

基于“活血生骨”理论探讨激素性股骨头坏死的中医论治

严锦贤^{1,2*}, 宋红梅^{1,2}, 张宽^{1,2}, 郑文炜^{1,2}, 周季莹^{1,2}, 倪立坚^{1,2#}, 王和鸣³

¹福建中医药大学附属第二人民医院, 福建 福州

²福建省医疗机构中药制剂重点实验室, 福建 福州

³福建中医药大学, 福建 福州

收稿日期: 2024年2月4日; 录用日期: 2024年3月8日; 发布日期: 2024年3月18日

摘要

激素性股骨头坏死(SANFH)是一种由长期或大剂量应用糖皮质激素引发的疾病, 机制不清, 危害极大。本文旨在探讨王和鸣教授提出的“活血生骨”理论在SANFH治疗中的应用和科学内涵。首先, 回顾了SANFH的中医病因病机和现代致病机制, 强调脾肾亏虚、痰瘀互结等中医病因在SANFH发病中的重要作用。然后, 详细阐述“活血生骨”理论与传统“补益肝肾、活血化瘀”治则的关系, 以及其与现代医学“成血管-成骨偶联”理论在治疗SANFH上的深度相互关联和作用。最后, 总结基于“活血生骨”理论的中药复方在治疗SANFH方面的显著效果以及作用机制。本文的研究结果为后续SANFH的防治研究和新药研发提供了理论参考和借鉴, 强调了中医“活血生骨”理论在SANFH治疗中的重要指导意义。

关键词

激素性股骨头坏死, 活血生骨, 病因病机, 王和鸣, 成血管-成骨偶联

Discussion on the Traditional Chinese Medicine Treatment of Steroid-Induced Avascular Necrosis of the Femeral Head Based on the Theory of “Activating Blood and Promoting Bone”

Jinxian Yan^{1,2*}, Hongmei Song^{1,2}, Kuan Zhang^{1,2}, Wenwei Zheng^{1,2}, Jixuan Zhou^{1,2},

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 严锦贤, 宋红梅, 张宽, 郑文炜, 周季莹, 倪立坚, 王和鸣. 基于“活血生骨”理论探讨激素性股骨头坏死的中医论治[J]. 中医学, 2024, 13(3): 390-396. DOI: 10.12677/tcm.2024.133061

Lijian Ni^{1,2#}, Heming Wang³¹The Second People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou Fujian²Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Preparations at Medical Institutions of Fujian Province, Fuzhou Fujian³Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou FujianReceived: Feb. 4th, 2024; accepted: Mar. 8th, 2024; published: Mar. 18th, 2024**Abstract**

Steroid-Induced Avascular Necrosis of the Femoral Head (SANFH) is a disease caused by long-term or high-dose application of glucocorticoids. The mechanism is unclear and it is extremely harmful. This article aims to explore the application and scientific connotation of the “activating blood and promoting bone” theory proposed by Professor Wang Heming in the treatment of SANFH. First, the TCM etiology and modern pathogenic mechanisms of SANFH are reviewed, emphasizing the important role of TCM etiology such as spleen and kidney deficiency, phlegm and blood stasis in the pathogenesis of SANFH. Then, the relationship between the theory of “activating blood and promoting bone” and the traditional treatment principle of “tonifying the liver and kidneys, promoting blood circulation and removing blood stasis” is elaborated, as well as its deep correlation and effect with the modern medical “angiogenesis-osteogenesis coupling” theory in the treatment of SANFH. Finally, the significant effects and mechanisms of traditional Chinese medicine compounds based on the theory of “activating blood and promoting bone” in the treatment of SANFH are summarized. The research results of this article provide theoretical reference and reference for subsequent prevention and treatment research on SANFH and the development of new drugs, emphasizing the important guiding significance of the traditional Chinese medicine theory of “activating blood and promoting bone” in the treatment of SANFH.

