

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.01.035

基于 PI3K/Akt 信号通路探讨桃红四物汤促进老年股骨粗隆间骨折患者 PFNA 术后骨折愈合的疗效及其机制 *

吴 越^{1,2} 李 强² 谭明帅² 谭 伟² 陈 泽^{2Δ}

(1 川北医学院中西医结合临床医学院 四川 南充 637000; 2 遂宁市中医院骨科 四川 遂宁 629000)

摘要 目的: 基于磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/丝氨酸蛋白激酶(Akt)信号通路探讨桃红四物汤促进老年股骨粗隆间骨折患者股骨近端抗旋髓内钉(PFNA)术后骨折愈合的疗效及其机制。**方法:** 选取 2021 年 7 月-2022 年 12 月期间遂宁市中医院收治的 90 例老年股骨粗隆间骨折行 PFNA 术患者,按照随机数字表法将患者分为对照组和研究组,各为 45 例。对照组术后接受常规干预,研究组在对照组基础上接受桃红四物汤干预。对比两组中医证候积分、骨折愈合时间、Harris 髋关节功能评分、血液流变学、PI3K/Akt 信号通路相关指标。**结果:** 治疗后研究组髋部疼痛、痛有定处、神疲乏力、患肢软而无力、头晕眼花、失眠健忘、自汗畏风寒、胸闷气短、肌肤甲错、面色㿗白无华评分和总分低于对照组($P<0.05$)。研究组的骨折愈合时间短于对照组,Harris 髋关节功能评分高于对照组($P<0.05$)。研究组的红细胞压积、血浆比黏度、全血比黏度、红细胞电泳时间低于对照组($P<0.05$)。研究组治疗后 PI3K mRNA、Akt mRNA 高于对照组($P<0.05$)。**结论:** 老年股骨粗隆间骨折患者 PFNA 术后使用桃红四物汤,可促进患者临床预后转归,降低中医证候积分,促进髋关节功能恢复,缩短骨折愈合时间,改善机体血液流变学,调节 PI3K/Akt 信号通路表达。

关键词: PI3K/Akt 信号通路;桃红四物汤;老年;股骨粗隆间骨折;股骨近端抗旋髓内钉术;骨折愈合

中图分类号: R683 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2024)01-176-04

Explore the Effect and Mechanism of Taohong Siwu Decoction on Promoting Fracture Healing after PFNA in Elderly Patients with Intertrochanteric Fracture Based on PI3K/Akt Signaling Pathway*

WU Yue^{1,2}, LI Qiang², TAN Ming-shuai², TAN Wei², CHEN Ze^{2Δ}

(1 Clinical Medical College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan, 637000, China; 2 Department of Orthopedics, Suining Hospital of Traditional Chinese Medicine, Suining, Sichuan, 629000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the efficacy and mechanism of taohong siwu decoction on promoting fracture healing after proximal femoral nail antirotation (PFNA) in elderly patients with intertrochanteric fracture based on phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/serine protein kinase (Akt) signaling pathway. **Methods:** 90 elderly patients with intertrochanteric fracture treated with PFNA who were admitted to Suining Hospital of Traditional Chinese Medicine from July 2021 to December 2022 were selected, patients were divided into control group and study group according to the random number table method, 45 cases each. Control group received routine intervention after operation, and study group received taohong siwu decoction on the basis of control group. The traditional Chinese medicine syndrome scores, fracture healing time, Harris hip function scores, hemorheology, PI3K/Akt signaling pathway related indicators were compared between two groups. **Results:** The hip pain, pain, fatigue, limb weakness, dizziness, insomnia, forgetfulness, spontaneous sweating, fear of wind and cold, chest tightness, shortness of breath, skin nails, pale complexion score and total score in study group were lower than those in control group after treatment($P<0.05$). The fracture healing time in study group was shorter than that in control group, Harris hip function score was higher than that of control group ($P<0.05$). The hematocrit, plasma specific viscosity, whole blood specific viscosity and erythrocyte electrophoresis time in study group were lower than those in control group ($P<0.05$). PI3K mRNA and Akt mRNA in study group were higher than those in control group after treatment ($P<0.05$). **Conclusion:** Elderly patients with intertrochanteric fracture are treat with taohong siwu decoction after PFNA surgery, which can promote the clinical prognosis of patients, reduce traditional Chinese medicine syndrome scores, promote the recovery of hip joint function, shorten the healing time of fractures, improve hemorheology of the body, and regulate the expression of PI3K/Akt signaling pathway.

