

## · 经验交流 ·

## 持续局部丹参和肝素灌注治疗股骨头坏死疗效分析

王昌兴, 沈建国, 姜滔, 吴建民, 董黎强, 王伟东  
(浙江中医药大学附属第二医院骨科, 浙江 杭州 310005)

**【摘要】** 目的: 探讨股骨头局部持续丹参和肝素灌注治疗股骨头坏死的疗效。方法: 2004 年 4 月至 2007 年 6 月股骨头缺血性坏死 42 例, 男 24 例, 女 18 例; 年龄 13~61 岁, 平均 39.2 岁。按照 Ficat 分期标准, II 期 18 例, III 期 13 例, IV 期 11 例。采用持续局部丹参和肝素灌注治疗, 在透视下将静脉导管置入股骨头部, 用丹参和肝素局部持续灌注 15 d。在术前及术后 1 个月进行造影评级, 在术前及术后 3、6 和 12 个月分别进行 Harris 评分, 结果使用统计软件 SPSS 13.0 作统计学处理, 比较各型术后的 Harris 评分和造影评级。结果: 42 例均获随访, 时间 32~68 个月, 平均 42.7 个月。18 例 II 期患者 Harris 评分: 术后 3 个月 (88.43±3.41) 分, 术后 6 个月 (94.37±3.47) 分, 术后 12 个月 (92.84±4.29) 分, 较术前 (78.23±3.47) 分提高。13 例 III 期患者 Harris 评分: 术后 3 个月 (82.94±3.31) 分, 术后 6 个月 (88.60±2.31) 分, 术后 12 个月 (86.09±3.17) 分, 较术前 (66.11±4.50) 分提高。11 例 IV 期患者 Harris 评分: 术后 3 个月 (61.31±4.06) 分, 术后 6 个月 (59.23±7.31) 分, 较术前 (50.16±2.35) 分提高; 术后 12 个月 (54.62±8.20) 分, 与术前比较差异无统计学意义。II、III 期患者的股骨头静脉造影术后 1 个月与术前比较, 股骨头静脉造影评级提高; IV 期患者术后与术前比较无明显差异。结论: 持续局部丹参和肝素灌注治疗股骨头坏死具有损伤小、疗效好的优点, 适用于早期 (II、III 期) 的股骨头坏死患者以及尚不愿手术的 IV 期患者的姑息治疗。

**【关键词】** 股骨头坏死; 丹参; 肝素; 灌注, 局部

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2010.05.021

**Effective analysis of continous perfusion with *Danshen* and heparin for treatment of femoral head necrosis** WANG Chang-xing, SHEN Jian-guo, JIANG Tao, WU Jian-min, DONG Li-qiang, WANG Wei-dong. Department of Orthopaedics, the Second Hospital of the Zhejiang University of TCM, Hangzhou 310005, Zhejiang, China

**ABSTRACT Objective:** To investigate the effect of continous perfusion with *Danshen* and heparin for treatment of femoral head necrosis. **Methods:** From April 2004 to June 2007, 42 patients of femoral head necrosis were treated by contiuous perfusing with *Danshen* and heparin, included 24 males and 18 females with an average age of 39.2 years ranging from 13 to 61 years. There were 18 patients on stage II, 13 patients on stage III, 11 patients on stage IV according to Ficat standard. The venous duct were inserted into femoral head then perfused *Danshen* and heparin into femoral head for 15 days. Every patient was carried out opacification before treatment and 1 month after operation. Every patient was evaluated according to Harris standard before treatment and 3, 6, 12 months after treatment. **Results:** All patients were followed-up for 32 to 68 months (means 42.7 months). The average scores of 18 patients on stage II on 3, 6, 12 months after treatment were (88.43±3.41), (94.37±3.47), (92.84±4.29), respectively, and the scores after treatment were higher than the score (78.23±3.47) after treatment. The average scores of 13 cases on stage III on 3, 6, 12 after treatment were (82.94±3.31), (88.60±2.31), (86.09±3.17) respectively, and the scores after treatment were higher than the score (66.11±4.50) before treatment. The average scores of 11 cases on stage IV on 3, 6, 12 months after treatment were (61.31±4.06), (59.23±7.31), (54.62±8.20) respectively, and the scores on 3, 6 months after treatment were higher than the score (50.16±2.35) before treatment, but there was no obvious difference between before treatment and 12 months after treatment. The rank of phlebography of 18 cases on stage II and 13 cases on stage III were improved obviously 1 month after treatment, but there was no obvious difference in 11 cases of stage IV. **Conclusion:** The method of contiuous perfusing with *Danshen* and heparin into femoral head has the advantage of little damage and good effect. It refers to patients in early stage (II and III).

