济生肾气丸合补阳还五汤加减联合常规西药治疗早期激素性股骨头坏死的随机对照研究※

冯志辉　郭志华　王　平

摘　要　目的：观察济生肾气丸合补阳还五汤加减联合常规西药治疗早期激素性股骨头坏死患者的效果。**方法：**选取147例早期激素性股骨头坏死患者为研究对象，以随机数字表法分组。对照组49例给予常规西药治疗（骨化三醇、碳酸钙D3），中药组49例给予济生肾气丸合补阳还五汤加减治疗，试验组49例给予常规西药治疗联合济生肾气丸合补阳还五汤加减。对比三组患者临床疗效、中医证候积分、髋关节功能评分、骨代谢标志物水平、不良反应发生率。**结果：**试验组总有效率高于对照组（$P<0.05$）；治疗后，试验组中医证候积分低于对照组及中药组（$P<0.05$），髋关节疼痛、功能、关节活动度分值均高于对照组及中药组（$P<0.05$），骨钙素（BGP）、总Ⅰ型胶原氨基酸延长肽（PINP）、血清碱性磷酸酶（ALP）水平均高于对照组及中药组（$P<0.05$）；三组不良反应发生率比较，无统计学差异（$P>0.05$）。**结论：**在常规西药治疗的基础上加用济生肾气丸合补阳还五汤加减治疗能够有效减轻患者症状，改善髋关节功能，提高疗效，纠正骨代谢水平异常情况，且安全性高。

关键词　激素性股骨头坏死；济生肾气丸；补阳还五汤；骨代谢标志物

激素性股骨头坏死是一种由长期或大剂量使用糖皮质激素引发的严重骨骼疾病，其特征是股骨头内骨细胞与骨髓成分发生进行性坏死，伴随局部微循环障碍、骨组织修复受阻，最终导致股骨头结构塌陷、变形，髋关节功能严重受损的病理过程[1]。本病好发于中青年，早期症状隐匿，可表现为髋部或腹股沟区间歇性深部疼痛、关节僵硬、活动受限。随着病情进展，疼痛加剧并呈持续性，跛行明显，严重影响患者生活质量和工作能力[2]。目前，激素性股骨头坏死的早期治疗主要采用活性维生素D类似物联合钙剂。此类方案虽有助于延缓或阻止坏死进展，减轻患者症状，但在促进新骨生成与改善局部血供方面往往作用有限，部分患者病情仍持续进展，亟待调整治疗策略。

早期激素性股骨头坏死的中医核心病机为本虚标实，以肾阳虚衰为本，气虚血瘀为标。激素药毒伐伤元阳，致肾阳虚损，骨失温养，髓减骨弱。阳虚及气，气虚帅血无权；阳不温通，寒凝血滞，终致气虚血瘀，脉络痹阻[3]。股骨头局部气血失运，精微不达，骨络失濡，瘀蚀骨枯，发为“骨蚀”。济生肾气丸源于宋代严用和所著的《济生方》，乃温补肾阳、化气行水的经典名方；补阳还五汤出自清代王清任所著的《医林改错》，为益气活血通络的代表方。鉴于此，本研究在常规西药治疗基础上，创新性地融合济生肾气丸与补阳还五汤，并依据患者病机特点和现代药理认识进行化裁，形成“济生肾气丸合补阳还五汤加减方”，用于治疗早期激素性股骨头坏死，现将相关结果报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　纳入郑州中医骨伤病医院2023年3月—2025年1月收治的147例早期激素性股骨头坏死患者为研究对象，采用随机数字表法进行分组。对照组49例，男性/女性为（26/23）；年龄21～53岁，平均年龄（38.27±6.19）岁；病程2～11个月，平均病程（6.51±1.32）个月。中药组49例，男性/女性为（29/20）；年龄23～55岁，平均年龄（39.52±6.61）岁；病程2～11个月，平均病程（6.70±1.09）个月。试验组49例，男性/女性为（24/25）；年龄20～51岁，平均年龄（39.08±7.15）岁；病程2～11个月，平均病程（6.22±1.55）个月。三组患者一般资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

