

活血健骨片联合依降钙素治疗早期股骨头坏死 57 例

梁学振<sup>1</sup> 许波<sup>1</sup> 李刚<sup>1△</sup> 刘杰<sup>1</sup> 盖帅帅<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:观察活血健骨片联合依降钙素注射液治疗早期股骨头坏死的临床疗效。方法:采用前瞻性设计方案,选取 2013 年 1 月至 2016 年 6 月本院门诊治疗且符合纳入标准的 57 例患者,分别从临床疗效、视觉模拟评分(VAS)与髋关节 Harris 评分及不良反应与安全性评估等三个方面评定临床疗效。结果:所有患者均获得随访,随访 6~47 个月,平均(20.11±11.17)个月;末次随访根据中医病证诊断疗效标准可知,总有效率为 91.23%;与治疗前比较,治疗后 6 个月患者 VAS 及 Harris 评分明显改善,差异有统计学意义( $P<0.05$ );5 例患者在服药过程中出现胃部不适,服用养胃药物,休息后缓解,并继续接受治疗及随访;与治疗前比较,治疗后 6 个月患者肝肾功能相关指标无明显变化,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:口服活血健骨片联合注射依降钙素可以抑制破骨细胞的活性和数量、缓解疼痛、延缓股骨头塌陷,是治疗早期股骨头坏死安全而有效的措施。

**[关键词]** 活血健骨片;依降钙素;股骨头坏死;中西医结合;早期

**[中图分类号]** R681.8 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1005-0205(2017)10-0044-04

股骨头坏死(Osteonecrosis of the Femoral Head, ONFH)是骨科领域中尚未解决的难治性疾病,其发病呈低龄化趋势<sup>[1,2]</sup>。ONFH 的治疗一直是医学界的难题,如未经有效治疗,约 80% 的患者在 1~4 年内会发展至股骨头塌陷而使关节功能受限,严重影响患者生活质量<sup>[3]</sup>。ONFH 的治疗方法有很多<sup>[4-7]</sup>,尤其是早期 ONFH 的非手术治疗至关重要。本课题组致力于早期 ONFH 的中西医结合防治工作,临床上将“补肾健骨、活血化瘀”的活血健骨片和“抑制破骨细胞的活性”的依降钙素联合应用,发现此方案可缓解患者疼痛、

延缓股骨头塌陷,但目前仍缺乏对此方案的系统观察与分析,故本研究设计前瞻性方案,旨在观察口服活血健骨片联合注射依降钙素注射液治疗早期 ONFH 的临床疗效,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

本研究纳入 2013 年 1 月至 2016 年 6 月在山东中医药大学附属医院骨科门诊治疗且符合纳入标准的患者共计 57 例(93 髋),见表 1。此研究未设对照组。

表 1 患者的一般资料

性别(例) 男/女	年龄(岁) ( $\bar{x}\pm s$ )	病程(月) ( $\bar{x}\pm s$ )	发病部位(例)			病史(例)				ARCO 分期(髋数)		
			左侧	右侧	双侧	创伤	酒精	激素	未知	I 期	II 期	III a 期
44/13	44.09±11.56	9.15±15.29	11	10	36	8	15	12	22	11	50	32

1.2 诊断标准

1)中医诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》(修订版)的诊断依据<sup>[8]</sup>及股骨头坏死的三期四型辩证思路<sup>[9]</sup>,证属瘀瘀阻络型和经络痹阻型者。

2)西医诊断标准参照 Mont 等提出的诊断标准<sup>[10]</sup>和国际骨循环研究会(Association Research Circulation Osseous, ARCO)的分期标准<sup>[11]</sup>。

1.3 纳入标准

1)符合上述诊断标准;2)ARCO 分期为 I 期、II 期或 III a 期;3)符合中医瘀瘀阻络型和经络痹阻型症

候标准;4)就诊前未经过系统治疗,并同意参与本项研究,签署知情同意书。

1.4 排除标准

1)不符合上述诊断及纳入标准;2)存在髋关节肿瘤或结核、色素沉着绒毛结节性滑膜炎、化脓性关节炎、类风湿关节炎、骨性关节炎等影响骨代谢的疾患;3)合并严重的心脑血管疾患、胃溃疡、肝肾功能不全、癌症等原发性疾病或精神疾病;4)对所选药物过敏及妊娠或哺乳期;5)不能积极配合治疗,资料不全等影响判定疗效。

