

基于“瘀去、新生、骨合”理论从细胞层面探讨祛瘀、活血及补肾中药治疗股骨头坏死的作用机制

乌日莎娜¹, 沈莹姍¹, 袁颖嘉², 何晓铭³, 庞凤祥³, 李子祺², 何伟⁴, 魏秋实²

(1. 广州中医药大学第三临床医学院, 广东 广州 510006;

2. 广州中医药大学第三附属医院, 广东 广州 510240;

3. 广州中医药大学第一临床医学院, 广东 广州 510499;

4. 广东省中医骨伤研究院, 广东 广州 510240)

摘要 股骨头坏死(osteonecrosis of femoral head, ONFH)是好发于中青年的骨科难治性疾病。中医药为 ONFH 的保髋治疗提供了许多新的思路, 逐渐受到医学界的重视。“瘀去、新生、骨合”理论是中医学关于骨修复的关键理论, 也是中医治疗 ONFH 的理论依据和指导思想, 祛瘀、活血及补肾中药为基于这一理论治疗 ONFH 的常用中药。本文基于“瘀去、新生、骨合”理论, 从细胞层面探讨了祛瘀、活血及补肾中药治疗 ONFH 的作用机制。

关键词 股骨头坏死; 活血祛瘀药; 补肾药; 瘀去新生骨合

股骨头坏死(osteonecrosis of femoral head, ONFH)发生率较高^[1-2], 好发于中青年, 是由各种因素引起的股骨头血供受损或中断, 导致骨细胞及骨髓成分坏死, 累及股骨头前侧或(和)外侧, 最终造成股骨头塌陷、髋关节功能丧失的疾病^[3-5]。我们从病理改变与骨修复过程的角度出发, 提出了 ONFH 骨修复过程中“细胞功能决定病理改变与骨修复状态”的理念。该理念将调控破骨细胞、成血管细胞及成骨细胞活性与中医学中有关骨修复的“瘀去、新生、骨合”理论相对应^[6-9]。“瘀去、新生、骨合”理论同时也是中医治疗 ONFH 的理论依据和指导思想, 祛瘀、活血及补肾中药为基于这一理论治疗 ONFH 的常用中药。ONFH 属中医学“骨蚀”“骨痿”“骨痹”等范畴, 中医药在 ONFH 的早期治疗中已体现出明确的临床效果^[10-11]。由于缺乏系统的基础研究, 目前中医药治疗 ONFH 缺乏确切的用药依据, 限制了中医药在 ONFH 领域的应用。为此, 本文基于“瘀去、新生、骨合”理论, 从细胞层面探讨了祛瘀、活血及补肾中药治疗 ONFH 的作用机制, 现总结报告如下。

1 “瘀去、新生、骨合”理论概述

ONFH 的具体发病机制尚不明确。目前, 骨组织缺血为 ONFH 病理机制的观点逐渐被接受。有研究发现, 随着骨髓内压升高, 骨内循环量减少, 引起组织缺氧, 缺氧继发骨髓组织肿胀, 肿胀使髓内压进一步升高, 如此恶性循环, 终致骨缺血性坏死^[12]。而骨内高压的病理本质是骨内微循环瘀滞, 血流受阻, 局部血供障碍, 即血行不畅而瘀, 这类同于中医学的血瘀^[13]。总而言之, 无论哪种类型的 ONFH, 血脉瘀滞必然存在, 或为外力所伤, 骨断筋伤, 气滞血瘀, 脉络瘀阻; 或因药邪入营血, 久服伤肝肾, 因虚致瘀; 或因长期酗酒, 痰湿互结, 蕴阻于内, 致气滞血瘀。据此, 我们提出了“死骨亦为瘀”的 ONFH 中医病机, 即死骨瘀滞, 气血不得调畅, 新生难以实现。

“瘀去、新生、骨合”理论中, “瘀去”意为祛除瘀滞, 旨在“疏其气血, 令其调达”; “新生”指生血脉、生新骨, 旨在“复其真气, 化旧生新”; “骨合”指骨壁修复, 旨在“修复负重区, 稳定股骨头”。瘀不去, 新血无以化生, 新骨无以生长, 这是“瘀去、新生、骨合”理论的核心, 同时也是中医治疗 ONFH 的理论依据和指导思想。

