

· 学术探讨 ·

深化股骨头坏死证候生物学基础研究的重要性探讨

黄泽青¹, 李泰贤², 高欢欢³, 颜炎², 陈卫衡²

(1. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405;

2. 北京中医药大学第三附属医院, 北京 100029;

3. 广东省中医院, 广东 广州 510120)

摘要 股骨头坏死(osteonecrosis of the femoral head, ONFH)是骨科常见难治性疾病。中医治疗 ONFH 形成了以“三期四型”理论为核心的完善的辨证论治体系,证候是中医辨证论治 ONFH 的核心内容。然而,证候的生物学基础目前尚未明确,这已成为影响中医治疗 ONFH 临床疗效的提升及引起西医争议的关键问题。本文从 ONFH 的中医分期分型、ONFH 中医辨证论治的现代内涵、ONFH 证候生物学基础的研究近况及深化 ONFH 证候生物学基础研究的作用与展望等方面对深化 ONFH 证候生物学基础研究的重要性进行了探讨。

关键词 股骨头坏死;中医药疗法;证候;生物学基础研究

股骨头坏死(osteonecrosis of the femoral head, ONFH)是股骨头血液循环障碍引起局部骨组织缺血性坏死的疾病,引起 ONFH 的因素有皮质类固醇类药物或酒精大量摄入、髋部创伤、遗传等^[1]。相关调查研究结果显示,2015 年我国非创伤性 ONFH 患者已达 812 万人^[2]。ONFH 好发于青壮年^[3],给个人、家庭及社会造成了严重的经济负担。Mont 等^[4]的研究结果表明,如果不能得到有效治疗,约 59% 的无症状 ONFH 患者将出现不可逆转的股骨头塌陷变形。

一项来自北京、上海、山东、河南等 11 个省市的调查显示,约 72% 的 ONFH 患者采用中医治疗^[5]。相关临床研究^[6-8]表明,仙灵骨葆胶囊、活血通络胶囊、活骨方等在治疗 ONFH 方面疗效显著。然而,中医治疗 ONFH 在西医中仍存在较大争议,且总体疗效不如关节置换术。中医治疗 ONFH 坚持“整体观”“辨证论治”,将 ONFH 作为系统性疾病,并多以中药内服进行治疗。证候是中医辨证论治 ONFH 的核心内容,而证候的生物学基础尚未明确是影响中医治疗 ONFH 临床疗效提升以及引起西医争议的关键问题。深化 ONFH 证候生物学基础研究,将有助于挖掘中医治疗 ONFH 的优势,提升中医治疗 ONFH 的临床疗效。本文从 ONFH 的中医分期分型、ONFH 中医辨证

论治的现代医学内涵、ONFH 证候生物学基础的研究近况及深化 ONFH 证候生物学基础研究的作用与展望等方面对深化 ONFH 证候生物学基础研究的重要性进行探讨。

1 ONFH 的中医分期分型理论

ONFH 的分期分型对于临床治疗具有重要的指导意义。西医提出了多种 ONFH 分期分型标准,如 Ficat 分型、宾夕法尼亚大学分型、国际骨微循环研究协会分期、中日友好医院分型等^[9-10]。这些分期分型中仅 Ficat 分型将症状作为分期分型依据,而其他的分期分型主要通过影像学检查分析股骨头病灶形态特征来确定。中医治疗 ONFH 遵循辨证论治原则,ONFH 的中医分期分型以临床症状为主要依据。髋痛是 ONFH 的主要症状,也是 ONFH 中医分期的重要依据。郭效东等^[11]将 ONFH 分为早、中、晚三期,并与未塌陷期、塌陷早期、塌陷晚期相对应:在 ONFH 早期,多数患者无髋痛症状,股骨头也未塌陷;随着疼痛症状的出现,患者进入 ONFH 中期,股骨头也开始逐渐发生塌陷;ONFH 晚期对应塌陷晚期,此时患者股骨头严重塌陷,并伴随疼痛持续或减轻、躯体功能受限。刘少军等^[12]提出“不塌不痛、一塌必痛”,认为髋痛是 ONFH 从早期发展为中期的重要标志,并强调塌陷与髋痛之间存在因果关系。何伟^[13]提出了“围塌陷期”的概念,认为髋痛发生后的 6 个月内是治疗 ONFH 的关键时期。“围塌陷期”理论也已获得中西医学者的广泛认可^[14]。陈卫衡等^[15]在 ONFH 三期

