

髓芯减压植骨术联合中药治疗股骨头坏死的 Meta 分析

朱波¹ 李勃^{1△} 冯圣一¹ 李刚²

[摘要] 目的:通过 Meta 分析,评估在治疗早期 ONFH 时,髓芯减压植骨术联合 CMH 与不联合 CMH 的疗效差异。方法:在 8 个电子文献数据库中搜索相关的随机对照试验(RCT),检索时间截至 2018 年 8 月,研究包含髓芯减压植骨术联合 CMH 与不联合 CMH 对早期 ONFH 患者的影响。采用标准的 Meta 分析技术,用 Review Manager 5.3 软件对达到纳入标准的论文数据进行分析。结果:共纳入 17 项 RCT,涉及 1 159 例 ONFH 患者,Meta 分析结果显示:就总体疗效而言,OR 值为 1.23,95%CI 为 1.16~1.29, $P<0.000\ 01$;Harris 评分,WMD 为 8.68,95%CI 为 6.36~11.01, $P<0.000\ 01$;VAS 评分,WMD 为 -1.23,95%CI 为 -1.33~-1.13, $P<0.000\ 01$;影像学改善,OR 为 2.52,95%CI 为 1.33~4.75, $P=0.004$;Z=2.95, $P=0.003$;Z=10.08, $P<0.000\ 01$,差异有统计学意义。此外,CMH 的副作用发生率非常低。结论:治疗早期 ONFH 联合 CMH 疗效明显优于单纯髓芯减压植骨术。然而,已发表研究的质量并不令人满意,需要更大规模的随机对照试验证实,同时患者群体需要更加同质,随访时间也应更长。

[关键词] 髓芯减压;植骨;中药;股骨头坏死;Meta 分析

[中图分类号] R681.8 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2019)11-0039-09

Core Decompression and Bone Grafting Combined with Chinese Medicinal Herbs for Osteonecrosis of the Femoral Head: a Meta-analysis

ZHU Bo¹ LI Bo^{1△} FENG Shengyi¹ LI Gang²

¹ Orthopedics Department, Shanghai Yueyang Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China;

² Orthopedics Department, the Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China.

Abstract Objective: A meta-analysis was performed to evaluate the effect of core decompression and bone grafting combined with CMH (Chinese medicinal herbs) on patients with early-stage ONFH (osteonecrosis of the femoral head) as compared with the hip-preserving operations alone. **Methods:** Eight electronic literature databases were searched for randomized controlled trials (RCTs) investigating the effects of core decompression and bone grafting combined with CMH versus without CMH on patients with early-stage ONFH, up to August, 2018. Standard meta-analytic techniques were applied by employing Review Manager 5.3 to analyze data from papers that reached acceptable criteria. **Results:** A total of 17 RCTs involving 1 159 patients with ONFH were included in this meta-analysis. The results of the meta-analysis showed that, in terms of overall efficacy (OR of 1.23, 95% CI of 1.16~1.29, $P<0.000\ 01$), Harris score (WMD of 8.68, 95%

CI of 6.36~11.01, $P<0.000\ 01$), VAS score (WMD of -1.23, 95% CI of -1.33~-1.13, $P<0.000\ 01$) and imaging improvement (OR of 2.52, 95% CI of 1.33~4.75, $P=0.004$; Z=2.95, $P=0.003$; Z=10.08, $P<0.000\ 01$), the comparison was statistically significant. Besides, CMH has a very low incidence of side effects. **Conclusion:** These findings demonstrated that core decompression and bone grafting combined with CMH was apparently better than without CMH in the treatment of early-stage ONFH. How-

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81774333)

上海市卫生和计划生育委员会“中医药事业发展三年行动计划”(ZY(2018-2020)-ZWB-1001-CPJS49)

上海市卫生和计划生育委员会“中医特色诊疗技术提升项目”(Zyjx-2017006)

¹ 上海中医药大学附属岳阳医院骨伤科(上海, 200437)

² 山东中医药大学附属医院骨科

[△] 通信作者 E-mail: libo@shyueyanghospital.com

ever, the quality of published studies was unsatisfactory. It needs to be confirmed in a larger series of RCTs with a more homogeneous group of patients and a longer follow-up.

Keywords: core decompression; bone grafting; Chinese medicinal herbs; osteonecrosis of the femoral head; meta-analysis

股骨头坏死(ONFH)是一个复杂的病理过程,涉及到静脉瘀堵和血液供应中断,其特征是软骨下骨坏死。股骨头坏死的发生率较高,据估计中国的 ONFH 患者大约有 812 万例^[1],而美国则至少有 30 万~60 万名 ONFH 患者,并且患病人数还在以每年1万~2 万例的速度增长^[2-4]。同时,据估计日本、韩国和德国的 ONFH 每年新发病例分别为 2 445 例、14 103 例和 5 000~7 000 例^[5-7]。

ONFH 的自然进展常常会引起严重的疼痛和退行性关节炎疾病,最终导致患者生活质量低下。目前 ONFH 通常使用更具侵入性的干预措施进行治疗,例如髓芯减压、骨移植或全髋关节置换^[8]。但手术具有术后症状改善情况有限、并发症发病率高、人工关节寿命有限等缺点。研究表明早期 ONFH 可以联合保髋手术治疗,治愈率更高,有时甚至可以逆转骨坏死的进展^[9,10]。髓芯减压植骨术是治疗早期 ONFH 最常用的方法之一,它对降低骨坏死区压力、促进坏死骨愈合、缓解症状有一定作用^[11,12]。然而,这些侵入性干预措施成本高,恢复期长,并且远期效果有限,如何进一步提高早期 ONFH 的临床疗效已成为骨科亟待解决的问题。

中国治疗早期 ONFH,保髋手术越来越多与 CMH 相结合。包括体外和体内实验在内的许多研究已经证实 CMH 在 ONFH 治疗方面的功效。动物研究发现,CMH 具有改善血液循环、降低血液黏稠度、促进血管生成和成骨、减少局部炎症、增强免疫力等作用,并且无毒副作用^[13,14]。然而目前为止,还缺少充足的更高证据支持关于 CMH 治疗 ONFH 的评价。本报告通过 Meta 分析,以确定治疗早期 ONFH 髓芯减压植骨术联合 CMH 是否比单独使用保髋手术疗效更好。

