

综述

miRNA 介导的 PPAR γ 相关信号通路对激素性股骨头坏死脂代谢的影响研究进展

高海源¹, 王晓萍², 周明旺^{3,*}, 杨星¹, 何帮靖¹

¹甘肃中医药大学中医临床学院, 兰州 730000; ²甘肃省中医院转化医学研究中心, 兰州 730050; ³甘肃省中医院关节矫形科, 兰州 730050

摘要: 激素性股骨头坏死(steroid-induced osteonecrosis of femoral head, SONFH)是一种因过度使用糖皮质激素类药物引起的以股骨头塌陷为特征并伴有局部疼痛等症状的疾病。过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR γ)主要在脂肪组织中表达。Wnt/ β -catenin、AMPK 等相关信号通路在调节脂肪细胞分化、脂肪酸摄取和存储等方面发挥重要作用。骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)具有分化为成脂细胞或成骨细胞的能力,而激素的使用会使 PPAR γ 高表达,导致 BMSCs 偏向成脂分化,成脂细胞增多影响股骨头的血供和代谢,成骨细胞减少使骨小梁缺失,最终致股骨头部分或全部缺血坏死、塌陷。微小 RNA (microRNA, miRNA)是一类短链非编码 RNA,其可以通过抑制靶基因的转录或翻译来调控基因表达,从而影响细胞功能和疾病进程。研究表明 miRNA 通过调控 PPAR γ 脂代谢相关信号通路影响 SONFH 的病变进程,因此,通过靶向干预 miRNA 差异表达来调控 BMSCs 中成脂-成骨细胞分化进而改善脂代谢或许是一种精准可行的 SONFH 治疗策略。本文通过将 miRNA 介导的 PPAR γ 相关信号通路进行分类归纳,阐明其对 SONFH 脂代谢的作用机制,为 miRNA 靶向治疗 SONFH 提供理论参考,进而为 SONFH 精准医疗提供科学证据。

关键词: 激素性股骨头坏死; 微小 RNA (miRNA); PPAR γ ; 脂代谢; 信号通路

Research progress on the effect of miRNA-mediated PPAR γ -related signaling pathways on lipid metabolism in steroid-induced osteonecrosis of femoral head

GAO Hai-Yuan¹, WANG Xiao-Ping², ZHOU Ming-Wang^{3,*}, YANG Xing¹, HE Bang-Jing¹

¹School of Clinical Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; ²Translational Medicine Research Center, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China; ³Department of Orthopedics and Joint Surgery, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China

Abstract: Steroid-induced osteonecrosis of femoral head (SONFH) is a disease characterized by femoral head collapse and local pain caused by excessive use of glucocorticoids. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR γ) is mainly expressed in adipose tissue. Wnt/ β -catenin, AMPK and other related signaling pathways play an important role in regulating adipocyte differentiation, fatty acid uptake and storage. Bone marrow mesenchymal cells (BMSCs) have the ability to differentiate into adipocytes or osteoblasts, and the use of hormones upregulates PPAR γ expression, resulting in BMSCs biased towards adipogenic differentiation. The increase of adipocytes affects the blood supply and metabolism of the femoral head, and the decrease of osteoblasts leads to the loss of trabecular bone, which eventually leads to partial or total ischemic necrosis and collapse of the femoral head. MicroRNAs (miRNAs) are a class of short non-coding RNAs that regulate gene expression by inhibiting the transcription or translation of target genes, thereby affecting cell function and disease progression. Studies have shown that miRNAs affect the progression of SONFH by regulating PPAR γ lipid metabolism-related signaling pathways. Therefore, it may be an accurate and feasible SONFH treatment strategy

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82360942, 82060876), Gansu Province Bone and Joint Degenerative Diseases Clinical Medical Research Center Project (No. 18JR2FA009), and Projects of Lanzhou Science and Technology Bureau (No. 2023-2-92).

*Corresponding author. E-mail: zmw2006@126.com

to regulate adipogenic-osteoblast differentiation in BMSCs by targeted intervention of miRNA differential expression to improve lipid metabolism. In this paper, the miRNA-mediated PPAR γ -related signaling pathways were classified and summarized to clarify their effects on lipid metabolism in SONFH, providing a theoretical reference for miRNA targeted therapy of SONFH, and then providing scientific evidence for SONFH precision medicine.

Key words: steroid-induced osteonecrosis of femoral head; microRNA (miRNA); PPAR γ ; lipid metabolism; signaling pathways

股骨头坏死(osteonecrosis of the femoral head, ONFH)是临床常见难治性疾病,也是引起髋关节疼痛及功能障碍的常见原因之一,其致残率高,随着病情进展患者疼痛加剧、关节活动受限,关节功能逐渐丧失,严重影响患者的工作及生活^[1]。ONFH主要分为创伤性和非创伤性两类,我国大约有800万人患非创伤性股骨头坏死(non-traumatic osteonecrosis of the femoral head, NONFH)^[2],而其中激素性股骨头坏死(steroid-induced osteonecrosis of femoral head, SONFH)患者超过50%,相关研究表明SONFH已占据了NONFH的首位^[3],其发病以青壮年居多,且男性显著多于女性^[4],但其发病机制目前尚不完全清楚。有研究表明激素的使用会使骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)中成骨-成脂分化失衡,导致骨髓脂肪增多,骨量减少和脂代谢紊乱,可能是导致SONFH进展的关键因素^[5]。

长期大剂量应用糖皮质激素(glucocorticoid, GC)会通过影响关键基因的表达使血脂升高、血液黏稠,在股骨头内的小血管中形成大量的脂肪栓塞,堵塞血管,影响血液供应,使股骨头血流量减少,造成ONFH^[6]。本课题组前期研究也发现SONFH患者脂代谢相关指标总胆固醇(total cholesterol, TCHO)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)、总胆固醇与高密度脂蛋白比值(total cholesterol to HDL ratio, CHO/HDL)、载脂蛋白A1 (apolipoprotein A1, ApoA1)等明显异常^[7],进一步佐证了脂代谢紊乱与SONFH的相关性。过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR γ)作为成脂分化的主调控因子,通过基因转录激活、信号通路交互等多种机制在不同的细胞环境中发挥作用,在SONFH中PPAR γ 通过影响BMSCs分化在维持脂质稳态和骨代谢这一过程中起着至关重要的作用^[8]。BMSCs中成骨-成脂分化之间的动态平衡由多种信号通路和转录因子共同调控,GC通

过上调PPAR γ 促进BMSCs向脂肪细胞分化,同时抑制其向成骨细胞分化^[9],PPAR γ 通过上调驱动脂肪细胞形成的基因表达,同时下调促进成骨细胞分化的基因^[10],使BMSCs向成脂细胞分化,进而使成脂细胞增多,成骨分化能力减弱^[11],成脂细胞异常增殖和骨细胞中的脂肪堆积可导致骨内压升高和股骨头血液循环紊乱,从而诱发ONFH^[3]。此外,由PPAR γ 失衡引起的脂代谢异常可带来骨代谢的异常,脂代谢的紊乱会导致骨质疏松、骨质流失和骨关节炎等骨代谢相关疾病的发生^[12],这些机制单独或共同作用导致SONFH的发生和发展。

在此背景下,微小RNA (microRNA, miRNA)作为调控PPAR γ 相关信号通路的重要调节因子引起了广泛的关注。miRNA通过靶向调节PPAR γ 相关脂质代谢信号通路的关键分子或调节子的表达,影响信号通路的活性和效应,从而影响成骨-成脂分化和炎症反应等,最终可能对SONFH病理过程产生影响。本文将深入探讨miRNA在SONFH中的作用机制以及PPAR γ 上下游相关信号通路在SONFH中的相互作用,为miRNA调控PPAR γ 靶向治疗SONFH提供临床借鉴。

