

健脾活骨方治疗早中期非创伤性股骨头坏死 临床回顾性研究

陈卫衡¹ 周宇¹ 何海军¹ 刘道兵¹ 王智耀¹ 王荣田¹ 林娜²

摘要 **目的** 观察中药健脾活骨方治疗早中期非创伤性股骨头坏死(nontraumatic osteonecrosis of the femoral head, NONFH) 痰瘀阻络证临床结果及疗效特点。**方法** 采用回顾性配对对照研究方法, 收集获得 2 年随访的早中期 NONFH 痰瘀阻络证患者, 将经健脾活骨方治疗者设为试验组(47 例), 经髓芯减压病灶清除植骨手术治疗者设为对照组(48 例)。收集患者治疗前后 X 线和临床资料, 将影像稳定率和 Harris 评分优良率作为疗效评价指标。**结果** (1) 试验组与对照组 Harris 评分优良率比较, 差异无统计学意义(95.74% vs 79.17%, $P > 0.05$), 但试验组在缓解疼痛, 改善关节畸形、关节活动及 Harris 总分方面明显优于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$); 两组影像稳定率比较, 差异无统计学意义(74.47% vs 75.00%, $P > 0.05$)。(2) 试验组与对照组国际骨循环研究学会(Association Research Circulation Osseous, ARCO) 股骨头坏死分期 II 期、III 期患者治疗后影像稳定率比较, 差异均无统计学意义(82.05% vs 80.00%, 37.50% vs 50.00%, $P > 0.05$)。(3) 试验组 ARCO II 期患者治疗后影像稳定率及 Harris 评分优良率均明显高于本组 III 期患者(82.05% vs 37.50%, 97.44% vs 87.50%, $P < 0.01$)。**结论** 健脾活骨方治疗早中期 NONFH 影像稳定率与手术治疗结果相当, 但在缓解疼痛程度、改善关节畸形和关节活动方面优于手术治疗。

关键词 早中期非创伤性股骨头坏死; 健脾活骨方; 痰瘀阻络证

Treating Early-to-middle Stage Nontraumatic Osteonecrosis of Femoral Head Patients by Jianpi Huogu Recipe: a Retrospective Study CHEN Wei-heng¹, ZHOU Yu¹, HE Hai-jun¹, LIU Dao-bing¹, WANG Zhi-yao¹, WANG Rong-tian¹, and LIN Na² 1 Third Department of Bone Joints, Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100102), China; 2 Department of Drug Nature Theory and Complexity, Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100700), China

ABSTRACT **Objective** To observe the efficacy and features of treating early-to-middle stage nontraumatic osteonecrosis of femoral head (NONFH) patients by Jianpi Huogu Recipe (JHR). **Methods** Using retrospective paired control method, early-to-middle stage NONFH patients treated by JHR and followed-up for 2 years were recruited as the test group (47 cases). Those accepted surgery of core decompression, focus debridement and bone graft were recruited as the control group (48 cases). Radiographic images and clinical data of patients were collected before and after treatment. The stable rate and excellent rate of Harris score were taken as efficacy evaluation indicators. **Results** (1) There was no statistical difference in excellent rate of Harris score between the two groups (95.74% vs 79.17%, $P > 0.05$). But better effects were obtained in the test group in relieving pain, improving joint deformation, joint mobility, and total Harris score ($P < 0.05$, $P < 0.01$). There was no statistical difference in the stable rate of radiography between the two groups (74.47% vs 75.00%, $P > 0.05$). (2) There was no statistical difference in the stable rate of radiography at phase II and III [staging by Association Research Circula-

基金项目:“十一五”国家科技支撑计划资助项目(No. 2007BAI20B035); 中国中医科学院优势病种课题资助项目(No. CACMS05Y-0029)

作者单位:1. 中国中医科学院望京医院骨关节三科(北京 100102); 2. 中国中医科学院中药研究所中药药性理论和复杂性科学研究室(北京 100700)

通讯作者:陈卫衡, Tel: 010-84739367, E-mail: drchenweiheng@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2013.08.1054

tion Osseous (ARCO)] between the two groups (82.05% vs 80.00%, 37.50% vs 50.00%, $P > 0.05$). (3) The stable rate of radiography and excellent rate of Harris score were obviously higher in ARCO phase II patients than in ARCO phase III patients (82.05% vs 37.50%, 97.44% vs 87.50%, $P < 0.01$).
Conclusions Equivalent stable rate of radiography to that of surgery could be obtained in treating early-to-middle stage NONFH patients by JHR. But it was better than surgery in relieving pain, improving joint deformation and joint mobility.

