从肾虚血瘀理论揭示炎症微环境在激素性股骨头坏死中的作用*

谢燊[1]，王思彭[1]，莫亮[2]，樊粤光[3]✉

1. 广州中医药大学第一临床医学院，广东 广州 510405；2. 广州中医药大学第三临床医学院，广东 广州 510000；
3. 广州中医药大学第一附属医院，广东 广州 510405

摘要：激素性股骨头坏死（steroid－induced avascular necrosis of the femoral head，SIONFH）的发生与肾虚血瘀关系密切，其中肾虚为发病之基础，瘀血是病理产物，又是新的致病因素。肾虚髓枯，气血津液阻滞，脉络不通则痰瘀内生。血瘀作为肾虚的病理产物，诱导慢性炎症微环境，而炎症微环境是 SIONFH 发生和进展的物质基础，通过激活炎症微环境可以促进骨细胞凋亡、破骨细胞分化及骨髓间充质干细胞成脂分化，加重微循环障碍和氧化应激，同时抑制成骨细胞介导的骨修复，进而导致 SIONFH 进展和塌陷。

关键词：激素性股骨头坏死；肾虚血瘀；炎症微环境；细胞凋亡；微循环障碍；氧化应激
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2026.08.249
中图分类号：R274.9　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674－8999(2026)08－1674－06

Role of Inflammatory Microenvironment in SIONFH from Perspective of Kidney Deficiency and Blood Stasis Theory

XIE Shen[1]，WANG Sipeng[1]，MO Liang[2]，FAN Yueguang[3]

1. The First Clinical College，Guangzhou University of Chinese Medicine，Guangzhou Guangdong China 510405；2. The Third Clinical College，Guangzhou University of Chinese Medicine，Guangzhou Guangdong China 510000；3. The First Affiliated Hospital，Guangzhou University of Chinese Medicine，Guangzhou Guangdong China 510405

Abstract：The occurrence of steroid－induced avascular necrosis of the femoral head (SIONFH) is closely related to kidney deficiency and blood stasis，where Kidney deficiency forms the basis of the disease，and blood stasis is both a pathological outcome and a new pathogenic factor. When the Kidney Essence is depleted，the flow of qi，blood，and body Fluids is blocked，and the meridians are obstructed，Phlegm and blood stasis are generated internally. As a pathological product of Kidney deficiency，blood stasis induces a chronic inflammatory microenvironment，and this inflammatory microenvironment forms the material basis for the occurrence and progression of SIONFH. By activating the inflammatory microenvironment，it can promote osteocyte apoptosis，osteoclast differentiation，and adipogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells，aggravate microcirculatory disorders and oxidative stress，while also inhibiting bone repair mediated by osteoblasts，ultimately leading to the progression and collapse of SIONFH.

Key words：steroid－induced avascular necrosis of the femoral head；kidney deficiency and blood stasis；inflammatory microenvironment；apoptosis；microcirculatory disorders；oxidative stress

激素性股骨头坏死（steroid－induced avascular necrosis of the femoral head，SIONFH）是由于大剂量

* **基金项目：**国家自然科学基金项目（81774336）
作者简介：谢燊（1998－），男，广东梅州人，硕士研究生，研究方向：中医药防治骨与关节疾病。
✉ **通信作者：**樊粤光，医学博士，教授，研究方向：中医药防治骨与关节疾病。E－mail：Fanyueguang@zicn.com