1 miRNA在SONFH诊疗中的关键作用

miRNA是一类通常由20~24个核苷酸组成的非编码RNA分子(ncRNA),miRNA与一种或多种信使RNA (mRNA)分子部分互补,可在转录后水平调控基因表达^[13]。miRNA也可以通过结合靶基因的3'非翻译区域(3'UTR),导致mRNA降解或翻译抑制,进而影响目标基因的表达^[14]。miRNA参与调控细胞生长、增殖、凋亡等多种生物学过程,对于维持细胞内基因表达的稳态起到了关键作用^[15]。作为一种重要的调节因子,miRNA在SONFH发病中的作用多样,如miR-27a调控脂质代谢^[16]、miR-34a参与成骨细胞和破骨细胞平衡^[17]、miR-210参与血管生成^[18]、miR-206参与细胞凋亡^[19]、miR-146a参与炎症反应^[20]等,这些均表明miRNA在SONFH发生和

发展过程中发挥着重要作用。miRNA 对 PPAR γ 的调控方式有以下几种: 第一, miRNA 通过直接靶向 PPAR γ 的 mRNA, 抑制其翻译, 从而减少 PPAR γ 蛋白的表达; 第二, miRNA 影响与 PPAR γ 相关的其他信号通路, 如通过调控 Wnt/ β -catenin、AMPK、PI3K/AKT 和 ATP 结合盒转运体 A1 (ATP binding cassette transporter A1, ABCA1) 等信号通路的活性和相关基因的表达水平间接影响 PPAR γ 的活性, 从而调节脂肪细胞和骨细胞的平衡^[21]; 第三, miRNA 通过调控 PPAR γ 的表达和活性, 直接影响 BMSCs 向脂肪细胞或骨细胞的分化方向。通过以上 3 种方式 miRNA 对 PPAR γ 产生影响, 最终改善 SONFH 脂质代谢, 因此 miRNA 作为 SONFH 的治疗靶点具有重要的潜在意义^[8]。此外, miRNA 还可能作为 SONFH 的诊断和预后标志物, 可为 SONFH 提供更精准的诊断和预测信息。总之, miRNA 调控信号通路在 SONFH 的诊治中发挥着重要作用, 通过深入研究 miRNA 的调控机制和作用方式可以为 SONFH 的治疗提供新的靶点和策略, 为患者提供更精准和有效的医疗服务。

2 PPAR γ 相关信号通路对 SONFH 发生和发展的影响

PPAR γ 是一种核受体转录因子^[22], 由脂肪酸及其衍生物激活, 在 SONFH 中通过影响 BMSCs 成脂、成骨分化和脂肪组织脂质代谢扮演着关键角色。长期大剂量的 GC 使用导致 PPAR γ 的过表达, 这不仅使 BMSCs 成骨、成脂双向分化失衡^[23], 而且成骨分化能力减弱会影响骨骼血供^[24], 从而影响股骨头的血供和代谢, 加剧了疾病的进展。而 PPAR γ 的下调则可有效抑制脂肪生成和维持 BMSCs 的成骨分化, 降低 SONFH 的发生率。PPAR γ 活性的调节还可以影响脂肪组织的形成和功能, 在脂肪组织中 PPAR γ 通过诱导脂肪细胞特异性基因脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS)等的表达促进了脂质合成和脂肪储存, 调控脂肪酸代谢和能量储存, 维持脂肪组织的功能稳态, 被认为是脂肪分化与沉积的“开关”基因^[25]。GC 引发下游 PPAR γ 的激活^[26], 激活后 PPAR γ 形成激活复合物, 结合到特定的 DNA 序列[即过氧化物酶体增殖反应元件(peroxisome proliferator response element, PPRE)]上调 FAS 等基因转录, 最终影响脂肪细胞中甘油三酯(triglyceride,

TG)的合成。此外 GC 还增加脂解作用, 升高血中游离脂肪酸浓度和 TG 水平, 使脂质代谢紊乱, 导致血管阻塞股骨头血供减少, 使病情进程加速。脂肪细胞的过度分化和脂质代谢紊乱与 SONFH 的发生密切相关。

动物实验和临床研究均表明 PPAR γ 信号通路与 SONFH 的发生和发展密切相关。SONFH 兔模型中 PPAR γ 表达上调^[27]; 地塞米松(Dexamethasone, DXMS)诱导的 SONFH 大鼠 PPAR γ 表达升高且同时伴随骨髓脂肪增多^[28]; PPAR γ 基因敲除小鼠可出现脂肪组织萎缩^[29]; 在 SONFH 大鼠模型中髓内脂肪显著增加, 股骨头转录因子 C/EBP α 和 PPAR γ 同时上调, 而抑制 PPAR γ 的组蛋白乙酰化水平可有效阻止成脂分化, 从而减缓 SONFH 的进展^[30]。ONFH 患者脂肪生成调节因子 PPAR γ 和 C/EBP α 表达显著升高, 而成骨调节因子骨钙素表达降低^[31], KEGG 分析表明 PPAR γ 通路是调控 ONFH 患者骨小梁最显著的通路^[32], 通过分析 PPAR γ 调控域的破坏与 ONFH 之间的风险关联发现 PPAR γ 调节因子会促脂肪生成和抗成骨分化^[33]。

在这一过程中特定 miRNA (如 miR-27、miR-122 和 miR-548d-5p 等)通过调节靶基因的表达或直接靶向 PPAR γ 调控其表达水平, 改变脂肪细胞的生成和功能状态, 从而影响骨髓腔内的脂肪积聚和压力变化, 影响血液供应, 最终对 SONFH 产生重要影响。将 PPAR γ 作为重点研究靶点是因为其在调节脂肪和骨代谢中的核心作用以及在 SONFH 病理进程中的显著影响。通过靶向 PPAR γ , 有可能调整脂肪与骨细胞的平衡, 减轻或预防由 GC 过度使用引起的 ONFH。此外, PPAR γ 信号通路通过与上下游通路(如 Wnt、PI3K/AKT 等)相互作用, 共同参与调控脂质代谢, 并在 SONFH 的病理过程中产生影响。

2.1 PPAR γ 与 Wnt/ β -catenin 信号通路

Wnt/ β -catenin 信号通路的活化在胚胎发育、干细胞维持、细胞增殖和分化, 以及肿瘤发生等生理和病理过程中起着关键作用。Wnt 信号通路通过非经典途径, 例如 Wnt/ Ca^{2+} 和 Wnt/平面细胞极性(planar cell polarity, PCP)途径, 在细胞极性、细胞迁移和组织形态生成等方面发挥作用^[34], 并且已经证实与 PPAR γ 信号通路发生关联交叉, 通过多种途径调控机体脂质代谢。Wnt/ β -catenin 信号通路是 Wnt 信号通路的经典途径, 可以通过抑制 PPAR γ 的表达或活性来影响其功能, 如普伐他汀可以激活

Wnt 信号通路, 抑制 PPAR γ 表达, 从而预防 SONFH [35]; 中药活骨 I 方(Huogu I formula)通过激活 Wnt/LRP5/ β -catenin 信号下调 PPAR γ 表达以预防 SONFH [36], 这些研究均表明激活 Wnt/ β -catenin 信号通路可抑制 PPAR γ 的表达, 减少其活性, 进而在 SONFH 治疗中产生积极作用。

miRNA 可以通过调控 PPAR γ 和 Wnt/ β -catenin 信号通路, 平衡脂肪细胞和成骨细胞的分化[37], 改善局部微环境, 从而减轻疾病的进展。在 SONFH 大鼠模型中, miRNA-15a-5p 的过表达会抑制 Wnt 和 β -catenin 的表达, 并激活 PPAR γ , 使 BMSCs 凋亡, 下调 miRNA-15a-5p 可以减少 BMSCs 的凋亡并促进其生长[38]。过表达 miR-148a 可以通过抑制 Wnt5a 的表达来促进脂肪生成, 抑制骨生成, 而敲低 miR-148a 则会抑制成脂分化, 促进成骨分化, 并与 PPAR γ 信号通路产生协同效应以对 SONFH 脂类代谢生物学过程产生影响[39]。目前对于 Wnt/ β -catenin 信号通路和 PPAR γ 信号通路在 SONFH 脂质代谢中的具体相互作用机制尚不完全清楚, 但学者们普遍认同通过抑制 PPAR γ 和激活 Wnt/ β -catenin 信号, miRNA 可以减少脂肪细胞的增生, 增加成骨细胞的生成, 从而影响 SONFH 的发展, 未来我们可通过进一步研究以阐明 miRNA 调控 Wnt/ β -catenin 和 PPAR γ 信号通路在不同生理和病理状态下的具体相互作用机制和调节方式。

