

## 经动脉骨髓间充质干细胞移植联合普伐他汀治疗早期股骨头缺血性坏死\*☆

李彪, 刘劲松, 王坤

## Bone marrow mesenchymal stem cell transplantation and pravastatin treatment via artery for early femoral head avascular necrosis

Li Biao, Liu Jin-song, Wang Kun

Department of Orthopaedics, First Affiliated Hospital, Kunming Medical University, Kunming 650000, Yunnan Province, China

Li Biao☆, Studying for doctorate, Associate chief physician, Department of Orthopaedics, First Affiliated Hospital, Kunming Medical University, Kunming 650000, Yunnan Province, China a406364581@sina.com

Supported by: the Application Basic Association Foundation of Yunnan Province Department of Science and Technology-Kunming Medical University, No. 2008C0015R\*

Received: 2010-07-04  
Accepted: 2010-08-19

昆明医学院第一附属医院骨科, 云南省昆明市 650000

李彪☆, 男, 1970年生, 云南省昆明市人, 汉族, 在读博士, 副主任医师, 主要从事关节外科方面的研究。a406364581@sina.com

中图分类号: R394.2  
文献标识码: B  
文章编号: 1673-8225 (2010)40-07568-04收稿日期: 2010-07-04  
修回日期: 2010-08-19  
(20100704003/G·Q)

## Abstract

**BACKGROUND:** Stem cell transplantation has recently been used to treat avascular necrosis of the femoral head. The onset of femoral head necrosis is associated with various reasons-induced ischemia in local tissue. Studies have found that the onset of femoral head necrosis may be correlated with decreased function of osteoblasts and bone marrow stromal cells.**OBJECTIVE:** To investigate the feasibility of autologous bone marrow mesenchymal stem cell (BMSC) transplantation and pravastatin in treatment of avascular necrosis of femoral head in I - II phases via artery.**METHODS:** A total of 32 patients (49 hips) with avascular necrosis of femoral head were selected. BMSCs were collected following mobilization of colony cell stimulating factors. 15 mL non-ionic contrast media were injected into the affected common iliac artery after successful puncture at the normal femoral artery by Seldinger technique. Autologous stem cell suspension was slowly injected twice through the catheter into the rotation, the lateral artery and obturator arteries, each injection longer than 5 minutes. After the surgery of interventional therapy, oral pravastatin was used. The patients were followed up after the operation. The clinical symptoms of avascular necrosis of femoral head and knee joint activity were evaluated.**RESULTS AND CONCLUSION:** All 32 patients (49 hips) were followed up over 6 months postoperatively. Hip pain was lessened. Significant improvement in hip function was seen after treatment. The scope of joint activities was significantly expanded, and walking distance was increased. The abduction function was resumed significantly. Angiography of the femoral head in 16 patients (21 hips) at 6 months after treatment revealed that new blood vessels in the femoral head became more, and blood supply was improved. These suggest that BMSC transplantation and pravastatin treatment via artery on early femoral head necrosis have little damage, are well effective in functional recovery, can prevent or delay disease progress.

Li B, Liu JS, Wang K. Bone marrow mesenchymal stem cell transplantation and pravastatin treatment via artery for early femoral head avascular necrosis. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(40): 7568-7571. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

