

生血补髓汤对骨搬运术临床疗效及 BMP-7 和 bFGF 水平的影响

邹泽良¹ 缪杰佳² 吴峰^{1△} 赵崇智¹

[摘要] 目的:探讨生血补髓汤对创伤性胫骨骨缺损行骨搬运术后患者临床疗效及 BMP-7 和 bFGF 水平的影响。方法:采用随机数字表法将 50 例创伤性胫骨骨缺损行骨搬运术后患者随机分为两组:观察组 25 例,术后以常规治疗和口服生血补髓汤;对照组 25 例,仅以常规治疗,不服用中药。分别观察并比较两组患者术前及牵拉后 4,8,12 周血清中 BMP-7 和 bFGF 水平及 X 线片骨痂直径率(CDR),并比较两组临床疗效。结果:观察组患者牵拉后 4,8 及 12 周血清中 BMP-7 和 bFGF 水平均高于对照组,骨痂直径率 CDR 均高于对照组;且观察组临床疗效优于对照组,以上差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:对于创伤性胫骨骨缺损行骨搬运的术后患者,服用生血补髓汤能显著提高 BMP-7 和 bFGF 水平的表达,促进骨缺损区的骨痂生长,提高手术疗效,值得临床使用。

[关键词] 生血补髓汤;胫骨骨缺损;骨搬运技术;成骨因子;临床观察

[中图分类号] R681.8 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2018)12-0030-05

Effect of Shengxue Busui Decoction on the Clinical Efficacy of Bone Transport and the Level of Osteogenic Factor BMP-7 and bFGF

ZOU Zeliang¹ MIAO Jiejia² WU Feng^{1△} ZHAO Chongzhi¹

¹Department of Orthopedics, Foshan hospital of Traditional Chinese Medicine, Foshan 528000, Guangdong China;

²Department of orthopedics, the Second People's Hospital of Foshan City, Foshan 528000, Guangdong China.

Abstract Objective: To explore the effect of Shengxue Busui decoction on the clinical efficacy and the level of osteogenic factor BMP-7 and bFGF after bone transport of traumatic tibial bone defect. **Methods:** 50 cases of traumatic bone defect of tibia were randomly divided into two groups by using a random number table method: 25 cases in the observation group were treated with Shengxue Busui decoction on the basis of routine treatment, and 25 cases in the control group were treated with routine treatment only. The serum BMP-7 and bFGF levels and the callus diameter ratio (CDR) on X-ray films were observed and compared between the two groups before operation and 4, 8 and 12 weeks after bone traction, and the clinical efficacy of the two groups was compared. **Results:** The levels of serum osteogenic factor BMP-7 and bFGF in the observation group at 4w, 8w and 12w after traction were all higher than those of the control group, and the callus diameter ratios (CDR) were also higher than those of the control group. The clinical efficacy of the observation group was also better than that of the control group, and the above differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion:** For patients with traumatic tibial bone defect undergoing bone transport, Shengxue Busui decoction can significantly improve the expression of osteogenic factor BMP-7 and bFGF, promote the growth of callus in the bone defect area. It can promote operative effect and is worthy of clinical application.

Keywords: Shengxue Busui decoction; tibia defect; bone transport; osteogenic factor; clinical observation

1950 年代 Ilizarov 提出了“牵张性骨生成”的生物学理论-张应力法则,创造了独特的治疗四肢大段骨缺损的方法—骨搬运技术(Bone Transport)^[1]。经过数十年的不断改进,目前,骨搬运已成为治疗大段骨缺损的首选方法^[2,3]。但由于其治疗时间长、花费多,病人

心身均背负着巨大痛苦。如何缩短骨搬运的治疗时间、提高牵拉成骨质量,是面临亟待解决的难题。

近年针对牵拉成骨缓慢的相关问题,国内外进行了一些研究,包括物理治疗、细胞移植等,但收获甚微。中医中药在促进骨质生长愈合方面一直发挥着其独特优势,其中生血补髓汤有益气补血、补髓壮骨的功效,主治折端愈合缓慢,缠绵疼痛,筋骨疲弱,肌肉萎缩,关节不利或行动无力,舌脉二诊见舌淡脉弱者,正切合绝大多数骨搬运术后患者的病机。本研究自 2014 年 1 月至 2018 年 1 月,将创伤性胫骨骨缺损行骨搬运的术

基金项目:广东省卫生医学科研课题(B2018221)

¹ 广东佛山市中医院骨科(广东 佛山,528000)

