

# 自噬对激素性股骨头坏死大鼠模型血脂及血液流变学的影响

刘树义<sup>1</sup>, 兰凯<sup>1</sup>, 张旭东<sup>1</sup>, 李瑜<sup>2</sup>

(1.西安医学院临床医学院外科学教研室, 陕西 西安 710021;

2.西安医学院第二附属医院耳鼻咽喉科, 陕西 西安 710038)

**摘要:**目的 观察自噬活性对激素性股骨头坏死大鼠血脂及血液流变学的影响,探讨其潜在的治疗途径。方法 选择24只无特定病原体(SPF级)SD大鼠(雌鼠12只、雄鼠12只),采用随机抽样法分为对照组、模型组、自噬阻断组及自噬激动组4组,每组雌、雄各3只。对照组给予生理盐水,模型组、自噬阻断组、自噬激动组分别给予甲强龙、甲强龙+3-甲基腺嘌呤(3-MA)、甲强龙+雷帕霉素(rapamycin)。模型组、自噬阻断组及自噬激动组大鼠腹腔注射脂多糖(20  $\mu$ g/kg)2次,每次间隔24 h,24 h后两侧臀肌交替注射甲强龙(40 mg/kg)3次,每次间隔24 h。自噬阻断组与自噬激动组每次肌肉注射甲强龙前30 min,经腹腔分别注射3-MA(2.5 mg/kg)、雷帕霉素(1 mg/kg)。对照组腹腔及臀肌注射等量生理盐水。继续饲养8周后经腹主动脉采血,测定血液流变学和血脂含量。结果 对照组、模型组、自噬阻断组及自噬激动组股骨头坏死率分别为0、83.33%、16.67%、100.00%,组间比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );使用激素后模型组甘油三酯(TG)、总胆固醇(TCH)及高密度脂蛋白(HDL)均高于正对照组和自噬阻断组,自噬激动组上述三项指标高于模型组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );四组低密度脂蛋白(LDL)比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );模型组全血黏度、血浆黏度、红细胞压积及红细胞聚集指数均高于对照组和自噬阻断组,自噬激动组上述血液流变学指标高于其他三组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 诱导自噬不仅能够改善因激素导致的血脂异常增高状态,同时也能改善异常的血液流变状态,对大鼠激素性股骨头坏死可能具有治疗作用。

**关键词:** 自噬;激素性股骨头坏死;血脂;血液流变学

中图分类号:R459.1;R274.9

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.03.002

文章编号:1006-1959(2022)03-0008-05

## Effect of Autophagy on Blood Lipid and Hemorheology in Rat Model with Steroid-induced Osteonecrosis of the Femoral Head

LIU Shu-yi<sup>1</sup>, LAN Kai<sup>1</sup>, ZHANG Xu-dong<sup>1</sup>, LI Yu<sup>2</sup>

(1.The Teaching and Research Section of Surgery, School of Clinical Medical, Xi'an Medical College, Xi'an 710021, Shaanxi, China;

2.Department of Otolaryngology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an 710038, Shaanxi, China)

