

# 中药促进腱骨愈合的研究进展

谢斌<sup>1</sup> 戴刚<sup>2</sup> 吴锦秋<sup>3</sup>

甘肃中医药大学 甘肃兰州 730000

**摘要:** 经中国知网、维普、万方以及PubMed等数据库检索“中医药”、“中西医”、“补肾”、“活血”、“化痰”、“腱骨愈合”等关键词,加以筛选、分析和整理。近些年,关于挖掘中药在腱骨愈合的文献层出不穷,中药在参与腱骨愈合过程中的作用同样不容忽视。本文将对中药参与腱骨愈合的复杂过程专题论述,挖掘中医药中关于“腱骨愈合”的经典方案。

**关键词:** 腱骨愈合; 中药; 研究进展

在运动医学骨科手术当中,腱骨愈合是相当重要的过程,比较常见的诸如前交叉韧带(ACL)和肩袖撕裂(RCT)术后的骨-肌腱-骨这一过程,腱骨的愈合速度决定了手术的成败<sup>[1]</sup>,资料显示,ACL术后患者发生二次损伤的概率较普通人有6倍之多<sup>[2]</sup>,对于肩袖损伤术后1-3年内,腱骨愈合失败或复发性肩袖撕裂的发生率高达20%-90%<sup>[3]</sup>。目前,对于促进腱骨愈合的手段主要是骨移植、生长因子、细胞信号等,但是大部分手段依然没有转化为临床实践或者转化为临床实践较为困难<sup>[3-4]</sup>。近些年在国家不断支持中医药事业发展的有利条件下,不少中医医生、学者、研究生开始挖掘中医药在运动医学中发挥的作用。本文就中药促进腱骨愈合的研究进行综述。

## 1 中医对于腱骨愈合的认识

截至目前,关于中医对腱骨愈合的记载,并没有明确的佐证资料。在中医理论中,腱属“筋”,腱骨愈合则属于“筋伤”之范畴。中医很早就认识到“髓”对骨和其他组织生长发育具有至关重要的营养作用。《类经·脏象类》提出:“髓藏骨中,骨赖髓以充养。精能生髓,髓能养骨,故曰:“髓者,骨之充也”。肾精充盈,那么骨髓生化有源,骨易得到骨髓的营养,生长发育才可正常。现代医学也已证实了骨髓极其重要的成骨作用,并且已将成骨作用深入于骨髓间充质干细胞(BMSCs)<sup>[5]</sup>。在中医理论中,精血相生,精可生髓,髓能养血。《素问·生气通天论》有言:“骨髓坚固,气血皆从”。当中医认识这个重要理论,便衍生出以滋补肝肾、强壮筋骨、活血化瘀等方法来治疗伤筋之疾,现代研究也显示出部分补肾活血中药在细胞增值、分化中扮演着重要角色<sup>[6]</sup>。

## 2 中药促进腱骨愈合的现代研究

### 2.1 单药

#### 2.1.1 三七总皂苷(panax notoginseng saponins, PNS)

《本草纲目拾遗》记载“人参补气第一,三七补血第一”,说明了三七在补血药中的特殊地位。三七功效止痛消肿,止血散瘀。三七总皂苷是三七的核心成分,有调节细胞能量代谢、抗炎、改善血流环境的作用<sup>[7]</sup>。彭时雨<sup>[8]</sup>等研究发现三七总皂苷对ACL重建术后最早第2周开始形成腱骨愈合界面并在腱骨愈合界面形成胶原蛋白纤维,第4周开始能够促进腱骨界面的血供。李世杰<sup>[9]</sup>等研究发现三七总皂苷可以增强富血小板血浆(PRP)释放生长因子的浓度,三七总皂苷干预PRP后对促进骨缺损早期愈合优势更加明显,这说明三七总皂苷联合PRP对于腱骨愈合疗效更佳。

#### 2.1.2 骨碎补总黄酮、骨碎补柚皮苷(drynaria fortunei (Gusuibu; GSB))

骨碎补为活血疗伤类中药,是骨伤科常用中药。功效活血疗伤止痛,补肾强骨。骨碎补总黄酮以及骨碎补柚皮苷都为骨碎补干燥根茎中提取出来的有效成分。相关研究发现<sup>[10]</sup>,骨碎补柚皮苷具有很高的抗氧化能力,可通过调整VEGF/VEGFR-2信号通路,诱发增加更多的新生血管来促进骨愈合。最近研究说明<sup>[11]</sup>,血管生成速度与骨质愈合速度关系密切。黄敏玲<sup>[12]</sup>等通过动物实验证明骨碎补总黄酮是通过Notch信号通路促进血管内皮生长因子,继而促进骨修复。张新涛<sup>[13]</sup>等发现骨碎补总黄酮能够加快腱骨愈合的速度,高效促进腱骨愈合。其研究表明骨碎补总黄酮是通过激活mTOR信号通路,促进肌腱干细胞的成骨分化,从而达到修复腱骨的目的。

