

· 临床研究 ·

补肾壮骨方治疗非创伤性股骨头坏死肝肾亏虚证的
功效内涵解析及临床验证张楚¹, 王骁汉², 马兆臣³, 刘毓东³, 李涛³, 林娜³, 陈卫衡², 张彦琼¹

(1. 福建中医药大学药学院, 福建 福州 350122;

2. 北京中医药大学第三附属医院, 北京 100029;

3. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

摘要 **目的:**探讨补肾壮骨方治疗非创伤性股骨头坏死(non-traumatic osteonecrosis of the femoral head, NONFH)肝肾亏虚证的功效内涵。**方法:**①网络药理学研究。检索 TCMIP v2.0、ETCM2.0、HERB 数据库,收集补肾壮骨方的靶标基因,从项目组前期研究中获取 NONFH 肝肾亏虚证相关差异表达基因,以 NONFH 肝肾亏虚证典型症状为关键词检索 NONFH 肝肾亏虚证典型症状相关基因。将上述基因合并,构建补肾壮骨方治疗 NONFH 肝肾亏虚证蛋白质互作网络,从中筛选关键靶标基因,并对其 KEGG 信号通路富集分析,结合文献对相关信号通路进行药理作用分析。以靶标基因与信号通路、信号通路药理作用的映射关系为基础,结合文献报道,构建补肾壮骨方治疗 NONFH 肝肾亏虚证“组方中药-关键靶标-信号通路-功效-药理作用-临床症状”关联网络。②临床研究。选择 77 例(120 髋)NONFH 肝肾亏虚证患者,采用口服补肾壮骨方治疗 6 个月。分别采用股骨头坏死临床疗效评价标准和北京中医药大学 X 线评价系统进行临床疗效和影像学疗效评价。**结果:**①网络药理学研究结果。从构建的补肾壮骨方治疗 NONFH 肝肾亏虚证蛋白质互作网络中共筛选出 556 个关键靶标基因,这些基因共参与 39 条与 NONFH 肝肾亏虚证有关的信号通路,主要涉及纠正骨代谢紊乱、纠正脂代谢紊乱、纠正免疫-炎症失衡、改善血液循环受阻 4 种药理作用。纠正骨代谢紊乱涉及靶标基因 183 个,纠正脂代谢紊乱涉及靶标基因 176 个,纠正免疫-炎症失衡涉及靶标基因 171 个,改善血液循环受阻涉及靶标基因 125 个。构建的“组方中药-关键靶标-信号通路-功效-药理作用-临床症状”关联网络直观显示了补肾壮骨方治疗 NONFH 肝肾亏虚证的功效内涵。②临床研究结果。临床疗效评价结果显示,治疗 6 个月后患者的髋关节疼痛强度评分、髋关节屈曲功能评分、行走距离评分及临床疗效总分均较治疗前降低[(5.86±1.96)分,(2.26±1.84)分, $t=25.672, P=0.000$;(5.76±1.62)分,(3.46±1.68)分, $t=38.411, P=0.000$;(6.31±1.41)分,(0.78±0.74)分, $t=46.771, P=0.000$;(5.92±1.18)分,(2.32±1.06)分, $t=48.263, P=0.000$];影像学疗效评价结果显示,治疗后 3 年影像学疗效优 17 髋、良 25 髋、可 67 髋、差 11 髋;股骨头形态稳定 109 髋、进展 11 髋,坏死灶改善 67 髋、稳定 34 髋、进展 19 髋,骨关节炎稳定 100 髋、进展 20 髋。**结论:**补肾壮骨方治疗 NONFH 肝肾亏虚证的机制为纠正骨代谢和脂代谢紊乱、免疫-炎症失衡及血液循环受阻,其中纠正骨代谢紊乱可能是最主要的机制。

关键词 股骨头坏死;肝肾亏虚;补肾壮骨方;网络药理学;临床试验**Connotation analysis and clinical verification of efficacy of Bushen Zhuanggu Fang(补肾壮骨方) against non-traumatic osteonecrosis of the femoral head with syndrome of liver-kidney deficiency**ZHANG Chu¹, WANG Xiaohan², MA Zhaochen³, LIU Yudong³, LI Tao³, LIN Na³, CHEN Weiheng², ZHANG Yanqiong¹

1. College of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, Fujian, China

2. Beijing University of Chinese Medicine Third Affiliated Hospital, Beijing 100029, China

3. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

ABSTRACT **Objective:** To investigate the efficacy connotation of Bushen Zhuanggu Fang(补肾壮骨方, BSZGF) in treating non-traumatic osteonecrosis of the femoral head(NONFH) with syndrome of liver-kidney deficiency(LKD). **Methods:** ①The network pharmacology-based research. The candidate target genes of BSZGF were screened and collected by retrieving the TCMIP v2.0, ETCM2.0 and HERB databases. The differentially expressed genes(DEGs) related to LKD syndrome of NONFH were extracted from the previous research performed

基金项目:国家自然科学基金项目(82030122)

