

· 综述 ·

股骨头坏死巨噬细胞极化现象的研究进展[△]

马茂潇^{1,2}, 张雪², 刘又文², 岳辰^{2*}

[1. 湖南中医药大学, 湖南长沙 410218 2. 河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院), 河南洛阳 471000]

摘要: 股骨头坏死(osteonecrosis of femoral head, ONFH)是常见和难治性骨科疾病,其发病机制目前仍不完全明确。近年来,越来越多的证据已证实ONFH的发生、发展与巨噬细胞的异常极化现象有关。促炎型巨噬细胞(classically activated/inflammatory macrophages, M1)的过度激活以及向抗炎型巨噬细胞(alternatively activated/regenerative macrophages, M2)的极化失败,介导了坏死骨组织的慢性炎症,导致持续的骨组织破坏和再生修复障碍,最终诱发ONFH。在这一过程中,多条信号通路发挥着重要的调控作用。在本文中,作者综述了ONFH巨噬细胞极化现象的研究进展,重点阐述了巨噬细胞异常极化与ONFH的关系以及相关信号通路在其中的调控作用。

关键词: 股骨头坏死, 巨噬细胞极化, 炎症, 信号通路

中图分类号: R681.8 文献标志码: A 文章编号: 1005-8478(2022)23-2150-05

Research progress on macrophage polarization in osteonecrosis of the femoral head // MA Mao-xiao^{1,2}, ZHANG Xue², LIU You-wen², YUE Chen². 1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410218, China; 2. Department of Orthopedic, Luoyang Orthopedic Hospital of Henan Province. Orthopedic Hospital of Henan Province, Luoyang 471000, China

Abstract: Osteonecrosis of the femoral head (ONFH) is a common refractory orthopedic disease, and its pathogenesis is still not completely clear. In recent years, more and more evidences have linked the occurrence and development of ONFH with the abnormal polarization of macrophages. The persistent activation of classical activated / pro-inflammatory macrophages (M1) and the failure of polarization to anti-inflammatory macrophages (M2) mediate the chronic inflammation of necrotic bone tissue, leading to the continuous destruction of bone tissue and the obstacle of regeneration and repair, and finally induce bone necrosis. In this process, several signal pathways play important regulatory roles. In this review, we summarize available findings in the researches of macrophage polarization in ONFH, focusing on the relationship between abnormal polarization of macrophage and ONFH, as well as the regulatory roles of related signal pathways.

Key words: osteonecrosis of the femoral head, macrophage polarization, inflammation, signal pathways

股骨头坏死(osteonecrosis of the femoral head, ONFH)是一种常见、难治性骨科疾病^[1-3]。流行病学调查显示,我国约820万人罹患此病,且患病率不断增加^[4]。ONFH主要发生于青、中年人群,多数患者于发病1~5年内出现股骨头塌陷而不得不过早接受全髋关节置换术^[1],给家庭及社会带来沉重负担。明确ONFH发病机制,早期有效干预,从而延缓疾病进程是研究ONFH的重点和方向。至今为止,尽管针对ONFH的发病机制有着广泛的研究,但仍无定论^[1]。最新观点认为ONFH是一种慢性炎症持续的骨免疫失调状态,持续的慢性炎症介导了ONFH

的骨再生、修复障碍,而M1型巨噬细胞的过度激活以及向M2型巨噬细胞的极化失败是推动这一病理过程的重要因素^[5-7]。

1 炎症与巨噬细胞极化

炎症是固有免疫处理感染和组织损伤的主要方式,是机体自我修复的重要生物学过程^[8]。面对内、外源性损伤因子,机体产生急性炎症反应清除刺激和损伤,这一过程通常持续时间较短,具有免疫自限性,能自行消散,是一种自我保护机制^[8,9]。但若急

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2022.23.08

△基金项目:国家自然科学基金面上项目(编号:82074472);中国博士后科学基金项目(编号:2020M682298);河洛青年人才托举项目(编号:2022HLTJ15)

