

基于巨噬细胞及其相关通路探讨骨坚散干预激素性股骨头坏死作用机制

杨凌¹, 韩杰², 谢小中¹, 金万清¹, 彭清林¹

(1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530299; 2. 广西中医药大学附属瑞康医院, 广西 南宁 530011)

摘要: 激素性股骨头坏死是一种由糖皮质激素诱导的, 多种因素共同作用而引起的骨科常见难治性疾病, 其治愈难度大、愈后效果差, 对患者的生活质量产生重大影响。我国传统医学在治疗激素性股骨头坏死时不仅能够改善疾病的症状, 同时可以祛除疾病的根源, 具有显著优势。国医大师韦贵康根据多年临床经验总结出骨坚散这一验方, 在治疗早期激素性股骨头坏死方面有着显著疗效。该文通过文献综述分析得出骨坚散中各中药及其有效成分均能通过调控与巨噬细胞密切相关的核因子- κ B (NF- κ B)、Wnt/ β -catenin、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、环氧合酶 (COX)、一氧化氮合酶 (iNOS) 等信号通路参与调节白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-10 (IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、iNOS、COX-2 等多种与炎症相关的重要因子, 发挥出抗氧化及调节成骨细胞 (osteoblast, OB)、破骨细胞 (osteoclast, OC) 平衡等多种作用, 从而发挥出防治激素性股骨头坏死的积极作用。但由于目前关于激素性股骨头坏死的发病机制过于复杂, 该综述仅阐述了部分机制, 且骨坚散中中药较多, 对于组方之间各中药的相互作用机制尚不明确, 故仅阐述了部分中药影响激素性股骨头坏死的作用机制, 对于其组方的作用机制还有待进一步研究。

关键词: 骨坚散; 激素性股骨头坏死; 信号通路; 研究进展

中图分类号: R274

文献标志码: A

DOI: 10.13194/j.issn.1673-842X.2025.02.020

Study on the Mechanism of Gujian Powder (骨坚散) Intervention on Steroid-induced Necrosis of Femoral Head Based on Macrophages and Its Related Pathway

YANG Ling¹, HAN Jie², XIE Xiaozhong¹, JIN Wanqing¹, PENG Qinglin¹

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530299, Guangxi, China; 2. Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, Guangxi, China)

Abstract: Steroid-induced necrosis of the femoral head is a common and refractory disease in orthopedics, which is induced by glucocorticoid and caused by many factors. It is difficult to cure and has poor curative effect, which has a great impact on the quality of life of patients. Traditional Chinese medicine in the treatment of steroid-induced necrosis of the femoral head can not only improve the symptoms of the disease, but also eliminate the root causes of the disease, which has obvious advantages. WEI Guikang, a master of traditional Chinese medicine, summed up the prescription of Gujian Powder (骨坚散) based on years of clinical experience, which has a significant effect in treating early steroid-induced necrosis of the femoral head. Through literature review and analysis, it is concluded that all Chinese herbs and their effective components in Gujian Powder can participate in the regulation of IL-6, IL-1 β , IL-10, TNF- α , iNOS, COX-2 and other important factors related to inflammation by regulating the signal pathways closely related to macrophages, such as NF- κ B, Wnt/ β -catenin, MAPK, COX and iNOS. However, because the pathogenesis of steroid-induced necrosis of the femoral head is too complicated at present, this review only expounds some mechanisms, and there are many traditional Chinese medicines in Gujian Powder, and the interaction mechanism of various traditional Chinese medicines among the prescriptions is not clear, so it only expounds some mechanisms of traditional Chinese medicines affecting steroid-induced necrosis of the femoral head, and the mechanism of its prescriptions needs further study.

Keywords: Gujian Powder (骨坚散); steroid-induced necrosis of the femoral head; signal pathway; research progress

激素性股骨头坏死 (steroid-induced necrosis of the femoral head, SNOFH) 是一种较为常见的骨科难治性疾病, 目前我国非创伤性股骨头坏死发病率高, 近千万人受此疾病困扰, 而过多地使用激素是非创伤性股骨头坏死的主要原因之一^[1]。长期使用激素会导致股骨头血液供应受损, 骨细胞和骨髓

成分遭到破坏, 致使骨的结构性改变、股骨头塌陷和关节功能障碍, 最终导致SNOFH的发生^[2]。在SNOFH的进程中, 巨噬细胞能够通过多条通路影响炎症水平和调节成骨细胞 (osteoblast, OB)、破骨细胞 (osteoclast, OC) 的平衡^[3]。随着SNOFH病程的不断推进, 患者会出现髋关节疼痛、下肢活动障碍等

基金项目: 国家自然科学基金 (82260858)

作者简介: 杨凌 (1999-), 男, 四川绵阳人, 硕士在读, 研究方向: 脊柱与四肢退行性疾病的中医防治。

通讯作者: 韩杰 (1981-), 男, 广西合浦人, 教授、主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 骨与关节疾病的中西医结合诊治。

