

· 基础研究 ·

柚皮苷对大鼠激素性股骨头坏死组织修复的影响

单彬^{1,2}, 王进³, 左振柏³, 李春燕³, 赵加美³, 黄媛霞^{1*}

(1. 新乡医学院第一附属医院关节外科, 河南新乡 453000; 2. 青岛西海岸第二医院关节外科, 山东青岛 266520; 3. 青岛大学附属医院骨科, 山东青岛 266101)

摘要: [目的] 探究柚皮苷 (naringin, Nar) 预防大鼠激素性股骨头坏死 (osteonecrosis, ON) 的作用机制。[方法] Sprague-Dawley (SD) 雄性大鼠 73 只 (SPF 级), 随机分为 4 组, 包括空白组 ($n=16$)、模型组 ($n=19$)、低量组 ($n=19$)、高量组 ($n=19$)。模型组、低量组和高量组的 57 只 SD 大鼠, 按 20 $\mu\text{g/kg}$ 腹腔注射 LPS 2 次后, 每隔 24 h 按 40 mg/kg 肌注 MPS 3 次。低量组、高量组分别在初次注射 MPS 后每日按 300 mg/kg 和 600 mg/kg 分别给予 Nar 灌胃给药 6 周, 空白组和模型组则予生理盐水。观测血清指标、股骨骨密度和病理学观察。分离培养大鼠 BMSCs, 测定 ALP 活性、钙沉积、RT-qPCR 和 Western-blot。[结果] ON 发病率模型组>低量组>高量组 (89.5% vs 63.2% vs 26.3%, $P<0.001$), 坏死灶集中于干骺端, 各组 ON 严重程度差异无统计学意义 ($P>0.05$)。四组骨小梁面积比率 [(0.41 $\pm$ 0.04) vs (0.37 $\pm$ 0.03) vs (0.35 $\pm$ 0.02) vs (0.30 $\pm$ 0.03), $P<0.001$]、微血管密度 [(2.90 $\pm$ 1.20) vs (1.90 $\pm$ 1.30) vs (1.50 $\pm$ 1.10) vs (1.00 $\pm$ 0.60), $P<0.001$] 比较均为空白组>高量组>低量组>模型组, 而骨髓脂肪细胞直径 [(136.60 $\pm$ 9.60) μm vs (158.40 $\pm$ 5.50) μm vs (184.40 $\pm$ 8.00) μm vs (223.60 $\pm$ 11.60) μm , $P<0.001$]、脂肪细胞密度 [(29.70 $\pm$ 2.70)/ mm^2 vs (33.70 $\pm$ 1.60)/ mm^2 vs (36.60 $\pm$ 2.10)/ mm^2 vs (40.70 $\pm$ 2.00)/ mm^2 , $P<0.001$] 均为空白组<高量组<低量组<模型组。Nar 以剂量依赖方式恢复激素诱发的异常血清部分凝血酶原时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、血栓调节蛋白 (thrombomodulin, TM)、组织型纤溶酶原激活物 (tissue plasminogen activator, t-PA)、纤溶酶原激活抑制剂 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)、低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL)、谷胱甘肽 (glutathione, GSH)、过氧化脂质 (lipid peroxide, LPO), 高剂量组接近空白组水平 ($P<0.05$)。Nar 以剂量依赖方式抑制 PPAR γ 2 诱导的 BMSCs 脂向分化, 增强成骨 mRNA 和蛋白表达 ($P<0.05$)。[结论] 天然配体 Nar 将 PPAR γ 作为关键靶点促进骨修复并抑制脂肪增生, 有助于多重机制参与的激素性股骨头坏死的早期干预。

关键词: 激素性股骨头坏死, 柚皮苷, 骨修复, 体内试验, 体外试验

中图分类号: R681.8 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2025) 09-0806-09

Protective effects of naringin on steroid-induced femoral head necrosis in rats // SHAN Bin^{1,2}, WANG Jin³, ZUO Zhen-bai³, LI Chun-yan³, ZHAO Jia-me³, HUANG Yuan-xia¹. 1. Department of Joint Surgery, The First Affiliated Hospital, Xinxiang Medical College, Xinxiang 453000, Henan, China; 2. Department of Orthopaedics, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266100, Shandong China; 3. Department of Orthopaedics, Affiliated Hospital, Qingdao University, Qingdao 266101, Shandong, China

Abstract: [Objective] To explore the mechanism of naringin (Nar) in preventing steroid-induced osteonecrosis (ON) in rats. [Methods] Seventy-three Sprague-Dawley (SD) male rats (SPF grade) were randomly divided into four groups, including blank group ($n=16$), model group ($n=19$), low-dose group ($n=19$) and high-dose group ($n=19$). Fifty-seven SD rats in model group, low-dose group and high-dose group were intraperitoneally injected 20 $\mu\text{g/kg}$ LPS twice, and intramuscularly injected 40 mg/kg MPS three times every 24 h. After the initial injection of MPS, the low-dose group and the high-dose group were given Nar at 300 mg/kg and 600 mg/kg daily for 6 weeks, respectively, while the blank group and the model group were given normal saline. Serum marks, bone mineral density of femur and histological observation were assayed. The rat BMSCs were isolated and cultured, and ALP activity, calcium deposition, RT-qPCR and Western-blot were tested. [Results] The incidence of ON was ranked as model group > low-dose group > high-dose group (89.5% vs 63.2% vs 26.3%, $P<0.001$), while the necrotic focus was concentrated in metaphysis, and there was no a significant difference in the severity of ON among all the groups ($P>0.05$). The trabecular bone area ratio [(0.41 $\pm$ 0.04) vs (0.37 $\pm$ 0.03) vs (0.35 $\pm$ 0.02) vs (0.30 $\pm$ 0.03), $P<0.001$] and microvascular den-

DOI:10.20184/j.cnki.Issn1005-8478.100953

作者简介: 单彬, 青岛西海岸第二医院主治医师, 硕士, 研究方向: 骨与关节损伤, (电子信箱) shanbin255@163.com; 共同第一作者, 王进, 副主任医师, 硕士, 研究方向: 骨与关节损伤, (电子信箱) lancetol@163.com

