中国比较医学杂志
*Chinese Journal of Comparative Medicine*
ISSN 1671-7856,CN 11-4822/R

# 《中国比较医学杂志》网络首发论文

题目：基于数据挖掘的股骨头坏死动物模型应用分析
作者：邓卓政，欧阳思弘，项惠敏，邓敏华，钟妥伶，杨冰，陈晓峰
收稿日期：2026-07-07
网络首发日期：2026-10-12
引用格式：邓卓政，欧阳思弘，项惠敏，邓敏华，钟妥伶，杨冰，陈晓峰．基于数据挖掘的股骨头坏死动物模型应用分析[J/OL]．中国比较医学杂志.
https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20261012.1151.004

**网络首发**：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

**出版确认**：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

# 基于数据挖掘的股骨头坏死动物模型应用分析

邓卓政[1]，欧阳思弘[1]，项惠敏[1]，邓敏华[1]，钟妥伶[1]，杨 冰[1]，陈晓峰[2]

（1.广州中医药大学，广州 510006；2.广州中医药大学番禺医院，广州 511400）

*通信作者 陈晓峰（1984—），男，博士，主任医师，研究方向：中西医结合治疗骨科疾病。E-mail：Cxf1159@163.com

**摘要** 目的 系统性分析国内外在构建股骨头坏死（ONFH）动物模型文献中的造模要素与检测指标分布特征，为建立稳定可靠的 ONFH 动物模型及开展相关实验研究提供有价值的方法学参考。方法 检索近 10 年中国知网、万方、维普、CBM、PubMed、Web of Science、Embase 数据库收录的 ONFH 动物实验相关文献，提取实验动物种类、性别、周龄、体质量、造模方法、造模周期、激素剂量、检测指标、阳性干预药物及中医证候模型等关键信息，用 Microsoft Excel 2021 构建数据库并采用 Origin 2022、SPSS Modeler 18.0、Cytoscape 3.10.4 进行统计分析。结果 共纳入文献 758 篇，其中多选用性成熟期的 SD 大鼠和新西兰兔制备 ONFH 动物模型，动物性别以雄性居多；造模方式以激素性诱导为主（80.34%），其中以脂多糖（LPS）联合甲泼尼龙或单用甲泼尼龙的方案最为常见；激素剂量范围为 20~40 mg/kg；造模周期为 2~7 d 或 31~56 d；检测指标主要包括组织病理学改变、骨量及骨微结构参数、股骨头影像学异常、组织蛋白和基因表达水平等；阳性干预药物中中药类占比 62.08%。结论 当前 ONFH 动物模型的制备方法较多，但缺乏系统的中医证候评价，同时尚未形成统一的造模方法，通过对 ONFH 动物模型的数据挖掘，以期为今后 ONFH 动物模型的选择和相关评价提供理论支持和参考依据。

**关键词** 股骨头坏死；动物模型；数据挖掘；应用分析

**中图分类号** R681.8；R-332；R318 文献标志码 A

# Data mining analysis of experimental animal models of osteonecrosis of the femoral head

DENG Zhuozheng[1], OUYANG Sihong[1], XIANG Huimin[1], DENG Minhua[1], ZHONG Tuoling[1], YANG Bing[1], CHEN Xiaofeng[2]

(1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China; 2. Panyu Hospital, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 511400)

**Abstract** Objective To systematically analyze the characteristics of experimental animals, model induction methods, and outcome measures reported in studies of animal models of osteonecrosis of the femoral head (ONFH) conducted in China and internationally, with the aim of informing the development and evaluation of stable and reliable animal models for future research. Methods Studies of ONFH animal models published over the preceding 10 years were retrieved from seven databases: China National Knowledge Infrastructure, Wanfang Database, VIP Chinese Science and Technology Journal Database, China Biology Medicine Database, PubMed, Web of Science, and Embase. Extracted data included the following: animal species, sex, age (weeks), and body weight; modeling induction method and duration; hormone dose; outcome measures; positive-control treatments; and traditional Chinese medicine (TCM) syndrome classification, where applicable. A database was constructed using Microsoft Excel 2021, and the extracted data were analyzed using Origin 2022, SPSS Modeler 18.0, and Cytoscape 3.10.4. Results A total of 758 publications were ultimately included. Sexually mature Sprague–Dawley rats and New Zealand White rabbits were the most commonly used model animals, with males predominating. Hormone-induced approaches accounted for 80.34% of the model induction methods. Among these, combined administration of lipopolysaccharide and methylprednisolone and administration of methylprednisolone alone were the most commonly applied. Reported hormone doses ranged from 20 to 40 mg/kg, and modeling durations were concentrated in two intervals: 2~7 days and 31~56 days. The main outcome measures included histopathological changes, bone mass and bone microstructural

收稿日期：2026-07-07

基金项目：广东省基础与应用基础研究基金（2025A1515220092）；广东省中医药局中医药科研项目（20261311）；广州市三级名中医工作室建设项目（穗卫函[2023]2515 号）。

作者简介：邓卓政（2000—），男，在读硕士研究生，研究方向：中西医结合治疗骨科疾病。E-mail：1291159398@qq.com

网络首发时间：2026-10-12 14:53:19 网络首发地址：https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20261012.1151.004

parameters, femoral head imaging findings, and tissue protein and gene expression. TCM-derived preparations accounted for 62.08% of the reported positive-control treatments. Conclusions Although numerous methods are available for ONFH animal modeling, standardized modeling induction and evaluation methods have yet to be established, and systematic evaluation of models based on TCM syndrome classifications remains limited. This analysis may inform the selection, establishment, and evaluation of animal models for future ONFH research.
**Key words** osteonecrosis of the femoral head; animal model; data mining; application analysis

股骨头坏死（osteonecrosis of the femoral head，ONFH）是由多种原因导致股骨头局部血供中断或减少，进而引起骨细胞及骨髓成分缺血性死亡的一类疾病[1]。其病因可分为创伤性和非创伤性两类：创伤性多因股骨颈骨折、髋关节脱位等损伤直接破坏股骨头血供所致；非创伤性则多与糖皮质激素使用及过量饮酒有关，其他因素还包括减压病、镰状细胞贫血、系统性红斑狼疮及器官移植后用药等[2]。从临床表现来看，ONFH 早期大多表现为髋部、腹股沟或者臀部隐痛，之后才会出现关节活动受限以及跛行的情况，影像学上以磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）的“双线征”和 X 线的“新月征”较为典型。晚期可以见到硬化带、囊性改变、软骨下骨折甚至股骨头塌陷，病理上以骨小梁稀疏断裂、空骨陷窝增多、骨髓坏死等为主要改变；实验室检查常见血脂升高、凝血与纤溶功能紊乱，以及碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，ALP）、骨钙素（osteocalcin，OCN）、I型前胶原氨基端前肽（procollagen type I N-terminal propeptide，PINP）等骨代谢标志物的失衡等[3]。近年来 ONFH 的全球发病率呈上升趋势，美国每年新发病例约 1~2 万例[4]。我国首次全国流行病学调查显示，ONFH 的累积患病人数约 812 万，且该病好发于中青年，男性患病率明显高于女性，致残率较高[4, 5]。临床上如果对早期 ONFH 没有采取保髋治疗，那么股骨头结构的塌陷率在两年内可能超过 80%，严重者甚至需行关节置换术，并且术后还可能会出现假体寿命短、远期翻修等问题[6, 7]，给患者的生活质量带来极大影响，加重了医疗系统的经济负担[8]。

疾病动物模型是研究 ONFH 发病机制与治疗策略开发的重要载体，其与患者临床表现的吻合度，在很大程度上影响着研究结论的可靠性及临床转化价值[9]。目前国内外 ONFH 动物模型种类繁多且造模方法不一，模型与临床表现的吻合程度尚缺乏系统评价[10]。基于此，本研究采用数据挖掘方法，系统梳理近 10 年国内外 ONFH 动物模型的相关文献，归纳分析各种 ONFH 动物模型的品系、造模方法、造模周期、检测指标等关键参数，以期为后续 ONFH 的机制与治疗研究，提供更为系统的动物模型构建方案与方法学参考[11-13]。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献来源

本研究系统检索中国知网（CNKI）、万方数据库（Wanfang）、中文科技期刊数据库（维普，VIP）、中国生物医学文献数据库（CBM）4 个中文数据库及 PubMed、Web of Science、Embase 3 个英文数据库，收集近 10 年公开发表的 ONFH 动物实验相关文献，语种限定为中文和英文。

### 1.2 检索策略

检索采用主题词与自由词相结合的方式，围绕“股骨头坏死”（疾病）与“动物模型/动物实验”（研究方法）两个核心概念构建检索式，两个概念之间以“AND”连接，同一概念内各检索词之间以“OR”连接。股骨头坏死概念的中文检索词包括股骨头坏死、股骨头缺血性坏死、无菌性股骨头坏死及缺血性股骨头坏死等，英文以主题词（MeSH/Emtree）“Femur Head Necrosis”为核心，并结合 Femur/Femoral Head Necrosis、Osteonecrosis of the Femoral Head、Avascular/Ischemic/Aseptic Necrosis of the Femoral Head 等自由词；动物模型/动物实验概念的中文检索词包括动物模型、实验动物模型、实验室动物模型、动物实验、动物研究及动物实验用途等，并辅以动物实验、动物试验、疾病模型、模式动物、动物造模、模型制备、模型构建、体内实验及大鼠、小鼠、兔、犬等自由词，英文以主题词“Models, Animal”与“Animal Experimentation”为核心，结合 Animal Model(s)、Experimental/Laboratory Animal Model、Animal Research、Animal Experiment(s)等自由词。检索时间

为 2016 年 1 月~2026 年 3 月，共检索到文献 5 821 篇。

### 1.3　方法学质量评估

为客观评估纳入研究的质量等级，本研究参照 SYRCLE 动物实验偏倚风险评估工具[14, 15]建立质量评价体系。该评价工具涵盖 10 个条目，分别为：随机序列生成、分配隐藏、实验过程中及结局评估时的盲法实施、结果数据完整性、选择性报告、基线资料可比性、样本量估算、其他偏倚、动物伦理审批及造模操作标准化。评分时，每一条目若判定为低偏倚风险则计 1 分，若判定为“不确定”或“高偏倚风险”则不予计分，总分为 10 分，分值越高提示方法学质量越优。

### 1.4　文献筛选标准

纳入标准：使用实验动物制备 ONFH 模型的实验研究；排除标准：①造模方法不明确或关键信息缺失的实验文献；②临床观察、随机对照实验、流行病学调查等非动物实验研究；③单纯体外细胞实验；④综述、系统评价、Meta 分析、文献计量学及数据挖掘类研究；⑤会议论文、学位论文、报纸、专利、述评及简讯等；⑥无法获取全文者；⑦中英文重复报道及撤稿文献。见图 1。

