

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.08.025

综述

# 表观遗传修饰在股骨头坏死中的作用机制与临床应用研究进展

张开刚综述 孙颖审校

基金项目: 山东中医药科技项目(2021-M035); 山东省医药卫生科技项目(202303071379)

作者单位: 271000 山东泰安, 泰安市中医医院骨伤科(张开刚); 泰安市中医医院泰山中医药应用研究院(孙颖)

通信作者: 孙颖, E-mail: sunying2006@126.com



**【摘要】** 股骨头坏死是一种严重的骨科疾病,通常导致股骨头结构破坏与功能丧失。近年来,表观遗传学的研究揭示了表观遗传修饰在股骨头坏死发生与发展的重要作用。表观遗传修饰通过调控基因的表达模式,影响骨代谢、细胞凋亡、血管生成等过程,进而影响股骨头坏死的发生与进展。DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 等表观遗传机制在股骨头坏死中发挥着重要作用,并为新的治疗策略提供了理论基础。文章综述了表观遗传修饰在股骨头坏死中的作用机制,并探讨了其在股骨头坏死临床治疗中的潜在应用价值,为该病的治疗提供了新的思路与策略。

**【关键词】** 股骨头坏死;表观遗传修饰;作用机制;临床应用;研究进展

**【中图分类号】** R681.8 **【文献标识码】** A

**Research progress on the mechanisms and clinical applications of epigenetic editing in osteonecrosis of the femoral head** Zhang Kaigang\*, Sun Ying.\* Department of Orthopedics, Taian Traditional Chinese Medicine Hospital, Shandong, Taian 271000, China

Funding program: Shandong Provincial Traditional Chinese Medicine Science and Technology Project(2021-M035); Shandong Provincial Medical and Health Science and Technology Project(202303071379)

Corresponding author: Sun Ying, E-mail: sunying2006@126.com

**【Abstract】** Osteonecrosis of the femoral head is a severe orthopedic disease that usually leads to structural destruction and functional loss of the femoral head. In recent years, research in epigenetics has revealed the important role of epigenetic modifications in the occurrence and development of osteonecrosis of the femoral head. Epigenetic modifications, by regulating the expression patterns of genes, influence processes such as bone metabolism, cell apoptosis, and angiogenesis, thereby affecting the onset and progression of osteonecrosis of the femoral head. Epigenetic mechanisms, including DNA methylation, histone modifications, and non-coding RNA, play significant roles in osteonecrosis of the femoral head and provide a theoretical basis for new therapeutic strategies. This article reviews the mechanisms of action of epigenetic modifications in osteonecrosis of the femoral head and explores their potential value in clinical treatment of the disease, offering new ideas and strategies for its treatment.

**【Key words】** Osteonecrosis of the femoral head; Epigenetic editing; Mechanisms; Clinical applications; Research progress

股骨头坏死(osteonecrosis of the femoral head, ONFH)是一种常见且具有高度致残性的骨科疾病,主要表现为股骨头的血供不足,导致骨细胞坏死和骨结构破坏<sup>[1-3]</sup>。治疗方法包括药物治疗、保守治疗和手术治疗,许多患者在早期干预不足的情况下面临着严重的功能丧失和关节置换手术的需求<sup>[4-5]</sup>。因此,寻找新的治疗策略、改善疾病的早期诊断和治疗效果,成为临床研究的热点。

近年来,表观遗传学作为一个快速发展的研究领域,提供了新的思路和方法来解释骨代谢及骨疾病的发生发展。表观

遗传修饰不改变基因的编码序列,却能通过调控基因的表达调节细胞行为,在骨组织的健康和疾病中扮演着重要角色<sup>[6-7]</sup>。尽管这一领域的研究尚处于初期阶段,但其在改善疾病进展、减缓骨组织损伤、甚至逆转病理改变方面展现了巨大的前景。因此,文章对表观遗传修饰在股骨头坏死中的作用机制及表观遗传编辑技术的研究进展进行综述,探讨其在股骨头坏死基础研究和临床应用中的潜力,为未来的治疗策略提供新的启示。