## 摘要

**背景:**近年来干细胞移植治疗股骨头缺血性坏死逐渐兴起, 股骨头坏死的发病除与各种原因引起的局部组织缺血有关以外, 研究还发现股骨头坏死的发病可能与成骨细胞及骨髓基质细胞的功能下降有关。**目的:**观察经动脉自体骨髓间充质干细胞移植联合普伐他汀治疗 I~II 期股骨头缺血性坏死的可行性。**方法:**纳入股骨头缺血性坏死患者 32 例 49 髋, 经集落细胞刺激因子动员后采集患者骨髓间充质干细胞, 采用 Seldinger 穿刺技术, 从非治疗侧股动脉成功穿刺后, 通过非治疗侧的髂总动脉、腹主动脉至治疗侧髂总动脉, 注射非离子对比剂 15 mL。将自体干细胞悬液通过导管分 2 次缓慢注入旋股内、外侧动脉及闭孔动脉, 每次注射时间大于 5 min。干细胞移植治疗术毕, 口服普伐他汀联合治疗。治疗后随访, 观察股骨头缺血性坏死临床症状改变情况和髋关节活动度。**结果与结论:**32 例患者 49 髋均完成半年以上随访, 患者髋部疼痛缓解, 髋关节功能改善, 关节活动范围明显扩大, 尤其是外展功能恢复明显行走距离增加。16 例 21 髋患者治疗 6 个月后股骨头血管造影结果显示, 股骨头内新生血管增多, 血供改善。提示骨髓间充质干细胞移植联合普伐他汀治疗早期股骨头缺血性坏死损伤小, 可有效恢复髋关节功能, 阻止或延缓疾病的进一步发展。**关键词:**股骨头缺血性坏死; 骨髓间充质干细胞; 移植; 普伐他汀; 动脉

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.40.036

李彪, 刘劲松, 王坤. 经动脉骨髓间充质干细胞移植联合普伐他汀治疗早期股骨头缺血性坏死[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(40):7568-7571. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

## 0 引言

引起股骨头缺血性坏死(或无菌性坏死)的原因很多。近年来多数学者认为引起缺血的因素可分为创伤性和非创伤性两大类。如何有效治疗成人股骨头坏死, 防止疾病的进一步发展, 保护股骨头, 延缓髋关节置换的手术时间, 一直是研究的热点。放射介入疗法是近年兴起的一种微创疗法, 其原理是局部应用高浓度溶栓,

扩管药物, 解除血管痉挛, 增加动脉灌注, 改善静脉回流, 降低骨内压, 从而改善股骨头区血运, 促进侧支循环, 利于新骨生长, 死骨修复, 进而防止股骨头塌陷<sup>[1]</sup>。随着干细胞技术的兴起和对股骨头坏死发病机制的深入认识, 认为自体干细胞移植治疗能恢复和改善股骨病变区血供; 而且认为干细胞移植可以定向迁移于病变部位, 产生新生毛细血管, 所以利用骨髓间充质干细胞通过放射介入疗法移植治疗股骨头缺血性坏死呈现了良好的发展前景。

2007-08/2009-12昆明医学院第一附属医院骨科应用经动脉骨髓间充质干细胞移植联合普伐他汀治疗早期股骨头坏死32例, 疗效较为满意。

## 1 对象和方法

**设计:** 回顾性病例分析。

**时间及地点:** 于2007-08/2009-12在昆明医学院第一附属医院骨科完成。

**对象:** 2007-08/2009-12收治早期股骨头缺血性坏死患者32例, 共49髋, 男22例, 女10例; 年龄23~42岁, 平均36岁; 病程4~32个月, 平均11个月。发病原因: 由糖皮质激素引起21例, 长期饮酒所致7例, 外伤2例, 2例原因不明。按国家分期标准ARCO分期<sup>[2]</sup>: I期8例13髋, II期24例36髋。16例患者接受再次治疗, 其余均治疗1次。所有患者对治疗方案均知情同意, 且得到医院伦理道德委员会批准。

**纳入标准:** ①临床表现为髋关节、腹股沟区域疼痛, 行走时疼痛加重等症状, 同时伴有不同程度的跛行和行走障碍。②均经临床、X射线、MRI确诊为股骨头坏死早期, MRI是诊断早期股骨头缺血性坏死的金标准<sup>[3]</sup>。

**方法:**

**术前准备:** 患者入院后, 常规化验、心电图检查。尤其是血常规, 血脂和凝血功能测定, 完善近期髋关节X射线片, MRI检查以备治疗前后对比。检查穿刺部位皮肤状况并做皮肤清洁, 术前与患者进行沟通, 使患者充分了解病情、术后可能出现的并发症及预期疗效, 碘皮试, 为以后的治疗做准备。