#### 2.1.3 淫羊藿苷(icariin,ICA)

淫羊藿属补阳类中药,功效补肾阳、强筋骨和祛风湿。淫羊藿苷则是从其干燥茎叶中提取出的主要活性成分<sup>[14]</sup>。已有相关药理研究发现淫羊藿苷存在潜在的骨强化成分,并能抑制促炎细胞因子和破骨细胞的数量与活

性<sup>[15-16]</sup>。在后来的研究中,叶陈毅<sup>[17]</sup>等通过动物实验证明淫羊藿苷能够加强腱骨界面血管、胶原以及纤维软组织的形成,能够在早期促进大鼠肩袖损伤重建术后的腱骨愈合。蒋帅<sup>[18]</sup>等研究证明淫羊藿苷在第4周开始促进大鼠前交叉韧带腱骨愈合,并增强其骨密度,减少骨量丢失。

#### 2.1.4 黄芩素 (baicalein)

黄芩属清热燥湿类中药,功效清热燥湿、泻火解毒、止血等等,黄芩素提取成本低、容易获得,它是从其根部获得的提取物,具有抗氧化、抗炎抗菌等药理作用<sup>[19]</sup>。Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路是调节细胞生长发育的一条主要路径<sup>[20]</sup>。而Tian<sup>[21-22]</sup>等人研究发现源自肌腱的干细胞TDCs是腱骨愈合的一个潜在靶点,黄芩素正是通过启动Wnt/ $\beta$ -catenin这一信号通路,继而激发TDCs成骨分化,使腱骨愈合的生物力学强度有效扩大。

#### 2.1.5 红花黄色素 (safflower yellow, SY)

红花属于活血化瘀药,功效活血通经,散瘀止痛。现代药理研究<sup>[23]</sup>认为它可以抗凝血、抗氧化、抑制血栓,还是羟自由基的有效肃清剂。红花黄是来自于红花中的有效提取物,具有消除炎症以及氧化保护等药理作用。过往研究显示<sup>[24]</sup>,在关节软骨损伤过程中,TNF- $\alpha$ 炎症因子的过量产生会抑制细胞生长基因(CDK1和CCND1)并触发其它炎症因子显著上调,进而减少抗凋亡蛋白(BCL2)的产生,导致软骨细胞停滞。Wang<sup>[25]</sup>等实验表明了红花黄色素可以抑制TNF- $\alpha$ 炎症因子,延迟软骨表面侵蚀,并证实了局部给予红花黄色素可改善ACL横断产生的并发症。Liu<sup>[26]</sup>等通过动物实验发现红花黄色素通过增加损伤区纤维细胞bFGF蛋白的表达来改善软组织修复,静脉注射纯红花黄色素改善了鸡的肌腱抗拉强度,促进了肌腱中bFGF蛋白的表达,并改善了心脏收缩和扩张功能。罗程<sup>[27-28]</sup>等通过动物实验证明了红花黄色素能够提高重建后前交叉韧带胫骨隧道内拉脱负荷。

### 2.2 中药方剂或中成药

#### 2.2.1 六味地黄丸

出自钱乙《小儿药证直诀》,由熟地黄、山萸肉、山药、牡丹皮、泽泻、茯苓六位药物构成,属于补阴之要方,功效填精滋阴补肾。研究证实<sup>[29]</sup>六味地黄丸含药血清能够激化骨髓细胞快速增殖,推进骨髓BMSCs成骨分化。杨伟毅<sup>[30-31]</sup>等人依据中医“肾主骨生髓”理论,将70例ACL重建术后的患者随机分为两组,六味地黄丸联合塞来昔布为观察组,塞来昔布单独治疗为对照组,最终结果显示观察组在各方面评分中都要优于对照组,结论提示六味地黄丸可促使腱骨快速愈合,避免骨隧道扩

