

# 股骨头 I 号方药作用机理的实验研究

范明 程爱华 王晶 龚翠红 邢美荣 陈训华 杨淑芹 卜海滨 常超英 刘恩 韩凤岳

中国中医研究院骨伤科研究所 (100700)

**【摘要】目的** 研究对股骨头早期坏死有疗效的中药汤剂股骨头 I 号方药 (以下简称 I 号药) 的作用机理。**方法** 用昆明小白鼠进行扭体试验、抗巴豆油致炎试验和游泳能力试验, 检测 I 号药的镇痛、消炎和增强体能的效应。用醋酸氢化考地松造成家兔股骨头早期坏死的模型, 分别用 I 号药、马氏骨丸和生理盐水进行 1 个月的治疗。为了评定 I 号药的疗效和机理, 在造模前、造模后和治疗后, 分别进行 3 次血清 GOT、TG 和髋区的骨密度测定和病理组织学检查。**结果和结论** I 号药有良好的镇痛、抗炎消肿和提高体能的效应; 有降低 GOT、TG 和提高骨密度的作用; I 号药可以逆转激素诱发的股骨头骨质和骨髓早期的破坏、吸收和坏死等病理组织学变化, 使其恢复近于正常股骨头的结构。

**【关键词】** 股骨头坏死 中医药治疗 病理学

**The Experimental Research on the Mechanism in Effect of Recipe Femoral Head No. I** Fan Ming, Cheng Aihua, Wang Jing, et al. Institute of Orthopaedics and Traumatology, China Academy of Traditional Chinese Medicine (Beijing 100700)

**【Abstract】 Objective** To study the mechanism of therapeutic effect of Chinese traditional decoction, Femoral Head No. I (FHI) at the early stage of femoral head necrosis. **Methods** Kunming mice were applied to the body-turning test, anti-croton oil induced inflammation test, and swimming ability test, for examining the effectiveness of FHI on analgesia, anti-inflammation, and enhancement of physical ability. Rabbits' models of femoral head necrosis at early stage induced with hydrocortisone acetate, were treated with FHI, Ma's Gu Wan, and normal saline for one month, respectively. In order to evaluate the therapeutic effect and its mechanism of FHI, before and after modeling and after treating, the content of serum GOT and TG, the bone density of hip region, and the pathohistology of femoral head were examined. **Results and Conclusion** There is good effect of FHI on analgesia, anti-inflammation, reperfusion, and elevation of physical ability. It plays a role in decreasing serum GOT and TG and in increasing bone density. FHI can reverse hydrocortisone induced pathohistological changes, such as the destruction, resorption and necrosis of bone mass and bone marrow at early stage of femoral head necrosis, thus recovering the structure of femoral head to approximately normal level.

**【Key words】** Femoral head necrosis Treatment with Chinese drugs Pathology

股骨头无菌性坏死是一种难治疾病, 使用中药治疗早期股骨头坏死, 可取得较满意的疗效。股骨头 I 号药是我所研制的一种治疗股骨头早期坏死的中药制剂, 为了检验 I 号药的疗效和阐明其治疗机理, 我们对 I 号药做了多种实验研究。现将主要结果报告如下。

## 材料和方法

1. I 号药的主要药物有当归, 川芎, 川断, 土鳖虫, 自然铜, 骨碎补, 细辛和麝香等 (由北京昌平中药加工厂按我所配方及要求制成胶囊制剂)。本实验用该胶囊剂内的成药粉, 配制成悬浮液, 灌喂实验动物。

2. 镇痛、抗炎和体能实验: 用纯系昆明小白鼠 160 只, 两性兼有, 体重 20g 左右。按照《中药药理实验方

法学》所介绍的方法<sup>[1]</sup>, 选择扭体抑制实验作为 I 号药镇痛效应的指标; 以抗巴豆油致炎效应作为 I 号药抗炎消肿作用的指标; 以激动小鼠游泳能力作为 I 号药提高机体应激能力和增强体能效应的指标。

3. 股骨头坏死动物模型及分组: 健康成年大耳白家兔 100 只, 两性兼有, 体重 2500g 左右, 随机分为 5 组: 正常对照组; 造模组, 用醋酸氢化考地松注射液 (上海第九制药厂) 制造股骨头坏死动物模型, 剂量为每周 25mg/kg, 共注射 5 周, 取腹腔注射; NS 对照组, 造模后逐日灌喂生理盐水 1 个月; 中药对照组, 造模后逐日灌喂马氏骨丸 I 号 (北京长城制药厂代北京市鼓楼中医医院加工, 批号 940614), 剂量为 0.3g · kg<sup>-1</sup> ·

