

综述

激素性股骨头坏死微循环障碍的调控机制及转化研究进展

高海源¹, 王晓萍², 周明旺^{3,4,5*}, 史振华¹, 李鑫浩¹

¹甘肃中医药大学中医临床学院, 甘肃兰州 730000; ²甘肃省中医院转化医学研究中心, 兰州 730050; ³甘肃省中医院关节矫形科, 兰州 730050; ⁴甘肃省中医药研究院骨伤病研究所, 甘肃兰州 730050; ⁵甘肃中医药大学第一附属医院关节矫形科, 甘肃兰州 730050

[中图分类号] R684

[文献标志码] A

[DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0386.2026.0519

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 高海源, 王晓萍, 周明旺等. 激素性股骨头坏死微循环障碍的调控机制及转化研究进展[J]. 解放军医学杂志, DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.0386.2026.0519.

[收稿日期] 2026-02-12

[录用日期] 2026-04-20

[上线日期] 2026-05-19

[摘要] 激素性股骨头坏死(SONFH)是长期或大剂量糖皮质激素暴露相关的非创伤性股骨头缺血性致残性疾病, 其发病机制复杂, 涉及脂质代谢紊乱、凝血-纤溶失衡、骨髓脂肪化、血管内皮损伤、氧化应激、细胞死亡及骨修复障碍等多个环节。现有研究提示, 股骨头终末微血管灌注下降与再灌注受限是上述多种异常共同作用的重要病理表现之一, 可继发缺血缺氧、细胞死亡及修复失衡, 推动坏死灶扩展、结构失稳并最终导致股骨头塌陷。该过程受多层调控网络协同影响: 骨内压升高与骨髓水肿(BME)通过机械压迫加剧灌注不足; 血管内皮功能障碍由磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)、核因子 κ B(NF- κ B)、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)等通路失衡驱动, 伴随屏障破坏、舒缩失调与血管生成受限; 血液高凝与微血栓形成导致终末微循环闭塞; 铁死亡与脂质代谢紊乱通过氧化应激与炎症放大内皮及骨细胞损伤、削弱再生能力。本文以微循环障碍相关研究作为切入点, 系统整合其与骨内压升高、BME、高凝状态、血管内皮损伤、铁死亡及脂代谢紊乱等机制之间的相互作用, 讨论潜在干预靶点与转化研究方向, 为SONFH的早期风险评估与精准干预提供机制依据。

[关键词] 激素性股骨头坏死; 微循环障碍; 铁死亡; 血管内皮功能障碍**Research progress on the regulatory mechanisms and translational studies of microcirculatory disturbance in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head**Gao Hai-Yuan¹, Wang Xiao-Ping², Zhou Ming-Wang^{3,4,5*}, Shi Zhen-Hua¹, Li Xin-Hao¹¹Clinical College of Traditional Chinese Medicine, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China²The Translational Medicine Research Center, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China³Department of Joint Orthopaedics, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730050, China⁴Institute of Orthopedics, Gansu Provincial Academy of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730050, China⁵Department of Joint Orthopaedics, First Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730050, China

*Corresponding author, E-mail: zmw2006@126.com

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (8246151153, 882360942), the Gansu Province Bone and Joint Degenerative Diseases Clinical Medical Research Center Project (18JR2FA009)

[Abstract] Steroid-induced osteonecrosis of the femoral head (SONFH) is a non-traumatic, ischemic, and disabling disorder associated with prolonged or high-dose glucocorticoid exposure. Its pathogenesis is complex and involves multiple interrelated processes, including lipid metabolism disorders, coagulation-fibrinolysis imbalance, marrow adiposity, vascular endothelial injury, oxidative stress, cell death, and impaired bone repair. Current evidence suggests that reduced perfusion and restricted reperfusion of

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(8246151153, 882360942); 甘肃省骨关节退行性疾病临床医学研究中心项目(18JR2FA009);**[作者简介]** 高海源, 硕士研究生, 主要从事中医药防治骨关节疾病的研究**[通信作者]** 周明旺, E-mail: zmw2006@126.com

the terminal microvascular bed in the femoral head represent one of the important pathological manifestations resulting from the combined effects of these abnormalities. These changes may subsequently lead to ischemia and hypoxia, cell death, and dysregulated tissue repair, thereby promoting necrotic lesion progression, structural instability, and ultimately femoral head collapse. This process is orchestrated by a multilayered regulatory network: elevated intraosseous pressure and bone marrow edema aggravate hypoperfusion through mechanical compression; vascular endothelial dysfunction is driven by dysregulation of signaling pathways such as phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin (PI3K/Akt/mTOR), nuclear factor- κ B (NF- κ B), and endothelial nitric oxide synthase axis (eNOS), and is accompanied by barrier disruption, vasomotor imbalance, and impaired angiogenesis; hypercoagulability and microthrombus formation result in occlusion of the terminal microcirculation; and ferroptosis together with lipid metabolic disturbance amplifies endothelial and osteocytic injury through oxidative stress and inflammation, thereby weakening regenerative capacity. From the perspective of microcirculation-related research, this review systematically integrates the interactions between microcirculatory disturbance and mechanisms including elevated intraosseous pressure, bone marrow edema, hypercoagulability, vascular endothelial injury, ferroptosis, and lipid metabolism disorders. It also discusses potential therapeutic targets and translational research directions, with the aim of providing a mechanistic basis for early risk assessment and precise intervention in SONFH.

[Key words] steroid-induced osteonecrosis of the femoral head; microcirculatory disturbance; ferroptosis; vascular endothelial dysfunction

激素性股骨头坏死(steroid-induced osteonecrosis of the femoral head, SONFH)是指在长期或大剂量糖皮质激素(glucocorticoid, GC)暴露背景下发生的股骨头缺血性坏死^[1]。流行病学调查显示,我国非创伤性股骨头坏死(non-traumatic osteonecrosis of the femoral head, NONFH)患者约800万,其中SONFH占比超过50%,被认为是NONFH最主要的致病因素之一^[2]。SONFH多见于30~50岁青壮年人群^[1]。由于病程进展可导致股骨头塌陷与髋关节结构破坏,疾病致残风险较高;晚期患者常需行全髋关节置换术(total hip arthroplasty, THA)以缓解症状并恢复功能,但部分患者术后仍可能存在慢性疼痛、关节僵硬或功能受限等问题,造成长期的医疗与社会负担^[3]。

