

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2013.46.003 [http://www.crter.org]

李杨, 冯世庆, 杨宁. 局部注射辛伐他汀对骨质疏松大鼠股骨髁骨小梁的改建效应[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(46):7994-7999.

## 局部注射辛伐他汀对骨质疏松大鼠股骨髁骨小梁的改建效应☆

李杨<sup>1,2</sup>, 冯世庆<sup>1</sup>, 杨宁<sup>3</sup> (<sup>1</sup>天津医科大学总医院骨科, 天津市 300052; <sup>2</sup>天津武警后勤学院附属医院骨科, 天津市 300052; <sup>3</sup>北京医科大学第三医院, 北京市 100083)

### 文章亮点:

1 局部注射具有成骨作用的辛伐他汀, 可显著增加骨质疏松大鼠股骨颈及股骨髁部的骨密度及力学强度, 进一步分析局部注射辛伐他汀对股骨髁骨小梁的影响, 为将辛伐他汀应用于临床骨质疏松局部治疗进一步提供实验基础。

2 实验的特点在于骨质疏松大鼠建模给予辛伐他汀后1个月辛伐他汀治疗组的骨微结构参数如骨皮质厚度、骨小梁密度及连接率明显优于对照组。说明疏松骨骼单次注射小剂量辛伐他汀可显著促进股骨髁部骨小梁改建, 改善骨骼微结构, 可为强化局部、防治骨质疏松骨折的新选择进一步提供实验基础。

### 关键词:

组织构建; 骨组织构建; 辛伐他汀; 骨质疏松; 卵巢切除; 局部注射; 股骨髁; 骨形成; 骨皮质; 骨小梁

### 主题词:

骨质疏松; 卵巢切除术; 股骨; 股骨颈骨折; 成像, 三维

李杨☆, 男, 1979年生, 河北省昌黎县人, 汉族, 天津医科大学在读博士, 主要从事脊柱与关节外科方面的研究。

liyangaiga@tom.com

通讯作者: 冯世庆, 教授, 博士生导师, 天津医科大学总医院骨科, 天津市 300052

liyangaiga@tom.com

中图分类号: R318

文献标识码: A

文章编号: 2095-4344

(2013)46-07994-06

修回日期: 2013-09-09

(201307007/D · Q)

### 摘要

**背景:** 局部注射具有成骨作用的辛伐他汀, 可显著增加骨质疏松大鼠股骨颈及股骨髁部的骨密度及力学强度, 分析局部注射辛伐他汀对股骨髁骨小梁的影响。

**目的:** 进一步研究骨质疏松大鼠股骨内局部注射辛伐他汀对股骨髁骨小梁的影响。为将辛伐他汀应用于临床骨质疏松局部治疗提供实验基础。

**方法:** 18只雌性SD大鼠双侧卵巢切除后3个月, 制备大鼠骨质疏松模型。实验大鼠随机数字表法均分为3组, 分别在实验大鼠的右侧股骨髓腔内单次注射辛伐他汀溶液5 mg、10 mg, 对照组单纯注射空白载体。分别在注射后1个月处死大鼠并取材。Micro-CT扫描并定量分析骨组织形态变化。

**结果与结论:** 给药后1个月, Micro-CT扫描结果显示, 辛伐他汀治疗组的骨微结构参数如骨皮质厚度、骨小梁密度及连接率明显优于对照组。说明疏松骨骼单次注射小剂量辛伐他汀可显著促进股骨髁部骨小梁改建, 改善骨骼微结构, 可为强化局部、防治骨质疏松骨折的新选择进一步提供实验基础。

## Local injection of simvastatin affected reconstruction of trabecular bone of condyles of femur of osteoporotic rats

Li Yang<sup>1,2</sup>, Feng Shi-qing<sup>1</sup>, Yang Ning<sup>3</sup> (<sup>1</sup>Department of Orthopedics, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China; <sup>2</sup>Department of Orthopedics, Hospital Affiliated to Logistics University of the People's Armed Police Force, Tianjin 300052, China; <sup>3</sup>Third Hospital, Health Science Center, Peking University, Beijing 100083, China)

### Abstract

**BACKGROUND:** Local injection with simvastatin can induce osteogenesis, significantly increase the bone mineral density and mechanical strength of femoral neck and femoral condyle of rats with osteoporosis and analyze effects of local injection of simvastatin on trabecular bone of the femoral condyle.

