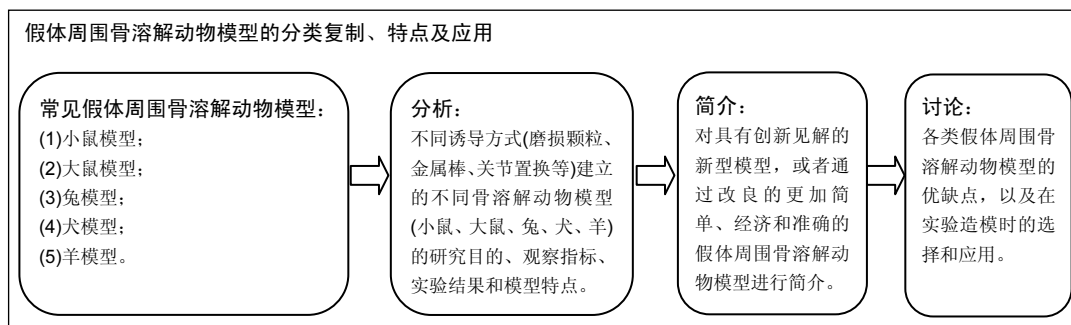


假体周围骨溶解动物模型的研究概况

巩 栋^{1,2}, 吴国泰^{1,3}, 甄 平² (1甘肃中医药大学, 甘肃省兰州市 730000; 2解放军兰州总医院骨科, 甘肃省兰州市 730000; 3甘肃省中药药理与毒理学重点实验室, 甘肃省兰州市 730000)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.0757 ORCID: 0000-0003-4631-7364(巩栋)

文章快速阅读:



巩栋, 男, 1992年生, 甘肃省天水市人, 汉族, 甘肃中医药大学在读硕士, 主要从事关节外科方面的研究。

中图分类号:R318
文献标识码:A
稿件接受: 2018-01-11



文题释义:

假体周围骨溶解: 人工关节假体磨损形成的颗粒能被关节周围组织吸收, 被巨噬细胞摄取, 产生大量炎性递质, 形成局部的无菌性炎症, 激活破骨细胞, 从而导致骨溶解的产生, 是最终导致假体无菌性松动的主要原因。

动物模型: 指各种医学科学研究中建立的具有人类疾病模拟表现的动物, 主要用于实验生理学、实验病理学和实验治疗学(包括新药筛选)研究, 借助于动物模型的间接研究, 可以有意识地改变那些在自然条件下不可能或不易排除的因素, 以便更准确地观察模型的实验结果并与人类疾病进行比较研究, 有助于更方便、更有效地认识人类疾病的发生发展规律, 研究防治措施。

摘要

背景: 假体周围骨溶解动物模型的建立方法多种多样, 选择不同造模动物、不同造模方法所建立的假体周围骨溶解模型具有各自的特点。

目的: 总结分析假体周围骨溶解动物模型的研究概况和各类模型所具有的特点, 为相关研究提供参考。

方法: 应用计算机检索 PubMed 数据库中 1999 年 1 月至 2017 年 5 月有关假体周围骨溶解动物模型的文章, 检索词为“animal model, osteolysis”, 同时计算机检索中国期刊全文数据库同期骨溶解动物模型的相关文章, 检索词为“动物模型, 骨溶解”, 排除其中与骨溶解动物模型无关的文章, 选取经典的和近期发表的文章。

结果与结论: ①人工诱导的动物模型是目前假体周围骨溶解动物模型建立的主要方法, 在研究骨溶解的发病机制、病理过程、治疗方法等方面应用广泛; ②小型动物模型具有廉价易得、快速周转、来源可控、均匀稳定的遗传背景等优点, 但其骨溶解是急性溶骨过程, 与人工关节松动发生的慢性骨溶解过程有一定的差别; ③大动物模型与人类假体周围骨溶解过程更为相似, 但成本高, 饲养难, 操作要求高而限制了其广泛使用; ④能够兼具两者优点的创新性模型也在不断探索发展中, 在选择模型时应根据研究条件和需要进行综合考虑。

关键词:

骨科植入物; 人工假体; 关节置换; 假体; 骨溶解; 动物模型; 综述; 国家自然科学基金

主题词:

关节成形术, 置换; 骨质溶解; 模型, 动物

基金资助:

国家自然科学基金资助项目(81371983)

缩略语:

假体周围骨溶解: periprosthetic osteolysis, PPOL

Animal models in periprosthetic osteolysis

Gong Dong^{1,2}, Wu Guo-tai^{1,3}, Zhen Ping² (1Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; 2Department of Orthopedics, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Military Command, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; 3Key Laboratory of Pharmacology and Toxicology of Traditional Chinese Medicine in Gansu Province, Lanzhou 730000, Gansu Province, China)

Abstract

BACKGROUND: There are a variety of methods for establishing periprosthetic osteolysis animal model, and the models established by different methods and with different animals have their own characteristics.

