

·专家共识·

股骨头坏死临床药物防治专家共识(2022 年)

中国微循环学会骨微循环专业委员会, 孙伟^{1,2}, 高福强¹, 李子荣¹

(1. 中日友好医院骨科 骨坏死与关节保留中心, 北京 100029; 2. 宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院骨科, 宾夕法尼亚 19104, 美国)

【摘要】 随着对股骨头缺血性坏死(osteonecrosis of the femoral head, ONFH)认识的深入,且越来越多的患者在疾病早期就诊,ONFH 单纯依赖手术治疗已不能满足患者目前的治疗需求,如何合理有效应用药物加强 ONFH 早期防治,延缓疾病进展越来越重要。本文结合国内外关于符合 ONFH 中西医诊治原则的最新专家共识和循证医学证据,及国内实际临床应用经验,由中国微循环学会骨微循环专业委员会组织专家撰写本共识,重点介绍 ONFH 药物的种类、特性、安全性,以及用药的合理性和基本原则,以期为各级医疗机构安全、合理、规范、有效用药提供参考意见。本共识仅为基于文献及临床经验的专家指导性意见,不作为强制性执行的要求,更不作为法律依据。临床中可以根据当地的实际条件因地制宜,制定适合患者的个性化防治措施。

【关键词】 股骨头坏死; 专家共识; 药物防治

中图分类号:R681

DOI:10.12200/j.issn.1003-0034.2023.08.006

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Expert consensus on clinical drug prevention and treatment of osteonecrosis of the femoral head (2022)

Association Related to Circulation Osseous, Chinese Microcirculation Society (CSM-ARCO), SUN Wei^{1,2}, GAO Fu-qiang¹, LI Zi-rong¹ (1. Center for Osteonecrosis and Joint-Preserving & Reconstruction, Department of Orthopaedics, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; 2. Department of Orthopaedics Surgery, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, PA 19104, USA)

ABSTRACT With the in-depth understanding of osteonecrosis of femoral head (ONFH), and more and more patients seeking medical treatment in the early stage of the disease, surgical treatment of femoral head necrosis alone is no longer sufficient for the current treatment of patients' demand, how to rationally and effectively apply drugs to strengthen the early prevention and treatment of femoral head necrosis and delay the progression of disease is becoming more and more important. This article combines the latest expert consensus and evidence-based medical evidence on the principles of ONFH diagnosis and treatment in Chinese and Western medicine at home and abroad, combined with domestic actual clinical application experience, and is organized by experts from Association Related to Circulation Osseous Chinese Microcirculation Society (CSM-ARCO) to write this consensus, focusing on the types of ONFH drugs, the characteristics, safety, rationality and basic principles of drug use provide reference opinions for the safe, reasonable, standardized and effective drug use of medical institutions at all levels. This consensus is only an expert guideline based on literature and clinical experience, not as a requirement for mandatory implementation, let alone as a legal basis. The clinical practice could be tailored to the actual local conditions to develop appropriate prevention and treatment measures for patients.

KEYWORDS Osteonecrosis of the femoral head; Expert consensus; Drug prevention and treatment

基金项目:国家自然科学基金面上项目(编号:81672236,81871830); 中央高水平医院临床业务费专项临床研究项目(编号:2022-NHLHCRF-PY-20); 中日友好医院“菁英计划”人才培养工程(编号:ZRJY2021-GG12); 北京市自然科学基金面上项目(编号:7182146); 北京化工大学-中日友好医院生物医学转化工程研究中心联合项目(编号:RZ2020-02)

Fund program: National Nature Science Foundation of China (No. 81672236, 81871830)

通讯作者:高福强 E-mail:gaofuqiang@bjmu.edu.cn

Corresponding authors:GAO Fu-qiang E-mail:gaofuqiang@bjmu.edu.cn

股骨头坏死又称股骨头缺血性坏死(osteonecrosis of femoral head, ONFH)是指由于各种原因(机械、生物等)使股骨头血流循环中断、股骨头的活性成分死亡及随后修复的一系列复杂病理过程^[1]。我国 ONFH 患者发病年龄集中在 40~50 岁^[2], 男性患者居多, ONFH 的病因分为创伤性和非创伤性, 其中激素性股骨头坏死在非创伤性股骨头坏死的病因分类中占据一半以上^[2-3], 其他还包括酒精性、特发性等。ONFH 具体的发病机制尚待研究, 本病与外伤、酗酒、应用激素等密切相关, 因此, 将髋部创伤、大剂量

长时间应用糖皮质激素、长期大量饮酒、高凝低纤溶倾向和自体免疫性病且使用糖皮质激素和有减压舱工作史列为高危人群^[4]。吸烟、肥胖等增加了 ONFH 的患病风险,认定这些因素与 ONFH 相关^[5]。

