中国比较医学杂志
Chinese Journal of Comparative Medicine
ISSN 1671-7856,CN 11-4822/R

《中国比较医学杂志》网络首发论文

题目：基于 PI3K/AKT-铁死亡轴探讨中医药治疗激素性股骨头坏死的机制研究进展
作者：张格理，王丰幸，刘雨航，王楚栋，李林泽，李宏宇
收稿日期：2026-05-30
网络首发日期：2026-10-14
引用格式：张格理，王丰幸，刘雨航，王楚栋，李林泽，李宏宇．基于 PI3K/AKT-铁死亡轴探讨中医药治疗激素性股骨头坏死的机制研究进展[J/OL]．中国比较医学杂志. https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20261014.1438.010

网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

基于 PI3K/AKT-铁死亡轴探讨中医药治疗激素性股骨头坏死的机制研究进展

张格理[1]，王丰幸[1]，刘雨航[2]，王楚栋[1]，李林泽[1]，李宏宇[2]✉

（1.广西中医药大学，南宁 530000；2.广西骨伤医院，南宁 530000）

*通信作者 李宏宇（1966—），男，博士，主任医师，研究方向：脊柱与四肢退行性疾病的中医防治。E-mail:lihongyu36@sohu.com

摘要 糖皮质激素（GCs）长期或大剂量广泛临床应用导致激素性股骨头坏死（SANFH）发病率逐年高升，然而其核心致病机制尚未完全阐明，有效临床干预策略的制定仍面临巨大挑战。近年研究发现，铁死亡（ferroptosis）作为一种独特的铁依赖性程序性细胞死亡方式，在 SANFH 的骨微环境失衡中发挥核心驱动作用。磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B（PI3K/AKT）信号通路作为调控细胞代谢与氧化还原稳态的关键枢纽，是阻断骨相关细胞铁死亡的核心干预靶点。本文在梳理 SANFH 病理背景的基础上，系统剖析了 PI3K/AKT 通路在调节铁代谢、抑制脂质过氧化及激活抗氧化防御系统三大方面的分子机制；并结合中医“骨蚀”病机，总结了中药单体及复方通过靶向该信号轴干预 SANFH 的最新研究成果，为中医药多靶点、多途径防治 SANFH 提供系统的理论依据，并为未来的临床转化及细化研究提供创新视角。

关键词 激素性股骨头坏死；铁死亡；PI3K/AKT 信号通路；中医药

中图分类号 R322.7+1;R285.5;R274.9 文献标志码 A

Therapeutic mechanisms of traditional Chinese medicine in steroid-induced avascular necrosis of the femoral head: the role of the PI3K/AKT-ferroptosis axis

ZHANG Geli[1]，WANG Fengxing[1]，LIU Yuhang[2]，WANG Chudong[1]，LI Linze[1]，LI Hongyu[2]✉

（1. Guangxi University of Chinese Medicine，Nanning 530000, China. 2.Guangxi Orthopedics Hospital，Nanning 530000）

Abstract The long-term or high-dose clinical use of glucocorticoids (GCs) has led to annual increases in the incidence of steroid-induced avascular necrosis of the femoral head (SANFH). However, the underlying mechanisms remain incompletely understood, and effective treatment strategies are limited. Recent studies have revealed that ferroptosis, a form of iron-dependent programmed cell death, plays a central role in driving disturbances in the bone microenvironment associated with SANFH. The phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT) signaling pathway, which regulates cellular metabolism and redox homeostasis, serves as a core intervention target for blocking ferroptosis in bone-related cells. Based on a review of the pathogenesis of SANFH, this article systematically analyzes the molecular mechanisms underlying the regulation of ferroptosis by the PI3K/AKT pathway in three major areas: iron metabolism, lipid peroxidation, and antioxidant defense systems. It also summarizes recent research on the effects of individual herbal medicines and compound formulations on SANFH through modulation of this signaling axis, with reference to the traditional Chinese medicine concept of “bone erosion”. This review provides a theoretical basis for the multitarget, multipathway prevention and treatment of SANFH using traditional Chinese medicine and offers new perspectives for future clinical translation and research.

Key words steroid-induced avascular necrosis of the femoral head; ferroptosis; PI3K/AKT signaling pathway; traditional Chinese medicine

收稿日期：2026-05-30

基金项目：2025 年度广西中医药适宜技术开发与推广项目（GZSY2025008）；2023 年度广西自然科学基金项目面上项目（2023GXNSFAA026208）。

作者简介：张格理（2001—），男，在读硕士研究生，研究方向：脊柱与四肢退行性疾病的中医防治。E-mail:1531421945@qq.com

网络首发时间：2026-10-14 17:07:45 网络首发地址：https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20261014.1438.010

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

激素性股骨头坏死（steroid-induced avascular necrosis of the femoral head, SANFH）是一种由长期或大剂量使用糖皮质激素（glucocorticoids,GCs）后导致骨细胞和骨髓组织死亡，继而引发股骨头结构改变和塌陷，以髋关节疼痛、活动受限等为临床表现的疾病[1]。据 2015 年流行病学调查显示，中国非创伤性股骨头坏死（non-traumatic osteonecrosis of the femoral head, NONFH）患者约 800 万例，其中 SANFH 占比超过 50%。目前，我国 NONFH 的发病率持续上升，每年新发病例约 10 万~20 万例，其病因构成呈现明显的多元化特征，创伤性因素约占 30%~40%，酒精性因素约占 20%~30%，而 GCs 相关因素约占 25%~50%，已成为 NONFH 最主要的独立危险因素[2, 3]。GCs 凭借其强效的抗炎与免疫抑制特性，临床上广泛用于治疗红斑狼疮、肾炎、骨性关节炎、溃疡性结肠炎、哮喘、角膜炎、黄斑水肿和白血病等多种疾病[4]。SANFH 起病隐匿，早期症状不典型，相当部分患者在确诊时甚至已进展至股骨头塌陷阶段[5]。随着股骨头坏死持续时间的延长，骨细胞凋亡和小梁骨流失可能降低股骨头的承重能力，进而导致关节软骨和软骨下骨塌陷，其高致残性与治疗复杂性共同构成显著的个人与社会经济负担[6]。鉴于 GCs 在临床治疗中的不可替代性依然突出，深入阐明 SANFH 的发病机制，对于该病的有效防治具有重要的理论指导价值。

激索性股骨头坏死属中医“骨蚀”范畴，其病名源于《灵枢 刺节真邪》“内伤骨为骨蚀”之论，与本病骨体腐损、髓枯骨痿的病理本质高度契合，是目前学界公认的对应病名[7]。中医学认为本病为本虚标实之证，激素为辛燥外邪，久用耗伤肝脾肾三脏，本为肝肾亏虚、脾胃虚弱，致气血乏源、筋骨失养;标为痰湿内生、瘀血阻滞，痰瘀互结痹阻髓络，虚、痰、瘀三者胶结，终致骨枯髓减。从中医病机视角审视“骨蚀”，早期脾虚不运、痰瘀互结对应铁代谢轻度紊乱、谷胱甘肽过氧化物酶 4（glutathione peroxidase 4,GPX4）活性初始下降；中期气虚血瘀、经络痹阻与局部微循环障碍、铁代谢紊乱所致的脂质过氧化（lipid peroxidation, LPO）产物堆积、血管内皮损伤之间亦构成跨维度的机制呼应；晚期筋痿髓枯、瘀留络损则与成骨细胞功能失常及铁死亡介导的骨细胞耗损、谷胱甘肽（glutathione, GSH）耗竭的叠加损伤高度契合。目前已有研究证实，多种中药单体及复方能有效调控磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B（phosphati-dylinositol 3-kinas/pro-tein kinase B,PI3K/AKT）信号通路，通过促进成骨、抑制破骨、抗凋亡及促血管生成等机制，干预 SANFH 的进展[8]。这与中医“补益脾肾、活血化瘀、化痰通络”的治疗思路相呼应，为中医药从多靶点治疗骨蚀提供了现代科学依据。

铁死亡（ferroptosis）是由细胞内铁依赖性膜 LPO 失控所驱动的细胞死亡过程。研究发现[9]，Fe^{2+} 在体内过量蓄积可诱发活性氧(reactive oxygen species,ROS)物种的生成，进而促进有毒 LPO 产物的积累，这一过程不仅会引起骨髓间充质干细胞（bone marrow mesenchymal stem cells,BMSCs）成骨分化异常、骨小梁破坏及成骨功能障碍，还会损伤线粒体的结构与功能，最终导致细胞膜破裂等不可逆性损伤。近年来的研究表明，铁死亡作为铁依赖性的程序性细胞死亡形式，在 GCs 诱导的 SANFH 病理机制中发挥核心作用。铁死亡区别于传统的细胞凋亡、坏死或自噬，其发生依赖于铁代谢失衡、LPO 和抗氧化防御系统失效 3 个关键生化过程。

