

不同因素影响激素性股骨头坏死家兔模型成模效果的网状 Meta 分析

胡智星^{1,2}, 李群², 杨超², 王潇潇², 方罗昌婷², 侯吴琼², 林娜², 陈卫衡³, 刘春芳², 林雅¹

https://doi.org/10.12307/2023.913

投稿日期: 2022-10-25

采用日期: 2023-01-29

修回日期: 2023-02-25

在线日期: 2023-03-10

中图分类号:

R459.9; R318; R-332

文章编号:

2095-4344(2024)06-00976-09

文献标识码: A

文章快速阅读: 不同因素对激素性股骨头坏死家兔模型影响的网状 Meta 分析

激素性股骨头坏死家兔模型造模方法不一, 影响因素复杂, 给研究者的选择应用带来困惑, 导致所建立的动物模型难于推广应用。



检索数据库: 中国知网、万方、维普、中国生物医学文献服务系统、Web of Science、PubMed 和 EMBASE 数据库; 分析策略: 网状 Meta 分析和亚组分析。



首次系统评价了动物和造模剂等不同造模因素对激素性股骨头坏死家兔动物模型的影响, 为明确激素性股骨头坏死家兔模型建立的适宜条件提供循证依据。

文题释义:

激素性股骨头坏死: 指长期应用激素以后引起的股骨头坏死。临床表现为髋关节疼痛、运动功能受限, 甚至丧失行走能力, 治疗常使用高压氧疗法、抗凝药物、降脂药物、中医药等进行保髋治疗, 病情严重患者甚至会进行髋关节置换。

单纯激素法: 为激素性股骨头坏死动物模型常用造模方法之一, 其造模仅注射糖皮质激素进行干预, 该法造模周期一般较长。

摘要

目的: 激素性股骨头坏死家兔模型是最常用的股骨头坏死动物模型, 其股骨头病理学改变与临床较为接近, 但目前国内外报道的造模条件、方法和评价标准等均不统一, 导致所建立动物模型的科学价值低、难于推广应用。此次研究旨在明确不同造模条件对激素性股骨头坏死家兔模型建立的影响, 分析模型成功建立的适宜条件。

方法: 检索中国知网、万方、维普、中国生物医学文献服务系统、Web of Science、PubMed 和 EMBASE 数据库中截至 2022-04-01 前有关激素性股骨头坏死家兔造模的文献, 依据纳排标准以及文献质量评价等完成对文献的筛选并提取文献中结局指标数据, 运用 RevMan、Stata 和 ADDIS 统计软件对纳入数据进行 Meta 分析。

结果: ①最终纳入 82 篇文献, 共 1 366 只家兔纳入研究, 激素性股骨头坏死造模方法分为单纯激素法、激素联合脂多糖法和激素联合血清法 3 种, 其中单纯激素法 33 篇文献, 激素联合脂多糖法 20 篇文献, 激素联合血清法 29 篇文献; ②Meta 分析结果显示, 3 种造模方法均能显著增加激素性股骨头坏死家兔股骨头空骨陷窝率 ($P < 0.001$), 显著降低激素性股骨头坏死家兔股骨头骨小梁面积比 ($P < 0.001$); 各造模方法的空骨陷窝率排序结果为: 激素联合脂多糖法 > 单纯激素法 > 激素联合血清法 > 正常组; 骨小梁面积比排序结果为: 正常组 > 激素联合血清法 > 单纯激素法 > 激素联合脂多糖法; ③亚组分析结果提示: 单纯激素诱导的家兔模型空骨陷窝率可能与家兔品种和造模用激素种类有关 (组间差异 $P < 0.05$), 其中新西兰白兔合并效应量高于中国白兔 ($P < 0.05$) 和日本白兔, 地塞米松合并效应量高于其他激素种类; 激素联合脂多糖诱导的模型空骨陷窝率与激素种类和脂多糖给药模式有关 (组间差异 $P < 0.05$), 其中甲泼尼龙琥珀酸钠合并效应量显著高于其他激素种类 ($P < 0.05$), 泼尼松龙合并效应量显著低于其他激素种类 ($P < 0.05$), 脂多糖 100 $\mu\text{g}/\text{kg} \times 2$ 次的合并效应量显著低于 10 $\mu\text{g}/\text{kg} \times 2$ 次和 50 $\mu\text{g}/\text{kg} \times 2$ 次 ($P < 0.05$); 激素联合血清诱导的模型空骨陷窝率与激素种类和血清剂量有关 (组间差异 $P < 0.05$), 其中地塞米松磷酸钠合并效应量显著高于其他激素种类 ($P < 0.05$), 地塞米松合并效应量显著低于其他激素种类 ($P < 0.05$), 血清 “10 mL/kg+6 mL/kg” 组合剂量的合并效应量低于其他血清剂量 ($P < 0.05$)。

结论: ①以空骨陷窝率和骨小梁面积比作为模型成功建立的判断标准, 3 种造模方法都可成功构建家兔激素性股骨头坏死模型, 其中激素联合脂多糖法最优; ②选择单纯激素法时建议使用新西兰白兔和地塞米松, 选择激素联合脂多糖法时建议使用甲泼尼龙琥珀酸钠和低剂量脂多糖, 选择激素联合血清造模法时建议使用地塞米松磷酸钠。

关键词: 激素性股骨头坏死; 家兔; 动物模型; 造模方法; 影响因素; 亚组分析; 网状 Meta 分析; 循证医学

缩略语: 激素性股骨头坏死: steroid-induced osteonecrosis of the femoral head, SONFH; 累积排名概率曲线下面积: surface under the cumulative ranking, SUCRA

¹福建中医药大学药学院, 福建省福州市 350122; ²中国中医科学院中药研究所, 北京市 100700; ³北京中医药大学第三附属医院, 北京市 100029

第一作者: 胡智星, 男, 1998 年生, 汉族, 福建中医药大学在读硕士, 主要从事中药药理研究。

通讯作者: 林雅, 教授, 福建中医药大学药学院, 福建省福州市 350122

并列通讯作者: 刘春芳, 研究员, 中国中医科学院中药研究所, 北京市 100700

https://orcid.org/0000-0002-6215-4473 (胡智星)

基金资助: 国家自然科学基金重点项目 (82030122), 项目负责人: 陈卫衡; 国家自然科学基金面上项目 (81973888), 项目负责人: 陈卫衡; 北京市

自然科学基金面上项目 (7232304), 项目负责人: 刘春芳; 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项 (ZKKT20013), 项目负责人:

刘春芳; 中国中医科学院科技创新工程项目 (C12021A03808), 项目负责人: 林娜

引用本文: 胡智星, 李群, 杨超, 王潇潇, 方罗昌婷, 侯吴琼, 林娜, 陈卫衡, 刘春芳, 林雅. 不同因素影响激素性股骨头坏死家兔模型成模效果的网状 Meta 分析 [J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(6):976-984.



Network meta-analysis of the modeling effects of different factors on rabbit models of steroid-induced osteonecrosis of femoral head

Hu Zhixing^{1,2}, Li Qun², Yang Chao², Wang Xiaoxiao², Fang Luochangting², Hou Wuqiong², Lin Na², Chen Weiheng³, Liu Chunfang², Lin Ya¹

¹College of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, Fujian Province, China; ²Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; ³Third Affiliated Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China
Hu Zhixing, Master candidate, College of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, Fujian Province, China; Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

Corresponding author: Lin Ya, Professor, College of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, Fujian Province, China

Co-corresponding author: Liu Chunfang, Researcher, Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

Abstract

OBJECTIVE: The rabbit model of steroid-induced osteonecrosis of femoral head is the most commonly used animal model of femoral head necrosis. The pathological changes of the femoral head are close to clinical practice, however, the conditions, methods and evaluation standards of animal models reported in and outside China are not uniform, which leads to the low scientific value of animal models and is difficult to popularize. This study aimed to clarify the influence of different mold-making conditions on the establishment of steroid-induced osteonecrosis of femoral head rabbit model and analyze the appropriate conditions for the successful model establishment.

METHODS: We searched the CNKI, WanFang, VIP, CBM, WoS, PubMed and EMbase databases for the literature on the modeling of steroid-induced osteonecrosis of femoral head rabbits up to April 1, 2022, completed the screening of the literature according to the inclusion and exclusion criteria and literature quality evaluation, and extracted the outcome index data in the literature. RevMan Stata and ADDIS statistical software were used to conduct a meta-analysis of the included data.

RESULTS: (1) A total of 82 articles with 1 366 rabbits were included in the study. The steroid-induced osteonecrosis of femoral head modeling methods were divided into three types: steroid-alone method, steroid combined lipopolysaccharide method and steroid combined serum method. Among these, 33 articles used steroid-alone method; 20 articles used steroid combined lipopolysaccharide method; 29 articles used steroid combined serum method. (2) Meta-analysis results showed that the three modeling methods significantly increased the rate of empty bone lacunae in the femoral head of steroid-induced osteonecrosis of femoral head rabbits ($P < 0.001$), and significantly decreased the ratio of the trabecular bone area in the femoral head of steroid-induced osteonecrosis of femoral head rabbits ($P < 0.001$). The order of empty bone lacunae rate of each modeling method was: steroid combined with lipopolysaccharide method > steroid-alone method > steroid combined with serum method > normal group, and the order of trabecular bone area rate of each modeling method was: normal group > steroid combined with serum method > steroid-alone method > steroid combined with lipopolysaccharide method. (3) The results of subgroup analysis suggested that the rate of empty bone lacunae in the rabbit model induced by steroid alone might be related to the rabbit variety and the type of steroid used for modeling (difference between groups $P < 0.05$), in which the combined effect amount of New Zealand white rabbits was higher than that of Chinese white rabbits ($P < 0.05$) and Japanese white rabbits, and the combined effect amount of dexamethasone was higher than that of other steroids. The rate of empty bone lacunae induced by steroid combined with lipopolysaccharide was related to the administration mode of lipopolysaccharide and the type of steroid ($P < 0.05$), among which the combined effect of methylprednisolone sodium succinate was significantly higher than that of other steroids ($P < 0.05$), and the combined effect of prednisolone was significantly lower than that of other steroids ($P < 0.05$). The combined effect of lipopolysaccharide 100 $\mu\text{g}/\text{kg} \times \text{twice}$ was significantly lower than 10 $\mu\text{g}/\text{kg} \times \text{twice}$ and 50 $\mu\text{g}/\text{kg} \times \text{twice}$ ($P < 0.05$). The rate of empty bone lacunae in the model induced by steroid combined with serum was related to serum dose and steroid type ($P < 0.05$), among which the combined effect amount of dexamethasone sodium phosphate was significantly higher than other steroid types ($P < 0.05$), and the combined effect amount of dexamethasone was significantly lower than other steroid types ($P < 0.05$); the combined effect amount of serum "10 mL/kg+6 mL/kg" combined dose was lower than other serum doses ($P < 0.05$).