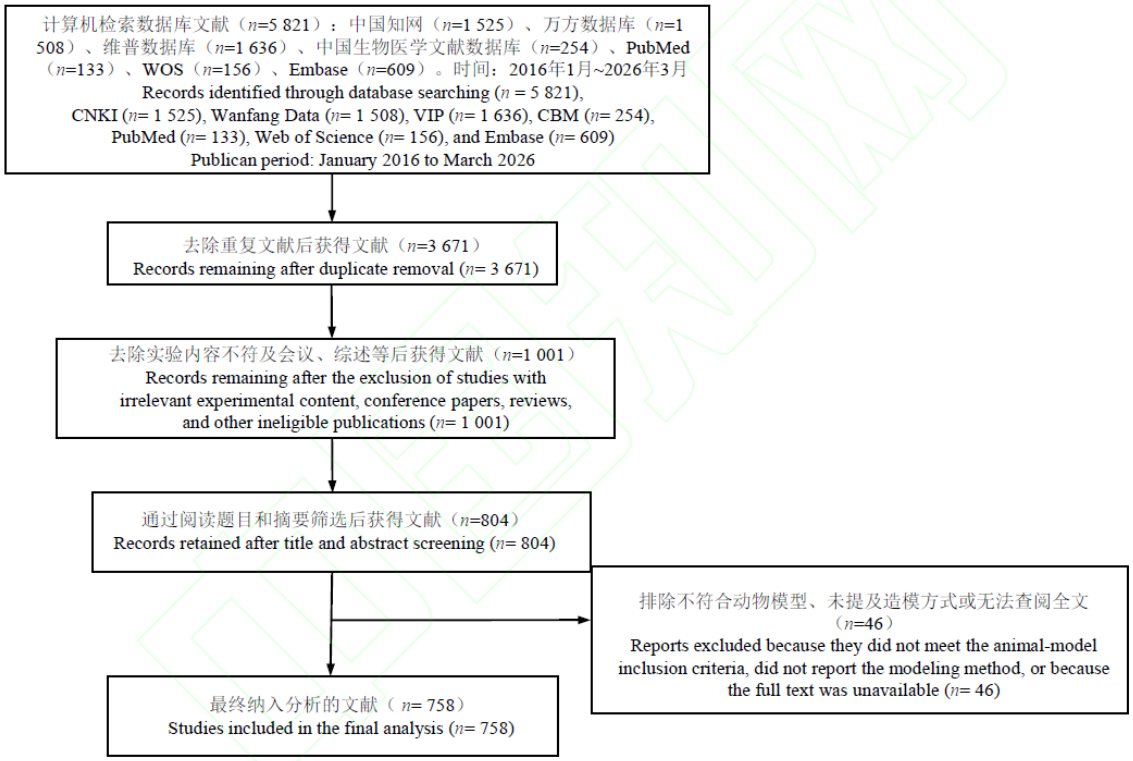


图 1　文献筛选流程
Figure 1 Literature screening process

### 1.5　数据库的建立与规范

#### 1.5.1　数据库的建立

检索得到的题录全部导入 EndNote 2025 管理。通过软件去重和人工核查后，阅读标题与摘要进行初次筛查，对初筛的文献逐篇精读，严格按照文献筛选标准进行复筛。所有数据均由两名研究者独立筛选及评分，所得数据相互核对，过程中如遇分歧，由第 3 名研究者参与讨论后达成一致。采用 SPSS Statistics 27.0 软件评价两名研究者的一致性。文献筛选的 Cohen’s Kappa 为 0.846（95% CI：0.806~0.886，$P$＜0.001），提示两名研究者间一致性较高。纳入 758 篇文献的方法学质量平均总分为 4.1±1.3 分，其中 1~2 分的有 82 篇（10.82%）、3~5 分的有 575 篇（75.86%）、6~8 分的有 101 篇（13.32%），提示纳入研究整体方法学质量中等。通过 Microsoft Excel 2021 纳入文献中的实验动物种属、品系、性别、体质量、周龄、造模类型、造模方法、诱导药物及剂量、给药途径、给药频次、造

模周期、检测指标、阳性干预药物及中医证候模型等数据，建立 ONFH 动物模型数据库。

#### 1.5.2 数据库的规范

为保证数据的准确性与一致性，对所提取的数据进行规范化处理。实验动物种属、品系、性别等分类变量参照《医学实验动物学》[16]进行标准化命名；造模药物剂量统一换算为 mg/kg（血清类按 mL/kg、脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）取 μg/kg）；造模周期统一换算为“d”为单位；给药途径按肌内注射、静脉注射、腹腔注射、皮下注射、灌胃等进行规范分类。鉴于部分文献采用多种造模方式或包含多种实验动物，故模型记录数（768 条）与动物使用记录数（772 条）略多于纳入文献数（758 篇）。

### 1.6 统计学方法

采用 Microsoft Excel 2021 对纳入文献进行描述性统计，造模要素与检测指标以频数和百分比表示，方法学质量评分以均数±标准差（$\bar{x} \pm s$）表示。使用 Origin 2022 软件制作图表，运用 SPSS Modeler 18.0 中的 Apriori 算法对检测指标进行关联规则分析，并结合 Cytoscape 3.10.4 软件对结果图进行可视化分析。归纳 ONFH 动物模型造模与评价的常用方案及参数分布特征。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

纳入符合标准的中英文期刊论文 758 篇，其中中文文献 418 篇（55.15%）、英文文献 340 篇（44.85%）。纳入文献的发表年份覆盖近 10 年。

### 2.2 实验动物基本特征分布

对纳入文献的实验动物进行分类统计，共有小鼠、大鼠、兔、犬、羊、鸡、鸸鹋和猪 8 种实验动物（按动物使用记录数，$n$=772），其中，大鼠占比最高（402 条，52.07%），其次为兔（291 条，37.69%），实验动物种类分布见图 2A。在实验动物性别方面，雄性动物使用频次更高（408 次，52.85%），具体分布见图 2B；周龄方面，研究多选用性成熟期或成年早期动物建立 ONFH 模型，啮齿类动物以 8~12 周龄为主，兔多集中在 12~24 周龄，犬等大型动物则多选用成年个体；在体质量方面，SD 大鼠以 180~300 g 为主，新西兰兔以 2 000~4 000 g 为主。各动物种属、品系、性别、周龄与体质量范围情况详见表 1。

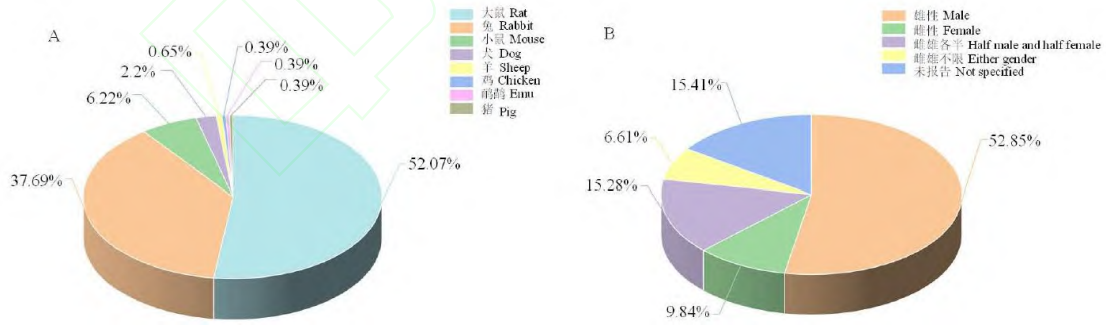


图 2 实验动物种类及性别分布

Figure 2 Distribution of experimental animal species and sex

表1 股骨头坏死动物模型实验动物基本特征分布

Table 1 Distribution of basic characteristics of experimental animals in ONFH animal models

| 动物种属 Species | 品系/品种 Strain/breed | 品系频数/次 Strain frequency/times | 性别 Gender | 性别频数/次 Gender frequency/times | 构成比/% Proportion/% | 高频周龄分布/周龄 High-frequency age distribution/ weeks old | 高频体质量分布/g High-frequency body weight distribution/g |
|---|---|---|---|---|---|---|---|

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 大鼠 Rat | SD | 357 | 雄性 Male | 232 | 30.05 | 8~12 | 180~300 |
| | | | 雌性 Female | 45 | 5.83 | 4~12 | 160~320 |
| | | | 雌雄各半 Half male and half female | 41 | 5.31 | 8~24 | 170~300 |
| | | | 雌雄不限 Either gender | 6 | 0.78 | 8~12 | 180~350 |
| | | | 未说明 Not specified | 33 | 4.27 | 7~8；成年/成熟 7~8; Adult/mature | 180~280 |
| | Wistar | 33 | 雄性 Male | 22 | 2.85 | 8~12 | 180~320 |
| | | | 雌性 Female | 3 | 0.39 | 8 | 180~220 |
| | | | 雌雄各半 Half male and half female | 3 | 0.39 | 8~24；成年/成熟 8~24; Adult/mature | 220~330 |
| | | | 雌雄不限 Either gender | 1 | 0.13 | 8 | 182 |
| | | | 未说明 Not specified | 4 | 0.52 | 12 | 180~220 |
| | 未说明 Not specified | 7 | 雄性 Male | 2 | 0.26 | 14；成年/成熟 14; Adult/mature | 未说明 Not specified |
| | | | 未说明 Not specified | 5 | 0.65 | 未说明 Not specified | 未说明 Not specified |
| | Wistar ST | 3 | 雄性 Male | 2 | 0.26 | 未说明 Not specified | 300~350 |
| | | | 雌雄不限 Either gender | 1 | 0.13 | 6 | 145~220 |
| | Fischer F344 | 1 | 雄性 Male | 1 | 0.13 | 8~12 | 未说明 Not specified |
| | Wistar Kyoto(WK) | 1 | 雄性 Male | 1 | 0.13 | 8~12 | 未说明 Not specified |
| 兔 Rabbit | 新西兰兔 New Zealand rabbit | 214 | 雄性 Male | 77 | 9.97 | 12~24；成年/成熟 12~24; Adult/mature | 2 000~4 000 |
| | | | 雌性 Female | 7 | 0.91 | 12~28 | 2 000~4 000 |
| | | | 雌雄各半 Half male and half female | 57 | 7.38 | 8~24；成年/成熟 8~24; Adult/mature | 2 000~4 000 |
| | | | 雌雄不限 Either gender | 28 | 3.63 | 12~20；成年/成熟 12~20; Adult/mature | 2 000~4 000 |
| | | | 未说明 Not specified | 45 | 5.83 | 8~24；成年/成熟 8~24; Adult/mature | 1 500~4 000 |
| | 日本大耳白兔 Japanese big-eared white rabbit | 45 | 雄性 Male | 24 | 3.11 | 12~32；成年/成熟 12~32; | 2 000~3 000 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Adult/mature | |
| | | | 雌性 Female | 2 | 0.26 | 25 | 2 600~3 700 |
| | | | 雌雄各半 Half male and half female | 7 | 0.91 | 20~24；成年/成熟 20~24; Adult/mature | 2 000~3 000 |
| | | | 雌雄不限 Either gender | 5 | 0.65 | 20~32；成年/成熟 20~32; Adult/mature | 2 000~3 000 |
| | | | 未说明 Not specified | 7 | 0.91 | 16~72；成年/成熟 16~72; Adult/mature | 1 500~3 000 |
| | 未说明 Not specified | 30 | 雄性 Male | 3 | 0.39 | 25~32 | 800~4 000 |
| | | | 雌性 Female | 1 | 0.13 | 未说明 Not specified | 2 000~3 000 |
| | | | 雌雄各半 Half male and half female | 9 | 1.17 | 1.6；成年/成熟 1.6; Adult/mature | 2 000~4 000 |
| | | | 雌雄不限 Either gender | 7 | 0.91 | 1.6~32 | 1 100~3 300 |
| | | | 未说明 Not specified | 10 | 1.30 | 12~24；成年/成熟 12~24; Adult/mature | 1 920~3 170 |
| | 青紫蓝兔 Chinchilla rabbit | 2 | 雄性 Male | 2 | 0.26 | 28；成年/成熟 28; Adult/mature | 1 800~2 200 |
| 小鼠 Mouse | C57BL/6 | 34 | 雄性 Male | 19 | 2.46 | 6~12 | 17.28~35 |
| | | | 雌性 Female | 10 | 1.30 | 5~8 | 13.8~30 |
| | | | 未说明 Not specified | 5 | 0.65 | 8~12 | 12~25 |
| | C57 | 6 | 雄性 Male | 3 | 0.39 | 4~8 | 19~25 |
| | | | 雌性 Female | 2 | 0.26 | 7~8 | 18~23 |
| | | | 未说明 Not specified | 1 | 0.13 | 7 | 20~23 |
| | BALB/c | 5 | 雄性 Male | 4 | 0.52 | 8~12 | 18.2~29 |
| | | | 未说明 Not specified | 1 | 0.13 | 16 | 未说明 Not specified |
| | C3H/HeN | 1 | 雄性 Male | 1 | 0.13 | 2 | 未说明 Not specified |
| | C57BL/6N | 1 | 雄性 Male | 1 | 0.13 | 8 | 30 |
| | 未说明 Not specified | 1 | 雄性 Male | 1 | 0.13 | 2~4 | 未说明 Not specified |
| 犬 Dog | 比格犬 Beagle | 13 | 雄性 Male | 6 | 0.78 | 48~96；成年/成熟 48~96; Adult/mature | 5 500~17 600 |
| | | | 雌性 Female | 1 | 0.13 | 36~56 | 未说明 Not specified |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 雌雄各半<br>Half male and half female | 1 | 0.13 | 成年/成熟<br>Adult/mature | 未说明<br>Not specified |
| | | | 雌雄不限<br>Either gender | 1 | 0.13 | 64 | 18 000~22 000 |
| | | | 未说明<br>Not specified | 4 | 0.52 | 40~72；成年/成熟 40~72;<br>Adult/mature | 9 800~17 600 |
| | 杂交犬<br>Mixed-breed dog | 2 | 雄性<br>Male | 1 | 0.13 | 成年/成熟<br>Adult/mature | 18 000~20 000 |
| | | | 未说明<br>Not specified | 1 | 0.13 | 未说明<br>Not specified | 未说明<br>Not specified |
| | 未说明<br>Not specified | 2 | 雄性<br>Male | 1 | 0.13 | 56~72 | 5 000~8 000 |
| | | | 未说明<br>Not specified | 1 | 0.13 | 32~48 | 7 000~10 000 |
| 羊<br>Sheep | 小尾寒羊<br>Small-tailed Han sheep | 4 | 雌性<br>Female | 4 | 0.52 | 64~144 | 26 000~85 000 |
| | Ripollesa×Lacaune 杂交羊<br>Ripollesa × Lacaune crossbred sheep | 1 | 雌性<br>Female | 1 | 0.13 | 96~288 | 46 090~58 610 |
| 鸡<br>Chicken | AA 肉鸡<br>AA broiler | 2 | 雌雄不限<br>Either gender | 2 | 0.26 | 0.14~4.14 | 未说明<br>Not specified |
| | 青脚麻鸡<br>Green-legged partridge chicken | 1 | 未说明<br>Not specified | 1 | 0.13 | 8 | 2 000 |
| 鸸鹋<br>Emu | 未说明<br>Not specified | 3 | 雄性<br>Male | 3 | 0.39 | 48~60 | 45 400~54 600 |
| 猪<br>Pig | 杜洛克仔猪<br>Duroc piglet | 1 | 未说明<br>Not specified | 1 | 0.13 | 12 | 10 000~15 000 |
| | 大白猪×长白猪杂交猪<br>Large White × Landrace crossbred pig | 1 | 雄性<br>Male | 1 | 0.13 | 3~4 | 4 000~6 000 |
| | 未说明<br>Not specified | 1 | 雄性<br>Male | 1 | 0.13 | 5.8~8.4 | 9 400~11 400 |

