

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.02.022

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220927.1237.016.html\(2022-09-28\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220927.1237.016.html(2022-09-28))

## 糖皮质激素诱导微血管内皮细胞损伤及凋亡 与股骨头坏死的关系\*

李凡超<sup>1</sup>综述,张 飞<sup>2</sup>,彭吾训<sup>2△</sup>审校

(1. 贵州医科大学临床医学院,贵阳 550004;2. 贵州医科大学附属医院急诊科,贵阳 550004)

**[摘要]** 长期大剂量糖皮质激素(GC)的使用是造成非创伤性股骨头坏死(ONFH)最常见的原因,其确切发病机制至今仍不明确。近期研究认为 GC 引起的 ONFH 与骨微血管内皮细胞(BMECs)损伤密切相关,骨内微循环功能障碍是 ONFH 的病理基础已得到共识,血液高凝状态、血液瘀滞和内皮细胞损伤是导致骨内微循环功能障碍的病理过程。股骨头长期暴露于 GC 导致局部内皮功能障碍,BMECs 的损伤及凋亡在 ONFH 进展中发挥着重要作用。该文就 GC 损伤 BMECs 的机制、BMECs 损伤与凝血功能障碍及成骨作用之间的关系进行综述。

**[关键词]** 糖皮质激素;微血管内皮细胞;股骨头坏死;凋亡

**[中图分类号]** R320.27

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2023)02-0270-07

## Relationship between glucocorticoid-induced microvascular endothelial cell injury and apoptosis with femoral head necrosis\*

LI Fanchao<sup>1</sup>, ZHANG Fei<sup>2</sup>, PENG Wuxun<sup>2△</sup>

(1. Clinical Medicine School of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China; 2. Department of Emergency, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China)

**[Abstract]** The use of long-term large-dose glucocorticoid (GC) is the most common cause of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head (ONFH), its exact pathogenesis remains unclear. The recent studies consider that GC induced ONFH is closely related to bone microvascular endothelial cells (BMECs) damage. It has been recognized that the dysfunction of intra-bone microcirculation is the pathological basis of ONFH, and the blood hypercoagulable state, blood stasis and endothelial cell injury are the pathological processes leading to microcirculation disturbance in bone. The femoral head long-term exposure to GC leads to local endothelial dysfunction, and the damage and apoptosis of BMECs play an important role in the progression of ONFH. This paper reviews the mechanism of BMECs injury and the relationship between BMECs injury with coagulation dysfunction and osteogenesis.

**[Key words]** glucocorticoid; bone microvascular endothelial cells; osteonecrosis of the femoral head; apoptosis

糖皮质激素(glucocorticoid, GC)广泛用于治疗各种炎症和自身免疫性疾病,如器官移植、多发性骨髓瘤、肾病综合征和类风湿关节炎等<sup>[1]</sup>。GC 能减轻重症肺炎导致的肺损伤,但大剂量 GC 增加股骨头坏死(osteonecrosis of the femoral head, ONFH)的发生率,且 GC 是引起非创伤性 ONFH 的最常见原因<sup>[2]</sup>。

ONFH 是一种致残性疾病,如不及时治疗,最终导致股骨头塌陷及髋关节功能障碍,多数需行人工关节置换。GC 导致 ONFH 的发病机制尚不明确,目前已形成多种理论体系,包括脂代谢紊乱理论、炎症与细胞凋亡理论、血管栓塞理论、骨髓间充质干细胞成骨潜能下降理论等<sup>[3]</sup>。大量证据表明,微循环功能障碍在

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81902226、81860387);贵州省卫生健康委员会科学技术基金项目(gzwwkj2019-1-134);贵州省自然科学基金项目(黔科合基础[2020]1Y311)。 作者简介:李凡超(1996—),在读硕士,主要从事股骨头坏死研究。 △ 通信作者, E-mail: 1536839333@qq.com。

GC 诱导 ONFH 的发病过程中发挥了关键作用。GC 导致局部内皮功能障碍,如血流量减少、内皮细胞凋亡、血栓形成、功能性微血管稀疏等。在 ONFH 的发生、发展中,骨微血管内皮细胞(bone microvascular endothelial cells, BMECs)损伤及凋亡为中间环节。本文就 GC 损伤 BMECs 的机制、BMECs 损伤与凝血功能障碍及成骨作用之间的关系进行综述。

