

丹参对激素性股骨头坏死的疗效及作用机制的研究概述

白颖 彭龙 李善君 李雪松 徐雅审校

(北京中医药大学基础医学院,北京,100029)

摘要 通过对相关文献归纳总结,从中西医两个方面论述激素性股骨头坏死的机制,介绍丹参的药理学研究,分析其对激素性股骨头坏死(Steroid-induced Avasculat Necrosis of the Femoral Head)的疗效及作用机制,即疏通微循环、改善血液性能、发挥类雌激素作用等。总结丹参与其他疗法耦合对股骨头坏死的效果。

关键词 丹参;激素性股骨头坏死;作用机制;综述

Overview of Studies on the Efficacy and Mechanism of Danshen to Cure Steroid-induced Avasculat Necrosis of the Femoral Head

Bai Ying, Peng Long, Li Shanjun, Li Xuesong, reviewed by Xu Ya

(Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract This essay discusses the mechanisms of steroid-induced avascular necrosis of the femoral head from the aspects of both Chinese medicine and Western medicine by summarizing the relevant literatures. It introduces the pharmacology studies on Danshen and analyzes its efficacy and mechanism to treat SANFH, which is dredging the microcirculation, improving blood performance and exerting Estrogen effect. Also it summarizes the effect of Danshen coupling with other therapies to cure SANFH.

Key Words Danshen; SANFH; Mechanism; Summary

中图分类号:R274.9;R285.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.10.040

股骨头坏死也称为股骨头缺血性坏死,是骨科的常见多发病,且为骨科三大难治病症之一。近些年来,股骨头坏死的患者人数逐年增加,严重影响了他们的生活和工作质量,日益成为人们关注的焦点^[1]。最近韩国及日本的全国流行病学研究显示,股骨头坏死年发病率高达 28.9/10 万每年,以 40 岁左右男性为主,而糖皮质激素的使用已经成为非创伤性股骨头坏死的首要危险因素^[2-3]。目前关于股骨头坏死的实验研究也多集中在激素性股骨头坏死,而激素所致的股骨头坏死^[4]修复比较困难,预后较差,而患者却又需要长期服用激素而不能停用,所以常使本病出现不可逆转的损害。因此,本文针对丹参治疗激素性股骨头坏死的疗效及作用机制做一综述,为日后治疗创造思路、奠定基础。

1 股骨头坏死简介

股骨头坏死分为外伤性股骨头坏死、先天性髋关节半脱位合并股骨头坏死、非外伤性股骨头坏死(特发性股骨头坏死)、儿童坏死四类^[5]。调查显示创伤性股骨头坏死占发病的 44.14%,特发性股骨头坏死占

19.67%^[6]。外伤性多由外伤引起,非外伤性坏死则常见于糖皮质激素^[7]滥用和酗酒者、孕妇和脂肪肝患者。股骨头坏死的主要临床表现为髋关节固定性疼痛、关节活动功能受限、跛行及下肢肌肉萎缩等,多见于青壮年,严重者可以致残。股骨头坏死的治疗方法^[8]总的来说,分为手术与非手术疗法两类。手术方式主要有:带肌蒂骨瓣移植、带血管蒂骨瓣植骨、吻合血管的腓骨移植等;非手术疗法也有很多,包括介入性导管治疗、髓芯减压脉冲电磁场疗法、体外震波、受累关节牵引减压、中医中药、高压氧等。

2 激素性股骨头坏死的发病机制

2.1 中医机制 股骨头坏死在中医的称谓有很多,分别可以表示其发展的不同阶段,“骨痹”“骨痰”“骨蚀”^[9]即是依股骨头坏死不同阶段的病理改变和证候表现得来的名称。早期以瘀血、气血不畅为基本病机,称为“骨痹”;中期出现髓减骨枯,筋骨痿软,则称之为“骨痰”;晚期有股骨头塌陷、缺损,称之为“骨蚀”。总的来说,无论是创伤还是非创伤所致的股骨头坏死,其最基本的原因都是局部血供不良,从而引起骨细胞缺

