

· 综 述 ·

单味中药及其有效成分骨折愈合作用研究进展

刘兴坤,谷福顺

(天津中医药大学第二附属医院,天津 300015)

摘 要 对单味中药及其有效成分促进骨折愈合作用的研究进展进行了综述,分别叙述了活血药、接骨药和补益药类计 12 味中药及其有效成分对骨折愈合的促进作用。

关键词 中草药治疗作用 骨折愈合 药物作用 文献综述

骨折,是指骨或软骨组织的完整性或连续性遭到破坏。近年来随着交通事业的发展,各种意外伤害呈上升趋势,骨折的发生率也在持续升高。如何促进骨折愈合,是骨伤科的主要研究方向之一。中国传统医学在促进骨折愈合方面积累了丰富的经验,明代薛己在《正体类要·序》中指出:“肢体伤于外,则气血伤于内,营卫有所不贯,脏腑由之不和”,阐述了骨折后的病理变化主要是气滞血瘀。清代陈士铎在《百病辨证录》中指出:“血不活则瘀不去,瘀不去则骨不能接。”临床上对骨折的治疗主要是早期用活血化瘀药祛瘀生新;中期用接骨类药促进骨折的愈合;后期加用补益类中药增强肝肾功能,加速骨折愈合。随着现代分子生物学的发展,对中药有效成分的研究日益增多,现将研究近况综述如下。

1 活血药

此类中药主要有丹参、红花、土鳖虫、川芎等,具有行血散瘀、通经利痹、消肿止痛的功能。

1.1 丹参 味苦,性微寒。归心、心包、肝经。具有活血调经、祛瘀止痛、凉血消痈的功效。丹参可调节软骨细胞的合成代谢,促进软骨细胞的增殖,丹参对于成纤维细胞也有促增殖、促分化、增加其功能活性的作用。汤群珍等^[1]通过对 SD 大鼠骨折模型研究发现,丹参能促进骨痂的生长,加速骨痂的改建。吴春华等^[2]进行的一项动物实验研究证明,丹参促进骨折愈合的机制与其促进骨折区组织血管内皮细胞生长因子(VGEF)表达有关。喻坚^[3]的研究发现丹参能明显提升血清和骨痂中钙和锌的含量,加速骨痂组织生长和钙化过程,促进骨折愈合。赵志强等^[4]对骨折家兔模型的血流动力学进行了研究发现,丹参能通过其有效成分,降低 Fib 和红细胞聚集性,达到预防

下肢深静脉血栓形成等骨折后易发的血栓性疾病,并能通过促进微循环,改善局部组织的血、氧灌注和物质代谢,促进骨折的愈合。王俊国等^[5]证实于术中植入丹参缓释剂对骨折愈合有促进作用。

1.2 红花 味辛,性温。归心、肝经。具有活血通经、祛瘀止痛的功效。王轩等^[7]研究发现,红花能显著提高 SD 大鼠早期桡骨骨折断端局部骨形态发生蛋白-2(BMP-2)的表达水平,增加骨痂厚度。同时还有研究发现红花能提高锌铜等微量元素在血清中的含量促进骨折的愈合。

1.3 土鳖虫 味咸,性寒,有小毒。归肝经。具有破血逐瘀、续筋接骨的功效。罗佩强^[8]通过动物实验在电镜下观察发现:①应用土鳖虫后骨痂生长明显增快;②扩充的毛细血管提前出现,并且血管生长快,数量多,促进了局部的血液循环,使骨折愈合过程中肉芽组织能迅速生长,且为各细胞活动提供了必需的营养物质,使骨生成细胞的活动增强,促进了骨折的愈合;③土鳖虫促进骨生成细胞的活性和数量的增加;④促进破骨细胞的活性和数量增加。

2 接骨药

此类药物主要有自然铜、骨碎补、续断、接骨木等,具有活血止血、接骨续伤的作用。

2.1 自然铜 味辛,性平。归肝经。具有散瘀通经、接骨疗伤的功效。自然铜中的富含铁、锌、锰、铜等微量元素。徐爱贤等^[8]研究发现,磁与自然铜合用能明显增加骨痂中必需微量元素铁、锌、铜、锰的含量,使骨痂中的钙磷沉积加快,增加骨痂中胶原的含量,从而使骨痂的形成速度加快,并增加了骨痂的抗拉伸力。

