

DOI: 10.16305/j.1007-1334.2026.z20250918009

基于成血管-成骨偶联探讨中药复方防治股骨头坏死作用机制的研究进展



扫码获取更多
论文拓展信息

马继海¹, 陈绪帆², 柳海平¹, 柴喜平¹, 张锐¹, 李爱强¹, 元宝华³, 刘晓婷², 海碧霞⁴

1. 甘肃省中医院(甘肃 兰州 730050); 2. 甘肃中医药大学(甘肃 兰州 730030);
3. 兰州市第一人民医院(甘肃 兰州 730050); 4. 甘肃省康复中心医院(甘肃 兰州 730030)

【摘要】 综述基于成血管-成骨偶联探讨中药复方防治股骨头坏死作用机制的研究进展。股骨头坏死临床存在疗效不稳、技术局限及并发症风险高等问题, 中药复方通过调控成血管-成骨偶联机制发挥治疗作用, 研究集中于骨髓间充质干细胞、血管内皮细胞、H型血管、骨形态发生蛋白等靶点, 系统揭示其干预多通路、协同促进血管新生、增强成骨分化、抑制破骨及平衡成骨-成脂分化等多重过程。

【关键词】 股骨头坏死; 中药复方; 成血管-成骨偶联; 作用机制; 研究进展

Research progress on mechanism of Chinese materia medica compound prescription to prevent and treat osteonecrosis of femoral head based on vascularization-osteogenesis coupling

Ma Jihai¹, Chen Xufan², Liu Haiping¹, Chai Xiping¹, Zhang Rui¹, Li Aiqiang¹, Yuan Baohua³, Liu Xiaoting², Hai Bixia⁴

1. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730050, China; 2. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730030, China; 3. Lanzhou First People's Hospital, Lanzhou, Gansu 730050, China; 4. Gansu Provincial Rehabilitation Center Hospital, Lanzhou, Gansu 730030, China

Abstract: This review summarizes the research progress on the mechanism of Chinese materia medica compound prescription in preventing and treating osteonecrosis of femoral head based on angio-osteogenic coupling. Osteonecrosis of femoral head has clinical problems such as unstable efficacy, technical limitations, and high risk of complications. Chinese materia medica compound prescriptions play a therapeutic role by regulating the angio-osteogenic coupling mechanism. Research focuses on targets such as bone marrow mesenchymal stem cells, vascular endothelial cells, type H blood vessels, and bone morphogenetic proteins. This review systematically reveals that Chinese materia medica compound prescription intervenes in multiple pathways, synergistically promotes angiogenesis, enhances osteogenic differentiation, inhibits osteoclasts, and balances osteogenic-adipogenic differentiation and other multiple processes.

Keywords: osteonecrosis of femoral head; Chinese materia medica compound prescription; angiogenic-osteogenic coupling; mechanism of action; research progress

[基金项目] 甘肃省自然科学基金项目(21JRIR0059, 22JR5RA634)

[作者简介] 马继海, 男, 硕士研究生, 主要从事中医药防治骨关节疾病临床研究工作

[通信作者] 海碧霞, 主管技师; E-mail: haibixia2018@163.com

股骨头坏死(osteonecrosis of femoral head, ONFH)是一种不可逆性疾病, 因外伤、血液供应中断、糖皮质激素、凝血障碍和系统性红斑狼疮等原因导致股骨头局部出现细胞凋亡、骨折和塌陷等症状^[1], 严重者出现关节功能障碍, 甚至残疾等现象, 给家庭和社会带来了巨大的经济负担^[2]。ONFH的诊断和疾病分期可经过影像学检查判断^[3], 其治疗

方式也具有多样性,保髋治疗包括药物治疗、股骨截骨术、核心减压和干细胞疗法等多种方式,可延缓疾病进展,当病情发展到晚期可能需要进行手术治疗^[4]。

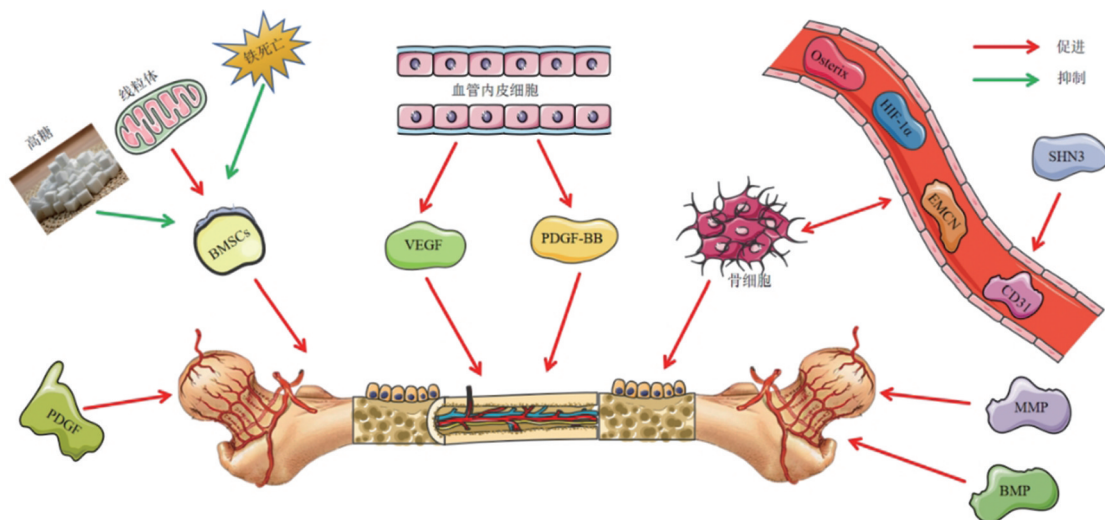
在 ONFH 早期病变阶段,若患者病灶范围较小且未发生塌陷,无明显疼痛及功能障碍;或虽符合手术指征,但年轻患者有强烈保髋需求、高龄患者因并发症多而手术风险较高时,保守治疗尤为关键。在此类保守治疗中,中医药不仅能改善患者体质、减轻西药不良反应,更契合长期整体调理的原则,展现出独特的临床优势。中医认为,ONFH 的核心病机为肝肾不足为本,瘀血、痰湿为标,其因长期饮酒、药物致病等因素导致气血运行不畅,肝藏血不足、筋失所养致运动功能障碍,肾精不足无以生髓滋养骨骼^[5]。中医在 ONFH 的保守干预治疗中具有独特的理论和临床优势,对不同证型的 ONFH 进行对症治疗,更具有针对性,且中药复方中单体中药的配伍使用,可增加综合效力。本文旨在为中药复方调控成血管-成骨偶联防治 ONFH 提供理论依据,为临床用药提供新的思路与方向。