2 祛瘀、活血及补肾中药治疗 ONFH 的作用机制

2.1 祛瘀药 股骨头发生坏死后, 尽管死骨仍具有一定的承重能力, 但血脉瘀滞会影响骨修复的启动。所以早期治疗中应当促进死骨吸收, 为新血管生成和新骨生长提供空间条件。对应的中医药治疗, 应主要

基金项目: 国家自然科学基金项目(81873327, 81573996); 广东省省级科技计划项目(2016A020226028); 广东省自然科学基金项目(2017A030313698); 广东省中医药强省建设专项中医优势病种(股骨头坏死)突破项目(粤中医函[2015]19号); 岭南袁氏骨科流派建设项目(10900153)

通讯作者: 魏秋实 E-mail: weiqishi@126.com

采用祛瘀药去除瘀滞,促进死骨吸收。祛瘀药在这一时期发挥的作用类似于破骨细胞发挥的积极作用。

成骨细胞与破骨细胞在骨重建过程中是相互作用、动态平衡的。在激素、酒精或创伤等因素作用下,这种平衡被打破,具体表现在成骨细胞的退变与破骨细胞的活化失调,最终造成 ONFH。另外,成骨细胞可以诱导游走的破骨细胞接近并附着于被暴露的骨面,直接或间接参与破骨细胞介导的骨吸收活动^[14]。尽管目前没有研究直接证明祛瘀药可以促进破骨细胞活化这一观点,但是基于以往的研究^[15-17],我们认为祛瘀药在促进成骨分化的同时,可间接促进破骨细胞的生成、提高其活性。故 ONFH 早期使用祛瘀药是非常必要的。

2.2 活血药 在骨组织的再生过程中,血管生成是关键环节。损伤发生后,成血管细胞可以从骨髓动员至外周血,到达损伤组织,通过自身增殖分化和旁分泌功能,改善损伤局部的微环境,有利于原位内皮细胞的存活和增殖,促进损伤血管再内皮化或血管新生,从而促进损伤组织修复^[18]。活血药已被证实具有促进成血管细胞动员和促进损伤血管中血管内皮细胞增殖的作用^[19]。

《景岳全书·血证》曰:“故凡为七窍之灵,为四肢之用,为筋骨之和柔,为肌肉之丰盛,以至滋脏腑,安神魂,润颜色,充营卫,津液得以通行,二阴得以调畅,凡形质之所在,无非血之用也。”《血证论》曰:“盖瘀血去新血已生,新血生瘀血自去。”这都体现了活血药促进血管修复和新生的内在原因。颜冰等^[20]研究发现,活血补肾汤可显著提高血管内皮生长因子的表达,促进血管及新骨生成。陈子锴等^[21]认为,活血通络汤防治激素性 ONFH 的机制,可能是通过抑制 Notch3 基因而上调血小板衍生生长因子、骨形态生成蛋白-2 的表达来增强血管活性,改善股骨头血供,从而促进骨修复。亦有研究发现,活血药能够有效降低激素性 ONFH 大鼠的血液黏度,改善股骨头的病理性损伤^[22-23]。这些研究表明,在死骨吸收后,促进新血生成和血管新生极为重要,而促进成血管细胞动员和增殖是这一过程的基础,活血药在这一环节发挥着不可替代的作用。

2.3 补肾药 肾为后天之本,主骨生髓,肾精充足则骨骼强健有力。死骨吸收后,新血管长入的同时予以补肾药,可促进成骨细胞增殖并增强其活性,具体体现为成骨细胞移行至被吸收部位,分泌骨基质,骨基质矿化而形成新骨。

Wang 等^[24]的研究发现,骨碎补的主要活性单体——柚皮苷可通过激活细胞外调节蛋白激酶信号通路促进人骨髓间充质干细胞(bone marrow stem cell, BMSC)的增殖和成骨分化。张颖等^[25]的研究也表明,补肾活血药——股骨头坏死愈胶囊水提物可以促进人 BMSC 的增殖和成骨分化。张海超等^[26]的研究发现,口服和局部外敷补肾消蚀方能够改善早期 ONFH 患者的临床症状,促进骨质形成、提高骨密度。Jin 等^[27]研究发现,复方鹿茸健骨胶囊可通过调节核转录因子红系 2 相关因子 2/血红素加氧酶 1 信号通路,减轻过氧化氢诱导的成骨细胞氧化损伤。Wei 等^[28-29]发现,淫羊藿苷可以促进 BMSC 成骨分化,其作用机制可能与激活 ER α /Wnt/ β -catenin/TAZ 信号通路有关。刘铎等^[30]发现,右归饮能促使激素性 ONFH 模型大鼠 BMSC 成骨分化上调。Gong 等^[31]发现,地黄可以防止骨丢失和骨结构退化,促进成骨细胞增殖、分化,促进骨形成。这些研究表明,补肾药在促进成骨细胞表达方面发挥了重要作用。