PI3K/AKT 信号通路是连接骨蚀病机与铁死亡调控的核心枢纽，其既参与调控骨代谢、细胞存活与微循环修复，也可通过调控铁代谢稳态、LPO 水平、抗氧化系统直接介导铁死亡进程，是 SANFH 发病的关键调控靶点。本文系统阐述 PI3K/AKT 信号通路调控铁死亡的分子机制，梳理中医药靶向该通路干预 SANFH 的研究进展，旨在为骨蚀的中西医结合靶向治疗提供新思路与理论依据。

文献检索策略与方法：为确保本综述的客观性与系统性，本文基于 PubMed、Web of Science、中国知网（China National Knowledge Infrastructure ,CNKI）及万方数据知识服务平台进行文献检索。检索时限为建库至 2026 年。英文检索词包括“Steroid-Induced Avascular Necrosis of the Femoral Head”“SANFH”“Ferroptosis”“PI3K/AKT pathway”“Traditional Chinese Medicine”等组合；中文检索词包含“激素性股骨头坏死”“铁死亡”“中药/复方”等。纳入标准为：(1) 探讨 PI3K/AKT 与铁死亡关系的机制研究；(2) 中医药干预 SANFH 的体内外实验及临床研究。排除标准为：数据不完整、重复发表或无明确分子机制靶点的文献。最终筛选出符合要求的高质量文献纳入本文分析。

1PI3K/AKT 信号通路概述

PI3K 是一类至关重要的脂质修饰酶，其通过催化磷脂酰肌醇(4,5)-二磷酸（phosphatidylinositol (4,5)-bisphosphate,PIP2 ） 的 3’-羟基位点磷酸化，生成第二信使磷脂酰肌醇(3,4,5)三磷酸（phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate,PIP3），这是 PI3K/AKT 信号通路启动的核心起始环节。AKT 作为该通路下游的关键丝氨酸/苏氨酸激酶，其活化始于 PIP3 与 AKT 的 PH 结构域特异性结合，促使 AKT 从细胞质转位至细胞膜并解除自抑制构象；随后 AKT 在 Thr308 位点发生磷酸化，同时哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体 2(mammalian target of rapamycin complex2, mTORC2)催化其 Ser473 位点磷酸化，两位点的协同修饰最终实现 AKT 的完全活化，进而调控细胞生长、增殖、存活等多种核心生理过程。PI3K/AKT 信号通路是调控细胞生命活动的核心信号轴之一，已有研究证实[10]，激活该信号通路可显著抑制 GCs 诱导 BMSCs 的 LPO，减轻铁死亡，并促进成骨分化。该机制在维持骨组织微环境稳态、平衡成骨与破骨细胞功能中发挥关键作用，表明 PI3K/AKT 信号通路的异常调控与股骨头坏死的病理发生发展密切相关。

2 铁死亡的发生

细胞凋亡是生物体维持内环境稳态与生命活动的基础生物学过程之一。铁作为生物体内不可或缺的必需微量元素，广泛参与并调控多种关键生理过程，在细胞氧化还原反应调控、能量代谢及多种生理功能中发挥着不可替代的核心作用[11]。在 2012 年 Dixon 等[12]正式提出一种新的程序性细胞死亡模式，该细胞死亡形式独特的生物学特征——包括 Fe^{2+}的异常积聚、多不饱和脂肪酸（polyunsaturated fatty acids, PUFAs）磷脂的铁依赖性 LPO 产物在细胞膜上过度积累、ROS 水平升高、抗氧化防御系统失效，以及其在形态学与机制上显著区别于细胞凋亡、自噬、坏死及焦亡等其他调控性死亡方式，将其正式命名为铁死亡，并明确定义为一种铁依赖性、由 LPO 驱动的非凋亡性程序性细胞死亡形式。

2.1 铁代谢失衡

铁元素作为人体必需的微量元素，在维持生命活动与生理稳态中发挥着不可替代的核心作用。铁代谢通过吸收、转运、储存与利用等环节构成一个精密的调控网络，动态维持机体铁稳态。Ding 等[13]首先提出当铁稳态调控失衡时，细胞内 Fe^{2+}易发生异常蓄积、分布紊乱或生物利用障碍，最终破坏细胞内氧化还原稳态。Chang 等[14]进一步证明铁代谢失衡是铁死亡发生的核心驱动因素，主要表现为细胞内 Fe^{2+}的异常蓄积，过量的 Fe^{2+}通过芬顿反应催化氢过氧化物生成高活性羟基自由基（OH），OH 攻击 PUFAs（LH），夺取氢原子生成碳中心脂质自由基（L）；L 迅速与氧气结合形成脂质过氧自由基（LOO）；LOO 通过氢原子转移机制从邻近脂质分子中提取氢原子，生成脂质氢过氧化物（LOOH）并再生 L，从而持续驱动链式氧化反应，加剧细胞内氧化应激水平。与此同时，铁过载可协同抑制 GPX4 等关键抗氧化防御系统的功能，具体表现为下调 GPX4 表达，干扰其酶活性，削弱其将磷脂氢过氧化物（PLOOH）还原为无害醇类的能力。这种抗氧化屏障的崩溃[15]进一步放大 LPO 级联反应，形成“铁蓄积→自由基爆发→膜损伤→防御失效”的恶性循环，最终驱动铁死亡的执行。

2.2 脂质过氧化

LPO 是生物体内由 ROS 等自由基引发的关键氧化损伤过程，主要靶向细胞膜中富含 PUFAs 的磷脂成分[16]。该过程通过自由基链式反应导致脂质氢过氧化物等中间产物积累，并进一步生成丙二醛（malonaldehyde, MDA）、4-羟基壬烯醛（4-Hydroxynonenal,4-HNE）等高反应性醛类终产物[17]。研究发现 LPO 产物水平升高可直接诱发铁死亡，表现为 GSH 耗竭、线粒体 ROS 累积及 GPX4 活性抑制，进而破坏 BMSCs 成骨分化能力、损伤血管内皮功能并异常激活破骨细胞活性，直接促进 SANFH 的发展进程[18]。由此可见，LPO 介导的细胞功能障碍是连接氧化应激与铁代谢紊乱的关键病理枢纽。

2.3 抗氧化失衡

抗氧化失衡作为一种病理生理状态，指生物体内 ROS、活性氮等促氧化因子的产生速率，与内源性抗氧化防御系统的清除能力之间的动态稳态遭到破坏，这是氧化应激发生发展的核心分子机制。Xia 等[19]发现在铁死亡这种独特的铁依赖性程序性细胞死亡过程中，细胞抗氧化防御体系的全面崩溃是其核心特征，其中由 GSH 与 GPX4 共同构成的 GSH/GPX4 轴功能异常，是启动铁死亡程序的关键条件。Zhang 等[20]系统阐释了铁死亡的分子机制与调控网络后指出，GPX4 作为一种关键的硒依赖性抗氧化酶，是铁死亡最主要的负调控因子。该酶以 GSH 作为必需辅因子，能够特异性催化膜结合态 PLOOH 还原为无毒的脂质醇，从而有效终止铁介导的 LPO 链式反应，维持细胞膜的完整性以及线粒体的结构与功能稳定。然而，一旦 GSH/GPX4 轴功能失活，4-HNE、MDA 等毒性 LPO 产物便无法被有效清除而大量蓄积。这些过氧化物在 Fe^{2+}的催化下通过芬顿反应进一步放大氧化损伤级联，导致线粒体超微结构破坏、跨膜电位下降以及细胞膜完整性丧失，最终引发细胞裂解死亡[21]。具体如图 1 所示。