1 成血管-成骨偶联与 ONFH

成血管-成骨偶联是指血液循环系统与骨骼系统相互作用,血管生成与骨发育调节、骨形成、骨愈合及骨修复等过程关系密切,在功能上相互依赖^[6]。

当 ONFH 发病时,骨骼的健康和功能发生变化,破骨细胞的骨吸收活动超过了成骨细胞的骨形成能力,骨微结构及生物力学改变,影响骨代谢和骨重塑的方向和程度,导致股骨头在承受压力和应力时更容易发生变形和塌陷。在骨骼系统中,骨重塑维持骨强度和矿物质钙稳态,其中涉及破骨细胞、成骨细胞等。血管由内部的血管内皮细胞和外周的壁细胞共同组成,是为组织器官输送氧气、营养物质、生长因子,并排出代谢产物的核心通道^[7]。血管通过特殊的微环境来调控造血干细胞的维持与分化,调节骨发育和骨再生过程,控制骨血管生成和 H 型血管形成,对成骨具有重要意义^[8]。在骨重塑期,软骨细胞通过分泌血管内皮生长因子(VEGF)诱导血管运输大量成骨细胞与生长因子,促进细胞外基质的矿化,令软骨细胞凋亡并被骨组织代替^[9]。

这种成血管-成骨偶联作用在 ONFH 的发生发展机制中占有关键地位。成血管-成骨偶联作用与骨髓间充质干细胞(BMSCs)、血管内皮细胞、H 型血管、骨形态发生蛋白(BMP)、基质金属蛋白酶(MMP)^[10]等相关细胞关系密切,这些细胞可调节成骨分化能力,调节组织重塑、细胞生长和迁移,参与血管生成^[11]。这些细胞间信号分子传递及外泌体介导的调控,在血管生成与骨形成偶联过程中发挥了关键作用,加强了成血管-成骨偶联之间的正向反馈,见图 1。



注:PDGF为血小板衍生生长因子,BMSCs为骨髓间充质干细胞,VEGF为血管内皮生长因子,PDGF-BB为血小板衍生生长因子BB,Osterix为成骨细胞特异性转录因子,HIF-1 α 为低氧诱导因子-1 α ,EMCN为内皮黏蛋白,CD31为血小板-内皮细胞黏附分子,SHN3为衔接蛋白,MMP为基质金属蛋白酶,BMP为骨形态发生蛋白。

图1 成血管-成骨偶联过程中相关细胞及因子干预股骨头坏死的作用机制

2 中药复方调控成血管-成骨偶联治疗 ONFH

2.1 BMSCs BMSCs 广泛存在于骨髓、脐带和脂肪等各类组织中,可释放造血生长因子、血管生成和营养分子等多种生长因子^[12],而生长因子是支持 BMSCs 存活与增殖的关键介质,也是组织再生过程中的关键驱动因素^[13]。BMSCs 作为骨髓内的多能性细胞,可分化成骨细胞、脂肪细胞、软骨细胞和内皮细胞等多种细胞^[14-15]。多种因素影响 BMSCs 的功能,如高糖条件下会减弱 BMSCs 向成骨分化的能力,影响骨组织的新陈代谢速率,阻碍新骨生成^[16];干预线粒体自噬、动力学及氧化应激等特定功能可调控 BMSCs 的凋亡及成骨分化^[17];铁死亡是一种与铁依赖和脂质氧化相关的细胞死亡形式,影响参与 BMSCs 分化的相关信号通路,BMSCs 的铁死亡可能影响其成骨分化,造成骨代谢失衡,影响骨重塑和骨稳态^[18]。研究^[19-20]表明,经 BMSCs 诱导培养的 ONFH 大鼠成骨分化能力明显减弱,提示其可能存在成骨-成脂分化失衡,具体表现为向脂肪细胞分化增强、向成骨细胞分化减弱。BMSCs 已被用于增强骨再生和修复过程^[21],在骨骼形成、维持和重塑过程中占据重要地位,中药复方干预后 BMSCs 的成骨分化能力增强,新生血管增加,通过激活相关信号通路,促进成血管-成骨偶联作用^[22]。

骨蚀宁颗粒由炮山甲、当归、川芎、蜈蚣、水蛭、姜黄、冰片等组成,具有活血化瘀、通络之效。通过类固醇诱导 BMSCs 构建的 ONFH 细胞模型中,骨蚀宁颗粒可调控磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)信号通路,提高 B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)基因相关启动子(Bad)、骨钙素(OCN)的蛋白表达,降低 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)水平,抑制 BMSCs 凋亡,加速成骨分化,且经药物干预后骨小梁结构更加完整、均匀,成骨细胞数量增多,有利于修复骨坏死,减缓 ONFH 发展^[23]。

活血通络胶囊由木豆叶、当归尾、川芎、桃仁、红花等中药组成,有活血通络、祛瘀止痛之效。活血通络胶囊通过调控分泌型糖蛋白(Wnt)/ β -联蛋白(β -catenin)信号通路,提高成骨基因 Runt 相关的转录因子 2(Runx2)、OCN、骨桥蛋白(OPN)和雌激素受体(ER α)表达^[24],增加该信号通路相关靶点淋巴增强子结合蛋白 1(LEF1)及细胞周期蛋白 D(Cyclin D)的表达,促进人 BMSCs 的增殖和成骨分化,改善 ONFH 患者的髋关节功能、减轻疼痛,促进坏死区面

积吸收,预防股骨头塌陷进一步发展^[25]。

骨坏死康复丸由淫羊藿、龟甲、当归、补骨脂、盐杜仲和黄芪等组成,有温肾健脾、强筋壮骨之效。研究^[26-28]发现,骨坏死康复丸通过调控 PI3K/Akt 信号通路,提升低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)和 Runx2 的表达,促进大鼠体内 BMSCs 增殖与分化,激发成骨细胞增殖,增加骨体积分数、骨矿物质密度,降低骨面积/组织体积比值,改善大鼠骨小梁结构,降低空骨陷窝率。

