

· 综 述 ·

骨碎补促进骨折愈合的机理

贺旭峰, 祝涛

(上海中医药大学附属曙光医院, 上海 201203)

摘 要 骨碎补具有补肾强骨、续伤止痛的功效,能促进骨折愈合,是治疗骨伤科疾病的一种良药。近年来,有关骨碎补促进骨折愈合机理的研究越来越多,虽然这些研究尚存诸多不足,但已为骨碎补的进一步研究及其临床应用提供了依据和研究脉络。文章从骨碎补对骨组织形态、骨折愈合相关细胞及细胞外其他相关因素的作用几个方面对骨碎补促进骨折愈合的机理进行了综述。

关键词 骨碎补 骨折愈合 药理作用 综述

骨碎补为水龙骨科植物槲蕨的干燥根茎,始载于唐代《本草拾遗》中,具有补肾强骨、续伤止痛的功效,能促进骨折愈合,是治疗骨伤科疾病的一种良药。近年来,有关骨碎补促进骨折愈合机理的研究越来越多,虽然这些研究尚存诸多不足,但已为骨碎补的进一步研究及其临床应用提供了依据和研究脉络。笔者就骨碎补促进骨折愈合机理的研究进展综述如下。

1 骨碎补对骨组织形态的作用

Wong 等^[1]研究认为,骨碎补可以提高骨量,增加骨小梁与骨密度。周铜水等^[2]研究认为,骨碎补对骨损伤的愈合有促进作用。王华松等^[3]通过实验研究认为,骨碎补能增加骨痂厚度,提高骨折愈合的质量;骨碎补能提高血清碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)的活性,增加转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)在骨痂组织中的表达。

2 骨碎补对骨折愈合相关细胞的作用

2.1 成骨细胞 骨折愈合的过程是成骨细胞与破骨细胞共同活动的结果,而成骨细胞起到极其重要的作用。成骨细胞可合成、分泌骨基质,具有高 ALP 活性,促进钙盐沉积,最终形成骨组织。进入 21 世纪后,有关骨碎补对成骨细胞作用的实验研究逐渐增多。谢雁鸣等^[4]研究认为,骨碎补总黄酮对成骨细胞分化和增殖均有促进作用。宋钦兰^[5]通过实验证明,骨碎补水提液对成骨细胞的增殖也有一定的促进作用。范婧蓉等^[6]通过动物实验研究发现,骨碎补水提液中存在较高活性的促大鼠成骨细胞增殖和分化的物质,这说明骨碎补水提液能显著促进成骨细胞的增殖。唐琪等^[7]的动物实验研究也显示,骨碎补水相和醇相提取物中也存在有较高活性的促成骨细胞增殖、分化和钙化的物质。唐琪等^[8]的另一实验显示,骨碎

补水相和醇相提取物中存在较高活性的促成骨细胞基质矿化的物质,说明骨碎补提取物可促进成骨细胞矿化,从影响骨的重建。虽然骨碎补对成骨细胞的增殖和分化均有影响^[9],但对两者的影响过程不尽相同,这将成为今后研究的重点。

目前有关骨碎补对促进成骨细胞增殖相关因子作用的研究也有报道,但数量相对较少。Jeong 等^[10]研究发现,骨碎补总黄酮可促进大鼠成骨细胞中雄激素受体(androgen receptor, AR) mRNA 表达,从而促进成骨细胞生成。段冠清等^[11]研究发现,骨碎补总黄酮可促进 AR mRNA 表达,可能与拟雄激素效应有关,从而可抑制骨吸收和促进骨生成。

2.2 破骨细胞 骨碎补及相关成分不仅对成骨细胞有影响,同时对于破骨细胞也有作用。樊粤光等^[12]研究证明,骨碎补提取液对破骨细胞性骨吸收有抑制作用。刘金文等^[13]研究认为,骨碎补可抑制骨髓体外培养中破骨样细胞的生长,主要途径是抑制破骨母细胞向成熟破骨细胞转化,但这种抑制效果与浓度有关。

2.3 骨髓间充质干细胞 成骨细胞的分化与骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)有着密切的关系。邓展生等^[14]研究证明了骨碎补的各种提取物成分(骨碎补水提液、醇提液与柚皮甙)对 BMSCs 有保护作用,并促进其向成骨细胞增殖、分化。舒晓春等^[15]研究证明,不同浓度的骨碎补总黄酮均能促进 BMSCs 向成骨细胞分化,其中低浓度骨碎补总黄酮的作用更加明显。刘天舒等^[16]人的动物实验则部分解释了促使 BMSCs 向成骨细胞分化的途径之一,可能与骨碎补提取物能上调成骨细胞转录因子 Cbfa1 表达水平有关。是否还有其他途径和因素能够促使 BMSCs 向成骨细胞分化,尚待进一步研究。

2.4 骨髓基质细胞 骨髓基质细胞在骨折愈合的过程中同样具有重要作用,其与 BMSCs 的异同颇有争论,但可以肯定两者均有成骨分化的作用^[17]。骨碎补对骨髓基质细胞同样有影响,但浓度不同,作用亦有区别。徐展望等^[17]研究表明,高浓度骨碎补提取液对于兔骨髓基质细胞的增殖有抑制作用,而较低浓度的骨碎补提取液对兔骨髓基质细胞的增殖有促进作用。