作者简介:马茂潇,在读硕士,研究方向:中医药防治股骨头坏死,(电话)13219486710,(电子信箱)mmx12go@outlook.com

*通信作者:岳辰,(电话)13526976381,(电子信箱)15856040194@163.com

性炎症消散失败,则会发展成慢性炎症,持续的免疫失调状态导致持续的组织破坏^[10-12]。巨噬细胞是人体重要的免疫细胞,对固有免疫反应及炎症具有重要的调控作用。巨噬细胞由单核细胞分化而来,其激活有赖于表面模式识别受体对微生物产生的病原相关分子模式(pathogen associated molecular patterns, PAMPs)和受损细胞、组织产生的损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)的识别。巨噬细胞能够吞噬病原体、死亡的细胞、失活的组织残片并加速后续修复过程^[13, 14]。

巨噬细胞具有高度可塑性,在不同因素作用下被活化,并出现表型及功能的巨大变化即为巨噬细胞的极化现象^[14-16]。巨噬细胞存在2个主要的极化亚群,即巨噬细胞M1亚群和M2亚群,或称为M1型和M2型^[14-16]。M1和M2在炎症反应过程中发挥完全不同的作用,对炎症反应的走向和结果产生重大影响^[14-17]。M1又称经典活化型巨噬细胞,具有很强的抗原提呈能力,参与正向免疫应答。M1促炎作用明显,在急性炎症期被激活并占据主导地位,通过分泌包括IL-1 β 、IL-12、IL-23、TNF- α 等在内的促炎因子和包括CCL2、MIP-1 α 在内的趋化因子,介导炎症性浸润,抵抗病原入侵,清理死亡细胞和受损的组织碎片,但同时也会造成机体损伤^[17, 18]。M2又称选择活化型巨噬细胞,在急性炎症反应结束后,M2主要由M1极化而来并占据主导地位,发挥明显的抗炎作用^[14-17]。M2不仅可以通过分泌包括IL-4、IL-10、IL-13在内的抗炎因子促使急性炎症消散,保护组织器官免于过度的炎症破坏,还可分泌包括TGF- β 、VEGF在内的各种生长因子,加速组织再生和修复^[14-17]。因此,M1过度激活及向M2极化失败,会导致慢性炎症持续的状态,介导持续的组织破坏和再生修复障碍;促进M2极化,对抑制慢性炎症持续、减轻组织破坏、加速组织再生和修复具有重要意义。

2 巨噬细胞极化与ONFH

骨损伤后局部炎症的正常激活、适时消散对骨组织的再生、修复起重要作用^[19, 20]。就ONFH而言,因股骨头局部血供特点,各种诱因(如创伤、酒精、激素)造成的微循环障碍容易引起股骨头区骨组织缺血,缺血、受损的骨组织产生DAMPs介导免疫细胞的急性炎症反应,清除受损骨组织^[21-23]。若急性炎症未能及时消散,则会进入慢性炎症恶性循环的骨免疫失调状态,造成持续的骨损伤和再生、修复异常,

进而诱发ONFH^[19-22, 24]。因此,ONFH与慢性炎症持续的骨免疫失调状态相关。而在这一过程中,免疫细胞介导的慢性炎症反应是推动ONFH疾病进程的重要因素。

现有证据表明,巨噬细胞的极化现象与骨形成和骨吸收的平衡密切相关,是影响骨重塑的重要因素。M1型巨噬细胞能通过多种机制参与骨代谢过程,其不仅能分泌包括IL-6、IL-12和TNF- α 在内的多种促炎细胞因子^[25],介导慢性炎症的持续,抑制骨形成^[25, 26];还具有分化为成熟破骨细胞的潜力,加速骨吸收^[27, 28]。研究表明通过抑制M1型巨噬细胞的极化,可减少相关炎症因子,有效缓解骨量丢失引起的骨质疏松^[29]。与之相反,M2型巨噬细胞具有抑制此过程的能力^[26, 30]。M2型巨噬细胞能够产生促再生细胞因子,如TGF- β 、VEGF和IFG-1,刺激成骨细胞的前体细胞(如间充质干细胞)的分化和激活,加速骨形成^[25]。