或长期不规范应用糖皮质激素(glucocorticoid,GC),导致骨内循环障碍和股骨头血供不足,引起股骨头局部炎症,从而导致骨细胞及骨髓成分死亡的一种难治性骨病。该病好发于中青年人群,其引起的高致残率给个人和社会带来了沉重负担[1]。SIONFH 隶属中医“骨蚀”“骨痹”等范畴,在肾主骨生髓理论指导下,临床常从肾虚论治该病。SIONFH 发病机制虽然尚不明确,但股骨头微循环障碍导致的骨组织缺血是其基本病理特征,而骨内微循环障碍即为血行不畅而瘀,符合中医血瘀证病机。一项针对股骨头坏死中医证型分布规律的系统评价发现,血瘀证、肾虚证、气滞证是股骨头坏死最常见的中医证型[2]。SIONFH 以肾虚精亏导致的骨失濡养为本,骨络受损、气滞血瘀为标,二者相互影响,互为因果,共同导致虚瘀夹杂的病理变化。故肾虚血瘀是 SIONFH 的病理基础和必然发展趋势,贯穿 SIONFH 发生和发展的各个阶段。炎症微环境由多种炎症免疫相关细胞(包括巨噬细胞、树突状细胞、淋巴细胞和浆细胞等)及各种炎症因子,包括白细胞介素(interleukin,IL)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)、活性氧(reactive oxygen species,ROS)等组成。骨内炎症微环境包括骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells,BMSCs)、骨细胞、成骨细胞以及具有免疫特性的破骨细胞等,这些细胞和各类细胞因子及细胞间相互作用,共同构成骨内炎症微环境。近年来,随着骨免疫学研究的进展,发现慢性炎症微环境的形成在 SIONFH 发生和进展过程中发挥了重要作用[3]。因此,明确 SIONFH 的炎症微环境具有重要意义。本文拟从肾虚血瘀理论结合现代化研究结果探讨炎症微环境与 SIONFH 的相关性,以期为中西医结合研究和治疗 SIONFH 提供新思路。

1　肾虚血瘀是 SIONFH 的主要病机

外源性 GC 在中医属于“阳刚燥热”之品,其性辛热发散[4]。过量 GC 作用于人体类似于“壮火”,表现为食欲亢进、面赤身热、心烦少寐、口干咽燥,舌红少津、脉细数等热盛阴虚之证[5]。《素问·阴阳应象大论》云:“壮火食气。”GC 久用耗气伤阴,导致肾中蛰藏之阴精受损。精亏则髓无以养,使肾成为“无根之木、无源之水”。《素问·痿论》曰:“肾者水脏也,今水不胜火,则骨枯而髓虚。”长时间服用 GC 导致肾水难以制约阴火,肾中真阴受损;同时,肾阴不足阻碍阴阳相生,肾阳生化无源,最终伤及肾中元阴元阳,阴阳俱虚。肾损及骨,骨失其养,骨病则生。《灵枢·经脉》曰:“足少阴气绝则骨枯。”现代研究认为,“肾藏精生髓”的生物学基础为 BMSCs,其自我更新和多向分化能力符合中医“精为生之本”概念。BMSCs 的成骨分化稳定是维持骨稳态的基础[6]。研究表明,GC 会抑制 BMSCs 的成骨分化,促进其成脂分化,同时诱导骨内多种细胞凋亡[7]。故 GC 导致的肾精亏损可能是 SIONFH 发生的基础。

肾病多虚,肾虚多体现在精、气、阴、阳亏损。肾是人体脏腑活动和气血运行的动力之源,气血的化生运行有赖肾中元阴元阳的滋养和温煦。首先,肾虚气化失职,推动及温煦无力,气不帅血则瘀,如《医林改错》云:“元气既虚……血管无气,必停留而瘀。”其次,精亏致气血生化无源,脉络空虚则血流滞涩不畅,如《景岳全书》所言:“气血不虚不滞,虚则无有不滞者。”且当肾中阴阳不足时,脉失滋养,血失温煦,血脉瘀滞的风险增加,正如《读医随笔》所云:“阳虚血必凝,阴虚血必滞。”故血瘀是肾虚导致的必然病理变化。此外,GC 可归属中医“药邪”范畴,辛热伤津耗液,津血同源,血液黏稠则更易瘀滞。最终多种因素共同导致骨与关节失去濡养,骨组织缺血性坏死,发为 SIONFH。有研究者针对骨组织微结构提出骨络理论,认为骨气络与骨血络分别循行卫气与营血,一起发挥“气主煦之,血主濡之”的生理功能,卫气营血的协调流转是维持骨稳态的基础[8]。现代研究发现,一方面,GC 在体内外被证实可通过增加氧化应激损伤血管内皮细胞,进而造成血管壁破坏、血液外渗,导致股骨头水肿、坏死[9];另一方面,GC 会增加血小板数量和纤维蛋白原浓度,缩短凝血时间,形成血栓,导致静脉瘀滞,骨内压升高[10]。此外,GC 也可作用于骨组织交感神经,导致骨-脂肪-神经三者之间的功能障碍,破坏骨代谢和骨内微循环,引发 SIONFH[11]。因此,外源性 GC 破坏了骨中气络和血络“行气血营阴阳,濡筋骨利关机”的基本功能,此时气血无法向骨髓筋脉渗灌涵养,骨组织血运不足,血瘀逐渐加重,死骨难以修复而断裂,致骨组织坏死加重或进一步塌陷[12]。因此,肾虚血瘀作为 SIONFH 的主要病机,肾虚与血瘀并存且相互影响,肾虚导致血瘀,瘀血又进一步妨碍新血生成,致机体虚弱更甚。最终导致髓失所养,骨髓生化无源,骨枯髓空,组织坏死。

