

青壮年股骨颈骨折内固定后股骨头坏死的发病机制

https://doi.org/10.12307/2022.075 梁浩然, 周新, 杨彦飞, 牛文杰, 宋文杰, 任智远, 王薛丁, 刘洋, 段王平

投稿日期: 2021-03-04

送审日期: 2021-03-06

采用日期: 2021-05-07

在线日期: 2021-06-10

中图分类号:

R459.9; R318.08; R-1

文章编号:

2095-4344(2022)03-00456-05

文献标识码: A

文章快速阅读:

发现问题:

从青壮年股骨颈骨折患者的临床影像学资料发现内固定周围存在大量硬化骨, 青壮年股骨颈骨折内固定物取出与否存在争议。

分析问题:

从股骨颈骨折及内固定的置入对股骨头血供的破坏、股骨颈骨折后股骨头坏死的生物应力因素及股骨头坏死的分子生物学3方面分析。

得出结论:

青壮年股骨颈骨折内固定物的长期存留易致使其周围形成大量硬化骨, 有可能是青壮年股骨颈骨折术后股骨头坏死并快速塌陷的重要力学机制之一。

解决方法:

适时取钉及新型内置物的研发避免了内植物周围的应力集中, 用以避免股骨头坏死的发生。

文题释义:

股骨颈骨折:指自股骨头以下至股骨颈基底部的骨折, 是临床上常见的疾病之一, 青壮年股骨颈骨折主要由高能损伤所致, 目前主要采用闭合复位空心钉治疗。

股骨头坏死:是由于不同病因所引起的股骨头血供破坏而导致软骨下骨变性甚至坏死, 继而导致股骨头的塌陷, 最终引起髋关节退行性破坏性变化, 其主要与股骨颈的血液供应、生物力学等因素有关。

摘要

背景:青壮年股骨颈骨折内固定后并发股骨头坏死的预防在骨科领域仍是一项挑战, 针对青壮年股骨颈骨折内固定术后并发股骨头坏死的发病机制仍是充满讨论的话题。

目的:对青壮年股骨颈骨折内固定后股骨颈骨折并发股骨头坏死的发病机制做一综述。

方法:通过计算机检索2010-2021年PubMed、EMbase、万方数据库、维普和中国知网上关于青壮年股骨颈骨折内固定后股骨头坏死的相关文献。检索中文关键词为“股骨颈骨折、股骨头坏死、有限元分析、力学、应力、螺钉、植入物、血供、分子生物学、基因”。检索英文关键词为“Femoral neck fracture, femoral head necrosis, finite element analysis, mechanics, stress, screws, implants, blood supply, molecular biology, genes”。

结果与结论:青壮年股骨颈骨折内固定后内固定取出与否均可导致股骨头坏死的发生。内固定取出时易造成微骨折, 甚至再骨折; 内固定不取出时, 伴随着内固定的长期置留, 内固定物周围形成大量的硬化骨, 其可能是青壮年股骨颈骨折术后股骨头坏死并快速塌陷的重要力学机制之一。通过文献分析不同骨折模型及不同类型内固定物, 可知倒三角结构虽然是最优治疗方式, 但其仍不可避免应力的集中, 导致硬化骨的形成, 最终导致股骨头的坏死塌陷。因此提出在内固定周围形成硬化骨之前, 适时的取钉并置入一种新型高强度、可降解、多微孔结构及又可促进成骨血管化的内置物, 避免应力集中在内固定周围, 用以抑制硬化骨的形成, 从而可终止股骨头坏死的发生。

关键词:股骨颈骨折; 股骨头坏死; 青壮年; 内固定; 发病机制; 综述

Pathogenesis of femoral head necrosis after internal fixation of femoral neck fractures in young adults

Liang Haoran, Zhou Xin, Yang Yanfei, Niu Wenjie, Song Wenjie, Ren Zhiyuan, Wang Xueding, Liu Yang, Duan Wangping

Department of Orthopedics, Second Hospital of Shanxi Medical University, Key Laboratory of Bone and Soft Tissue Injury Repair, Taiyuan 030000, Shanxi Province, China

Liang Haoran, Master candidate, Department of Orthopedics, Second Hospital of Shanxi Medical University, Key Laboratory of Bone and Soft Tissue Injury Repair, Taiyuan 030000, Shanxi Province, China

Corresponding author: Duan Wangping, MD, Associate professor, Master's supervisor, Department of Orthopedics, Second Hospital of Shanxi Medical University, Key Laboratory of Bone and Soft Tissue Injury Repair, Taiyuan 030000, Shanxi Province, China

Abstract

BACKGROUND: The prevention of femoral head necrosis after femoral neck internal fixation in young adults is still a challenge in the field of orthopedics. The pathogenesis of femoral head necrosis after internal fixation of femoral neck fractures in young adults is still a topic of discussion.

OBJECTIVE: To review the pathogenesis of femoral head necrosis after internal fixation of femoral neck fractures in young adults.

