

中医药通过调控骨代谢相关信号通路治疗股骨头坏死的研究进展

黄荣兰¹, 胡文彬^{1,2*}, 詹庆昊¹

(1. 安徽中医药大学研究生院, 合肥 230012;

2. 安徽中医药大学神经病学研究所附属医院, 合肥 230061)

[摘要] 股骨头坏死是一种由多种因素造成的较为严重的骨科疾病,临床上难以治愈,预后较差,严重威胁人类健康。该病发病机制尚不清楚。不同原因引起的股骨头坏死涉及了体内多种代谢途径的紊乱。骨代谢相关信号通路异常转导造成的来源于骨髓的间充质干细胞异常增殖分化、骨代谢平衡失调、骨小梁破坏增加可能是引起股骨头坏死的重要原因。骨髓间充质干细胞是一种具有自我更新和多向分化能力的多潜能干细胞,有良好的再生率,提高骨髓间充质干细胞的成骨分化能力是抑制骨吸收、促进骨基质重建的关键,对骨骼的重塑具有重要作用。近年来中国传统中医药在预防和治疗股骨头坏死方面的研究较多,并发现多种单味中药、中药单体及中药复方可以通过靶向信号分子调控骨髓间充质干细胞分化方向和分化进程,具有巨大的骨缺损修复潜力,可发挥抗股骨头坏死的活性。中医药通过调控骨代谢相关信号通路预防和治疗股骨头坏死已成为时下研究热点。现通过对中医药防治股骨头坏死的作用机制及相关信号转导通路等研究进展进行综述,探究缓解骨丢失速率、促进骨形成、修复骨缺损的部分机制,旨在为中医药防治股骨头坏死的深入研究提供参考。在临床方面的相关应用研究也为股骨头坏死的基因辅助性治疗提供特异性靶点。

[关键词] 股骨头坏死; 中医药; 信号通路; 骨髓间充质干细胞; 研究进展

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)08-0241-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20210622

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210119.1805.005.html>

[网络出版日期] 2021-1-20 9:14

Research Advances of Traditional Chinese Medicine in Treating Osteonecrosis of Femoral Head by Regulating Bone Metabolism Related Signaling Pathways

HUANG Rong-lan¹, HU Wen-bin^{1,2*}, ZHAN Qing-hao¹

(1. Graduate School, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China;

2. Affiliated Hospital of Institute of Neurology, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230061, China)

[Abstract] Osteonecrosis of the femoral head (ONFH) is a serious orthopedic disease caused by many factors. It is difficult to cure clinically and has a poor prognosis, which poses a serious threat to human health. The pathogenesis of this disease is still unclear. The ONFH caused by different causes involves the disorder of a variety of metabolic pathways in vivo. Abnormal proliferation and differentiation of bone mesenchymal stem cells (BMSCs), imbalance of bone metabolism, and increased destruction of bone trabeculae caused by abnormal transduction of bone metabolism-related signaling pathways may be the important causes of ONFH. BMSCs are pluripotent stem cells with self-renewal and multidirectional differentiation ability, which have good regeneration rate. Improving the osteogenic and differentiation ability of BMSCs is the key to inhibit bone

[收稿日期] 20201005(002)

[基金项目] 安徽中医药大学科研基金项目(2020sjzd06)

[第一作者] 黄荣兰,在读硕士,从事神经免疫性疾病的中西医结合临床与基础研究,E-mail:hrlneg@163.com

[通信作者] *胡文彬,教授,主任医师,从事肝豆状核变性、运动障碍疾病、神经免疫性疾病的中西医结合临床与基础研究,Tel:0551-62835522,E-mail:hwbzhx@163.com

absorption and promote bone matrix reconstruction, which plays an important role in bone remodeling. In recent years, there are many studies on the prevention and treatment of ONFH in traditional Chinese medicine (TCM), and it has been found that a variety of single herbs, monomers and compounds can regulate the differentiation direction and process of BMSCs by targeting signal molecules, with great potential for bone defect repair and anti-femoral head necrosis activity. Nowadays, prevention and treatment of ONFH by regulating bone metabolism signaling pathways has become a hot research topic. In this paper, the mechanism and related signal transduction pathways of TCM in preventing and treating ONFH were reviewed to explore some mechanisms of alleviating the rate of bone loss, promoting bone formation, and repairing bone defects, so as to provide reference for further research on the prevention and treatment of ONFH by TCM. The related clinical application studies also provided specific targets for gene-assisted therapy of ONFH.

[Key words] osteonecrosis of the femoral head; traditional Chinese medicine; signaling pathways; bone mesenchymal stem cells; review

股骨头坏死(ONFH)是以股骨头微观结构破坏,股骨头塌陷,导致髋关节疼痛为特征的难治性骨科疾病^[1]。中医学将ONFH归属为“骨痿”“骨蚀”“骨痹”等范畴。目前,我国ONFH主要发病人群为中青年人群,每年诊断为ONFH的新增患者人数为15万~20万人^[2]。激素的使用及饮酒仍是ONFH发生的主要原因^[3]。ONFH严重影响了人们的生活健康,因此针对ONFH的治疗就显得尤为迫切和重要。传统中医药博大精深,对ONFH起到良好的治疗作用。研究表明中医药联合疗法能增加疗效,降低不良反应,有效延缓ONFH进程,在ONFH的早期修复及提高股骨头置换术后患者的免疫力、生活质量上都发挥了积极作用^[4-7]。现阶段ONFH的保守治疗主要以骨代谢调节药物为主^[8-9]。大量实验结果证实,将骨代谢关键基因和信号通路作为干预ONFH的治疗靶点或许可为临床治疗提供新的实验依据^[10-11]。而通过中药的活性成分寻找骨代谢相关信号通路的靶向激动剂或抑制剂的研究也广泛开展,但相当一部分外治和(或)内服药效显著的中药的具体分子调控机制仍无法解释,探究中医药对骨代谢相关信号通路的调节作用,已成为当今骨科研究的热点之一,未来延缓ONFH的进程可以从中医药调控骨代谢相关信号通路的分子机制着手,展现出中医药治疗ONFH的独特优越性。现将中医药防治ONFH的研究现状进行综述,旨在为临床运用中医药靶向治疗ONFH提供借鉴和思路。

