

高压氧治疗股骨头坏死短期疗效的 Meta 分析

袁鹏¹, 杜斌², 刘铎², 孙光权²

(1.南京中医药大学第一临床医学院, 江苏 南京 210000;

2.南京中医药大学附属江苏省中医院骨伤科, 江苏 南京 210000)

摘要:目的 系统评价高压氧治疗股骨头坏死的短期临床疗效。方法 检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、中国知网(CNKI)、万方(Wanfang)、维普(VIP)、中国生物医学文献数据库(CMB)于建库至2020年7月国内外发表的关于高压氧治疗股骨头坏死的临床随机对照试验,根据纳入和排除标准筛选文献,提取资料和评估偏倚风险,采用 Stata 16.0 软件分析高压氧治疗股骨头坏死的短期临床疗效。结果 共纳入 10 项研究,607 例患者。Meta 分析显示,试验组临床疗效高于对照组,差异有统计学意义($OR=6.06, 95\%CI: 3.95\sim 9.29, P<0.00001$)。根据研究人群分为亚洲和非亚洲亚人群,试验组非亚洲亚人群临床疗效高于对照组,差异有统计学意义($OR=7.07, 95\%CI: 1.77\sim 28.27, P<0.00001$);试验组亚洲亚人群临床疗效高于对照组,差异有统计学意义($OR=5.97, 95\%CI: 3.81\sim 9.34, P<0.00001$)。根据试验组的治疗方式分为 HBO 亚组、HBO+药物+理疗亚组和 HBO+药物亚组,采用随机效应模型,结果显示试验组 HBO 亚组临床疗效高于对照组,差异有统计学意义($OR=7.07, 95\%CI: 1.77\sim 28.27, P<0.00001$);试验组 HBO+药物+理疗亚组临床疗效高于对照组,差异有统计学意义($OR=8.58, 95\%CI: 4.27\sim 17.25, P<0.00001$);试验组 HBO+药物亚组临床疗效高于对照组,差异有统计学意义($OR=4.55, 95\%CI: 2.52\sim 8.21, P<0.00001$)。结论 高压氧治疗股骨头坏死可提高患者的临床疗效,亚洲和非亚洲人口均可从该方法中受益,且结合药物与理疗治疗效果更佳。

关键词: 高压氧;股骨头坏死;骨循环障碍

中图分类号: R681

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2021.12.023

文章编号: 1006-1959(2021)12-0087-06

Meta-analysis of the Short-term Curative Effect of Hyperbaric Oxygen in the Treatment of Femoral Head Necrosis

YUAN Peng¹, DU Bin², LIU Xin², SUN Guang-quan²

(1.The First Clinical Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine,Nanjing 210000,Jiangsu,China;

2.Department of Orthopedics and Traumatology,Jiangsu Provincial Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to

Nanjing University of Chinese Medicine,Nanjing 210000,Jiangsu,China)

Abstract: Objective To systematically evaluate the short-term clinical efficacy of hyperbaric oxygen in the treatment of femoral head necrosis.

Methods Search PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, CNKI, Wanfang, VIP, and China Biomedical Literature Database (CMB) from the establishment of the database to July 2020, published at home and abroad The clinical randomized controlled trial of hyperbaric oxygen in the treatment of femoral head necrosis,according to the inclusion and exclusion criteria, the literature was screened, data was extracted, and the risk of bias was evaluated. Stata 16.0 software was used to analyze the short-term clinical efficacy of hyperbaric oxygen treatment of femoral head necrosis.

