

· 最新中医药 ·

骨折愈合辨证用药探析

周大标^{1,2}, 吴冰心^{1,2}, 唐鑫³, 吴钊², 李志钢^{1,2}

(1. 湖北中医药大学, 湖北 武汉 430065; 2. 湖北省中西医结合医院, 湖北 武汉 430015; 3. 武汉市第一医院, 湖北 武汉 430060)

摘要: 骨折是一个骨组织创伤修复与清除同时存在的生物过程, 其本质就是骨折端碎裂骨块重建塑型, 自体骨需要形成连接上下断端骨性桥梁结构, 完全失血运的自体骨块在形成骨性桥梁的过程中会发生再血管化来重建血运。按照中医骨折三期治疗的原则, 早、中、晚三期分别采用活血化瘀、续筋接骨、补肝益肾的中药促进骨折愈合并影响骨折愈合因子发挥作用。现代药理研究证明中药能够促进骨形态发生蛋白、转化生长因子、成纤维细胞生长因子、血管内皮生长因子、特异性转录生长因子等骨折愈合因子的释放与表达。临床实际中根据瘀去、新生、骨合的骨折特点并在中医理论的指导下进行遣方组药, 可以加快促进自体碎裂骨块愈合形成骨性桥梁结构, 保障创伤患者恢复骨骼稳定性, 但因骨折愈合机制比较复杂, 因此需要从中医药理论、影响骨折愈合因子、网络药理学等方面对骨折的愈合过程进行全方面阐释。

关键词: 骨折愈合; 骨折三期; 骨折愈合影响因子; 网络药理学; 辨证论治

中图分类号: R274.1

文献标识码: B

DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2022.045.026

本文引用格式: 周大标, 吴冰心, 唐鑫, 等. 骨折愈合辨证用药探析 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2022, 22(045): 113-116.

Exploration of Fracture Healing with Evidence-based Medicine

ZHOU Da-biao^{1,2}, WU Bing-xin^{1,2}, TANG Xin^{1,3}, WU Fan², LI Zhi-gang^{1,2}

(1. Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan Hubei 430065; 2. Hubei Provincial Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Wuhan Hubei 430015; 3. Wuhan First Hospital, Wuhan Hubei 40060)

ABSTRACT: Due to altered biomechanical properties and local soft tissue and vascular damage, fracture is a biological process in which bone tissue trauma repair and removal coexist. The essence of this is the process of bone fragment reconstruction and shaping that occurs at the fracture end. Autologous bone needs to form a bony bridge structure connecting the upper and lower fracture ends, and the completely bloodless autologous bone fragments will undergo revascularization during the process of forming the bony bridge to re-establish blood flow, so the process of forming the bony bridge structure of autologous bone fragments can be regarded as the three-stage fracture healing. According to the principle of three-stage fracture treatment in TCM, the use of Chinese herbal medicines to activate blood circulation and remove blood stasis, renew tendons and bones, and tonify the liver and kidney can promote fracture healing in the early, middle and late stages respectively. Modern pharmacological research proves that Chinese herbs can promote the release and expression of bone morphogenetic proteins, transforming growth factor, fibroblast growth factor, vascular endothelial growth factor, specific transcriptional growth factor and other bone fracture-promoting healing factors. In clinical practice, according to the characteristics of fracture of stasis removal, new growth, and bone union, and under the guidance of TCM theory, the formulation of medicine can accelerate the healing of autologous bone particles to form a bony bridge structure and ensure the recovery of bone stability in trauma patients. This has certain guiding significance for clinical.

KEY WORDS: bone fracture healing; third stage of fracture healing; influence factor of fracture healing; network pharmacology; dialectical treatment

