

# 冲击波联合骨蚀胶囊治疗早期激素性股骨头坏死 69 例

李洪涛<sup>1,2</sup> 侯俊军<sup>1</sup> 李传庆<sup>1</sup> 孙晓伟<sup>1,2△</sup>

**[摘要]** **目的:**探讨冲击波(Extracorporeal Shock Wave,ESW)联合骨蚀胶囊治疗早期激素性股骨头坏死(Steroid-Induced Avascular Necrosis of Femoral Head,SANFH)的临床疗效,血清 Toll 样受体-4(Toll Like Receptor-4,TLR4)和核转录因子 Kappa B(Nuclear Transcription Factor- $\kappa$ B,NF- $\kappa$ B)的表达。**方法:**选取 2017 年 3 月至 2019 年 3 月就诊的早期(ARCO 分期 I、II、IIIa 期)激素性股骨头坏死患者 69 例,给予冲击波联合骨蚀胶囊治疗。比较患者治疗前后的临床疗效(包括疼痛、关节活动度、骨质改善情况等)的变化差异以及患者血清 TLR4 和 NF- $\kappa$ B 含量水平的变化。**结果:**3 组患者在接受治疗后 Harris 评分中疼痛积分、功能积分和关节活动度均明显高于治疗前( $P<0.05$ ),给予冲击波联合骨蚀胶囊治疗干预后患者血清 TLR4 和 NF- $\kappa$ B 明显下降,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论:**冲击波联合骨蚀胶囊对早期的 SANFH 患者有较好的临床效果,其治疗中发挥的作用可能与其调节 TLR4 和 NF- $\kappa$ B 的表达有关。

**[关键词]** 激素性股骨头坏死;冲击波;骨蚀胶囊;核转录因子

**[中图分类号]** R681.8 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1005-0205(2021)06-0049-05

## 69 Cases Observation on the Effect of Extracorporeal Shock Wave Combined with Gushi Capsule on Steroid-Induced Avascular Necrosis of Femoral Head in the Early Stage

LI Hongtao<sup>1,2</sup> HOU Junjun<sup>1</sup> LI Chuanqing<sup>1</sup> SUN Xiaowei<sup>1,2△</sup>

<sup>1</sup> Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China;

<sup>2</sup> The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China.

**Abstract Objective:** To observe the clinical efficacy of extracorporeal shock wave (ESW) combined with Gushi capsule in the treatment of steroid-induced avascular necrosis of femoral head (SANFH) in the early stage and the expression of toll like receptor-4 (TLR4), nuclear transcription factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). **Methods:** 69 patients with SANFH (stage I, II and III) were selected and treated with ESW combined with Gushi capsule from March 2017 to March 2019. The changes of clinical efficacy (including pain, joint activity, bone improvement, etc.) and the levels of TLR4 and NF- $\kappa$ B in serum were compared before and after treatment. **Methods:** The pain score, function score and joint activity score of patients in the early stage were significantly higher ( $P<0.05$ ), TLR4 and NF- $\kappa$ B were significantly decreased ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** ESW combined with Gushi capsule has good clinical efficacy for the early stage of SANFH, and its role in treatment may be related to the regulation of TLR4 and NF- $\kappa$ B expression.

**Keywords:** steroid-induced avascular necrosis of femoral head (SANFH); extracorporeal shock wave (ESW); Gushi capsule; nuclear transcription factor

近年来,由于糖皮质激素(Glucocorticoid,GC)广泛应用于临床,进而导致激素性股骨头坏死(Steroid-Induced Avascular Necrosis of Femoral Head, SANFH)的发病率也逐渐增高,目前该病已居非创伤性股骨头坏死首位<sup>[1]</sup>。因此,研究 SANFH 的发病机制及临床治疗效果,对预防、诊断和治疗股骨头坏死具

基金项目:黑龙江省博士后科研启动基金(21092200033)

黑龙江省自然科学基金(H2017058)

<sup>1</sup> 黑龙江中医药大学(哈尔滨,150040)

