

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.16.027

MiRNA-145 在肿瘤表达中的生物学意义研究进展*

王雪振¹综述,夏雷^{2△}审校

(山东中医药大学:1. 中医学院;2. 病理学系,济南 250355)

[摘要] 微 RNA-145(miRNA-145)的表达在多种肿瘤的生长抑制、转移、侵袭及化疗敏感度等方面起着重要的调控作用。肿瘤组织细胞高表达 miRNA-145 可抑制原癌基因激活,而下调 miRNA-145 表达,可降低抑制原癌基因表达的能力,癌细胞生长、增殖甚至转移。本文就 miRNA-145 在卵巢癌、胃癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌等肿瘤的研究进展作一综述,为 miRNA-145 在肿瘤早期诊断、预后判断、病情评估,以及作为肿瘤潜在治疗靶点的可能机制提供依据。

[关键词] 微 RNA-145;恶性肿瘤;早期诊断;预后判断;病情评估;靶点

[中图分类号] R730.43 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)16-2826-05

Research progress in biological significance of miRNA-145 expression in tumor*

WANG Xuezhen¹, XIA Lei^{2△}

(1. College of Chinese Medicine; 2. Faculty of Pathology, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250355, China)

[Abstract] The expression of microRNA-145 (miRNA-145) plays an important regulatory role in the aspects of growth inhibition, metastasis, invasion and chemotherapy sensitivity of multiple tumors. High expression of miRNA-145 in tumor tissue cells can inhibit the proto-oncogene activation, while down-regulating the miRNA-145 expression can reduce the ability for inhibiting proto-oncogene expression, growth, proliferation, even metastasis of cancer cells. This article reviewed the research progress of miRNA-145 in ovarian cancer, gastric cancer, lung cancer, breast cancer, prostate cancer and other tumors, in order to provide references for miRNA-145 in the early diagnosis of tumors, prognosis judgment, disease evaluation, and possible mechanisms as a potential therapeutic target of tumor.

[Key words] microRNA-145; malignant tumor; early diagnosis; judgement of prognosis; condition evaluation; target

恶性肿瘤是目前全球发病率和病死率最高的疾病之一^[1],全球对于恶性肿瘤的有效治疗方式高度关注,相对于传统的手术、放化疗、分子靶向治疗及内分泌治疗方式^[2-4],基因、免疫等治疗方式在恶性肿瘤的临床治疗中较为新颖,并且研究发现基因表达调控在恶性肿瘤发生、发展中具有一定的作用,特别是微 RNA(microRNA, miRNA)在肿瘤的生长抑制、转移及化疗敏感度等方面发挥着重要的调控作用。

1 miRNA 的研究

miRNAs 是一组由基因组编码的长度 21~24 个核苷酸的非编码 RNA,通过和靶基因 mRNA 碱基配对引导沉默复合体降解 mRNA 或阻碍其翻译,在转

录以后调节 miRNA 靶基因的表达^[5]。时序性和组织特异性是 miRNA 的主要特征,这一特征决定了细胞功能的特殊性,miRNA 以其特征性的表达,从而促进了细胞特异性蛋白质的表达。研究表明,miRNA 参与大部分细胞的生命活动,如生长、发育、分化、代谢等过程,其表达水平更是与许多疾病密切相关^[6]。对于肿瘤细胞而言,miRNA 发挥着举足轻重的作用,其表达升高或降低不仅影响肿瘤的发生、发展,还可作为判断预后的临床指标,同时对癌症治疗具有重要的临床意义。

2 miRNA-145 与恶性肿瘤的关系

诸多研究表明,miRNA-145 与肿瘤发生密切相

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81703839)。
△ 通信作者, E-mail: pathology001@sina.com。

作者简介:王雪振(1997—),在读硕士研究生,主要从事中西医结合肿瘤的防治研究。

关,特别是卵巢癌、胃癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌等。miRNA-145 可通过其自身表达水平的升高或降低对肿瘤产生一系列影响。通常 miRNA-145 表达水平升高可以抑制肿瘤的生长、转移与侵袭,肿瘤细胞中 miRNA-145 水平降低又可成为诊断癌症的依据,并且相关研究表明转染 miRNA-145 模拟物至肿瘤细胞后,可增强其对放化疗的敏感性^[7]。

