

综述

体内外活性物调控相关途径治疗糖皮质激素诱导的股骨头坏死的研究现状

朱寅磊¹, 刘超¹, 陈俊辉¹, 李盼盼¹, 张志龙¹, 王振鑫¹, 雷宁波², 邢涛^{3*}¹甘肃中医药大学中医临床学院, 甘肃兰州 730000; ²甘肃省中医院关节骨三科, 甘肃兰州 730050; ³甘肃省中医药研究院, 甘肃兰州 730050

[中图分类号] R681; R274 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2532.2026.0515

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 朱寅磊, 刘超, 陈俊辉等. 体内外活性物调控相关途径治疗糖皮质激素诱导的股骨头坏死的研究现状[J]. 解放军医学杂志, DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.2532.2026.0515.

[收稿日期] 2025-12-09 [录用日期] 2025-03-16 [上线日期] 2026-05-15

[摘要] 糖皮质激素诱导的股骨头坏死(GIONFH)是一种长期使用激素引发的骨关节病, 给患者和社会带来沉重负担。近年来, 国内外研究证实体内外多种活性物可通过调控氧化应激、炎症反应、细胞凋亡及铁死亡等多条关键信号通路, 对GIONFH的发生发展发生干预作用。本文在系统梳理相关文献的基础上, 总结了体内和体外活性物通过Kelch样ECH相关蛋白1/核因子E2相关因子2(Keap1/Nrf2)、活化转录因子3/增强子结合蛋白同源蛋白(ATF3/CHOP)、整合素 α V β 5/c-Abl酪氨酸激酶/小窝蛋白-1(α V β 5/c-Abl/CAV-1)、生长激素促分泌素受体1a/蛋白激酶B(GHSR1a/Akt)、沉默信息调节因子6(SIRT6)等途径调控GIONFH发生发展的作用机制, 重点阐述了不同活性物的共性作用及多通路协同调控特征, 分析了其对铁死亡、坏死性凋亡及骨重塑失衡的干预机制, 并从骨微环境、神经-骨轴及细胞间通讯等角度探讨其改善骨代谢和治疗GIONFH的新视角, 旨在为GIONFH的基础研究及临床防治提供新的思路和潜在靶点。

[关键词] 糖皮质激素; 股骨头坏死; 有效活性成分; 信号通路; 骨代谢**The treatment of glucocorticoid-induced femoral head osteonecrosis via regulation of related pathways by intra- and extracellular active substances: a review**Zhu Yin-Lei¹, Liu Chao¹, Chen Jun-Hui¹, Li Pan-Pan¹, Zhang Zhi-Long¹, Wang Zhen-Xin¹, Lei Ning-Bo², Xing Tao^{3*}¹School of Clinical Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China²Department of Joint and Bone Surgery III, Gansu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730050, China³Gansu Provincial Institute of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730050, China

*Corresponding author, E-mail: xingtao1979@126.com

This work was supported by the Gansu Province Clinical Specialty Development Project (240039), the High-Level Key Research Project of the Gansu Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine (GZKZ-2024-7), and the Project to Establish the Xing Tao Studio for the Inheritance of Traditional Chinese Medicine in Gansu Province (Gansu Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine Document No. 4 [2025])

[Abstract] Glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head (GIONFH) is a debilitating osteoarticular disease associated with prolonged glucocorticoid exposure. Increasing evidence indicates that both endogenous and exogenous bioactive substances can modulate the development of GIONFH by targeting oxidative stress, inflammation, apoptosis, ferroptosis, and bone remodeling through multiple signaling pathways, including Kelch-like ECH-associated protein 1/nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Keap1/Nrf2), activating transcription factor 3/CCAAT-enhancer-binding protein homologous protein (ATF3/CHOP),

[基金项目] 甘肃省临床优势专科建设项目(240039); 甘肃省中医药管理局高水平重点课题(GZKZ-2024-7); 甘肃省名中医邢涛传承工作室建设项目(甘中医药发〔2025〕4号)

[作者简介] 朱寅磊, 硕士研究生, 主要从事骨与关节疾病方面的研究。

[通信作者] 邢涛, E-mail: xingtao1979@126.com

integrin α V β 5/c-Abl tyrosine kinase/caveolin-1 (α V β 5-c-Abl-CAV-1), growth hormone secretagogue receptor 1a/protein kinase B (GHSR1a/Akt), and sirtuin 6 (SIRT6)-related pathways. This review summarizes recent advances in the regulatory roles and shared mechanisms of these bioactive substances, with a focus on ferroptosis, necroptosis, bone microenvironment remodeling, the neuro-bone axis, and intercellular communication. These findings may provide potential targets and new perspectives for the prevention and treatment of GIONFH.

[Key words] glucocorticoids; osteonecrosis of the femoral head; active ingredient; signaling pathway; bone metabolism

糖皮质激素诱导的股骨头坏死(glucocorticoid-induced femoral head osteonecrosis, GIONFH)是糖皮质激素(glucocorticoids, GCs)过量使用导致的常见并发症^[1]。流行病学调查显示, GIONFH发生在部分接受GCs长期治疗的患者中, 并且极其可能在短期暴露于高剂量或关节腔内注射GCs之后发生^[2]。患者常表现为慢性疼痛、负重困难, 严重者需要接受全髋关节置换^[3], 给患者及家庭带来严重的心理和经济负担。为了更好地防治GIONFH, 其治疗策略正逐步由单纯干预转向对其发病机制的深入探索, 这有望成为攻克GIONFH的关键。GIONFH并非由单一机制所致, 而是血管损伤、脂代谢紊乱、骨细胞死亡、氧化应激、炎症失衡及骨重塑障碍等因素在不同时间窗口内连续演变、相互放大的结果^[4-7]。病程早期以脂质沉积、骨髓腔内压升高、微循环障碍及血管内皮损伤为主^[8-9]。随着疾病进展, 氧化应激增强、线粒体功能紊乱及活性氧(ROS)过量累积进一步导致骨髓间充质干细胞(BMSCs)、成骨细胞和骨细胞凋亡、铁死亡甚至坏死性凋亡^[10]。后期则以成骨受抑、破骨增强和骨小梁结构恶化为特征, 最终导致股骨头塌陷^[11-12]。因此, 活性物干预应强调阶段特异性。现已证实, 多数天然活性物并非作用单一靶点, 而是在血管-骨细胞-骨重塑网络中发挥多靶点调节作用。部分黄酮类和多酚类成分可通过核因子E2相关因子2(Nrf2)/血红素加氧酶-1(HO-1)、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)等通路缓解氧化应激和细胞凋亡, 同时通过Runt相关转录因子2(Runx2)、骨形态发生蛋白2(BMP2)、Wnt/ β -catenin等通路促进成骨分化^[13-14]; 部分生物碱和甾体皂苷类成分则兼具改善微循环、抑制炎症反应及维持骨代谢平衡的作用^[15]。这提示未来GIONFH活性物研究应从单通路验证进一步转向病程分层与多靶点网络协同干预。鉴于此, 本文聚焦于体内外活性物, 系统地总结了活性物调控相关信号通路、不同活性物的共性作用及多通路协同调控特征, 阐述了其针对铁死亡、坏死性凋亡、骨代谢与骨重塑失衡、骨微环境异常, 以及神经-骨轴和细胞间通讯失调等病理环节治疗GIONFH的作用机制, 并探讨了其有效成分针对不同阶段的治疗研究, 为体内外活性物在防治GIONFH方面提供一定的理论依据。

