

非创伤性股骨头坏死相关信号通路研究进展

付志斌¹ 李盛华^{2*} 周明旺² 叶丙霖² 郭铁峰² 吴献毅¹

1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000

2. 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 04-0555-06

摘要: 非创伤性股骨头坏死(NONFH)是目前被国内外均列为尚未解决的难治性疾病之一,目前发现主要的致病原因有酒精、激素、吸烟和遗传因素等,但是对于各因素的具体发病机制仍尚不清楚。研究发现多种信号通路与人体代谢性疾病的发病具有相关性,骨代谢性疾病的研究中亦发现多种信号通路在 NONFH 的发病中具有一定的调控作用,如 Wnt/ β -catenin、OPG/RANKL/RANK、TLR4、HIF-1 α 、RhoA/ROCK 和 MAPK 等信号通路在 NONFH 的发生和发展中具有抑制破骨细胞的分化、促进成骨细胞的分化、改善股骨头部的血液供应等作用,因此本文就 NONFH 相关的信号通路做一综述,旨在为 NONFH 的预防和治疗找到新的方法和途径。

关键词: 非创伤性股骨头坏死;信号通路;Wnt/ β -catenin

Research progress on the signal pathway of non-traumatic osteonecrosis of femoral head

FU Zhibin¹, LI Shenghua^{2*}, ZHOU Mingwang², YE Binglin², GUO Tiefeng², WU Xianyi¹

1. Gansu Traditional Chinese Medicine University, Lanzhou 730000, China

2. Gansu Traditional Chinese Medicine Hospital, Lanzhou 730050, China

Corresponding author: LI Shenghua, Email:515441406@qq.com

Abstract: Non-traumatic osteonecrosis of the femoral head (NONFH) is classified as unresolved refractory disease internationally. The main causes currently found include alcohol, hormones, smoking and genetic factors, but the specific mechanism of each factor is still unclear. Research has found that there is a relationship between multiple signaling pathways and the incidence of human metabolic diseases. Research on bone metabolic diseases also found that various signaling pathways play a role in the pathogenesis of NONFH, such as Wnt/ β -catenin, OPG/RANKL/RANK, TLR4, HIF-1, RhoA/ROCK α and MAPK signal pathway involve in the occurrence and development of NONFH through inhibiting osteoclast differentiation, promoting osteoblast differentiation, improving the blood supply of the femoral head and so on. This article reviewed NONFH related signal pathways, with the aim of finding new methods and approaches for the prevention and treatment of NONFH.

Key words: NONFH; Signal pathway; Wnt/ β -catenin

近年来,随着医学科技的不断进步,对于信号通路的研究也越来越深入,发现信号通路与人体多种代谢性疾病的发病具有相关性,骨代谢性疾病与信号通路的研究也取得了一定的成果。非创伤性股骨头坏死(nontraumatic osteonecrosis of femoral head, NONFH)是骨代谢性疾病中的的代表性疾病之一,也是目前医学水平不能完全治愈的疾病之一,故通过信号通路的调控作用的研究,证实或揭示 NONFH

发病的病因病机和找到 NONFH 治疗的新方法、新途径,成了许多研究的焦点,大量的研究证实许多信号通路的调控作用在 NONFH 的发生、发展过程中具有一定的相关性,本文就围绕 NONFH 相关的信号通路研究进展予以综述。

1 Wnt 信号通路

Wnt 信号通路是目前研究发现,机体中的一条相对保守的信号通路,在细胞增殖和生长过程具有重要的调控作用,也对多种骨细胞增殖分化均具有一定的调控作用。其主要成员包括:细胞外因子(Wnt)、胞质蛋白(β -catenin)、卷曲蛋白(Frizzled)、

基金项目: 国家自然科学基金项目(项目编号:81473712/H2710);甘肃省卫生行业计划项目(项目编号:GSWSKY-2015-13)

* 通讯作者: 李盛华, Email:515441406@qq.com

糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)、及核内转录因子 (T cell factor, TCF) 等。