血坏死等等,用中医的话来说,就是血不能营养骨骼^[10]。但具体说来,各家又有不同见解。徐仲翔^[11]从骨髓基质干细胞活性的改变指出激素性股骨头坏死的本质为肾阳虚。孙捷^[12]等认为糖皮质激素是热性药物,容易伤阴耗气。而本病的发生又与先天禀赋有关,先天不足,卫外不固,所以易受外邪入侵,再使用此类药物,更加耗伤阴血,筋肉失养而痿废不用。马在山^[13]则认为本病的主要病机在于肾虚、血瘀,并将本病分为肝肾两虚、肾虚血瘀、脾肾两虚、气血两虚、气滞血瘀五种类型。师彬等将本病中医机制做了概括,指出气滞血瘀、经脉阻滞不通是股骨头缺血性坏死的基本病机。

2.2 西医机制 从西医角度分析,大剂量激素可使身体功能状况和免疫力明显下降^[14],还可使血液呈高黏滞状态^[15],这使得股骨头血管内血栓形成、髓内微循环障碍^[16]。上述原因将会启动氧化应激^[17],导致微动脉损害,静脉瘀滞,骨内压升高,骨组织缺血、坏死等等一系列损害。大剂量激素还会影响骨组织代谢,使骨生成减少而吸收增加。另外,近期研究发现,糖皮质激素可以通过 Fas/CD95 触发外源性凋亡,诱导成骨细胞失活死亡^[18]。

3 丹参的药理学研究

丹参是我国传统常用中药材,有近 2000 年的应用历史,也是国内外药材市场的重要商品。它属唇形科,药用部位是根及根茎。《中华人民共和国药典》将丹参的功用归纳为:“祛瘀止痛,活血通经,清心除烦”。根据现代药理学研究,丹参中有水溶性和脂溶性两大类化合物^[19],水溶性物质以丹酚酸为代表,脂溶性物质以丹参酮为主。丹参的大多数功效来自于这两类物质,包括强心作用^[20]、扩血管作用、增加血流量、改善微循环、抗肿瘤、抗氧化、保肝作用、预防动脉粥样硬化、减轻缺血再灌注损伤^[21]、抗菌消炎^[22]、调节组织修复与再生、保护改善肾功能等。其中丹参酮以抗菌、内分泌调节为主,而丹酚酸的抗氧化作用更突出。临床上,丹参已用于感染性疾病、心脑血管疾病、糖尿病^[23]、中风急症和其后遗症^[24]、肝肾疾病等等诸多方面。丹参已经被制成许多临床广泛应用的制剂^[25],包括注射剂、口服制剂等 20 多种。

4 丹参疗效的作用机制

4.1 疏通微循环 丹参祛瘀止痛,活血通经,自古就有“一味丹参饮,功同四物汤”之说,丹参可以很好地改善局部微循环,是丹参注射液治疗股骨头坏死的最主要作用机制。激素性股骨头坏死的病理变化中有一个现象是骨内压升高,骨内高压会进一步导致血流障

碍,加重了坏死的发生,而坏死的组织使骨内压继续升高,这就造成恶性循环而不利于疾病的根治。丹参的作用就在于它可以通过降低血液黏滞度^[26]、提高小动脉的主动关闭压等来疏通微循环、增加灌注,缓解红细胞肿胀,从而降低骨内压。这样可以打破上述恶性循环,有效保护骨细胞。其中,丹参中所含丹参酮又可以通过抑制交感神经节细胞,使交感神经的紧张性降低而使血管平滑肌松弛,血管扩张。血液循环的建立是组织再生、修复的基础,良好血供可促使周围正常骨髓组织的未分化细胞随血管进入到坏死区内增殖,使骨髓修复,加速骨的再生。

4.2 改善血液性能 丹参能够改善血液状态,调整脂肪代谢,降低血脂、血清总胆固醇;通过抑制血栓素(TXA₂)的合成、拮抗血管紧张素 II^[27]、抑制血小板凝聚^[28]、提高纤维蛋白酶活性等让血液处于高纤低凝状态。血液流变学^[29]检测结果显示:与用丹参治疗前比较,全血黏度、血细胞比容、红细胞电泳时间均有明显降低,提示丹参在改变血液性能状态方面有不可忽视的作用。