1.5 疗效评价标准

1)中医评价标准参照中医病证诊断疗效标准的疗效评定:临床控制为行走无跛行,髋关节无疼痛,下肢

<sup>1</sup> 山东中医药大学(济南,250355)  
<sup>△</sup>通信作者 E-mail:doctorlee808@163.com

无短缩,功能完全或基本恢复,X 线片股骨头死骨区塌陷、骨坏死及骨增生硬化现象基本消失。好转为症状减轻,髋关节活动功能改善,下肢短缩在 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。未愈为症状无改善,X 线片征象无改变。

2) 西医评价标准: (1) 参照视觉模拟评分法(VAS): 将疼痛的程度用 0 至 10 共 11 个数字表示, 0 表示无痛, 10 代表最痛, 病人根据自身疼痛程度进行选择。(2) 参照髋关节 Harris 评分法, 从疼痛、畸形、活动度及功能等方面进行评分, 满分 100 分。

2 方法

2.1 治疗方法

活血健骨片(马在山 国药准字 Z20010147 北京长城制药厂), 剂型为片剂, 规格: 0.3 g/片, 药物组成: 骨碎补(制)、血竭、续断、鹿角胶、红花、铁线透骨草、乳香(醋制)、没药(醋制)、鸡内金(炒)、石菖蒲等; 功效: 补肾健骨、宣痹止痛; 用法用量: 口服, 12 片/次, 3 次/d。

依降钙素注射液(斯迪诺 国药准字 H20040338 山东绿叶制药有限公司), 主要成分为一种合成的鳗鱼降钙素衍生物, 用法用量: 肌内注射, 10 U/次, 2 次/周。

上述药物联合应用 3 个月为 1 个疗程, 根据症状改善情况连续应用 2~4 个疗程, 并嘱患者适当功能锻炼, 如股四头肌肌力练习及髋关节功能活动康复; 减少负重和长时间行走, 必要时扶拐。

2.2 疗效评定方法

由同一位医师对患者进行随访, 包括: 1) 复查髋关节正位、蛙式位 X 线片及 MRI 了解股骨头塌陷及骨髓水肿情况, 以分析 ARCO 分期进展情况, 并结合中医病证诊断疗效标准评价其疗效; 2) 完善治疗前、后 VAS 及髋关节 Harris 评分以评价髋关节功能及疼痛改善情况; 3) 记录治疗过程中出现的不良反应。

2.3 统计学方法

表 3 患者治疗前及治疗后 6 个月肝肾功能相关指标变化的比较(±s)

时间	例数	ALT(U/L)	AST(U/L)	BUN(μmol/L)
治疗前	57	20.50±5.95	18.89±9.36	54.56±13.09
治疗后 6 个月	57	20.94±10.14	21.06±5.88	53.17±11.49
<i>t</i>		0.175	0.695	0.741
<i>P</i>		0.497	0.863	0.469

3.4 典型病例

采用 SPSS19.0 统计软件对所得数据进行统计处理, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 应用配对样本 *t* 检验进行各组间数据的比较,  $P < 0.05$  差异有统计学意义。

3 结果

本组全部患者均获得随访, 随访时间 6~47 个月, 平均(20.11±11.17)个月。

3.1 临床疗效

对患者治疗后 6 个月参照中医病证诊断疗效标准进行评估可知, 临床控制 12 例, 占 21.05%; 好转 40 例, 占 70.18%; 未愈 5 例, 占 8.77%; 总有效率 91.23%。

3.2 功能疼痛评估

对患者治疗前及治疗后 6 个月 VAS 评分及髋关节 Harris 评分进行配对样本 *t* 检验可知, 治疗后 6 个月较治疗前均有明显改善, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 患者治疗前及治疗后 6 个月 VAS 及髋关节 Harris 评分的比较(±s)

时间	例数	VAS	Harris 评分
治疗前	57	5.05±1.14	44.37±9.27
治疗后 6 个月	57	1.48±0.59	86.39±6.17
<i>t</i>		27.357	29.624
<i>P</i>		<0.001	<0.001

3.3 不良反应及安全性评估

所有患者在随访过程中仅有 5 例在服药初期时出现纳差、胃脘不适, 服用养胃药物, 休息 5~7 d, 症状均缓解, 并继续按本方案治疗。

本组患者治疗前及治疗后每隔 6 个月均行肝肾功能相关指标的检测以评估长期用药的安全性。对患者治疗前及治疗后 6 个月谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、血液肌酐(Cr)的数值进行配对样本 *t* 检验可知, 治疗后 6 个月较治疗前均无明显变化, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 3。