## 1 股骨头 BMECs 的概述

股骨头由于解剖位置特殊,血管分布少而弱,不易形成侧枝循环,且血管较长及供血范围较大,易引发供血不足和微血栓。骨微血管系统是骨微环境的重要组成部分。骨微血管不仅支持骨内各种细胞的代谢需求,还具有分泌功能。微血管网络丰富,含有众多分支,整体结构类似于珊瑚的形状,毛细血管微动脉与微静脉部分膨大、迂曲、互相缠绕,股骨头软骨血管与软骨下平面呈垂直行走并扩张为血窦,然后转折 180°终止于骨静脉,使得终末毛细血管与终末动脉相连。微循环功能障碍会影响新骨形成、骨吸收、营养物质转运和骨微环境的平衡<sup>[4]</sup>。BMECs 贴附于微血管内壁通过连接蛋白相互黏附,呈单层排布,其特点为有窗孔、无隔膜、孔间距较大、内皮基底膜不完整,便于成熟的红细胞穿过<sup>[5]</sup>。BMECs 自身具有分泌功能,分泌的血管分泌素和旁分泌因子调节其稳态和功能<sup>[6]</sup>,通过细胞旁和细胞外途径调节营养物质和氧气的主动运输。股骨头 BMECs 的特点<sup>[7]</sup>有调节细胞膜物质转运及摄取、凝血及纤溶,合成和分泌血管活性物质,参与炎症及免疫反应、血管生成、促进成骨等。

## 2 GC 损伤 BMECs 的可能机制

BMECs 在血管内皮构成中起重要作用,WEINSTEIN 等<sup>[8]</sup>通过 GC 给药建模,可见骨内血管结构发生水肿。GC 引起骨髓水肿导致骨内压增高,破坏血管稳态,进一步影响营养物质和氧气的输送、代谢产物的清除,加重骨坏死。BMECs 损伤是股骨头微循环功能障碍的共同环节,GC 通过多种途径损伤 BMECs,如氧化应激(oxidative stress, OS)、骨内压增高、内质网应激等。

### 2.1 OS

OS 是由于活性氧(reactive oxygen species, ROS)过量产生,超过抗氧化防御能力,从而导致细胞功能丧失及组织损伤。高 OS 与各种骨骼疾病的发展有关,包括骨质疏松症、骨肿瘤、类风湿关节炎和强直性脊柱炎<sup>[9]</sup>。在 GC 诱导 ONFH 的基因表达谱中发现 OS 相关基因 Sod3、Cox6a2、Loxl2 明显下调<sup>[10]</sup>。GC 会增加 BMECs 内 ROS 的浓度,且二者呈正相关<sup>[11]</sup>。ICHISEKI 等<sup>[12]</sup>在家兔中使用 GC 后,血中抗

氧化酶谷胱甘肽(GSH)明显下降。GC 通过多种途径增加 ROS 的生成,细胞呈高 OS 状态。OS 在 BMECs 损伤及凋亡的病理生理过程中发挥重要作用<sup>[13]</sup>。OS 可增加内皮细胞的通透性,降低线粒体膜电位,诱导内皮细胞凋亡。NO 具有抑制内皮细胞的凋亡、血小板黏附和聚集的作用。大剂量 GC 增加超氧化物的生成,超氧化物与 NO 反应形成过氧亚硝酸盐阴离子,使 NO 丧失生物活性,导致 NO 生物利用度降低从而促进内皮细胞凋亡。GC 诱导 OS 可能是由于抗氧化酶表达降低而导致的,有实验表明<sup>[14]</sup>,GC 导致细胞保护酶下调和抗氧化水平下降;CHEN 等<sup>[15]</sup>发现,股骨头坏死区域的抗氧化酶发生明显变化,表明坏死区域存在抗氧化水平下降。超氧化物歧化酶通过将超氧自由基还原为不稳定的过氧化氢来实现细胞抗氧化作用,从而保护细胞免受 ROS 的损害<sup>[16]</sup>。OS 也可通过激活相关通路促进内皮细胞凋亡。OS 激活 p53 通路<sup>[17]</sup>,促进凋亡相关 Bax 表达,增加线粒体膜的通透性,促进细胞色素 C 从线粒体中释放到细胞质,激活 Caspase-3,导致 BMECs 凋亡。