1 骨代谢相关信号通路在ONFH病变中的作用机制

骨组织生命周期由骨吸收和骨形成构成。成骨细胞是骨形成中重要的功能细胞,主要负责骨基质的合成。其中骨髓间充质干细胞(BMSCs)分化

为成骨细胞这一过程在骨重塑中起主导作用,对维持人体骨量和体液中钙离子浓度十分重要,被认为是对抗一系列人体骨科疾病的干细胞治疗的理想种子细胞^[12-13]。过量饮酒及糖皮质激素的使用可以抑制成骨细胞的分化,破坏骨稳态,影响骨重塑过程中的正常代谢,日久导致ONFH的形成。多条信号转导通路参与了骨代谢过程的信号调控。目前,中医药主要围绕Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin),转化生长因子- β (TGF- β)/Sma和Mad相关蛋白(Smad),有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPK),磷脂肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt),Notch等信号通路对ONFH的影响进行研究。调控这些途径的药物,可能是防治ONFH的有效方法。

1.1 Wnt/ β -catenin信号通路 Wnt/ β -catenin信号通路是调节骨骼系统发育的关键途径之一,参与了ONFH早期病变^[14]。因为 β -catenin的参与,又称为经典Wnt通路。 β -catenin活性由Wnt信号控制;由Wnt配体、卷曲蛋白和低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6组成的复合物,促进糖原合成激酶-3 β (GSK-3 β)磷酸化,稳定细胞质内的 β -catenin,防止其降解。积累的 β -catenin转运至细胞核,与核内T细胞因子(TCF)/淋巴增强因子(LEF)形成复合物,刺激下游靶基因[如细胞周期蛋白D₁(cyclinD₁),原癌基因(c-Myc),c-Jun等]表达,从而促使成骨细胞增殖加速^[15]。分泌型糖蛋白(DKK-1)可以与低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6结合,抑制Wnt信号转导,是Wnt/ β -catenin信号通路的关键拮抗分子。ZHUN等^[16]将慢病毒诱导的DKK-1 RNAi BMSCs植入激素性ONFH大鼠模型中,发现这种干扰通过下调DKK-1的表达,促进了Wnt/ β -catenin通路的信号转导,使介导BMSCs向成骨细胞分化或脂肪细胞分化

的两个特异性转录因子 Runt 相关转录因子 2 (Runx2) 和过氧化物酶体增殖剂激活受体 γ (PPAR γ) 的表达分别上调和下调,促进骨形成而抑制脂肪形成。因此抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路拮抗分子的表达可缓解 ONFH 的进程,能否找到 Wnt/ β -catenin 通路的靶向激动剂或抑制剂是目前研究的重点。

1.2 TGF- β /Smad 信号通路 TGF- β 信号传导也是骨代谢的研究热点之一,靶向 TGF- β 信号传导具有广泛的治疗潜力^[17]。TGF- β 超家族由 33 种结构相关细胞因子所组成,包括骨形态发生蛋白(BMP),转化生长因子,激活素,抑制素及其他亚家族^[18]。自从发现 TGF- β 配体以来,国内外已经开发了一系列工程化的信号传导蛋白来探测和操纵 TGF- β 信号传导应答。Smad 蛋白是 TGF- β 信号通路下游的重要信号分子^[19]。TGF- β 信号通路既包括典型的 Smad 依赖性途径,也包括非典型 Smad 独立信号通路(MAPK 途径)。典型的 Smad 依赖的 TGF- β 信号通路中,Smad7 与 Smad2/3 竞争,形成 Smad4 复合物,Smad4 是 TGF- β 信号传导的常见介质,在骨形成和骨吸收的耦合以及维持出生后正常的骨稳态中发挥重要作用。活化性受体 R-Smad 与 Smad4 形成复合物转移到细胞核,与其他转录因子相互作用,触发靶基因的表达^[20]。BMP 作为 TGF- β 超家族里最大的一族,在多细胞胚胎中建立形态发生梯度,并驱动细胞的分化。BMP2 是 BMP 亚型中成骨诱导作用最强的一型,广泛应用于骨缺损修复^[21]。BMP 和 Runx2 通过协同作用刺激成骨细胞基因的表达^[22]。细胞外的 BMP 通过激活受体和激酶来诱导 Smad 蛋白的磷酸化,然后活化的 Smad 的核易位上调 Runx2 和骨钙素等成骨基因的转录^[23]。此外,最近研究表明,BMP 信号可以加速 β -catenin 的核易位,诱导成骨细胞分化^[24]。BMP 不仅可以通过激活 Smad 信号通路促进骨再生,还可以通过积累 β -catenin 和下调 GSK-3 β 来激活 Wnt/ β -catenin 信号通路促进骨再生^[25]。研究结果证明 TGF- β /Smad 信号通路的异常参与了 ONFH 早期病变^[26]。BAI 等^[27] 研究发现,与正常组比较,ONFH 模型大鼠血清中 TGF- β 和 Smad7 水平较低。微小 RNA(miRNA)-27a 模拟物显著增加 BMP2, Runx2, 碱性磷酸酶和骨粘连蛋白 mRNA 表达,提高 TGF- β 和 Smad7 蛋白的表达,促进成骨分化和细胞增殖,表明 miR-27a 可能通过激活 TGF- β /Smad7 信号通路调节激素性 ONFH 的发生发展。由此可见,TGF- β /Smad 信号通

路通过靶向促进骨保护基因表达,在调节成骨分化过程中发挥关键作用,值得进一步研究。

1.3 MAPK 信号通路 MAPK 信号通路主要有 3 条,分别是 p38 MAPK 通路, c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 通路和细胞外信号调节蛋白激酶 (ERK) 通路^[28]。在受到刺激时,发生级联磷酸化,激活的 MAPK 进入细胞核,使多种转录因子磷酸化,影响基因的表达,参与细胞各个阶段的调控^[29]。有研究发现 miR-122-5p 通过激活 MAPK 信号通路,提高股骨头骨密度、骨小梁体积和平均骨小梁板厚度,促进骨修复,预防 ONFH 的发生^[30]。多数经过验证的 miRNA 介导了 BMSCs 的特异性分化,但是想要阐明这些 miRNA 如何操纵信号通路来调节骨代谢的作用机制,还需搜集更多的证据。

