

· 临床 ·

# 大活络丸加减治疗股骨头坏死痰瘀阻络证的疗效及安全性

郭中华<sup>1</sup>, 都帅刚<sup>1\*</sup>, 张仲博<sup>1</sup>, 万小冠<sup>2</sup>, 董胜军<sup>3</sup>

(1. 河南省中医院, 郑州 450009; 2. 郑州市第九人民医院, 郑州 450006;  
3. 郑州市中医院, 郑州 450002)

**[摘要]** 目的:探讨大活络丸加减治疗早中期股骨头坏死(ONFH)痰瘀阻络证的疗效及安全性。方法:将180例(317髋)患者随机分为中药组、西药组和中西药组,各60例。分别给予大活络丸加减,双氯芬酸钠,大活络丸加减联合双氯芬酸钠治疗,疗程均为6个月,随访6个月。观察各组患者治疗前后髋关节功能评分量表(harris hip joint function scale, Harris),影像学指标量表和中医证候积分;检测血清白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ),肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ),超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)的变化;比较各组有效率、随访6个月复发率和安全性指标。结果:研究期间中药组脱落3例,5髋;西药组脱落5例,8髋;中西药组脱落4例,7髋。中西药组总有效率高于中药组和西药组( $P < 0.05$ );中西药组Harris,影像学指标和中医证候积分,血清IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , SOD和CRP含量改善优于中药组和西药组( $P < 0.05$ ),中药组与西药组比较无明显差异。有效患者随访复发率比较中西药组 < 中药组 < 西药组( $P < 0.05$ )。安全性比较西药组 < 中西药组 < 中药组( $P < 0.05$ )。结论:大活络丸加减治疗ONFH痰瘀阻络证的疗效与双氯芬酸钠无明显差异,说明其具有有效性,且安全性评价优于双氯芬酸钠;大活络丸加减联合双氯芬酸钠治疗ONFH痰瘀阻络证具有协同增效的作用,且可降低双氯芬酸钠的不良反应。

**[关键词]** 大活络丸加减; 股骨头坏死; 痰瘀阻络证; 白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ); 肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ); 超氧化物歧化酶(SOD); C反应蛋白(CRP)

[中图分类号] R22;R242;R287;R2-031 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2018)13-0172-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.20181214

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180327.1048.007.html>

[网络出版时间] 2018-03-27 14:06

## Clinical Efficacy and Safety of Da Huoluowan in Treatment of Osteonecrosis with Phlegm Stasis Syndrome

GUO Zhong-hua<sup>1</sup>, DU Shuai-gang<sup>1\*</sup>, ZHANG Zhong-bo<sup>1</sup>, WAN Xiao-guan<sup>2</sup>, DONG Sheng-jun<sup>3</sup>

(1. Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450009, China;  
2. The Ninth people's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450006, China;  
3. Chinese Medicine Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450002, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the clinical efficacy and safety of Da Huoluowan in treatment of early-to-middle stage osteonecrosis of femoral head (ONFH) with phlegm stasis syndrome. **Method:** A total of 180 (317 hips) eligible patients were randomly divided into the traditional Chinese medicine (TCM) group, western medicine group and TCM combined with western medicine group, 60 cases in each group. The TCM group was treated with Da Huoluowan, western medicine group was treated with diclofenac sodium sustained-release tablets, and Da Huoluowan combined with diclofenac sodium sustained-release tablets was adopted in the TCM combined with western medicine group. The treatment course was 6 months, and the patients were followed up for 6 months.

[收稿日期] 20171221(006)

[基金项目] 河南省中医药科学研究专项(2017ZY2137)

[第一作者] 郭中华, 硕士, 主治医师, 从事骨关节疾病研究, E-mail: zhangmingfei6666@163.com

[通信作者] \*都帅刚, 硕士, 主治医师, 从事疼痛科疾病研究, Tel:0371-69915346, E-mail: wangli6666doctor@163.com

