

· 临床研究 ·

骨蚀宁胶囊对激素性股骨头坏死患者凝血机制的影响

周正新¹, 孙志涛², 丁锴¹

(1. 安徽省中医院, 安徽 合肥 230031; 2. 广州中医药大学, 广东 广州 510405)

摘要 **目的:**观察骨蚀宁胶囊对激素性股骨头坏死患者凝血机制的影响。**方法:**将纳入研究的 62 例激素性股骨头坏死患者随机分为 2 组, 骨蚀宁组 32 例, 仙灵骨葆组 30 例。分别采用口服骨蚀宁胶囊和仙灵骨葆胶囊治疗。分别于治疗前和治疗 12 个月 后抽血测定并比较 2 组患者的血浆血栓素 B₂、6-酮-前列腺素 F_{1α}、P 选择素和血栓调节蛋白含量。**结果:**治疗前骨蚀宁组和仙 灵骨葆组患者的血浆血栓素 B₂、P 选择素、血栓调节蛋白和 6-酮-前列腺素 F_{1α} 含量比较, 差异均无统计学意义 [(27.95 ± 7.08) ng · L⁻¹, (28.99 ± 4.43) ng · L⁻¹, $t = 3.473$, $P = 0.247$; (11.76 ± 2.11) μg · L⁻¹, (11.43 ± 1.26) μg · L⁻¹, $t = 1.402$, $P = 0.183$; (7.15 ± 1.74) μg · L⁻¹, (7.84 ± 0.91) μg · L⁻¹, $t = 0.762$, $P = 0.105$; (52.35 ± 13.61) ng · L⁻¹, (44.27 ± 7.54) ng · L⁻¹, $t = 24.294$, $P = 0.619$]。治疗后 2 组患者血浆血栓素 B₂、P 选择素和血栓调节蛋白的含量均下降 [(16.19 ± 4.88) ng · L⁻¹, (20.90 ± 4.09) ng · L⁻¹; (6.40 ± 1.81) μg · L⁻¹, (7.65 ± 1.01) μg · L⁻¹; (3.55 ± 1.28) μg · L⁻¹, (6.21 ± 1.62) μg · L⁻¹], 但骨蚀宁组下降 更明显 [(11.76 ± 2.20) ng · L⁻¹, (8.09 ± 0.34) ng · L⁻¹, $t = 6.824$, $P = 0.000$; (5.36 ± 0.30) μg · L⁻¹, (3.78 ± 0.25) μg · L⁻¹, $t = 4.215$, $P = 0.000$; (3.60 ± 0.46) μg · L⁻¹, (1.63 ± 0.71) μg · L⁻¹, $t = 4.162$, $P = 0.000$]; 治疗后骨蚀宁组和仙灵骨葆组患者的血 浆 6-酮-前列腺素 F_{1α} 含量均上升 [(161.04 ± 19.46) ng · L⁻¹, (119.80 ± 14.21) ng · L⁻¹], 但骨蚀宁组上升更明显 [(108.69 ± 5.85) ng · L⁻¹, (75.53 ± 6.67) ng · L⁻¹; $t = 39.203$, $P = 0.000$]。**结论:**骨蚀宁胶囊能缓解激素引起的血管内皮损害, 抑制血小板 聚集及预防血黏度增高, 改善激素性股骨头坏死患者股骨头微循环和凝血功能, 其作用优于仙灵骨葆胶囊。

关键词 股骨头坏死 血液凝固 治疗, 临床研究性 骨蚀宁胶囊

Effect of GUSHINING capsule on blood coagulation mechanism for patients with steroid-induced necrosis of femoral head ZHOU Zheng-xin*, SUN Zhi-tao, DING E. *Traditional Chinese Medical Hospital of Anhui Province, Hefei 230031, Anhui, China