症状,随着病情的逐步发展,最终可能面临人工全髋关节置换术。但是人工全髋关节置换术也存在费用过高、不良反应多、病人预后差等多种问题。

随着我国传统医学的不断发展,在治疗早期SNOFH时各种中医药发挥着重要作用。国医大师韦贵康根据中医基础理论结合长期的临床诊疗经验总结经典方药,在治疗SNOFH这一顽疾上创立了具有补益肝肾、祛瘀生新功效的验方骨坚散。骨坚散全方共11味中药,取“君二臣四佐五,制之中也”之意。组方:鹿茸、三七、花旗参、肉苁蓉、藏红花、千斤拔、豆豉姜、大驳骨、小驳骨、陈皮、川牛膝。该方经过30余年的临床应用,治疗SNOFH患者数万人次,临床效果良好,并通过临床观察研究证实骨坚散治疗总有效率为93%^[4]。本文就骨坚散及其有效成分调控巨噬细胞防治SNOFH的作用机制进行探讨,为临床运用补肾活血类方药及相关制剂防治SNOFH提供相关理论支撑。

1 激素性股骨头坏死病理机制

目前,临床上一般使用Ficat分期方法将股骨头坏死分为5个时期。1期股骨头坏死无明确症状和体征。2期为无症状或仅有轻微的髋关节症状,无显著活动限制。3期股骨头坏死发生时伴有髋部疼痛,跛行严重,内旋受限,强力内旋疼痛严重。4期股骨头坏死呈中重程度的疼痛,跛行严重,滑膜关节活动均中度受限。5期股骨头坏死疼痛程度呈中度至严重,跛行严重,滑膜关节活动均明显受限并伴有滑膜关节畸形。目前学术界认为SNOFH的产生是由多种因素引起的,有多种理论学说,例如骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stemcells, BMSCs)的成骨能力降低理论、血液不足理论、炎症与细胞凋亡理论、非编码RNA与基因多态性理论等^[1]。股骨头坏死后,坏死细胞释放大量趋化因子和细胞因子,免疫平衡被打破,最终造成股骨头不可

逆转的塌陷。而其中巨噬细胞在促进抑制炎症水平方面发挥着重要作用。同时巨噬细胞与维持OB和OC动态平衡有着重要联系^[5],这说明巨噬细胞与激素性股骨头坏死发生、发展有着重要联系。

在SNOFH的相关动物实验中,常使用糖皮质激素加脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导形成SNOFH坏死动物模型, LPS与激素结合时可更容易诱导动物形成股骨头坏死^[6]。LPS作为一种内毒素是SNOFH的诱导因素之一, LPS在体内可以通过细胞信号转导系统激活巨噬细胞,合成并释放多种细胞因子以及炎症介质,进而影响免疫系统并引起血管损伤。当LPS进入机体后,脂多糖结合蛋白(lipopolysaccharidebinding protein, LBP)能够识别出LPS, LBP与LPS单体结合后被输送至髓源性细胞表面,与髓源性细胞表面的LRR结构蛋白CD14结合,形成LPS-LBP-CD14三联复合体。随后三联体转运至Toll样受体4(TLR4)与髓系分化抗原(MD2)复合体处,三联复合体在MD2的帮助下与TLR4结合,激活TLR4,使之二聚体化^[7]。TLR4被激活后,将信号传入细胞内,从而活化胞内的信号通路。信号传至胞内后,激活转接分子髓样分化因子(MyD88), IL-1R相关蛋白激酶(IRAK)通过MyD88和MyD88转接蛋白类似物聚集到受体复合物中,使IRAK磷酸化激活。随后IRAK从复合物中解离,把信号传给肿瘤坏死因子受体相关因子6 (TRAF6),使之活化。活化的TRAF6通过激活核因子- κ B诱导激酶(NIK)和转化生长因子 β 活化的激酶(TAK1)进行信号转导,最终激活相应的核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)两条相关炎症通路。通过这两条通路最终引起IL-1 β 、IL-1、IL-6、TNF- α 、NO等的释放,形成炎症反应^[8],从而加快SNOFH的进展。见图1。

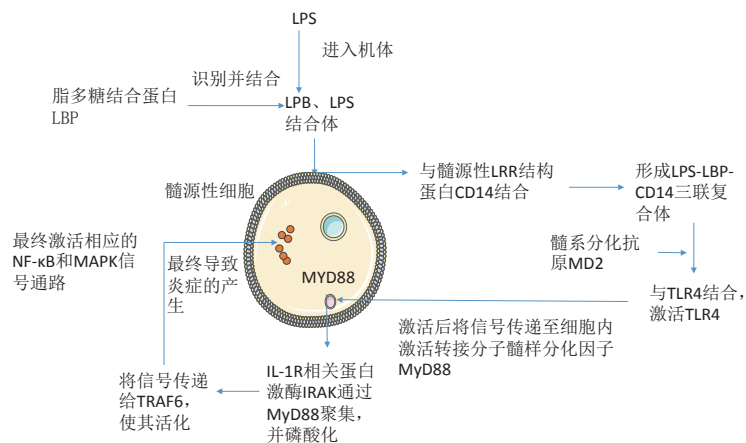


图1 LPS影响炎症反应的机制

2 巨噬细胞与激素性股骨头坏死

慢性炎症是股骨头坏死的一个显著特征,长期的炎症会导致骨的塌陷^[9]。而炎症与巨噬细胞等先天性免疫细胞关系密切,在骨坏死和炎症的发生发展过程中其发挥着促进和抑制的双向调节作用。巨噬细胞可极化成M1和M2两种不同的表型。当正常的M0巨噬细胞受到LPS、病原体相关的分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)、

肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等激活剂影响时, M0巨噬细胞将会向M1极化巨噬细胞转化。当M0巨噬细胞受到白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-13(IL-13)等激活剂影响时则会向M2极化巨噬细胞转化。

在SNOFH的发展过程中,巨噬细胞M1的比例会逐渐上升^[10]。这是由于M1巨噬细胞能够通过介导活性氧(ROS)而引起细胞和组织损伤。M1巨

噬细胞能够通过激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶系统来产生ROS。当机体内ROS不断增多时会致使机体处于氧化应激状态,这种情况会影响OB的形成。另一方面ROS能够降解骨有机质,从而降解软蛋白聚糖和骨胶原纤维,改变纤维连接蛋白结构,最终导致软骨的破坏和退化。在SNOFH中,ROS通过介导JNK/c-Jun信号通路,导致OB自噬和凋亡,从而加重SNOFH中的骨质破坏^[11]。巨噬细胞极化为M1时会产生促炎性细胞因子,如IL-1 β 、IL-6、白细胞介素-12(IL-12)、白细胞介素-23(IL-23)、TNF- α ^[12]。当IL-1 β 生成时,由于其前体没有生物活性,需与天冬氨酸蛋白水解酶1(cysteiny aspartate specific proteinase 1, Caspase-1)配合形成活性形式,而Caspase-1的激活需要通过募集NLRP3等炎症小体来实现^[13]。因此当IL-1 β 大量生成时会招募大量的炎症小体从而导致炎症的产生与加重。此外,Caspase-1激活时能够感知与代谢相关的危险模式,从而介导内皮细胞炎症的发生,参与血管细胞的死亡相关基因表达的调控,能够加重SNOFH的局部缺氧缺血情况^[14-15]。IL-1 β 会干扰骨稳态并导致骨细胞凋亡,加快SNOFH的进程^[16]。当TNF- α 水平上升后会促使相关其他炎性因子如IL-1、IL-6、白细胞介素-8(IL-8)、IL-12等的分泌,加重炎症反应。同时TNF- α 能够增加血管通透性,影响血管内凝血以及促进OC生成、抑制OB生成,最终导致股骨头局部骨组织破坏、血管功能障碍^[17]。TNF- α 能够促进超氧阴离子自由基和髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)等细胞因子的分泌。超氧阴离子自由基会攻击血管内皮细胞,引起氧化应激,MPO可抑制血管舒张作用,引起血管痉挛,导致血管内血流改变,使得血管凝血异常^[18],二者最终会导致局部发生缺血性坏死,加快SNOFH的进程。

M2型巨噬细胞的极化主要由IL-4和IL-13通过IL-4R α 激活磷酸化T645(signal transducer and activator of transcription 6, STAT6)来进行^[12]。M2型巨噬细胞可分为3个亚型:M2a、M2b和M2c,这3个亚型有着不同的作用。M2a是由IL-4或IL-13诱导产生,能够促进细胞的生长以及组织修复。M2c即失活型巨噬细胞,由激素、IL-10或转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)诱导产生,发挥着免疫调节和抑制炎症的作用。M2b是由免疫复合物和LPS/IL-1刺激诱导产生,其能够增加IL-10并降低IL-12的分泌,在炎症的急性期发挥着抑制炎症水平的作用^[19]。IL-10可拮抗其他细胞因子如TNF- α 、IL-1 β 等的促炎作用,从而发挥控制炎症的作用。TNF- α 、IL-1 β 等都能激活TLR4及TLR4的下游信号p38/MAPK通路。p38/MAPK通路作为MAPK通路的重要分支之一,与炎症、细胞凋亡有着密切关系。当抑制p38/MAPK信号通路的表达时,OC的表达水平也同时降低^[20],从而在SNOFH中发挥维持骨稳态和骨平衡的作用。在SNOFH中,当IL-10水平上升时能抑制炎症反应,同时缓解SNOFH所引起的关节痛和损伤^[21]。因此巨噬细胞分泌的IL-10能够通过降低p38/MAPK的磷酸化水平,产生抗炎反应^[22],延迟

SNOFH的发生、发展进程。促炎细胞因子TNF- α 、IL-1 β 与抗炎细胞因子IL-2、IL-4、IL-10之间的动态平衡与炎症水平密切相关,各促炎细胞因子水平失衡会导致炎症相关疾病的产生,而在炎症中M1型和M2型巨噬细胞的分布情况能够影响促炎因子和抗炎因子的动态平衡,干预着炎症的发生与发展。

