

辛伐他汀治疗酒精性股骨头坏死的 效果及机制初步探讨

陆咨儒¹, 谢林², 相萍萍², 梁宇³, 严亮¹, 梁爱军¹

(1. 江苏省泰州市姜堰中医院 骨伤科, 江苏 泰州, 225500; 2. 江苏省中医药研究院, 江苏 南京, 210028;
3. 江苏省泰州市姜堰区城南卫生院, 江苏 泰州, 225500)

摘要: **目的** 观察辛伐他汀联合阿仑膦酸钠对酒精性股骨头坏死(AIANFH)的疗效及对 Toll 样受体 4(TLR4)/核因子 κ B(NF- κ B)通路的影响。**方法** 将 90 例 AIANFH 患者随机分为观察组和对照组, 每组 45 例。对照组采用阿仑膦酸钠口服治疗, 观察组在对照组基础上联合应用辛伐他汀治疗, 疗程均为 3 个月。比较 2 组治疗后髋关节优良率和不良反应发生情况, 并比较 2 组治疗前后血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、脂联素、骨钙素水平和外周血单个核细胞(PBMC)的 TLR4 mRNA、NF- κ B p65 mRNA 表达差异。**结果** 治疗后, 观察组髋关节优良率 91.11% 高于对照组的 75.56%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 组治疗后的血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平低于治疗前, 血清脂联素、骨钙素水平高于治疗前, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组治疗后的血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平低于对照组, 血清脂联素、骨钙素水平高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 2 组 PBMC 的 TLR4 mRNA、NF- κ B p65 mRNA 表达均低于治疗前, 且观察组低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组和对照组不良反应总发生率分别为 24.44% 和 15.56%, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 辛伐他汀联合阿仑膦酸钠治疗 AIANFH 可抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路, 抑制炎症反应, 上调脂联素和骨钙素水平, 且安全性高。

关键词: 辛伐他汀; 阿仑膦酸钠; 酒精性股骨头坏死; TLR4/NF- κ B 信号通路; 成骨细胞; 炎症因子

中图分类号: R 681.8; R 453 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2021)08-096-05 **DOI:** 10.7619/jcmp.20201978

Effect of simvastatin in treatment of alcoholic osteonecrosis of femoral head and preliminary exploration of mechanism

LU Ziru¹, XIE Lin², XIANG Pingping², LIANG Yu³, YAN Liang¹, LIANG Aijun¹

(1. Orthopedics Department, Taizhou City Jiangyan Traditional Chinese Medicinal Hospital, Taizhou, Jiangsu, 225500; 2. Jiangsu Provincial Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu, 210028;
3. Chengnan Health Center of Jiangyan District in Taizhou City, Taizhou, Jiangsu, 225500)

Abstract: **Objective** To observe the effect of simvastatin combined with alendronate sodium in treating alcohol-induced avascular necrosis of femoral head (AIANFH) and its impact on toll-like receptor 4 (TLR4)/nuclear factor κ B (NF- κ B) pathway. **Methods** A total of 90 patients with AIANFH were selected and divided into observation group and control group, with 45 cases in each group. The control group was treated with alendronate sodium orally, and the observation group was additionally given simvastatin. The course of treatment was 3 months. The excellent rate of hip joints and incidence of adverse reactions after treatment of two groups were compared, and serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), adiponectin, osteocalcin and the mRNA expressions of TLR4 and NF- κ B p65 in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were compared between the two groups before and after treatment. **Results** The excellent rate of hip joints in observation group was higher than that in the control group (91.11% versus 75.56%, $P < 0.05$). After treatment, serum TNF- α , IL-1 β , and IL-6 levels of two groups were significantly lower than treatment before, and serum adiponectin and osteocalcin were increased ($P < 0.05$). After treatment, expressions of TLR4 mRNA and NF- κ B p65 mRNA of PBMC in two groups were decreased, and

the were lower in the observation group than those in the control group ($P < 0.05$). The total incidence of adverse reactions in the observation group and the control group were 24.44% and 15.56%, but no differences were found ($P > 0.05$). **Conclusion** Simvastatin combined with alendronate sodium can inhibit the TLR4/NF- κ B signaling pathway, inhibit inflammation, and up-regulate the levels of adiponectin and osteocalcin, and it has higher safety.

