

DOI:10.16305/j.1007-1334.2025. z20240522003

自然铜通过“散瘀-接骨”促进“破骨-成骨”作用治疗骨折的机制分析

陈丹妮¹, 陈香云¹, 丁 薇¹, 李家旺¹, 刘珍洪², 杨 桢¹

1. 北京中医药大学中医学院(北京 102401); 2. 北京中医药大学东直门医院中医脑病研究院(北京 100700)

【摘要】 自然铜能够散瘀接骨,是治疗骨折筋伤病十分有效的含硫矿物类中药。低价硫进入人体后能够降低内环境pH值、酸化血液,这是食源性酸中毒的一个重要原因。为对抗酸中毒,人体以破骨的方式启动最大的碱储——骨骼,高水平的破骨作用加速了成骨细胞的生成、促进了成骨作用的发生,有利于骨折愈合。自然铜由二硫化亚铁(FeS_2)构成,其所含的低价硫同样能增加内源性酸,为破骨提供酸性环境,启动成骨。自然铜内服发挥酸化内环境的作用,调控破骨作用(“散瘀”),而破骨是成骨作用(“接骨”)的前提和必要条件。在骨折长达百日的康复过程中,使用矿物类中药——硫化物自然铜,低剂量长期给药,能够达到降低pH的目的,又避免了使用单质硫引发的酸中毒。这能够从理论上解释自然铜治疗骨折的作用机制。

【关键词】 骨折;自然铜;二硫化亚铁;矿物药;活血化瘀;作用机制;中药研究

Mechanism analysis of pyritum in treatment of fracture by promoting "bone resorption-bone formation" through "dissipating stasis-repairing bone"

CHEN Danni¹, CHEN Xiangyun¹, DING Wei¹, LI Jiawang¹, LIU Zhenhong², YANG Zhen¹

1. School of Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102401, China; 2. Institute for Brain Disorders, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

Abstract: Pyritum can dissipate stasis-repair bone. It is a very effective sulfur mineral traditional Chinese medicine (TCM) in the treatment of fracture and sinew injury. Sulfur with low valency entering the human body can lower the pH of the internal environment and acidify the blood, which is an important cause of food-borne acidosis. In order to combat acidosis, the human body activates the largest alkali store, the skeleton, in a bone-breaking manner, and high level of bone resorption accelerates the generation of osteoblasts, promotes the occurrence of osteogenesis, which is conducive to fracture healing. Pyritum consists of ferrous disulfide, and its low-valent sulfur that also increases endogenous acid, provides an acidic environment for bone resorption and initiates osteogenesis. Internal administration of pyritum plays the role of acidifying the internal environment and regulating the bone resorption effect ("dissipating stasis"), which is the prerequisite and necessary condition for the bone formation effect ("repairing bone"). During recovery from fracture of up to a hundred days, the use of mineral TCM, the sulfide pyritum, administered in low doses over a long period of time, can lower pH and avoid the acidosis induced by using monomer sulfur. This can theoretically explain the mechanism of pyritum in treating fracture.

Keywords: fracture; pyritum; ferrous disulfide; mineral medicine; circulate blood and transform stasis; mechanism of action; traditional Chinese medicine research

自然铜为硫化物类矿物黄铁矿族黄铁矿,生品自

【基金项目】国家自然科学基金项目(82104822);中华中医药学会青年人才托举工程项目(CACM-[2022-QNRC2-B06]);中央高水平中医医院临床科研业务费资助项目(DZMG-QNGG0005);中国博士后科学基金项目(2021M700520)

【作者简介】陈丹妮,女,硕士研究生,主要从事中药和方剂作用机制及阐明其现代科学内涵的研究工作

【通信作者】杨桢,教授,博士研究生导师;E-mail:for3000yz@aliyun.com。刘珍洪,助理研究员;E-mail:lzh0399@163.com

然铜主要由二硫化亚铁(FeS_2)构成。其性辛、平,归肝经,具有散瘀止痛、续筋接骨之功,常用来治疗骨折造成的筋骨折伤,瘀肿疼痛[《中华人民共和国药典(2020年版):一部》^[1],以下简称《中国药典》],如《张氏医通》中主治跌扑骨断的自然铜散。自然铜能够增加钙、磷沉积,加速骨痂生长^[2-4],增强骨密度^[4],促进大鼠成骨细胞(osteoblast, OB)增殖^[5]、家兔骨折愈合^[2-4],但自然铜促进骨愈合的机制尚不清楚。活血化瘀是治疗骨折筋伤类疾病最重要的治法之一,与“祛瘀生新”的理念

一致,历代本草专著皆认同活血、化瘀、散瘀是后续生肌、续筋、接骨的前提条件。自然铜是一种具有活血疗伤功效的代表性活血化瘀中药,矿物药具沉降之性,较少能够活血散瘀,故自然铜如何散瘀接骨,是非常值得研究的问题。

以往研究^[4-5]肯定了自然铜以铁为主的各类微量元素在成骨中的重要性,但硫所起的作用却往往被忽视。本文从硫化物酸化血液、促进破骨这一角度,论述自然铜是如何通过硫促进骨折愈合而避免不良反应,提出并强调硫在自然铜发挥散瘀接骨功效中的重要性,并对自然铜的内服安全性进行探讨,以期对活血化瘀、接骨疗伤中药治疗骨折提供新思路。

1 自然铜接骨的中医药运用

自然铜治疗骨折有悠久的历史。“自然铜”之名最早见于公元 5 世纪的《雷公炮炙论》:“石髓铅即自然铜。”自然铜在伤科的运用最为常见,《本草纲目》载其“辛,平,无毒,主治折伤,散血止痛,破积聚,消瘀血,排脓,续筋骨”。《仙授理伤续断秘方》有大活血丹含“自然铜(火煅,酸醋淬存性,取半斤)”,红丸子含“自然铜(煅,醋淬七次,别研)”等多处记载。《世医得效方》曾记载治疗折伤的没药圆中“没药……自然铜(二两半,炭火烧)”,亦记载自然铜散中“自然铜(累累然相缀如乱丝者最佳,一两重)上研细,水飞过,同当归、没药各半钱,和匀……酒调频服,仍以手摩痛处”。自然铜不仅用于四肢骨折治疗,也用于头面部或颅骨的骨折损伤治疗,现存最早伤科少林派著作《跌损妙方》用自然铜治疗“百会穴伤,脑顶也”“太阳太阴穴伤,血窜两目,晕死”。民族医药中的珠西经检测主要成分也是 FeS_2 ,藏医药名著《晶珠本草》记载珠西治疗脑部损伤等^[6-8]。

