

## 中药联合冲击波治疗早期股骨头坏死的 Meta 分析 \*

何祥波<sup>1</sup>, 王 伟<sup>1</sup>, 李 伟<sup>2</sup>, 张汉庆<sup>3△</sup>

(1. 湖北中医药大学, 湖北 武汉 430061; 2. 黄冈市中医医院, 湖北 黄冈 438021;

3. 湖北中医药大学附属国医医院/武汉市中医医院, 湖北 武汉 430014)

**摘要:** **目的** 通过 Meta 分析的方法评估中药联合冲击波与单纯中药两种治疗手段对于早期股骨头坏死 (osteonecrosis of the femoral head, ONFH) 的疗效, 明确此两类方法是否存在疗效差异, 进一步为指导临床提供循证医学证据。 **方法** 本着查全的原则, 在 7 个电子文献数据库中分别检索符合主题的临床原始研究文献, 时间限制为从数据库建立至 2021 年 4 月, 文献筛选及数据提取的过程均采用盲法且分别独立完成, 数据分析工具为 Review Manager 5.4 软件。 **结果** 最终获得 6 项符合标准的随机对照临床研究, 包括 334 例早期 ONFH 患者, 就临床有效率而言, 其 RR 值为 1.11, 95%CI 为 1.01~1.22,  $P=0.04$ ; Harris 评分, SMD 值为 1.12, 95%CI 为 0.88~1.35,  $P<0.05$ , 差异具有统计学意义。 **结论** 中药联合冲击波治疗早期 ONFH 的临床疗效明显优于单纯中药治疗。但文献质量不高, 需更多大样本多中心的 RCT 试验进一步证实该结论, 患者群体的异质性的降低, 随访时间也应该更长。

**关键词:** 中药; 随机对照试验(RCT); 早期股骨头坏死; Meta 分析; 冲击波

**中图分类号:** R274.9

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1000-2723(2021)03-0044-08

**DOI:** 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2021.03.009

## Meta-analysis of Chinese Medicine Combined with Shock Wave Therapy for Early Femoral Head Necrosis

HE Xiangbo<sup>1</sup>, WANG Wei<sup>1</sup>, LI Wei<sup>2</sup>, ZHANG Hanqing<sup>3</sup>

(1. Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430061, China;

2. Huanggang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Huanggang 438021, China; 3. Guoyi Hospital Affiliated Hubei University of Chinese Medicine/Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430014, China)

**ABSTRACT:** **Objective** Meta-analysis was conducted to evaluate the efficacy of Chinese medicine combined with shock wave and Chinese medicine alone in the treatment of osteonecrosis of the femoral head (ONFH), and to determine whether there is any difference in efficacy between the two methods, so as to further provide evidence-based medical evidence for guiding clinical practice. **Methods** Based on the principle of integrity, the original clinical studies in accordance with the subject were retrieved from 7 electronic literature databases. The time limit was from the establishment of the database to April 2021. Independent literature screening and data extraction were carried out in the whole process according to the principle of blind method. **Results** A total of 6 RCTs were included, including 334 patients with early ONFH. Meta-analysis results showed that: In terms of clinical response rate, RR was 1.11, 95% confidence interval (95%CI) was 1.01-1.22,  $P=0.04$ . Harris score, SMD value was 1.12, 95% confidence interval (95%CI) was 0.88-1.35,  $P<0.05$ , the difference was statistically significant. **Conclusion** The clinical efficacy of TCM combined with shockwave therapy in early ONFH is obviously better than that of TCM alone. However, the quality of the published literature is not satisfactory, and this conclusion needs to be further confirmed by more large-sample multi-center RCT trials, and the heterogeneity of the patient population needs to be further reduced, and the follow-up time should also be longer.

**KEY WORDS:** traditional Chinese medicine; randomized controlled trial (RCT); necrosis of femoral head (ONFH); Meta analysis; shock waves

收稿日期: 2021-05-15

\* 基金项目: 武汉市卫生和计划生育委员会临床医学(中医药及中西医结合类)科研项目(WZ16C05)

第一作者简介: 何祥波(1997-),男,在读硕士研究生,研究方向:中西医结合治疗骨伤疾病。

△通信作者: 张汉庆, E-mail: zhqwh@aliyun.com

股骨头坏死是临床常见且难治疾病,在患者群体中以介于 22~52 岁的中青年人群最为多发<sup>[1]</sup>,据统计,我国目前股骨头坏死的患者约有 812 万例<sup>[2]</sup>,有资料显示,我国台湾省约 50%接受全髋关节置换术的患者是由股骨头坏死(osteonecrosis of the femoral head, ONFH)导致的,美国每年新增 ONFH 患者约 2 万人,约占全部全髋关节置换术患者的 10%左右,日本韩国每年新增 ONFH 患者均在 1 万以上,股骨头坏死在全球范围内造成社会经济负担<sup>[3]</sup>。股骨头坏死常因酒精、激素、创伤、混合性因素等引起,起病隐匿,病程长,使早期 ONFH 患者诊断治疗过程变得复杂,80%未经治疗的 ONFH 患者将在 2 年内发生股骨头塌陷<sup>[4]</sup>,晚期 ONFH 给家庭及社会带来沉重的负担,及时有效治疗早期 ONFH 是目前公认的避免晚期髋关节置换的有效途径。

