

## · 文献研究 ·

## 中医药治疗股骨头坏死的常用药物分析

胡海, 丰凡翔, 雷孝勇, 徐祖健

(西南医科大学附属中医医院, 四川 泸州 646000)

**摘要 目的:**分析中医药治疗股骨头坏死(osteonecrosis of the femoral head, ONFH)的常用药物。**方法:**以“关键词=股骨头坏死 OR 关键词=股骨头缺血性坏死 AND 任意字段=中药 AND 年份=2005-2016”为检索式,用计算机在中国知网、万方学术期刊数据库、维普中文期刊数据库检索相关期刊文献,在筛选出的文献中筛选符合要求的中药并记录相关信息。**结果:**共检索出 2272 篇文献,经过筛选最终纳入 510 篇,其中包括 180 味中药,最终纳入 13 味中药。按其功效分为补虚药和活血化瘀药 2 大类,补虚药包括当归、黄芪、续断、芍药、熟地黄、杜仲,活血化瘀药包括川芎、牛膝、丹参、骨碎补、红花、乳香、土鳖虫。**结论:**补虚药和活血化瘀药是中医药治疗 ONFH 的 2 类常用药物。

**关键词** 股骨头坏死;中药疗法;补益药;活血祛瘀药

**Analysis of drugs commonly used in TCM therapy for treatment of osteonecrosis of the femoral head**

HU Hai, FENG Fanxiang, LEI Xiaoyong, XU Zujian

The TCM Hospital Affiliated to Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China

**ABSTRACT Objective:**To analyse the drugs commonly used in TCM therapy for treatment of osteonecrosis of the femoral head(ONFH). **Methods:**The Boolean logical combination of ONFH or avascular necrosis of the femoral head(keyword) and TCM(any field) were used as index terms to retrieve all the periodical literatures from 2005 to 2016 from China national knowledge internet, Wanfang Database and Vip Database of Chinese journal through computer. The literatures were screened and the traditional Chinese drug(TCD) that met the requirements were search out. and their relevant infomation was recorded. **Results:**A total of 2272 literatures were searched out. After screening, 510 literatures were included in the final analysis. A total of 180 TCD were search out from the literatures and 13 TCD were included in the final analysis and they were divided into 2 categories including Buxu(补虚, BX) drugs and Huoxue Huayu(活血化瘀, HX-HY) drugs according to their efficacy. The BX drugs included angelica sinensis, astragalus membranaceus, dipsacus asper, paeonia veitchii, radix rehmanniae praeparata and eucommia ulmoides; while the HXHY drugs included ligusticum chuanxiong, achyranthes bidentata, salvia miltiorrhiza, drynaria fortunei, carthamus tinctorius, olibanum and eupolyphaga seu steleophaga. **Conclusion:** BX drugs and HXHY drugs are used fequently in TCM therapy for treatment of ONFH.

**Key words** femur head necrosis; drug therapy(TCD); reinforcing drugs; blood act stasis remove drugs

中医药治疗股骨头坏死(osteonecrosis of the femoral head, ONFH)历史悠久,用于临床治疗的药物众多,本研究拟通过检索分析中医药治疗 ONFH 的相关文献,总结出中医药治疗 ONFH 的常用药物,为临床用药提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 文献纳入标准** ①符合美国卫生研究和质量管理局制定的证据等级标准(1992 版)中的 I、II、III 级<sup>[1]</sup>;②文献中所采用的诊断标准和疗效评价标准为国际或国内公认的通用标准;③属于期刊文献;④列出了具体的中药名称。

**1.2 文献排除标准** ①综述类文献;②中药治疗仅作为对照组出现的文献。

**1.3 中药纳入标准** ①来源于纳入研究范围的文献;②在普通高等教育“十一五”国家级规划教材《中药学》<sup>[2]</sup>收录范围内;③在常规安全用量下不会引起肝、肾等脏器功能急性衰竭;④出现频率 $\geq 30\%$ ,单味中药出现频率=所纳入文献中记录有该中药的文献的数量 $\div$ 纳入文献总数 $\times 100\%$ 。