METHODS: PubMed, EMbase, Wanfang database, VIP and CNKI were retrieved for related articles on femoral necrosis after internal fixation of femoral neck fractures in young and middle-aged people published from 2010 to 2021 by computer. The keywords were “femoral neck fracture, femoral head necrosis, finite element analysis, mechanics, stress, screws, implants, blood supply, molecular biology, genes” in Chinese and English.

RESULTS AND CONCLUSION: After internal fixation of femoral neck fractures in young adults, whether the internal fixation is removed or not can lead to the occurrence of femoral head necrosis. When the internal fixation is taken out, it is easy to cause micro fractures or even fractures again. When the internal

山西医科大学第二医院骨科, 骨与软组织损伤修复山西省重点实验室, 山西省太原市 030000

第一作者: 梁浩然, 男, 1990年生, 安徽省亳州市人, 汉族, 山西医科大学第二医院骨科在读硕士, 主要从事关节外科方面的研究。

通讯作者: 段王平, 博士, 副教授, 硕士生导师, 山西医科大学第二医院骨科, 骨与软组织损伤修复山西省重点实验室, 山西省太原市 030001

https://orcid.org/0000-0003-1259-5972 (梁浩然)

基金资助: 山西省重点研发计划项目 (201903D421019), 项目负责人: 段王平

引用本文: 梁浩然, 周新, 杨彦飞, 牛文杰, 宋文杰, 任智远, 王薛丁, 刘洋, 段王平. 青壮年股骨颈骨折内固定后股骨头坏死的发病机制 [J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(3):456-460.



fixation is not removed, with the long-term retention of the internal fixation, a large amount of sclerotic bone is formed around the internal fixation, which may be one of the important mechanical mechanisms of femoral head necrosis and rapid collapse after femoral neck fracture in young adults. Through literature analysis of different fracture models and different types of internal fixation, it can be seen that although the inverted triangle structure is the best treatment method, it is still inevitable that the stress concentration will lead to the formation of sclerotic bone, and ultimately lead to the necrosis and collapse of the femoral head. Therefore, we propose to take the nails at the right time before the formation of hardened bone around the internal fixation, and insert a new type of high-strength, degradable, microporous structure, and promote osteogenesis and vascularization, to avoid stress concentration. Internal fixation is used to inhibit the formation of sclerotic bone, which can stop the occurrence of femoral head necrosis.

Key words: femoral neck fracture; femoral head necrosis; young adults; internal fixation; pathogenesis; review

Funding: Key Research & Development Program of Shanxi Province, No. 201903D421019 (to DWP)

How to cite this article: LIANG HR, ZHOU X, YANG YF, NIU WJ, SONG WJ, REN ZY, WANG XD, LIU Y, DUAN WP. Pathogenesis of femoral head necrosis after internal fixation of femoral neck fractures in young adults. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2022;26(3):456-460.

0 引言 Introduction

股骨颈骨折是一种临床上常见的创伤性骨折, 大约占髋部骨折的 54% 和全身骨折的 3.58%^[1-2]。股骨颈骨折常发生于老年人, 但随着现代工业、建筑业及交通事业的迅猛发展, 一些高能量损伤导致青壮年 (年龄 < 65 岁被定义为青壮年^[3]) 股骨颈骨折的发生率在逐年增加。由此, 临床上对于青壮年股骨颈骨折患者, 强调早期手术、解剖复位, 尽可能早期恢复股骨头血液循环^[4]。虽然, 空心钉内固定技术的应用将股骨颈骨折愈合率提升到 90% 以上^[5], 极大改善了患者预后, 但是青壮年股骨颈骨折术后股骨头坏死率迄今仍无明显的下降趋势, 骨折术后股骨头坏死的发生率仍然高达 40%-80%^[6-7], 而且青少年骨折后股骨头坏死的发生率明显高于老年人^[8], 且坏死后如果不予以干预在 1-3 年发生塌陷的概率为 70%-80%^[9]。因此, 青壮年股骨颈骨折被称为“未解决骨折”^[10]。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 通过计算机检索 2010-2021 年 PubMed、EMbase、万方数据库、维普和中国知网上关于青壮年股骨颈骨折内固定术后股骨头坏死的相关文献。检索中文关键词为“股骨颈骨折、股骨头坏死、有限元分析、力学、应力、螺钉、植入物、血供、分子生物学、基因”。检索英文关键词为“Femoral neck fracture, femoral head necrosis, finite element analysis, mechanics, stress, screws, implants, blood supply, molecular biology, genes”。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准: 股骨颈骨折内固定病史, 青壮年年龄 < 65 岁, 股骨颈骨折内固定后的力学、有限元、血供等研究文献, 股骨头坏死的相关分子生物学、基因等, 以及内固定物对股骨头影响研究的文献。

