

[临床]

通络骨蚀丸对痰瘀阻滞型 1-2 期股骨头坏死患者的临床疗效

郭中华¹, 都帅刚^{1*}, 张仲博¹, 万小冠², 董胜军³
(1. 河南省中医院, 河南 郑州 450053; 2. 郑州市第九人民医院, 河南 郑州 450053; 3. 郑州市中医院, 河南 郑州 450007)

摘要: **目的** 考察通络骨蚀丸对痰瘀阻滞型 1-2 期股骨头坏死患者的临床疗效。**方法** 160 例 (233 髋) 患者随机分为对照组和观察组, 每组 80 例, 对照组给予双氯芬酸钠和仙灵骨葆胶囊, 观察组给予通络骨蚀丸, 疗程 1 年。然后, 检测临床症状评分 (Harris、FPS-R、JOA、中医证候)、血黏度指标 (全血高切、中切、低切黏度、血浆黏度)、血清骨代谢指标 (BMP2、ALP、TGF-β1、BGP)、股骨头塌陷区域、总有效率、复发率、不良反应发生率变化。**结果** 与对照组比较, 观察组总有效率显著提高 ($P<0.05$), 复发率、不良反应发生率显著降低 ($P<0.05$), 临床症状评分、血黏度指标、血清骨代谢指标、股骨头塌陷区域显著改善 ($P<0.05$)。**结论** 通络骨蚀丸对痰瘀阻滞型 1-2 期股骨头坏死患者临床疗效良好, 复发率、不良反应发生率较低。

关键词: 通络骨蚀丸; 1-2 期股骨头坏死; 痰瘀阻滞

中图分类号: R287 文献标志码: A 文章编号: 1001-1528(2019)03-0554-05
doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2019.03.014

Clinical effects of Tongluo Gushi Pills on stage I and II femoral head osteonecrosis patients due to Phlegm Stagnation and Blood Stasis

GUO Zhong-hua¹, DU Shuai-gang^{1*}, ZHANG Zhong-bo¹, WAN Xiao-guan², DONG Sheng-jun³
(1. Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450053, China; 2. The Ninth People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450053, China; 3. Zhengzhou Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450007, China)

ABSTRACT: **AIM** To investigate the clinical effects of Tongluo Gushi Pills on stage I and II femoral head osteonecrosis patients due to Phlegm Stagnation and Blood Stasis. **METHODS** One hundred and sixty patients (233 hips) were randomly divided into control group for 1-year intervention of diclofenac sodium and Xianling Gubao Capsules, and observation group for 1-year intervention of Tongluo Gushi Pills, 80 cases in each group. Subsequently, the changes in clinical symptom scores (Harris, FPS-R, JOA, TCM syndromes), blood viscosity indices (whole blood high-shear, medium-shear, low-shear viscosities, plasma viscosity), serum bone metabolic markers (BMP2, ALP, TGF-β1, BGP), femoral head collapse area, total effective rate, recurrence rate, and occurrence rate of adverse reactions were detected. **RESULTS** Compared with the control group, the observation group demonstrated significantly increased total effective rate ($P<0.05$), markedly decreased recurrence rate and occurrence rate of adverse reactions ($P<0.05$), obviously improved clinical symptom scores, blood viscosity indices, serum bone metabolic markers, and femoral head collapse area ($P<0.05$). **CONCLUSION** For the stage I and II femoral head osteonecrosis patients due to Phlegm Stagnation and Blood Stasis, Tongluo Gushi Pills exhibit good clinical efficacy with low recurrence rate and occurrence rate of adverse reactions.

