

phosphorylation in JAK2V617F mutated cells through PP2A/CIP2A axis[J]. Oncotarget, 2017, 8 (57): 96710-96724.

[15] 张延辉,王甦,崔涛,等. 干扰 CIP2A 表达对前列腺癌细胞增殖、凋亡和侵袭的影响[J]. 癌症进展, 2017, 15(6): 634-637.

[16] 孙超,刘丽辉,王学民,等. 蛋白磷酸酶 2A 的癌性抑制因子在前列腺癌细胞增殖、凋亡和侵袭中的作用[J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(2): 343-345.

[17] 蒋庆锋,程金华,申思宁,等. miR-802 和 RAB23 在食管鳞癌中的表达水平及临床意义[J]. 医学研究杂志, 2019, 48(5): 170-175.

[18] WU X, GONG Z, SUN L, et al. MicroRNA-802 plays a tumour suppressive role in tongue squamous cell carcinoma through directly targeting MAP2K4[J]. Cell Proliferation, 2017, 50(3): e12336.

[19] 高永亮,张卫星. miR-802 和 RAB23 在前列腺癌中的表达水平及与临床病理特征和预后的相关性[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(1): 89-94.

[20] CHEN Y, NG F, TANG B L. Rab23 activities and human cancer-emerging connections and mechanisms [J]. Tumour Biol, 2016, 37(10): 12959-12967.

[21] ZHANG X Y, MU J H, LIU L Y, et al. Upregulation of miR-802 suppresses gastric cancer oncogenicity via targeting RAB23 expression[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(18): 4071-4078.

(收稿日期: 2021-10-17 修回日期: 2022-03-13)

• 短篇论著 •

血清 NF- κ B 水平及其信号传导通路基因多态性与 PPROM 合并 HCA 的相关性研究*

刘泽滨, 郑晓文, 王云霞, 邱丽影[△]

广东省深圳市福田区妇幼保健院检验科, 广东深圳 518000

摘要:目的 探讨血清核转录因子- κ B(NF- κ B)水平及其信号传导通路基因多态性与未足月胎膜早破(PPROM)合并绒毛膜羊膜炎(HCA)的相关性。**方法** 选取该院收治的 PPROM 患者 78 例,根据产后胎膜胎盘是否合并 HCA,将 PPROM 合并 HCA 患者 32 例作为观察组,单纯 PPROM 患者 46 例作为对照组,对两组血清中的 NF- κ B、C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)水平进行测定,并采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)技术检测 NF- κ B 传导通路上的 NF- κ B(-94ins/del ATTG)、TNF- α (G-308A)、一氧化氮合酶(iNOS, C608T)、环氧化酶-2(COX-2, T8473C)位点的基因多态性。**结果** 观察组血清 NF- κ B、CRP、IL-6 及 TNF- α 的水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组 NF- κ B 与 CRP、TNF- α 、IL-6 水平均呈正相关($r = 0.53, 0.48, 0.64, P < 0.05$);观察组 NF- κ B(-94ins/del ATTG)基因型以 DD 型为主,而对照组以 II 型为主,两组 NF- κ B(-94ins/del ATTG)II、DD 基因型及 I、D 等位基因分布差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组 TNF- α (G-308A)、iNOS(C608T)及 COX-2(T8473C)基因型及等位基因分布与对照组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** NF- κ B 在 PPROM 合并 HCA 患者血清中高表达,且 NF- κ B(-94ins/del ATTG)位点的基因多态性分析显示 PPROM 合并 HCA 与其基因型分布有关,提示检测 NF- κ B 和 CRP、TNF- α 、IL-6 等多种炎症因子及结合分析 NF- κ B(-94ins/del ATTG)位点的基因多态性可能为预测 PPROM 合并 HCA 的发生提供具有临床价值的试验依据,值得在临床推广应用。

关键词:核转录因子- κ B; 基因多态性; 未足月胎膜早破; 绒毛膜羊膜炎

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.11.026 **中图法分类号:**R446.11

文章编号:1673-4130(2022)11-1404-05 **文献标志码:**A

胎膜早破(PROM)是指在未临产前发生胎膜破裂,是妊娠中晚期较为常见的并发症,我国的 PROM 发病率为 3%~10%^[1],研究发现早产与 PROM 的发生密切相关,约有 30%~40% 早产是由于 PROM 所诱发^[2],其中 37 周之前发生 PROM 的临床称为未足月胎膜早破(PPROM)^[3]。既往的研究表明 PPROM 的发生与感染密切相关,且两者互为因果^[4]。绒毛膜羊膜炎(HCA)是一种宫内感染,也是导致早产的原