排除标准: 排除病理性骨折等, 排除内固定期间服用激素, 再外伤病史等患者; 排除股骨头骨折分型、治疗方法、手术方式研究相关的文献。

1.3 数据提取 共搜索得到 1879 篇文献, 英文文献 1219 篇, 中文文献 660 篇。利用文献管理软件将重复文献共 1595 篇剔除, 剩余文献 284 篇。然后通过阅读文献标题和摘要, 依据纳入和排除标准进行二次筛选, 将 211 篇文献剔除, 剩余文献 73 篇。全文阅读 73 篇文献后, 排除 3 篇陈旧性和病理性骨折的研究、22 个病例研究, 最后选择纳入文献 48 篇, 见图 1。

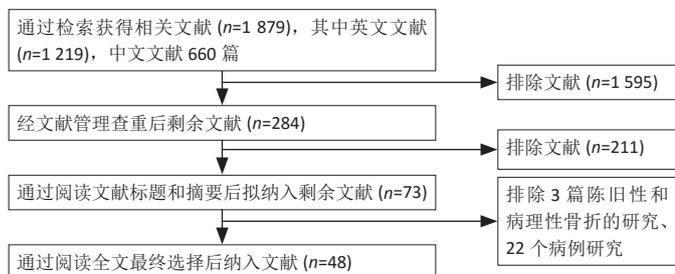


图 1 | 文献检索流程图

2 结果 Results

2.1 股骨颈骨折对股骨头血供的影响 股骨颈骨折的治疗应尽早保证股骨头血供的恢复, 强调早期手术和解剖复位。但青壮年股骨颈骨折多由高能量的损伤引起, 骨折多为移位或粉碎性骨折, 骨折移位破坏了股骨颈的关节囊外基底动脉环^[11], 经内固定治疗后虽达到了解剖复位, 但致使股骨头的主要血供受损, 造成了股骨头发生缺血坏死^[12]。ZHAO 等^[13]的研究表明, 股骨头从上、前、下支持动脉和圆韧带动脉接收其主要血液供应, 3 个支持动脉组 (上、下和前组) 的分支在进入股骨后构成骨髓和干骺端动脉分支的主干, 并在骨髓上方形成骨髓动脉网和骨髓下方的干骺端动脉网, 圆韧带动脉组的动脉丛通过中央凹进入股骨头, 然后加入骨髓动脉网结构, 因此骨髓动脉网结构是股骨头中分布最广、最主要的网结构; 髓动脉网和下支持动脉系统是股骨颈骨折后维持股骨头血供的 2 个重要结构; 在骨内血管系统中, 股骨头周围的骨髓动脉主干的吻合比位于中心区域的少, 该研究证实, 通用的股骨头外周区域倒金字塔方式在距软骨下骨 5 mm 处置钉, 有很大的风险损伤上、下、前髓主干动脉, 对骨折后股骨头的主要血供骨髓动脉网造成二次医源性损伤。因此股骨颈骨折内固定治疗, 不仅要达到解剖复位, 内固定物还应尽可能靠近股骨头中部, 以减少骨内血管系统的破坏。但多螺钉的置入致使股骨头骨内血供的受损不可避免, 极大可能造成股骨头发生缺血坏死。作者认为早期手术及解剖复位, 及时挽回股骨头囊外血供, 多微孔、高机械强度和与骨修复相容的新型材料与技术的研发应得到开展, 或者采用高机械强度及良好组织相容性的单金属螺钉中心固定方式用以解决股骨颈骨折术后骨内血供的破坏。

2.2 股骨颈骨折后股骨头坏死的生物力学因素

2.2.1 骨折后骨小梁重建与生物力学的关系 Wolff 定律为生物力学的基本理论, 认为长期的外部应力刺激会造成骨髓内外部结构发生改变, 以适应外界的刺激。机械载荷对骨小梁连续重塑的动态过程进行双重调控。在股骨颈骨折愈合的早期, 适量的机械载荷有利于促进骨小梁的生长, 并逐渐趋于平衡保持一定的性能^[14]; 但当机械载荷超过骨小梁所能承受的临界点就会造成骨小梁的变形与断裂, 最终会导致骨小梁坏死塌陷, 导致股骨头坏死的发生^[15]。

2.2.2 内置物存留及取出股骨头颈的生物力学 临床上青壮年股骨颈骨折患者, 主要采用闭合复位空心螺钉内固定手术治疗^[4]。随着内固定技术的发展, 股骨颈骨折内固定后骨折愈合率有了明显的提高, 可达 90% 以上, 极大改善了患者预后。但是, 股骨颈骨折术后股骨头坏死率迄今仍无明显的下降趋势^[16], 对青壮年股骨颈骨折患者, 空心钉内固定后内植物长期存留与股骨头坏死的关系、内植物是否应该取出, 以及合理的内植物取出方式与时机等, 尚存在争议。

股骨颈是连接股骨头与股骨干之间的重要桥梁。在股骨颈与股骨干之间形成了 2 个重要的角度: 颈干角与前倾角。由于颈干角与前倾角的存在使股骨颈内侧产生应力、外侧产生张应力, 同时还承受一定的剪切力。LAMBERS 等^[14]研究表明在股骨颈骨折置入内固定物, 股骨头处于各种生物力学环境时, 股骨头颈所