1 股骨头坏死病理与防治概述

ONFH 的病理特点为股骨头微循环障碍后出现骨细胞死亡,肉芽组织长入修复,骨坏死与肉芽修复往往同时进行。若修复能力较强,则股骨头在坏死早期即可完成修复;若修复能力较弱,则髋关节负重区会出现塌陷后期将继发骨关节炎,在临床工作中后者多见。在典型的 ONFH 病理切片上,从外到内大体可分为关节软骨层、软骨下骨层(可被骨坏死累及)、坏死组织层、肉芽组织层、新生骨组织层和正常骨组织层^[6]。

ONFH 的临床表现:早期多为腹股沟、臀部和髋部为主的关节痛,偶伴有膝关节疼痛。疼痛间断发作并逐渐加重,如果是双侧病变可呈交替性疼痛。ONFH 早期可无临床症状,常通过拍摄 X 线平片或 MRI 检查而发现。ONFH 的典型体征为腹股沟区深部压痛,可放射至臀或膝部,“4”字试验阳性。体格检查还可有内收肌压痛,髋关节活动受限,其中以内旋、屈曲、外旋活动受限最为明显。

X 线检查一般采取正位和蛙式位,是 ONFH 影像学诊断的重要依据。CT 检查可发现早期细微骨质改变,确定是否存在股骨头塌陷,以及明确 ONFH 范围。MRI 检查是一种有效的非创伤性的早期诊断方法,也是金标准。MRI 检查对 ONFH 具有较高的敏感性,表现为 T1WI 局限性软骨下线样低信号或 T2WI “双线征”^[5]。

ONFH 的诊断主要依靠临床表现和 MRI,患者出现 ONFH 典型临床表现和 MRI 表现即可确诊^[5]。如果 X 线和 CT 检查有典型改变,亦可作为确诊的参考依据。依靠 X 线、CT 和 MRI 检查可确定 ONFH 分期与分型,为后续治疗方案的选择提供支持。

ONFH 的治疗方法很多,疗效各不相同,应做出个体化选择,但总的治疗目标是一致的,即延缓疾病进程,塌陷前期预防塌陷;围塌陷期则增强骨质,改善症状防止进一步塌陷;若塌陷严重,则进行换髋治疗。ONFH 的治疗可分为 3 部分,即非手术治疗、保髋手术治疗和人工关节置换术。对于 ONFH 的治疗方案,应根据患者的病变分期、分型、年龄、职业、依从性、医院条件和医师技术等全面考虑,个体化选择治疗方案。

近几年关于 ONFH 的指南和专家共识有很多,包括成人股骨头坏死诊疗标准专家共识(2012 年版)^[7],股骨头坏死临床诊疗规范(2015 年版)^[4]、成

人股骨头坏死临床诊疗指南(2016)^[8]和中国成人股骨头坏死临床诊疗指南(2020)^[5],但这些专家共识都缺乏对 ONFH 药物治疗的系统阐述。基于此,中国微循环学会骨微循环专业委员会组织专家组,回顾国内外相关文献,结合国内实际临床应用经验,编写了《股骨头坏死临床药物防治专家共识》,旨在进一步指导临床安全、有效、规范和经济地使用 ONFH 治疗药物,为 ONFH 患者髋关节健康以及提高生活质量提供相应的参考。

2 股骨头坏死药物防治的临床价值

目前尚无防治 ONFH 的特效药物,但经过一定的基础研究与临床实践探索,学者发现具有改善 ONFH 发生、发展及预后的辅助药物种类,尤其是应用于早期 ONFH 效果更为明显。早期 ONFH 包括国际骨循环协会(Association Research Circulation Osseous, ARCO)分期、期或 a 期,尤其是期与期病例,此时患者 MRI 检查有异常,但尚未出现软骨下骨折、坏死部分骨折或股骨头关节面扁平,即股骨头塌陷^[9]。期病例,是应用药物治疗的黄金时期,未形成硬化带“阻挡”,若治疗恰当,促进骨坏死病灶修复,可有效控制疾病进程,防治股骨头进展,乃至塌陷。

长期以来,患者因 ONFH 就诊时已是晚期,在治疗的选择上以手术治疗为主,渐渐忽略了药物治疗。随着 MRI 技术的开展以及对 ONFH 的早期筛查,临床上越来越多的 ONFH 患者在病变早期就诊,药物治疗在 ONFH 的整体治疗中地位也不断提高。药物治疗具有简便易行、疗效可靠及依从性好等优点。目前 ONFH 的药物治疗采取个体化治疗方案,需要临床医生充分了解患者的发病原因、疾病进展,治疗药物的药理机制、适应证和不良反应及应急处理,还需要西医与中医相互配合,使不同药物相互配合,协同发挥作用。

然而,目前在 ONFH 治疗过程中不正确、不合理用药的现象屡屡发生,这一方面会影响疾病治疗,造成医药资源浪费;另一方面会增加药源性疾病的发病率,甚至会出现医疗不良事件。迄今为止,并没有专门针对 ONFH 合理用药的相关共识。因此,指导 ONFH 患者合理用药,是临床亟待解决的问题之一。

