

## · 论著 ·

# 雷奈酸锶对大鼠骨质疏松性骨折愈合的骨密度及骨微结构影响

蒋梁华 李晓林 聂玮

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)10-0868-05

**摘要:** 目的 观察雷奈酸锶对大鼠胫骨骨质疏松性骨折愈合过程中的骨密度、骨微结构及愈合后生物力学特性的影响。方法 72 只雌性 SD 大鼠卵巢去势制造骨质疏松模型,造模成功后制造开放性骨折并予克氏针内固定。术后分为对照组和治疗组,分别给予生理盐水和雷奈酸锶 625mg/(kg·d)灌胃给药。结果 在治疗后 6、8w 时两组骨性愈合率并无明显差异,但 Micro CT 检验数据结果显示治疗组骨密度(BMD)、骨小梁体积(BV)、组织体积(TV)、骨体积分数(BV/TV)、平均骨小梁厚度(Tb.Th)、平均骨小梁数目(Tb.N)均明显高于对照组( $P < 0.05$ ),且治疗组最大压缩荷载在治疗后 4w( $48.1 \pm 5.6$ (治疗组) vs  $21.8 \pm 4.8$ (对照组)),8w 时亦明显高于对照组( $96.5 \pm 9.7$ (治疗组) vs  $68.2 \pm 7.4$ (对照组))。结论 雷奈酸锶能够抑制骨折后的骨量丢失,增加骨密度,促进骨折愈合组织的生长,改善骨小梁三维结构及骨组织的力学性能,可用来促进骨质疏松性骨折的愈合并改善骨质量,预防再骨折。

**关键词:** 骨质疏松性骨折; 雷奈酸锶; 骨折愈合; 骨微结构

**The effect of strontium ranelate on bone mineral density and bone microstructure in rat osteoporotic fracture healing** JIANG Lianghua<sup>1,2</sup>, LI Xiaolin<sup>2</sup>, NIE Wei<sup>1,2</sup>. <sup>1</sup>Soochow University; <sup>2</sup>Department of Orthopedics, The 6th People's Hospital Affiliated Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China  
Corresponding author: LI Xiaolin, Email: lixiaolin@sjtu.edu.cn

**Abstract:** **Objective** This study was designed to investigate the influence of strontium ranelate in bone mineral density (BMD), bone microstructure, and bone biomechanical characteristics during the bone healing after osteoporotic fracture in rats. **Methods** Seventy-two SD rats were ovariectomized to establish osteoporosis model. They were then performed open fracture and fixed with Kirschner's needle. After the surgery, rats were divided into treatment group (treated with strontium ranelate 625mg/kg/day) and control group (laved with normal saline). **Results** The bone healing was not different between the two groups 6- and 8-week after the surgery. According to micro-CT results, BMD, bone volume (BV), tissue volume (TV), bone volume ratio (BV/TV), trabecular thickness (Tb.Th), and trabecular number (Tb.N) in the treatment group were significantly higher than those in control group. The maximal loadings in the treatment group were significantly elevated than those in control group on 4 weeks ( $48.1 \pm 5.6$ N vs  $21.8 \pm 4.8$ N) and 8 weeks ( $96.5 \pm 9.7$ N vs  $68.2 \pm 7.4$ N) after the surgery. **Conclusions** Strontium ranelate can inhibit bone loss after bone fracture. It can increase BMD, stimulate fracture-healing tissue growth, improve trabecular 3D structure and biomechanical strength. It can be applied in stimulating osteoporosis bone fracture healing, improving bone quality, and preventing of further fracture.

