



巨噬细胞极化失衡在激素性股骨头坏死中的病理作用及调控机制*

李 慧¹⁾ 王多贤²⁾ 刘伟闯¹⁾ 脱博博¹⁾ 陈 欣²⁾ 刘建军^{1,2)**}

(¹⁾ 甘肃中医药大学中医临床学院, 兰州 730000; ²⁾ 甘肃中医药大学附属医院老年骨科, 兰州 730002)

摘要 激素性股骨头坏死 (steroid-associated osteonecrosis of the femoral head, SANFH) 是长期或大剂量糖皮质激素暴露后发生的进行性骨关节疾病, 其发生发展涉及局部缺血、氧化应激、骨代谢紊乱及骨免疫微环境失衡。巨噬细胞具有显著的表型可塑性, 其极化状态对于维持炎症反应、血管生成与骨重建之间的动态平衡至关重要。经典活化型巨噬细胞 (classically activated macrophages, M1 macrophages) 主要介导促炎反应, 可通过释放炎症介质、促进破骨细胞活化、抑制骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 成骨分化及损伤血管内皮功能, 加速骨小梁破坏。替代活化型巨噬细胞 (alternatively activated macrophages, M2 macrophages) 则参与炎症消退、血管新生、成骨修复及组织重塑, 为坏死区再生提供支持。不同极化表型来源的外泌体还可通过调控成脂分化、中性粒细胞胞外陷阱形成及内皮细胞表型转变, 进一步影响坏死区修复。核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3 (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3, NLRP3) 炎症小体、核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、Janus 激酶/信号转导与转录激活因子 (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT) 及磷脂酰肌醇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) 等通路共同参与巨噬细胞极化及其下游骨免疫效应。巨噬细胞极化的病理意义并非取决于单一表型的增减, 而不同病程阶段中促炎与修复反应的转换失衡密切相关。本文系统梳理巨噬细胞极化失衡在 SANFH 中的病理作用、信号调控及细胞通讯机制, 为阐明 SANFH 的骨免疫学发病机制及探索靶向干预策略提供理论依据。

关键词 激素性股骨头坏死, 巨噬细胞极化, 骨免疫

中图分类号 R681.8, R392

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0324

CSTR: 32369.14.pibb.20260324

股骨头坏死 (osteonecrosis of the femoral head, ONFH) 是由股骨头局部血液供应受损所致的进行性骨关节疾病, 其主要病理特征为骨细胞及骨髓成分缺血性坏死, 并可进一步引发骨小梁微结构破坏、软骨下骨骨折及股骨头塌陷, 最终造成髋关节功能障碍, 严重影响患者生活质量^[1]。非创伤性股骨头坏死病因复杂, 其中激素性股骨头坏死 (steroid-associated osteonecrosis of the femoral head, SANFH) 是最常见的临床类型之一。SANFH 并非单纯缺血因素触发的局部骨坏死, 而是血供损伤、骨代谢紊乱及骨微环境失衡等多因素共同作用的复杂病理过程^[2]。大量研究表明, 糖皮质激素是 SANFH 发生发展的关键危险因素, 其过量或长期应用可通过诱导骨内微循环障碍、加重脂质代谢紊

乱、促进骨细胞凋亡、破坏成骨与破骨偶联平衡以及抑制骨组织修复等多种机制, 共同推动病进展^[3]。

骨免疫学研究认为免疫炎症反应在 SANFH 发病中发挥重要作用^[4]。巨噬细胞作为骨免疫微环境中的重要效应细胞, 具有显著的表型可塑性, 可在不同微环境刺激下发生不同方向的功能极化^[5]。

* 甘肃省卫生健康行业重大科研项目 (GSWSZD2024-19), 甘肃省中医药科研管理项目 (GZKZ-2024-10), 甘肃省自然科学基金 (24JRRA1036), 兰州市科技计划项目 (2023-ZD-214) 和甘肃中医药大学研究生创新创业项目 (2026CXCXY-279) 资助。

** 通讯联系人。

Tel: 13519686956, E-mail: g.sljj@163.com

收稿日期: 2026-06-15, 接受日期: 2026-08-12

巨噬细胞极化状态与骨代谢稳态密切相关: 经典活化型巨噬细胞 (classically activated macrophages, M1 macrophages) 主要介导促炎反应, 参与炎症放大及组织损伤, 可通过分泌多种促炎介质促进破骨细胞分化与骨吸收, 并抑制成骨相关过程; 而替代活化型巨噬细胞 (alternatively activated macrophages, M2 macrophages) 主要参与炎症消退、组织重塑、血管生成及损伤修复, 有助于促进间充质干细胞成骨分化、维持血管生成并支持局部修复微环境稳定^[6-7]。巨噬细胞促炎表型与修复表型之间的动态平衡, 是维持骨组织稳态和保障损伤后修复顺利进行的重要基础^[7]。

巨噬细胞极化失衡不仅是 SANFH 骨免疫微环境异常的重要表现形式, 也可能是连接异常炎症激活、骨代谢失衡与股骨头结构破坏的关键病理环节^[8]。持续的糖皮质激素暴露、局部缺血缺氧、氧化应激及坏死组织释放的损伤相关信号可共同驱动巨噬细胞极化失衡, M1 型促炎反应持续增强而 M2 型修复支持相对不足, 进而导致炎症反应迁延、骨吸收增强、成骨受抑、血管新生受阻及组织修复失败^[9-10]。

尽管近年来相关研究不断增多, 但巨噬细胞与成骨细胞、破骨细胞、骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 及血管内皮细胞之间的相互作用, 以及相关信号通路的调控网络, 仍有待进一步系统梳理。本文围绕巨噬细胞极化失衡在激素性股骨头坏死中的作用展开综述, 重点总结其在炎症放大、骨代谢紊乱、血管生成障碍及组织修复受阻中的病理学意义, 并系统归纳相关信号通路及细胞因子的调控机制, 以期为深入阐明 SANFH 的骨免疫学发病基础及探索靶向巨噬细胞极化的干预策略提供理论依据。

1 巨噬细胞极化及其生物学基础

1.1 巨噬细胞的来源与功能概述

巨噬细胞主要来源于单核-巨噬细胞系统, 是机体应对损伤、感染和组织重塑的重要效应细胞^[11]。巨噬细胞主要来源于骨髓造血干细胞分化形成的循环单核细胞, 后者在趋化因子和集落刺激因子等信号作用下募集至外周组织, 并进一步分化为组织特异性的巨噬细胞^[12]。研究发现, 除单核细胞来源的巨噬细胞外, 部分组织驻留巨噬细胞还可来源于胚胎期卵黄囊或胎肝祖细胞, 并具有一定的自我更新能力^[13]。尽管来源和更新方式存在差

