

# 活络骨康丸治疗兔酒精性股骨头坏死的实验研究

王国宾<sup>1</sup> 王少华<sup>2△</sup> 侯颖周<sup>2</sup> 李科伟<sup>2</sup> 白玉<sup>2</sup> 李志强<sup>3</sup> 李征<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨活络骨康丸治疗股骨头坏死的作用。方法:日本大耳白兔 30 只,随机分为三组。A 组(实验组)10 只采用灌胃法,给予烈性酒(酒精度 46%)10 mL/(kg·d),灌胃 90 d 后停止,改用活络骨康丸 0.84 g/(kg·d)灌胃 60 d。B 组(模型组)10 只给予烈性酒(酒精度 46%)10 mL/(kg·d)灌胃 90 d 后改为常规喂养 60 d。N 组(正常对照组)10 只予 10% 葡萄糖溶液 10 mL/(kg·d)持续灌胃 150 d。三组抽血取材,测定血清低密度脂蛋白、甘油三酯和胆固醇含量,观察股骨头组织病理学变化。结果:A 组软骨区可见软骨下潮线分离,骨小梁变细,骨松质髓腔数与 N 组差异无统计学意义( $P>0.05$ );B 组有软骨缺失,骨小梁大量断裂,骨松质髓腔数明显少于 N 组,差异有统计学意义( $P<0.001$ )。A 组三项指标(血清总胆固醇浓度、低密度脂蛋白浓度、甘油三酯浓度)均低于 B 组,差异有统计学意义( $P<0.001$ );B 组三项指标均高于 N 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:活络骨康丸可降低血清胆固醇、低密度脂蛋白和甘油三酯的浓度,促进兔股骨头骨髓间充质干细胞成骨分化,抑制其成脂分化,防止骨质破坏吸收,延缓股骨头坏死的病程进展,活络骨康丸可用于治疗早期股骨头坏死。

**[关键词]** 活络骨康丸;治疗;酒精;股骨头坏死

**[中图分类号]** R-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2020)07-0006-05

## Observation of Huoluo Gukang Pills on the Treatment Alcohol-induced Osteonecrosis of the Femoral Head in Rabbits

WANG Guobin<sup>1</sup> WANG Shaohua<sup>2△</sup> HOU Yingzhou<sup>2</sup> LI Kewei<sup>2</sup> BAI Yu<sup>2</sup> LI Zhiqiang<sup>3</sup> LI Zheng<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China;

<sup>2</sup> Joint Disease Department, Zhengzhou Orthopaedic Hospital, Zhengzhou 450052, China;

<sup>3</sup> Orthopaedics Department, Shangqiu First People's Hospital, Shangqiu 476100, Henan China.

**Abstract Objective:** Study the effect of Huoluo Gukang pills on the treatment of alcohol-induced femoral head necrosis in rabbits. **Methods:** 30 Japanese big-eared white rabbits (hereinafter referred to as rabbits) were randomly divided into 3 groups. 10 rats in group A (experimental group) were administered with gavage by hard liquor (46% alcohol content, vol) 10 mL/(kg·d) for 90 d and switched to Huoluo Gukang pills 0.84 g/(kg·d) gavage for 60 d. 10 rats in group B (model group) were given hard alcohol (46% alcohol content, vol) 10 mL/(kg·d) for 90 d and switched to normal gavage for 60 d. 10 rats in the group N (normal control group) were continued to administer the gavage with 10% glucose solution 10 mL/(kg·d) for 150 d. Blood samples were collected from the three groups, the contents of serum LDL, TG and cholesterol were measured, and the histopathological changes of femoral head were observed. **Results:** In group A, the subchondral hygroscopic line was separated. The bone trabeculae became thin, and the number of bone cancellous medullary cavity had no statistical difference with that in group N ( $P>0.05$ ). In group B there was cartilage deficiency. Bone trabeculae were broken in large quantity, and the number of bone cancellous medullary cavity was significantly less than that in group N ( $P<0.001$ ). Serum total cholesterol concentration, LDL concentration, triglyceride concentration in group A were lower than group B ( $P<$

0.001), three indicators of group B were higher than these of group N ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Huoluo Gukang pills can reduce the concentration of serum cholesterol, low density lipoprotein and triglyceride, promote osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells of femoral head of rabbits, inhibit adipogenic differentiation, prevent bone destruction and absorption, and delay the progress of femoral head necrosis.