目前普遍认为,SONFH的发生与进展具有多因素、多环节耦合特征。然而,现有关于其发病及调控机制的认识仍处于不断完善阶段,已报道的凝血-纤溶失衡与微血栓形成、脂质代谢紊乱与骨髓脂肪化、静脉回流障碍与血流瘀滞、骨代谢异常与骨质量下降、氧化应激与细胞死亡、遗传易感性等机制,仅揭示了SONFH复杂病理过程的部分侧面,尚不足以完整解释其发生、进展及塌陷演变的全过程。不同机制在疾病不同阶段中的主导地位、相互作用方式及上下游调控关系亦尚未完全阐明。现有证据提示,股骨头微循环功能异常是上述多种机制共同汇聚的重要病理节点之一:GC暴露可通过激活或放大脂代谢异常、内皮损伤、高凝状态及氧化应激等过程,多通路损伤股骨头终末微血管床,导致局部灌注下降与再灌注受限,进而形成持续性缺血缺氧微环境,触发骨髓与骨小梁单位细胞死亡、炎症放大及修复代偿不足,最终推动坏死灶扩展并增加股骨头塌陷风险。因此,从微循环障碍相关视角切入,

有助于整合血管内因素、代谢异常与骨组织损伤之间的联系。与既往综述多从单一机制或一般性病理过程进行总结不同,本文以微循环障碍相关研究为切入点,重点讨论其与骨内压升高、骨髓水肿(bone marrow edema, BME)、高凝状态、内皮损伤、铁死亡及脂代谢紊乱之间的相互作用,并结合近年来微血管稀疏化、内皮-间充质转化(endothelial-to-mesenchymal transition, EndMT)及内皮修复相关研究进展,进一步分析其潜在转化意义,以期为理解SONFH复杂发病网络及优化临床防治策略提供参考。

1 骨内压升高与SONFH微循环障碍

骨内压升高被认为是GC暴露与股骨头局部灌注受损之间的重要衔接环节。升高的骨内压可机械性压迫骨内血窦及终末微血管,导致管腔狭窄、血流阻力增加和灌注下降,从而加重微循环障碍。因此,阐明骨内压升高的诱因及其对微循环的影响,对SONFH早期防治具有重要意义。

GC可诱导骨髓间充质干细胞(BMSCs)向脂肪谱系分化并促进脂肪细胞肥大,增加骨髓脂肪容积并推动骨内压升高;升高的骨内压进一步压迫股骨头血窦和微血管,造成灌注下降并诱发缺血性骨损伤与骨细胞坏死^[4]。在持续低灌注状态下,微血管功能受损和血管生成受限可削弱骨组织修复代偿能力,促使坏死扩展;随病程进展,骨小梁结构破坏及软骨下骨承载能力下降,塌陷和功能障碍风险增加^[5]。

临床上,髓芯减压术通过建立减压通道降低骨内压并缓解微血管受压,以改善局部灌注并为血管重建创造条件。随访研究提示,该术式在早期NONFH(包括SONFH)中可改善髋关节功能和生活

质量,并在一定程度上延缓病程进展^[6]。从病因干预角度看,抑制骨髓脂肪增生与肥大有望降低骨内压负荷;过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR- γ)拮抗剂,如双酚 A 二缩水甘油醚(bisphenol A diglycidyl ether, BADGE),可通过抑制脂肪生成和脂肪细胞肥大改善灌注条件并促进血管新生,从而可能延缓早期 SONFH 进展^[7]。

2 BME 介导 SONFH 微循环障碍

BME 是 SONFH 早期至进展期常见的影像学和病理学表现,并与局部微循环异常密切相关^[8]。其主要表现为骨髓腔内液性成分异常积聚,常伴随血流减慢、血管通透性增加、液体外渗及有效灌注下降等改变。

机制上,BME 主要通过两方面促发并放大微循环障碍^[9]。一方面,骨髓腔内液体潴留可升高局部骨内压并压迫骨内微血管,使管腔狭窄甚至闭塞,导致灌注不足和血流受限;另一方面,持续低灌注与缺血缺氧可引发骨组织细胞能量代谢受限和应激增强,促进细胞损伤与死亡,推动坏死灶形成。

此外,BME 与坏死过程可相互强化。BME 所致缺血缺氧可促进坏死扩展,而坏死后结构稳定性下降、炎症激活及血管损伤加重,又可进一步增加渗出和液体潴留,从而加速病灶进展并增加塌陷风险^[10]。研究还提示,炎症反应、氧化应激、骨吸收增强、骨重建失衡及修复相关细胞功能受限等因素,可持续削弱灌注和再生代偿能力,促进病程进展^[11-13]。

3 铁死亡在 SONFH 微循环障碍中的作用

铁死亡(ferroptosis)是以铁负荷升高和脂质过氧化为核心的程序性细胞死亡形式,常伴随脂质活性氧(reactive oxygen species, ROS)增加及谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)功能受抑,最终导致膜损伤和细胞死亡^[14]。在 SONFH 中,铁死亡可同时损害骨髓微血管内皮细胞和骨组织细胞,削弱局部灌注,并在缺血背景下放大氧化应激与炎症反应,促进骨代谢失衡及病程进展^[15-19]。

3.1 铁死亡靶向损伤血管内皮细胞 血管内皮细胞是维持股骨头微循环稳态的关键细胞^[20]。GC 可破坏铁代谢稳态,增加游离 Fe^{2+} 负荷并增强氧化应激^[21];同时在 ROS 过量生成和还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)耗竭背景下抑制 GPX4 抗氧化系统,促进脂质过氧化和铁死亡发生^[22]。H 型血管内皮细胞因血管生成潜能较强而抗氧化能力相对较弱,在铁死亡相关基因失衡时更易出现数量下降和血管

生成功能减弱,从而破坏骨微循环稳定性并加重血供不足^[23]。此外, Fe^{2+} 蓄积、脂质过氧化增强及 GPX4 轴受抑还可进一步削弱内皮细胞存活和血管生成能力^[24]。

3.2 铁死亡相关的氧化应激与缺血放大效应 在 SONFH 微环境中,缺血缺氧可加重线粒体功能紊乱并增加 ROS 生成;在 Fe^{2+} 负荷升高背景下,氧化还原失衡进一步促进脂质过氧化,进而加重铁死亡并削弱微血管灌注。与此同时,铁死亡相关损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)[如高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box 1, HMGB1)]可激活炎症反应,诱导肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等促炎因子释放,增加内皮细胞应激易感性并促进其损伤^[25]。铁死亡相关脂质过氧化还可同时损害骨细胞和微血管结构,进一步降低灌注、加重缺血缺氧^[26-27]。此外,铁死亡还可抑制 BMSCs 增殖和成骨分化,导致骨小梁修复不足并进一步削弱局部血供^[28]。