注：构成比以 772 条动物使用记录为分母。“高频周龄/体质量分布”为出现频次居前的合并区间。

Note. Proportions were calculated using 772 animal-use records as the denominator. “High-frequency age/body weight distribution” refers to the combined intervals with the highest frequencies.

## 2.3　造模方法

纳入的 758 篇文献，共有 768 条模型记录，按诱导方式可分为激素性诱导、创伤性诱导、酒精性诱导、局部物理诱导、局部化学诱导、维甲酸诱导及多因素复合诱导 7 大类。造模方法以激素性诱导居多（617 次，80.34%），其中“激素+LPS 联合”方案占比最高（340 次，44.27%）。激素+LPS 方案主要选用 SD 大鼠，而血清联合方案则以新西兰兔为主，不同造模方案在动物种属的选择上呈现一定的倾向性。各造模类型、具体方法及常用动物详见表 2。

表2 股骨头坏死动物模型造模类型分布

Table 2 Distribution of modeling types in ONFH animal models

| 造模类型<br>Modeling category | 造模频数/次<br>Modeling frequency/times | 构成比/%<br>Proportion/% | 具体造模方法<br>Specific modeling method | 常用动物及频数/次 Common animals and frequency/times | 方法频数/次<br>Method frequency/times | 构成比/%<br>Proportion/% |
|---|---|---|---|---|---|---|

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 激素性诱导<br>Glucocorticoid-induced | 617 | 80.34 | 激素+LPS 联合<br>Glucocorticoid + LPS combined | SD 大鼠（183）；新西兰兔（98）；C57BL/6 小鼠（16）；其他（45）<br>SD rats (183); New Zealand rabbits (98); C57BL/6 mice (16); others (45) | 340 | 44.27 |
| | | | 激素单因素<br>Glucocorticoid alone | SD 大鼠（108）；新西兰兔（34）；日本大耳白兔（27）；其他（47）<br>SD rats (108); New Zealand rabbits (34); Japanese big-eared rabbits (27); others (47) | 215 | 27.99 |
| | | | 激素+马血清联合<br>Glucocorticoid + horse serum combined | 新西兰兔（46）；兔（品系未说明）（4）；日本大耳白兔（3）；其他（1）<br>New Zealand rabbits (46); rabbits (strain not specified) (4); Japanese big-eared rabbits (3); others (1) | 54 | 7.03 |
| | | | 激素+其他系统性增强因素<br>Glucocorticoid + other systemic sensitizing factors | SD 大鼠（6）；C3H/HeN 小鼠（1）；Wistar ST 大鼠（1）<br>SD rats (6); C3H/HeN mice (1); Wistar ST rats (1) | 8 | 1.04 |
| 创伤性诱导<br>Trauma-induced | 38 | 4.95 | 手术性股骨头血供阻断<br>Surgical interruption of femoral head blood supply | SD 大鼠（25）；大鼠（品系未说明）（2）；新西兰兔（1）；其他（6）<br>SD rats (25); rats (strain not specified) (2); New Zealand rabbits (1); others (6) | 34 | 4.43 |
| | | | 股骨颈骨折/截断<br>Femoral neck fracture/resection | 新西兰兔（2）<br>New Zealand rabbits (2) | 2 | 0.26 |
| | | | 股骨颈骨折+髋关节脱位<br>Femoral neck fracture + hip dislocation | 新西兰兔（1）<br>New Zealand rabbit (1) | 1 | 0.13 |
| | | | 髋关节脱位<br>Hip dislocation | 新西兰兔（1）<br>New Zealand rabbit (1) | 1 | 0.13 |
| 酒精性诱导<br>Alcohol-induced | 30 | 3.91 | 经口酒精暴露<br>Oral alcohol exposure | SD 大鼠（17）；Wistar 大鼠（4）；兔（品系未说明）（2）；其他（5）<br>/SD rats (17); Wistar rats (4); rabbits (strain not specified) (2); others (5) | 28 | 3.65 |
| | | | 酒精+马血清联合<br>Alcohol + horse serum combined | 新西兰兔（2）<br>New Zealand rabbits (2) | 2 | 0.26 |
| 局部物理<br>Local physical | 47 | 6.12 | 液氮/冷冻损伤<br>Liquid nitrogen/cryogenic injury | 新西兰兔（21）；比格犬（8）；SD 大鼠（5）；其他（10）<br>New Zealand rabbits (21); Beagles (8); SD rats (5); others (10) | 44 | 5.73 |
| | | | 液氮-射频冷热交替损伤<br>Liquid nitrogen-radiofrequency alternating thermal injury | 鸸鹋（品系未说明）（2）Emu (strain not specified) (2) | 2 | 0.26 |
| | | | 高强度聚焦超声损伤<br>High-intensity focused ultrasound injury | 新西兰兔（1）<br>New Zealand rabbit (1) | 1 | 0.13 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 局部化学<br>Local chemical | 6 | 0.78 | 局部乙醇化学损伤<br>Local ethanol chemical injury | 兔（品系未说明）（3）；鹌鹑（品系未说明）（1）；青脚麻鸡（1）；其他（1）rabbits (strain not specified) (3); emu (strain not specified) (1); green-legged partridge chicken (1); others (1) | 6 | 0.78 |
| 维甲酸诱导<br>Retinoic acid-induced | 4 | 0.52 | 维甲酸诱导<br>Retinoic acid-induced | Wistar 大鼠（4）；SD 大鼠（1）<br>Wistar rats (4); SD rats (1) | 4 | 0.52 |
| 复合型诱导<br>Composite-induced | 26 | 3.39 | 激素+LPS+机械负重<br>Glucocorticoid + LPS + mechanical loading | SD 大鼠（3）；C57BL/6 小鼠（2）；新西兰兔（1）SD rats (3); C57BL/6 mice (2); New Zealand rabbit (1) | 6 | 0.78 |
| | | | 激素+机械负重<br>Glucocorticoid + mechanical loading | SD 大鼠（5）；Wistar 大鼠（1）<br>SD rats (5); Wistar rats (1) | 6 | 0.78 |
| | | | 冷冻损伤+力学因素<br>Cryogenic injury + mechanical factors | 比格犬（2）<br>Beagles (2) | 2 | 0.26 |
| | | | 双足直立机械负重<br>Bipedal upright mechanical loading | SD 大鼠（2）<br>SD rats (2) | 2 | 0.26 |
| | | | 激素+手术性血供阻断<br>Glucocorticoid + surgical blood supply interruption | 新西兰兔（1）；日本大耳白兔（1）<br>New Zealand rabbit (1); Japanese big-eared white rabbit (1) | 2 | 0.26 |
| | | | 激素+马血清+机械负重<br>Glucocorticoid + horse serum + mechanical loading | 新西兰兔（2）<br>New Zealand rabbits (2) | 2 | 0.26 |
| | | | 手术性血供阻断+冷冻损伤 Surgical blood supply interruption + cryogenic injury | 小尾寒羊（1）Small-tailed Han sheep (1) | 1 | 0.13 |
| | | | 激素+LPS+局部压迫<br>Glucocorticoid + LPS + local compression | 新西兰兔（1）<br>New Zealand rabbit (1) | 1 | 0.13 |
| | | | 激素+酒精+机械负重<br>Glucocorticoid + alcohol + mechanical loading | SD 大鼠（1）<br>SD rat (1) | 1 | 0.13 |
| | | | 激素+酒精联合<br>Glucocorticoid + alcohol combined | 新西兰兔（1）<br>New Zealand rabbit (1) | 1 | 0.13 |
| | | | 酒精+寒冷刺激<br>Alcohol + cold stimulation | Wistar 大鼠（1）<br>Wistar rat (1) | 1 | 0.13 |
| | | | 髋关节脱位+冷冻损伤<br>Hip dislocation + cryogenic injury | 日本大耳白兔（1）Japanese big-eared white rabbit (1) | 1 | 0.13 |

注：构成比以 768 条模型记录为分母，常用动物仅列频数前 3 位，其余归为“其他”。

Note. Percentages were calculated using 768 model records as the denominator, only the three most frequently used animals are listed, with the remainder grouped as “Others” .

