

· 综述 ·

骨免疫对激素性股骨头坏死作用的研究进展[△]姜旭¹, 何哲希¹, 刘露¹, 俞松^{2*}

(1. 贵州中医药大学骨伤学院, 贵州贵阳 550002; 2. 遵义医药高等专科学校, 贵州遵义 563006)

摘要: 随着糖皮质激素的广泛使用, 激素性股骨头坏死 (steroid-induced osteonecrosis of femoral head, SONFH) 的发病率逐年升高, 患者群体也更趋向于年轻化。目前, SONFH 的发病机制仍未明确, 以往的研究认为 SONFH 与股骨头凝血功能障碍、脂肪代谢紊乱、骨内压增高、氧化应激、细胞凋亡、细胞自噬、遗传因素及非编码 RNA 异常等机制有关。最新的研究发现, 骨免疫因子介导的慢性炎症可能在 SONFH 的发病机制中扮演重要的角色, 慢性炎症刺激会促进 SONFH 的发生与发展。本文主要围绕骨免疫相关的免疫细胞、炎症因子及信号通路在 SONFH 发病中的相关机制进行综述, 探究骨免疫因子与 SONFH 发生发展的内在联系, 为防治 SONFH 提供新的思路。

关键词: 激素性股骨头坏死, 骨免疫, 免疫细胞, 炎症因子, 信号通路

中图分类号: R681.8 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2025) 06-0523-06

Research progress of the role of bone immunity in steroid-induced osteonecrosis of femoral head // JIANG Xu¹, HE Zhe-xi¹, LIU Lu¹, YU Song². 1. School of Orthopaedics, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang, Guizhou 550002, China; 2. Zunyi Medical and Pharmaceutical College, Zunyi, Guizhou 563006, China

Abstract: With the widespread use of glucocorticoids, the incidence of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head (SONFH) is increasing year by year, and the patient population tends to be younger. Currently, the pathogenesis of SONFH remains unclear. Previous studies have suggested that SONFH is associated with femoral head coagulation dysfunction, lipid metabolism disorders, increased intraosseous pressure, oxidative stress, apoptosis, autophagy, genetic factors and non-coding RNA abnormalities. Recent studies have found that bone immunity may play an important role in the pathogenesis of SONFH, and chronic inflammatory stimulation caused by immune dysregulation promotes the occurrence and development of SONFH. In this paper, we review the mechanisms of immune cells, inflammatory factors and signaling pathways related to bone immunity in the pathogenesis of SONFH, and explore the intrinsic links between bone immunity and the development of SONFH, so as to provide new ideas for the prevention and treatment of SONFH.

Key words: steroid-induced osteonecrosis of femoral head, bone immunity, immune cells, inflammatory factors, signaling pathways

骨免疫学是研究骨骼系统和免疫系统之间相互关系的一门交叉学科, 其研究范围包括骨骼系统和免疫系统交叉的各个方面, 如细胞类型、信号通路、细胞因子等。免疫系统通过调控成骨细胞、破骨细胞和间充质干细胞的生命活动影响骨代谢, 对维持骨骼系统的稳定性具有重要意义。免疫系统失衡可能引起慢性炎症刺激, 进一步诱导破骨细胞分化, 刺激骨吸收, 最终造成骨坏死^[1]。虽然糖皮质激素诱发骨免疫失衡的这一过程仍未被完全阐明, 但不少研究已经明确骨免疫因子介导的慢性炎症刺激是诱发激素性股骨头坏死 (steroid-induced osteonecrosis of the femoral head, SONFH) 的重要因素。本文将于骨免疫层面对相关

免疫细胞、炎症因子、信号通路在 SONFH 的研究进展进行综述, 以进一步提高临床对骨免疫与 SONFH 发生、发展相关性的认识。

1 免疫细胞与 SONFH

作为骨免疫的重要组成部分, 免疫细胞在免疫系统与骨骼系统之间的串扰中发挥桥梁作用。免疫细胞介导骨坏死的机制已被广泛研究, 免疫细胞以分泌促炎因子或细胞浸润的方式引起慢性炎症, 抑制成骨分化、促进破骨分化与细胞凋亡等过程, 最终诱发骨坏死。