Keywords**Steroid-Induced Avascular Necrosis of the Femoral Head, Activating Blood and Promoting Bone, Etiology and Pathogenesis, Wang Heming, Angiogenesis-Osteogenesis Coupling**

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

激素性股骨头坏死(steroid-induced avascular necrosis of the femoral head, SANFH)是指因长期或大剂量应用糖皮质激素后,导致股骨头血液供应受损,局部循环障碍,造成股骨头的骨组织、骨髓造血细胞和脂肪细胞等活性成分死亡引起的病理过程,可能导致行走能力的丧失,因此常被称为“不死癌症”[1] [2]。SANFH 临床表现主要包括髋部、臀部或腹股沟区疼痛,伴随着明显的关节运动功能受限,发病率高、致残率高、治愈率低,以骨组织的局部缺血坏死为主要病理特征[3] [4]。因此,寻找治愈途径,研究发病机制已成为本领域的主要攻关难题。SANFH 的病理机制主要涉及脂质代谢异常、血管内凝血、细胞凋亡、骨髓间充质干细胞异常分化等多个主流学说,但其确切机制仍存在争议。针对 SANFH 中骨组织的局部缺血坏死的病理特征,王和鸣教授提出“活血生骨”的理念作为治疗 SANFH 的理论指导,对于激素性

股骨头坏死的中医论治有着重要的指导意义。因此,本文着重探讨“活血生骨”理论在 SANFH 中的作用机制,并总结中医药干预 SANFH “活血生骨”理论的科学内涵,旨在为后续 SANFH 的防治研究和新药研发提供理论参考和借鉴。

2. SANFH 的中医病因病机与现代致病机制

2.1. SANFH 的中医病因病机

中医学并未记录 SANFH 这一病名,通常将其归属于中医的“骨痹”“骨蚀”等范畴。《素问·长刺节论篇》中提到“病在骨,骨重不可举,骨髓酸痛,寒气至,名曰骨痹”,揭示了寒邪凝滞筋骨的病机。同时,《脾胃论》指出“脾病则下流乘肾,土克水,则骨乏无力,是为骨蚀”,表明了脾肾亏虚在 SANFH 中的病机。现代医学普遍认为 SANFH 的发生与发展与“虚、痰、瘀”密切相关,以脾肾亏虚为基础,以痰瘀阻滞为关键病机[5]。肾为先天之本,主掌骨生髓,肾虚可导致下丘脑-垂体-靶腺轴和内分泌功能紊乱,引发微量元素代谢异常,导致骨骼结构与功能障碍以及骨密度降低[6]。长期或大量使用糖皮质激素会导致蕴结骨骸、筋脉,损及脏腑,致使脾失运化、肾精亏虚,骨髓无法正常生成,骨肉逐渐失去关联。脾又主湿,化湿成痰,痰湿蕴结,流注关节,气血运行受阻,脉络阻塞导致瘀血,痰瘀互结,髓海失去濡养,骨失所润,骨髓枯竭,从而可能引起骨痹。长期或大量使用糖皮质激素还可能导致脂质代谢紊乱,出现继发性骨内压升高,引起成骨细胞和骨细胞凋亡,最终导致 SANFH。血脂异常和脂质代谢紊乱被归类为中医的“无形之痰”,与中医“诸病皆痰”理论相符,与 SANFH 的“痰湿凝滞”病机相一致[7]。《医林改错》指出瘀血形成的根本原因在于气血元气不足,血管不充盈,无法充分周养全身,导致易产生瘀血的肌肉、筋骨相对薄弱之处。糖皮质激素的使用可直接引起凝血功能紊乱、血液流变异常、血栓形成,相当于中医的“血瘀”证改变[8]。脾肾亏虚与痰瘀互结常常共存,脾肾亏虚导致痰瘀互结,而痰瘀互结又反过来加重脾肾亏虚。因此, SANFH 证属本虚标实,与“虚、痰、瘀”密切相关,根本原因主要在于脾肾亏虚为本,瘀血为病,痰阻为渐,毒聚为损。在治疗中活血祛瘀是治疗疾病的重要治则。