Results A total of 10 studies with 607 patients were included. Meta analysis showed that the clinical efficacy of the experimental group was higher than that of the control group,the difference was statistically significant ($OR=6.06, 95\%CI: 3.95\sim 9.29, P<0.00001$).According to the study population, it was divided into Asian and non-Asian subpopulations. The clinical efficacy of the non-Asian subgroup of the experimental group was higher than that of the control group,the difference was statistically significant ($OR=7.07, 95\%CI: 1.77\sim 28.27, P<0.00001$);The clinical efficacy of the Asian subgroup of the experimental group was higher than that of the control group,the difference was statistically significant ($OR=5.97, 95\%CI: 3.81\sim 9.34, P<0.00001$).According to the treatment method of the experimental group, it was divided into HBO subgroup, HBO+drug+physiotherapy subgroup and HBO+drug subgroup, using a random effect model,the results showed that the clinical efficacy of the HBO subgroup of the experimental group was higher than that of the control group,the difference was statistically significant ($OR=7.07, 95\%CI: 1.77\sim 28.27, P<0.00001$);The clinical efficacy of the HBO+drug+physiotherapy subgroup of the experimental group was higher than that of the control group,the difference was statistically significant ($OR=8.58, 95\%CI: 4.27\sim 17.25, P<0.00001$);The clinical efficacy of the HBO+ drug subgroup of the experimental group was higher than that of the control group,the difference was statistically significant ($OR=4.55, 95\%CI: 2.52\sim 8.21, P<0.00001$).**Conclusion** Hyperbaric oxygen treatment of femoral head necrosis can improve the clinical efficacy of patients. Both Asian and non-Asian populations can benefit from this method, and the combination of drugs and physical therapy has a better effect.

Key words: Hyperbaric oxygen;Femoral head necrosis;Disturbance of bone circulation

股骨头坏死(femoral head necrosis)是股骨头活性成分死亡的病理过程,导致股骨头塌陷,使其形状和功能发生改变,其病程呈进行性发展,不同阶段临床表现不同^[1-3]。目前股骨头坏死的确切发病机制尚无定论,认为是多种因素共同作用的结果,骨循环障

作者简介:袁鹏(1994.2-),男,江苏南京人,硕士研究生,主要从事临床骨伤疾病的研究

通讯作者:杜斌(1967.10-),男,江苏南京人,博士,主任中医师,博士生导师,主要从事临床骨与关节病研究

碍与其发生发展密切相关^[4-6]。手术是治疗股骨头坏死的最常用方法,由于患者年龄趋向于年轻化,人工关节寿命不能满足年轻患者的需求,后期翻修不可避免,因此保髋的治疗方法成为股骨头坏死治疗方面的研究热点。研究表明^[7],高压氧具有无创、方便治疗的特点,可治疗股骨头坏死并改善疼痛症状,而国内关于高压氧治疗股骨头坏死效果的研究较少,缺乏理论指导。基于此,本研究采用 Meta 分析评价

高压氧治疗股骨头坏死的临床疗效,为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方、维普电子数据库自建库以来至 2020 年 7 月国内外发表的关于高压氧治疗股骨头坏死的临床随机对照试验。检索方式:“hyperbaric oxygen+Femur Head Necrosis,osteonecrosis of femoral head、高压氧、股骨头坏死”等主题词与自由词相结合,辅以关键词,另检索相关文章的参考文献。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 ①任何类型的观察研究(病例对照、嵌套病例对照和队列研究等);②原始文献中治疗组与对照组治疗差别为是否采用高压氧;③有明确诊断的股骨头坏死患者及以 95%CI 报告相对风险比(RR)或相对优势比(OR);④如果有多篇文章报道了来自同一人群的数据,则纳入最新和完整的文章。

1.2.2 排除标准 ①原始文献未采用随机对照实验,未设立对照组;②综述、系统评价、个案报道、动物实验等非临床研究文献;③诊断标准不明确或无诊断标准;④病变较小或单纯骨髓水肿的患者;⑤Legg-Calvé-Perthes 氏病(儿童股骨头缺血坏死)患者。

1.3 数据提取 提取数据并检查其准确性,对纳入研究文献的作者、出版年份、所在国家、研究设计、研究人群来源、样本量、事件数量、男女比例、年龄范围、评价标准、病例/非病例数及调整后的 RR/OR 用 95%CI 提取。使用 Cochrane 偏差风险工具评估研究质量。

1.4 统计学方法 使用 Stata(version 16.0, StataCorp, LLC, TX, USA)对数据进行分析。用 OR 和 95%CI 对计数数据进行统计分析。采用 F 检验纳入文献的异质性,当研究具有统计学意义时($P>0.1, P<50\%$),采

