

补肾活血方治疗股骨头坏死肝肾亏虚证的临床疗效及对骨代谢指标 PINP、 β -CTX 的影响

刘子嘉¹, 李莹¹, 崔朋涛², 王博文³, 张沛刚³, 童伍岳³, 张智辉³, 曹玉举^{2,3*}

(1. 南阳市第二人民医院, 河南 南阳 473000; 2. 郑州中医骨伤病医院, 郑州 450016;

3. 河南中医药大学骨伤学院, 郑州 450002)

[摘要] 目的:通过观察补肾活血方治疗股骨头坏死(ONFH)肝肾亏虚证的临床疗效及对血清中骨代谢指标 I 型前胶原 N 端前肽(PINP)、 β 胶原降解产物(β -CTX)的影响,从骨代谢的角度探讨其治疗机制。方法:选择郑州中医骨伤病医院 2021 年 12 月至 2022 年 9 月符合标准的 ONFH 肝肾亏虚证患者 66 例,采取平行对照方法将所有患者随机分为观察组和对照组,每组各 33 例,观察组口服补肾活血方,对照组口服仙灵骨葆胶囊,治疗周期均为 6 个月,分别记录治疗前、治疗后的疼痛视觉模拟(VAS)评分、髋关节功能(Harris)评分、国际骨微循环研究协会(ARCO)分期、影像学变化、中医临床症状量化评分、骨代谢指标 PINP 和 β -CTX 水平及其他安全指标,记录不良事件及不良反应的发生情况。结果:观察组总有效率为 83.87%(26/31),对照组总有效率为 68.75%(22/32),观察组总有效率高于对照组($Z=-2.096, P<0.05$)。与本组治疗前比较,两组患者中医症候单项及总评分、疼痛 VAS 评分、 β -CTX 均降低($P<0.05$),与对照组治疗后比较,观察组患者中医症候总评分、疼痛 VAS 评分、 β -CTX 降低更明显($P<0.05$),但单项证候评分中仅髋部疼痛、下肢活动度、腰膝酸软、下肢痿软无力 4 项差异有统计学意义($P<0.05$),跛行、头晕健忘 2 项差异无统计学意义。两组患者影像学改善无统计学意义。与本组治疗前比较,两组患者 Harris 评分、PINP 水平均升高($P<0.05$),与对照组治疗后比较,观察组患者 Harris 评分、PINP 水平升高更明显($P<0.05$)。本次临床观察过程中,未出现严重不良事件及不良反应。结论:补肾活血方治疗 ONFH 肝肾亏虚证,能有效缓解疼痛,改善髋关节功能和中医临床症状,影像学提示能抑制 ONFH 发展,实验室检测提示能升高 PINP 及降低 β -CTX 骨代谢指标,抑制 ONFH 进展,临床观察过程中未发生明显不良反应,说明补肾活血方具有良好的安全性。

[关键词] 补肾活血方; 股骨头坏死; 肝肾亏虚证; 骨代谢; 右归丸

[中图分类号] R2-0;R22;R242;R2-031;R259;R274;R68 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)03-

0081-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20240896

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20231208.1601.008>

[网络出版日期] 2023-12-09 13:33:37

Bushen Huoxue Prescription Regulates PINP and β -CTX in Treatment of Femoral Head Necrosis with Syndrome of Liver and Kidney Deficiency

LIU Zijia¹, LI Ying¹, CUI Pengtao², WANG Bowen³, ZHANG Peigang³,

TONG Wuyue³, ZHANG Zhihui³, CAO Yuju^{2,3*}

(1. Nanyang Second General Hospital, Nanyang 473000, China;

2. Zhengzhou Traditional Chinese Medicine Hospital of Orthopedics, Zhengzhou 450016, China;

3. College of Orthopedics and Traumatology, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the therapeutic mechanism of Bushen Huoxue prescription from the perspective of bone metabolism by observing the clinical efficacy of this prescription in treating femoral head

[收稿日期] 2023-08-30

[基金项目] 河南省自然科学基金项目(232300421193)

[第一作者] 刘子嘉, 硕士, 住院医师, 从事中医药防治骨关节病与运动损伤研究, E-mail: 528710451@qq.com

[通信作者] * 曹玉举, 硕士, 副主任医师, 从事中医药防治骨关节病与运动损伤研究, E-mail: caoyuju@126.com

necrosis (ONFH, syndrome of liver and kidney deficiency) and its influences on bone metabolism indexes: N-terminal propeptide (PINP) and β -collagen degradation product (β -CTX). **Method:** Sixty-six ONFH patients with the syndrome of liver and kidney deficiency in Zhengzhou Traditional Chinese Medicine Hospital of Orthopedics from December 2021 to September 2022 were selected. The patients were randomized into an experimental group and a control group by the parallel control method, with 33 patients in each group. The experimental group received Bushen Huoxue prescription orally, while the control group received Xianlinggubao Capsules orally, with a treatment cycle of 6 months. The visual analogue scale (VAS) score, Harris score, Association Research Circulation Osseous (ARCO) staging, imaging changes, quantitative scores of TCM symptoms, and serum levels of PINP and β -CTX were determined before and after treatment. The occurrence of adverse events and reactions was recorded. **Result:** The total response rate in the experimental group was 83.87% (26/31), which was higher than that (68.75%, 22/32) in the control group ($Z=-2.096, P<0.05$). After treatment, the single and total scores of TCM symptoms, VAS score, and β -CTX level decreased in the two groups ($P<0.05$). Moreover, the decreases in the scores of hip pain, lower limb mobility, soreness of waist and knees, and lower limb flaccidity, total score of TCM symptoms, VAS score, and β -CTX level in the experimental were larger than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the imaging results showed no significant improvement in the two groups. The Harris score and PINP level in both groups increased after treatment ($P<0.05$), and the increases were more obvious in the experimental group than in the control group ($P<0.05$). No serious adverse event or adverse reaction appeared during the observation period. **Conclusion:** Bushen Huoxue prescription can relieve pain and TCM symptoms and improve the hip joint function in treating ONFH patients with the syndrome of liver and kidney deficiency. It can inhibit the development of ONFH, increase PINP, and decrease β -CTX. No obvious side effect appears during the clinical observation period, which shows that Bushen Huoxue prescription has good safety.