<sup>2</sup> 黑龙江中医药大学附属第一医院

△通信作者 E-mail:gemin19790530@163.com

有重要意义。因长期应用激素导致患者身体机能差,身体素质低下,全身循环系统差,血流缓慢,故患者恢复起来缓慢,且治疗周期长,而骨蚀胶囊能改善患者局部病变微循环,促进骨再生,提高机体功能,具有多靶点治疗作用。冲击波因具有无创伤,无损害,无副作用,可以直接作用于股骨头患处,疗效显著等优势,及对血管和坏死骨组织有促进修复和再生的功能,备受骨科医生的青睐,两者联合应用可以明显提高临床疗效,同时缩短治疗周期。

## 1 临床资料

### 1.1 一般资料

选取黑龙江中医药大学附属第一医院骨伤一科门诊2017年3月至2019年3月就诊的69例早期激素性股骨头坏死患者。

### 1.2 诊断标准

1)患者有长期应用糖皮质激素的疾病史。2)临床症状及相关影像学(MRI、CT或X线)检查结果符合股骨头坏死的标准<sup>[2]</sup>。3)参照《股骨头坏死中医辨证标准》<sup>[3]</sup>符合气滞血瘀型患者:髋部疼痛,痛如针刺,痛处固定,活动受限,舌暗或有瘀斑,脉弦或涩。4)根据股骨头坏死国际骨循环学会(ARCO)分期标准<sup>[4]</sup>属于股骨头坏死早期Ⅰ期、Ⅱ期和Ⅲa期者。

### 1.3 纳入标准

1)年龄在18~65岁;2)符合SANFH的诊断标准;3)ARCO分期为Ⅰ期、Ⅱ期和Ⅲa期;4)患者本人及其家属都已知情,并且表示愿意配合治疗及后续相关的随访。

### 1.4 排除标准

1)ARCO分期为Ⅲb期和Ⅳ期的患者;2)不符合纳入标准者;3)妊娠期或哺乳期的女性患者;4)有精神疾病的患者;5)既往有心脑血管病或肝、肾功能损伤以及造血系统异常的患者;6)外伤及酒精等非激素所致的股骨头坏死患者;7)有原发病需要激素治疗的患者;8)过敏体质或对本研究药物组成已知成分过敏;9)人工髋关节置换术后患者。

## 2 方法

### 2.1 治疗方法

**2.1.1 药物** 骨蚀胶囊,黑龙江中医药大学附属第一医院院内制剂,由乳香、没药、丹参、桃仁、红花、土鳖虫、独活、威灵仙、自然铜、续断、牛膝等中药组成,批准文号为黑药制字Z20110039。患者规律服用,8粒/次,3次/d,口服,1个月为1个疗程,共治疗3个疗程。

**2.1.2 冲击波治疗** 寻找痛点并结合相关体表解剖标志选取3~4个作为冲击点,探头对准选取好的冲击点以频率为2 Hz,能量密度为1~2 mJ/mm<sup>2</sup>的冲击波进行冲击治疗,次数为2 600次。每4日1次,5次为

1个疗程,疗程结束后间隔10 d再进行下一个疗程,共计3个疗程<sup>[5]</sup>。且治疗期间严格限制患者负重行走,并且指导患者行动时拄拐,规律进行无负重的髋、膝、踝关节功能锻炼以防止下肢肌肉萎缩及关节粘连。

### 2.2 疗效观察指标

1)髋关节Harris评分:对比观察3组患者在治疗前和治疗后关节活动度、疼痛及功能等部分的相关Harris评分及总分的变化情况<sup>[6]</sup>。

2)骨密度:对3组治疗前后的患者进行相关的骨密度测量,测定局部股骨头骨密度及平均骨密度。相关仪器采用法国MEDILINK双能X光骨密度仪OSTEOCORE。

3)血清指标检测:3组患者分别于治疗前和治疗结束后抽取肘静脉血6 mL,采用离心机离心(3 000 r/min,10 min)后提取血清,采用酶联免疫吸附法检测血清中TLR4和NF- $\kappa$ B的水平,检测过程中按照试剂盒的相关说明进行严格操作。相关试剂盒均来源于上海蔚霆生物科技有限公司。

