

· 临床研究 ·

补肾健骨法预防肾病综合征患者 激素性股骨头坏死临床研究

罗月中¹, 李芸², 李勇¹, 何伟¹

(1. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405;

2. 广东省深圳市中医院, 广东 深圳 518020)

摘要 **目的:**探讨补肾健骨中药预防肾病综合征患者激素性股骨头坏死的效果。**方法:**将符合标准的 60 例肾病综合征患者随机分为 2 组, 每组 30 例。治疗组口服补肾健骨中药胶囊, 对照组给予安慰剂。①在给药期间出现明显股骨头坏死症状者行 MRI 检查, 6 个月给药期内未出现明显股骨头坏死症状者在给药结束后行 MRI 检查评估股骨头坏死情况。②评估给药前后患者肾虚证候总积分。③在实验开始后 3 个月、6 个月时分别行血分析、尿分析、肝肾功能和心电图以评估药物安全性。**结果:**①6 个月内治疗组无股骨头坏死发生, 对照组 3 例 6 髌发生坏死, 差异有统计学意义($P=0.027$)。②给药 6 个月治疗后治疗组和对照组肾虚证候积分均较治疗前降低($t=15.989, P=0.000; t=14.198, P=0.000$), 且治疗组证候积分降低值大于对照组($t=9.709, P=0.000$)。③两组均未发生不良反应。**结论:**补肾健骨法对预防肾病综合征患者激素性股骨头坏死有一定的效果, 值得多中心大样本的临床研究证实其疗效以及深入的基础研究探索其机理。

关键词 肾病综合征 股骨头坏死 糖皮质激素类 补肾

Preventive effect of Reinforcing Kindney therapy on steroid – induced femoral head necrosis in patients with nephritic syndrome LUO Yue – zhong*, LI Yun, LI Yong, et al. * No. 1 Affiliated Hospital of Guangdong University of Chinese Medicine, Guangzhou 518020, Guangdong, China

ABSTRACT **Objective:** To investigate the preventive effect of Reinforcing Kidney therapy on steroid – induced femoral head necrosis in patients with nephritic syndrome. **Methods:** 60 cases met the criterion of nephritic syndrome were randomly divided into 2 groups, 30 cases in each group. Patients in treatment group received capsule full of reinforcing kidney herb for 6 months, while patients in control group received placebo. ①When significant symptom of femoral head necrosis appeared or at the end of treatment, all patients underwent bilateral hip MRI to screen for necrosis of the femoral head. ②The kidney – deficiency scores were evaluated and documented before and after the treatment. ③Blood, urine, liver and kidney function, and EKG were analyzed at the third months and sixth months of treatment for drug safety evaluation. **Results:** ①Within the 6 months, necrosis occurred in bilateral femoral heads of three patients in control group and none femoral head necrosis occurred in treatment group on MRI. There was significant difference between the 2 groups($P=0.027$). ②The kidney – deficiency scores decreased in both groups after 6 – month treatment($t=15.989, P=0.000; t=14.198, P=0.000$) and the scores of treatment group decrease more($t=9.709, P=0.000$). ③There were no adverse effects documented. **Conclusion:** Reinforcing Kindney therapy may has some preventive effect on femoral head necrosis in patients sustained nephritic syndrome with application of steroid. Multi – center clinical trial and basic research are needed for further study.

Key words Nephrotic Syndrome; Femur Head Necrosis; Glucocorticoids; Reinforcing Kindney

大剂量糖皮质激素治疗肾病综合征的疗效肯定^[1], 但其不良反应不可避免, 其中一种严重的不良反应就是引起股骨头坏死。在使用糖皮质激素治疗肾病综合征的过程中, 约 5% ~ 25% 的患者会发生股骨头坏死^[2]。激素性股骨头坏死发病隐匿、致残率

高, 但目前尚无有效的防治药物, 晚期患者只能依靠髋关节置换等手术治疗^[3]。为此, 2007 年 3 月至 2008 年 12 月, 我们立足于“治未病”的指导思想, 进行了补肾健骨法预防激素性股骨头坏死的临床研究, 现将结果报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 全部病例来源于广州中医药大学第

