

# 中药治疗激素性股骨头坏死作用机制的研究进展

李向洲<sup>1</sup>, 邢涛<sup>2</sup>, 张应拴<sup>1</sup>, 钱朝良<sup>1</sup>, 韩李霞<sup>1</sup>, 杨博<sup>1</sup>

(1. 甘肃中医药大学中医临床学院, 甘肃 兰州 730000;

2. 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050)

**摘要** 激素性股骨头坏死(osteonecrosis of the femoral head, ONFH)是骨科临床常见病,如不能及时接受有效治疗,会引起股骨头塌陷,导致髋关节功能受损,甚至下肢残疾。中药被广泛应用于激素性 ONFH 的临床治疗,取得了良好的治疗效果。但中药治疗激素性 ONFH 的作用机制尚未完全明确,为此学者们开展了大量的基础实验和临床试验研究。本文介绍了中药复方和中药单体治疗激素性 ONFH 作用机制的相关研究,对中药治疗激素性 ONFH 的作用机制进行了综合分析。

**关键词** 股骨头坏死;糖皮质激素;复方(中药);中药单体;药物作用机制;有效成分;综述

激素性股骨头坏死(osteonecrosis of the femoral head, ONFH)是指长期过度使用糖皮质激素导致局部血液循环中断、软骨下供血减少,最终导致股骨头塌陷、坏死的一种疾病<sup>[1]</sup>。我国激素性 ONFH 患者在非创伤性 ONFH 患者中的比例超过 50%<sup>[2]</sup>。对于激素性 ONFH 患者,如不能及时接受有效治疗,会引起股骨头塌陷,导致髋关节功能受损,甚至下肢残疾<sup>[3]</sup>。临床上采用中医药治疗激素性 ONFH,具有无创、无痛苦、不良反应少、费用低等优点<sup>[4-5]</sup>。但中药治疗激素性 ONFH 的作用机制尚未完全明确,许多学者开展了中药治疗激素性 ONFH 作用机制的基础实验和临床试验研究<sup>[6-7]</sup>。为了提高广大医师对中药治疗激素性 ONFH 作用机制的认识,本文介绍了中药复方和中药单体治疗激素性 ONFH 作用机制的相关研究,对中药治疗激素性 ONFH 的作用机制进行了综合分析。

## 1 中药复方治疗激素性 ONFH 的作用机制研究

**1.1 动物实验和临床试验** 临床上治疗 ONFH 的中药复方较多,许多学者开展了桃红四物汤、右归饮等经典名方<sup>[8-12]</sup>以及补肾活血胶囊、三补一活方等经验方<sup>[13-37]</sup>治疗 ONFH 的动物实验和临床试验,这些研究的对象包括大鼠、小鼠、新西兰兔、日本大耳兔等实验动物以及激素性 ONFH 患者。在动物实验中,常采用单纯激素诱导、马血清联合激素诱导及内毒素联合

激素诱导建立激素性 ONFH 动物模型,而常用的激素包括甲基强的松龙、甲泼尼龙琥珀酸钠、醋酸泼尼松龙及地塞米松等。由于中药复方多为口服给药,动物实验中常用的干预方式为汤剂灌胃或中药饲喂,较少采用腹腔或静脉注射;干预时间为 2~12 周。动物实验和临床试验中检测的效应蛋白有血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、胱天蛋白酶(cysteine-specific proteinase, Caspase)-3、 $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)等,并根据研究目的检测相关特异性蛋白的表达。见表 1。

**1.2 细胞实验** 许多学者开展了体外细胞实验探究右归饮<sup>[38]</sup>、活血通络胶囊<sup>[39-40]</sup>、补肾活血胶囊<sup>[41]</sup>、活血灌注液<sup>[42]</sup>、健脾活骨方<sup>[43]</sup>、活骨方<sup>[44]</sup>等中药复方治疗激素性 ONFH 在细胞水平的作用机制。实验中常通过在细胞培养基中滴加甲泼尼龙琥珀酸钠、地塞米松等激素模拟激素环境,常用的细胞有大鼠或人的骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cell, BMSC)及人脐静脉内皮细胞等。细胞实验通常采用不同浓度的含药血清进行干预,检测的效应蛋白与动物实验基本一致。见表 2。

## 2 中药单体治疗激素性 ONFH 的作用机制研究

**2.1 动物实验** 中药复方成分复杂,其治疗效果往往是多种成分协同作用的结果,作用机制亦十分复杂。因此,探究中药单体治疗激素性 ONFH 的作用机制逐渐成为探究中药治疗激素性 ONFH 作用机制的关键。目前,研究的重要单体包括广枣总黄酮<sup>[45]</sup>、葛根素<sup>[46-47]</sup>、三七皂苷<sup>[48]</sup>、三七总皂苷<sup>[49]</sup>、川芎

嗉<sup>[50-51]</sup>、人参皂苷 Rb1<sup>[52]</sup>、柚皮苷<sup>[53]</sup>等。实验对象和造模方法与中药复方的动物实验研究基本一致,但中药单体动物实验的干预方式除了常规的灌胃外,还常采用腹腔注射<sup>[45-46,48]</sup>、静脉注射<sup>[50]</sup>、肌肉注射<sup>[51,53]</sup>等。此外,股骨头局部穿刺给药也是中药单体

动物实验研究的干预方式,但由于操作难度较大,使用较少<sup>[49]</sup>。药物干预时长通常为 3~8 周。中药单体动物实验根据实验目的常选择与成骨分化、成脂分化、细胞凋亡相关的蛋白进行检测。见表 3。