$d^{-1}$  (约为成人相当剂量的 2 倍), 灌喂 1 个月; 实验组, 造模后逐日灌喂 I 号药 1 个月, 剂量为  $1g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$  (为成人相应剂量的 2 倍)。

4. 实验家兔血清 GOT, TG 和髌区骨密度的测定: 用 Reitman 氏法测定血清谷草转氨酶 (GOT) 的活性; 用甘油磷酸氢化酶过氧化物酶—终点法测定血清三酸甘油酯 (TG) 含量; 用 Lunar 双光子骨密度测量仪测定髌区 (以股骨头为中心, 包括少许髌白和股骨颈) 骨密度。对每只动物都在造模前、造模后和治疗处置完成后, 测定三次 GOT, TG 和骨密度。对测得的数据做统计学处理。

5. 病理学检查: 在全部实验完成后, 处死家兔, 取双侧股骨头。右侧股骨头和部分左侧股骨头, 用 10% 中性福尔马林固定, 硝酸脱钙后, 制成石蜡切片, 行 HE 染色, 做光镜观察。另一部分左侧股骨头固定后, 用 10% EDTA 液脱钙, 20% 明胶包埋, 恒冷箱切片, 油红 O 染色, 观察骨细胞脂肪变性的情况。

6. 统计学方法:  $t$  检验。

### 结果

#### 1. 小鼠扭体实验结果

(1) 各组小鼠 10 分钟扭体次数的平均值 ( $\bar{X} \pm SD$ ): I 号药 12.5 倍组为  $9.20 \pm 11.25$ , 25 倍组为  $5.20 \pm 7.36$ , 50 倍组为  $7.60 \pm 9.78$ , 100 倍组为  $9.86 \pm 13.52$ , 2000 倍组为  $19.5 \pm 15.33$ ; 布洛芬组为  $18.90 \pm 30.31$ ; 阿斯匹林组为  $4.40 \pm 8.30$ ; 水对照组为  $62.10 \pm 22.15$ 。

(2) 组间差异的分析— $t$  检验结果表明: 各组与水对照组相比, 都有显著的统计学差异。5 个实验组与阿斯匹林组相比, 都无统计学差异。5 个实验组与布洛芬组相比, 也无统计差异。但是  $t$  检验结果表明, I 号药不同剂量组间的差异没有达到统计学的显著性。

#### 2. I 号药抗巴豆油致炎实验的结果

(1) 各组小鼠耳廓圆片重量均值和肿胀度: 见表 1, 因为左耳为涂药侧, 右耳是正常侧, 故左—右值越小, 表明药物抑制肿胀消炎的作用越强。结果表明, 抗巴豆油致炎的效力以 I 号药为最强。

表 1 耳廓圆片重量均值 ( $\bar{X} \pm SD$ ) 和肿胀度 (%)

组 别	左耳圆片	右耳圆片	左—右	肿胀度
I 号药	$7.66 \pm 0.39$	$7.38 \pm 1.03$	$0.28 \pm 0.27$	3.79
三七粉	$10.42 \pm 1.83$	$8.93 \pm 1.94$	$1.49 \pm 1.60$	16.68
伤愈散	$12.04 \pm 4.78$	$10.23 \pm 4.16$	$1.81 \pm 1.48$	17.69
活血止痛散	$10.55 \pm 2.16$	$8.87 \pm 2.77$	$1.68 \pm 1.96$	18.94
空白对照	$19.29 \pm 2.82$	$10.13 \pm 3.02$	$9.17 \pm 1.06$	90.52

注: 肿胀度 = (左耳圆片 - 右耳圆片) ÷ 右耳圆片 × 100%;  $t$  检验结果表明, I 号药与各组相比, 都有显著差异

(2) 各药的肿胀抑制制度与 I 号药的组间比较: 根据  $E_x = (I_x - I_1) \div I_1 \times 100\%$  计算结果, I 号药的肿胀抑制率分别为, 三七粉肿胀抑制制度的 340.11%、伤愈散的 366.75% 和活血止痛散的 399.74%。而与空白对照组相比, I 号药的肿胀抑制率是空白组的 2288.39%。也就是说, I 号药抗巴豆致炎的消肿效应, 明显地优于三七粉、伤愈散和活血止痛散。

3. 小鼠游泳实验的结果: I 号药 100 倍成人剂量组、50 倍成人剂量组和空白对照组小鼠的游泳时间, 分别为  $128 \pm 89.50$  秒、 $228 \pm 76.50$  秒和  $84 \pm 40.37$  秒。经统计学处理, I 号药 50 倍组小鼠的游泳时间与对照组的有极显著的差异 ( $P < 0.001$ ), 与 100 倍组的也有显著的差异 ( $P < 0.05$ )。100 倍组与对照组相比, 虽然平均游泳时间较长, 但是统计学上没有显著性差异 ( $P > 0.1$ )。