一附属医院肾病科门诊和住院病人,共 60 例,男 36 例,女 24 例。年龄 20 ~ 50 岁,平均 26.78 岁。使用激素总量 2 300 ~ 4 530 mg,平均 2 799.25 mg。

1.2 诊断标准 采用陈灏珠《实用内科学》中肾病综合征^[4]和中医慢性肾炎肾虚证诊断标准^[5]。

1.3 纳入标准 ①符合上述肾病综合征和中医慢性肾炎肾虚证诊断标准。②按糖皮质激素等效抗炎剂量计算,3 个月内使用强的松累计用量 > 2 000 mg。③年龄 18 ~ 65 岁。④能够理解本研究,签署知情同意书者。

1.4 排除标准 ①入选后首次双髌磁共振扫描(T1、T2 加权相,冠状位)检查,发现已有股骨头坏死者。②合并严重心、脑血管疾病;肝、肾功能不全;造血系统疾病;严重消化道疾病;精神及中枢神经系统严重基础疾病患者;有出血倾向者。③不适于磁共振检查者。④依从性差,不按规定用药者。

2 方 法

2.1 分组方法 将符合标准的病例按计算机产生的随机号分为治疗组和对照组。两组患者年龄、性别、使用激素总量差异无统计学意义,有可比性(表 1)。

表 1 两组患者基本临床特征比较

组别	性别(例)		年龄(岁)	激素使用量(mg)
	男	女		
治疗组	20	10	27.23 ± 6.63	2790.83 ± 348.70
对照组	16	14	26.33 ± 3.21	2807.67 ± 458.61
<i>t</i> 值或 χ^2 值	1.111	0.670	-0.160	
<i>P</i> 值	0.292	0.506	0.873	

2.2 干预方法 采用双盲法对两组患者进行干预。治疗组:将试验药补肾健骨方制成胶囊(主要成分包括淫羊藿、补骨脂、续断、丹参等),每粒 0.5 g,由贵州同济堂制药有限公司提供。每次口服胶囊 4 粒,每天 2 次。对照组:服用安慰剂,安慰剂由贵州同济堂制药有限公司提供。安慰剂胶囊外形、色泽、气味等性状均与试验药一致。每次口服胶囊 4 粒,每天 2 次。

2.3 效果评估 以患者在给药期间因明显症状经影像学检查证实骨坏死或给药 6 个月作为观察终点。给药期间观察患者出现的各种不良反应及各项评估指标。

2.3.1 股骨头坏死情况 ①治疗前进行双髌 MRI 检查。②在给药期间出现明显股骨头坏死症状者进行 MRI 检查;6 个月给药期内未出现明显股骨头坏死症状者,在给药结束后行双髌 MRI 检查。采用 Sugano 等^[6]制定的标准作为股骨头坏死的诊断标准。

2.3.2 肾虚证候总积分 于治疗前和观察结束时参照《中药新药临床研究指导原则》慢性肾炎肾虚证分级量化表^[7]评定患者的肾虚证候总积分。

2.3.3 不良反应 治疗前和治疗开始后 3 个月、6 个月分别行以下检查,以评估药物安全性:血分析、尿分析、肝功能、肾功能、心电图。在干预过程中记录出现的所有不良反应的临床表现、检测指标异常、严重程度和处理措施等。

2.4 统计方法 采用 SPSS13.0 统计学软件对数据进行统计学分析,两组患者性别的比较采用 χ^2 检验,股骨头坏死发生情况的比较采用 Fisher 确切概率法,年龄、激素使用量、肾虚证候积分的比较采用 *t* 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3 结 果

3.1 股骨头坏死情况 治疗组 30 例 60 髌在给药的 6 个月内未发现股骨头坏死的影像学表现,对照组 3 例双髌关节 MRI 检查发现股骨头坏死征象(图 1)。两组发生股骨头坏死情况比较,差异有统计学意义($P = 0.027$)(表 2)。