表 1 中药复方治疗激素性股骨头坏死的动物实验和临床试验

中药复方名称	研究对象	作用机制 <sup>1)</sup>
桃红四物汤	新西兰兔	HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、Bcl-2 上调,Caspase-3 下调 <sup>[8]</sup>
	新西兰兔	ABCB1、OPG、VEGF、RUNX2 上调,RANK、RANKL 下调 <sup>[9]</sup>
右归饮	自发高血压大鼠	LC3 II、P53、Beclin-1 上调 <sup>[10]</sup>
	新西兰兔	OCN、VEGF、 $\beta$ -catenin、GSK-3 $\beta$ 、GSK-3 $\alpha$ 、ALP 上调,CTSK、TRACP5b 下调 <sup>[11]</sup>
加味青娥丸	C57BL/6 雌性小鼠	VDR mRNA 上调,ACE mRNA、Ang II mRNA 下调 <sup>[12]</sup>
补肾活血胶囊	SD 大鼠	PPAR- $\gamma$ 下调,VEGF 上调 <sup>[13]</sup>
三补一活方	新西兰兔	Beclin-1、Atg5 上调,Caspase-3 下调 <sup>[14]</sup>
补肾活血汤	SD 大鼠	股骨头 NPY、Bcl-2 上调,下丘脑 Y2R、NPY 下调,股骨头 Y1R、Bax 下调 <sup>[15]</sup>
骨蚀宁 I 号	新西兰兔	CD34、CYR61、CTGF 上调 <sup>[16]</sup>
骨蚀宁 II 号	新西兰兔	CD34、CYR61、CTGF 上调 <sup>[16]</sup>
补气益肾活血法	SD 大鼠	VEGF 上调,TCH、LDL 下调 <sup>[17]</sup>
骨病回生丸	SD 大鼠	TLR4、TNF- $\alpha$ 、IL-6、NF- $\kappa$ B、p-NF- $\kappa$ B 下调 <sup>[18]</sup>
生骨再造丸	SD 大鼠	S-Ca、S-P、OCN、P I NR 上调,ALP、OPG、RANKL、IL-4、IL-6、TNF- $\alpha$ 下调 <sup>[19]</sup>
	新西兰兔	miRNA-708-3p、miRNA-708-5p 下调 <sup>[20]</sup>
	日本大耳白兔	VEGF、FLT-1 上调 <sup>[21]</sup>
骨复生胶囊	SD 大鼠	VEGF、BALP、BGP 上调 <sup>[22]</sup>
	SD 大鼠	RANK 下调,OPG 上调 <sup>[23]</sup>
生血补髓方	SD 大鼠	RANK、RANKL 下调,OPG 上调 <sup>[24]</sup>
川骨片	日本大耳兔	p-ERK1/2 上调,p-JNK、p-p38 下调 <sup>[25]</sup>
活血通络汤	日本大耳兔	PDGF、BMP-2 上调,Notch2、DLL3、Notch3、DLL1、Hes1 下调 <sup>[26-28]</sup>
补肾活血方	新西兰大耳兔	APN、OPG、Bcl-2 上调,TNF- $\alpha$ 、Caspase-3 下调 <sup>[29]</sup>
补肾活血方	SD 大鼠	RANKL、Cbf $\alpha$ 1 下调 <sup>[30]</sup>
温阳补肾方	新西兰兔	VEGF、OPG 上调,RANK、RANKL 下调 <sup>[31-33]</sup>
活骨 I 方	Wistar 大鼠	Wnt3a、LRP5、 $\beta$ -catenin 上调,PPAR- $\gamma$ 下调 <sup>[34]</sup>
仙灵骨葆胶囊	激素性股骨头坏死患者	BGP 上调,VEGF、TGF- $\beta$ 1、P I NP 下调 <sup>[35]</sup>
活血化瘀通络汤	激素性股骨头坏死患者	BMP2、BGP、TGF- $\beta$ 1 上调,ET、HCT、ESR 下调 <sup>[36]</sup>
杜仲补肾健骨颗粒	激素性股骨头坏死患者	VEGF 上调,P I NP、BGP、TGF- $\beta$ 1、Hcy 下调 <sup>[37]</sup>

1) 中的 HIF-1 $\alpha$  为低氧诱导因子-1 $\alpha$ , VEGF 为血管内皮生长因子, Bcl-2 为 B 淋巴细胞瘤-2, Caspase-3 为胱天蛋白酶 3, ABCB1 为三磷酸腺苷结合盒转运子 B 亚家族成员 1, OPG 为骨保护素, RUNX2 为 Runt 相关转录因子 2, RANK 为核因子  $\kappa$ B 受体活化因子, RANKL 为核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体, LC3 II 为微管相关蛋白轻链 3 II, OCN 为骨钙素,  $\beta$ -catenin 为  $\beta$ -连环蛋白, GSK-3 $\beta$  为糖原合酶激酶-3 $\beta$ , GSK-3 $\alpha$  为糖原合酶激酶-3 $\alpha$ , ALP 为碱性磷酸酶, CTSK 为组织蛋白酶 K, TRACP5b 为血清抗酒石酸盐酸性磷酸酶 5b, VDR 为维生素 D 受体, ACE 为血管紧张素转化酶, Ang II 为血管紧张素 II, PPAR- $\gamma$  为过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$ , Atg5 为自噬相关蛋白 5, NPY 为血清神经肽 Y, Y2R 为神经肽 2 受体, Y1R 为神经肽 1 受体, CYR61 为富含半胱氨酸蛋白 61, CTGF 为结缔组织生长因子, TCH 为总胆固醇, LDL 为低密度脂蛋白, TLR4 为 Toll 样受体 4, TNF- $\alpha$  为肿瘤坏死因子- $\alpha$ , IL-6 为白细胞介素-6, NF- $\kappa$ B 为核因子- $\kappa$ B, p-NF- $\kappa$ B 为磷酸化核因子- $\kappa$ B, S-Ca 为血清钙, S-P 为血清磷, P I NR 为 I 型前胶原羧基末端前肽, FLT-1 为酪氨酸激酶受体-1, BALP 为骨碱性磷酸酶, BGP 为骨钙素, p-ERK1/2 为磷酸化细胞外信号调节激酶 1/2, p-JNK 为磷酸化 c-Jun N-末端激酶, p-p38 为磷酸化 p38, PDGF 为血小板衍生生长因子, BMP-2 为骨形态发生蛋白-2, DLL3 为 Delta-like 配体蛋白 3, Hes1 为发状分裂相关增强子 1, APN 为脂联素, Cbf $\alpha$ 1 为核心结合因子  $\alpha$ 1, LRP5 为低密度脂蛋白受体相关蛋白 5, TGF- $\beta$ 1 为转化生长因子- $\beta$ 1, ET 为内皮素, HCT 为红细胞比容, ESR 为红细胞沉降率, Hcy 为同型半胱氨酸。

表 2 中药复方治疗激素性股骨头坏死的细胞实验

中药复方名称	研究对象	作用机制 <sup>1)</sup>
右归饮	SD 大鼠成骨细胞、破骨细胞	RANKL 下调 <sup>[38]</sup>
活血通络胶囊	人原代骨髓间充质干细胞	RUNX2、DLX5、OPN、BGLAP、COL1、ER $\alpha$ 、 $\beta$ -catenin、TCF7、Lef1、C-MYC、CYCLIN D、C-JUN 上调 <sup>[39]</sup>
	大鼠原代骨髓间充质干细胞	ALP、RUNX2、OCN 上调, lncRNA Miat 下调 <sup>[40]</sup>
补肾活血胶囊	大鼠原代骨髓间充质干细胞	RUNX2、COL1A1、Shh、Gli1 上调, PPAR- $\gamma$ 、C/EBP $\alpha$ 下调 <sup>[41]</sup>
活骨灌注液	大鼠原代骨髓间充质干细胞	Bax、Cyt C 下调, Bcl-2 上调 <sup>[42]</sup>
健脾活骨方	人脐静脉内皮细胞	PI3K、p-Akt、p-JNK、p-ERK 上调, Akt、JNK 和 ERK 无明显变化 <sup>[43]</sup>
活骨方	大鼠原代骨髓间充质干细胞	RUNX2、ALP、OCN、OSX、BMP2、 $\beta$ -catenin 上调 <sup>[44]</sup>