² 广东佛山市第二人民医院骨科

[△]通信作者 E-mail:lyq2127@163.com

后患者分为常规治疗的对照组和加用生血补髓汤的试验组。通过比较两组术前术后 BMP-7 和 bFGF 水平、骨痂直径率 CDR、临床疗效,试图探讨生血补髓汤对该类患者的临床疗效及相关机制,现报告如下。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

选取佛山市中医院创伤专科 2014 年 1 月至 2018 年 1 月符合纳入标准的 50 例创伤性胫骨大段骨缺损,拟行骨搬运术的患者作为研究对象,经本院伦理委员会及患者知情同意后,按随机数字表法分为对照组和观察组各 25 例。

1.2 诊断标准

参照《实用骨科学》拟定患者诊断标准^[4],创伤性胫骨骨缺损。1)病史:有高能量的小腿外伤史。2)症状与体征:患肢疼痛肿胀或见肢体短缩,局部压痛,有异常活动,伴行走障碍。3)辅助检查:X 线片示胫骨骨折合并有局部骨缺损。术后中医诊断标准参考《中药新药临床研究指导原则》^[5]拟定。主症:骨连未坚,头晕眼花,面色淡白或晦暗。次症:身倦乏力,少气懒言,刺痛拒按、痛有定处,舌淡暗或有紫斑,脉细弱兼沉涩。具备一项主症及任一项次症,结合舌象脉象可做出诊断。

1.3 纳入标准

1)符合上述诊断标准;2)X 线片示患肢胫骨缺损大于 4 cm,少于 12 cm,伤肢胫骨远、近端可行支架固定,且远、近侧骨干足够长,有一侧干骺端骨膜完整健康,有正常血液供应;3)签署知情同意书,同意并积极

配合治疗。

1.4 排除标准

1)年龄 <18 周岁或 >65 周岁,处于妊娠期和哺乳期的妇女;2)伴广泛弥漫性骨感染、短状骨骨感染、硬化性骨感染或 Brodie 脓肿的患者;3)搬运骨段过程中出现成角畸形需要调整外固定架的病例;4)由于牵拉速度过快导致牵拉骨痂成骨不全,需要调整牵拉速度的病例;5)合并心、脑、肺、肝、肾等严重疾病患者;6)患有严重骨质疏松症或长期服用糖皮质激素等易致骨质疏松者;7)对本次试验药物过敏,或依从性差,难以配合完成临床观察的患者。

1.5 方法

1.5.1 治疗方法 骨搬运操作方法:截骨术后第 7 天开始骨牵拉,每天延长距离为 1 mm,分 4 次完成。当两断端接触时,对断端进行应力加压。之后带架继续观察 3 个月,若两断端接触面积小或无明显骨痂生长,宜积极在断端进行植骨术;若 X 线片示新生骨痂生长良好,并形成中度骨密度时,松开支架远侧固定块和运输骨的纵向固定螺丝,使支架纵向应力化。另外鼓励患者进行肌肉收缩及关节活动,并行逐渐的负重训练。当 X 线片示骨折线模糊、可见皮质骨及 CDR 值 >85%时,去除外固定架。其他处理:术后 7 d 对照组予抗感染、消炎止痛、改善骨代谢等常规治疗,试验组在此基础上加服生血补髓汤(生地 12 g,芍药 9 g,川芎 6 g,当归 9 g,红花 5 g,黄芪 9 g,杜仲 9 g,续断 9 g,牛膝 9 g,五加皮 9 g,水煎,1 剂/d,早晚分服,连续服用 12 周)。典型病例见图 1。



A 患者为 28 岁青年男性,因重物压伤左小腿流血疼痛,送当地医院就诊,拍片提示开放性左胫腓骨多段粉碎骨折,行骨折复位内外固定术
B 术后 2 个月,左小腿伤口渗液,来我院就诊; C 行左胫骨多段开放粉碎骨折术后感染切开病灶清除+截骨延长支架外固定术后
D 骨搬运术后 1 个月复查,骨痂生长良好; E: 骨搬运术后 3 个月复查; F: 骨搬运术后 9 个月复查,骨折端已桥接,大量骨成熟板层骨出现
G 拆除外固定后 1 个月复查,骨折端生长良好