KEYWORDS early-to-middle stage non-traumatic osteonecrosis of femoral head; Jianpi Huogu Recipe; sputum-stasis collateral-obstruction syndrome

非创伤性股骨头坏死(nontraumatic osteonecrosis of the femoral head, NONFH)是一种致残率极高的骨伤科疑难病,手术作为治疗早中期患者的主要方法仍然得到广泛的运用,但由此带来的医源性损害也不可避免。近年来中医早期干预防治 NONFH 的效果正逐渐得到关注。为了有利于指导临床应用,本研究对来自中医临床实践的有效方剂健脾活骨方治疗早中期 NONFH 痰瘀阻络证的疗效及特点进行回顾性总结,现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 诊断标准参照 Mont MA 等^[1]提出的标准:(1)髋部疼痛;(2)髋关节功能受限;(3)MRI T2 加权相双线征;(4)X 线软骨下骨片状透亮影。

2 中医辨证标准 中医痰瘀阻络证辨证标准参考《北京地区中医常见病证诊疗常规》^[2]。主症:髋部疼痛不适,或有静息痛,下肢酸楚,关节沉重,或伴跛行;次症:口干不欲饮,腕痞不舒,或两胁胀满,嗜睡,或形体肥胖、喜食肥腻;舌象:舌质淡白,或有瘀斑,苔腻,舌体稍胖,或有齿痕;脉象:脉弦滑,或涩而无力。

3 纳入、排除及剔除标准 纳入标准:(1)符合诊断标准,国际骨循环研究学会(Association Research Circulation Osseous, ARCO)股骨头坏死分期^[3] II ~ III 期(早中期);(2)年龄 20 ~ 55 岁;(3)符合中医痰瘀阻络证候诊断标准;(4)经健脾活骨方治疗或髓芯减压病灶清除植骨手术治疗;(5)随访时间 2 年以上。排除标准:无法根据分期、年龄、病因及随访时间 4 个配对条件进行配对者。剔除标准:(1)合并其他治疗方法;(2)治疗期间因原发病仍需激素治疗的患者。

4 临床资料 收集 2003 年 6 月—2005 年 12 月中国中医科学院望京医院骨关节三科 NONFH 住院患者,均符合纳入标准。将经健脾活骨方治疗者设为试验组,经髓芯减压病灶清除植骨手术治疗者设为对

照组。采用配对对照试验设计方案,按照随访时间相同(± 3 个月)、ARCO 分期相同、年龄相近(± 3 岁)、病因相同(非创伤性)条件将两组患者进行配对,共配对 50 对。两组患者性别、年龄、ARCO 分期、随访时间比较(表 1),差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 两组患者临床资料比较

组别	例数	性别 (男女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	随访时间 (月, $\bar{x} \pm s$)	ARCO 分期(例)	
					II 期	III 期
试验	50	32/18	36.77 \pm 9.06	28.62 \pm 6.83	42	8
对照	50	32/18	34.25 \pm 9.20	29.00 \pm 6.33	42	8

