

doi: 10.3969/j.issn.1672-5972.2021.04.010  
文章编号: swgk2020-07-00200

论著·经验交流

## 辛伐他汀对合并高胆固醇血症非手术治疗老年髋臼骨折愈合的影响\*

肖继龙<sup>1</sup> 李韶华<sup>2</sup> 刘晓宁<sup>1\*</sup> 孔德明<sup>1</sup> 银晓永<sup>1</sup> 张磊<sup>1</sup> 王浩军<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的 调查口服辛伐他汀是否可以改善骨密度、促进髋臼骨折愈合。方法 收集 2017 年 1 月 ~ 2019 年 12 月冀中能源峰峰集团有限公司总医院诊断为髋臼骨折共 98 例患者的信息: 年龄、性别、肝功能、肾功能、血糖、血脂、凝血功能、心电图、骨密度。随机将患者分别对照组和实验组: 对照组给予唑来膦酸钠注射液静脉滴注 5 mg; 实验组给予唑来膦酸钠注射液静脉滴注 5 mg, 辛伐他汀口服每晚 20 mg。对所有患者进行了为期 12 个月的定期临床和影像学随访。在基线、伤后 4 个月、伤后 8 个月、伤后 12 个月进行骨盆 X 线及健侧腰椎骨密度检查, 并以重复测量方差分析及广义估计方程进行重复测量数据的比较。结果 时点对健侧全髋骨密度及腰椎骨密度主效应显著, 组别主效应不显著; 伤后 4 个月的骨折愈合程度等于伤后 12 个月的 2%, 伤后 8 个月的骨折愈合程度等于伤后 12 个月的 12%, 不同的治疗方式对骨折愈合程度影响不具有统计学意义的差异, 时点对骨折愈合存在显著影响。结论 辛伐他汀不具有加强唑来膦酸钠改善骨密度、促进骨折愈合的作用。

**[关键词]** 辛伐他汀; 唑来膦酸; 骨密度; 骨折愈合; 髋臼骨折**[中图分类号]** R587.2; R683**[文献标识码]** B**Effect of simvastatin on the nonoperative treatment of acetabular fracture healing in elderly patients with hypercholesterolemia**

Xiao Jilong<sup>1</sup>, Li Shaohua<sup>2</sup>, Liu Xiaoning<sup>1</sup>, Kong Deming<sup>1</sup>, Yin Xiaoyong<sup>1</sup>, Zhang Lei<sup>1</sup>, Wang Haojun<sup>1</sup>. 1 Department of Orthopedics, Jizhong Energy Fengfeng Group General Hospital, Handan Hebei, 056001; 2 Clinical Laboratory, Jizhong Energy Fengfeng Group General Hospital, Handan Hebei, 056001, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate whether oral simvastatin can improve bone mineral density and to affect the rate of fracture healing in humans. **Methods** Individuals who had sustained an acetabular fracture from January 2017 to December 2019 were recruited from Jizhong Energy Fengfeng Group General Hospital. The following information of patients was collected: Age, sex, liver function, kidney function, blood glucose, blood lipid and cholesterol, coagulation function, electrocardiogram, bone density. Patients were randomly assigned to either a control group or an experimental group. Patients in the control group were given intravenous infusion of zoledronic acid injection 5 mg once, while patients in the experimental group received intravenous infusion of zoledronic acid injection 5 mg once, and oral simvastatin was given 20 mg every night. Regular clinical and radiological follow-up was undertaken for a 12-month period. Dual-energy X-ray absorptiometry assessment of bone mineral density and X-ray of the pelvis was conducted at baseline, 4-, 8- and 12- month post injury. The data are compared by repeated measure ANOVA and generalized estimation equation. **Results** The total hip bone density and lumbar spine bone density on the undamaged side showed significant changes over time. The degree of fracture healing at 4 months after injury was equal to 2% at 12 months after injury, and the degree of fracture healing at 8 months after injury was equal to 12% at 12 months after injury. There was no statistically significant difference between different treatment methods on the degree of fracture healing. The time point has a significant effect on fracture healing. **Conclusion** Simvastatin does not improve bone density and fracture healing by enhancing zoledronic acid sodium.

