

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.07.048

中药防治假体周围骨溶解的研究进展*

金亮¹ 孙闯¹ 于大森¹ 徐英² 郑未来¹ 廉永云^{1△}

(1 哈尔滨医科大学附属第四医院骨五科 黑龙江 哈尔滨 150001; 2 齐齐哈尔市中医医院 黑龙江 齐齐哈尔 161000)

摘要:现如今人工关节置换术越来越多的应用于重建关节功能改善关节疾病患者的生活质量,但是术后并发症严重影响了手术的效果,人工假体周围骨溶解及假体无菌性松动又是人工关节置换术后失败的主要原因之一,所以如何预防以及发病后如何去治疗成为现今关节医生面临的重要课题。OPG/RANKL/RANK 系统,炎症因子的产生,破骨细胞、成骨细胞这些都是影响人工假体术后产生无菌性松动,和引发假体周围骨溶解的重要因素,有效药物的干预治疗成为现如今关节置换术后以及围手术期的热门话题,中药因其副作用小,疗效独特,及深入的研究逐渐受到广大医生的注意,因此中药在治疗人工假体松动及骨溶解方面也得到了重大突破,本文从中医肾藏精,精生髓,髓能养骨理论着手总结中药作用于 OPG/RANKL/RANK 系统,抑制炎症因子、破骨细胞及促进成骨细胞增殖的研究现状。

关键词: 中药; OPG; RANKL; 成骨细胞; 破骨细胞

中图分类号: R285.6; R68 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)07-1380-03

Research Progress of Chinese Medicine to Prevent Periprosthetic Osteolysis*

JIN Liang¹, SUN Chuang¹, YU Da-miao¹, XU Ying², ZHENG Wei-lai¹, LIAN Yong-yun^{1△}

(1 Department of Orthopedics the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China;

2 Qiqihar City Chinese Medicine Hospital, Qiqihar, Heilongjiang, 161000, China)

ABSTRACT: Now arthroplasty more and more used in the reconstruction of joint function to improve the quality of life in patients with joint disease, but serious postoperative complications affecting the effect of the surgery, artificial periprosthetic osteolysis and aseptic loosening one of the main reasons for artificial joint replacement surgery failed, so how to prevent and how to go after the onset of treatment has become an important issue that the joint doctors face. OPG/RANKL/RANK system, inflammatory cytokine production, osteoclasts, and osteoblasts are affecting the prosthesis postoperative produce aseptic loosening, and raises an important factor in periprosthetic osteolysis, effective drug intervention treatment has become a hot topic now in joint replacement surgery and perioperative medicine because of its side effects, unique effect, and in-depth research gradually by the attention of the majority of doctors, Chinese medicine in the treatment of prosthesis loosening and osteolysis has also been a major breakthrough. From the Chinese kidney storing the essence, the essence bringing forth marrow, and the theory that marrow can raise bone, this review summarizes the research status of the traditional Chinese medicine acting on the OPG/RANKL/RANK system, inhibition of inflammatory factors, osteoclasts and promote bone cell proliferation research.

Key word: Traditional Chinese medicine; OPG; RANKL; Osteoblasts; Osteoclasts

Chinese Library Classification(CLC): R285.6; R68 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)07-1380-03

前言

随着我国老年人口数量逐年增多,骨关节退变,关节炎症性病变、外伤、各种因素导致的股骨头缺血性坏死等关节疾病明显增多,当病程发展到中晚期时,人工关节置换术因其术后可以显著提高患者生活质量及早期功能活动,因此成为患者的首选治疗方法。由于人工关节置换术后不仅可以减轻患者的疼痛,保持关节活动度及肢体长度,而且还可以达到早期功能锻炼提高生活质量的目的和优点^[1]。因此,人工关节置换术得到推广,也得到了医生和患者的普遍认可。据统计全球每年约有 150 多万人因各种原因导致关节功能丧失,需行人工关节置换

术^[2],但随着人工关节置换术的普及,伴随而来的问题也同样困扰着关节外科医生,手术方式的选择及患者长时间的行走、运动量较大造成的人工假体无菌性松动及假体周围骨溶解等重要并发症是人工关节置换术失败和翻修的主要原因之一^[3],其次,研究表明人工假体的翻修手术效果较初次手术效果较差,而且创伤较大,费用昂贵,给患者身体上和经济上带来沉重负担。

