

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.02.044

骨髓基质干细胞与激素相关缺血性骨坏死

刘超¹ 王琰¹ 宋仁纲² 吴峰¹ 张震宇^{1△}

(1 哈尔滨医科大学附属第一医院骨科 黑龙江 哈尔滨 150001; 2 秦皇岛市山海关区人民医院骨科 河北 秦皇岛 066200)

摘要: 骨髓基质干细胞(Bone marrow stromal cells, BMSCs)是一种具有组织修复和免疫调节功能的多能干细胞,它主要存在于骨髓中,然而,如今我们发现,在其他的一些组织中也存在它的身影,例如:脂肪组织、肌肉组织和肌腱组织等。通过骨髓穿刺的方法可以很容易的获得骨髓基质干细胞,它在体外有很强的增殖能力,即使没有动物血清和人工生长因子也可以用进行细胞培养。缺血性骨坏死可以由很多病因引起,研究发现,自身免疫性疾病和血液系统疾病治疗应用的激素与缺血性骨坏死的发生具有很大的相关性,但是,激素的应用在一些严重的疾病中往往又是不可避免的,这就需要我们找到一种方法来预防和治疗激素相关缺血性骨坏死。现在,治疗缺血性骨坏死的标准方法是髓芯减压术,但到了疾病晚期的时候,髓芯减压术治疗的效果就已经微乎其微了,由于骨髓基质干细胞所具有的分化潜能、易于获得和增殖的能力,使它可能成为治疗缺血性骨坏死的一种潜在的补充方式。

关键词: 骨髓基质干细胞;激素;缺血性骨坏死;髓芯减压术

中图分类号: R68 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)02-373-03

Bone Marrow Stromal Cells and Hormone Related Ischemic Osteonecrosis

LIU Chao¹, WANG Yan¹, SONG Ren-gang², WU Feng¹, ZHANG Zhen-yu^{1△}

(1 The first affiliated hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China;

2 Qinhuangdao shanhaiguan district people's hospital, Qinhuangdao, Hebei, 066200, China)

ABSTRACT: Bone marrow stromal cells (BMSCs) are multipotent cells capable of tissue repair and immune modulation. They are primarily found in bone marrow, but are also present in other tissues of mesenchymal origin, such as fatty tissue, muscle, tendons, etc. Ischemic osteonecrosis can easily be obtained by bone marrow aspiration, showing a rapid expansion in vitro. New protocols enable cell culture without the use of animal-derived sera and artificial growth factors. Ischemic osteonecrosis of the bone may have different causes. Ischemic osteonecrosis in autoimmune and hematological diseases show a strong association with corticosteroid treatment, which is often unavoidable in severe cases. Therefore, we need to find a way to prevent and treat hormone related ischemic osteonecrosis. Until recently, core decompression of the affected osseous area was the standard approach, but in the advanced disease, pulp core decompression treatment has very little effect. Because of their differentiation properties, easy accessibility and proliferative capacity, autologous BMSCs could potentially complement ischemic osteonecrosis treatment by adding fresh "osteogenic cells" to the healing process.

Key words: Bone marrow stromal cells; Hormone; Ischemic necrosis; Core compression

Chinese Library Classification (CLC): R68 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)02-373-03

前言

一个多世纪以前,来自德国的 Cohnhei 首次提出了骨髓中含有非造血干细胞的观点,但是却一直没有证实这种观点的证据。直到 1968 年, Friedenstein^[1]才培养出此细胞,证实了它的存在,并且发现该细胞呈纺锤形,还具有分化为类似骨和软骨组织集落的潜能。后来许多学者开始研究此细胞,发现该细胞在体外可以贴壁生长,具有极强的自我增殖能力,在不同的条件下可以向成骨细胞、软骨细胞、脂肪组织、甚至心肌细胞和神经细胞等多种细胞分化。因其可以分化为骨髓基质等基质细胞,又被称为骨髓基质干细胞^[2]。由于骨髓基质干细胞具有自我更新、增殖和分化为多种不同类形细胞的能力,它在生物学研究

