

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.11.016

论著 • 临床

不同临床分期激素性股骨头坏死患者血清受体相互作用蛋白激酶水平特征分析

日夏提·帕尔哈提, 艾克热木江·阿尔肯, 翟生, 齐振飞, 吕青

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2021D01C426)

作者单位: 830000 乌鲁木齐, 新疆医科大学第五附属医院创伤外科(日夏提·帕尔哈提、翟生、吕青), 骨科中心
(艾克热木江·阿尔肯、齐振飞)

通信作者: 吕青, E-mail: 43022886@qq.com



【摘要】目的 探讨不同临床分期激素性股骨头坏死患者血清受体相互作用蛋白激酶(RIPK)水平的差异, 分析RIPK与激素性股骨头坏死病情进展的相关性。**方法** 选取2022年1月—2025年1月就诊于新疆医科大学第五附属医院创伤外科的激素性股骨头坏死患者267例作为病例组, 另外选取同期医院健康体检者40例为健康对照组。病例组患者根据Ficat分期标准划分为I期~IV期。比较2组、不同分期患者血清RIPK1、RIPK2、RIPK3、RIPK4水平特征的差异; Spearman相关性分析血清各RIPK亚型水平与激素性股骨头坏死临床分期的相关性。**结果** 激素性股骨头坏死患者267例, 其中Ficat I期65例(24.3%)、II期78例(29.2%)、III期69例(25.8%)、IV期55例(20.7%); 病例组患者血清RIPK1、RIPK2、RIPK3、RIPK4水平均高于健康对照组($t/P=9.936/<0.001$ 、 $10.744/<0.001$ 、 $13.996/<0.001$ 、 $10.016/<0.001$); 随着临床分期进展, 血清RIPK1、RIPK2、RIPK3、RIPK4水平均依次升高($F/P=62.221/<0.001$ 、 $77.028/<0.001$ 、 $58.896/<0.001$ 、 $57.522/<0.001$); Spearman相关性分析表明激素性股骨头坏死患者血清RIPK1、RIPK2、RIPK3、RIPK4水平均与Ficat分期呈显著正相关($r_s=0.611$ 、 0.733 、 0.660 、 0.704 , 均 $P<0.01$)。**结论** 激素性股骨头坏死患者血清RIPK1、RIPK2、RIPK3、RIPK4水平显著升高, 且随着Ficat分期的进展各RIPK水平逐渐升高, RIPK家族成员与激素性股骨头坏死的病情严重程度密切相关。

【关键词】 激素性股骨头坏死; 受体相互作用蛋白激酶; 相关性**【中图分类号】** R681.8**【文献标识码】** A

Characteristics of serum receptor-interacting protein kinase levels in patients with glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head at different clinical stages Rixiati Paerhati*, Aikeremujiang Aerken, Zhai Sheng, Qi Zhenfei, Lyu Qing.* Department of Trauma Surgery, the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang, Urumqi 830000, China

Funding program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2021D01C426)

Corresponding author: Lyu Qing, E-mail: 43022886@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the differences in serum receptor-interacting protein kinase (RIPK) levels among patients with steroid-induced osteonecrosis of the femoral head (SONFH) at different clinical stages, and to analyze the correlation between RIPK and the progression of SONFH. **Methods** A total of 267 patients with SONFH who were treated in the Department of Traumatic Surgery, the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 2022 to January 2025 were selected as the case group, and 40 healthy subjects who underwent physical examination in the same hospital during the same period were selected as the healthy control group. Patients in the case group were classified into stages I to IV according to the Ficat staging criteria. The differences in serum levels of RIPK1, RIPK2, RIPK3, and RIPK4 were compared between the two groups and among patients with different stages. Spearman correlation analysis was used to evaluate the correlation between serum levels of each RIPK subtype and the clinical staging of SONFH. **Results** Among the 267 patients with SONFH, 65 cases (24.3%) were in Ficat stage I, 78 cases (29.2%) in stage II, 69 cases (25.8%) in stage III, and 55 cases (20.7%) in stage IV. The serum levels of RIPK1, RIPK2, RIPK3, and RIPK4 in the case group were significantly higher than those in the healthy control group ($t/P=9.936/<0.001$, $10.744/<0.001$, $13.996/<0.001$, $10.016/<0.001$). With the progression of clinical staging (from stage I to IV), the serum levels of RIPK1, RIPK2, RIPK3, and RIPK4 increased sequentially