**骨髓间充质干细胞采集前动员:** 人重组粒细胞集落刺激因子400 μg/d术前皮下注射, 为防止因高白细胞血症引起的心脑血管意外或血栓形成, 在干细胞动员的同时, 低分子量肝素钠2次/d, 0.4 mL/次皮下注射, 监测外周血白细胞总数及临床症状变化, 流式细胞仪监测采集前后CD34<sup>+</sup>细胞数。

**骨髓间充质干细胞采集和制备:** 第2天局麻下从患者双侧髂后上棘抽取骨髓200~400 mL, 经Ficoll密度梯度离心分离, 制备干细胞悬液25~50 mL供移植用, 流式细胞仪检测CD34<sup>+</sup>细胞数量为1.3%~3.2%(平均2.2%), 双侧股骨头移植需抽取骨髓400 mL制备干细胞悬液 50 mL。

**股骨头供血动脉造影:** 术前30 min, 肌肉注射哌替啶100 mg, 在介入室, 严格无菌条件下, 患者行数字减影血管造影术, 通过介入途径, 局麻后在经股动脉穿刺, 将导管送至股深动脉, 将导管超选择至闭孔动脉及旋股内外侧动脉, 用高压注射泵将对比剂注入动脉内观察血管闭塞程度, 见图1。结果显示19例患者旋股内、旋股外动脉双支闭塞, 单支闭塞9例, 其他患者血管稀疏, 罕见侧支循环建立。

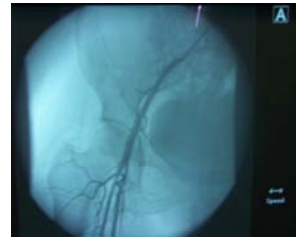


Figure 1 Arteriography of blood supply in the femoral head of patients

图1 患者股骨头供血动脉造影情况

**骨髓间充质干细胞移植:** 造影后将带肝素盐水的导管超选择进入旋股内、外侧动脉及闭孔动脉, 将自体干细胞悬液通过导管分两次缓慢注射入旋股内、外侧动脉及闭孔动脉, 每次注射时间大于5 min。如为双侧股骨头病变, 需进行双侧旋股内动脉、旋股外动脉及闭孔动脉内单个核细胞灌注。

**骨髓间充质干细胞移植后予以普伐他汀治疗:** 骨髓间充质干细胞移植治疗术毕, 穿刺点加压包扎2 d, 移植后12 h绝对卧床休息。腹壁下注射低分子肝素钠1周, 2次/d, 0.4 mL/次, 常规抗生素应用3 d, 扶拐行走3个月, 定期复查X射线片。移植后即开始口服普伐他汀联合治疗, 成人开始剂量为10~20 mg, 1次/d, 后20 mg/d, 连续口服8周, 每隔7 d检测血脂情况。

**主要观察指标:** ①患者治疗前后关节疼痛症状、关节功能、疼痛性质及疼痛时间变化、行走距离及步态变化、髋关节外展与内旋功能变化。②数字减影血管造影、X射线摄片、MRI检查指标: 干细胞移植后6个月行股骨头供血动脉造影, 观察血管新生及股骨头供血动脉充盈情况; 每6个月行髋关节X射线片检查, 观察股骨头区骨质变化; 每6个月行患髋MRI检查, 计算股骨头坏死面积的变化情况。

**设计、实施、评估者:** 设计、实施、评估均为本文作者, 均经过正规培训, 采用盲法评估。

## 2 结果

**2.1 随访结果** 所有患者都安全渡过围手术期。患者出院7 d后复查, 32例患者中28例治疗后疼痛不同程度减轻, 尤其是静息痛明显改善, 行走间距延长。关节功能改善明显关节活动范围明显加大, 尤其是外展功能恢复理想。生活质量提高, 总体有效率达80.5%。