5 治疗方法 试验组采用健脾活骨方口服及中药注射剂动脉血管灌注,对照组采用髓芯减压病灶清除植骨手术及西药口服治疗。

5.1 试验组 健脾活骨方组成:党参 20 g 白术 12 g 桂枝 10 g 赤芍 10 g 茯苓 15 g 法半夏 10 g 当归 10 g 熟地 20 g 川芎 10 g 甘草 6 g。上述药物加水 400 mL,水煎服,每日 1 剂,分 2 次口服。根据证候变化进行随证加减,疼痛严重,舌紫暗,脉涩者加苏木 15 g、元胡索 15 g;下肢酸楚严重,舌腻,脉弦者加木瓜 15 g、威灵仙 15 g;湿热重,苔黄腻,脉滑者加茵陈 20 g、黄柏 10 g;腰膝酸软,舌淡,脉细无力者加狗脊 15 g、续断 15 g。90 天为 1 个疗程,共服用 2 个疗程。同时进行中药动脉灌注:采用 Seldinger SI^[4] 的穿刺技术,经股动脉插管至患侧旋股内、外动脉,依次快速注入 0.9% 生理盐水 100 mL、丹参注射液(正大青春宝药业有限公司,批号:1211051)30 mL,共 1 次。并辅以非负重状态下功能锻炼,同时拄拐保护 0.5 年。

5.2 对照组 仰卧位,从股骨大粗隆下 2 cm 处切开皮肤 2 ~ 3 cm,插入导针至股骨头坏死区,沿导针用空心钻钻一直径 10 mm 的隧道至软骨下 5 mm 处,用刮匙清除坏死骨及硬化带,C 形臂正、蛙位透视确定坏死骨被完全清除后,生理盐水冲洗,植入自体骨或人工骨,并逐层适当夯实,缝合。术后阿仑膦酸钠片(福善美,杭州默沙东制药有限公司,批号:125011、

121010)口服,每周 1 次,70 mg,连续使用 0.5 年,并辅以非负重状态下功能锻炼,同时拄拐保护 0.5 年。

6 随访内容及疗效评价方法 对入选患者进行 2 年随访,收集人口学资料,填写髌关节 Harris 评分表,复查双髌关节正位及蛙式位 X 线片。

6.1 X 线表现 影像学结果由正高级以上骨科与影像学专家在盲态下,根据文献[5]评价标准进行治疗前后疗效判定,分为稳定、加重 2 种转归。(1)稳定:治疗前后股骨头形态大致相同,处于稳定状态,坏死区(囊变区)骨密度改善,硬化带模糊,分期等级改善;(2)加重:出现股骨头塌陷、关节增生,或行关节置换。

6.2 Harris 评分 采用国际公认的髌关节 Harris 评价方法^[6],从疼痛程度、关节畸形、关节活动范围和关节功能 4 个方面对治疗后的髌关节功能进行客观评价,评价标准分为优、良、差 3 级。优:≥90 分;良:≥70 分但<90 分;差:<70 分。

7 统计学方法 应用 SPSS 13.0 统计学软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验、Willcoxon 秩和检验及 Fisher 精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 完成病例 对纳入患者进行 2 年以上随访,随访时间 24 ~ 36 个月,平均(28.81 ± 3.23)个月。因合并其他治疗方法,剔除 5 例,其中试验组 3 例,对照组 2 例。

2 两组治疗后 Harris 评分比较(表 2、3) 两组 Harris 评分优良率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。试验组在疼痛程度、关节畸形、关节活动评分及 Harris 总分方面均明显优于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$);两组关节功能评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 两组治疗后 Harris 评价结果比较 [例(%)]

组别	例数	Harris 评价结果			
		优	良	差	优良
试验	47	34(72.34)	11(23.40)	2(4.26)	45(95.74)
对照	48	30(62.50)	8(16.67)	10(20.83)	38(79.17)

表 3 两组治疗后 Harris 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

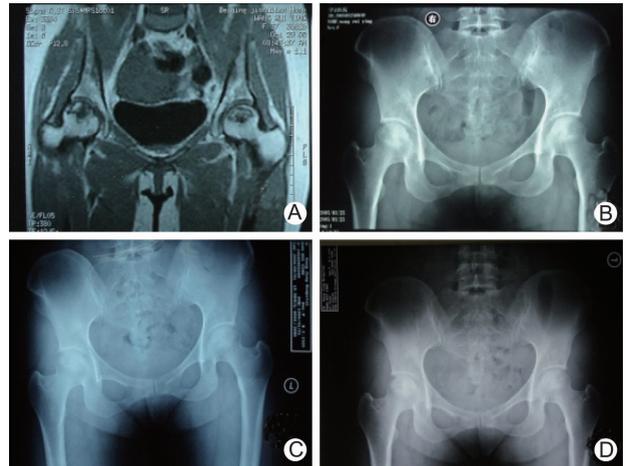
组别	例数	Harris 评分				
		疼痛程度	关节畸形	关节活动	关节功能	总分
试验	47	39.35 ± 6.35*	3.89 ± 0.09*	4.70 ± 0.25*	40.49 ± 5.52	89.96 ± 9.10**
对照	48	36.32 ± 6.60	3.66 ± 0.06	4.40 ± 0.66	38.90 ± 6.78	77.33 ± 29.66