2.1 miRNA-145 与卵巢癌

卵巢癌是女性发病率和病死率最高的恶性肿瘤^[8],由于卵巢癌的无症状性使其在初期阶段难以被发现,而临床治疗方式的局限性和对化疗药物的耐药性等使卵巢癌预后大多较差且病死率较高^[9]。近几年研究发现,miRNA-145 的表达对卵巢癌的诊断治疗,以及细胞的转移、侵袭和耐药等方面起着重要的调节作用。KIM 等^[10]通过实时定量 PCR 技术对卵巢癌患者与非卵巢癌患者(卵巢良性肿瘤和非肿瘤患者)血清外泌体的 7 种 miRNA 表达水平进行评估,结果显示 miRNA-145、miRNA-200c、miRNA-93 在血清外泌体中呈现显著的高表达,其中 miRNA-145 升高最明显,并推断 miRNA-145 是诊断卵巢癌最佳的生物标志物。陈梅等^[11]研究表明,miRNA-145 可作为卵巢癌治疗的新作用靶点,高表达的 miRNA-145 可控制卵巢癌细胞的生长、增殖,同时运用划痕实验和 Transwell 小室法分别检测卵巢癌细胞的转移和侵袭能力,验证了 miRNA-145 可抑制卵巢癌细胞的转移及侵袭。LI 等^[12]的研究进一步表明,miRNA-145 对卵巢癌细胞增殖、转移和凋亡控制是通过抑制 YTHDF2 蛋白来实现的。丁照黎等^[13]的研究表明,对于顺铂化疗的卵巢癌患者转染 miRNA-145-5p mimics 后使 miRNA-145 呈现高表达,进而抑制卵巢恶性肿瘤的增殖,使细胞核变形促进其凋亡,从而增强了卵巢癌患者机体对顺铂化疗的敏感性,推测这种敏感度的增强与 MDR1、P-gp 基因表达下调有关。ZHOU 等^[14]研究表明,miRNA-145-5P 通过靶向 SMAD4 来抑制卵巢癌细胞的增殖、转移,并促进卵巢癌细胞的凋亡等。

2.2 miRNA-145 与胃癌

胃癌是全球常见的恶性肿瘤之一^[15],近年来研究发现 miRNA-145 与胃癌之间具有相关性。ZHOU 等^[16]研究证明,miRNA-145-5p 对胃癌上皮细胞的增殖、转移、侵袭具有抑制作用,其机制为通过 miRNA-145-5p 高表达来降低 ANGPT2 的表达,进而影响核苷酸结合寡聚化结构域 1(NOD1)、核苷酸结合寡聚化结构域 2(NOD2)和核因子- κ B(NF- κ B)的蛋白质水平,从而抑制胃癌上皮细胞的增殖、转移和侵袭。WANG 等^[17]通过实时定量 PCR 检测 miRNA-145 在

胃癌细胞及正常胃上皮细胞的表达,使用噻唑蓝(MTT)比色法检测 miRNA-145 模拟物、miRNA-145 抑制剂转染的胃癌细胞的增殖,利用 Transwell 板检测 miRNA-145 对胃癌细胞的侵袭能力,通过刮擦伤口愈合测定法检测 miRNA-145 对胃癌细胞转移的作用,结果显示 miRNA-145 通过对磷脂酰肌醇-3-激酶/丝苏氨酸蛋白激酶(PI3K/AKT)信号通路的调节来抑制胃癌细胞的生长,miRNA-145 的高表达可抑制胃癌细胞的增殖、转移及侵袭能力,其高表达的模拟物可促进胃癌细胞的凋亡,使细胞周期停滞。由此可得出,miRNA-145 是胃癌肿瘤的抑制剂,并且可作为胃癌治疗的潜在靶点。