基金项目:国家自然科学基金项目(82205138, 82030122, 81973888);广州市科技计划项目(2023A04J1171);广州中医药大学第一附属医院 2023 年中青年骨干人才培养项目

通讯作者:陈卫衡 E-mail:chenweiheng@yeah.net

理论的基础上,进一步提出了“三期四型”理论,并阐述了 ONFH 早、中、晚三期对应的证候特点:ONFH 早期,创伤性 ONFH 多由以股骨颈骨折为代表的髋部创伤导致,其关键病机为“瘀”,而非创伤性 ONFH 与酒精或皮质类固醇类药物过量摄入关系密切,患者可表现出形体胖大、肢体困重、喜食油腻、疲倦喜睡、苔腻等痰浊内阻证候,其关键病机为“由痰致瘀”;ONFH 中期,患者多表现出关节疼痛、活动不利等症状,其关键病机为“因瘀致痹”;ONFH 晚期,由于“久病必虚”,患者表现出“筋骨萎弱无力”等肝肾亏虚证候。总之,ONFH 存在早期痰瘀、中期瘀痹、晚期虚瘀的变化规律,“瘀”是 ONFH 的核心病机,贯穿于该病始终。中华中医药学会发布的《股骨头坏死中医辨证标准(2019 年版)》^[16]中,气滞血瘀证、痰瘀阻络证、经脉痹阻证、肝肾亏虚证被确立为 ONFH 的基本证型。

2 ONFH 中医辨证论治的现代内涵

证候指在疾病发生和进展过程中的特定阶段,患病个体对当时所处特殊内、外环境的总体反映,表现为具有内在联系的一组症状、舌象、脉象的集合。证候包括“证”与“候”两方面:证,是对疾病所处阶段的病机概括;候,是指特定病机可被观察到的外在表现^[17]。辨证的“证”是对疾病发生和进展过程中某一阶段的病理状态的概括^[18]。中医辨证的现代内涵是整体、动态、个性化地辨析患者机体的病理状态^[19]。中医辨证论治的现代模式可分为“病证结合”和“方证相应”两部分。“病证结合”是在明确疾病的前提下辨析证候,“方证相应”则是指方剂功效应与证候病机相对应。我们认为 ONFH 中医辨证论治的现代内涵即为准确分析 ONFH 患者当下的整体病理状态,并对其进行以内服中药为主要手段的系统性干预。

3 ONFH 证候生物学基础研究近况

生物分子网络是对复杂生物系统内部生物分子之间相互关系的描述,以生物分子网络为基础的网络药理学已被广泛应用于中医药研究。ONFH 是由个体遗传因素和外在诱导因素相互作用引起的复杂性疾病,其证候是具有内在联系的症状、体征集合^[20-21]。治疗 ONFH 的中药方剂具有药物组成多样、化学成分复杂等特点,且方剂中各味中药的有效成分往往具有一定的协同作用^[22-25]。因此,我们提出 ONFH 证候生物学基础是以生物分子网络为核心的复杂系统模型。探究 ONFH 不同证型的系统生物