[Keywords] Bushen Huoxue prescription; osteonecrosis of femoral head; syndrome of liver and kidney deficiency; bone metabolism; Youguiwan

股骨头坏死(ONFH)是临床常见致残率较高的骨科疾病之一,其病理变化是股骨头血运受损、血供障碍,初期股骨头局部血循不畅,发生骨代谢紊乱,后期股骨头供血中断,骨细胞、骨髓造血干细胞等发生不同程度死亡,最终形成ONFH^[1]。据统计中国15岁以上非创伤性ONFH患者约812万人,患病率约0.725%,男性多于女性^[2]。ONFH有起病隐匿、发展迅速、早期诊断困难等特点,若未及时进行有效治疗,股骨头逐渐发生塌陷,给病人家庭、医保等带来巨大负担^[3]。目前临床治疗ONFH方法有“保守、手术”两大类,前者多用于早、中期ONFH患者,股骨头相对完整,通过保守治疗,在一定程度上能恢复股骨头血供,缓解髋部疼痛、改善关节功能,避免或延迟行髋关节置换;晚期ONFH患者,骨微结构发生改变,且已发生塌陷,建议进行髋关节置换术,恢复关节功能,改善生活质量^[4]。虽然髋关节置换术能够快速改善患者临床症状,但术后可能会面临关节移位、磨损、翻修等一系列问题^[4]。因此,ONFH早期发现后,建议及时治疗^[5],而且伤害性

小、不良反应小的治疗方式更容易被接受,临床观察发现中医药治疗早、中期ONFH疗效显著,且不良反应少等^[6]。

补肾活血方是本课题组临床治疗ONFH的常用方剂,以《景岳全书》中经典方剂右归丸为基础化裁而来,有填精益髓、补益肝肾、活血祛瘀的功效,临床多应用于ONFH肝肾亏虚证,本课题组前期发现补肾活血方治疗ONFH肝肾亏虚证临床疗效较佳。既往研究发现ONFH形成是骨代谢紊乱过程,骨形成与骨吸收在其中起着关键作用^[7],I型前胶原N端前肽(PINP)和 β 胶原降解产物(β -CTX),分别是骨形成和骨吸收的重要标记物,因具有较好的特异性、敏感性,临床常用于监测反映骨转换状态^[8]。有文献证实中医药治疗ONFH时,血清骨代谢标志物水平会随着病情发生变化^[9]。本课题组旨在通过研究进一步明确补肾活血方的临床疗效,同时了解其对患者血清中PINP、 β -CTX的影响,从骨代谢的角度探讨其治疗机制,为中医药治疗ONFH提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本次研究 ONFH 患者均来自 2021 年 12 月至 2022 年 9 月就诊于郑州中医骨伤病医院骨坏死科门诊,参照《医学统计学》(徐刚,闫国立主编)^[10]中的完全随机设计两样本率比较的样本量估算公式 $n=(Z_{\alpha}+Z_{\beta})^2 2p(1-p)/(p_1-p_2)^2$ 进行估算, p_1 为观察组有效率, p_2 为对照组有效率, Z_{α} 和 Z_{β} 为相应的标准差,通过初步临床观察、分析及查阅相关文献资料^[11-12], p_1 约 92.8%, p_2 约 61.2%, $p=(p_1+p_2)/2$, 设检验水平 $\alpha=0.05$ (单侧), $\beta=0.10$ (单侧), $Z_{\alpha}=1.64$, $Z_{\beta}=1.28$, 代入公式得出 $n \approx 30$ 例,考虑到 10% 的脱落率,本次试验需要纳入 66 例患者,采用随机数字表法将符合标准的患者分为观察组和对照组,每组各 33 例。本临床试验已通过郑州中医骨伤病医院伦理委员会审查和批准(批号 IEC PJ2022060101),患者自愿签署知情同意书。研究流程图见图 1。

1.1.1 两组患者实际完成情况、性别、年龄、病程比较 观察组实际完成 31 例(93.94%),对照组实际完成 32 例(96.97%),总脱落 3 例(9.09%),剩余 63 例(95.45%)顺利完成本次临床观察,两组患者性别比

表 1 两组患者实际完成情况、性别、年龄、病程比较

Table 1 Comparison of actual completion, gender, age and course of disease between two groups.

组别	例数	脱落/例(%)	实际完成/例(%)	性别/例(%)		年龄($\bar{x} \pm s$)/岁	病程($\bar{x} \pm s$)/月
				男性	女性		
观察组	31	2(6.06)	31(93.94)	21(67.74)	10(32.26)	45.94±9.53	28.74±22.48
对照组	32	1(3.03)	32(96.97)	28(87.50)	4(12.50)	44.03±10.32	24.47±11.72

1.1.2 两组患者病因、患髋数、国际骨微循环研究协会(ARCO)分期比较 两组患者病因比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.932, P>0.05$);两组患者患髋数

表 2 两组患者病因、患髋数、ARCO 分期比较

Table 2 Comparison of etiology, number of hips and ARCO staging between two groups.