异, 不同类型巨噬细胞均表现出显著的环境适应性和功能可塑性。其基本功能包括吞噬清除病原体和细胞碎片、抗原呈递、细胞因子分泌、组织稳态维持以及损伤后修复调控^[14]。巨噬细胞并非静态细胞群, 而是在不同微环境刺激下呈现动态可塑性, 并可在多种功能状态之间发生转化^[15]。在此基础上, M1/M2 极化模型虽不能完全覆盖巨噬细胞全部异质性, 但仍是理解其炎症与修复双向功能最常用、最具解释力的框架。

1.2 M1/M2极化及主要表型特征

巨噬细胞具有显著的表型可塑性, 其功能状态主要受局部微环境信号调控。依据刺激因素和功能特征, 在经典 M1/M2 分类框架下, 巨噬细胞极化可分为经典活化 (M1 型) 和替代活化 (M2 型)^[16-17]。在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)、干扰素 γ (interferon gamma, IFN- γ)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α) 及粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) 等刺激下, 巨噬细胞倾向于向 M1 型极化。M1 型巨噬细胞高表达分化簇 (cluster of differentiation, CD) 80、CD86、主要组织相容性复合体 II 类分子 (major histocompatibility complex class II, MHC II)、诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 等分子, 主要分泌 TNF- α 、白介素 (interleukin, IL) -1 β 、IL-6 等促炎介质, 介导早期炎症反应、病原体清除及组织损伤放大^[18]。相对而言, 在 IL-4、IL-10、IL-13 和转化生长因子 β (transforming growth factor beta, TGF- β) 等刺激下, 巨噬细胞更倾向于 M2 型极化, 其特征为 CD163、CD206、精氨酸酶 1 (arginase 1, Arg1) 等标志物高表达, 并主要参与炎症消退、凋亡细胞清除、血管生成、基质重塑及组织修复等过程^[19]。与 M1 型巨噬细胞偏向促炎和损伤形成不同, M2 型巨噬细胞更强调免疫调节和修复支持功能, 在损伤后组织稳态恢复过程中具有重要意义。值得注意的是, M1 与 M2 并非彼此对立的终末状态, 而是巨噬细胞功能表型连续谱中的两个代表性状态。疾病进展的关键不在于单一表型的简单升高或降低, 而在于由促炎相关表型向修复相关表型的时序性转换是否发生障碍^[20]。

1.3 骨微环境中巨噬细胞极化的特殊性

与其他组织中的巨噬细胞相比, 骨组织巨噬细胞 (osteal macrophages, osteomacs) 除承担免疫防

御和损伤清除功能外,还直接参与骨形成、骨吸收及骨重建^[21]。其中,osteomacs是分布于骨内膜及骨重建表面的特异性驻留巨噬细胞亚群。Halper等^[22]指出,osteomacs主要呈F4/80⁺CD169⁺Mac-2^{low}表型,而非骨骼组织巨噬细胞多表现为F4/80⁺Mac-2^{high},提示骨微环境可塑造其特异性表型。功能上,osteomacs与成骨细胞和破骨细胞保持紧密的空间联系。在骨质疏松状态下,其可参与清除骨吸收降解产物,并通过TGF- β 、肝配蛋白B(ephlin B)等偶联信号募集成骨前体细胞,促进骨形成。进一步研究证实,osteomacs还直接参与骨修复过程。研究发现^[23],在CD169-白喉毒素受体(CD169-diphtheria toxin receptor, CD169-DTR)小鼠中选择性清除CD169⁺osteomacs后,膜内成骨及软骨内成骨均受到抑制,而破骨细胞数量未发生显著变化。在巨噬细胞Fas诱导凋亡(macrophage Fas-induced apoptosis, MaFIA)小鼠骨折模型中,损伤早期清除巨噬细胞同样导致骨折修复障碍,由此说明,osteomacs可通过维持成骨细胞功能促进骨损伤修复。除调控骨重建外,Mohamad等^[24]采用单细胞RNA测序(single-cell RNA sequencing, scRNA-seq)、质谱分析以及质谱流式细胞术发现,巨核细胞可诱导osteomacs上调CD166和胚胎干细胞相关蛋白(Embigin),敲除CD166或敲低Embigin后,其维持造血干细胞功能的能力显著下降。进一步说明,osteomacs具有区别于一般组织驻留巨噬细胞的生态位调控功能。综上,osteomacs的组织特异性体现在其独特的表型标志及对骨重建、损伤修复和造血生态位的协同调控。其功能受损可破坏骨形成与骨吸收的耦联,进而导致骨微环境稳态失衡。

2 巨噬细胞极化失衡在激素性股骨头坏死中的病理作用

2.1 M1型极化介导的局部炎症放大与组织损伤

在激素性股骨头坏死中,持续糖皮质激素刺激、坏死骨组织释放的损伤相关分子、氧化应激以及局部缺血缺氧共同促使巨噬细胞向M1表型偏移。M1型巨噬细胞可大量分泌TNF- α 、IL-1 β 、IL-6及活性氧类(reactive oxygen species, ROS)等促炎介质,持续招募炎症细胞、放大局部炎症并加重局部组织损伤,形成“M1极化-炎症放大-组织损伤”的正反馈循环^[8]。Fang等^[25]研究发现,非创伤性股骨头坏死病灶区M1/M2比例随病程进

展逐渐升高,而修复区及血管周围区域则更多保留M2样表型,提示促炎及修复反应的空间失衡可能参与病变扩展。除炎症因子外,M1型巨噬细胞产生的一氧化氮(nitric oxide, NO)和ROS亦可破坏骨细胞及内皮细胞的线粒体稳态,加重氧化应激及微循环损伤^[26]。相关临床样本分析及体内外实验发现,增强的氧化应激可通过下调过氧化物还原酶样蛋白2A(peroxiredoxin-like 2A, PRXL2A)表达促进破骨细胞分化,进而加剧股骨头局部骨破坏^[27]。与此同时,早期清除M1型巨噬细胞可减轻局部炎症和骨组织损伤,从而延缓股骨头坏死进展^[28]。上述研究表明,M1型极化通过炎症放大、氧化应激、破骨活化及血管内皮损伤,加速SANFH病变进展。