承受的压应力、张应力及剪切力主要由内固定物承担，骨小梁处于恢复阶段。当内固定物取出后，所有的张应力、压应力和剪切力都作用于原骨折部位，股骨颈不能完全承受全部受力，导致其生物应力及承载功能发生紊乱，产生大体不可见的形态学改变，导致骨小梁的调整，很容易导致股骨颈的微骨折甚至再骨折^[17]。同时，由于内固定物取出对股骨头周围血运的破坏，引起股骨头局部缺血，进而影响骨小梁的重建，致使股骨头形态学发生改变，当骨小梁的调整不适应髓白对股骨头的应力需要时，就会发生变性、吸收、塌陷，最终导致股骨头坏死。

内固定物不取出时，由于各种生物应力主要集中作用于内固定材料上，应力负载的增加会导致骨量和显微结构的变化，使骨的体积分数、骨小梁数量、骨小梁直径增大，而对杆状小梁的显微结构没有显著影响^[18]。由于各种生物应力的作用，内固定周围会出现大量硬化骨，见图2。而正常股骨头主要由海绵质骨小梁组成，具有一定弹性^[19]。有研究表明，股骨颈骨折术后骨小梁受外部应力的影响重新排列，以适应股骨头所处的各种生物应力环境；同时，应力传递的方向决定着重建骨小梁的排列方向^[18]。但内固定置入后破坏了股骨头的力学及弹性结构，在步行周期中压力值总是在变化，伴随着长期周期性高负荷应力作用，致使骨小梁发生形变、断裂以便获得最大接触面积，降低单位面积的负荷，但骨小梁形变与断裂超过临界点可导致微细骨折和骨小梁僵硬^[20]。伴随长期周期性极限应力作用于股骨头，致使钉道周围的松质骨骨小梁坏死塌陷，形成硬化骨，内固定物及其周围形成的硬化骨进而破坏了股骨头正常的弹性功能，致使股骨头长期在应力作用下发生骨小梁结构的破坏，硬化骨及废用性骨量的增多，预示着股骨头坏死的不可逆性发展^[21]。由此可见，内固定取出与否对股骨头坏死的进展均没有积极作用。



图注：54岁男性患者，因摔伤致右侧股骨颈骨折行空心钉内固定治疗。A为内固定后X射线片；B为术后6年开始出现患侧疼痛，逐渐加重，于2017年活动受限，复查X射线片，显示股骨头坏死；C、D为内固定物存留10年后CT检查，显示钉道周围形成大量硬化骨（如箭头所示），继发周围的大量坏死空腔（如圆圈所示），股骨头塌陷；E为临床上无奈采取全髋关节置换手术

图2 | 青壮年股骨颈骨折术后影像学分析典型病例照片

2.2.3 骨折模型中倒三角结构与其他结构的力学 目前，对于治疗青壮年股骨颈骨折内置物包括空心螺钉、动力髌螺钉、髓内钉、锁定钢板等，然而目前对于青壮年股骨颈骨折治疗时内置物的选取及构型仍存在争议。大多数对内置物的研究多集中在内置物的稳定性及强度等的研究，而忽略了内置物置入后对股骨头整体力学结构的影响。

LI等^[22]通过有限元分析不同构型（三角形、倒三角形、前三角形、后三角形和垂直模型）空心加压螺钉固定 Pauwels III型股骨颈骨折的力学结果显示，倒三角形螺钉比其他结构承受更大的应力，倒三角模型每个螺钉都分散了一些应力，但至

少有一个螺钉承受了峰值应力，且倒三角形结构的螺钉在增加载荷下承受最高的应力值；但与其他结构相比，倒三角形骨结构表现出最小的屈服应变。LI等^[23]评估了单独置入部分螺纹螺钉或由部分螺纹螺钉和全螺纹螺钉组成的组合螺钉，在治疗不稳定股骨颈骨折中形成的不同构型的力学结果显示，每组中的全螺纹螺钉承受的压力最大，而部分螺纹螺钉承受的压力较小。因此，认为虽然倒三角结构为股骨颈骨折提供了较高的稳定性，但螺钉所承受的应力载荷比其他结构的较大，容易导致应力集中，虽然采用螺纹螺钉降低了螺钉周围的应力，但螺纹结构对股骨头内部骨骺动脉的破坏更大，易导致股骨头坏死的发生。