**2.2 患者股骨头供血动脉数字减影血管造影结果** 对进行骨髓间充质干细胞移植后6~12个月12例17髋行数字减影血管造影股骨头供血动脉造影复查, 显示患侧股骨头旋股内动脉、旋股外动脉及闭孔动脉管径出现增粗征象, 新生血管明显较治疗前增多, 血流速度增快, 与

移植前血管造影结果比较, 股骨头区血液供应明显改善。

**2.3 患者股骨头X射线摄片及MRI复查结果** X射线明显改善。4~7个月后复查X射线片可见不同程度的股骨头坏死区骨质密度的改变, 坏死区有吸收、缩小, 股骨头形态圆滑规整。22例37髋MRI复查结果显示, 股骨头坏死区域较骨髓间充质干细胞移植联合普伐他汀治疗前有明显缩小或未扩大。

**2.4 不良事件和副反应** 32例患者未出现切口感染、骨髓炎, 2例3髋1年后复查发展为股骨头坏死III期, 未行人工关节置换。

### 3 讨论

**3.1 相关知识点及本文结果分析** 成人股骨头缺血性坏死是临床上常见的骨科疾病, 最终可导致股骨头塌陷和髋关节破坏。引起股骨头缺血性坏死(或无菌性坏死)的发病机制目前还不甚清楚。近年来, Jones等<sup>[4]</sup>提出的由骨内脂肪栓子、血液高凝状态(如长期应用激素)和游离脂肪酸过多等触发的微血管内凝血引起骨坏死学说, 引起学术界重视。另外, 软骨营养不良, 外来栓子的栓塞以及关节内压或骨髓内压的增高等也被认为是股骨头缺血性坏死发病的重要机制。所以, 对于股骨头的治疗应该从改善股骨头血运上着手, 关键在于充分恢复股骨头血运, 尤其是改善股动脉的分支旋股内、外侧动脉的血供。对于早期股骨头坏死的治疗, 以往学者们最早是用髋关节滑膜切除术, 试图减轻髋关节的压力来改善股骨头血运, 也有人试图用带血管蒂的骨移植、血管束植入的办法。较常用的办法是切开髓芯减压术, 可减轻疼痛, 减慢坏死。但这些手术方式同时也存在一些弊端, 如切开的刀口大, 股骨头周围的软组织损伤重, 破坏了其中的血运, 也较易感染。由于其发病机制尚未完全阐明, 因此治疗比较困难, 到目前为止尚没有较为理想的治疗方法。目前大致有中医中药治疗、物理疗法和手术治疗3种方式。手术治疗又有以下几种方式: ①髓芯减压并单纯骨移植术。②带血管的骨膜移植术。③带肌蒂或血管蒂的骨瓣移植术。④截骨术。⑤介入治疗。⑥股骨头表面置换术。⑦人工关节置换, 对于成人早期股骨头坏死, 行人工关节置换尚为过早, 而且为终极手术, 长期疗效难以预测<sup>[5-6]</sup>。因此如何有效地治疗成人股骨头坏死, 防止疾病的进一步发展, 保护股骨头, 延缓髋关节置换的手术时间, 是值得关注的问题。目前保髋的手术方法很多, 如髓芯减压、带血管蒂的腓骨移植、血管束植入、表面置换等, 都有一定疗效, 但没有一种技术完全令人满意。成人股骨头缺血性坏死的治疗仍未得到很好地解决, 没有一种方法适合于所有情况的股骨头缺血性坏死的治疗。