CONCLUSION: (1) With the rate of empty bone lacunae and the ratio of trabecular bone area as the judgment standard for the successful establishment of the model, the three modeling methods can successfully construct the rabbit steroid-induced osteonecrosis of femoral head model, of which the steroid combined with lipopolysaccharide method is the best. (2) New Zealand white rabbits and dexamethasone are recommended when selecting the steroid-alone method. Methylprednisolone sodium succinate and low-dose lipopolysaccharide are recommended when selecting the steroid combined with lipopolysaccharide method. Dexamethasone sodium phosphate is recommended when selecting the steroid combined with serum modeling method.

Key words: steroid-induced osteonecrosis of femoral head; rabbit; animal model; modeling method; influencing factor; subgroup analysis; network meta-analysis; evidence-based medicine

Funding: National Natural Science Foundation of China (Key Program), No. 82030122 (to CWH); National Natural Science Foundation of China (General Program), No. 81973888 (to CWH); Beijing Natural Science Foundation of China (General Program), No. 7232304 (to LCF); Fundamental Scientific Research Expenses for Central Public Welfare Research Institute, No. ZXKT20013 (to LCF); the Science and Technology Innovation Project of China Academy of Chinese Medical Sciences, No. C12021A03808 (to LN)

How to cite this article: HU ZX, LI Q, YANG C, WANG XX, FANG LCT, HOU WQ, LIN N, CHEN WH, LIU CF, LIN Y. Network meta-analysis of the modeling effects of different factors on rabbit models of steroid-induced osteonecrosis of femoral head. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2024;28(6):976-984.

0 引言 Introduction

激素性股骨头坏死 (steroid-induced osteonecrosis of the femoral head, SONFH) 是临床难治性骨病, 其发病机制不清楚, 缺乏有效的治疗手段^[1]。家兔是 SONFH 常用造模动物, 激素诱导的家兔股骨头坏死模型在病因学上与临床 SONFH 患者相似, 能够高度模拟疾病的发生发展过程, 因此被广泛应用于 SONFH 发病机制的探索和创新药物的研发。目前, 常用的 SONFH 动物模型造模方法有单纯激素法、激素联合脂多糖法、激素联合血清法 3 种。但是, 由于动物品种和性别、造模剂种类和剂量等多种因素的影响, 国内外相关研究报道的造模条件和方法以及模型评价标准均不统一, 导致所建立的 SONFH 动物模型效果良莠不齐、可重复性低, 难于推广应用。因此, 急需分析并筛选

出成模效果好、可重复性高的 SONFH 家兔模型建立的适宜条件, 为股骨头坏死的基础研究和新药研发提供有效的研究工具。

Meta 分析是对已发表文献的实验数据进行二次整合分析, 被视为循证医学的最高级别证据, 能够为 SONFH 造模条件的选择提供有力的依据。已知股骨头组织病理学检测中空骨陷窝率是评价 SONFH 成模效果的金指标, 此外骨小梁面积比也是广泛使用的评价指标之一^[2]。因而, 此次研究以家兔为对象, 以正常组 (不给予干预) 为桥梁, 以空骨陷窝率为主要结局指标, 骨小梁面积比为次要结局指标, 运用网状 Meta 数据分析方法进行 3 种造模方法的比较研究, 采用亚组分析方法分析不同影响因素对 SONFH 成模效果的影响, 为明确 SONFH 家兔模型建立的适宜条件提供实验方法学的循证依据。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

- 1.1.1 检索者 由 2 名研究人员分别进行检索。
1.1.2 资料库 中国知网 (CNKI)、万方、维普、中国生物医学文献服务系统 (CBM)、PubMed、Web of Science (WoS) 和 Embase 数据库。
1.1.3 检索词 中文检索词: “股骨头坏死” “股骨头缺血性坏死” “股骨头无菌性坏死” “激素” “兔”; 英文检索词: “femoral necrosis” “osteonecrosis of the femoral head” “necrosis of the femoral head” “femur head necrosis” “femoral head osteonecrosis” “femoral head necrosis” “steroid” “glucocorticoid” “hormonal” “rabbit”。
1.1.4 检索时限 自各数据库建库以来至 2022-04-01。

1.1.5 文献检索策略 见图 1。

英文数据库检索策略	中文数据库检索策略
#1 femoral necrosis[Title/Abstract]	#1 股骨头坏死
#2 osteonecrosis of the femoral head[Title/Abstract]	#2 股骨头缺血性坏死
#3 necrosis of the femoral head[Title/Abstract]	#3 股骨头无菌性坏死
#4 femur head necrosis[Title/Abstract]	#4 激素
#5 femoral head osteonecrosis[Title/Abstract]	#5 兔
#6 femoral head necrosis[Title/Abstract]	#6 1 in 摘要
#7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	#7 2 in 摘要
#8 steroid[Title/Abstract]	#8 3 in 摘要
#9 glucocorticoid[Title/Abstract]	#9 4 in 摘要
#10 hormona [Title/Abstract]	#10 5 in 摘要
#11 #8 OR #9 OR #10	#11 6 or 7
#12 rabbit[Title/Abstract]	#12 8 or 11
#13 #7 AND #11 AND #12	#13 9 and 12
	#14 10 and 13

图 1 | 中英文数据库检索策略

Figure 1 | Retrieval strategies of Chinese and English databases

1.2 文献纳排标准

纳入标准：①研究对象为兔；②纳入动物模型的研究病种为激素性股骨头坏死；③观察指标选择空骨陷窝率和骨小梁面积比；④随机对照动物实验。

排除标准：①学位论文、会议、文献综述、成果、细胞实验；②无正常对照组；③重复性研究；④数据报告不完整；⑤研究病种为非激素性股骨头坏死。

1.3 资料提取 由 2 名研究人员独立按照纳入和排除标准筛选文献，采用 Excel 工具提取纳入研究的题目、第一作者、发表年份、实验兔品种和性别、激素类型、激素注射方式、造模辅料剂量和次数、造模方法分组、干预分组和每组动物只数、结局指标。文献资料提取完成，由 2 名研究人员进行汇总和核对，文献纳入和资料提取阶段产生分歧时，交由第 3 名研究人员协助判断。

1.4 文献质量评估 依据 SYRCIE 动物实验偏倚风险评估工具推荐的 10 点评价标准^[3]，采用“十分制”记分法对纳入文献进行文献质量评估，当标准评估结果为“是”时（代表低偏倚风险），记为 1 分，以此累积，评分越高代表文献质量越好。

1.5 结局指标 以股骨头空骨陷窝率作为主要结局指标，以骨小梁面积比作为次要结局指标。

1.6 统计学分析 运用 Revman 5.3 版本软件对纳入研究数据进行 Meta 分析。结局指标空骨陷窝率属于连续性变量，采用均数差 (mean difference, MD) 及其 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 表示。用 I^2 值或 Q 检验检验各研究间的异质性，当 $I^2 < 50\%$ 且 Q 检验 $P > 0.05$ (异质性较低) 时采用固定效应模型分析，反之采用随机效应模型分析，采用亚组分析和敏感性分析探讨异质性来源，并使用 Egger's 方法进行发表偏倚检验。

运用 Stata 15.0 版本软件，以正常组为桥梁，对 3 种造模方法进行网状 Meta 分析。软件分析各造模方法的等级概率，空骨陷窝率 / 骨小梁面积比越大的干预方法，排名越靠前的概率越大。对各造模方法进行累积概率排序，空骨陷窝率曲线下面积 (surface under the cumulative ranking, SUCRA) 越大，表示相应干预方法对结局指标的影响越大；骨小梁面积比 SUCRA 越小，表示相应干预方法对结局指标的影响越大。运用 ADDIS 软件分析纳入研究的潜在标尺缩减参数，潜在标尺缩减参数越接近 1，表示研究间收敛性较好，采用一致性模型分析可以获得可信度高的结论。

该研究经过福建中医药大学生物统计学专家核实。

2 结果 Results

2.1 文献检索和纳入结果 共检索出 2 456 篇中英文文献，最终纳入 82 篇，文献筛选流程图 2。

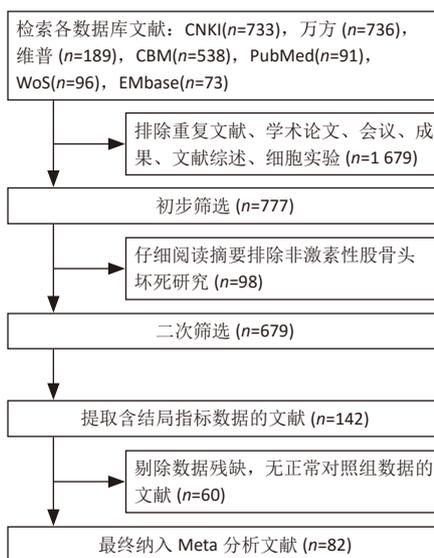


图 2 | 文献筛选流程图

Figure 2 | Flow chart of literature screening

2.2 纳入文献的特征及质量评估结果 最终纳入 82 篇文献，共 1 366 只实验兔纳入研究。其中单纯激素法 33 篇^[4-36]，激素联合脂多糖法 20 篇^[37-56]，激素联合血清法 29 篇^[57-85]，纳入文献的基本特征及文献质量评价见表 1。纳入 Meta 分析文献的网状关系图见图 3。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 三种造模方法总文献 Meta 分析 对含空骨陷窝率指标的 82 篇文献进行 Meta 分析^[4-85]，发现异质性 $I^2=99\%$ 较大，故而采用随机效应模型。分析结果显示，3 种造模方法均能显著增加 SONFH 家兔股骨头空骨陷窝率 ($P < 0.001$)，亚组间差异性检验 $P=0.001$ ，组间比较差异有显著性意义，其中激素联合脂多糖法合并效应量 $[MD=26.30, 95\%CI(20.77, 31.83)]$ 和单纯激素法 $[MD=24.18, 95\%CI(21.01, 27.34)]$ 明显高于激素联合血清法 $[MD=18.63, 95\%CI(16.91, 20.35)]$ ($P < 0.05$)，且按照造模方法进行亚组分析可以