* 通信作者: 黄媛霞, (电子信箱) huangyuanxia255@163.com

sity $[(2.90 \pm 1.20) \text{ vs } (1.90 \pm 1.30) \text{ vs } (1.50 \pm 1.10) \text{ vs } (1.00 \pm 0.60)]$, $P < 0.001$] were ranked up-down as blank group > high-dose group > low-dose group > model group. However, bone marrow fat cells diameter $[(136.60 \pm 9.60) \mu\text{m} \text{ vs } (158.40 \pm 5.50) \mu\text{m} \text{ vs } (184.40 \pm 8.00) \mu\text{m} \text{ vs } (223.60 \pm 11.60) \mu\text{m}]$, $P < 0.001$] and fat cell density $[(29.70 \pm 2.70) / \text{mm}^2 \text{ vs } (33.70 \pm 1.60) / \text{mm}^2 \text{ vs } (36.60 \pm 2.10) / \text{mm}^2 \text{ vs } (40.70 \pm 2.00) / \text{mm}^2]$, $P < 0.001$] were of blank group < high-dose group < low-dose group < model group. The Nar restored abnormal thrombomodulin, activated partial thromboplastin time (APTT) and thrombomodulin, tissue plasminogen activator (t-PA), tissue plasminogen activator inhibitor-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1), low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), glutathione (GSH), and lipid peroxide (LPO) all in the dose-dependent manner, with high-dose group close to the blank group ($P < 0.05$). Nar inhibited PPAR γ 2-induced lipotropic differentiation of BMSCs and enhanced osteogenic mRNA and protein expression in the dose-dependent manner ($P < 0.05$). **[Conclusion]** Natural ligand Nar uses PPAR γ as a key target to promote bone repair and inhibit fat hyperplasia, which is helpful for early intervention of steroid-induced femoral head necrosis involving multiple mechanisms.

Key words: steroid-induced femoral head necrosis, naringin, bone repair, in vivo test, in vitro test

激素性股骨头坏死 (steroid-induced osteonecrosis of femoral head, SONFH) 是长期过量激素引发的致残率高的常见骨病, 由骨髓间充质干细胞 (bone marrow stem cells, BMSCs) 成骨成脂分化异常、脂代谢紊乱、血液高凝状态、血管内皮损伤、氧化应激和骨质疏松等多机制介入^[1], 涉及 TGF- β /Smad、Wnt/ β -catenin、PI3k/Akt、TLR4、PPAR γ 、TNF- α -STAT1-Caspase-3 等多条信号通路形成复杂的病理循环^[2-4], 使骨髓腔内压升高, 微血管内皮损伤、血栓形成致骨组织缺血、缺氧^[5], 破坏成骨细胞与破骨细胞之间的平衡造成骨小梁疏松, 疾病后期由于抗压力减弱引发股骨头坏死塌陷^[6], 因此, 早期治疗旨在减缓疾病进展, 防治塌陷, 最大限度保留髋部功能, 避免行全髋关节置换术 (total hip arthroplasty, THA)。保髋包括双膦酸盐和降血脂药, 髓芯减压以及 BMSCs 移植、转子间截骨或带蒂血管瓣移植等^[7-11], 但复杂机制使其疗效均不确切。

柚皮苷 (naringin, Nar) 是骨碎补中的一种天然黄酮类化合物, 化学名为 4, 5, 7-三羟基黄烷酮-7-鼠李糖苷, 具有抗炎、抗氧化、抗凋亡、降血脂和抗骨质疏松等多种药理活性^[12], 其改善骨代谢是多通道的: 通过 PI3K/Akt/mTor 通路增强成骨细胞的增殖、分化^[13]; 经 CXCL12/CXCR4/PI3K/Akt 信号通路增强内皮祖细胞增殖和血管再生^[14]; 抑制 HMG-CoA 还原酶活性, 具有降脂功效^[15]; 阻止 RANKL 介导的 NF- κ B 和 ERK 活化, 消除破骨细胞介导的骨吸收^[16]。本研究通过大鼠骨坏死模型探讨 Nar 促进骨修复并抑制脂肪增生的潜在靶点, 为临床治疗 SONFH 提供新思路。

1 材料与方法

1.1 实验动物

3 月龄 300~350 g 的 Sprague-Dawley (SD) 雄性大鼠 73 只 (SPF 级), 由青岛大学动物实验中心提供 [许可证号: SCXK (鲁) 2021-0034], 饲养于 SPF 级动物实验室, 本研究方案获得青岛大学伦理委员会批准 (批准号: QYFY WZLL 26335)。

1.2 试剂

柚皮苷 (naringin, Nar) (纯度 >98%, Sigma 公司), 脂多糖 (LPS, Sigma 公司), 甲泼尼龙琥珀酸钠 (MPS, 麦克林公司), 光学显微镜 (Olympus 中国分公司), DXA (GE 公司), ALP (Sigma 公司)、茜素红试剂盒 (塞维尔公司), RNA 提取试剂盒、逆转录试剂盒和 qRT-PCR 检测试剂盒 (Takara 公司), Western blot 试剂盒 (碧云天生物科技公司)。

1.3 动物分组

(SD) 雄性大鼠 73 只, 随机分为 4 组, 空白组 ($n=16$), 模型组 ($n=19$), 低量组 ($n=19$)、高量组 ($n=19$)。

1.4 实验处理

模型组、低量组和高量组的 57 只 SD 大鼠, 按 Zhang 等^[17]的方法建立激素性股骨头坏死模型: 按 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 腹腔注射 LPS 2 次后, 每隔 24 h 按 40 mg/kg 肌注 MPS 3 次。空白组不给予上述处理。

低量组、高量组分别在初次注射 MPS 后每日按 300 mg/kg 和 600 mg/kg 分别给予 Nar 灌胃给药 6 周, 空白组和模型组则予生理盐水, 每日记录体重调整剂量。

1.5 检测指标

1.5.1 一般情况

观察大鼠存活、体重、进食、排泄及有无厌食、黑便、体表感染等。

1.5.2 血清检测

灌胃给药后, 禁食水 12 h, 在第 1、2、4、6 周清晨经尾静脉采血, 检测部分凝血酶原时间 (activat-

ed partial thromboplastin time, APTT)、组织型纤溶酶原激活物 (tissue plasminogen activator, t-PA) /纤溶酶原激活抑制剂 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)、低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) /高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL)、血栓调节蛋白 (thrombomodulin, TM)、谷胱甘肽 (glutathione, GSH) /过氧化脂质 (lipid peroxide, LPO)、谷丙转氨酶 (glutamate-pyruvate transaminase, GPT), 重复 3 次。

1.5.3 BMD 检测

第 6 周大鼠麻醉后, 通过双能 X 线骨密度仪测量股骨 3 个区域的骨密度 (bone mineral density, BMD), 近干骺端 (r₁)、远干骺端 (r₂) 和骨干 (r₃), 重复测量 3 次。