1.1 β -catenin

Wnt/ β -catenin 信号通路目前被认为是 Wnt 信号通路转导中的经典通路, Neth 等^[1]研究发现 Wnt 信号通路是人骨髓间充质干细胞 (human bone marrow mesenchymal stem cells, hMSCs) 增殖、迁移和侵袭功能调控的关键因子。Weng 等在 NONFH 的实验研究中发现^[2-3] 髓基质细胞 (MSCs) 具有向脂肪细胞分化的能力, 并且可以使脂肪细胞增殖、肥大, 造成脂肪细胞的堆积, 导致股骨头内压力升高, 血液循环障碍, 股骨头内骨的重建和塑型功能停滞或完全抑制, 坏死的骨组织不能被及时修复, 最终导致股骨头坏死的发生 (osteonecrosis of femoral head, ONFH)。由于经典 Wnt 通路的在人体内信号的传导是, 通过激活 β -catenin 而发挥作用, 故经典 Wnt 信号通路又称为 Wnt/ β -catenin 信号通路。许多研究证实 Wnt/ β -catenin 信号通路在 MSCs 表达中具有关键性作用, 所以在 NONFH 的相关信号通路的研究中 Wnt/ β -catenin 通路是研究最多, Wnt/ β -catenin 信号分子的受体是 Frizzled 及 LRP5/6。 β -catenin 在这条信号通路有着重要的作用, 同时也是脂肪间充质干细胞成脂分化过程中重要的调控因子^[4]; Wnt/ β -catenin 信号通路在骨细胞的增殖、分化中的调节作用具有多样性, 能够促进 MSCs 的更新, 促进成骨分化, 抑制成脂, 并受 BMP-2 的调节^[5-7]。

卓金伟^[8]用醋酸泼尼松龙造模的兔激素性股骨头坏死模型发现发病组中 β -catenin 和 LRP5 在的相对表达量较未发病组与对照组减少, 表明 Wnt/ β -catenin 信号通路受到抑制可能是发病组表达减少的主要因素; 且由该研究结果可推测过量的糖皮质激素可能抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的成骨作用, 反而提高股骨头中成脂能力, 诱发股骨头骨细胞凋亡, 最终导致股骨头缺血坏死的发生。张晨等^[9]大鼠激素性股骨头缺血性坏死 (steroid-induced avascular necrosis of femoral head, SANFH) 模型研究发现, 分泌型卷曲相关蛋白 1 (secreted frizzled-related protein 1, SFRP1) 可抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的作用, 增加股骨头坏死的发生几率。

1.2 DKK-1

DKK-1 (Dickkopf-1) 是 DKKs (Dickkopfs) 家族中的一员, 在脊椎动物中包括 Dkk-1、Dkk-2、Dkk-3、Dkk-4; 其成员都是分泌型糖蛋白, Wnt 信号在细胞

内的传递作用可被 DKK-1 与其相应的受体结合后抑制, 影响细胞的增殖、分化及迁徙等许多方面。DKK-1 对 Wnt 信号通路正常传导起负调节作用, 是 Wnt 信号传导调控抑制剂, 可抑制 Wnt 糖蛋白与受体卷曲蛋白 (Frizzled) 和低密度脂蛋白相关受体蛋白 (low density lipoprotein receptor-related protein, LRP) 协同受体结合形成复合物, 破坏 Wnt 信号正常传导、抑制其生物调节功能^[10-13]。

大量的学者对 SANFH 研究证实, 在 SANFH 发生发展过程中, 激素可上调 DKK-1 的表达, 进而阻断 MSCs 向成骨细胞 (osteoblast, OB) 分化, 并诱导成骨细胞凋亡, 激活破骨细胞 (osteoclast, OC), 导致成骨能力及骨修复能力下降及骨量丢失, 最终发生股骨头坏死^[14-18]。台湾学者^[19]通过检测 39 名股骨头坏死患者与 10 名正常人血清中 DKK-1 含量, 发现股骨头坏死患者血清中 DKK-1 含量明显高于正常人, 对于不同的坏死分期股骨头坏死患者, DKK-1 含量与股骨头坏死分期呈正相关, 中晚期患者血清中 DKK-1 含量明显高于患者早期患者。

2 OPG/RANKL/RANK

OPG/RANKL/RANK 信号通路系统是 1997 年发现的一组调控破骨细胞分化激活的细胞因子, 三者均属肿瘤坏死因子受体超家族 (tumornecrosisfactor receptor superfamily, TNFRSF), 骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 属于肿瘤坏死因子受体 (TNFR) 超家族, 主要的作用机理是由成骨细胞前体和间质细胞产生一种分泌型糖蛋白, 诱导受体与核因子 KB 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand, RANKL) 发生竞争性结合, 抑制 RANKL 与核因子 KB 受体活化因子 (receptor activator of nuclear factor-kappa B, RANK) 的相互作用, 使破骨细胞前体被成骨细胞诱导分化和融合的作用受到抑制, 达到调控破骨细胞分化、增殖和凋亡的目的, 并影响破骨细胞生理功能。