领域得到了广泛的关注^[3,4]。最近几年,在骨髓基质干细胞的研究领域,还发现其具有免疫表型、归巢性、免疫调节和组织修复等特性。2006 年,国际细胞治疗协会提出了关于鉴定 BMSCs 的最低标准:a) 在标准的培养条件下可以贴壁生长;b) 95 %以上的细胞表达 CD73、CD90、CD105,同时 95 %以上细胞不表达 CD14、CD34、CD45、CD11b 或 HLA-DR;c) 在体外具有分化为成骨细胞、软骨细胞和脂肪细胞等细胞的多向分化潜能^[5-7]。

1 BMSCs 的生物学特性

BMSCs 是存在于骨髓中的由多种干(祖)细胞构成的一群异质性细胞,它具有多向分化潜能,主要来源于中胚层的未分化间质细胞,体外培养时可以贴壁生长^[8]。在培养的早期可形成均匀的集落,因其形状如成纤维细胞样,又被称为"集落形成单位成纤维细胞"。BMSCs 在不同的生物环境和因子作用下,可以分化为多种不同类别的结缔组织细胞,如成骨细胞、软骨

作者简介:刘超(1985-),男,硕士研究生,E-mail:409227027@qq.com

△通讯作者:张震宇,E-mail: zzyuu@21cn.com

(收稿日期:2014-04-21 接受日期:2014-05-15)

细胞、脂肪组织、肌肉细胞、肌腱细胞等,甚至可以分化为传统人们认为是永久细胞的心肌细胞和神经元细胞^[9-14],而且扩增1万亿倍仍然可以保持其干细胞特性^[15]。

研究证明,在培养 BMSCs 时,不同的分离方法、培养皿、培养基、接种浓度、各种生长因子等都会影响 BMSCs 的增殖、分化和免疫学特性^[16]。培养皿中的 BMSCs 呈单层细胞生长,在低浓度氧气的条件下,其增值率可以提高 30 倍^[17];用涂有 I 型胶原的培养皿或与神经胶质瘤细胞共培养,可以明显的提高 BMSCs 的数量,并能促进其增值^[18];而加入 Wnt3a、bTGF-1、bTGF-2 则会降低其增值能力^[19];细胞的密度也会对增殖速度和分化特性产生比较大的影响。Sekiya^[20]等发现当细胞的密度为 10 或 50 个/cm²时,细胞增殖速度最快;当密度为 1~1000 个/cm²时,由于再循环干细胞亚群的比例发生改变,细胞的分化方向也将受到影响。骨髓中 BMSCs 的含量很少(1×10^5 个单核细胞中约含有 1 个),并随着年龄的增长而减少,但它在体外广泛扩增的特性使得它可以达到组织工程学所要求的细胞数目。

到目前为止,由于 BMSCs 没有特定的表面标志,因此它的鉴定标准也没有统一,但研究发现 BMSCs 能表达多种分子,主要包括以下几项:(1) 生长因子和细胞因子受体:白细胞介素(interleukin, IL)-1R、IL-3R、IL-4R、IL-7R、 γ 干扰素受体等;(2) 粘附分子:CD44、CD54、CD166 等;(3) 整合素家族成员:CD29、CD49、CD104 等;(4)其他:CD90、CD105 等^[21]。

2 BMSCs 的分离与培养

现在人们主要通过以下几种方法来获得 BMSCs: 贴壁细胞分离法、密度梯度法、流式细胞仪和免疫磁珠分离法。贴壁筛选法是一种获得 BMSCs 的简单方法,它是根据不同细胞之间贴壁时间及牢固性的不同,通过换液将非贴壁细胞和其它细胞去除。但有相关报导指出,通过贴壁细胞分离法获得的 BMSCs 成份复杂多样、细胞纯度不高。密度梯度法是在细胞中加入 Ficoll 或 Percoll 分离液,根据 BMSCs 与其它细胞的比重不同,通过离心法获得 BMSCs,其优点是对细胞的活性影响较小。前两种方法由于价格便宜、操作简便而被广泛使用,而后两种方法由于价格昂贵、操作复杂则很少被人们应用^[22]。

