

·综述·

本文引用: 晋海兵, 王吉利, 李小玉, 赵宇, 马誉辉, 徐培源, 贺自克. 中药活性成分调控成骨细胞凋亡治疗股骨头坏死的研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2026, 46(8): 1735-1744.

中药活性成分调控成骨细胞凋亡治疗股骨头坏死的研究进展

晋海兵¹, 王吉利^{1,2}, 李小玉², 赵宇¹, 马誉辉¹, 徐培源¹, 贺自克^{1,2*}

1.河南中医药大学骨伤学院,河南 郑州 450002;2.河南中医药大学第二附属医院(河南省中医院),河南 郑州 450002

〔摘要〕成骨细胞凋亡是股骨头坏死(ONFH)病情进展的重要环节。中药活性成分具有多成分、多靶点特性,可调控B细胞淋巴瘤-2蛋白(Bcl-2)、Bcl-2相关X蛋白(Bax)及胱天蛋白酶(Caspase)等凋亡相关通路,并激活磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路及核因子E2相关因子2/血红素加氧酶-1(Nrf2/HO-1)抗氧化应激相关因子,改善成骨细胞功能,促进骨修复。本文围绕成骨细胞凋亡,归纳黄酮类、多酚类、多糖类、皂苷类、萜类及其他代表性活性成分治疗ONFH的主要机制,以期为中医药防治ONFH提供参考。

〔关键词〕股骨头坏死;成骨细胞;细胞凋亡;中药;活性成分;综述

〔中图分类号〕R274

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2026.08.029

Research progress on bioactive constituents of Chinese medicines in treating osteonecrosis of the femoral head through regulation of osteoblast apoptosis

JIN Haibing¹, WANG Jili^{1,2}, LI Xiaoyu², ZHAO Yu¹, MA Yuhui¹, XU Peiyuan¹, HE Zike^{1,2*}

1. School of Orthopedics, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450002, China; 2. The Second Hospital of Henan University of Chinese Medicine (Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine), Zhengzhou, Henan 450002, China

〔Abstract〕Osteoblast apoptosis is a key process in the progression of osteonecrosis of the femoral head (ONFH). Bioactive constituents of Chinese medicines are diverse and act on multiple molecular targets. They can regulate apoptosis-related pathways involving B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) protein, Bcl-2-associated X (Bax) protein, and cysteine-aspartic proteases (Caspase), and activate the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt) signaling pathway and the nuclear factor erythroid 2 (E2)-related factor 2/heme oxygenase-1 (Nrf2/HO-1) antioxidant response-related factors, thereby improving osteoblast function and promoting bone repair. Focusing on osteoblast apoptosis, this paper summarizes the major mechanisms by which representative bioactive constituents, including flavonoids, polyphenols, polysaccharides, saponins, terpenoids, and other compounds, exert therapeutic effects on ONFH, with the aim of providing a reference for the prevention and treatment of ONFH with Chinese medicine.

〔Keywords〕osteonecrosis of the femoral head; osteoblasts; apoptosis; Chinese medicines; bioactive constituents; review

〔收稿日期〕2026-01-25

〔基金项目〕河南省自然科学基金青年项目(252300423797, 252300423809);河南省重点研发与推广专项(科技攻关)项目(242102310522, 242102310539);河南省中医药科研专项(2025LHZX3057);河南省高等学校重点科研项目计划(25B360014);河南省医学科技计划项目(LHGJ20240660, LHGJ20250428);河南省卫生健康委员会国家中医药传承创新中心联合共建科研专项(2024ZXZX1196)。

〔通信作者〕* 贺自克,男,硕士,副主任医师,硕士研究生导师,E-mail:hezike207@163.com。

股骨头坏死(osteonecrosis of the femoral head, ONFH)是一种可导致股骨头塌陷和髋关节功能障碍的难治性疾病^[1]。其发生发展涉及缺血缺氧、骨髓微环境紊乱及骨代谢失衡等多种病理过程,其中成骨细胞凋亡是导致骨形成不足、骨重建失衡和股骨头微结构破坏的重要环节^[1-3]。在病理状态下,成骨细胞过度凋亡可直接导致成骨细胞数量与活性下降,骨基质合成减少,并与氧化应激、炎症反应及线粒体功能障碍相互作用,进一步加重骨组织损伤与修复受阻^[4-6]。因此,调控成骨细胞凋亡并促进骨修复,已成为 ONFH 防治的重要研究方向。

中医学认为,ONFH 属于“骨痿”“骨痹”等范畴,治疗上强调补益肝肾、强筋壮骨、活血通络^[7]。现代研究表明,中药活性成分具有多成分、多靶点等特性,可通过抗氧化、抗炎、调控线粒体功能及干预凋亡相关信号通路等方式抑制成骨细胞凋亡并促进骨修复^[8]。因此,本文围绕成骨细胞凋亡相关机制,系统梳理中药活性成分治疗 ONFH 的研究进展,重点归纳其关键通路及分子机制,分析现有研究的不足并展望未来研究方向。

1 成骨细胞凋亡的类型及其相关通路

成骨细胞凋亡主要涉及线粒体依赖的内源性凋亡途径和死亡受体介导的外源性凋亡途径^[9]。前者主要表现为 B 细胞淋巴瘤-2 蛋白(B-cell lymphoma-2 protein, Bcl-2)/Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)平衡失调、线粒体外膜通透性改变(mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP)、细胞色素 c(cytochrome c, Cyt c)释放及胱天蛋白酶(cysteine aspartic acid specific protease, Caspase)-9 和 Caspase-3 级联激活^[10];后者则以 Fas 死亡受体(Fas cell surface death receptor, Fas)与 Fas 配体(Fas ligand, FasL)介导 Caspase-8 活化并进一步激活 Caspase-3 和 Caspase-7,启动凋亡过程^[11-12]。

病理状态下,氧化应激、活性氧(reactive oxygen species, ROS)积累及 CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白(CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein, CHOP)高表达均可诱导 Bcl-2/Bax 失衡并激活 Caspase 级联反应,启动细胞凋亡^[13];同时,坏死区缺血缺氧、低灌注及炎症微环境可进一步放大氧

