

酒精性股骨头坏死研究进展

陈亦轩 朱道宇 殷俊辉 高悠水 张长青

摘要 流行病学研究显示,饮酒是非创伤性股骨头坏死常见的危险因素之一,存在显著的剂量-效应关系。在酒精性股骨头坏死发生过程中,常表现出脂代谢和炎症反应的异常。酒精可通过多种途径抑制骨形成,促进骨吸收,破坏骨稳态。遗传与表观遗传修饰都可在酒精代谢中发挥作用,与酒精性股骨头坏死也密切相关。酒精对人体多系统可产生复杂的生物学效应,因而酒精性股骨头坏死的发生是多因素且个体化的。

关键词 酒精;股骨头坏死;骨稳态;代谢

DOI: 10.3969/j.issn.1673-7083.2018.01.008

长期过量的酒精摄入是非创伤性股骨头坏死的常见原因之一^[1]。酒精性股骨头坏死的自然病程显示,大部分未经合理治疗的病例会进展至终末期,影像学上可表现为股骨头塌陷和髋关节骨关节炎,临床上则表现为髋关节疼痛及活动受限等功能障碍^[2],终末期患者一般需进行人工关节置换^[3]。我国是酒精消耗大国,对酒精性股骨头坏死进行深入研究,对于该疾病的预防和早期诊断具有重要意义。

1 流行病学

酒精性股骨头坏死的流行病学研究以中国、韩国和日本报道为多,欧美国家较少。中日韩的流行病学研究显示,长期习惯性饮酒是股骨头坏死的重要诱因之一。中日友好医院对2000年至2008年收治的602例患者1036例坏死髋关节的分析显示,酒精性股骨头坏死约占33.4%,其发病年龄平均为41.6岁,饮酒史平均183.7个月^[4]。华西医院2010年1月至12月收治了282例股骨头坏死患者,其中酒精性股骨头坏死为202例(71.6%),患者饮酒时间平均20年,酒精摄入量为每周2413mL^[5]。Wang等^[6]对643例股骨头坏死病例进行回顾性分析发现,酒精性股骨头坏死的平均发病年龄为48.1岁,习惯性饮酒的中位时间为240个月。另一项多中心研究共调查了6395例股骨头坏死患者,结果表明酒精摄入是最常见的诱发因素,酒精性股骨头坏死占30.7%,其次为激素性股骨头坏死,占

24.1%^[7]。由此可见,酒精性股骨头坏死是我国重要的公共卫生问题。

日本的流行病学研究显示,有740万人口的爱知县3年新发股骨头坏死病例285例,确诊时平均年龄50.4岁,男女比例为2.1:1,其中酒精性股骨头坏死约30.5%,仅次于激素性股骨头坏死(47.4%),同时具备酒精和激素危险因素者约4.9%^[8]。福冈市1999年至2008年的调查显示,股骨头坏死发生率为2.51/(10万人·年),10年间新发病例1244例,男女比例为1.6:1^[9]。日本第5次全国股骨头坏死流行病学调查显示,股骨头坏死患者中使用激素者约51%,习惯性饮酒者约31%^[10]。

酒精性股骨头坏死在韩国也有较大的影响。Kang等^[11]的流行病学研究发现,股骨头坏死发病率由2002年的20.53/10万人上升至2006年的37.96/10万人,5年平均发病率为28.91/10万人,股骨头坏死患者中32.4%有嗜酒史,14.6%与使用激素有关。

2 酒精性股骨头坏死的生化反应与炎症反应异常

近年的研究显示,酒精性股骨头坏死常合并脂质代谢异常和炎性因子的异常表达。

酒精性股骨头坏死与高脂血症、脂肪栓塞密切相关^[12]。酒精性股骨头坏死模型动物体内的甘油三脂、过氧化物酶增殖物活化受体 γ (PPAR γ)基因表达均增加,而与成骨相关的碱性磷酸酶、骨钙素表达下降;体内试验显示,股骨头组织切片可见骨髓坏死、脂肪细胞肥大和增殖、骨小梁细薄稀疏及细胞空泡增加等。葛根素可有效抑制细胞的成脂反应,调节脂代谢,预防上述病理改变发生^[13]。

