

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.04.037

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.04.037>

从严重急性呼吸综合征到 2019 冠状病毒病： 探讨激素性股骨头坏死的防治

张亮 综述 彭江南, 何苗, 欧淇峰, 林渊源 审校

(中南大学湘雅医院骨科, 长沙 410008)

[摘要] 2019年出现了一种全球流行的新型冠状病毒, 这是继2003年严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)、2012年中东呼吸综合征(Middle East Respiratory Syndrome, MERS)之后, 另一种可以在人体间传播的2019冠状病毒病(coronavirus disease 2019, COVID-19)。在治疗COVID-19和SARS时, 都会不可避免地使用激素治疗以控制患者的病情。10多年间, SARS患者激素治疗后出现了股骨头坏死(osteonecrosis of the femoral head, ONFH), 且诸多研究通过系统性随访证明了这种关联。多年的研究表明药物治疗、物理治疗及保髋手术治疗在激素性ONFH的防治中具有一定的积极作用。COVID-19治愈患者应定期到医院复查, 医生应根据复查结果, 将患者划分为ONFH高低风险人群, 并根据病情做相应预防。

[关键词] 2019冠状病毒病; 严重急性呼吸综合征; 股骨头坏死; 激素; 治疗

From SARS to COVID-19: Discussion on the prevention and treatment of steroid-induced femoral head necrosis

ZHANG Liang, PENG Jiangnan, HE Miao, OU Qifeng, LIN Zhangyuan

(Department of Orthopedics, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract Since 2019, a new type of coronavirus has spread globally. This is a novel coronavirus disease 2019 that can spread from human to human after SARS in 2003 and MERS in 2012. To deal with a high-dose steroid is frequently used to improve the respiratory condition of patients with severe pneumonia. During 10 years follow-up of these patients, however, quite a number of them presented with osteonecrosis of the femoral head (ONFH), and several studies has proved the strong correlation between ONFH and steroid therapy. After years of reseach, it has been shown that these treatments based on drugs, physical therapy, and hip-preserving surgery have certain positive effects on preventing and treating steroid-induced ONFH. Therefore, the patients who suffered from COVID-19 and experienced steroid therapy should come to hospital for periodic review after they were recovered

收稿日期 (Date of reception): 2020-08-12

通信作者 (Corresponding author): 林渊源, Email: linzhangyuan2505@sina.com

基金项目 (Foundation item): 湖南自然科学基金 (2018JJ2650)。This work was supported by the Natural Science Foundation of Hunan Province, China (2018JJ2650).

from COVID-19, and they should be divided into high- and low-risk groups for ONFH, and taken customized preventive measures.

Keywords coronavirus disease 2019; severe acute respiratory syndrome; osteonecrosis of the femoral head; hormone; therapy

从2019年年底开始, 出现一种全球流行的病毒, 这是继2003年严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS), 2012年中东呼吸综合征(middle east respiratory syndrome, MERS)后, 另一种可以在人体间传播的新型冠状病毒。2020年2月11日, 世界卫生组织将新型冠状病毒肺炎命名为2019冠状病毒病(coronavirus disease 2019, COVID-19), 国际病毒分类委员会将该病毒命名为SARS-CoV-2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)^[1]。在2003年SARS结束后, 部分患者在经激素治疗后出现股骨头坏死(osteonecrosis of the femoral head, ONFH)。COVID-19是一种与SARS相似的肺炎, 在对其治疗时不可避免地会使用激素治疗, 疫情过后能否减少此类并发症的发生? 过去的10多年里关于激素性ONFH的相关研究有一定的发展, 这可对COVID-19患者后期出现ONFH提供更多的选择。