进行细胞培养时还应注意选择适宜的培养基、细胞接种的密度,并注意选择换液的量、换液时间等。目前适合 BMSCs 生长的培养基主要有 DMEM/F12 培养基、MesenCult 培养基、LG-DMEM 培养基和 EGFL-DMEM 培养基等。马力、刘大军等^[23]就不同培养基对 BMSCs 的影响进行了试验研究,在相同的培养条件下,将 3 组浓度为 1×10^6 的 BMSCs 中分别加入 MesenCult 培养基、DMEM/F12 培养基和 LG-DMEM 培养基,结果 3 组细胞均表现出良好的生长状态,但是在细胞的活性、贴壁比率、增殖速率等方面 MesenCult 培养液要略微优于 DMEM/F12 和 LG-DMEM 培养液。王超、徐蕴等^[24]采用含有 10 μ g/L 碱性成纤维细胞生长因子联合 20 mL/L 胎牛血清及 EGFL-DMEM 的培养液,培养出了大量的 BMSCs。

3 BMSCs 的成骨诱导剂

骨髓基质干细胞来源于中胚层,大量的研究均证实 BMSCs 可以定向诱导分化为包括成骨细胞在内的各种中胚层组

织细胞。Stefan 等^[25]就做了这样的一个实验研究,他们将接种于绒毛膜支架的人胎盘干细胞放入含有 10 mmol/L 地塞米松、50 g/L 维生素 C、10 mmol/L β -甘油磷酸、10 nmol/L 1,25-(OH)₂ VitD₃ 和 10 %胎牛血清的 DMEM 培养液中培养,三、四周后在电镜下观察到有大量细胞生长于支架的表面,检测碱性磷酸酶活性和 Ca²⁺ 浓度后显示胎盘来源的干细胞可以分化成为骨移植植物。

地塞米松(Dex)和 1,25-(OH)₂ VitD₃: 研究表明 Dex 可以抑制骨髓基质干细胞的增殖,且抑制作用随 Dex 浓度的增加而增强,但是,低浓度的 Dex 又可以显著提高碱性磷酸酶的活性,并能明显增加骨钙素的合成量。在 Dex 诱导 BMSCs 向成骨细胞转化时,大家认为 10⁻⁸ mol/L 的浓度是最适宜的,因为超过 10⁻⁸ mol/L 后各浓度的作用效果差别不大;而 Dex 诱导 BMSCs 向成脂分化较为明显的浓度为 10⁻⁷ mol/L,更低的 Dex 浓度则没有特别明显的影响^[26]。Dex 在促进 BMSCs 向成骨分化的同时也诱导细胞向脂肪分化,这是因为 Dex 在促进成骨时激活了 BMSCs 表面的糖皮质激素受体,导致 BMSCs 向脂肪分化。而在培养细胞时加入的 1,25-(OH)₂ VitD₃ 则可以抑制其向脂肪细胞转化,这是由于 1,25-(OH)₂ VitD₃ 降低了基因标志物 ap2 和脂肪 mRNA 的水平,从而达到了抑制糖皮质激素诱导脂肪形成的目的。

β -甘油磷酸钠及维生素 c(VitC): β -甘油磷酸钠是碱性磷酸酶的底物,它在培养液中可以释放出大量的磷离子,这就形成了适合细胞矿化的离子环境,从而加速矿化结节形成和钙化。VitC 是体外培养细胞合成胶原的必需物质,它可以通过诱导成骨细胞分化蛋白基因表达和调节 ATP 酶活性等方式来刺激细胞外胶原基质及蛋白合成,并且能够和 β -甘油磷酸钠一同加快 BMSCs 向成骨细胞分化。