DOI:10.20184/j.cnki.Issn1005-8478.110013

△基金项目: 贵州省高层次创新型人才项目[编号:黔科合平台人才(2020)6015-2]; 贵州省科技计划项目[编号:黔科合支撑(2021)一般 076]

作者简介: 姜旭, 硕士在读, 研究方向: 小儿骨科, (电子信箱)2433013518@qq.com

*** 通信作者:** 俞松, (电子信箱)yusongabc@126.com

1.1 巨噬细胞

巨噬细胞广泛参与机体的生理病理过程,调节人体免疫功能和炎症反应,在骨免疫和骨稳态中发挥重要作用。受微环境的影响,巨噬细胞能极化成M1型巨噬细胞和M2型巨噬细胞。M1型巨噬细胞能发挥促炎效应,分泌大量炎症因子;M2型巨噬细胞则能发挥抗炎效应,促进组织修复。巨噬细胞的异常极化过程会引起慢性炎症刺激,并刺激骨吸收,抑制骨形成^[2]。SONFH的疾病进展与巨噬细胞的异常极化过程有关。Cheng等^[3]发现,SONFH患者股骨头组织中的M1型巨噬细胞较股骨颈骨折有更多的浸润,这些细胞主要分布于血管周围区域。Tan等^[4]发现M1型巨噬细胞在缺血区富集,M2型巨噬细胞则在血管周围积累,M1/M2的比值与SONFH的疾病分期有关。Jiang等^[5]的研究表明,黄芪甲苷IV通过将巨噬细胞从M1表型转化为M2表型,促进骨细胞存活,缓解SONFH。巨噬细胞在维持SONFH患者股骨头慢性炎症微环境方面发挥了重要作用,调控巨噬细胞极化过程,对防治SONFH进展具有极为重要的意义。

1.2 T淋巴细胞

T淋巴细胞来自于骨髓,与骨细胞同出一源,在骨免疫中发挥调控骨骼系统的功能。T淋巴细胞具有表达RANKL的功能,能通过RANKL/RANK/OPG信号轴促进破骨细胞分化。此外,T淋巴细胞还能分泌多种促炎细胞因子,通过诱导炎症刺激促进骨质流失,T淋巴细胞介导的骨吸收在骨病中得到广泛研究^[6]。有研究指出,SONFH的发生可能与糖皮质激素抑制调节性T淋巴细胞调控的成骨及骨修复过程有关^[7]。Chen等^[8]的研究发现,SONFH患者外周血CD4⁺T淋巴细胞计数显著高于正常人,FoxP3⁺T淋巴细胞的减少、RANKL⁺T淋巴细胞的增加可能促进大鼠SONFH的发生。也有研究表明,糖皮质激素不仅会诱导SONFH,还会引起SONFH大鼠胸腺增生,T淋巴细胞转化率增加^[9]。T淋巴细胞介导的骨免疫机制在SONFH发病中扮演重要角色,但需要进一步明确不同T淋巴细胞亚群与SONFH发病之间的联系。

1.3 B淋巴细胞

B淋巴细胞不仅在先天性免疫中备受关注,在骨免疫中也发挥重要作用。B淋巴细胞能促进骨重塑,也能促进骨吸收,B淋巴细胞的功能受到外界环境的影响:B淋巴细胞分泌的抗炎因子和成骨因子有利于维持骨骼系统的稳定;炎症条件下B淋巴细胞则发挥骨吸收效应,通过分泌破骨因子促进破骨细胞分

化,促进骨质流失^[10,11]。研究发现,SONFH的发生与B淋巴细胞失衡有一定的关联。有研究表明,SONFH患者血液中的B1细胞计数明显高于正常人^[12]。也有研究发现,SONFH患者CD27⁺CD19⁺记忆B淋巴细胞比例显著低于正常人,而CD27⁻CD19⁺非记忆B淋巴细胞的比例显著高于正常人,股骨头塌陷程度与CD86⁺CD19⁺B淋巴细胞百分比呈正相关^[13]。Zhao等^[14]发现,记忆B淋巴细胞浸润的减少可能与SONFH的发生和发展有关。B淋巴细胞可能在SONFH的发生和发展中发挥着重要作用,但相关机制仍有待阐明。

