不同剂量 rhBMP-2/CPC 体内骨诱导活性的比较研究 *

王卫东[1] 白 峰[2△] 刘 建[3] 张金康[3] 赵一南[3]

(1 西宁市第二人民医院骨科 青海 西宁 810001；2 解放军第 451 医院骨科 陕西 西安 710000；
3 第四军医大学西京医院 陕西 西安 710032)

摘要 目的：对比不同剂量 rhBMP-2 与多孔 CPC 复合后的诱导成骨效应，探讨与多孔 CPC 复合后的 rhBMP-2 的量效关系。**方法：**将 0.5 mg/ml、1 mg/ml、2 mg/ml、3 mg/ml 4 种不同剂量的 rhBMP-2 与多孔 CPC 材料复合后，植入 36 只小鼠双侧股部肌肉内，分别于术后 1 周、2 周及 4 周取材，通过大体观察、组织学分析、形态计量学分析、荧光双标测定，观察 4 组诱导成骨情况。**结果：**植入 1 周，rhBMP-2 与多孔 CPC 材料复合表现出了较明显的剂量依赖性，含有较多 rhBMP-2 的材料内诱导形成的骨组织也较多，但骨组织的增加并未随着 rhBMP-2 剂量的增加而连续递增，2 mg 组和 3 mg 组新生骨组织含量无明显差异(P＞0.05)。植入 4 周，新生骨组织向材料内部生长，但此时的新生骨组织面积较 2 周增加不显著(P＞0.05)。0.5 mg 组新生骨组织含量仍处于最低水平，而其它三组之间却无明显差异(P＞0.05)。**结论：**在 0.5 mg/ml-2.0 mg/ml 剂量范围，与多孔 CPC 复合的 rhBMP-2 诱导成骨量与其剂量成正比，最佳剂量为 2 mg/ml。

关键词：磷酸钙骨水泥；重组人骨形态发生蛋白 -2；诱导成骨

中图分类号：Q95-3，R68，R318.08 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2012)27-5209-05

Effects of Porpous CPC with Different Concentrations of rhBMP -2 on Inductive Osteogenesis in Vivo*

WANG Wei-dong[1], BAI Feng[2△], LIU Jian[3], ZHANG Jin-kang[3], ZHAO Yi-nan[3]

(1 Institute of Orthopedic Surgery, the Second People Hospital, Xining, Qinghai, 810001, China;
2 Institute of Orthopedic Surgery, 451 Military Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710000, China;
3 Institute of Orthopedic Surgery, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the biological effect of inductive osteogenesis of porous CPC with different dose of rhBMP-2 and the interrelation to the dose of rhBMP-2. Methods: The porous CPC with 0.5 mg/ml, 1 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml rhBMP-2 were respectively implanted into the muscle of 36 mice. The mice were killed at 1, 2 and 4 weeks postoperation. The biological effect of inductive osteogenesis was observed by histology, morphometry and fluorescence. Results: At 1 week, the dose dependent of rhBMP-2 could be observed obviously. The better ossification was observed in the porous CPC with more rhBMP-2. But the newly formed bone did not increase continously with the increase of rhBMP-2. There were no significant difference in newly formed bone between 2 mg/ml group and 3mg/ml group (P＞0.05). At 4 weeks, newly formed bone had grown into the porous CPC. But there were no significant difference in the area of newly formed bone at 4 weeks compared with that at 2 weeks (P＞0.05). The content of new bone in 0.5 mg/ml group was significantly lower than that in other groups. There were no obvious differences in content of new bone among 1 mg/l, 2 mg/l and 3mg/ml groups (P＞0.05). Conclusions: The content of new bone increases with the increasing in the dose of rhBMP-2 in the dose cope of 0.5mg/ml-2.0mg/ml, and the optimal dose of rhBMP-2 is 2.0mg/ml.