**[Key words]** Simvastatin; Zoledronic acid; Bone density; Fracture healing; Acetabular fracture

Mundy 等<sup>[1]</sup>在 1999 年发现辛伐他汀可以促进新骨形成。2000 年的一项回顾性研究发现, 他汀类药物与髋部骨

折风险下降显著有关<sup>[2]</sup>。因此, 当时相当多学者普遍认为辛伐他汀可能有助于降低高胆固醇血症人群骨质疏松性骨折风险<sup>[3]</sup>。随后关于辛伐他汀对骨细胞前体细胞增殖分化影响、促进动物骨折愈合的研究比较多, 尤其是口腔种植牙骨整合过程中局部应用效果明显。Zheng 等<sup>[4]</sup>通过孟德尔随机化

\*基金项目: 河北省卫计委青年科技课题(20160743)

作者单位: 1 冀中能源峰峰集团有限公司总医院邯郸院区骨一科, 河北 邯郸, 056001; 2 冀中能源峰峰集团有限公司总医院邯郸院区检验科, 河北 邯郸, 056001

研究发现,他汀类药物对骨密度的影响,至少部分是由于其通过降低低密度脂蛋白胆固醇起作用的。朱峰等<sup>[9]</sup>的多因素分析同样显示,低密度脂蛋白胆固醇与股骨颈骨密度呈负相关。然而口服辛伐他汀改善骨密度、促进骨折愈合方面的药物临床试验随机对照研究较少。在中国,成人血脂异常患病率已经超过40%<sup>[6]</sup>。2018年,我国65岁以上人群骨质疏松症患病率达到32.0%<sup>[7]</sup>。髌部骨折作为骨质疏松症最严重的并发症,致死、致残风险高,甚至使受影响的人的预期寿命减少多达25%<sup>[8]</sup>。老年人髌骨折占所有骨质疏松性骨折的10%~20%<sup>[9]</sup>。骨折后根据位置、血管化和力学的不同,一期骨折愈合后始终存在大于0.025~500 μm的骨不连间隙<sup>[10-11]</sup>。对于合并骨质疏松及内科病需要卧床治疗的老年骨折患者来说,长期卧床将面临着骨质疏松加重、肌肉萎缩、便秘、坠积性肺炎、运动能力下降等诸多问题。高胆固醇血症与骨质疏松症存在一定的相似好发因素,如老年人群衰老、饮食不科学、活动少等。因此,若能证实辛伐他汀可以提高此类人群骨密度、促进相关骨折的愈合、减少卧床时间将具有重大的临床意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集2017年1月至2019年12月在冀中能源峰峰集团有

限公司总医院住院治疗的入院诊断为髌骨折的共98例的患者信息。患者入院后完善血常规、尿常规、肝功能、肾功能、血糖、血脂、凝血功能、心电图、骨密度,受伤髌的CT等常规检查。用双能X线骨密度仪测量健侧全髌及腰椎骨密度。

纳入标准:髌骨折关节面移位小于2 mm<sup>[12]</sup>且符合中国成人血脂异常诊断标准<sup>[13]</sup>,骨密度T<-2.5的患者纳入本次研究。排除标准:①有严重影响骨骼或钙代谢的疾病,如糖尿病、库欣综合征、甲状腺或甲状旁腺功能改变、多发性骨髓瘤、骨肿瘤、骨关节病;②过去6个月内服用雌激素、类固醇激素、降钙素、甲状旁腺激素、维生素D和利尿剂等影响骨代谢的药物;③有精神疾病病史的。

患者由抛硬币法被随机分为2组,对照组患者接受唑来膦酸钠注射液5 mg(正大天晴药业集团股份有限公司,100 mL:5 mg,批准文号:国药准字H20113138)输注15~30 min,共49例,男15例,女34例,平均年龄(58.9±15.1)岁。实验组患者接受在对照组治疗基础上,每晚口服辛伐他汀20 mg(杭州默沙东制药有限公司,20 mg×7片/盒,批准文号:国药准字J20180007),共49例,男18例,女31例,平均年龄(59.3±16.2)岁,两组患者用药均坚持到实验结束。两组患者的年龄、性别比例、健髌骨密度、腰椎骨密度、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯组间比较,差异无统计学意义(P>0.05),见表1。