0 引言

骨折后自体碎裂的骨块需要形成骨性桥梁结

构, 完全失血运的自体骨块, 在骨折断端固定后会再血管化来重建血运来达到骨性愈合, 因此骨块形

基金项目: 湖北省卫生健康委中医药科研立项项目 (项目编号: ZY2021M034)。

作者简介: 周大标, 男, 硕士研究生, 湖北中医药大学。

成骨性桥梁的过程可以看成是骨折愈合的三期过程。愈合过程中骨膜祖细胞被激活分化为刺激成骨的软骨细胞、巨噬细胞,其产生的因子可以使间充质细胞成骨恢复活力并且使成骨细胞特征基因的表达水平发生改变;还可调节基质矿化和控制骨表面细胞基因在骨细胞生成过程中的表达受到有序调节^[1]。按组织学变化将骨折的愈合过程分为血肿机化期、原始骨痂形成期、骨痂改造塑形期;祖国医学将骨折分为早、中、晚三期,各期分别对应的特点是瘀去、新生和骨合,并且在中医辨证论治理论的指导下确立了早期活血化瘀,中期续筋接骨,晚期补肝益肾的骨折治疗原则。三期理论的提出极大的推动了中草药组方在骨伤科的实际运用;本文探讨在骨愈合形成过程中,中药影响骨折愈合因子的表达以及在中药促进骨折愈合的理论基础与用药规律。

1 早期中药影响骨折愈合因子的分期论治

早期骨折端处于血肿机化期,因局部断端血管发生断裂、出血,进而形成含有网状纤维素的血肿;在吞噬细胞、成纤维细胞以及新生成的毛细血管共同作用下来清除机化血肿,形成肉芽纤维组织,因此该期主要是指纤维愈合时期;并且断端由于血管内皮损伤、血液淤滞及炎性介质的释放,凝血系统与纤溶系统激活,机体易呈高凝状态^[2];断端骨块因微小血管破坏,而导致血流缓慢以及黏稠度增高,组织氧饱和度下降^[3],血液流变学性质异常和出现的微循环障碍直接影响局部血液灌注和骨组织代谢,这些因素是影响骨粒骨折愈合的重要机制之一。

中医骨折三期认为骨折早期经络受损,又因血液淤积阻塞脉道而影响水液代谢,进而引起局部肿胀、疼痛致使植骨处气血供养不足^[4];骨块愈合早期,炎性细胞浸润和血肿形成并且血肿大小影响新生血管的重建。骨折愈合早期给予活血化瘀中药可以抗血小板凝集防止血栓形成,并且可以增加骨块处血液流量,使毛细血管网的通透性和局部微循环得以改善,最后清除血肿及代谢产物并缓解疼痛,恢复经络的通畅性;活血化瘀中药能加快损伤软组织的修复并促进血肿的吸收和缩短机化的时间,从而促进骨折的愈合;一些活血化瘀中药不仅能够改善骨折处的血液循环,而且还能作用于一些修复细胞并提供一些骨折愈合所需的微量元素,

进而促进骨折愈合^[5]。

研究证明,在骨折早期活血化瘀中药可以通过调控及 VEGF 及 bFGF 等一些骨折诱导因子促进骨折愈合,血管内皮细胞生长因子(VEGF)是一种关键的糖蛋白细胞因子,具有趋化特性,可将其他细胞募集到该部位^[6];周围基质分泌的 VEGF 会刺激内皮细胞的增殖和存活,导致新血管的形成,并最终在血管生成过程中指导细胞增殖、迁移、存活和改变血管通透性这对骨折处血液循环微环境有利。成纤维细胞生长因子(bFGF)在骨形成细胞聚集、增值和局部血液循环以及促进血管形成、神经生长诱导发育作用中发挥非常显著的作用^[7]。bFGF 也是一种血管生成诱导剂,可强烈刺激受损神经病变区域周围的血管新生和重塑,通过促进更多营养物质的转运和释放有毒代谢物,有助于轴突再生和修复。碱性 FGF (bFGF)在正常组织中广泛表达,在矿化、代谢、骨愈合和组织修复中起重要作用^[8],在细胞水平上 bFGF 可能通过激活 FGF 受体 (FGFR) 来调节各种类型细胞的增殖、分化、迁移和存活。因此 VEGF 及 bFGF 对骨块形成骨性桥梁不可或缺^[9,10,11]。骨折早期运用活血化瘀类中药不仅可以促进 VEGF 及 bFGF 的表达,使血管再生、改善断端骨块的血运从而增加血液循环,这样对骨折愈合具有促进作用。活血化瘀能够使血脉通畅,因骨外膜、骨内膜决定膜内化骨,血管的重建对其有重要意义,并且活血化瘀中药能使血脉通畅,改善了断端骨块处内外骨膜的血液流变学和血供状态并且促进微血管形成,最终达到促进骨折愈合的目的。