**Key words:** Osteoporotic fracture; Strontium ranelate; Fracture healing; Bone microstructure

骨质疏松症已随着社会人口的老龄化受到了越

来越多的重视,以骨小梁的数目及骨密度的减少为显著特点,导致骨质量的下降甚至骨质疏松性骨折的发生,严重影响患者的生活质量甚至危及生命。由于同时伴有骨质疏松症的存在,骨质疏松性骨折在其治疗及愈合具有特殊性与复杂性,受多种因素

作者单位: 苏州,苏州大学(蒋梁华、聂玮);200233 上海,上海交通大学附属第六人民医院骨科(蒋梁华、李晓林、聂玮)  
通讯作者: 李晓林, Email: lixiaolin@sjtu.edu.cn

的影响。除了骨折本身的治疗外,对骨质疏松症的科学合理的治疗也是必须的。在骨质疏松性骨折愈合过程中使用合适的抗骨质疏松药物促进骨的形成,对骨质疏松性骨折的治疗具有重要意义<sup>[1]</sup>。

雷奈酸锶(Strontium ranelate)是首种研制出的同时具有促进骨形成并抑制骨吸收的双重作用口服药物。已有大量的动物实验及临床报告证实了雷奈酸锶在体内及体外的抗骨质疏松作用,并可以显著降低绝经后骨质疏松患者的椎体性与非椎体性骨折的风险。我们将雷奈酸锶用于大鼠的胫骨的骨质疏松性骨折愈合过程中,以观察雷奈酸锶对骨质疏松性骨折愈合的影响。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物

3 月龄雌 SD 大鼠 72 只,体重 200 ~ 250g,由上海西普尔-必凯实验动物公司提供,许可证 SCXK(沪)2008-0016。

### 1.2 实验设计

**1.2.1 骨质疏松造模:**该课题已获得伦理委员会批准。

随机挑选 6 只大鼠,盐酸氯胺酮(福建古田药业有限公司,生产批号:100818)120mg/kg 腹腔注射麻醉后取离体胫骨行骨密度测定。其余 66 只麻醉后在无菌条件下采用双侧卵巢切除法去势。去势后 3d 均预防性注射青霉素钠盐(上海先锋药业有限公司,生产批号:S100824)15 万 U/kg,预防感染。常规饲养 3 月后,随机挑选 6 只大鼠取左侧离体胫骨,以双能 X 线吸收仪进行骨密度测定,与去势前测定结果进行对比( $537.62 \pm 65.63$  (去势前) vs  $441.37 \pm 51.35$  (去势后)),以确认大鼠骨质疏松造模成功。

**1.2.2 骨折造模及内固定:**将剩余 60 只大鼠麻醉后在无菌条件下于左侧胫骨近端 1/3 处截断,制造骨折模型。手术过程中有 1 例发生胫骨劈裂;1 例发生胫骨中段骨折合并股骨髁上骨折,2 例呈粉碎性骨折(骨块周径大于骨折端 1/3)。将符合条件的胫骨骨折大鼠于无菌条件下对大鼠进行克氏针内固定(图 1),术后 3d 青霉素钠注射预防感染。

**1.2.3 药物治疗:**剩余 56 只造模成功的大鼠按体重随机分为治疗组与对照组,每组 28 只。治疗组大鼠每天以雷奈酸锶混悬溶液(法国施维亚药厂,生产批号:816613;剂量为 625mg/(kg·d))灌胃。对照组以生理盐水灌胃。定期对两组大鼠行 X 线、Micro-CT 及骨密度检测,观察并对比两组大鼠骨折

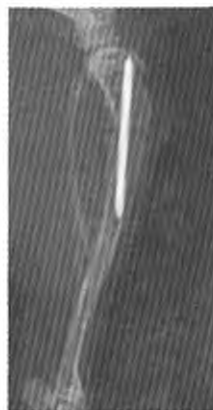


图 1 大鼠左胫骨内固定术后 X 线片

愈合情况。

### 1.3 检测项目

**1.3.1 骨折愈合率比较:**术后每隔两周对大鼠行 X 线检查,观察两组大鼠胫骨骨折的愈合情况,并对特定时间内两组大鼠骨折的骨性愈合率做比较,以 X 线片显示骨痂通过骨折线,骨折线已消失或接近消失作为骨性愈合标准。观察雷奈酸锶是否对大鼠胫骨骨折愈合时间具有促进作用。