**Abstract:** **Objective** To observe the effect of autophagy activity on blood lipid and hemorheology in rats with steroid-induced femoral head necrosis, and to explore its potential therapeutic approach. **Methods** Twenty-four SPF SD rats (12 females and 12 males) were randomly divided into control group, model group, autophagy blocking group and autophagy activation group, with 3 males and 3 females in each group. The control group was given normal saline. The model group, autophagy blocking group and autophagy activation group were given methylprednisolone, methylprednisolone+3-methyladenine (3-MA) and methylprednisolone+rapamycin, respectively. Rats in model group, autophagy block group and autophagy activation group were given intraperitoneal injection of lipopolysaccharide (20  $\mu$ g/kg) twice at an interval of 24 h. After 24 h, methylprednisolone (40 mg/kg) was alternately injected into bilateral gluteus muscles for 3 times at an interval of 24 h. The autophagy blocking group and the autophagy activation group were injected with methylprednisolone 30 min before each intramuscular injection, and 3-MA (2.5 mg/kg) and rapamycin (1 mg/kg) were injected intraperitoneally. The control group was injected with the same amount of normal saline in abdominal cavity and gluteal muscle. After 8 weeks of continuous feeding, blood samples were collected from abdominal aorta to determine blood rheology and lipid content. **Results** The femoral head necrosis rate of the control group, the model group, the autophagy blocking group and the autophagy activation group were 0, 83.33%, 16.67% and 100.00%, respectively, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The levels of triglyceride (TG), total cholesterol (TCH) and high density lipoprotein (HDL) in the model group were higher than those in the positive control group and the autophagy blocking group, the above three indexes in the autophagy activation group were higher than those in the model group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ); there was no significant difference in low density lipoprotein (LDL) among the four groups ( $P>0.05$ ). The whole blood viscosity, plasma viscosity, hematocrit and erythrocyte aggregation index in the model group were higher than those in the control group and the autophagy blocking group, and the above hemorheology indexes in the autophagy activation group were higher than those in the other three groups, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Induction of autophagy can not only improve the abnormal increase of blood lipid caused by hormones, but also improve the abnormal hemorheology, which may have therapeutic effect on steroid-induced femoral head necrosis in rats.

**Key words:** Autophagy; Hormone-induced femoral head necrosis; Blood lipid; Hemorheology

激素性股骨头坏死(steroid-induced avascular necrosis of the femoral head, SANFH)是非创伤性股骨头坏死中最常见的类型,约占51%,其发病与激素过量或长期使用密切相关<sup>[1]</sup>。近年来,随着激素的

广泛应用,其发病率呈逐年增加趋势,且以男性青壮年居多。研究显示<sup>[2]</sup>,口服泼尼松的剂量每日提高10 mg,股骨头坏死的发病率就会提高4.6倍。由于SANFH通常累及双侧髋关节,致残率较高,给患者

基金项目:1.陕西省教育厅专项科学研究计划项目(编号:19JK0768);2.西安医学院中尼友好拉吉姆实验室开放基金(编号:18LJM08);3.陕西省自然科学基金基础研究计划项目(编号:2020JQ-874)

作者简介:刘树义(1989.7-),男,陕西榆林人,硕士,讲师,主要从事骨与关节疾病的研究

通讯作者:李瑜(1991.8-),女,陕西宝鸡人,硕士,主治医师,主要从事耳鼻咽喉疾病的诊治工作

家庭和国家造成巨大的经济损失和社会负担,已成为威胁社会及人类健康的难治性疾病。目前对 SANFH 的治疗仅局限于手术治疗,近 70% 的患者通过实施人工髋关节置换术能有效改善患者的生活质量,总体疗效显著<sup>[3]</sup>;但由于人工关节材料有一定的使用寿命,且关节置换术后存在假体周围骨折、感染、假体松动等并发症,使手术治疗存在着局限性<sup>[4]</sup>。因此,研究 SANFH 的发病机制及寻找更加有效的非手术治疗方法,是目前亟待解决的临床问题。研究表明<sup>[5]</sup>,激素是诱导自噬的重要因素,自噬活性增强的结果是细胞发生过度死亡。SANFH 作为大剂量激素使用的并发症之一,很可能与自噬存在密切关系。此外,部分研究结果显示,正常情况下,机体可通过“噬脂”现象来调节肝脏和脂肪组织中甘油三酯的代谢,即自噬性调节途径<sup>[6]</sup>,但在病理状态下,这种自噬性调节的方向是不明确的,甚至会造成脂质代谢紊乱<sup>[7,8]</sup>。韩晓蕊等<sup>[9]</sup>利用多模态 MRI 技术分析 SANFH 患者股骨头时发现,在坏死区脂肪含量明显高于非坏死区。基于此,推测 SANFH 的发病与自噬、脂质代谢紊乱有密切联系,而导致股骨头出现坏死的途径很可能是:①自噬活性增强后,骨细胞出现过度自噬性死亡;②激素诱导自噬活性增强后,机体脂质代谢紊乱,造成股骨头内脂肪堆积、高压,继而骨细胞发生缺血坏死。为证实上述假设,本研究通过构建 SANFH 大鼠模型,并诱发体内细胞自噬活性,进一步分析自噬对 SANFH 大鼠脂质代谢的作用,为寻找更加有效的治疗途径提供思路与理论依据,现将结果报道如下。

