

引用:李慧,陈欣,齐伟,路虎,刘伟闯,刘明昌,刘建军.中医药调控血管内皮生长因子信号通路治疗股骨头坏死的研究进展[J].中医药导报,2026,32(1):165-169,177.

中医药调控血管内皮生长因子信号通路治疗股骨头坏死的研究进展*

李慧¹,陈欣²,齐伟²,路虎¹,刘伟闯¹,刘明昌¹,刘建军²

(1.甘肃中医药大学,甘肃 兰州 730000;

2.甘肃中医药大学附属医院,甘肃 兰州 730002)

[摘要] 归纳总结中医药调控血管内皮生长因子(VEGF)信号通路治疗股骨头坏死的研究进展。中药活性成分(如梔子苷、淫羊藿苷)、复方制剂(如生骨再造丸、补肾活血胶囊)及联合疗法(如针灸、富血小板血浆联合中药)可通过激活缺氧诱导因子-1α(HIF-1α)/VEGF、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)等信号通路促进血管生成与骨修复、抑制炎症与氧化应激、增强成骨-血管偶联、改善骨代谢平衡,治疗股骨头坏死。

[关键词] 股骨头坏死;中医药;血管内皮生长因子;血管生成;综述

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2026)01-0165-05

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2026.01.028

Research Progress on the Regulation of VEGF Signaling Pathway by Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Osteonecrosis of the Femoral Head

LI Hui¹, CHEN Xin², QI Wei², LU Hu¹, LIU Weichuang¹, LIU Mingchang¹, LIU Jianjun²

(1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou Gansu 730000, China;

2. Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou Gansu 730002, China)

[Abstract] This article summarizes research progress on TCM regulating the vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling pathway to treat osteonecrosis of the femoral head (ONFH). TCM active ingredients (e.g., geniposide, icariin), compound preparations [e.g., Shenggu Zaizao Pill (生骨再造丸), Bushen Huoxue Capsule (补肾活血胶囊)], and combined therapies (e.g., acupuncture, platelet-rich plasma combined with TCM) can promote angiogenesis and bone repair, inhibit inflammation and oxidative stress, enhance osteogenic-angiogenic coupling, and improve bone metabolic balance in the treatment of ONFH by activating signaling pathways such as HIF-1α/VEGF and PI3K/Akt.

[Keywords] osteonecrosis of the femoral head; traditional Chinese medicine; vascular endothelial growth factor; angiogenesis; review

股骨头坏死(osteonecrosis of the femoral head,ONFH)又称股骨头缺血性坏死,是骨科领域中的一种常见病症,其主要表现为髋关节疼痛伴功能障碍。该疾病因多种因素致使股骨头血液供应受阻或中断,进而引发骨组织及骨髓成分发生坏死。ONFH具有较高的致残风险^[1]。多年来,众多临床与基础研究提出了有关ONFH病理机制的多种理论。这些理论涵盖

了血管内凝血机制、脂质代谢失常、细胞成脂转化、凋亡与自噬过程、骨质疏松症状及基因多态性等方面,但各种情况引起的血流受损导致的局部缺血被认为是主要的发病机制^[2]。而作为一种由多种细胞分泌的糖蛋白,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)被认为是促进血管生成的最有效因子之一^[3]。在骨修复过程中,该因子通过特异

*基金项目:2024年甘肃省卫生健康行业重大科研项目(GSWSZD2024-19);2024年甘肃省中医药科研管理项目(GZKZ-2024-10);2024甘肃省自然科学基金项目(24JRRA1036);2023年兰州市科技计划项目(2023-ZD-214)

通信作者:刘建军,男,主任医师,研究方向为中西医结合防治骨与关节疾病的基础与临床研究

性地促进血管内皮细胞增殖和新血管形成,发挥着不可替代的作用。其表达及功能异常与局部血液循环障碍密切相关。手术治疗虽有效,但风险较高且可能导致恢复期长和并发症。药物治疗则主要依赖于非甾体抗炎药等药物,可能引起胃肠道不适、肾损伤等副作用^[4-5]。西医在治疗方面,虽然有药物治疗和手术治疗等手段,但大多侧重于缓解症状或直接修复病变部位,缺乏对疾病根本原因的综合调控。目前,中医药在ONFH的治疗领域展现出了独特的优势,且在调控VEGF信号通路方面逐渐凸显出潜力,相关研究日益受到关注。中医药治疗ONFH遵循从本论治的原则,能够弥补现代医学治疗手段的不足。尽管已有研究明确VEGF通路对股骨头坏死修复至关重要,但相关中医药机制研究仍存在不明确之处,如具体靶向位点与网络调控机制尚未充分阐明。因此,系统总结现有研究成果、梳理明确作用机制,对推动中医药治疗ONFH的深入研究及临床应用具有重要意义。