组别	例数	病因/例(%)			患髋数/例(%)			ARCO 分期/髋(%)	
		激素	酒精	其他	仅左髋	仅右髋	双髋	II 期	III A 期
观察组	31	8(25.81)	14(45.16)	9(29.03)	5(16.13)	2(6.45)	24(77.42)	24(43.64)	31(56.36)
对照组	32	7(21.88)	12(37.50)	13(40.62)	6(18.75)	7(21.88)	19(59.37)	30(58.82)	21(41.18)

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《中国成人股骨头坏死临床诊疗指南》(2020 年版)^[5]制订,①髋、臀部、腹股沟处疼痛,偶尔会伴有膝关节痛和髋关节内旋受限。常有髋部外伤史、皮质类固醇类药物应用史、饮酒史等。②磁共振检查(MRI): T1 加权像

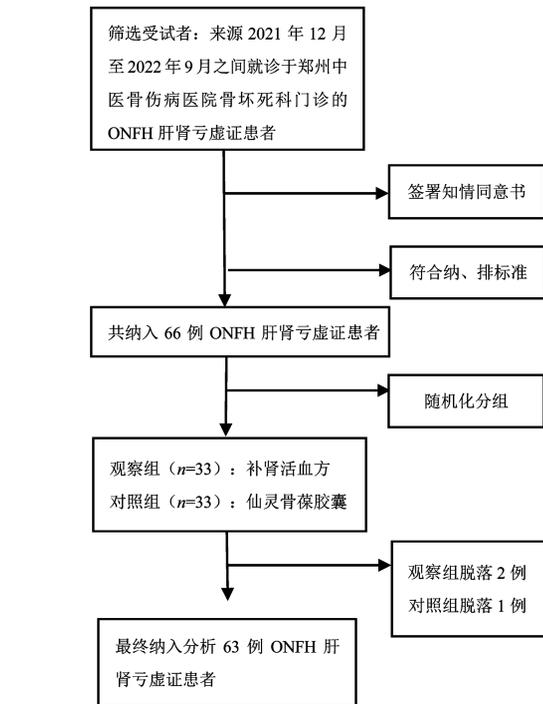


图 1 研究流程

Fig. 1 Research process

较,差异无统计学意义;年龄、病程比较,差异无统计学意义,见表 1。

比较,差异无统计学意义($\chi^2=3.435, P>0.05$);两组患者 ARCO 分期比较,差异无统计学意义($Z=-1.555, P>0.05$),见表 2。

(T1WI)“局限性软骨下线样低信号”或 T2WI“双线征”。③X 射线:早期有硬化、囊变及“新月征”;晚期有塌陷,并出现退行性关节炎表现。④计算机断层扫描(CT):“星芒征”缺失,骨小梁缺失及断裂,硬化带包绕囊变区或软骨下骨断裂,坏死骨与修复骨交错存在。⑤核素骨扫描坏死区为冷区;坏死修复期

表现为热区中有冷区。⑥骨组织活检:早期,骨小梁的骨细胞空陷窝高于50%,且累及相邻的骨小梁结构,骨髓部分坏死。中期,软骨下骨发生骨折,坏死范围变大,出现囊性变,部分区域塌陷,坏死骨组织进入修复期,有新生血管、纤维组织生长,形成肉芽组织。晚期:动脉血管内皮增生增厚,管径缩小,甚至完全动脉闭塞。⑦数字减影血管造影:股骨头血液供应减少、或受损、中断,非创伤性ONFH,早期静脉血液瘀滞、回流受阻,中期动脉缺血,晚期动脉闭塞。共7条,满足以上①②条即可确诊,③~⑦条作为辅助诊疗方法。

1.2.2 中医诊断标准 参照《股骨头坏死中医辨证标准(2019年版)》^[13]制订。肝肾亏虚证:主证为①髋部疼痛,下肢畏寒;②下肢僵硬,行走无力。次证为①腰膝酸软;②下肢痿软无力;③头晕或健忘;④舌淡苔白;⑤脉沉而无力。具备2个主证与1个次证,或1个主证与2个次证,结合舌、脉即可判定。

1.2.3 股骨头坏死分期标准 参照《2019年国际骨循环研究协会股骨头坏死分期》^[14]制订。I期:X射线正常,MRI异常(带状低信号包绕坏死区,骨扫描中有冷区);II期:X射线和MRI都异常(骨硬化、局灶性骨质疏松或股骨头囊性改变等,但无软骨下骨折、坏死区骨折或坏死区塌陷);III期:X射线或CT示软骨下骨折(软骨下骨折、坏死区骨折和(或)股骨头塌陷,III A(早期)股骨头塌陷 ≤ 2 mm,III B(晚期)股骨头塌陷 > 2 mm);IV期:X射线提示骨关节炎(关节间隙变窄,髋臼改变和关节破坏)。

1.3 纳入标准 ①符合西医ONFH诊断标准;②符合中医肝肾亏虚证诊断标准;③性别不限,18岁 \leq 年龄 ≤ 65 岁;④影像学ARCO分期在II期~III A期者;⑤受试者签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①患有暂时性滑膜炎、股骨头骨骺滑脱症、骨结核或其他疾病引起ONFH;②需使用激素控制病情者;③妊娠或准备妊娠、哺乳期妇女;④过敏体质及对试验药物过敏者;⑤患有精神障碍疾病及合并心脑血管、肝肾、内分泌系统等原发疾病者;⑥已经接受过保髋手术治疗者。

1.5 剔除标准 ①临床资料不全,影响试验有效性和安全性判断者;②受试者依从性差,或观察途中自行更改其他治疗方案者。

1.6 脱落标准 ①因患者个人意向,主动退出试验者;②疗程未结束,发生失访者。

1.7 治疗措施 ①基础治疗方案。临床观察期间,要求所有受试者严格禁止饮酒及避免皮质类固醇

激素药物应用;除以上外,还应该严格控制体重、控制血脂,饮食应以含钙质、蛋白质、维生素丰富、易消化的食物为主;活动应严格控制负重,不要求绝对卧床保持零负重,但需要配合在日常生活中扶持拐杖行走,以减少股骨头坏死区域的损害;并指导在服用药物期间适度进行髋关节活动,严格减少高强度运动。

