

股骨头坏死态靶辨治体系的构建

魏秋实

(广州中医药大学第三附属医院, 广东 广州 510378)

摘要 精确诊断与精准治疗是股骨头坏死(osteonecrosis of the femoral head, ONFH)保髋治疗取得理想疗效的关键,而将传统中医理论与现代医学理论精准结合则是提高治疗效果的重要途径。全小林院士提出的“态靶辨治”理论,作为中医精准化辨治的一种模式,其核心“调态打靶”理念可应用于 ONFH 的诊疗中。基于态靶辨治理论,本文提出将血瘀证作为 ONFH 的“态”,将囊性变作为 ONFH 的“靶”,并确立活血通络法为 ONFH 的基本治法,实施调态打靶的治疗策略,为中西医结合精准化诊疗 ONFH 提供了参考。

关键词 股骨头坏死;态靶辨治;活血通络;述评



魏秋实,医学博士,主任医师,中医学、中西医结合医学双博士后,博士研究生导师,博士后合作导师,广东省杰出青年医学人才,广州中医药大学双一流与高水平大学学科后备人才。现任广州中医药大学第三附属医院关节中心主诊医师,兼任国际骨微循环研究学会委员、中国康复

医学会修复重建外科分会骨坏死骨缺损学组副组长、《中医正骨》杂志编委等。主持包括国家自然科学基金课题在内的省部级以上科研课题 10 余项。主编专著 1 部,参编译著 4 部。发表学术论文 120 余篇,其中 SCI 期刊论文 30 余篇。

股骨头坏死(osteonecrosis of the femoral head, ONFH)是一种临床难治性骨科疾病,好发于中青年人群^[1]。精确诊断与精准治疗是 ONFH 保髋治疗取得理想疗效的关键。“坏死—修复—塌陷—骨关节炎”是 ONFH 的主要病理过程,而血瘀证则贯穿 ONFH 的全程。如何将 ONFH 的中医证候与现代医学在 ONFH 诊断、治疗等领域的研究成果有效结合,已成为一个亟待解决的难题。这一结合对于 ONFH 的精确诊断和精准治疗具有至关重要的作用。

基金项目:国家自然科学基金项目(82274544,82004392);广东省基础与应用基础研究基金项目(2023A1515010551);广州市科学技术局 2022 年度“揭榜挂帅”项目(毕科合重大专项[2022]1 号);广东省中医骨伤研究院开放课题重点项目(GYH202101-01, GYH202101-04)

近年来,国内外学者围绕 ONFH 的中医证候、分子生物学特征、影像学诊断及治疗方式展开了大量研究。然而,至今尚未能形成完备且实用的诊疗体系,其主要原因在于 ONFH 诊疗的中西医结合度不够高,传统中医理论与现代医学理论对于 ONFH 的认识尚未实现有效的互通互用。全小林院士提出的“态靶辨治”理论,是中医诊疗疾病从宏观走向精准的历史选择^[2]。在既往的研究中,ONFH 的中医证候研究成果与现代医学研究成果(如影像学表现、分子生物学特征等)之间的关联性较低,这不利于提高中医药防治 ONFH 的疗效。因此,本文基于态靶辨治理论,将 ONFH 的中医证候与 ONFH 的病理机制、临床表现、影像诊断、生物标志物检测及保髋治疗有机结合起来,探讨 ONFH 的“态”和“靶”,旨在构建 ONFH 的“态靶辨治”体系^[3-4],以期进一步完善 ONFH 的精确诊断与精准保髋治疗策略,为中医药精准化治疗 ONFH 提供参考。

1 ONFH 的“态”

早在 10 年前,我们便着手于 ONFH 患者证候分布特点和中医证候诊断的规范化研究。我们首先通过文献研究与系统评价,明确了 ONFH 的主要证候类型,并根据这些结果开展了专家问卷调查,采用德尔非法科学论证,最终确认血瘀证是 ONFH 的主要证候^[5]。随后,我们对 325 例(428 髋)非创伤性 ONFH 患者的中医证候进行了聚类分析,将 ONFH 的中医证候归纳为气滞血瘀证、肾虚血瘀证和痰瘀互结证,其中血瘀证贯穿于 3 种证型之中^[6]。为验证上述分类的准确性和普适性,我们随后在 244 例 ONFH 患者中

进行了验证性研究。研究结果表明,在这 3 种证型中,血瘀证的占比最大,而且无论患者的病因(如创伤、激素使用、酒精过量等)、国际骨微循环研究学会(Association Research Circulation Osseous, ARCO)分期、病程长短或中医证型如何,均表现出血瘀证的特征;而且“舌质紫暗”“痛如针刺且痛点固定”“舌下络脉色深”等是判断 ONFH 血瘀证的重要依据^[7]。这一系列的研究证实了血瘀证贯穿于 ONFH 的全病程^[8]。