降低异质性，见表 2。

对含骨小梁面积比指标的 7 篇文献进行 Meta 分析^[8, 29, 31, 34, 44, 57, 64]，发现异质性 $I^2=95\%$ 较大，故而采用随机效应模型。分析结果显示，3 种造模方法均能显著降低 SONFH 家兔股骨头骨小梁面积比 ($P < 0.001$)，亚组间差异性检验 $P=0.490$ ，组间比较无显著性意义，其中激素联合脂多糖法合并效应量 $[MD=23.10, 95\%CI(15.39, 30.81)]$ 高于单纯激素法 $[MD=17.09, 95\%CI(10.34, 23.84)]$ 和激素联合血清法 $[MD=15.66, 95\%CI(-6.14, 37.47)]$ ，见表 3。

2.3.2 网状 Meta 分析结果 以正常组为桥梁对 3 种造模方法空骨陷窝率进行相互间接对比，对比结果显示相较于单纯激素法和激素联合血清法，激素联合脂多糖法诱导的股骨头空骨陷窝率更高，见图 4。数据分析显示具体各造模方法之间空骨陷窝率排序比较：激素联合脂多糖法排名第一的概率为 80.5%，单纯激素法排名第二的概率为 75.7%，激素联合血清法排名第三的概率为 94.1%，正常组排名最后的概率为 100%；综合累计概率图数据进行分析可得，不同造模方法诱导的空骨陷窝率高低最终排序为：激素联合脂多糖法 > 单纯激素法 > 激素联合血清法 > 正常组不干预，提示激素联合脂多糖可以诱导家兔发生更高的空骨陷窝率，详见表 4 和图 5。

以正常组为桥梁对 3 种造模方法骨小梁面积比进行相互间接对比，对比结果显示相较于单纯激素法和激素联合血清法，激素联合脂多糖法的股骨头骨小梁面积比最低，见图 6。数据分析显示具体各造模方法之间骨小梁面积比排序比较：正常组排名第一的概率为 95.7%，激素联合血清法排名第二的概率为 42.9%，单纯激素法排名第三的概率为 44.7%，激素联合脂多糖法排名最后的概率为 59.7%；综合累计概率图数据进行分析可得，不同造模方法造成的骨小梁面积比高低最终排序为：正常组不干预 > 激素联合血清法 > 单纯激素法 > 激素联合脂多糖法，提示激素联合脂多糖干预会造成更大的骨小梁破坏，详见表 5 及图 7。

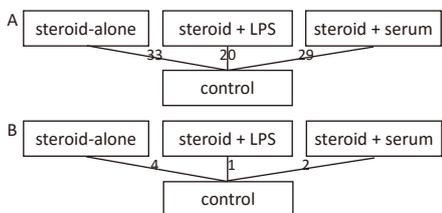
2.3.3 不同影响因素的亚组分析 考虑 3 种造模方法有较大区别，造模方法亚组间有统计学差异，因此分别对 3 种方法中涉及主要结局指标的研究进行不同影响因素的亚组分析。

含空骨陷窝率的 33 篇单纯激素法文献，按照家兔品种^[4-36]、性别^[4-20]、激素种类进行亚组分析^[4-36]，结果显示按照家兔品种分组后异质性 I^2 值降低，且亚组间差异检验 $P=0.040$ ，亚组间比较差异有显著性意义，新西兰白兔合并效应量 $[MD=26.26, 95\%CI(21.95, 30.57)]$ 高于中国白兔 $[MD=20.38, 95\%CI(18.83, 21.94)]$ 和日本白兔 $[MD=22.25, 95\%CI(14.54, 29.95)]$ ；按照性别分组不能降低异质性，亚组间差异检验 $P=0.490$ ，亚组间比较差异无显著性意义；按照激素种类分组降低了异质性 I^2 值，另外亚组间差异检验 $P=0.020$ ，亚组间比较差异有显著性意义，地塞米松合并效应量 $[MD=44.64, 95\%CI(24.65, 64.64)]$ 显著高于其他激素，见表 6、7。

表 1 | 文献基本特征及质量评分
Table 1 | Basic characteristics and quality scores of the literature

第一作者 / 发表年份	家兔品种	性别	造模方法	样本含量 (正常组 / 模型组)	结局指标	文献质量评分	第一作者 / 发表年份	家兔品种	性别	造模方法	样本含量 (正常组 / 模型组)	结局指标	文献质量评分
陈杰 ^[4] , 2019	JWR	雄性	A	6/6	空骨陷窝率	7	田力 ^[45] , 2011	NZWR	雌性	B	10/18	空骨陷窝率	6
龚梅芳 ^[5] , 1999	JWR	雌雄各半	A	6/6	空骨陷窝率	7	张波 ^[46] , 2016	NZWR	雌雄各半	B	10/10	空骨陷窝率	6
李宝林 ^[6] , 2014	NZWR	雌雄各半	A	8/8	空骨陷窝率	7	杜刚 ^[47] , 2013	NZWR	雌雄各半	B	10/10	空骨陷窝率	6
李玉彬 ^[7] , 2010	NZWR	雄性	A	10/9	空骨陷窝率	7	石包圣 ^[48] , 2021	NZWR	-	B	5/5	空骨陷窝率	7
刘伟 ^[8] , 2011	NZWR	雌雄各半	A	4/4	空骨陷窝率 骨小梁面积比	7	田润 ^[49] , 2017	NZWR	-	B	8/8	空骨陷窝率	7
欧阳铭 ^[9] , 2011	NZWR	雄性	A	8/8	空骨陷窝率	7	赵振群 ^[50] , 2015	JWR	-	B	5/5	空骨陷窝率	7
孙亮 ^[10] , 2019	JWR	雌雄各半	A	12/12	空骨陷窝率	7	李瑞琦 ^[51] , 2013	NZWR	-	B	12/8	空骨陷窝率	7
瓦庆德 ^[11] , 2008	CWR	雌雄各半	A	10/9	空骨陷窝率	7	李瑞琦 ^[52] , 2013	NZWR	-	B	15/18	空骨陷窝率	7
王萧枫 ^[12] , 2012	NZWR	雌雄各半	A	10/10	空骨陷窝率	7	赵小娟 ^[53] , 2019	JWR	-	B	12/12	空骨陷窝率	7
肖鹏 ^[13] , 2015	JWR	雌雄各半	A	4/4	空骨陷窝率	7	李春峰 ^[54] , 2013	NZWR	-	B	6/6	空骨陷窝率	7
徐国华 ^[14] , 2008	NZWR	雌雄各半	A	8/8	空骨陷窝率	7	李光庭 ^[55] , 2015	CWR	-	B	8/8	空骨陷窝率	6
许杰 ^[15] , 2001	JWR	雄性	A	10/10	空骨陷窝率	7	陈镇秋 ^[56] , 2016	NZWR	-	B	10/10	空骨陷窝率	6
张弛 ^[16] , 2012	CWR	雌雄各半	A	8/8	空骨陷窝率	7	周金良 ^[57] , 2016	CWR	雌雄各半	C	8/8	空骨陷窝率 骨小梁面积比	6
蔡万翔 ^[17] , 2018	JWR	雄性	A	8/8	空骨陷窝率	6	唐立明 ^[58] , 2000	NZWR	雌雄各半	C	12/12	空骨陷窝率	6
瓦庆德 ^[18] , 2010	CWR	雌雄各半	A	8/8	空骨陷窝率	6	宋红梅 ^[59] , 2014	NZWR	雌雄各半	C	8/8	空骨陷窝率	7
郑曙光 ^[19] , 2011	NZWR	雌雄各半	A	8/8	空骨陷窝率	6	孟东方 ^[60] , 2015	JWR	雌雄各半	C	10/10	空骨陷窝率	7
周李学 ^[20] , 2016	NZWR	雌雄各半	A	4/4	空骨陷窝率	6	宋红梅 ^[61] , 2019	NZWR	雌雄各半	C	4/8	空骨陷窝率	7
陈昆涛 ^[21] , 2013	NZWR	-	A	8/8	空骨陷窝率	8	齐振熙 ^[62] , 2015	NZWR	雌雄各半	C	3/3	空骨陷窝率	7
陈冠儒 ^[22] , 2012	NZWR	-	A	10/5	空骨陷窝率	7	刘强 ^[63] , 2011	CWR	雌性	C	10/10	空骨陷窝率	7
陈光友 ^[23] , 2008	JWR	-	A	10/10	空骨陷窝率	7	佟鹏 ^[64] , 2018	NZWR	雌雄各半	C	10/10	空骨陷窝率 骨小梁面积比	7
陈兴灿 ^[24] , 2003	CWR	-	A	8/8	空骨陷窝率	7	徐英杰 ^[65] , 2014	NZWR	雌雄各半	C	12/12	空骨陷窝率	7
冯志尉 ^[25] , 2017	NZWR	-	A	6/6	空骨陷窝率	7	李慧英 ^[66] , 2016	NZWR	雌雄各半	C	8/8	空骨陷窝率	6
马海龙 ^[26] , 2022	NZWR	-	A	3/3	空骨陷窝率	7	孔令攀 ^[67] , 2009	NZWR	雌雄各半	C	4/6	空骨陷窝率	7
齐振熙 ^[27] , 2006	NZWR	-	A	5/5	空骨陷窝率	7	黄进 ^[68] , 2017	NZWR	雄性	C	15/15	空骨陷窝率	6
齐振熙 ^[28] , 2014	NZWR	-	A	10/10	空骨陷窝率	7	胡志明 ^[69] , 2006	NZWR	雌雄各半	C	6/6	空骨陷窝率	7
王新民 ^[29] , 2022	NZWR	-	A	10/10	空骨陷窝率 骨小梁面积比	7	洪嵩 ^[70] , 2009	CWR	雌雄各半	C	5/5	空骨陷窝率	6
叶建红 ^[30] , 2004	NZWR	-	A	6/10	空骨陷窝率	7	段卫峰 ^[71] , 2012	CWR	雌雄各半	C	6/6	空骨陷窝率	7
马源 ^[31] , 2016	CWR	-	A	6/6	空骨陷窝率 骨小梁面积比	7	吉浩宇 ^[72] , 2016	NZWR	雄性	C	4/4	空骨陷窝率	6
李峻辉 ^[32] , 2004	JWR	-	A	8/8	空骨陷窝率	6	李福军 ^[73] , 2015	NZWR	雄性	C	5/4	空骨陷窝率	6
李峻辉 ^[33] , 2002	JWR	-	A	10/10	空骨陷窝率	6	杜晨阳 ^[74] , 2021	NZWR	雌雄各半	C	6/6	空骨陷窝率	7
王卫东 ^[34] , 2004	NZWR	-	A	12/12	空骨陷窝率 骨小梁面积比	6	GANG ^[75] , 2013	NZWR	雌雄各半	C	10/20	空骨陷窝率	6
张永乐 ^[35] , 2012	NZWR	-	A	3/3	空骨陷窝率	6	熊明月 ^[76] , 2007	NZWR	-	C	12/12	空骨陷窝率	6
周强 ^[36] , 2000	JWR	-	A	10/10	空骨陷窝率	6	田雷 ^[77] , 2011	JWR	-	C	6/6	空骨陷窝率	7
朱磊 ^[37] , 2020	NZWR	雌雄各半	B	10/10	空骨陷窝率	7	刘昱 ^[78] , 2011	NZWR	-	C	8/8	空骨陷窝率	7
朱磊 ^[38] , 2017	CWR	雌雄各半	B	10/10	空骨陷窝率	7	刘金辉 ^[79] , 2003	NZWR	-	C	12/12	空骨陷窝率	7
纪志华 ^[39] , 2016	CWR	雌雄各半	B	10/10	空骨陷窝率	7	颜冰 ^[80] , 2010	NZWR	-	C	8/8	空骨陷窝率	7
XI ^[40] , 2017	CWR	雌雄各半	B	7/7	空骨陷窝率	7	余永强 ^[81] , 1999	NZWR	-	C	5/5	空骨陷窝率	7
段卫峰 ^[41] , 2019	CWR	雌雄各半	B	8/18	空骨陷窝率	7	方龙云 ^[82] , 2005	CWR	-	C	5/5	空骨陷窝率	6
张翔 ^[42] , 2018	NZWR	雄性	B	10/10	空骨陷窝率	7	李传将 ^[83] , 2010	JWR	-	C	6/6	空骨陷窝率	6
李彪 ^[43] , 2010	NZWR	雄性	B	6/10	空骨陷窝率	7	曹凯 ^[84] , 2005	NZWR	-	C	6/14	空骨陷窝率	6
马焕芝 ^[44] , 2008	NZWR	雄性	B	6/9	空骨陷窝率 骨小梁面积比	7	白玉 ^[85] , 2007	NZWR	-	C	12/12	空骨陷窝率	6