1 假体松动的机制

目前研究认为假体无菌性松动的发病机制主要有两大类,一类是机械学说,另一类是生物学说,生物学因素中又以磨损

* 基金项目:黑龙江省教育厅科学技术研究项目(GC09C412-3)

作者简介:金亮(1986-),男,硕士研究生,主要研究方向:关节损伤治疗,E-mail:jnliang200677@163.com

△ 通讯作者:廉永云,男,主任医师,主要研究方向:关节损伤治疗,E-mail:liandadong@163.com

(收稿日期:2014-06-08 接受日期:2014-06-30)

颗粒学说为主导地位,认为假体周围不同种类的磨损颗粒会产生一系列的生物学连锁反应,如炎症反应等。生物学因素主要是指破骨细胞的产生及活化刺激炎症因子形成,炎症因子进一步激活 OPG/RANKL/RANK 信号传导途径。最后磨损性颗粒产生导致假体周围骨溶解。

2 OPG/RANGK/RANGKL 系统

OPG/RANGK/RANGKL 系统在人工关节置换术后假体无菌性松动及假体周围骨溶解发生发展过程中有着重要的影响作用,该系统作用并产生多种骨吸收刺激因子,是其多种因子的直接靶点或间接靶点,磨损颗粒产生的各种炎症因子及骨吸收因子通过 OPG/RANK/RANKL 系统产生并激活破骨细胞,从而促使假体周围骨溶解进一步发展,因此防止该系统过度活跃成为防治假体无菌性松动重点之一。因此针对生物学因素的治疗主导方向主要是①抑制炎症因子的产生②抑制激活破骨细胞形成和骨吸收③使成骨细胞增殖。如今,随着人们对祖国传统中医中药的深入研究,已在中医中药治疗人工关节置换术后的并发症上取得了重大的突破和进展。

3 中医理论

肾主骨(kidney governing bones):中医认为“肾主骨”(《素问·宣明五气篇》),《素问·六节脏象论》说:“脊者充其在骨”骨骼作为人体的支架,有支撑人体的作用。骨依赖于骨髓的营养。肾精所化生骨髓,《素问·阴阳应象大论》指出:“肾生骨髓”髓藏於骨腔之中,以充养骨骼,所谓“肾充则髓实”。而髓的生成,肾的精气盛衰,对骨骼生长,发育,功能有重大影响。由此可见补肾的同时也有营养骨骼的作用,也体现了二者之间密不可分的关系。应用补肾类中药在骨代谢的调节中起着重要作用,实验研究进一步证实了补肾壮骨的理论,下面对以下几种祖国传统中药的治疗效果及作用机制加以阐述。

(1)中药淫羊藿(*Epimedium brevicornum Maxim*):淫羊藿有补肾壮阳,强壮筋骨的作用。还具有抑制 RANKL 和巨噬细胞诱导产生的破骨细胞的生成^[4],促进成骨细胞的分化和增殖^[5,6],加强对骨保护素 OPGmRNA 的表达。防治由激素导致的大鼠骨质疏松及缺血性股骨头坏死。故临床上被广泛应用在治疗股骨头坏死和骨质疏松,淫羊藿苷(icariin)是淫羊藿提取物之一,能够增加心脑血管血流量、促进造血功能、免疫功能及骨代谢,具有补肾壮阳、抗衰老、抗肿瘤等功效。研究表明少量淫羊藿苷就可以达到显著提高骨形态发生蛋白 BMP-2、SMAD4 蛋白、Cbfal/Runx2 抗体、骨保护素 OPG 等基因表达的目的,并轻度下调 RANKL 的表达,使成骨细胞活跃,从而达到促进骨形成的目的^[7]。将去势 C57BL/6 小鼠淫羊藿苷,持续六个星期可以提升胫骨 OPG 值降低 RANKL 的值,降低胫骨骨量的流失,并且可以显著提升小鼠体内激素依赖细胞碱性磷酸酶(ALP)的活性。淫羊藿苷在小鼠体内由淫羊藿次苷经过一系列改变之后分解为淫羊藿素^[8]。用淫羊藿苷、淫羊藿次苷及淫羊藿素与成骨细胞共同培养后证明发现,淫羊藿素比淫羊藿苷及淫羊藿次苷有更强的提升成骨细胞增殖分化以及钙吸收的能力,并显著提高骨保护素 OPG 以及 NF- κ B 受体活化因子 RANKL 的比值^[9]。淫羊藿可通过 cbfa1 因子表达,从而控制 OPG/RANKL 的比值的变化^[10],还可以通过减少白介素 IL-1、IL-6、IL-8、TNF 和