3 股骨头坏死药物的种类、特性、安全性

ONFH 的药物治疗主要分为西药和中药。西药建议选用抗凝、抗血小板、扩血管与降脂药物联合应用,也可联合应用抑制破骨和增加成骨类药物。药物治疗可单独应用,也可配合保髋手术应用。中药以中医整体观为指导,遵循“动静结合、筋骨并重、内外兼治、医患合作”的基本原则,强调早期诊断、早期治

疗,力求恢复或维持髌关节局部以及整体稳定性^[5]。

3.1 西药

3.1.1 抗凝、抗血小板、扩血管类 目前 ONFH 的发病机制主要包括机械性原因、血栓栓塞和血管外压迫等^[1],其中非创伤性 ONFH 的主要发病机制为血栓栓塞。因此,推测此类药物可以减少股骨头微血栓的形成,使骨内静脉压下降,改善股骨头附近血液循环,逆转缺氧,较少骨细胞死亡,促进骨愈合和骨修复^[10]。GUO 等^[11]的研究表明,抗凝剂对原发性 ONFH 有积极的治疗效果。刘保一等^[12]的研究也表明抗凝剂和血管扩张药物可预防股骨头糖皮质激素诱发的骨坏死,减少疾病进展或改善生活质量。ALBERS 等^[13]的研究表明具有抗炎和抗血栓作用的乙酰水杨酸可能对延缓早期 ONFH 疾病进展有益。同时,CAO 等^[14]研究认为,保髌药物防治 ONFH 仅能针对特定病因开展个体化治疗。MONT 等^[15]则提出不同的观点,认为非手术治疗在阻止非创伤性 ONFH 病情进展方面通常是无效的。

(1)适应证。适用于 ONFH 的早期患者,尤为血栓栓塞性因素。

(2)禁忌证。有出血危险的器官损伤;对肝素、低分子肝素及其衍生物过敏;有与使用低分子肝素有关的小血小板减少症病史的患者;产后出血及严重肝、肾功能不全者;严重高血压,严重颅脑损伤的患者和急性感染性心内膜炎患者。

(3)分类。①抗凝药:抗凝药对于早期非创伤性 ONFH 患者,尤其是血栓栓塞造成的股骨头微循环障碍治疗效果最佳。目前临床上常用肝素类,如低分子肝素、依诺肝素^[10];维生素 K 拮抗剂类,如华法林、双香豆素^[16]。②抗血小板药:目前临床上常用环氧合酶(cyclooxygenase, COX)抑制剂类,如阿司匹林,这类药物通过其抗凝作用以及对血管内皮的保护,副作用相对较少,在 ONFH 治疗过程中,可以改善疾病进程^[13]。③扩血管药:扩血管类药物可以促进血管重建,同时可以减轻 ONFH 患者髌部疼痛及骨髓水肿。目前临床上常用的有前列地尔/伊洛前列素^[17]等。

3.1.2 抑制破骨与增加成骨药 ONFH 早期病理改变表现为破骨细胞活跃,存在骨质吸收、骨小梁破坏,这部分患者钙盐或矿物质流失较为严重,往往伴发局灶性骨质疏松症,同时 ONFH 后期会出现股骨头不可逆性塌陷。为了延缓这一进程,抑制破骨、增加成骨药物显得尤为重要。临床常用的药物为双膦酸盐类^[18],如阿仑膦酸钠,与骨内羟磷灰石有强亲和力,能抑制破骨细胞活性,通过成骨细胞间接起抑制骨吸收作用。其特点是抗骨吸收活性强,无骨矿化抑

制作用。适当剂量的活性维生素 D 及其类似物如骨化三醇等,促进骨形成和矿化,抑制骨吸收。HONG 等^[19]的研究表明,阿仑膦酸盐能有效延缓股骨头塌陷,且在改善关节功能和减轻髌关节疼痛方面具有积极的短期和中期疗效。RAMACHANDRAN 等^[20]研究发现双膦酸盐在治疗青少年创伤性股骨头骨坏死方面可能起到辅助作用。但也有研究表明接受双膦酸盐治疗的 ONFH 患者没有显著改善,因此,只能推荐有限的使用^[21]。

(1)适应证。适用于伴发局部骨质疏松或骨量下降的 ONFH 患者,也可辅助用于股骨头塌陷的防治。

(2)禁忌证。口服双膦酸盐类药物可能出现食管炎、食管溃疡和食管糜烂等不良反应,罕有食管狭窄;此外,肾功能损害者、骨软化症患者禁用;孕妇、哺乳妇女、青少年儿童以及低钙血症、对本品过敏者禁用。长期应用活性维生素 D 患者应该检测血钙和尿钙水平。