The Harris hip joint function scale (Harris), imaging index scale and TCM syndrome scores were applied to estimate the efficacy in the three groups before and after treatment. The changes of serum interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), superoxide dismutase (SOD) and C-reactive protein (CRP) were detected, and then the effective rate, recurrence in 6 months of follow-up and safety indexes were compared among groups. **Result:** The 3 cases (5 hips) withdrew from TCM group, 5 cases (8 hips) withdrew from western medicine group, and 4 cases (7 hips) withdrew from the TCM combined with western medicine group. The total effective rate in TCM combined with western medicine group was higher than the TCM group and the western medicine group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the improvement in Harris scores, serum IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , SOD and CRP levels in the TCM combined with western medicine group was significantly superior to that in TCM group and western medicine group ( $P < 0.05$ ), but there was no significant difference between TCM group and western medicine group. The recurrence rate in follow-up of effective patients was as follows: western medicine group < TCM group < TCM combined with western medicine group ( $P < 0.05$ ), and the safety was as follows: western medicine group < TCM combined with western medicine group < TCM group. **Conclusion:** There was no significant difference in clinical efficacy between Da Huoluowan and diclofenac sodium sustained-release tablets in treatment of ONFH with phlegm stasis syndrome, indicating the effectiveness of Da Huoluowan. In addition, it had a higher safety than diclofenac sodium sustained-release tablets. Da Huoluowan combined with diclofenac sodium sustained-release tablets showed synergistic Effect and could reduce the incidence of adverse reactions of diclofenac sodium sustained-release tablets.

[**Key words**] Da Huoluowan; osteonecrosis of femoral head; phlegm stasis syndrome; interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ); tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ); superoxide dismutase (SOD); C-reactive protein (CRP)

股骨头坏死(ONFH)又称股骨头缺血性坏死,是由于股骨头滋养血管受损,血流运行不畅,引起股骨头缺血、变性和塌陷的一种疾病<sup>[1]</sup>。目前全世界股骨头坏死患者约 3 000 万,我国有 500 ~ 700 万<sup>[2]</sup>。发病高峰期为 30 ~ 50 岁,男性多见。发病初期多表现为髋及其周围关节间断性疼痛,静息状态疼痛减轻、活动后加剧,逐渐发展为持续性疼痛,可引起肌肉痉挛,髋关节运动功能障碍<sup>[3]</sup>。若未采取及时有效的干预措施,80% 左右的患者在 4 年内出现股骨头毁损、塌陷,最终导致瘫痪<sup>[4-5]</sup>。其发病机制尚不完全清楚,西医认为与长期使用激素、酗酒、外伤有关,风湿病、潜水病和血液病亦是其发病诱因<sup>[6-7]</sup>。对早中期的防治存在局限性,主要目的是抑制其病理的恶性循环、减轻髋关节疼痛,延缓或防止股骨头的塌陷、改善关节的运动功能<sup>[8]</sup>。手术治疗目前仍为其治疗常用方法,但创伤大、花费高、恢复期长、远期疗效欠佳。中医在治疗 ONFH 具有长期的临床实践,疗效确切。曹玉举等<sup>[9]</sup>采用骨蚀再造丸治疗 ONFH 总有效率 91.67%,2 个月后随访复发率低。周志玲<sup>[10]</sup>研究表明骨蚀再造加味青娥丸可有效改善 ONFH 患者的临床症状及血清肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ ,C 反应蛋白(CRP)含量。

探求一种疗效确切、持久的治疗手段,改善患者

的生活质量,为当今骨科研究的重要课题。大活络丸出自明·张时彻的《摄生众妙方》,笔者采用大活络丸加减治疗早中期 ONFH 痰瘀阻络证,观察其临床疗效,探讨其机制。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2015 年 6 月至 2016 年 6 月河南省中医院骨病一科收治的 180 例门诊患者,按就诊先后顺序随机分为中药组(60 例,107 髋)、西药组(60 例,102 髋)和中西药组(60 例,108 髋)。各组一般资料比较,差异无统计学意义。见表 1。研究期间共脱落 12 例,20 髋。其中中药组脱落 3 例,5 髋;西药组脱落 5 例,8 髋;中西药组脱落 4 例,7 髋。本研究经河南省中医院医学道德伦理委员会审批(批号 A-065)。

