

## 骨松宝颗粒联合唑来膦酸治疗早中期股骨头坏死的临床研究

程 省, 赵玉果, 汤立新, 王华磊, 叶向阳, 王海羽, 李显博, 马 远, 郭雄飞  
南阳市中心医院 骨科, 河南 南阳 473000

**摘要:** 目的 探讨骨松宝颗粒联合注射用唑来膦酸治疗早中期股骨头坏死的临床疗效。方法 选取2018年4月—2020年1月在南阳市中心医院接受诊疗的108例股骨头坏死患者,采用双色球法将患者分为对照组和治疗组,每组各54例。对照组患者静脉滴注注射用唑来膦酸,4 mg加入0.9%氯化钠溶液100 mL中,于30 min内完成滴注,治疗1次。治疗组在对照组的基础上口服骨松宝颗粒,1袋/次,3次/d,以30 d为1个疗程,连续治疗12个月。观察两组临床疗效,比较两组视觉疼痛模拟评分(VAS)、Harris髋关节功能评分、骨代谢指标、血液流变学指标。**结果** 治疗后,治疗组的优良率(72.22%)明显高于对照组(51.85%)( $P < 0.05$ )。与治疗前相比,两组VAS评分下降,Harris髋关节功能评分升高( $P < 0.05$ );与对照组治疗后相比,治疗组VAS评分更低,Harris髋关节功能评分更高( $P < 0.05$ )。与治疗前相比,两组全血黏度、红细胞压积、纤维蛋白原均下降( $P < 0.05$ );与对照组治疗后相比,治疗组全血黏度、红细胞压积、纤维蛋白原更低( $P < 0.05$ )。与治疗前相比,两组治疗后骨钙素(OC)下降,25-羟基维生素D<sub>3</sub>[25(OH)D<sub>3</sub>]升高( $P < 0.05$ );与对照组治疗后相比,治疗组OC更低,25(OH)D<sub>3</sub>更高( $P < 0.05$ )。**结论** 骨松宝颗粒联合注射用唑来膦酸治疗早中期股骨头坏死患者可促进症状改善,调节血液流变学指标和骨代谢,具有较好的临床应用价值。

**关键词:** 骨松宝颗粒; 注射用唑来膦酸; 早中期股骨头坏死; 视觉疼痛模拟评分; Harris髋关节功能评分; 骨代谢指标; 血液流变学指标

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)09-1889-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.09.023

## Clinical study on Gusongbao Granules combined with zoledronic acid in treatment of early and middle stage osteonecrosis of femoral head

CHENG Sheng, ZHAO Yu-guo, TANG Li-xin, WANG Hua-lei, YE Xiang-yang, WANG Hai-yu, LI Xian-bo, MA Yuan, GUO Xiong-fei

Department of Orthopedics, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical value of Gusongbao Granules combined with Zoledronic Acid for injection in treatment of early and middle stage osteonecrosis of femoral head. **Methods** Patients (108 cases) with early and middle stage osteonecrosis of femoral head in Nanyang Central Hospital from April 2018 to January 2020 were divided into control and treatment groups according to two-color ball method, and each group had 54 cases. Patients in the control group were iv administered with Zoledronic Acid for injection, 4 mg added into 0.9% sodium chloride solution 100 mL, the drip was completed within 30 min, and the treatment was performed once. Patients in the treatment group were *po* administered with Gusongbao Granules on the basis of the control group, 1 bag/time, 30 d as a course of treatment, continuous treatment for 12 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and VAS scores, Harris hip function score, bone metabolism index, and hemorheology index in two groups were compared. **Results** After treatment, the excellent and good rate of the treatment group (72.22%) was significantly higher than that of the control group (51.85%) ( $P < 0.05$ ). Compared with before treatment, the VAS score in two groups were decreased, but the Harris hip function score in two groups were increased ( $P < 0.05$ ). Compared with the control group, the VAS score of the treatment group was lower, but the Harris hip function score was higher ( $P < 0.05$ ). Compared with before treatment, the whole blood viscosity, hematocrit, and fibrinogen in two groups were decreased ( $P < 0.05$ ). Compared with the control group, the whole blood viscosity, hematocrit, and fibrinogen in the treatment group were lower ( $P < 0.05$ ). Compared with before treatment, the OC were decreased,

收稿日期: 2021-06-24

基金项目: 河南省科技计划项目(182102310466)

作者简介: 程 省(1983—),男,河南南阳人,主治医师,硕士,研究方向为创伤及显微外科。E-mail: chengxing8312@163.com

but 25(OH)D<sub>3</sub> in two groups were increased ( $P < 0.05$ ). Compared with the control group, the OC in the treatment group was lower, but 25(OH)D<sub>3</sub> was higher ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Gusongbao Granules combined with Zoledronic Acid for injection in treatment of early and middle stage osteonecrosis of femoral head can promote the improvement of symptoms, regulate hemorheological indexes and bone metabolism, which has good clinical application value.

