

股密葆方治疗早中期非创伤性股骨头坏死 肾虚血瘀证的临床研究

刘冠虹, 吉万波, 刘锦涛, 姜宏

(南京中医药大学附属苏州市中医医院, 江苏 苏州 215009)

摘要 目的:观察股密葆方治疗早中期非创伤性股骨头坏死肾虚血瘀证的临床疗效。方法:2010 年 1 月至 2018 年 12 月收治 57 例(61 髋)非创伤性股骨头坏死肾虚血瘀证患者,男 33 例、女 24 例;年龄 28~63 岁,中位数 41 岁;国际骨微循环研究学会(association research circulation osseous, ARCO)分期 I 期 7 髋、II 期 41 髋、III A 期 13 髋。均采用口服股密葆方治疗,每日 1 剂,水煎服,早晚各 1 次,3 个月为 1 个疗程,共治疗 4 个疗程。采用 Harris 髋关节评分标准和欧洲五维健康量表(EuroQol-5 dimension, EQ-5D)进行疗效评价。治疗及随访期间复查双侧髋关节正位、蛙位 X 线片,记录观察时间及患髋 ARCO 分期,以 ARCO 分期超过 III A 期为塌陷标准,作为观察终点进行生存分析。结果:所有患者均观察随访至治疗开始后 2 年以上(治疗开始后 25~76 个月,中位数 43 个月)。至观察结束时,共有 13 髋发生塌陷(进展至 III A 期以上),其中 II 期 8 髋(19.51%)、III A 期 5 髋(38.46%)。股骨头生存时间(64.51 ± 3.61)个月,中位生存时间 66 个月。治疗开始后 2 年时,患者的 Harris 髋关节评分总分及其中的疼痛评分、关节功能评分、关节活动度评分均较治疗前提高[(73.58 \pm 10.02)分, (84.92 \pm 7.56)分, $t=3.130$, $P=0.016$; (32.25 \pm 6.17)分, (38.67 \pm 5.06)分, $t=4.210$, $P=0.000$; (34.42 \pm 5.85)分, (39.00 \pm 3.66)分, $t=3.960$, $P=0.000$; (3.25 \pm 0.53)分, (4.35 \pm 0.53)分, $t=2.100$, $P=0.023$], 关节畸形评分与治疗前的差异无统计学意义[(3.67 \pm 1.13)分, (3.50 \pm 1.35)分, $t=-1.460$, $P=0.230$]; EQ-5D 指数也较治疗前提高(0.54 \pm 0.16, 0.66 \pm 0.13, $t=2.300$, $P=0.021$)。结论:采用股密葆方治疗早中期非创伤性股骨头坏死肾虚血瘀证,可有效缓解髋关节疼痛、改善髋关节功能,提高患者生活质量,延缓股骨头塌陷。

关键词 股骨头坏死;股密葆方;治疗结果;存活率分析

A clinical study of oral application of Gumibao Fang(股密葆方) for treatment of early- and mid-stage non-traumatic osteonecrosis of the femoral head with kidney - deficiency and blood - stasis syndrome

LIU Guanhong, JI Wanbo, LIU Jintao, JIANG Hong

Suzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Suzhou 215009, Jiangsu, China

ABSTRACT Objective: To observe the clinical outcome of oral application of Gumibao Fang(股密葆方, GMBF) in treatment of early- and mid-stage non-traumatic osteonecrosis of the femoral head(NONFH) with syndrome of kidney - deficiency and blood - stasis. **Methods:** Fifty-seven kidney - deficiency - blood - stasis - type NONFH patients(61 hips) recruited from January 2010 to December 2018 were enrolled in the study, and they consisted of 33 males and 24 females and ranged in age from 28 to 63 years(Median =41 yrs). According to the staging standard issued by the association research circulation osseous(ARCO), the NONFH belonged to ARCO stage I in 7 hips, stage II in 41 hips and stage III A in 13 hips. All patients were treated with oral application of GMBF, one dose a day in the morning and evening respectively for consecutive 4 courses of treatment, 3 months for each course. The clinical outcome was evaluated according to Harris hip score(HHS) and EuroQol-5 dimension(EQ-5D). The X-ray examination of bilateral hip in normotopia and froglike position were performed during the treatment and follow-up period. The observation timepoints and ARCO stage of the affected hips were recorded. The observation was terminated when ARCO stage of the hips was beyond ARCO stage III A, which was considered as the criterion of collapse, and the survival analysis was conducted. **Results:** All patients were followed up for 25 - 76 months(Median =43 months) after the start of treatment. By the end of follow-up, the collapse was found in 13 hips(stage III A or above), among which 8 hips at stage II (19.51%) and 5 hips at stage III A (38.46%). The survival time of femur head was 64.51 ± 3.61 months with a median of 66 months. The HHSs including total scores, pain scores, function scores and scores of range of motion were higher at 2 years after the start of treatment compared to pre-treatment