## 1 股骨头坏死的病理生理基础

ONFH 是一种由多种因素引起的病理状态,其病因主要包

括血液供应障碍、代谢性疾病(如糖尿病、类风湿性关节炎、血脂异常)、药物因素(如长期使用糖皮质激素)、酗酒、过度机械负荷以及遗传易感性等,表现为股骨头的血液供应不足,导致骨细胞缺氧、坏死和骨组织的破坏<sup>[1]</sup>。其病理生理机制复杂,涉及微循环障碍、骨细胞凋亡、氧化应激、炎症反应、骨重塑失衡及力学负荷等多方面因素的相互作用<sup>[2-3]</sup>。

骨细胞凋亡是股骨头坏死的核心病理事件之一,其发生与缺血、氧化应激和炎症反应密切相关。缺血导致骨细胞能量代谢障碍,进而引发细胞凋亡。此外,氧化应激和炎症反应进一步加剧骨细胞损伤,导致骨组织坏死。微循环障碍是股骨头坏死的另一重要病理特征,其发生与血管内皮细胞功能障碍、血液流变学异常和血管生成不足有关。骨重塑失衡则表现为破骨细胞活性增强和成骨细胞功能受损,导致骨质疏松和骨结构破坏<sup>[1]</sup>。

## 2 表观遗传学概述

表观遗传学是研究在不改变 DNA 序列的情况下,基因表达和细胞功能如何受到可逆、可遗传的化学修饰或调控的学科。表观遗传编辑是通过改变基因表达状态而不改变 DNA 序列的方式,精确调控基因活性的技术,其主要机制包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 调控等,这些调控方式在细胞分化和疾病发生中起关键作用。它利用表观遗传机制,结合 CRISPR/dCas9 等编辑工具,定向修改特定基因的表观遗传标记,从而实现了对基因激活或抑制的调控。这种方法能够在细胞和组织水平上实现对基因功能的可逆调控,广泛应用于基因功能研究、疾病治疗等领域<sup>[7]</sup>。

表观遗传编辑技术通过精准调控表观遗传修饰,能够在细胞层面实现对病理基因的修复、保护性基因的激活或致病基因的沉默,从而为股骨头坏死的治疗提供了新的方向。DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 调控等表观遗传机制,已被证明在股骨头坏死的发生过程中具有显著作用<sup>[7-8]</sup>。

## 3 表观遗传修饰与股骨头坏死

表观遗传修饰在股骨头坏死的发生和发展中发挥重要作用。研究发现,DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 的异常调控与股骨头坏死的病理过程密切相关。

### 3.1 DNA 甲基化

DNA 甲基化在股骨头坏死的发生中发挥着重要作用,主要通过调控基因沉默来影响病理过程。作为一种常见的表观遗传修饰形式,DNA 甲基化通过在 DNA 的胞嘧啶残基上添加甲基基团,改变基因表达,从而调节发病风险、骨代谢、氧化应激及炎症反应等关键生理过程<sup>[7-9]</sup>。

DNA 甲基化通过改变染色质结构和基因启动子区的可及性,进而调控基因的转录活性。在股骨头坏死中,多种基因的甲基化状态与疾病的发生密切相关。倪琮等<sup>[10]</sup>研究发现,激素性股骨头坏死患者中,IGFBP3 和 MTHFR 基因的 CpG 位点甲基化水平显著升高,且这些基因的表达显著下降。孙梦虎<sup>[11]</sup>也指出,OPG、RANK 和 RANKL 基因在无菌性股骨头坏死患者中甲基化状态显著改变,部分高甲基化位点与疾病发病风险的增加存在关联。

骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells,

BMSCs)在骨代谢平衡的维持中起着至关重要的作用,其成骨分化能力的改变被认为是股骨头坏死的关键病理机制之一。DNA 甲基化通过调控 BMSCs 的分化方向,进而影响股骨头坏死的进程<sup>[9]</sup>。韩立志<sup>[12]</sup>研究发现,在激素性股骨头坏死患者的未分化 BMSCs 中,H19 基因的表达显著增加,且其启动子区的低甲基化状态与 DNA 甲基转移酶 1(DNA methyltransferase 1,Dnmt1)低表达密切相关。Dnmt1 作为关键的 DNA 甲基转移酶,调控 H19 的表达。此外,Dnmt1 的敲低可显著增加 BMSCs 中 H19 的表达,抑制成骨分化并促进脂肪分化,从而加重股骨头坏死的病理过程。

氧化应激是股骨头坏死的一个重要致病机制,而 DNA 甲基化通过调节抗氧化基因的表达,进而影响氧化应激水平。李晓明<sup>[13]</sup>研究表明,在酒精性股骨头坏死中,m6A 去甲基化转移酶脂肪与肥胖相关蛋白(fat mass-and obesity-associated protein, FTO)介导的 m6A 去甲基化水平降低,导致 BMP4 基因的甲基化修饰增加,从而抑制 BMP4 的表达,影响 BMSCs 的成骨分化能力。进一步研究显示,酒精处理的 BMSCs 中 FTO 的表达显著降低,而过表达 FTO 能够抑制酒精诱导的氧化应激,促进 BMSCs 的成骨分化。这些结果表明,DNA 甲基化与氧化应激之间的相互作用在股骨头坏死的进展中起着重要作用。

炎症反应同样在股骨头坏死的发生过程中起着关键作用,DNA 甲基化通过调控炎症相关基因的表达,调节炎症反应的强度与持续性。王鼎<sup>[14]</sup>研究发现,肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )通过增加 Runx2 启动子区的甲基化水平,抑制 BMSCs 的成骨分化。此外,股骨头坏死患者的硬化骨中,TNF- $\alpha$  水平显著升高,并与疾病的严重程度密切相关。因此,DNA 甲基化通过调控炎症反应,参与股骨头坏死的发生与发展。

### 3.2 组蛋白修饰

近年来,组蛋白修饰作为一种重要的表观遗传调控机制,已被广泛研究,并被认为在股骨头坏死的发生与发展中发挥着关键作用。组蛋白修饰包括乙酰化、甲基化、磷酸化等,这些修饰通过改变染色质的构象及基因表达模式,进而调节细胞功能与分化过程<sup>[15]</sup>。

高宇鹤等<sup>[16]</sup>研究揭示,组蛋白去甲基化酶 JMJD 家族在激素性股骨头坏死中表现出异常表达,尤其是 KDM6A 和 RUNX2 基因的表达水平受到影响。具体而言,KDM4A 基因的沉默抑制 BMSCs 的成骨分化能力,而其过表达则显著促进了 BMSCs 的成骨分化。此外,组蛋白去甲基化酶抑制剂 JIB-04 通过调节 RUNX2-OPN 信号通路,抑制了 BMSCs 的成骨分化。这些结果表明,组蛋白修饰通过调控 BMSCs 的分化方向,在股骨头坏死的发生过程中发挥着重要作用。

组蛋白修饰通过精细调控基因表达与关键信号通路的活性,深度参与股骨头坏死的发生与进展。赵杰<sup>[17]</sup>研究发现,甲基胞嘧啶双加氧酶(ten-eleven translocation methylcytosine dioxygenase 3, TET3)介导的 5hmC 修饰在激素性股骨头坏死中显著上调,并与 PI3K-Akt 信号通路密切相关。敲低 TET3 能够显著抑制地塞米松诱导的骨细胞凋亡,并恢复股骨头的正常结构。地塞米松诱导的 5hmC 修饰主要通过影响 PI3K-Akt、Notch、Wnt

