

## · 临床研究 ·

## 超选动脉骨髓基质干细胞灌注治疗非创伤性股骨头坏死中长期疗效分析

童培建<sup>1</sup>, 叶福生<sup>2</sup>, 张善星<sup>3</sup>, 厉驹<sup>4</sup>, 刘新奇<sup>4</sup>

(1. 浙江省中医院, 浙江 杭州 310006; 2. 浙江萧山医院, 浙江 杭州 311202; 3. 湖州市中心医院, 浙江 湖州 313000; 4. 杭州余杭区第五人民医院, 浙江 杭州 311100)

**【摘要】** 目的: 研究骨髓基质干细胞经超选动脉灌注治疗非创伤性股骨头坏死的中长期疗效。方法: 回顾性分析 2000 年 1 月至 2004 年 12 月接受超选动脉骨髓基质干细胞灌注治疗且随访资料完整的 62 例 78 髋非创伤性股骨头坏死患者, 男 35 例 43 髋, 女 27 例 35 髋; 年龄 22~54 岁, 平均 36.3 岁。根据术前影像学资料示 ARCO I 期 16 髋, II 期 52 髋, III a 期 10 髋; 术前 Harris 评分为(64.94±8.12)分。分析患者末次随访的 Harris 评分, 影像学变化, DSA 血管变化。结果: 患者术后随访 9~13 年, 平均 11 年。共 18 髋接受人工关节置换, 术前 ARCO I、II 期共 10 髋行人工关节置换, III a 期 8 髋行人工关节置换。末次随访 Harris 评分为(71.21±10.19)分, 较术前有明显提高。DSA 可见供应股骨头的血管有增粗、增多。结论: 超选动脉骨髓基质干细胞灌注能有效治疗 ARCO I、II 期非创伤性股骨头坏死, 可使旋股内动脉及其分支有增粗、增多表现。

**【关键词】** 骨髓基质干细胞; 股骨头坏死; 放射学, 介入性

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2014.07.008

**Treatment of non-traumatic femoral head avascular necrosis by perfusion of bone marrow stromal stem cells through optional artery** TONG Pei-jian\*, YE Fu-sheng, ZHANG Shan-xing, LI Ju, and LIU Xin-qi. \*Zhejiang Provincial Hospital of TCM, Hangzhou 310006, Zhejiang, China

**ABSTRACT** **Objective:** To study the medium and long term effects of perfusion of bone marrow stromal stem cells through optional artery for the treatment of non-traumatic femoral head avascular necrosis. **Methods:** From January 2000 to December 2004, 62 cases (78 hips) with non-traumatic femoral head necrosis accepted optional artery marrow stromal stem cells infusion treatment and had complete follow-up data, including 43 hips of 35 males and 35 hips of 27 females with an average age of 36.3 years old (22 to 54). According to preoperative imaging data, 16 hips were ARCO I stage, 52 hips were II stage, 10 hips were III a stage. Harris score was 64.94 ± 8.12 preoperatively. Postoperative Harris score at the last follow-up, imaging changes, DSA vascular changes were analysis. **Results:** The patients were followed up for 9 to 13 years (means 11 years). By the end of the follow-up, a total of 18 hips got artificial joint replacement, 10 hips of preoperative ARCO I, II period got artificial hip joint replacement, 8 hips of III a period got hip artificial joint replacement. Harris score was 71.21±10.19 at the end of the follow-up, it was obviously enhanced compared with preoperative. DSA showed blood vessels of supply the femoral head increased thickening. **Conclusion:** Perfusion of bone marrow stromal stem cells through optional artery can effective treat non-traumatic femoral head necrosis of ARCO I, II period, it can make the femoral circumflex artery and its branches increased thickening.