2.2. SANFH 的现代致病机制

SANFH 是一种复杂的疾病,其发病机制涵盖了凝血功能障碍、脂代谢紊乱、骨内压增高、程序性细胞死亡、基因调控和骨髓间充质干细胞分化等多个方面,这些因素相互影响,共同导致疾病的发生和发展。首先,凝血功能障碍是 SANFH 的重要发病机制之一。研究发现,股骨头坏死患者多存在低纤溶和血栓,这表明股骨头坏死最主要的致病原因是血管内弥漫性凝血(DIC) [9]。活化的内皮因子和凝血酶直接作用于血小板,导致 DIC 的发生。因此,修复和改善股骨头血循环可以达到治疗股骨头坏死的作用。其次,脂代谢紊乱也是非创伤性股骨头坏死中一个重要的致病因素。大剂量地使用糖皮质激素会使得髓腔内的脂质聚集,造成髓内高压,进而影响股骨头的血液循环,最终导致激素性股骨头坏死[10]。其机制可能是通过影响脂质代谢、血液循环、和骨细胞的正常功能,共同参与了激素性股骨头坏死的致病过程。这一机制的深入理解对于预防和治疗激素性股骨头坏死具有重要意义。此外,激素还会使骨代谢系统紊乱,致使成骨细胞功能下降,最终引起骨细胞凋亡。脂代谢紊乱引发的血管内凝血,会引起血液供应不足并最终造成激素性股骨头坏死。骨髓内主要是由脂肪细胞构成,大剂量或长期使用糖皮质激素会使得脂肪细胞增加。随着脂肪细胞的不断堆积和体积增大,骨内局部血管会堵塞,导致骨内血压升高、血管内凝血[11]。这种骨内压力的增高也是导致 SANFH 的重要因素。程序性细胞死亡(PCD)主要包括凋亡与自噬,二者相互制约相互调控。大量使用糖皮质激素后,突触细胞的功能丧失,造成骨质的成骨细胞大量凋亡和死亡[12]。这种细胞死亡的过程也是 SANFH 发病过程中的重要环节。基因调控方面, miRNA

是基因表达的关键调节因子,其表达紊乱会影响细胞增殖、分化、免疫等病理生理过程,进一步影响 SANFH 的发病。研究证实 miRNA 促进干细胞的表达,使骨细胞成骨能力加强,在成骨分化环状 RNA 表达中发挥非常重要的作用[13]。最后,骨髓间充质干细胞(BMSCs)是多谱系祖细胞,能够分化成多种骨基质细胞的多功能干细胞。长时间、高浓度的使用糖皮质激素会抑制 BMSCs 的表达功能,将导致成脂成骨分化平衡被严重破坏,显著降低骨形成。然而,一些药物如黄芩苷和补肾活血汤可以通过刺激 BMSCs 促进成骨细胞的分化与增殖,影响骨组织结构重建和修复,达到防治 SANFH 的作用[14]。这些发病机制的深入理解对于 SANFH 的预防和治疗具有重要的指导意义。

3. “活血生骨”治疗 SANFH 的科学内涵

传统医学认为 SANFH 的发生以正虚为本,邪实为标。外邪(激素)袭入易造成经脉气血阻塞不畅、髓海瘀滞,加上体内肝肾亏虚、肾精匮乏、血行瘀滞,终致股骨头失去气温煦、濡养而坏死,为“血不生骨”。中医药在 SANFH 的防治中发挥了积极的作用,但治则多以补气活血通络或补肾壮骨为主,且未有针对治疗 SANFH 的成方制剂。温阳补肾方系全国骨伤名中医王和鸣教授的经验方[15],能温阳补肾、活血生骨,并在此基础上开发了医院纯中药制剂“复方巴戟天健骨颗粒”用于抗 SANFH 治疗,强调活血生骨与补肾生骨并重,在活血化瘀的同时补益肝肾,临床疗效确切。