4.3 具有类雌激素活性 丹参中的丹参酮^[30]具有激素样生物活性,而雌激素具有很好的固钙作用,对于骨质的保持有重要意义。利用丹参酮配合钙剂的补充治疗绝经后骨质疏松症,显示丹参酮可减慢骨吸收,减少骨丢失。此外,丹参酮 IIA 能够与雌激素受体结合^[31],通过调节内皮功能、降低氧化应激和炎症反应来保护血管内皮,这与雌激素的作用类似,但是二者的保护机制不完全相同。

4.4 其他 此外,研究表明,骨髓腔注射丹参注射液能有效降低空骨陷窝率和破骨细胞数量,说明丹参可部分抑制破骨细胞数量及活性,从而对股骨头坏死有一定的防治作用。丹参酮 IIA^[32]可以通过抑制 RAW264.7 细胞,从而减少 NF- κ B,抑制炎症递质的产生和炎症反应的发生,减慢股骨头坏死的进展。黄杰浩^[33]等认为丹参等补益类中药可以刺激 BGP 分泌,增强成骨细胞活性。研究丹参在组方中的作用时,有人推断其具有抑制骨坏死的作用,这可能是通过促进坏死股骨头内血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)在较长时间内高表达,从而促进毛细血管的再生与修复,促进成骨细胞的分化与增殖,加速坏死股骨头的修复过程。关于 VEGF 在股骨头坏死的损伤与修复过程中的影响,其作用是双方面的:Carlevaro 等^[34]研究发现 VEGF 与软骨内血管的生成和软骨细胞的分化有关;Nakagawa 等^[35]发现 VEGF 能延长成熟破骨细胞的寿命、促进破骨细胞的骨吸收。

与西药不同,中药是由活性物质群^[36]构成,通过多靶点、多途径经过整合发挥作用。一味中药的某一方面功效,可能是其相应活性物质多靶点作用的优势、放大、选择、嵌合等等。就丹参在保护股骨头中的作用来说,这个终末效应主要是优势作用,这种选择性可以很好地促成其治疗作用,从而使药效集中。

5 丹参与其他疗法的组合应用

临床或实验室运用丹参治疗激素性股骨头坏死时很少单用一味丹参,经常与其他药物配伍,但除了在方剂中的配伍运用外,还有很多与其他疗法相结合的新方法新技术。张天宏^[16]等改善给药途径,通过家兔实验证实骨髓腔注射丹参能取得较好股骨头坏死的预防效果。梁翔^[10]等将丹参加腧穴热敏灸疗法用于临床,收效良好。热敏灸疗法能够促进经气运行,使气至病所,再配合丹参活血化瘀的特点,可以增加疗效。张广顺^[37]用经导管灌注丹参注射液治疗了 380 例股骨头坏死,通过多年的临床实践,肯定了该疗法的确切疗效。李为^[38]等采用植入型丹参缓释剂联合髓芯减压术探究激素性股骨头坏死兔 BMP-2、PPAR-C 表达的影响,并证实该方法可以调节坏死股骨头内 BMP-2 及 PPAR-C 的表达,促进局部骨质再生与修复。徐洋^[39]用丹参川芎嗪注射液治疗早期股骨头坏死,总结认为丹参川芎嗪可以改善股骨头微环境,加速血液循环,增加氧供给,促进新骨生成。施志雄^[40]运用丹参粉剂治疗高血压患者发现其能降低自由基水平,提高纤溶活性,从侧面提示丹参的功效与股骨头坏死的发病机制吻合。李晓明^[41]等采用浸泡有丹参酮 II-a 磺酸钠的自体松质骨和同种异体骨的混合骨进行打压植骨,其疗效显示优于单纯使用髓芯减压打压植骨,开辟了治疗新思路。