ABSTRACT **Objective:**To observe the effect of GUSHINING capsule on blood coagulation mechanism for patients with steroid-induced necrosis of femoral head (SNFH). **Methods:**Sixty-two SNFH patients were included into the study and were randomly divided into 2 groups, 32 patients were administrated with GUSHINING capsule (GUSHINING group), while the others were administrated with XIANLINGGUBAO capsule (XIANLINGGUBAO group). The contents of thromboxane B₂ (TXB₂), 6-keto-prostaglandin F_{1α} (6-keto-PGF_{1α}), P-selectin and thrombomodulin(TM) in blood plasma were detected and compared between the 2 groups before the treatment and 12 months after the treatment respectively. **Results:**There were no statistical differences in contents of TXB₂, P-selectin, TM and 6-keto-PGF_{1α} in blood plasma between the 2 groups before the treatment [(27.95 ± 7.08) ng · L⁻¹, (28.99 ± 4.43) ng · L⁻¹, $t = 3.473$, $P = 0.247$; (11.76 ± 2.11) μg · L⁻¹, (11.43 ± 1.26) μg · L⁻¹, $t = 1.402$, $P = 0.183$; (7.15 ± 1.74) μg · L⁻¹, (7.84 ± 0.91) μg · L⁻¹, $t = 0.762$, $P = 0.105$; (52.35 ± 13.61) ng · L⁻¹, (44.27 ± 7.54) ng · L⁻¹, $t = 24.294$, $P = 0.619$]. The contents of TXB₂, P-selectin and TM in blood plasma of the 2 groups declined after the treatment [(16.19 ± 4.88) ng · L⁻¹, (20.90 ± 4.09) ng · L⁻¹; (6.40 ± 1.81) μg · L⁻¹, (7.65 ± 1.01) μg · L⁻¹; (3.55 ± 1.28) μg · L⁻¹, (6.21 ± 1.62) μg · L⁻¹], and there was a bigger decline in GUSHINING group compared to XIANLINGGUBAO group [(11.76 ± 2.20) ng · L⁻¹, (8.09 ± 0.34) ng · L⁻¹, $t = 6.824$, $P = 0.000$; (5.36 ± 0.30) μg · L⁻¹, (3.78 ± 0.25) μg · L⁻¹, $t = 4.215$, $P = 0.000$; (3.60 ± 0.46) μg · L⁻¹, (1.63 ± 0.71) μg · L⁻¹, $t = 4.162$, $P = 0.000$]; while the plasma 6-keto-PGF_{1α} contents for the 2 groups increased after the treatment [(161.04 ± 19.46) ng · L⁻¹, (119.80 ± 14.21) ng · L⁻¹], and there was a bigger increase in GUSHINING group compared to XIANLINGGUBAO group [(108.69 ± 5.85) ng · L⁻¹, (75.53 ± 6.67) ng · L⁻¹; $t = 39.203$, $P = 0.000$]. **Conclusion:**GUSHINING capsule can improve microcirculation and blood coagulation functions of femoral head for SNFH patients through relieving the steroid-induced injuries of vascular endothelium, prohibiting platelet aggregation and preventing the increase of blood viscosity. Furthermore, the effect of GUSHINING capsule is better than that of XIANLINGGUBAO capsule.

Key words Femur head necrosis; Blood coagulation; Therapies, investigational; GUSHINING capsule

基金项目: 安徽省卫生厅课题 (2009ZY15)

通讯作者: 孙志涛 E-mail: harrison0611@163.com

激素性股骨头坏死属中医“骨痹”“骨蚀”范畴。骨蚀宁胶囊是安徽中医学院丁镗教授根据其活血化痰、补肾壮骨治疗原则研制的治疗激素性股骨头坏死的中药制剂。2007 年 9 月至 2009 年 9 月,我们分别运用骨蚀宁胶囊和仙灵骨葆胶囊治疗激素性股骨头坏死,并对患者治疗前后凝血相关指标进行了对比研究,现总结报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 纳入研究的患者共 62 例(78 髋),男 35 例,女 27 例。年龄 18~70 岁,中位数 48.5 岁。病程 6 个月至 8 年,中位数 28.5 个月。按照 Ficat 分期标准^[1]: I 期 16 例, II 期 38 例, III 期 8 例。

1.2 诊断标准 参照《中医病证诊断疗效标准》中股骨头坏死的诊断标准^[2]自拟诊断标准:①有长期服用激素史;②髋部持续性或间歇性疼痛,偶有向下放射至膝关节;③行走困难,伴有跛行;④髋关节内旋、外展受限,被动活动髋关节时,周围组织可出现痛性痉挛;⑤X 线片或 MRI 提示股骨头坏死改变。

1.3 纳入标准 ①符合上述诊断标准;②年龄 18~70 岁;③属 Ficat I 期、II 期或 III 期;④停药激素时间 >3 个月;⑤同意加入本研究,签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①外伤及酒精等所致的股骨头坏死;②合并心脑血管和造血系统严重原发性疾病者;③精神病患者;④肝、肾功能检查异常者;⑤妊娠或哺乳期妇女;⑥过敏体质或对实验所用药物已知成份过敏者。