1) 中的 RANKL 为核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体, RUNX2 为 Runt 相关转录因子 2, OPN 为骨桥蛋白, BGLAP 为骨  $\gamma$ -羧基谷氨酸包含蛋白, COL1 为 I 型胶原蛋白, ER $\alpha$  为雌激素受体  $\alpha$ ,  $\beta$ -catenin 为  $\beta$ -连环蛋白, TCF7 为转录因子 7, Lef1 为淋巴细胞结合增强因子, CYCLIN D 为细胞周期蛋白 D, C-JUN 为 C-Jun 氨基末端激酶, ALP 为碱性磷酸酶, OCN 为骨钙素, lncRNA Miat 为长非编码 RNA Miat, COL1A1 为 I 型胶原蛋白  $\alpha$ 1 链, Shh 为音猬因子, Gli1 为胶质瘤相关癌基因同源物 1, PPAR- $\gamma$  为过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$ , C/EBP $\alpha$  为 CCAAT 增强子结合蛋白- $\alpha$ , Cyt C 为血清细胞色素 C, Bcl-2 为 B 淋巴细胞瘤-2, PI3K 为磷酸酰肌醇-3-激酶, p-Akt 为磷酸化-蛋白激酶 B, p-JNK 为磷酸化-c-Jun 氨基末端激酶, p-ERK 为磷酸化-胞外信号调节蛋白激酶, Akt 为蛋白激酶 B, OSX 为成骨相关转录因子, BMP2 为骨形态发生蛋白 2。

表 3 中药单体治疗激素性股骨头坏死的动物实验

药物名称	中药单体	研究对象	作用机制 <sup>1)</sup>
广枣	广枣总黄酮	新西兰兔	Bcl-2 上调, Bax 下调 <sup>[45]</sup>
葛根	葛根素	SD 大鼠	p-Akt、VEGF、NO 上调, Akt 无明显变化 <sup>[46]</sup>
		新西兰兔	RUNX2、COL1A1、ALP、miR-34a 上调 <sup>[47]</sup>
三七	三七皂苷	新西兰兔	Bcl-2 上调, Bax、Caspase-3 下调 <sup>[48]</sup>
	三七总皂苷	新西兰兔	VEGF mRNA、BMP2 mRNA 上调 <sup>[49]</sup>
川芎	川芎嗪	新西兰兔	VEGF 上调 <sup>[50]</sup>
		Wistar 大鼠	VEGF、FLK1 上调 <sup>[51]</sup>
			ALP、OST、VEGF、RUNX2、CAT、GSH-PX、BMP-4 上调, LDL/HDL 比率、p65、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、SOD、Bax、p53、Caspase-3 下调 <sup>[52]</sup>
人参	人参皂苷 Rb1	SD 大鼠	
骨碎补	柚皮苷	日本白兔	RUNX2、OSX、ALP、PPAR- $\gamma$ 、Notch、 $\beta$ -catenin、p-Akt 上调, Caspase-3 下调 <sup>[53]</sup>

1) 中的 Bcl-2 为 B 淋巴细胞瘤-2, p-Akt 为磷酸化-苏氨酸蛋白激酶, Akt 为蛋白激酶 B, VEGF 为血管内皮生长因子, RUNX2 为 Runt 相关转录因子 2, COL1A1 为 I 型胶原蛋白  $\alpha$ 1 链, ALP 为碱性磷酸酶, Caspase-3 为胱天蛋白酶 3, BMP2 为骨形态发生蛋白 2, FLK1 为血管内皮生长因子受体 1, OST 为骨钙素, CAT 为过氧化氢酶, GSH-PX 为谷胱甘肽过氧化物酶, LDL 为低密度脂蛋白, HDL 为高密度脂蛋白, TNF- $\alpha$  为肿瘤坏死因子- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  为白细胞介素-1 $\beta$ , SOD 为超氧化物歧化酶, PPAR- $\gamma$  为过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$ ,  $\beta$ -catenin 为  $\beta$ -连环蛋白。

**2.2 细胞实验** 中药单体体外细胞实验是目前研究的重点。采用单一有效成分进行干预,能够减少其他因素的干扰,进而明确中药单体的作用靶点与机制。目前,在开展的中药单体体外细胞实验中,与治疗激素性 ONFH 相关的中药单体有虎杖苷<sup>[54]</sup>、黄芪多糖<sup>[55]</sup>、红花多糖<sup>[56]</sup>、羟基红花黄色素<sup>[57]</sup>、仙鹤草多糖<sup>[58]</sup>、淫羊藿苷<sup>[59]</sup>、红景天苷<sup>[60]</sup>、桃叶珊瑚甙<sup>[61]</sup>等。采用的研究对象包括人 BMSC, 小鼠长骨骨细胞、前脂肪细胞、成骨前体细胞, 大鼠的颅骨成骨细胞、BMSC 等;造模方式多以在细胞培养基中加入地塞米松等激素模拟激素环境;常采用不同质量浓度的含药血

清进行干预,并检测与成骨分化、成脂分化、细胞凋亡相关的蛋白的表达。见表 4。

### 3 中药治疗激素性 ONFH 的作用机制

**3.1 调节 BMSC 成骨分化** 激素性 ONFH 的发病与 BMSC 成骨分化和成脂分化间的平衡被打破密切相关,糖皮质激素能够诱导 BMSC 成脂分化、抑制其成骨分化<sup>[62-63]</sup>。Runt 相关转录因子 2 (Runt-related transcription factor 2, RUNX2) 是与成骨细胞分化和成熟相关的特异性转录因子。Koromila 等<sup>[64]</sup>研究发现,高剂量的糖皮质激素能够下调 RUNX2 的表达,抑制 BMSC 中的碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、