表注: 家兔品种项下 NZWR 为新西兰白兔, JWR 为日本白兔, CWR 为中国白兔; 造模方法项下 A 为单纯激素法, B 为激素联合脂多糖法, C 为激素联合血清法。“-”为未说明



图注: 图 A/B 为纳入结局指标是空骨陷窝率 / 骨小梁面积比的各研究间的网状关系; steroid-alone 代表单纯激素造模法; steroid + LPS 代表激素联合脂多糖造模法; steroid + serum 代表激素联合血清造模法

图 3 | 纳入研究间的网络关系图
Figure 3 | Network relationship of the included studies

表 2 | 不同造模方法对家兔空骨陷窝率影响的亚组分析结果
Table 2 | Subgroup analysis results of the effect of different modeling methods on the rate of empty bone lacunae in rabbits

Measure	MD(95%CI)	P ₁ 值	异质性检验		
			df	I ²	P 值
单纯激素法	24.18(21.01, 27.34)	0.000	31	98%	0.000
激素联合脂多糖法	26.30(20.77, 31.83)	0.000	19	99%	0.000
激素联合血清法	18.63(16.91, 20.35)	0.000	28	95%	0.000
overall	22.85(20.63, 25.06)	0.000	80	99%	0.000
Between (单纯激素法 vs. 激素联合脂多糖法 vs. 激素联合血清法)					0.001
Between (单纯激素法 vs. 激素联合脂多糖法)					0.510
Between (单纯激素法 vs. 激素联合血清法)					0.003
Between (激素联合脂多糖法 vs. 激素联合血清法)					0.009

表注: P₁ 代表合并干预效应 (overall effect) 检验的 P 值, P < 0.05, 代表合并后有统计学意义; P₂ 代表造模方法亚组间差异 (subgroup differences) 检验的 P 值, P < 0.05, 代表亚组分型间合并效应量比较有统计学意义

含空骨陷窝率的 20 篇激素联合脂多糖法文献, 按照家兔品种^[37-56]、性别^[37-47]、激素种类^[37-56]、脂多糖给药模式进行亚组分析^[37-55], 结果显示按照家兔品种和性别分组不能降低异质性, 且亚组间比较差异无显著性意义 ($P > 0.05$); 而激素种类亚组间差异检验差异有显著性意义 ($P < 0.001$), 甲泼尼龙琥珀酸钠合并效应量 [$MD=54.40, 95\%CI(46.08, 62.72)$] 显著高于其他激素 ($P < 0.05$), 泼尼松龙合并效应量 [$MD=18.09, 95\%CI(15.86, 20.32)$] 显著低于其他激素种类 ($P < 0.05$); 按照脂多糖给药模式分组降低了异质性 I^2 值, 另外亚组间差异检验 $P < 0.001$, 表明亚组间比较差异有显著性意义, “100 $\mu g/kg \times 2$ 次”模式合并效应量 [$MD=18.80, 95\%CI(17.37, 20.23)$] 显著低于“10 $\mu g/kg \times 2$ 次”模式 [$MD=26.50, 95\%CI(22.46, 30.55)$] 和“50 $\mu g/kg \times 2$ 次”模式 [$MD=34.66, 95\%CI(21.39, 47.94)$] ($P < 0.05$), 见表 8, 9。

含空骨陷窝率的 29 篇激素联合血清法文献, 按照家兔品种^[57-85]、性别^[57-75]、激素种类^[57-85]、血清剂量进行亚组分析^[57-63, 65-84], 结果显示按照家兔品种和性别分组不能降低异质性, 且亚组间比较差异无显著性意义 ($P > 0.05$); 而激素种类亚组间差异检验差异有显著性意义 ($P < 0.001$), 地塞米松磷酸钠合并效应量 [$MD=26.70, 95\%CI(22.69, 30.71)$] 显著高于其他激素 ($P < 0.05$), 地塞米松合并效应量 [$MD=10.11, 95\%CI(4.18, 16.04)$] 显著低于其他激素种类 ($P < 0.05$); 血清剂量亚组间差异检验显示差异有显著性意义 ($P < 0.05$), 其中血清“10 mL/kg+7.5 mL/kg”组合剂量的合并效应量最高 [$MD=22.75, 95\%CI(20.44, 25.06)$], “10 mL/kg+6 mL/kg”组合剂量的合并效应量 [$MD=15.48, 95\%CI(12.57, 18.38)$] 显著低于其他血清剂量 ($P < 0.05$), 见表 10, 11。

2.4 敏感性分析 敏感性分析是通过逐篇剔除研究的方法探究剔除研究对其他研究合并效应值的影响。对涉及空骨陷窝率指标和骨小梁面积比指标的研究分别进行敏感性分析, 分析结果显示, 逐一剔除文献后, 两个结局指标的总结果都变化轻微, 表明此次研究结果稳健性较好。

2.5 发表偏倚分析 采用 Egger's 法检验研究间发表偏倚, 结果显示涉及空骨陷窝率指标的研究的截距 95%CI 为 (16.89, 25.32), $P=0.864$, 提示此次研究纳入的相关研究可能不存在发表偏倚; 涉及骨小梁面积比指标的研究的截距 95%CI 为 (9.87, 18.63), $P=0.277$, 提示此次研究纳入的相关研究可能不存在发表偏倚。

3 讨论 Discussion

3.1 SONFH 造模最佳方法分析 糖皮质激素能够诱导血管内皮细胞损伤和骨内微循环障碍, 长期大剂量使用会使血供处于循环末梢的股骨头发生缺血, 从而引起部分坏死^[86]。单纯激素法通过模拟临床糖皮质激素长程治疗给药 (疗程大于 3 个月) 引起股骨头坏死的疾病发生过程来建立动物模型, 其特点是造模剂干预周期长。激素联合脂多糖或血清法是效仿临床激素冲击治疗 (疗程小于 5 d) 的方法来完成 SONFH

表 3 | 不同造模方法对家兔骨小梁面积比影响的亚组分析结果

Table 3 | Subgroup analysis results of the effect of different modeling methods on the ratio of trabecular bone area in rabbits

Measure	MD(95%CI)	P_1 值	异质性检验			P_2 值
			df	I^2	P 值	
单纯激素法	17.09(10.34, 23.84)	0.000	3	96%	0.000	
激素联合脂多糖法	23.10(15.39, 30.81)	0.000	-	-	-	
激素联合血清法	15.66(-6.14, 37.47)	0.000	1	98%	0.000	
overall	17.51(11.70, 23.32)	0.000	6	95%	0.000	
Between (单纯激素法 vs. 激素联合脂多糖法 vs. 激素联合血清法)					0.490	
Between (单纯激素法 vs. 激素联合脂多糖法)					0.250	
Between (单纯激素法 vs. 激素联合血清法)					0.900	
Between (激素联合脂多糖法 vs. 激素联合血清法)					0.530	