M1型巨噬细胞的异常激活及向M2型巨噬细胞的极化失败是导致ONFH慢性炎症持续的重要病理机制之一^[31]。Adapala等^[22]研究发现,在猪的ONFH模型中,骨坏死区表现出以M1型巨噬细胞为主的慢性炎症性浸润表现,同时发现大量由巨噬细胞分泌的促炎症因子(如IL-1 β 、TNF- α)的存在;Adapala等进一步的体外研究还发现,坏死骨组织能够通过激活Toll样受体4(TLR4),促进正常培养的巨噬细胞的增殖、迁移并向M1极化,从而产生大量的促炎因子IL-1 β 及TNF- α ,而正常骨组织却无上述作用效果。Wu等^[6]针对小鼠ONFH的模型也发现类似现象,证实小鼠激素性ONFH早期模型中存在大量的M1型巨噬细胞的浸润。此外,Tian等^[32]研究发现在大鼠ONFH骨坏死区存在大量M1型巨噬细胞和少量M2型巨噬细胞,并认为骨坏死区M1型巨噬细胞的异常激活和浸润是诱发ONFH的重要病理机制。以上结果表明,ONFH的发生、发展与M1异常激活及向M2极化失败介导的慢性炎症持续状态有关。

对巨噬细胞极化的调控已被证实可以有效干预ONFH的发病进程。Jiang等^[33]通过小鼠模型,发现中药提取物黄芪苷可以有效减少M1型巨噬细胞的数量,促进M1向M2型极化,同时降低促炎细胞因子TNF- α 和IL-1 β 的水平,缓解坏死骨组织中的炎症反应,抑制骨细胞凋亡,明显延缓ONFH的发病进程并改善其症状。Jin等^[34]研究发现,另一味中药提取物姜黄素通过JAK1/2-STAT1信号通路而有效抑制

巨噬细胞向 M1 极化, 减少股骨头坏死组织中 M1 型巨噬细胞的浸润, 从而有效抑制其炎症反应并减少骨细胞凋亡, 最终干预小鼠 ONFH 的发生、发展。Tian 等^[32]通过构建大鼠 ONFH 模型, 发现通过调控巨噬细胞向 M2 极化, 减少坏死区的 M1 型巨噬细胞的浸润, 可有效降低股骨头坏死区骨组织中 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平, 从而减少骨细胞凋亡, 缓解大鼠 ONFH 发病进程。因此, 对巨噬细胞极化的调控, 可能是抑制 ONFH 炎症反应, 从而干预 ONFH 的新的治疗靶点和方向。