1.4 PI3K/Akt 信号通路 PI3K 是一种胞质激酶,而 Akt 是 PI3K 通路中的一种关键的蛋白激酶。PI3K 通过激活 Akt 参与细胞的分化和增殖,被视为多种因子及信号通路的中心联系网。GSK-3 β 是 PI3K/Akt 的下游激酶,有研究发现磷酸化的 GSK-3 β 可增强 Wnt/ β -catenin 通路调控成骨细胞分化增殖能力,是两条信号通路相互连接的关键点^[31]。但是 GSK-3 β 磷酸化表达水平并非越高越有利于成骨分化,一项关于 ONFH 的研究证实高水平的 GSK-3 β 会造成 β -catenin 的减少,抑制 BMSCs 的成骨分化^[32]。因此也可通过 GSK-3 β 实现 PI3K/Akt 信号通路与 Wnt/ β -catenin 信号通路的联络从而加快骨形成和骨修复,但需重视对 GSK-3 β 磷酸化含量的把控。PI3K/Akt 通路还可介导 BMP 多种亚型对成骨细胞的分化增殖作用,BMP 亚家族成员 BMP2, BMP4, BMP7 和 BMP9 在促进成骨机制方面有所不同,但都可通过 PI3K/Akt 通路促进成骨细胞的分化和增殖^[33-36]。且 PI3K/Akt 信号通路可促进 BMP 介导的 Smad1/5/8 和 ERK1/2 通路的激活^[37]。CHEN 等^[38] 研究发现乙醇可以抑制 BMSCs 中成骨基因 Runx2 和骨钙素的表达及 Akt 在 Ser473 位点的磷酸化,从而抑制 Akt/GSK-3 β / β -catenin 信号通路的表达,诱发酒精性 ONFH 的发生。

1.5 Notch 信号通路 Notch 信号通路是一条高度保守的信号通路,在哺乳动物中共有 4 种 Notch 受体,分别为 Notch1-4。Notch 受体与配体相互结合后,经水解酶切割裂解等一系列化学修饰,激活 Hes1, 5 和 Hey 等下游靶基因的表达^[39]。Notch 通路在成骨细胞的分化过程中具有双向调节作用,可能与不同分化阶段有关,是调节骨代谢平衡的一条重

要途径。Notch1被激活时,破骨细胞前体分化为破骨细胞的过程被抑制,同时诱导骨保护素的形成,提高成骨分化潜能^[40]。相反,Notch2与配体结合后能诱导破骨细胞生成^[41]。Notch信号通路引起的骨重建失衡,是ONFH发生和发展的因素之一。也有学者通过动物实验发现,Notch信号通路可能在协调BMP,激活BMP/Smad信号通路促进BMSCs成骨分化方面发挥作用^[42]。影响Notch信号通路的因素较为复杂,各因素相互作用,有正向促进作用,也有反向抑制作用。他们影响骨代谢的具体机制,尚未有确切的分析,其配置比例也还需要发掘。

2 中医药调控骨代谢相关信号通路的研究

2.1 单味中药及中药单体 葛根提取物葛根素,具有良好的改善微循环、促进血管新生及调节骨代谢的药理作用^[43]。目前国内外开展了多项葛根素防治ONFH的研究,取得了新的进展,但众多学者对葛根素调控骨代谢相关信号通路的作用众说纷纭。钟海波等^[44]发现葛根素干预体外培养的成骨细胞后,钙结节数量增多,成骨作用增强。主要机制是葛根素激活了p38 MAPK和ERK1/2信号通路,提高碱性磷酸酶活性,促进钙的沉积,刺激骨形成。曾锁林等^[45]构建大鼠激素性ONFH模型发现,模型组血管内皮生长因子(VEGF)及一氧化氮水平较低,磷酸化-Akt(p-Akt)蛋白表达水平则较高,提示血管新生被抑制;而葛根素组VEGF,一氧化氮及p-Akt水平显著高于模型组,表明葛根素可激活PI3K/Akt信号通路,恢复被抑制的血管新生,重建股骨头区域的血液循环,延缓骨坏死,促进新骨生成。汪瑜等^[46]在动物实验中发现葛根素联合阿托伐他汀能下调破骨诱导因子环氧化酶-2,血栓素B₂,前列腺素E₂的表达,降低破骨细胞的吸收能力,促进骨生成,减少骨丢失,明显减轻激素性ONFH的病理损伤。另一项关于葛根素与阿托伐他汀联合用药的研究同样发现,葛根素联合阿托伐他汀可促进股骨头坏死区的修复。通过抑制刺猬(Hh)信号通路,提高Runx2的表达,激活骨桥蛋白,调节骨钙素,维持骨的正常矿化速率^[47]。

新的研究也探究了三七提取物三七总皂苷对骨组织的保护作用。韩杰等^[48]研究阐明了三七总皂苷对激素性ONFH有一定治疗效果,对激素性ONFH模型兔的VEGF mRNA表达量具有正向影响,促进新骨中血管的生成。并且可以增加成骨诱导因子BMP2 mRNA表达,诱导BMSCs分化为成骨细胞和成软骨细胞。一项ONFH的大鼠模型实验

发现,三七总皂苷可以下调破骨细胞分化因子水平,上调骨保护素水平,抑制破骨细胞活性,促进成骨,降低骨组织空骨陷窝率,防止大鼠ONFH的发生^[49]。陈杰等^[50]发现,三七总皂苷可明显上调 β -catenin, Wnt3a, 低密度脂蛋白相关蛋白5的蛋白表达量,提示三七总皂苷可能是通过激活Wnt/ β -catenin通路,降低血脂、抑制炎症;同时,结果显示,三七总皂苷可明显提升激素性ONFH家兔血清钙含量,加速骨修复过程。

中药骨碎补常被用于骨折的治疗,其成分复杂,主要由甲基丁香酚类、骨碎补总黄酮及苷类化合物构成。其中柚皮苷已被证实能够有效刺激体外BMSCs的成骨分化^[51]。有学者使用不同浓度柚皮苷干预体外培养的家兔BMSCs,经实时荧光定量聚合酶链式反应法和蛋白免疫印迹法测得Smad1/5/8,成骨细胞特异性转录因子(Osterix)及Runx2 mRNA和蛋白表达明显上调,其机制可能与成骨信号转导轴BMP2/Smads/Runx2/Osterix的表达密切相关。有效提高了BMSCs成骨分化与增殖能力,有望用于治疗骨坏死及各种原因导致的骨愈合困难等问题^[52]。WANG等^[53]在实验中发现柚皮苷能上调成骨标志物Runx2,骨钙素和I型胶原蛋白表达水平,激活ERK信号通路,促进BMSCs的增殖及成骨分化。一项激素性ONFH家兔模型研究发现,骨坏死后血磷及空骨陷窝率显著升高,血钙明显减低。经过骨碎补总黄酮治疗后,血钙水平明显升高,血磷及空骨陷窝率水平均有不同程度的降低,促进成骨细胞增殖,抑制破骨细胞活性,对ONFH有一定的治疗作用^[54]。李晋玉等^[55]研究骨碎补总黄酮与纳米骨材料对成骨前体细胞MC3T3-E1成骨分化发挥的作用机制,体外研究结果显示,骨碎补总黄酮下调GSK-3 β 的表达,促进Runx2,低密度脂蛋白相关蛋白5, β -catenin的表达,激活Wnt/ β -catenin信号通路促进骨愈合。骨碎补成分较为复杂,这些研究仅侧重于单一活性成分研究,不利于评价骨碎补治疗ONFH的多成分作用机制。整合骨碎补活性成分及ONFH靶标等信息,构建调控网络,可为进一步的研究提供理论基础。