* 基金项目:广东省深圳市福田区卫生公益性科研项目(FTW2019080)。
[△] 通信作者, E-mail: 407202486@qq.com。

因之一^[5]。胎膜起到保护胎儿避免感染的作用,然而在 PPROM 发生时由于胎膜破裂导致细菌的进入,在待产过程中容易发生 HCA;且 PPROM 合并 HCA 时症状较为隐匿不易被发觉,临床易于忽视而错过最佳治疗时间,PPROM 合并 HCA 如果治疗不及时可导致孕妇难产及新生儿感染概率增加^[6],因此及早地判断 PPROM 是否合并 HCA 对妊娠结局有着重要意义。既往研究发现,炎症的产生依赖于细胞因子的介导,核转录因子- κ B(NF- κ B)是一种重要的转录因子,在人体内调节与免疫和炎症相关的基因,在人体的生理病理中起着重要作用^[7]。有研究表明,在分娩和炎症刺激作用下,NF- κ B 在胎膜组织中表达升高并进一步促进炎症因子及趋化因子的释放而加重感染^[8]。研究表明 NF- κ B 基因多态性与自身免疫性疾病及炎性疾病发病相关^[9],并有研究进一步发现 NF- κ B 传导通路上部分位点基因变异,如 NF- κ B(-94ins/del ATTG)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α ,G-308A)、一氧化氮合酶(iNOS,C608T)、环氧化酶-2(COX-2,T8473C)等与炎症和肿瘤的发生、发展相关^[10]。目前关于 NF- κ B 传导通路基因多态性与 PPROM 合并 HCA 的相关性研究少见,本文旨在通过相关性研究,探讨其在预测

PPROM 合并 HCA 发生的价值,并为 PPROM 合并 HCA 的早期临床诊断、治疗及预后判断提供有价值的试验依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院妇产科 2018 年 1 月至 2020 年 1 月收治的 PPROM 患者 78 例进行前瞻性研究,根据产后胎膜胎盘是否合并 HCA 分组,将 PPROM 合并 HCA 32 例作为观察组,单纯 PPROM 患者 46 例作为对照组。纳入标准:(1)符合第 9 版《妇产科学》中 PPROM 的诊断标准^[11];(2)PPROM 患者使用抗菌药物之前或未使用抗菌药物;(3)HCA 参照第 9 版《妇产科学》中 HCA 的诊断标准^[11];(4)均为单胎妊娠且孕妇身体健康;(5)孕妇临床资料完整,能积极配合完成本研究。排除标准:(1)妊娠期间发生感染性疾病;(2)多胎妊娠;(3)有乙肝、丙肝病毒感染;(4)合并糖尿病或慢性肾脏病;(5)合并心血管系统疾病、内分泌系统疾病及风湿性疾病等;(6)合并恶性肿瘤。两组患者一般临床资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。所有患者均已签署知情同意书,本研究经医院伦理委员会批准。

表 1 观察组与对照组一般临床资料比较

项目	<i>n</i>	年龄	孕周	孕次(<i>n</i>)		产次(<i>n</i>)		新生儿性别	体质量指数	白细胞计数
		($\bar{x}\pm s$,岁)	($\bar{x}\pm s$,周)	1次	2~3次	1~2次	3~5次	(男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9$ /L)
观察组	32	28.7 $\pm$ 4.2	34.6 $\pm$ 3.8	25	7	24	8	15/17	25.23 $\pm$ 2.12	9.62 $\pm$ 2.11
对照组	46	29.5 $\pm$ 4.5	34.9 $\pm$ 4.0	41	5	36	10	21/25	25.73 $\pm$ 2.45	9.32 $\pm$ 1.99
<i>t</i> 或 χ^2		0.793	0.332	1.756		0.113		0.011	0.352	0.639
<i>P</i>		0.430	0.740	0.185		0.737		0.915	0.936	0.525