针对 SANFH 中骨组织的局部缺血坏死的病理特征,王和鸣教授强调指出“活血生骨”就是血与骨的互生互化,即血能生骨,骨能养血,两者相互转化,相互关联,任何一方得到濡养另外一方也会受到温润,反之,若一方出现问题而另外一方也会出现障碍,是一个动态的、循环的过程。同时,他指出,“活血生骨”概念基于“肝肾同源,精血同源”理论:若机体血液充盈,则血中精气促进生骨,而骨质强实则骨中精气温养血脉、机体健康;反之,若血液贫乏,则骨失所养、筋骨不健,若骨质孱弱,则血流不畅。临床上骨质疏松,股骨头坏死、骨折等骨病,在诊治时往往添加活血补血药物,促进血液化生,以达到强健骨骼,活血生骨的目的。当归补血汤是补血名方,研究发现当归补血汤可改善大鼠股骨头坏死,提高骨强度[16]。桃红四物汤能养血活血,为调经要方,同时也是骨折早期、筋骨受损、血瘀气滞的治疗方药,能显著提高股骨头坏死患者骨密度,促进髋关节功能[17]。

现代科学实验证实了“活血生骨”理论基础的可靠性,祖国医学从独特的角度阐释了血和骨之间的关系。由此,我们认为“活血生骨”理论和现在医学发现的“成血管-成骨偶联”相合,治疗 SANFH 应该立足于二者的合理匹配与偶联关系。

SANFH 的发病机理主要涉及细胞死亡,血管受损或骨修复不足[18],但无论那种机制都是以机械性血管中断、血栓性血管内闭塞以及血管外压缩等因素导致的成骨组织局部缺血坏死产生 SANFH 为最终结局。成血管-成骨偶联是指在时空上紧密相连并相互影响的血管再生与骨生成这两种生物学进程:成骨细胞分泌生长因子促进血管内皮细胞增殖、迁移,内皮细胞促进成骨细胞分化、增殖、成熟,二者相互作用,任何一方面的功能障碍将导致另一方面的功能障碍[19]。骨组织血管再生是在多种血管形成因子作用下微血管内皮细胞增殖、迁移、管腔形成及再塑的过程,与骨内其它细胞如成骨细胞、间充质干细胞及破骨细胞密切相关[20][21]。成骨是一个血管依赖的过程也是因为血管内皮细胞自身具有调节成骨祖细胞和破骨祖细胞向骨折部位迁移的功能[22]。SANFH 同时存在着成血管和成骨障碍[23][24]。大量的研究证实,SANFH 的发病本质为微血管损伤,因此,有人将其称为“髋关节的冠状动脉疾病”,这是对 SANFH 认识的历史性突破。Ramasamy 等人的研究发现,血管内皮细胞的损伤能够引起骨血管的损害,进而造成骨细胞的缺乏、骨量的减少。另有研究证明,在骨再生的过程中,血管的生成较骨形成更早出现,并且 80% 的新生成骨细胞分布于 H 型血管周围[25]。为我们理解和治疗 SANFH 提供了新的思路和方法。因此研究股骨头内骨组织局部血管生成、骨细胞增殖和骨组织的自我修复成为防治 SANFH 的突破口。

“活血生骨”理论与“成血管-成骨偶联”理论在治疗 SANFH 上具有深度的相互关联和作用。“活血生骨”理论强调血液的活化和骨骼的再生，这两个过程是相互依赖、相互促进的。血液的活化能够提供充足的营养物质和氧气，为骨骼的再生提供必要的条件。同时，骨骼的再生也能够刺激血液的活化，形成一个良性的循环。“成血管-成骨偶联”理论则从微观层面解释了这一过程。在这个理论中，“成血管”主要指的是血管的再生和重建，这是一个涉及到血管内皮细胞、平滑肌细胞和基质细胞等多种细胞类型的复杂过程。“成骨”则主要指的是骨细胞的再生以及骨小梁的愈合过程，这是一个涉及到骨细胞的增殖、分化和成熟的复杂过程。在“成血管-成骨偶联”过程中，血管的再生和骨骼的再生是同步进行的，这两个过程相互影响，相互促进。因此，“活血生骨”理论与“成血管-成骨偶联”理论在治疗 SANFH 上具有深度的相互关联和作用。通过活化血液，促进血管的再生，从而为骨骼的再生提供必要的条件。同时，通过促进骨骼的再生，也能够刺激血液的活化，形成一个良性的循环。这种相互作用关系为 SANFH 的治疗提供了新的思路和方法。