**Key words:** Gusongbao Granules; Zoledronic Acid for injection; early and middle stage necrosis of femoral head; metabolism index; hemorheology index

股骨头坏死是骨科常见的难治类疾病, 主要是指因各种因素引发的流向股骨头的血循环供应断裂, 主要表现为骨细胞坏死凋亡、骨结构破坏、新生骨小梁缺乏必要的支撑强度等, 最终造成股骨头坏死塌陷, 髋关节功能削弱或丧失等<sup>[1]</sup>。药物治疗是早中期股骨头坏死的主要治疗手段。唑来膦酸是双磷酸盐类药物, 能够有效地延缓骨吸收, 抑制破骨细胞的活性, 恢复成骨、破骨的动态平衡<sup>[2]</sup>。双磷酸盐类药物在股骨头坏死的治疗中具有缓解疼痛、延缓塌陷的作用<sup>[3]</sup>。骨松宝颗粒是中药制剂, 用于骨质疏松、骨关节炎等症<sup>[4]</sup>。本研究选取在南阳市中心医院接受诊疗的 108 例股骨头坏死患者, 通过观察骨松宝颗粒联合注射用唑来膦酸治疗早中期股骨头坏死的临床效果, 以期为临床推广治疗提供数据参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 4 月—2020 年 1 月在南阳市中心医院接受诊疗的 108 例股骨头坏死患者。其中男 64 例, 女 44 例; 年龄 45~71 岁, 平均年龄 (59.48±5.62) 岁; 股骨头坏死中日友好医院 (CJFH) 分期: I 期 44 例, II 期 39 例, III 期 25 例; 单侧病变 80 例, 双侧病变 28 例。此次研究已通过医院伦理委员会的批准进行。

纳入标准: (1) 参考《成人股骨头坏死诊疗标准专家共识 (2012 年版)》<sup>[5]</sup>, 所有患者因髋关节疼痛就诊, X 线片检查结果中, 大部分表现不明显, 少部分出现股骨头新月征; (2) 核磁共振成像 (MRI) 检查结果显示负重区出现外围低信号环绕内圈高信号; (3) 对骨松宝颗粒、唑来膦酸耐受者; (4) 患者及其家属对研究内容知情, 且签订知情同意书; (5) CJFH 分期 I~III 期。

排除标准: (1) 合并严重脏器功能障碍者, 如肝、肾损害; (2) 合并严重基础性疾病者, 如糖尿病、高血压等; (3) 某些特定群体, 如哺乳期、妊娠期妇女; (4) 合并颅脑损伤或脊髓损伤患者; (5) 合并有局部缺血性疾病或神经疾患者; (6) 体质量

指数 > 30 kg/m<sup>2</sup>。

### 1.2 分组和治疗方法

采用双色球法将患者分为对照组和治疗组, 每组各 54 例。对照组男 31 例, 女 23 例, 年龄 45~70 岁, 平均年龄 (59.82±6.34) 岁; CJFH 分期: I 期 23 例, II 期 20 例, III 期 11 例; 单侧病变 39 例, 双侧病变 15 例。治疗组男 33 例, 女 21 例, 年龄 46~71 岁, 平均年龄 (59.14±5.86) 岁; CJFH 分期: I 期 21 例, II 期 19 例, III 期 14 例; 单侧病变 41 例, 双侧病变 13 例。两组患者的一般资料组间对比无统计学差异, 具有临床可比性。

对照组患者静脉滴注注射用唑来膦酸 (江苏恒瑞医药股份有限公司生产, 规格 4 mg/瓶, 批号 180103、191106), 4 mg 加入 0.9% 氯化钠溶液 100 mL 中, 于 30 min 内完成滴注, 治疗 1 次。治疗组在对照组的基础上口服骨松宝颗粒 (贵州富华药业有限责任公司生产, 规格 5 g/袋, 批号 20171203、20190209), 1 袋/次, 3 次/d, 以 30 d 为 1 个疗程, 连续治疗 12 个月, 观察两组治疗情况。

