

脉络宁复合液通过闭孔神经阻滞治疗大鼠 早期激素性股骨头坏死

杨玉红¹, 支满霞^{1*}, 万政佐^{2*}

(1. 中国中医科学院望京医院, 北京 100102; 2. 杭州市中医院, 杭州 310007)

[摘要] **目的:**探讨脉络宁复合液闭孔神经阻滞对大鼠早期激素性股骨头坏死(SONFH)的影响及作用机制。**方法:**将24只大鼠通过尾静脉注射内毒素 $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, 24 h后腹腔注射醋酸泼尼松龙 $20 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 每24 h注射1次, 连续注射3 d。造模完成后, 随机分为模型组12只, 脉络宁复合液组12只, 另有6只作为正常组。脉络宁复合液组从第4天开始在闭孔神经注射脉络宁复合液 $2 \text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$, 每周注射3次, 共8周。大鼠于造模后第9周的第1天采集动脉血, 测定血脂的含量; 取股骨头制备石蜡切片, 观察股骨头组织病理的改变和定量分析空骨陷窝率、骨陷窝面积、骨小梁面积的变化; 采用免疫组化法定量分析骨形成蛋白(BMPs), 转化生长因子- β_1 (TGF- β_1), 血管内皮细胞生长因子(VEGF), VIII因子相关抗原(VIII-R Ag)的变化。**结果:**模型组骨小梁稀疏, 瘦长, 结构紊乱, 有断裂现象, 可见部分骨细胞坏死, 空骨陷窝增多; 脉络宁复合液组骨小梁数量增加, 结构基本清晰, 多数为正常骨细胞, 有少量坏死骨细胞, 空骨陷窝明显减少。与模型组比较, 脉络宁复合液组的空骨陷窝率、骨陷窝面积较模型组明显降低($P < 0.05$); 脉络宁复合液组的VEGF, BMPs, TGF- β_1 的阳性面积比和VIII-R Ag的微血管密度表达明显高于模型组($P < 0.05$); 脉络宁复合液组血脂含量明显降低($P < 0.05$)。**结论:**脉络宁复合液通过调控VEGF, BMPs, TGF- β_1 , VIII-R Ag的表达和血脂含量的下调, 从而改善股骨头的微循环状态, 促进坏死股骨头内血管和新骨的生成, 能有效控制早期SONFH的发展。为临床治疗早期SONFH提供了理论依据。

[关键词] 脉络宁复合液; 闭孔神经阻滞; 激素性股骨头坏死

[中图分类号] R2-0; R22; R285.5; R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)07-0122-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20190705

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20181219.1114.001.html>

[网络出版时间] 2018-12-21 13:47

Mailuoning Compound for Treatment of Early Steroid-induced Osteonecrosis of Femoral Head in Rats by Obturator Nerve Block

YANG Yu-hong¹, ZHI Man-xia^{1*}, WAN Zheng-zuo^{2*}

(1. Wangjing Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China;

2. Hangzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Hangzhou 310007, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect and mechanism of Mailuoning Compound for treatment of early steroid-induced osteonecrosis of femoral head (SONFH) in rats by obturator nerve block. **Method:** 24 rats were injected with endotoxin $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ through tail vein. After 24 hours, prednisolone acetate $20 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ was given by intraperitoneal injection, once every 24 hours for 3 consecutive days. After successful modeling, the rats were randomly divided into the model group ($n = 12$), the treatment group ($n = 12$) and the normal control group ($n = 6$). In the treatment group, $2 \text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ of Mailuoning compound was injected into the obturator nerve from the

[收稿日期] 20181207(003)

[基金项目] 首都医学发展科研基金项目(III-10)

[第一作者] 杨玉红, 硕士, 主治医师, 从事中医和中西医结合疼痛治疗工作, E-mail: joyney203@163.com

[通信作者] *支满霞, 主任医师, 教授, 硕士生导师, 从事中西医结合疼痛临床工作, E-mail: zhimanx@msn.com;