4 BMSCs 在缺血性骨坏死中的应用

如今,随着糖皮质激素在临床的广泛应用,激素引起的缺血性骨坏死已成为非创伤性骨坏死的最主要原因,而作为缺血性骨坏死的一种,缺血性股骨头坏死的发病率最高。引起股骨头缺血性坏死的原因存在许多学说,如:血管内凝血与血管活性因子学说^[27-28];脂质代谢紊乱及骨内高压学说^[29];骨髓基质干细胞脂肪分化学说^[30]等。其详细的机理并不是十分清楚,但许多研究已发现,引起激素性骨坏死的主要原因可能为患者股骨头、颈及股骨近端基质干细胞数量减少及其活性的减弱。Hernigou 就对激素引起股骨头坏死的股骨近端骨髓基质干细胞进行了检测,结果发现其数量明显减少^[31],由于基质干细胞数量减少或者活性降低使骨吸收后不能进行有效地骨质修复而使疾病发展,最终导致股骨头塌陷。

目前治疗缺血性股骨头坏死的标准方法是髓芯减压术^[32],这种方法在治疗早期缺血性股骨头坏死的疗效还是比较满意的,然而在大部分时候,当人们发现时,往往已经到了疾病的晚期,这时候髓芯减压术治疗的效果就已经微乎其微了,这就迫使我们不得不做人工髋关节置换。因此,这就需要我们找到一种全新的方式治疗缺血性股骨头坏死。BMSCs 作为一种具有多向分化潜能的干细胞,它来源广泛、取材方便、对人体创伤性

较小、容易在体外培养、扩增和诱导,尤其是向成骨细胞分化的潜能,使它成为了治疗缺血性骨坏死的一种新方法。尽管它的分化潜能还不是完全清楚,但是骨髓基质干细胞可以在体外培养、扩增和诱导已经得到证实。为了证明其可以加强造血作用或促进组织修复,已经开展了一些将骨髓基质干细胞移植到动物模型上的实验,相似的研究也已经在人类身上开展。通过以上研究使我们相信,骨髓基质干细胞可以通过重建骨髓微环境来加强造血干细胞移植。

BMSCs 移植简单、实用,费用低廉,免疫排斥反应弱,在临床中有很大的应用前景,是理想的骨组织工程学种子细胞。但是目前研究仅仅停留在实验室阶段,想要应用于临床还有很多的工作要做,且现在多数研究只是针对于动物,对人 BMSCs 的特性及培养了解尚少,还处于起步阶段,因此,应尽快建立一套骨髓基质干细胞提取、培养、分化和移植的标准方法,从而为缺血性骨坏死的治疗提供一种新的补充方式。

参考文献(References)