3.1.3 降脂药 ONFH 患者血清脂联素水平低于健康者,导致其破骨细胞增加对骨的吸收、减弱成骨细胞活性、使矿化骨基质减弱进而减少骨量^[22]。他汀类降脂药可以提升脂联素水平,抑制破骨细胞活性,增加成骨细胞活性,延缓 ONFH 病情进展。PRITCHETT 等^[23]认为他汀类药物可降低接受激素治疗的患者发生骨坏死的风险。他汀类药物单独治疗 ONFH 的临床试验较少,未来仍需进一步探索。

(1)适应证。适用于接受全身类固醇治疗的 ONFH 患者和伴发高脂血症的 ONFH 患者^[24]。

(2)禁忌证。对他汀类药物过敏者;活动性肝病;严重肾功能损害的患者;肌病患者;同时使用环孢素的患者;妊娠期间、哺乳期间,以及有可能妊娠而未采用适当避孕措施的妇女等。

3.2 中药

中药可贯穿 ONFH 整个治疗过程,需遵循辨证施治原则,根据患者体质及发病阶段,分清虚实寒热,灵活运用益气健脾、行气祛痰、活血化瘀、补益肝肾、交通心肾等治疗原则,选方择药,配伍治疗。LI 等^[25]的多中心随机对照研究表明仙灵骨葆胶囊可有效预防免疫炎症性疾病患者激素长期应用所致的 ONFH。HUANG 等^[26]也发现中草药健脾活骨方在激素相关 ONFH 治疗中显示出预防股骨头塌陷,延迟全髌关节置换术和维持身体功能的积极作用。

3.3 骨形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP) 疗法

主要用于保髌手术联合使用。BMP 可以直接诱导成骨,亦可在骨坏死部位通过影响血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表

达而诱导血管生成,进而促进成骨^[27]。目前临床研究应用较多的是重组人骨形成蛋白-2(recombinant human bone morphogenetic protein-2, rhBMP-2)。SUN 等^[28]认为, rhBMP-2 可能提高骨修复的临床疗效和质量,且此种治疗方案对 ARCO 期或中日友好医院分型(China-Japan Friendship Hospital, CJFH)中 C 型和 L1 型患者治疗效果较好。动物实验表明联合双膦酸盐类可以表现出更好的效果^[29],但未来仍需进一步临床研究。

3.4 干细胞疗法

干细胞疗法常常与髓芯减压联合应用,添加骨髓单个核细胞浓缩液(bone marrow aspirate concentrate, BMAC)可以增加股骨头坏死区的局部骨量^[30],临床上常用的是间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)^[31], MSCs 可以分化为成骨细胞和血管内皮细胞,产生成骨成血管耦联机制^[32],还可以通过旁分泌效应产生生长因子,促进坏死区的血循环修复^[33-34]。MAO 等^[35]研究认为对于年轻(<40 岁)且股骨头尚未塌陷的患者,使用髓芯减压联合干细胞疗法可以有效缓解 ONFH 病变进程。

3.5 富含血小板血浆疗法

富含血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)疗法常常与髓芯减压联合应用,可以诱导血管生成和骨生成,从而加速骨愈合,抑制坏死病变中的炎症反应,以及预防糖皮质激素引起的骨细胞凋亡。HAN 等^[36]研究认为作为髓芯减压的辅助疗法,使用 PRP 可以通过诱导骨活性和刺激坏死病变中干细胞的分化,进而改善早期 ONFH 患者的治疗,且当与干细胞和骨移植联合使用时效果更佳。

4 股骨头坏死用药的合理性和基本原则

ONFH 药物治疗的目的是减轻或消除疼痛不适症状,改善股骨头内微循环,促进成骨修复,延缓病情进展,提高患者生活质量,多以口服抗凝、降脂和抑制破骨、促进成骨的中西医药物为主要治疗方式。因此,根据 ONFH 患者病情分期,尤其是股骨头是否塌陷,进行个体化合理药物治疗是十分必要的。

4.1 不同分期选用药物的合理性

4.1.1 股骨头塌陷前期 患者在股骨头塌陷前,临床症状不明显,大多仅存在 MRI 异常,此时正是药物治疗的黄金时间,抗凝、降脂、扩血管、抑制破骨、增加成骨这几类药物均可选用^[17],注意结合患者的自身状况,如血压、血脂,个体化选用药物,同时可结合中药制剂,内服或外用,以补益肝肾、活血通络、强筋健骨为原则,改善骨代谢、缓解疼痛。但若出现腹股沟区有明显疼痛,也多为骨髓水肿造成,预示着股骨头坏死区发生头内不稳定,即将进展至围塌陷期。

4.1.2 股骨头围塌陷期但不采取全髋关节置换术 患者此时临床症状多为典型症状,此时仅靠药物治疗无法延缓疾病的进程,改善症状的治疗效果也不佳。因此,往往选用保髋手术联合药物治疗,此时的药物治疗除了抗凝、降脂、扩血管、抑制破骨、增加成骨这几类药物,可在术中使用 BMP、PRP 或干细胞疗法。同时中药治疗也非常重要,配合采用活血化瘀通络、益肾健骨中药,可以提高保髋手术效果^[37]。