GM-CSF 等炎症因子的分泌,以及使破骨细胞内 Ca^{2+} 浓度降低,淫羊藿可以产生黄酮类化合物直接或间接影响破骨细胞的生成和增殖^[11]。从而达到抗骨溶解以及间接影响 OPG/RANKL 系统。淫羊藿在抑制破骨细胞形成的同时也有促进新骨形成的重要作用^[12]。

(2)当归(*Angelica Sinensis*):具有补血,活血功效,随着现代药理学的不断发展和研究,当归不仅具有补充气血的功效,而且对人体的,免疫、中枢神经、造血、运动、心血管系统有着不同程度的作用,特别是其还具有抗炎、抗氧化、增强人体免疫力等作用。由于 TNF- α 和 IL-1 β 的共同作用^[13]诱导假体周围的巨噬细胞分化吞噬磨损颗粒进而产生炎症因子为破骨细胞增值提供条件。在人工假体周围骨溶解产生时巨噬细胞是 RANKL 分子产生的主要来源^[14]。所有的结果都表明在假体周围产生骨溶解时巨噬细胞所释放的炎症因子都起到了至关重要的作用,所以运用药物途径来抑制巨噬细胞形成并释放炎症因子是防治假体周围骨溶解的方法之一。研究表明当归水溶性制备液产物中含量最多的两种物质是阿魏酸和 Z 型川芎内酯,阿魏酸能够在 mRNA 分子水平降低 TNF- α 、IL-1 β 、MMP-1、MMP-13 等炎症因子的表达与转录^[15],Z 型川芎内酯也具有同样抗炎的作用,其抗炎机制是通过抑制 NF- κ B 激活从而达到降低 TNF- α 、IL-6、MIP-2 等炎症因子的产生。试验表明当归可以通过抑制和降低 TNF- α 和 IL-1 β 以及巨噬细胞吞噬磨损颗粒后产生的炎症因子,减少破骨细胞形成,从而降低骨溶解的发生率^[16]。

(3)补骨脂(*fructus psoraleae*)、黄芪(*Astragalus membranaceus*)、丹参(*radix rhizoma salviae miltiorrhizae*):根据中医“肾主骨”理论,这三种中药均具有补肾壮骨的功效,而在分子生物学水平上,补骨脂,丹参则具有提高骨保护素(OPG)mRNA 表达,降低 RANGKLmRNA 表达的作用^[17],研究表明这三种中药联合使用具有抑制骨吸收减少骨量的丢失,降低骨转化率并且可以有效抑制成骨细胞旁分泌 IL-6 因子的功效。例如补骨脂,试验证明在不同浓度,不同时间的补骨脂素溶液中的大鼠成骨细胞增值效果不同,浓度越高,培养时间越长成骨细胞的增值效果越好,其结果不难看出补骨脂中所含成分是具有使大鼠成骨细胞分化增值的作用。

(4)雷公藤(*Common Threewingnut Root*):其性温、味苦、辛、凉,有大毒。雷公藤多苷为雷公藤提取物之一,罗波^[18]研究雷公藤多苷对佐剂型关节炎大鼠中 OPG 和 RANKL 的表达具有影响作用,根据实验结果所示,雷公藤多苷和甲氨蝶呤共同应用在关节炎发病早期可以降低病程中 RANKL 的水平值。胡永红等^[19]探讨雷公藤多苷具有抑制滑膜增生,减少关节软骨破坏,以及增加软骨面积减少的作用,还有降低软骨组织内的 RANK 和 RANKL 的基因表达从而减少大鼠的软骨破坏。