1.5.4 组织学检测

麻醉下处死大鼠, 双侧股骨脱钙、透明、包埋、切片和 HE 染色, 若骨小梁内有弥漫性空骨陷窝或核固缩的骨细胞, 周围骨髓坏死, 即定义为 ON+, 否则为 ON-, 计算各组 ON 发病率, ON 发病率=每组 ON+大鼠/每组大鼠数量×100%; ON 严重度= ON+病灶数/每只 ON+大鼠。Image Pro Plus 6.0 软件在光镜 200 倍视野下测量 ON 中骨小梁面积比率和微血管密度, 骨小梁面积比率=骨小梁面积/ON 总面积×100%, 微血管密度=微血管数/ON 总面积; 每个标本随机选取 8 个视野计算脂肪细胞参数: 脂肪细胞平均直径 (μm)、密度 (/mm²), 测量重复 3 次。

1.5.5 BMSCs 分离及检测

从各组大鼠髂前下棘穿刺抽取骨髓进行梯度离心, 获得单核细胞悬液, 用 10 mL LG-DMEM 调节细

胞浓度, 以 2.5×10⁵ 个有核细胞/mL 接种到培养皿中, 在 37℃、5%CO₂ 培养箱中培养至细胞贴满底部时, 将 7×10⁴ 个细胞/mL 接种到培养皿中培养 2 周, 制成细胞悬液, 编号标记备用。

(1) 碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 检测: 第 3 代 BMSCs 以 1×10⁵/mL 接种 6 孔板中, 达 80% 融合在成骨诱导培养基 (10% FBS、10 mmol/L β-甘油磷酸钠、0.1 μmol/L 地塞米松和 50 μmol/L 抗坏血酸) 中培养 2 周, PBS 洗涤 2 次, 100% 乙醇中固定 15 min, 进行 ALP 染色并拍照。细胞加入检测缓冲液裂解、离心, 参照 ALP 活性试剂盒步骤, 用对硝基苯磷酸二钠作为上清液的反应底物, 405 nm 处酶标仪读取每孔吸光度 (optical density, OD), 将 OD 值带入标准曲线计算对硝基苯酚量, 利用 ALP activity (U/mL) = A/V/T 计算 ALP 活性。

(2) 茜素红染色: 茜素红染色步骤同上, 显微镜观察 BMSCs 钙结节的数量, 评估其矿化能力。为了量化矿化水平, 培养板干燥后每孔加入 100 μL 10% 氯化十六烷基吡啶溶液, 室温放置 15 min, 在酶标仪上 562 nm 处测定每孔 OD 值。

(3) qRT-PCR 检测: 用 Trizol 试剂提取细胞总 RNA, 用分光光度计测定总 RNA 浓度, 每组取 2 μg 总 RNA, 加入逆转录试剂盒的反应体系, 逆转录合成 cDNA, 取 0.5 μL cDNA 进行 qRT-PCR 反应。在 94℃ 预变性 4 min, 同温下变性 30 s, 56℃ 退火 60 s, 72℃ 延伸 40 s, 共计 40 个循环, 延伸阶段检测荧光产物, 生成扩增曲线。每个同次反应中, 各组均设 3 个平行重复实验。GAPDH 为内参基因, 2^{-ΔΔCt} 法计算目的基因 mRNA 表达水平, 引物序列见表 1。

表 1. qRT-PCR 引物序列 Table 1. Primer sequences for qRT-PCR			
Gene	Sequence		Size
	Forward primer	Reverse primer	(bp)
BMP-2	5' GGGTGGAAATGACTGGATCG 3'	5' ACTATGGCATGGTTGGTGGA 3'	110
Runx2	5' CAGACCAGCAGCACTCCAT 3'	5' CCATCAGCGTCAACACCA 3'	182
OCN	5' GACCACATTGGCTTCCAG 3'	5' GTGCCGTCCATACTTTTCG 3'	157
OPN	5' AGCCAGCCTGGAACATCA 3'	5' TGCCTCTTCTTTAATTGACCTC 3'	152
ALP	5' CCCACAAGAGCCCACAATG 3'	5' GGAAGTGAGGCAGGTAGCAAA 3'	128
PPAR-γ	5' CAGACCTCAGGCAGATTGTC 3'	5' TTTGTCAGCGACTGGGAC 3'	141
GAPDH	5' TCAAGAAGGTGGTGAAGCAG 3'	5' AAGGTGAAGAATGGGAGTT 3'	112

(4) Western blot 检测: 各组细胞裂解、提取细胞总蛋白, BCA 法测定蛋白浓度, 在 99℃ 变性 5 min, 行 10% SDS-PAGE 电泳, 蛋白分离后电转至硝酸纤

维素膜上, 封闭处理后, 加入一抗 4℃ 过夜孵育, 加入二抗室温下孵育 1 h 后, TBST 漂洗膜 4 次在膜上滴上发光液, 在凝胶成像仪显示条带, Image J 软

件分析，以 GAPDH 为内参控制实验误差。

1.6 统计学方法

利用 SPSS 24.0 统计软件行正态分布和方差齐性检验，计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义，组间均数采用单因素方差分析，方差齐时采用 *LSD* 法检验，方差不齐使用 *Welch* 校正，两两比较使用 *Dunnett T3* 检验。计数资料采用 χ^2 检验，血清指标等组间/组内比较采用双因素重复测量方差分析，*Pearson* 法分析 GSH/LPO 和 TM 的相关性。

2 结 果

2.1 一般情况

模型组 ON 发病率 > 低量组 > 高量组 ($P < 0.05$)，坏死灶集中于干骺端，各组 ON 严重度差异无统计学

意义 ($P > 0.05$)；大鼠无死亡，第 1 周活动、摄食减少，腹泻增加，体重下降明显，体重由小至大：模型组 < 低量组 < 高量组 < 空白组，6 周时体重仍低于空白组 ($P < 0.05$)；模型组干骺端 (r_1 、 r_2) BMD 显著降低，低量组和高量组干骺端 BMD 较前者显著增加 (表 2， $P < 0.05$)：低量组 r_1 、 r_2 和高量组 r_1 仍低于空白组 ($P < 0.05$)，高量组 r_2 与空白组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，4 组 r_3 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，表明 Nar 优先提升干骺端 BMD。图 1 中模型组骨小梁变窄中断、血管减少，增大增多的脂肪细胞占据骨髓腔，4 组骨小梁面积比率、微血管密度比较空白组 > 高量组 > 低量组 > 模型组 ($P < 0.05$)，骨髓脂肪细胞直径、密度空白组 < 高量组 < 低量组 < 模型组 ($P < 0.05$)。

