

miRNA 在激素性股骨头坏死中的作用研究进展

孔令驰 关俊杰 康庆林

摘要 激素性股骨头坏死(SONFH)是使用糖皮质激素导致的无菌性股骨头坏死。其可能的发病机制包括激素诱导的成骨细胞凋亡、成脂与成骨分化失衡及股骨头微循环受损等。近年来,微RNA(miRNA)逐渐成为非编码RNA领域的研究热点,部分miRNA已被证实与SONFH的发病机制密切相关。该文拟从SONFH患者或动物模型的miRNA表达失调、miRNA对SONFH进展的调控作用及miRNA对SONFH的潜在诊疗价值等方面作一综述,为SONFH的预防和治疗提供新思路。

关键词 激素性股骨头坏死;微RNA;表达调控;信号通路

DOI: 10.3969/j.issn.1673-7083.2019.04.008

激素性股骨头坏死(SONFH)是临床上非创伤性股骨头坏死的最常见类型,是骨科常见的疑难杂症之一^[1-2]。长期大量使用糖皮质激素可导致患者股骨头局部微循环受损,引发成骨细胞内质网应激并促使其凋亡,以及骨髓间充质干细胞(BMSC)成脂与成骨分化失衡。目前认为,上述变化相互联系,与SONFH发病机制密切相关^[1,3-6]。据最新统计,我国约有70%的SONFH晚期患者需行髋关节置换术^[3]。由于髋关节置换术后患者生活质量下降,且存在感染等风险,该手术并不适用于中青年患者。因此,通过研究和探讨SONFH发病相关分子机制开发新的预防和治疗手段尤为迫切。

微RNA(miRNA)是一类由19~24个核苷酸序列组成的单链非编码RNA分子,其在基因转录后水平发挥调控作用,即通过碱基互补配对与靶基因的mRNA 3'端非翻译区(3'-UTR)特异性结合,抑制mRNA的翻译过程或直接介导mRNA的降解,从而达到调控靶基因表达的目的^[7-8]。miRNA有如下特点:①高度保守性;②时间和空间的有序性;③部分miRNA具有组织特异性^[7,9]。编码miRNA的基因虽然在全基因组中占比不到3%,但可以调控人类20%~30%基因的表达,在影响与基因表达相关的生物学行为方面具有不可替代的作用。miRNA的发现为人类探索SONFH发生发展机制开辟了新思路^[9]。

1 SONFH患者或动物模型 miRNA 表达失调

为筛选SONFH患者或动物模型中差异性表达的miRNA,最常用的方法是利用miRNA芯片或RNA测序技术进行高通量分析,再通过实时定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)实验在组织或细胞中对目的miRNA进行验证。近年来,部分miRNA表达失调可见于SONFH患者和动物模型坏死组织及BMSC。

1.1 患者股骨头组织 miRNA 表达失调

Yuan等^[10]利用miRNA芯片技术比较9例SONFH患者和6例急性股骨颈骨折患者(正常对照)的股骨头miRNA表达谱,发现在SONFH患者组织中miR-181c-3p、miR-34a-3p、miR-146a-5p、miR-187-3p、miR-181a-3p、miR-30c-1-3p、miR-650、miR-3652、miR-4444、miR-1273、miR-99a-3p和miR-3064-5p等12种miRNA的表达上调,而miR-132-3p、miR-212-3p、miR-212-5p、miR-6836-5p和miR-629-3p等5种miRNA的表达下调;qRT-PCR实验进一步证实,SONFH患者组织中miR-146a和miR-34a的表达上调。Wu等^[11]利用miRNA芯片技术对4例SONFH患者与4例急性股骨颈骨折患者的股骨头miRNA表达谱进行比较,发现22种miRNA的表达上调和17种miRNA的表达下调;qRT-PCR实验进一步证实,miR-210-3p、miR-320e和let-7c等3种miRNA的表达上调,而miR-133a-3p、miR-335-5p和miR-146b-5p等3种miRNA的表达下调。上述结果提示,miRNA在SONFH患者和健康人股骨头组织中的表达存在差异。

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81572121)