表1 两组患者基线一般资料比较

组别	年龄(岁)	性别(男/女)	健髌骨密度(g/cm <sup>2</sup> )	腰椎骨密度(g/cm <sup>2</sup> )	TC(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	TG(mmol/L)
对照组	58.9±15.1	15/34	0.684±0.124	0.852±0.103	6.55±0.71	3.45±0.54	2.55±0.32
实验组	59.3±16.2	18/31	0.692±0.114	0.856±0.113	6.66±0.53	3.67±0.5	2.63±0.54
t/χ <sup>2</sup> 值	-0.145	0.411	-0.222	-1.219	-0.853	-3.824	-1.265
P值	0.885	0.521	0.825	0.226	0.396	0.356	0.263

### 1.2 观察指标

分别在基线,伤后4个月、8个月、12个月复查用双能X线骨密度仪测量健侧全髌骨密度及骨盆正位片观察骨折愈合情况(愈合情况分为骨折线清晰、骨折线模糊、骨折线消失3个等级),并根据骨折愈合情况决定患者下肢负重时间。本研究经医院伦理委员会批准(20160101)。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件进行数据分析。对符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示,以重复测量方差分析比较组间骨密度随时间变化的差异,以广义估计方程评价时间及组别对骨折愈合程度的影响;计数资料用%表示,采用χ<sup>2</sup>检验。P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

两组患者基线,伤后4个月、8个月、12个月健侧全髌骨密度变化均出现骨密度增加的趋势(见表2),但是这种变

化趋势是否具有统计学意义,还需要进一步进行重复测量方差分析。因数据没有通过球形度检验,P<0.05,因此选择多变量检验结果。从表2可以看出,时点效应显著,F<sub>(3,94)</sub>=3.320,P=0.023<0.05,即髌部骨密度随着时间推移出现了显著变化,但时点\*组别交互效应不显著,F<sub>(3,94)</sub>=0.017,P=0.997>0.05,即两组患者骨密度变化趋势比较差异无统计学意义。进一步,组别主效应也不显著,F<sub>(1,96)</sub>=0.258,P=0.595>0.05,也证明组别对骨密度差异无统计学意义。

两组患者基线,伤后4个月、8个月、12个月腰椎骨密度变化均出现骨密度增加的趋势(见表2),但是这种变化趋势是否具有统计学意义,还需要进一步进行重复测量方差分析。因数据没有通过球形度检验,P<0.05,因此选择多变量检验结果。从表2可以看出,时点效应显著,F<sub>(3,94)</sub>=3.382,P=0.021<0.05,即两组患者腰椎骨密度随着时间推移均出现了显著变化,但时点\*组别交互效应不显著,F<sub>(3,94)</sub>=0.062,

$P=0.980>0.05$ , 即两组患者腰椎骨密度变化趋势比较差异无统计学意义; 进一步, 组别主效应也不显著,  $F_{(1,96)}=0.333$ ,  $P=0.565>0.05$ , 更进一步说明组别的骨密度变化无显著差异。

从表3及表4可见不同的治疗方式对骨折愈合程度不具

有统计学意义的差异,  $P=0.149>0.05$ ; 伤后的时间可以显著影响骨折愈合程度(骨折线清晰、骨折线模糊、骨折线消失的比例), 伤后4个月的骨折愈合程度等于伤后12个月的2%, 伤后8个月的骨折愈合程度等于伤后12个月的12%。

表2 两组患者骨密度变化描述性统计量及重复测量方差分析结果( $\bar{x} \pm s, g/cm^3$ )

时间	组别	髌骨骨密度	时点效应		时点*组别效应		组别效应	
			F值	P值	F值	P值	F值	P值
基线	对照组	0.684±0.124	3.32	0.023	0.017	0.997	0.258	0.595
	实验组	0.692±0.114						
伤后4个月	对照组	0.693±0.103						
	实验组	0.699±0.174						
伤后8个月	对照组	0.698±0.145						
	实验组	0.706±0.118						
伤后12个月	对照组	0.727±0.096						
	实验组	0.730±0.078						

  

时间	组别	腰椎骨密度	时点效应		时点*组别效应		组别效应	
			F值	P值	F值	P值	F值	P值
基线	对照组	0.852±0.103	3.382	0.021	0.062	0.980	0.333	0.565
	实验组	0.856±0.113						
伤后4个月	对照组	0.862±0.137						
	实验组	0.864±0.113						
伤后8个月	对照组	0.880±0.136						
	实验组	0.887±0.095						
伤后12个月	对照组	0.898±0.167						
	实验组	0.916±0.112						

