

老年骨质疏松症全髋关节置换后假体无菌性松动的药物防治研究

何 浓,张永胜,熊福生,陈 泽

(川北医学院附属遂宁市中医院骨科,四川 遂宁 629000)

摘要:全髋关节置换术是晚期及重度髋关节疾病的有效治疗方法。当前,由于生物材料自身缺陷和人体生物力学等因素影响,并不能保证所有患者术后可以终身正常使用,而髋关节假体无菌性松动则是全髋关节置换术后常见的晚期并发症。老龄化不可避免的会导致骨质疏松,进一步加速假体的松动。本文主要对老年骨质疏松症全髋关节置换后假体无菌性松动的潜在药物防治进展做一综述,以期后续临床研究提供参考。

关键词:老年骨质疏松症;全髋关节置换;假体无菌性松动

中图分类号:R87.4

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.12.018

文章编号:1006-1959(2022)12-0077-05

Study on Drug Prevention and Treatment of Aseptic Loosening of Prosthesis After Total Hip Arthroplasty in Senile Osteoporosis

HE Nong,ZHANG Yong-sheng,XIONG Fu-sheng,CHEN Ze

(Department of Orthopedics,Suining Municipal Hospital of TCM Affiliated to North Sichuan Medical College,
Suining 629000,Sichuan,China)

Abstract:Total hip arthroplasty is an effective treatment for advanced and severe hip diseases. At present, due to the defects of biological materials and human biomechanics and other factors, it cannot ensure that all patients can be used normally for life after surgery, and aseptic loosening of hip prosthesis is a common late complication after total hip arthroplasty. Aging inevitably leads to osteoporosis and further accelerates prosthesis loosening. This article mainly reviews the potential drug prevention and treatment progress of aseptic loosening of prosthesis after total hip arthroplasty in elderly osteoporosis, in order to provide reference for subsequent clinical research.

Key words:Senile osteoporosis;Hip arthroplasty;Aseptic loosening of prosthesis

调查显示,目前我国 65 岁以上人口达 1.7 亿(约占总人口 12%)^[1]。随着人口老龄化的加重,老年骨质疏松症患者所占比例将逐渐增大,年龄越大患骨质疏松症可能性越高。流行病学结果显示^[2],50 岁以上的人群骨质疏松症患病率为 19.2%,而 65 岁及以上人群患病率则达到了 32.0%。老年骨质疏松症患者易发生髋部骨折,其发生率与年龄呈正相关。对于老年骨质疏松症患者来说,髋部骨折后行人工髋关节置换是目前最好的选择。有文献估计了全世界每年髋部骨折数量 1990 年为 160 万例,2050 年则可能增加至 626 万^[3]。我国髋关节置换术的数量从 2011 年的 17 万例增长到 2019 年的 58 万例,年增长率约为 16.7%^[4],人工髋关节翻修的数量也随之增多。有关人工髋关节翻修术病因分析的研究中指出^[5],无菌性松动占全部翻修病例总数的 61%。本文将对老年骨质疏松症全髋关节置换后的假体无菌性松动的药物防治进展作一综述,期望为后续临床研究提供参考。

1 假体无菌性松动早期诊断

1.1 临床表现 假体早期发生无菌性松动时,主要表现为内旋或外旋疼痛,大转子或纵轴叩击痛,或负重时出现疼痛,疼痛程度与负重呈正相关。在早期诊断时,临床表现特异性不强,因此出现相应症状时应注意髋部疾病的鉴别诊断,并需要进一步结合影像学诊断及实验室检查。

1.2 影像学诊断 在假体松动早期,X 线片特异性不高,故在早期诊断时采用其他影像学检查可能更佳。既往使用 CT 诊断假体无菌性松动显示,假体周围会产生伪影,影响诊断的正确率。但是近年来有研究表明使用金属伪影减少软件(MARs)可以减少宝石能谱成像双能 CT 假体周围伪影^[6],对诊断结果的影响明显减小,大大提高诊断的正确性。MRI 对于软组织的分辨率较好,有研究将 MRI 成像技术用于假体松动的评估,当假体松动时,T₁WI 像上软组织表现为等信号,T₂WI 与 STIR 表现为高信号^[7]。但是对于髋臼假体的松动,MRI 检查并不明确,还需更多的研究,如进一步改进成像技术以消除伪影,从而提高 MRI 检查的敏感度与准确度。近年来研究较热门的主要是骨显像技术,假体松动 SPECT 骨显像的表现主要是着力点(大小转子、假体末端等)或假体周围可见局灶性放射性高摄取^[8]。三相同位素骨扫描能够很好的鉴别假体无菌性松动和假体周围感染^[9-11],骨显像技术在诊断假体早期无菌性松动时虽具有优

