

成人股骨头坏死非手术治疗进展

姜晨轶 张长青

摘要 成人股骨头坏死治疗趋势在于根据患者病情分期与病因制定个体化治疗方案,早期患者可通过非手术方法预防或减缓股骨头坏死继续进展。非手术治疗方法中限制负重并无明显疗效;他汀类药物可预防皮质激素相关性股骨头坏死;低分子肝素对高凝状态患者可能有效;前列环素对骨髓水肿疗效显著,用于股骨头发生塌陷前有效;双膦酸盐可预防股骨头塌陷、延缓疾病进展,但需要注意不良反应;体外冲击波疗法对各类股骨头坏死均有效,早期患者疗效佳;高压氧仅对早期患者有一定疗效;“鸡尾酒疗法”并未显示出治疗协同作用。该文就成人股骨头坏死非手术治疗进展作一综述。

关键词 股骨头坏死;非手术治疗;他汀类药物;前列环素;双膦酸盐;体外冲击波;高压氧

DOI:10.3969/j.issn.1673-7083.2012.06.010

股骨头坏死,亦称股骨头缺血性坏死或股骨头无菌性坏死,最早于 1738 年由 Alexander Munro 首先描述。19 世纪早期,Cruvillier 提出股骨头坏死的原因在于股骨头血供受到影响,随后这一理论得到广泛支持^[1]。

股骨头坏死主要分为创伤性股骨头坏死和非创伤性股骨头坏死两大类,病因和发病机制复杂。股骨颈或股骨头骨折、髋关节脱位时损伤股骨颈支持带动脉、股骨头滋养动脉或圆韧带动脉的血供,可引起股骨头血供中断,继而引发股骨头坏死^[2-4];非创伤性股骨头坏死的主要原因包括长期使用糖皮质激素、酗酒、系统性红斑狼疮、减压病、血液系统疾病、放射线接触、妊娠和艾滋病等^[5,6]。上述危险因素通过不同途径影响股骨头血供,使得骨基质缺血,继而发生变性和坏死;骨坏死继续发展,骨小梁断裂,导致股骨头发生囊性变和塌陷;晚期出现关节软骨退行性变、骨赘形成,最终导致骨关节炎,髋关节功能随之丧失。

目前对股骨头坏死的治疗包括非手术治疗和手术治疗。非手术治疗旨在积极治疗原发病,还有限制负重、药物治疗、体外冲击波治疗、高压氧治疗等;手术治疗方法则有髓芯减压术(或联合植骨)、截骨矫形术、人工关节置换术等。非手术治疗对早期患者有一定疗效,进展期患者则通常需要接受手术治疗。现就成人股骨头坏死非手术治疗研究进展作一综述。

1 限制负重

早期股骨头坏死患者首要治疗措施为限制负重,可指导患者通过使用手杖、拐杖、步行器,减少步行,甚至卧床等措施达到减少负重的目的。许多学者研究认为,这一方法利于股骨头重塑过程中保护股骨头外形。但大多数患者并未从中获得明显疗效。Mont 等^[7]研究发现,限制负重后股骨头坏死 I 期患者中 35%,II 期患者中 31%,III 期患者中 13% 股骨头未出现塌陷,但超过 85% 患者 2 年

内发生了不同程度的股骨头塌陷。Koo 等^[8]报道一项荟萃 21 项研究的 Meta 分析,结果显示限制负重 2 年内仅 22% 患者获得满意疗效,80% 患者需要接受人工关节置换术或其他手术治疗。Castro 等^[9]经 Meta 分析显示,限制负重患者随访 40 个月内股骨头坏死 I 期患者中 63%,II 期患者中 59%,III 期患者中 25% 接受手术治疗。Plakseychuk 等^[10]报道认为,限制患者负重可能仅对位于股骨头内侧非负重区的小型病灶有效,股骨头坏死各期患者均有较高的股骨头塌陷率及手术率,因此无论患者分期如何,均不推荐将限制负重作为唯一治疗,限制负重仅可作为其他治疗方法的辅助手段。