**KEYWORDS** Bone marrow stromal stem cells; Femur head necrosis; Radiology, interventional

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2014, 27(7): 565-569 www.zggszz.com

## 股骨头坏死(osteonecrosis of femoral head, ONFH)

基金项目: 浙江省自然科学基金资助重大和重点项目(编号: Z303656); 高等学校博士学科点专项科研基金(编号: 20060344003); 浙江省中管局资助项目(编号: 2007GA021); 浙江省中管局重点项目(编号: 2011ZZ005)

Fund program: Zhejiang Province Natural Science Foundation Major and Key Projects (No. Z303656)

通讯作者: 童培建 E-mail: tongpeijian@163.com

Corresponding author: TONG Pei-jian E-mail: tongpeijian@163.com

又称为股骨头缺血性坏死( avascular necrosis of femoral head, ANFH), 是一种致残率极高、严重危害人类健康的疾病, 从病因来说大致分为创伤性和非创伤性两类, 其中非创伤性股骨头坏死的发病机制较为复杂, 对于其病理生理机制尚无完全统一的认识, 脂肪栓塞<sup>[1]</sup>、骨髓脂肪造成的股骨头微循环破坏<sup>[2]</sup>、骨髓脂肪退行性改变<sup>[3]</sup>、骨小梁微小骨折<sup>[4]</sup>等都被认为是造成股骨头缺血性改变的病理特征。在早期股骨头坏死治疗中目前趋向于保髋为主, 然而

对保髓治疗的方式却没有达成共识,骨髓基质干细胞(bone marrow stromal cells, BMSCs)具有很大的分化潜能和增殖能力<sup>[5]</sup>,有很强的组织修复作用<sup>[6]</sup>,通过介入途径进行骨髓基质干细胞灌注治疗早期股骨头坏死的疗效争议非常大,为此对本手术进行一个长期的疗效分析将具有非常的意义。本研究通过回顾性分析在浙江中医药大学附属第一医院骨科接受骨髓基质干细胞灌注手术的早期非创伤性股骨头坏死患者的 Harris 评分及影像学变化,探讨单纯骨髓基质干细胞灌注在保髓治疗中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2000 年 1 月至 2004 年 12 月在浙江省中医院接受经介入途径自体骨髓基质干细胞灌注治疗的非创伤性股骨头坏死 96 例 116 髋,纳入随访资料完整的 62 例 78 髋,其中男 35 例 43 髋,女 27 例 35 髋;年龄 22~54 岁,平均 36.3 岁;根据术前影像学资料显示,ARCO 分期(association research circulation osseous)<sup>[7]</sup> I 期 16 髋,II 期 52 髋,III a 期 10 髋;根据病因分为激素性 23 例 30 髋,酒精性 25 例 31 髋,特发性 14 例 17 髋。患者发病至手术 3~8 个月,术前均行 1 个月以上的保守治疗,但临床疼痛和关节功能障碍症状缓解不明显。

1.2 治疗方法

1.2.1 骨髓基质干细胞的制备 局麻后用含肝素针筒和骨髓穿刺针自患者髂前上棘、髂后上棘处连续抽取骨髓 200~300 ml,将抽取出的骨髓注入含 ACD 液(acid citrate dextrose,抗凝血液)抗凝收集袋内,滤过红细胞、骨髓、脂肪残渣后,以 3 000 r/min 进行梯度离心,取中间层采集骨髓干细胞,单核细胞计数约 2x10<sup>9</sup>/L,单侧收集 20 ml,双侧收集 40 ml。

1.2.2 插管造影 局部麻醉,用 Seldinger 法经对侧股动脉插管,将 5.0F Cobra 导管超选择送至患侧旋股内/外动脉开口处,用注射枪以 5 ml/s 的速度注入 Ominipaque 作 DSA (digital subtraction angiography,数字减影血管造影),30 帧/s 的速度快速摄片。

1.2.3 药物及干细胞灌注 在造影后经导管用微泵注入尿激酶(天普生物化学制药有限公司,常州)30 万 U,丹参注射液(正大青春宝药业有限公司,杭州)30 ml 和注射用川芎嗪(悦康药业集团有限公司,北京)80 mg,再次通过 DSA 观察旋股内/外动脉形态变化,将制备好的 20 ml 骨髓基质干细胞合并灌入,结束后加压包扎,卧床 24 h。术后如无药物禁忌证,每天静脉注射尿激酶 5 万 U,丹参注射液 30 ml 和川芎嗪 80 mg,持续 14 d。