近年来兴起了干细胞移植治疗股骨头缺血性坏死,

股骨头坏死的发病除与各种原因引起的局部组织缺血有关以外, 研究还发现股骨头坏死的发病可能与成骨细胞及骨髓基质细胞的功能下降有关<sup>[7]</sup>。骨髓间充质干细胞是一种增殖能力较强、存在于骨髓非造血组织中的多能干细胞。具有多向分化潜能, 在适当的环境下, 骨髓间充质干细胞可以分化成骨细胞、软骨细胞、血管内皮细胞等<sup>[8-9]</sup>。Yan等<sup>[10]</sup>在髓芯减压的基础上, 经减压通道置入一根硬膜外导管, 将自体骨髓间充质干细胞注入, 能在改善骨内高压、骨微循环障碍等病理状态的同时, 提供股骨头修复重建的种子细胞, 为新骨生成、替代死骨创造良好的环境。骨髓间充质干细胞动脉灌注动物实验表明, 骨髓间充质干细胞治疗股骨头缺血性坏死作用机制可能为<sup>[11]</sup>: ①疏通发生病变的股骨头内血管, 改善静脉回流, 降低骨内压, 恢复或改善股骨头的血供。②改善或增加股骨头坏死区域周围及髋部各组织的血液循环, 为股骨头坏死区域提供良好血供的局部环境。③保护局部血管内皮, 促进血管内皮细胞修复、再生及血管新生。病理检查显示丰富的毛细血管生成及毛细血管形成的肉芽组织替代坏死组织, 类骨质形成增多和活跃的新骨生成。亦见股骨头的供血血管增多<sup>[12]</sup>。杨晓凤等<sup>[13]</sup>采用超选择性股骨头供血动脉干细胞移植治疗股骨头坏死63例, 术后5例患者造影发现股骨头区大量血管增生, 局部血供改善, 2例CT显示股骨头坏死区缩小。汪学松等<sup>[14]</sup>采用股骨头坏死区穿刺注入骨髓间充质干细胞, 使疼痛减轻, 髋关节功能明显改善。本组病例严格掌握适应证, 选择股骨头坏死I~II期患者行骨髓间充质干细胞移植, 数字减影血管造影及MRI复查结果满意, 观察期除2例3髋病情进展为III期外, 无患者过早行人工关节置换, 干细胞移植可作为一种有效手段来治疗早期股骨头坏死, 延缓或阻止疾病发展, 同时需长期追踪研究。对于股骨头坏死III期以上患者, 由于股骨头有塌陷, 干细胞移植后即使有成骨表现, 也难以阻止病变进一步发展至骨关节炎。

在股骨头缺血性坏死诸多疾病类型中, 激素性股骨头坏死的患病率占非创伤性股骨头坏死首位<sup>[15]</sup>, 受到广泛关注。目前主要有血液高黏滞状态学说、脂代谢紊乱学说、骨内高压学说、骨质疏松学说、血管内凝血学说、激素直接诱导学说等。其中, 脂代谢紊乱学说受到许多学者的重视和接受, 认为使用激素后抑制了毛血管的再生和生长, 促进其退化和闭合, 同时, 继发的高脂血症和高胆固醇血症损伤血管内皮细胞, 使股骨头内血流减慢, 灌注量不足, 导致骨组织细胞发生脂肪变性和坏死<sup>[16]</sup>。基于这些学说, 各种降脂药物被用来防治激素性股骨头坏死。他汀类药物是3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶的抑制剂, 能抑制胆固醇和三酰甘油的合成, 降低血清中胆固醇及三酰甘油含量。他汀类药物还可促进骨髓基质细胞向成骨细胞转化, 抑制激素诱导的骨髓基

质细胞成脂分化<sup>[17]</sup>。目前考虑他汀类降脂药干预骨细胞凋亡的机制与下列关系有关: ①纠正了脂质代谢紊乱, 减轻了脂质过氧化, 抑制了细胞凋亡, 阻断了激素导致骨髓基质干细胞向成脂细胞转化。②降低了潜在的血液高凝状态危险因素, 改善了股骨头局部血供, 防止骨细胞的坏死和凋亡, 阻止股骨头缺血坏死的进展。③调节骨代谢, 改善骨疏松, 促进骨重建; ④有文献报道, 促进血管内皮细胞产生一氧化氮的作用从而调节血管内皮生长因子促进血管生成<sup>[18]</sup>。降脂抗凝药物还可通过调控凋亡相关基因 *bcl-2* 等表达减少骨细胞凋亡<sup>[19]</sup>。普伐他汀是具有一个羟基的开环结构而成为惟一的亲水性他汀类降脂药物, 可以和多种蛋白结合率高的药物联用, 血浆半衰期短, 疗效强和不良反应小等优点而广泛应用于临床<sup>[20]</sup>。本实验证实普伐他汀给药后, 早期坏死股骨头血管内皮生长因子表达量明显增加, 提示普伐他汀对激素性坏死股骨头内毛血管生成有一定促进作用, 并且通过降脂, 抗凝, 改善骨代谢等方式, 发挥干预, 阻断骨细胞坏死和凋亡的作用, 可作为临床上治疗早期股骨头坏死的有效药物之一。