Key words: PI3K/Akt signaling pathway; Taohong siwu decoction; Elderly; Intertrochanteric fracture; Proximal femoral nail antirotation; Fracture healing

Chinese Library Classification(CLC): R683 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)01-176-04

* 基金项目:四川省中医药管理局科学技术研究专项课题(2020LC0223)

作者简介:吴越(1998-),男,在读硕士研究生,从事中医骨伤方向的研究,E-mail: 13219157715@163.com

Δ 通讯作者:陈泽(1969-),男,本科,主任医师,从事中医骨伤方向的研究,E-mail: 19882565384@163.com

(收稿日期:2023-06-03 接受日期:2023-06-26)

前言

股骨粗隆间骨折是骨科中常见多发病,促使患者的股骨粗隆间疼痛严重,影响到患者的工作及生活^[1]。股骨近端抗旋髓内钉(PFNA)是治疗股骨粗隆间骨折的常用方案,有助于恢复骨折断端血运及骨质的影响,促进骨折愈合^[2]。但由于股骨粗隆间骨折的发病群体多为老年群体,此类患者身体机能相对低下,加之 PFNA 术后疼痛,导致患者术后骨折愈合效果有限^[3]。因此如何促进术后股骨粗隆间骨折愈合成为了临床的研究热点。磷酸酰肌醇 3 激酶(PI3K)是特异性的催化磷酸酰肌醇(PI)3 位羟基磷酸化,丝氨酸蛋白激酶(Akt)处于 PI3K/Akt 通路的中心环节,而 PI3K/Akt 信号通路参与着成骨细胞、破骨细胞的存活、凋亡、增殖等过程^[4]。中医在治疗老年股骨粗隆间骨折患者 PFNA 术后骨折愈合积累了大量经验,股骨粗隆间骨折术后仍属于中医学中“骨折病”范畴,此类骨折出血量大,加上脉络受损,血行瘀滞,脉络不通,气行不畅,气滞与血瘀互为因果,最终形成气滞血瘀证^[5]。因此老年股骨粗隆间骨折患者 PFNA 术后的核心病机为气滞血瘀,临床主张化瘀止痛、行气活血为宜^[6]。桃红四物汤具化瘀止痛活血的功效,是活血化瘀类处方的代表方剂^[7]。但其具体的用药机制,目前尚不清楚。本研究基于 PI3K/Akt 信号通路探讨桃红四物汤促进老年股骨粗隆间骨折患者 PFNA 术后骨折愈合的疗效及其机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 7 月-2022 年 12 月期间遂宁市中医院收治的 90 例老年股骨粗隆间骨折行 PFNA 术患者。纳入标准:(1)西医参考《实用骨科学》^[8],经影像学检查(CT、X 线)确诊;(2)中医参考《中药新药临床研究指导原则》^[9],辨证分型为气虚血瘀证,主症:① 髋部疼痛。② 痛有定处,夜内加重。③ 患肢软而无力。④ 少气懒言,神疲乏力;次症:⑤ 眼花、头晕。⑥ 畏风寒、自汗。⑦ 健忘、失眠。⑧ 肌肤甲错、有瘀血瘀斑。⑨ 气短、胸闷。⑩ 面色㿔白无华;舌象与脉象:脉弦涩或紧,舌质暗或紫,或见瘀斑,主症符合 2 项或以上,次症符合 2 项或以上,并结合舍脉即可确诊;(3)单侧新鲜骨折,均成功实施 PFNA 术;(4)男女不限,年龄 ≥ 60 岁者;(5)患者知情本次研究,且签署同意书者;(6)骨折分型属于 AO/OTA 分类分型中的 A1、A2 型骨折。排除标准:(1)合并血液系统疾病和精神性疾病;(2)合并严重脏器疾病者;(3)合并其他干扰骨代谢的相关疾病;(4)病理性骨折者。本研究经遂宁市中医院医学伦理委员会审核通过。按照随机数字表法将患者分为对照组和研究组,各为 45 例,对照组女性患者 27 例,男性患者 18 例;坠落伤 16 例,摔倒伤 12 例,交通事故伤 13 例,其他 4 例;年龄范围 60~76 岁,平均年龄(65.52 ± 2.37)岁;骨折分型:A1 型骨折 24 例,A2 型骨折 21 例。研究组女性患者 25 例,男性患者 20 例;坠落伤 17 例,摔倒伤 13 例,交通事故伤 12 例,其他 3 例;年龄范围 62~75 岁,平均年龄(65.16 ± 3.15)岁;骨折分型:A1 型骨折 26 例,A2 型骨折 19 例。两组一般资料对比未见差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