**OBJECTIVE:** To explore the effects of local injection of simvastatin on trabecular bone of the femoral condyle of osteoporotic rats and provide experimental basis for the application of simvastatin in clinical topical treatment of osteoporosis.

**METHODS:** Eighteen female Sprague-Dawley rats received bilateral ovariectomy at 3 months, and were used to produce rat models of osteoporosis. They were assigned into three groups. Experimental rats received 5 and 10 mg simvastatin by single injection into right femoral cavity. Control rats received blank vector. The rat models were sacrificed at 1 month after injection and specimens were collected. Right femoral condyles were taken out for bone histomorphometric analysis by Micro-CT.

**RESULTS AND CONCLUSION:** One month post-injection, Micro-CT scanning results revealed that cortical bone thickness, trabecular bone density and connection rate were significantly better in the simvastatin group than those in the control group. Results indicated that single injection of small-dose simvastatin obviously promoted rebuilding of trabecular bone of condyles of femur, improved microstructure of skeleton, strengthened local skeleton, prevented and treated osteoporosis, and provided a further basis for the prevention and treatment of osteoporosis, especially for osteoporotic fractures.

Li Yang☆, Studying for doctorate, Department of Orthopedics, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China; Department of Orthopedics, Hospital Affiliated to Logistics University of the People's Armed Police Force, Tianjin 300052, China  
liyangaiga@tom.com

Corresponding author: Feng Shi-qing, Professor, Doctoral supervisor, Department of Orthopedics, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China  
liyangaiga@tom.com

Accepted: 2013-09-09

**Subject heading:** osteoporosis; ovariectomy; femur; femoral neck fractures; imaging, three-dimensional

Li Y, Feng SQ, Yang N. Local injection of simvastatin affected reconstruction of trabecular bone of condyles of femur of osteoporotic rats. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2013;17(46):7994-7999.

## 0 引言 Introduction

骨质疏松症一直不被重视,其最大危害是局部脆性骨折,其治疗是一大难题。随着老龄化社会的到来,这个问题将更加严重。目前临床中多依赖系统服用骨吸收抑制剂以阻止骨量的进一步丢失,但系统治疗药物具有服药周期长、见效慢、不良反应大及服药依从性低等缺点<sup>[1]</sup>,且到达局部的药物浓度很低,难以在短期内迅速提高骨密度。因骨质疏松性骨折的好发部位非常集中(约46%发生于脊柱且大多在T<sub>12</sub>、L<sub>1</sub>椎体,约30%发生于髁部)<sup>[2]</sup>,加之现代微创外科技术的发展,为应用成骨制剂对易发生脆性骨折的骨骼进行局部重点强化提供了可能。此外,对需要进行手术内固定治疗的老年骨质疏松患者,内固定后3个月内固定周围的骨量丢失速度高于药物治疗获得的骨量提升速度,使内固定松动失败的可能性大幅增加<sup>[3]</sup>。因此,在围手术期局部应用能够有效刺激成骨的药物迅速增加骨量对内固定手术的成功也尤为重要。

杨宁等<sup>[4]</sup>采用局部注射具有成骨作用的辛伐他汀,发现髓腔内局部注射仅1个月,便可显著增加骨质疏松大鼠股骨颈及股骨髁部的骨密度及力学强度,并且这种效果可持续至少5个月之久。但其并没有分析局部注射辛伐他汀对股骨髁骨小梁改建的影响,本实验是在以往实验基础上,进一步分析局部注射辛伐他汀对股骨髁骨小梁的影响,为将辛伐他汀应用于临床骨质疏松局部治疗进一步提供实验基础。

## 1 材料和方法 Materials and methods

**设计:** 动物实验, 对照观察。

**时间及地点:** 于2013年1至6月在天津医科大学实验动物科学部实验完成。

**材料:**

辛伐他汀对骨质疏松大鼠股骨髁骨小梁的实验的药品及试剂:

药品及试剂	来源
辛伐他汀标准品	中国药品生物制品鉴定所
二甲亚砜(Dimethyl Sulphoxide, DMSO)	sigma 公司, 美国
牛血清白蛋白(Bovine Serum Albumin, BSA)	北京中杉金桥生物技术有限公司
青霉素	华北制药, 中国

**实验动物:** 健康3月龄雌性SD大鼠18只, 体质量

260–280 g, 购自天津医科大学实验动物科学部, 许可证号: SYXK(津)2009-0001。实验对动物的处理方法符合中华人民共和国科学技术部颁发的《关于善待实验动物的指导性意见》。

辛伐他汀对骨质疏松大鼠股骨髁骨小梁的实验仪器:

仪器	来源
双能 X 射线骨密度仪(XR-36 DXA system)	Norland 公司, 美国
Micro-CT 机 (Inveon Siemens)	Siemens 公司, 美国
生物力学机(MTS Landmark System)	MTS 公司, 美国
Inveon research workplace 分析软件	Version 3.0, Siemens Medical Solutions USA, Inc., IL, USA

**实验方法:**

辛伐他汀注射液的配置: 辛伐他汀标准品溶于PBS(内含2%DMSO与0.1%BSA)<sup>[4]</sup>, 辛伐他汀的浓度分别为50 g/L与100 g/L, 同时配置1 mL空白载体作为对照, <sup>60</sup>Co辐照灭菌备用<sup>[4]</sup>。

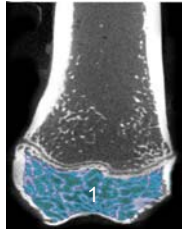
大鼠骨质疏松模型的建立及其分组: 10%水合氯醛(3.3 mL/kg)腹腔内注射麻醉后, 俯卧位固定、常规消毒后经腰背侧肋脊角切口进入腹膜外, 切除双侧卵巢。低钙饮食3个月后18只大鼠随机均分为3组(n=6): 注射辛伐他汀5 mg组, 10 mg组及对照组。骨质疏松造模为标准的造模实验, 成功的指标比较造模前后体质量和骨密度的改变<sup>[5-6]</sup>, 3个月大鼠均造模成功。

股骨髓腔内注射辛伐他汀: 10%水合氯醛(3.3 mL/kg)腹腔内注射麻醉后, 钝性分离股外侧肌显露近端外侧股骨, 骨科减压钻( $\phi=1$  mm)在大转子下0.5 cm处沿股骨颈纵轴方向钻入, 显露骨髓腔, 辛伐他汀组微量注射器分别注射辛伐他汀5 mg, 10 mg后骨蜡封闭<sup>[7]</sup>, 注射后肌注青霉素 $10 \times 10^4$  U/d, 连续3 d以预防感染。对照组不注射辛伐他汀。

**主要观察指标:** 给药后1个月处死动物, 取右侧股骨标本, -20 °C冰箱储存。

**Micro-CT扫描与重建分析:** 应用小动物Micro-CT, 在相同条件下对近端股骨进行三维CT扫描重建, 扫描的各项参数设置如下: 空间分辨率18  $\mu$ m, 电压600 kV, 电流300  $\mu$ A, 扫描时间900 ms。将股骨内的所有松质骨设置为感兴趣区域(ROI), ROI边界紧靠股骨髁皮质骨内侧, 形状不规则, 长度设为2 mm, 见图1。扫描结束后, 应用Inveon research workplace 分析软件, 根据文献介绍的方法对骨微结构进行分析<sup>[8]</sup>。分析参数包括相对骨体积(bone volume/tissue volume, BV/TV)、骨小

梁厚度 (trabecular thickness, TbTh)、骨小梁数量 (trabecular number, TbN)、骨小梁间隙 (trabecular spacing, TbSp) 及骨皮质厚度 (cortical wall thickness, CWT)。骨皮质厚度的测定根据文献报道的方法<sup>[9-10]</sup>, 在股骨髁部位取8个不同的位置, 然后取这8个位置的平均值作为骨皮质的厚度。