**1.4 中药排除标准** 在文献中作为对照药物使用或不体现治疗作用的其他药物。

**1.5 研究方法** 以“关键词=股骨头坏死 OR 关键词=股骨头缺血性坏死 AND 任意字段=中药 AND 年份=2005-2016”为检索式,用计算机检索中国知网、万方学术期刊数据库、维普中文期刊数据库中的

期刊文献。对于计算机检索出的文献,先由 2 名文献检索人员通过阅读摘要,按照文献纳入和排除标准对文献进行初筛,并排除重复文献,然后通过阅读全文进一步排除不符合要求的文献。

在最终确定纳入的文献中,按照中药纳入和排除标准确定相关药物,统计单味中药出现的频数和频率,并按照药物功效对所选取的药物进行分类。在文献检索和数据提取过程中遇到分歧通过讨论解决。

2 结 果

共检索出 2272 篇文献,经过筛选最终纳入 510 篇,包括 180 味中药,最终纳入 13 味中药,按其功效分为补虚药和活血化瘀药 2 大类。所纳入中药的出现频数、频率和类别见表 1。

表 1 检索出的治疗 ONFH 常用中药的类别、出现频数及频率

药物名称	类别	出现频数(次)	出现频率(%)
当归	补虚药	318	62.4
黄芪	补虚药	308	60.4
川芎	活血化瘀药	269	52.7
牛膝	活血化瘀药	266	52.2
丹参	活血化瘀药	258	50.6
骨碎补	活血化瘀药	246	48.2
续断	补虚药	234	45.9
芍药	补虚药	209	41.0
熟地黄	补虚药	198	38.8
红花	活血化瘀药	193	37.8
杜仲	补虚药	177	34.7
乳香	活血化瘀药	158	31.0
土鳖虫	活血化瘀药	154	30.2

3 讨 论

ONFH 属中医学“骨蚀”范畴,临床表现为骨痛、肌肉萎缩、跛行、患肢缩短,但局部变化不明显,多因邪入于骨或筋骨伤损,使气血凝滞,经脉受阻所致。《灵枢·刺节真邪篇》云:“虚邪之中也,洒淅动形,起毫毛而动腠理,其入深,内搏于骨则为骨蚀。”《医林改错》也有“元气既虚,必不能达于血管,血管无气必停留而瘀”的记载。虚、瘀为该病的两大病机,贯彻始终,气虚体弱、肾气不足为其发病的基础,而血瘀、痰湿之邪闭阻经脉,气血不通为其发病条件。

肾在体合骨,生髓,为先天之本,受五脏六腑之精而藏之,肾精来源于先天,充养于后天;脾为后天之本,气血生化之源。《脾胃论·脾胃盛衰论》云:“脾病则下流乘肾,土克水,则骨乏无力,是为骨蚀,令骨髓空虚,足不能履地。”补虚药能扶助正气、补益气血精微,使肾精充养而骨髓得充、筋骨强健。现代医学

研究表明,ONFH 的最终病理表现均为股骨头缺血、血管通透性异常、新生能力变差,坏死区周围出现硬化带,骨髓不能充养、新血不能进入,进而发生塌陷,而部分补虚中药所含成分具有雌激素样作用,可调节骨生长,也具有抗凝、降脂作用,而且能促进髓系造血和成骨细胞增殖分化、抑制破骨细胞增殖<sup>[3-4]</sup>。