②观察组。补肾活血方(制水丸),方药组成为鹿茸9 g、龟甲6 g、当归30 g、熟地黄20 g、补骨脂20 g、山药20 g、酒萸肉15 g、枸杞子15 g、茯苓20 g、泽泻15 g、麦冬15 g、菟丝子15 g、怀牛膝15 g、盐杜仲20 g、巴戟天20 g、黄芪30 g、制何首乌20 g。饮片来源:鹿茸来源于吉林长白山,龟甲来源于湖北监利,当归、黄芪来源于甘肃陇西,熟地黄来源于河南焦作,补骨脂来源于云南临沧,山药、怀牛膝来源于河南武陟,酒萸肉、盐杜仲来源于陕西城固,枸杞子来源于宁夏中宁,茯苓来源于安徽岳西,泽泻来源于四川彭山,麦冬来源于四川三台,菟丝子来源于内蒙古巴彦淖尔,巴戟天来源于广东肇庆,制何首乌来源于四川黔江。所有中药饮片均由郑州中医骨伤病医院主管中药师魏春霞鉴定符合2020年版《中华人民共和国药典》相关规定,各味药物按照比例配比,使用传统方法粉碎制作水丸,用法用量:每次9 g,3次/d,温开水送服,治疗疗程6个月。

③对照组。仙灵骨葆胶囊(贵州同济堂制药有限公司,国药准字Z20025337,0.5 g/粒),用法用量:每次3粒,2次/d,温开水送服。治疗疗程6个月。

1.8 观察指标

1.8.1 安全性指标 肝肾功能、血常规、心电图。

1.8.2 疗效性指标 ①疼痛视觉模拟评分量表(VAS)评分:采取中华医学会监制的VAS对疼痛强度进行量化。

②髋关节Harris评分:采用髋关节Harris评分方法,从髋关节的疼痛程度、畸形程度、活动范围和功能4个方面,对髋关节功能进行客观评价。

③影像学评价:参照《股骨头坏死中医疗效评价标准(2019年版)》^[13]从股骨头形态、坏死面积、骨关节炎三方面对治疗前后的患者进行评分,由2名影像科医师和1名骨科医师组成专家讨论组,共同对患者治疗前后的影像资料进行评定,拟定3个结果:好转,相比治疗前股骨头形态完整,关节间隙可,股骨头受累面积减小,硬化带缩小,ARCO分期降低;稳定,相比治疗前股骨头形态、关节间隙无明显变化,股骨头受累面积、硬化带无改变,ARCO

分期无变化;加重,相比治疗前治疗股骨头形态变扁或出现塌陷,关节间隙变窄,股骨头受累面积增加,硬化带增加,ARCO分期增加。

④中医临床症状量化积分:参照《中药新药临床研究指导原则》^[15],结合肝肾亏虚证的临床表现,制定临床量化积分表。

⑤实验室指标:PINP、 β -CTX使用酶联免疫吸附法(ELISA)检测,所有患者标本采集完成后按说明书检测方法进行。PINP、 β -CTX试剂盒采购于上海爱萌优宁生物技术有限公司,批号分别为LV10686、LV11202。

⑥中医证候疗效判定:参照《中药新药临床研究指导原则》^[15]制订。临床缓解,总积分减少 $\geq 95\%$;显效,70% \leq 总积分减少 $<95\%$;有效,30% \leq 总积分减少 $<70\%$;无效,总积分减少 $<30\%$ 。计算公式(尼莫地平法):(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。

表3 两组患者中医证候疗效比较

Table 3 Comparison of curative effect of traditional Chinese medicine(TCM) syndromes between two groups of patients

组别	例数	临床缓解/例(%)	显效/例(%)	有效/例(%)	无效/例(%)	总有效率/%
观察组	31	2(6.45)	16(51.61)	8(25.81)	5(16.13)	83.87 ¹⁾
对照组	32	1(3.13)	9(28.12)	12(37.5)	10(31.25)	68.75

注:与对照组治疗后比较¹⁾ $P<0.05$

2.2 两组患者中医证候分级量化单项积分比较
与本组治疗前比较,两组患者中医证候单项评分均明显降低($P<0.05$)。与对照组治疗后比较,观察

1.8.3 检测时间 ①两组在治疗前、治疗后详细记录疼痛VAS评分,髋关节Harris评分,ACRO分期,中医临床症状量化评分及血清中骨代谢指标PINP、 β -CTX水平。

②两组在治疗前、治疗后各检查肝肾功能、血常规、心电图等安全性指标。

1.9 统计学处理 采用SPSS 25.0统计软件进行数据分析。计量资料使用 $\bar{x}\pm s$ 描述,计数资料使用率(%)表示,符合正态分布,采取 t 检验,不符合正态分布,采取秩和检验;计数资料使用 χ^2 检验,等级资料采取秩和检验。以 $P<0.05$ 作为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者中医证候疗效比较 观察组患者总有效率83.87%(26/31),对照组患者总有效率68.75%(22/32),观察组总有效率高于对照组,差异具有统计学意义($Z=-2.096, P<0.05$)。见表3。