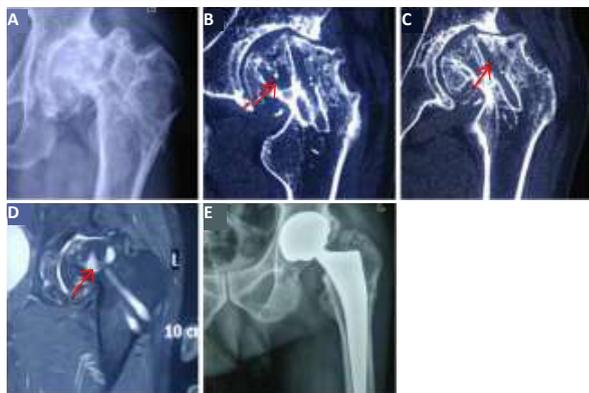
BLIVEN等^[24]应用动态循环压缩实验比较3个倒三角形空心螺钉、一个滑动髌骨螺钉和防旋转螺钉，或者一个带弹簧伸缩螺钉的锁定板系统在 Pauwels III型股骨颈骨折中的力学分布显示，使用加压螺纹钉系统提供了与当前金标准方法（空心螺钉）相似或更好的生物力学性能。LI等^[25]设计了一种结合了股骨髌螺钉和滑动髌螺钉强度的钢板，进行有限元分析比较该钢板与动力髌螺钉+去旋转螺钉的组合和单独使用空心螺钉在股骨颈骨折中的力学分布，结果表明在股骨的应力分布、应力峰值和旋转角度方面，钢板能产生更稳定的固定，钢板可能保持空心螺钉和动力髌螺钉+去旋转螺钉的强度，并在抗剪切力和旋转力方面表现出更好的性能，在最小位移和旋转角度方面获得最佳的稳定性。

由此可知，加压螺钉或强度更佳的钢板系统都可提供与空心螺钉相似或者更好地生物力学性能。在加压螺钉系统中施加3 000 N的应力，螺钉仍能提供稳定的力学稳定性，但螺钉承受的最大应力也比空心螺钉大，长期处于高应力环境中易导致内置物周围形成硬化骨，而最终导致股骨头坏死的发生。LINDE等^[26]通过闪烁扫描法研究不同内固定手术前后股骨头的血供，发现动力髌螺钉固定后对血供的破坏可达35%。因此可见，动力髌螺钉对延缓骨折后股骨头坏死的发生没有积极作用。

2.2.4 新型内置物的发展及优势 SHEN等^[27]在动物模型中比较空心骨移植动力髌螺钉和标准动力髌螺钉治疗股骨颈骨折的骨愈合情况，表明空心骨移植动力髌螺钉装置可促进股骨颈骨折愈合、刺激骨小梁形成、增加骨密度，在股骨颈骨折内固定方面比标准动力髌螺钉有优势。HUANG等^[28]研究发现，一种新型的可生物降解高纯度镁承重螺钉具有足够的机械强度和与骨修复相容的降解速率；此外，在股骨头和股骨颈骨组织和血液供应的降解过程和重建过程中实现了良好的骨形成。由此可见，新型内置物不仅考虑了内置物的强度及稳定性，更加注重对股骨头骨内血供的恢复，以刺激骨小梁的形成。

2.2.5 针对内置物周围应力集中及硬化骨形成的设想 作者的前期临床研究发现，股骨颈骨折术后内置物长期存留，CT或核磁等影像学检查可发现钉道周围可形成明显硬化带，且长期存留内置物取出后，在长达1年左右时间股骨头钉道内无明显再生组织填充，见图3。

而且在步行周期中压力值总是在变化^[29]，因此无论采取何种结构，内置物螺纹的选择和内置物置入时是否加压，在应力负载的长期作用下都不可避免地导致内置物周围形成硬化骨，从而导致股骨头坏死的发生。针对这种现象，作者认为在内固定周围形成硬化骨之前，适时的取钉并置入一种新型高强度、可降解、多微孔结构及又可促进成骨血管化的内置物，用以抑制硬化骨的形成，从而可终止股骨头坏死的发生；或者可研发设计一种与股骨骨组织强度等生物学功能相仿的生物骨，用以股骨颈骨折的治疗，从而避免内置物周围的应力集中，用以消除股骨头坏死的发生。



图注：62岁男性患者，因前摔伤致左股骨颈骨折行空心钉内固定手术，10个月前行空心钉取出。A为内固定取出后10个月髋关节X射线片；B、C为内固定取出后10个月髋关节CT片，显示空心钉钉道空腔，无有效填充修复组织（如箭头所示）；D为内固定取出后10个月髋关节MRI片，显示钉道空腔高信号表现（如箭头所示）；E为患者股骨头坏死塌陷，关节疼痛，活动受限，行关节置换术后的X射线片

图3 | 股骨颈骨折内植物取出术后典型病例照片

2.3 股骨颈骨折内固定术后股骨头坏死的分子生物学

2.3.1 miRNAs与股骨头坏死的关系

miRNAs是真核生物体内一类内生的、具有调控作用的、长度为20-24个核苷酸的小RNA，其在细胞的生长发育过程中具有多种重要调节作用^[30-31]。

大量研究表明，血液中miRNA表达的变化与疾病的发生发展有着密切关系^[32-33]。由于临床上血液样品易于获取且稳定不易降解，使得miRNA成为众多疾病研究、药物毒性、机体损伤研究筛选生物标记的重要对象^[34-35]。近几十年来，许多微小核糖核酸在人类疾病中得到证实和表征，有许多研究证明miRNA与非创伤性股骨头坏死的发展有关，如miR-708和miR-27a^[36-37]。作为微小核糖核酸之一，miR-26a与多种人类疾病有关，如骨肉瘤^[38-39]、骨创伤和骨转移^[40-41]。张颖等^[42]的研究表明，hsa-miR-93-5p、hsa-let-7i-5p、hsa-miR-320a、hsa-miR-25-3p等特异性miRNA为创伤性股骨头坏死特异表达的miRNA，为创伤性股骨头坏死的发病机制提供了数据保障。HAN等^[43]通过对比股骨头坏死组和对照组之间的miRNA发现，lncRNA H19-hsa-miR-519b-3p/hsa-miR-296-5p-ANKH和lncRNA c9orf163-hsa-miR-424-5p-CCNT1的ceRNA可能在股骨头坏死的发展中发挥重要作用。