## 1 材料与方法

1.1 实验动物及材料 本研究实验动物 SD 大鼠 24 只(清洁级)购自西安交通大学医学部实验动物中心[动物合格证:SCXK(陕)2018-001],雌、雄各半,平均体重为(286.12±12.96)g。脂多糖(货号:L8880)、3-甲基腺嘌呤(3-MA,货号:IM0190)、雷帕霉素(Rapamycin,货号:R8140)购自北京索莱宝科技有限公司;注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(40 mg/瓶)购自辉瑞制药有限公司;RIPA 裂解缓冲液(碧云天,P0013C)。

### 1.2 方法

1.2.1 分组及动物模型制备 大鼠进入动物中心后,适应性饲养 1 周,采用随机数字表法分为 4 组:对照组、模型组、自噬阻断组及自噬激动组,每组 6 只,并采用大鼠耳标进行标记。将脂多糖溶于二甲基亚砜(DMSO)溶液中,浓度为 0.01 μg/μl;甲强龙溶于生理盐水,浓度为 40 mg/ml,分别将 3-MA、雷帕霉素溶于 DMSO 溶液,浓度均为 1 mg/kg。模型组、自噬

阻断组及自噬激动组大鼠称重后,按 20 μg/kg 剂量先经腹腔注射脂多糖 2 次,每次间隔 24 h,对照组经腹腔给予 20 μg/kg 生理盐水。脂多糖注射结束后,间隔 24 h,按 40 mg/kg 剂量,经两侧臀肌交替给予模型组、自噬阻断组及自噬激动组大鼠甲强龙注射,共 3 次,每次间隔 24 h;自噬阻断组、自噬激动组每次肌肉注射甲强龙前 30 min,分别经腹腔注射 3-MA(2.5 mg/kg)、雷帕霉素(1 mg/kg),对照组大鼠经臀肌、腹腔注射 1 ml/kg 生理盐水。药物注射完成后继续饲养,并将大鼠将置于跑步机中,以 1 km/h 速度匀速跑动,30 min/次,2 次/周,跑动后正常笼中饲养,自由进食饮水。8 周后,经核磁共振(MRI)检查确认大鼠模型复制成功。模型制作结束后,采用 10%水合氯醛进行腹腔麻醉,将大鼠固定于手术台上,常规消毒后用剪刀沿腹部中线打开腹腔,腹主动脉暴露清晰后保持入针角度约 30°刺入采血针,连接真空采血管采集 8~10 ml 血液,于 4℃ 静置 2 h 后以 3000 r/min 离心 10 min,分离血清,-20℃ 保存。采血结束后,剪开双侧髋关节囊,剔除关节周围肌肉组织,充分暴露股骨头后,用刀片从冠状面劈开两半,其中一半置于 10%中性甲醛溶液进行固定,另一半置于-80℃ 保存。

1.2.2 自噬活性评价方法 将上述股骨头组织称重后,加入液氮进行研磨,将骨质碎屑转移至 1.5 ml 离心管中,按每 20 mg 组织加入 250 μl RIPA 裂解缓冲液,提取组织蛋白。BCA 法蛋白定量后采用 Western blot 检测股骨头内 LC3 II/I 蛋白表达水平。