2 炎症因子与SONFH

促炎因子和抗炎因子是影响破骨细胞分化的关键因素,二者的失调将导致病理性骨病。在SONFH中,促炎因子不仅在股骨头组织中显著表达,在血液循环中也存在普遍的上调。促炎因子介导的慢性炎症会促进破骨细胞分化与细胞凋亡,破坏骨稳态,在SONFH的发生发展中发挥重要作用^[15]。应用抗炎药物调控炎症反应能有效促进骨修复,改善股骨头微观结构^[16-18]。

2.1 白细胞介素

白细胞介素-1(interleukin 1, IL-1)是经典的促炎因子,也是一种破骨因子,在炎症性骨病中得到广泛研究。IL-1在无RANKL的情况下也具有单独诱导RAW264.7细胞向破骨细胞分化的能力^[19],IL-1具有促进骨吸收的功能。IL-1在SONFH患者与动物模型组织中高表达,是引起SONFH慢性炎症刺激的主要因子,可能通过促进细胞凋亡、抑制成骨、激活破骨细胞等过程诱导骨吸收,加速骨坏死的进程^[4,10,20]。IL-1 β 基因多态性可能影响患SONFH的风险,rs2853550 AG基因型的人群患SONFH的风险增加,rs1143630 GG-GT基因型的人群患SONFH的发病风险降低^[21]。

白细胞介素-6(interleukin 6, IL-6)在炎症组织中高表达,同样具有骨吸收的功能。IL-6与绝经后骨质疏松症的发生密切相关,其相关机制可能与IL-6激活JAK2/STAT3信号通路增强的骨吸收过程有关^[22]。大量研究表明,IL-6与SONFH发病密切相关。有研究表明,高脂肪饮食通过增加IL-6的表达加剧了SONFH小鼠的骨破坏,敲除IL-6,显著抑制了该条件下诱导的骨坏死,延缓疾病进展^[23]。此外,IL-6在SONFH患者和SONFH动物模型的血

液、关节液和股骨头组织中均有异常的表达，并且在血液中的异常改变显著高于其他促炎因子^[4]。这提示IL-6可能是介导SONFH慢性炎症的主要促炎因子，IL-6诱发的慢性炎症可能并不仅仅局限于股骨头局部，而是遍及全身。IL-6与SONFH发病高度相关，相关的机制仍有待进一步研究。

此外，也有一些白细胞介素与SONFH发病相关联。有研究显示，白细胞介素-15 (interleukin 15, IL-15) 在SONFH小鼠的股骨头和血清中有显著表达，敲除IL-15能减轻糖皮质激素诱导的SONFH，其机制可能与促进血管重塑、降低炎症因子水平及下调破骨细胞分化等过程有关^[24]。李峰等^[25]发现，白细胞介素-33 (interleukin 33, IL-33) 在股骨头坏死患者血清中高表达，IL-33与血清骨钙素和股骨头骨密度成正相关。也有研究发现，白细胞介素-34 (interleukin 34, IL-34) 的表达与SONFH发病相关，敲除IL-34能显著改善SONFH，这可能与减少炎症因子的释放、增强成骨细胞的活性等过程有关^[26]。种种研究表明，具有促炎效应的白细胞介素在不同程度上介导了SONFH的发生，调控相关因子能减轻炎症损伤，促进骨修复，对防治SONFH具有积极的意义。

2.2 TNF- α

肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 是骨免疫学中最重要细胞因子之一，TNF- α 能诱导骨质流失和关节破坏，在各种骨骼疾病中得到了广泛的研究。TNF- α 能与RANKL协同，促进破骨细胞前体细胞向成熟破骨细胞分化^[27]。有研究发现，TNF- α 的转基因小鼠骨量显著减少，骨小梁数量和骨小梁厚度明显降低^[28]。TNF- α 的激活有助于SONFH的发生，TNF- α 在SONFH患者和动物模型体内广泛表达。TNF- α 在股骨头坏死患者股骨头组织中表达显著升高，骨坏死可能与TNF- α 介导的p38 MAPK/NF- κ B途径诱导的成骨细胞凋亡和自噬有关^[29]。也有研究表明，TNF- α 在SONFH小鼠的表达呈早期升高，后期下降的趋势；抑制TNF- α 的表达有利于改善SONFH^[30]。阻断TNF- α 可减少骨质流失，缓解关节破坏，调控TNF- α 介导的炎症反应，可能对改善SONFH有积极的意义。