### 2.2 骨内压增高

GC 诱发高血压与外周阻力增强有关。外周阻力增加的原因可能是功能微血管数量减少或毛细血管稀疏<sup>[18]</sup>。由于使用 GC,皮下脂肪动员增加,血脂水平升高,脂质分布异常,脂肪在微血管内栓塞及在髓腔内堆积,髓腔内压力增高,压迫股骨头的微小静脉,导致毛细血管停滞,并抑制毛细血管的生长,骨内压增高及微血管内脂肪栓塞导致 BMECs 损伤。GC 可直接损伤内皮细胞,增强高凝性。BMECs 通过产生、释放 NO 和前列环素 I<sub>2</sub>(PGI<sub>2</sub>)等血管活性物质,在血管张力的局部调节中发挥作用。6-酮前列环素 F1 是 PGI<sub>2</sub> 的代谢产物,被认为是内皮细胞损伤的标志物<sup>[19]</sup>。PGI<sub>2</sub> 主要由血管内皮细胞产生,可扩张血管并抑制血小板聚集。HE 等<sup>[20]</sup>在 GC 诱导的 ONFH 兔模型中发现,6-酮前列环素 F1 的水平明显降低,这可能是 GC 损伤 BMECs 的一种方式。

### 2.3 内质网应激

内质网应激可诱导细胞凋亡的发生<sup>[21]</sup>,激活应激传感器,包括蛋白激酶样内质网激酶(PERK)、激活转录因子 6(ATF6)和需要肌醇的激酶 1(IRE1)等,参与细胞稳态的调节。内质网应激是一把双刃剑,内质网通过激活未折叠蛋白反应(UPR)来响应应激。感应到内质网被激活时,PERK 齐聚并磷酸化自身,从而间接失活翻译起始因子 eIF2 $\alpha$  并抑制翻译,PERK 有助于减少进入内质网的蛋白流量,缓解内质网应激。然而,强烈或长期的内质网应激会破坏 UPR 的体内平衡,激活凋亡的内源性和外源性途径,随后,PERK-

CHOP 信号通路被激活,诱导细胞凋亡<sup>[22]</sup>。长期使用 GC 会导致内质网应激,引起内皮细胞的功能障碍和凋亡。GAO 等<sup>[23]</sup>证实在 ONFH 中 GC 上调了内质网应激相关蛋白的表达,通过 PERK-CHOP 信号通路导致微血管损伤和血管内皮细胞凋亡,PERK-CHOP 为内质网应激的主要信号通路。

GC 损伤 BMECs 由多因素共同作用引起,具体机制尚不明确。GC 导致的 BMECs 损伤是 ONFH 病理过程的起始因素,BMECs 损伤被认为是启动骨内微循环凝血功能障碍的主要原因。

### 3 BMECs 损伤与凝血功能障碍

血管内皮细胞构成血管壁的内层,在血管稳态中起重要作用。内皮细胞的完整性是血液在体内维持流动状态的基础。内皮细胞不断暴露在炎性和应激环境中,从而诱导内皮细胞损伤,分泌多种物质调节凝血相关过程。

血小板活化参与 GC 诱导的 ONFH,大剂量 GC 诱导血小板聚集<sup>[24]</sup>,内皮细胞凋亡刺激血小板与内皮细胞结合,诱导血小板活化和血栓形成。内皮细胞能产生硫酸肝素及其他肝素样蛋白聚糖,通过黏附抗凝血酶Ⅲ,使凝血酶及 Xa 失活发挥抗凝作用<sup>[25]</sup>。内皮细胞分泌各种信号和生物分子,以防止血小板的黏附和聚集。血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)是血管内皮细胞膜表面的一种跨膜蛋白,内皮细胞损伤导致 TM 水平下降。其主要功能通过内皮细胞调节止血,结合和隔离凝血酶,增加其亲和力来激活 C 蛋白,使 Va 和 VIIIa 失活。TM 水平的降低是血栓性疾病发展的一个危险因素<sup>[26]</sup>。PGI<sub>2</sub> 和 NO 是内皮细胞分泌的主要抗血小板物质,两种物质协同增加血小板中的 cAMP 水平,从而防止其聚集<sup>[27]</sup>。MASUHARA 等<sup>[28]</sup>发现血小板活化在 GC 诱导的 ONFH 中起着重要作用,在 ONFH 患者中显示血小板活化明显升高。此外,组织病理学观察发现坏死区域附近的微血管中有血小板血栓形成<sup>[29]</sup>。血小板活化参与 GC 诱导的 ONFH 的进展,可能继发于 GC 对 BMECs 的损伤。

内皮细胞可合成并分泌组织纤溶酶原激活物(tissue type plasminogen activator, t-PA)及纤溶酶原激活物抑制剂(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1),使无活性的纤维蛋白溶酶原转化为有活性的纤维蛋白溶酶,从而影响纤溶系统。DENG 等<sup>[30]</sup>研究表明,高剂量地塞米松通过降低 t-PA 活性和增加 PAI-1 抗原水平抑制纤溶活性。PAI-1 与 t-PA 形成复合物参与纤维蛋白溶解。GC 增加 PAI-1 的活性,导致低纤溶和相对高凝状态。 $\alpha$ -2 巨球蛋白(Alpha-2 macroglobulin, A2M)是存在于内皮细胞管腔表面的一种蛋白<sup>[31]</sup>。在 GC 诱导 ONFH 大鼠模型中,A2M

