

1 例肾病综合征患者并发激素性骨坏死的风险因素分析与药学监护

潘裕华¹, 劳海燕¹, 王晓星², 唐崑^{2*}

(1. 广东省人民医院(广东省医学科学院)药学部, 广州 510080; 2. 中日友好医院药学部, 北京 100029)

【摘要】目的:探讨临床药师对激素性骨坏死的预防和治疗中可提供的药学服务。**方法:**临床药师结合病历, 查阅文献资料, 对1例肾病综合征患者出现激素性骨坏死的风险因素进行了评价与分析, 根据患者的用药特点和并发症, 提出药学监护计划, 制定日后同类风险预防措施。**结果:**该患者为肾病综合征(微小病变肾病)的青年女性, 入院后诊断双侧股骨头坏死。复习患者病历资料, 激素使用总量约12 300 mg(按甲泼尼龙算)、治疗时间约1年, 肾病综合征的特点如严重的低蛋白血症、高脂血症、血液高凝状态, 是促进激素致骨坏死的危险因素。目前给予阿仑膦酸钠、复方丹参滴丸、华法林、双嘧达莫、瑞舒伐他汀等药物治疗骨坏死。**结论:**临床药师在诊疗活动中及时发现与药物相关的不良事件, 提供预防和治疗的药学监护, 有利于提高药物治疗的安全性和有效性。

【关键词】肾病综合征; 激素性骨坏死; 药学监护; 风险因素分析

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2016)03-0076-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.03.020

Risk Factors Analysis and Pharmaceutical Care on One Case with Nephrotic Syndrome and Glucocorticoid-induced Osteonecrosis

PAN Yu-hua¹, LAO Hai-yan¹, WANG Xiao-xing², TANG Kun^{2*}

(1. Department of Pharmacy, Guangdong General Hospital, Guangzhou Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China; 2. Department of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

【Abstract】Objective: To investigate the role of clinical pharmacists in prevention and treatment of patients with nephrotic syndrome complicated by glucocorticoid-induced osteonecrosis. **Methods:** By reviewing patients' medical records and searching literatures, clinical pharmacists performed evaluation and analysis on risk factors inducing glucocorticoid-induced osteonecrosis in one patient with nephrotic syndrome, provided pharmaceutical care based on the drugs administered and underlying diseases, and formulated preventive measures against the similar risks. **Results:** An 20 year-old female patient with minimal-change disease was diagnosed as bilateral femoral head necrosis after admission. Reviewed the patient's medical records, the total dosage she had taken was about 12 300 mg (calculated as methylprednisolone) and the duration is about 1 year. Features of nephrotic syndrome, for example severe hypoproteinemia, hyperlipidemia and hypercoagulability, may increase the risk of glucocorticoid-induced osteonecrosis. The patient was administrated with alendronate, compound danshen dripping pills, warfarin, dipyridamole and rosuvastatin. **Conclusion:** Clinical pharmacists promptly discover drug-related adverse events during diagnosis and treatment activities, and provide pharmaceutical care on prevention and treatment, which can improve the safety and effectiveness of drug treatment.

【Key words】 nephrotic syndrome; glucocorticoid-induced osteonecrosis; pharmaceutical care; risk factors analysis

肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)是临床常见的一组肾脏疾病综合征, 以大量蛋白尿($\geq 3.5\text{g}$)、低白蛋白血症(人血白蛋白 $\leq 30\text{g/L}$)及水肿、高脂血症为主要特点。糖皮质激素(以下

简称激素)是治疗肾病综合征的主要药物, 治疗周期长、用药剂量大。激素有诸多不良反应, 如感染、代谢紊乱(水电解质、血糖、血脂)、体质量增加、出血倾向、血压异常、骨质疏松、股骨头坏死等,

[收稿日期] 2016-02-24

[基金项目] 青年科学基金项目(81402942)

[作者简介] 潘裕华, 女, 药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (020)83827812-36066; E-mail: panyuhua1988@126.com

[通讯作者] *唐崑, 女, 副主任药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)84206032; E-mail: tangkun7332@126.com