1 材料和方法

1.1 搜索策略

通过以下电子数据库进行检索:PubMed, EMBASE, Medline, Cochrane Library, CBM, 中国知网(CNKI),维普网和万方数据库。搜索时间为从数据库建立至 2018 年 8 月。使用的搜索术语是“骨坏死”“股骨头”“髓芯减压”“骨移植”“中药”“中草药”等。搜索详情(以 Pubmed 为例):((“necrosis”[MeSH Terms] OR “necrosis”[All Fields]) AND (“Femur Head”[Mesh] OR “femoral head”[All Fields] OR “Femur Head”[All Fields])) AND (“traditional Chi-

nese medicine”[All Fields] OR “Medicine, Chinese Traditional”[Mesh] OR “Chinese medicinal herbs”[All Fields]) AND (“decompression”[MeSH Terms] OR “decompression”[All Fields]) AND (“BoneTransplantation”[All Fields] OR “bone grafting”[All Fields])。手动搜索相关杂志、会议录、学位论文、政府文件、科学报告、技术文件等。所有搜索仅限于临床研究,并没有语言限制。

1.2 纳入标准

1)研究类型为随机对照试验(RCT),包括单盲、双盲和非盲。

2)纳入研究的患者符合 ONFH 诊断,在协会研究循环骨关节(ARCO)0~Ⅲ期或 Ficat 0~Ⅲ期。

3)实验组采用髓芯减压植骨联合 CMH 治疗,对照组单纯采用髓芯减压植骨术。

4)中草药必须是口服,对剂型没有限制。

5)至少评估下列一项指标:总有效率、Harris 评分、VAS 评分、成像改进以及并发症发生率。

1.3 排除标准

1)非临床疗效的研究,如动物实验、病例报告、信件、综述、Meta 分析以及系统报告等。

2)指标测量不明确,数据不完整或重复发表,联系作者没有响应。

3)实验设计不严谨,存在较大的混杂因素。

4)排除非随机或非对照试验。

5)干预措施包含其他治疗方法。

1.4 数据提取

所有纳入的文献均由两位研究者(朱波和冯圣一)独立筛选。标准化数据提取表用于数据提取,包括第一作者、出版年份、研究设计、随机情况、样本量、平均年龄、疾病分期、治疗和随访时间等详细信息。提取完成后,进行交叉检查,当出现分歧时,由第三位独立评审员(李勃)做出决定。

1.5 疗效评估

结合常用的疗效标准,明确具体的观察指标,从以下 5 个方面评价该中西医结合治疗的疗效。

1.5.1 临床有效率 评价标准参照《中医病证诊断疗效标准(1994)》和《中药新药临床研究指导原则(2002)》^[15,16]。虽然两临床疗效在具体划分上存在差异,但总体可分为 4 个等级:1)治愈为无疼痛,髋关节功能完全恢复,X 线片显示正常;2)显效为疼痛缓解,

髋关节活动部分受限,X 线片显示明显改善;3)有效为疼痛轻度缓解,髋部活动轻微受限,X 线片显示部分改善;4)无效为症状和影像没有改善甚至恶化。此外,上述两个评价标准在“无效”评定上是完全一致的,即症状和影像学没有改善甚至恶化,所以排除“无效”后的临床疗效可以结合起来。因此本文的临床有效率代表的是治愈的、显效和有效的患者总和和相关的百分比。

1.5.2 Harris 评分 Harris 髋关节评分(HHS)适用于各种髋关节残疾和治疗方法,可以通过疼痛水平和关节活动度对髋关节的功能进行评估,总分为 100 分,得分越高表示髋关节功能越好^[17]。

1.5.3 VAS 评分 疼痛的视觉模拟量表(VAS)是一种疼痛强度的单项测量工具,在不同的成年人中得到了广泛的应用。该量表最常见的评分标准是“没有疼痛”(得分为 0)和“疼痛非常严重”(得分为 10),分数越高代表疼痛越明显^[18]。

1.5.4 成像改进 由于纳入的研究选择了不同的成像标准(ARCO 和 Ficat),为了能将指标进行结合,笔者将各分期的图像改善个数作为主要成像观测指标。如果文献提供了坏死区域和图像积分变化的相关数据,或者使用其他的影像学评定标准,亦对其进行分析。

1.5.5 不良反应 干预引起的任何不适都可能是不良反应,包括恶心、呕吐、腹泻、腹痛、肝肾损伤等。

1.6 风险偏差评估

在本研究中,Cochrane 协作网的工具用于评估偏倚的风险,它包括 6 个领域:选择偏倚(随机序列生成和分配隐藏),实施偏倚(参与者和人员盲法),测量偏倚(结果评估盲法),失访偏倚(不完整结果数据),发表偏倚(选择性报告),其他偏倚(其他来源的偏倚)^[19]。RCT 的质量分为低偏倚风险、高偏倚风险和不明朗的偏倚风险。

1.7 统计学方法

使用 RevMan 5.3 软件(The Cochrane Collaboration,Oxford,UK)进行统计学分析。收集的数据分为二分法和连续变量。将连续数据的效应大小(ES)以加权平均差(WMD)和 95%置信区间(95%CI)表示,而对二分变量则以 95%CI 的优势比(OR)表示。通过计算 Chi^2 和 I^2 检验纳入研究之间的异质性。若异质

性是可接受的($I^2 < 50\%$ 或 $P > 0.05$),则应用固定效应模型来合并数据。否则,采用随机效应模型,因其提供了更保守的 ES 估计。若异质性太大,则进一步应用描述性分析,并通过灵敏度分析验证结果的稳定性。此外,若测试相同结果的试验数量 ≥ 10 ,则用漏斗图来分析可能的发表偏倚, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索和特点