2 方法

2.1 分组方法 采用随机数字表将符合要求的患者随机分为骨蚀宁组和仙灵骨葆组。

2.2 药物治疗

2.2.1 骨蚀宁组 按照周正新等^[3]的股骨头坏死辨证分型标准进行辨证治疗。①血瘀证者:采用骨蚀宁 I 号加天南星、半夏和山楂治疗。骨蚀宁 I 号药物组成:穿山甲 20 g、当归 30 g、川芎 20 g、玄参 30 g、蜈蚣 20 g、全蝎 20 g、土鳖虫 25 g、地龙 30 g、水蛭 30 g、肉桂 10 g、姜黄 30 g、冰片 6 g。另加天南星 20 g、半夏 20 g、山楂 30 g。将以上药物制成药粉,口服,每次 5g,每天 2 次。②肾虚证者:采用骨蚀宁 II 号治疗。药物组成:穿山甲 20 g、当归 100 g、川芎 20 g、土鳖虫 30 g、地龙 30 g、龟板 30 g、鹿茸 30 g、淫羊藿 30 g、肉

桂 10 g、冰片 6 g、三七 30 g。将以上药物制成粉末状,口服,每次 5 g,每天 2 次。本组中痰湿重者均加用知柏地黄丸,口服,每次 6 g,每天 2 次。

2.2.2 仙灵骨葆组 口服仙灵骨葆胶囊(贵州同济堂制药有限公司生产),饭后 30 min 服用,每次 3 粒,每天 2 次。

2.3 其他干预措施 所有患者均严格避免负重,从治疗开始即扶双拐走路,适当进行皮牵引治疗,直至 X 线片示股骨头的骨结构已基本恢复。同时指导患者在非负重条件下进行下肢功能锻炼,鼓励患者戒烟、戒酒。

2.4 凝血指标检测 分别于治疗前和治疗 12 个月后空腹抽取肘静脉血 5 mL,其中 2 mL 注入含 2% EDTA 二钠的试管中(A 试管),混匀,另外 3 mL 注入另一支试管中(B 试管)。在 4℃ 下离心 15 min(离心速度 $3\,500\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$,离心半径 16 cm),分离血浆后置于 -20℃ 冰箱中保存。将 A 试管在室温下复融后,在 4℃ 下离心 15 min(离心速度 $3\,500\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$,离心半径 16 cm),弃上清液,采用放射免疫分析法测定血栓素 B2(thromboxane B2, TXB2)和 6-酮-前列腺素 F1 α (6-keto-prostaglandin F1 α , 6-keto-PGF1 α);将 B 试管在室温下复融后采用酶联免疫吸附测定法测定血浆 P 选择素和血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)。

2.5 统计学方法 采用 SPSS17.0 软件对所得数据进行统计分析,2 组患者性别的组间比较采用 χ^2 检验,年龄、Ficat 分期的组间比较采用确切概率法检验,血浆 TXB2 含量、6-keto-PGF1 α 含量、P 选择素含量和 TM 含量治疗前及治疗前后差值的组间比较采用 t 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

3 结果

3.1 分组结果 骨蚀宁组 32 例(41 髋),仙灵骨葆组 30 例(37 髋),2 组患者的基线资料比较,差异无统计学意义,有可比性(表 1)。

3.2 凝血指标检测结果 治疗前 2 组患者血浆 TXB2、P 选择素、TM 和 6-keto-PGF1 α 含量比较,差异均无统计学意义。治疗后 2 组患者血浆 TXB2、P 选择素和 TM 的含量均下降,但骨蚀宁组下降更明显;治疗后 2 组患者血浆 6-keto-PGF1 α 含量均上升,但骨蚀宁组上升更明显(表 2 至表 5)。

表 1 2 组激素性股骨头坏死患者的基线资料比较

组别	性别(例)		年龄组(例)					Ficat 分期(例)		
	男	女	<30 岁	30~39 岁	40~49 岁	50~59 岁	60~70 岁	I 期	II 期	III 期
骨蚀宁组	19	13	4	7	15	3	3	7	20	5
仙灵骨葆组	16	14	2	8	13	4	3	9	18	3
χ^2 值	0.230									
P 值	0.632		0.935					0.763		