表 2. 各组大鼠一般情况 (n=73)					
Table 2. Comparison of general data among the four groups of SD rats (n=73)					
指标	空白组	模型组	低量组	高量组	P 值
ON 发病 (例, %)	0	17/19 (89.50)	12/19 (63.20)	5/19 (26.30)	<0.001
ON 严重度 (/鼠, $\bar{x} \pm s$)	0	2.90±0.70	2.80±0.70	2.60±0.60	0.707
第 1 周体重 (g, $\bar{x} \pm s$)	308.90±15.40	165.30±6.70	217.50±9.30	252.80±8.60	<0.001
第 6 周体重 (g, $\bar{x} \pm s$)	323.10±8.20	271.60±15.20	287.90±12.90	305.70±10.60	<0.001
BMD (g/cm ² , $\bar{x} \pm s$)					
r_1	0.30±0.01	0.22±0.02	0.27±0.03	0.28±0.02	<0.001
r_2	0.31±0.02	0.23±0.02	0.28±0.03	0.31±0.01	<0.001
r_3	0.31±0.02	0.30±0.03	0.30±0.01	0.31±0.01	0.075
骨小梁面积比率	0.41±0.04	0.30±0.03	0.35±0.02	0.37±0.03	<0.001
微血管密度 (/mm ² , $\bar{x} \pm s$)	2.90±1.20	1.00±0.60	1.50±1.10	1.90±1.30	<0.001
脂肪细胞直径 (μm, $\bar{x} \pm s$)	136.60±9.60	223.60±11.60	184.40±8.00	158.40±5.50	<0.001
脂肪细胞密度 (/mm ² , $\bar{x} \pm s$)	29.70±2.70	40.70±2.00	36.60±2.10	33.70±1.60	<0.001

2.2 血清学检测

模型组第 1 周 GPT 升高 3 倍，TM、LDL/HDL 比值升至最高点，6 周时 GPT、TM 和 LDL/HDL 逐渐降低，但仍显著高于空白组 ($P < 0.05$)，低量组和高量组次之，随剂量递增其上升趋势降低 ($P < 0.05$)。

模型组第 1 周 GSH/LPO、APTT 和 t-PA/PAI-I 降至最低点，6 周时 GSH/LPO、APTT 和 t-PA/PAI-I 逐渐恢复仍低于空白组 ($P < 0.05$)，低量组和高量组次之，随剂量递增其下降趋势延缓 ($P < 0.05$)。

模型组第 1 周 TM、GSH/LPO 分别达到最高、最低点，二者间有密切相关性 ($r = -0.857$, $P < 0.05$)，此后接近恢复到空白组水平 (表 3)。

2.3 BMSCs 分离检测

2.3.1 ALP 检测

ALP 染色与 ALP 活性结果相一致：空白组 > 高量组 > 低量组 > 模型组，Nar 随剂量递增增强 ALP 细胞内合成，恢复成骨能力。

2.3.2 茜素红染色

低量组和高量组随着剂量增加，钙结节增多，矿化水平高于模型组，仍低于空白组 ($P < 0.05$)，见图 2 和表 4。

2.3.3 qRT-PCR 检测

低量组和高量组 BMSCs 的 BMP-2、Runx2、ALP、OCN 和 OPN 随剂量递增上调表达，同时抑制 PPAR γ 2 表达 ($P < 0.05$)，未达空白组水平，见表 4。

2.3.4 Western-blot 检测

低量组和高量组 BMSCs 的 BMP-2、Runx2、ALP、OCN 和 OPN 蛋白水平随着 Nar 剂量增加高于

模型组，PPAR γ 2 蛋白水平随之下下降 ($P<0.05$)，未达空白组水平，见表 4。

表 3. 各组大鼠血清指标比较 ($n=73$, $\bar{x}\pm s$) Table 3. Comparison of body weight and haematological data among the four groups of SD rats ($\bar{x}\pm s$)						
指标	时间 (周)	空白组	模型组	低量组	高量组	P 值
GPT (U/L)	1	37.70 $\pm$ 0.70	120.90 $\pm$ 0.50	85.60 $\pm$ 0.50	64.60 $\pm$ 0.40	<0.001
	2	37.80 $\pm$ 0.40	90.70 $\pm$ 0.20	68.00 $\pm$ 0.40	52.50 $\pm$ 0.20	<0.001
	4	37.90 $\pm$ 0.30	69.10 $\pm$ 0.40	59.70 $\pm$ 0.90	46.70 $\pm$ 0.40	<0.001
	6	38.00 $\pm$ 0.30	56.10 $\pm$ 0.40	49.40 $\pm$ 0.20	42.70 $\pm$ 0.30	<0.001
	P 值	0.454	<0.001	<0.001	<0.001	
APTT (sec)	1	37.80 $\pm$ 1.30	14.40 $\pm$ 1.50	22.40 $\pm$ 1.50	29.60 $\pm$ 1.40	<0.001
	2	38.10 $\pm$ 0.60	27.20 $\pm$ 1.30	30.70 $\pm$ 2.10	33.90 $\pm$ 1.40	<0.001
	4	38.10 $\pm$ 1.70	32.20 $\pm$ 1.90	33.60 $\pm$ 1.70	35.70 $\pm$ 1.00	<0.001
	6	38.10 $\pm$ 1.40	34.10 $\pm$ 2.00	35.20 $\pm$ 2.10	37.00 $\pm$ 1.50	0.007
	P 值	0.274	<0.001	<0.001	<0.001	
LDL/HDL	1	0.39 $\pm$ 0.07	2.47 $\pm$ 0.78	1.94 $\pm$ 0.69	1.31 $\pm$ 0.38	<0.001
	2	0.40 $\pm$ 0.05	1.56 $\pm$ 0.74	1.19 $\pm$ 0.58	0.92 $\pm$ 0.47	<0.001
	4	0.41 $\pm$ 0.05	1.08 $\pm$ 0.48	0.85 $\pm$ 0.37	0.65 $\pm$ 0.25	<0.001
	6	0.40 $\pm$ 0.06	0.92 $\pm$ 0.57	0.73 $\pm$ 0.46	0.56 $\pm$ 0.26	<0.001
	P 值	0.239	<0.001	<0.001	<0.001	
tPA/PAI-1	1	0.79 $\pm$ 0.07	0.29 $\pm$ 0.08	0.45 $\pm$ 0.09	0.63 $\pm$ 0.06	<0.001
	2	0.80 $\pm$ 0.06	0.56 $\pm$ 0.11	0.64 $\pm$ 0.10	0.72 $\pm$ 0.08	<0.001
	4	0.81 $\pm$ 0.04	0.64 $\pm$ 0.08	0.71 $\pm$ 0.12	0.79 $\pm$ 0.09	<0.001
	6	0.82 $\pm$ 0.05	0.69 $\pm$ 0.11	0.76 $\pm$ 0.06	0.81 $\pm$ 0.05	0.065
	P 值	0.165	<0.001	<0.001	0.038	
GSH/LPO	1	13.20 $\pm$ 1.60*	5.60 $\pm$ 1.20	8.00 $\pm$ 1.20	11.10 $\pm$ 1.80	<0.001
	2	13.30 $\pm$ 1.50	9.00 $\pm$ 1.00	10.20 $\pm$ 1.60	11.40 $\pm$ 1.20	0.006
	4	13.10 $\pm$ 1.40	9.80 $\pm$ 1.20	10.80 $\pm$ 1.50	11.70 $\pm$ 1.40	0.028
	6	13.30 $\pm$ 1.20	11.20 $\pm$ 1.20	11.50 $\pm$ 1.30	11.90 $\pm$ 1.50	0.139
	P 值	0.229	0.007	0.028	0.051	
TM (μ g/L)	1	17.10 $\pm$ 1.90*	35.80 $\pm$ 2.10	28.90 $\pm$ 1.70	24.30 $\pm$ 1.90	<0.001
	2	17.20 $\pm$ 2.00	28.20 $\pm$ 2.30	24.80 $\pm$ 1.80	20.70 $\pm$ 1.60	<0.001
	4	17.20 $\pm$ 2.10	24.90 $\pm$ 2.10	21.70 $\pm$ 1.70	19.10 $\pm$ 1.50	0.023
	6	17.60 $\pm$ 1.70	21.30 $\pm$ 1.30	18.30 $\pm$ 1.50	17.90 $\pm$ 1.40	0.034
	P 值	0.441	<0.001	0.009	0.013	