图 1 典型病例

1.5.2 疗效评定方法 1)术后、骨搬运开始后第4周、第8周及第12周血清中BMP-7和bFGF水平。2)测量并计算两组病例骨搬运开始后第4周、第8周及第12周的骨痂直径率CDR值。3)疗效标准按Paley等制定的骨与关节功能分级方法进行评价,包括5个观察指标:1)严重跛行;2)僵硬性踝关节马蹄畸形;3)软组织营养障碍(皮肤不敏感或溃疡);4)难以忍受的肢体疼痛;5)肢体功能障碍(不能独立完成日常活动,严重影响生活、工作)。优:肢体活动良好,未出现1)~5)项任一并发症者。良:肢体活动良好,存在1)~4)项中1~2项并发症者。可:肢体活动良好,存在1)~4)项中3~4项并发症。差:肢体运动功能严重障碍,即存在第5)项并发症,不论有无1)~4)项并发症者。

表1 两组患者一般资料基线比较

| 组别 | 性别比 (男/女) | 年龄(岁) ($\bar{x}\pm s$) | 病程(月) ($\bar{x}\pm s$) | 骨缺损长度分级(例) | | | |
|-------|----------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------|------------|------------|--------------|
| | | | | 4.0~5.9 cm | 6.0~7.9 cm | 8.0~9.9 cm | 10.0~11.9 cm |
| 观察组 | 18/7 | 30.76 \pm 7.32 | 3.30 \pm 1.52 | 11 | 10 | 3 | 1 |
| 对照组 | 16/9 | 29.42 \pm 6.84 | 3.85 \pm 1.36 | 9 | 12 | 2 | 2 |
| 统计检验量 | $\chi^2=0.368$ | $t=0.668\ 8$ | $t=1.348\ 3$ | $U=321.000$ | | | |
| P | 0.762 | 0.506\ 8 | 0.183\ 9 | 0.869 | | | |

2.2 两组血清中成骨因子水平的比较

骨搬运开始后,每月行实验室检查,观察并比较两组术前及骨搬运后4,8,12周BMP-7和bFGF水平,

1.6 统计学方法

采用SPSS 20.0对所有数据进行统计分析。计数资料采用百分率(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,数据符合正态分布,方差齐时采用 t 检验,若方差不齐时,则采用校正 t 检验;等级资料采用秩和检验, $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共纳入符合条件的创伤性胫骨大段骨缺损并行骨搬运术的患者共50例,全部完成规定的疗程,研究过程中无脱落。患者的性别、年龄、病程、骨缺损长度分级资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),提示两组的基线特征基本一致,具有可比性,见表1。

表2 两组术前及牵拉后4,8及12周血清中BMP-7和bFGF水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

| 项目 | 组别 | 例数 | 术前 | 牵拉后4周 | 牵拉后8周 | 牵拉后12周 |
|-------|-----|----|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| BMP-7 | 观察组 | 25 | 97.5 \pm 18.2 | 158.4 \pm 32.9 | 138.4 \pm 26.2 | 119.6 \pm 22.7 |
| | 对照组 | 25 | 99.4 \pm 15.1 ^{a1} | 140.3 \pm 30.7 ^{b3} | 123.1 \pm 25.6 ^{b5} | 106.7 \pm 21.2 ^{b7} |
| bFGF | 观察组 | 25 | 52.5 \pm 6.7 | 86.6 \pm 15.9 | 74.3 \pm 9.5 | 64.5 \pm 7.3 |
| | 对照组 | 25 | 54.2 \pm 7.4 ^{a2} | 77.3 \pm 16.5 ^{b4} | 67.2 \pm 10.3 ^{b6} | 58.4 \pm 6.8 ^{b8} |

注:a=两组间 t 检验, $P>0.05$ ($t^1=0.401\ 7$, $P^1=0.689\ 7$; $t^2=0.851\ 5$, $P^2=0.398\ 7$);b=两组间 t 检验, $P<0.05$ ($t^3=2.011\ 2$, $P^3=0.049\ 9$; $t^4=2.029\ 3$, $P^4=0.048\ 0$; $t^5=2.088\ 4$, $P^5=0.042\ 1$; $t^6=2.533\ 5$, $P^6=0.014\ 6$; $t^7=2.076\ 6$, $P^7=0.043\ 2$; $t^8=3.057\ 2$, $P^8=0.003\ 6$)。

2.3 骨痂直径率CDR的比较

骨搬运开始后,每月行X线片检查,测量并计算两组病例骨搬运开始后第4周、第8周及第12周正位

结果观察组牵拉后4,8及12周血清中BMP-7和bFGF水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