使用过程中需密切监测^[1],其中股骨头坏死是严重不良反应之一,患者髋关节出现疼痛、功能障碍,对患者的生活质量造成显著的影响。笔者对1例肾病综合征患者激素治疗期间发生骨坏死的风险因素和用药进行了分析,以探讨肾内科药师参与激素性骨坏死危险人群早期监护的必要性。

1 病例简介

患者女,20岁,因“反复水肿12月余,复发并加重2周余”以“肾病综合征(微小病变型)”于2015年7月15日收入中日友好医院肾内科。患者2014年6月(孕34周时)开始出现颜面眼睑和双下肢水肿,查尿蛋白3+。后水肿逐渐加重,2周后(孕36周)剖腹产下一子后住院治疗,诊断肾病综合征,未行肾穿刺活检术,予以白蛋白、超滤等治疗。口服泼尼松50 mg qd治疗4个月后改为甲泼尼龙40 mg qd维持1个月,后每2周规律减量4 mg,期间患者每月复查尿蛋白持续2+,肾功及白蛋白正常范围,水肿逐渐消退,减至20 mg服用3天后患者自行停药,激素治疗累计约6.5个月。停药约2周后患者感冒后再次出现水肿,于当地医院治疗无好转,于2015年3月2日来中日友好医院肾内科住院,查24 h尿蛋白定量4.51 g,血白蛋白18 g/L,诊断肾病综合征、腹腔积液、胸腔积液,行肾穿刺活检符合肾小球微小病变伴急性肾小管损伤改变。控制感染后于3月16日开始给予静脉甲泼尼龙40 mg qd,约2周后改为口服泼尼松片50 mg qd,每月减量5 mg,7月3日减量至35 mg qd,期间复查24 h尿蛋白逐渐减低至0.51 g(7月1日)。7月初患者感冒后水肿再次复发。

患者入院后查体双下肢指凹性水肿,体质量61 kg。相关检查:血白蛋白16 g/L,尿蛋白>4 g/24 h;肌酐61.6 $\mu\text{mol/L}$, eGFR103.68 mL/min,总钙1.89 mmol/L;纤维蛋白原定量7.97 g/L;总胆固醇14.76 mmol/L,甘油三酯5.59 mmol/L,低密度脂蛋白胆固醇10.58 mmol/L,高密度脂蛋白胆固醇1.88 mmol/L;尿视黄醇结合蛋白0.15 mg/L,尿 α_1 微球蛋白3.95 mg/dL,尿NAG酶16.70 U/L,尿渗透压283 mOsm/kg。

2 治疗经过与用药监护

该患者为青年女性,慢性起病,妊娠后期发现

水肿、蛋白尿,临床诊断肾病综合征成立,肾穿刺活检提示肾小球微小病变伴急性肾小管损伤病理改变,本次入院时肾功能正常。该患者第一次激素治疗期间尿蛋白持续未缓解,重新给予足量激素规律减量治疗后,尿蛋白逐渐减低至部分缓解,本次入院为再次复发,属于难治性肾病综合征^[2-3]。入院后延续入院前治疗方案,给予醋酸泼尼松龙片35 mg qd,碳酸钙片、骨化三醇胶丸预防激素引起的骨质疏松。由于患者入院前有感冒病史,临床药师重点监测了患者的体温、血像、C反应蛋白、降钙素原等感染指标。入院第6日,肾内科医生考虑患者水肿严重、血白蛋白极低,决定给予甲泼尼龙500 mg 静脉滴注冲击治疗。根据国外指南^[3]与专家共识^[2]中的建议,难治性肾病综合征的微小病变患者复发时首选足量激素联合环磷酰胺每日2~2.5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 或200 mg qod,至累积剂量6~8 g,而均未推荐给予激素冲击治疗。患者于入院第6日和第8日分别给予甲泼尼龙500 mg冲击2次,完成后3d复查24 h尿蛋白、血白蛋白无明显改善。与患者及其家属沟通后,患者表示同意激素+环磷酰胺方案,于入院第9日改为醋酸泼尼松片40 mg qd+复方环磷酰胺片50 mg bid。