1 VEGF信号通路与ONFH的关系

1.1 VEGF的生物学功能 VEGF作为一种高度特异性的血管生成促进因子,具有诱导内皮细胞增殖、促进细胞迁移、增加血管通透性等功能,在生理和病理血管生成过程中具有重要意义^[6]。在自然生理状态下,VEGF是胚胎发育、创伤修复与骨骼生长过程中血管新生的核心驱动因子。研究^[7]表明,缺氧诱导因子-1α(hypoxia-inducible factor-1α, HIF-1α)、表皮生长因子和血小板衍生生长因子,均属众多调控VEGF表达的缺氧/缺血诱导性基因范畴之内。VEGF是HIF-1α的重要靶基因,VEGF家族中VEGFA可促进新血管形成,增加血管通透性^[8]。VEGF可通过VEGF受体1(VEGF receptor 1, VEGFR-1)/VEGF受体2(VEGF receptor 2, VEGFR-2)的经典VEGF信号转导(R1、R2是主要信号转导受体)调节多种激酶的活性,并最终调节血管新生及该过程中的细胞增殖、迁移、存活以及血管通透性变化^[9]。因此,调节VEGF的分布水平有助于保持骨再生期间血管形成与成骨作用间的正常协调,从而防止过量VEGF对成骨祖细胞存活及破骨细胞活性的不良刺激^[10]。

1.2 ONFH中VEGF信号通路的变化 ONFH的诸多致病因素可能导致股骨头内部的血管内皮细胞受损,进而影响血管生成的关键调控因子——VEGF。局部缺氧等微环境变化可加剧VEGF表达下降或信号通路受阻,既限制新血管生成,又通过恶性循环加速ONFH进程^[11]。环状RNA同源域相互作用蛋白激酶3(circular RNA homeodomain-interacting protein kinase 3, circHIPK3)是一种由HIPK3基因编码的环状RNA,能促进血管生成且具高度稳定性^[12]。circHIPK3在类固醇诱导的ONFH患者坏死骨组织中表达显著降低。上调circHIPK3可增强Kruppel样因子4(Kruppel-like factor 4, KLF4)和VEGF的蛋白表达,促进骨微血管内皮细胞增殖、迁移及血管生成,从而为激素性股骨头坏死后的组织修复与再生提供有利环境^[13-14]。 α 2-巨球蛋白(alpha-2-macroglobulin, A2M)是蛋白酶抑制剂,能调节细胞外基质稳定性,对激素性股骨头坏死有防护效果^[15]。朱奇等^[16]研究表明,A2M在激素性股骨头坏死病理生理过程中上调了血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor A, VEGF-A)和血小板内皮细胞黏附分子-1

(platelet endothelial cell adhesion molecule-1, CD31)的表达。这表明A2M可有效提升激素作用下的人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)的增殖、迁移,并促进血管生成。这种调控作用可改善股骨头微循环损伤区域的血液灌注,发挥一定的保护效应。S100钙结合蛋白A9(S100 calcium binding protein A9, S100A9)属于S100家族的Ca²⁺结合蛋白,可通过在中性粒细胞和单核细胞中表达,参与调节各种炎症反应^[17]。S100A9在ONFH的微环境中具有抑制血管生成的作用,且其抗体阻断可改善血管内皮细胞的管形成和血管出芽。S100A9可通过阻遏VEGF的血管生成促进作用,阻碍新血管形成,从而加剧股骨头缺血性损伤。虽然VEGF水平升高可促进血管生成来修复组织,但S100A9的抑制作用占优势,使得血管生成难以有效进行,进而加速ONFH的恶化^[18]。微小RNA(microRNA, miRNA)为蛋白质编码基因转录后的调控因子,可作为骨疾病进展的生物标志预测指标^[19]。磷脂酰肌醇3(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)信号通路能够激活VEGF并促进其表达,进而刺激与血管生成相关的miRNA表达,有助于血管修复与骨细胞的生长,减缓股骨头坏死初期进展^[20]。在酒精性股骨头坏死的病变中,VEGF与特定的miRNAs[如微小RNA-1(microRNA-1, miR-1)和微小RNA-127-3p(microRNA-127-3p, miR-127-3p)]存在密切关联,且在病程发展中扮演着关键角色^[21]。其中,miR-1具有上调VEGF表达的能力,可调控血管生成过程。而miR-1在酒精性股骨头坏死患者骨组织中的表达降低。miR-1表达降低与VEGF的升高是机体的一种代偿机制,能增加坏死骨组织的血管化。微小RNA-29b(microRNA-29b, miRNA-29b)为VEGF的关键靶点之一^[22]。激素性股骨头坏死患者血清miR-29b表达升高,而VEGF表达水平降低,两者之间存在明显的负相关性。两者的关系可用于激素性股骨头坏死早期监测和病情进展判断^[23]。脂肪来源的脂肪抽吸细胞在ONFH的治疗中展现了积极的血管生成作用。脂肪抽吸细胞中的VEGF等生长因子促使核糖核酸(messenger ribonucleic acid, mRNA)水平显著高于骨髓间充质干细胞。其条件培养基能显著促进人血管内皮细胞的血管生成,形成更广泛和更长的管状结构网络,说明脂肪抽吸细胞可通过旁分泌方式促进血管生成,对ONFH的治疗具有潜在作用^[24]。ONFH中VEGF信号通路作用机制见图1。