## 2.4 激素相关高频造模方案

鉴于激素性诱导在 ONFH 动物造模中频数极高（617 次），本文进一步对激素相关高频造模方案的诱导因素、动物种属、高频剂量及给药途径进行归纳统计。其中 LPS 联合甲泼尼龙方案应用频次最高（306 次），甲泼尼龙单因素方案次之（109 次），其余激素相关高频造模方案详见表 3。

表3 激素相关高频股骨头坏死动物模型常用剂量与给药方法分布

Table 3 Distribution of common dosages and administration methods for high-frequency glucocorticoid-related ONFH animal models

| 造模方案 Modeling regimen | 诱导因素 Induction factor | 动物种属/次 Species /times | 高频剂量/次 High-frequency dosage/times | 高频给药途径/次 High-frequency route of administration /times | 给药方法及频数/次 Administration method and frequency /times | 频数/次 Frequency/times |
|---|---|---|---|---|---|---|
| LPS 联合甲泼尼龙 LPS combined with methylprednisolone | LPS | 大鼠（181） Rat (181) | 20 μg/kg（76）；10 μg/kg（29） | 静脉注射（165）；腹腔注射（112）；肌内注射（12） Intravenous (165); Intraperitoneal (112); Intramuscular (12) | 先给予 LPS 预处理，多为 10 或 20 μg/kg，以每日 1 次为主，常见 1～2 次（246）；随后给予甲泼尼龙短程冲击，多为每日 1 次（258），以连续/共 3 次最为典型（211） LPS pretreatment first, commonly at 10 or 20 μg/kg, mostly once daily, typically for 1–2 doses (246); followed by a short-course methylprednisolone pulse, usually once daily (258), most typically for 3 consecutive/total doses (211) | 306 |
| | | 兔（103） Rabbit (103) | 10 μg/kg（76）；50 μg/kg（6）；20 μg/kg（6） | | | |
| | | 小鼠（17） Mouse (17) | 20 μg/kg（7）；10 μg/kg（5） | | | |
| | 甲泼尼龙 Methylprednisolone | 大鼠（181） Rat (181) | 40 mg/kg（103）；20 mg/kg（36） | 肌内注射（279）；腹腔注射（10）；静脉注射（3） Intramuscular (279); Intraperitoneal (10); Intravenous (3) | | |
| | | 兔（103） Rabbit (103) | 20 mg/kg（74）；40 mg/kg（15） | | | |
| | | 小鼠（17） Mouse (17) | 100 mg/kg（7）；40 mg/kg（6） | | | |
| 甲泼尼龙单因素 Methylprednisolone alone | 甲泼尼龙 Methylprednisolone | 大鼠（73）；兔（20）；小鼠（14） Rat (73); Rabbit (20); Mouse (14) | 20 mg/kg（67）；40 mg/kg（11） | 肌内注射（92）；皮下注射（9）；腹腔注射（5） Intramuscular (92); Subcutaneous (9); Intraperitoneal (5) | 以首日起每周 3 次×9 最常见（43），其次为首日 1 次（12）和首日起每日 1 次×3（11） The most common protocol was three times weekly for 9 doses from day 1 (43), followed by a single dose on day 1 (12) and once daily for 3 doses from day 1 (11) | 109 |
| 泼尼松龙单因素 Prednisolone alone | 泼尼松龙 Prednisolone | 兔（36） Rabbit (36) | 8 mg/kg（17）；7.5 mg/kg（8） | 肌内注射（41）；腹腔注射（7）；经口给药（2） Intramuscular (41); Intraperitoneal (7); Oral (2) | 以首日起每周 2 次×12 最常见（21）；每周 2 次×8 和每周 2 次×16 并列其次（各 6） Twice weekly for 12 doses from day 1 was most common (21); twice weekly for 8 or 16 doses were tied next (6 each) | 54 |
| | | 大鼠（16） Rat (16) | 24.5 mg/kg（5）；15 mg/kg（3） | | | |
| 地塞米松单因素 Dexamethasone alone | 地塞米松 Dexamethasone | 大鼠（28） Rat (28) | 10 mg/kg（10）；50 mg/kg（7） | 肌内注射（34）；经口给药（3）；腹腔注射（3） Intramuscular (34); Oral (3); Intraperitoneal (3) | 以首日起每周 2 次×12（7）和每周 2 次×16（6）最常见，亦见短程连续给药 The most common protocols were twice weekly for 12 doses (7) or 16 doses (6) from day 1; short-course continuous dosing was also reported | 44 |
| | | 兔（13） Rabbit (13) | 20 mg/kg（4）；2.5 mg/kg（3） | | | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 马血清联合甲泼尼龙<br>Horse serum combined with methylprednisolone | 马血清<br>Horse serum | 兔（41）<br>Rabbit (41) | 10/6 mL/kg（18）；10/5 mL/kg（11） | 静脉注射（38）<br>Intravenous (38) | 先行马血清预处理，以首日和第 21 天各 1 次（22）或首日和第 14 天各 1 次（8）为主；随后给予甲泼尼龙，以第 35 天起每日 1 次×3（21）或第 28 天起每日 1 次×3（6）为主<br>Horse serum pretreatment was most commonly given on days 1 and 21 (22) or days 1 and 14 (8), followed by methylprednisolone once daily for 3 doses from day 35 (21) or day 28 (6) | 42 |
| | 甲泼尼龙<br>Methylprednisolone | | 45 mg/kg（19）；40 mg/kg（9） | 腹腔注射（24）；肌内注射（12）；静脉注射（1）<br>Intraperitoneal (24); Intramuscular (12); Intravenous (1) | | |

注：各动物种属仅列前 2 位高频剂量，给药途径仅列明确报告者中的前 3 位，余者计入总频数。马血清剂量中“/”前后分别表示第 1、2 次注射剂量。

Note: Only the two most frequently reported doses for each animal species and the three most frequently reported routes of administration with explicit information are shown; the remaining records were included in the total frequency. For horse serum doses, the values before and after “/” indicate the doses used for the first and second injections, respectively.

## 2.5　造模周期

对 768 条模型记录进行统计，其中明确造模周期的共计 737 条。不同方案间造模周期差异较大，最短为 1 d，最长超过 84 d。造模周期以 2~7 d 占比最高（275 次，35.81%），多见于激素联合 LPS 的短程冲击方案，其余造模周期及各周期常见动物分布详见表 4。

表4 股骨头坏死动物模型造模周期分层频次分布

Table 4 Stratified frequency distribution of modeling cycle of ONFH animal models

| 造模周期/d<br>modeling cycle/d | 频数/次<br>Frequency /times | 构成比/%<br>Proportion/% | 常用动物/次<br>Common animals /times | 主要解释<br>Main explanation |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 105 | 13.67 | 新西兰兔（37）；SD 大鼠（30）；比格犬（9）；其他（29）<br>New Zealand rabbits (37); SD rats (30); Beagles (9); others (29) | 多见于创伤性诱导、局部物理/化学损伤等一次性操作<br>Mainly seen in trauma-induced, local physical/chemical injury, and other single-operation methods |
| 2~7 | 275 | 35.81 | SD 大鼠（135）；新西兰兔（82）；日本大耳白兔（15）；其他（43）<br>SD rats (135); New Zealand rabbits (82); Japanese big-eared white rabbits (15); others (43) | 多见于激素+LPS 短程冲击方案<br>Mainly seen in short-course glucocorticoid + LPS pulse regimens |
| 8~30 | 139 | 18.10 | SD 大鼠（91）；新西兰兔（21）；C57BL/6 小鼠（17）；其他（11）<br>SD rats (91); New Zealand rabbits (21); C57BL/6 mice (17); others (11) | 多见于短程重复激素或复合诱导方案<br>Mainly seen in short-course repeated glucocorticoid or composite induction regimens |
| 31~56 | 177 | 23.05 | SD 大鼠（74）；新西兰兔（49）；日本大耳白兔（18）；其他（38）<br>SD rats (74); New Zealand rabbits (49); Japanese big-eared white rabbits (18); others (38) | 多见于激素单因素、酒精性诱导或血清联合方案<br>Mainly seen in glucocorticoid-alone, alcohol-induced, or serum-combined regimens |
| 57~84 | 27 | 3.52 | SD 大鼠（13）；新西兰兔（10）；Wistar 大鼠（2）；其他（2）<br>SD rats (13); New Zealand rabbits (10); Wistar rats (2); others (2) | 多见于长期酒精暴露、机械负重或复合诱导<br>Mainly seen in prolonged alcohol exposure, mechanical loading, or composite induction |
| ＞84 | 14 | 1.82 | SD 大鼠（7）；Wistar 大鼠（3）；日本大耳白兔（1）；其他（4）<br>SD rats (7); Wistar rats (3); Japanese big-eared white rabbits (1); others (4) | 多见于超长期负重、酒精/寒冷刺激等低频方案 Mainly seen in ultra-long-term loading, alcohol/cold stimulation, and other low-frequency regimens |
| 未说明<br>Not specified | 31 | 4.04 | 新西兰兔（15）；SD 大鼠（7）；鹌鹑（品系未说明）（2）；其他（7） | / |

| | |
|---|---|
| | New Zealand rabbits (15); SD rats (7); emus (strain not specified) (2); others (7) |

注：构成比以 768 条模型记录为分母，动物种类仅列频数前 3 位，其余归为“其他”。

Note. Proportions were calculated using 768 model records as the denominator; only the three most frequently used animal species are listed, with the remainder classified as “Others” .

## 2.6 检测指标

将纳入的 758 篇文献中所有检测指标进行归纳统计，同一组织内的同类型指标合并计为一类，不进行重复统计[11]，如血清中同时检测的 OCN、ALP、PINP 等合并为一类；同一组织若涉及不同类型指标，则分别计入相应类别[12]，如股骨头骨组织在同一动物实验中既进行组织病理学评价又进行骨组织形态计量。经归纳总结共获得 18 个指标类别（按独立文献去重统计，$n$=758），应用频次最高的为组织病理学评价（679 次，89.58%），其次为组织蛋白表达检测（447 次，58.97%）、骨组织结构定量评价（410 次，54.09%），其余检测指标分布情况详见表 5。

