

· 文献研究 ·

补肾活血汤治疗股骨头坏死的系统评价

范奕松¹, 俞桂松¹, 唐振坤¹, 肖鲁伟², 童培建²

(1. 浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江 杭州 310053;

2. 浙江省中医院, 浙江 杭州 310006)

摘要 **目的:**评价补肾活血汤治疗股骨头坏死(osteonecrosis of the femoral head, ONFH)的临床疗效和安全性。**方法:**计算机检索中国生物医学文献数据库、中国知网、万方医学网、维普网建库至 2019 年 2 月收录的所有补肾活血汤治疗 ONFH 的随机对照研究文献。筛选文献后提取数据,采用 Cochrane 文献质量评价标准和 Jadad 评分量表对纳入的文献进行质量评估,采用 Revman5.3 软件进行 Meta 分析。**结果:**纳入 19 篇文献,涉及 1717 例 ONFH 患者。19 篇文献研究质量均较低,Jadad 评分均 ≤ 2 分。Meta 分析结果显示,治疗组的总有效率高于对照组[$I^2=0\%$, $OR=3.53$, 95% $CI(2.63, 4.75)$];治疗后的 Harris 评分总分、Harris 髋关节疼痛评分、Harris 髋关节活动度评分及 Harris 髋关节功能评分均高于对照组[$I^2=98\%$, $WMD=10.62$, 95% $CI(5.55, 15.69)$; $I^2=87\%$, $WMD=5.03$, 95% $CI(3.02, 7.04)$; $I^2=98\%$, $WMD=0.82$, 95% $CI(0.06, 1.58)$; $I^2=47\%$, $WMD=5.17$, 95% $CI(3.60, 6.75)$];治疗后的低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇及甘油三酯均低于对照组[$I^2=31\%$, $WMD=-0.47$, 95% $CI(-0.66, -0.27)$; $I^2=50\%$, $WMD=-0.31$, 95% $CI(-0.51, -0.12)$; $I^2=0\%$, $WMD=-0.16$, 95% $CI(-0.23, -0.10)$];治疗后的血浆黏度、全血黏度高切值、全血黏度低切值和红细胞比容均低于对照组[$I^2=0\%$, $WMD=-0.20$, 95% $CI(-0.27, -0.12)$; $I^2=80\%$, $WMD=-0.75$, 95% $CI(-1.24, -0.26)$; $I^2=96\%$, $WMD=-1.43$, 95% $CI(-3.12, -0.25)$; $I^2=76\%$, $WMD=-3.29$, 95% $CI(-4.63, -1.95)$];治疗后的髋关节疼痛视觉模拟量表评分低于对照组[$I^2=0\%$, $WMD=-1.65$, 95% $CI(-1.82, -1.48)$];5 篇文献对不良反应发生情况作了说明,其中只有 2 篇文献描述了不良反应的具体情况,2 组的不良反应发生率比较,差异无统计学意义[$I^2=0\%$, $OR=1.00$, 95% $CI(0.34, 2.98)$]。以总有效率进行发表偏倚分析,偏倚漏斗图显示两侧分布不均,提示可能存在发表偏倚。**结论:**现有的证据表明,采用补肾活血汤治疗 ONFH,能有效缓解患者的髋关节疼痛症状、改善髋关节功能、降低血脂及血浆黏度,临床疗效确切;现有研究对干预措施的安全性重视程度不够,关于补肾活血汤治疗 ONFH 的安全性仍需更多临床研究予以验证;纳入的研究质量较低、证据等级强度不足,所得结论需要更多高质量文献和更加科学合理的证据加以印证。

关键词 股骨头坏死;补肾活血汤;Meta 分析;系统评价

Systematic review on Bushen Huoxue Tang(补肾活血汤)for treatment of osteonecrosis of the femoral head

FAN Yisong¹, YU Guisong¹, TANG Zhenkun¹, XIAO Luwei², TONG Peijian²

1. The First Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang, China

2. Zhejiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310006, Zhejiang, China

ABSTRACT **Objective:** To evaluate the clinical curative effects and safety of Bushen Huoxue Tang(补肾活血汤, BSHXT) for treatment of osteonecrosis of the femoral head(ONFH). **Methods:** All randomized controlled trial(RCT) articles about BSHXT for treatment of ONFH included from database establishing to February 2019 were retrieved from Chinese biomedical literature database, China national knowledge internet, WanFang Database and VIP Database through computer. The articles were screened and the information was extracted. The methodological quality of research in the articles was evaluated by using Cochrane literature quality evaluation criteria and Jadad scale and a Meta-analysis was conducted by using Revman 5.3 software. **Results:** Nineteen articles(1717 ONFH patients) were included in the final analysis. The Jadad scores of included articles were ≤ 2 points, and it suggested that the quality of these articles was poor. The results of Meta-analysis demonstrated that the total effective rate was higher in treatment group compared to control group($I^2=0\%$, $OR=3.53$, 95% $CI(2.63, 4.75)$). The posttreatment Harris hip scores including total scores, pain scores, ROM scores and function scores were higher in treatment group compared to control group($I^2=98\%$, $WMD=10.62$, 95% $CI(5.55, 15.69)$; $I^2=87\%$, $WMD=5.03$, 95% $CI(3.02, 7.04)$; $I^2=98\%$, $WMD=0.82$, 95% $CI(0.06, 1.58)$; $I^2=47\%$, $WMD=5.17$, 95% $CI(3.60, 6.75)$). The posttreatment low density

基金项目:国家自然科学基金项目(81873325)

通讯作者:肖鲁伟 E-mail:519512415@qq.com

lipoprotein cholesterol, total cholesterol and triglyceride were lower in treatment group compared to control group ($I^2 = 31\%$, $WMD = -0.47$, $95\% CI(-0.66, -0.27)$; $I^2 = 50\%$, $WMD = -0.31$, $95\% CI(-0.51, -0.12)$; $I^2 = 0\%$, $WMD = -0.16$, $95\% CI(-0.23, -0.10)$). The posttreatment plasma viscosity, high and low shear whole blood viscosity and hematocrit were lower in treatment group compared to control group ($I^2 = 0\%$, $WMD = -0.20$, $95\% CI(-0.27, -0.12)$; $I^2 = 80\%$, $WMD = -0.75$, $95\% CI(-1.24, -0.26)$; $I^2 = 96\%$, $WMD = -1.43$, $95\% CI(-3.12, -0.25)$; $I^2 = 76\%$, $WMD = -3.29$, $95\% CI(-4.63, -1.95)$). The posttreatment hip visual analogue scale scores were lower in treatment group compared to control group ($I^2 = 0\%$, $WMD = -1.65$, $95\% CI(-1.82, -1.48)$). The occurrence of adverse reactions were described in 5 articles, while the specific adverse reactions were described in only 2 articles. There was no statistical difference in the incidence rate of adverse reactions between treatment group and control group ($I^2 = 0\%$, $OR = 1.00$, $95\% CI(0.34, 2.98)$). Publication bias was analyzed according to the total effective rate, and the asymmetrical funnel plot demonstrated that there might be publication bias. **Conclusion:** Available evidences suggest that oral application of BSHXT can effectively relieve hip pain, improve hip function and reduce blood lipid and plasma viscosity in treatment of ONFH, and its clinical effect is definite. However, less attention is paid to the safety of interventions in present studies, therefore, the safety of BSHXT in treatment of ONFH need to be further verified by more clinical studies. The quality of included articles is poor and the level of evidence is insufficient, so the obtained conclusions need to be confirmed by more high-quality articles and more scientific and rational evidences.