*万政佐, 硕士, 主治医师, 从事麻醉和中西医结合疼痛研究, E-mail: frank-honey@163.com

4th day, 3 times a week for 8 weeks. The arterial blood was collected from rats on the first day of the 9th week after model building to detect the content of blood lipid; the femoral head was taken to prepare the paraffin section, and the pathological changes of femoral head was observed and the changes of empty bone lacuna rate, bone trabecular area and bone lacuna area were quantitatively analyzed; The changes of bone morphogenetic proteins (BMPs), transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1), vascular endothelial cell growth factor (VEGF), and VIII factor related antigen (VIII-R Ag) were quantitatively analyzed by immunohistochemical method. **Result:** In the model group, the bone trabeculae were sparse, thin, disorganized and broken; some of the bone cells were necrotic and the number of empty bone lacunae was increased. In the treatment group, the number of trabeculae was increased; the structure was clear, most of which was normal bone cells, with a few necrotic bone cells, and the number of empty bone lacunae was decreased obviously. The rate of empty bone lacuna and the area of bone lacuna in the treatment group were significantly lower than those in the model group ($P < 0.05$); the positive area ratio of VEGF, BMPs, TGF- β_1 and the microvessel density of VIII-R Ag in the treatment group were significantly higher than those in the model group ($P < 0.05$), with significantly lower blood lipid contents ($P < 0.05$). **Conclusion:** Mailuoning compound can improve the microcirculation state of femoral head, promote the formation of new bone and blood vessel in femoral head by regulating the expression of VEGF, BMPs, TGF- β_1 , VIII-R Ag and down-regulating blood lipid content, thus effectively controlling the development of early SONFH. This can provide a theoretical basis for the treatment of early SONFH.

[Key words] Mailuoning compound; obturator nerve block; steroid-induced osteonecrosis of femoral head

激素性股骨头坏死 (SONFH) 是严重影响人们健康的骨科疾病之一,因其具有高发病率,高致残率而倍受关注。近年来,随着糖皮质激素在临床上的应用越来越多,SONFH 发病呈增多趋势。流行病学调查显示,长期使用或短期大量使用激素股骨头坏死发病率达 10%~27.3%^[1-2],且具有进展快,易塌陷,预后差的特点,患者一旦发病因而致残,丧失劳动能力与生活能力,危害十分严重^[3]。因此,及早的诊断和有效的治疗显得尤为重要。

SONFH 的发病机制尚未完全明确,近年来国内外学者提出的血管内凝血障碍、脂质代谢紊乱、骨内压增高、骨细胞凋亡等发病机制对于 SONFH 的预防、早期诊断和治疗有重要作用。Glueck 等^[4]研究表明,激素可使血液处于高凝低纤溶状态,导致股骨头静脉内血栓形成,骨内静脉压增高、淤滞,动脉血流受损,造成骨细胞缺血、缺氧和坏死。糖皮质激素引起的脂质代谢紊乱,可诱导股骨头内骨髓基质细胞大量分化为脂肪细胞,髓内脂肪堆积,髓内压升高,股骨头内循环障碍,同时高脂血症使血管内皮受损,血栓形成,成骨分化减少,加速股骨头坏死^[5]。

脉络宁注射液是在清代鲍相璈《验方新编》著名医方四妙勇安汤基础上研制而成,具有养阴清热、补益肝肾、活血化瘀的功效,用于治疗各种血瘀证和血栓闭塞性血管病^[6]。陆洪英等^[7]研究发现脉络

宁可明显降低骨内高压,主要是通过改善血液流变学,降低血液黏度和血流阻力,通过提高骨内血管对血管活性物质的敏感性,恢复对骨内压的主动调节作用,从而使骨内压下降。因此笔者认为脉络宁注射液作为治疗 SONFH 的新思路和新方法,值得进行深入的研究。本课题前期研究也显示脉络宁复合液可降低大鼠脊神经根炎血清白细胞介素-6 (IL-6), IL-8, 血栓素 B₂, 血管紧张素 II 和血浆肾素活性的含量^[8-10]。在临床上笔者将脉络宁复合液用于慢性疼痛性疾病的治疗,积累了丰富的经验,取得了良好的疗效^[11-13]。本实验以大鼠 SONFH 模型为实验对象,从组织形态学、免疫组织化学、血脂 3 个方面观察脉络宁复合液闭孔神经阻滞对早期 SONFH 的影响,探讨其治疗 SONFH 的疗效与作用机制,为临床应用提供依据。