1 激素的使用

1.1 在 SARS 治疗中激素的使用情况

2003年的SARS影响巨大, 经过10多年的观察, 由于当年疫情期间临床对于激素的使用剂量、起始时间和疗程没有很好的把握导致部分患者出现了严重的并发症。而激素是治疗SARS的主要药物之一^[2], 对相关肺炎治疗有效, 有助于减少SARS中急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)的发生^[3]; 同时, 激素具有抗炎、抗中毒、抗纤维化以及保护组织等功能^[4], 可以在一定程度上控制肺炎重症患者的发热, 改善氧合指数, 减少氧疗的需要, 极大地提高了患者的生存率, 但激素带来的负面影响也很明显。在《传染性非典型肺炎(SARS)诊疗方案》中就提出了3种SARS后遗症: ONFH、肺功能下降、肝肾功能损害^[5]。其中出现骨坏死的病理发生率为5%~33%, 以ONFH多见^[6]。Guo等^[7]在一项对539例接受糖皮质激素治疗的SARS患者的回顾性研究中, ONFH的发生率为24%, 其中以20~49岁、服用高剂量或联合糖皮质激素的患者, 发生ONFH风险较高。另一项前瞻性研究^[8]发现SARS激素治疗后ONFH的发生率约为30%, 且主要发生在

双侧, 占ONFH病例中的66.2%。在治疗SARS感染患者中, 激素使用总量和时间是ONFH的重要因素^[9-10]。有研究^[11]显示: 全疗程使用糖皮质激素总量为(4 949±2 959) mg及冲击疗法持续使用激素时间为(24±5) d, 患者后期会出现ONFH等严重不良反应。另外一项随访5年的回顾性研究^[12]发现使用大剂量激素治疗SARS后, 总量<5 000 mg, 5 000~10 000 mg和>10 000 mg时ONFH的发生率分别为15.8%, 43.8%和71.4%。

1.2 在 COVID-19 治疗中激素的使用情况

COVID-19是SARS-CoV-2感染所致, 与SARS的致病病毒SARS-CoV(severe acute respiratory syndrome coronavirus)存在相同之处。且COVID-19患者流行病学、临床、实验室和放射学特征与2003年SARS患者相似^[13-15], 故在治疗上不可避免地会使用激素治疗。

借鉴SARS的治疗, COVID-19患者激素治疗后出现ONFH的风险很大。COVID-19没有特异性治疗方法, 主要是对症治疗和防治并发症, 糖皮质激素的使用是最常见的备用方案。考虑到并发症, 《新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染的肺炎诊疗快速建议指南》^[16]建议对于COVID-19患者应谨慎使用糖皮质激素, 病情进展快或重症患者可酌情使用激素, 根据病情严重程度, 可考虑每日给予40~80 mg, 每日总剂量不超过2 mg/kg。Huang等^[15]报道: 在41名接受治疗的COVID-19患者中, 有9名(22%)患者接受了糖皮质激素治疗。Wang等^[17]报道: 45%COVID-19患者接受了激素治疗, 激素的剂量随疾病严重程度的不同而不同。陈实等^[18]回顾性研究109例确诊为COVID-19的患者的临床资料, 有53.2%患者使用了糖皮质激素。武汉某医院对首次15例确诊为危重性COVID-19患者入院后立即使用激素治疗, 剂量为400.0 mg/d^[19]。在武汉金银潭医院治疗的99名患者中, 19例(19%)患者接受了3~15 d的激素治疗, 其中发生ARDS的患者使用激素剂量为1~2 mg/kg^[20]。2020年2月9日, 钟南山团队^[21]回顾性研究1 099例COVID-19患者, 结果显示: 18.6%的患者接受糖皮质激素治疗(激素平均剂量1.5 mg/kg), 其中危重患者为44.5%(激素平均剂量30 mg/kg), 日最大剂量≤40 mg/kg。对

于COVID-19患者使用激素治疗，目前没有统一的剂量标准，大部分指南和诊疗方案中推荐小剂量使用，不超过1~2 mg/(kg·d)或者40~80 mg/d甲泼尼龙的剂量^[22]。据估计，18%的COVID-19患者接受了激素治疗，其中重症患者和非重症患者激素使用率分别为44%和13%^[23]。相比SARS患者，COVID-19患者的激素使用剂量有所减少，使用时间有所缩短，但仍有少部分患者的情况令人担忧。