Key words: Calcium phosphate cemen; Recombinant human bone morphogenetic protein-2; Inductive osteogenesis

Chinese Library Classification (CLC): Q95-3, R68, R318.08 Document code: A

Article ID:1673-6273(2012)27-5209-05

前言

大部分骨移植材料并没有骨诱导作用，仅具有骨传导作用，单独应用骨移植材料来治疗骨缺损主要是通过宿主骨组织的“爬行替代”来取代移植材料，这一过程时间长且效率低，严重限制了骨替代材料的使用[1]。而单独应用具有骨诱导活性的细胞因子如骨形态发生蛋白 -2 ((bone morphogenetic protein-2，BMP-2)，其在体内由于很快扩散或被酶解吸收，难以在骨形成的过程中充分发挥其诱导成骨作用[2]。因此，将骨形态发生蛋白 -2 与合适的载体复合，构建出具有成骨活性的人工骨，在骨形

* 基金项目：国家十一五科技支撑计划(2006BAI16B02)

作者简介：王卫东(1968-)，男，骨科副主任，研究方向：四肢创伤、骨肿瘤

△通讯作者：白峰，E-mai：baifeng_fmmu@126.com

(收稿日期：2012-03-02 接受日期：2012-04-09)

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

成的全过程中充分发挥支架作用的同时使 BMP-2 得到缓慢的释放，将进一步增强骨诱导能力。大量的研究表明，BMP-2 和载体材料的复合构成的活性材料，其成骨效果明显高于单独应用载体材料或 BMP-2[3-7]。这种复合材料的成骨活性的大小不仅与材料自身的性质有关，也与所复合的骨形态发生蛋白 -2 的含量有关，其与与载体材料复合的骨形态发生蛋白 -2 的剂量和成骨效应的关系，及最佳诱导成骨剂量，仍有待进一步研究。本研究采用临床及实验研究中常用的多孔 CPC 材料作为载体，与利用基因重组技术得到的具有较高诱导活性的不同剂量的重组人骨形态发生蛋白 -2（rhBMP-2）复合，比较不同剂量 rhBMP-2 与多孔 CPC 复合后诱导成骨能力，探讨 rhBMP-2 与多孔 CPC 复合诱导成骨的最佳剂量及量效关系，为今后的应用提供参考。

1 实验材料与方法

1.1 复合 rhBMP-2 的多孔 CPC 活性人工骨材料的制备

该研究采用盐析法方法制备孔径为 300-450 μm 的多孔 CPC 材料，材料为直径 5 mm，高 3 mm 的圆柱体。共制备多孔材料 72 个，随机分为 4 组分装后备用。用 50 mM 醋酸溶液将 rhBMP-2 冻干粉（上海瑞邦生物材料有限公司提供）溶解，浓度分别为 0.5 mg/ml，1 mg/ml，2 mg/ml，3 mg/ml，将多孔 CPC 材料浸泡在过滤后的溶液中，并置于真空玻璃干燥器中，用真空泵抽真空并保持 30 min，使 rhBMP-2 溶液与材料充分吸附。取出多孔 CPC 材料，吸去表面溶液。动物实验前，样品经环氧乙烷灭菌后冻干，在 -20 ℃ 保存备用。

1.2 动物实验

选用健康的 4 周龄雄性昆明小鼠 36 只（青海大学医学院实验动物中心提供），平均体重 55 g，按 rhBMP-2 剂量随机分成 4 组，每组各 9 只。选择小鼠双侧股部后外侧肌肉作为材料植入部位。双侧植入相同剂量多孔型 CPC/rhBMP-2 活性材料各 1 块。正常喂养。

1.3 观察指标

1.3.1 大体观察 观察实验小鼠的饮食和切口愈合情况，以及标本取出后的大体观察及其与周围组织的关系。

1.3.2 组织学观察 术后 1 周、2 周、4 周，分批处死实验小鼠后取出植入材料，以中性甲醛固定 4 天后，经过 EDTA 脱钙、冲洗、脱水、石蜡包埋，Zeitc 1516 型石蜡切片机垂直方向连续作 5 张组织切片，切片厚度为 5 μm，作 HE 常规染色，观察材料内成骨情况。

1.3.3 四环素 - 钙黄绿素荧光双标观察 采用四环素 - 钙黄绿素荧光标记法观察植入 2、4 周时材料内材料成骨情况，并计算新骨生成率。方法为：取材时间点前 14 天向动物肌注四环素，剂量为 25 mg/kg，连续注射两天，随后在处死前 3 天以 15 mg/kg 剂量注射一次钙黄绿素。取材后，将标本固定于 80%的酒精 2d，脱水、塑料包埋，使用 Lieca 1600 硬组织切片机垂直方向连续作 3 张组织切片，切片厚度 150-200 μm，然后磨片至 50± 10 μm。