1 活性物概述及其与GIONFH不同病理阶段的特异性干预策略

人体内源性功能活性物俗称体内活性物, 是指由机体细胞自主合成并维持稳态的生物分子^[16], 包括神经调节相关分子[如多巴胺D1受体(dopamine D1 receptor, DRD1)、皮质抑素(cortistatin, CST)等]、代谢与稳态调节分子[如鸢尾素(irisin)、 α -2-巨球蛋白(α -2-macroglobulin, A2M)等]和细胞保护与修复分子[如沉默信息调节因子6(SIRT6)]等。体外天然活性物是指需要通过食物或药物等外源途径摄入的物质, 主要包括天然食物来源活性物(如维生素C、维生素E、半胱氨酸)、植物提取物(如葛根素、木犀草素、松果菊苷)和天然色素类活性物(如虾青素、花青素)等。基于GIONFH的动态病理过程, 不同活性物的干预靶点病程阶段具有一定对应关系。早期干预的目标是改善血供、缓解脂代谢紊乱并降低骨髓腔压力。部分内源性活性分子如A2M、DRD1及鸢尾素可通过促进血管生成、改善骨代谢和增强局部修复能力发挥早期保护作用^[17-18]。此类活性物的共性在于既可作用于骨血管耦联过程, 又可维持成骨稳态。中期则应侧重于抗氧化损伤、稳定线粒体功能及抑制细胞死亡。例如, 虾青素可通过Kelch样ECH相关蛋白1(Keap1)/Nrf2通路抑制氧化应激并减轻铁死亡^[13]; 木犀草素可通过细胞外信号调节激酶/动力相关蛋白1(ERK/Drp1)调控线粒体动力学^[14]; 松果菊苷可通过SIRT6通路抑制坏死性凋亡和血管损伤^[19]。这类活性物适用于病变进展期, 可阻止局部组织由可逆损伤向不可逆坏死转变。中晚期及后期则应恢复成骨-破骨平衡、促进骨小梁修复和维持股骨头力学结构稳定。如葛根素、维生素C/维生素E联合干预及其他促成骨天然活性物已显示出改善BMSCs成骨分化、抑制脂肪分化和改善骨代谢的潜力^[20-21]。因此, 后期干预应更加重视骨修复和骨微环境改善的综合作用。GIONFH不同病理阶段与活性物干预策略见表1。

2 不同活性物的共性作用及多通路协同调控特征

现有GIONFH的活性物研究涉及黄酮类、多酚类、多肽/蛋白质及维生素类。不同类别活性物在作

表 1 GIONFH 不同病理阶段与活性物干预策

Tab.1 GIONFH intervention strategies for different pathological stages and active substances

病理阶段	核心病理事件	代表机制	干预重点	代表活性物/方向
早期	脂代谢紊乱、骨髓腔压升高、微循环障碍、内皮损伤	脂滴沉积、VEGF受抑、血供下降	改善血供、保护内皮、抑制脂代谢失衡	鸢尾素、α-2-巨球蛋白、多巴胺D1受体相关分子、部分黄酮类
中期	ROS 积累、线粒体损伤、凋亡/铁死亡/坏死性凋亡增加	Nrf2/HO-1、ERK/Drp1、SIRT6、RIPK1/RIPK3、GPX4	抗氧化、抑制细胞死亡、维持线粒体稳态	虾青素、木犀草素、松果菊苷、葛根素
后期	成骨不足、破骨增强、骨小梁断裂、骨重塑失败	Runx2、BMP2、Wnt/β-catenin、RANKL/OPG 失衡	促进成骨、抑制破骨、改善骨微环境	葛根素、维生素 C/维生素 E 联合、皮质抑素

GIONFH. 糖皮质激素诱导的股骨头坏死; ROS. 活性氧; VEGF. 血管内皮生长因子; Nrf2/HO-1. 核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1 通路; ERK/Drp1. 细胞外信号调节激酶/动力相关蛋白 1 通路; SIRT6. 沉默信息调节因子 6; RIPK1/RIPK3. 受体相互作用蛋白激酶 1/受体相互作用蛋白激酶 3; GPX4. 谷胱甘肽过氧化物酶 4; Runx2. Runt 相关转录因子 2; BMP2. 骨形态发生蛋白 2; Wnt/β-catenin. Wnt/β-连环蛋白信号通路; RANKL/OPG. 核因子 κB 受体活化因子配体/骨保护素

用靶点和优势机制上既有共性，也有差异。黄酮类活性物是目前研究最集中的类型，其优势为具有抗氧化、抗炎、调控 BMSCs 命运分化及促进成骨分化等作用^[22-23]。以木犀草素、葛根素为代表的黄酮类成分可通过 Nrf2/HO-1、Wnt/β-catenin、ERK/Drp1、PI3K/Akt 等通路减轻氧化损伤、改善线粒体功能并促进成骨相关基因的表达^[20,24]。多酚类活性物具有清除自由基和抑制程序性细胞死亡的突出优势，如虾青素可抑制铁死亡^[13]，松果菊苷则可调控 SIRT6 并抑制坏死性凋亡及血管损伤^[19]。多肽/蛋白类内源性活性物如鸢尾素、A2M 更体现机体内源性保护网络的调节特点^[25]。此外，维生素 C 和维生素 E 联合应用也显示出通过降低氧化应激、改善骨代谢而减轻 GIONFH 的潜力^[21]。这类干预策略虽然机制相对基础，但安全性较高，未来可作为联合干预方案。

许多活性物对 GIONFH 的保护作用涉及多条信号通路，可能存在明显的上下游关联。以 Nrf2 相关活性物为例，Nrf2 是细胞抗氧化的核心，其激活可上调 HO-1、NAD(P)H: 醌氧化还原酶 1(NQO1) 等抗氧化酶的表达，进而减轻 ROS 积累、维持脂质稳态并抑制铁死亡^[26-27]。对虾青素而言，Keap1/Nrf2 轴激活可能是其抑制铁死亡的主效机制，而炎症减轻、成骨改善等可能属于下游效应^[13]。木犀草素通过 ERK/Drp1 改善线粒体动力学，可能是缓解细胞损伤的关键起点^[14,24]；细胞活性恢复后，BMSCs 成骨分化增强和骨修复改善更可能是后续生物学结果。松果菊苷对 SIRT6 的调控可能位于抑制坏死性凋亡和保护血管内皮的上游位置，而局部炎症减轻和骨组织保护属于其下游综合效应^[19]。不同类别活性物虽来源和作用特点各异，但普遍具有抗氧化、抗炎、调控细胞命运及促进骨修复等共性优势，并通过多条信号通路形成协同调控网络。

