

龙元通络生骨颗粒治疗早期激素性股骨头坏死 40 例

袁雪超¹ 路玉峰² 鲁超² 张高魁¹ 郭浩² 刘德玉³ 郝阳泉^{2△}

[摘要] 目的:观察龙元通络生骨颗粒治疗早期激素性股骨头坏死的有效性及安全性。方法:选取 2018 年 1 月至 2018 年 12 月使用龙元通络生骨颗粒治疗的 ARCO II 期激素性股骨头缺血性坏死患者 40 例,平均年龄(44.2 ± 9.5)岁,平均发病时间(0.6 ± 0.2)a。临床评估采用 VAS 疼痛评分及 Harris 髋关节评分,影像学评估采用 X 线评分,使用单因素 ANOVA 对比患者治疗前、治疗后 3 个月和 9 个月的情况。结果:患者治疗后 3 个月和 9 个月的 VAS 疼痛评分较治疗前明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后 3 个月和 9 个月的 Harris 评分明显高于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前、治疗后 3 个月和治疗后 9 个月之间的 X 线评分无明显差异,差异无统计学意义($P > 0.05$)。所有患者服药期间均未出现不良反应。结论:采用龙元通络生骨颗粒治疗早期激素性股骨头坏死临床疗效可靠,具有较高的安全性。

[关键词] 激素性股骨头坏死;早期;龙元通络生骨颗粒;疗效

[中图分类号] R681.8 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1005-0205(2021)03-0070-05

Evaluation of the Clinical Efficacy of Longyuan Tongluo Shenggu Keli in the Treatment of Early Glucocorticoid-Induced Osteonecrosis of the Femoral Head

YUAN Xuechao¹ LU Yufeng² LU Chao² ZHANG Gaokui¹
GUO Hao² LIU Deyu³ HAO Yangquan^{2△}

¹Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712000, Shaanxi China;

²Honghui Hospital, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710054, China;

³Famous Medical Center of Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712000, Shaanxi China.

Abstract Objective: To investigate the efficacy and safety of Longyuan Tongluo Shenggu Keli in the treatment of early glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head. **Methods:** 40 patients with ARCO stage II glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head treated by Longyuan Tongluo Shenggu Keli were reviewed from January 2018 to December 2018. The average age was (44.2 ± 9.5) years old, and the average time of onset was (0.6 ± 0.2) years old. Clinical evaluation used VAS pain score and Harris hip score. Imaging evaluation used X-ray score, and one-way ANOVA test was used to compare patients' outcome before treatment, 3 months and 9 months after treatment. **Results:** The VAS pain scores of patients 3 and 9 months after treatment were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). The Harris scores at 3 and 9 months after treatment were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$). There was no

significant difference in X-ray scores among before treatment, 3 months after treatment and 9 months after treatment ($P > 0.05$). All patients had no adverse reactions during the medication. **Conclusion:** Longyuan Tongluo Shenggu Keli has reliable clinical efficacy and high safety to treat early glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head.

Keywords: glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head; early stage; Longyuan Tongluo Shenggu Keli

基金项目:西安市卫生科研人才项目(J201903058)

陕西省科技厅-社发攻关项目(2020SF-287)

中西医结合治疗激素性股骨头坏死的临床研究
(2020-ZXY-010)

¹ 陕西中医药大学(陕西 咸阳, 712000)

² 西安交通大学附属红会医院

³ 陕西中医药大学附属医院名医馆

△通信作者 E-mail: haoyq2008@163.com

1 临床资料

股骨头坏死(Osteonecrosis of the Femoral Head, ONFH)是骨科常见病,发病率和致残率均高,后期严重影响患者生活质量^[1],据统计目前中国股骨头坏死的患者已达 500 万~750 万人,每年新增患者人数为 15 万~20 万人^[2],近半数以上患者为激素性股骨头坏死。激素性股骨头坏死早期患者采用中医中药治疗有副作用小、操作简单、费用低、失败后不影响关节置换等特点^[3]。刘德玉教授为全国第四批名老中医学术经验继承指导老师,陕西省名中医,在骨伤疑难杂症的诊治中有很深造诣。刘德玉教授认为早期激素性股骨头坏死治疗应以通络散瘀消肿为主,补肾活血为辅,龙元通络生骨汤具有通经活络畅脉、散瘀消肿止痛、补肾益髓生骨的功效,在临床上取得一定疗效^[4]。本研究回顾了 2018 年 1 月至 12 月西安交通大学附属红会医院骨坏死与关节重建病区龙元通络生骨颗粒治疗早期激素性 ONFH 的病史资料,分析其临床治疗效果,现报告如下。