3 小 结

ONFH 的发病机制尚不清楚,病理机制复杂,其发生发展与破骨细胞、成血管细胞和成骨细胞之间的联动变化密切相关^[32-33]。中医药为 ONFH 的保髓治疗提供了许多新的思路,逐渐受到医学界的重视。“瘀去、新生、骨合”理论是中医学关于骨修复的关键理论,也是中医治疗 ONFH 的理论依据和指导思想,祛瘀、活血及补肾中药为基于这一理论治疗 ONFH 的常用中药。从细胞层面来看,祛瘀、活血及补肾中药治疗 ONFH 的作用机制分别为促进死骨吸收和破骨细胞表达、促进成血管细胞动员和血管新生及促进成骨细胞表达(图 1)。由于相关的基础研究尚不完善,本文有关 ONFH 常用中药作用机制的认识,还有待进一步的研究来证实和完善。

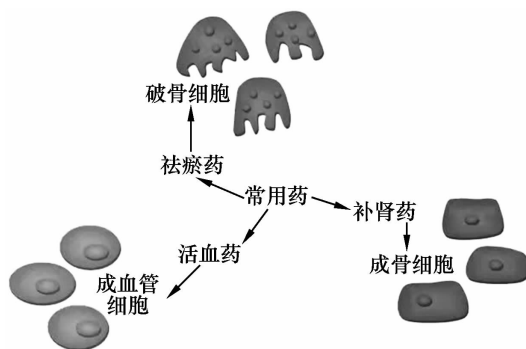


图 1 股骨头坏死常用中药的作用机制

参考文献

- [1] CHUGHTAI M, PIUZZI N S, KHLOPAS A, et al. An evidence-based guide to the treatment of osteonecrosis of the femoral head[J]. Bone Joint J, 2017, 99-B(10): 1267-1279.
- [2] 甘龙飞, 陆耀宇, 卢玉龙, 等. 2009—2018 年黔南地区居民股骨头坏死流行病学特征分析[J]. 现代预防医学, 2020, 47(10): 1746-1749.
- [3] PETEK D, HANNOUCHE D, SUVA D. Osteonecrosis of the femoral head: pathophysiology and current concepts of treatment[J]. EFORT Open Rev, 2019, 4(3): 85-97.
- [4] 魏秋实, 方斌, 陈镇秋, 等. 股骨头前外侧骨质状态在股骨头坏死塌陷进展中的作用[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(16): 2516-2522.
- [5] WANG G, LI Y, SUN T, et al. BMSC affinity peptide - functionalized β -tricalcium phosphate scaffolds promoting repair of osteonecrosis of the femoral head[J]. J Orthop Surg Res, 2019, 14(1): 204.
- [6] 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.
- [7] 杨羽晨, 杨佩佩, 黄碧莹, 等. 丝裂原活化蛋白激酶信号通路介导的自噬可调节破骨细胞的增殖分化和功能[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(26): 4192-4197.
- [8] 辛鹏飞, 柯梦楠, 张海涛, 等. 活血化瘀中药治疗股骨头坏死共同作用机制的网络药理学数据[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(17): 2727-2733.
- [9] 黎永华, 尹恒, 谭仁霆, 等. 杜仲治疗股骨头坏死分子机制的网络药理学研究[J]. 中医药导报, 2021, 27(3): 119-124.
- [10] WEI Q S, GUO J H, 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, 2019, 18: 65-73.
- [11] 王丹彤, 聂云天. 口服中药治疗早中期股骨头缺血性坏死的疗效分析[J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(5): 7.
- [12] 袁普卫, 杨威, 康武林, 等. 骨性关节炎发病机制研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(7): 902-906.
- [13] 曹玉净, 李扬. 从“骨瘀血证”论股骨头坏死[J]. 光明中医, 2019, 34(1): 1-3.
- [14] 陈俊宇, 王建忠. 成骨细胞、破骨细胞与酒精性股骨头坏死的关联性: 预防与靶向治疗的新思路[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(46): 6963-6969.
- [15] 石洪允, 李无阴, 张颖, 等. 桃红四物汤加减治疗股骨头坏死的研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2021, 55(4): 97-100.