经典 Wnt 信号通路通过 OPG/RANKL 在成骨细胞内的表达而抑制破骨细胞分化^[20-22], OPG 通过与 RANK 竞争其配基 RANKL, RANKL/RANK 的结合被阻断而破骨信号通路, 有效降低破骨细胞的活性, 抑制破骨细胞的作用而减少骨质的丢失。王岩^[23]用脂多糖联合甲基强的松龙建立动物模型, 对动物标本形态学发现, 模型组股骨头局部 OPG/RANKL 染色率低, 骨密度值低于空白组。Schaffler 研究证实^[24]: 糖皮质激素给药干预可使股骨头局部

OPG 表达明显降低,其表达降低程度与给药时间的长短呈正相关,且发现股骨头局部破骨细胞增多,骨吸收能力增强,骨小梁结构变的纤细、紊乱,而外源性 OPG 介入对这一病理进程有保护作用。

3 TLR4 信号通路

TLR4 信号通路根据对 MyD88 依赖型可分为依赖型和非依赖型两种。MyD88 在依赖型的 TLR4 信号通路中可介导下游 NF- κ B 的激活,同时 NF- κ B 也可通过募集 MyD88 等相关因子进行相应信号转导^[25],并且联合其他相关因子共同参与破骨细胞的活化过程。在破骨前体细胞分化成熟和破骨细胞增殖过程中,NF- κ B 参与的的相关信号通路发挥最主要作用。此外,NF- κ B 还可激活 MCP-1,诱导单核/巨噬细胞系分化,产生大量的破骨细胞。田雷等^[26]发现,激素类药物可以诱导 TLR4 信号通路的过度激活,引起一种免疫级联效应,使大量破骨细胞活化增殖,引起骨质疏松,股骨头抗压能力减弱,脆性增加,最终造成股骨头坏死。

4 HIF-1 α 信号通路

低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)是生物体内最具特征性的低氧反应信号通路。在机体缺血/缺氧环境下,骨形成和血管生成的偶联过程中 HIF-1 α 信号通路有着重要的调控作用。低氧的条件可以诱导 HIF-1 α 入核与 HIF-1 β 形成二聚体并募集共激活剂 CBP/P300,反式作用于含有核苷酸序列为 5'-G/ACGTG-3'的低氧反应元件(hypoxia response element;HRE),进一步激活下游靶基因,改变一系列细胞的功能,包括能量代谢,红细胞造血,血管发生,铁代谢,自由基清除等,对缺氧的条件产生适应性反应。

Li 等^[27]在股骨头缺血性坏死的组织标本内可找到 HIF-1 α 的表达。Zhang 等^[28]对股骨头坏缺血性死动物模型的研究证实 HIF-1 α 上调 Sox9 活性可对缺血性股骨头坏死的软骨代谢产生影响。HIF-1 α 的主要作用是能够使软骨细胞适应缺氧环境,是软骨形成的主要介质之一,该蛋白缺失可导致生长板内部缺氧区域内的细胞大量死亡^[29],说明在软骨细胞正常生长的过程中 HIF-1 α 起着重要作用。其作用机制可能是 HIF-1 α 激活其部分下游基因,使软骨细胞的代谢转向节氧途径并激活软骨无氧酵解,以适应缺氧环境^[30]。以上研究证据说明 HIF-1 α 信号通路在股骨头缺血性坏死的发生过程有一定的

关系。

5 RhoA/ROCK 信号通路

近年来也有大量报道 RhoA/ROCK 信号通路在间充质干细胞成骨成脂分化过程中有着重要的调节作用。RhoA/ROCK 信号通路可影响软骨细胞的形态及功能,通过改变软骨细胞骨架。Vogel 等^[31]的研究也表明在 PHD 基因敲除的 Hela 细胞或使用 PHI (prolyl hydroxylase inhibitors, PHI) 对 PHD 活性抑制的 Hela 细胞能够以不依赖于 HIF 蛋白的作用而激活 RhoA/ROCK 信号通路。