Keywords femur head necrosis; Bushen Huoxue Tang; meta-analysis; systematic review

股骨头坏死 (osteonecrosis of the femoral head, ONFH) 是较为常见的髋关节疾病, 也是国内患者接受人工全髋关节置换术的主要病因^[1]。该病属于中医学“骨痹”“骨痿”“骨蚀”范畴, 中医药疗法在该病的治疗中应用较为广泛。ONFH 患者多见肾虚血瘀^[2], 因此近些年来许多研究者开展了补肾活血汤治疗 ONFH 的临床研究, 然而由于临床医师诊疗水平存在差异、诊疗标准及疗效评定指标不统一等因素, 研究结果差异较大。为客观评价补肾活血汤治疗 ONFH 的临床疗效和安全性, 我们基于现有的临床研究进行了系统评价, 现总结报告如下。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准 ①国内公开发表的随机对照临床研究文献; ②研究对象为 ONFH 患者; ③治疗组在辨证基础上以补肾活血汤治疗; ④评价指标包括总有效率、Harris 髋关节评分、全血黏度指标、血脂类指标、髋关节疼痛视觉模拟量表 (visual analogue scale, VAS) 评分及不良反应等。

1.2 文献排除标准 ①重复发表的文献或无法获取全文的文献; ②治疗组和对照组的其他基础治疗未能实现一致; ③统计分析所需信息无法整合、获取的文献。

1.3 文献检索 应用计算机检索中国生物医学文献数据库、中国知网、万方医学网、维普网, 检索年限均设定为建库至 2019 年 2 月。以补肾活血、补肾活血汤、补肾活血方、股骨头、股骨头坏死、随机对照试验

为检索词, 在各数据库进行专业检索, 检索类型限定为中文期刊。

1.4 文献筛选及数据提取 此操作由 2 名研究人员独立实施: ①应用 EndNote 文献管理系统对检索后的文献进行剔重处理; ②通过阅读文献题目及摘要, 严格遵从文献纳入和排除标准进行文献初筛; ③对初筛通过的文献进行全文精读, 再次筛除不符合要求的文献, 并将复筛结果交叉核对, 若 2 名研究人员对文献看法有分歧, 则将其交由上级研究人员来决定处理; ④对文献精读后, 提取所需数据, 建立数据库, 项目包括第 1 作者、发表时间、基线是否可比、随机序列产生方式、样本量、干预措施以及各项评价指标等。

1.5 文献质量评估 严格遵循 Cochrane 文献质量评价标准和 Jadad 评分量表^[3] 对纳入文献进行质量评估。

1.6 数据统计 采用 Cochrane 协作网提供的 Revman5.3 软件进行分析。首先对纳入的各项研究进行同质性检验, 若各研究之间具有同质性 ($I^2 \leq 50\%$) 则采用固定效应模型 Meta 分析, 若各研究之间不具有同质性 ($I^2 > 50\%$) 则采用随机效应模型 Meta 分析。总有效率、不良反应发生率均以 OR 作为综合效应量, $95\% CI$ 的上下限均大于 1 或均小于 1 为差异有统计学意义, $95\% CI$ 包含 1 为差异无统计学意义; Harris 评分、血脂指标、血黏度指标及髋关节疼痛 VAS 评分均以 WMD 作为综合效应量, $95\% CI$ 的上下限均大于 0 或均小于 0 为差异有统计学意义, $95\% CI$ 包含 0 为

差异无统计学意义。采用漏斗图分析发表偏倚情况。

2 结果

2.1 文献检索及筛选结果 最初共检索到 587 篇文献,通过阅读题目、摘要及全文,最终纳入 19 篇文献^[4-22]进行系统评价。

2.2 纳入研究的基本特征及质量评价结果 19 篇文献共涉及 1717 例患者,纳入文献的基本特征见表 1。19 项研究均提及随机分组,其中有 5 篇文献^[5,7,9,13,15]采用随机数字表分组、1 篇文献^[7]采用抽

签法分组、1 篇文献^[16]按门诊就诊顺序分组;纳入的 19 项研究对于是否实施分配隐藏以及对研究对象、研究人员、结局评价者是否实施盲法均未作明确报道;所有研究数据完整,研究对象均获得随访,无病例脱落;所有研究均对设计方法中事先列出的结局指标作了报告,不存在选择性报告;根据各文献内容并不能就此判定不存在其他偏倚可能,故其他偏倚风险不清楚;所有研究的 Jadad 评分均 ≤ 2 分(表 2)。