初步检测到 1 154 篇期刊文献,剔除 608 篇重复发表的文献以及 31 篇综述,随后又通过标题和摘要筛选排除 469 项不相关的研究。对剩下的 46 篇文献进行全文审查,排除 29 篇不符合纳入标准的文献,最终纳入 17 项临床随机对照试验^[20-36]。选择过程的流程图如图 1 所示。17 项研究包括实验组的 580 名患者和对照组的 579 名患者,共 1 159 名患者,并且所有纳入的文献都是中文的。在这 17 个研究中,有 13 个研究使用了 10 个不同的固定方剂,4 个研究基于辨证分型选方。所有研究均调查了髓芯减压植骨术联合 CMH 或不联合 CMH 治疗早期 ONFH 的疗效差异。10 种固定配方分别为:补髓活血健骨汤^[20,31]、生骨汤^[21]、活血通脉灵^[22]、补肾壮骨通络汤^[23]、补肾活血汤^[24,26,34]、生骨饮 II 号方^[25]、通络生骨汤^[27]、活血健骨汤^[28]、健步虎潜丸^[29]、通痹益肾汤^[30],以及依据证型施方^[32,33,35,36]。一篇文献^[23]未交待中药治疗的疗程和随访时间,其余研究的疗程从 2 个月到 1 年不等,随访时间均超过 6 个月。所有研究都通过细节介绍或引用参考文献确认了诊断标准,尚无文献明确说明草药的质量控制,纳入研究的文献特征总结见表 1。

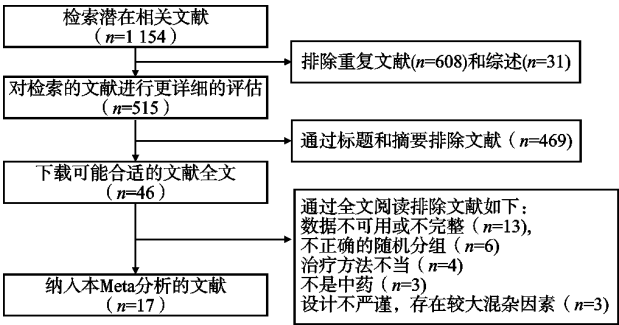


图 1 文献检索流程图

表 1 纳入研究的文献特征总结

文献	干预		样本(男/女,年龄,病程, ARCO 或 Ficat 分期)		疗程/月	结局指标
	实验组	对照组	实验组	对照组		
李强 ^[20] (2017)	CD & BG	CD & BG	37/14, (45.71±7.25)岁, (1.31±0.27)年, ARCO I ~ II	38/13, (45.12±6.77)岁, (1.33±0.26)年, ARCO I ~ II	3	临床有效率, Harris 评分, VAS 评分, 影像学改进
	+CMH					

(续表 1)

文献	干预		样本(男/女,年龄,病程, ARCO 或 Ficat 分期)		疗程/月	结局指标
	实验组	对照组	实验组	对照组		
何凯毅 ^[21] (2017)	CD &. BG +CMH	CD &. BG	19/11, (38.9±9.21)岁, (1.15±0.24)年, ARCO 0~Ⅱ	17/13, (39.25±10.12)岁, (1.05±0.13)年, ARCO 0~Ⅱ	12	临床有效率, Harris 评分
梁辉 ^[22] (2017)	CD &. BG +CMH	CD &. BG	16/3, (37.56±4.21)岁, 未说明,Ficat Ⅱ	18/7, (39.43±3.52)岁, 未说明,Ficat Ⅱ	3	临床有效率, ORTC-30 量表
潘高明 ^[23] (2017)	CD &. BG +CMH	CD &. BG	20/16, (40.25±4.18)岁, 未说明,早期	22/14, (40.76±4.63)岁, 未说明,早期	未说明	临床有效率, Harris 评分
曾祥晶 ^[24] (2017)	CD &. BG +CMH	CD &. BG	54/42,(41.5±6.9)岁, 3个月~4年,ARCO Ⅰ~Ⅱ		6	临床有效率, 影像学改进 Harris 评分,
刘明远 ^[25] (2017)	CD &. BG +CMH	CD &. BG	66/16,32~55岁, 6个月~3年,Ficat Ⅰ~Ⅱ		3	骨保护素, 影像学改进 Harris 评分,
张超 ^[26] (2016)	CD &. BG +CMH	CD &. BG	46/15,18~55岁, 1~10个月,ARCO Ⅱ~Ⅲ		6	影像学改进 临床有效率, Harris 评分,
张保刚 ^[27] (2016)	CD &. BG +CMH	CD &. BG	32/40,17~50岁, 未说明,ARCO Ⅱ~Ⅲ A		3	Harris 评分, VAS 评分
农洪升 ^[28] (2016)	CD &. BG +CMH	CD &. BG	57/30,(40.7±10.5)岁, (1.4±0.7)年,Ficat Ⅰ~Ⅱ		3	Harris 评分, 骨保护素
王英东 ^[29] (2015)	CD &. BG +CMH	CD &. BG	28/19, (35.4±11.3)岁, (11±3)个月, Ficat Ⅰ	29/18, (34.5±10.6)岁, (12±2)个月, Ficat Ⅰ	4	临床有效率, Harris 评分, 影像学改进
颜程 ^[30] (2015)	CD &. BG +CMH	CD &. BG	22/8, (48.6±5.6)岁, (17.6±6.8)个月, ARCO Ⅰ~Ⅲ	25/5, (46.1±6.4)岁, (15.6±7.2)个月, ARCO Ⅰ~Ⅲ	2	临床有效率, Harris 评分, VAS 评分, SF~36 量表评分
安海库 ^[31] (2015)	CD &. BG +CMH	CD &. BG	28/17, (43.6±7.4)岁, (13.56±6.34)个月, Ficat Ⅱ~Ⅲ	30/14, (44.7±6.8)岁, (12.68±7.01)个月, Ficat Ⅱ~Ⅲ	3	临床有效率, Harris 评分, 影像学改进
程宗敏 ^[32] (2014)	CD &. BG +CMH	CD &. BG	9/6, (37.11±5.6)岁, 6个月~4年, Ficat Ⅰ~Ⅱ	8/7, (38.00±5.71)岁, 5个月~4年, Ficat Ⅰ~Ⅱ	3	临床有效率, Harris 评分, 影像学改进
苏城辉 ^[33] (2012)	CD &. BG +CMH	CD &. BG	15/3,(37.91±12.14)岁, 未说明,Ficat Ⅰ~Ⅱ	14/4,(38.12±11.08)岁, 未说明,Ficat Ⅰ~Ⅱ	12	临床有效率, 影像学改进
陆小龙 ^[34] (2012)	CD &. BG +CMH	CD &. BG	8/4,(37.8±11.7)岁, (9.35±6.78)个月, Ficat Ⅰ~Ⅱ	9/3,(38.6±12.3)岁, (8.79±6.95)个月, Ficat Ⅰ~Ⅱ	1	临床有效率, Harris 评分, 影像学改进
杜文生 ^[35] (2011)	CD &. BG +CMH	CD &. BG	39/6,36岁, 4个月~3年,Ficat Ⅰ~Ⅱ	38/7,42岁, 5个月~3.5年,Ficat Ⅰ~Ⅱ	3	临床有效率, Harris 评分
卢敏 ^[36] (2010)	CD &. BG +CMH	CD &. BG	16/14,36~62岁, 3个月~3年,Ficat Ⅰ~Ⅱ	18/12,32~65岁, 3个月~4年,Ficat Ⅰ~Ⅱ	1~2	临床有效率

注:CD 为 Core decompression;BG 为 bone grafting;CMH 为 Chinese medicine herbals.