基因表达明显上调。A2M 涉及止血和儿童血栓栓塞的发展过程,通过抑制纤溶酶和激肽释放酶作为纤维蛋白溶解的抑制剂,并通过抑制凝血酶作为凝血的抑制剂<sup>[32]</sup>,因此,GC 可以通过调节 A2M 表达改变内皮功能。微颗粒<sup>[33]</sup>(microparticle, MPs)是血管内皮细胞在细胞活化或凋亡过程中释放的小膜泡,具有高水平的促凝活性,MPs 有助于 ONFH 相关的高凝状态和微血管血栓形成。MPs 直接诱导内皮细胞功能失调,并激活血栓级联。

大量证据表明<sup>[34]</sup>,过量 GC 可引起高脂血症、脂肪在股骨头髓内组织中沉积、脂肪栓塞。这些因素通过骨内压力升高、血流量减少而引起缺血,血脂异常还导致高凝状态,加重缺血,最终导致 ONFH。SHAH 等<sup>[35]</sup>发现脂肪栓子诱导骨内纤维蛋白血栓形成,并推测脂肪栓子可能触发血管内凝血,此外,损伤的骨髓脂肪细胞释放出一些血管活性物质。低纤溶和血栓形成在 ONFH 中起重要作用,如果引起凝血功能异常,可通过抗凝治疗改善。GLUECK 等<sup>[36]</sup>研究了由遗传性血栓形成或低纤溶引起的 ONFH 患者,在股骨头塌陷前用依诺肝素治疗 12 周,既能稳定病情发展,又能缓解疼痛。依诺肝素和洛伐他汀联合治疗可降低 GC 诱导的 ONFH 在家兔中的发生率<sup>[37]</sup>。凝血异常和血脂异常在 GC 诱导的 ONFH 中起重要作用。但纤维蛋白溶解或血栓形成与 ONFH 之间的关联尚不清楚,ZHANG 等<sup>[38]</sup>指出血友病与 ONFH 并没有关联,并认为 BMECs 损伤是 ONFH 发生更可能的原因。

BMECs 损伤是 GC 诱导 ONFH 的中间环节,GC 明显影响 BMECs 的转录组。LI 等<sup>[39]</sup>实验中也显示了高凝剂和低纤溶环境下 BMECs 的损伤,GC 引起的高脂状态也会导致 BMECs 的损伤。KERA-CHIAN 等<sup>[40]</sup>指出,BMECs 的凋亡可激活血栓级联,引起缺血和梗死。GC 通过多条信号通路诱导 BMECs 凋亡,促进血栓形成<sup>[41]</sup>。随之而来的是血管问题(血流不畅、血栓形成、缺血缺氧),血管问题反过来导致内皮细胞损伤,这可能是恶性循环,最终导致 ONFH。

### 4 BMECs 损伤与成血管-成骨耦联

骨骼脉管系统在骨骼发育、重塑和体内平衡中起着至关重要的作用。新骨形成和骨折愈合均需要脉管系统的支持,骨修复和骨重塑都涉及血管生成和成骨途径之间的相互作用,微血管与成骨作用最为密切。微血管最重要的组成部分是 BMECs,它不仅起着高渗透性屏障的作用,还能分泌成骨调节因子促进成骨细胞及其祖细胞的增殖和分化,启动骨重塑。BMECs 损伤必定破坏血管与成骨之间的耦联作用。

正常条件下, BMECs 保持静止状态。然而当组织损伤或缺氧, BMECs 通过高度协调的血管发芽过程形成新血管, 血管生成完全由局部血管内皮细胞维持<sup>[42]</sup>。血管生成包括血管扩张、基膜降解、内皮迁移、趋化、血管通透性增加, 最终发生内皮细胞增殖和血管形成。多种生长因子和转录因子控制着血管生成的微调平衡。