2 激素性 ONFH 的诊断

对于COVID-19治愈患者，定点医院可建立随访机制，患者定期来院复查。对于使用过少量激素的患者，可将其列为低风险人群，但应警惕ONFH的发生；对于大剂量、长时间使用过糖皮质激素的患者，将其列为高风险人群，建议同时实施影像学随访观察^[6]。影像学检查推荐MRI，MRI是目前发现早期股骨头缺血坏死最敏感的方法^[24]。同时结合病史、髋部体格检查、X线、CT、骨密度检测等结果可确诊ONFH。COVID-19患者诊疗时常规拍摄髋部MRI，观察股骨头情况，复查MRI时间应在3个月左右进行。Hui等^[25]通过研究71例SARS患者，发现在激素治疗后3~4个月有28例(39%)发生股骨头缺血性坏死。激素性ONFH往往发生在初次使用激素后6个月内，后期会相对稳定^[26]。Zhou等^[27]认为需对患者进行至少6个月到3年的随访。笔者认为，COVID-19治愈患者须在出院后3个月内到医院复查，如MRI结果提示无异常，则每次间隔3个月来医院复诊，3年后复查仍无异常，可归为低风险ONFH患者，之后每1~2年复查1次。对于高风险患者，在激素性骨坏死的无症状前期，复诊期间可进行药物及物理治疗来预防ONFH；ONFH中、后期具有很大的不可逆性，一旦确诊，只能采取相对应的保髋手术。因此，除了在治疗时控制激素用量及时间避免ONFH的发生，早期发现ONFH的征象对于患者的预后也极其重要。

3 激素性 ONFH 的防治

3.1 药物治疗

3.1.1 降脂治疗

早期研究^[28]表明：血清胆固醇水平升高与ONFH有关，有60%~85%的ONFH患者存在血清胆固醇和三酰甘油升高。激素治疗肺炎有积极作用，但同时激素也干扰骨髓间质中脂肪的形成过程，促进脂肪细胞的肥大和增生，引起骨内压力

升高，血流量降低，导致股骨头血液供应不足而坏死^[29]。他汀类药物可作为治疗高胆固醇血症的药物，不仅可降低胆固醇，还可以抑制血管炎症、减弱氧化应激和改善血管生成过程中内皮功能障碍^[30-31]。Pritchett^[32]检查284例服用高剂量激素时服用他汀类药物患者的记录，发现只有3名患者(1%)出现骨坏死，表明他汀类药物对激素性ONFH具有预防作用。

3.1.2 纠正凝血功能异常治疗

研究^[33]发现有血栓形成和低纤溶状态会导致骨内静脉压力升高、动脉血流减少以及缺氧，导致ONFH。Glueck等^[34]的前瞻性队列研究发现：有26例ONFH患者采用依诺肝素治疗后(12周60 mg/d)，95%的患者髋部成活，89%的患者处于Ficat^[35]I和II期，可继续保守治疗。

3.1.3 抗骨质疏松治疗

激素性ONFH得不到理想治疗最终的结果是股骨头塌陷，其中主要途径是破骨细胞骨吸收和成骨细胞骨再生速率的失衡，影响其途径的代表药物为双膦酸盐和特立帕肽。

双膦酸盐：阿仑膦酸盐能降低破骨细胞活性，抑制骨转换，减少成骨细胞和骨细胞的凋亡，从而降低骨的周转率^[36]。Agarwala等^[37]对60例Ficat I~III期髋部ONFH患者(100髋)进行了研究，随访时间3个月~5年。所有患者每天服用阿仑膦酸钠10 mg，同时每天服用500~1 000 mg钙和维生素D补充剂，并被建议避免负重，结果发现只有6名患者(10髋)需要手术，大多数患者可避免早期手术干预。

特立帕肽：特立帕肽是甲状旁腺激素的一种重组形式，通过增加骨重塑率来刺激骨形成。在外源性甲状旁腺激素的影响下，骨重建单元的骨沉积量增加^[38]。Lindsay等^[39]报道了骨质疏松患者在接受特立帕肽治疗的1~6个月后，骨吸收和形成的生物化学标志物达到了最高水平，相关骨代谢物质都能达到正常水平，证明特立帕肽在激素性ONFH预防上可发挥一定的作用。

3.2 物理治疗

3.2.1 减轻负重治疗

通过辅助方式，如助步器、轮椅，减少上肢体重对股骨头的压力，有利于股骨头血液流畅，效果尚可^[40-41]。

3.2.2 高压氧治疗

对于早期ONFH患者，高压氧能改善组织氧分压，有利于增强破骨细胞和成骨细胞活性、成纤

维细胞增殖、胶原纤维和新生血管形成,加速组织修复愈合,减轻局部炎症^[42]。王勇等^[43]指出,尽早采用高压氧治疗SARS康复患者早期骨坏死十分必要。潘树义等^[44]研究了51例高压氧治疗SARS所致ONFH患者,根据ARCO^[45]分期,I期病变48例,II期病变2例,III期病变3例,发现高达92%的患者治疗效果良好。

