

• XXXX •

丹参及其方剂配伍治疗股骨头坏死的研究进展

马涛^{1,2}, 李银¹, 谢庆晟¹, 于海洋³, 刘学睿², 吴锦秋², 王多贤³, 何海溶², 张晓刚^{3*}

(1. 甘肃中医药大学, 兰州 730030; 2. 甘肃省中医院, 兰州 730030;

3. 甘肃中医药大学附属医院, 兰州 730030)

[摘要] 股骨头坏死(ONFH)是一种因股骨头血液供应中断导致骨细胞死亡的疾病,可能引发关节运动障碍、疼痛甚至股骨头塌陷等症状。目前临床上治疗股骨头坏死常用的方式伴有长期不良反应、疗效不确切、技术局限性、并发症风险等问题,而中药在整体调节、不良反应小、改善症状等展现出独特优势。通过检索文献发现,丹参作为活血化瘀的代表性中药,具有活血化瘀、通经止痛之效,其活性成分(如丹酚酸B、丹参酮Ⅱ_A和丹参酮Ⅰ等)干预骨代谢平衡,成骨分化,改善骨微循环及骨微结构。丹参常与补益肝肾或活血类药物配伍形成药对(如丹参-当归、丹参-川芎和丹参-骨碎补),通过协同作用增强疗效。在中药复方应用中,补肾活血方、补肾活血胶囊、骨痹通消颗粒和生骨再造丸等通过调控分泌型糖蛋白(Wnt)/ β -连环蛋白(β -catenin)、刺猬(Hedgehog)、Notch、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)/Smads、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等信号通路通过多靶点、多途径机制发挥作用,显著改善骨代谢和髋关节功能,在防治ONFH中发挥重要作用。该文基于现有研究,系统阐释了丹参的活性成分、药对及含有丹参的中药复方防治股骨头坏死的突出优点,其机制可能与促进成骨细胞和抑制破骨细胞生成、增加成骨分化、促进血管新生、增加骨密度、抑制炎症反应、调控信号通路等因素相关。未来需结合现代技术优化剂型,开展高质量临床研究,进一步明确其作用机制,推动中医药的精准应用,旨在为丹参在防治股骨头坏死中提供更多的思考方向。

[关键词] 股骨头坏死; 丹参; 活性成分; 丹参药对; 丹参复方

[中图分类号] R242;R274;R856.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(XXXX)XX-0001-12

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20252497

[网络出版地址]

[网络出版日期] XXXX-XX-XX **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma and Its Formulas in Treatment of Osteonecrosis of Femoral Head: A Review

MA Tao^{1,2}, LI Yin¹, XIE Qingsheng¹, YU Haiyang³, LIU Xuerui², WU Jinqiu², WANG Duoxian³,

HE Hairong², ZHANG Xiaogang^{3*}

(1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

2. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

3. Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] Osteonecrosis of femoral head (ONFH) is a disease that causes osteocyte death due to interruption of blood supply of the femoral head, which may cause symptoms such as joint movement disorders, pain, and even femoral head collapse. Currently, the commonly used methods for treating ONFH in clinical practice are accompanied by problems such as long-term side effects, inaccurate efficacy, technical limitations, and complication risks. Traditional Chinese medicine (TCM) has shown unique advantages of holistic regulation, mild side effects, and symptom alleviation. A review of the related literature shows that Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma, as a representative Chinese herbal medicine for activating blood and resolving stasis, has the effects of activating blood, resolving stasis, dredging meridians, and relieving pain. Its active ingredients (such as salvianolic acid B, tanshinone II_A, and tanshinone I) interfere with bone metabolism balance, osteogenesis and differentiation, and improve

[收稿日期] 2025-07-03

[基金项目] 国家中医骨伤优势专科项目(2023GS-05);甘肃省自然科学基金项目(24JRRA554,24JRRA1036);甘肃省卫生健康行业项目(GSWSQNPY2024-16,GSWSZD2024-19);兰州市科技发展指导性计划项目(2023-2D-202)

[第一作者] 马涛,在读博士,住院医师,从事中医药防治股骨头坏死的机制研究,E-mail:gszyt@163.com

[通信作者] * 张晓刚,主任医师,从事中医药防治骨与关节相关疾病研究,E-mail:zxg0525@163.com

bone microcirculation and bone microstructure. *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* is often combined with the herbal medicines with the effects of tonifying the liver and spleen or activating blood to form herb pairs (such as *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma-Angelicae Sinensis Radix*, *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma-Chuanxiong Rhizoma*, and *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma-Drynariae Rhizoma*), which enhances the efficacy through synergistic effects. In the application of TCM compound formulas, Bushen Huoxue Formula, Bushen Huoxue Capsules, Gubi Tongxiao Granules, and Shenggu Zaizao pills can regulate signaling pathways such as Wnt/ β -catenin, Hedgehog, Notch, TGF- β /Smads, and MAPK through multiple targets to significantly improve bone metabolism and hip joint function, playing an important role in preventing and treating ONFH. Through a review of available studies, this paper systematically explains the outstanding advantages of the active ingredients, herb pairs, and compound formulas of *Salviae miltiorrhizae Radix et Rhizoma* in the prevention and treatment of ONFH. The mechanisms may be related to factors such as promoting osteoblast generation and inhibiting osteoclast formation, increasing osteogenic differentiation, promoting angiogenesis, increasing bone density, inhibiting inflammatory response, and regulating signaling pathways. In the future, modern technology can be employed to optimize dosage forms, and high-quality clinical research should be conducted to further clarify its mechanism of action and promote the precise application of TCM. This review aims to provide more thinking directions for the application of *Salviae miltiorrhizae Radix et Rhizoma* in preventing and treating ONFH.

[Keywords] osteonecrosis of femoral head; *Salviae miltiorrhizae Radix et Rhizoma*; active ingredients; herb pair containing *Salviae miltiorrhizae Radix et Rhizoma*; compound formula containing *Salviae miltiorrhizae Radix et Rhizoma*

股骨头坏死(ONFH)是股骨头微观结构被破坏,股骨头塌陷,骨小梁排列紊乱,以髋关节疼痛、关节活动障碍等问题为特征的难治性骨科疾病之一^[1]。ONFH可由多种病因引起,如酗酒、外伤、镰状细胞病、使用激素、凝血病、系统性红斑狼疮等,主要发病人群集中在中青年,具有早期诊断难、病情恶化快、致残率高的特点^[2]。ONFH给患者带来严重的经济及心理负担,因此针对ONFH的治疗就显得尤为重要,保髋治疗包括非血管化和血管化骨移植、股骨截骨术、药物治疗、带蒂血管瓣移植和干细胞疗法等方式^[3-5]。西药治疗存在治疗方式单一、治疗效果有限等问题,部分药物只能解决ONFH患者的疼痛或短期内改善局部血供,对于长期疗效及多种致病机制缺乏有效药物进行全面干预。而干细胞疗法、外泌体治疗、富血小板血浆(PRP)等生物治疗方式目前仍面临标准化、长期疗效验证等挑战,未获得广泛的疗效认可。当病情进展到晚期,出现软骨下骨折、股骨头塌陷和严重的骨关节炎时,通常就需要进行人工全髋关节置换手术治疗^[6],但手术治疗仍存在诸多问题,面临着麻醉风险、术后恢复、假体翻修松动及置换关节过度磨损等问题^[7]。

祖国医学“上医治未病”的预防理念在ONFH的早期干预中展现出独特优势,为高龄、基础疾病多、不耐受手术、保留原生关节的年轻患者提供了替代方案。大量临床实践证实^[8],通过中医药疗法不仅能够整体调理,改善患者全身症状,有效缓解疼痛,还可显著提升患者的髋关节运动功能,其疗效已获得多项研究数据支持^[9]。中医强调ONFH的病机以肝肾不足为主,邪毒、痰瘀阻滞经脉,致使筋骨失去濡养,骨痿不坚,不荣则痛,不通则痛,诱发病^[10]。现代中医研究表明,痰瘀互结是ONFH病理演变的关键环节^[11],脂质代谢紊乱和血管内凝血是血液中痰瘀互结的物质基础^[12]。通过检索治疗ONFH的常用中药及方剂,发现丹参及含有丹参的方剂在临床中应用较为广泛^[13]。《妇人明理论》中指出“一味丹参散,功同四物汤”,强调单味丹参具有类似四物汤的养血活血双重功效,这一论述奠定了丹参在活血化瘀药中的重要地位。本文所含丹参的补肾活血方、补肾活血胶囊和生骨再

造丸等中药复方中通过配伍协同发挥了核心作用,体现了“活血不伤正,化瘀兼养血”的重要价值,既能单兵作战改善血瘀,又能协同他药增强疗效。

1 丹参治疗ONFH的相关研究

1.1 丹参治疗股骨坏死的中医理论 ONFH在中医古籍中并无相关记载,但根据其临床症状及特点,可将其归纳为“骨蚀、骨痹”的范畴,《素问·痹论》指出:“痹在于骨则重,在于脉则血凝而不流。风寒湿三气杂至,合而为痹也。”认为风寒湿邪交相侵袭可致痹证。《灵枢·刺节真邪论》进一步阐述:“虚邪之入于身也深,寒与热相搏……烂肉腐肌为脓,内伤骨为骨蚀。”

丹参(*Salvia miltiorrhiza*)为唇形科植物的干燥根及根茎,首载于《神农本草经》。该药材具有活血祛瘀、通经止痛、清心除烦、凉血消痈等功效,在临床上应用广泛^[14]。在功效方面,丹参又名赤参,其活血养血之功尤为突出。《本草备要》记载,丹参主治范围广泛,既能治疗寒热虚劳、关节疼痛及风痹肢体不遂,又可改善癥瘕积聚等瘀血证候,同时对血虚兼瘀之证亦有良效^[15]。血虚血瘀,关节失去滋养,丹参可活血化瘀,通经活络,缓解骨关节疼痛。这与ONFH的治疗理念相契合,故临床上使用中药方剂治疗ONFH常配伍中药丹参,治疗效果明显^[16]。