*TM 与 GSH/LPO 第 1 周时有密切相关性 ($r=-0.857$)。
*TM has a close correlation ($r=-0.857$) with GSH/LPO at week 1.

3 讨 论

天然雌激素 Nar 可多靶点、多通道调节骨代谢，其代谢产物促进骨形成，这为其安全性和有效性提供了保障，目前已开展多项药理安全性的动物实验，实验剂量为 40 mg/kg~7 g/kg，小鼠按 5 000 mg/kg 给药不致命，大鼠 Nar 的 LD50 为 2 000 mg/kg^[18]，因此本组在大鼠 ON 模型中用药 300 mg/kg 或 600 mg/kg，

810

未致大鼠死亡、体重减轻、GPT 升高等副反应，证明 Nar 安全性高，能拮抗 LPS+MPS 引发的炎症、肝功损害，可以降低 ON 发生率，但仍有 63.2%和 26.3%发生 ON，3 组中 ON 严重度并无显著差异，证明存在 ON 启动阈值，一旦激素的多重效应累加到阈值则无法阻止 ON 进展，与 Huang 等^[19] 结论相一致，因此治疗 ON 宜尽早中断其复杂病理循环。

SONFH 多重机制中，BMSCs 脂向分化增强伴随血管外脂质沉积和血管内高脂血症是早期 SONFH 的

关键因素：一方面脂肪细胞增大增多造成骨内压升高，与 PPAR γ 促进破骨细胞介导的骨吸收同步进行^[19]；此外，LDL/HDL 高比值反映了脂质转运到骨髓引起高脂血症伴随血管外脂质沉积^[19]。Nar 通过降

低血脂 LDL/HDL 比值，可早期减少骨髓脂质沉积；通过抑制 PPAR γ 降低脂肪细胞参数，进而阻断破骨细胞介导的骨吸收，从而提高股骨 BMD，此外还通过抑制 HMG-CoA 还原酶等活性来降低血脂^[15]。

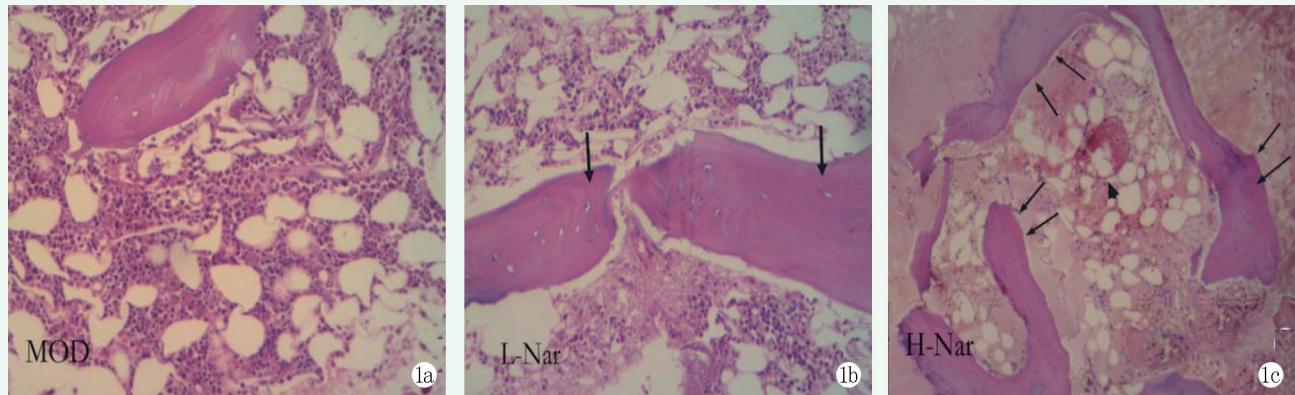


图 1. HE 染色 (HE×500)。模型组 (MOD) 骨小梁、微血管缺失，脂肪细胞增生，低量组 (L Nar) 和高量组 (H Nar) 脂肪细胞减少、骨小梁增多 (长箭头)，伴新生血管增加 (短箭头)。

Figure 1. HE staining (HE×500). Absence of bone trabeculae and microvessels and hyperplasia of adipocytes in model group (MOD), decrease of adipocytes and increase of bone trabeculae in low-dose group (LNar) and high-dose group (HNar) (long arrow) with increased neovascularization (short arrow).