3 ONFH 巨噬细胞极化相关信号通路

现有研究表明, TLR4/NF- κ B 信号通路和 JAK/STAT 信号通路可能与 ONFH 发生、发展过程中的巨噬细胞极化的调控相关。

TLR4/NF- κ B 是调控炎症反应的经典途径, 根据 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 和激活途径的不同分为多条信号通路, 而 TLR4/NF- κ B 是其中最为经典的信号通路之一^[35-38]。TLRs 是一种重要的炎症识别受体, 通过识别 PAMPs 或 DAMPs 启动炎症, 在 TLRs 中, TLR4 的作用最为明显^[39]。TLR4 的激活可抑制成骨细胞分化, 从而导致骨丢失^[40]。有研究表明 TLR4 信号参与调控了 ONFH 病程中的巨噬细胞极化, 坏死骨组织可通过激活 TLR4 信号促进 M1 型巨噬细胞, 产生相关促炎因子, 最终导致 ONFH 慢性炎症持续的病理过程^[22]。核因子 κ B (nuclear factor kappaB, NF- κ B) 作为主要的炎症调节因子之一, 是 TLRs 重要的下游调控信号。当激活 TLR4 信号之后, NF- κ B 转移到细胞核, 随后释放炎症细胞因子 TNF- α 、IL-4、TGF- β 等, 从而调节炎症反应^[41, 42]。在急性炎症期, TLR4/NF- κ B 信号通路的激活介导了 M1 型巨噬细胞极化; 在炎症后期, 该通路的抑制/关闭则抑制了相关炎症基因表达水平, 促进巨噬细胞向 M2 型极化^[42]。同样有研究表明, 抑制 NF- κ B 会促进 M2 型巨噬细胞极化, 而激活 NF- κ B 可以使 M2 型巨噬细胞极化为 M1 型巨噬细胞^[43]。通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路, 可促进骨形成, 调节炎症反应, 从而干预 ONFH 的发生、发展^[44]。

JAK/STAT 信号通路是另一经典的炎症调控信号通路, 调控了多种炎症因子的表达, 在激活固有免疫系统、协调适应性免疫、抑制慢性炎症方面均起着至关重要的作用^[45]。JAK 家族酪氨酸激酶 (Janus activated kinase, JAK) 作为一种非跨膜酪氨酸激酶, 现

有研究认为 JAK 所有成员在骨骼发育等生理过程中发挥重要作用^[45, 46]。信号转导和转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription pathway, STAT) STAT 家族作为 JAK 的下游靶点, 与 JAK 类似 STAT 蛋白位于骨组织中^[45]。有研究证明, 可通过抑制 JAK/STAT 信号通路抑制 M1 型巨噬细胞的极化, 缓解炎症介导的骨细胞凋亡, 最终延缓 ONFH 的发病进程^[34]。此外, 另有研究表明中药提取物黄芩素可以通过抑制 JAK/STAT 通路, 调节巨噬细胞向 M2 极化, 从而干预另一重要的缺血性疾病——心肌缺血再灌注损伤^[47]。

综上所述, 巨噬细胞极化失败介导了坏死骨组织的慢性炎症, 导致持续性的骨组织破坏和再生修复障碍, 最终诱发骨坏死。巨噬细胞作为固有免疫细胞, 其 M1 或 M2 亚群通过所分泌的促炎或抑炎因子产生完全不同的作用, 是影响 ONFH 发病进程的重要因素, 也是未来研究 ONFH 病理机制及治疗的重要方向。通过对巨噬细胞极化的调控, 促进骨组织修复, 从而干预骨坏死的发生、发展已然成为潜在的治疗 ONFH 的新靶点。然而, 目前的研究更多聚焦于动物或体外实验, 牵涉人体骨坏死相关标本检测及临床研究仍较少, 对这一病理过程的分子机制的深入研究也较为缺乏。针对这些问题, 需要更多的研究进行探讨, 以完善 ONFH 的巨噬细胞极化的理论体系, 并使针对巨噬细胞极化的调控真正成为治疗 ONFH 的新手段。

参考文献

- [1] Cohen-Rosenblum A, Cui Q. Osteonecrosis of the femoral head [J]. *Orthop Clin North Am*, 2019, 50 (2): 139-149.
- [2] Boontanapibul K, Steere JT, Amanatullah DF, et al. Diagnosis of osteonecrosis of the femoral head: too little, too late, and independent of etiology [J]. *J Arthroplasty*, 2020, 35 (9): 2342-2349.
- [3] 舒鹏, 程耀锋, 毛瑞琪, 等. 内分泌应用于早期股骨头坏死防治的研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2019, 27 (20): 1891-1895.
- [4] Microsurgery Department of the Orthopedics Branch of the Chinese Medical Doctor Association; Group from the Osteonecrosis and Bone Defect Branch of the Chinese Association of Reparative and Reconstructive Surgery. Chinese guideline for the diagnosis and treatment of osteonecrosis of the femoral head in adults [J]. *Orthop Surg*, 2017, 9 (1): 3-12.
- [5] Jin T, Zhang Y, Sun Y, et al. IL-4 gene polymorphisms and their relation to steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in chinese population [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7(3): e563.
- [6] Wu X, Xu W, Feng X, et al. TNF- α mediated inflammatory macro-