表 2 2 组激素性股骨头坏死患者治疗前后 血浆 TXB2 含量比较 ng·L ⁻¹			
组别	治疗前	治疗后	治疗前后的差值
骨蚀宁组	27.95±7.08	16.19±4.88	11.76±2.20
仙灵骨葆组	28.99±4.43	20.90±4.09	8.09±0.34
t 值	3.473		6.824
P 值	0.247		0.000

表 3 2 组激素性股骨头坏死患者治疗前后 血浆 P 选择素含量比较 μg·L ⁻¹			
组别	治疗前	治疗后	治疗前后的差值
骨蚀宁组	11.76±2.11	6.40±1.81	5.36±0.30
仙灵骨葆组	11.43±1.26	7.65±1.01	3.78±0.25
t 值	1.402		4.215
P 值	0.183		0.000

表 4 2 组激素性股骨头坏死患者治疗前后 血浆 TM 含量比较 μg·L ⁻¹			
组别	治疗前	治疗后	治疗前后的差值
骨蚀宁组	7.15±1.74	3.55±1.28	3.60±0.46
仙灵骨葆组	7.84±0.91	6.21±1.62	1.63±0.71
t 值	0.762		4.162
P 值	0.105		0.000

表 5 2 组激素性股骨头坏死患者治疗前后 血浆 6-keto-PGF1α 含量比较 ng·L ⁻¹			
组别	治疗前	治疗后	治疗前后的差值
骨蚀宁组	52.35±13.61	161.04±19.46	108.69±5.85
仙灵骨葆组	44.27±7.54	119.80±14.21	75.53±6.67
t 值	24.294		39.203
P 值	0.619		0.000

4 讨 论

激素性股骨头坏死的病因病机至今尚不完全清楚^[4]。齐振熙等^[5]认为激素属外邪,邪毒侵袭,内犯经络,引起气血痹阻,筋骨失养而发生本病。肖正权等^[6]认为本病的主要病机是肾精亏虚、气血两虚和瘀血阻滞。左萍萍等^[7]认为该病的病机为肾虚,而肖鲁伟等^[8]则认为是阳虚。洪加源等^[9]认为本病发病的根本原因是先天禀赋不足,卫外不固,肾阳亏虚,无力推动气血运行,复因湿热浸淫,导致气滞血瘀,经脉闭阻。袁浩等^[10]认为血液循环的建立是组织再生和修

复的基础,坏死股骨头的修复亦不例外。采用药物或其他方法促进血管修复或再血管化,使坏死股骨头得以较完善的修复,是治疗股骨头坏死的关键所在。

安徽省中医院丁铎教授在长期治疗激素性股骨头坏死的临床实践中,提出了活血化瘀、补肾壮骨的基本治则^[11]。丁教授认为股骨头的解剖、生理特点和股骨头坏死的病机特点,决定了其所形成的“瘀血”不同于一般的病证,常规活血化瘀药物并不能达到祛瘀通络的功效,只有配合虫类药物才能祛除深达筋骨的瘀血和痰浊。骨蚀宁就是在此理论指导下研制而成的。骨蚀宁 I 号适用于早期股骨头坏死,骨蚀宁 II 号适用于股骨头坏死的修复期。

TXB2 是 TXA2 的稳定代谢产物,6-keto-PGF1α 是前列环素 (prostacyclin, PGI2) 的稳定代谢产物, TXA2 和 PGI2 的平衡对调节血小板功能、血管张力及血栓形成有重要作用。本实验结果显示,治疗后 2 组患者的血浆 TXB2 含量均下降,6-keto-PGF1α 含量均上升,且骨蚀宁组的变化更明显。证实骨蚀宁胶囊能够促进 PGI2 合成,抑制 TXA2 产生,恢复 TXA2 和 PGI2 的平衡。从而进一步说明该药能够缓解激素引起的血管内皮损害,抑制血管内凝血,从而改善病变股骨头的瘀血状态^[12]。P 选择素可以作为血栓前状态及血栓形成的标志物^[13-15],而 TM 作为凝血调节剂不仅对凝血机制有重要的调节作用^[16],还能降解纤溶酶原激活物抑制剂,增加血液中纤溶酶原激活物水平,促进纤溶,其水平反映了血管内皮损伤的程度,是反映血管内皮损伤和破坏的一个标志。在本实验中,治疗后 2 组患者的 P 选择素和 TM 的含量均下降,且骨蚀宁组的变化更明显,说明骨蚀宁胶囊具有预防血黏度增高,抑制血小板聚集,改善股骨头局部血供的作用。

