·共识解读·

新型冠状病毒感染相关股骨头坏死防治临床建议和专家共识的解读与对比

刘 勃，褚 昆，李自航，杨 梦，王宇钏，李会杰*
（河北医科大学第三医院骨病科，河北 石家庄 050051）

[摘要] 2022 年末—2023 年初，我国经历了大规模新型冠状病毒（简称新冠）感染高峰。新冠重症患者需要使用糖皮质激素治疗。因此，预计在未来一个时期内，因新冠感染和糖皮质激素应用造成的股骨头坏死患者将快速增加。中华医学会骨科学分会关节外科学组和中国研究型医院学会骨循环与骨坏死专家委员会分别于 2020 年 2 月和同年 8 月制定了《新型冠状病毒肺炎相关股骨头坏死防治的快速临床建议》和《新型冠状病毒疫情防控期间股骨头坏死防治策略专家共识（2020）》。为了进一步提高临床医师对新冠相关股骨头坏死的认知水平，本文结合国内外其他研究成果，特别是上述“建议”和“共识”制定后的最新研究进展，对上述《建议》和《共识》进行详细解读与对比。

[关键词] 新型冠状病毒；糖皮质激素类；股骨头坏死 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.05.001
[中图分类号] R373.1 [文献标志码] A [文章编号] 1007-3205(2024)05-0497-04

因新型冠状病毒（简称新冠）感染导致的 35.3% 的机械通气患者、40% 的重症患者和 51.3% 的 ICU 住院患者，需使用糖皮质激素治疗[1]，可能引起新冠相关股骨头坏死（osteonecrosis of femoral head，ONFH）。中华医学会骨科学分会关节外科学组和中国研究型医院学会骨循环与骨坏死专家委员会分别于 2020 年 2 月和 8 月制定了《新型冠状病毒肺炎相关股骨头坏死防治的快速临床建议》[2]和《新型冠状病毒疫情防控期间股骨头坏死防治策略专家共识（2020）》[3]（简称“建议”和“共识”）。为提高临床医师对新冠相关 ONFH 诊疗中一些关键问题的认识水平，现结合国内外最新研究进展，对上述“建议”和“共识”进行解读。

1 新冠感染患者股骨头坏死的高危因素

对新冠感染患者出现 ONFH，上述“建议”和“共识”中认为主要存在三方面原因：一是病毒感染后，因全身炎症反应、自由基分子过量、低氧血症等原因间接造成 ONFH[4]；二是患者感染新冠病毒前，本身就存在 ONFH 的危险因素，如饮酒、脂代谢异常等[5]；三是因新冠病毒感染治疗中应用激素导致 ONFH[6-7]。上述“建议”和“共识”，以及在国际上发表的《General Recommendation for Assessment and Management on the Risk of Glucocorticoid-Induced Osteonecrosis in Patients with，COVID-19》[8]（简称“Recommendation”）都一致认为：在这 3 个原因中，激素的应用是新冠相关 ONFH 最重要和直接的原因；在应用较大剂量激素的患者，必须警惕 ONFH 的发生。

应用多大剂量激素会导致 ONFH 发生率显著性增高，不同研究中结论不完全一致。“建议”和“共识”中都认为：应用泼尼松总量超过 2 000 mg 或静脉冲击≥80 mg/d（持续 3 d 以上）是确定的 ONFH 高危因素。但“建议”中还提出，每日应用泼尼松超过 60 mg 或激素应用超过 18 d，亦是 ONFH 发生的高危因素。另外，中小剂量激素是否会导致 ONFH 还存在一定争论：“共识”中认为激素治疗时间＜1 周或积累剂量＜2 000 mg 泼尼松，应当认为是 ONFH 的中风险因素；但此点在“建议”中未提及。而“Recommendation”中认为，40～840 mg 的小剂量甲泼尼龙（平均剂量 386 mg）也有导致 ONFH 的可能。

总结起来，应用泼尼松总量超过 2 000 mg 或静脉冲击≥80 mg/d 持续至少 3 d，是新冠后 ONFH 的确定高危因素。对这些患者必须进行系统性随访，以早期发现、早期保髋治疗；对应用过激素，但未达上述剂量者，依然需要关注 ONFH 的可能性。仅

[收稿日期]2023－05－29
[作者简介]刘勃（1989－），男，河北石家庄人，河北医科大学第三医院副主任医师，医学硕士，从事股骨头坏死和髋关节疾病诊治研究。
* 通信作者。E-mail：lihuijie@hebmu.edu.cn