表注: P_1 代表合并干预效应 (overall effect) 检验的 P 值, $P < 0.05$, 代表合并后有统计学意义; P_2 代表造模方法亚组间差异 (subgroup differences) 检验的 P 值, $P < 0.05$, 代表亚组分型间合并效应量比较有统计学意义

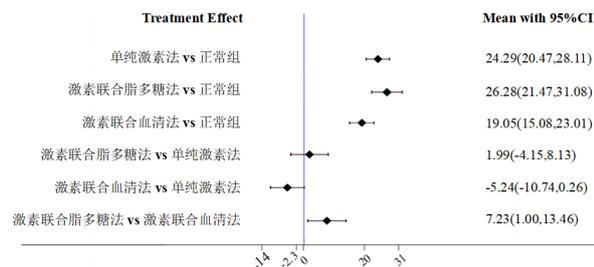


图 4 | 各造模方法空骨陷窝率的网状 Meta 分析森林图
Figure 4 | Network meta-analysis forest plot of the empty bone lacunae rate of each modeling method

表 4 | 各造模方法空骨陷窝率排序概率 (%)

Table 4 | Ranking probability of the empty bone lacunae rate of each modeling method

概率排序	正常组	单纯激素法	激素联合脂多糖法	激素联合血清法
第一	0.0	19.2	80.5	0.3
第二	0.0	75.7	18.7	5.6
第三	0.0	5.1	0.8	94.1
第四	100.0	0.0	0.0	0.0

表注: 排名第一的概率越大, 表示相应干预方法诱导家兔股骨头产生最高空骨陷窝的可能性越大

表 5 | 各造模方法骨小梁面积比排序概率 (%)

Table 5 | Ranking probability of the trabecular bone area ratio of each modeling method

概率排序	正常组	单纯激素法	激素联合脂多糖法	激素联合血清法
第一	95.7	0.0	1.9	2.4
第二	4.3	34.2	18.6	42.9
第三	0.0	44.7	19.8	35.5
第四	0.0	21.1	59.7	19.2

表注: 排名第一的概率越大, 表示相应干预方法对家兔股骨头骨小梁破坏程度最低的可能性越大

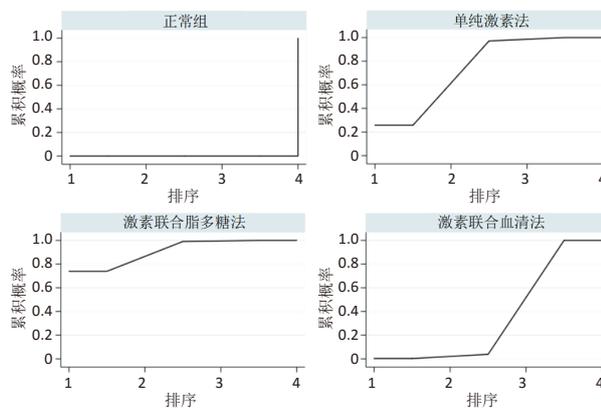


图 5 | 各造模方法对空骨陷窝率影响的累积排序概率图

Figure 5 | Cumulative ranking probability diagram of the influence of each modeling method on the rate of empty bone lacunae

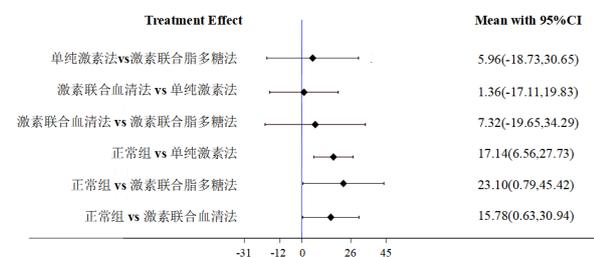


图 6 | 各造模方法骨小梁面积比的网状 Meta 分析森林图
Figure 6 | Network meta-analysis forest plot of the trabecular bone area ratio of each modeling method

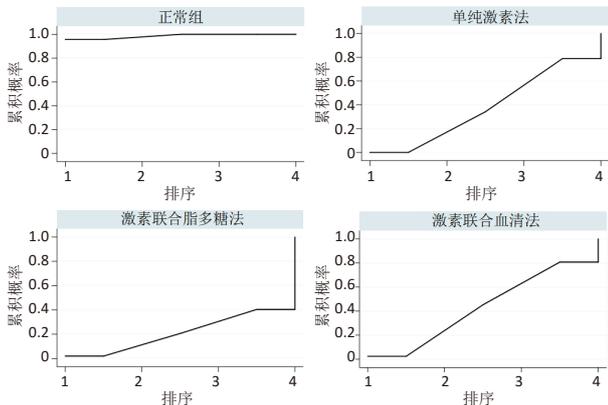


图7 | 各造模方法对骨小梁面积比影响的累积排序概率图

Figure 7 | Cumulative ranking probability diagram of the influence of each modeling method on the ratio of trabecular bone area

图注：正常组空骨陷窝率曲线下面积(SUCRA)为98.5%，单纯激素法SUCRA为37.7%，激素联合脂多糖法SUCRA为21.0%，激素联合血清法SUCRA为42.8%；SUCRA越大，表示相应干预方法对家兔股骨头骨小梁破坏程度越低

表6 | 单纯激素法文献的亚组分析情况

Table 6 | Subgroup analysis of literature on steroid-alone method

研究项目	MD(95%CI)	异质性检验			组间差异 P 值
		df	I ²	P 值	
家兔品种		31	98%	0.000	0.040
新西兰大白兔	26.26(21.95, 30.57)	17	98%	0.000	
日本大白兔	22.25(14.54, 29.95)	9	99%	0.000	
中国大白兔	20.38(18.83, 21.94)	3	49%	0.120	
性别		16	98%	0.000	0.490
雄性	24.88(10.45, 39.31)	4	99%	0.000	
雌雄各半	19.63(15.58, 23.68)	11	98%	0.000	
激素种类		31	98%	0.000	0.020
甲基泼尼松龙	28.75(20.97, 36.54)	4	97%	0.000	
醋酸泼尼松龙	21.52(16.79, 26.25)	16	99%	0.000	
泼尼松龙	20.86(17.34, 24.38)	1	0%	0.550	
地塞米松	44.64(24.65, 64.64)	2	97%	0.000	
地塞米松磷酸钠	18.09(15.39, 20.79)	-	-	-	
甲泼尼龙琥珀酸钠	21.42(18.84, 24.00)	1	0%	0.740	
醋酸泼尼松	17.12(11.57, 22.66)	1	90%	0.002	

的快速构建，其特点是激素干预前给予造模辅助剂，造模剂干预周期短。造模辅助剂脂多糖能促进血管活性物质如缓激肽、血管紧张素、组胺等物质释放，不仅能造成股骨头部位的血管炎症反应，还使机体处于高凝状态，协同激素促进骨坏死的发生^[87]；而异体血清进入机体后，可致III型变态反应，引起超敏性血管炎，与激素产生综合作用诱导股骨头坏死^[88]。从造模特点和致病机制来分析3种造模方法，其中激素联合脂多糖法相对于单纯激素法，更接近临床激素干预时患者的病理状态；另外，相较于异体血清引起的血管炎症，脂多糖对机体的影响更加多元化，更加符合临床SONFH多诱因的实际情况，提示该法可引起更好的成模效果。

此次研究中，Meta分析结果表明相较于正常组，3种造模方法均可显著增加模型家兔股骨头的空骨陷窝率，显著降低模型家兔股骨头的骨小梁面积比，提示3种造模方法均能成功建立家兔SONFH模型。经网状Meta法对3种造模方法进行排序，结果显示相较于其他两种造模方法，激素联合脂多糖法能够诱导模型家兔产生更多的空骨陷窝，对骨小梁的破坏程度也更高，提示激素联合脂多糖法诱导的SONFH家兔成模效果最优，这亦与前文的理论

分析结果一致。

3.2 家兔品种与性别影响因素分析 有研究表明，以大鼠为研究对象，Wistar Kyoto、Wistar Furth和SHR大鼠相较于Fisher和Lewis大鼠更容易发生股骨头坏死，提示动物的品种能够影响SONFH动物成模效果^[89]。此次研究以家兔为研究对象，通过家兔品种亚组分析发现，相较于中国大白兔，新西兰大白兔在单纯激素诱导下有更高的空骨陷窝率，提示不同品种的家兔也能引起不同的成模效果。

关于模型动物性别，此次研究纳入文献所涉及的家兔性别分组只有雄性和雌雄各半两种，虽然两组间亚组分析无明显差异，但由于缺乏单独雌性分组，因此性别对SONFH家兔成模效果的影响有待探讨。同时，单独雌性分组的缺乏也反映出基础实验中实验对象选择雌性动物的研究占比少于雄性和雌雄各半，其原因与较高的雌激素水平可能影响实验结果有关。

3.3 激素种类影响因素分析 糖皮质激素根据临床药物作用持续时间分为3类：①短效类（作用持续时间8-12 h），包括氢化可的松、可的松等；②中效类（作用持续时间12-36 h），包括甲泼尼龙、甲泼尼龙琥珀酸钠等；③长效类（作用持续时间36-54 h），包括地塞米松、

表7 | 单纯激素法家兔品种和激素种类的组间差异比较

Table 7 | Comparison of differences in rabbit breeds and glucocorticoid types in steroid-alone method between groups

