

# 基于中医治未病理论探讨新型冠状病毒肺炎后 股骨头坏死的防治思路

魏秋实<sup>1</sup>, 何伟<sup>1</sup>, 张庆文<sup>2</sup>, 李子祺<sup>1</sup>, 洪志楠<sup>1</sup>, 陈雷雷<sup>1</sup>, 陈镇秋<sup>2</sup>, 郑越生<sup>3</sup>

(1. 广州中医药大学第三附属医院, 广东 广州 510240;

2. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405;

3. 广州中医药大学金沙洲医院, 广东 广州 510168)

**摘要** 由于糖皮质激素的应用和病毒的影响, 新型冠状病毒肺炎患者有并发股骨头坏死的可能。本文基于中医治未病理论, 从未病先防和既病防变两个方面对新型冠状病毒肺炎后股骨头坏死的防治思路进行了阐述, 提出应重视新型冠状病毒肺炎患者可能出现的血瘀表现, 对风险人群进行筛查和随访, 及时对患者并发股骨头坏死的可能性及股骨头坏死的程度进行评估, 做到早预防、早发现、早治疗, 以避免股骨头坏死的发生或发展。

**关键词** 股骨头坏死; 肺炎, 病毒性; 冠状病毒感染; 上工治未病; 学术探讨

从目前收治的新型冠状病毒肺炎病例情况看, 多数患者预后良好, 少数患者病情危重<sup>[1]</sup>。新型冠状病毒肺炎重症患者可进展为急性呼吸窘迫综合征, 严重者可出现多器官功能衰竭, 尤其是老年人和有慢性基础疾病者<sup>[2-3]</sup>。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》<sup>[1]</sup>建议对氧合指标进行性恶化、影像学进展迅速、机体炎症反应过度激活的患者, 酌情应用糖皮质激素。临床治疗中也发现糖皮质激素对部分新型冠状病毒肺炎患者有效<sup>[4]</sup>。Guan 等<sup>[5]</sup>报道的 1099 例新型冠状病毒肺炎患者的数据显示, 173 例重症患者中有 44.5% 采用了全身性糖皮质激素治疗。

糖皮质激素的应用是一把双刃剑, 一方面能起到抗炎和调节免疫的作用, 一方面又可影响代谢导致一些并发症<sup>[6-7]</sup>。国内一项流行病学研究<sup>[8]</sup>显示, 6395 例股骨头坏死患者(平均发病年龄 46.5 岁)中有糖皮质激素应用史者占 24.1%, 其中 1929 例女性患者中有激素应用史者占 32.9%。2016 年 12 月至 2019 年 7 月, 广州中医药大学第三附属医院关节骨科数据库系统 V1.0(登记号: 2017SR274625)收集的 618 例接受保髋治疗的股骨头坏死患者(平均年龄 34.7 岁)中, 有糖皮质激素应用史者 287 例(占 46.4%)。Guo 等<sup>[9]</sup>对 2003 年 3—7 月感染“非典”(severe acute respiratory syndrome, SARS)的 539 例患者进行随访, 发现 130 例(24.1%)并发股骨头坏死。

对于有糖皮质激素应用史的患者, 做好股骨头坏死的普查工作, 做到早诊断、早干预, 或可避免或延缓疾病进展<sup>[10]</sup>。《黄帝内经》曰:“上工治未病, 不治已病, 此之谓也。”中医“治未病”理论主张采取相应的措施, 防止疾病的发生发展, 其主要思想包含未病先防和既病防变两个方面, 本文基于治未病理论从这两个方面探讨新型冠状病毒肺炎后股骨头坏死的防治思路。

## 1 未病先防

**1.1 重视血瘀** Xu 等<sup>[11]</sup>报道重症新型冠状病毒肺炎患者肺部病理组织检查显示双肺间质内以淋巴细胞为主的单个核细胞浸润, 肺泡损伤伴纤维黏液性渗出。刘茜等<sup>[12]</sup>根据尸体解剖大体观察, 发现新型冠状病毒肺炎死亡患者体表有散在小片状青紫, 肺部淤血较重, 呈暗红色斑片状。临床发现部分患者在疾病进展过程中病情突然恶化, D-二聚体显著升高, 甚至出现猝死<sup>[13-14]</sup>。