1.2.3 血液流变学及血脂测定 经腹主动脉采血 4 ml 于抗凝管中,并在 4 h 内采用全自动血液流变仪测定全血黏度、血浆黏度、红细胞压积及红细胞聚集指数等。采 2 ml 血于促凝管中,离心制备血清,采用自动生化仪三联酶法检测血清总胆固醇(TCH)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)和低密度脂蛋白(LDL)。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。计数资料采用[n(%)]表示,组间比较采用χ<sup>2</sup>检验或 Fisher 确切概率法,计量资料采用(̄x±s)表示,组间比较采用 t 检验或单因素方差分析。当 P<0.05 时,认为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 股骨头坏死情况分析 4 组 SD 大鼠中,除对照组无股骨头坏死外,模型组、自噬阻断组及自噬激动组股骨头坏死率分别为率分别为 83.33%(5/6)、16.67%(1/6)、100.00%(6/6),组间比较,差异有统计学意义(χ<sup>2</sup>=17.110, P<0.05)。

2.2 LC3 II/I 蛋白表达情况 4 组大鼠股骨头组织

中,LC3 II/I 蛋白均有不同程度表达,其中自噬阻断组低于对照组及模型组,自噬激动组 LC3 II/I 蛋白表达高于对照组及模型组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见图1、表1。

2.3 各组血脂比较 应用激素后,模型组、自噬阻断组及自噬激动组 TG、TCH、HDL 较对照组均有不同

程度升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),而各组 LDL 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表2。

2.4 各组血液流变学指标比较 模型组、自噬阻断组及自噬激动组全血粘度、血浆粘度、红细胞压积、红细胞聚集指数均高于对照组,差异有统计学意义( $F=23.462$ , $P<0.05$ ),见表3。

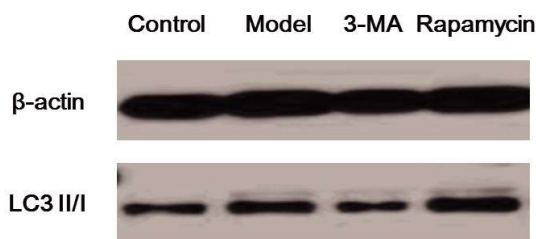


图1 4组SD大鼠股骨头组织 Western blot 检测

表1 四组SD大鼠股骨头组织中LC3 II/I 蛋白  
相对表达量比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	LC3 II/I 蛋白
对照组	6	0.18±0.10
模型组	6	0.69±0.06*
自噬阻断组	6	0.38±0.09#
自噬激动组	6	0.92±0.11▲▼

注: \*与对照组比较, $P<0.05$ ; #与模型组比较, $P<0.05$ ; ▲与自噬阻断组比较, $P<0.05$ ; ▼与模型组比较, $P<0.05$

表2 各组大鼠血脂情况比较( $\bar{x}\pm s$ , mmol/L)

组别	n	TG	TCH	HDL	LDL
对照组	6	0.95±0.35	2.21±1.02	1.26±0.43	0.49±0.24
模型组	6	1.82±0.16*	4.65±0.69*	1.62±0.12*	0.44±0.18
自噬阻断组	6	1.32±0.10#	3.94±0.23#	1.43±0.08#	0.46±0.21
自噬激动组	6	2.15±0.26▲▼	5.38±0.54▲▼	2.36±0.29▲▼	0.38±0.27
F		24.143	32.638	28.169	21.426
P		<0.05	<0.05	<0.05	>0.05

注: \*与对照组比较, $P<0.05$ ; #与模型组比较, $P<0.05$ ; ▲与自噬阻断组比较, $P<0.05$ ; ▼与模型组比较, $P<0.05$