- phage polarization contributes to the pathogenesis of steroid-induced osteonecrosis in mice [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2015, 28 (3) : 351-361.
- [7] Wu X, Feng X, He Y, et al. IL-4 administration exerts preventive effects via suppression of underlying inflammation and TNF- α -induced apoptosis in steroid-induced osteonecrosis [J]. *Osteoporosis Int*, 2016, 27 (5) : 1827-1837.
- [8] Feehan KT, Gilroy DW. Is resolution the end of inflammation[J]. *Trends Mol Med*, 2019, 25 (3) : 198-214.
- [9] Ozben T, Ozben S. Neuro-inflammation and anti-inflammatory treatment options for Alzheimer's disease [J]. *Clin Biochem*, 2019, 72 (1) : 87-89.
- [10] Valatsou A, Briasoulis A, Vogiatzi G, et al. Beneficial effects of sildenafil on tissue perfusion and inflammation in a murine model of limb ischemia and atherosclerosis [J]. *Curr Vascular Pharmacol*, 2017, 15 (3) : 282-287.
- [11] Anzai T. Inflammatory mechanisms of cardiovascular remodeling [J]. *Circulation J*, 2018, 82 (3) : 629-635.
- [12] Quadri SS, Culver S, Siragy HM. Prorenin receptor mediates inflammation in renal ischemia [J]. *Clin Exper Pharmacol Physiol*, 2018, 45 (2) : 133-139.
- [13] Chu C, Liu L, Rung S, et al. Modulation of foreign body reaction and macrophage phenotypes concerning microenvironment [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2020, 108 (1) : 127-135.
- [14] Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233 (9) : 6425-6440.
- [15] Curi R, De Siqueira Mendes R, De Campos Crispin LA, et al. A past and present overview of macrophage metabolism and functional outcomes [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131 (12) : 1329-1342.
- [16] Essandoh K, Li Y, Huo J, et al. Mirna-mediated macrophage polarization and its potential role in the regulation of inflammatory response [J]. *Shock*, 2016, 46 (2) : 122-131.
- [17] Yunna C, Mengru H, Lei W, et al. Macrophage M1/M2 polarization [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 877 : 173090.
- [18] Bohlson SS, O'connor SD, Hulsebus HJ, et al. Complement, C1q, and C1q-related molecules regulate macrophage polarization [J]. *Front Immunol*, 2014, 5 : 402.
- [19] Dar HY, Azam Z, Anupam R, et al. Osteoimmunology: the nexus between bone and immune system [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2018, 23 (3) : 464-492.
- [20] Ono T, Takayanagi H. Osteoimmunology in bone fracture healing [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2017, 15 (4) : 367-375.
- [21] Guerado E, Caso E. The physiopathology of avascular necrosis of the femoral head: an update [J]. *Injury*, 2016, 47 (Suppl 6) : S16-S26.
- [22] Adapala NS, Yamaguchi R, Phipps M, et al. Necrotic bone stimulates proinflammatory responses in macrophages through the activation of toll-like receptor 4 [J]. *Am J Pathol*, 2016, 186 (11) : 2987-2999.
- [23] Walsh MC, Takegahara N, Kim H, et al. Updating osteoimmunology: regulation of bone cells by innate and adaptive immunity [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2018, 14 (3) : 146-156.
- [24] Zhao L, Kaye AD, Kaye AJ, et al. Stem cell therapy for osteonecrosis of the femoral head: current trends and comprehensive review [J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2018, 22 (6) : 41.
- [25] Gong L, Zhao Y, Zhang Y, et al. The macrophage polarization regulates msc osteoblast differentiation in vitro [J]. *Ann Clin Laboratory Sci*, 2016, 46 (1) : 65-71.
- [26] Muñoz J, Akhavan NS, Mullins AP, et al. Macrophage polarization and osteoporosis: a review [J]. *Nutrients*, 2020, 12 (10) : 2999.
- [27] Gu Q, Yang H, Shi Q. Macrophages and bone inflammation [J]. *J Orthop Transl*, 2017, 10 (1) : 86-93.
- [28] Loi F, Córdova LA, Pajarinen J, et al. Inflammation, fracture and bone repair [J]. *Bone*, 2016, 86 (1) : 119-130.
- [29] Wang X, Ji Q, Hu W, et al. Isobavachalcone prevents osteoporosis by suppressing activation of Erk and NF- κ B pathways and M1 polarization of macrophages [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 94 : 107370.
- [30] Horwood NJ. Macrophage polarization and bone formation: a review [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016, 51 (1) : 79-86.
- [31] Ma M, Tan Z, Li W, et al. Osteoimmunology and osteonecrosis of the femoral head [J]. *Bone Joint Res*, 2022, 11 (1) : 26-28.
- [32] Tian G, Liu C, Gong Q, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve the necrosis and osteocyte apoptosis in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head model through reducing the macrophage polarization [J]. *Int J Stem Cells*, 2022, 15 (2) : 195-202.
- [33] Jiang C, Zhou Z, Lin Y, et al. Astragaloside iv ameliorates steroid-induced osteonecrosis of the femoral head by repolarizing the phenotype of pro-inflammatory macrophages [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 93 : 107345.
- [34] Jin S, Meng C, He Y, et al. Curcumin prevents osteocyte apoptosis by inhibiting M1-type macrophage polarization in mice model of glucocorticoid-associated osteonecrosis of the femoral head [J]. *J Orthop Res*, 2020, 38 (9) : 2020-2030.
- [35] 王业杨, 李贵涛, 王明森, 等. 槲皮素抑制 TLR4/NF- κ B 通路介导的炎症反应减轻脊髓损伤 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2020, 28 (14) : 1311-1316.
- [36] Roozbehkia M, Mahmoudi M, Aletaha S, et al. The potent suppressive effect of β -d-mannuronic acid (m2000) on molecular expression of the TLR/NF- κ B signaling pathway in ankylosing spondylitis patients [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 52 (2) : 191-196.
- [37] Lawrence T. The nuclear factor NF- κ B pathway in inflammation [J]. *Cold Spring Harbor Perspect Biol*, 2009, 1 (6) : a001651.
- [38] Wei X, Zhao T, Ai K, et al. Role of scavenger receptor from octopus ocellatus as a co-receptor of toll-like receptor in initiation of TLR-NF- κ B signaling during anti-bacterial response [J]. *Develop Compar Immunol*, 2018, 84 (1) : 14-27.
- [39] Li H, Yoon JH, Won HJ, et al. Isotrifoliol inhibits pro-inflammatory mediators by suppression of TLR/NF- κ B and TLR/MAPK signaling in lps-induced raw264.7 cells [J]. *Int Immunopharmacol*,