许多学者研究发现^[32-35],人工合成成骨生长肽 (osteogenic growth peptide, OGP)、机械应力、结缔组织生长因子、细胞外基质的可塑性等因素能够影响间充质干细胞的成骨分化和类肌腱细胞分化,其共同的作用机制是通过激活 RhoA/ROCK 信号通路促进成骨分化效应进而改变细胞的骨架结构而实现。Wang 等^[36]研究也发现骨形态发生蛋白 (BMP) 是通过激活 RhoA/ROCK 信号通路,细胞骨架的改变而使细胞更能伸展的生长,进而促进细胞的成骨分化。

实验发现^[37]二甲基乙二酰基甘氨酸 (dimethylallylglycine, DMOG) 能明显上调 RUNX2 及 Osterix 等与成骨分化相关的基因表达,促进 BMSCs 成骨分化。实验还表明 DMOG 能明显上调 BMSCs 成骨分化中 RhoA/ROCK 信号通路中关键分子 total-RhoA、active-RhoA、ROCK1 及 p-cofilin 的表达,最终抑制细胞肌动蛋白解聚,从而也降低了细胞的迁移能力。表明 DMOG 激活 RhoA/ROCK 信号通路可能是 DMOG 促进 BMSCs 成骨分化的重要分子机制。还证实经髓芯减压植入 DMOG/BMSCs/生物蛋白胶三者复合物,对激素性股骨头坏死兔股骨头局部有修复作用。股骨头局部成骨与成血管相关蛋白 RUNX2 与 VEGF 表达明显上调,表明 DMOG 在激素性股骨头坏死的修复中发挥了重要重用。

6 MAPK 信号通路

丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 是广泛存在于哺乳动物内的一类丝/苏氨酸蛋白激酶,其可被一系列如物理应激、生长因子、炎性细胞因子、细菌复合物等的细胞外信号或刺激所激活。MAPKs 信号通路调节特定的基因表达是通过保守的三级酶促级联反应 (MAPKKK-MAPKK-MAPK),激活细胞内相应的转录因子,参与

细胞分化、增殖、转化和凋亡等生理过程,是胞外信号引起细胞核反应的共同通路。MAPK 通路是生物体内参与介导细胞分裂、分化、生长和发育等多种生理及病理过程的重要信号转导系统之一。MAPK 信号转导是以三级激酶级联的方式进行的,首先丝分裂原刺激磷酸化激活 MAPKKK,MAPKKK 转而磷酸化激活 MAPKK,最后由 MAPKK 磷酸化 MAPK,使 MAPK 活化而转入核内。

研究表明^[38-42],在 MAPK 信号通路中细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated protein kinase, ERK)、P38 和 c-jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)参与成骨细胞增殖、分化和凋亡的信号转导,并在骨质代谢和炎症反应中具有重要作用,在 BMSCs 的成骨分化过程中也起着关键作用。齐振熙^[43]在兔股骨头髓内及离体兔 BMSCs 增殖实验研究中发现,羟基红花黄色素 A(HSYA)可通过激活 MAPK 信号转导通路,上调通路中与增殖关联的 p-ERK 蛋白的表达,促进 BMSCs 增殖,下调凋亡相关联的 p-JNK、p-P38 蛋白的表达,抑制其凋亡,减轻激素诱导对 BMSCs 凋亡的影响。

7 其它

有研究发现^[44]RhoA 参与关节软骨内力学信号的传导,RhoA/ROCK 信号通路在关节软骨的退变中具有重要的作用。更有学者发现^[45-46],VEGF 信号通路在血管新生的过程中具有重要的调节作用,通过抑制 VEGF 信号通路,可抑制新生血管的发生,而缺血这一是股骨头坏死的主要病理过程。

谭振等^[47]通过雷奈酸锶干预激素性 Wistar 大鼠模型研究发现,雷奈酸锶可通过抑制模型大鼠股骨头内 DKK-1 过表达,激活 Wnt 信号通路,促进成骨分化及成骨活性,对股骨头坏死起到早期的预防具有一定作用。李建新^[48]研究发现,补肾活血汤调控 BMSCs 成骨-成脂分化的机制主要是通过增强 Wnt/ β -catenin 信号通路中成骨因子化的基因和蛋白表达,同时抑制成脂因子 DDK1、SFRP4 的表达来实现,促进 BMSCs 向成骨细胞分化。张波等^[49]通过髓芯减压后股骨头内注射富血小板血浆(PRP),研究结果显示,PRP 与 BMSCs 能改善股骨头坏死的恢复情况,其作用是通过上调 BMP-2 的蛋白水平,激活 Smads 信号通路,继而诱导间充质干细胞向成骨方向分化,达到骨组织修复和愈合的目的。且 MAPK^[50]、Notch^[51]、Wnt^[52]等信号通路都参与成骨细胞分化和骨形成的调节。张遥等^[53]通过 7~9 个