4. I 号药对血清 GOT 和 TG 含量的影响: 见表 2。

表 2 血清 GOT 和 TG 含量测定结果

组 别	GOT (卡门氏单位)	TG (mg/dL)
正常组	$8.96 \pm 4.83$	$28.99 \pm 11.24$
造模组	$21.72 \pm 15.31$	$210.72 \pm 3.46$
实验组	$8.83 \pm 3.59$	$36.84 \pm 6.16$
中药对照组	$10.50 \pm 3.46$	$58.33 \pm 19.51$
NS 对照组	$17.00 \pm 4.29$	$138.67 \pm 28.71$

从表 2 可以看出: ①用醋酸氢化考地松造模后, 血清 GOT 和 TG 含量明显升高, 与正常家兔有极显著的差异 ( $P < 0.001$ ); ②用 I 号药治疗 1 个月后, 血清 GOT 和 TG 含量比造模组明显下降 ( $P < 0.001$ ), 达到或接近正常家兔的水平 ( $P > 0.05$ ); ③I 号药降 GOT 和 TG 效应较马氏骨丸的强 ( $P$  值分别是  $P > 0.05$  和  $P < 0.05$ ); ④造模后喂 1 个月生理盐水, GOT 和 TG 含量与造模组相比虽有下降, 但无显著性差别 ( $P > 0.05$ )。

5. I 号药对家兔髌部骨密度的影响: 家兔髌部骨密度测定的结果见表 3。

表3 髌骨骨密度测定结果 ( $\bar{X} \pm SD$ ) (单位:  $g/cm^2$ )

组别	骨密度
正常组	0.3728 ± 0.0453
造模组	0.3206 ± 0.0336
实验组	0.4005 ± 0.0496
中药对照组	0.3704 ± 0.0350
NS对照组	0.3223 ± 0.0333

从表3可以看出:①造模后,家兔髌区骨密度明显降低,与正常者有极显著的差异( $P < 0.001$ );②用I号药治疗后,髌区骨密度与造模组相比明显回升( $P < 0.001$ ),并超过正常水平;③喂生理盐水无此效应,与造模组相比无显著性差异( $P > 0.1$ );④喂马氏骨丸有此效应,与造模组间有非常显著性差异( $P < 0.001$ ),但不如I号药的效应显著。

6. I号药对家兔股骨头组织结构的影响:用光镜观察的结果,可以概括如下:

(1) 正常组家兔股骨头的骨质,骨髓等结构正常,股骨头的骺板消失。

(2) 造模组或NS对照组家兔股骨头的主要病理表现有:骨小梁破坏吸收过程加强,骨小梁变细(窄),数量减少;髓腔扩大,髓细胞增生,有散在的髓细胞坏死灶(图1);在多数股骨内又出现了骺板。

(3) I号药实验组和中药对照组家兔股骨头的结构基本恢复正常:骨小梁的成骨过程活跃,骨小梁变粗(宽),数量增加(图2);未见扩大的髓腔和髓细胞坏死灶;仅在少数股骨头内见到了骺板。

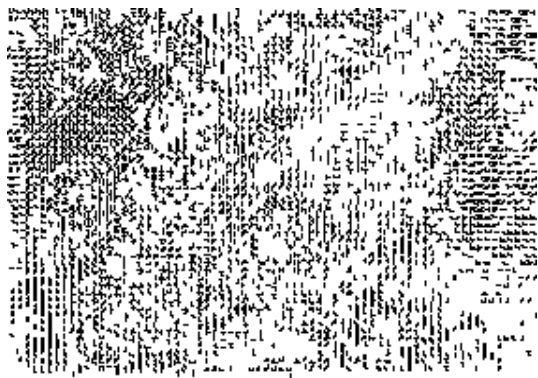


图1 NS对照组在坏死灶周围有明显的骨质破坏。HE染色 4×8



图2 实验组关节软骨、骨质和骨髓正常。HE染色 4×8

## 讨论

Ficat等<sup>[3]</sup>根据股骨头坏死X光的改变,将之分为5度,Steinberg等<sup>[4]</sup>根据X线,骨扫描和MRI的变化将股骨头坏死分为7度。本文所论的股骨头早期坏死,大约与上述三文分度法的前三度(0—II)相当。在此阶段内,有临床症状(髌痛及功能障碍等),但X光片正常或仅有弥散的透亮区或囊样变。本期股骨头的基本病理变化是股骨头骨小梁大量吸收破坏,以负重区的软骨下区为著。根据我们的观察,在股骨头坏死的早期,由于骨小梁的大量破坏和髓腔面积的增大,使股骨头的骨密度明显降低。因此,我们认为髌区骨密度降低可以作为股骨头坏死早期诊断的一个检验学指征。据报道<sup>[5]</sup>,股骨头坏死的病理变化之一是骨细胞脂肪变性和微血管内有脂肪栓塞。我们用油红O染色脂肪变性的病变,在切片上也染出许多脂滴,但是仔细观察时则发现,这些脂滴并不位于骨细胞内和微血管内。它们很可能是做切片过程中因挤压而游离出的脂滴。故而,我们认为这个问题还有待进一步探讨。