学差异是证候生物学基础研究的重要内容。李泰贤等^[26]采用全基因组表达谱芯片检测了不同中医证候分型的非创伤性 ONFH 患者及健康人的外周血液,差异表达基因分析结果显示,ONFH 痰瘀阻络证的标志基因有 CD28、CD4、PLCG1、PRKCA,ONFH 经脉痹阻证的标志基因有 PTGS2、SOS2、STAT6、TLR4,ONFH 肝肾亏虚证的标志基因有 IFIT1、IRF7、ISG15、MAPK14、RHOU。在分析 ONFH 不同证型差异表达基因的基础上,李泰贤等^[27]进一步分析了 ONFH 不同证型差异表达基因与对证方药靶标基因的关联,并筛选不同证型的核心基因和不同方剂的核心靶标基因,以及二者参与的主要代谢通路,结果显示,痰瘀阻络证核心基因参与的主要代谢通路与调节骨代谢和脂质代谢相关,经脉痹阻证核心证候基因参与的主要代谢通路与调节血液循环和机体免疫-炎症系统平衡相关,肝肾亏虚证核心基因参与的主要代谢通路与骨代谢、机体免疫-炎症系统调节和脂质代谢相关;健脾活骨方核心靶标基因参与的主要代谢通路与成骨相关,活血通痹方核心靶标基因参与的主要代谢通路减轻炎症反应和成骨相关,补肾壮骨方核心靶标基因参与的主要代谢通路增强免疫功能、减轻炎症反应及强筋、壮骨有关。我们认为证候的生物学本质是机体对 ONFH 局部病灶的整体响应,但其具体机制目前尚不清楚。关于 ONFH 证候生物学基础的研究尚处于起步阶段,进一步深化 ONFH 证候生物学基础的研究将有助于提升中医治疗 ONFH 的临床疗效。

4 深化 ONFH 证候生物学基础研究的作用与展望

证候改善是中医药干预的传统疗效评价指标,也是中医治疗 ONFH 的优势。然而,仅仅用“对证”或者“不对证”评价中医治疗 ONFH 的临床疗效,无法满足目前的临床需求。我们认为,通过客观的可量化的指标对中医治疗 ONFH 的临床疗效进行评价,能够进一步明确中医治疗 ONFH 的优势所在,并为其提供可靠的循证医学证据。深化 ONFH 证候生物学基础研究是挖掘能够反映中医治疗 ONFH 临床疗效的客观生物学分子指标的重要方法。

转录组学分析能够获得大量差异表达基因,但不能确定关键信号传递途径,亦无法直接反映证候。蛋白质组学和代谢组学是以生命活动的体现者为研究对象。因此,未来可通过整合转录组学、蛋白质组学

及代谢组学开展 ONFH 的证候生物学基础研究,建立 ONFH 证候生物分子网络,挖掘 ONFH 证候改善的客观评价指标,促进中医治疗 ONFH 临床疗效的进一步提升。

5 小 结

ONFH 中医分期分型理论的建立与完善,促使中医治疗 ONFH 形成了完善的辨证论治体系,而证候是中医辨证论治 ONFH 的核心内容。中医辨证论治 ONFH,需准确分析 ONFH 患者当下的整体病理状态,施以与证候病机相对应的中药方剂。关于 ONFH 证候生物学基础研究,目前开展了不同证型的系统生物学差异分析、对证方药靶标基因分析等方面的研究,取得一定的研究成果。深化 ONFH 证候生物学基础研究,挖掘能够反映中医治疗 ONFH 临床疗效的客观生物学分子指标,对于明确中医治疗 ONFH 的优势、提高中医治疗 ONFH 的临床疗效将发挥巨大的促进作用。