两组病例均由同一组医师团队完成手术,均在全身麻醉下行 PFNA 术。患者取仰卧位,双下肢固定,患肢呈内收、内旋、髋

骨朝前外展位,消毒铺巾。于患髋大粗隆外侧处作一纵行皮肤切口,于大粗隆中、外 1/3 处插入导针,导针位置满意后扩髓,选择合适直径及长度的主钉插入髓腔,随后固定防旋刀片、锁定钉及尾帽,确定内固定位置后,冲洗术口,放置引流管,逐层缝合,无菌包扎,手术完成。对照组术后给予常规干预:心电监护、指脉氧监测、中流量吸氧、常规补液、抗凝、镇痛、抗感染治疗,定期无菌更换敷料,术后 2 周拆线,视患者个人恢复情况进行早期锻炼。研究组在对照组基础上结合桃红四物汤,术后 2 周后口服,汤方组成如下:川芎、红花、甘草各 10 g,赤芍、黄芪、熟地黄、当归、白术各 15 g,桃仁、牛膝 20 g,上述所有中药均由我院药剂科提供,并由本院药房统一代煎,150 mL/袋,早晚各温服 1 袋,疗程为 2 个月。

1.3 观察指标

(1)治疗前后对两组患者的中医证候进行评分,其中主症根据轻重程度分成无~重四个级别,并分别记作 0~6 分,次症同样根据无~重四个级别记作 0~3 分,舌脉象不计分^[9]。(2)观察两组患者的平均骨折愈合时间。治疗前后采用 Harris 髋关节功能评分量表评估髋关节功能。Harris 髋关节功能评分量表总分 100 分,分数越高,髋关节功能越好^[10]。(3)治疗前后抽取两组患者空腹静脉血 6 mL,其中 3 mL 采用血液流变仪(郑州市奥生医疗器械有限公司生产,型号规格:KES-900A)检测红细胞压积、血浆比黏度、全血比黏度、红细胞电泳时间。另外 3 mL 经 Ficoll 密度梯度离心法分离患者外周单个核细胞,提取总 RNA,合成 cDNA 第一条链,50℃ 逆转录 40 min 后 60℃ 7 min 灭活,接着按 94℃ 1 min,42℃ 2 min,72℃ 2 min 进行 30 个循环后 72℃ 末次延伸 7 min,4℃ 保温。形成反应体系后进行实时荧光定量 PCR 反应。引物序列如下:PI3K mRNA 上游 5'-CTTTGGTGTTTGAGATGTTTGG-3',下游 5'-CAGCATA-CATGATTCCTTGTA-3'。Akt mRNA 上游:5'-TGTCCAC-CTTCCAGCAGATGT-3',下游:5'-GCTCAGTAACAGTCCGC-CTAGA-3'。内参为 β -actin:上游 5'-CAGTGCAGGGTCCGAGGTCT-3',下游 5'-TGCGGGTGCTCCGCTTCGGC-3'。引物由上海化工生物工程有限公司提供,以 $2^{-\Delta\Delta C_T}$ 计算外周血 PI3K mRNA、Akt mRNA 的相对表达量。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件处理数据,计量资料(Harris 髋关节功能评分、中医证候积分)以表示,采用 t 检验;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 中医证候积分对比