### 1.3 临床疗效评价标准

按 Harris 髋关节功能评分和等级标准进行评价。Harris 髋关节功能评分总分 100 分, 分值越高髋关节功能越强<sup>[6]</sup>。优: 91~100 分; 良: 76~90 分; 尚可: 50~75 分, 差: 评分 ≤ 49 分<sup>[7]</sup>。

优良率 = (优 + 良) / 总例数

### 1.4 观察指标

**1.4.1 疼痛情况** 治疗前后采用疼痛视觉模拟 (VAS) 评分评价两组患者髋关节疼痛情况。VAS 评分范围 0~10 分, 分数越高, 痛感越强烈<sup>[8]</sup>。

**1.4.2 血液流变学指标** 治疗前后采集两组患者晨起空腹肘静脉血 3 mL, 使用北京思塔高诊断产品贸易有限责任公司 STA Compact Max 全自动血凝仪测定全血黏度、红细胞压积、纤维蛋白原。

**1.4.3 骨代谢指标** 治疗前后采集两组患者晨起空腹肘静脉血 3 mL, 经离心半径 10 cm, 3 400 r/min 离心 12 min, 取上清液检测。采用发光免疫分析法 (试剂盒购自上海禾高生物科技有限公司) 检测 25-

羟基维生素 D<sub>3</sub>[25(OH)D<sub>3</sub>]、骨钙素 (OC) 水平。

### 1.5 不良反应观察

记录两组患者用药期间不良反应如恶心呕吐、无力、胃肠道不适的发生情况。

### 1.6 统计学方法

研究数据录入 SPSS 25.0 软件处理, 计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 行组内配对  $t$  检验和组间独立样本  $t$  检验。计数资料以率表示, 采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组的优良率 (72.22%) 明显高于对照组 (51.85%) ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组 VAS 评分、Harris 髋关节功能评分比较

与治疗前相比, 两组 VAS 评分下降, Harris 髋关节功能评分升高 ( $P < 0.05$ ); 与对照组治疗后相比, 治疗组 VAS 评分更低, Harris 髋关节功能评分更高 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组血液流变学指标比较

与治疗前相比, 两组全血黏度、红细胞压积、纤维蛋白原均下降 ( $P < 0.05$ )。与对照组治疗后相比, 治疗组全血黏度、红细胞压积、纤维蛋白原更低 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组骨代谢指标比较

与治疗前相比, 两组治疗后 OC 下降, 25(OH)D<sub>3</sub> 升高 ( $P < 0.05$ ); 与对照组治疗后相比, 治疗组 OC 更低, 25(OH)D<sub>3</sub> 更高 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

### 2.5 两组不良反应比较

与对照组相比, 治疗组的不良反应发生率未见明显差异, 见表 5。

## 3 讨论

资料显示<sup>[9]</sup>, 我国需要接受治疗的股骨头坏死患者多达 500 万, 且这一数字还在不断的增加中。现临床常见的股骨头坏死主要为创伤性股骨头坏死和非创伤性股骨头坏死, 其中创伤性股骨头坏死发

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	优/例	良/例	尚可/例	差/例	优良率/%
对照	54	6	22	16	10	51.85
治疗	54	10	29	10	5	72.22*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组 VAS 评分、Harris 髋关节功能评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 54$ )

Table 2 Comparison on VAS and Harris hip scores between two groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 54$ )

组别	观察时间	VAS 评分	Harris 髋关节评分
对照	治疗前	5.52 ± 1.38	66.84 ± 5.47
	治疗后	2.86 ± 0.59*	79.58 ± 6.96*
治疗	治疗前	5.48 ± 1.21	67.02 ± 6.34
	治疗后	1.49 ± 0.37*▲	88.25 ± 5.58*▲

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组血液流变学指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 54$ )

Table 3 Comparison on hemorheological indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 54$ )