作者单位:200233, 上海交通大学附属第六人民医院骨科

通信作者:康庆林 E-mail: orthokang@163.com

1.2 动物模型股骨头组织 miRNA 表达失调

Gu 等^[12]首先采用甲强龙肌肉注射(10 mg/kg/d, 连续 3 d)方法成功建立大鼠 SONFH 模型,再利用 miRNA 芯片技术分别对模型组和对照组大鼠股骨头组织 miRNA 的差异性表达进行筛选,结果发现 miR-10b 和 miR-27a 等 9 种 miRNA 的表达明显上调,而 miR-20a、miR-23b 和 let-7e 等 28 种 miRNA 的表达明显下调;体外实验进一步证实,miR-27a 有促进细胞成骨分化和抑制细胞成脂分化的作用。Yue 等^[13]先采用腹腔注射脂多糖(20 μ g/kg)、24 h 后肌肉注射甲强龙(40 mg/kg/d,连续 3 d)的方法建立大鼠 SONFH 模型,再利用 miRNA 芯片技术和 qRT-PCR 技术进行检测,结果显示模型组股骨头局部微循环内皮细胞中 miR-132-3p 和 miR-335 的表达较对照组明显上调,而 miR-466b-2-3p 和 let-7c-1-3p 的表达则较对照组明显下调。

1.3 动物模型 BMSC miRNA 表达失调

实验证明,经地塞米松处理后人或鼠 BMSC 的增殖能力降低,这与 SONFH 的发病机制密切相关^[14]。Bian 等^[15]从健康人骨髓中提取 BMSC,并用地塞米松(10^{-9} mol/L 或 10^{-7} mol/L)对其进行干预;高通量测序结果显示,与对照组相比,两个浓度梯度的处理组 miRNA 表达谱均发生改变;miR-16-5p、miR-103a-3p、miR-107、miR-196a/b-5p、miR-378d/f/g、miR-1268a/b 和 miR-4289 等 11 种 miRNA 的表达明显上调,而 miR-24-3p、miR-378a/h/l、miR-4448 和 miR-4634 等 6 种 miRNA 的表达下调。有研究采用皮下注射甲强龙(21 mg/kg)的方法建立 C57BL/6J 小鼠 SONFH 模型并分别提取模型组和对照组的 BMSC,再对两组细胞的 miRNA 进行高通量测序和生信分析,发现 miR-21-3p 和 miR-652-5p 的表达明显上调,而 miR-34b-3p、miR-34c-5p、miR-148a-3p、miR-206-3p 和 miR-196a-5p 的表达下调^[16]。上述结果可用于预测表达失调的 miRNA 发挥调控作用的靶点,而这些靶点多与成骨分化过程相关。Wang 等^[17]采用同样方法研究模型组和对照组的 BMSC,结果发现与对照组相比,模型组 BMSC 在成骨分化过程中 miR-601、miR-452-3p、miR-647、miR-516b-5p 和 miR-127-5p 的表达明显上调,而 miR-122-3p 的表达显著下调;在成脂分化过程中,上述 miRNA 的差异性表达谱则呈相反趋势。

2 miRNA 对 SONFH 的重要调控作用

目前对于单个 miRNA 在 SONFH 中的作用,

研究多以上述高通量测序等方法的筛选结果为参照,再通过生信分析、双荧光素酶实验和转染后的靶蛋白表达水平检测确定 miRNA 分子在 SONFH 中发挥调控作用的靶点。学者常利用 miRNA 类似物和抑制剂的转染在细胞实验中验证目标 miRNA 在 SONFH 发病过程中的作用,并使用 miRNA 分子或其转染的细胞干预动物模型进行体内实验。

2.1 影响成骨与成脂分化平衡的 miRNA

2.1.1 miR-17-5p

Jia 等^[18]应用 qRT-PCR 技术证实,SONFH 患者 BMSC 中的 miR-17-5p 表达水平低于骨关节炎患者(对照组);进一步研究则证实,miR-17-5p 可通过靶向抑制 Smad7 的表达增加 β -连环蛋白的核转位,促进 I 型胶原 α 1 链(COL1A1)表达并诱导 BMSC 增殖和分化。Wei 等^[19]研究证实,一种名为 HOTAIR 的长链非编码 RNA(lncRNA)位于 miR-17-5p 上游,在 miR-17-5p 相关 SONFH 中具有调控作用,HOTAIR 高表达可抑制 miR-17-5p 表达,从而提高 Smad7 表达量,最终抑制 COL1A1 和 Runt 相关转录因子(Runx)2 表达及碱性磷酸酶(ALP)活性。HOTAIR-miR-17-5p-Smad7-COL1A1/Runx2/ALP 轴在调节 BMSC 增殖和成骨分化过程中发挥重要作用,是 SONFH 的潜在治疗靶点。