早期股骨头坏死的治疗选择需要综合发生时间、坏死面积、塌陷与否及程度、治疗后的可能不良反应等多重因素,甚至受限于医者的知识经验及技能水平。治疗手段分为手术保髋治疗及非手术治疗,前者常见有股骨头髓芯减压术、髓芯减压术加骨移植术和(或)骨结构支撑术、带血管的腓骨或髂骨骨瓣移植术、截骨术、血管融通术等,以上术式在操作难度(可重复性)、作用机制有效性、填充材料、投入回报率、成熟度与创新性等方面均存在不同程度的争议,业内尚无统一共识;后者常见有改变生活方式及限制负重等一般治疗、活血化瘀补肾壮骨之中药疗法、补钙降脂改善循环及抑制骨吸收之药物治疗,物理治疗如高压氧、冲击波、电疗等及其他疗法,目前尚无证据证明药物及物理治疗能够治愈早期 ONFH,但其在缓解患者症状、改善关节活动度方面,得到业内广泛认可<sup>[5]</sup>。

如何进一步提高早期股骨头坏死的疗效已经成为困扰骨科多年的热点问题。有学者认为,非手术治疗在预防早期股骨头坏死中占更大比重<sup>[6]</sup>,从非手术的角度探索早期 ONFH 的疗效是重要的方向。冲击波治疗作为近年来新兴的物理治疗手段,联合传统中药治疗早期 ONFH 已被多数临床研究证实有效。动物研究也表明,冲击波治疗能够通过增加 BMP-2 RNA 和蛋白表达诱导新生血管形成,改善坏死区股骨头的血液供应<sup>[7-8]</sup>。就目前来说,冲击波联合中药治疗早期 ONFH 已被多数临床研究及动物研究证实有

效,但目前缺乏更高的系统评价证据,本文通过统计学方式比较冲击波联合中药治疗与单纯中药治疗的差异,尝试为其提供新的循证医学证据。

## 1 材料与方法

1.1 检索策略 通过以下电子数据库进行检索:中国知网(CNKI)、维普网(VIP)、万方数据知识服务平台(WANFANG DATA)、中国生物医学文献数据库(CBM)、Web of Science 科学网、荷兰医学文摘数据库(EMbase)、PubMed 数据库共 7 个,未从其他途径获得相关文献。全部检索过程中时间限制统一为 2021 年 4 月 20 日前。检索词以主题词结合其他常用词的形式,检索词例如:股骨头坏死,冲击波,股骨头无菌性坏死,高能量冲击波,ONFH,EWST,osteonecrosis of the femoral head 等。检索方式分别按照数据库检索特点进行相应调整,如 CBMdisc 与 Web of Science 科学网主要结合《医学主题词表》(MeSH)进行检索,知网则以常用词结合《医学主题词表》检索等。不限文献语言,包括中文及外文文献,不限文献类型,包括会议记录,学位论文,技术报告及政府文件等,检索过程尽量保证查全率。

### 1.2 纳入标准

1.2.1 研究设计 与主题相符的临床原始研究,符合随机对照试验(RCT)的标准,包括盲法。

1.2.2 诊断 纳入研究的患者符合 ONFH 诊断,属于国际骨循环研究会(ACRO)0~Ⅲ期。

1.2.3 干预措施 治疗组以冲击波及中药或中成药的联合疗法作为干预,对照组以中药或中成药作为干预;中药或中成药的给药途径、剂型及剂量均未限制。

1.2.4 结局指标 原始研究中至少存在以下其中一项结局指标:总有效率、Harris 评分及不良反应。

### 1.3 剔除标准

1.3.1 研究设计 研究设计不严谨,混杂因素较大,影响结果真实性;非随机或非对照试验。

1.3.2 干预措施 干预措施包含其他治疗方法。

1.3.3 结局指标 结局指标错误或不真实,效应量缺失,导致数据无法提取。

1.3.4 研究类型 不符合原始临床研究类型,如动物研究、科技成果、二次研究(Meta 分析、综述及系统评价)以及系统报告等。

1.4 数据提取 完成文献最终筛选后,两位研究者

(何祥波和王伟)使用盲法,分别独立提取最终文献的数据内容,提取项目包含第一作者、随机情况(是否 RCT 试验及如何分组)、文献发表年份、研究设计(包括干预及结局评价情况)、受试对象(男/女)、平均年龄、发病时间、治疗及随访时间等详细信息。数据提取完毕后,由第三位研究者(李伟)进行初步数据校对,并由最终评审者(张汉庆)进行对比检查,并解决分歧。

1.5 疗效评估 通过以下 3 个方面评价临床疗效。

1.5.1 Harris 评分 Harris 髌关节评分在临床上广泛被用于评价患者髌关节的疼痛程度及功能活动,通过评分的形式量化髌关节的损伤程度,是目前流行且较为客观的效应指标之一。

1.5.2 临床有效率 参考《中药新药临床研究指导原则(2002)》和《中医病证诊断疗效标准(1994)》,髌关节的疗效大致被分为 4 类,其中治愈、显效、有效的界定标准二者尚未完全统一,而二者对无效的界定则完全一致,即临床症状和影像学表现均无好转甚至恶化,故本研究通过结合有效及以上,合并为临床有效的总数量,进而计算临床有效率。

1.5.3 不良反应 由于干预措施导致患者引起的任何不适都可能是不良反应,包括骨与软组织损伤、胃肠道反应、肝肾功能的影响及其他可能产生的影响等。

1.6 风险偏差评估 借助 RevMan 5.4 软件内置的 Cochrane 偏倚风险评估工具进行评价,按程度可分为低风险、高风险和不明确的风险。具体评估以下内容:1)随机试验设计,2)研究人员与受试者盲法设计,3)结果指标的获得是否采用盲法,4)结果指标是否缺失,5)报告结果是否客观,6)其他潜在风险。