**1.2 诊断标准** 西医诊断参照 Mont 等<sup>[11]</sup>制定的标准,①髋骨部位疼痛;②髋关节活动受限;③MRT 检查 T2W1 出现双线征;④X 射线检查软骨下呈骨片状透亮影。

中医诊断,ONFH 痰瘀阻络证<sup>[12]</sup>,髋部疼痛、活动过程疼痛加剧、静息时疼痛减轻、下肢酸楚,关节活动受限、关节沉重,关节僵直、跛行、肌萎缩、腕痞不舒、口干不喜饮、胸闷、心悸、舌质淡白见瘀斑或齿痕,脉弦涩或弦滑无力。

表 1 各组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information of patients in three groups

组别	性别/例		年龄( $\bar{x} \pm s$ ) /岁	病程( $\bar{x} \pm s$ ) /月	病因分类/髓			ARCO 分期/髓		
	男	女			酒精性	激素性	其他	I 期	II 期	III 期
中药	43	17	46.9 ± 4.5	26.2 ± 3.8	48	46	13	21	61	25
西药	40	20	48.2 ± 4.8	23.8 ± 3.6	54	37	11	18	57	27
中西药	42	18	48.7 ± 5.2	25.4 ± 4.2	55	39	14	24	63	21

**1.3 纳入标准** ①符合上述中西医诊断标准,国际骨循环研究学会(ARCO)<sup>[13]</sup> ONFH 分期为 I, II, III 期;②近 2 周内未服用治疗 ONFH 的中西药物;③年龄 18 ~ 69 岁;④患者知情同意,并签署知情同意书。

**1.4 排除、剔除及脱落标准** ①合并关节肿瘤、化脓性、类风湿性关节炎和运动功能障碍患者;②合并严重心、肺、肝、肾功能不全或精神疾病患者;③妊娠期、哺乳期患者;④研究期间因病情需要而采用其他治疗患者;⑤依从性差、失访和资料不全患者。

### 1.5 治疗方法

**1.5.1 中药组** 口服大活络丸加减(制川乌 10 g, 制草乌 10 g, 制天南星 12 g, 地龙 15 g, 乳香 9 g, 没药 9 g, 川楝子 15 g, 细辛 3 g, 接骨木 15 g, 白芷 15 g, 骨碎补 15 g, 鸡血藤 15 g, 白芍 12 g, 赤芍 12 g, 川牛膝 15 g, 全蝎 10 g, 蜈蚣 2 条)。以上中药饮片均来自于河南弘景中药饮片有限公司,经河南省中医药大学王民集教授鉴定为正品。①由河南省中医院药房采用自动煎药机水煎、浓缩至 300 mL,每次 150 mL,2 次/日,连续治疗 1 周;② 1 周后,口服通络骨蚀丸(河南省中医院制剂室,3 g/丸,批号分别为 20150601, 20151001, 20160201),1 丸/次,2 次/日。

**1.5.2 西药组** 口服双氯芬酸钠缓释片(北京诺华制药有限公司,国药准字 H10980297,0.1 g/片),1 片/次,1 次/日,晚餐后整片吞服。

**1.5.3 中西药组** 同时口服通络骨蚀丸和双氯芬酸钠缓释片。通络骨蚀丸用法用量和中药组相同,双氯芬酸钠缓释片用法用量和西药组相同。

研究期间所有患者补充盖制剂,碳酸钙 D<sub>3</sub> 片(惠氏制药有限公司,国药准字 H10950029,0.6 g/片),1 片/次,2 次/日。避免患肢负重,髋关节行适度功能锻炼,必要的时候可拄单拐或双拐。连续治疗 6 个月。

### 1.6 观察指标

**1.6.1 临床症状** 治疗前后分别评定患者的临床症状。①采用髋关节功能评分(Harris)量表<sup>[14]</sup>,包括关节疼痛程度、关节功能和关节活动度。分值越

低,表示症状越重。②观察影像学指标<sup>[15]</sup>,股骨头坏死区域形态,坏死程度,塌陷面积,关节退变级别。分值越低,表示症状越重。③观察中医证候评分量表<sup>[16]</sup>,包括髋部活动时疼痛、髋部静息状态疼痛、关节活动灵活度、关节沉重,关节僵直、腕痞不舒、口干不喜饮。分值越低,表示症状越轻。

