

引用:李纪书,郭成龙,任行全,等. 激素性股骨头坏死相关信号通路及发病机制研究概述[J]. 现代中医药, 2024, 44(1):5-10.

激素性股骨头坏死相关信号通路及发病机制研究概述^{*}

李纪书¹ 郭成龙^{2**} 任行全¹ 柴威涛¹ 赵建栋¹ 毕煦昆¹

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃中医药大学附属医院, 甘肃 兰州 730000)

摘要:随着糖皮质激素在临床的广泛应用,激素性股骨头坏死(Steroid induced Avascular Necrosis of Femoral Head, SANFH)的发病率也随之逐年升高,但就其具体的发病机制尚不明确,因此探究其发病机制非常必要。研究发现糖皮质激素的长期及短期大量使用会导致股骨头凝血功能障碍、脂代谢紊乱、骨内压增高、细胞程序性坏死等,相关信号通路如 wnt/ β -catenin、RANKL-RANK、PTEN/AKT、PI3K/AKT 等也在其中起着关键的作用,最终导致 SANFH 的发生,因此探究 SANFH 的具体发病机制,对临床防治 SANFH 具有重要意义。

关键词:激素性股骨头坏死;发病机制;信号通路

中图分类号:R681.6 文献标识码:A

文章编号:1672-0571(2024)01-0005-06

DOI:10.13424/j.cnki.mtcm.2024.01.002

Overview of Research on Signal Pathways and Pathogenesis of Steroid Induced Avascular Necrosis of Femoral Head

LI Jishu¹ GUO Chenglong² REN Xingquan¹ CHAI Weitao¹
ZHAO Jiandong¹ BI Xukun¹

(1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

2. Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

Abstract: With the wide application of glucocorticoid in clinical practice, the incidence rate of steroid induced avascular necrosis of femoral head (SANFH) has increased year by year, but its specific pathogenesis is still unclear, so it is necessary to explore its pathogenesis. Research has found that long-term and short-term excessive use of glucocorticoids can lead to coagulation dysfunction, lipid metabolism disorders, increased bone pressure, and programmed cell necrosis of the femoral head. Relevant signaling pathways such as wnt/ β -catenin, RANKL-RANK, PTEN/AKT, PI3K/AKT, etc. also play a key role in this process, ultimately leading to the occurrence of SANFH. Therefore, exploring the specific pathogenesis of SANFH is of great significance for clinical prevention and treatment of SANFH.

Key words: Steroid induced avascular necrosis of femoral head; Pathogenesis; Signal pathway

研究发现,在临床治疗中应用糖皮质激素(GC)是导致一侧或双侧股骨头坏死的主要原因,GC引起成骨细胞凋亡,破骨细胞多于成骨细胞,

股骨头局部血运被破坏,引起骨小梁塌陷,最终导致股骨头塌陷,股骨头坏死发生^[1]。据流行病学显示,在临床中激素性股骨头坏死(steroid induced

* 基金项目:张晓刚全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函[2022]75号);甘肃省中管局项目(GZKP-2022-20);兰州市卫生健康委员会项目(2021033)

** 通讯作者:郭成龙,主任医师。E-mail:107228466@qq.com

Avascular Necrosis of Femoral Head, SANFH) 发病率, 比普通人高 20 倍^[2]。研究发现 SANFH 的发病机制与凝血功能障碍、脂代谢紊乱、骨内压增高、细胞程序性坏死等有关^[3-4]。通过查阅相关文献发现与 SANFH 发生的相关信号通路有 Wnt/ β -catenin、PI3K/AKT、AMPK 及 OPG/RANKL/RANK 等信号通路。早期 SANFH 临床表现及体征并不明显, 给临床准确诊治带来很大困难, 因此阐明 SANFH 的具体发病机制显得尤为重要。在明确 SANFH 发病机制的同时, 及早进行治疗干预, 能够最大程度地减缓 SANFH 的发展, 进而改善患者的生活质量。现就其相关通路、发病机制及治疗进行综述, 以期对 SANFH 的治疗提供新思路。