3 活性物对铁死亡、坏死性凋亡及骨重塑失衡的干

预机制

近年来，铁死亡 (ferroptosis) 和坏死性凋亡 (necroptosis) 成为 GIONFH 机制研究的重要方向。相较于传统的凋亡方式，这两种细胞死亡方式更能解释 GCs 持续刺激下氧化损伤加重、局部炎症放大及组织结构恶化等病理现象^[28]。铁死亡依赖铁离子积累和脂质过氧化，其特征包括谷胱甘肽耗竭、谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4) 活性下降、脂质过氧化产物蓄积及线粒体皱缩^[28-29]。在 GIONFH 中，GCs 可诱导线粒体功能障碍和 ROS 过量产生，进一步促进脂质过氧化和铁稳态失衡，从而削弱骨细胞、BMSCs 及血管内皮细胞的修复能力^[30-31]。虾青素通过 Keap1/Nrf2 轴抑制铁死亡的研究提示，围绕铁死亡筛选活性物具有重要价值^[13]。坏死性凋亡则主要由受体相互作用蛋白激酶(RIPK)1、RIPK3、混合谱系激酶结构域样蛋白(MLKL)介导，既具有程序性调控特征，又伴随细胞膜破裂和炎症介质释放，易导致局部无菌性炎症放大^[32]。在 GIONFH 中，坏死性凋亡可能与血管内皮损伤、坏死边界区炎症持续及修复微环境恶化密切相关。木犀草素可通过抑制 RIPK1/RIPK3/MLKL 介导的坏死性凋亡改善 GIONFH 病变^[24]。因此，铁死亡和坏死性凋亡不仅是 GIONFH 病理进展中的关键细胞事件，也可能成为活性物发挥骨保护作用的重要切入点；围绕相关信号通路开展靶向干预，有望为改善股骨头局部微环境、阻止病变进展提供新的策略。

骨重塑失衡是 GIONFH 由早期可逆损伤进展为晚期塌陷的关键基础^[28]。正常骨组织中，成骨细胞介导的新骨形成与破骨细胞介导的骨吸收维持动态平衡。而在 GCs 持续作用下，BMSCs 向脂肪分化倾斜，Runx2、碱性磷酸酶(ALP)、骨钙素(OCN)等成骨标志物下调，核因子 κB 受体活化因子配体/骨保护素(RANKL/OPG)比例失衡，破骨活性增强，最终导致骨量丢失和骨小梁微结构破坏^[33]。因此，

GIONFH 活性物的作用机制不应仅限于促进成骨或抑制凋亡,而应着眼于骨重塑整体平衡。部分活性物(如葛根素、松果菊苷)可通过 Wnt/ β -catenin、BMP/Smad、PI3K/Akt 等通路促进成骨分化,提高 ALP 活性和矿化结节形成^[17];另一部分活性物(如虾青素、环黄芪醇)可通过抑制核因子 κ B(NF- κ B)、降低 RANKL 表达或改善炎症氧化微环境间接抑制破骨活性^[34]。这种兼顾成骨与抑破骨的双向调控更符合 GIONFH 病理的需求。此外,骨重塑还依赖骨细胞、内皮细胞、免疫细胞及神经调节信号的共同参与^[35-36]。股骨头坏死区域的修复失败,本质上是骨组织局部微环境对骨重塑支持不足的结果^[37]。

4 基于骨微环境、神经-骨轴及细胞间通讯的活性物干预新视角

随着骨生物学研究的深入,骨组织被视为由成骨细胞、破骨细胞、骨细胞、BMSCs、血管内皮细胞、免疫细胞、神经纤维及细胞外基质共同构成的复杂动态微环境系统^[38]。GIONFH 不仅体现为骨细胞损伤和骨小梁塌陷,更是骨微环境失衡的结果。在骨-血管耦联中,股骨头血供障碍是 GIONFH 的基础病理事件之一,而骨修复和血管再生高度耦联^[39]。活性物除了可通过上调血管内皮生长因子(VEGF)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)等促进血管生成外,还可能通过保护血管内皮细胞、减少微血栓形成和改善局部灌注促进骨修复^[40]。在神经-骨轴中,感觉神经和交感神经可通过释放降钙素基因相关肽(CGRP)、去甲肾上腺素和多巴胺等神经递质参与骨形成、骨吸收及血流调节^[35]。在 GIONFH 中的保护作用提示神经递质相关通路可能参与骨血管耦联和组织修复^[18]。在细胞间通讯中,坏死区的细胞命运受外泌体、细胞因子、趋化因子及配体-受体网络调控。活性物可能通过调节免疫细胞极化、改变炎症因子谱、影响外泌体载荷或增强 BMSCs 与内皮细胞之间的信号交换,改善局部修复生态^[41]。因此,从骨微环境整体稳态出发,围绕骨血管耦联、神经-骨轴及细胞间通讯等关键环节开展活性物干预,可能为 GIONFH 的精准防治和组织修复提供新的研究方向与治疗策略。

5 活性物调控 GIONFH 的作用及相关通路

5.1 体内活性物调控 GIONFH 的作用及相关通路
A2M 是多种内肽酶的广谱抑制剂^[42],在炎症、免疫和感染相关过程中发挥重要作用^[43-44]。Fang 等^[17]首次提出 A2M-SIRT2-BMP2 轴参与类固醇诱导股骨头坏死的发生,GCs 可下调血清 A2M 的表达,削弱抗氧化作用,导致 BMSCs 中 ROS 水平升高并诱导

SIRT2 上调;SIRT2 富集于 BMP2 启动子区并抑制 BMP2 的表达,从而增加 BMSCs 凋亡、降低骨修复能力;敲低 SIRT2 则可恢复 BMP2 的表达并改善 ROS 水平和细胞凋亡。进一步研究表明,A2M 还是 GIONFH 的重要保护因子,其过表达可激活 Keap1/Nrf2 信号通路,上调 HO-1、NQO1 等抗氧化分子,抑制 NADPH 氧化酶(NOX)介导的 ROS 产生,减少 BMSCs 凋亡并改善炎症微环境,最终延缓 GIONFH 进程^[45-47]。

DRD1 是 G 蛋白偶联受体家族的重要成员。既往认为多巴胺受体主要参与中枢神经功能调控,近年来研究发现,其还可通过调节成骨细胞和破骨细胞功能参与骨代谢调控^[48]。Buckley 等^[49]报道了多巴胺受体拮抗剂氯丙嗪可抑制成骨细胞的功能;Lee 等^[50]发现,MC3T3-E1 细胞表达全部 5 种多巴胺受体亚型,即 D1 样受体(DRD1、DRD5)和 D2 样受体(DRD2、DRD3、DRD4),其中 DRD1、DRD3 和 DRD5 激活后可能发挥促进细胞矿化的主要作用;Zhu 等^[51]证实激活 DRD1 可上调 ERK1/2 信号通路,促进成骨分化并减轻 GCs 诱导的骨丢失^[52]。活化转录因子 3(ATF3)和增强子结合蛋白同源蛋白(CHOP)是内质网应激相关凋亡的重要调控因子^[53-54]。Zheng 等^[18]体内外实验表明,DRD1 过表达可通过上调环磷酸腺苷(cAMP)并激活蛋白激酶 A(PKA),经 ATF3/CHOP 通路缓解内质网应激和成骨细胞凋亡,从而改善 GCs 诱导的成骨抑制和骨稳态失衡。

鸢尾素是由含 III 型纤连蛋白结构域蛋白 5(FNDC5)经蛋白水解剪切形成的氨基酸多肽,主要由骨骼肌和心肌产生,是典型的肌源性细胞因子^[55-56]。鸢尾素可通过整合素 α V β 5 等受体及丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)、PI3K/Akt 等通路调控细胞增殖分化、能量代谢和骨形成^[57-58]。小窝蛋白-1(caveolin-1, CAV-1)是膜泡结构的重要成分,其异常磷酸化与内皮功能障碍密切相关^[58]。Fang 等^[25]在 GIONFH 相关动物模型和体外实验中发现,鸢尾素可与整合素 α V β 5 结合,抑制 GCs 诱导的 c-Abl 酪氨酸激酶(c-Abl)/CAV-1 磷酸化,改善内皮细胞功能和血管生成能力,从而减轻 GCs 相关血管功能障碍。