通讯作者:张彦琼 E-mail:yqzhang@icmm.ac.cn

by the project team, and the typical symptom-related genes of LKD syndrome of NONFH were searched in the HPO database by taking the typical symptoms of LKD syndrome of NONFH as keywords. The aforementioned genes were merged as the target gene sets to build the protein-protein interaction (PPI) network of BSZGF against the LKD syndrome of NONFH, from which the key target genes were screened and then subjected to KEGG signaling pathway enrichment analysis, furthermore, the pharmacological actions of the related signaling pathways were analyzed based on the relevant articles. After that, an association network of Chinese herb-key target-signaling pathway-efficacy-pharmacological action-clinical symptom for BSZGF against the LKD syndrome of NONFH was constructed based on the mapping relationships between target genes and signaling pathways as well as between signaling pathways and pharmacological actions, and the reports in the relevant articles. ②Clinical research. Seventy-seven NONFH patients (120 hips) with LKD syndrome were selected and treated with oral application of BSZGF for 6 months. After that, the clinical outcomes and radiological outcomes were assessed by using the evaluation criteria for clinical efficacy of femoral head necrosis and the X-ray evaluation system of Beijing University of Chinese Medicine, respectively. **Results:** ①The results of network pharmacology-based research. Five hundred and fifty-six key target genes were screened out from the constructed PPI network of BSZGF against the LKD syndrome of NONFH. The results of KEGG signaling pathway enrichment analysis and the reports of relevant articles suggested that the 556 key target genes participated in 39 LKD syndrome of NONFH-related signaling pathways, mainly involved in rectifying the bone metabolism disorder (183 target genes), rectifying the lipid metabolism disorder (176 target genes), rectifying the immune-inflammatory imbalance (171 target genes), and improving the blood circulation obstruction (125 target genes). The established association network diagram of Chinese herb-key target-signaling pathway-efficacy-pharmacological action-clinical symptom intuitively illustrated the efficacy connotation of BSZGF in treating the LKD syndrome of NONFH. ②The results of clinical research. The results of evaluation on clinical outcomes showed that the scores for hip pain intensity, hip flexion function, walking distance, and total clinical efficacy all decreased after 6-month treatment compared to pre-treatment (5.86 ± 1.96 vs 2.26 ± 1.84 points, $t = 25.672$, $P = 0.000$; 5.76 ± 1.62 vs 3.46 ± 1.68 points, $t = 38.411$, $P = 0.000$; 6.31 ± 1.41 vs 0.78 ± 0.74 points, $t = 46.771$, $P = 0.000$; 5.92 ± 1.18 vs 2.32 ± 1.06 points, $t = 48.263$, $P = 0.000$). The clinical outcome was excellent in 88 hips, good in 28 hips, fair in 2 hips, and poor in 2 hips. The results of evaluation on radiological outcomes showed that, at 3 years after the treatment, the radiological outcome was excellent in 17 hips, good in 25 hips, fair in 67 hips, and poor in 11 hips; the morphology of the femoral head was stable in 109 hips, and progressed in 11 hips; the necrotic foci was improved in 67 hips, stabilized in 34 hips, and progressed in 19 hips; and the osteoarthritis was stable in 100 hips, and progressed in 20 hips. **Conclusion:** The BSZGF exerts the effects by rectifying the disorders of bone metabolism and lipid metabolism, rectifying the imbalance of immune-inflammation, and improving the obstruction of blood circulation in treatment of NONFH with LKD syndrome, among which rectifying the disorder of bone metabolism may be the most primary mechanism.

Keywords femur head necrosis; deficiency of liver and kidney; Bushen Zhuanggu Fang; network pharmacology; clinical trial

《股骨头坏死中医辨证标准(2019 年版)》将股骨头坏死分为早、中、晚“三期”及气滞血瘀、痰瘀阻络、经脉痹阻、肝肾亏虚“四型”,其中肝肾亏虚证多见于晚期^[1]。补肾壮骨方是王和鸣教授治疗非创伤性股骨头坏死(non-traumatic osteonecrosis of the femoral head, NONFH)肝肾亏虚证的经验方,临床疗效确切^[2]。方中熟地黄滋补肾阴、填精益髓,盐杜仲温补肝肾、强筋壮骨、扶正固本,共为君药;山茱萸和菟丝子补肝肾、固精髓,狗脊补肝肾、强腰膝,鹿角温补肾阳、补益精血,川牛膝益肝肾、强筋骨,四药阴阳双补,不燥不腻,皆为臣药;佐以当归补血调肝,桂枝温阳通脉止痛。诸药合用,具有补益肝肾、活血化瘀之功。目前,该方治疗 NONFH 肝肾亏虚证的功效内涵尚不明确。为此,本研究拟采用网络药理学方法探究补肾壮骨方治疗 NONFH 肝肾亏虚证的功效内涵,并开展