2 中期中药影响骨折愈合因子的分期论治

中期骨折断端骨块处于原始骨痂形成期,内外骨膜成骨细胞活跃增生,形成骨样纤维组织,纤维组织逐渐转化为软骨组织并随软骨细胞的增生、钙化并逐渐在断端形成骨痂。骨痂在密度上可划分为软骨痂和硬骨痂,硬骨痂由软骨痂逐步钙化而来,两者在细胞成份上有较大差别,软骨痂由成骨干细胞及成骨因子富集,而硬骨痂则由分化较为成熟的骨组织组成。中医三期理论认为骨折中期,肿胀疼痛渐消,但瘀血未尽,气血两亏,导致骨髓无以补充生发而筋骨续接未坚。

续筋接骨中药可以通过调控 BMP-2 及 TGF- β 等一些骨折诱导因子促进骨痂形成达到骨折愈合

的效果。BMPs 为骨折愈合的启动因子,在骨折中期能够诱导血管周围游走未分化的间充质细胞不可逆的向软骨细胞和骨细胞方向分化,涉及分泌和再摄取以及细胞之间的直接转移^[12]。骨形态发生蛋白 2 (BMP2) 可正向调节成骨细胞分化,表明 BMP2 可以诱导破骨细胞活动和骨折愈合的重塑过程, BMP2 可以通过刺激骨髓间充质干细胞分化为成骨细胞来加速骨折愈合转化生长因子 β 。TGF- β 是一种具有多功能的蛋白多肽,目前已经普遍认为人体含有 3 种 TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3, TGF- β 激活通过形成多组分蛋白复合物将 TGF- β 信号传导至相反的 L-TGF- β /GARP 表达细胞^[13], 这表明 TGF- β 1 积极影响骨细胞树突状突起的伸长, TGF- β 1 增强间隙连接的形成并影响骨细胞中的细胞间通讯^[14]。TGF- β 可能通过活化的巨噬细胞增强促纤维化细胞因子的表达,从而间接刺激组织成纤维细胞的活化,因此 TGF- β 具有促进骨髓间充质细胞增殖和分化,促进成骨细胞增殖,刺激 2 型胶原、骨连接素和骨桥蛋白的合成,调节机体免疫等多种生物学功能^[9]。中期使用续筋接骨中药使得间充质细胞发生化学趋向聚集, BMP-2 及 TGF- β 在骨内膜和骨髓腔内升高的趋势更加明显,因此运用续筋接骨中药能够促进骨痂中 BMP-2 及 TGF- β 的表达并且促进骨痂的成熟;续筋接骨中药能够诱导成骨细胞的生成,促进骨胶原纤维合成及钙、磷等无机盐的沉积,有利于骨折迅速愈合,提高骨的生物力学强度,进而达到中期骨折断端骨块粒处筋骨相接的目的^[2]。

3 晚期中药影响骨折愈合因子的分期论治

晚期骨折端骨块为骨痂改造塑形期,新生的骨小梁逐渐增加并逐渐排列规则致密骨小梁肥厚,小梁间血管扩张交错,髓内成骨完成,最后骨小梁互相连接,融合,骨髓腔再通。骨折断端逐渐被新骨爬行替代形成骨性连接,原始骨痂塑形改造为永久性骨痂^[3],中医三期理论认为骨折晚期肿胀消退,组织修复,但气血脏腑受损,肝肾不足,则难以生髓长骨。

补益肝肾中药可以通过调控 BMP-2 及 Osx 等一些骨折诱导因子促进骨折愈合。骨形态发生蛋白 (BMPs) 为骨折愈合的启动因子,在骨折后期促进成骨细胞的分化和刺激胶原蛋白的合成,以软骨内骨化方式促进新骨形成,最终形成骨髓,对