总的来说,股骨头坏死的自然病程是骨骼结构的塌陷^[42],所以早期诊断并选择合适疗法干预,对于疾病的预后很重要。丹参对于激素性股骨头坏死有确切疗效,可应用于临床,并可搭配其他疗法共同施治,从而提高疗效,相互协同。至于其作用机制,主要是改善微循环、降血脂、抑制凝血系统而增强纤溶系统、抑制破骨细胞而增强成骨细胞、发挥类雌激素作用等等诸多方面。可以认为丹参能够针对激素性股骨头坏死发病机制的各环节发挥其各种功效,从而全方位抑制了该病的发生与发展,是治疗本病的理想药物。甚至有人猜想丹参是否能阻止髓内细胞的脂化基因表达,但此尚无分子生物学的证据^[43]。不过,对于本病的中医药治疗,目前大多还处于实验研究之中,并且治疗只是对于激素性股骨头坏死的早中期疗效明显,晚期患者

仍要借助西医手术治疗。然而单纯通过局部手术干预难以真正阻断其发展^[44],因此又常配合药物疗法共同干预。所以,丹参在激素性股骨头坏死的防治中应用空间很大,可在实验研究和临床上不断探索、发展。

参考文献

- [1]张弛,朱明双,汪亚强,等.活血通络法对激素性股骨头坏死家兔模型的组织形态学影响[J].新疆医科大学学报,2007,30(5):452-454.
- [2]Fukushima W,Fujioka M,Kubo T,et al. Nationwide epidemiologic survey of idiopathic osteonecrosis of the femoral head[J]. Clin Orthop Relat Res, 2010,468(10):2715-2724.
- [3]Schacke H,Docke WD,Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids[J]. Pharmacol Ther,2002,96(1):23-43.
- [4]程少丹.激素性股骨头坏死的中医药防治进展[J].中国正骨,2001,13(1):46-48.
- [5]高金亮.中药治疗股骨头缺血性坏死[J].中医临床研究,2013,5(21):116-118.
- [6]师彬,孙国栋,王吉荣.中药治疗缺血性股骨头坏死的实验研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2010,12(5):56-59.
- [7]刘道兵.药物防治激素性股骨头坏死的研究进展[J].中国矫形外科杂志,2005,13(3):218-219.
- [8]刘娜嘉,张志远,赵俊玲.股骨头缺血性坏死的介入治疗评价[J].宁夏医学院学报,2005,27(2):141-142.
- [9]杨镇源,王刚,刘德玉.中医药治疗激素性股骨头坏死研究概况[J].光明中医,2008,23(9):1393-1394.
- [10]梁翔,李明,张国富.丹参加腧穴热敏化悬灸法治疗股骨头坏死的临床疗效观察[J].实用中西医结合临床,2011,11(1):31-32.
- [11]徐仲翔,吴云刚,吴春雷.从骨髓基质干细胞活性的改变探讨激素性股骨头坏死的肾虚本质[J].中医正骨,2013,25(3):6-10.
- [12]孙捷.股骨头缺血性坏死的中药治疗[J].中国中医骨伤科,1993,2(1):53.
- [13]马在山.马氏秘传骨丸治疗股骨头坏死临床疗效观察[J].北京中医,1989,12(1):48.
- [14]王会同,李书军,张贵旺.丹参对激素性股骨头坏死症患者血液流变学和骨密度的影响[J].中国社区医师,2006,11(15):169.
- [15]洪嵩,张天宏.非创伤性股骨头坏死模型的血液流变学及脂质代谢[J].遵义医学院学报,2009,32(2):136-138.
- [16]强辉,王坤正,高培国,等.氧化应激对激素性股骨头缺血坏死微血管的损伤作用[J].西安交通大学学报:医学版,2009,30(3):352-355.
- [17]Gossye V, Elewaut D, Bougarne N, et al. Differential mechanism of nf-kappab inhibition by two glucocorticoid receptor modulators in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts[J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(11):3241-3250.
- [18]刘娟,刘颖.丹参药理活性成分研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2010,12(7):15-17.
- [19]宋立群.丹参药理作用研究进展[J].社区医学杂志,2012,10(24):51-53.
- [20]徐丽君,黄光英.丹参的化学成分及其药理作用研究概述[J].中西医结合研究,2009,1(1):45-48.