1 材料

1.1 动物 Wistar 雄性成年白化大鼠 30 只,体重 (290 ± 20) g,由中国中医科学院实验动物中心提供,动物合格证号 SCXK(军)2002-001。所有动物试验部分均符合中国中医科学院望京医院动物伦理委员会的要求。

1.2 药物与试剂 脉络宁注射液(南京金陵制药厂,批号 200407091);2%利多卡因注射液(北京益民药业有限公司,批号 H31021073);5%碳酸氢钠注

射液(大同市惠达药业有限责任公司,批号 0312041);脉络宁注射液,2%利多卡因注射液,5%碳酸氢钠注射液使用前按 1:1:1 比例配制成脉络宁复合液;醋酸泼尼松龙(Belgium NA/SA 公司,批号 ND0465);伊红和苏木素(力邦大化学试剂厂,批号 Q/HDLBD001);内毒素(美国 Sigma 公司,批号 0111:B4);骨形成蛋白(BMPs)(博士德生物工程有限公司,批号 BA1476);转化生长因子- β (TGF- β),血管内皮细胞生长因子(VEGF),VIII 因子相关抗原(VIII-R Ag)抗体(北京中杉金桥生物技术有限公司,批号分别是 sc-146,sc-7269,MAB0245)。

1.3 仪器 2000SP 型 3Y 显微图像分析仪(美国 MIS 公司);JTF 型电视显微镜,H8-202AN 型显微镜(日本 Nikon 公司);DSC-RX1RM2 型数码显微摄像机(美国 Polaroid 公司);AU400 型生化分析仪(日本 Olympus 公司)。

2 方法

2.1 模型的建立、分组与给药 将 30 只大鼠的其中 24 只复制 SONFH 动物模型:以 $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的剂量尾静脉注射内毒素 1 次,24 h 后腹腔注射醋酸泼尼松龙 $20 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,每 24 h 注射 1 次,连续注射 3 d^[14-15]。造模完成后,随机分为模型组 12 只,脉络宁复合液组 12 只,其余 6 只为正常组。脉络宁复合液组从第 4 天开始在闭孔神经髋关节支注射脉络宁复合液 $2 \text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ ^[9],每周注射 3 次,共 8 周。模型组和正常组常规饲养。

2.2 苏木素-伊红(HE)染色检测股骨头组织形态学的变化 正常组、模型组和脉络宁复合液组于造模后第 9 周的第 1 天取材,用 0.3% 戊巴比妥钠 $10 \text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 腹腔注射麻醉,处死大鼠,取下大鼠右侧股骨头,用 4% 多聚甲醛($0.01 \text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ PBS 液配制, pH7.2~7.4)固定待检。常温固定 4 d 后制备石蜡切片。进行 HE 染色,光镜下观察股骨头组织结构的变化;通过图像分析仪对 HE 染色切片的空骨陷窝率、骨陷窝面积、骨小梁面积进行定量分析。

2.3 免疫组化检测 上述相同方法制备的石蜡切片,进行 VEGF, BMPs, TGF- β_1 , VIII-R Ag 的免疫组化检测(SP 三步法)。滴加一抗 BMPs, TGF- β_1 的稀释度分别为 1:25 和 1:100, VEGF, VIII-R Ag 为工作液;滴加二抗 BMPs, TGF- β_1 , VEGF, VIII-R Ag;滴加三抗 SP, 3,3'-对氨基联苯胺(DAB)显色,脱水,透明,树脂封片。利用图像分析仪分析 VEGF, BMPs, TGF- β_1 的阳性面积比、阳性细胞数目比, VIII-R Ag 的

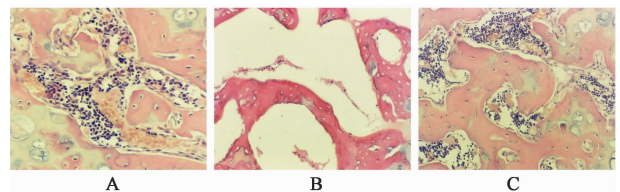
微血管密度

2.4 血脂的检测与分析 正常组、模型组和脉络宁复合液组于造模后第 9 周的第 1 天采血,采集前禁食 12 h,用 0.3% 戊巴比妥 $10 \text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 腹腔注射麻醉,剖开腹腔,从腹主动脉采血 5 mL,分别放于各管中,4℃条件下 $3\ 500 \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 15 min,分离血清,4℃冰箱保存送检,测定总胆固醇和甘油三酯的含量。