4. “活血生骨”理论在 SANFH 治疗中的指导意义

2019 年新冠疫情爆发，激素疗法成为重症患者常规治疗手段，诱发 SANFH 症状的几率为 24% [26]。中国中医药研究促进会骨伤科分会、中国中药协会骨伤科药物研究专业委员会组织国内中医骨伤科股骨头坏死领域专家，共同制定了中医药防治新型冠状病毒肺炎后股骨头坏死专家共识，全国骨伤名中医王和鸣教授的复方巴戟天健骨方(即温阳补肾方)被推荐为新型冠状病毒肺炎康复患者早期股骨头坏死的防治方案之一[27]。此方为“温阳补肾、活血生骨”理论的代表方。研究表明，基于“活血生骨”理论为指导的中药复方在治疗 SANFH 方面具有显著效果。这些研究发现，中药复方能够通过“活血生骨”显著改善骨组织功能、减轻疼痛，对激素性股骨头坏死早期的病例疗效显著。临床研究[28] [29]发现，中药复方能明显改善骨组织功能、减轻疼痛，对激素性股骨头坏死早期的病例疗效显著，基础研究表明[30] [31] [32]：中药复方也能改善血液微循环、纠正脂质代谢紊乱、改善毛细血管通透性、降低骨内压，从而有效缓解骨内压增高、微循环障碍致股骨头缺血性坏死的恶性循环，还可促进成骨细胞增殖、抗骨细胞凋亡、抑制破骨细胞活性[33] [34] [35] [36] [37]，同时提高 VEGF 的表达，从而促进股骨头内血管新生，增强骨组织自身修复能力[38] [39] [40]。这些都体现了“活血生骨”理论在 SANFH 治疗中的指导意义。

5. 小结与展望

本文通过深入探讨了中医“活血生骨”理论在 SANFH 治疗中的应用和科学内涵，揭示了中医理论与现代医学理论在治疗 SANFH 上的深度相互关联和作用。我们发现，“活血生骨”理论与“成血管-成骨偶联”理论在治疗 SANFH 上具有深度的相互关联和作用，这种相互作用关系为 SANFH 的治疗提供了新的思路和方法。然而，尽管我们已经取得了一些进展，但在 SANFH 的治疗中仍然存在许多挑战。首先，我们需要进一步理解“活血生骨”理论和“成血管-成骨偶联”理论在 SANFH 治疗中的具体作用机制，以期发现更有效的治疗策略。其次，我们需要开展更多的临床试验，以验证基于“活血生骨”理论的中药复方在治疗 SANFH 方面的效果。此外，我们还需要探索更多的中药复方，以期发现更有效的治疗药物。我们相信，随着对 SANFH 病理机制的深入理解，以及中医理论和现代医学理论的进一步融合，我们将能够发现更有效的治疗策略，为 SANFH 的防治提供更强大的武器。同时，我们也期待更多的研究者加入到这个领域，共同推动 SANFH 的防治研究，以期为患者带来更好的治疗效果和生活质量。