**1.3.2 Micro-CT 及 BMD 检测:**对照组和治疗组分别于内固定术后第 4、8w 各处死 6 只,取左侧胫骨并取出固定的克氏针,于 -20℃ 冰箱中保存。采用 Inveon micro CT 对治疗后 4、8w 胫骨离体标本沿长轴进行扫描(图 2),手动校正旋转角度及 CT 值,设定平面像素分辨率 2048 × 2048,像素尺寸 16μm × 16μm,层间距 16μm。从扫描图像中选取骨折近端 0.5mm 厚度作为检验区域,检验参数包括:骨密度(BMD);骨小梁体积(BV)、组织体积(TV)、骨体积分数(BV/TV)、平均骨小梁厚度(Tb.Th)、平均骨小梁数目(Tb.N)。其中 BMD 通过对 CT 扫描图像体素的量化间接获得。

**1.3.3 生物力学测定:**将术后 4、8w 已行 Micro CT 的胫骨标本自 -20℃ 冰箱中取出,自然解冻,截取骨折远近端各 5mm 长度的骨组织,两端打磨成上下平行的平面,采用 Zwick Roell Z010 生物力学试验机测试其最大压缩载荷,计算机处理系统实时监控测验过程,自动得出每批试样测量值。

### 1.4 统计学处理

所有数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 SPSS 11.0 统计软件进行数据分析,组间 Micro CT 比较用 *t* 检验,两组骨性愈合率比较用卡方检验。 $P < 0.05$  认为差异有统计学意义。



图 2 大鼠左胫骨离体标本 Micro CT 扫描图像  
4w 时对照组 (a) 和治疗组 (b) 及 8w 时对照组 (c) 和治疗组 (d)

## 2 结果

### 2.1 X 线及特定时间内的骨性愈合率

术后 2w 时, 两组大鼠骨折处可见明显骨痂生长, 治疗组骨痂生成较多; 4w 时, 两组大鼠两组骨折线均开始模糊, 骨痂缩小; 6w 时, 两组均有部分大鼠已达到骨性愈合, 髓腔已经再通, 愈合率为 17.4% (治疗组) vs 13.0% (对照组); 8w 后, 两组大鼠均已达骨性愈合。对术后 6、8w 时两组大鼠骨折愈合率进行比较, 无明显统计学差异 ( $P < 0.05$ )。

### 2.2 Micro CT 测定及 BMD 结果

SR 治疗后 4、8w 时治疗组大鼠左胫骨标本的组

表 2 治疗后 4、8w 大鼠离体胫骨标本 BMD 及空间参数对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | BMD<br>(mg/mm) | TV<br>(mm <sup>3</sup> ) | BV<br>(mm <sup>3</sup> ) | BV/TV<br>(%) | Tb. Th<br>(mm) | Tb. N<br>(mm <sup>-1</sup> ) |
|-----|----------------|--------------------------|--------------------------|--------------|----------------|------------------------------|
| 4w  |                |                          |                          |              |                |                              |
| 对照组 | 432 ± 34.6     | 53.7 ± 7.8               | 30.6 ± 3.3               | 54.3 ± 7.3   | 0.62 ± 0.05    | 1.18 ± 0.32                  |
| 治疗组 | 451 ± 47.5     | 69.5 ± 8.2               | 49.5 ± 5.7               | 69.6 ± 8.1   | 0.79 ± 0.06    | 1.37 ± 0.40                  |
| 8w  |                |                          |                          |              |                |                              |
| 对照组 | 424 ± 32.7     | 30.2 ± 5.3               | 25.6 ± 3.1               | 59.7 ± 5.3   | 0.62 ± 0.05    | 1.10 ± 0.16                  |
| 治疗组 | 463 ± 49.2     | 52.6 ± 6.9               | 39.1 ± 4.8               | 64.2 ± 5.9   | 0.71 ± 0.06    | 1.39 ± 0.34                  |