临床研究进行验证,现总结报告如下。

1 资料与方法

1.1 网络药理学研究

1.1.1 补肾壮骨方靶标基因获取 通过检索 TCMIP v2.0、ETCM2.0、HERB 数据库^[3-5],收集补肾壮骨方的靶标基因,筛选标准为成分结构相似性 ≥ 0.8 。

1.1.2 NONFH 肝肾亏虚证相关基因获取 项目组前期已利用全基因组表达谱芯片检测技术获取 NONFH 肝肾亏虚证相关差异表达基因^[2],入选标准为 $P < 0.05$,且 $|\log_2(FC)| \geq 1$ 。以 hip pain、arthralgia of the hip leg、muscle stiffness、difficulty walking、lower limb muscle weakness、vertigo、dizziness、memory impairment、ecchymosis、insomnia、sleeplessness、sleep onset insomnia、difficulty sleeping、night sweats、heat intolerance、low back pain 为关键词,在 HPO 数据库^[6]检索

NONFH 肝肾亏虚证典型症状相关基因。

1.1.3 补肾壮骨方治疗 NONFH 肝肾亏虚证蛋白质互作网络构建及数据挖掘 将上述补肾壮骨方靶标基因、NONFH 肝肾亏虚证相关差异表达基因、NONFH 肝肾亏虚证典型症状相关基因合并,作为构建补肾壮骨方治疗 NONFH 肝肾亏虚证蛋白质互作网络的靶标基因合集。将靶标基因合集导入 STRING 数据库^[7],获取基因间相互作用信息,信息可靠性评分 >0.7 。利用 Cytoscape3.8.2 软件^[8]构建补肾壮骨方治疗 NONFH 肝肾亏虚证蛋白质互作网络,计算节点基因在关联网络中的拓扑特征值(最大团中心性、度值、接近中心性、介数中心性),选择 4 个拓扑特征值均大于相应中位数的节点作为关键靶标基因。

采用 DAVID6.8 在线生物信息分析平台^[9]对筛选到的关键靶标基因进行 KEGG 信号通路富集分析,从中选择既往文献中与 NONFH 肝肾亏虚证有关的信号通路。根据文献报道对入选的信号通路进行药理作用分析,选取各种药理作用 KEGG 富集分析 $P < 0.05$ 的信号通路,根据相关信号通路富集的靶标基因数量统计各种药理作用涉及的靶标基因总数。

选取补肾壮骨方治疗 NONFH 肝肾亏虚证蛋白质互作网络中拓扑特征值排序靠前的部分关键靶标基因,以靶标基因与信号通路、信号通路与药理作用的映射关系为基础,结合文献中与相关信号通路的功效、药理作用及临床症状有关的结果,构建补肾壮骨方治疗 NONFH 肝肾亏虚证“组方中药-关键靶标-信号通路-功效-药理作用-临床症状”关联网络。

1.2 临床研究

1.2.1 一般资料 选取 2009 年 7 月至 2020 年 6 月在北京中医药大学第三附属医院和中国中医科学院望京医院门诊及住院治疗的 NONFH 肝肾亏虚证患者为研究对象。试验方案经北京中医药大学第三附属医院(组长单位,伦理批件号: BZYSY-2021KYKTPJ-01)和中国中医科学院望京医院伦理委员会审查通过。

1.2.2 诊断标准 采用 Etienn 和 Mont 提出的股骨头坏死诊断标准^[10]。

1.2.3 纳入标准 ①符合上述诊断标准;②无髋部外伤史;③中医辨证为肝肾亏虚证^[11];④同意参与本研究,签署知情同意书。

1.2.4 排除标准 ①合并心脑血管、肝、肾和造血系

统严重原发性疾病者;②孕妇及哺乳期妇女;③合并精神疾病患者。

1.2.5 退出标准 ①治疗期间接受了方案以外的其他治疗者;②随访期间接受了其他治疗者。

1.2.6 样本量计算 试验设计为单臂临床试验,选择单组率的差异性检验方法。既往研究中临床疗效评分下降值为 (2.2 ± 1.2) 分^[11],补肾壮骨方治疗后临床疗效评分下降值的期望值为 3.6 分,取 $\alpha = 0.025$ (单侧)、 $\beta = 0.2$ 、优效界值为 1 分,经计算样本量为 73 例,考虑 10% 的脱落率,故样本量应为 82 例。

1.2.7 药物治疗 采用口服补肾壮骨方治疗,药物组成包括熟地黄 5 g、盐杜仲 6 g、山茱萸 6 g、菟丝子 5 g、狗脊 6 g、桂枝 5 g、当归 6 g、鹿角 5 g、川牛膝 5 g。水煎服,每日 1 剂,分 2 次服用,共服用 6 个月。

1.2.8 疗效评价 采用股骨头坏死临床疗效评价标准^[12]从髋关节疼痛强度、髋关节屈曲功能及行走距离 3 个方面进行临床疗效评价,疗效评分 0~3 分为优、4~5 分为良、6~7 分为可、8~10 分为差。采用北京中医药大学 X 线评价系统^[13]从股骨头形态、坏死灶及骨关节炎 3 个方面进行影像学疗效评价,疗效评分 0~3 分为优、4~6 分为良、7~8 分为可、9~10 分为差;治疗后影像学疗效评分不变为稳定,评分降低为改善,评分增加为进展。