2.2 M2型极化在血管生成与组织修复中的作用

股骨头血供障碍是SANFH早期的核心病理特征,而M2型巨噬细胞主要通过促进炎症消退、血管生成及成骨修复维持局部再生微环境。M2型巨噬细胞多分布于病灶修复区及血管周围,其分泌的细胞因子和细胞外囊泡可同时作用于血管内皮细胞与骨相关细胞,从而促进血管生成与骨形成的耦联。Yuan等^[29]研究发现,M2型巨噬细胞来源的外泌体(M2 macrophage-derived exosomes, M2-Exos)可促进血管内皮细胞增殖与管腔形成,同时增强成骨与血管生成,抑制破骨与脂肪生成,为坏死区组织重建提供有利条件。进一步单细胞转录组分析显示,M2-Exos还可调节中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)形成及内皮细胞表型转变,从而减轻血管损伤并有效改善股骨头坏死^[30]。与之相反,糖皮质激素刺激后的M1型巨噬细胞可通过外泌体miR-1a-3p靶向CCAAT/增强子结合蛋白 ζ (CCAAT/enhancer-binding protein zeta, Cebpz),促进BMSCs成脂分化,说明M1与M2来源外泌体可通过不同的细胞间通讯方式分别推动脂肪化损伤或骨血管修复^[31]。在SANFH病灶中,血管周围区域相对富集M2型巨噬细胞,而无血管坏死区则以M1型巨噬细胞为主,反映了修复反应与组织损伤之间的空间差异^[32]。然而,Tang等^[33]研究发现,糖皮质激素可通过抑制缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)/血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)信号通路削弱成骨细胞分化及血管新生,进一步限制M2型巨噬细胞所支持的骨-血管修复效应。因此,SANFH中的M2型极化不足可

同时削弱炎症消退、血管新生与成骨修复, 破坏骨-血管再生耦联, 促使早期缺血性损伤逐步演变为持续性组织修复障碍。

2.3 M1/M2极化对骨代谢失衡的影响

骨代谢失衡是 SANFH 发生发展的重要病理基础之一, 其核心表现为骨吸收增强与骨形成不足及骨重建障碍^[34]。生理状态下, 破骨细胞介导的骨吸收与成骨细胞介导的新骨形成维持动态平衡, 从而保障股骨头骨小梁结构及力学稳定性。然而, 在异常骨免疫微环境中, 巨噬细胞极化失衡可破坏骨代谢稳态, 导致坏死区域骨组织修复受限。体外研究表明, M1 型巨噬细胞持续活化可通过塑造促炎微环境, 促进破骨前体分化并增强破骨细胞活性, 同时抑制 BMSCs 成骨分化, 使 Runt 相关转录因子 2 (Runt-related transcription factor 2, RUNX2)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、骨钙素 (osteocalcin, OCN) 及 I 型胶原 $\alpha 1$ 链 (collagen type I alpha 1 chain, COL1A1) 等成骨相关因子表达下降^[8, 35]。相较而言, M2 型巨噬细胞更有助于炎症消退后骨修复微环境的形成, 并在一定程度上促进成骨分化和组织重建。然而, 长期激素暴露与局部血供不足可维持 M1 型促炎优势, 削弱 M2 介导的修复效应, 致使新骨形成难以有效补偿过度骨吸收^[9]。因此, M1/M2 极化失衡可通过增强骨吸收、抑制骨形成, 造成骨小梁修复失败和骨微结构脆弱性增加, 进而提高股骨头塌陷的风险^[36]。巨噬细胞极化参与 SANFH 病理进程的机制见图 1。

3 巨噬细胞极化关键信号通路在激素性股骨头坏死中的作用

3.1 NLRP3 炎症小体通路

核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3 (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3, NLRP3) 炎症小体是先天免疫系统中感知危险信号的重要多蛋白复合体, 由 NLRP3 传感蛋白、接头蛋白凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC) 及效应蛋白胱天蛋白酶 1 (cysteine aspartic acid specific protease, caspase-1) 三部分组成, 广泛表达于巨噬细胞及单核细胞等免疫细胞^[37]。现研究证实, NLRP3 炎症小体激活可促进 caspase-1 活化, 进而介导 IL-1 β 和 IL-18 成熟与释放。同时, caspase-1 可切割消皮素 D (gasdermin D,

GSDMD), 释放具有成孔活性的 GSDMD-N 端结构域, 诱导细胞膜孔道形成及细胞焦亡^[38]。在 SANFH 微环境中, 糖皮质激素诱导的 ROS 积累、线粒体损伤及坏死组织释放的危险信号均可激活 NLRP3 炎症小体, 并进一步增强 M1 型炎症反应^[39]。在 LPS 联合甲泼尼龙诱导的 SANFH 小鼠模型中, BMSCs 中 NLRP3、caspase-1 及 GSDMD 表达显著升高, 提示 NLRP3 介导的细胞焦亡参与局部细胞损伤及修复能力下降^[40]。相关研究还表明, NLRP3 通路异常活化可通过持续释放成熟 IL-1 β 和 IL-18, 进一步强化促炎性骨免疫微环境, 抑制成骨相关修复程序^[41]。由此可见, NLRP3 炎症小体将糖皮质激素诱导的氧化损伤、线粒体功能障碍与炎症因子释放、细胞焦亡相连接, 是 SANFH 中维持 M1 型炎症反应的重要分子环节。

3.2 NF- κ B 信号通路

核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路是调控巨噬细胞促炎基因表达和 M1 型极化的经典通路, 在 SANFH 异常炎症微环境中具有关键作用^[42]。糖皮质激素暴露所诱导的氧化应激、坏死骨组织释放的损伤信号以及 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) /髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 轴异常活化, 可促进 I κ B 激酶介导的核因子 κ B 抑制蛋白 (inhibitor of nuclear factor kappa B, I κ B) 磷酸化及降解, 使游离的 NF- κ B p65 转位入核, 进而启动 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 等促炎基因转录^[8]。研究显示, SANFH 患者股骨头坏死组织中 TLR4、MyD88 及 NF- κ B p65 表达明显增强, 并伴随 M1 型巨噬细胞异常浸润。动物及细胞实验表明, 桃叶珊瑚苷 (Aucubin) 可抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B p65 信号活化, 降低 M1 型巨噬细胞比例, 促进巨噬细胞向 M2 样表型转化, 从而减轻骨组织病理损伤^[43]。上述结果表明, TLR4/MyD88/NF- κ B 轴并非单纯伴随局部炎症反应, 而是维持巨噬细胞促炎表型的重要调控节点。此外, ROS 可进一步增强 NF- κ B 信号活性, 形成氧化应激与炎症反应相互促进的反馈环路^[44]。除 Aucubin 外, 黄芪甲苷 IV 可通过重塑促炎巨噬细胞表型改善 SANFH^[45]。川续断皂苷 VI 的网络药理学及实验研究也发现, 其通过调控 TNF/NF- κ B 炎症信号通路, 减弱骨相关细胞诱导的 M1 型巨噬细胞极化^[46]。综合来看, NF- κ B 通路位于损伤信号识别、促炎基因转录与巨噬细胞表型维持的交汇点, 是连接 SANFH 免疫炎症反应与骨组织