BMP-2 的研究表明在骨折断端骨块修复过程中其安全性和有效性具有临床意义。特异性转录生长因子 (Osx) 是调节成骨细胞分化的重要转录因子之一,并且其缺失会抑制骨细胞分化^[15], OSX 是一种主要的调节转录因子,可在成骨细胞分化过程中激活多种基因, OSX 在成骨细胞分化过程的后期起作用,即前成骨细胞分化为成熟的成骨细胞和骨细胞^[16]。Osx 在成骨细胞发育过程中充当转录共激活因子,完全激活 OSX 需要 SIRT7/SIRT1 介导的赖氨酸残基脱乙酰化,从而使这些酶能够调节成骨细胞分化和骨形成。Osx 不仅在膜内骨形成中起重要作用,而且还通过参与终末软骨分化来影响软骨内骨化,转录因子 Osx 诱导一系列成熟的成骨细胞基因表达,骨微环境中也显示出潜在的作用, Osx 通过调节下游因素促进成骨,并且信号通路控制 Osx 的表达^[17]。Osx 与硬化蛋白启动子中的特定位点相互作用,并在转染试验中激活该启动子,表明 Osx 是成熟骨细胞中的参与者,因此 Osx 在骨折晚期中发挥重要作用,晚期使用补肝益肾的中药,使得骨外膜、骨内膜及骨髓腔的 BMP-2 表达明显且 Osx 在晚期出现峰值阶段,使用补肾壮骨类中药在骨折愈合晚期可以有效地促进 BMP-2 及 Osx 的表达,进而促使了骨髓形成和髓腔再通,补益肝肾中药能够补益气血、培元固本促进骨折断端骨块处骨痂形态的改变,进而达到晚期骨折恢复如初的效果。

4 讨论

中医学将骨折归于“骨断筋伤”范畴,并且认为骨折后筋骨离断、经络不通、气血瘀滞,因此血不得行,久瘀不散,则发为肿痛之证;又因手术及久病可耗损气血、血脉妄行、恶血瘀积,因此骨折更难以接续;此外伤后气血不足,脾胃后天之本虚弱无以运化腐熟水谷精微,而后肾气亏虚,肾主骨生髓,因此骨髓失之濡养,枯耗衰微则愈合困难^[18],根据三期理论骨折愈合特点,按照中医辨证论治并结合临床实际情况进行遣方组药,从而达到促进骨折更快愈合的目的。

断端碎裂骨块形成骨性桥梁结构的过程中会再血管化来重建血运,骨折三期愈合的机理在于改善毛细血管微循环,并且在相关愈合因子的影响下诱导骨折处细胞修复。其中最重要的两个阶段:一是与所有损伤修复反应有共同起始阶段的以血管

反应为核心的非特异炎症反应阶段,损伤感受器的血管内皮细胞对启动骨修复发挥至关重要的作用并且血小板及血小板相关因子参与其中表现为在紧邻骨折线的边缘,干细胞募集分化形成新软骨组织并且软骨细胞外基质发生矿化^[19]。二是以破骨细胞介导的特异性新骨生成阶段,破骨细胞通过吞噬作用发挥损伤组织类型的识别作用,并表达分泌BMP 诱导干细胞向成骨细胞转化表现为软骨组织被新生骨组织取代,血管继续重塑直至恢复伤前水平,骨痂组织被吸收,骨髓空间重建。

同时研究表明,早期使用活血化瘀、中期续筋接骨、晚期补肝益肾的中药,这些中药能够诱导成骨细胞的生成,促进胶原原纤维合成及无机盐的沉积,促进骨折更快愈合,提高骨的生物力学强度^[20]。中药可以通过调控 BMP-2、VEGF、bFGF、TGF- β 、O_{sx} 等一些骨折诱导因子促进骨折愈合,但骨折愈合过程比较复杂,骨折愈合调控分子在各期并不是单一存在,网络药理学表明中药具有药物成分、多靶点、多途径的作用而具有的特点,可通过网络药理学来研究中药及与之组成的方剂来治疗腰椎植骨融合的靶点、药物、疾病和通路之间的复杂关系并探讨其发挥作用的理论机制^[21]。

综上所述,在骨折愈合的过程中,中医理论指导下按照早期活血化瘀,中期续筋接骨,晚期补益肝肾的治疗原则进行遣方组药,中药的使用可以促进骨折愈合因子的释放与表达,使用中药可以促进骨折断端骨块形成骨性桥梁结构的速度。因此在临床中,在三期理论指导下使用中药促进创伤患者迅速康复具有积极意义。