中药淫羊藿最具代表性的成分淫羊藿苷属于黄酮苷类化合物,能在一定程度上促进BMSCs的成骨分化并抑制破骨细胞增殖。XIE等^[56]研究磷酸三钙多孔复合骨修复材料单独或与淫羊藿苷结合治疗家兔ONFH的效果。结果表明,与单独植入磷酸三钙多孔复合骨修复材料相比,核心减压后的淫羊

藿苜/磷酸三钙多孔复合材料复合植入在修复骨缺损和防止股骨头塌陷方面具有更好的效果。研究还发现由于淫羊藿的作用,淫羊藿/磷酸三钙多孔复合材料复合植入可显著增强 VEGF 表达,促进血管生成,促进骨愈合。这些发现为骨修复材料联合中药修复骨损伤的临床应用提供了理论基础,也有助于骨修复材料的设计和优化。YANG 等^[57]发现淫羊藿和女贞子增强 Smad2/4, TGF- β_1 的表达,激活 TGF- β_1 /Smad 信号通路,表现为血清中骨钙素、碱性磷酸酶水平升高,抗酒石酸酸性磷酸酶水平降低。逆转了地塞米松诱导的成骨抑制作用,促进骨代谢稳态的恢复。SHI 等^[58]发现淫羊藿对兔早期激素诱导的 ONFH 具有保护作用,可减少骨细胞凋亡,改善骨微观结构,延缓疾病进程。邓宇等^[59]发现,淫羊藿可能是通过激活 Notch 信号通路增强 BMSCs 向成骨细胞分化,表现为 Notch1, Jagged-1, C 启动子结合因子 1 蛋白表达水平增高。成骨基因 Hesi, Runx2 mRNA 表达上调。另一项研究表明,淫羊藿不仅抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR γ) 介导的糖皮质激素诱导的成脂途径,还可通过激活 BMP2/Runx2 信号通路,增加成骨细胞活性,减缓激素性 ONFH 大鼠模型中的骨丢失^[60]。以上研究表明淫羊藿可调控多个信号通路调节骨代谢水平,但并未对各个信号通路之间的联系进行分析,仍需考虑各个信号通路之间的密切关系,结合体内外实验,全面分析淫羊藿治疗 ONFH 的作用机制。

从虎杖根部所提取的生物活性化合物白藜芦醇葡萄糖甙具有抗炎和抗肿瘤等药理作用^[61]。新的研究逐渐揭示了其对骨代谢的影响^[62]。一项 BMSCs 的体外培养研究发现,白藜芦醇葡萄糖甙可以促进体外培养的 BMSCs 的成骨分化,加快骨形成,有望用于激素性 ONFH 的治疗。主要机制是白藜芦醇葡萄糖甙通过激活 BMP2-Wnt/ β -catenin 信号通路,上调成骨基因的表达,促进成骨细胞成熟^[63]。

2.2 中药复方 中医学在辨证论治的理论基础上对药物进行有机配伍,组合成中药复方,是中医基本思想的体现。《黄帝内经·素问·六节脏象论》曰:“肾者……其充在骨。”《医学真传·气血》认为:“气血瘀久于骨,则髀部疼痛,关节不利。”《医林改错》亦认为“痹证有瘀血”。“骨痿”“骨蚀”“骨痹”等患者多因素体虚弱、肾虚血瘀、骨枯髓减而发病,后世医家在临床遣方用药时多采用活血化瘀和补虚药并行的治则,与“肾主骨”和“去瘀生新”的理论相契合^[64]。右归饮为补肾阳的经典名方,“凡命门之阳

衰阴胜者宜此方加减主之”,出自名医张介宾的《景岳全书》。当肾气充足时,则筋骨坚固有力,临床上可有效修复股骨头,延缓疾病进程^[65-66]。缺血也是 ONFH 发病的关键所在,股骨头血液循环障碍,易造成骨细胞坏死。桃红四物汤出自《医宗金鉴》,能去瘀生新,填充筋骨,显著改善血液循环,使新生血管向坏死区长入^[67]。

右归饮和桃红四物汤分别是补虚和祛瘀生新两方面治疗 ONFH 的经典方剂,但是由于成分较为复杂,靶点众多,前人的研究尚未能阐明防治 ONFH 的体内途径和具体的分子机制,有必要采用更科学有效的手段,从细胞和分子水平分析中药复方的作用机制和效应环节。

现代研究发现临床上几种中药复方,通过调控骨代谢过程可起到防治 ONFH 的作用。中医认为“瘀血不去、新血不生”。如补肾活血方以补肾活血,行气止痛为主要治则,兼有壮骨强筋之效,能多方面调节骨代谢水平,维持正常的骨稳态^[68]。施乐等^[69]研究发现,补肾活血方能够明显提高 Wnt10b, β -catenin 等表达水平,激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,刺激成骨细胞矿化活性增强,有效地发挥抗 ONFH 的作用。为进一步分析补肾活血方治疗 ONFH 的机制,该研究小组研究分析了 VEGF 的表达情况,发现补肾活血汤还上调了 VEGF 的表达,促进股骨头坏死组织血管的生成。为研究补肾活血方治疗家兔激素性 ONFH 的作用原理,张翔等^[70]拟用补肾活血方干预家兔激素性 ONFH 模型,检测脂联素 (APN),骨保护素,肿瘤坏死因子- α 等水平,发现补肾活血方可明显升高家兔激素性 ONFH 模型体内 APN 水平。APN 能够促进成骨细胞形成,并抑制破骨细胞表达^[71]。补肾活血方通过干预 APN/单磷酸腺苷活化蛋白激酶 (AMPK) 信号通路,提高了股骨头病变区域骨保护素及肿瘤坏死因子- α 水平,降低炎症反应,延缓家兔激素性 ONFH 的进程。

川骨片,由续断、补骨脂、独活、骨碎补、黄芪、红花、牛膝、淫羊藿、肉苁蓉、白术、熟地黄、丹参、茯苓、菟丝子、枸杞子、杜仲、当归、乳香、没药、威灵仙、甘草等组成,其中续断、补骨脂、熟地黄、骨碎补、枸杞子、淫羊藿、肉苁蓉、菟丝子、杜仲填精益髓,牛膝、红花、当归、丹参、乳香、没药等活血补血。茯苓、白术、黄芪等补气健脾。独活、威灵仙通痹止痛,甘草调和诸药,全方起到气血同调、攻补兼施之效,使股骨头得到滋养,是临床上用于治疗 ONFH 的有效制剂。周毅等^[72]以激素性 ONFH 家兔模型