酒精性股骨头坏死与炎症反应失衡密切相关。

基金项目:国家自然科学基金(81672143)

作者单位:200025, 上海交通大学医学院(陈亦轩、朱道宇);200233, 上海交通大学附属第六人民医院骨科(陈亦轩、朱道宇、高悠水、张长青);200233, 上海市四肢显微外科研究所(殷俊辉、张长青)

通信作者:高悠水 E-mail: gaoyoushui@163.com

Oliva 等^[14]研究发现,酒精喂饲大鼠可诱导 Toll 样受体(TLR)2 和 TLR4 基因表达上调,相应的髓样分化因子 88(MyD88)蛋白表达量增高,而 S-腺苷甲硫氨酸可抑制 TLR 信号转导通路的激活。外周血白细胞介素(IL)-33 的水平在 Ficat III、IV 期股骨头坏死患者中显著高于 Ficat I、II 期患者,提示其与疾病进程相关^[15]。酒精性股骨头坏死患者外周血中的 CD 86⁺ 和 CD19⁺ B 细胞升高,它们及肿瘤坏死因子(TNF)- α 的水平都与股骨头塌陷正相关^[16]。酒精性股骨头坏死患者的外周血中,滤泡样辅助性 T 细胞(Tfh 细胞)及 B 细胞水平增高,CD 86⁺ B 细胞与疾病进展可能也密切相关^[17]。这些研究表明,经典的炎症通路 TLR/MyD88/核因子(NF)- κ B 及相关炎性因子在酒精性股骨头坏死发生过程中扮演了重要角色;同时,可能也涉及体液免疫和细胞免疫过程。

3 饮酒对股骨头坏死的影响以及与其他影响因素的相互作用

尽管早期研究显示,酒精性股骨头坏死的发生率可能低于 0.3%^[18],但越来越多的证据表明,酒精对骨稳态的影响具有显著的剂量-效应关系^[19]。Matsuo 等^[20]的研究证实,习惯性饮酒者发生股骨头坏死的相对危险度(RR)为 7.8,若以乙醇计算,每周饮酒量分别为 <400 mL、400~1000 mL 及 >1 000 mL 者,其发生股骨头坏死的 RR 值分别为 3.3、9.8 和 17.9,研究结果表明股骨头坏死发生率与饮酒量明显相关。

习惯性饮酒是股骨头坏死明确的危险因素,但当其与激素共存时,饮酒并未显著增加激素的致骨坏死危险效应^[21]。Shimizu 等^[22]的研究发现,雄性动物更易发生酒精性骨坏死。吸烟、肥胖和重体力劳动并未使饮酒引起的股骨头坏死风险增加。但也有研究指出,吸烟、重体力劳动也可能是股骨头坏死的独立危险因素^[23]。这些相悖的研究结论提示了引起股骨头坏死的危险因素间相互影响的复杂性。同时有研究发现,酒精摄入对股骨颈骨折愈合的影响极小,其对股骨颈骨折后的股骨头坏死并无累加效应^[24]。

4 酒精性股骨头坏死机制

4.1 乙醇对骨稳态的影响

乙醇可破坏骨稳态,这是诱发股骨头坏死的根本原因。乙醇不仅可直接抑制骨形成细胞的增殖和分化能力、促进其凋亡,还可诱导其前体细胞倾向于

成脂分化,加剧骨稳态的失衡。

研究发现,酒精性股骨头坏死患者股骨干近端来源的骨髓间充质干细胞(BMSC)增殖活性下降, G₀ 期: G₁ 期细胞升高, (S + G₂) 期: M 期细胞降低。酒精性股骨头坏死患者近端股骨头 BMSC 的体外成骨分化能力显著弱于股骨颈骨折患者^[25]。