表3 四组大鼠血液流变学指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	全血粘度			血浆粘度	红细胞压积(%)	红细胞聚集指数
		高切(150/s)	中切(60/s)	低切(10/s)			
对照组	6	4.16±0.21	5.32±0.28	8.81±0.68	1.08±0.08	42.79±3.26	2.12±0.22
模型组	6	5.86±0.39*	7.05±1.23*	14.21±1.57*	1.65±0.04*	49.69±3.94*	2.58±0.16
自噬阻断组	6	5.28±0.25#	6.35±0.59#	11.33±0.82#	1.32±0.06#	45.78±1.76#	2.29±0.03#
自噬激动组	6	6.97±0.14▲▼	10.11±0.67▲▼	17.98±1.21▲▼	1.85±0.11▲▼	52.74±0.83▲▼	2.74±0.09▲▼
F		34.267	28.396	39.732	21.043	33.598	26.439
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: \*与对照对照组比较, $P<0.05$ ; #与模型组比较, $P<0.05$ ; ▲与自噬阻断组比较, $P<0.05$ ; ▼与模型组比较, $P<0.05$

### 3 讨论

激素类药物已广泛应用于自身免疫性疾病、重症感染、SARS 等疾病的治疗,但随着激素使用剂量的增加和时间的延长,易造成多种并发症的出现, SANFH 是其中致残率较高的一种。目前对于 SANFH 的发病机制尚不明确。但随着研究的深入,关于该病的发病机制形成了多种理论,包括血管内凝血<sup>[10]</sup>、骨髓间充质干细胞分化<sup>[11]</sup>、脂质代谢紊乱<sup>[12]</sup>、骨细胞凋亡<sup>[13]</sup>、骨质疏松<sup>[14]</sup>等理论。近年来越来越多的学者认为,细胞的死亡在一定程度上受到了基因的调控,即程序性细胞死亡,包括凋亡和自噬两种形

式。在生理条件下,自噬可通过加快细胞代谢循环、协助细胞适应环境达成促进细胞存活的效果,但当机体细胞受到多种体内、外因素(如激素、缺氧、饥饿等)的作用时,其活性增强后可过度吞噬细胞内细胞器和细胞质,从而诱导细胞死亡<sup>[15]</sup>。此外,自噬也是机体自身脂肪代谢和干细胞成脂分化的重要调节途径,尤其是在肝细胞和脂肪细胞<sup>[16]</sup>。石少辉等<sup>[17]</sup>通过对 63 例 SANFH 患者的股骨头进行形态学观察发现,与创伤性股骨头坏死患者相比,SANFH 股骨头内脂肪面积、脂肪细胞密度、脂肪细胞直径均增加,而骨髓内造血面积明显减少,电镜结果提示骨髓内

充满大小不等的脂滴。韩晓蕊等<sup>[18]</sup>应用 MRIIDEAL-IQ 和 IVIM-DWI 序列检查 30 例 SANFH 患者时发现,股骨头内脂肪分数和灌注分数均明显高于正常人。Motomura G 等<sup>[19]</sup>对 4 例有早期股骨头坏死的尸体研究发现,早期激素性骨坏死患者脂肪细胞体积增大,而梁大伟等<sup>[20]</sup>对 478 例股骨头坏死患者进行病因调查分析时发现,SANFH 患者血脂水平明显高于正常。由此可见,SANFH 的发病可能与脂质代谢紊乱有密切关系。然而,在 SANFH 发病过程中,激素诱导自噬活性的增强是否对患者体内脂质代谢紊乱发挥了作用,仍有待进一步研究。