**1.6.2 实验室指标** 治疗前后分别抽取各组患者上肢静脉血 3 mL,2 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 5 min 取上层血清。采用酶联免疫吸附试剂盒(北京奥维亚生物技术有限公司,批号 201412006)检测白细胞介素(IL)-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$ ,采用邻苯三酚自氧化试剂盒(上海晶都生物技术有限公司,批号 201501013)检测超氧化物歧化酶(SOD),采用免疫散射比浊试剂盒(北京奥维亚生物技术有限公司,批号 201411013)检测 CRP。

**1.6.3 安全性评价** 检查血、尿常规;心电图、肝和肾功能;参照《药品不良反应报告和监测管理办法》<sup>[17]</sup> 记录出现的所有不良反应。

**1.6.4 随访** 对研究患者进行 6 个月随访,进行 X 射线复查,记录 Harris 评分。

**1.6.5 疗效判定** 参照文献[16]进行疗效判定。显效,X 射线下显示股骨头坏死面积明显缩小、骨密度改善,骨小梁规则致密,坏死区域囊腔有新生骨生成,疗效指数(关节疼痛程度、关节功能和关节活动度改善)  $\geq 70\%$ ;有效,股骨头坏死面积缩小、骨小梁清晰度改善,坏死区域囊腔有新生骨生成,30%  $\leq$  疗效指数  $< 70\%$ ;无效,股骨头坏死面积无缩小、坏死区域囊腔无新生骨生成,疗效指数  $< 10\%$ 。疗效指数 = (治疗后症状评分 - 治疗前症状评分) / 治疗前症状评分  $\times 100\%$ 。

**1.7 统计学方法** 采用 SPSS 16.0 统计分析软件进行数据处理,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用方差进行分析。多重比较若方差齐,采用 Student-Newman-Keuls 检验处理;若方差不齐,则采用秩和检验中的多样本 Kruskal-Wallis H 检验分析。计数资料组间比较,以  $\chi^2$  检验, Fisher 精确概率法;两样本的成组

数据比较采用 Wilcoxon 秩和检验分析。  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组患者临床疗效比较** 治疗后与中药组、西药组比较,中西药组总有效率升高 ( $P < 0.05$ );与中药组比较,西药组总有效率降低,但差异无统计学意义。见表 2。

**2.2 各组患者临床症状比较** 与本组治疗前比较,中药组和中西药组患者 Harris 和影像学指标积分升高 ( $P < 0.05$ );中医证候积分降低 ( $P < 0.05$ ),西药组患者 Harris 和影像学指标积分升高 ( $P < 0.05$ )。治疗后与中药组、西药组比较,中西药组

表 2 各组患者临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical efficacy in three groups

组别	髌	显效 / 髌	有效 / 髌	无效 / 髌	总有效 / 髌 (%)
中药	102	49	37	16	86 (84.3)
西药	94	34	42	18	76 (80.9)
中西药	101	74	25	2	99 (98.0) <sup>1,2)</sup>

注:与中药组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ;与西药组比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$  (表 5 同)。

Harris 和影像学指标积分升高 ( $P < 0.05$ );中医证候积分降低 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 各组患者治疗前后积分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of scores before and after treatment in three groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	髌	Harris	影像学指标	中医证候
中药	治疗前	102	52.52 ± 12.23	25.32 ± 2.51	74.73 ± 12.42
	治疗后		70.91 ± 13.84 <sup>1)</sup>	32.36 ± 2.82 <sup>1)</sup>	50.51 ± 11.53 <sup>1)</sup>
西药	治疗前	94	51.38 ± 11.37	25.47 ± 2.45	74.21 ± 11.12
	治疗后		79.37 ± 12.83 <sup>1)</sup>	30.39 ± 3.63 <sup>1)</sup>	71.27 ± 10.32
中西药	治疗前	101	52.83 ± 12.14	24.23 ± 2.72	73.61 ± 12.43
	治疗后		98.50 ± 13.91 <sup>1,2,3)</sup>	43.70 ± 4.13 <sup>1,2,3)</sup>	38.50 ± 9.62 <sup>1,2,3)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ;与中药组治疗后比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ ;与西药组治疗后比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$  (表 4 同)。

**2.3 各组患者血清水平比较** 与本组治疗前比较,各组患者治疗后 SOD 水平均升高 ( $P < 0.05$ ), IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , CRP 水平均降低 ( $P < 0.05$ )。治疗后