3 中医药与激素性股骨头坏死

在我国传统医学中并没有SNOFH的病名记载,通常以痹证论治,《素问·长刺节论篇》云:“病在骨,骨重不可举,骨髓酸痛,寒气至,名曰骨痹”。《素问·痿论篇》云:“肾气热,则腰脊不举,骨枯而髓减,发为骨痿”。《灵枢·刺节真邪第七十五》云:“虚邪之于身也寒,寒与热相搏,久则内著,寒胜其热,则骨痛而肉枯,热胜其寒,则烂肉腐肌为脓,内伤骨为骨蚀”。骨痹、骨痿、骨蚀应是股骨头坏死发生发展过程中的不同阶段、不同病理改变、不同证候表现的相应病名,即早期以气机阻滞、血脉闭阻为基本病机,称之为骨痹,晚期有股骨头塌陷、缺损,称之为骨蚀,而早期与晚期之间因为髓海空盈导致髓减骨枯最终使得筋骨痿软,则称之为骨痿。即早期为骨痹,表现为疼痛;中期为骨痿,表现为疼痛加剧,骨髓初步减少;晚期为骨蚀,表现为肌肉腐败,骨质破坏。在SNOFH中,由于长期使用激素导致脉络受阻,气血亏虚,髓海空盈,髓死而骨枯,同时长期使用激素还会导致肝肾阴精受损,先天之精损伤累及后天,导致脾肾之气不足,气为血之帅,血为气之母,最终导致血脉瘀阻。因此其病机主要是肾虚为本、血瘀为标的本虚标实之证,临床上多分为肝肾亏虚、气滞血瘀等证型。活血化瘀类中药能够改善微循环,调节血液流动性和黏稠度,增加血管血容量,改善SNOFH局部缺血状态,促进骨坏死区域的修复^[23]。以补肾温阳之法治疗SNOFH能够促进血管生成,改善股骨头局部微循环,促进骨质增生,修复SNOFH中坏死的骨组织^[24]。故我国传统医学在临床治疗SNOFH时常以补肾通络活血为主要治法。

4 骨坚散与激素性股骨头坏死

韦贵康教授在长期的临床实践中总结出治疗SNOFH应突出以“通”为用,以温补肾阳、行气活血、化瘀通络为治则。骨坚散全方共11味中药,取“君二臣四佐五,制之中也”之意。组方:鹿茸、三七、花旗参、肉苁蓉、藏红花、千斤拔、豆豉姜、大驳骨、小驳骨、陈皮、川牛膝。全方共奏补肾通督、强筋健骨、活血祛瘀、理气止痛之功。见表1。

4.1 鹿茸

鹿茸味甘、咸,性温,归肾、肝经。鹿茸甘温峻补,咸能入肾走血,入肝、肾经,为血肉有情之品。峻补元阳、大补精血、强筋健骨,为治肾阳不足、补肾通督之要药。鹿茸含有多重有机营养成分,主要为氨基酸、多肽和蛋白质。这些有机质能够不同程度地影响器官和机体的功能^[25]。

鹿茸中的鹿茸多肽对LPS诱导的肺部炎症损伤具有保护作用,这一作用是通过影响Rho/NF- κ B通路来减少炎症损伤中的病理改变,并降低MPO的活性和IL-6、IL-1 β 、 γ 干扰素(IFN- γ)3种炎症细胞因子的表达来实现的^[26]。同时鹿茸提取物在骨质疏松模型中能够起到对骨的保护作用。对地塞米松

表1 骨坚散中药防治激素性股骨头坏死通路及机制

中药	信号通路	作用机制
鹿茸	Rho/NF-κB、EGF/EGFR、p38/MAPK 信号通路	降低IL-6、IL-1β、TNF-α、IFN-γ等炎症因子水平,促进OB生成,提高骨小梁密度和长度
三七	GAS6/MERTK、Wnt/β-catenin、MAPK、NF-κB 信号通路	抑制巨噬细胞M1极化,降低TNF-α和IL-1β等炎症因子水平,减轻结缔组织水肿和炎性浸润;促进OB分化,抑制OC吸收,促进血管形成
花旗参	TGF-β、MAPK、TNF、NF-κB 信号通路	降低成纤维细胞生长因子表达;发挥抗氧化和抗炎作用;降低股骨头中局部空骨陷窝数
肉苁蓉	HIF-1、TNF 信号通路	促进BMSCs的增殖,降低TNF-α、IL-6等促炎因子水平;发挥抗氧化作用,降低ROS含量,维持软蛋白聚糖和骨胶原纤维数量,稳定OB和OC平衡
藏红花	TLR4/NF-κB 信号通路	降低TNF-α、IL-6、IL-1β等炎症因子的水平;抑制ROS生成,促进骨微血管的重建,促进骨愈合和骨再生
大、小驳骨	COX、iNOS 信号通路	降低巨噬细胞中NO的产生,抗氧化,抑制疼痛,降低PGE2、IL-6等炎症因子水平,缓解局部组织的肿胀和炎症水平
千斤拔	NALP3、Caspase-1、NF-κB、MAPK 信号通路	降低IL-1β、TNF-α、IL-6等炎症因子水平,保护软骨细胞,促进OB分化
豆豉姜	NF-κB 信号通路	降低TNF-α、iNOS、COX-2的表达,降低组织的炎性水平和肿胀程度
陈皮	STING/NF-κB、Notch/NF-κB/NLRP3 信号通路	降低TNF-α、IL-1β、IL-6等炎症因子的水平,缓解局部组织水肿,降低炎症浸润水平,抑制OC的形成,增加骨密度和骨小梁面积
川牛膝	NF-κB、MAPK、TNF、Toll样受体信号通路	降低IL-17、IL-6、iNOS、COX-2等水平,抗氧化应激反应,抑制软骨细胞凋亡,减少局部炎症浸润,延缓骨质破坏进程