参考文献

- [1] WANG T, AZEDDINE B, MAH W, et al. Osteonecrosis of the femoral head: genetic basis [J]. *Int Orthop*, 2019, 43(3): 519–530.
- [2] ZHAO D W, YU M, HU K, et al. Prevalence of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head and its associated risk factors in the Chinese population: results from a nationally representative survey[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(21): 2843–2850.
- [3] MONT M A, SALEM H S, PIUZZI N S, et al. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: where do we stand today?: A 5-year update[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2020, 102(12): 1084–1099.
- [4] MONT M A, ZYWIEL M G, MARKER D R, et al. The natural history of untreated of the femoral head: a systematic literature review[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2010, 92(12): 2165–2170.
- [5] HUANG Z Q, FU F Y, LI W L, et al. Current treatment modalities for osteonecrosis of femoral head in mainland China: a cross-sectional study [J]. *Orthop Surg*, 2020, 12(6): 1776–1783.
- [6] LI Z R, CHENG L M, WANG K Z, et al. Herbal Fufang Xian Ling Gu Bao prevents corticosteroid-induced osteonecrosis of the femoral head—a first multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial [J]. *J Orthop Translat*, 2017, 12: 36–44.
- [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*, 2019, 18: 65–73.
- [8] HUANG Z, FU F, YE H, et al. Chinese herbal Huo-Gu formula for the treatment of steroid-associated osteonecrosis of femoral head: a 14-year follow-up of convalescent SARS patients[J]. *J Orthop Translat*, 2020, 23: 122–131.
- [9] MONT M A, MARULANDA G A, JONES L C, et al. Systematic analysis of classification systems for osteonecrosis of the femoral head[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2006, 88 (Suppl 3): 16–26.
- [10] 李子荣, 刘朝晖, 孙伟, 等. 基于三柱结构的股骨头坏死分型——中日友好医院分型[J]. *中华骨科杂志*, 2012, 32(6): 515–520.
- [11] 郭效东, 陈卫衡, 赵永刚, 等. 股骨头无菌性坏死三期辨证论治的临床研究[J]. *中国骨伤*, 1995, 8(6): 19–20.
- [12] 刘少军, 袁浩. 股骨头坏死的中医临床思路与方法探讨[J]. *中国医药学报*, 2002, 17(1): 44–47.
- [13] 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.
- [14] ZHANG Q Y, LI Z R, GAO F Q, et al. Pericollapse stage of osteonecrosis of the femoral head: a last chance for joint preservation[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131(21): 2589–2598.
- [15] 陈卫衡, 刘道兵, 张洪美, 等. 股骨头坏死的三期四型辨证思路[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2003, 9(12): 51–52.
- [16] 中华中医药学会. 股骨头坏死中医辨证标准(2019 年版)[J]. *中医正骨*, 2019, 31(6): 1–2.
- [17] 郭蕾, 王永炎, 张志斌. 关于证候概念的诠释[J]. *北京中医药大学学报*, 2003, 26(2): 5–8.
- [18] 王旭东. 辨证论治法则的历史观、辩证观[J]. *中国医药学报*, 1988, 3(1): 53–55.
- [19] 赵文, 林雪娟, 周常恩, 等. 中医辨证的内涵与外延[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2021, 27(11): 1689–1692.
- [20] 原淳淳, 王晶, 舒冰, 等. 中医表型组学的概念与相关研究体系的构建[J]. *中医杂志*, 2022, 63(5): 407–411.
- [21] 左玲, 陈建新, 王伟, 等. 中医信息学与表型组学: 症状的遗传突变与证候的生物学基础初探[J]. *北京中医药大学学报*, 2022, 45(2): 140–147.
- [22] 张彦琼, 李梢. 网络药理学与中医药现代研究的若干进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2015, 29(6): 883–892.
- [23] 许海玉, 杨洪军. 整合药理学: 中药现代研究新模式[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(3): 357–362. (下转第 77 页)

导致全身性骨骼和肌肉的功能障碍。因此,在治疗肌少-骨质疏松症时,应注重调理脾肾功能,调和营卫,疏通络脉,以达到标本兼治的效果。“脾肾-营卫-络脉”理论为肌少-骨质疏松症的诊疗提供了一个全新的视角,有助于我们更深入地理解疾病的发生和发展过程,并据此制定出更为有效的治疗方案。