自然铜也是现代骨伤科各种类型制剂中的重要药物。内服汤剂:补肾化瘀强骨方含有自然铜及其他补肾强骨中药,治疗老年骨质疏松性腰椎骨折,促进成骨及骨密度提高^[9];新伤续断汤联合针刺内麻点能显著改善骨折愈合指标、炎症细胞及炎症因子水平,缩短骨折愈合时间及疼痛评分^[10]。片剂与胶囊:接骨七厘片(胶囊)由自然铜、土鳖虫及其他活血化瘀药联合制成,对于创伤性骨折及骨质疏松性骨折具有很好的疗效^[11]。外用散剂及贴膏:生骨散由自然铜、大黄、黄柏、栀子四味药组成,治疗骨折及骨折迟缓愈合疗效显著^[12-13]。

此外,自然铜的炮制有特殊要求。《雷公炮炙论》中记载其“同甘草汤煮二伏时,至明漉出……以醋浸一宿,至明……文武火中养三日夜,才干用盖盖了,火煅两伏时,去上研如粉用。凡修事五两,以醋两镒为度”;《本草纲目》载其“只以火煅醋淬七次,研细水飞过用”。无论何种炮制方法都强调了醋在自然铜炮制中的重要地位。

《中国药典》规定“取净自然铜,煅至暗红,醋淬至表面呈黑褐色,金属光泽消失并酥松。本品为小立方体或不规则的碎粒或粉末状……质酥脆,略有醋酸气。每 100 kg 自然铜,用醋 30 kg”,这与明代以来的方法一致。

2 硫化物自然铜通过酸化血液促进“破骨-成骨”过程

2.1 酸化内环境引发的破骨作用诱导新骨生成

破骨细胞(osteoclast, OC)的骨吸收需要酸性环境的直接刺激。pH 高于 7.3 时,OC 几乎没有活性,在 pH 约为 7.1 时,OC 的骨吸收功能增强,且对氢离子(H^+)浓度的变化极为敏感^[14]。研究^[15]表明,当 pH 从 7.4 降至 7.2、7.0、6.8 时,大鼠长骨 OC 对骨的平均吸收面积分别增加了 5 倍、9 倍、14 倍。降低 pH 增加了骨吸收坑(OC 吸收骨质时产生的凹陷)的数量, H^+ 刺激的骨矿物质释放几乎完全由 OC 介导,细胞外 H^+ 可被视为 OC 的激活因子^[16]。对新生大鼠、孵化前小鸡和人类外周血的成熟 OC 体外培养研究^[17]显示,酸化是 OC 产生骨吸收坑的关键条件。OC 紧密贴合在骨表面,OC 高度卷曲的质膜形成独特的密封区,即褶皱边缘。由于褶皱边缘上特定的酶或蛋白能够释放酸,此密封区呈酸性。骨吸收即发生在紧贴褶皱边缘的表面,形成吸收腔隙或凹陷^[18]。

此外,酸能间接刺激 OC 发挥破骨作用。甲状旁腺激素^[19]、成纤维细胞生长因子 23(FGF23)^[20]、核因子- κB 受体活化因子配体(RANKL)具有刺激 OC 发挥破骨效应的能力,且在酸性条件下该作用增强^[16-17, 21]。酸性环境不仅促进骨吸收过程,还在 OC 的分化、迁移、黏附、融合及延长 OC 寿命等方面均发挥作用^[22]。pH 从 7.4 下降至 6.9 时,OB 碱性磷酸酶及骨矿化结节形成均大幅下降,这也说明了酸能促进破骨、抑制成骨^[21, 23]。

与“祛瘀生新”的理念一致,骨折后骨形成需经历破骨后的骨吸收。从 OC 吸收旧骨转变为 OB 形成新骨是骨折愈合的关键节点,称之为“耦合”。促红细胞生成素肝细胞激酶受体配体 B2-促红细胞生成素肝细胞激酶受体 B4(EFNB2-EPHB4)双向信号调控着“破骨-成骨”之间的转换和平衡^[24]。在正向信号传导(OC 到 OB)中,OC 表面的 EFNB2 配体与 OB 表面的 EPHB4 受体结合,OC 由此将信号传递给 OB,破骨作用停止,成骨作用发生。OB 的分化及正常的骨强度依赖 EFNB2 信号的抗凋亡作用^[25]。多种 OC 衍生因子包括磷酸鞘氨醇 1(S1P)、胶原三股螺旋重复蛋白 1(CTHRC1)、无翅型 MMTV 整合位点家族成员 10B(WNT10B)等,能促进 OB 生成、存活^[26]。同样,OB 也能够通过多种分泌因子如巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、RANKL、无翅型 MMTV 整合位点家族成员 5A(WNT5A)促进 OC 生存、分化^[26]。

破骨作用是骨形成水平和所成骨骼质量的前提

和保障。OC 表面表达巨噬细胞集落刺激因子受体 (CSF-1R), 由 OB 分泌的 M-CSF 是 OC 存活、分化所必需的^[26]。Csf-1r^{-/-}小鼠 OC 功能受到严重影响, 表现为长骨生物力学性能变差、骨皮质形成不良、骨胶原纤维及骨基质结构严重紊乱等^[27]。

综上所述, 骨折愈合需要先由 OC 在酸的刺激下激活破骨功能, 此后在“破骨-成骨”信号及多种细胞因子调控下, 破骨作用转变为成骨作用。

2.2 自然铜酸化内环境促进破骨 古代炼丹术士使用硫磺制丹, 内服后发生悲剧无数, 这归咎于硫磺内服导致的代谢性酸中毒。自然铜同样含硫, 却能内服治疗骨折。这是因为自然铜是硫化物, 硫化物进入胃肠发生化学反应, 缓慢而适度地产生 H⁺, 降低血液 pH, 为 OC 提供必要的酸。若适时、适量地服用自然铜, 能够避免内环境 pH 迅速、大幅度下降导致的酸中毒。