骨痹通消颗粒由丹参、川芎、当归、淫羊藿、续断和土鳖虫等组成,具有补肾活血、通络止痛之效。甾醇调节元件结合蛋白(SREBP)可在酶的作用下促进脂肪合成,而过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)在骨髓细胞中表达,可诱导 BMSCs 向脂肪细胞分化,调节成脂和成骨分化方向,减少血供。研究^[29]发现,骨痹通消颗粒干预 ONFH 兔后,通过调控 PI3K/Akt/雷帕霉素靶蛋白复合物(mTORC)信号通路,抑制 PPAR γ 、mTORC 蛋白活化及 SREBP 表达。同时其还可调控 PI3K/Akt 信号通路,下调增强子结合蛋白 α (C/EBP α)水平,提高 Runx2 和血清碱性磷酸酶(ALP)的表达,促使 BMSCs 正常分化,减少脂质生成,纠正机体骨脂分化平衡^[30]。方祥等^[31]发现,骨痹通消颗粒可提高骨形成标志物骨特异碱性磷酸酶(BALP)、I 型前胶原氨基端延长肽(PINP)、OCN 表达,促进成骨细胞分化成熟,抑制破骨细胞分化,减少骨质破坏。

补肾活血胶囊由淫羊藿、丹参、杜仲、川芎、牛膝、鹿角胶和甘草等组成,有补肾壮骨、活血化瘀之效。音猬因子(Shh)是细胞分化的关键调节因子,核转录因子 1 和核转录因子 2 可维持骨组织正常的结构与功能。研究^[32]发现,补肾活血胶囊可激活 Shh、核转录因子 1 和核转录因子 2 的表达,促进骨修复与骨代谢平衡,调控刺猬蛋白(Hedgehog)信号通路,激活 Runx2 活性及提高 I 型胶原蛋白 α 1 链基因(COL1A1)的蛋白表达^[33],上调 ONFH 大鼠股骨头内 I 型胶原蛋白(COL-1)水平以提升成骨细胞分化活性,促进 BMSCs 成骨分化,增加骨形成标志物 BALP、成骨诱导基因核心结合因子 α 1(Cbfa1)及 OPN 的蛋白表达。另有研究^[34]发现,补肾活血胶囊可提高神经胶质瘤相关癌基因同源物 1(GLI1)的表达,下调 PPAR γ 及 C/EBP α 表达,稳定成骨-成脂分化平衡,修复骨组织。网络药理学研究^[35-36]发现补肾活血胶囊可通过调节血管生成相关因子等靶点,

促进血管再生,加速股骨头内微血管增殖,抑制 PPAR γ 蛋白表达以促进成骨细胞生成^[35],减少骨丢失,延缓 ONFH 的疾病进程。

活骨灌注液由丹参、川芎和骨碎补组成,有补肾健骨、活血化瘀之效。活骨灌注液可双向调控凋亡相关蛋白表达,具有下调促凋亡蛋白 Bax、细胞色素 C(Cytochrome C)水平和上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 水平的功能,从而抑制线粒体凋亡通路,有效促进 BMSCs 增殖^[37]。同时活骨灌注液可增加成骨标志物 ALP、Runx2 及 OCN 活性,促进 Sirt1 核转移和微管相关蛋白轻链 3(LC3)的表达,激活细胞自噬功能,增强 BMSCs 成骨分化作用,平衡骨稳态^[38]。

2.2 血管内皮细胞 内皮细胞是一层扁平细胞所组成的单层上皮细胞,研究^[39-40]表明,内皮细胞分泌的外泌体可促进 BMSCs 的成骨分化,增加 VEGF 的表达,可促进干细胞介导的血管生成,提高成骨细胞的表达,促进骨再生。血管内皮细胞属于内皮细胞的一种,是血管壁的主要构成组织及血管新生的关键参与者,当其功能受损时,可阻碍新生血管形成,影响骨骼的血液供应和新陈代谢。血管内皮细胞通过分泌生长因子和细胞因子来加速成骨细胞的增殖和分化,进而促进骨骼的生长、发育和修复。高表达的 VEGF 促进软骨内血管侵袭软骨,破骨细胞重吸收肥大的软骨并协助成骨细胞,以构建骨基质^[41]。血小板衍生生长因子 BB(PDGF-BB)聚集内皮细胞和成骨细胞前体细胞,显著减少破骨细胞的形成,促进成骨与血管生成^[42]。

全杜仲胶囊主要成分为杜仲,有补肝肾、强筋骨之效。杜仲含有木脂素类、环烯醚萜类、黄酮类、杜仲胶、酚苷类等多种有效成分,具有促进骨形成、骨吸收、血管生成及调控多通路作用^[43]。研究^[44]表明,全杜仲胶囊可提高 ONFH 犬血清中 VEGF、成纤维细胞生长因子(FGF)及 Bcl-2 的表达含量,降低 Bax 和胱天蛋白酶(Caspase)-3 的表达水平,修复股骨头微血管,增加血管通透性,抑制破骨细胞的活性,提高骨细胞存活率,改善 ONFH 组织的进一步恶化。同时其可提高 COL-1 及 Runx2 的蛋白表达,调节骨代谢,抑制骨破坏,减少骨丢失,影响成骨分化^[45]。

健脾活骨方用于治疗早中期 ONFH,该方以茯苓、白术、党参健脾益气,赤芍活血,桂枝温通,熟地黄、鹿角胶填补精髓,共奏健脾化痰、活血通络之功。血小板-内皮细胞黏附分子(CD31)抗原广泛分

布在血管的各种细胞上,可作为机体血管生成的标志^[46]。研究^[47-48]发现,健脾活骨方通过激活 Akt/c-Jun 氨基端激酶(JNK)/p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、PI3K/Akt 及 MAPK 信号轴,提高人脐静脉内皮细胞(HUVEC)中 VEGF 表达活性,保护血管内皮细胞功能,促进血管新生。同时其可调控 VEGF/血管内皮生长因子受体 2(VEGFR2)/PI3K/Akt 信号通路^[49],提高股骨头内 CD31 的阳性表达水平,下调张力蛋白同源物(PTEN)表达,降低空骨陷窝率,改善骨小梁断裂情况。研究^[50]发现健脾活骨方中主要包括槲皮素、山柰酚、木犀草素等活性成分;其中木犀草素可通过激活钾通道舒张血管,降低血管压力,抑制破骨细胞活性,减少骨吸收^[51]。

补肾通蚀丸由炮山甲、三七、骨碎补、续断、川芎等中药组成,有补肾壮骨、活血化瘀之效^[52]。补肾通蚀丸可增加 ONFH 大鼠血清中成骨细胞标志因子 ALP、OCN 和 COL-1 的表达水平,增加骨小梁面积,修复受损的骨结构^[53]。Caspase-9 参与软骨细胞的缺氧损伤,通过 VEGF 对内皮细胞的作用,增加血管生成^[54]。胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBPs)通过将胰岛素样生长因子(IGF)与细胞外环境中的受体隔离以抑制其生物活性,进而抑制血管生成。研究^[55]发现,补肾通蚀丸所含的 β -谷甾醇、槲皮素、木犀草素和川陈皮素等有效成分,可抑制 Caspase-9 和 IGFBPs 蛋白表达,提高 VEGF 表达,促进血管生成,参与骨代谢和维持骨稳态平衡。补肾通蚀丸可促进血管生成^[56],但目前关于补肾通蚀丸的相关动物、细胞实验研究中并未有其通过干预 ONFH 促进血管新生的明确表述,这在未来的实验中还需进一步探索。