※**基金项目**　2024年度郑州市医疗卫生领域科技创新指导计划项目（No.2024YLZDJH034）

· **作者单位**　郑州中医骨伤病医院骨关节一科（河南 郑州 450000）

本研究经郑州中医骨伤病医院伦理委员会批准，批件号：郑州中医骨伤病医院20230205。

1.2　诊断标准

1.2.1　西医诊断标准　符合早期激素性股骨头坏死诊断标准[4]。

1.2.2　中医诊断标准　中医辨证属肾阳虚兼气虚血瘀证[5-6]。①主症：髋部冷痛或刺痛且痛处固定拒按、活动受限、腰膝酸软无力；②次症：畏寒肢冷、神疲气短、肢体麻木、夜尿频多；③舌脉：舌质淡紫或暗，或有瘀点瘀斑，苔白，脉沉细涩或沉弱。

1.3　纳入标准　①符合上述中医、西医诊断标准；②国际骨循环研究协会（ARCO）分期为Ⅰ期；③年龄18～60岁，性别不限；④患者自愿参加并签署知情同意书；⑤入组前1个月未使用影响骨代谢药物（激素除外）。

1.4　排除标准　①心脑血管疾病、活动性感染、恶性肿瘤者；②严重骨质疏松或既往髋部骨折者；③妊娠、哺乳期妇女或备孕者；④近3个月使用抗凝药物、免疫抑制剂者；⑤创伤性、酒精性、特发性等非激素性股骨头坏死患者。

1.5　脱落标准　①研究期间与受试者失去联系；②因受试者配合度差，导致治疗前后病历资料缺失，无法进行疗效及安全性评价者；③受试者搬迁至外地、怀孕、重大疾病等，导致无法继续完成研究者。

1.6　中止标准　①出现急性炎症、肝肾功能异常、过敏反应，需终止治疗者；②擅自使用禁用药物者；③患者主动要求退出研究。

1.7　治疗方法　三组均治疗3个月。

1.7.1　对照组　给予常规西药治疗[7]。①骨化三醇软胶囊（生产厂家：正大制药有限公司，国药准字H20030491，规格：0.25 μg，生产批号：230302、240203、250101），餐后口服，0.25 μg/次，每日2次；②碳酸钙D3片（生产厂家：惠氏制药有限公司，国药准字H10950029，规格：600 mg，生产批号：230320、240312、241225），餐后口服，600 mg/次，每日2次。

1.7.2　中药组　给予济生肾气丸合补阳还五汤加减方治疗。药物组成：熟地黄20 g，山药15 g，山茱萸12 g，附子6 g，桂枝10 g，牛膝15 g，车前子10 g，黄芪20 g，当归12 g，赤芍12 g，地龙9 g，骨碎补15 g，丹参20 g，泽泻12 g。每日1剂，附子先煎30 min，水煎取400 mL，分2次温服。

1.7.3　试验组　给予常规西药治疗联合济生肾气丸合补阳还五汤加减方，用法用量同上。

1.8　临床疗效判定标准　参考《股骨头坏死中医疗效评价标准（2019年版）》[8]拟定。显效：髋部疼痛基本消失或明显减轻，无夜间静息痛，Harris髋关节评分较治疗前提高≥20分。有效：髋部疼痛有所减轻，静息痛偶发，活动后加重，Harris髋关节评分较治疗前提高10～19分。无效：髋部疼痛无缓解或加重，静息痛频繁，影响睡眠，Harris髋关节评分较治疗前提高<10分。总有效例数=显效例数+有效例数。

1.9　观察指标

1.9.1　中医证候积分　治疗前后，对患者主症（髋部冷痛或刺痛且痛处固定拒按、活动受限、腰膝酸软无力），次症（畏寒肢冷、神疲气短、肢体麻木、夜尿频多）进行评估，根据无、轻度、中度、重度，次症分别计0分、1分、2分、3分，主症分别计0分、2分、4分、6分。