有未应用激素的轻症患者，才可以不进行 ONFH 的相关筛查。

2 新冠感染后股骨头坏死的早期诊断措施

研究表明[9]，大部分 ONFH 在应用激素后 2～3 个月已被发现，几乎全部 ONFH 在应用激素 6 个月内均已发生；1 年后，再发生 ONFH 的概率则较低。因此，“建议”中认为 ONFH 的首次筛查应当在激素治疗后 2～6 个月开始；“共识”中则认为，对高风险人群，应当自使用激素起 1 个月后即开始筛查。考虑到骨坏死的发生时间、进展速度及患者的经济和便利性，笔者认为首次筛查的时间以激素应用后 3 个月为宜。因此时既使发生 ONFH，通常也处于 Ficat Ⅰ～Ⅱ期，并不会延误患者治疗[10]。在首次筛查后，必要的检查应当在 6 个月、12 个月、24 个月时再次重复；如患者条件许可，可在 9 个月和 18 个月时亦进行检查。由于激素导致的 ONFH 多发生在应用激素后早期[9]，因此，如未发现 ONFH 迹象，24 个月时规律的 ONFH 筛查可以停止。

早期 ONFH 临床症状、体征不典型，为防止漏诊，除基本的询问症状和体格检查之外，影像学检查被“共识”和“建议”共同推荐为必须的筛查项目。磁共振检查(magnetic resonance imaging，MRI)由于对 ONFH 早期诊断的敏感度和特异度均十分理想，是 ONFH 必不可少的影像学检查，在上述“共识”和“建议”中均推荐。但骨盆或髋关节 X 线是否应当作为筛查的项目尚存在争议——虽然 X 线为最基础检查，但是其对早期 ONFH 的诊断无益，且存在辐射伤害[11]。因此，笔者建议，可在 MRI 发现 ONFH 后再进行 X 线检查；对未发现 ONFH 者，仅进行 MRI 检查。

总之，在新冠患者开始应用激素后 3、6、12、24 个月，对其进行髋关节 MRI 检查是公认推荐且必要的；一旦发生 ONFH，可考虑每 3 个月检查一次 MRI，并加做骨盆正位和蛙式位 X 线检查，以全面评估病情、分期和指导治疗。

3 ONFH 的预防和保髋治疗策略

对未发生 ONFH 的中、高危患者，“共识”推荐常规应用药物(包括双膦酸盐和含淫羊藿的中成药或中药)进行为期 1 年的预防；“建议”则推荐对这些患者采用改变生活方式、避免接触 ONFH 的可能危险因素及合理使用药物(维生素 D 和钙剂)进行预防。需要强调的是，尽管“共识”和“建议”都推荐了药物预防，但目前尚无充足的循证医学证据表明其是有效的[12-13]。特别是对双膦酸盐和中药、中成药，因其潜在的不良反应风险，不应被常规用于新冠感染后应用激素的 ONFH 高危患者。

一旦患者诊断为 Ficat Ⅰ～Ⅱ期 ONFH，则应当立刻开始非手术治疗，同时评估患者是否存在保髋手术的适应证[2]。非手术治疗中确定应当进行的措施是保护性负重[2]。在此基础上，可试用抗血小板聚集药、降脂药、抗凝药、扩血管药、中药和中成药等[2]。存在争议较大的是抗破骨细胞治疗：一般认为，股骨头塌陷是导致 ONFH 保髋治疗失败的最主要原因[14]，但单纯的骨组织坏死不会导致骨小梁破坏。只有在破骨细胞激活，溶解股骨头内骨小梁和关节面皮质骨后，才会发生股骨头塌陷[15]。因此，抗破骨细胞治疗一直是治疗 ONFH、特别是预防股骨头塌陷的重要手段之一[16-17]。然而，很多高证据等级的临床研究表明双膦酸盐并不能预防股骨头塌陷[18]。这可能因为双膦酸盐需要与骨基质的羟基磷灰石成分吸附后才能发挥药理作用，而在骨坏死的情况下，其并不一定可以在股骨头内骨小梁表面达到药理作用浓度[19]；亦有研究表明其可能与破骨细胞自噬的过度激活有关[20]。近年来也有学者[21]应用 RANKL 抑制剂对激素性 ONFH 进行抗破骨细胞治疗，取得了较满意的疗效，应进一步推广应用和继续深入研究。物理治疗包括体外振波、高压氧和电刺激等，可以作为辅助疗法试用[12-13]。