为研究对象,观察川骨片对MAPK信号通路主要成员磷酸化p38, JNK和ERK1/2蛋白表达的影响,推测川骨片可能是通过上调激素性ONFH家兔股骨头组织ERK1/2的表达,下调JNK, p38的表达,从而延缓骨破坏,促进新骨的形成,达到治疗激素性ONFH的目的。

通络生骨胶囊也是有效治疗ONFH的中药制剂,是根据袁浩教授临床上内科治疗骨关节疾病的经验效方开发而来^[73]。陈达等^[74]将20只新西兰大白兔分为正常组(6只),模型组(7只)和通络生骨胶囊组(7只),除正常组外均通过糖皮质激素制造为激素性ONFH模型,给药16周后截取股骨头。研究发现与正常组相比,模型组股骨头的PPAR γ mRNA表达上调,Runx2和耐药基因ATP结合盒亚家族B运载体1(ABCB1)的mRNA表达下调,ABCB1的蛋白表达下调;与模型组比较,通络生骨胶囊组的PPAR γ mRNA表达下调,Runx2, ABCB1 mRNA和蛋白表达均上调。表明通络生骨胶囊能够减少脂肪细胞的生成,提高骨细胞成骨能力,对激素性ONFH具有治疗作用。

华山壮骨散是治疗“骨疏松、头塌瘪”的经典复方。刘英雪等^[75]基于BMP/Smad信号通路研究华山壮骨散治疗大鼠激素性ONFH的作用机制。与

正常组比较,模型组股骨头中26S蛋白酶体表达上调, BMP2, Smad2表达显著降低;与模型组比较,高、低剂量组股骨头中26S蛋白酶体表达均明显下调,高剂量组BMP2, Smad2 mRNA表达上调。26S蛋白酶体过表达会降解BMP/Smad通路发挥作用的靶蛋白,影响BMP/Smad的信号表达,延缓骨重塑过程。该研究表明调整BMP/Smad信号通路的26S蛋白酶体, BMP2, Smad2 mRNA活性是华山壮骨散防治大鼠激素性ONFH的作用机制之一。黄春元等^[76]实验表明,注射糖皮质激素以后,大鼠体内的BMP4和Smad4的基因表达受到影响,影响大鼠股骨头的正常发育。华山壮骨散通过上调模型大鼠股骨头和肾脏中BMP4及Smad4基因表达,激活BMP/Smad/泛素-蛋白酶体通路(UPP),调控骨代谢,治疗激素性ONFH。

以上研究表明,补肾活血方、川骨片、通络生骨胶囊及华山壮骨散对ONFH有积极的治疗作用,此类复方的组成多为活血化瘀或补益肝肾的中药,可在分子水平上通过作用于相关信号通路来改善生物体微循环,有效保护成骨分化平衡。相比外源性治疗方法,口服中药复方等内源性疗法更安全,也更值得应用与临床。中医药对骨代谢相关信号通路的调控见表1。

表1 中医药对骨代谢相关信号通路的调控

Table 1 Regulation of bone metabolism related signaling pathways by traditional Chinese medicine

中医药	研究靶点	机制
葛根素 ^[44]	BMP2, 碱性磷酸酶	激活 p38 MAPK, ERK1/2 信号通路
葛根素 ^[45]	VEGF, 一氧化氮, p-Akt	激活 PI3K/Akt 信号通路
葛根素 ^[47]	VEGF, Runx2, TGF- β_1 , 骨桥蛋白	抑制 Hedgehog 信号通路
三七总皂苷 ^[50]	Runx2, β -catenin, Wnt3a, 低密度脂蛋白相关蛋白5	激活 Wnt/ β -catenin 信号通路
柚皮苷 ^[52]	Runx2, Smad1/5/8, Osterix	激活 BMP2/Smads/Runx2/Osterix 信号通路
柚皮苷 ^[53]	Runx2, 骨钙素, I 型胶原蛋白	激活 ERK 信号通路
骨碎补总黄酮 ^[55]	Runx2, β -catenin, TGF- β_1 , GSK-3 β , 碱性磷酸酶, 低密度脂蛋白相关蛋白5, Smad2-4, 骨钙素,	激活 Wnt/ β -catenin 信号通路
淫羊藿联合女贞子 ^[57]	BMP2, 碱性磷酸酶, 肿瘤坏死因子- α , Smad2-4, Smad7, 抗酒石酸酸性磷酸酶	激活 TGF- β_1 /Smad 信号通路
淫羊藿苷 ^[59]	Notch1, Jagged-1, C 启动子结合因子1	激活 Notch 信号通路
淫羊藿苷 ^[60]	BMP2, 碱性磷酸酶, Runx2, 骨钙素	激活 BMP2/Runx2 信号通路
白藜芦醇葡萄糖苷 ^[63]	BMP2, 碱性磷酸酶, Runx2, β -catenin, 骨钙素, I 型胶原蛋白	激活 BMP2-Wnt/ β -catenin 信号通路
补肾活血方 ^[69]	VEGF, Wnt10b, β -catenin	激活 Wnt/ β -catenin 信号通路
补肾活血方 ^[70]	APN, 骨保护素, 肿瘤坏死因子- α	激活 APN-AMPK 信号通路
川骨片 ^[72]	ERK1/2, JNK, p38	激活 MAPK 信号通路
华山壮骨散 ^[75]	BMP2, 26S蛋白酶体, Smad2	激活 BMP/Smad 信号通路
华山壮骨散 ^[76]	BMP4, Smad4	激活 BMP/Smad/UPP 信号通路

3 小结与展望

综上所述,单味中药、中药单体及中药复方通过干预多条相关通路,能够改善骨代谢,增加骨强度,有效延缓ONFH的发生。但中医药在促进骨修复的机制上面,多集中在对信号通路上单一特异性蛋白的研究,而忽略了对其他功能蛋白以及信号通路完整性研究。且中药化学成分较为复杂,对ONFH的调控机制尚未有确切的分析,深层次的信号通路还需要进一步的探索。仅仅通过单因素促进成骨分化已经无法满足现阶段的研究和治疗需要,未来应开展更细化的分类研究,了解多种中药在信号通路里产生的作用,以及激活单一骨代谢相关信号通路后又启动联系另一信号通路的关系。同时,中医药多与临床辨证理念相分离,如何将辨证与骨代谢相关靶点相联系进行试验,是今后研究所需要思考和提高的。未来的研究中还需要重视大样本,多中心的随机对照,发挥中医药防治ONFH的独特优势。

[参考文献]

[1] SOLOMON L. Idiopathic necrosis of the femoral head: pathogenesis and treatment [J]. *Can J Surg*, 1981, 24(6):573-578.