用固定效应模型进行 Meta 分析。如果研究之间存在统计异质性($P<0.1, P>50\%$),则分析来源的异质性,并分析可能导致异质性的因素^[8]。如果研究结果与统计异质性没有统计学差异,则采用随机效应模型进行分析。当两组数据太重或无法找到数据来源时,采用描述性分析方法分析两组异质性。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果 截至 2020 年 7 月 1 日,搜索结果包括 10 项研究^[9-18],涉及 607 例患者,包括试验组 310 例,对照组 297 例。通过对纳入和排除标准的分析,排除了 385 篇文章,对其余 21 篇文章进行了全文审查,最终选择了 10 项研究,包括 2 篇英文文献和 8 篇中文文献,见图 1。10 项研究的一般特征见表 1。对纳入研究的文献进行 Cochrane 方法学质量评估见表 2、图 2。

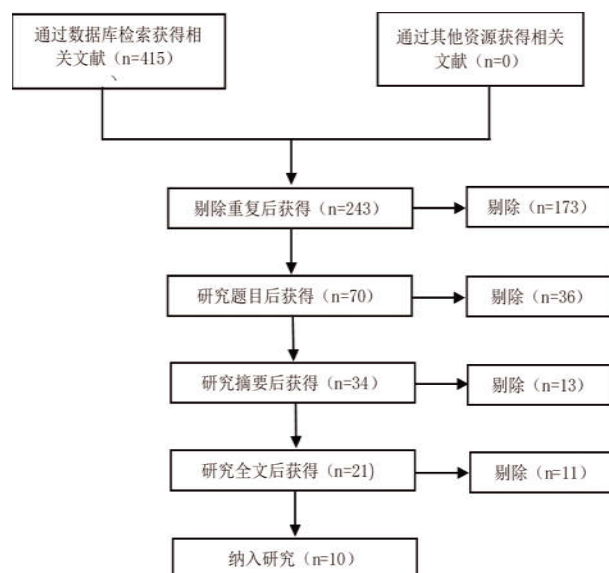


图 1 文献筛选流程图

表 1 纳入文献的一般性特征

第一作者	年份	国家	试验组(有效/无效)	对照组(有效/无效)	股骨头坏死 ARCO 分型	试验组治疗措施	年龄(岁)
Reis ND ^[9]	2003	以色列	10/2	2/10	I	HBO	19~54
张 征 ^[10]	2009	中国	47/3	26/10	Ⅲ、Ⅳ	HBO+药物+理疗	不明
Enrico M ^[11]	2010	美国	7/2	6/4	Ⅱ	HBO	24~78
王 敏 ^[12]	2012	中国	7/0	4/2	不明	HBO+药物	26~43
唐玲玲 ^[13]	2012	中国	22/6	19/16	不明	HBO+药物+理疗	18~65
曹利敏 ^[14]	2013	中国	36/5	27/14	I、Ⅱ	HBO+药物	21~67
齐艾江 ^[15]	2015	中国	60/4	30/28	I~Ⅳ	HBO+药物	18~62
肖宗平 ^[16]	2015	中国	29/4	22/11	不明	HBO+药物	15~69
吴 琼 ^[17]	2015	中国	44/6	34/16	I~Ⅳ	HBO+药物	27~70
李 航 ^[18]	2018	中国	11/5	3/22	I~Ⅲ	HBO+药物	18~60

表 2 纳入研究的文献的质量评价

第一作者	年份	随机方法	分布隐藏	盲法	结果数据的完整性	选择性报告	其他偏倚	质量等级
Reis ND ^[9]	2003	随机	不明	单盲	是	是	否	A
张 征 ^[10]	2009	随机抽样	不明	不明	是	是	否	B
Enrico M ^[11]	2010	随机	是	双盲	是	是	否	A
王 敏 ^[12]	2012	提到随机	不明	不明	是	是	否	B
唐玲玲 ^[13]	2012	随机数字表	不明	不明	是	是	否	B
曹利敏 ^[14]	2013	提到随机	不明	不明	是	是	否	B
齐艾江 ^[15]	2015	不明	不明	不明	是	是	否	B
肖宗平 ^[16]	2015	提到随机	不明	不明	是	是	否	B
吴 琼 ^[17]	2015	提到随机	不明	不明	是	是	否	B
李 航 ^[18]	2018	提到随机	不明	不明	是	是	否	B