通痹生骨方由当归、鸡血藤、川牛膝、醋延胡索、锁阳等组成,有活血化瘀、补肾壮骨之效。研究^[57]发现,通痹生骨方通过调控 PI3K/Akt 信号通路提高 Akt 和 VEGF 表达,下调 PTEN 和 SH2 结构域的肌醇 5-磷酸酶 1(SHIP1)水平,PTEN 蛋白的降低有助于促进血管再生,SHIP1 的降低可恢复造血细胞的功能,进一步控制血小板聚集水平,激活内皮细胞增殖,增强血管通透性,改善股骨头血液循环运行,为周围软骨细胞及骨细胞提供充足的营养,激活成血管-成骨偶联作用。

补肾活血方是以《景岳全书》之经典方剂右归丸为基础化裁而来,由鹿茸、龟甲、当归、熟地黄、补骨脂、酒吴茱萸、菟丝子、怀牛膝、盐杜仲和制何首

乌等组成,有活血化瘀、补益肝肾之效。研究^[58-62]表明,补肾活血方可提高 ONFH 患者 PINP 的表达,降低 I 型前胶原羧基末端肽 β 降解产物(β -CTX)骨代谢指标,下调骨组织中核因子 κ B 受体激活因子配体(RANKL)和 Cbfa1 的蛋白水平,抑制破骨细胞分化与存活,提高成骨细胞活性,促进坏死骨的吸收及新骨生成;可提高 Bcl-2/Bax 介导的抗凋亡能力,减少空骨陷窝率,提高骨小梁面积占比。补肾活血汤可通过调控 VEGF 表达促进血管生成,改善股骨头周围血供,加强成骨细胞分化增殖,减少骨量丢失^[62]。

糖皮质激素可诱导骨组织中促凋亡蛋白 Bax 高水平 and 抗凋亡蛋白 Bcl-2 低表达,促使骨细胞凋亡。研究^[63]表明,骨痹通消颗粒可有效降低 ONFH 兔的 Bax 表达水平,提高 Bcl-2 表达,稳定线粒体膜功能,减少骨细胞凋亡,调控凋亡相关蛋白。模型动物富含半胱氨酸蛋白 61(Cyr61)可促进血管内皮细胞的增殖和迁移,诱导血管生成,骨痹通消颗粒干预后,CYR61 与 VEGF 协同促进血管生成,增加骨小梁面积,减少空骨陷窝率,有利于修复骨坏死^[63]。

骨蚀宁颗粒可增强 ONFH 兔组织中 VEGF 的表达水平,促进血管新生,改善股骨头血液循环^[64]。活骨灌注液能显著上调促血管生成因子[VEGF、胰岛素生长因子-1(IGF-1)]与骨形态发生蛋白-2(BMP-2)的蛋白表达,从而协同促进血管新生与骨组织再生,改善骨质和骨量代谢,有利于骨稳态恢复和骨重建^[65]。恒古骨伤愈合剂可提高兔血清中碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、PDGF 及 VEGF 的表达水平,促进血管内皮生长及增加血管通透性,加速血液循环,为骨细胞营养提供支持,达到新生骨及形成骨基质的作用^[66],这提示恒古骨伤愈合剂可调控成血管-成骨偶联的作用机制。

成血管 PDGF-BB 可促进 BMSCs 增殖和成骨分化,诱导骨组织形成^[67]。研究^[68]发现,活血通络胶囊可上调 PDGF-BB、血管内皮生长因子 A(VEGFA)、RANKL 及骨保护素(OPG)的骨修复蛋白水平,介导成血管-成骨偶联,促进血管新生,为成骨细胞提供了丰富的血运支持;且 OPG 表达升高时,OPG 与 RANKL 竞争性地阻断核因子 κ B 受体激活因子(RANK)/RANKL 结合,抑制破骨细胞生成^[69]。活血通络胶囊可通过激活 OPG/RANKL/PDGF-BB 信号通路,促进 β -catenin 及 PDGF-BB 蛋白含量增加^[70],加速血管生成和骨形成,减少空骨陷窝率,增加骨小

梁面积^[71]。

2.3 H 型血管 骨重建是一个复杂且被精细调控的生理过程,其主要由成骨细胞和破骨细胞协同完成,二者共同维持骨重建的动态平衡^[72]。骨骼的生长可分为骨塑形期和骨重建期,研究^[73]发现 H 型血管均参与其中,并发挥着不可忽视的作用。ONFH 可能是由骨内循环减少引起的,而软骨下骨内的 H 型血管减少,可能导致细胞死亡和坏死。H 型血管以同时高表达 CD31 和内皮黏蛋白(EMCN)为特征,是与成骨密切相关的特殊毛细血管亚型。H 型血管分布于骨干骺端的生长板及骨干的骨膜和骨内膜,在骨骼建模和重塑过程中,H 型血管对骨骼形成和修复的调节起到关键作用^[74]。研究^[75]表明,H 型血管内皮细胞与骨细胞之间存在血管分泌因子相互调节作用,骨细胞能分泌血管新生因子,成骨与成血管之间紧密偶联^[76],其被骨祖细胞包围,表达成骨细胞特异性转录因子(Osterix),分化为成骨细胞和骨细胞^[77],这表明成骨细胞和破骨细胞与内皮细胞之间存在分子信息,可促进血管生成,刺激增殖和分化以主动指导骨形成。研究^[78]发现,施努里-3(SHN3)除可调节成骨细胞活性作用外,还可调节 H 型血管标志物 CD31 的表达水平。实验^[79]表明,在骨内皮细胞中,HIF-1 α 控制 H 型血管形成并增加软骨内血管生成和成骨。田佳庆等^[80]发现,全身振动疗法可通过上调 HIF-1 α /VEGF 信号通路,促进股骨头内 H 型血管的生成,改善股骨头血液供应情况。

生骨再造丸由淫羊藿、鹿角胶、骨碎补、黄芪、茯苓、丹参和山楂等组成,有补益肝肾、活血化瘀之效。血小板颗粒膜蛋白 140(GMP140)是一种干预血小板活化和血栓形成重要标志物的蛋白质^[81]。研究^[82]表明,生骨再造丸可降低纤溶酶原激活剂抑制物(PAI)水平,抑制血栓素 B2(TXB2)生成,使得血液中血栓素 A2(TXA2)和前列环素(PGI2)处于平衡状态,从而改善血管内皮功能,预防血栓形成,促进血液循环,缓解血管内皮损伤。另有研究^[83]发现,生骨再造丸可通过激活 HIF-1 α /VEGF 信号轴,介导 H 型血管生成与成骨因子 Osterix 和 Runx2 的上调,进而强化成血管-成骨偶联作用,通过此多重机制协同促进股骨头修复。