1.2 丹参治疗ONFH的活性成分及其作用途径 丹参味苦,归心、肝经,是传统大宗药材,临床应用广泛,是经典的活血化瘀类中药,现代研究表明,丹参含有酚酸类、丹参酮类等^[17]多种有效成分,具有抗氧化、抑制脂质过氧化、抑制血小板聚集、改善微循环等作用^[18-19]。其中酚酸类成分丹酚酸B,丹参酮类成分丹参酮Ⅱ_A、丹参酮Ⅰ等是丹参发挥防治ONFH作用的主要有效成分。

研究表明,酚酸类物质丹酚酸B是具有生物活性的水溶性酚酸,可明显减缓骨坏死模型大鼠组织的病理学变化,抑制破骨细胞分化,加速骨髓来源的巨噬细胞成骨,提高骨钙素(BGP)和碱性磷酸酶(ALP)含量。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)具有抑制成骨细胞生成和促进破骨细胞生成的双重作用,减少骨形成,同时维持或增加骨吸收,在

维持骨稳态方面展现出了潜力^[20]。而丹酚酸B可以抑制PPAR γ 蛋白的表达水平^[21],阻止AP2转录因子(AP2)信号传导,提高Runx2相关转录因子2(Runx2)蛋白表达以增强骨代谢作用,显著增强I型胶原蛋白(Col-I)信号通路,调节成骨细胞分化活性。丹酚酸B是预防骨坏死的潜在药物,用以早期干预ONFH,减少骨破坏。

研究表明,将丹参酮类物质丹参酮IIA通过腹膜内注射入ONFH小鼠模型,激活转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)/Smad家族成员3(Smad3)信号通路,降低围脂滴蛋白1基因(Plin1)、脂肪酸结合蛋白4(Fabp4)、重组人CCAAT增强子结合蛋白 α (C/EBP α)及PPAR γ 的表达,抑制骨髓间充质干细胞(BMSC)的成脂分化^[22]。同时刺激蛋白激酶B(Akt)信号传导,增加成骨标志BGP的表达增加,显著促进BMSC的成骨分化,并抑制骨吸收,在骨重塑中起到了关键作用^[23]。

丹酚酸B和丹参酮IIA具有协同作用,可治疗ONFH^[24],靶向不同的信号通路^[25],丹酚酸B通过调控核转录因子- κ B(NF- κ B)/c-Jun氨基末端激酶(JNK)/p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)信号通路抑制血栓形成及内皮细胞通透性,调节一氧化氮(NO)/内皮素-1(ET-1)值水平来保护血管内皮细胞,增强抗凝和纤溶能力,抑制血小板活化和聚集^[26],并扩张血管,以达到促进血液循环的效果。丹参酮IIA通过抑制Toll样受体4(TLR4)/髓样分化因子88(MyD88)/NF- κ B信号通路相关蛋白表达和NF- κ B核转位,减少细胞炎症因子释放,减轻炎症损伤和氧化应激^[27]。两者协作通过介导不同的信号通路治疗ONFH,对其防治极具潜力。

丹参酮I是从丹参中提取的丹参酮类化合物,将其腹腔注射入ONFH大鼠模型后发现,丹参酮I可保护血管内皮细胞中血小板-内皮细胞黏附分子(CD31)、血管性血友病因子(VWF)、血管内皮生长因子(VEGF)和血管内皮生长因子受体2(VEGFR2)和Runx2蛋白表达^[28],同时提高大鼠体内CD31阳性内皮细胞的表达水平,促进血管生成,减轻骨质流失。丹参酮I干预ONFH内皮细胞后发现,丹参酮I可显著降低促凋亡蛋白[胞质细胞色素C、促凋亡蛋白B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)、胱天蛋白酶(Caspase)-3和Caspase-9]的水平,提高了ONFH组织中内皮细胞抗凋亡蛋白Bcl-2的表达,明显减少了细胞凋亡数量,保护了内皮细胞在血管生成中的关键作用^[29]。有研究表明,丹参酮I可显著逆转白细胞介素-1 β (IL-1 β)诱导的软骨细胞中SRY-box转录因子11(SOX11)的表达,促进血管生成。同时,该成分能有效抑制促炎因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)和IL-1 β 的释放,从而抑制软骨细胞炎症和细胞凋亡,减缓炎症的发生发展,在大鼠模型中展现了抗氧化和抗炎的双重作用^[30]。

ONFH大鼠模型中进行腹膜内注射丹参酮I后发现,丹参酮I可提高BGP、骨桥蛋白(OPN)和Col-I的蛋白表达水平,减少破骨细胞生成,促进骨形成。同时丹参酮I也可明显增加ONFH大鼠的骨密度(BMD)数值,减轻了大鼠的骨质流失。丹参酮I通过上调核因子E₂相关因子2(Nrf2)信号通路关键蛋白[血红素加氧酶1(HO-1)和醌氧化还原酶(NQO1)]的表达,显著降低氧化应激反应。丹参酮I通过

激活股骨头中Nrf2信号通路,以促进成骨并抑制破骨细胞生成,这表明丹参酮I是预防ONFH的候选之一,有效缓解ONFH的发展进程^[31]。这些研究表明,丹参酮I在预防骨坏死方面具有潜在的治疗优势。见图1。

通过利用网络药理学统计,丹参的主要活性化合物(隐丹参酮、丹参酮II_A和二氢丹辛内酯等)可以通过介导炎症、免疫、氧化应激和细胞凋亡等过程对ONFH产生潜在的治疗作用,体现出与核心靶点[表皮生长因子受体(EGFR)、肿瘤蛋白p53(TP53)、Akt1、信号转导与转录激活因子3(STAT3)、Bcl-2、IL-6和肿瘤坏死因子(TNF)等]结合的特殊能力。晚期糖基化终末产物(AGEs)可通过与其特异性受体(RAGE)结合,进而激活细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)、p38 MAPK及STAT3等多条信号转导通路,最终导致持续性骨细胞凋亡的发生。TNF- α 是调节骨稳态的关键细胞因子。经证实,丹参可通过刺激AGE/RAGE信号通路以抑制TNF- α 和白细胞介素-17(IL-17)信号通路治疗ONFH^[32]。

研究表明,丹参注射液进入ONFH模型兔体内后发现,丹参注射液可增加模型兔骨形态发生蛋白-2(BMP-2)及VEGF的表达,以重建血运和组织骨化,促进坏死的股骨头自我修复^[33]。丹参注射液通过局部给药可发挥多重治疗作用:其通过促进血管新生重建骨组织微循环,同时刺激成骨细胞活性修复坏死区域。该制剂可与植入材料协同作用,在填充股骨头缺损部位时实现与宿主骨的生物整合,从而有效恢复股骨头的生物力学性能。这种联合治疗模式不仅能预防软骨下骨塌陷,还可通过缓释机制维持局部药物浓度,持续改善微循环状态,最终实现骨组织结构与功能的双重修复^[34]。这些结果证明了丹参治疗ONFH具有多成分、多靶点、多途径的干预机制,为防治ONFH药物的进一步实验验证和探索提供了理论依据和线索,证实了丹参治疗ONFH的巨大药用潜力。

2 丹参药对治疗ONFH的作用

中药药对是中医临床用药的一种经典形式,以七情配伍、药性理论等为依据^[35],由相对固定的两味药物配伍组成,是历代医药学家长期用药的经验总结,常用于中药方剂中以增强用药效果或减少用药潜在的副作用^[36]。

2.1 丹参-当归药对 丹参-当归的药对配伍最早来源于《刘涓子鬼遗方》,活血药丹参与补虚药当归配伍常用于治疗ONFH等骨科相关疾病,两者使用频率较高^[37]。在治疗ONFH时,丹参味苦,性微寒,通心肾之脉,当归味甘温,补肝脾之血,一脏一腑、一通一补。国医大师朱南孙在其编著的书籍中明确提出,丹参与当归配伍使用,具有养血活血、通补结合之效,可用于治疗血瘀血虚诸证^[38],两者搭配,养血而不滞血,活血而不伤正,从根本上解决血虚和瘀血的恶性循环,其核心价值在于“活血不伤正,补血不留瘀”^[39]。

当归作为药材首见于《神农本草经》,后世医家称之为“血中之圣药”,可支持机体代谢所需要的营养物质。现代研究表明^[40],其主要活性成分含有藁本内酯等,具有抗凝血、改善血液循环等作用。丹参-当归配伍后藁本内酯的含量明显增加^[41],藁本内酯可抑制NF- κ B受体活化因子配体(RANKL),影响骨吸收相关酶的活性,从而抑制破骨细胞分