化应激损伤,通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、信号转导和转录激活因子 1(signal transducer and activator of transcription 1, STAT1)、核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)及 Fas/FasL 等相关信号通路促进凋亡反应,形成“缺血/应激-凋亡增强-骨修复受阻”的恶性循环^[14-20]。在抗凋亡调控方面,磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)信号通路和核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)/血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)信号通路在糖皮质激素性股骨头坏死(steroid-induced osteonecrosis of the femoral head, SONFH)中发挥重要保护作用,可通过抑制 ROS 积累、维持 Bcl-2/Bax 平衡并减少 Caspase 活化而减轻成骨细胞凋亡,这也是中药活性成分干预 ONFH 的重要机制基础^[21-22]。

2 中药活性成分调控成骨细胞凋亡治疗 ONFH 的作用机制

黄酮类、多酚类、多糖类、皂苷类、萜类等是中药中常见的活性成分,其中多种成分已被应用于 ONFH 的治疗研究中^[17-8]。现代医学研究发现,这些中药的活性成分可调节凋亡相关信号网络、抑制成骨细胞凋亡并改善其功能,同时维持骨微环境稳态,为 ONFH 的治疗提供了理论和实验依据^[8]。中药活性成分在成骨细胞凋亡相关通路中的主要干预机制见图 1。

2.1 黄酮类

柚皮苷可通过 Akt/Bcl-2 相关死亡激动因子(Bcl-2-associated agonist of cell death, Bad)信号通路抑制成骨细胞凋亡,上调 Bcl-2 并下调 Bax、Caspase-3 蛋白表达,同时调节 Runt 相关转录因子 2(runt-related transcription factor 2, Runx2)、I 型胶原蛋白和 NF- κ B 受体活化因子配体表达,改善骨微结构并促进骨修复^[23]。黄芩素可减轻氧化应激,减少细胞凋亡和空骨陷窝,改善骨微结构并降低 ONFH 发生率^[24]。羟基红花黄色素 A 可抑制 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)1 蛋白表达,并通过 PI3K/Akt 通路及 Bcl-2/Bax 通路减轻成骨细胞凋亡,改善股骨头结构损伤^[25-26]。鼠尾草素靶向

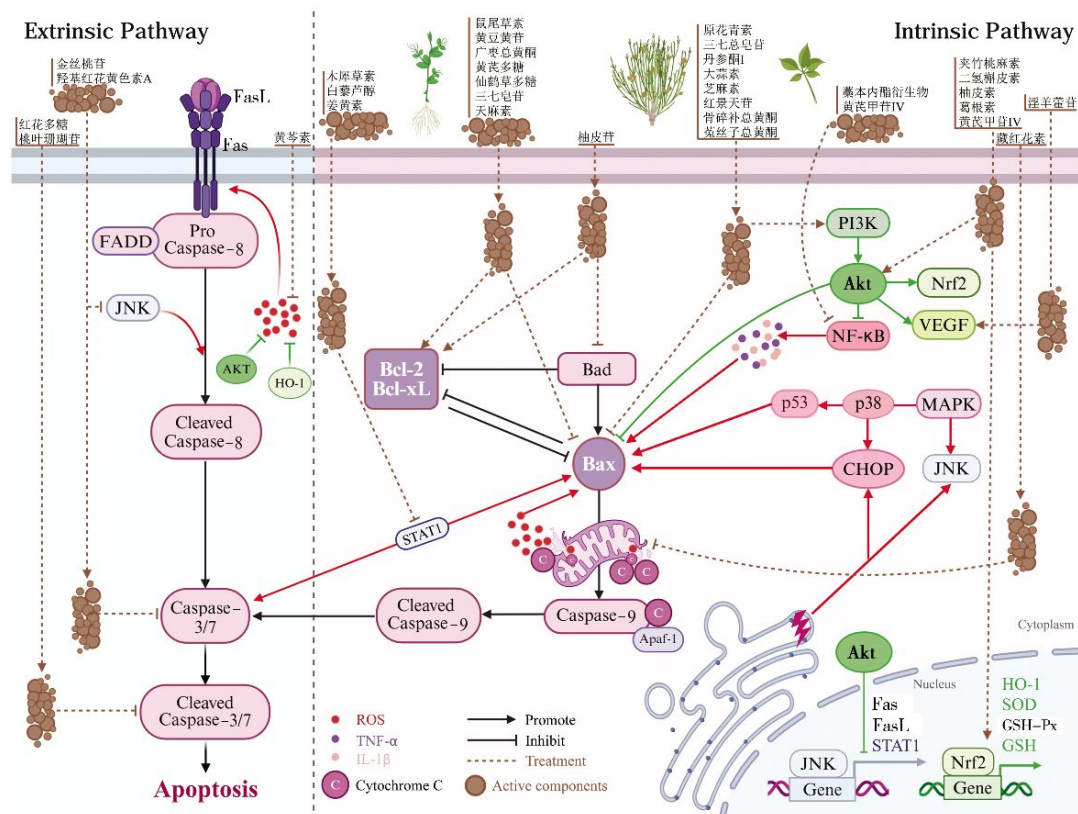


图1 成骨细胞凋亡及中药活性成分干预机制

Fig.1 Osteoblast apoptosis and the intervention mechanisms of bioactive constituents of Chinese medicines

注:黑色箭头表示凋亡相关过程及通路,红色箭头表示促凋亡作用,绿色箭头表示抗凋亡作用,灰色箭头表示中药活性成分对相关靶点及信号通路的调控作用。FADD.Fas 相关死亡结构域蛋白;Bcl-xL.Bcl-2 样蛋白 1 长亚型;p53.肿瘤蛋白 p53;p38.p38 丝裂原活化蛋白激酶;Apaf-1.凋亡蛋白酶激活因子 1;SOD.超氧化物歧化酶;GSH-Px.谷胱甘肽过氧化物酶;GSH.谷胱甘肽。

激活雌激素受体 1(estrogen receptor 1, ESR1),上调 Bcl-2 表达、下调 Bax 表达,并抑制 Caspase-3 活化与 ROS 积累,从而减轻凋亡,促进成骨分化并改善骨小梁结构,减轻 ONFH 相关骨组织损伤^[27]。淫羊藿苷能激活具有 PDZ 结合基序的转录共激活因子(transcriptional co-activator with PDZ-binding motif, TAZ)并促进其下游结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)表达,同时提高碱性磷酸酶活性,促进 Runx2、骨钙素与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达,减少细胞凋亡与空骨陷窝,发挥骨保护作用^[28]。木犀草素可抑制 STAT1/Caspase-3 轴,上调 Bcl-2 表达、下调 Bax 表达并减少 Cyt c 释放,从而减轻线粒体凋亡并改善骨微结构^[29]。金丝桃苷通过下调烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4, NOX4)表达,减少 ROS