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月至 12 月西安交通大学附属红会医院骨坏死与关节重建病区收治的激素性 ARCO II 期 ONFH 患者 40 例,年龄 16~74 岁,平均(44.2±9.5)岁;病程 3~12 个月,平均(0.6±0.2)a。

1.2 诊断标准

1.2.1 中医证候诊断标准 参照中华中医药学会制定的《股骨头坏死中医辨证标准》^[5]及《股骨头坏死证候学中医药治疗适应症的规范化研究》。1)激素性股骨头坏死气滞血瘀证:见于激素性股骨头缺血性坏死早期。激素为药邪,脉络屡受药邪药毒戕伐,气血运行不畅,久则气滞血瘀,发为骨蚀。病机为气滞血瘀,脉络瘀阻,骨失所养,则为骨蚀。主要证候表现为:髋部疼痛,部位不移,关节活动受限,腹股沟区压痛,舌暗,或有瘀斑,苔白或薄黄,脉弦或脉沉湿。2)激素性股骨头坏死肾虚血瘀证:激素(药邪)味入营血,久服均易伤肝肾,肝失疏泄则气机失和,气滞则血瘀,肾虚不能生髓养骨,发为骨蚀。病机为:肝肾亏虚,肝失疏泄则气机失和,气滞则血瘀,肾虚则不能生髓养骨,发为骨蚀。主要证候表现为:髋部隐痛,腰膝酸软,行走乏力,伴或不伴心烦失眠、口苦咽干、面色潮红,关节活动受限,腹股沟区压痛,舌红,苔白或黄,脉细数。

1.2.2 西医诊断标准 按照中华医学会骨科学分会《成人股骨头坏死临床诊疗指南》的诊断标准,结合患者的病史、临床特点、及影像学检测(包括 X 线片、CT 扫描、MRI 检查)以及骨活检确定诊断^[6]。

1.3 纳入标准

1)符合本病上述诊断标准;2)能接受中医药治疗及观察指标检测的患者,疾病分期为 ARCO II 期;3)

年龄 16~75 岁;4)遵循自愿原则,签署知情同意书。

1.4 排除标准

1)有心、脑、肝肾功能疾患者;2)正在使用糖皮质激素治疗的患者。

2 方法

2.1 治疗方法

所有患者给予口服龙元通络生骨颗粒(主要药物组成为:生黄芪、鸡血藤、路路通、龙血竭、骨碎补、土元、三七、怀牛膝、丹参、淫羊藿),每袋 4 g,1 袋/次,3 次/d。以 3 个月为 1 个疗程,服药后每 3 个月查双髋关节正位、蛙式位片,双髋 CT 及 MRI,血沉、C-反应蛋白、肝功能和血常规。如患者出现严重肝肾功能异常则立即停药。对 40 例患者进行至少 9 个月的随访,观察 3 个疗程。分别于 3 个月和 9 个月对 40 例患者行 VAS 疼痛评分、Harris 评分及影像学评估。服药期间患者拄双拐,患肢部分负重,坐位踩动感单车做下肢功能锻炼,饮食忌食动物内脏等胆固醇含量高的食品,禁饮含有泡沫类的饮料,戒烟戒酒。