1 中医对 SANFH 病因病机的认识

股骨头坏死在中医属于“骨蚀”“骨痿”“骨痹”等范畴, 本病主要由于血瘀气滞、肝肾亏虚所致^[5]。GC 在中医的致病因素中归为“药邪”, 随着长时间地持续给药, 人体正气亏虚, 气血运行无力, 局部血液循环会产生障碍, 筋骨濡养失司, 造成激素性股骨头坏死。中医认为血栓是高凝血状态导致的, 通过防治血液高凝状态引起的血栓, 抑制低纤溶性能够促进新生股骨头组织和血管的发育从而达到治疗激素性股骨头坏死的作用。如补阳还五汤通过抑制激素导致的低纤溶, 改善血液的高凝状态, 促进血液循环达到延缓激素性股骨头坏死的作用^[6]。而中医还通过生髓的作用, 促进血液的生成和运行。髓者, 骨之充也。髓作为骨中重要的填充组织, 生成血液、濡养骨组织。随着骨内压力增高血液回流受阻, 髓失去血的濡养, 髓生血的功能降低。髓病则血少, 血少则骨失养最终造成股骨头坏死^[7]。另外, 在中医学的认识中, 脂代谢紊乱与人体内的“膏脂”密不可分, 中医学认为其病机是以肾虚、脾虚为本, 以气滞、痰凝为标, 治疗多以补益肾脾, 理气消痰为主, 化浊去湿方可以通过补肾健脾、理气涤痰以治疗脂代谢异常^[8]。我们可以通过中医补益脾肾、理气消痰, 调控脂代谢紊乱逐渐恢复正常, 从而预防和延缓疾病的发生与发展。

2 SANFH 的发病机制

2.1 凝血功能的障碍 据研究证明, 股骨头坏死

患者多存在低纤溶和血栓^[9], 这表明股骨头坏死最主要的致病原因是 DIC (血管内弥漫性凝血)^[10]。活化的内皮因子和凝血酶直接作用于血小板导致 DIC, 修复和改善股骨头血循环可以达到治疗股骨头坏死的作用。有研究发现 SANFH 内的新生股骨头组织和血管的生长发育与血管内皮生长因子存在相当多的联系^[11]。VAROGA 等研究显示^[12]与来自外周的成骨细胞相比, 股骨头坏死反应的成骨细胞中血管内皮生长因子 (VEGF) 的含量会显著增高, 受骨坏死刺激小动脉修复性向内生长进入股骨头。综上所述, VEGF 受骨细胞和成骨细胞表达的影响, 一般激素性股骨头坏死都存在血管内血栓的成型, 其为 DIC 理论提供了有力的证据支撑^[13]。

2.2 脂代谢平衡紊乱 脂代谢异常是非创伤性股骨头坏死中一个重要的致病因素。大剂量地使用糖皮质激素会使得髓腔内的脂质聚集, 造成髓内高压影响股骨头的血液循环, 最终导致激素性股骨头坏死^[14]。激素还会使骨代谢系统紊乱, 致使成骨细胞功能下降, 最终引起骨细胞凋亡, 并且脂代谢紊乱引发的血管内凝血, 会引起血液供应不足并最终造成激素性股骨头坏死。糖皮质激素前期会引起患者皮下脂肪明显增加, 伴随给药时间的增加血管内的血脂持续升高, 最终导致高脂血症^[15], 高血脂会破坏机体内的血液稳定状态, 导致血管内供血不足, 进一步造成骨髓间的造血细胞和脂肪细胞凋亡、坏死, 骨髓腔扩大, 从而引起激素性股骨头坏死^[16]。