积累并抑制 JNK 激活,增强 Bcl-2 表达,降低 Bax 及 cleaved Caspase-3 的生成,抑制细胞凋亡并促进成骨修复^[30]。二氢槲皮素可激活 Nrf2/HO-1 信号通路,抑制 NOX 介导的 ROS 生成,并通过调节 Bcl-2、Bax 及 cleaved Caspase-3 和 cleaved Caspase-9 的表达抑制线粒体凋亡,改善骨微结构并延缓 ONFH 进程^[31]。柚皮素可作用于 HO-1/低氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)/VEGF 轴,降低 ROS 并抑制凋亡,同时促进成骨与血管生成相关基因表达^[32]。葛根素可通过微小 RNA-30b-5p/Dickkopf 相关蛋白 1 调控通路减轻氧化应激,减少细胞凋亡并改善骨小梁结构^[33]。黄豆黄苷能调控 Bax/Bcl-2 轴并激活 Wnt-3a/ β -catenin 通路,兼具抗凋亡和促成骨作用^[34]。骨碎补总黄酮通过激活 PI3K/Akt 通路上调 Bcl-2 表达,下调 Bax、Caspase-3 表达及减少 ROS 积累以减轻凋

亡,同时促进Runx2、骨保护素、骨钙素与VEGF表达,增强骨修复能力^[35-36]。菟丝子总黄酮能激活PI3K/Akt通路,上调Bcl-2表达,降低Bax、cleaved Caspase-3水平并减少ROS积累,从而减轻成骨细胞凋亡^[37]。广枣总黄酮可纠正Bcl-2/Bax失衡,改善影像学和组织学表现,并促进坏死区域修复^[38]。详见表1。

2.2 多酚类

白藜芦醇可上调沉默信息调节因子1(sirtuin

1, SIRT1)表达并下调Caspase-3表达水平,降低细胞凋亡指数、增加骨小梁数量,改善ONFH相关骨结构改变^[39];亦可提高微小RNA-25表达、抑制NF-κB信号通路活化,发挥成骨细胞抗凋亡作用^[40]。原花青素通过激活PI3K/Akt信号通路,上调抗凋亡蛋白Bcl-xL并下调Bax与cleavedCaspase-3表达,同时增强抗氧化能力,从而减少细胞凋亡并改善骨小梁微结构^[41-42]。姜黄素可抑制Janus激酶1/2(Janus

表1 黄酮类活性成分调控成骨细胞凋亡治疗ONFH的作用机制

Table 1 Mechanisms of action by which flavonoid constituents regulate osteoblast apoptosis in the treatment of ONFH

成分	来源	研究模型	信号通路及靶点	作用机制	参考文献
柚皮苷	柚皮/枳壳/橘红等	MLO-Y4骨细胞、MC3T3-E1成骨细胞、SONFH大鼠	Akt/Bad、Bcl-2/Bax	Akt、Bcl-2、Runx2、COL1、BV/TV、Tb.Th、Tb.N↑;Bad、Bax、Caspase-3、RANKL、TRAP、Tb.Sp↓	[23]
黄芩素	黄芩	SONFH大鼠	未明确	BV/TV、Tb.Th↑;MDA、TUNEL阳性细胞数、空骨陷窝率、Tb.Sp↓	[24]
羟基红花黄色素A	红花	SONFH新西兰兔	JNK1	骨小梁数量↑;JNK1、骨细胞凋亡数、空骨陷窝率↓	[25]
		SONFH大鼠	PI3K/Akt、Bcl-2/Bax	PI3K、Akt、Bcl-2、骨小梁数量↑;Bax、空骨陷窝率↓	[26]
鼠尾草素	青蒿/鼠尾草等	MG63成骨样细胞、SONFH大鼠	ESR1、Bcl-2/Bax	ESR1、Bcl-2、Runx2、OPN、ALP、矿化↑;Bax、Caspase-3、ROS↓	[27]
淫羊藿苷	淫羊藿	SONFH大鼠、BMSCs细胞	TAZ/CTGF	TAZ、CTGF、Runx2、ALP、OCN、VEGF、BMD、BV/TV、Tb.N、Tb.Th↑;TUNEL阳性细胞率、空骨陷窝率、Tb.Sp↓	[28]
木犀草素	骨碎补	大鼠成骨细胞、SONFH大鼠	STAT1/Caspase-3、Bax/Bcl-2	Bcl-2、BMD、Tb.N、BV/TV↑;STAT1、Caspase-3、Caspase-9、Bax、Cyt c、TUNEL阳性细胞率、Tb.Sp↓	[29]
金丝桃苷	金丝桃	MC3T3-E1成骨细胞	NOX4/ROS/JNK	Bcl-2、ALP、Runx2、Oss、COL1↑;NOX4、ROS、JNK、Bax、cleavedCaspase-3、RANKL↓	[30]
二氢槲皮素	五味子/白芍等	SONFH大鼠、原代大鼠成骨细胞	Nrf2/HO-1、NOX、Bcl-2/Bax	Nrf2、HO-1、Bcl-2、COL1、BMD、Tb.N、BV/TV↑;NOX1/2/4、ROS、Bax、Caspase-3、Caspase-9、TUNEL阳性细胞率、空骨陷窝率、Tb.Sp↓	[31]
柚皮素	陈皮/枳实等	SONFH大鼠、MC3T3-E1细胞	HO-1/HIF-1α/VEGF	HO-1、HIF-1α、VEGF、Bcl-2、ALP、Runx2、OCN、OPN↑;Bax、cleavedCaspase-3、ROS↓	[32]
葛根素	葛根	SONFH兔	miR-30b-5p/DKK-1	miR-30b-5p、SOD、Tb.N、Tb.Th↑;DKK-1、MDA、TUNEL骨细胞阳性率、Tb.Sp↓	[33]
黄豆黄苷	黄豆	MC3T3-E1细胞	Bax/Bcl-2、Wnt-3a/β-catenin	Bcl-2、Wnt-3a、β-catenin、ALP、Runx2、COL1↑;Bax、cleavedCaspase-3、ROS↓	[34]
骨碎补总黄酮	骨碎补	成骨细胞、SONFH大鼠	PI3K/Akt、Bcl-2/Bax	PI3K、Akt、Bcl-2、Runx2、OPG、OCN、VEGF↑;Bax、Caspase-3、ROS、RANKL↓	[35]
		SONFH兔	Bcl-2/Bax	Bcl-2 mRNA、BMD、骨体积、骨小梁数↑;Bax mRNA、TUNEL阳性细胞率、空骨陷窝率↓	[36]
菟丝子总黄酮	菟丝子	hFOB1.19人成骨细胞	PI3K/Akt、Bcl-2/Bax	p-PI3K、p-Akt、Bcl-2↑;Bax、cleavedCaspase-3、ROS↓	[37]
广枣总黄酮	南酸枣	SONFH兔	Bcl-2/Bax	Bcl-2↑;Bax、空骨陷窝率↓	[38]