以上软件对 7 种 miRNAs 所预测靶基因相关的 KEGG 信号通路中,发现共有的信号通路为 Focal adhesion 信号通路、MAPK 信号通路、Notch 信号通路。所以,多种信号通路在 NONFH 的发生和发展过程中有一定的作用,但是其相互之间又有协同或拮抗作用,具体的作用机制还有待进一步的深入研究。

8 展望

NONFH 是一个受多种因素共同参与的复杂的髓关节疾病,目前该病的具体发病机制还不明确。随着对其研究的不断深入,与股骨头坏死相关的潜在生化标记物的研究已取得可喜的成果,但由于研究对象种族的不同、检测方法及指标的差异及研究角度的不同,研究结论还存在不一致,且缺乏特异性和敏感性生化标记物,目前仍有许多问题有待于更进一步深入研究。大量的研究证据表明信号通路在 NONFH 的发生和发展过程中具有重要的调控作用,且是受多信号通路调控的结果,且相关信号通路的调控具有交叉作用,近年来随着对 NONFH 的研究深入,如血管内皮生长因子(VEGF)、脂肪酸转运蛋白 1(Fatty acid transport protein-1, FATP-1)等信号通路在 NONFH 中也具有一定的调控作用,但是具体的机理仍需进一步阐明,希望能在今后的研究中进一步对其作用机制有深入的发现,为 NONFH 的防治找到靶点,指导临床的用药治疗,让 NONFH 可防可治。

【参考文献】

- [1] Neth P, Ciccarella M, Egea V, et al. Wnt signaling regulates the invasion capacity of human mesenchymal stem cells. *Stem Cells*, 2006, 24(8):1892-903.
- [2] Weng LH, Wang CJ, Ko JY, et al. Control of Dkk-1 ameliorates chondrocyte apoptosis, cartilage destruction, and subchondral bone deterioration in osteoarthritic knees[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(5):1393-1402.
- [3] Kim HJ. New understanding of glucocorticoid action in bone cells[J]. *BMB Rep*, 2010, 8: 524-529.
- [4] Li HX, Luo X, Liu RX, et al. Roles of Wnt/ β -catenin signaling in adipogenic differentiation potential of adipose-derived mesenchymal stem cells[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2008, 291(1-2):116-124.
- [5] Logan CY, Nusse R. The Wnt signaling pathway in development and disease[J]. *Annu Rev Dev Biol*, 2004, 20:781-810.
- [6] Dorman LJ, Tucci M, Benghuzzi H. In vitro effects of bmp-2, bmp-7, and bmp-13 on proliferation and differentiation of mouse mesenchymal stem cells[J]. *Biomed Sci Instrum*, 2012, 48:81-