2.5 统计学分析 采用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,所得数据进行单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 脉络宁复合液闭孔神经阻滞对股骨头组织病理改变的影响 根据 HE 染色光镜下观察的结果,正常组骨小梁整齐清楚,排列规则,骨皮质及骨小梁中骨细胞清晰可见,偶可见空骨陷窝。模型组骨小梁稀疏,瘦长,结构紊乱,有断裂现象,骨小梁中可见部分骨细胞坏死,空骨陷窝增多。脉络宁复合液组骨小梁较模型组变粗,数量增加,结构基本清晰;骨小梁中多数为正常骨细胞,有少量坏死骨细胞,空骨陷窝较模型组明显减少。图像分析仪定量分析,模型组的空骨陷窝率、骨陷窝面积、较正常组显著增加,骨小梁面积较正常组明显减少($P < 0.05$);脉络宁复合液组的空骨陷窝率、骨陷窝面积较模型组明显降低($P < 0.05$),骨小梁面积虽然在数据上高于模型组,但是两组比较无显著性差异;脉络宁复合液组骨陷窝面积与正常组比较无显著性差异,空骨陷窝率、骨小梁面积仍然有显著性差异($P < 0.05$)。见图 1,表 1。



A. 正常组;B. 模型组;C. 脉络宁复合液组(图 2 同)

图 1 脉络宁复合液闭孔神经阻滞对大鼠股骨头组织病理改变的影响(HE, $\times 200$)

Fig. 1 Effect of Malluoning compound obturator nerve block on pathological changes of femoral head in rats(HE, $\times 200$)

3.2 脉络宁复合液闭孔神经阻滞对 VEGF, BMPs, TGF- β_1 , VIII-R Ag 表达的影响 脉络宁复合液组 VEGF, BMPs, TGF- β_1 的阳性面积比和 VIII-R Ag 的微血管密度表达高于模型组,两组比较差异显著($P < 0.05$);低于正常组,VEGF, BMPs 差异显著($P <$

表 1 脉络宁复合液闭孔神经阻滞对股骨头空骨陷窝率、骨陷窝面积、骨小梁面积的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Effect of Mailuoning compound obturator nerve block on empty bone lacuna rate, bone trabecular area and bone lacuna area of femoral head ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/mL·kg ⁻¹	n	空骨陷窝率/%	骨陷窝面积/μm ²	骨小梁面积/μm ²
正常	-	6	18.2 ± 5.6	37.9 ± 8.9	28 673 ± 2 157
模型	-	12	60.8 ± 9.3 ¹⁾	54.6 ± 11.6 ¹⁾	15 984 ± 2 554 ¹⁾
脉络宁复合液	2	12	28.0 ± 6.1 ²⁾	46.6 ± 6.5 ²⁾	20 298 ± 2 034

注:与正常组比较¹⁾P < 0.05;与模型组比较²⁾P < 0.05(表 2,3 同)。

0.05), TGF-β₁, VIII-R Ag 无显著差异。脉络宁复合液组 VEGF, BMPs, TGF-β₁ 的阳性细胞数目比的表达高于模型组, VEGF, BMPs 两组比较差异显著 (P < 0.05), TGF-β₁ 无显著差异; 低于正常组, BMPs, TGF-β₁ 差异显著 (P < 0.05), VEGF 无显著差异。见图 2, 表 2。

3.3 脉络宁复合液闭孔神经阻滞对血清总胆固醇、甘油三酯的影响 血清总胆固醇和甘油三酯含量模型组显著高于正常组 (P < 0.05); 脉络宁复合液组虽然高于正常组, 但明显低于模型组 (P < 0.05); 脉络宁复合液组与正常组比较无显著差异。见表 3。

4 讨论

股骨头坏死在中医典籍中归入“骨痹”“骨蚀”“骨痿”范畴。《黄帝内经·素问·痿论篇第四十四》载:肾气热,则腰脊不举,骨枯而髓减,发为骨痿^[16]。传统医学认为激素属辛燥甘温之品,激素助阳生热,热为阳邪,易伤津耗气,日久则肾阴耗损,阴损及阳,致肾阳虚衰。肾阳虚则生内寒,寒则凝滞,气机不畅,瘀阻脉络。因此肾虚血瘀是 SONFH 的主要病机,治当补肾活血,标本兼治^[17]。脉络宁复合液