1.2.4 术后康复 术后卧床休息 3 d,第 4 天可保护性负重,辅以皮牵引、功能训练器锻炼,3 个月后

完全弃拐全负重,1 年内避免重体力劳动。

1.3 观测指标与方法 通过电话调查,门诊复查进行随访。电话随访内容为生存情况和肢体功能,并建议来院复查。门诊复查时摄双髋正位、蛙式位、侧位 X 线片,了解术后影像学进展情况,随访时间为术后 3 个月、6 个月、1 年,此后每半年随访 1 次。观察随访介入手术前后血管变化情况。

1.4 疗效评价方法 所有病例术前采用 Harris 髋关节评分系统,从疼痛(44 分)、活动度(5 分)、畸形(4 分)、爬楼梯(4 分)、系鞋带(4 分)、坐椅子(5 分)、上汽车(1 分)、跛行(11 分)、行走时辅助(11 分)、行走距离(11 分)等方面进行评分;优 90~100 分,良 80~89 分,可 70~79 分,差 ≤ 69 分。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件包进行统计学处理,对 ARCO 各期髋关节置换数的计数资料采用卡方检验;Harris 得分以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用配对 t 检验。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察随访结果 本组患者术后随访 9~13 年,平均 11 年,截至随访结束,无死亡病例,无切口感染。介入自体骨髓基质干细胞灌注治疗方法下共 13 髋接受人工关节置换, I、II 期患者中 10 髋行人工关节置换, III a 期患者中 8 髋行人工关节置换,经 Fisher 确切检验,差异有统计学意义( $\chi^2=20.938, P=0.000$ ,见表 1)。按随访时间计算,术后 1 年髋关节置换 2 例,术后 2 年髋关节置换 6 例,术后 3 年髋关节置换 1 例,术后 4 年髋关节置换 2 例,术后 5 年髋关节置换 2 例,术后 6 年髋关节置换 1 例,术后 7 年髋关节置换 1 例,术后 8 年髋关节置换 1 例,术后 9 年髋关节置换 1 例,术后 10 年髋关节置换 1 例。根据病历及影像学资料的统计,本研究中术前处于 ARCO I、II 期者 68 髋,截止随访结束时,尚未进展至 III a 期者 39 髋,经四格表卡方检验,差异无统计学意义( $\chi^2=0.01, P=0.919$ )。

2.2 DSA 表现 对病历资料中的 DSA 摄片影像资

表 1 术前不同 ARCO 分期非创伤性股骨头坏死患者髋关节置换情况(髋)

Tab.1 Hip replacement condition of preoperative different ARCO stage of patients with non-traumatic femur head necrosis(hip)

Table with 1 row and 1 column, containing the title and caption text.

料进行观察分析,发现大部分介入自体骨髓基质干细胞后,患者在行介入治疗前,旋股内动脉扭曲、变细、分支少,股骨颈处部分支闭塞,经药物融通后旋股内动脉及其分支有增粗表现,分支在股骨颈基底部分向股骨头延伸。典型病例见图 1-2。

**2.4 Harris 评分变化** 末次随访 Harris 评分为(71.21±10.19)分,较术前(64.94±8.12)分,差异有统计学意义( $t=-6.191, P=0.000$ )。各项目评分结果显示,干细胞介入下灌注对疼痛、跛行、行走时辅助、行走距离有明显改善作用,术前及末次评分差异有统计学意义;而对关节畸形、活动度、爬楼梯、系鞋带、坐椅子、上汽车改善不明显,术前及末次随访评分差异无统计学意义(见表 2)。

**3 讨论**

**3.1 非创伤性股骨头缺血性坏死的病理生理机制** 非创伤性股骨头缺血性坏死病因及发病机制非常复杂,目前尚未完全明确,脂肪栓塞<sup>[1]</sup>、骨髓脂肪造成的股骨头微循环破坏<sup>[2]</sup>、骨髓脂肪退行性改变<sup>[3]</sup>、骨小梁微小骨折<sup>[4]</sup>等因素都被认为对股骨头的微循环有很大的损害。