2.1.2 miR-27a

Gu 等^[12]通过高通量测序和 qRT-PCR 实验发现,与对照组相比,甲强龙诱导的大鼠 SONFH 模型股骨头组织中的 miR-27a 表达明显下调,且其靶蛋白过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR) γ 和 gremlin-1 蛋白(GREM1)的表达量均增加,而两者均为成脂分化通路中的关键蛋白分子,提示该模型存在成骨与成脂分化失衡;体外实验证实,模型大鼠 BMSC 的 miR-27a 下调可促进成脂分化,而其过表达则可抑制成脂分化,并促进成骨分化。上述结果提示,miR-27a 可通过调节 SONFH 患者中 GREM1 和 PPAR γ 的表达,抑制脂肪生成并促进成骨。Bai 等^[20]抽提模型大鼠血清中的 miRNA,通过 qRT-PCR 实验发现 miR-27a 的表达下调,并通过体外实验证实小鼠胚胎成骨细胞前体细胞(MC3T3-E1)中 miR-27a 的过表达可促进细胞增殖和成骨分化,抑制半胱氨酸蛋白酶(caspase)-3/9 和 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)的表达,促进 ALP、Runx2 等成骨相关蛋白的表达;同时发现,转染 miR-27a 可增加转化生长因子(TGF)- β 的表达,TGF- β 过表达则可

增强 miR-27a 促成骨分化的效应,两者形成正反馈,对修复 SONFH 具有重要意义。

2.1.3 miR-548d-5p

Sun 等^[21]研究发现,在地塞米松诱导的人 BMSC 成脂分化过程中 miR-548d-5p 表达下调,后者与 CCAAT-增强子结合蛋白(C/EBP)- α 和 PPAR γ 上调及细胞内甘油三酯含量增加有关。而 miR-548d-5p 过表达可增加骨钙蛋白(OCN)和 Runx2 表达量,并提升 ALP 活性。除 miR-27a 外,PPAR γ 也被证实为 miR-548d-5p 的直接作用靶点。维持 miR-548d-5p 的表达水平可促进 BMSC 的成骨分化,并可作为 SONFH 的潜在治疗方法。

2.1.4 miR-708

Hao 等^[22]研究发现,在接受糖皮质激素治疗患者的 BMSC 中,miR-708 的表达明显上调,而 Smad3 是 miR-708 的直接作用靶点;体外实验证实,抑制 miR-708 的表达可增强 BMSC 的成骨分化能力,并抑制其成脂分化。敲除 miR-708 可在一定程度上延缓 SONFH 动物模型的骨坏死进程。系列研究均证实,糖皮质激素可直接导致 miR-708 过表达,并介导 SONFH 进展。

2.1.5 其他

Zhao 等^[23]研究发现,miR-199b-5p 可以通过糖原合成激酶(GSK)-3 β / β -连环蛋白信号转导通路促进 BMSC 成骨分化,从而对 SONFH 进程造成潜在影响。Liu 等^[24]研究发现,兔 SONFH 模型组 miR-206 的表达水平高于对照组,并伴有 Wnt 信号转导通路拮抗分子 Dickkopf 相关蛋白(Dkk)-1 的升高及连接蛋白(Cx)43、 β -连环蛋白、ALP 和 Runx2 等成骨分化相关指标的降低。Cx43/miR-206 轴可通过影响 Wnt/ β -连环蛋白信号转导通路调控成骨分化。

2.2 影响骨代谢的 miRNA

2.2.1 miR-34a

Zha 等^[25]和 Kang 等^[26]分别使用地塞米松处理小鼠 BMSC,结果显示 BMSC 细胞的增殖能力和成骨分化能力均明显下降,而预先转染 miR-34a 的 BMSC 发生上述改变的程度则相对较轻,提示 miR-34a 具有促进成骨的作用。Peng 等^[27]先建立大鼠 SONFH 模型,再分别通过骨髓腔注射 miR-34a 类似物、抑制剂和阴性对照剂的方式对上述模型予以干预,微 CT 和组织学检查结果均显示 miR-34a 类似物干预组大鼠股骨头骨量增加;进一步研究则证