3.2.3 脉冲电磁场治疗

该治疗是一种可改善微循环,改善血管活性,降低骨吸收率,促进成骨细胞生长,可作为早期ONFH治疗的辅助手段^[46-47]。在两项回顾性研究中^[48-49],共纳入117例(146髋)有症状的、非塌陷的ONFH患者,患者接受了为期6个月、8 h/d的脉冲电磁场治疗,对ARCO I~II期或Ficat I~III期患者都有良好的效果。

3.2.4 体外冲击波治疗

该治疗是一种有效的力学刺激,能够对组织细胞进行无损伤的机械刺激,激活组织细胞的自愈机制^[50]。对ARCO I~III期患者有积极的治疗作用,长期治疗ARCO IV期也有一定的可行性^[51]。Wang等^[52]研究了48例(57髋)ARCO分期为I~III期的ONFH患者,79%的髋部得到改善,10%的髋部没有变化,10%的髋部恶化;对于早期ONFH患者,体外冲击波治疗取得了良好的效果。

另外,联合治疗在治疗激素性ONFH也存在一定的作用。张念非等^[53]对18例(36髋)既往有过SARS病史的ARCO I期患者,用低分子肝素联合其他药物(川芎嗪、前列地尔、阿仑膦酸钠)治疗,平均随访6.4个月,发现只有1例(2髋)发展为ARCO III并接受手术治疗,其余17例髋关节功能保持优良。Liu等^[54]对37例SARS后ONFH患者(66髋)进行回顾性研究,分别用阿仑膦酸钠、体外冲击、高压氧联合治疗,随访12年,发现此联合治疗对ARCO 3个阶段的患者都有效果。I期36个髋,II期21个髋,III期9个髋的有效率分别为91.67%、80.95%、55.56%。

3.3 手术治疗

3.3.1 髓芯减压治疗

髓芯减压是治疗ONFH常见的手术方法之一,在股骨头的头部开始塌陷之前治疗,效果最好^[55]。髓芯减压的目的是减少股骨头的压力,恢复正常的血管流动,减轻髋关节的疼痛。Mont等^[41]总结评估了42份文献,其中1 206髋采用了髓芯减压术,819髋采用了各种非手术方法。24项研究中,65%的髋部髓芯减压治疗取得了满意的临床

效果。Stulberg等^[56]在一项包括55髋关节的前瞻性随机研究中比较了单纯的髓芯减压和保守治疗,在Ficat I、II和III期,70%的髋部减压成功。相比之下,非手术治疗的成功率有限(Ficat I期为20%; Ficat II期为0%; Ficat III期为10%)。该作者认为对于早期ONFH的患者,髓芯减压比非手术治疗更有效。另外,髓芯减压的效果会因为股骨头塌陷受到显著的限制。Smith等^[57]对114个髋部进行评估,结果显示当出现新月形标志时,其疗效会显著下降;髋关节Ficat I期的成功率为81%,而髋关节新月征或股骨头最终塌陷的成功率分别为20%和0。最近的一项荟萃分析^[58]表明:髓芯减压术是治疗ONFH的一种有效、安全的方法,根据患者的情况选择髓芯减压来治疗ONFH可提高成功率。

3.3.2 带蒂骨移植

带血管蒂移植是治疗骨坏死的另一种重要的保髋方法。带血管蒂的移植骨为关节面提供支持,降低骨内压力,移除和替换坏死组织,并改善该区域的生物微环境^[59]。Meyers等^[60]首次报道采用肌蒂骨移植治疗股骨头23例,随访时间为6个月至2年,所有8例Ficat I期或II期患者均获得了良好的随访结果。Ünal等^[61]在一项7.6年的随访研究中,发现游离带血管蒂腓骨移植效果非常好,尤其是在年轻患者的完全坏死前阶段。在这项研究中,有15/17(88%)例Ficat II期ONFH患者获得了良好或极好的结果。带血管蒂游离腓骨移植的理论优势是在手术时包含新的血液供应,允许骨诱导祖细胞的侵袭,恢复坏死的区域,从而恢复健康的软骨下板^[62]。Scully等^[63]的研究结果表明:带血管蒂游离腓骨移植是可行的。该技术的关键作用是为新的软骨下骨提供足够的血运重建,同时维持适当的股骨头机械支持。尽管在技术上很复杂,但带血管蒂的游离腓骨移植是一种可能持续保存髋关节20年或更长时间的手术方法^[64]。