Gong Dong, Master candidate, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; Department of Orthopedics, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Military Command, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

OBJECTIVE: To review the research profiles of the periprosthetic osteolysis and the characteristics of the various models, and to provide a reference for the related research.

METHODS: The relevant articles on the periprosthetic osteolysis animal models were searched in PubMed from January 1999 to May 2017, with the key words of “animal model, osteolysis” in English by the computer. Similarly, Chinese Journal Full-text Database was retrieved for related articles published from January 1999 to May 2017, with the key words of “animal model, osteolysis” in Chinese. Articles that were unrelated to the periprosthetic osteolysis animal model were excluded. Classic and recently published articles were selected.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) The artificial induced animal models are the principal means to establish animal models of periprosthetic osteolysis and they have been widely used in the study of periprosthetic osteolysis pathogenesis, pathological process and treatment.

(2) Small-animal models present many advantages: inexpensive to purchase, high physiological turnover, controlled source, homogenous and established genetic background. However, a limitation of these small-animal models is that the temporal pattern of osteolysis is different from the long-term osteolysis that occurs in patients. (3) The large animal model is more similar to the bone dissolution process around the human prosthesis, but the cost is high; the breeding is difficult; the operation requirement is hard. Thus, its widespread use is limited. (4) Furthermore, innovative models that combine the advantages of both are also constantly explored. Overall, the selection of models should be based on research conditions and needs to be considered.

Subject headings: Arthroplasty, Replacement; Osteolysis; Models, Animal

Funding: the National Natural Science Foundation of China, No. 81371983

0 引言 Introduction

人工关节置换是临床治疗原发性关节炎、炎性关节炎(包括风湿性关节炎)、关节发育不良、肿瘤及关节部位骨折的有效手段^[1]。全髋和膝关节的置换手术数量每年超过150万例,并以每年5%的速度增长,预计到2030年,世界范围内全髋关节置换术将增加154%^[2-5],数据显示美国全髋及膝的关节翻修数量将分别从2005年的40 800例和38 300例增至2030年的96 700例和268 200例,增长率为分别为137%和601%^[6]。人工关节置换术虽然取得了快速的进步和发展,但是术后磨损颗粒诱导的假体周围骨溶解(periprosthetic osteolysis, PPOL)成为导致假体松动、关节置换失败和二次翻修的棘手问题^[7],有学者估计仅在全髋关节置换术中PPOL发生概率就在10%-50%之间^[8],然而目前也无理想的早期诊断和治疗方法(图1)。研究PPOL的发病过程以及测试新的治疗和干预措施已经成为当前的关注热点,相关动物模型的成功建立是重要的研究前提,但其制作方法种类繁多、形式不一,国内外众多的临床及科研工作者都曾就各自的制作方法做了大量的汇报,这些方法中有的被奉为经典,有的则不够完善,并且这些方法缺乏统一的整合,不同制作方法的理论依据及可行性分析也尚且不足,这使后来的科研工作者在选择具体的PPOL动物模型时变得眼花缭乱,给后续的科研工作带来不便,因此,现进行总结以期对相关科学试验提供参考。

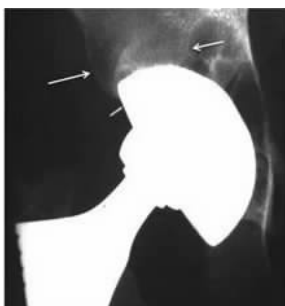


图1 全髋关节置换术后骨溶解

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 由第一作者应用计算机检索PubMed数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>)和CNKI中国期刊全文数据库(<http://www.cnki.net/>)中1999年1月至2017年5月关于PPOL动物模型的有关文献,中文检索词为“动物模型”、“骨溶解”,英文检索词为“animal model”,“osteolysis”,同时对文献中参考文献进行人工检索。

1.2 入选标准

纳入标准: ①有科学性及原创性,有相关实验或临床证据支持的文章;②论点、论据可靠的文章;③选择近期或权威杂志发表的文章。

排除标准: 重复研究及陈旧性理论观点。

1.3 质量评估 通过检索数据库获并人工检索追溯获得相关文献122篇,其中英文76篇,中文46篇,阅读文章题目及摘要进行初筛,排除与研究目的不符、质量不高和重复性文章,再查阅全文,按照纳入标准,最后选择50篇符合标准的文献。