表 4 中药单体治疗激素性股骨头坏死的细胞实验

药物名称	中药单体	研究对象	作用机制 <sup>1)</sup>
虎杖	虎杖苷	人骨髓间充质干细胞	ALP、RUNX2、OPN、DLX5、OC、COLL1、BMP2、 $\beta$ -catenin、Lef1、TCF7、c-JUN、C-MYC、Cyclin D 上调 <sup>[54]</sup>
黄芪	黄芪多糖	小鼠长骨骨细胞-Y4 细胞	HIF-1 $\alpha$ 、BNIP3、Bcl-2 上调, miR-206、Bax、Caspase-3、Caspase-9、miR-206 下调 <sup>[55]</sup>
红花	红花多糖	原代 Wistar 大鼠颅骨成骨细胞	Caspase-3、PARP- $\gamma$ 下调, ALP 上调 <sup>[56]</sup>
	羟基红花黄色素	小鼠前脂肪细胞	HSL mRNA 上调 <sup>[57]</sup>
仙鹤草	仙鹤草多糖	小鼠成骨前体细胞 (MC3T3-E1)	BMP2、RUNX2、OSX、OCN、Bcl-2、Wnt3、 $\beta$ -catenin、C-MYC、miR-107 上调, Bax、Cyt C、Caspase-3 下调 <sup>[58]</sup>
淫羊藿	淫羊藿苷	Wistar 大鼠原代骨髓间充质干细胞	BMP-2、BMP-4、RUNX2、p-Smad5/Smad5、Wnt1、 $\beta$ -catenin、ACP-5、BAP、NTX、CTXI、OC 上调, miR-23a-3p 下调 <sup>[59]</sup>
红景天	红景天苷	小鼠原代成骨细胞	Bcl-2 上调, p-Akt、Caspase-9、Caspase-3、Bax、Cyt C 下调 <sup>[60]</sup>
杜仲	桃叶珊瑚甙	小鼠成骨前细胞 (MC3T3-E1)	LC3B、Beclin-1、p-AMPK 上调, Caspase-3 下调 <sup>[61]</sup>

1) 中的 ALP 为碱性磷酸酶, RUNX2 为 Runt 相关转录因子 2, OPN 为骨桥蛋白, OC 为骨钙素, COLL1 为 I 型胶原, BMP2 为骨形态发生蛋白 2,  $\beta$ -catenin 为  $\beta$ -连环蛋白, Lef1 为淋巴细胞结合增强因子, TCF7 为转录因子 7, C-JUN 为 C-Jun 氨基末端激酶, Cyclin D 为细胞周期蛋白 D, HIF-1 $\alpha$  为低氧诱导因子-1 $\alpha$ , BNIP3 为腺病毒 E1B 相互作用蛋白 3, Bcl-2 为 B 淋巴细胞瘤-2, Caspase-3 为胱天蛋白酶 3, PARP- $\gamma$  为聚腺苷二磷酸核糖聚合酶- $\gamma$ , HSL 为激素敏感性脂肪酶, OSX 为成骨相关转录因子, OCN 为骨钙素, Cyt C 为细胞色素 C, ACP-5 为抗酒石酸酸性磷酸酶 5 型, BAP 为骨碱性磷酸酶, NTX I 为 I 型胶原交联氨基末端肽, CTX I 为 I 型胶原交联羧基末端肽, p-Akt 为磷酸化-蛋白激酶 B, LC3B 为微管相关蛋白轻链 B, p-AMPK 为磷酸化-腺苷酸活化蛋白激酶。

骨桥蛋白和骨钙素 (osteocalcin, OCN) 的表达, 进而抑制骨重塑。Garza 等<sup>[65]</sup>研究发现, 糖皮质激素能够上调糖原合成酶激酶-3 $\beta$  的表达, 进而抑制  $\beta$ -catenin 信号通路, 促进过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)- $\gamma$  上调, 最终导致 BMSC 成脂分化。Li 等<sup>[66]</sup>研究发现, 甲基强的松龙能够诱导 BMSC 成脂分化, 抑制成骨分化。Zhao 等<sup>[67]</sup>研究发现, 激素性 ONFH 患者股骨头组织骨形成水平下降, 而 BMSC 成骨分化和成脂分化失衡是其主要原因。

多项研究表明, 中药能够通过调节 BMSC 成骨分化发挥治疗激素性 ONFH 的作用。补肾活血胶囊能够上调成骨因子 RUNX2、I 型胶原蛋白  $\alpha$ 1 链和 Hedgehog 信号通路相关因子的表达, 减弱成脂因子的表达, 进而促进 BMSC 成骨分化、抑制其成脂分化<sup>[41]</sup>。活骨方能够通过上调 RUNX2、ALP、骨形态发生蛋白 2 (bone morphogenetic protein 2, BMP2)、OCN 和成骨相关转录因子的表达, 促进 BMSC 成骨分化<sup>[44]</sup>; 同时活骨方还能够抑制 PPAR- $\gamma$ 、脂蛋白脂肪酶和 AP2 的 mRNA 和蛋白质表达, 进而抑制 BMSC 的成脂分化, 发挥治疗激素性 ONFH 的作用<sup>[68]</sup>。吴忠书等<sup>[39]</sup>研究发现, 活血通络胶囊通过调节雌激素

受体  $\alpha$ /Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路促进人 BMSC 的增殖和成骨分化, 从而治疗激素性 ONFH。虎杖苷通过上调成骨分化相关基因和 Wnt 信号通路相关基因的表达, 促进人 BMSC 的增殖和成骨分化<sup>[54]</sup>。Zhang 等<sup>[59]</sup>研究发现, 淫羊藿苷通过降低 miR-23a-3p 水平, 调节 BMP2/Smad5/RUNX2 信号通路和 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 促进 BMSC 的增殖和成骨分化, 进而改善激素性 ONFH。

**3.2 诱导血管生成** 糖皮质激素能够抑制骨血管生成, 引起血管内皮损伤, 破坏股骨头血液循环, 引起骨细胞凋亡, 最终导致 ONFH<sup>[69]</sup>。Zhang 等<sup>[70]</sup>研究发现, 糖皮质激素能够降低 VEGF 的表达, 进而抑制血管生成。Weinstein 等<sup>[71]</sup>研究发现, 采用糖皮质激素建立小鼠 ONFH 模型, 小鼠树突状血管损伤、骨血管密度降低, 导致股骨头塌陷, 进一步分析发现, ONFH 模型小鼠骨组织低氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor, HIF) 和 VEGF 的表达均下调。多项研究表明, 中药在诱导血管生成方面发挥重要作用。骨蚀宁胶囊能够增强 CD34、富含半胱氨酸蛋白 61 及结缔组织生长因子表达, 重建坏死股骨头内的血管, 改善骨坏死区血运<sup>[16]</sup>。生骨再造丸、活血通络汤等中药复方均能够影响不同的信号通路, 进而促进血管新生, 重建供血

和血液循环,从而改善激素性 ONFH<sup>[21-23,26,28,36-37,43]</sup>。葛根素能够上调 VEGF 和一氧化氮等的血清含量,进而促进血管新生,重建供血和血液循环<sup>[46]</sup>。三七总皂苷、川芎嗪能够促进激素性 ONFH 模型兔表达 VEGF,从而扩张血管、改善微循环<sup>[48-50]</sup>。