两组治疗前髋部疼痛、痛有定处、神疲乏力、患肢软而无力、头晕眼花、失眠健忘、自汗畏风寒、胸闷气短、肌肤甲错、面色㿔白无华评分和总分组间对比无统计学差异($P>0.05$),两组治疗后上述中医证候各项评分和总分均下降,且研究组低于对照组($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组 Harris 髋关节功能评分、骨折愈合时间对比

研究组的骨折愈合时间短于对照组($P<0.05$),两组治疗后 Harris 髋关节功能评分组间对比未见差异($P>0.05$),两组治疗后 Harris 髋关节功能评分升高,且研究组高于对照组($P<0.05$),见表 2。

表 1 中医证候积分对比(分, $\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of traditional Chinese medicine syndrome scores(score, $\bar{x} \pm s$)

Score	Control group(n=45)		Study group(n=45)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Hip pain	4.61± 0.47	2.71± 0.38 ^a	4.63± 0.51	1.92± 0.26 ^{ab}
Localized pain	4.25± 0.42	2.84± 0.36 ^a	4.22± 0.38	2.02± 0.29 ^{ab}
Fatigue	4.14± 0.36	2.78± 0.27 ^a	4.11± 0.52	1.94± 0.24 ^{ab}
Limb weakness	3.93± 0.41	2.65± 0.31 ^a	3.95± 0.37	1.91± 0.29 ^{ab}
Dizziness	2.17± 0.29	1.58± 0.23 ^a	2.19± 0.24	1.14± 0.18 ^{ab}
Insomnia and forgetfulness	2.22± 0.38	1.64± 0.29 ^a	2.24± 0.26	1.31± 0.28 ^{ab}
Self-sweating afraid of wind cold	1.96± 0.24	1.65± 0.18 ^a	1.98± 0.26	1.29± 0.22 ^{ab}
Chest tightness and shortness of breath	1.88± 0.27	1.59± 0.23 ^a	1.85± 0.29	1.21± 0.24 ^{ab}
Scaly skin	1.94± 0.26	1.53± 0.24 ^a	1.96± 0.22	1.32± 0.21 ^{ab}
Pale complexion	2.02± 0.25	1.76± 0.27 ^a	2.04± 0.36	1.34± 0.24 ^{ab}
Total scores	29.12± 0.98	20.73± 1.24 ^a	29.17± 1.37	15.40± 0.31 ^{ab}

Note: Compare with before treatment, ^a $P<0.05$; Compare with control group, ^b $P<0.05$.

表 2 两组 Harris 髋关节功能评分、骨折愈合时间对比($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of Harris hip function score and fracture healing time between two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	Fracture healing time(month)	Harris hip function score (score)	
		Before treatment	After treatment
Control group(n=45)	3.81± 0.52	56.91± 5.37	73.94± 6.24 ^a
Study group(n=45)	2.97± 0.48	57.34± 6.28	84.08± 7.39 ^a
t	7.963	-0.349	-7.033
P	0.000	0.728	0.000

Note: Compare with before treatment, ^a $P<0.05$.

2.3 两组血液流变学指标对比

两组治疗前红细胞压积、血浆比黏度、全血比黏度、红细胞电泳时间组间对比无统计学差异($P>0.05$),两组治疗后红细胞

压积、血浆比黏度、全血比黏度、红细胞电泳时间均下降,且研究组低于对照组($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组血液流变学指标对比($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of hemorheology indexes between two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	Hematocrit(%)	Plasma comparative viscosity(mPa/s)	Whole blood comparative viscosity(mPa/s)	Erythrocyte electrophoretic time(s)
Control group(n=45)	Before treatment	47.39± 6.08	2.04± 0.25	4.98± 0.47	23.82± 4.62
	After treatment	36.43± 5.39 ^a	1.67± 0.33 ^a	3.53± 0.38 ^a	17.91± 4.21 ^a
Study group(n=45)	Before treatment	47.91± 7.16	2.06± 0.27	4.96± 0.58	23.61± 4.53
	After treatment	28.01± 6.24 ^{ab}	1.28± 0.29 ^{ab}	2.86± 0.39 ^{ab}	12.57± 2.69 ^{ab}

Note: Compare with before treatment, ^a $P<0.05$; Compare with control group, ^b $P<0.05$.