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

3 两组治疗后影像稳定率比较(表 4,图 1、2) 两组治疗后影像稳定率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗前、后典型病例见图 1、2。

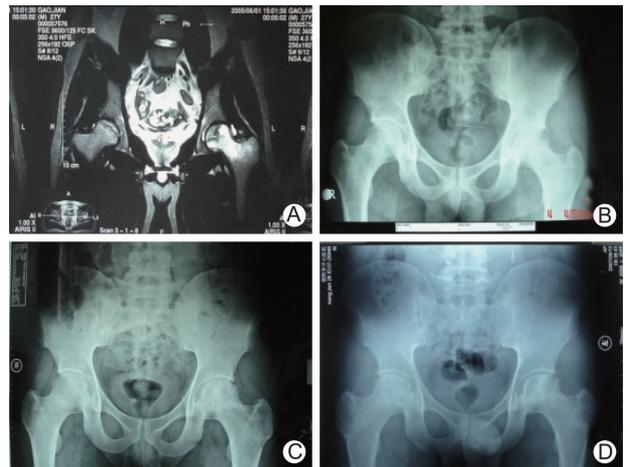
表 4 两组治疗后影像表现比较 [例(%)]

组别	例数	影像表现	
		稳定	加重
试验	47	35(74.47)	12(25.53)
对照	48	36(75.00)	12(25.00)



注:王某,女,43 岁,双侧股骨头坏死,接受健脾活骨方治疗; A 为治疗前 MRI;B 为治疗前 X 线片;C 为治疗后 1 年 X 线片; D 为治疗后 2 年 X 线片

图 1 试验组治疗前后影像表现比较



注:高某,男,27 岁,双侧股骨头坏死,行双侧髓芯减压病灶清除植骨手术治疗;A 为治疗前 MRI;B 为治疗前 X 线片;C 为治疗后 1 年 X 线片;D 为治疗后 2 年 X 线片

图 2 对照组治疗前后影像表现比较

4 两组 ARCO II 期、III 期患者治疗后影像稳定率比较(表 5) 两组 ARCO II 期、III 期患者治疗后影像稳定率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。试

验组 ARCO II 期患者影像稳定率明显优于本组 III 期患者 ($P < 0.01$)。

表 5 两组 ARCO II 期、III 期患者治疗后影像表现比较 [例(%)]

组别	ARCO 分期	例数	影像表现	
			稳定	加重
试验	II 期	39	32(82.05)*	7(17.95)
	III 期	8	3(37.50)	5(62.50)
对照	II 期	40	32(80.00)	8(20.00)
	III 期	8	4(50.00)	4(50.00)

注:与本组 III 期比较, * $P < 0.01$;表 6 同

5 试验组 ARCO II、III 期患者治疗后 Harris 评价结果比较(表 6) 试验组 ARCO II 期患者治疗后 Harris 评分优良率高于本组 ARCO III 期患者,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

表 6 试验组 ARCO II、III 期患者治疗后 Harris 评价结果比较 [例(%)]

组别	例数	Harris 评价结果			
		优	良	差	优良
试验组 II 期	39	31(79.49)	7(17.95)	1(2.56)	38(97.44)*
试验组 III 期	8	3(37.50)	4(50.00)	1(12.50)	7(87.50)

讨 论

NONFH 具有发病隐匿、进展快等特点,致残率极高。近年来,髓芯减压病灶清除植骨手术作为治疗早中期 NONFH 患者的主要方法仍然得到广泛的运用^[7-9],但手术带来的医源性损害也不可避免。中医早期干预防治 NONFH 正逐渐得到重视,然而,与传统的手术方法相比,效果如何?是否具有优势?目前尚缺乏有效可靠的临床实证。