2.2 疗效评价

2.2.1 疼痛评分评估 采用 VAS 视觉评分,分别于服药前和服药后 3 个月及 9 个月进行评分。

2.2.2 Harris 评分评估 Harris 评分^[7]≥90 分为优,80~89 分为良,70~79 分为可,≤69 分为差。

2.2.3 影像学评价评估 参考陈卫衡 X 线疗效评价方法^[8](见表 1)。并分析治疗后髋关节 CT 及 MRI 变化。

表 1 X 线疗效评价方法

指标	分级	标准	得分
形态	0	股骨头无塌陷	0
	I	股骨头塌陷 < 2 mm	1
	II	股骨头塌陷 2~ 4 mm	2
	III	股骨头塌陷 > 4 mm	3
面积	0	无囊变	0
	I	囊变范围 <15%	1
	II	囊变范围 15%~30%	2
	III	囊变范围 >30%	3
骨关节炎	0	无改变	0
	I	轻微骨赘	1
	II	明显骨赘,但未累及关节间隙	2
	III	关节间隙中度变窄	3
	IV	关节间隙明显变窄,软骨下骨硬化	4

2.3 统计学方法

采用 SPSS19.0 统计软件对采集的数据进行分析,所有数据经 KS 检验均呈正态分布。对治疗前、治疗 3 个月和 9 个月的数据进行单因素 ANOVA 及

Post Hoc 两两比较法检验。 $P<0.05$ 差异有统计学意义。

3 结果

3.1 患者 VAS 疼痛评分

治疗前、治疗 3 个月和 9 个月的 VAS 评分两两对比,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

3.2 患者 Harris 评分

治疗前、治疗 3 个月和 9 个月的 Harris 评分两两对比,差异均有统计学意义,见表 3。

3.3 影像学改变

治疗 9 个月后,40 例中进展 7 例,X 线稳定和好转 33 例。治疗前、治疗后 3 个月和 9 个月的 X 线评分没有明显变化(见表 4)。X 线稳定患者 MRI 骨髓水肿均明显减轻或消失,进展患者则呈进行性加重。X 线稳定患者 CT 可见坏死面积变小或没有变化,坏死区周围可见硬化带形成或硬化带较前增厚。X 线进展患者 CT 可见坏死区周围有硬化带形成或硬化带较前增厚,坏死面积较前增大。

3.4 典型病例

典型病例影像资料见图 4。

表 2 治疗前、治疗 3 个月及 9 个月的组间 VAS 评分比较

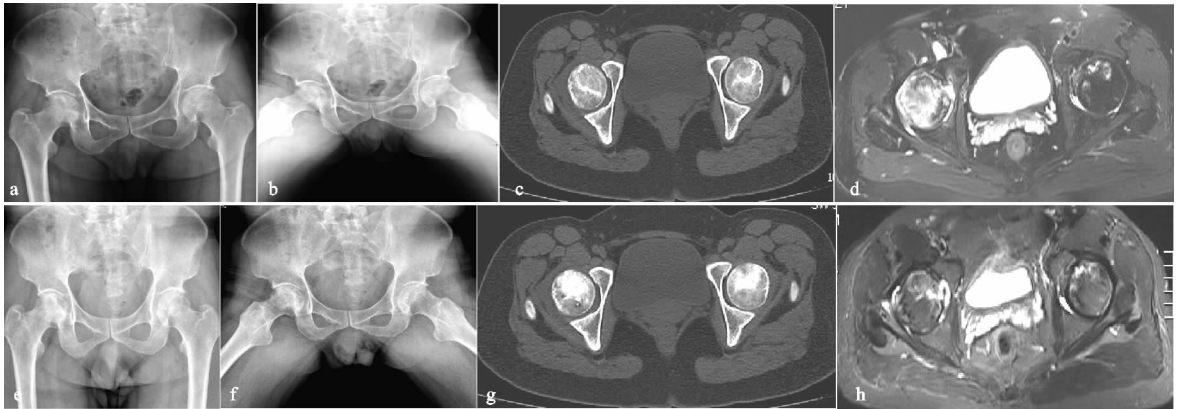
组别	例数	VAS 评分 ($\bar{x}\pm s$)	P 值(LSD 法)		
			治疗前与 3 个月	治疗前与 9 个月	3 个月与 9 个月
治疗前	40	7.32±1.30			
治疗 3 个月	40	4.53±1.08	0.001	<0.001	0.036
治疗 9 个月	40	3.36±0.74			