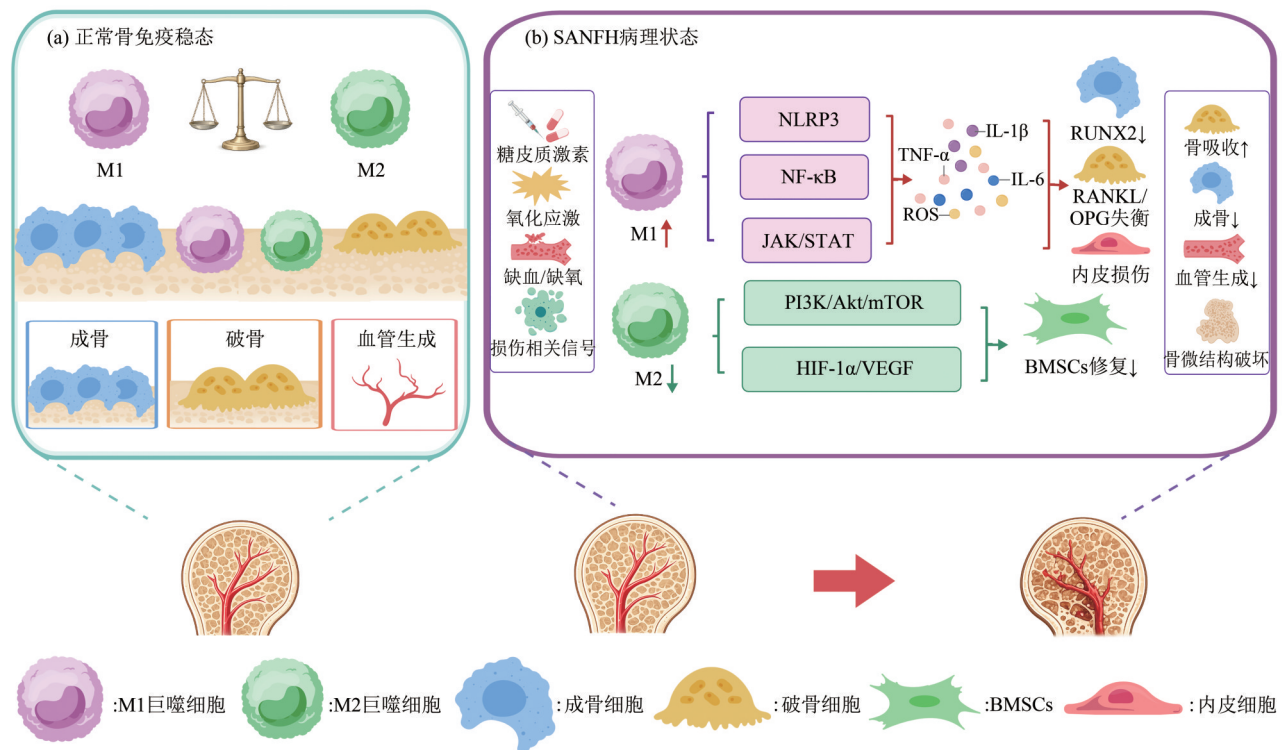


Fig. 1 Schematic illustration of the pathological mechanisms by which macrophage polarization contributes to steroid-associated osteonecrosis of the femoral head

图 1 巨噬细胞极化参与激素性股骨头坏死的病理机制示意图

正常骨免疫稳态下, M1型与M2型巨噬细胞维持相对平衡, 成骨、破骨与血管生成过程相互协调。持续糖皮质激素刺激、氧化应激、缺血/缺氧及坏死组织释放的损伤相关信号可促进M1型极化并削弱M2型修复反应。M1型巨噬细胞相关的NLRP3、NF- κ B及JAK/STAT信号活化可促进肿瘤坏死因子 α 、白介素-1 β 、白介素-6及活性氧等炎症介质释放, 导致RUNX2表达下降、RANKL/OPG失衡及血管内皮损伤; 同时, PI3K/Akt/mTOR和HIF-1 α /VEGF相关修复信号受损, 使BMSCs成骨分化及血管生成能力下降。上述改变共同造成骨吸收增强、成骨受抑、血管生成障碍及骨微结构破坏, 促进SANFH进展。SANFH: 激素性股骨头坏死 (steroid-associated osteonecrosis of the femoral head); M1: 经典活化型巨噬细胞 (classically activated macrophages); M2: 替代活化型巨噬细胞 (alternatively activated macrophages); NLRP3: 核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3 (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3); NF- κ B: 核因子 κ B (nuclear factor kappa-B); JAK/STAT: Janus激酶/信号转导与转录激活因子 (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription); PI3K: 磷脂酰肌醇3激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase); Akt: 蛋白激酶B (protein kinase B); mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin); HIF-1 α : 缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor 1 α); VEGF: 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor); TNF- α : 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α); IL: 白介素 (interleukin); ROS: 活性氧类 (reactive oxygen species); RUNX2: Runt相关转录因子2 (Runt-related transcription factor 2); RANKL: 核因子 κ B受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand); OPG: 骨保护素 (osteoprotegerin); BMSCs: 骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells)。

损伤的重要分子枢纽。

3.3 JAK/STAT信号通路

Janus 激酶/信号转导及转录激活因子 (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT) 通路是细胞因子信号跨膜转导的核心枢纽。在巨噬细胞极化调控中, IFN- γ 经 JAK1/2 激活 STAT1 后, 通常有利于 M1 型促炎反应, 而 IL-4/IL-13 经 JAK1 相关信号激活 STAT6, 则更偏向 M2 型修复反应^[47]。Ren 等^[48] 从生物信息学分析发现, STAT1、JAK1 和 JAK2 是 SANFH 的关键差异