诱导的骨质疏松模型采用鹿茸提取物进行治疗,结果显示鹿茸提取物能够明显提高骨质疏松模型中的骨小梁密度和长度^[27]。

BMSCs作为源头分化细胞,在骨的生成与修复中发挥着重要作用^[28]。研究表明鹿茸提取物能够激活p38/MAPK通路并磷酸化下游的成骨标志物和骨涎蛋白,促进BMSCs向OB转化。表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)能够有效地限制炎症水平,发挥着稳定骨内稳态的重要作用。EGF/EGFR信号通路能够下调OB中IL-1β、IL-6、TNF-α等炎症因子的表达水平参与对骨炎症水平的控制^[29]。

4.2 三七

三七味甘、微苦,性温,归肝、胃二经,功效为散瘀止血,消肿定痛。三七以治疗血证为主,无论内部外部所有损伤引起的出血或瘀血三七均有着良好的作用,同时在治疗痛症方面更是有着显著疗效,一直都是骨科和伤科的要药。三七总皂苷作为三七的有效成分之一,能够通过干预影响GAS6/MERTK通路来干预巨噬细胞M1极化过程,从而降低TNF-α和IL-1β等炎症因子的表达,实现对炎症进程的延缓^[30]。三七中三七皂苷和人参皂苷等有效成分在SNOFH中能够通过影响Wnt/β-catenin、MAPK等通路实现促进成骨分化、抑制破骨吸收、促进血管形成等有利影响^[31]。三七提取物通过NF-κB信号通路降低LPS诱导的炎症环境中TNF-α的水平,从而减轻真皮结缔组织水肿及炎性细胞浸润,这一过程与其抑制组织中的巨噬细胞活化有关^[32]。

4.3 花旗参

花旗参味甘、微苦,性凉,归心、肺、肾三经,能益肺阴,清虚火,生津止渴,固精安神。治气虚呵喘,失血,劳伤,生产诸虚,既能补助气分,又能补益血分,为补益要药。花旗参提取物能够通过影响血管紧张

素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, Ang Ⅱ)来影响TGF-β信号通路,从而实现降低成纤维细胞生长因子的表达,从而明显降低SNOFH中局部空骨陷窝数。西洋参提取物能够通过MAPK、TNF和NF-κB等多条信号通路来降低氧化和炎症反应^[33],从而在SNOFH发生发展过程中发挥积极作用。

4.4 肉苁蓉

肉苁蓉味甘、咸,性温,归肾、大肠经,能补肾阳,益精血,润肠道,肉苁蓉补而不峻,为补肾阳之要药,主治肾阳虚衰、精血不足引起的腰痛脚弱、耳鸣目花。肉苁蓉的有效成分能够促进BMSCs的增殖,且能促进BMSCs向成骨分化^[34]。肉苁蓉有效成分在SNOFH中能够通过两个方面来促进骨修复与骨重建。一方面肉苁蓉提取物能够影响低氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)、TNF等多条通路来降低体内TNF-α、IL-6等促炎因子的生成^[35]。另一方面肉苁蓉有效成分发挥着抗氧化作用,其能够降低体内ROS含量,维持软蛋白聚糖和骨胶原纤维数量,稳定OB和OC比例,促进SNOFH中的骨修复和骨重建。

4.5 藏红花

藏红花味甘、微酸,性平温,归心、肝二经,能活血化瘀,散郁开结,调血,久服滋元,悦颜色,为治疗跌扑肿痛之要药。藏红花提取物通过TLR4/NF-κB信号通路能够降低血管内皮细胞中TNF-α、IL-6、IL-1β等炎症因子的表达,从而发挥抑制炎症的作用。同时藏红花提取物能够降低ROS生成,从而对缺血性血管损伤发挥良好疗效^[36-38],在SNOFH中能够促进骨微血管的重建,促进骨愈合和骨再生。

4.6 千斤拔

千斤拔味甘,性温,归肝、肾二经,能壮筋骨,去瘀积,补气血。千斤拔原产于广西,在临床上治疗骨

科常见疾病发挥着重要作用,主治跌打损伤,风湿骨痛,四肢酸软无力。千斤拔能够通过调控 NALP3、Caspase-1 信号通路从而减少 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 等炎症因子的表达水平^[39],从而在 SNOFH 中发挥积极作用。千斤拔有效成分能够通过 NF- κ B、MAPK 等多条信号通路发挥抗炎、保护软骨细胞和促进 OB 分化的作用^[40]。