表 1 纳入文献的基本特征

第 1 作者	发表时间	样本量(例)		基线资料	干预措施		评价指标
		治疗组	对照组		治疗组	对照组	
张雪鹏 ^[4]	2014 年	52	52	可比	口服补肾活血汤、钻孔减压术	钻孔减压术	ABCDE
刘金豹 ^[5]	2017 年	41 髌	41 髌	可比	口服补肾活血汤、辛伐他汀、靶向性钻孔减压术	靶向性钻孔减压术、口服辛伐他汀	ABCDF GHIJ
苏亚 ^[6]	2017 年	62	62	可比	口服补肾活血汤、钻孔减压术	钻孔减压术	ABK
曾祥晶 ^[7]	2017 年	48	48	可比	口服补肾活血汤、髓芯减压扩大植骨术	髓芯减压扩大植骨术	A
柳锦华 ^[8]	2016 年	52	52	可比	口服补肾活血汤	口服塞来昔布胶囊	ABLE
张超 ^[9]	2016 年	32	29	可比	口服补肾活血汤、髓芯减压打压支撑植骨术	髓芯减压打压支撑植骨术	AB
李炜 ^[10]	2013 年	30	30	可比	口服补肾活血汤、骨肽片、牵引	口服骨肽片、牵引	A
滕居赞 ^[11]	2013 年	30	30	可比	口服补肾活血汤、雷火灸、髓芯减压术	髓芯减压术	AFGMN OPQR
马红英 ^[12]	2011 年	58	50	可比	口服补肾活血汤、髓芯钻孔减压术	髓芯钻孔减压术	A
许兴辉 ^[13]	2017 年	41	42	可比	口服补肾活血汤、髓芯减压植骨内支撑术	髓芯减压植骨内支撑术	AB
章恒 ^[14]	2014 年	38	38	可比	口服补肾活血汤、银质针导热治疗	银质针导热治疗	ABE
马国华 ^[15]	2009 年	63	62	可比	口服补肾活血汤、钻头髓芯减压术	钻头髓芯减压术	A
滕加文 ^[16]	2011 年	45	33	可比	口服补肾活血汤	口服健骨生水丸	AEFGM NOPQ
金庆平 ^[17]	2009 年	23	22	可比	口服补肾活血汤	口服仙灵骨葆胶囊	RE
董小明 ^[18]	2013 年	28	23	可比	口服补肾活血汤、塞来昔布胶囊	口服健骨生丸、塞来昔布胶囊	ABCDS
宜娟娟 ^[19]	2016 年	64	64	可比	口服补肾活血汤	口服仙灵骨葆胶囊	AB
李宏达 ^[20]	2009 年	69	56	可比	口服补肾活血汤	口服活血健骨片	A
高鑫 ^[21]	2018 年	44	44	可比	口服补肾活血汤、带血管蒂髂骨瓣移植手术	带血管蒂髂骨瓣移植手术	ABL
蒙锡波 ^[22]	2018 年	36	36	可比	口服补肾活血汤、恒古骨伤愈合剂	口服恒古骨伤愈合剂	ABEFGMNQT

A:总有效率;B:Harris 评分总分;C:Harris 髌关节疼痛评分;D:Harris 髌关节活动度评分;E:不良反应;F:甘油三酯;G:总胆固醇;H:骨碱性磷酸酶;I:血钙;J:血清骨钙素;K:生活质量评分;L:髌关节疼痛视觉模拟量表评分;M:血浆黏度;N:全血黏度高切值;O:全血黏度低切值;P:红细胞比容;Q:低密度脂蛋白;R:症状积分;S:Harris 髌关节功能评分;T:骨密度

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 总有效率 共有 18 篇文献^[4-16,18-22] 比较了 2 组的总有效率,固定效应模型分析结果显示,治疗组的总有效率高与对照组 $[I^2 = 0\%, OR = 3.53, 95\% CI (2.63, 4.75)]$ 。见图 1。

2.3.2 Harris 评分 共有 10 篇文献^[5-6,8-9,13-14,18-19,21-22]

比较了 2 组的治疗后的 Harris 评分总分、4 篇文献^[4-5,13-14] 比较了 2 组治疗后的 Harris 髋关节疼痛评分和关节活动度评分,随机效应模型分析结果显示,治疗组治疗后的 Harris 评分总分、髋关节疼痛评分和髋关节活动度评分均高于对照组 $[I^2 = 98\%, WMD = 10.62, 95\% CI (5.55, 15.69); I^2 = 87\%, WMD = 5.03,$

表 2 纳入文献的质量评价结果

第 1 作者	Cochrane 文献质量评价结果							Jadad 评分 (分)
	随机序列产生	分配隐藏	对研究者和受试者施盲	研究结局盲法评价	结局数据完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚	
张雪鹏 ^[4]	?	?	?	?	+	+	?	1
刘金豹 ^[5]	+	?	?	?	+	+	?	2
苏亚 ^[6]	?	?	?	?	+	+	?	1
曾祥晶 ^[7]	+	?	?	?	+	+	?	2
柳锦华 ^[8]	+	?	?	?	+	+	?	2
张超 ^[9]	+	?	?	?	+	+	?	2
李炜 ^[10]	?	?	?	?	+	+	?	1
滕居赞 ^[11]	?	?	?	?	+	+	?	1
马红英 ^[12]	?	?	?	?	+	+	?	1
许兴辉 ^[13]	+	?	?	?	+	+	?	2
章恒 ^[14]	?	?	?	?	+	+	?	1
马国华 ^[15]	+	?	?	?	+	+	?	2
滕加文 ^[16]	-	?	?	?	+	+	?	2
金庆平 ^[17]	?	?	?	?	+	+	?	1
董小明 ^[18]	?	?	?	?	+	+	?	1
宜娟娟 ^[19]	?	?	?	?	+	+	?	1
李宏达 ^[20]	?	?	?	?	+	+	?	1
高鑫 ^[21]	?	?	?	?	+	+	?	1
蒙锡波 ^[22]	?	?	+	+	+	+	?	1