[2] LIU F, WANG W, YANG L, et al. An epidemiological study of etiology and clinical characteristics in patients with nontraumatic osteonecrosis of the femoral head [J]. *J Res Med Sci*, 2017, 22(1):15.

[3] CUI L, ZHUANG Q, LIN J, et al. Multicentric epidemiologic study on six thousand three hundred and ninety five cases of femoral head osteonecrosis in China [J]. *Int Orthop*, 2016, 40(2):267-276.

[4] ZHENG H, YANG E, PENG H, et al. Gastrodin prevents steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in rats by anti-apoptosis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127(22):3926-3931.

[5] YU H, LIU P, ZHU D, et al. Chrysophanic acid shifts the differentiation tendency of BMSCs to prevent alcohol-induced osteonecrosis of the femoral head [J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(8): e12871.

[6] CHEN G, XIE Y, LIU Y, et al. Tao-Hong-Si-Wu decoction for femoral head necrosis: A protocol for systematic review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(13): e19368.

[7] WU J, YAO L, WANG B, et al. Tao-Hong-Si-Wu decoction ameliorates steroid-induced avascular

necrosis of the femoral head by regulating the HIF-1 α pathway and cell apoptosis [J]. *Biosci Trends*, 2016, 10(5):410-417.

[8] ARAI R, TAKAHASHI D, INOUE M, et al. Efficacy of teriparatide in the treatment of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: a retrospective comparative study with alendronate [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2017, 18(1):24.

[9] LI Z, WEI J, XIAO H, et al. Bone-strengthening supplement (BSP) promotes bone and cartilage repair, for the treatment of osteonecrosis of femoral head: an MRI-based study [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(12):7449-7455.

[10] SONG Y, DU Z W, YANG Q W, et al. Association of genes variants in RANKL/RANK/OPG signaling pathway with the development of osteonecrosis of the femoral head in Chinese population [J]. *Int J Med Sci*, 2017, 14(7):690-697.

[11] KUANG M J, HUANG Y, ZHAO X G, et al. Exosomes derived from Wharton's jelly of human umbilical cord mesenchymal stem cells reduce osteocyte apoptosis in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head in rats via the miR-21-PTEN-Akt signalling pathway [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(9):1861-1871.

[12] DELANOIS R E, ETCHESON J I, SODHI N, et al. Biologic therapies for the treatment of knee osteoarthritis [J]. *J Arthroplasty*, 2019, 34(4): 801-813.

[13] ZHOU W, LIN J, ZHAO K, et al. Single-cell profiles and clinically useful properties of human mesenchymal stem cells of adipose and bone marrow origin [J]. *Am J Sports Med*, 2019, 47(7): 1722-1733.

[14] CHEN Y, ALMAN B A. Wnt pathway, an essential role in bone regeneration [J]. *J Cell Biochem*, 2009, 106(3):353-362.

[15] CLEVERS H. Wnt/beta-catenin signaling in development and disease [J]. *Cell*, 2006, 127(3): 469-480.

[16] ZHUN W, DONG H L, ZHOU Y Y, et al. Efficiency of cell therapy to GC-induced ONFH: BMSCs with DKK-1 interference is not superior to unmodified BMSCs [J]. *Stem Cells Int*, 2018, doi: 10.1155/2018/1340252.

[17] DAVID C J, Massagué J. Contextual determinants of TGF- β action in development, immunity and cancer [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(7):419-435.

- [18] HINCK A P, MUELLER T D, SPRINGER T A. Structural biology and evolution of the TGF- β family [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016, 8(12): a022103.
- [19] ANTEBI Y E, LINTON J M, KLUMPE H, et al. Combinatorial signal perception in the BMP pathway [J]. *Cell*, 2017, 170(6):1184-1196.
- [20] TAN X, WENG T, ZHANG J, et al. Smad4 is required for maintaining normal murine postnatal bone homeostasis [J]. *J Cell Sci*, 2007, 120(13): 2162-2170.
- [21] JAVED A, AFZAL F, BAE J S, et al. Specific residues of Runx2 are obligatory for formation of BMP2-induced Runx2-Smad complex to promote osteoblast differentiation [J]. *Cells Tissues Organs*, 2009, 189(1/4):133-137.
- [22] PHIMPHILAI M, ZHAO Z, BOULES H, et al. BMP signaling is required for Runx2-dependent induction of the osteoblast phenotype [J]. *J Bone Miner Res*, 2006, 21(4):637-646.
- [23] SALAZAR V S, OHTE S, CAPELO L P, et al. Specification of osteoblast cell fate by canonical Wnt signaling requires BMP2 [J]. *Development*, 2016, 143(23):4352-4367.
- [24] FUENTEALBA L C, EIVERS E, IKEDA A, et al. Integrating patterning signals: Wnt/GSK3 regulates the duration of the BMP/Smad1 signal [J]. *Cell*, 2007, 131(5):980-993.
- [25] QIAN C, ZHU C, YU W, et al. Bone morphogenetic protein 2 promotes osteogenesis of bone marrow stromal cells in type 2 diabetic rats via the Wnt signaling pathway [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 80(11):143-153.
- [26] FANG S H, CHEN L, CHEN H H, et al. MiR-15b ameliorates SONFH by targeting Smad7 and inhibiting osteogenic differentiation of BMSCs [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(22):9761-9771.
- [27] BAI Y, LIU Y, JIN S, et al. Expression of microRNA-27a in a rat model of osteonecrosis of the femoral head and its association with TGF- β /Smad7 signalling in osteoblasts [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(2):850-860.
- [28] SU B, KARIN M. Mitogen-activated protein kinase cascades and regulation of gene expression [J]. *Curr Opin Immunol*, 1996, 8(3):402-411.
- [29] BOUTROS T, CHEVET E, METRAKOS P. Mitogen-activated protein (MAP) kinase/MAP kinase phosphatase regulation: roles in cell growth, death, and cancer [J]. *Pharmacol Rev*, 2008, 60(3): 261-310.
- [30] LIAO W, NING Y, XU H J, et al. BMSC-derived exosomes carrying microRNA-122-5p promote proliferation of osteoblasts in osteonecrosis of the femoral head [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133(18): 1955-1975.
- [31] MENG Y B, LI X, LI Z Y, et al. microRNA-21 promotes osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells by the PI3K/ β -catenin pathway [J]. *J Orthop Res*, 2015, 33(7):957-964.
- [32] HUANG L, WANG Y, JIANG Y, et al. High levels of GSK-3 β signalling reduce osteogenic differentiation of stem cells in osteonecrosis of femoral head [J]. *J Biochem*, 2018, 163(3):243-251.
- [33] MUKHERJEE A, ROTWEIN P. Akt promotes BMP2-mediated osteoblast differentiation and bone development [J]. *J Cell Sci*, 2009, 122(5):716-726.
- [34] LEE M Y, LIM H W, LEE S H, et al. Smad, PI3K/Akt, and Wnt-dependent signaling pathways are involved in BMP-4-induced ESC self-renewal [J]. *Stem Cells*, 2009, 27(8):1858-1868.
- [35] WANG Z, GUO J. Mechanical induction of BMP-7 in osteocyte blocks glucocorticoid-induced apoptosis through PI3K/Akt/GSK3 β pathway [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 67(2):567-574.
- [36] LAUZON M A, DREVELLE O, DAVIAU A, et al. Effects of BMP-9 and BMP-2 on the PI3K/Akt pathway in MC3T3-E1 preosteoblasts [J]. *Tissue Eng Part A*, 2016, 22(17/18):1075-1085.
- [37] REN W, LIU Y, WAN S, et al. BMP9 inhibits proliferation and metastasis of HER2-positive SK-BR-3 breast cancer cells through ERK1/2 and PI3K/Akt pathways [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e96816.
- [38] CHEN Y X, TAO S C, XU Z L, et al. Novel Akt activator SC-79 is a potential treatment for alcohol-induced osteonecrosis of the femoral head [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(19):31065-31078.
- [39] ARTAVANIS-TSAKONAS S, RAND M D, LAKE R J. Notch signaling: cell fate control and signal integration in development [J]. *Science*, 1999, 284(5415):770-776.
- [40] CARREIRA A C, LOJUDICE F H, HALCSIK E, et al. Bone morphogenetic proteins: facts, challenges, and future perspectives [J]. *J Dent Res*, 2014, 93(4): 335-345.
- [41] FUKUSHIMA H, NAKAO A, OKAMOTO F, et al. The association of Notch2 and NF-kappaB accelerates