- [1] Friedenstein, AJ Petrakova KV, Kurolesova AI. Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues [J]. Transplantation, 1968, 6: 230-247
- [2] Owen M. Marrow stromal stem cells [J]. Cell Sci Suppl, 1998, 10: 63-76
- [3] Redzic A, Smajilagic A, Aljicevic M, et al. In vivo osteoinductive effect and in vitro isolation and cultivation bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Coll Antropol, 2010, 34(4): 1405-1409
- [4] Hilfiker A, Kasper C, Hass R, et al. Mesenchymal stem cells and progenitor cells in connective tissue engineering and regenerative medicine: is there a future for transplantation [J]. Langenbecks Arch Surg, 2011, 396(4): 489-497
- [5] Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The ISCT position statement [J]. Cytotherapy, 2006, 8: 315-317
- [6] Tyndall A, Walker UA, Cope A, et al. Immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells: a review based on an interdisciplinary meeting held at the Kennedy Institute of Rheumatology Division[J]. Arthritis Res Ther, 2007, 9: 301
- [7] 任为国, 施明, 刘振文, 等. 间充质干细胞免疫调节特点与临床应用的研究进展 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2011, 27(10): 1151-1153
Ren Wei-guo, Shi Ming, Liu Zhen-wen, et al. Mesenchymal stem cell immune regulation characteristics and clinical application research progress[J]. Journal of cellular and molecular immunology, 2011, 27(10): 1151-1153
- [8] Zhang Q, Yang Y J, Qian H Y, et al. Very small embryonic-like stem cells (vsels): a new promising candidate for use in cardiac regeneration [J]. Ageing Res Rev, 2011, 10: 173-177
- [9] Caballero M, Reed CR, Madan G, et al. Osteoinduction in umbilical cord and palate periosteum derived mesenchymal stem cells [J]. Ann Plast Surg, 2010, 5: 605-609
- [10] Markway BD, Tan GK, Brooke G, et al. Enhanced chondrogenic differentiation of human bone marrow derived mesenchymal stem cells in low oxygen environment micropellet cultures [J]. Cell Transplant, 2010, 1: 29-42
- [11] Vashi AV, Keramidaris E, Abberton KM, et al. Adipose differentiation of bone marrow derived mesenchymal stem cells using pluronic F-127 hydrogel in vitro[J]. Biomaterials, 2008, 5: 573-579
- [12] Psaltis PJ, Zannettino AC, Worthley SG, et al. Concise review: mesenchymal stromal cells: potential for cardiovascular repair [J]. Stem Cells, 2008, 9: 2201-2210
- [13] Li JM, Zhu H, Lu S, et al. Migration and differentiation of human mesenchymal stem cells in the normal rat brain[J]. Neurol Res, 2010: 19.
- [14] Ni wF, Yin LH, Lu J, et al. In vitro neural differentiation of bone marrow stromal cells induced by cocultured olfactory ensheathing cells[J]. Neumsci Lett, 2010, 475(2): 99-103
- [15] Lee J S, Hong J M, Moon G, et al. A long-term follow-up study of intravenous autologous mesenchymal stem cell transplantation in patients with ischemic stroke[J]. Stem Cells, 2010, 28(6): 1099-1106
- [16] Sotiropoulou PA, Perez SA, Salagianni M, et al. Characterization of the optimal culture conditions for clinical scale production of human mesenchymal stem cells[J]. Stem Cells. 2006, 24(2): 462-471
- [17] Grayson WL, Zhao F, Bunnell B, et al. Hypoxia enhances proliferation and tissue formation of human mesenchymal stem cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 358(3): 948-953
- [18] Rentsch B, Hofmann A, Breier A, et al. Embroidered and surface modified polycaprolactone-co-lactide scaffolds as bone substitute: in vitro characterization[J]. Ann Biomed Eng, 2009, 37(10): 2118-2128
- [19] Qiu W, Andersen TE, Bollerslev J, et al. Patients with high bone mass phenotype exhibit enhanced osteoblast differentiation and inhibition of adipogenesis of human mesenchymal stem cells[J]. Bone Miner Res, 2007, 22(11): 1720-1731
- [20] Sekiya I, Larson BL, Smith JR, et al. Expansion of human adult stem cells from bone marrow stroma: conditions that maximize the yields of early progenitors and evaluate their quality [J]. Stem Cells, 2002, 20: 530-541
- [21] Park J S, Hashi C, Li S. Culture of bone marrow mesenchymal stem cell on engineered matrix[J]. Methods Mol Biol, 2010, 621: 117-137
- [22] Castillo A B, Jacobs C R. Mesenchymal stem cell mechanobiology [J]. Curr Osteoporos Rep, 2010, 8(2): 98-104
- [23] 马力, 刘大军, 李德天, 等. 不同分离方法及培养条件对兔骨髓间充质干细胞生长增殖及生物学特性的影响 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(38): 7401-7406
Ma Li, Liu Da-jun, Li De-tian, et al. Different separation methods and culture conditions on the rabbit bone marrow mesenchymal stem cells proliferation and the influence of the biological characteristics [J]. Journal of tissue engineering research and clinical rehabilitation. 2008, 12(38): 7401-7406
- [24] 王超, 徐蕴, 宋文刚, 等. 大鼠骨髓间充质干细胞分离培养方法的建立及其表型分析[J]. 细胞与分子免疫杂志, 2007, 23(5): 466-468
Wang Chao, Xu Yun, Song Wen-gang, et al. Rat bone marrow mesenchymal stem cell separation training method and the establishment of the phenotypic analysis [J]. Journal of cellular and molecular immunity, 2007, 23(5): 466-468
- [25] Mohr S, Portmann-Lanz CB, Schoeberlein A, et al. Generation of an osteogenic graft from human placenta and placenta-derived mesenchymal stem cells[J]. Reprod Sci, 2010, 17(11): 1006-1015