+ 表示低风险, - 表示高风险, ? 表示未知风险

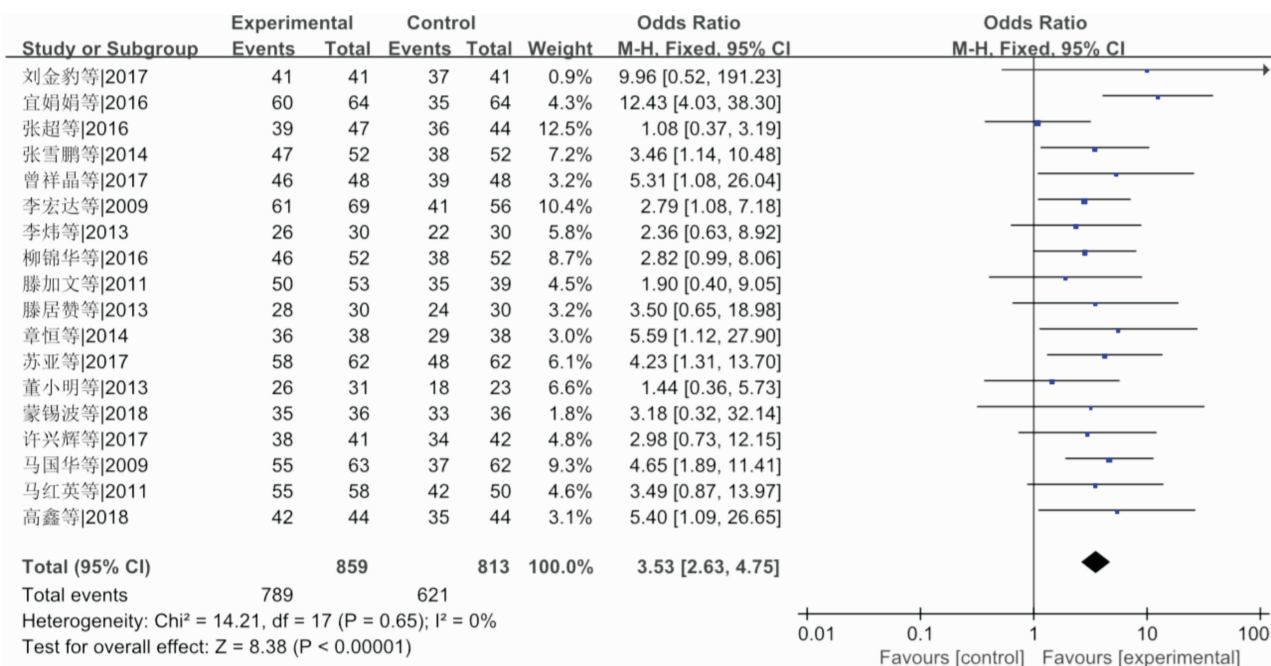


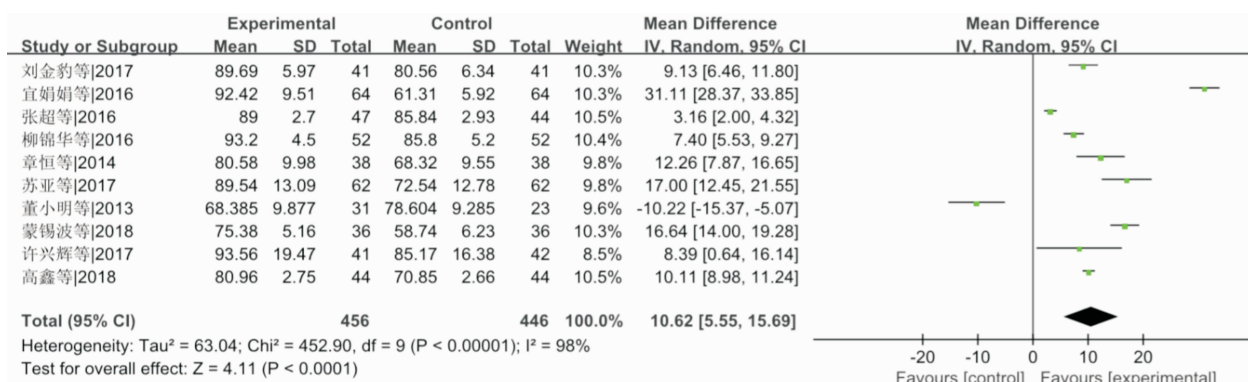
图 1 2 组股骨头坏死患者治疗后的总有效率 Meta 分析结果

95% $CI(3.02, 7.04)$; $I^2 = 98\%$, $WMD = 0.82$, 95% $CI(0.06, 1.58)$ 。3 篇文献^[5,13-14]比较了 2 组治疗后的 Harris 髋关节功能评分, 固定效应模型分析结果显示, 治疗组治疗后的 Harris 髋关节功能评分高于对照组 [$I^2 = 47\%$, $WMD = 5.17$, 95% $CI(3.60, 6.75)$]。见图 2。

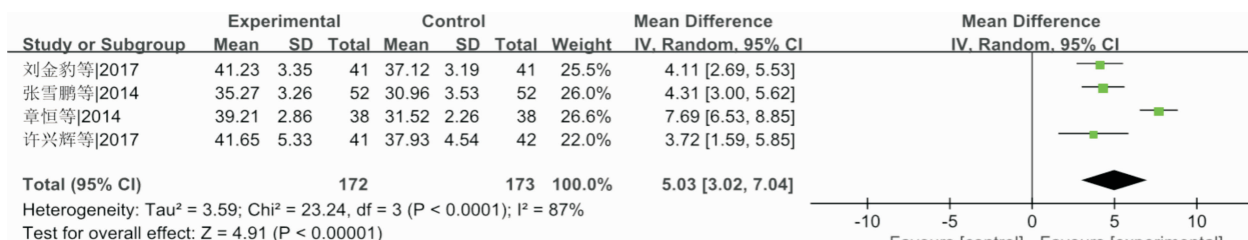
2.3.3 血脂指标 3 篇文献^[11,16,22]比较了 2 组患者治疗后的低密度脂蛋白胆固醇、4 篇文献^[5,11,16,22]比较了 2 组患者治疗后的总胆固醇和甘油三酯, 固定效应模型分析结果显示, 治疗组治疗后的低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇及甘油三酯均低于对照组 [$I^2 = 31\%$, $WMD = -0.47$, 95% $CI(-0.66, -0.27)$; $I^2 = 50\%$, $WMD = -0.31$, 95% $CI(-0.51, -0.12)$; $I^2 =$

0%, $WMD = -0.16$, 95% $CI(-0.23, -0.10)$]。见图 3。

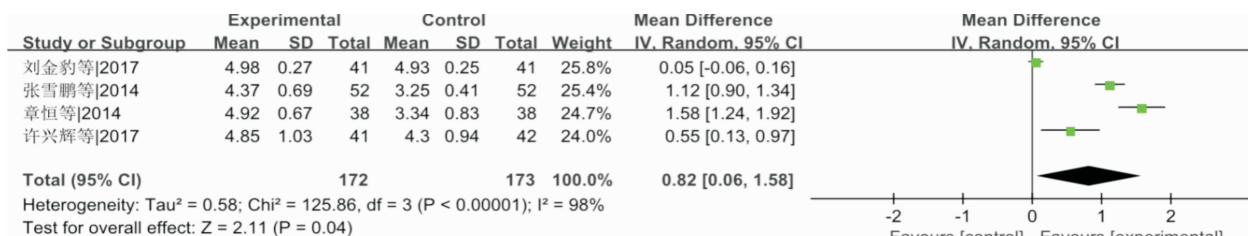
2.3.4 血黏度指标 3 篇文献^[11,16,22]比较了 2 组患者治疗后的血浆黏度, 固定效应模型分析结果显示, 治疗组治疗后的血浆黏度低于对照组 [$I^2 = 0\%$, $WMD = -0.20$, 95% $CI(-0.27, -0.12)$]。3 篇文献^[11,16,22]比较了 2 组患者治疗后的全血黏度高切值、2 篇文献^[11,16]比较了 2 组患者治疗后的全血黏度低切值和红细胞比容, 随机效应模型分析结果显示, 治疗组治疗后的全血黏度高切值、全血黏度低切值和红细胞比容均低于对照组 [$I^2 = 80\%$, $WMD = -0.75$, 95% $CI(-1.24, -0.26)$; $I^2 = 96\%$, $WMD = -1.43$, 95% $CI(-3.12, -0.25)$; $I^2 = 76\%$, $WMD = -3.29$, 95% $CI(-4.63, -1.95)$]。见图 4。