片上的骨痂直径率CDR值,统计分析显示观察组的CDR平均值高于对照组的CDR值平均值,并且差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表3 两组术后正位片CDR比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 例数 | 第4周 | 第8周 | 第12周 |
|-----|----|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 观察组 | 25 | 0.845\ 2 \pm 0.004\ 5 | 0.810\ 7 \pm 0.003\ 6 | 0.788\ 0 \pm 0.002\ 8 |
| 对照组 | 25 | 0.816\ 7 \pm 0.004\ 2 ^{b1} | 0.799\ 0 \pm 0.003\ 4 ^{b2} | 0.756\ 1 \pm 0.002\ 5 ^{b3} |

注:a=两组间 t 检验, $P>0.05$;b=两组间 t 检验, $P<0.05$ ($t^1=23.150\ 1$, $P^1<0.01$; $t^2=11.814\ 0$, $P^2<0.01$; $t^3=42.491\ 8$, $P^3<0.01$)

2.4 疗效评价结果

所有患者均获得随访,两组随访时间为12~36个月,其中治疗组患者平均随访时间(18.26 \pm 6.46)个月;对照组平均随访时间(20.57 \pm 8.13)个月。两组患者随访时间比较, $t=1.112$, $P=0.272$,差异无统计学意义($P>0.05$)。按Paley等制定的骨与关节功能分

级方法行疗效评定,治疗组疗效优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表4。

3 讨论

骨搬运通过实施外固定支架重建骨支架,一期微创切口骨膜下截骨,并于术后第7天开始牵拉,期望通过牵张成骨,逐渐恢复肢体力线及长度,并最大限度地

恢复肢体功能、降低了伤残率^[6]。然而,有学者经总结后发现,一般骨缺损长度平均长度为 8 cm,平均需 3 个月的骨段运输时间;而初生的骨痂演变为成熟板层骨,即牵拉完成至完全去除外固定支架的时间平均则

需 8 个月,故多数患者整个疗程长达 1 年,甚至更久^[7]。因此,如何解决骨搬运后骨痂牵拉区成骨缓慢、治疗周期时间过长的问題,关系着此项技术能否更好地推广应用。

表 4 两组患者疗效比较[n(%)]

| 组别 | 例数 | 优 | 良 | 可 | 差 | 优良率(%) |
|-----|----|--------|-------|-------|------|---------|
| 观察组 | 25 | 20(80) | 4(16) | 1(4) | 0(0) | 96 |
| 对照组 | 25 | 13(52) | 6(24) | 4(16) | 2(8) | 76 |
| U | | | | | | 410.000 |
| P | | | | | | 0.024 |

注:Mann-Whitney U 检验,两组总体分布差异有统计学意义(U=410.000,P=0.024<0.05)。

近年针对牵拉成骨缓慢的相关问题,国内外进行了一些研究。Fredericks 等^[8]的动物实验显示,在脉冲电磁场信号刺激下的兔胫骨牵引成骨,其扭转刚度和扭转力矩明显高于对照组,说明脉冲电磁场能一定程度上加速牵拉骨痂的成熟。但电磁场更偏向于刺激增加骨痂的形成,对骨痂的改建的作用并不明显。Kim 等^[9]使用兔为实验模型,提取祖细胞体外培养成自体成骨细胞,再联合纤维蛋白一同植入骨缺损区,发现实验组与常规单单植入髂骨的对照组相比,早期成骨速度更快,但后期成骨速度及最终的成骨质量与对照组相近。Shao 等^[10]进行了间充质干细胞(MSCs)植入骨痂牵拉区,来观察其对成骨作用的实验研究,发现 MSCs 在牵拉完成后植入,可促进骨运输骨段的骨痂成熟。虽然骨髓基质细胞或其它成骨因子的植入,能对自体骨的形成产生一定刺激作用,从而加速骨缺损的修复,但是成骨因子等的一些活性因子作为外源性的因子在体内易流失和失活,有作用时间短暂、效价低、成本高等缺陷,临床应用并不广泛^[11]。