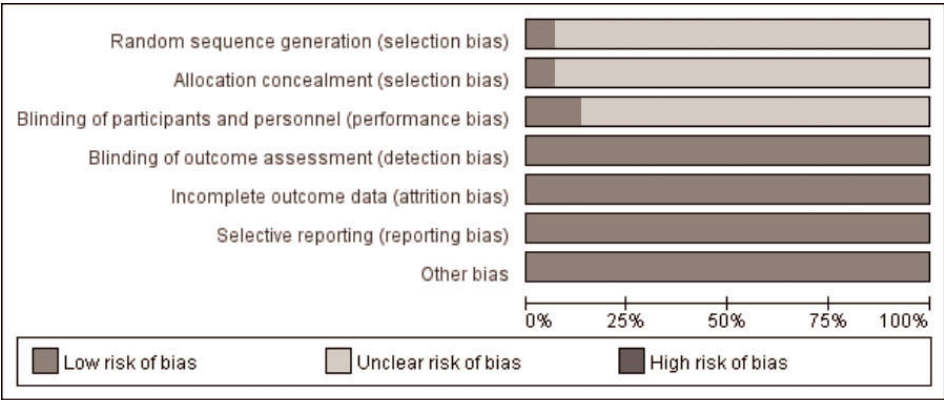


图 2 纳入文献的风险偏倚图

2.2 Meta 分析

2.2.1 两组临床疗效比较 共 10 篇文献^[9-18],异质性检验显示无统计学异质性($I^2=0, P=0.480$),采用固定效应模型,结果显示试验组临床疗效高于对照组,差异有统计学意义 ($OR=6.06, 95\% CI: 3.95\sim9.27, P<0.00001$),见图 3。