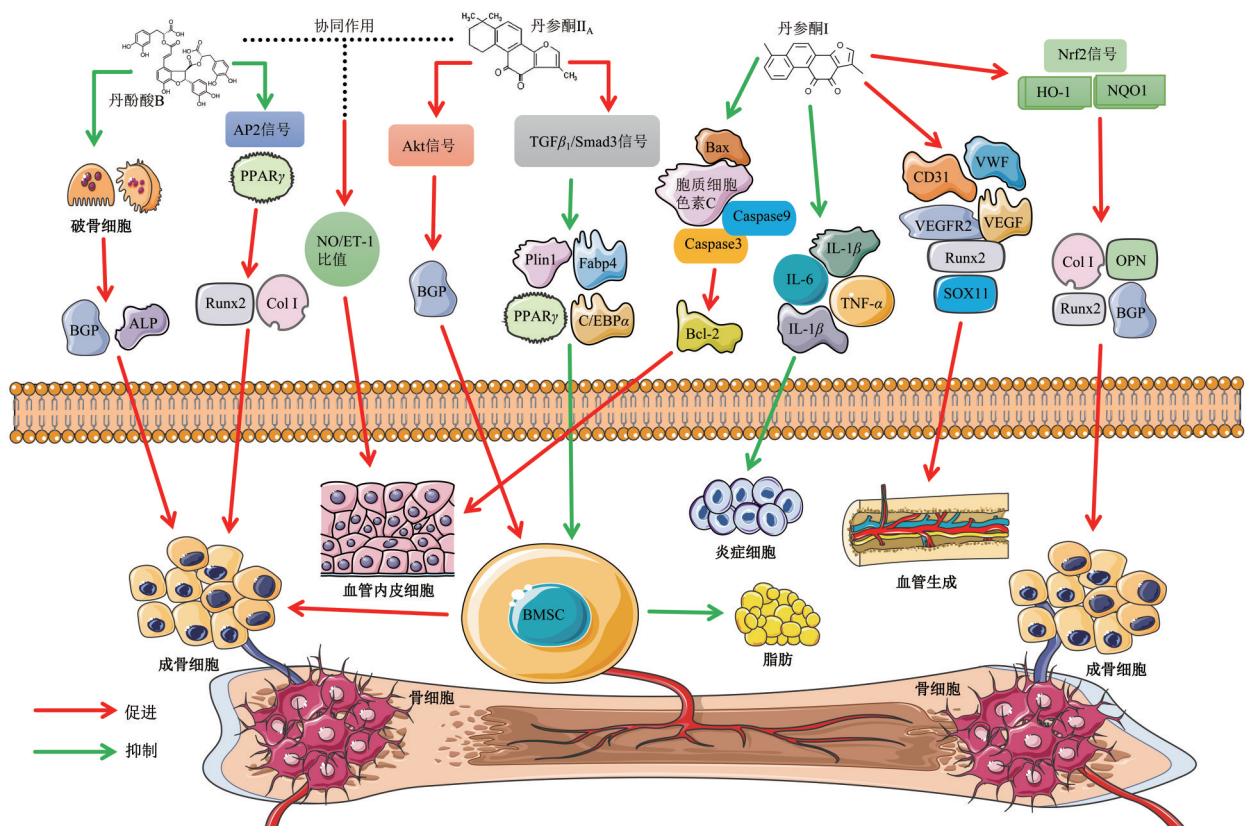


图1 丹参有效活性成分防治 ONFH 的作用机制

Fig. 1 Mechanism of effective active ingredients of *Salvia miltiorrhiza* to prevent femoral head necrosis

化和骨吸收功能^[42],通过下调NF- κ B受体活化因子(RANK)的表达,改善股骨头局部血供、抑制炎症反应、减轻脂质积累和过氧化等,是潜在的防治骨吸收异常疾病的药物^[43]。故丹参与当归配伍使用后比单味药治疗 ONFH 的疗效更佳。

2.2 丹参-川芎药对 丹参-川芎的药对配伍是在长期的临床实践中,发现丹参和川芎在功效上有协同作用,丹参为血中静品,川芎为血中动品,二者配伍,动中有静,静中有动,后世医家在此基础上形成药对以增强活血止痛之力,广泛用于多个活血通络方剂^[44]。川芎始载于《神农本草经》,“上行头目,下行血海,中开郁结,旁达四肢”是血中之气药。苯酞类萜本内酯是其主要活性成分之一,其挥发油中多种成分具有抗炎作用,通过不同的靶点阻碍炎症的信号传递^[45],具有吸收快、在体内分布广泛,首过效应大的特点^[46]。萜本内酯可以阻断异常的骨吸收,改善血液循环促进血管新生,缓解 ONFH 的发展进程,通过多通路多靶点协同发挥疗效,无明显不良反应^[47]。

现代研究表明,将冠心宁注射液关节腔注射入 ONFH 兔的髌关节腔中后,可提高兔机体 VEGF 的表达水平,改善股骨头血运^[48]。而冠心宁注射液是由丹参和川芎加工制成的无菌水溶液,其中所含有的有效成分丹酚酸 B 在低温条件下较为稳定^[49],丹酚酸 B 可用于干预早期 ONFH,减少骨破坏。将丹参与川芎相配伍使用,可促进骨组织修复,对股骨头有保护作用。

2.3 丹参-骨碎补药对 骨碎补始载于唐《本草拾遗》:“骨碎补本命猴姜,开元皇帝以其主伤折,补骨碎,故作此名”,其性温,味苦,归肾、肝经。丹参-骨碎补药对中丹参的活血化痰

功效可改善局部血液循环,为骨碎补补肾强骨、续筋接骨的作用创造良好的血供条件,促使骨碎补修复骨组织和增强再生能力^[50]。骨碎补总黄酮是从骨碎补中提取出来的有效活性成分^[51],骨碎补总黄酮可明显提高 ONFH 兔血清中血钙(S-Ca)含量,降低血磷(S-P)表达水平,有效增加成骨分化,抑制破骨细胞生成,降低实验兔股骨头的空骨陷窝概率,预防骨质疏松^[52]。同时,柚皮苷是骨碎补中的一种天然黄酮类化合物,是 PPAR γ 的天然配体,依赖 Runx2 和 PPAR γ 的双向调节,促进骨修复并抑制成脂分化^[53]。

丹参-骨碎补药对中的活性成分(包括木犀草素、山柰酚、丹参酮 II_A、柚皮苷及 β -谷甾醇等)可通过多靶点调控机制发挥治疗作用。其作用途径主要包括:①调控 Akt/VEGFA 信号通路促进血管新生;②抑制 p38 MAPK 信号通路减少炎症反应;③下调 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等促炎因子表达^[54];④增强抗氧化应激能力。这些协同作用最终可显著抑制成骨细胞凋亡,促进骨修复^[55]。

2.4 丹参-三七药对 丹参-三七药对主要由现代方剂复方丹参滴丸配伍而来,为临床常用的活血药对。丹参性微寒,三七性温,该药对可兼顾不同体质的血瘀患者,使药性更平和,两者结合可进一步加强消肿止痛、活血化瘀的效果,临床中用于改善股骨头血供,对于减轻缺血性坏死疼痛具有良好的疗效^[56-57]。三七最早源自《跌损妙方》,味甘、微苦,三七总皂苷是其主要有效成分之一,将三七总皂苷注射液进入 ONFH 兔体内后,发现三七总皂苷可以减少血栓素 A₂(TXA₂)的生成,使

血小板内环磷酸腺苷含量增加,改善血液循环,抑制血小板聚集,保护软骨组织,修复和促进骨组织再生^[58]。

丹参与三七的有效成分可作为干细胞的诱导剂,提高干细胞成活率,这与其抗氧化、抗衰老及活血化瘀作用有关^[59]。丹参-三七药对的配伍可以促进骨组织修复,有效提高ONFH的治愈率,随着各项技术的逐渐成熟,这项研究有望对于ONFH的患者带来希望。

3 丹参在治疗ONFH方剂中的应用

中临临床经验总结出ONFH的病因病机以肝肾不足、瘀阻经脉、邪毒阻滞为主^[60]。《格致余论·阳有余阴不足论》明确提出:“主闭藏者肾也,司疏泄者肝也。”《素问》指出“肾生骨髓”“肾主身之骨髓”,揭示肾精通过化生骨髓来营养骨骼的生理机制。髓居骨中,既促进骨骼发育(“其充在骨”),又维持骨质的正常代谢。肾精作为物质基础-转化为骨髓-滋养骨骼,构成完整的“肾藏精-精生髓-髓养骨”转化链,这一过程的正常运转是骨骼强健的关键。肾气充足时,促进心气心阳的化生-增强气血运行-骨骼获得充分滋养,维持“骨坚有力”的生理状态;若肾精不足,骨髓生化无源,心气不得充,气虚则血运不行,瘀血痹阻血脉,不能营养骨髓,便会出现骨质失养、组织坏死、老人骨质脆弱。肾主水,若肾气亏虚,化气行水失职,水液内停,痰浊内生,阻滞经脉^[61]。肝主疏泄和主藏血,促进血液与津液的运行输布,血液的运行,有赖于气机的调畅。气能运血,气行则血行,使之畅达而无瘀滞;若气机郁结,则血行障碍,血液瘀滞停积而为瘀血。肝为“罢极之本”,肝血与筋脉形成营养轴,肝血充足时,濡养筋脉、运动灵活;肝血不足时,筋失所养、运动功能障碍^[62]。

在治疗ONFH的方剂用药规律的研究中,丹参使用频率较高,证实丹参在治疗ONFH方剂的应用广泛^[63]。近年来,许多方中含有丹参的中药方剂被证实具有确切的治疗ONFH的功效,例如补肾活血方、补肾活血胶囊、补肾活血胶囊、生骨再造丸等中药复方均含有中药丹参,在活血化瘀、补益肝肾、强筋壮骨的功效基础上,可被丹参的多种有效活性成分影响,调控多种信号通路,改善血液循环、骨代谢平衡及成骨相关因子等因素,有效防治ONFH,延缓疾病发展进程。

3.1 补肾活血方加减 补肾活血方加减由《景岳全书》中右归饮化裁而来,方中丹参为臣药,发挥“补血活血、化瘀不伤正”之效,辅助君药鹿角胶以补益肝肾、强壮筋骨之用,共同作用于ONFH。研究表明,对96例ONFH患者口服补肾活血方后,患者体内全血黏度、血浆黏度及红细胞聚集指数均明显降低,血脂总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平也显著降低,血清BGP、总I型胶原氨基酸延长肽(PINP)、ALP水平提高,同时有效干预股骨颈、股骨粗隆、全髋骨密度数值提高^[64]。证实补肾活血方可有效调节ONFH患者脂肪转移过程,降低外周血管阻力,加速血液循环,改善股骨头血供条件,平衡骨代谢水平,加速骨修复及新生骨进度。

补肾活血方可通过调控多种信号通路以干预ONFH的治疗方向。实验表明,补肾活血方可增加ONFH大鼠血清钙的含量,提高股骨头组织中Wnt家族成员10B(Wnt10b)、