2.3 TGF- β 1

转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 是转化生长因子 β 超家族的成员之一，具有调控细胞生长、增殖、分化和凋亡的多种功能。TGF- β 1能激活Smad蛋白信号，并参与TGF- β 信息

转导途径，调节成骨细胞增殖分化，在骨修复中发挥重要作用。TGF- β 1在SONFH患者或动物模型中的表达明显降低，并且与骨坏死严重程度相关^[31]。朱磊等^[32]也发现，TGF- β 1在SONFH大鼠血清和股骨头组织中表达降低，阿托伐他汀能有效促进TGF- β 1的表达，促进骨修复，延缓SONFH进展。此外，TGF- β 1作为一种强大的免疫反应调节剂和抗炎因子，能显著抑制巨噬细胞、T淋巴细胞和B淋巴细胞的活化及下调，研究TGF- β 1抗炎相关的机制对于防治SONFH也有重要意义。

3 免疫信号通路与SONFH

信号通路在免疫系统与骨骼系统的耦连中发挥着关键的作用，这个过程主要涉及到Toll样受体4 (toll-like receptors 4, TLR4) 和核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路。糖皮质激素会促进TLR4的表达，但抑制NF- κ B的表达^[33]。大量研究表明，TLR4与NF- κ B信号通路在SONFH中呈现激活的状态，抑制这些信号转导对于改善SONFH有积极的意义。

3.1 TLR4 信号通路

Toll样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 是一类跨膜受体，也是免疫应答和炎症反应中的重要介质。有研究指出，TLRs介导的轻度炎症可促进间充质干细胞的成骨分化，严重炎症则会损害间充质干细胞的骨形成^[34]。有研究表明，TLR7和TLR9的配体与甲泼尼龙联合给药更易导致SONFH，引起免疫系统失调并诱发相关的炎症^[35]，TLRs的信号传导有助于SONFH的发生与发展。近年来，多项研究表明，SONFH的发生与TLR4信号通路激活有关。激活的TLR4信号通路能促进破骨细胞分化，并抑制成骨细胞分化，这可能是诱发SONFH的机制。此外，也有研究表明，TLR4信号通路介导的炎症反应加速了股骨头的坏死，抑制TLR4信号通路有助于减轻炎症反应，修复坏死的股骨头^[36, 37]。TLR4信号通路也在SONFH的疾病进展中发挥重要作用。

3.2 NF- κ B 信号通路

NF- κ B是一种调节免疫和炎症的转录因子，广泛参与自身免疫性骨病和慢性炎症性骨病的发生。经典途径与非经典途径的NF- κ B信号转导均能促进破骨细胞分化，对骨代谢和骨修复是极为不利的^[38]。NF- κ B信号通路的激活能诱导炎症因子的大量释放，NF- κ B信号通路在维持炎症微环境方面发挥重

要作用。Liu 等^[39]的研究表明, IKKe 能与 NIK 相互作用, 通过非经典途径的 NF- κ B 通路抑制破骨细胞生成, 敲除 IKKe 促进了小鼠的 SONFH 的发生, 并促进了 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症因子的表达。Wang 等^[40]的研究表明, 鱼腥草能减少 SONFH 小鼠股骨头组织细胞凋亡, 减轻全身炎症反应, 改善骨微观结构, 其相关机制可能与鱼腥草抑制 NF- κ B 信号通路激活有关。NF- κ B 信号通路通过调控下游炎症因子的释放介导 SONFH, NF- κ B 信号通路的激活对 SONFH 的进展具有显著的影响。

4 展望

综上所述, SONFH 中存在骨免疫相关机制, SONFH 与骨免疫因子介导的炎症反应密切相关。SONFH 并不仅仅是股骨头处的局部病变, 还涉及到免疫系统, 是多种骨免疫因子相互串扰、共同作用的结果。但共通的是, 骨免疫因子介导的慢性炎症对 SONFH 患者的骨代谢和骨稳态产生消极的影响, 通过抑制成骨分化、促进破骨细胞分化和细胞凋亡等过程诱导骨坏死, 加快 SONFH 的疾病进展。部分抗炎药物能促进骨形成和血管增生, 有效改善骨代谢, 具有抑制骨坏死的功能, 在延缓 SONFH 疾病进展方面表现出巨大的潜力。