2.3 骨内压增高 骨髓内主要是由脂肪细胞构成, 大剂量或长期使用糖皮质激素会使得脂肪细胞增加。随着脂肪细胞的不断堆积和体积增大, 骨内局部血管会堵塞, 导致骨内血压升高、血管内凝血^[17]。髓芯减压是一种被普遍认可的治疗方案, 其可以通过降低骨内压力促进血液循环, 刺激股骨大转子内的血管进入股骨长骨头内, 从而修复和重建股骨头的缺血性坏死^[18], 另外其还能使骨细胞向坏死的各个方向移动, 最后骨髓干细胞通过该通道, 使坏死的股骨头重新修复^[19]。

2.4 程序性细胞坏死 程序性细胞死亡 (PCD) 主要包括凋亡与自噬, 二者相互制约相互调控^[20]。

正常相邻的成骨细胞通过突触相连接,患者在大量使用糖皮质激素后,突触细胞的功能丧失,造成骨质的成骨细胞大量凋亡和死亡,p53 基因、Caspase 家族、Fas/Fas L、Bcl-2 家族系统等是参与成骨细胞凋亡的关键性因子^[21]。研究表明蒙药额尔墩-乌日勒能够促进细胞自噬,抑制骨细胞凋亡,影响 SANFH 进展^[22]。

2.5 基因调控 miRNA 是基因表达的关键调节因子,其表达紊乱影响多种疾病发生与发展,因此了解其生物学途径非常有必要^[23]。研究显示 miRNA 表达被信使 RNA 抑制表达,它能够通过调节细胞增殖、分化、免疫等病理生理过程,影响 SANFH 的发病。研究证实 miRNA 促进干细胞的表达,使骨细胞成骨能力加强,在成骨分化环状 RNA 表达中发挥非常重要的作用^[24]。

2.6 骨髓间充质干细胞分化 骨髓间充质干细胞(BMSCs)是多谱系祖细胞,能够分化成多种骨基质细胞的多功能干细胞,在一定因素的作用下可以转化为成骨细胞、破骨细胞,以及分泌细胞因子、生长因子等^[25],且具有自我更新的能力。根据实验研究证明,长时间、高浓度的使用糖皮质激素会抑制骨髓间充质干细胞的表达功能,将导致成脂成骨分化平衡被严重破坏,显著降低骨形成^[26]。而在黄芩苷的作用下,Eb3 能够通过刺激 BMSCs 促进成骨细胞的分化与增殖,影响骨组织结构重建和修复^[27]。骨碎补对骨折愈合有显著影响,这与骨碎补总黄酮具有改善骨代谢、加速骨痂愈合的作用,以及促进 BMSCs 成骨分化对骨折愈合起到正向调控的作用有关^[28]。而补肾活血汤则是通过调控体内钙磷的代谢,影响骨质疏松的状态,提高股骨的骨密度,提高 BMSCs 成骨转化的能力^[29],达到防治 SANFH 的作用。

3 SANFH 的信号通路

3.1 Wnt/ β -catenin 信号通路 Wnt16 是经典信号通路 Wnt/ β -catenin 中一个较弱的激动剂,作用于 Wnt/ β -catenin 通路的上游。Wnt16 的基因多态性表明,作为 Wnt 信号通路的小分子细胞抑制剂可降低骨关节炎的风险^[30]。然而目前的研究大多还停留在实验室研究阶段,到临床应用还有一定的距离。Wnt/ β -catenin 信号连环蛋白通路参与激

素性股骨头坏死不同病理生理过程,包括成骨细胞与破骨细胞代谢活性,过度地刺激和抑制其表达功能可以双向调控激素性股骨头坏死^[31]。实验发现 Wnt/ β -catenin 被激活可以促进成骨细胞的生成,使得骨代谢达到一个相对稳定的状态,推迟和延缓激素性股骨头坏死的发病过程^[32]。据研究证明,淫羊藿苷具有壮阳补肾、除湿祛风的功效,主治腰腿酸软,筋骨无力的病症。淫羊藿苷激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,通过该通路促进骨髓间充质细胞向成骨细胞的转化,破骨细胞的活性也可被抑制,从而达到促进骨形成的作用^[33]。通过中医药治疗激素性股骨头坏死为临床患者,提高生活质量、提供更好的治疗方案。