1.9.2　髋关节功能评分　治疗前后，采用Harris评分[9]中疼痛（0～44分）、功能（0～47分）、关节活动度（0～5分）3个项目对患者髋关节功能进行评估，分值越低表示患者髋关节功能越差。

1.9.3　骨代谢标志物水平　治疗前后，采集5 mL静脉血，以3000 r/min的速度离心15 min，取上清液，以酶联免疫分析法检测血清骨钙素（Bone Gla Protein，BGP）、总Ⅰ型胶原氨基酸延长肽（Total Procollagen Type I N-terminal Propeptide，PINP）、血清碱性磷酸酶（Alkaline Phosphatase，ALP）水平。

1.9.4　不良反应　记录不良反应情况。

1.10　统计学方法　使用SPSS 25.0处理数据。计数资料以例数（百分比）形式呈现，采用卡方（χ^2）检验进行差异分析；计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，组间对比采用F检验，组内对比采用t检验。检验水准α=0.05。

2　结果

2.1　临床疗效　试验组总有效率高于对照组及中药组（P<0.05）。见表1。

表1　三组临床疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
对照组	49	15(30.61)	22(44.90)	12(24.49)	37(75.51)
中药组	49	18(36.73)	24(48.98)	7(14.29)	42(85.71)
试验组	49	29(59.18)	18(36.73)	2(4.08)	47(95.92)[a,b]

注：与对照组比较，[a]P<0.05；与中药组比较，[b]P<0.05

2.2　中医证候积分　治疗后，三组中医证候积分均比治疗前降低，且试验组降低幅度高于对照组、中药组，差异有统计学意义（P<0.05）。见表2。

表2　三组中医证候积分比较（$\bar{x}$±s，分）

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	49	19.85±3.91	12.37±2.58[c]
中药组	49	20.07±3.52	10.51±2.20[c]
试验组	49	20.39±3.60	9.82±1.73[c,a,b]

注：与治疗前比较，[c]P<0. 05；与对照组比较，[a]P<0. 05；与中药组比较，[b]P<0. 05

2. 3　髋关节功能评分　治疗后，三组疼痛、功能、关节活动度分值均较治疗前升高，且试验组升高幅度高于对照组、中药组，差异有统计学意义（P<0.05）。见表3。

表3　三组髋关节功能评分比较（$\bar{x}$±s，分）

组别	n	疼痛		功能		关节活动度	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	49	25.16±4.56	30.23±5.30[c]	27.28±4.71	31.52±5.39[c]	2.47±0.62	3.34±0.79[c]
中药组	49	25.89±4.87	32.67±5.45[c]	27.90±4.37	34.06±5.59[c]	2.39±0.75	3.71±0.70[c]
试验组	49	24.42±4.23	34.91±5.72[c,a,b]	28.15±5.02	36.37±5.82[c,a,b]	2.58±0.70	3.95±0.83[c,a,b]

注：与治疗前比较，[c]P<0. 05；与对照组比较，[a]P<0. 05；与中药组比较，[b]P<0. 05

2. 4　骨代谢标志物水平　治疗后，三组BGP、PINP、ALP水平均较治疗前升高，且试验组升高幅度高于对照组、中药组，差异有统计学意义（P<0.05）。见表4。

表4　三组骨代谢标志物水平比较（$\bar{x}$±s）

组别	n	BGP（ng/mL）		PINP（μg/L）		ALP（U/L）	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	49	7.32±1.26	10.17±1.73[c]	36.07±5.57	61.21±7.35[c]	62.42±6.28	71.38±7.27[c]
中药组	49	7.43±1.15	11.68±2.09[c]	35.72±5.76	65.06±7.81[c]	62.73±6.09	74.77±7.56[c]
试验组	49	7.48±1.42	12.84±2.58[c,a,b]	35.38±6.18	69.08±8.52[c,a,b]	62.98±6.64	78.65±7.91[c,a,b]