血管生成的启动主要是由血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 驱动, VEGF 是强大的促细胞分裂剂, 通过与 VEGF 受体结合发挥血管生成作用<sup>[43]</sup>。有研究证实<sup>[44]</sup> Notch 活性在促进血管生成和成骨中起重要作用, DLL4 是 BMECs 中关键的 Notch 配体, 是生长的血管系统中发芽和有丝分裂的强大介质。VEGF 与受体激活的血管内皮细胞表达 Notch。Notch 与配体 DLL4 整合触发内皮细胞调节 Noggin 的分泌, Noggin 调控骨前体细胞的招募和分化, 从而促进骨形成, 加速邻近生长板中软骨细胞的肥大和成熟<sup>[45]</sup>。Notch 信号的破坏不仅损害骨血管的形态和生长, 而且导致成骨减少, 软骨细胞缺损, 长骨缩短, 小梁骨丢失和骨量减少<sup>[46]</sup>。此外, VEGF 通过激活 PI3K 和 PKB 途径来促进内皮细胞存活。药理抑制 PI3K 或转染 Akt 突变体可消除 VEGF 的抗凋亡作用。VEGF 也可引起 NF- $\kappa$ B 配体 (RANKL) 的上调<sup>[47]</sup>。RANKL 通过 PI3K/Akt 信号转导途径维持内皮细胞的存活, 并强烈刺激血管生成。

骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 是一个细胞因子亚群, 通常被称为转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF $\beta$ ) 超家族的成员。目前, BMP-2 在脉管系统中无处不在, BOULETREAUX 等<sup>[48]</sup> 在缺氧或 VEGF 刺激的 BMECs 中发现, BMP-2 mRNA 和蛋白表达增强, 直接影响骨重塑。BMP-2 可以通过调节骨发育和修复中的一系列细胞过程 (包括增殖、分化、迁移、凋亡和黏附) 来促进骨矿化基质的形成和骨折再生<sup>[49]</sup>。BMP 诱导成骨是通过上调成骨相关基因 (如 Runx2、Osx 和 Colla1) 的表达来介导的<sup>[50]</sup>。当 BMECs 受损, BMP 表达下调, 必然影响血管生成和成骨耦合。

缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factors, HIF) 是细胞适应缺氧的主要调节剂。当 BMECs 损伤时, 局部氧气供应减少。缺氧对红细胞、微血管、促红细胞生成素和 VEGF 的产生均有一定影响<sup>[51]</sup>。近年来, 已证明缺氧是血管生成与骨形成之间紧密结合的主要驱动力之一。缺氧可以降低 HIF 不同部位的羟甲基化, 使 HIF 避免降解和失活, HIF 的关键作用是增加 VEGF 的积累, 导致骨血管密度增加, 也可调节促

红细胞生成素增加 Runx2 介导的成骨作用, 引起骨量增加。然而, 血氧含量降低会导致代偿性红细胞增殖, 血液黏度增加, 血流动力学改变<sup>[52]</sup>。所有这些变化都会使血液高凝, 促进血栓形成, 减少有效血管体积, 从而加重 ONFH。缺氧也可加强 GC 的作用, 通过增加 Dkk-1 的表达, 上调 GC 受体活性而加重 ONFH<sup>[53]</sup>。OKADA 等<sup>[54]</sup> 发现在 ONFH 患者的股骨头内皮细胞中 HIF 高表达, 在 BMECs 中转染 HIF 诱导 p21 介导的细胞周期阻滞和内皮细胞凋亡。HIF 是否有利于血管生成和成骨耦合尚不清楚, 需要进一步探索。

骨骼中的血管发育与成骨是相关的, KUSUMBE 等<sup>[55]</sup> 确定了在骨骼系统中存在的一种新的毛细血管亚型——H 型血管内皮细胞, 分泌蛋白 Noggin 以维持负责骨形成的成骨细胞和软骨细胞; 分泌 VEGF 以支持血管生成, 并将血管生成与成骨耦合。H 型血管内皮细胞分泌支持血管生成的多种生长因子, 调节骨髓管系统的生长, 在“成血管-成骨耦联”过程中发挥重要作用。BMECs 损伤及凋亡引起毛细血管再生困难, 血管稀疏, 骨微血管高凝状态, 微血栓形成, 导致股骨头微循环功能障碍。骨微循环功能障碍打破二者的耦联过程, 中断成骨过程所需的氧气和营养及必要的成骨调节因子, 导致成骨能力下降, 最终导致 ONFH。