1.2.9 数据统计 采用 PASS15.0 软件计算临床研究所需样本量。采用 GraphPad Prism8.0 软件对所得数据进行统计分析,患者治疗前和治疗 6 个月后临床疗效评分的比较采用配对样本 t 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 网络药理学研究结果

从 TCMIP v2.0、ETCM2.0、HERB 数据库共获得补肾壮骨方靶标基因 516 个,从项目组前期研究中获得 NONFH 肝肾亏虚证相关差异表达基因 486 个,从 HPO 数据库获得 NONFH 肝肾亏虚证典型症状相关基因 853 个。根据拓扑特征值,从构建的补肾壮骨方治疗 NONFH 肝肾亏虚证蛋白质互作网络中共筛选出 556 个关键靶标基因。

结合 KEGG 信号通路富集分析结果和文献报道,上述 556 个关键靶标基因共参与 39 条与 NONFH 肝肾亏虚证有关的信号通路(图 1),这些信号通路主要涉及纠正骨代谢紊乱、纠正脂代谢紊乱、矫正免疫-炎症失衡、改善血液循环受阻 4 种药理作用。纠正骨代

谢紊乱涉及靶标基因 183 个,纠正脂代谢紊乱涉及靶标基因 176 个,矫正免疫-炎症失衡涉及靶标基因 171 个,改善血液循环受阻涉及靶标基因 125 个。

选择补肾壮骨方治疗 NONFH 肝肾亏虚证蛋白质互作网络中拓扑特征值排序前 21 位的关键靶标基因,结合文献^[14-30]构建的补肾壮骨方治疗 NONFH 肝肾亏虚证“组方中药-关键靶标-信号通路-功效-药理作用-临床症状”关联网络见图 2。

2.2 临床研究结果

2.2.1 一般情况 共纳入 82 例 NONFH 肝肾亏虚证患者,失访 5 例,最终纳入 77 例(120 髌)。男 50 例(78 髌),女 27 例(42 髌);年龄(45.23 ± 15.15)岁;体质量指数(24.77 ± 3.60) kg · m⁻²;激素性 40 例(63 髌),酒精性 26 例(40 髌),特发性 11 例(17 髌);按照国际骨循环研究协会(Association Research Circulation Osseous, ARCO)分期标准,Ⅰ期 4 髌、Ⅱ期 6 髌、Ⅲ期 31 髌、Ⅳ期 79 髌。

2.2.2 疗效评价结果 临床疗效评价结果显示,治

疗 6 个月后患者的髌关节疼痛强度评分、髌关节屈曲功能评分、行走距离评分及临床疗效总分均较治疗前降低(表 1);临床疗效优 88 髌、良 28 髌、可 2 髌、差 2 髌。影像学疗效评价结果显示,治疗后 3 年影像学疗效优 17 髌、良 25 髌、可 67 髌、差 11 髌;股骨头形态稳定 109 髌、进展 11 髌,坏死灶改善 67 髌、稳定 34 髌、进展 19 髌,骨关节炎稳定 100 髌、进展 20 髌。典型病例图片见图 3。

3 讨论

项目组前期研究结果提示, NONFH 早期病位在脾, ARCO 分期以Ⅰ、Ⅱ期为主,晚期病位在肾, ARCO 分期以Ⅲ、Ⅳ期为主^[31-32]。本研究所纳入的 NONFH 肝肾亏虚证患者以 ARCO Ⅲ、Ⅳ期为主,故采用补肾壮骨方从肾论治。

研究显示,当归可通过调节血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)信号通路,纠正 NONFH 的脂代谢紊乱和血液循环受阻^[25]。李峻辉等^[26]的研究证实,熟地黄、桂枝、鹿角能够通过