**3.3 调控细胞自噬和凋亡** 激素性 ONFH 发病机制与缺血诱导的细胞自噬和凋亡相关<sup>[72]</sup>。糖皮质激素能够导致股骨皮质成骨细胞和骨细胞凋亡,导致骨小梁稀疏,骨质减少,进而引起股骨头坍塌<sup>[73-74]</sup>。细胞自噬在维持细胞正常新陈代谢和抑制细胞凋亡方面发挥重要作用,而糖皮质激素能够降低 BMSC 的保护性自噬,导致细胞衰老和凋亡,影响骨重塑<sup>[75]</sup>。右归饮能够上调自噬蛋白微管相关蛋白轻链 3 II、P53、Beclin-1 表达,进而上调成骨分化,下调成脂分化<sup>[10]</sup>。杜晨阳等<sup>[14]</sup>研究发现,三补一活方能显著提高激素性 ONFH 模型兔中 Beclin-1 和 Atg5 等自噬相关蛋白的表达,降低凋亡相关蛋白 Caspase-3 表达,从而维持细胞稳态,延缓骨坏死。张翔等<sup>[29]</sup>研究发现,补肾活血方可通过干预脂联素(adiponectin, APN)/腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)信号通路,抑制 Caspase-3 表达,上调 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)表达,进而抑制细胞凋亡,缓解激素性 ONFH 进程。此外,桃红四物汤、生骨再造丸、活骨灌注液也能够通过调节细胞自噬和凋亡从而延缓激素性 ONFH 进程<sup>[8]</sup>。广枣总黄酮能够上调抗凋亡因子 Bcl-2、下调促凋亡因子 Bax 的表达,进而发挥抑制细胞凋亡作用,干预早期激素性 ONFH<sup>[45]</sup>。黄芪多糖通过下调 miR-206 促进 HIF-1 $\alpha$  表达,进而促进骨细胞自噬、抑制骨细胞凋亡<sup>[55]</sup>。红景天苷通过激活磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)信号通路和下调成骨细胞中的 Caspase-3 的表达来缓解地塞米松诱导的成骨细胞凋亡,从而抑制激素性 ONFH 进程<sup>[60]</sup>。Yue 等<sup>[61]</sup>研究发现,桃叶珊瑚甙可以激活 AMPK,促进成骨细胞自噬和抑制成骨细胞凋亡,进而在激素性 ONFH 治疗中发挥作用。

**3.4 抑制炎症因子表达** 炎症可能是 ONFH 的主要发病机制之一;炎症因子释放诱发血管区域免疫反应,持续损伤血管,导致股骨头血液循环受阻<sup>[76]</sup>。研究发现,ONFH 患者的血清和滑膜中白细胞介素(interleukin, IL)-33 和 IL-17A 的表达升高,认为 IL-33

和 IL-17A 可能参与了 ONFH 发展<sup>[77-78]</sup>。Yokota 等<sup>[79]</sup>研究发现,促炎性细胞因子参与骨代谢的调控,影响骨重塑。Bekler 等<sup>[80]</sup>研究发现,激素性 ONFH 模型兔股骨头区域的微动脉有炎症反应。糖皮质激素能够导致坏死细胞释放氧自由基,进而损伤血管内皮细胞,而损伤的血管内皮细胞会产生前列腺素 E2,引起血管收缩和血凝状态,进而加剧激素性 ONFH 的进展<sup>[81]</sup>。骨病回生丸能够抑制激素性 ONFH 模型大鼠 TLR4 的过表达,降低核因子  $\kappa$ B(nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumornecrosisfactor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、IL-6、p-NF- $\kappa$ B 的表达水平,抑制机体炎症反应<sup>[18]</sup>。生骨再造丸可能通过抑制 IL-4、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的表达,抑制炎症反应,改善骨代谢,从而治疗激素性 ONFH<sup>[19]</sup>。补肾活血方能够通过干预 APN-AMPK 信号通路,下调激素性 ONFH 模型兔病变区域的 TNF- $\alpha$  水平,降低炎症反应,减缓激素性 ONFH 的进程<sup>[29]</sup>。Ye 等<sup>[52]</sup>建立激素性 ONFH 大鼠模型,并采用人参皂苷 Rb1 进行干预,结果显示激素性 ONFH 大鼠的 p65、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 等促炎性细胞因子的表达水平显著降低,提示抑制人参皂苷 Rb1 能够抑制激素性 ONFH 大鼠的炎症反应。

## 4 小 结

作为激素性 ONFH 非手术治疗的重要组成部分,中药治疗被广泛应用于临床并取得了良好的疗效。目前关于中药治疗激素性 ONFH 作用机制的研究,有针对中药复方的动物实验、临床试验及细胞实验,和针对中药单体的动物实验和细胞实验。不同研究在研究对象选择、模型建立及检测指标方面有一定的相似之处,但也有各自的特异性。中药复方能够同时干预多条信号通路,以不同的机制发挥治疗激素性 ONFH 的作用,对其作用靶点及机制的研究较为复杂。中药单体的研究,尤其是中药单体体外细胞实验,能够减少其他因素干扰,进而明确作用靶点和机制。现有研究表明,中药能够通过调节 BMSC 成骨分化、诱导血管生成、调控细胞自噬和凋亡、抑制炎症因子表达等途径发挥治疗激素性 ONFH 的作用。对于中药治疗激素性 ONFH,仍需开展更多高质量的科学研究,并结合蛋白组学、基因组学、网络药理学等方面的研究结果进行深入分析,明确其作用靶点和作用机制,进而不断优化临床用药,提高激素性 ONFH 的治疗效果。