2.4 两组 PI3K/Akt 信号通路相关指标对比

两组治疗前 PI3K mRNA、AktmRNA 组间对比无统计学差异($P>0.05$),两组治疗后 PI3K mRNA、AktmRNA 均升高,且研究组高于对照组($P<0.05$),见表 4。

3 讨论

股骨粗隆间骨折约占所有全身骨折的 3%-4%, 髋部骨折

30%以上,此类骨折若不及时治疗,易造成泌尿系感染、下肢深静脉血栓形成、压疮等并发症,所以建立骨骼支撑作用的内固定手术治疗成为了首选选择^[1]。PFNA 适用于各类股骨粗隆间骨折分型,具有手术创伤小、手术时间短、疗效确切等优点,广泛应用于老年股骨粗隆间骨折患者的治疗^[2]。但因术后患者临床上多有骨骼肌消瘦、疲软无力等症状,这一症状与患者的愈合质量相关^[3]。故如何提高老年股骨粗隆间骨折患者 PFNA 术

后的恢复质量已成为临床的研究热点之一。

中医学对股骨粗隆间骨折早有认识,《左传》有云:"老年患者存在肝肾不足、气血不足、筋骨萎弱等病理特点,轻微外伤导致髋部受力,骨骼连接和支撑功能受损,股骨局部连续性和完整性受损,引起骨折"。《血证论》记载"盖血初离经……鲜血亦是瘀血",指出骨折引起的出血是为瘀血,瘀血停聚局部导致

气滞,气滞血瘀导致不通则痛^[14]。因此中医学认为气滞血瘀是本病的核心病机,临床要做到术后的快速康复需从化瘀止痛、活血行气着手^[15]。桃红四物汤是活血化瘀类处方的代表方剂,功效为养血活血^[16],据此本研究作对比分析,观察其疗效和作用机制。

表 4 两组 PI3K/Akt 信号通路相关指标对比($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of PI3K/Akt signaling pathway related indicators between two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	PI3K mRNA	AktmRNA
Control group(n=45)	Before treatment	4.14± 0.71	2.96± 0.52
	After treatment	6.27± 0.59 ^a	4.02± 0.45 ^a
Study group(n=45)	Before treatment	4.11± 0.64	2.92± 0.48
	After treatment	8.46± 0.58 ^{ab}	6.43± 0.37 ^{ab}

Note: Compare with before treatment, ^a $P < 0.05$; Compare with control group, ^b $P < 0.05$.

本文的研究结果显示,桃红四物汤有助于促进术后骨折愈合,改善临床治疗效果。桃红四物汤方中桃仁、红花属破血行瘀之品,作为君药,可通经止痛、活血化瘀;黄芪益卫固表、补气升阳,白术健脾益气利水,川芎调节气血、赤芍生新祛瘀,二者共用可增行血之功,以上共为臣药;当归补血活血散结,牛膝强筋壮骨、补肾通经、引药下行,熟地黄滋阴补肾,以上共为佐药;甘草为使药,调和诸药,全方配伍以祛瘀生新为要,补气行血为旨,使气行瘀散,并濡养骨骼筋脉,促进骨折愈合^[16]。红细胞压积、血浆比黏度、全血比黏度、红细胞电泳时间等血液流变学指标升高可能会延迟骨折术后愈合^[17]。本次研究结果显示,桃红四物汤可降低老年股骨粗隆间骨折患者 PFNA 术后患者的血液流变学指标,现代药理研究证实:桃仁^[18]、红花^[19]具有抗凝血、抗血栓的功效,改善机体血液流变学异常。当归可改善局部微循环障碍,促进微血管再生,促进破损的循环体系^[20]。