1.3.4 组织形态计量学分析 选取标本中心做连续 3 张切片，用 LEIICA 全自动专业研究级显微镜进行图像采集，用 Image pro plus 6.0 专业图像分析软件进行骨组织（包含骨髓组织）面积百分比（newly formed bone，NB%）和矿化沉积速率（mineralization appositional rate，MAR）（代表新骨生成速率）的半定量分析。相应指标的计算方法如下：(1) NB%= 骨组织面积 / 感兴趣区视野总面积× 100% (2) MAR（μm/d）= 两标记线距离（d）/ 两次注射间隔时间（t）。

1.4 统计学处理

采用用 SPSS11.0 软件进行统计学分析。数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。各时间点组间的差异用两独立样本比较的 Wilcoxon 秩和检验，三组内每组的 3 个时间点之间差异用完全随机设计的多样本比较的 Kruskal- WaillisH 检验，P 值＜ 0.05 为有显著性差异。

2 结果

2.1 大体观察

实验小鼠术后切口愈合良好，无感染迹象。后肢活动正常。取材时发现，材料与周围组织连接紧密，材料表面有淡黄色骨组织包裹，材料失去原有形态，呈现不规则状。

2.2 组织学观察

1 周时，可见成熟软骨组织和不成熟编织骨在材料周围形成包壳，并可见大量正在分化增生的间充质细胞。材料内部仅见纤维细胞、间充质细胞及毛细血管。2 周时，软骨组织及不成熟的编织骨样较 1 周时增多，其中编织骨成份增多，软骨组织成分减少，材料孔隙内可见软骨组织及骨样组织，但主要集中在外周孔隙。4 周时，外周新生骨趋于成熟，但骨量有所减少，材料外骨质吸收改建编织骨向成熟的小梁骨转变。骨基质可见大量较为成熟的骨细胞。材料内更多的孔隙有骨组织形成。

不同剂量材料的组织学表现有一定差异。1 周时（图 1A-D），0.5 mg 组和 1 mg 组材料外周可见大量未分化间充质干细胞及少量不成熟软骨组织，其余两组材料外周可见成熟软骨组织和不成熟的编织骨。3 mg 组、2 mg 组、1 mg 组、0.5 mg 组所形成的骨面积百分比值（TNB%）分别为 9.7%，10.2%，5.3% 和 2.2%，差异具有统计学意义（P＜0.05），0.5 mg 组 TNB%明显低于其它三组，但 3 mg 组与 2 mg 组 TNB%比较差异不显著（P＞0.05）。2 周时(图 1E-H)，所有组材料外周均可见软骨组织和编织骨组织新生骨组织，与其它低剂量的两组材料相比，3mg、2mg 组材料外周由编织骨形成的骨壳较宽，且材料内也有骨组织形成，但主要集中在外周孔隙。3 mg 组和 2 mg 组骨组织总面积（TNB%）明显大于 1 mg 组和 0.5 mg 组，差异具有统计学意义（P＜0.05），3 mg 组和 2 mg 组及 1 mg 组和 0.5 mg 组之间比较未见明显差异（P>0.05）。4 周时，四种不同剂量组材料外均形成成熟的小梁骨，材料内部分孔隙有成熟骨组织形成（图 1I-L），3 mg 组、2 mg 组及 1 mg 组 TNB%比较并无显著性差异（P＞0.05），0.5mg 组 TNB%明显低于其它三组（P＜0.05）（见表 1）。