补肾复脉方由骨碎补、续断、淫羊藿、黄芪、丹参和紫石英等组成,有活血化瘀、补肾壮骨之效。研究^[84]发现,补肾复脉方通过调控 HIF-1 α /VEGFA/VEGFR2 信号轴,增强 ONFH 大鼠中 H 型血管标志

物 CD31 和成骨相关因子 BMP-2、Osterix、Runx2 的表达,改善股骨头局部血液循环,减轻缺血、缺氧状态。同时上调大鼠血清中 OPG、BALP 和 OCN 的表达水平,提高成骨细胞活性,促进新骨形成,加强成血管-成骨偶联作用。

2.4 BMP BMP 是转化生长因子- β 超家族中的关键成员,已经在基础研究中得到了广泛的验证,基于这一特点,BMP 逐渐成为探索 ONFH 创新治疗策略的研究焦点。在成血管-成骨偶联作用过程中,BMP 也可激活内皮细胞刺激血管生长,诱导成骨分化^[85],促进骨重塑,在血管和成骨之间建立桥梁。

恒古骨伤愈合剂由黄芪、三七、人参、杜仲、鳖甲、红花、陈皮和钻地风等组成,有散瘀通络、补益肝肾之效。BMP-2 是一种促进骨缺损修复、加速骨和软骨再生、诱导骨形成的活性蛋白质。研究^[86]表明,恒古骨伤愈合剂通过 PI3K/Akt 通路调控骨形成信号,上调 Runx2、BMP-2 等相关因子表达。恒古骨伤愈合剂可提高骨代谢指标 BALP、OCN 的表达水平,下调抗酒石酸酸性磷酸酶-5b (TRACP-5b) 水平^[87],有效抑制破骨细胞活性,促进骨形成,增加成骨细胞的增殖与分化,降低载脂蛋白 A (ApoA) 及载脂蛋白 B (ApoB) 的表达水平,减少胆固醇合成,恢复正常血供,改善患者髋关节活动功能^[88]。

加味活络效灵丹是中医经典方剂活络效灵丹加“牛膝、续断”组成,原方出自《医学衷中参西录》,由当归、丹参、乳香、没药、牛膝、续断等组成,有活血化瘀、补益肝肾之效^[89]。研究^[90]表明,加味活络效灵丹可上调骨组织修复标志物 BMP、OPG、Runx2 的表达,明显改善 ONFH 大鼠股骨头空骨陷窝率及骨小梁数量、厚度、分离度等骨组织学参数,改善骨微结构以促进骨组织修复。虽然动物实验研究表明加味活络效灵丹可修复血管内皮细胞,但是目前并未有明确文献表明加味活络效灵丹可干预 ONFH 的相关血管因子促进血管新生,这在未来的实验中还需进一步验证。

双合汤出自《杂病源流犀浊》,由桃仁、当归、白芍、川芎、红花、地黄和甘草等组成,有活血化瘀、祛瘀通络之效。研究^[91-93]发现,双合汤可降低 PINP 水平及骨吸收指标抗酒石酸酸性磷酸酶 (TRAP) 和 II 型胶原羧基端肽 (CTX-II) 含量,提高 BALP、OPG 及骨代谢指标 OCN 和 BMP-2 水平,减少骨细胞凋亡数量,促进成骨细胞增殖,稳定骨小梁形态,有效抑制骨吸收,诱导新骨生成,改善骨代谢指标。

ALP 参与骨的修复与重建,林天烨等^[94]发现,复方生脉成骨胶囊干预 ONFH 大鼠后,可提高岩藻糖基转移酶 8 (Fut8)、Runx2、ALP、OCN、Osterix 及 BMP-2 的表达,降低空骨陷窝率,增加骨小梁厚度及数量,促进骨组织修复。同时该方通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,提高低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 (LRP5) 表达,降低 GSK-3 β 表达,促进成骨分化与增殖,加速骨形成。骨坏死康复丸^[95]可明显提升 OCN、VEGF 和 BMP-2 的表达水平,促进软骨内成骨的血管再生和成骨细胞分化,显著降低骨吸收标志物 β -CTX 的水平。

综上所述,这些中药复方通过调控成血管-成骨偶联过程中不同靶点,在血管新生和成骨分化中发挥了重要作用,为 ONFH 的防治提供了更多选择,其汇总见 OSID 码中的表 1。

3 小结与展望

本文从 BMSCs、血管内皮细胞、H 型血管、BMP 方面总结了中药复方干预成血管-成骨偶联作用在防治 ONFH 方面的研究。从信号通路方面,中药复方防治 ONFH 涉及了多途径、多靶点调控信号 (PI3K/Akt、OPG/RANKL/PDGF-BB、Wnt/ β -catenin、MEK/ERK、MAPK、Akt/JNK/p38MAPK、Hedgehog 及 HIF-1 α /VEGFA/VEGFR2 等),从而干预血管新生、保护血管内皮细胞、改善股骨头周围血运、促进成骨细胞活性、抑制破骨细胞存活、调节成骨-成脂分化平衡等,发挥了成血管-成骨偶联的重要作用,其网络调控呈现出更高层次的复杂性,阐明这些关系对于深刻理解 ONFH 的发病机制至关重要。从成血管-成骨偶联方面考虑,其机制被破坏是 ONFH 发生和发展的中心环节。新骨的形成需要充足的血液供应来提供营养、氧气和成骨细胞前体,而新生血管也需要成骨细胞提供的信号和结构支持来稳定生长,两者紧密偶联、相互依赖。成血管-成骨偶联的重建,为 ONFH 的修复创造新机会,进而或可探索 ONFH 的深层机制并开发新疗法。

目前多数相关研究以体内实验为主,临床研究数据相对较少,导致研究结果存在偏倚,难以形成支撑临床应用的可靠证据;而现有临床研究尚未形成统一的疗效评价体系,循证证据整体质量不高。不同研究在观察周期、结局指标及疗效判定标准等方面差异显著,难以开展高质量 meta 分析与横向比较,且多数研究为单中心、小样本设计,随机对照、盲法、安慰剂对照等严谨循证要素设计不足,证据