2　肾虚血瘀与炎症微环境的关系

宏观上肾虚血瘀是 SIONFH 的核心病机,阐述了其虚实夹杂的特点,微观上以炎症微环境失衡与细胞失活凋亡为物质基础。《素问·逆调论》言:

“肾者水脏，主津液。”肾虚则气血津液化生不足，化湿成痰，由痰致瘀，因瘀致痹，乃致骨枯髓空。痰浊、瘀血是肾虚的病理产物，又进一步影响骨代谢和骨内微循环，诱发炎症微环境。

2.1　肾虚是炎症微环境产生之根本　肾虚是骨病发生的核心，肾主骨生髓，肾虚则骨枯髓空。肾是机体发挥免疫功能的物质基础，肾精的盛衰影响着人体免疫系统功能。研究表明，肾阳虚或肾阴虚与体内免疫应答反应和细胞因子分泌紊乱有关[13]。肾虚导致肾功能下降，同时伴随着内分泌和免疫功能失调，从而使骨代谢的全身调节因子功能紊乱，影响骨骼结构和功能[14]。肾虚也能通过调控 SIONFH 相关基因的表达促进成骨细胞和骨细胞凋亡[15]。此外，骨髓也是重要的免疫器官，骨髓内微环境的平衡由骨细胞和免疫细胞共同调节。肾虚不能充髓养骨，骨细胞和免疫细胞之间偶联失衡，因此在坏死累及的骨组织中发现大量凋亡骨细胞及免疫炎性细胞浸润，包括巨噬细胞、T 细胞和淋巴细胞[16]。慢性炎症破坏正常骨重建过程，导致 SIONFH 进一步加重。补肾法广泛用于 SIONFH 的治疗。药理研究发现，补肾法可通过调节相关炎症因子促进股骨头内成血管－成骨偶联，增强骨组织修复能力[17]。

2.2　血瘀是炎症微环境形成的重要条件　中医学虽然没有“微环境”这个概念，但有学者认为，其当属“营分、血分”“络脉”等范畴[18]。当 SIONFH 发生后，致炎因子及坏死物质的释放导致股骨头内局部微环境改变，炎症因子的大量堆积使股骨头内呈现类似中医“瘀证”的病理状态。现代研究发现，炎症介质及相关炎症因子可作为中医血瘀证的物质基础之一，炎症微环境是血瘀证的病因，又是血瘀证的病理产物[19]。《医学真传·气血》言：“气机停滞，血液瘀滞不通，气血瘀滞在骨，则见髋部疼痛，活动不利。”气血失司成瘀，瘀血久病入络，导致骨络功能障碍，骨失濡养，诱发炎症微环境。