- [16] 王鼎, 林天焯, 陈伟坚, 等. 股骨头坏死用药规律及机制: 数据挖掘和网络药理学分析[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(32): 5148-5154.
- [17] 石洪允, 李无阴, 张颖, 等. “破、和、补”三期辨证用药理论在中医防治创伤性股骨头坏死中的应用[J]. 中国中医急症, 2020, 29(2): 274-277.
- [18] 胡珍, 徐赞晨, 覃小燕, 等. 中药对内皮祖细胞功能影响的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(4): 864-868.
- [19] 黄明艳, 刘超, 王阶. 活血化瘀中药促内皮祖细胞血管修复和新生研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(7): 141-144.
- [20] 颜冰, 王和鸣. 活血补肾汤对兔激素性股骨头坏死 VEGF 的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2010, 18(5): 1-4.
- [21] 陈子锴, 江蓉星, 方锐洁, 等. 活血通络汤对激素性股骨头坏死造模兔 PDGF、BMP-2 及 Notch3 的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(1): 186-190.
- [22] 曾晓会, 卓俊城, 杨帆, 等. 羟基红花黄色素 A 联合扁桃苷对激素性股骨头坏死大鼠的作用研究[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(11): 1284-1290.
- [23] 赵飞, 姚忠军, 胡炳炎, 等. 木豆叶提取物对股骨头坏死大鼠血液流变学及骨髓间充质干细胞分化的影响[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(7): 730-734.
- [24] WANG H, LI C, LI J, et al. Naringin enhances osteogenic differentiation through the activation of ERK signaling in human bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Iran J Basic Med Sci, 2017, 20(4): 408-414.
- [25] 张颖, 张蕾蕾, 孙瑞波, 等. 补肾活血法对人骨髓间充质干细胞成骨能力的影响及 miR-93-5p 对其的抑制作用[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(2): 667-671.
- [26] 张海超, 李海音, 王会丽, 等. 补肾消浊方多途径治疗早期股骨头坏死疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2020, 36(9): 1114-1115.
- [27] JIN W Q, ZHU X Q, YAO F, et al. Cytoprotective effect of Fu fang Lu rong Jian gu capsule against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in bone marrow stromal cell-derived osteoblasts through the Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 121: 109.
- [28] WEI Q, HE M, CHEN M, et al. Icarin stimulates osteogenic differentiation of rat bone marrow stromal stem cells by increasing TAZ expression[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 91: 581-589.
- [29] WEI Q, ZHANG J, HONG G, et al. Icarin promotes osteogenic differentiation of rat bone marrow stromal cells by activating the ER α -Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 84: 931-939.

(下转第 69 页)