2.3 荧光双标分析

植入 2 周，3 mg 组和 2 mg 组材料外周可见大量黄绿色荧光标记的新生骨组织，呈现不规则分布，但双标条带不明显，孔

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

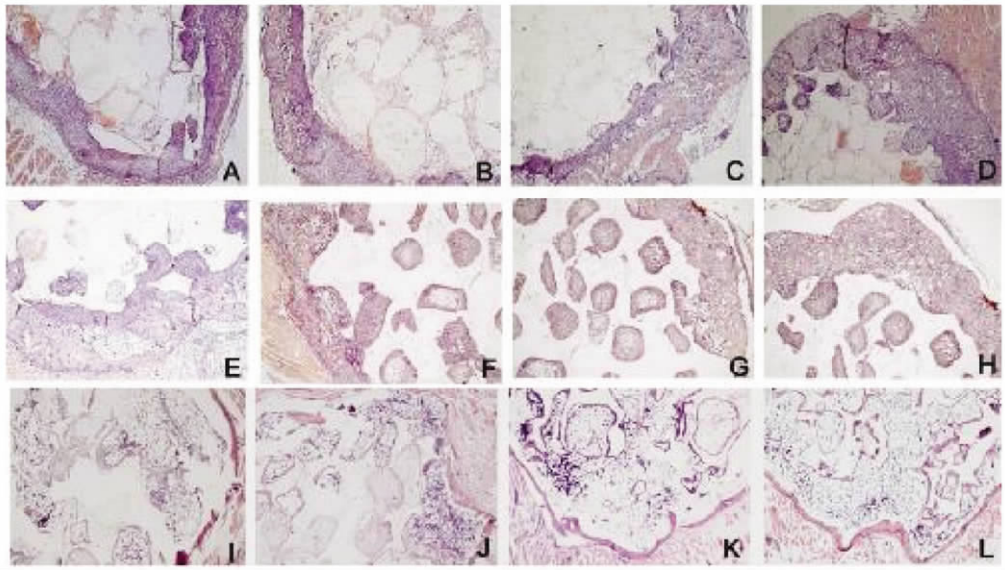

图 1 不同剂量(A,E,I 0.5mg;B,F,J 1mg; C,G,K 2mg;D,H,L 3mg) rhBMP-2/CPC 各时间点(A-D 1 周,E-H 2 周,I-L 4 周)骨形成比较。

Fig.1 The light microscopic observations in new bone tissue (%) in macroporous CPC with different rhBMP-2 (A,E,I 0.5mg;B,F,J 1mg; C,G,K 2mg;D,H, L 3mg) at 1 week(A-D), 2 weeks (E-H) and 4 weeks (I-L)

表 1 不同 rhBMP-2 剂量组新骨形成面积百分比比较 (%)

Table 1 The area of new bone tissue (%) in macroporous CPC with different rhBMP-2

Team	1 week	2 weeks	4 weeks
0.5 mg (n=6)	2.2± 0.21	12.9± 1.01	15.1± 0.32
1 mg (n=6)	5.3± 0.91	13.1± 1.82	19.2± 0.92
2 mg (n=6)	10.2± 0.83	25.9± 3.51	20.7± 0.62
3 mg (n=6)	9.7± 0.36	26.2± 2.27	19. 8± 1.39

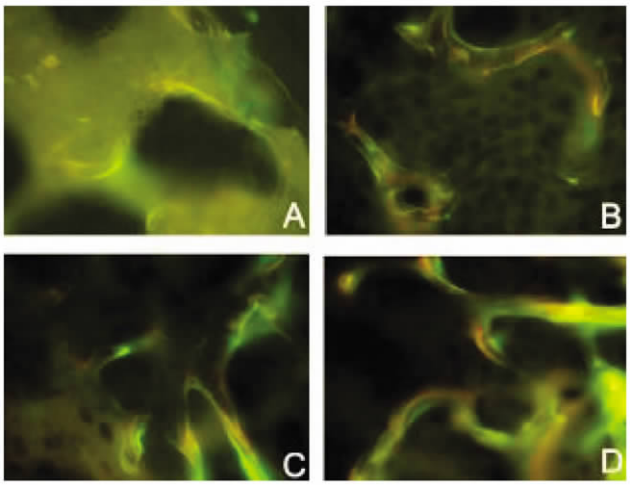

图 2 不同剂量(A,0.5mg;B1mg; C 2mg;D3mg) rhBMP-2/CPC 4 周四环素 - 钙黄绿素荧光双标

Fig.2 The tetracycline- calcium yellow green fluorescent observations in macroporous CPC with different rhBMP-2 (A,0.5mg;B1mg; C 2mg; D3mg) at 4 weeks.

隙内无荧光标记组织形成。0.5 mg 组、1 mg 组的材料外周少见荧光标记的组织。4 周(图 2A-D),材料外周可见较为明显的荧光双标条带,但荧光标记骨面积减少,四种不同剂量组材料中