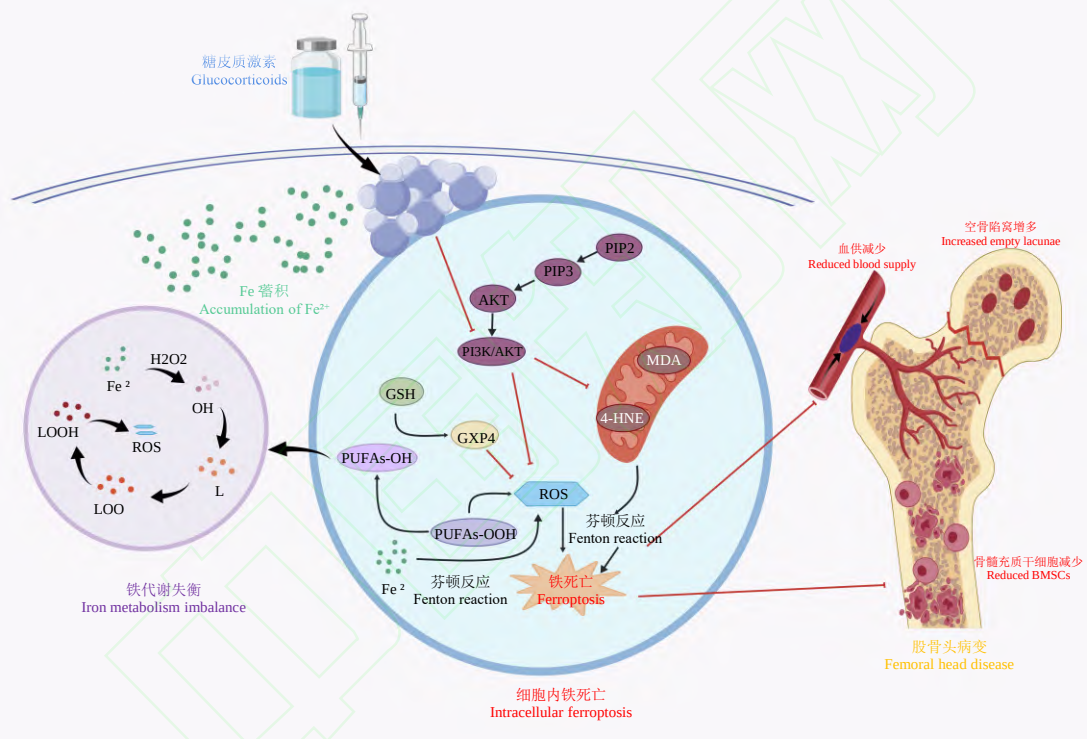

图 1 铁死亡在 SANFH 发展中的作用机制及 PI3K/AKT 调控网络

Figure 1 The mechanism of ferroptosis in the development of SANFH and PI3K/AKT regulatory network

3 铁死亡的调控

3.1PI3K/AKT 信号通路对铁死亡的调控

在 GCs 诱导的股骨头坏死病理进程中，PI3K/AKT 信号通路对铁死亡的调控呈现出显著的细胞特异性和组合式特征，具体可归纳为以下三大方面。

3.1.1 破骨细胞与铁代谢失衡

铁是破骨细胞能量代谢和功能维持的必需元素，当铁代谢调控失衡、细胞内 Fe^{2+}大量蓄积并形成“铁池（labile iron pool, LIP）”环境时，破骨细胞的线粒体呼吸与代谢活性会显著增强，从而使其持续维持高骨吸收状态，最终导致骨量降低[22]。值得注意的是，PI3K/AKT 通路激活后，AKT 通过磷酸化糖原合成酶激酶-3β(glycogen synthase kinase-3β,GSK-3β)间接稳定核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor

erythroid 2-related factor 2,Nrf2)，上调铁蛋白重链与轻链的转录表达。铁蛋白凭借其亚铁氧化酶活性将 Fe^{2+}氧化为 Fe^{3+}并矿化储存，有效降低细胞内 LIP 浓度，切断芬顿反应的铁来源，减弱芬顿反应驱动的氧化损伤[23]。

3.1.2 骨微血管内皮细胞与脂质过氧化

铁死亡是一种铁依赖性的膜 LPO 性细胞死亡，在其进程中，LPO 起始于内质网膜，并逐步扩展至质膜，形成自我扩增的链式反应，直接破坏膜完整性[24]。PI3K/AKT 通路通过促进 Nrf2 核转位，上调 GPX4 的转录表达，以 GSH 为底物将膜磷脂过氧化物还原为无害的醇类产物，从而阻断 ROS 与 PUFAs 之间链式扩增反应的传播[25]。在 GCs 诱导的股骨头坏死病理微环境中，激活 PI3K/AKT 通路可显著降低 LPO 终产物 MDA 与 4-HNE 的蓄积、维持内皮细胞膜结构完整性，防止微血管渗漏与功能障碍、有效保护股骨头局部微循环血供，为骨组织修复提供血流基础[26]。

3.1.3 成骨细胞与抗氧化失衡

在成骨细胞及 BMSCs 中，PI3K/AKT 信号级联通过 AKT 的磷酸化 GSK-3β 抑制其活性，从而解除 GSK-3β 对 Nrf2 的磷酸化依赖性降解，促使 Nrf2 发生核转位，继而同步上调 GPX4 与溶质载体家族 7 成员 11(solute carrier family 7 member 11,SLC7A11)的表达[27]。SLC7A11 作为胱氨酸/谷氨酸反向转运体，可增强胞内半胱氨酸的摄取，促进 GSH 合成，为 GPX4 清除 LPO 产物提供必需的底物[28]。在成骨细胞及 BMSCs 中，PI3K/AKT→GSK-3β→Nrf2→SLC7A11/GPX4 信号轴构建骨细胞抵抗氧化损伤的抗氧化防御屏障，有效缓解了氧化应激性成骨功能障碍，抑制 LPO 与铁死亡，维持成骨功能及骨微环境稳态。

3.2 铁死亡在 SANFH 发展中的作用

在 SANFH 的病理进程中，铁死亡的异常活化会引发一系列级联损伤反应，包括 BMSCs 功能受损、线粒体稳态失衡与氧化应激恶性循环，以及破骨细胞过度活化导致的骨微结构破坏。GCs 可通过抑制 26S 蛋白酶体非 ATP 酶调节亚基 14 与 SLC7A11 的相互作用，促进 SLC7A11 发生泛素化降解，进而导致细胞胱氨酸摄取不足、GSH 储备耗竭，最终触发成骨细胞铁死亡并引起骨量丢失[29]。临床研究也证实，SANFH 患者体内存在铁死亡相关的病理改变，细胞内 LPO 与线粒体 ROS 蓄积会破坏线粒体正常功能，而氧化应激的持续放大则会进一步介导铁死亡依赖性的成骨能力下降[30]。

研究发现通过靶向调控铁死亡核心信号通路能够逆转上述病理损伤，实现对骨细胞的多维度保护。多项研究已证实不同分子的铁死亡调控作用，虾青素可通过激活 Janus 激酶 2/信号转导和转录激活因子 3（Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3,JAK2/STAT3）信号通路，阻断 GCs 诱导的铁死亡过程，降低 LPO 水平，上调 GPX4 及成骨相关蛋白表达，从而改善骨微结构[18]；miR-370-3p 能够靶向 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4,TLR4)/SLC7A11/GPX4 信号轴抑制铁死亡，促进 BMSCs 向成骨细胞分化[31]；异牡荆素则通过上调沉默信息调节因子 3(sirtuin 3,SIRT3)表达，抑制过度的线粒体自噬反应，有效恢复 GCs 诱导氧化应激损伤后的成骨细胞线粒体功能，减轻铁死亡发生，最终改善 SANFH 患者的股骨头成骨能力[29]。综上所述，铁死亡在 SANFH 的病理生理过程中发挥着双重作用，它既是 GCs 诱导骨细胞损伤的核心效应机制又是抗氧化治疗、调控线粒体功能及干预铁代谢等多种保护性策略的重要作用靶点。铁死亡“致病-可逆转”的独特生物学特性，为开发 SANFH 的精准治疗方案奠定了坚实的理论基础。

4 中医药干预 PI3K/AKT 信号通路治疗 SANFH

4.1 中药单体干预 PI3K/AKT 信号通路治疗 SANFH 的进展

淫羊藿苷(icariin, ICA)是中药淫羊藿(*Epimedium* spp.)干燥茎叶的核心活性单体，亦是骨代谢领域研究最为系统的中药成分之一。在骨再生方面[32]，体外实验采用新生大鼠颅骨成骨细胞证实，浓度为 10^{-6} mol/L 的 ICA 可显著促进成骨分化，使碱性磷酸酶（alkaline phosphatase, ALP）活性提升约 1.8 倍，矿化结节面积较对照组增加 60%以上。该化合物具有明确的成骨诱导活性，能通过上调成骨关键

基因转录、激活 ALP，加速细胞外基质矿化，从而显著提升成骨分化效率。Yang 等[33]研发的 M-SiO@Icariin@EBHM 纳米递药系统，既能通过激活 PI3K/AKT 下游信号轴促进血管-骨耦合再生，又能将 ICA 精准靶向至 SANFH 病灶区域，清除 GCs 诱导的血管内皮细胞内过量 ROS，缓解氧化应激损伤。该系统依托 ICA 的双重修复机制[34]，一方面修复 GCs 损伤的 BMECs 功能以重建局部血供（$CD31^+$细胞数、血容量等血管生成指标的显著提升），另一方面纠正 SANFH 微环境紊乱导致的 BMSCs 异常分化，促进其成骨转化（p-AKT/AKT 比值较模型组上调约 1.7 倍）。