基金项目:白求恩·石药骨质疏松科研基金项目(编号:G-X-2020-1107-6)

作者简介:何浓(1993.9-),男,四川西充人,硕士研究生,住院医师,主要从事骨与关节损伤、骨质疏松方向的研究

通讯作者:陈泽(1969.10-),男,四川遂宁人,硕士,主任医师,硕士生导师,主要从事骨与关节损伤、脊柱疾病、骨质疏松方向的研究

势,但是其检测费用昂贵并具有较高放射性,因此当前该检查方式并不是临床首选。

1.3 实验室指标 临床上早期诊断假体松动主要是从两个方面检测,一是骨更新标志物,主要有脱氧吡啶、吡啶啉、I型胶原N端肽、I型胶原C端肽和抗酒石酸酸性磷酸酶5b等^[12]。二是假体松动过程会激发无菌性炎症反应,生成的炎症因子如超敏CRP、IL-1 β 、IL-6及TNF- α 等,但炎症因子特异性较差,需排除其他感染因素。通过对骨更新标志物以及炎症因子的检测,可以为早期人工关节假体无菌性松动提供相应的证据。

2 药物

近年来关于髋关节术后假体无菌性松动机制的研究越来越多,主要的研究理论有磨损微粒诱导骨溶解、应力遮挡、微动、高流体压力、内毒素以及个体差异。对于老年骨质疏松症而言,其本身骨质基础条件相对于其他患者更差,其发生假体无菌性松动的风险远高于其他人群。针对老年骨质疏松症假体无菌性松动的发病机制,其防治主要是从假体材料的选择、假体固定类型、手术方式以及药物几个方面进行,下面将介绍具有潜在防治作用的药物。

2.1 双磷酸盐类 双磷酸盐作为破骨细胞抑制剂,在骨质疏松症中应用十分普遍,目前常用的双磷酸盐类药物主要有依班膦酸、阿仑膦酸盐及唑来膦酸等。其治疗骨质疏松症的机制主要是通过紧密粘附于骨表面,并抑制破骨细胞中形成细胞骨架所需的法尼基焦磷酸合酶来抑制骨转换,防止骨丢失并保持骨骼结构^[13]。在应用于预防假体无菌性松动时,一些动物研究证实双磷酸盐能够抑制磨损颗粒诱导的骨溶解,从而减少骨量丢失,显著增加骨折处骨量,促进局部骨质的强度恢复^[14]。多项临床研究也证实双磷酸盐可以明显增高髋部骨密度,减少假体周围骨吸收,从而降低假体周围骨丢失,可用于预防假体松动^[15-17]。有研究运用复方制剂如阿仑膦酸钠维D₃,患者服药更加方便,提高了患者依从性,并且结果显示复方制剂效果优于单用双磷酸盐^[18]。双磷酸盐临床应用时间较长,安全性高,副作用少,因此临床将其作为预防老年骨质疏松症髋关节置换术后假体无菌性松动的潜在防治药物之一。

2.2 降钙素 降钙素是由甲状旁腺细胞分泌的一种多肽类物质。作为钙调节剂,能够抑制破骨细胞活性,降低破骨细胞数目,并且可以增加骨量,指南明确推荐用于治疗骨质疏松^[19]。近年来有不少研究将其作为假体松动的预防药物,其中鲑鱼降钙素生物活性高,作用强且持久,被视为理想药物。冷屹等^[20]研究发现,鲑鱼降钙素可影响骨溶解因子(RANK/RANKL/OPG等)mRNA的表达,阻止巨噬细胞转化

为破骨细胞。贾丙申等^[21]也发现鲑鱼降钙素联合当归续断汤可有效改善骨密度和骨代谢、抑制炎症反应。同时,降钙素具有较强镇痛作用,可用于术后止痛^[22]。在药物安全性方面,有研究发现当鲑鱼降钙素连续使用时间大于6个月时,有轻微增加患恶性肿瘤风险,但不能明确肯定二者之间的关系^[23]。鉴于此,建议鲑鱼降钙素连续使用时间应小于3个月^[24]。降钙素不仅可促进骨形成,抑制无菌性松动时的炎症反应,还具有止痛效果,其可作为防治老年骨质疏松症髋关节置换术后假体无菌性松动的潜在防治药物之一。