4)临床疗效:疗效判定标准参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[7]</sup>。临床控制:疼痛等症状消失,关节活动正常,积分减少 $\geq 95\%$ ,X线片显示正常。显效:疼痛等症状消除,关节活动不受限,积分减少70%~94%,X线显示明显好转。有效:疼痛等症状基本消除,关节活动轻度受限,积分减少30%~69%。无效:疼痛等症状与关节活动无明显改善,积分减少不足30%,X线显示无改变。

### 2.3 统计学方法

采用SPSS 22.0软件对数据进行统计分析,计量资料进行正态分布及方差齐性检验,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间均数比较采用单因素方差分析,非正态分布用非参检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 一般资料

纳入符合条件的患者共69例,男33例,女36例;其中Ⅰ期23例,Ⅱ期25例,Ⅲa期21例。患者基线资料比较(即疾病分期和性别)差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表1。

### 3.2 比较治疗前后3组患者的Harris疼痛积分、功能积分及关节活动度

由表2可见:治疗后3组患者的Harris疼痛和功能积分及关节活动度均较治疗前有明显提高,且差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 3.3 治疗前后3组患者的Harris总分、平均骨密度和股骨头局部骨密度比较

由表3可见:治疗后3组患者的Harris总分、平

均骨密度和股骨头局部骨密度较治疗前均明显提高，且差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

表 1 患者的一般资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

疾病分期	例数/例	性别/例		平均年龄/岁	平均病程/月
		男	女		
I	23(27 髋)	12(16 髋)	11(11 髋)	47.22±9.93	6.65±1.96
II	25(29 髋)	12(15 髋)	13(17 髋)	49.24±6.85	14.10±2.52
III a	21(25 髋)	9(13 髋)	12(15 髋)	52.71±5.95	26.02±5.24

注：3 组患者之间比较, $P>0.05$ 。

表 2 治疗前后 Harris 疼痛积分、功能积分和关节活动度比较( $\bar{x}\pm s$ )

疾病分期	例数/例	疼痛积分/分		功能积分/分		关节活动度/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
I	23(27 髋)	32.83±3.05	40.69±2.02 <sup>1)</sup>	34.07±2.75	43.21±2.82 <sup>1)</sup>	2.98±0.49	4.03±0.52 <sup>1)</sup>
II	25(29 髋)	28.20±3.11	37.43±1.61 <sup>1)</sup>	30.10±2.06	40.57±1.14 <sup>1)</sup>	2.12±0.41	3.12±0.45 <sup>1)</sup>
III a	21(25 髋)	22.17±5.38	32.42±4.35 <sup>1)</sup>	26.50±2.23	31.96±2.61 <sup>1)</sup>	1.48±0.38	1.98±0.38 <sup>1)</sup>

注：1)3 组患者治疗后与治疗前比较, $P<0.05$ 。

表 3 治疗前后 Harris 总分、平均骨密度和股骨头局部骨密度比较( $\bar{x}\pm s$ )

疾病分期	例数/例	Harris 总分/分		平均骨密度		股骨头局部骨密度	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
I	23(27 髋)	73.91±5.91	91.93±4.41 <sup>1)</sup>	0.807±0.080	0.914±0.083 <sup>1)</sup>	0.663±0.108	0.876±0.105 <sup>1)</sup>
II	25(29 髋)	64.28±5.56	84.98±2.38 <sup>1)</sup>	0.796±0.057	0.906±0.077 <sup>1)</sup>	0.643±0.086	0.843±0.077 <sup>1)</sup>
III a	21(25 髋)	54.56±7.28	70.35±7.08 <sup>1)</sup>	0.787±0.075	0.897±0.057 <sup>1)</sup>	0.637±0.077	0.842±0.072 <sup>1)</sup>