2.3 miRNA-145 与肺癌

近年来我国肺癌患者病死率呈上升趋势^[18]。流行病学研究表明,在 21 世纪 50 年代之前,肺癌仍将是国家的主要公共卫生问题^[19]。MO 等^[20]研究表明,神经型钙黏附蛋白(N-cadherin)受 miRNA-145 的调节,miRNA-145 通过靶向 N-cadherin 来抑制肺癌细胞的侵袭和转移。CUI 等^[21]研究结果显示,MALAT1 调节肺癌细胞中与化疗耐药性相关的癌基因 KLF4,且与之呈正相关关系,而 miRNA-145 高表达又可降低 KLF4 mRNA 水平,表明 MALAT1 可通过 miRNA-145/KLF4 起调节作用,从而增强肺癌患者对顺铂化疗的敏感度,提高治疗疗效。SUI 等^[22]选取 76 例非小细胞肺癌患者及 60 例健康者,采用实时定量 PCR 检测其血清 miRNA-145 与 miRNA-197 水平,结果显示非小细胞肺癌患者 miRNA-145 表达水平明显低于对照组,提示 miRNA-145 可能参与非小细胞肺癌的发生、发展,并可作为诊断非小细胞肺癌的生物标志物。

2.4 miRNA-145 与乳腺癌

目前,乳腺癌已成为全世界女性癌症死亡的主要原因之一^[23],近年来的发病率呈上升趋势且发病年龄趋于年轻化^[24]。因此,寻找适合的乳腺癌生物标志物及更好的治疗方法是临床关注点。TANG 等^[25]通过实时定量 PCR 检测 miRNA-145-5p 的表达,运用 MTT 检测和流式细胞仪分析乳腺癌细胞的增殖情况,结果显示 miRNA-145-5p 在乳腺癌组织细胞中表达下降,呈现低表达状态,而且 miRNA-145-5p 通过靶向 SOX2 抑制了乳腺癌细胞的增殖,由此推断 miRNA-145-5p 可作为诊断乳腺癌风险的生物标志物,并且可通过靶向 SOX2 抑制其癌细胞的增殖。GAO 等^[26]研究 miRNA-145 在乳腺癌耐药性中的作用,结果显示阿霉素可使多药耐药相关蛋白 1(MRP1)表达上调,同时降低 miRNA-145 在乳腺癌组织中的表达水平,进一步的研究结果表明 miRNA-

145 通过直接靶向 MRP1 3' 非翻译区来抑制 MRP1 表达,并通过抑制 MRP1 的表达来增强细胞内阿霉素的积累,增强乳腺癌对阿霉素化疗药物的耐药性。从而得出结论,miRNA-145 可通过抑制 MRP1 的表达增强乳腺癌的耐药性。

2.5 miRNA-145 与膀胱癌

膀胱癌具有高复发率、高病死率和高发病率的特征,寻找并确定膀胱癌发生的潜在机制及新的分子靶标具有至关重要的临床意义。ZHANG 等^[27]研究发现,miRNA-145 在膀胱癌细胞和组织中的表达水平降低,并且抑制着膀胱癌细胞的转移和侵袭能力(此能力是通过调节靶向 N-cadherin 来实现的),由此可得见 miRNA-145 在膀胱上皮细胞中起着抑癌作用,并可能成为预测诊断及治疗膀胱癌的生物标记物。WANG 等^[28]研究表明,KCNQ1OT1 通过 miR-145-5p/多聚胞嘧啶结合蛋白 2(PCBP2)轴来调节膀胱癌中的细胞增殖和迁移。

2.6 miRNA-145 与宫颈癌

宫颈癌对于女性健康有着严重威胁,并且其诊断治疗方式也有一定的局限性,通过临床研究发现 miRNA-145 与宫颈癌的关系较为密切。MA 等^[29]研究 miRNA-145 在宫颈癌中的潜在机制和功能,运用 PCR 检测组织中 miRNA-145 和 Fascin-1(FSCN1)表达水平,用 Western blot 测定 FSCN1 蛋白水平,用荧光素酶测定法验证 miRNA-145 的直接靶标,与非癌组织相比,宫颈癌细胞中 miRNA-145 表达显著下降,FSCN1 表达水平上调,二者之间呈负相关关系,同时 FSCN1 被证实是宫颈癌细胞中 miRNA-145 的直接靶标。通过此研究表明,miRNA-145 通过 FSCN1 来抑制宫颈癌细胞的增殖。HE 等^[30]也证实了 miRNA-145-5p 通过调节 FSCN1 的表达来抑制宫颈癌细胞的侵袭和转移。CAO 等^[31]通过研究发现,宫颈癌细胞中 miRNA-145-5p 呈低表达,Krüppel 样因子 5 (KLF5)表达上调,而 miRNA-145-5p 可通过下调 KLF5 抑制宫颈癌细胞的增殖、转移及侵袭。