2 药物治疗

股骨头坏死药物治疗是近年临床颇为关注的问题之一。治疗股骨头坏死的有效药物主要包括他汀类药物、低分子肝素、前列环素和双膦酸盐等。

2.1 他汀类药物

他汀类药物是一类降脂药。股骨头坏死患者常伴随脂代谢异常,纠正股骨头坏死患者脂代谢异常,可达到治疗目的。大量动物模型研究证实,他汀类药物降低骨髓内脂肪细胞体积,并可降低股骨头内压。他汀类药物促进成骨细胞功能^[11]并降低脂肪生成^[12-15],这一效应可治疗糖皮质激素相关性股骨头坏死。Pritchett 等^[16]报道显示,7.5 年中对大剂量皮质激素治疗患者同时使用他汀类药物,仅 1% 出现股骨头坏死。这比未使用他汀类药物患者 3%~20% 发病率^[17,18]要低得多。Ajmal 等^[19]回顾 2881 例肾移植患者发现,使用他汀类药物患者发生皮质激素相关性股骨头坏死的发生率为 4.4%,而未使用者发生率为 7%;其他文献^[20-22]报道肾移植患者股骨头坏死发生率为 5%~11%。诸多动物实验及临床研究结果均表明,他汀类药物通过治疗脂代谢异常降低激素相关性股骨头坏死发病率,因此推荐大剂量使用激素患者将他汀类药物用作股骨头坏死预防用药。

2.2 低分子肝素

低分子肝素是一类抗凝药。静脉血栓导致动脉血流

降低,造成细胞缺氧;低分子肝素通过溶解静脉血栓治疗骨坏死。Norman 等^[23]观察到在使用依诺肝素治疗股骨头坏死动物模型时,股骨头骨重塑和坏死骨少,软骨退变轻。Glueck 等^[24]使用依诺肝素(60 mg/d, 12 周)治疗 Ficat I 期和 II 期股骨头坏死伴低纤溶或血栓形成倾向患者,随访 2 年时治疗组 95% 患者股骨头坏死未出现进展,而对照组 80% 患者则进展至 III 期至 IV 期;认为低分子肝素在预防伴有血栓形成倾向或低纤溶的股骨头坏死早期患者病情进展方面,可能有一定疗效。然而,这方面的研究较少,仍缺乏充分的高质量临床研究的支持。

2.3 前列环素

前列环素是一类血小板凝集抑制剂,并具有强烈的舒张血管的作用,用于治疗血管栓塞、血管炎和肺动脉高压。Aigner 等^[25,26]研究发现,使用前列环素衍生物伊洛前列素可以治疗髌臼、足部和股骨近端骨髓水肿;研究显示 40 髌(ARCO I~III 期)经静脉注射伊洛前列素治疗 5 d 并随访 25 个月,Harris 髌关节功能评分显著提高(I 期自 56.5 提高至 83.1,II/III 期自 58.7 提高至 76.7),同时 MRI 显示水肿面积明显缩小,无患者出现股骨头塌陷或需手术治疗。Aigner 等^[27]又报道比较伊洛前列素治疗(18 髌)与髓芯减压治疗(20 髌)的疗效,3 个月后两组患者 Harris 髌关节功能评分均显著提高(伊洛前列素组自 64.7 提高至 97,髓芯减压组自 53.7 提高至 95.1),MRI 显示髓芯减压组患者 4 髌仍有局灶性骨髓水肿,2 髌出现局部小坏死灶,而伊洛前列素组患者则完全缓解;1 年后两组患者均获得明显的临床改善,疗效基本相同。Disch 等^[28]报道比较伊洛前列素治疗 16 例股骨近端特发性骨髓水肿和 17 例骨坏死相关骨髓水肿,结果显示两者疗效一致,Harris 评分、关节活动度、MRI 表现均有明显改善。Jager 等^[29]报道使用伊洛前列素治疗 42 髌股骨头坏死(ARCO I 期 20 髌,II 期 12 髌,III 期 9 髌,IV 期 1 髌),随访 6 个月显示 I、II 期患者治疗后改善明显(18 髌回到 0 期,8 髌 I 期,6 髌 II 期,但 III 期和 IV 期患者治疗后无改善;疼痛评分和 Harris 评分在前 3 个月即有显著改善。Jager 等^[30]又报道使用伊洛前列素治疗 11 例癌症患儿化疗相关性股骨近端骨坏死,发现伊洛前列素可缓解早期骨坏死患儿症状并改善关节功能,但不能预防骨坏死继续进展。Meizer 等^[31]报道以伊洛前列素治疗 27 例股骨头骨髓水肿患者,治疗 4 个月后静息疼痛平均减少 58.3%,负重疼痛减少 41.9%;MRI 显示 20 例患者骨髓水肿面积明显缩小或完全消失,4 例无改善,3 例加重;前列环素的抗凝作用和舒张血管作用对骨髓水肿的治疗效果明显,股骨头塌陷前早期(I、II 期)患者 Harris 评分、关节活动度、MRI 表现均有明显提高并减缓病情进展,III 期患者股骨头发生不同程度塌陷,无明显疗效;因此,推荐前列环素应用于股骨头塌陷前患者。