大。这为六味地黄丸或者补肾中药促进腱骨提供了理论依据。

#### 2.2.2 虎潜丸

出自元代朱震亨《丹溪心法》,主要由虎骨、牛膝、陈皮、熟地、锁阳、龟板、干姜等药物组成,属于补阴方剂,功用滋阴降火,强壮筋骨。王鑫<sup>[32]</sup>等发现虎潜丸激化BMSCs生长以推动骨髓成骨细胞快速分化。黄瑶<sup>[33-34]</sup>等人通过动物实验研究发现虎潜丸使冈上肌拉力载荷增强,蛋白聚糖降解削弱,I型、III型胶原蛋白表达强化,继而保护了骨与软骨,使RCT加速愈合。

#### 2.2.3 补筋丸

出自《医宗金鉴》,是中治疗膝部筋伤的一剂名方,主要由五加皮、蛇床子、沉香、丁香、牛膝、肉苁蓉、菟丝子、当归、熟地黄、淮山药、人参、木香等药物组成。其功效补益肝肾,舒筋活血。王晨羽<sup>[35]</sup>等认为单纯追求腱骨愈合,忽略患者体质情况,将很大程度降低临床疗效。王晨羽等发现内服补筋丸联合术中保留残端术后腱骨愈合效果最佳,并发现补筋丸从修复肝肾亏虚体质,促进机体气血运行方面加速了前交叉韧带重建术后腱骨愈合,也印证了改善体质对ACL术后腱骨愈合发挥的重要作用。

#### 2.2.4 丹红注射液

属于中药复方制剂,主要由丹参、红花两味中药的有效提取物构成,有活血化瘀、通脉舒络等功效。临床上多用于心脑血管疾病。它可以抑制炎症及氧化应激反应,可促进血管新生<sup>[36]</sup>。蔡明<sup>[37]</sup>等发现ACL重建术后使用丹红注射液,Sharpey样纤维会更早出现,腱骨界面愈合速度明显加快,肌腱移植植物载荷拉力显著提高。

#### 2.2.5 续筋接骨液

是湖南中医药大学第一附属医院院内制剂,主要根据中医从“肝”论治思想而得。制剂主要由当归、赤芍、丹参、土鳖、生地黄、川芎、甘草等药物组成,功效主要有:补血活血、化瘀生新;续筋接骨、补肾健体<sup>[38-39]</sup>。研究发现<sup>[38]</sup>续筋接骨液通过刺激骨折后骨痂新生血管的生长,有力地增加了骨折后期骨痂内微血管生长的速度,血循环环境显著提升。李梓<sup>[39]</sup>等人发现续筋接骨液联合针刀治疗可改善肩袖周围环境,使肩袖处于最佳功能位置。谢求恩<sup>[40]</sup>等人研究发现兔肩袖重建术后第2周开始,续筋接骨液组开始形成一定量的新生血管,作用机制可能与上调VEGF及bFGF的表达相关;在第8周,续筋接骨液及PRP联合使用生成了类似腱骨止点的四层结构,最大负荷值最佳。

## 2.2.6 接骨丹

接骨丹为福建中医药大学附属漳州市中医院骨科根据中医气血学说和多年临床经验而制成的院内制剂,主要由自然铜、续断、骨碎补、茯苓、桔梗、丹皮、沉香、土鳖虫、炒白前、甘草、马钱子等药物组成。有活血化瘀、滋养肝肾以及强健筋骨等功效。吴平<sup>[41]</sup>等研究发现ACL重建术后3-12周服用接骨丹,对腱骨愈合有良好的促进作用。近些年研究证明<sup>[41]</sup>接骨丹主要成分诸如自然铜、续断、土鳖虫等药物可通过加速钙磷沉积促进骨发育,可增强骨痂形成,进而增加骨的力学特性,并促进患处血管新生。其作用机制可能是接骨丹通过促进碱性磷酸酶的合成、I型胶原表达的增加而发挥诱导成骨细胞增殖分化的作用。研究中作者还发现含接骨丹血清可上调成骨细胞BGP的浓度,这也证明接骨丹是通过促使成骨细胞矿化能力不断增强,从而达到增加骨量的目的。

## 3 讨论

无论是ACL重建术后还是RCT术后,腱骨是否愈合一直是决定手术成败的关键点。中医药近些年在腱骨愈合方面崭露头角,众多药理学证据显示,许多补肾、壮骨、活血等中药在促进腱骨愈合方面发挥了特有的功能,并且价格低廉,副作用少,利用率高。需要说明的是,除了上述药物之外,还有众多其它中药或其它中医手段,诸如续断、葛根等药物以及针灸、中药热敷等措施都在促进腱骨愈合方面具有重要意义,我们应继续探索中医在腱骨愈合以及运动医学领域中的应用。