2.2.1 摄入硫磺引发人体酸中毒 据病例报告, 信奉民间疗法的患者自行摄入硫磺(单质硫)治疗疾病诱发了严重的代谢性酸中毒, 出现持续的嗜睡和神志不清^[28]、动脉血 pH 值 6.67、阴离子间隙升高和明显的高钾血症^[29]。其原因是高剂量的硫摄入迅速耗尽了人体正常碱储(HCO₃⁻), 发生了代谢性酸中毒。由于血液中硫酸根离子不是一种可测量的阴离子, 因此以阴离子间隙升高来表征硫酸引起的代谢性酸中毒。

尽管毒理学认为硫元素本身无毒, 但是中医本草著作中普遍记载其有毒。魏晋时期, 以五石散为代表的服丹之风盛行, 后果惨烈, 硫磺引起的酸中毒是重要原因。五石散由石钟乳、石硫黄、白石英、紫石英和赤石脂组成, 其所含的石硫黄色黄, 与中医五色、五行之一对应。《神农本草经》记载硫磺(又名石硫黄)“味酸, 温, 有毒”, 李时珍在《本草纲目》亦记载“硫黄秉纯阳之精, 赋大热之性……炼制久服, 则有偏胜之害”, 即指长期服用硫磺会对人体造成危害, 这是非常正确的。

2.2.2 硫磺及硫化物经体内代谢产生酸 进入人体的硫磺或含硫化合物, 代谢的最终结局是氧化成硫酸盐, 这是体内酸产生的途径之一。摄入含硫及磷的蛋白质均能在体内产生酸。半胱氨酸、胱氨酸和蛋氨酸是重要的含硫氨基酸。其中, 半胱氨酸是体内硫酸根离子(SO₄²⁻)的最主要来源, 半胱氨酸直接脱去巯基和氨基, 生成丙酮酸、氨和硫化氢(H₂S), H₂S 经氧化即可生成 H⁺ 及 SO₄²⁻^[30]。研究^[31]表明, 与葡萄糖餐和脂肪餐相比, 氨基酸餐能引起正常人血清胃泌素浓度的显著升高, 而血清胃泌素能促进胃酸分泌。胃酸是人体钙、骨代谢平衡的重要影响因素, 并且酸分泌受损与骨矿化受损存在相关性, 这种相关性是多因素的, 且取决于胃内 pH 值及胃激素水平^[32]。这在一定程度上证实了含硫物质能增加酸分泌, 进而影响骨代谢。自然铜也含有

硫元素, 可作为酸的“缓释剂”。

2.2.3 摄入硫化物自然铜能降低内环境 pH 自然铜含硫, 内服后改变内源性酸含量。炭火密封煅制、醋淬的自然铜成分复杂, 以 FeS₂、八硫化七铁(Fe₇S₈) [硫化亚铁(FeS)一般以 Fe₇S₈ 的形式存在]、氧化亚铁(FeO)、四氧化三铁(Fe₃O₄)、硫以及铁的醋酸盐等为主要成分^[33-36]。以含量最多的 FeS₂、Fe₇S₈ 为例, 它们进入胃肠道后, 都能与胃中盐酸反应, 通过复杂的化学反应产生 H₂S、H⁺ 等物质。由于 H₂S 的高膜渗透性^[37], H₂S 很快从胃肠壁血管弥散入血, H₂S 在血管中解离出 H⁺, 而硫则逐步被氧化成硫酸盐。未在胃中转化的低价硫化物硫离子(S²⁻)、亚硫酸根离子(SO₃²⁻)等将继续在富氧化的前段小肠中被氧化成硫酸盐, 同时伴有 H⁺ 的产生, 并被吸收入血。所发生氧化反应程度的不同导致小肠终末产物中存在各种化合价的含硫物, 当它们被排入大肠时, 被肠中丰富的嗜硫厌氧菌处理, 最终可以还原成 H₂S^[38], 并从肠壁血管弥散进入血液, 再次生成 H⁺ 及 SO₄²⁻。未消化的低价硫更容易被嗜硫厌氧菌还原, 进一步酸化内环境。未能弥散入血的 H₂S 可经大肠排出体外。

中药炮制研究^[39-40]表明, Fe₇S₈ 含量是判断煅自然铜品质好坏的重要指标, 对不同煅自然铜成品进行测定, 发现 Fe₇S₈ 含量可达 30%~50% (质量分数); 而铁的氧化物反而远低于硫化物, 在大部分样品中其含量仅为 1%~10% (质量分数) 或检测不出该成分。许多学者研究^[34-35]自然铜炮制过程的理化性质变化发现, 煅造温度在 600~700 °C 左右, 生品自然铜的主要成分 FeS₂ 脱去 1 个硫, 大部分转变为 Fe₇S₈ (FeS), 此时达到古代炮制要求“无白芯”的表现, 即其内芯无金属光泽, 这说明 FeS₂ 分解完全, 自然铜充分煅透, 质地酥脆^[33, 36, 41]; 600 °C 条件下煅品以 Fe₇S₈ (FeS) 为主要成分, 同时生成少量铁氧化物; 高于 700~800 °C 后, Fe₇S₈ (FeS) 分解, 硫化物锐减。煅制温度过高、时间过长对有效成分的保留和溶出均不利^[34, 36]。总之, 同一生品, FeS₂ 在 600 °C 附近即开始分解为 FeS, 当温度高于 700~800 °C 后, 温度越高、时间越长, 高价铁生成越多、含硫量越低 [FeS₂ → Fe₇S₈ → Fe₃O₄、氧化铁(Fe₂O₃)]。

生品自然铜品质好坏以 FeS₂ 含量评估, 若样品外表面黑褐色氧化层(铁氧化物、铁氢氧化物)越厚, 则 FeS₂ 越少, 品质越差^[40, 42]。这种铁含量占比过高的生品自然铜, 是由于硫在自然状态下氧化丢失过多所导致的含铁比例上升, 再经高温炮制硫便所剩无几。经证实, 品质佳的生品, FeS₂ 含量更高、密度更大, 其煅品密度更小、酥脆度更高^[42-43]。