酒精可直接诱导 BMSC 的成脂分化,减少成骨分化,使骨细胞内脂肪堆积,导致骨细胞死亡^[26]。因此,抑制成脂分化、促进成骨分化可能是酒精性股骨头坏死新的治疗方式^[27]。研究表明,高浓度酒精抑制 BMSC 成骨分化、促进其成脂分化的机制与磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶(Akt)/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号转导通路激活有关。该通路激活可造成骨特异性转录因子(Runx)2 表达下调,再通过激活 p70S6K 上调 PPAR γ ,进而诱导细胞的成脂分化。雷帕霉素可通过抑制 mTOR 信号转导通路改善酒精诱导的骨质疏松^[28]。但 mTOR 信号转导通路涉及的因素比较复杂,还需要更加深入的研究^[29]。酒精诱导 BMSC 成脂分化,还与降钙素基因相关肽(CGRP)相关。当同时下调 PPAR γ 和上调 CGRP 时,可遏制酒精诱导的 BMSC 成脂分化,促进其成骨分化^[30]。

酒精通过诱导内质网应激,激活转录活化因子(ATF)4/增强子结合蛋白同源蛋白(CHOP)-TNF- α 通路,可抑制 BMSC 分化为成骨细胞。采用小干扰 RNA(siRNA)技术干扰 ATF4 和 CHOP 或 TNF- α ,可逆转酒精诱导的 BMSC 成脂分化^[31]。Wnt1/ β -catenin 信号转导通路是决定 BMSC 成骨分化最重要的信号通路之一,酒精作用下 TNF- α 表达上调,通过干扰 Wnt1/ β -catenin 信号转导通路,进而抑制 BMSC 成骨分化^[32]。

酒精激活氧化应激及相关的炎症反应也是酒精性股骨头坏死研究的重点。成骨细胞在 50 mmol/L 或 100 mmol/L 酒精作用 24 h 后出现细胞活力下降,细胞凋亡显著增高,同时超氧化物歧化酶(SOD)增加,炎性因子 TNF- α 和 IL-1 表达上调^[33]。酒精也可增加破骨细胞活力,从而增加骨质疏松发生的风险,其发生与活性氧(ROS)的累积相关。喂饲小鼠 N-乙酰半胱氨酸和维生素 E 等抗氧化剂,可拮抗酒精对骨转换的不良影响^[34]。酒精引起的氧化应激反应可激活转录因子叉头框蛋白(FoxO),干预 Wnt 通路,影响 BMSC 的成软骨分化和软骨内骨化,不利于骨折愈合^[35]。

与骨稳态研究相一致的是,慢性酗酒者股骨颈骨密度显著降低,骨小梁宽度等指标下降,而骨强度和骨结构无显著变化,说明酒精对皮质骨影响较小。而在恒河猴的实验中,饮酒组动物的皮质骨孔隙率和标记骨单位密度较低,提示皮质骨重构能力下降。酒精摄入可通过干预 BMSC 锌指基因-1 的表达,进而影响转化生长因子(TGF)- β 1 和骨形成,不利于骨折愈合^[36]。

4.2 乙醇对血管相关细胞的影响

乙醇对血管相关细胞影响的研究不多,但有研究发现乙醇可通过影响骨内循环间接干预骨稳态^[37]。该研究显示,0.6%乙醇可刺激单核细胞的前体细胞分化,而1%乙醇则对其有抑制作用;0.6%乙醇具有促进体内血管再生的能力,并可增强骨髓来源细胞的蛋白分泌能力。总的来说,乙醇与骨内循环稳定的复杂关系还需深入研究。

5 酒精性股骨头坏死的遗传学研究

任何参与酒精代谢、骨和循环稳态的遗传及表观遗传多态性都可能造成酒精性股骨头坏死的易感性差异。有研究指出,中国人酒精性股骨头坏死患者肝硬化发生率较高,对这些患者的酒精代谢酶乙醇脱氢酶(ADH)2、ADH3、乙醛脱氢酶(ALDH)2和细胞色素 P450 E1 的多态性研究发现,股骨头坏死患者ADH2*1等位基因的概率显著低于对照的肝硬化组,而携带 ALDH2*2 等位基因的概率也显著低于食管癌组^[38]。细胞色素 P450 作用广泛,在激素性股骨头坏死发生中也起一定作用^[39]。遗传分析显示,血管形成和乏氧相关基因单核苷酸多态性(SNP)、凝血-纤溶相关因子多态性(如 Leiden V 因子)与非创伤性股骨头坏死的发生相关^[40]。但大部分研究并未将股骨头坏死根据诱因进行分类,因而与饮酒的相关性还需进一步深入研究。