3.3 铁死亡介导骨-血管交互损伤 股骨头微循环依赖骨小梁与微血管的结构功能耦合。铁死亡可损害成骨细胞功能并抑制骨形成,导致骨小梁结构受损和软骨下骨承载能力下降^[29];骨小梁失稳又会进一步削弱微血管支持和灌注条件,促进局部缺血及坏死扩展。与此同时, Fe^{2+} 蓄积、脂质过氧化增强及 GPX4 轴受抑还可同步削弱成骨修复和血管生成,从而加剧微循环障碍^[24]。

综上,铁死亡在 SONFH 微循环障碍中的核心作用,在于其可同时损伤骨微血管内皮与骨组织细胞,放大氧化应激并削弱血管生成,从而成为连接缺血损伤与骨-血管耦合失衡的重要环节。铁死亡与内皮损伤、脂代谢异常及炎症反应存在明显交叉,但目前证据仍以基础研究为主,其在 SONFH 中究竟属于早期始动因素还是病程放大机制,尚需更多临床研究进一步明确。

4 血液高凝在 SONFH 微循环障碍中的作用

血液高凝状态及伴随的纤溶失衡被认为是 SONFH 微循环障碍的重要血管内因素之一。GC 暴露可促进促凝表型形成,并与遗传性血栓倾向或免疫相关促凝因素叠加,增加骨内终末微循环微血栓形成及血栓性闭塞风险。本文从微血管血栓性闭塞、缺血缺氧与细胞死亡放大以及修复能力衰竭三个层面,概述高凝状态对 SONFH 微循环损伤和病程进展的作用。

4.1 骨内微血管血栓性闭塞 高凝与低纤溶状态可促发股骨头终末微血管血栓形成并导致血栓性闭塞,

使微循环受损并造成灌注中断,是SONFH微循环破坏的重要环节。遗传性血栓形成倾向(如蛋白C/蛋白S缺乏)可提供持续高凝背景,促进骨内微血栓形成并降低局部灌注,从而推动缺血性骨损伤进展^[30]。抗凝干预能够减少空骨陷窝并减轻坏死负荷,提示微血栓相关灌注不足在病程推进中具有重要作用^[31]。动物及临床研究进一步表明,抗凝治疗可通过降低血栓负荷、改善灌注而减轻坏死表型,提示高凝背景下缺血缺氧与细胞死亡具有放大效应;同时,凝血/纤溶失衡常与氧化应激及内皮损伤标志物并存,提示病程可能由多通路共同驱动^[32-33]。

4.2 缺血缺氧与细胞死亡的自我放大过程 微血管血栓性闭塞导致的缺血缺氧可触发骨细胞损伤与死亡,而组织损伤又会增强促凝与促炎环境,促使内皮激活和血小板活化,进一步加重血栓形成并降低灌注。在自身免疫相关背景中,抗磷脂抗体综合征与高剂量GC叠加可显著增加微血栓风险,诱发缺血缺氧和骨细胞死亡;随后损伤相关促凝、促炎介质释放,进一步放大血栓形成和缺血状态^[34]。在抗磷脂综合征患者中,狼疮抗凝物(lupus anticoagulant, LA)、抗 β_2 糖蛋白1抗体(anti- β_2 -glycoprotein I antibody, a β_2 GPI)等抗磷脂抗体也可促进微血栓形成并加重局部灌注不足^[35]。因此,微血管闭塞后的缺血缺氧并非静态结果,而是可通过骨细胞死亡、内皮激活及促炎促凝信号释放持续放大局部损伤。

4.3 骨修复能力衰竭 长期微循环灌注不足不仅促进坏死扩展,还会使修复所需的细胞、营养及再血管化条件持续缺乏,最终导致修复不足或失败。在遗传性高凝背景(如因子V Leiden或凝血酶原G20210A突变)相关早期病变中,持续微血栓可抑制成骨细胞功能并削弱修复代偿。长期抗凝治疗可改善微循环通畅性并降低Ficat I—II期病灶进展及塌陷风险,提示维持灌注对早期修复至关重要^[36]。在更广泛的遗传性高凝或低纤溶背景(如因子V Leiden、蛋白C/蛋白S缺乏、纤溶酶原激活物抑制剂1 4G/4G多态性)中,长期抗凝与早期塌陷风险下降相关,进一步支持灌注状态与修复能力密切相关^[37]。在GC诱导模型中,修复衰竭还与BMSCs成骨分化受抑及脂生成倾向增强有关,且微血管密度下降使修复所需灌注进一步不足;改善成骨缺陷并部分恢复微循环指标可降低发病率,支持灌注不足与修复能力下降共同推动病程进展^[32]。

总体来看,高凝状态在SONFH微循环障碍中的核心作用主要表现为促进终末微血管闭塞和持续低灌注,是导致局部缺血缺氧的重要血管内因素。其与内皮激活、脂代谢异常及炎症反应相互促进,且在GC暴露背景下可表现出一定特异性;但不同患

者高凝表型并不一致,现有临床证据亦存在较大异质性。

5 血管内皮障碍在SONFH微循环障碍中的作用

在SONFH的微循环病理中,血管内皮细胞承担灌注调控、屏障维持和血管再生等关键功能,并整合炎症与凝血信号。GC可削弱内皮屏障和舒缩调节能力,抑制血管生成,并诱导内皮激活及促凝表型,最终导致灌注下降、再灌注障碍及坏死进展。

5.1 信号通路失衡驱动的内皮损伤启动机制 内皮损伤通常与多通路失衡及其相互放大有关。磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin, PI3K/Akt/mTOR)通路异常激活可抑制自噬通量,表现为Beclin1与微管相关蛋白1轻链3(Microtubule-associated protein 1 light chain 3, MAP1LC3)下调,导致受损蛋白和脂质过氧化产物清除不足,破坏内皮稳态并降低迁移和血管生成能力;mTOR沉默可部分恢复自噬并缓解内皮功能损伤,提示mTOR介导的自噬抑制是重要上游环节^[38]。相对地,PI3K/Akt存活与血管生成分支的改善与内皮凋亡下降及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板内皮细胞黏附分子1(platelet endothelial cell adhesion molecule-1, CD31)、血管性血友病因子(von Willebrand Factor, VWF)等血管生成相关分子恢复一致^[39];细胞外基质信号亦可通过胶原VI α 2链(COL6A2)-整合素 α 1 β 1/ α 2 β 1(ITGA1/ITGB1)-焦点黏着斑激酶(FAK)/PI3K/Akt通路调控骨微血管内皮细胞(bone microvascular endothelial cells, BMECs)迁移和血管生成,提示其参与微循环重建^[20]。