本研究采用回顾性配对对照的方法,选择经中药健脾活骨方治疗并获得 2 年随访的早中期 NONFH 痰瘀阻络证患者进行疗效观察,以髓芯减压病灶清除植骨手术治疗患者作为对照组,进行配对比较研究,以便有效控制研究过程中病例选择的偏倚。目前有关股骨头坏死疗效观察时间多以 1 年的近期结果为主,本研究的随访时间设为 2~3 年,将有利于观察中药治疗股骨头坏死更长的疗效结果。同时,采用通用的评价方法^[8,9],将影像稳定率和 Harris 评分优良率作为疗效评价的指标,而疗效结果将影像形态和关节功能明确分开,既能通过影像结果分析病情的进展情况,也能了解患者的功能状态。为了保证结果的客观性,影像结果由正高级以

上骨科与影像专家组在盲态下进行评价。Harris 评分从疼痛、关节畸形、关节活动和关节功能 4 个方面进行考察。结果显示,试验组治疗后影像稳定率为 74.47%,与对照组的 75.00% 接近;Harris 评分优良率为 95.74%,高于对照组的 79.17%,但差异均无统计学意义。表明健脾活骨方治疗早中期 NONFH 影像稳定率与手术治疗效果相当,但在缓解疼痛程度、改善关节畸形和关节活动方面优于手术治疗。

组间分层研究结果显示,试验组与对照组早期(II 期)患者治疗后影像稳定率分别为 82.05% 和 80.00%,差异无统计学意义;而试验组中期(III 期)患者的影像稳定率只有 37.50%,不但低于组内早期的 82.05%,也低于对照组中期的 50.00%,说明健脾法在早期能突出疗效特色。

传统研究认为肾虚、血瘀为股骨头坏死的主要病机,故多以“肾主骨生髓”为基本原则,立补肾、活血治法而获效^[10-12]。但课题组前期通过对激素性股骨头坏死的中医证型进行研究,发现激素性股骨头坏死早中期患者痰瘀阻络型占 44.24%,多于经脉痹阻型的 34.52% 和肝肾亏虚型的 21.24%^[13]。采用证素聚类、频数分析法研究发现, NONFH 患者早期出现与脾相关证素者占 71.43%,远高于与肾相关证素的 23.80%;相反,晚期与脾相关证素者只占 12.19%,远低于与肾相关证素的 87.80%^[14]。提示 NONFH 早期病机在脾、晚期在肾的证候特点,也为早期“从脾论治”提供了辨证依据。因此,本课题组创立了防治早中期 NONFH 的健脾化痰、活血通络法,并组建了由苓桂术甘汤与四物汤化裁的健脾活骨方。方中党参、白术健脾益气为君药;桂枝、赤芍活血化瘀、通络止痛,茯苓、半夏助健脾以化痰共为臣药;当归、熟地活血补血,加川芎入血分而理气,则归、地补而不滞为佐药;使以甘草调和诸药。现代药理研究显示,当归、赤芍、桃仁、红花等活血化瘀类中药对成骨细胞的增殖与分化有明显的促进作用^[15]。白术、当归、法半夏等可以明显改善微循环流态,降低血液黏稠度,纠正脂肪代谢紊乱状态,防止脂质在髓腔内的堆积^[16,17]。前期动物实验研究表明,健脾活骨方(活骨 I 方)给药 8 周后能明显降低激素性股骨头坏死鸡股骨头内空骨陷窝率和髓腔内脂肪细胞面积,对血脂、血黏度及凝血功能也具很好的调整作用,且能提高股骨头内血管内皮生长因子(VEGF)和多种成骨因子,如骨形成蛋白 2 (bone morphogenetic protein 2, BMP2)、转化生长因子 β_1 (transforming growth factors β_1 , TGF- β_1) 和果蝇 MAD 类似基因 4、7 (Mammalian homologs of the

Drosophila Mad gene, Smads4、7) 等的蛋白表达^[18,19]。通过与补肾壮骨方药的进一步比较研究发现,健脾活骨方起效明显早于补肾法方药,且这一作用与其在早期就能纠正脂代谢紊乱、阻止血管和骨坏死的药理机制密切相关^[20-22]。