2 结果 Results

2.1 常见骨溶解动物模型的复制方法 建立PPOL的动物模型是研究PPOL发病机制、病理过程和治疗方法的重要途径。骨溶解动物模型的建立可以选择不同的动物通过多种因素诱导实现。按照实验动物的体积大小可将其分为小动物(大鼠、小鼠)模型和大动物(犬、羊、兔等)模型。根据是否植入假体而分为植入性和非植入性(病理)动物模型。

2.1.1 小鼠模型

(1)Air-pouch模型(气囊)模型:加拿大病理学家Selye最早建立此模型用于研究炎症反应,后Ren等^[9]对气囊模型进行改良后用于研究磨损颗粒诱导的骨吸收和骨溶解,其方法是在小鼠背部注入无菌空气建立气囊,6 d后处死小鼠取其颅骨并修剪成骨片作为其他小鼠气囊植骨的供体。对气囊小鼠腹腔麻醉后在气囊上做

切口将骨片植入, 预防感染并缝合切口。最后把超高分子量聚乙烯颗粒悬浮液注入实验组小鼠气囊中, 对照组小鼠气囊内注入无菌PBS, 术后14 d CO₂处死小鼠, 收集小鼠的气囊和植入骨组织。Geng^[10]、陈德胜^[11]、耿德春等^[12]也采用类似方法研究钛颗粒诱导气囊模型, 先取部分小鼠麻醉脱颈处死后, 取其颅骨作为2只小鼠的气囊植骨供体。再取小鼠做气囊形成术, 植入处理好的颅骨, 然后实验组气囊内注入钛颗粒, 对照组注入无菌PBS。于术后14 d收集标本进行观察。

(2) 颅骨模型: 磨损颗粒诱导的小鼠骨溶解颅骨模型是由Merkel等^[13]最先在小鼠颅骨正中矢状缝做一10 mm长的切口, 然后向暴露出的骨外膜区域中直接注入干燥的聚乙烯颗粒, 缝合伤口, 14 d后CO₂处死小鼠, 观察小鼠颅骨。此模型证明聚乙烯颗粒对颅骨会造成严重的炎症反应, 导致破骨细胞的形成和骨溶解^[14]。Shang^[15]、Córdova^[16]、张雨笛等^[17]用类似的方法证明金属或陶瓷颗粒也产生类似的骨溶解效果。

(3) 植入物承重模型: Warne等^[18]将小鼠双股骨关节切开后, 插入10 mm克氏针, 然后实验组注射钛颗粒悬浮液, 对照组无钛颗粒, 结果发现实验组骨质破坏, 实现了有植入物承重条件下髓腔内磨损颗粒诱导的骨溶解模型。Yang等^[19]研究了长期负重条件下磨损颗粒诱导的鼠骨溶解模型, 将不锈钢钛合金钉置入胫骨髓腔, 然后实验组关节内注射钛颗粒, 对照组无颗粒, 进一步进行拔拉实验, 实验组拔拉力量小于0.4 N, 对照组为5 N, 6个月后实验组提示承重条件下的骨溶解发生。Zhang等^[20]用钛针制成鼠的膝关节假体模型, 再向胫骨髓腔内注入PBS配置的钛颗粒, 经过拔拉实验证实了膝关节假体骨溶解及无菌性松动的发生。Ren等^[21]也用相似的模型在胫骨近端植入钛针, 建造了负重膝关节假体的动物模型。另外, Pap等^[22]想要通过增加关节机械负荷的方式加速骨溶解的出现而设计了一个特殊的旋转装置, 使得假体植入后的大鼠术每天能够运动2 h, 每周运动5 d, 但术后6个月并未发现明显的骨溶解。

2.1.2 大鼠模型 非植入性PPOL的大鼠模型首先由Howie等^[23]建立, 方法是切开股骨, 从其远端注入丙烯酸和聚乙烯颗粒, 重复注射并在聚乙烯颗粒周围发现骨溶解现象。Gelb等^[24]建立大鼠的皮下Air-pouch模型定量证明了聚甲基丙烯酸甲酯颗粒的大小、形态和表面积与假体周围急性炎症反应的关系。Allen等^[25]在雄性大鼠胫骨近端承重部位插入大钉, 建立了大鼠植入性假体骨溶解模型, 结果在假体周围组织发现慢性炎症反应和异形细胞。Ren等^[26]先在SD大鼠右后肢胫骨平台置入钛针, 然后在钛针周围注入超高分子量聚乙烯颗粒建立骨溶解导致无菌性松动的大鼠模型。在研究假体是否影响骨溶解及药物的干预效果时, Miettinen等^[27]对大鼠股骨髓腔进行来磷酸冲洗后植入钛假体。