2.7 miRNA-145 与前列腺癌

前列腺癌也是癌症死亡的常见原因之一。诸多研究表明,miRNA-145 在前列腺癌的诊治、转移、侵袭、放疗敏感性等方面具有重要的临床意义。ISCAIFE 等^[32]通过研究证实了 miRNA-145 可治疗转移性前列腺癌。GONG 等^[33]研究表明,miRNA-145 可调节前列腺癌细胞对放疗的敏感性,miRNA-145 表达上调后可明显增强前列腺癌细胞对放射的敏感性,由此可见 miRNA-145 可增强前列腺癌细胞的放射敏感性。PAN 等^[34]研究表明,miRNA-145-5p 或 miRNA-145-3p 通过调节异黏蛋白(MTDH)来抑

制前列腺癌细胞的生长和转移。

2.8 miRNA-145 与其他肿瘤

李志慧等^[35]转染 miRNA-145 模拟物至白血病细胞中并将白血病细胞作为对照,运用 MTT 法检测白血病细胞增殖情况,采用流式细胞仪检测 miRNA-145 对细胞周期和凋亡的影响,其结果显示转染 miRNA-145 模拟物的白血病细胞凋亡率明显高于对照组,且上调 miRNA-145 表达可能通过抑制 PI3K/AKT 通路来阻碍白血病细胞的增殖,并促进白血病细胞的凋亡。ZHAO^[36]等研究 miRNA-145 在神经母细胞瘤(NB)中的潜在肿瘤抑制作用及机制,结果显示 miRNA-145 高表达后通过下调 MTDH 来抑制 NB 细胞的生长,并提示 miRNA-145 可作为 NB 临床治疗的潜在的治疗靶点。GUO 等^[37]研究发现,miRNA-145 在喉癌细胞中表达下降,miRNA-145 可抑制喉癌细胞的增殖并可作为诊断喉癌的生物标记物。MEI 等^[38]研究证明,miRNA-145-5p 通过 Sp1/NF- κ B 信号通路来抑制食管鳞状癌细胞的转移与侵袭能力。

3 小 结

从现有文献可知,miRNA-145 在相关肿瘤表达中往往呈现肿瘤细胞内低表达;肿瘤细胞外,如外泌体中呈现高表达的特点。这种变化在肿瘤细胞的增殖、转移,以及对放化疗的敏感度等方面发挥了重要作用。miRNA-145 可作为检测肿瘤的生物标记物;可抑制肿瘤细胞的转移与侵袭能力,促进癌细胞凋亡;增强对放化疗的敏感度,降低肿瘤细胞对药物的耐药性等。但目前大多数关于 miRNA-145 的研究局限于分析信号通路或靶点对肿瘤细胞的作用,较少研究药物对于 miRNA-145 产生的影响,未来可通过研究药物对 miRNA-145 产生的影响,获取可调高组织 miRNA-145 表达水平的药物,以此更好地在肿瘤的临床诊治中发挥作用。

参考文献

- [1] FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods [J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(8): 1941-1953.
- [2] BAUMANN M, KRAUSE M, HILL R. Exploring the role of cancer stem cells in radioresistance [J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(7): 545-554.
- [3] CURTIN N J. DNA repair dysregulation from cancer driver to therapeutic target [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(12): 801-817.