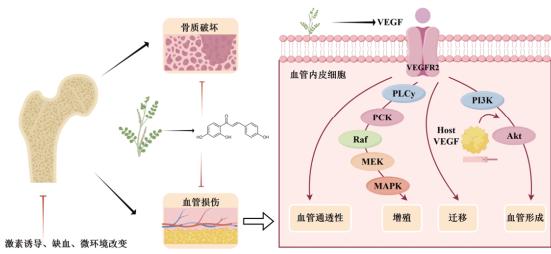


图1 ONFH中VEGF信号通路作用机制

2 中医药对VEGF信号通路的调控作用

2.1 调控HIF-1 α /VEGF通路 在ONFH的病理机制中,股骨头内局部缺血缺氧和随之而来的骨代谢失衡是导致骨组织进行性坏死的关键驱动因素。有效治疗的核心策略在于促进

缺血区域的血管新生以改善血供,并恢复骨形成与骨吸收的动态平衡。以HIF-1 α 及其关键靶基因VEGF为核心的信号通路,在协调血管-成骨偶联中扮演着枢纽角色。因此,靶向激活HIF-1 α /VEGF通路及其上下游调控网络,成为促进股骨头内血管重建和骨修复的重要途径。栀子内含有的栀子苷属环烯醚萜苷类,具有抗炎、抗氧化及骨保护等药理特性。研究^[25]表明,栀子苷能够激活HIF-1 α /VEGF信号转导通路,提升CD31和血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)的表达水平,从而加速激素性股骨头坏死区域的血管新生进程。同时栀子苷能通过促进骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein-2, BMP-2)、骨钙素(bone Gla-protein, BGP)等成骨因子表达,抑制I型胶原羧基端交联肽(C-terminal telopeptide of type I collagen, CTX-I),改善骨形成与骨吸收失衡。二者协同促进血管新生与骨代谢稳态,为ONFH的病理逆转提供了分子机制支持^[25]。而黄芪中的黄芪甲苷IV,具有促进骨生成、促进血管生成、抗凋亡和抗氧化等功能。体内实验^[26]结果表明,黄芪甲苷IV主要通过Akt/HIF-1 α /VEGF通路促进晚期血管生成,增加局部血液供应,支持组织修复。由于特定通路受到影响,黄芪甲苷IV能显著增强VEGF、CD31和vWF的表达,进而促进血管生成,发挥预防和修复作用。生骨再造丸可通过激发津液布和阳气升腾,达到化瘀逐瘀、补益脾肾的功效。研究^[27]表明,生骨再造丸在ONFH模型大鼠中也表现出显著的骨组织修复效应。生骨再造丸能有效上调VEGF与HIF-1 α 的表达水平,同时提升成骨细胞关键转录因子成骨细胞特异性转录因子(Osterix)和Runt相关转录因子2(Runt-related transcription factor 2, RUNX2)的含量。生骨再造丸能够激活HIF-1 α /VEGF传导途径,促使H型血管的形成,提升血管生成与骨形成之间的协同效应,进而加速坏死骨组织修复重建和骨再生的过程^[27]。复方生脉成骨胶囊补益肝肾、活血化瘀之力强,不仅能通过提高股骨头内VEGF含量,促进微血管新生,还能通过提高Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)及HIF-1 α 表达水平发挥综合作用,优化局部氧气供应环境,促使VEGF表达上调。该机制对治疗激素诱导的股骨头坏死具有积极作用,能有效提升患者股骨头的微循环灌注水平,缓解其疼痛症状^[28]。