基因, 并与 M1 型巨噬细胞异常浸润相关。进一步研究显示, SANFH 患者存在明显的免疫细胞浸润异常, 其中 M1 型巨噬细胞比例升高, 并与单核细胞丰度呈正相关。在动物模型中, 姜黄素可通过抑制 JAK1/2-STAT1 通路, 减弱 M1 型巨噬细胞极化, 减少骨细胞凋亡并延缓病变发生^[49]。除 STAT1 介导的促炎反应外, STAT3 和 STAT6 还可能参与修复性调控。巨噬细胞产生的制瘤素 M (oncostatin M, OSM) 可诱导 STAT3 磷酸化, 联合前列腺素 E2 及环氧酶 2 促进成骨细胞分化和矿化^[8]。此外, 抑

制琥珀酸脱氢酶活性可增强 STAT6 信号, 上调 Arg1、几丁质酶样蛋白 3 (chitinase-like protein 3, Ym1) 表达, 并降低 IL-1 β 水平, 促进巨噬细胞修复性极化^[50]。现有证据提示, SANFH 中 JAK/STAT 通路可能表现为 STAT1 相关促炎信号增强, 而 STAT6 等修复性信号不足。然而, 各 STAT 亚型在不同细胞及疾病阶段中的具体作用仍需进一步验证。

3.4 PI3K/Akt/mTOR 信号通路

磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/雷帕霉素靶蛋白 (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin, PI3K/Akt/mTOR) 通路参与细胞代谢、存活、自噬及分化调控, 是连接巨噬细胞修复性极化与骨组织再生的重要信号轴^[51]。在 SANFH 微环境中, 激素负荷、局部灌注障碍及氧化损伤可干扰该通路的信号转导。其异常并非整条通路同步失活, 而主要表现为促修复性 Akt 信号受抑及 mTOR 相关自噬调控失衡。Gao 等^[52] 研究发现, 皮质抑素 (cortistatin) 可通过生长激素促分泌素受体 1a (growth hormone secretagogue receptor 1a, GHSR1a) /Akt 信号通路, 逆转地塞米松对成骨细胞合成代谢和内皮成管能力的抑制, 进而改善股骨头骨质量。该结果提示, Akt 信号减弱可同时损害成骨与血管生成。与此一致, 淫羊藿苷可通过激活 PI3K/Akt 信号通路上调赖氨酸去甲基化酶 6A (lysine demethylase 6A, KDM6A/UTX) 表达、抑制 zeste 基因增强子同源物 2 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2), 促进组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸三甲基化 (trimethylation of histone H3 lysine 27, H3K27me3) 修饰的去甲基化, 从而改善地塞米松诱导的 BMSCs 成骨分化障碍^[53]。上述研究表明, Akt 介导的修复信号不足可能是 SANFH 中成骨活性下降及血管修复受限的重要分子基础。在巨噬细胞中, PI3K/Akt 信号还参与 M2 型极化所需的代谢重编程。相关研究^[54] 显示, 巨噬细胞清道夫受体 1 可激活 PI3K/Akt/糖原合酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 beta, GSK3 β) / β -联蛋白信号, 上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha, PGC-1 α), 增强线粒体氧化磷酸化, 从而促进 M2 型巨噬细胞极化及 BMSCs 成骨分化。因此, SANFH 中 Akt 信号受损可能削弱 PGC-1 α 依赖的氧化代谢, 使巨噬细胞难以维持 M2 修复表型, 进而

降低其促成骨和促血管生成效应。值得注意的是, mTOR 相关效应具有细胞类型依赖性。Ma 等^[55] 研究表明, BMSC 来源细胞外囊泡能够抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路, 上调微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3) 并下调选择性自噬接头蛋白 p62 (sequestosome 1, SQSTM1/p62), 从而增强保护性自噬, 恢复骨微血管内皮细胞活性和血管生成能力。因此, 在血管内皮细胞中, 适度抑制 mTOR 可能通过促进保护性自噬改善血管内皮功能。由此可见, SANFH 中 PI3K/Akt/mTOR 通路的异常不能简单概括为整体活性升高或降低。Akt 介导的修复信号不足主要影响 M2 型极化、成骨分化及内皮修复, 而 mTOR 相关自噬异常则更多涉及血管内皮稳态。二者叠加可导致炎症消退受阻、血管再生不足及骨重建障碍。

4 总结与展望

巨噬细胞极化失衡在 SANFH 的发生发展中具有重要作用。M1 型巨噬细胞通过释放 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 及 ROS 等促炎介质, 持续放大局部炎症反应, 经核因子 κ B 受体活化因子配体/骨保护素 (receptor activator of NF- κ B ligand/osteoprotegerin, RANKL/OPG) 轴促进破骨细胞活化并抑制 BMSCs 成骨分化, 加速骨吸收与骨小梁破坏。M2 型巨噬细胞有助于炎症消退、血管生成及组织修复, 其修复功能不足可削弱骨-血管再生耦联, 延缓坏死区域的组织修复。NLRP3 炎症小体、NF- κ B、JAK/STAT 及 PI3K/Akt/mTOR 等信号通路相互交织, 共同构成调控巨噬细胞极化与骨免疫失衡的核心分子网络。黄芪甲苷 IV、淫羊藿苷、桃叶珊瑚苷、川续断皂苷 VI 等中药活性成分具有调控 M1/M2 极化的潜力, 为中西医结合干预提供了新思路。然而, 现有中药研究多集中于少数单体成分及单一信号通路, 尚缺乏对不同化学类别、药对和复方制剂的系统比较, 多成分协同机制及量效关系亦未充分阐明。后续研究应结合药效物质基础、网络调控特征及体内代谢过程, 筛选作用靶点明确、药理效应稳定的候选成分, 并评价其与抗炎、促血管生成及促成骨治疗联合应用的可行性。

目前, 相关证据仍主要来源于体外细胞实验和动物模型, 针对 SANFH 患者的系统性临床验证相对不足, 巨噬细胞极化相关生物标志物的筛选及转化应用仍处于探索阶段。SANFH 不同病理阶段中

M1/M2 极化的动态演变及多细胞通讯网络规律尚未明确, 需借助单细胞转录组测序、空间转录组学等技术进一步深化。此外, 靶向干预的骨组织特异性及系统免疫安全性仍需评估, 纳米颗粒、外泌体等局部递送载体有望提高药物富集效率与干预精准性。随着骨免疫学理论不断完善和多组学技术的持续进步, 以巨噬细胞极化为切入点, 联合调控炎症消退、血管再生和骨重建, 有望为 SANFH 的早期识别、精准干预及病变进程控制提供新的思路与方向。