3.3.3 截骨术

截骨术最初是作为治疗髋关节骨性关节炎的一种方法,后来应用于ONFH。股骨近端截骨术,包括股骨颈和转子间区,已被推荐用未受体重应力影响的健康股骨头部分代替骨坏死病变区,当前主要是以旋转、内翻、屈曲、伸展和中间型等截骨术。截骨术主要改变股骨头的受力位置,生物力学应力和载荷能影响成骨细胞基因的表达及其转录调控^[65]。Sakano等^[66]报道的20例ONFH患者,按Ficat分期,II期、III期、IV患者分别为14例、4例、2例,截骨术后平均随访48个月,20个髋部中有18个没有塌陷。Baba等^[67]报道了36例ONFH

患者，全部行股骨转子间旋转截骨术，术后随访 16.1 年，结果发现：术后 10 年保髋成功率为 91.1%，15 年为 75.5%，20 年为 67.9%。

4 结语

笔者认为：1) 借鉴 SARS 的经验，COVID-19 患者康复出院后，仍然会存在各种后遗症出现的风险，其中激素性 ONFH 可能性高，需要引起患者及医师的足够重视；2) COVID-19 患者住院期间使用过激素治疗，其中大剂量、长时间使用激素可列为骨坏死高风险患者，应定期到医院复诊；3) 对于 ONFH 早期患者，药物治疗、物理治疗、联合治疗、保髋手术治疗有较好的疗效；4) COVID-19 患者如出现骨头坏死，则应按照分期进行治疗，早期治疗对激素性骨头坏死具有一定可逆作用。当然，目前还没有 COVID-19 患者使用激素导致骨头坏死的病例，只能借鉴 SARS 的治疗以及出现的状况进行分析。笔者希望，通过借鉴 SARS 中的 ONFH 防治的经验，即通过定期随访和早期、个性化的干预措施，尽可能地减少 ONFH 在 COVID-19 患者中的发生率。