基金项目:郑州市科技攻关项目(153PKJGG083)

<sup>1</sup> 河南中医药大学(郑州, 450008)

<sup>2</sup> 郑州市骨科医院关节科

<sup>3</sup> 商丘市第一人民医院骨科

△通信作者 E-mail: wangshaohua1719@163.com

Huoluo Gukang pills can treat early necrosis of femoral head.

**Keywords:** Huoluo Gukang pills; treatment; alcohol; osteonecrosis of the femoral head

股骨头坏死是由于不同病因破坏了股骨头的血液供应,造成骨头血液供应中断,是临床上常见病且是致残率很高的疾病。无论是创伤性的因素还是非创伤性因素导致的股骨头坏死,其最终共同特点都是股骨头的血液循环障碍。相关研究<sup>[1-3]</sup>表明酒精促使骨髓基质细胞(Marrow Stromal Cells, MSCs)向脂肪细胞分化,成骨细胞数量减少,股骨头髓内脂肪细胞增多增大,空骨陷窝百分比升高,骨小梁变细、稀疏,面积分数降低。骨细胞内脂质沉积,甚或脂肪充满整个骨陷窝,骨内压升高,骨细胞固缩、死亡。本院中药制剂活络骨康丸临床应用 30 余年,临床研究结果<sup>[4-5]</sup>显示:活络骨康丸可以改善股骨头内的微循环,促进缺血坏死区的修复和再生,该药主要成分为当归、赤芍等,主要功能是通经活络、化瘀行气血,但该药是通过什么机制发挥作用并不明确。本课题组的前期细胞学实验结果显示:活络骨康丸家兔含药血清能抑制酒精诱导 MSCs 分化为脂肪细胞,维持其成骨分化,对抗酒精的毒性作用,本研究采用活络骨康丸灌胃观察其对兔酒精性股骨头坏死的治疗作用,现报告如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

日本大耳白兔(以下简称兔)SPF 级,30 只,雄性,体质量 $(2.2 \pm 0.2)$  kg/只,武汉市万千佳兴生物科技有限公司提供,实验动物许可证号为 42010000003567。

### 1.2 实验药物及试剂

活络骨康丸,批准文号为豫药制字 Z20120433(郑),郑州市骨科医院,生产批号 20190105。EDTA 脱钙液, Solarbio, 批号 20190424。总胆固醇(T-CHO)测试盒,生产批号 20190712。甘油三酯(TG)测试盒,生产批号 20200114。低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)测试盒,生产批号 20190603,生产单位为南京建成生物工程研究所。全价饲料,河南省实验动物中心提供。牛栏山二锅头白酒(以下简称白酒),酒精度 46%,北京顺鑫农业股份有限公司牛栏山酒厂,生产批号 20181207 3-AY41-23。

### 1.3 实验仪器

全自动高级酶标仪(热电 MultiskanFC),移液器(eppendorf 4910),超净工作台(智诚 ZHJH-C1112C),恒温水浴箱(兄弟 HWS26),蒸馏水机(纽威 NS112),鼠兔解剖台(正华 ZH0125 STT),电热恒温水箱(北京 HW),低速离心机(上海 LD4-2),电热恒温干燥箱(湖北 DHC-781),离心机(热电 400R),96 孔微

孔板混匀仪(其林贝尔 QB-8001),石蜡包埋机(湖北慧达 HD-310B),脱水机(湖北慧达 HD-300D),摊片机(湖北慧达 HD-330)。

### 1.4 方法

**1.4.1 造模方法** 实验方法参照文献[6-11],高度烈性白酒(含酒精度 46%)灌胃,10 mL/(kg·d)持续灌胃 90 d,制作兔股骨头坏死模型。

**1.4.2 分组** 日本大耳白兔,雄性,体质量 $(2.2 \pm 0.2)$  kg,随机分为三组,A 组为实验组,B 组为模型组,N 组为正常对照组,每组 10 只,共计 30 只,

**1.4.3 干预方法** 适应性饲养 2 周后,称体质量。每只投食量 100 g/d,投水量 150 mL/d,投水量根据室内湿度情况适当加减。A 组:干预因素为牛栏山二锅头白酒(以下简称白酒)+活络骨康丸。白酒灌胃量 10 mL/(kg·d),每天上午 9 点白酒灌胃,有效灌胃 90 d 后停止,改为活络骨康丸灌胃,根据人和动物间按体表面积折算的等效剂量比值表计算为 0.84 g/kg,纯净水溶解后灌胃,持续灌胃 60 d。B 组:干预因素为白酒,用法用量同 A 组,持续灌胃 90 d 后终止,改为正常饲养 60 d。N 组用 10%葡萄糖溶液 10 mL/(kg·d)持续灌胃 150 d。