**3.2 文章的倚或不足** 本组病例治疗前后均未发生严重并发症和不良反应, 证实本方法安全有效。但病例数少, 观察时间短, 仍有许多问题需要关注, 如长期服用普伐他汀产生副作用或不快感, 患者干细胞灌注治疗后是否需要避免负重, 个体因素的存在是否影响干细胞的增殖分化潜能, 新生血管再狭窄的预防, 二次干细胞治疗的最佳时机等, 仍有待于进一步探索。

**3.3 提供临床借鉴的意义** 虽然股骨头缺血性坏死确切病因不明, 但最终的原因都是供应股骨头血运的血管闭塞, 从而造成股骨头区的血供不足导致发病。介入治疗即以此为依据, 试图选用不同药物来增加股骨头区的血供, 达到治疗的目的。动物实验证实介入治疗时, 从股骨头供血动脉快速注入的高浓度扩张血管性药物、溶栓药物、改善微循环药物以及促进骨生长药物, 可以迅速使股骨头血管扩张, 动脉管径平均增加20%, 管腔截面积平均增加40%, 改善了病变局部股骨头微循环; 继而溶解脂肪栓子, 使软骨下区的血管数目增多、口径增粗, 改善了股骨头的供血情况, 有利于坏死骨吸收, 新生骨形成<sup>[21]</sup>。介入治疗后血管造影显示, 股骨头供血动脉增多和增粗, 血流速度加快, 治疗后的血供增加20%~110%<sup>[22]</sup>, 介入疗法对于改善股骨头供血肯定是有效的。通过多种治疗方法的综合来进一步提高股骨头坏死的疗效, 期望成为临床上治疗该病的有效手段之一, 而远期效果尚需追踪观察。

#### 4 参考文献

[1] Liu CJ, Zhang MZ, Lu FZ. Fangshexue Shijian. 2000;15(5):338. 刘仓君, 张孟增, 路福志. 成人股骨头缺血坏死影像诊断与介入治疗探讨: 附80例报告[J]. 放射学实践, 2000, 15(5):338.

