

骨蚀宁胶囊联合唑来膦酸治疗早中期 股骨头坏死的临床疗效观察

朱嘉敏¹, 江树连², 周正新², 陈斌², 王正²

(1. 安徽中医药大学研究生院, 安徽 合肥 230012; 2. 安徽中医药大学第一附属医院, 安徽 合肥 230031)

[摘要]目的 评估骨蚀宁胶囊联合唑来膦酸治疗早中期股骨头坏死的临床疗效。方法 将股骨头坏死(早中期)患者64例随机分为对照组和观察组, 每组32例, 其中观察组38髋, 对照组35髋。对照组予以唑来膦酸静脉滴注, 口服骨化三醇及碳酸钙D₃治疗; 观察组在对照组治疗的基础上予以中药骨蚀宁胶囊口服。治疗1年后通过门诊随访调查患者治疗后髋关节Harris评分、基于X线片评分的疗效。结果 两组临床疗效比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前比较, 两组治疗1年后髋关节功能、畸形、活动度和疼痛评分均显著升高($P < 0.05$); 观察组治疗1年后髋关节功能、疼痛、活动度评分均显著高于对照组($P < 0.05$)。结论 骨蚀宁胶囊联合唑来膦酸、骨化三醇及碳酸钙D₃能更显著改善股骨头坏死症状, 延缓股骨头进一步塌陷。

[关键词]股骨头坏死; 骨蚀宁胶囊; 唑来膦酸; 骨化三醇; 碳酸钙D₃

[中图分类号]R681.6 **[DOI]**10.3969/j.issn.2095-7246.2021.01.005

股骨头坏死又称缺血性股骨头坏死, 系骨科常见且难治性疾病。据流行病学统计, 美国每年约有2万新发病例^[1]; 2009年中国股骨头坏死每年新发病例为15万~20万, 累计需要治疗的病例有500万左右, 而到了2019年, 每年新发病例增长至20万~30万, 累计需要治疗的病例数有1000万左右^[2]。药物治疗是早期的主要治疗手段, 髋关节置换是其最终治疗方案, 但由于股骨头坏死好发人群多为中青年^[3], 且股骨头软骨多在2年内发生塌陷骨折, 过早进行关节置换术明显增加关节的翻修率, 故早诊断、早治疗显得尤为重要。中医学认为股骨头坏死归属于“骨蚀”范畴, 其病因不外乎肝肾不足为本, 血瘀痰阻感受外邪劳伤为标, 为本虚标实之证。临床上主要分为气滞血瘀、痰瘀阻络、经脉痹阻、肝肾不足4种证型^[4]。因此, 本研究旨在观察骨蚀宁胶囊联合西药治疗早中期股骨头坏死的临床疗效, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

1.1.1 西医诊断标准 符合《股骨头坏死临床诊疗规范(2015年版)》^[5]的诊断标准: 无症状和体征, 或者仅有轻度髋部不适, 包括腹股沟或大转子部疼痛, 关节有轻度活动障碍, 甚至有轻度跛行, 并符合股骨头坏死的影像学特征。

1.1.2 中医辨证标准 符合《股骨头坏死中医辨证标准(2019年版)》早期气滞血瘀证辨证标准。①主症: 髋部疼痛, 痛如针刺, 痛处固定; 关节活动受限。②次症: 面色暗滞; 胸胁胀满疼痛; 舌紫或舌青或舌暗或有瘀斑; ④脉弦或涩。具备主症2项和次症1项, 或主症1项和次症2项, 即可判定。

1.2 纳入标准 ①西医诊断为股骨头坏死, 股骨头坏死中日友好医院(China-Japan friendship hospital, CJFH)分期为I~III期^[6]; ②中医辨证属气滞血瘀证型; ③年龄为19~54岁; ④无明显肝肾功能损伤。

1.3 排除标准 ①年龄小于18岁或大于50岁; ②CJFH分期为IV、V期, 股骨头塌陷, 甚至关节间隙变窄; ③对本药物组成已知成分过敏; ④低钙血症及合并有明显肝肾功能损害; ⑤因原发病需继续使用大剂量激素; ⑥不能持续配合药物治疗并接受随访。