**1.4.4 标本制作方法** 静脉采血后,给予 3%戊巴比妥钠 40 mg/kg 腹腔注射,麻醉后取双侧股骨头。10%甲醛固定 48 h 后,EDTA 脱钙液脱钙 2 周,2 d 更换 1 次脱钙液。脱钙 2 周后,冲洗 2 h<sup>[8]</sup>,脱水、包埋(每侧股骨头纵切分为 3 份,包埋在 1 个蜡块内)、切片(切片厚度 5  $\mu$ m),参照试剂盒说明书染色。

### 1.5 实验室指标测定

血清总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白浓度测定:A 组采血 8 份、B 组采血 9 份、N 组采血 8 份,将采集的静脉血 3 000 r/min 离心 10 min 后,取上清液,酶标仪比色法计算出血清总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白的浓度值。骨松质髓腔计数方法:每侧股骨头纵切分为 3 份,形成 3 个切面,在苏木精-伊红染色 40 倍显微镜下,每个切面查看两个显微镜视野平面,每侧股骨头共计查看 6 个显微镜视野平面,计数每个视野平面骨松质髓腔数后,取其 6 个视野平面的均值即为一侧股骨头骨松质髓腔数。骨松质髓腔计数原则:独立的一个或者在视野边界的半个(不完整的)骨松质髓腔计数为 1 个,应排除髓腔最大径线低于电脑画图软件 100 像素的腔隙。边界可视范围下不完整髓腔(与视野内独立髓腔不连续)应符合 100 像素以上的最低径

线长度标准。40 倍镜拍照后的图像大小为 2 048 × 1 536 像素。

1.6 统计学方法

用 SPSS 24 软件进行统计学分析,处理所得实验数据。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用单因素方差分析,组间数据进行 LSD 检验比较分析,定性资料用  $\chi^2$  检验,  $\alpha=0.05$ ,  $P<0.05$  差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组骨松质髓腔数比较

骨坏死早期病变有骨髓成脂化,空骨陷窝数增加,骨质破坏,其中骨质破坏早期表现为骨小梁变细,骨小梁断裂即形成微骨折,因此骨松质髓腔会变大。A 组骨松质髓腔计数高于 B 组,差异有统计学意义 ( $P<0.001$ );B 组骨松质髓腔计数低于 N 组,差异有统计学意义 ( $P<0.001$ );A 组骨松质髓腔数低于 N 组,差异无统计学意义 ( $P=0.055$ ),如表 1 所示。

表 1 三组骨松质髓腔计数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	股骨头个数	骨松质髓腔数
白酒+活络骨康丸	16	20.62±2.55
白酒	18	15.78±2.25
正常对照组	16	22.31±2.50
F		33.574
P		<0.001

注:组间差异采用 LSD 检验,A 组与 B 组比,  $P<0.001$ ;A 组与 N 组比,  $P=0.055$ ;B 组与 N 组比,  $P<0.001$ 。

2.2 苏木精-伊红染色病理片

A 组:16 个股骨头关节面软骨可见软骨潮线分离,关节软骨下未见骨质缺损,未见关节面塌陷,骨小

梁结构变细,骨小梁未见大量骨折形成。B 组:18 个股骨头(9 只兔)有 11 个股骨头(6 只兔)内可见关节面软骨破坏严重,关节面软骨缺失,关节软骨下骨皮质骨折并形成塌陷,远离关节面的股骨头内发生软骨内成骨,在软骨内成骨带与关节软骨面之间骨小梁大量断裂,骨松质髓腔相通形成巨大髓腔。N 组:16 个股骨头软骨正常,骨小梁未见断裂,髓腔独立,髓腔内充满造血细胞。三组软骨内成骨的比较见表 2,苏木精-伊红染色病理片见图 1-2。

表 2 三组软骨内成骨的比较

组别	股骨头数	软骨内成骨/例	
		有	无
A 组	16	0	16
B 组	18	11	7
N 组	16	0	16
P		<0.001 <sup>1)</sup>	