利益冲突声明 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 姜旭: 课题设计、实施和论文写作; 何哲希: 课题实施和论文写作; 刘露: 课题实施和论文写作; 俞松: 论文审阅、研究经费获取和支持性贡献

参考文献

- [1] 郭曹培, 程飘涛, 杨成兵, 等. 骨免疫与骨代谢 [J]. 中国组织工程研究, 2024, 28 (14): 2261–2266. DOI: 10.12307/2024.289. Guo CP, Cheng PT, Yang CB, et al. Bone immunity and bone metabolism [J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2024, 28 (14): 2261–2266. DOI: 10.12307/2024.289.
- [2] 马茂潇, 张雪, 刘又文, 等. 股骨头坏死巨噬细胞极化现象的研究进展 [J]. 中国矫形外科杂志, 2022, 30 (23): 2150–2154. DOI: 10.3977/j.issn.1005–8478.2022.23.08. Ma MX, Zhang X, Liu YW, et al. Research progress on macrophage polarization in osteonecrosis of the femoral head [J]. Orthopedic Journal of China, 2022, 30 (23): 2150–2154. DOI: 10.3977/j.issn.1005–8478.2022.23.08.
- [3] Cheng Y, Chen H, Duan P, et al. Early depletion of m1 macrophages retards the progression of glucocorticoid-associated osteonecrosis of the femoral head [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 122: 110639. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110639.
- [4] Tan Z, Wang Y, Chen Y, et al. The dynamic feature of macrophage m1/m2 Imbalance facilitates the progression of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head [J]. Front Bioeng Biotechnol, 2022, 10: 912133. DOI: 10.3389/fbioe.2022.912133.
- [5] 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. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107345.
- [6] Wu D, Cline-Smith A, Shashkova E, et al. T-cell mediated inflammation in postmenopausal osteoporosis [J]. Front Immunol, 2021, 12: 687551. DOI: 10.3389/fimmu.2021.687551.
- [7] 邓立庆, 罗月, 康鹏德. 骨免疫调控成骨在激素性股骨头坏死的作用 [J]. 中国矫形外科杂志, 2023, 31 (21): 1972–1976. DOI: 10.3977/j.issn.1005–8478.2023.21.09. Deng LQ, Luo Y, Kang PD. Role of bone immunoregulation osteogenesis in glucocorticoid-induced osteonecrosis of femoral head [J]. Orthopedic Journal of China, 2023, 31 (21): 1972–1976. DOI: 10.3977/j.issn.1005–8478.2023.21.09.
- [8] Chen C, Zhao X, Luo Y, et al. Imbalanced t-cell subsets may facilitate the occurrence of osteonecrosis of the femoral head [J]. J Inflamm Res, 2022, 15: 4159–4169. DOI: 10.2147/JIR.S367214.
- [9] 杨国柱, 周方策, 卢丽, 等. 护骨胶囊对激素性股骨头坏死大鼠炎症因子的影响 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2021, 14 (6): 621–627. DOI: 10.3969/j.issn.1674–2591.2021.06.006. Yang GZ, Zhou FC, Lu L, et al. Effect of hugu capsule on inflammatory factors in rats with steroid induced osteonecrosis of femoral head [J]. Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research, 2021, 14 (6): 621–627. DOI: 10.3969/j.issn.1674–2591.2021.06.006.
- [10] Settem RP, Honma K, Chinthamani S, et al. B-cell rankl contributes to pathogen-induced alveolar bone loss in an experimental periodontitis mouse model [J]. Frontiers in Physiology, 2021, 12: 722859. DOI: 10.3389/fphys.2021.722859.
- [11] Frase D, Lee C, Nachiappan C, et al. The inflammatory contribution of b-lymphocytes and neutrophils in progression to osteoporosis [J]. Cells, 2023, 12 (13): 1744. DOI: 10.3390/cells12131744.
- [12] Ma J, Ge J, Gao F, et al. The role of immune regulatory cells in non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: a retrospective clinical study [J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 1302015. DOI: 10.1155/2019/1302015.
- [13] Zhang H, Xiao F, Liu Y, et al. A higher frequency of peripheral blood activated b cells in patients with non-traumatic osteonecrosis of the femoral head [J]. Int Immunopharmacol, 2014, 20 (1): 95–100. DOI: 10.1016/j.intimp.2014.02.016.
- [14] Zhao J, Zhang X, Guan J, et al. Identification of key biomarkers in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head and their correlation with immune infiltration by bioinformatics analysis [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2022, 23 (1): 67. DOI: 10.1186/s12891-022-04994-7.
- [15] 孙懿, 赵海燕, 成杰, 等. 激素性股骨头坏死发生机制的研究进展 [J]. 中国矫形外科杂志, 2023, 31 (1): 58–62. DOI: 10.3977/j.issn.1005–8478.2023.01.11.