3.2 PI3K/AKT 信号通路 有相关研究发现,激素使用后可以诱导骨细胞坏死,同时也能引起细胞自噬形成,而 PI3K、ULK1、Beclin1、Atg14L、mTOR 等相关表达基因对自噬有正向或负向影响^[34]。PI3K/AKT 信号调节途径广泛如细胞生长、迁移、周期以及血管的生成等^[35-36]。研究表明,扁桃苷(AG)与羟基红花黄色素 A(HSA)联合用药可以降低大鼠血液的黏稠度,机理和 PI3K/Akt 信号通路有着密切联系^[37]。而总黄酮类化合物是通过 PI3K/Akt 诱导成骨细胞表达抑制细胞凋亡^[38]。PI3K/Akt 通路主要是通过调控成骨细胞与破骨细胞的增殖表达能力,激活传导相关的因子对细胞的代谢进行平衡调节,调控细胞的程序性坏死和修复血管能力^[39]。而大蒜素防治 SANFH 疾病即可能是通过激活 PI3K/AKT 信号通路进而抑制成骨细胞凋亡,最终降低 SANFH 的发生率^[40]。

3.3 AMPK 信号通路 AMPK 信号通路调控糖脂代谢是通过调控细胞能量代谢,使得能量代谢逐渐趋于稳定平衡的状态^[42],从而维持体内相对恒定状态^[41]。有关研究发现,羟基红花黄色素 A 可以通过提高 SANFH 兔模型中 AMPK 家族中 ERK1、ERK2 表达功能,减缓骨细胞的凋亡^[43]。经研究表明糖皮质激素激活 AMPK 信号通路,导致机体脂质代谢平衡被破坏,并且控制成骨细胞的凋亡,参与 SANFH 的疾病的发展^[44]。AMPK 信号通路的正向传导能够降低血脂,保护血管内皮细胞,促

进骨组织结构修复,通过此路径结合临床有望发现一种未来治疗激素性股骨头坏死的新方法。

3.4 OPG/RANKL/RANK信号通路 OPG/RANKL/RANK 信号通路也称骨调节轴,与骨髓干细胞和成骨细胞密切相关,包括分化、生长、免疫反应。在骨代谢方面参与构成调节骨重建。RANK/RANKL/OPG 三联体被称为肿瘤坏死因子受体家族的成员,经研究表明,RANKL 可以与 RANK(存在于破骨细胞膜)结合,RANK/RANKL 促进破骨细胞的成熟与分化^[45]。OPG 也同样可以和 RANK 相结合,但是这种对抗关系将会中断 RANKL/RANK 信号通路,进而抑制破骨细胞的产生。而内热针疗法通过下调 RANKL 的表达,抑制破骨细胞的活性,使骨组织修复和重建^[46]。另外,补骨脂异黄酮还通过 NF- κ B 介导 RANKL 通路激活,进而抑制破骨细胞分化并调控成骨细胞增殖,防治股骨头坏死^[47]。因此,OPG/RANK/RANKL 信号通路在临床防治 SANFH 的过程也发挥重要作用。

3.5 HIF-1 α 信号通路 研究证明血管内皮生长因子与缺氧诱导因子表达能力提高可以促进血管生成^[47-48]与加速骨再生。Weinstein 等^[50]研究表明,VEGF、HIF-1 表达降低与糖皮质激素诱导的激素性股骨头坏死密切相关,HIF-1 α 的提高可以促进激素性股骨头坏死的修复重建。黄芪多糖可以提高 HIF-1 α 降低 miR-206,达到控制抑制骨细胞凋亡的作用^[51]。VEGF 作为 HIF-1 α 的下游靶向基因,不仅能调节血管生成和血管的发育还可以促进 H 型血管的产生^[52],在骨骼发育过程中发挥了不可替代的作用。然而此信号通路调控尚不完全明确,因此需要通过临床实验和基础研究,来指导临床应用。