- 2017, 45 (1): 110-119.
- [40] Hennessy EJ, Parker AE, O'neill LA. Targeting toll-like receptors: emerging therapeutics [J]. Nat Rev Drug Discovery, 2010, 9 (4): 293-307.
- [41] Azam S, Jakaria M, Kim IS, et al. Regulation of toll-like receptor (TLR) signaling pathway by polyphenols in the treatment of age-linked neurodegenerative diseases: focus on TLR4 signaling [J]. Front Immunol, 2019, 10: 1000.
- [42] Porta C, Rimoldi M, Raes G, et al. Tolerance and M2 (alternative) macrophage polarization are related processes orchestrated by p50 nuclear factor kappaB [J]. Proceed National Acad Sci USA, 2009, 106 (35): 14978-14983.
- [43] Hagemann T, Biswas SK, Lawrence T, et al. Regulation of macrophage function in tumors: the multifaceted role of NF-kappaB [J]. Blood, 2009, 113 (14): 3139-3146.
- [44] Zhu D, Yu H, Liu P, et al. Calycosin modulates inflammation via suppressing TLR4/NF-kappaB pathway and promotes bone formation to ameliorate glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head in rat [J/OL]. Phytother Res, 2021. Online ahead of print. doi: 10.1002/ptr.7028.
- [45] Xin P, Xu X, Deng C, et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 80: 106210.
- [46] Damerau A, Gaber T, Ohrndorf S, et al. JAK/STAT activation: a general mechanism for bone development, homeostasis, and regeneration [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (23): 9004.
- [47] Xu M, Li X, Song L. Baicalin regulates macrophages polarization and alleviates myocardial ischaemia/reperfusion injury via inhibiting JAK/STAT pathway [J]. Pharmaceutical Biol, 2020, 58 (1): 655-663.
- (收稿:2021-11-01 修回:2022-06-27)
(同行评议专家:王德利 金江婷)
(本文编辑:宁桦)