2.3 雷奈酸锶 雷奈酸锶作为合成锶盐,其能够促进骨形成,抑制骨溶解,提高骨密度,改善骨微结构,被批准用于治疗骨质疏松症^[19]。雷奈酸锶作为唯一双重作用的药物,其可作用于OPG来抑制破骨细胞的增殖及破骨细胞活性,因此研究人员已将雷奈酸锶用于假体无菌性松动的预防。动物实验表明,在磨损颗粒介导的野生型小鼠骨溶解模型中,雷奈酸锶可以促进骨形成并抑制骨吸收,下调硬化蛋白水平,提高OPG/RANKL的蛋白质比率,增强抑制经典Wnt通路^[25],并且雷奈酸锶以剂量依赖性方式抑制磨损颗粒相关的骨溶解^[26]。Geng T等^[27]比较了雷奈酸锶与阿仑膦酸钠的作用,结果显示二者均能促进去卵巢磨损颗粒介导的小鼠骨溶解模型的骨形成和骨吸收,抑制肿瘤坏死因子和IL-1的生成,且雷奈酸锶作用优于阿仑膦酸钠。雷奈酸锶安全性较好,但是具有静脉血栓病史以及药物过敏史的患者应慎用。雷奈酸锶作为潜在有效预防药物,期待更多的研究来明确其用于防治假体无菌性松动的药物剂量及安全性。

2.4 迪诺塞麦 迪诺塞麦作为一种特异性RANKL的完全人源化单克隆抗体,可以抑制RANKL与其受体RANK的结合,抑制破骨细胞活性及骨吸收,从而增加骨量并改善骨结构,因此被用于治疗骨质疏松^[19]。众所周知,假体周围骨吸收与假体无菌性松动密切相关,并且有研究发现迪诺塞麦可有效预防非骨水泥全髋关节置换术后早期假体周围骨质流失^[28]。迪诺塞麦是可用于预防假体无菌性松动的潜在有效药物之一,但还需要更多的临床试验来验证其安全性及可靠性。

2.5 他汀类药物 他汀类药物在临床中被用于高胆固醇的治疗,近年来有许多研究发现他汀类药物可以促进骨再生。有调查显示,LDL-C水平与BMD之间存在负因果关系,他汀类药物的LDL-C降低作用会增加BMD,表明其对骨骼有保护作用^[29]。实验研究证实阿托伐他汀可以通过调节Sirt1-Runx2轴来增加老年小鼠骨量和促进成骨^[30]。Jwa CS等^[31]研究

表明辛伐他汀可抑制 $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ 磷酸化、 $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ 降解和 $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ 激酶活性,从而抑制破骨细胞前体细胞 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 活性,通过影响 OPG/RANKL/RANK 信号通路,进而阻止破骨细胞的形成。Zhang Z 等^[32]的研究发现,匹伐他汀可抑制白细胞介素 (IL)- 1β 、 IL-6 和 $\text{TNF-}\alpha$ 的 mRNA 和蛋白质表达,表明他汀类药物可通过抑制 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 信号通路,从而预防假体无菌性松动。Zhang X 等^[33]研究表明,对于高胆固醇血症患者,连续使用 1 年的辛伐他汀可有效预防全髋关节置换术后假体周围骨质流失。他汀类药物作为假体无菌性松动的有效防治药物,还需在预防假体松动的剂量及给药方式方面研究更多。

2.6 炎症抑制剂 在假体松动过程中巨噬细胞的参与刺激产生了大量的炎症因子,而炎症反应在假体无菌性松动过程中起着重要作用,因而抑制炎症反应是预防假体无菌性松动的重要一环。普通的炎症抑制药物(如糖皮质激素)无特异性,长期使用会产生明显副作用。近年来有不少研究者就如何减轻糖皮质激素的副作用而不断努力,Alotaibi HF 团队使用钛纳米颗粒作为种植体表面的模型,并使用逐层沉积技术开发了一种含有地塞米松(DEX)的涂层,该涂层可持续释放数月,释放的 DEX 在减少单核细胞和巨噬细胞产生的炎症标志物($\text{TNF-}\alpha$ 和 IL-6)方面的效率与相同浓度的纯药物相似,对这些细胞的活力和形态没有负面影响^[34]。Rivera MC 等^[35]开发并研究了抗炎药物洗脱的 TiO_2 表面,该表面通过将地塞米松与羧基官能化的 TiO_2 颗粒共轭而获得,其研究结果显示 TiO_2 表面可稳定均匀释放地塞米松并维持有效抗炎浓度,为髋关节假体无菌性松动的预防提供了更多可能。但是以上两种新剂型还未有相关人体实验的研究报道,临床前景还需进一步观察。长期使用全身炎症抑制剂其副作用需被认真考虑,且是否能达到有效浓度还需进一步的实验。