## 参考文献

- [1] DI BENEDETTO P, NICCOLI G, BELTRAME A, et al. Histopathological aspects and staging systems in non-traumatic femoral head osteonecrosis: an overview of the literature[J]. Acta Biomed, 2016, 87(Suppl 1): 15–24.
- [2] ZHAO D W, YU M, HU K, et al. Prevalence of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head and its associated risk factors in the Chinese population: results from a nationally representative survey[J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(21): 2843–2850.
- [3] YU X, ZHANG D, CHEN X, et al. Effectiveness of various hip preservation treatments for non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: a network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Orthop Sci, 2018, 23(2): 356–364.
- [4] BAI R, LIU W, ZHAO A, et al. Nitric oxide content and apoptosis rate in steroid-induced avascular necrosis of the femoral head[J]. Exp Ther Med, 2015, 10(2): 591–597.
- [5] 谭文志, 王国强, 王建忠. 中药治疗早中期股骨头坏死的应用进展[J]. 医学综述, 2022, 28(1): 157–162.
- [6] 齐琳, 任忠陆. 中药治疗股骨头坏死的作用机制研究进展[J]. 中国药物经济学, 2022, 17(1): 121–124.
- [7] 杨建伟, 周临东, 林清宇. 中药治疗激素性股骨头缺血性坏死相关作用机制研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(5): 97–101.
- [8] WU J, YAO L, WANG B, et al. Tao-Hong-Si-Wu decoction ameliorates steroid-induced avascular necrosis of the femoral head by regulating the HIF-1 $\alpha$  pathway and cell apoptosis[J]. Biosci Trends, 2016, 10(5): 410–417.
- [9] 陈晓波, 陈雷雷, 洪郭驹, 等. 桃红四物汤对激素性股骨头坏死兔股骨头微结构的影响及其机制[J]. 山东医药, 2017, 57(32): 5–9.
- [10] 刘铎, 杜斌, 高丽丽, 等. 右归饮干预激素性股骨头坏死大鼠 BMSCs 的自噬及命运[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(1): 20–25.
- [11] ZHANG P, XU H, WANG P, et al. Yougui pills exert osteoprotective effects on rabbit steroid-related osteonecrosis of the femoral head by activating  $\beta$ -catenin[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 120: 109520.
- [12] 帅波, 杨功旭, 沈霖, 等. 加味青娥丸对激素性股骨头坏死小鼠局部 1, 25(OH) $_2$ D $_3$ /VDR mRNA/RAS 信号转导通路的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2017, 25(7): 1–5.
- [13] 梁学振, 骆帝, 许波, 等. 补肾活血胶囊治疗股骨头坏死的分子机制研究[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(5): 2188–2193.
- [14] 杜晨阳, 李慧英, 汪利合, 等. “三补一活”方干预兔激素性股骨头坏死作用机制研究[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(10): 2369–2373.
- [15] 黄季红, 朱波, 李学家, 等. 补肾活血汤对激素性股骨头坏死模型大鼠神经肽 Y 系统的影响[J]. 中医杂志, 2021, 62(14): 1247–1252.
- [16] 朱磊, 周正新, 刘安平, 等. 辨证使用骨蚀宁胶囊 I 号、II 号对激素性股骨头坏死家兔模型 CD34、CYR61、CTGF 表达影响的实验研究[J]. 中医药临床杂志, 2020, 32(8): 1482–1486.
- [17] 蔡军, 岳海振, 周占国, 等. 补气益肾活血法对股骨头坏死模型大鼠血浆及血清指标的影响[J]. 世界中医药, 2020, 15(12): 1710–1713.
- [18] 罗丹, 曹玉举, 郭永昌. 骨病回生丸对激素性股骨头坏死大鼠的作用[J]. 中医学报, 2021, 36(11): 2388–2394.
- [19] 郭成龙, 魏玉娇, 何玲, 等. 生骨再造丸对激素性股骨头坏死大鼠骨代谢及炎症细胞因子表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(4): 170–174.
- [20] 曹林忠, 郭明峻, 蒋玮, 等. 生骨再造丸对激素性股骨头坏死兔骨髓组织中微小 RNA-708 表达的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2021, 29(7): 1–6.
- [21] 曹林忠, 汪小敏, 张虎林, 等. 生骨再造丸对兔激素性股骨头坏死 VEGF 及 FLT-1 表达的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2018, 23(8): 874–880.
- [22] 王军威, 刘德玉, 欧国峰, 等. 骨复生对激素性股骨头坏死大鼠血清中 VEGF、BALP、BGP 表达的影响[J]. 陕西中医, 2020, 41(5): 578–581.
- [23] 李永志, 董博, 欧国峰, 等. 骨复生对激素性股骨头坏死大鼠骨组织中 OPG 及 RANK 表达的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2018, 26(11): 1–6.
- [24] 刘建军, 陈欣, 张兵刚, 等. 生血补髓方对激素性股骨头缺血性坏死模型大鼠血清 OPG、RANK、RANKL 含量的影响[J]. 甘肃中医药大学学报, 2020, 37(2): 30–34.
- [25] 周毅, 杨世鹏, 赵智慧, 等. 川骨片对家兔激素性股骨头缺血性坏死 ERK1/2、JNK、p38 磷酸化蛋白的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(11): 1808–1813.
- [26] 王敏, 蔡万翔, 李涛, 等. 活血通络汤对 SANFH 兔造模过程中 Notch2、DLL3 以及 PDGF 表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(10): 2334–2337.
- [27] 陈子锴, 江蓉星, 方锐洁, 等. 活血通络汤对激素性股骨头坏死造模兔 PDGF、BMP-2 及 Notch3 的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(1): 186–190.
- [28] 王敏, 江蓉星, 李涛, 等. 活血通络汤对 SANFH 兔造模过程中 Notch2/DLL1/Hes1 表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(11): 1384–1388.