(5)蛇床子(*fructus cnidii*):有补肾壮骨的功效,胡彬等^[20]研究发现蛇床子对 SD 大鼠成骨细胞中 OPG 和 RANGKL 的 mRNA 的基因表达具有影响作用,上调 OPG ($P<0.01$)的表达的同时,在浓度为 1×10^{-5} mol/L 时轻微抑制 RANKL 的基因表达,张巧艳等^[21]研究发现蛇床子中的蛇床子总香豆素还具有抑制 IL-1 和 IL-6 因子的分泌,这也就是说间接影响了 OPG 和 RANKL 的值。

4 小结与展望

随着中国传统中药在现今的临床用药上的比重逐年增加,以及广大的医疗工作者对中药的药理学和作用机制的深入研究,使得中药在分子治疗层面不断的得到突破和进展,中药在治疗人工假体无菌性松动和骨溶解方面也得到了长足的进步,比如中药影响 OPG/RANK/RANKL 系统,增加 OPG 表达,降低 RANK/RANKL 表达等,抑制炎症因子的释放,还有影响成骨细胞和破骨细胞的形成,加之中药是我国的传统医药,物美价廉,副作用小,并有着悠久的历史以及前人的用药经验,所以中药应用的前景和潜力不容小视,将会在不久的将来在国内乃至国际上占有重要的一席之地,从前,大多数中药的应用还停留在动物实验阶段,许多原理和作用机制方面还需进一步研究与探索,同时中药材制剂的临床应用与推广尚需长期随访和进一步验证。

参考文献(References)