基金项目:江苏省基础研究的青年基金项目(BK20210102)

通讯作者:姜宏 E-mail:honghong751@126.com

(73.58 ± 10.02 vs 84.92 ± 7.56 points, $t = 3.130$, $P = 0.016$; 32.25 ± 6.17 vs 38.67 ± 5.06 points, $t = 4.210$, $P = 0.000$; 34.42 ± 5.85 vs 39.00 ± 3.66 points, $t = 3.960$, $P = 0.000$; 3.25 ± 0.53 vs 4.35 ± 0.53 points, $t = 2.100$, $P = 0.023$), while there was no statistical difference in joint deformity scores between the 2 timepoints (3.67 ± 1.13 vs 3.50 ± 1.35 points, $t = -1.460$, $P = 0.230$). Furthermore, the EQ-5D index increased at 2 years after the start of treatment compared to pre-treatment (0.54 ± 0.16, 0.66 ± 0.13, $t = 2.300$, $P = 0.021$). **Conclusion:** Oral application of GMBF can effectively relieve the hip pain, improve hip function, delay femoral head collapse and improve patient's life quality in treatment of early-middle NONFH with kidney-deficiency and blood-stasis syndrome.

Keywords femur head necrosis; Gumibao prescription; treatment outcome; survival analysis

非创伤性股骨头坏死是一种渐进性疾病,股骨头塌陷是其主要病理进程;未经治疗的患者,3 年塌陷率为 75%,4 年塌陷率可达 80%,大部分患者在 3 年内最终需行全髋关节置换术^[1-2]。目前我国非创伤性股骨头坏死的发生率较高,有效防治非创伤性股骨头坏死已成为一项重大的公共卫生挑战^[3-4]。虽然目前的保髋治疗方法较多,但最佳的非手术疗法仍存在争议^[5]。

吴门医派络病理论认为,非创伤性股骨头坏死多因瘀致痹、因虚致痹,以“瘀”“虚”为特点,络脉不通为其病理基础,日久则肝肾亏虚。在这一理论指导下,我们采用具有益肾活血通络功效的股密葆方治疗早中期非创伤性股骨头坏死肾虚血瘀证。为进一步明确其临床疗效,我们进行了此次研究,现总结报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择 2010 年 1 月至 2018 年 12 月在南京中医药大学附属苏州市中医医院骨科就诊的非创伤性股骨头坏死肾虚血瘀证患者进行研究。试验方案经医院医学伦理委员会审查通过。

1.2 诊断标准 采用《股骨头坏死诊断与治疗的专家建议》^[6]中的诊断标准。

1.3 纳入标准 ①符合上述诊断标准;②中医证候为肾虚血瘀证^[7];③年龄 18~65 岁;④国际骨微循环研究学会 (association research circulation osseous, ARCO) 分期^[8]为 I 期或 II 期或 IIIA 期;⑤同意参与本研究,签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①试验期间仍需使用皮质类固醇类药物者;②合并心脑血管、肝、肾和造血系统严重原发性疾病者;③精神病患者;④哺乳期、妊娠期或准备妊娠的女性。

2 方法

2.1 治疗方法 口服股密葆方,每日 1 剂,水煎服,早晚各 1 次,3 个月为 1 个疗程,共治疗 4 个疗程。药

物组成包括黄芪 30 g、丹参 15 g、制何首乌 10 g、肉苁蓉片 10 g、补骨脂 10 g、牛膝 10 g、杜仲 10 g、盐续断 10 g、牡蛎 30 g。患者所服中药均由南京中医药大学附属苏州市中医医院中药房提供。