酒精影响表观遗传的研究多体现在生命早期阶段。大鼠幼崽出生后第4~9天,予以5.25 g/(kg·d)酒精喂饲,将会造成其 BMSC 长期的分化异常,这可能与表观修饰有关^[41]。

6 结语

饮酒与骨代谢的关系十分复杂,对骨健康的影响也一直存在争议。有研究指出,即使少量饮酒也不利于骨健康。与之对立的是,Hyeon 等^[42]证实酒精摄入与骨密度无关。需注意的是,酿造的白酒和葡萄酒除含乙醇外,还含有大量的酚类,包括黄酮、酚酸、芪类等,这些酚类物质具有类植物雌激素的功

能,对骨健康是有益的^[43]。乙醇除了直接影响骨稳态,还可通过影响脂质代谢、肝功能、皮质醇、凝血-纤溶系统和神经系统等,间接影响骨稳态。因此,酒精对人体具有复杂的系统效应。可以明确的是,饮酒是股骨头坏死的危险因素,酒精的累积效应及个体的遗传差异是决定是否发病及何时发病的重要因素。

参考文献

- [1] Gao YS, Chen SB, Jin DX, et al. Modified surgical techniques of free vascularized fibular grafting for treatment of the osteonecrosis of femoral head: results from a series of 407 patients[J]. *Microsurgery*, 2013, 33(8): 646-651.
- [2] Mont MA, Cherian JJ, Sierra RJ, et al. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: where do we stand today? A ten-year update[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2015, 97(19): 1604-1627.
- [3] 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/CD]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2016, 2(2): 65-70.
- [4] 赵凤朝, 李子荣, 张念非, 等. 不同病因股骨头坏死的临床特征分析[J]. *中华骨科杂志*, 2009, 29(10): 939-943.
- [5] 康鹏德, 王浩洋, 杨静, 等. 282例患者住院治疗股骨头坏死相关因素的分析[J/CD]. *中华关节外科杂志·电子版*, 2013, 7(5): 591-596.
- [6] Wang XS, Zhuang QY, Weng XS, et al. Etiological and clinical analysis of osteonecrosis of the femoral head in Chinese patients[J]. *Chin Med J*, 2013, 126(2): 290-295.
- [7] Cui L, Zhuang Q, Lin J, et al. Multicentric epidemiologic study on six thousand three hundred and ninety five cases of femoral head osteonecrosis in China[J]. *Int Orthop*, 2016, 40(2): 267-276.
- [8] Ikeuchi K, Hasegawa Y, Seki T, et al. Epidemiology of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in Japan[J]. *Mod Rheumato*, 2015, 25(2): 278-281.
- [9] Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, et al. Incidence of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in the Japanese population[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(10): 3169-3173.
- [10] Fukushima W, Fujioka M, Kubo T, et al. National epidemiologic survey of idiopathic osteonecrosis of the femoral head[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2010, 468(10): 2715-2724.
- [11] Kang JS, Park S, Song JH, et al. Prevalence of osteonecrosis of the femoral head: a nationwide epidemiologic analysis in Korea[J]. *J Arthroplasty*, 2009, 24(8): 1178-1183.
- [12] Jacobs B. Alcoholism-induced bone necrosis [J]. *N Y State J Med*, 1992, 92(8): 334-338.
- [13] Wang Y, Yin L, Li Y, et al. Preventive effects of puerarin