- 335 - 336.
- [14] 黄永芳, 严玮. 宫腔镜、孕激素联合治疗子宫内膜非典型增生的疗效分析[J]. 中国医刊, 2013, 48(1): 69.
- [15] 葛秦生. 临床生殖内分泌学[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2001: 552.
- [16] 黄向红, 谭小军. 生长激素改善冻融胚胎移植周期结局的研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2011, 27(7): 530 - 533.
- [17] Xiang YG, Tan L, Zhang J. Effect of GH on Endometrial Receptivity in Implantation Endometrium of Mouse[J]. J Med Forum, 2006, 27(24): 35 - 37.
- [18] Waldenstrom U, Hellberg D, Nilsson S. Low-dose aspirin in a short regimen as standard treatment in in vitro fertilization; a randomized, prospective study[J]. Fertil Steril, 2004, 81(6): 1560 - 1564.
- [19] Frattarelli JL, McWilliams GD, Hill MJ, et al. Low-dose aspirin use does not improve in vitro fertilization outcomes in poor responders[J]. Fertil Steril, 2008, 89(5): 1113 - 1117.
- [20] 龚雪, 蒋霞美. 彩色多普勒监测子宫内膜与体外受精-胚胎移植研究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2011, 30(2): 119 - 122.
- [21] Simon C, Oberye J, Bellver J, et al. Similar endometrial development in oocyte donors treated with either high or standard dose GnRH antagonist compared to treatment with a GnRH agonist or in natural cycles[J]. Hum Reprod, 2005, 20(12): 3318 - 3327.
- [22] Paulson R J, Sauer MV, Lobo RA. Potential enhancement of endometrial receptivity in cycles using controlled ovarian hyper stimulation with anti-progestins hypothesis[J]. Fertil Steril, 2007, 67(2): 321 - 325.
- [23] 苏念军, 杨翠莲, 李冰, 等. 口服万艾可改善子宫内膜容受性的初探[J]. 热带医学杂志, 2006, 6(8): 889 - 891.
- [24] 葛秦生. 临床生殖内分泌学[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2001: 552.
- [25] 朱虹, 王芳, 李冰. 几种药物对子宫内膜容受性影响的研究[J]. 国际妇产科学杂志, 2009, 36(5): 360 - 363.
- [26] 李权, 谭晓珊. 机械刺激对 C 型子宫内膜种植窗期组织形态学的影响[J]. 广州医药, 2007, 38(1): 22 - 25.
- [27] 李蓉, 钟凯, 卢丽华, 等. 胚胎移植周期机械刺激子宫内膜提高临床妊娠率[J]. 生殖医学杂志, 2004, 13(6): 342 - 345.
- [28] Barash A, Dekel N, Fieldust S. Local injury to the endometrium doubles the incidence of successful pregnancies inpatient sunder going invitro fertilization[J]. Fertil Steril, 2003, 79(6): 1317 - 1321.
- [29] 姚立岩, 金锐, 包俊华, 等. 子宫内膜微创术对 IVF-ET 患者妊娠结局的临床研究[J]. 宁夏医学杂志, 2011, 33(9): 855 - 856.
- [30] 贾晓丽, 高松城. 子宫内膜微创术对重复周期或 C 型内膜 IVF 患者的妊娠结局影响[J]. 中国医药科学, 2012, 2(11): 55 - 56.
- [31] 朱小凤. 子宫输卵管造影治疗过薄型子宫内膜不孕 29 例临床分析[J]. 中国实用医药, 2010, 5(18): 93 - 94.
- [32] 李瑾, 钟依平, 张祖威, 等. 输卵管积水术后可改善种植窗期子宫内膜白血病抑制因子和整合素 $\alpha v \beta 3$ 的表达[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2012, 33(1): 94 - 98.
- [33] 姚慧兰, 农媛生, 赵凯英. 中药联合补佳乐影响子宫内膜容受性的临床研究[J]. 中国实用医药, 2012, 7(24): 174 - 176.
- [34] 徐淑萍. 补肾汤联合黄体酮对不孕患者子宫内膜容受性的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(1): 73 - 74.