1.4 一般资料 选取安徽中医药大学第一附属医院2018年1月至2019年1月收治的早中期股骨头坏死患者64例(73髋), 按随机抽签法分为观察组和对照组, 每组32例。观察组男18例, 女14例, 共38髋; 年龄19~50岁, 平均年龄(40.22±10.71)岁; 病程4~24个月, 平均病程(14.31±6.31)个月; CJFH股骨头坏死分期: I期10例, II期16例, III期6例。对照组男16例, 女16例, 共35髋; 年龄21~49岁, 平均年龄(41.59±9.79)岁; 病程6~20个月, 平均病程(12.91±5.94)个月; CJFH分期: I期12例, II期13例, III期7例。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义(性别: $\chi^2 = 0.251, P = 0.616$; 年龄: $t = 0.534, P = 0.595$; 病程: $t = 0.914, P = 0.364$; CJFH分

基金项目: 安徽中医院特色发展研究项目(RD18200154)

作者简介: 朱嘉敏(1994-), 男, 硕士研究生

通信作者: 江树连(1966-), 男, 主任医师, jiangshulian@aliyun.com

期, $Z = -0.217, P = 0.828$), 具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

2.1.1 对照组 ①静脉滴注唑来膦酸(每支 5 mL, 含药 4 mg, 批准文号为国药准字 H20041346, 正大天晴药业集团股份有限公司生产), 用 100 mL 0.9% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液稀释后静脉滴注, 滴注时间不少于 15 min; ②口服骨化三醇(每粒 0.25 μg , 批准文号为国药准字 J20150011, 上海罗氏制药有限公司生产), 每日 1 次, 每次 1 片。钙尔奇碳酸钙 D₃ 片(每片 600 mg, 批准文号为国药准字 H10950029, 惠氏制药有限公司生产)口服, 每日 1 次, 每次 1 片。

2.1.2 观察组 在对照组疗法的基础上加用骨蚀宁胶囊(由安徽中医药大学第一附属医院中药房提供)治疗。处方: 地龙、玄参、当归、水蛭、姜黄各 30 g, 虻虫 25 g, 穿山甲、川芎、蜈蚣、全蝎各 20 g, 肉桂 10 g, 冰片 6 g。将以上药物研磨成粉, 装入胶囊口服, 每次 5 g, 每日 2 次。两组患者治疗期间可行适当功能锻炼, 下地活动时尽可能拄拐短距离步行, 避免负重。锻炼方法: 卧床时做股四头肌等大腿肌肉群自主收缩, 每次 10 min, 每日 3 次; 髋关节在适当的活动幅度下屈曲、外展、内收、内旋、外旋, 每次 10 min, 每日 3 次。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 安全性指标 两组均连续治疗 1 年, 要求每治疗 3 个月两组患者停药药物 15 d, 并检测肝功能、肾功能、凝血因子、血钙水平。随时记录不良反应, 如胃肠道不适症状、头晕、头痛、皮疹、皮下瘀斑等, 并记录发生的时间、频率、每次持续时间及处理措施、有无影响继续药物治疗。

2.2.2 X 线片评分 根据 1993 年北戴河髋关节功能评价标准^[7]进行评分。X 线片示无坏死及囊性变、股骨头无塌陷, 髋臼与关节间隙正常, 评为 100 分; 坏死区及囊性变尚未完全修复, 股骨头无塌陷, 髋关节正常, 评为 80 分; 坏死区及囊性变存在, 股骨头塌陷

不足 2 mm, 髋关节正常, 评为 60 分。评价两组患者治疗前, 治疗 6 个月、1 年后的 X 线片评分。

2.2.3 Harris 评分^[8] 评价两组患者治疗前, 治疗 6 个月、1 年后髋关节功能、疼痛、畸形及活动范围的情况。满分为 100 分, 分值越高表示髋关节功能恢复越好; 其中疼痛 0~44 分, 功能 0~47 分, 畸形 0~4 分, 活动度(屈曲+外展+内收+内旋+外旋) 0~5 分。

2.2.4 疗效判定标准 根据中医骨伤科病证诊断疗效标准^[9]评价两组患者治疗前后的临床疗效。治愈: 行走无跛行, 髋关节无疼痛, 下肢无短缩, 功能完全或基本恢复, X 线片股骨头塌陷、骨坏死及骨增生硬化现象基本消失。好转: 症状减轻, 髋关节活动功能改善, 下肢短缩 1 cm 左右, X 线片股骨头变大或扁平, 但骨坏死及骨增生硬化现象有改善。无效: 症状无改善, X 线片征象无改变。