黄芪甲苷(Astragaloside IV, AS-IV)是黄芪(*Astragalus membranaceus*)根部的特征性活性皂苷，具有多靶点、多通路的药理作用特征[35]，在 GCs 诱导的大鼠 SANFH 模型中，AS-IV 连续干预后，大鼠股骨头骨小梁排列紊乱、断裂及骨髓腔脂肪化等病理改变有所减轻，骨微结构相关指标呈改善趋势；同时，股骨头组织中 CD31 等血管生成相关指标升高，MDA 水平下降，超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)活性增强。分子生物学检测显示，AS-IV 干预可提高磷酸化 AKT 与总 AKT 的比值，提示其可能通过调节 PI3K/AKT 信号通路，减轻氧化应激损伤并促进局部血管生成，从而改善股骨头骨组织修复。

橙皮苷（Hesperidin, HDN）是由橙皮素（Hesperetin）与芸香糖结合形成的黄烷酮类苷，是芸香科柑橘属植物的特征性黄酮成分，在陈皮、枳壳、化橘红等中药中含量较高，通常占总黄酮成分的主要比例，因此被认为是柑橘类中药发挥抗氧化、抗炎及骨保护作用的重要活性物质之一[36]。已有研究表明，HDN 可促进小鼠颅骨来源的 3T3-E1 细胞系（mouse calvaria-derived 3T3-E1 cell line，MC3T3-E1）成骨前体细胞增殖，提高 ALP 活性及成骨相关基因表达，并促进胶原基质成熟和矿化结节形成，从而加速成骨分化及骨基质矿化[37]。进一步研究发现，HDN 还可部分逆转 GCs 诱导的成骨抑制，该生物学效应可能由 PI3K/AKT 信号通路介导[38]。

山茱萸(*Cornus officinalis*,CO)是传统药食同源植物，中医理论记载其味酸、涩，归肝、肾经，具有补益肝肾、涩精固脱之功，《神农本草经》[39]亦明确其“补髓填精，破积开窍”的传统功效。网络药理学分析联合小鼠模型实验表明，CO 活性成分可通过激活 PI3K/AKT 信号通路上调 p-AKT 表达，进而调节 B 细胞淋巴瘤 2(B-cell lymphoma 2, Bcl-2)/Bcl-2 相关 X 蛋白（Bcl-2-associated X protein, Bax）蛋白比值、抑制半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3(cysteine-aspartic acid protease 3,Caspase-3)活化，减轻氧化应激与细胞凋亡[40]；同时协同调控丝裂原活化蛋白激酶、Hippo 等通路，促进成骨分化与血管再生。在炎症调控层面[41]，CO 提取物能抑制肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)等促炎因子释放，通过 TLR4/核因子 κB（Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-κB）通路减轻骨组织炎症浸润。此外，山茱萸多糖作为关键活性组分[42]，亦展现出抗氧化、抗凋亡及促进骨修复的潜力，为其“补益肝肾”传统功效提供了现代药理学依据。

上述 4 种中药活性成分虽均以 PI3K/AKT 信号通路作为核心调控靶点发挥骨保护效应，但其分子作用特异性、生物学功能侧重及干预病理环节存在明显差异。ICA 通过激活 PI3K/AKT 通路实现骨代谢双向调控，既能促进成骨分化、抑制破骨细胞活性，又可改善骨微血管功能与局部免疫微环境；AS-IV 通过提升 PI3K/AKT 通路磷酸化水平，下游调控内皮型一氧化氮合酶/一氧化氮(endothelial nitric oxide synthase/nitric oxide, eNOS/NO)、GSK-3β、Bcl-2 等效应分子，协同促进成骨分化与血管生成，同时抑制细胞凋亡与氧化应激，从而在股骨头坏死病理状态下保护并修复骨组织结构与功能；HDN 可激活 PI3K/AKT 信号通路，进而调控下游 GSK-3β、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mechanistic target of rapamycin, mTOR）及 p70 核糖体蛋白 S6 激酶（p70 ribosomal protein S6 kinase, p70S6K）等关键分子，通过调节氧化应激与炎症反应间接维持成骨细胞稳态，有效逆转 GCs 诱导的成骨抑制效应；CO 则通过抑制 PI3K/AKT 通路过度磷酸化，促进骨形成、抑制骨吸收，调节骨代谢平衡以发挥骨组织保护作用。

4.2 中药复方干预 PI3K/AKT 信号通路治疗 SANFH 的进展

目前研究尚未阐明 SANFH 的发病机制，主流观点认为 BMSCs 分化失衡、骨细胞及 BMSCs 凋亡、血管生成障碍与血供减少、脂质代谢紊乱、氧化应激与线粒体损伤等是其关键的病理环节[43]。基

于陈卫衡教授[44]总结股骨头坏死的疾病演进规律，结合中医“辨证论治”与“分期施治”理论，在疾病早期，以健脾化痰类方为核心，针对初始病机中的气血不畅与经络阻滞；中期以活血通痹类方着重强化活血通络，应对元气亏虚，血行滞涩，脉络失宣等复杂病机；至疾病晚期，则运用滋补肝肾类方于从根本上改善肝肾亏虚、气血衰少所致的关节功能衰退与结构损伤。

4.2.1 健脾化痰类方干预 PI3K/AKT 信号通路治疗 SANFH 的进展

SANFH 早期以“脾虚不运、痰瘀互结""”为核心病机，此阶段铁死亡损伤处于初始阶段，主要表现为铁代谢轻度失调与 GSH/GPX4 抗氧化轴功能初步受损，LPO 程度尚属可逆范畴。体外细胞模型验证显示，地塞米松处理 MC3T3-E1 成骨细胞后，SLC7A11 和 GPX4 的表达显著下调，导致 GSH 水平下降，同时总铁、MDA 和 ROS 水平升高，值得注意的是铁死亡特异性抑制剂 Ferrostatin-1 可有效逆转上述变化，表明铁死亡初始阶段损伤仍具有可逆性[45]。《灵枢·百病始生》有述：“凝血蕴里而不散，津液涩渗，著而不去，而积皆成矣”[7]。陈卫衡教授[46]团队据此确立“健脾化痰、活血行气”治法，创制健脾活骨方，其治疗思路为先健脾化痰以绝瘀血生成之源，后活血通络以散痰瘀初结之邪。该方由经典方剂苓桂术甘汤与四物汤化裁而来，组方以党参、白术、茯苓、桂枝健脾益气、扶正固本；赤芍、当归、川芎活血化瘀、养血行气；地黄、牛膝则益精填髓、引血下行[47]。方罗昌婷等[48]进一步研究发现，与正常对照组相比，SANFH 模型大鼠股骨头出现典型病理改变，Micro-CT 显示骨小梁断裂变细、数量减少且分离度增大。经健脾活骨方干预后，上述病理损伤得到显著改善，骨小梁连续性与完整性恢复，空骨陷窝率降低，骨细胞凋亡明显减少。分子机制研究表明，健脾活骨方可通过激活血管内皮生长因子受体 2(vascular endothelial growth factor receptor2，VEGFR2)，启动血管内皮生长因子（Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF）/VEGFR2/PI3K/AKT 信号级联反应，促进血管内皮细胞增殖、迁移及管腔形成，改善股骨头局部血供与微环境，从而有效延缓甚至逆转 SANFH 的病理进展。

双合汤首载于明代龚廷贤的《万病回春》,以“化痰祛瘀、理气养血”为治疗原则，由经典方剂二陈汤和桃红四物汤化裁而成。刘华等[49]临床观察发现，围塌陷期股骨头缺血性坏死患者采用双合汤联合微创保髋术治疗，可显著减轻髋关节疼痛症状，改善关节活动功能并提升患者生活质量。该联合疗法通过多途径发挥骨保护作用：既调节骨代谢平衡，促进成骨分化并抑制异常脂质沉积；又干预氧化应激与炎症反应等病理过程，从而改善局部血流动力学状态，为组织修复创造有利微环境。邢若星等[50]在软骨组织病理学评估中，SANFH 模型大鼠软骨组织出现明显病理损伤，HE 染色可见软骨浅表层连续性中断、基质染色不均呈灶性缺失、软骨细胞数量锐减且排列紊乱，伴局灶性空泡变性。经双合汤干预后，软骨基质染色趋于均匀，结构完整性显著恢复，仅残留少量轻度细胞增生及局部排列异常区域，整体组织学形态接近正常软骨。赵干等[51]进一步阐明了双合汤治疗 SANFH 的分子机制，体内实验结果表明，双合汤能够显著促进大鼠股骨头坏死区骨组织再生修复。其作用机制主要通过上调 Runt 相关转录因子 2(Runt-related transcription factor 2，RUNX2)、骨桥蛋白（osteopontin,OPN）、骨钙素（osteocalcin,OCN）等成骨特异性基因表达，激活 PI3K/AKT 信号通路，进而增强 BMSCs 的成骨分化与增殖能力，最终加速 SANFH 的修复进程。