1.7 统计学方法 使用 RevMan 5.4 软件进行统计学分析。数据提取完成后可分为二分类和连续型变量。通过  $\text{Chi}^2$  和  $I^2$  检验体现数据之间的异质性,若异质性在可接受的范围内且较低,则考虑固定效应模型;若异质性在可接受的范围内较高,则考虑随机效应模型;当各项研究之间异质性过大,在进行描述性分析的同时需行敏感性分析;连续型变量以标准均数差(SMD)和 95%CI 表示,二分变量则以相对危险度 RR 值及 95%CI 表示。此外,无论研究的数量是否 > 10,均通过漏斗图来体现是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索及筛选过程 初步检索相关电子文献

数据库,结果输出共 920 篇期刊,剔除重复文献 490 篇,随后初筛排除 383 篇不相关的研究,对剩余 47 篇文献阅读全文,最终纳入 6 项 RCT 试验<sup>[9-14]</sup>。具体流程见图 1。

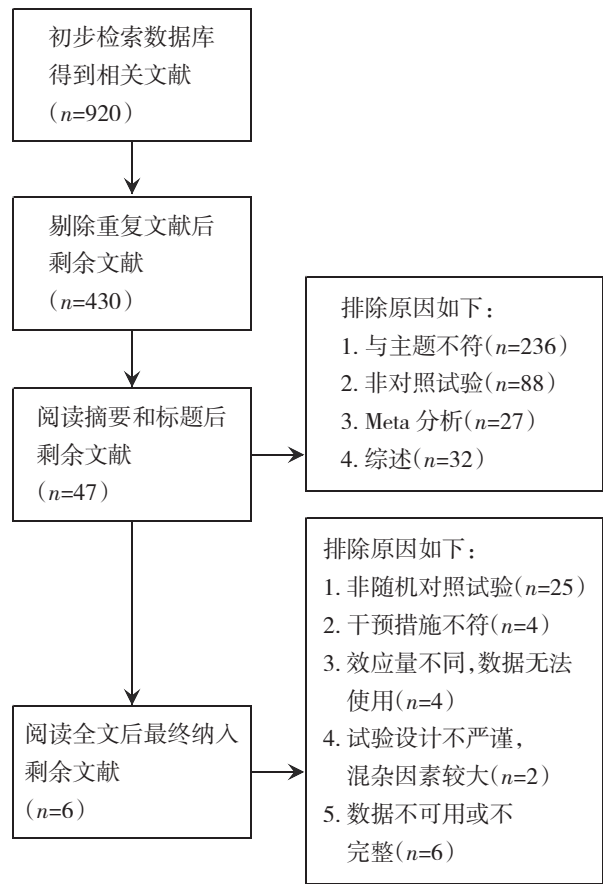


图 1 文献检索流程图

2.2 纳入研究的文献特征 共纳入 334 名受试者,其中治疗组 174 名,对照组 160 名。该 6 项临床研究中,其中 5 项分别使用了共 5 种不同的固定方剂,剩余 1 项根据辨证分型选方。5 种固定配方分别为:补肾活络胶囊<sup>[9]</sup>、益肾消痛丸<sup>[10]</sup>、冠心病宁注射液<sup>[11]</sup>、恒古骨伤愈合剂<sup>[12]</sup>、桃红四物汤<sup>[13]</sup>;余 1 篇文献<sup>[14]</sup>中辨证选方分别为八珍汤、左归丸、补阳还五汤、桃红四物汤,另均加海桐皮汤熏洗。全部文献均交待了治疗组及对照组的疗程,5 篇文献<sup>[9-11,13-14]</sup>中疗程均为 3 月,仅 1 篇文献<sup>[12]</sup>中疗程为 9 月;全文均未提及随访情况的研究共 4 篇<sup>[9-11,13]</sup>,余 2 篇文献<sup>[12,14]</sup>提及随访时间,其中仅 1 篇文献<sup>[12]</sup>交待了随访形式。所有研究中受试者都符合早期股骨头坏死的分期诊断标准,全部 6 项文献均未交代中草药或中成药的质量把控、品牌及其来源。最终纳入文献的具体特征见表 1。