典型病例见图 1。

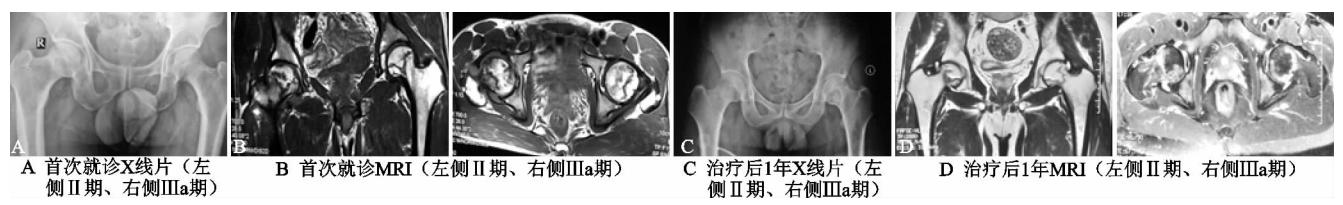


图 1 患者, 男, 45 岁, 双侧股骨头坏死, 自述无明显诱因, 首次就诊 VAS 评分 6 分, Harris 评分 43 分, ALT 32 U/L, AST 21 U/L, Cr 71 μmol/L; 连续应用 4 个疗程(即治疗 1 年)后 VAS 评分 2 分, Harris 评分 87 分, ALT 30 U/L, AST 22 U/L, Cr 62 μmol/L

## 4 讨论

现代医学关于 ONFH 的病理机制主要包括血管栓塞、脂代谢紊乱、骨内压高及骨质疏松等<sup>[12,13]</sup>,但无论何种理论其最终均归结为局部血供受损、骨组织供氧不足而导致骨和骨髓成分坏死<sup>[14]</sup>,故临床上将尽可能恢复股骨头血供、缓解疼痛症状、防治局部塌陷作为保髋治疗的目的<sup>[15]</sup>。中国传统医学以独特的整体观念为指导,以筋骨并重、动静结合、内外兼治、医患合作为原则,以辨病、辨质、辨证三位一体的治疗模式为指导<sup>[16,17]</sup>,揭示了血瘀、痰湿、肾虚为主要病因,归纳了气滞血瘀、痰瘀阻络、经络痹阻、肝肾亏虚为主要病机,并提出了活血化瘀、除湿祛痰、补髓滋肾、益肝健脾为主的治疗理念<sup>[18-21]</sup>,在一定程度上完善了现代医学关于 ONFH 的理论构建。

降钙素是由甲状腺滤泡旁细胞合成和分泌的、降低血钙血磷水平的单链多肽激素之一,其来源于鱼类、鸟类及哺乳类动物等,而依降钙素是人工合成的鳗鱼降钙素多肽衍生物,在几种不同来源降钙素中具有最高的骨代谢激素活性,其生物活性是哺乳动物的 30~60 倍<sup>[22]</sup>,其主要机制是抑制破骨细胞的活性和数量,抑制溶骨,减弱骨吸收活动,尽可能平衡骨重建,以增加骨小梁数量、防止骨小梁进一步断裂,而达到延缓 ONFH 塌陷的作用<sup>[23-26]</sup>。Ji 等<sup>[27]</sup>研究并证明了依降钙素对废用性骨质疏松骨折的大鼠具有预防和治疗的效果。Okubo 等<sup>[28]</sup>通过在大鼠肌肉内植入重组人骨形态发生蛋白-2(recombinant human Bone Morphogenetic Protein-2, rhBMP-2)发现依降钙素具有提高 rhBMP-2 骨诱导和影响成骨细胞合成代谢的作用。Simmermacher 等<sup>[29]</sup>发现依降钙素还具有双重镇痛的疗效,可以显著缓解疼痛症状,改善患者生存和生活质量。Shibata 等<sup>[30]</sup>采用去卵巢大鼠的甩尾测痛模型观察到依降钙素可以影响中枢系统 5-羟色胺的活动而调节疼痛的表达。此外,有许多动物试验<sup>[31-33]</sup>和临床研究<sup>[34-37]</sup>亦证实了依降钙素可以抑制神经肽类的释放、抑制破骨细胞的骨吸收、减少骨钙丢失而发挥镇痛、固钙的作用,短期随访均起到满意的疗效。