4.2.2 活血通痹类方干预 PI3K/AKT 信号通路治疗 SANFH 的进展

SANFH 中期以“气虚血瘀、经络痹阻”为核心病机，此阶段铁死亡损伤程度显著加重，表现为铁蓄积加剧、铁蛋白降解增加，细胞内游离铁超载通过芬顿反应持续催化 LPO，导致 GSH/GPX4 轴受损加重，铁死亡进入持续放大阶段。激素诱导的 SANFH 兔模型在 4~6 周时，分子检测显示游离铁水平升高，且与 MDA、4-HNE 水平呈正相关，同时 GSH 含量随激素剂量增加或处理时间延长而进行性下降，GPX4 蛋白表达同步降低，提示抗氧化防御体系在此阶段已由初步受损进入失代偿状态，铁死亡进入持续放大阶段[33]。《普济方·诸痹门》明确指出：“痹之为病，寒多则痛……在骨则重而不举，在脉则血凝而不流”，精准概括了骨痹病位在骨、病机为血脉瘀阻的病理特征[52]。清代王清任《医林改错》所载补阳还五汤，以“补气活血、蠲痹通络”为主要功效，重用黄芪为君，大补元气以推动血行；归尾为臣，养血活血使化瘀而不伤正；赤芍、川芎、桃仁、红花、地龙共为佐使，寒温并

用，共奏通络荣骨之功。王宜栋等[53]临床研究发现，临床研究表明，髓芯减压植骨术后联合补阳还五汤治疗，可将 SANFH 患者临床总有效率显著提高至 94.29%，同时患者各维度生存质量评分均明显优于单纯常规治疗对照组。曾荣香等[54]通过动物实验，采用血液流变学与凝血功能系列指标评估机体血栓形成风险，证实 GCs 暴露可引发显著的血液流变学异常及凝血系统功能紊乱。值得注意的是，有研究明确指出[55]高凝状态（hypercoagulability）是血栓形成三要素（血流淤滞、高凝状态、内皮损伤）的核心环节，可促使纤维蛋白与血小板在微循环内聚集形成微血栓。这些微血栓会直接阻塞股骨头软骨下血管网，加重局部组织缺血缺氧，最终导致股骨头血供完全中断，这是 SANFH 发生发展的关键病理机制之一。

邹海鹏等[56]针对 SANFH 中期血瘀痹阻的核心病机，以补阳还五汤为基础化裁创制活血通痹方。该方在原方基础上增入鹿角温阳生髓，桂枝、独活宣痹通络，并以牛膝引血下行，增强了通络荣骨之效。临床研究证实，经活血通痹方治疗后患者股骨头影像稳定率达 73.5%，坏死区域进展得到有效控制，未出现明显塌陷或结构恶化。董芃萱等[57]通过整合临床病史、标准化量表评分、影像学及实验室指标等多维度数据进行系统评估，发现活血通痹方可显著提高患者总体疗效评分，尤其在缓解髋关节疼痛、改善关节功能及增加活动范围方面优势明显，同时能有效调节机体凝血功能状态。网络药理学研究进一步揭示了活血通痹方的多成分协同作用机制，①AS-IV 通过激活 PI3K/AKT 通路可显著促进坏死区血管新生与骨形成[35]；②当归尾中的藁本内酯衍生物，可通过调控 PI3K/AKT/NF-κB 信号通路显著改善 SANFH 模型中的股骨头结构损伤，有效缓解骨小梁断裂与塌陷，并抑制 TLR4 表达及 IL-6 等促炎因子的释放[58]；③地龙来源的蚓激酶具有强效纤溶、抗凝及降纤作用，可抑制凝血酶诱导的血小板活化，干扰凝血因子 V、VII的激活过程，从而阻断血栓形成的级联反应[59]；④红花与桃仁中的主要活性成分羟基红花黄色素 A -扁桃苷，能显著降低模型大鼠全血及血浆黏度，改善股骨头局部微循环灌注，促进物质交换与代谢清除，延缓缺血性骨坏死进展[60]。

4.2.3 滋补肝肾类方干预 PI3K/AKT 信号通路治疗 SANFH 的进展

SANFH 晚期以“筋痿髓枯、瘀留络损”为核心病机，此阶段铁死亡损伤程度最为严重，表现为细胞内游离铁持续超载、GSH 几近耗竭、GPX4 蛋白表达显著下调，伴随大量 LPO 产物（4-HNE、MDA）蓄积，线粒体超微结构出现不可逆损伤，进而引发成骨细胞功能失常与铁死亡介导的骨细胞耗损，形成终末期损伤的叠加效应。在终末期 SANFH 患者的股骨头坏死组织中，铁死亡相关损伤的多维度证据已在临床标本与动物模型层面得到验证[61]。蛋白检测结果显示，坏死区 GPX4 蛋白表达水平较正常股骨头组织及早期坏死区域显著下调，与此同时，4-HNE 与 MDA 等 LPO 终产物在坏死组织中大量蓄积，免疫组化检测证实 4-HNE 表达显著升高，反映芬顿反应驱动的 LPO 链式反应在此阶段持续激活且不受拮抗。超微结构层面，透射电镜观察显示坏死区成骨细胞线粒体呈现铁死亡特征性形态学改变，包括嵴结构消失、外膜密度增高及体积缩小。在功能与组织学层面，成骨分化关键标志物 ALP、OCN 及 RUNX2 表达显著降低，坏死区空骨陷窝比例较对照组显著升高，HE 染色定量分析进一步证实激素诱导模型中骨小梁空陷窝率与骨结构破坏程度呈同步加重趋势。研究表明晚期 SANFH 中铁死亡介导的骨细胞耗损、成骨功能丧失与线粒体不可逆损伤相互叠加，构成终末期骨结构塌陷的核心病理基础。《灵枢·根结》云：“重不足则阴阳俱竭，血气皆尽，五脏空虚，筋骨髓枯”，精准描述了疾病终末期的病理状态[7]。左归丸出自明代张介宾（字景岳）《景岳全书》，其“肝肾同滋、填精益髓”的核心治法与 SANFH 晚期病机高度契合。Fu 等[62]基于“肾主骨生髓”中医理论，采用扫描探针显微镜技术检测发现，左归丸全方能够有效诱导大鼠 BMSCs 向成骨细胞与软骨细胞定向分化。Lin 等[63]整合铁过载小鼠模型与 MC3T3-E1 成骨细胞体外模型开展研究，证实左归丸可通过激活 PI3K/AKT 信号通路减轻氧化应激反应、抑制 LPO 进程并保护线粒体结构完整性，从而缓解成骨细胞损伤与骨质流失。李光亚等[64]结合细胞实验与网络药理学分析进一步揭示，左归丸中的关键活性成分槲皮素同样通过激活 PI3K/AKT 通路上调抗氧化酶表达，清除细胞内过量 ROS，减少 LPO 物生成，阻断氧化应激介导的细胞凋亡通路。临床研究方面，陈盛等[65]采用左归丸联合病灶清除空心钉减压植骨术治疗股骨头坏死，结果表明该联合方案可通过调节骨微环境、促进成骨-血管生

成耦联及抑制 LPO，在植骨区域协同促进新骨形成与血管再生，有效维持股骨头形态完整性。同时，左归丸能够改善局部微循环与骨代谢平衡，在延缓或阻断坏死进展、预防关节面塌陷方面展现出显著临床疗效。

独活寄生汤首载于唐代孙思邈《备急千金要方》，兼具祛风湿、止痹痛、益肝肾、补气血之效。朱兴涛等[66]构建兔 SANFH 模型并开展细胞实验，采用 Micro-CT、HE 染色、免疫组化、细胞增殖检测及蛋白质印迹等技术进行综合分析。结果显示，GCs 可显著抑制 BMSCs 增殖活性，而独活寄生汤含药血清能有效逆转这一抑制效应，不仅恢复细胞增殖能力，还可调控其成骨与成脂分化比例，纠正分化失衡状态。这一作用机制与该方在其他关节疾病模型中改善骨侵蚀、调节骨代谢的效应相一致[67]。骆鑫晨等[68]临床研究证实，SANFH 患者经独活寄生汤干预后，临床获益显著：患髋 VAS 疼痛评分明显降低，Harris 髋关节功能评分及生活质量量表(PCS、MCS)评分均较治疗前显著提高。