患者的这些表现可与中医学中“湿”“瘀”相对应。王玉光等<sup>[15]</sup>认为新型冠状病毒肺炎属“湿毒疫”, 病位在肺脾, 病机特点为“湿、毒、瘀、闭”。患者胸部影像出现“白肺”, 说明肺内组织水肿与瘀血并见。肺朝百脉, 主一身之气, 亦为水之上源, 正常情况下血气水三者得以循环周身、运行不休。当疫邪侵肺, 损伤卫气, 血水停滞而为病, 成形于外而表现为水肿和瘀血, 二者相互作用、相互影响。水肿者, 因血瘀而停滞不行; 瘀血者, 因水滞而流行不畅<sup>[16]</sup>。

## 《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》<sup>[1]</sup>

将新型冠状病毒肺炎恢复期分为肺脾气虚证和气阴两虚证 2 型。《黄帝内经》曰:“气为血之帅,血为气之母。”气虚则推动无力,血行迟缓形成血瘀。加之大量应用糖皮质激素形成的药物之毒内蕴体内,可耗气伤阴、阻滞气机、运血无力,形成血瘀<sup>[17]</sup>。因此,对于有糖皮质激素应用史的新型冠状病毒肺炎患者,要警惕从气虚到血瘀的发展过程。血瘀贯穿股骨头坏死发生发展的整个过程<sup>[18-19]</sup>。对新型冠状病毒肺炎后股骨头坏死的防治,首先应从重视血瘀做起。

**1.2 风险筛查** Hong 等<sup>[20]</sup>通过髋部 X 线和 MRI 检查对 2003 年 3—5 月应用糖皮质激素治疗的 67 例 SARS 患者进行筛查,28 例诊断为骨坏死,从开始应用激素到发现骨坏死的时间平均为 116 d。糖皮质激素用量超过 2000 mg(折合成强的松),每日用量超过 30 mg,连续用药超过 30 d,股骨头坏死的发生率达 10%~48%;应用大剂量( $\geq 80 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ )糖皮质激素静脉冲击疗法超过 3 d,股骨头坏死发生率会增加<sup>[21]</sup>。对于有糖皮质激素应用史的新型冠状病毒肺炎患者,应做好风险筛查,高度警惕股骨头坏死的发生。

MRI 用于股骨头坏死的早期诊断有极高的敏感性和特异性<sup>[22]</sup>。短期内接受过糖皮质激素冲击治疗、伴或不伴髋部症状的高风险人群,建议自开始应用糖皮质激素日算起 3 周时行 MRI 检查,如未显示异常,3 个月时再复查 1 次;对每日糖皮质激素用量  $> 30 \text{ mg}$ 、伴或不伴髋部症状的人群,自开始应用糖皮质激素日算起 3 个月时行 MRI 检查;如以上两种情况在 3 个月时均未显示坏死,在 6 个月内再次行 MRI 检查,如未显示坏死,12 个月时再复查 1 次<sup>[23-24]</sup>。

对于短期小剂量应用糖皮质激素的新型冠状病毒肺炎患者,进行股骨头坏死的风险筛查也是有必要的。Obitsu 等<sup>[25]</sup>发现 SARS 加速蛋白 3a/X1 通过与细胞中血管紧张素转化酶 2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)结合,促进肿瘤坏死因子- $\alpha$ 上调,诱导小鼠单核巨噬细胞分化为成熟的破骨细胞。Queiroz-Junior 等<sup>[26]</sup>发现 ACE2 在成骨细胞和破骨细胞中均有表达,且具有促进成骨、抑制破骨细胞生成的作用。Yan 等<sup>[27]</sup>发现 ACE2 蛋白与新型冠状病毒的亲合力是 SARS 病毒的 10~20 倍。因此,对于有股骨头坏死风险的人群,筛查时除 MRI 检查外,外周血骨代谢标志物筛查或基因学检测也是十分必要的<sup>[28]</sup>。