2.4 双膦酸盐

双膦酸盐是 20 多年发展的治疗代谢性骨病的新药,

能抑制破骨细胞功能和骨吸收,增加破骨细胞凋亡,减少成骨细胞和骨细胞凋亡;减轻骨髓水肿,减缓股骨头内骨重塑;增加骨密度,预防股骨头坏死后骨质吸收和股骨头塌陷。Agarwala 等^[32]经队列研究分析阿仑膦酸盐(70 mg/周)治疗 100 髌股骨头坏死的疗效(其中 71 髌至少随访 1 年,42 髌至少随访 2 年,37 髌随访 2 年以上),结果显示随访 1 年组 10 髌(10/71),2 年组 12 髌(12/42),2 年以上组 20 髌(20/37)有影像学进展表现;所有患者的症状、关节功能在治疗过程中均得到显著改善。Nishii 等^[33]前瞻性研究 20 髌股骨头坏死患者经阿仑膦酸盐(35 mg/周)治疗(治疗组)和 13 髌患者未经阿仑膦酸盐治疗(对照组)并随访 1 年的结果,发现对照组有 6 髌(46%)出现股骨头塌陷,治疗组仅 1 髌(5%)发生塌陷;对照组有 7 髌疼痛加重,治疗组仅 1 髌加重,4 髌疼痛明显缓解。Lai 等^[34]报道一项 Steinberg II、III 期患者 40 髌接受阿仑膦酸盐和安慰剂治疗 2 年的随机对照研究,结果显示阿仑膦酸盐显著降低股骨头塌陷率(治疗组为 6.9%,安慰剂组为 76%),且 Harris 评分改善(治疗组为 74.4,安慰剂组为 65.6)。Ramachandran 等^[35]报道经静脉应用双膦酸盐治疗 17 例青少年创伤性股骨头坏死 20 个月,所有患者疗效满意,14 例患者疼痛完全缓解,平均 Harris 评分为 91.2。Agarwala 等^[36]回顾分析经阿仑膦酸盐治疗 3 年并平均随访 4 年的股骨头坏死患者 395 髌,结果显示 Ficat I 期患者中 46%,II 期患者中 54%,III 期患者中 20% 出现进展,I 期和 II 期患者总体股骨头塌陷率为 28.8%,仅 10 髌需要手术治疗。Agarwala 等^[37]报道 40 例股骨头坏死患者接受阿仑膦酸盐治疗 3 年并随访 10 年,结果显示患者髌关节生存率为 87%,影像学上股骨头坏死进展率为 38%,股骨头塌陷率为 29%,效果良好。然而,双膦酸盐不良反应也受到关注。Papapetrou^[38]报道双膦酸盐不良反应,其中少见而最严重的不良反应为下颌骨坏死,故在使用时必须注意。诸多临床研究表明,双膦酸盐的主要作用是预防或推迟股骨头塌陷,减缓影像学进展,延长髌关节生存,并能一定程度上缓解症状,因此适用于股骨头塌陷前(I、II 期)患者,但使用时需要注意下颌骨坏死等不良反应。

3 体外冲击波治疗

体外冲击波疗法(ESWT)最初用于治疗肾脏、输尿管结石。动物实验发现适宜能量的 ESWT 可以刺激成骨^[39]。Ogden 等^[40]在牛骨折模型中发现 ESWT 具有成骨细胞募集作用,且呈现剂量相关性。Wang 等^[41]研究 14 例股骨头坏死行全髌关节置换术患者,半数在术前施行 ESWT 治疗,术后股骨头标本病理检查发现,ESWT 显著刺激血管形成和骨重塑。Ludwig 等^[42]前瞻性研究 22 例股骨头坏死患者,经 ESWT 治疗后 1 年疼痛明显改善,Harris 评分上升(自 43.3 上升至 92)。Lin 等^[43]报道 1 例 19 岁系统性红斑狼疮患者双侧股骨头坏死,经 ESWT 治疗后日常生活中双髌无痛且髌关节功能改善,MRI 显示