等级偏低,制约了相关复方制剂的规范化推广与临床转化。当前在中药复方干预成血管-成骨偶联机制防治 ONFH 的研究中,仍存在诸多关键问题:个体化用药与精准辨证脱节,复方成分复杂、量效关系不明确,缺乏基于中医证型、疾病分期及病理机制的分层用药方案;同时中药复方与关键信号通路的交互调控机制尚未系统阐明;针对不同证候的标准化药物组合、系统效应评价及剂型创新仍有待深入探索。其临床转化面临疗效评价标准化、用药精准化、物质基础明确化、剂型现代化等核心瓶颈。未来应构建“辨证-分期-分子标志物-疗效终点”一体化评价体系,借助单细胞测序、可视化成像等前沿技术,深入解析中药复方调控成血管-成骨偶联的分子机制,建立精准化、标准化、现代化的中药制剂研发模式,从而推动中医药在 ONFH 防治领域的规范化应用与国际化发展。

参考文献:

- [1] George G, Lane J M. Osteonecrosis of the femoral head[J]. J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev, 2022, 6(5): e21.
- [2] Zhang J, Cao J, Liu Y, et al. Advances in the pathogenesis of steroid-associated osteonecrosis of the femoral head [J]. Biomolecules, 2024, 14(6): 667.
- [3] 吴子轩,何海军,孙诗艺,等.影像学技术评估股骨头坏死血运的研究进展[J]. 中国医学影像学杂志,2025, 33(5): 571-576.
- [4] Konarski W, Poboży T, Śliwczyński A, et al. Avascular necrosis of femoral head-overview and current state of the art [J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(12): 7348.
- [5] 刘子嘉,曹洋,李莹,等.曹玉举从“三候五型”诊治股骨头坏死[J]. 山东中医杂志,2024, 43(11): 1284-1288, 1300.
- [6] Qin Q, Lee S, Patel N, et al. Neurovascular coupling in bone regeneration[J]. Exp Mol Med, 2022, 54(11): 1844-1849.
- [7] Watson E C, Adams R H. Biology of bone: The vasculature of the skeletal system[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2018, 8(7): a031559.
- [8] 马金辉,任岩松,王佰亮,等. H 亚型血管在股骨头坏死中的作用机制研究进展[J]. 中国修复重建外科杂志,2021, 35(11): 1486-1491.
- [9] Huang C, Shi S, Qin M, et al. A composite hydrogel functionalized by borosilicate bioactive glasses and VEGF for critical-size bone regeneration[J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11(26): e2400349.
- [10] 吴礼杨,周斌,梁伟,等. miR-98-5p 靶向调控基质金属蛋白酶 1 对强直性脊柱炎成纤维细胞成骨分化的影响[J]. 中华骨与关节外科杂志,2025, 18(6): 545-551.
- [11] Zhou S, Ma B, Luo M. Matrix metalloproteinases in aortic dissection[J]. Vascuol Pharmacol, 2024, 156: 107420.
- [12] Chu D T, Phuong T N T, Tien N L B, et al. An update on the progress of isolation, culture, storage, and clinical application of human bone marrow mesenchymal stem/stromal cells [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(3): 708.
- [13] Nie W B, Zhang D, Wang L S. Growth factor gene-modified mesenchymal stem cells in tissue regeneration [J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14: 1241-1256.
- [14] Lin H, Sohn J, Shen H, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells: Aging and tissue engineering applications to enhance bone healing[J]. Biomaterials, 2019, 203: 96-110.
- [15] Zhi D S, Ying T, Rui J, et al. Translational potential of mesenchymal stem cells in regenerative therapies for human diseases: Challenges and opportunities [J]. Stem Cell Res Ther, 2024, 15(1): 266.
- [16] Cai F, Liu Y, Liu K, et al. Diabetes mellitus impairs bone regeneration and biomechanics[J]. J Orthop Surg Res, 2023, 18(1): 169.
- [17] 刘小峰,储旭东,刘亚兰,等. 线粒体通过介导骨髓间充质干细胞影响骨代谢的机制[J]. 中国骨质疏松杂志,2025, 31(7): 1069-1074.
- [18] 牛明月,董万涛,李昕昕,等. “肠-骨轴”探讨肠上皮细胞外泌体调控骨髓间充质干细胞铁死亡的机制[J]. 中国骨质疏松杂志,2025, 31(3): 409-415.
- [19] 刘铎,杜斌,高丽丽,等. 右归饮干预激素性股骨头坏死大鼠骨髓间充质干细胞的自噬及命运[J]. 中国组织工程研究,2021, 25(1): 20-25.
- [20] Wang L, Xu L, Peng C, et al. The effect of bone marrow mesenchymal stem cell and nano-hydroxyapatite/collagen I/poly-L-lactic acid scaffold implantation on the treatment of avascular necrosis of the femoral head in rabbits[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(3): 2021-2028.
- [21] 刘德孙,樊佳煊,拦玉鑫,等. 基于 H 型血管探讨中药治疗骨质疏松症作用机制的研究进展[J]. 上海中医药杂志,2025, 59(6): 94-100.
- [22] 周士杰,李沐哲,吴涇,等. 温肾通络止痛方对小鼠 H 型骨微血管内皮细胞/骨髓间充质干细胞共培养体系的影响[J]. 中国组织工程研究,2025, 29(1): 8-15.
- [23] 储诚煜,朱磊,梁龙,等. 骨蚀宁激活 PI3K/Akt/Bad 信号通路抑制地塞米松诱导的骨髓间充质干细胞凋亡机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2025, 31(5): 115-122.
- [24] 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 α -Wnt/ β -catenin 信号通路[J]. 中国组织工程研究,2022, 26(25): 3937-3943.
- [25] He X M, He M C, Yang P, et al. The therapeutic effect of Huo Xue Tong Luo Capsules in Association Research Circulation Osseous (ARCO) stage II osteonecrosis of the femoral head: A clinical study with an average follow-up period of 7.95 years [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 896418.
- [26] 曹洋,董博,申力,等. 骨坏死康复丸治疗激素性股骨头坏死的作用机制[J]. 中医学报,2025, 40(1): 184-191.
- [27] 张鑫杰,曹玉举,郭永昌. 骨坏死康复丸治疗 60 例脾肾阳虚型股骨头缺血性坏死[J]. 世界中医药,2020, 15(3): 442-445.
- [28] 张鑫杰,曹玉举,郭永昌,等. 火针联合骨坏死康复丸治疗肝肾亏虚型股骨头坏死临床观察[J]. 上海针灸杂志,2021, 40