表3 两组患者各时间点伤髌X线骨折线变化的描述

时间	组别	骨折线		
		清晰	模糊	消失
伤后4个月	对照组	14	35	0
	实验组	7	42	0
伤后8个月	对照组	1	16	32
	实验组	1	30	18
伤后12个月	对照组	0	0	49
	实验组	0	2	47

表4 组别对骨折愈合程度广义估计方程参数估计表

参数	B	OR(95% CI)	P值
对照组	-0.255	0.78(0.55 ~ 1.10)	0.149
实验组	0	1	
伤后4个月	-4.02	0.02(0.01 ~ 0.04)	<0.001
伤后8个月	-2.122	0.12(0.06 ~ 0.24)	<0.001
伤后12个月	0	1	

### 3 讨论

Mundy等<sup>[1]</sup>为寻找抗骨质疏松药物检测了30 000多种化合物,发现辛伐他汀具有独立于胆固醇生物合成途径的细胞效应,即增加骨细胞BMP-2表达,并且在小鼠颅骨皮下注射时增加骨形成,在口服给药时增加松质骨体积,从而减少去卵巢大鼠的骨丢失。因此,他们建议进行后续试验观察他汀类药物是否可以影响老年骨质疏松症的骨密度变化。2000年,Chan等<sup>[2]</sup>的回顾性分析发现,与过去24个月未使用他汀类药物的妇女相比,在此期间使用13次及以上他汀类药物的妇女在调整了年龄、前1年住院次数、慢性病评分和使用非他汀类降脂药物后,发生非病理性骨折的风险降低约48%;但是使用非他汀类降脂药物是否可以降低骨折风险并没有明确的结论。同年,Wang等<sup>[3]</sup>的回顾性分析发现,即使在控制了种族、保险状况、精神类药品、性激素、噻嗪类药物、癌症和糖尿病等变量之后,在过去6个月使用他汀类药物可以使髌部骨折风险降低约50%。后来有关学者在基因水平、细胞通路方面进一步探索辛伐他汀与骨代谢

的关系,目前此领域的学者普遍认为辛伐他汀是通过诱导 BMP-2 与 VEGF 基因表达,并共同调节骨祖细胞的增殖和成骨细胞分化,来实现骨代谢中的多向性作用的<sup>[13]</sup>;同时,辛伐他汀通过降低 TRAP 与组织蛋白酶 K 的表达来抑制骨吸收<sup>[14]</sup>。然而 Zheng 等<sup>[4]</sup>通过孟德尔随机化的方法以 400 个与血脂水平密切相关的单核苷酸多态性 (SNPs) 作为暴露量证实他汀类药物是通过降脂来影响骨代谢的。

目前,抗骨质疏松药物研究重点主要集中于抑制破骨细胞、减少骨重吸收,双膦酸盐类药物作为代表已经长期应用于临床,其有效性安全性积累的证据有目共睹。Kanis 等<sup>[15]</sup>发现,与安慰剂比较,连续 3 年静点唑来膦酸可以使腰椎骨折风险和髌部骨折风险分别降低 70%、40%。在中国,成人血脂异常患病率超过 40%<sup>[6]</sup>。因此,若口服传统剂量辛伐他汀降血脂的同时兼具提升骨密度降低骨折发生率的效果,这对于骨质疏松合并血脂异常的患者是有极大益处的。因此本实验的研究对象是存在轻度血脂或胆固醇升高的人群,基于既往辛伐他汀提高骨密度、促进骨折愈合的研究进行随机对照研究。对照组以唑来膦酸钠为改善骨密度的基础用药,实验组人群在对照组基础上口服辛伐他汀,唑来膦酸钠以抗骨吸收为主,辛伐他汀以促进成骨为主,从细胞水平来看应该是存在协同作用,达到开源节流的目标,但辛伐他汀可以在多大程度上促进成骨作用还是未知数;其次, Ryan 等<sup>[16]</sup>的研究发现,骨折类型符合手术治疗的较年轻的老年髌臼骨折患者采用非手术治疗时可获得良好的 WOMAC 评分和 SF-8 评分,所以笔者选择髌臼骨折后关节面移位小于 2 mm 的患者作为研究对象。然而从本研究数据表 2、表 3 来看,辛伐他汀并没有强化唑来膦酸提升骨密度的作用,因为伤后 4 个月、8 个月、12 个月的骨密度值两组间差异并无统计学意义,而只是随着时间推移各组骨密度均有所提升,并且是在伤后 12 个月与基线比较时才达到显著性水平,较基线骨密度增加 5.5%,与 Liang 等<sup>[17]</sup>研究结果接近;笔者将骨折后不同时间 X 线复查的影像结果赋值为 1、2、3 代表骨折线清晰、骨折线模糊、骨折线消失,表示髌臼骨折的愈合程度,进行重复测量数据的广义估计方程分析,在各时间点组间比较时也没有辛伐他汀在促进骨折愈合方面发挥积极作用,因为各时间点组间比较时愈合率的差异并无统计学意义。既往文献发现口服辛伐他汀 180 d 即可减少髌部骨折风险<sup>[3]</sup>,笔者推测可能是患者因为血脂水平改善,身体运动能力、抗跌倒能力改善并非单独改善骨密度导致的; Siris 等<sup>[18]</sup>发现仅 6.4%的髌部患者骨密度不足-2.5,骨折患者中 82%骨密度 T 值>-2,也就是说骨转换水平、骨矿化程度、骨微结构与骨密度对骨折发生同样重要。刘晓宁等<sup>[19]</sup>观察血脂异