2.3.2 动静脉瘘与股骨头坏死的关系

NAIK等^[44]的研究表明，临床上动静脉瘘与股骨头软骨下骨的血管供应减少有关，这会导致关节面坏死和塌陷，最终导致髋关节的退化。动静脉内瘘的次要原因包括血红蛋白病、储存障碍、系统性红斑狼疮、减压病等。酒精、类固醇、创伤、凝血病，许多其他因素，如遗传因素、环境因素、怀孕等生理过程、吸烟、药物滥用等生活方式、血色病等疾病也是动静脉内瘘的危险因素。研究分析表明，高半胱氨酸、缺氧、凝血、破骨细胞分化和软骨内骨化是与疾病相关的主要途径。

2.3.3 不同基因与股骨头坏死的关系

HUANG等^[45]的研究表明，碱性成纤维生长因子2和FAM201A与股骨头坏死的发生有关。此外，胰岛素样生长因子、SOX9和II型胶原纤维 $\alpha 1$ 基因也可能影响股骨头坏死的发病机制。LEE等^[46]的研究表明，mtDNA-CN(线粒体DNA)可能是预测股骨头坏死临床特征的重要标志。mtDNA-CN与年龄呈正相关，与红细胞沉降率呈负相关。

长的非编码RNA(lncRNA)对于多种疾病的发生和发展至关重要。尽管lncRNAs参与干细胞的生物学活性并在干细胞分化中起关键作用，但是在人骨髓源性间充质干细胞成骨分化中，

股骨头坏死及其过程中特定lncRNA的表达监管作用尚未完全阐明。LI等^[47]研究发现，lncRNA与脂肪酸代谢、细胞凋亡和转化生长因子 β 信号通路密切相关，MAPT反义RNA 1(MAPTAS1)的过度表达可在细胞和mRNA水平上促进成骨并抑制人骨髓源性间充质干细胞的脂肪形成。

3 总结与展望 Summary and prospects

综上所述，对于青壮年股骨颈骨折的治疗，倒三角结构仍然具有很大的强度及稳定优势，但不可避免的是，倒三角结构比其他结构承受了更大的力学负载，这也导致内固定物周围的股骨在长期应力负载下发生骨显微结构的变化，引起主要承担应力的板状骨小梁的骨体积分数、骨小梁数量、骨小梁直径增大，而对杆状小梁的显微结构没有显著影响^[48]。其结果是，青壮年股骨颈骨折术后长期存留内固定物周围形成大量硬化板状骨，其骨量和骨密度明显增加。究其原因可能为：骨折术后股骨头应力集中在内固定物及其周围，钉道周围形成致密的板状骨小梁，承担股骨头的应力分布，应力诱导可致使股骨头坏死塌陷的始动因素骨吸收区的形成，骨吸收区组织强度降低，载荷传递受限，会导致钉道周围硬化区应力集中，将会进一步促进应力诱导的骨吸收，不断扩大硬化区的形成^[48]。在这过程中有着不同基因的指导，但对股骨颈骨折后股骨头坏死的发生是否有着特定基因的指导仍需要进一步研究。

作者贡献：段王平老师、梁浩然进行综述的设计。周新及杨彦飞对前期青壮年股骨颈骨折内固定物取出与否的争议进行系统的Meta分析作为该文的的基础。牛文杰、宋文杰、王薛丁、任智远及刘洋协助作者进行资料的收集。梁浩然负责成文修改。段王平老师负责文章的审核。

经费支持：该文章接受了“山西省重点研发计划项目(201903D421019)”的资助。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：文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

写作指南：该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA指南)。

文章查重：文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审：文章经小同行外审专家双盲外审，同行评议认为文章符合期刊发表稿宗旨。

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4.0”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] BRODERICK JM, BRUCE-BRAND R, STANLEY E, et al. Osteoporotic hip fractures: the burden of fixation failure. *Sci World J.* 2013;2013:515197
- [2] TIAN FM, ZHANG L, ZHAO HY, et al. An increase in the incidence of hip fractures in Tangshan, China. *Osteoporos Int.* 2014;25:1321-1325.
- [3] 中华医学会骨科学分会创伤骨科学组, 中国医师协会骨科医师分会创伤专家工作委员会. 成人股骨颈骨折诊治指南 [J]. *中华创伤骨科杂志*, 2018,20(11):921-928.
- [4] 徐凯航, 纪方. 青壮年股骨颈骨折的治疗进展 [J]. *中华创伤骨科杂志*, 2020,22(6):549-552.
- [5] SLOBOGAN GP, SPRAGUE SA, SCOTT T, et al. Complications following young femoral neck fractures. *Injury.* 2015;46(3):484-491.
- [6] STOCKTON DJ, O'HARA LM, O'HARA NN, et al. High rate of reoperation and conversion to total hip arthroplasty after internal fixation of young femoral neck fractures: a population-based study of 796 patients. *Acta Orthop.* 2019;90(1):21-25.