“自然铜乃入血行血, 续筋接骨之药也”(《本草经疏》), 其能“疗折伤, 散血止痛, 破积聚”(《开宝本草》), 自然铜服用后经脉道进入血液, 脉道巡行周身, 将自然

铜输送到四肢筋骨,从而发挥活血散瘀作用,消散筋骨折伤导致的“瘀血”。以现代药理作用机制阐述自然铜散瘀之功,即自然铜内服后增加了血管中的H⁺浓度,H⁺经脉管系统被转运至损伤旧骨处,刺激OC,促使骨质

吸收,破骨散瘀。自然铜内服产生的酸是其能“消瘀血”“散血,破积聚”的原因。骨折造成的骨质破坏及在周围形成的血肿,自然铜都能起到消、散的作用。自然铜“散瘀-破骨”功效的古今释义总结见表1。

表1 自然铜“散瘀-破骨”功效的古今释义

出处	原文	功效和作用机制
五代,作者不详 《日华子本草》	排脓,消瘀血,续筋骨。治产后血邪,安心,止惊悸。以酒磨服	
宋代刘翰、马志 《开宝本草》	疗折伤,散血止痛,破积聚	功效:自然铜能入血,有消散瘀血之功。作用机制:自然铜所含硫在人体内发生化学反应,产生的H ⁺ 和SO ₄ ²⁻ 被吸收入血,经脉管系统转运,H ⁺ 在骨折处发挥破骨作用
明代缪希雍 《本草经疏》	自然铜乃入血行血,续筋接骨之药也。凡折伤则血瘀而作痛,辛能散瘀滞之血,破积聚之气,则痛止而伤自和也	
清代黄元御 《玉楸药解》	自然铜燥湿行瘀,止痛续折。治跌打损伤,癥瘕积聚。破血消癥,宁心定悸,疗风湿瘫痪之属	

注:H⁺为氢离子,SO₄²⁻为硫酸根离子。

2.2.4 炮制后的自然铜酸化作用增强 自然铜火煅、密封、醋淬的过程有非常重要的意义。火煅,使其变得酥脆,易于加工成粉末,增加溶出率;密封,一定程度上隔绝氧气,不至于使硫氧化、也不至于使铁大幅度氧化成为Fe₂O₃、Fe₃O₄等高价铁氧化物;炭火煅^[44]是强还原环境,与密封的目的类似。强还原环境的炮制条件是必要的,不仅避免低价硫被氧化丢失,也避免了高价铁的生成而削弱机体对亚铁的吸收。

煅后醋淬进一步使其疏松,增加了成分溶出率^[45];生成的醋酸亚铁,有利于提高铁元素的利用度。尤为重要的是,醋酸使得自然铜的酸度增加,有利于增强硫的酸化作用,使H⁺含量增加。经醋酸酸化后的自然铜表层由醋酸亚铁包裹,这又可以减少煅自然铜的氧化。这层醋酸亚铁外表具有水溶性,不耽误自然铜在胃中与酸的反应。FeS具有水难溶性,使用醋酸这种弱酸淬能保持其稳定而不发生化学变化,这确保了其能够顺利入胃与强酸直接反应。醋酸增强了自然铜的酸性而不使其重要成分发生化学变化。合理的炮制工艺,能最大程度保留自然铜中的低价铁、硫,还减少了重金属含量^[33,45-46]。

“醋,主消痈肿”(《名医别录》)、“除癥块坚积”(《本草拾遗》),醋具有止痛消痈肿、散瘀除癥积的作用。醋的这些作用归功于醋能入血,可作为肝经之引使,《本草通玄》载“入血药,用醋炒……醋炒者,引入血分”。醋,性酸,具有收敛之性,常用于金疮出血的外科疾病,虽归功于其酸收止血之功,亦有赖于其散瘀解毒之力,酸能散瘀除恶血,使新血得生。《本草纲目》云“取其酸收之义,而又有散瘀解毒之功”,《本草备要》载“醋性酸收而散痈肿,盖消则内散,溃则外散,收处即是散处,两者一义也”。

醋能加强疏肝理气、活血化瘀之力^[47],醋的酸性(H⁺)是发挥这一作用的最重要物质,因此辅助并强化了以硫为中心的酸化作用。这解释了中药炮制的重要性,也是自然铜须火煅醋淬后入药的原因。与之类似,乳香、没药、五灵脂也需醋制后入药,使其活血化瘀之效得到增强,但只有自然铜能够续筋接骨。这也说明了硫的酸化能力在破骨作用中的重要性,酸化的结果和呈现的效应是破骨,而破骨是自然铜“散瘀”能力的体现。醋酸“散瘀-破骨”功效的古今释义总结见表2。

表2 醋酸“散瘀-破骨”功效的古今释义

出处	原文	功效和作用机制
南北朝(梁)陶弘景 《名医别录》	主消痈肿,散水气,杀邪毒	
唐代陈藏器 《本草拾遗》	治产后血运,除癥块坚积	
明代陈嘉谟 《本草蒙筌》	用醋注肝经,且资住痛……消痈肿,敛咽疮。驱胃脘气疼并坚积癥块气痛。换剂吞服,治产后血晕及伤损金疮血晕……惟入肝经,宜为引使	功效:醋能入血,有散瘀之功;自然铜醋制后散瘀接骨功效增强。作用机制:醋酸入血,所含氢离子(H ⁺)进一步增强酸化血液的目的,促进破骨作用
明代李时珍 《本草纲目》	大抵醋治诸痞肿积块,心腹疼痛,痰水血病……无非取其酸收之义,而又有散瘀解毒之功	
明代李中梓 《本草通玄》	入血药,用醋炒……醋炒者,引入血分……醋炒则消积聚	
清代王士雄 《随息居饮食谱》	酸温。开胃养肝,强筋暖骨	
清代汪昂 《本草备要》	酸温,散瘀解毒……外科敷药多用之,取其敛壅热散瘀解毒……醋性酸收而散痈肿,盖消则内散,溃则外散,收处即是散处,两者一义也	

2.2.5 自然铜引起的血液 pH 下调促进破骨作用 人体内的酸性环境会导致骨矿物质的溶解。骨钙盐释放进入体液生成碱,从而中和多余的酸,重新达到内环境的稳态。当机体酸过量导致 H^+ 堆积时,若血液中 HCO_3^- 被耗尽,陆生脊椎动物的骨骼则作为碱储备库(羟基磷灰石),成为血液 pH 失衡的继用缓冲系统。这是进化中的双保险,以应对酸中毒。因此,骨破坏和骨吸收容易受到血液酸碱度的影响,也可以说血浆 pH 的变化对骨骼的破骨作用是显著且直接的。