参考文献

1. Ludwig S, Zarbock A. Coronaviruses and SARS-CoV-2: A Brief Overview[J]. *Anesth Analg*, 2020, 131(1): 93-96.
2. So LK, Lau AC, Yam LY, et al. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome[J]. *Lancet*, 2003, 361(9369): 1615-1617.
3. Auyeung TW, Lee JS, Lai WK, et al. The use of corticosteroid as treatment in SARS was associated with adverse outcomes: a retrospective cohort study[J]. *J Infect*, 2005, 51(2): 98-102.
4. Stern A, Skalsky K, Avni T, et al. Corticosteroids for pneumonia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 12(12): CD007720.
5. 钟南山. 传染性非典型肺炎诊疗方案[Z]. 深圳: 200621. ZHONG Nanshan. Diagnosis and treatment of severe acute respiratory syndrome[Z]. Shenzhen: 200621.
6. 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]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2020, 14(1): 4-10. LI Chuan, WANG Bin, XING Dan, et al. Prevention and treatment of novel coronavirus pneumonia associated femoral head necrosis: a rapid clinical advice[J]. *Chinese Journal of Joint Surgery. Electronic Version*, 2020, 14(1): 4-10.
7. Guo KJ, Zhao FC, Guo Y, et al. The influence of age, gender and treatment with steroids on the incidence of osteonecrosis of the femoral head during the management of severe acute respiratory syndrome: a retrospective study[J]. *Bone Joint J*, 2014, 96-B(2): 259-262.
8. 刘朝晖, 李子荣, 张念非, 等. SARS 后双侧股骨头坏死进展前瞻性分析[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2010, 25(10): 889-893. LIU Chaohui, LI Zirong, ZHANG Nianfei, et al. Respective analysis of prognosis of osteonecrosis of bilateral femoral heads[J]. *Chinese Journal of Bone and Joint Injury*, 2010, 25(10): 889-893.
9. Zhao R, Wang H, Wang X, et al. Steroid therapy and the risk of osteonecrosis in SARS patients: a dose-response Meta-analysis[J]. *Osteoporos Int*, 2017, 28(3): 1027-1034.
10. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects[J]. *PLoS Med*, 2006, 3(9): e343.
11. 李玉明, 王世鑫, 高宏生, 等. 严重急性呼吸综合征患者康复期股骨头缺血性坏死和骨质疏松的影响因素[J]. *中华医学杂志*, 2004, 84(16): 1348-1353. LI Yuming, WANG Shixin, GAO Hongsheng, et al. Factors of avascular necrosis of femoral head and osteoporosis in SARS patients, convalescence[J]. *National Medical Journal of China*, 2004, 84(16): 1348-1353.
12. 唐烽明, 王景贵, 赵栋, 等. 激素药源性股骨头坏死及骨质疏松 49 例中期分析[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2012, 27(2): 106-108. TANG Fengming, WANG Jinggui, ZHAO Dong, et al. Mid-term analysis of glucocorticoid induced femoral head necrosis and osteoporosis in 49 patients[J]. *Chinese Journal of Bone and Joint Injury*, 2012, 27(2): 106-108.
13. Peiris J, Lai ST, Poon L, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome[J]. *Lancet*, 2003, 361(9366): 1319-1325.
14. Peiris J, Chu CM, Cheng V, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study[J]. *Lancet*, 2003, 361(9371): 1767-1772.
15. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497-506.
16. 靳英辉, 蔡林, 程真顺, 等. 新型冠状病毒(2019-nCoV)感染的肺炎诊疗快速建议指南(标准版)[J]. *解放军医学杂志*, 2020, 45(1): 1-20. JIN Yinghui, CAI Lin, CHENG Zhenshun, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version)[J]. *Medical Journal of Chinese People's Liberation Army*, 2020, 45(1): 1-20.
17. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China[J]. *JAMA*, 2020, 323(11): 1061-1069.
18. 陈实, 吴娟娟, 李志明, 等. 新型冠状病毒肺炎 109 例临床分析[J].