2.2 骨碎补 味苦,性温。归肝、肾经。具有活血续伤、补肾强骨的功效。王华松等^[9]研究发现,骨碎补

能促进钙磷的沉积,提高骨折中血清碱性磷酸酶的活性,增强骨痂组织中转化生长因子 $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) 的表达,增加骨痂厚度,提高骨折愈合质量。宋钦兰^[10]研究发现,骨碎补其水煎液($0.02 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$)具有体外增强小鼠成骨细胞 MC3T3E1 的增殖作用。

2.3 续断 味苦、辛,性微温。归肝、肾经。具有补肝肾、强筋骨、调血脉、续折伤的功效。现代药理研究表明,续断水煎液及其总皂甙提取物均有明显的促进骨折愈合的作用。该药能促进骨折断端毛细血管的开放量,改善骨折局部血运;可促进血肿的吸收、机化和软骨细胞的增生,加速 II 型胶原的合成,改善胶原的结构和排列,从量和质两个方面影响胶原的合成,促进骨折的愈合。续断还能缩短类骨质的矿化延迟时间,促进类骨质的提前钙化,使骨痂提前成熟。同时续断所含的丰富的锰、锌等微量元素,是胶原超氧化物歧化酶的重要辅酶,可通过促进骨细胞数量的增加来促进骨痂的生长^[11]。赵亮等^[12]研究发现,续断促进骨折愈合的机制是通过提高骨折愈合中血清 ALP 的活性,升高钙磷沉积,从而增强体内成骨活动。

2.4 接骨木 味甘、苦,性平,归肝经。具有祛风利湿、活血止痛的功效。大量临床观察表明,应用接骨木治疗骨折有疗程短,功能恢复快,疗效好的特点。大量动物实验亦证明,接骨木可通过改善血液循环,为骨痂形成带来必需的材料及改善肾上腺皮质功能亢进,减少肌肉消耗来促进实验动物股骨骨折断端中软骨细胞骨化或抑制软骨细胞生成的作用。杨旭娟等^[13]进行的实验研究发现,接骨木中的有效成分可以促进大鼠类成骨细胞 UMR106 的增殖,对 UMR106 细胞碱性磷酸酶的活性也有促进作用。韩华^[14]实验研究发现,接骨木对骨折家兔能够提高血磷、血钙及碱性磷酸酶水平;接骨木可加速骨折的愈合;促进骨折后期骨基质的成熟和钙化;促进胶原合成和钙盐沉积;提高骨痂质量。

3 补益药

此类药物主要有鹿茸、淫羊藿、杜仲、西洋参、海螵蛸、阿胶、巴戟天等。具有补肝肾、益精血、强筋骨的作用。

3.1 鹿茸 味甘、咸,性温。归肝、肾经。具有补肝肾、益精血、强筋骨、调冲任、托毒疮的功效。周秋丽等^[15]研究发现,鹿茸多肽 $10 \sim 50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 对家兔和人胚软骨细胞以及鸡胚头盖骨成骨样细胞都有促进

有丝分裂作用,提示鹿茸多肽的细胞增殖作用无种属特异性。整体鹿茸多肽能明显加速骨痂的形成及骨折的愈合,明显增加骨痂内羟脯氨酸和钙含量。鹿茸多肽通过促进骨、软骨细胞增殖及促进骨痂内骨胶原的积累和钙盐沉积而加速骨折愈合。