2.1.3 兔模型 新西兰大白兔术前麻醉, 从膝关节前外侧入路暴露股骨关节面, 沿股骨轴线方向钻孔, 然后植入金属人工假体, 缝合切口, 术后不制动。第1-3天肌注青霉素, 分别于术后第4, 6, 8, 10, 12, 14周向实验组大白兔的膝关节腔注射磨损颗粒悬液1.5 mL, 同时向对照组白兔膝关节腔注射等渗盐水, 术后第16周处死动物, 收取标本^[28]。Im等^[29]采用类似的方法制作兔膝关节假体植入模型, 不同的是将实验组放入多孔涂层金属棒(植入前在其表面喷涂磨损颗粒), 对照组放入干燥纱布包裹的聚乙烯颗粒, 预防感染。Fornasier等^[30]在研究假体植入的稳定性和磨损颗粒与骨溶解之间的关系时, 将年龄6-12个月、体质量3.5-4.5 kg的新西兰兔全麻后行正中髌骨关节切开, 分别移除交叉韧带和胫骨软骨, 然后用锥形锉在胫骨平台中心钻出一个能够植入假体的导孔, 手动旋转使得假体变得不稳定, 再把这些关节置换后的兔分成注入超高分子量聚乙烯颗粒组、聚乙烯颗粒和钛颗粒混合液组及不注入磨损颗粒组, 术后6个月处死动物并收集材料。也有先通过向兔股骨远端骨髓腔内局部注射内毒素阴性的钛颗粒悬液, 再植入钛合金假体, 于第1, 3, 5周再次注射钛颗粒悬液, 术后第6周处死动物, 收集标本^[31-32]。

2.1.4 犬模型 犬模型在1987年由Lennox等^[33]首先报道, 后经Jones等^[34]改良, 取纯种犬经膝关节在近端胫骨缺损处植入聚甲基丙烯酸甲酯颗粒涂层的聚乙烯棒, 另一端固定于股骨远端。膝关节的屈伸可创造植入物的相对活动。Lind等^[35]通过暴露犬肱骨近端, 生理盐水清洗后植入表面涂以陶瓷涂层的圆柱型钛假体, 然后压配垫圈固定。每头犬仅在一侧肱骨植入假体, 另取犬作空白对照组。6周后收获犬的肱骨近端。严孟宁等^[36]对成年雄性Beagle犬常规麻醉消毒, 用环钻于双侧股骨外髁造成直径10 mm, 深度为11 mm的骨缺损, 植入带垫片假体后, 保持假体周围3 mm骨缺损区, 模型组一左侧骨缺损区植入吸附1 mL颗粒混悬液的明胶海绵, 右侧植入吸附1 mL PBS的明胶海绵, 颗粒组双侧骨缺损区均植入吸附1 mL颗粒混悬液的明胶海绵, 2个月后可观察到典型的骨溶解松动界面形成。

2.1.5 羊模型 Kalia等^[37]利用山羊模型对山羊进行髌关节置换研究术后髌白周围骨溶解, 选取12只体质量60-70 kg骨骼成熟的雌性Saanan山羊, 实验组白杯用生物型表面并喷涂骨髓间充质细胞, 对照组喷涂纤维蛋白胶, 两组均使用抛光钴铬合金股骨头, 麻醉后经外侧入路切除股骨头, 置入假体并用骨水泥固定, 闭合伤口并预防感染, 术后6周和12周摄片, 并进行地面反作用力的测量, 实验结果显示喷涂骨髓间充质细胞的髌白周围骨溶解被抑制, 新生骨增加。El-Warrak等^[38]对绵羊随机选取一侧肢体行全髌关节置换, 对照组用骨水泥覆盖大小适当的股骨假体, 选择合适的前倾角, 维持假