- [7] PATTERSON JT, ISHII K, TORNETTA P 3RD, et al. Open reduction is associated with greater hazard of early reoperation after internal fixation of displaced femoral neck fractures in adults 18-65 Years. *J Orthop Trauma*. 2020;34(6):294-301.
- [8] SLOBOGAN GP, STOCKTON DJ, ZENG B. Femoral neck fractures in adults treated with internal fixation: a prospective multicenter Chinese cohort. *J Am Acad Orthop Surg*. 2017;25:297-303.
- [9] SHAH SN, KAPOOR CS, JHAVERI MR, et al. Analysis of outcome of avascular necrosis of femoral head treated by core decompression and bone grafting. *Clin Orthop Trauma*. 2015;6(3):160-166.
- [10] LI MN, COLE PA. Anatomical considerations in adult femoral neck fractures: how anatomy influences the treatment issues. *Injury*. 2015; 46:453-458.
- [11] LARGE TM, ADAMS MR, LOEFFLER BJ, et al. Posttraumatic Avascular Necrosis After Proximal Femur, Proximal Humerus, Talar Neck, and Scaphoid Fractures. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019;27(21):794-805.
- [12] PAPAPIETRO N, DIMARTINO A, NICCOLI G, et al. Trabecular metal screw implanted for avascular necrosis of the femoral head may complicate subsequent arthroplasty surgery. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2014; 24(6):931-938.
- [13] ZHAO D, QIU X, WANG B, et al. Epiphyseal Arterial Network and Inferior Retinacular Artery Seem Critical to Femoral Head Perfusion in Adults With Femoral Neck Fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 2017;475(8): 2011-2023.
- [14] LAMBERS FM, KOCH K, KUHN G, et al. Trabecular bone adapts to long-term cyclic loading by increasing stiffness and normalization of dynamic morphometric rates. *Bone*. 2013;55(2):325-334.
- [15] ZWAHLEN A, CHRISTEN D, RUFFONI D, et al. Image-guided failure assessment of human trabecular bone- inverse finite element modelling for characterization of elastic properties. *Biomed Tech (Berl)*. 2013;Suppl 1:/bmt.2013.58.issue-s1-D/bmt-2013-4114/bmt-2013-4114.xml.
- [16] DUFFIN M, PILSON HT. Technologies for Young Femoral Neck Fracture Fixation. *J Orthop Trauma*. 2019;33Suppl1:S20-S26.
- [17] SHAH SN, KAPOOR CS, JHAVERI MR, et al. Analysis of outcome of avascular necrosis of femoral head treated by core decompression and bone grafting. *J Clin Orthop Trauma*. 2015;6(3):160-166.
- [18] WANG H, JI B, LIU XS, et al. Analysis of microstructural and mechanical alterations of trabecular bone in a simulated three-dimensional remodeling process. *J Biomech*. 2012;45(14):2417-2425.
- [19] GODA I, ASSIDI M, GANGHOFFER JF. Cosserat 3D anisotropic models of trabecular bone from the homogenisation of the trabecular structure. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. 2012;15(1):288-290.
- [20] MARTELLI S, PERILLI E. Time-elapsd synchrotron-light microstructural imaging of femoral neck fracture. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2018; 84:265-272.
- [21] TING BL, HENG M, VRAHAS MS, et al. Is disuse osteopenia a favorable prognostic sign after femoral neck fracture? *J Orthop Trauma*. 2016; 30(9):496-502.
- [22] LI J, WANG M, ZHOU J, et al. Optimum Configuration of Cannulated Compression Screws for the Fixation of Unstable Femoral Neck Fractures: Finite Element Analysis Evaluation. *Biomed Res Int*. 2018; 2018:1271762.
- [23] LI J, WANG M, ZHOU J, et al. Finite element analysis of different screw constructs in the treatment of unstable femoral neck fractures. *Injury*. 2020;51(4):995-1003.
- [24] BLIVEN E, SANDRIESSER S, AUGAT P, et al. Biomechanical evaluation of locked plating fixation for unstable femoral neck fractures. *Bone Joint Res*. 2020;9(6):314-321.
- [25] LI J, ZHAO Z, YIN P, et al. Comparison of three different internal fixation implants in treatment of femoral neck fracture- a finite element analysis. *J Orthop Surg Res*. 2019;12;14(1):76.
- [26] LINDE F, ANDERSEN E, HVASS I, et al. Avascular femoral head necrosis following fracture fixation. *Injury*. 1986;17(3):159-164.