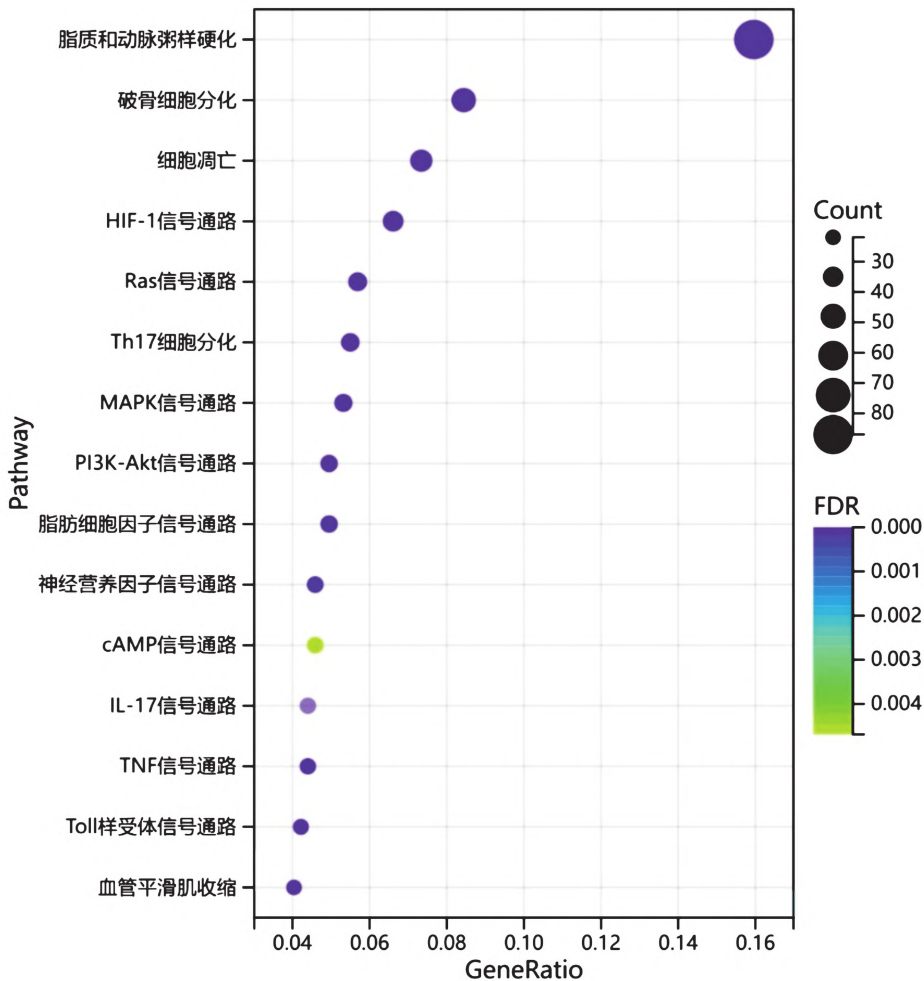


图 1 补肾壮骨方治疗非创伤性股骨头坏死肝肾亏虚证关键靶标基因 KEGG 信号通路富集分析气泡图(前 15 位)

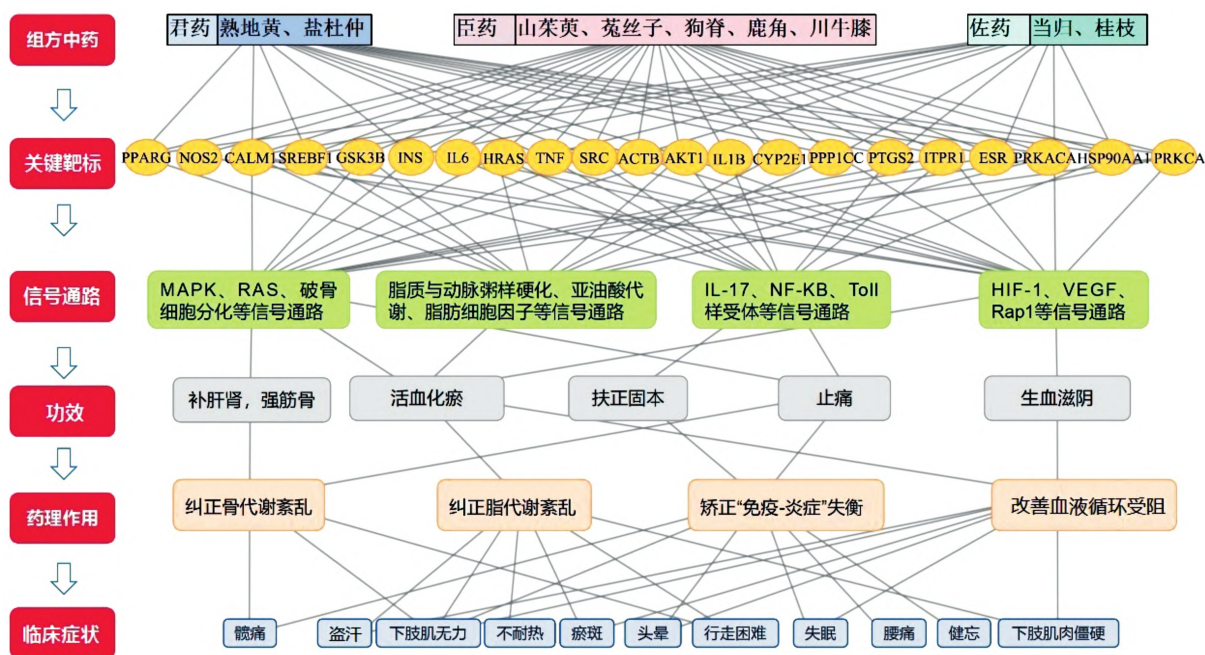
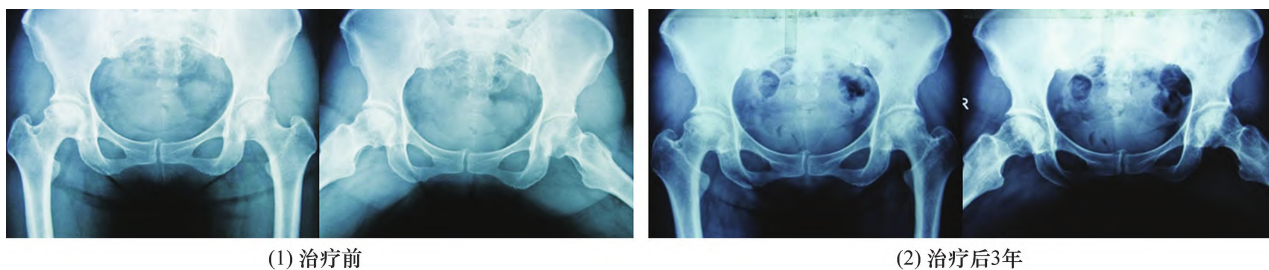