注:1)使用 Fisher 确切概率法。

2.3 血清总胆固醇、低密度脂蛋白、甘油三酯浓度比较

实验组总胆固醇(T-CHO)浓度与模型组差异有统计学意义 ( $P<0.001$ ),和正常对照组差异有统计学意义 ( $P<0.001$ ),模型组浓度值高于正常对照组,差异有统计学意义 ( $P<0.001$ )。实验组低密度脂蛋白(LDL)浓度低于模型组,差异有统计学意义 ( $P<0.001$ ),模型组高于正常对照组,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ),实验组浓度较正常对照组稍低,差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。实验组甘油三酯(TG)浓度较模型组低,差异有统计学意义 ( $P<0.001$ ),模型组较正常对照组高,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ),实验组较正常对照组低,差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),见表 3。

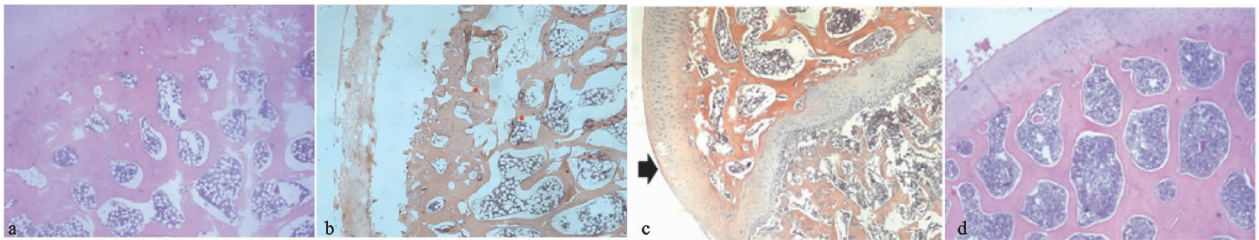


图 1 苏木精-伊红染色显微镜下软骨与骨结构(40×)

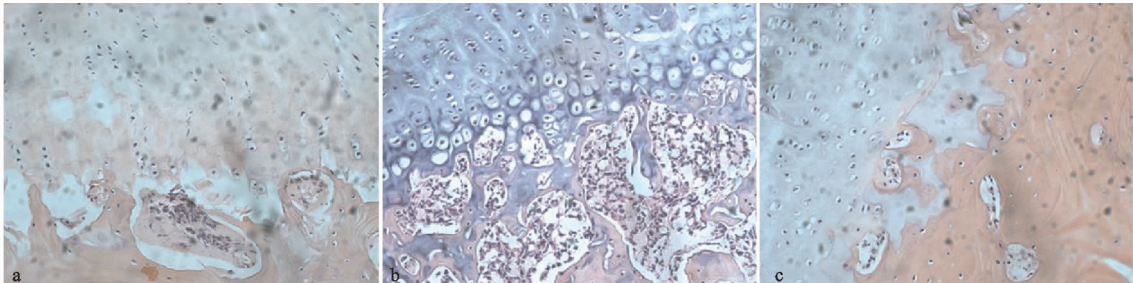


图 2 苏木精-伊红染色显微镜下软骨与骨交界处结构(200×)

表 3 三组血浆总胆固醇、低密度脂蛋白及甘油三酯的浓度比较(̄±s)

组别	血标本数	T-CHO/(mmol·L <sup>-1</sup> )	LDL/(mmol·L <sup>-1</sup> )	TG/(mmol·L <sup>-1</sup> )
白酒+活络骨康丸	8	1.68±0.28	0.35±0.15	0.62±0.08
白酒	9	3.84±0.42	0.77±0.26	0.82±0.11
对照组	8	2.58±0.24	0.56±0.20	0.67±0.10
<i>F</i>		93.444	8.504	9.506
<i>P</i>		<0.001	0.02	0.01

注:以上数据采用 LSD 检验组间差异,其 *P* 值分别为:T-CHO,A 组与 B 组 *P*<0.001,A 组与 N 组 *P*<0.001,B 组与 N 组 *P*<0.001;LDL,A 组与 B 组 *P*<0.001,A 组与 N 组 *P*=0.061,B 组与 N 组 *P*=0.049;TG,A 组与 B 组 *P*<0.001,A 组与 N 组 *P*=0.364,B 组与 N 组 *P*=0.04。