等信号通路的活性,进而调节骨代谢过程。这表明组蛋白修饰通过调控凋亡相关基因的表达,影响细胞凋亡过程,进而影响股骨头坏死的病理进程。

血管生成在股骨头坏死的修复过程中发挥着至关重要的作用,组蛋白修饰通过调节血管生成相关基因的表达,进而促进血管生成。禹虔<sup>[18]</sup>研究表明,表观遗传修饰(如 DNA 去甲基化和组蛋白乙酰化)能够增强内皮祖细胞表面 CXCR4 基因的表达,进而提升内皮祖细胞的迁移与血管生成能力。在动物模型中,经表观遗传修饰的内皮祖细胞显著改善了股骨头坏死区域的血管生成及组织修复。这些研究进一步证明,组蛋白修饰通过调控血管生成相关基因的表达,促进股骨头坏死的修复过程。

**3.3 非编码 RNA 调控** 非编码 RNA(ncRNA)是一类不编码蛋白质的 RNA 分子,涵盖 microRNA(miRNA)、长链非编码 RNA(lncRNA)及环状 RNA(circRNA)等类别。近年来,研究者逐渐认识到非编码 RNA 在激素性股骨头坏死中的关键作用<sup>[19-21]</sup>。陈财等<sup>[22]</sup>学者指出,非编码 RNA 能够通过多种分子机制调控 ONFH 的发生和发展,尤其在其早期进展阶段发挥重要作用。例如,miR-506-3p 通过靶向 RANKL/NFATc1 信号通路抑制破骨细胞的分化,进而减轻骨质破坏。lncRNA NORAD 通过与 m6A 修饰结合,调控目标基因的表达,进而影响骨细胞的存活与功能。circRNA 则通过形成竞争性内源性 RNA(ceRNA)网络,调控 miRNA 的活性,进而影响骨细胞的代谢过程。

在激素性股骨头坏死(SONFH)中,非编码 RNA 的作用机制得到了进一步深入的探讨。梁夏铭等<sup>[23]</sup>通过生物信息学分析发现,C20orf197、MIR22HG 和 XIST 等 lncRNA 在 SONFH 患者中呈现显著的表达差异,可能通过调控下游基因的表达参与疾病的发生与进展。李涛<sup>[24]</sup>研究表明,LINC00473 能够通过调控骨髓间充质干细胞的生理学行为,改善 SONFH 大鼠股骨头水肿及软骨下骨坏死区域的修复效果。另有研究表明<sup>[25]</sup>,lncRNA H19 通过激活 MAPK-ERK 信号通路,抑制地塞米松诱导的成骨细胞凋亡,为 SONFH 的治疗提供了新的分子靶点。

#### 4 表观遗传修饰在股骨头坏死中的临床应用

**4.1 早期诊断** 研究发现,m6A 相关基因 YTHDF2 在激素性股骨头坏死中存在差异表达,且与 miRNA-27a 呈负相关,与 CD4<sup>+</sup>T 细胞浸润呈正相关,可作为潜在的早期生物标志物,有助于早期临床诊断激素性股骨头坏死<sup>[26-27]</sup>。

通过检测股骨头坏死患者相关基因的 DNA 甲基化水平,可发现与正常人群的差异,从而为早期诊断提供依据。例如,TET 蛋白在激素性股骨头坏死中催化 5-甲基胞嘧啶向 5-羟甲基胞嘧啶的转化,改变 DNA 的表观遗传状态,其相关变化的检测可用于早期诊断<sup>[28]</sup>。此外,孙志博<sup>[29]</sup>的研究表明,激素性股骨头坏死患者的 MSCs 全基因组 DNA 存在过甲基化修饰,其中干性基因 Oct4、Nanog 和 ABCB1 的过甲基化修饰导致 MSCs 丧失干性表型及自我防御能力,进而引起生物学功能失调并最终导致骨代谢失衡、股骨头坏死及塌陷。因此,检测这些基因的甲基化水平为早期诊断股骨头坏死及早期干预提供了重要依据。