2.3 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。连续型变量采用“均数±标准差($\bar{x} \pm s$)”进行统计学描述。符合正态分布的数据, 组间均数比较采用成组 t 检验, 组内均数比较用配对 t 检验; 不符合正态分布的数据, 采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者基于 X 线片评分的临床疗效比较 两组临床疗效比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗组临床疗效明显优于对照组。见表 1。

表 1 两组患者基于 X 线片评分的临床疗效比较

组别	n	治愈/例	好转/例	无效/例	平均秩次	Z 值	P 值
对照	32	13	15	4	37.06	-2.097	0.036
观察	32	8	12	12	27.94		

3.2 两组患者治疗前后髋关节 Harris 评分比较 与治疗前比较, 两组治疗 1 年后髋关节功能、畸形、活动度和疼痛评分均显著升高 ($P < 0.05$); 观察组治疗 1 年后髋关节功能、疼痛、活动度评分均显著高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后髋关节 Harris 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	关节功能评分			疼痛评分		
		治疗前	治疗 6 个月后	治疗 1 年后	治疗前	治疗 6 个月后	治疗 1 年后
对照	32	32.74±6.16	35.03±5.09*	38.17±3.40*	28.91±10.49	32.91±7.35*	36.57±5.61*
观察	32	32.21±6.17	36.10±4.92*	40.21±2.17*#	28.89±9.93	36.42±7.36*#	40.21±3.94*#
组别	n	畸形评分			活动度评分		
		治疗前	治疗 6 个月后	治疗 1 年后	治疗前	治疗 6 个月后	治疗 1 年后
对照	32	3.43±0.49	3.51±0.50	3.69±0.46*	4.06±0.83	4.17±0.77*	4.43±0.65*
观察	32	3.36±0.62	3.53±0.49*	3.87±0.34*	4.07±0.89	4.21±0.76*	4.71±0.45*#

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$

3.3 两组患者不良反应比较 两组患者在治疗前后均未出现头晕、皮疹、皮下瘀斑等不良反应。其中观察组治疗期间出现肝功能异常2例,胃肠道反应2例,对照组治疗期间出现肝功能异常1例,胃肠道反应2例。观察组不良反应率(12.5%)稍高于对照组(9.37%),但差异无统计学意义(连续校正卡方检验: $\chi^2=0.000, P=1.000$)。

4 讨论

大量的基础和临床研究^[10]表明,股骨头缺血性坏死与成骨细胞和骨细胞的凋亡存在密切关系。目前临床常选用抑制破骨细胞和增加成骨细胞的药物,主要包括双磷酸盐制剂和雷奈酸锶等。双磷酸盐是一种人工合成的天然焦磷酸盐类似物,与骨骼中羟磷灰石结合力强,针对股骨头坏死早期破骨细胞介导的骨吸收可以被其抑制并促进成骨细胞介导的新骨形成,能有效抑制骨的转化^[11]。Agarwala的多项研究^[12]表明,双磷酸盐在抑制骨吸收促进新骨形成的过程中,还可以减轻患者疼痛,降低非甾体抗炎药的使用频率,延缓手术时间。Ha等^[13]在髋关节磁共振成像研究中发现,使用双磷酸盐药物的患者股骨头的结构损伤较未使用该类药物的患者有所延缓。Luo等^[14]的系统综述表明,口服阿仑膦酸钠可预防股骨头坏死早期塌陷,降低全髋关节置换发生率。Reszka等^[15]在对大鼠股骨头坏死模型研究中发现,唑来膦酸可增加骨小梁密度,改善股骨头外形。Ma等^[16]对兔子股骨头坏死模型进行经头颈开窗打压植骨手术发现,唑来膦酸不仅能够抑制股骨头局部破骨吸收,还可促进新骨形成。Cheng等^[17]通过联合应用唑来膦酸和骨形态发生蛋白治疗猪 Legg-Perthes 病的模型发现,只有联合应用唑来膦酸才能防止股骨头塌陷,而单独使用骨形态发生蛋白无法达到该效果。近年来中西医结合治疗股骨头坏死的方法也层出不穷。陆建强等^[18]在运用中药联合阿仑膦酸钠治疗股骨头坏死的临床试验中发现,联合治疗可改善髋关节活动功能。中医以整体观为指导,强调早期干预多应用活血化瘀、补肝肾等中药改善血液高凝状态及血管通透性,促进坏死修复从而达到治疗作用。