参 考 文 献

- [1] 孙伟, 高福强, 李子荣. 股骨头坏死临床诊疗技术专家共识 (2022 年). 中国修复重建外科杂志, 2022, **36**(11): 1319-1326
Sun W, Gao F Q, Li Z R. Chin J Reparative Reconstr Surg, 2022, **36**(11): 1319-1326
- [2] Li L, Zhao S, Leng Z, *et al.* Pathological mechanisms and related markers of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head. Ann Med, 2024, **56**(1): 2416070
- [3] Zhou R, Bian Y, Cai X, *et al.* Advances in the mechanism for steroid-induced osteonecrosis of the femoral head. Bone Res, 2026, **14**: 23
- [4] Ma M, Tan Z, Li W, *et al.* Osteoimmunology and osteonecrosis of the femoral head. Bone Jt Res, 2022, **11**(1): 26-28
- [5] Tan Z, Wang Y, Chen Y, *et al.* The dynamic feature of macrophage M1/M2 imbalance facilitates the progression of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. Front Bioeng Biotechnol, 2022, **10**: 912133
- [6] Chen Y, Hu M, Wang L, *et al.* Macrophage M1/M2 polarization. Eur J Pharmacol, 2020, **877**: 173090
- [7] 王雨顺, 郑鉴锐, 罗玉鸿, 等. 巨噬细胞介导的骨免疫在股骨头坏死中的作用及其机制研究. 中国修复重建外科杂志, 2024, **38**(1): 119-124
Wang Y S, Zheng J R, Luo Y H, *et al.* Chin J Reparative Reconstr Surg, 2024, **38**(1): 119-124
- [8] Zhang Q, Sun W, Li T, *et al.* Polarization behavior of bone macrophage as well as associated osteoimmunity in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head. J Inflamm Res, 2023, **16**: 879-894
- [9] Hu K, Shang Z, Yang X, *et al.* Macrophage polarization and the regulation of bone immunity in bone homeostasis. J Inflamm Res, 2023, **16**: 3563-3580
- [10] 沙拉依丁·艾尔西丁, 高健, 阿力木江·阿不都肉苏力, 等. 巨噬细胞极化调控类风湿关节炎骨破坏的作用机制. 中国组织工程研究, 2026, **30**(10): 2484-2490
Shalayiding·Aierxiding, Gao Jian, Alimujiang·Abudourousuli, *et al.* Chin J Tissue Eng Res, 2026, **30**(10): 2484-2490
- [11] Lazarov T, Juarez-Carreño S, Cox N, *et al.* Physiology and diseases of tissue-resident macrophages. Nature, 2023, **618**(7966): 698-707
- [12] Guan F, Wang R, Yi Z, *et al.* Tissue macrophages: origin, heterogeneity, biological functions, diseases and therapeutic targets. Signal Transduct Target Ther, 2025, **10**: 93
- [13] Moschetti G, Oliveri D, De Matteis V, *et al.* A critical guideline for controlling monocyte-derived macrophages phenotypes. Front Immunol, 2026, **16**: 1694625
- [14] Peng M, Li N, Wang H, *et al.* Macrophages: subtypes, distribution, polarization, immunomodulatory functions, and therapeutics. MedComm, 2025, **6**(8): e70304
- [15] Brancewicz J, Wójcik N, Sarnowska Z, *et al.* The multifaceted role of macrophages in biology and diseases. Int J Mol Sci, 2025, **26**(5): 2107
- [16] Luo M, Zhao F, Cheng H, *et al.* Macrophage polarization: an important role in inflammatory diseases. Front Immunol, 2024, **15**: 1352946
- [17] Strizova Z, Benesova I, Bartolini R, *et al.* M1/M2 macrophages and their overlaps – myth or reality?. Clin Sci, 2023, **137**(15): 1067-1093
- [18] Yan L, Wang J, Cai X, *et al.* Macrophage plasticity: signaling pathways, tissue repair, and regeneration. MedComm, 2024, **5**(8): e658
- [19] Ni D, Zhou H, Wang P, *et al.* Visualizing macrophage phenotypes and polarization in diseases: from biomarkers to molecular probes. Phenomics, 2023, **3**(6): 613-638
- [20] Ji Y, Li X, Yao X, *et al.* Macrophage polarization: molecular mechanisms, disease implications, and targeted therapeutic strategies. Front Immunol, 2025, **16**: 1732718
- [21] Weivoda M M, Bradley E W. Macrophages and bone remodeling. J Bone Miner Res, 2023, **38**(3): 359-369
- [22] Halper J, Dolfi B, Ivanov S, *et al.* Macrophages and osteoclasts: similarity and divergence between bone phagocytes. Front Immunol, 2025, **16**: 1683872
- [23] Iglesias-Velazquez O, GF Tresguerres F, F Tresguerres I, *et al.* OsteoMac: a new player on the bone biology scene. Ann Anat Anat Anz, 2024, **254**: 152244
- [24] Mohamad S F, El Koussa R, Ghosh J, *et al.* Osteomacs promote maintenance of murine hematopoiesis through megakaryocyte-induced upregulation of Embigin and CD166. Stem Cell Rep, 2024, **19**(4): 486-500
- [25] Fang S, Wang R, Chen P, *et al.* ALKBH5 enhances CX3CL1 RNA stability and governs macrophage polarization and bone integrity in glucocorticoid-induced osteonecrosis. Biochem Pharmacol, 2026, **243**: 117466
- [26] Zhang Y, Zhao Y, Zhang S, *et al.* Kaempferol alleviates glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head by modulating macrophage M1/M2 polarization through RhoA/ROCK-mediated mitophagy activation. Biomedicine, 2026, **14**(2): 400
- [27] Li W, Lu H, Fan Y, *et al.* Oxidative stress-related gene PRXL2A may participate in the occurrence and development of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head by regulating osteoclast differentiation: a multi-omics analysis. Gene, 2025, **965**: 149676
- [28] Cheng Y, Chen H, Duan P, *et al.* Early depletion of M1 macrophages retards the progression of glucocorticoid-associated osteonecrosis of the femoral head. Int Immunopharmacol, 2023, **122**: 110639
- [29] Yuan N, Zhang W, Yang W, *et al.* Exosomes derived from M2