- [4] PÉREZ-HERRERO E, FERNÁNDEZ-MEDAR DE A. Advanced targeted therapies in cancer: drug nanocarriers, the future of chemotherapy [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015, 93: 52-79.
- [5] CHO W C. OncomiRs: the discovery and progress of microRNAs in cancers [J]. *Mol Cancer*, 2007, 6: 60.
- [6] KROL J, LOEDIGE I, FILIPOWICZ W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay [J]. *Nat Rev Genet*, 2010, 11(9): 597-610.
- [7] 邓建松, 魏柏. MicroRNA-145 增强非小细胞肺癌细胞对吉非替尼敏感性及其机制探讨 [J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(20): 3511-3516.
- [8] MOMENIMOVAHED Z, TIZNOBAIK A, TAHERI S, et al. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors [J]. *Int J Womens Health*, 2019, 11: 287-299.
- [9] WANG Y X, WANG Y X, LI Y K, et al. The emerging roles of extracellular vesicles in ovarian cancer [J]. *Curr Drug Metab*, 2020, 22(2): 139-149.
- [10] KIM S, CHOI M C, JEONG J Y, et al. Serum exosomal miRNA-145 and miRNA-200c as promising biomarkers for preoperative diagnosis of ovarian carcinomas [J]. *J Cancer*, 2019, 10(9): 1958-1967.
- [11] 陈梅, 钟颖, 明建中. miRNA-145 在卵巢癌组织中的表达及其对增殖、迁移与侵袭的影响 [J]. *肿瘤学杂志*, 2019, 25(7): 607-611.
- [12] LI J, WU L, PEI M, et al. YTHDF2, a protein repressed by miR-145, regulates proliferation, apoptosis, and migration in ovarian cancer cells [J]. *J Ovarian Res*, 2020, 13: 111.
- [13] 丁照黎, 谷见法, 张飞翔. miRNA-145 过表达增强卵巢癌顺铂化疗敏感性的机制分析 [J]. *癌症进展*, 2020, 18(9): 907-912.
- [14] ZHOU J, ZHANG X Y, LI W L, et al. MicroRNA-145-5p regulates the proliferation of epithelial ovarian cancer cells via targeting SMAD4 [J]. *J Ovarian Res*, 2020, 13: 54.
- [15] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer Statistics, 2017 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7-30.
- [16] ZHOU K, SONG B B, WEI M, et al. MiR-145-5p suppresses the proliferation, migration and invasion of gastric cancer epithelial cells via the ANGPT2/NOD_LIKE_RECEPTOR axis [J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 416.
- [17] WANG J, SUN Z, YAN S, et al. Effect of miR-145 on gastric cancer cells [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(5): 3403-3410.
- [18] YANG D, LIU Y, BAI C, et al. Epidemiology of lung cancer and lung cancer screening programs in China and the United States [J]. *Cancer Lett*, 2020, 468: 82-87.
- [19] CAO M, CHEN W. Epidemiology of lung cancer in China [J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(1): 3-7.
- [20] MO D, YANG D, XIAO X, et al. MiRNA-145 suppresses lung adenocarcinoma cell invasion and migration by targeting N-cadherin [J]. *Bio-technol Lett*, 2017, 39(5): 701-710.
- [21] CUI Y, LI G, ZHANG X, et al. Increased MAL-AT1 expression contributes to cisplatin resistance in non-small cell lung cancer [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(4): 4821-4828.
- [22] SUI A, ZHANG X, ZHU Q. Diagnostic value of serum miR197 and miR145 in non-small cell lung cancer [J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(3): 3247-3252.
- [23] 胡松朝, 陈世安, 胡新丹. 早期乳腺癌诊断中钼靶联合磁共振动态增强扫描的应用价值 [J]. *中国药物与临床*, 2019, 19(20): 3506-3508.
- [24] 马威, 陈爱娣, 古日珍, 等. 不同检查联合在乳腺癌中的诊断价值分析 [J]. *影像研究与医学应用*, 2020, 4(21): 203-204.
- [25] TANG W, ZHANG X, TAN W, et al. miR-145-5p suppresses breast cancer progression by inhibiting SOX2 [J]. *J Surg Res*, 2019, 236: 278-287.
- [26] GAO M, MIAO L, LIU M, et al. miR-145 sensitizes breast cancer to doxorubicin by targeting multidrug resistance-associated protein-1 [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(37): 59714-59726.
- [27] ZHANG X F, ZHANG X Q, CHANG Z X, et al. microRNA-145 modulates migration and invasion of bladder cancer cells by targeting N-cadherin [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(6): 8450-8456.
- [28] WANG J, ZHANG H, SITU J, et al. KCNQ1OT1 aggravates cell proliferation and migration in bladder cancer through modulating miR-145-5p/PCBP2 axis [J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 325.