**4.2 治疗靶点** 表观遗传修饰可影响细胞内信号通路的活性,

从而对股骨头坏死的病理过程产生重要作用。例如,TET3 在激素性股骨头坏死中通过影响 5hmC 的富集水平抑制 Akt 信号通路,沉默 TET3 的表达可消除该抑制作用并逆转细胞凋亡,为治疗提供潜在靶点<sup>[17]</sup>。

靶向调控炎症反应相关基因对股骨头坏死的发生与进展具有显著影响。过度表达的炎症细胞因子(如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6)能诱导骨细胞凋亡并加剧骨组织损伤,而表观遗传编辑技术为靶向调控这些炎症相关基因的表达提供了新策略。临床前研究表明,表观遗传编辑通过减轻炎症反应,可延缓股骨头坏死的进程。例如,表观遗传编辑技术通过抑制组蛋白去乙酰化酶(HDACs)的活性,能够上调抗炎基因的表达,减少炎症细胞因子的释放<sup>[30]</sup>。

在促进骨再生方面,表观遗传编辑技术能够通过调控成骨相关基因的表达,促进骨细胞的增殖与分化,从而加速骨组织的修复与再生。研究发现,通过 CRISPR-dCas9 介导的 DNA 去甲基化作用可以激活成骨相关基因(如 RUNX2 和 OPN)的表达,增强骨细胞的成骨能力<sup>[29]</sup>。此外,表观遗传编辑技术还可通过调节非编码 RNA(如 miRNA 和 lncRNA)的表达,调控骨细胞的代谢过程<sup>[24]</sup>。

**4.3 药物干预** 针对表观遗传修饰的药物研发有望为股骨头坏死的预防提供新手段。表观遗传修饰的药物能够影响相关基因的表达,从而有助于预防股骨头坏死的发生。

中医药在表观遗传调控方面显示出显著疗效,并具有不良反应少的优势,在股骨头坏死的治疗中展现了独特的治疗潜力。中医药通过多种机制调节 DNA 甲基化,从而发挥其治疗作用。有研究表明,祛瘀法通过降低 ABCB1 基因启动子区的甲基化水平,调节 P-糖蛋白的活性,有效预防激素性骨坏死。此外,三七总皂苷(PNS)通过下调 METTL3 的表达,负调节 HIST1H3F 的甲基化状态,抑制破骨细胞的分化,从而有效治疗酒精性股骨头坏死<sup>[27]</sup>。中医药在股骨头坏死治疗中还具有调控组蛋白修饰的功能。陈雷雷等<sup>[31]</sup>的研究进一步表明,祛瘀法通过调节 ABCB1 基因启动子甲基化水平,影响 P-糖蛋白的活性,从而有效预防激素性骨坏死。而木豆叶提取物作为一种传统中药制剂,具有活血健骨、化痰止痛的作用,能够通过表观遗传修饰调控基因表达,发挥治疗效果。

尽管表观遗传编辑技术在治疗股骨头坏死方面具有广阔的前景,但其临床应用仍面临诸多挑战,尤其是长期安全性和免疫反应问题。研究表明,表观遗传编辑工具在细胞内的长期存在可能导致非特异性基因表达调控,从而引发细胞功能异常,甚至导致潜在的不良反应。此外,编辑工具的组成成分(如 Cas 蛋白)可能触发免疫反应,进而影响治疗效果的稳定性与持久性。因此,表观遗传编辑技术在临床应用之前,需要经过充分的临床前研究与评估,以全面验证其安全性、有效性及免疫耐受性,确保其在临床治疗中的可行性与可靠性。