注: 图片中的 1 区域为感兴趣区域, 包含了股骨髁内的所有松质骨。

图 1 实验所设定的大鼠股骨髁部的感兴趣区域

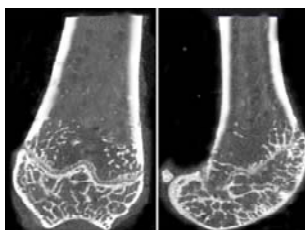
Figure 1 Region of interest of the femoral condyle of rats set in this study

统计学分析: 测定数据采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 SPSS16.0 进行数据处理, 组间比较采用方差分析 (ANOVA) 和 LSD 检验, 设  $P < 0.05$  为差异有显著性意义。

## 2 结果 Results

2.1 纳入大鼠实验过程中数量分析 纳入 3 月龄雌性 SD 大鼠 18 只, 均分为辛伐他汀溶液 5 mg、10 mg 组及对照组,

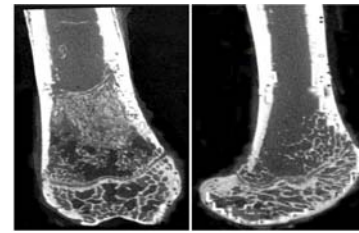
2.2 Micro-CT 检测结果 辛伐他汀注射组骨微结构明显改善, 肉眼即可看到骨皮质明显增厚, 股骨颈部位骨小梁密度增高, 见图 2-4。



正面观 侧面观  
注: 骨小梁微结构紊乱。

图 2 未给予辛伐他汀注射的对照组骨质疏松大鼠股骨髁部位骨小梁 CT 图片

Figure 2 CT images of trabecular bone of condyles of femur of osteoporotic rats in the control group without injection of simvastatin

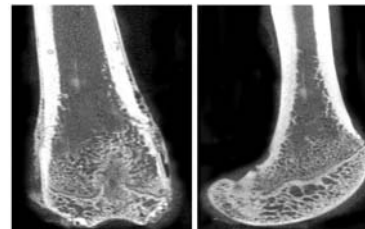


正面观 侧面观

注: 与对照组比较, 骨皮质明显增厚, 股骨颈部位骨小梁密度增高。

图 3 骨质疏松大鼠给予辛伐他汀 5 mg 干预后 1 个月股骨髁部位骨小梁 CT 图片

Figure 3 CT images of trabecular bone of condyles of femur at 1 mon after 5 mg simvastatin administration in osteoporotic rats



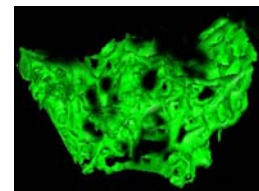
正面观 侧面观

注: 骨皮质增厚程度及股骨颈部位骨小梁密度显著高于对照组, 而骨小梁分离度显著低于对照组。

图 4 骨质疏松大鼠给予辛伐他汀 10 mg 干预后 1 个月股骨髁部位骨小梁 CT 图片

Figure 4 CT images of trabecular bone of condyles of femur at 1 mon after 10 mg simvastatin administration in osteoporotic rats

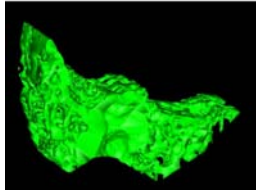
重建分析数据显示, 用药后 1 个月, 辛伐他汀 5 mg 组、10 mg 组的相对骨体积、骨小梁数量、骨小梁厚度、骨皮质厚度均显著高于对照组, 而骨小梁分离度显著低于对照组, 差异有显著性意义 ( $P < 0.05$ ), 见图 5-7, 表 1。



注: 骨小梁密度较低, 分离、数量减少。

图 5 未给予辛伐他汀注射的对照组骨质疏松大鼠股骨髁部位骨小梁三维图片

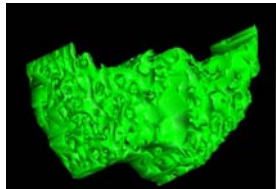
Figure 5 Three-dimensional image of trabecular bone of condyles of femur of osteoporotic rats in the control group without simvastatin administration