- RANKL-induced osteoclastogenesis [J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(20):6402-6412.
- [42] VIALE-BOURONCLE S, GOSAU M, MORSCZECK C. Notch1 signaling regulates the BMP2/DLX-3 directed osteogenic differentiation of dental follicle cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 443(2):500-504.
- [43] 陈振宇, 潘颖菁, 张艳, 等. 葛根素对高浓度糖皮质激素环境下 MC3T3-E1 前成骨细胞生物学性能的影响[J]. *口腔医学研究*, 2020, 36(6):544-547.
- [44] 钟海波, 郭祥, 黄琳惠. 葛根素通过 ERK1/2 和 p38 MAPK 信号通路刺激成骨分化和骨形成的机制[J]. *中国比较医学杂志*, 2019, 29(2):78-83.
- [45] 曾锁林, 施能兵, 刘异. 葛根素对激素性股骨头坏死大鼠骨组织及 PI3K/Akt 信号转导通路的影响[J]. *蚌埠医学院学报*, 2019, 44(11):1441-1444.
- [46] 汪瑜, 罗梅懿, 黄歆, 等. 葛根素联合阿托伐他汀对激素性股骨头缺血性坏死 COX-2/PGE2/cAMP 信号通路的影响[J]. *中国骨与关节杂志*, 2019, 8(5):392-397.
- [47] 汪瑜, 熊德建, 罗梅懿, 等. 葛根素联合阿托伐他汀用药对激素性股骨头缺血性坏死 Hedgehog 信号通路的影响[J]. *四川医学*, 2019, 40(6):552-557.
- [48] 韩杰, 王世鑫, 莫坚, 等. 三七总皂苷对激素性股骨头缺血性坏死模型兔骨组织血管内皮生长因子和骨形态形成蛋白-2 mRNA 表达的影响[J]. *广西医学*, 2016, 38(5):611-614.
- [49] 方妹晨, 邹季, 史政康, 等. 三七总皂苷对股骨头坏死大鼠股骨头成骨作用影响的实验研究[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2020, 28(6):6-9, 15.
- [50] 陈杰, 张堃, 孔令俊, 等. 三七总皂苷通过调控 Wnt/ β -catenin 通路减轻家兔股骨头坏死[J]. *中药药理与临床*, 2019, 35(4):95-99.
- [51] WONG R W K, RABIE A B M. Effect of naringin on bone cells [J]. *J Orthop Res*, 2006, 24(11):2045-2050.
- [52] 宁宇, 刘想忠, 汪伟, 等. 柚皮苷通过 Runx2 信号通路促进 MSCs 成骨分化的实验研究[J]. *湖北中医药大学学报*, 2019, 21(1):9-14.
- [53] WANG H, LI C, LI J, et al. Naringin enhances osteogenic differentiation through the activation of ERK signaling in human bone marrow mesenchymal stem cells [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2017, 20(4):408-414.
- [54] 李慧英, 孟东方, 阮志磊. 骨碎补总黄酮对激素性股骨头坏死血钙、血磷及空骨陷窝率的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(12):5352-5354.
- [55] 李晋玉, 俞兴, 姜俊杰, 等. 骨碎补总黄酮联合纳米骨材料促进 MC3T3-E1 细胞的增殖分化[J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(7):1030-1036.
- [56] XIE X, PEI F, WANG H, et al. Icariin: a promising osteoinductive compound for repairing bone defect and osteonecrosis [J]. *J Biomater Appl*, 2015, 30(3):290-299.
- [57] YANG Y, NIAN H, TANG X, et al. Effects of the combined herba epimedii and fructus ligustri lucidi on bone turnover and TGF- β /Smads pathway in GIOP rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 201(2):91-99.
- [58] SHI L, MAO T, LUO P, et al. Effect of icariin on early steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in rabbits [J]. *Chin J Rep Rec Surg*, 2020, 34(2):206-212.
- [59] 邓宇, 陈廖斌. 淫羊藿苷通过激活 Notch 信号通路促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化的实验研究[J]. *中医学报*, 2017, 32(12):2393-2398, 2403.
- [60] HUANG Z, CHENG C, CAO B, et al. Icariin protects against glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head in rats [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(2):694-706.
- [61] JIAO Y, WU Y, DU D. Polydatin inhibits cell proliferation, invasion and migration, and induces cell apoptosis in hepatocellular carcinoma [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2018, 51(4):e6867.
- [62] SHEN Y S, CHEN X J, WURI S N, et al. Polydatin improves osteogenic differentiation of human bone mesenchymal stem cells by stimulating TAZ expression via BMP2-Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1):204.
- [63] CHEN X J, SHEN Y S, HE M C, et al. Polydatin promotes the osteogenic differentiation of human bone mesenchymal stem cells by activating the BMP2-Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112(3):108746.
- [64] 许维城. 股骨头无菌性坏死 III 期辨证论治的研究[J]. *中华中医药学刊*, 2003(12):2140.
- [65] 刘铤, 杜斌, 高丽丽, 等. 右归饮干预激素性股骨头坏死大鼠骨髓间充质干细胞的自噬及命运[J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(1):20-25.
- [66] 刘铤, 杜斌, 孙光权, 等. 右归饮诱导骨髓间充质干细胞修复兔激素型股骨头坏死的实验研究[J]. *世界中西医结合杂志*, 2019, 14(6):809-814.
- [67] 吴子健, 洪振强. 桃红四物汤干预激素性股骨头坏死的机制探析[J]. *风湿病与关节炎*, 2017, 6(3):47-49, 59.
- [68] 周李学. 补肾活血汤促进兔激素性股骨头缺血坏死修复机制的研究[D]. 福州:福建中医药大学, 2016.