激素和酒精被认为是白种人群非创伤性股骨头缺血性坏死的最主要的危险因素。长期大剂量服用激素可导致基因突变使血液处于高凝低纤溶状态,介导股骨头静脉内血栓形成,骨内静脉压增高、淤滞,引起动脉血流受阻,造成骨细胞缺氧、变性、坏死,骨小梁骨折,最终引起股骨头缺血坏死<sup>[8]</sup>。酒精进入血液后可以刺激

肾上腺分泌过多的糖皮质激素,同时诱导骨髓间充质细胞成脂分化,降低成骨细胞的成骨作用和对坏死骨质的修复作用,过多的脂肪组织堆积,引起骨内压增高,造成股骨头内血流减少,局部组织缺血、变性、坏死<sup>[9]</sup>。Crook 等<sup>[10]</sup>报道,股骨头缺血坏死患者中

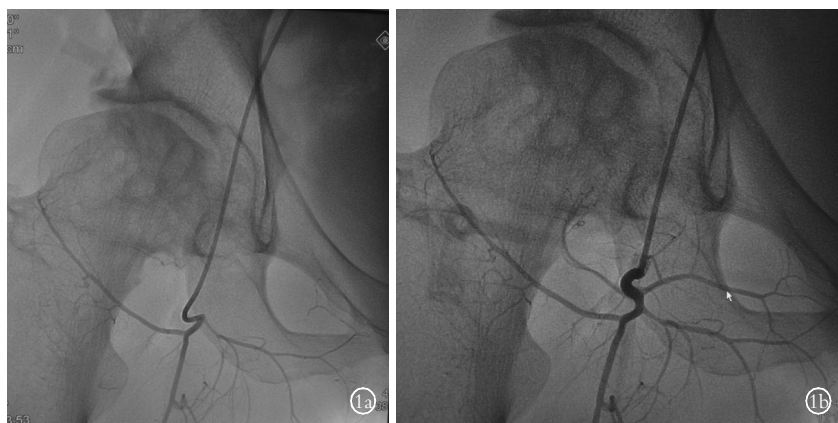


图 1 患者,女,29 岁,激素性股骨头坏死 1a. 干细胞介入治疗前 DSA 所示股骨头血管情况 1b. 干细胞介入治疗后 DSA 显示股骨头血管增粗增多

**Fig.1** A 29-year-old female patient with glucocorticoid-induced femur head avascular necrosis 1a. DSA showed blood vessels of femoral head before interventional therapy of stem cells 1b. DSA after interventional therapy of stem cells showed femoral head vascular increased thickening



图 2 患者,女,28 岁,激素性股骨头坏死 2a. 干细胞介入治疗前 MRI 表现 2b. 干细胞介入治疗术后 2 年 MRI 可见股骨头坏死面积减小

**Fig.2** A 28-year-old female patient with glucocorticoid-induced femur head avascular necrosis 2a. MRI performance before interventional therapy of stem cells 2b. At 2 years after interventional therapy of stem cells MRI showed femoral head necrosis area was reduced

表 2 非创伤性股骨头坏死患者 62 例(78 髋)介入手术前后 Harris 评分比较( $\bar{x} \pm s$ , 分)

**Tab.2** Changes of Harris scores of 62 patients (78 hips) with non-traumatic femur head necrosis before and after interventional therapy of stem cells( $\bar{x} \pm s$ , score)

| 项目        | 术前         | 末次随访        |
|-----------|------------|-------------|
| Harris 评分 | 64.94±8.12 | 71.21±10.19 |
| 疼痛        | 1.5±0.5    | 1.2±0.4     |
| 跛行        | 2.0±0.6    | 1.8±0.5     |
| 行走时辅助     | 1.8±0.5    | 1.6±0.4     |
| 行走距离      | 1.2±0.3    | 1.5±0.4     |
| 关节畸形      | 1.0±0.2    | 1.0±0.2     |
| 活动度       | 1.0±0.2    | 1.0±0.2     |
| 爬楼梯       | 1.0±0.2    | 1.0±0.2     |
| 系鞋带       | 1.0±0.2    | 1.0±0.2     |
| 坐椅子       | 1.0±0.2    | 1.0±0.2     |
| 上汽车       | 1.0±0.2    | 1.0±0.2     |