- [29] 张翔,吴洪,董晓俊,等. 补肾活血方调控兔激素性股骨头坏死 APN-AMPK 信号通路的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(10): 1234-1239.
- [30] 朱峰峰,欧国峰,董博,等. 补肾活血方对激素性股骨头坏死大鼠股骨头组织中 RANKL/Cbfa1 表达的影响[J]. 中医杂志, 2019, 60(9): 779-783.
- [31] 宋红梅,魏迎辰,李楠,等. 温阳补肾方对兔激素性股骨头坏死组织中骨保护素和核因子- $\kappa$ B 受体活化因子及其配体 mRNA 表达的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2019, 25(2): 178-183.
- [32] 宋红梅,魏迎辰,吴斌,等. 温阳补肾方对兔激素性股骨头坏死组织 RANKL/RANK/OPG 通路的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(1): 302-305.
- [33] SONG H M, WEI Y C, LI N, et al. Effects of Wenyangbushen formula on the expression of VEGF, OPG, RANK and RANKL in rabbits with steroid-induced femoral head avascular necrosis [J]. Mol Med Rep, 2015, 12(6): 8155-8161.
- [34] JIANG Y, LIU D, KONG X, et al. Huogu I formula prevents steroid-induced osteonecrosis in rats by down-regulating PPARgamma expression and activating wnt/LRP5/beta-catenin signaling [J]. J Tradit Chin Med, 2014, 34(3): 342-350.
- [35] 燕勇. 仙灵骨葆治疗激素性股骨头坏死的疗效及对血清 VEGF、TGF- $\beta$ 1、PINP、BGP 及骨密度的影响[J]. 陕西中医, 2018, 39(4): 500-502.
- [36] 纪志华,贾丙申,周立义,等. 活血化瘀通络方治疗早期激素性股骨头坏死的临床研究[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(4): 178-181.
- [37] 王金国,房经武,闫秀中,等. 杜仲补肾健骨颗粒对激素性股骨头缺血性坏死的疗效及血清 P I NP、BGP、VEGF、TGF- $\beta$ 1 和骨密度影响的研究[J]. 中国医刊, 2017, 52(6): 36-39.
- [38] 朱振康,李陶冶,杜文喜,等. 右归饮对类固醇激素性股骨头坏死大鼠成骨-破骨体外共育体系中破骨细胞分化的影响[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2013, 6(4): 327-333.
- [39] 吴忠书,韦雨柔,陈晓俊,等. 活血通络胶囊促进骨髓间充质干细胞成骨中的 ER $\alpha$ -Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(25): 3937-3943.
- [40] FANG B, LI Y, CHEN C, et al. Huo Xue Tong Luo capsule ameliorates osteonecrosis of femoral head through inhibiting lncRNA-Miat [J]. J Ethnopharmacol, 2019, 238: 111862.
- [41] 梁学振,杨曦,李嘉程,等. 补肾活血胶囊介导 Hedgehog 信号通路调控大鼠 BMSCs 成骨成脂分化[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(7): 1020-1026.
- [42] 赵军,徐西林,张晓峰,等. 活骨灌注液对激素体外诱导 BMSCs 增殖及凋亡的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2021, 29(12): 17-21.
- [43] 徐腾腾,王金霞,明瑞蕊,等. 健脾活血方对糖皮质激素致血管内皮细胞功能损伤的干预作用[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(6): 1625-1631.
- [44] KONG X, LI X, ZHANG C, et al. Aqueous fraction of Huogu formula promotes osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells through the BMP and Wnt signaling pathways [J]. Rejuvenation Res, 2016, 19(6): 509-520.
- [45] 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.
- [46] 曾锁林,施能兵,刘昇. 葛根素对激素性股骨头坏死大鼠骨组织及 PI3K/Akt 信号转导通路的影响[J]. 蚌埠医学院学报, 2019, 44(11): 1441-1444.
- [47] JIANG X, CHEN W, SU H, et al. Puerarin facilitates osteogenesis in steroid-induced necrosis of rabbit femoral head and osteogenesis of steroid-induced osteocytes via miR-34a upregulation [J]. Cytokine, 2021, 143: 155512.
- [48] 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.
- [49] 韩杰,王世鑫,莫坚,等. 三七总皂苷对激素性股骨头缺血性坏死模型兔骨组织血管内皮生长因子和骨形态形成蛋白-2 mRNA 表达的影响[J]. 广西医学, 2016, 38(5): 611-614.
- [50] 李宝林,胡勇. 川芎嗪对激素性股骨头缺血坏死模型兔血管新生因子的影响及促成骨作用的研究[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(6): 69-70.
- [51] JIANG Y, LIU C, CHEN W, et al. Tetramethylpyrazine enhances vascularization and prevents osteonecrosis in steroid-treated rats [J]. Biomed Res Int, 2015: 315850.
- [52] YE J, WEI D, PENG L, et al. Ginsenoside Rb1 prevents steroid-induced avascular necrosis of the femoral head through the bone morphogenetic protein-2 and vascular endothelial growth factor pathway [J]. Mol Med Rep, 2019, 20(4): 3175-3181.
- [53] HUANG D, LI Z, CHEN B, et al. Naringin protects against steroid induced avascular necrosis of the femoral head through upregulation of PPAR $\gamma$  and activation of the Notch signaling pathway [J]. Mol Med Rep, 2018, 17(2): 3328-3335.
- [54] CHEN X J, SHEN Y S, HE M C, et al. Polydatin promotes

- the osteogenic differentiation of human bone mesenchymal stem cells by activating the BMP2-Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 112: 108746.
- [55] ZHANG S Y, WANG F, ZENG X J, et al. Astragalus polysaccharide ameliorates steroid-induced osteonecrosis of femoral head through miR-206/HIF-1 $\alpha$ /BNIP3 axis[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2021, 37(12): 1089 – 1100.
- [56] CUI D, ZHAO D, WANG B, 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]. Int J Biol Macromol, 2018, 116: 106 – 112.
- [57] ZHU H J, WANG L J, WANG X Q, et al. Hydroxysafflower yellow A (HYSA) inhibited the proliferation and differentiation of 3T3-L1 preadipocytes[J]. Cytotechnology, 2015, 67(5): 885 – 892.
- [58] HUANG W, JIN S, YANG W, et al. Protective effect of Agrimonia pilosa polysaccharides on dexamethasone-treated MC3T3-E1 cells via Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(3): 2169 – 2177.
- [59] ZHANG X Y, LI H N, CHEN F, et al. Icariin regulates miR-23a-3p-mediated osteogenic differentiation of BMSCs via BMP-2/Smad5/Runx2 and WNT/ $\beta$ -catenin pathways in osteonecrosis of the femoral head[J]. Saudi Pharm J, 2021, 29(12): 1405 – 1415.
- [60] 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]. Mol Med Rep, 2018, 17(3): 3751 – 3757.
- [61] YUE C, JIN H, ZHANG X, et al. Aucubin prevents steroid-induced osteoblast apoptosis by enhancing autophagy via AMPK activation[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(21): 10175 – 10184.
- [62] ZHOU D, CHEN Y X, YIN J H, et al. Valproic acid prevents glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head of rats[J]. Int J Mol Med, 2018, 41(6): 3433 – 3447.
- [63] HAN L, WANG B, WANG R, et al. The shift in the balance between osteoblastogenesis and adipogenesis of mesenchymal stem cells mediated by glucocorticoid receptor[J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 377.
- [64] KOROMILA T, BANIWAL S K, SONG Y S, et al. Glucocorticoids antagonize RUNX2 during osteoblast differentiation in cultures of ST2 pluripotent mesenchymal cells[J]. J Cell Biochem, 2014, 115(1): 27 – 33.
- [65] GARZA J C, GUO M, ZHANG W, et al. Leptin restores adult hippocampal neurogenesis in a chronic unpredictable stress model of depression and reverses glucocorticoid-induced inhibition of GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin signaling[J]. Mol Psychiatry, 2012, 17(8): 790 – 808.
- [66] LI Y, XU Z, CHANG S. Glucocorticoids induce osteonecrosis of the femoral head through the Hippo signaling pathway[J]. Open Life Sci, 2021, 16(1): 1130 – 1140.
- [67] ZHAO S R, WEN J J, MU H B. Role of Hsa-miR-122-3p in steroid-induced necrosis of femoral head[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(Suppl 3): 54 – 59.
- [68] KONG X, LI X, ZHANG C, et al. Ethyl acetate fraction of Huogu formula inhibits adipogenic differentiation of bone marrow stromal cells via the BMP and Wnt signaling pathways[J]. Int J Biol Sci, 2017, 13(4): 480 – 491.
- [69] 邵文凯, 冯勇. 血管在激素性股骨头坏死发病机制的研究进展[J]. 中华实验外科杂志, 2021, 38(11): 2307 – 2313.
- [70] ZHANG Y, YIN J, DING H, et al. Vitamin K2 ameliorates damage of blood vessels by glucocorticoid: a potential mechanism for its protective effects in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head in a rat model[J]. Int J Biol Sci, 2016, 12(7): 776 – 785.
- [71] WEINSTEIN R S, HOGAN E A, BORRELLI M J, et al. The pathophysiological sequence of glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head in male mice[J]. Endocrinology, 2017, 158(11): 3817 – 3831.
- [72] 张飞, 王蕾, 彭吾训, 等. p53 和 Parkin 通过调节线粒体自噬抵抗凋亡和衰老促进干细胞修复股骨头坏死[J]. 中华实验外科杂志, 2020, 37(11): 2015 – 2019.
- [73] LUO H, LAN W, LI Y, et al. Microarray analysis of long-noncoding RNAs and mRNA expression profiles in human steroid-induced avascular necrosis of the femoral head[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(9): 15800 – 15813.
- [74] 芮仞, 姜悦, 张先姚, 等. 细胞凋亡在激素性股骨头坏死发病机制中的研究进展[J]. 山西中医学院学报, 2019, 20(1): 65 – 69.
- [75] HAN Y, ZHANG L, XING Y, et al. Autophagy relieves the function inhibition and apoptosis-promoting effects on osteoblast induced by glucocorticoid[J]. Int J Mol Med, 2018, 41(2): 800 – 808.
- [76] 帅波, 沈霖, 杨艳萍, 等. 古方青娥丸加味干预早期非创伤性股骨头缺血性坏死骨转换标志物、血流变及炎症相关因子的变化[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(46): 6907 – 6914.