- [69] 施乐, 张超, 季文辉, 等. 补肾活血汤通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路对激素性股骨头坏死大鼠疗效及血管形态、VEGF 的影响[J]. 四川中医, 2020, 38(2):59-62.
- [70] 张翔, 吴泱, 董晓俊, 等. 补肾活血方调控兔激素性股骨头坏死 APN-AMPK 信号通路的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(10):1234-1239.
- [71] OSHIMA K, NAMPEI A, MATSUDA M, et al. Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 331(2):520-526.
- [72] 周毅, 杨世鹏, 赵智慧, 等. 川骨片对家兔激素性股骨头缺血性坏死 ERK1/2, JNK, p38 磷酸化蛋白的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(11):1808-1813.
- [73] 袁浩, 何伟, 徐传毅, 等. 生脉成骨胶囊治疗股骨头坏死后股骨生物力学特性研究[J]. 医用生物力学, 2000, 15(1):58-62.
- [74] 陈达, 陈晓波, 白昱旻, 等. 通络生骨胶囊促进兔激素性股骨头坏死修复的机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(3):351-356.
- [75] 刘英雪, 谢晚晴, 林庶茹, 等. 华山壮骨散治疗 SANFH 作用机制的实验研究[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(10):2202-2205.
- [76] 黄春元, 刘英雪, 谢晚晴, 等. 华山壮骨散对激素性股骨头坏死大鼠 BMP/Smad/UPP 通路的作用机制[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(11):1533-1536.
- [责任编辑 张丰丰]

·书讯·

晚期肿瘤患者的临床观察及中西医护理对策 ——评《实用肿瘤科护理手册》

恶性肿瘤是对人们健康及生命产生严重危害的疾病,其发病率以及死亡率都在逐年增加。晚期癌症患者对自己的病情了解后,通常会遭受身心上的双重困扰,各种负面的情绪出现,包括失眠、绝望、恐惧、焦虑,甚至自杀的倾向。这些不良情绪通常会严重影响到患者的亲人及朋友,并使他们感到沮丧。这就需要医护人员认真地对晚期肿瘤患者进行临床观察,并实施中西医护理的策略,从而降低患者所承受的痛苦,增提高患者生活质量。结合《实用肿瘤科护理手册》一书,肿瘤科护理人员可以对晚期肿瘤患者的发病特征、护理管理、应急预案与防范及常用护理技术有系统的了解,这有助于对晚期肿瘤患者进行临床观察,从而选择恰当的中西医护理方式。

《实用肿瘤科护理手册》一书作为护理管理、护理教学和护士继续教育用书,于2019年由化学工业出版社出版发行,王霞、王会敏联合编著。全书共分为33章,详细介绍了肿瘤科的护理管理、护理制度、应急预案与防范、常用护理技术、诊断技术与护理配合、治疗技术与护理配合、营养支持与护理、常见症状的护理、康复护理等。

对晚期肿瘤患者进行中西医护理,需要基于对患者临床表现的细致观察,从而采取恰当的护理对策。晚期癌症患者最重要的临床健康问题就是持续性且严重的疼痛,心律及呼吸明显加快,基础代谢增加,甚至疼痛到休克。持续的疼痛在对其正常生活造成影响的同时,会使他们随时面临着疾病及死亡,患者一般会失去继续活下去的希望。

针对肿瘤患者上述临床表现,《实用肿瘤科护理手册》中提出可以通过中西医的护理方式对肿瘤患者进行心理护理、饮食护理及对症护理。晚期癌症患者一般有过大的心理压力,护士需要充分理解并同情患者,并提供积极的心理支持。交流有助于了解患者的心理状态,逐步解决负面情绪问题,并减轻心理困扰。医务人员鼓励亲戚、家人及朋友体贴并细心地照顾患者,经常来看望患者,使患者到处感到家人的温暖及支持,建立克服疾病的信心并主动地配合治疗。

《实用肿瘤科护理手册》一书第11章中提到,要为肿瘤科患者提供营养上的支持,做好饮食护理十分必要。需要护理人员对肿瘤科患者的营养状况进行评价,然后有针对性地进行营养支持。根据患者的临床特征,可以选择正确的饮食计划来增强身体功能,消除恶疾并调和阴阳。对症治疗时,需要预防褥疮护理,帮助患者多翻身,轻轻地对受压部位进行按摩,及时吸入氧气,保持呼吸道通畅并加强对口腔的护理。护理人员需加强对患者的疼痛程度及心理情况的持续性监控,评估其睡眠、身体健康、心理以及饮食等各项指标,并及时向医生反馈治疗效果以调整药物。

《实用肿瘤科护理手册》作为肿瘤科护理的工作指导用书,以肿瘤科护理工作规章制度和 workflow 为主,将重点放在了肿瘤科常见症状护理技术的详细讲解。编写过程中参考了国内外优秀教材,结合国内的管理现状,为现代肿瘤科护理专业及护理人员提供了更为科学、系统、全面的操作技能参考资料。本书内容丰富,理论与实践相结合,注重临床实用性和可操作性。可供临床护理人员、护理专业学生及临床医师参考阅读,也可作为护理管理、护理教学和护士继续教育用书。

(作者 龚益菊¹, 李淑英², 1. 湖北省肿瘤医院, 武汉 430000; 2. 江汉大学附属医院, 武汉市第六医院, 武汉 430015)