(下转第 354 页)

- [10] 李领, 姜小鹰. 护理本科生一般自我效能感与专业认同的相关性研究[J]. 中华护理教育, 2012, 9(1): 4-7
Li Ling, Jiang Xiao-ying. Correlation of general self-efficacy and professional identification among undergraduate nursing students. Chin J Nurs Educ, 2012, 9(1): 4-7
- [11] 夏颖. 护理专业本科生专业认同研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2010: 1-67
Xia Ying. Study on professional identity of nursing undergraduates [D]. Shanghai: Shanghai JiaoTong Univ, 2010: 1-67
- [12] 刘建波, 李章章, 黄俭强. 重点大学护理本科生专业认同感研究[J]. 护理研究, 2010, 24(12C): 3316-3317
Li Jian-bo, Li Zhang-zhang, Huang Jian-qiang. Study on professional identity of nursing undergraduates in first-class universities [J]. Chin Nurs Res, 2010, 24(12C): 3316-3317
- [13] 芮芸. 不同学历层级实习护生对护理专业认同感的调查分析[J]. 中国伤残医学, 2012, 20(3): 94-96
Rui Yun. Investigation of the current situation of attitude to nursing by clinical nursing students [J]. Chin J Trauma Disabil Med, 2012, 20(3): 94-96
- [14] Zysberg L, Berry DM. Gender and students' vocational choices in entering the field of nursing[J]. Nurs Outlook, 2005, 53(4): 193-198
- [15] 陈凤姣, 胡秋兰, 张小艳, 等. 影响护理本科生专业认同的相关因素分析[J]. 护理学报, 2012, 19(4B): 15-18
Chen Feng-jiao, Hu Qiu-lan, Zhang Xiao-yan, et al. Influencing factors of professional identity of nursing undergraduates [J]. J Nurs, 2012, 19(4B): 15-18
- [16] LeDuc K, Kotzer A. Bridging the gap: a comparison of the professional nursing values of students, new graduates, and seasoned professionals[J]. Nurs Educ Persp, 2009, 30(50): 279-284
- [17] 李红, 沈宁, 何仲, 等. 护理本科生专业态度及其影响因素的研究[J]. 中华护理教育, 2006, 3(1): 22-25
Li Hong, Shen Ning, He Zhong, et al. Nursing professional attitude of baccalaureate nursing students and associated factors [J]. Chin J Nurs Educ, 2006, 3(1): 22-25
- [18] 李斌, 刘革新. 实习护生职业态度及相关因素调查分析[J]. 护理学杂志: 综合版, 2007, 22(1): 52-54
Li Bin, Liu Ge-xin. Investigation of senior nursing students' professional attitude and related factors[J]. J Nurs Sci, 2007, 22(1): 52-54
- [19] 曹晓翼, 刘晓虹. 护士职业认同及其干预策略的研究进展[J]. 中华护理杂志, 2010, 45(2): 181-183
Cao Xiao-yi, Liu Xiao-hong. Research progress on nurses' professional identity and the intervention strategy [J]. Chin J Nurs, 2010, 45(2): 181-183
- [20] 蔡春风. 护理与临床医学专业大学新生的职业认同感研究[J]. 中华护理教育, 2008, 5(2): 51-52
Cai Chun-feng. Investigation on professional identity of new nursing and medical students[J]. Chin J Nurs Educ, 2008, 5(2): 51-52
- [21] 邱炯, 徐晓晶, 吴蓓雯. 护理本科生专业价值观的现状及其影响因素研究[J]. 上海护理研究, 2009, 19(6): 20-23
Qiu Xian, Xu Xiao-jing, Wu Bei-wen. An exploration of the professional values held by the baccalaureate nursing students [J]. Shanghai Nurs J, 2009, 19(6): 20-23
- [22] Bang KS, Kang JH, Jun MH, et al. Professional Values in Korean Undergraduate Nursing Students [J]. Nurs Educ Today, 2011, 31(1): 72-75
- [23] 吴红云, 包桂英. 英语专业硕士研究生专业学习动机与自我认同关系的实证研究[J]. 外语教学, 2013, 43(2): 52-57
Wu Hong-yun, Bao Gui-ying. An empirical study of the relationship between motivation in academic learning and self-identity among graduate students of English major [J]. Foreign Lang Educ, 2013, 43(2): 52-57
- [24] 徐志芳, 黄芳艳, 尹海鹰, 等. 高年级护生职业价值观与学习态度相关性探讨[J]. 护士进修杂志, 2013, 28(12): 1084-1086
Xu Zhi-fang, Huang Fang-yan, Yin Hai-ying, et al. Study on correlation between professional values of senior nursing students and learning attitudes[J]. J Nurs Training, 2013, 28(12): 1084-1086