组别	观察时间	全血黏度/(mPa s)	红细胞压积/%	纤维蛋白原/(g L <sup>-1</sup> )
对照	治疗前	8.76 ± 1.47	56.93 ± 5.49	4.53 ± 0.45
	治疗后	6.13 ± 1.35*	37.10 ± 4.88*	3.28 ± 0.36*
治疗	治疗前	8.39 ± 1.23	56.24 ± 6.76	4.49 ± 0.39
	治疗后	4.65 ± 0.98*▲	23.69 ± 4.37*▲	2.06 ± 0.26*▲

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 4 两组骨代谢指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 54$ )

Table 4 Comparison on bone metabolism indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 54$ )

组别	观察时间	25(OH)D <sub>3</sub> /(ng mL <sup>-1</sup> )	OC/(ng mL <sup>-1</sup> )
对照	治疗前	12.73 ± 2.37	10.91 ± 1.43
	治疗后	19.48 ± 2.16*	8.23 ± 1.16*
治疗	治疗前	13.02 ± 2.26	10.97 ± 1.26
	治疗后	23.19 ± 2.38*▲	6.08 ± 0.84*▲

与同组治疗前比较: \*P<0.05; 与对照组治疗后比较: ▲P<0.05

\*P < 0.05 vs same group before treatment; ▲P < 0.05 vs control group after treatment

表 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例	无力/例	胃肠道不适/例	发生率/%
对照	54	4	2	2	14.81
治疗	54	2	1	2	9.26

病机制清楚,主要是外来暴力影响了股骨头内部血供,进而导致坏死。非创伤性股骨头坏死发病机制不明,陆续提出了细胞凋亡、血液高凝、脂肪栓塞、骨质疏松、骨内压升高等不同学说,但这些机制单独来论均无法彻底地解释股骨头坏死这一发病过程。因此,不少专家认同<sup>[10-11]</sup>:在血管内高凝状态、代谢紊乱、脂肪栓塞以及其他骨内环境的影响下导致股骨头内循环障碍,并最终导致坏死、塌陷。

早中期股骨头坏死患者病变范围较小,治疗的主要目的在于改善股骨头的血液供应,尽可能的保留自身的股骨头,延缓或阻止股骨头坏死发展进程,最大程度地保留髋关节功能。唑来膦酸是一种人工合成的天然焦磷酸盐类似物,具有减少骨吸收、抑制破骨细胞活性、保留骨小梁结构的作用<sup>[12]</sup>。但研究发现二双磷酸盐类药物会引起颌骨坏死并发症的风险,且单独使用时其改善股骨头血液供应的效果并不显著,短期疗效尚可,中远期疗效一般<sup>[13]</sup>。骨松宝颗粒的主要组分为赤芍、淫羊藿、川芎、续断、地黄、莪术、三棱、知母、牡蛎等,具有补肾活血、强筋壮骨的功效<sup>[4]</sup>。本研究结果显示,与单用唑来膦酸治疗相比,骨松宝颗粒联合唑来膦酸治疗早中期股骨头坏死患者可有效减轻疼痛,促进髋关节功能恢复,提高疗效。唑来膦酸针对股骨头坏死早期破骨细胞介导的骨吸收可以被其抑制,并促进成骨细胞介导的新骨形成,从而有效抑制骨转化,阻止疾病进展<sup>[3]</sup>。骨松宝颗粒联合唑来膦酸可抑制破骨细胞的吸收,促进骨髓细胞脱氧核糖核酸(DNA)合成,加快骨细胞生长。两种药物从不同的作用机

制出发,促使骨形成-吸收的失衡逐渐恢复平衡,病变修复可重获承重能力,减少肢体疼痛,髋关节功能得以保持。

研究发现<sup>[14]</sup>,股骨头坏死患者体内局部小静脉和毛细血管内血流呈泥沙样流动,可见血液黏度升高,微循环灌注量下降,从而促进股骨头坏死的病情进展。全血黏度主要反映血液的流动性和黏滞性,红细胞压积、纤维蛋白原主要反映红细胞和血小板的聚集性和变形性,上述指标水平越高,血液黏度越高,易产生局部微循环障碍<sup>[15]</sup>。此外,大量研究证实<sup>[16-17]</sup>,股骨头坏死与成骨细胞和骨细胞的凋亡存在密切关系。25(OH)D<sub>3</sub>、OC均是评价骨骼强度的指标,其中OC可分泌使成骨细胞稳定的物质,数值越大,提示骨骼的更新率越快<sup>[18]</sup>。25(OH)D<sub>3</sub>可刺激成骨细胞的活动,促进骨钙沉积和骨的形成,降低血钙;同时还可提高破骨细胞的活动,增强骨的溶解,使骨钙、骨磷释放入血;有效调节骨钙的沉积和释放<sup>[19]</sup>。本研究中,骨松宝颗粒联合唑来膦酸可有效调节早中期股骨头坏死患者的血液流变学,改善骨代谢。观察两组用药安全性可知,骨松宝颗粒联合唑来膦酸治疗不会增加不良反应发生率,可见其用药安全性较好,具有较好的临床应用价值。