表 1 纳入研究的文献特征总结

| 文献<br>(作者/年份)                | 是否随机<br>/随机方式 | 干预              |             | 样本(男/女, 年龄, 病程, ARCO 分期)                                                       |                                                                               | 疗程<br>/月 | 随访时间<br>/月 | 结局指标                                        |
|------------------------------|---------------|-----------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------|------------|---------------------------------------------|
|                              |               | 治疗组             | 对照组         | 治疗组                                                                            | 对照组                                                                           |          |            |                                             |
| 赵建鑫 <sup>[9]</sup><br>/2020  | 是/随机<br>数字表法  | 补肾活骨胶<br>囊+冲击波  | 补肾活<br>骨胶囊  | 共 17 例<br>平均 37 岁<br>平均 10 月<br>ARCO I ~ III 期                                 | 共 13 例<br>平均 39 岁<br>平均 12 月<br>ARCO I ~ III 期                                | 3        | 不详         | 临床有效率 Harris<br>评分不良反应                      |
| 赵建磊 <sup>[10]</sup><br>/2017 | 是/不详          | 益肾消痛丸+<br>冲击波   | 益肾<br>消痛丸   | 15/9<br>(34.0±5.6)岁<br>不详<br>ARCO I 期 12 例<br>ARCO II 期 7 例<br>ARCO III 期 5 例  | 17/7<br>(36.0±3.7)岁<br>不详<br>ARCO I 期 15 例<br>ARCO II 期 6 例<br>ARCO III 期 3 例 | 3        | 不详         | 临床有效率 Harris<br>评分                          |
| 高鲁 <sup>[11]</sup><br>/2013  | 是/不详          | 冠心宁注射<br>液+冲击波  | 冠心宁<br>注射液  | 19/4<br>(40.80±12.85)岁<br>(1.88±0.67)年<br>ARCO I ~ II 期                        | 18/3<br>(41.40±11.14)岁<br>(1.78±0.72)年<br>ARCO I ~ II 期                       | 3        | 不详         | 疼痛指数 (NPRS)<br>髋关节活动度<br>Harris 评分          |
| 章鹏 <sup>[12]</sup><br>/2016  | 是/随机<br>数字表法  | 恒古骨伤愈合<br>剂+冲击波 | 恒古骨伤<br>愈合剂 | 11/3<br>18~60 岁<br>不详<br>ARCO I 期 7 例<br>ARCO II 期 7 例                         | 11/5<br>18~60 岁<br>不详<br>ARCO I 期 7 例<br>ARCO II 期 9 例                        | 9        | 3, 6, 9    | 临床有效率影像学<br>评价 Harris 评分股<br>骨头坏死面积不良<br>反应 |
| 包伟东 <sup>[13]</sup><br>/2016 | 是/随机<br>数字表法  | 桃红四物汤+<br>冲击波   | 桃红<br>四物汤   | 20/12<br>(34.0±5.6)岁<br>不详<br>ARCO I 期 16 例<br>ARCO II 期 9 例<br>ARCO III 期 7 例 | 23/9<br>(36.0±3.7)岁<br>不详<br>ARCO I 期 20 例<br>ARCO II 期 8 例<br>ARCO III 期 4 例 | 3        | 不详         | 临床有效率 Harris<br>评分                          |
| 王清利 <sup>[14]</sup><br>/2017 | 是/不详          | 辨证中药+<br>冲击波    | 辨证中药        | 42/22<br>(46.8±10.5)岁<br>(1.8±0.4)年<br>ARCO I ~ III 期                          | 33/21<br>(45.2±12.1)岁<br>(1.6±0.5)年<br>ARCO I ~ III 期                         | 3        | 3, 6, 12   | Harris 评分 VAS 评<br>分临床有效率                   |

2.3 纳入文献的质量评价 6 项研究均提及受试者的随机分配, 其中 3 项试验<sup>[9, 12-13]</sup>报告了随机数字表法这一具体方法。6 项文献均未提及在整个研究过程中实施盲法与否。此外, 疗程、病程、中药类型及给药途径、随访时间的不统一均是导致潜在偏倚的可能来源, 甚至中药质量及地域差异也会导致不同程度的潜在偏倚。结果见图 2、图 3。

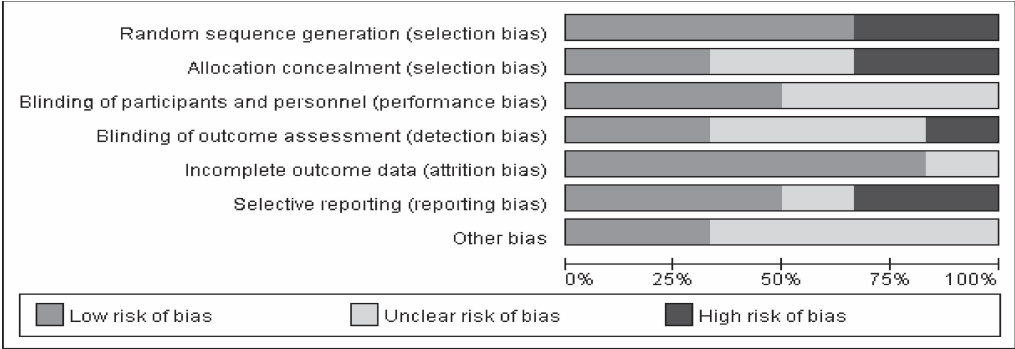


图 2 偏倚风险图

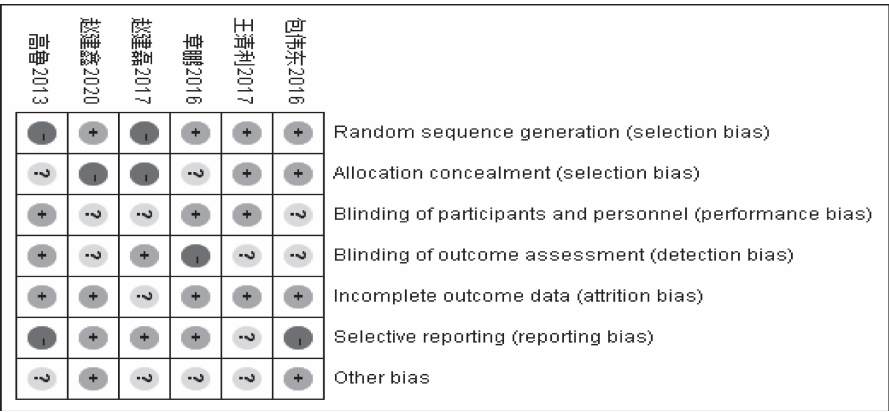


图 3  偏倚风险总结

2.4 Harris 评分 全部文献<sup>[9-14]</sup>均以 Harris 评分作为结局指标进行评价,受试者共 334 名患者(治疗组 174 名,对照组 160 名)。异质性可接受且数值不高( $\text{Chi}^2=15.14, P=0.010, I^2=67\%$ ),考虑应用随机效应