4 小结

目前 SANFH 是非创伤性股骨头坏死最常见类型之一,西医治疗往往面临药物治疗带来巨大毒副作用的问题以及手术治疗带来的巨大经济负担,而中医药治疗具有整体观念、辨证论治、多环节、多层次、多靶点的特点,能为患者减轻痛苦及经济负担。中医学认为 SANFH 由血瘀气滞、肝肾亏虚所致,正气亏虚,气血运行无力,局部血液循环会产生障碍,筋骨濡养失司,同时肾虚、脾虚致

气滞、痰凝,导致脂代谢异常,最终造成 SANFH。而现代研究认为其机制是通过多条信号通路,影响血管内皮细胞以促进骨组织结构修复、成骨细胞与破骨细胞代谢、增殖和凋亡。然而大多数信号通路的调控过程尚不完全明确,并且不同信号通路之间存在复杂的交互作用,均需要进行更深入的研究,而目前的研究大多还停留在实验室研究阶段,到临床应用还有一定的距离。未来仍需继续深挖中药单体、活性成分、复方制剂在治疗激素性股骨头坏死特有优势并深入阐述其具体机制。

参考文献

- [1] Liang XZ, Luo D, Chen YR, et al. Identification of potential autophagy-related genes in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head via bioinformatics analysis and experimental verification[J]. Journal of Orthopaedic Surgery and Research, 2022, 17(1): 86.
- [2] Hernigou P, Trousselier M, Roubineau F, et al. Stem cell therapy for the treatment of hip osteonecrosis: a 30-year review of progress[J]. Clinics in Orthopedic Surgery, 2016, 8(1): 1-8.
- [3] Chang C, Greenspan A, Gershwin ME. The pathogenesis, diagnosis and clinical manifestations of steroid-induced osteonecrosis [J]. Journal of Autoimmunity, 2020, 110: 102460.
- [4] Zhao DW, Liu F, Wang W, et al. An epidemiological study of etiology and clinical characteristics in patients with non-traumatic osteonecrosis of the femoral head[J]. Journal of Research in Medical Sciences, 2017, 22(1): 15.
- [5] 张保平, 丁天红, 张润宁, 等. 三联疗法治疗早期股骨头坏死临床研究[J]. 现代中医药, 2018, 38(6): 47-50.
- [6] 赫龙, 高爽, 李志刚, 等. 基于三大组学探讨从“痰、虚、瘀”论治 SANFH 的可行性[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(8): 1947-1949.
- [7] 肖璐, 隋歌川, 冯玲. 化浊祛湿方对脂代谢紊乱大鼠 miR-27b/PPAR α 表达的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(4): 648-652.
- [8] 陈彦同, 周明旺, 李盛华, 等. 基于“髓病理论”的非创伤性股骨头坏死发病机理探析[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(7): 1684-1686.
- [9] Fang SH, Li YF, Jiang JR, et al. Relationship of α 2-macroglobulin with steroid-induced femoral head necrosis: a Chinese population-based association study in southeast China