注: 与对照组比较, 骨皮质明显增厚, 股骨颈部位骨小梁密度增高。

图6 骨质疏松大鼠给予辛伐他汀 5 mg 干预后 1 个月股骨髁部位骨小梁三维图片

Figure 6 Three-dimensional images of trabecular bone of condyles of femur at 1 mon after 5 mg simvastatin administration in osteoporotic rats



注: 骨皮质增厚程度及股骨颈部位骨小梁密度显著高于对照组。

图7 骨质疏松大鼠给予辛伐他汀 10 mg 干预后 1 个月股骨髁部位骨小梁三维图片

Figure 7 Three-dimensional images of trabecular bone of condyles of femur at 1 mon after 10 mg simvastatin administration in osteoporotic rats

表 1 大鼠髓腔内给予辛伐他汀 1 个月后股骨髁部位的 Micro-CT 骨微结构分析

Table 1 Analysis of Micro-CT of the femoral condyles at 1 mon after simvastatin administration in the rat medullary cavity ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=5$ )

测量指标	对照组	辛伐他汀 5 mg 组	辛伐他汀 10 mg 组
骨体积分数(%)	42.70±6.10	63.80±5.80 <sup>b</sup>	65.00±4.20 <sup>b</sup>
骨小梁厚度(mm)	0.22±0.02	0.33±0.02 <sup>b</sup>	0.34±0.03 <sup>b</sup>
骨小梁数量(mm <sup>-1</sup> )	4.40±0.70	6.80±0.40 <sup>b</sup>	6.90±0.40 <sup>b</sup>
骨小梁间距(mm)	0.34±0.04	0.26±0.05 <sup>b</sup>	0.26±0.03 <sup>b</sup>
骨皮质厚度(mm)	0.44±0.04	0.53±0.05 <sup>a</sup>	0.57±0.06 <sup>a</sup>

与对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; <sup>b</sup> $P < 0.01$ 。

注: 用药后 1 个月, 辛伐他汀 5 mg 组、10 mg 组的相对骨体积、骨小梁数量、骨小梁厚度、骨皮质厚度均显著高于对照组, 而骨小梁分离度显著低于对照组。说明局部注射小剂量辛伐他汀可显著促进骨小梁改建, 改善骨微结构。

### 3 讨论 Discussion

骨质疏松症是一种以骨量减少和骨强度降低为表现的代谢性疾病, 其病程隐袭, 最终结局为局部的脆性骨折, 其一旦发生, 治疗非常棘手, 也会造成沉重的家庭和社会负担。据统计, 仅在中国每年就有约130万人发生骨质疏松性骨折<sup>[11-12]</sup>。骨质疏松性骨折后其他部位的骨折风险也将明显增加。40%的50岁以上妇女至少经历过一次脆性骨折, 骨质疏松性髌部骨折第1年的死亡率高达20%–40%, 50%的生存者留有残疾<sup>[13-14]</sup>。随着中国老龄化社会的到来, 由骨质疏松症所带来的健康问题日益严重。

骨质疏松的病理改变包括“质”和“量”两个方面, 质变主要表现在骨小梁的微观三维结构, 如骨小梁的密度、连接率等<sup>[15]</sup>。因此, 本研究还采用了Micro-CT对股骨髁部位的骨小梁进行了分析, 以进一步评估辛伐他汀对骨小梁微观结构的影响。实验结果表明, 手术后1个月, 对照组骨小梁的微结构紊乱, 彼此断裂、分离, 数量减少, 连接性差。实验组辛伐他汀5 mg组和辛伐他汀10 mg组, 无论在骨密度还是骨小梁三维结构方面均明显优于对照组。这充分说明了局部注射小剂量辛伐他汀可显著促进骨小梁改建, 改善骨微结构。

