

· 综述 ·

丹参促进骨折愈合的研究进展

Progress of research on the promotion of bone union of fracture with Danshen

王俊国 曹斌

WANG Junguo, CAO Bin

【关键词】 骨折愈合;丹参 【Key words】 Fractures healing; Danshen

丹参是我国传统医学中用以活血化瘀的首选中药,本身可单独成方,被广泛地应用于临床各科。本文拟就诸多丹参促进骨折愈合的研究报道作一综述。

1 丹参的主要成分及相关药理学作用

丹参的有效成分可分为水溶性及脂溶性两大部分^[1-3]。其水溶性部分为酚性芳香酸(简称酚酸)以及该类酸缩合成的多酚芳酸,已分离到:丹酚酸乙(Salvianic acid B)、丹酚酸丙(Salvianic acid C)、丹参素(丹参酸甲, Salvianic acid A)、原儿茶醛(Protocatechualdehyde)、迷迭香酸(Rosmarinic acid)、丹酚酸 A(Salvianolic acid A)、丹酚酸 C(Salvianolic acid C)、异阿魏酸(Isoferulic acid)等。丹参酚酸类成分具有抗心肌缺血,抑制血小板聚集、纤溶,耐缺氧和抗脂质过氧化等药理活性。

丹参的脂溶性成分主要有二萜醌类化合物。已分离到丹参酮 II_A(Tanshinone II_A)、丹参酮 I(Tanshinone I)、隐丹参酮(Cryptotanshinone)等约 25 个化合物。丹参酮类成分具有抑菌、抑制血小板聚集、耐缺氧、改善冠状动脉供血等药理作用。

2 丹参对骨折愈合的影响

2.1 对骨折后局部血液供应的影响 Guacci^[4]指出:骨折处血供是骨折愈合的必要条件,骨血供破坏必然影响骨折愈合。因此,影响骨组织修复最根本的原因是局部血液供应。徐荣辉等^[5]观察到使用丹参后,家兔桡骨骨折处桥梁、近侧连接和封闭等骨痂区扩张毛细血管出现时间较对照侧提前 2~4 d,证明丹参具有改善骨折处血液循环的作用。有资料表明^[6,7],丹参可以降低毛细血管通透性,减少炎症渗出和红细胞外漏,促进局部血液循环尽早恢复,同时活血化瘀药亦能通过改善血液流变学的性质,使淤血的程度减轻,加快血肿内淤血的吸收。姜开余等^[8]认为丹参通过抑制血管内皮细胞和粒细胞表达细胞粘附因子,从而抑制细胞因子活化血管内皮细胞,有利于保护血管内皮,减少白细胞的粘附,发挥其抗凝、抗血栓形成的作用。胡美珠^[9]指出骨折后因血肿造成肢体血容量的改变,先后有两个高峰:第一个在骨折后三天,是骨折引起软组织反应性充血等原因引起局部充血所致;第二个血容量高峰是由于骨折部位血肿周围有大量新生血管所致。而丹参的应用使第一个高峰期间的软组织充血减少,并使第二个

血容量高峰向后延续,从而间接证明了丹参对骨折处新生毛细血管生长的促进作用是持续的、广泛的;另有实验观察到丹参的使用使骨折后局部软组织及骨血供短期下降幅度较对照组明显减少,并在 5 d 左右时局部血流量较对照组明显回升^[10],这些均充分证明了丹参对骨折局部的血供的影响是积极的,可以促进骨折的愈合。

2.2 对各种修复细胞的影响

骨折愈合是创伤愈合的一种特殊类型,是一个复杂的组织学、生物学、内分泌学及生物力学的动态过程。该过程最终取决于愈合时各种细胞的活动结果。应用丹参对局部血液循环的改变也必将反映到这些细胞的活动过程中^[11]。

2.2.1 成骨细胞 骨折愈合过程中,毛细血管的长入为骨折修复带来未分化的间质细胞,这些细胞可进一步转化为成骨细胞^[12]。丹参治疗后成骨细胞在数量及分布部位均较对照侧有明显增多。史炜镔等^[13]观察到骨折愈合过程中软骨基质中成骨细胞有两种来源:一是随新生血管进入的未分化细胞,另外则是肥大的软骨细胞,其可表现出合成 I 型胶原及形成类骨质,显示出成骨细胞样表型,故他们认为丹参不仅可以促进间充质细胞向成骨细胞转化,还能促进软骨细胞向成骨细胞转化;另外林润台等^[14]从微观角度观察到丹参治疗后成骨细胞形态不规则,胞质内线粒体及粗面内质网明显扩张肿大,表现出旺盛的合成能力。

2.2.2 成纤维细胞 成纤维细胞在骨折愈合过程中可以分泌形成胶原纤维,产生基质小泡引起钙化与骨化。应用丹参后成纤维细胞数量明显增多,细胞及细胞核形态狭长,粗面内质网膨大成泡并出现内质网水泡,核糖体颗粒密集,细胞核出现核仁边集、核内包涵体,线粒体肿胀等现象,证明丹参使成纤维细胞的蛋白质合成旺盛,进而使胶原纤维增多且密集^[14]。另外,成纤维细胞核亦有条纹状改变,可见核固缩,从而加速成纤维细胞的变性过程,可以更好地被骨组织所替代。

2.2.3 破骨细胞 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,细胞体积增大,不规则,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^[14]。