- (12):1 447-1451.
- [29] 朱彩玉,王壮壮,李胜,等.基于PI3K/AKT/mTORC信号通路探讨骨髓通消颗粒对人骨髓间充质干细胞成脂分化负性调节的机制研究[J].海南医学院学报,2024, 30(21): 1634-1643.
 - [30] 朱彩玉,李胜,王壮壮,等.骨髓通消颗粒调控PI3K/AKT/FoxO1信号通路对人骨髓间充质干细胞骨脂分化的影响[J].世界科学技术-中医药现代化,2024, 26(9): 2466-2475.
 - [31] 方祥,周正新,朱磊,等.骨髓通消颗粒干预激素性股骨头坏死小鼠模型的作用及机制[J].中国组织工程研究,2024, 28(16): 2599-2604.
 - [32] 骆帝,梁学振,阎博昭,等.补肾活血胶囊对激素性股骨头坏死大鼠骨破坏的修复[J].中国组织工程研究,2023, 27(2): 184-191.
 - [33] 梁学振,杨曦,李嘉程,等.补肾活血胶囊介导Hedgehog信号通路调控大鼠骨髓间充质干细胞成骨成脂分化[J].中国组织工程研究,2022, 26(7): 1020-1026.
 - [34] 梁学振,杨曦,李嘉程,等.补肾活血胶囊对激素性股骨头坏死大鼠骨修复和脂肪形成的影响[J].中华中医药杂志,2022, 37(3): 1763-1768.
 - [35] 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.
 - [36] 韩杰,任国武,莫坚,等.补肾活血类中药复方干预激素性股骨头缺血性坏死的相关信号通路及作用靶点[J].中国组织工程研究,2022, 26(11): 1758-1764.
 - [37] 赵军,徐西林,张晓峰,等.活骨灌注液对激素体外诱导骨髓间充质干细胞增殖及凋亡的影响[J].中国中医骨伤科杂志,2021, 29(12): 17-21.
 - [38] 李小雪,刘旭卓,任天琦,等.活骨灌注液对激素诱导的骨髓间充质干细胞成骨分化及Sirt1/LC3基因表达的影响[J].辽宁中医药大学学报,2022, 24(6): 29-33.
 - [39] Yang K, Luan Y Y, Wang S, et al. SGMS1 facilitates osteogenic differentiation of MSCs and strengthens osteogenesis-angiogenesis coupling by modulating Cer/PP2A/Akt pathway [J]. iScience, 2024, 27(4): 109358.
 - [40] Li H, Wang J, Xie X, et al. Exosome-derived miR-5p-72106_14 in vascular endothelial cells regulates fate determination of BMSCs[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2024, 482: 116793.
 - [41] Gerber H P, Vu T H, Ryan A M, et al. VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation[J]. Nat Med, 1999, 5(6): 623-628.
 - [42] Ye C, Zhang W, Jiang S, et al. Platelet-derived growth factor-BB attenuates titanium-particle-induced osteolysis in vivo[J]. Growth Factors, 2016, 34(5/6): 177-186.
 - [43] 刘玉昂,董一霁,涂心怡,等.杜仲及其成分抗骨质疏松的研究进展[J/OL]. 中华中医药学刊, 2026-03-24. <https://link.cnki.net/urlid/21.1546.R.20250522.1420.046>.
 - [44] 孙瑞妍,尹鹏开,魏巍,等.全杜仲胶囊在犬股骨头坏死修复过程中对VEGF/bFGF的调控作用和对Bcl-2/Bax及Caspase-3蛋白表达的影响[J].海南医学院学报,2023, 29(13): 988-996.
 - [45] 邓小磊,尹鹏开,魏巍,等.全杜仲胶囊对犬股骨头坏死骨组织病理变化及RUNX2、COL-1蛋白表达的影响[J].中华中医药学刊,2023, 41(10): 238-241, 296-297.
 - [46] Kondo T, Takahashi M, Yamasaki G, et al. Immunohistochemical analysis of CD31 expression in myocardial tissues from autopsies of patients with ischemic heart disease [J]. Leg Med (Tokyo), 2022, 59: 102127.
 - [47] 徐腾腾,王金霞,明瑞蕊,等.健脾活骨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.
 - [48] 王潇潇,何莲花,方罗昌婷,等.基于Akt/JNK/p38 MAPK信号通路探讨健脾活骨方对酒精致血管内皮细胞功能损伤的保护作用[J].中国实验方剂学杂志,2023, 29(11): 64-71.
 - [49] 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, 29(8): 186-194.
 - [50] 孙诗艺,颜炎,吴子轩,等.基于网络药理学和分子对接技术分析健脾活骨方治疗股骨头坏死的作用机制[J].中药新药与临床药理,2022, 33(10): 1357-1365.
 - [51] Fu F, Huang Z, Ye H, et al. Mechanisms and molecular targets of the Tao-Hong-Si-Wu-Tang formula for treatment of osteonecrosis of femoral head: A network pharmacology study [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 7130105.
 - [52] 田照,曾平,徐勇,等.曾平教授从“补肾活血”角度运用补肾通蚀丸治疗股骨头缺血性坏死经验[J].时珍国医国药,2022, 33(3): 717-719.
 - [53] 丁强,刘金富,田照,等.补肾通蚀丸通过调控Nrf2/SLC7A11/GPX4通路介导铁死亡对酒精性股骨头坏死大鼠成骨功能障碍的影响[J].中华中医药杂志,2024, 39(5): 2316-2322.
 - [54] Avrutsky M I, Ortiz C C, Johnson K V, et al. Endothelial activation of caspase-9 promotes neurovascular injury in retinal vein occlusion[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 3173.
 - [55] 郭良,丁强,刘金富,等.补肾通蚀丸对大鼠的急性毒性研究[J].时珍国医国药,2025, 36(9): 1613-1618.
 - [56] 陈财,曾平.基因测序联合网络药理学探讨补肾通蚀丸治疗酒精性股骨头坏死的作用机制[J].中医临床研究,2024, 16(18): 115-122.
 - [57] 周明旺,王晓萍,郑昊天,等.基于不同中医体质探讨通痹生骨方对非创伤性股骨头坏死PI3K/AKT信号通路的影响[J].时珍国医国药,2024, 35(14): 3203-3207.
 - [58] 刘子嘉,李莹,崔朋涛,等.补肾活血方治疗股骨头坏死肝肾亏虚证的临床疗效及对骨代谢指标PINP、 β -CTX的影响[J].中国实验方剂学杂志,2024, 30(3): 81-89.
 - [59] 李龙飞,孟祥亚,任之强,等.补肾活血方加减治疗早期非创伤性股骨头坏死[J].中医学报,2024, 39(8): 1770-1775.
 - [60] 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、Cbf α 1表达的影响[J].中医杂志,2019, 60(9): 779-783.
 - [61] 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.
 - [62] 刘源,刘金豹,许波,等.补肾活血汤治疗股骨头坏死的分子靶点及机制:网络药理学及蛋白模块分析[J].中国组织工程研