注：与治疗前比较，[c]P<0. 05；与对照组比较，[a]P<0. 05；与中药组比较，[b]P<0. 05

2. 5　不良反应　对照组中，出现食欲减退1例、恶心1例、便秘5例，高钙血症1例，合计8例（16.33%）。中药组中，出现恶心2例，合计2例（4.08%）。试验组中，出现恶心1例、便秘6例，高钙血症2例，合计9例（18.37%）。三组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（P>0.05）。

3　讨论

早期激素性股骨头坏死病机核心为长期或大剂量激素的应用，导致药毒内蕴，耗伤肾阳。肾为人体生命之本，主骨生髓，若肾阳亏虚则骨失阳气温煦，髓海不足，骨失充养，渐致骨弱不坚。肾阳不足，气化失司，累及脾气，脾气虚弱则运化无力，气血生化乏源，气虚无力推动血行；同时，肾阳失于温煦通达，寒凝经脉，血行迟滞，终致气虚血瘀并见，骨络痹阻。气血失于濡养，瘀血与骨枯互为因果，发为骨蚀，髋部功能受损。

济生肾气丸合补阳还五汤加减方中，附子为君药，取其辛甘大热、纯阳走窜之性，直补肾中元阳，温煦骨络以复骨失温养之根本，针对“肾阳虚衰、髓减骨弱”的核心病机。熟地黄、山药、山茱萸滋肾填精，秉阴中求阳之旨，助附子温养肾中精气，使阳得阴助而生化无穷；黄芪大补脾肺之气，气旺则帅血有力，针对气虚帅血无权之标，与附子相伍共奏温肾益气之效，共为臣药。当归、赤芍、丹参活血养血，地龙通络止痛，四药合用针对寒凝血滞、脉络痹阻之瘀；牛膝、骨碎补补肝肾强筋骨，引药下行直达病所，针对髓减骨弱之虚；车前子、泽泻利水渗湿，可导湿热下行，避免温补之剂助生内热，共为佐药。使药以桂枝为引，既可温通经脉，助附子振奋阳气，又可调和营卫，使诸药协同而不悖。全方以温肾阳为根基，以益气血为动力，以通脉络为关键，三法并举，标本同治，共奏温肾壮阳、益气活血、通络壮骨之功，协同常规西药治疗，可有效减轻患者症状，改善髋关节功能，提高疗效。

与既往研究报道的方剂（如龙元通络生骨颗粒[10]侧重于活血通络，舒筋活血片[11]联合阿仑膦酸钠以活血化瘀为主）相比，本研究采用的济生肾气丸合补阳还五汤加减方兼顾温补肾阳与益气活血，在治法上更

为全面，药物组成较单一治法方剂更契合早期激素性股骨头坏死“肾虚为本，瘀血为标”的核心病机。

此外，现代药理学研究表明，熟地黄中的梓醇、毛蕊花糖苷等成分可激活成骨细胞信号通路，促进骨基质合成[12]；山茱萸中的莫诺苷、马钱苷能上调骨保护素表达，抑制破骨细胞分化；牛膝中的齐墩果酸、β-蜕皮甾酮可刺激成骨细胞分泌骨形态发生蛋白，增强骨矿化[13]；黄芪中的黄芪甲苷、毛蕊异黄酮具有抗氧化、抗炎及促进血管生成作用[14]；丹参中的丹参酮、丹酚酸可改善微循环，抑制血小板聚集[15]。诸药合用，通过多成分、多靶点协同调节骨代谢、改善局部血供，从而发挥治疗作用。本研究中，中药组患者治疗后，中医证候积分、髋关节功能评分均较治疗前明显改善，且其改善幅度及总有效率与对照组相当，表明济生肾气丸合补阳还五汤加减治疗能够有效减轻早期激素性股骨头坏死患者症状，改善髋关节功能；试验组治疗后髋关节功能评分及总有效率较对照组及中药组更高，同时中医证候积分下降更为明显，表明济生肾气丸合补阳还五汤加减联合常规西药治疗能够明显提高疗效。