核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路异常激活可上调细胞间黏附分子1(intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子1(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)并下调闭锁小带蛋白1(zonula occludens 1, ZO-1),增强黏附和炎症反应,削弱屏障完整性并增加通透性,进而导致局部水肿和促凝倾向上升^[40,41]。细胞外调节蛋白激酶/内皮型一氧化氮合酶(extracellular regulated protein kinases/endothelial nitric oxide synthase, ERK/eNOS)轴受抑及一氧化氮(nitric oxide, NO)生物利用度下降可削弱血管舒张和灌注效率,并降低内皮抗黏附及抗血小板聚集能力,从而加重内皮损伤和血管生成受限^[42]。Akt/B细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)抗凋亡轴受抑则表现为Bcl-2下降和凋亡增强,导致内皮细胞存活及修复能力下降,并可能削弱其对骨组织细胞的旁分泌支持^[43]。

5.2 非编码RNA轴失衡驱动的内皮表型重塑机制 环状RNA可通过内源竞争RNA(competiting endogenous RNA, ceRNA)机制调控miRNA可用性,进而改变转录因子与血管生成效应分子的表达,重塑内皮血管生成与凋亡表型。circHIPK3吸附miR-7并减弱其抑制作用,使Kruppel样因子4(Kruppel-like factor 4, KLF4)与VEGF上调,增强BMECs增殖、迁移与管腔形成并抑制其凋亡能力;而miR-7模拟物可逆转该效应^[44]。hsa_circ_0058122在类固醇诱导模型中上调,通过降低miR-7974可使胰岛素样生长因子结合蛋白5(insulin-like growth factor binding protein 5, IGFBP5)升高并促进内皮凋亡;敲低hsa_circ_0058122可降低类固醇诱导的人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)凋亡^[45]。

5.3 终末细胞死亡通路驱动的内皮损伤执行机制 坏死与凋亡通路可将上游信号失衡转化为结构性微血管损伤,导致BMECs丢失及再生能力不足。TNF- α 可激活受体相互作用蛋白1/受体相互作用蛋白3/混合谱系激酶结构域样蛋白(receptor-interacting protein 1/receptor-interacting protein 3/mixed lineage kinase domain-like protein pathway, RIP1/RIP3/MLKL)通路,诱导BMECs程序性坏死并削弱血管生成和修复能力^[46];同时还可促进BMECs凋亡并造成内皮功能障碍^[47]。类固醇还可通过Abelson鼠白血病病毒同源物1(abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1, c-Abl)激活驱动蛋白-1(caveolin-1, Cav-1)磷酸化,诱导内皮凋亡并削弱舒缩和血管生成相关功能,表现为迁移与管腔形成能力下降^[48]。内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)相关蛋白激酶R样内质网激酶/C/EBP同源蛋白(protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase/C/EBP homologous protein, PERK/CHOP)通路亦可介导内皮凋亡并导致血管生成不足,从而削弱微循环重建^[49]。实验研究显示,抑制TNF- α 相关信号或减轻ERS负荷可减少内皮细胞死亡并改善血管生成表型,支持其在内皮损伤执行阶段的重要作用。

5.4 代谢稳态失衡驱动的内皮损伤启动机制 代谢稳态失衡可在早期促进内皮损伤与微循环障碍,主要表现为氧化应激升高和脂质代谢重编程。氧化应激可削弱内皮屏障稳态并降低血管再生潜能,脂质代谢异常则促使骨髓微环境出现脂质沉积和脂肪生成倾向,从而加重灌注受限与修复不足。相关研究提示,调节代谢与氧化应激可部分缓解上述改变;柚皮素在实验层面可降低氧化应激和内皮氧化损伤,同时抑制BMECs脂肪分化倾向并促进成骨相关程序,从而改善不利微环境并为修复提供基础^[32]。

5.5 神经-内皮轴失衡驱动的内皮损伤机制 神经-

内皮调控轴失衡可能作为上游因素参与SONFH微循环障碍。GC可抑制下丘脑室旁核(paraventricular nucleus, PVN)相关交感神经活动,降低维持内皮功能所需的交感张力,诱发内皮凋亡并削弱血管生成能力^[50]。在此背景下,局部灌注更易受限,微血管网络重建不足。PVN活动降低与盐皮质激素受体/糖皮质激素受体信号(mineralocorticoid receptor/glucocorticoid receptor, MR/GR)失衡相关,提示神经内分泌调控异常可能是连接GC暴露与内皮功能衰退的关键节点之一。

综合现有研究,血管内皮障碍可视为SONFH微循环功能失稳的重要执行层,其核心作用在于同时影响血流调控、屏障完整性、抗凝稳态及再血管化能力。内皮损伤与高凝、铁死亡、脂代谢紊乱等机制密切交叉,并在GC暴露背景下表现出更强的血管生成受限和应激易损性;但目前相关证据仍以细胞和动物实验为主,不同通路在疾病不同阶段的主次关系尚待厘清。

6 脂代谢在SONFH微循环障碍中的作用

脂质代谢紊乱可从系统性与局部微环境两方面参与SONFH及相关NONFH的微循环障碍:一方面,血脂谱异常通过影响血液流变学特性与血管壁功能降低灌注效率^[51];另一方面,脂毒性与骨髓脂肪异常沉积通过抑制成骨、放大炎症并损害内皮稳态,间接削弱微循环重建能力^[52]。

6.1 血脂成分异常 系统性血脂谱异常可能通过血液黏稠度升高和微血管灌注阻力增加,加重微循环血流动力学障碍。动物研究显示,股骨头坏死相关个体可出现高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)降低、甘油三酯(triglyceride, TG)升高并伴随肝脏脂肪空泡沉积,提示系统性脂代谢异常与局部供血下降及细胞损伤相关^[53]。人群研究亦表明,低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)、非HDL胆固醇及载脂蛋白B(apolipoprotein B, ApoB)等升高与NONFH的发生或进展相关,提示高脂状态可能通过脂质沉积和氧化应激损害内皮功能并限制局部灌注^[33]。