- Sun Y, Zhao HY, Cheng J, et al. Research progress on the mechanism of glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2023, 31 (1) : 58-62. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.01.11.
- [16] 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. DOI: 10.1002/jor.24619.
- [17] 马万里, 杨红胜, 屈波, 等. 黄芩素预防大鼠激素性股骨头坏死的作用机制 [J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28 (23) : 3661-3668. DOI: 10.12307/2024.391.
- Ma WL, Yang HS, Qu B, et al. Mechanisms by which baicalein protects against steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in rats [J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2024, 28 (23) : 3661-3668. DOI: 10.12307/2024.391.
- [18] 马曼华, 王珊, 孟东方. 葛根素调控 miR-30b-5p 表达抑制类固醇诱导的兔股骨头坏死 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2023, 29 (12) : 1724-1729, 1736. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2023.12.002.
- Ma MH, Wang S, Meng DF. Puerarin regulates miR-30b-5p expression and inhibits steroid induced necrosis of the femoral head in rabbits [J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2023, 29 (12) : 1724-1729, 1736. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2023.12.002.
- [19] Liao R, Feng Z, Li W, et al. Interleukin-1 induces receptor activator of nuclear factor- κ B ligand-independent osteoclast differentiation in raw264.7 cells [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21 (6) : 640. DOI: 10.3892/etm.2021.10072.
- [20] 胡康一, 曹林忠, 万超超, 等. NLRP3 炎性小体在激素性股骨头坏死骨代谢及其稳态中的作用 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2023, 29 (5) : 701-706. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2023.05.016.
- Hu KY, Cao LZ, Wan CC, et al. Role of nlrp3 inflammasome in the bone metabolism and homeostasis of steroid-induced femoral head necrosis [J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2023, 29 (5) : 701-706. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2023.05.016.
- [21] Yu Y, Zhang Y, Wu J, et al. Genetic polymorphisms in il1b predict susceptibility to steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in chinese han population [J]. *Osteoporos Int*, 2019, 30 (4) : 871-877. DOI: 10.1007/s00198-019-04835-9.
- [22] 谭张奎, 向楠, 张妍, 等. 基于 IL-6/JAK2/STAT3 通路探讨补肾化痰方改善去势大鼠骨丢失的作用机制 [J]. *中草药*, 2021, 52 (16) : 4904-4912. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.16.015.
- Tan ZK, Xiang N, Zhang Y, et al. Mechanism of bushen huatan recipe on improving bone loss of ovariectomized rats based on il-6/jak2/stat3 pathway [J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2021, 52 (16) : 4904-4912. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.16.015.
- [23] Zhou Z, Pan C, Wang N, et al. A high-fat diet aggravates osteonecrosis through a macrophage-derived IL-6 pathway [J]. *Int Immunol*, 2019, 31 (4) : 263-273. DOI: 10.1093/intimm/dxz002.
- [24] Zhou Z, Lin Y, Pan C, et al. Il-15 deficiency alleviates steroid-induced osteonecrosis of the femoral head by impact osteoclasts via rankl-rank-opg system [J]. *Immun Ageing*, 2020, 17: 19. DOI: 10.1186/s12979-020-0190-0.
- [25] 李峰, 高军茂, 张瑒. 血清标志物与股骨头坏死骨密度和骨钙素的关系 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (9) : 858-860. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.09.20.
- Li F, Gao JM, Zhang Y. Relationship between serum markers and bone density or osteocalcin in femoral head necrosis [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2022, 30 (9) : 858-860. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.09.20.
- [26] Wang F, Min HS, Shan H, et al. Il-34 aggravates steroid-induced osteonecrosis of the femoral head via promoting osteoclast differentiation [J]. *Immune Netw*, 2022, 22 (3) : e25. DOI: 10.4110/in.2022.22.e25.
- [27] Yao Z, Getting SJ, Locke IC. Regulation of tnf-induced osteoclast differentiation [J]. *Cells*, 2021, 11 (1) : 132. DOI: 10.3390/cells11010132.
- [28] 李夏林, 张维新. TNF- α 通过唾液酸化促进小鼠破骨细胞分化 [J]. *南方医科大学学报*, 2021, 41 (12) : 1773-1779. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2021.12.03.
- Li XL, Zhang WX. Tumor necrosis factor- α promotes osteoclast differentiation via sialylation in mice [J]. *Journal of Southern Medical University*, 2021, 41 (12) : 1773-1779. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2021.12.03.
- [29] Zheng LW, Wang WC, Mao XZ, et al. Tnf- α regulates the early development of avascular necrosis of the femoral head by mediating osteoblast autophagy and apoptosis via the p38 mapk/nf- κ B signaling pathway [J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44 (9) : 1881-1889. DOI: 10.1002/cbin.11394.
- [30] 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]. *Osteoporos Int*, 2016, 27 (5) : 1827-1837. DOI: 10.1007/s00198-015-3474-6.
- [31] 韩杰, 任国武, 莫坚, 等. 补肾活血类中药复方干预激素性股骨头缺血性坏死的相关信号通路及作用靶点 [J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26 (11) : 1758-1764. DOI: 10.12307/2022.362.
- Han J, Ren GW, Mo J, et al. Chinese herbal prescriptions for tonifying kidney and promoting blood circulation in the intervention of steroid-induced avascular necrosis of the femoral head: relevant signal pathways and targets [J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2022, 26 (11) : 1758-1764. DOI: 10.12307/2022.362.
- [32] 朱磊, 周正新, 顾一帆, 等. 阿托伐他汀对激素性股骨头坏死大鼠的作用及对 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32 (24) : 34-39. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.24.006.
- Zhu L, Zhou ZX, Gu YF, et al. Effect of atorvastatin on steroid-induced osteonecrosis of the femoral head and the wnt/ β -catenin signaling pathway in rats [J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32 (24) : 34-39. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.24.006.
- [33] Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids [J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17 (4) : 233-247. DOI: 10.1038/nri.2017.1.