- macrophages prevent steroid-induced osteonecrosis of the femoral head by modulating inflammation, promoting bone formation and inhibiting bone resorption. *J Orthop Surg Res*, 2024, **19**(1): 243
- [30] Liu G, Cao R, Liu Q, *et al.* M2 macrophages-derived exosomes for osteonecrosis of femoral head treatment: modulating neutrophil extracellular traps formation and endothelial phenotype transition. *Bone Res*, 2025, **13**: 42
- [31] Duan P, Yu Y L, Cheng Y N, *et al.* Exosomal miR-1a-3p derived from glucocorticoid-stimulated M1 macrophages promotes the adipogenic differentiation of BMSCs in glucocorticoid-associated osteonecrosis of the femoral head by targeting Cebpz. *J Nanobiotechnol*, 2024, **22**(1): 648
- [32] Yin Z, Wu L, Huang J, *et al.* Immunological mechanisms in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head. *Front Immunol*, 2025, **16**: 1626617
- [33] Tang H, Yuan L, Xu Z, *et al.* Glucocorticoids induce femoral head necrosis in rats through the HIF-1 α /VEGF signaling pathway. *Sci Rep*, 2025, **15**: 29205
- [34] Zhang J, Cao J, Liu Y, *et al.* Advances in the pathogenesis of steroid-associated osteonecrosis of the femoral head. *Biomolecules*, 2024, **14**(6): 667
- [35] Vallés G, Bensiamar F, Maestro-Paramio L, *et al.* Influence of inflammatory conditions provided by macrophages on osteogenic ability of mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther*, 2020, **11**(1): 57
- [36] Zhao Q, Liu X, Yu C, *et al.* Macrophages and bone marrow-derived mesenchymal stem cells work in concert to promote fracture healing: a brief review. *DNA Cell Biol*, 2022, **41**(3): 276-284
- [37] Paik S, Kim J K, Shin H J, *et al.* Updated insights into the molecular networks for NLRP3 inflammasome activation. *Cell Mol Immunol*, 2025, **22**(6): 563-596
- [38] Yang Z, Xu J, Kang T, *et al.* The impact of NLRP3 inflammasome on osteoblasts and osteogenic differentiation: a literature review. *J Inflamm Res*, 2024, **17**: 2639-2653
- [39] Jia Y, Li Z, Huang P, *et al.* Mechanisms and therapeutic perspectives of mitochondrial dysfunction of macrophages in periodontitis. *Front Cell Infect Microbiol*, 2025, **15**: 1634909
- [40] Fang L, Zhang G, Wu Y, *et al.* Fibroblast growth factor 23 inhibition attenuates steroid-induced osteonecrosis of the femoral head through pyroptosis. *Sci Rep*, 2024, **14**: 16270
- [41] Xu L, Zhu J, Rong L, *et al.* Osteoblast-specific down-regulation of NLRP3 inflammasome by aptamer-functionalized liposome nanoparticles improves bone quality in postmenopausal osteoporosis rats. *Theranostics*, 2024, **14**(10): 3945-3962
- [42] 徐玉娟, 马良辰, 田富宝, 等. TLR4/NF- κ B 信号通路在激素性股骨头坏死中的作用. *中国矫形外科杂志*, 2024, **32**(10): 895-900
- Xu Y J, Ma L C, Tian F B, *et al.* *Orthop J China*, 2024, **32**(10): 895-900
- [43] Yue C, Cui G, Cheng Y, *et al.* Aucubin suppresses TLR4/NF- κ B signalling to shift macrophages toward M2 phenotype in glucocorticoid-associated osteonecrosis of the femoral head. *J Cell Mol Med*, 2024, **28**(15): e18583
- [44] Li J, Zhang L, Peng J, *et al.* Mitochondrial metabolic regulation of macrophage polarization in osteomyelitis and other orthopedic disorders: mechanisms and therapeutic opportunities. *Front Cell Dev Biol*, 2025, **13**: 1604320
- [45] Jiang C, Zhou Z, Lin Y, *et al.* Astragaloside IV ameliorates steroid-induced osteonecrosis of the femoral head by repolarizing the phenotype of pro-inflammatory macrophages. *Int Immunopharmacol*, 2021, **93**: 107345
- [46] 赵洋, 杜希望, 韦标方. 川续断皂苷VI调控骨相关细胞介导的巨噬细胞M1型极化改善激素性股骨头坏死的机制. *中药新药与临床药理*, 2025, **36**(9): 1471-1482
- Zhao Y, Du X W, Wei B F. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2025, **36**(9): 1471-1482
- [47] Gorin A, Niu S, Harriott N, *et al.* IFN γ -induced memory in human macrophages is sustained by the durability of cytokine signaling itself. *J Exp Med*, 2026, **223**(4): e20250976
- [48] Ren G, Han J, Mo J, *et al.* Differential gene expression and immune cell infiltration in patients with steroid-induced necrosis of the femoral head. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2024; **24**(12):1377-1394
- [49] 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
- Jin S Y. Study on Prevention of Steroid-induced Necrosis of Femoral Head at The Early Stage by Regulating the Immune Microenvironment With Curcumin [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2021.
- [50] He C, Chen P, Ning L, *et al.* Inhibition of mitochondrial succinate dehydrogenase with dimethyl malonate promotes M2 macrophage polarization by enhancing STAT6 activation. *Inflammation*, 2025, **48**(4): 2516-2530
- [51] Li J, Qu Y, Chu B, *et al.* Research progress on biomaterials with immunomodulatory effects in bone regeneration. *Adv Sci*, 2025, **12**(33): e01209
- [52] Gao Y, You Y, Zhang P, *et al.* Cortistatin prevents glucocorticoid-associated osteonecrosis of the femoral head via the GHSR1a/Akt pathway. *Commun Biol*, 2024, **7**(1): 132
- [53] Ji W, Gong G, Liu Y, *et al.* Icaritin promotes osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) by activating PI3K-AKT-UTX/EZH2 signaling in steroid-induced femoral head osteonecrosis. *J Orthop Surg Res*, 2025, **20**(1): 290
- [54] Zhao S J, Kong F Q, Jie J, *et al.* Macrophage MSR1 promotes BMSC osteogenic differentiation and M2-like polarization by activating PI3K/AKT/GSK3 β / β -catenin pathway. *Theranostics*, 2020, **10**(1): 17-35
- [55] Ma J, Shen M, Yue D, *et al.* Extracellular vesicles from BMSCs prevent glucocorticoid-induced BMSCs injury by regulating autophagy via the PI3K/Akt/mTOR pathway. *Cells*, 2022, **11**(13): 2104

