机制中细胞凋亡的研究进展[J]. 骨科, 2022, 13(1): 86-91. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8573.2022.01.020.