4.2 不同个体用药的合理性

4.2.1 合并基础疾病 (1)心脑血管疾病。ONFH 患者心脑血管疾病发病率高于正常人群^[38],因此临床工作者需更加关注患者心脑血管功能,若存在严重心脑血管疾病和风险,需与相关科室联合诊治,慎用对心脑血管疾病影响大的药物。尤其注意选用扩血管药对心脑血管的影响,同时监测血压,调整扩血管药或降压药剂量。

(2)糖尿病。2 型糖尿病是老年患者常见疾病之一。2 型糖尿病患者,胰岛素不足可以通过多种途径影响骨基质的形成及其矿化,或促进骨吸收而产生骨质疏松。加上末梢神经病变而出现深浅感觉消失,关节运动反射调节障碍,关节和韧带负荷不平衡,当负重时,易引起股骨头塌陷变形,压迫骨内微血管引起缺血,继而导致 ONFH。因此,控制血糖水平、改善股骨头微循环是治疗 ONFH 合并糖尿病的主要措施。

(3)消化道疾病。若存在严重消化道疾病和风险,需与消化内科联合诊治,慎用对消化道影响大的药物。尤其需要注意增加成骨类药物,如双膦酸盐类^[39]。其主要不良反应体现在消化道反应,因此,注意监测患者消化系统症状,及时调整药量或采取措施保护消化道。

4.2.2 年龄 ONFH 可以发生在各个年龄段,主要累及群体为中青年,但老年人也会受累,多数患者不到不得已不愿手术,同时老年患者器官功能减退,伴发基础疾病较多也会增加手术风险。因此,药物治疗越来越重要。老年 ONFH 患者选用药物需注意:用药时应尽量使用最小有效剂量、缩短用药时间;密切观察不良反应;老年患者合并症较多,用药情况复杂,注意仔细询问病史,避免药物之间不良反应发生^[40];密切关注病情进展情况,及时调整治疗方案;老年人肝肾功能下降、代谢能力差,注意及时调整药量。对于比较年轻的 ONFH 患者,多数为运动创伤导致,或为特发性,治疗应以尽可能保留髋关节为目的^[41],早期药物治疗显得格外重要。若不能有效缓解病情进展,可能面临全髋关节置换术以及数次翻修手术,增加患者身心和经济压力。

4.2.3 原发病 非创伤性 ONFH 患者中有一半以上的患者服用过激素,而在这些患者中,大多数患者有自身免疫性疾病,系统性红斑狼疮居多^[2]。此外,还有肾病、面神经麻痹、血液系统疾病、器官移植等。在 ONFH 的治疗过程中,此类患者治疗难度较大,既要延缓 ONFH 病情进展,又要关注原发病的治疗,在激素类药物的剂量上需两者兼顾,必要时请相关科室医生协作。

4.3 合理用药的注意事项

(1)使用抗凝、抗血小板类药物时一般选用 1 种即可,可联合扩血管类药物,但应注意检测患者凝血功能,防范心脑血管疾病。(2)所有用药应严格按照药品说明书使用,注意不同种药物之间是否存在相互反应,对患有基础疾病、原发病患者,合理调整用药剂量。(3)老年患者注意检测肝肾功能,若出现肝肾功能异常,及时评估,采取减量或停药处理。(4)因用药时间较长,注意长期用药引起的药物不良反应,按时评估,及时处理。

5 股骨头坏死临床药物防治专家共识要点

(1)治疗原则。ONFH 应采取“早发现,早治疗”的治疗措施,采用个体化中西医结合治疗,提升治疗效果。

(2)药物应用。①抗凝、抗血小板、扩血管类药物,可以改善股骨头内血液循环,逆转缺氧,减少骨细胞死亡,促进骨愈合。②抑制破骨、增加成骨药,可以促进局部成骨修复,改善骨质疏松,延缓病情进展,预防股骨头塌陷。③他汀类降脂药可以提升脂联素水平,抑制破骨细胞活性,增加成骨细胞活性,延缓 ONFH 病情进展。④中药治疗则根据不同分期和患者体质,在健脾调肾的基础上,辅以活血、通络、祛痰、利湿,根据患者的不同临床证候表现而选择个体化的防治方法。⑤抗凝、降脂、扩血管、抑制破骨、增加成骨这几类药物一般 2 种或 3 种联合应用,可以达到较好的治疗效果。⑥ ONFH 围塌陷期或塌陷前期的骨坏死范围较大的病例,可以采用 BMP、干细胞疗法、PRP、中药与保髋手术协同治疗。