表4 两组患者治疗前后中医证候分级量化单项积分比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of quantitative single integral of TCM symptom grading between two groups of patients before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	髋部疼痛	下肢活动度	跛行	腰膝酸软	下肢痿软无力	头晕健忘
观察组	31	治疗前	4.90 \pm 1.01	4.19 \pm 0.79	4.58 \pm 1.18	1.97 \pm 0.18	1.87 \pm 0.34	1.97 \pm 0.55
		治疗后	1.29 \pm 1.51 ^{1,2)}	1.03 \pm 1.54 ^{1,2)}	2.45 \pm 1.23 ¹⁾	0.45 \pm 0.51 ^{1,2)}	0.48 \pm 0.63 ^{1,2)}	0.77 \pm 0.56 ¹⁾
对照组	32	治疗前	4.69 \pm 0.97	4.06 \pm 0.35	4.44 \pm 1.11	1.97 \pm 0.18	1.94 \pm 0.25	1.88 \pm 0.42
		治疗后	2.81 \pm 1.23 ¹⁾	2.00 \pm 1.83 ¹⁾	2.88 \pm 1.34 ¹⁾	0.75 \pm 0.57 ¹⁾	0.88 \pm 0.71 ¹⁾	1.06 \pm 0.62 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P<0.05$ (表5、表6、表8同)

2.3 两组患者治疗前后中医证候分级量化总积分比较
与本组治疗前比较,两组患者中医证候分级量化总评分均明显降低($P<0.05$)。与对照组治疗后比较,观察组患者中医证候分级量化总评分降低更明显($P<0.05$)。见表5。

2.4 两组患者治疗前后疼痛VAS、髋关节Harris评分比较
与本组治疗前比较,两组患者疼痛VAS评分均明显降低($P<0.05$)。与对照组治疗后比较,观

察组患者髋部疼痛、下肢活动度、腰膝酸软、下肢痿软无力4项改善更明显($P<0.05$);跛行、头晕健忘2项差异无统计学意义。见表4。

表5 两组患者中医证候分级量化总积分比较($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of quantified total score of TCM Symptom grading between two groups of patients ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
观察组	31	19.48 \pm 1.86	6.48 \pm 4.31 ^{1,2)}
对照组	32	18.97 \pm 1.49	10.34 \pm 4.39 ¹⁾

察组患者疼痛VAS评分降低更明显($P<0.05$)。与本组治疗前比较,两组患者Harris评分均明显升高

($P<0.05$)。与对照组治疗后比较,观察组患者 Harris 评分升高更明显($P<0.05$)。见表 6。

表 6 两组患者治疗前后疼痛 VAS、髋关节 Harris 评分比较 ($\bar{x}\pm s$)
Table 6 Comparison of pain VAS and Harris hip score between two groups of patients before and after treatment ($\bar{x}\pm s$) 分

组别	例数	时间	疼痛 VAS 评分	髋关节 Harris 评分
观察组	31	治疗前	5.97±0.48	65.06±1.66
		治疗后	1.65±1.23 ^{1,2)}	81.02±5.63 ^{1,2)}
对照组	32	治疗前	5.87±0.49	64.90±1.39
		治疗后	2.44±1.16 ¹⁾	75.25±5.80 ¹⁾

2.5 两组患者影像学比较 两组患者影像学比较无统计学意义,见表 7。

表 7 两组患者股骨头影像学比较
Table 7 Comparison of femoral head between two groups of patients 例(%)

组别	髋关节数/个	好转	稳定	加重
观察组	55	2(3.64)	48(87.27)	5(9.09)
对照组	51	1(1.96)	40(78.43)	10(19.61)

2.6 两组患者治疗前后骨代谢指标比较 与本组治疗前比较,与本组治疗前比较,两组患者 PINP 水平明显升高($P<0.05$)。与对照组治疗后比较,观察组患者 PINP 水平升高更明显($P<0.05$)。与本组治疗前比较,两组患者 β -CTX 水平均明显降低($P<0.05$),与对照组治疗后比较,观察组患者 β -CTX 水平降低更明显($P<0.05$),见表 8。

表 8 两组患者治疗前后血清 PINP、 β -CTX 比较 ($\bar{x}\pm s$)
Table 8 Comparison of serum PINP and β -CTX between two groups of patients before and after treatment ($\bar{x}\pm s$) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$

组别	例数	时间	PINP	β -CTX
观察组	31	治疗前	54.31±6.15	0.78±0.04
		治疗后	73.21±6.96 ^{1,2)}	0.31±0.11 ^{1,2)}
对照组	32	治疗前	53.11±6.52	0.77±0.04
		治疗后	67.54±8.53 ¹⁾	0.38±0.11 ¹⁾

2.7 不良反应发生情况 本次临床观察过程中,对患者进行治疗前、治疗后两次肝功能、血常规、心电图检查,均未发现明显异常。也未收到患者服用该临床药物后,出现药物不良反应的报告。

3 讨论

ONFH 归属中医学“骨蚀、骨痹、骨痿”等疾病范畴,其病机是六淫、五邪之毒侵袭机体,邪留筋骨,致骨乏无力,发生破坏;或经脉痹阻,气血难以濡养筋骨;或邪毒致体虚,阴精耗损,骨枯髓虚,末期骨

质发生塌陷^[16]。古人认为肝、肾之间相互滋生,相辅相成,并且指出 ONFH 的发生与肝、肾脏腑功能异常有关,《黄帝内经·素问·阴阳应象大论》云:“肾生骨髓,髓生肝”,肝肾同源于生殖之精,肾主骨生髓,肾精充足,骨骼生长强壮,肝主筋藏血,肝血充足,关节灵活运动。《张氏医通》提到“气不耗,归精于肾而为精;精不泄,归精于肝而化清血”,认为气和血是维持机体生存的重要生命物质,气能生血、行血,血能载气、养气,若气机升降异常,经脉气血运行受阻,骨骼组织丢失气血濡养,会出现关节屈伸不利、疼痛等一系列症状,最终形成骨蚀^[17-18]。《黄帝内经·素问·痹论》云:“骨痹不已,复感于邪,内舍于肾;筋痹不已,复感于邪,内舍于肝”,若机体禀赋不足,肝肾亏虚,精血不充,筋骨失去气血濡养,发生痿软无力,而成骨痿。西医学认为酒精、激素是引起非创伤性 ONFH 的主要因素^[5],饮酒过多会引起脂质代谢紊乱,进而影响骨髓间充质干细胞(BMSCs)骨分化,在一定程度上还可能会引起骨内高压,导致骨内静脉瘀滞,而机体摄入大剂量激素后,也会导致脂质代谢紊乱,股骨头内发生脂肪堆积,骨内压增加,股骨头微血管发生瘀滞,继而形成血栓^[17]。综上,ONFH 发生病机为肝肾亏虚及气血不足所致,肝肾气血不足,血循缓慢,亦又成瘀,瘀阻经络,而致疼痛,可以认为“瘀”是本病的病理基础,故药物选择上,以补益肝肾为主,肝主筋,肾主骨,肝肾同源,故治疗上肝肾并补,“气为血之帅,血为气之母”,由于瘀血贯穿病程始终,故在补肝肾的同时,佐以补气、活血、化瘀之药。