KEY WORDS: Tongluo Gushi Pills; stage I and II femoral head osteonecrosis; Phlegm Stagnation and Blood Stasis

收稿日期: 2018-04-09
基金项目: 河南省中医药科学研究专项课题 (2017ZY2137)
作者简介: 郭中华, 男, 硕士, 主治医师, 从事骨关节疾病研究。E-mail: yangxue66669999@163.com
* 通信作者: 都帅刚, 男, 硕士, 主治医师, 从事疼痛科疾病研究。E-mail: wangli6666doctor@163.com

股骨头坏死又称股骨头缺血性坏死，是由多种原因导致的股骨头营养及血液供应障碍，从而引发骨质细胞及骨髓组织缺血、变性、坏死的疾病^[1]。临床表现为持续性或间歇性髋膝关节酸痛，呈进行性，以及髋关节内旋、外展、功能活动障碍，髋关节畸形，肌肉萎缩等^[2]，若未及时采取有效治疗，将导致不可逆转的瘫痪^[3]。近年来，手术治疗股骨头坏死取得了巨大成功，但假肢受材质寿命的影响，髋关节置换需要多次翻修，手术费用昂贵，术后并发症多^[4]。患者希望能有一种费用少、痛苦小、操作简单的治疗方法来改善生活质量。

本研究采用通络骨蚀丸治疗瘀瘀阻滞型 1-2 期

股骨头坏死，可有效改善患者髋关节功能，增加股骨头生存率，减轻痛苦，提高生存质量，现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 2016 年 1 月至 2016 年 9 月于河南省中医院骨科收治的瘀瘀阻滞型 1-2 期股骨头坏死患者 160 例，按照随机数字表法分为对照组（80 例，114 髋）和观察组（80 例，119 髋），研究期间脱落 15 例，其中对照组 9 例（12 髋），观察组 6 例（10 髋）例。2 组患者髋数、性别、病程、年龄等一般资料及 ARCO 分期^[5]比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），具有可比性，见表 1。

表 1 2 组一般资料比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab. 1 Comparison of general data between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	性别/例		总髋数/髋	年龄/岁	平均年龄/岁	病程/月	平均病程/年	ARCO 分期/髋		
	男	女						1 期	2 期	3 期
对照组	34	37	102	16.4~58.7	38.6±6.8	5.3~15.5	8.7±2.6	25	58	19
观察组	35	39	109	15.7~59.8	39.5±6.5	5.7~17.8	9.6±2.3	27	61	21

1.2 诊断标准 西医诊断参照 Mont 等^[6]制定的标准，包括①持续性或间歇性髋膝关节酸痛、跛行，呈进行性；②MRT 检查 T2W1 出现双线征；③X 射线检查显示股骨头密度改变、髋关节间隙变窄。中医诊断参照《中医病症诊断疗效标准》^[7]中的股骨头坏死瘀瘀阻滞型，主证为髋部疼痛、关节沉重、僵直，次证为下肢酸楚、肌萎缩、胸闷、心悸，舌脉象为舌质偏红或有瘀斑、舌苔厚、脉滑，具备全部主证和 2 项次证，结合舌苔脉象即可诊断。

1.3 纳入标准 ①符合“1.2”项下诊断标准；②年龄 5~60 岁；③近期末服用治疗股骨头坏死的中、西药物，也未进行其他临床试验；④本研究经医院伦理委员会批准，患者知情同意。

1.4 排除或脱落标准 排除标准：①合并骨肿瘤、骨结核、滑膜炎、髋关节发育不良、病理性骨折等疾病患者；②合并严重心、脑、肝、肾功能不全等原发性疾病患者；③妊娠期、哺乳期患者；④合并甲亢、糖尿病等内分泌疾病及全身性疾病患者。脱落标准：对药物不耐受、依从性差、中途退出、资料不全患者。

1.5 给药

1.5.1 对照组 口服双氯芬酸钠缓释片（湖南华纳大药厂有限公司，国药准字 H20067776），50 mg/次，2 次/d，连服 7 d，再改服仙灵骨葆胶囊（贵州同济堂制药有限公司，国药准字