当归为补血圣药,常与熟地黄配伍以补血填精,其主要有效成分为挥发油、有机酸、多糖和黄酮等。挥发油中的阿魏酸有抑制肝合成胆固醇,进而降低血脂,还能对抗血栓素 A2 的生物活性、增加前列环素的生物活性,从而抑制血小板聚集;当归多糖可通过刺激与造血功能有关的分子、细胞来恢复造血功能,也能动员外周血中的单个核细胞促进造血<sup>[5]</sup>。黄芪善入脾胃,常与当归同用以补气生血,所含生物活性较强的成分为黄芪多糖、皂苷、黄酮等。黄芪多糖可改善心血管系统的微循环,其机制可能与抑制Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶活性和抗自由基损伤作用有关,亦能通过多种途径提高自身免疫力<sup>[6]</sup>。续断可与杜仲、牛膝同用以补肝肾、强筋骨、通利血脉,对骨形成过程中细胞增殖、分化有促进作用,可能通过调控骨保护素、骨保护素配体、局部转化生长因子β1、骨发生形态蛋白-2 等基因在骨愈合不同阶段的表达量及血清中Ca、P、碱性磷酸酶的含量来促进骨骼生长<sup>[7-8]</sup>。芍药与当归同用可养血柔肝,芍药总苷能通过抑制单核细胞的作用缓解慢性炎症,阻断Toll样受体4/5信号通路,抑制树突状细胞的功能,从而减轻免疫介导的炎症反应<sup>[9]</sup>。熟地黄补精益髓、强筋壮骨,所含成分有梓醇、地黄苷A、地黄苷D及益母草苷等,其单体成分梓醇可促进体外培养大鼠成骨细胞增殖、分化及促进成骨<sup>[10-11]</sup>。杜仲含大量多酚类成分,包括木脂素类、酚酸类和黄酮类,总黄酮能促进体外培养成骨细胞中骨钙素 mRNA 的表达<sup>[12]</sup>。

活血化瘀药具有通利血脉、促进血行、消散瘀血的功效。现代药理研究表明,活血化瘀药可通过扩张微血管、调节体内具有血管舒缩性的物质改善血流动力学、血液流变学特征,改善血液黏滞性、抗血小板聚集、抗血液凝固等以抑制血栓形成,也可通过增加微循环流速与流量、解除微循环痉挛、增加循环内红细胞变形能力以改善微循环<sup>[13]</sup>。

川芎常与乳香、三七合用,以舒筋活络,所含川芎嗪可通过多途径抗血栓形成、舒张血管<sup>[14-15]</sup>。牛膝

能活血通经、补肝肾、强筋骨,主要活性成分为三萜皂苷、甾酮、多糖以及多肽类物质。三萜皂苷类成分可以抑制破骨细胞形成从而发挥抗骨质疏松的作用,所含蜕皮甾体有降脂、保护内皮细胞等作用<sup>[16-17]</sup>。丹参与当归、乳香同用,以舒筋活络、通利血脉,主要含脂溶性的丹参酮类和水溶性的酚酸类化合物,所含丹参酮 II A 具有保护血管内皮细胞及抗凝的作用<sup>[18]</sup>。骨碎补可消肿止痛、续筋接骨,骨碎补总黄酮能提高成骨细胞血管内皮生长因子和成纤维细胞生长因子 2 的表达,进而显著促进成骨细胞碱性磷酸酶的活性和矿化结节形成<sup>[19]</sup>。红花善泄血滞,最主要的成分是黄酮类,其中红花黄色素能调脂、提高小鼠纤溶蛋白活性、抑制血小板聚集,对已聚集血小板有明显的解聚作用,还能降低细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  内流而显著抑制 KCl 及苯肾上腺素对完整内皮和去内皮血管环的收缩作用<sup>[20-22]</sup>。乳香能行血中气滞,其提取物及其不同配伍组合均能显著抑制体外二磷酸腺苷诱导的家兔血小板聚集<sup>[23]</sup>。土鳖虫抗凝组分 F2-2 具有延长血浆凝血酶原时间、活化部分凝血酶原时间与凝血酶时间,降低血浆纤维蛋白原含量、血小板聚集率、血液最大凝固程度的作用<sup>[24]</sup>。

本研究的结果提示,补虚药和活血化瘀药是中医药治疗 ONFH 的 2 类常用药物,其治疗 ONFH 的作用机制可能与其具有促进成骨、抗血栓、改善微循环及保护血管内皮细胞等作用有关。