CST 是生长抑素家族的新型神经内分泌肽,可与生长抑素受体、生长激素促分泌素受体 1a(GHSR1a)及 Mas 相关基因 2 受体结合,参与睡眠节律、炎症反应及神经内分泌调控^[59-60]。GHSR1a 属于 G 蛋白偶联受体(GPCR)家族,具有较高的组成性活性;Akt 位于 PI3K 下游,是调控细胞生长、存活和代谢的关键信号节点^[61-62]。Gao 等^[63]在 GIONFH 大鼠和体外成骨细胞中证实,CST 可通过结合 GHSR1a 激

活 Akt 通路, 改善 GCs 导致的成骨障碍, 抑制凋亡, 恢复线粒体功能和血管生成; 应用 GHSR1a 拮抗剂或 Akt 抑制剂后, 其保护作用明显减弱, 提示 CST-GHSR1a-Akt 轴可能成为改善成骨障碍、促进骨血管修复的潜在治疗靶点。

沉默信息调节蛋白是 NAD⁺ 依赖型去乙酰化酶, 参与细胞凋亡、新陈代谢、能量平衡、线粒体功能及衰老等过程^[64]。SIRT6 兼具组蛋白去乙酰化酶和 ADP 核糖基转移酶活性, 可通过调控 HIF-1 α 、c-Jun 和 NF- κ B 等转录因子影响相关基因的表达^[65-66]。既往研究提示 SIRT6 在衰老、脂质代谢和心血管疾病中具有保护作用^[66]。Fang 等^[67]将 SIRT6 腺病毒转染入 GIONFH 大鼠模型后发现, 地塞米松可抑制成骨细胞分化、损伤微血管形成并升高 Fe²⁺和 ROS 水平, 诱导铁死亡; 而 SIRT6 可通过其去乙酰化酶活性抑制铁死亡, 减轻血管内皮损伤并促进成骨分化, 从而预防 ONFH 发生。总之, A2M、DRD1、鸢尾素、CST 及 SIRT6 等体内活性物可通过抗氧化应激、抑制细胞凋亡与铁死亡、促进成骨分化、改善血管生成及维持骨稳态等多重机制, 对 GIONFH 发挥保护作用。其相关信号通路主要涉及 A2M-SIRT2-BMP2、Keap1/Nrf2、ATF3/CHOP、 α V β 5/c-Abl/CAV-1、GHSR1a/Akt 及 SIRT6 调控轴, 提示内源性活性物在调节骨代谢失衡、改善骨血管微环境及延缓股骨头坏死进展方面具有重要研究价值和潜在临床应用前

景。体内活性物通过相关途径治疗 GIONFH 的研究概况见表 2。

5.2 体外活性物调控 GIONFH 的作用及相关通路
虾青素是一种脂溶性类胡萝卜素^[68], 具有抗氧化、抗炎和抗衰老等作用^[69]。研究表明, 虾青素可通过激活 Nrf2 通路发挥抗氧化效应^[70]。高剂量 GCs 可诱导成骨细胞发生氧化应激、内质网应激和线粒体功能障碍, 激活 B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)/Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)介导的凋亡通路, 并伴随线粒体膜电位丧失^[71-72]。Nrf2 是氧化应激反应的核心转录因子, 其激活后可上调 HO-1、NQO1 抗氧化酶的表达, 减轻 ROS 损伤^[73-74]。Wang 等^[13]在 GIONFH 大鼠模型中发现, 低剂量虾青素可激活 Nrf2 通路, 下调 NOX1/2/4 的表达, 减少 ROS 积累, 改善线粒体功能障碍并恢复成骨分化和矿化功能, 同时改善骨质量、骨代谢和血管生成异常。进一步研究表明, 虾青素还可通过激活 Janus 激酶 2(JAK2)/信号转导及转录激活因子 3(STAT3)通路, 从多环节抑制地塞米松(Dex)诱导的成骨细胞铁死亡, 改善 GIONFH 骨微结构和病理损伤^[75-77]。

木犀草素是从骨碎补等多种中药中提取的黄酮类成分, 具有抗炎、抗氧化及血管和骨保护作用。坏死性凋亡由 RIPK1、RIPK3 和 MLKL 协同介导, 在多种疾病中发挥重要作用^[78-79]。在 Dex 诱导的骨髓内皮细胞及 GCs 诱导的大鼠 GIONFH 模型中, Dex 可

表 2 体内活性物通过相关途径治疗 GIONFH 的研究概况

Tab.2 Intracellular bioactive substances treat GIONFH through relevant pathways

活性物	功能分类	分子类型	主要合成/分布部位	生理功能	信号通路/途径	效应分子
α -2-巨球蛋白	代谢与稳态调节	血浆糖蛋白	肝脏	抑制异常蛋白酶, 调节炎症反应, 维持血液内环境稳定	Keap1/Nrf2	BMSCs 的 ROS 水平 $\downarrow$ 、NOX1/2/4 活性 $\downarrow$ 、Caspase-3/9、cleaved-caspase-3/9、Bax 的表达 $\downarrow$ 、M1 型巨噬细胞 $\downarrow$
多巴胺 D1 受体	神经调节	G 蛋白偶联受体	中枢神经系统、外周组织	介导多巴胺信号传递, 调控运动控制、心血管活动	ATF3/CHOP	ALP 活性和蛋白表达量随 Dex 剂量增加 $\downarrow$ 、Runx2 蛋白表达 $\downarrow$ 、p-ERK1/2 激活、Runx2/OSX/ALP $\uparrow$
鸢尾素	代谢与稳态调节	肌源性细胞因子	骨骼肌	改善胰岛素敏感性, 增强骨密度	α V β 5/c-Abl/CAV-1	c-Abl 的磷酸化水平 $\downarrow$; 鸢尾素使 c-Abl 活性 $\downarrow$ 、p-CAV1 水平 $\uparrow$
皮质抑素	神经调节	神经肽	中枢神经系统、外周组织	抑制激素分泌, 调节神经细胞活性, 减轻炎症反应	GHSR1a/Akt	RUNX2 $\uparrow$ 、ALP $\uparrow$ 、COL1 $\uparrow$ 、OCN $\uparrow$ 、OPN $\uparrow$ 、BMP2 $\uparrow$ 、Bcl-2 $\uparrow$ 、Bax $\downarrow$ 、caspase-9 $\downarrow$ 、cleaved caspase-3 $\downarrow$ 、线粒体膜电位 $\uparrow$ 、ROS $\downarrow$ 、VEGF-A $\uparrow$ 、CD31 $\uparrow$
沉默信息调节因子 6	细胞保护与修复	去乙酰化酶	全身细胞	修复受损 DNA, 调控衰老过程, 调节代谢相关基因表达	SIRT6 去乙酰化酶活性	Runx2/ALP/OCN $\downarrow$ 、CD31/VEGF $\downarrow$ 、Fe ²⁺ 积累 $\uparrow$ 、SLC7A11/GPX4 $\downarrow$ 、ROS/MDA $\uparrow$