**Key words** Femur head necrosis; *Salvia miltiorrhiza*; Heparin; Perfusion, regional

Zhongguo Gushang/China J Orthop & Trauma, 2010, 23(5): 383-385 www.zggszz.com

股骨头无菌性坏死也称股骨头缺血性坏死 (ischemic necrosis of femoral head), 其治疗仍是骨科界

的难题。现在治疗股骨头坏死的种类繁多, 由于疗效之故均尚未被大家所公认。骨内中药局部持续灌注治疗股骨头缺血性坏死鲜见报道, 自 2004 年 4 月至 2007 年 6 月采用持续局部丹参和肝素灌注治疗股

骨头缺血性坏死 42 例,随访 32~68 个月,获得满意疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 本组 42 例中,男 24 例,女 18 例;年龄 13~61 岁,平均 39.2 岁。有烟酒史者 18 例,接受激素治疗史者 7 例,余患者无明显诱因,病程 3~37 个月。患者均有髋关节酸痛及功能障碍,术前均经 X 线、CT 或 MRI 检查证实为股骨头缺血性坏死。按照 Ficat 分期标准<sup>[1]</sup>: II 期 18 例, III 期 13 例, IV 期 11 例。采用髋关节 Harris<sup>[2]</sup>评分标准进行评分, II 期平均(78.23±3.47)分, III 期平均(66.11±4.50)分, IV 期平均(50.16±2.35)分。器械药物资料:穿刺针,自制的内径 1.5 mm、外径 1.8 mm、长 14 cm 的带芯穿刺针;透视机,德国西门子公司生产的简易 DSA;电钻,骨科常用电钻;导管,美国 ARROW 公司生产的 ES-4301 型中心静脉导管;微泵,浙江大学医学仪器有限公司生产的 WZ-50C6 型微泵;利多卡因,上海禾丰药业有限公司生产;丹参注射液,正大青春宝药业公司生产,批号为 0403071, 0508083;造影剂,76%泛影葡胺;肝素,上海第一生化药业有限公司生产。

1.2 治疗方法 患者取仰卧位,患肢内旋 15°,用 2%利多卡因进行局部麻醉。在西门子简易 DSA 机透视下,先用 1.0 mm 的导针于大粗隆顶点经股骨颈钻入股骨头直至囊变区或硬化区。用穿刺套管沿导针旋入至股骨头囊变区或硬化区,拔出导针,将中心静脉管沿穿刺套管置入直至囊变或坏死区。取出穿刺套管,用 4 号丝线在皮肤上固定导管。将造影剂推注进入股骨头,用西门子公司生产的简易 DSA 分别在即刻、1、5 和 10 min 进行摄片记录股骨头造影情况,并进行分级。术后常规抗生素治疗 3 d 预防感染,定期换药。用 0.9%生理盐水 28 ml 加 20 ml 丹参注射液加肝素采用微泵从静脉导管进行持续灌注,速度为 2 ml/h,维持 15 d。术后 30 d 再次进行股骨头造影观察股骨头的静脉回流情况,并进行评级。术后绝对卧床 3 个月,术后 3~6 个月扶拐部分负重,术后 6 个月完全负重。

1.3 观测指标与方法 分别在术后 3、6 及 12 个月对患者进行 Harris 评分。术前及术后进行股骨头静脉造影评级,参照作者结合 Ficat 的异常造影提出的评分标准<sup>[3]</sup>: I 级,排空时间超过 5 min,有 3 条以上主要静脉显现; II 级,排空时间超过 5 min,有 2 条主要静脉显现; III 级,排空时间超过 5 min,有 1 条静脉显现或者虽有 2 条静脉显现,但管腔明显变细; IV 级,无骨外静脉显现,造影剂于头内呈斑片状。