2.2 偏倚风险

偏倚风险评估结果如图 2-3 所示。所有纳入的试验均提到受试者的随机分配,但只有 8 项试验^[21,22,24,26-29,35]报告了随机序列生成的方法,如应用随机数表和简单随机抽样等;3 项试验^[31,34,36]根据就诊顺序或病历号进行半随机化分组,剩余的 6 项研究^[20,23,25,30,32,33]没有提及随机序列生成的细节。所有纳入的研究均未报告分配隐藏和盲法(实施盲法和结局评估盲法)的实施情况。2 项研究^[22,27]的病例得到了全部随访,而其他研究并没有交待脱落情况。所有研究均不清楚发表偏倚的风险。此外,手术实施形式(例如外科颈脱位式和微创式等)、疾病阶段、口服剂型和随访时间的差异也可能引起潜在的偏倚。

2.3 临床有效率

14 项研究^[20-24,27,29-36]对临床有效率进行了报道,其中 1 项研究^[34]没有统计有效患者的人数,而是使用积分均值的形式展现,也没有标明使用积分评价的标准,所以暂不纳入该项分析。纳入临床有效率分析的 13 项研究共 905 名患者,其中实验组 450 名,对照组 455 名。因为数据的异质性较低($Chi^2=10.29, P=0.59, I^2=0\%$),所以使用固定效应模型分析数据。Meta 分析显示差异有统计学意义,其 OR 值为 1.23(95%CI 为 1.16~1.29, $P<0.000\ 01$),见图 4。结果表明,髓芯减压植骨联合 CMH 治疗早期股骨头坏死的患者临床有效率高单纯手术的患者。

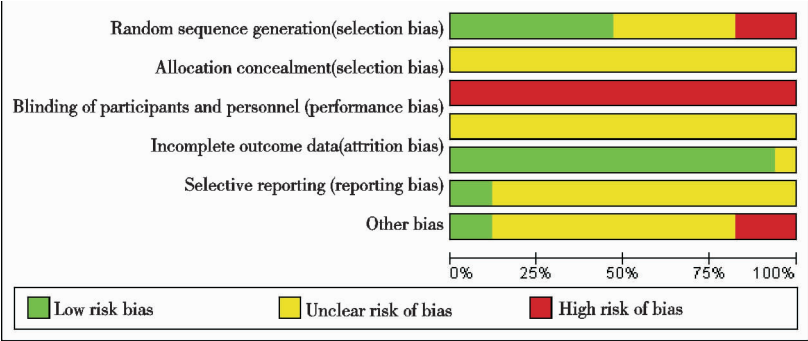


图 2 偏倚风险图

	何凯毅2017	衣洪升2016	刘明远2017	卢敏2010	安海库2015	张保刚2016	张超2016	曾祥鼎2017	李强2017	杜文生2011	梁辉2017	潘高明2017	王英东2015	程宗敏2014	苏城辉2012	陆小龙2012	颜程2015
Random sequence generation(selection bias)	+	+	?	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	?
Allocation concealment(selection bias)	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Blinding of participants and personnel (performance bias)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Blinding of outcome assessment(detection bias)	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Incomplete outcome data(attrition bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Selective reporting (reporting bias)	?	?	+	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Other bias	?	?	?	-	-	+	?	?	?	-	?	?	?	?	?	?	?

图 3 偏倚风险总结

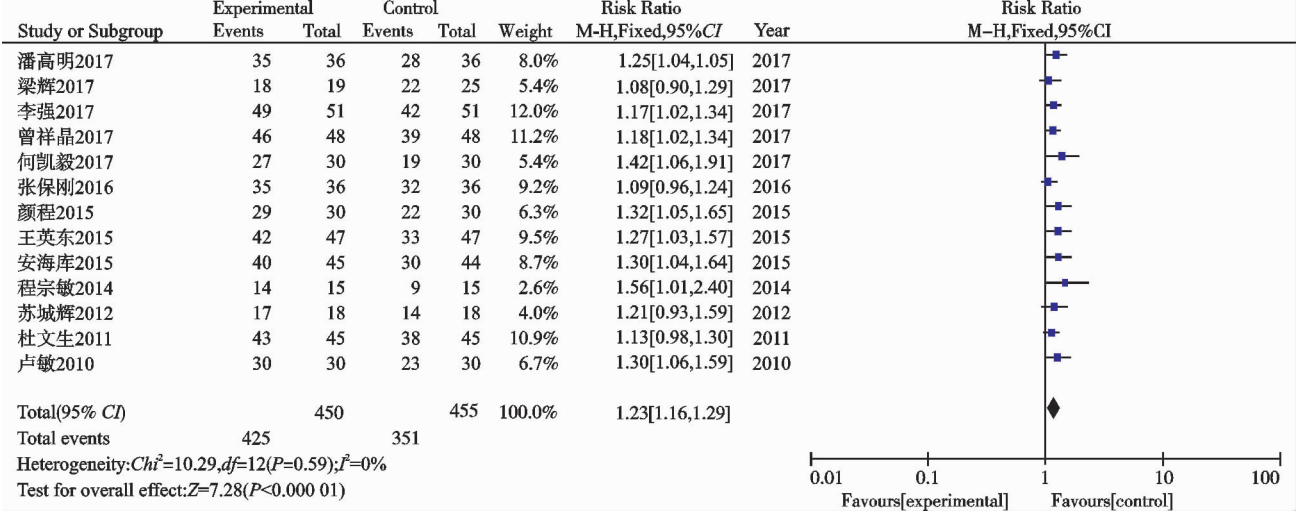


图 4 伴 CMH 或不伴 CMH 的髓芯减压植骨术治疗早期 ONFH 临床疗效的 Meta 分析森林图

2.4 Harris 评分

13 项研究^[20,21,23,25~32,34,35]报告了 Harris 评分的比较,共纳入 923 名患者(实验组 465 名,对照组 458 名)。数据的异质性较高($Chi^2=113.98, P<0.000\ 01, I^2=89\%$),故使用随机效应模型进行数据分析。Meta 分析显示差异显著, WMD 值为 8.68(95%CI 为 6.36~11.01, $P<0.000\ 01$),见图 5。随后对异质性进行了敏感