## 5 总结与展望

GC 损伤 BMECs 引起股骨头微循环功能障碍在 ONFH 的发生、发展中起重要作用。对于 ONFH 的发病机制, GC 一直是人们研究的重点。GC 损伤 BMECs 的机制尚不清楚, 但血管损伤是 ONFH 病理过程的起始因素逐渐被认可。近年来, 随着精准医学的发展及干细胞和分子生物学的研究, 上述观点不断得到证实。但 BMECs 损伤在 GC 引起的 ONFH 扮演什么样的角色尚不清楚, 从血管与成骨之前耦联作用方面探讨 BMECs 的作用机制研究甚少。进一步深化对 BMECs 的了解对于阐明 ONFH 的病理过程至关重要, 这为 ONFH 的早期治疗提供了一种新的思路和方法, 也将成为该领域的研究热点。

## 参考文献

- [1] WANG A, REN M, WANG J. The pathogenesis of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head: a systematic review of the literature [J]. *Gene*, 2018, 671: 103-109.
- [2] 吴鑫杰, 刘立华, 张庆宇. 新型冠状病毒疫情防控期间股骨头坏死防治策略专家共识 (2020) [J].

- 中国修复重建外科杂志, 2020, 34(8): 1031-1035.
- [3] MOTTA F, TIMILSINA S, GERSHWIN M E, et al. Steroid-induced osteonecrosis[J]. *J Transl Autoimmun*, 2022, 5: 100168.
- [4] GÉRAUD C, KOCH P S, GOERDT S. Vascular niches: endothelial cells as tissue- and site-specific multifunctional team players in health and disease[J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2014, 12(8): 685-689.
- [5] GREENE C, CAMPBELL M. Tight junction modulation of the blood brain barrier: CNS delivery of small molecules [J]. *Tissue Barriers*, 2016, 4(1): e1138017.
- [6] RAFII S, BUTLER J M, DING B S. Angiocrine functions of organ-specific endothelial cells[J]. *Nature*, 2016, 529(7586): 316-325.
- [7] YU Q S, GUO W S, CHENG L M, et al. Glucocorticoids significantly influence the transcriptome of bone microvascular endothelial cells of human femoral head[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(14): 1956-1963.
- [8] WEINSTEIN R S, HOGAN E A, BORRELLI M J, et al. The pathophysiological sequence of glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head in male mice[J]. *Endocrinology*, 2017, 158(11): 3817-3831.
- [9] CALLAWAY D A, JIANG J X. Reactive oxygen species and oxidative stress in osteoclastogenesis, skeletal aging and bone diseases[J]. *J Bone Miner Metab*, 2015, 33: 359-370.
- [10] TONG P, WU C, JIN H, et al. Gene expression profile of steroid-induced necrosis of femoral head of rats[J]. *Calcif Tissue Int*, 2011, 89(4): 271-284.
- [11] 杨雨润, 娄晋宁, 李子荣, 等. 糖皮质激素对骨髓微血管内皮细胞活性氧代谢影响的实验研究[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2011, 25(5): 533-537.
- [12] ICHISEKI T, KANEUJI A, KATSUDA S, et al. DNA oxidation injury in bone early after steroid administration is involved in the pathogenesis of steroid-induced osteonecrosis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2005, 44(4): 456-460.
- [13] YU H, LIU P, ZUO W, et al. Decreased angiogenic and increased apoptotic activities of bone microvascular endothelial cells in patients with glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2020, 21(1): 277.
- [14] TSUCHIYA M, ICHISEKI T, UEDA S, et al. Mitochondrial stress and redox failure in steroid-associated osteonecrosis[J]. *Int J Med Sci*, 2018, 15(3): 205-209.
- [15] CHEN K, LIU Y, HE J, et al. Steroid-induced osteonecrosis of the femoral head reveals enhanced reactive oxygen species and hyperactive osteoclasts[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(11): 1888-1900.
- [16] GLORIEUX C, CALDERON P B. Catalase, a remarkable enzyme: targeting the oldest antioxidant enzyme to find a new cancer treatment approach [J]. *Biol Chem*, 2017, 398(10): 1095-1108.
- [17] OLSSON A, MANZL C, STRASSER A, et al. How important are post-translational modifications in p53 for selectivity in target-gene transcription and tumour suppression [J]. *Cell Death Differ*, 2007, 14(9): 1561-1575.
- [18] VOGT C J, SCHMID-SCHÖNBEIN G W. Microvascular endothelial cell death and rarefaction in the glucocorticoid-induced hypertensive rat[J]. *Microcirculation*, 2001, 8(2): 129-139.
- [19] LI Y, CHEN J, ZHANG Z, et al. The experimental study on treatment of glucocorticoid-induced ischemic necrosis of femoral head by gu fu sheng capsule[J]. *J Tradit Chin Med*, 2004, 24(4): 303-307.
- [20] HE W, XU C, FAN Y, et al. Effects of the Chinese drugs for activating blood circulation on plasma TXB2 and 6-keto-PGF1alpha contents in rabbits with glucocorticoid-induced femoral head necrosis[J]. *J Tradit Chin Med*, 2004, 24(3): 233-237.
- [21] SANO R, REED J C. ER stress-induced cell death mechanisms[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833(12): 3460-3470.
- [22] PUTHALAKATH H, O'REILLY L A, GUNN P, et al. ER stress triggers apoptosis by activating BH3-only protein Bim [J]. *Cell*, 2007, 129(7): 1337-1349.
- [23] GAO Y, ZHU H, WANG Q, et al. Inhibition of PERK signaling prevents against glucocorti-