骨髓水肿缓解且未发生股骨头塌陷。Massari 等^[44]回顾 76 例经 ESWT 治疗 5 个月的股骨头坏死患者,94% Ficat I~II 期患者股骨头得到保护,III 期患者中 52% 随后接受全髋关节置换术;26% 股骨头发生塌陷,53% 疼痛明显缓解。Wang 等^[45]研究 26 髋系统性红斑狼疮患者股骨头坏死和 29 髋其他原因所致股骨头坏死,经 ESWT 治疗后两者疗效相当,无显著差异。Wang 等^[46]在一项包括 57 髋股骨头坏死随机对照研究中比较 ESWT 治疗和手术治疗(髓芯减压结合非吻合血管腓骨移植)的效果,随访 2 年结果显示 ESWT 组患者疼痛、Harris 评分均优于手术组,病灶缩小范围也较手术组显著增加,但总体症状改善无明显差异。Chen 等^[47]对比 17 例双侧股骨头坏死患者一侧行全髋关节置换术,另一侧行 ESWT 治疗的疗效,结果患者评价 ESWT 优于全髋关节置换术者有 13 例,4 例评价两者相当;观察结果提示早期股骨头坏死经 ESWT 治疗的效果优于晚期股骨头坏死经全髋关节置换术治疗。Vulpiani 等^[48]研究 ESWT 治疗 36 例单侧股骨头坏死(ARCO I~III 期)患者,随访 2 年显示 I~II 期患者 X 线和 MRI 均未出现坏死进展表现,治疗效果显著优于 III 期患者;10 例 III 期患者(10/15)随访期间接受全髋关节置换术。ESWT 对各种原因导致的股骨头坏死均有效,但对 III 期患者的治疗效果差,治疗后全髋关节置换率高。ESWT 对早期股骨头坏死患者的疗效和功能改善似乎优于手术治疗(髓芯减压结合非吻合血管腓骨移植术、全髋关节置换术),但缺乏高质量的多中心临床证据支持。

4 高压氧治疗

有文献报道吸入高压氧可以提高组织氧浓度,使成纤维细胞增生、胶原纤维连接以及产生成血管作用。高压氧治疗也能减轻组织水肿,降低股骨头内压并促进微循环。Reis 等^[49]报道显示,12 例早期股骨头坏死患者共接受 100 天高压氧治疗,2 年后 83% 患者病灶治愈,症状完全消除。Camporesi 等^[50]一项针对高压氧治疗特发性股骨头坏死的随机对照双盲研究显示,20 例特发性股骨头坏死早期患者(Ficat II 期)经 20 次高压氧治疗后疼痛明显缓解,经 20~30 次治疗后患髋活动度也有明显改善,随访 7 年无患者行关节置换手术;9 髋经 MRI 检查显示 7 髋明显改善。Bennett^[51]研究高压氧治疗 Ficat I 期和 II 期股骨头坏死患者的疗效,也获得类似良好结果。总之,高压氧治疗股骨头坏死的研究报道较少,尚缺乏对晚期患者的临床研究和前瞻性研究。目前高压氧治疗主要用于早期股骨头坏死患者(I、II 期),对改善患者症状有一定疗效,建议可用作其他治疗方法的辅助手段。

5 “鸡尾酒”疗法

Wong 等^[52]于 2003 年提出股骨头坏死治疗新概念,即联合 ESWT、高压氧和口服双膦酸盐治疗的“鸡尾酒”疗法,认为这种“鸡尾酒”疗法具有协同作用;4 例股骨头坏死患者经 ESWT 治疗、100 次高压氧治疗及口服阿仑膦酸盐治疗 1 年并随访 4 年,患者疼痛评分及 Harris 髋