6 结语

ONFH 应早发现早治疗,尤其是药物治疗,其目的是改善股骨头微循环,促进成骨修复,延缓病情进展,增强骨质,预防股骨头塌陷或改善关节功能,提高患者生活质量。应根据 MRI、股骨头坏死血运变化表现、骨坏死分期、分型、坏死体积、关节功能及患者年龄、职业及对保存关节治疗的依从性等因素综合考虑制定治疗方案。本共识仅为基于文献及临床经验的专家指导性意见,不作为强制性执行的要求,更不作为法律依据。临床中可以根据当地的实际条件

因地制宜,制定适合患者的个体化防治措施。

利益冲突:所有作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。基金经费支持没有影响文章观点。

《股骨头坏死临床药物防治专家共识 2022 年》
编写委员会

编写执笔人:杨旭(北京大学医学部),张庆宇(山东省立医院骨科),高福强(北京中日友好医院骨科)

共识专家组成员(按姓氏拼音排序):陈献韬(河南省洛阳正骨医院股骨头坏死科),段亚景(北京中日友好医院康复医学科),高福强(北京中日友好医院骨科),郝阳泉(西安交通大学医学院附属红会医院关节外科),李子荣(北京中日友好医院骨科),李腾奇(北京大学首钢医院骨科),李杨(北京大学第三医院骨科),李智卓(南京大学医学院附属鼓楼医院骨科),刘丙立(上海市浦东医院骨科),刘立华(北京世纪坛医院骨科),马军(宁夏回族自治区人民医院骨科中心),马祥伟(北京中日友好医院冲击波医学中心),闵红巍(中国康复研究中心北京博爱医院骨科),彭江(解放军总医院第一医学中心骨科研究所),时利军(郑州大学第一附属医院骨科),石少辉(中国医科大学航空总医院骨科),孙伟(美国宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院骨科),北京中日友好医院骨科),孙玺淳(宁夏回族自治区人民医院骨科中心),王希峰(宁夏回族自治区宁东医院骨科),王艳华(北京大学人民医院创伤骨科),王鑫(解放军总医院第一医学中心骨科研究所),王志刚(解放军总医院第一医学中心骨科),汪琪伟(北京大学第一医院骨科),杨旭(北京大学医学部),袁霆(上海交通大学第六医院骨科),许鹏(西安交通大学医学院附属红会医院骨科),张利恒(吉林省人民医院关节外科),张庆熙(北京朝阳医院骨科),张庆宇(山东省立医院骨科),赵凤朝(浙江大学医学院附属第一医院骨科)

参考文献

- [1] 孙伟. 股骨头坏死的病因、病理和发病机制[J]. 中华全科医师杂志, 2006, 5(2): 75-77.
SUN W. Etiology, pathology and pathogenesis of femoral head necrosis[J]. Chin J Gen Pract, 2006, 5(2): 75-77. Chinese.
- [2] CUI L Q, ZHUANG Q Y, LIN J, et al. Multicentric epidemiologic study on six thousand three hundred and ninety five cases of femoral head osteonecrosis in China[J]. Int Orthop, 2016, 40(2): 267-276.
- [3] VAN DEN HEUVEL-EIBRINK M M, PIETERS R. Steroids and risk of osteonecrosis in ALL: take a break[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(9): 855-857.
- [4] 李子荣. 股骨头坏死临床诊疗规范(2015 年版)[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2015, 9(1): 133-138.