中医药治疗骨伤科疾病已被沿用数千年,至今仍是骨折治疗的重要手段,其中在促进骨搬运患者骨生长方面更是发挥着其独特优势。骨的生长、延长、成熟需要一定的时间。首先,局部微血管网的再生是整个成骨过程的先决条件,良好的血液循环提供了必需的物质基础,保证骨及其它组织的生长。同时,骨皮质通过不断塑形,参与了整个修复过程。在牵张应力的作用下,骨皮质中纵横交错的哈佛氏系统和伏克曼氏管,按应力的方向纵形排列,并逐渐向延长区延伸,不断修复骨延长区的骨组织,并形成新的骨小梁,直至与截骨断端融合。最后,新生骨逐渐钙化成熟,生成健康的骨质^[12-14]。这一修复机制跟中医活血化瘀、补肾壮骨的治法理念颇为吻合。研究发现一些具有活血、补肾功效的中药通过调节 I 及 H 型胶原基因及蛋白多糖的表达,使骨折端胶原蛋白的合成增加,还可使纤维骨痂提前进入骨化及塑形期,从而起到促进骨痂生长、加速骨折修复的效果^[15]。因而早中期采用活血化瘀、接骨

续筋中药组方对骨搬运患者进行干预,不仅为了可以改善截骨端骨痂生长的微循环,也为后期骨的塑形重建以及骨钙的沉积打下坚实基础。

生血补髓汤是佛山市中医院辅助治疗骨大块缺损行骨搬运术后患者的常用处方,由生地、芍药、川芎、当归、红花、黄芪、五加皮、杜仲、续断、牛膝组成,临床应用多年,疗效确切。通观全方,方中以生地为君药,《神农本草经》称其能逐血痹,填骨髓,长肌肉。有研究显示,地黄寡糖可通过多种途径激活机体组织,特别是促进微环境中的某些造血细胞,分泌造血生长因子,从加强造血祖细胞的增殖^[16]。另外,药物配伍也做到组方严谨、面面俱到。一者配伍活血养血之芍药、川芎、当归、红花、黄芪,活中寓养,则活血化瘀而不耗伤阴血;芍药、黄芪可促进细胞内 cAMP 含量增加,促进骨髓细胞的分裂分化,并在细胞的生成、发育和成熟过程发挥积极作用^[17,18]。当归水提物可直接刺激碱性磷酸酶(ALP)以及人骨纤维母细胞(OPC-1)特异性 I 型胶原的合成,并能增强它们的活性,使骨纤维组织及 OPC-1 的增殖加强^[19]。川芎嗪、红花黄色素具有扩张血管、改善外周微循环障碍作用、保护血管内皮细胞的作用^[20]。二者佐以补肝肾,强筋骨的杜仲、续断、五加皮,使新生筋骨得到滋养、变得坚实。研究发现,续断和杜仲在骨折愈合早期能促进骨折处血肿机化吸收、软骨钙化,并可以提高成骨细胞的活性、促进骨髓基质细胞增殖,加速骨痂生长^[21,22]。五加皮总皂苷(TSAB)还可以有效地抑制大鼠体内过氧化脂质的生成速度,表明其有一定的抗衰老作用^[23]。其三,使药用到牛膝,引药下行,药达患肢。牛膝中的三萜皂苷类成分可以抑制破骨细胞形成,其牛膝多肽类物质对神经生长还具有一定保护作用^[24]。

本研究中,试验组在骨搬运的早中期给予生血补髓汤,在牵拉后 4,8 及 12 周 BMP-7 和 bFGF 水平显著高于对照组。骨形态发生蛋白(Bone Morphogenetic Protein,BMP)是成骨细胞分泌的一种细胞因子,为骨折愈合的启动因子,是强有力的骨诱导因子。其中,

BMP-7 又称成骨蛋白-1(OP-1),对诱导成骨过程中所需的物质,包括成骨蛋白 DNA、胶原合成及蛋白多糖,有较强刺激作用,并分化为软骨细胞表型,修复骨缺损^[25]。碱性成纤维细胞生长因子(basic Fibroblast Growth Factor, bFGF)则是一个传递发育信号,能促进中胚层和神经外胚层细胞分裂多肽。这类物质具有强烈的血管生成作用,能加速毛细血管网的重建,为骨组织的生成提供必需的氧及充足的营养物质^[26]。生血补髓汤组中的成骨因子水平明显高于对照组,表明其能明显促进纤维骨痂的生成和膜内骨化的成熟、提高新生骨痂的质量。另外,各时间段的骨痂直径率 CDR、及最终临床疗效比较也优于对照组,也从另一个角度证实生血补髓汤应用于骨搬运患者的独到优势。故笔者认为,对于骨大段缺损行骨搬运术后患者,服用生血补髓汤辅助治疗,提高疗效,值得临床推广。