3　炎症微环境改变是 SIONFH 的基本病理变化

既往研究认为，SIONFH 是成骨细胞和骨细胞死亡以及破骨细胞异常活化的结果。然而现有研究发现，在坏死骨组织中存在异常免疫反应和免疫细胞浸润，坏死区域组织表现出不受控制的炎症反应迹象[20-21]。炎症反应是由炎症因子介导的机体损伤、抗损伤和修复的动态过程，在发生炎症反应的组织中，多种免疫相关细胞和炎症因子被募集，共同形成炎症微环境[22]。骨组织炎症反应有助于清除坏死的骨组织和骨髓内组织。然而，在 SIONFH 中，坏死组织的持续存在会刺激局部免疫细胞不断分泌炎症因子，延长炎症反应过程，延缓骨修复进程[23]。此外，在慢性炎症状态下，细胞能量需求增加，胞内细胞器如线粒体、内质网和其他重要组成部分会逐渐出现功能障碍，从而影响细胞的活性与功能[24]，进一步阻碍了骨修复的进展。这一过程类似中医的“正邪交争”，坏死骨组织的刺激与机体免疫激烈交锋，激发骨组织微环境炎症调节失控。因此，慢性炎症反应是 SIONFH 的显著特征之一，其对骨稳态和骨修复的影响主要体现在调节成骨细胞、破骨细胞、成脂分化，调节微循环和氧化应激等几个方面。

3.1　炎症促进细胞凋亡　正常的骨细胞功能对骨骼发育和骨量维持至关重要，骨细胞凋亡增加会破坏骨组织正常结构，使骨小梁强度和顺应性下降。GC 已被证实可诱导人成骨细胞凋亡[25]，同时又可抑制破骨细胞凋亡，延长其生存周期，促进骨吸收[26]。SIONFH 股骨头内局部微环境平衡的破坏导致多种炎性细胞因子的异常表达，而炎症是促进骨细胞凋亡的主要因素。在 SIONFH 小鼠模型中，股骨头内 M1 型促炎巨噬细胞数量及血液中 TNF－α 和 IL－1β 等炎症因子表达增加[27]；过度表达的炎症因子通过 p38 MAPK/NF－κB 通路加剧成骨细胞凋亡，促进 SIONFH 进展[28]。研究发现，坏死骨组织副产物可通过 Toll 样受体 4（Toll－like receptor 4，TLR4）介导巨噬细胞炎症反应，上调 IL－1β、TNF－α、IL－6 等促炎介质表达，最终促进骨细胞凋亡[29]。抑制 TLR4 介导的 MAPKs/NF－κB 炎症相关通路可有效减少骨细胞凋亡，缓解 SIONFH 进展[30]。

3.2　炎症抑制成骨细胞分化并促进破骨细胞化分　成骨细胞和破骨细胞介导的骨形成－吸收偶联是骨组织修复的关键，而炎症微环境的形成会抑制成骨细胞分化并促进破骨细胞分化，从而阻碍 SIONFH 的修复和重建。在 SIONFH 大鼠模型中发现免疫相关的蛋白 TLR4、MyD88、NF－κB 和 MCP－1 表达显著上调[31]；而 TLR4/NF－κB 通路的过度激活会通过抑制 Wnt/β－catenin 成骨相关通路阻碍骨形成，加重 SIONFH 的进展[32]。同时，GC 诱导的凋亡骨细胞高表达炎症因子 TNF－α 和 IL－6，通过 RANKL/OPG 系统抑制成骨细胞活性和骨形成，并增强破骨细胞分化和骨吸收[33]。临床研究发现，SIONFH 股骨头骨髓中 $CD4^+/Foxp3^+$ 调节 T 细胞水平降低，而 $RANKL^+$ T 细胞水平升高，表明 T 细胞亚群的失衡促进了骨吸收和股骨头塌陷[34]。此外，炎

症介质 IL－17A 和干扰素－γ 在 SIONFH 患者中的表达显著高于健康对照组，它们均可增强发挥破骨诱导作用的 M1 表型巨噬细胞、B 细胞等[35]。在股骨头骨髓水肿组织中，炎症细胞浸润明显，破骨细胞活性增强[36]。因此，炎症微环境与成骨细胞－破骨细胞活性关系密切，炎症反应导致的成骨细胞－破骨细胞偶联失衡是 SIONFH 病情进展的关键。