注: 两组间比较,  $P < 0.05$  认为差异有统计学意义

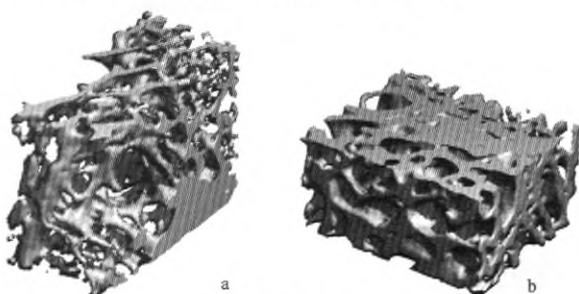


图 3 8w 时骨折处部分骨组织三维重建图像  
a: 对照组, b: 治疗组

织体积 (TV)、骨体积分数 (BV/TV)、平均骨小梁厚度 (Tb. Th)、平均骨小梁数目 (Tb. N) 于 BMD 值均明显高于对照组 (表 2)。对骨折处的扫描及三维重建图像显示出治疗组大鼠的骨痂生长情况及骨微结构明显优于对照组 (图 3)。证明雷奈酸锶在骨折愈合过程中对骨微结构的恢复与重建具有明显的改善作用。

表 1 骨折后 6、8w 大鼠胫骨骨折情况对比

| 组别  | 6w |      |     | 8w |      |     |
|-----|----|------|-----|----|------|-----|
|     | n  | 骨性愈合 | 未愈合 | n  | 骨性愈合 | 未愈合 |
| 治疗组 | 22 | 6    | 16  | 22 | 22   | 0   |
| 对照组 | 22 | 5    | 17  | 22 | 22   | 0   |

注:  $P < 0.05$  认为差异有统计学意义

表 3 治疗后 4、8 周大鼠离体胫骨最大压缩荷载对比 (N)

| 组别  | n | 4w         | n  | 8w         |
|-----|---|------------|----|------------|
| 对照组 | 6 | 21.8 ± 4.8 | 16 | 68.2 ± 7.4 |
| 治疗组 | 6 | 48.1 ± 5.6 | 16 | 96.5 ± 9.7 |

注:  $P < 0.05$  认为差异有统计学意义

### 2.3 生物力学测定

雷奈酸锶治疗 4w, 两组最大压缩荷载分别为 48.1 ± 5.6 (治疗组) vs 21.8 ± 4.8 (对照组)。8w 后, 两组最大压缩荷载均有所升高, 分别为 96.5 ±

9.7(治疗组) vs  $68.2 \pm 7.4$  (对照组), 两次测定治疗组最大载荷均明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

骨质疏松性骨折是骨质疏松症的最严重并发症, 会导致剧烈疼痛、功能障碍甚至危及患者的生命。骨质疏松性骨折虽然与普通骨折有着相同的愈合模式, 但是由于骨吸收水平的增高与骨形成水平的降低导致骨质量的降低, 容易出现术后内固定松动, 骨折延迟愈合以及长期卧床增加再骨折风险等问题, 使其治疗更加困难。在骨质疏松性的骨折治疗过程中进行抗骨质疏松治疗的理念已经逐渐被人接受, 目前已有大量关于抗骨质疏松的药物对骨质疏松性骨折的愈合影响的研究, 并获得令人满意的结果<sup>[1]</sup>。

以往的抗骨质疏松药物往往只能单方面的促进骨形成或抑制骨吸收, 雷奈酸锶是目前研制出的首种同时具有促进骨形成并抑制骨吸收的药物。目前对雷奈酸锶在抗骨质疏松及影响骨重塑方面的药理及机制已有初步的研究。大规模的临床实验已经证实了雷奈酸锶具有良好的抗骨质疏松作用<sup>[2,3]</sup>。SOTI(脊柱骨质疏松症治疗干预性研究)与 TROPOS(外周骨质疏松症治疗)收集并分析了大量的临床数据显示: 经过 3 年的治疗, 雷奈酸锶可使骨矿物密度明显增加, 椎体骨质疏松性骨折相对危险度降低 41%, 髌部骨折的相对危险性降低 36%<sup>[8,9]</sup>。