注:↑表示升高或上调,↓表示降低或下调;MLO-Y4、MC3T3-E1、MG63、hFOB1.19均为细胞系名称;BMSCs.骨髓间充质干细胞;COL1.I型胶原蛋白;RANKL.核因子κB受体活化因子配体;TRAP.抗酒石酸酸性磷酸酶;MDA.丙二醛;OPN.骨桥蛋白;ALP.碱性磷酸酶;OCN.骨钙素;BMD.骨矿物质密度;BV/TV.骨体积/总体积分数;Tb.N.骨小梁数量;Tb.Th.骨小梁厚度;Tb.Sp.骨小梁间距;Oss.Osterix转录因子;NOX.NADPH氧化酶;miR-30b-5p.微小RNA-30b-5p;DKK-1.Dickkopf相关蛋白1;Wnt3a.Wnt家族成员3a;OPG.骨保护素。

kinase 1/2, JAK1/2)–STAT1 通路活化,抑制 M1 型巨噬细胞极化并降低肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 水平,从而减轻成骨细胞凋亡并改善骨组织结构^[43-44]。详见表2。

2.3 多糖类

红花多糖通过降低 cleaved Caspase-3 与裂解型聚(ADP-核糖)聚合酶的水平,降低凋亡细胞比例,并提高 ALP 活性、胶原合成及矿化能力^[45]。黄芪多糖作用于 Bcl-2/Bax轴,促进 Bcl-2 并抑制 Bax、cleaved Caspase-3 与cleaved Caspase-9 水平,从而抑制骨细胞凋亡并改善骨微结构^[46]。仙鹤草多糖可激活 Wnt/ β -catenin 通路,上调Bcl-2,下调 Bax、Cyt c、Caspase-3 表达,同时提高ALP 活性、胶原含量和矿化水平,并上调骨形态发生蛋白 2、Runx2、Osterix 及

骨钙素等蛋白的表达,从而促进成骨分化与骨形成^[47]。详见表 3。

2.4 皂苷类

黄芪甲苷 IV 可介导 Akt 相关通路,激活 Nrf2/HO-1 信号通路,上调 Bcl-2 并下调 Bax,cleaved Caspase-3 水平,从而减轻氧化应激与线粒体凋亡;同时增强 Runx2 表达,并促进 HIF-1 α /VEGF 相关血管生成,从而改善微循环与骨微结构^[48]。另外,黄芪甲苷 IV 还可激活集落刺激因子 1 受体信号通路,促进 M1 型巨噬细胞向 M2 型极化,下调 IL-1 β 、TNF- α 、Bax、cleaved Caspase-3 与 cleaved PARP 水平,上调 Bcl-2 表达,从而抑制细胞凋亡并增强成骨活性^[49]。三七皂苷能上调 Bcl-2 表达、下调 Bax 表达并抑制 Caspase-3 活性,从而减轻股骨头组织细胞凋亡^[50]。三七总皂苷可通过激活 PI3K/Akt 信号通路,

表 2 多酚类活性成分调控成骨细胞凋亡治疗 ONFH 的作用机制

Table 2 Mechanisms of action by which polyphenolic constituents regulate osteoblast apoptosis in the treatment of ONFH

成分	来源	研究模型	信号通路及靶点	作用机制	参考文献
白藜芦醇	虎杖/白藜芦	成骨细胞、SONFH 大鼠	SIRT1、Caspase-3	SIRT1、骨小梁数量 $\uparrow$; Caspase-3、TUNEL 阳性细胞率 $\downarrow$	[39]
		MC3T3-E1 细胞	miR-25、NF- κ B	miR-25 $\uparrow$; NF- κ B、p65、cleaved Caspase-3 $\downarrow$	[40]
原花青素	葡萄籽/松皮等	SONFH 大鼠、MG-63 细胞	PI3K/Akt、Bcl/Caspase-3	p-PI3K、p-Akt、Bcl-xL、BV/TV、BMD、Tb.Th、Tb.N $\uparrow$; Bax、Caspase-3、TUNEL 阳性细胞率、空骨陷窝率、Tb.Sp $\downarrow$	[41]
		SONFH 兔	Caspase-3	SOD、GSH-Px $\uparrow$; MDA、8-OHdG、Caspase-3、TUNEL 阳性细胞数 $\downarrow$	[42]
姜黄素	姜黄	SONFH 小鼠、RAW264.7 巨噬细胞、MLO-Y4 骨细胞	JAK1/2-STAT1	p-JAK1/2、p-STAT1、M1 型巨噬细胞极化、TNF- α 、IL-1 β 、TUNEL 阳性骨细胞数 $\downarrow$	[43-44]

注: $\uparrow$ 表示升高或上调, $\downarrow$ 表示降低或下调; 8-OHdG. 8-羟基-2'-脱氧鸟苷。

表 3 多糖类活性成分调控成骨细胞凋亡治疗 ONFH 的作用机制

Table 3 Mechanisms of action by which polysaccharide constituents regulate osteoblast apoptosis in the treatment of ONFH

成分	来源	研究模型	信号通路及靶点	作用机制	参考文献
红花多糖	红花	成骨细胞	Caspase-3	ALP $\uparrow$; Caspase-3、cleaved Caspase-3、cleaved PARP $\downarrow$	[45]
黄芪多糖	黄芪	SONFH 骨细胞、SONFH 小鼠	Bcl-2/Bax/Caspase	Bcl-2 $\uparrow$; Bax、cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-9、TRAP、空骨陷窝率、炎症相关指标 $\downarrow$	[46]
			Wnt/ β -catenin、		
仙鹤草多糖	仙鹤草	MC3T3-E1 成骨细胞	Bcl-2/Bax	Wnt/ β -catenin、c-Myc、Bcl-2、ALP、BMP2、Runx2、Osx、OCN $\uparrow$; Bax、Cyt c、Caspase-3 $\downarrow$	[47]