表 3 治疗前后 Harris 评分比较

组别	例数	Harris 评分 ($\bar{x}\pm s$)	P 值(LSD 法)		
			治疗前与 3 个月	治疗前与 9 个月	3 个月与 9 个月
治疗前	40	62.46±10.59			
治疗 3 个月	40	73.17±11.32	<0.001	<0.001	0.018
治疗 9 个月	40	76.41±11.18			

表 4 治疗前、治疗 3 个月及 9 个月的组间单因素 ANOVA 比较

组别	例数	X 线评分 ($\bar{x}\pm s$)	P 值(LSD 法)		
			治疗前与 3 个月	治疗前与 9 个月	3 个月与 9 个月
治疗前	40	2.17±0.78			
治疗 3 个月	40	2.35±0.89	0.439	0.078	0.320
治疗 9 个月	40	2.57±1.27			



(a)–(b) 服药前双髋关节正蛙位X线、双髋关节CT、MRI表现;(g)–(h) 患者口服龙元通络生骨颗粒9个月后双髋关节正蛙位X线及CT可见股骨头内成骨良好,股骨头未塌陷,MRI可见双髋骨髓水肿减轻

图 1 患者,男,46 岁,双侧激素性股骨头坏死(右 ARCO II c 期,左 II b 期)

4 讨论

激素性股骨头坏死是由使用糖皮质激素引起的股骨头软骨下骨血供减少,引起骨细胞的凋亡及软骨下骨塌陷的病理生理过程。近十几年来,由于自身免疫性疾病缺乏特效药物,激素的应用增加,激素性股骨头坏死的数量也居高不下。陈卫衡等^[9]按照病因对股骨头坏死进行统计分类,激素性占 49.7%。激素性股骨

头坏死的发病机制仍不明确,目前流行的理论有脂质代谢紊乱学说、骨髓间充质干细胞成脂分化学说、血管内凝血学说及细胞凋亡学说。中医认为股骨头坏死归属“骨痹、骨痿、骨蚀、髌骨痹”等范畴,激素属外邪之列,邪毒侵袭,内犯经络,引起气血痹阻,髓海痹滞,结果筋骨失养,髓死骨枯,导致了股骨头缺血坏死的发生,其核心在于气血痹阻,髓海痹滞。激素性股骨头坏

死早期一般临床症状较轻,病情进展迅速,较快发展为髋关节疼痛、功能障碍,甚至丧失髋关节功能^[10]。目前股骨头坏死分期较多,最常用的分期为 ARCO 分期、Ficat 分期,股骨坏死早期一般指 ARCO I-II 期或 Ficat I-II 期,根据中日友好医院李子荣教授提出的股骨头坏死分型,股骨头坏死部位以股骨头前外侧为主^[11]。

目前早期激素性 ONFH 尚未形成完善的治疗体系。治疗上以保髋为主。目前常用的方法有中医药、保护性负重、物理治疗及抗凝成骨的西药等非手术治疗。手术保髋有髓芯减压,带血运或不带血运的植骨术以及截骨术等等。中医中药治疗股骨头坏死具有无创伤、无痛苦、副作用小等优点,其理念为整体观念和辨证论治,具有较大的优势,是我国的一大特色。研究认为,中医药治疗早期股骨头坏死可明显缓解髋关节疼痛,改善功能。王丹彤等^[12]采用口服活血通络丸治疗早期 ONFH 患者,总有效率为 78.6%。冯居平^[13]使用活骨汤对早期 ONFH 患者进行随机对照研究,发现总有效率为 96%。李欢欢等^[14]使用通络生骨方治疗早期缺血性 ONFH 股骨头骨髓水肿,发现结果明显优于单纯物理治疗。李永志等^[15]实验研究发现,骨复生具有增加骨细胞形成、促进骨量上升、减少骨钙流失、促进骨质成熟,有效改善股骨头局部缺血缺氧环境,从而有效干预激素性股骨头坏死的形成。尚有研究使用中药联合手术治疗早中期股骨头坏死,均取得较好的疗效^[16]。