Key words: simvastatin; alendronate sodium; alcoholic femoral head necrosis; TLR4/NF- κ B signaling pathway; osteoblasts; inflammatory factors

股骨头坏死是由股骨头缺血引起的股骨头结构改变、塌陷,病因包括使用激素、饮酒等,其中酒精性股骨头坏死(AIANFH)约占30%^[1]。长期酗酒会诱发脂肪代谢紊乱,造成局部骨组织缺血坏死,并造成血液流变学异常,破坏成骨组织结构和功能。由于外科手术费用高、创伤大,目前药物治疗仍是AIANFH的主要治疗方法。阿仑膦酸钠是治疗AIANFH的常用药物,可有效改善骨密度及症状,但效果并不理想^[2]。作用单一是阿仑膦酸钠对AIANFH治疗效果不佳的主要原因,故联合用药已成为AIANFH临床治疗的主要思路。辛伐他汀具有调节血脂的作用,乔登朝等^[3]将该药用于非创伤性股骨头坏死的治疗中,发现患者获益明显,但关于该药对AIANFH治疗效果的相关研究仍较少见。炎症反应已被证实与AIANFH的发病及进展有关,且相关通路较多。国外研究^[4]发现,AIANFH患者坏死的骨刺激巨噬细胞炎症反应主要通过Toll样受体4(TLR4)激活,并经核因子 κ B(NF- κ B)通路调控炎症反应,因此TLR4/NF- κ B被认为是AIANFH发病相关的最重要信号通路,但该信号通路调控AIANFH的具体机制尚不明确。本研究观察了辛伐他汀联合阿仑膦酸钠对AIANFH的疗效及对TLR4/NF- κ B通路的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

前瞻性选取2017年2月—2020年5月江苏省中西医结合医院(江苏省中医药研究院)收治的90例AIANFH患者作为研究对象,按随机数字表对患者进行编号,将单数号纳入观察组,双数号纳入对照组,每组45例。纳入标准:①符合《成人股骨头坏死诊疗标准专家共识(2012年版)》^[5]中的AIANFH诊断标准者,即有长期大量酗酒史,出现髋关节疼痛(大腿、臀部、腹股沟为主),X线检查可见股骨头塌陷、股骨头内有分解的硬化带,核素骨扫描可见股骨头内热区中有冷区;②因惧怕手术、经济条件不佳、不符合手术适应证等原因而选择保守治疗者;③年龄>60岁者;④国际骨循环研究会(ARCO)分期I、II期者;⑤签署知情同意书者。排除标准:①因使用激素或创伤等造成股骨头坏死或先天髋关节发育不良者;②伴脏器功能异常者;③合并骨肿瘤、骨结核、类风湿性关节炎者;④合并内分泌系统或凝血系统疾病者;⑤伴精神疾患者;⑥妊娠期或哺乳期女性;⑦对本研究所用药物过敏者。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 2组一般资料比较($\bar{x} \pm s$) [n(%)]

组别	n	性别		年龄/岁	病程/月	ARCO分期		Harris评分/分
		男	女			I期	II期	
对照组	45	35(77.78)	10(22.22)	53.05 ± 6.44	14.71 ± 4.99	15(33.33)	30(66.67)	73.88 ± 6.62
观察组	45	33(73.33)	12(26.67)	54.22 ± 5.97	13.16 ± 4.27	18(40.00)	27(60.00)	74.52 ± 6.09

1.2 治疗方法

1.2.1 对照组:患者入院后接受适量患肢功能康复锻炼、拄拐、减少负重等常规干预措施,并口服阿仑膦酸钠(北京源生素源生物科技)治疗,70 mg/次,1次/周,疗程3个月。