代谢性酸中毒以血浆原发性 HCO_3^- 减少为特征^[48]。在人类慢性肾病(CKD)的病程中,尿钙排泄增加,骨矿不断减少,CKD 患者骨折的风险大幅升高^[49]。这是由于肾排泄酸的能力严重损坏,血液 H^+ 蓄积,人体出现代谢性酸中毒的临床表现。首先,代谢性酸中毒导致物理-化学性骨矿物质溶解,即酸与羟基磷灰石反应;随后刺激细胞介导的骨吸收^[50],OB 的活性受到抑制,而 OC 的活性则会增加,骨形成减少,骨吸收增加^[21]。

较轻的慢性代谢性酸中毒(pH 变化在 $-0.05 \sim -0.02$ 之间)可由蛋白质摄入过多、酸性食物、老化、缺氧、炎症、伤口等造成^[14, 51]。饮食差异导致的内源性非碳酸产生与血浆 H^+ 呈正相关^[52]。高蛋白摄入与骨质流失呈正相关,尤其是过量含硫氨基酸的食物或补充剂是内源性硫酸产生的重要原因。给卧床休息 30 d 的正常人每日补充定量的必需氨基酸会导致尿液 pH 降低而尿钙升高,骨吸收增加^[53]。过量摄入膳食酸(如肉、鱼、奶)可导致骨质疏松症的发生发展,使骨质疏松性骨折的风险上升^[51],而补充碱有效减少了高蛋白饮食引起的负钙平衡^[50]。有趣的是,在骨折时,高蛋白或含硫物质摄入产生的酸对于骨骼的破坏,恰恰是骨修复早期破骨作用所需要的。这或许能够解释,为什么骨折患者多补充肉类对康复有益。

我们由此得到启示,除了骨折后启动的坏死骨质破解吸收过程外,服用硫化物自然铜,使得内环境酸化,人体为对抗这种酸化倾向,从而加速了破骨过程,因此达到了破除旧骨的目的。

2.3 自然铜的促破骨作用有利于新骨形成 骨折愈合经历 3 个有所重叠的阶段:炎症、修复、重塑。炎症期发生在骨折发生后 7 d 内:骨折导致骨内及周围软组织损伤,血管扩张、破裂,血浆和炎症细胞渗出,骨折血肿形成,这些血肿的特征是缺氧和低 pH。骨折愈合的第一步即是在特定细胞因子及炎症细胞作用下,新生毛细血管形成的肉芽组织将血肿、骨组织碎片取代^[54]。以破骨作用为主导的骨碎片、血肿的机化,解释了自然铜活血散瘀功效对骨折后骨重塑的重要性,以及自然铜散瘀接骨的现代生物学内涵。

在正常情况下,骨形成和骨吸收的量大致相等,几

乎所有新骨都形成于骨吸收发生过的区域^[55]。OC 骨吸收与 OB 骨形成之间的动态平衡精确调节骨重塑。研究^[2]显示,家兔服用自然铜后骨痂处钙含量出现先大幅锐减、后又再次上升的现象。骨折后由破骨转变为成骨(“耦合”)需基于破骨作用的顺利完成,这解释了自然铜为什么能够“散瘀-接骨”,亦证明了中医学“祛瘀生新”理念作为骨伤治疗基本原则的正确性。

除硫之外,两个最主要的铁生物途径——血红素和铁硫簇(Fe-S)^[56]的生物合成也参与了骨愈合过程。中医学发现了自然铜在高温煅制后,仍能保留亚铁而不令其被氧化为高价铁,这使得自然铜除酸化血液促进破骨外,还同时具有补铁生血的作用,进一步加强了疗效。由此可见,自然铜是通过多种机制对骨折发挥作用的。见图 1。

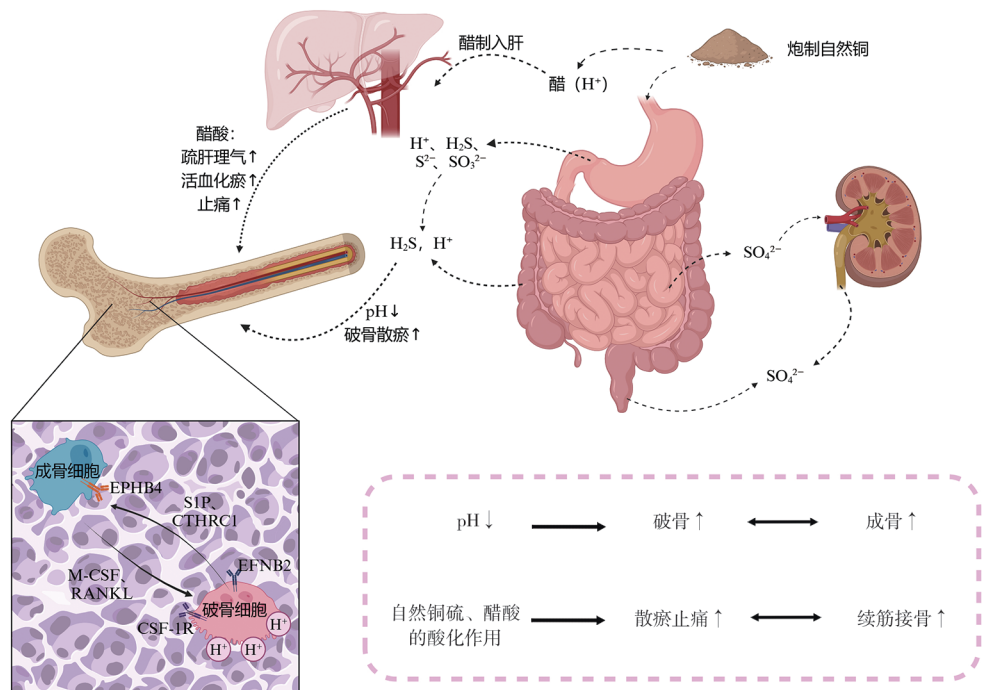
3 自然铜内服的安全性

硫是生命的六大基本元素之一,有报道^[57]认为早期生命是基于“碳-硫”而不是“碳-氧”构建的。即使当前地球生命以氧化代谢为主导,生命中依然保留了大量的硫,它们未被氧替代,存在于人体,发挥重要生理功能,如含 Fe-S 的铁硫蛋白。人体每天需从食物中摄取硫,摄入的硫一部分被机体利用后,多余的则被氧化为硫酸盐,并通过尿液排出体外。