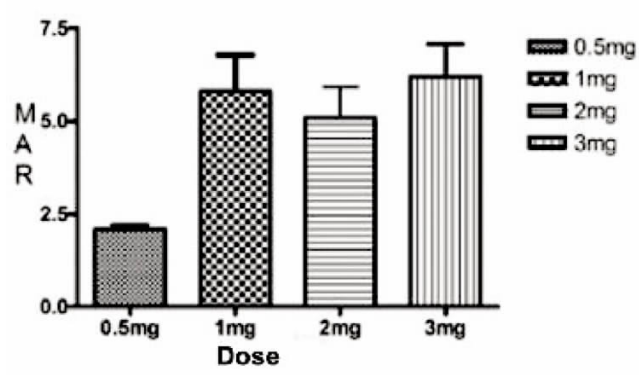

图 3 不同剂量 rhBMP-2/CPC 4 周骨形成速率比较

Fig.3 The rate of new bone formation in macroporous CPC with different rhBMP-2 at 4 weeks

黄绿色条带宽度差异并不明显。与 0.5 mg 组相比,其它三组材料有荧光标记物质分布于更多的孔隙,而且黄绿色条带更宽。从图 3 可以看出,3 mg 组、2 mg 组、1 mg 组材料内骨形成速率差异不显著 ($P>0.05$),但 0.5 mg 组骨形成速率小于其它三组,差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。

3 讨论

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein,BMP)是骨组织形成过程中重要的调节蛋白，能够在体内外诱导间质细胞、骨髓中的骨母细胞分化成软骨细胞和成骨细胞,近而诱导骨组织及软骨组织的形成[1]。天然的 BMP 提取困难,随着基因重组技术的发展,采用基因重组的技术合成 BMP,得到广泛应用，如重组人骨形态发生蛋白 2 (rhBMP-2)。由于 rhBMP-2 的半衰期短，在体内单独使用很快扩散或被酶解吸收,难以在骨形成的过程中充分发挥其诱导成骨作用[2]。因此,必须将 rhBMP-2 与合适的载体材料复合,使 rhBMP-2 在载体材料上缓慢释放，同时载体材料也可发挥支架作用。本研究采用多孔 CPC 材料作为 rhBMP-2 的载体材料。多孔 CPC 材料具有与天然骨磷灰石有类似的化学组成,生物相容性优良,并具有一定的生物降解性能,材料模拟天然骨组织的多孔孔隙结构,利于组织的爬行替代,具有优良的骨传导作用[8-13]。同时,多孔结构更有利于 rhBMP-2 的释放,从而诱导更多的骨形成。多孔 CPC 材料复合 rhBMP-2 后不仅具有骨传导作用,也成为了具有一定骨诱导能力的活性骨。

研究表明,BMP-2 作为一种诱导因子当局部浓度达到一定有效量时,才可以诱导骨生成[14]。BMP-2 具有剂量效应依赖性，rhBMP-2 同样适用这一规律。那么多少剂量的 rhBMP-2 与载体材料复合才能发挥更大的生物活性呢。国内外的文献报道显示,BMP 的有效生物剂量是 3 mg,在此基础上量效关系呈正相关[15-16]。但是,较早的研究采用的多是天然提取的 BMP,成份较为复杂,BMP 纯度不高,活性也受很大的影响。随着基因重组技术的发展,现已经可以合成高纯度、高活性的重组骨形态发生蛋白。以往有关 rhBMP-2 的有效剂量的研究结论不一致,有部分研究显示，仅数微克的 rhBMP-2 与载体材料复合就能够诱导新骨形成，这些不同结论的产生可能与合成的 rhBMP-2 活性不同及载体材料自身的性质不同有关[6-7]。研究表明[17-21],载体材料的性质影响的 rhBMP-2 活性发挥，也将决定复合 rhBMP-2 的有效剂量及最佳剂量。多孔 CPC 材料作为骨移植材料已广泛的应用于临床,同时也作为骨支架材料应用于骨组织工程的研究，但有关 rhBMP-2 与多孔 CPC 材料复合的量效关系研究较少。本研究通过将 0.5 mg/ml、1 mg/ml, 2 mg/ml, 3mg/ml 四种不同剂量的 rhBMP-2 与多孔 CPC 材料复合植入小鼠肌肉内,观察肌内诱导成骨中的生物效应和吸附的最佳含量,以求获得 rhBMP-2 与多孔 CPC 材料最佳的量效关系。