#### 4 参考文献

- [1] 管红珍,彭智聪,傅鹰.循证医学中文献证据等级标准的系统性综述[J].药物流行病学杂志,2002,11(3):145-148.
- [2] 高学敏.中药学[M].2版.北京:中国中医药出版社,2007.
- [3] 宋红梅,吴斌,魏迎辰,等.温阳补肾方对激素性股骨头坏死模型兔股骨头形态学的影响[J].中国中医骨伤科杂志,2014,22(3):1-3.
- [4] 宋红梅,吴斌,魏迎辰,等.温阳补肾方对兔激素性股骨头坏死血清 OPG、RANK、RANKL 的影响[J].中国中医骨伤科杂志,2013,21(12):1-7.
- [5] 李曦,张丽宏,王晓晓,等.当归化学成分及药理作用研究进展[J].中药材,2013,36(6):1023-1028.
- [6] Kim YC, Quan FS, Song JM, et al. Influenza immunization with trehalose-stabilized virus-like particle vaccine using microneedles[J]. Procedia in Vaccinology, 2010, 2(1):17-21.
- [7] 张波,徐博,吴昊,等.续断对兔骨折愈合过程中相关基因表达和血钙、磷含量的影响[J].氨基酸和生物资源,2016,38(2):54-57.
- [8] 张佩,董路珏,李义凯.新伤续断汤对成骨细胞增殖及骨形态发生蛋白的影响[J].广州中医药大学学报,2016,(1):92-97.
- [9] Zhou Z, Lin J, Huo R, et al. Total glucosides of paeony attenuated functional maturation of dendritic cells via blocking TLR4/5 signaling in vivo[J]. Int Immunopharmacol, 2012, 14(3):275-282.
- [10] 孟祥龙,马俊楠,张朔生,等.熟地黄炮制(九蒸九晒)过程中药效化学成分变化及炮制辅料对其影响研究[J].中草药,2016,47(5):752-759.
- [11] 贾英民,李瑞玉,武密山,等.地黄梓醇对原代培养 SD 乳大鼠成骨细胞成骨活性的影响研究[J].现代中西医结合杂志,2015,24(23):2524-2526.
- [12] 李三华,刘坤祥,莫宁萍,等. RT-PCR 法检测杜仲总黄酮对大鼠成骨细胞骨钙素表达的影响[J].遵义医学院学报,2011,34(3):223-225.
- [13] 王日生.活血化痰中药药理作用探析[J].亚太传统医药,2014,10(4):74-75.
- [14] 张周.川芎嗪对心血管保护的药理学作用和临床应用进展[J].中国实用医药,2009,4(7):129-130.
- [15] 吴江莹,吴江雁,刘晓新.五种中药抗血小板作用机制及在防治缺血性卒中中的应用[J].中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(13):1500-1503.
- [16] 于大永,吕晓超,史丽颖,等.牛膝中三萜皂苷抑制破骨细胞分化作用的研究[J].中国中医骨伤科杂志,2011,19(3):9-10.
- [17] 周江涛,王庆来,赵依娜,等.牛膝含药血清对骨关节炎软骨细胞 P38 丝裂原活化蛋白激酶信号转导通路的影响[J].中医正骨,2012,24(12):15-19.
- [18] 李晓明,郭东辉,石国君,等.髓芯减压联合丹参酮 II A 混合植骨治疗 Ficat II 期股骨头坏死[J].中医正骨,2014,26(5):9-12.
- [19] 上官文姬,李鹤,汤璐敏.骨碎补总黄酮对大鼠成骨细胞 VEGF 和 FGF-2 表达的影响[J].辽宁中医药大学学报,2014,16(8):38-41.
- [20] 张琳,沈国舜,张镜年,等.羟基红花黄色素 A 的血管作用及其机制研究[J].上海交通大学学报:医学版,2009,29(4):431-434.
- [21] 万甜,吴敏瑞,齐振熙.羟基红花黄色素 A 对激素诱导骨髓间充质干细胞成骨分化的影响[J].中国骨伤,2014,(3):224-228.
- [22] 齐振熙,万甜,洪昆达,等.羟基红花黄色素 A 对激素性股骨头缺血坏死兔股骨头组织 JNK1 表达的影响[J].中华中医药杂志,2014,29(12):3962-3965.
- [23] 蒋海峰,宿树兰,欧阳臻,等.乳香、没药提取物及其配伍对血小板聚集与抗凝血酶活性的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(19):160-165.
- [24] 黄镇林,何亮颖,王宏涛,等.土鳖虫活性组分 F2-2 体内抗凝药效实验[J].世界科学技术-中医药现代化,2014,16(6):1359-1363.