与中药组、西药组比较,中西药组患者 SOD 水平均升高 ( $P < 0.05$ ), IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  和 CRP 水平均降低 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 各组患者治疗前后血清 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , SOD, CRP 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , SOD and CRP levels before and after treatment in three groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	髌	IL-1 $\beta$ /ng·L <sup>-1</sup>	TNF- $\alpha$ /ng·L <sup>-1</sup>	SOD/ $\mu$ U·L <sup>-1</sup>	CRP/mg·L <sup>-1</sup>
中药	治疗前	102	37.53 ± 8.62	87.39 ± 25.27	72.69 ± 10.83	13.64 ± 3.63
	治疗后		19.63 ± 6.81 <sup>1)</sup>	39.42 ± 12.46 <sup>1)</sup>	83.59 ± 12.96 <sup>1)</sup>	8.59 ± 2.49 <sup>1)</sup>
西药	治疗前	94	36.62 ± 7.62	89.76 ± 27.86	73.62 ± 11.39	12.73 ± 3.42
	治疗后		22.16 ± 6.53 <sup>1)</sup>	46.85 ± 16.84 <sup>1)</sup>	82.49 ± 11.96 <sup>1)</sup>	10.84 ± 2.29 <sup>1)</sup>
中西药	治疗前	101	38.57 ± 9.74	86.29 ± 22.43	73.96 ± 10.73	13.91 ± 3.49
	治疗后		11.62 ± 5.62 <sup>1,2,3)</sup>	33.48 ± 9.37 <sup>1,2,3)</sup>	97.24 ± 12.39 <sup>1,2,3)</sup>	6.02 ± 1.63 <sup>1,2,3)</sup>

**2.4 随访** 治疗后与中药组比较,中西药组 6 个月随访复发率降低 ( $P < 0.05$ )。治疗后与西药组比较,中西药组 6 个月随访复发率降低 ( $P < 0.05$ );中药组 6 个月随访复发率降低 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

**2.5 安全性评价** 各组患者不良反应(腹痛腹泻、恶心呕吐、消化不良、皮疹)和心肝肾功能异常指标发生率比较,中药组 (6.7%, 3/45) < 中西药组

(26.8%, 11/41) < 西药组 (64.3%, 27/42) ( $P < 0.05$ )。各组患者血常规红细胞计数(RBC),白细胞计数(WBC),血红蛋白浓度(HGB),平均红细胞体积(MCV),淋巴细胞计数(LY)和尿常规尿胆红素(U-BIL),尿白细胞(U-LEU),尿亚硝酸盐(NTT),尿酮体(U-KET),尿胆原(URO)异常指标发生率比较,中药组 (8.9%, 4/45) < 中西药组

表 5 各组患者随访情况比较

Table 5 Comparison of follow up observation in three groups

髓(%)

组别	W 显效患者随访情况				有效患者随访情况				
	髓	更好	保持	复发	髓	显效	有效	无效	复发
中药	49	11(22.4)	29(59.2)	9(18.4)	37	13(35.1)	21(56.8)	1(2.7)	2(5.4)
西药	34	4(11.8)	16(47.1)	14(41.2) <sup>1)</sup>	42	7(16.7)	19(45.2)	12(28.6)	4(9.5) <sup>1)</sup>
中西药	76	26(34.2)	48(63.2)	2(2.6) <sup>1,2)</sup>	25	14(56.0)	9(36.0)	2(8.0)	0(0.0) <sup>1,2)</sup>

(24.4%, 10/41) < 西药组 (61.9%, 26/42) (P < 0.05)。

### 3 讨论

中医古籍中无 ONFH 的病名直接记载,根据其临床症状及病理特点,将其归属“骨痹”、“骨蚀”和“骨痿”等范畴<sup>[18]</sup>,其病因复杂,病情好转缓慢,易反复发作,发病率呈逐年上升趋势,严重影响患者的工作能力和生活质量,为骨科尚未解决的难题之一。中医临床上将其分为痰瘀阻络、肝肾亏虚、气滞血瘀,其中痰瘀阻络证约占 44.03%<sup>[19]</sup>。湿邪与瘀血痰浊留滞经络,气血运行不畅,营卫不得宣通,津凝化痰,血停成瘀,经络痹阻,痰瘀交阻,骨失所养,日久不愈成痹。《黄帝内经·素问·痹论》曰:“气虚无以鼓动血行,引起血瘀凝滞,流注关节,经络瘀阻,使得经脉痹阻”,瘀血留滞,水湿留滞体内,炼而为痰,输注于骨节,流窜于经络,阻滞气血运行,经络闭阻,日久化痰,痰凝瘀滞,痰瘀互结,筋骨失养,“瘀血不去,新骨不生”,股骨头的再生和修复能力减退,筋脉拘挛,导致本病发生。