通过病理标本研究和临床证候调查,我们发现不同病因导致的 ONFH 的病理表现和骨修复特点不同,尽管它们均伴随血瘀证表现,但致瘀的具体原因尚待明确^[9]。我们推测,不同病因导致的 ONFH 在骨修复方面的差异,可能是造成各自血瘀证本质不同的原因,从而赋予了血瘀证形成的“异质性”特征。ONFH 络病理论的构建,成功揭示了不同病因 ONFH 如何共同导致血瘀的谜团。尽管引发 ONFH 的络病成因不同,但这些因素最终都导致了血瘀证这一共同病理表现。该理论以经络(气络)与脉络(血络)瘀阻为核心病机,针对激素性股骨头坏死(steroid-induced osteonecrosis of the femoral head, SONFH)与酒精性 ONFH,分别构建了“络气虚滞—脉络瘀阻—络息成积”和“络虚不荣—脉络瘀塞—络息成积”的中医病理演变模型^[10]。基于此,我们确立了活血通络法为 ONFH 的基本治法,旨在充分发挥络病理论在 ONFH 这一临床难治性疾病防治中的重要作用。

“瘀去—新生—骨合”理论是中医学关于骨修复的关键理论,也是活血通络法治疗 ONFH 的理论依据和指导思想,祛瘀、活血及补肾中药是基于这一理论治疗 ONFH 的常用中药。“瘀去”指祛除络脉瘀滞,“新生”指生血脉、生新骨,“骨合”指 ONFH 修复。瘀不去,新血无以化生,新骨无以生长^[11]。活血通络胶囊,具有祛瘀、活血及补肾的功效。针对 SONFH 模型大鼠及 SONFH 患者的初步研究,揭示了该胶囊治疗 ONFH 的疗效可能与以下机制有关:促进死骨吸收和破骨细胞相关蛋白表达、增强成血管细胞的增殖和血管新生能力,以及促进成骨细胞的增殖与分化^[12-14]。前期研究^[15]发现,ONFH 早期阶段破骨细胞活性显著增强,导致坏死骨加速吸收,而后成骨活动随之增强,新生骨开始形成。然而,此阶段因坏死骨的大量吸收,股骨头承受压力的能力下降,过度受力易引起股骨头塌陷,故需采取限制性负重措施。此外,平均随

访时间分别为 4.38 年和 7.95 年的前瞻性研究证实,活血通络胶囊可明显降低 ONFH 患者的疼痛发生率和股骨头塌陷发生率,对于预防股骨头塌陷具有积极的作用^[16-17]。

在 ONFH 的中医证候研究中,我们发现血瘀证贯穿于疾病的全过程,并将其确立为“态”,从而为活血通络法在整个 ONFH 治疗周期中的应用提供了有力的理论支持。

2 ONFH 的“靶”

在髋关节疾病诊断与保髋治疗数据库系统 V1.0(软著字第 5693791 号)及科研生物样本库信息系统 V1.0(软著登字第 11088785 号)中,我们储存了超过 1000 份患者的详细资料和生物样本。对 ONFH 患者,我们系统地进行了临床症状、影像学表现、病理改变、生化指标变化的全面分析。在此过程中,提取具有临床诊断价值的信息成为了我们的核心工作。通过近 10 年的努力,我们不仅厘清了 ONFH 骨修复的内在规律,还成功地发现了活血通络法在治疗 ONFH 方面的有效影像学证据,为临床诊疗提供了重要参考。

在 ONFH 患者的临床随访过程中,完备的影像资料对于深入理解疾病的发展规律具有不可替代的作用。我们提取 372 例(624 髌)围塌陷期 ONFH 患者的影像学资料,包括 X 线片(主要观察新月征、囊性变)、CT 片(重点观察软骨下骨折、囊性变)、MRI(主要观察骨髓水肿、关节积液、软骨下低信号带等);通过细致观察这些影像表现,并探讨它们与股骨头塌陷和髋部疼痛发生之间的关系,得出以下结论:囊性变、软骨下低信号带、关节积液与股骨头塌陷和髋部疼痛关系密切,其中囊性变的作用尤为关键。囊性变不仅可能引起股骨头内部力学性能的下降,从而成为股骨头塌陷的始动因素;同时也可能启动某种骨修复机制,促进新骨的形成^[18]。囊性变具有促进股骨头内部修复、防止股骨头塌陷发生的作用,为 ONFH 态靶辨治中重要的“靶”。

早在 1979 年, Glimcher 等^[19]报道, ONFH 中的囊性变是坏死区及其周围发生的一种修复反应,这种囊性变代表了广泛的破骨性吸收和骨小梁破坏,并伴随着潜在的软骨下塌陷的风险。1999 年, Ito 等^[20]的研究也证明,囊性变是导致股骨头塌陷的始动因素之一。然而,我们在临床实践中发现,股骨头内的囊性