2.2 激活PI3K/Akt信号通路 PI3K/Akt信号通路作为细胞生存、增殖、迁移和血管生成的核心调控者,其激活状态对于股骨头组织的修复至关重要。PI3K/Akt信号通路在体内和体外均受到抑制,可加剧血管生成障碍和骨代谢失衡。木豆[Cajanus cajan(L.) Millsp]叶(PL)在治疗股骨头缺血性坏死方面应用广泛。SUN L等^[29]研究表明,PL提取物在缺氧条件下,可提升PI3K、磷酸化Akt(phosphorylated Akt, p-Akt)及VEGF的表达,促进HUVECs的增殖、迁移和管形成。淫羊藿苷,作为淫羊藿中的关键有效成分,具有抗骨质疏松、促进血管修复与骨形成的作用。淫羊藿苷可经由PI3K/Akt信号途径对早期激素性股骨头坏死发挥作用,有效减缓病情发展。其作用机理主要在于提升VEGF和一氧化氮(nitric oxide, NO)的含量,同时增加骨组织中PI3K、Akt及p-Akt蛋白的表达,从而推动血管再生与修复,加快骨组织形成及恢复进程^[30]。葛根素作为

葛根的主要成分,具有降血糖、保护神经和抗骨质疏松等多重药理功效。在激素性股骨头坏死大鼠模型中,葛根素可作用于PI3K/Akt通路,提升血清中VEGF和NO等促血管生成因子的表达。葛根素能刺激局部血管生成,重建受损区域的血液循环及循环功能,从而推动骨结构重建与功能恢复^[31]。骨坏死康复丸具有填精补髓、温阳益气的作用。该药能够增加VEGF/PI3K/Akt通路相关基因的表达,加快血管新生的速度,从而促进受损的股骨头修复^[32]。骨坏死康复丸能够增强股骨头坏死区域VEGF的表达,并通过调节骨髓间充质干细胞的功能,促进血管内皮细胞分化,刺激VEGF的产生,为股骨头修复提供必要的血液供应支持。健脾活骨方可通过调控PI3K/Akt/丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号轴发挥血管内皮保护与促血管生成作用。同时,该方能通过上调VEGF、HIF-1 α 、BMP-2、Osterix等因子表达水平,促进股骨头内血管新生,加强营养供给,进而改善股骨头血供与代谢,促进骨质再生,有效遏制骨坏死发展^[33]。

2.3 抑制炎症与氧化应激 激素性股骨头坏死及酒精性股骨头坏死的进展,常伴随失控的炎症级联反应和过度的氧化应激损伤。两者相互促进,可加速骨组织破坏、血管损伤,使修复受阻。有效抑制炎症风暴并中和氧化应激,成为阻断骨坏死进程、促进修复的关键靶点。三七提取液能够明显提升激素性股骨头坏死中骨组织恢复效果^[34],上调VEGF表达促进血管生成,提升骨密度并改善其微观结构。此外,该提取物还能通过提高骨保护素(osteoprotegerin, OPG)水平抑制破骨细胞活动,对于治疗激素引起的ONFH至关重要。骨碎补总黄酮作为从骨碎补中提取的植物活性成分,能有效防治激素性股骨头缺血性坏死。LV W X等^[35]研究表明,骨碎补总黄酮可通过作用于PI3K/Akt信号通路,促进成骨细胞的增殖与分化,并抑制细胞凋亡。该化合物还能提升VEGF、RUNX2、OPG和骨钙素(osteocalcin, OCN)的表达,降低核因子κB受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor-κB ligand, RANKL)表达,降低活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平,从而减轻激素性股骨头缺血性坏死大鼠的病理改变。补肾生髓强骨方具有化瘀行气、补肝益肾及强筋健骨的功能。该方能抑制酒精性股骨头坏死模型大鼠TLR4和核因子κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)的异常高表达,促进VEGF的表达上调,缓解炎症症状、氧化应激状态,从而延缓股骨头的坏死过程,促进受损组织的修复与再生^[36]。雷火灸可通过穴位配伍达到补肾益气、活血养血、通络止痛的作用。在股骨头缺血性坏死的辅助治疗中,雷火灸可通过抑制外周血中的肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)表达,上调VEGF含量,增强髋关节功能并有效缓解疼痛症状^[37]。

2.4 调节成骨-血管生成偶联 成骨细胞主导的骨形成与血管内皮细胞主导的血管新生之间紧密的“偶联”关系,是骨组织损伤修复得以顺利进行的关键生理过程。补肾活血胶囊由熟地黄、杜仲、牛膝、川芎、丹参等中药组成,可凭借双重机制发挥作用:一方面补肾活血胶囊能增强VEGF及其受体VEGFR-2的表达,促进骨髓干细胞增殖并向成骨方向分化;另一方面补肾活血胶囊能调控Wnt/β-连环蛋白(β-catenin),维持