- on alcohol-induced osteonecrosis[J]. Clin Orthop Relat Res, 2008, 466(5): 1059-1067.
- [14] Oliva J, Bardag-Gorce F, Li J, et al. S-adenosylmethionine prevents the up regulation of Toll-like receptor (TLR) signaling caused by chronic ethanol feeding in rats[J]. Exp Mol Pathol, 2011, 90(3): 239-243.
- [15] Zheng L, Wang W, Ni J, et al. Plasma interleukin 33 level in patients with osteonecrosis of femoral head: an alarmin for osteonecrosis of the femoral head?[J]. J Investig Med, 2014, 62(3): 635-637.
- [16] Zhang H, Xiao F, Liu Y, et al. A higher frequency of peripheral blood activated B cells in patients with non-traumatic osteonecrosis of the femoral head [J]. Int Immunopharmacol, 2014, 20(1): 95-100.
- [17] 丁福鹏, 戚长林, 高辉, 等. 外周血滤泡辅助性 T 细胞与 B 细胞在酒精性股骨头坏死患者中的作用[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(8): 1109-1112.
- [18] Gold EW, Cangemi PJ. Incidence and pathogenesis of alcohol-induced osteonecrosis of the femoral head[J]. Clin Orthop Relat Res, 1979, 143: 222-226.
- [19] Gaddini GW, Turner RT, Grant KA, et al. Alcohol: a simple nutrient with complex actions on bone in the adult skeleton[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2016, 40(4): 657-671.
- [20] Matsuo K, Hirohata T, Sugioka Y, et al. Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head [J]. Clin Orthop Relat Res, 1988, 234: 115-123.
- [21] Fukushima W, Yamamoto T, Takahashi S, et al. The effect of alcohol intake and the use of oral corticosteroids on the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head: a case-control study in Japan[J]. Bone Joint J, 2013, 95B(3): 320-325.
- [22] Shimizu J, Okazaki S, Nagoya S, et al. Susceptibility of males, but not females to developing femoral head osteonecrosis in response to alcohol consumption[J]. PLoS One, 2016, 11(10): e0165490.
- [23] Hirota Y, Hirohata T, Fukuda K, et al. Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head[J]. Am J Epidemiol, 1993, 137(5): 530-538.
- [24] Nyquist F, Overgaard A, Duppe H, et al. Alcohol abuse and healing complications after cervical hip fractures[J]. Alcohol Alcoholism, 1998, 33(4): 373-380.
- [25] Suh KT, Kim SW, Roh HL, et al. Decreased osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells in alcohol-induced osteonecrosis[J]. Clin Orthop Relat Res, 2005, 431: 220-225.
- [26] Wang Y, Li Y, Mao K, et al. Alcohol-induced adipogenesis in bone and marrow: a possible mechanism for osteonecrosis [J]. Clin Orthop Relat Res, 2003, 410: 213-224.
- [27] Cui Q, Wang Y, Saleh KJ, et al. Alcohol-induced adipogenesis in a cloned bone-marrow stem cell[J]. J Bone Joint Surg Am, 2006, 88 (Suppl 3): 148-154.
- [28] Liu Y, Kou X, Chen C, et al. Chronic high dose alcohol induces osteopenia via activation of mTOR signaling in bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Stem Cells, 2016, 34 (8): 2157-2168.
- [29] Chang W, Bai J, Tian S, et al. Autophagy protects gastric mucosal epithelial cells from ethanol-induced oxidative damage via mTOR signaling pathway[J]. Exp Biol Med, 2017, 242(10): 1025-1033.
- [30] Li J, Wang Y, Li Y, et al. The effect of combined regulation of the expression of peroxisome proliferator-activated receptor- γ and calcitonin gene-related peptide on alcohol-induced adipogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Mol Cell Biochem, 2014, 392 (1/2): 39-48.
- [31] Chen Y, Gao H, Yin Q, et al. ER stress activating ATF4/CHOP-TNF- α signaling pathway contributes to alcohol-induced disruption of osteogenic lineage of multipotential mesenchymal stem cell[J]. Cell Physiol Biochem, 2013, 32 (3): 743-754.
- [32] Chen Y, Chen L, Yin Q, et al. Reciprocal interferences of TNF- α and Wnt-1/ β -catenin signaling axes shift bone marrow-derived stem cells towards osteoblast lineage after ethanol exposure[J]. Cell Physiol Biochem, 2013, 32(3): 755-765.
- [33] Li J, Zhang FQ, Du ZN, et al. Protective effect of HO-1 transfection against ethanol-induced osteoblast damage[J]. J Huazhong Uni Sci Technology Med Sci, 2015, 35(3): 374-377.
- [34] Alund AW, Mercer KE, Pulliam CF, et al. Partial protection by dietary antioxidants against ethanol-induced osteopenia and changes in bone morphology in female mice [J]. Alcohol Clin Exp Res, 2017, 41(1): 46-56.
- [35] Roper PM, Abbasnia P, Vuchkovska A, et al. Alcohol-related deficient fracture healing is associated with activation of FoxO transcription factors in mice [J]. J Orthop Res, 2016, 34(12): 2106-2115.
- [36] Driver J, Weber CE, Callaci JJ, et al. Alcohol inhibits osteopontin-dependent transforming growth factor- β 1 expression in human mesenchymal stem cells [J]. J Biol Chem, 2015, 290(16): 9959-9973.
- [37] Vergori L, Lauret E, Soletti R, et al. Low concentration of ethanol favors progenitor cell differentiation and neovascularization in high-fat diet-fed mice model[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2016, 78: 43-51.
- [38] Chao YC, Wang SJ, Chu HC, et al. Investigation of alcohol metabolizing enzyme genes in Chinese alcoholics with avascular necrosis of hip joint, pancreatitis and cirrhosis of the liver[J]. Alcohol Alcohol, 2003, 38(5): 431-436.
- [39] 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.