- 究, 2021, 25(17): 2703-2710.
- [63] 朱彩玉, 周正新, 顾一帆, 等. 骨痹通消颗粒调控成血管化与细胞凋亡干预激素性股骨头坏死[J]. 海南医学院学报, 2022, 28(19): 1451-1457.
- [64] 朱磊, 周正新, 刘安平, 等. 辨证运用骨蚀宁 I 号、II 号对激素性股骨头坏死兔股骨头血管内皮生长因子表达的影响[J]. 安徽中医药大学学报, 2017, 36(6): 85-89.
- [65] 申意伟, 张晓峰, 李雪, 等. 活骨灌注液干预骨坏死的病理形态学、血管新生和成骨分化的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(4): 831-834.
- [66] 吴建飞, 占日新. 恒古骨伤愈合剂对兔骨折愈合的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(27): 13-14, 16.
- [67] 魏琴, 张雪, 马磊, 等. 血小板衍生长因子 BB 诱导大鼠骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(19): 2953-2957.
- [68] 何宪顺, 韦雨柔, 何敏聪, 等. 活血通络法对激素性股骨头坏死囊性变患者血清骨吸收/成血管/成骨蛋白调节作用的研究[J]. 中国全科医学, 2024, 27(12): 1504-1510.
- [69] Wei Q S, Hong G J, Yuan Y J, et al. Huo Xue Tong Luo capsule, a vasoactive herbal formula prevents progression of asymptomatic osteonecrosis of femoral head: A prospective study [J]. J Orthop Translat, 2018, 18: 65-73.
- [70] 乌日莎娜, 陈晓俊, 沈莹珊, 等. 活血通络胶囊通过 OPG/RANKL/PDGF-BB 通路对激素性股骨头坏死模型大鼠的干预作用[J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(4): 433-440.
- [71] 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.
- [72] Smith C, Lin X, Parker L, et al. The role of bone in energy metabolism: A focus on osteocalcin [J]. Bone, 2024, 188: 117238.
- [73] Wang L, You X, Zhang L, et al. Mechanical regulation of bone remodeling[J]. Bone Res, 2022, 10(1): 16.
- [74] Peng Y, Wu S, Li Y, et al. Type H blood vessels in bone modeling and remodeling [J]. Theranostics, 2020, 10(1): 426-436.
- [75] Zhang J, Pan J, Jing W. Motivating role of type H vessels in bone regeneration[J]. Cell Prolif, 2020, 53(9): e12874.
- [76] 徐正一, 万乾炳, 陈俊宇. 天然小分子化合物调控 H 型血管治疗骨骼相关疾病及在组织工程中的应用[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(34): 5546-5553.
- [77] Nakashima K, Zhou X, Kunkel G, et al. The novel zinc finger-containing transcription factor osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation [J]. Cell, 2002, 108(1): 17-29.
- [78] Xu R, Yallowitz A, Qin A, et al. Targeting skeletal endothelium to ameliorate bone loss[J]. Nat Med, 2018, 24(6): 823-833.
- [79] Guo Q, Yang J, Chen Y, et al. Salidroside improves angiogenesis-osteogenesis coupling by regulating the HIF-1 α /VEGF signalling pathway in the bone environment [J]. Eur J Pharmacol, 2020, 884: 173394.
- [80] 田佳庆, 刘良燕, 彭鹏, 等. 基于“成骨-成血管”理论探讨全身振动疗法治疗激素性股骨头坏死的效果及作用机制[J]. 中医正骨, 2024, 36(9): 59-68, 82.
- [81] Gross P L. A long-half-life, high-affinity P-selectin inhibitor [J]. Blood, 2021, 138(13): 1096-1097.
- [82] 马成祥, 曹林忠. 生骨再造丸对激素性股骨头坏死兔凝血功能的影响及与血小板微囊泡的相关性研究[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(8): 1821-1824.
- [83] 于海洋, 卢增鹏, 汪海燕, 等. 生骨再造丸对激素性股骨头坏死大鼠 H 型血管生成的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(5): 91-96.
- [84] 邱静, 王世轩, 赵双利, 等. 补肾复脉方治疗激素性股骨头坏死的作用机制研究[J]. 海南医学院学报, 2026, 32(9): 697-706.
- [85] 聂井君, 张楠, 罗玉文, 等. 不同尺寸羟基磷灰石/骨形态发生蛋白 2 活性骨植入物促骨缺损再生修复[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2025, 18(2): 162-170.
- [86] 缪敏, 秦颖语, 马童, 等. 基于网络药理学探讨恒古骨伤愈合剂治疗股骨头坏死的作用机制[J]. 山西中医药大学学报, 2024, 25(3): 273-280.
- [87] 院一蔚, 常裕绅, 钟秀远, 等. 恒古骨伤愈合剂内外联动治疗股骨头坏死的疗效及安全性评价[J]. 湖北中医杂志, 2022, 44(10): 5-11.
- [88] 郑英豪. 恒古骨伤愈合剂联合冲击波对老年股骨头坏死急性发作患者关节功能的影响及疗效观察[J]. 新中医, 2020, 52(2): 92-94.
- [89] 张会文.《医学衷中参西录》活络效灵丹加减衍化规律探讨[J]. 基层中医药, 2023, 2(1): 107-111.
- [90] 张江, 胡宇晴, 张诗宇, 等. 基于 16S rDNA 测序探讨加味活络效灵丹对激素性股骨头坏死大鼠“肠-骨”轴的影响[J/OL]. 中华中医药学刊, 2025-05-06. <https://link.cnki.net/urlid/21.1546.R.20250430.1800.019>.
- [91] 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.
- [92] 刘华, 周爱明, 蔡志刚, 等. 双合汤联合微创保髋术对围塌陷期非创伤性股骨头坏死患者的临床疗效[J]. 中成药, 2022, 44(7): 2161-2166.
- [93] 李志敏, 周李学, 段璋, 等. 双合汤对激素性股骨头缺血坏死生物力学的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(1): 163-166, 222.
- [94] 林天烨, 吴智明, 张文胜, 等. 复方生脉成骨胶囊修复激素性股骨头坏死的作用机制[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(2): 200-207.
- [95] 石文忠, 曹玉举, 宫顺国, 等. 郭永昌七步手法联合骨坏死康复丸治疗肝肾亏虚型股骨头坏死的临床观察[J]. 深圳中西医结合杂志, 2025, 35(3): 50-53.

编辑: 张立艳

收稿日期: 2025-09-18