成骨与成脂分化之间的动态平衡。这种协同作用能有效促进新生血管形成和骨组织修复,延缓股骨头结构塌陷,改善患者临床症状^[38]。骨痹通消颗粒对处于糖皮质激素环境下的骨细胞具有显著的保护效应,能够有效防止骨细胞因缺血而发生凋亡。骨痹通消颗粒可显著上调分化簇34(Cluster of Differentiation 34,CD34)、富含半胱氨酸蛋白61(cysteine-rich angiogenic inducer 61,CYR61)和VEGF的表达水平,调控凋亡相关蛋白,促进成血管分化并抑制细胞凋亡^[39]。

2.5 联合疗法的协同增效作用 ONFH的复杂性决定了单一疗法往往难以全面逆转其病理进程。针对骨修复、血管再生、炎症控制及疼痛缓解等多重需求,联合疗法展现出超越单一干预的显著优势,其核心在于不同治疗手段间的“协同增效”作用。桃仁汤由桃仁、红花、制川乌、赤芍等组成,具有益气固本、强筋壮骨之效;温针灸能通过温煦经络实现温经散寒、祛湿通络效用。两者联用能显著改善股骨头缺血性坏死中期患者临床症状,提升血清转化生长因子- β (transforming growth factor- β ,TGF- β)、骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)、VEGF水平,减轻疼痛感受并促进关节恢复正常功能,且具有较高的安全性^[40]。富血小板血浆可促进骨组织的修复与再生。桃红四物汤具有活血化瘀、养血补血的功效。研究表明^[41],二者同时使用能提升VEGF、CD31、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase,ALP)和 β -catenin表达水平,改善股骨头血液供应,加速坏死区域新骨形成。浮针可通过皮下的扫散运动,改善局部血液循环,缓解肌肉痉挛,减少炎症物质堆积。仙灵骨葆胶囊可调控骨代谢过程,加速成骨细胞的增殖。浮针疗法联合仙灵骨葆胶囊能上调股骨头缺血性坏死患者BMP、TGF- β 和VEGF表达,加速坏死区修复。这种联合治疗方式能有效改善股骨头缺血性坏死患者的髋关节疼痛、行走困难症状,调节髋关节功能并改善影像学指标,且其治疗效果相较于单纯药物治疗更为显著^[42]。密集型针刺疗法能有效松解软组织,抑制炎症反应并降低疼痛程度。股骨头坏死愈胶囊具有活血化瘀及温经通络的效果。密集型针刺疗法与股骨头坏死愈胶囊联合应用能升高股骨头缺血性坏死患者血清VEGF及BMP-2含量。此联合疗法还能提升股骨头缺血性坏死患者的髋关节功能,降低疾病复发的风险^[43]。中药单体及提取物通过VEGF信号通路治疗ONFH的作用机制总结见表1。

3 总结与展望

ONFH以局部缺血为核心,其病理进程与血管生成障碍及骨代谢失衡紧密相关,而VEGF信号通路在调控血管生成、

维持骨再生微环境中具有关键作用。局部缺氧、炎症因子失衡及miRNA异常调控等因素,可导致VEGF表达下降或HIF-1 α /VEGF、PI3K/Akt等通路传导受阻,加剧股骨头缺血性损伤。西医治疗以缓解症状或手术修复为主,但存在风险高、副作用显著等局限。中医药以整体调节为特色,可通过多途径调控VEGF信号通路展现出独特优势。单味中药及成分可激活PI3K/Akt、HIF-1 α /VEGF等通路,促进内皮细胞增殖与血管新生;中药复方可通过上调VEGF表达,抑制炎症反应,改善局部微环境;联合疗法协同增强VEGF介导的血管生成与骨修复效应。这些研究为ONFH的治疗提供了新思路,证实中医药在促进血管新生、调节骨代谢及抗凋亡方面具有多重作用。尽管相关研究已取得显著进展,但仍存在一些不足之处,如研究深度与广度不够、临床证据尚不充分、跨学科研究不足、中药质量控制与标准化不足等。因此,今后的研究需进一步聚焦于机制深化与临床转化。首先,今后的研究需系统解析中药成分对VEGF通路上下游分子的调控网络,明确多成分协同作用机制,并筛选特异性靶点以提升疗效精准性。其次,当前研究多基于动物模型或细胞实验,今后的研究需建立中药成分的质量标准及临床疗效评价体系,确保药物批次稳定性与疗效可重复性。临床实践中,今后的研究应推动多中心试验结合中医证型与生物标志物,构建个体化诊疗方案,增强治疗适应性。同时,今后的研究应探索中药与富血小板血浆、干细胞疗法等现代技术的联合应用,通过血管生成-成骨偶联效应提升修复效率。此外,非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)的表观调控机制尚未充分挖掘,未来的研究可探讨中医药调控这些分子影响VEGF通路的具体机制,为ONFH的早期诊断与干预提供新靶点。