自然铜在人体内代谢的结局是铁离子、 H^+ 、硫酸盐。肾脏是硫酸盐最主要的排泄路径,且肾脏对硫酸盐的重吸收是受调节的、会饱和的,超过肾小管最大重吸收阈值时,尿液中硫酸盐含量上升,这避免了硫酸盐在体内蓄积。硫酸盐示踪剂 $^{35}S^-$ 无论口服或静脉给药, $^{35}S^-$ 的 24 h 尿液回收率均在 80% 以上^[58]。临床常用硫酸镁口服导泻治疗便秘,正因为人体对硫酸镁吸收差,其能促进肠道排泄,且硫酸盐是无毒的。另有研究^[59]对煅自然铜在水煎液和人工胃肠液中的有害元素溶出率进行分析,结果显示铅、镉、砷、汞、铜的溶出量均远低于最大允许日摄入量。到目前为止,我们尚未检索到有关摄入自然铜导致不良反应的文献或病例报道,因此认为自然铜在人体的吸收代谢是安全的。

《中国药典》规定自然铜的用法、用量为“3~9 g,多入丸散服,若入煎剂宜先煎”。在临床运用中,其内服入汤剂时多为 10~12 g^[9-10, 60]。古代医籍记载,外用自然铜大多在一分至一两,亦有用极大剂量至四两者,或用极小剂量仅一厘^[61]。动物实验研究中,家兔自然铜内服用量为 0.5~1 g/(kg·d)^[4];或 2 mL/d,且 1 mL 含生药 0.5 或 1 mg^[2-3]。

与很多中药需要高剂量才能发挥作用不同,选择自然铜而非单质硫是基于其低剂量。摄入硫磺(一些民族的民间疗法)可在几天后引起严重的酸中毒^[28-29]。



注:EPHB4为促红细胞生成素肝细胞激酶受体B4,EFNB2为促红细胞生成素肝细胞激酶受体配体B2,CSF-1R为巨噬细胞集落刺激因子受体,M-CSF为巨噬细胞集落刺激因子,RANKL为核因子- κ B受体活化因子配体,S1P为磷酸鞘氨醇1,CTHRC1为胶原三股螺旋重复蛋白1,H⁺为氢离子,H₂S为硫化氢,S²⁻为低价硫离子,SO₃²⁻为亚硫酸根离子,SO₄²⁻为硫酸根离子。(本图为原创作品,创作自网站BioRender.com)

图1 自然铜散瘀接骨的原理

自然铜作为一种难溶于水的硫化物,广泛用于丸剂或水煎剂,相当于硫的低剂量给药,而胃肠道各部位的不同且复杂的处理过程使其相当于“缓释剂”,其酸化血液的作用是缓慢可控且适度的。硫磺(单质硫)性质活泼,即使在稳定的大气环境中也极易被氧化,人体的胃肠道是一种极为活跃的环境,故硫磺的氧化反应迅速且高效,短时间内生成大量的H⁺,会导致酸中毒。自然铜作为硫化物,含硫量远低于硫磺,性质稳定,难以溶解,难以消化,氧化还原反应缓慢,不会生成过量的H⁺,H⁺的释出过程温和可控。正常的骨折修复过程长达百日,在这种漫长缓慢的过程中,选择服用自然铜这种“缓释剂”来低浓度、长期给药以维持酸性环境,能够安全有效地促进骨破坏和骨吸收。

然而,这并不意味着自然铜就是完全无害的,《本草纲目》中记载“但接骨之后,不可常服,即便理气活血可尔”。从现代机制解释,肾是酸和硫酸盐最主要的代谢器官,长期服用自然铜可能会使肾负荷超载;肾功能不全者也不宜大量服用自然铜。

此外,自然铜久服会造成机体H⁺蓄积。这会导致骨骼过量钙盐溶解;也会使血浆中甲状旁腺激素浓度持续增加,这又进一步造成骨钙盐溶解^[62]。在人体上进行的氯化铵慢性酸负荷研究^[63]显示,骨碳酸钙是酸滞留期最重要的缓冲物质,是针对酸中毒的最后一道防线,且酸负荷停止后的恢复期内,钙流失仍持续存在,这提示酸的破骨作用有惯性。若在骨折将愈或完

全愈合之后仍继续长时间服用自然铜,为机体提供过量的酸,对于骨组织的影响反而是负面的。因此,自然铜的服用应适可而止。

4 小结

自然铜所含硫在促进骨折愈合过程中发挥关键作用。通过产生H⁺增加内源性酸含量,使内环境pH降低,这有助于破骨进行,为后续成骨作用的展开创造条件。本文认为,在骨折长达百日的康复过程中,硫化物自然铜的使用能够诱导血液酸化,产生轻度“代谢性酸中毒”;为纠正酸碱失衡,在血液碱储不足的情况下,人体会启动体内最大的碱储——骨骼,来维持酸碱平衡。这种自然铜导致的“酸中毒”加速了破骨,使得“破骨-成骨”在更高水平上达成新平衡,因此促进新骨生成,有利于骨折愈合。现代生物学中“破骨-成骨”机制的耦合,即破骨细胞吸收旧骨、转变为成骨细胞形成新骨是骨折愈合的关键,与自然铜“散瘀-接骨”作用契合。

许多研究忽视硫的作用,认为硫在高温煅制时以气体形式消散殆尽,然而自然铜炮制的目的并不是为了“除硫存铁”,使FeS₂大部分转化为铁的氧化物并非适宜的炮制工艺,这会降低有效成分含量,亦不符合古人对炮制自然铜成品的要求(煅透、酥脆、无“白芯”)。此外,煅赭石中铁的氧化物(如Fe₂O₃)远高于自然铜,而煅赭石沉降之性使其长于治疗头痛、眩晕、癫狂、呕吐、呃逆、出血,与自然铜的功效相去甚远。因此,推测