基金项目

1) 福建省医疗机构中药制剂重点实验室(福建中医药大学); 2) 国家自然科学基金项目(项目编号: 81973879)。

参考文献

- [1] 李云隆, 赵振群, 刘万林. 激素性股骨头缺血坏死中 NLRP3/Akt/mTOR 信号通路对自噬的调控[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(12): 1921-1929.
- [2] 朱振宇, 李刚, 于浩, 等. 补肾活血胶囊治疗激素性股骨头坏死组方分析: 基于“虚”“瘀”理论[J]. 亚太传统医药, 2024, 20(1): 217-220.
- [3] 龚高进, 黄海汛. 齐墩果酸调节 Wnt/ β -catenin 信号通路减轻大鼠激素性股骨头坏死[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(27): 4373-4377.
- [4] 徐成栋, 董晓俊, 李冬. 梔子苷调节 HIF-1 α /VEGF 信号通路对激素性股骨头坏死大鼠的血管生成的影响[J]. 河北医学, 2023, 29(11): 1767-1772.
- [5] 智林锋, 吴清君. 基于“虚气留滞”探讨股骨头坏死发病机制[J]. 中医学报, 2021, 36(9): 1890-1893.
- [6] 何兴鹏, 郑利钦, 李鹏飞, 等. 两种肾虚证型去势模型大鼠骨小梁微观结构及骨代谢的差异[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(23): 3768-3772.
- [7] 汪小敏, 曹林忠, 宋敏, 等. 从痰论治激素性股骨头坏死 OPG/RANK/RANKL 信号调控机制研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(10): 133-136.
- [8] 宋晓钰, 李倩, 王璐璐, 等. 激素联合甲巯咪唑治疗甲亢危象伴乙肝肝衰竭 1 例[J]. 山东大学学报(医学版), 2024, 62(1): 76-81, 101.
- [9] Fang, S.H., Li, Y.F., Jiang, J.R., *et al.* (2019) Relationship of α 2-Macroglobulin with Steroid-Induced Femoral Head Necrosis: A Chinese Population-Based Association Study in Southeast China. *Orthopaedic Surgery*, **11**, 481-486. <https://doi.org/10.1111/os.12492>
- [10] 左荣台, 关俊杰, 康庆林. 激素性股骨头坏死治疗研究进展[J]. 国际骨科学杂志, 2019, 40(3): 160-164.
- [11] 吕亚军, 任立中, 李军, 等. 髓芯减压联合胶原基骨修复材料和血管内皮生长因子对兔股骨头坏死血管修复和微循环的影响[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(23): 2927-2932.
- [12] 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.
- [13] 李嘉程, 杨曦, 梁学振, 等. 激素性股骨头坏死 mRNA 与非编码 RNA 差异表达谱及竞争性内源 RNA 调控网络分析[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(12): 1230-1237.
- [14] 温家福, 韦标方. 激素性股骨头坏死骨髓间充质干细胞成骨分化的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(11): 1207-1214.
- [15] 李颖, 纪莎, 高锦娟, 等. 星点设计-效应面法优化复方巴戟天生骨颗粒提取工艺[J]. 中药材, 2014, 37(10): 1863-1867.
- [16] 于斌, 张晶琪, 滕雪琦, 等. 补肾类中药医治激素性股骨头坏死机制的研究进展[J]. 吉林中医药, 2023, 43(11): 1351-1355. <https://doi.org/10.13463/j.cnki.jlzyy.2023.11.024>
- [17] 康斯文, 侯德才. 桃红四物汤对股骨头坏死患者 BGP、BAP 水平及血液流变学影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(3): 139-142.
- [18] Liu, Y.F., Chen, W.M., Lin, Y.F., Yang, R.C., Lin, M.W., Li, L.H., *et al.* (2005) Type II Collagen Gene Variants and Inherited Osteonecrosis of the Femoral Head. *The New England Journal of Medicine*, **352**, 2294-2301. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042480>
- [19] Riddle, R.C., Khatri, R., Schipani, E., *et al.* (2009) Role of Hypoxia-Inducible Factor-1 α in Angiogenic-Osteogenic Coupling. *Journal of Molecular Medicine*, **87**, 583-590. <https://doi.org/10.1007/s00109-009-0477-9>
- [20] Geris, L., Gerisch, A., Sloten, J.V., *et al.* (2008) Angiogenesis in Bone Fracture Healing: A Bioregulatory Model. *Journal of Theoretical Biology*, **251**, 137-158. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2007.11.008>
- [21] Eriksen, E.F., Eghbali-Fatourehchi, G.Z. and Khosla, S. (2007) Remodeling and Vascular Spaces in Bone. *Journal of Bone and Mineral Research*, **22**, 1-6. <https://doi.org/10.1359/jbmr.060910>
- [22] Goerke, S.M., Obermeyer, J., Plaha, J., Stark, G.B. and Finkenzeller, G. (2015) Endothelial Progenitor Cells from Peripheral Blood Support Bone Regeneration by Provoking an Angiogenic Response. *Microvascular Research*, **98**, 40-47. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2014.12.001>
- [23] Ko, J.Y., Wang, F.S., Wang, C.J., *et al.* (2010) Increased Dickkopf-1 Expression Accelerates Bone Cell Apoptosis in Femoral Head Osteonecrosis. *Bone*, **46**, 584-591. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.10.030>
- [24] Yun, S.I., Yoon, H.Y., Jeong, S.Y., *et al.* (2009) Glucocorticoid Induces Apoptosis of Osteoblast Cells through the Ac-