Z20025337），3 粒/次，2 次/d，疗程 1 年。

1.5.2 观察组 口服通络骨蚀丸（豫药制字 Z20130006），组方制川乌和川楝子各 15 g、制草乌 10 g、骨碎补 15 g、制南星 12 g、白芍 12 g、接骨木 15 g、细辛 3 g、没药 9 g、白芷 15 g、地龙 15 g、鸡血藤 15 g、蜈蚣 2 条、赤芍 12 g、乳香 9 g、川牛膝 15 g、全蝎 10 g、甘草 10 g，以上中药饮片由河南省中医院煎药房制备成汤药，1 剂/d，2 次/d，连服 7 d，再改服丸剂，由河南省中医院制剂室将中药饮片粉碎，制成蜜丸（药材：蜂蜜=5：1），每丸 6 g，1 丸/次，2 次/d，疗程 1 年。

1.6 指标检测

1.6.1 疗效 ①Harris 评分^[8]，包括关节活动范围（5 分）、髋关节疼痛（44 分）、畸形（4 分）、活动（47 分），共 100 分，优≥90 分，较好 80~89 分，良 70~79 分，差≤70 分，得分越高，表示症状越轻；②FPS-R 评分^[9]，分为 A、B、C、D 级，其中 A 级无疼痛，计 0 分；B 级稍微疼痛，可以忍受，计 1~3 分；C 级疼痛影响日常生活，计 4~6 分；D 级疼痛剧烈，不能忍受，计 7~10 分；③JOA 评分^[10]，包括髋关节疼痛（40 分）、活动度（20 分）、功能（40 分），得分越少，表示症状越轻；④中医评分^[7]，包括髋部疼痛、关节沉重、僵直、下肢酸楚、肌萎缩、胸闷、心悸，其中髋部疼痛、关节沉重计 0~10 分，其他计 0~5 分；⑤ARCO 分期^[5]，依据形态标准分为 4 级，股骨头

完整、无塌陷，为0级；股骨头塌陷区域不足2 mm，为1级；股骨头塌陷区域2~4 mm，为2级；股骨头塌陷区域大于4 mm，为3级。

1.6.2 实验室 治疗前后患者空腹取静脉血各5 mL，离心取血清，ELISA酶联免疫法检测BMP2、ALP、TGF-β1、BGP，试剂盒购自上海钰博生物科技有限公司。然后，检测血流变指标（全血高切、中切、低切黏度、血浆黏度）。

1.6.3 随访 对治愈、显效患者进行6个月随访，计算复发率，公式为复发率=治愈、显效患者复发髋数/治愈、显效患者总髋数×100%。

1.6.4 安全性评价 根据药品不良反应报告和监测管理办法，观察临床试验过程中出现全部不良反应。

1.7 疗效判定 参照《中医病症诊断疗效标准》^[7]判定，包括①治愈，髋关节痉挛性酸痛和功

能障碍基本消失，X射线显示股骨头坏死及塌陷基本消失；②显效，髋关节酸痛明显减轻，X射线显示股骨头坏死及塌陷区明显缩小，骨密度改善显著；③有效，髋关节疼痛减轻，髋关节活动范围仍然受限，能胜任相对轻松的工作，X射线显示股骨头坏死及骨质增生有所改善；④无效，髋关节酸痛无改善，活动范围极度受限，X射线显示股骨头坏死持续加重。

1.8 统计学分析 通过SPSS 17.0软件进行处理，计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较采用 t 检验；计数资料以百分率表示，组间比较采用确切概率、卡方检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 总有效率、复发率 观察组总有效率显著高于对照组($P<0.05$)，随访6个月后观察组复发率显著低于对照组($P<0.05$)，见表2。

表 2 2组总有效率、复发率比较

Tab. 2 Comparison of total effective rates and recurrence rates between the two groups

组别	总髋数/髋	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/[例(%)]	复发率/[例(%)]
对照组	102	16	36	32	18	84(82.35)	12(23.08)
观察组	109	33	51	21	4	105(96.33)*	6(7.14)*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

2.2 临床症状 治疗后，观察组Harris评分显著升高($P<0.05$)，FPS-R、JOA、中医证候评分显著下降($P<0.05$)，并且较对照组更明显($P<0.05$)，见表3。

表 3 2组临床症状比较($\bar{x}\pm s$,分)

Tab. 3 Comparison of clinical symptoms between the two groups ($\bar{x}\pm s$, score)