2.2 疗效评价方法 采用 Harris 髋关节评分标准^[9]和欧洲五维健康量表 (EuroQol-5 dimension, EQ-5D)^[10]进行疗效评价。EQ-5D 从行动能力、自我照顾、日常活动、疼痛或不适、焦虑或抑郁共 5 个维度进行评估,每个维度包含 3 个水平 (没有任何困难、有些困难、极度困难);根据目前国际上应用最广泛的英国时间权衡法 (time trade off, TTO) 积分换算表,计算 EQ-5D 指数。治疗及随访期间复查双侧髋关节正位、蛙位 X 线片,记录观察时间及患髋 ARCO 分期,以 ARCO 分期超过 IIIA 期为塌陷标准,作为观察终点进行生存分析。

2.3 数据统计方法 采用 SPSS22.0 软件进行数据统计分析。患者治疗前及治疗开始后 2 年时的 Harris 髋关节评分和 EQ-5D 指数的组间比较均采用 t 检验,生存分析采用 Kaplan-Meier 法。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

3.1 一般情况 共纳入 57 例患者 (61 髋),男 33 例、女 24 例;年龄 28~63 岁,中位数 41 岁;ARCO I 期 7 髋、II 期 41 髋、IIIA 期 13 髋。

3.2 股骨头塌陷情况 所有患者均观察随访至治疗开始后 2 年以上 (治疗开始后 25~76 个月,中位数 43 个月)。至观察结束时,共有 13 髋发生塌陷 (进展至 IIIA 期以上),其中 II 期 8 髋 (19.51%)、IIIA 期 5 髋 (38.46%)。股骨头生存时间 (64.51 ± 3.61) 个月,中位生存时间 66 个月 (图 1)。

3.3 Harris 髋关节评分和 EQ-5D 指数 治疗开始后 2 年时,患者的 Harris 髋关节评分总分及其中的疼痛评分、关节功能评分、关节活动度评分均较治疗前提高,关节畸形评分与治疗前的差异无统计学意义;

EQ-5D 指数也较治疗前提高(表 1)。

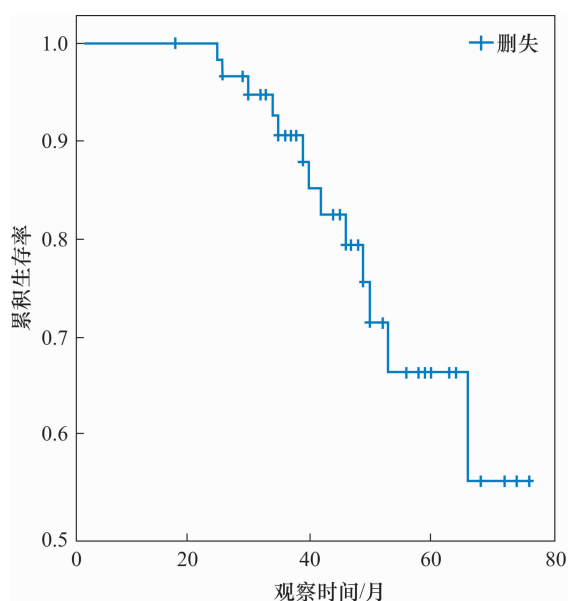


图 1 57 例非创伤性股骨头坏死肾虚血瘀证患者股骨头生存曲线

表 1 非创伤性股骨头坏死肾虚血瘀证患者治疗前后的 Harris 髋关节评分和 EQ-5D 指数

评价时间	样本量/ 例	Harris 髋关节评分/($\bar{x} \pm s$, 分)					EQ-5D ¹⁾ 指数/($\bar{x} \pm s$)
		总分	疼痛	关节功能	关节畸形	关节活动度	
治疗前	57	73.58 ± 10.02	32.25 ± 6.17	34.42 ± 5.85	3.67 ± 1.13	3.25 ± 0.53	0.54 ± 0.16
治疗开始后 2 年	57	84.92 ± 7.56	38.67 ± 5.06	39.00 ± 3.66	3.50 ± 1.35	4.35 ± 0.53	0.66 ± 0.13
<i>t</i> 值		3.130	4.210	3.960	-1.460	2.100	2.300
<i>P</i> 值		0.016	0.000	0.000	0.230	0.023	0.021