实,miR-34a 实现该效应的机制是靶向抑制 Tgif2,进而调控骨保护蛋白(OPG)/核因子- κ B 受体活化因子(RANK)/核因子- κ B 受体活化因子配体(RANKL)信号转导通路,提示 miR-34a 参与 SONFH 的骨代谢过程。

2.2.2 miR-145

Tian 等^[28]通过研究敲除 miR-145 的兔 SONFH 模型发现,Bcl-2、 β -连环蛋白的表达水平升高,caspase-3 等凋亡相关蛋白的表达水平则降低,提示沉默 miR-145 的表达可抑制成骨细胞凋亡。Zhao 等^[29]通过大鼠 SONFH 模型和体外实验发现,OPG 是 miR-145 的直接作用靶点,敲除 miR-145 可直接抑制 OPG/RANK/RANKL 信号转导通路,是促进 SONFH 修复的有效手段。

2.2.3 其他

Li 等^[30]研究发现,SONFH 终末期 miR-195-5p 在塌陷区域组织的表达明显下调,提示 miR-195-5p 可能与成骨细胞凋亡等生物学过程密切相关。Wei 等^[31]分别通过体外实验和动物实验证实,miR-320 通过靶向抑制细胞色素 P450(CYP)家族的 CYP1A2 分子影响成骨细胞代谢,可延缓 SONFH 早期进展。

2.3 影响血管生成的 miRNA

2.3.1 miR-34a

除参与骨代谢外,miR-34a 也可促进 SONFH 患者微循环血管生成。Zha 等^[25]使用地塞米松干预人脐静脉内皮细胞(HUVEC),结果显示可降低其增殖能力、迁移能力和成管能力,而转染 miR-34a 则可减弱上述改变。该研究结果表明 miR-34a 具有体外成血管效应,但尚缺乏动物实验证据支持,也未涉及相关机制探讨。

2.3.2 miR-145

Tian 等^[28]在敲除 miR-145 的兔 SONFH 模型中检测血管内皮生长因子(VEGF)和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF),结果显示 VEGF 和 bFGF 的表达水平均升高,表明沉默 miR-145 的表达可促进成血管因子产生。

2.3.3 miR-210

目前认为,微循环内皮细胞损伤是 SONFH 的致病机制之一。miR-210 已被证实具有促进血管形成的作用^[32-33]。Yamasaki 等^[34]研究发现,SONFH 患者的 miR-210、VEGF、基质金属蛋白酶(MMP)-7 和 MMP-2 的表达量均高于对照组,且 miR-210 主

要在产生血管性血友病因子(vWF)的坏死区域周围表达,而细胞内 VEGF 的表达量始终与 miR-210 的表达量呈正相关。Yuan 等^[35]研究发现,miR-210 在 SONFH 患者中表达上调,并通过表观遗传分析证实 miR-210 的上调与其基因片段中两个 CpG 位点的去甲基化相关,去甲基化处理可促进 miR-210 和 VEGF 等成血管相关因子的表达。miR-210 在 SONFH 患者中的成血管作用已得到充分验证。

3 miRNA 对 SONFH 的潜在诊疗价值

鉴于 miRNA 与 SONFH 关系密切,循环血中的 miRNA 有可能成为 SONFH 的诊断标志物。有研究利用高通量测序分别对系统性红斑狼疮(SLE)伴 SONFH 患者、单纯 SLE 患者及健康人血清中的 miRNA 水平进行筛选和分析后发现,与单纯 SLE 患者和健康人相比,SLE 伴 SONFH 患者的 27 种血清 miRNA 的差异性表达更为明显^[36-37]。Li 等^[37]进一步对上述 miRNA 进行信号转导通路富集分析,发现差异性表达的 miRNA 主要靶向通路多与成骨分化、骨代谢和成血管通路有关。Wei 等^[38]通过 qRT-PCR 实验证实,SONFH 患者血清中 miR-10a-5p 水平显著升高,而 miR-423-5p 水平显著降低,提示全基因组 miRNA 表达谱筛查可能成为诊断 SONFH 的另一有效方法。

目前治疗研究主要聚焦于 miRNA 对大鼠和兔 SONFH 模型的干预实验。考虑到安全性,miRNA 辅助或应用于临床治疗仍有待更深层次的评估。

4 结语

目前已有大量差异性表达的 miRNA 在 SONFH 患者组织或血清、动物模型和体外模型中被确认。尽管很多研究通过体内外实验均证实,部分 miRNA 在 SONFH 发展中有特异性作用的靶点及其可调控的信号转导通路,但鲜有研究通过 1 种发病机制或 1 条信号通路将诸多相关的 miRNA 联系起来。上述研究结果为进一步认识 SONFH 的发展和转归机制提供了新思路,也为 miRNA 在该疾病中的临床应用奠定了理论基础。今后,该领域的研究应更加系统和深入地阐述多种 miRNA 之间或 miRNA 与其他非编码 RNA 之间的关系,以及它们在 SONFH 中的交互作用和触发的级联反应,为 SONFH 的预防和治疗提供新靶点,最终造福患者。

参考文献

[1] 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.