6.2 脂毒性与脂肪异常沉积 脂毒性及骨髓脂肪异常沉积可通过重塑骨髓微环境间接恶化微循环。过量饱和脂肪酸(如棕榈酸)可促进间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)向脂肪谱系分化并抑制成骨分化,导致骨髓脂肪细胞积累和修复能力下降;同时,脂毒性应激还可诱导细胞损伤与死亡,削弱再生代偿。在血管层面,脂肪酸负荷升高可增强内皮氧化应激并诱导IL-6、IL-8等促炎介质释放,从而损害内皮稳态并降低血管生成和灌注调控能力;

骨髓腔液体环境中脂肪酸谱及浓度改变亦可能持续不利于微循环通畅和修复过程^[54]。

总体而言，脂代谢紊乱在 SONFH 微循环障碍中的核心作用，不仅体现在增加灌注阻力，更在于其可通过骨髓脂肪化、骨内压升高及内皮损伤间接削弱局部血供与修复能力。其与高凝状态、铁死亡及内皮功能障碍存在明显交叉，且在 GC 诱导背景下更易表现出“脂代谢异常-微循环受限”的链式特征；但目前直接针对 SONFH 的纵向证据仍相对不足。

7 微循环障碍与其他致病机制的双向互动

GC 暴露后，并非仅通过单一路径诱发 SONFH，而是可同时触发脂代谢紊乱、凝血-纤溶失衡、骨髓脂肪化、血管内皮损伤、氧化应激及骨代谢失衡等多种异常(表1和图1)。这些机制在疾病不同阶段的主导作用并不完全相同：早期以灌注下降和再灌注受限为主，随后持续缺血缺氧进一步诱导炎症放大、

铁死亡、细胞凋亡及成骨受抑，使微循环障碍由“结果”转变为“放大器”；进展阶段则以骨小梁结构破坏、骨修复不足及骨-血管耦合失衡推动坏死灶扩展和股骨头塌陷。因此，微循环障碍并非孤立存在，也不宜被简单理解为唯一上游机制，而更适合作为连接血管内因素、代谢异常与骨组织损伤的关键病理节点。

进一步而言，SONFH 中多种机制之间存在明显双向反馈关系。脂代谢紊乱和骨髓脂肪化可通过提高骨内压、增加灌注阻力及加重内皮氧化应激诱发微循环障碍；高凝与微血栓形成可直接造成终末微血管闭塞；而微循环障碍所致缺血缺氧又可进一步促进 ROS 积聚、铁死亡、EndMT 及骨细胞损伤，并削弱血管生成和骨修复能力，形成恶性循环。已有研究提示，氧化应激可作为连接 GC 暴露、EndMT 与微血管稀疏化的重要桥梁，而 BMEC 铁死亡及血管生成受抑则提示血管损伤与骨损伤可通过骨-血管耦合失衡相互放大^[55-56]。

表1 SONFH 中微循环障碍病理机制

Tab.1 The pathological mechanism of microcirculation disorder in SONFH

因素	上游诱因/触发因素	关键机制	微循环层面主要后果
骨内压升高	GC 诱导 BMSCs 脂肪谱系分化与脂肪细胞肥大	增加骨髓脂肪容积；升高骨内压；压迫血管/终末微血管；降低灌注并削弱修复代偿	微血管管腔狭窄/闭塞，灌注下降；血管生成受限与微血管密度降低；塌陷风险上升
骨髓水肿	内皮通透性升高、血流瘀滞、局部渗出与液体滞留	促进液体滞留；升高骨内压；压迫微血管并导致灌注不足；加重缺氧应激并促进细胞损伤；与坏死形成正反馈	灌注不足与血流受限；缺血缺氧加重并促进坏死扩展；塌陷风险增加
铁死亡	Fe ²⁺ 负荷升高、脂质过氧化增强、GPX4 系统受抑；缺血与炎症放大	诱导内皮/骨细胞铁死亡；积累脂质过氧化产物；释放 DAMPs 并放大炎症；抑制血管生成并破坏骨-血管耦合	内皮细胞存活下降与血管生成受限；微循环稳态破坏与灌注持续下降；坏死扩展与塌陷风险增加
血液高凝/低纤溶	GC 促凝表型；遗传性血栓倾向与免疫促凝因素叠加	促进微血栓形成；造成终末微循环闭塞；诱发缺血缺氧与细胞死亡；增强促凝与炎症放大；削弱再血管化并导致修复失败	微血管闭塞与再灌注效率下降；持续低灌注维持缺血微环境；坏死负荷增加与塌陷风险上升
血管内皮障碍	类固醇相关信号失衡、炎症放大、代谢应激；表观遗传调控与终末细胞死亡执行	抑制自噬并损害稳态；放大炎症黏附并破坏屏障；降低 NO 生物利用度并削弱舒缩降低抗凋亡并限制再生；触发坏死/凋亡执行；削弱神经调控支持	屏障功能受损、通透性提升与局部水肿；舒缩调节与再血管化能力下降；内皮细胞丢失导致血管网络稳定性降低；灌注下降与再灌注失败
脂代谢紊乱	系统性血脂谱异常；骨髓局部脂毒性与脂肪异常沉积	提高血液黏稠度与灌注阻力；加重内皮氧化应激并削弱功能；促 MSC 脂肪分化并抑制成骨；释放促炎因子并破坏内皮稳态；抑制血管再生	微血管灌注阻力上升与局部供血不足；内皮功能受损、灌注恢复能力下降；修复基础偏差并促进坏死扩展

SONFH. 激素性股骨头坏死；GC. 糖皮质激素；BMSCs. 骨髓间充质干细胞；Fe²⁺. 亚铁离子；GPX4. 谷胱甘肽过氧化物酶4；DAMPs. 损伤相关分子模式；NO. 一氧化氮；MSC. 间充质干细胞

8 总结与展望

SONFH 进展快、致残率高且早期症状隐匿，临床在早期识别、疗效预测与病程阻断方面仍面临显著困境；现有保髋手段疗效不稳定，晚期多需全髋置换而年轻患者长期随访仍存在功能与翻修风险。需要指出的是，SONFH 的发病并非由单一机制主导，不同病理环节在疾病发生、进展与塌陷阶段中

的相对贡献可能存在动态变化，现有证据亦尚不足以对各机制的重要性做出统一排序。本文以微循环障碍相关研究为主线，认为终末微血管灌注下降与再灌注受限是 SONFH 多机制网络中的重要整合节点之一：其既可由 GC 相关的脂代谢异常、高凝状态、内皮损伤及骨内压升高等上游事件触发，又可通过持续缺血缺氧、氧化应激放大、细胞死亡及骨修复障碍反向促进病变进展，并在骨内压升高、BME、