杨宁等<sup>[4]</sup>在以往的研究中发现骨质疏松大鼠股骨髓腔内局部注射小剂量辛伐他汀可显著提高疏松股骨髁部位的力学性能, 但其仅分析了股骨髁上骨微结构, 而没有分析股骨髁部骨微结构, 作者这次实验弥补了这个缺憾, 并进一步支持了以往的研究结果。有研究证实系统应用辛伐他汀可以促进去卵巢骨质疏松大鼠皮质骨的骨形成, 增加皮质骨的骨量<sup>[16-17]</sup>, 部分治疗去卵巢大鼠的骨质疏松。本实验中通过对股骨髁部皮质骨的测定证实了髓腔内注射辛伐他汀对疏松的皮质骨具有强烈的成骨作用。实验组辛伐他汀5 mg组和辛伐他汀10 mg组髓腔内给药后1个月比对照组骨皮质厚度分别增加了12.1%和13.0%, 骨质疏松大鼠股骨髓腔内单次注射小剂量辛伐他汀后强效而持久的促进皮质骨合成的作用十分明显。这也与杨宁等的研究相吻合。

骨质疏松症治疗的最终目的是防止脆性骨折发生。目前临床上常用的治疗骨质疏松症的一线药物如双膦酸盐、雌激素、降钙素等均为骨吸收抑制剂, 不能刺激成骨而只能延缓骨量的丢失且具有服药周期长、见效慢、不良反应大及服药依从性低等缺点, 难以在短期内迅速提高骨密度<sup>[18-19]</sup>。有文献报道口服双膦酸盐3个月后内固定周围的骨丢失才逐步减少<sup>[20]</sup>, 且只有不到50%的病人能坚持服用双膦酸盐1年以上<sup>[21]</sup>。因骨质疏松性骨折的好发部位非常集中(46%发生于脊柱且大多在T<sub>12</sub>、L<sub>1</sub>椎体, 约30%发生于髌部), 且系统药物治疗达

到局部的药物浓度很低, 因此将药物应用于临床上易发生骨质疏松性骨折部位的局部治疗成为目前研究的热点<sup>[22]</sup>。

Peter等研究发现将内植物的羟基磷灰石涂层浸入含不同浓度的Zoledronate (0, 0.2, 2.1, 8.5, 16.0 mg/内植物)悬液中, 然后植入骨质疏松大鼠的股骨髁, 其中浓度为 0.2–8.5 mg Zoledronate/内植物的组显著提高了内植物的稳定性<sup>[23]</sup>。吴子祥等<sup>[24]</sup>将bBMP(Bovine BMP)与纤维蛋白凝胶复合物注射至骨质疏松绵羊椎体内3个月可显著改善骨小梁的三维结构, 增加椎体的骨密度和力学强度。Tanaka等<sup>[25]</sup>研究发现, 在骨质疏松大鼠的股骨内注射磷酸钙骨水泥可有效提高疏松股骨的骨强度达6个月之久。但双膦酸盐类药物为骨吸收抑制剂, 只能延缓骨量的丢失而无刺激成骨的作用; 骨形态发生蛋白作为生物制品, 价格昂贵, 限制了其临床应用; 骨水泥类材料只能物理性地提高骨骼力学强度且具有吸收降解缓慢、与周围骨骼的生物相容性差、不良反应大等缺点。因此, 为了避免这些缺点, 具有成骨作用的辛伐他汀成为研究热点。宋纯理等<sup>[26]</sup>研究发现辛伐他汀能上调骨形态发生蛋白2及雌激素受体 $\alpha$ 的表达, 促进骨髓基质细胞的成骨分化, 也可以治疗去卵巢大鼠的骨质疏松<sup>[27]</sup>。但他汀类药物系统应用后肝脏代谢的首过效应明显, 仅有不到5%的药物能够进入血液循环, 骨骼中的浓度则更低, 因此改变给药途径, 或许可以提高其生物利用度<sup>[28-30]</sup>。杨宁等<sup>[4]</sup>采用局部注射具有成骨作用的辛伐他汀, 发现髓腔内局部注射仅1个月, 便可显著增加骨质疏松大鼠股骨颈及股骨髁部的骨密度及力学强度, 并且这种效果可持续至少5个月之久。但其并没有分析局部注射辛伐他汀对股骨髁骨小梁改建的影响, 本实验是在以往实验基础上, 进一步分析局部注射辛伐他汀对股骨髁骨小梁的影响, 为将辛伐他汀应用于临床骨质疏松局部治疗进一步提供实验基础。实验研究结果表明, 骨质疏松大鼠股骨髓腔内单次注射小剂量辛伐他汀(5 mg或10 mg)促进骨小梁改建, 改善骨小梁三维结构, 从而增加股骨骨密度及骨强度, 有效预防骨质疏松骨折的发生。