- [J]. Orthopaedic Surgery, 2019, 11(3):481-486.
- [10] Wang A, Ren M, Wang JC. The pathogenesis of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head: a systematic review of the literature[J]. Gene, 2018, 671:103-109.
- [11] Huang ZG, Yang MX, Chen XL, et al. Value of whole-body magnetic resonance imaging for screening multifocal osteonecrosis in patients with polymyositis/dermatomyositis[J]. The British Journal of Radiology, 2017, 90(1073):20160780.
- [12] Varoga D, Drescher W, Pufe M, et al. Differential expression of vascular endothelial growth factor in glucocorticoid-related osteonecrosis of the femoral head[J]. Clinical Orthopaedics and Related Research®, 2009, 467(12):3273-3282.
- [13] Li J, Fan LH, Yu ZF, et al. The effect of deferoxamine on angiogenesis and bone repair in steroid-induced osteonecrosis of rabbit femoral heads[J]. Experimental Biology and Medicine, 2015, 240(2):273-280.
- [14] 左荣台, 关俊杰, 康庆林. 激素性股骨头坏死治疗研究进展[J]. 国际骨科学杂志, 2019, 40(3):160-164.
- [15] 田心保, 林瑞珠, 朱宁. 激素性股骨头缺血性坏死的发病机制[J]. 中国矫形外科杂志, 2022, 30(10):915-919.
- [16] 郭成龙, 何玲, 郭小荣, 等. 生骨再造丸联合髓芯减压术对激素性股骨头缺血性坏死模型兔血脂水平及骨小梁结构的影响[J]. 甘肃中医药大学学报, 2018, 35(1):18-22.
- [17] Motta F, Timilsina S, Gershwin ME, et al. Steroid-induced osteonecrosis[J]. Journal of Translational Autoimmunity, 2022, 5:100168.
- [18] 吕亚军, 任立中, 李军, 等. 髓芯减压联合胶原基骨修复材料和血管内皮生长因子对兔股骨头坏死血管修复和微循环的影响[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(23):2927-2932.
- [19] 刘江锋. 髓芯减压联合自体骨髓间充质干细胞移植治疗股骨头坏死[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(29):4599-4604.
- [20] Shi ZJ, Yuan SY, Shi LL, et al. Programmed cell death in spinal cord injury pathogenesis and therapy[J]. Cell Proliferation, 2021, 54(3):e12992.
- [21] 芮仞, 娄悦, 张先姚, 等. 细胞凋亡在激素性股骨头坏死发病机制中的研究进展[J]. 山西中医学院学报, 2019, 20(1):65-69.
- [22] 金红光, 石桩, 王华新, 等. 蒙药额尔敦-乌日勒干预激素性股骨头坏死模型大鼠的作用机制[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(35):5670-5675.
- [23] Stavast CJ, Erkeland SJ. The non-canonical aspects of microRNAs: many roads to gene regulation[J]. Cells, 2019, 8(11):1465.
- [24] 李嘉程, 杨曦, 梁学振, 等. 激素性股骨头坏死 mRNA 与非编码 RNA 差异表达谱及竞争性内源 RNA 调控网络分析[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(12):1230-1237.
- [25] 毕煦昆, 郭成龙, 赵建栋, 等. 骨髓间充质干细胞来源外泌体及其相关信号通路在激素性股骨头坏死中作用的研究进展[J]. 中国生物工程杂志, 2022, 42(10):70-79.
- [26] 孔令驰, 关俊杰, 康庆林. miRNA 在激素性股骨头坏死中的作用研究进展[J]. 国际骨科学杂志, 2019, 40(4):224-228.
- [27] 李博乐, 江长青, 刘振鹏, 等. 黄芩苷通过 Ebf3 基因调控骨髓间充质干细胞成骨分化[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(10):2456-2459.
- [28] 湛顺清, 梁伟, 张雪妹, 等. 骨碎补化学成分和药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(11):2737-2745.
- [29] 温家福, 韦标方. 激素性股骨头坏死骨髓间充质干细胞成骨分化的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(11):1207-1214.
- [30] Shang XB, Böker KO, Taheri S, et al. The interaction between microRNAs and the Wnt/ β -catenin signaling pathway in osteoarthritis[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(18):9887.
- [31] 尚征亚, 曹林忠, 张翼, 等. 中药单体调控成骨相关信号通路治疗激素性股骨头坏死的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(18):229-240.
- [32] 贝涛, 刘军廷, 黄秋霖, 等. 基于 Wnt/ β -catenin 信号通路治疗骨关节炎研究热点及应用前景[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(29):4724-4730.
- [33] 李嘉骏, 夏天, 刘佳敏, 等. 淫羊藿苷调控成骨信号相关通路治疗激素性股骨头缺血性坏死的分子机制[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(5):780-785.
- [34] 王俊骁. 基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路探讨骨痹通消方调控细胞自噬与激素性股骨头坏死发病机制的研究[D]. 合肥:安徽中医药大学, 2021.
- [35] Yu HC, Yue JA, Wang WG, et al. Icariin promotes angiogenesis in glucocorticoid-induced osteonecrosis of femoral heads: *in vitro* and *in vivo* studies[J]. Journal of Cellular