3.3　炎症促进成脂分化　有研究指出，GC 引起 BMSCs 中 miR－224－5p 的表达上调，靶向调节 Smad4/Taz 轴促进 BMSCs 成脂分化，并抑制其成骨分化[37]。而骨髓内炎症微环境的形成会使 BMSCs 增殖能力下降，成骨能力受限的同时进一步增强其成脂分化能力[38]。BMSCs 成骨－成脂的分化失衡，使过度增生肥大的脂肪细胞压迫骨内微血管，导致骨内循环瘀滞，从而发生骨组织缺血性坏死[39]。研究发现，炎症微环境可抑制沉默信息调节因子 1（silent information regulator 1，SIRT1）蛋白表达和神经源性基因 Notch 同源蛋白 1（neurogenic locus Notch homolog protein 1，Notch1）的去乙酰化，促进 Notch1－C/EBPβ 通路活化，诱导 BMSCs 衰老[40]。

3.4　炎症加重微循环障碍　血管形成与骨修复密切相关，大部分炎症因子也是诱导血管再生的因子。GC 可引起内皮细胞中连接调节蛋白过表达，诱导凋亡相关蛋白的表达，导致细胞凋亡和内皮细胞运动性能降低[41]。同时，在炎症因子 TNF－α 协同作用下，GC 可促进内皮细胞分泌组织型纤溶酶原激活物的抑制物增加，造成微循环高凝状态及血栓形成[42]。此外，炎症状态下，中性粒细胞被激活，释放一种抗菌蛋白和染色质构成的网状结构，称为中性粒细胞胞外陷阱（neutrophil extracellular traps，NETs）。研究者在 SIONFH 患者的股骨头周围血管中发现 NETs 存在，推测 NETs 的形成可能会影响局部血液供应，刺激血管内凝血和血栓形成[43－44]。研究发现，糖皮质激素受体通过调节 Wnt 信号通路中关键基因 Frzb 从而调节血管炎症状态[45]，因此，GC 可能通过此通路共同调节股骨头内微循环和炎症状态，为后续研究提供了新视角。

3.5　炎症促进氧化应激　炎症反应和氧化应激互相影响、相互促进。GC 会抑制抗氧化通路 keap1/Nrf2 的激活，同时下调抗氧化酶基因表达，而过表达的 ROS 会诱导破骨细胞活性增加，导致股骨头塌陷[46]。氧化应激状态下骨代谢及血管形成均受到明显影响，进一步阻碍了 SIONFH 骨组织修复和重建[47]。研究发现，中药活性成分黄芪甲苷可通过调节 AKT/Nrf2/HO－1 通路抑制氧化应激反应，促进股骨头内骨和血管生成，延缓 SIONFH 进展[48]。

慢性炎症反应与 SIONFH 关系密切，然而大部分研究是建立在骨坏死已经发生的基础上，目前研究无法明确异常炎症反应在骨坏死发生之前就存在，还是骨坏死导致的继发反应。但已有研究支持，持续的炎症反应在 SIONFH 进展中扮演着重要角色，不能排除异常的炎症微环境是 SIONFH 的始发因素。通过调控炎症微环境可能是延缓 SIONFH 发生和进展的一种可行性方法。

4　补肾活血法在 SIONFH 中的应用

在“肾主骨生髓，多虚多瘀”理论指导下，历代医家认为，SIONFH 的发生与肾虚血瘀关系密切，其中肾虚为基础，瘀血是病理产物，亦是新的致病因素[49－50]。肾虚是 SIONFH 的发病基础，肾虚髓枯，气血津液阻滞，脉络不通则痰瘀内生。血瘀作为肾虚病理产物，诱导慢性炎症微环境。炎症微环境是 SIONFH 发生和进展的物质基础，通过激活炎症微环境可以促进骨细胞凋亡、破骨细胞分化及 BMSCs 成脂分化，加重股骨头内微循环障碍和氧化应激，同时抑制成骨细胞介导的骨修复，进而导致 SIONFH 进展。研究显示，以右归饮配伍活血化瘀药为代表的补肾活血法已广泛运用于 SIONFH 临床治疗[51]。现代药理研究证实，补肾活血中药能促进 SIONFH 股骨头内成骨和成血管分化，同时可有效降低骨组织空骨陷窝率及脂肪空泡，提高骨组织抗凋亡能力，促进 SIONFH 骨组织修复[52－53]。在炎症微环境调控上，相关中药活性成分可通过抑制 M1 型巨噬细胞极化和 TLR4/NF－κB 等炎症相关通路，减轻炎症反应，减少骨细胞凋亡，缓解 SIONFH 进展[27,54]。通过检索文献，笔者发现不同医家运用补肾活血法组方用药并不一致，且大部分呈现为理论综述或病案经验等，较少有研究探讨补肾活血法调节炎症微环境治疗 SIONFH。鉴于慢性炎症在 SIONFH 病理机制中的重要性，探索补肾活血法改善炎症微环境的深层机制可为中西医结合治疗 SIONFH 提供理论依据。