模型。结果为 SMD 值为 1.12,95%CI 为 0.88~1.35, $P<0.05$ ,差异具有统计学意义。结果表明,中药联合冲击波治疗早期股骨头坏死在改善髋关节疼痛及活动方面要优于单纯中药治疗。结果见图 4。

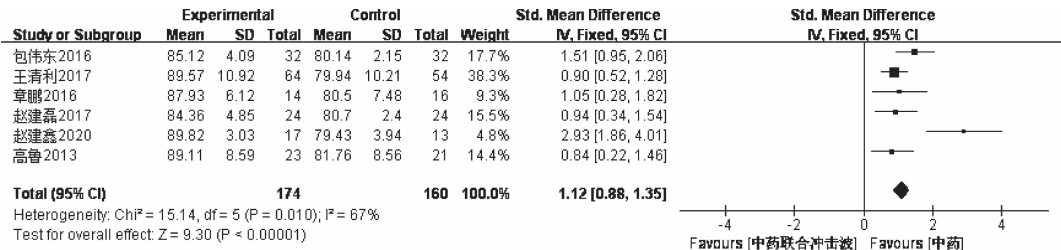


图 4  伴或不伴冲击波的中药治疗对早期 ONFH 患者 Harris 评分的 Meta 分析森林图

2.5 临床有效率 5 项研究<sup>[9-13]</sup>对临床有效率进行了报道,余 1 项研究<sup>[14]</sup>没有统计有效患者的人数,而是统计了髋关节数量,故暂不考虑该指标的数据收集,余 5 项研究中共 216 名患者,其中治疗组 110 名,对照组 106 名。各项研究之间的异质性较低

( $\text{Chi}^2=6.07, P=0.19, I^2=34\%$ ),考虑应用固定效应模型。其 RR 值为 1.11,95%CI 为 1.01~1.22, $P=0.04$ ,差异具有统计学意义。表明中药联合冲击波治疗早期股骨头坏死的临床有效率高于单纯中药治疗。结果见图 5。

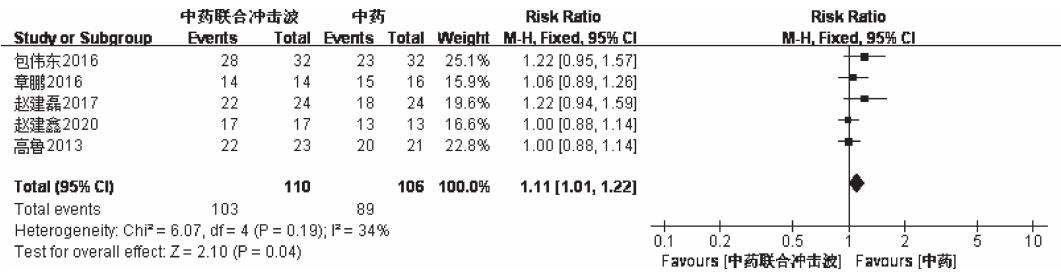


图 5  伴或不伴冲击波的中药治疗对早期 ONFH 患者临床有效率的 Meta 分析森林图

2.6 不良事件 在纳入的全部 6 项研究中,提及不良反应的有 2 项。赵建鑫等<sup>[9]</sup>报道了 1 例治疗 2 个月时服用中药后出现胃脘部胀闷不舒的患者,该患者继续原定方案治疗,后继无其他不适,章鹏等<sup>[12]</sup>报道整个研究过程并无患者出现不良反应。

2.7 发表偏倚 本次 Meta 分析研究最终纳入文献为 6 篇,并未超过 10 篇,笔者仍采用漏斗图评估其偏倚风险。关于 Harris 评分的研究,结果显示其对称性较好,有 1 个研究超过区间范围,说明上述结论存在一定程度的发表偏倚(见图 6);就临床有效率的研究

而言,所有研究均在区间范围内,且对称性可,表明结论较为稳定(见图7)。然而,由于总的RCT数量不多,故发表偏倚的可信度存疑,期待以后能够有更多的相关RCT试验,进一步提高其证据可信度。