- LI Z R. Clinical diagnosis and treatment standard of femoral head necrosis (2015 edition) [J]. Chin J Jt Surg (Electron Ed), 2015, 9(1): 133-138. Chinese.
- [5] 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.
- BONE CIRCULATION AND OSTEONECROSIS DEPARTMENT OF CHINESE ASSOCIATION OF ORTHOPAEDIC SURGEONS OF THE CHINESE MEDICAL DOCTOR ASSOCIATION, MICRO-SURGERY AND RECONSTRUCTIVE SURGERY GROUP OF THE ORTHOPAEDICS BRANCH OF THE CHINESE MEDICAL ASSOCIATION, ASSOCIATION RESEARCH CIRCULATION OSSEOUS (ARCO)-CHINA. Chinese gudlines for clinical diagnosis and treatment of osteonecrosis of the femoral head in adults (2020) [J]. Chin J Orthop, 2016, 40(20): 1365-1376. Chinese.
- [6] 魏秋实, 杨帆, 陈晓俊, 等. 激素性与酒精性股骨头坏死患者骨标本坏死区域病理与显微结构特点分析 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2018, 32(7): 866-872.
- WEI Q S, YANG F, CHEN X J, et al. Microarchitecture features and pathology of necrotic region in patients with steroid-induced and alcohol-induced osteonecrosis of femoral head [J]. Chin J Reparative Reconstr Surg, 2018, 32(7): 866-872. Chinese.
- [7] 中华医学会骨科分会显微修复学组, 中国修复重建外科专业委员会骨缺损及骨坏死学组. 成人股骨头坏死诊疗标准专家共识(2012 年版) [J]. 中国骨与关节外科, 2012, 5(2): 188-195.
- THE MICROSURGERY AND RECONSTRUCTIVE SURFGERY GROUP OF CHINESE MEDICAL ASSOCIATION, THE GROUP FROM THE OSTEONECROSIS AND BONE DEFECT VRANCH OF THE CHINESE ASSICIATION FO REPARATIVE AND RECONSTRUCTINE SURGERY. Expert consensus on diagnosis and treatment standards of adult femoral head necrosis (2012 edition) [J]. Chin J Bone Jt Surg, 2012, 5(2): 188-195. Chinese.
- [8] 中国医师协会骨科医师分会显微修复工作委员会, 中国修复重建外科专业委员会骨缺损及骨坏死学组, 中华医学会骨科分会显微修复学组. 成人股骨头坏死临床诊疗指南(2016) [J]. 中华骨科杂志, 2016, 36(15): 945-954.
- THE MICROSURGERY DEPARTMENT OF THE ORTHOPEDICS BRANCH OF THE CHINESE MEDICAL DOCTOR ASSOCIATION, THE GROUP FROM THE OSTEONECROSIS AND BONE DEFECT BRANCH OF THE CHINESE ASSOCIATION OF REPARATIVE AND RECONSTRUCTIVE SURGERY, THE MICROSURGERY AND RECONSTRUCTIVE SURGERY GROUP OF THE ORTHOPEDICS BRANCH OF THE CHINESE MEDICAL ASSOCIATION. Guidelines for clinical diagnosis and treatment of adult femoral head necrosis(2016) [J]. Chin J Orthop, 2016, 36(15): 945-954. Chinese.
- [9] YOON B H, MONT M A, KOO K H, et al. The 2019 revised version of association research circulation osseous staging system of osteonecrosis of the femoral head [J]. J Arthroplasty, 2020, 35(4): 933-940.
- [10] GLUECK C J, FREIBERG R A, WANG P. Treatment of osteonecrosis of the hip and knee with enoxaparin [M]//Osteonecrosis. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2014: 241-247.
- [11] GUO P P, GAO F Q, WANG Y H, et al. The use of anticoagulants for prevention and treatment of osteonecrosis of the femoral head: a systematic review [J]. Medicine, 2017, 96(16): e6646.
- [12] 刘保一, 杨磊, 王本杰, 等. 激素性股骨头坏死的预防与内科治疗的长期临床随访观察 [J]. 中华医学杂志, 2017, 97(41): 3213-3218.
- LIU B Y, YANG L, WANG B J, et al. Prevention for glucocorticoid-induced osteonecrosis of femoral head: a long-term clinical follow-up trail [J]. Natl Med J Chin, 2017, 97(41): 3213-3218. Chinese.
- [13] ALBERS A, CARLI A, ROUTY B, et al. Treatment with acetylsalicylic acid prevents short to mid-term radiographic progression of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: a pilot study [J]. Can J Surg, 2015, 58(3): 198-205.
- [14] CAO H J, GUAN H F, LAI Y X, et al. Review of various treatment options and potential therapies for osteonecrosis of the femoral head [J]. J Orthop Translat, 2016, 4: 57-70.
- [15] MONT M A, SALEM H S, PIUZZI N S, 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.
- [16] GUO P P, GAO F Q, WANG Y H, et al. The use of anticoagulants for prevention and treatment of osteonecrosis of the femoral head: a systematic review [J]. Medicine, 2017, 96(16): e6646.
- [17] WANG W G, ZHANG N F, GUO W S, et al. Combined pharmacotherapy for osteonecrosis of the femoral head after severe acute respiratory syndrome and interstitial pneumonia: two and a half to fourteen year follow-up [J]. Int Orthop, 2018, 42(7): 1551-1556.
- [18] LI D H, YANG Z Y, WEI Z, et al. Efficacy of bisphosphonates in the treatment of femoral head osteonecrosis: a PRISMA-compliant meta-analysis of animal studies and clinical trials [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 1450.
- [19] HONG Y C, LUO R B, LIN T, et al. Efficacy of alendronate for preventing collapse of femoral head in adult patients with nontraumatic osteonecrosis [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 716538.
- [20] RAMACHANDRAN M, WARD K, BROWN R R, et al. Intravenous bisphosphonate therapy for traumatic osteonecrosis of the femoral head in adolescents [J]. J Bone Joint Surg Am, 2007, 89(8): 1727-1734.
- [21] YUAN H F, GUO C A, YAN Z Q. The use of bisphosphonate in the treatment of osteonecrosis of the femoral head: a meta-analysis of randomized control trials [J]. Osteoporos Int, 2016, 27(1): 295-299.
- [22] 童培建, 肖鲁伟, 季卫锋, 等. 脂质代谢及破骨细胞活性在激素性股骨头坏死塌陷发生过程中的作用研究 [J]. 中国骨伤, 2009, 22(2): 110-113.
- TONG P J, XIAO L W, JI W F, et al. Research on the role of metabolism of fatty substance and osteoclast activity during the development of steroid-induced necrosis of femoral head [J]. China J Orthop Traumatol, 2009, 22(2): 110-113. Chinese.
- [23] PRITCHETT J W. Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis in patients receiving steroids [J]. Clin Orthop Relat Res, 2001(386): 173-178.
- [24] KANDIL A, CUI Q J. Lipid-lowering agents and their effects on osteonecrosis: pros and cons [M]//Osteonecrosis. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2014: 255-259.
- [25] LI Z R, CHENG L M, WANG K Z, et al. Herbal Fufang Xian Ling Gu Bao prevents corticosteroid - induced osteonecrosis of the femoral head-a first multicentre, randomised, double-blind, placebo