- [2] Jiang WX, Shiyong Guke Zazhi. 2005;11(2):190-192. 姜文学. 2004年国家级股骨头坏死最新治疗研究进展专题研讨会会议纪要[J]. 实用骨科杂志, 2005, 11(2):190-192.
- [3] May DA, Disler DG. Screening for avascular necrosis of the hip with rapid MRI: preliminary experience. J Comput Assist Tomogr. 2000;24(2):284-287.
- [4] Jones JP. Fat embolism, intravascular coagulation and osteonecrosis. Clin Orthop. 1993;292:294-308.
- [5] Babis GC, Soucacos PN. Effectiveness of total hip arthroplasty in the management of hip osteonecrosis. Orthop Clin North Am. 2004;35(3):359-364.
- [6] Xenakis TA, Gelalis J, Koukoubis TA, et al. Cementless hip arthroplasty in the treatment of patients with femoral head necrosis. Clin Orthop. 2001;386:93-99.
- [7] Gangji V, Hauzeur JP, Schoutens A, et al. Abnormalities in the replicative capacity of osteoblastic cells in the proximal femur of patients with osteonecrosis of the femur head. J Rheumatol. 2003;30(2):348-351.
- [8] Noel D, Djouad F, Jorgense C, et al. Regenerative medicine through mesenchymal stem cells for bone and cartilage repair. Curr Opin Investing Drugs. 2002;3(7):1000-1004.
- [9] Jiang Y, Jaliagirdar BN, Reinhard RL, et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. Nature. 2002;418(6893):41-49.
- [10] Yan ZQ, Chen YS, Li WJ, et al. Treatment of osteonecrosis of the femoral head by percutaneous decompression and autologous bone marrow mononuclear cell infusion. Chin J Traumatol. 2006;9(1):3-7.
- [11] JF WF, Tong PJ, Zheng WB, et al. Experimental study on treatment of femoral head necrosis with arterial perfusion of marrow stems cells. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 2004; 24(11):999-1002.
- [12] Yu KH, Feng GS, Zheng CS, et al. Shiyong Fangshexue Zazhi. 2005;21(9):897-900. 余开湖, 冯敢生, 郑传胜, 等. 携带血管生成素的骨髓基质干细胞双介入治疗股骨头缺血性坏死的实验研究[J]. 实用放射学杂志, 2005, 21(9):897-900.
- [13] Yang XF, Wang HM. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2006;10(13):3-5. 杨晓凤, 王红梅. 经动脉骨髓干细胞移植治疗股骨头坏死63例[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2006, 10(13):3-5.
- [14] Wang XS. Zhongguo Jiaoxing Waikexue Zazhi. 2002;10(14): 1443-1444. 汪学松. 股动脉灌注并经皮骨髓移植治疗早期股骨头坏死[J]. 中国矫形外科杂志, 2002, 10(14):1443-1444.
- [15] Kim YM, Rhyu KH, Lee SH, et al. Can osteonecrosis of the femoral head be recurrent. Clin Orthop. 2003;406:123.
- [16] Hashimoto I, Nakanishi H, Shono Y, et al. Angiostatic effects of corticosteroid on wound healing of the rabbit ear. J Med Invest. 2002;49(1-2):61-66.
- [17] Walter DH, Rittig K, Bahlmann FH, et al. Statin therapy accelerates reendothelialization: a novel effect involving mobilization and incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells. Circulation. 2002;105(25):3107-3024.
- [18] Reinmark L, Buus NH, Vestergaard P, et al. Statins decrease bone turnover in postmenopausal women: a cross sectional study. Eur J Clin Invest. 2002;32(8):581-589.
- [19] Li WZ, Li JN, Zheng DZ, et al. Zhonghua Chuangshang Guke Zazhi. 2004;6(9):1078-1079. 李卫哲, 李景南, 郑得志, 等. 降脂、抗凝药物预防激素所致股骨头骨细胞坏死、凋亡及对 *Bcl-2* 表达的影响[J]. 中华创伤骨科杂志, 2004, 6(9):1078-1079.
- [20] Maeda T, Matsunuma A, Kawane Y, et al. Simvastatin promotes osteoblast differentiation and mineralization in MC3(3-E) cells. Biochem Biophys Res Commun. 2001;280(3):874-877.
- [21] Li XD, Fan LJ, Li GL, et al. Zhonghua Fangshexue Zazhi. 1998; 32(1):32-35. 李喜东, 范力军, 李国力, 等. 介入治疗激素性股骨头坏死的实验研究[J]. 中华放射学杂志, 1998, 32(1):32-35.
- [22] Cheng SR, Wang RF, Gao XL, et al. Yixue Yingxiangxue Zazhi. 2006;16(9):975-977. 程少容, 王仁法, 高小玲, 等. 动态增强MRI定量分析股骨头缺血性坏死介入治疗后的血流变化[J]. 医学影像学杂志, 2006, 16(9):975-977.

来自本文课题的更多信息—

**基金资助:** 云南省科技厅—昆明医学院应用基础联合专项基金(2008C0015R)。

**利益冲突:** 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。