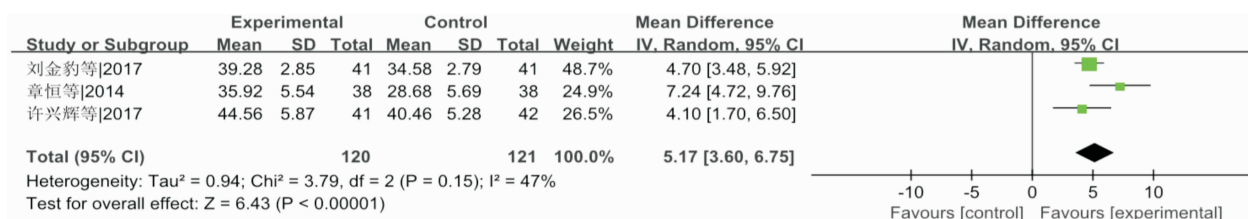
(1) Harris 评分总分



(2) Harris 髋关节疼痛评分



(3) Harris 髋关节活动度评分



(4) Harris 髋关节功能评分

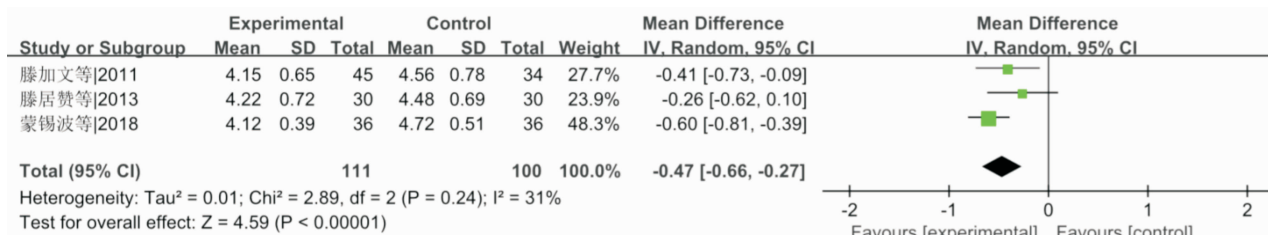
图 2 2 组股骨头坏死患者治疗后的 Harris 评分 Meta 分析结果

2.3.5 髌关节疼痛 VAS 评分 2 篇文献^[8,21] 比较了 2 组患者治疗后的髌关节疼痛 VAS 评分,固定效应模型分析结果显示,治疗组治疗后的髌关节疼痛 VAS 评分低于对照组 [$I^2 = 0\%$, $WMD = -1.65$, $95\% CI (-1.82, -1.48)$]。见图 5。

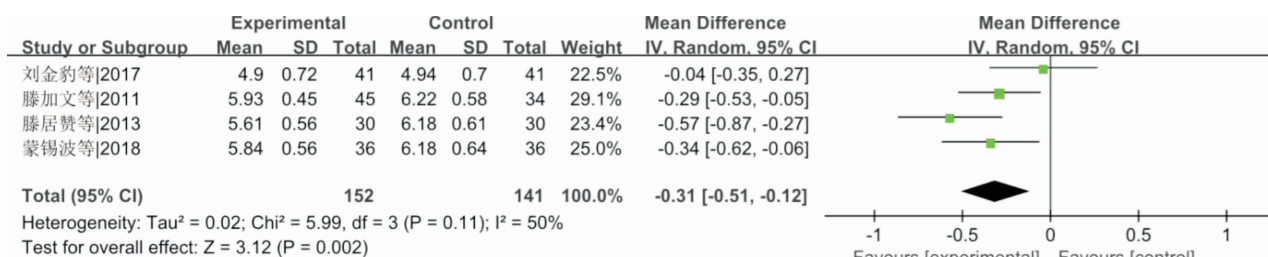
2.3.6 不良反应 5 篇文献^[4,8,14,16-17] 提及了治疗过程中不良反应的发生情况,其中 3 篇文献^[4,16-17] 报告治疗前后所有患者未发生不良反应,1 篇文献^[8] 报告出现胃肠道反应(治疗组 1 例、对照组 2 例)和出血现象(每组各 2 例),1 篇文献^[14] 报告因空腹用药出现

胃肠道反应(治疗组 2 例)和针刺部位发红(治疗组 2 例、对照组 3 例);4 篇文献^[8,14,16-17] 明确说明在治疗前后均对 2 组患者进行了 3 大常规及肝肾功能检查,结果显示均无明显异常。固定效应模型分析结果显示,2 组的不良反应发生率比较,差异无统计学意义 [$I^2 = 0\%$, $OR = 1.00$, $95\% CI (0.34, 2.98)$]。见图 6。

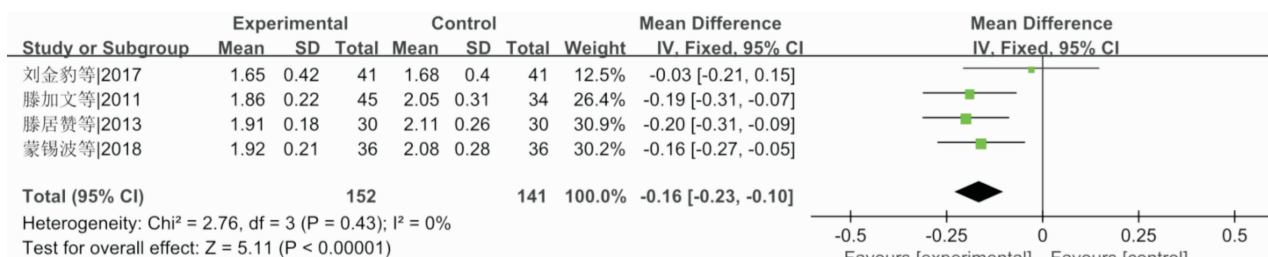
2.4 发表偏倚分析结果 纳入研究的 19 篇文献中有 18 篇^[4-16,18-22] 比较了 2 组的总有效率,以这 18 篇文献中的总有效率进行发表偏倚分析,发表偏倚漏斗图显示两侧分布不均,提示可能存在发表偏倚(图 7)。