1.2 方法

1.2.1 NF- κ B 及其他炎症因子的检测 在孕妇入院后临产前采集静脉血 5 mL,将所采集的血液标本贮存于乙二胺四乙酸无菌管中,运用离心机进行红细胞和血清分离,将分离出的血清加入 40 μ L 含蛋白酶抑制剂的磷酸盐缓冲溶液。运用酶联免疫吸附试验对血清中的 NF- κ B、C 反应蛋白(CRP)、TNF- α 、白细胞介素-6(IL-6)水平进行测定,上述试剂盒均来源于上海酶联生物有限公司。检测过程严格按试剂盒说明书进行操作。

1.2.2 NF- κ B 传导通路基因多态性的测定 在孕妇入院后临产前采集静脉血 5 mL,将所采集的血液标本贮存于乙二胺四乙酸无菌管中,运用离心机进行红细胞和血清分离,吸取中间层多核细胞,保存于-80

$^{\circ}$ C 的冰箱中待测。采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)技术检测 NF- κ B 传导通路上的 NF- κ B(-94ins/del ATTG)、TNF- α (G-308A)、iNOS(C608T)、COX-2(T8473C)位点的基因多态性,上述试剂盒均来源于上海生工公司。检测过程严格按试剂盒说明书进行操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析 NF- κ B 与 CRP、TNF- α 、IL-6 的相关性;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 观察组与对照组 NF- κ B 及炎症因子水平的比

较 观察组血清 NF-κB、CRP、IL-6 及 TNF-α 水平均 见表 2。
明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 观察组与对照组血清 NF-κB、CRP、IL-6 及 TNF-α 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	NF-κB(pg/mL)	CRP(mg/L)	TNF-α(μg/mL)	IL-6(μg/mL)
观察组	32	402.84±243.62	15.81±3.23	21.16±3.57	5.21±1.05
对照组	46	269.30±177.45	10.32±2.62	12.33±2.69	4.32±0.76
<i>t</i>		2.650	8.268	12.460	4.102
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 NF-κB 与 CRP、TNF-α 及 IL-6 相关性分析 观察组中 NF-κB 与 CRP、TNF-α、IL-6 水平均呈正相关($r=0.53、0.48、0.64,P<0.05$)。

2.3 观察组与对照组 NF-κB(-94ins/del ATTG)基因多态性分析 观察组中 NF-κB(-94ins/del ATTG)基因型以 DD 型为主,而对照组以 II 型为主,经比较两组 NF-κB(-94ins/del ATTG)II、DD 基因型及 I、D 等位基因分布差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3 及图 1。

2.4 观察组与对照组 TNF-α(G-308A)基因多态性分析 两组患者 TNF-α(G-308A)基因型及等位基因分布差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

2.5 观察组与对照组 iNOS(C608T)基因多态性分

析 两组患者 iNOS(C608T)基因型及等位基因分布差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

2.6 观察组与对照组 COX-2(T8473C)基因多态性分析 两组患者 COX-2(T8473C)基因型及等位基因分布差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 6。

表 3 观察组与对照组 NF-κB(-94ins/del ATTG)基因型及等位基因分布比较(*n*)

组别	<i>n</i>	基因型			等位基因	
		II 型	DD 型	ID 型	I	D
观察组	32	12	18	2	26	38
对照组	46	29	15	2	60	32
χ^2		4.938	4.321	0.140	9.222	
<i>P</i>		0.026	0.038	0.708	0.002	