- coid-induced endotheliocyte apoptosis and osteonecrosis of the femoral head[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(4): 543-552.
- [24] LIVERANI E, BANERJEE S, ROBERTS W, et al. Prednisolone exerts exquisite inhibitory properties on platelet functions[J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 83(10): 1364-1373.
- [25] PATHAK R, SHAO L, CHAFEKAR S M, et al. IKKbeta regulates endothelial thrombomodulin in a Klf2-dependent manner[J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(9): 1533-1544.
- [26] JAVANMARD S H, SHAHSAVARZADEH T, SAADATNIA M. Soluble thrombomodulin and endothelial cell protein C receptor levels in patients with cerebral venous and sinus thrombosis[J]. *Eur Neurol*, 2013, 70(3/4): 156-158.
- [27] MEDINA-LEYTE D J, ZEPEDA-GARCÍA O, DOMÍNGUEZ-PÉREZ M, et al. Endothelial dysfunction, inflammation and coronary artery disease: potential biomarkers and promising therapeutical approaches[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 3850.
- [28] MASUHARA K, NAKATA K, YAMASAKI S, et al. Involvement of platelet activation in experimental osteonecrosis in rabbits[J]. *Int J Exp Pathol*, 2001, 82(5): 303-308.
- [29] REZUS E, TAMBA B I, BADESCU M C, et al. Osteonecrosis of the femoral head in patients with hypercoagulability-from pathophysiology to therapeutic implications[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 6801.
- [30] DENG Z Y, SHAN W G, WANG S F, et al. Effects of astaxanthin on blood coagulation, fibrinolysis and platelet aggregation in hyperlipidemic rats[J]. *Pharm Biol*, 2017, 55(1): 663-672.
- [31] MARTOS L, RAMÓN L A, OTO J, et al.  $\alpha$ 2-macroglobulin is a significant in vivo inhibitor of activated protein C and low APC: $\alpha$ 2M levels are associated with venous thromboembolism[J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118(4): 630-638.
- [32] RAMACCIOTTI E, HAWLEY A E, WROBLESKI S K, et al. Proteomics of microparticles after deep venous thrombosis[J]. *Thromb Res*, 2010, 125(6): 269-274.
- [33] XIA L, ZENG Z, TANG W H. The role of platelet microparticle associated microRNAs in cellular crosstalk[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2018, 5: 29.
- [34] KITAJIMA M, SHIGEMATSU M, OGAWA K, et al. Effects of glucocorticoid on adipocyte size in human bone marrow[J]. *Med Mol Morphol*, 2007, 40(3): 150-156.
- [35] SHAH K N, RACINE J, JONES L C, et al. Pathophysiology and risk factors for osteonecrosis[J]. *Curr Rev Musculoskelet Med*, 2015, 8(3): 201-209.
- [36] GLUECK C J, FREIBERG R A, FONTAINE R N, et al. Hypofibrinolysis, thrombophilia, osteonecrosis[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2001, 386: 19-33.
- [37] MOTOMURA G, YAMAMOTO T, MIYANISHI K, et al. Combined effects of an anticoagulant and a lipid-lowering agent on the prevention of steroid-induced osteonecrosis in rabbits[J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(10): 3387-3391.
- [38] ZHANG Q, LV J, JIN L. Role of coagulopathy in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head[J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(6): 2141-2148.
- [39] LI Y, CHEN J, ZHANG Z, et al. The experimental study on treatment of glucocorticoid-induced ischemic necrosis of femoral head by gu fu sheng capsule[J]. *J Tradit Chin Med*, 2004, 24(4): 303-307.
- [40] KERACHIAN M A, HARVEY E J, COUNOYER D, et al. Avascular necrosis of the femoral head: vascular hypotheses[J]. *Endothelium*, 2006, 13(4): 237-244.
- [41] YANG A, CHEN F, HE C, et al. The procoagulant activity of apoptotic cells is mediated by interaction with factor XIII[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1188.
- [42] MUNARON L, FIORIO PLA A. Endothelial calcium machinery and angiogenesis: understanding physiology to interfere with pathology[J]. *Curr Med Chem*, 2009, 16(35): 4691-4703.
- [43] KRÜGER-GENGE A, BLOCKI A, FRANKE R P, et al. Vascular endothelial cell biology: an update[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4411.
- [44] EELEN G, CRUYS B, WELTI J, et al. Control of vessel sprouting by genetic and metabolic