研究发现,植入早期,rhBMP-2 与多孔 CPC 材料复合表现出了较明显的剂量依赖性,随着 rhBMP-2 剂量的增加,诱导形成的骨组织也增多，但骨组织的增加并未随着 rhBMP-2 剂量的增加而连续递增,2mg 组和 3mg 组新生骨组织含量无明显差异。植入后期,材料的新生骨组织重塑,由编织骨为主转化为以成熟的小梁骨为主要结构，且新生骨组织向材料内部生长，但此时的新生骨组织面积较早期增加不显著。0.5 mg 组新生骨组织含量仍处于最低水平,而其它三组之间却无明显差异。本研究所得出的结果与普遍认为的骨形态发生蛋白的诱导成骨量与其剂量成正比不完全相符。从本研究的结果可以看出,持续增加 rhBMP-2 的剂量并未引起新骨形成的持续增加，无论植入早期还是后期，在 2 mg 基础上再增加 rhBMP-2 剂量,新骨形成并无显著增加。曾有研究认为,BMP 诱导成骨存在一个“全或无”的现象,既当 BMP 达到一定量足以激发诱导成骨过程后,其生物效应便很快达到一个平台,此时 BMP 的量的增加并不能促使其生物效应再上一个新的台阶[22]。而本研究中,所有的剂量组均有诱导成骨，而且植入早期从 0.5 mg 增加至 2mg,诱导形成的骨含量逐渐增多,这与诱导成骨的“全或无”现象也有一定差别。也就是说,rhBMP-2 与多孔 CPC 复合存在有效剂量和最佳剂量,本研究中,在 0.5 mg/ml-2.0 mg/ml 剂量范围，与多孔 CPC 复合的 rhBMP-2 诱导成骨量与其剂量成正比,最佳剂量为 2 mg/ml。

参 考 文 献 (References)

[1] Jortikka L, Marttinen A, Lindholm TS, et al. Partiallypurified reindeer bone morphogenetic protein has a high bone-forming activity compared with someother artiod-actyls[J]. Clin Orthop, 1993, 297: 33

[2] Li RH, Bouxsein ML, Blake CA, et al. rhBMP-2 injected in a calcium phosphate paste (alpha-BSM) accelerates healing in the rabbit ulnar osteotomy model[J]. J Orthop Res, 2003, 21(6): 997-1004

[3] Seeherman H, Bouxsein M, Kim H, et al. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 delivered in an injectable calcium phosphate paste accelerates osteotomy-site healing in a nonhuman primate model[J]. J Bone Joint Surg Am,2004, 86-A(9):1961-1972

[4] Seeherman H, Li XJ, Li R, et al. rhBMP-2 Delivered in a calcium phosphate matrix accelerates metaphyseal bone induction in nonhuman primates. Paper presented at: Transactions of the 50th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society,2004, San Francisco, CA

[5] Seeherman H, Smith-Adaline E, Parkington J, et al. A single intraoss-eous injection of rhBMP-2/CPM improves structure and streng-thens the distal radius of ovariectomized nonhuman primates in 6 months. Paper presented at: Transactions of the 26th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research [C]. 2004:Seattle, WA

[6] Jansen JA, Vehof JW, Ruhe PQ, et al. Growth factor-loaded scaffolds for bone engineering[J]. J Control Release,2005, 3,101(1-3):127-136

[7] Kroese-Deutman HC, Ruhe PQ, Spauwen PH, Jansen JA. Bone inductive properties of rhBMP-2 loaded porous calcium phosphate cement implants inserted at an ectopic site in rabbits[J]. Biomaterials, 2005,26(10):1131-1138

[8] Bohner M, Baroud G. Injectability of calcium phosphate pastes[J]. Biomaterials,2005,26(13):1553-1563

[9] Burg KJB. Porter S. Kellam JF. Biomaterial developments for bone tissue engineering[J]. Biomaterials,2000,21(23):2347-2359

[10] Comuzzi L, Ooms E, Jansen JA. Injectable calcium phosphate cement

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

as a filler for bone defects around oral implants: an experimental study in goats[J]. Clin Oral Implants Res,2002,13:304-311

[11] Ooms EM, Wolke JG, van der Waerden JP, et al. Trabecular bone response to injectable calcium phosphate (Ca-P) cement [J]. J Biomed Mater Res,2002,61:9-18

[12] del Real RP, Wolke JG, Vallet-Regi M, et al. A new method to produce macropores in calcium phosphate cements [J]. Biomaterials, 2002,23:3673-3680

[13] del Real RP, Ooms E, Wolke J, et al. In vivo bone response to porous calcium phosphate cement[J]. J Biomed Mater Res,2003,65:30-36