β -连环蛋白(β -catenin)的蛋白表达水平,其机制可能是通过调控Wnt/ β catenin信号通路以减少股骨头的空骨陷窝率,促进软骨细胞再生,保护股骨头结构的完整性^[65]。丁平等^[66]通过建立ONFH大鼠模型,利用补肾活血方干预模型大鼠后可抑制Notch信号通路相关因子的表达,明显降低Notch配体(Jagged1)、Delta样配体4(DLL4)、Notch细胞内片段(NICD)、发状分裂相关增强子1(HES1)的表达水平,有效干预成骨分化,减少骨量丢失,降低LDL/HDL值以改善高脂血症。另有研究表明,核心结合因子 $\alpha 1$ (Cbf $\alpha 1$)是一种成骨诱导基因,补肾活血方可降低股骨头组织中RANKL、Cbf $\alpha 1$ 蛋白表达,促进成骨细胞的活性,抑制破骨细胞的分化与存活,减轻骨质退化,有助于骨坏死修复^[67]。临床观察表明,ONFH旋转截骨术手术治疗配合补肾活血汤口服,可改善股骨头血供及髋关节功能,减轻患者疼痛,防止股骨头的再塌陷,有效防治ONFH,为补肾活血汤在临床中的应用增加优势^[68]。

3.2 补肾活血胶囊 补肾活血汤出自《伤科大成》,补肾活血胶囊是山东中医药大学李刚教授基于“肾主骨生髓、血行则瘀自去”理论,结合长期临床实践在补肾活血汤的基础上研发的具有补肾健骨、活血化瘀功效的中药复方制剂,方中丹参为臣药,用以“瘀血去、新血生,气血通达而痛自止”之效,配伍淫羊藿、杜仲、牛膝、鹿角胶以填精益髓、壮阳生精,共同作用于ONFH。音猬因子(Shh)是细胞分化的关键调节因子,补肾活血胶囊可通过调控信号通路,干预ONFH的疾病进程^[69]。梁学振等^[70]发现,补肾活血胶囊通过介导Shh激活Hedgehog信号通路,显著提高ONFH大鼠骨小梁组织中Runx2和Col-I等成骨关键因子的表达,上调该信号关键分子(Shh、核转录因子1和核转录因子2)表达,增强骨髓间充质干细胞(BMSCs)的成骨能力,表现为大鼠股骨头内成骨指标ALP、Cbf $\alpha 1$ 、OPN的蛋白表达水平明显升高^[71],改善骨稳态平衡。下调C/EBP α 和PPAR γ 等成脂关键因子的蛋白表达,减少BMSCs向脂肪细胞分化,降低大鼠骨量丢失。刘金豹等^[72]发现,补肾活血汤通过调控Wnt/ β -catenin信号通路,促进成骨因子细胞周期蛋白D₁(CyclinD₁)的表达,加速BMSCs增殖与成骨分化。

成骨相关转录因子(Osterix)蛋白是成骨细胞分化过程中必不可少的转录因子,补肾活血胶囊的作用机制可能与肠道菌群及肠道代谢物存在密切关系,李威等^[73]发现,补肾活血胶囊可提高ONFH大鼠股骨头中Runx2和Osterix的蛋白表达,促进成骨细胞分化,有效改善股骨头骨微结构,促进骨形成、抑制骨坏死。另有发现,补肾活血胶囊可促进股骨头组织中VEGFA的表达水平,促进血管再生,延缓或逆转ONFH的疾病进程^[74]。

3.3 骨痹通消颗粒 骨痹通消颗粒是后世医家综合治疗ONFH的独特见解和临床经验,依据“久病入络、病久及肾”病机自拟骨痹通消颗粒,方中丹参为君药,以活血祛瘀、通经止痛,淫羊藿、续断为臣药,以补肝肾强筋骨、填精益髓,全方共奏活血通络、祛瘀生新、补肾壮骨之效^[75]。实验研究表明,骨痹通消颗粒可调控多条信号通路维持骨代谢平衡,从而防治ONFH。张宗逸等^[76]发现,骨痹通消颗粒可通过调控TGF- β /Smads信号通路,提高Runx2及骨形成标志物骨碱性

磷酸酶(BALP)水平,降低骨吸收标志物 β 胶原特殊序列(β -CTX)和抗酒石酸酸性磷酸酶(TRACP),促进骨形成,抑制骨吸收。叉头状转录因子O1(FoxO1)属于Akt的下游靶标,可干预脂质生成,研究发现,骨痹通消颗粒通过调控PI3K/Akt/FoxO1信号通路,提高细胞中Runx2及ALP mRNA的蛋白表达,促进BMSCs成骨分化^[77-78]。同时下调细胞中PPAR γ /C/EBP α mRNA及固醇调节元件结合蛋白(SREB)表达水平和上调BMP-2的表达水平^[79],有效改善糖皮质激素环境下的脂质沉积,减少脂质生成,平衡骨脂分化水平。李胜等^[80]发现,骨痹通消颗粒可通过调控Wnt/ β -catenin及Akt/磷酸化(p)-Akt信号通路,下调糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)表达,促进成骨细胞分化,抑制细胞凋亡,促进坏死骨修复,维持骨量稳定。体外实验发现,骨痹通消颗粒可提高成骨相关因子ALP和BGP表达,增加p38和丝裂原活化蛋白激酶激酶(MEK)的蛋白表达,其作用机制可能与激活MAPK信号通路相关^[81]。另有研究表明,骨痹通消颗粒通过下调甲状旁腺素1受体(PTH1R)/蛋白激酶A(PKA)信号通路,抑制鸟嘌呤核苷酸结合蛋白 α 刺激亚基复合基因座(GNAS)表达,上调成纤维细胞-2和骨硬化蛋白(SOST)蛋白,从而调控骨代谢,提高血清骨PINP水平,增强成骨分化及活性^[82]。同时,减少甲状旁腺激素释放,阻断破骨细胞形成,减轻骨质破坏,有效防治ONFH,延缓疾病发展进程。

3.4 生骨再造丸 生骨再造丸为甘肃中医药大学附属医院院内中药制剂,是甘肃省名中医张晓刚教授的经验方,正虚邪实的发病机制及其痰、瘀、虚内结的病机特点进行遣方用药,方中丹参为臣药,以益气活血,辅以君药鹿角胶、烫骨碎补、淫羊藿,以补肝肾、强筋骨,全方共奏活血化瘀、补肝肾、强筋骨之效^[83]。

生骨再造丸可通过调控细胞焦亡以抑制炎症反应达到减轻ONFH疾病进展的目的。杨小瑞等^[84]发现,生骨再造丸可明显降低NOD样受体蛋白3(NLRP3)、胱天蛋白酶-1(Caspase-1)、胱天蛋白酶-5(Caspase-5)和消皮素D(GSDMD)表达水平,下调IL-1 β 、白介素细胞-18(IL-18)表达水平,调控细胞焦亡相关分子表达水平,减轻炎症反应。李佳霖等^[85]发现,生骨再造丸可提高ONFH大鼠血清中BGP的表达并降低降钙素(CT)、ALP和TRACP的表达,进而降低破骨细胞活性并促进成骨细胞形成,进一步验证了生骨再造丸能够增加骨骼强度,调节股骨头的骨代谢和骨稳态平衡。miRNA-708-5p和miRNA-708-3p可诱导机体发生骨质疏松症,实验发现,生骨再造丸可抑制BMSCs、成骨细胞中miRNA-708-3p与miRNA-708-5p表达水平,明显改善ONFH兔的骨小梁、骨髓、脂肪细胞、空骨陷窝率,提高BMD含量,对股骨头具有积极的修复作用^[86-87]。生骨再造丸可通过调控信号通路干预ONFH的早期诊断和防治。郭成龙^[88]等发现,生骨再造丸能够显著抑制ONFH大鼠股骨头组织中白细胞介素-4(IL-4)、IL-6和TNF- α 表达水平,减轻炎症反应,提升大鼠血清中OPG、S-Ca、S-P及PINP含量,促进受损骨骼部位钙、磷等矿物质沉积,降低RANKL含量,提示生骨再造丸对OPG/RANKL信号轴具有一定的调节作用^[89],有效改善骨代谢水平。

生骨再造丸对血管内皮生长因子VEGF亲和力较高,

VEGF主要通过结合受体fms样酪氨酸激酶-1(FLT-1)信号受体调节血管再生、血管成熟及血管的渗透。于海洋等^[90]发现,生骨再造丸可显著提高缺氧诱导因子1 α (HIF-1 α)、VEGF、Osterix、Runx2 mRNA的蛋白表达,HIF-1 α 稳定剂能有效保护H型血管,减少ONFH,这提示生骨再造丸可通过调控HIF-1 α /VEGF信号通路促进H型血管生成,修复骨组织。曹林忠等^[91]发现,生骨再造丸可明显促进FLT-1的表达,促进血管的重塑,加速对坏死骨组织的修复。马成祥^[92]等研究发现,生骨再造丸可促进6-酮-前列腺素F1 α (6-Keto-PGF1 α)合成,抑制环磷酸鸟苷-140(GMP-140)、血栓调节蛋白(TM)、血栓素B₂(TXB₂)、纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI)、血小板微囊泡(PMVs)产生,从而保护血管内皮功能,血管内高凝状态,改善微循环状态,有效防控ONFH疾病进展。