- 87.
- [7] Kaewsrirach J, Wongwittachot P, Chandarajoti K, et al. Sequential induction of marrow stromal cells by FGF-2 and BMP-2 improves their growth and differentiation potential in vivo[J]. Arch Oral Biol, 2011, 56(1): 90-101.
- [8] 卓金伟. Wnt/ β -catenin 信号通路在幼兔激素性股骨头缺血坏死模型中的表达及意义[D]. 遵义医学院, 2015.
Zhuo JW. The expression and significance of Wnt/ β -catenin signaling pathway in immature rabbit glucocorticoid-induced ischemic necrosis of femoral head model[D]. Zunyi Medical College, 2015. (in Chinese)
- [9] 张晨, 李苗, 马骏, 等. Wnt/ β -catenin 信号通路在大鼠早期激素性股骨头缺血性坏死中的作用机制研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2016, 30(6): 661-668.
Zhang C, Li M, Ma J, et al. Effect of Wnt/ β -catenin signal pathway on apoptosis in steroid-induced avascular necrosis of femoral head in rats[J]. Chinese journal of reconstruction surgery, 2016, 30(6): 661-668. (in Chinese)
- [10] Zhou H, Shang L, Li X, et al. Resveratrol augments the canonical Wnt signaling pathway in promoting osteoblastic differentiation of multipotent mesenchymal cells[J]. Exp Cell Res, 2009, 315(17): 2953-2962.
- [11] Zhang J, Tu Q, Bonewald LF, et al. Effects of miR-335-5p in modulating osteogenic differentiation by specifically downregulating Wnt antagonist DKK1[J]. J Bone Miner Res, 2011, 26(8): 1953-1963.
- [12] Ling L, Nurcombe V, Cool SM. Wnt signaling controls the fate of mesenchymal stem cells[J]. Gene, 2009, 433(1-2): 1-7.
- [13] Wend P, Holland JD, Ziebold U, et al. Wnt signaling in stem and cancer stem cells[J]. Semin Cell Dev Biol, 2010, 21(8): 855-863.
- [14] Feng-Sheng W, Jih-Yang K, Da-Wei Y, et al. Modulation of Dickkopf-1 attenuates glucocorticoid induction of osteoblast apoptosis, adipocytic differentiation, and bone mass loss[J]. Endocrinology, 2008, 149(4): 1793-1801.
- [15] Song I, Kaplan A J. Dexamethasone inhibition of confluence-induced apoptosis in human mesenchymal stem cells[J]. Journal of Orthopaedic Research Official Publication of the Orthopaedic Research Society, 2009, 27(2): 216-221.
- [16] Yoon-Seok Y, Soo-Youn L, Soo-Ho L. Apoptosis in the Osteonecrosis of the Femoral Head[J]. Clinics in Orthopedic Surgery, 2010, 2(4): 250-255.
- [17] Kosa J P, Kis A, Bacsí K, et al. The protective role of bone morphogenetic protein-8 in the glucocorticoid-induced apoptosis on bone cells[J]. Bone, 2011, 48(5): 1052-1057.
- [18] Weinstein R S. Glucocorticoids, osteocytes, and skeletal fragility: the role of bone vascularity[J]. Bone, 2009, 46(3): 564-570.
- [19] Ko J Y, Wang F C, Wong T, et al. Increased Dickkopf-1 expression accelerates bone cell apoptosis in femoral head osteonecrosis[J]. Bone, 2010, 46(3): 584-591.
- [20] Verkaar F, Zaman G J. New avenues to target Wnt/ β -catenin signaling[J]. Drug Discov Today, 2011, 16: 35-41.
- [21] Zhang J, Tu Q, Bonewald LF, et al. Effects of miR-335-5p in modulating osteogenic differentiation by specifically down-regulating Wnt antagonist DKK1[J]. J Bone Miner Res, 2011, 26: 1953-1963.