参考文献

- [1] 孙伟,高福强,李子荣.股骨头坏死临床诊疗技术专家共识(2022年)[J].中国修复重建外科杂志,2022,36(11):1319-1326.
- [2] 王义生,李劲峰.股骨头坏死发病机制的研究现状与展望[J].中华实验外科杂志,2020,37(6):1001-1010.
- [3] QUAN R F, DU W B, ZHENG X, et al. VEGF165 induces differentiation of hair follicle stem cells into endothelial cells and plays a role in in vivo angiogenesis[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(8):1593-1604.
- [4] MONTM A, SALEM H S, PIUZZI N S, et al. Nontrau-

表1 中药单体及提取物通过VEGF信号通路治疗ONFH的作用机制

中药单体及提取物	来源中药	作用机制	参考文献
木豆叶提取物	木豆叶	促进HUVECs的增殖、迁移和血管形成,增加PI3K、p-Akt和VEGF表达	[29]
淫羊藿苷	淫羊藿	提升VEGF和NO表达与释放,上调PI3K、Akt、p-Akt表达	[30]
梔子苷	梔子	调节HIF-1 α /VEGF信号通路,上调CD31、vWF、BMP-2、BGP表达,抑制CTX-1表达	[25]
三七提取液	三七	增强VEGF和OPG作用效果	[34]
葛根素	葛根	激活PI3K/Akt通路,升高VEGF和NO水平	[31]
黄芪甲苷IV	黄芪	激活Akt/HIF-1 α /VEGF通路,上调HIF-1 α 、VEGF、CD31、p-Akt和vWF水平	[26]
骨碎补总黄酮	骨碎补	作用于PI3K/Akt通路,抑制细胞凋亡,上调VEGF、RUNX2、OPG和OCN表达,下调RANKL与ROS表达	[35]

matic osteonecrosis of the femoral head: Where do we stand today? : A 5-year update[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2020, 102(12):1084-1099.

[5] QUAN H Y, REN C C, HE Y W, et al. Application of biomaterials in treating early osteonecrosis of the femoral head: Research progress and future perspectives[J]. *Acta Biomater*, 2023, 164:15-73.

[6] APTE R S, CHEN D S, FERRARAN. VEGF in signaling and disease: Beyond discovery and development[J]. *Cell*, 2019, 176(6):1248-1264.

[7] MAO Y J, MENG L K, LIU H Y, et al. Therapeutic potential of traditional Chinese medicine for vascular endothelial growth factor[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2022, 23(5):353-364.

[8] SONG S, ZHANG G H, CHEN X T, et al. HIF-1 α increases the osteogenic capacity of ADSCs by coupling angiogenesis and osteogenesis via the HIF-1 α /VEGF/AKT/mTOR signaling pathway[J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1):257.

[9] PÉREZ-GUTIÉRREZL, FERRARA N. Biology and therapeutic targeting of vascular endothelial growth factor A[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(11):816-834.

[10] BURGERM G, GROSSO A, BRIQUEZ P S, et al. Robust coupling of angiogenesis and osteogenesis by VEGF-decorated matrices for bone regeneration[J]. *Acta Biomater*, 2022, 149:111-125.

[11] YIN B H, CHEN H C, ZHANG W, et al. Effects of hypoxia environment on osteonecrosis of the femoral head in Sprague-Dawley rats[J]. *J Bone Miner Metab*, 2020, 38(6):780-793.

[12] LOAN YOUNG T, WANG K C, JAMES VARLEY A, et al. Clinical delivery of circular RNA: Lessons learned from RNA drug development[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2023, 197:114826.

[13] DING F Z, LU L, WU C J, et al. circHIPK3 prevents cardiac senescence by acting as a scaffold to recruit ubiquitin ligase to degrade HuR[J]. *Theranostics*, 2022, 12(17):7550-7566.

[14] PENG P, HE W, ZHANG Y X, et al. CircHIPK3 promotes bone microvascular endothelial cell proliferation, migration and angiogenesis by targeting miR-7 and KLF4/VEGF signaling in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2023, 32(1):43-55.

[15] LEHMANNG L, GINSBERG M, NOLAN D J, et al. Retinal pigment epithelium-secreted VEGF-A induces alpha-2-macroglobulin expression in endothelial cells[J]. *Cells*, 2022, 11(19):2975.