参考文献

- Plotkin L I, Bellido T. Osteocytic signalling pathways as therapeutic targets for bone fragility[J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2016, 12(10): 593.
- 朱文恒. 中医分期论治对桡骨远端骨折术后康复的影响[J]. *临床医学研究与实践*, 2019, 4(03): 137-139.
- 曾庆, 黄国志, 梁东辉, 等. 微米中药功能衬材: 活血及促进骨折愈合的作用[J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(38): 5678-5683.
- 徐颖鹏, 温建民, 董建文, 等. 中医骨折三期治疗对家兔骨折骨膜组织中 VEGF 及 VEGF mRNA 表达的影响[J]. *中国骨伤*, 2010, 23(02): 120-124.
- 宫照文. 活血化瘀方联合低分子肝素预防下肢骨折患者并发肺栓塞的临床疗效分析[J]. *中国伤残医学*, 2017, 25(3): 53-54.
- Birkenhauer E, Neethirajan S. A double-edged sword: the role of VEGF in wound repair and chemoattraction of opportunist pathogens[J]. *International journal of molecular sciences*, 2015, 16(4): 7159-7172.
- English A W, Wilhelm J C, Ward P J. Exercise, neurotrophins, and axon regeneration in the PNS[J]. *Physiology*, 2014, 29(6): 437-445.
- Chang M C, Chen C Y, Chang Y C, et al. Effect of bFGF on the growth and matrix turnover of stem cells from human apical papilla: Role of MEK/ERK signaling[J]. *Journal of the Formosan Medical Association*, 2020, 119(11): 1666-1672.
- 毕锴. 中医骨折分期治疗对骨折愈合 bFGF、TGF- β 、VEGF、BMP-2 基因表达影响的实验研究[D]. 中国中医科学院, 2013.
- 许少策, 王诗尧, 周建伟, 等. 骨细胞形成过程中成纤维细胞生长因子受体 3 的调节作用及机制[J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(07): 1083-1088.
- 冯艳琴, 姚忠红, 秦雪琴. 鹿瓜多肽注射液对脊椎椎体骨折康复过程中骨密度及血管内皮生长因子表达的影响[J]. *中国中医急症*, 2016, 25(4): 699-702.
- Alborzinia H, Shaikhkarami M, Hortschansky P, et al. BMP2 Transfer to Neighboring Cells and Activation of Signaling[J]. *Traffic*, 2016, 17(9): 1042-1053.
- Campbell M G, Cormier A, Ito S, et al. Cryo-EM reveals integrin-mediated TGF- β activation without release from latent TGF- β [J]. *Cell*, 2020, 180(3): 490-501. e16.
- Liu W, Zhang D, Li X, et al. TGF- β 1 facilitates cell-cell communication in osteocytes via connexin43- and pannexin1-dependent gap junctions[J]. *Cell death discovery*, 2019, 5(1): 1-14.
- 毕锴, 温建民, 孙永生, 等. 中医骨折三期治疗对家兔骨折愈合中 VEGF 与 BMP-2 表达影响的实验研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2012, 18(12): 1344-1347.
- Fukuda M, Yoshizawa T, Karim M F, et al. SIRT7 has a critical role in bone formation by regulating lysine acylation of SP7/Osterix[J]. *Nature communications*, 2018, 9(1): 1-14.
- Liu Q, Li M, Wang S, et al. Recent Advances of Osterix Transcription Factor in Osteoblast Differentiation and Bone Formation[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2020, 8.
- 张海林, 吴越. 克氏针固定结合中医药治疗 Bennett 骨折[J]. *中医正骨*, 2015, 27(2): 51-53.
- 刘振东, 秦泗河. 骨痂的形成与分类[J]. *中国矫形外科杂志*, 2016, 24(04): 332-337.
- 张坤, 牛良晨, 袁福杰, 等. 中药促进骨折愈合在细胞分子水平的研究进展[J]. *中国骨伤*, 2017, 30(8): 777-782.
- 吴冰心, 周大标, 肖瑞, 等. 网络药理学方法研究三消饮干预糖尿病的机制[J]. *今日药学*, 2021, 31(06): 422-428.