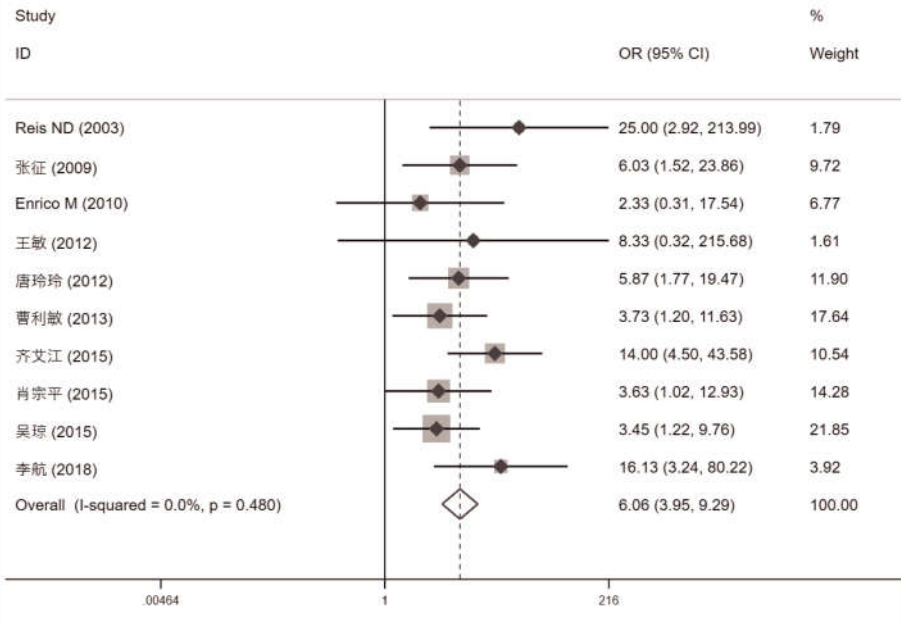


图 3 高压氧治疗股骨头坏死的临床疗效森林图

2.2.2 亚组分析 根据研究人群分为亚洲和非亚洲亚人群。采用固定效应模型,结果显示试验组非亚洲人群亚组临床疗效高于对照组,差异具有统计学意义($OR=7.07, 95\% CI: 1.77 \sim 28.27, P<0.00001$);试验组亚洲人群亚组临床疗效高于对照组,差异有统计学意义($OR=5.97, 95\% CI: 3.81 \sim 9.34, P<0.00001$),见图4。根据试验组的治疗方式分为HBO亚组、HBO+药物+理疗亚组和HBO+药物亚组,采用固定效应模型,结果显示试验组HBO亚组临床疗效高于对照组,差异有统计学意义($OR=7.07, 95\% CI: 1.77 \sim$

$28.27, P<0.00001$);试验组HBO+药物+理疗亚组临床疗效高于对照组,差异有统计学意义($OR=8.58, 95\% CI: 4.27 \sim 17.25, P<0.00001$);试验组HBO+药物亚组临床疗效高于对照组,差异有统计学意义($OR=4.55, 95\% CI: 2.52 \sim 8.21, P<0.00001$),见图5。