表 2 两组患者 6 个月内发生股骨头坏死情况 髌

组别	股骨头坏死情况		合计
	坏死	未坏死	
治疗组	0	60	60
对照组	6	54	60
合计	6	114	120

3.2 肾虚证候总积分 治疗前两组肾虚证候总积分差异无统计学意义,有可比性;与治疗前相比,治疗后两组肾虚证候总积分均减少(治疗组: $t = 15.989, P = 0.000$;对照组: $t = 14.198, P = 0.000$);与对照组相比,治疗组治疗后总积分减少更多,差异有统计学意义(表 3)。

表 3 两组患者治疗前后肾虚证候总积分

组别	治疗前	治疗后	治疗前后的差值
治疗组	8.07 ± 1.55	2.33 ± 0.99	5.73 ± 1.96
对照组	7.67 ± 1.27	4.80 ± 1.24	1.77 ± 1.07
<i>t</i> 值	1.093		9.709
<i>P</i> 值	0.280		0.000

3.3 不良反应 两组患者用药期间,均未出现不良反应,也未见患者对药物有过敏反应现象。

4 讨 论

股骨头坏死治疗方法较多,疗效各异。髌关节置换是目前最为有效的治疗方法,而其他各种保髌手术

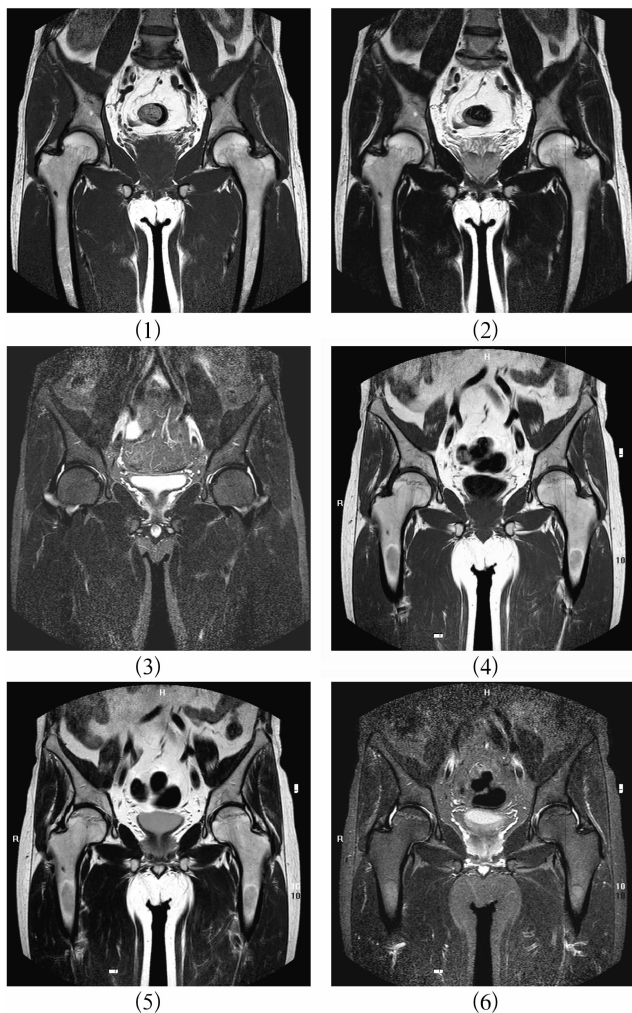


图 1 患者,男,30 岁,因肾病综合征使用强的松治疗 105 d,总量 3 430 mg

(1)(2)(3)分别为研究开始时双髋 MRI 检查冠状位的 T1 像、T2 像、STIR 像,显示双侧股骨头及髋关节信号正常 (4)(5)(6)分别为安慰剂应用 6 个月后双髋 MRI 检查 T1 像、T2 像和 STIR 像,显示股骨头内信号异常,有明确的线样征表现,提示双侧股骨头坏死