- [29] MA L, LI L L. miR-145 contributes to the progression of cervical carcinoma by directly regulating FSCN1[J]. *Cell Transplant*, 2019, 28(9/10):1299-1305.
- [30] HE S, YU G, PENG K, et al. MicroRNA-145-5p suppresses fascin to inhibit the invasion and migration of cervical carcinoma cells[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(6):5282-5292.
- [31] CAO H, PAN G, TANG S, et al. miR-145-5p regulates the proliferation, migration and invasion in cervical carcinoma by targeting KLF5[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13:2369-2376.
- [32] ISCAIFE A, REIS S T, MORAIS D R, et al. Treating metastatic prostate cancer with microRNA-145[J]. *Apoptosis*, 2018, 23(7/8):388-395.
- [33] GONG P, ZHANG T, HE D, et al. MicroRNA-145 modulates tumor sensitivity to radiation in prostate cancer[J]. *Radiat Res*, 2015, 184(6):630-638.
- [34] PAN D, JIA Z, LI W, et al. The targeting of MTDH by miR-145-5p or miR-145-3p is associated with prognosis and regulates the growth and metastasis of prostate cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(6):1955-1968.
- [35] 李志慧, 张彦平, 邢鹏涛, 等. miRNA-145 对白血病 HuT 78 细胞凋亡的影响及其机制研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(1):104-109.
- [36] ZHAO J, ZHOU K, MA L, et al. MicroRNA-145 overexpression inhibits neuroblastoma tumorigenesis in vitro and in vivo[J]. *Bioengineered*, 2020, 11(1):219-228.
- [37] GUO L, CAI X, HU W, et al. Expression and clinical significance of miRNA-145 and miRNA-218 in laryngeal cancer[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(1):764-770.
- [38] MEI L L, WANG W J, QIU Y T, et al. miR-145-5p suppresses tumor cell migration, invasion and epithelial to mesenchymal transition by regulating the Sp1/NF- κ B signaling pathway in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9):1833.

(收稿日期:2020-12-15 修回日期:2021-04-08)

(上接第 2825 页)

- [14] SOBALLE K, HANSEN E S, B-RASMUSSEN H, et al. Tissue ingrowth into titanium and hydroxyapatite-coated implants during stable and unstable mechanical conditions[J]. *J Orthop Res*, 1992, 10(2):285-299.
- [15] PIJLS B G, NIEUWENHUIJSE M J, FIOCCO M, et al. Early proximal migration of cups is associated with late revision in THA[J]. *Acta Orthop*, 2012, 83(6):583-591.
- [16] JØRGENSEN P B, DAUGAARD H, JAKOBSEN S S, et al. Higher early proximal migration of hemispherical cups with electrochemically applied hydroxyapatite (BoneMaster) on a porous surface compared with porous surface alone; a randomized RSA study with 53 patients[J]. *Acta Orthop*, 2020, 91(1):26-32.
- [17] WANG B, LI Q, DONG J, et al. Comparisons of the surface micromotions of cementless femoral prosthesis in the horizontal and vertical levels; a network analysis of biomechanical studies[J]. *J Orthop Surg Res*, 2020, 15(1):293.
- [18] 国家药品监督管理局. 外科植入物部分和全髋关节假体第四部分:带柄股骨部件疲劳性能试验和性能要求:YY/Y 0809. 4-2018/ISO 7206-4:2010[S]. 北京:中国标准出版社出版发行, 2018.
- [19] FROST H M. A 2003 update of bone physiology and Wolff's law for clinicians[J]. *Angle Orthod*, 2004, 74(1):3-15.
- [20] COWIN S C. Mechanosensation and fluid transport in living bone[J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2002, 2(3):256-260.
- [21] GUO X. Mechanical properties of cortical bone and cancellous bone tissue[M]//COWIN S C. *Bone mechanics handbook*. 2nd ed. Boca Rotan (FL):CRC Press;10. 9-10. 13.

(收稿日期:2021-01-05 修回日期:2021-05-13)