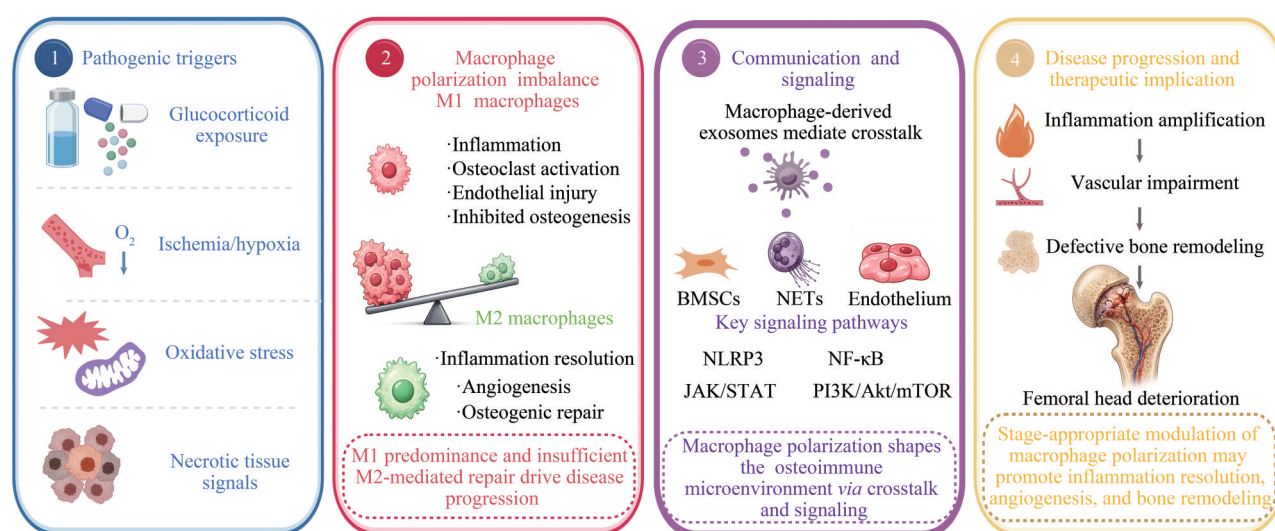
Pathological Roles and Regulatory Mechanisms of Macrophage Polarization Imbalance in Steroid-associated Osteonecrosis of The Femoral Head*

LI Hui¹⁾, WANG Duo-Xian²⁾, LIU Wei-Chuang¹⁾, TUO Bo-Bo¹⁾, CHEN Xin²⁾, LIU Jian-Jun^{1,2)**}

¹⁾College of Clinical Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

²⁾Chinese Medicine Department of Geriatric Orthopedics, Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730002, China)

Graphical abstract



Abstract Steroid-associated osteonecrosis of the femoral head (SANFH) is a progressive osteoarticular disorder associated with prolonged or high-dose glucocorticoid exposure. Its development involves local ischemia, oxidative stress, dysregulated bone metabolism, and disruption of the osteoimmune microenvironment. Macrophages exhibit marked phenotypic plasticity, and their polarization is essential for maintaining the dynamic balance among inflammation, angiogenesis, and bone remodeling. Persistent glucocorticoid stimulation, hypoxia, excessive reactive oxygen species, and damage-associated signals released from necrotic tissues can shift macrophages toward a pro-inflammatory phenotype. Classically activated macrophages (M1 macrophages) predominantly mediate inflammatory responses. By releasing tumor necrosis factor- α , interleukin- 1β , interleukin-6, and other mediators, promoting osteoclast activation, suppressing the osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs), and impairing vascular endothelial function, M1 macrophages accelerate

* This work was supported by grants from the Major Science and Technology Special Project of Gansu Provincial Health Industry (GSWSZD2024-19), the Traditional Chinese Medicine Research Program of Gansu Province (GZKZ-2024-10), the Natural Science Foundation of Gansu Province (24JRR1036), the Science and Technology Plan Project of Lanzhou City (2023-ZD-214), and the Graduate Innovation and Entrepreneurship Project of Gansu University of Chinese Medicine (2026CXCY-279).

** Corresponding author.

Tel: 86-13519686956, E-mail: g.sljj@163.com

Received: June 15, 2026 Accepted: August 12, 2026

trabecular destruction and expansion of the necrotic lesion. In contrast, alternatively activated macrophages (M2 macrophages) contribute to inflammation resolution, neovascularization, osteogenic repair, and tissue remodeling, thereby supporting regeneration within the necrotic region. Macrophage-derived exosomes further influence disease progression through intercellular communication. Exosomes from different macrophage phenotypes can differentially regulate adipogenic differentiation, neutrophil extracellular trap formation, and endothelial phenotypic transition, thereby affecting the repair capacity of the necrotic area. These findings indicate that macrophage polarization shapes the local microenvironment not only through soluble mediators but also through vesicle-mediated communication with BMSCs, neutrophils, endothelial cells, and other cell populations. At the molecular level, the nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3 (NLRP3) inflammasome, nuclear factor kappa B (NF- κ B), Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT), and phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin (PI3K/Akt/mTOR) pathways jointly regulate macrophage polarization and its downstream osteoimmune effects. Dysregulation of these pathways may sustain inflammatory activation, aggravate oxidative and vascular injury, inhibit osteogenesis, and impair tissue repair. NLRP3 inflammasome activation links danger signals and oxidative stress to inflammatory cytokine maturation and pyroptotic injury; NF- κ B signaling promotes pro-inflammatory gene transcription and M1 polarization; JAK/STAT signaling participates in the balance between inflammatory and reparative macrophage programs; and PI3K/Akt/mTOR signaling regulates cellular metabolism, survival, autophagy, and regeneration. Notably, the biological effects of PI3K/Akt/mTOR signaling are cell-type dependent, and Akt-mediated repair signaling should be distinguished from mTOR-related autophagy regulation. The pathological significance of macrophage polarization in SANFH is not determined simply by an increase or decrease in a single phenotype. Rather, disease progression appears to result from an imbalance between persistent pro-inflammatory activity and insufficient reparative responses at different stages of the disease. Such an imbalance disrupts the coordinated coupling of inflammation resolution, vascular regeneration, and bone remodeling, ultimately contributing to structural deterioration of the femoral head. This review summarizes the pathological roles, signaling regulation, and exosome-mediated intercellular communication associated with macrophage polarization imbalance in SANFH. A more precise understanding of these mechanisms may clarify the osteoimmune basis of SANFH and support the development of macrophage-targeted interventions. However, most available evidence is derived from cellular and animal studies, and the temporal evolution of macrophage phenotypes in patients remains insufficiently characterized. Therapeutic strategies should therefore move beyond the simple suppression of M1 macrophages or enhancement of M2 macrophages and instead aim to restore a stage-appropriate balance between inflammatory control and tissue repair while promoting angiogenesis and bone reconstruction.

Key words steroid-associated osteonecrosis of the femoral head, macrophage polarization, osteoimmunity

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0324

CSTR: 32369.14.pibb.20260324