关节功能评分均有显著改善,无一例需要手术治疗,MRI 显示坏死区域和骨髓水肿区域缩小,但分期不变。Wang 等^[53]对比 ESWT 与 ESWT 联合阿仑膦酸盐治疗股骨头坏死的疗效,结果两者疗效相当,未观察到 ESWT 联合阿仑膦酸盐的协同作用。Hsu 等^[54]近年开展“鸡尾酒”疗法(ESWT 结合高压氧和阿仑膦酸盐)前瞻性研究,63 例股骨头坏死患者 98 髋随机分为鸡尾酒疗法组(50 髋)和 ESWT 组(48 髋),随访 2 年结果显示鸡尾酒疗法组中 74% 获得改善,16% 无变化,10% 加重,ESWT 组 79.2% 改善,10.4% 无变化,10.4% 加重,均有 10% 全髋关节置换率,差异无统计学意义;MRI 显示两组病灶和骨髓水肿范围均有缩小;短期随访中未发现高压氧疗法、阿仑膦酸盐和 ESWT 三者产生协同作用,但仍需要长期随访结果进一步证实。

6 结语

综上所述,股骨头坏死非手术治疗的疗效仍存有争议。非手术治疗主要对早期病变有效,股骨头塌陷是治疗过程中的重要分界线。非手术治疗在股骨头塌陷前往往有效,但股骨头一旦发生塌陷,非手术治疗效果就较差,需要进行各种手术干预。非手术治疗的目的主要在于减轻症状,恢复功能,预防股骨头塌陷,延缓病程进展,延长髋关节生存时间。近年股骨头坏死非手术治疗领域进展显示,诸多非手术疗法已取得确定的疗效,如他汀类药物可降低使用激素患者股骨头坏死发生率;前列环素对骨髓水肿疗效显著,对股骨头塌陷前患者疗效较好;双膦酸盐可预防股骨头塌陷、延缓疾病进展,但其不良反应值得注意;ESWT 对各种股骨头坏死均有疗效,早期患者疗效似乎优于手术治疗。尽管低分子肝素、高压氧治疗以及“鸡尾酒”疗法均获得一些临床结果,但可靠性不佳,需要更多高质量研究的支持。随着各种检查手段的进步,越来越多股骨头坏死患者能够获得早期诊断,使非手术治疗方法有可能在股骨头坏死治疗中占更大比重,并获得更好的临床疗效,让更多患者获得早期、无创治疗,避免手术创伤。

参考文献

- 1 Sotereanos NG, Demeo PJ, Hughes TB, et al. Autogenous osteochondral transfer in the femoral head after osteonecrosis. *Orthopedics*, 2008, 31(2):177
- 2 Ehlinger M, Moser T, Adam P, et al. Early prediction of femoral head avascular necrosis following neck fracture. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2011, 97(1):79-88
- 3 Giannoudis PV, Kontakis G, Christoforakis Z, et al. Management, complications and clinical results of femoral head fractures. *Injury*, 2009, 40(12):1245-1251
- 4 Liska F, von Eisenhart-Rothe R, Waldt S, et al. Avascular necrosis following fracture-dislocation of the hip and spontaneous relocation. *Hip Int*, 2011, 21(1):122-124
- 5 Mont MA, Zywił MG, Marker DR, et al. The natural history of untreated asymptomatic osteonecrosis of the femoral head: a systematic literature review. *J Bone Joint Surg Am*, 2010, 92(12):2165-2170
- 6 Mont MA, Jones LC, Hungerford DS. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head; ten years later. *J Bone Joint Surg Am*, 2006, 88(5):1117-1132
- 7 Mont MA, Hungerford DS. Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am*, 1995, 77(3):459-474