($F/P = 62.221 / < 0.001, 77.028 / < 0.001, 58.896 / < 0.001, 57.522 / < 0.001$). Spearman correlation analysis showed that serum levels of RIPK1, RIPK2, RIPK3, and RIPK4 in patients with SONFH were significantly positively correlated with Ficat staging ($r_s = 0.611, 0.733, 0.660, 0.704, \text{all } P < 0.05$). **Conclusion** The serum levels of RIPK1, RIPK2, RIPK3, and RIPK4 in patients with SONFH are significantly higher than those in the healthy control group, and these RIPK levels gradually increase with the progression of Ficat staging. This suggests that members of the RIPK family are closely related to the severity of SONFH and may be involved in the progression of the disease.

【Key words】 Glucocorticoid-induced osteonecrosis of the demoral head; Receptor-interacting protein kinase; Correlation

激素性股骨头坏死是非创伤性股骨头坏死的常见类型,在所有非创伤性股骨头坏死病例中占比高达 40%~60%^[1]。目前临床上常用的激素性股骨头坏死分期系统有 Ficat 分期、ARCO 分期等^[2-3]。不同的分期系统在指导临床治疗和评估预后方面均发挥了重要作用,但如何更准确、快捷判断激素性股骨头坏死患者的临床分期及病情仍是临床亟待解决的关键问题。血清受体相互作用蛋白激酶(receptor-interacting protein kinase, RIPK)家族在细胞凋亡、坏死性凋亡等过程中发挥着关键作用^[4-6]。近年来,有研究发现 RIPK 家族成员在多种疾病的发生发展过程中表达异常,其中 RIPK1 激酶活性升高可促进骨细胞凋亡水平,从而导致糖皮质激素暴露后骨修复能力下降^[7-8]; RIPK3 介导的坏死性凋亡与股骨头内炎性因子水平升高呈正相关,可加速骨结构破坏^[9-10]。然而,目前尚不清楚 RIPK 家族成员在激素性股骨头坏死发病机制中的确切作用和临床意义。基于此,本研究旨在通过检测不同临床分期激素性股骨头坏死患者血清 RIPK 亚型水平特征,分析 RIPK 水平特征及与临床分期的相关性,为激素性股骨头坏死的早期诊断、病情评估提供潜在的生物标志物,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 1 月—2025 年 1 月就诊于新疆医科大学第五附属医院创伤外科的激素性股骨头坏死患者 267 例作为病例组。另外选取同期医院健康体检者 40 例为健康对照组,健康对照人群无任何髋关节疾病症状和体征,通过详细的问诊、体格检查及髋关节 X 线检查进行排除。病例组患者平均病程(3.42±1.23)个月,2 组人员性别、年龄、吸烟史、饮酒史、糖尿病病史、高血压病史等比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准(20211019034),受试者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①有明确的糖皮质激素使用史,使用剂量、疗程符合临床常见导致股骨头坏死的情况;②符合 Ficat 分期诊断标准^[11],通过髋

表 1 健康对照组和病例组临床特征比较
Tab.1 Comparison of clinical characteristics between healthy control group and case group

指 标	健康对照组 (n=40)	病例组 (n=267)	t/χ ² 值	P 值
性别 [例(%)]			0.442	0.506
男	25(62.5)	152(56.9)		
女	15(37.5)	115(43.1)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	48.00±5.57	47.17±7.24	0.696	0.487
不良嗜好 [例(%)]				
吸烟史	20(50.0)	120(44.9)	0.359	0.549
饮酒史	14(35.0)	89(33.3)	0.043	0.835
基础病 [例(%)]				
糖尿病	6(15.0)	30(11.2)	0.182	0.670
高血压	8(20.0)	46(17.2)	0.184	0.668