- Journal of Reporative and Reconstructive Surgery, 2019, 34 (1) : 10-15. DOI: 10.7507/1002-1892.201904075.
- [20] 高润子, 夏天卫, 环大维, 等. 虚拟现实技术辅助下经股骨颈基底底部旋转截骨术治疗股骨头坏死 11 例 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2021, 29 (5) : 51-55.
- Gao RZ, Xia TW, Huan DW, et al. Treatment of femoral head necrosis by rotating osteotomy via femoral neck base assisted by virtual reality technology: a report of 11 cases [J]. Chinese Journal of Traditional Medical Traumatology & Orthopaedics, 2021, 29 (5) : 51-55.
- [21] 殷勇, 陈玉龙, 弋石泉, 等. 带旋股外动脉升支髂骨瓣移位治疗青壮年股骨颈骨折 [J]. 中国矫形外科杂志, 2008, 16 (6) : 459-460.
- Yin Y, Chen YL, Yi SQ, et al. Treatment of femoral neck fracture in young adults with iliac crest flap transposition with ascending branch of external femoral artery rotation [J]. Orthopedic Journal of China, 2008, 16 (6) : 459-460.
- [22] 张颖, 刘又文, 魏秋实, 等. AVN 钽棒置入与带旋髂深血管蒂髂骨瓣移植治疗股骨头坏死的早期疗效对比 [J]. 中国矫形外科杂志, 2011, 19 (15) : 1311-1315. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2011.15.23.
- Zhang Y, Liu YW, Wei QS, et al. Comparison of the early efficacy of AVN tantalum rod implantation and iliac pedicle flap transplantation with deep circumflexate iliac vessel in the treatment of femoral head necrosis [J]. Orthopedic Journal of China, 2011, 19 (15) : 1311-1315. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2011.15.23.
- [23] 丁海波, 王阳, 陆芸. 带血管骨移植术治疗股骨头坏死的研究进展 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2021, 35 (3) : 381-386. DOI: 10.7507/1002-1892.202006053.
- Ding HB, Wang Y, Lu Y. Research progress of vascularized bone transplantation in treatment of femoral head necrosis [J]. Chinese Journal of Reporative and Reconstructive Surgery, 2019, 35 (3) : 381-386. DOI: 10.7507/1002-1892.202006053.
- [24] 盛东, 宋琼, 张庆文, 等. 经髋关节外科脱位入路自体髂骨瓣打压植骨治疗中青年 ARCO II、III 期股骨头缺血性坏死 [J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2021, 36 (2) : 153-155. DOI: 10.7531/j.issn.1672-9935.2021.02.012.
- Sheng D, Song Q, Zhang QW, et al. Treatment of avascular necrosis of femoral bone in young and middle-aged patients with ARCO II and III with autogenous iliac bone flap by surgical dislocation of hip joint approach [J]. Chinese Journal of Bone and Joint Injury, 2021, 36 (2) : 153-155. DOI: 10.7531/j.issn.1672-9935.2021.02.012.
- (收稿: 2023-12-21 修回: 2024-09-18)
(同行评议专家: 张立峰, 李宏宇)
(本文编辑: 宁桦)