补肾活血方是以《景岳全书》之经典方剂右归丸为基础化裁而来,全方以补益肝肾药为主,辅以补气活血化瘀药。方中鹿茸补肾壮阳,益精补血,强壮筋骨;龟甲益肾健骨,潜阳补阴,养血;当归补血活血、祛瘀,此三味,共为君药。熟地黄滋阴补血,益精生髓;补骨脂补肾助阳,固精壮骨;山药补脾肺肾,化阴助阳;茯苓渗湿健脾,既助山药益气,又渗利山药之壅滞;枸杞子滋补肝肾,益精血,强健腰膝;山茱萸补养肝肾,固涩精气,此六味,共为臣药。泽泻渗湿,麦冬养阴生津,菟丝子益气滋阴,补髓添精;怀牛膝活血祛瘀,调肝补肾,强筋骨;盐杜仲补肾气,强腰膝;巴戟天补肾阳,强筋骨,此六味,同为佐药。黄芪益气补中,行滞通痹,为补虚药之长;何首乌补肝肾,益精血,强筋骨,两药合用共为使药。纵观全方,以填精补髓,补益肝肾为主,兼以活血养血,攻补兼施,标本同治。

现代药理学分析,补肾活血方中多味药物均具有促进BMSCs增殖分化,调节骨代谢、调节机体免疫的作用^[19-20]。其中山药内含有多糖类、多酚类等有效成分,对机体免疫调节、抗氧化、抗炎镇痛等有较好作用,还能促进BMSCs增殖,达到补肾养骨的作用^[21]。杜仲与当归均能调节骨代谢,杜仲多糖可抑制白细胞介素(IL)-6、IL-1 β 和IL-18表达,促进骨形态发生蛋白-6(BMP-6)、转化生长因子- β (TGF- β)表达,减缓炎症进展,杜仲叶提取物还可通过影响骨钙素蛋白水平,影响成骨细胞(OB)增殖,抑制破骨细胞(OC)吸收^[22]。当归能上调软骨细胞糖基转移酶,促进软骨细胞合成^[23]。菟丝子的有效成分山柰酚可明显抑制IL-1 β 诱导的炎症介质表达,以及下调微小RNA-146a(miR-146a)表达,抑制核心蛋白聚糖表达,发挥抗炎作用^[24]。枸杞子中主要含有枸杞多糖,可通过抑制IL-1 β 和TNF- α 分泌,以及抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)通路,改善炎症反应,含枸杞多糖的血清可通过激活 β -连环蛋白(β -catenin)蛋白表达,促进BMSCs成骨分化和矿化能力^[25]。

骨代谢是生物体内的骨细胞不断增殖分化、凋亡的动态循环过程,包括骨形成和骨吸收两个过程^[7]。骨骼通常情况下是处于单一恒定状态,其生长依赖于正常骨代谢,在骨形成阶段,BMSCs分化为OB,随即分泌出胶原纤维,分布在骨细胞四周,逐渐出现胶原纤维钙沉积。同时OC也同样被激活,分泌出相关酶原,使周围死骨被溶解,溶解过程中OB又迁移至此处,进一步形成新骨,以此维持动态平衡^[7]。OB与OC之间存在多种通讯联系,如肿瘤坏死因子(TNF)、TNF受体相关因子6(TRAF6)等相关因子^[26],另外造血干细胞在分化为OB的同时,还会诱导OC产生胰岛素样生长因子、TGF- β 等细胞因子,并将OB募集到骨重塑部位,产生新骨^[26]。也有学者指出对OC分化至关重要的巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)由OB产生,在炎症条件下,OB产生单核细胞化学引诱蛋白-1,可防止骨破坏复发,并与M-CSF一块使OC成熟,研究证实OB既可促进OC生成,亦可抑制OC分化,反之亦然,OB与OC之间的相互影响,在正常骨代谢中共同发挥作用^[27-28]。本次研究中,观察的骨代谢标志物有2个,PINP和 β -CTX,PINP来源于I型前胶原,在骨骼有机成分中占90%以上,是骨形成阶段的代谢指标,反映了骨胶原合成的速度和能力,是OB活力和骨形成的重要标志物^[29]。PINP与其他骨形成标志物相比,具有较好的灵敏性、特异性,且分子结构更

稳定,不易受到昼夜、食物等因素的影响,可用于监测骨代谢微小变化,是反映骨代谢最优的转换标志物^[30-31]。也有试验证明,使用药物治疗相关骨病的疗效评估研究中,PINP被认为是促进骨形成的最优骨转换标志物^[32]。 β -CTX来源于I型骨胶原,溶解后释放I型胶原蛋白,随即分解为I型骨胶原的羧基端交联端肽(CTX),CTX有3种不同的存在形式,分别为CTX-MMP、 α -CTX和 β -CTX^[33]。CTX在骨分解过程中, α 性质的天冬氨酸也会转化为 β 性质,形成 β -CTX,是I型骨胶原降解的特殊标记物^[29]。 β -CTX多存在成熟骨胶原中,也可在血清和尿液中检测到,反映了OC骨吸收活性,是骨吸收的重要标志物,并且发现 β -CTX特异性、敏感性和准确性均较高,可用于监测骨代谢疾病的抗骨吸收治疗效果^[34]。PINP、 β -CTX作为骨代谢的标志物,其指标水平会随着骨骼组织代谢过程发生变化,同时也可以通过其标志物水平反应出治疗效果^[8]。