- [22] Tian E, Zhan F, Walker R, et al. The role of the Wnt-signaling antagonist DKK-1 in the development of osteolytic lesions in multi-plemyeloma[J]. N Engl J Med, 2003, 26: 2483-2494.
- [23] 王岩, 迟志永, 韩纲. 激素性骨坏死骨质丢失与骨保护蛋白表达的相关研究[J]. 中华外科杂志, 2002, 40(7): 534-537.
Wang Y, Chi ZY, Han G. The relationship between bone-loss and steroid-induced osteonecrosis and local expression of OPG/OCIF[J]. Chinese Journal of Surgery, 2002, 40(7): 534-537. (in Chinese)
- [24] Schaffler MB, Kennedy OD. Osteocyte signaling in bone[J]. Curr Osteoporos Rep, 2012, 10(2): 118-125.
- [25] Takayanagi H. Osteoimmunology: shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems[J]. Nat Rev Immunol, 2007, 7(4): 292-304.
- [26] 田雷, 周东生, 孙水, 等. Toll 样受体 4 信号通路过度激活在大鼠激素性股骨头坏死中的作用[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2014, 35(5): 622-629.
Tian L, Zhou DS, Sun S, et al. Toll-like receptor 4 excessive signaling pathways activated in the role of glucocorticoid-induced avascular necrosis in rats[J]. Journal of xi'an jiaotong university (medical edition), 2014, 35(5): 622-629. (in Chinese)
- [27] Li W, Sakai T, Nishii T, et al. Distribution of TRAP-positive cells and expression of HIF-1 α , VEGF, and FGF-2 in the reparative reaction in patients with osteonecrosis of the femoral head[J]. J Orthop Res, 2009, 27(5): 694-700.
- [28] Zhang C, Yang F, Cornelia R, et al. Hypoxia-inducible factor-1 is a positive regulator of Sox9 activity in femoral head osteonecrosis[J]. Bone, 2011, 48(3): 507-513.
- [29] Schipani E, Ryan HE, Didrickson S, et al. Hypoxia in cartilage: HIF-1 α is essential for chondrocyte growth arrest and survival[J]. Genes Dev, 2001, 15(21): 2865-2876.
- [30] Maes C, Araldi E, Haigh K, et al. VEGF-independent cell-autonomous functions of HIF-1 α regulating oxygen consumption in fetal cartilage are critical for chondrocyte survival[J]. J Bone Miner Res, 2012, 27(3): 596-609.
- [31] Zhang C. Transcriptional regulation of bone formation by the osteoblast-specific transcription factor Osx[J]. J Orthop Surg Res, 2010, 5: 37.
- [32] Chen Z, Wang X, Shao Y, et al. Synthetic osteogenic growth peptide promotes differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells to osteoblasts via RhoA/ROCK pathway[J]. Mol Cell Biochem, 2011, 358(1-2): 221-227.
- [33] Xu Y, Wagner DR, Bekerman E, et al. Connective tissue growth factor in regulation of RhoA mediated cytoskeletal tension associated osteogenesis of mouse adipose-derived stromal cells[J]. PLoS One, 2010, 5(6): e1279.
- [34] Xu B, Song G, Ju Y, et al. RhoA/ROCK, cytoskeletal dynamics, and focal adhesion kinase are required for mechanical stretch-induced tenogenic differentiation of human mesenchymal stem cells[J]. J Cell Physiol, 2012, 227(6): 2722-2729.
- [35] Khatriwala CB, Kim PD, Peyton SR, et al. ECM regulates osteogenesis by influencing MAPK signaling downstream of RhoA