及非手术治疗的效果尚无定论。因此,早期预防才是治疗本病的最好方法。但由于该病发病机理目前仍未完全清楚,所以缺乏针对性的干预方法。除降脂药物^[8]在早期预防中可能有一定效果外,其他方法的作用还有待于临床验证。补肾健骨法在骨科慢性疾病的治疗中有广泛的应用基础和良好的疗效^[9-10],因此我们对补肾健骨法预防激素性股骨头坏死的疗效进行了研究。

在疗效评估方面尚无专门的肾病综合征患者合并骨坏死的评分量表。我们将发生股骨头坏死作为主要观察指标;而对于未发生股骨头坏死患者的干预效果的差异,参考《中药新药临床研究指导原则》的标

准进行评估。对照组 30 例 60 髋最终有 3 例 6 髋发生坏死,而治疗组患者 30 例 60 髋最终均无坏死现象。因此,我们认为补肾健骨法对激素性股骨头坏死有一定预防作用。诊断股骨头坏死是基于影像学改变,早期患者可能没有明显症状。如能改善患者其他临床不适症状,则可以使患者体会到可感知的临床疗效。本研究显示使用补肾健骨方后治疗组在腰膝酸软、神疲乏力等肾虚证候积分方面的改善优于对照组,说明补肾健骨法可改善肾病综合征患者肾虚证的许多临床症状。

中医药临床应用的一个难题在于机理解释困难。肾脏病变本身可以影响维生素 D 及钙磷代谢,加之大量激素治疗可引起间充质干细胞成脂肪分化^[11],以致引起股骨头坏死。在治疗肾病综合征过程中反复和(或)大剂量使用激素,反馈性抑制垂体-肾上腺皮质功能,导致下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴系统的功能紊乱,引起皮质结构退化、体积萎缩及功能减退,机体表现出易疲劳、肌肉无力等肾虚表现。本方中的淫羊藿可以改善间充质干细胞的成骨分化作用^[12-13],补骨脂可增加成骨细胞活性^[14],续断抑制骨吸收^[15],丹参能改善局部微循环^[16]。另外,许建华等^[17]的研究显示,补肾中药可有效改善肾上腺皮质的抑制。这些研究结果可能部分解释了本研究中补肾健骨方在临床上预防骨坏死和改善肾虚证症状的作用。

作为一种探索,本研究存在样本量较小、观察时间较短等不足。我们的观察时间为 6 个月,是基于大量使用激素后股骨头多在 6 个月内发生坏死的文献报道^[18]。然而肾病综合征患者可能长期应用激素治疗,补肾健骨法的长期预防效果如何还不得而知。此外,作为预防性给药的合适剂量和用药时间仍不确定。本研究所纳入的患者均为肾病综合征使用激素表现为肾虚证的病人,对于其他证候、合并其他基础疾病的激素性股骨头坏死患者以及诸如酒精性和创伤性坏死患者的预防作用尚不明确。

肾病综合征患者激素性股骨头坏死是使用激素后出现的不良反应之一,多发生在大量和(或)反复使用激素后,发病早期没有症状,一旦出现股骨头塌陷,治疗效果往往不佳,预后不良。补肾健骨法对预防肾病综合征患者激素性股骨头坏死有一定的效果,值得多中心大样本的临床研究证实其疗效,以及深入的基础研究以探索其机理。