注：1)3 组患者治疗后与治疗前比较, $P<0.05$ 。

3.4 治疗前后 3 组患者血清中 TLR4 和 NF-κB 比较 较治疗前降低,且差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见  
治疗后 3 组患者血清 TLR4 和 NF-κB 水平明显 表 4。

表 4 治疗前后血清中 TLR4 和 NF-κB 比较( $\bar{x}\pm s$ )

疾病分期	例数/例	TLR4 /(ng · mL <sup>-1</sup> )		NF-κB /(ng · mL <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
I	23(27 髋)	4.35±0.33	2.28±0.30 <sup>1)</sup>	179.09±13.61	136.39±13.24 <sup>1)</sup>
II	25(29 髋)	4.76±0.27	2.68±0.30 <sup>1)</sup>	190.91±12.33	151.13±12.45 <sup>1)</sup>
III a	21(25 髋)	5.27±0.28	3.24±0.32 <sup>1)</sup>	227.07±16.24	183.42±14.33 <sup>1)</sup>

注：1)3 组患者治疗后与治疗前比较, $P<0.05$ 。

3.5 治疗后 3 组患者临床疗效统计 善,表明该方法对治疗早期激素性股骨头坏死疗效确  
由表 5 可见:3 组患者均较治疗前症状有明显改 切,且越早治疗效果越显著。

表 5 治疗后 3 组患者临床疗效[例(%)]

疾病分期	髋数	临床控制	显效	有效	无效	总有效率/%
I	27	9(33.33%)	12(44.44%)	5(18.52%)	1(3.70%)	96.30
II	29	3(10.34%)	14(48.28%)	10(34.48%)	2(6.90%)	93.10
III a	25	1(4.00%)	9(36.00%)	12(48.00%)	3(12.00%)	88.00

4 讨论

自 Pietrogrande 和 Mastromarino<sup>[8]</sup> 首次报道因使用皮质类固醇药物导致股骨头缺血性坏死以来, SANFH 的报告呈上升趋势,成为非创伤性股骨头坏死中最常见的类型,也是骨科三大疑难病之一<sup>[9-10]</sup>。近年来,由于骨坏死组织病理机制复杂,修复困难,高致残率,以及一些患者需要继续长期使用糖皮质激素,临床治疗效果和预后均不甚理想,使得早期 SANFH 的防治在医学界受到广泛关注。如何控制病情进展并进行早期干预一直是骨科学术界的难题,因此,探寻治

疗早期 SANFH 的方法,对缓解患者临床症状和改善患者生活质量具有重要意义。

随着研究的深入,股骨头坏死的发病机制可能是骨质疏松、炎症、血管内脂肪栓塞、血管内凝血、基因表达异常等因素相互作用的结果<sup>[11]</sup>。目前,SANFH 的确切机制仍不清楚,其中炎症是 SANFH 发生发展的重要促进因素之一。TLR4 是一种模式识别受体,主要表达于单核巨噬细胞和树突状细胞,识别病原微生物,识别病原相关分子模式,参与先天免疫和适应性免疫应答<sup>[12-13]</sup>。TLR4 也在骨细胞中表达,其激活有助

于 TLR 配体诱导的破骨细胞发生,并影响破骨细胞的分化,是连接免疫反应和骨代谢紊乱的桥梁。NF- $\kappa$ B 是炎症反应中主要的转录因子,参与下游的炎症途径和 TLR4 信号通路,同时调控成骨细胞和破骨细胞,在维持骨稳态中发挥着重要的作用<sup>[14-15]</sup>。而 SANFH 的发病中由于血供的缺乏,局部出现低氧环境,进而导致无菌性炎症<sup>[16]</sup>。有研究表明坏死骨刺激巨噬细胞炎症反应是通过激活 TLR4 信号通路发生的<sup>[17]</sup>,激活的 TLR4 信号通过 MyD88 依赖途径进入胞内转导,使 NF- $\kappa$ B 移位到细胞核,启动肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-6 (IL-6) 等炎性细胞因子的转录,级联式放大炎症反应<sup>[18]</sup>。故下调 TLR4 在破骨细胞中的过度表达,不仅能减少成骨细胞的过度增殖而且还能抑制股骨头细胞凋亡,降低股骨头炎症反应,控制股骨头坏死的进展<sup>[19-20]</sup>。因此 TLR4/NF- $\kappa$ B 在股骨头坏死的发生发展及其转归扮演着重要的角色,故通过阻断 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路对治疗股骨头坏死有重大意义。