[2] Villa JC, Husain S, van der List JP, et al. Treatment of pre-collapse stages of osteonecrosis of the femoral head; a systematic review of randomized control trials[J]. HSS J, 2016, 12(3): 261-271.

[3] Zhang QY, Li ZR, Gao FQ, et al. Pericollapse stage of osteonecrosis of the femoral head; a last chance for joint preservation[J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(21): 2589-2598.

[4] Kerimaa P, Väänänen M, Ojala R, et al. MRI-guidance in percutaneous core decompression of osteonecrosis of the femoral head [J]. Eur Radiol, 2016, 26(4): 1180-1185.

[5] Han N, Li Z, Cai Z, et al. P-glycoprotein overexpression in bone marrow-derived multipotent stromal cells decreases the risk of steroid-induced osteonecrosis in the femoral head[J]. J Cell Mol Med, 2016, 20(11): 2173-2182.

[6] Zhu J, Tang H, Zhang Z, et al. Kaempferol slows intervertebral disc degeneration by modifying LPS-induced osteogenesis/adipogenesis imbalance and inflammation response in BMSCs[J]. Int Immunopharmacol, 2017, 43: 236-242.

[7] Ambros V. The functions of animal microRNAs [J]. Nature, 2004, 431(7006): 350-355.

[8] Li L, Song Y, Shi X, et al. The landscape of miRNA editing in animals and its impact on miRNA biogenesis and targeting [J]. Genome Res, 2018, 28(1): 132-143.

[9] Bentwich I, Avniel A, Karov Y, et al. Identification of hundreds of conserved and nonconserved human microRNAs [J]. Nat Genet, 2005, 37(7): 766-770.

[10] Yuan HF, Von Roemeling C, Gao HD, et al. Analysis of altered microRNA expression profile in the reparative interface of the femoral head with osteonecrosis[J]. Exp Mol Pathol, 2015, 98(2): 158-163.

[11] Wu X, Zhang Y, Guo X, et al. Identification of differentially expressed microRNAs involved in non-traumatic osteonecrosis through microRNA expression profiling[J]. Gene, 2015, 565(1): 22-29.

[12] Gu C, Xu Y, Zhang S, et al. MiR-27a attenuates adipogenesis and promotes osteogenesis in steroid-induced rat BMSCs by targeting PPAR γ and GREM1[J]. Sci Rep, 2016, 6: 38491.

[13] Yue J, Wan F, Zhang Q, et al. Effect of glucocorticoids on miRNA expression spectrum of rat femoral head microcirculation endothelial cells[J]. Gene, 2018, 651: 126-133.

[14] Feng Z, Zheng W, Tang Q, et al. Fludarabine inhibits STAT1-mediated up-regulation of caspase-3 expression in dexamethasone-induced osteoblasts apoptosis and slows the progression of steroid-induced avascular necrosis of the femoral head in rats[J]. Apoptosis, 2017, 22(8): 1001-1012.