变不仅是导致股骨头塌陷的影响因素,也是影响 ONFH 骨修复进程的关键因素之一。在采用活血通络法治疗的 ONFH 临床病例中,我们发现 ONFH 囊性变区域内存在新骨生成的现象^[14]。基于此,我们推测 ONFH 的囊性变具有“促塌陷”和“可修复”的双重作用。因此,如何有效利用囊性变的特征来评估修复状态,并探索促进囊性变向修复方向发展的策略,成为了治疗 ONFH 的关键问题。

通过观察 SONFH 与酒精性 ONFH 患者股骨头标本不同区域(坏死区、硬化区、正常区)的骨组织,发现 SONFH 和酒精性 ONFH 骨组织均存在骨小梁连续性中断的现象,且骨小梁吸收区域有囊性变被肉芽组织取代。在 SONFH 的肉芽组织内可见到血管新生的痕迹,而囊性变周围则分布着丰富的破骨细胞与血管形态,相比之下成骨细胞数量较少;相反,酒精性 ONFH 的肉芽组织内血管新生痕迹不明显,囊性变周围成骨细胞较为丰富,但破骨细胞数量较少,且未观察到明显的血管形态^[9,21]。对 SONFH 塌陷前后的破骨-成骨活性进行研究,结果显示成骨相关蛋白骨保护素在 ARCOⅣ期组表达最显著,其次为 ARCOⅢ期组;而破骨相关蛋白核因子 κ B 受体活化因子配体在 ARCOⅡ期组表达最显著,其次为 ARCOⅢ期组^[15]。这一发现提示,在 SONFH 的疾病进程中可能存在一个“先破后立”的骨重建模式,即破骨活动先于成骨活动发生,随后成骨活动逐渐增强。

基于上述研究,通过动态观察有囊性变的 SONFH 患者的每次随访资料,我们发现囊性变区域逐渐被新生骨所取代。这一现象可以理解为:囊性变是 SONFH 自然修复过程中的一个必经阶段,且每位患者都会经历一个“硬—软—硬”的病理转化过程。具体而言,这个过程首先表现为“硬”,即坏死骨很硬,无血供,伴随疼痛,从而启动机体的自身修复机制;随后进入“软”阶段,即坏死骨被吸收,形成富含血管的肉芽组织,组织变软,导致承重能力下降,易于发生塌陷;最终再次达到“硬”的状态,即血管肉芽组织增生并钙化,形成新生骨组织,重新变硬,逐渐完成骨修复,提升承重能力。在认识到 ONFH 的囊性变具有成骨能力后,结合其独特的病理特征,即强大的骨吸收与血管化能力、骨吸收区内富含血供的肉芽组织,以及骨细胞间通过骨小管网络形成的紧密连接,我们推测囊性变实际上是一种蕴含积极修复能力的病理改

变。这一病理过程可能通过启动某种骨修复机制,促进新骨的形成^[22]。本期 ONFH 专栏论文中,有 2 项研究^[23-24]以囊性变为研究靶点,采用单细胞转录组测序技术分别探讨了 SONFH 中囊性变的骨修复机制和成血管修复机制。

3 小 结

随着对 ONFH 囊性变“促塌陷”和“可修复”双重作用的深入理解,如何发挥囊性变这一“双刃剑”的积极作用,促进股骨头内部修复、防止股骨头塌陷,已成为增强股骨头稳定性、控制病情进展和提高保髋治疗效果的关键。基于态靶辨治理论,我们创新性地提出将血瘀证作为 ONFH 的“态”,将囊性变作为 ONFH 的“靶”,将活血通络法作为 ONFH 的基本治法,实施调态打靶的治疗策略,为 ONFH 的防治开辟了一条新道路。然而,“调态”与“打靶”之间的相互作用机制,以及它们如何在分子层面上相互影响,尚需我们进一步深入研究。在未来的研究中,我们将深入挖掘囊性变修复过程中的分子机制,阐明其在“硬—软—硬”病理转变过程中的具体作用;同时探究“调态”与“打靶”之间的相互作用机制,深入剖析囊性变的科学内涵。此外,我们还将全面深入探索活血通络法在囊性变骨修复中的作用机制,以期能为活血通络法在 ONFH 治疗中的应用提供科学的参考依据。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 何莉莎, 宋攀, 赵林华, 等. 态靶辨证——中医从宏观走向精准的历史选择[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(1): 1-4.
- [3] 何晓铭, 庞凤祥, 李子祺, 等. 基于“态靶结合”理论探讨股骨头坏死囊性变的辨治思路[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(2): 44-47.
- [4] 庄至坤, 魏秋实, 张颖, 等. 基于“态靶结合”理论探讨围塌陷期股骨头坏死精准保髋[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(11): 42-45.
- [5] 沈莹珊. 基于不同病因股骨头坏死“血瘀证”的表型差异探讨络病理论的科学价值[D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
- [6] 何晓铭, 魏秋实, 何伟, 等. 非创伤性股骨头坏死患者的中医证候及疼痛特点[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(7): 3656-3659.
- [7] 何晓铭, 沈莹珊, 庞凤祥, 等. 股骨头坏死患者血瘀证诊断指标的临床调查研究[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(1): 328-332.