患者在入院第6日诉左侧髋关节处疼痛,查体双侧髋关节无压痛,右髋关节活动正常,左髋关节旋转活动时疼痛。髋关节MRI提示双侧髋关节积液,以左侧髋关节为著,右侧股骨头有低信号带包围的高信号区,双侧髋关节+双侧髂骨翼正位片提示左侧股骨头下方可疑线样低密度影。第17日骨科会诊诊断双侧股骨头坏死,左侧为著。患者症状较轻,要求先行保守治疗,嘱患者减少负重并服用阿伦磷酸钠70 mg每周1次、复方丹参滴丸10颗tid。

另外还给予了包括利尿、预防血栓、调脂等方面的对症治疗。患者入院时水肿严重,给予托拉塞米静脉推注,每日体重降幅控制在0.5~1.0 kg。患者血白蛋白低、纤维蛋白原升高,考虑血栓风险较大,给予那屈肝素钙注射液和双嘧达莫100 mg tid抗凝、抗血小板。入院第13日患者腹部隆起伴压痛,尿量增加,同时双下肢无明显水肿,考虑腹部血栓形成可能,因患者个人原因未完成相关血管超声检查,给予尿激酶溶栓治疗。患者总胆固醇、低密度脂蛋白、甘油三酯均升高,给予瑞舒伐他汀钙

10 mg qn 调节血脂。

出院前患者诉髋关节疼痛缓解, 下肢水肿不明显, 腹胀减轻、腹围缩小, 体质量减低约 10 kg, 查 24 h 尿蛋白较前降低、血白蛋白升高, 血脂无明显变化。出院后继续上述药物治疗并加用华法林钠 3 mg qd, 肾内科、骨科随诊。

患者住院期间药师对其进行了药学监护: 激素使用前排除相关禁忌证; 激素治疗期间监测相关不良反应包括感染、代谢紊乱、出血倾向、血压异常、股骨头坏死等; 监测治疗的相关指标, 包括尿蛋白、血白蛋白、肌酐、尿量、体质量、血电解质、凝血指标、血脂、血糖等。并对患者进行了以激素、环磷酰胺、阿仑膦酸钠、华法林、瑞舒伐他汀钙等药物为主的详细的用药教育, 包括用法用量、注意事项、不良反应、监测指标、饮食要求等。

3 讨论

3.1 股骨头坏死的定义、诊断与分期

骨坏死又称为无菌性骨坏死、缺血性骨坏死, 是一种涉及到多种疾病及治疗干预的病理过程, 以股骨头坏死最为常见。股骨头坏死是指股骨头血供中断或受损, 引起骨细胞及骨髓成分死亡及随后的修复, 继而导致股骨头结构改变, 股骨头塌陷, 引起患者关节疼痛、功能障碍的疾病。其临床表现为以腹股沟、臀部和髋部为主的关节痛, 偶尔伴有膝关节疼痛, 髋关节屈曲、内旋、外旋活动受限。该病的确诊还需骨活检或相关影像学检查(如 X 线片、CT 扫描、MRI、核素骨扫描)^[4]。根据股骨头受累范围、新月征范围及股骨头变扁情况等方面可将股骨头坏死的严重程度从轻到重分为 4 期(ARCO 分期)^[5]。患者出现了左髋关节旋转活动时疼痛, 髋关节 MRI 与双侧髋关节 + 双侧髂骨翼正位片提示双侧股骨头坏死, 左侧为著, 其股骨头坏死诊断是明确的, ARCO 分期为 II 期。

3.2 激素性骨坏死的风险因素分析

骨坏死的病因可分为创伤性和非创伤性两大类。我国非创伤性骨坏死的 40% ~ 50% 为激素所致, 发病人群中青年为主, 激素用药时间绝大多数在 1 年之内, 并可能涉及多个关节造成多灶性骨坏死^[6]。该患者为青年女性, 既往无特殊疾病、明确的外伤史, 激素治疗约 1 年, 除激素外其余药物对骨质无明显影响, 考虑股骨头坏死为激素所致的不