3.5 其他中药复方 常用于治疗ONFH的中药复方还包括活络效灵丹^[93],该方以丹参为君药,以活血养血,配伍牛膝、续断等补肾壮骨之品,共奏活血通络、益肾强筋之效,旨在改善ONFH的骨微结构促进骨组织修复;仙灵骨葆胶囊^[94]中丹参为佐药,配伍淫羊藿、续断、补骨脂以增强补益肝肾、强筋壮骨之效,又可助臣药运行血脉,共奏活血化瘀、滋补肝肾之效。现代药理研究表明^[95],仙灵骨葆胶囊可抑制骨吸收,增加骨形成,改善骨小梁结构状态,有效促进血管新生;骨复生^[96]中丹参为佐药,以增强活血化瘀、行气止痛、强筋骨之力,全方可上调OPG表达,降低RANK表达,增加骨细胞的形成,促进骨质成熟,改善股骨头局部缺血缺氧的环境;补肾生骨方^[97]中丹参的有效成分丹参酮I可促进ONFH大鼠模型骨形成,抑制其破骨细胞活性。

以上中药复方的相关研究及文献报道数量较少,关于方中丹参的具体作用方向较为模糊,影响分析结果的准确性和有效性,因此在后续的动物实验、细胞实验及临床观察中,还需要进一步的探索研究,以提高结果的代表性和可靠性。丹参、药对及其中药复方防治股骨头坏死的作用机制总结见增强出版附加材料。

4 小结与展望

中医药治疗ONFH表现突出,尤其在早期干预、整体调节和减少副作用方面应用广泛,在ONFH的现代临床医治领域,丹参及其配伍药对、中药复方疗效确切,发挥着重要作用。本文总结了丹参有效活性成分、药对及其中药复方在防治ONFH方面的研究,发现其作用机制主要包括:促进成骨细胞和抑制破骨细胞生成、增加成骨分化、促进血管新生、增加骨密度、抑制炎症反应、调控信号通路等多种途径。

从有效成分方面,多数研究集中在酚酸类成分丹酚酸B及丹参酮类成分丹参酮II_A、丹参酮I,而关于丹参中其他有效成分迷迭香酸、隐丹参酮、丹参素及原儿茶醛可干预骨代谢平衡,成骨分化,改善骨微结构,但对其相关研究及文献报道稀少,未表述其在ONFH中的具体作用。丹参的有效成分介导多条信号通路调节成骨细胞和抑制破骨细胞生成,平衡骨代谢水平,在未来的研究中需要开展更多的临床应用,探索丹参中各类有效成分治疗ONFH的有效性。在丹参药对中,丹参-当归和丹参-川芎药对中均含有效成分藁本内酯,

但不同的是丹参-当归中的藁本内酯可调控RANKL和RANK的表达,但丹参-川芎中未明确阐释其具体作用机制。相关丹参药对的研究机制较为简单,在实验过程中数据较少,体内实验与体外实验可能具有差异性,产生结果偏差。在未来研究中可侧重多种通路协同作用,关注其相互之间的相关性及交互节点,明确丹参有效成分在治疗ONFH的具体作用机制。从信号通路机制研究方面,中药复方补肾活血方、补肾活血胶囊和骨痹通消颗粒均可通过Wnt/ β -catenin信号通路促进成骨分化,保护软骨细胞,维持股骨头结构的完整性。不同的是补肾活血方、补肾活血胶囊和生骨再造丸干预的信号通路较少,通过Notch、刺猬(Hedgehog)等有限的信号通路发挥作用,其作用靶点相对集中。相比之下,骨痹通消颗粒涉及多通路、多靶点调控(包括TGF- β_1 /Smads、PI3K/Akt/FoxO1、Wnt/ β -catenin、Akt/p-Akt、MAPK等信号通路),展现出更为复杂的网络调控特征。在未来的研究中可进一步明确中药复方中丹参有效成分(如丹参酮、丹参素、原儿茶醛等)与关键通路的作用关系,多通路协同分析,实验验证关键靶点,拓展成分-靶点-信号通路的关联性。在含有丹参的中药复方中,不同实验研究中同一复方的药物组成并不完全统一,个体差异化较为明显,对实验结果可能产生偏差。在组方配伍中,丹参常需要配伍其他补益肝肾之品以增强疗效,且治疗ONFH的周期较长,患者长期用药的依从性容易逐步下降,对于晚期ONFH患者,单纯药物干预治疗效果有限,需要结合手术治疗。

关于丹参、丹参药对及所含中药复方的研究多集中在动物实验及细胞实验,未深入到临床研究中。此外,现有研究普遍缺乏高级别的循证医学证据,研究质量参差不齐,数据略显匮乏,对于ONFH的临床应用不能提供具体有效证据,难以明确中药复方的精准作用机制和临床优势。因此在后续研究中,基于现有研究结果,可继续优化药物配伍研究,通过建立标准化的药物组合方案,系统评价其协同增效作用,改良丹参及其有效活性成分的剂型载体,更精准的靶向治疗ONFH区域,提升临床治疗效果和用药安全,为中医药治疗ONFH的未来研究中夯实理论基础,进一步提供研究思路和参考方向。

【利益冲突】 本文不存在任何利益冲突。

【参考文献】

- [1] HOPKINS C, GENANT H K. Editorial for Guidelines for clinical diagnosis and treatment of osteonecrosis of the femoral head in adults (2019 version)[J]. J Orthop Translat, 2020, 21: A1.
- [2] 尹素然, 岳聚安, 郭晓忠, 等. 成人非创伤性股骨头坏死入院资料的分析[J]. 中国矫形外科杂志, 2025, 33(6): 548-551, 556. YIN S R, YUE J, GUO X Z, et al. Analysis of in-patient data of adult non-traumatic necrosis of femoral head[J]. Orthop J Chin, 2025, 33(6): 548-551, 556.
- [3] 张建, 董跃福, 何维栋, 等. 两种保髋手术治疗股骨头坏死的短期疗效比较[J]. 中国矫形外科杂志, 2021, 29(3): 224-228. ZHANG J, DONG Y F, HE W D, et al. Comparison of two hip-preservation procedures for CJFH type L₂ Femoral head necrosis

- [J]. Orthop J Chin, 2021, 29(3): 224-228.
- [4] 胥云飞, 胡兆林, 江晨阳, 等. 人脐带血干细胞外泌体对大鼠股骨头坏死的影响[J]. 中国矫形外科杂志, 2023, 31(8): 724-729. XU Y F, HU Z L, JIANG C Y, et al. Effects of human umbilical cord blood stem cell exosomes on femoral head necrosis in rats[J]. Orthop J Chin, 2023, 31(8): 724-729.
- [5] 陈俊文, 金文意, 钟昌恒, 等. 人脐带间充质干细胞促进兔激素性股骨头坏死中骨修复的研究[J]. 中华实验外科杂志, 2023, 40(8): 1570-1573. CHEN J W, JIN W Y, ZHONG C H, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells promoting bone repair in rabbit steroid-induced femoral head necrosis[J]. Chin J Exp Surg, 2023, 40(8): 1570-1573.
- [6] MIGLIORINI F, MAFFULLI N, BARONCINI A, et al. Prognostic factors in the management of osteonecrosis of the femoral head: A systematic review[J]. Surgeon, 2023, 21(2): 85-98.
- [7] QUARANTA M, MIRANDA L, OLIVA F, et al. Osteotomies for avascular necrosis of the femoral head[J]. Br Med Bull, 2021, 137(1): 98-111.
- [8] 陈志健, 张苏雅, 丁龙龙, 等. 从“病-证-方”关联视角探讨熟地强筋丸治疗激素性股骨头坏死的疗效特点和机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2026, 32(2): 88-99. CHEN Z J, ZHANG S Y, DING L L, et al. Investigation of efficacy connotation and mechanisms of Shudi Qiangjin pills against steroid-induced osteonecrosis of femoral head based on the "disease-syndrome-formula" association network[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2026, 32(2): 88-99.
- [9] 辛鹏飞, 柯梦楠, 张海涛, 等. 活血化痰中药治疗股骨头坏死共同作用机制的网络药理学数据[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(17): 2727-2733. XIN P F, KE M N, ZHANG H T, et al. Common mechanism of Chinese herbs for promoting blood circulation and removing blood stasis in the treatment of osteonecrosis of the femoral head: An analysis based on network pharmacology[J]. Chin J Tissue Eng Res, 2021, 25(17): 2727-2733.
- [10] 何伟, 李博宁. 李同生名老中医治疗股骨头坏死经验浅析[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(1): 207-209. HE W, LI B N. A brief analysis of the experience of LI Tongsheng's famous old Chinese medicine doctor in treating femoral head necrosis[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2016, 27(1): 207-209.
- [11] 陈卫衡, 何伟, 童培建, 等. 股骨头坏死中医辨证标准(2019年版)[J]. 中医正骨, 2019, 31(6): 1-2. CHEN W H, HE W, TONG P J, et al. Traditional Chinese medicine diagnosis standards for femoral head necrosis (2019 edition)[J]. J Trad Chin Orthop Trauma, 2019, 31(6): 1-2.
- [12] 李群, 胡智星, 张彦琼, 等. 转录组学数据挖掘结合“临床-动物”研究验证识别激素性股骨头坏死全病程的证素标志基因[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(5): 1343-1352. LI Q, HU Z X, ZHANG Y Q, et al. Transcriptome data mining combined with clinical and animal experiments for identification