(上接第 375 页)

- [26] 王栋梁, 刘丹平, 张正, 等. 地塞米松预培养兔 BMSCs 促进腺病毒介导 BMP2 转基因的高效表达 [J]. 中华创伤杂志, 2007, 23(11): 878-880
Wang Dong-liang, Liu Dan-ping, Zhang Zheng, et al. Dexamethasone preliminary training rabbit BMSCs promote adenovirus mediated BMP2 genetically modified to efficiently express [J]. J trauma magazine, 2007, 23(11): 878-880
- [27] Kabata T, Matsumoto T, Yagishita S, et al. Vascular endothelial growth factor in rabbits during development of corticosteroid-induced osteonecrosis: a controlled experiment [J]. Rheumatol, 2008, 35(12): 2383-2390
- [28] Varoga D, Drescher W, Pufe M, et al. Differential expression of vascular endothelial growth factor in glucocorticoid-related osteonecrosis of femoral head [J]. Clin Orthop Relat Res, 2009, 467(12): 3273-3282
- [29] Yeh CH, Chang JK, Wang YH, et al. Ethanol may suppress Wnt/beta-catenin signaling on human bone marrow stroma cells: a preliminary study[J]. Clin Orthop Relat Res, 2008, 466(5): 1047-1053
- [30] Yin L, Li YB, Wang YS. Dexamethasone-induced adipogenesis in primary marrow stromal cell cultures: mechanism of steroid-induced osteonecrosis[J]. Chin Med J, 2006, 119(7): 581-588
- [31] Hernigou P, Beaujean F, Lambotte JC. Decrease in the mesenchymal stem cell pool in the proximal femur in corticosteroid-induced osteonecrosis[J]. Bone Joint Surg Br, 1999, 81(2): 349-355
- [32] Al-Ausi M, Agarwal M, Lovell M. Use of a syringe as a drill sleeve for core decompression of the femoral head in osteonecrosis [J]. Acta Orthop, 2007, 78: 157-158