5 讨论

综上，PI3K/AKT 信号通路在 SANFH 的发生发展中具有重要调控作用。该通路功能失衡可破坏 BMSCs、成骨细胞及骨细胞的氧化还原稳态，促进 LPO 和铁死亡，进而抑制骨形成、加重骨小梁损伤及力学性能下降，最终推动股骨头坏死与塌陷。近年来已有部分综述关注到铁死亡与股骨头坏死的关联，但多局限于单一现象描述。与既往综述相比，本文首次系统性建立了中医“骨蚀”病机与铁死亡之间的分子映射关系，并在机制梳理中，创新性地引入了基于“细胞特异性”与“三大分子方面”的层级论证体系，为中医药防治 SANFH 提供了更为立体、精准的现代生物学诠释。现有研究表明，健脾化痰、活血通痹、滋补肝肾等不同治法所代表的中药复方，以及多种中药活性单体，均可能以 PI3K/AKT 信号通路为重要作用环节，通过促进 PI3K/AKT 信号激活及 AKT 磷酸化，上调 GPX4、SLC7A11 等抗铁死亡蛋白表达，构建涵盖氧化应激、LPO、血管生成和成骨分化的多环节调控网络。其作用主要表现为改善股骨头局部血液供应及血管新生能力，降低 ROS 和 MDA 水平，提高 SOD 等抗氧化酶活性，维持 GSH 代谢和细胞膜脂质稳态，从而抑制铁依赖性 LPO 损伤。同时，PI3K/AKT 信号的恢复还可促进 BMSCs 向成骨方向分化，上调 RUNX2、OPN、OCN 等成骨相关因子表达，改善骨形成与骨吸收之间的失衡。上述效应协同增强股骨头骨组织的再生修复能力，为延缓 SANFH 进展提供了潜在的分子依据。因此，靶向 PI3K/AKT 信号轴抑制铁死亡，未来将成为中医药防治 SANFH 的重要作用途径。

然而，现有研究仍存在基础机制和临床转化两方面的不足。首先在基础研究层面，PI3K/AKT 通路对铁死亡的调控方向尚未完全统一。不同研究中该通路可能表现为抑制或促进细胞损伤，提示其作用可能受到细胞类型、疾病阶段、激素暴露时间及组织微环境等因素影响。（1）激活 PI3K/AKT 信号通路抑制铁死亡，发挥保护作用，即本文所述观点。（2）激活 PI3K/AKT 通路促进铁死亡，加剧损伤。磷酸甘油酸激酶 1 作为蛋白激酶磷酸化波形蛋白，经黏着斑激酶/原癌基因酪氨酸蛋白激酶 Src（focal adhesion kinase/proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src, FAK/Src）介导激活 PI3K/AKT 信号，直接促进心肌细胞铁死亡[69]；载脂蛋白 D 过表达通过 PI3K/AKT 通路诱导胎盘铁死亡及内质网应激，导致子痫前期表型[70]。（3）抑制 PI3K/AKT 信号通路促进铁死亡。乳腺癌细胞中，转录因子 CP2 样蛋白 1 通过抑制 PI3K/AKT 信号通路活性，下调 GPX4 表达，直接促进肿瘤细胞铁死亡[71]；肝纤维化模型中，紫檀芪通过抑制 PI3K/AKT 信号通路，诱导人肝星状细胞系细胞发生铁死亡，表现为 GSH 耗竭、MDA 生成、ROS 增加及 LPO 累积[72]。（4）抑制 PI3K/AKT 信号通路抑制铁死亡。白芍多糖通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路，同时激活 SLC7A11/GPX4 抗氧化轴，显著抑制肝星状细胞铁死亡[73]；$PM_{2.5}$ 暴露诱导的肺损伤模型中，抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路能显著降低 LPO 和 ROS 水平等铁死亡相关指标[74]。目前尚缺乏对 BMSCs、成骨细胞、血管内皮细胞及破骨细胞等不同细胞群的比较研究，因而难以明确 PI3K/AKT 通路在各类细胞中的特异性作用。其次，PI3K/AKT 与 GPX4、SLC7A11、转铁蛋白受体、铁蛋白重链 1 及 Nrf2 等铁死亡相关分子之间的直接上下游关系仍缺少系统验证，现有研究多停留在蛋白表达相关性层面，尚不能充分证明因果关系。再次，PI3K/AKT 与

Janus 激酶/信号转导和转录激活因子（Janus kinase / signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT）、Nrf2/血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1,HO-1)、SIRT3/线粒体自噬、缺氧诱导因子-1α及 mTOR 等信号网络之间存在广泛交互，但其在 SANFH 铁死亡调控中属于核心驱动节点、上游启动环节还是协同调节通路，仍有待进一步厘清。最后，部分研究仅采用单一细胞模型或动物模型，缺乏对疾病早期、进展期和塌陷期的动态观察，也较少将铁死亡指标与骨微结构、血管损伤及股骨头力学性能进行关联分析。

在临床转化层面，现有中医药研究仍以细胞和动物实验为主，高质量临床证据相对不足。不同研究在药物组成、提取工艺、给药剂量、疗程及结局指标方面差异较大，限制了研究结果之间的比较与重复验证。目前多数研究尚未根据 SANFH 病程分期、坏死范围、GCs 累积剂量及中医证候进行分层，难以明确不同患者群体的获益差异。中药复方具有多成分、多靶点特征，但其主要入血成分、有效暴露浓度、组织分布及药效贡献成分尚未充分阐明，PI3K/AKT 通路也多作为推测性靶点，缺乏药物成分与关键蛋白直接结合或靶点依赖性的验证。现有临床研究也缺少能够反映铁死亡状态及通路活性的动态生物标志物，导致药效监测和患者筛选主要依赖影像学及症状变化，难以实现早期评价和精准干预。未来基础机制研究可结合多细胞共培养、细胞特异性基因敲除及铁死亡诱导剂或抑制剂，明确 PI3K/AKT 与 GPX4、SLC7A11 等分子的因果关系；同时利用单细胞测序、空间转录组及脂质组学，解析不同细胞和不同病程阶段的动态调控网络。临床转化研究应建立“中药成分鉴定-入血成分分析-靶点验证-药效评价”的研究链条，并通过拆方、关键成分组合及通路阻断实验明确主要药效物质及作用依赖性。此外可在早期 SANFH 患者中开展标准化中药制剂的前瞻性队列研究或随机对照试验，根据股骨头坏死分期、坏死范围、GCs 累积剂量及中医证候进行分层，以股骨头塌陷率、MRI 坏死范围和髋关节功能为主要终点指标，并同步监测 LPO、铁代谢、GPX4 及骨代谢相关指标。

总体而言，PI3K/AKT 信号通路是连接 GCs 损伤、铁死亡、血管障碍和骨再生障碍的核心枢纽，然而其细胞特异性、病程阶段依赖性及与其他信号网络的因果关系仍有待深入验证。未来研究应进一步回答中医药通过 PI3K/AKT 通路在何种细胞及病程阶段发挥抗铁死亡作用，并筛选出能够真正降低股骨头塌陷风险的活性成分，从而推动相关研究由机制探索向精准化临床应用转化。

参考文献

[1] Qin W, Jiang M, Lu S, et al. Effects of external environment on promoter methylation of PIK3R5 and related pathway regulation in steroid-induced femoral head necrosis [J]. Environ Res, 2023, 238(Pt 1): 117116.

[2] Liu W, Yue J A, Guo X, et al. Epidemiological investigation and diagnostic analysis of osteonecrosis of the femoral head in three northeastern provinces of China [J]. J Orthop Surg Res, 2024, 19(1): 292.

[3] 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.

[4] Liu H, Ji M, Xiao P, et al. Glucocorticoids-based prodrug design: Current strategies and research progress [J]. Asian J Pharm Sci, 2024, 19(3): 100922.

[5] Li L, Zhao S, Leng Z, et al. Pathological mechanisms and related markers of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head [J]. Ann Med, 2024, 56(1): 2416070.

[6] Quan H, Ren C, He Y, et al. Application of biomaterials in treating early osteonecrosis of the femoral head: Research progress and future perspectives [J]. Acta Biomater, 2023, 164: 15-73.

[7] 田代华， 刘更生． 灵枢经 [M]． 北京： 人民卫生出版社， 2017： 11-93.
Tian D H, Liu G S. Lingshujing [M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2017: 11-93.

[8] Meng K, Liu Y, Ruan L, et al. Suppression of apoptosis in osteocytes, the potential way of natural medicine in the treatment of osteonecrosis of the femoral head [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 162: 114403.

[9] Bai L, Zhang X, Shen W, et al. Multifunctional scaffold comprising metal–organic framework, hydrogel, and demineralized bone matrix for the treatment of steroid-induced femoral head necrosis [J]. Small, 2025, 21(3): 2407758.

[10] Li Y, Jiang L, Jin C, et al. Mechanism of the enterobacterial metabolite sodium butyrate mediating ferroptosis to affect osteogenic ability of BMSCs in mice with estrogen deficiency-caused osteoporosis via the PTEN/PI3K/AKT pathway [J]. Apoptosis, 2025, 30(11): 3087-3104.