[16] 朱奇,路云翔,彭优,等. α 2-巨球蛋白通过调控血管内皮细胞改善小鼠激素性股骨头坏死[J].南方医科大学学报, 2024, 44(4):712-719.

[17] CHEN Y, OUYANG Y Z, LI Z X, et al. S100A8 and S100A9 in cancer[J]. *Biochim Biophys Acta BBA Rev Cancer*, 2023, 1878(3):188891.

[18] WU R W, LIAN W S, KUO C W, et al. S100 calcium binding protein A9 represses angiogenic activity and aggravates osteonecrosis of the femoral head[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22):E5786.

[19] DIENER C, KELLERA, MEESE E. Emerging concepts of miRNA therapeutics: From cells to clinic[J]. *Trends Genet*, 2022, 38(6):613-626.

[20] WU X J, TAOZS, CHENG W J. MicroRNA-206 induces hypoxic necrosis of femoral head by inhibiting VEGF/PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Front Genet*, 2023, 14:1118831.

[21] HONG G J, HAN X R, HE W, et al. Analysis of circulating microRNAs aberrantly expressed in alcohol-induced osteonecrosis of femoral head[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):18926.

[22] ZOU J, LIU K C, WANG W P, et al. Circular RNA COL1A2 promotes angiogenesis via regulating miR-29b/VEGF axis in diabetic retinopathy[J]. *Life Sci*, 2020, 256:117888.

[23] 王俊骁,李亮,朱磊,等.微RNA-29b和血管内皮生长因子在激素性股骨头坏死中的表达关系[J].中国医学前沿杂志(电子版),2021,13(5):65-69.

[24] ZHANG W X, ZHENG C, YU T F, et al. The therapeutic effect of adipose-derived lipoaspirate cells in femoral head necrosis by improving angiogenesis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10:1014789.

[25] 徐成栋,董晓俊,李冬.栀子苷调节HIF-1 α /VEGF信号通路对激素性股骨头坏死大鼠的血管生成的影响[J].河北医学,2023,29(11):1767-1772.

[26] SHAN H J, LIN Y W, YIN F L, et al. Effects of astragaloside IV on glucocorticoid-induced avascular necrosis of the femoral head via regulating Akt-related pathways[J]. *Cell Prolif*, 2023, 56(11):e13485.

[27] 于海洋,卢增鹏,汪海燕,等.生骨再造丸对激素性股骨头坏死大鼠H型血管生成的影响[J].中国中医药信息杂志, 2023, 30(5):91-96.

[28] 田媛媛,张佳琦,蓝若丹,等.复方生脉成骨胶囊对激素性股骨头坏死患者VEGF、HIF-1 α 水平及股骨头微血流灌注超声造影指标的影响[J].临床和实验医学杂志, 2022, 21(12):1294-1299.

[29] SUN L, LI J H, LI J, et al. Effects and mechanism of Pigeonpea (*Cajanus cajan* (L.) Millsp.) leaves on proliferation, migration, and tube formation of hypoxic human umbilical vein endothelial cells in vitro[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 279:114394. (下转第177页)

[35] 谭兆科,何嘉俊,罗盛,等.伤科接骨片联合经皮椎体成形术治疗骨质疏松性椎体压缩性骨折的临床效果[J].临床合理用药,2024,17(22):67-70.

[36] 金栩佳,詹小兰,游显兵.伤科接骨片联合锁定钢板内固定术治疗胫骨骨折临床研究[J].新中医,2022,54(12):115-118.

[37] 周俊桐.伤科接骨片联合冰消散对胫腓骨骨折术后疼痛及肢体肿胀的影响[J].中国民间疗法,2020,28(19):55-57.

[38] 何春芳,俞立超,赵利芳,等.切开复位内固定手术联合伤科接骨片治疗早期跟骨关节内骨折的疗效观察[J].浙江创伤外科,2021,26(1):100-102.

[39] 归兼健,梁颖,代玉莹,等.伤科接骨片治疗骨盆骨折术后瘀血凝滞证的疗效[J].浙江创伤外科,2019,24(5):917-919.

[40] 马艳华,解美艳,高娃.伤科接骨片对家兔骨折愈合影响的实验研究[J].中国冶金工业医学杂志,2015,32(2):146-147.

[41] 郝吉雪,郭进,陈奇斌.伤科接骨片治疗骨质疏松性骨折的研究[J].河北中医药学报,2008,23(2):20-21.

[42] 沈明勤,王颖钰,荆梅,等.伤科接骨片治疗大鼠骨折模型的影像学评价[J].中国实验动物学报,2015,23(1):91-96.

[43] 雷竣显,廉坤,周朝旺,等.2000—2023年蒲公英研究热点及趋势可视化分析[J].中国中医药信息杂志,2024,31(10):67-73.