3.2 淫羊藿 味辛、甘,性温。归肾、肝经。具有补肾壮阳、祛风除湿的功效。淫羊藿能促进骨折处血肿机化吸收,使软骨钙化,促进骨痂生长及外骨痂桥接,还可促进成骨或成软骨,抑制破骨细胞,其机理与调节多种骨相关蛋白及其 mRNA 表达、提高性激素水平等有关。王俊勤等^[16]研究证明,淫羊藿甙对成骨细胞的生长增殖均有促进作用,淫羊藿甙可明显抑制分化早期成骨细胞内 ALP 活性,而对分化晚期成骨细胞内碱性磷酸酶活性具有促进作用。何伟等^[17]认为,淫羊藿苷可能是通过上调细胞核结合因子 $\alpha 1$ (Cbf $\alpha 1$) 骨形成蛋白-2 (BMP2) 和骨形成蛋白-4 mRNA (BMP4 mRNA) 的表达而促进成骨细胞的分化。赵凯等^[18]研究发现,淫羊藿能够提高血磷、血钙及碱性磷酸酶水平,增强成骨细胞成骨活性。

3.3 杜仲 味甘,性温。归肾、肝经。具有补肝肾、强筋骨及安胎的功效。杜仲含有丰富胶原、钙盐和微量元素等,参与蛋白合成酶的代谢,有利于骨质修复。崔勇锋等^[19]的研究发现,杜仲促进骨折愈合的机理可能为:①改善局部微循环;②促进骨细胞的分化及增殖;③补充骨折愈合所需的微量元素;④诱导成骨作用。另有研究发现杜仲水煎液内服能促进骨折断端矿物质的沉积,促进创伤性骨折的愈合。

3.4 巴戟天 味辛、甘,性微温。归肝、肾经。具有补肾壮阳,祛风除湿的功效。李楠等^[20]的研究发现,巴戟天水提物与巴戟天多糖均能显著提高成骨细胞细胞核结合因子 $\alpha 1$ 的 mRNA (Cbf $\alpha 1$ mRNA) 的表达,且巴戟天多糖的这种作用优于巴戟天水提物。巴戟天多糖能维持成骨细胞的分化和活性,从而促进骨形成。王和鸣等^[21]研究发现,巴戟天水提物及醇提物均能促进骨髓基质细胞向成骨细胞分化,且巴戟天醇提物的作用强于水提物。凌昆等^[22]发现,巴戟天中正丁醇部位低剂量组能够促进成骨细胞分泌碱性磷酸酶、表达转化生长因子 $\beta 1$ mRNA (TGF- $\beta 1$ mRNA),从而促进骨的生长。

3.5 黄芪 味甘,性微温。归脾、肺经。具有健脾补中、升阳举陷、益卫固表、脱毒生肌的功效。王拥军

等^[23]通过成骨细胞体外培养实验证实,黄芪多糖短期低浓度时促进成骨细胞增殖,影响成骨细胞的增殖和增强碱性磷酸酶活性的能力,对自然衰老成骨细胞的增殖能力也有一定恢复作用,提示该药物有促进成骨细胞增殖、分化的作用;而长期高浓度则抑制增殖且功能降低,黄芪多糖可能是通过直接或间接的途径作用于成骨细胞,起到双向调节作用。刘豫蓉等^[24]研究发现,适宜质量浓度的黄芪多糖水溶液在短期内对体外成骨细胞的增殖与分化具有一定的促进作用。

4 小 结

骨折愈合是一个极其复杂的过程,涉及多种细胞和细胞因子的作用。随着人们对骨折愈合研究的深入,探讨骨折修复机制分子水平的不断发展,将为骨折修复提供更有效的治疗手段。中药及其有效成份可通过改善局部血液循环、促进血肿吸收、调节骨生长因子分泌、调节体内离子含量等多个方面通过整体调节促进骨折愈合。但是此处只是对单位中药进行了研究而中药的配伍关系未能得到体现,中药方剂的君臣佐使之间的相互作用及影响是中医药的重点,同时也是中药研究的一个难点,所以多味中药之间对骨折愈合的共同调节作用还有待进一步的研究。