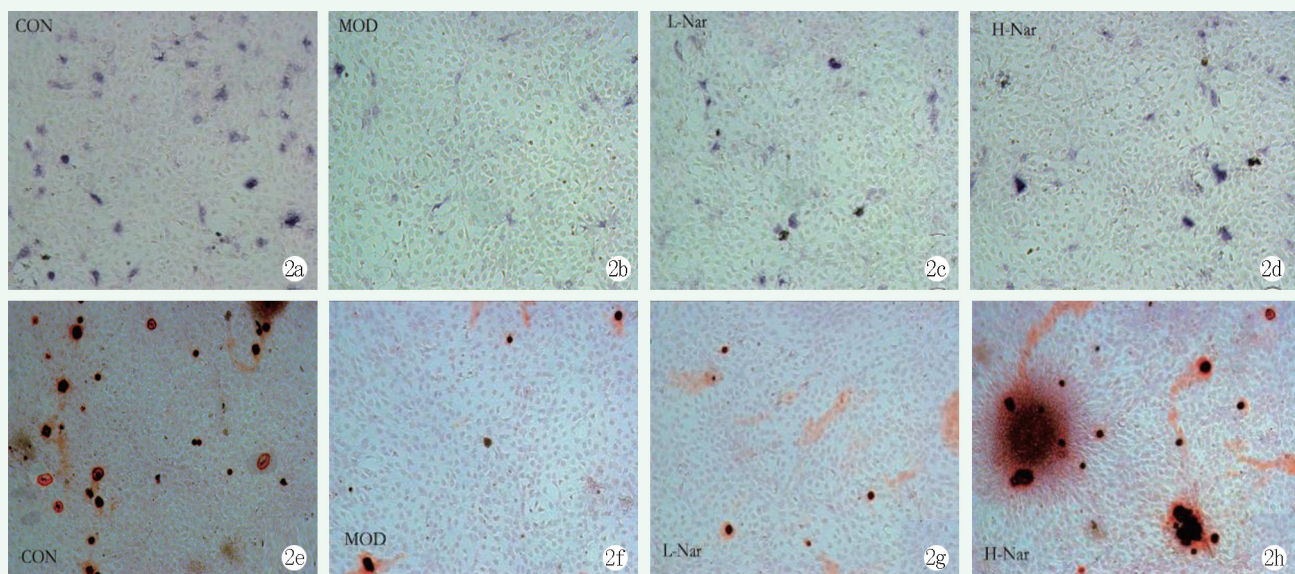


图 2. ALP 和 AR-S 染色显示，与空白组 (CON) 相比，模型组 (MOD) 中 ALP 活性和钙结节明显降低，但随着剂量的增加，低量组 (L-Nar) 和高量组 (H-Nar) 中 ALP 活性和钙结节逐渐改善，仍未恢复到正常水平。

Figure 2. ALP and AR-S staining. ALP activity and calcium nodules were obviously lessened in the MOD compared with the CON, but were ameliorated gradually in L-Nar and H-Nar with the dosage increasing, still not restored to the normal level.

Yoon 等^[20]认为脂代谢紊乱与血液凝溶失衡相互交叉，引发血管内皮损伤、凝血亢进、纤溶低下，导致微血栓或脂肪栓塞。APTT 和 t-PA/PAI-I 是评价血液凝溶失衡的有效指标，模型组中 APTT 和 t-PA/PAI-I 在第 1 周同步降低，表明激素破坏了凝血-纤溶平衡，机体不能有效清除微血栓，导致骨组织缺血、缺氧。Nar 随着剂量递增，可逐步提高 APTT 和 t-PA/PAI-I 来对抗早期 ON 的凝溶失衡。

激素打破了细胞内氧化物质与机体抗氧化能力的平衡，引起氧化应激损伤，产生大量活性氧和自由基，导致血管内皮损伤和微血栓^[21]。脂质过氧化物是脂质氧化的病理产物，GSH 是主要抗氧化剂，抑制 LPO 产生，为血管内皮提供重要防御^[22]，因此 GSH/LPO 是反映氧化应激水平的重要指标。血栓调节蛋白 TM 是一种细胞膜糖蛋白，主要在血管内皮细胞合成，是重要的内皮保护因子和抗凝因子^[18]，正常情况

下内皮细胞不分泌、释放 TM，内皮损伤时 TM 释放入血，是血管内皮损伤的重要标志物。模型组第 1 周时 GSH/LPO 和 TM 之间的密切负相关证明，氧化应激与脂代谢紊乱、血液凝溶失衡交叉在一起，引发早期内皮损伤。Nar 是天然抗氧化剂，其化学结构中 A 环含有 3 个-OH^[12]，具备强大抗氧化功效，在体内以脱羧方式清除自由基，调节血清 GSH/LPO 和 TM 水平，由此低量组和高量组微血管密度高于模型组。

表 4. 各组大鼠 BMSCs 检测结果比较 (n=12, $\bar{x} \pm s$)						
Table 4. Comparison of BMSCs data among the four groups of SD rats (n=12, $\bar{x} \pm s$)						
项目	指标	空白组	模型组	低量组	高量组	P 值
ALP 染色	ALP activity	20.20±1.90	7.70±1.40	9.50±1.30	13.70±1.80	<0.001
茜素红染色	Calcium nodules	0.85±0.06	0.32±0.07	0.43±0.04	0.61±0.02	<0.001
qRT-PCR	BMP-2	1	0.11±0.01	0.33±0.02	0.75±0.09	<0.001
	Runx2	1	0.13±0.02	0.29±0.02	0.45±0.03	<0.001
	OCN	1	0.07±0.01	0.22±0.04	0.76±0.02	<0.001
	OPN	1	0.09±0.01	0.26±0.04	0.39±0.01	<0.001
	ALP	1	0.13±0.01	0.32±0.01	0.53±0.04	<0.001
	PPAR-γ	1	0.12±0.01	0.31±0.03	0.54±0.09	<0.001
Western blot	BMP-2	0.77±0.01	0.13±0.03	0.38±0.03	0.74±0.06	<0.001
	Runx2	0.92±0.03	0.12±0.01	0.24±0.03	0.41±0.02	<0.001
	OCN	0.79±0.10	0.16±0.01	0.36±0.04	0.59±0.04	<0.001
	OPN	0.30±0.04	0.08±0.01	0.17±0.02	0.27±0.03	<0.001
	ALP	1.13±0.02	0.30±0.04	0.43±0.01	0.61±0.02	<0.001
	PPAR-γ	0.16±0.02	0.39±0.03	0.29±0.03	0.23±0.01	<0.001

激素诱导 BMSCs 成脂成骨分化的通路中，关键是受到 Runx2 和 PPARγ 双重调节^[23]，Runx2 和 PPARγ 相互制约，互相平衡。Runx2 是成骨分化网络通路的关键交汇点，其转录活性受 BMP-2、PPARγ 正向或负向调控，BMP-2 是 BMSCs 成骨分化的又一重要因子，Runx2 是 BMP-2 信号的靶基因之一，二者表现出高度协同性，ALP、OCN 和 OPN 是 BMSCs 成骨分化早期及晚期的重要依据，可判定成骨细胞分化活性和成熟度^[24]，这对 ON 早期修复具有重要意义。Nar 通过 BMP-2/Runx2 以剂量递增方式调控 BMSCs 成骨分化，低量组和高量组骨小梁面积比率、ALP 活性、矿化沉积等递增也证明了此点^[25]。