2.2 PPAR γ 与 AMPK 信号通路

AMPK 是一个异源三聚体蛋白, 由 α 、 β 和 γ 亚基组成[40]。活化的 AMPK 能够在细胞内启动一系列的代谢调节机制以维持能量平衡, 可以抑制脂质合成途径, 包括脂肪酸合成和胆固醇合成, 有助于减少脂质在体内的合成, 从而降低脂质的水平。AMPK 作为脂肪合成转录因子调节激酶, 是调节脂质代谢、骨代谢的重要因子之一[41], 其活化能够调节脂质合成和脂质氧化等途径, 对脂质代谢起着重要的调节作用。PPAR γ 信号通路的活化也能够影响脂肪酸氧化相关基因的表达, 从而调节脂肪酸的氧化水平。AMPK 和 PPAR γ 信号通路在调节脂质合成方面相互作用, AMPK 的激活抑制脂质合成途径, 而 PPAR γ 的激活则促进脂质合成[42]。AMPK 与 PPAR γ 通过多种途径调控脂质代谢, 在小鼠 BMSCs 中 AQP7 缺乏会导致 AMPK 与 MAPK 信号通路改变, 使下游脂肪生成基因 PPAR γ 表达降低[43]; Zhang 等[44]则发现激活 AMPK-PPAR γ -肝脏 X 受体 α

(liver X receptor- α , LXR α)通路可以显著减少脂质积累, 改善小鼠的血清脂质水平; Cheng 等发现抑制 AMPK 的活性则增强 PPAR γ 的表达和活性, 进而促进脂肪酸和 TG 的合成和积累[45]。AMPK 和 PPAR γ 信号通路还可能通过减轻肝脏的脂质积累和炎症反应, 改善小鼠模型中的肝脏脂肪变性[46]。在 SONFH 中, AMPK 可能是通过调节脂质代谢紊乱参与 NONFH 的病理进程, 这种调控可能与激活 AMPK/PPAR γ 信号通路有关[7], 总之, AMPK 与 PPAR γ 在脂质合成中的作用为我们了解调控 SONFH 中脂代谢提供了途径。

miRNA 对这两个信号通路之间的相互作用可能通过调节共同的转录因子或通过细胞内信号转导途径实现, 如: miR-378 过表达时, PPAR γ 和 C/EBP β 等成脂基因的表达增加[47], 而 CaMKK2 的表达减少, 表明 miR-378 能够通过 AMPK 信号通路促进脂肪形成, 最终影响细胞内脂质合成的水平。在肝脏和骨骼肌中, 上调 miRNA-34a-5p 通过靶向抑制 SIRT-1 和 AMPK 信号通路, 使脂肪氧化减少和脂肪合成增加, 对脂代谢产生不利影响, 表明 miRNA 通过调节特定的 AMPK 通路在不同组织中对脂代谢产生广泛影响[48]。AMPK α 1 和 PPAR γ 共激活因子-1 α (PPAR γ coactivator 1 α , PGC-1 α)是棕色脂肪生成和线粒体生物合成的重要调节因子, miR-130b/301b 上调通过靶向抑制 AMPK α 1 和 PGC-1 α , 抑制脂肪细胞向米色脂肪细胞的分化, 降低线粒体生物合成和能量消耗, 促进脂肪积累[49]。AMPK 信号通路和 PPAR γ 信号通路可能在 SONFH 的脂质代谢中相互作用, 共同调节脂质合成、炎症反应等途径, 通过调节这两条路径的平衡, miRNA 可能帮助调控脂肪细胞, 优化脂肪细胞与成骨细胞的比例, 改善骨髓微环境, 从而对 SONFH 的发生和发展产生重要影响。未来可以通过对患者样本或动物模型进行 miRNA 组学分析, 进一步验证 miRNA 是否通过调节 AMPK 和 PPAR γ 信号通路来影响 SONFH, 同时结合基础研究和临床研究, 为 SONFH 的治疗提供新的思路和策略。

2.3 PPAR γ 与 PI3K/AKT 信号通路

PI3K/AKT 信号通路被发现参与调节脂肪细胞分化的过程[50], 激活的 AKT 可以促进脂质在脂肪细胞中的储存, 导致脂肪细胞体积的增加和脂质的积累。PPAR γ 与 PI3K/AKT 活化可能共同对脂质的合成产生影响, 激活 PI3K/AKT 通路及增强 PPAR γ 活

性可改善血脂^[51, 52], 相关动物实验也证实通过激活 PPAR γ /PI3K/AKT 信号通路也可改善小鼠脂代谢紊乱, 对脂质蓄积产生影响^[53, 54]; PPAR γ 与 PI3K/AKT 之间的相互作用可能影响脂肪细胞分化的过程与结果, 实验表明 PI3K/AKT 和 PPAR γ 信号通路通过调节关键基因的表达和活性在脂肪生成分化过程中发挥着重要作用^[55], 而通过抑制 PI3K/AKT/GLUT4 通路和激活 mTOR/PPAR γ /维甲酸 X 受体 α (retinoid X receptor α , RXR α) 通路破坏糖脂代谢证明 PI3K/AKT 和 PPAR γ 在糖脂代谢中可能存在相互作用和相互调节的关系^[56]; 在此过程中 miRNA 也对其产生一定调控从而影响脂质合成, 例如在高脂饮食诱导的肥胖小鼠和胰岛素抵抗细胞中, miR-27a 表达显著上调可抑制 PPAR γ , 影响 PI3K/AKT 信号通路和葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter 4, GLUT4) 的表达, 使用 antagomiR-27a 抑制 miR-27a 的表达, 可以提高 PPAR γ 的表达, 激活 PI3K/AKT 信号通路, 增加 GLUT4 的表达, 改善葡萄糖摄取和胰岛素敏感性^[57]; 在脂肪细胞的分化过程中, BMPR1a 是脂肪细胞分化过程中的重要调节因子, 当 miR-503 的表达显著下降时, BMPR1a 的表达上升, PI3K/AKT 信号通路得以激活, 从而促进 PPAR γ 的表达, 进而增强脂肪细胞的分化和脂滴积累, 而过表达 miR-503 则会抑制 BMPR1a, 进而抑制 PI3K/AKT 信号通路, 并通过这一机制间接调控 PPAR γ 和其他脂肪生成相关基因 (如 C/EBP α 和 AP2), 使其表达水平降低, 从而抑制脂肪细胞的分化^[58]。这些研究结果均表明 PI3K/AKT 和 PPAR γ 信号通路可能在脂质代谢中相互作用, 共同调节脂质合成。

miRNA 通过多种途径影响 PI3K/AKT 和 PPAR γ 信号通路, 调控成骨细胞的分化与脂代谢过程, 对骨骼疾病产生影响^[59]。PPAR γ 与 PI3K/AKT 之间的相互作用会影响脂肪细胞分化, 共同促进脂质的合成, 调控成脂-成骨分化, 对 SONFH 产生影响^[60]。通过激活 AKT-PPAR γ 信号通路, AKT mRNA 及蛋白上调、PPAR γ mRNA 及蛋白水平下调, 最终影响骨脂代谢平衡, 并对骨小梁产生影响^[61]。相关研究表明上调 miRNA-21 可抑制 PTEN, 激活 PI3K/AKT 信号通路进而增强 BMSCs 的成骨分化并抑制脂肪分化^[62]; miR-210 通过促进 VEGF 表达, 激活 PI3K/AKT 信号通路, 抑制成脂分化相关因子 PPAR γ 的表达, 并上调成骨相关因子如碱性磷酸酶和 Osterix 的