良反应, 目前没有其他关节坏死的临床症状, 建议患者对其他关节也进行排查。

根据文献 [7] 的报道, 激素致骨坏死的发生率因用药特点和患者人群等差异而不同。在药物治疗方面, 目前公认的风险因素包括: 长疗程、大剂量的激素治疗; 关节腔内注射; 长效激素如地塞米松的使用等^[7]。也有研究表明, 即使是低剂量、短疗程的口服激素患者仍较未曾服用激素的人群有更高的发病率和相对风险率^[8], 提示激素性骨坏死没有所谓的“安全剂量”。李子荣等^[9]对 551 例严重急性呼吸综合征(SARS)患者进行了骨坏死普查, 539 例应用激素者中检出骨坏死 176 例(32.7%); 将性别、年龄、使用总剂量、使用时间、每日最大剂量、冲击时间代入 Logistic 回归模型, 结果提示总剂量 >2 000 mg(按甲泼尼龙算)、每日最大剂量 >320 mg、持续使用时间 >30 d 的人群有更高的骨坏死发生率; 总剂量每增加 5 000 mg 发生骨坏死的危险性就增加 0.841 倍。本例患者激素治疗时间约 1 年, 一直口服泼尼松、甲泼尼龙等中效激素, 偶有静脉注射, 激素日剂量最高为 $1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 激素使用总量(按甲泼尼龙算)至骨坏死症状出现时(2015 年 7 月 20 日)约 12 300 mg, 至确诊时(2015 年 7 月 31 日)约 13 588 mg, 符合文献中报道的高风险人群。文献 [10] 指出, 激素种类与受体的亲和力和骨坏死的风险相关, 使用甲泼尼龙是独立风险因素之一, 而冲击治疗也较未冲击组增大了风险, 冲击治疗的最大剂量和时间与骨坏死发生率相关。

在患者个人方面, 激素性骨坏死风险因素包括基础疾病症状如肾功能不全、移植术后、炎症性肠病、HIV 感染、急性淋巴细胞白血病等; 与相关基因(如 VEGF、GR、 11β -HSD2、COL2A1、PAI1、P-糖蛋白等)的多态性有关, 存在易感人群^[7]。本例患者肾功能正常, 无其他相关疾病, 基因信息未知。文献 [11] 报道怀孕也是骨坏死风险因素之一, 该研究患者平均年龄为 31.5 岁, 身型较小, 怀孕期间体重增加较大, 髋关节疼痛通常发生在怀孕中晚期或分娩后 4 周内。本例患者并不符合上述特点。从激素致骨坏死的机制方面考虑, 激素可直接对成骨细胞和破骨细胞的生成与凋亡产生影响, 也有间接作用: 增加血液高凝状态, 降低纤溶活性, 促进血栓形成; 抑制血管生成和修复; 产生严重的髓内脂肪浸润; 调节血管活性介质, 促进缺血等^[12]。

因此脂类代谢病、凝血性疾病等也可能促进激素致骨坏死的发生^[6]。

目前专门针对肾病综合征患者并发激素性骨坏死的研究较少。冯锦红等^[13]对肾病综合征并发股骨头坏死患者与无股骨头坏死组进行比较,发现两组患者在糖皮质激素应用、总胆固醇、甘油三酯、纤维蛋白原上差异有统计学意义;在尿蛋白定量、血白蛋白、年龄上差异无统计学意义。焦晨峰等^[14]对3 796例肾病综合征患者进行了随访,其中92例(2.4%)并发股骨头坏死,激素治疗3年内是骨坏死高发期,低白蛋白血症、纤维蛋白原升高、血钙水平降低是并发股骨头坏死的高危因素;而股骨头坏死组与无股骨头坏死组相比,激素治疗反应性、肾病复发次数及糖皮质激素累积用量、年龄、性别、24 h尿蛋白定量、血红蛋白、血小板、尿酸、血脂、血磷无统计学差异。可见文献中的结论尚不统一,与既往报道的非肾病人群的结论也有分歧,仍需要大规模的临床调查数据来分析总结。