激素性股骨头坏死是因应用激素类药物导致股骨头内部骨细胞及骨髓成分死亡的病理过程,随着骨细胞的不断死亡,骨小梁断裂继而出现股骨头结构改变、股骨头塌陷、关节功能障碍等表现。已知激素可通过影响骨组织细胞功能、细胞因子活性等途径影响骨量的改变。有研究表明激素是一种细胞凋亡剂,因成骨细胞和骨细胞具有激素受体,所以激素可通过受体介导作用直接抑制成骨细胞的功能,诱导成骨细胞和骨细胞的凋亡,减少骨质的形成<sup>[21]</sup>。同时激素还可以抑制破骨细胞形成抑制因子的表达,继而促进破骨细胞的分化与活性,导致骨吸收能力升高加速骨量的丢失<sup>[22]</sup>。Matsui 等<sup>[23]</sup>认为骨细胞及附于骨小梁表面的成骨细胞对破骨细胞具有一定的屏障作用,当长期应用激素时,破骨细胞对失去保护的骨小梁吸收增强,骨小梁因而变得稀疏细小,轻微压力就可发生骨小梁细微骨折,受累骨由于细微损伤的积累,骨髓细胞、毛细血管受压,从而出现塌陷。骨密度作为评价骨皮质厚度、骨小梁结构和骨量的重要影像学指标,同时也是评价骨丢失的一个重要指标,在治疗期间对患者骨密度进行监测在反应疗效同时还可以对患者的预后做出评估。

祖国医学认为本病属“骨蚀”“骨痿”“骨痹”范畴,其中外来邪毒侵袭人体,如激素的大量应用等,不仅损伤肝肾功能,而且会耗伤阴液从而导致经络受阻,气血运化无力致其血行不畅,血脉瘀滞而髓死,则骨枯<sup>[24]</sup>。中医学强调本病发病机制的关键是“血瘀”,如瘀血的病理状况未得到改善,就会产生以血瘀脉中、血行不畅为主的新的病理过程<sup>[25]</sup>。SANFH 早期以气滞血瘀定论,气可以行血,气滞则血行瘀滞,引起血瘀;血能载

气,血瘀则气行受阻,引起气滞。临床以行气活血化瘀为治疗原则,且该原则已被广泛应用于临床,并取得了良好疗效。正所谓瘀去则新骨生,通而不痛<sup>[26-27]</sup>。

骨蚀胶囊在活血化瘀、行气止痛的原则上配伍了补肝肾的药物。该方中应用乳香、没药、丹参、桃仁、红花等药物以活血化瘀、行气止痛;土鳖虫、独活、续断、威灵仙、自然铜等药物以破血逐瘀、疏经通络、止痛、续筋接骨;牛膝补益肝肾、强筋骨兼具引药下行等,全方具有活血化瘀、行气止痛、舒筋通络、生骨兼补肝肾之功,主治气滞血瘀型 SANFH,在临床应用于防治 SANFH 有很好疗效,并有长期完整的临床观察资料及相关报道<sup>[28-30]</sup>。

冲击波是一种物理波,通过压强变化产生的“机械效应”改善局部微循环,同时引起细胞弹性变形、增加细胞摄氧功能等一系列的生物学效应。ESW 于 1980 年首次在临床上用于治疗肾结石,直到 1991 年才由 Valchanov 等首次将冲击波技术应用于治疗各种骨病<sup>[31]</sup>。经过 30 多年的临床应用,以及国内外大量研究和实践积累,证实了冲击波可以作用于 SANFH 患者,改善血液循环,促进局部坏死骨的重新修复和再生<sup>[32-33]</sup>。有研究表明,冲击波疗法可通过调节多种细胞因子的表达从而促进骨重建<sup>[34]</sup>。Takahashi 等<sup>[35]</sup>也发现,应用冲击波治疗可以有效促使成骨细胞表达细胞外基质相关蛋白进而促进成骨。又因为冲击波具有非侵入性、组织损伤小、疗效显著等优点所以备受临床医师的青睐,这对于 EMS 治疗 SANFH 的研究有广阔前景。