5　结语

综上所述，近年来大量的临床与基础研究已证实 SIONFH 与炎症因子介导的慢性炎症反应密切相关。部分学者也针对性开发了药物、生物因子、干细胞和基因修饰等治疗策略，期望通过局部调节股骨头内慢性炎症微环境从而促进坏死区域骨修复[23]。辨证论治和整体观念是中医治疗 SIONFH 的独特优

势，通过中医肾虚血瘀理论揭示炎症微环境在 SIONFH 中可能的作用机制，有助于为 SIONFH 的临床治疗及基础研究提供新视角。然而，SIONFH 发病机制复杂，炎症微环境在其中的作用机制尚未完全阐述，同时，微环境中炎症介质等成分是不断动态变化的，这些需要未来开展深层次的体内、体外实验并结合现代医学、生物科学技术手段，进一步明确炎症微环境中不同炎症介质及细胞与 SIONFH 的关系及其调控机制。并且在此基础上探讨中药复方及其活性成分动态调控炎症微环境改善骨修复的潜在机制，为补肾活血法治疗 SIONFH 提供科学依据。

参考文献：

[1]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.
[2]魏秋实，何伟，张庆文，等. 股骨头坏死中医证型分布规律的文献研究和系统评价[J]. 中华关节外科杂志(电子版)，2013，7(3)：369－372.
[3]蔡李骏，王秋入，陈长军，等. 免疫细胞调节股骨头坏死发生发展的研究进展[J]. 中国修复重建外科杂志，2022，36(11)：1428－1433.
[4]柳红良，董斐. 基于中医理论探讨西药应用思维模式[J]. 中华中医药杂志，2020，35(6)：2715－2718.
[5]马涵琳，张霞，张帅，等. “肾气热则骨枯髓减”探讨儿童糖皮质激素性骨质疏松的发病机制[J]. 中国骨质疏松杂志，2023，29(10)：1528－1532.
[6]王璠琛，何琪，肖嘉聪，等. “肾主骨”理论“髓变先于骨变”的肾－髓－骨调节机制构建[J]. 中国骨质疏松杂志，2023，29(9)：1354－1361.
[7]Han L，Wang B，Wang R，et al. The shift in the balance between osteoblastogenesis and adipogenesis of mesenchymal stem cells mediated by glucocorticoid receptor[J]. Stem Cell Res Ther，2019，10(1)：377.
[8]史婧儒，鞠大宏，王雨荷，等. 骨络理论探析[J]. 中华中医药杂志，2023，38(8)：3631－3633.
[9]秦宇星，任前贵，李子龙，等. 骨微血管内皮细胞在股骨头坏死中的作用机制及前景[J]. 中国组织工程研究，2023，27(6)：955－961.
[10]张勇杰，曹林忠，王多贤，等. 基于骨内压升高学说探讨激素性股骨头坏死发病机制的研究进展[J]. 风湿病与关节炎，2023，12(8)：54－58.
[11]谢林，王坤正. 骨、脂肪、神经三者相互作用在激素性股骨头坏死中作用的探讨[J]. 中华关节外科杂志：电子版，2013，7(3)：390－392.
[12]魏秋实，沈莹姗，庄至坤，等. 股骨头坏死络病理论的建立及科学价值[J]. 中华中医药学刊，2021，39(7)：1－4.
[13]彭菊琴，王攀，杨扩，等. 基于生物信息数据探究肾阴虚证病理机制[J]. 中医学报，2021，36(11)：2435－2443.
[14]许云腾，张欣，段辛威，等. 基于“神经－内分泌－免疫”功能网络探讨从肾论治绝经后骨质疏松症的科学内涵[J]. 中华中医药杂志，2023，38(3)：974－978.
[15]李鹏飞，孙楠，樊粤光，等. 袁氏生脉成骨片对激素干预后大鼠成骨细胞的差异表达 miRNA 的实验研究[J]. 中华中医药学刊，2017，35(1)：91－94.
[16]Vicas R M，Bodog F D，Fugaru F O，et al. Histopathological and immunohistochemical aspects of bone tissue in aseptic necrosis of the femoral head[J]. Rom J Morphol Embryol，2020，61(4)：1249－1258.
[17]宋红梅，谢文博，林菲菲，等. 温阳补肾方对激素性股骨头坏死模型兔血清中成骨、成血管因子及 H 型血管标志物的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志，2023，31(10)：6－11.
[18]张金生，张宝霞，朱慧芳，等. 干细胞、微环境与活血化瘀[J]. 中国组织工程研究，2016，20(23)：3484－3490.
[19]肖雪，王乐琪，谢志茹，等. 炎症介质：探讨血瘀证生物学基础新思路[J]. 中华中医药杂志，2021，36(1)：32－36.