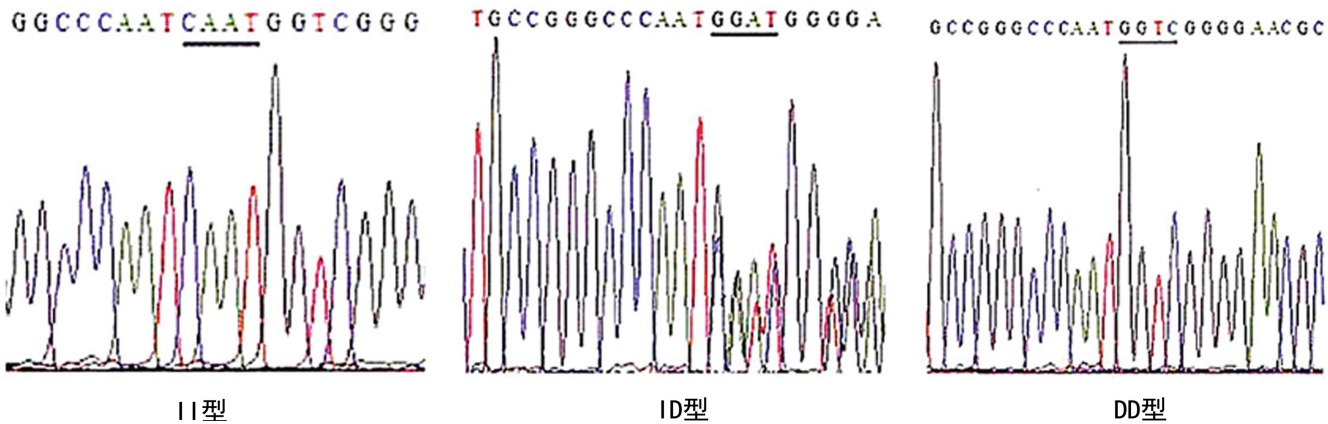


图 1 NF-κB(-94ins/del ATTG)基因多态性测序图

表 4 观察组与对照组 TNF-α(G-308A)基因型及等位基因分布比较(*n*)

组别	<i>n</i>	基因型			等位基因	
		GG 型	AG 型	AA 型	G	A
观察组	32	26	5	1	57	7
对照组	46	39	6	1	84	8
χ^2		0.170	0.104	0.038	0.218	
<i>P</i>		0.680	0.747	0.845	0.640	

表 5 观察组与对照组 iNOS(C608T)基因型及等位基因分布比较(*n*)

组别	<i>n</i>	基因型			等位基因	
		CC 型	CT 型	TT 型	C	T
观察组	32	22	9	1	53	11
对照组	46	34	11	1	79	13
χ^2		0.618	0.176	0.038	0.271	
<i>P</i>		0.248	0.675	0.845	0.603	

表 6 观察组与对照组 COX-2(T8473C)基因型及等位基因分布比较(n)

组别	n	基因型			等位基因	
		TT 型	CT 型	CC 型	T	C
观察组	32	22	9	1	53	11
对照组	46	32	12	2	76	16
χ^2		0.003	0.040	0.076	0.001	
P		0.939	0.842	0.782	0.974	

3 讨 论

PROM 是产科较常见的并发症。PROM 的发生涉及多种因素,病因及病理生理学过程复杂,与宫内感染、炎症介质释放及胎膜细胞外基质降解等因素相关^[12]。PROM 的发生可致围生期母婴的发病率及死亡率上升,严重威胁母婴健康。因此,预防 PROM 的发生和早期诊断是产科研究的重要课题之一。在正常状态下,NF-κB 主要位于细胞质内,与抑制性蛋白(IκB)相结合处于失活状态。当机体受到如炎症介质及细菌、病毒等刺激后 NF-κB 可向细胞核转移,在经典或非经典路径使得 NF-κB 活化,促进多种靶基因的表达,在细胞黏附、凋亡、炎性反应等方面发挥重要作用^[13],并对机体的免疫和炎性反应起调控作用,促进炎症因子如 CRP、TNF-α、IL-6 等释放入血^[14]。本文研究结果显示,观察组患者血清中 NF-κB、CRP、TNF-α 及 IL-6 水平均明显高于对照组患者,差异均有统计学意义($P<0.05$);且观察组患者 NF-κB 与 CRP、TNF-α 及 IL-6 均呈正相关($P<0.05$)。这可能是促炎因子(如 TNF-α、IL-6 等)通过 NF-κB 途径使胎膜合成和分泌前列腺素,进而引起子宫收缩、诱发宫颈成熟,造成早产,直接诱导胎膜细胞凋亡,降低胎膜张力,导致胎膜脆性增加从而引起胎膜早破,推测 NF-κB 可能参与了 PPRM 合并 HCA 的发生。

既往有研究表明,监测 PPRM 患者血清中的 NF-κB 水平对发生 HCA 有一定的预测价值^[15-17],作用机制可能与 NF-κB 传导通路上的生物活性物质具有基因多态性,其可影响多肽链中氨基酸的排列顺序,进而改变蛋白的生物活性和功能,促进炎症细胞的分泌相关^[17]。且近年来的研究也表明,NF-κB 基因多态性与亚洲人自身免疫性疾病及慢性炎症疾病的发病密切相关^[18],在紫癜性肾炎的发生、发展中同样起着重要作用^[19],因此本研究团队进一步研究了 NF-κB 相关信号通路基因多态性与 PPRM 合并 HCA 的相关性。本研究结果发现,观察组患者血中 NF-κB 水平明显升高,且观察组 NF-κB(-94ins/del ATTG) DD 基因型出现频数明显高于对照组,差异有统计学