### 参考文献:

- [1]Huang Y, He B, Wang L, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes promote rotator cuff tendon-bone healing by promoting angiogenesis and regulating M1 macrophages in rats[J]. Stem Cell Res Ther. 2020 Nov 25;11(1):496.
- [2]Kohn L, Rembeck E, Rauch A. Verletzung des vorderen Kreuzbandes beim Erwachsenen : Diagnostik und Therapie [Anterior cruciate ligament injury in adults : Diagnostics and treatment][J]. Orthopade. 2020 Nov;49(11):1013-1028. German.
- [3]Mahapatra P, Horriat S, Anand BS. Anterior cruciate ligament repair - past, present and future[J]. J Exp Orthop. 2018 Jun 15;5(1):20.
- [4] Calcei JG, Rodeo SA. Orthobiologics for Bone Healing[J]. Clin Sports Med. 2019 Jan;38(1):79-95.
- [5]张颖,张蕾蕾,孙瑞波,等. 补肾活血法对人骨髓间

充质干细胞成骨能力的影响及miR-93-5p对其的抑制作用[J]. 中华中医药杂志, 2018,33(02):667-671.

- [6]齐嵘嘉. 1. 当归多糖逆转5--FU介导骨髓基质细胞成骨/成脂分化失衡的作用及机制研究 2. 人参皂苷Rg1通过[D]. 2020.

- [7]周海辛. 三七总皂甙对创伤性下肢骨折大鼠碱性成纤维细胞因子和血管内皮生长因子表达的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2018,34(20):2431-2434.

- [8]彭时雨. 三七总皂苷对前交叉韧带重建术后早期腱骨愈合界面的影响[D]. 2017.

- [9]李世杰,马立琼,熊贤梅,等. 三七总皂对富血小板血浆促进兔骨缺损愈合的影响[J]. 中国组织工程研究, 2022(14).

- [10]Song N, Zhao Z, Ma X, et al. Naringin promotes fracture healing through stimulation of angiogenesis by regulating the VEGF/VEGFR-2 signaling pathway in osteoporotic rats[J]. Chem Biol Interact. 2017 Jan 5;261:11-17.

- [11]PENG Y, WU S, LI Y, et al. Type H blood vessels in bone modeling and remodeling[J]. Theranostics. 2020;10(1):426-436.

- [12]黄敏玲,卢赵琦,申震,等. 骨碎补总黄酮干预Notch信号通路影响骨重建过程中成血管-成骨耦联[J]. 中国组织工程研究, 2021,25(32):5116-5122.

- [13]张新涛,江华基,梁祖儒,等. 骨碎补总黄酮通过激活mTOR信号通路促进大鼠腱骨愈合的实验研究[J]. 中国骨伤, 2018,31(03):248-253.

- [14]He C, Wang Z, Shi J. Pharmacological effects of icariin[J]. Adv Pharmacol. 2020;87:179-203.

- [15]Li L, Wang XM. Progress of pharmacological research on icariin[J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2008 Dec;33(23):2727-32. Chinese.

- [16]Zhao J, Ohba S, Komiyama Y, et al. Icariin: a potential osteoinductive compound for bone tissue engineering[J]. Tissue Eng Part A. 2010 Jan;16(1):233-43.

- [17]叶陈毅. 淫羊藿苷对大鼠肩袖损伤重建术后腱骨愈合的影响[D]. 浙江大学, 2017.

- [18]蒋帅. 淫羊藿苷促进大鼠前交叉韧带重建后的腱骨愈合[D]. 浙江大学, 2016.

- [19]邱爽,牟佳佳,邓雁如. 黄芩素的结构修饰及其药理学活性研究进展[J]. 中国药物化学杂志, 2021,31(5):390-399.

- [20]Huang P, Yan R, Zhang X, et al. Activating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway for disease therapy: Challenges

and opportunities[J]. *Pharmacol Ther.* 2019 Apr;196:79-90.

[21]Tian X, Jiang H, Chen Y, et al. Baicalein Accelerates Tendon-Bone Healing via Activation of Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling Pathway in Rats[J]. *Biomed Res Int.* 2018 Mar 6;2018:3849760.