通过体外的细胞培养证实, 雷奈酸锶可以使骨前细胞的代谢率显著提高 30% ~ 60%, 并具有时间的依赖性<sup>[4,11]</sup>。它可以调节骨髓间充质干细胞(MSCs)向成骨细胞分化, 维持 hMSCs 和成骨细胞较高的增值率, 并诱导 hMSCs 提前表达 Cbfa1 基因和骨结合素(Osteonectin)基因, 增加 runx2 mRNA(成骨细胞相关转录因子)及骨保护素(Osteoprotegerin, OPG)高表达, 上调 OPG/RANKL 系统的比值<sup>[6]</sup>, 从而促进成骨细胞的分化和骨生成, 雷奈酸锶还可以使纤维细胞及成骨细胞的 DNA 合成加快, 加速成骨前细胞的复制, 从而影响骨的形成。对于破骨细胞, 雷奈酸锶可以抑制  $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  对于破骨细胞的碳酸酐酶 II 和玻璃体结合蛋白受体的诱导作用, 从而使碳酸酐酶 II 和玻璃体结合蛋白受体的表达减少, 而起到对破骨细胞的显著抑制作用<sup>[12,13]</sup>。体内研究结果表明雷奈酸锶可以改善大鼠骨小梁及骨皮质的微结构, 增加骨强度, 血浆中碱性磷酸酶(AKP)和胰岛素生长因子 I

(IGF-I)有所提高, 使骨形成活性增加。已经观察到雷奈酸锶可以导致体内破骨细胞数量减少 30% ~ 40%, 骨小梁骨吸收表面降低 52%, 而骨形成表面增高 131%, 对骨重塑具有良好的调控作用<sup>[14,15]</sup>。但目前仍然缺少有关于雷奈酸锶在骨折发生后对于骨折愈合的各种细胞因子及信号通路更为详细的研究, 这需要我们进一步探索。

绝经后的骨质疏松是由于高骨转化引起的破骨细胞活跃, 而老年性的骨质疏松则与骨形成障碍有明显的相关性。无论是哪种原因引起的骨质疏松性骨折, 骨形成与骨吸收都对骨质疏松性骨折的愈合及治疗有着重要影响<sup>[5]</sup>。Cao 等<sup>[7]</sup>研究发现: 骨质疏松性骨折发生 8w 后, 破骨细胞仍然很活跃, 而胶原纤维形成则明显不足, 矿化相对较少, 从而使骨痂及新骨的形成明显延迟, 并且骨痂的质量与力学强度均低于非骨质疏松性骨折的骨痂。雷奈酸锶可以通过促进成骨细胞的分化来加速骨形成, 并通过抑制破骨细胞的活性降低骨量丢失, 从而在骨质疏松性骨折愈合过程中对骨修复的过程同样呈现出双重的有利作用。但在本实验中 X 线及 Micro CT 检查结果并没有观察到雷奈酸锶对大鼠胫骨的骨质疏松性骨折愈合的时间具有明显的缩短作用。我们认为这与大鼠骨折愈合的时间太短及 SR 的调控机制影响有关。大鼠骨折后在 21d 内即可完成软骨内骨化开始骨重塑及矿化阶段<sup>[8]</sup>, 这个时间可能在骨质疏松形成后会有所延长。雷奈酸锶虽然可以通过增加成骨细胞细胞形成来促进成骨, 但它在短时间内对骨矿化的速度的影响并不大, 所以这可能导致在本实验中我们观察到它们的骨性愈合率是并未出现明显差异。

基于雷奈酸锶所具有的促进骨形成与抑制骨吸收的双重作用, 可以较其他抗骨质疏松药物更为良好及迅速地改善骨组织微结构和骨质量, 包括骨痂量、骨痂的重塑、骨密度及骨折愈合后的生物力学强度。卵巢切除去势的大鼠由于存在高转化型骨质疏松, 在骨质疏松性骨折发生后, 低骨形成与高骨吸收成为干扰骨折愈合及愈合后骨质量的主要因素。实验中治疗组大鼠的 BMD、BV 及 BV/TV 值均明显高于对照组, 表明雷奈酸锶可以在骨折愈合过程中有效抑制骨吸收并促进骨形成, 从而增加骨痂组织量及骨密度, 这更为有利于骨质疏松性骨折的愈合。