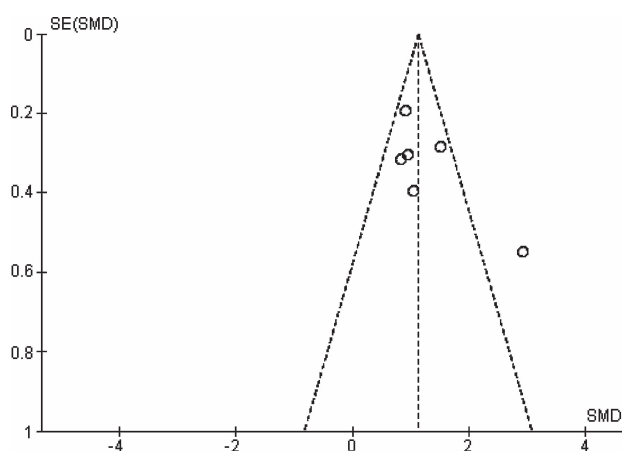


图6 伴或不伴冲击波的中药治疗对早期ONFH患者Harris评分的Meta分析漏斗图

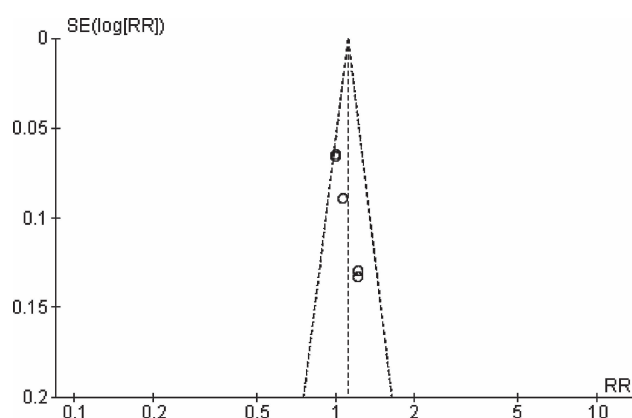


图7 伴或不伴冲击波的中药治疗对早期ONFH患者临床有效率的Meta分析漏斗图

### 3 讨论

**3.1 证据总结与不足** 尽管本次Meta分析严格设计,在数据提取及分析阶段均采用盲法,但纳入原始文献的证据质量等级不高,使得研究结果的说服力欠缺。在最终纳入的6篇研究中存在一些不足:1)纳入文献均为中文文献,考虑与国外中药使用较少有关;2)6项研究均未提及在整个实施过程中对研究者及受试者的盲法处理;3)有3项研究未明确其随机设计的具体细节;4)有1项文献未明确受试者的平均年龄,有3项研究未明确其病程,但所有研究均对受试者的病程及年龄进行统计学分析,且结果显示无统计学差异;5)ARCO分期均不完全统一;6)有3项文献

未提及随访情况;7)高鲁<sup>[11]</sup>组使用中成药关节腔注射及王清利<sup>[14]</sup>组中药熏洗和其他组中药口服,以及各项研究中具体干预方式如冲击波强度频率、中药质量等均可能造成潜在的干预偏倚;8)此外,尽管之前已对全部纳入文献进行质量评价,但潜在发表偏倚也同样难以明确;9)每项研究纳入的样本量偏小,其中王清利<sup>[14]</sup>样本量最大( $n=118$ ),赵建鑫与章鹏组<sup>[9,12]</sup>最小( $n=30$ );因此,该结论的印证需要更多高质量的临床RCT研究。在今后的研究中,关注患者治疗前后的对比情况,长期随访,充分考虑客观性、真实性、科学性,尽量参考指南的统一诊疗标准,标准化干预措施,采用能够量化的效应指标,降低偏倚风险,任重而道远。

**3.2 中药治疗股骨头坏死的机制** 股骨头坏死归属于中医“骨蚀”“骨痹”“骨萎”等范畴,发病可由痰、虚、瘀而致,与肝、脾、肾相关,其病理基础为血瘀气滞<sup>[15]</sup>。《素问·痿论》曰:“骨枯而髓减,发为骨萎”,《灵枢·刺节真邪》曾有论述:“内伤骨为骨蚀”,临床辨证可分为经脉痹阻、痰瘀阻络、肝肾亏虚、气滞血瘀4型<sup>[16]</sup>。在最终纳入的6项研究中,补肾活骨胶囊<sup>[9]</sup>方重用杜仲、续断、骨碎补、淫羊藿为君,补骨生髓,补益肝肾;益肾消痛丸<sup>[10]</sup>补肝肾,活血,祛湿通络;高鲁<sup>[11]</sup>未对冠心宁注射液的作用机理展开论述,其成分主要为丹参、川芎的复合制剂,通过髋关节腔注射直接作用于软骨及动脉,达到活血化瘀通脉之效用,现代药理学显示丹参、川芎具有改善血液循环、抗凝及扩张血管的作用;恒古骨伤愈合剂<sup>[12]</sup>方君用鳖甲、杜仲、钻地风补益肝肾,滋阴壮阳,黄芪、人参补气,红花、三七、陈皮活血行气;桃红四物汤<sup>[13-14]</sup>为《医宗金鉴·正骨心法要旨》中经典方,全方重在祛瘀,兼行气活血养血之功;此外,王清利<sup>[14]</sup>组用补阳还五汤、八珍汤及左归丸分别治疗阳虚寒凝证、气血亏虚及肝肾不足证,另煎海桐皮汤熏洗以活血除湿,通络止痛。以上证型均以补肾生髓,活血祛瘀为主。尹啸飞<sup>[17]</sup>等将治疗股骨头坏死的治法统分为补肾法与活血法,认为活血法能够改善坏死区血液循环、降脂及消除炎症反应,补肾法能够增加骨密度、促进骨修复、改善血液流变状态等作用。就目前来说,中药在细胞因子层面的作用机制与血管内皮抑制因子及生长因子、转化生长因子 $\beta$ 、骨形态发生蛋白、骨钙素、胰岛素样生长因子-I、骨髓间充质干细胞密切相关<sup>[18]</sup>。网络药理学研究推测,牛膝、丹