表达, 促进成骨分化^[59]。但 miRNA 如何影响 PPAR γ 与 PI3K/AKT 信号通路导致 SONFH 的研究较少, 未来我们可通过 miRNA 干预或 miRNA 靶向策略, 研究特定 miRNA 通过调控 PPAR γ 与 PI3K/AKT 信号通路对 SONFH 发展的影响及其作用机制, 或者利用已有的生物信息数据库和新的计算方法, 预测和分析 miRNA、PPAR γ 和 PI3K/AKT 通路间可能的新靶点和相互作用, 全面理解 SONFH 的发病机制, 为 SONFH 的治疗提供新的靶点和策略。

2.4 PPAR γ 和 ABCA1 信号通路

ABCA1 属于 ABC 转运蛋白家族, 它主要位于细胞膜上, 能够将胆固醇和磷脂从细胞内运输到细胞外, 从而影响胆固醇的代谢和转运。ABCA1 信号通路通过调节胆固醇和磷脂的转运, 促进 HDL 颗粒的形成和胆固醇的逆向转运。PPAR γ 信号通路可以影响胆固醇代谢途径的不同方面, 如脂质合成、脂质氧化等。因此, ABCA1 和 PPAR γ 信号通路在调节胆固醇代谢中可能具有互补的作用^[63], PPAR γ 信号通路是脂肪细胞分化的关键调节因子, 而 ABCA1 信号通路在脂质代谢和脂质运输中起着重要作用。PPAR γ 信号通路的活化可能通过促进 ABCA1 信号通路的活化^[64], 共同影响脂肪细胞的分化和功能, 维持脂质代谢的平衡, 显著改善脂质蓄积^[65], 表明二者在脂质代谢途径中具有协同调节的作用呈正相关, 使用 PPAR γ 抑制剂显示 ABCA1 受体表达升高趋势受到抑制, 但细胞内胆固醇含量无明显下降^[66], 使用泛 PPAR 激动剂显著增加了 ABCA1 的蛋白表达, 降低血浆总胆固醇和 TG 水平, 减少脂质沉积^[67]。

miRNA 通过复杂的调控网络影响 ABCA1 和 PPAR γ 的表达和功能, 这些作用在脂肪生成过程中具有重要意义, 并最终对 SONFH 产生影响。miRNA 通过影响 PPAR γ 和 ABCA1 信号通路可以在调节脂肪代谢、胆固醇处理、细胞应激反应和炎症控制方面发挥作用, 减轻对骨组织的损伤, 降低 ONFH 的风险。miR-33a 通过靶向抑制 ABCA1 基因的表达影响胆固醇和磷脂的外排, 进而引发脂质代谢紊乱。在 SONFH 中, miR-33a 的高表达会抑制 ABCA1 的表达, 导致血脂异常和脂质堆积^[64], 影响 PPAR γ 信号通路, 使胆固醇代谢和 HDL 合成受阻, 调节脂质代谢紊乱; miR-382-5p 和 BMP4-PPAR γ 上调 ABCA1 和 ABCG1 的表达,

减少血管周围脂肪组织(perivascular adipose tissue, PVAT)的形成^[68], 对 SONFH 发挥治疗作用; 抑制 miR-17-5p 可以通过上调 ABCA1 和 PPAR γ /LXR α 信号通路, 有效地减少脂质积累和炎症反应^[69], 然而具体的机制和相关 miRNA 的作用仍需要进一步的研究和验证。未来我们可重点研究 miRNA 如何通过直接靶向 ABCA1 和 PPAR γ 的 mRNA, 或通过调控其他信号通路(如 LXR α 、AMPK 等)间接影响其表达与功能, 为 SONFH 的治疗提供新思路。

3 miRNA调节PPAR γ 相关信号通路对SONFH的作用

miRNA 作为调控信号通路和基因表达的重要因子, 在 SONFH 的诊疗中具有重要作用。通过干预 miRNA 的表达或活性, 可以调节 PPAR γ 的表达, 调控相关信号通路的功能, 影响细胞的生理和病理过程(表 1, 图 1), 这为探索 SONFH 的发病机制和开发治疗新策略提供了重要参考依据。

4 小结与展望

SONFH 是骨科临床常见的难治性疾病, 由于其病因复杂、病程长、治疗效果不确定等特点, 使得其治愈难度较大。SONFH 在早期临床表现缺乏特异性而诊断困难, 特别是在早期阶段缺乏有效的生物标志物和客观评估指标, 同时因治疗选择也存在较大的困难, 使得 SONFH 治疗效果的评估更为主观化和难以量化。此外 SONFH 预后存在不确定性, 一些患者即使接受了积极的治疗, 仍可能出现髋关节功能障碍和严重的并发症, 影响患者生活质量。

miRNA 已成为 SONFH 发病机制中基因表达和功能强大的调节因子, 越来越多的研究显示 miRNA 在 SONFH 的治疗中具有重要的作用, 将 miRNA 研究成果临床转化应用是未来 SONFH 的重要研究方向之一。在癌症治疗领域 miRNA 已逐步进入临床研究阶段, 模仿 miR-34a 的脂质体制剂 MRX34 用于晚期实体瘤治疗^[80], 后因严重的免疫相关不良反应而终止, 尽管如此, 这些研究表明了 miRNA 在疾

表 1. miRNA 调节 PPAR γ 相关信号通路对 SONFH 的作用
Table 1. The role of miRNA in regulating PPAR γ -related signaling pathways in SONFH

miRNA	靶基因	调控方式	文献
miR-27a	PPAR γ 和 GREM1	miR-27a 通过抑制 PPAR γ 的表达减少脂肪细胞的生成, 通过抑制 GREM1 的表达来促进成骨细胞的生成	^[70]
miR-27a-3p	PPAR γ /ApoA5	PPAR γ 和 ApoA5 与 miRNA-27a-5p 呈现负相关, miRNA-27 α 上调会抑制脂肪生成并促进成骨	^[16]
miR-33a	ABCA1	下调 miR-33a、升高 ABCA1 表达, 升高 PPAR γ 调节脂质代谢紊乱	^[64]
miR-34c-5p	MDM4	下调 miR-34c-5p 的表达负调控 MDM4 基因, 进而抑制骨组织中 PPAR γ 等的表达来减少脂质积累	^[71]
miR-122	PPAR γ	miR-122 上调会促进成骨分化, 而下调则会促进成脂分化	^[72]
miR-124-3p	CTNNB1	与 CTNNB1 结合调控 BMSCs 的分化, miR-124-3p 上调会促进成骨分化, 而下调则会促进成脂分化	^[73]
miR-148a	Wnt5a/Ror2	脂肪细胞分泌的微囊泡(microvesicles, MVs)通过增加 PPAR γ 水平来促进成脂分化, miR-148a 存在于 MVs 中, 上调 miRNA-148a 会促进脂肪生成并抑制成骨分化	^[39]
miR-224-5p	Smad4	抑制 BMSCs 的成骨但促进成脂分化, PPAR γ 的表达升高, 而 miR-224-5p 上调会抑制成骨分化并促进脂肪生成	^[74]
miR-320a-5p	RUNX2	上调 miRNA-320a-5p 会抑制成骨分化并促进脂肪生成, 抑制 miRNA-320a 显著降低了脂肪生成相关标志物 C/EBP α 和 PPAR γ 的表达, 减少 BMSCs 的脂肪生成	^[75, 76]
miR-486-5p	TBX2/P21	miR-486-5p 上调会抑制脂肪生成, 使成脂标志物(C/EBP α 和 PPAR γ)的蛋白表达下调, 有效抑制 SONFH 脂肪形成, 最终促进成骨	^[77]
miR-548d-5p	PPAR γ	miR-548d-5p 通过直接靶向和下调 PPAR γ , 抑制 DXMS 诱导 SONFH 人 BMSCs 的成脂分化并增强了成骨分化	^[78]
miR-708	Smad3	miR-708 抑制 SMAD3 进而显著抑制 MSC 成骨相关基因的表达, 并增强脂肪生成能力	^[79]

CTNNB1: 基因编码 β -连环蛋白(β -catenin); C/EBP α : CCAAT 增强子结合蛋白 α (CCAAT/enhancer-binding protein alpha); SONFH: 激素性股骨头坏死(steroid-induced osteonecrosis of femoral head); GREM1: gremlin 1; BMSCs: 骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells).