本次研究结果显示观察组总有效率高于对照组,说明观察组总体疗效优于对照组。两组患者中医症候分级量化单项积分及总积分均有明显的降低,说明两种治疗方法均可以改善ONFH患者中医临床症状,其中观察组在改善髋部疼痛、下肢活动度、腰膝酸软、下肢痿软无力方面更优于对照组,但对于改善跛行、头晕健忘,两组治疗方法没有差别。两种治疗方法均可有效降低疼痛VAS评分,升高髋关节Harris评分,两种治疗方法均能降低髋关节疼痛,改善髋关节功能,且观察组方案更优于对照组。补肾活血方和仙灵骨葆胶囊在影像学改变上无差别。两组患者PINP指标相比治疗前均有明显升高,观察组水平明显高于对照组,说明两种治疗方法均可以促进ONFH患者OB分化,提升骨形成速度,且观察组方案更优于对照组。两组患者 β -CTX指标相比治疗前均有明显降低,观察组水平明显低于对照组,说明两种治疗方法均可以抑制ONFH患者OC活性,降低骨吸收速度,且观察组治疗方案效果更优于对照组。

本课题组认为补肾活血方相比较仙灵骨葆胶囊能够达到更佳的理想治疗效果,原因有2点:①补肾活血方更贴合ONFH肝肾亏虚证的病因病机,ONFH肝肾亏虚证属本虚标实之证,其本在肝肾亏虚,肝主筋、肾主骨,肝肾功能正常,可推动气血循行,使髋部筋骨充分受到血液滋养,若肝肾亏虚,髋部筋骨失去濡养,故而形成病变,其标在血瘀阻滞经脉,气血瘀滞,髋部筋骨更难以生存,故治疗上

关键在于补益肝肾,养血活血,全方药物组成以填精补髓,补益肝肾药物为主,兼以活血养血,攻补兼施,标本同治。②补肾活血方是在右归丸基础上化裁而来,更针对 ONFH 肝肾亏虚证患者的临床症状,其中君药鹿茸、龟甲均是血肉有情之品,清代叶天士提出:“血肉有情,栽培身内之精血,多用自有益”,认为血肉有情之品能够更好的起到滋补强壮、填精益血的作用,针对 ONFH 肝肾亏虚证表现出的腰膝酸软、下肢痿软无力,更具有补益作用。也有研究指出鹿茸中含有的鹿茸多糖、鹿茸多肽能够促进骨组织中的骨源性碱性磷酸酶、BMP-2、Runx2 相关转录因子 2 等活性,上调骨组织中 BMP-2、Runx2 mRNA 及蛋白表达,预防骨组织破坏^[35]。龟甲水提液能够通过抑制 NF- κ B 通路促进小鼠前成骨细胞系(MC3T3-E1)细胞成骨分化,降低 IL-6 的表达,提升碱性磷酸酶表达,初步揭示了龟甲抗炎促成骨的作用^[36]。臣药熟地黄具有补气、助阳之效,可以滋补阴血,益精填髓,枸杞子善滋补肝肾,为补肾精、肝血佳品,枸杞子与熟地黄联用,对临床治疗下肢无力,腰膝痿软疗效更佳。肝肾同源,起于生殖之精,又受后天之精的补充,山药补肺健脾、固肾益精,茯苓健脾、利水渗湿,茯苓又可抵消山药的壅滞之性,两药相辅相成,能够通过补后天之精以滋养先天之精。

综上所述,补肾活血方治疗 ONFH 肝肾亏虚证,能有效缓解疼痛,改善髋关节功能和中医临床症状,影像学提示能抑制 ONFH 发展,实验室检测提示能升高 PINP 及降低 β -CTX 骨代谢指标,抑制 ONFH 进展,临床观察过程中未发生明显不良反应,说明补肾活血方具有良好的安全性。不足之处在于本次临床观察时间短、患者数量较少及缺乏其他相关血清指标(如骨钙素、25-羟基维生素-D等)验证,不能从多方面求证补肾活血方对骨代谢的作用,在之后的研究将进行大样本、多个试验中心的随机对照实验验证,探讨本药物的临床疗效及安全性。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] KONARSKI W, POBOŻY T, ŚLIWCZYŃSKI A, et al. Avascular necrosis of femoral head-overview and current state of the art [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(12): 7348.

[2] ZHANG L, ZHANG J, LIANG D, et al. Clinical study on minimally invasive treatment of femoral head

necrosis with two different bone graft materials [J]. *Int Orthop*, 2021, 45(3): 585-591.

[3] ZHU Z, LI S, YU H, et al. Correlation between continuation of glucocorticoid treatment and risk of femoral head collapse: A retrospective cohort study of patients with glucocorticoid-induced osteonecrosis of femoral head after hip-preserving interventions [J]. *Orthopade*, 2021, 50(2): 143-149.

[4] 王上增, 华茂奇, 董晓坤, 等. 双侧股骨头坏死一期换髋与保髋治疗 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30(23): 2180-2184.

[5] 中国医师协会骨科医师分会骨循环与骨坏死专业委员会, 中华医学会骨科分会骨显微修复学组, 国际骨循环学会中国区. 中国成人股骨头坏死临床诊疗指南(2020) [J]. *中华骨科杂志*, 2020, 40(20): 1365-1376.