表5 股骨头坏死动物模型检测指标分类及频次分布

Table 5 Classification and frequency distribution of detection indicators in ONFH animal models

| 检测指标类别 Detection indicator category | 主要具体指标 Main specific indicators | 主要检测方法 Main detection methods | 频数/次 Frequency/times | 构成比/% Proportion/% |
|---|---|---|---|---|
| 组织病理学评价 Histopathological evaluation | 骨小梁稀疏、断裂及排列紊乱，空骨陷窝，骨细胞核固缩，骨髓坏死和脂肪化，软骨及细胞外基质病理改变等 Trabecular bone sparsity, fracture and disorganization, empty lacunae, osteocyte pyknosis, bone marrow necrosis and fatty degeneration, and cartilage and extracellular matrix pathological changes, etc. | 苏木精-伊红（HE）染色、Masson 染色、番红 O 固绿染色、甲苯胺蓝染色、油红 O 染色、过碘酸-希夫（PAS）染色及光镜观察 Hematoxylin-eosin (HE) staining, Masson staining, Safranin-O/Fast Green staining, toluidine blue staining, Oil Red O staining, periodic acid-Schiff (PAS) staining, and light microscopy | 679 | 89.58 |
| 骨组织结构定量评价 Quantitative bone structural evaluation | 骨密度（BMD）、骨体积分数（BV/TV）、骨小梁厚度（Tb.Th）、骨小梁数目（Tb.N）、骨小梁分离度（Tb.Sp）、骨表面积/骨体积比（BS/BV）、结构模型指数（SMI），以及骨小梁/新生骨/骨样组织面积和成骨细胞、破骨细胞计数等 Bone mineral density (BMD), bone volume fraction (BV/TV), trabecular thickness (Tb.Th), trabecular number (Tb.N), trabecular separation (Tb.Sp), bone surface-to-bone volume ratio (BS/BV), structure model index (SMI), trabecular/new-bone/osteoid area, and osteoblast/osteoclast counts, etc. | 微型计算机断层扫描（Micro-CT）及三维重建、骨密度测定、组织形态计量、图像分析和抗酒石酸酸性磷酸酶（TRAP）染色 Micro-computed tomography (Micro-CT) with three-dimensional reconstruction, densitometry, histomorphometry, image analysis and tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) staining | 410 | 54.09 |
| 影像学评价 Imaging evaluation | X 线、计算机断层扫描（CT）、Micro-CT 和 MRI 异常表现，包括骨质破坏、囊性变、硬化、骨髓水肿、坏死灶及股骨头塌陷等 Abnormal X-ray, computed tomography (CT), Micro-CT and MRI findings, including bone destruction, cystic change, sclerosis, marrow edema, necrotic lesions and femoral-head collapse, etc. | X 线/数字化 X 线摄影（DR）、CT、Micro-CT、MRI、超声、骨扫描及核医学成像 X-ray/digital radiography (DR), CT, Micro-CT, MRI, ultrasonography, bone scintigraphy and nuclear imaging | 331 | 43.67 |
| 股骨头大体形态评价 Femoral head gross morphology | 股骨头颜色、外形、表面光滑度和完整性，变形/塌陷、软骨剥脱及软骨下骨暴露等 Femoral-head color, shape, surface smoothness and integrity; deformation/collapse, cartilage delamination, and subchondral bone exposure, etc. | 大体标本观察、摄影、肉眼评分及剖检记录 Gross specimen observation, photography, macroscopic scoring and necropsy recording | 129 | 17.02 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 一般状态和行为学观察<br>General status and behavioral observation | 体质量、精神状态、毛发、饮食饮水、自主活动，以及日常观察中的步态、跛行和负重表现等<br>Body mass, mental status, coat, food/water intake, spontaneous activity, and routine observations of gait, lameness and weight bearing, etc. | 日常/动态观察、称重、一般状态记录、旷场试验及非量化行为观察<br>Daily/dynamic observation, weighing, general-status recording, open-field testing and non-quantitative behavioral observation | 206 | 27.18 |
| 生物力学和肢体功能评价<br>Biomechanical and limb-function evaluation | 最大载荷、抗压/弯曲强度、刚度、弹性模量、推出力，以及量化步态、负重能力、关节活动度、肌力和抓力等<br>Maximum load, compressive/bending strength, stiffness, elastic modulus, push-out force, quantified gait, weight-bearing capacity, range of motion, muscle strength and grip strength, etc. | 材料试验机、压缩及弯曲试验、抓力测试、肌力测试和负重测定<br>Materials testing machine, compression and bending tests, grip strength test, muscle strength test, and weight-bearing measurement | 52 | 6.86 |
| 神经功能和疼痛评价<br>Neurological and pain evaluation | 机械痛阈、热痛阈、神经功能评分、降钙素基因相关肽（CGRP）、P 物质、神经生长因子（NGF）及相关疼痛介质等<br>Mechanical pain threshold, thermal pain threshold, neurological function score, calcitonin gene-related peptide (CGRP), substance P, nerve growth factor (NGF), and related pain mediators, etc. | von Frey 测试、热痛测试、行为学评分及酶联免疫吸附试验（ELISA）<br>von Frey test, thermal pain test, behavioral scoring and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) | 11 | 1.45 |
| 骨代谢生化指标<br>Bone-metabolism biomarkers | OCN、ALP、PINP、TRAP、血钙、血磷、I 型胶原交联 N 端肽（NTX）、甲状旁腺激素（PTH）及维生素 D 等<br>OCN, ALP, PINP, TRAP, serum calcium, serum phosphorus, N-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen (NTX), parathyroid hormone (PTH), and vitamin D, etc. | ELISA、全自动生化分析、放射免疫分析、酶活性测定及试剂盒检测<br>ELISA, automated biochemical analysis, radioimmunoassay, enzyme-activity assays and kit-based detection | 123 | 16.23 |
| 血脂和体液生化指标<br>Lipid and body-fluid biochemistry | 总胆固醇（TC）、甘油三酯（TG）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）、游离脂肪酸、血糖、胰岛素、肝肾功能及其他非骨代谢体液生化指标等<br>Total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), free fatty acids, glucose, insulin, liver/kidney function and other non-bone-metabolism biochemical indicators, etc. | 全自动生化分析、ELISA、化学法及试剂盒检测<br>Automated biochemical analysis, ELISA, chemical assays, and kit-based detection. | 108 | 14.25 |
| 炎症和免疫因子检测<br>Inflammatory and immune-factor evaluation | 肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、白细胞介素-1β（IL-1β）、白细胞介素-6（IL-6）、白细胞介素-10（IL-10）、转化生长因子-β（TGF-β）等细胞因子，以及免疫细胞浸润、数量、比例和极化表型等<br>Cytokines such as tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-1β (IL-1β), interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10), and transforming growth factor-β (TGF-β), plus immune-cell infiltration, number, proportion and polarization phenotype, etc. | ELISA、多重细胞因子检测、流式细胞术、免疫组织化学、免疫荧光计数<br>ELISA, multiplex cytokine assays, flow cytometry, and immune-cell counting using immunohistochemistry and immunofluorescence. | 87 | 11.48 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 血液功能评价<br>Blood-function evaluation | 全血黏度、血浆黏度、红细胞聚集与变形、红细胞压积，以及凝血酶原时间（PT）、活化部分凝血活酶时间（APTT）、凝血酶时间（TT）、纤维蛋白原（FIB）和 D-二聚体等<br>Whole-blood viscosity, plasma viscosity, erythrocyte aggregation, erythrocyte deformability, hematocrit, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), fibrinogen (FIB), and D-dimer, etc. | 全自动血液流变分析、黏度测定、全自动凝血分析及 ELISA<br>Automated hemorheological analysis, viscometry, automated coagulation analysis, and ELISA. | 53 | 6.99 |
| 组织蛋白表达检测<br>Tissue protein expression | 成骨、骨吸收、血管生成、凋亡、自噬、铁死亡、炎症及相关信号通路蛋白表达等<br>Protein expression related to osteogenesis, bone resorption, angiogenesis, apoptosis, autophagy, ferroptosis, inflammation and signaling pathways, etc. | 蛋白质印迹、免疫组织化学、免疫荧光及 ELISA<br>Western blot, immunohistochemistry, immunofluorescence and ELISA | 447 | 58.97 |
| 组织基因表达检测<br>Tissue gene expression | 成骨、骨吸收、血管生成、细胞死亡、炎症和信号通路相关信使核糖核酸（mRNA）及基因表达等<br>Osteogenesis, bone resorption, angiogenesis, cell death, inflammation, and signaling pathway-related messenger ribonucleic acid (mRNA) and gene expression, etc. | 逆转录实时荧光定量聚合酶链式反应（RT-qPCR）、逆转录聚合酶链式反应（RT-PCR）、常规聚合酶链式反应（PCR）及原位杂交<br>Reverse transcription quantitative real-time polymerase chain reaction (RT-qPCR), reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR), conventional polymerase chain reaction (PCR), and in situ hybridization | 225 | 29.68 |
| 细胞生物学评价<br>Cell biological evaluation | 细胞增殖、凋亡、迁移、成管、矿化、成骨分化、衰老及自噬通量等<br>Cell proliferation, apoptosis, migration, tube formation, mineralization, osteogenic differentiation, senescence and autophagic flux, etc. | 末端脱氧核苷酸转移酶介导的 dUTP 缺口末端标记（TUNEL）、流式细胞术、细胞计数试剂盒-8（CCK-8）、5-乙炔基-2′-脱氧尿苷（EdU）、Transwell、划痕、成管实验及相关功能试验<br>Terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick-end labeling (TUNEL), flow cytometry, cell counting kit-8 (CCK-8), 5-ethynyl-2′-deoxyuridine (EdU), Transwell assays, scratch assays, tube formation assays, and related functional assays | 197 | 25.99 |
| 血供和血管形态评价 Blood supply and vascular morphology | 血管生成因子水平，微血管密度，血管数量、面积、体积、长度及分支，血管网络、血流量、灌注强度和 H 型血管等<br>Angiogenic-factor levels; microvessel density; vessel number, area, volume, length and branching; vascular networks, blood flow, perfusion intensity and type-H vessels, etc. | ELISA、血管灌注、Micro-CT 血管造影、激光多普勒、超声造影，以及免疫组织化学和免疫荧光的血管形态计量<br>ELISA, vascular perfusion, Micro-CT angiography, laser Doppler flowmetry, contrast-enhanced ultrasonography, and vascular morphometry using immunohistochemistry and immunofluorescence. | 199 | 26.25 |
| 氧化应激指标<br>Oxidative-stress markers | 活性氧（ROS）、丙二醛（MDA）、超氧化物歧化酶（SOD）、谷胱甘肽（GSH）、谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-Px）、过氧化氢酶（CAT）、4-羟基-2-壬烯醛（4-HNE）及氧化损伤指标等<br>Reactive oxygen species (ROS), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), glutathione (GSH), glutathione peroxidase (GSH-Px), catalase (CAT), 4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE), and other markers of oxidative damage. | 生化试剂盒、荧光探针、分光光度法及酶活性检测<br>Biochemical assay kits, fluorescent probes, spectrophotometry, and enzyme activity assays. | 54 | 7.12 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 组学和微生态评价<br>Omics and microbiota evaluation | 转录组、蛋白质组、代谢组、脂质组、非编码核糖核酸、外泌体及肠道菌群等<br>Transcriptomics, proteomics, metabolomics, lipidomics, non-coding ribonucleic acids, exosomes, and gut microbiota, etc. | 核糖核酸（RNA）测序、液相色谱-串联质谱（LC-MS/MS）、气相色谱-质谱（GC-MS）、芯片及宏基因组测序等<br>Ribonucleic acid (RNA) sequencing, liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS), gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS), microarray analysis, and metagenomic sequencing, etc. | 47 | 6.20 |
| 超微结构评价<br>Ultrastructural evaluation | 骨细胞、成骨细胞、血管内皮细胞、线粒体及其他细胞器超微结构等<br>Ultrastructure of osteocytes, osteoblasts, vascular endothelial cells, mitochondria, and other organelles, etc. | 透射电子显微镜及扫描电子显微镜<br>Transmission electron microscopy and scanning electron microscopy | 30 | 3.96 |

## 2.7　检测指标关联规则分析

为进一步挖掘 ONFH 各检测指标间的内在关联，本文运用 SPSS Modeler 18.0 中的 Apriori 算法对模型的检测指标类别进行关联规则分析，设定最低条件支持度为 20%、最小规则置信度为 80%、最大前项数为 4，运行可得到检测指标关联网络图，并运用 Cytoscape 3.10.4 对关联网络图进行可视化升级，可知关联性最强的指标组合为组织病理学评价-骨组织结构定量评价-组织蛋白表达检测，见图 3。