## 2 既病防变

“坏死→修复→塌陷→骨关节炎”是股骨头坏死的主要病理过程<sup>[17]</sup>。股骨头坏死早期无明显症状,一旦发生疼痛则预示着股骨头已发生骨小梁骨折或塌陷<sup>[29-30]</sup>。股骨头坏死的精确诊断实际上是对病理转归的判断,股骨头一旦发生塌陷,关节软骨和关节形态将不可避免地受到破坏,最终导致关节的病废<sup>[31-33]</sup>。对于股骨头坏死,ARCO I 期采用非手术保髋治疗、ARCO IV 期采用人工髋关节置换手术治疗,目前已达成共识;ARCO II 期和 III 期是保髋治疗的黄金时期,及时对股骨头的塌陷做出精确的判断,选择精准的治疗措施,才能获得良好的临床疗效<sup>[34]</sup>。

Liu 等<sup>[35]</sup>对 39 例(66 髋)有糖皮质激素应用史的 SARS 后股骨头坏死患者进行了 12 年的随访,随访结果显示无症状的 ARCO I 期患者疗效最好。Wang 等<sup>[36]</sup>对采用联合药物治疗的 5 例(10 髋)SARS 后 ARCO I 期股骨头坏死患者进行了 2.5~14 年的随访,发现 5 例患者均没有发生股骨头塌陷。对于未发生塌陷的 ARCO II 期及已发生塌陷的 ARCO III 期股骨头坏死,无论有无症状,判断是否有塌陷风险和塌陷是否会进展至关重要,根据判断结果应及时采取措施以预防塌陷或阻止塌陷进展<sup>[37-38]</sup>。对于 ARCO II 期和 III 期股骨头坏死,根据股骨头前方和外侧骨保留状态可选择以下 3 种治疗方案<sup>[34]</sup>:①坏死部位未累及股骨头前方和外侧,以“非手术保髋”治疗为主,如有疼痛可保护性负重,疼痛消失可完全负重,同时定期观察;②坏死部位累及股骨头前方或外侧,以“微创打压支撑植骨”保髋手术治疗为主,并避免患肢负重,定期观察;③坏死部位同时累及股骨头前方和外侧,以“经外科脱位彻底清除死骨打压支撑植骨”保髋手术治疗为主,并避免患肢负重,定期观察。

中医药在股骨头坏死治疗方面具有明显的优势<sup>[39]</sup>。活血通络方可有效降低塌陷前无症状股骨头坏死的临床进展和影像学进展率<sup>[40]</sup>,其机制可能是通过抑制 lncRNA-Miat 表达促进骨髓基质干细胞成骨分化<sup>[41]</sup>。《股骨头坏死临床诊疗规范》<sup>[42]</sup>提出对于无症状且股骨头未塌陷,或有症状但坏死未累及股骨头外侧柱的股骨头坏死患者,可应用中药治疗;中药配合保髋手术也有助于提高手术疗效。

## 3 小结

在中医治未病理论指导下,应重视新型冠状病毒

肺炎患者可能出现的血瘀表现,对风险人群进行筛查和随访,及时对患者并发股骨头坏死的可能性及股骨头坏死的程度进行评估,做到早预防、早发现、早治疗,以避免股骨头坏死的发生或发展。

