

· 学术探讨 ·

“标本兼治”理论在股骨头坏死中医药治疗中的指导作用

魏秋实¹, 李子祺¹, 袁颖嘉¹, 何晓铭², 陈镇秋¹, 张庆文¹, 何伟¹

(1. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405;

2. 广州中医药大学第一临床医学院, 广东 广州 510405)

摘要 “标本兼治”理论是中医辨证论治体系的精华, 中医药诊治股骨头坏死需把握好股骨头坏死的“标”与“本”。“坏死→修复→塌陷→骨关节炎”是股骨头坏死的主要病理过程。股骨头塌陷的根本原因是骨修复反应和负重应力综合作用的结果, “坏死骨吸收→新生血管长入→新骨形成”是股骨头坏死的修复过程。塌陷是股骨头坏死最关键的病理转归, 认识股骨头塌陷与骨修复的关系, 对临床治疗时机的把握和治疗方法的选择至关重要。“标本兼治”理论指导下的股骨头坏死中医药治疗, 是针对疾病的“本”(瘀血), 把握股骨头塌陷与骨修复的关系, 积极治疗其“标”(临床症状)。本文从股骨头坏死塌陷的机制、股骨头坏死的骨修复、“标本兼治”指导股骨头坏死的治疗 3 个方面, 对“标本兼治”理论在股骨头坏死中医药治疗中的指导作用进行了阐述。

关键词 股骨头坏死; 标本兼治; 中医疗法; 中药疗法

股骨头坏死好发于中青年, 与应用糖皮质激素、饮酒、创伤等因素引起的股骨头血供受损有关。“坏死→修复→塌陷→骨关节炎”是股骨头坏死的主要病理过程^[1]。股骨头坏死在塌陷前有多种保髋方法可供选择, 即使是大范围的坏死, 及早干预后股骨头不发生塌陷也是有可能的; 而一旦出现塌陷, 治疗方法的选择范围则非常有限^[1-2]。目前临床常用的保髋方法包括限制负重^[3-4]、药物治疗^[5-7]、冲击波疗法^[8]等非手术疗法, 及髓芯减压^[9]、骨移植^[10-11]、旋转截骨^[12]等手术治疗。但在股骨头塌陷前阻止病情进展和在塌陷后延缓骨关节炎进展方面, 还没有哪种方法被证明充分有效。随着科技的进步, 干细胞移植技术^[13]、分子生物学技术^[14]、组织工程学技术^[15]、3D 增材制造技术^[16]在提高坏死股骨头的骨修复能力方面已取得较好的进展, 但这些方法也并未完全处理好股骨头塌陷与骨修复的关系。

运用中医“标本兼治”理论指导股骨头坏死的治疗, 是根据患者的证候、影像表现及临床体征, 参考股骨头坏死的分期和分型, 作出个性化的精确诊断, 寻

找导致股骨头坏死的原因(本)及困扰患者的症状(标), 发挥中医药优势进行综合治疗的一种治疗思路。为进一步认识“标本兼治”理论在股骨头坏死中医药治疗中的指导作用, 笔者从股骨头坏死塌陷的机制、股骨头坏死的骨修复、“标本兼治”指导股骨头坏死的治疗 3 个方面进行了阐述。

1 股骨头坏死塌陷的机制

生物力学研究^[17]表明, 股骨头机械力学性能下降是导致股骨头塌陷的直接原因。导致股骨头力学性能下降的原因是什么呢? 股骨头缺血导致骨和骨髓组织坏死, 坏死区及其周围发生修复反应(出现纤维肉芽带、硬化带等)。修复反应起于死骨和活骨交界处的坏死骨小梁, 新生血管长入, 坏死骨小梁被逐步吸收, 而处于坏死中心部位的骨小梁尚未修复, 由于修复不全而出现骨结构损害和力学性能降低。在应力持续作用下, 骨密度增加区与相邻无血管区交界处出现应力集中, 超过负荷的应力导致软骨下骨骨小梁微骨折, 微骨折不断积累, 形成断层骨折, 导致股骨头塌陷。这一骨修复过程作为生物体的本能, 是不可阻止的。骨修复反应在前, 应力持续作用导致的骨小梁微骨折在后^[18]。股骨头塌陷的根本原因是骨修复反应和负重应力综合作用的结果^[19]。

2 股骨头坏死的骨修复

既然股骨头塌陷与骨修复反应和持续的负重应力有关, 那么采取措施避免或减少负重, 并促进骨修复, 是否可以防止股骨头塌陷或延缓塌陷进展呢? 目

基金项目: 国家自然科学基金项目(81873327, 81573996); 广东省自然科学基金项目(2017A030313698, 2015A030313353); 广东省科技厅-广东省中医药科学院联合科研专项项目(2016A020226028); 广东省名中医传承工作室建设项目(粤中医办函[2017]17号); 岭南袁氏骨科流派传承工作室建设项目(2017LP03); 广州市科技计划项目(201510010228)