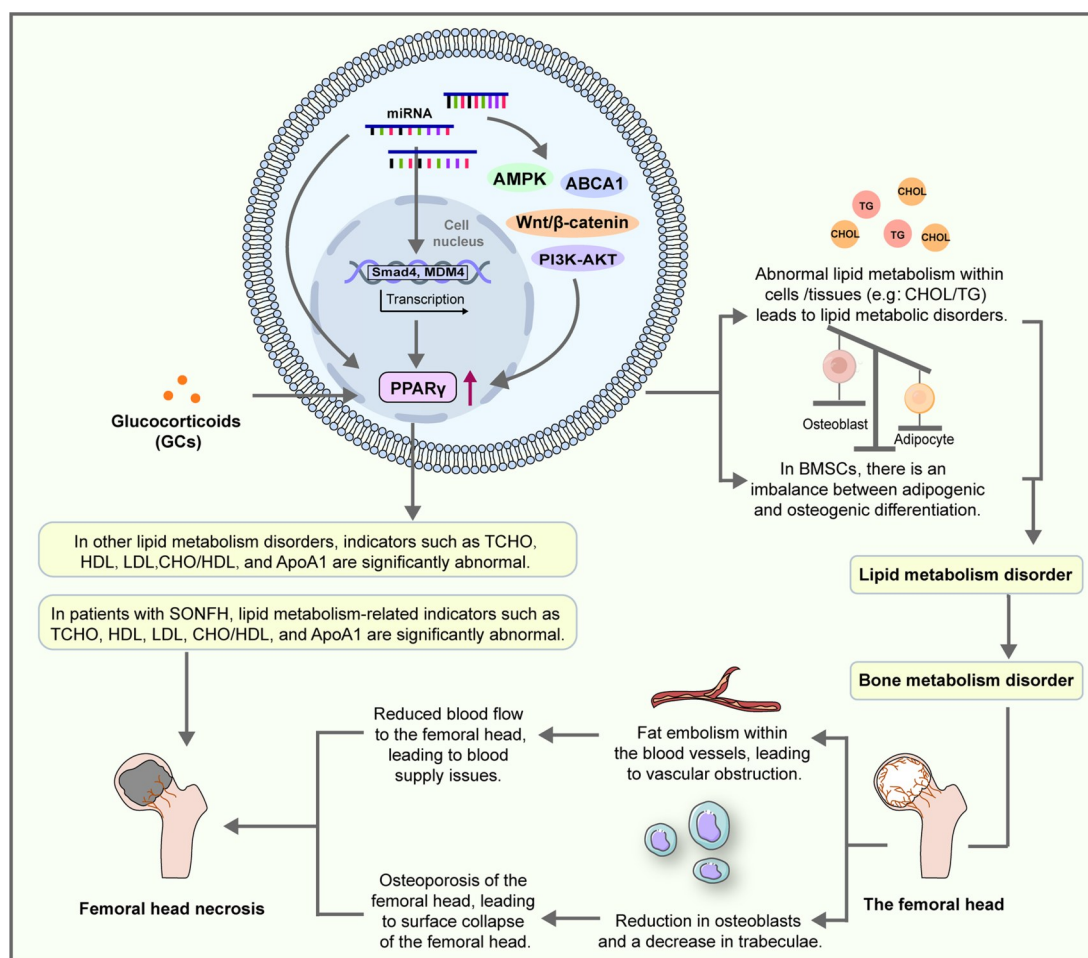


图 1. miRNA 通过影响 PPAR γ 相关信号通路对 SONFH 脂代谢产生影响

Fig. 1. The effect of microRNAs (miRNA) on lipid metabolism in SONFH by affecting PPAR γ -related signaling pathways. Glucocorticoids (GCs) induce SONFH via lipid metabolism dysfunction, reduced femoral head blood flow, and osteoporotic collapse. CHOL and TG imbalance disrupts BMSCs' osteogenic/adipogenic differentiation. Dysregulated pathways exacerbate bone loss, reduced osteoblasts, trabecular degeneration, and vascular fat embolism. SONFH: steroid-induced osteonecrosis of femoral head; BMSCs: bone marrow mesenchymal stem cells; TCHO: total cholesterol; CHOL: cholesterol; TG: triglycerides; HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein; CHO/HDL: cholesterol/high-density lipoprotein; ApoA1: apolipoprotein A1.

病治疗中具有潜力,为未来的 miRNA 疗法发展奠定了基础。miRNA 调节 PPAR γ 相关信号通路在 SONFH 中的意义在于揭示了脂肪细胞分化和代谢异常在该疾病发生和发展中的重要作用,通过调节 miRNA 的表达水平,可以影响 PPAR γ 信号通路的活性,从而改善脂肪细胞的功能和代谢状态,减轻 SONFH 的病理过程,这为深入理解 SONFH 的发病机制及疾病预防和治疗提供了新的靶点和策略。除了在 SONFH 中的应用外,这些研究成果还可能对其他相关疾病,如肥胖症、脂肪肝、代谢综合征等的研究和治疗具有重要意义^[81]。miRNA 在 SONFH 的诊断和预后评估中也表现出巨大潜力,使用

miRNA 来预测疾病预后已在淋巴瘤、白血病等疾病中得到广泛临床验证^[82],未来我们可利用 miRNA PCR 芯片来初步筛查 SONFH 患者中表达差异显著 PPAR γ 相关基因,并将其作为诊断和治疗的靶点。

综上所述,miRNA 调节 PPAR γ 相关信号通路对于 SONFH 的研究具有重大意义,虽然其研究结果在临床应用中的可行性和有效性还需要进一步评估;现有的 miRNA 递送系统在体内安全性、有效性、稳定性、靶向性和递送效率方面仍存在问题;miRNA 的剂量窗口窄,不良反应较重;miRNA 样本的采集和制备方法、固定物类型和储存条件尚不完善;因缺乏大规模的临床试验数据,miRNA 调节

PPAR γ 相关信号通路个性化治疗的研究和应用还处于起步阶段等不足之处,但深入理解这些机制依然有助于揭示疾病的病理过程,未来基于miRNA的研究和临床转化应用有望为SONFH的多靶点治疗策略及诊断和预后评估提供新的思路 and 策略。