注: $\uparrow$ 表示升高或上调, $\downarrow$ 表示降低或下调; PARP. 聚(ADP-核糖)聚合酶; Wnt. 无翅型 MMTV 整合位点家族; c-Myc. 细胞髓细胞瘤癌基因; BMP2. 骨形态发生蛋白 2。

上调 Bcl-2 表达,促进碱性磷酸酶分泌和成骨分化^[51],并增强 VEGF-A 表达、抑制 Caspase-3 活化以改善骨小梁病理改变^[52]。详见表 4。

2.5 萜类

丹参酮 I 可调节 PI3K/Akt 通路,上调 Bcl-2 并下调 Bax 和 cleaved Caspase-3 表达水平,降低细胞凋亡和空骨陷窝率,改善骨微结构并促进骨组织修复^[53]。桃叶珊瑚苷可通过诱导 AMP 活化蛋白激酶磷酸化降低 cleaved Caspase-3 水平,从而阻遏 Caspase 介导的凋亡级联反应,减轻成骨细胞凋亡^[54]。藏红花素可抑制 ROS/Ca²⁺介导的线粒体损伤,稳定线粒体膜电位,调节 Bcl-2/Bax 平衡并减少 Cyt c 释放,进而抑制 Caspase 级联反应^[55]。详见表 5。

2.6 其他代表性成分

天麻素可稳定线粒体膜电位,增加 Bcl-2 表达,

减少 Bax、Caspase-3 表达以抑制成骨细胞凋亡,同时降低细胞凋亡指数与空骨陷窝率,改善股骨头组织学坏死表现^[56-57]。藁本内酯衍生物可通过激活 PI3K/Akt 通路,抑制 NF-κB 炎症通路及其介质释放,同时上调 Bcl-2 表达,下调 Bax、Caspase-3 表达,降低细胞凋亡并促进坏死区修复^[58]。大蒜素能激活 PI3K/Akt 通路,促使 Bcl-2 表达升高并降低 Bax、cleaved Caspase-3 和 cleaved Caspase-9 水平,抑制 Cyt c 释放,从而减少成骨细胞凋亡并延缓 ONFH 进展^[59]。芝麻素在 PI3K/Akt 轴介导下上调 Bcl-2 表达并下调 Bax、Caspase-3 表达,减轻 ROS 堆积并降低细胞凋亡与空骨陷窝率^[60]。红景天苷可通过激活 PI3K/Akt 信号通路并提高 Bcl-2 表达、降低 Bax 表达,抑制 Cyt c 释放,降低 cleaved Caspase-3 和 cleaved

表 4 皂苷类活性成分调控成骨细胞凋亡治疗 ONFH 的作用机制

Table 4 Mechanisms of action by which saponin constituents regulate osteoblast apoptosis in the treatment of ONFH

成分	来源	研究模型	信号通路及靶点	作用机制	参考文献
黄芪甲苷 IV	黄芪	HUVECs、BMSCs 细胞、SONFH 大鼠	PI3K/Akt、Nrf2/HO-1、Bad/Bcl-2、HIF-1α/VEGF	Akt、Nrf2、HO-1、NQO1、Bcl-2、HIF-1α、COL1、OPN、OCN、ALP、VEGF ↑; Bax、cleaved Caspase-3 ↓	[48]
		BMDMs、MLO-Y4 骨细胞、SONFH 小鼠	CSF-1R	Bcl-2、M2 型巨噬细胞 ↑; Bax、cleaved Caspase-3、M1 型巨噬细胞、TNF-α、IL-1β、cleaved PARP ↓	[49]
三七皂苷	三七	SONFH 兔	Bcl-2/Bax/Caspase-3	Bcl-2 ↑; Bax、Caspase-3、TUNEL 阳性细胞数 ↓	[50]
			PI3K/Akt、Bcl-2	p-PI3K、p-Akt、Bcl-2、ALP、钙盐、骨小梁 ↑; 脂肪空泡 ↓	[51]
三七总皂苷	三七	MC3T3-E1 成骨细胞、SONFH 大鼠	Caspase-3、VEGFA	VEGFA ↑; cleaved Caspase-3、TUNEL 阳性细胞数 ↓	[52]

注: ↑表示升高或上调, ↓表示降低或下调; HUVECs. 人脐静脉内皮细胞; BMDMs. 骨髓来源巨噬细胞; NQO1. NAD(P)H 醌氧化还原酶 1; CSF-1R. 集落刺激因子 1 受体。

表 5 萜类活性成分调控成骨细胞凋亡治疗 ONFH 的作用机制

Table 5 Mechanisms of action by which terpenoid constituents regulate osteoblast apoptosis in the treatment of ONFH

成分	来源	研究模型	信号通路及靶点	作用机制	参考文献
丹参酮 I	丹参	SONFH 大鼠	PI3K/Akt、Bcl-2/Bax	Bcl-2、BMD、BV/TV、Tb.N、Tb.Th ↑; Bax、cleaved Caspase-3、TUNEL 阳性细胞率、空骨陷窝率、Tb.Sp ↓	[53]
桃叶珊瑚苷	杜仲	MC3T3-E1 成骨细胞、人体 SONFH 标本	AMPK、Caspase-3	p-AMPK ↑; cleaved Caspase-3 ↓	[54]
藏红花素	藏红花	MC3T3-E1 成骨细胞	ROS、Ca ²⁺ 、Bcl-2/Bax/Caspase	Bcl-2 ↑; ROS、Ca ²⁺ 、Bax、Cyt c、Caspase-3、Caspase-9 ↓	[55]

注: ↑表示升高或上调, ↓表示降低或下调; AMPK. AMP 活化蛋白激酶。

Caspase-9 水平,从而减少凋亡并改善 ONFH 病理改变^[61]。夹竹桃麻素主要通过激活 Nrf2/HO-1 抗氧化轴抑制 ROS 过量生成,上调 Bcl-2 并下调 Bax 与 Caspase-3 表达,同时促进矿化并延缓 ONFH 进程^[62]。详见表 6。

3 总结与展望

总体来看,不同类别中药活性成分在调控成骨细胞凋亡治疗 ONFH 方面既具有共同作用机制,也存在一定的作用侧重。现有研究显示,其共同作用机制主要涉及 PI3K/Akt 信号通路、Bcl-2/Bax 平衡、Caspase 级联反应及 Nrf2/HO-1 信号通路,并通过抗氧化、抗炎、维持线粒体稳态以及促进成骨与血管生成等作用,减轻细胞损伤、改善骨微环境并促进骨修复。在共同抗凋亡机制的基础上,不同中药活性成分之间还可能存在协同或互补作用。从现有研究涉及的共同通路与作用层级分析,这种协同作用大致可概括为3种形式。其一为上游减压-下游阻断型,即一类成分主要通过降低 ROS 积累、缓解氧化应激或抑制炎症刺激,减少凋亡触发因素;另一类成分则进一步调节 Bcl-2/Bax 平衡并抑制 Caspase 级联反