本研究所采用龙元通络生骨颗粒联合保护性负重治疗激素性早期股骨头坏死。激素为药邪,初服脉络受邪毒戕伐,气血运行不畅,久服味入营血,易伤肝肾;脉损络瘀,则气滞血瘀,肝肾亏损,则肝失疏泄气机失和,肝不藏血,血瘀脉中,溢于脉外,血瘀则气滞,气滞则血瘀,气不行血,血不载气,气运不畅,血行不利;肾不藏精,生髓主骨乏源,肾髓空虚不足骨失所养。最终发为“骨蚀”。刘德玉教授认为早期激素性股骨头坏死治疗应以通络散瘀消肿为主,补肾活血为辅,龙元通络生骨颗粒(主要成分为:地龙 12 g,土元 6 g,黄芪 30 g,三七 6 g,丹参 10 g,骨碎补 15 g,鹿角霜 12 g,淫羊藿 8 g,肉桂 15 g,路路通 12 g),以地龙与土元为君通经活络散瘀消肿,臣以黄芪、三七、丹参益气养血活血,佐以骨碎补、鹿角霜、淫羊藿,补肾益气生血,使以肉桂、路路通,温阳利水消肿,通经活络散瘀不伤正,益气养血调经不留瘀,补肾益气生髓可持续,气络血通,通则不痛,疼痛缓解,而疼痛的缓解有利于髋关节功能的改善^[17],在临床上取得一定的疗效。研究证明补肾活血药具有改善微循环、降低骨内压的作用^[18]。本方 10 味主药中有 7 味补肾活血通络的药物。研究指出淫羊

藿可以抑制破骨细胞活性,保护骨小梁,促进骨坏死修复^[19]。龙血竭苷能够降低激素诱导的白介素 4 的表达,抑制坏死的发展^[20]。骨碎补对关节软骨有一定的修复能力,有效缓解激素性 ONFH 的疼痛。另有研究指出补肾活血通络的药物还可以抑制破骨细胞的表达,影响破骨细胞的活性,从而有效干预激素性 ONFH^[21]。

纵观全方,本方以补肾活血通络的药物为主,大剂量的活血通络补肾药物的应用,是能够治疗激素性 ONFH 的关键;并针对早期激素性 ONFH 的发病环节进行多方位的协同治疗,印证了刘德玉教授在股骨头坏死疾病诊治方面开创性地运用辨证、辨病、辨位结合“三位一体”诊治骨伤疾病的独到见解。而且股骨头坏死为慢性病,使用免煎颗粒,便于携带,易于服用,适合慢性病的治疗,有存储和服用均方便双重优点。本研究结果证明,龙元通络生骨颗粒明显改善了激素性早期股骨头坏死患者的 Harris 评分和 VAS 疼痛评分。治疗 3 个月和 9 个月后,VAS 评分均获得明显降低,明显低于治疗前;治疗 9 个月后,Harris 评分获得明显提高,明显优于治疗前。而且所有患者连续服用龙元生骨颗粒至少 9 个月,并未发现患者出现消化系统不良反应,血常规、肾功能未发现异常。本研究的缺点为临床观察时间较短(仅为 9 个月),因此长期疗效需进一步观察。

总之,采用龙元通络生骨颗粒治疗早期激素性股骨头坏死临床疗效可靠,且具有较高的安全性。

参考文献

- [1] LIU F, WANG W, YANG L, et al. An epidemiological study of etiology and clinical characteristics in patients with nontraumatic osteonecrosis of the femoral head[J]. J Res Med Sci, 2017, 22(1): 15.
- [2] 何伟. 精确诊断前提下股骨头坏死非手术治疗实践[J]. 临床外科杂志, 2017, 25(8): 580-582.
- [3] UESUGIY, SAKAI T, SEKI T, et al. Quality of life of patients with osteonecrosis of the femoral head; a multicentre study[J]. Int Orthop, 2018, 42(7): 1517-1525.
- [4] 鲁超, 周永春, 郝阳泉, 等. 通络生骨方治疗激素性股骨头坏死的回顾性临床研究[J]. 西部中医药, 2016, 29(9): 105-108.
- [5] 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.
- [6] 李子荣. 骨坏死[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 126-127.
- [7] KUMAR P, SEN R, RAJNISH R K, et al. Reliability of modified harris hip score as a tool for outcome evaluation of total hip replacements in Indian population[J]. J Clin Orthop Trauma, 2019, 10(1): 128-130.
- [8] 陈卫衡. 基于 X 线的股骨头坏死保髋疗效评价方法研究