研究项目	组间两两比较 P 值
家兔品种	
Between(新西兰大白兔 vs. 日本大白兔)	0.370
Between(新西兰大白兔 vs. 中国大白兔)	0.010
Between(日本大白兔 vs. 中国大白兔)	0.640
激素种类	
Between(醋酸泼尼松 vs. 甲基泼尼松龙)	0.020
Between(醋酸泼尼松 vs. 醋酸泼尼松龙)	0.240
Between(醋酸泼尼松 vs. 泼尼松龙)	0.260
Between(醋酸泼尼松 vs. 地塞米松)	0.009
Between(醋酸泼尼松 vs. 地塞米松磷酸钠)	0.760
Between(醋酸泼尼松 vs. 甲泼尼龙琥珀酸钠)	0.170
Between(醋酸泼尼松 vs. 甲基泼尼松龙)	0.120
Between(醋酸泼尼松 vs. 泼尼松龙)	0.830
Between(醋酸泼尼松 vs. 地塞米松)	0.030
Between(醋酸泼尼松 vs. 地塞米松磷酸钠)	0.220
Between(醋酸泼尼松 vs. 甲泼尼龙琥珀酸钠)	0.970
Between(地塞米松 vs. 甲基泼尼松龙)	0.150
Between(地塞米松 vs. 泼尼松龙)	0.020
Between(地塞米松 vs. 地塞米松磷酸钠)	0.010
Between(地塞米松 vs. 甲泼尼龙琥珀酸钠)	0.020
Between(地塞米松磷酸钠 vs. 甲基泼尼松龙)	0.010
Between(地塞米松磷酸钠 vs. 泼尼松龙)	0.220
Between(地塞米松磷酸钠 vs. 甲泼尼龙琥珀酸钠)	0.080
Between(甲基泼尼松龙 vs. 泼尼松龙)	0.070
Between(甲基泼尼松龙 vs. 甲泼尼龙琥珀酸钠)	0.080
Between(泼尼松龙 vs. 甲泼尼龙琥珀酸钠)	0.800

地塞米松磷酸钠等。研究发现，中、长效类是造模常用剂量，而有研究表明不同时效的激素能够影响SONFH动物成模的效果^[90]。此次研究亚组分析结果显示，在单纯激素法中，长效激素地塞米松相对于其他激素诱导的空骨陷窝率更高，此法中地塞米松常采用低剂量[多为2.5 mg/(kg·d)]多次的给药模式，这不仅能够延长机体接受药物的作用时间，使机体发生持续性病理改变，还能避免大剂量给药引起的不良反应。激素联合脂多糖法中，中效激素甲泼尼龙琥珀酸钠相对于其他激素诱导的空骨陷窝率更高，该方法中甲泼尼龙琥珀酸钠一般40 mg/(kg·d)剂量连续注射3 d，激素剂量高且使用频次低，甲泼尼龙琥珀酸钠这类中效类激素半衰期短，水溶性强易于达到血浆高浓度，结合脂多糖更容易实现模型的快速建立。激素联合血清法中，长效激素地塞米松磷酸钠诱导的空骨陷窝率相对于其他激素最高，而同为长效类激素的地塞米松诱导的空骨陷窝率合并非效应量却最低，有关原因有待进一步探索。

3.4 造模辅助剂影响因素分析 造模辅助剂能够模拟拟临床患者激素给药前的病理状态，使动物模型更加贴近临床实际情况，更利于疾病机制的深入研究。造模辅助剂的给药剂量是SONFH动物成模的重要影响因素之一，苏强等^[91]使用20, 50, 100 μg/kg三个剂量的脂多糖联合甲

表 8 | 激素联合脂多糖文献的亚组分析情况

Table 8 | Subgroup analysis of literature on steroid combined with lipopolysaccharide method

研究项目	MD(95%CI)	异质性检验			组间差异 P 值
		df	I ²	P 值	
种属		19	99%	0.000	0.730
新西兰白兔	24.12(17.46, 30.78)	12	99%	0.000	
日本白兔	28.31(11.48, 45.14)	1	99%	0.000	
中国白兔	36.35(1.47, 71.24)	4	99%	0.000	
性别		10	100%	0.000	0.910
雄性	25.99(3.54, 48.44)	2	100%	0.000	
雌雄各半	24.58(14.92, 34.24)	7	99%	0.000	
激素种类		19	99%	0.000	0.000
甲基泼尼松龙	23.46(16.40, 30.52)	12	99%	0.000	
泼尼松龙	18.09(15.86, 20.32)	-	-	-	
醋酸泼尼松龙	23.13(20.54, 25.72)	-	-	-	
地塞米松	30.73(18.72, 42.73)	2	100%	0.000	
甲泼尼龙琥珀酸钠	54.40(46.08, 62.72)	-	-	-	
地塞米松磷酸钠	35.38(29.33, 41.43)	-	-	-	
脂多糖给药模式 (剂量 + 次数)		18	99%	0.000	0.000
50 μg/kg×2 次	34.66(21.39, 47.94)	2	98%	0.000	
10 μg/kg×1 次	24.55(12.11, 36.98)	5	99%	0.000	
10 μg/kg×2 次	26.50(22.46, 30.55)	8	97%	0.000	
100 μg/kg×2 次	18.80(17.37, 20.23)	-	-	-	

表 10 | 激素联合血清法文献的亚组分析情况

Table 10 | Subgroup analysis of literature on steroid combined with serum method

研究项目	MD(95%CI)	异质性检验			组间差异 P 值
		df	I ²	P 值	
种属		28	95%	0.000	0.260
新西兰白兔	16.33(13.21, 19.44)	28	94%	0.000	
日本白兔	18.85(16.70, 21.00)	2	95%	0.000	
中国白兔	23.85(12.54, 35.16)	4	98%	0.000	
性别		18	95%	0.000	0.540
雄性	19.14(15.98, 22.30)	3	90%	0.000	
雌雄各半	17.87(15.26, 20.48)	14	95%	0.000	
激素种类		28	95%	0.000	0.000
甲基泼尼松龙	19.45(17.12, 21.78)	17	96%	0.000	
醋酸泼尼松龙	16.35(13.58, 19.11)	6	89%	0.000	
地塞米松	10.11(4.18, 16.04)	-	-	-	
醋酸甲泼尼龙	18.92(16.79, 21.05)	-	-	-	
地塞米松磷酸钠	26.70(22.69, 30.71)	-	-	-	
醋酸泼尼松	20.12(18.47, 21.77)	-	-	-	
血清剂量		27	95%	0.000	0.002
10 mL/kg+6 mL/kg	15.48(12.57, 18.38)	6	96%	0.000	
10 mL/kg+10 mL/kg	19.36(16.27, 22.44)	12	95%	0.000	
10 mL/kg+7.5 mL/kg	22.75(20.44, 25.06)	-	-	-	
10 mL/kg+5 mL/kg	18.75(15.17, 22.32)	6	93%	0.000	

泼尼龙诱导 SONFH 动物模型, 发现 3 个剂量均能引起股骨头影像学改变, 但脂多糖剂量越高动物死亡率越高, 提示低剂量脂多糖更适合建立 SONFH 动物模型。此次研究亚组分析结果显示, 100 μg/kg 脂多糖诱导的股骨头空骨陷窝率反而低于 50 μg/kg 和 10 μg/kg。提示脂多糖量微力宏, 少量低频的给药方式能够造成机体的炎症和高凝血状态, 促进股骨头坏死发生。

关于造模辅助剂血清, 家兔 SONFH 模型中以异体马血清最常用。在激素联合血清法建立早期, 研究人员常使用“10 mL/kg 血清间隔 2 周给药 2 次”的给药方式, 但该方法易引起动物免疫反应过度而致死。后经改进, “首次给药血清 10 mL/kg, 隔 2 周之后再给药低剂量血清 (5, 6, 7.5 mL/kg)” 剂量递减的给药

方式常被采用, 这种方式能够有效避免致死情况的发生。此次研究亚组分析结果显示, 血清“10 mL/kg+7.5 mL/kg” 给药剂量相较于其他给药剂量组所诱导的股骨头空骨陷窝率最高, 提示马血清“10 mL/kg+7.5 mL/kg” 组合剂量是激素联合血清法的最佳血清给药方式。

3.5 文章局限性 值得注意的是, 此次研究尚存在不足之处: ①造模时间可能是影响成模效果的因素之一, 但由于该因素信息庞杂, 尤其是单纯激素法的造模时间与激素干预次数相关, 不同因素信息错综交织, 难以系统性整合归纳, 因而此次研究未涉及造模时间的亚组分析, 后续仍待对该因素进行进一步处理分析; ②纳入文章的质量评分多在六七分, 质量普遍较低; ③文章纳入的各研究间存在较高的异质性; ④某些亚组的分组数量过多, 而分组项下

表 9 | 激素联合脂多糖法激素种类和脂多糖给药模式的组间差异比较

Table 9 | Comparison of differences in glucocorticoid types and lipopolysaccharide administration modes in steroid combined with lipopolysaccharide method between groups

研究项目	组间两两比较 P 值
激素种类	
Between(地塞米松 vs. 醋酸泼尼松龙)	0.230
Between(地塞米松 vs. 地塞米松磷酸钠)	0.500
Between(地塞米松 vs. 甲基泼尼松龙)	0.310
Between(地塞米松 vs. 甲泼尼龙琥珀酸钠)	0.001
Between(地塞米松 vs. 泼尼松龙)	0.040
Between(甲基泼尼松龙 vs. 醋酸泼尼松龙)	0.930
Between(甲基泼尼松龙 vs. 地塞米松磷酸钠)	0.010
Between(甲基泼尼松龙 vs. 甲泼尼龙琥珀酸钠)	0.000
Between(甲基泼尼松龙 vs. 泼尼松龙)	0.160
Between(醋酸泼尼松龙 vs. 地塞米松磷酸钠)	0.000
Between(醋酸泼尼松龙 vs. 甲泼尼龙琥珀酸钠)	0.000
Between(醋酸泼尼松龙 vs. 泼尼松龙)	0.004
Between(地塞米松磷酸钠 vs. 甲泼尼龙琥珀酸钠)	0.000
Between(地塞米松磷酸钠 vs. 泼尼松龙)	0.000
Between(甲泼尼龙琥珀酸钠 vs. 泼尼松龙)	0.000
脂多糖给药模式 (剂量 + 次数)	
Between(50 μg/kg×2 次 vs. 10 μg/kg×1 次)	0.280
Between(50 μg/kg×2 次 vs. 10 μg/kg×2 次)	0.250
Between(50 μg/kg×2 次 vs. 100 μg/kg×2 次)	0.020
Between(10 μg/kg×1 次 vs. 10 μg/kg×2 次)	0.770
Between(10 μg/kg×1 次 vs. 100 μg/kg×2 次)	0.370
Between(10 μg/kg×2 次 vs. 100 μg/kg×2 次)	0.000