#### 5 小结与展望

表观遗传编辑技术在股骨头坏死的治疗中展现出广阔的应用前景。表观遗传编辑主要通过调控 DNA 甲基化、组蛋白修饰及非编码 RNA 表达,影响成骨与破骨细胞的分化平衡,从

而减轻炎性反应,促进骨修复与再生。随着表观遗传学和基因编辑技术的不断进步,股骨头坏死的早期诊断、治疗靶点发现以及药物开发将迎来新的突破。这些进展有望大大改善股骨头坏死患者的生活质量,为临床提供更加有效的治疗策略。

此外,中医药在表观遗传调控方面表现出独特的治疗优势。研究表明,中医药可通过多靶点、多层次的表观遗传机制,影响股骨头坏死的发病进程,如通过调节 DNA 甲基化和组蛋白修饰,改善骨微环境,抑制破骨细胞活性,并促进成骨细胞功能。与表观遗传编辑技术相比,中医药具有相对较高的安全性和较低的不良反应,未来可作为潜在的辅助治疗手段,为股骨头坏死的防治提供新的思路。

#### 参考文献

- [1] Sun H, Zhang W, Yang N, et al. Activation of cannabinoid receptor 2 alleviates glucocorticoid-induced osteonecrosis of femoral head with osteogenesis and maintenance of blood supply[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(11):1035. DOI: 10.1038/s41419-021-04313-3.
- [2] George G, Lane JM. Osteonecrosis of the femoral head[J]. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev*, 2022, 6(5):e21.00176. DOI: 10.5435/JAAOSGlobal-D-21-00176.
- [3] Mont MA, Salem HS, Piuze NS, et al. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: where do we stand today: A 5-Year Update[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2020, 102(12):1084-1099. DOI: 10.2106/JBJS.19.01271.
- [4] Zalavras CG, Lieberman JR. Osteonecrosis of the femoral head: Evaluation and treatment[J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2014, 22(7):455-64. DOI: 10.5435/JAAOS-22-07-455.
- [5] Zhang J, Cao J, Liu Y, et al. Advances in the pathogenesis of steroid-associated osteonecrosis of the femoral head[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(6):667. DOI: 10.3390/biom14060667.
- [6] Gjaltema RAF, Rots MG. Advances of epigenetic editing[J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2020, 57:75-81. DOI: 10.1016/j.cbpa.2020.04.020.
- [7] Policarpi C, Dabin J, Hackett JA. Epigenetic editing: Dissecting chromatin function in context[J]. *Bioessays*, 2021, 43(5):e2000316. DOI: 10.1002/bies.202000316.
- [8] Sun M, Cao Y, Yang X, et al. DNA methylation in the OPG/RANK/RANKL pathway is associated with steroid-induced osteonecrosis of the femoral head[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2021, 22(1):599. DOI: 10.1186/s12891-021-04472-6.
- [9] Wang T, Wang F, Liu T, et al. OPG/RANKL/RANK gene methylation among alcohol-induced femoral head necrosis in northern Chinese men[J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16(1):223. DOI: 10.1186/s13018-021-02356-y.
- [10] 倪琼,詹庆昊,黄荣兰,等.中国汉族人群 NR3C1 MTHFR 和 IGFBP3 基因多态性及 DNA 甲基化与激素性股骨头坏死风险的相关分析[J]. *安徽医学*, 2022, 43(11):1247-1254. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2022.11.001.
- [11] 孙梦虎. OPG, RANK 和 RANKL 基因甲基化与激素性股骨头坏死的关联研究[D]. 呼和浩特:内蒙古医科大学, 2021.
- [12] 韩立志. Dnmt1/H19/GSK-3 $\beta$  轴调节 BMSCs 成骨成脂分化在激素性股骨头坏死中的作用及机制研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2023.