参考文献

- [1] Albert A, Leemrijse T, Druez V, et al. Are bone autografts still necessary in 2006 A three-year retrospective study of bone grafting [J]. *Acta Orthop Belg*, 2006, 72(6):734-740.
- [2] Yokoyama K, Itoman M, Nakamura K, et al. Primary shortening with secondary limb lengthening for Gustilo IIIB open tibial fractures: a report of six cases [J]. *J Trauma*, 2006, 61(1):172-180.
- [3] 秦泗河. Ilizarov 技术概述[J]. *中华骨科杂志*, 2006, 26(9):642-645.
- [4] 胥少汀, 葛宝丰, 徐印坎. 实用骨科学[M]. 北京:人民军医出版社, 2014.
- [5] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002.
- [6] 龙超, 刘炳胜, 王玮, 等. 环形外固定架骨搬运治疗胫骨创伤后大段骨缺损[J]. *中国骨伤*, 2013, 26(4):281-283.
- [7] 丛海波, 隋海明, 王晨霖, 等. 骨搬运治疗四肢大段骨缺损的临床研究[J]. *中华骨科杂志*, 2008, 28(7):567-570.
- [8] Fredericks DC, Piehl DJ, Baker JT, et al. Effects of pulsed electromagnetic field stimulation on distraction osteogenesis in the rabbit tibial leg lengthening model [J]. *J Pediatr Orthop*, 2003, 23(4):478-483.
- [9] Kim SJ, Jang JD, Lee SK. Treatment of long tubular bone defect of rabbit using autologous cultured osteoblasts mixed with fibrin [J]. *Cytotechnology*, 2007, 54(2):115-120.
- [10] Shao Z, Liu B, Peng Q, et al. Transplantation of osteoblast-like cells to the distracted callus in the rabbit mandible [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2007, 119(2):500-507.
- [11] Koform MD, Laurencin CT. Bone tissue engineering by gene deliver [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2006, 58(4):555-576.
- [12] 殷渠东, 孙振中, 顾三军, 等. 骨搬运与骨短缩-延长治疗胫骨骨缺损合并软组织缺损的疗效比较[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2014, 28(7):818-822.
- [13] Wu Y, Yin Q, Rui Y, et al. Ilizarov technique: Bone transport versus bone shortening-lengthening for tibial bone and soft-tissue defects [J]. *J Orthop Sci*, 2018, 23(2):341-345.
- [14] 刘振东, 秦泗河. 骨延长的骨愈合原理[J]. *医学与哲学*, 2014, 35(10):11-12.
- [15] 徐凌霄, 王芳, 郭敦明, 等. 左归丸对间充质干细胞向软骨细胞分化过程中 II 型胶原及蛋白多糖基因表达的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31(12):1662-1668.
- [16] 李红伟, 孟祥乐. 地黄化学成分及其药理作用研究进展[J]. *药物评价研究*, 2015, 38(2):218-228.
- [17] 屈胜胜, 张建军, 黄银峰, 等. 芍药苷、芍药内酯苷对放射线辐照法致血虚小鼠的补血作用[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(15):2952-2955.
- [18] 刘洋, 杜婧, 沈颜红. 10 种药用黄芪属植物化学成分及药理作用的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(18):222-234.
- [19] Qing Yang, Stephen M, Populo, et al. Effect of Angelica sinensis on the proliferation of human bone cells [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2002, 324:89-97.
- [20] 孙晨, 谢晓芳, 熊亮, 等. 川芎不同提取物对异丙肾上腺素致心肌缺血大鼠的影响[J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(5):91-94.
- [21] 李广润, 宫丽丽, 吕亚丽, 等. 川续断皂苷 VI 药理作用研究进展[J]. *中国新药与临床杂志*, 2014, 33(7):477-480.
- [22] 陈启洪, 李晓飞, 段灿灿, 等. 网络药理学探讨杜仲主要活性成分及药理作用机制[J]. *中药材*, 2018(2):432-439.
- [23] 郑婧, 张贵君, 韦敏, 等. 五加皮药材基原、化学成分及药理作用研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2015, 17(8):104-107.
- [24] 田硕, 苗明三. 牛膝的化学、药理及应用特点探讨[J]. *中医学报*, 2014, 29(8):1186-1188.
- [25] 沈奕, 李晓森, 王伟力. 骨形态发生蛋白 7 在骨科的应用[J]. *中国组织工程研究与临床复*, 2011, 15(26):4864-4867.
- [26] Nakajima A, Nakajima F, Shimizu S, et al. Spatial and temporal gene expression for fibroblast growth factor type 1 receptor (FGFR1) during fracture healing in the rat [J]. *J Bone*, 2001, 29(5):458-466.

(收稿日期:2018-07-02)