I号药在临床上有良好的止痛和改善关节功能的效应。这不仅与该药在动物实验中显示的止痛和增强体能等结果有关;更重要的是,I号药具有良好的消炎祛肿和激发骨小梁成骨与骨化的作用,纠正了骨质疏松的病理变化。本方中,当归能补血活血,破恶血,养新血;川芎味薄气雄,入血分理血中之气;土鳖虫和自然铜等活血化瘀,共助当归以达散瘀定痛消肿之效;骨碎补和川断补肾活血,温煦阳气而推动血脉运行,与土鳖和自然铜相配有较强生骨之力;用细辛和麝香,开窍通络以活血止痛。以上诸药配合,共奏活血化瘀消肿,通络止痛生骨之功。

## 参考文献

- 李仪奎. 中药药理实验方法学. 上海: 上海科学技术出版社, 1991. 149, 300, 353

2. Ficat RP. Necrosis of the femoral head. In: Hungerford DS (ed). Ischemia and necrosis of bone. Baltimore: Williams and Wilkins, 1980. 171

3. Ficat RP. Idiopathic bone necrosis of the femoral head: early diagnosis and treatment. J Bone Joint Surg (Br), 1985, 67

- B: 3

4. Steinberg M E. A quantitative system for staging avascular necrosis. J Bone Joint Surg (Br), 1995, 77- B: 34

(收稿: 1996- 02- 10; 修回: 1998- 04- 10)

## 左髌关节前脱位合并股血管断裂一例

洪庆南 徐新华

解放军 180 医院 (福建泉州 362000)

× ×, 男, 26 岁, 于 1997 年 10 月 8 日入院。因从 5 米高处坠伤致左髌部疼痛、畸形、活动障碍、皮肤青紫 6 小时急诊入院。查: 脉搏 110 次/分, 血压 10/6kPa, 神志清楚, 对答切题, 表情淡漠, 贫血貌, 急性痛苦面容, 胸廓挤压征 (-), 双肺呼吸音清, 腹平软, 压痛 (-), 反跳痛 (-), 左髌前、左大腿上段前外侧皮下瘀血, 部分呈花斑样皮纹, 阴囊皮肤青紫、肿胀, 左髌关节呈内收畸形, 无法纠正, 左股骨大粗隆上移。左足背动脉、动脉搏动消失, 左下肢肢温冰冷甲床较紫, 充盈较快, 左腹股沟处股动脉搏动不明显, 骨盆挤压分离试验 (-)。X 线摄片示左髌关节前脱位。小便常规 (-)。初步诊断为左髌关节前脱位并左股血管损伤创伤失血性休克。遂行左股血管探查术。见左髌前腹股沟韧带中点以上 6cm, 以下 10cm 皮下组织淤血、水肿, 左股动脉于腹股沟韧带下完全断裂, 左股静脉约 4/5 周径断裂, 股神经完全断裂。考虑患者创伤失血休克时间较长, 且局部软组织条件较差, 虽急输血 2800ml, 血压仍较低, 予放弃血管吻合再植术, 改行左髌关节离断术。术后再输血 1200ml, 病

情趋稳定, 10 天后伤口痊愈出院。

### 讨 论

髌关节前脱位临床少见, 合并股血管神经损伤更加罕见。髌关节周围血管网有“臀部十字吻合”之称。侧支循环丰富, 高位股血管损伤后, 早期下肢缺血症状如疼痛、麻痹、皮温异常不明显, 且髌关节脱位有明显的髌关节内收畸形, 往往掩盖股血管损伤的早期诊断。待出现下肢缺血症状明显时, 才引起注意, 但为时已晚, 因肢体组织尤其是肌肉缺血超过 6 小时后, 即发生不可逆损害, 即使行血管吻合恢复供血, 肢体亦可能遗留不同程度的功能损害或术后感染或出现再灌注损害而需截肢, 甚至危及生命。本例来诊已晚且出现休克。虽然诊断明确, 但为时已晚, 为保证生命安全行髌关节离断术是必要的。以免强行血管吻合, 休克不能得到纠正, 发生多脏器功能衰竭危及生命。血管损伤须早期诊断、早期吻合, 肢体才能得到完全康复。

(收稿: 1998- 05- 11)