(1) 低密度脂蛋白胆固醇

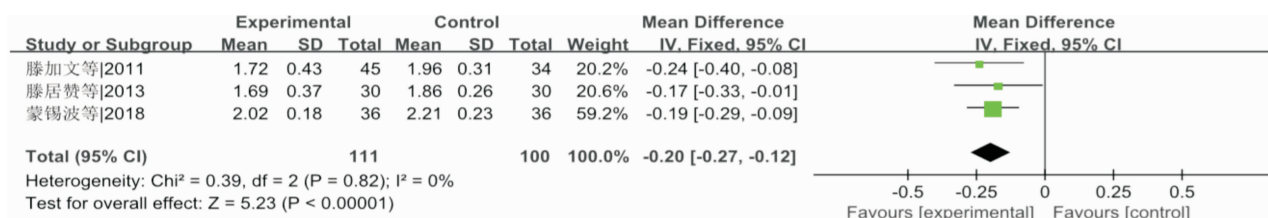


(2) 总胆固醇

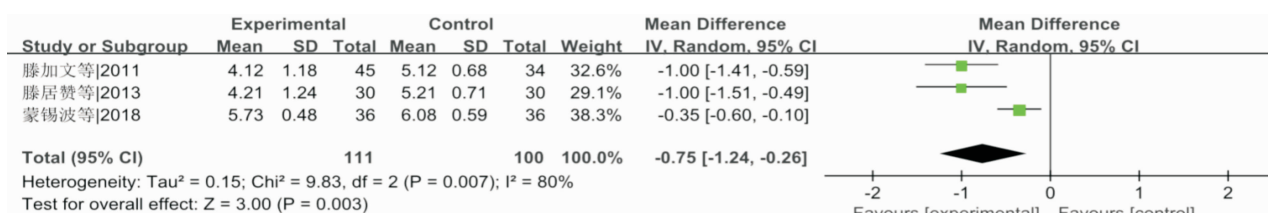


(3) 甘油三酯

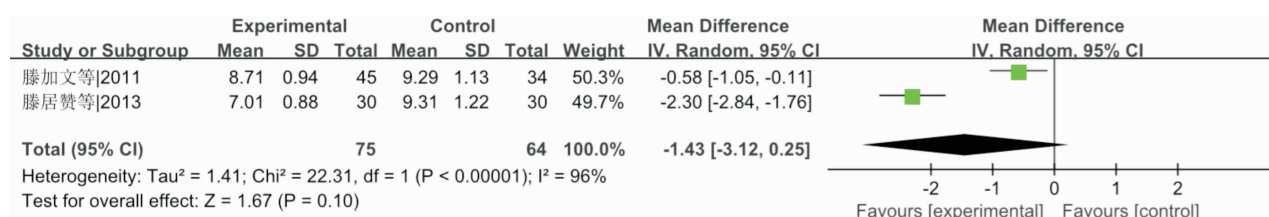
图 3 2 组股骨头坏死患者治疗后的血脂指标 Meta 分析结果



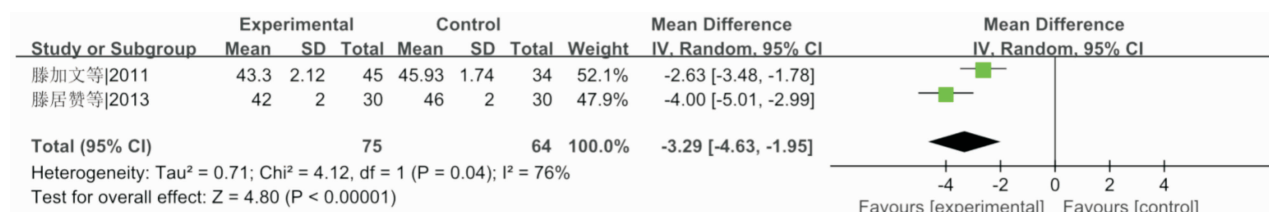
(1) 血浆黏度



(2) 全血黏度高切值



(3) 全血黏度低切值



(4) 红细胞比容

图 4 2 组股骨头坏死患者治疗后的血黏度指标 Meta 分析结果

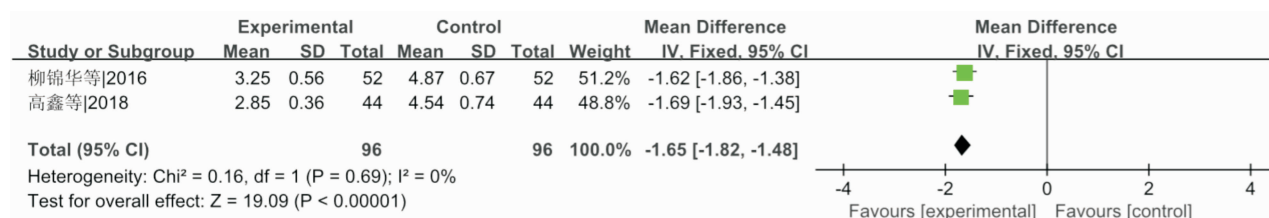


图 5 2 组股骨头坏死患者治疗后的髌关节疼痛视觉模拟量表评分 Meta 分析结果

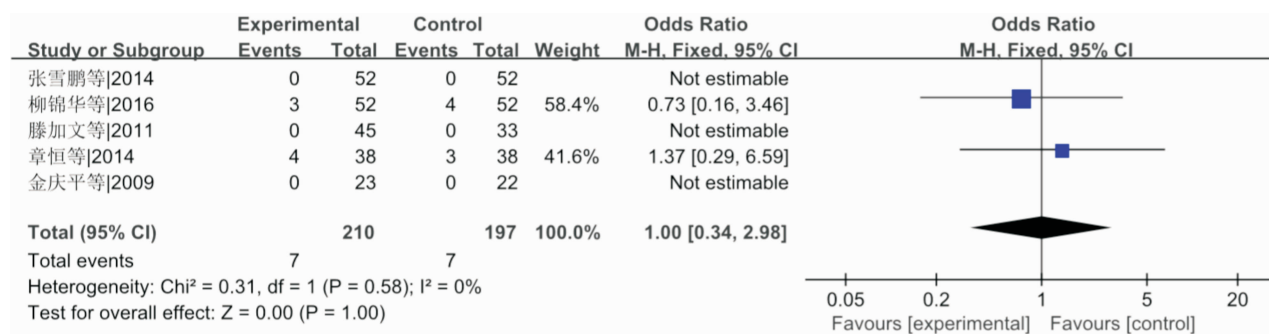


图 6 2 组股骨头坏死患者治疗后的不良反应 Meta 分析结果

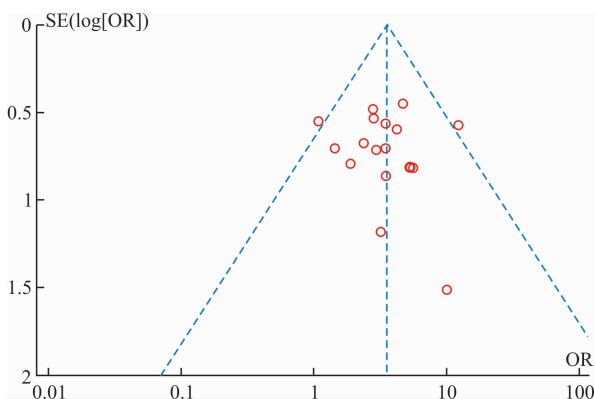


图 7 发表偏倚漏斗图

3 讨论

ONFH 是现代医学中的病名,中国传统医学典籍中并未对该病的病名作直接记载,但对于相关的解剖、病因病机及病情进展却早有记载。《医宗金鉴》中记载:“髌骨……入于髌枢之臼……统名曰股,俗名大