本研究通过构建 SANFH 大鼠模型,并使用自噬调节剂进行干预,结果显示,大剂量使用甲强龙后,大鼠出现明显脂质代谢紊乱的现象,血液中 TG、THC 及 HDL 水平明显升高;当同时给予大鼠甲强龙和自噬阻断剂 3-MA 时,LC3 II/I 蛋白表达明显下降,脂质代谢紊乱有所缓解,血液中 TG、THC 及 HDL 水平较模型组大鼠呈大幅度下降趋势,但仍高于对照组;当同时给予甲强龙和自噬激动剂雷帕霉素时,LC3 II/I 蛋白表达明显升高,脂质代谢紊乱也更加严重,血液中 TG、THC 及 HDL 水平大幅升高,且明显高于模型组和自噬阻断剂组( $P<0.05$ ),这些结果均提示在激素的诱导下,自噬对 SANFH 大鼠血脂有显著的调节作用,且自噬活性越高,血脂水平越高。此外,当对 4 组大鼠血液进行流变学检测时,发现应用甲强龙后,大鼠血液全血粘度、血浆粘度、红细胞压积及红细胞聚集指数均出现明显改变,且高于正常水平。当同时应用自噬阻断剂 3-MA 时,上述血液流变学指标均明显降低,但仍高于正常;当同时应用自噬激动剂雷帕霉素时,上述血液流变学指标显著升高( $P<0.05$ ),这提示激素诱导下,自噬对血液流变学也具有调节作用,且自噬活性越强,血液粘度越大,高粘滞血症也严重。在药物干预结束后,所有大鼠经 MRI 检查,结果发现对照组、模型组、自噬阻断剂组及自噬激动剂组大鼠股骨头坏死率分别为 0、83.33%、16.67% 及 100.00%,这与各组大鼠脂代谢紊乱严重程度及血液流变学改变情况具有高度一致性。导致这种现象的主要原因在于①激素诱导的自噬活性增强,能够使体内血脂水平升高,进而使骨细胞出现脂肪变性、骨细胞核膜溶解;②激素诱导的自噬,同时也能使血液流变学发生显著改变,血液粘滞度增加,股骨头血液灌注量不足。微循环中血液通常是按照泊肃叶定律在流动,即毛细管中的流量与黏度成反比,当血液黏度升高时微循环灌注量将下降。此外,激素类药物能改变红细胞膜两侧的电化学梯度,使红细胞变形能力下降,红细胞之间的黏附

力增加,最终会引起红细胞聚集效应<sup>[21]</sup>,而这种效应很可能也是自噬活性增强后调节血液流变学的结果。目前,许多研究表明<sup>[22,23]</sup>,SANFH 的发病与脂质代谢紊乱、高粘滞血症密切相关,通过调节血脂和改善血液动力学情况,能够在一定程度上预防和降低本病的发生率<sup>[24]</sup>,而且本研究也发现抑制自噬后能够大大降低股骨头坏死的发生率。

综上所述,在 SANFH 大鼠中存在脂质代谢紊乱和高粘滞血症的现象,而这些现象的发生与体内自噬活性增强有密切关系。激素诱导的自噬能够使血液中血脂水平显著高于正常,血液流变学指标同样有明显改变,而自噬被抑制后,能大幅改善血脂和血液流变学情况,股骨头坏死率呈明显下降。这充分说明自噬对 SANFH 血脂、血液流变学的调节有重要意义,在未来有望成为治疗 SANFH 的重要途径之一。此外,本研究的不足之处在于未开展机制方面的研究,尚未找到干预的精准靶点,在今后的研究中将着力于此。

#### 参考文献:

- [1]Chao PC,Cui MY,Li XA,et al.Correlation between miR-1207-5p expression with steroid-induced necrosis of femoral head and VEGF expression[J].Eur Rev Med Pharmacol,2019,23(7):2710-2718.
- [2]Felson D,Anderson J.Across-study evaluation of association between steroid dose and bolus steroids and avascular necrosis of bone[J].Lancet,1987,1(8538):902-906.
- [3]李时斌,赖渝,周毅,等.激素性股骨头坏死发病机制及相关信号通路的靶点效应[J].中国组织工程研究,2021,25(6):121-127.
- [4]石小军,赵海燕,热勒肯·叶尔生,等.不同手术入路全髋关节置换术后并发症对比单中心大样本回顾性病例对照研究[J].中华骨与关节外科杂志,2020,13(11):23-29.
- [5]Luo H,Lan W,Li Y,et al.Microarray analysis of long-non-coding RNAs and mRNA expression profiles in human steroid-induced avascular necrosis of the femoral head [J].J Cell Biochem,2019,120(9):15800-15813.
- [6]Cingolani F,Czaja MJ.Regulation and functions of autophagic Lipolysis[J].Trends Endocrinol Metab,2016,27(10):696-705.
- [7]Slutsky N,Vaterescu M,Haim Y,et al.Decreased adiponectin links elevated adipose tissue autophagy with adipocyte endocrine dysfunction in obesity[J].Int J Obes,2016,40(6):912-920.
- [8]Guo R,Nair S,Zhang Y,et al.Adiponectin deficiency rescues high-fat diet-induced hepatic injury, apoptosis and autophagy loss despite persistent steatosis[J].Int J Obes,2017,41(9):1403-1412.
- [9]韩晓蕊,洪郭驹,魏秋实,等.多模态 MRI 技术在激素性股骨头坏死微循环及脂肪含量病理机制研究中的应用[J].中华损伤与修复杂志(电子版),2020,15(2):122-127.
- [10]Fang SH,Li YF,Jiang JR,et al.Relationship of  $\alpha 2$ -Macroglobulin with steroid-induced femoral head necrosis: a Chinese population based association study in southeast China[J].