骨髓间充质干细胞的活性和数量受到抑制,从而提示股骨头缺血坏死,可能是一种骨细胞和间充质干细胞性疾病,但其确切病理生理学机制现仍不完全明了。

虽然目前对其具体的机制尚无完全统一的共识,但股骨头微循环的改变被认为是股骨头坏死发病过程中的关键。微循环的改变是股骨头坏死发病机制中的一个病理结果,同时也是导致股骨头内骨细胞活性下降或死亡、骨小梁骨折的直接原因。借助 DSA 技术,笔者将导管直接超选送至股骨头的供血动脉——旋股内动脉开口处,通过造影显示旋股内动脉形态,观察发现股骨头坏死患者的旋股内动脉营养股骨头的分支扭曲、变细、分支少,股骨颈部分支闭塞<sup>[12]</sup>。

**3.2 介入治疗股骨头坏死** 股骨头血液循环障碍是股骨头坏死的关键。股骨头血供主要来自附着于股骨颈基底关节囊的股骨颈动脉环,旋股内、外侧动脉的大分支分别组成动脉环的后、前部,且旋股内动脉所占血供在 2/3 以上<sup>[11]</sup>。此外,臀下动脉等也可发出分支参与动脉环的组成<sup>[12]</sup>。细小分支从动脉环等距发出,延股骨颈滑膜向上,直达股骨头、颈交界处的关节软骨缘。创伤、激素的应用、酒精作用等各种因素会导致上述供血动脉网直接破坏或间接阻塞,若侧支循环没有及时建立,骨细胞就会缺血、变性、坏死,骨小梁断裂,股骨头塌陷,导致髋关节疼痛及功能障碍。溶栓、抗凝等药物能缓解股骨头血管淤血情况,加快血流,改善微循环。由于药物经口服或静脉给药后在体内均衡分布,无法为股骨头提供足够高的药物浓度,而直接将尿激酶、丹参注射液、川芎嗪等灌注于股骨头供血动脉内,能提高药物融通血管的效果,通过 DSA 还可以了解旋股内动脉的形态,通过比较造影剂在血管分支内滞留时间长短可以了解股骨头静脉回流情况,总体判断股骨头的供血状况。直接将具有抗凝、溶栓药物注入坏死的股骨头供血动脉内,能再通淤滞的细小分支,提高静脉回流速度,降低骨内压,有利血管扩张,丰富的血液环境能促进死骨吸收、骨小梁重建,阻止股骨头坏死的进展<sup>[13]</sup>。

在本次研究中笔者发现介入治疗前 ANFH 患者旋股内动脉分支扭曲、分支细短,经过药物灌注融通后,原本痉挛的动脉直径增粗,原本细小的分支增粗、延长,造影剂消散速度明显加快。笔者认为通过融通股骨头供血动脉,增加坏死股骨头的血供,可以为股骨头提供一个活跃的代谢环境,从而促进骨坏死区的自身修复,防止关节面发生严重塌陷。