[22]江华基,江小成,贺飞林,等.黄芩素通过WNT/ $\beta$ -catenin信号通路促进大鼠腱骨愈合[J].*分子影像学杂志*,2016,39(03):297-301.

[23]史敏,陈雷,龚佳佳,等.红花黄色素的研究进展[J].*世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(8): 20-29.

[24]Zhou D, Qu Z, Wang H, et al. The effect of hydroxy safflower yellow A on coronary heart disease through Bcl-2/Bax and PPAR- $\nu$  [J].*Exp Ther Med.* 2018 Jan;15(1):520-526.

[25]Wang C, Gao Y, Zhang Z, et al. Safflower yellow alleviates osteoarthritis and prevents inflammation by inhibiting PGE2 release and regulating NF- $\kappa$ B/SIRT1/AMPK signaling pathways[J]. *Phytomedicine.* 2020 Nov;78:153305.

[26]Liu B, Luo C, Ouyang L, et al. An experimental study on the effect of safflower yellow on tendon injury-repair in chickens[J]. *J Surg Res.* 2011 Aug;169(2):e175-84.

[27]罗程,欧阳丽斯,雷万龙,等.红花黄色素对兔前交叉韧带重建术后骨腱愈合影响的生物力学研究[J].*解剖学研究*,2016,38(03):191-193+209.

[28]罗程,黄炯锋,刘建安,等.红花黄色素对兔前交叉韧带重建术后骨腱愈合影响的MicroCT研究[J].*解剖学研究*,2021,43(05):488-491.

[29]高丽,白费,王永辉,等.六味地黄丸含药血清对骨髓细胞增殖的影响[J].*时珍国医国药*, 2012, 23(7): 1598—1599.

[30]杨伟毅. 补肾中药对前交叉韧带重建术后腱—骨愈合的影响[D].广州中医药大学,2015.

[31]杨伟毅,潘建科,谢辉,张智勉,曹学伟,刘军. 补肾法对前交叉韧带重建后腱—骨愈合的影响[J].*中国组织工程研究*,2017,21(4):591-597.

[32]王鑫,孙滨,张婧婧.虎潜丸对骨髓基质干细胞

BMSCs增长分化的影响[J].*世界最新医学信息文摘*,2016, 16(83): 140.

[33]黄瑶,何兵,束昊,等.虎潜丸诱导肩袖撕裂损伤模型大鼠血清外泌体中白细胞介素1受体拮抗剂释放促进肩袖腱骨愈合[J].*中国组织工程研究*, 2019, 23(19): 3007-3012.

[34]黄瑶,束昊,张富城,何兵,章春生,孙鲁宁.虎潜丸通过诱导VEGF分泌促进大鼠肩袖腱—骨愈合[J].*四川中医*,2019,37(02):56-59.

[35]王晨羽. 观察中药内服和保留残端两因素对ACL重建术后腱骨愈合的影响[D].辽宁中医药大学,2019.

[36]中国中西医结合学会脑心同治专业委员会,中国医师协会中西医结合医师分会脑心同治专家委员会. 丹红注射液临床应用中国专家共识[J].*中国中西医结合杂志*,2018(4).

[37]蔡明,周振宇,曹毅,等. 丹红注射液促进兔重建前交叉韧带早期腱—骨愈合实验研究[J].*交通医学*,2014(2).

[38]周正新,刘安平,王峰,等.接骨续筋胶囊对兔骨折愈合过程中血管内皮生长因子表达的影响[J].*安徽中医学院学报*,2009,28(06):51-53.

[39]李梓宸,谢心军,谢求恩,张雄,徐永贵,秦惠钰. 针刀松解联合续筋接骨液内服治疗肩袖损伤的临床观察[J].*中国中医骨伤科杂志*,2019,27(08):32-34.

[40]谢求恩,何江,谢心军,徐永贵,郭彦涛,刘鑫,张博. 续筋接骨液与自体富血小板血浆促进兔肩袖腱骨界面愈合的实验研究[J].*中国中医骨伤科杂志*,2020,28(08):1-7

[41]吴平.“接骨丹”对自体半腱肌、股薄肌重建前交叉韧带术后腱—骨愈合影响的临床研究[D].福建中医药大学,2015.

[42]翟献斌,吴方云. 接骨丹介导成骨细胞增殖促进骨折愈合的观察[J].*世界中医药*,2015(10).

基金项目: 甘肃省科技厅创新基地和人才计划 (20JR10RA361)