- of syndrome element marker genes during entire course of steroid-induced osteonecrosis of femoral head[J]. China J Chin Mater Med, 2024, 49(5): 1343-1352.
- [13] 高瑞永,王煜东,金柱,等. 基于数据挖掘对治疗非创伤性股骨头坏死方剂药物规律分析[J]. 中药药理与临床, 2023, 39(8): 102-106.
- GAO R Y, WANG Y D, JIN Z, et al. Medication rules of prescriptions for non-traumatic osteonecrosis of the femoral head based on data mining[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2023, 39(8): 102-106.
- [14] 任雨贺,田静,刘淑莹,等. 2015年版《中国药典》(一部)含丹参成方制剂的归类分析[J]. 中成药, 2018, 40(12): 2770-2775.
- REN Y H, TIAN J, LIU S Y, et al. Classification analysis of preparations containing *Salvia miltiorrhiza* in Chinese Pharmacopoeia (2015 Edition, Volume I)[J]. Chin Tradit Pat Med, 2018, 40(12): 2770-2775.
- [15] 高玉茹. 《本草备要》浅读小记[J]. 天津中医药, 2018, 35(7): 510-511.
- GAO Y R. *Beicao Beiyao* shallow reading[J]. Tianjin J Tradit Chin Med, 2018, 35(7): 510-511.
- [16] 陈泽禹,梁洪英,罗世英,等. 基于网络药理学和分子对接探讨中药丹参治疗股骨头坏死的作用机制[J]. 广东医科大学学报, 2024, 42(1): 39-46.
- CHEN Z Y, LIANG H Y, LUO S Y, et al. Action mechanism of *Salvia miltiorrhiza* in femoral head necrosis based on network pharmacology and molecular docking[J]. J Guangdong Med Univ, 2024, 42(1): 39-46.
- [17] 朱志豪,聂宇迪,杨澜,等. 丹参标准提取物制备工艺与质量控制研究[J]. 中草药, 2025, 56(10): 3460-3472.
- ZHU Z H, NIE Y D, YANG L, et al. Preparation process and quality control of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* standard extract[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(10): 3460-3472.
- [18] 孙宁远,朱雪林,陈君. 丹参化学成分抗纤维化药理作用及机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(22): 201-208.
- SUN N Y, ZHU X L, CHEN J. Research progress of anti-fibrosis pharmacological effect and mechanisms of chemical components in *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2020, 26(22): 201-208.
- [19] JIA D, ZHANG Y, LI H, et al. Predicting steroid-induced osteonecrosis of the femoral head: Role of lipid metabolism biomarkers and radiomics in young and middle-aged adults[J]. J Orthop Surg Res, 2024, 19(1): 749.
- [20] 蒲龙,周旋然,江陈榕,等. 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 在骨质疏松症发病机制中的研究进展[J]. 中国现代医药杂志, 2024, 26(5): 92-95.
- PU L, ZHOU X R, JIANG C R, et al. Research progress of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in the pathogenesis of osteoporosis[J]. Modern Med J China, 2024, 26(5): 92-95.
- [21] LI S, WANG J. Salvianolic acid B prevents steroid-induced osteonecrosis of the femoral head via PPAR γ expression in rats[J]. Exp Ther Med, 2017, 13(2): 651-656.
- [22] WANG W, WU H, FENG S, et al. Tanshinone II_A promotes osteogenic differentiation potential and suppresses adipogenic differentiation potential of bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Mol Med Rep, 2024, 30(4): 177.
- [23] EKEUKU S O, PANG K L, CHIN K Y. The skeletal effects of tanshinones: A review[J]. Molecules, 2021, 26(8): 2319.
- [24] DONG T, YANG N, QIN J, et al. Tanshinone II_A liposomes treat doxorubicin-induced glomerulonephritis by modulating the microenvironment of fibrotic kidneys[J]. Mol Pharm, 2024, 21(7): 3281-3295.
- [25] WEI B, SUN C, WAN H, et al. Bioactive components and molecular mechanisms of *Salvia miltiorrhiza* Bunge in promoting blood circulation to remove blood stasis[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 317: 116697.
- [26] 朱淑珍. 丹参素的药理活性与药物动力学研究进展[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(11): 60-61.
- ZHU S Z. Research progress on pharmacological activity and pharmacokinetics of Danshensu[J]. Cardiovasc Dis J Integr Tradit Chin West Med, 2018, 6(11): 60-61.
- [27] 张金锋,徐志龙,吴梦,等. 丹参酮II_A通过抑制信号通路延缓膝骨关节炎大鼠软骨退变及抑制局部炎症的研究[J]. 中国药理学杂志, 2021, 56(23): 1918-1926.
- ZHANG J F, XU Z L, WU M, et al. Tanshinone II_A alleviates cartilage degeneration and local inflammation in rats with knee osteoarthritis by inhibiting pathway[J]. Chin Pharm J, 2021, 56(23): 1918-1926.
- [28] HUANG X, JIN L, DENG H, et al. Research and development of natural product tanshinone I: Pharmacology, total synthesis, and structure modifications[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 920411.
- [29] SUN K, XUE Y, ZHANG X, et al. Tanshinone I alleviates steroid-induced osteonecrosis of femoral heads and promotes angiogenesis: In vivo and in vitro studies[J]. J Orthop Surg Res, 2023, 18(1): 474.
- [30] WANG X, FAN J, DING X, et al. Tanshinone I inhibits IL-1 β -induced apoptosis, inflammation and extracellular matrix degradation in chondrocytes CHON-001 cells and attenuates murine osteoarthritis[J]. Drug Des Devel Ther, 2019, 13: 3559-3568.
- [31] XU X, SHEN Y, LV H, et al. Tanshinone I mitigates steroid-induced osteonecrosis of the femoral head and activates the Nrf2 signaling pathway in rats[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 8002161.
- [32] WANG X, WU L, LUO D, et al. Mechanism of action of *Salvia miltiorrhiza* on avascular necrosis of the femoral head determined by integrated network pharmacology and molecular dynamics simulation[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 28479.
- [33] WU Y, ZHANG C, WU J, et al. Angiogenesis and bone regeneration by mesenchymal stem cell transplantation with Danshen in a rabbit model of avascular necrotic femoral head[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(1): 163-171.
- [34] JIANG H J, HUANG X J, TAN Y C, et al. Core decompression

- and implantation of calcium phosphate cement/Danshen drug delivery system for treating ischemic necrosis of femoral head at Stages I, II and III of antigen reactive cell opsonization[J]. Chin J Traumatol, 2009, 12(5): 285-290.
- [35] WU Z, PENG S, ZHOU L. Visualization of traditional Chinese medicine formulas: Development and usability study[J]. JMIR Form Res, 2023, 7: e40805.
- [36] LIN L, ZHOU X, GAO T, et al. Herb pairs containing Curcumae Rhizoma (Ezhu): A review of bio-active constituents, compatibility effects and t-copula function analysis[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 319(Pt 3): 117199.
- [37] 王丹丹, 张颖, 张虹. 中国专利检索系统中治疗股骨头坏死的中药复方用药规律分析[J]. 安徽医药, 2022, 26(2): 417-421.
- WANG D D, ZHANG Y, ZHANG H, et al. Analysis of the rule of Chinese herbal compound medicine for the treatment of femoral head necrosis based on Chinese patent retrieval system[J]. Anhui Med Pharm J, 2022, 26(2): 417-421.
- [38] 孙戈, 董莉. 国医大师朱南孙治疗多囊卵巢综合征常用对药及角药撮萃[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(1): 178-181.
- SUN G, DONG L. Clinical experience of TCM master ZHU Nansun used to extract paired drugs and the three drugs in the treatment of polycystic ovary syndrome[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2023, 38(1): 178-181.
- [39] 陈范, 宿树兰, 郭龙, 等. 基于Apriori算法的含丹参-当归药对的方剂用药特点与规律分析[J]. 中草药, 2023, 54(3): 868-876.
- CHEN F, SU S L, GUO L, et al. Analysis on characteristics and regularity of formulas containing Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma-Angelicae Sinensis Radix herb pairs based on Apriori algorithm[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(3): 868-876.
- [40] 侯效英, 高帆, 杜丽东, 等. 藁本内酯稳定性研究进展[J]. 中国药学杂志, 2024, 59(24): 2299-2305.
- HOU X Y, GAO F, DU L D, et al. Research progress on the stability of ligustilide[J]. Chin Pharm J, 2024, 59(24): 2299-2305.
- [41] 骆嫒, 潘娉婷, 章建华, 等. HPLC法同时测定丹参-当归药对中7个成分的含量[J]. 药物分析杂志, 2018, 38(10): 1689-1696.
- LUO X, PAN P P, ZHANG J H, et al. Simultaneous determination of seven components in Radix Salviae Miltiorrhizae-Radix Angelicae Sinensis drug pair by HPLC[J]. Chin J Pharm Anal, 2018, 38(10): 1689-1696.
- [42] 崔杰, 李梦雨, 刘雨彤, 等. 藁本内酯抑制RANKL诱导RAW264.7向破骨细胞分化及其与GPER相关机制[J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(4): 514-520.
- CUI J, LI M Y, LIU Y T, et al. Ligustilide inhibits RANKL-induced osteoclast differentiation in RAW264.7 cells and its mechanism related by GPER[J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2021, 37(4): 514-520.
- [43] WANG D, LI J, FENG W, et al. Ligustilide suppresses RANKL-induced osteoclastogenesis and bone resorption via inhibition of RANK expression[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(11): 18667-18677.
- [44] 王启秀, 刘峻, 张威, 等. 丹参川芎两药主要活性成分治疗缺血性脑卒中药理作用及临床应用研究[J]. 中华中医药学刊, 2026, 44(1): 208-214.
- WANG Q X, LIU J, ZHANG W, et al. The current status and prospects of two traditional Chinese medicine monomers in the treatment of ischemic stroke[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2026, 44(1): 208-214.
- [45] 马宁宁, 范姗姗, 李欣, 等. 川芎的抗炎物质筛选及其作用机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(18): 140-146.
- MAN N N, FAN S S, LI XIN, et al. Screening of anti-inflammatory substances of Chuanxiong rhizoma and analysis of its mechanism[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2018, 24(18): 140-146.
- [46] 李宇棋, 刘日群, 刘小金, 等. 川芎中苯酐类成分药理作用及药动学研究进展[J]. 中成药, 2024, 46(1): 193-198.
- LI Q, LIU R Q, LIU X J, et al. Research progress on pharmacological effects and pharmacokinetics of phthalophthalene components in Chuanxiong[J]. Chin Tradit Pat Med, 2024, 46(1): 193-198.
- [47] 管咏梅, 蒋成, 臧振中, 等. 川芎挥发油化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. 中成药, 2024, 46(3): 873-880.
- GUAN Y M, JIANG C, ZANG Z Z, et al. Research progress on chemical composition, pharmacological effects and clinical application of volatile oil of Chuanxiong[J]. Chin Tradit Pat Med, 2024, 46(3): 873-880.
- [48] 徐西林, 张文进, 张晓峰, 等. 冠心宁注射液对股骨头缺血性坏死兔骨组织VEGF表达影响的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2016, 23(1): 30-31.
- XU X L, ZHANG W J, ZHANG X F, et al. Experimental study on effect of Guanxinling injection on VEGF expression of femoral head necrosis rabbits[J]. Chin J Tradit Med Sci Technol, 2016, 23(1): 30-31.
- [49] 崔伊凡, 梁军, 郑晓芬, 等. 冠心宁注射液稳定性影响因素研究[J]. 中草药, 2020, 51(14): 3686-3692.
- CUI Y F, LIANG J, ZHENG X F, et al. Effect of influencing factors on stability of Guanxinling injection[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(14): 3686-3692.
- [50] 丛淑敏, 王旭霞, 曾婧, 等. 灌服中药骨碎补、丹参对大鼠正畸牙移动过程中骨密度的影响[J]. 上海口腔医学, 2012, 21(4): 361-365.
- CONG S M, WANG X X, ZENG J, et al. Effect of Rhizoma Drynariae and Salvia on alveolar bone density of rats with orthodontic tooth movement[J]. Shanghai J Stomatol, 2012, 21(4): 361-365.
- [51] 李晋玉, 赵学千, 孙旗, 等. 骨碎补总黄酮的实验及临床研究概况[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(10): 1357-1364.
- LI J Y, ZHAO X Q, SUN Q, et al. Basic and clinical research of total flavonoids from Drynaria fortunei[J]. Chin J Osteoporos, 2018, 24(10): 1357-1364.
- [52] 李慧英, 孟东方, 阮志磊. 骨碎补总黄酮对激素性股骨头坏死血钙、血磷及空骨陷窝率的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(12): 5352-5354.
- LI H Y, MENG D F, RUAN Z L. Effects of total flavonoids of Rhizoma Drynariae on serum phosphorus, calcium and empty lacuna rate of the femoral head necrosis[J]. China J Tradit Chin