“ $\uparrow$ ”示上调; “ $\downarrow$ ”示下调。GIONFH. 糖皮质激素诱导的股骨头坏死; Keap1/Nrf2. Kelch 样 ECH 相关蛋白 1/核因子 E2 相关因子 2 信号通路; BMSCs. 骨髓间充质干细胞; ROS. 活性氧; NOX1/2/4. NADPH 氧化酶 1/2/4; Caspase-3/9. 半胱冬酶-3/9; Cleaved-caspase-3/9. 半胱冬酶-3/9; ALP. 碱性磷酸酶; Dex. 地塞米松; Runx2. Runt 相关转录因子 2; p-ERK1/2. 磷酸化细胞外信号调节激酶 1/2; OSX. Osterix 成骨转录因子; c-Abl. 酪氨酸激酶; p-CAV1. 磷酸化小窝蛋白-1; GHSR1a. 生长激素促分泌素受体 1a; Akt. 蛋白激酶 B; COL1. I 型胶原; OCN. 骨钙素; OPN. 骨桥蛋白; BMP2. 骨形态发生蛋白 2; Bcl-2. B 细胞淋巴瘤-2; Bax. Bcl-2 相关 X 蛋白; VEGF-A. 血管内皮生长因子 A; CD31. 血小板内皮细胞黏附分子-1; Fe²⁺. 二价铁离子; SLC7A11. 溶质载体家族 7 成员 11; GPX4. 谷胱甘肽过氧化物酶 4; MDA. 丙二醛

降低骨髓内皮细胞的血管生成能力并诱导坏死性凋亡^[24]。相关网络药理学分析和实验研究表明,木犀草素可通过抑制RIPK1/RIPK3/MLKL介导的坏死性凋亡,减轻内皮细胞损伤和功能障碍,改善局部血供,具有成为GIONFH潜在治疗药物的可能^[24]。

葛根素是从野葛根中提取的异黄酮类植物雌激素,具有扩张血管、抗氧化、抗炎、神经及心脏保护等多种药理作用^[80]。研究表明,葛根素可促进BMSCs成骨分化,通过ERK1/2-Runx2通路改善骨小梁结构^[80]。Jiang等^[20]在甲泼尼龙诱导的GIONFH兔模型和Dex处理的成骨细胞中发现,miR-34a表达下调,而葛根素可上调miR-34a的表达,转染miR-34a模拟物可增强葛根素的成骨作用,提示葛根素可能通过上调miR-34a参与成骨分化调控,并在一定程度上改善GIONFH病理进程。

维生素C和维生素E是常见的膳食抗氧化剂^[81]。维生素C具有强效清除自由基及改善微血管功能的作用,对骨形成基因表达和骨发育有积极影响;维生素E则以抗炎及增强其他抗氧化剂的功能著称^[82]。研究发现,维生素E可通过减少线粒体依赖性骨细胞凋亡延缓早期GIONFH的进展^[83]。Beytemur等^[21]进一步发现,在GIONFH大鼠模型中,维生素C与维生素E联合治疗可显著增加骨小梁数量和增高骨表面积/骨体积比,减轻氧化应激、炎症反应和微血管功能障碍,提示二者在GIONFH辅助预防中具有一定应用潜力。

松果菊苷是一种来源于肉苁蓉等中药的天然苯乙醇苷,具有抗氧化、抗炎和抗肿瘤作用,可促进骨和血管生成,抑制破骨细胞形成^[84]。Huang等^[19]发现,Dex可抑制PI3K/Akt通路,降低p-PI3K和p-Akt的表达,促进叉头框转录因子O1(FOXO1)核转位并诱导成骨细胞凋亡;而松果菊苷可激活PI3K/Akt/FOXO1通路,增加p-PI3K、p-Akt和p-FOXO1的表达,抑制FOXO1核转位,减少成骨细胞凋亡。体内实验亦证实,松果菊苷可减少空骨陷窝数量、降低凋亡率并改善骨微结构,从而减轻GCs介导的股骨头破坏。综上,虾青素、木犀草素、葛根素、维生素C/维生素E及松果菊苷等体外活性物可通过抗氧化应激、抑制铁死亡与坏死性凋亡、促进成骨分化、改善血管生成等多重机制,对GIONFH发挥保护作用。体外活性物通过相关途径治疗GIONFH的研究概况见表3;体内外活性物调控相关途径治疗GIONFH的作用机制见图1。

6 总结与展望

GIONFH是由血管损伤、脂代谢和凝血异常、氧化应激、炎症放大、细胞死亡谱重编程及骨重塑失衡共同驱动的阶段性疾病。现阶段,体内外活性物对GIONFH的作用已由传统的抗氧化、促成骨,逐步延伸至铁死亡、坏死性凋亡、骨微环境、神经-骨轴及细胞间通讯等层面。未来应规范GIONFH的实验研究,提高不同研究间的可比性。同时,优先

表3 体外活性物通过相关途径治疗GIONFH的研究概况
Tab.3 Extracellular bioactive substances treat GIONFH through relevant pathways

活性物	功能分类	主要来源	生理功能	信号通路/途径	效应分子
虾青素	天然抗氧化剂	雨生红球藻、磷虾、三文鱼、火烈鸟羽毛	清除自由基,保护细胞膜完整性,减轻骨损伤	Nrf2、JAK2/STAT3	Nrf2 ↑、HO-1 ↑、NQO1 ↑; NOX1 ↓、NOX2 ↓、NOX4 ↓; Bcl-2 ↑、Bax ↓、Cleaved-caspase-3/9 ↓, ALP ↑、COL1 ↑、PINP ↑
木犀草素	天然抗氧化剂	菊花、金银花、紫苏等中药提取物	抗氧化、抗炎、抗病毒、保护心血管	RIPK1/RIPK3/MLKL	p-RIPK1 ↑、p-RIPK3 ↑、p-MLKL ↑
葛根素	天然异黄酮类	葛根的根、茎	扩张血管,抗氧化,调节代谢	miR-34a	miR-34a ↑, 促进RUNX2/COL1A1/ALP的表达与活性 ↑
维生素C/E	天然抗氧化剂	新鲜蔬果	清除水溶性自由基,保护细胞膜;促进铁吸收,增强免疫	抗氧化应激、调节脂质代谢、抑制细胞凋亡、修复骨微结构	GSH ↑、HDL ↑, MDA ↓、8-OHdG ↓
松果菊苷	天然糖苷类	松果菊、金银花、连翘、杜仲等中药提取物	抗炎、抗氧化,调节免疫	PI3K/Akt/FOXO1	p-PI3K ↑、p-Akt ↑、总FOXO1 ↑、p-FOXO1 ↑、核FOXO1 ↑, Bax ↓、cleaved-caspase-9 ↓、cleaved-caspase-3 ↓、Bcl-2 ↓

“↑”示上调;“↓”示下调。GIONFH.糖皮质激素诱导的股骨头坏死;Nrf2.核因子E2相关因子2;JAK2.Janus激酶2;STAT3.信号转导与转录激活因子3;HO-1.血红素加氧酶-1;NQO1.NAD(P)H: 醌氧化还原酶1;NOX1/2/4.NADPH氧化酶1/2/4;Bcl-2.B细胞淋巴瘤-2;Bax.Bcl-2相关X蛋白;Cleaved-caspase-3/9.型半胱天冬酶-3/9;ALP.碱性磷酸酶;COL1.I型胶原;PINP.I型前胶原N端前肽;RIPK1.受体相互作用蛋白激酶1;RIPK3.受体相互作用蛋白激酶3;MLKL.混合谱系激酶结核域样蛋白;p-RIPK1/p-RIPK3/p-MLKL.磷酸化RIPK1/磷酸化RIPK3/磷酸化MLKL;Runx2.Runt相关转录因子2;COL1A1.I型胶原α1链;GSH.谷胱甘肽;HDL.高密度脂蛋白;MDA.丙二醛;8-OHdG.8-羟基脱氧鸟苷;PI3K.磷脂酰肌醇3激酶Akt.蛋白激酶B;FOXO1.叉头框转录因子O1;p-PI3K/p-Akt/p-FOXO1.磷酸化PI3K/磷酸化Akt/磷酸化FOXO1;Cleaved-caspase-3/9.剪切型半胱天冬酶-3/9;Bcl-2.B细胞淋巴瘤-2