中医学认为,股骨头坏死的发病多是先天不足为本、脉络瘀滞为标。肾虚使骨不生髓,气血两虚,则筋骨濡养不足,筋骨劳损则积劳伤筋、痰瘀凝滞致使脉络瘀滞,导致股骨头坏死^[19]。骨蚀宁胶囊是安徽中医药大学丁镆教授在长期治疗股骨头坏死的临床实践中,遵循《黄帝内经》中“结者散之,留者攻之”的理念,推广“活血、祛瘀、生新”的治疗原则,提出了

以“活血化瘀、补肾壮骨”的基本治则。骨蚀宁胶囊治疗股骨头坏死的动物研究表明,中剂量组骨蚀宁胶囊可以显著改善兔股骨头组织瘀血状态,提高骨形态发生蛋白-2表达水平^[20]。配合髓芯减压植骨治疗非创伤性股骨头坏死的临床研究也证明,术后服用骨蚀宁Ⅱ号胶囊可明显促进新骨生长,明显缩短疗程^[21]。股骨头的解剖和生理特点决定了常规补肾健骨药物并不能直达病所,只有配合虫类药物才能通经活络,剔刮深达筋骨之瘀血,并引药至病灶处,达补肾健骨之功。骨蚀宁胶囊仿四妙勇安汤治疗脱疽之意,用四妙勇安汤去金银花,方中炮穿山甲、麝虫、水蛭活血破瘀消癥,全蝎、蜈蚣、地龙通经活络,重用当归、玄参,配伍川芎、姜黄加强活血祛瘀之功;同时用肉桂补火助阳、逐瘀破血,冰片生肌防腐,共奏活血之功,促进新骨生成。全方配伍严谨、对证选方,旨在逐瘀活血、通络止痛。

本研究结果显示,在唑来膦酸配合骨化三醇和钙片治疗的基础上,联用丁镆的经验方骨蚀宁胶囊后,观察组患者的临床疗效、Harris 各项评分(除畸形外)均明显优于对照组($P<0.05$)。

综上所述,骨蚀宁胶囊联合唑来膦酸注射液治疗能明显改善股骨头坏死患者 Harris 评分和疼痛,延缓股骨头塌陷的发生。

参考文献:

- [1] AL-JABRI T, TAN J Y Q, TONG G Y, et al. The role of electrical stimulation in the management of avascular necrosis of the femoral head in adults: a systematic review[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2017, 18(1): 319.
- [2] 李子荣. 2009 股骨头坏死诊疗进展[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2009, 1(2): 45-48.
- [3] KOROMPILIAS A V, BERIS A E, LYKISSAS M G, et al. Femoral head osteonecrosis: why choose free vascularized fibula grafting[J]. Microsurgery, 2011, 31(3): 223-228.
- [4] 陈卫衡, 何伟, 童培建, 等. 股骨头坏死中医辨证标准(2019年版)[J]. 中医正骨, 2019, 31(6): 1-2.
- [5] 李子荣. 股骨头坏死临床诊疗规范(2015年版)[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2015, 9(1): 133-138.
- [6] 李子荣. 2015年股骨头坏死中国分期与分型解读[J]. 临床外科杂志, 2017, 25(8): 565-568.
- [7] 中华外科杂志、解放军医学杂志和全军骨科专业组. 股骨头缺血性坏死专题讨论纪要[J]. 中华外科杂志, 1994, 32(9): 545-550.
- [8] 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.
- [9] 国家中医药管理局. 中医骨伤科病症诊断疗效标准(2012版)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2012:161.
- [10] 张晨,李苗,马骏,等. Wnt/ β -catenin 信号通路在大鼠早期激素性股骨头缺血性坏死中的作用机制研究[J]. 中国修复重建外科杂志,2016,30(6):661-668.
- [11] GOU W, WANG X, PENG J, et al. Controlled delivery of zoledronate improved bone formation locally *in vivo* [J]. PLoS One, 2014, 9(3): e91317.
- [12] AGARWALA S, JAIN D, JOSHI V R, et al. Efficacy of alendronate, a bisphosphonate, in the treatment of AVN of the hip. A prospective open-label study[J]. Rheumatology (Oxford), 2005, 44(3): 352-359.
- [13] HA Y C, JUNG W H, KIM J R, et al. Prediction of collapse in femoral head osteonecrosis; a modified Kerboul method with use of magnetic resonance images [J]. J Bone Joint Surg Am, 2006, 88(Suppl 3): 35-40.
- [14] LUO R B, LIN T, ZHONG H M, et al. Evidence for using alendronate to treat adult avascular necrosis of the femoral head; a systematic review[J]. Med Sci Monit, 2014, 20: 2439-2447.
- [15] RESZKA A A, RODAN G A. Mechanism of action of bisphosphonates[J]. Curr Osteoporos Rep, 2003, 1(2): 45-52.
- [16] MA J H, GUO W S, LI Z R, et al. Local administration of bisphosphonate-soaked hydroxyapatite for the treatment of osteonecrosis of the femoral head in rabbit[J]. Chin Med J (Engl), 2016, 129(21): 2559-2566.
- [17] CHENG T L, MURPHY C M, CANTRILL L C, et al. Local delivery of recombinant human bone morphogenetic proteins and bisphosphonate via sucrose acetate isobutyrate can prevent femoral head collapse in Legg-Calve-Perthes disease; a pilot study in pigs[J]. Int Orthop, 2014, 38(7): 1527-1533.
- [18] 陆建强. 中药辨证联合阿仑膦酸钠治疗非创伤性股骨头坏死效果观察[J]. 中国乡村医药, 2017, 24(4): 61-62.
- [19] 江树连, 朱磊, 周正新, 等. 骨蚀宁胶囊治疗股骨头坏死的实验研究[J]. 中医药临床杂志, 2012, 24(12): 1149-1150.
- [20] 江树连, 朱磊, 李文华, 等. 破瘀通络法对激素性股骨头坏死 BMP-2 表达影响[J]. 中医药临床杂志, 2017, 29(7): 1042-1044.
- [21] 王正, 王峰, 张建华, 等. 骨蚀宁胶囊配合髓芯减压植骨术治疗非创伤性股骨头缺血性坏死临床研究[J]. 安徽中医学院学报, 2011, 30(6): 26-28.

(收稿日期:2020-06-17)

Clinical Effect of Gushining Capsule Combined with Zoledronic Acid in Treatment of Early- and Middle-stage Femoral Head Necrosis

ZHU Jia-min¹, JIANG Shu-lian², ZHOU Zheng-xin², CHEN Bin², WANG Zheng²

(1. Graduate School of Anhui University of Chinese Medicine, Anhui Hefei 230012, China; 2. The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Anhui Hefei 230031, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical effect of Gushining Capsule combined with zoledronic acid in the treatment of early- and middle-stage femoral head necrosis. **Methods** A total of 64 patients with early- and middle-stage femoral head necrosis were randomly divided into control group and observation group, with 32 patients in each group (38 hips in the observation group and 35 hips in the control group). The patients in the control group were given intravenous drip of zoledronic acid and oral administration of calcitriol and calcium carbonate D₃, and those in the observation group were given oral administration of the traditional Chinese medicine Gushining Capsule in addition to the treatment in the control group. After 1 year of treatment, the patients were followed up at the outpatient service to observe Harris hip score and clinical outcome based on X-ray score. **Results** There was a significant difference in clinical outcome between the two groups ($P < 0.05$). After 1 year of treatment, both groups had significant increases in the scores of hip joint function, deformity, range of motion, and pain ($P < 0.05$), and compared with the control group, the observation group had significantly higher scores of hip joint function, pain, and range of motion ($P < 0.05$). **Conclusion** Gushining Capsule combined with zoledronic acid, calcitriol, and calcium carbonate D₃ can significantly improve the symptoms of femoral head necrosis and delay the further collapse of the femoral head.

[Key words] Femoral head necrosis; Gushining Capsule; Zoledronic acid; Calcitriol; Calcium carbonate D₃