综上所述,骨松宝颗粒联合注射用唑来膦酸治疗早中期股骨头坏死患者可促进症状改善,调节血液流变学指标和骨代谢,具有较好的临床应用价值。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 王义生, 李劲峰. 股骨头坏死发病机制的研究现状与展望 [J]. 中华实验外科杂志, 2020, 37(6): 1001-1010.
- [2] 朱嘉敏, 江树连, 周正新, 等. 骨蚀宁胶囊联合唑来膦酸治疗早中期股骨头坏死的临床疗效观察 [J]. 安徽中医药大学学报, 2021, 40(1): 14-17.
- [3] Raje N, Terpos E, Willenbacher W, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: An international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(3): 370-381.
- [4] 万全会, 王刘玉. 骨松宝颗粒联合硫酸氨基葡萄糖治疗膝骨关节炎的临床研究 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(1): 142-146.
- [5] 赵德伟, 胡永成, 医学会骨科分会显微修复学组及中国修复重建外科专业委员会骨缺损及骨坏死学组. 成人股骨头坏死诊疗标准专家共识(2012年版) [J]. 中国骨与关节外科, 2012, 5(2): 185-192.
- [6] Harris W H. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: Treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1969, 51(4): 737-755.
- [7] 缪鸿石. 康复医学理论与实践 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2000: 293.
- [8] 辛蔚妮, 曾博, 许青峰, 等. 视觉模拟评分法评估根管治疗术后疼痛程度及疼痛相关因素分析 [J]. 中华口腔医学研究杂志: 电子版, 2019, 13(5): 278-283.
- [9] 梁大伟, 杨琼, 裴佳, 等. 478例股骨头坏死患者流行病学调查研究 [J]. 临床骨科杂志, 2020, 23(5): 699-702.
- [10] 王鼎, 林天焯, 陈伟坚, 等. 股骨头坏死用药规律及机制: 数据挖掘和网络药理学分析 [J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(32): 5148-5154.
- [11] 张昌攀, 谢庆华, 张丰毅. 非手术治疗非创伤性股骨头坏死的临床研究进展 [J]. 风湿病与关节炎, 2020, 9(10): 76-80.
- [12] 蒋启龙, 宋奇志, 裴建祥, 等. 唑来膦酸静脉滴注应用于股骨头坏死患者全髋关节置换术后的效果分析 [J]. 海峡药学, 2020, 32(9): 171-172.
- [13] Outeiriño-Fernández A. Osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonate therapy in primary osteoporosis. Review of the literature [J]. *An Sist Sanit Navar*, 2013, 36(1): 87-97.
- [14] 崔操, 常巍, 喻爱喜, 等. 高压氧治疗激素性股骨头坏死的血液流变学改变与意义 [J]. 武汉大学学报: 医学版, 2007, 28(1): 103-106.
- [15] 邱夏桑, 高祖华, 王迪迪. 股骨头坏死治疗前后血液流变学指标变化 [J]. 浙江中医药大学学报, 2006, 30(6): 631-632.
- [16] 赵千增, 赵振群, 刘万林. 激素性股骨头缺血坏死过程中内质网应激调控自噬与凋亡的作用 [J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(29): 4685-4690.
- [17] 芮仞, 娄悦, 张先姚, 等. 细胞凋亡在激素性股骨头坏死发病机制中的研究进展 [J]. 山西中医学院学报, 2019, 20(1): 65-69.
- [18] 马超, 武晔, 张楠, 等. 股骨头坏死患者血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C、1 型纤溶酶原激活物抑制剂水平及其与骨密度、骨钙素相关性分析 [J]. 创伤与急危重病医学, 2021, 9(2): 132-134.
- [19] 马云辉. 股骨头坏死骨代谢异常机制的研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2011.

[责任编辑 解学星]