关节正位 X 线、蛙式位 X 线及磁共振成像(MRI)等影像学检查进行综合判断;③年龄>18 岁。(2) 排除标准:①合并其他原因导致的股骨头坏死,包括创伤性股骨头坏死、酒精性股骨头坏死等;②合并髋关节发育不良、类风湿性关节炎累及髋关节、髋关节肿瘤等严重的髋关节疾病;③存在严重的肝肾功能障碍;④合并恶性肿瘤或自身免疫性疾病活动期;⑤入组前 3 个月内使用过化疗药物或免疫抑制剂。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 股骨头坏死范围、程度评估: 依据 ARCO 分期和 Ficat 分期标准共同判定^[11],采用双盲法对病例组患者进行分期。ARCO 分期和 Ficat 分期主要依据患者的临床症状、体征及影像学检查结果进行判断:(1) I 期: 患者无明显临床症状或仅轻微髋关节疼痛,X 线检查显示股骨头外形正常,但骨扫描或 MRI 检查可能发现股骨头内有异常信号,组织学可见骨坏死证据;(2) II 期: 患者髋关节疼痛加重且活动受限,X 线检查可见股骨头密度不均,出现硬化带、囊性变或骨质疏松,但股骨头形态完整且无软骨下塌陷,CT/MRI 可清晰显示骨小梁破坏、囊性变,股骨头轮廓正常;(3) III 期: 患者疼痛显著,活动严重受限且可伴跛行,X 线检查可见股骨头软骨下骨塌陷,出现新月征但股骨头整

体轮廓未明显变形,关节间隙正常,CT/MRI 明确显示软骨下骨折、局部骨塌陷,骨髓水肿加重;(4) IV 期:患者疼痛剧烈且关节功能严重丧失,出现骨性关节炎表现,X 线检查可见股骨头显著塌陷、变形,关节间隙变窄且髌臼受累,继发髌关节骨关节炎。

1.3.2 血清 RIPK 水平检测: 在患者清晨空腹/健康对照组体检时采集肘静脉血 5 ml,在 4℃ 条件下离心留取上层血清备检,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清 RIPK1、RIPK2、RIPK3、RIPK4 水平。试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司(货号: ml106373、ml107644、ml060654),严格按照试剂盒说明书进行操作;并在 Multiskan GO 全波长酶标仪(购自赛默飞世尔科技公司)450 nm 波长处测定各孔的吸光度(OD 值),根据各试剂盒中标准品的 OD 值绘制标准曲线,通过标准曲线计算出待测血清 RIPK1、RIPK2、RIPK3、RIPK4 的浓度。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 26.0 进行数据统计学分析。符合正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用 One-way ANOVA 方差分析,进一步采用 SNK- q 检验进行两两比较;计数资料以频数/构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Spearman 相关分析探讨血清各 RIPK 亚型水平与激素性股骨头坏死临床分期的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 病例组激素应用及临床分期情况 激素性股骨头坏死患者 267 例,160 例患者应用泼尼松,使用剂量 20.0~68.0 mg/d,平均(45.03±12.10) mg/d,疗程 2~12 个月,平均(6.59±2.10) 月;107 例患者应用甲泼尼龙,使用剂量 15.0~55.0 mg/d,平均(35.85±9.38) mg/d,疗程 3~14 个月,平均(7.18±2.35) 月。依据 ARCO 分期和 Ficat 分期标准共同判定: I 期 65 例(24.3%)、II 期 78 例(29.2%)、III 期 69 例(25.8%)、IV 期 55 例(20.7%)。

2.2 2 组血清 RIPK 水平比较 病例组患者血清 RIPK1、RIPK2、RIPK3、RIPK4 水平均高于健康对照组($P<0.01$),见表 2。

2.3 不同分期患者血清 RIPK 水平比较 随着临床分期(I→IV 期)进展血清 RIPK1、RIPK2、RIPK3、RIPK4 水平均依次升高($P<0.01$),见表 3。