4.7 豆豉姜

豆豉姜味辛、苦,性温,归脾、胃、肝三经,具有祛风湿、止疼痛、理筋骨的功效,临床上对于风湿寒痹证、跌打损伤、全身各处的筋骨疼痛有着良好疗效。一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)能够诱导产生一氧化氮(NO)和前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2),二者能够释放 IL-6 等炎症因子,从而导致炎症和组织破坏^[41]。豆豉姜提取物能够通过 NF- κ B 信号通路降低 TNF- α 、iNOS、COX-2 的表达,从而降低局部组织的炎性水平和肿胀程度^[42],从而在 SNOFH 中发挥积极作用。

4.8 大、小驳骨

大驳骨味辛、苦,性平,归肝、脾经。能通经活血,破瘀生新,止痛消肿,续绝伤。大驳骨的有效成分能够有效抑制疼痛,同时降低局部组织的肿胀和炎症水平^[43]。小驳骨味辛、温,归肝、肾二经,能祛风止痛,续筋接骨,治折伤,续断骨,外能治疗跌打损伤,内能去瘀生新。小驳骨中有效成分主要通过抗氧化和抑制炎症两个方面在 SNOFH 中发挥积极作用。小驳骨有效成分能够通过阻断 COX、iNOS 等通路来降低 PGE2、IL-6 等炎症因子的表达。小驳骨提取物能够降低巨噬细胞中 NO 的产生,从而发挥抗炎作用^[44]。临床上一二药合用,对于治疗跌打骨折、血瘀肿痛、风湿痹痛有着良好效果。

4.9 陈皮

陈皮味苦、辛,性温,归肺、脾二经,可理气健脾,调中,燥湿,化痰,为理气行气、化痰散结之要药。陈皮有效成分能够通过 STING/NF- κ B 信号通路降低 TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子的水平,同时抑制 OC 的形成,增加骨密度和骨小梁面积^[45]。陈皮有效成分能够通过调控 Notch/NF- κ B/NLRP3 信号通路降低 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 等炎症因子和大鼠磷酸化核因子- κ B(p-NF- κ B)等蛋白表达水平,同时缓解局部组织水肿,降低炎症浸润水平^[46],从而在 SNOFH 中发挥抑制炎症和促进骨修复与重建的重要作用。

4.10 川牛膝

川牛膝味甘、微苦,性平,归肝、肾二经,能逐瘀通经,通利关节,利尿通淋,攻破之力较强,能够活血通经、祛瘀止痛,临床上多用于跌打损伤、风湿痹痛、足痿筋挛等瘀血实证。川牛膝中有效成分能够通过 NF- κ B、TNF、Toll 样受体等多条信号通路降低白细胞介素-17(IL-17)、IL-6 等炎症因子水平,发挥减少局部炎症浸润、延缓骨质破坏进程、抗氧化应激反应等作用^[47]。川牛膝有效成分能够抑制软骨细胞凋亡并减少 iNOS、COX-2 的产生,同时其能调节 NF- κ B 和 MAPK 两条通路来减少炎症因子数量,改善骨关节中的炎症和骨组织的退行性改变^[48],从而

在 SNOFH 中发挥积极作用。

目前对于骨坚散这一复方的综合性研究较少,关于骨坚散中各味中药之间的相互作用机制尚不明确。在临床使用中多使用粉剂和汤剂两种形式,二者均有着较好的临床疗效,但服用方式对其效果的影响也尚未清楚。但可以肯定的是骨坚散中各味中药能够通过调控 NF- κ B、Wnt/ β -catenin、MAPK 等多条炎症通路,降低炎症因子的表达水平,从而在 SNOFH 中发挥显著的积极作用。

5 结果与展望

5.1 既往相关领域研究进展和存在问题

SNOFH 作为骨科的难治疾病之一,近年来发病趋势趋于年轻化,且有 70% 的患者最终会出现股骨头塌陷,需要进行全髋关节置换,但是单纯手术治疗不能完全逆转 SNOFH 的病变过程^[49]。随着我国传统医学的不断发展,中医药在治疗 SNOFH 中发挥着越来越重要的作用,但目前临床上关于 SNOFH 的研究主要集中在某方剂影响单一信号通路治疗 SNOFH 上,对于多条通路相互作用尚未有成熟的理论研究。

5.2 区别于其他文章的特点

国医大师韦贵康通过多年的临床经验总结,自创骨坚散一方,对于早期 SNOFH 患者有着显著效果^[4]。骨坚散中 11 味中药及其有效成分与巨噬细胞相关信号通路有着密切联系,本文通过结合国内外治疗 SNOFH 的研究发现,骨坚散中各中药及其有效成分能够通过调控与巨噬细胞密切相关的 NF- κ B、Wnt/ β -catenin、MAPK、COX、iNOS 等多条通路调节 IL-6、IL-1 β 、IL-10、TNF- α 、iNOS、COX-2 等多种与炎症相关的重要因子,以及抗氧化,调节 OB、OC 平衡等多种方式,发挥出防治 SNOFH 的积极作用。