- 中华传染病杂志, 2020, 38(3): 145-146.
- CHEN Shi, WU Juanjuan, LI Zhiming, et al. Clinical features of 109 cases with corona virus disease 2019[J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2020, 38(3): 145-146.
19. Zhou W, Liu Y, Tian D, et al. Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 18.
 20. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study[J]. Lancet, 2020, 395(10223): 507-513.
 21. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China[J]. N Engl J Med, 2020, 382(18): 1708-1720.
 22. 武明芬, 陈瑞玲, 赵志刚. 激素类药物在病毒性肺炎治疗中的应用与循证评价[J]. 临床药物治疗杂志, 2020, 18(2): 80-86.
WU Mingfen, CHEN Ruiling, ZHAO Zhigang. Application and evidence-based evaluation of corticosteroid in viral pneumonia[J]. Clinical Medication Journal, 2020, 18(2): 80-86.
 23. Guan WJ, Zhong NS. Clinical characteristics of Covid-19 in China. Reply[J]. N Engl J Med, 2020, 382(19): 1861-1862.
 24. Herneth AM, Grampp S, Berquist TH. MRI of the musculoskeletal system[M]. 4th ed. Berlin: Springer-Verlag, 2001.
 25. Lv H, de Vlas SJ, Liu W, et al. Avascular osteonecrosis after treatment of SARS: a 3-year longitudinal study[J]. Trop Med Int Health, 2009, 14(Suppl 1): 79-84.
 26. Li X, Jin L, Cui Q, et al. Steroid effects on osteogenesis through mesenchymal cell gene expression[J]. Osteoporos Int, 2005, 16(1): 101-108.
 27. Zhou W, Liu Y, Tian D, et al. Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 18.
 28. Moskal JT, Topping RE, Franklin LL. Hypercholesterolemia: an association with osteonecrosis of the femoral head[J]. Am J Orthop (Belle Mead NJ), 1997, 26(9): 609-612.
 29. Miyanishi K, Yamamoto T, Irisa T, et al. Bone marrow fat cell enlargement and a rise in intraosseous pressure in steroid-treated rabbits with osteonecrosis[J]. Bone, 2002, 30(1): 185-190.
 30. Wilson S H, Herrmann J, Lerman L O, et al. Simvastatin preserves the structure of coronary adventitial vasa vasorum in experimental hypercholesterolemia independent of lipid lowering[J]. Circulation, 2002, 105(4): 415-418.
 31. Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase[J]. Science, 2001, 292(5519): 1160-1164.
 32. Pritchett JW. Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis in patients receiving steroids[J]. Clin Orthop Relat Res, 2001(386): 173-178.
 33. Boss JH, Misselevich I. Osteonecrosis of the femoral head of laboratory animals: the lessons learned from a comparative study of osteonecrosis in man and experimental animals[J]. Vet Pathol, 2003, 40(4): 345-354.
 34. Glueck CJ, Freiberg RA, Sieve L, et al. Enoxaparin prevents progression of stages I and II osteonecrosis of the hip[J]. Clin Orthop Relat Res, 2005(435): 164-170.
 35. Jawad MU, Haleem AA, Scully S P. In brief: Ficat classification: avascular necrosis of the femoral head[J]. Clin Orthop Relat Res, 2012, 470(9): 2636-2639.
 36. Rodan GA, Fleisch HA. Bisphosphonates: mechanisms of action[J]. J Clin Invest, 1996, 97(12): 2692-2696.
 37. Agarwala S, Jain D, Joshi VR, et al. Efficacy of alendronate, a bisphosphonate, in the treatment of AVN of the hip. A prospective open-label study[J]. Rheumatology (Oxford), 2005, 44(3): 352-359.
 38. Dempster DW, Cosman F, Kurland ES, et al. Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: a paired biopsy study[J]. J Bone Miner Res, 2001, 16(10): 1846-1853.
 39. Lindsay R, Nieves J, Formica C, et al. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis[J]. Lancet, 1997, 350(9077): 550-555.
 40. Mont MA, Hungerford DS. Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head[J]. J Bone Joint Surg Am, 1995, 77(3): 459-474.
 41. Mont MA, Carbone JJ, Fairbank AC. Core decompression versus nonoperative management for osteonecrosis of the hip[J]. Clin Orthop Relat Res, 1996(324): 169-178.
 42. Li W, Ye Z, Wang W, et al. Clinical effect of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of femoral head necrosis: A systematic review and meta-analysis[J]. Orthopade, 2017, 46(5): 440-446.
 43. 王勇, 吕龙. SARS康复患者早期骨坏死及其高压氧治疗的研究进展[J]. 北方药学, 2006, 3(4): 46-49.
WANG Yong, LÜ Long. Progress in the research on osteonecrosis in SARS patients in early recovery stage[J]. Journal of North Pharmacy, 2006, 3(4): 46-49.
 44. 潘树义, 潘晓雯, 张禹, 等. 高压氧治疗SARS后股骨头坏死51例[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2005, 12(3): 159-161.
PAN Shuyi, PAN Xiaowen, ZHANG Yu, et al. The treatment of 51 cases of avascular necrosis of the femoral head after SARS by hyperbaric oxygenation[J]. Chinese Journal of Nautical Medicine and Hyperbaric Medicine, 2005, 12(3): 159-161.
 45. Ohzono K, Saito M, Sugano N, et al. The fate of nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. A radiologic classification to formulate prognosis[J]. Clin Orthop Relat Res, 1992(277): 73-78.
 46. 朱和玉, 朱兵. 早期股骨头缺血性坏死的治疗[J]. 中国骨伤, 2012, 25(7): 616-620.