意义($P<0.05$),提示检测 PPRM 合并 HCA 患者血清 NF-κB 水平及进行 NF-κB(-94ins/del ATTG)基因多态性分析可能为预测 PPRM 合并 HCA 的发生提供具有临床价值的试验依据。但本研究结果显示,TNF-α(G-308A)、iNOS(C608T)、COX-2(T8473C)位点基因型及等位基因的出现频数在两组患者中差异均无统计学意义($P>0.05$),与既往的研究中显示 TNF-α(G-308A)、iNOS(C608T)、COX-2(T8473C)位点基因型及等位基因出现频率在子宫内膜疾病及紫癜性肾炎中存在差异不同^[19-21]。这可能是由于本研究中纳入的样本量较少且为单中心研究,尚不能完全说明上述 3 个基因多态性与 PPRM 合并 HCA 的发生不存在相关性,需要进一步研究。

NF-κB 在 PPRM 合并 HCA 患者血清中高表达,且基因多态性分析显示单纯 PPRM 与合并 HCA 的 PPRM 患者 NF-κB(-94ins/del ATTG)位点基因型明显不同,这可能是引起 PPRM 合并 HCA 患者胎膜早破导致胎膜完整性受损的因素之一,通过结合 CRP、TNF-α 及 IL-6 等多种炎症因子进行检测可能为临床预测 PPRM 合并 HCA 的发生、早期诊断、治疗及预后判断提供有价值的试验依据,这对保障孕产妇及新生儿安全具有重要临床意义。

参考文献

[1] 张力恒,邵勇. 胎膜早破发病机制的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志,2018,45(4):369-372.

[2] MOGAMI H, KISHORE A H, WORD R A. Collagen type 1 accelerates healing of ruptured fetal membranes [J]. Sci Rep,2018,8(1):696-701.

[3] ZHU J, HE M, MA C, et al. Expression and clinical significance of nOD-like receptor protein 3 (NLRP3) and Caspase-1 in fetal membrane and placental tissues of patients with premature rupture of membrane[J]. Med Sci Monit,2018,24:1560-1566.

[4] 高磊,刘晓巍,姜艳,等. 未足月胎膜早破危险因素分析及对母婴结局的影响[J]. 中国临床医生杂志,2019,47(2):164-167.

[5] WANG X Z, SUN X Y, QUAN J K, et al. Effects of premature delivery and birth weight on eruption pattern of primary dentition among beijing children[J]. Chin J Dent Res,2019,22(2):131-137.

[6] PARK J W, PARK K H, KOOK S Y, et al. Immune biomarkers in maternal plasma to identify histologic chorioamnionitis in women with preterm labor[J]. Arch Gynecol Obstet,2019,299(3):725-732.

[7] WANG F, WANG Y, WANG R, et al. Predictive value of maternal serum NF-κB p65 and sTREM-1 for subclinical chorioamnionitis in premature rupture of membranes[J].