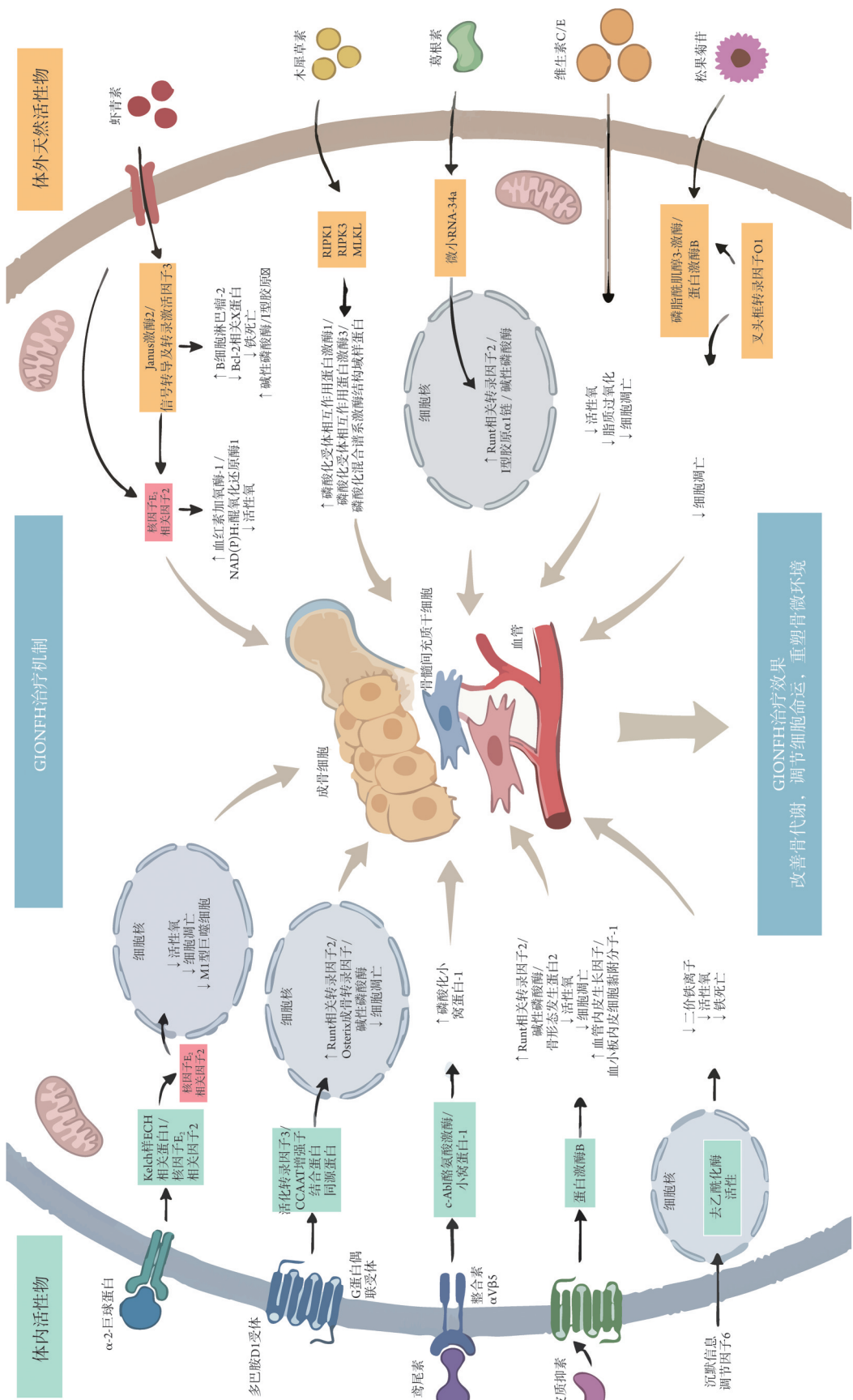


图 1 体内活性物调控相关途径治疗 GIONFH 作用机制
Fig1 Mechanism of Action of GIONFH in Treating Related Pathways Regulated by Intra- and Extracellular Active Substances
GIONFH. 糖皮质激素诱导的股骨头坏死; Runt1. 受体相互作用蛋白激酶 1; Runt2. 受体相互作用蛋白激酶 2; Runt3. 受体相互作用蛋白激酶 3; MLKL. 混合谱系激酶结构域样蛋白

围绕基础较好、安全性相对明确的活性物进行研究,进一步明确其有效剂量、最佳干预时机及适用阶段。加强活性物的安全性评价,明确其体内过程及骨组织分布特点。总之,活性物在 GIONFH 中的研究价值已得到初步证实,须明确目标筛选出证据较充分、机制较清楚且安全性较高的候选成分,形成稳定、可重复的干预方案,为后续临床应用奠定基础。