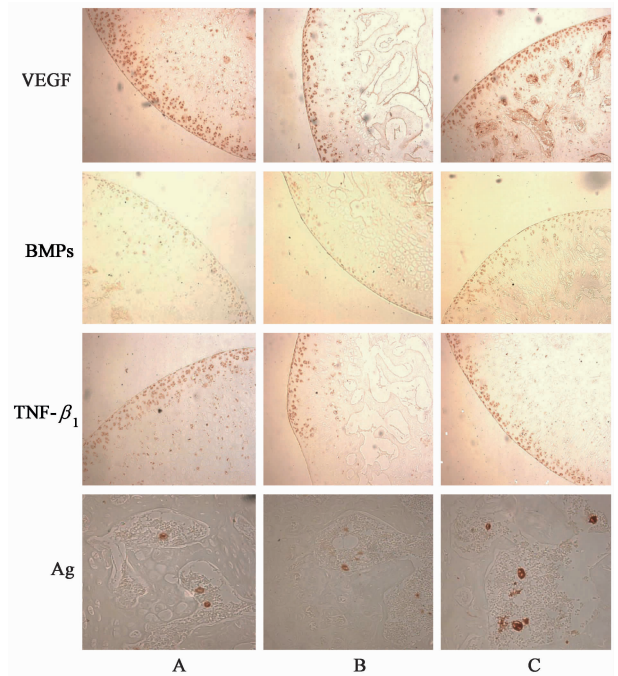


图 2 脉络宁复合液闭孔神经阻滞对 VEGF, BMPs, TGF-β₁, VIII-R Ag 表达的影响 (免疫组化, ×100)

Fig. 2 Effect of Mailuoning compound obturator nerve block on VEGF, BMPs, TGF-β₁ and VIII-R Ag (IHC, ×100)

表 2 脉络宁复合液闭孔神经阻滞对 VEGF, BMPs, TGF-β₁, VIII-R Ag 表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effect of Mailuoning compound obturator nerve block on VEGF, BMPs, TGF-β₁ and VIII-R Ag ($\bar{x} \pm s$) %

组别	剂量 /mL·kg ⁻¹	n	VEGF		BMPs		TGF-β ₁		VIII-R Ag
			阳性面积比	阳性细胞数目比	阳性面积比	阳性细胞数目比	阳性面积比	阳性细胞数目比	微血管密度
正常	-	6	13.11 ± 1.75	0.81 ± 0.23	8.60 ± 1.00	0.68 ± 0.04	10.82 ± 0.84	0.76 ± 0.07	18.00 ± 11.70
模型	-	12	7.58 ± 0.93 ¹⁾	0.52 ± 0.05	3.76 ± 0.62 ¹⁾	0.39 ± 0.07	7.58 ± 1.16 ¹⁾	0.45 ± 0.08	4.30 ± 2.31 ¹⁾
脉络宁复合液	2	12	10.37 ± 1.36 ²⁾	0.70 ± 0.13 ²⁾	7.52 ± 1.30 ²⁾	0.06 ± 0.02 ²⁾	10.49 ± 1.28 ²⁾	0.55 ± 0.15	8.40 ± 3.81 ²⁾

由脉络宁注射液配以一定比例的利多卡因、碳酸氢钠注射液组成。脉络宁注射液为中药制剂,由牛膝、玄参、麦冬、金银花、干石斛组成,具有补益肝肾,活血化瘀之功效,诸药配伍攻中寓补、补中有攻,即活血化瘀又不伤阴血,瘀祛新生^[12];利多卡因可迅速缓解疼痛,切断疼痛的恶性循环,同时利多卡因的血

管扩张作用,对改善局部微循环有协同作用;碳酸氢钠与脉络宁注射液配伍可减轻药液对局部组织的刺激,中和炎症产生的酸性代谢产物^[18]。三药配伍相辅相成,对保护骨细胞,对 SONFH 具有良好的早期防治作用。本研究表明脉络宁复合液闭孔神经阻滞治疗大鼠早期 SONFH 使骨小梁数量、成骨细胞和