- [13] 李晓明. FTO 介导的 BMP4 去甲基化作用在酒精性股骨头坏死中的机制研究[D]. 天津:天津医科大学, 2021.
- [14] 王鼎. 股骨头 TNF- $\alpha$  含量及表观遗传学修饰调控 TNF- $\alpha$  对 BMSCs 成骨分化影响的作用机制研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2018.
- [15] Duan P, Wang H, Yi X, et al. C/EBP $\alpha$  regulates the fate of bone marrow mesenchymal stem cells and steroid-induced avascular necrosis of the femoral head by targeting the PPAR $\gamma$  signalling pathway[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1):342. DOI: 10.1186/s13287-022-03027-3.
- [16] 高宇鹤,徐西林,李志刚,等.甲基化与组蛋白修饰在股骨头坏死中的机制及中医药干预进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2023, 29(11):1687-1693. DOI:10.3969/j.issn.1006-7108.2023.11.023.
- [17] 赵杰. TET3-5hmC 表观遗传学修饰与 Akt 信号通路在激素性股骨头坏死中的作用研究[D]. 天津:天津医科大学, 2017.
- [18] 禹庚. 经表观遗传修饰的 EPCs 治疗兔早期股骨头坏死的实验研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2012.
- [19] 赵飞,姚忠军,胡炳炎,等.木豆叶提取物对股骨头坏死大鼠血液流变学及骨髓间充质干细胞分化的影响[J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(7):730-734. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2020.07.019.
- [20] Han N, Li Z. Non-coding RNA Identification in osteonecrosis of the femoral head using competitive endogenous RNA network analysis[J]. *Orthop Surg*, 2021, 13(3):1067-1076. DOI: 10.1111/os.12834.
- [21] Wang G, Zhang L, Yan C, et al. Upregulation of microRNA-576-5p protects from steroid-induced avascular necrosis of the femoral head by suppressing ANXA2[J]. *Cell Cycle*, 2022, 21(1):49-62. DOI: 10.1080/15384101.2021.1988377.
- [22] 陈财,曾平. 非编码 RNA 在股骨头坏死发生、发展和治疗中的作用研究进展[J]. *新乡医学院学报*, 2024, 41(1):71-76. DOI: 10.7683/xxyxyxb.2024.01.013.
- [23] 梁夏铭,岳颂凯,翟港港,等.激素性股骨头坏死的生物标志与免疫浸润分析[J]. *中国矫形外科杂志*, 2023, 31(13):1208-1213. DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2023.13.11.
- [24] 李涛. 人激素性股骨头坏死骨髓间充质干细胞差异表达 miRNA 筛选与 miRNA-23a 抑制干细胞成骨分化及机制研究[D]. 北京:北京协和医学院, 2015.
- [25] 杨慧霞,白志刚,迟宏扬,等.长链非编码 RNA H19 抑制地塞米松致成骨细胞凋亡的作用[J]. *中国组织工程研究*, 2023, 27(28):4513-4518.
- [26] 原天祎,刘洪江,杨增强,等.激素性股骨头坏死中 m6A 相关基因差异性的鉴定[J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28(14):2159-2165. DOI:10.12307/2024.329.
- [27] 陈财,曾平,刘金富,等.酒精性股骨头坏死的发病机制及其气滞血瘀型中医药治疗的研究进展[J]. *广西医学*, 2022, 44(4):438-442.
- [28] 马剑雄,何伟伟,赵杰,等.股骨头坏死发病机制研究的最新进展[J]. *中国组织工程研究*, 2017, 21(27):4397-4402.
- [29] 孙志博. 表观遗传重编程的骨髓间充质干细胞治疗激素性股骨头坏死的相关研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2014.
- [30] 黄世金,张颖,韩超,等.创伤性股骨头坏死 miRNA-蛋白组学联合分析[J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29(19):1784-1788. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.19.12.
- [31] 陈雷雷,陈晓波,洪郭驹,等.活血祛瘀法干预激素性股骨头坏死骨组织的修复[J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(15):2148-2155.

(收稿日期:2025-03-24)