表 1 常见假体周围骨溶解动物模型及其特点

作者	动物模型	诱导方式	研究目的	观察指标	实验结果	模型特点
Yang 等 ^[39]	小鼠气囊模型	超高分子量聚乙烯	白细胞介素 1Ra 或病毒白细胞介素 10 基因转移对磨损颗粒诱导骨溶解的抑制作用	组织病理切片, 分子免疫分析, 动员钙测定	观察到骨溶解被抑制, 及相关分子标记物的转移	治疗方式和相关影响因素的研究模型, 缺点为急性骨溶解过程
邵洪国等 ^[40]	小鼠颅骨模型	钛颗粒	淫羊藿苷对钛颗粒诱导的炎症性骨溶解的抑制作用	显微 CT, 组织病理观察, 定量 RT-PCR、ELISA 法	磨损颗粒诱导的骨溶解被抑制、相关炎症因子减少	为潜在治疗方式的研究, 显微 CT 评估骨溶解程度但为急性溶骨过程
Miettinen 等 ^[41]	大鼠模型	钛棒	唑来磷酸对钛假体大鼠成骨的影响	组织病理学观察, 计算机成骨分析	唑来磷酸可以抑制关节置换后的骨溶解	为机制和潜在治疗方法的研究, 小动物假体植入模型, 但无磨损颗粒
王琨等 ^[42]	兔模型	钛棒+钛颗粒	建立钛颗粒诱导的兔人工关节假体松动模型	X 射线摄影观察, 组织学观察	X 射线摄影未见骨溶解 组织学观察可见假体松动病理改变	制作简单成本低, 但骨溶解效果不理想
Coathup 等 ^[43]	羊模型	髌关节置换	羟基磷石灰涂层对磨损颗粒迁移和骨溶解的作用	地面反作用力分析, 影像学分析	羟基磷石灰涂层能够有效抑制关节置换骨溶解	有机应力研究, 更类似人工关节置换骨溶解过程
Skurla 等 ^[44]	犬模型	髌关节置换	犬关节置换后骨水泥髌白的假体分析	机械力学稳定性测试, 组织学观察, 磨损颗粒测量	无菌性松动率达 63.2%	具有关节假体力学试验的特点, 未涉及到骨溶解过程的研究

体稳定, 而实验组在股骨干外侧造出骨水泥缺陷并扩大到假体全长, 术后对2个月处死组在狭小空间制动, 8.5个月处死组不制动, 实验结束后处死绵羊, 收集材料进行下一步研究。

2.2 常见PPOL动物模型的特点 建立骨溶解动物模型的目的是研究其发病机制, 治疗和预防的方法, 然而目前并没有一种理想的模型能够适用于研究的每一阶段或每一类型。每个实验方法都有自己的优点和局限, 了解他们有助于正确合理的选择, 从而做出更科学的研究结果。常见PPOL动物模型的研究方法和特点见表1。

2.3 新型PPOL模型研究 除了以上经典的常用骨溶解动物模型建立方法和其所具有的特点外, 有些学者开发和研究了具有创新见解的新模型, 或者通过对既往骨溶解模型的改良, 从而使其更加简单、经济、具有更高的可行性和准确性。

在研究巨噬细胞在假体磨损颗粒诱导骨溶解中的作用实验中, Ren等^[45]在小鼠颅骨气囊骨片植入前对小鼠腹腔麻醉下行氯磷酸卵磷脂处理诱导巨噬细胞凋亡, 建立了巨噬细胞衰竭的小鼠骨溶解模型, 实验表明氯磷酸卵磷脂处理对超高分子量聚乙烯颗粒诱导的炎症性骨溶解起到了抑制作用, 然而该模型也是急性溶骨的病理模型, 没有假体的植入。

Zhang等^[46]为研究RANKL/RANK/OPG系统在伴随感染的PPOL中的作用时, 将12只健康成年杂种犬随机分为对照组和实验组, 并均行右侧股骨头置换, 假体股骨头为钴铬钼材料, 股骨柄为全羟基磷灰石涂层钛合金, 实验组接受关节腔内注射细菌液的同时对照组注射生理盐水, 然而该模型只通过ELISA证实了RANKL/

RANK/OPG系统失衡与伴随感染的PPOL相关, 并未用更多方法如micro-CT等对骨溶解更进一步验证。

Ma等^[47]发明了一种可以连续向小鼠髓腔内输送磨损颗粒的渗透泵, 这虽然这解决了其他小鼠模型的急性溶骨问题, 然而并没有观察到明确的骨溶解现象。有学者将符合骨溶解诱导调节的磨损颗粒和盐水混合, 自然蒸发后获得其结晶混合物, 然后把这种混合物置入部分去除小鼠颅骨外膜的颅顶处, 这种方法建立骨溶解模型不会出现磨损颗粒向周围蔓延的现象, 并能抑制细菌生长^[48]。

另外, 万睿等^[49]发现纱布纤维有类似于磨损颗粒的作用, 可在小鼠气囊植骨模型中诱发炎症性骨溶解。

3 讨论 Discussion

动物模型是PPOL研究中的一个极为重要的实验方法和手段, 有助于更方便、更有效地认识其发生、发展规律和研究防治措施, 阐明磨损颗粒对骨与周围组织的复杂生物学反应。