参、骨碎补、川芎、红花的有效成分槲皮素、小檗碱、黄连碱、丹参新酮能够调控多种信号通路,改变成骨与破骨细胞的活性及血循环状态,最终达到修复坏死区股骨头的作用<sup>[19]</sup>。彭宇飞<sup>[20]</sup>的动物研究发现,丹参、川芎、骨碎补能够使兔股骨头坏死区的血管内皮生长因子表达上调。陈雷雷<sup>[21]</sup>使用桃红四物汤对激素性股骨头坏死兔进行灌胃,结果表明其能够抑制破骨细胞活性,促进血管内皮因子表达,进而修复坏死区组织。此外,中药治疗股骨头坏死的临床研究也证实其疗效显著,魏秋实<sup>[22]</sup>应用中药治疗 91 例(133 髌)患者,结果显示总体 FPR-S 评分较前改善,Harris 评分均较前提高。陈卫衡<sup>[23]</sup>认为早期股骨头坏死中气滞血瘀型多由创伤导致,痰瘀阻络型多由激素及饮酒导致,使用中药治疗 15 例肾移植术后使用激素的患者,在 1 年后发展为股骨头坏死的数量仅 1 例,远低于文献报道的常规平均水平。易生辉<sup>[24]</sup>等 Meta 分析表明,中药联合其他治疗手段如针刀、髓芯减压术、钻孔减压术等,其临床疗效优于单纯其他治疗手段。总而言之,中药治疗早期股骨头坏死临床运用广泛,疗效明显,期待今后有更多深入挖掘传统中医药的研究,在股骨头坏死领域有新的突破。

**3.3 冲击波治疗股骨头坏死的机制** 作为近年来新兴的物理治疗手段,体外冲击波以其有效性、非侵入性、安全性被广泛应用于临床。体外冲击波在骨与软组织之间的多重界面中能量被反射和吸收,能够导致骨生成和血管生成效应;体外冲击波治疗通过影响骨髓基质细胞向骨祖细胞的分化,增加血管生成以及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达,对股骨头坏死的治疗有效<sup>[25]</sup>;冲击波能够促进生长激素释放,从而减轻炎症反应,加速微小血管生长;此外,冲击波还有松解组织粘连以及镇痛的作用。研究发现,冲击波能够促进大鼠骨质疏松骨折区 BMP-2 和血清骨保护素(OPG)的表达,而 BMP-2 和 OPG 能够协同作用并促进骨折修复<sup>[26]</sup>。Wang<sup>[27-28]</sup>的 RCT 研究结果表明,体外冲击波组患者的 Harris 评分优于髓芯减压组,此外还发现高剂量的体外冲击波能够促进坏死区域的血管修复,进一步加速软骨修复,预防塌陷。此外,在文献检索过程及阅读全文中发现,冲击波疗法目前多数采用聚焦式、高能量的方式,该方式被证实临床疗效更佳<sup>[29]</sup>,但具体能

量强度、脉冲数、电压及其他指标对临床疗效性及安全性均有待考证,目前暂无统一标准,且其是否对所有类型的 ONFH 均有效,也需要进一步探索。

#### 4 总结

就目前的证据来说,中药联合冲击波治疗早期股骨头坏死疗效优于单纯中药治疗,在临床有效性和改善髋关节疼痛及活动方面,中药联合冲击波疗法明显成为更优选择,为临床参考提供了更高级别的循证医学证据,但限于现有证据质量不高,样本量少,且存在不同程度的潜在偏倚风险,期待今后有更多高质量的 RCT 研究进一步证实。目前来说,中药治疗及冲击波疗法作用于股骨头坏死的机制均尚未完全阐明,二者有相似之处,二者之间是否存在协同作用,有待进一步探索。此外,在冲击波联合中药治疗早期 ONFH 患者的 RCT 研究中,对于不良反应的报道较少,该治疗措施的疗效安全也需进一步探索。

#### 参考文献:

- [1] 李志敏,周李学,段璋,等. 双合汤对激素性股骨头缺血坏死生物力学的影响[J]. 辽宁中医杂志,2017,44(1):163-166.
- [2] 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]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(21): 2843-2850.
- [3] 龙强,马钰,方锐. 早期股骨头坏死保髋治疗研究进展[J]. 新疆中医药,2018,36(4):78-81.
- [4] HONG Y C, ZHONG H M, LIN T, et al. Comparison of core decompression and conservative treatment for avascular necrosis of femoral head at early stage: a meta-analysis[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(4): 5207-5216.
- [5] 郭晓忠,岳聚安. 一个世界性难题:股骨头坏死早期治疗的挑战与机遇 [J]. 中华损伤与修复杂志(电子版),2020,15(2): 81-83.
- [6] 刘涛,杨济洲,杨永栋,等. 早期股骨头坏死的非手术治疗现状[J]. 中国中医药现代远程教育,2020,18(3):144-147.
- [7] MA H Z, ZENG B F, LI X L. Upregulation of VEGF in subchondral bone of necrotic femoral heads in rabbits with use of extracorporeal shock waves[J]. Calcif Tissue Int, 2007, 81(2): 124-131.
- [8] MA H Z, ZENG B F, LI X L, et al. Temporal and spatial expression of BMP-2 in subchondral bone of necrotic femoral heads in rabbits by use of extracorporeal shock waves[J]. Acta