3 讨论

本研究观察到活络骨康丸有防治股骨头坏死的作用。中药制剂活络骨康丸主要成分有当归、丹参、地龙、赤芍、黄芪、何首乌、熟地黄等,该药以破瘀通经、引气止痛的药为主,辅以补气血、滋阴壮阳、醒脾和胃以扶正气,佐以活血引经的使药,配以使药调和诸药,君臣佐使一起发挥破瘀血、止痛行气、通经络、滋补肝肾、壮筋骨的作用。有相关研究<sup>[5]</sup>表明:髋关节置换术后的患者服用该药物,可以改善血流动力学指标。在椎体压缩性骨折的患者中,有研究者<sup>[12]</sup>进行了活络骨康丸和经皮椎体成形术联合的临床研究,结果显示:远期椎体高度未见丢失,骨密度增高。在老年骨质疏松患者中,相关研究<sup>[13]</sup>将活络骨康丸与骨疏康做对比,显示活络骨康丸可以治疗骨质疏松。用高度烈性白酒(酒精)灌胃进行股骨头坏死的动物模型造模<sup>[6]</sup>是一种常见方法,股骨头坏死在病理学上的改变主要包括软骨区、软骨下区、坏死区的病理变化。本实验研究结果病理显示:软骨区,A 组未见软骨破坏、分离,仅在高倍显微镜下见少量样本软骨下潮线分离,说明有非常轻微的软骨损伤;B 组出现了明显的软骨破坏缺失,软骨与骨质明显分离;N 组表现正常。软骨下区,A 组病理切片可见骨小梁变细,骨小梁未见明显中断,骨松质髓腔数和正常对照组差异无统计学意义;B 组骨小梁中断明显,骨质破坏严重,骨松质髓腔数明显低于正常对照组,骨髓腔内造血细胞减少,说明出现严重的骨松质吸收、缺失;N 组未见异常。坏死区,A 组未见坏死区,说明无大范围骨坏死形成,B 组有明显的软骨内成骨,表示坏死后的反应性成骨,N 组未见异常。这些结果提示模型组造模成功,实验组服用活络骨康丸股骨头坏死病理改变轻微,提示可防治股骨头坏死。在几种股骨头坏死的造模方法中,本研究选择长期服用酒精进行造模,这样可以最大限度地还原酒精性股骨头坏死的机体内环境情况,既达到产生股骨头坏死的病理模型,又能保证骨髓间充质干细胞(MSCs)的活性,因此该研究选择该造模方法是很有必要的。有研究者<sup>[14]</sup>通过影像学来研究坏死后的修复机制不同对预后的影响是不同的,出现反应性成骨

证明 MSCs 具有成骨能力,酒精引起的股骨头坏死并没有破坏 MSCs 的成骨能力,这与激素<sup>[15]</sup>导致的股骨头坏死不同。

股骨头坏死早期治疗目的<sup>[16-17]</sup>是防止股骨头塌陷、延缓或者避免关节置换手术,因此股骨头坏死发现后积极进行早期治疗尤为重要。在 ARCO 分期中 I, II 期<sup>[17]</sup>的股骨头坏死,应采用积极保守的治疗,应用他汀类药物降低血脂是其中一种方法。该实验血脂检测显示 A 组血清总胆固醇、低密度脂蛋白、甘油三酯浓度值明显低于 B 组,B 组这三项指标的浓度值明显要高于 N 组且差异有统计学意义(*P*<0.05);A 组三项指标的浓度都低于 N 组,其中 A 组血胆固醇浓度明显低于 N 组且差异有统计学意义(*P*<0.05),其余两项 A 组与 N 组差异无统计学意义(*P*>0.05)。该实验结果提示活络骨康丸能够明显降低实验组血清总胆固醇浓度(相较正常组仍然明显降低),同时可以降低甘油三酯、低密度脂蛋白回归至对照组血清浓度水平,而模型组血清总胆固醇、低密度脂蛋白、甘油三酯浓度均高于正常组。可见活络骨康丸可以通过降低血清中血脂指标来治疗早期股骨头坏死,有相关资料<sup>[18]</sup>显示骨髓脂肪含量的增高会导致骨髓内成骨细胞前体减少,提示高血脂会影响成骨细胞数量。有研究者<sup>[19]</sup>对 284 例使用大剂量激素治疗的患者,同时服用他汀类药物,随访平均 7.5 年(最短随访 5 年)后,只有 3 例(1%)出现骨坏死,结果显示他汀类药物可以防止骨坏死的发生。国内也有研究者<sup>[20]</sup>报道,使用激素和辛伐他汀,实验组动物血清胆固醇和甘油三酯的含量与正常对照组相近且明显低于激素处理组,结果显示辛伐他汀能减低激素引起的脂肪代谢紊乱与骨质疏松,提高血清中一氧化氮含量,因此辛伐他汀可以预防激素性股骨头坏死。敦先礼等<sup>[21]</sup>实验证明辛伐他汀通过降低血脂并调节骨细胞自身的脂肪代谢与骨代谢平衡,对早期激素性股骨头坏死的发生和发展有防治作用。活络骨康丸相较于他汀类药物的优势在于:不仅可以降低血清总胆固醇和低密度脂蛋白的浓度,而且还可以降低血清甘油三酯的浓度,并与空白对照组差异无统计学意义,因此活络骨康丸能更全面地改善血