性分析,用随机效应模型替换固定效应模型后没有发现差异,排除 15 项研究中的任何一项后,综合效果差异仍然有统计学意义。考虑偏倚也许与填写 Harris 量表时患者对疼痛和服用止痛药的情况描述存在主观性有关。总体而言,Meta 分析表明,髓芯减压植骨联合 CMH 治疗早期股骨头坏死的患者 Harris 评分、关节活动恢复情况要优于单纯手术的患者。

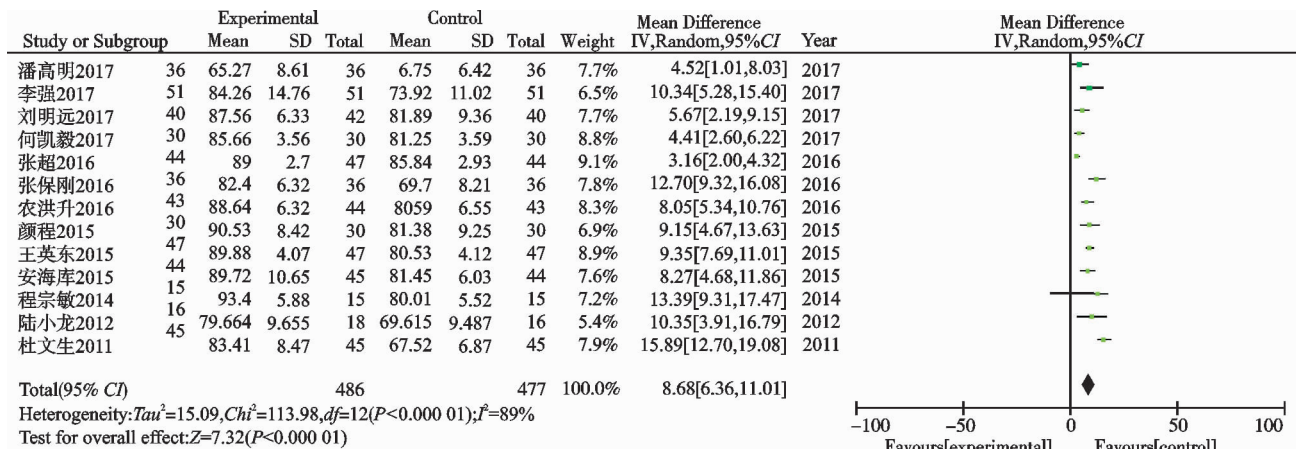


图 5 伴 CMH 或不伴 CMH 的髓芯减压植骨术对早期 ONFH 患者 Harris 评分的 Meta 分析森林图

2.5 VAS 评分

3 项研究^[20,27,30]报告了 VAS 评分的比较,共纳入 234 名患者,实验组和对照组各 117 名。数据的异质性低($Chi^2=0.94, P=0.62, I^2=0\%$),于是使用固定效应模型进行数据分析。

如图 6 所示,Meta 分析表明差异有统计学意义, WMD 值为 -1.23(95%CI 为 -1.33~-1.13, $P<0.000\ 01$),说明接受联合治疗患者的 VAS 评分比单纯使用髓芯减压植骨术患者的更低,疼痛缓解也更明显。

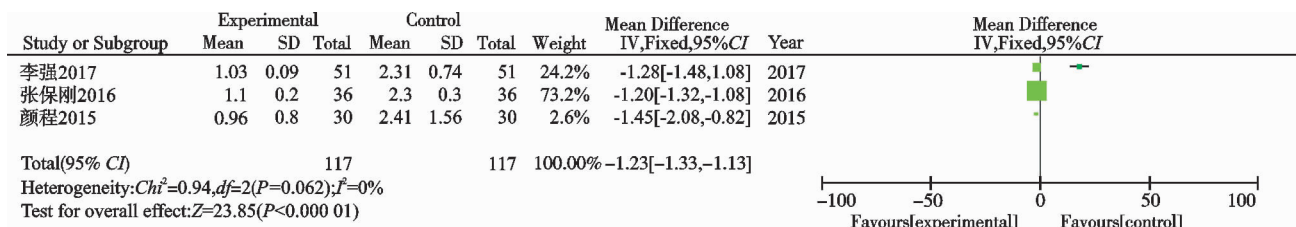


图 6 伴 CMH 或不伴 CMH 的髓芯减压植骨术对早期 ONFH 患者 VAS 评分的 Meta 分析森林图

2.6 影像学改善

7 项研究^[20,26,29,31~34]描述了影像学成像的改善情况,其中 4 项^[26,31~33]描述了改善病例的数量,1 项描述了股骨头坏死体积变化^[29]。剩下 2 项通过髋关节成像评分表^[20,34]进行评估,其中陆小龙等^[34]使用了 1995 年的首届全国骨坏死学术交流会提出的“改良股

骨头坏死保髋疗效评价百分法”^[37],而李强等^[20]没有具体说明采用的标准,因此不予分析。对这三种描述形式分别进行 Meta 分析如下。

在描述成像改善人数的 4 例^[26,31~33]研究中,异质性较小($P=0.24, I^2=29\%$),OR 值为 2.52,95%CI 为 1.33~4.75,差异有统计学意义($Z=2.85, P=0.004$),见图 7。