骨折创伤的愈合是由诸多生长因子综合作用的结果,各种信号通路均参与其中,如 PI3K/Akt 信号通路^[21]。PI3K 是磷脂激酶家族中的一个重要成员,具有脂类和蛋白的激酶活性^[22];Akt 是一种丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶,Akt 的激活通常要依赖上游 PI3K 的活化^[23]。PI3K/Akt 作为调节细胞增殖、分化、代谢过程的主要信号通路,能维持破坏骨重建过程中骨吸收、骨形成的动态平衡^[24]。既往研究证实^[25]:PI3K/Akt 通路的活化可以引起不同的下游信号分子的参与,从而发挥不同的骨愈合作用。本次研究结果显示,桃红四物汤可上调 PI3K/Akt 信号通路相关表达。现代科学研究表明桃红四物汤中所含有的多种有效成分具有促进血管新生的作用,达到促进骨折创伤愈合的效果^[26],推测其具体机制可能是调节 PI3K/Akt 信号通路有关。既往报道^[27]证实桃红四物汤调节 PI3K/Akt 信号通路过程,涉及酶结合、转录基因调节等多个生物过程,最终达到促进骨愈合的目的。

综上所述,老年股骨粗隆间骨折患者 PFNA 术后使用桃红四物汤,可促进临床症状改善,提高髋关节功能,改善血液流变学,调节 PI3K/Akt 信号通路表达。

参考文献(References)

[1] Li XP, Zhang P, Zhu SW, et al. All-cause mortality risk in aged femoral intertrochanteric fracture patients [J]. J Orthop Surg Res,

2021, 16(1): 727.

- [2] 周建伟,李绍平,潘奕欣,等. 股骨近端防旋髓内钉内固定治疗股骨粗隆间骨折的疗效及术后隐性失血的影响因素分析[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(6): 1165-1168, 1159.
- [3] Li H, Wang B, Chen C. Acupuncture around the greater tuberosity of the femur combined with acupuncture at Xuehai acupoint alleviates the postoperative pain of elderly patients with intertrochanteric fracture[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(7): 8372-8378.
- [4] Dong J, Xu X, Zhang Q, et al. The PI3K/AKT pathway promotes fracture healing through its crosstalk with Wnt/ β -catenin[J]. Exp Cell Res, 2020, 394(1): 112137.
- [5] 宋铭魁. 中医辨证治疗粗隆间骨折 PFN-A 术后的临床观察 [D]. 山西:山西中医药大学, 2018.
- [6] 陈杏丽,陈梦丽,阳珍,等. 215 例老年股骨粗隆间骨折患者的中医证型特点及辨证施护特色[J]. 光明中医, 2013, 28(6): 1243-1245.
- [7] 张效鹏,邓铮,李林芳. 桃红四物汤治疗气滞血瘀型老年髋部骨折围手术期临床观察[J]. 光明中医, 2023, 38(2): 280-283.
- [8] 胥少汀,葛宝丰,徐印坎. 实用骨科学[M]. 4 版. 北京:人民军医出版社, 2012: 947-966.
- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002: 99-104.
- [10] Harris WH. 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.
- [11] 杨大威. 股骨转子间骨折的研究进展 [J]. 创伤外科杂志, 2020, 22(12): 959-961.
- [12] 王海虎,邓杰林,倪进荣,等. LPFP 与 PFNA 内固定术治疗不同类型老年股骨粗隆间骨折的疗效及生物力学性能对比分析[J]. 老年医学与保健, 2022, 28(2): 375-380.
- [13] 刘毅,陈海云,万豫尧. 老年股骨粗隆间骨折患者术后并发症发生率的预测[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(17): 2524-2525.
- [14] 应伟昇. 中医辨证分期联合西医常规治疗股骨粗隆间骨折的临床观察[J]. 中国中医急症, 2016, 25(1): 124-126.
- [15] 王刚. 中医中药联合手术治疗老年股骨粗隆间骨折的初步研究 [D]. 山东:青岛大学, 2018.