表 3 脉络宁复合液闭孔神经阻滞对血清总胆固醇、甘油三酯的影响
($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Effect of Mailuoning compound obturator nerve block on serum total cholesterol and triglyceride($\bar{x} \pm s$) mmol·L⁻¹

组别	剂量 /mL·kg ⁻¹	n	总胆固醇	甘油三酯
正常	-	6	1.73 ± 0.22	1.26 ± 0.57
模型	-	12	2.51 ± 0.98 ¹⁾	2.01 ± 0.56 ¹⁾
脉络宁复合液	2	12	1.94 ± 0.29 ²⁾	1.45 ± 0.37 ²⁾

造血细胞数量增加;使坏死骨细胞,空骨陷窝及多核破骨细胞数量减少,明显减轻了骨坏死的程度。

VEGF, BMPs, TGF-β₁ 是细胞分化、增殖、基质合成和调控的重要信息物质,是具有刺激细胞生长作用的细胞因子,在股骨头坏死的发病和修复过程中有着重要作用,与股骨头内的成骨活动,基质干细胞的转化及血管生成密切相关。激素可抑制 VEGF, BMP, TGF-β 表达,导致股骨头血运减少,是股骨头坏死的重要因素^[19]。在骨的形成和修复过程中, VEGF, BMP, TGF-β 表达的下调,可使成骨细胞的分化明显减少,股骨头部分血管再生及骨形成,骨修复能力明显下降^[20]。LI 等^[21] 实验证明 VEGF, BMP-2 的表达可改善早期股骨头坏死的血管形成和骨修复, VEGF 在股骨头新血管形成中起着关键作用。本研究表明糖皮质激素冲击给药,抑制了大鼠股骨头内 VEGF, BMPs, TGF-β₁ 和 VIII-R Ag 的表达,造成了大鼠股骨头坏死。在应用脉络宁复合液闭孔神经阻滞后,大鼠 VEGF, BMPs, TGF-β₁ 和 VIII-R Ag 表达上调。说明脉络宁复合液闭孔神经阻滞通过对 VEGF, BMPs, TGF-β₁ 和 VIII-R Ag 表达的正向影响,促进了坏死股骨头内微血管及软骨细胞的生成,进而促进了新骨的生成。在检测 VEGF 的表达同时,并用 VIII-R Ag 标记股骨头组织微血管密度,可直接反映血管生成的活跃程度。表明 VEGF 可促进内皮细胞增殖、血管生成,对软骨内成骨及骨修复过程中的血管入侵发挥重要作用^[22]。

血脂升高是 SONFH 的重要机制之一。有学者对激素造模大鼠坏死的股骨头进行基因芯片分析,发现与脂肪酸合成有关的基因表达上调,从而增加脂肪酸的含量,导致胆固醇、甘油三酯合成量增加^[23]。血脂异常升高可使股骨头营养血管内发生脂肪栓及血栓,导致股骨头髓内脂肪增多,脂肪细胞增大,髓内压增加,加重股骨头骨组织细胞供血不足,最终导致股骨头缺血性坏死^[24]。赵红星等^[25]

研究发现他汀类药物可使脂联素明显升高,血脂和血糖明显降低。认为他汀类药物在降血脂和血糖的同时,可减少血管内脂肪栓子的形成,降低骨内压,缓解骨细胞内脂肪沉积,减少由激素引起的骨质疏松和坏死,抑制 SONFH 的发生发展。本研究发现脉络宁复合液可降低大鼠血液总胆固醇和甘油三酯的含量,对减少股骨头内骨细胞胞质的脂质沉积,改善股骨头的缺血、缺氧状态,有效抑制股骨头坏死的范围发挥重要作用。

综上所述,脉络宁复合液闭孔神经阻滞通过调控 VEGF, BMPs, TGF-β₁, VIII-R Ag 的表达和血脂含量的下调,从而改善股骨头的微循环状态,促进坏死股骨头内血管和新骨的生成,能有效控制早期 SONFH 的发展。为临床治疗早期 SONFH 提供了理论依据。

[参考文献]

[1] 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.

[2] 陈玉, 李洪久. 沈阳五所医院非创伤性股骨头坏死流行病学调查研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16 (10): 191-193.