腿骨。”这是我国传统医学典籍中关于“股骨”解剖名称的最早记载^[23]。《素问》中已有关于骨痹的论述,“病在骨,骨重不可举,骨髓酸痛,寒气至……”因正气亏虚,不能卫外固表,风寒湿邪内克入里,可致髌骨内气血阻滞,营养障碍,不荣则痛、不通则痛,继而发为骨痹。为更好的描述该病的发病部位及特点,也有学者称其为“髌骨痹”“髌骨痹”^[24-25]。肾为水脏,若肾水不足,则水不胜火,虚火灼阴致瘀,使脉络瘀阻,经脉气血运行不畅,肌肉筋骨失于濡养,不荣则痛,骨痛肉枯,痿软废用,终致骨痿^[26];亦或病程日久,虚邪贼风伤于身,始于毫毛,开腠理,入则抵深,传于经络,内搏于骨,久留而内著,骨内脉络瘀阻,瘀久化热,以致血败肉腐,骨朽形坏,发为骨蚀^[27-28]。因此,ONFH 应归属于中医学“骨痹”“骨痿”“骨蚀”范畴,结合典籍中对该病发病机理及症状体征的阐述,不少后世医

家认为“骨痹”“骨痿”“骨蚀”分别对应 ONFH 早期、中期、晚期的病变特点^[24]。

中医学理论认为该病由内因与外因共同作用而发病,肝肾亏虚是其基本病机^[29],气滞血瘀贯穿于疾病发生发展的整个过程,是其病理基础^[30]。对本病的治疗,应当遵循补肾强筋健骨兼活血化瘀的治则^[31]。补肾健骨,填精益髓,肾气盛方能使骨髓充盈,骨髓满才能使骨骼强健有韧性。瘀血不去,新血不生,活血化瘀可使瘀祛新生,脉络畅通,精血方能入腔化髓濡养筋骨。

补肾活血汤是在《景岳全书》右归饮的基础上加減而成,其主要药物组成为山萸肉、熟地黄、枸杞子、肉苁蓉、补骨脂、杜仲、鹿角胶、菟丝子、当归尾、桃仁、川芎、红花、姜黄^[32]。方中山萸肉、熟地黄、枸杞子、肉苁蓉滋阴养血、填精益髓,补骨脂、杜仲、鹿角胶、菟丝子补肾壮阳、强筋健骨,阴阳并补,阴得阳化,阳得阴助,阴充阳旺,生化无穷;桃仁、红花相须为用,共奏活血化瘀、通经止痛之效;川芎、姜黄为行气止痛之良药,再配以当归尾破血祛瘀,以助活血行气止痛之效,脉络通达,气畅血活则瘀痛自止。周李学等^[33]通过动物实验研究证实,补肾活血汤可调节成骨细胞与破骨细胞的比例,使得新骨形成明显快于骨吸收,从而促使骨组织修复,最终使骨量增加,骨强度改善。同时,周丕琪^[34]也认为,补肾活血中药能有效增加 ONFH 兔骨组织的骨密度和骨矿物,提高生物力学强度。李建辉等^[35-36]的研究表明,补肾活血汤能有效降低血脂及血浆黏度,调节股骨头内脂质代谢,促进股骨头内血管修复及生成,从而改善股骨头内局部微循环,减轻股骨头内水肿。总而言之,经补肾活血药物治疗后,可在一定程度上促进股骨头内血液循环,改善股骨头内瘀滞状态,促进股骨头内骨组织修复,增加骨强度,降低股骨头塌陷风险。

本次系统评价共纳入 19 篇文献,其中治疗组单独采用补肾活血汤治疗的文献 5 篇,联合中、西药治疗的文献 3 篇,联合针灸治疗的文献 2 篇,联合手术治疗的文献共 10 篇。由此可见,临床上多采用补肾活血汤联合其他中西医疗法共同治疗 ONFH。Meta 分析结果显示,治疗组总有效率、Harris 评分均高于对照组,治疗后的血脂指标、血黏度指标及髋关节疼痛 VAS 评分均低于对照组,提示采用补肾活血汤治疗 ONFH,能有效缓解疼痛症状、改善髋关节功能、降低血脂及血浆黏度,临床疗效肯定。

本研究也存在一些不足之处:①纳入的 19 篇文献研究质量均较低,Jadad 评分均 ≤ 2 分;②所有研究均未对分配隐藏、盲法、随访情况作具体描述;③所纳入研究的诊断标准各异,其中 1 篇文献并未明确说明具体诊断标准,还有 1 篇文献仅采用临床症状结合影像学检查作为 ONFH 的诊断依据;④所纳入的研究样本量均较小,最大样本量为治疗组 69 例、对照组 56 例,最小样本量为治疗组 23 例、对照组 22 例;⑤纳入的各项研究存在药物剂量大小、疗程长短以及评估疗效时间不统一的问题;⑥19 项研究共使用了 20 种结局指标,临床疗效评价标准不统一,差异性大,而且以主观观察指标为主,仅有部分文献结合 X 线、CT、MRI 等影像学检查对诊疗结果进行客观量化的评价,研究结果数据缺乏说服力;⑦19 项研究中仅有 5 篇文献对治疗前后不良反应发生情况作了说明,并且只有 2 篇文献具体交代了不良反应的发生情况,其余 3 篇仅表示未发生不良反应。Zhang 等^[37]在其荟萃分析中也表示纳入的中医药类文献设计不合理且质量低,证据强度不够,缺乏说服力。因此,中医药学者应遵循 Jadad 评分量表细则设计试验。在今后的试验研究中应当更加关注患者治疗前后生活质量的变化及不良反应发生情况,尤其应当重视药物的安全性评价;为确保诊疗标准的统一性,建议选择指南中提及的诊疗标准;尽可能采用能够客观量化的效应指标,以保证研究结果数据的科学性、客观性以及真实性。

总而言之,现有的证据表明,采用补肾活血汤治疗 ONFH,能有效缓解患者的髋关节疼痛症状、改善髋关节功能、降低血脂及血浆黏度,临床疗效确切;现有研究对干预措施的安全性重视程度不够,关于补肾活血汤治疗 ONFH 的安全性仍需更多临床研究予以验证;纳入的研究质量较低、证据等级强度不足,所得结论需要更多高质量文献和更加科学合理的证据加以印证。

参考文献

- [1] 谭钢,罗磊,杨静,等. 3664 例全髋关节置换术相关危险因素分析[J]. 中国矫形外科杂志, 2011, 19(17): 1431 - 1434.
- [2] 郭效东,陈卫衡,赵永刚,等. 股骨头无菌性坏死三期辨证论治的临床研究[J]. 中国骨伤, 1995, 8(6): 19 - 20.
- [3] JADAD A R, MOORE R A, CARROLL D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. Controlled clinical trials, 1996, 17(1): 1 - 12.