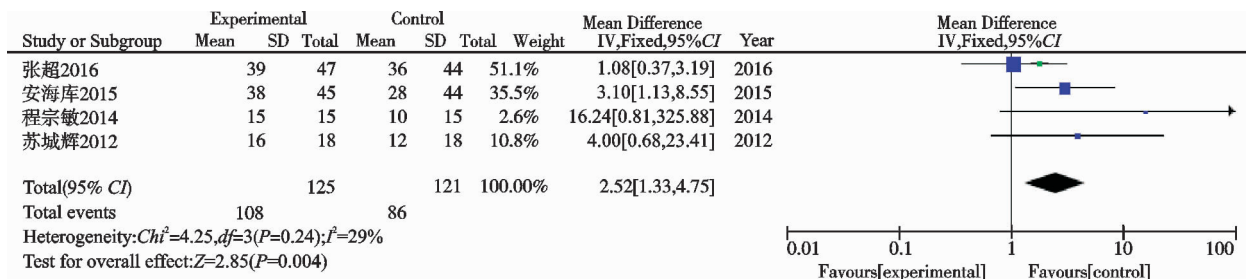


图 7 伴 CMH 或不伴 CMH 的髓芯减压植骨术对早期 ONFH 影像学改进的 Meta 分析森林图

王英东等^[29]描述了股骨头坏死体积变化情况。在相同的基线上,提供 1 年的治疗,治疗组和对照组的坏死体

积分别为 $(19.47\pm3.98)\text{cm}^3$ 和 $(28.54\pm4.71)\text{cm}^3$. 进行 U 检验, 结果为 $Z=2.95, P=0.003$, 差异有统计学意义。

陆小龙等^[34]使用评分表来反映股骨头的成像改善。观察组与对照组治疗前评分差异无统计学意义, 通过 1 年的治疗后评分分别为 (36.137 ± 3.780) 和 (31.692 ± 4.870) , U 检验表明两组的成像变化差异有统计学意义($Z=10.08, P<0.000\ 01$)。综合来看, 无论在改进个数、坏死体积还是积分方面, 观察组与对照组的成像改善差异均有统计学意义(OR 为 $2.68, 95\% CI$ 为 $1.52\sim4.74, P=0.000\ 7; Z=2.95, P=0.003; Z=10.08, P<0.000\ 01$)。Meta 分析结果表明, 通过髓芯减压植骨术联合 CMH 治疗的患者比没有联合 CMH 治疗的患者有更好的影像学改善。

2.7 不良事件

2 项研究提到不良反应^[21,30]。何凯毅等^[21]报道了少数服用草药后出现轻微肠道症状的患者, 如恶心和呕吐, 由于发生频率低, 作者没有详细描述。颜程等^[30]则较具体地报告了不良反应情况, 观察组和对照组分别有 2 例和 3 例轻度胃肠道不适的患者, 但可以耐受, 并不能由此推测其他研究中没有发生不良反应。

2.8 发表偏倚

临床有效率和 Harris 评分的两项疗效指标中纳入的 RCT 数量超过 10 个, 笔者分别对其发表偏倚进行分析。关于临床疗效的研究, 漏斗图对称性较好, 没有研究超过 $95\% CI$, 说明上述结论相对稳定(见图 8)。然而, 关于 Harris 评分的超过 $95\% CI$ 的文献较多(见图 9), 可以确定在纳入的这些文献中存在发表偏倚。

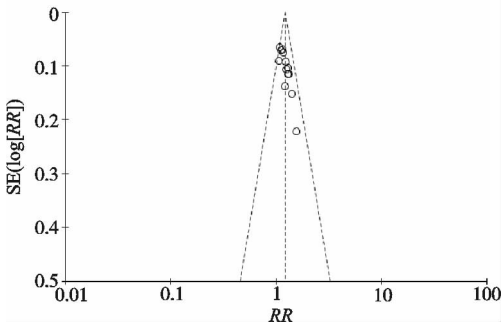


图 8 伴 CMH 或不伴 CMH 的髓芯减压植骨术治疗早期 ONFH 临床疗效的 Meta 分析漏斗图

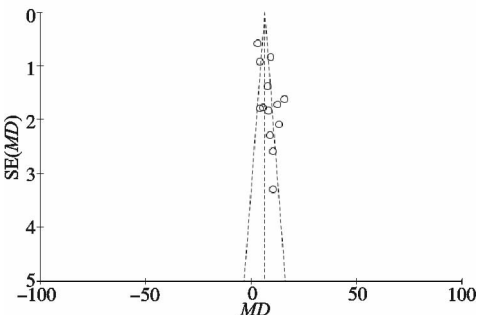


图 9 伴 CMH 或不伴 CMH 的髓芯减压植骨术对早期 ONFH 患者 Harris 评分的 Meta 分析漏斗图

3 讨论

通过研究发现在 ONFH 的临床有效率、疼痛缓解、髋关节功能改善等方面, 髓芯减压植骨术联合 CMH 比单纯手术更有优势。然而目前还没有足够的证据来支持 CMH 治疗 ONFH 的有效性, 偏倚和可能的试验缺陷削弱了证据的说服力。纳入的所有试验均是在中国进行的, 并以中文发表。这表明在 ONFH 的治疗中, CMH 主要在中国使用, 在西方国家尚未得到很好的应用, 本 Meta 分析也存在明显的区域偏倚。此外纳入的试验质量不高, 存在随机化和隐藏分配不充分等问题。没有研究描述随机分配的细节(例如随机序列生成), 也没有研究提到盲法的运用。事实上在这样的实验设计中, 通过添加 CMH 安慰剂对照来实施盲法并不困难。在纳入的研究中, 疾病分期不够统一, 也可能增加偏倚。大多数患者的疾病分期都在塌陷之前, 但在文献^[26,27,31]的研究里, 也有部分患者处于塌陷早期。脱落数据较少, 仅 2 项研究^[22,27]明确说明了病例得到全部随访, 而其他研究并没有交待脱落情况。ONFH 疗效的一个重要的指标就是对塌陷的预防, 仅 2 项研究^[25,28]报道了塌陷情况, 刘明远等^[25]的治疗组和对照组分别塌陷 1 例和 6 例, 农洪升^[28]则分别为 2 和 8 例, 可见组合疗法对塌陷是有一定预防作用的。在纳入的研究中, 治疗持续时间不一致, 1~12 个月不等, 也缺乏长期疗效的描述, 干预措施的质量控制也是未知的。除 1 篇文献^[26]报告了影像学改变的阴性结果外, 几乎所有纳入的研究都报告了非常乐观的结果, 有可能遗漏了负面结果的研究, 这可能会导致发表偏倚。对张超等^[26]的阴性结果进行分析, 发现该研究采用了陈卫衡等^[38]的关节稳定性评价法, 影像学转归分为稳定和加重, 稳定指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; 加重指出现股骨头塌陷、关节增生, 或行关节置换。可见其稳定性的定义是包含影像学改进和无变化两种情况的。尽管是阴性结果, 但本次分析中将稳定性和影像学改进的数据合并并依然得出了“差异有统计学意义”的结论, 因此在评价组合治疗对股骨头的影像学改变时应更加谨慎。