- and ROCK[J]. J Bone Miner Res, 2009, 24(5):886-898.
- [36] Wang YK, Yu X, Cohen DM, et al. Bone morphogenetic protein-2-induced signaling and osteogenesis is regulated by cell shape, RhoA/ROCK, and cytoskeletal tension [J]. Stem Cells Dev, 2012, 21(7):1176-1186.
- [37] 张磊. DMOG 对鼠 BMSCs 凋亡与成骨分化影响及在免疫源性股骨头坏死修复中作用的实验研究[D]. 昆明医科大学, 2013.
- Zhang L. DMOG effect on differentiation of rat BMSCs apoptosis and development and function in the repair of rabbit hormone osteonecrosis of experimental research [D]. Kunming Medical University, 2013. (in Chinese)
- [38] 梁竹, 王玉娟. 丹参作用于丝裂原活化蛋白激酶信号通路的研究进展[J]. 中国药房, 2012, 23(47):4508.
- Liang Z, Wang YJ. Salvia miltiorrhiza on the wire to crack the research progress of the original activated protein kinase signaling pathways [J]. China Pharmacy, 2012, 23(47):4508. (in Chinese)
- [39] 孔维霞, 朱恒, 江小霞, 等. MAPK 通路参与小鼠骨实质来源间充质干细胞向成骨的分化[J]. 中国实验血液学杂志, 2010, 18(4):981-985.
- Kong WX, Zhu H, Jiang XX, et al. MAPK pathways involved in mice bone mesenchymal stem cells to osteogenic differentiation between real source [J]. Journal of Experimental Hematology, 2010, 18(4):981-985. (in Chinese)
- [40] 汪甜, 杨丽, 张荣华. 抽皮苷在促大鼠骨髓间充质干细胞骨向分化过程中对 MAPK 信号通路的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28(5):769-776.
- Wang T, Yang L, Zhang RH. Effects of naringin on MAPK signal pathway in rat bone marrow mesenchymal stem cells during osteogenic differentiation [J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2012, 28(5):769-776. (in Chinese)
- [41] 罗杨, 刘一, 张科强. MAPK 信号传导通路在间充质干细胞向成骨细胞分化中的作用[J]. 吉林医学, 2008, 29(6):443-445.
- Luo Y, Liu Y, Zhang KQ. The role of MAPK signaling pathways in between mesenchymal stem cells to the osteoblast differentiation [J]. Jilin Medical Journal, 2008, 29(6):443-445. (in Chinese)
- [42] 万晓晨, 刘翠平, 陈海啸. TGF- β /BMPs, Wnt 和 MAPK 信号通路在间充质干细胞向成骨细胞分化中的作用[J]. 细胞生物学杂志, 2008, 30(2):697-700.
- Wan XC, Liu CP, Chen HX. The role of TGF- β /BMPs, Wnt and MAPK signal pathway in mesenchymal stem cells to the osteoblast differentiation [J]. Journal of cell biology, 2008, 30(2):697-700. (in Chinese)
- [43] 万甜. 羟基红花黄色素 A 促进激素诱导兔骨髓基质细胞成骨分化及其 MAPK 信号转导机制的研究[D]. 福建中医药大学, 2014.
- Wan T. Promoting Effect of Hydroxy Safflower Yellow A on Osteogenic Differentiation of Glucocorticoid-induced Rabbit Bone Marrow Stroma Cells and Its MAPK Signal Transduction Mechanism [D]. Fujian University of Traditional Chinese Medicine, 2014. (in Chinese)
- [44] Sanz-Ramos P, Mora G, Ripalda-Cemborin P, et al. Identification of signalling pathways triggered by changes in the mechanical environment in rat chondrocytes. Osteoarthritis Cartilage. 2012;20(8):931-939.
- [45] Siekmann A F, Covassin L, Lawson N D. Modulation of VEGF signaling output by the Notch pathway [J]. Bio-Essays, 2008, 30(4):303-313.
- [46] Dufraigne J, Funahashi Y, Kitajewski J. Notch signaling regulates tumor angiogenesis by diverse mechanisms [J]. Oncogene, 2008, 27(38):5132-5137.
- [47] 谭振, 康鹏德, 谢小伟, 等. 雷奈酸锶对大鼠激素性股骨头坏死的作用及其机制研究[J]. 中国矫形外科杂志, 2015, 23(1):70-76.
- Tan Z, Kang PD, Xie XW, et al. Effects and mechanisms of strontium ranelate on steroid-osteonecrosis in the femoral head of Wistar rats [J]. Orthopedic Journal of China, 2015, 23(1):70-76. (in Chinese)
- [48] 李新建. 基于 Wnt/ β -catenin 信号通路探讨补肾活血汤调控激素性股骨头缺血坏死 BMSCs 成骨—成脂分化的机制[D]. 福建中医药大学, 2016.
- Li XJ. The Mechanism Research of Bushen Huoxue Decoction on BMSCs Osteogenic and Adipogenic Differentiation in Avascular Necrosis of the Femoral Head on the Based of Wnt/ β -catenin Signaling Pathway [D]. Fujian university of traditional Chinese medicine, 2016. (in Chinese)
- [49] 张波, 韦冰丹, 甘坤宇, 等. 富血小板血浆联合骨髓间充质干细胞对兔股骨头坏死 BMP-2/Smads 通路的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(2):131-134, 227.
- Zhang B, Wei BD, Gan KN, et al. Effect of combination of platelet-rich plasma and mesenchymal stem cells on BMP-2/Smads pathway in rabbits with femoral head necrosis [J]. Chin J Osteoporos, 2016, 22(2):131-134, 227. (in Chinese)
- [50] Huang X F, Yuan S J, Yang C. Effects of total flavonoids from *Drynaria fortunei* on the proliferation and osteogenic differentiation of rat dental pulp stem cells. Molecular Medicine Reports, 2012, 6(3):547-552.
- [51] Geissler K, Zach O. Pathways involved in Drosophila and human cancer development: the Notch, Hedgehog, Wingless, Runt, and Trithorax pathway. Annals of Hematology, 2012, 91(5):645-669.
- [52] Farias G G, Alfaro I E, Cerpa W, et al. Wnt-5a/JNK signaling promotes the clustering of PSD-95 in hippocampal neurons. The Journal of Biological Chemistry, 2009, 284(23):15857-15866.
- [53] 张遥, 任秀智, 王延宙, 等. 靶向 Wnt1 的 miRNA 与 circRNA 及其靶基因间相互作用的生物信息学分析[J]. 生物化学与生物物理进展, 2016, 11:1094-1101.
- Zhang Y, Ren XZ, Wang YZ, et al. The bioinformatics analysis of Targeted Wnt1 micromas and circRNA and interaction between target genes [J]. Progress in Biochemistry and Biophysics, 2016, 11:1094-1101. (in Chinese)

(收稿日期: 2016-11-23, 修回日期: 2017-01-02)