综上所述,现有的文献资料提示,大剂量、长疗程的激素治疗及肾病综合征患者严重的低蛋白血症、高脂血症、血液高凝的病理状态可能是该患者发生激素性骨坏死的风险因素。

3.3 股骨头坏死的治疗与用药分析

股骨头坏死的治疗分为手术治疗和非手术治疗,非手术治疗中包括保护性负重、物理治疗和药物治疗。专家共识推荐使用非甾体抗炎药、低分子肝素、双膦酸盐等,扩血管药也有一定的疗效。对于早期出现疼痛等症状的患者在保护性负重的基础上应用活血化瘀、利水化湿的中医治疗能缓解疼痛,改善关节功能^[4]。目前该患者给予了阿仑膦酸钠70 mg qw、复方丹参滴丸10 颗 tid、华法林3 mg qd、双嘧达莫100 mg tid、瑞舒伐他汀20 mg qn。

双膦酸盐是治疗骨质疏松常用药物,可抑制骨吸收。目前双膦酸盐治疗骨坏死的研究集中在阿仑膦酸钠和唑来膦酸。Luo等^[15]对阿仑膦酸钠治疗成人股骨头坏死的临床研究进行了系统性评价,大部分研究的结果提示短期治疗在缓解疼痛、改善功能、延缓骨塌陷进展和推迟患者人工关节置换术方面有积极的作用,长期治疗(10年随访)也显示良好的效果,而在骨坏死早期即接受治疗的患者可以取得更好的疗效。Hong等^[16]的关于阿仑膦酸钠在成人非创伤性骨坏死患者中预防股骨头塌陷的

meta分析也得到了相似的结论。服用阿仑膦酸钠期间应注意消化道反应,如不能耐受可考虑换用唑来膦酸静脉注射;双膦酸盐类经肾脏排泄,并有可能引起急性肾小管坏死,故慢性肾脏病的患者需谨慎使用;需警惕双膦酸盐引起下颌骨坏死^[17]。

目前认为伊洛前列素等扩血管药可诱导血管舒张,降低骨内高压及增加骨质坏死损伤缺血区的血流^[18]。中药丹参具有活血祛瘀功效。有研究^[19]报道,丹参相关制剂对骨坏死有预防和治疗的作用:丹参注射液对激素诱导的股骨头坏死有较好的预防作用,其作用机理可能是调节全身脂代谢紊乱和改善了股骨头的微循环;复方丹参缓释系统植入治疗可促进血管的生长和修复,改善、重建股骨头局部微循环^[20]。

文献[21]报道他汀类药物可通过减少骨髓多能细胞向脂肪细胞分化而预防骨坏死,在开始糖皮质激素治疗的同时接受他汀类药物的患者,其糖皮质激素相关骨坏死的发生率较低。抗凝药如华法林、依诺肝素已被用于预防可能与血栓相关的骨质坏死^[22]。在动物实验层面上,也有研究^[23]报道联合抗凝、降脂可以预防激素性股骨头坏死的发生。肾病综合征患者常伴发高脂血症和血栓栓塞性合并症,建议给予他汀类药物和抗凝治疗。血白蛋白<20 g/L时推荐口服华法林,国际标准化比率(INR)宜控制在1.8~2.0;而对于已有血栓并发的患者,建议华法林或低分子肝素维持治疗,INR宜控制在2.0~3.0^[24]。该患者腹部是否有血栓不明确,临床药师建议患者进行腹部血管超声检查,暂将INR目标值定为2.0左右。临床药师嘱患者在门诊监测INR和调整华法林剂量,对患者详细交代了用法用量、相互作用、不良反应和处理、监测指标和频率、饮食要求等。

股骨头坏死的疗效评价包括临床评价和影像学评价,临床评价采用髋关节功能评分如Harris髋关节评分,影像学评价可应用X线片。由于患者出院后仍接受激素治疗,尤其应注意病程进展和早期发现其他病灶。嘱患者出院后按时服药,定期复查尿蛋白、尿常规、肾功、血常规、凝血、肝功、血脂等指标,3月后复查髋关节CT并在骨科随诊。