本研究通过对 3 组患者给予骨蚀胶囊联合冲击治疗 3 个疗程后,观察 3 组患者的 Harris 疼痛和功能积分及关节活动度,平均骨密度和股骨头局部骨密度均较治疗前有显著提高,且对该病干预治疗越早效果越显著。冲击波联合骨蚀胶囊能够明显改善患者髋关节功能和症状,促进骨组织再生修复改善股骨头缺血状态。且治疗 3 个疗程后,患者血清 TLR4 和 NF- $\kappa$ B 水平较治疗前均有明显下降( $P < 0.05$ )。由此可见冲击疗法联合骨蚀胶囊能有效抑制 TLR4 和 NF- $\kappa$ B 的表达,从而改善临床症状,延缓病情进展。

冲击波联合骨蚀胶囊,内外结合进行治疗一方面可以缓解疼痛,促进坏死骨组织的修复和再生,有效增加骨密度,使骨的抗压能力增强,骨小梁更加坚固;另一方面可以行气活血、祛瘀生新,使瘀塞通畅,瘀血去而新骨生,使股骨头得之气血濡养而病愈。同时冲击波联合骨蚀胶囊还可以降低炎症因子的表达,抑制病情的进一步进展,从而促进骨组织修复改善患者关节功能。

综上所述,通过二者协同治疗,可能是通过调节 TLR4 和 NF- $\kappa$ B 的表达,抑制股骨头细胞凋亡、降低

炎症反应和改善股骨头局部缺血缺氧环境,达到治疗和减缓病情进展的目的。对于改善股骨头血供,促使骨组织修复,缓解疼痛及改善关节功能等方面疗效确切,并取得了满意疗效。

# 参考文献

- [1] BOUMPAS D T, CHROUSOS G P, WILDER R L, et al. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates[J]. *Ann Intern Med*, 1993, 119(12):1198-1208.
- [2] 中华医学会骨科分会显微修复学组,中国修复重建外科专业委员会骨缺损及骨坏死学组.成人股骨头坏死诊疗标准专家共识(2012 年版)[J]. *中国骨与关节外科*, 2012,5(2):188-195.
- [3] 中华中医药学会.股骨头坏死中医辨证标准(2019 年版)[J]. *中医正骨*, 2019,31(6):1-2.
- [4] GARDENIERS J W M, GOSLING-GARDENIERS A C, RIJNEN W H C. The ARCO staging system: generation and evolution since 1991[M]. Berlin: Springer, 2014.
- [5] 邢更彦,张浩冲,刘水涛,等.中国骨肌疾病体外冲击波疗法指南(2019 年版)[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2019,11(4):1-10.
- [6] HARRIS W H. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1969,51(4):737-755.
- [7] 国家食品药品监督管理局.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:353-356.
- [8] PIETROGRANDE V, MASTROMARINO V. Study of the circulation of the femoral head in some patients with arthritis deformans of the hip[J]. *Reumatismo*, 1953, 5(2):219-222.
- [9] RAJPUT S, KULSHRESHTHA B. Bilateral femoral head avascular necrosis with physiological doses of steroids[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2018,22(5):710-711.
- [10] ZHANG Z, YU T, XIE L, et al. Biomechanical bearing-based typing method for osteonecrosis of the femoral head: ABC typing[J]. *Exp Ther Med*, 2018,16(3):2682-2688.
- [11] WANG A, REN M, WANG J. The pathogenesis of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head: A systematic review of the literature[J]. *Gene*, 2018,671:103-109.
- [12] DONG M, YU H, WNAG Y, et al. Critical role of toll-like receptor 4 (TLR4) in ricin toxin-induced inflammatory responses in macrophages[J]. *Toxicol Lett*, 2020,321:54-60.
- [13] ZONG J Q, WANG S Y, SU P, et al. TLR4/NF-kappaB p65 signaling pathway mediates protective effect of trip-tolide on endothelium in rats with endotoxemia[J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2019,44(22):4912-4917.