PPARγ 分布广泛，是调节炎症、脂代谢、血管生成、氧化应激的核转录因子^[23]，具有组织特异性^[18]，PPARγ 在肝细胞、肾小球、神经等表达活跃才发挥抗氧化、抗炎效应，骨内需要下调 PPARγ 活性避免脂肪增生，是 BMSCs 成脂分化的关键转录因子，许多关键信号通路和转录因子都是通过 PPARγ 发挥成脂作用，同时 PPARγ 抑制 Runx2 活性进而抑制成骨。成脂时 PPARγ 并不是单纯增加表达的数量，而需要配体激活才能发挥作用，这些配体分为天然配体和人工合成配体，天然配体多为脂肪酸代谢产物，包括亚麻

酸、亚油酸等，人工合成配体主要为噻唑烷二酮类和非甾体抗炎药物等。配体与 PPARγ 结合后触发构象变化，从而吸引转录共激活因子，如类固醇受体共激活因子家族的成员，因此 PPARγ 因子对激素具有高度亲和力^[26]，激素通过 PPARγ 靶点作用造成骨细胞凋亡、脂代谢紊乱、氧化应激、内皮损伤等病理循环^[18]。Nar 是双向调控 PPARγ 的天然配体^[23]，当内源 PPARγ 相对较高时，Nar 会降低 PPARγ 转录活性，抑制其过度成脂；反之则促进 PPARγ 表达^[18]，针对 SONFH 过量的 PPARγ，以剂量递增方式阻止 PPARγ 介导的成脂分化，同时启动 Runx2 因子，维持 Runx2 和 PPARγ 间的平衡。因此，PPARγ 是启动/阻断 SONFH 复杂机制的关键靶点。

本研究受限于样本量、实验条件，所获得数据尚待更多实验进一步考证：Nar 最佳给药方案尚需通过观察 PPARγ 的表达进一步确定，而 Runx2、PPARγ 与 Nar 间的分子机制需要深入研究。总之，Nar 作为 PPARγ 的天然配体，依赖 Runx2 和 PPARγ 的双向调节，其多靶点调控满足了拮抗 SONFH 多机制的需要，具备预防和治疗 SONFH 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 单彬：课题资料查询、实施和论文写作、采集分析和解释数据、统计分析；王进：共同第一作者，采集数据、行政及

技术或材料支持;左振柏、李春燕、赵加美:分析和解释数据、论文技术或材料支持、支持性贡献。黄媛霞:通信作者,课题规划和监督执行、获取研究经费、行政及技术或材料支持、支持性贡献

参考文献

- [1] 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.
- [2] 卢非凡,张启栋,王卫国,等.激素性股骨头坏死信号通路的研究进展[J].中国矫形外科杂志,2018,26(11):1017-1021. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2018.11.11.
Lu FF, Zhang QD, Wang WG, et al. Current researches on signal pathway of steroid induced osteonecrosis of femoral head[J]. Orthopedic Journal of China, 2018, 26(11): 1017-1021. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2018.11.11.
- [3] 黄克松,王晓萍,柳海平,等.Hippo信号通道在非创伤性股骨头坏死的作用[J].中国矫形外科杂志,2023,31(8):714-718. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.08.09.
Huang KS, Wang XP, Liu HP, et al. Role of Hippo signal pathway in non-traumatic necrosis of femoral head[J]. Orthopedic Journal of China, 2023, 31(8): 714-718. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.08.09.
- [4] 郑昊天,王晓萍,柳海平,等.PI3K/AKT信号通路在非创伤性股骨头坏死的作用[J].中国矫形外科杂志,2022,30(17):1592-1596. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.17.10.
Zheng HT, Wang XP, Liu HP, et al. Role of PI3K/Akt signaling pathway in non-traumatic necrosis of femoral head[J]. Orthopedic Journal of China, 2022, 30(17): 1592-1596. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.17.10.
- [5] 岳聚安,高贺,张启栋,等.淫羊藿苷对大鼠股骨头坏死微血管内皮细胞的影响[J].中国矫形外科杂志,2022,30(3):248-253. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.03.12.
Yue JA, Gao H, Zhang QD, et al. Effect of icariin on bone microvascular endothelial cells in femoral head necrosis models of rats[J]. Orthopedic Journal of China, 2022, 30(3): 248-253. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.03.12.
- [6] 梁夏铭,岳颂凯,翟港港,等.激素性股骨头坏死的生物标志与免疫浸润分析[J].中国矫形外科杂志,2023,31(13):1208-1213. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.13.11.
Liang XM, Yue SK, Zhai GG, et al. Biomarkers and immune infiltration analysis of steroid-induced necrosis of the femoral head[J]. Orthopedic Journal of China, 2023, 31(13): 1208-1213. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.13.11.
- [7] 舒科杰,尹良军,陆洋,等.股骨头缺血坏死保髋治疗研究进展[J].中国矫形外科杂志,2015,23(21):1971-1974. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2015.21.13.
Shu KJ, Yin LJ, Lu Y, et al. Advance in joint-preserving procedures for osteonecrosis of the femoral head[J]. Orthopedic Journal of China, 2015, 23(21): 1971-1974. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2015.21.13.
- [8] 梁川,康庆林,贾亚超,等.骨髓间充质干细胞:激素性股骨头坏死早期治疗的新希望[J].中国矫形外科杂志,2018,26(9):821-825. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2018.09.11.
Liang C, Kang QL, Jia YC, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells: a new hope to treat the steroid-induced osteonecrosis of femoral head in early stages[J]. Orthopedic Journal of China, 2018, 26(9): 821-825. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2018.09.11.
- [9] 洪志楠,何伟,魏秋实,等.股骨头坏死物理治疗的研究进展[J].中国矫形外科杂志,2017,25(23):2160-2164. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2017.23.11.
Hong ZN, He W, Wei QS, et al. Current physiotherapy for osteonecrosis of the femoral head[J]. Orthopedic Journal of China, 2017, 25(23): 2160-2164. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2017.23.11.
- [10] 胥云飞,胡兆林,江晨阳,等.人脐带血干细胞分泌体外对大鼠股骨头坏死的影响[J].中国矫形外科杂志,2023,31(8):724-729. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.08.11.
Xu YF, Hu ZL, Jiang CY, et al. Effects of human umbilical cord blood stem cell exosomes on femoral head necrosis in rats[J]. Orthopedic Journal of China, 2023, 31(8): 724-729. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.08.11.
- [11] 张建,董跃福,何维栋,等.两种保髋手术治疗股骨头坏死的短期疗效比较[J].中国矫形外科杂志,2021,29(3):224-228. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.03.08.
Zhang J, Dong YF, He WD, et al. Comparison of two hip-preservation procedures for C/JFH type L2 femoral head necrosis[J]. Orthopedic Journal of China, 2021, 29(3): 224-228. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.03.08.
- [12] Shilpa V, Shams R, Dash K, et al. Phytochemical properties, extraction, and pharmacological benefits of naringin: A review[J]. Molecules, 2023, 28(15): 5623. DOI: 10.3390/molecules28155623.
- [13] Ge XT, Zhou G. Protective effects of naringin on glucocorticoid-induced osteoporosis through regulating the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(6): 6330-6341.
- [14] Zhao ZH, Ma XL, Ma JX, et al. Naringin enhances endothelial progenitor cell (EPC) proliferation and tube formation capacity through the CXCL12/CXCR4/PI3K/Akt signaling pathway[J]. Chem Biol Interact, 2018, 286: 45-51. DOI: 10.1016/j.cbi.2018.03.002.
- [15] Yang Y, Trevethan M, Wang S, et al. Beneficial effects of citrus flavanones naringin and naringenin and their food sources on lipid metabolism: An update on bioavailability, pharmacokinetics, and mechanisms[J]. J Nutr Biochem, 2022, 104: 108967. DOI: 10.1016/j.jnbi.2018.03.002.
- [16] Jin H, Jiang N, Xu W, et al. Effect of flavonoids from rhizoma drynariae on osteoporosis rats and osteocytes[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 153: 113379. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113379.
- [17] Zhang XY, Li HN, Chen F, et al. Icaritin regulates miR-23a-3p-