1.2.2 观察组:患者在对照组治疗基础上联合

应用辛伐他汀(北京四环制药有限公司)治疗,20 mg/次,每晚服用1次,疗程3个月。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效:参照髋关节Harris评分^[6]进行评估,评分内容包括髋关节疼痛、功能、体征、关节活动度,总分100分,分为4个等级(≥ 90 分为

优, 80 ~ <90 分为良, 70 ~ <80 分为中, <70 分为差), 比较 2 组患者的髌关节优良率。

1.3.2 血清学指标水平: 分别于治疗前后采集患者空腹静脉血 5 mL, 3 000 转/min 速度离心 15 min, 离心半径 15 cm。采用酶联免疫吸附 (ELISA) 法检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6)、脂联素、骨钙素水平。

1.3.3 外周血单个核细胞 (PBMC) 的 TLR4 mRNA、NF- κ B p65 mRNA 表达: 治疗前后采集 5 mL 空腹静脉血, 分离 PBMC 并制成细胞悬液, 浓度调整为 2×10^5 个/mL 后接种至 24 孔板 (体积 1 mL), 置于 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 孵箱中培养。(1) 逆转录-聚合酶链式反应 (RT-PCR) 检测: 提取细胞总 RNA, 反转录成 cDNA。① TLR4 mRNA 引物序列, 上游引物 5'-GCCGGAAAGTTATTGTGCTG-GT-3', 下游引物 5'-ATGGGTTTTAGCCG-CAGAGTTT-3'。② NF- κ B p65 mRNA 引物序列: 上游引物 5'-GGGAAGGAACGCTGTCAGAG-3', 下游引物 5'-TAGCCTCAGGGTACTCCATCA-3'。③

β -actin 引物序列: 上游引物 5'-GCCATGTACG-TAGCCATCCA-3', 下游引物 5'-GAACCGCTCAT-TGCCGATAG-3'。(2) 聚合酶链式反应 (PCR) 检测: 上、下游引物各 10 pmol/L、PCR Mix 25 μ L, 加水补至 50 μ L, 离心后扩增, 产物电泳成像后分析。结果采用目的基因与 β -actin 条带灰度值比值表示。

1.3.4 不良反应: 观察 2 组患者治疗期间不适症状与体征, 并定期询问患者感受, 记录不良反应发生情况, 比较 2 组不良反应总发生率。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计学软件分析数据, 计数资料以 [n(%)] 表示, 比较行 χ^2 检验或连续校正 χ^2 检验, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较行 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

观察组髌关节优良率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 2 组髌关节优良率比较 [n(%)]

组别	n	优	良	中	差	总优良
对照组	45	24 (53.33)	10 (22.22)	8 (17.78)	3 (6.67)	34 (75.56)
观察组	45	29 (64.44)	12 (26.67)	4 (8.89)	0	41 (91.11)*

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 血清学指标水平

治疗后, 2 组血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平低于治疗前, 且观察组低于对照组, 差异有统计学意义

($P < 0.05$), 见表 3。治疗后, 2 组血清脂联素、骨钙素水平高于治疗前, 且观察组高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 3 2 组治疗前后 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TNF- α /(ng/L)		IL-1 β /(ng/L)		IL-6/(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	45	10.77 \pm 2.37	8.21 \pm 1.88*	36.82 \pm 6.10	16.59 \pm 4.44*	18.99 \pm 3.79	15.65 \pm 2.63*
观察组	45	11.04 \pm 2.58	5.33 \pm 1.09*#	35.49 \pm 5.86	11.33 \pm 3.34*#	19.74 \pm 3.48	13.86 \pm 2.40*#

TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL-1 β : 白细胞介素-1 β ; IL-6: 白细胞介素-6。与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