激素性股骨头坏死的发生与长期使用糖皮质激素密切相关。其核心病理机制在于，激素抑制了成骨细胞功能，从而减少骨形成相关物质生成，同时干扰骨转换平衡或增强破骨细胞活性，导致骨形成减少与骨吸收紊乱，骨代谢水平出现异常[16]。BGP由成骨细胞合成并分泌，是骨基质中含量最丰富的非胶原蛋白，能够直接反映成骨细胞的活性和功能状态；PINP是Ⅰ型胶原合成过程中的特异性产物，Ⅰ型胶原占骨基质有机成分的90%以上，因此PINP水平可灵敏反映骨胶原的合成速率及新骨形成的活跃程度；ALP主要来源于肝脏和骨骼，其中骨源性ALP由成骨细胞分泌，在激素性股骨头坏死早期，成骨细胞功能受抑制，ALP可因骨形成减少而降低[17]。本研究中，与对照组及中药组相比，试验组患者治疗后的BGP、PINP及ALP指标呈现出更高水平，表明在常规西药治疗的基础上加用济生肾气丸合补阳还五汤加减治疗能够有效减轻早期激素性股骨头坏死患者骨代谢水平。

常规西药治疗中，骨化三醇能够通过激活维生素D受体，促进肠钙吸收及成骨细胞分化，抑制甲状旁腺激素过度分泌，上调骨钙素与Ⅰ型胶原表达；碳酸钙D3能够提供钙磷基质，在维生素D3作用下促进矿化沉积，二者协同纠正激素所致骨形成抑制与骨吸收亢进，重建骨代谢平衡。现代研究显示，济生肾气丸合补阳还五汤加减方中的多种药物有效成分能够调节骨代谢：熟地黄的有效成分能够激活成骨细胞信号通路，促进成骨细胞增殖及骨基质合成，同时抑制破骨细胞分化因子RANKL表达，调节骨形成与骨吸收平衡[18]；山茱萸中的莫诺苷等成分能够通过上调骨保护素表达，竞争性抑制破骨细胞前体细胞受体结合，阻断破骨细胞分化成熟，减少骨吸收，同时促进成骨细胞活性，调节骨代谢紊乱[19]；牛膝中的齐墩果酸等成分能够刺激成骨细胞分泌骨形态发生蛋白，增强成骨细胞功能及骨基质矿化，同时扩张局部血管、改善微循环，促进骨组织营养供应，进而改善骨代谢水平[20]。本研究中，三组的不良反应发生率比较，无统计学差异（$P>0.05$），且发生率较低，提示联合治疗安全性较高。

综上所述，在常规西药治疗的基础上加用济生肾气丸合补阳还五汤加减治疗能够有效减轻患者症状，改善髋关节功能，提高疗效，纠正骨代谢水平异常情况，且安全性较高。但是，本研究样本均来源于单一地区，可能影响结果的普适性，后续需开展多地区研究以验证结论的可靠性。

参考文献

[1]王壮壮，周正新，朱磊，等.骨痹通消颗粒对激素型股骨头坏死人骨髓间充质干细胞成骨与成脂分化的影响[J].中国医药导报，2024，21(3)：28-33，39.

[2]王晓萍，张亚衡，周明旺.激素性股骨头坏死发病机制研究进展[J].陕西医学杂志，2025，54(3)：429-432.

[3]何宪顺，韦雨柔，何敏聪，等.活血通络法对激素性股骨头坏死囊性变患者血清骨吸收/成血管/成骨蛋白调节作用的研究[J].中国全科医学，2024，27(12)：1504-1510.

[4]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.

[5]陈卫衡，何伟，童培建，等.股骨头坏死中医辨证标准(2019年版)[J].中医正骨，2019，31(6)：1-2.

[6]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京：中国医药科技出版社，2002：386.

[7]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.

[8]陈卫衡，何伟，赵德伟，等.股骨头坏死中医疗效评价标准(2019年版)[J].中医正骨，2019，31(6)：3-6.

[9]徐峰，袁凯旋，陈圣宝，等.髋关节功能评分研究进展[J].国际骨科学杂志，2018，39(3)：141-144.

（下转第46页）