参考文献

- [1] CRUZ-JENTOFT A J, BAHAT G, BAUER J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis[J]. Age Ageing, 2019, 48(1): 16-31.
- [2] GENNARI L, MERLOTTI D, FALCHETTI A, et al. Emerging therapeutic targets for osteoporosis[J]. Expert Opin Ther Targets, 2020, 24(2): 115-130.
- [3] BINKLEY N, BUEHRING B. Beyond FRAX: it's time to consider "sarco-osteopenia"[J]. J Clin Densitom, 2009, 12(4): 413-416.
- [4] 许一帆, 樊炳楷, 黄金山, 等. 肌少-骨质疏松症的研究进展[J]. 中医正骨, 2019, 31(5): 22-25.
- [5] 黄宏兴, 史晓林, 李盛华, 等. 肌少-骨质疏松症专家共识[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(11): 1561-1570.
- [6] 宋云. 补肾活血健脾方对肌少-骨质疏松症的临床疗效观察[D]. 济南: 山东中医药大学, 2023.
- [7] 胡勇, 邢玉瑞, 张惜燕. 从玄府概念演变看中医理论的发展与建构[J]. 中医杂志, 2023, 64(9): 870-874.
- [8] 徐波, 王平. 安寐丹源流组方探溯与研究评析[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(8): 4330-4333.
- [9] 王进. 络脉辨证体系研究[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(2): 521-525.
- [10] 金镇雄, 舒冰, 黄晨, 等. 基于中医“肾主骨”理论刍议“脾肾同治”[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(12): 7288-7291.
- [11] 肖卓然. 河流隐喻下的中医相关概念研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [12] 王乾, 施杞, 唐德志. 中医“骨肉不相亲”理论分析肌肉与老年骨质疏松性骨折的关系[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(5): 734-738.
- [13] 史婧儒, 鞠大宏, 王雨荷, 等. 骨络理论探析[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(8): 3631-3633.
- [14] 吴结枝, 黄海平, 陈沙, 等. 从“骨玄府-藏象”论骨质疏松症[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(8): 1201-1204.
- [15] 王乐, 张耀夫, 赵进喜, 等. 基于“治痿独取阳明”论治糖尿病周围神经病变经验[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(9): 4237-4240.
- [16] 何聪, 王晓素, 闫秀丽, 等. 脾胃体用理论及其临证运用探析[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(7): 1501-1505.
- [17] 王东军, 张颖, 祖立斌, 等. 薯蓣丸方证探析与临床应用[J]. 浙江中医杂志, 2022, 57(9): 689-690.
- [18] 吴涛涛. 《脾胃论》绪余[J]. 中医杂志, 2019, 60(11): 911-915.
- [19] 张雨晴, 王蕾. 骨痿历史沿革探析[J]. 环球中医药, 2019, 12(10): 1610-1614.
- [20] 张龙, 沈晓峰, 徐波, 等. 吴门医派络病理论在骨伤科中的应用[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2022, 30(8): 81-84.
- [21] 刘征堂, 韦云, 吴斌龙. 《金匱要略》历节病诊治要点探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(9): 1237-1238.

(收稿日期: 2024-01-13 本文编辑: 时红磊)

(上接第 70 页)

- [24] 蔡甜甜, 潘华峰, 王奇, 等. 中药复方在病证基础上的网络药理学研究[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(11): 4746-4748.
- [25] 李梢, 王永炎, 季梁, 等. 复杂系统意义下的中医药学及其案例研究[J]. 系统仿真学报, 2002, 14(11): 1429-1431.
- [26] 李泰贤, 张彦琼, 薛志鹏, 等. 激素性股骨头坏死不同中

医证候分型相关基因表达谱的鉴定及其候选标志分子的发现与验证[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(10): 4536-4542.

- [27] 李泰贤, 张彦琼, 黄泽青, 等. 从分子网络解析非创伤性股骨头坏死不同中医证候的生物学基础及其对证方药的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(16): 192-204.

(收稿日期: 2023-09-11 本文编辑: 吕宁)

(上接第 73 页)

- [19] 李应福, 李宁, 谢兴文, 等. 麝香对颅骨骨缺损模型大鼠 SCF 和 MCP-1 mRNA 表达的影响及意义[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(3): 286-290.
- [20] 杨鹤祥, 那俊夫, 王洪旭, 等. 通补骨络法在原发性骨质

疏松症中的应用[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(12): 17-20.

- [21] 党永生, 张晓刚, 王斌, 等. 脱管散促进开放骨折伤口愈合作用机制探讨[J]. 中医研究, 2013, 26(1): 1-3.

(收稿日期: 2023-12-10 本文编辑: 时红磊)