VAS 评分是评估疼痛的直观指标, 其对 ONFH 的疼痛症状的有益是肯定的($P<0.000\ 01$)。虽然 Harris 评分也包含一定的疼痛评估, 但总体更倾向于评估关节活动度。髋关节功能是 ONFH 治疗中最重要的症状指标, Meta 分析显示尽管 CMH 联合保髋手术在改善髋关节活动度($95\% CI$ 为 $6.36\sim11.01, P<0.000\ 01$)方面优于单纯保髋手术, 但是包含这个结局指标的研究异质性非常高, 笔者也尝试对异质性的来

源进行了解释。笔者认为这两个结局指标的异质性可能主要是由于不同的手术形式、CMH 的配方和剂型、评价时间不一致以及方法学质量较低。并且笔者也没有对具体的植骨手术术式进行规定(例如外科颈脱位式和微创手术式等),甚至陆小龙等^[34]的一些病例在植骨的同时还打入了空心钉,这可能也是异质性的重要来源。在临床疗效方面,笔者没有直接使用不同划分标准的疗效评价,而使用排除了被认为“无效”(通过症状或影像学)的“有效”病例数进行合并,增加了总体有效率的说服力。Meta 分析显示在临床有效率方面,CMH 联合保髋手术的组合比单纯手术更有利(95% CI 为 1.16~1.29, $P < 0.000\ 01$)。目前中医诊断和疗效标准陈旧且多样,笔者迫切希望形成一个新的世界公认的疗效标准,对于提高中医药的证据水平和推广都非常重要。影像学的改善方面,根据结局指标的差异进行亚组分析,Meta 分析结果也是一致的;手术结合 CMH 的成像改善优于单纯手术。当然,一些直接的测量指标更有说服力,如股骨头骨密度的变化、坏死区域的硬化区域以及骨坏死的体积变化等。然而包含这类结果指标的研究较少,只有 1 项研究^[29]调查了骨坏死体积的变化。

骨移植的髓芯减压目前被认为是保髋手术的金标准^[39],该手术不仅可以对股骨头进行减压,还可以通过结构支撑来修复和重塑软骨下骨^[40]。然而其疗效尚不稳定,并且在进一步提高疗效时也遇到了瓶颈。CMH 可以提高保髋手术的临床疗效,改善关节功能,减轻疼痛,甚至在一定程度上有助于逆转骨坏死,此外它的副作用较少。虽然没有对不同的组方进行分析,也无法比较不同组方之间的疗效差异,但是所有纳入的研究都报告了相似的积极结论,并且所有的组方都有一个重要的共性,即强调使用活血化瘀的草药。

在中医理论中,ONFH 依据临床症状归属于“骨侵蚀”的范畴。“瘀血阻络”是 ONFH 最关键的发病机制,这与现代医学观点一致,强调使用活血化瘀药的治疗正是针对这一关键发病机制^[41]。此外大量研究也证实,中药还可以促进组织修复、再生和骨形成,降低细胞毒性,降低骨内压等^[42-44]。由此可见中药治疗 ONFH 的核心机制是在恢复血供的基础上,对 ONFH 的多种发病机制进行多靶点的协同治疗。

研究发现在早期 ONFH 的治疗中,髓芯减压植骨术联合 CMH 明显优于单纯髓芯减压植骨,该联合治疗表现出更好的髋关节功能恢复、更多的疼痛缓解以及更高的临床有效率,甚至能改善 ONFH 的影像学表现。这表明中药治疗 ONFH 不仅可以改善症状,还能改善局部血液供应和促进骨生成,甚至能一定程度逆转骨坏死进程。然而现有的研究质量并不令人满意,还需要规

模更大、设计更加合理的随机对照试验去证实,研究纳入的患者群体应更加同质、随访时间也应更长。

参考文献

- [1] ZHAO D W, YU M, HU K, et al. Prevalence of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head and its associated risk factors in the Chinese population: results from a nationally representative survey[J]. Chinese Medical Journal, 2015, 128(21): 2843-2850.
- [2] LIEBERMAN JAY R, BERRY DANIEL J, MONT MICHAEL A, et al. Osteonecrosis of the hip: management in the 21st century[J]. Instructional Course Lectures, 2003, 52: 337-355.
- [3] MONT M A, HUNGERFORD D S. Nontraumatic avascular necrosis of the femoral head[J]. Bone Joint Surg Am, 1995, 77(3): 459-474.
- [4] ALDRIDGE J R, URBANIAK J R. Avascular necrosis of the femoral head: etiology, pathophysiology, classification, and current treatment guidelines[J]. Am J Orthop (Belle Mead NJ), 2004, 33(7): 327-332.
- [5] IKEUCHI K, HASEGAWA Y, SEKI T, et al. Epidemiology of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in Japan[J]. Mod Rheumatol, 2015, 25(2): 278-281.
- [6] KANG J S, PARK S, SONG J H, et al. Prevalence of osteonecrosis of the femoral head: a nationwide epidemiologic analysis in Korea[J]. Arthroplasty, 2009, 24(8): 1178-1183.
- [7] ROTH A, BECKMANN J, BOHNDORF K, et al. S3-Guideline nontraumatic adult femoral head necrosis[J]. Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery, 2016, 136(2): 165-174.
- [8] ALGARNI A D, AL M H. Clinical and radiological outcomes of extracorporeal shock wave therapy in early-stage femoral head osteonecrosis [J]. Adv Orthop, 2018; 7410246.
- [9] HUNGERFORD D S, JONES L C. Asymptomatic osteonecrosis; should it be treated? [J]. Clin Orthop Relat Res, 2004, 429: 124-130.
- [10] MONT M A, HUNGERFORD D S. Nontraumatic avascular necrosis of the femoral head[J]. Bone Joint Surg Am, 1995, 77(3): 459-474.
- [11] SHAH S N, KAPOOR C S, JHAVERI M R, et al. Analysis of outcome of avascular necrosis of femoral head treated by core decompression and bone grafting[J]. Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma, 2015, 6(3): 160-166.
- [12] FENG B, QIAN W W, WENG X S, et al. Outcome of the treatment of osteonecrosis of femoral head using the core decompression with bone impaction grafting [J]. Acta Academiae Medicinae Sinicae, 2015, 37(2): 133-139.
- [13] WANG L L, WANG H M, ZHANG J, et al. Experimental research into using bone-strengthening pill to treat ischemic necrosis of femoral head[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2012, 32(2): 249-255.