参考文献

- Konarski W, Poboży T, Konarska K, Śliwczyński A, Kotela I, Hordowicz M, Krakowiak J. [Osteonecrosis related to steroid and alcohol use-an update on pathogenesis](#). *Healthcare (Basel)* 2023; 11(13): 1846.
- Zhang W, Du H, Liu Z, Zhou D, Li Q, Liu W. [Worldwide research trends on femur head necrosis \(2000-2021\): a bibliometrics analysis and suggestions for researchers](#). *Ann Transl Med* 2023; 11(3): 155.
- Motta F, Timilsina S, Gershwin ME, Selmi C. [Steroid-induced osteonecrosis](#). *J Transl Autoimmun* 2022; 5: 100168.
- Zhao DW, Yu M, Hu K, Wang W, Yang L, Wang BJ, Gao XH, Guo YM, Xu YQ, Wei YS, Tian SM, Yang F, Wang N, Huang SB, Xie H, Wei XW, Jiang HS, Zang YQ, Ai J, Chen YL, Lei GH, Li YJ, Tian G, Li ZS, Cao Y, Ma L. [Prevalence of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head and its associated risk factors in the chinese population: results from a nationally representative survey](#). *Chin Med J (Engl)* 2015; 128(21): 2843-2850.
- Xu H, Wang C, Liu C, Peng Z, Li J, Jin Y, Wang Y, Guo J, Zhu L. [Cotransplantation of mesenchymal stem cells and endothelial progenitor cells for treating steroid-induced osteonecrosis of the femoral head](#). *Stem Cells Transl Med* 2021; 10(5): 781-796.
- Li SB (李时斌), Lai Y, Zhou Y, Liao JZ, Zhang XY, Zhang X. [Pathogenesis of hormonal osteonecrosis of the femoral head and the target effect of related signaling pathways](#). *Chin J Tissue Engineer Res (中国组织工程研究)* 2021; 25(6): 935 (in Chinese).
- Chen YT (陈彦同). [Study on the relationship between non-traumatic osteonecrosis of femoral head of blood stasis and lipid metabolism based on AMPK signal pathway \[D\]](#). Lanzhou: Gansu University of Chinese Medicine (甘肃中医药大学), 2020 (in Chinese).
- He Y, B'Nai Taub A, Yu L, Yao Y, Zhang R, Zahr T, Aaron N, LeSauter J, Fan L, Liu L, Tazebay R, Que J, Pajvani U, Wang L, Silver R, Qiang L. [PPAR \$\gamma\$ acetylation orchestrates adipose plasticity and metabolic rhythms](#). *Adv Sci (Weinh)* 2023; 10(2): e2204190.
- Fan J, Zhang D, Jiang Y, Yu L, Han B, Qian Z. [The effects of PPAR \$\gamma\$ inhibitor on bones and bone marrow fat in aged glucocorticoid-treated female rats](#). *Exp Gerontol* 2023; 181: 112281.
- Shuai T (帅婷), Liu J, Guo YY, Jin CY. [Knockdown of long non-coding RNA MIR4697 host gene inhibits adipogenic differentiation in bone marrow mesenchymal stem cells](#). *J Peking Univ (Health Sci) (北京大学学报医学版)* 2022; 54(2): 320-326 (in Chinese).
- Yan Y, Yan H, Qiu Z, Long L. [Mechanism of KDM5A-mediated H3K4me3 modification in the osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head](#). *Int J Rheum Dis* 2024; 27(3): e15090.
- Zhang J, Hu W, Zou Z, Li Y, Kang F, Li J, Dong S. [The role of lipid metabolism in osteoporosis: Clinical implication and cellular mechanism](#). *Genes Dis* 2024; 11(4): 101122.
- Correia de Sousa M, Gjorgjieva M, Dolicka D, Sobolewski C, Foti M. [Deciphering miRNAs' action through miRNA editing](#). *Int J Mol Sci* 2019; 20(24): 6249.
- Liu GZ, Chen C, Kong N, Tian R, Li YY, Li Z, Wang KZ, Yang P. [Identification of potential miRNA biomarkers for traumatic osteonecrosis of femoral head](#). *J Cell Physiol* 2020; 235(11): 8129-8140.
- Bayraktar E, Bayraktar R, Oztatlici H, Lopez-Berestein G, Amero P, Rodriguez-Aguayo C. [Targeting miRNAs and other non-coding RNAs as a therapeutic approach: an update](#). *Noncoding RNA* 2023; 9(2): 27.
- Cui Y, Huang T, Zhang Z, Yang Z, Hao F, Yuan T, Zhou Z. [The potential effect of BMSCs with miR-27a in improving steroid-induced osteonecrosis of the femoral head](#). *Sci Rep* 2022; 12(1): 21051.
- Zha X, Sun B, Zhang R, Li C, Yan Z, Chen J. [Regulatory effect of microRNA-34a on osteogenesis and angiogenesis in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head](#). *J Orthop Res* 2018; 36(1): 417-424.
- Yuan HF, Christina VR, Guo CA, Chu YW, Liu RH, Yan ZQ. [Involvement of microRNA-210 demethylation in steroid-associated osteonecrosis of the femoral head](#). *Sci Rep* 2016; 6: 20046.
- Zhang SY, Wang F, Zeng XJ, Huang Z, Dong KF. [Astragalus polysaccharide ameliorates steroid-induced osteonecrosis of femoral head through miR-206/HIF-1 \$\alpha\$ /BNIP3 axis](#). *Kaohsiung J Med Sci* 2021; 37(12): 1089-1100.
- Nan K, Pei JP, Fan LH, Zhang YK, Zhang X, Liu K, Shi ZB, Dang XQ, Wang KZ. [Resveratrol prevents steroid-induced osteonecrosis of the femoral head via miR-146a modulation](#). *Ann N Y Acad Sci* 2021; 1503(1): 23-37.
- Wu X, Sun W, Tan M. [Noncoding RNAs in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head](#). *Biomed Res Int* 2019; 2019: 8140595.
- Lian PP (连盼盼), Liu J, Su ZL, Wang HW. [Effect of peroxisome proliferator-activated receptor \$\gamma\$ on skin physiological and pathological processes](#). *Chin J Dermatol (中华皮肤科杂志)* 2023; 56(4): 365-368 (in Chinese).
- Chen G, Wang Q, Li Z, Yang Q, Liu Y, Du Z, Zhang G,

- Song Y. Circular RNA CDR1as promotes adipogenic and suppresses osteogenic differentiation of BMSCs in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head. *Bone* 2020; 133: 115258.
- 24 Wille A, Weske S, von Wnuck Lipinski K, Wollnitzke P, Schröder NH, Thomas N, Nowak MK, Deister-Jonas J, Behr B, Keul P, Levkau B. Sphingosine-1-phosphate promotes osteogenesis by stimulating osteoblast growth and neovascularization in a vascular endothelial growth factor-dependent manner. *J Bone Miner Res* 2024; 39(3): 357-372.
 - 25 Gilardi F, Winkler C, Quignodon L, Diserens JG, Toffoli B, Schiffrin M, Sardella C, Preitner F, Desvergne B. Systemic PPAR γ deletion in mice provokes lipoatrophy, organomegaly, severe type 2 diabetes and metabolic inflexibility. *Metabolism* 2019; 95: 8-20.
 - 26 Liu X, Gu Y, Kumar S, Amin S, Guo Q, Wang J, Fang CL, Cao X, Wan M. Oxylin-PPAR γ -initiated adipocyte senescence propagates secondary senescence in the bone marrow. *Cell Metab* 2023; 35(4): 667-684.e6.
 - 27 Zhao X, Wei Z, Li D, Yang Z, Tian M, Kang P. Glucocorticoid enhanced the expression of ski in osteonecrosis of femoral head: the effect on adipogenesis of rabbit BMSCs. *Calcif Tissue Int* 2019; 105(5): 506-517.
 - 28 Han N, Li Z, Cai Z, Yan Z, Hua Y, Xu C. P-glycoprotein overexpression in bone marrow-derived multipotent stromal cells decreases the risk of steroid-induced osteonecrosis in the femoral head. *J Cell Mol Med* 2016; 20(11): 2173-2182.
 - 29 Farmer SR. Transcriptional control of adipocyte formation. *Cell Metab* 2006; 4(4): 263-273.
 - 30 Duan P, Wang H, Yi X, Zhang H, Chen H, Pan Z. C/EBP α regulates the fate of bone marrow mesenchymal stem cells and steroid-induced avascular necrosis of the femoral head by targeting the PPAR γ signalling pathway. *Stem Cell Res Ther* 2022; 13(1): 342.
 - 31 Wang SH, Gou GH, Wu CC, Shen HC, Lin LC, Pan RY. Increased COUP-TFII expression mediates the differentiation imbalance of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in femoral head osteonecrosis. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 9262430.
 - 32 Bai H, Chen T, Lu Q, Zhu W, Zhang J. Gene expression profiling of the bone trabecula in patients with osteonecrosis of the femoral head by RNA sequencing. *J Biochem* 2019; 166(6): 475-484.
 - 33 Wyles CC, Paradise CR, Houdek MT, Slager SL, Terzic A, Behfar A, van Wijnen AJ, Sierra RJ. CORR[®] ORS Richard A. Brand Award: Disruption in peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPARG) increases osteonecrosis risk through genetic variance and pharmacologic modulation. *Clin Orthop Relat Res* 2019; 477(8): 1800-1812.
 - 34 Liu J, Xiao Q, Xiao J, Niu C, Li Y, Zhang X, Zhou Z, Shu G, Yin G. Wnt/ β -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities. *Signal Transduct Target Ther* 2022; 7(1): 3.
 - 35 Jiang Y, Zhang Y, Zhang H, Zhu B, Li P, Lu C, Xu Y, Chen W, Lin N. Pravastatin prevents steroid-induced osteonecrosis in rats by suppressing PPAR γ expression and activating Wnt signaling pathway. *Exp Biol Med (Maywood)* 2014; 239(3): 347-355.
 - 36 Jiang Y, Liu D, Kong X, Xu Y, Chen W, Lin N. Huogu I formula prevents steroid-induced osteonecrosis in rats by down-regulating PPAR γ expression and activating wnt/LRP5/ β -catenin signaling. *J Tradit Chin Med* 2014; 34(3): 342-350.
 - 37 Wang E, Zhang Y, Ding R, Wang X, Zhang S, Li X. miR-30a-5p induces the adipogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells by targeting FAM13A/Wnt/ β -catenin signaling in aplastic anemia. *Mol Med Rep* 2022; 25(1): 27.
 - 38 Zhang WL, Chi CT, Meng XH, Liang SD. miRNA-15a-5p facilitates the bone marrow stem cell apoptosis of femoral head necrosis through the Wnt/ β -catenin/PPAR γ signaling pathway. *Mol Med Rep* 2019; 19(6): 4779-4787.
 - 39 Duan DY, Tang J, Tian HT, Shi YY, Jia J. Adipocyte-secreted microvesicle-derived miR-148a regulates adipogenic and osteogenic differentiation by targeting Wnt5a/Ror2 pathway. *Life Sci* 2021; 278: 119548.
 - 40 Kazyken D, Dame SG, Wang C, Wadley M, Fingar DC. Unexpected roles for AMPK in the suppression of autophagy and the reactivation of MTORC1 signaling during prolonged amino acid deprivation. *Autophagy* 2024; 20(9): 2017-2040.
 - 41 Luo X, Zou H, Xu P, Wen L, Stanley JL, Jiang X, Han TL, Olson D, Peng C, Zhang C, Xiao X, Tong C, Qi H, Baker PN. Blunted cardiac AMPK response is associated with susceptibility to ischemia/reperfusion in male offspring of gestational diabetic rats. *Cell Physiol Biochem* 2019; 52(5): 1103-1116.
 - 42 Lee WH, Kim SG. AMPK-dependent metabolic regulation by PPAR agonists. *PPAR Res* 2010; 2010: 549101.
 - 43 Ma Y, Zhang J, Li Y, Hu H, Ye Q, Yang C, Yang L, Zhang B, Ma T. Aquaporin-7 facilitates proliferation and adipogenic differentiation of mouse bone marrow mesenchymal stem cells by regulating hydrogen peroxide transport. *Stem Cell Rev Rep* 2023; 19(7): 2378-2390.
 - 44 Zhang Y, Zeng M, Zhang X, Yu Q, Wang L, Zeng W, Wang Y, Suo Y, Jiang X. Tiaogan dao Zhuo formula attenuates atherosclerosis via activating AMPK-PPAR γ -LXR α pathway. *J Ethnopharmacol* 2024; 324: 117814.
 - 45 Cheng J, Xu D, Chen L, Guo W, Hu G, Liu J, Fu S. CIDEA regulates *de novo* fatty acid synthesis in bovine mammary epithelial cells by targeting the AMPK/PPAR γ axis and