[3] Saito M, Ueshima K, Fujioka M, et al. Corticosteroid administration within 2 weeks after renal trans-plantation affects the incidence of femoral head osteonecrosis [J]. Acta Orthop, 2014, 85 (7): 266-270.

[4] Glueck C J, Freiberg R A, Sieve L, et al. Enoxaparin prevents progression of stages I and II osteonecrosis of the hip [J]. Clin Orthop Relat Res, 2005, 435: 164-170.

[5] 张宇博, 彭昊, 方洪松, 等. 构建股骨头缺血坏死模型兔总胆固醇和三酰甘油的变化 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14 (28): 5216-5219.

[6] 于锋, 金亦涛, 蔡春玉, 等. 脉络宁注射液药理学研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2002, 11 (12): 920-924.

[7] 陆洪英, 金成文, 刘跃春, 等. 脉络宁对骨内高压降压作用实验研究 [J]. 山东生物医学工程, 2001, 20 (2): 13-18.

[8] 支满霞, 高元朝, 夏淑君, 等. 硬膜外注射脉络宁对脊神经根炎大鼠血清中白细胞介素-6 的影响 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2005, 11 (6): 343-345.

[9] 陈立秀, 支满霞, 卢锦玲. 硬膜外腔注射脉络宁对脊神经根炎大鼠血清 PRA 和 AT-II 的影响 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2006, 12 (2): 133-135.

[10] 高元朝, 赵志斌, 支满霞, 等. 脉络宁注射液与激素对

- 脊神经根炎所致脊髓损伤保护作用的比较[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(21): 187-191.
- [11] 郑天源, 侯进才, 卢锦玲, 等. 硬膜外腔注射脉络宁复合液治疗腰椎间盘突出症临床观察[J]. 中国骨伤, 2008, 21(9): 703-704.
- [12] 杨丽丽, 支满霞. 脉络宁复合液治疗膝关节骨性关节炎疗效观察[J]. 中国疼痛医学杂志, 2013, 19(9): 527-529.
- [13] 杨丽丽, 支满霞, 侯进财. 脉络宁复合液颈椎旁神经阻滞术治疗神经根型颈椎病临床观察[J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(9): 668-671.
- [14] 董玉雷, 周磊, 李玉龙, 等. 大鼠激素性股骨头坏死模型的建立和评价[J]. 中国医学科学院学报, 2015, 37(2): 152-156.
- [15] 吴承亮, 毛强, 刘慧, 等. 大鼠激素性股骨头坏死的基因组学研究[J]. 中华外科杂志, 2011, 49(10): 927-933.
- [16] 张灿理, 徐国仟, 宗全和, 等. 黄帝内经素问校释(上册)[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 461-469.
- [17] 李非, 李盛华, 周明旺, 等. 激素性股骨头坏死发病机制中医理论探析及中医体质研究现状[J]. 西部中医药, 2018, 31(2): 135-137.
- [18] 李兵, 李东岳, 支满霞. 脉络宁复合液硬膜外阻滞与针刺络放血拔罐治疗带状疱疹的临床观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(5): 677-678.
- [19] 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 PINP、BGP、VEGF、TGF- β_1 和骨密度影响的研究[J]. 中国医刊, 2017, 52(6): 36-39.
- [20] 杨广杰. TGF- β 、BMP-2 的表达与酒精性和激素性股骨头坏死关系的对比研究[D]. 开封: 河南大学, 2015.
- [21] LI J, FAN L, YU Z, et al. The effect of deferoxamine on angiogenesis and bone repair in sglteroid-induced osteonecrosis of rabbit femoral heads[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2015, 240(2): 273-280.
- [22] 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.
- [23] 王培勇, 魏波. 脂质代谢紊乱与激素性股骨头坏死的相关性研究进展[J]. 山东医药, 2014, 54(10): 100-102.
- [24] Lykissas M G, Gelalis I D, Kostas-Agnantis I P, et al. Therole of hypercoagulability in the development of osteo-necrosis of the femoral head [J]. Orthopedic Reviews, 2012, 4(2): 117-122.
- [25] 赵红星, 黄霞媛, 徐海斌, 等. 他汀类药物治疗激素性股骨头坏死的效果及机制研究[J]. 西北药学杂志, 2017, 32(3): 359-363.

[责任编辑 周冰冰]