### 参考文献

- [1] 国家卫生健康委员会办公厅,国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知:国卫办医函〔2020〕184 号〔A/OL〕. (2020-03-04) [2020-03-05]. <http://www.nhc.gov.cn/zygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [2] XU X, YU C C, QU J, et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020. DOI: 10.1007/s00259-020-04735-9.
- [3] WANG D W, HU B, HU C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China[J]. JAMA, 2020. DOI: 10.1001/jama. 2020.1585.
- [4] 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. DOI:10.1038/s41392-020-0127-9.
- [5] GUAN W J, NI Z Y, HU Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China[J]. N Engl J Med, 2020. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
- [6] HARDY R S, RAZA K, COOPER M S. Therapeutic glucocorticoids: mechanisms of actions in rheumatic diseases[J]. Nat Rev Rheumatol, 2020, 16(3): 133-144.
- [7] HARDY R S, ZHOU H, SEIBEL M J, et al. Glucocorticoids and bone: consequences of endogenous and exogenous excess and replacement therapy[J]. Endocr Rev, 2018, 39(5): 519-548.
- [8] 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.
- [9] GUO K J, ZHAO F C, 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.
- [10] 罗月中, 李芸, 李勇, 等. 补肾健骨法预防肾病综合征患者激素性股骨头坏死临床研究[J]. 中医正骨, 2011, 23(1): 3-6.
- [11] XU Z, SHI L, WANG Y J, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome[J]. Lancet Respir Med, 2020. DOI: 10.1016/S2213-2660(20)30076-X.
- [12] 刘茜, 王荣帅, 屈国强, 等. 新型冠状病毒肺炎死亡尸体系统解剖大体观察报告[J]. 法医学杂志, 2020, 36(1): 1-3. DOI:10.12116/j.issn.1004-5619.2020.01.00.
- [13] HUANG C L, WANG Y M, LI X W, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020, 395(10223): 497-506.
- [14] 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.
- [15] 王玉光, 齐文升, 马家驹, 等. 新型冠状病毒肺炎中医临床特征与辨证治疗初探[J]. 中医杂志, 2020, 61(4): 281-285.
- [16] 黄雄杰, 赖敏, 贾春华, 等. 新型冠状病毒肺炎(NCP)之中医论治观[J]. 世界中医药, 2020, 15(2): 134-139.
- [17] 李非, 李盛华, 周明旺, 等. 激素性股骨头坏死发病机制中医理论探析及中医体质研究现状[J]. 西部中医药, 2018, 31(2): 135-137.
- [18] 魏秋实, 何伟, 张庆文, 等. 股骨头坏死中医证型分布规律的文献研究和系统评价[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2013, 7(3): 369-372.
- [19] 魏秋实, 李子祺, 袁颖嘉, 等. “标本兼治”理论在股骨头坏死中医药治疗中的指导作用[J]. 中医正骨, 2020, 32(1): 56-59.
- [20] HONG N, DU X K. Avascular necrosis of bone in severe acute respiratory syndrome[J]. Clin Radiol, 2004, 59(7): 602-608.
- [21] 李子荣. 股骨头坏死成功保髋新理念[J]. 中医正骨, 2018, 30(10): 1-3.
- [22] COHEN-ROSENBLUM A, CUI Q J. Osteonecrosis of the Femoral Head[J]. Orthop Clin North Am, 2019, 50(2): 139-149.
- [23] SAITO M, UESHIMA K, FUJIOKA M, et al. Corticosteroid administration within 2 weeks after renal transplantation affects the incidence of femoral head osteonecrosis[J]. Acta Orthop, 2014, 85(3): 266-270.
- [24] 李子荣, 孙伟, 屈辉, 等. 皮质类固醇与骨坏死关系的临床研究[J]. 中华外科杂志, 2005, 43(16): 1048-1053.
- [25] OBITSU S, AHMED N, NISHITSUJI H, et al. Potential enhancement of osteoclastogenesis by severe acute respiratory syndrome coronavirus 3a/X1 protein[J]. Arch Virol, 2009,