[40] Glueck CJ, Freiberg RA, Boriol G, et al. The role of the factor V Leiden mutation in osteonecrosis of the hip [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2013, 19(5): 499-503.

[41] Leu YW, Chu PY, Chen CM, et al. Early Life ethanol exposure causes long-lasting disturbances in rat mesenchymal stem cells via epigenetic modifications[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 453(3): 338-344.

[42] Hyeon JH, Gwak JS, Hong SW, et al. Relationship between

bone mineral density and alcohol consumption in Korean men: the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES), 2008-2009[J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2016, 25(2): 308-315.

[43] Kutleša Z, Budimir Mršić D. Wine and bone health: a review [J]. J Bone Miner Metab, 2016, 34(1): 11-22.

(收稿:2017-10-9;修回:2017-12-13)

(本文编辑:杨晓娟)

(上接第 23 页)

[21] Barrack RL, Burak C, Skinner HB. Concerns about ceramics in THA[J]. Clin Orthop Relat Res, 2004, 429: 73-79.

[22] 汤宇, 孙天胜. 股骨偏心距与全髋关节置换术后假体功能及相关生物力学的变化[J]. 中国临床康复, 2006, 10(33): 133-135.

[23] Terrier A, Levrero Florencio F, Rüdiger HA. Benefit of cup medialization in total hip arthroplasty is associated with femoral anatomy[J]. Clin Orthop Relat Res, 2014, 472(10): 3159-3165.

[24] Flecher X, Ollivier M, Argenson JN. Lower limb length and offset in total hip arthroplasty[J]. Orthop Traumatol Surg Res, 2016, 102(1 Suppl): S9-S20.

[25] Traina F, De Fine M, Tassinari E, et al. Modular neck prostheses in DDH patients: 11-year results[J]. J Orthop Sci, 2011, 16(1): 14-20.

[26] Mencièrè ML, Amouyel T, Taviaux J, et al. Fracture of the

cobalt-chromium modular femoral neck component in total hip arthroplasty[J]. Orthop Traumatol Surg Res, 2014, 100(5): 565-568.

[27] De Martino I, Assini JB, Elpers ME, et al. Corrosion and fretting of a modular hip system: a retrieval analysis of 60 rejuvenate stems[J]. J Arthroplasty, 2015, 30(8): 1470-1475.

[28] Martin JR, Camp CL, Wyles CC, et al. Increased femoral head offset is associated with elevated metal ions in asymptomatic patients with metal-on-polyethylene total hip arthroplasty[J]. J Arthroplasty, 2016, 31(12): 2814-2818.

[29] Duwelius PJ, Burkhart B, Carnahan C, et al. Modular versus nonmodular neck femoral implants in primary total hip arthroplasty: which is better?[J]. Clin Orthop Relat Res, 2014, 472(4): 1240-1245.

(初稿:2017-08-30;修回:2017-12-12)

(本文编辑:王妮)