2.3 发表偏倚 基于临床有效率、亚组分析绘制倒置漏斗图,结果显示在试验组与对照组临床有效率及不同亚组间有效率均没有发表偏倚,结果可靠,见图6~图8。

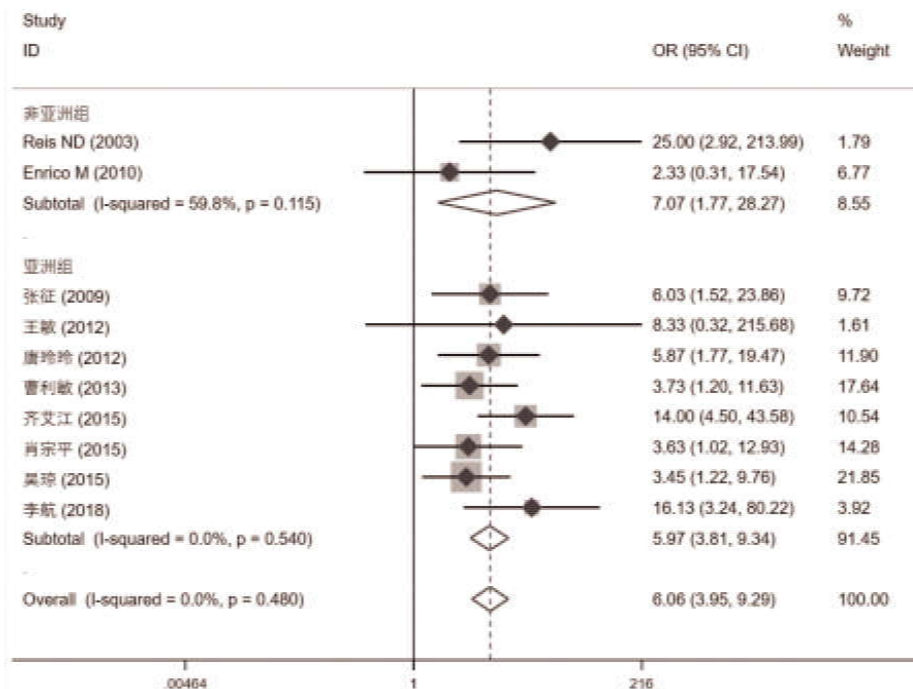


图4 不同人群分布亚组分析森林图

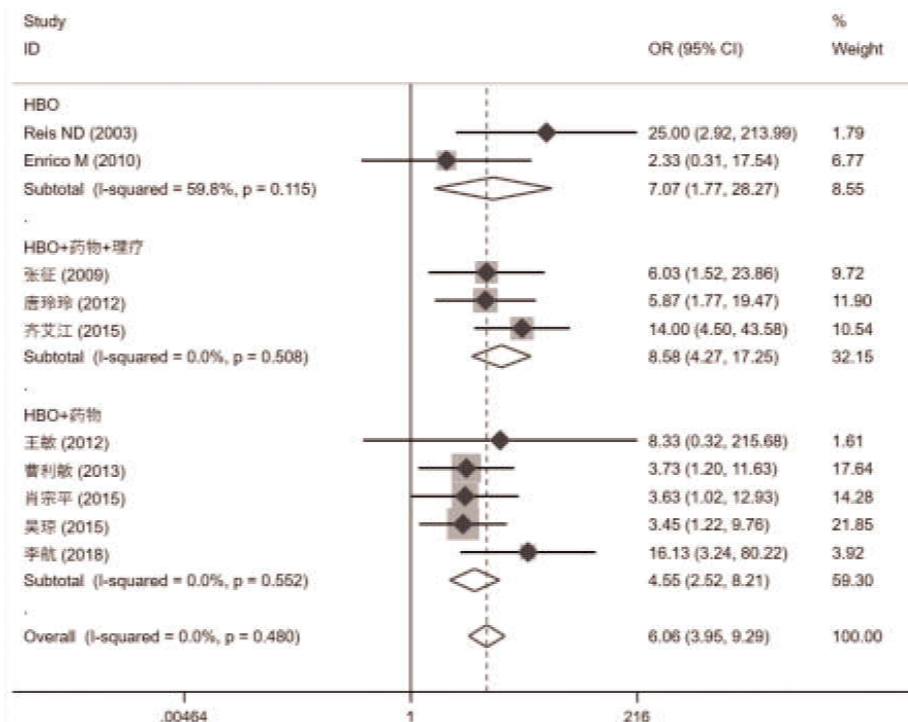


图5 不同治疗方式亚组分析森林图

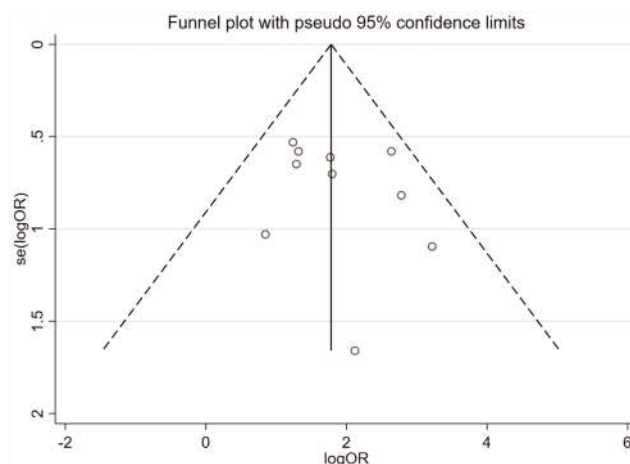


图 6 试验组与对照组临床有效率发表偏倚漏斗图

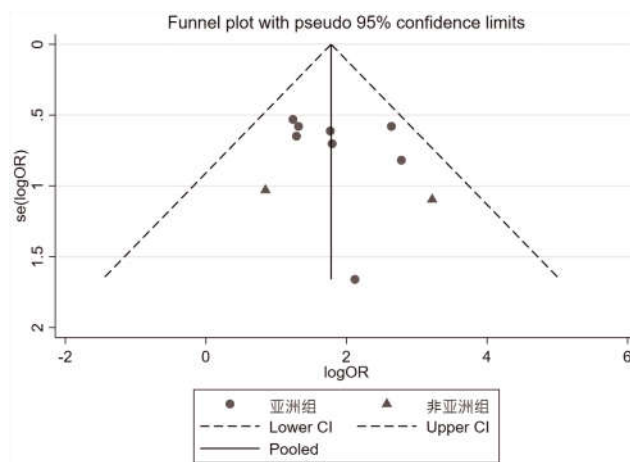


图 7 试验组与对照组不同人口分布亚组临床有效率发表偏倚漏斗图

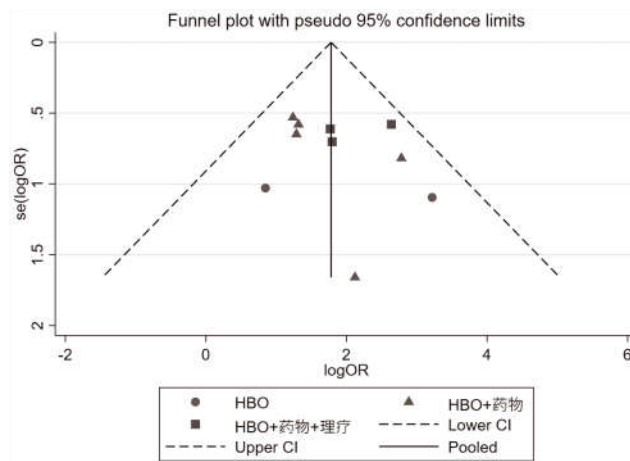


图 8 试验组与对照组不同治疗方式亚组临床有效率发表偏倚漏斗图

3 讨论

3.1 文献质量问题 根据文献 Cochrane 质量评估,10 篇纳入文献的质量尚可,但也存在许多问题,主要是:①随机序列的产生方法不明:6 篇文献在进行 RCT 分组时未声明具体的随机方法,且只有 1 篇文献提到了具体的分配隐藏方案,导致可信度下降;②大部分文献未提及是否采用盲法,这可能与高压氧治疗特殊性有关;③多数文献缺乏随访资料和不良反应的统计,因此在评价的远期疗效和安全性上存

在不足;④研究间的平均年龄,面积和病程有一定差异;⑤高压氧干预的时间不同,治疗过程中处理时间和含氧量不均匀。因此,对该系统的评估表明未来的临床试验应注意以下几个方面:①在进行临床 RCT 前完善试验设计;②药物治疗剂量、观察时间统一;③临床数据标准化,数据单位统一化;④长期随访,以利于观察终点,客观的报道结局,完善评判标准,从而得出确切的结论。