从本研究的结果可以看出,骨蚀宁胶囊能缓解激素引起的血管内皮损害,抑制血小板聚集及预防血黏度增高,改善激素性股骨头坏死患者股骨头微循环和凝血功能,其作用优于仙灵骨葆胶囊。本临床研究样

本量偏小,而且未能从多方面评价骨蚀宁胶囊的临床疗效,还需要多中心、大样本的临床实验来进一步研究其作用机制。

5 参考文献

- [1] Ficat RP. Idiopathic bone necrosis of the femoral head. Early diagnosis and treatment[J]. J Bone Joint Surg Br, 1985, 67(1):3-9.
- [2] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994:193.
- [3] 周正新, 刘安平, 王峰, 等. 丁钙论治股骨头缺血性坏死的学术特点[J]. 中医药临床杂志, 2007, 19(3):209-210.
- [4] 龚梅芳, 徐传毅, 邹季, 等. 活血健骨汤对兔缺血性股骨头坏死 TXB₂ 和 6-Keto-PGF₁α 的作用[J]. 中国微循环, 2001, 5(2):123.
- [5] 齐振熙, 曹阳. 不同治法对激素性股骨头坏死血液流变学及血脂影响的实验研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2001, 9(5):30-32.
- [6] 肖正权. 健骨颗粒治疗无菌性股骨头坏死 120 例临床观察[J]. 中医药学报, 2002, 30(4):33.
- [7] 左萍萍, 吴业华, 李学坤, 等. 新骨生胶囊治疗股骨头坏死的药理研究[J]. 中国康复理论与实验, 2002, 8(1):11-12.
- [8] 肖鲁伟, 董培建, 赵万军, 等. 激素诱导的股骨头坏死与

肾阳虚证之间的关系[J]. 中医正骨, 1998, 10(4):3-4.

- [9] 洪加源, 许书亮, 阮景倬, 等. 复元散对激素性股骨头坏死脂代谢的影响[J]. 中医正骨, 2001, 13(4):6-8.
- [10] 袁浩, 方斌, 何伟, 等. 生脉成骨胶囊治疗激素性股骨头坏死的实验研究[J]. 中医正骨, 1999, 11(8):3-4.
- [11] 周正新, 刘安平, 周章武, 等. 辨证应用骨蚀宁 I 号、II 号方治疗股骨头缺血性坏死 76 例临床观察[J]. 中医药临床杂志, 2011, 23(1):38-39.
- [12] 孙志涛, 周正新, 牛维, 等. 骨蚀宁胶囊对激素性股骨头坏死模型兔凝血机制的影响[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(7):1295-1298.
- [13] Kyrle PA, Hron G, Eichinger S, et al. Circulating P-selectin and the risk of recurrent venous thromboembolism[J]. Thromb Haemost, 2007, 97(6):880-883.
- [14] Chung T, Connor D, Joseph J, et al. Platelet activation in acute pulmonary embolism[J]. J Thromb Haemost, 2007, 5(5):918-924.
- [15] Ay C, Junghauer LV, Sailer T, et al. High concentrations of soluble P-selectin are associated with risk of venous thromboembolism and the P-selectin Thr715 variant[J]. Clin Chem, 2007, 53(7):1235-1243.
- [16] Esmon NL. Thrombomodulin[J]. Semin Thromb Hemost, 1987, 13(4):454-463.

(2012-06-20 收稿 2012-10-06 修回)

国家中医药管理局主管
中国中医药报社主办



宣传党和国家中医药方针政策
交流各地中医药工作管理经验
介绍名家学术思想及临床经验
普及中医药预防医疗保健知识
促进行业政治与精神文明建设

报道中医药行业发展最新动态
推广中医药最新科学研究成果
指导服务百姓就医与科学用药
弘扬传播中医药优秀传统文化
推动中医药现代化及走向世界

中国中医药报

让我们与中医药一起深呼吸

2013

中国中医药报 周一、三、四、五出版 请速到当地邮局订阅
邮发代号:1-140 定价:1.00元/份 半年:97.5元 全年:195元
地址:北京市朝阳区北沙滩甲4号
邮编:100192 征订咨询热线:010-64854538