[11] Huang C, Santofimia-Castaño P, Iovanna J. NUPR1: a critical regulator of the antioxidant system [J]. Cancers, 2021, 13(15): 3670.

[12] Dixon S J, Lemberg K M, Lamprecht M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. Cell, 2012, 149(5): 1060-1072.

[13] Ding X, Cui L, Mi Y, et al. Ferroptosis in cancer: revealing the multifaceted functions of mitochondria [J]. Cell Mol Life Sci, 2025, 82(1): 277.

[14] Chang S, Zhang M, Liu C, et al. Redox mechanism of glycerophospholipids and relevant targeted therapy in ferroptosis [J]. Cell Death Discov, 2025, 11(1): 358.

[15] Zhang X, Xiang Y, Wang Q, et al. Regulation of iron metabolism in ferroptosis: from mechanism research to clinical translation [J]. J Pharm Anal, 2025, 15(10): 101304.

[16] Valgimigli L. Lipid peroxidation and antioxidant protection [J]. Biomolecules, 2023, 13(9): 1291.

[17] Ortiz Moreno A R, Li R, Wu K, et al. Lipid peroxidation in diamond supported bilayers [J]. Nanoscale, 2023, 15(17): 7920-7928.
[18] Lin Y Z, Chen Z H, Yang J F, 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.
[19] Xia C, Xing X, Zhang W, et al. Cysteine and homocysteine can be exploited by GPX4 in ferroptosis inhibition independent of GSH synthesis [J]. Redox Biol, 2024, 69: 102999.
[20] Zhang X D, Liu Z Y, Wang M S, et al. Mechanisms and regulations of ferroptosis [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1269451.
[21] Hussain S, Gupta G, Shahwan M, et al. Non-coding RNA: a key regulator in the Glutathione-GPX4 pathway of ferroptosis [J]. Noncoding RNA Res, 2024, 9(4): 1222-1234.
[22] Chen L, Su Y, Wang C, et al. Rc3h1 negatively regulates osteoclastogenesis by limiting energy metabolism [J]. Theranostics, 2024, 14(19): 7554-7568.
[23] Hayes J D, Dayalan Naidu S, Dinkova-Kostova A T. Regulating Nrf2 activity: ubiquitin ligases and signaling molecules in redox homeostasis [J]. Trends Biochem Sci, 2025, 50(3): 179-205.
[24] Von Krusenstiern A N, Robson R N, Qian N, et al. Identification of essential sites of lipid peroxidation in ferroptosis [J]. Nat Chem Biol, 2023, 19(6): 719-730.
[25] Schwarz M, Löser A, Cheng Q, et al. Side-by-side comparison of recombinant human glutathione peroxidases identifies overlapping substrate specificities for soluble hydroperoxides [J]. Redox Biol, 2023, 59: 102593.
[26] Iga T, Kobayashi H, Kusumoto D, et al. Spatial heterogeneity of bone marrow endothelial cells unveils a distinct subtype in the epiphysis [J]. Nat Cell Biol, 2023, 25(10): 1415-1425.
[27] Du Y, Zhou Y, Yan X, et al. APE1 inhibition enhances ferroptotic cell death and contributes to hepatocellular carcinoma therapy [J]. Cell Death Differ, 2024, 31(4): 431-446.
[28] Zhou Q, Yu H, Chen Y, et al. The CRL3KCTD10 ubiquitin ligase-Usp18 axis coordinately regulates cystine uptake and ferroptosis by modulating SLC7A11 [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2024, 121: e1974312175.
[29] Shi Y, Tang Q, Sheng S, et al. PSMD14 stabilizes SLC7A11 to ameliorate glucocorticoid-induced osteoporosis by suppressing osteocyte ferroptosis [J]. Adv Sci, 2025, 12(31): e14902.
[30] Fan Y, Chen Z, Wang H, et al. Isovitexin targets SIRT3 to prevent steroid-induced osteonecrosis of the femoral head by modulating mitophagy-mediated ferroptosis [J]. Bone Res, 2025, 13(1): 18.
[31] 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 Transl, 2025, 51: 337-358.
[32] Huang J, Yuan L, Wang X, et al. Icaritin and its glycosides enhance osteoblastic, but suppress osteoclastic, differentiation and activity *in vitro* [J]. Life Sci, 2007, 81(10): 832-840.
[33] 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.
[34] Ji W, Gong G, Liu Y, et al. Icariin promotes osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) by activating PI3K-AKT-UTX/EZH2 signaling in steroid-induced femoral head osteonecrosis [J]. J Orthop Surg Res, 2025, 20(1): 290.
[35] Shan H, Lin Y, Yin F, et al. Effects of astragaloside IV on glucocorticoid-induced avascular necrosis of the femoral head via regulating Akt-related pathways [J]. Cell Prolif, 2023, 56(11): e13485.
[36] Rahmani A H, Alshabrmi F M, Alharbi H O A, et al. Hesperidin: a multifunctional flavonoid with therapeutic potential in the management of pathogenesis [J]. Int J Mol Sci, 2026, 27(9): 3806.
[37] De Cassia Ortiz A, Fideles S O M, Reis C H B, et al. Therapeutic Effects of Citrus Flavonoids Neohesperidin, Hesperidin and Its Aglycone, Hesperetin on Bone Health [J]. BIOMOLECULES, 2022,12.
[38] 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 Translat, 2024, 45: 178-187.
[39] Cui C, Liu W, Feng L, et al. Cornus officinalis Sieb: an updated review on the ethnopharmacology, phytochemistry, pharmacology, toxicology, and pharmacokinetics [J]. J Ethnopharmacol, 2025, 353(Pt B): 120365.
[40] Wang Y, Fan Y, Li M, et al. *Cornus officinalis* protects against steroid-induced osteonecrosis of the femoral head through inhibiting inflammatory responses and apoptosis via network pharmacology and experimental validation [J]. Drug Des Devel Ther, 2025, 19: 5871-5898.
[41] Li J, Zhou Z, Kong Y, et al. Pentraxin 3 ameliorates glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head via TLR4/NF-κB/FGF21 signaling axis [J]. Commun Biol, 2025, 9(1): 27.
[42] Cao Y, Zhang L, Liu Y, et al. Recent advancement in polysaccharides from Cornus officinalis Sieb. et Zucc.: Extractions, purifications, structural characteristics, bioactivities, and applications: a review [J]. Int J Biol Macromol, 2025, 333: 148852.
[43] Xu H, Wang C, Liu C, et al. Cotransplantation of mesenchymal stem cells and endothelial progenitor cells for treating steroid-induced osteonecrosis of the femoral head [J]. Stem Cells Transl Med, 2021, 10(5): 781-796.
[44] 陈卫衡， 刘道兵， 张洪美， 等. 股骨头坏死的三期四型辨证思路 [J]. 中国中医基础医学杂志， 2003， 9（12）： 51-52.
Chen W H, Liu D B, Zhang H M, et al. Thought or syndrome differentiation in necoosis of the femoral head by third-periods and fourth-patterns [J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2003, 9(12): 51-52.
[45] 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]. ABBS, 2025, 57(8): 1350-1362.
[46] 陈卫衡， 周宇， 何海军， 等. 健脾活骨方治疗早中期非创伤性股骨头坏死临床回顾性研究 [J]. 中国中西医结合杂志， 2013， 33（8）： 1054-1058.
Chen W H, Zhou Y, He H J, et al. Treating early-to-middle stage nontraumatic osteonecrosis of femoral head patients by Jianpi huogu recipe: a retrospective study [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2013, 33(8): 1054-1058.
[47] 陈沛萍， 黄凤玉， 张昕卓， 等. 基于 AdipoR/AMPKα/Cpt1b 信号轴探讨健脾活骨方治疗酒精性股骨头坏死的作用机制 [J]. 中国中药杂志， 2026， 51（2）： 361-370.
Chen P P, Huang F Y, Zhang X Z, et al. Mechanism of Jianpi Huogu Formula in treatment of alcohol-induced osteonecrosis of femoral head via AdipoR/AMPKα/Cpt1b signaling axis [J]. China J Chin Materia Med, 2026, 51(2): 361-370.
[48] 方罗昌婷， 汪倩倩， 孙丛丛， 等. 基于 VEGF/VEGFR2/PI3K/Akt 信号通路研究健脾活骨方对酒精性股骨头坏死血管损伤的修复作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志， 2023（8）： 186-194.
Fang L, Wang Q Q, Sun C C, et al. Repair mechanism of Jianpi huogu prescription on vascular injury in alcohol-induced osteonecrosis of