通讯作者: 何伟 E-mail: hw13802516062@163.com

前的保髓方法所遵循的治疗原则都是促进坏死骨修复、提供稳定的力学支撑。骨移植术是在软骨下骨坏死区植入腓骨以防止负重区的股骨头进一步塌陷^[20],旋转截骨术通过把坏死区移出负重部位而达到恢复髋关节力学稳定的目的^[12]。但这些保髓手术后患者需卧床或扶拐限制性负重,时间可长达半年以上,以待植骨区域的骨修复完成,且有出现手术并发症的风险^[21]。因此,通过手术干预股骨头内力学性能有一定的局限性。且这些方法显然没有从本质上改变骨修复过程,同样是经历“修复启动→血管长入→骨吸收→成骨”的骨修复过程,在此过程中同样会出现骨小梁力学强度减低、在负重应力作用下股骨头塌陷^[22]。

Plenk 等^[23]将股骨头坏死修复分为有限性修复、破坏性修复和重建性修复。有限性修复是修复从正常区和坏死区交界处开始,在应力集中的修复界面形成明显的硬化带,死骨结构完整,表现为修复能力不足。破坏性修复表现为修复反应活跃,没有明显的修复界面,破骨活动活跃,成骨不足,形成囊性改变。重建性修复的修复能力介于有限性修复和破骨性修复之间,有新骨爬行替代,但新骨形成不足。Fan 等^[24-25]用冷热交替法建立鹌鹑股骨头坏死塌陷模型,骨修复过程为爬行替代模式,破骨先于成骨,先出现骨吸收而后出现新骨形成,坏死股骨头塌陷;但采用无水乙醇局部注射建立的鹌鹑股骨头坏死模型中,成骨先于破骨,新骨形成在前,骨吸收在后;作者将其分别称之为破骨性修复和成骨性修复。然而,这些有关股骨头坏死骨修复的分类方法,与临床实际情况还有一定的差距。在前期研究^[26]中,笔者对比观察激素性和酒精性股骨头坏死骨标本坏死区域的病理和显微结构特点,发现激素性和酒精性股骨头坏死骨标本均有骨小梁连续性中断表现,骨小梁吸收区域有囊变被肉芽组织取代;激素性股骨头坏死骨标本的肉芽组织内有充血的静脉窦,而酒精性股骨头坏死骨标本的肉芽组织内极少有血管栓塞。激素性和酒精性股骨头坏死的骨修复表现形式不同,前者以多发灶性溶骨性骨修复为特点,以新生血管形成、破骨活动活跃和新骨形成不足为主要表现形式;后者以凝固性成骨性骨修复为特点,以形成明显的骨硬化带、新生血管不足和破骨活动不强为主要表现形式。因而,对于激素性股骨头坏死,促进新生血管和新骨形成可能是防

止股骨头塌陷的有效方法;对于酒精性股骨头坏死,增加破骨细胞活性、促进新生血管和新骨形成是防治股骨头塌陷的主要方法。

囊性变是骨坏死修复的必然过程,也是骨修复能力的反映,疾病治疗过程中患者需经过“硬(坏死骨很硬,血运差,关节疼痛,人体自身修复过程启动,此时开始扶拐或轮椅)→软(坏死骨吸收形成血管肉芽组织,变软,绝对不能负重,继续扶拐或轮椅)→硬(血管肉芽组织增生钙化,形成新生骨组织,又变硬,骨坏死修复,可以走路)”的修复过程。“坏死骨吸收→新生血管长入→新骨形成”是股骨头坏死的修复过程,其中破骨细胞、血管内皮细胞、成骨细胞均起到积极的作用^[2]。破骨细胞活跃才能吸收更多坏死骨,血管内皮细胞活跃才能有更多血管生长,成骨细胞活跃才能有更多新骨形成。一项 Meta 分析^[27]的结果不支持双膦酸盐对股骨头坏死具有预防和治疗作用结论。原因可能是双膦酸盐抑制了破骨细胞活性,并没有从根本上起到治疗的作用。