(上接 527 页)

- [34] Liu X, Zhou Z, Zeng WN, et al. The role of toll-like receptors in orchestrating osteogenic differentiation of mesenchymal stromal cells and osteoimmunology [J]. Front Cell Dev Biol, 2023, 11: 1277686. DOI: 10.3389/fcell.2023.1277686.
- [35] Okazaki S, Nagoya S, Matsumoto H, et al. Development of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head requires toll-like receptor 7 and 9 stimulations and is boosted by repression on nuclear factor kappa b in rats [J]. Lab Invest, 2015, 95 (1) : 92-99. DOI: 10.1038/labinvest.2014.134.
- [36] 刘金富, 曾平, 农焦, 等. 通络生骨胶囊对激素性股骨头坏死模型大鼠 Toll 样受体 4 信号通路的影响 [J]. 中国组织工程研究, 2021, 25 (26) : 4150-4155. DOI: 10.12307/2021.113.
- Liu JF, Zeng P, Nong J, et al. Effect of tongluo shenggu capsule on toll-like receptor 4 signaling pathway in rats with steroid-induced osteonecrosis of the femoral head [J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2021, 25 (26) : 4150-4155. DOI: 10.12307/2021.113.
- [37] Zhu D, Yu H, Liu P, et al. Calycosin modulates inflammation via suppressing tlr4/nf- κ b pathway and promotes bone formation to ameliorate glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head in rat [J]. Phytother Res, 2021, 35 (5) : 2824-2835. DOI: 10.1002/ptr.7028.
- [38] 陈锋, 任国武, 章晓云, 等. 核因子 κ B 受体活化因子信号转导机制与破骨细胞的活化 [J]. 中国组织工程研究, 2023, 27 (2) : 293-299. DOI: 10.12307/2022.920.
- Chen F, Ren GW, Zhang XY, et al. Receptor activator of nuclear factor- κ b ligand signal transduction mechanism and osteoclast activation [J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2023, 27 (2) : 293-299. DOI: 10.12307/2022.920.
- [39] Liu Y, Shan H, Zong Y, et al. Ikke in osteoclast inhibits the progression of methylprednisolone-induced osteonecrosis [J]. Int J Biol Sci, 2021, 17 (5) : 1353-1360. DOI: 10.7150/ijbs.57962.
- [40] Wang Y, Zhan Y, Ji C, et al. Houttuynia cordata thymb repairs steroid-induced avascular necrosis of the femoral head through regulating nf- κ b signaling pathway [J]. Toxicol, 2023, 233: 107270. DOI: 10.1016/j.toxicol.2023.107270.
- (收稿: 2024-01-04 修回: 2024-08-07)
(同行评议专家: 李宏宇, 张天久, 孔维军)
(本文编辑: 宁桦)