- regulating SREBP1. *J Agric Food Chem* 2022; 70(36): 11324-11335.
- 46 Zhong J, Gong W, Chen J, Qing Y, Wu S, Li H, Huang C, Chen Y, Wang Y, Xu Z, Liu W, Li H, Long H. *Micheliolide alleviates hepatic steatosis in db/db mice by inhibiting inflammation and promoting autophagy via PPAR- γ -mediated NF- κ B and AMPK/mTOR signaling*. *Int Immunopharmacol* 2018; 59: 197-208.
- 47 Li D, Wang H, Li Y, Qu C, Zhang Y, Liu H, Zhang X. *MicroRNA-378 regulates adipogenic differentiation in bovine intramuscular preadipocytes by targeting CaMKK2*. *Adipocyte* 2021; 10(1): 483-492.
- 48 Petito G, Giacco A, Cioffi F, Mazzoli A, Magnacca N, Iossa S, Goglia F, Senese R, Lanni A. *Short-term fructose feeding alters tissue metabolic pathways by modulating microRNAs expression both in young and adult rats*. *Front Cell Dev Biol* 2023; 11: 1101844.
- 49 Luo W, Kim Y, Jensen ME, Herlea-Pana O, Wang W, Rudolph MC, Friedman JE, Chernausk SD, Jiang S. *miR-130b/301b is a negative regulator of beige adipogenesis and energy metabolism in vitro and in vivo*. *Diabetes* 2022; 71(11): 2360-2371.
- 50 Calejman CM, Trefely S, Entwistle SW, Luciano A, Jung SM, Hsiao W, Torres A, Hung CM, Li H, Snyder NW, Villén J, Wellen KE, Guertin DA. *Author Correction: mTORC2-AKT signaling to ATP-citrate lyase drives brown adipogenesis and de novo lipogenesis*. *Nat Commun* 2020; 11(1): 4585.
- 51 Li N, Du X, Qu T, Ren H, Lu W, Cui X, Hu J, Chen Z, Tao H. *Pharmacodynamic material basis and pharmacological mechanisms of Cortex Mori against diabetes mellitus*. *J Ethnopharmacol* 2024; 324: 117781.
- 52 Wang YM (王苑铭), Zhu J, Yang WJ, Yi XS, Xiao GQ, Kang XD. *Effect of Huanglian Huazhuo capsule on diabetic macrovascular disease by regulating PPAR γ /PI3K/Akt pathway based on HAT/HDAC balance*. *Acad J Naval Med Univ (海军军医大学学报)* 2023; 44(1): 72-79 (in Chinese).
- 53 Song YJ (宋燕娟), Ma CL, Xiao X, Yang Y. *The moderate-intensity aerobic exercise relieves hepatic glucose and lipid metabolism disorder and inflammation of type 2 diabetic rats by modulating PPAR γ /PI3K/AKT pathway*. *Chin J Sports Med (中国运动医学杂志)* 2023; 42(1): 48-56 (in Chinese).
- 54 He TT (何婷婷). *Effect of resistin on lipid accumulation in RAW264.7 cells based on PI3K/AKT/PPAR γ signaling pathway* [D]. Ya'an: Sichuan Agricultural University (四川农业大学), 2018 (in Chinese).
- 55 Feng P, Pang P, Sun Z, Xie Z, Chen T, Wang S, Cao Q, Mi R, Zeng C, Lu Y, Yu W, Shen H, Wu Y. *Enhancer-mediated FOXO3 expression promotes MSC adipogenic differentiation by activating autophagy*. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2024; 1870(2): 166975.
- 56 Zhu Y, Jing L, Li X, Zheng D, Zhou G, Zhang Y, Sang Y, Shi Z, Sun Z, Zhou X. *Decabromodiphenyl ether disturbs hepatic glycolipid metabolism by regulating the PI3K/AKT/GLUT4 and mTOR/PPAR γ /RXR α pathway in mice and L02 cells*. *Sci Total Environ* 2021; 763: 142936.
- 57 Chen T, Zhang Y, Liu Y, Zhu D, Yu J, Li G, Sun Z, Wang W, Jiang H, Hong Z. *MiR-27a promotes insulin resistance and mediates glucose metabolism by targeting PPAR- γ -mediated PI3K/AKT signaling*. *Aging (Albany NY)* 2019; 11(18): 7510-7524.
- 58 Man XF, Tan SW, Tang HN, Guo Y, Tang CY, Tang J, Zhou CL, Zhou HD. *MiR-503 inhibits adipogenesis by targeting bone morphogenetic protein receptor 1a*. *Am J Transl Res* 2016; 8(6): 2727-2737.
- 59 Liu XD, Cai F, Liu L, Zhang Y, Yang AL. *MicroRNA-210 is involved in the regulation of postmenopausal osteoporosis through promotion of VEGF expression and osteoblast differentiation*. *Biol Chem* 2015; 396(4): 339-347.
- 60 Wu XG (吴晓光), Yang CX, Zhang J, Zhao K, Sun W, Kong XQ. *Alamandine promotes adipogenic differentiation of rat subcutaneous adipose mesenchymal stem cells by acting on MrgD receptors*. *J Nanjing Med Univ (Nat Sci) (南京医科大学学报自然科学版)* 2021; 41(12): 1713-1720, 1727 (in Chinese).
- 61 Liang Z (梁壮). *Study on Kangshuqiangu Prescription based on AKT/PPAR- γ signaling pathway* Gufang regulates bone fat metabolism in female rats after castration mechanism [D]. Xianyang: Shaanxi University of Chinese Medicine (陕西中医药大学) 2023 (in Chinese).
- 62 Wu PY, Chen W, Huang H, Tang W, Liang J. *Morinda officinalis polysaccharide regulates rat bone mesenchymal stem cell osteogenic-adipogenic differentiation in osteoporosis by upregulating miR-21 and activating the PI3K/AKT pathway*. *Kaohsiung J Med Sci* 2022; 38(7): 675-685.
- 63 Zheng S, Huang H, Li Y, Wang Y, Zheng Y, Liang J, Zhang S, Liu M, Fang Z. *Yin-xing-tong-mai decoction attenuates atherosclerosis via activating PPAR γ -LXR α -ABCA1/ABCG1 pathway*. *Pharmacol Res* 2021; 169: 105639.
- 64 Yang B (杨博). *Experimental study on the effect of Sheng-guZaizao Pill on lipid metabolism related indexes of SANFH rabbit based on miR-33a* [D]. Lanzhou: Gansu University of Chinese Medicine (甘肃中医药大学), 2023 (in Chinese).
- 65 Zhu RR (朱容蓉), Chen MJ, Zhao ZW, Liu JY, Wu JF, Wang YF, Zhang M. *Pueraria Lobata Flowers Extract inhibits THP-1-derived foam cell formation by activating PPAR γ to upregulate the expression of ABCA1*. *Chin J Arterioscler (中国动脉硬化杂志)* 2024; 32(5): 395-401 (in Chinese).
- 66 Deng R (邓锐), Huang K, Luo J, Chen G, Feng J, Huang W, Wei G. *Effect of heme oxygenase-1-mediated atorvas-*