5 参考文献

- [1] 汤群珍,邹来勇,何忠锅,等. 丹参、杜仲混合液对 SD 大鼠闭合性骨折修复的影响[J]. 河南中医,2010,30(5): 449-450.
- [2] 吴春华,太平,邹来勇,等. 丹参对 SD 大鼠闭合骨折早期 VEGF 表达的影响[J]. 江西中医学院学报,2007,19(2):85-86.
- [3] 喻坚. 丹参对大鼠胫骨骨折早期愈合过程中血清、骨痂及骨组织中钙、锌含量的影响[J]. 中国运动医学杂志,2001,20(3):320-322.
- [4] 赵志强,王体沛,王俊芳. 丹参与川芎嗪对家兔骨折后血液流变学的影响[J]. 中华中医学杂志,2005,29(5):374-375.
- [5] 王俊国,曹斌,唐胜建,等. 植入型复方丹参缓释剂对骨折愈合影响的实验研究[J]. 中国骨伤,2005,18(1):28-31.
- [6] 王轩,潘琪,张慧萍,等. 桃仁、木香、黄芪分别与红花配伍对大鼠早期桡骨骨折愈合过程中 BMP-2 表达的影响[J]. 中华中医药杂志,2011(6):1423-1425.
- [7] 罗佩强. 土鳖虫促进骨折愈合的实验研究[J]. 中国骨伤,1992,5(6):6-7.
- [8] 徐爱贤,高学媛. 磁与自然铜促进骨折愈合的实验研究[J]. 山东中医杂志,2008,27(8):558-560.
- [9] 王华松,黄琼霞,许申明. 骨碎补对骨折愈合中血生化指标及 TGFβ1 表达的影响[J]. 中医正骨,2001,13(5):6-8.
- [10] 宋钦兰. 骨碎补、续断、西洋参对成骨细胞 MC3T3E1 细胞增殖的影响[J]. 山东中医药大学学报,2007,31(4):332-333.
- [11] 王宏志,张新. 续断骨合剂对骨折愈合中钙盐沉积及血运重建的影响[J]. 中国中医药科技,2007,14,3:156-157.
- [12] 赵亮,张晨. 续断骨伤合剂在促进骨折愈合中对血生化指标的影响[J]. 湖北中医药大学学报,2011,13(2):11-13.
- [13] 杨序娟,王乃利,黄文秀,等. 接骨木中的三萜类化合物及其对类成骨细胞 UMR106 的作用[J]. 沈阳药科大学学报,2005,11(6):449-457.
- [14] 韩华. 接骨木根皮促进骨折愈合有效部位化学成分和药理作用研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2006.
- [15] 周秋丽,王丽娟,郭颖杰,等. 鹿茸多肽对实验性骨折的治疗作用及机理研究[J]. 白求恩医科大学学报,1999,25(5):586-588.
- [16] 王俊勤,胡有谷,郑洪军,等. 淫羊藿甙对体外培养成骨细胞增殖和分化的影响[J]. 中国临床康复,2002,6(9):1307-1308.
- [17] 何伟,李自力,崔元璐,等. 淫羊藿苷对大鼠成骨细胞核结合因子 α1、骨形成蛋白-2、骨形成蛋白-4mRNA 表达的影响[J]. 北京大学学报,2009,41(6):669-673.
- [18] 赵凯,徐胜春. 淫羊藿对大鼠退变颈椎骨组织钙、磷代谢的影响[J]. 安徽中医学院学报,2008,27(2):24-26.
- [19] 崔永锋,王琦,张翼,等. 杜仲对兔骨折愈合影响的 X 线影像学研究[J]. 中药新药与临床药理,2003,14(3):163-165.
- [20] 李楠,王和鸣,郭素华,等. 巴戟天多糖对体外培养成骨细胞核心结合因子 α1mRNA 表达的影响[J]. 中华中医药杂志,2007,22(8):517-519.
- [21] 王和鸣,李楠,王力. 巴戟天对骨髓基质细胞向成骨细胞分化影响的实验研究[J]. 福建中医学院学报,2004,14(3):16-20.
- [22] 凌昆,赵诣,郭素华. 巴戟天药物血清对成骨细胞生物学特性的影响[J]. 中华中医杂志,2010,25(6):846-849.
- [23] 王拥军,宋莉君,孙爱贞,等. 黄芪多糖的提取及对体外培养成骨细胞成骨能力的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志,1999,12(7):1-4.
- [24] 刘豫蓉,张朝良,孔祥丽,等. 黄芪多糖对成骨细胞增殖分化和结构的影响[J]. 国际口腔医学杂志,2010,37(2):133-137.