

丹参及其相关制剂对促进骨折愈合的国内研究进展

贺旭峰, 沈强

(上海中医药大学附属岳阳医院骨伤科, 上海 200437)

【摘要】 本文主要综述了国内研究中丹参对于骨折愈合中各方面的影响。丹参在骨折愈合过程中能够明显改善骨折处局部血液供应, 对各种与修复有关的细胞的作用亦有利于它们更好地修复骨创伤, 对骨折愈合过程中所需的各种微量元素有着积极的影响, 在生物力学方面的研究表明可提高骨折断端的强度。本综述以期进一步探讨丹参药理作用的机制, 使之更好地应用于临床。

【关键词】 丹参; 骨折愈合; 药理作用

Progress of internal research of promotion of *Salvia miltiorrhiza* Bge on fracture healing HE Xufeng, SHEN Qiang. Department of Orthopaedics and Traumatology, Yueyang Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM, Shanghai 200437, China

ABSTRACT *Salvia miltiorrhiza* Bge is commonly used to treat fracture in traditional Chinese medicine. This article summarizes the Chinese researches on fracture healing and *Salvia miltiorrhiza* Bge. The research of 30 years shows that *Salvia miltiorrhiza* Bge can promote blood circulation, influence many types of cells and microelements and accelerate fracture healing. The biomechanical experimental research shows that *Salvia miltiorrhiza* Bge also can increase the strength of fracture healing site.

Key words *Salvia miltiorrhiza*; Fracture healing; Pharmacologic actions

Zhongguo Gushang/China J Orthop & Trauma 2007, 20(6): 424-425 www.zggszz.com

丹参为唇形科植物丹参 (*Salvia miltiorrhiza* Bge) 的干燥根茎, 作为活血化瘀的首选中药, 被广泛地用于各种骨折及外伤治疗中。丹参的活性成分主要分为脂溶性和水溶性 2 类, 其脂溶性成分主要是丹参酮、隐丹参酮、丹参酮 II A 等^[1]。近年来国内外对丹参及其同属植物的脂溶性成分进行了大量的研究, 仅从丹参中分离的二萜醌类化合物就有 40 多种。丹参的水溶性成分则主要是丹参素、原儿茶醛、迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 A、B、C、D、E、F、G 等^[2]。

1 改善局部血液循环

局部血液供应是影响骨组织修复的一个重要因素, 而丹参作为中药中活血化瘀的常用药也被较早地进行了研究。丹参具有改善骨折处血液循环的作用, 改善骨折处血液循环的途径是多种多样的。并且, 丹参对于骨折后骨折处新生毛细血管生长的促进作用是持续的、广泛的, 从而使骨折后软组织血流量明显增加而使骨折愈合时间明显缩短^[3]。

2 对骨折愈合中相关细胞的影响

2.1 成骨细胞 丹参有促进成骨细胞样细胞发育、生长的作用, 能使成骨细胞样细胞提前出现伪足伸缩运动和胞外吐作用, 从而使丹参组形成的骨小结节及骨小块在数量和体积上明显大于对照组^[4]。丹参还能通过抑制骨吸收, 促进成骨细胞功能^[5], 促进骨基质合成。此外, 丹参有明显增强体外培养分化晚期的克隆化成骨细胞株细胞内碱性磷酸酶活性的作

用, 改善成骨细胞功能^[6]。

2.2 软骨细胞 丹参注射液可调节软骨细胞的合成代谢, 促进软骨细胞的增殖^[7]。在对鸡胚胎股骨器官培养生长的实验研究中证明丹参不仅能促进软骨细胞增殖, 甚至可促进成软骨细胞发育成熟为软骨细胞^[8]。

2.3 成纤维细胞 成纤维细胞在骨折愈合中有重要的成骨作用。成纤维细胞由间充质细胞分化而成, 可参与纤维骨痂形成, 同时其自身也能形成骨痂及骨组织。在骨折 II 期愈合过程中, 骨折血肿经机化而形成大量纤维骨痂, 成纤维细胞可使纤维骨痂逐步演变成骨性骨痂^[9]。丹参对成纤维细胞有促增殖、促分化、增加其功能活性的作用, 并能促进已向成骨表型发生转化的成纤维细胞的成骨作用^[10]。