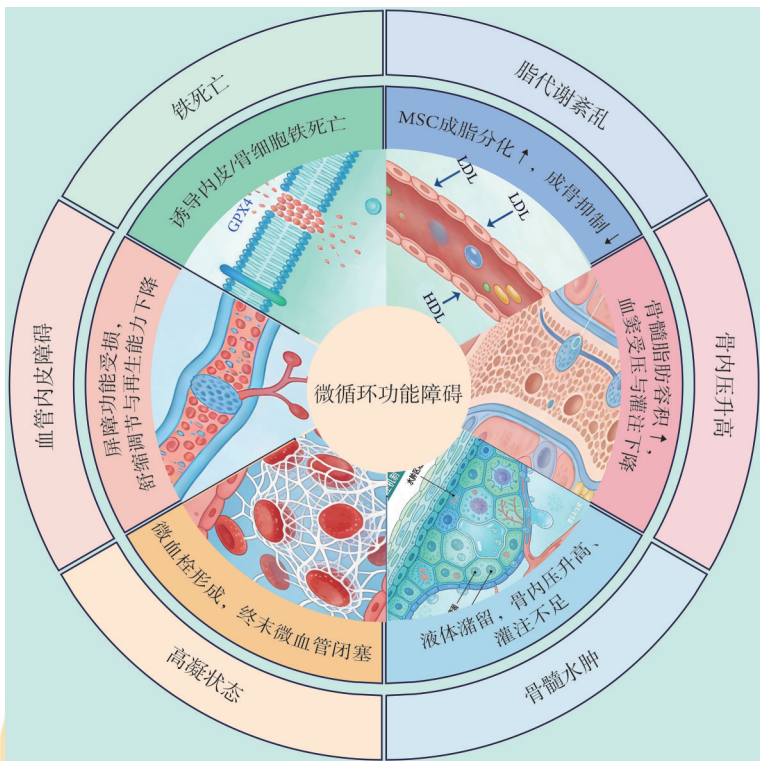


图1 SONFH中微循环障碍病理机制

Fig.1 The pathological mechanism of microcirculation disorder in SONFH

“↑”示上调;“↓”示下调。中心节点为微循环功能障碍,向外辐射六大关键病理模块:(1)铁死亡介导的内皮/骨细胞铁死亡;(2)脂代谢紊乱引发的骨髓间充质干细胞成脂/成骨分化失衡;(3)骨内压升高导致的血窦受压与灌注受损;(4)骨髓水肿驱动的液体滞留与骨内压升高;(5)高凝状态诱发的微血栓形成与终末微血管闭塞;(6)血管内皮障碍导致的屏障功能受损与舒缩、再生能力下降。该图整合了代谢异常、氧化应激、凝血紊乱与结构损伤的协同效应,系统揭示了SONFH中微循环障碍的发生机制及其对骨坏死进展的驱动作用。MSC.间充质干细胞;LDL.低密度脂蛋白;HDL.高密度脂蛋白;GPX4.谷胱甘肽过氧化物酶4

血液高凝与微血栓、血管内皮功能障碍、铁死亡及脂代谢紊乱等环节的相互耦合下推动坏死扩展与塌陷发生。因此,从机制整合角度理解SONFH,较单纯强调某一单一学说更有助于解释其复杂病理演进。

近年来,围绕“改善微循环-恢复血供-促进骨血管耦合修复”这一核心目标,一系列新技术正在逐步成为SONFH转化研究的重要方向。与传统单一减压或单靶点药物不同,新技术更强调在病理微环境层面实现多维度协同干预,从而同时作用于血管内皮损伤、炎症氧化应激放大以及骨修复不足等关键环节。例如,双靶向纳米治疗体系(M-SiO₂@Icariin@EBHM)通过同时靶向受损血管内皮与BMSCs,从而打破“血管损伤-骨髓脂肪化-微循环进一步恶化”的正反馈回路,提示多靶点纳米递送在重建微循环与促进骨修复的耦合过程中具有潜在优势^[57]。与此同时,细胞/组织工程策略正从“补充细胞”转向“优化细胞功能与微环境”,血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)预处理后的BMSCs与内皮细胞(AECs)共移植可同步增强成骨与血管生成表型^[58]。此外,脂肪来源吸脂细胞(LPCs)经局部动脉途径递

送后,可显著增强血管生成因子分泌并提升内皮管腔形成能力,多次注射后可改善血供并促进骨结构恢复,提示以“高促血管生成细胞群”为核心的再血管化方案具有进一步转化价值^[59]。在此基础上,未来SONFH的转化研究可进一步聚焦以下3个方向:第一,围绕长期或大剂量GC暴露人群,建立微循环损伤的早期识别与风险分层体系,重点关注氧化应激、内皮损伤及内皮-间质转分化等关键事件,推动SONFH由“塌陷后治疗”向“塌陷前预警与干预”转变^[56,60];第二,进一步推进“减压/通道建立+材料支架+生物活性成分递送”的组合式保髌策略,尤其应加强多孔支架材料在再血管化重建中的应用,并通过前瞻性临床研究明确其与干细胞、富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)或促血管生成分子联合后的真实增益^[61];第三,发展以骨微血管内皮修复为核心的细胞与无细胞治疗策略,重点探索人脐带间充质干细胞(human umbilical cord mesenchymal stem cells, hUC-MSCs)、外泌体及促血管生成活性分子在抑制内皮损伤、改善血管生成能力和恢复骨血管耦合中的作用,并进一步明确其最

佳给药途径、剂量窗口及长期安全性^[62]。总体而言,上述新技术从纳米递送、材料重建到细胞工程,均指向对微循环障碍的精准干预及骨血管耦合修复的系统重建,为延缓SONFH坏死扩展与塌陷进程提供了新的策略框架,也为实现SONFH的精准干预与个体化保髋优化提供了重要的转化基础。