应,从执行端阻断成骨细胞凋亡。其二为抗炎与抗凋亡协同,即不同成分分别作用于 NF-κB、STAT1、PI3K/Akt 等炎症与生存通路,在减轻炎症损伤的同时维持成骨细胞存活。其三为促成骨-促成血管耦合协同,即部分成分在抑制凋亡的同时上调 Runx2、ALP、COL1 等成骨相关因子,另一些成分则通过HIF-1α/VEGF 等通路促进血管生成,从而共同改善坏死区的修复微环境。

现有研究仍存在以下不足。其一,在机制层面,现有研究多集中于 PI3K/Akt、Bcl-2/Bax 或 Caspase 等单一通路或少数指标,对氧化应激、炎症反应、线粒体稳态以及促成骨、促血管过程之间的动态联系认识仍不充分;多成分协同作用也主要依据不同单成分的研究结果进行推断,尚缺乏联合给药、定量评价及关键靶点验证等直接证据。其二,在模型层面,不同研究在诱导方式、给药时序、剂量设计和观察终点等方面存在差异,且凋亡相关指标与骨微结构终点之间缺乏统一的评价标准,限制了结果的可比性。部分研究对活性成分的提取物纯度、质量控制标准及给药剂量换算依据的报道不足,影响了研究结果的可重复性,也限制了临床转化应用。其三,在临

表 6 其他代表性成分调控成骨细胞凋亡治疗 ONFH 的作用机制
Table 6 Mechanisms of action by which other representative constituents regulate osteoblast apoptosis in the treatment of ONFH

成分	来源	研究模型	信号通路及靶点	作用机制	参考文献
天麻素	天麻	MC3T3-E1 成骨细胞	Bcl-2/Bax/Caspase-3	Bcl-2 ↑; Bax、Caspase-3 ↓	[56]
		SONFH 大鼠	Bcl-2/Bax/Caspase-3	Bcl-2 ↑; Bax、Caspase-3、TUNEL 成骨细胞凋亡指数、空骨陷窝率 ↓	[57]
藁本内酯衍生物	当归	SONFH 大鼠	PI3K/Akt、NF-κB、Bcl-2/Bax/Caspase	PI3K、Akt、Bcl-2 ↑; Bax、Caspase-3、NF-κB、IL-1β、COX-2、IL-6、NO、PGE ₂ 、空骨陷窝率、囊性变 ↓	[58]
大蒜素	大蒜	成骨细胞、SONFH 大鼠、SONFH 大鼠、原代成骨细胞	PI3K/Akt、Bcl-2/Bax/Caspase	PI3K、Akt、Bcl-2、BMD、BV/TV、Tb.N、Tb.Th ↑; Bax、Cyt c、cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-9、空骨陷窝率、Tb.Sp ↓	[59]
芝麻素	芝麻籽	成骨细胞、SONFH 大鼠	PI3K/Akt、Bcl-2/Bax/Caspase-3、ROS	p-Akt、Bcl-2 ↑; Bax、Caspase-3、ROS、空骨陷窝率、TUNEL 阳性细胞数 ↓	[60]
红景天苷	红景天罗布麻/	MC3T3-E1 成骨细胞、	PI3K/Akt、Bcl-2/Bax/Caspase	p-Akt、Bcl-2 ↑; Bax、Cyt c、cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-9、TUNEL 阳性细胞数、空骨陷窝率 ↓	[61]
夹竹桃麻素	胡黄连	SONFH 大鼠	Nrf2/HO-1、Bcl-2/Bax/Caspase	Nrf2、HO-1、Bcl-2、ALP、OPG、Runx2、矿化、BMD、BV/TV、Tb.N、Tb.Th、GSH、GSH-Px、SOD ↑; ROS、Bax、cleaved Caspase-3、TUNEL 阳性细胞数、Tb.Sp ↓	[62]

注: ↑表示升高或上调, ↓表示降低或下调; COX-2. 环氧化酶-2; PGE₂. 前列腺素 E₂。

床转化层面,现有证据仍以细胞和动物实验为主,中药活性成分长期或高剂量使用的安全性尚需系统评估,同时缺乏药代动力学、制剂稳定性及高质量临床研究支持,临床转化证据仍不足。

未来,相关研究可从以下 3 个方面进一步推进。

(1)在现有证据的基础上,结合疾病分期分型逐步统一模型构建与结局指标,并加强临床证据积累。(2)可结合转录组、蛋白质组、代谢组等组学技术,从整体层面阐明抗氧化、抗炎、促成骨、促血管与抗凋亡过程之间的相互关系,并结合网络药理学和人工智能方法开展关键靶点预测及成分组合筛选,以提高多成分协同机制研究的深度。(3)面向临床转化,在筛选优势活性成分的基础上推进制剂优化与系统评价,并进一步规范活性成分纯度、质量控制标准及给药剂量换算依据的报道。针对部分成分生物利用度低、局部富集不足等问题,可结合脂质体、纳米颗粒、水凝胶及骨靶向修饰等递送策略,提高病灶部位释药效率和疗效稳定性。同时,加强药代动力学、安全性、骨组织分布及长期疗效评价,并逐步建立影像学、生物标志物与功能结局相结合的临床评价体系。随着机制研究与证据体系的不断完善,中药活性成分靶向调控骨细胞凋亡有望为 ONFH 的防治提供更具可行性的干预思路,并为候选药物的开发提供依据。