- bo-controlled clinical trial[J]. J Orthop Translat, 2018, 12:36-44.
- [26] HUANG Z Q, FU F Y, YE H L, et al. Chinese herbal Huo-Gu formula for the treatment of steroid-associated osteonecrosis of femoral head: a 14-year follow-up of convalescent SARS patients[J]. J Orthop Transl, 2020, 23: 122-131.
- [27] LEUCHT P, GOODMAN S B. Is there a role for BMPs in the treatment of osteonecrosis [M]//Osteonecrosis. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2014:261-264.
- [28] SUN W, LI Z R, GAO F Q, et al. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 in debridement and impacted bone graft for the treatment of femoral head osteonecrosis[J]. PLoS One, 2014, 9(6):e100424.
- [29] VANDERMEER J S, KAMIYA N, AYA-AY J, et al. Local administration of ibandronate and bone morphogenetic protein-2 after ischemic osteonecrosis of the immature femoral head: a combined therapy that stimulates bone formation and decreases femoral head deformity[J]. J Bone Joint Surg Am, 2011, 93(10):905-913.
- [30] DRESCHER W, KNOBE M, WAGNER W, et al. New therapies of bone necrosis [M]//Osteonecrosis. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2014:273-275.
- [31] XU Y X, JIANG Y P, XIA C S, et al. Stem cell therapy for osteonecrosis of femoral head: opportunities and challenges[J]. Regen Ther, 2020, 15:295-304.
- [32] LEE H S, HUANG G T, CHIANG, et al. Multipotential mesenchymal stem cells from femoral bone marrow near the site of osteonecrosis[J]. Stem Cells, 2003, 21(2):190-199.
- [33] LI C, LI G Q, LIU M, et al. Paracrine effect of inflammatory cytokine-activated bone marrow mesenchymal stem cells and its role in osteoblast function[J]. J Biosci Bioeng, 2016, 121(2):213-219.
- [34] HAUMER A, BOURGINE P E, OCCHETTA P, et al. Delivery of cellular factors to regulate bone healing[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2018, 129:285-294.
- [35] MAO L H, JIANG P, LEI X, et al. Efficacy and safety of stem cell therapy for the early-stage osteonecrosis of femoral head: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1):445.
- [36] HAN J, GAO F Q, LI Y J, et al. The use of platelet-rich plasma for the treatment of osteonecrosis of the femoral head: a systematic review[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020:2642439.
- [37] 刘冠虹, 吉万波, 刘锦涛, 等. 益肾活血方治疗早中期非创伤性股骨头坏死的临床观察[J]. 中国骨伤, 2019, 32(11):1003-1007. LIU G H, JI W B, LIU J T, et al. Clinical observation of *Yishen Huoxue* decoction (益肾活血方) for the treatment of non-traumatic osteonecrosis of femoral head at early and middle stage[J]. China J Orthop Traumatol, 2019, 32(11):1003-1007. Chinese.
- [38] SUNG P H, YANG Y H, CHIANG H J, et al. Cardiovascular and cerebrovascular events are associated with nontraumatic osteonecrosis of the femoral head[J]. Clin Orthop Relat Res, 2018, 476(4):865-874.
- [39] EMKEY R, DELMAS P D, BOLOGNESE M, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate (150 mg) and once-weekly oral alendronate (70 mg): additional results from the Monthly Oral Therapy With Ibandronate For Osteoporosis Intervention (MOTION) study[J]. Clin Ther, 2009, 31(4):751-761.
- [40] 滕晋, 王丹, 徐熙, 等. 老年患者多重用药调查及共病管理的临床策略[J]. 中国卫生事业管理, 2015, 32(9):695-697. TENG J, WANG D, XU X, et al. Surveying the status of older patients' multiple-drug-using behavior and studying on the clinical strategies of co-morbidity management[J]. Chin Health Serv Manag, 2015, 32(9):695-697. Chinese.
- [41] SODHI N, ACUNA A, ETCHESON J, et al. Management of osteonecrosis of the femoral head[J]. Bone Joint J, 2020, 102(7Suppl):122-128.

(收稿日期:2022-11-07 本文编辑:李宜)