表 11 | 激素联合血清法激素种类和血清剂量的组间差异比较

Table 11 | Comparison of differences in glucocorticoid types and serum dose in steroid combined with serum method between groups

研究项目	组间两两比较 P 值
激素种类	
Between(甲基泼尼松龙 vs. 醋酸甲泼尼龙)	0.740
Between(甲基泼尼松龙 vs. 醋酸泼尼松)	0.650
Between(甲基泼尼松龙 vs. 醋酸泼尼松龙)	0.090
Between(甲基泼尼松龙 vs. 地塞米松)	0.004
Between(甲基泼尼松龙 vs. 地塞米松磷酸钠)	0.002
Between(醋酸泼尼松龙 vs. 醋酸甲泼尼龙)	0.150
Between(醋酸泼尼松龙 vs. 醋酸泼尼松)	0.020
Between(醋酸泼尼松龙 vs. 地塞米松)	0.060
Between(醋酸泼尼松龙 vs. 地塞米松磷酸钠)	0.000
Between(醋酸甲泼尼龙 vs. 醋酸泼尼松)	0.380
Between(醋酸甲泼尼龙 vs. 地塞米松)	0.006
Between(醋酸甲泼尼龙 vs. 地塞米松磷酸钠)	0.001
Between(醋酸泼尼松 vs. 地塞米松)	0.001
Between(醋酸泼尼松 vs. 地塞米松磷酸钠)	0.003
Between(地塞米松 vs. 地塞米松磷酸钠)	0.000
血清剂量	
Between(10 mL/kg+6 mL/kg vs. 10 mL/kg+10 mL/kg)	0.007
Between(10 mL/kg+6 mL/kg vs. 10 mL/kg+5 mL/kg)	0.160
Between(10 mL/kg+6 mL/kg vs. 10 mL/kg+7.5 mL/kg)	0.000
Between(10 mL/kg+10 mL/kg vs. 10 mL/kg+5 mL/kg)	0.800
Between(10 mL/kg+10 mL/kg vs. 10 mL/kg+7.5 mL/kg)	0.080
Between(10 mL/kg+7.5 mL/kg vs. 10 mL/kg+5 mL/kg)	0.070

文献量少,数据样本量受到限制。故此次研究所得结论尚需更多高质量、结果稳定的研究予以验证。

作者贡献: 林雅、刘春芳、陈卫衡和林娜负责选题、设计论文并修改论文;胡智星负责文献收集、分析总结以及论文写作;李群辅助完成该部分工作;杨超、王潇潇、方罗昌婷和侯吴琼参与部分文献收集和统计软件的操作指导;全体作者均阅读并同意最终的文本。

利益冲突: 文章的全部作者声明,在课题研究过程和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让: 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范: 该文章撰写遵守了《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次文字和图表查重,文章经小同行外审专家双盲审稿,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

- CHAO PC, CUI MY, LI XA, et al. Correlation between miR-1207-5p expression with steroid-induced necrosis of femoral head and VEGF expression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(7):2710-2718.
- 章建华,张成龙,尹华.激素类型对大鼠股骨头坏死模型的影响[J].*中华中医药杂志*,2014,29(12):3969-3973.
- 陈匡阳,马彬,王亚楠,等. SYRCL 动物实验偏倚风险评估工具简介[J].*中国循证医学杂志*,2014,14(10):1281-1285.
- 陈杰,张堃,孔令俊,等.三七总皂苷通过调控 Wnt/ β -catenin 通路减轻家兔股骨头坏死[J].*中药药理与临床*,2019,35(4):95-99.
- 龚梅芳,徐传毅,唐志芳,等.活血健骨汤对兔缺血性股骨头坏死的血液流变性和血脂的作用[J].*微循环学杂志*,1999(2):31-33.
- 李宝林,胡勇.川芎嗪对激素性股骨头缺血坏死模型兔血管新生因子的影响及促成骨作用的研究[J].*中国生化药物杂志*,2014,34(6):69-70.
- 李玉彬,谢利民,李理,等.健脾补肾方对家兔激素性股骨头坏死模型脂质代谢的影响[J].*中国实验方剂学杂志*,2010,16(2):90-93.
- 刘伟,赵劲民,苏伟,等.低剂量激素诱导股骨头缺血性坏死模型的建立[J].*中国组织工程研究与临床康复*,2011,15(43):8050-8054.
- 欧阳铭,王涛,张少春.普伐他汀对激素性股骨头坏死兔脂联素表达的影响[J].*广东医学*,2011,32(19):2517-2519.
- 孙亮,刘万林,娜日松,等.3-甲基腺嘌呤调控自噬基因 Beclin1 可降低模型兔激素性股骨头缺血坏死的发生与发展[J].*中国组织工程研究*,2019,23(15):2391-2396.
- 瓦庆德,张天宏,刘毅.丹参骨髓腔内注射预防激素性股骨头坏死的可能性[J].*中国组织工程研究与临床康复*,2008,12(50):9884-9888.
- 王萧枫,吴银生,王利明,等.激素法与液氮法在兔股骨头坏死造模中的应用比较研究[J].*中国现代医生*,2012,50(25):18-20.
- 肖鹏,江蓉星,贾敏.活血通络汤治疗激素性股骨头缺血性坏死的空骨陷窝率及病理形态学观察[J].*四川中医*,2015,33(4):51-53.
- 徐国华,田伟明,柴仪.骨复活汤对兔激素性股骨头坏死血浆 ET-1、NO 的影响[J].*河北中医药学报*,2008,23(4):3-4.
- 许杰,刘飞,王新民,等.加味肾气丸联合髓芯减压术、人牙髓基质干细胞移植对兔早期激素性股骨头坏死的治疗作用研究[J].*河北中医*,2021,43(10):1674-1680.
- 张弛,杨志伟,段小英.活血通络汤治疗激素性股骨头坏死兔胰岛素样生长因子 1 的变化[J].*中国组织工程研究*,2012,16(52):9787-9791.
- 蔡万翔,江蓉星,王敏,等.活血通络汤在家兔激素性股骨头缺血性坏死模型中对 Notch1、DLL3 和 HERP1 的影响[J].*中华中医药杂志*,2018,33(1):300-303.
- 瓦庆德,张天宏,李振威,等.丹参骨髓腔内注射对兔股骨头坏死破骨细胞数量的影响[J].*中国实验方剂学杂志*,2010,16(18):176-178.
- 郑曙光,戎志斌,施文甫,等.苗医熏蒸方对兔早期肾上腺皮质激素性股骨头坏死的预防[J].*中国实验方剂学杂志*,2011,17(13):202-204.
- 周李学,李志敏,段璋,等.补肾活血汤对激素性股骨头缺血坏死骨材料力学的影响[J].*福建中医药*,2016,47(1):26-29.
- 陈昆涛,何健垣,刘建民,等.兔超早期激素性股骨头坏死 MR 弥散成像与血管内皮生长因子表达的关系[J].*广东医学*,2013,34(23):3561-3563.
- 陈冠儒,王萧枫,王利明,等.兔激素性股骨头坏死造模中的致死因素与干预分析[J].*浙江中西医结合杂志*,2012,22(5):342-344.
- 陈光友,邓友章,江中潮,等.金骨片对激素性股骨头坏死 BMP-2 表达的影响[J].*江西中医学院学报*,2008,20(6):58-59.
- 陈兴灿,俞锦清,郑筱祥.直接穿刺介入治疗激素性股骨头坏死的实验研究[J].*介入放射学杂志*,2003(6):442-444.
- 冯志尉,邓云平,赵慧,等.shRNA 干扰 PPAR γ 基因表达预防兔激素性股骨头坏死的研究[J].*成都医学院学报*,2017,12(2):127-132.
- 马海龙,赵振群,刘万林,等.自噬基因微管相关蛋白 1 轻链 3 参与模型兔激素性股骨头缺血坏死的发生与发展[J].*中国组织工程研究*,2022,26(32):5167-5172.
- 齐振熙,陈磊.活血化瘀法对激素性股骨头缺血坏死血液流变学的影响[J].*福建中医学院学报*,2006,16(6):22-24.
- 齐振熙,万甜,洪昆达,等.羟基红花黄色素 A 对激素性股骨头缺血坏死兔股骨头组织 JNK1 表达的影响[J].*中华中医药杂志*,2014,29(12):3962-3965.
- 王新民,刘飞,许杰,等.髓芯减压联合牙髓干细胞治疗兔早期激素性股骨头坏死[J].*中国组织工程研究*,2022,26(7):1074-1079.
- 叶建红,李峻辉,宁亚功,等.兔股骨头缺血性坏死模型的建立与评价[J].*昆明医学院学报*,2004,25(4):33-35.
- 马源,张善锋,刘鸣,等.小干扰 RNA 预防兔激素性股骨头坏死的组织病理学观察[J].*中华实验外科杂志*,2016,33(7):1747-1749.
- 李峻辉,宁亚功,贺斌,等.介入等综合治疗激素性股骨头坏死的实验研究[J].*西南国防医药*,2004,14(2):127-130.
- 李峻辉,宁亚功,彭仲杰,等.络泰治疗激素性股骨头坏死的实验研究[J].*中草药*,2002(6):58-60.
- 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.
- 张永乐,王义生,张世清,等.大剂量甲强龙对兔髌关节周围骨组织 BMP-2 表达的影响[J].*郑州大学学报(医学版)*,2012,47(3):358-361.
- 周强,李起,鸿杨柳,等.大剂量糖皮质激素诱导兔股骨头坏死的研究[J].*第三军医大学学报*,2000,22(3):249-252.
- 朱磊,周正新,刘安平,等.辨证使用骨蚀宁 I 号、II 号对激素性股骨头坏死家兔模型 CD34、CYR61、CTGF 表达影响的实验研究[J].*中医药临床杂志*,2020,32(8):1482-1486.
- 朱磊,周正新,刘安平,等.辨证运用骨蚀宁 I 号、II 号对激素性股骨头坏死兔股骨头血管内皮生长因子表达的影响[J].*安徽中医药大学学报*,2017,36(6):85-89.
- 纪志华,贾丙申,于鹏,等. TIMP2 在激素性股骨头坏死中作用的实验研究[J].*海南医学*,2016,27(18):2925-2927.
- XI H, TAO W, JIAN Z, et al. Levodopa attenuates cellular apoptosis in steroid-associated necrosis of the femoral head. *Exp Ther Med.* 2017;13(1):69-74.
- 段卫峰,刘骏逸,杜志军,等.补肾祛瘀法对激素诱导股骨头坏死兔血脂及凝血指标的影响[J].*西部中医药*,2019,32(11):26-31.
- 张翔,董晓俊,吴泱,等.早期激素性股骨头缺血性坏死动物模型的建立研究[J].*中国中医骨伤科杂志*,2018,26(2):67-71.