参考文献

- [1] Hines J T, Jo W L, Cui Q J, et al. Osteonecrosis of the femoral head: An updated review of ARCO on pathogenesis, staging and treatment[J]. *Journal of Korean Medical Science*, 2021, 36(24): e177.
- [2] Tan B, Li W L, Zeng P, et al. Epidemiological study based on China osteonecrosis of the femoral head database[J]. *Orthopaedic Surgery*, 2021, 13(1): 153–160.
- [3] Fan Z Q, Bai S C, Xu Q, et al. Oxidative stress induced osteocyte apoptosis in steroid-induced femoral head necrosis[J]. *Orthopaedic Surgery*, 2021, 13(7): 2145–2152.
- [4] Huang H L, Wu C K, Wu D J, et al. Apoptosis pathways and osteoporosis: An approach to genomic analysis[J]. *The Journal of Gene Medicine*, 2023, 25(11): e3555.
- [5] Zhang J, Cao J Z, Liu Y F, et al. Advances in the pathogenesis of steroid-associated osteonecrosis of the femoral head[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(6): 667.
- [6] Ma M X, Tan Z, Li W Y, et al. Osteoimmunology and osteonecrosis of the femoral head[J]. *Bone & Joint Research*, 2022, 11(1): 26–28.
- [7] 肖涟波, 梁倩倩. 股骨头坏死中西医结合诊疗专家共识[J]. *世界中医药*, 2023, 18(7): 901–910.
- [8] Meng K R, Liu Y C, Ruan L Q, et al. Suppression of apoptosis in osteocytes, the potential way of natural medicine in the treatment of osteonecrosis of the femoral head[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2023, 162: 114403.
- [9] Lossi L. The concept of intrinsic versus extrinsic apoptosis[J]. *Biochemical Journal*, 2022, 479(3): 357–384.
- [10] Wang K X, Wang Z D, Ma C H, et al. Mitochondria: A key regulator of programmed cell death in OP[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2025, 16: 1576597.
- [11] Yu Y F. Fas/FasL and apoptosis/non-apoptosis[J]. *Journal of Clinical Medicine Research*, 2024, 5(3): 352.
- [12] Hu L Y, Lu J E, Fan H F, et al. FAS mediates apoptosis, inflammation, and treatment of pathogen infection[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2025, 15: 1561102.
- [13] Guo Y S, Hao D J, Hu H M. High doses of dexamethasone induce endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis by promoting calcium ion influx-dependent CHOP expression in osteoblasts[J]. *Molecular Biology Reports*, 2021, 48(12): 7841–7851.
- [14] 王勇, 刘万林. 活性氧和细胞凋亡在激素性股骨头缺血坏死中作用研究进展[J]. *内蒙古医学杂志*, 2014, 46(5): 591–593.
- [15] 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.
- [16] 陆云, 胡玉, 陈军辉. 乳香-没药含药血清通过 p38 MAPK 信号通路促进 BMSCs 成软骨分化的机制研究[J]. *湖南中医药大学学报*, 2025, 45(9): 1653–1662.
- [17] Whitaker R H, Cook J G. Stress relief techniques: P38 MAPK determines the balance of cell cycle and apoptosis pathways[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(10): 1444.
- [18] Ke D S, Ji L M, Wang Y, et al. JNK1 regulates RANKL-induced osteoclastogenesis via activation of a novel Bcl-2–Bcl-in1–autophagy pathway[J]. *The FASEB Journal*, 2019, 33(10): 11082–11095.
- [19] Cai T W, Chen S Y, Wu C H, et al. Erythropoietin suppresses osteoblast apoptosis and ameliorates steroid-induced necrosis of the femoral head in rats by inhibition of STAT1–caspase 3 signaling pathway[J]. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2023, 24(1): 894.
- [20] Zhang Y D, Ma C Y, Liu C S, et al. NF- κ B promotes osteoclast differentiation by overexpressing MITF via down regulating microRNA-1276 expression[J]. *Life Sciences*, 2020, 258:

- 118093.
- [21] Fei S, Lin J Z, Xing S W, et al. Glucocorticoids induce osteonecrosis of the femoral head in rats via PI3K/AKT/FOXO1 signaling pathway[J]. *PeerJ*, 2022, 10: e13319.
- [22] Xia T S, Liu X Y, Wang N N, et al. PI3K/AKT/Nrf2 signalling pathway is involved in the ameliorative effects of xanthohumol on amyloid β -induced oxidative damage and bone loss[J]. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2022, 74(7): 1017–1026.
- [23] Kuang M J, Zhang W H, He W W, et al. Naringin regulates bone metabolism in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head via the Akt/Bad signal cascades[J]. *Chemico-Biological Interactions*, 2019, 304: 97–105.
- [24] 马万里, 杨红胜, 屈波, 等. 黄芩素预防大鼠激素性股骨头坏死的作用机制[J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28(23): 3661–3668.
- [25] 齐振熙, 万甜, 洪昆达, 等. 羟基红花黄色素 A 对激素性股骨头缺血坏死兔股骨头组织 JNK1 表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(12): 3962–3965.
- [26] 曾晓会, 卓俊城, 杨帆, 等. 羟基红花黄色素 A 联合扁桃苷对激素性股骨头坏死大鼠的作用研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2019, 30(11): 1284–1290.
- [27] Zhu Z J, Zhong Y J, He R Y, et al. Mechanistic insights into salvigenin for glucocorticoid-induced femoral head osteonecrosis: A network pharmacology and experimental study[J]. *Biomedicines*, 2025, 13(3): 614.
- [28] 何嘉怡, 迟瑞敏, 贺毅, 等. 淫羊藿苷通过激活转录共激活因子预防大鼠激素性股骨头坏死进展的实验研究[J]. *骨科*, 2022, 13(3): 255–263.
- [29] Yan Z J, Zhan J D, Qi W H, et al. The protective effect of luteolin in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2020, 11: 1195.
- [30] Fan S Q, Pan H D, Huang J X, et al. Hyperoside exerts osteoprotective effect on dexamethasone-induced osteoblasts by targeting NADPH Oxidase 4 (NOX4) to inhibit the reactive oxygen species (ROS) accumulation and activate c-Jun N-terminal kinase (JNK) pathway[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 8657–8666.
- [31] Jiang H Y, Lin C H, Cai T W, et al. Taxifolin-mediated Nrf2 activation ameliorates oxidative stress and apoptosis for the treatment of glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head[J]. *Phytotherapy Research*, 2024, 38(1): 156–173.
- [32] 张新伟, 宋明, 朱洪勋, 等. 柚皮素通过调节 HO-1/HIF-1 α /VEGF 轴改善糖皮质激素诱导的股骨头坏死机制研究[J]. *免疫学杂志*, 2025, 41(11): 769–779, 792.
- [33] 马曼华, 王珊, 孟东方. 葛根素调控 miR-30b-5p 表达抑制类固醇诱导的兔股骨头坏死[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2023, 29(12): 1724–1729, 1736.
- [34] 李润泽, 刘启彬, 陈长军, 等. 黄豆黄苷对地塞米松诱导成骨细胞凋亡的影响[J]. *中国矫形外科杂志*, 2024, 32(24): 2264–2270.
- [35] 苏艺, 周金良, 丁强. 骨碎补总黄酮改善激素性股骨头坏死脂代谢紊乱的作用机制[J]. *天津医药*, 2025, 53(11): 1138–1144.
- [36] Lv W X, Yu M X, Yang Q Y, et al. Total flavonoids of *Rhizoma drynariae* ameliorate steroid-induced avascular necrosis of the femoral head via the PI3K/AKT pathway[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2021, 23(5): 345.
- [37] 赵宇, 薛云, 黄家俊, 等. 菟丝子总黄酮抑制激素性股骨头坏死的成骨细胞凋亡[J]. *中国组织工程研究*, 2026, 30(17): 4289–4298.
- [38] 满达, 王小龙, 王华新, 等. 广枣总黄酮干预早期激素性股骨头坏死的作用及其机制[J]. *中华实验外科杂志*, 2020, 37(6): 1022–1025.
- [39] 刘军. SIRT1 在白藜芦醇预防早期激素性股骨头坏死中的作用[D]. 武汉: 武汉大学, 2015.
- [40] 刘军, 任昆明, 王志强, 等. 白藜芦醇调控 miR-25 对高糖诱导成骨细胞增殖和凋亡的作用机制[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(18): 4569–4573.
- [41] Li H, Zhang Y F, Hao Y Q, et al. Proanthocyanidins inhibit osteoblast apoptosis via the PI3K/AKT/bcl-xL pathway in the treatment of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in rats[J]. *Nutrients*, 2023, 15(8): 1936.
- [42] 宋启春, 郭晓昀, 郭小艳, 等. 葡萄籽原花青素提取物对兔激素性股骨头坏死的保护作用及机制研究[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2019, 34(10): 1046–1049.
- [43] Jin S Y, Meng C Q, 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]. *Journal of Orthopaedic Research*, 2020, 38(9): 2020–2030.
- [44] 金盛阳. 姜黄素通过调节免疫微环境预防早期激素性股骨头坏死的研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2021.
- [45] Cui D P, Zhao D W, Wang B J, et al. Safflower (*Carthamus tinctorius* L.) polysaccharide attenuates cellular apoptosis in steroid-induced avascular necrosis of femoral head by targeting caspase-3-dependent signaling pathway[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2018, 116: 106–112.
- [46] Zhang S Y, Dong K F, Zeng X J, et al. Astragalus polysaccharide ameliorates steroid-induced osteonecrosis of the femoral head by regulating miR-200b-3p-mediated Wnt/ β -catenin signaling pathway via inhibiting SP1 expression[J]. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2023, 24(1): 369.
- [47] Huang W, Jin S Y, Yang W B, et al. Protective effect of *Agromonia pilosa* polysaccharides on dexamethasone-treated MC3T3-