图2 补肾壮骨方治疗非创伤性股骨头坏死肝肾亏虚证“组方中药-关键靶标-信号通路-功效-药理作用-临床症状”关联网络

表1 非创伤性股骨头坏死肝肾亏虚证患者临床疗效评分

评价时间	样本量/髓	临床疗效评分/ ($\bar{x} \pm s$, 分)			
		髋关节疼痛强度	髋关节屈曲功能	行走距离	总分
治疗前	120	5.86 ± 1.96	5.76 ± 1.62	6.31 ± 1.41	5.92 ± 1.18
治疗 6 个月后	120	2.26 ± 1.84	3.46 ± 1.68	0.78 ± 0.74	2.32 ± 1.06
<i>t</i> 值		25.672	38.411	46.771	48.263
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000

注:临床疗效总分 = 髋关节疼痛强度评分 × 0.5 + 髋关节屈曲功能评分 × 0.3 + 行走距离评分 × 0.2, 最高分 10 分、最低分 0 分, 分值越高, 提示病情越重。



(1) 治疗前

(2) 治疗后3年

图3 非创伤性股骨头坏死肝肾亏虚证患者治疗前后 X 线片

注:患者,女,32岁,双侧激素性股骨头坏死,肝肾亏虚证;就诊时左侧国际骨循环研究协会分期Ⅱ期,北京中医药大学 X 线评价系统评分 3 分(股骨头形态 0 分,坏死灶 3 分,骨关节炎 0 分)、右侧国际骨循环研究协会分期ⅢB 期,北京中医药大学 X 线评价系统评分 5 分(股骨头形态 2 分,坏死灶 2 分,骨关节炎 1 分);治疗后 3 年,左侧国际骨循环研究协会分期Ⅱ期,北京中医药大学 X 线评价系统评分 1 分(形态 0 分,坏死灶 1 分,骨关节炎 0 分),右侧国际骨循环研究协会分期ⅢB 期,北京中医药大学 X 线评价系统评分 4 分(股骨头形态 2 分,坏死灶 1 分,骨关节炎 1 分)。

纠正激素性股骨头坏死模型兔的脂代谢紊乱,减少脂质在髓腔内堆积,降低骨内压,改善股骨头血液微循环。姜德友等^[27]的研究表明,牛膝可抑制白细胞介素(interleukin, IL)-17 的表达,抑制关节炎症进展。马茂潇^[28]的研究发现,杜仲、当归可通过抑制 Toll 样

受体(Toll-like receptor, TLR)-4/髓系分化初级反应蛋白 88/核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路,促进巨噬细胞向 M2 型极化,减少相关炎症因子表达,抑制慢性炎症反应,延缓 NONFH 病情进展。傅锦辉等^[29-30]的研究显示,牛膝、杜仲、菟丝子、当归、

鹿角可降低 NONFH 患者血清 VEGF 和低氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor, HIF)-1 α 水平, 发挥活血功效。

网络药理学研究结果显示, 补肾壮骨方治疗 NONFH 肝肾亏虚证的药理作用包括纠正骨与脂代谢紊乱、矫正免疫-炎症失衡、改善血液循环受阻。临床疗效指标中, 髋关节疼痛强度可反映免疫-炎症失衡、骨代谢紊乱状态^[33-34], 髋关节屈曲功能和行走距离可反映脂代谢紊乱、血液循环受阻状态^[35-36]; 影像学疗效指标中, 股骨头形态、坏死灶可反映股骨头骨代谢紊乱状态^[37], 骨关节炎可反映股骨头组织免疫-炎症失衡状态^[33]。