J Orthop Surg,2019,11(3):481-486.

[11] Houdek MT, Wyles CC, Packard BD, et al. Decreased osteogenic activity of mesenchymal stem cells in patients with corticosteroid induced osteonecrosis of the femoral head [J]. J Arthroplasty, 2016, 31(4): 893-898.

[12] Zhang Y, Sun R, Zhang L, et al. Effect of blood biochemical factors on nontraumatic necrosis of the femoral head: Logistic regression analysis [J]. Orthopaedics, 2017, 46(9): 737-743.

[13] Xi H, Tao W, Jian Z, et al. Levodopa attenuates cellular apoptosis in steroid-associated necrosis of the femoral head [J]. Exp Ther Med, 2017, 13(1): 69-74.

[14] 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.

[15] Mizushima N, Levine B. Autophagy in Human Diseases [J]. N Engl J Med, 2020, 383(16): 1564-1576.

[16] Laiglesia LM, Lorente-Cebrián S, López-Yoldi M, et al. Maresin 1 inhibits TNF- $\alpha$ -induced lipolysis and autophagy in 3T3-L1 adipocytes [J]. J Cell Physiol, 2018, 233(3): 2238-2246.

[17] 石少辉, 李子荣, 孙伟, 等. 酒精性和激素性股骨头坏死的发病与脂质代谢 [J]. 中国组织工程研究, 2011, 15(17): 3217-3220.

[18] 韩晓蕊, 洪郭驹, 刘宇, 等. 单侧激素性股骨头坏死患者正常侧股骨头脂肪含量及局部微循环: MRIDEAL-IQ 和 IVIM-DWI 研究 [J]. 放射学实践, 2017, 32(12): 1291-1294.

[19] Motomura G, Yamamoto T, Miyanishi K, et al. Bone marrow fat-cell enlargement in early steroid-induced osteonecrosis—a histomorphometric study of autopsy cases [J]. Pathol Res Pract, 2005, 200(11-12): 807-811.

[20] 梁大伟, 杨琼, 裴佳, 等. 478 例股骨头坏死患者流行病学调查研究 [J]. 临床骨科杂志, 2020, 23(5): 699-702.

[21] 刘文彬, 朱艳香, 陈菲, 等. 耳后注射甲强龙联合不同血管扩张药治疗突发性聋的疗效分析 [J]. 听力学及言语疾病杂志, 2020, 28(1): 39-42.

[22] 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.

[23] 贾朝旭, 高欢欢, 孙继高, 等. 股骨头坏死与血脂、凝血指标的相关性分析 [J]. 海南医学院学报, 2020, 26(1): 30-33.

[24] Ren X, Shao Z, Fan W, et al. Untargeted metabolomics reveals the effect of lovastatin on steroid-induced necrosis of the femoral head in rabbits [J]. J Orthop Surg Res, 2020, 15(1): 497.

收稿日期: 2021-06-10; 修回日期: 2021-08-21

编辑/肖婷婷