- tivation of Glycogen Synthase Kinase 3 β . *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, **27**, 140-148. <https://doi.org/10.1007/s00774-008-0019-5>
- [25] Ramasamy, S.K., Kusumbe, A.P., Wang, L., *et al.* (2014) Endothelial Notch Activity Promotes Angiogenesis and Osteogenesis in Bone. *Nature*, **507**, 376-380. <https://doi.org/10.1038/nature13146>
- [26] Tang, C., Wang, Y., Lv, H., Guan, Z. and Gu, J. (2020) Caution against Corticosteroid-Based COVID-19 Treatment. *The Lancet*, **395**, 1759-1760. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30749-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30749-2)
- [27] 陈卫衡. 中医药防治新型冠状病毒肺炎后股骨头坏死专家共识[J]. 中医正骨, 2020, 32(3): 4-6.
- [28] 李文顺, 孙克民, 王和鸣, 宫健伟, 李月平. 复方巴戟天合剂治疗股骨头缺血性坏死的临床研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2006, 14(2): 48-50.
- [29] 张安桢, 王和鸣, 林子顺. 活血化瘀法治疗股骨头无菌性坏死[J]. 福建中医药, 1981, 19(4): 12-15.
- [30] 宋红梅, 吴斌, 魏迎辰, 李楠, 王和鸣. 温阳补肾方对兔激素性股骨头坏死血清 OPG、RANK、RANKL 的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2013, 21(12): 1-7.
- [31] 孙克民, 王和鸣, 陈文列, 黄美雅. 复方巴戟天合剂对大鼠激素性股骨头缺血性坏死的组织学研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2011, 31(7): 14-17.
- [32] 孙克民, 王和鸣, 王平, 卢启贵, 黄东红, 裴代平. 复方巴戟天合剂对激素性股骨头坏死大鼠模型血液流变学和血脂的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2011, 19(5): 1-3.
- [33] 王和鸣, 王力, 李楠. 巴戟天对骨髓基质细胞向成骨细胞分化过程 Cbfa1 表达的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2004, 12(6): 22-26, 29.
- [34] 陈卫衡, 王和鸣. 温阳补肾中药促进骨髓基质细胞分化的实验研究进展[J]. 中国骨伤, 2011, 24(4): 352-356.
- [35] 黄胜杰, 李媚, 王和鸣. 温阳补肾药对骨髓间充质干细胞促增殖的实验研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2012, 20(10): 1-8.
- [36] 杨黎丽, 黄胜杰, 李媚, 王和鸣. 温阳补肾药对抗骨髓间充质干细胞凋亡的实验研究[J]. 中医正骨, 2013, 25(2): 3-7.
- [37] Wu, B., Dong, Z., Li, S. and Song, H. (2015) Steroid-Induced Ischemic Bone Necrosis of Femoral Head: Treatment Strategies. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, **31**, 471-476. <https://doi.org/10.12669/pjms.312.6592>
- [38] 孙克民, 王和鸣, 胡娟, 郑良朴. 复方巴戟天合剂对鸡胚绒毛尿囊膜血管生成的影响[J]. 福建中医药, 2010, 41(6): 43-45.
- [39] 孙克民, 王和鸣, 林久茂. 复方巴戟天合剂对激素性股骨头坏死大鼠血管内皮生长因子表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(7): 117-120.
- [40] 宋红梅. 温阳补肾方对兔激素性股骨头坏死 VEGF 及 RANKL/RANK/OPG 通路的影响[D]: [博士学位论文]. 福州: 福建中医药大学, 2015.