- [8] 魏秋实,何伟,张庆文,等. 岭南袁氏中医药防治股骨头坏死传承文化研究[J]. 新中医, 2022, 54(23): 216-220.
- [9] 沈莹姗,乌日莎娜,庄至坤,等. 基于病理表型辨析激素性与酒精性股骨头坏死的血瘀证特点[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(8): 4868-4872.
- [10] 魏秋实,沈莹姗,庄至坤,等. 股骨头坏死络病理论的建立及科学价值[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(7): 1-4.
- [11] 乌日莎娜,沈莹姗,袁颖嘉,等. 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[J]. 中医正骨, 2022, 34(4): 61-63.
- [12] 乌日莎娜,陈晓俊,沈莹姗,等. 活血通络胶囊通过 OPG/RANKL/PDGF-BB 通路对激素性股骨头坏死模型大鼠的干预作用[J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(4): 433-440.
- [13] 韦雨柔,田佳庆,肖方骏,等. 活血通络胶囊对激素性股骨头坏死大鼠肠道菌群影响的研究[J]. 中国全科医学, 2023, 26(29): 3674-3682.
- [14] 何宪顺,韦雨柔,何敏聪,等. 活血通络法对激素性股骨头坏死囊性变患者血清骨吸收/成血管/成骨蛋白调节作用的研究[J]. 中国全科医学, 2024, 27(12): 1504-1510.
- [15] HE M C, ZHANG J, CHEN X J, et al. Osteoclastic activity was associated with the development of steroid-induced osteonecrosis of femoral head[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2020, 48(1): 1036-1046.
- [16] 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.
- [17] HE X M, HE M C, YANG P, et al. The therapeutic effect of Huo Xue Tong Luo capsules in Association Research Circulation Osseous(ARCO) stage II osteonecrosis of the femoral head: a clinical study with an average follow-up period of 7.95 years[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 773758.
- [18] 魏秋实,何伟,张庆文,等. 围塌陷期股骨头坏死不同影像学表现研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2021, 35(9): 1105-1110.
- [19] GLIMCHER M J, KENZORA J E. The biology of osteonecrosis of the human femoral head and its clinical implications: an abridged communication[J]. Clin Orthop Relat Res, 1978(130): 47-50.
- [20] ITO H, MATSUNO T, KANEDA K. Prognosis of early stage avascular necrosis of the femoral head[J]. Clin Orthop Relat Res, 1999(358): 149-157.
- [21] 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.
- [22] 沈莹姗,何敏聪,庄至坤,等. 激素性股骨头坏死和酒精性股骨头坏死的病理学差异及其分子机制研究[J]. 中医正骨, 2023, 35(5): 1-7.
- [23] 彭鹏,肖欢,方伟华,等. 激素性股骨头坏死囊性变组织骨修复机制分析与活血通络胶囊含药血清对肥大软骨细胞成骨分化影响的实验研究[J]. 中医正骨, 2024, 36(9): 19-28.
- [24] 杨晓强,肖欢,田佳庆,等. 活血通络胶囊对激素性股骨头坏死囊性变成血管修复的影响[J]. 中医正骨, 2024, 36(9): 40-48.

(收稿日期:2024-07-02 本文编辑:时红磊)

(上接第 14 页)

- [21] HE X M, HE M C, YANG P, et al. The therapeutic effect of Huo Xue Tong Luo capsules in association research circulation osseous(ARCO) stage II osteonecrosis of the femoral head: a clinical study with an average follow-up period of 7.95 years[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 773758.
- [22] MEI J, PANG L, JIANG Z. The effect of extracorporeal shock wave on osteonecrosis of femoral head: a systematic review and meta-analysis[J]. Phys Sportsmed, 2022, 50(4): 280-288.
- [23] PADERNO E, ZANON V, VEZZANI G, et al. Evidence-supported HBO therapy in femoral head necrosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(6): 2888.
- [24] 魏秋实,庞凤祥,陈晓俊,等. 经髋关节外科脱位打压植骨支撑术治疗 ARCO III 期股骨头坏死的临床疗效分析[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2020, 15(2): 90-95.

(收稿日期:2024-08-23 本文编辑:杨雅)