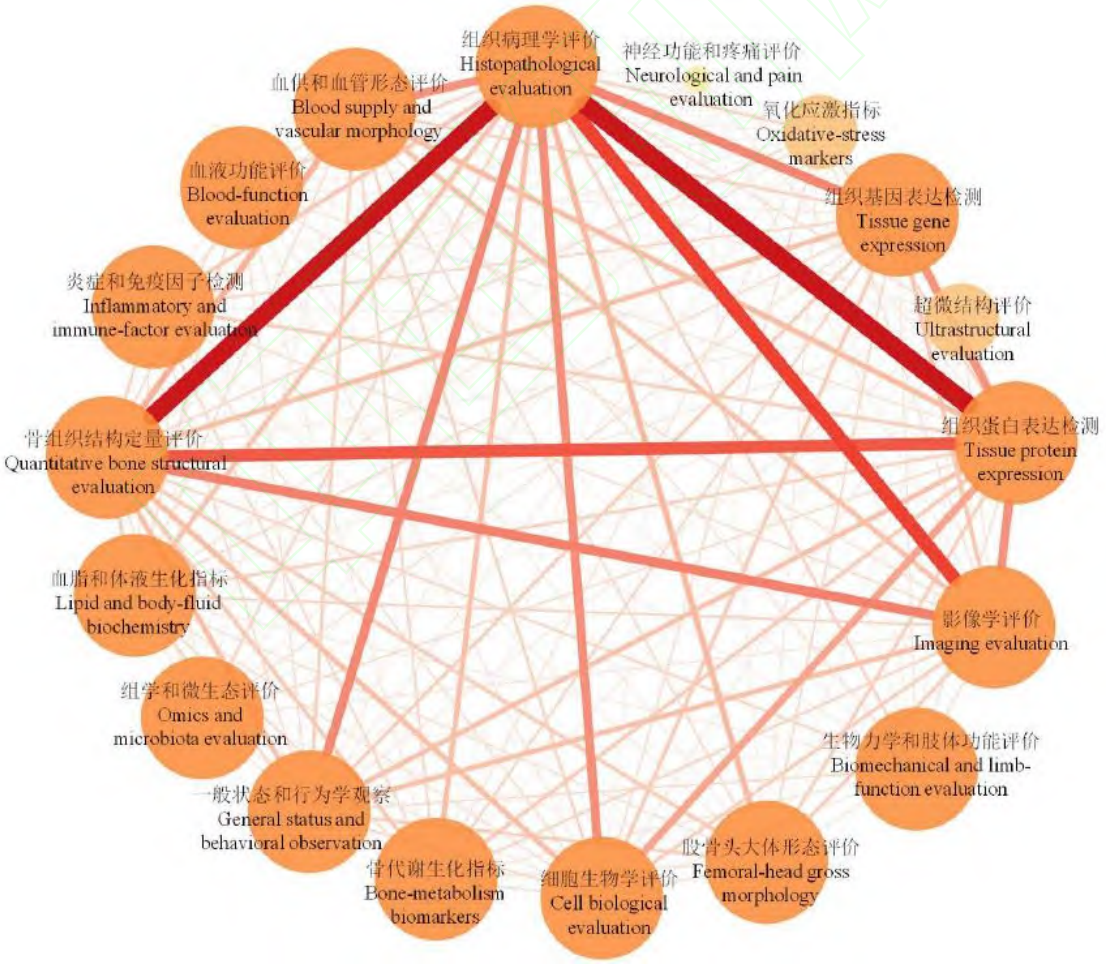


图 3 检测指标关联规则网络图
Figure 3 Network diagram of association rules of detection indicators

### 2.8 阳性干预药物分布

对纳入文献中使用的阳性干预药物进行统计，其中有 447 篇使用了阳性干预药物。共记录 559 次药物使用，其中中药类占比 62.08%（347 次），西药类 37.92%（212 次）。在频次≥5 次的具体阳性干预药物中，以健骨生丸频次最高（14 次），其次是阿仑膦酸钠（13 次）、桃红四物汤（13 次）及三七总皂苷（13 次），具体药物详见表 6。

表6 常用阳性干预药物频次分布（频次≥5次）

Table 6 Frequency distribution of common positive intervention drugs (frequency ≥5 times)

| 药物类别 Drug category | 具体阳性干预药 Specific positive intervention drug | 频次/次 Frequency/times |
|---|---|---|
| 中成药 Chinese patent medicine | 健骨生丸 Jiangusheng Pills | 14 |
| 化学药物 Chemical drugs | 阿仑膦酸钠 Alendronate sodium | 13 |
| 中药汤剂 Chinese herbal decoction | 桃红四物汤 Taohong Siwu Decoction | 13 |
| 中药提取物 Chinese herbal extract | 三七总皂苷 Total saponins of Panax notoginseng | 13 |
| 中药提取物 Chinese herbal extract | 淫羊藿苷 Icariin | 12 |
| 中成药 Chinese patent medicine | 仙灵骨葆胶囊 Xianling Gubao Capsule | 11 |
| 中药汤剂 Chinese herbal decoction | 活血通络汤 Huoxue Tongluo Decoction | 11 |
| 中成药 Chinese patent medicine | 生骨再造丸 Shenggu Zaizao Pills | 11 |
| 化学药物 Chemical drugs | 普伐他汀 Pravastatin | 11 |
| 中药提取物 Chinese herbal extract | 葛根素 Puerarin | 9 |
| 化学药物 Chemical drugs | 辛伐他汀 Simvastatin | 9 |
| 中成药 Chinese patent medicine | 骨痹通消颗粒 Gubitong Xiaoke Granules | 9 |
| 生物制剂 Biological agents | 促红细胞生成素 Erythropoietin | 8 |
| 中药汤剂 Chinese herbal decoction | 补肾活血方 Bushen Huoxue Formula | 7 |
| 化学药物 Chemical drugs | 阿托伐他汀 Atorvastatin | 7 |
| 中成药 Chinese patent medicine | 通络生骨胶囊 Tongluo Shenggu Capsule | 7 |
| 化学药物 Chemical drugs | 氯化锂 Lithium chloride | 6 |
| 化学药物 Chemical drugs | 3-甲基腺嘌呤 3-methyladenine | 6 |
| 生物制剂 Biological agents | 血管内皮生长因子 Vascular endothelial growth factor | 6 |
| 中药材 Chinese herbal material | 鹿角胶 Deer antler glue | 5 |
| 中成药 Chinese patent medicine | 股骨头坏死愈胶囊 Gugutou Huaisiyu Capsule | 5 |
| 化学药物 Chemical drugs | 洛伐他汀 Lovastatin | 5 |
| 中药汤剂 Chinese herbal decoction | 补肾活血汤 Bushen Huoxue Decoction | 5 |
| 中药注射液 Chinese herbal injection | 活骨注射液 Huogu Injection | 5 |
| 中药注射液 Chinese herbal injection | 冠心宁注射液 Guanxinning Injection | 5 |

### 2.9 中医证候模型应用情况

在纳入的 758 篇文献中，仅有 3 篇研究涉及 ONFH 中医证候模型，包括肝肾亏虚型、血瘀型及阳虚寒凝型 3 种中医证型。

## 3 讨论

本研究发现，ONFH 动物模型在动物选择、造模方法和评价指标上存在比较集中的选择倾向，但是造模参数、指标组合等还未统一，影响了不同研究间结果的比较与重复验证。采用数据挖掘的方法

进行系统分析，旨在为 ONFH 动物模型的规范化应用提供参考。

### 3.1　模型动物适用性

目前用于 ONFH 实验的动物包括小鼠、大鼠、兔、犬、羊、鸡、鹌鹑和猪。大鼠的来源稳定且成本较低，样本量易于扩大，也便于开展分子生物学检测[17, 18]，但其股骨头体积较小，不利于局部影像学观察和实验材料的植入[10]。相比之下，兔体型适中，且股骨头血供特点与人类相似，局部解剖也适用于影像学检查及骨组织结构评价，然而兔模型成本较高，样本量的扩展和对实验操作的要求也相对较高[16]。ONFH 动物造模以大鼠和兔类为主，两者合计占比接近 90%，其中 SD 大鼠最多，多选用 8~12 周龄、体质量 180~300 g 的个体；新西兰兔次之，以 12~24 周龄、2 000~4 000 g 者居多。相比之下，小鼠、犬、羊、鸡、鹌鹑和猪的使用较少，小鼠便于开展遗传学研究，但局部操作空间有限，对生物力学的评价难度较大；犬、羊和猪的关节尺度较大，适合材料植入和生物力学评价，但购买、饲养成本以及福利与伦理要求较高；鸡和鹌鹑具有双足负重特点，在一定程度上可以反映直立负重对股骨头病变的影响，但禽类在生长速度及代谢特点等方面与哺乳动物差异较大，且可用分子试剂和参考数据较少，难以开展大样本机制研究[19, 20]。

从数据分析结果可以看出，雄性动物的使用量比雌性多。雌性动物性激素周期波动会干扰骨代谢、血管生成和脂质代谢等，不利于模型的稳定性[21]。然而，ONFH 临床发病并不限于男性，仅采用雄性动物很难精准反映女性 ONFH 的病理特点。因此，后续研究可在充分考虑性激素周期影响的基础上，开展性别分层分析。

### 3.2　造模方案分析

不同的病因和损伤途径所对应的模型各有侧重，不能互相替代。激素性模型是目前使用最频繁的一类模型，具有操作简便、成本较低和易于扩大样本量等优点，但是成模率受激素剂量和给药方案的影响较大[9, 22]。酒精性模型与临床病因的对性较好，流行病学调查显示，酒精性 ONFH 在我国患者中占比高达 37.15%[23]，但本研究发现，在近 10 年的 ONFH 动物模型文献中，酒精性模型仅占 3.91%，相关研究仍较为有限。这可能是由于酒精暴露量以及个体耐受的不同造成模型不稳定[24]。同时，酒精性方案一般需要 31~56 d 或者更长的时间才能完成造模过程，而较长的建模期也会使其发展受到限制。创伤性模型主要通过手术阻断股骨头血供，坏死部位明确，便于观察，可用于研究股骨头塌陷及局部修复过程，但手术创伤大，且模型效果易受操作技术的影响[9, 25]。局部物理造模以液氮冷冻为主，诱导周期短、病灶定位相对可控，适用于局部修复和植入材料评价，但其属于急性局灶性损伤，容易受到温度、时间和操作深度等因素影响，与临床自然病程差异较大[26]。局部化学造模大多采用股骨头内无水乙醇注射的方式，与局部物理的操作特点相似，具有操作耗时短、坏死区域分布集中的优势[9]，但该造模方式本质上是非特异性化学损伤，与临床常见的病因学特征匹配度较低。维甲酸诱导主要是通过连续灌胃方式进行，给药方式较为单一，可以形成股骨头组织学损伤，但现有的研究数据较少，且大多数需要连续给药 8 周以上，其与临床病因的吻合程度以及模型的重复性还需要进一步验证[27, 28]。复合模型虽涉及变量较多、可重复性偏低，但更接近临床多病因交织的复杂病程。总体而言，各种模型具有不同的适用范围，目前在应用频率和方案规范性方面还存在较大差别。