【参考文献】

- [1] Chen N, Meng Y, Zhan H, *et al.* Identification and validation of potential ferroptosis-related genes in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2023, 59(2): 297.
- [2] Weinstein R S. Glucocorticoid-induced osteonecrosis[J]. *Endocrine*, 2012, 41(2): 183-190.
- [3] Jiang H, Lin C, Cai T, *et al.* Taxifolin - mediated Nrf2 activation ameliorates oxidative stress and apoptosis for the treatment of glucocorticoid - induced osteonecrosis of the femoral head[J]. *Phytother Res*, 2024, 38(1): 156-173.
- [4] Zhang Q Y, Li Z R, Gao F Q, *et al.* Pericollapse stage of osteonecrosis of the femoral head: a last chance for joint preservation[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131(21): 2589-2598.
- [5] Hines J T, Jo W L, Cui Q, *et al.* Osteonecrosis of the femoral head: an updated review of ARCO on pathogenesis, staging and treatment [J]. *J Korean Med Sci*, 2021, 36(24): e177.
- [6] Petek D, Hannouche D, Suva D. Osteonecrosis of the femoral head: pathophysiology and current concepts of treatment[J]. *EFORT Open Rev*, 2019, 4(3): 85-97.
- [7] Ma J, He W, Zhao J, *et al.* Bone microarchitecture and biomechanics of the necrotic femoral head[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13345.
- [8] Zhang J, Cao J, Liu Y, *et al.* Advances in the pathogenesis of steroid-associated osteonecrosis of the femoral head[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(6): 667.
- [9] Zhang S, Wang H, Meng Q, *et al.* Recent advances in osteonecrosis of the femoral head: a focus on mesenchymal stem cells and adipocytes[J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 592.
- [10] Xu H, Zeng Q, Zou K, *et al.* Glucocorticoid-induced activation of NOX/ROS/NF- κ B signaling in MSCs contributes to the development of GONFH[J]. *Apoptosis*, 2023, 28(9): 1332-1345.
- [11] Meng Q, Wang Y, Yuan T, *et al.* Osteoclast: the novel whistleblower in osteonecrosis of the femoral head[J]. *Gene Rep*, 2023, 33: 101833.
- [12] Weinstein RS, Hogan EA, Borrelli MJ, *et al.* The pathophysiological sequence of glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head in male mice[J]. *Endocrinology*, 2017, 158(11): 3817-3831.
- [13] Wang W, Jiang H, Yu J, *et al.* Astaxanthin-mediated Nrf2 activation ameliorates glucocorticoid-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction and impaired bone formation of glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head in rats[J]. *J Orthop Surg Res*, 2024, 19(1): 294.
- [14] Yan Z, Zhan J, Qi W, *et al.* The protective effect of luteolin in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1195.
- [15] Jiang Y, Liu C, Chen W, *et al.* Tetramethylpyrazine enhances vascularization and prevents osteonecrosis in steroid-treated rats[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015(1): 315850.
- [16] Bai Y, Zhang L, Lei X. Human endogenous natural products[M]// *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* 114. Cham: Springer, 2021: 313-337.
- [17] Fang S, He T, You M, *et al.* Glucocorticoids promote steroid-induced osteonecrosis of the femoral head by down-regulating serum alpha-2-macroglobulin to induce oxidative stress and facilitate SIRT2-mediated BMP2 deacetylation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 213: 208-221.
- [18] Zheng K, Li W, Wang T, *et al.* Dopamine D1 receptor contributes to glucocorticoid-associated osteonecrosis of femoral head protection through the ATF3/CHOP axis to inhibit osteoblastic apoptosis[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(33): e02276.
- [19] Huang LK, Zeng XS, Jiang ZW, *et al.* Echinacoside alleviates glucocorticoid induce osteonecrosis of femoral head in rats through PI3K/Akt/FOXO1 pathway[J]. *Chem Biol Interact*, 2024, 391: 110893.
- [20] Jiang X, Chen W, Su H, *et al.* Puerarin facilitates osteogenesis in steroid-induced necrosis of rabbit femoral head and osteogenesis of steroid-induced osteocytes via miR-34a upregulation[J]. *Cytokine*, 2021, 143: 155512.
- [21] Beytemur O, Dasci MF, Yurttaş AG, *et al.* The protective role of vitamins C and E in steroid-induced femoral head osteonecrosis: an experimental study in rats[J]. *Jt Dis Relat Surg*, 2023, 35(1): 72.
- [22] Imran M, Rauf A, Abu-Izneid T, *et al.* Luteolin, a flavonoid, as an anticancer agent: a review[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112: 108612.
- [23] Kuang M, Zhang W, He W, *et al.* Naringin regulates bone metabolism in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head via the Akt/Bad signal cascades[J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 304: 97-105.
- [24] Xu X, Fan X, Wu X, *et al.* Luteolin ameliorates necroptosis in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head via RIPK1/RIPK3/MLKL pathway based on network pharmacology analysis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 661: 108-118.
- [25] Fang L, Li W, Zhao H, *et al.* Irisin alleviates steroid-induced vascular dysfunction by regulating the α V β 5-c-Abl-caveolin-1 signaling pathway[J]. *Biochem Pharmacol*, 2025, 236: 116870.
- [26] Yan R, Lin B, Jin W, *et al.* NRF2, a superstar of ferroptosis[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(9): 1739.
- [27] Kupiec-Weglinski JW. NRF2: new mechanistic insights and therapeutic perspectives[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2024, 40(10-12): 632-635.
- [28] Zhou R, Bian Y, Cai X, *et al.* Advances in the mechanism for steroid-induced osteonecrosis of the femoral head[J]. *Bone Res*, 2026, 14(1): 23.
- [29] Fan Y, Chen Z, Wang H, *et al.* Isoviteixin targets SIRT3 to prevent steroid-induced osteonecrosis of the femoral head by modulating mitophagy-mediated ferroptosis[J]. *Bone Res*, 2025, 13(1): 18.
- [30] Li W, Li W, Zhang W, *et al.* Exogenous melatonin ameliorates steroid-induced osteonecrosis of the femoral head by modulating ferroptosis through GDF15-mediated signaling[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 171.
- [31] Lu H, Fan Y, Yan Q, *et al.* Identification and validation of ferroptosis-related biomarkers in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 124: 110906.
- [32] Feng M, Zhang R, Zhang M, *et al.* Administration of necrostatin-1