**3.3 自体骨髓基质干细胞移植** 骨髓基质干细胞

具有强大的分化潜能和增殖能力<sup>[14]</sup>,在特定的环境下定向分化为其他组织细胞,并参与受损组织修复<sup>[15]</sup>。骨髓基质干细胞移植作为新兴的细胞治疗技术,现在已经被广泛应用于组织工程和临床治疗领域。Orlic 等<sup>[15]</sup>将 BMSCs 移植至缺血损伤的心肌组织能同时促进心肌组织中血管和心肌纤维的修复。杨晓凤等<sup>[16]</sup>应用自体外周血干细胞移植治疗各种缺血性下肢血管病取得一定疗效,上述报道都表明 BMSCs 能增加缺血组织的血管数量,保护活性组织,修复坏死组织。在 BMSCs 血管化作用机制方面,也有学者做了大量研究,Kaigler 等<sup>[17]</sup>发现接受 BMSCs 移植的组织中血管内皮生长因子(VEGF)含量较正常组织显著提高,随后 Kinnaird 等<sup>[18]</sup>、Crisostomo 等<sup>[19]</sup>也相继报道证实 BMSCs 提高 VEGF 的表达以加强局部组织再血管化作用,此外,TNF、IL-6 等细胞因子在血管化机制中也起到重要作用。动物实验<sup>[20]</sup>表明 BMSCs 能提高股骨头局部 VEGF 等相关因子的表达,加快再血管化进程,改善股骨头血液环境,BMSCs 被活性骨形态蛋白诱导,向成骨细胞系转化,同时破骨细胞也被激活,共同提高骨细胞代谢的活跃度,进而表现骨坏死区死骨的吸收,骨小梁修复,其血管化和再骨化效果均显著高于单纯药物灌注治疗<sup>[20]</sup>。以上研究都表明了干细胞的局部移植能通过血管化机制显著提高移植区域的微血管密度,同时促进股骨头局部的骨修复。

**3.4 中远期疗效随访结果分析** 股骨头缺血性坏死是一种进展性疾病,短期的随访往往不能提供非常确切的疗效评价,中远期随访才能更准确的评估治疗效果。在所有接受介入干细胞灌注的患者中,只有 2 例在术后第 1 年内行人工关节置换,5 年内共 13 髋接受了人工关节置换,占该组总数的 23.1%,通过对患者髋关节进行 Harris 评分统计发现介入干细胞移植组为(71.21±10.19)分,较术前(64.94±8.12)分,差异有统计学意义,由于笔者只对未接受人工关节置换的患者进行统计,所以结果较文献报道偏高<sup>[5]</sup>。对于造成这种差异的原因,笔者分析认为,介入干细胞移植没有破坏股骨头内结构,干细胞被灌注进入动脉后局部附着与血管壁后,持续地刺激股骨头局部的血管化作用,使得血管化、骨修复等作用持久发挥,即使股骨头关节面塌陷,关节面下的新生骨仍然对破坏的关节面进行有效支撑,避免关节面的严重变形的发生。同时发现,干细胞介入下灌注对疼痛、跛行、行走时辅助、行走距离有明显改善作用,尤其是疼痛改善特别明显,这可能是灌注后,股骨头血供开始丰富所致。

总之,笔者认为骨髓基质干细胞治疗早期股骨

头坏死, 早期效果明显, 但后期仍会出现股骨头塌陷, 这可能是早期干细胞疏通血管, 使股骨头的供血血管得到增生, 但后期血管再痉挛, 再加上力学变化, 导致股骨头塌陷。

由于本研究属回顾性的随访研究, 患者术前资料年代久远, 少许病例资料难免有部分偏差, 病例的选择方面也缺乏一定的科学性, 在循证医学迅猛发展的今天, 期待更多的学者能通过前瞻性、对照、随机、双盲的研究来评估中远期疗效。