- 8 Koo KH, Kim R, Ko GH, et al. Preventing collapse in early osteonecrosis of the femoral head. A randomised clinical trial of core decompression. *J Bone Joint Surg Br*, 1995, 77(6):870-874
- 9 Castro FP Jr, Barrack RL. Core decompression and conservative treatment for avascular necrosis of the femoral head: a meta-analysis. *Am J Orthop*(Belle Mead NJ), 2000, 29(3):187-194
- 10 Plakseychuk AY, Shah M, Varitimidis SE, et al. Classification of osteonecrosis of the femoral head. Reliability, reproducibility, and prognostic value. *Clin Orthop Relat Res*, 2001, 386:34-41
- 11 Li X, Cui Q, Kao C, et al. Lovastatin inhibits adipogenic and stimulates osteogenic differentiation by suppressing PPARgamma2 and increasing Cbfa1/Runx2 expression in bone marrow mesenchymal cell cultures. *Bone*, 2003, 33(4):652-659
- 12 Chang JK, Ho ML, Yeh CH, et al. Osteogenic gene expression decreases in stromal cells of patients with osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res*, 2006, 453:286-292
- 13 Pengde K, Fuxing P, Bin S, et al. Lovastatin inhibits adipogenesis and prevents osteonecrosis in steroid-treated rabbits. *Joint Bone Spine*, 2008, 75(6):696-701
- 14 Nozaki Y, Kumagai K, Miyata N, et al. Pravastatin reduces steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in SHRSP rats. *Acta Orthop*, 2012, 83(1):87-92
- 15 Kang P, Gao H, Pei F, et al. Effects of an anticoagulant and a lipid-lowering agent on the prevention of steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Int J Exp Pathol*, 2010, 91(3):235-243
- 16 Pritchett JW. Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis in patients receiving steroids. *Clin Orthop Relat Res*, 2001, 386:173-178
- 17 Etienne G, Mont MA, Ragland PS. The diagnosis and treatment of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. *Instr Course Lect*, 2004, 53:67-85
- 18 Chernetsky SG, Mont MA, Laporte DM, et al. Pathologic features in steroid and nonsteroid associated osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res*, 1999, 368:149-161
- 19 Ajmal M, Matas AJ, Kuskowski M, et al. Does statin usage reduce the risk of corticosteroid-related osteonecrosis in renal transplant population? *Orthop Clin North Am*, 2009, 40(2):235-239
- 20 Hedri H, Cherif M, Zouaghi K, et al. Avascular osteonecrosis after renal transplantation. *Transplant Proc*, 2007, 39(4):1036-1038
- 21 le Parc JM, Andre T, Helenon O, et al. Osteonecrosis of the hip in renal transplant recipients. Changes in functional status and magnetic resonance imaging findings over three years in three hundred five patients. *Rev Rhum Engl Ed*, 1996, 63(6):413-420
- 22 Marston SB, Gillingham K, Bailey RF, et al. Osteonecrosis of the femoral head after solid organ transplantation: a prospective study. *J Bone Joint Surg Am*, 2002, 84(12):2145-2151
- 23 Norman D, Miller Y, Sabo E, et al. The effects of enoxaparin on the reparative processes in experimental osteonecrosis of the femoral head of the rat. *APMIS*, 2002, 110(3):221-228
- 24 Glueck CJ, Freiberg RA, Sieve L, et al. Enoxaparin prevents progression of stages I and II osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop Relat Res*, 2005, 435:164-170
- 25 Aigner N, Petje G, Schneider W, et al. Juvenile bone-marrow oedema of the acetabulum treated by iloprost. *J Bone Joint Surg Br*, 2002, 84(7):1050-1052
- 26 Aigner N, Meizer R, Stolz G, et al. Iloprost for the treatment of bone marrow edema in the hindfoot. *Foot Ankle Clin*, 2003, 8(4):683-693
- 27 Aigner N, Petje G, Schneider W, et al. Bone marrow edema syndrome of the femoral head: treatment with the prostacyclin analogue iloprost vs. core decompression: an MRI-controlled study. *Wien Klin Wochenschr*, 2005, 117(4):130-135
- 28 Disch AC, Matziolis G, Perka C. The management of necrosis-associated and idiopathic bone-marrow oedema of the proximal femur by intravenous iloprost. *J Bone Joint Surg Br*, 2005, 87(4):560-564
- 29 Jager M, Tillmann FP, Thornhill TS, et al. Rationale for prostaglandin I2 in bone marrow oedema: from theory to application. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10(5):R120
- 30 Jager M, Zilkens C, Westhoff B, et al. Efficiency of iloprost treatment for chemotherapy-associated osteonecrosis after childhood cancer. *Anticancer Res*, 2009, 29(8):3433-3440