常女性使用辛伐他汀降脂治疗一个季度,未发现其使用与桡骨远端骨密度及骨折愈合有正向相关关系,说明其对于改善骨密度是无效的。另外一项荟萃分析<sup>[20]</sup>认为,虽然辛伐他汀是研究最多对骨愈合和转换有好处的他汀类药物,但大多数体内和临床研究采用全身给药途径治疗骨质疏松症的临床剂量远高于降脂治疗,动物实验中常常是降血脂剂量的 10 倍,这增加了他汀类药物的副作用和靶外效应。因此笔者认为,以降血脂的剂量口服辛伐他汀难以达到提高骨密度、促进骨折愈合的目标,因为口服他汀类药物必须经过肝脏的首过效应,全身吸收后仅有极少量到达骨组织。

Yaghobee 等<sup>[21]</sup>发现局部应用辛伐他汀导致新形成的骨骼的构成比更高。Zhang 等<sup>[22]</sup>通过 3D 打印多孔内植物复合辛伐他汀温敏性水凝胶用于脊柱融合证实局部应用辛伐他汀可以促进成年猕猴椎间融合器骨长入和骨整合,促进脊柱融合。因此,研究筛选更微创、更安全的药物载体靶向投送药物是进一步研究辛伐他汀人体骨折愈合的一个可选择方向<sup>[23]</sup>。另外,在治疗后反映骨代谢治疗效果方面,CTX 与 PINP 被国际骨质疏松基金会推荐为监测骨质疏松症患者的疗效和依从性的首选;上述骨转换标志物的改变先于骨密度 1~5 个月,可以及时动态反映骨合成、骨吸收状态<sup>[24]</sup>。笔者后期的实验会考虑监测骨代谢标志,以在用药早期(3 个月左右)呈现辛伐他汀可以在多大程度上影响骨代谢水平。另外,腰椎和股骨颈体积骨密度诊断骨质疏松症可避免面积骨密度引起的两部位误诊 7%~18%<sup>[25]</sup>,因此长期的骨密度变化检测应该考虑体积骨密度仪器。最后,根据既往文献<sup>[17]</sup>,因为骨密度提升对抗骨质疏松治疗响应较慢,随访时间应尽量延长。

## 参考文献

- [1] Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins[J]. Science, 1999, 286(5446): 1946-1949.
- [2] Chan KA, Andrade SE, Boles M, et al. Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women [J]. Lancet, 2000, 355(9222): 2185-2188.
- [3] Wang PS, Solomon DH, Mogun H, et al. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients[J]. JAMA, 2000, 283(24): 3211-3216.
- [4] Zheng J, Brion MJ, Kemp JP, et al. The effect of plasma lipids and lipid-lowering interventions on bone mineral density: A mendelian randomization study[J]. J Bone Miner Res, 2020, 35(7): 1224-1235.
- [5] 朱峰,余霄,唐勇. 高血压合并骨质疏松患者血清 25 羟维生素 D、鸢尾素水平的变化及其与骨密度的关系[J]. 中华高血压杂志, 2020, 28(1): 74-77.
- [6] 诸骏仁,高润霖,赵水平,等. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 31(10): 833-853.