古人使用火煅醋淬处理自然铜的目的,并非为了获得铁的氧化物^[36],如果目的是获取铁或其氧化物,其大可使用铁或铁的氧化物含量更高的矿物入药。从该角度思考,硫之于自然铜促进骨愈合具有不可或缺的作用。

最后,自然铜不可久服,久服会导致肾功能损伤、H⁺蓄积、钙流失等问题。当前值得研究的问题是,自然铜在治疗骨折时,是否更适合在骨折早期开始服用,但如何把握“中病即止”的服药量、服药时长,仍需进行更多的研究来确定。此外,本文以“破骨-成骨”这一骨代谢关键环节为根据,探讨了自然铜对“酸化-破骨-成骨”的影响,但自然铜除了通过酸化机制促进“接骨”作用外,应当还有其他机制同样促进“接骨”的顺利完成。

本文以自然铜为研究对象,整合了多学科知识,从理论上揭示了自然铜药用的科学原理,为今后的实验研究指明了方向。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2020年版):一部[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2020: 147.
- [2] 王智兴,蔡亚,张风华. 自然铜对家兔骨折后骨痂中胶原、钙、磷等的影响[J]. 上海第二医学院学报, 1985, 5(4): 262-264, 313.
- [3] 徐爱贤,高学媛. 磁与自然铜促进骨折愈合的实验研究[J]. 山东中医杂志, 2008, 27(8): 558-560.
- [4] 赵根华,翁泽斌,高倩倩,等. 自然铜炮制前后促进骨折愈合作用及机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26(4): 481-485.
- [5] 王聃,侯婧霞,吴育,等. 自然铜及其煅淬品中金属元素对促进成骨细胞增殖的谱效关系研究[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(8): 1109-1113.
- [6] 李岑,桑老,楞本才让,等. 藏药珠西的化学成分与结构分析[J]. 光谱学与光谱分析, 2012, 32(6): 1671-1673.
- [7] 蒂玛尔·丹增彭措. 晶珠本草[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2012.
- [8] 罗达尚. 新修晶珠本草[M]. 成都:四川科学技术出版社, 2004.
- [9] 邱国栋,孙雷,谢水华. 补肾化痰强骨方对肾虚血瘀型老年骨质疏松性腰椎骨折的疗效[J]. 实用医学杂志, 2024, 40(1): 114-118.
- [10] 陈定爽,王萧枫,张骏,等. 新伤续断汤结合针刺内麻点对四肢骨折治疗效果、四肢功能恢复以及免疫功能影响研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(12): 201-204.
- [11] 孙凯,熊辉,杨洪军,等. 接骨七厘片(胶囊)治疗骨折临床应用专家共识[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(7): 1976-1981.
- [12] 陈凯,黄狄. 生骨散治疗尺骨下段骨折迟缓愈合疗效观察[J]. 上海中医药杂志, 2012, 46(1): 54-55.
- [13] 何宝凝,刘东文,陈淑映,等. 生骨贴膏治疗外伤性闭合性骨折的临床有效性及安全性研究[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(3): 1593-1595.
- [14] ARNETT T. Regulation of bone cell function by acid-base balance[J]. Proc Nutr Soc, 2003, 62(2): 511-520.
- [15] ARNETT T R, DEMPSTER D W. Effect of pH on bone resorption by rat osteoclasts in vitro[J]. Endocrinology, 1986, 119(1): 119-124.
- [16] ARNETT T R. Extracellular pH regulates bone cell function[J]. J Nutr, 2008, 138(2): 415s-418s.
- [17] ARNETT T R. Acid-base regulation of bone metabolism [C]// International Osteoporosis Foundation. International Symposium on Nutritional Aspects of Osteoporosis Series. Lausanne: Elsevier, 2007: 255-267.
- [18] VEIS D J, O'BRIEN C A. Osteoclasts, master sculptors of bone[J]. Annu Rev Pathol, 2023, 18: 257-281.
- [19] BUSHINSKY D A, NILSSON E L. Additive effects of acidosis and parathyroid hormone on mouse osteoblastic and osteoclastic function[J]. Am J Physiol, 1995, 269(6 Pt 1): C1364-C1370.
- [20] KRIEGER N S, BUSHINSKY D A. Stimulation of fibroblast growth factor 23 by metabolic acidosis requires osteoblastic intracellular calcium signaling and prostaglandin synthesis[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2017, 313(4): F882-F886.
- [21] BUSHINSKY D A, KRIEGER N S. Effects of acid on bone[J]. Kidney Int, 2022, 101(6): 1160-1170.
- [22] GONG S W, MA J X, TIAN A X, et al. Effects and mechanisms of microenvironmental acidosis on osteoclast biology[J]. Biosci Trends, 2022, 16(1): 58-72.
- [23] BRANDAO-BURCH A, UTTING J C, ORRIS I R, et al. Acidosis inhibits bone formation by osteoblasts *in vitro* by preventing mineralization[J]. Calcif Tissue Int, 2005, 77(3): 167-174.
- [24] ZHAO C, IRIE N, TAKADA Y, et al. Bidirectional ephrinB2-EphB4 signaling controls bone homeostasis[J]. Cell Metab, 2006, 4(2): 111-121.
- [25] TONNA S, TAKYAR F M, VRAHNAS C, et al. EphrinB2 signaling in osteoblasts promotes bone mineralization by preventing apoptosis[J]. FASEB J, 2014, 28(10): 4482-4496.
- [26] KIM J M, LIN C J, STAVRE Z, et al. Osteoblast-osteoclast communication and bone homeostasis[J]. Cells, 2020, 9(9): 2073.
- [27] DAI X M, ZONG X H, AKHTER M P, et al. Osteoclast deficiency results in disorganized matrix, reduced mineralization, and abnormal osteoblast behavior in developing bone[J]. J Bone Miner Res, 2004, 19(9): 1441-1451.
- [28] BLUM J E, COE F L. Metabolic acidosis after sulfur ingestion[J]. N Engl J Med, 1977, 297(16): 869-870.
- [29] SCHWARTZ S M, CARROLL H M, SCHARSCHMIDT L A. Sublimed (inorganic) sulfur ingestion. A cause of life-threatening metabolic acidosis with a high anion gap[J]. Arch Intern Med, 1986, 146(7): 1437-1438.
- [30] 周春燕,药立波. 生物化学与分子生物学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2018: 191.
- [31] RICHARDSON C T, WALSH J H, HICKS M I, et al. Studies on the mechanisms of food-stimulated gastric acid secretion in normal human subjects[J]. J Clin Invest, 1976, 58(3): 623-631.
- [32] KOPIC S, GEIBEL J P. Gastric acid, calcium absorption, and their impact on bone health[J]. Physiol Rev, 2013, 93(1): 189-268.
- [33] 张志杰,蔡宝昌,李伟东,等. 自然铜不同炮制品矿相及化学成分的研究[J]. 中草药, 2005, 36(6): 834-836.
- [34] 赵根华,翁泽斌,高倩倩,等. 自然铜煅制过程物相动态变化规律[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(18): 1-4.
- [35] 陈蕾. 自然铜炮制前后红外光谱、X射线衍射与热重-差热分析[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(1): 31-32.
- [36] 蔡皓,王洪斌,肖杰明,等. 煅自然铜成分变化研究[J]. 中国药房, 2010, 21(39): 3678-3680.
- [37] MATHAI J C, MISSNER A, KUGLER P, et al. No facilitator