【参考文献】

- [1] Konarski W, Poboży T, Konarska K, *et al.* Osteonecrosis related to steroid and alcohol use—an update on pathogenesis[J]. *Healthcare (Basel)*, 2023, 11(13):1846.
- [2] Zhang W, Du H, Liu Z, *et al.* Worldwide research trends on femur head necrosis (2000-2021): a bibliometrics analysis and suggestions for researchers[J]. *Ann Transl Med*, 2023, 11(3): 155.
- [3] Fu W, Liu B, Wang B, *et al.* Early diagnosis and treatment of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head[J]. *International Orthopaedics*, 2019, 43(5): 1083-1087.
- [4] Vicaş RM, Bodog FD, Fugaru FO, *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.
- [5] Mulyadi D, Mas'Ud MS, Riantho A. Minimally invasive core decompression with/without valgus intertrochanteric osteotomy for early-to-early-collapse avascular necrosis of the femoral head: a prospective case series[J]. *Int J Surg Case Rep*, 2025, 134: 111821.
- [6] Mukisi MM, Bashoun K, Burny F. Sickie-cell hip necrosis and intraosseous pressure[J]. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2009, 95(2): 134-138.
- [7] Aimaiti A, Wufuer M, Wang YH, *et al.* Can bisphenol A diglycidyl ether (BADGE) administration prevent steroid-induced femoral head osteonecrosis in the early stage?[J]. *Med Hypotheses*, 2011, 77(2): 282-285.
- [8] Di Martino A, Brunello M, Villari E, *et al.* Bone marrow edema of the hip: a narrative review[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2023, 143(11): 6901-6917.
- [9] Stump P, Roth A. Bone marrow edema-differential diagnosis of the femoral head necrosis[J]. *Orthopade*, 2018, 47(9): 717-721.
- [10] Zuo T, Chen Y, Zheng H, *et al.* Detection of bone marrow edema in osteonecrosis of the femoral head using virtual noncalcium dual-energy computed tomography[J]. *Eur J Radiol*, 2021, 139: 109681.
- [11] Ayabe Y, Motomura G, Yamaguchi R, *et al.* Histopathologic confirmation of subchondral fracture in symptomatic pre-collapse osteonecrosis of the femoral head with bone marrow edema on magnetic resonance imaging[J]. *Skeletal Radiol*, 2025, 54(6): 1275-1281.
- [12] Ansari S, Gaurav A, Gupta T, *et al.* Hyperbaric oxygen therapy is effective and safe for femoral head osteonecrosis: a prospective midterm outcome study[J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2025, 35(1): 336.
- [13] Ikemura S, Motomura G, Yamaguchi R, *et al.* The influence of bone marrow edema for the assessment of the boundaries of necrotic lesions in patients with osteonecrosis of the femoral head[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 18649.
- [14] Zheng Y, Sun J, Luo Z, *et al.* Emerging mechanisms of lipid peroxidation in regulated cell death and its physiological implications[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(11): 859.
- [15] Ye QH, Zhang P, Zhao YH, *et al.* Decreased serum and local GPX4 and SLC7A11 expression correlates with disease severity in non-traumatic osteonecrosis of the femoral head[J]. *J Orthop Surg Res*, 2025, 20(1): 477.
- [16] Da W, Tao L, Zhu Y. The role of osteoclast energy metabolism in the occurrence and development of osteoporosis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 675385.
- [17] Chistiakov DA, Shkurat TP, Melnichenko AA, *et al.* The role of mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease: a brief review[J]. *Ann Med*, 2018, 50(2): 121-127.
- [18] Doll S, Proneth B, Tyurina YY, *et al.* ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition[J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1): 91-98.
- [19] Stockwell BR. Ferroptosis turns 10: Emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications[J]. *Cell*, 2022, 185(14): 2401-2421.
- [20] Chen J, Jin W, Zhong C, *et al.* Human umbilical cord mesenchymal stem cells promote steroid-induced osteonecrosis of the femoral head repair by improving microvascular endothelial cell function[J]. *Aging (Albany NY)*, 2024, 16(9): 7928-7945.
- [21] Sun F, Zhou JL, Liu ZL, *et al.* Dexamethasone induces ferroptosis via P53/SLC7A11/GPX4 pathway in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 602: 149-155.
- [22] Chen CY, Rao SS, Yue T, *et al.* Glucocorticoid-induced loss of beneficial gut bacterial extracellular vesicles is associated with the pathogenesis of osteonecrosis[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(15): 8335.
- [23] Shi W, Li D, Xu Q, *et al.* Exploring molecular disparities of H-type vasculature endothelial cells in osteonecrosis of the femoral head through single-cell analysis[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2025, 26(1): 122.
- [24] Lu L, Zhou M, Zhang X, *et al.* Tanshinone I represses ferroptosis to protect against steroid-induced osteonecrosis of the femoral head by activating the Nrf2/SLC7A11 axis[J]. *Biochem Genet*, 2025. doi: 10.1007/s10528-025-11247-4.
- [25] Ma M, Jiang W, Zhou R. DAMPs and DAMP-sensing receptors in inflammation and diseases[J]. *Immunity*, 2024, 57(4): 752-771.
- [26] Lin YZ, Chen ZH, Yang JF, *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.
- [27] 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.
- [28] Zuo R, Cao B, Kong L, *et al.* MiR-370-3p regulate TLR4/SLC7A11/GPX4 to alleviate the progression of glucocorticoids-induced osteonecrosis of the femoral head by promoting osteogenesis and suppressing ferroptosis[J]. *J Orthop Translat*, 2025, 51: 337-358.
- [29] Yang H, Ding N, Qing S, *et al.* Knockdown of lncRNA XR_877193.1 suppresses ferroptosis and promotes osteogenic differentiation via the PI3K/Akt signaling pathway in SONFH[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2025, 57(8): 1350-1362.
- [30] Rathod TN, Tayade MB, Shetty SD, *et al.* Association of thrombophilic factors in pathogenesis of osteonecrosis of femoral head in indian population[J]. *Indian J Orthop*, 2020, 54(Suppl 1): 33-38.