- 析[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(9): 3.
- [11] 程亮, 康健, 樊碧发, 等. 对侧椎间孔入路经皮三靶点法 - 脊柱内镜技术治疗严重髓核脱出型腰椎间盘突出症[J]. 中国疼痛医学杂志, 2019, 25(1): 66 - 70.
- [12] WU X B, FAN G X, GUAN X F, et al. Percutaneous endoscopic lumbar discectomy for far - migrated disc herniation through two working channels [J]. Pain Physician, 2016, 19(4): e675 - e680.
- [13] KIM H S, YUDOYONO F, PAUDEL B, et al. Suprapedicular circumferential opening technique of percutaneous endoscopic transforaminal lumbar discectomy for high grade inferiorly migrated lumbar disc herniation [J/OL]. Biomed Res Int, 2018. [2021 - 12 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29581978>.
- [14] KIM J S, CHOI G, LEE S H. Percutaneous endoscopic lumbar discectomy via contralateral approach: a technical case report [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2011, 36(17): E1173 - E1178.
- [15] 朱斌, 田大胜, 陈磊, 等. 单边双通道内镜技术在腰椎疾病中的应用研究进展 [J]. 中华骨科杂志, 2020, 40(15): 1030 - 1038.
- [16] KIM H S, WU P H, JANG I T. Current and future of endoscopic spine surgery: what are the common procedures we have now and what lies ahead? [J]. World Neurosurg, 2020, 140: 642 - 653.
- [17] 王牧川, 余可谊, 仇建国, 等. 双通道脊柱内镜技术的应用及进展 [J]. 中华外科杂志, 2020, 58(11): 5.
- [18] PRANATA R, LIM M A, VANIA R, et al. Biportal endoscopic spinal surgery versus microscopic decompression for lumbar spinal stenosis: a systematic review and meta - analysis [J]. World Neurosurg, 2020, 138: e450 - e458.
- [19] PARK S M, KIM G U, KIM H J, et al. Is the use of a unilateral biportal endoscopic approach associated with rapid recovery after lumbar decompressive laminectomy? A preliminary analysis of a prospective randomized controlled trial [J]. World Neurosurg, 2019, 128: e709 - e718.
- [20] SOLIMAN H M. Irrigation endoscopic discectomy: a novel percutaneous approach for lumbar disc prolapse [J]. Eur Spine J, 2013, 22(5): 1037 - 1044.
- [21] 许锦超, 鲍剑航, 高文硕, 等. 单侧入路双侧减压术治疗退行性腰椎椎管狭窄症相关并发症的研究进展 [J]. 中医正骨, 2021, 33(3): 44 - 48.
- [22] 田大胜, 朱斌, 刘建军, 等. 单边双通道内镜技术治疗脱出游离型腰椎间盘突出症 [J]. 中国微创外科杂志, 2020, 237(12): 33 - 37.
- [23] KANG M S, HWANG J H, CHOI D J, et al. Clinical outcome of biportal endoscopic revisional lumbar discectomy for recurrent lumbar disc herniation [J]. J Orthop Surg Res, 2020, 23, 15(1): 557.
- [24] KIM S K, KANG S S, HONG Y H, et al. Clinical comparison of unilateral biportal endoscopic technique versus open microdiscectomy for single - level lumbar discectomy: a multicenter, retrospective analysis [J]. J Orthop Surg Res, 2018, 13(1): 22.
- [25] CHOI D J, CHOI C M, JUNG J T, et al. Learning curve associated with complications in biportal endoscopic spinal surgery: challenges and strategies [J]. Asian Spine J, 2016, 10(4): 624 - 629.
- [26] WANG D, PAN H, HU Q F, et al. Percutaneous endoscopic transpedicle approach for herniated nucleus pulposus in the lumbar hidden zone [J]. Asian J Endosc Surg, 2017, 10(1): 87 - 91.
- [27] 胡有谷, 吕成昱, 陈伯华. 腰椎间盘突出症的区域定位 [J]. 中华骨科杂志, 1998, 18(1): 14 - 16.
- [28] LEE S, KIM S K, LEE S H, et al. Percutaneous endoscopic lumbar discectomy for migrated disc herniation: classification of disc migration and surgical approaches [J]. Eur Spine J, 2007, 16(3): 431 - 437.
- [29] 王栋, 许锦超, 程伟, 等. 经皮脊柱内镜通过骨性隧道治疗游离型腰椎间盘突出症 [J]. 中国骨伤, 2021, 34(11): 994 - 1001.

(收稿日期: 2021-12-06 本文编辑: 杨雅)

(上接第 63 页)

- [30] 刘铎, 杜斌, 高丽丽, 等. 右归饮干预激素性股骨头坏死大鼠骨髓间充质干细胞的自噬及命运 [J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(1): 20 - 25.
- [31] GONG W, ZHANG N, CHENG G, et al. Rehmannia glutinosa libosch extracts prevent bone loss and architectural deterioration and enhance osteoblastic bone formation by regulating the IGF - 1/PI3K/mTOR pathway in streptozotocin - induced diabetic rats [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(16): 3964.
- [32] PENG Y, WU S, LI Y, et al. Type H blood vessels in bone modeling and remodeling [J]. Theranostics, 2020, 10(1): 426 - 436.
- [33] XIE H, CUI Z, WANG L, et al. PDGF - BB secreted by preosteoclasts induces angiogenesis during coupling with osteogenesis [J]. Nat Med, 2014, 20(11): 1270 - 1278.

(收稿日期: 2020-10-21 本文编辑: 李晓乐)