- Med Pharm, 2016, 31(12): 5352-5354.
- [53] 单彬,王进,左振柏,等. 柚皮苷对大鼠激素性股骨头坏死组织修复的影响[J]. 中国矫形外科杂志, 2025, 33(9): 806-814.
SHAN B, WANG J, ZUO Z B, et al. Protective effects of naringin on steroid-induced femoral head necrosis in rats[J]. Orthop J Chin, 2025, 33(9): 806-814.
- [54] 陈中,郑阳,仇湘中,等. 基于网络药理学探究丹参-骨碎补药对治疗股骨头坏死的作用机制[J]. 中国医药导报, 2021, 18(24): 17-21, 39, 197.
CHEN Z, ZHENG Y, QIU X Z, et al. Discussion on the mechanism of action of *Salvia miltiorrhiza*-*Drynaria fortunei* couplet medicines in the treatment of femoral head necrosis based on network pharmacology[J]. China Med Herald, 2021, 18(24): 17-21, 39, 197.
- [55] 刘宏泽,王文瑞,卫小春,等. 丹参与骨碎补注射液防治激素诱发股骨头坏死的实验研究[J]. 中国骨伤, 2003, 16(12): 27-29.
LIU H Z, WANG W R, WEI X C, et al. Experimental research on prevention of steroid-induced avascular necrosis of femoral head with injection of *Salvia miltiorrhiza* and *Drynaria* [J]. China Bone Inj, 2003, 16(12): 27-29.
- [56] 贾壮壮,袁庆,陈红阳,等. 丹参多酚酸配伍三七总皂苷通过调节PI3K/AKT信号通路对大鼠脑缺血/再灌注损伤神经元凋亡的影响[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(9): 1214-1220.
JIA Z Z, YUAN Q, CHEN H Y, et al. Effects of salvia polyphenolic acids and panax notoginseng saponins on neuronal apoptosis via PI3K/AKT signaling pathway in cerebral ischemia/reperfusion injury rats[J]. Chin Pharmacol Bull, 2020, 36(9): 1214-1220.
- [57] 付立波,王一冰,朱妮娜,等. 三七与丹参合剂对大鼠疼痛变化的影响[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(3): 664-667.
FU L B, WANG Y B, ZHU N N, et al. Effect of *Panax notoginseng* and *Salvia miltiorrhiza* on the pain changes in rats [J]. Chin J Gerontol, 2023, 43(3): 664-667.
- [58] 滕居赞,林宝举,苏波,等. 三七总皂苷对激素性股骨头坏死家兔血液流变学影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(7): 31-33.
TENG J Z, LIN B J, SU B, et al. Influence of *Panax notoginseng* saponins on hemorrheology of rabbits with femoral head necrosis [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2013, 15(7): 31-33.
- [59] 曹伟,陈凯,王阶. 丹参和三七单体成分对干细胞分化的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(8): 106-108.
CAO W, CHEN K, WANG J, et al. Effects of *Salvia miltiorrhizae* and *Panax notoginseng* on stem cell differentiation Chinese journal of information on TCM [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2010, 17(8): 106-108.
- [60] 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, 300.
LIU Z J, CAO Y, LI Y, et al. Diagnosis and treatment of femoral head necrosis by CAO Yuju from "three syndromes and five types" [J]. Shandong J Tradit Chin Med, 2024, 43(11): 1284-1288, 300.
- [61] 徐韩博,赵汝顺,郝阳泉,等. 从“水郁折之”辨治股骨头坏死并发骨髓水肿[J]. 中医学报, 2025, 40(5): 991-995.
- XU H B, ZHAO R S, HAO Y Q, et al. Differentiation and treatment of femoral head necrosis complicated by bone marrow edema from "Shui Yu Zhe Zhi" [J]. J Tradit Chin Med Univ, 2025, 40(5): 991-995.
- [62] 朱紫墨,丁子超,贾宇东,等. 基于“肝主筋,肾主骨”理论探讨股骨头坏死[J]. 中医学报, 2024, 39(11): 2341-2344.
ZHU Z M, DING Z C, JIA Y D, et al. Treatment of necrosis of femoral head based on "liver governing tendon and kidney governing bone" theory [J]. J Tradit Chin Med Univ, 2024, 39(11): 2341-2344.
- [63] 章春生,刘铨,杜斌,等. 基于数据挖掘的中医药治疗糖皮质激素相关型股骨头坏死用药规律分析[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(8): 29-34.
ZHANG C S, LIU Z, DU B, et al. Analysis of medication law of traditional Chinese medicine treatment for glucocorticoid-associated osteonecrosis of femoral head based on data mining [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2020, 47(8): 29-34.
- [64] 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.
LI L F, MENG X Y, REN Z Q, et al. Observation on clinical effect of modified Bushen Huoxue formula in treating early non-traumatic osteonecrosis of femoral head [J]. J Tradit Chin Med Univ, 2024, 39(8): 1770-1775.
- [65] 施乐,张超,季文辉,等. 补肾活血汤治疗股骨头坏死的作用机制研究[J]. 世界中医药, 2020, 15(16): 2377-2380.
SHI L, ZHANG C, JI W H, et al. Study on the mechanism of Bushen Huoxue decoction in the treatment of osteonecrosis of femoral head [J]. World Chin Med, 2020, 15(16): 2377-2380.
- [66] 丁平,张岱阳,李贺伟. 补肾活血方通过DLL4/Notch通路促进激素性股骨头坏死模型的修复作用及机制研究[J]. 中国药师, 2022, 25(9): 1499-1507.
DING P, ZHANG D Y, LI H W. Study on the repairing effect and mechanism of Bushen Huoxue recipe on promoting steroid-induced osteonecrosis of the femoral head by DLL4/Notch pathway [J]. China Pharm, 2022, 25(9): 1499-1507.
- [67] 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.
ZHU F F, OU G F, DONG B, et al. Effects of Bushen Huoxue recipe(补肾活血方) on expression of RANKL and Cbf α 1 in femoral head tissue of rats with steroid-induced femoral head necrosis [J]. J Tradit Chin Med, 2019, 60(9): 779-783.
- [68] 魏伟,沈计荣,姚晨,等. 旋转截骨术配合口服补肾活血汤治疗中青年ARCO III期股骨头骨坏死的近期疗效[J]. 世界中医药, 2019, 14(4): 936-940.
WEI W, CHEN J R, YAO C, et al. Short-term clinical curative effects of rotational osteotomy combined with oral application of Bushen Huoxue decoction in the treatment of ARCO phase III osteonecrosis of femoral head(ONFH) in young and middle-aged patients [J]. World Chin Med, 2019, 14(4): 936-940.
- [69] 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.
- LIANG X Z, YANG X, LI J C, et al. Bushen Huoxue capsule regulates osteogenic and adipogenic differentiation of rat bone marrow mesenchymal stem cells via Hedgehog signaling pathway [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2022, 26(7): 1020-1026.
- [70] 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.
- LIANG X Z, YANG X, LI J C, et al. Effects of Bushen Huoxue capsule on bone repair and adipogenesis in rats with steroid-induced osteonecrosis of femoral head [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 37(3): 1763-1768.
- [71] 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.
- LUO D, LIANG X Z, YAN B Z, et al. Mechanism of Bushen Huoxue capsule in repair of bone defects due to steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in rats [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2023, 27(2): 184-191.
- [72] 刘金豹, 冯萍, 李刚. 补肾活血汤对大鼠骨髓间充质干细胞体外成骨分化影响的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(21): 2939-2944, 2969.
- LIU J B, FENG P, LI G. Effects of Bushen Huoxue decoction on the osteogenic differentiation of rat bone marrow mesenchymal stem cells in vitro [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2022, 31(21): 2939-2944, 2969.
- [73] 李威, 张博淳, 周忠起, 等. 补肾活血胶囊防治大鼠激素性股骨头坏死的效果及其微生物组学和代谢组学作用机制研究[J]. 中医正骨, 2025, 37(5): 6-20, 29.
- LI W, ZHANG B C, ZHOU Z Q, et al. Efficacy of Bushen Huoxue Jiaonang against steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in rats and its microbiomics and metabolomics mechanisms: An experimental study [J]. J Trad Chin Orthop Trauma, 2025, 37(5): 6-20, 29.
- [74] 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.
- LIANG X Z, LUO D, XU B, et al. Research on molecular mechanism of Bushen Huoxue capsule in the treatment of osteonecrosis of femoral head [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2019, 34(5): 2188-2193.
- [75] 白浪, 周正新, 朱磊, 等. 周正新从“肾虚、血瘀”论治激素性股骨头坏死经验[J]. 中医药临床杂志, 2025, 37(3): 453-458.
- BAI L, ZHOU Z X, ZHU L, et al. ZHOU Zhengxin's experience in treating steroid-induced femoral head necrosis from the perspective of "kidney deficiency and blood stasis" [J]. Clin J Tradit Chin Med, 2025, 37(3): 453-458.
- [76] 张宗逸, 吴港归, 朱守旭, 等. 骨痹通消颗粒调控TGF- β_1 /Smads信号通路干预激素性股骨头坏死大鼠模型[J]. 安徽中医药大学学报, 2025, 44(2): 88-93.
- ZHANG Z Y, WU G G, ZHU S X, et al. Intervention effect of Gubi Tongxiao granule on a rat model of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head by regulating the transforming growth factor- β_1 /Smads signaling pathway [J]. J Anhui Univ Chin Med, 2025, 44(2): 88-93.
- [77] 朱彩玉, 李胜, 王壮壮, 等. 骨痹通消颗粒调控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.
- ZHU C Y, LI S, WANG Z Z, et al. Effect of regulation of PI3K/AKT/FoxO1 signaling pathway by Gubi Tongxiao granules on the differentiation of human bone mesenchymal stem cells [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2024, 26(9): 2466-2475.
- [78] 朱彩玉, 王壮壮, 李胜, 等. 基于PI3K/AKT/mTORC信号通路探讨骨痹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.
- ZHU C Y, WANG Z Z, LI S, et al. The mechanism of Gubi Tongxiao granules on the negative regulation of lipid differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells based on PI3K/AKT/mTORC signalling pathway [J]. J Hainan Med Univ, 2024, 30(21): 1634-1643.
- [79] 王壮壮, 周正新, 朱磊, 等. 骨痹通消颗粒对激素型股骨头坏死人骨髓间充质干细胞成骨与成脂分化的影响[J]. 中国医药导报, 2024, 21(3): 28-33, 39.
- WANG Z Z, ZHOU Z X, ZHU L, et al. Effect of Gubi Tongxiao granules on osteoblastic and lipogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells in steroid-induced avascular necrosis of the femoral head [J]. China Med Herald, 2024, 21(3): 28-33, 39.
- [80] 李胜, 朱彩玉, 顾一帆, 等. 骨痹通消颗粒调控Wnt/PI3K-Akt信号通路干预激素性股骨头坏死[J]. 海南医学院学报, 2023, 29(7): 523-529.
- LI S, ZHU C Y, GU Y F, et al. Gubi Tongxiao granules to regulate Wnt/PI3K-Akt signaling pathway and intervene in hormonal osteonecrosis of the femoral head in rabbits [J]. J Hainan Med Univ, 2023, 29(7): 523-529.
- [81] 陈家康, 周正新, 朱磊, 等. 骨痹通消颗粒对糖皮质激素致人骨髓间充质干细胞损伤的干预作用[J]. 中医药导报, 2024, 30(11): 48-52, 81.
- CHEN J K, ZHOU Z X, ZHU L, et al. The intervention effect of Gubi Tongxiao granules on glucocorticoid-induced human bone marrow mesenchymal stem cell injury [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2024, 30(11): 48-52, 81.
- [82] 方祥, 周正新, 朱磊, 等. 骨痹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.
- FANG X, ZHOU Z X, ZHU L, et al. Effect of Gubitongxiao granules in a mouse model of steroid-induced necrosis of the femoral head [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2024, 28(16): 2599-2604.
- [83] 赵建栋, 刘贝, 郭成龙, 等. 生骨再造丸联合利塞膦酸钠治疗肾虚血瘀型骨质疏松症的临床观察[J]. 中药药理与临床, 2025, 41(7): 67-71.
- ZHAO J D, LIU B, GUO C L, et al. Clinical observation of Shenggu Zaizao pills combined with risedronate sodium tablets in the treatment of osteoporosis of Shenxu Xueyu syndrome [J].

- Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2025, 41(7): 67-71.
- [84] 杨小瑞, 曹林忠. 基于细胞焦亡途径探讨生骨再造丸对激素性股骨头坏死影响的作用机制[J]. 时珍国医国药, 2024, 35(7): 1582-1586.
- YANG X R, CAO L Z. Exploring the mechanism of the effect of Shenggu Zaizao pill on hormone-induced femoral head necrosis based on the pyroptosis pathway[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2024, 35(7): 1582-1586.
- [85] 李佳霖, 张文贤, 郭成龙, 等. 生骨再造丸对激素性股骨头坏死大鼠血清相关炎症细胞因子表达水平的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2025, 27(7): 16-24.
- LI J L, ZHANG W X, GUO C L, et al. Effect of Shenggu Zaizao pills on the expression of serum related inflammatory cytokines in rats with steroid-induced osteonecrosis of the femoral head[J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2025, 27(7): 16-24.
- [86] 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.
- CAO L Z, WU M J, JIANG W, et al. Efficacy of Shenggu Zaizao pills on MicroRNA-708 expression in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head rabbit bone marrow tissue and its mechanism[J]. Chin J Tradit Med Traumatol Orthop, 2021, 29(7): 1-6.
- [87] 马学强, 曹林忠, 蒋玮, 等. 生骨再造丸对兔激素性股骨头坏死骨形态计量学指标的影响[J]. 中国临床解剖学杂志, 2022, 40(5): 555-561.
- MA X Q, CAO L Z, JIANG W, et al. Effects of Shenggu Zaizao pills on related indexes of bone morphometry in steroid-induced necrosis of the femoral head in rabbits[J]. Chin J Clin Anatomy, 2022, 40(5): 555-561.
- [88] 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.
- GUO C L, WEI Y J, HE L, et al. The effects of Shenggu Zaizao pill on bone metabolism and the expression of inflammatory cytokine in rats with hormonal femoral head necrosis [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2019, 35(4): 170-174.
- [89] 刘晓婷, 刘建军, 安文博, 等. 基于OPG/RANK/RANKL信号通路防治股骨头坏死的中医药研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(16): 274-282.
- LIU X T, LIU J J, AN W B, et al. Traditional Chinese medicine in prevention and treatment of osteonecrosis of femoral head based on OPG/RANK/RANKL signaling pathway: A review[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2023, 29(16): 274-282.
- [90] 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.
- YU H Y, LU Z P, WANG H Y, et al. Effects of Shenggu Zaizao pills on promoting type-H vessels in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head rats[J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2023, 30(5): 91-96.
- [91] 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.
- CAO L Z, WANG X M, ZHANG H L, et al. Effects of Shenggu zaizao pills on VEGF and FLT-1 expression in steroid-induced avascular necrosis of femoral head in rabbits[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2018, 23(8): 874-880.
- [92] 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.
- MA C X, CAO L Z. Effect of Shenggu Rezai pill on the coagulation function of hormonal femoral head necrosis rabbits and its correlation with platelet microvesicles[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2023, 34(8): 1821-1824.
- [93] 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: 1-12[2025-07-03]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1546.R.20250430.1800.019>.
- ZHANG J, HU Y Q, ZHANG S Y, et al. Effect of modified Huoluo Xiaoling Dan on "gut-bone" axis of rats with hormone induced femoral head necrosis based on 16S rDNA sequencing [J/OL]. Chin Arch Tradit Chin Med: 1-12[2025-07-03]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1546.R.20250430.1800.019>.
- [94] 刘英杰, 韩昆, 苏敬彬, 等. 仙灵骨葆胶囊治疗早期股骨头缺血性坏死的疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(11): 77-80.
- LIU Y J, HAN K, SU J B, et al. Therapeutic effect of Xianling Gubao capsule on early ischemic necrosis of femoral head[J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2024, 51(11): 77-80.
- [95] 陈刚, 李峰, 高泉阳, 等. 仙灵骨葆胶囊治疗股骨头坏死的Meta分析和GRADE评价[J]. 药物评价研究, 2023, 46(1): 169-179.
- CHEN G, LI F, GAO Q Y, et al. Meta-analysis and GRADE evaluation of Xianling Gubao capsule in treatment of osteonecrosis of femoral head[J]. Drug Eval Res, 2023, 46(1): 169-179.
- [96] 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.
- LI Y Z, DONG B, OU G F, et al. Effect of Gufusheng on the expression of OPG and RANK in bone tissue of rats with steroid-induced femoral head necrosis[J]. Chin J Tradit Med Traumatol Orthop, 2018, 26(11): 1-6.
- [97] 张胜杰, 阎晓霞, 韩崇涛. 温针灸联合补肾生骨方对股骨头坏死患者骨髓水肿、骨代谢及疼痛的影响[J]. 上海针灸杂志, 2025, 44(7): 865-871.
- ZHANG S J, YAN X X, HAN C T. Effects of needle warming therapy combined with Bu Shen Sheng Gu formula on bone marrow edema, bone metabolism, and pain in patients with osteonecrosis of the femoral head[J]. Shanghai J Acu-mox, 2025, 44(7): 865-871.

[责任编辑 王鑫]