- [14] YU T, ZHANG Z, XIE L, et al. The influence of traditional Chinese medicine constitutions on the potential repair capacity after osteonecrosis of the femoral head[J]. *Complementary Therapies in Medicine*, 2016, 29: 89-93.
- [15] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 132.
- [16] 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: 85-86.
- [17] SIDDIQUE T, SAH R K, MASOOD F, et al. Improvement in Harris hip score after cementless total hip arthroplasty in young active adults with secondary hip arthritis: a short-term follow-up result[J]. *Journal of the Pakistan Medical Association*, 2015, 65(Suppl 3): S63.
- [18] HAWKER G A, MIAN S, KENDZERSKA T, et al. Measures of adult pain: visual analog scale for pain (VAS pain), numeric rating scale for pain (NRS pain), McGill pain questionnaire (MPQ), short-form McGill pain questionnaire (SF-MPQ), chronic pain grade scale (CPGS), short form-36 bodily pain scale (SF-36 BPS), and measure of intermittent and constant osteoarthritis pain (ICO-AP)[J]. *Arthritis Care & Research*, 2011, 63(S11): 0-0.
- [19] HIGGINS J P T, ALTMAN D G, STERNE J A C. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: HIGGINS JPT, GREEN S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5. 1. 0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- [20] 李强, 党建军. 补髓活血健骨汤联合髓内减压植骨术治疗股骨头缺血性坏死效果观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(22): 2435-2437.
- [21] 何凯毅, 易生辉, 秦刚, 等. 生骨汤联合改良髓芯减压植骨术治疗早期股骨头坏死的临床效果[J]. *中国医药导报*, 2017, 14(27): 97-100.
- [22] 梁辉. 活血通脉灵治疗非创伤性股骨头缺血坏死的疗效研究[J]. *中外医疗*, 2017, 36(33): 183-185.
- [23] 潘高明. 髓芯减压及打压植骨术配合补肾壮骨通络汤治疗早期股骨头坏死疗效观察[J]. *实用中医药杂志*, 2017, 33(11): 1248-1249.
- [24] 曾祥品. 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.
- [25] 刘明远, 晁振宇, 吴亚东. 中药配合手术治疗早期股骨头坏死的临床研究[J]. *中国矫形外科杂志*, 2017, 25(3): 274-277.
- [26] 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.
- [27] 张保刚, 郝阳泉, 刘智勇, 等. 通络生骨汤联合髓芯减压治疗早期股骨头坏死的临床研究[J]. *陕西中医*, 2016, 37(3): 297-299.
- [28] 农洪升. 髓芯减压打压支撑植骨术配合活血健骨汤治疗塌陷前期非创伤性股骨头坏死疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2016, 25(13): 1456-1458.
- [29] 王英东, 刘宇, 王佳新, 等. 健步虎潜丸配合髓芯减压植骨术治疗早期股骨头缺血性坏死的疗效分析[J]. *中医药导报*, 2015, 21(13): 59-61.
- [30] 颜程, 唐步顺, 张小克, 等. 髓芯减压植骨术联合通痹益肾汤治疗股骨头坏死的效果观察[J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(5): 1252-1256.
- [31] 安海库. 补髓活血健骨汤联合髓芯减压植骨术治疗非创伤性股骨头缺血性坏死 45 例临床观察[J]. *河北中医*, 2015, 37(10): 1466-1469.
- [32] 程宗敏. 中医辨证联合髓芯减压植骨术治疗早期股骨头坏死临床研究[J]. *中医学报*, 2014, 29(12): 1751-1752.
- [33] 苏城辉. 辨证分型中药口服加髓芯减压植骨术治疗早期股骨头坏死疗效观察[J]. *亚太传统医药*, 2012, 8(12): 57-58.
- [34] 陆小龙, 肖清明, 肖四旺, 等. 髓芯减压植骨内支撑术结合中药治疗早期股骨头坏死的临床观察[J]. *湖南中医药大学学报*, 2012, 32(9): 63-66.
- [35] 杜文生, 韩付伟, 谢有良, 等. 中药辨证加髓芯减压植骨术治疗早期股骨头坏死 45 例[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(21): 271-272.
- [36] 卢敏, 王林华, 谢心军. 髓芯减压植骨术结合中药治疗早期股骨头缺血性坏死临床观察[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2010, 18(6): 17-19.
- [37] 王岩, 朱盛修. 成人股骨头缺血性坏死的治疗与疗效评价法[J]. *解放军医学杂志*, 1998(1): 77-78.
- [38] 陈卫衡, 周宇, 何海军, 等. 健脾活骨方治疗早中期非创伤性股骨头坏死的前瞻性临床研究[J]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2013, 7(3): 287-293.
- [39] KLUMPP R, TREVISAN C. Aseptic osteonecrosis of the hip in the adult: current evidence on conservative treatment[J]. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, 2015, 12(Suppl 1): 39-42.
- [40] ZHANG H J, LIU Y W, ZHI-QIAN D U, et al. Therapeutic effect of minimally invasive decompression combined with impaction bone grafting on osteonecrosis of the femoral head[J]. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*, 2013, 23(8): 913-919.
- [41] WANG Z Q, LI J L, SUN Y L, et al. Chinese herbal medicine for osteoporosis: a systematic review of randomized controlled trials[J]. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2013: 356260.
- [42] YU T, ZHANG Z, XIE L, et al. The influence of traditional Chinese medicine constitutions on the potential repair capacity after osteonecrosis of the femoral head[J]. *Complementary Therapies in Medicine*, 2016, 29: 89-93.
- [43] YU T, XIE L M, ZHANG Z N, et al. Study on the distribution of constitutions of Chinese medicine in patients with osteonecrosis of femoral head[J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional & Western Medicine*, 2016, 36(6): 659-662.
- [44] ZHOU Y X, ZHANG H, PENG C. Puerarin: a review of pharmacological effects[J]. *Phytotherapy Research*, 2014, 28(7): 961-975.