2.7 其他 甲状旁腺激素如特立帕肽能促进成骨细胞功能,增加骨密度,加强假体周围骨整合^[16],是治疗骨质疏松药物,理论上可以用于预防假体无菌性松动,也有研究证实唑来膦酸与特立帕肽联合应用能更有效地防治假体无菌性松动,但是这种组合的安全性和长期应用的可行性还没有得到保证,临床应用还需要进一步的实验。中药复合制剂(仙灵骨葆胶囊)可调节骨代谢水平,改善骨密度,人体耐受性好,可作为潜在防治假体松动的药物^[36,37]。然而中药作为有机复合体,其物质成分复杂,在用于预防假体无菌性松动方向面临的挑战复杂且多样。肠道微生物作为骨生理学中的一个重要因素日益受到重视,有研究发现当假体发生无菌性松动时局部产生的炎症会影响肠道微生物生长^[38]。研究显示^[39],益生

菌治疗可抑制肿瘤坏死因子、 IL-6 和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的产生,表明适量益生菌可调节免疫状态,抑制磨损颗粒诱导的体内骨溶解。益生菌可能代表一种潜在的预防假体无菌性松动的有效治疗药物。Toll 样受体信号通路在无菌性松动中也具有关键作用,有研究发现抑制髓细胞分化因子 88(MyD88),影响 Toll 样受体信号通路,可减少体外破骨细胞生成和体内钴和铬(CoCr-Ps)诱导的骨溶解^[40],MyD88 是治疗磨损颗粒诱导的骨溶解的潜在靶点。在假体松动过程中会产生炎症反应,并且促进假体周围趋化因子、细胞因子等的释放,使得假体局部处于慢性无菌性炎症环境,从而使破骨细胞活化增强,导致骨溶解与松动。有研究发现趋化因子 C-motif-ligand-1(XCL1)可促进破骨细胞生成和破骨细胞骨吸收活性,促进炎症和破骨细胞因子(IL-6 、 IL-8)和 RANKL 在人类分化的成骨细胞中的表达。而使用中和抗体阻断 XCL1,则可显著减少磨损颗粒诱导的骨吸收及成骨细胞数量^[41]。因此调控趋化因子相关通路可作为潜在防治假体无菌性松动的思路之一。自噬机制的提出为假体松动的防治提供另外一种思路,自噬在成骨过程中的关键在于其参与成骨细胞分化和矿化,自噬体在细胞外具有钙转运作用^[42]。有研究表明硅酸二钙纳米颗粒通过激活 mTOR/ULK1,诱导自噬,随后触发 WNT/ β -catenin 通路以促进成骨细胞的分化和生物矿化,从而达到预防假体松动的作用^[43]。

3 总结

抗骨质疏松药物(如双磷酸盐、降钙素等)目前作为预防假体松动的主力军,对于假体松动的防治显示出了良好的效果;炎症抑制剂作为防治假体松动的潜在药物,目前证据表面局部使用时获益较全身使用高。中药复方制剂在防治假体松动也有一定效果,但需进一步明确其作用机制。其他药物(如肠道微生物、Toll 样受体、趋化因子等)均作为相关治疗通路的潜在药物,具有进一步研究的价值。自噬是免疫细胞激活、极化和破骨细胞分化的必要过程,通过骨免疫系统来预防假体松动,具有很好的研究前景。

综上所述,目前可用于防治老年骨质疏松症全髋关节置换后假体无菌性松动的潜在药物众多,但是暂无相关药物被正式批准用于防治该病,因此还需进一步探索,以期早日解决该问题,减少患者痛苦。

参考文献:

- [1]中华人民共和国国家统计局.中国统计年鉴[M].北京:中国统计出版,2020.
- [2]国家卫生健康委员会.国家卫生健康委员会 2018 年 10 月

- 19 日媒体沟通会文字实录[EB/OL].<http://www.nhc.gov.cn/wjw/xwdt/201810/d816a5c72f6b45e399a1e7214642cd47.shtml>, 2018-10-19/2021-11-10.
- [3] Liu J, Curtis EM, Cooper C, et al. State of the art in osteoporosis risk assessment and treatment [J]. *J Endocrinol Invest*, 2019, 42(10):1149-1164.
- [4] 边焱焱, 程开源, 常晓, 等. 2011 至 2019 年中国人工髋膝关节置换手术量的初步统计与分析 [J]. *中华骨科杂志*, 2020, (21): 1453-1460.
- [5] 顾建明, 冯啸, 周一新. 1422 例人工髋关节翻修术病因分析 [J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2021, 14(4):267-271.
- [6] Dunet V, Bernasconi M, Hajdu SD, et al. Impact of metal artifact reduction software on image quality of gemstone spectral imaging dual-energy cerebral CT angiography after intracranial aneurysm clipping [J]. *Neuroradiology*, 2017, 59(9):845-852.
- [7] 唐专科, 柯宝毅, 肖念苏, 等. X 线、CT 及 MRI 对髋关节置换术后并发症诊断的临床价值 [J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2021, (2):147-148, 158.
- [8] 王晨华, 刘勇, 李燕, 等. 骨显像对关节置换术后假体无菌性松动与假体周围感染的诊断价值 [J]. *医学影像学杂志*, 2019, (5):836-839.
- [9] Pinski JM, Chen AF, Estok DM, et al. Nuclear Medicine Scans in Total Joint Replacement [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2021, 103(4):359-372.
- [10] 张灵, 刘志宏, 何川, 等. 髋关节置换术后中长期随访无症状患者^{99m}Tc 三相同位素骨扫描结果分析 [J]. *生物骨科材料与临床研究*, 2018(1):30-34, 37.
- [11] 李原, 李虎, 王茜, 等. 三时相骨显像诊断人工关节假体周围感染 [J]. *中国医学影像技术*, 2020(10):1527-1532.
- [12] 梁鹏, 牛舜. 人工关节置换术后假体无菌性松动的早期诊断 [J]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2019(1):99-104.
- [13] Tella SH, Gallagher JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2014, 142:155-170.
- [14] Hu B, Wu H, Shi Z, et al. Effects of sequential treatment with intermittent parathyroid hormone and zoledronic acid on particle-induced implant loosening: Evidence from a rat model [J]. *J Orthop Res*, 2019, 37(7):1489-1497.
- [15] Brandt J, Ledin H, Ranstam J, et al. Single postoperative infusion of zoledronic acid to improve patient-reported outcome after hip or knee replacement: study protocol for a randomised, controlled, double-blinded clinical trial [J]. *BMJ Open*, 2020, 10(9):e040985.
- [16] Wang P, Shang GQ, Xiang S, et al. Zoledronic acid and teriparatide have a complementary therapeutic effect on aseptic loosening in a rabbit model [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2021, 22(1):580.
- [17] 黄飞麒, 赵晓, 姚乃捷, 等. 老年骨质疏松症患者全髋关节置换后应用阿仑膦酸钠维 D3 [J]. *中国组织工程研究*, 2017, 21(15):2303-2307.
- [18] 王宇胜, 陈顺贤, 朱春城. 养血固肾汤联合阿仑膦酸钠维 D₃ 治疗绝经后骨质疏松症 30 例观察 [J]. *浙江中医杂志*, 2020, 55(3):211-212.
- [19] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017) [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(3):281-309.
- [20] 冷屹, 胡懿邻, 曾敏, 等. 鲑鱼降钙素对磨损颗粒诱导后巨噬细胞 RANK/RANKL/OPG 骨溶解通路的影响 [J]. *中国医师杂志*, 2019, 21(1):64-68.
- [21] 贾丙申, 焦拓, 纪志华, 等. 当归续断汤联合鲑鱼降钙素喷鼻剂防治老年人工全髋关节置换术后假体无菌性松动的疗效及对骨代谢及炎症反应的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30(4):384-388.
- [22] 李旻, 王娜, 蒋雨宸, 等. 老年股骨颈骨折人工股骨头置换术后迈之灵片和鲑鱼降钙素联合应用的临床疗效 [J]. *中国综合临床*, 2021, 37(2):154-160.
- [23] Food and Drug Administration. Questions and answers: Changes to the indicated population for micalcine (calcitonin-salmon) [EB/OL]. <https://www.fda.gov/v/drugs/drugsafety/post-market-drugsafety-information-for-patient-and-providers/ucm38-8641.htm>, 2013-03-11/2021-11-10.
- [24] 朱汉民, 廖二元. 鲑鱼降钙素专家讨论会纪实 [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2013, 6(4):370-372.
- [25] Geng T, Sun S, Yu H, et al. Strontium ranelate inhibits wear particle-induced aseptic loosening in mice [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2018, 51(9):e7414.
- [26] Geng T, Sun S, Chen X, et al. Strontium ranelate reduces the progression of titanium particle-induced osteolysis by increasing the ratio of osteoprotegerin to receptor activator of nuclear factor- κ B ligand in vivo [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(3):3829-3836.
- [27] Geng T, Chen X, Zheng M, et al. Effects of strontium ranelate on wear particle-induced aseptic loosening in female ovariectomized mice [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(2):1849-1857.
- [28] Nyström A, Kiritopoulos D, Ullmark G, et al. Denosumab Prevents Early Periprosthetic Bone Loss After Uncemented Total Hip Arthroplasty: Results from a Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial [J]. *J Bone Miner Res*, 2020, 35(2):239-247.
- [29] Zheng J, Brion MJ, Kemp JP, et al. The Effect of Plasma Lipids and Lipid-Lowering Interventions on Bone Mineral Density: A Mendelian Randomization Study [J]. *J Bone Miner Res*, 2020, 35(7):1224-1235.
- [30] Hong W, Wei Z, Qiu Z, et al. Atorvastatin promotes bone formation in aged apoE^{-/-} mice through the Sirt1-Runx2 axis [J]. *J Orthop Surg Res*, 2020, 15(1):303.
- [31] Jwa CS, Yi HJ, Oh SJ, et al. Prior use of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase inhibitor, simvastatin fails to improve outcome after experimental intracerebral hemorrhage [J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2011, 50(5):403-408.
- [32] Zhang Z, Dai F, Cheng P, et al. Pitavastatin attenuates monocyte activation in response to orthopedic implant-derived wear particles by suppressing the NF- κ B signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(5):6932-6938.