- [15] Bian Y, Qian W, Li H, et al. Pathogenesis of glucocorticoid-induced avascular necrosis: a microarray analysis of gene expression in vitro[J]. *Int J Mol Med*, 2015, 36(3): 678-684.
- [16] Wang B, Yu P, Li T, et al. MicroRNA expression in bone marrow mesenchymal stem cells from mice with steroid-induced osteonecrosis of the femoral head[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(5): 7447-7454.
- [17] Wang A, Ren M, Song Y, et al. MicroRNA expression profiling of bone marrow mesenchymal stem cells in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head associated with osteogenesis[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 1813-1825.
- [18] Jia J, Feng X, Xu W, et al. MiR-17-5p modulates osteoblastic differentiation and cell proliferation by targeting SMAD7 in non-traumatic osteonecrosis[J]. *Exp Mol Med*, 2014, 46: e107.
- [19] Wei B, Wei W, Zhao B, et al. Long non-coding RNA HOTAIR inhibits miR-17-5p to regulate osteogenic differentiation and proliferation in non-traumatic osteonecrosis of femoral head[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0169097.
- [20] Bai Y, Liu Y, Jin S, et al. Expression of microRNA-27a in a rat model of osteonecrosis of the femoral head and its association with TGF- β /Smad7 signalling in osteoblasts[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(2): 850-860.
- [21] Sun J, Wang Y, Li Y, et al. Downregulation of PPAR γ by miR-548d-5p suppresses the adipogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells and enhances their osteogenic potential[J]. *J Transl Med*, 2014, 12: 168.
- [22] Hao C, Yang S, Xu W, et al. MiR-708 promotes steroid-induced osteonecrosis of femoral head, suppresses osteogenic differentiation by targeting SMAD3[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 22599.
- [23] Zhao R, Li Y, Lin Z, et al. MiR-199b-5p modulates BMSC osteogenesis via suppressing GSK-3 β / β -catenin signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 477(4): 749-754.
- [24] Liu G, Luo G, Bo Z, et al. Impaired osteogenic differentiation associated with connexin43/microRNA-206 in steroid-induced avascular necrosis of the femoral head[J]. *Exp Mol Pathol*, 2016, 101(1): 89-99.
- [25] Zha X, Sun B, Zhang R, et al. Regulatory effect of microRNA-34a on osteogenesis and angiogenesis in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head[J]. *J Orthop Res*, 2018, 36(1): 417-424.
- [26] Kang H, Chen H, Huang P, et al. Glucocorticoids impair bone formation of bone marrow stromal stem cells by reciprocally regulating microRNA-34a-5p [J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(4): 1493-1505.
- [27] Peng WX, Ye C, Dong WT, et al. MicroRNA-34a alleviates steroid-induced avascular necrosis of femoral head by targeting Tgif2 through OPG/RANK/RANKL signaling pathway[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2017, 242(12): 1234-1243.
- [28] Tian ZJ, Liu BY, Zhang YT, et al. MiR-145 silencing promotes steroid-induced avascular necrosis of the femoral head repair via upregulating VEGF [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(17): 3763-3769.
- [29] Zhao JJ, Wu ZF, Wang L, et al. MicroRNA-145 mediates steroid-induced necrosis of the femoral head by targeting the OPG/RANK/RANKL signaling pathway [J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0159805.
- [30] Li P, Zhai P, Ye Z, et al. Differential expression of miR-195-5p in collapse of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(26): 42638-42647.
- [31] Wei JH, Luo QQ, Tang YJ, et al. Upregulation of microRNA-320 decreases the risk of developing steroid-induced avascular necrosis of femoral head by inhibiting CYP1A2 both in vivo and in vitro[J]. *Gene*, 2018, 660: 136-144.
- [32] Arif M, Pandey R, Alam P, et al. MicroRNA-210-mediated proliferation, survival, and angiogenesis promote cardiac repair post myocardial infarction in rodents[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2017, 95(12): 1369-1385.
- [33] Kerachian MA, Séguin C, Harvey EJ. Glucocorticoids in osteonecrosis of the femoral head: a new understanding of the mechanisms of action[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2009, 114(3-5): 121-128.
- [34] Yamasaki K, Nakasa T, Miyaki S, et al. Angiogenic microRNA-210 is present in cells surrounding osteonecrosis [J]. *J Orthop Res*, 2012, 30(8): 1263-1270.
- [35] Yuan HF, Christina VR, Guo CA, et al. Involvement of microRNA-210 demethylation in steroid-associated osteonecrosis of the femoral head[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20046.
- [36] Wang X, Qian W, Wu Z, et al. Preliminary screening of differentially expressed circulating microRNAs in patients with steroidinduced osteonecrosis of the femoral head[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(6): 3118-3124.
- [37] Li Z, Jiang C, Li X, et al. Circulating microRNA signature of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head[J]. *Cell proliferation*, 2018, 51(1): e12418.
- [38] Wei B, Wei W. Identification of aberrantly expressed of serum microRNAs in patients with hormone-induced non-traumatic osteonecrosis of the femoral head [J]. *Biomed Pharmacother*, 2015, 75: 191-195.

(收稿:2019-03-26)

(本文编辑:富饶)