- ameliorates glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head in rats[J]. *J Mol Histol*, 2023, 54(3): 207-216.
- [33] Yang N, Li M, Li X, *et al*. MAGL blockade alleviates steroid-induced femoral head osteonecrosis by reprogramming BMSC fate in rat[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 418.
- [34] Wang G, Ma C, Mo L, *et al*. Cycloastragenol prevents bone loss via inhibiting osteoclast activity in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head: an in vivo study[J]. *J Orthop Transl*, 2024, 45: 178-187.
- [35] Ma T, Wang Y, Ma J, *et al*. Research progress in the pathogenesis of hormone-induced femoral head necrosis based on microvessels: a systematic review[J]. *J Orthop Surg Res*, 2024, 19(1): 265.
- [36] Meng C, Qi B, Luo H, *et al*. Exploring the genetic association between immune cells and susceptibility to osteonecrosis using large-scale population data[J]. *Heliyon*, 2024, 10(14): e34567.
- [37] Li H, Liu H, Zhou Y, *et al*. The multifaceted roles of extracellular vesicles in osteonecrosis of the femoral head[J]. *J Orthop Transl*, 2025, 52: 70-84.
- [38] Wu Q, Zhao Y, Yu Q, *et al*. Effects of histone deacetylases (HDACs) in programmed cell death: execution mechanism and regulatory pathways[J]. *Cell Biol Int*, 2026, 50(1): e70105.
- [39] Chen Q, Wang B, Liang H, *et al*. Bilobalide attenuates steroid-induced osteonecrosis of the femoral head by upregulating the ERK/HIF-1 α signaling pathway and promoting angiogenesis-osteogenesis coupling[J]. *Sci Rep*, 2026, 16: 7755.
- [40] Chen S J, Liu F, Jiang J M, *et al*. Exogenous rGDF11 ameliorates chronic stress-induced cognitive impairment by suppressing the accumulation of endogenous formaldehyde[J]. *Brain Res*, 2026, 1880: 150229.
- [41] Yin Z, Wu L, Huang J, *et al*. Immunological mechanisms in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1626617.
- [42] Li C, Zhao Z, Luo Y, *et al*. Macrophage - disguised manganese dioxide nanoparticles for neuroprotection by reducing oxidative stress and modulating inflammatory microenvironment in acute ischemic stroke[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(20): 2101526.
- [43] Michelis R, Milhem L, Galouk E, *et al*. Increased serum level of alpha-2 macroglobulin and its production by B-lymphocytes in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 953644.
- [44] Vandooren J, Itoh Y. Alpha-2-macroglobulin in inflammation, immunity and infections[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 803244.
- [45] Xiao JL, Liu HY, Sun CC, *et al*. Regulation of Keap1-Nrf2 signaling in health and diseases[J]. *Mol Biol Rep*, 2024, 51(1): 809.
- [46] Diep TN, Liu H, Wang Y, *et al*. Redox imbalance and mitochondrial abnormalities in kidney disease-volume II[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(8): 973.
- [47] Fang S, Wu S, Chen P. Alpha-2-macroglobulin mitigates glucocorticoid-induced osteonecrosis via Keap1/Nrf2 pathway activation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 225: 501-516.
- [48] Xia QP, Cheng ZY, He L. The modulatory role of dopamine receptors in brain neuroinflammation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 76: 105908.
- [49] Buckley L, Guyatt G, Fink HA, *et al*. 2017 American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid - induced osteoporosis[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2017, 69(8): 1095-1110.
- [50] Lee DJ, Tseng HC, Wong SW, *et al*. Dopaminergic effects on *in vitro* osteogenesis[J]. *Bone Res*, 2015, 3(1): 1-10.
- [51] Zhu J, Feng C, Zhang W, *et al*. Activation of dopamine receptor D1 promotes osteogenic differentiation and reduces glucocorticoid-induced bone loss by upregulating the ERK1/2 signaling pathway[J]. *Mol Med*, 2022, 28(1): 23.
- [52] Schwendich E, Salinas Tejedor L, Schmitz G, *et al*. Modulation of dopamine receptors on osteoblasts as a possible therapeutic strategy for inducing bone formation in arthritis[J]. *Cells*, 2022, 11(10): 1609.
- [53] Niknejad N, Gorn-Hondermann I, Ma L, *et al*. Lovastatin-induced apoptosis is mediated by activating transcription factor 3 and enhanced in combination with salubrinal[J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(2): 268-279.
- [54] Liu K, Zhao C, Adajar RC, *et al*. A beneficial adaptive role for CHOP in driving cell fate selection during ER stress[J]. *EMBO Rep*, 2024, 25(1): 228-253.
- [55] Hu X, Wang Z, Wang W, *et al*. Irisin as an agent for protecting against osteoporosis: a review of the current mechanisms and pathways[J]. *J Adv Res*, 2024, 62: 175-186.
- [56] Metwally M, Bayoumi A, Romero-Gomez M, *et al*. A polymorphism in the Irisin-encoding gene (FND5) associates with hepatic steatosis by differential miRNA binding to the 3' UTR[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(3): 494-500.
- [57] Rabiee F, Lachinani L, Ghaedi S, *et al*. New insights into the cellular activities of Fndc5/Irisin and its signaling pathways[J]. *Cell Biosci*, 2020, 10(1): 51.
- [58] Kan T, He Z, Du J, *et al*. Irisin promotes fracture healing by improving osteogenesis and angiogenesis[J]. *J Orthop Transl*, 2022, 37: 37-45.
- [59] Liang J, Bai Y, Chen W, *et al*. Cortistatin, a novel cardiovascular protective peptide[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2019, 9(4): 394.
- [60] Tammam MA, Aouidate A, Mahmoud MM, *et al*. Cortistatin and plakinamine steroidal alkaloids from the marine sponges of the genus *Corticium*: insights into their chemistry, pharmacology, pharmacokinetics and structure activity relationships (SARs) [J]. *RSC Adv*, 2025, 15(12): 9092-9107.
- [61] Uko NE, Güner OF, Matesic DF, *et al*. Akt pathway inhibitors[J]. *Curr Top Med Chem*, 2020, 20(10): 883-900.
- [62] Sun K, Luo J, Guo J, *et al*. The PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in osteoarthritis: a narrative review[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020, 28(4): 400-409.
- [63] Gao Y, You Y, Zhang P, *et al*. Cortistatin prevents glucocorticoid-associated osteonecrosis of the femoral head via the GHSR1a/Akt pathway[J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1): 132.
- [64] Haigis MC, Sinclair DA. Mammalian sirtuins: biological insights and disease relevance[J]. *Annu Rev Pathol*, 2010, 5(1): 253-295.
- [65] Khan RI, Nirzhor SSR, Akter R. A review of the recent advances made with SIRT6 and its implications on aging related processes, major human diseases, and possible therapeutic targets[J]. *Biomolecules*, 2018, 8(3): 44.
- [66] Saiyang X, Deng W, Qizhu T. Sirtuin 6: a potential therapeutic target for cardiovascular diseases[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 163: 105214.
- [67] Fang L, Zhang G, Wu Y, *et al*. SIRT6 prevents glucocorticoid - induced osteonecrosis of the femoral head in rats[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022(1): 6360133.

- [68] Baralic I, Andjelkovic M, Djordjevic B, *et al.* Effect of astaxanthin supplementation on salivary IgA, oxidative stress, and inflammation in young soccer players[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015(1): 783761.
- [69] Bahbah EI, Ghozy S, Attia MS, *et al.* Molecular mechanisms of astaxanthin as a potential neurotherapeutic agent[J]. *Mar Drugs*, 2021, 19(4): 201.
- [70] Kohandel Z, Farkhondeh T, Aschner M, *et al.* Nrf2 a molecular therapeutic target for astaxanthin[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137: 111374.
- [71] Tolba MF, El-Serafi AT, Omar HA. Caffeic acid phenethyl ester protects against glucocorticoid-induced osteoporosis *in vivo*: impact on oxidative stress and RANKL/OPG signals[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 324: 26-35.
- [72] Willems PHGM, Rossignol R, Dieteren CEJ, *et al.* Redox homeostasis and mitochondrial dynamics[J]. *Cell Metab*, 2015, 22(2): 207-218.
- [73] Cuadrado A, Rojo AI, Wells G, *et al.* Therapeutic targeting of the NRF2 and KEAP1 partnership in chronic diseases[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(4): 295-317.
- [74] Zhao C, Gillette DD, Li X, *et al.* Nuclear factor E2-related factor-2 (Nrf2) is required for NLRP3 and AIM2 inflammasome activation[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(24): 17020-17029.
- [75] Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266-282.
- [76] Zheng X, Ye F C, Sun T, *et al.* Delay the progression of glucocorticoid-induced osteoporosis: Fraxin targets ferroptosis *via* the Nrf2/GPX4 pathway[J]. *Phytother Res*, 2024, 38(11): 5203-5224.
- [77] Lin Y, Chen Z, Yang J, *et al.* Astaxanthin prevents glucocorticoid-induced femoral head osteonecrosis by targeting ferroptosis through the JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *J Agric Food Chem*, 2025, 73(7): 4270-4287.
- [78] Ichiseki T, Ueda S, Ueda Y, *et al.* Involvement of necroptosis, a newly recognized cell death type, in steroid-induced osteonecrosis in a rabbit model[J]. *Int J Med Sci*, 2017, 14(2): 110.
- [79] Yan ZY, Jiao HY, Chen JB, *et al.* Antidepressant mechanism of traditional Chinese medicine formula Xiaoyaosan in CUMS-induced depressed mouse model *via* RIPK1-RIPK3-MLKL mediated necroptosis based on network pharmacology analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 773562.
- [80] Yang X, Yang Y, Zhou S, *et al.* Puerarin stimulates osteogenic differentiation and bone formation through the ERK1/2 and p38-MAPK signaling pathways[J]. *Curr Mol Med*, 2017, 17(7): 488-496.
- [81] Doseděl M, Jirkovský E, Macáková K, *et al.* Vitamin C-sources, physiological role, kinetics, deficiency, use, toxicity, and determination[J]. *Nutrients*, 2021, 13(2): 615.
- [82] Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. The pharmacokinetics of vitamin C[J]. *Nutrients*, 2019, 11(10): 2412.
- [83] Li M, Zhang E, Lü L, *et al.* Effect and mechanisms of vitamin E on early steroid-induced avascular necrosis of femoral head in rats[J]. *Chin J Repar Reconstr Surg*, 2018, 32(11): 1421-1428.
- [84] Yi Q, Sun M, Jiang G, *et al.* Echinacoside promotes osteogenesis and angiogenesis and inhibits osteoclast formation[J]. *Eur J Clin Invest*, 2024, 54(8): e14198.

(责任编辑: 纪方方)

解放军医学杂志®