Ficat Ⅰ～Ⅱ期患者的手术保髋治疗策略，是一个中外争论的焦点问题。虽然“建议”中推荐这些患者接受髓芯减压或减压植骨；但“建议”中列举的部分证据认为，髓芯减压等手术可能不能阻止 ONFH 病情进展，甚至破坏股骨头力学性能、加速塌陷的发生[21-22]。亦有国内学者认为一些其他疗法如体外振波治疗有取代髓芯减压的趋势[23]。相反，Mont 等[12-13]在 2015 年和 2020 年分别进行了为期 10 年和 5 年的文献证据回顾，两次均发现仅有髓芯减压和减压植骨为证据等级 A 的推荐措施，其余措施的证据等级均为 B 或以下。笔者认为，造成这种分歧的原因可能在于 ONFH 的患者是异质性的，且影响髓芯减压(植骨)疗效的因素众多[24-25]。仅凭分期进行手术，虽然从人群层面上可以降低股骨头总体塌陷率，但是依然存在很多患者(高达约 50%)手术失败[26]。最近有学者[27]提出应当对患者进行个体化精准评估，在术前通过多因素评分量化髓芯减压(植骨)的成功率；可帮助正确选择合适的患者进行手术治疗，以大幅提高髓芯减压(植骨)的疗效，值得被推广应用。

虽然最新的国际研究认为：若患者进展至 Ficat Ⅲ期，即存在证据等级为 A 的全髋关节置换的适应证[12-13]；同时，尽早手术亦可提高关节置换后功能，不应等到髋关节疼痛严重、活动明显受限才考虑关节置换治疗[28]。但考虑到人工关节存在使用寿命，如患者仍有保髋意愿，“建议”也推荐对这部分患者进行髋周骨瓣移植、腓骨移植或截骨术治疗，可取得一定效果。但这些传统手术方法创伤较大，有的甚至需要配合髋关节外科脱位进行；一旦保髋失败，对未来需要进行的关节置换存在不利影响[29-30]；因此实施之前需仔细权衡利弊。最近，有学者采用微创自体股骨髁软骨移植[31]和股骨头部分置换术[32-34]治疗 Ficat Ⅲ期患者，取得了可喜的疗效。这些新型保髋治疗方法具有微创、成功率高的优势，为未来保髋治疗的重要发展方向。

目前，对未发生 ONFH 的新冠感染者，药物预防并无充足证据支持；对 Ficat Ⅰ～Ⅱ期的 ONFH 患者，主要治疗方法仍然以保护性负重、药物和髓芯减压（植骨或 T 形腓骨支撑）手术治疗为主；当患者进展至 Ficat Ⅲ期以上，则应当在人工关节置换和保髋治疗中谨慎权衡利弊。

4　ONFH 关节置换治疗中的注意事项

目前，世界卫生组织已经明确认为新冠感染是全身性疾病[35]。因此，新冠相关的终末期 ONFH 患者如接受全髋关节置换治疗，围手术期需要详细评估患者全身情况，特别是要注意呼吸系统功能评估，减少手术后呼吸系统并发症的发生率[36]。此外，新冠会导致全身炎症反应、引起血管炎、高凝状态，术前需排查患者有无血栓和易栓状态，以免术后发生严重的深静脉血栓和肺栓塞[37]。激素的应用会导致患者全身性骨质疏松：在进行关节置换时需要注意避免假体周围骨折的发生；术后早期应当适当限制负重，避免发生假体松动[38]。关节置换后 1 年，可以考虑开始进行规范性抗骨质疏松治疗，以期提高假体远期生存率，减少假体周围骨折的可能性[39]。

综上所述，预计未来一个时期内，因新冠病毒感染及糖皮质激素的使用，我国股骨头坏死的发病率可能快速升高。对应用了较大剂量糖皮质激素的新冠感染患者，特别是伴有其他骨坏死危险因素时，应规范定期进行髋关节 MRI 的筛查；以便早期诊断和及时进行保髋治疗，尽量避免发生股骨头塌陷。需要注意的是，我国的新冠病毒感染高峰时间为 2022 年 12 月—2023 年 1 月；因此，目前我国新冠感染后股骨头坏死发病高峰可能刚刚开始，其临床和流行病学特点是否与之前国内外相关报道一致，仍然有待时间的检验。上述这些临床建议和专家共识及解读，对我们准备应对可能到来的股骨头坏死发病高潮，具有重大的参考价值；但是，仍需以发展的眼光看待问题，遇到具体患者应结合实际情况处理，不应将指导意见完全作为强制性执行的要求。

[参考文献]

[1] Cano EJ, Fonseca Fuentes X, Corsini Campioli C, et al. Impact of corticosteroids in coronavirus disease 2019 outcomes: systematic review and meta-analysis[J]. Chest, 2021, 159(3): 1019-1040.