- 154(9):1457-1464.
- [26] QUEIROZ - JUNIOR C M, SANTOS A C P M, GALVÃO L, et al. The angiotensin converting enzyme 2/angiotensin - (1-7)/Mas Receptor axis as a key player in alveolar bone remodeling[J]. Bone, 2019, 128:115041.
- [27] YAN R H, ZHANG Y Y, GUO Y Y, et al. Structural basis for the recognition of the 2019 - nCoV by human ACE2 [J]. bioRxiv, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.19.956946>.
- [28] LU R, ZHAO X, LI J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding [J]. Lancet, 2020, 395(10224):565-574.
- [29] HATANAKA H, MOTOMURA G, IKEMURA S, et al. Differences in magnetic resonance findings between symptomatic and asymptomatic pre-collapse osteonecrosis of the femoral head[J]. Eur J Radiol, 2019, 112:1-6.
- [30] 何晓铭, 龚水帝, 庞凤祥, 等. 抵抗素水平与股骨头坏死塌陷进程的相关性[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(4):579-583.
- [31] HE M C, GONG S D, CHEN X J, et al. Plasma C-terminal cross-linking telopeptide of type II collagen as a biomarker in advanced stages of femoral head osteonecrosis[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 111:1213-1220.
- [32] GONG S D, CHEN X J, CHEN Z Q, et al. Elevated plasma cartilage oligomeric matrix protein (COMP) level are associated with the progression of non-traumatic osteonecrosis of femoral head[J]. Clin Chim Acta, 2019, 490:214-221.
- [33] CHEN X J, YANG F, CHEN Z Q, et al. Association of reduced sclerostin expression with collapse process in patients with osteonecrosis of the femoral head [J]. Int Orthop, 2018, 42(7):1675-1682.
- [34] 魏秋实, 何伟, 张庆文, 等. 基于 X 线片建立股骨头坏死新分型体系的临床意义[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2018, 12(6):849-856.
- [35] LIU T S, MA J C, 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.
- [36] WANG W, ZHANG N, GUO W, 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.
- [37] 何伟. 精确诊断前提下股骨头坏死非手术治疗实践[J]. 临床外科杂志, 2017, 25(8):580-582.
- [38] 何伟. 如何把握股骨头坏死患者的保髋治疗时机[J]. 中国骨与关节杂志, 2016, 5(2):82-86.
- [39] 何伟, 刘予豪, 周驰, 等. 非手术保髋治疗非创伤性股骨头坏死的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(2):176-181.
- [40] WEI Q S, HONG G J, YUAN Y J, et al. Huo Xue Tong Luo capsule, a vasoactive herbal formula prevents progression of asymptomatic osteonecrosis of femoral head: A prospective study[J]. J Orthop Translat, 2018, 18:65-73.
- [41] FANG B, LI Y, CHEN C, et al. Huo Xue Tong Luo capsule ameliorates osteonecrosis of femoral head through inhibiting lncRNA - Miat [J]. J Ethnopharmacol, 2019, 238:111862.
- [42] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 股骨头坏死临床诊疗规范[J]. 中国矫形外科杂志, 2016, 24(1):49-54.

(收稿日期:2020-03-05 本文编辑:杨雅)

(上接第 41 页)

- [29] DIETHELM P. 针刺配合电针与肌内效贴布治疗非特异性颈痛的临床研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2017.
- [30] 孙菲, 田树峰, 杨晨, 等. 肌内效贴在康复中的应用现状[J]. 中国运动医学杂志, 2019, 38(3):235-239.
- [31] 余波, 陈文华, 王人卫. 肌内效贴改善运动功能的临床研究现状与思考[J]. 中国运动医学杂志, 2014, 33(3):275-280.

(收稿日期:2019-09-09 本文编辑:郭毅曼)

(上接第 44 页)

- [12] 潘达德, 顾玉东, 侍德, 等. 中华医学会手外科学会上肢部分功能评定试用标准[J]. 中华手外科杂志, 2000, 16(3):4-9.
- [13] 颜勇卿, 张培训, 王天兵, 等. 钢板内固定治疗桡骨远端骨折是否合并尺骨茎突骨折对预后影响的病例对照研究[J]. 中国骨伤, 2015, 28(3):226-229.
- [14] 张振军, 刘照睿, 李惠莲, 等. 桡骨远端骨折预后的预测和评价体系研究[J]. 中国临床研究, 2016, 29(11):1516-1518.

(收稿日期:2019-08-23 本文编辑:杨雅)