2.5 软骨细胞 BMSCs 除了分化为成骨细胞外,也有分化为软骨细胞的作用。而骨碎补提取液通过诱导 BMSCs 分化成软骨细胞^[18],增加 I 型胶原蛋白的分泌,促进 II 型胶原的表达^[19],从而有利于骨的愈合和重建。

3 骨碎补对细胞外其他相关因素的作用

骨折愈合是一个复杂的生理过程,在骨折愈合过程中除了涉及多种细胞和细胞因子外,还有一些细胞外的因素对骨折愈合起着不可或缺的作用。局部血液供应就是影响骨组织修复的一个重要因素。张颖等^[20]研究表明,骨碎补相关成分在骨折愈合过程中可降低血黏度,减少细胞聚集及黏附,促进血液循环,而且与菟丝子、淫羊藿等其他补肾中药提取物相比,作用最为显著。在骨折愈合的过程中还需要多种微量元素的参与,尤其是钙、磷等元素。金合等^[21]报道指出,骨碎补提取物在骨修复过程中能提高血清钙、磷的浓度,对骨原基的钙、磷沉积有明显的促进作用,而其促进钙化与蛋白多糖合成密切相关。

在骨形成的过程中,有众多促骨生长的因子和介质参与,包括胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)、骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)、TGF 等调控因子。董福慧等^[22]研究认为,骨碎补提取液在骨愈合过程中对 TGF- β 1 mRNA 和 BMP-2 mRNA 表达具有有益的调节作用。Hung 等^[23]研究表明,骨碎补提取液能诱导 IGF-1 mRNA、BMP-6 mRNA 及骨钙蛋白 mRNA 表达,加强成骨细胞 ALP 的分泌,最终促进成骨细胞矿化。

4 结 语

骨碎补促进骨折愈合的作用机制,涉及到从骨的组织形态到细胞、分子及细胞外其他因素等多个层面。大量的实验研究已证实,在骨折愈合过程中骨碎补可促使 BMSCs 向成骨细胞分化,促进成骨细胞的增殖,增加骨痂的厚度,提高骨折愈合的质量。但是,目前有关骨碎补促进骨折愈合机理的研究尚存在一

些不足:目前的研究多采用体外细胞培养,而采用动物造模的研究较少;有关骨碎补促进成骨细胞增殖和促进 BMSCs 成骨分化的分子机制尚未揭示;有关骨碎补对各种促骨生长的因子和介质作用的研究及其确切影响途径尚未清楚。因此,解决上述这些问题将是我们今后研究的方向,以期为临床治疗骨损伤及相关骨病开拓新的思路。

5 参考文献

- [1] Wong RW, Rabie B, Bendeus M, et al. The effects of Rhizoma Curculiginis and Rhizoma Drynariae extracts on bones [J]. Clin Med, 2007, 2: 13.
- [2] 周铜水, 刘晓东, 周荣汉. 骨碎补对大鼠实验性骨损伤愈合的影响[J]. 医学教育探索, 1994, 25(5): 249-250.
- [3] 王华松, 黄琼霞, 许申明. 骨碎补对骨折愈合中血生化指标及 TGF- β 1 表达的影响[J]. 中医正骨, 2001, 13(5): 6-8.
- [4] 谢雁鸣, 秦林林, 邓文龙, 等. 骨碎补总黄酮对成骨细胞体外培养作用的机制研究[J]. 中华中医药杂志, 2005, 20(3): 161-162.
- [5] 宋钦兰. 骨碎补、续断、西洋参对成骨细胞 MC3T3-E1 细胞增殖的影响[J]. 山东中医药大学学报, 2007, 31(4): 332-333.
- [6] 范婧蓉, 韩博, 李禹涛, 等. 骨碎补水提液对大鼠成骨细胞的影响[J]. 中国兽医杂志, 2009, 45(2): 13-15.
- [7] 唐琪, 陈莉丽, 严杰. 骨碎补提取物促小鼠成骨细胞株 MC3T3-E1 细胞增殖、分化和钙化作用的研究[J]. 中国中药杂志, 2004, 29(2): 164-167.
- [8] 唐琪, 王仁飞, 王维倩, 等. 骨碎补提取液及柚皮甙对小鼠成骨细胞 MC3T3-E1 基质矿化作用影响的比较研究[J]. 口腔医学, 2009, 29(8): 403-404.
- [9] Majumdar MK, Thiede MA, Mosca JD, et al. Phenotypic and functional comparison of cultures of marrow-derived mesenchymal stem cells (MSCs) and stromal cells [J]. J Cell Physiol, 1998, 176(1): 57-66.
- [10] Jeong JC, Lee JW, Yoon CH, et al. Stimulative effects of Drynariae Rhizoma extracts on the proliferation and differentiation of osteoblastic MC3T3-E1 cells [J]. J Ethnopharmacol, 2005, 96(3): 489-495.
- [11] 段冠清, 蔡莹, 沈慧. 骨碎补总黄酮含药血清对大鼠成骨细胞 AR mRNA 表达的影响[J]. 中医药导报, 2010, 16(2): 61-64.
- [12] 樊粤光, 黄永明, 曾意荣, 等. 骨碎补提取液对体外分离破骨细胞性骨吸收的作用[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2003, 11(6): 4-6.
- [13] 刘金文, 黄永明, 许少健, 等. 中药骨碎补对大鼠骨髓破骨细胞体外培养的影响[J]. 中医研究, 2005, 18(7): 5-7.