作者这次实验研究结果表明, 骨质疏松大鼠股骨髓腔内单次注射小剂量辛伐他汀(5 mg或10 mg)促进骨小梁改建, 改善骨小梁三维结构, 从而增加股骨骨密度及骨强度, 有效预防骨质疏松骨折的发生。但仍有一些有意义的问题, 如局部注射后最短起效时间是多少? 最适剂量是多少? 注射一次可以维持多久的疗效? 在整体的骨质疏松环境中局部高骨量的远期转归如何等, 这些问题正在进一步研究。总之, 对易发生脆性骨折的疏松骨骼进行局部强化为治疗骨质疏松、预防脆性骨折提供了新的治疗策略, 而辛伐他汀为此治疗提供了一种良好选择。

**作者贡献:** 第一作者参与本次研究, 进行实验设计, 实施和实验评估。第一作者负责资料收集, 成文, 审校并对文章负责。

**利益冲突:** 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

**伦理要求:** 实验过程中对动物的处置符合2009年《Ethical issues in animal experimentation》相关动物伦理学标准的条例。

**学术术语:** Micro-CT(micro computed tomography, 微计算机断层扫描技术)-又称微型CT、显微CT, 是一种非破坏性的3D成像技术, 可以在不破坏样本的情况下清楚了解样本的内部显微结构。它与普通临床的CT最大的差别在于分辨率极高, 可以达到微米( $\mu\text{m}$ )级别, 具有良好的“显微”作用。

**作者声明:** 文章为原创作品, 数据准确, 内容不涉及泄密, 无一稿两投, 无抄袭, 无内容剽窃, 无作者署名争议, 无与他人课题以及专利技术的争执, 内容真实, 文责自负。

#### 4 参考文献 References

- [1] Stein GS, Lian JB. Molecular mechanisms mediating proliferation/differentiation interrelationships during progressive development of the osteoblast phenotype. *Endocr Rev.* 1993; 14(4):424-442.
- [2] Stein EA, Farnier M, Waldstreicher J, et al. Effects of statins on biomarkers of bone metabolism: a randomized trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2001;11(2):84-87.
- [3] Chan MH, Mak TW, Chiu RW, et al. Simvastatin increases serum osteocalcin concentration in patients treated for hypercholesterolaemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(9):4556-4559.
- [4] 杨宁, 崔岳毅, 韩晓光, 等. 骨质疏松大鼠股骨内单次注射辛伐他汀强化骨骼的实验研究[J]. *中华骨科杂志*, 2012, 32(5):500-506.
- [5] 尚庆, 刘宗超, 鲁晓波, 等. 快速制备骨质疏松体外模型的实验研究[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2013, 27(3):326-329.
- [6] 王亮, 张志敏, 甄相周, 等. 去势雌性山羊骨质疏松模型的特点[J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(7):1303, 1306.
- [7] 汪玉海, 刘兴炎, 白孟海, 等. 骨形态发生蛋白2对去势大鼠股骨颈骨形态、骨密度和骨生物力学的影响[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2007, 11(27):5273-5276.
- [8] Song C, Guo Z, Ma Q, et al. Simvastatin induces osteoblastic differentiation and inhibits adipocytic differentiation in mouse bone marrow stromal cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;308(3):458-462.
- [9] 曾高峰, 张志勇, 鲁力, 等. 多糖干预骨质疏松模型大鼠的作用及机制[J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(50):9471-9478.
- [10] 王兆杰, 杨晋, 王吉博, 等. 兔骨质疏松与骨坏死模型骨组织病理变化的比较研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2012, 18(12): 1082-1085.
- [11] 曾天舒, 陈璐璐, 夏文芳. 辛伐他汀促进成骨细胞增殖的实验研究[A]. *中华医学会第一次全国骨质疏松学术会议论文汇编[C]*. 北京: 中华医学会, 2001:121.
- [12] Christiansen BA, Silva MJ. The effect of varying magnitudes of whole-body vibration on several skeletal sites in mice. *Ann Biomed Eng.* 2006;34(7):1149-1156.