本研究采用回顾性配对对照的方法,总结了健脾活骨方治疗早中期 NONFH 痰瘀阻络证的疗效,并分析了其不同于西医手术治疗的关节活动度改善和关节功能提高方面的特点优势,为临床应用提供了一定的疗效依据。

参 考 文 献

- [1] Mont MA, Hungerford DS. Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1995, 77(3): 459-474.
- [2] 北京市中医管理局,北京中医协会. 北京地区中医常见病证诊疗常规[M]. 北京:中国中医药出版社, 2007: 429-430.
- [3] Gardeniers JW. ARCO committee on terminology and staging [J]. *ARCO News Lett*, 1993, 5(2): 79-82.
- [4] Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique [J]. *Acta Radiol*, 1953, 39(5): 368-376.
- [5] 陈卫衡,刘道兵,张强,等. SARS 后股骨头坏死的证候特点及治疗方案优化研究(上)[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2006, 4(10): 55-56.
- [6] Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fracture: 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.
- [7] 梁贵成,贾彬,纪建国. 经颈开窗死骨刮除颗粒骨植骨治疗股骨头缺血性坏死[J]. *中国骨伤*, 2010, 23(9): 704-707.
- [8] Wang BL, Sun W, Shi ZC, et al. Treatment of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head using bone impaction grafting through a femoral neck window [J]. *Int Orthopaed*, 2010, 34(5): 635-639.
- [9] Shih LY, Wong YC, Shih HN. One-stage hip arthroplasty and bone grafting for bilateral femoral head osteonecrosis [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2009, 467(6): 1522-1528.
- [10] 茆军,郭玉成. 补肾通络汤治疗早期非创伤性股骨头坏死的临床研究[J]. *河北医学*, 2002, 8(7): 672-673.
- [11] 徐卫群. 补肾健骨汤治疗股骨头缺血性坏死的疗效研究[J]. *中医临床研究*, 2011, 3(16): 88-90.
- [12] 何伟,陈镇秋,张庆文. 补肾活血中药治疗股骨头坏死临床研究[J]. *新中医*, 2012, 44(4): 50-51.
- [13] 陈卫衡,刘道兵,张强,等. SARS 后股骨头坏死的证候特点及治疗方案优化研究(下)[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2006, 4(11): 54-57.
- [14] 王荣田,林娜,陈卫衡,等. 股骨头坏死的证素辨证初步研究[J]. *北京中医药大学学报*, 2011, 34(7): 495-499.
- [15] 张俐,曾勤,李楠. 活血化瘀汤影响成骨细胞功能的实验研究 [J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2004, 12(1): 1-4.
- [16] 闻莉,叶勇,刘松林,等. 化痰活血方拆方对高脂血症大鼠血脂代谢的影响 [J]. *中医药管理杂志*, 2007, 15(2): 130-132.
- [17] 唐春萍,江涛,郭姣,等. 复方贞术调脂胶囊对兔动脉粥样硬化模型脂质代谢的影响 [J]. *中药材*, 2010, 33(8): 1285-1289.
- [18] 田能,孔祥英,万蓉,等. 健脾活血方对激素性股骨头坏死血管内皮生长因子表达的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(2): 48-51.
- [19] Chen WH, Kong XY, Wan R, et al. Effects of Huogu I Formula on correlated factors of bone regeneration in chickens with steroid-induced necrosis of femoral head [J]. *Chin J Inter Med*, 2012, 18(5): 378-384.
- [20] 万蓉,林诗富,林娜,等. 不同治法方药对激素性股骨头坏死的骨组织形态学影响 [J]. *中国骨伤*, 2010, 23(12): 40-44.
- [21] 孔祥英,万蓉,李莉,等. 不同治法方药对激素性股骨头坏死鸡成骨相关因子的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(5): 614-617.
- [22] 万蓉,李莉,孔祥英,等. 不同治法方药对激素性股骨头坏死鸡股骨头 OPG, RANKL, mRNA 表达的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(8): 149-153.

(收稿:2012-12-26 修回:2013-04-13)