活血健骨片从整体观念出发,以“肾主骨生髓”“血行则瘀自去”为组方原则,治病求本、标本兼治,重在补肾健骨、通经宣痹、活血止痛,以达到改善股骨头内坏死区域血供和缓解临床症状的目的。动物试验表明<sup>[38]</sup>:活血健骨片能减轻维甲酸导致骨质疏松模型大鼠骨密度下降的程度,增加钙、磷含量,改善股骨头骨小梁变细程度,并能减少醋酸致痛小鼠的扭体次数,还能抑制二甲苯致小鼠耳廓肿胀及蛋清致大鼠足跖肿胀,减轻炎症反应。

本研究结果显示,活血健骨片联合依降钙素注射

液对治疗 ONFH 的中医疗效评估总有效率为 91.23%,说明本研究在改善临床症状和体征方面都具有一定的效果;治疗后 6 个月 VAS 评分和髋关节 Harris 评分均有不同程度地改善,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示口服活血健骨片联合注射依降钙素能极大程度上缓解患者的疼痛症状、改善髋关节的活动功能及生活水平。另外,本研究的药物不良事件发生率比较低,仅有 5 例出现胃部不适,服用养胃药物,休息数天后,复诊恢复正常;治疗后 6 个月肝功指标 ALT 和 AST 及肾功指标 Cr 较治疗前均无明显变化,差异没有统计学意义( $P > 0.05$ ),提示对于患者而言,长期应用本研究药物没有明显的毒副作用、具有较高的安全性。

综上所述,活血健骨片联合依降钙素注射液可以通过抑制破骨细胞的活性和数量、促进微血管再生、抑制神经肽类的释放等机制,发挥缓解疼痛、延缓股骨头塌陷的作用,是治疗早期 ONFH 的安全而有效的措施。

## 参考文献

- [1] Kang P, Xie X, Tan Z, et al. Repairing defect and preventing collapse of femoral head in a steroid-induced osteonecrosis of femoral head animal model using strontium-doped calcium polyphosphate combined BM-MNCs [J]. J Mater Sci Mater Med, 2015, 26(2): 80.
- [2] 刘铁钢, 陈卫衡. 非创伤性股骨头坏死的流行病学研究进展[J]. 医学综述, 2009, 15(17): 2637-2639.
- [3] 王占有, 周学龙, 谢利双, 等. 针刀与髓芯减压治疗早、中期股骨头缺血性坏死的临床随机对照研究[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(5): 1055-1058.
- [4] 朱双印, 谷福顺, 王爱国. 股骨头缺血性坏死药物治疗进展[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(7): 1719-1721.
- [5] 李子荣. 股骨头坏死临床诊疗规范[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2015, 8(1): 1-6.
- [6] 潘鑫戊, 谢兴文, 黄晋, 等. 股骨头坏死保髋治疗的研究进展[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2016, 24(12): 74-78.
- [7] 舒科杰, 尹良军, 陆洋, 等. 股骨头缺血坏死保髋治疗研究进展[J]. 中国矫形外科杂志, 2015, 23(21): 1971-1974.
- [8] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [9] 陈卫衡, 刘道兵, 张洪美, 等. 股骨头坏死的三期四型辨证思路[J]. 中国中医基础医学杂志, 2003, 9(12): 51-52.
- [10] Win AZ, Aparici CM. Non-traumatic radiation-induced avascular necrosis of the femoral neck [J]. QJM, 2015, 108(3): 257-258.
- [11] Gardeniers. ARCO international stage of osteonecrosis [J]. ARCO Newsletter, 1993(5): 79-82.
- [12] 汪亮, 刘耀升, 刘蜀彬. 糖皮质激素诱导股骨头坏死发病机制的研究进展[J]. 中华损伤与修复杂志: 电子版, 2015, 10(5): 439-445.