小动物(大鼠、小鼠)模型除了体积小、骨质易得, 花费较少外还呈现出更多的优点: 来源可控、快速周转、重复性强、具有同质性和稳定的遗传背景、可用转基因或基因敲除模型, 是建立骨溶解模型中应用最多的动物。然而, 其缺点主要是产生的骨溶解过程是一个急性溶骨过程, 与人工关节松动发生的慢性骨溶解过程有一定的差别。另外由于人与小鼠体质量、步态的差别, 没有假体的植入, 在实验过程中没有考虑机械应力对于骨溶解的影响。

大动物模型(兔、犬、羊)的各项特点更符合人类,

其关节置换假体和假体周围的机械应力与人更相似，是研究机械性松动模型的最佳选择。大动物骨关节与人类的关节尺寸相似，可进行关节置换，模拟关节磨损的长期变化，也可进行小动物模型不具备的研究特点，如骨水泥固定对于骨溶解的影响。但大动物因其饲养不易，费用高昂，更高的手术操作要求，样本量易受限等缺点而限制了其广泛使用，至今未见长期研究报道。因此对于选择鼠、兔、犬、羊等何种动物以及何种方法建立骨溶解的动物模型并无统一标准，主要根据各动物的模型特点及研究目的、需要、条件和经费等进行综合考虑。

完美的模型应该在生理、解剖和生物力学等方面与人体具有一定的相似性，但由于骨溶解的复杂性，完全满足各种条件是不可能的，另外包括成本、设备等现实问题也是需要考虑的因素。一种较为理想的方法是先用小动物模型进行筛选实验，然后使用大动物模型进行确认(如药理试验)，最后应用于人类临床实验，记录长期疗效^[50]。研究磨损颗粒诱导的PPOL动物模型的最终目标是预防它的发生并进行治疗或延缓，在选择和建立模型时应明确研究目的，结合各种模型的优缺点，尽量选择能够满足要求的模型，另外应在分析和解释实验结果时将选择的动物模型的缺陷考虑进去，使得数据更能反应真实的情况。同时未来的研究应在小动物模型的基础上进行长期、负载、植入假体等方面的改良，克服其急性溶骨等缺点，并期待有更好的方法能够构造出更加成功的模型和实验结果，更好地为临床实践提供服务。

致谢: 感谢吴国泰教授、甄平教授在论文写作过程中给予的悉心指导。

作者贡献: 第一作者查阅，分析文献并完成综述；第二作者查阅修改文本，提出重要修改意见；通讯作者审校论文。

经费支持: 该文章接受了“国家自然科学基金资助项目(81371983)”的基金资助。所有作者声明，经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 所有作者声明，在课题研究和文章撰写过程，不存在利益冲突。