- required for membrane transport of hydrogen sulfide [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(39): 16633-16638.
- [38] ADAK A, KHAN M R. An insight into gut microbiota and its functionalities[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(3): 473-493.
- [39] 李轩贞,张世臣,刘智伟,等. 煅自然铜中硫化物含量测定的研究[J]. *北京中医药大学学报*, 1994, 1(5): 60-62.
- [40] 雷雨,李伟东,李俊松,等. 自然铜炮制前后 X 射线衍射分析研究[J]. *中成药*, 2010, 32(9): 1537-1539.
- [41] 李钢,秦涛,黄长高,等. 矿物中药自然铜的组成与热稳定性研究[J]. *化学学报*, 2009, 67(6): 466-470.
- [42] 王洪斌,肖杰明,蔡皓,等. 密度评价自然铜生品质量的研究[J]. *中国中药杂志*, 2010, 35(2): 162-165.
- [43] 王洪斌,肖杰明,蔡皓,等. 自然铜炮制松脆原理研究[C]//中华中医药学会中药炮制分会. 中华中医药学会中药炮制分会 2009 年学术研讨会论文集. 武汉: 中华中医药学会中药炮制分会, 2009: 4.
- [44] 楼冠峰. 自然铜炮制方法改进的探讨[J]. *时珍国医国药*, 2003, 14(8): 457.
- [45] 高婵,李伟东,李俊松,等. 自然铜炮制前后微量元素含量变化研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 2009, 16(2): 47-48.
- [46] 高婵,李伟东,李俊松,等. 优选自然铜炮制工艺[J]. *中华中医药学刊*, 2009, 27(3): 492-494.
- [47] 何紫涵,赵焕君. 从“酸入肝”探讨醋制中药炮制理论[J]. *中国民族民间医药*, 2019, 28(12): 15-18.
- [48] 陈孝平,汪建平,赵继宗. 外科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 17.
- [49] NICKOLAS T L. BMD and fracture risk in CKD: where should we go from here? [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7(7): 1058-1060.
- [50] KRIEGER N S, FRICK K K, BUSHINSKY D A. Mechanism of acid-induced bone resorption[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2004, 13(4): 423-436.
- [51] GARCIA-GAVILAN J F, MARTINEZ A, KONIECZNA J, et al. U-shaped association between dietary acid load and risk of osteoporotic fractures in 2 populations at high cardiovascular risk[J]. *J Nutr*, 2021, 151(1): 152-161.
- [52] KURTZ I, MAHER T, HULTER H N, et al. Effect of diet on plasma acid-base composition in normal humans [J]. *Kidney Int*, 1983, 24(5): 670-680.
- [53] ZWART S R, DAVIS-STREET J E, PADDON-JONES D, et al. Amino acid supplementation alters bone metabolism during simulated weightlessness[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2005, 99(1): 134-140.
- [54] CLAES L, RECKNAGEL S, IGNATIUS A. Fracture healing under healthy and inflammatory conditions[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2012, 8(3): 133-143.
- [55] PARFITT A M. The coupling of bone formation to bone resorption: a critical analysis of the concept and of its relevance to the pathogenesis of osteoporosis[J]. *Metab Bone Dis Relat Res*, 1982, 4(1): 1-6.
- [56] YANG D B, WAN Y H. Molecular determinants for the polarization of macrophage and osteoclast [J]. *Semin Immunopathol*, 2019, 41(5): 551-563.
- [57] HESKETH-BEST P J, BOSCO-SANTOS A, GARCIA S L, et al. Viruses of sulfur oxidizing phototrophs encode genes for pigment, carbon, and sulfur metabolisms [J]. *Commun Earth Environ*, 2023, 4(1): 126.
- [58] BAUER J H. Oral administration of radioactive sulfate to measure extracellular fluid space in man [J]. *J Appl Physiol*, 1976, 40(4): 648-650.
- [59] 杨承朋,郑宇,刘文龙,等. 自然铜中有害元素铅、镉、砷、汞、铜溶出量的研究[J]. *中医药导报*, 2014, 20(6): 77-79.
- [60] 盛红枫,张培祥,张魁,等. 自然铜合方在股骨干骨折术后骨不连脾肾两虚夹瘀证治疗中的应用[J]. *中医正骨*, 2019, 31(12): 1-9.
- [61] 蔡仁诚,王培民. 自然铜在中医伤科古籍中的应用及现代研究[J]. *中国中医急症*, 2012, 21(3): 414,20.
- [62] BECK N, WEBSTER S K. Effects of acute metabolic acidosis on parathyroid hormone action and calcium mobilization [J]. *Am J Physiol*, 1976, 230(1): 127-131.
- [63] LEMANN J J, LITZOW J R, LENNON E J. The effects of chronic acid loads in normal man: further evidence for the participation of bone mineral in the defense against chronic metabolic acidosis [J]. *J Clin Invest*, 1966, 45(10): 1608-1614.

编辑:杨轶舜

收稿日期:2024-05-22