(2013-10-10 收稿 责任编辑: 曹柏)

(上接第 1387 页)

- [21] 李晓娟, 沃兴德. 丹参酮的药理作用研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2008, 8(12): 2378 - 2380.
- [22] 蔡丽萍, 刁志刚, 杨红. 丹参酮的药理作用和临床研究进展[J]. 广东药学院学报, 2008, 24(3): 321 - 324.
- [23] 赵仁霞. 丹参的现代药理研究及临床应用[J]. 中国医药指南, 2011, 9(12): 291 - 292.
- [24] 杜冠华, 张均田. 丹参现代研究概况与进展(续一)[J]. 医药导报, 2004, 23(6): 355 - 358.
- [25] 吴惠明, 王维佳, 王喜波. BMP 加丹参治疗股骨头坏死实验研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2008, 16(1): 36 - 39.
- [26] 刘慧, 开金龙. 丹参的现代研究进展[J]. 甘肃中医, 2010, 23(2): 70 - 72.
- [27] 辛淑杰. 丹参的药理作用及临床应用探讨[J]. 中国民族民间医药, 2013, 05(02): 26 - 27.
- [28] 李春峰, 周正新. 中药对激素性股骨头坏死血管新生机制的实验研究进展[J]. 光明中医, 2008, 23(12): 2074 - 2075.
- [29] 吴泉, 何招兵, 吴汉斌. 丹参酮的药理作用研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2005, 14(10): 1382 - 1385.
- [30] 刘欣. 丹参酮 IIA 对血管内皮损伤的类雌激素样保护效应及机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2013: 75.
- [31] 浦锡娟, 徐凯琳. 丹参的药理作用研究进展[J]. 临床医学工程, 2009, 16(8): 154 - 155.
- [32] 黄杰浩, 曾惠敏. 中药防治激素性骨质疏松致股骨头坏死机制的研究进展[J]. 广东医学院学报, 2013, 31(5): 590 - 592.
- [33] Carlevaro MF, Cermelli S, Cancedda R, et al. Vascular endothelial growth factor in cartilage neovascularization and chondrocyte differentiation; auto-paracrine role during endochondral bone formation[J]. Cell Science, 2000, 113(1): 59 - 69.
- [34] Nakagawa M, Kaneda T, Arakawa T, et al. Vascular endothelial growth factor directly enhances osteoclastic bone resorption and survival of mature osteoclasts[J]. Febs Letters, 2000, 473(3): 161 - 164.
- [35] 陈磊, 陆茵, 郑仕中. 丹参药理活性成分的整合效应[J]. 中草药, 2013, 40(3): 476 - 478.
- [36] 张广顺. 经导管灌注丹参注射液治疗股骨头坏死 380 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(11): 42 - 43.
- [37] 李为, 任晓春. 植入型丹参缓释剂联合髓芯减压术对激素性股骨头坏死兔 BMP-2、PPAR-C 表达的影响[J]. 中国中医药科技, 2010, 17(6): 506.
- [38] 徐洋. 丹参川芎嗪注射液对早期股骨头坏死治疗及机制的研究[D]. 遵义: 遵义医学院, 2012.
- [39] 施志雄. 丹参粉剂对高血压病患者氧自由基、纤溶活性、一氧化氮的干预作用[J]. 心血管康复医学杂志, 2011, 20(3): 280 - 282.
- [40] 李晓明, 郭东辉, 石国军, 等. 丹参酮 II - 磺酸钠结合髓芯减压打压植骨治疗犬股骨头坏死的研究[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2013, 19(6): 664 - 666.
- [41] 康鹏德. 股骨头坏死的研究和治疗进展[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2005, 20(1): 65 - 68.
- [42] 史风雷, 任丽霞, 孙云升. 复方丹参注射液预防激素性股骨头坏死的初步研究[J]. 中医正骨, 2002, 14(4): 3 - 5.
- [43] 周明, 龚廷, 李启富. 丹参用于兔股骨头坏死的治疗[J]. 中国比较医学杂志, 2008, 18(4): 28 - 31.

(2013-12-18 收稿 责任编辑: 曹柏)