- ZHU Heyu, ZHU Bing. Treatment of early stage avascular necrosis of the femoral head[J]. *China Journal of Orthopaedics and Traumatology*, 2012, 25(7): 616-620.
47. Landry PS, Sadasivan KK, Marino AA, et al. Electromagnetic fields can affect osteogenesis by increasing the rate of differentiation[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1997(338): 262-270.
48. Massari L, Fini M, Cadossi R, et al. Biophysical stimulation with pulsed electromagnetic fields in osteonecrosis of the femoral head[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2006, 88(Suppl 3): 56-60.
49. Cebrián JL, Milano GL, Francés A, et al. Role of electromagnetic stimulation in the treatment of osteonecrosis of the femoral head in early stages[J]. *ProQuest*, 2014, 7(5): 252-257.
50. 洪志楠, 何伟, 魏秋实, 等. 股骨头坏死物理治疗的研究进展[J]. *中国矫形外科杂志*, 2017, 25(23): 2160-2164.
HONG Zhinan, HE Wei, WEI Qiushi, et al. Current physiotherapy for osteonecrosis of the femoral head[J]. *Orthopedic Journal of China*, 2017, 25(23): 2160-2164.
51. Vulpiani MC, Vetrano M, Trischitta D, et al. Extracorporeal shock wave therapy in early osteonecrosis of the femoral head: prospective clinical study with long-term follow-up[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2012, 132(4): 499-508.
52. Wang CJ, Wang FS, Huang CC, et al. Treatment for osteonecrosis of the femoral head: comparison of extracorporeal shock waves with core decompression and bone-grafting[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2005, 87(11): 2380-2387.
53. 张念非, 李子荣, 孙伟, 等. 非手术综合治疗“SARS”后 ARCO I 期股骨头缺血性坏死的近期疗效[J]. *中国新药杂志*, 2004, 13(8): 747-750.
ZHANG Nianfei, LI Zirong, SUN Wei, et al. Non-operative combined medical treatments for patients with ARCO I necrosis of the femoral bone due to SARS[J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2004, 13(8): 747-750.
54. Liu T, Ma J, Su B, et al. A 12-year follow-up study of combined treatment of post-severe acute respiratory syndrome patients with femoral head necrosis[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2017, 13: 1449-1454.
55. Lieberman JR. Core decompression for osteonecrosis of the hip[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2004(418): 29-33.
56. Stulberg BN, Davis AW, Bauer TW, et al. Osteonecrosis of the femoral head. A prospective randomized treatment protocol[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1991(268): 140-151.
57. Smith SW, Fehring TK, Griffin WL, et al. Core decompression of the osteonecrotic femoral head[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1995, 77(5): 674-680.
58. 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.
59. Aldridge JR, Urbaniak JR. Vascularized fibular grafting for osteonecrosis of the femoral head with unusual indications[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2008, 466(5): 1117-1124.
60. Meyers MH. The treatment of osteonecrosis of the hip with fresh osteochondral allografts and with the muscle pedicle graft technique[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1978(130): 202-209.
61. Unal MB, Cansu E, Parmaksizoglu F, et al. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with free vascularized fibular grafting: Results of 7.6-year follow-up[J]. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 2016, 50(5): 501-506.
62. Aldridge JR, Urbaniak JR. Avascular necrosis of the femoral head: role of vascularized bone grafts[J]. *Orthop Clin North Am*, 2007, 38(1): 13-22.
63. Scully SP, Aaron RK, Urbaniak JR. Survival analysis of hips treated with core decompression or vascularized fibular grafting because of avascular necrosis[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1998, 80(9): 1270-1275.
64. Gao YS, Chen SB, Jin DX, et al. Modified surgical techniques of free vascularized fibular grafting for treatment of the osteonecrosis of femoral head: results from a series of 407 cases[J]. *Microsurgery*, 2013, 33(8): 646-651.
65. Kobayashi K, Kambe F, Kurokouchi K, et al. TNF-alpha-dependent activation of NF-kappa B in human osteoblastic HOS-TE85 cells is repressed in vector-averaged gravity using clinostat rotation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 279(1): 258-264.
66. Sakano S, Hasegawa Y, Torii Y, et al. Curved intertrochanteric varus osteotomy for osteonecrosis of the femoral head[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2004, 86(3): 359-365.
67. Baba T, Nozawa M, Homma Y, et al. Long-term results of rotational acetabular osteotomy for osteonecrosis with collapse of the femoral head in young patients[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2017, 137(7): 925-931.

本文引用：张亮, 彭江南, 何苗, 欧淇峰, 林渊源. 从严重急性呼吸综合征到2019冠状病毒病：探讨激素性股骨头坏死的防治[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(4): 965-971. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.04.037

Cite this article as: ZHANG Liang, PENG Jiangnan, HE Miao, OU Qifeng, LIN Zhangyuan, LIN Zhangyuan. From SARS to COVID-19: Discussion on the prevention and treatment of steroid-induced femoral head necrosis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(4): 965-971. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.04.037