[20]Ma H，Zhang W，Shi J. Differentially Expressed Genes Reveal the Biomarkers and Molecular Mechanism of Osteonecrosis[J]. J Healthc Eng，2022，2022：8684137.
[21]Lin T，Chen W，Yang P，et al. Bioinformatics analysis and identification of genes and molecular pathways in steroid－induced osteonecrosis of the femoral head[J]. J Orthop Surg Res，2021，16(1)：327.
[22]骆亚莉，周啸天，魏本君，等. 中医学对炎性微环境与炎症恶性转化的认识[J]. 时珍国医国药，2022，33(8)：1966－1968.
[23]Goodman S B，Maruyama M. Inflammation，Bone Healing and Osteonecrosis：From Bedside to Bench[J]. J Inflamm Res，2020，13：913－923.
[24]van Niekerk G，Engelbrecht A M. Inflammation－induced metabolic derangements or adaptation：An immunometabolic perspective[J]. Cytokine Growth Factor Rev，2018，43：47－53.
[25]Zhang H，Yu Z，Sun F，et al. Overexpression of CRABP2 inhibits dexamethasone－induced apoptosis in human osteoblast cells[J]. J Orthop Surg Res，2021，16(1)：272.
[26]Luo P，Gao F，Han J，et al. The role of autophagy in steroid necrosis of the femoral head：a comprehensive research review[J]. Int Orthop，2018，42(7)：1747－1753.
[27]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.
[28]Zheng L W，Wang W C，Mao X Z，et al. TNF－alpha regulates the early development of avascular necrosis of the

femoral head by mediating osteoblast autophagy and apoptosis via the p38 MAPK/NF - kappaB signaling pathway [J]. Cell Biol Int,2020,44(9):1881 - 1889.

[29] Adapala N S,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.

[30] Zhang Y,Ma L,Lu E,et al. Atorvastatin Upregulates microRNA - 186 and Inhibits the TLR4 - Mediated MAPKs/NF - kappaB Pathway to Relieve Steroid - Induced Avascular Necrosis of the Femoral Head[J]. Front Pharmacol,2021,12:583975.

[31] Tian L,Wen Q,Dang X,et al. Immune response associated with Toll - like receptor 4 signaling pathway leads to steroid - induced femoral head osteonecrosis[J]. BMC Musculoskelet Disord,2014,15:18.

[32] Pei J,Fan L,Nan K,et al. Excessive Activation of TLR4/NF - kappaB Interactively Suppresses the Canonical Wnt/beta - catenin Pathway and Induces SANFH in SD Rats [J]. Sci Rep,2017,7(1):11928.