1.4 统计学处理 使用 SPSS 13.0 统计软件进行统计处理,术后与术前 Harris 评分比较采用多变量方

差分析检验,静脉造影评级用 Wilcoxon 秩和检验进行统计处理。

2 结果

2.1 术后与术前 Harris 评分比较 本组均获随访,时间 32~68 个月,平均 42.7 个月。术前与术后不同时间各型 Harris 评分结果见表 1。II 期 18 例术后 3、6、12 个月 Harris 评分均较术前提高; III 期 13 例 Harris 评分在术后 3、6、12 个月也较术前提高; IV 期 11 例 Harris 评分在术后 3、6 个月较术前提高,术后 12 个月的评分与术前比较差异无统计学意义。

表 1 术前、术后髋关节 Harris 评分比较

Tab.1 The Harris scores of hip joint before and after treatment

Ficat 分期	术前	术后 3 个月	术后 6 个月	术后 12 个月
II 期	78.23±3.47	88.43±3.41	94.37±3.47	92.84±4.29**
III 期	66.11±4.50	82.94±3.31	88.60±2.31	86.09±3.17**
IV 期	50.16±2.35	61.31±4.06	59.23±7.31	54.62±8.20 <sup>Δ</sup>

注:术后与术前比较,  $F_{II}=392.15, F_{III}=198.20, F_{IV}=3.15, **P<0.01, \Delta P>0.05$

Note: Compared between before and after treatment in same group,  $F_{II}=392.15, F_{III}=198.20, F_{IV}=3.15, **P<0.01, \Delta P>0.05$

2.2 术后与术前静脉造影评级比较 本组中 II 期 18 例、 III 期 13 例的股骨头静脉造影术后 1 个月与术前比较,造影剂排空时间加快,回流静脉增多,变粗,股骨头静脉造影评级提高, IV 期术后与术前比较差异无统计学意义(见表 2)。典型病例见图 1-2。

表 2 术前、术后股骨头静脉造影评级比较(例)

Tab.2 The rank of phlebography in femoral head before and after treatment (case)

Ficat 分期	等级	术前例数	术后例数
II 期	I 级	0	0
	II 级	7	1
	III 级	10	11
	IV 级	1	6
III 期	I 级	3	0
	II 级	6	3
	III 级	4	9
	IV 级	0	1
IV 期	I 级	7	4
	II 级	4	6
	III 级	0	1
	IV 级	0	0

注:术后与术前比较  $U_{II}=2.805, P<0.05; U_{III}=2.556, P<0.05; U_{IV}=1.373, P>0.05$

Note: Compared between before and after treatment in same group,  $U_{II}=2.805, P<0.05; U_{III}=2.556, P<0.05; U_{IV}=1.373, P>0.05$

3 讨论

3.1 持续局部丹参和肝素灌注治疗股骨头坏死理



图 1 男, 13 岁, 股骨头坏死, 持续中药灌注中

Fig. 1 A 14-year-old male patient with femoral head necrosis by treatment of continous perfusion with *Danshen* and heparin



图 2 男, 48 岁, 股骨头坏死 II 期 2a. 治疗前股骨头静脉造影 2b. 治疗后股骨头静脉造影

Fig. 2 A 48-year-old patient with femoral head necrosis of stage II 2a. Phlebography of femoral head pretherapy 2b. Phlebography of femoral head after treatment