(上接第80页)

- [33]Zhang X,Sun Y,Xie H,et al.The effect of simvastatin on periprosthetic bone mineral density in the hypercholesterolaemic patients after total hip arthroplasty[J].Int Orthop,2018,42(1):59-64.
- [34]Alotaibi HF,Perni S,Prokopovich P.Nanoparticle -based model of anti-inflammatory drug releasing LbL coatings for uncemented prosthesis aseptic loosening prevention [J].Int J Nanomedicine,2019,14:7309-7322.
- [35]Rivera MC,Perni S,Sloan A,et al.Anti-inflammatory drug-eluting implant model system to prevent wear particle-induced periprosthetic osteolysis [J].Int J Nanomedicine,2019,14:1069-1084.
- [36]蔡成,何光亮.仙灵骨葆胶囊对绝经后骨质疏松症伴肥胖症患者脂质代谢、骨代谢及骨密度的影响[J].河南医学高等专科学校学报,2021,33(1):27-31.
- [37]姚洁,欧国峰,董博,等.抗疏强骨合剂结合基础抗骨质疏松药物治疗原发性骨质疏松症的疗效分析[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(1):79-84.
- [38]Moran MM,Wilson BM,Li J,et al.The gut microbiota may be a novel pathogenic mechanism in loosening of orthopedic implants in rats[J].FASEB J,2020,34(11):14302-14317.
- [39]Wang Z,Xue K,Bai M,et al.Probiotics protect mice from CoCrMo particles -induced osteolysis [J].Int J Nanomedicine,2017,12:5387-5397.
- [40]Li D,Wang H,Li Z,et al.The inhibition of RANKL expression in fibroblasts attenuate CoCr particles induced aseptic prosthesis loosening via the MyD88-independent TLR signaling pathway[J].Biochem Biophys Res Commun,2018,503(2):1115-1122.
- [41]Tian Y,Terkawi MA,Onodera T,et al.Blockade of XCL1/Lymphotactin Ameliorates Severity of Periprosthetic Osteolysis Triggered by Polyethylene-Particles[J].Front Immunol,2020,11:1720.
- [42]Xiao L,Xiao Y.The Autophagy in Osteoimmunology: Self-Eating,Maintenance,and Beyond[J].Front Endocrinol (Lausanne),2019,10:490.
- [43]Ruolan W,Liangjiao C,Longquan S.The mTOR/ULK1 signaling pathway mediates the autophagy-promoting and osteogenic effects of dicalcium silicate nanoparticles [J].J Nanobiotechnology,2020,18(1):119.

收稿日期:2021-11-16;修回日期:2021-12-05

编辑/成森