- [J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2017, 11(3): 4-9.
- [9] 陈卫衡, 林娜, 王胜, 等. 非创伤性股骨头坏死与激素、酒精的相关性研究[J]. 中国医药导报, 2006, 32(2): 16-18.
- [10] CHEN X, ZHANG L, MA H, et al. Lipid transporter activity-related genetic polymorphisms are associated with steroid-induced osteonecrosis of the femoral head: an updated meta-analysis based on the GRADE guidelines[J]. Front Physiol, 2018, 9: 1684.
- [11] 李子荣. 股骨头坏死: 早期诊断与个体化治疗[J]. 中国矫形外科杂志, 2013, 21(19): 190-191.
- [12] 王丹彤, 聂云天. 口服中药治疗早中期股骨头缺血性坏死的疗效分析[J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(5): 7.
- [13] 冯居平. 活骨汤联合介入和西药治疗早期股骨头坏死 50 例[J]. 中医研究, 2017, 30(1): 29-31.
- [14] 李欢欢, 李军, 王秋霞. 通络生骨方治疗股骨头骨髓水肿综合征的前瞻性临床研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2019, 27(7): 27-31.
- [15] 李永志, 董博, 袁普卫. 骨复生对激素性股骨头坏死大鼠骨组织中 OPG 及 RANK 表达的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2018, 26(11): 1-6.
- [16] 韩廷成, 祁兆建, 田敏, 等. 强筋壮骨丸联合髓芯减压腓骨棒支撑治疗早中期股骨头坏死 30 例临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2020, 36(2): 62-64.
- [17] 张鑫杰, 曹玉举, 郭永昌, 等. 骨坏死康复丸治疗 60 例脾肾阳虚型股骨头缺血性坏死[J]. 世界中医药, 2020, 15(3): 143-146.
- [18] 潘细贵, 修忠标, 江陟郝, 等. 补肾活血法治疗 ONFH 机制的研究进展[J]. 江西中医药, 2014, 40(12): 76-78.
- [19] 林忆龙, 文亦磊, 奉建芳, 等. 龙血竭化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2020, 29(3): 54-59.
- [20] 袁普卫, 欧国峰. 补肾活血方对激素性股骨头坏死大鼠股骨头组织中 RANKL、Cbf α 1 表达的影响[J]. 中医杂志, 2019, 60(9): 779-783.
- [21] 王一战, 苏芮, 范吉平, 等. 中药配方颗粒的发展现状及思考[J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(11): 16-19.

(收稿日期: 2020-06-07)

(上接第 69 页)

- [12] 林友, 邹宇聪, 李义凯. 上颈椎手法治疗对颞下颌关节紊乱症患者咬肌压痛阈值及最大张口限度的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2014, 29(1): 51-54.
- [13] LIM S Y, JIANG T, OH M H, et al. Cone-beam computed tomography evaluation on the changes in condylar long axis according to asymmetric setback in sagittal split ramus osteotomy patients[J]. Angle Orthod, 2017, 87(2): 254-259.
- [14] 谷志远, 傅开元, 张震康. 颞下颌关节紊乱病[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [15] ABRAHAMS V C, RICHMOND F J R. Motor role of the spinal projections of the trigeminal system [M]. In: Anderson D J, Matthews B, eds. Pain in the trigeminal region. Amsterdam: Elsevier North-Holland Biomedical Press, 1977: 405-411.
- [16] 蔡晖. 颞下颌关节功能紊乱综合征辨证体会[J]. 浙江中医杂志, 2012, 47(5): 375.

(收稿日期: 2020-07-02)