- determinants[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2013,24(12):589-596.
- [45] LUO Z, SHANG X, ZHANG H, et al. Notch signaling in osteogenesis, osteoclastogenesis, and angiogenesis[J]. *Am J Pathol*, 2019, 189(8): 1495-1500.
- [46] RAMASAMY S K, KUSUMBE A P, WANG L, et al. Endothelial Notch activity promotes angiogenesis and osteogenesis in bone[J]. *Nature*, 2014, 507(7492):376-380.
- [47] MIN J K, KIM Y M, KIM Y M, et al. Vascular endothelial growth factor up-regulates expression of receptor activator of NF-kappa B (RANK) in endothelial cells. Concomitant increase of angiogenic responses to RANK ligand[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(41):39548-39557.
- [48] BOULETREAU P J, WARREN S M, SPECTOR J A, et al. Hypoxia and VEGF up-regulate BMP-2 mRNA and protein expression in microvascular endothelial cells; implications for fracture healing[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2002, 109(7):2384-2397.
- [49] YANG W, GUO D, HARRIS M A, et al. Bmp2 in osteoblasts of periosteum and trabecular bone links bone formation to vascularization and mesenchymal stem cells[J]. *J Cell Sci*, 2013, 126(Pt 18):4085-4098.
- [50] SALAZAR V S, GAMER L W, ROSEN V. BMP signalling in skeletal development, disease and repair[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(4):203-221.
- [51] YIN B H, CHEN H C, ZHANG W, et al. Effects of hypoxia environment on osteonecrosis of the femoral head in Sprague-Dawley rats[J]. *J Bone Miner Metab*, 2020, 38(6):780-793.
- [52] KICKEN C H, NINIVAGGI M, KONINGS J, et al. Hypobaric hypoxia causes elevated thrombin generation mediated by FVIII that is balanced by decreased platelet activation[J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118(5):883-892.
- [53] UEDA S, ICHISEKI T, YOSHITOMI Y, et al. Osteocytic cell necrosis is caused by a combination of glucocorticoid-induced Dickkopf-1 and hypoxia[J]. *Med Mol Morphol*, 2015, 48(2):69-75.
- [54] OKADA Y, TANIKAWA T, IIDA T, et al. Vascular injury by glucocorticoid; involvement of apoptosis of endothelial cells[J]. *Clin Calcium*, 2007, 17(6):872-877.
- [55] KUSUMBE A P, RAMASAMY S K, ADAMS R H. Coupling of angiogenesis and osteogenesis by a specific vessel subtype in bone[J]. *Nature*, 2014, 507(7492):323-328.

(收稿日期:2022-05-18 修回日期:2022-11-08)

(上接第 261 页)

- [25] KAWAMURA M, YOSHIMURA M, ASADA H, et al. A scoring system predicting acute radiation dermatitis in patients with head and neck cancer treated with intensity-modulated radiotherapy[J]. *Radiat Oncol*, 2019, 14(1):14.
- [26] 龙凤娇, 叶凤莲, 龚小华, 等. 赛肤润预防乳腺癌患者放射性皮炎的临床观察[J]. *中国社区医师*, 2020, 36(21):95-96.
- [27] BURKE G, FAITHFULL S, PROBST H. Radiation induced skin reactions during and following radiotherapy: a systematic review of interventions[J]. *Radiography (Lond)*, 2022, 28(1):232-239.
- [28] ZENDA S, ISHI S, AKIMOTO T, et al. A Dermatitis Control Program using a moderately absorbent surgical pad for head and neck cancer patients receiving radiotherapy: a retrospective analysis[J]. *Jap J Clin Oncol*, 2015, 45(5):433-438.
- [29] 金洋, 崔杨, 辛璐璐, 等. 宫颈癌放疗患者并发会阴部放射性皮炎的影响因素分析[J]. *护理实践与研究*, 2021, 18(14):2089-2091.
- [30] CHAN R J, WEBSTER J, CHUNG B, et al. Prevention and treatment of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14:53.

(收稿日期:2022-05-10 修回日期:2022-08-18)