2.4 临床分期与血清 RIPK 水平的相关性 对激素性股骨头坏死患者 Ficat 分期进行赋值: I 期=1、II 期=2、III 期=3、IV 期=4。Spearman 相关性分析表明,激素性股骨头坏死患者血清 RIPK1、RIPK2、RIPK3、RIPK4

水平均与 Ficat 分期呈显著正相关($r_s=0.611、0.733、0.660、0.704,P$ 均 <0.01)。

表 2 健康对照组和病例组血清 RIPK 水平比较 ($\bar{x}\pm s,ng/L$)

Tab.2 Comparison of serum RIPK levels between healthy control group and case group

指 标	健康对照组 ($n=40$)	病例组 ($n=267$)	t 值	P 值
RIPK1	32.56±6.94	52.69±12.52	9.936	<0.001
RIPK2	25.68±5.82	45.98±11.72	10.744	<0.001
RIPK3	30.25±8.10	59.60±12.88	13.996	<0.001
RIPK4	28.54±6.37	48.22±12.16	10.016	<0.001

表 3 不同分期激素性股骨头坏死患者血清 RIPK 水平比较 ($\bar{x}\pm s,ng/L$)

Tab.3 Comparison of serum RIPK levels among patients with steroid-induced osteonecrosis of the femoral head at different stages

分期	例数	RIPK1	RIPK2	RIPK3	RIPK4
I 期	65	43.00±7.53	35.70±7.41	49.58±8.64	38.83±8.33
II 期	78	48.56±8.52	42.56±8.52	55.68±9.31	44.68±10.76
III 期	69	56.32±10.04	49.68±9.22	63.25±11.70	51.32±9.60
IV 期	55	65.45±12.40	58.32±9.20	72.45±10.20	60.45±8.75
F 多期间对比		62.221	77.028	58.896	57.522
P 多期间对比		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨 论

本研究结果显示,病例组患者血清 RIPK1、RIPK2、RIPK3、RIPK4 水平均显著高于健康对照组,提示 RIPK 家族成员在激素性股骨头坏死的发病中可能发挥一定作用。RIPK 家族成员通过调控凋亡与坏死性凋亡信号转导在激素性股骨头坏死中发挥核心作用。RIPK1 具有激酶依赖性和非激酶依赖性双重功能^[12]。RIPK1 通过自身的激酶活性激活下游的半胱天冬酶依赖的凋亡通路或坏死小体依赖的坏死性凋亡通路^[13]。此外,RIPK1 与 RIPK3 结合形成坏死小体会激活 MLKL 通路,导致成骨细胞死亡和炎症因子释放并进一步抑制骨形成,加速股骨头塌陷^[14-15]。RIPK2 主要参与炎症反应和免疫调节。在激素性股骨头坏死患者中,血清 RIPK2 水平升高,提示炎症反应和免疫调节失衡可能参与了疾病的发生发展^[16]。激素的使用可能同时会导致股骨头内的组织细胞释放高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)等损伤相关分子模式(DAMPs)^[17]。DAMPs 可以被免疫细胞表面的模式识别受体识别进而激活 RIPK2 参与的炎症信号通路,导致 NF- κ B 等转录因子的激活并促进炎症因子大量释放^[18]。炎症因子的释放会引发局部炎症反应并导致