[6] 李嘉骏, 夏天, 刘佳敏, 等. 淫羊藿苷调控成骨信号相关通路治疗激素性股骨头缺血性坏死的分子机制 [J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(5): 780-785.

[7] YAO D, HUANG L, KE J, et al. Bone metabolism regulation: Implications for the treatment of bone diseases [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110494.

[8] BHATTOA H P, CAVALIER E, EASTELL R, et al. Analytical considerations and plans to standardize or harmonize assays for the reference bone turnover markers PINP and β -CTX in blood [J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 515: 16-20.

[9] 蔡静锋, 张恬, 于涛. 活血健骨方联合针刺治疗激素性股骨头缺血坏死疗效及对骨代谢的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2022, 31(21): 3019-3022.

[10] 闫国立, 徐刚. 全国中医药行业高等教育“十三五”创新教材·医学统计学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2019.

[11] 苏俊贤, 张建军, 胡文春. 活血补髓汤治疗激素性股骨头坏死的实验及临床研究 [J]. *双足与保健*, 2018, 27(11): 155, 157.

[12] 李孟飞, 郑永智, 周世博, 等. 三胶膏治疗肾虚血瘀型早期股骨头坏死 36 例 [J]. *中医研究*, 2020, 33(2): 16-19.

[13] 中华中医药学会. 股骨头坏死中医辨证标准(2019年版) [J]. *中医正骨*, 2019, 31(6): 1-2.

[14] 孙伟, 李子荣. 2019 国际骨循环研究协会股骨头坏死分期 [J]. *中华骨科杂志*, 2020, 40(13): 889-892.

[15] 郑筱萸. 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.

[16] 田照, 曾平, 徐勇, 等. 曾平教授从“补肾活血”角度运用补肾通髓丸治疗股骨头缺血性坏死经验 [J]. *时珍*

- 国医国药,2022,33(3):717-719.
- [17] 李时斌,赖渝,周毅,等. 激素性股骨头坏死发病机制及相关信号通路的靶点效应[J]. 中国组织工程研究,2021,25(6):935-941.
- [18] 尚征亚,曹林忠,张翼等. 中药单体调控成骨相关信号通路治疗激素性股骨头坏死的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(18):229-240.
- [19] 杜一峰,刘元禄,郑浩,等. 右归丸组方单体对骨关节炎影响机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(2):212-221.
- [20] 徐天龙,王进. 络病学在股骨头坏死中的防治理念与临床应用[J]. 世界中医药,2021,16(13):2028-2033.
- [21] 李哲,陈斐斐,韩小康,等. 山药多糖关节腔注射对兔膝关节骨性关节炎炎症因子及关节软骨代谢的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(23):88-96.
- [22] 黄佳纯,林燕平,陈桐莹,等. 山茱萸新苷 I 对成骨细胞的增殖及成骨分化的影响[J]. 中国骨质疏松杂志,2020,26(1):1-5.
- [23] 陆麒麟,李佳钰,蔡义思,等. 当归拈痛汤对类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞自噬与凋亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(2):19-26.
- [24] 孙奇华,蔡红慧,何爱玉,等. 菟丝子黄酮通过调控 ZBED3-AS1 影响成骨细胞凋亡[J]. 中国病理生理杂志,2021,37(2):306-314.
- [25] 蔡松涛,孙京涛,魏瑄. 枸杞多糖抑制核因子 κ B (NF- κ B) 通路降低骨关节炎软骨细胞炎性细胞因子水平[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2018,34(11):989-993.
- [26] WANG B, WANG H, LI Y, et al. Lipid metabolism within the bone micro-environment is closely associated with bone metabolism in physiological and pathophysiological stages[J]. *Lipids Health Dis*, 2022, 21(1):5.
- [27] 陈玄,陈娟,谢丽华,等. 骨碎补-续断药对对成骨/破骨代谢的双向调控作用及其对 Hif1 α 基因的影响[J]. 中国骨质疏松杂志,2023,29(1):64-69.
- [28] LIU Y, WU H. Effect of electroacupuncture on knee osteoarthritis and relevant inflammatory factors: A randomized clinical trial [J]. *WJAM*, 2022, 32 (4) : 329-335.
- [29] 张炳坤,张喜善. 骨代谢标志物在骨质疏松症诊治中的应用[J]. 中国矫形外科杂志,2022,30(16):1483-1486.
- [30] 李素丽,詹先琴,张艳君,等. 高剂量糖皮质激素对成年雄性小鼠 PDGF-BB 分泌及 H 型血管生长的作用研究[J]. 中国骨质疏松杂志,2021,27(12):1752-1756.
- [31] KREGE J H, LANE N E, HARRIS J M, et al. PINP as a biological response marker during teriparatide treatment for osteoporosis[J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25 (9):2159-2171.
- [32] MIGLIORINI F, MAFFULLI N, SPIEZIA F, et al. Biomarkers as therapy monitoring for postmenopausal osteoporosis: A systematic review [J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16(1):318.
- [33] 陈玮. 中青年 Graves 病患者血清 PINP 及 β -CTx 与骨代谢关系分析[D]. 合肥:安徽医科大学,2013.
- [34] 窦志刚,王功磊,庞寅田,等. 股骨颈骨折内固定术后股骨头坏死与血清骨代谢及血管活性因子的关系及危险因素探究[J]. 中国骨伤,2021,34(3):215-219.
- [35] 龚伟,郑洪新,杨鹤祥,等. 鹿茸不同组分对去卵巢骨质疏松症大鼠骨组织的作用及其机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(20):36-42.
- [36] 张玉卓,尚奇,沈耿杨,等. 龟甲水提液调控 NF- κ B 炎症微环境对 MC3T3-E1 成骨分化的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(8):89-94.

[责任编辑 王鑫]