[14] 邓展生,张璇,邹冬青,等. 骨碎补各种提取成分对人骨髓间充质干细胞的影响[J]. 中国现代医学杂志,2005,15(16):2426-2429.

[15] 舒晓春,刘君静,朱丹华,等. 不同浓度的骨碎补总黄酮对大鼠骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化的影响[J]. 中国病理生理杂志,2010,26(7):1261-1264.

[16] 刘天舒,李章华,陈友浩,等. 骨碎补总黄酮对去卵巢大鼠骨组织 Cbfa1 mRNA 表达的影响[J]. 中国骨质疏松杂志,2011,17(5):411.

[17] 徐展望,张建新,李军,等. 骨碎补提取液对兔骨髓基质细胞增殖的影响[J]. 中医正骨,2005,17(4):1-3.

[18] 秧荣昆,郭磊磊. 骨碎补提取液对成骨细胞增殖的影响[J]. 贵阳中医学院学报,2006,28(4):61-62.

[19] 高明珠. 熟地水提液、骨碎补水提取液诱导大鼠 BMSC 向软骨分化的实验研究[J]. 中国临床康复杂志,2006,9(34):45.

[20] 张镡,贾志杰,田永利,等. 补肾中药有效成分对大鼠骨损伤愈合及血液流变学的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2011,15(24):4545-4548.

[21] 金合,李晋玉,俞兴,等. 骨碎补总黄酮对颅骨缺损修复大鼠血清碱性磷酸酶、钙、磷的影响[J]. 中国骨伤,2012,25(9):757-760.

[22] 董福慧,郑军,程伟. 骨碎补对骨愈合过程中相关基因表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2003,23(7):518-521.

[23] Hung TY,Chen TL,Liao MH,et al. Drynaria fortunei J. Sm. promotes osteoblast maturation by inducing differentiation-related gene expression and protecting against oxidative stress-induced apoptotic insults[J]. J Ethnopharmacol, 2010,131(1):70-77.

(2013-04-16 收稿 2013-05-09 修回)

· 简 讯 ·

《中医正骨》第三届编辑委员会名单

一、学术委员会

主编、主任委员 郭维淮

名誉主编、名誉主任委员 孙树椿

副主编、副主任委员(以姓氏汉语拼音为序)

董福慧 杜天信 樊粤光 高书图 郭艳幸 李无阴(常务) 刘献祥 秦克枫 沈冯君 石印玉 童培建 王和鸣
王拥军 肖鲁伟 朱立国

编委、委员(以姓氏汉语拼音为序)

鲍铁周 曹亚飞 常存库 陈久毅 陈小刚 程春生 董建文 杜进林 杜志谦 方 坚 方苏亭 冯 峰 冯 坤
郝胜利 何 伟 黄桂成 黄有荣 姜 宏 冷向阳 李保泉 李慧英 李金松 李 雷 李盛华 李先樑 李义凯
李逸群 李振宇 李郑林 林定坤 林燕萍 刘安平 刘德玉 刘 军 刘元禄 娄玉铃 卢 勇 彭太平 沈 霖
石关桐 史晓林 孙 捷 孙永强 谭明生 谭远超 唐镇江 田 民 田伟明 仝允辉 王爱国 王培民 王 平
王庆甫 王义生 王战朝 王智勇 谢心军 熊 辉 徐福东 徐展望 杨 斌 杨海韵 杨 豪 姚太顺 曾一林
翟明玉 詹红生 张建福 张进川 张 军 张 俐 张 敏 张同君 张晓峰 张银刚 张永红 张作君 赵庆安
赵文海 郑 稼 朱太詠 庄 洪

二、管理委员会

名誉主任委员(以姓氏汉语拼音为序)

李俊德 夏祖昌

主任委员 杜天信

委员(以姓氏汉语拼音为序)

郭艳幸 韩文朝 何清湖 姜 猛 李振吉 连鸿凯 廖怀章 付 伟 于兰先 张玉柱 周奉皋 朱 桂

三、顾问委员会

主任委员 施 杞

委员(以姓氏汉语拼音为序)

曹贻训 岑泽波 丁 铨 丁继华 段庚辰 高子范 郭焕章 胡照明 胡兴山 黄殿栋 黎君若 李同生 梁克玉
刘柏龄 刘建民 姜多峰 毛天东 孟宪杰 阙再忠 茹润芳 时光达 宋贵杰 宋一同 苏宝恒 孙炳烈 王芳轩
王克祥 王清义 韦贵康 闻善乐 吴诚德 肖劲夫 许鸿照 张传礼 张 茂 张善才 张天健 周福贻 诸方受
朱惠芳