血管内皮细胞损伤、影响股骨头的血液供应;同时,炎症因子还会刺激破骨细胞的活性、抑制成骨细胞的功能并进一步破坏股骨头的结构和功能^[19]。

RIPK3 在坏死性凋亡中起核心作用,其水平升高可能意味着坏死性凋亡在激素性股骨头坏死发病过程中较为活跃。糖皮质激素可通过诱导氧化应激显著增加细胞内活性氧(ROS)水平,临床研究和动物模型均表明长期或高剂量激素使用会导致骨髓间充质干细胞(BMSCs)和骨微血管内皮细胞(BMECs)中线粒体功能障碍^[20-21]。ROS 不仅直接损伤 DNA、脂质和蛋白质,还可通过激活内质网应激和 JNK/p38 MAPK 信号通路上调坏死性凋亡关键蛋白 RIPK3 的表达^[22-23]。坏死性凋亡导致的细胞死亡具有强烈促炎特性,会释放 HMGB1、IL-1 β 等 DAMPs 并进一步激活巨噬细胞,加剧局部炎症级联反应,这种病理过程在临床表现为骨小梁微结构破坏、骨细胞凋亡增加及股骨头血供障碍,最终导致股骨头塌陷和关节功能障碍^[24]。RIPK4 与细胞增殖、分化和迁移等过程密切相关。激素可能会抑制骨髓间充质干细胞向成骨细胞的分化,使得成骨细胞数量减少及骨形成能力下降^[25]。同时,激素可能通过上调 RANKL 等通路增强破骨细胞活性及成骨一破骨平衡,使骨吸收超过骨形成^[26]。MAPK 信号通路在调控 BMSCs 成骨分化、线粒体功能及骨再生中起核心作用,其异常激活可能通过干扰自噬或细胞存活加剧骨代谢紊乱^[27]。尽管 RIPK4 的具体作用尚未在激素性股骨头坏死相关研究中明确,但跨膜信号分子对骨细胞功能的调控机制提示,RIPK4 可能通过类似途径影响 MAPK 通路活性进而参与骨修复异常过程^[28]。

本研究还观察到不同分期病例组间血清 RIPK1、RIPK2、RIPK3、RIPK4 水平差异均有统计学意义,且随着分期的进展各 RIPK 水平逐渐升高。进一步通过 Spearman 相关分析发现激素性股骨头坏死患者的临床分期与血清 RIPK1、RIPK2、RIPK3、RIPK4 水平呈显著正相关,提示随着疾病的进展 RIPK 家族成员在激素性股骨头坏死发病机制中的作用逐渐增强。在激素性股骨头坏死的早期,激素对股骨头内细胞的影响相对较小,细胞凋亡和坏死性凋亡等病理过程处于相对较低的水平,因此血清 RIPK 水平升高不明显。同时,炎症反应加剧会导致血管内皮细胞损伤,破坏股骨头微血管系统并引发局部血液供应障碍、加重组织缺血缺氧状态^[29-30]。基于本研究结果,RIPK 有潜力作为激素性股骨头坏死的疾病标志物和治疗靶点。在疾病诊断方面血清 RIPK 水平的检测可以作为一种简单、

便捷的辅助诊断方法,有助于早期发现激素性股骨头坏死并提高诊断的准确性。对于有长期使用激素病史且血清 RIPK 水平升高的患者应高度警惕股骨头坏死的发生,及时进行进一步的影像学检查以便早期诊断和治疗。

本研究也存在一些局限性。首先,本研究样本量相对较小,可能会影响研究结果的普遍性和可靠性。在后续研究中应进一步扩大样本量以更全面地了解激素性股骨头坏死患者血清 RIPK 水平的特征及其与临床分期的相关性。其次,本研究为横断面研究,虽然初步评估了血清 RIPK 水平与激素性股骨头坏死临床分期的相关性,但无法明确 RIPK 水平变化与疾病发生发展的因果关系。后续可开展前瞻性队列研究,对患者进行长期随访以动态监测血清 RIPK 水平的变化,同时应结合影像学检查和临床症状更准确地揭示 RIPK 在激素性股骨头坏死发病过程中的作用机制和动态变化规律。此外,应进一步开展基础研究以验证 RIPK 在激素性股骨头坏死中的作用及相关信号通路,为激素性股骨头坏死的临床治疗及潜在治疗靶点开发提供新思路。

综上所述,激素性股骨头坏死患者血清 RIPK1、RIPK2、RIPK3、RIPK4 水平显著高于健康对照组,且随着 Ficat 分期的进展各 RIPK 水平逐渐升高,提示 RIPK 家族成员与激素性股骨头坏死的病情严重程度密切相关,可能参与了疾病的进展过程。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

日夏提·帕尔哈提: 实施研究过程,文章构思、撰写;艾克热木江·阿尔肯: 文献调研与整理,文章修改;翟生: 实施研究过程,文献调研与整理;齐振飞: 数据整理,统计学分析;吕青: 指导研究,论文终审