1) 为欧洲五维健康量表。

《素问·痹论》曰：“痹在于脉则血凝而不流。”络脉充盈通畅是气血充盈流注，濡养脏腑四肢的前提；络脉瘀阻则发为痹。《医林改错》中有“痛久必有瘀血”的记载，并首立“痹有瘀血说”。《临证指南医案》中也有“初病在经，久病入络”“初为气结在经，久则血伤入络”“病久痛久则入血络”等论述。络脉主“行气血而营阴阳”，是气血运行的通路。只有络脉通畅，气血才能如水流般灌溉脏腑，滋养脏腑百骸。痹久入络，日久则耗损正气，以致气虚血行无力、津亏不运或阳气衰微失于温煦，使络脉阻滞为痹。因此，我们认为在非创伤性股骨头坏死的发生、发展过程中，虚与瘀并存，在治疗上应通补兼施。股密葆方中黄芪长于补气生血，丹参长于活血生新、祛瘀通络，制何首乌、肉苁蓉、补骨脂、牛膝、杜仲、续断能补肝肾强筋骨，煅牡蛎兼具补肾纳气、安神定志之效，诸药合用，共奏活血通络、滋补肝肾、强壮筋骨之功。

我们前期的研究表明，股密葆方可改善脂代谢，促进血管内皮生长因子的表达；促进成骨细胞生成，

4 讨论

Mont 等^[11]在研究股骨头坏死自然进展的文献中指出，塌陷率为 49%，平均塌陷时间 49 个月(2 ~ 143 个月)。本组股骨头塌陷时间(64.51 ± 3.61)个月，可见股密葆方可延缓坏死股骨头塌陷。本组患者治疗开始后 2 年的 Harris 髋关节评分总分及其中的疼痛评分、关节功能评分、关节活动度评分均较治疗前提高，提示股密葆方治疗早中期非创伤性股骨头坏死肾虚血瘀证，在缓解关节疼痛、改善关节功能方面疗效确切。由于 Harris 髋关节评分仅针对髋关节进行评价，本研究增加了 EQ-5D 指数，用以评价患者的生存质量。结果表明，治疗开始后 2 年时患者的 EQ-5D 指数较治疗前提高。另外，我们在观察中发现，尽管患者髋关节功能恢复良好，但仅有少部分患者恢复先前工作，多数患者未继续工作或选择从事轻微体力劳动的工作。这可能与康复宣教工作欠缺有关。

抑制破骨细胞活性；改善坏死股骨头的空间结构，增加松质骨弹性模量、极限应力值，增强股骨头生物力学性能；其含药血清可通过上调 Wnt/ β -catenin 信号通路，发挥逆转高浓度地塞米松对成骨细胞增殖分化的抑制作用^[12-15]。

本研究的结果显示，采用股密葆方治疗早中期非创伤性股骨头坏死肾虚血瘀证，可有效缓解髋关节疼痛、改善髋关节功能，提高患者生活质量，延缓股骨头塌陷。

参考文献

- [1] MONT M A, HUNGERFORD D S. Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head[J]. J Bone Joint Surg Am, 1995, 77(3): 459-474.
- [2] ZALAVRAS C G, LIEBERMAN J R. Osteonecrosis of the femoral head: evaluation and treatment[J]. J Am Acad Orthop Surg, 2014, 22(7): 455-464.
- [3] ZHAO D W, YU M, HU K, et al. Prevalence of Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head and its associated risk factors in the Chinese population: results from a nationally representative survey[J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(21): 2843-2850.

(下转第 23 页)