(下转第 78 页)

- diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance[J]. Hepatology, 2018, 67(4): 1560-1599.
- [15] Tan M, Bhadoria AS, Cui F, et al. Estimating the proportion of people with chronic hepatitis B virus infection eligible for hepatitis B antiviral treatment worldwide: a systematic review and meta-analysis [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021, 6(2): 106-119.
- [16] Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C[J]. Hepatology, 2003, 38(2): 518-526.
- [17] 王燕芳, 赵杰, 周少英, 等. Forns 指数、FIB-4、APRI、GPR 对 HBV 感染合并非酒精性脂肪肝病肝纤维化的诊断效能分析[J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(7): 72-77.
- [18] 韦玉亚, 朱婷, 唐文静, 等. 实时超声剪切波成像技术联合血清学指标、APRI 指数评估慢性乙型肝炎肝纤维化程度的价值 [J]. 肝脏, 2021, 26(8): 883-886, 891.
- [19] Yao M, Wang L, Leung PSC, et al. The Clinical Significance of GP73 in Immunologically Mediated Chronic Liver Diseases: Experimental Data and Literature Review [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2018, 54(2): 282-294.
- [20] 王蓓, 周娜, 牟洋, 等. 腹部超声联合血清甲胎蛋白、高尔基体蛋白 73、 γ -谷氨酰转肽酶 / 血小板比值对慢性乙型肝炎患者肝纤维化的诊断价值研究[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(5): 892-897.
- [21] 安薪宇, 乔杰, 胡灵溪, 等. GP73 对慢性肝病患者肝纤维化诊断价值的研究[J]. 中华内科杂志, 2023, 62(1): 49-53.
- [22] 包海林, 谢群. HBV DNA、AFP、GP73 在慢性乙型肝炎病情严重程度及肝纤维化诊断中的应用价值研究 [J]. 海南医学院学报, 2019, 25(9): 700-703.
- [23] 焦璐, 张松涛, 李柱虎. 乙肝相关性肝癌临床病理学特征与高敏 C 反应蛋白和溶血磷脂酸表达的相关性 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2022, 29(1): 39-42.
- [24] 李鹏, 刘杰, 吴红丽. 血清 Hs-CRP、肝硬度及肝功能指标检查老年肝硬化合并肝癌的结果分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2018, 23(1): 67-69.
- [25] 马丽娜, 刘晓彦, 胡彦超, 等. 血清超敏 C 反应蛋白在慢性乙型肝炎进展中的意义[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(7): 498-501.

(上接第 179 页)

- [16] 聂欣, 成颜芬, 王琳, 等. 桃红四物汤化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(4): 226-234.
- [17] 张勇, 张群. 骨折延迟愈合患者血液流变学指标的变化分析[J]. 海南医学, 2012, 23(18): 51-52.
- [18] 张妍妍, 韦建华, 卢澄生, 等. 桃仁化学成分、药理作用及质量标志物的预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(1): 234-241.
- [19] 王佐梅, 肖洪彬, 李雪莹, 等. 中药红花的药理作用及临床应用研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(11): 6608-6611.
- [20] 马艳春, 吴文轩, 胡建辉, 等. 当归的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2022, 50(1): 111-114.
- [21] Zhao SJ, Kong FQ, Jie J, et al. Macrophage MSR1 promotes BMSC osteogenic differentiation and M2-like polarization by activating PI3K/AKT/GSK3 β / β -catenin pathway[J]. Theranostics, 2020, 10(1): 17-35.
- [22] Fruman DA, Chiu H, Hopkins BD, et al. The PI3K Pathway in Human Disease[J]. Cell, 2017, 170(4): 605-635.
- [23] Ersahin T, Tuncbag N, Cetin-Atalay R. The PI3K/AKT/mTOR interactive pathway[J]. Mol Biosyst, 2015, 11(7): 1946-1954.
- [24] 杨一秋, 李兰, 赵娜, 等. PI3 K/AKT 信号通路骨质疏松关系的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(24): 6144-6148.
- [25] 梁宁, 何斌, 张奇文, 等. 调控干细胞成骨分化的 PI3K/Akt 信号通路及相关因素[J]. 现代医学, 2022, 50(1): 126-130.
- [26] 杜克群, 江华娟, 李敏敏, 等. 基于 UPLC-Q-Exactive Orbitrap/MS 和网络药理学的桃红四物汤促进骨折愈合潜在药效物质及作用机制研究[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(6): 633-643, 668.
- [27] 莫嘉浩, 史佩玉, 邢万里, 等. 基于网络药理学探讨桃红四物汤治疗骨质疏松作用机制[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(22): 4996-5001.