补肾壮骨方治疗 NONFH 肝肾亏虚证“组方中药-关键靶标-信号通路-功效-药理作用-临床症状”关联网络显示: ①补肾壮骨方中熟地黄、盐杜仲、山茱萸、菟丝子等中药通过调节促分裂原活化的蛋白激酶、Ras、破骨细胞分化等信号通路, 发挥补肝肾、强筋骨功效, 纠正骨代谢紊乱, 改善髋痛和行走困难等症状。②熟地黄、当归、川牛膝、桂枝等通过调节脂质与动脉粥样硬化、亚油酸代谢、脂肪细胞因子等信号通路, 发挥活血化瘀功效, 纠正脂代谢紊乱, 改善下肢痿软无力、下肢肌肉僵硬、瘀斑等症状; 通过调节 HIF-1、VEGF、Ras 相关蛋白 1 等信号通路, 发挥生血滋阴、活血化瘀功效, 改善血液循环受阻, 缓解瘀斑、腰痛、头晕等症状。③盐杜仲、狗脊、鹿角等中药通过调节 IL-17、NF- κ B、TLR 等信号通路, 发挥扶正固本、止痛功效, 矫正免疫-炎症失衡, 改善头晕、健忘、髋痛、失眠、盗汗等症状。

本研究构建的补肾壮骨方治疗 NONFH 肝肾亏虚证“组方中药-关键靶标-信号通路-功效-药理作用-临床症状”关联网络中, 部分映射关系是基于既往文献确定的, 可能存在匹配不佳的问题。另外, 临床研究中的临床和影像疗效指标与网络药理学研究确定的药理作用环节的匹配关系也是基于文献确定的, 其准确性有待进一步验证。

本研究的结果提示, 补肾壮骨方治疗 NONFH 肝肾亏虚证的机制为纠正骨代谢和脂代谢紊乱、免疫-炎症失衡及血液循环受阻, 其中纠正骨代谢紊乱可能是最主要的机制。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 李泰贤, 张彦琼, 黄泽青, 等. 从分子网络解析非创伤性股骨头坏死不同中医证候的生物学基础及其对证方药

- 的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(16): 192-204.
- [3] 许海玉, 刘振明, 付岩, 等. 中药整合药理学计算平台的开发与应用 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(18): 3633-3638.
- [4] XU H Y, ZHANG Y Q, LIU Z M, et al. ETCM: an encyclopaedia of traditional Chinese medicine [J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(D1): D976-D982.
- [5] FANG S, DONG L, LIU L, et al. HERB: a high-throughput experiment- and reference-guided database of traditional Chinese medicine [J]. Nucleic Acids Res, 2021, 49(D1): D1197-D1206.
- [6] KÖHLER S, GARGANO M, MATENTZOGU N, et al. The human phenotype ontology in 2021 [J]. Nucleic Acids Res, 2021, 49(D1): D1207-D1217.
- [7] SZKLARCZYK D, KIRSCH R, KOUTROULI M, et al. The STRING database in 2023: protein-protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest [J]. Nucleic Acids Res, 2023, 51(D1): D638-D646.
- [8] SHANNON P, MARKIEL A, OZIER O, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks [J]. Genome Res, 2003, 13(11): 2498-2504.
- [9] SHERMAN B T, HAO M, QIU J, et al. DAVID: a web server for functional enrichment analysis and functional annotation of gene lists (2021 update) [J]. Nucleic Acids Res, 2022, 50(W1): W216-W221.
- [10] ETIENNE G, MONT M A, RAGLAND P S. The diagnosis and treatment of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head [J]. Instr Course Lect, 2004, 53: 67-85.
- [11] 魏秋实, 何晓铭, 何伟, 等. 非手术保髋治疗 ARCO II 期股骨头坏死的临床疗效及影响因素分析 [J]. 中华骨与关节外科杂志, 2022, 15(6): 424-430.
- [12] 中华中医药学会. 股骨头坏死中医疗效评价标准 (2019 年版) [J]. 中医正骨, 2019, 31(6): 3-6.
- [13] HUANG Z, LI T, LIN N, et al. Evaluation of radiographic outcomes after core decompression for osteonecrosis of the femoral head: the Beijing University of Chinese Medicine X-ray evaluation method [J]. J Bone Joint Surg Am, 2022, 104(Suppl 2): 25-32.
- [14] LIU Y, SHAN H, ZONG Y, et al. IKK α in osteoclast inhibits the progression of methylprednisolone-induced osteonecrosis [J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(5): 1353-1360.
- [15] LIAO W, NING Y, XU H J, et al. BMSC-derived exosomes carrying microRNA-122-5p promote proliferation of osteoblasts in osteonecrosis of the femoral head [J]. Clin Sci (Lond), 2019, 133(18): 1955-1975.