- [13] Peter B, Ganthier O, Laib S, et al. Local delivery of bisphosphonate from coated orthopedic implants increases implants mechanical stability in osteoporotic rats. *J Biomed Mater Res A*. 2006;76(1):133-143.
- [14] 姚新苗, 杨林, 王靖, 等. 益骨汤对去势大鼠血清激素水平、骨密度和骨生物力学影响的实验研究[J]. *中医正骨*, 2006, 18(1):3-4.
- [15] Cramer JA, Gold DT, Silverman SL, et al. A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2007;18(8):1023-1031.
- [16] Barlow DH. Osteoporosis guidelines. *Climacteric*. 2007;10 Suppl 2:79-82.
- [17] 赵金东, 唐海. 骨质疏松症及其骨折的局部治疗[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2010, 3(2):137-140.
- [18] 朱静琳, 宋泉生, 王晶莹, 等. 局部植入辛伐他汀修复兔桡骨极限骨缺损的实验研究[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2010, 24(4):465-471.
- [19] Stadelmann VA, Gauthier O, Terrier A, et al. Implants delivering bisphosphonate locally increase periprosthetic bone density in an osteoporotic sheep model. A pilot study. *Eur Cell Mater*. 2008;16:10-16.
- [20] Gallagher AM, Rietbrock S, Olson M, et al. Fracture outcomes related to persistence and compliance with oral bisphosphonates. *J Bone Miner Res*. 2008;23(10):1569-1575.
- [21] Stadelmann VA, Ganthier O, Terrier A, et al. Implants delivering bisphosphonate locally increase periprosthetic bone density in an osteoporotic sheep model. A pilot study. *Eur Cell Mater*. 2008;16(1):10-16.
- [22] 王晶莹, 宋泉生, 朱静琳, 等. 辛伐他汀复合聚乳酸修复颅骨极限缺损的实验研究[J]. *中国微创外科杂志*, 2009, 9(12):1148-1151.
- [23] Ho ML, Chen YH, Liao HJ, et al. Simvastatin increases osteoblasts and osteogenic proteins in ovariectomized rats. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(4):296-303.
- [24] 吴子祥, 雷伟, 胡蕴玉, 等. 局部注射缓释型bBMP对去势绵羊椎体骨骼影响的研究[J]. *中华骨科杂志*, 2008, 28(1):51-55.
- [25] Tanaka A, Ishii Y. Mechanical properties of the femur after injection of calcium phosphate cement containing arbekacin sulfate and polylactic acid in a rat model of experimental osteoporosis. *J Orthop Sci*. 2002;7(3):370-378.
- [26] 宋纯理, 耕町, 贾弘提, 等. 辛伐他汀促进骨髓基质细胞的成骨分化[J]. *北京大学学报: 医学版*, 2003, 35(5):533-536.
- [27] Li X, Song QS, Wang JY, et al. Simvastatin induces estrogen receptor-alpha expression in bone, restores bone loss, and decreases ER alpha expression and uterine wet weight in ovariectomized rats. *J Bone Miner Metab*. 2011;29(4):396-403.
- [28] 王慧, 罗晓晋, 武锋. 辛伐他汀与Bio-Oss骨粉混合物对种植体周围缺损骨重建中破骨细胞的作用[J]. *中国药物与临床*, 2013, 13(4):434-436.
- [29] 张勇妹, 丁妍, 郭贵宾, 等. 接骨七厘片、辛伐他汀对促进骨折愈合的动物实验研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2013, 17(5):18-20.
- [30] Stewart NA, Chantrey J, Blankley SJ, et al. Predictors of 5 year survival following hip fracture. *Injury*. 2011;42(11):1253-1256.