伦理问题: 文章的撰写与编辑修改后文章遵守了《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。

文章查重: 文章出版前已经过 CNKI 反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

文章外审: 文章经国内小同行外审专家双盲外审，符合本刊发稿宗旨。

作者声明: 第一作者对于研究和撰写的论文中出现的不良行为承担责任。论文中涉及的原始图片、数据(包括计算机数据库)记录及样本已按照有关规定保存、分享和销毁，可接受核查。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章，根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享3.0”条款，在合理引用的情况下，允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展，同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献，并为之建立索引，用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] Francesca V,Matilde T,Milena F,et al.Gene expression in osteolysis: review on the identification of altered molecular pathways in preclinical and clinical studies. *Int J Mol Sci.* 2017;18(3):499.
- [2] Drynda A,Singh G,Buchhorn G,et al.Metallic wear debris may regulate CXCR4 expression in vitro and in vivo.*Biomed Mater Res A.* 2015;103:1940-1948.
- [3] Saad S,Dharmapatni A,Crotti T,et al.Semaphorin-3a, neuropilin-1 and plexin-A1 in prosthetic-particle induced bone loss *Acta Biomater.*2016;30:311-318.
- [4] Zhao YP, Wei JL, Tian QY,et al.Progranulin suppresses titanium particle induced inflammatory osteolysis by targeting TNF α signaling.*Sci Rep.*2016;6:20909.
- [5] Cordova LA,Stresing V,Gobin B,et al.Orthopaedic implant failure:Aseptic implant loosening-The contribution and future challenges of mouse models in translational research.*Clin Sci.* 2014;127:277-293.
- [6] Kurtz S,Ong K,Lau E,et al. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *Bone Joint Surg Am.* 2007;89:780 -785.
- [7] Inacio MC,Ake CF,Paxton EW,et al.Sex and risk of hip implant failure:assessing total hip arthroplasty outcomes in the United States. *JAMA Intern Med.* 2013;173(6):435-441.
- [8] Marshall A, Ries MD, Paprosky W,et al.How prevalent are implant wear and osteolysis, and how has the scope of osteolysis changed since 2000?. *J Am Acad Orthop Surg.* 2008;16 (Suppl 1): S1-S6.
- [9] Ren W,Yang SY,Wooley PH,et al.A novel murine model of orthopaedic wear debris associated osteolysis.*Scand J Rheumatol.* 2004;33(5):349-357.
- [10] Geng D,Xu Y,Yang H,et al.Protection against titanium particle induced osteolysis by cannabinoid receptor 2 selective antagonist.*Biomaterials.* 2010;31(8):1996-2000.
- [11] 陈德胜,李燕,郭凤英,等.钛颗粒诱导小鼠植骨气囊骨溶解模型的构建[J].宁夏医科大学学报,2016,38(11):1228-1231.
- [12] 耿德春,徐耀增,朱雪松,等.钛颗粒诱导小鼠骨溶解模型的评价[J].中国组织工程研究, 2009,13(22):4223-4226.
- [13] Merkel KD,Erdmann JM,Mchugh KP,et al.Tumor necrosis factor-alpha mediates orthopedic implant osteolysis.*Am J Pathol.* 1999;154(2):203-210.
- [14] Wedemeyer C,Neuerburg C,Pfeiffer A,et al.Polyethylene particle-induced bone resorption in substance P-deficient mice.*Calcif Tissue Int.* 2007;80(4):268-274.
- [15] Shang JY,Zhan P,Jiang C,et al.Inhibitory effects of lanthanum chloride on wear particle-induced osteolysis in a mouse calvarial model.*Biol Trace Elem Res.* 2016;169(2):303-309.
- [16] Córdova LA,Trichet V,Escrivo V,et al.Inhibition of osteolysis and increase of bone formation after local administration of siRNA-targeting RANK in a polyethylene particle-induced osteolysis mode.*Acta Biomater.*2015;13:150-158.
- [17] 张雨笛,严明,俞立虹,等.PI3K/Akt信号通路在磷酸三钙磨损颗粒诱导小鼠颅骨溶解中的作用[J].中国运动医学杂志, 2017,36(3): 212-217.
- [18] Warme B,Epstein N,Trindade M,et al.Proinflammatory mediator expression in a novel murine model of titanium particle induced intramedullary inflammation. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2004;71:360-366.
- [19] Yang S,Yu H,Gong W,et al.Murine model of prosthesis failure for the long-term study of aseptic loosening.*J Orthop Res.* 2007;25:603 -611.