2.2.4 吞噬细胞 徐荣辉等^[5]指出丹参使用后骨折局部血

肿内含铁血黄素颗粒出现较对照组提前,认为可能是由于丹参对吞噬细胞的吞噬活性有所激活,从而间接为骨折愈合提供良好的环境。另外,王文俊^[15]也指出丹参能分别激活单核吞噬细胞分泌 TNF α , IL-1, IL-6 及 IL-8,提示其可能具有抗炎及增强机体免疫力这两方面的调节作用。

2.3 对基质钙化的影响 在骨折修复过程中,先由成纤维细胞、软骨细胞及成骨细胞分别合成、分泌基质;基质又通过钙盐的沉积而形成骨组织。基质的钙化必须具备 3 个条件^[16] ①细胞能分泌或形成可钙化的基质小泡;②能提供基质钙化所必须的钙;③细胞能合成分泌可钙化的胶原纤维,并与无机盐紧密结合。因而设法促进上面各个环节都将加速骨的矿化,加速骨组织修复的过程。有资料表明^[11]成纤维细胞在骨折愈合过程中可分泌形成基质小泡引起钙化与骨化。丹参使成纤维细胞提早出现并快速生长,蛋白质合成增加,这些必然会增加其分泌或形成基质小泡的数量;亦可观察到成纤维细胞线粒体内有众多的钙颗粒出现,其出现的时间及数量均较对照组提前并增加。而无论是离子交换还是再吸收都更容易在那些与血管接触最密切的、新生成的骨板中发生,丹参能改善血管壁的通透性,加快血液循环,将有利于离子交换及小梁骨的改建和再吸收,从而把更多的钙动员出来,以更好的满足新骨形成对钙的需要而促进骨的愈合。成纤维细胞在骨折愈合中可以分泌、形成胶原纤维,在成纤维细胞出现处其四周均有大量的胶原纤维聚集。丹参使成纤维细胞的数量快速增长而使胶原纤维大量增加,这些胶原纤维都能正常进行钙化并转变为骨组织。综上可见丹参对基质钙化的三个环节均有积极性影响,从而可以更快地促进骨折的愈合。

2.4 对微量元素的影响 骨折愈合是机体一种特殊的再生修复过程。1965 年以前人们认为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。对锌的影响:在影响骨折愈合的微量元素中,锌的作用最为重要^[17]。补锌后家兔无论从骨痂的大小,钙化的时间及力学性能等方面均优于对照组。有资料表明^[18]骨折后应用丹参治疗可减慢血清锌浓度的下降,保持其相对稳定,达到补锌的目的,又胜似补锌,可明显提高骨折愈合早期骨痂中锌含量和锌/铜比值。对铜的影响:铜在骨胶原形成过程中起着重要作用,骨胶原前体原胶原为骨痂的基本成分,其分子内和分子间稳定的共价交联可增加其不溶性,此种醛胺缩合反应需含铜的赖氨酰氧化酶参与。秦军志等^[18]指出丹参在术后第 4 天可明显地抑制血清铜的提高,原因不明,可能与丹参提高血清锌水平有关,因锌与铜具有相互拮抗作用。但丹参富含锌、铜、钙等微量元素,对骨折

愈合过程中所需的各种微量元素(包括铜)有一定的补充作用。

综上所述可知丹参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的修复骨创伤;同时对骨折愈合过程中所需的各种微量元素也有积极的影响;故丹参对骨折愈合的作用是肯定的。进一步应该更多的探索丹参药理作用的机制,以期更好地应用于临床。

参考文献

- 徐任生. 丹参生物学及其应用. 北京: 科学出版社, 1990. 81.
- 黄治森, 张钧田. 丹参中三种水溶性成分体外抗氧化作用. 药理学学报, 1992, 27(2): 96.
- 邹正午, 徐理纳, 田金英. 迷迭香酸抗血栓和抗血小板聚集作用. 药理学学报, 1993, 28(4): 241.
- Guacci D. Ultrastructural aspect of human nonunion. Histo-Histopathol, 1991, 6: 87.
- 徐荣辉, 柴本甫. 丹参对家兔桡骨骨折的愈合影响. 上海第二医科大学学报, 1988, 8(4): 309-312.
- 孙明岩. 三七活血丸治疗骨折对血液流变学的影响. 中国中医骨伤科杂志, 1988, 4(1): 3-5.
- 廖福龙, 黄深, 李文, 等. 活血化瘀药物药性的血液流变学改变. 中西医结合杂志, 1986, 6(2): 103-105.
- 姜开余, 顾振纶, 阮长耿. 丹参素对 CD11b、P-selection、ICAM-1、VCAM-1、E-selection 表达的影响. 中国药理学通报, 2000, 16(6): 682-985.
- 胡美珠. 丹参注射液对家兔桡骨骨折后肢体血容量的影响. 中华外科杂志, 1979, 17(1): 33.
- 郑谦. 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): 78-80.
- 柴本甫, 汤雪明. 活血化瘀药丹参治疗骨折的超微结构研究. 中西医结合杂志, 1987, 7(7): 417-419.
- Shapiro F. Cortical bone repair. J Bone Joint Surg (Am), 1988, 70(7): 106.
- 史炜镔, 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): 269-271.
- 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): 215-216.
- 王文俊. 大黄素、丹参素对单核细胞分泌炎性细胞因子的调节. 中国免疫学杂志, 1995, 11(6): 370.
- 柴本甫, 汤雪明. 实验性骨折愈合的细胞生物学. 中华骨科杂志, 1991, 11(3): 203.
- 吕德成, 吴汝舟, 姜长明. 微量元素对家兔骨折愈合影响的实验研究. 中华骨科杂志, 1992, 12(4): 282.
- 秦军志, 王贤淑. 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): 354-356.

(收稿: 2002-02-17 编辑: 王宏)