3 “标本兼治”指导股骨头坏死的治疗

既然激素性股骨头坏死的股骨头内有血运,还有自然修复反应,为什么股骨头还会塌陷呢?其主要原因是忽略了“标本兼治”的指导作用。血瘀贯穿股骨头坏死的始终是“本”,而髋关节疼痛、活动受限、跛行等表现是“标”,在精确诊断的前提下,应用活血通络中药(治本)配合限制性负重(治标)治疗股骨头坏死,可延缓塌陷前股骨头坏死患者的临床进展和影像学进展^[7]。“瘀血不去、新血不生”,瘀血一旦形成,“莫不雍塞气道,阻滞气机,久则变为骨蒸、干血,不可不急去之也,血内停,妨碍新血生成”“此血在身,不能加于好血,而反阻新血之化机,故凡血证总以去瘀为要”(《血证论》)。“血瘀”贯穿股骨头坏死病程的始终,股骨头坏死患者的舌色和舌下脉络表现体现了血瘀证的特征(图 1)。Kong 等^[28]发现,应用活血祛瘀中药治疗激素性股骨头坏死有效的可能原因是活血祛瘀中药的乙酸乙酯成分可以阻止骨髓基质干细胞向脂肪细胞分化。Jiang 等^[29]发现,川芎提取物可明显增加激素性股骨头坏死股骨头内血管数量和血管形成能力。Cao 等^[30]发现,应用抗凝和血管扩张剂可以改善激素性股骨头坏死兔模型的血液高凝状态。

4 小 结

基于股骨头塌陷与骨修复对股骨头坏死预后的



图 1 股骨头坏死血瘀证患者舌色和舌下脉络

影响,应在“标本兼治”理论指导下,通过活血通络法改善或消除瘀血,促进骨吸收、增加新生血管形成、促进骨修复,同时采用负重控制来消除股骨头承受的应力,把握好塌陷与修复的动态平衡,预防塌陷或阻止进一步塌陷。促进骨吸收和骨修复、增加新生血管形成,涉及中医药对破骨细胞、血管内皮细胞、成骨细胞的联合调控作用。因此,在“标本兼治”理论指导下,研究活血通络中药对破骨细胞、血管内皮细胞、成骨细胞活性的调控作用,进一步探索预防股骨头坏死塌陷的方法,将是未来研究的目标。

参考文献

- [1] 何伟. 精确诊断前提下股骨头坏死非手术治疗实践[J]. 临床外科杂志, 2017, 25(8): 580 - 582.
- [2] 魏秋实, 张颖, 曾平, 等. 活血通络法对静息性股骨头坏死的临床和影像表现的干预作用[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(4): 890 - 893.
- [3] KIM H K, ARUWAJOYE O, DU J, et al. Local administration of bone morphogenetic protein - 2 and bisphosphonate during non - weight - bearing treatment of ischemic osteonecrosis of the femoral head: an experimental investigation in immature pigs[J]. J Bone Joint Surg Am, 2014, 96(18): 1515 - 1524.
- [4] 何伟. 如何把握股骨头坏死患者的保髋治疗时机[J]. 中国骨与关节杂志, 2016, 5(2): 82 - 86.
- [5] WANG W, ZHANG N, GUO W, et al. Combined pharmacotherapy for osteonecrosis of the femoral head after severe acute respiratory syndrome and interstitial pneumonia: two and a half to fourteen year follow - up[J]. Int Orthop, 2018, 42(7): 1551 - 1556.
- [6] ARAI R, TAKAHASHI D, INOUE M, et al. Efficacy of teriparatide in the treatment of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: a retrospective comparative study with alendronate[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2017, 18(1): 24.
- [7] WEI Q S, HONG G J, YUAN Y J, et al. Huo Xue Tong Luo capsule, a vasoactive herbal formula prevents progression of asymptomatic osteonecrosis of femoral head: a prospective