#### 参考文献

- [1] Jones JP Jr. Fat embolism and osteonecrosis[J]. Orthop Clin North Am, 1985, 16(5): 595-633.
- [2] Wang GJ, Sweet DE, Reger SI, et al. Fat-cell changes as a mechanism of avascular necrosis of the femoral head in cortisone-treated rabbits[J]. J Bone Joint Surg Am, 1977, 59(6): 729-735.
- [3] Simkin PA, Downey DJ. Hypothesis: retrograde embolization of marrow fat may cause osteonecrosis[J]. J Rheumatol, 1987, 14(5): 870-872.
- [4] Laurent J, Meunier P, Courpron P, et al. Research on the pathogenesis of aseptic necrosis of the femoral head. Evaluation of the constitutional bony factors in 35 cases of iliac crest biopsy[J]. Nouv Presse Med, 1973, 2(26): 1755-1760.
- [5] Lee JS, Lee JS, Rob HL, et al. Alterations in the differentiation ability of mesenchymal stem cells in patients with nontraumatic osteonecrosis of the femoral head; comparative analysis according to the risk factor[J]. J Orthop Res, 2006, 24(4): 604-609.
- [6] Crock HV. A revision of the anatomy of the arteries supplying the upper end of the human femur[J]. J Anat, 1965, 99: 77-88.
- [7] ARCO (Association Research Circulation Osseous). Committee on Terminology and Classification[J]. ARCO News, 1992, 4: 41-46.
- [8] 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.
- [9] Wang Y, Li Y, Mao K, et al. Alcohol-induced adipogenesis in bone and marrow; a possible mechanism for osteonecrosis[J]. Clin Orthop Relat Res, 2003, (410): 213-224.
- [10] Crock HV. A revision of the anatomy of the arteries supplying the upper end of the human femur[J]. J Anat, 1965, 99: 77-88.
- [11] Grose AW, Gardner MJ, Sussmann PS, et al. The surgical anatomy of the blood supply to the femoral head; description of the anastomosis between the medial femoral circumflex and inferior gluteal arteries at the hip[J]. J Bone Joint Surg Br, 2008, 90: 1298-1303.
- [12] 储玉山, 曹建民. 股骨头坏死的血管内介入治疗规范[J]. 介入放射学杂志, 2005, 14: 332-333.  
Chu YS, Cao JM. Avascular necrosis of intravascular interventional treatment norms[J]. Jie Ru Fang She Xue Za Zhi, 2005, 14: 332-333. Chinese.
- [13] 韩旭, 金克斯, 刘伟, 等. 股骨头缺血性坏死介入治疗的临床应用[J]. 介入放射学杂志, 2004, 13: 411-413.  
Han X, Jin KS, Liu W, et al. Clinical application of the interventional treatment of ischemic necrosis of the femoral head[J]. Jie Ru Fang She Xue Za Zhi, 2004, 13: 411-413. Chinese.
- [14] 童培建, 吴云刚, 肖鲁伟, 等. 股动脉药物灌注治疗激素性股骨头坏死的实验研究[J]. 中华骨科杂志, 2001, 21: 749-754.  
Tong PJ, Wu YG, Xiao LW, et al. Perfusion treatment of glucocorticoid-induced avascular necrosis of the femoral artery drug experiments[J]. Zhonghua Gu Ke Za Zhi, 2001, 21: 749-754. Chinese.
- [15] Orlic D, Kajstura J, Chimenti S. Bone marrow stem cells regenerate infarcted myocardium[J]. Pediatr Transplant, 2003, (Suppl 3): 86-88.
- [16] 杨晓凤, 吴燕翔, 王红梅, 等. 自体外周血干细胞移植治疗 62 例缺血性下肢血管病临床研究[J]. 中华内科杂志, 2005, 44: 95-98.  
Yang XF, Wu YX, Wang HM, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation therapy, 62 cases of ischemic lower extremity vascular disease clinical research[J]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2005, 44: 95-98. Chinese.
- [17] Kaigler D, Krebsbach PH, Polverini PJ. Role of vascular endothelial growth factor in bone marrow stromal cell modulation of endothelial cells[J]. Tissue Eng, 2003, 9(1): 95-103.
- [18] Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, et al. Marrow-derived stromal cells express genes encoding a broad spectrum of arteriogenic cytokines and promote in vitro and in vivo arteriogenesis through paracrine mechanisms[J]. Circ Res, 2004, 94(5): 678-685.
- [19] Crisostomo PR, Wang M, Herring CM, et al. Gender differences in injury induced mesenchymal stem cell apoptosis and VEGF, TNF, IL-6 expression; role of the 55 kDa TNF receptor (TNFR1) [J]. J Mol Cell Cardiol, 2007, 42(1): 142-149.
- [20] 季卫锋, 童培建, 郑文标, 等. 骨髓多能干细胞动脉灌注治疗股骨头坏死的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24: 999-1002.  
Ji WF, Tong PJ, Zheng WB, et al. Bone marrow pluripotent stem cell experiments of artery perfusion treatment of femoral head necrosis[J]. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2004, 24: 999-1002. Chinese.

(收稿日期: 2013-08-12 本文编辑: 王玉蔓)