- [27] SHEN JZ, YAO JF, LIN DS, et al. Hollow-bone-graft dynamic hip screw can fix and promote bone union after femoral neck fracture: an experimental research. *Int J Med Sci*. 2012;9(10):916-22.
- [28] HUANG S, WANG B, ZHANG X, et al. High-purity weight-bearing magnesium screw: Translational application in the healing of femoral neck fracture. *Biomaterials*. 2020;238:119829.
- [29] NODA M, NAKAMURA Y, ADACHI K, et al. Dynamic finite element analysis of implants for femoral neck fractures simulating walking. *J Orthop Surg(Hong Kong)*. 2018;26(2):2309499018777899.
- [30] WU F, HUANG W, YANG Y, et al. miR-155-5p regulates mesenchymal stem cell osteogenesis and proliferation by targeting GSK3B in steroid-associated osteonecrosis. *Cell Biol Int*. 2021;45(1):83-91.
- [31] CHEN N, XIAO B, WANG S. Bioinformatics analysis of microRNA linked to ubiquitin proteasome system in traumatic osteonecrosis of the femoral head. *Medicine*. 2020;99(33):e21706.
- [32] HENN D, ABU-HALIMA M, KAHRAMAN M, et al. A multivariable miRNA signature delineates the systemic hemodynamic impact of arteriovenous shunt placement in a pilot study. *Sci Rep*. 2020;10(1):21809.
- [33] CUI S, ZHOU Z, LIU X, et al. Identification and Characterization of Serum microRNAs as Biomarkers for Human Disc Degeneration: An RNA Sequencing Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(12):E1063.
- [34] MEYER A, HERKT S, KUNZE-SCHUMACHER H, et al. The transcription factor TAL1 and miR-17-92 create a regulatory loop in hematopoiesis. *Sci Rep*. 2020;10(1):21438.
- [35] UMEZU T, TSUNEYAMA K, KANEKURA K, et al. Comprehensive analysis of liver and blood miRNA in precancerous conditions. *Sci Rep*. 2020; 10(1):21766.
- [36] HAO C, YANG S, XU W, et al. MiR-708 promotes steroid-induced osteonecrosis of femoral head, suppresses osteogenic differentiation by targeting SMAD3. *Sci Rep*. 2016;6:22599.
- [37] GU C, XU Y, ZHANG S, et al. miR-27a attenuates adipogenesis and promotes osteogenesis in steroid-induced rat BMSCs by targeting PPARgamma and GREM1. *Sci Rep*. 2016;6:38491.
- [38] WANG Z, WANG Z, LIU J, et al. Long non-coding RNA SNHG5 sponges miR-26a to promote the tumorigenesis of osteosarcoma by targeting ROCK1. *Biomed Pharmacother*. 2018;107:598-605.
- [39] LIU J, MI B, WANG Y, et al. miR-26a suppresses osteosarcoma migration and invasion by directly targeting HMGA1. *Oncol Lett*. 2018;15(6): 8303-8310.
- [40] LI Z, NI J. Role of microRNA-26a in the diagnosis of lower extremity deep vein thrombosis in patients with bone trauma. *Exp Ther Med*. 2017;14(5):5069-5074.
- [41] ZHAO Z, DAI XS, WANG ZY, et al. MicroRNA-26a reduces synovial inflammation and cartilage injury in osteoarthritis of knee joints through impairing the NF-kappaB signaling pathway. *Biosci Rep*. 2019; 39:4.
- [42] 张颖, 张蕾蕾, 柴玉娜, 等. 创伤性股骨头坏死中差异 miRNA 的筛选与验证 [J]. *中华创伤骨科杂志*, 2017,19(11):978-985.
- [43] HAN N, LI Z. Non-coding RNA Identification in Osteonecrosis of the Femoral Head Using Competitive Endogenous RNA Network Analysis. *Orthop Surg*. 2021;21. doi: 10.1111/os.12834.
- [44] NAIK AA, NARAYANAN A, KHANCHANDANI P, et al. Systems analysis of avascular necrosis of femoral head using integrative data analysis and literature mining delineates pathways associated with disease. *Sci Rep*. 2020;22;10(1):18099.
- [45] HUANG G, ZHAO G, XIA J, et al. FGF2 and FAM201A affect the development of osteonecrosis of the femoral head after femoral neck fracture. *Gene*. 2018;652:39-47.
- [46] LEE SW, LEE KJ, KIM BS, et al. Clinical Characteristics of Mitochondrial DNA Copy Number in Osteonecrosis of the Femoral Head. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(5):239.
- [47] LI T, XIAO K, XU Y, et al. Identification of long non coding RNAs expressed during the osteogenic differentiation of human bone marrow derived mesenchymal stem cells obtained from patients with ONFH. *Int J Mol Med*. 2020;46(5):1721-1732.
- [48] 刘光波, 梅玉倩, 马海洋, 等. 股骨头坏死骨吸收区对股骨头内应力分布及疾病进展的影响 [J]. *中华骨科志*, 2020,40(7):408-416.

(责任编辑: GW, ZN, ZH)