通络骨蚀丸中制川乌、制草乌辛热峻烈,直达病所,除湿通痹,散寒止痛力强,为君药。制天南星辛温燥烈,祛风豁痰、通络散结,可祛经络之风湿顽痰而通络;蜈蚣、全蝎、地龙善行,化痰行滞,药力直达病所,破脉络瘀血,搜剔筋骨伏邪,为缓解疼痛剧烈且日久不愈之上品。其中蜈蚣主升,破阳分瘀血、祛瘀生新、软坚、行气;地龙主下,逐阴分瘀血、通络,可行经络之血滞而化浊毒;全蝎破坚血,直达病灶,可祛经络之瘀血而通络止痛。乳香、没药芳香通络、活血行瘀,以化经络中瘀血,研究表明活血化痰类药物可促进股骨头组织的血液微循环,缓解其缺血的状态,增强坏死股骨头骨髓的恢复能力<sup>[15]</sup>,以上药物共臣药。白芍、赤芍可除血必痹,破坚积。《神农本草经》曰:“赤芍与白芍主治略同,但白则有敛阴益营之力,赤则止有散邪行血之意义;白则能于土中泻木,白则能于血中活滞。”细辛祛风散寒、通窍止痛,散在表之风邪,逐在里之冷湿;接骨木以功为名,接

骨疗伤,祛痰截疟;川楝子、川牛膝、鸡血藤、白芷逐血气、通窍止痛、化痰生肌,祛关节湿浊瘀秽之邪;骨碎补活血化痰、续伤生骨、补肾益精,提高骨钙的吸收、促进软骨细胞代偿性功能和软骨细胞的再生能力,改善血液微循环,确保股骨头的营养供应,且具有补而不滞的特点<sup>[20]</sup>。ONFH 痰瘀阻络证因痰瘀留滞经络,病程漫长,需峻利之品搜剔,但药力过猛,非但有形之邪难除,反而易耗伤正气。本方始用汤剂 1 周,因汤剂力强,药效峻猛,以控制病情;然后改用丸剂,药效缓和,“治之以峻,行之以缓,虽欲其缓,而仍欲其行也”。制为酒丸,取其辛散温通之性,以行药势,助药力直达病所。诸药合用具有通络散结、祛痰除湿,化痰生肌的功效,使经络通畅、痰瘀得去,新骨得生。

本研究采用大活络丸加减治疗 ONFH 痰瘀阻络证可有效改善患者的 Harris,影像学指标和中医证候积分、不良反应率和复发率低。IL-1 $\beta$ 是由单核细胞和成纤维细胞在应答感染时产生的细胞因子,局部低浓度时协同刺激 T 细胞活化,促进 B 细胞增殖和分泌抗体,进行免疫调节<sup>[21]</sup>。TNF- $\alpha$ 是 T 淋巴细胞和巨噬细胞分泌的蛋白活性成分,具有促进 B 细胞的增殖和分化,提高中性粒细胞的吞噬能力,增强机体免疫功能的调节和抗感染的作用。临床上常用于活动性肿瘤,风湿性关节炎和 ONFH 等诊断和疗效判定,其含量升高,可诱发股骨头的神经疼痛<sup>[22]</sup>。SOD 是能消除生物体在新陈代谢过程中产生的有害物质的一种酶,广泛分布于各种生物体内。其在生物体内的水平高低意味着衰老与死亡。CRP 为在机体受到感染或组织损伤时血浆中出现的一种急剧上升的蛋白质,为临床常用的评价炎症程度的非特异性指标<sup>[23]</sup>。大活络丸加减可有效降低血清 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  和 CRP, 升高 SOD 的含量。其作用机制可能与增强机体免疫调节能力、拮抗炎性因子释放、促进炎症因子吸收和改善局部血液微循环的作用有关。