[2] 李川，王斌，邢丹，等.新型冠状病毒肺炎相关股骨头坏死防治的快速临床建议[J/CD].中华关节外科杂志(电子版)，2020，14(1)：4-10.

[3] 吴鑫杰，刘立华，张庆宇.新型冠状病毒疫情防控期间股骨头坏死防治策略专家共识(2020)[J].中国修复重建外科杂志，2020，34(8)：1031-1035.

[4] Parikh S, Gomez O, Davis T, et al. Avascular necrosis as a sequela of COVID-19: a case series[J]. Cureus, 2023, 15(2): e35368.

[5] Ergün S, Adiyaman C, Šensöz E, et al. Avascular necrosis of the hip triggered by COVID-19 infection in a patient with sickle cell disease: a case report[J]. J Orthop Case Rep, 2022, 12(6): 10-12.

[6] Veizi E, Erdoğan Y, Sezgin BS, et al. The painful joint after COVID-19 treatment: a study on joint osteonecrosis following COVID-19-related corticosteroid use[J]. Jt Dis Relat Surg, 2023, 34(1): 75-83.

[7] Kamani S, Lakhwani MG, Phansopkar P. Undiagnosed bilateral avascular necrosis of the femur in a young male caused by COVID-19 steroid injections[J]. Cureus, 2022, 14(10): e29982.

[8] Li W, Huang Z, Tan B, et al. General recommendation for assessment and management on the risk of glucocorticoid-induced osteonecrosis in patients with COVID-19[J]. J Orthop Translat, 2021, 31: 1-9.

[9] Oinuma K, Harada Y, Nawata Y, et al. Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after starting high dose corticosteroid treatment[J]. Ann Rheum Dis, 2001, 60(12): 1145-1148.

[10] Marston SB, Gillingham K, Bailey RF, et al. Osteonecrosis of the femoral head after solid organ transplantation: a prospective study[J]. J Bone Joint Surg Am, 2002, 84(12): 2145-2151.

[11] Barille MF, Wu JS, McMahon CJ. Femoral head avascular necrosis: a frequently missed incidental finding on multidetector CT[J]. Clin Radiol, 2014, 69(3): 280-285.

[12] Mont MA, Salem HS, Piuzzi NS, et al. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: where do we stand today?: a 5-year update[J]. J Bone Joint Surg Am, 2020, 102(12):

1084－1099.

[13] Mont MA, Cherian JJ, Sierra RJ, 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.

[14] Larson E, Jones LC, Goodman SB, et al. Early-stage osteonecrosis of the femoral head: where are we and where are we going in year 2018[J]. Int Orthop, 2018, 42(7): 1723－1728.

[15] Luo P, Gao F, Han J, et al. The role of autophagy in steroid necrosis of the femoral head: a comprehensive research review [J]. Int Orthop, 2018, 42(7): 1747－1753.

[16] Konarski W, Poboży T, Śliwczyński A, et al. Avascular necrosis of femoral head-overview and current state of the art [J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(12): 7348.

[17] Nishii T, Sugano N, Miki H, et al. Does alendronate prevent collapse in osteonecrosis of the femoral head[J]. Clin Orthop Relat Res, 2006, 443: 273－279.

[18] Chen CH, Chang JK, Lai KA, et al. Alendronate in the prevention of collapse of the femoral head in nontraumatic osteonecrosis: a two-year multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(5): 1572－1578.

[19] Jameel J, Sinha S, Kumar A, et al. Effectiveness of calcium sulfate and hydroxyapatite composite in collapse prevention in osteonecrosis of femoral head [J]. Cureus, 2022, 14(4): e24408.

[20] Liu B, Gao F, Xiu X, et al. Denosumab can prevent collapse in patients with early-stage steroid-induced osteonecrosis of the femoral head by inhibiting osteoclasts and autophagy[J]. Orthop Surg, 2023, 15(1): 256.