3.2 治疗方法讨论 本研究结果表明,高压氧治疗股

骨头坏死可提高患者的临床疗效,亚洲和非亚洲人口均可从该方法中受益,且结合药物与理疗治疗效果更佳。股骨头坏死早期症状主要以疼痛为主,临床常常使用非甾体类抗炎药以治疗,服药后起效迅速,效果显著,但维持时间短,伴随药物不良反应^[19]。研究表明^[20],高压氧在早期股骨头坏死和疼痛治疗中具有良好的临床疗效,可以产生与塞来昔布相似的效果。对于患有药物过敏,高血压和胃肠道疾病的患者,高压氧可以防止副反应的发生。

临床高压氧治疗主要指高压舱中间歇性吸入高浓度的氧气,空气被压缩,患者通过面罩在环境压力下呼吸氧气。氧气吸入与环境压力的上升成正比,从而增加血浆中的氧气含量^[21]。当在绝对的2~2.4个大气压下吸氧,血浆氧含量可从0.32%每体积增加至4.8%~5.76%每体积。高浓度的氧改善了氧向骨组织的输送,减少了骨髓水肿,降低骨内压力,改善静脉引流和微循环,同时其还可刺激股骨头坏死愈合所需的血管生成^[22]。此外,高压氧治疗可以通过调节炎症和氧化应激,增强破骨细胞和成骨细胞活性,导致组织修复和愈合,并减少局部炎症,改善患者的骨坏死,从而减轻疼痛^[23]。此外,高压氧治疗增加的组织氧张力,可帮助减少病理变化,减轻组织水肿,降低骨内压,恢复静脉回流,改善微循环,这是提高临床治疗效果的主要原因。表明高压氧气可以增强吞噬细胞的活力和吞噬能力,有利于坏死骨组织的吸收和清除。

综上所述,高压氧治疗早期股骨头坏死临床疗效确切,且副作用较小。但从荟萃分析的综合情况来看,鉴于纳入文献的质量及样本量不高,今后还需要设计更高质量的多中心、大样本的临床试验进一步验证。

参考文献:

- [1]Roth A,Beckmann J,Bohndorf K,et al.S3-Guideline non-traumatic adult femoral head necrosis [J].Arch Orthop Trauma Surg,2016,136(2):165-174.
- [2]Cohen-Rosenblum A,Cui Q.Osteonecrosis of the Femoral Head[J].Orthop Clin North Am,2019,50(2):139-149.
- [3]Chang C,Greenspan A,Gershwin ME.The pathogenesis,diagnosis and clinical manifestations of steroid-induced osteonecrosis [J].J Autoimmun,2020(110):102460.
- [4]Nakashima Y,Yamamoto T,Fukushi JI,et al.Transtrochanteric Rotational Osteotomy for Avascular Necrosis of the Femoral Head After Unstable Slipped Capital Femoral Epiphysis:10-year Clinical Results[J].J Orthop Sci,2016,21(6):831-835.
- [5]Kubo T,Ueshima K,Saito M,et al.Clinical and basic research on steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in Japan [J].J Orthop Sci,2016,21(4):407-413.
- [6]Kerachian MA,Harvey EJ,Cournoyer D,et al.Avascular necrosis of the femoral head:vascular hypotheses[J].Endothelium,

2006,13(4):237-244.

- [7]Bosco G,Vezzani G,Mrakic Sposta S,et al.Hyperbaric oxygen therapy ameliorates osteonecrosis in patients by modulating inflammation and oxidative stress [J].J Enzyme Inhib Med Chem,2018,33(1):1501-1505.
- [8]Land SC,Booth D.Systematic review and meta-analysis as a structured platform for teaching principles of experimentation[J].Adv Physiol Educ,2020(3):276-285.
- [9]Reis ND,Schwartz O,Militianu D,et al.Hyperbaric oxygen therapy as a treatment for stage-I avascular necrosis of the femoral head[J].J Bone Joint Surg Br,2003(3):371-375.
- [10]张征,李玲,马宁.高压氧综合治疗股骨头坏死的疗效观察[J].中国康复医学杂志,2009,24(10):951-952.
- [11]Enrico M,Vezzani G,Bosco G,et al.Hyperbaric oxygen therapy in femoral head necrosis[J].J Arthroplasty,2010(6 Suppl):118-123.
- [12]王敏,刘超,郝勇,等.高压氧治疗缓解早期股骨头坏死髋痛初步疗效观察[J].重庆医学,2012,41(17):1743-1745.
- [13]唐玲玲.高压氧治疗激素性股骨头缺血性坏死的远期疗效分析[D].吉林大学,2012.
- [14]曹利敏,方琴,顾惠珍,等.高压氧治疗股骨头坏死的疗效观察[J].中国现代医生,2013,51(8):141-142.
- [15]齐艾江,曹萍,刘宁,等.高压氧治疗股骨头缺血性坏死40例疗效观察[J].中华航海医学与高气压医学杂志,2015,22(5):398-399.
- [16]肖宗平.高压氧治疗股骨头坏死的临床效果研究[J].当代医学,2015(6):93-94.
- [17]吴琼,翁其彪,梁凤娟.高压氧治疗股骨头坏死的临床疗效观察[J].北方药学,2015,12(6):190-191.
- [18]李航,白雪东,张禹,等.高压氧治疗对中期激素性股骨头坏死的临床疗效[J].中华航海医学与高气压医学杂志,2018,25(2):94-98,102.
- [19]Kim KH,Seo HJ,Abdi S,et al.All about pain pharmacology: what pain physicians should know [J].Korean J Pain,2020,33(2):108-120.
- [20]Bosco G,Vezzani G,Enten G,et al.Femoral condylar necrosis: treatment with hyperbaric oxygen therapy [J].Arthroplast Today,2018,4(4):510-515.
- [21]Mathieu D,Marroni A,Kot J.Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine:recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment[J].Diving Hyperb Med,2017(1):24-32.
- [22]Camporesi E,Vezzani G,Zanon V,et al.Review on hyperbaric oxygen treatment in femoral head necrosis [J].Undersea Hyperb Med,2017,44(6):497-508.
- [23]Bosco G,Vezzani G,Mrakic Sposta S,et al.Hyperbaric oxygen therapy ameliorates osteonecrosis in patients by modulating inflammation and oxidative stress [J].J Enzyme Inhib Med Chem,2018(1):1501-1505.

收稿日期:2020-12-09;修回日期:2021-01-13

编辑/杜帆