2.4 破骨细胞 骨折愈合过程是一个既有新骨形成, 又有破骨吸收的过程, 骨的塑形改建是成骨细胞与破骨细胞共同活动的结果。骨折愈合若仅依靠成骨作用无法达到真正的愈合, 只有破骨细胞将多余骨痂吸收掉, 才能使改建顺利进行。丹参可使骨小梁周围出现成团的破骨细胞, 胞质内有多量肿胀的线粒体和空泡, 空泡内可观察到针状钙化骨组织^[11]。在离体状态下观察丹参注射液对离体破骨细胞的作用可发现当丹参浓度不低于 0.01 mg/ml 时对破骨细胞起抑制作用^[12]。另有研究表明丹参可抑制破骨母细胞向成熟破骨细胞的转化^[13]。

3 对骨折愈合中细胞外基质蛋白作用

3.1 胶原 胶原组包括至少 15 种胶原,其结构和功能有很大差异,在骨折愈合不同时期,各种胶原相继表达。骨折愈合后的骨痂几何性质与材料性能与各胶原的不同表达相关。

在骨折愈合的实验观察中发现丹参组的胶原性物质(Sirius Red染色阳性)明显多于对照组^[4]。2000年,史炜镛等^[14]证明了丹参有效部位能调节骨折愈合中有关前胶原基因的表达,以促进骨折愈合,并且作者预测此作用可能与其对TGF β 1基因表达的调控有关。

3.2 骨基质 骨组织不同于其他结缔组织的一个特征就是坚硬性,这是由于基质钙化所致。丹参则能促进骨基质合成^[4]。另外,丹参制剂可以增强骨基质胶的成骨活性,能使骨痂出现及骨性连接时间较单独使用骨基质胶提前 2~4周,而且发现前者成骨效果明显优于后者^[15]。

4 微量元素

骨折愈合是机体一种特殊的再生修复过程,骨折愈合过程中成骨细胞起主要和决定性作用,现在认为除此之外,还需要许多物质的参与,其中包括多种微量元素。

丹参对骨折愈合过程中所需的各种微量元素有积极的影响,但最主要是对锌、铜、钙的影响。丹参可提高骨折愈合中血清锌及骨痂中锌的含量,提高骨痂中锌铜比值^[16],以加速骨痂组织生长和钙化过程。同时降低骨折断端邻近骨组织中锌的含量^[17],加强骨折断端邻近骨组织中锌的动员而促进骨折愈合。

另外,丹参可促进骨折相应部位的钙沉积,丹参注射液可以把骨折邻近更多的钙动员起来,沉积到骨折部位以促进骨折愈合,复方丹参滴丸加维生素D₃可使骨组织钙含量明显增加^[18]。还有研究表明丹参可影响修复中骨组织的钙磷比值^[19]。

5 生物力学

丹参可以提高大鼠骨折愈合后断端力学强度^[20]。近年来在对丹参有效部位(丹参-9403)的研究中也发现丹参-9403具有提高骨折愈合后断端强度的作用^[21]。对于手术中植入丹参缓释剂,有数据显示可增强骨折愈合端抗折力递,并且在骨折局部使用丹参缓释剂对骨折愈合具有一定的促进作用^[22]。

骨折的愈合是一个复杂的过程,涉及组织学、生物学、内分泌学及生物力学等相关学科。传统中医学历来强调“活血化瘀”是骨折治疗的重要环节,因而丹参被广泛地用于各种骨折及外伤治疗中。现代研究成果证明了丹参的作用贯穿骨折生长、钙化、改建的整个过程,而不仅仅是“活血化瘀”、促进血肿吸收。丹参可改善局部血液循环,影响骨折愈合中各种相关细胞及细胞外各种基质蛋白,同时对微量元素等都有一定的作用。目前丹参促进骨折愈合的研究在某些领域已进展至基因层面。但对于丹参有效成分促进骨折愈合的研究比较少,因丹参中成分驳杂,对丹参中哪些成分对骨折愈合有何种影响,现在仍缺乏相应的研究。在一些领域,如丹参在骨折过程中对破骨细胞的影响,现有研究结果似乎还比较模糊,其对骨折愈合的影响尚有争论之处。另外,丹参对影响骨折愈合因素研究还可扩展,早期研究多侧重于丹参对血液流变性、血小板功能、红细胞功能、血栓形成等方面的影响,近期研究