5.3 文章的局限性

由于目前关于 SNOFH 的发病机制过于复杂,本综述仅阐述了部分机制,且骨坚散中中药较多,对于组方之间各中药的相互作用机制尚不明确,故本文只能表明骨坚散中各中药对于 SNOFH 的积极影响,对于其组方之后所发挥的降低炎症因子、抑制炎症水平、促进骨形成机制、维持骨细胞稳定的作用还需要进一步挖掘。◆

参考文献

- [1] ZHAO D W, ZHANG F, WANG B J, et al. Guidelines for clinical diagnosis and treatment of osteonecrosis of the femoral head in adults (2019 version) [J]. J Orthop Translat, 2020, 21: 100-110.
- [2] WANG A, REN M, WANG J C. The pathogenesis of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head: a systematic review of the literature [J]. Gene, 2018, 671: 103-109.
- [3] WANG P, WANG C, MENG H Y, et al. The role of structural deterioration and biomechanical changes of the necrotic lesion in collapse mechanism of osteonecrosis of the femoral head [J]. Orthop Surg, 2022, 14(5): 831-839.
- [4] 韩杰,温帅波,章晓云,等. 骨坚散治疗早期股骨头坏死临床观察 [J]. 广西中医药, 2020, 43(5): 11-13.
- [5] MA J H, GE J C, GAO F Q, et al. The role of immune regulatory cells in nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: a retrospective clinical study [J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 1302015.