组别	时间	总髋数/髋	Harris 评分	FPS-R 评分	JOA 评分	中医证候评分
对照组	治疗前	102	72.23±13.47	6.37±2.32	89.57±26.38	59.35±18.29
	治疗后	102	84.38±8.49*	2.35±1.62*	65.37±17.51*	58.37±2.48
观察组	治疗前	109	71.46±12.73	6.41±2.32	89.72±25.36	57.64±16.72
	治疗后	109	97.63±7.48*#	0.74±0.45*#	43.85±12.29*#	32.48±2.43*#

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,# $P<0.05$

2.3 血黏度指标 治疗后，观察组血黏度指标显著降低($P<0.05$)，并且较对照组更明显($P<$

表 4 2组血黏度指标比较($\bar{x}\pm s$, mPa·s)

Tab. 4 Comparison of blood viscosity indices between the two groups ($\bar{x}\pm s$, mPa·s)

组别	时间	总髋数/髋	全血高切黏度 (200/s)	全血中切黏度 (30/s)	全血低切黏度 (3/s)	血浆黏度(ηp)
对照组	治疗前	102	8.79±1.63	9.81±1.43	13.29±3.16	2.39±0.54
	治疗后	86	7.61±1.52*	8.14±1.25*	10.53±1.81*	1.81±0.39*
观察组	治疗前	87	8.81±1.54	9.68±1.35	12.67±3.26	2.41±0.63
	治疗后	87	6.37±1.06*#	7.05±1.03*#	8.76±1.61*#	1.12±0.26*#

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,# $P<0.05$

2.4 血清骨代谢指标 治疗后，观察组骨代谢指标显著升高($P<0.05$)，并且较对照组更明显($P<0.05$)，见表5。

2.5 股骨头塌陷区域 治疗后，观察组股骨头形态显著改善($P<0.05$)，并且较对照组更明显($P<0.05$)，见表6。

表 5 2 组血清骨代谢指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab. 5 Comparison of serum bone metabolic indices between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	总髌数/髌	BMP2/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	BGP/($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	TGF- β 1/($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	ALP/($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)
对照组	治疗前	102	11.47 $\pm$ 1.51	27.84 $\pm$ 1.77	19.45 $\pm$ 1.33	0.53 $\pm$ 0.67
	治疗后	102	16.62 $\pm$ 1.76 [*]	31.26 $\pm$ 1.94 [*]	25.39 $\pm$ 1.42 [*]	0.74 $\pm$ 0.34 [*]
观察组	治疗前	109	11.83 $\pm$ 1.93	27.35 $\pm$ 1.57	19.58 $\pm$ 1.68	0.48 $\pm$ 0.27
	治疗后	109	25.62 $\pm$ 1.82 ^{*#}	40.41 $\pm$ 1.63 ^{*#}	33.52 $\pm$ 1.46 ^{*#}	0.92 $\pm$ 0.25 ^{*#}

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$

表 6 2 组患者股骨头塌陷区域比较 [例 (%)]

Tab. 6 Comparison of femoral head collapse areas between the two groups [case (%)]

组别	时间	总髌数/髌	0 mm	<2 mm	2~4 mm	>4 mm
对照组	治疗前	102	0(0)	41(40.2)	61(59.8)	0(0.0)
	治疗后	102	0(0)	43(42.1)	57(55.9)	2(2.0)
观察组	治疗前	109	0(0)	42(38.5)	67(61.5)	0(0.0)
	治疗后	109	2(1.8)	54(49.5) ^{*#}	53(48.6) ^{*#}	0(0.0)

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$

2.6 不良反应 观察组不良反应发生率显著低于 对照组 ($P<0.05$),见表 7。

表 7 2 组不良反应发生率比较 [例 (%)]

Tab. 7 Comparison of occurrence rates of adverse reactions between the two groups [case (%)]