- Orthop, 2008, 79(1):98-105.
- [9] 赵建鑫, 嵯从峰, 孙鲁伟, 等. 补肾活骨胶囊联合体外冲击波治疗股骨头坏死随访观察[J]. 潍坊医学院学报, 2020, 42(3): 228-230.
- [10] 赵建磊, 李健阳, 张欣. 高能体外冲击波联合益肾消痛丸治疗早期 ONFH 的 24 例 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2017, 15(12):114-115.
- [11] 高鲁. 冠心宁注射液关节腔注射配合体外冲击波治疗股骨头缺血性坏死的临床观察[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2013.
- [12] 章鹏. 恒古骨伤愈合剂结合体外冲击波治疗早期股骨头坏死的疗效观察[D]. 福州:福建中医药大学, 2016.
- [13] 包伟东, 孙永强, 阎亮. 体外冲击波联合桃红四物汤加减治疗早期股骨头坏死临床观察 [J]. 风湿病与关节炎, 2016, 5(5):24-26.
- [14] 王清利, 吕杭州, 王振龙, 等. 体外冲击波疗法联合中医综合疗法治疗早中期股骨头坏死临床观察 [J]. 河北中医, 2017, 39(12):1848-1851.
- [15] 魏秋实, 何伟, 张庆文, 等. 股骨头坏死中医证型分布规律的文献研究和系统评价 [J]. 中华关节外科杂志 (电子版), 2013, 7(3):369-372.
- [16] 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.
- [17] 尹啸飞, 周正新. 中医药治疗股骨头坏死临床研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(2):218-221.
- [18] 杜杰, 周正新. 中药治疗股骨头坏死作用机制相关细胞因子研究[J]. 中医药临床杂志, 2015, 27(11):1561-1564.
- [19] 辛鹏飞, 柯梦楠, 张海涛, 等. 活血化瘀中药治疗股骨头坏死共同作用机制的网络药理学数据 [J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(17):2727-2733.
- [20] 彭宇飞, 张晓峰, 徐西林, 等. 活骨注射液对 SANFH 家兔 BMP-2 及 VEGF 表达的影响[J]. 中医药信息, 2017, 34(4): 45-48.
- [21] 陈雷雷, 陈晓波, 洪郭驹, 等. 活血祛瘀法干预激素性股骨头坏死骨组织的修复 [J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(15): 2148-2155.
- [22] 魏秋实, 何伟, 方斌, 等. 中医药治疗股骨头坏死的疗效评价及适应证的初步探索 [J]. 中华关节外科杂志 (电子版), 2013, 7(3):294-300.
- [23] 陈卫衡. 股骨头坏死“瘀瘀同治”的理论基础[J]. 江苏中医药, 2008, 40(5):3-4.
- [24] 易生辉, 黄肖华, 秦刚, 等. 中药治疗早期股骨头坏死临床疗效的 Meta 分析[J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(9):145-147.
- [25] 李科, 尹浩, 罗阳东, 等. 早期非创伤性股骨头坏死的非药物无创治疗[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(47):188.
- [26] HUANG H M, LI X L, TU S Q, et al. Effects of roughly focused extracorporeal shock waves therapy on the expressions of bone morphogenetic protein-2 and osteoprotegerin in osteoporotic fracture in rats [J]. Chin Med J (Engl), 2016, 129(21):2567-2575.
- [27] WANG C J, HUANG C C, WANG J W, et al. Long-term results of extracorporeal shockwave therapy and core decompression in osteonecrosis of the femoral head with eight- to nine-year follow-up[J]. Biomed J, 2012, 35(6):481-485.
- [28] WANG C J, HUANG C C, YIP H K, et al. Dosage effects of extracorporeal shockwave therapy in early hip necrosis [J]. Int J Surg, 2016, 35:179-186.
- [29] 孙伟, 李子荣. 体外震波治疗股骨头坏死:误区与挑战[J]. 中国修复重建外科杂志, 2019, 33(6):659-661.

(上接第 43 页)

- [7] 王庆文, 陈韧, 杜丽川, 等. 原发性痛风的临床和流行病学研究[J]. 中华内科杂志, 2001, 40(5):28-30.
- [8] 范为民, 胡怡芳, 李艳. 李济仁教授辨治痹病学术经验摘要[J]. 风湿病与关节炎, 2014, 3(8):40-42.
- [9] 梁伟东, 陈柳廷, 彭剑虹. 从阴火论治难治性痛风急性发作[J]. 风湿病与关节炎, 2021, 10(12):53-56.
- [10] 熊金河, 吴霞, 江丹. 非布司他联合非诺贝特治疗难治性痛风临床观察[J]. 基层医学论坛, 2018, 22(8): 1015-1017.
- [11] 邱晓莲, 陈春晖, 李鑫, 等. 基于文献研究痛风性关节炎中医证候分布及遣方用药规律[J]. 云南中医学院学报, 2019, 42(5):81-85.
- [12] IWASHIMA Y, HORIO T, KAMIDE K. Uric acid, left ventricular mass index, and risk of cardiovascular disease in essential hypertension[J]. Hypertension, 2006, 47(2):195-202.
- [13] 丘树林, 邓小敏, 易倍吉, 等. 中医药治疗痛风的研究进展[J]. 内蒙古中医药, 2021, 40(11):164-167.
- [14] 宋倩, 刘健, 忻凌, 等. 基于关联规则挖掘健脾类中药对痛风性关节炎患者免疫、炎症指标的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(11):2248-2252.
- [15] 马玲, 赵美云, 裴瑞霞. 基于“治未病”思想探讨痛风的防治经验[J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35(11):43-46.
- [16] 张红阳, 王洪玲, 史亚夫, 等. 用于治疗痛风类中药方剂对比别嘌醇治疗痛风疗效和安全性的系统评价[J]. 中国药房, 2018, 29(3):401-405.