- [6] 汤朔,侯德才. 股骨头坏死动物模型构建: 如何更接近临床应用[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(29): 4691-4696.
- [7] 蔡炳冈,朱进,汪茂荣. Toll样受体4信号通路研究进展[J]. 医学研究生学报, 2015, 28(11): 1228-1232.
- [8] 曹承华,贺雅静,高苒苒,等. LPS介导的炎症反应过程及作用机制[J]. 河南大学学报(医学版), 2017, 36(1): 70-76.
- [9] MA M X, TAN Z, LI W Y, et al. Osteoimmunology and osteonecrosis of the femoral head[J]. Bone Joint Res, 2022, 11(1): 26-28.
- [10] TAN Z, WANG Y, CHEN Y Q, et al. The dynamic feature of macrophage M1/M2 imbalance facilitates the progression of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2022, 10: 912133.
- [11] PENG P J, NIE Z G, SUN F, et al. Glucocorticoids induce femoral head necrosis in rats through the ROS/JNK/c-Jun pathway[J]. FEBS Open Bio, 2021, 11(1): 312-321.
- [12] SHAPOURI-MOGHADDAM A, MOHAMMADIAN S, VAZINI H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(9): 6425-6440.
- [13] LOPEZ-CASTEJON G, BROUGH D. Understanding the mechanism of IL-1 β secretion[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2011, 22(4): 189-195.
- [14] LI Y F, HUANG X, LI X Y, et al. Caspase-1 mediates hyperlipidemia-weakened progenitor cell vessel repair[J]. Front Biosci, 2016, 21(1): 178-191.
- [15] 王多贤,曹林忠,蒋玮,等. 激素性股骨头坏死中的炎症小体激活与细胞焦亡[J]. 生命的化学, 2021, 41(8): 1733-1739.
- [16] ZHOU M, LI SY, PATHAK JL. Pro-inflammatory cytokines and osteocytes[J]. Curr Osteoporos Rep, 2019, 17(3): 97-104.
- [17] 张佳音. TNF- α 与激素性股骨头坏死的关系研究进展[J]. 内蒙古医学杂志, 2018, 50(3): 283-286.
- [18] VIANELLO E, DOZIO E, RIGOLINI R, et al. Acute phase of aortic dissection: a pilot study on CD40L, MPO, and MMP-1, -2, 9 and TIMP-1 circulating levels in elderly patients[J]. Immun Ageing, 2016, 13: 9.
- [19] 吴秀华,郑文洁. 巨噬细胞极化[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2017, 11(2): 161-165.
- [20] 黄浩然,凡一诺,卫杨文祥,等. 尿石素A介导p38/MAPK通路抑制破骨细胞活性[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(8): 1149-1154.
- [21] WANG C H, ZANG H M, ZHOU D S. Bone morphogenetic protein-2 exhibits therapeutic benefits for osteonecrosis of the femoral head through induction of cartilage and bone cells[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(5): 4298-4308.
- [22] GE J, YAN Q, WANG Y J, et al. IL-10 delays the degeneration of intervertebral discs by suppressing the p38 MAPK signaling pathway[J]. Free Radic Biol Med, 2020, 147: 262-270.
- [23] 吴健钮,吴洁,李益亮. 中医药治疗创伤性股骨头坏死的研究进展[J]. 中国医药科学, 2023, 13(12): 27-30.
- [24] 宋红梅,谢文博,林菲菲,等. 温阳补肾方对激素性股骨头坏死模型兔血清中成骨、成血管因子及H型血管标志物的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2023, 31(10): 6-11.
- [25] 李昌泽,陈新源,李钊丹,等. 鹿茸的化学成分与药理作用研究进展[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2023(19): 45-48.
- [26] MA C H, LONG H Y, YANG C H, et al. Anti-inflammatory role of pilose antler peptide in LPS-induced lung injury[J]. Inflammation, 2017, 40(3): 904-912.
- [27] WIDYOWATI R, SUCIATI S, HARYADI DM, et al. The effect of Deer antler from East Kalimantan to increase trabecular bone density and calcium levels in serum on osteoporotic mice[J]. J Basic Clin Physiol Pharmacol, 2021, 32(6): 1145-1150.
- [28] 乔小万,邓强,李中锋,等. 基于“肾虚髓枯”理论探讨骨质疏松症的病机及中药治疗[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(5): 760-765, 780.
- [29] HUANG M, WANG Y, WANG Z N, et al. MiR-134-5p inhibits osteoclastogenesis through a novel miR-134-5p/Igfb1/MAPK pathway[J]. J Biol Chem, 2022, 298(7): 102116.
- [30] 狄昱希,包宇杰,刘杨添一,等. 三七总皂苷对巨噬细胞M1极化的影响及机制初探[J]. 中国药理学杂志, 2023, 58(7): 576-583.
- [31] 韩杰,彭清林,徐志为,等. 三七有效成分调控激素性股骨头坏死的相关信号通路[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(23): 3751-3758.
- [32] 姜世丹,李璐茜,潘俊,等. 人参属6种药材的抗炎作用及其对NF- κ B信号通路的影响[J]. 西南农业学报, 2023, 36(6): 1172-1179.
- [33] 张姝,徐兰,董泽洋,等. 西洋参茎叶总皂苷对高血压心肌纤维化的影响及机制[J]. 中医临床研究, 2023, 15(9): 5-9.
- [34] 张雨荷,王丽超,屠鹏飞,等. 肉苁蓉低分子糖对巨噬细胞激活作用的研究[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(21): 4207-4210.
- [35] 郭雪峰,侯德才,于睿. 基于网络药理学探讨肉苁蓉-巴戟天药对治疗股骨头坏死的作用机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(10): 3749-3756.
- [36] 吕明锐,王倩然,杨升东. 藏红花及其组分抑制炎症因子表达的研究进展[J]. 重庆医学, 2017, 46(13): 1850-1853.
- [37] 李晓蕾,朱海生,麻瑞娟,等. 基于TLR4/NF- κ B通路探讨藏红花素对局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠的神经保护作用[J]. 康复学报, 2022, 32(6): 518-526.
- [38] BASTANI S, VAHEDIAN V, RASHIDI M, et al. An evaluation on potential anti-oxidant and anti-inflammatory effects of Crocin[J]. Biomedicine Pharmacother, 2022, 153: 113297.
- [39] 薛舒月,田涵文,石小敏,等. 千斤拔提取物对急性痛风性关节炎模型大鼠治疗效果及抗炎机制研究[J]. 海南医学院学报, 2021, 27(2): 94-100.
- [40] 林智宇,韩杰,任国武,等. 千斤拔有效成分调控膝关节炎症进展的相关信号通路[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(36): 5889-5896.
- [41] KAMLE M, MAHATO D K, LEE K E, et al. Ethnopharmacological properties and medicinal uses of Litsea cubeba[J]. Plants, 2019, 8(6): 150.
- [42] 余璐瑶,贾丹,沈慧,等. 豆豉姜活性成分9,9'-O-二-(E)-阿魏酰基-内消旋-5,5'-二甲氧基开环异落叶松树脂酚(LCA)抗炎作用研究[J]. 药理学实践杂志, 2020, 38(3): 216-220.
- [43] 谢珍连,甘广玉,罗爱月,等. 大驳骨和落地生根及其配伍抗炎镇痛的实验研究[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(17): 1792-1795.
- [44] 舒朋华,李念慈,赵秋悦,等. 小驳骨化学成分与生物活性的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(3): 126-132.
- [45] 方红育,黄涛,周少怀,等. 川陈皮素通过抑制STING/NF- κ B信号通路促进骨质疏松大鼠的骨折愈合[J]. 免疫学杂志, 2023, 39(10): 857-864.
- [46] 徐德钢,钱文旭,王武,等. 川陈皮素调节Notch/NF- κ B/NLRP3信号通路对类风湿关节炎大鼠炎性损伤的影响[J]. 免疫学杂志, 2023, 39(7): 616-624.
- [47] 王玉天,朱跃兰,席雅婧. 基于网络药理学探讨“土茯苓-川牛膝”药对治疗痛风性关节炎的作用机制[J]. 西部中医药, 2023, 36(6): 54-60.
- [48] TENG L, SHEN Y, QU Y H, et al. Cyasterone inhibits IL-1 β -mediated apoptosis and inflammation via the NF- κ B and MAPK signaling pathways in rat chondrocytes and ameliorates osteoarthritis in vivo[J]. Chin J Nat Med, 2023, 21(2): 99-112.
- [49] 马文龙,陈勤,陈柯,等. 全髋关节置换术治疗成人股骨颈骨折内固定术后Ficat III、IV期股骨头坏死的临床疗效[J]. 安徽医药, 2023, 27(4): 728-732.