表 4 2 组治疗前后血清脂联素和骨钙素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	脂联素/(μ g/mL)		骨钙素/(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	45	5.94 \pm 1.42	7.13 \pm 1.70*	14.74 \pm 2.69	16.65 \pm 3.07*
观察组	45	5.87 \pm 1.31	8.24 \pm 1.95*#	14.16 \pm 2.91	18.32 \pm 3.31*#

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

2.3 PBMC 的 TLR4 mRNA、NF- κ B p65 mRNA 表达

治疗后, 2 组 PBMC 的 TLR4 mRNA、NF- κ B

p65 mRNA 表达较治疗前降低, 且观察组低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 2 组治疗前后 PBMC 的 TLR4 mRNA、NF- κ B p65 mRNA 表达比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TLR4 mRNA 表达		NF- κ B p65 mRNA 表达	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	45	4.97 \pm 1.24	3.65 \pm 0.96*	4.17 \pm 1.07	3.31 \pm 0.87*
观察组	45	5.11 \pm 1.38	2.98 \pm 0.89*#	4.25 \pm 1.11	2.18 \pm 0.63*#

PBMC: 外周血单个核细胞; TLR4: Toll 样受体 4; NF- κ B: 核因子 κ B。与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

2.4 不良反应

2 组不良反应均为一过性症状, 经对症处理后缓解或自行缓解, 治疗未受影响, 患者可耐受,

2 组不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 6。

表 6 2 组不良反应发生情况比较[n (%)]

组别	n	恶心	腹痛	消化不良	晕眩	失眠	合计
对照组	45	3(6.67)	2(4.44)	1(2.22)	0	1(2.22)	7(15.56)
观察组	45	3(6.67)	2(4.44)	3(6.67)	2(4.44)	1(2.22)	11(24.44)

3 讨论

AIANFH 的病因和机制非常复杂, 且发病的始动环节尚未明确, 目前临床治疗 AIANFH 以减轻症状、改善功能、延缓病情进展为主要目标^[7]。相关研究^[8-9]发现, 他汀类药物具有降脂功能, 可减少骨组织中脂肪细胞数量及抗炎症。本研究结果显示, 辛伐他汀还有利于上调血清脂联素、骨钙素水平。骨钙素主要由成骨细胞等合成, 可调节骨钙代谢。脂联素可提高成骨细胞活性, 并促进成骨细胞合成与骨形成^[10-11]。动物实验^[12]发现, 脂联素基因可上调小鼠松质骨体积, 促进成骨细胞增殖和骨生成, 预防股骨头坏死塌陷, 这也是本研究观察组患者髋关节优良率更高的主要原因。

相关研究^[13]指出, AIANFH 与过度炎症反应有密切关联, 酒精滥用会诱导 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等分泌, 造成股骨头缺血与坏死。TNF- α 、IL-6 已被证实是股骨头坏死等疾病的关键因子, 而 IL-1 β 是炎症级联反应的始动因子, 可促进骨基质降解酶释放及软骨细胞终末化, 加重股骨头坏死^[14-15]。本研究中, 2 组患者治疗后血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平均大幅降低, 且观察组降至更低水平, 提示辛伐他汀可更有效抑制机体炎症反应, 考虑与辛伐他汀对脂联素的上调作用有关, 可改善骨代谢, 从而抑制炎症对关节、股骨头的破坏。

研究^[16]指出, TLR4/NF- κ B 通路对炎症介质的分泌有调控作用, 可能是参与 AIANFH 的信号通路之一^[17]。TLR4 是模式识别受体, 可识别脂多糖配体后与其结合, 介导胞外信号向胞内转移,