- [20] Zhang T, Yu H, Gong W, et al. The effect of osteoprotegerin gene modification on wear debris induced osteolysis in a murine model of knee prosthesis failure. *Biomaterials*. 2009; 30(30):6102-6108.
- [21] Ren W, Zhang R, Hawkins M, et al. Efficacy of periprosthetic erythromycin delivery for wear debris-induced inflammation and osteolysis. *Inflamm Res*. 2010;59(12):1091-1097.
- [22] Pap G, Machner A, Rinnert T, et al. Development and characteristics of a synovial-like interface membrane around cemented tibial hemiarthroplasties in a novel rat model of aseptic prosthesis loosening. *Arthritis Rheum*. 2001;44(4):956-963.
- [23] Howie DW, Vernon-Roberts B, Oakeshott R, et al. A rat model of resorption of bone at the cement-bone interface in the presence of polyethylene wear particles. *J Bone Joint Surg Am*. 1988;7:257-263.
- [24] Gelb H, Schumacher H, Cuckler J, et al. In vivo inflammatory response to polymethylmethacrylate particulate debris: effect of size, morphology, and surface area. *J Orthop Res*. 1994;12:83-92.
- [25] Allen M, Brett F, Millett P, et al. The effects of particulate polyethylene at a weight-bearing bone-implant interface: a study in rats. *J Bone Joint Surg Br*. 1996;78:32-37.
- [26] Ren W, Muzik O, Jackson N, et al. Differentiation of septic and aseptic loosening by PET with both ¹¹C-PK11195 and ¹⁸F-FDG in rat models. *Nucl Med Commun*. 2012;33(7):747-756.
- [27] Miettinen SS, Jaatinen J, Peltari A, et al. Effect of locally administered zoledronic acid on injury-induced intramembranous bone regeneration and osseointegration of a titanium implant in rats. *J Orthop Sci*. 2009;14:431-436.
- [28] 丁悦, 黄健斌, 秦础强. 人工关节无菌性松动动物模型的建立[J]. 实用骨科杂志, 2010, 16(7):510-515.
- [29] Im GI, Kwon BC, Lee KB. The effect of COX-2 inhibitors on periprosthetic osteolysis. *Biomaterials*. 2004;25(2):269-275.
- [30] Fornasier VL, Goodman SB, Protzner K, et al. The role of implant alignment on stability and particles on periprosthetic osteolysis--A rabbit model of implant failure. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2004;70(2):179-186.
- [31] Zhao X, Cai XZ, Shi ZL, et al. Low intensity pulsed ultrasound (LIPUS) may prevent polyethylene induced periprosthetic osteolysis in vivo. *Ultrasound Med Biol*. 2012;38:238-246.
- [32] Hu B, Cai XZ, Shi ZL, et al. Microbubble injection enhances inhibition of low-intensity pulsed ultrasound on debris-induced periprosthetic osteolysis in rabbit model. *Ultrasound Med Biol*. 2015;41(1):177-186.
- [33] Lennox DW, Lewis CG, Jones LC, et al. Tissue response to motion at the bone/cement interface: a histological study in a canine model. *Trans Soc Biomaterials*. 1987;10:133.
- [34] Jones LC, Frondoza C, Hungerford DS. Effect of PMMA particles and movement on an implant interface in a canine model. *J Bone Joint Surg Br*. 2001;83(3):448-458.
- [35] Lind M, Overgaard S, Bunger C, et al. Improved bone anchorage of hydroxyapatite coated implants compared with tricalcium-phosphate coated implants in trabecular bone in dogs. *Biomaterials*. 1999;20(8):803-808.
- [36] 严孟宁, 戴魁戎, 汤亭亭. 假体周围骨溶解性骨缺损的转骨形态发生蛋白-2基因治疗[J]. 中华实验外科杂志, 2008, 25(6):702-704.
- [37] Kalia P, Coathup MJ, Oussedik S, et al. Augmentation of bone growth onto the acetabular cup surface using bonemarrow stromal cells in total hip replacement surgery. *Tissue Eng Part A*. 2009;15:3689-3696.
- [38] El-Warrak AO, Olmstead M, Apelt D, et al. An animal model for interface tissue formation in cemented hip replacements. *Vet Surg*. 2004;33:495-504.
- [39] Yang SY, Wu B, Mayton L, et al. Protective effects of IL-1Ra or vIL-10 gene transfer on a murine model of wear debris-induced osteolysis. *Gene Therapy*. 2004;11(5):483-491.
- [40] 邵洪国, 崔京福, 朱世军, 等. 淫羊藿苷对钛颗粒诱导的炎症性骨溶解的抑制作用[J]. 中华创伤杂志, 2015, 31(9):850-855.
- [41] Miettinen SSA, Jaatinen J, Peltari A, et al. Effect of locally administered zoledronic acid on injury-induced intramembranous bone regeneration and osseointegration of a titanium implant in rats. *J Orthop Sci*. 2009;14(4):431-436.
- [42] 王琨, 王英振, 夏长所, 等. 钛颗粒诱导的兔人工关节假体松动模型制备[J]. 青岛大学医学院学报, 2013, 49(5):399-402.
- [43] Coathup MJ, Blackburn J, Goodship AE, et al. Role of hydroxyapatite coating in resisting wear particle migration and osteolysis around acetabular components. *Biomaterials*. 2005; 26(26):4161-4169.
- [44] Skurla CP, James SP. Assessing the dog as a model for human total hip replacement: analysis of 38 postmortem-retrieved canine cemented acetabular components. *J Bone Joint Surg*. 2005;87(1):120-127.
- [45] Ren W, Markel DC, Schwendener R, et al. Macrophage depletion diminishes implant-wear-induced inflammatory osteolysis in a mouse model. *J Biomed Mater Res A*. 2008; 85(4):1043-1051.
- [46] Zhang HW, Peng L, Li WB, et al. The role of RANKL/RANK/OPG system in the canine model of hip periprosthetic infection osteolysis. *Int J Artif Organs*. 2016; 39(12):619-624.
- [47] Ma T, Ortiz S, Huang Z, et al. In vivo murine model of continuous intramedullary infusion of particles-A preliminary study. *Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2009;88(1):250-253.
- [48] 刘铭, 张健, 魏小兰, 等. 改良型磨损颗粒诱导小鼠颅骨溶解模型的构建[J]. 中国老年学, 2013, 33(23):5927-5930.
- [49] 万睿, 李平, 周园东, 等. 纱布纤维可否在小鼠气囊植骨模型中诱发炎症性骨溶解的研究[J]. 中国全科医学, 2013, 16(7):648-652.
- [50] McGonigle P, Ruggeri B. Animal models of human disease: Challenges in enabling translation. *Biochem Pharmacol*. 2014; 87(1):162-171.