参考文献

- [1] 李欢欢,李军,王秋霞,等. 基于股骨头坏死数据库分析激素性股骨头坏死的发病特征[J]. 中国骨质疏松杂志,2020,26(7): 988-991. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2020.07.010.
- [2] 杨帆. 股骨头坏死分期与分型的系统评价及评估一致性研究[D]. 广州: 广州中医药大学,2018.
- [3] 史珊,佟海滨,杨学东,等. 股骨头坏死 ARCO 3A 期平片分期准确性及误分期原因分析[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志,2024,22(4): 151-153. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2024.04.046.
- [4] 丁京京,卢韵碧. 受体相互作用蛋白家族在炎症中的作用研究进展[J]. 浙江大学学报: 医学版,2018,47(1): 89-96. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2018.02.13.
- [5] Pati S, Singh Gautam A, Dey M, et al. Molecular and functional characteristics of receptor-interacting protein kinase 1 (RIPK1) and its therapeutic potential in Alzheimer's disease[J]. Drug Discov Today,2023,28(12): 103750. DOI: 10.1016/j.drudis.2023.103750.

- [6] Larochelle J, Tishko RJ, Yang C, et al. Receptor-interacting protein kinase 2 (RIPK2) profoundly contributes to post-stroke neuroinflammation and behavioral deficits with microglia as unique perpetrators [J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20 (1): 221. DOI: 10.1186/s12974-023-02907-6.
- [7] 张予浩. RIPK1-RIPK3-线粒体分裂融合失衡介导成骨细胞坏死性凋亡在糖皮质激素性骨质疏松症中的机制研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2024.
- [8] Zhang J, Wei Y, Yue Y, et al. RIPK4 promotes oxidative stress and ferroptotic death through the downregulation of ACSM1 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, 121(40): e2410628121. DOI: 10.1073/pnas.2410628121.
- [9] Veli Ö, Kaya Ö, Varanda AB, et al. RIPK1 is dispensable for cell death regulation in β -cells during hyperglycemia [J]. *Mol Metab*, 2024, 87: 101988. DOI: 10.1016/j.molmet.2024.101988.
- [10] Shao Y, Wang X, Zhou Y, et al. Pterostilbene attenuates RIPK3-dependent hepatocyte necroptosis in alcoholic liver disease via SIRT2-mediated NFATc4 deacetylation [J]. *Toxicology*, 2021, 461: 152923. DOI: 10.1016/j.tox.2021.152923.
- [11] Jawad MU, Haleem AA, Scully SP. In brief: Ficat classification: avascular necrosis of the femoral head [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2012, 470(9): 2636-2639. DOI: 10.1007/s11999-012-2416-2.
- [12] 朱小敏, 陈炜, 符钰岚, 等. ZBP1/RIPK1/MLKL 通路介导 AD 小鼠神经元坏死性凋亡的作用研究 [J]. *中国病理生理杂志*, 2025, 41(6): 1128-1133. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2025.06.009.
- [13] Zhou Y, Wu R, Wang X, et al. Activation of UQCRC2-dependent mitophagy by tetramethylpyrazine inhibits MLKL-mediated hepatocyte necroptosis in alcoholic liver disease [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 179: 301-316. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.11.008.
- [14] 彭伟, 朱立国, 尹逊路, 等. 基于 RIPK1/RIPK3/MLKL 通路探讨补肾活血方对髓核细胞坏死性凋亡的影响 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2025, 32 (3): 69-75. DOI: 10.19879/j.cnki.1005-5304.202409495.
- [15] Peng P, Nie Z, Sun F, et al. Glucocorticoids induce femoral head necrosis in rats through the ROS/JNK/c-Jun pathway [J]. *FEBS Open Bio*, 2021, 11(1): 312-321. DOI: 10.1002/2211-5463.13037.