5 参考文献

- [1] 叶任高. 肾脏病的诊断与治疗[M]. 北京:人民卫生出版社,1994:210-213.
- [2] 崔连奇,魏鹏. 激素性股骨头坏死的药物预防[J]. 中国实用医药杂志,2007,2(15):110-111.
- [3] Mont MA, Jones LC, Hungerford DS. Nontraumatic femoral head necrosis of the femoral head: ten years later[J]. J Bone Joint Surg Am,2006,88(5):1117-1132.
- [4] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 11 版. 北京:人民卫生出版社,2004:2001.
- [5] 中国中医药学会内科学会肾病专业委员会. 慢性肾炎(前期)中医辨证标准[J]. 中医杂志,1996,37(10):627.
- [6] Sugano N, Atsumi T, Ohzono K, et al. The 2001 revised criteria for diagnosis, classification, and staging of idiopathic femoral head necrosis of the femoral head[J]. J Orthop Sci, 2002,7(5):601-605.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:386-387.
- [8] Pritchett JW. Statin therapy decreases the risk of femoral head necrosis in patients receiving steroids[J]. Clin Orthop Relat Res,2001,(386):173-178.
- [9] 杜莹,谢杰,魏合伟,等. 应用补肾健脾活血治则防治骨质疏松症[J]. 中国临床康复,2005,9(35):108-110.
- [10] 冯文畅,杨功旭. 补肾法治疗双膝冷痛[J]. 中国中医骨伤科杂志,2006,14(3):8.
- [11] Li X, Jin L, Cui Q, et al. Steroid effects on osteogenesis through mesenchymal cell gene expression[J]. Osteoporos Int,2005,16(1):101-108.
- [12] Zhang G, Qin L, Sheng H, et al. Epimedium - derived phytoestrogen exert beneficial effect on preventing steroid - associated femoral head necrosis in rabbits with inhibition of both thrombosis and lipid - deposition[J]. Bone,2007,40(3):685-692.
- [13] 蔡曼玲,季晖,李萍,等. 5 种淫羊藿黄酮类成分对体外培养成骨细胞的影响[J]. 中国天然药物,2004,2(4):235-238.
- [14] Xiong Z, Wang D, Xu Y, et al. Osteoblastic differentiation bioassay and its application to investigating the activity of fractions and compounds from Psoralea corylifolia L[J]. Pharmazie,2003,58(12):925-928.
- [15] 陈小砖,李福安,曹亚飞. 续断对大鼠去卵巢骨质疏松的骨形态计量学研究[J]. 中医正骨,2004,16(5):7-9.
- [16] 童培建,萧鲁伟,高根德. 丹参治疗激素性股骨头无菌性坏死的实验研究[J]. 浙江医学,1997,19(2):73-74.
- [17] 许建华,范忠泽,吴敦序,等. 补肾定喘汤对哮喘大鼠肺组织糖皮质激素受体及血浆皮质酮、ACTH 的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2003,9(1):27-29.
- [18] 李子荣,孙伟,屈辉,等. 皮质类固醇与骨坏死关系的临床研究[J]. 中华外科杂志,2005,43(16):1048-1053.

(2010-02-07 收稿 2010-11-30 修回)

· 简 讯 ·

中国人才研究会骨伤人才分会 全国高等中医院校骨伤教育研究会

进修班通知

中国人才研究会骨伤人才分会、全国高等中医院校骨伤教育研究会常年举办以下几种类型进修班:① 全国颈肩腰腿痛微创治疗技术研修班,包括:关节镜的临床应用;激光减压(PLDD)、射频靶点、臭氧、针刀医学、激光针刀、小针刀、水针刀、头针、耳针、刃针在治疗颈肩腰腿痛上的临床应用等。② 整脊医学进修班,包括:整脊基础与脊柱病诊断、整脊技术学、颈椎整脊学、胸椎整脊学、腰椎整脊学、整脊保健学、国外整脊技术等。③ 科技成果推广进修班,包括:拇(趾)外翻的中西医结合手术治疗(温建民、桑志成);三踝骨折外固定器的临床应用(成永忠);段层套管针刀微创植入治疗脊柱疾病(李长林);微创治疗小儿脑瘫后遗症(任月林)。④ 康复理疗进修班。同时结合临床在北京华一医院及中国中医科学院望京医院安排实习。

办班地点:北京华一医院中医骨伤科

交通路线:北京火车站或北京西客站乘地铁到东直门、西直门换乘 13 号线到霍营站向东 500 m

报名咨询电话(传真):010-6979 3235 **手机:**13263320489 **联系人:**刘老师

通讯地址:北京昌平区东小口霍营北京华一医院内 中国人才研究会骨伤人才分会教育工作部 **邮政编码:**102208

http://www.gsrexh.com E-mail:gusrexh@163.com