- mediated osteogenic differentiation of BMSCs via BMP-2/Smad5/Runx2 and WNT/ β -catenin pathways in osteonecrosis of the femoral head [J]. Saudi Pharm J, 2021, 29 (12): 1405-1415. DOI: 10.1016/j.jsps.2021.10.009.
- [18] Zhuang J, Wang J, Zhang B, et al. The prophylactic effects of naringin on steroid-induced early-stage osteonecrosis in rats: A preliminary study [J]. Cell Mol Biol, 2023, 69 (5): 94-104. DOI: 10.14715/cmb/2023.69. 5.16.
- [19] Huang ZF, Cheng C, Cao BB, et al. Icaritin protects against glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head in rats [J]. Cell Physiol Biomech, 2018, 47 (2): 694-706. DOI: 10.1159/000490023.
- [20] Yoon BH, Jones LC, Chen CH, et al. Etiologic classification criteria of ARCO on femoral head osteonecrosis Part 1: Glucocorticoid-associated osteonecrosis [J]. J Arthroplasty, 2019, 34 (1): 163-168. DOI: 10.1016/j.arth.2018.09.005.
- [21] Kubo Y, Drescher W, Fragoulis A, et al. Adverse effects of oxidative stress on bone and vasculature in corticosteroid-associated osteonecrosis: potential role of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 in cytoprotection [J]. Antioxid Redox Signal, 2021, 35 (5): 357-376. DOI: 10.1089/ars.2020.8163.
- [22] 王仕迎, 陈敏, 张雁, 等. 非创伤性股骨头坏死检测血清 NFE2L2 的意义 [J]. 中国矫形外科杂志, 2024, 32 (3): 232-237. DOI: 10.3977/j. issn.1005-8478.2024.03.07.
- Wang SY, Chen M, Zhang Y, et al. Significance of detection of serum NFE2L2 in nontraumatic necrosis of femoral head [J]. Orthopedic Journal of China, 2024, 32 (3): 232-237. DOI: 10.3977/j. issn.1005-8478. 2024.03. 07.
- [23] Li B, Mei XF. Naringin may promote functional recovery following spinal cord injury by modulating micro-glial polarization through the PPAR- γ /NF- κ B signaling pathway [J]. Brain Res, 2023, 1821: 148563. DOI: 10.1016/j.brainres.2023.148563.
- [24] Feng G, Zhang P, Huang J, et al. Sequential release of panax notoginseng saponins and osteoprotective total flavone from poly (L-Lactic Acid) scaffold for treating glucocorticoid-associated osteonecrosis of femoral head [J]. J Funct Biomater, 2023, 14 (1): 31. DOI: 10.3390/jfb14010031.
- [25] 薛海鹏, 刘国岩, 吴燕, 等. 骨碎补促进骨髓间充质干细胞增殖及成骨分化 [J]. 中国矫形外科杂志, 2018, 26 (11): 1035-1040. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2018.11.15.
- Xue HP, Liu GY, Wu Y, et al. Rhizoma drynariae promoting bone marrow mesenchymal stem cell proliferation and osteogenic differentiation [J]. Orthopedic Journal of China, 2018, 26 (11): 1035-1040. DOI: 10.3977/j.issn. 1005-8478.2018.11.15.
- [26] Wyles CC, Paradise CR, Houdek MT, et al. Brand Award: Disruption in peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPARG) increases osteonecrosis risk through genetic variance and pharmacologic modulation [J]. Clin Orthop Relat Res, 2019, 477 (8): 1800-1812. DOI: 10.1097/CORR.0000000000000713.
- (收稿: 2023-12-10 修回: 2025-01-26)
(同行评议专家: 苏郁, 刘培来, 司海鹏, 张元凯)
(本文编辑: 宁桦)

读者·作者·编者

《中国矫形外科杂志》关于变更收款单位名称及账号的通知

《中国矫形外科杂志》是由中国医师协会、中国残疾人康复协会主办的学术期刊, 出版单位为《中国医学人文》杂志社有限公司。为了进一步落实期刊管理相关规定, 自 2025 年 4 月 10 日起, 编辑部所有收入款项 (包括版面费及审稿费) 均需直接打入《中国医学人文》杂志社有限公司账户。现将《中国医学人文》杂志社有限公司账户信息通知如下。

收款单位: 《中国医学人文》杂志社有限公司

开户行: 招商银行股份有限公司北京丽泽商务区支行

账号: 110943779910701

地址: 北京市丰台区广安路 9 号院 5 号楼 10 层 1020

联系电话: 0538-6213228-8010

转账附言中请一定注明为《中国矫形外科杂志》版面费或审稿费及作者姓名、稿件编号。转账后请将银行电子回单截图及开具发票的确切信息发送至电子邮箱 (jiaoxingwaikecaiwu@163.com), 以便编辑部财务人员及时了解转账信息, 尽快进行稿件的后续处理。感谢广大作者的大力支持!

《中国矫形外科杂志》编辑部

2025 年 4 月 2 日