- [16] Gao P, Liu H, Huang H, et al. The Crohn Disease-associated ATG16L1-T300A polymorphism regulates inflammatory responses by modulating TLR- and NLR-mediated signaling [J]. *Autophagy*, 2022, 18(11): 2561-2575. DOI: 10.1080/15548627.2022.2039991.
- [17] Zou C, Liu L, Huang C, et al. Baiying qingmai formulation ameliorates thromboangiitis obliterans by inhibiting HMGB1/RAGE/NF- κ B signaling pathways [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1018438. DOI: 10.3389/fphar.2022.1018438.
- [18] Li Q, Zhang S, Zhou Q, et al. Tocotrienol suppresses colitis-associated cancer progression through TLR4 signaling in a mouse model of colorectal cancer [J]. *Curr Res Toxicol*, 2024, 7: 100196. DOI: 10.1016/j.crttox.2024.100196.
- [19] Peng P, Nie Z, Sun F, et al. Glucocorticoids induce femoral head necrosis in rats through the ROS/JNK/c-Jun pathway [J]. *FEBS Open Bio*, 2021, 11(1): 312-321. DOI: 10.1002/2211-5463.13037.
- [20] 柯志飞, 曹春霞, 尚画雨, 等. RIPK1/RIPK3 介导的程序性坏死在离心运动骨骼肌损伤及修复中的作用 [J]. *中国体育科技*, 2024, 60(4): 54-63. DOI: 10.16470/j.csst.2024042.
- [21] Yang Y, Jian Y, Liu Y, et al. Mitochondrial maintenance as a novel target for treating steroid-induced osteonecrosis of femoral head: a narrative review [J]. *EFORT Open Rev*, 2024, 9(11): 1013-1022. DOI: 10.1530/EOR-24-0023.
- [22] 姜旭, 何哲希, 刘露, 等. 骨免疫对激素性股骨头坏死作用的研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2025, 33(6): 523-527, 534. DOI: 10.20184/j.cnki.Issn1005-8478.110013.
- [23] Zhong Y, Zhang ZH, Wang JY, et al. Zinc finger protein 91 mediates necroptosis by initiating RIPK1-RIPK3-MLKL signal transduction in response to TNF receptor 1 ligation [J]. *Toxicol Lett*, 2022, 356: 75-88. DOI: 10.1016/j.toxlet.2021.12.015.
- [24] Zhang X, Yang Z, Xu Q, et al. Dexamethasone induced osteocyte apoptosis in steroid-induced femoral head osteonecrosis through ROS-mediated oxidative stress [J]. *Orthop Surg*, 2024, 16(3): 733-744. DOI: 10.1111/os.14010.
- [25] Sun F, Zhou JL, Wei SX, et al. Glucocorticoids induce osteonecrosis of the femoral head in rats via PI3K/AKT/FOXO1 signaling pathway [J]. *Peer J*, 2022, 10: e13319. DOI: 10.7717/peerj.13319.
- [26] Wang J, Zhao C, Zhao W, et al. Deficiency of protein phosphatase 5 resists osteoporosis in diabetic mice [J]. *Heliyon*, 2024, 10(13): e34027. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e34027.
- [27] 任翔宇, 沈飞, 金玲, 等. 运动促进骨骼肌健康的新视角: 基于 Rac1/PAK1/p38 MAPK 信号通路改善肌生成和糖代谢的研究进展与展望 [J]. *中国体育科技*, 2023, 59(5): 79-87. DOI: 10.16470/j.csst.2021096.
- [28] Xu X, Liu S, Liu H, et al. Piezo channels: awesome mechanosensitive structures in cellular mechanotransduction and their role in bone [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (12): 6429. DOI: 10.3390/ijms22126429.
- [29] 王晓萍, 张亚衡, 周明旺. 激素性股骨头坏死发病机制研究进展 [J]. *陕西医学杂志*, 2025, 54(3): 429-432. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2025.03.027.
- [30] Wang P, Shao W, Wang Y, et al. Angiogenesis of avascular necrosis of the femoral head: a classic treatment strategy [J]. *Biomedicines*, 2024, 12(11): 2577. DOI: 10.3390/biomedicines12112577.

(收稿日期: 2025-06-13)