[14] Stone CA. Amo lecular approach to bone regeneration [J]. British J Plastic Surgery,2003,50(5):369-373

[15] Croteau S, Rauch F, Silvest riA, et al. Bone morphogenetic proteins in orthopedics: from basic science to clinical practice[J]. Orthopedics, 1999,22(7):686-695

[16] 张子军, 卢世璧, 王继芳, 等. 骨缺损中内源性 BMP 的分布及其作用[J]. 中华外科杂志,1996,34(10):596-597
Zhang Zi-jun, Lu Shi-bi, Wang Ji-fang, et al. The distribution and function endogenous BMP in bone defect [J]. Chinese Journal of Surgery,1996,34(10):596-597

[17] Howard S, John MW. Delivery of bone morphogenetic proteins for orthopedic tissue regeneration [J]. Cytokine & Growth Factor Reviews,2005,16(3):329-345

[18] Ginebra MP, Traykova T, Planell JA. Calcium phosphate cements as bone drug delivery systems: A review[J]. Journal of Controlled Release,2006,11(3):102-110

[19] Otsuka M, Nakahigashi Y, Matsuda Y, et al. Effect of geometrical cement size on in vitro indomethacin release from self-setting apatite cement[J]. J. Control. Release,1998,52 (3):281-289

[20] Diederik HRK, Michael JY, Andras H, et al. Non-invasive monitoring of BMP-2 retention and bone formation in composites for bone tiss ue engineering using SPECT/CT and scintillation probes[J]. Journal of Controlled Release,2009,134(3):169-176

[21] Zhang FM, Chang J, Lu JX, et al. Bioinspired structure of bioceramics for bone regeneration in load-bearing sites[J]. Acta Biomaterias,20 07,3(6):896-904

[22] 胡晓波, 夏筠. 诱导性人工骨膜成骨效应与骨形态发生蛋白的量效关系[J]. 中华创伤杂志, 1999, 15 (l) : 12-14
Hu Xiao-bo, Xia Jun. Interrelation of osteogenic effect of inductive and artificial periosteum and contents of bone morphogenetic protein [J]. Chin j Traumatol,1999,15 (l) :12-14

(上接第 5293 页)

[10] 张长青.股骨头缺血性坏死治疗及其争议[J].同济大学学报(医学版),2009,4:1-5
Zhang C Q. Avascular necrosis treatment and controversial [J]. Journal of Tongji University (Medical Sciences),2009,4:1-5

[11] Cuckler JM. Metal-on-metal surface replacement: a triumph of hope over reason: affirms[J]. Orthopedics,2011,34(9):e439-441

[12] Kabata T, Maeda T, Tanaka K, et al.Hemi-resurfacing versus total resurfacing for osteonecrosis of the femoral head [J]. J Orthop Surg (Hong Kong),2011,19(2):177-180

[13] De Smet KA, Van Der Straeten C, Van Orsouw M, et al. Revisions of metal-on-metal hip resurfacing: lessons learned and improved outcome[J].Orthop Clin North Am,2011,42(2):259-269

[14] Bose VC, Baruah BD. Resurfacing arthroplasty of the hip for avascular necrosis of the femoral head: a minimum follow-up of four years [J].J Bone Joint Surg Br,2010, 92(7):922-928

[15] 陈述祥,董锐. 成人股骨头坏死的评估与治疗进展[J].中国矫形外科杂志,2011,18(9) :1529-1532
Chen S X, Dong R. Assessment and treatment of adult femoral head necrosis [J]. Orthopedic Journal of China,2011,18 (9) :1529-1532

[16] Su EP, Su SL.Metal-on-metal surface replacement: a triumph of hope over reason: opposes[J]. Orthopedics,2011,34(9):e442-444

[17] Sanz-Reig J, Lizaur-Utrilla A, Llamas-Merino I, et al.Cementless total hip arthroplasty using titanium, plasma-sprayed implants: a study with 10 to 15 years of follow-up [J].J Orthop Surg (Hong Kong), 2011,19(2):169-173

[18] 马业涛,宋世锋,肖海涛,等. 生物型人工全髋关节置换治疗股骨头坏死[J].临床骨科杂志,2011,14(4) :381-383
Ma Y T, Song S F, Xiao H T, Biological artificial total hip arthroplasty for treating femoral head necrosis [J].Journal of Clinical Orthopaedics,2011,14(4):381-383

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net