- 31 Meizer R, Meraner D, Meizer E, et al. Outcome of painful bone marrow edema of the femoral head following treatment with parenteral iloprost. *Indian J Orthop*, 2009, 43(1):36-39
- 32 Agarwala S, Jain D, Joshi VR, et al. Efficacy of alendronate, a bisphosphonate, in the treatment of AVN of the hip. A prospective open-label study. *Rheumatology*(Oxford), 2005, 44(3):352-359
- 33 Nishii T, Sugano N, Miki H, et al. Does alendronate prevent collapse in osteonecrosis of the femoral head? *Clin Orthop Relat Res*, 2006, 443:273-279
- 34 Lai KA, Shen WJ, Yang CY, et al. The use of alendronate to prevent early collapse of the femoral head in patients with nontraumatic osteonecrosis. A randomized clinical study. *J Bone Joint Surg Am*, 2005, 87(10):2155-2159
- 35 Ramachandran M, Ward K, Brown RR, et al. Intravenous bisphosphonate therapy for traumatic osteonecrosis of the femoral head in adolescents. *J Bone Joint Surg Am*, 2007, 89(8):1727-1734
- 36 Agarwala S, Shah S, Joshi VR. The use of alendronate in the treatment of avascular necrosis of the femoral head: follow-up to eight years. *J Bone Joint Surg Br*, 2009, 91(8):1013-1018
- 37 Agarwala S, Shah SB. Ten-year follow-up of avascular necrosis of femoral head treated with alendronate for 3 years. *J Arthroplasty*, 2011, 26(7):1128-1134
- 38 Papapetrou PD. Bisphosphonate-associated adverse events. *Hormones*(Athens), 2009, 8(2):96-110
- 39 Valchanou VD, Michailov P. High energy shock waves in the treatment of delayed and nonunion of fractures. *Int Orthop*, 1991, 15(3):181-184
- 40 Ogden JA, Toth-Kischkat A, Schultheiss R. Principles of shock wave therapy. *Clin Orthop Relat Res*, 2001, 387:8-17
- 41 Wang CJ, Wang FS, Ko JY, et al. Extracorporeal shockwave therapy shows regeneration in hip necrosis. *Rheumatology*(Oxford), 2008, 47(4):542-546
- 42 Ludwig J, Lauber S, Lauber HJ, et al. High-energy shock wave treatment of femoral head necrosis in adults. *Clin Orthop Relat Res*, 2001, 387:119-126
- 43 Lin PC, Wang CJ, Yang KD, et al. Extracorporeal shockwave treatment of osteonecrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus. *J Arthroplasty*, 2006, 21(6):911-915
- 44 Massari L, Fini M, Cadossi R, et al. Biophysical stimulation with pulsed electromagnetic fields in osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am*, 2006, 88(Suppl 3):56-60
- 45 Wang CJ, Ko JY, Chan YS, et al. Extracorporeal shockwave for hip necrosis in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2009, 18(12):1082-1086
- 46 Wang CJ, Wang FS, Huang CC, et al. Treatment for osteonecrosis of the femoral head: comparison of extracorporeal shock waves with core decompression and bone-grafting. *J Bone Joint Surg Am*, 2005, 87(11):2380-2387
- 47 Chen JM, Hsu SL, Wong T, et al. Functional outcomes of bilateral hip necrosis: total hip arthroplasty versus extracorporeal shockwave. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2009, 129(6):837-841
- 48 Vulpiani MC, Vetrano M, Trischitta D, et al. Extracorporeal shock wave therapy in early osteonecrosis of the femoral head: prospective clinical study with long-term follow-up. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2012, 132(4):499-508
- 49 Reis ND, Schwartz O, Militanu D, et al. Hyperbaric oxygen therapy as a treatment for stage-I avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br*, 2003, 85(3):371-375
- 50 Camporesi EM, Vezzani G, Bosco G, et al. Hyperbaric oxygen therapy in femoral head necrosis. *J Arthroplasty*, 2010, 25(6 Suppl):118-123
- 51 Bennett M. Hyperbaric oxygen therapy improved both pain scores and range of motion in patients with early idiopathic femoral head necrosis(Ficat stage II). *Diving Hyperb Med*, 2011, 41(2):105
- 52 Wong T, Wang CJ, Hsu SL, et al. Cocktail therapy for hip necrosis in SARS patients. *Chang Gung Med J*, 2008, 31(6):546-553
- 53 Wang CJ, Wang FS, Yang KD, et al. Treatment of osteonecrosis of the hip: comparison of extracorporeal shockwave with shockwave and alendronate. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2008, 128(9):901-908
- 54 Hsu SL, Wang CJ, Lee MS, et al. Cocktail therapy for femoral head necrosis of the hip. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2010, 130(1):23-29

(收稿:2012-06-18;修回:2012-08-28)

(本文编辑:谷柯)