本研究采用大活络丸加减治疗 ONFH 痰瘀阻

络证可有效改善患者的临床症状、血清 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , SOD 和 CRP 指标,且不良反应少和复发率低;通络骨蚀丸联合双氯芬酸钠治疗 ONFH 痰瘀阻络证具有协同增效的作用,且可降低双氯芬酸钠的不良反应,复发率低。

[参考文献]

[1] Gang S N R, Fu-Ann L. Experimental study on the expression of VEGF and BMP-2 in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head[J]. Life Sci J, 2013, 10(1):2853-2855.

[2] 于潼. 谢利民. 张振南. 成人非创伤性股骨头坏死中医证候与中医体质关系研究[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(1):339-341.

[3] Francesco S, Alessio B S, Flavio C B, et al. Histological fibrosis may predict the failure of core decompression in the treatment of osteonecrosis of the femoral head[J]. Int J Surg, 2017, 44(8):303-308.

[4] 刘慧, 许兵, 方剑利, 等. 补肾活血颗粒对去势大鼠血生化的影响[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(5):1435-1438.

[5] 谭旭仪, 高菲菲, 高书图, 等. 多孔钽棒配合股骨头坏死愈胶囊治疗激素性股骨头坏死临床观察[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2016, 36(1):40-43.

[6] Nicolas S P, Jorge C, John B S, et al. Evidence for the use of cell-based therapy for the treatment of osteonecrosis of the femoral head: a systematic review of the literature[J]. J Arthritis, 2017, 32(5):1698-1708.

[7] Meloni M C, Hoedemaeker W R, Fornasier V. Failed vascularized fibular graft in treatment of osteonecrosis of the femoral head. A histopathological analysis[J]. Joints, 2016, 4(1):24-30.

[8] Gómez-Moreno G, Arribas-Fernández M C, Fernández-Guerrero M, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw 2 years after teeth extractions: a case report solved with non-invasive treatment[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18(9):1391-1397.

[9] 曹玉举, 郭永昌, 张莉莉, 等. 骨蚀再造丸治疗股骨头坏死 60 例临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(12):4051-4053.

[10] 周志玲. 加味青娥丸治疗早期缺血性股骨头坏死的临床效果[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(3):

131-132.

[11] Mont M A, Hungerford D S. Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head[J]. J Bone Joint Surg Am, 1995, 77(3):459-474.

[12] 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, 1995:297-299.

[13] Jwm G. ARCO committee on terminology and staging (report on the committee meeting at Santiago De Compostela) [M]. Berlin: ARCO Newsletter, 1993:79-82.

[14] Hicks C L, von Baeyer C L, Spaford P A, et al. The faces pain scale revised; toward a common metric in pediatric pain measurement[J]. Pain, 2001, 93(2):173-183.

[15] 肖玲清, 朱荣侠. 股骨头缺血性坏死影像学诊断分析[J]. 基层医学论坛, 2009, 13(8):239-240.

[16] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2001:119-123.

[17] 国家食品药品监督管理局. 药品不良反应报告和监测管理办法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010:81-93.

[18] 鲁超, 马凰富, 张兵, 等. 非创伤性股骨头坏死的中医证候特点研究[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(7):2189-2193.

[19] 宋才渊, 沈兴潮, 吕帅杰, 等. 右归饮治疗激素性股骨头坏死的研究[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(4):1204-1207.

[20] 于潼. 谢利民. 张振南, 等. 股骨头坏死中医体质分布研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(6):659-662.

[21] 刘道兵, 王荣田, 陈卫衡. 从“痰瘀同病”论股骨头坏死的中医药治疗[J]. 中医杂志, 2013, 54(19):1644-1646.

[22] Mont M A, Cherian J J, Sierra R J, et al. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head; where do we stand today? A ten-year update[J]. J Bone Joint Surg Am, 2015, 97(19):1604-1627.

[23] 孙玉霞, 李屹, 李林, 等. 益气活血汤对糖尿病肾病患者血清 CRP, IL-8 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(13):164-168.

[责任编辑 张丰丰]