- tatin on macrophage polarization and cholesterol accumulation. *Chin J Tissue Engineer Res (中国组织工程研究)* 2024; 28(1): 62.
- 67 Sheng R, Li Y, Wu Y, Liu C, Wang W, Han X, Li Y, Lei L, Jiang X, Zhang Y, Zhang Y, Li S, Hong B, Liu C, Xu Y, Si S. [A pan-PPAR agonist E17241 ameliorates hyperglycemia and diabetic dyslipidemia in KKAY mice via up-regulating ABCA1 in islet, liver, and white adipose tissue.](#) *Biomed Pharmacother* 2024; 172: 116220.
 - 68 Liu Y, Sun Y, Lin X, Zhang D, Hu C, Liu J, Zhu Y, Gao A, Han H, Chai M, Zhang J, Zhao Y, Zhou Y. [Perivascular adipose-derived exosomes reduce macrophage foam cell formation through miR-382-5p and the BMP4-PPAR \$\gamma\$ - ABCA1/ABCG1 pathways.](#) *Vascul Pharmacol* 2022; 143: 106968.
 - 69 Tan L, Liu L, Jiang Z, Hao X. [Inhibition of microRNA-17-5p reduces the inflammation and lipid accumulation, and up-regulates ATP-binding cassette transporterA1 in atherosclerosis.](#) *J Pharmacol Sci* 2019; 139(4): 280-288.
 - 70 Gu C, Xu Y, Zhang S, Guan H, Song S, Wang X, Wang Y, Li Y, Zhao G. [miR-27a attenuates adipogenesis and promotes osteogenesis in steroid-induced rat BMSCs by targeting PPAR \$\gamma\$ and GREM1.](#) *Sci Rep* 2016; 6: 38491.
 - 71 Yang F, Zhang X, Song T, Li X, Lv H, Li T, Zhao J, Liu Z, Zhang X, Hou Y, Xu X. [Huogu injection alleviates SONFH by regulating adipogenic differentiation of BMSCs via targeting the miR-34c-5p/MDM4 pathway.](#) *Gene* 2022; 838: 146705.
 - 72 Le G, Lu M, Li L, Luo H. [The Lnc-HOTAIR/miR122/PPAR \$\gamma\$ signaling mediated the occurrence and continuous development of alcohol-induced Osteonecrosis of the femoral head.](#) *Toxicol Lett* 2023; 380: 53-61.
 - 73 Yang ZQ (杨增强). Study on the effect of miR-124-3p on osteogenic and lipidogenic differentiation of BMSCs with steroid-induced femoral head necrosis [D]. Urumqi: Xinjiang Medical University (新疆医科大学), 2023 (in Chinese).
 - 74 Cao Y, Jiang C, Wang X, Wang H, Yan Z, Yuan H. [Reciprocal effect of microRNA-224 on osteogenesis and adipogenesis in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head.](#) *Bone* 2021; 145: 115844.
 - 75 Zhang Y, Li C, Wei Q, Yuan Q, He W, Zhang N, Dong Y, Jing Z, Zhang L, Wang H, Cao X. [MiRNA320a inhibitor-loaded PLGA-PLL-PEG nanoparticles contribute to bone regeneration in trauma-induced osteonecrosis model of the femoral head.](#) *Tissue Eng Regen Med* 2024; 21(1): 185-197.
 - 76 Zhang Y, Zhang N, Wei Q, Dong Y, Liu Y, Yuan Q, He W, Jing Z, Hong Z, Zhang L, Wang H, Li W. [MiRNA-320a-5p contributes to the homeostasis of osteogenesis and adipogenesis in bone marrow mesenchymal stem cell.](#) *Regen Ther* 2022; 20: 32-40.
 - 77 Chen Y, Tang B, Jiang W, Sun M, Zhang H, Tao Y, Wang H, Xiang D, Bai H, Guo M, Zhao P, Yan W, Huang X, Chen T, Lian C, Zhang J. [miR-486-5p attenuates steroid-induced adipogenesis and osteonecrosis of the femoral head via TBX2/P21 axis.](#) *Stem Cells* 2023; 41(7): 711-723.
 - 78 Sun J, Wang Y, Li Y, Zhao G. [Downregulation of PPAR \$\gamma\$ by miR-548d-5p suppresses the adipogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells and enhances their osteogenic potential.](#) *J Transl Med* 2014; 12: 168.
 - 79 Hao C, Yang S, Xu W, Shen JK, Ye S, Liu X, Dong Z, Xiao B, Feng Y. [MiR-708 promotes steroid-induced osteonecrosis of femoral head, suppresses osteogenic differentiation by targeting SMAD3.](#) *Sci Rep* 2016; 6: 22599.
 - 80 Hong DS, Kang YK, Borad M, Sachdev J, Ejadi S, Lim HY, Brenner AJ, Park K, Lee JL, Kim TY, Shin S, Becerra CR, Falchook G, Stoudemire J, Martin D, Kelnar K, Peltier H, Bonato V, Bader AG, Smith S, Kim S, O'Neill V, Beg MS. [Phase 1 study of MRX34, a liposomal miR-34a mimic, in patients with advanced solid tumours.](#) *Br J Cancer* 2020; 122(11): 1630-1637.
 - 81 Tian Q, Wang M, Wang X, Lei Z, Ahmad O, Chen D, Zheng W, Shen P, Yang N. Identification of an alternative ligand-binding pocket in peroxisome proliferator-activated receptor gamma and its correlated selective agonist for promoting beige adipocyte differentiation. *MedComm* (2020) 2024; 5(7): e650.
 - 82 Han X, Li M, Xu J, Fu J, Wang X, Wang J, Xia T, Wang S, Ma G. [miR-1275 targets MDK/AKT signaling to inhibit breast cancer chemoresistance by lessening the properties of cancer stem cells.](#) *Int J Biol Sci* 2023; 19(1): 89-103.