- Am J Reprod Immunol, 2016, 76(3): 217-223.
- [8] LAPPAS M. KLF5 regulates infection and inflammation-induced prolabour mediators in human myometrium[J]. Reproduction, 2015, 149(5): 413-424.
- [9] KUNNUMAKKARA A B, SHABNAM B, GIRISA S, et al. Inflammation, NF- κ B and chronic diseases: how are they linked? [J]. Crit Rev Immunol, 2020, 40(1): 1-39.
- [10] 宋红, 李力. NF- κ B 传导通路基因多态性与子宫内膜癌的关系[J]. 山东医药, 2013, 53(17): 12-14.
- [11] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 133-135.
- [12] KUMAR D, MOOR R M, MERCER B M, et al. The physiology of fetal membrane weakening and rupture: Insights gained from the determination of physical properties revisited[J]. Placenta, 2016, 42: 59-73.
- [13] DURAND J K, BALDWIN A S. Targeting IKK and NF- κ B for therapy[J]. Adv Protein Chem Struct Biol, 2017, 107: 77-115.
- [14] MITCHELL S, VARGAS J, HOFFMANN A. Signaling via the NF- κ B system[J]. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med, 2016, 8(3): 223-241.
- [15] 王倩, 鲍雪, 卢丹. 肿瘤坏死因子受体相关因子 6、核转录因子- κ B 在未足月胎膜早破合并绒毛膜羊膜炎患者外周血和胎盘组织中的表达及意义[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(9): 1729-1732.
- [16] 颜露春, 叶蔚, 廖少玲, 等. Toll 样受体 4/核因子- κ B 信号转导通路介导人 β 防御素 2 在绒毛膜羊膜炎孕妇未足月胎膜早破过程中的作用[J]. 中国综合临床, 2017, 33(3): 200-204.
- [17] HORBER S, HILDEBRAND D G, LIEB W S, et al. The atypical inhibitor of NF- κ B, I κ B, controls macrophage iNOS expression[J]. J Biol Chem, 2016, 291(24): 12851-12861.
- [18] BAO H, GE Y, PENG A, et al. Fine-tuning of NF- κ B by glycogen synthase kinase 3 β directs the fate of glomerular podocytes upon injury[J]. Kidney Int, 2015, 87(6): 1176.
- [19] 吴红莲, 陈艳, 黄志华, 等. 胎膜早破孕妇血清白细胞介素-6 和 C-反应蛋白的变化情况与胎膜早破感染的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(7): 1086-1088.
- [20] MA C, JIANG V, ZHANG X, et al. Isoquercetin ameliorates myocardial infarction through anti-inflammation and anti-apoptosis factor and regulating TLH4-NF- κ B signal pathway[J]. Molecul Med Rep, 2018, 17(5): 6675-6680.
- [21] 宋春红, 甄娟, 王建平, 等. Pellino1、锌指蛋白 A20、NF- κ B P65 及 IL-6 在胎膜早破中的表达及意义[J]. 天津医药, 2019, 47(12): 1235-1239.
- (收稿日期: 2021-05-17 修回日期: 2022-03-05)
-
- (上接第 1399 页)
- [24] 康鹏德, 沈彬, 杨静, 等. 血小板和内皮细胞源性微粒与免疫激活性股骨头缺血坏死发生机制的实验研究[J]. 中华医学杂志, 2007, 87(29): 2045-2049.
- [25] REN G, BHATNAGAR S, HAHN D J, et al. Long-chain acyl-CoA synthetase-1 mediates the palmitic acid-induced inflammatory response in human aortic endothelial cells[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2020, 319(5): e893-e903.
- [26] SHAFIEI G, ALMASI M, NIKZAD H, et al. L-carnitine reduces the adverse effects of ROS and up-regulates the expression of implantation related genes in in vitro developed mouse embryos[J]. Theriogenology, 2020, 145: 59-66.
- [27] LIU L H, ZHANG Q Y, SUN W, et al. Corticosteroid-induced osteonecrosis of the femoral head: detection, diagnosis, and treatment in earlier stages[J]. Chin Med J (Engl), 2017, 130(21): 2601-2607.
- [28] CHANG C, GREENSPAN A, GERSHWIN M E. The pathogenesis, diagnosis and clinical manifestations of steroid-induced osteonecrosis[J]. J Autoimmun, 2020, 110: 102460.
- [29] CUI Q, WANG G J, SU C C, et al. The Otto Aufranc Award. Lovastatin prevents steroid induced adipogenesis and osteonecrosis[J]. Clin Orthop Relat Res, 1997(344): 8-19.
- [30] WANG G J, CUI Q, BALIAN G. The Nicolas Andry award. The pathogenesis and prevention of steroid-induced osteonecrosis[J]. Clin Orthop Relat Res, 2000(370): 295-310.
- [31] REN X, FAN W, SHAO Z, et al. A metabolomic study on early detection of steroid-induced avascular necrosis of the femoral head[J]. Oncotarget, 2018, 9(8): 7984-7985.
- [32] 陈卫衡, 何伟, 童培建, 等. 股骨头坏死中医辨证标准: 2019 年版[J]. 中医正骨, 2019, 31(6): 1-2.
- [33] 董清平. 激素性股骨头坏死的中医预防策略[J]. 江苏中医药, 2008, 40(5): 4-5.
- [34] 于雪峰, 彭维霞, 陈凯云, 等. 基于代谢组学技术对骨蚀灵胶囊干预激素诱发股骨头坏死的机制探讨[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(6): 1805-1808.
- [35] ITO H, MATSUNO T, OMIZU N, et al. Mid-term prognosis of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head[J]. J Bone Joint Surg Br, 2003, 85(6): 796-801.
- (收稿日期: 2021-09-02 修回日期: 2022-03-11)