活化 NF- κ B, 经 MyD88 途径招募下游信号分子启动级联反应^[18-19], 从而参与 AIANFH 的发病和进展^[20]。本研究中, 2 组患者治疗后 PBMC 的 TLR4 mRNA、NF- κ B p65 mRNA 表达均随病情好转而下调, 提示酒精可能是激活 TLR4 信号通路的因素之一, 诱导胞外信号进入胞内后活化 NF- κ B, 启动 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等的转录。辛伐他汀联合阿仑膦酸钠对 TLR4/NF- κ B 信号通路有抑制作用, 可抑制相关炎症介质分泌, 从而缓解股骨头坏死的病理进展。本研究认为, AIANFH 的临床治疗可从 TLR4 信号传导抑制剂角度入手, 将阻断 TLR 配体与受体结合、干扰细胞内信号传导途径等作为治疗的新靶点。本研究 2 组患者均未出现严重不良反应, 恶心、腹痛等不适症状均较轻微, 未对治疗造成明显影响, 且不良反应总发生率相近, 证实辛伐他汀的使用是安全且有效的。

综上所述, 辛伐他汀联合阿仑膦酸钠可通过下调 TLR4 mRNA、NF- κ B p65 mRNA 表达抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路及炎症反应, 并上调脂联素和骨钙素水平, 促进成骨细胞合成, 改善骨代谢, 进而使 AIANFH 患者受益。

参考文献

- [1] 陈志伟, 王振涛, 李泰贤, 等. 酒精相关性股骨头坏死的发病特征分析[J]. 中医正骨, 2017, 29(12): 23-25, 30.
- [2] 都帅刚, 郭中华, 孔倩倩, 等. 肾气汤加减治疗早中期非创伤性股骨头坏死的临床观察[J]. 中成药, 2018, 40(1): 55-60.
- [3] 乔登朝, 李志强, 王少华. 活络骨康丸联合辛伐他汀治疗非创伤性股骨头坏死临床观察[J]. 风湿病与关节炎,

- 2016, 5(10): 20-22.
- [4] KOSUKEGAWA I, OKAZAKI S, YAMAMOTO M, *et al.* The proton pump inhibitor, lansoprazole, prevents the development of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: an experimental and prospective clinical trial [J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2020, 30(4): 713-721.
- [5] 中华医学会骨科分会显微修复学组, 中国修复重建外科专业委员会骨缺损及骨坏死学组. 成人股骨头坏死诊疗标准专家共识(2012年版)[J]. *中华骨科杂志*, 2012, 32(6): 606-610.
- [6] HARRIS W H. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1969, 51(4): 737-755.
- [7] 陶振宇, 张月雷, 陈华, 等. 细胞自噬在酒精性股骨头坏死中的作用及相关机制研究[J]. *中医正骨*, 2018, 30(10): 4-11.
- [8] 王小龙, 韩超前, 赵晓娜, 等. 普伐他汀能否降低早期免疫激素诱导性股骨头坏死发生的风险[J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22(32): 5097-5103.
- [9] 汪瑜, 熊德建, 罗梅懿, 等. 葛根素联合阿托伐他汀用药对激素性股骨头缺血性坏死 Hedgehog 信号通路的影响[J]. *四川医学*, 2019, 40(6): 552-557.
- [10] 陈俊宇, 王建忠. 成骨细胞、破骨细胞与酒精性股骨头坏死的关联性: 预防与靶向治疗的新思路[J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(46): 6963-6969.
- [11] 谢程欣, 王维, 余城墙, 等. 酒精性股骨头坏死动物模型的研究进展[J]. *中国比较医学杂志*, 2020, 30(7): 139-144.
- [12] 董威, 王健, 贾国兴, 等. 抗凝联合他汀类降脂药治疗激素性股骨头坏死大鼠模型疗效及机制研究[J]. *东南大学学报: 医学版*, 2019, 38(1): 131-135.
- [13] 赵红星, 黄媛霞, 徐海斌, 等. 他汀类药物治疗激素性股骨头坏死的效果及机制研究[J]. *西北药学杂志*, 2017, 32(3): 359-363.
- [14] 丁文波, 杨璐, 宫兆奇, 等. 辅酶 Q10 辅助辛伐他汀治疗激素相关性兔股骨头坏死的疗效和可能机制[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(5): 1215-1217.
- [15] 王涛, 张育民, 王军伟, 等. 辛伐他汀联合抗凝药物治疗老年激素性股骨头坏死临床效果及安全性分析[J]. *解放军医药杂志*, 2017, 29(7): 54-57, 61.
- [16] 何宁, 曾云, 王志勇, 等. 11 β -HSD1 抑制剂对大鼠股骨头坏死微环境及骨重建影响的实验研究[J]. *实用药物与临床*, 2018, 21(4): 383-386.
- [17] 吴兴净, 陶周善, 郭雄, 等. TLR4/NF- κ B 在酒精性股骨头坏死骨组织中的表达及意义[J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2019, 40(3): 445-450.
- [18] 农焦, 曾平. TLR4/NF- κ B 信号转导通路在激素性股骨头坏死防治研究中的应用[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(7): 1689-1693.
- [19] ADAPALA N S, YAMAGUCHI R, PHIPPS M, *et al.* Necrotic bone stimulates proinflammatory responses in macrophages through the activation of toll-like receptor 4 [J]. *Am J Pathol*, 2016, 186(11): 2987-2999.
- [20] MITCHELL S, VARGAS J, HOFFMANN A. Signaling via the NF- κ B system [J]. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, 2016, 8(3): 227-241.