- [43] 李彪,刘劲松,李克涛,等.激素性股骨头缺血性坏死兔模型的构建[J].中国组织工程研究与临床康复,2010,14(41):7678-7682.
- [44] 马焕芝,曾炳芳,李晓林,等.甲基强的松龙联合内毒素诱导兔股骨头缺血性坏死的实验研究[J].中国修复重建外科杂志,2008,22(3):265-270.
- [45] 田力,梁晓鹏,田晓晔,等.地塞米松联合脂多糖诱导股骨头坏死模型的构建[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,15(35):6571-6574.
- [46] 张波,韦冰丹,甘坤宁,等.富血小板血浆联合骨髓间充质干细胞对兔股骨头坏死 BMP-2/Smads 通路的影响[J].中国骨质疏松杂志,2016,22(2):131-134.
- [47] 杜刚,李林,张波,等.富血小板血浆联合骨髓间充质干细胞对兔股骨头坏死的影响[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(16):213-216.
- [48] 石包圣,闫国珍,李爱华,等.早期激素性股骨头坏死动物模型制备的实验研究[J].包头医学院学报,2021,37(5):109-112.
- [49] 田润,李越,万世超,等.坏死凋亡通路抑制剂在兔早期激素性股骨头坏死中的作用[J].中华关节外科杂志(电子版),2017,11(2):150-156.
- [50] 赵振群,刘万林,龚瑜林,等.骨髓造血细胞 DNA 氧化损伤与骨细胞凋亡在早期激素性股骨头坏死中的表现[J].中国组织工程研究,2015,19(11):1652-1657.
- [51] 李瑞琦,张国平,李宜炯,等.提高激素性股骨头坏死模型成活率的方法[J].中国组织工程研究,2013,17(50):8729-8734.
- [52] 李瑞琦,张国平,李宜炯,等.激素性股骨头坏死模型:不同构建技术分析[J].中国组织工程研究,2013,17(37):6676-6681.
- [53] 赵小娟,阿日嘎太,臧苑彤,等.冲击波联合蒙医温针治疗家兔股骨头坏死的相关机理研究[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(93):302-314.
- [54] 李春峰,孙志涛,周正新.不同剂量骨蚀宁胶囊对兔激素性股骨头坏死微循环的影响[J].中国组织工程研究,2013,17(20):3723-3729.
- [55] 李光庭,赵铨,刘秀华,等.激素性股骨头缺血性坏死应用云克综合疗法的实验研究[J].中华临床医师杂志(电子版),2015,9(11):2174-2178.
- [56] 陈镇秋,何伟,魏秋实,等.祛痰逐瘀法对激素性股骨头坏死兔骨髓基质干细胞生物活性的影响[J].中华中医药杂志,2016,31(7):2732-2735.
- [57] 周金良,阮志磊.骨碎补总黄酮对激素性股骨头坏死病理学影响的实验研究[J].健康前沿,2016,5(23):147.
- [58] 唐立明,樊粤光,张庆文,等.药物介入治疗激素性股骨头坏死的实验研究[J].中医研究,2000(1):25-27.
- [59] 宋红梅,吴斌,魏迎辰,等.温阳补肾方对激素性股骨头坏死模型兔股骨头形态学的影响[J].中国中医骨伤科杂志,2014,22(3):1-3.
- [60] 孟东方,李慧英,王韬,等.补骨脂干预兔激素性股骨头坏死空骨陷窝的影响[J].中华中医药杂志,2015,30(4):1313-1316.
- [61] 宋红梅,魏迎辰,李楠,等.温阳补肾方对兔激素性股骨头坏死组织中骨保护素和核因子- κ B 受体活化因子及其配体 mRNA 表达的影响[J].中国康复理论与实践,2019,25(2):178-183.
- [62] 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.
- [63] 刘强,刘昱.钻孔减压自体骨复合 CPC-丹参缓释体植入治疗激素性股骨头坏死的实验研究[J].中国医学创新,2011,8(5):20-21.
- [64] 佟鹏,王洋,梁瀛.激素性股骨头缺血性坏死动物模型的建立及综合评估[J].中国组织工程研究,2018,22(32):5169-5174.
- [65] 徐英杰,姚辛敏,尹羽薇,等.生骨胶囊对兔早期激素性股骨头坏死骨修复作用影响的研究[J].中医药信息,2014,31(3):121-122.
- [66] 李慧英,孟东方,阮志磊.骨碎补总黄酮对激素性股骨头坏死血钙、血磷及空骨陷窝率的影响[J].中华中医药杂志,2016,31(12):5352-5354.
- [67] 孔令攀,牛舜,杨重飞,等.兔股骨头缺血坏死模型的建立研究及比较[J].第四军医大学学报,2009,30(2):138-141.
- [68] 黄进,张翼飞,颜慧玫,等.三七皂苷对股骨头坏死血清 VEGF 及 BMP-2 的 mRNA 表达水平的影响[J].吉林医学,2017,38(7):1208-1210.
- [69] 胡志明,王海彬,周明乾,等.激素性股骨头坏死股骨头微血管的变化[J].南方医科大学学报,2006(6):785-787.
- [70] 洪嵩,张天宏.非创伤性股骨头坏死模型的血液流变学及脂质代谢[J].遵义医学院学报,2009,32(2):136-138.
- [71] 段卫峰,高书图,刘又文.股骨头坏死愈胶囊对兔激素性股骨头坏死血管内皮生长因子表达影响的实验研究[J].世界中西医结合杂志,2012,7(11):944-947.
- [72] 吉浩宇,王小龙.早期激素性股骨头坏死过程中细胞色素 c 的作用[J].中国组织工程研究,2016,20(42):6252-6258.
- [73] 李福军,王小龙,赵建民,等.经口腔深部灌注给药与传统给药方法的对比实验研究[J].医学研究生学报,2015,28(7):745-749.
- [74] 杜晨阳,李慧英,汪利合,等.“三补一活”方干预兔激素性股骨头坏死作用机制研究[J].时珍国医国药,2021,32(10):2369-2373.
- [75] GANG SNR, LIU FA. Experimental study on the expression of VEGF and BMP-2 in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head. Life Sci J. 2013;1(10):2853-2857.
- [76] 熊明月,王坤正,党晓谦.早期激素性股骨头坏死骨细胞凋亡的实验研究[J].中国修复重建外科杂志,2007(3):262-265.
- [77] 田雷,王坤正,党晓谦,等.阿魏酸钠对兔激素性股骨头坏死早期的干预作用及对骨细胞凋亡的影响[J].西安交通大学学报(医学版),2011,32(2):220-225.
- [78] 刘昱,姚志刚.钻孔减压自体微小颗粒骨复合 CPC-丹参缓释体植入治疗激素性股骨头坏死的实验研究[J].黑龙江中医药,2011,40(2):45-46.
- [79] 刘金辉,聂喜增,周吉怀,等.一氧化氮对激素性股骨头缺血坏死治疗的生化研究[J].骨与关节损伤杂志,2003(5):313-315.
- [80] 颜冰,王和鸣.活血补肾汤对兔激素性股骨头坏死 VEGF 的影响[J].中国中医骨伤科杂志,2010,18(5):1-4.
- [81] 余永强,朱赤,陈小妹,等.激素性股骨头缺血坏死介入溶通治疗实验研究[J].中国医学影像技术,1999,15(6):11-12.
- [82] 方龙云,李林,李明学.激素性股骨头坏死家兔血浆及软骨中一氧化氮含量的变化[J].延边大学医学学报,2005,28(1):8-12.
- [83] 李传将,王万明,庄颜峰,等.改良激素性股骨头坏死动物模型的建立与评价[J].中国组织工程研究与临床康复,2010,14(24):4393-4397.
- [84] 曹凯,安洪,黄伟,等.激素诱导血清病动物骨坏死模型中的脂类代谢异常[J].中国实验动物学报,2005,13(4):222-226.
- [85] 白玉,卢中道,王迪.激素性股骨头坏死中药治疗实验研究[J].医药论坛杂志,2007,28(10):40-41.
- [86] NA Y, ZHAOGANG G, WENCHEN J, et al. Exosomes Secreted from Hypoxia-Preconditioned Mesenchymal Stem Cells Prevent Steroid-Induced Osteonecrosis of the Femoral Head by Promoting Angiogenesis in Rats. BioMed Res Int. 2021;2021:6655225.
- [87] LIN Y, SONG L, XUEMEI B, et al. Oxytocin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation in microglial cells and attenuates microglial activation in lipopolysaccharide-treated mice. J Neuroinflammation. 2016;13(1):77.
- [88] 李子荣,张念非,岳德波,等.激素性股骨头坏死动物模型的诱导和观察[J].中华外科杂志,1995(8):485-487.
- [89] KERACHIAN MA, HARVEY EJ, COURNOYER D, et al. A rat model of early stage osteonecrosis induced by glucocorticoids. J Orthop Surg Res. 2011;6:62.
- [90] 肖春生,林娜,林诗富,等.不同糖皮质激素诱导鸡股骨头坏死的实验研究[J].中国骨伤,2010,23(3):184-187.
- [91] 苏强,孙天胜,王秋良,等.不同剂量内毒素联合激素建立兔股骨头缺血性坏死模型的影像学评估[J].中国组织工程研究与临床康复,2008,12(11):2108-2111.

(责任编辑: GD, ZN, QY, LJ)