本研究发现，激素性诱导占比高达 80.34%，其中 LPS 联合甲泼尼龙和甲泼尼龙单因素方案应用较多。糖皮质激素可通过脂质代谢异常、骨细胞和成骨细胞凋亡、血管生成受抑及骨重建失衡等途径参与 ONFH 发生发展，其发病机制相对明确[29, 30]。LPS 又称内毒素，是革兰阴性菌细胞壁的重要组成部分，LPS 可在激素损伤基础上引入炎症刺激，可造成血管内皮损伤、微循环障碍及早期骨修复受抑，多用于快速建模及早期病变观察[31, 32]。对于激素使用剂量，最常用的 LPS 联合甲泼尼龙方案主要见于大鼠和兔，大鼠多用 20 μg/kg 的 LPS 静脉注射预处理后给予 40 mg/kg 甲泼尼龙肌内注射；兔则多采用 10 μg/kg LPS 联合 20 mg/kg 甲泼尼龙，其差异可能与兔对 LPS 诱导的炎症反应较为敏感，而大鼠相对耐受有关[33]；小鼠相关记录较少，其中 20 μg/kg LPS 联合 40 mg/kg 或 100 mg/kg 甲泼尼龙使用较多。在给药方式上，两药常间隔 24 h、以甲泼尼龙连续给药 3 次较为典型。甲泼尼龙单因素方案在大鼠、兔和小鼠中均以 20 mg/kg 最常见，总体以肌内注射为主，但给药次数从数次到 20 余次

不等，造模时长跨度大。采用马血清联合甲泼尼龙时，实验动物以兔为主，马血清注射间隔多为 14 d 或 21 d，首次注射剂量多为 10 mL/kg，第 2 次剂量通常低于首次，为 5 mL/kg 或 6 mL/kg。常在末次马血清注射 14 d 后给予激素，此时甲泼尼龙用量偏高，常达 40~45 mg/kg。其余单因素方案因激素种类和动物种属不同，用药剂量明显不同，例如泼尼松龙在兔中多取 7.5 mg/kg 或 8 mg/kg，在大鼠中多取 24.5 mg/kg，地塞米松在大鼠和兔中分别以 10 mg/kg 和 20 mg/kg 较为常见。

造模周期方面，2~7 d 和 31~56 d 是相对集中的两个范围。SD 大鼠的周期分布较广，新西兰兔主要集中在 2~7 d 和 31~56 d，小鼠多见于 8~30 d，而犬等大型动物多在 1 d 内即可快速完成，造模方式采用局部物理或局部化学等。短周期多见于 LPS 联合激素等快速诱导方案，主要用于观察炎症反应、血管损伤和骨细胞凋亡等早期变化；长周期更适合评价骨微结构破坏、病变持续性以及预后的修复效果[34]，不同的造模周期所对应的评价重点有所不同。后续的研究应进一步确定诱导和取材之间的时间关系，从而提高同类模型间结果的可比性[35, 36]。

### 3.3 模型评价指标

结合文献统计及关联规则分析结果显示，ONFH 模型评价较少采用单一指标，主要围绕病理确认、结构分析和机制说明三个层面展开。HE 染色观察空骨陷窝增多、骨髓造血组织坏死、骨小梁断裂稀疏等现象，在造模成功与否的判断上具有典型意义[9, 22]。除病理学外，影像学评价和股骨头形态也常被用作判定依据，影像学评价参照临床诊断标准，以 X 线、CT 等所见的骨质破坏、囊性改变、硬化及股骨头塌陷为准[37, 38]；股骨头形态则通过观察股骨头的色泽变化、表面光滑度、完整性及有无变形塌陷来判断，该评价方式多见于局部造模研究[37, 39]。结构类评价则以 Micro-CT 或组织形态计量为基本手段，通过骨体积分数（BV/TV）、骨小梁厚度（Tb.Th）、骨小梁数目（Tb.N）、骨小梁分离度（Tb.Sp）及成骨与破骨细胞计数等指标对股骨头的骨质及微结构进行定量分析。Apriori 关联分析所揭示的搭配方式与此一致：组织病理学评价多与骨组织结构定量评价联合应用，影像学评价亦多配合病理或结构项加以利用。由此可见，现有研究多以病理学检查确认坏死，并结合结构与形态特征进一步评价股骨头病变。

有关机制分析和干预效果论述中，炎症、氧化应激、血管生成、代谢异常及细胞死亡是常用的指标。炎症评价主要关注 TNF-α、IL-1β、IL-6 等炎症因子的水平及相关信号通路指标的变化；氧化应激的观察多围绕 SOD、MDA、ROS 和 4-HNE 等因子展开；血管生成重点关注血管生成因子水平及微血管密度和形态，个别研究亦提到了 H 型血管[30]；代谢评价包括血脂指标（TC、TG、LDL-C）和骨代谢相关标志物（如 ALP、OCN、PINP 等）。利用 Western blot、RT-qPCR 等方法可以分别检测与血管生成、细胞死亡及骨代谢等有关的蛋白和基因表达，从分子角度分析上述病理过程。通过细胞生物学评价进一步检测模型动物来源细胞的增殖、凋亡及成骨和成脂分化等功能变化，可用于判断相关分子变化是否伴随细胞功能异常，并分析潜在干预靶点[40]。根据关联性来看，组织蛋白表达、组织基因表达及细胞生物学评价等常与病理相关，提示机制类指标多作为病理学评价的补充，从分子和细胞层面提供评价依据。

### 3.4 中医药与病证结合

本文通过对阳性干预药物的分析发现，在 ONFH 动物药效研究中，中医药干预所占比例较大，多为天然药物、中成药及汤剂等，作用机制主要包括促进成骨分化、改善局部血供、调节脂质代谢及抑制骨细胞凋亡等[41-43]。但目前中医药研究大多采用“疾病模型+药物干预”的方式，本研究发现，涉及中医证候的 ONFH 动物实验文献极少，仅包括肝肾亏虚型、血瘀型及阳虚寒凝型。肝肾亏虚型和血瘀型均使用雄性 SD 大鼠，用 LPS 联合甲泼尼龙的方式建立模型，没有加入证候造模因素和证候评分标准。肝肾亏虚型模型研究主要观察大鼠精神倦怠、活动减少和反应迟钝等表现，用组织病理学和 Micro-CT 确认股骨头病变，在此基础上，研究者把临床转录组、证候数据库以及网络分析相结合创建起“病-证-方”联系[44]。血瘀型模型研究侧重观察疾病发生之后证候随病程的变化，依据有关中医辨证标准，将疼痛、舌质暗紫和跛行作为主要表现，同时结合血小板、凝血及纤溶等指标加以证实[34]。阳虚寒凝型模型通过对雄性 Wistar 大鼠实施 46%乙醇灌胃并配合冰水刺激与后肢固定，持续造模 24

周，但主要依据股骨头大体形态、滑膜改变及空骨陷窝率来评判疾病模型是否成功，没有对阳虚寒凝证展开独立的量化评定[45]。

近期专家共识提出，ONFH 早、中、晚期可以分别归入中医的“骨痹”“骨萎”“骨蚀”范畴，其发生发展与肝肾亏虚、血瘀阻络等病机密切相关[46]。采用激素、乙醇或者创伤因素造模，可以模拟 ONFH 的主要病理变化，但是不能完全体现中医证候的特点。今后的 ONFH 中医药动物研究应分别设置疾病模型和证候模型的判定标准。证候评价要以具体证型为依托，参考中医四诊，客观地采集舌象、毛色、步态等表现，并加以量化，再结合与该证型相关的客观指标加以证实[47]，只有将病理和证候结合起来建立模型，才能体现出辨证论治的优势及特点[48]。

## 4　结论

本研究基于既往使用 ONFH 动物模型进行实验的文献进行数据挖掘，分析模型构建、评价方法及中医药应用特点，初步梳理了当前 ONFH 动物模型的应用规律，可为后续研究选择造模方案和设置评价指标提供参考。需要指出的是，本研究结论仅反映现有文献的总体应用情况，不能直接代表模型优劣。此外，由于纳入的研究方法学质量总体处于中等水平，部分统计结果可能会受到原始研究质量的影响。未来应继续加强动物实验设计和研究报告的规范，从而提高研究结果的可靠性。

邓卓政, 欧阳思弘, 项惠敏, 等. 基于数据挖掘的股骨头坏死动物模型应用分析 [J]. 中国比较医学杂志, 2026, 36(20): 00 – 00.

Deng ZZ, Ouyang SH, Xiang HM, et al. Data mining analysis of experimental animal models of osteonecrosis of the femoral head [J]. Chin J Comp Med, 2026, 36(20): 00 – 00.

## 参考文献

[1] 中国医师协会骨科医师分会骨循环与骨坏死专业委员会， 中华医学会骨科分会骨显微修复学组， 国际骨循环学会中国区． 中国成人股骨头坏死临床诊疗指南（2020）[J]． 中华骨科杂志， 2020， 40（20）： 1365-1376．
Bone Circulation and Osteonecrosis Department of Chinese Association of Orthopaedic Surgeons of the Chinese Medical Doctor Association; Microsurgery and Reconstructive Surgery Group of the Orthopaedics Branch of the Chinese Medical Association; Ass ociation Research Circulation Osseous (ARCO)—China. Chinese guidelines for clinical diagnosis and treatment of osteonecrosis of the femoral head in adults (2020) [J]. Chin J Orthop, 2020, 40(20): 1365-1376.

[2] Ko Y S, Ha J H, Park J W, et al. Updating osteonecrosis of the femoral head [J]. Hip Pelvis, 2023, 35(3): 147-156.

[3] Li L, Zhao S, Leng Z, et al. Pathological mechanisms and related markers of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head [J]. Ann Med, 2024, 56(1): 2416070.

[4] Tripathy S K, Goyal T, Sen R K. Management of femoral head osteonecrosis: Current concepts [J]. Indian J Orthop, 2015, 49(1): 28-45.

[5] Zhao D W, Yu M, Hu K, et al. Prevalence of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head and its associated risk factors in the Chinese population: results from a nationally representative survey [J]. Chin Med J, 2015, 128(21): 2843-2850.

[6] Zhang F, Yan Y, Peng W, et al. PARK7 promotes repair in early steroid-induced osteonecrosis of the femoral head by enhancing resistance to stress-induced apoptosis in bone marrow mesenchymal stem cells *via* regulation of the Nrf2 signaling pathway [J]. Cell Death Dis, 2021, 12(10): 940.

[7] Xu H, Wang C, Liu C, et al. Cotransplantation of mesenchymal stem cells and endothelial progenitor cells for treating steroid-induced osteonecrosis of the femoral head [J]. Stem Cells Transl Med, 2021, 10(5): 781-796.

[8] 孙伟， 高福强， 李子荣． 股骨头坏死临床药物防治专家共识（2022 年） [J]． 中国骨伤， 2023， 36（8）： 724-730．
Sun W, Gao F Q, Li Z R. Expert consensus on clinical drug prevention and treatment of osteonecrosis of the femoral head(2022) [J]. China J Orthop Traumatol, 2023, 36(8): 724-730.

[9] Li Z, Shao W, Lv X, et al. Advances in experimental models of osteonecrosis of the femoral head [J]. J Orthop Translat, 2023, 39: 88-99.

[10] 楼鹏强， 魏巍， 侯德才． 股骨头坏死动物模型评价方法的优缺点及展望 [J]． 中国组织工程研究， 2021， 25（32）： 5210-5214．
Lou P Q, Wei W, Hou D C. Evaluation methods of animal models of femoral head necrosis: merits and demerits [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2021, 25(32): 5210-5214.