脂情况。但本研究是动物实验,活络骨康丸在临床中的应用仍需要进一步研究。

综上所述,活络骨康丸可降低血清总胆固醇、甘油三酯及低密度脂蛋白的浓度,促进股骨头 MSCs 成骨分化,抑制其成脂分化,防止骨质破坏吸收,延缓股骨头坏死的病程进展,可治疗早期股骨头坏死。

## 参考文献

- [1] WANG S H, GOU G H, WU C C, et al. Increased COUP-TFII expression mediates the differentiation imbalance of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in femoral head osteonecrosis [J]. Biomed Res Int, 2019, 9262430: 430-441.
- [2] 贾朝旭, 高欢欢, 孙继高, 等. 股骨头坏死与血脂、凝血指标的相关性分析 [J]. 海南医学院学报, 2020, 26(1): 30-33.
- [3] PIAO C, LI Z, DING J, et al. Analysis of BMSCs-intervened viscoelasticity of sciatic nerve in rats with chronic alcoholic intoxication 1 [J]. Acta Cir Bras, 2018, 33(10): 935-944.
- [4] 李志强, 王少华, 魏瑄, 等. 活络骨康丸家兔含药血清抑制酒精诱导骨髓基质细胞成脂分化的实验研究 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2017, 25(3): 6-9.
- [5] 王海新, 张传科, 李明. 活络骨康丸对改善髋关节置换患者术后血流动力学的临床研究 [J]. 海峡药学, 2019, 31(2): 240-241.
- [6] XU J Z, GONG H P, LU S T, et al. Animal models of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head-a comprehensive research review up to 2018 [J]. International Orthopaedics, 2018, 42(7): 1729-1737.
- [7] 王义生, 毛克亚, 李月白, 等. 酒精性股骨头坏死动物模型的制作和观察 [J]. 中华实验外科杂志, 1998, 15(2): 182-183.
- [8] 吕荣, 南耘, 胡蕴玉. 骨切片固定液和脱钙剂的筛选及效果观察 [J]. 临床与实验病理学杂志, 1992, 8(3): 229-230.
- [9] 林晓芸, 方庆全. 骨及钙化组织脱钙法的比较 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2014, 35(24): 3644-3645.
- [10] 侯贵明. 病理技术 HE 染色在病理诊断中的应用效果评价 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(99): 145-150.
- [11] 马明, 唐晓龙, 陈强. 一种适用于实验教学的骨组织切片观察实验设计 [J]. 实验室研究与探索, 2017, 36(9): 123-125.
- [12] 郝利民, 刁青蕊. 中西医结合治疗骨质疏松性椎体压缩骨折临床观察 [J]. 中医学报, 2012, 27(2): 225-226.
- [13] 刘建民, 张依山, 郭林. 活络骨康丸治疗原发性骨质疏松症的远期疗效观察 [J]. 中医正骨, 2004, 16(8): 14-15.
- [14] PLENK H J R, GSTETTNER M, GROSSSCHMIDT K, et al. Magnetic resonance imaging and histology of repair in femoral head osteonecrosis [J]. Clin Orthop Relat Res, 2001, 386: 42-53.
- [15] WEINSTEIN R S. Glucocorticoid-induced osteonecrosis [J]. Endocrine, 2012, 41(2): 183-190.
- [16] 孙伟, 李子荣. 股骨头坏死的分期与分型 [J]. 中国骨与关节杂志, 2017, 6(6): 465-468.
- [17] 李子荣. 股骨头坏死临床诊疗规范 [J]. 中国矫形外科杂志, 2016, 24(1): 49-54.
- [18] 胥少汀, 葛宝丰, 卢世璧. 实用骨科学 [M]. 4 版. 郑州: 河南科学技术出版社, 2019: 30-31.
- [19] Pritchett J W. Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis in patients receiving steroids [J]. Clin Orthop Relat Res, 2001, 386: 173-178.
- [20] 王卫东, 廖文胜, 王义生. 辛伐他汀预防激素性股骨头坏死的实验研究 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2004, 39(3): 473-475.
- [21] 敦先礼, 李锋, 方忠. 辛伐他汀对早期激素性股骨头坏死的预防作用 [J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2006, 35(3): 346-349.

(收稿日期: 2020-02-08)