[44] 李影,杨绍武,任镇民.伤科接骨片对骨折患者术后伤口愈合及血清炎性因子水平的影响[J].中国中医药现代远程教育,2022,20(7):98-100.

[45] 伦结洪.观察伤科接骨片联合加味四物汤在胫腓骨骨折中的应用效果[J].当代医学,2021,27(9):168-170.

[46] 吴冰.伤科接骨片治疗髌骨骨折48例[J].中国临床药理学与治疗学杂志,1997,2(2):154.

[47] 陈幼生.伤科接骨片内服外敷治疗掌骨骨折30例疗效观察[J].大家健康(学术版),2013,7(4):84.

[48] 王凤英,周粤玲.伤科接骨片配合功能锻炼治疗四肢骨折86例体会[J].现代康复,2001,5(10):129.

[49] 唐月松,钟响明,古文焱.伤科接骨片联合舒筋活血胶囊治疗闭合性四肢创伤性骨折的疗效分析[J].基层医学论坛,2024,28(19):138-141.

[50] WANG T T, HAN N, LI Q, et al. Pharmacodynamics and acute toxicity studies of Shangke Jiegu tablet with or without cinnabar[J]. Heliyon, 2022, 8(12):e12144.

(收稿日期:2025-03-19 编辑:罗英姣)

(上接第169页)

[30] 石威,金鑫,王金凤,等.淫羊藿苷介导PI3K/Akt信号通路干预大鼠早期激素性股骨头坏死的研究[J].现代药物与临床,2022,37(12):2680-2686.

[31] 曾锁林,施能兵,刘异.葛根素对激素性股骨头坏死大鼠骨组织及PI3K/Akt信号转导通路的影响[J].蚌埠医学院学报,2019,44(11):1441-1444.

[32] 李文茜,田亮玉,张谨,等.基于VEGF/PI3K/Akt通路基因表达探讨骨坏死康复丸对激素性股骨头坏死大鼠血管新生的影响[J].广州中医药大学学报,2024,41(8):2127-2135.

[33] 徐腾腾,王金霞,明瑞蕊,等.健脾活骨方对糖皮质激素致血管内皮细胞功能损伤的干预作用[J].中国中药杂志,2022,47(6):1625-1631.

[34] 桂先革,蒋增辉,陈标,等.中药三七对激素性股骨头坏死兔股骨头微结构的影响及其机制[J].新中医,2019,51(12):9-12.

[35] LV W X, YU M X, YANG Q Y, et al. Total flavonoids of Rhizoma drynariae ameliorate steroid-induced avascular necrosis of the femoral head via the PI3K/AKT pathway[J]. Mol Med Rep, 2021, 23(5):345.

[36] 马秉楠,关玉波,陈长锋,等.补肾生髓强骨方对酒精性股骨头坏死模型大鼠炎症因子、氧化应激及TLR4、NF-κB和VEGF蛋白表达的影响[J].中国中医急症,2020,29(12):2125-2128,2132.

[37] 吴燕,曾政,何敏,等.雷火灸辅助治疗股骨头缺血性坏死的疗效及对外周血TNF-α、VEGF水平的影响[J].上海针灸杂志,2020,39(6):753-757.

[38] 刘金豹.基于Wnt/β-Catenin信号通路的补肾活血胶囊治疗激素性股骨头坏死临床与实验研究[D].济南:山东中医药大学,2018.

[39] 朱彩玉,周正新,顾一帆,等.骨痹通消颗粒调控成血管化与细胞凋亡干预兔激素性股骨头坏死[J].海南医学院学报,2022,28(19):1451-1457.

[40] 张岩,张志伟,叶宝飞.桃仁汤联合温针灸对中期股骨头缺血性坏死患者的临床疗效[J].中成药,2020,42(10):2820-2822.

[41] 徐辉辉,李索咪,范梦强,等.富血小板血浆联合桃红四物汤对激素性股骨头坏死大鼠股骨头组织VEGF、CD31、ALP、β-catenin蛋白表达的影响[J].中华中医药杂志,2020,35(3):1501-1504.

[42] 马家宾,曹玉举,王俊发,等.浮针疗法联合中药治疗股骨头缺血性坏死的疗效观察及对髋关节功能和血清TGF-β、BMP、VEGF水平的影响[J].上海针灸杂志,2023,42(1):66-71.

[43] 莫湘涛,肖永杰,李勇军,等.密集型针刺配合药物治疗股骨头缺血性坏死的疗效观察[J].上海针灸杂志,2020,39(5):589-593.

(收稿日期:2025-03-18 编辑:蒋凯彪)