- [36] 章伟祥,徐琦,李得明,等. 独活寄生汤加减口服联合臭氧关节腔注射治疗膝关节骨性关节炎患者的疗效及对血清炎症因子表达的影响[J]. 广西医学,2021,43(18): 2166-2169.
- [37] 刘圣莲,王凤林. 医用三氧关节腔注射联合口服独活寄生汤治疗膝关节滑膜炎的临床研究[J]. 山东医学高等专科学校学报,2021,43(1):21-23.
- [38] 王波. 独活寄生汤结合玻璃酸钠注射治疗膝骨关节炎的临床效果[J]. 内蒙古中医药,2021,40(11):16-17.
- [39] 薛颖好,陈旭军. 针灸治疗膝骨关节炎疼痛作用机制的研究进展[J]. 中国民间疗法,2022,30(9):118-121.
- [40] 张悦毓,张丽华,宋爱群. 针灸治疗膝骨关节炎的研究进展[J]. 风湿病与关节炎,2022,11(3):77-80.
- [41] 谢祖瑶,秦玮珣,杨改琴. 电针治疗膝骨关节炎作用机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2023,25(1):212-215.
- [42] 苏清君,李鹏,边朝辉,等. 热敏灸联合独活寄生汤治疗膝骨关节炎肝肾亏虚证临床研究[J]. 国际中医中药杂志,2022,44(6):636-640.
- [43] 林凤秀,李志敏,赖智君. 独活寄生汤结合雷火灸治疗膝骨性关节炎风寒湿痹型的疗效及其对关节功能和血清MMP-3、骨桥蛋白水平的影响[J]. 临床和实验医学杂志,2022,21(4):395-399.
- [44] 瞿一新,方芳,叶必宏,等. 温针灸联合独活寄生汤治疗肝肾亏虚型膝骨性关节炎临床研究[J]. 新中医,2019,51(11):240-243.
- [45] 叶煜婉,方园园. 联用艾灸疗法、针刺疗法和独活寄生汤治疗膝关节炎的效果研究[J]. 当代医药论丛,2019,17(10):204-205.
- [46] 常毓文,季晶俊. 放散式体外冲击波穴位治疗联合独活寄生汤对老年膝骨性关节炎疗效的影响[J]. 湖北中医药大学学报,2021,23(4):100-103.
- [47] 谢冲冲,丰哲,朱志华,等. 独活寄生汤联合膝关节松动术治疗肾虚髓亏型膝骨性关节炎的临床效果[J]. 广西医学,2019,41(10):1210-1213.
- [48] 张卓. 独活寄生汤配合腓骨近端截骨术治疗膝骨关节炎的临床观察[D]. 郑州:河南中医药大学,2017.

(收稿日期:2022-08-19 本文编辑:吕宁)

(上接第 32 页)

- [26] SYNEK A, CHEVALIER Y, BAUMBACH S F et al. The influence of bone density and anisotropy in finite element models of distal radius fracture osteosynthesis: evaluations and comparison to experiments [J]. J Biomech, 2015, 48(15):4116-4123.
- [27] 郭欣,樊瑜波,李宗明. 掌骨受轴向压力作用下的腕部生物力学分析[J]. 航天医学与医学工程,2008,21(1):45-49.
- [28] 李永耀,程灏,赵勇,等. 夹板固定治疗尺骨茎突骨折的三维有限元分析[J]. 中国组织工程研究,2018,22(11):1737-1742.
- [29] RHO J Y, HOBATHO M C, ASHMAN R B. Relations of mechanical properties to density and CT numbers in human bone[J]. Med Eng Phys, 1995, 17(5):347-355.
- [30] ARIAS-MORENO A J, HOSSEINI H S, BEVERS M, et al. Validation of distal radius failure load predictions by homogenized- and micro-finite element analyses based on second-generation high-resolution peripheral quantitative CT images[J]. Osteoporos Int, 2019, 30(7):1433-1443.
- [31] MATSUURA Y, KUNYOSHI K, SUZUKI T, et al. Accuracy of specimen-specific nonlinear finite element analysis for evaluation of distal radius strength in cadaver material[J]. J Orthop Sci, 2014, 19(6):1012-1018.
- [32] 钟环,欧阳汉斌,魏波,等. 桡骨远端骨折锁定钢板的拓扑优化及有限元分析[J]. 中国矫形外科杂志,2018,26(23):2189-2194.

(收稿日期:2022-08-08 本文编辑:吕宁)

(上接第 40 页)

- [77] ZOU D, ZHANG K, YANG Y, et al. Th17 and IL-17 exhibit higher levels in osteonecrosis of the femoral head and have a positive correlation with severity of pain [J]. Endokrynol Pol, 2018, 69(3):283-290.
- [78] MA J, GUO W, LI Z, et al. Hip osteonecrosis is associated with increased plasma IL-33 level[J]. Mediators Inflamm, 2017:1732638.
- [79] YOKOTA K, SATO K, MIYAZAKI T, et al. Combination of tumor necrosis factor $\alpha$  and interleukin-6 induces mouse osteoclast-like cells with bone resorption activity both in vitro and in vivo[J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 66(1):121-129.
- [80] BEKLER H, UYGUR AM, GÖKÇE A, et al. The effect of steroid use on the pathogenesis of avascular necrosis of the femoral head: an animal model[J]. Acta Orthop Traumatol Turc, 2007, 41(1):58-63.
- [81] MATSUI M, SAITO S, OHZONO K, et al. Experimental steroid-induced osteonecrosis in adult rabbits with hypersensitivity vasculitis[J]. Clin Orthop Relat Res, 1992(277):61-72.

(收稿日期:2022-05-06 本文编辑:吕宁)