4 小结

激素是肾内科常用药物之一,所有使用糖皮质

激素的患者,尤其是长疗程、大剂量、有基础疾病的人群,都需警惕骨坏死发生风险。临床药师在治疗活动中,可协助医生合理使用激素,尽量避免不合理的大剂量冲击、过长的疗程;评估患者的骨坏死发生风险,筛选高危人群,在用药教育时可交代骨坏死相关症状,嘱患者注意观察;提示医生与患者及早(如开始用药后3个月)进行相关影像学检查,为早期及个体化治疗赢得时间,提高疗效;对于有基础疾病,或者有血脂异常、血液高凝、低蛋白血症等患者,应积极控制相关疾病,有利于预防和延缓骨坏死进展;定期随访,提供药学监护,更好地保证临床用药的安全性和有效性。

【参考文献】

- [1] 糖皮质激素类药物临床应用指导原则[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(2):171-202.
- [2] 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家组. 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家共识[J]. 中华肾脏病杂志, 2014, 30(6):467-474.
- [3] Samuel S, Bitzan M, Zappitelli M, et al. Canadian Society of Nephrology Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis: Management of Nephrotic Syndrome in Children[J]. Am J Kidney Dis, 2014, 63(3):354-362.
- [4] 赵德伟, 胡永成. 成人股骨头坏死诊疗标准专家共识(2012年版)[J]. 中华关节外科杂志, 2012, 32(6):18-21.
- [5] 李子荣. 股骨头骨坏死的 ARCO 分期[J]. 中华外科杂志, 1996, (03):59-60.
- [6] 田伟, 陈安民. 股骨头坏死[A]. 骨科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2009:558-582.
- [7] Weinstein R S. Glucocorticoid-induced osteonecrosis[J]. Endocrine, 2012, 41(2):183-190.
- [8] Dilisio M F. Osteonecrosis following short-term, low-dose oral corticosteroids: a population-based study of 24 million patients[J]. Orthopedics, 2014, 37(7):e631-663.
- [9] 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,(16):1048-1053.
- [10] Chan K L, Mok C C. Glucocorticoid-induced avascular bone necrosis: diagnosis and management[J]. Open Orthop J, 2012, 6:449-457.
- [11] Montella B J, Nunley J A, Urbaniak J R. Osteonecrosis of the femoral head associated with pregnancy. A preliminary report[J]. J Bone Joint Surg Am, 1999, 81(6):790-798.
- [12] Kerachian M A, Seguin C, Harvey E J. Glucocorticoids in osteonecrosis of the femoral head: a new understanding of the mechanisms of action[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2009, 114(3-5):121-128.
- [13] 冯锦红, 濮红梅. 肾病综合征并发股骨头坏死的危险因素的探讨[J]. 医药前沿, 2014, (26):102-103.
- [14] 焦晨峰, 许书添, 涂远茂, 等. 肾病综合征患者合并无菌性股骨头坏死[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2015, 24(4):307-312.
- [15] Luo R B, Lin T, Zhong H M, et al. Evidence for using alendronate to treat adult avascular necrosis of the femoral head: a systematic review[J]. Med Sci Monit, 2014, 20:2439-2447.
- [16] 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.
- [17] 李超, 尚希福, 贺瑞. 二膦酸盐类药物治疗股骨头坏死的研究进展[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2014, (04):415-416.
- [18] Jager M, Zilkens C, Bittersohl B, et al. Efficiency of iloprost treatment for osseous malperfusion[J]. Int Orthop, 2011, 35(5):761-765.
- [19] 史风雷. 复方丹参注射液预防激素性股骨头坏死的初步研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2001.
- [20] 黄相杰, 姜红江, 谭远超, 等. 复方丹参缓释系统植入治疗股骨头缺血性坏死的实验研究[J]. 中国矫形外科杂志, 2007, (05):384-386, 402.
- [21] Pritchett J W. Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis in patients receiving steroids[J]. Clin Orthop Relat Res, 2001, (386):173-178.
- [22] Nagasawa K, Tada Y, Koarada S, et al. Prevention of steroid-induced osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus by anti-coagulant[J]. Lupus, 2006, 15(6):354-357.
- [23] 康鹏德, 沈彬, 杨静, 等. 抗凝、降脂治疗对预防免激素型股骨头缺血性坏死的实验研究[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2007, (1):56-61.
- [24] 王海燕. 肾病综合征及其治疗[A]. 肾脏病临床概览[M]. 北京大学医学出版社, 2010:121-130.