- [14] ZHENG L, SHEN X, YE J, et al. Metformin alleviates hyperglycemia-induced apoptosis and differentiation suppression in osteoblasts through inhibiting the TLR4 signaling pathway[J]. *Life Sci*, 2019,216:29-38.
- [15] HE X, WANG H, JIN T, et al. TLR4 Activation promotes bone marrow MSC proliferation and osteogenic differentiation via Wnt3a and Wnt5a signaling[J]. *PLoS One*, 2016,11(3):e0149876.
- [16] VCH F, MOUZOPOULOS G, FLOROS T, et al. Steroid-induced fem-oral head osteonecrosis in immune thrombocytopenia treatment with osteochondral autograft transplantation[J]. *Knee Surgery Sports Traumatology Arthroscopy*, 2015,23(9):2605-2611.
- [17] ADAPALA N S, YAMAGUCHI R, PHIPPS M, et al. Necrotic bone stimulates proinflammatory responses in macrophages through the activation of Toll-like receptor 4[J]. *American Journal of Pathology*, 2016,186(11):2987-2999.
- [18] LI M J, LI F, XU J, et al. rhHMGB1 drives osteoblast migration in a TLR2/TLR4- and NF-κB-dependent manner[J]. *Biosci Rep*, 2016,36(1):e00300.
- [19] LI X L, YU Y Q, QIU L H, et al. Effects of Porphyromonas endodontalis lipopolysaccharides on the expression of monocyte chemotactic protein-1 in mouse osteoblasts[J]. *Shanghai Stomatology*, 2018,27(1):1-5.
- [20] 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.
- [21] CANALIS E, DELANY A M. Mechanisms of glucocorticoid action in bone[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2002,966(1):73-77.
- [22] SIMONET W S, LACEY D L, CUNSTAN C R, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density[J]. *Cell*, 1997,89(2):309-319.
- [23] MATSUI M, SAITO S, OHZONO K, et al. Experimental steroid-induced osteonecrosis in adult rabbit with hypersensitive vasculitis[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1992, (277):61-72.
- [24] 张春荣,李红印,李杨,等.中医综合疗法治疗股骨头坏死疗效及对患者生活质量的影响[J]. *长春中医药大学学报*, 2017,33(5):775-777.
- [25] 张弛,何洪阳,姚洪武,等.激素性股骨头坏死的中医药研究进展[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2005,13(3):60-63.
- [26] WU J, YAO L, WANG B, et al. Tao-Hong-Si-Wu Decoction ameliorates steroid-induced avascular necrosis of the femoral head by regulating the HIF-1α pathway and cell apoptosis[J]. *Biosci Trends*, 2016,10(5):410-417.
- [27] 齐振熙,余航,万甜,等.髓芯减压联合羟基红花黄色素 A 对兔激素性股骨头坏死骨内压的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2015,30(6):2142-2145.
- [28] 李洪涛,程永志,孙晓伟,等.骨蚀灵胶囊对兔早期激素性股骨头坏死骨组织 VEGF mRNA 表达的影响[J]. *中国中医药科技*, 2015,22(4):389-390.
- [29] 李洪涛,于雪峰,程永志,等. Bcl-2 mRNA 在中药防治早期激素性股骨头坏死中的表达变化[J]. *中医药信息*, 2010,27(5):94-97.
- [30] 李洪涛,李艳秋,孙晓伟,等.埋线针刀结合骨蚀胶囊对早期激素性股骨头坏死患者血清 OPG/RANKL 表达的影响[J]. *针灸临床杂志*, 2018,34(8):11-15.