- [1] 王继芳. 我国人工关节置换术的现状与思考 [J]. 中华骨科杂志, 2001, 21(12): 709
Wang Ji-fang. the status quo of China's artificial joint replacement surgery and Thinking [J]. Chinese Journal of Orthopaedics, 2001, 21 (12): 709
- [2] Teeny SM, York S C, Mesko J W, et al. Long-term follow-up care recommendations after total hip and knee arthroplasty: results of the American Association of Hip and Knee Surgeons member survey [J]. J Arthroplasty, 2003, 18(8): 954-962
- [3] Goodman S. Wear particulate and osteolysis [J]. Orthop Clin N Am, 2005, 36(1): 41-48
- [4] Chen KM, Ge BF, Liu XY, et al. Icaritin inhibits the osteoclast formation induced by RANKL and macrophage-colony stimulating factor in mouse bone marrow culture [J]. Pharmazie, 2007, 62(5): 388-391
- [5] 殷晓雪, 陈仲强, 党耕町, 等. 淫羊藿对成人成骨细胞增殖与分化的影响 [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(4): 289-291
Yin Xiao-xue, Chen Zhong-qiang, Dang Geng-ding, et al. Epimedium human bone cell proliferation and differentiation [J]. Traditional Chinese Medicine, 2005, 30 (4): 289-291
- [6] 马慧萍, 贾正平, 陈克明, 等. 含淫羊藿总黄酮大鼠血清对成骨细胞发育的影响 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(8): 928-931
Ma Hui-ping, Jia Zhen-ping, Chen Ke-ming, et al. Including Epimedium Flavonoids serum on osteoblasts [J]. development of Traditional Chinese Medicine, 2008, 33 (8): 928-931
- [7] Hsieh TP, Sheu SY, Sun JS, et al. Icaritin isolated from Epimedium pubescens regulates osteoblast anabolism through BMP-2, SMAD4, and Cbfa1 expression [J]. Phytomedicine, 2010, 17(6): 414-423
- [8] Mok SK, Chen WF, Lai WP, et al. Icaritin protects against bone loss induced by oestrogen deficiency and activates oestrogen receptor-dependent osteoblastic functions in UMR 106 cells [J]. Br J Pharmacol, 2010, 159(4): 939-949
- [9] Huang J, Yuan L, Wang X, et al. Icaritin and its glycosides enhance, osteoblastic, but, suppress, osteoclastic, differentiation and activity in vitro [J]. Life Sci, 2007, 81(10): 832-840
- [10] 张秀珍, 钱国锋, 李红, 等. 淫羊藿总黄酮促进去卵巢大鼠骨组织 Cbfa1 表达 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2007, 23(3): 221-223
Zhang Xiu-zhen, Qian Guo-feng, Li Hong, et al. Epimedium Flavonoids promote to go the Bone of Cbfa1 expression [J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2007, 23 (3): 221-223
- [11] 王婷, 张大威, 张金超, 等. 淫羊藿黄酮的分离鉴定及其对前破骨细胞株增殖的影响 [J]. 中草药, 2006, 37(10): 1458
Wang Ting, Zhang Da-wei, Zhang Jin-chao, et al. Identification and before the osteoclast cell lines proliferation of epimedium flavonoids [J]. Chinese herbal medicine, 2006, 37(10): 1458
- [12] 李南青, 廖进民, 吴铁, 等. 淫羊藿提取液防治激素所致大鼠骨质疏松的实验研究 [J]. 中国药理学杂志, 1996, 31(8): 647
Li Nan-qing, Ao Jian-min, Wu Tie, et al. Epimedium extract prevention and treatment of hormone-induced osteoporosis [J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 1996, 31(8): 647
- [13] Gehrke T, Sers C, Morawietz L, et al. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand is expressed in resident, and inflammatory cells in aseptic and septic prosthesis loosening [J]. Scand J Rheumatol, 2003, 32(5): 287-294
- [14] Nakashima Y, Sun DH, Trindade MC, et al. Signaling pathways for tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 expression in human macrophages exposed to titanium-alloy particulate debris in vitro [J]. J Bone Joint Surg Am, 1999, 81(5): 603-615
- [15] Chen MP, Yang SH, Chou CH, et al. The chondroprotective effects of ferulic acid on hydrogen peroxide-stimulated chondrocytes: inhibition of hydrogen peroxide-induced pro-inflammatory cytokines and metalloproteinase gene expression at the mRNA level [J]. Inflamm Res, 2010, 59(8): 587-595
- [16] Chao WW, Hong YH, Chen ML, et al. Inhibitory effects of Angelicasinensis ethyl acetate extract and major compounds on NF-kappaB-trans-activation activity and LPS-induced inflammation [J]. J Ethnopharmacol, 2010, 129(2): 244-249
- [17] 吴垠, 赵承斌. OPG/RANK/RANKL 系统与祖国传统医药 [J]. 中国医药导报, 2012, 49(10): 134-136
Wu Yin, Zhao Cheng-bin. The OPG/Rank/RANKL system and the traditional Chinese medicine [J]. Chinese Medicine, 2012, 49 (10): 134-136
- [18] 罗波, 胡永红, 张明敏, 等. 雷公藤多苷对佐剂性关节炎模型大鼠关节中核因子 JB 受体激活剂配基表达的影响 [J]. 医药导报, 2006, 25(5): 395-397
Luo Bo, Hu Yong-hong, Zhang Ming-min. TWP the JB receptor activator of nuclear factor ligand expression in adjuvant arthritis rat model of joint impact [J]. Medicine, 2006, 25(5): 395-397
- [19] 胡永红, 黄黎黎, 涂胜豪, 等. 雷公藤多苷对佐剂性关节炎大鼠关节软骨的保护作用 [J]. 天津医药, 2007, 35(5): 350-353
Hu Yong-hong, Huang Li-li, Tu Sheng-hao, et al. The Tripterygium wilfordii protective effect on rats with adjuvant arthritis articular cartilage [J]. Tianjin Medicine, 2007, 35(5): 350-353
- [20] 胡彬, 吴翠环, 陈璐璐. 蛇床子素对大鼠成骨细胞中 OPG 和 RANKL 基因 mRNA 表达的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2004, 10(4): 415-419
Hu Bin, Wu Cui-huan, Chen Lu-lu. Osteoblasts into bone cells of OPG and RANKL gene mRNA expression [J]. Chinese Journal of osteoporosis, 2004, 10(4): 415-419
- [21] 张巧艳, 秦路子, 田野萍, 等. 蛇床子总香豆素对成骨细胞产生 NO, IL-1 及 IL-6 的影响 [J]. 中国药理学杂志, 2003, 38(5): 345
Zhang Qiao-yan, Qin Lu-zi, Tian Ye-ping. Cnidium coumarin on osteoblasts produce NO, IL-1 and IL-6 [J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2003, 38(5): 345