- [4] 张雪鹏, 郜中明, 卞华. 补肾活血汤结合钻孔减压术治疗股骨头缺血性坏死的临床观察[J]. 科学技术与工程, 2014, 14(26): 187-189.
- [5] 刘金豹, 李刚. 靶向性钻孔减压联合辛伐他汀、补肾活血汤治疗早期激素性股骨头坏死的临床观察[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(12): 1739-1741.
- [6] 苏亚. 补肾活血汤结合钻孔减压术治疗早期成人股骨头坏死临床研究[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(15): 133-134.
- [7] 曾祥晶. 髓芯减压扩大植骨术配合补肾活血汤治疗早期非创伤性股骨头坏死疗效分析[J]. 实用中医药杂志, 2017, 33(4): 386-387.
- [8] 柳锦华, 刘建卫. 补肾活血汤治疗中老年激素性股骨头坏死的临床效果分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2016, 37(33): 4174-4176.
- [9] 张超, 姚晨, 沈计荣. 微创髓芯减压打压支撑植骨术结合补肾活血汤口服治疗 ARCO II、III 期股骨头坏死的近期疗效观察[J]. 中医正骨, 2016, 28(3): 20-23.
- [10] 李炜. 补肾活血汤治疗成人早期股骨头缺血性坏死 30 例[J]. 河南中医, 2013, 33(4): 559-560.
- [11] 滕居赞, 苏波, 王大伟. 补肾活血汤加电针联合雷火灸治疗股骨头缺血性坏死 30 例临床观察[J]. 河北中医, 2013, 35(4): 491-493.
- [12] 马红英, 牟成林, 张均喜, 等. 补肾活血汤配合髓芯减压术治疗早期成人股骨头缺血性坏死疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(16): 1988-1989.
- [13] 许兴辉. 补肾活血方配合髓芯减压植骨内支撑术治疗早期股骨头坏死的临床效果[J]. 中国医药导报, 2017, 14(16): 98-101.
- [14] 章恒, 曾明珠, 冯强. 补肾活血方联合银质针导热治疗早中期股骨头坏死临床研究[J]. 新中医, 2014, 46(2): 103-105.
- [15] 马国华. 补肾活血方配合髓芯减压术治疗早期股骨头缺血性坏死临床观察[J]. 中国中医急症, 2009, 18(4): 547-548.
- [16] 滕加文. 补肾活血汤治疗股骨头缺血性坏死 45 例[J]. 山东中医药大学学报, 2011, 35(1): 36-37.
- [17] 金庆平. 补肾活血汤治疗激素性股骨头坏死的临床疗效观察[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2009.
- [18] 董小明. 补肾活血汤治疗早期股骨头坏死的临床疗效观察[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2013.
- [19] 宜娟娟, 曹玉举. 活血补肾汤治疗股骨头坏死疗效观察[J]. 按摩与康复医学, 2016, 7(1): 20-22.
- [20] 李宏达. 补肾活血汤治疗股骨头坏死 69 例[J]. 中外健康文摘, 2009, 6(20): 218-219.
- [21] 高鑫. 带血管蒂髂骨瓣移植配合活血补肾汤治疗股骨头缺血性坏死疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2018, 34(3): 344-345.
- [22] 蒙锡波, 邓丽丽. 恒古骨伤愈合剂联合活血补肾汤治疗激素性股骨头坏死疗效及对骨密度的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(1): 82-85.
- [23] 郝琦, 刘华辉, 刘金龙, 等. 徐组健教授探讨经典医集辨证治疗股骨头缺血坏死[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(12): 79.
- [24] 于潼, 谢利民. 股骨头坏死的中医病因病机及辨证分型的探讨[J]. 北京中医药, 2010, 29(5): 393-396.
- [25] 刘伯龄, 赵文海. 股骨头无菌性坏死的辨证施治[J]. 中国骨伤, 1991, 4(1): 1-4.
- [26] 顾磊. 髓芯减压植骨腓骨棒支撑术联合补肾活血汤治疗早中期股骨头坏死临床疗效观察[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [27] 厉驹. 补肾法在股骨头坏死治疗中的应用[J]. 浙江中医药大学学报, 2012, 36(5): 482-483.
- [28] 于恒恒. 细针多孔道髓芯减压术联合补肾活血汤治疗早期非创伤性股骨头坏死的疗效观察[D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [29] 陈学先. 补肾活血汤加电针治疗股骨头缺血性坏死 27 例[J]. 中医临床研究, 2014, 6(28): 63-64.
- [30] 魏秋实, 何伟, 张庆文, 等. 股骨头坏死中医证型分布规律的文献研究和系统评价[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2013, 7(3): 369-372.
- [31] 姚晨, 沈计荣, 杜斌, 等. 口服补肾活血汤联合微创保髓术治疗股骨头坏死肾虚血瘀证的临床研究[J]. 中医正骨, 2016, 28(11): 7-12.
- [32] 单方军, 肖鲁伟. 中药加功能锻炼治疗轻度膝关节骨性关节炎的疗效分析[J]. 黑龙江中医药, 2013, 42(4): 28-29.
- [33] 周李学, 李志敏, 段璋, 等. 补肾活血汤对激素性股骨头缺血坏死骨材料力学的影响[J]. 福建中医药, 2016, 47(1): 26-29.
- [34] 周丕琪. 补肾方治疗骨痹证(肾虚型)的临床观察及相关指标测定[D]. 武汉: 华中科技大学, 2008.
- [35] 李建辉. 补肾活血汤防治家兔激素性股骨头坏死的实验研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2009.
- [36] 颜冰, 王和鸣. 活血补肾汤对兔激素性股骨头坏死 VEGF 的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2010, 18(5): 1-4.
- [37] ZHANG Q, YANG F, CHEN Y, et al. Chinese herbal medicine formulas as adjuvant therapy for osteonecrosis of the femoral head: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Medicine, 2018, 97(36): e12196.

(收稿日期: 2019-06-25 本文编辑: 李晓乐)