[21] Kim SY, Kim YG, Kim PT, et al. Vascularized compared with nonvascularized fibular grafts for large osteonecrotic lesions of the femoral head[J]. J Bone Joint Surg Am, 2005, 87(9): 2012－2018.

[22] Zhao D, Cui D, Wang B, et al. Treatment of early stage osteonecrosis of the femoral head with autologous implantation of bone marrow-derived and cultured mesenchymal stem cells[J]. Bone, 2012, 50(1): 325－330.

[23] 张蕾蕾，袁强，范亚楠，等.机械振动对股骨头坏死的力学机制研究[J].中华骨与关节外科杂志，2022，15(6)：462－466.

[24] Simank HG, Brocai DR, Strauch K, et al. Core decompression in osteonecrosis of the femoral head: risk-factor-dependent outcome evaluation using survivorship analysis[J]. Int Orthop, 1999, 23(3): 154－159.

[25] Tran TN, Baltaci Y, Winter P, et al. Optimal drilling at femoral head-neck junction for treatment of the femoral head necrosis: Experimental and numerical evaluation [J]. Ann Anat, 2023, 248: 152081.

[26] Hua KC, Yang XG, Feng JT, et al. The efficacy and safety of core decompression for the treatment of femoral head necrosis: a systematic review and meta-analysis[J]. J Orthop Surg Res, 2019, 14(1): 306.

[27] Wei C, Yang M, Chu K, et al. The indications for core decompression surgery in patients with ARCO stage Ⅰ－Ⅱ osteonecrosis of the femoral head: a new, comprehensive prediction system[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2023, 24(1): 242.

[28] Yang M, Li X, Chu K, et al. Comparison of outcomes following total hip arthroplasty between patients diagnosed with association research circulation osseous (ARCO) stage Ⅲ and stage IV osteonecrosis of the femoral head: a retrospective study of 302 patients[J]. Med Sci Monit, 2023, 29: e938991.

[29] Xia T, Liu J, Shi L, et al. Comparison of surgical dislocation and impacting bone graft and surgical dislocation and rotational osteotomy for the treatment of ARCO Ⅲ femoral head necrosis [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(20): e20215.

[30] Feng W, Ye P, Ni S, et al. One-stage simultaneous hip-preserving surgeries for the management of bilateral femoral head osteonecrosis: a mean 7.0-year follow-up[J]. J Orthop Surg Res, 2019, 14(1): 455.

[31] 王娟，陈伟，李会杰，等.应用自体股骨髁骨软骨整体移植微创治疗 ARCOⅢ期股骨头缺血坏死[J/CD].中华老年骨科与康复电子杂志，2022，8(4)：4.

[32] 郑占乐，陈伟，张弢，等.取梁换柱部分置换术在股骨头坏死中的应用[J].河北医科大学学报，2023，44(1)：112－115.

[33] 王娟，王忠正，王宇钏，等.股骨头部分置换术精准微创治疗 ARCO Ⅲ期股骨头缺血坏死的实验研究[J/CD].中华老年骨科与康复电子杂志，2022，8(5)：260－262.

[34] 朱燕宾，程晓东，王宇钏，等.股骨头部分置换术精准微创治疗中老年 ARCO Ⅲ期股骨头缺血坏死的有限元分析[J/CD].中华老年骨科与康复电子杂志，2022，8(5)：257－259.

[35] Araf Y, Akter F, Tang YD, et al. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines[J]. J Med Virol, 2022, 94(5): 1825－1832.

[36] Deng JZ, Chan JS, Potter AL, et al. The risk of postoperative complications after major elective surgery in active or resolved COVID-19 in the United States[J]. Ann Surg, 2022, 275(2): 242－246.

[37] Suh YJ, Hong H, Ohana M, et al. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis[J]. Radiology, 2021, 298(2): E70－E80.

[38] Karachalios TS, Koutalos AA, Komnos GA. Total hip arthroplasty in patients with osteoporosis[J]. Hip Int, 2020, 30(4): 370－379.

[39] Apostu D, Lucaciu O, Berce C, et al. Current methods of preventing aseptic loosening and improving osseointegration of titanium implants in cementless total hip arthroplasty: a review[J]. J Int Med Res, 2018, 46(6): 2104－2119.

（本文编辑：刘斯静）