- study[J]. J Orthop Translat, 2018, 18: 65 – 73.
- [8] XIE K, MAO Y, QU X, et al. High – energy extracorporeal shock wave therapy for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head[J]. J Orthop Surg Res, 2018, 13(1): 25.
- [9] EMADEDIN M, KARIMI S, KARIMI A, et al. Autologous bone marrow – derived CD133 cells with core decompression as a novel treatment method for femoral head osteonecrosis: a pilot study[J]. Cytotherapy, 2019, 21(1): 107 – 112.
- [10] 陈雷雷, 洪志楠, 洪郭驹, 等. 打压支撑植骨术治疗股骨头坏死的中长期疗效与影响因素分析[J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(7): 403 – 410.
- [11] SIOANEK A, CZWOJDZINSKI A, KOWALCZEWSKI J, et al. Hip osteonecroses treated with calcium sulfate – calcium phosphate bone graft substitute have different results according to the cause of osteonecrosis: alcohol abuse or corticosteroid – induced[J]. Int Orthop, 2018, 42(7): 1491 – 1498.
- [12] KAWANO K, MOTOMURA G, IKEMURA S, et al. Long – term hip survival and factors influencing patient – reported outcomes after transtrochanteric anterior rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head: a minimum 10 – year follow – up case series[J]. Mod Rheumatol, 2020, 30(1): 184 – 190.
- [13] KANG J S, SUH Y J, MOON K H, et al. Clinical efficiency of bone marrow mesenchymal stem cell implantation for osteonecrosis of the femoral head: a matched pair control study with simple core decompression[J]. Stem Cell Res Ther, 2018, 9(1): 274.
- [14] FANG B, WANG D, ZHENG J, et al. Involvement of tumor necrosis factor alpha in steroid – associated osteonecrosis of the femoral head: friend or foe? [J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 5.
- [15] LU Y, LU X, LI M, et al. Minimally invasive treatment for osteonecrosis of the femoral head with angioconductive bio-ceramic rod[J]. Int Orthop, 2018, 42(7): 1567 – 1573.
- [16] JUIGNET L, CHARBONNIER B, DUMAS V, et al. Macrotopographic closure promotes tissue growth and osteogenesis in vitro[J]. Acta Biomater, 2017, 53: 536 – 548.
- [17] UTSUNOMIYA T, MOTOMURA G, IKEMURA S, et al. Effects of sclerotic changes on stress concentration in early-stage osteonecrosis: a patient – specific, 3D finite element analysis[J]. J Orthop Res, 2018, 36(12): 3169 – 3177.
- [18] NARAYANAN A, KHANCHANDANI P, BORKAR R M, et al. Avascular necrosis of femoral head: a metabolomic, biophysical, biochemical, electron microscopic and histopathological characterization[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 10721.
- [19] WANG C, MENG H, WANG Y, et al. Analysis of early stage osteonecrosis of the human femoral head and the mechanism of femoral head collapse[J]. Int J Biol Sci, 2018, 14(2): 156 – 164.
- [20] CAO L, GUO C, CHEN J, et al. Free vascularized fibular grafting improves vascularity compared with core decompression in femoral head osteonecrosis: a randomized clinical trial[J]. Clin Orthop Relat Res, 2017, 475(9): 2230 – 2240.
- [21] KARASUYAMA K, MOTOMURA G, IKEMURA S, et al. Risk factor analysis for postoperative complications requiring revision surgery after transtrochanteric rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head[J]. J Orthop Surg Res, 2018, 13(1): 6.
- [22] CHEN X J, YANG F, CHEN Z Q, et al. Association of reduced sclerostin expression with collapse process in patients with osteonecrosis of the femoral head[J]. Int Orthop, 2018, 42(7): 1675 – 1682.
- [23] PLENK H Jr, GSTETTNER M, GROSSSCHMIDT K, et al. Magnetic resonance imaging and histology of repair in femoral head osteonecrosis[J]. Clin Orthop Relat Res, 2001(386): 42 – 53.
- [24] FAN M, PENG J, WANG A, et al. Emu model of full – range femoral head osteonecrosis induced focally by an alternating freezing and heating insult[J]. J Int Med Res, 2011, 39(1): 187 – 198.
- [25] 范猛, 姜文学, 汪爱媛, 等. 局部注射无水乙醇建立鹌鹑股骨头坏死模型观察[J]. 中国医学科学院学报, 2014, 36(4): 357 – 362.
- [26] 魏秋实, 杨帆, 陈晓俊, 等. 激素性与酒精性股骨头坏死患者骨标本坏死区域病理与显微结构特点分析[J]. 中国修复重建外科杂志, 2018, 32(7): 866 – 872.
- [27] LI D H, YANG Z Y, WEI Z, et al. Efficacy of bisphosphonates in the treatment of femoral head osteonecrosis: a PRISMA – compliant meta – analysis of animal studies and clinical trials[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 1450.
- [28] KONG X Y, LI X M, ZHANG C, et al. Ethyl acetate fraction of Huogu formula inhibits adipogenic differentiation of bone marrow stromal cells via the BMP and Wnt signaling pathways[J]. Int J Biol Sci, 2017, 13(4): 480 – 491.
- [29] JIANG Y N, LIU C F, CHEN W H, et al. Tetramethylpyrazine enhances vascularization and prevents osteonecrosis in steroid – treated rats[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 315850.
- [30] CAO F, LIU G, WANG W, et al. Combined treatment with an anticoagulant and a vasodilator prevents steroid – associated osteonecrosis of rabbit femoral heads by improving hypercoagulability[J]. BioMed Res Int, 2017, 2017: 1624074.

(收稿日期: 2019-07-15 本文编辑: 杨雅)