组别	例数/例	头痛	头晕	尿量少	胃烧灼感	腹痛腹泻	胃肠道出血	总数
对照组	71	3(4.2)	6(8.4)	1(1.4)	2(2.8)	3(4.2)	0(0.0)	15(21)
观察组	74	1(1.4)	1(1.4)	0(0.0)	1(1.4)	1(1.4)	0(0.0)	4(5.6) [*]

注:与对照组比较,^{*} $P<0.05$

3 讨论

股骨头坏死为髋关节部位的首发疾病,全世界约有 2 000 万患者,其中我国占 25%~35%^[11],其病因和发病机制尚不明确,一般认为是由于股骨头血管变细,内部压力较大,出现血管损伤和痉挛,导致血液阻滞、微循环障碍而发生本病^[12],病情发展缓慢隐匿,轻重不等,若不及时治疗将会致残,为骨病科常见的疑难疾病之一。该疾病属于中医“骨蚀”“骨痹”“骨痿”范畴^[13],《灵枢·刺节直邪篇》云:“虚邪之干身也深,寒与热相博,久留而内著,寒胜其热,则骨痛肉枯……内伤骨为骨蚀”,认为饮食辛辣、肥甘厚腻、损伤脾胃、运化失常、痰湿聚集、瘀血阻滞经络,而致骨髓枯竭,髓不养骨,筋骨失养而发病;痰停留体内,随气上下运行,流窜周身,导致经络不畅,瘀血内生,痰瘀互结而致筋骨失其濡养,筋脉挛急,骨痹强直而发病。

通络骨蚀丸为小活络丸加減而来,由制川乌、制南星、草乌、地龙、没药、细辛、乳香、接骨木、川楝子、骨碎补、白芷、川牛膝、全蝎、白芍、蜈蚣、鸡血藤、赤芍、甘草组成,功效补益肝肾、活血化瘀。方中制川乌、草乌性味辛苦、辛散温通,功效除湿、散寒、通络止痛,为君药;制南星祛风燥湿,散结化痰,消肿止痛;接骨木续筋

骨,活血通络止痛;白芍、赤芍入肝肾,功效养阴、活血通络;鸡血藤入肝经,功效补血行血、舒筋活络,可改善股骨头局部区域的血液循环,促进股骨头局部的新陈代谢,增加股骨头供血量^[14];蜈蚣、全蝎、地龙有行窜之力,功效解毒散结、疏通经络止痛,可促进血液运行,改善局部血流动力学,改善股骨头局部缺血组织,促使供氧量增加,增快坏死部位修复;乳香、没药功效活血化瘀、消肿止痛;细辛性燥烈,功效祛风、温肺化饮、散寒止痛;白芷、川楝子功效疏肝行气、疏通经络、止痛;牛膝入肝肾,功效补益肝肾、强筋骨、活血化瘀,全方加入少量补益肝肾、行气活血药物,填精益髓、通络止痛并用,养中有散,攻中有补,攻补兼施,肝肾髓海充足,筋骨健壮,风湿得除,经脉通畅,可促进软骨细胞生成,延缓细胞坏死,促使局部坏死部位的修复和再生。

本研究采用通络骨蚀不同剂型序贯疗法治疗痰瘀阻滞型 1-2 期股骨头坏死,前 7 d 给予汤剂,该剂型力宏,可控制病情发展;再改用丸剂,其释药缓慢,可延长药效,降低毒性,减少不良反应。然后,选择目前国际公认的 Harris、FPS-R、JOA 髋关节疼痛及功能量表评价髋关节疼痛程度、功能活动等,发现观察组改善情况优于对照组,其机制可能与改善股骨头血液微循环、保护骨关节软骨组