已扩展不少,包括丹参对骨折愈合中相关细胞功能、细胞外基质蛋白影响等。预期今后丹参的研究会在分子水平及基因层面继续扩展,使其临床应用更为广泛。

参考文献

- 1 严红,高扬,郭伟,等.不同产地丹参药材中丹参酮 IIA 及丹参素的含量比较.天津药学,2003,15(3):10.
- 2 李朝霞,王地.丹参水溶性成分的研究进展.北京中医,2004,23(3):176.
- 3 郑谦,王翰章.丹参对下颌骨骨折后血供的影响.临床口腔医学杂志,1995,11(2):78.
- 4 徐荣辉,朱雅萍,柴本甫.丹参注射液对鸡胚颌骨分离细胞培养生长影响的组织化学观察成骨细胞样细胞的发育与成熟.中华骨科杂志,1994,14:185.
- 5 崔烽,邹丽宜,刘钰瑜,等.丹参水提物和丹参促进成骨细胞活性和防治泼尼松所致大鼠骨质疏松.中国药理学通报,2004,20(3):286.
- 6 丁寅,相马俊一,山本照子,等.丹参对成骨细胞株 MC3T3-E1 细胞碱性磷酸酶活性及 DNA 合成影响的实验研究.华西口腔医学杂志,1996,14(2):104.
- 7 冯秋珍,李曼君,叶根梅,等.丹参注射液对体外培养家兔关节软骨细胞的影响.湖北中医学院学报,2003,5(3):17.
- 8 徐荣辉,朱雅萍,柴本甫.丹参注射液对鸡胚胎股骨器官培养生长的影响.中华骨科杂志,1994,14:226.
- 9 柴本甫,汤雪明,李慧.骨折 II 期愈合过程中的成纤维细胞成骨.中华骨科杂志,1996,16:245.
- 10 李敬山,马璟,朱雅萍,等.丹参对成纤维细胞表型影响的体外研究.济宁医学院学报,1999,22(4):12.
- 11 林润台,王忠,刘立波,等.丹参促进下颌骨骨折愈合的超微结构研究.中华口腔医学杂志,1992,27(4):215.
- 12 张丁,傅民魁,傅嘉.丹参对离体破骨细胞的影响.口腔正畸学,1995,2(2):63.
- 13 丁寅,相马俊一,山本照子,等.丹参对骨髓培养中破骨细胞生成的影响.实用口腔医学杂志,1999,15(1):10.
- 14 史炜镛,符诗聪,杜宁,等.丹参有效部位对骨折愈合过程中胶原基因表达的影响.中国中西医结合杂志,2000,20(4):269.
- 15 谭祖健,李起鸿,段朝周,等.复方骨基质胶修复骨缺损实验研究.中华创伤杂志,1996,12(1):10.
- 16 秦军志.丹参对大鼠胫骨骨折早期愈合过程中血清、骨痂及骨组织中钙、锌、铜的影响.中国中西医结合杂志,1992,12(6):354.
- 17 喻坚.丹参对大鼠胫骨骨折早期愈合过程中血清、骨痂及骨组织中钙、锌含量的影响.中国运动医学杂志,2001,20(3):320.
- 18 张江蓉,沈丽,卢维晨,等.复方丹参滴丸对动脉钙化组织中骨保护蛋白表达的影响.上海第二医科大学学报,2005,25(10):1045.
- 19 王慧敏,王模堂,王翰章.丹参对生物陶瓷种植体界面新骨生成及结合影响的实验研究.口腔颌面外科杂志,1995,5(3):147.
- 20 符诗聪,杜宁,史炜镛,等.丹参对骨折愈合的生物力学研究.上海第二医科大学学报,1996,16(6):430.
- 21 符诗聪,杜宁,史炜镛,等.丹参有效部位(丹参-9403)对骨折愈合影响的生物力学实验研究.中国中西医结合杂志,1999,19(2):106.
- 22 王俊国,曹斌,唐胜建,等.植入型复方丹参缓释剂对骨折愈合影响的实验研究.中国骨伤,2005,18(1):28.

(收稿日期:2006-07-10 本文编辑:李为农)