- [7] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 中国骨质疏松症流行病学调查及“健康骨骼”专项行动结果发布[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2019, 12(4): 317-318.
- [8] Braithwaite RS, Col NF, Wong JB. Estimating hip fracture morbidity, mortality and costs[J]. J Am Geriatr Soc, 2003, 51(3): 364-370.
- [9] Callaway DW, Wolfe R. Geriatric trauma[J]. Emerg Med Clin North Am, 2007, 25(3): 837-860.
- [10] Svejda P, Soska V, Soucek M. The impact of statin therapy on bone density changes in postmenopausal women[J]. Vnitr Lek, 2007, 53(10): 1064-1070.
- [11] Gupta S, Del Fabbro M, Chang J. The impact of simvastatin intervention on the healing of bone, soft tissue, and TMJ cartilage in dentistry: A systematic review and meta-analysis[J]. Int J Implant Dent, 2019, 5(1): 17.
- [12] 王谦, 张堃. 髌骨骨折诊断、分型及治疗原则[J]. 国际骨科学杂志, 2015, 36(1): 4-7.
- [13] Maeda T, Matsunuma A, Kurahashi I, et al. Induction of osteoblast differentiation indices by statins in MC3T3-E1 cells[J]. J Cell Biochem, 2004, 92(3): 458-471.
- [14] Grasser WA, Baumann AP, Petras SF, et al. Regulation of osteoclast differentiation by statins[J]. J Musculoskeletal Neuronal Interact, 2003, 3(1): 53-62.
- [15] Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women[J]. Osteoporos Int, 2008, 19(4): 399-428.
- [16] Ryan S, Manson T, Sciadini M, et al. Functional outcomes of elderly patients with nonoperatively treated acetabular fractures that meet operative criteria [J]. J Orthop Trauma, 2017, 31(12): 644-649.
- [17] Liang BC, Shi ZY, Wang B, et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg on bone turnover markers and bone mineral density in east China subjects with newly diagnosed osteoporosis: A 24-month clinical study[J]. Orthop Surg, 2017, 9(1): 103-109.
- [18] Siris ES, Chen YT, Abbott TA, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures[J]. Arch Intern Med, 2004, 164(10): 1108-1112.
- [19] 刘晓宁, 鞠阳, 孔德明, 等. 辛伐他汀对血脂异常绝经糖尿病女性骨密度及上肢骨折愈合的影响[J]. 实用骨科杂志, 2019, 25(3): 220-222.
- [20] Oryan A, Kamali A, Moshiri A. Potential mechanisms and applications of statins on osteogenesis: Current modalities, conflicts and future directions[J]. J Control Release, 2015, 215: 12-24.
- [21] Yaghobee S, Panjnoush M, Chokami Rafiei S, et al. Effect of simvastatin on bone regeneration: A histologic and histomorphometric analysis[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2020, 78(6): 927-934.
- [22] Zhang W, Sun C, Zhu J, et al. 3D printed porous titanium cages filled with simvastatin hydrogel promotes bone ingrowth and spinal fusion in rhesus macaques[J]. Biomater Sci, 2020, 8(15): 4147-4156.
- [23] 殷晗, 苑振峰, 马文谱, 等. 载辛伐他汀大孔磷酸钙骨水泥的制备及其理化性质的研究[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2014, 11(4): 14-17, 20.
- [24] Bell KJ, Hayen A, Glasziou P, et al. Potential usefulness of BMD and bone turnover monitoring of zoledronic acid therapy among women with osteoporosis: Secondary analysis of randomized controlled trial data[J]. J Bone Miner Res, 2016, 31(9): 1767-1773.
- [25] 王文志, 罗丽霞, 徐健, 等. 骨密度与体积骨密度诊断腰椎、股骨颈骨质疏松效果比较研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(10): 1310-1316.
- 【作者简介】肖继龙(1985-)男, 硕士, 主治医师。研究方向: 骨质疏松。
- \*【通信作者】刘晓宁(1983-)男, 硕士, 副主任医师。研究方向: 骨质疏松。
- (收稿日期: 2020-07-23)