- [13] 王傲,王金成. 激素性股骨头坏死发病机制的研究进展[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2016, 31(4): 445-446.
- [14] 路玉峰,郭万首,程立明. 骨微循环内皮细胞在激素性股骨头坏死发病机制的作用研究进展[J]. 中国矫形外科杂志, 2015, 23(1): 47-51.
- [15] 田志,徐朝健,冯毅,等. 早期非创伤性股骨头坏死诊断及治疗的研究现状[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2016, 31(6): 116-118.
- [16] 刘波,林坤弟,何海军,等. 早中期非创伤性股骨头坏死中医药保髋治疗效果的影响因素[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2016, 24(3): 18-20.
- [17] 罗详飞,徐通,江蓉星,等. 从“扶正与祛邪”理论认识股骨头坏死的中医辨治[J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(5): 116-117.
- [18] 任维龙,许波,李刚. 中医药治疗早期股骨头缺血性坏死疗效的 Meta 分析[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(10): 2454-2458.
- [19] 于潼,谢利民,王文岳,等. 从中医证候学研究探讨股骨头坏死的病因病机[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2014, 22(3): 74-76.
- [20] 张强. 股骨头坏死的中医辨证及治疗现状分析[J]. 中国医药指南, 2015, 13(22): 47-48.
- [21] 何伟,洪郭驹,张庆文,等. 非创伤性股骨头坏死中医辨病相关古籍文献内容评析[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(3): 659-660.
- [22] 余游,江伟,樊元胜,等. 依降钙素联合阿法骨化醇促进骨折患者骨愈合效果研究[J]. 医学综述, 2016, 22(11): 2240-2243.
- [23] 镐英杰,高坤,王义生,等. 降钙素对破骨细胞增殖和凋亡的调节作用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(28): 5410-5413.
- [24] 甘霖,韩树峰. 降钙素预防激素性股骨头坏死的实验研究[J]. 当代医学, 2013, 19(18): 135-136.
- [25] 崔维顶,李翔,刘志祥. 两种不同降钙素对体外培养破骨细胞影响的实验研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2009, 15(2): 131-134.
- [26] Willoughby R. Dynamic hip screw in the management of reverse obliquity intertrochanteric neck of femur fractures [J]. Injury, 2005, 36(1): 105-109.
- [27] Ji Z, Shi C, Huang S, et al. Elcatonin attenuates disuse osteoporosis after fracture fixation of tubular bone in rats [J]. J Orthop Surg Res, 2015, 10: 103.
- [28] Okubo Y, Bessho K, Fujimura K, et al. Effect of elcatonin on osteoinduction by recombinant human bone morphogenetic protein-2 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 269(2): 317-321.
- [29] Simmermacher RK, Ljungqvist J, Bail H, et al. The new proximal femoral nail antirotation (PFNA) in daily practice: results of a multicentre clinical study [J]. Injury, 2008, 39(8): 932-939.
- [30] Shibata K, Takeda M, Ito A, et al. Ovariectomy-induced hyperalgesia and antinociceptive effect of elcatonin, a synthetic eel calcitonin [J]. Pharmacol Biochem Behav, 1998, 60(2): 371-376.
- [31] 高建军,周轶,顾淑珠,等. 依降钙素对破骨细胞的作用观察[J]. 中国骨质疏松杂志, 2002, 8(3): 61-62.
- [32] Aoki M, Mori A, Nakahara T, et al. Effect of synthetic eel calcitonin, elcatonin, on cold and mechanical allodynia induced by oxaliplatin and paclitaxel in rats [J]. Eur J Pharmacol, 2012, 696(1-3): 62-69.
- [33] 任侠飞,姜保国,冯传汉,等. 依降钙素对破骨细胞影响的形态学观察[J]. 中国矫形外科杂志, 2002, 9(3): 53-55.
- [34] 卞曙晓,胡雯,李晓东. 腰交感神经节阻滞术结合依降钙素治疗早期股骨头坏死的临床观察[J]. 中国疼痛医学杂志, 2014, 20(3): 189-190.
- [35] 郭文萍,李宁,王明君,等. 尿毒症患者肾移植术后应用依降钙素防治股骨头坏死的临床观察[J]. 实用器官移植电子杂志, 2013, 1(4): 232-234.
- [36] 朱君莲,宋鹏程. 金天格胶囊配合依降钙素治疗膝骨性关节炎合并骨质疏松症的临床疗效观察[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(5): 609-613.
- [37] 杨艳,李蓬秋,朱显军,等. 重组人甲状旁腺激素(1-34)和依降钙素治疗原发性骨质疏松症的随机对照研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(2): 137-141.
- [38] 马晓斌,徐立,刘志云,等. 马氏骨片 1 号主要药效学及毒理学研究[J]. 中药新药与临床药理, 1992, 3(2): 19-24.

(收稿日期: 2017-02-12)