织、增强坏死股骨头骨髓恢复作用有关。

血液流变学是研究血液宏观的流动性质，为一门新兴的生物力学及生物流变学学科，也是评价高血压、股骨头坏死、冠心病的重要指标。本研究发
发现，治疗后患者血液流变学指标明显改善，提示通
络骨蚀丸可能具有改善股骨头组织血液微循环、清
除细胞自由基、增强细胞代谢、促进软骨细胞再生
的作用。BMP2 又称骨形成蛋白，是诱导成骨细胞
的因子，并促使股骨头坏死部位的修复和再生^[6]；
BGP 是一种非胶原蛋白，在细胞分化过程中加速
骨髓间充质干细胞分泌，促使成骨细胞分化，保持
正常骨质钙化速度，使得磷酸钙盐转变成羟磷酸灰
石^[15]，可反映成骨细胞在血液中的活性；TGF-β1
是一种具有多功能的偶联调节细胞因子，可促使干
细胞和成骨细胞不断增殖，增加骨质和血管形成，
抑制破骨细胞活动，对软骨细胞分化增殖起到重要
作用^[16]；ALP 为成骨细胞在增殖分化过程中的早
期指标，其在体内的浓度可反映成骨细胞分化能
力。本研究发
发现，治疗后患者 BMP2、BGP、TGF-β1、ALP 明显升高，其机制可能与改善股骨头血
液微循环、促进骨细胞增殖和分化、修复受损软骨
组织有关。

综上所述，通络骨蚀丸可有效改善瘀痹阻滞型
1-2 期股骨头坏死患者的临床症状、血流变指标，
而且复发率和不良反应发生率低，值得临床推广
应用。

参考文献：

[1] Sun N R G, Liu F A. Experimental study on the expression of VEGF and BMP-2 in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head[J]. *Life Sci J*, 2013, 10(1): 2853-2857.

[2] Ünal M B, Cansü E, Parmaksızoglu F, *et al.* Treatment of osteonecrosis of the femoral head with free vascularized fibular grafting: results of 7, 6-year follow-up[J]. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 2016, 50(5): 501-506.

[3] Meloni M C, Hoedemaeker W R, Fornasier V. Failed vascularized fibular graft in treatment of osteonecrosis of the femoral head. A histopathological analysis[J]. *Joints*, 2016, 4(1):

24-30.

[4] Kang J S, Moon K H, Kwon D G, *et al.* The natural history of asymptomatic osteonecrosis of the femoral head[J]. *Int Orthop*, 2013, 37(3): 379-384.

[5] Gandeniers J W. ARCO committee on terminology and staging (report on the committee meeting at Santiago De Compostela) [J]. *ARCO News Letter*, 1993, 5(8): 79-82.

[6] Mont M A, Hungerford D S. Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1995, 77(3): 459-474.

[7] 国家中医药管理局. 中医病症诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1995: 297-299.

[8] 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.

[9] Hicks C L, von Baeyer C L, Spaford P A, *et al.* The Faces Pain Scale-Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement[J]. *Pain*, 2001, 93(2): 173-183.

[10] 蒋协远, 王大伟. 骨科临床疗效评价标准[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 152-161.

[11] Gagala J, Tarczyńska M, Gawęda K. Clinical and radiological outcomes of treatment of avascular necrosis of the femoral head using autologous osteochondral transfer (mosaicplasty). Preliminary report[J]. *Int Orthop*, 2013, 37(7): 1239-1244.

[12] Pang C J, Tong L, Ji L L, *et al.* Synergistic effects of ultrashort wave and bone marrow stromal cells on nerve regeneration with acellular nerve allografts [J]. *Synapse*, 2013, 67 (10): 637-647.

[13] Gómez-Moreno G, Arribas-Fernández M C, Fernández-Guerrero M, *et al.* Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw 2 years after teeth extractions: a case report solved with non-invasive treatment [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(9): 1391-1397.

[14] Suga K, Ogane S, Muramatsu K, *et al.* Intraosseous schwannoma originating in inferior alveolar nerve: a case report [J]. *Bull Tokyo Dent Coll*, 2013, 54(1): 19-25.

[15] Tian L, Wen Q, Dang X Q, *et al.* Immune response associated with Toll-like receptor 4 signaling pathway leads to steroid-induced femoral head osteonecrosis [J]. *BMC Musculoskeletal Disord*, 2014, 15: 18.

[16] Seamon J, Keller T, Saleh J, *et al.* The pathogenesis of non-traumatic osteonecrosis[J]. *Arthritis*, 2012, 2012: 601763.