- E1 cells via Wnt/ β -Catenin pathway[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2020, 24(3): 2169–2177.
- [48] Shan H J, Lin Y W, Yin F L, et al. Effects of astragaloside IV on glucocorticoid-induced avascular necrosis of the femoral head via regulating Akt-related pathways[J]. *Cell Proliferation*, 2023, 56(11): e13485.
- [49] Jiang C L, Zhou Z B, Lin Y W, et al. Astragaloside IV ameliorates steroid-induced osteonecrosis of the femoral head by repolarizing the phenotype of pro-inflammatory macrophages[J]. *International Immunopharmacology*, 2021, 93: 107345.
- [50] 强辉, 冯敏, 刘慧通, 等. 三七皂苷对激素性股骨头坏死早期细胞凋亡的影响及其机制[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2018, 39(1): 111–115.
- [51] 田照, 曾平, 刘金富, 等. 三七总皂苷介导 PI3K/AKT/Bcl-2 信号通路调节 MC3T3-E1 自噬和凋亡治疗激素性股骨头坏死[J]. *时珍国医国药*, 2024, 35(6): 1361–1365.
- [52] Yuan H F, Pan J F, Li S, et al. Protective effects of total saponins of *Panax Notoginseng* on steroid-induced avascular necrosis of the femoral head in vivo and in vitro[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, 2015(1): 165679.
- [53] Su Q, Chen J. Regulatory effect and mechanism of tanshinone I on cell apoptosis in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head[J]. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 2025, 41(12): e70086.
- [54] Yue C, Jin H T, Zhang X, et al. Aucubin prevents steroid-induced osteoblast apoptosis by enhancing autophagy via AMPK activation[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2021, 25(21): 10175–10184.
- [55] Nie Z G, Deng S, Zhang L, et al. Crocin protects against dexamethasone-induced osteoblast apoptosis by inhibiting the ROS/ Ca^{2+} -mediated mitochondrial pathway[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2019, 20(1): 401–408.
- [56] Zheng H F, Yang E P, Peng H, et al. Gastrodin prevents steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in rats by anti-apoptosis[J]. *Chinese Medical Journal*, 2014, 127(22): 3926–3931.
- [57] 龙林生. 天麻素在地塞米松诱导小鼠成骨细胞凋亡过程中的作用研究[D]. 武汉: 武汉大学, 2020.
- [58] 刘建军, 陈一新, 张晓刚, 等. 藜本内酯衍生物调控 PI3K/AKT/NF- κ B 信号通路对激素性股骨头缺血性坏死的作用机制[J]. *中华中医药杂志*, 2025, 40(3): 1397–1402.
- [59] Zhan J, Yan Z, Zhao M, et al. Allicin inhibits osteoblast apoptosis and steroid-induced necrosis of femoral head progression by activating the PI3K/AKT pathway[J]. *Food Function*, 2020, 11(9): 7830–7841.
- [60] Deng S, Zhou J L, Fang H S, et al. Sesamin protects the femoral head from osteonecrosis by inhibiting ROS-induced osteoblast apoptosis in rat model[J]. *Frontiers in Physiology*, 2018, 9: 1787.
- [61] Xue X H, Feng Z H, Li Z X, et al. Salidroside inhibits steroid-induced avascular necrosis of the femoral head via the PI3K/Akt signaling pathway: in vitro and in vivo studies[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2018, 17(3): 3751–3757.
- [62] Zhang X L, Pang R, Zhang K, et al. Apocynin exerts cytoprotective effects on dexamethasone-induced osteoblasts by inhibiting oxidative stress through the Nrf2 signalling pathway[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2023, 27(23): 3911–3927.

(本文编辑 周 旦)