- [16] XIE C, CHEN Q. Adipokines: new therapeutic target for osteoarthritis? [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2019, 21(12): 71.
- [17] ING S W, BELURY M A. Impact of conjugated linoleic acid on bone physiology: proposed mechanism involving inhibition of adipogenesis [J]. *Nutr Rev*, 2011, 69(3): 123–131.
- [18] 郑昊天, 王晓萍, 柳海平, 等. PI3K/AKT 信号通路在非创伤性股骨头坏死的作用 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30(17): 1592–1596.
- [19] 朱磊, 顾一帆, 康金平, 等. 老年非创伤性股骨头坏死组织中 Rap1-PI3 K/Akt 信号通路表达特点及作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(21): 5333–5337.
- [20] 胡星荣, 李盛华, 周明旺, 等. 血瘀质非创伤性股骨头坏死与 VEGF、NO、Hcy 的相关性研究 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2020, 22(7): 2511–2516.
- [21] 胡星荣, 周明旺, 柳海平, 等. Rap1 蛋白在非创伤性股骨头坏死骨组织血管内皮中的表达 [J]. *四川大学学报(医学版)*, 2021, 52(3): 452–457.
- [22] BAEYENS N, BANDYOPADHYAY C, COON B G, et al. Endothelial fluid shear stress sensing in vascular health and disease [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(3): 821–828.
- [23] LIU Z, LI Y, GUO F, et al. Tetrandrine inhibits titanium particle-induced inflammatory osteolysis through the Nuclear factor- κ B pathway [J/OL]. *Mediators Inflamm*, 2020 [2023–12–01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7719528>.
- [24] SILVERMAN H A, CHEN A, KRAVATZ N L, et al. Involvement of neural transient receptor potential channels in peripheral inflammation [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 590261.
- [25] 杜新宇. 中药复方治疗非创伤性股骨头坏死机制研究进展 [J]. *江苏中医药*, 2022, 54(4): 71–76.
- [26] 李峻辉, 栾晓文, 宁亚功, 等. 补肾活骨方对激素性股骨头坏死模兔血液流变学及血脂影响的研究 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2002, 8(7): 20–22.
- [27] 姜德友, 李文昊, 解颖, 等. 补肾利湿法对急性痛风性关节炎大鼠血清 IL-17 表达水平的影响 [J]. *世界中医药*, 2015, 10(10): 1574–1577.
- [28] 马茂潇. 股骨头坏死愈胶囊调控巨噬细胞极化干预 SONFH 的实验研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2023.
- [29] 傅锦辉, 周亮良, 朱军仲, 等. 健脾益肾活骨方治疗早中期非创伤性股骨头坏死临床观察及影像学评价 [J]. *浙江中医杂志*, 2023, 58(4): 264–265.
- [30] 李洪刚. 补肾生骨方联合髓芯减压治疗非创伤性股骨头坏死临床观察 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2021, 19(6): 144–146.
- [31] 陈卫衡, 周宇, 何海军, 等. 健脾活骨方治疗早中期非创伤性股骨头坏死临床回顾性研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(8): 1054–1058.
- [32] 陈卫衡, 周宇, 何海军, 等. 健脾活骨方治疗早中期非创伤性股骨头坏死的前瞻性临床研究 [J]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2013, 7(3): 287–293.
- [33] VASCONCELOS D M, RIBEIRO-DA-SILVA M, MATEUS A, et al. Immune response and innervation signatures in aseptic hip implant loosening [J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 205.
- [34] RIOS G M, LINS C F, QUADROS JUNIOR M C, et al. Metallic artifact suppression with MAVRIC-SL in magnetic resonance imaging for assessing chronic pain after hip or knee arthroplasty [J]. *Radiol Bras*, 2023, 56(5): 255–262.
- [35] ROSSNAGEL K, WILLICH S N. Value of complementary medicine exemplified by rose-hips [J]. *Gesundheitswesen*, 2001, 63(6): 412–416.
- [36] ANNEX B H, COOKE J P. New directions in therapeutic angiogenesis and arteriogenesis in peripheral arterial disease [J]. *Circ Res*, 2021, 128(12): 1944–1957.
- [37] BABA S, MOTOMURA G, IKEMURA S, et al. Quantitative evaluation of bone-resorptive lesion volume in osteonecrosis of the femoral head using micro-computed tomography [J]. *Joint Bone Spine*, 2020, 87(1): 75–80.

(收稿日期: 2023-12-29 本文编辑: 李晓乐)

(上接第 9 页)

- [23] KAUR G, SHARMA A, BHATNAGAR A. Role of oxidative stress in pathophysiology of rheumatoid arthritis: insights into NRF2-KEAP1 signalling [J]. *Autoimmunity*, 2021, 54(7): 385–397.
- [24] CAI D, YIN S, YANG J, et al. Histone deacetylase inhibition activates Nrf2 and protects against osteoarthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17: 269.
- [25] ZHU W, TANG H, LI J, et al. Ellagic acid attenuates interleukin-1 β -induced oxidative stress and exerts protective effects on chondrocytes through the Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1)/Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) pathway [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 9233–9247.
- [26] KOMORI T. Whole aspect of Runx2 functions in skeletal development [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10): 5776.
- [27] MING Z, VINING B, BAGHERI-FAM S, et al. SOX9 in organogenesis: shared and unique transcriptional functions [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(10): 522.
- [28] HU Q, ECKER M. Overview of MMP-13 as a promising target for the treatment of osteoarthritis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1742.

(收稿日期: 2024-04-02 本文编辑: 杨雅)