- and Molecular Medicine, 2019, 23(11): 7320-7330.
- [36] Jang BY, Guo SB, Bai R, et al. Methylprednisolone inhibits autophagy of vascular endothelial cells in rat femoral head via PI3K/akt/mTOR pathway[J]. Orthopaedic Surgery, 2022, 14(10): 2669-2681.
- [37] 曾晓会, 卓俊城, 杨帆, 等. 羟基红花黄色素 A 联合扁鹊对激素性股骨头坏死大鼠的作用研究[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(11): 1284-1290.
- [38] Lü WX, Yu MX, Kong P, et al. Total flavonoids of *Rhizoma drynariae* ameliorate steroid-induced avascular necrosis of the femoral head via the PI3K/AKT pathway[J]. Molecular Medicine Reports, 2021, 23(5): 345.
- [39] 刘孟初, 曹林忠, 蒋玮, 等. PI3K/AKT/mTOR 信号通路在糖皮质激素性股骨头坏死中的表达与作用[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2021, 14(1): 87-93.
- [40] Zhan JD, Yan ZJ, Zhao MY, et al. Allicin inhibits osteoblast apoptosis and steroid-induced necrosis of femoral head progression by activating the PI3K/AKT pathway[J]. Food & Function, 2020, 11(9): 7830-7841.
- [41] 张兴. 基于 AMPK 信号通路探究肺瘤平膏调控自噬影响肺癌进展的效应机制[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [42] 张翔, 吴泱, 董晓俊, 等. APN-AMPK 信号通路调节骨代谢作用于激素性股骨头坏死的机制研究[J]. 中国现代医生, 2020, 58(21): 35-39, 193.
- [43] 齐琳, 任忠陆. 中药治疗股骨头坏死的作用机制研究进展[J]. 中国药物经济学, 2022, 17(1): 121-124, 128.
- [44] Fan JB, Liu W, Zhu XH, et al. microRNA-25 targets PKC ζ and protects osteoblastic cells from dexamethasone via activating AMPK signaling[J]. Oncotarget, 2017, 8(2): 3226-3236.
- [45] Zhou ZB, Lin YW, Pan CH, et al. IL-15 deficiency alleviates steroid-induced osteonecrosis of the femoral head by impact osteoclasts via RANKL-RANK-OPG system[J]. Immunity & Ageing: I & A, 2020, 17: 19.
- [46] 田心保, 许建峰, 黄媛, 等. 内热针干预激素性股骨头缺血性坏死模型大鼠抑制破骨及促进新骨形成[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(17): 2642-2648.
- [47] 曾文燊, 黄达荣, 谢斯威, 等. 葛根异黄酮组成、结构及功效机制研究进展[J]. 食品科学, 2023, 44(1): 353-361.
- [48] Jing X, Du T, Yang X, et al. Desferoxamine protects against glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head via activating HIF-1 α expression[J]. Journal of Cellular Physiology, 2020, 235(12): 9864-9875.
- [49] 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.
- [50] 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.
- [51] 李向洲, 邢涛, 张应拴, 等. 中药治疗激素性股骨头坏死作用机制的研究进展[J]. 中医正骨, 2023, 35(2): 33-40, 45.
- [52] 胡亮, 王罕海, 王志烈, 等. 骨形态发生蛋白 2 联合突变型低氧诱导因子 1 α 修复激素性股骨头缺血性坏死[J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(28): 4440-4446.

(修回日期: 2023-07-06 编辑: 宋蓓)