- 疗指南(2020 年版)[J]. 中医正骨, 2020, 32(10): 1-14.
- [8] 王和鸣, 王诗忠. 图解南少林理筋整脊康复疗法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 5-10.
- [9] FERREIRA C D B, DIBAI - FILHO A V, ALMEIDA D O D S, et al. Structural validity of the Brazilian version of the Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index among patients with knee osteoarthritis[J]. Sao Paulo med J, 2020, 138(5): 400-406.
- [10] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 31.
- [11] XIE Y, ZHANG C, JIANG W, et al. Quadriceps combined with hip abductor strengthening versus quadriceps strengthening in treating knee osteoarthritis: a study protocol for a randomized controlled trial[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2018, 19(1): 147.
- [12] 中华医学会骨科分会关节外科学组, 吴阶平医学基金会骨科学专家委员会. 膝关节炎阶梯治疗专家共识(2018 年版)[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2019, 13(1): 124-130.
- [13] 李刚, 朱彬, 李香, 等. 小针刀治疗膝关节炎的疗效观察及部分机理研究[J]. 世界中医药, 2016, 11(6): 1077-1081.
- [14] DING Y, WANG Y X, SHI X, et al. Effect of ultrasound - guided acupotomy vs electro acupuncture on knee osteoarthritis: a randomized controlled study[J]. J Tradit Chin Med, 2016, 36(4): 450-455.
- [15] 章奇, 闫丽超, 郎伯旭. 针刺配合微针刀治疗膝骨关节炎[J]. 中医正骨, 2019, 31(5): 44-46.
- [16] 赵明雷, 白跃宏, 张颖, 等. 小针刀配合运动疗法治疗膝骨关节炎: 随机对照 3 个月随访[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(7): 1057-1064.
- [17] 梁楚西. 针刀干预对 KOA 兔韧带胶原相关因子及软骨细胞凋亡因子基因、蛋白表达的影响[D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
- [18] 郭长青, 张丽萍. 针刀干预对膝骨关节炎兔髌韧带拉伸、蠕变及应力松弛等生物力学特性的影响[J]. 中国科学: 生命科学, 2016, 46(8): 976-982.
- [19] 陈国键, 朱江龙, 丰哲, 等. 运动疗法在膝骨关节炎治疗中的应用[J]. 中医正骨, 2019, 31(3): 38-41.
- [20] 李紫梦, 靳英辉, 刘佳, 等. 八段锦对膝骨性关节炎患者干预效果的 Meta 分析[J]. 中华现代护理杂志, 2020, 26(4): 480-486.
- [21] 汤丽珠, 李长辉, 张坤木, 等. 推拿结合等速训练配合五禽戏治疗膝骨关节炎的临床疗效观察[J]. 湖南中医药大学学报, 2019, 39(7): 879-884.
- [22] VASSÃO P G, PARISI J, PENHA T F C, et al. Association of photobiomodulation therapy (PBMT) and exercises programs in pain and functional capacity of patients with knee osteoarthritis (KOA): a systematic review of randomized trials[J]. Lasers Med Sci, 2021, 36(7): 1341-1353.
- [23] HU X, LAI Z, WANG L. Effects of Taichi exercise on knee and ankle proprioception among individuals with knee osteoarthritis[J]. Res Sports Med, 2020, 28(2): 268-278.
- [24] 涂平, 廖远朋. 五禽戏和站桩练习对女性 KOA 患者伸、屈膝力量及 WOMAC 评分的影响[J]. 成都体育学院学报, 2014, 40(6): 68-71.
- (收稿日期: 2021-07-01 本文编辑: 时红磊)
- (上接第 14 页)
- [4] 雷志强, 曾平, 陈卫衡, 等. 股骨头坏死流行病学特点分析[J]. 中医正骨, 2020, 32(1): 4-6.
- [5] ZALAVRAS C G, LIEBERMAN J R. Osteonecrosis of the femoral head: evaluation and treatment[J]. J Am Acad Orthop Surg, 2014, 22(7): 455-464.
- [6] 张鹤山, 李子荣. 股骨头坏死诊断与治疗的专家建议[J]. 中华骨科杂志, 2007, 27(2): 146-148.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 354.
- [8] GARDENIERS J W M. A new international classification of osteonecrosis of the ARCO - committee on terminology and classification[J]. ARCO News Letter, 1992, 4: 41.
- [9] HARRIS W H. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures; treatment by mold arthroplasty. An end - result study using a new method of result evaluation[J]. J Bone Joint Surg Am, 1969, 51(4): 737-755.
- [10] 田斐, 高建民, 郭海涛, 等. 欧洲五维度健康量表(EQ - 5D)研究与应用概况[J]. 卫生经济研究, 2007(9): 42.
- [11] MONT M A, ZYWIEL M G, MARKER D R, et al. The natural history of untreated asymptomatic osteonecrosis of the femoral head: a systematic literature review[J]. J Bone Joint Surg Am, 2010, 92(12): 2165-2170.
- [12] 吉万波, 刘冠虹, 刘锦涛, 等. 中药股密葆治疗大鼠激素性股骨头坏死的生物力学作用机理研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2013, 21(9): 7-10.
- [13] 宋奕, 姜宏, 丁道芳, 等. 股密葆含药血清对高浓度地塞米松干预后成骨细胞增殖分化作用的影响[J]. 中国骨伤, 2014, 27(8): 668-672.
- [14] 吉万波, 刘冠虹, 刘锦涛, 等. 益气化痰补肾法对大鼠激素性股骨头坏死骨代谢的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2014, 31(2): 239-242.
- [15] 吉万波, 刘冠虹, 刘锦涛, 等. 股密葆方对大鼠激素性股骨头坏死脂质代谢影响的实验研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(12): 1580-1584.
- (收稿日期: 2021-07-31 本文编辑: 李晓乐)