读者·作者·编者

本刊关于投稿时附加相关文件的通知

为了保证学术期刊的严肃性和科学性,维护学术诚信,杜绝学术不端,落实合理医疗及相关医疗规章制度;同时,也为了提高本刊来稿审评效率,缩短审稿周期,使优质稿件尽快发表。自即日起,凡向本刊投稿者,除上传稿件、图片文件外,所有来稿必须在本刊投稿系统中上传以下2个基本附加文件:

(1) 单位介绍信:证明稿件内容是真实的,为本单位人员撰写,作者署名无争议,无一稿两投,单位介绍信需加盖单位公章。

(2) 学术诚信承诺书:由第一作者或通讯作者撰写,承诺稿件内容为自己的工作,并由本人撰写,不存在由第三方代写、代投行为;无剽窃、抄袭他人学术成果;无伪造、篡改实验数据;无编造数据资料等其他学术不端行为,无不当署名等情况;承诺研究数据及结果真实、可靠,为作者原创。

此外,以下情况还需补充以下相关文件。

(1) 导师推荐信:研究生工作期间撰写的稿件必需附导师推荐信,并由导师任通讯作者。简要介绍学生和稿件撰写情况,以及推荐理由。推荐人亲笔签名,并注明单位、职称、联系方式。

(2) 上级医师推荐信:医师、主治医师撰写涉及上一级资质的手术或其他诊疗内容,必须附上上级医生推荐信,并由上级医生任通讯作者。推荐信说明资料的真实性和推荐理由。推荐人亲笔签名,并注明单位、职称、联系方式。

(3) 基金证明:凡文稿内容有基金资助的,包括国际、国家、省、市、县,以及系统、企业、本单位的各类科研基金,除在文稿首页下脚注明基金项目名称和编号外,请务必上传能够证明基金的批准证书或文件复印件。

(4) 同行专家推荐信:如文稿附加2名同行专家推荐信,可显著加快稿件处理进程。专家需具备副高以上职称,推荐信对文稿内容的科学性、创新性、实用性、可读性做出评价。推荐人亲笔签名,并注明单位、职称、联系方式。

以上文件的参考样式请前往本刊远程投稿系统(<http://jxwk.ijournal.cn>) 首页下载专区下载。需制成JPG或PDF文件,上传至本刊投稿系统,或将原件快递至本刊编辑部。必备文件齐全后,本刊方对稿件进行处理。

中国矫形外科杂志编辑部
2021年5月11日