femoral head based on VEGF/VEGFR2/PI3K/Akt signaling pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2023(8): 186-194.
[49] 刘华， 蔡志刚， 徐通生， 等． 双合汤联合微创保髋术治疗围塌陷期酒精性股骨头坏死的临床疗效观察 [J]． 中药药理与临床，2024， 40（10）： 69-73．
Liu H， Cai Z G， Xu T S， et al． Clinical efficacy of Shuanghe decoction （双合汤） combined with minimally invasive hip-preserving surgery on alcohol-induced osteonecrosis of the femoral head in peri-collapse stage [J]． Pharmacol Clin Chin Materia Med，2024， 40（10）： 69-73．
[50] 邢若星， 秦合伟， 张海超， 等． 双合汤治疗骨性膝关节炎的药效学及作用机制研究 [J]． 世界中医药， 2025， 20（21）：3807-3815．
Xing R X, Qin H W, Zhang H C, et al. Pharmacodynamic effects and mechanism of Shuanghe decoction in treating knee osteoarthritis [J]. World Chin Med, 2025, 20(21): 3807-3815.
[51] 赵干． 双合汤加减激活 PI3K/Akt 通路促进痰瘀阻络型激素性股骨头坏死修复的研究 [D]． 广州： 广州中医药大学， 2024： 46-48．
Zhao G. A Study on the role of modified shuanghe decoction in activating the PI3K/Akt pathway to promote repair in steroid-induced avascular necrosis of the femoral head characterized by phlegm and stasis obstructing the meridians [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2024: 46–48.
[52] 朱橚． 普济方 [M]． 第一册． 北京： 人民卫生出版社， 1959： 418．
Zhu Su. Pujifang [M]. 1st ed. Beijing: People’s Health Publishing House, 1959: 418.
[53] 王宜栋． 补阳还五汤加减治疗对股骨头坏死患者的影响 [J]． 中外医学研究， 2024， 22（20）： 22-26．
Wang Y D. Effect of modified Buyang Huanwu decoction on patients with femoral head necrosis [J]. Chin Foreign Med Res, 2024, 22(20): 22-26.
[54] 曾荣香， 徐志毅， 雷凯君， 等． 补阳还五汤对激素性股骨头坏死大鼠血液流变学、凝血及纤溶的影响 [J]． 中华中医药学刊，2012， 30（8）： 1852-1854．
Zeng R X, Xu Z Y, Lei K J, et al. Effects of Buyang Huanwu decoction on hemorheology, coagulation and fibrinolysis in rat model with steroid-induced avascular necrosis of the femoral head [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2012, 30(8): 1852-1854.
[55] Liu S, Shen Y, Chen J, et al. The critical role of platelets in venous thromboembolism: Pathogenesis, clinical status, and emerging therapeutic strategies [J]. Blood Rev, 2025, 74: 101302.
[56] 邹海鹏， 陈卫衡． 中晚期股骨头坏死中医综合治疗的临床研究 [J]． 北京中医药， 2010， 29（1）： 43-45．
Zou H P, Chen W H. Clinical study on comprehensive treatment of advanced femoral head necrosis with traditional Chinese medicine [J]. Beijing J Tradit Chin Med, 2010, 29(1): 43-45.
[57] 董芃萱， 宓保宏， 林娜， 等． 活血通痹方通过调控凝血-骨代谢网络干预激素性股骨头坏死经脉痹阻证的临床与功效机制研究 [J]． 中国中药杂志， 2026， 51（2）： 323-331．
Dong P X, Mi B H, Lin N, et al. Clinical and mechanistic study of Huoxue Tongbi Formula in intervening meridian blockage syndrome of steroid-induced osteonecrosis of femoral head by regulating coagulation-bone metabolism network [J]. China J Chin Materia Med, 2026, 51(2): 323-331.
[58] 刘建军， 陈一新， 张晓刚， 等． 藁本内酯衍生物调控 PI3K/AKT/NF-κB 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．
Liu J J, Chen Y X, Zhang X G, et al. Mechanism of ligustilide derivatives on PI3K/AKT/NF-κB signaling pathway in steroid-induced avascular necrosis of femoral head [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2025, 40(3): 1397-1402.
[59] Cheng M, Yue T, Wang H, et al. Biomimetic nanoparticles co-deliver hirudin and lumbrukinase to ameliorate thrombus and inflammation for atherosclerosis therapy [J]. Asian J Pharm Sci, 2025, 20(1): 100990.
[60] 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．
Zeng X H, Zhuo J C, Yang F, et al. Pharmacological effects of hydroxysafflor yellow A combined with amygdalin on steroid-induced avascular necrosis of femoral head in rats [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2019, 30(11): 1284-1290.
[61] 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.
[62] Fu X, Lian Q, Zhang B, et al. Scanning probe microscopy bone marrow determination of steogenic differentiation of mesenchymal stem cells [J]. Contrast Media Mol Imaging, 2022, 2022: 6483087.
[63] Lin Y, He Q, Chen B, et al. Zuogui Pills alleviate iron overload-induced osteoporosis by attenuating ROS-mediated osteoblast apoptosis via the PI3K-AKT pathway and mitigating mitochondrial damage [J]. J Ethnopharmacol, 2025, 344: 119455.
[64] 李光亚， 李沛泽， 黄柳玲， 等． 左归丸核心成分槲皮素通过 PI3K/AKT 通路干预阿尔茨海默病的机制 [J/OL]． 浙江大学学报（医学版）． 2026-09-10． https：//link．cnki．net/urlid/33．1248．R．20251230．0726．002．
Li G Y, Li P Z, Huang L L, et al. Mechanism of action of quercetin, the key component of Zuoguiwan, in intervening in alzheimer’s disease via the PI3K/AKT pathway [J/OL]. J Zhejiang Univ Med Sci. 2026-09-10. https://link.cnki.net/urlid/33.1248.R.20251230.0726.002.
[65] 陈盛， 陈定家， 郭世明． 股骨头缺血性坏死保髋术后左归丸治疗 61 例临床观察 [J]． 基层医学论坛， 2017， 21（22）：3023-3024．
Chen S, Chen D J, Guo S M. Clinical Observation of 61 Cases Treated with Zuigui Pill Following Hip-Preserving Surgery for Avascular Necrosis of the Femoral Head [J]. Med Forum, 2017, 21(22): 3023-3024.
[66] 朱兴涛， 杨嘉飞， 何哲希， 等． 独活寄生汤对幼兔激素性股骨头坏死的修复作用及机制 [J]． 世界中医药， 2025， 20（24）： 4397-4404．
Zhu X T, Yang J F, He Z X, et al. Reparative effects and mechanisms of Duhuo Jisheng decoction on steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in young rabbits [J]. World Chin Med, 2025, 20(24): 4397-4404.
[67] Feng X, Xiang Q, Jia J, et al. CircHGF suppressed cell proliferation and osteogenic differentiation of BMSCs in ONFH via inhibiting miR-25-3p binding to SMAD7 [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2022, 28: 99-113.
[68] 骆鑫晨， 游荣， 刘梓冰， 等． 独活寄生汤治疗肝肾亏虚型激素性股骨头坏死 45 例 [J]． 光明中医， 2024， 39（7）： 1332-1335．
Luo X C, You R, Liu Z B, et al. Duhuo Jisheng decoction in the treatment of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head with

deficiency of liver and kidney type for 45 cases [J]. Guangming J Chin Med, 2024, 39(7): 1332-1335.
[69] Zhu X X, Zhang A Y, Xu G W, et al. PGK1 drives cardiac hypertrophy by regulating the vimentin/PI3K/Akt pathway [J]. Circ Res, 2026, 138(7): 18.
[70] Dong Y, Lee C L, Li J, et al. Maternal causation of early-onset pre-eclampsia: excessive endometrial gland-derived apolipoprotein D induces placental ferroptosis and developmental abnormalities [J]. J Biomed Sci, 2025, 32(1): 103.
[71] Wang X, Lu W, Cui Y, et al. TFCP2L1 suppresses breast cancer progression by promoting ferroptosis through direct and PI3K/AKT-mediated inhibition of GPX4 [J]. Cell Death Discov, 2026: 1010-1038.
[72] Zhu L, Zhang Y, Xu J, et al. Pterostilbene alleviates liver fibrosis by triggering ferroptosis in activated hepatic stellate cells through regulation of PI3K/Akt signaling pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2026, 186: 117093.
[73] Fan X, Gao J, Liu S, et al. Integration of network pharmacology and transcriptomics to reveal the mechanism of Paeoniae *Radix* Alba Polysaccharide in alleviating hepatic fibrosis [J]. J Ethnopharmacol, 2025, 353: 120357.
[74] Zhao C, Jia Y, Zhang X, et al. Key molecular events in $PM_{2.5}$-induced lung injury: autophagy and ferroptosis mediated by the *miR-212-5p*/*RASSF1* axis [J]. Cells, 2026, 15(9): 823.