[11] 王萍， 方晓艳， 苗明三． 基于数据挖掘的便秘动物模型应用分析 [J]． 中国比较医学杂志， 2021， 31（7）： 49-54．
Wang P, Fang X Y, Miao M S. Application analysis of constipation animal models using data mining [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(7): 49-54.

[12] 葛君玺， 秦格， 谢逸轩， 等． 基于数据挖掘的慢性萎缩性胃炎动物模型应用分析 [J]． 中药新药与临床药理， 2023， 34（6）： 818-823．
Ge J X, Qin G, Xie Y X, et al. Applied analysis of animal models of chronic atrophic gastritis based on data mining [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2023, 34(6): 818-823.

[13] Yu G, Gao Y, Song H, et al. The effect of acupuncture-related therapies in animal model of postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis and data mining approach [J]. Front Endocrinol, 2025, 16: 1617154.

[14] Hooijmans C R, Rovers M M, de Vries R B, et al. SYRCLE’s risk of bias tool for animal studies [J]. BMC Med Res Methodol, 2014, 14(1): 43.

[15] Ahmad Khan Z, Sumsuzzman D M, Choi J, et al. Neurodegenerative effect of DAPK1 after cerebral hypoxia-ischemia is associated with its

post-transcriptional and signal transduction regulations: a systematic review and meta-analysis [J]. Ageing Res Rev, 2022, 76: 101593.
[16] 秦川， 谭毅． 医学实验动物学 [M]． 3 版． 北京： 人民卫生出版社， 2020： 266-271．
Qin C, Tan Y. Medical laboratory animal science [M]. 3rd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2020: 266-271.
[17] 王克柱， 徐攀， 卢聪， 等． 两品系大鼠在经典条件反射和操作式条件反射中的行为学表现 [J]． 中国实验动物学报， 2016， 24（1）： 65-71．
Wang K Z, Xu P, Lu C, et al. Behavioral differences of the Sprague-Dawley and Wistar rats in Pavlovian conditioning and reward operant conditioning [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2016, 24(1): 65-71.
[18] Warmink K, Rios J L, van Valkengoed D R, et al. Sprague dawley rats show more severe bone loss, osteophytosis and inflammation compared to Wistar Han rats in a high-fat, high-sucrose diet model of joint damage [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(7): 3725.
[19] Härtle S, Sutton K, Vervelde L, et al. Delineation of chicken immune markers in the era of omics and multicolor flow cytometry [J]. Front Vet Sci, 2024, 11: 1385400.
[20] 张成龙， 尹华， 章建华． 股骨头坏死动物模型研究进展 [J]． 中国比较医学杂志， 2013， 23（3）： 58-62．
Zhang C L, Yin H, Zhang J H. Advances in research on animal models of osteonecrosis of femoral head [J]. Chin J Comp Med, 2013, 23(3): 58-62.
[21] Rodrigues J, Wang Y F, Singh A, et al. Oestrogen enforces the integrity of blood vessels in the bone during pregnancy and menopause [J]. Nat Cardiovasc Res, 2022, 1: 918-932.
[22] 雷阳， 李慧英， 孟东方， 等． 激素性股骨头坏死动物模型构建的研究进展 [J]． 中国实验动物学报， 2024， 32（10）： 1352-1360．
Lei Y, Li H Y, Meng D F, et al. Research progress in constructing animal models of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2024, 32(10): 1352-1360.
[23] Tan B, Li W, Zeng P, et al. Epidemiological study based on China osteonecrosis of the femoral head database [J]. Orthop Surg, 2021, 13(1): 153-160.
[24] 王大伟， 史宝明， 张爽． 构建酒精性股骨头坏死动物模型的理论依据及造模方法 [J]． 中国组织工程研究与临床康复， 2010， 14（50）： 9413-9416．
Wang D W, Shi B M, Zhang S. Theoretical basis and preparation of animal models of alcoholic avascular necrosis of the femoral head [J]. J Clin Rehabil Tissue Eng Res, 2010, 14(50): 9413-9416.
[25] Wang L, Luo Y, Qiu X, et al. Analysis of animal models of traumatic osteonecrosis of the femoral head based on blood supply: a literature review [J]. Orthop Surg, 2025, 17(3): 703-713.
[26] Wang C, Wu Z, Li X, et al. An animal model of early-stage femoral head osteonecrosis induced by cryo-insult in small tailed Han sheep [J]. J Orthop Translat, 2021, 26: 84-91.
[27] 胡亚楠， 王平， 杜海涛， 等． 血清蛋白质组学技术发现鹿角胶治疗维甲酸致股骨头坏死模型大鼠的机制 [J]． 中国组织工程研究， 2022， 26（14）： 2243-2251．
Hu Y N, Wang P, Du H T, et al. Mechanism by which antler glue treats avascular necrosis of the femoral head induced by retinoic acid in rats: a serum proteomics study [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2022, 26(14): 2243-2251.
[28] 景田园， 王平， 王仪， 等． 鹿仲健骨汤治疗股骨头坏死模型大鼠： 肠道菌群及血清激素变化 [J]． 中国组织工程研究， 2024， 28（35）： 5598-5605．
Jing T Y, Wang P, Wang Y, et al. Luzhongjiangu decoction for the treatment of femoral head necrosis in rats: changes in intestinal flora and serum hormones [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2024, 28(35): 5598-5605.
[29] Cheng Y, Chen H, Duan P, et al. Early depletion of M1 macrophages retards the progression of glucocorticoid-associated osteonecrosis of the femoral head [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 122: 110639.
[30] Zhang G, Cai Y, Liang J, et al. The decrease in zinc-finger E-box-binding homeobox-1 could accelerate steroid-induced osteonecrosis of the femoral head by repressing type-H vessel formation *via* Wnt/β-catenin pathway [J]. Animal Model Exp Med, 2024, 7(6): 802-815.
[31] Sun X, Jin G, Li H, et al. Ergothioneine promotes osteogenesis and angiogenesis through PI3K/AKT pathway and prevents glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head [J]. Sci Rep, 2026, 16(1): 11411.
[32] Zhang Y, Tang J, Yue Z, et al. Tension-free weight-bearing model of steroid-induced osteonecrosis of femoral head in rats [J]. JoVE, 2024(211): e66883.
[33] Gregory D J, Han F, Li P, et al. Molecular profiles of blood from numerous species that differ in sensitivity to acute inflammation [J]. Mol Med, 2024, 30(1): 280.
[34] 胡智星， 杨超， 方罗昌婷， 等． 基于“病-证-症”结合探索激素性股骨头坏死大鼠血瘀证的表征变化 [J]． 中国中药杂志， 2023， 48（22）： 6128-6141．
Hu Z X, Yang C, Fang L, et al. Characteristic changes of blood stasis syndrome in rat model of steroid-induced femoral head necrosis based on the combination of disease, syndrome, and symptom [J]. China J Chin Materia Med, 2023, 48(22): 6128-6141.
[35] 王甜， 羊璞， 张熙， 等． 不同剂量完全弗氏佐剂建立慢性炎性疼痛抑郁共病大鼠模型的实验研究 [J]． 中国实验动物学报， 2025， 33（5）： 633-643．
Wang T, Yang P, Zhang X, et al. Establishment of a rat model of comorbid chronic inflammatory pain and depression using different doses of complete Freund's adjuvant [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(5): 633-643.
[36] 汤朔， 侯德才． 股骨头坏死动物模型构建： 如何更接近临床应用 [J]． 中国组织工程研究， 2021， 25（29）： 4691-4696．
Tang S, Hou D C. Constructing an animal model of femoral head necrosis: how to get closer to clinical application [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2021, 25(29): 4691-4696.
[37] Deng S, Zhou J L, Fang H S, et al. Sesamin protects the femoral head from osteonecrosis by inhibiting ROS-induced osteoblast apoptosis in rat model [J]. Front Physiol, 2018, 9: 1787.
[38] Yu H, Liu P, Zhu D, et al. Chrysophanic acid shifts the differentiation tendency of BMSCs to prevent alcohol-induced osteonecrosis of the femoral head [J]. Cell Prolif, 2020, 53(8): e12871.
[39] 屈肖肖， 乔庆阳， 陈宁， 等． 自噬对激素性股骨头坏死大鼠的作用效果分析 [J]． 实用医学杂志， 2023， 39（3）： 285-288， 297．
Qu X X, Qiao Q Y, Chen N, et al. Effect of autophagy on steroid-induced osteonecrosis of femoral head in rats [J]. J Pract Med, 2023, 39(3): 285-288, 297.
[40] Cao Y, Jiang C, Wang X, et al. Reciprocal effect of microRNA-224 on osteogenesis and adipogenesis in steroid-induced osteonecrosis of the

femoral head [J]. Bone, 2021, 145: 115844.
[41] 张亚奇， 李博， 汤建成， 等． 中医药调控 PI3K/Akt 通路治疗激素性股骨头坏死的研究进展 [J]． 中国实验方剂学杂志， 2025， 31（5）： 141-149．
Zhang Y Q, Li B, Tang J C, et al. Mechanism of traditional Chinese medicine in treating steroid-induced osteonecrosis of femoral head *via* regulating PI3K/Akt pathway: a review [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2025, 31(5): 141-149.
[42] Du H, Hou X, Guo Y, et al. Classic mechanisms and experimental models for the anti-inflammatory effect of traditional Chinese medicine [J]. Animal Model Exp Med, 2022, 5(2): 108-119.
[43] Xu J, Deng W, Zhu X, et al. Potential efficacy and mechanisms of icariin for the animal model of osteonecrosis of the femoral head [J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1508971.
[44] 陈志健， 张苏雅， 丁龙龙， 等． 从 “病-证-方” 关联视角探讨熟地强筋丸治疗激素性股骨头坏死的疗效特点和机制 [J]． 中国实验方剂学杂志， 2026， 32（2）： 88-99．
Chen Z J, Zhang S Y, Ding L L, et al. Efficacy connotation and mechanisms of shudi Qiangjin pills against steroid-induced osteonecrosis of femoral head based on “disease-syndrome-formula” association network [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2026, 32(2): 88-99.
[45] 谭婕， 李芃， 王洪星． 加味阳和汤对阳虚寒凝型酒精性股骨头坏死大鼠 PI3K、AKT 基因及蛋白表达水平的影响 [J]． 临床合理用药杂志， 2022， 15（36）： 118-121．
Tan J, Li P, Wang H X. Effects of modified Yanghe decoction on the gene and protein expression levels of PI3K and AKT in rats with alcohol-induced osteonecrosis of the femoral head and yang deficiency–cold coagulation syndrome [J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2022, 15(36): 118-121.
[46] 肖涟波， 梁倩倩． 股骨头坏死中西医结合诊疗专家共识 [J]． 世界中医药， 2023， 18（7）： 901-910．
Xiao L B, Liang Q. Expert consensus on the diagnosis and treatment of femoral head necrosis with integrated traditional Chinese and western medicine [J]. World Chin Med, 2023, 18(7): 901-910.
[47] 陈进成， 刘建勋， 林成仁， 等． 基于“劳则气耗”理论研究气虚证动物模型的建立方法 [J]． 中国中药杂志， 2018， 43（11）： 2177-2183．
Chen J C, Liu J X, Lin C R, et al. Study on establishment of an animal model of Qi deficiency syndrome base on theory of over exertion leading to Qi consumption in traditional Chinese medicine [J]. China J Chin Materia Med, 2018, 43(11): 2177-2183.
[48] Song X, Liu Y, Chen S, et al. Knee osteoarthritis: a review of animal models and intervention of traditional Chinese medicine [J]. Animal Model Exp Med, 2024, 7(2): 114-126.