[33] 朱道宇,杨前昊,高悠水,等. TLR4 通路与激素性股骨头坏死关系的研究进展[J]. 中国骨与关节杂志,2019,8(1):75 - 79.

[34] 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.

[35] 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.

[36] 莫亮,王章正,周驰,等. 破骨细胞介导的股骨头坏死骨髓水肿疼痛及塌陷机制[J]. 西安交通大学学报:医学版,2023,44(6):950 - 957.

[37] Cao Y,Jiang C,Wang X,et al. Reciprocal effect of microRNA - 224 on osteogenesis and adipogenesis in steroid - induced osteonecrosis of the femoral head[J]. Bone,2021,145:115844.

[38] 郭嘉炜. 靶向骨髓间充质干细胞治疗炎症性肠病相关骨病研究及其机制探索[D]. 上海:中国人民解放军海军军医大学,2023.

[39] 李时斌,赖渝,周毅,等. 激素性股骨头坏死发病机制及相关信号通路的靶点效应[J]. 中国组织工程研究,2021,25(6):935 - 941.

[40] 谢晓琳. 炎症微环境对间充质干细胞衰老的影响及机制研究[D]. 武汉:武汉大学,2019.

[41] Zuo W,Guo W S,Yu H C,et al. Role of Junction - Mediating and Regulatory Protein in the Pathogenesis of Glucocorticoid - Induced Endothelial Cell Lesions[J]. Orthop Surg,2020,12(3):964 - 973.

[42] Yamamoto Y,Ishizu A,Ikeda H,et al. Dexamethasone increased plasminogen activator inhibitor - 1 expression on human umbilical vein endothelial cells:an additive effect to tumor necrosis factor - alpha[J]. Pathobiology,2004,71(6):295 - 301.

[43] Ma M,Tan Z,Li W,et al. Osteoimmunology and osteonecrosis of the femoral head[J]. Bone Joint Res,2022,11(1):26 - 28.

[44] Nonokawa M,Shimizu T,Yoshinari M,et al. Association of Neutrophil Extracellular Traps with the Development of Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head[J]. Am J Pathol,2020,190(11):2282 - 2289.

[45] Zhou H,Mehta S,Srivastava S P,et al. Endothelial cell - glucocorticoid receptor interactions and regulation of Wnt signaling[J]. JCI Insight,2020,5(3):645 - 648.

[46] Chen K,Liu Y,He J,et al. Steroid - induced osteonecrosis of the femoral head reveals enhanced reactive oxygen species and hyperactive osteoclasts[J]. Int J Biol Sci,2020,16(11):1888 - 1900.

[47] 党祎,杜成砚,姚红林,等. 激素型骨坏死与氧化应激[J]. 中国组织工程研究,2023,27(9):1469 - 1476.

[48] Shan H,Lin Y,Yin F,et al. Effects of astragaloside Ⅳ on glucocorticoid - induced avascular necrosis of the femoral head via regulating Akt - related pathways[J]. Cell Prolif,2023,56(11):e13485.

[49] 郭成龙,汪小敏,张晓刚,等. 激素性股骨头坏死的中医病因病机及其治疗进展[J]. 中医临床研究,2021,13(23):143 - 146.

[50] 孙宝霞,魏秋实,曹玉举,等. 郑州地区激素性股骨头坏死的临床特征和中医辨证论治情况[J]. 广州中医药大学学报,2022,39(6):1228 - 1234.

[51] 章春生,刘锌,杜斌,等. 基于数据挖掘的中医药治疗糖皮质激素相关型股骨头坏死用药规律分析[J]. 辽宁中医杂志,2020,47(8):29 - 34.

[52] 袁兆丰,王海平,环大维,等. 补肾活血汤干预骨 - 血耦连改善大鼠激素性股骨头坏死的作用机制研究[J]. 中医药信息,2023,40(6):8 - 14.

[53] 黄季红,朱波,李学家,等. 补肾活血汤对激素性股骨头坏死模型大鼠神经肽 Y 系统的影响[J]. 中医杂志,2021,62(14):1247 - 1252.

[54] 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]. Phytother Res,2021,12(3):964 - 973.

收稿日期:2026 - 02 - 15
编辑:孙铮