(本文编辑: 陆文娟)

(上接第 95 面)

- [4] 吴新宝. 骨盆与髌臼骨折的评述与展望[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2019(6): 461-463.
- [5] 孙建, 郝连升, 房义辉. 不同入路方式对骨盆合并髌臼骨折患者疗效及功能恢复的影响[J]. *医学综述*, 2019, 25(17): 3522-3525, 3531.
- [6] 王虎, 张堃, 魏星, 等. 髂腹股沟入路短支撑钢板固定髌臼后柱治疗复杂髌臼骨折[J]. *中华骨科杂志*, 2017(1): 17-23.
- [7] 王春荣, 岳立群, 夏建华. 改良 Stoppa 入路与髂腹股沟入路手术治疗骨盆和髌臼骨折的疗效比较[J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(12): 1301-1304.
- [8] 邱贵兴. 骨盆与髌臼骨折[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 496-511.
- [9] 王会祥, 汪方, 王秋根, 等. 骨盆髌臼骨折三维数字化分型系统的建立及其意义[J]. *国际骨科学杂志*, 2013, 34(2): 119-121, 137.
- [10] ZYDA M. From visual simulation to virtual reality to games[J]. *Computer*, 2005, 38(9): 25-32.
- [11] VANNABOUATHONG C, SPRAGUE S, BHANDARI M. Guidelines for fracture healing assessments in clinical trials. Part I: definitions and endpoint committees [J]. *Injury*, 2011, 42(3): 314-316.
- [12] 张明德. 损伤控制骨科在不稳定骨盆骨折合并多发伤治疗中的临床应用效果[J]. *临床军医杂志*, 2015, 43(8): 87-89.
- [13] 欧艺, 杨洪昌, 陈戈, 等. 改良 Stoppa 入路[J]. *创伤外科杂志*, 2016, 18(4): 66-69.
- [14] 李东哲, 方跃, 邹昌, 等. 改良 Stoppa 入路治疗髌臼前后柱骨折疗效分析[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2016, 30(11): 1344-1348.
- [15] 郭洪章. 改良 Stoppa 入路治疗骨盆髌臼骨折[J]. *临床骨科杂志*, 2017, 20(6): 704-706.
- [16] 蔡成成, 席永斌, 罗海滨. 改良 Stoppa 入路内固定与外固定治疗骨盆前环骨折[J]. *临床骨科杂志*, 2019, 22(3): 284-287.
- [17] 罗兴良, 吴坚, 单贤贞. 重建钢板经不同入路内固定治疗骨盆骨折的疗效[J]. *临床骨科杂志*, 2019, 22(3): 288-291.
- [18] 韩飞, 闫景龙. 改良 Stoppa 入路治疗骨盆髌臼骨折进展研究[J]. *创伤外科杂志*, 2016, 18(2): 123-125.

(本文编辑: 陆文娟)