- [31] Beckmann R, Shaheen H, Kweider N, *et al.* Enoxaparin prevents steroid-related avascular necrosis of the femoral head[J]. *ScientificWorldJournal*, 2014, 2014: 347813.
- [32] 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 (Noisy-le-grand)*, 2023, 69(5): 94-104.
- [33] Yu X, Dou S, Lu L, *et al.* Relationship between lipid metabolism, coagulation and other blood indices and etiology and staging of non-traumatic femoral head necrosis: a multivariate logistic regression-based analysis[J]. *J Orthop Surg Res*, 2024, 19(1): 251.
- [34] Hisada R, Kato M, Ohnishi N, *et al.* Antiphospholipid score is a novel risk factor for idiopathic osteonecrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(4): 645-649.
- [35] Evangelidis P, Gavrilaki E, Kotsiou N, *et al.* Avascular necrosis of the femoral head in patients with antiphospholipid syndrome: a case series[J]. *Hematol Rep*, 2025, 17(2): 15.
- [36] Glueck CJ, Freiberg RA, Wang P. Long-term anticoagulation prevents progression of stages I and II primary osteonecrosis of the hip in patients with familial thrombophilia[J]. *Orthopedics*, 2020, 43(4): e208-e214.
- [37] Rezus E, Tamba BI, Badescu MC, *et al.* Osteonecrosis of the femoral head in patients with hypercoagulability-from pathophysiology to therapeutic implications[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 6801.
- [38] Jang BY, Guo SB, Bai R, *et al.* Methylprednisolone inhibits autophagy of vascular endothelial cells in rat femoral head via PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Orthop Surg*, 2022, 14(10): 2669-2681.
- [39] Guo M, Zhang J. Vitamin B₂ prevents glucocorticoid-caused damage of blood vessels in osteonecrosis of the femoral head[J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 4006184.
- [40] Singh M, Singh B, Sharma K, *et al.* A Molecular troika of angiogenesis, coagulopathy and endothelial dysfunction in the pathology of avascular necrosis of femoral head: a comprehensive review[J]. *Cells*, 2023, 12(18): 2278.
- [41] Liu J, Lin C, Li B, *et al.* Biochanin A inhibits endothelial dysfunction induced by IL-6-stimulated endothelial microparticles in Perthes disease via the NF- κ B pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2024, 27(4): 137.
- [42] Cao F, Qin KR, Kang K, *et al.* Ginkgo biloba L. extract prevents steroid-induced necrosis of the femoral head by rescuing apoptosis and dysfunction in vascular endothelial cells via the PI3K/Akt/eNOS pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 296: 115476.
- [43] Sun J, Yao C, Luo W, *et al.* Endothelial cell-derived exosomes inhibit osteoblast apoptosis and steroid-induced necrosis of femoral head progression by activating the PI3K/Akt/Bcl-2 pathway[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2024(1), 3870988.
- [44] Peng P, He W, Zhang YX, *et al.* CircHIPK3 promotes bone microvascular endothelial cell proliferation, migration and angiogenesis by targeting miR-7 and KLF4/VEGF signaling in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2023, 32(1): 43-55.
- [45] Yao T, Wang L, Ding ZF, *et al.* hsa_circ_0058122 knockdown prevents steroid-induced osteonecrosis of the femoral head by inhibiting human umbilical vein endothelial cells apoptosis via the miR-7974/IGFBP5 axis[J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(4): e24134.
- [46] Fan X, Xu X, Wu X, *et al.* The protective effect of DNA aptamer on osteonecrosis of the femoral head by alleviating TNF- α -mediated necroptosis via RIP1/RIP3/MLKL pathway[J]. *J Orthop Translat*, 2022, 36: 44-51.
- [47] Fan X, Yan Y, Zhao L, *et al.* Establishment of the multi-component bone-on-a-chip: to explore therapeutic potential of DNA aptamers on endothelial cells[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1183163.
- [48] 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.
- [49] Sun Z, Wang J, Ji Z, *et al.* Ortho-silicic acid prevents glucocorticoid-induced femoral head necrosis by promoting Akt phosphorylation to inhibit endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis and enhance angiogenesis and osteogenesis[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2024, 202(11): 4988-4999.
- [50] Shao W, Wang B, Wang P, *et al.* Inhibition of sympathetic tone via hypothalamic descending pathway propagates glucocorticoid-induced endothelial impairment and osteonecrosis of the femoral head[J]. *Bone Res*, 2024, 12(1): 64.
- [51] Radosinska J, Vrbjar N. The role of red blood cell deformability and Na, K-ATPase function in selected risk factors of cardiovascular diseases in humans: focus on hypertension, diabetes mellitus and hypercholesterolemia[J]. *Physiol Res*, 2016, 65 Suppl 1: S43-S4.
- [52] Wang B, Wang H, Li Y, *et al.* Lipid metabolism within the bone micro-environment is closely associated with bone metabolism in physiological and pathophysiological stages[J]. *Lipids Health Dis*, 2022, 21(1): 5.
- [53] Liu K, Wang K, Wang L, *et al.* Changes of lipid and bone metabolism in broilers with spontaneous femoral head necrosis[J]. *Poult Sci*, 2021, 100(3): 100808.
- [54] Yu X, Zhang S, Zhang B, *et al.* Relationship of idiopathic femoral head necrosis with blood lipid metabolism and coagulation function: a propensity score-based analysis[J]. *Front Surg*, 2022, 9: 938565.
- [55] Gillet C, Dalla Valle A, Gaspard N, *et al.* Osteonecrosis of the femoral head: lipotoxicity exacerbation in MSC and modifications of the bone marrow fluid[J]. *Endocrinology*, 2017, 158(3): 490-502.
- [56] 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.
- [57] Yang X, Yang P, Liao J, *et al.* New insights into the mechanism of microvascular rarefaction via endothelial-mesenchymal transition in steroid-induced osteonecrosis of femoral head[J]. *Sci Rep*, 2025, 16(1): 986.
- [58] Yang W, Pan Q, Peng Y, *et al.* Dual-target nanotherapy for vascular endothelium and bone mesenchymal stem cells halt steroid-induced osteonecrosis of the femoral head progression[J]. *J Control Release*, 2025, 380: 219-239.
- [59] Zhao J, He W, Zheng H, *et al.* Bone regeneration and angiogenesis by co-transplantation of angiotensin II-pretreated mesenchymal stem cells and endothelial cells in early steroid-induced osteonecrosis of the femoral head[J]. *Cell Transplant*, 2022, 31: 9636897221086965.
- [60] Zhang W, Zheng C, Yu T, *et al.* The therapeutic effect of adipose-derived lipoaspirate cells in femoral head necrosis by improving angiogenesis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 1014789.
- [61] Qian C, Dong G, Yang C, *et al.* Broadening horizons: molecular

mechanisms and disease implications of endothelial-to-mesenchymal transition[J]. *Cell Commun Signal*, 2025, 23(1): 16.

[62] Lu X, Lu Y, Wang Z, *et al.* Evaluating the clinical potential of

bioceramic-rods for revascularization in osteonecrosis of the femoral head: a systematic review[J]. *Int Orthop*, 2025, 49(2): 375-390.

(责任编辑: 纪方方)