论依据 股骨头无菌性坏死发生率较高, 该病的发病机制尚无定论, 越来越多研究表明各种原因引起血管内凝血是股骨头坏死的最终共同途径<sup>[4]</sup>。肝素具有明确的抗凝和抗血栓作用, 而丹参是传统的活血化瘀药物。现代研究表明, 丹参中的丹参素能明显抗体外血栓形成, 抑制血小板的聚集, 使血小板流动性显著增加, 这与丹参提高机体抗凝和纤溶活性, 提高血小板内 cAMP 水平, 抑制血栓素 A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)、前列腺素等缩血管类物质的合成有关。血管生成法治疗股骨头缺血性坏死, 是近年来骨科领域的研究热点。血管生成(angiogenesis)是指从已存在的血管床中以出芽方式生长、形成新血管系统, 许多研究表明, 活血化瘀中药可促进股骨头缺血坏死处局部新生血管形成和侧支循环的建立<sup>[5-6]</sup>。中医学认为“气血相关”, 因而某些行气活血的中药可能具有促血管生成作用, 这为中药促血管生成作用奠定了理论基础。血管内皮生长因子(VEGF)是一种血管发生的重要诱导剂, 在骨的修复过程中 VEGF 是偶联血管生成和骨生成的重要信号分子。丹参具有增加股

骨头坏死区 VEGF 的表达, 促进股骨头再血管化, 改善股骨头的血液供应<sup>[7]</sup>。

3.2 临床资料分析 我们采用股骨头局部持续用药, 用骨穿针经皮行骨皮质穿刺, 使较封闭的腔隙被打开, 骨内压降低, 受压的血管得到缓冲, 一定程度上改善了微循环, 增加了股骨头的血流量。同时由于肝素的抗凝、抗血栓、丹参的活血化瘀作用, 使淤滞的静脉回流得以改善, 进而降低了骨内压, 使疼痛减轻、病情缓解。

通过骨髓腔内注射给药, 因髓腔内毛细血管较丰富, 故该给药途径还具有生物利用度高及吸收快等优点, 减少了药物的全身用量, 降低药物对非靶器官的不良反应。我们用微泵持续灌注, 大剂量长时间泵入丹参、肝素注射液, 保证髋关节局部区域性血药的高浓度, 可持续维持靶血管的血药浓度, 长时间、有效地保持局部血药浓度恒定, 避免血药浓度急骤变化, 使丹参、肝素发挥最大作用。我们认为 II、III 期患者的股骨头陷窝中的骨细胞消失, 不是骨结构的折断, 当其重新获得血液供应后, 新生骨可沿骨小梁逐渐长入, 使坏死的股骨头愈合。丹参、肝素进行股骨头局部灌注, 作用于髋关节微循环, 增加血流量、降低血液黏稠度、加速红细胞电泳、改善缺氧状态, 改善髋关节的功能。IV 期 11 例在治疗早期得到明显改善, 负重 6 个月后, Harris 评分与术前比较无统计学意义, 可能和负重后股骨头的压力大大增加, 而股骨头的血液循环无改善有关。

持续局部丹参和肝素灌注治疗股骨头坏死具有损伤小、近期疗效好的优点, 适用于早期股骨头坏死患者及尚不愿手术的 IV 期患者的姑息治疗。

#### 参考文献

- [1] 胥少汀, 葛宝丰, 徐印坎. 实用骨科学. 第 3 版. 北京: 人民军医出版社, 2006. 1827.
- [2] Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fracture; treatment by mold arthroplasty, an end result study using a new method of result evaluation. J Bone Joint Surg (Am), 1969, 51(4): 737-755.
- [3] 王昌兴, 袁中兴, 耿艳华, 等. 股骨头颈静脉造影的临床应用. 骨与关节损伤杂志, 1995, 10(5): 267-269.
- [4] 赵海燕, 夏亚一, 康鹏德. 股骨头坏死病因与发病机制研究进展. 中国矫形外科杂志, 2009, 17(8): 604-607.
- [5] 齐振熙, 陈磊. 活血化瘀中药对激素性股骨头缺血坏死血管内皮生长表达的影响. 中国骨伤, 2007, 20(9): 601-602.
- [6] 李峻辉, 吴亚玲, 叶建红, 等. 活血化瘀中药联合血管内皮生长因子基因转移促进股骨头坏死处新生血管形成的实验研究. 中国骨伤, 2007, 20(6): 391-393.
- [7] 黄相杰, 姜红江, 谭远超, 等. 复方丹参缓释系统植入治疗股骨头缺血性坏死的实验研究. 中国矫形外科杂志, 2007, 15(5): 384-386.

(收稿日期: 2010-03-22 本文编辑: 连智华)