骨折之后的长期卧床会进一步加重骨质疏松并增加再骨折风险, 骨微结构改善引起的骨质量提高不仅是骨质疏松症本身治疗的一个方面, 同样对骨

折术后或关节置换术后内固定物把持的稳定性及骨质疏松性骨折的愈合有着积极的作用。雷奈酸锶在实验中显示出的对 BMD 和骨微结构的改善以及骨折愈合后生物力学测试值的提高能等特性,更有利于骨重塑过程中的骨小梁形态及骨质量的提高,增加骨强度并降低在骨折风险。

雷奈酸锶在人体内恢复和维持骨小梁结构及对骨微结构的改善作用同样已经在临床上得以证实, René Rizzoli 等<sup>[9]</sup>通过对比雷奈酸锶与阿伦膦酸盐对绝经后骨质疏松妇女的抗骨质疏松作用,观察到雷奈酸锶组在治疗 1 年后,不仅其椎体、股骨颈及全髋骨密度的增加值要明显高于阿伦膦酸盐组,而且其胫骨远端骨皮质厚度、骨小梁数目、体积分数及厚度有着明显增加,骨小梁的异质性明显减少,骨质量得到极大提高。而阿伦膦酸盐组则没有观察到上述变化。但他们同样发现雷奈酸锶在人体内需要在 3 个月后才会引起胫骨骨微结构的改善,也说明雷奈酸锶的起效具有一定的时间性的特点。

但是即使长期应用,雷奈酸锶同样具有较高的安全性而并未发现明显的不良作用。在 TROPOS 临床试验中,服用雷奈酸锶治疗 3 年后患者的耐受性与安慰剂组并没有明显的差别(87.9% vs 88.9%)<sup>[3]</sup>。Reginster 等<sup>[10]</sup>将观察的时间延长,对长期服用雷奈酸锶(2g/d)的绝经后骨质疏松妇女进行了为期 8 年的随访,评估其长期应用的有效性、安全性及患者的耐受性。结果显示患者椎体及外周 BMD 值明显提高,而骨折发生率则降低,充分说明了雷奈酸锶的效用的持久性。并且他们发现尽管随访时间有所延长,但是雷奈酸锶的安全性及耐受性依然没有明显的降低(86.2%),极少有严重的不良反应事件发生。

我们的研究结果显示,雷奈酸锶在骨质疏松性骨折发生后不仅依然具有良好的治疗骨质疏松及抗骨折后骨量丢失的作用,同时有利于促进骨质疏松性骨折愈合组织的形成及生长,对骨小梁结构、形态的恢复和维持以及骨密度、骨组织生物力学强度的提高效果明显,且未发现有害于骨质疏松性骨折愈合的影响,可以被用于有效地预防及治疗骨质疏松和骨质疏松性骨折。但其在用于治疗骨质疏松性骨折时的合适剂量及临床疗效仍有待进一步研究。

#### 【参 考 文 献】

[1] Johnson-Lynn SE, Francis R, McCaskie A. Osteoporosis

treatments and their effect on fracture healing. *Current Orthopaedics*, 2008, 22(5): 336-340.

- [2] Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 2004, 350: 459-468.
- [3] Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis; Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90: 2816-2822.
- [4] Canalis E, Hott M, Deloffre P, et al. The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation *in vitro*. *Bone* 1996, 18: 517-523.
- [5] Azria M. Possible mechanisms of the analgesic action of calcitonin. *Bone*, 2002, 30: 80-83.
- [6] Brennan T, Rybchyn M, Green W, et al. Osteoblasts play key roles in the mechanisms of action of strontium ranelate. *Br J Pharmacol*, 2009, 157: 1291-1300.
- [7] Cao Y, Mori S, Mashiba T, et al. Raloxifene, estrogen, and alendronate affect the processes of fracture repair differently in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res*, 2002, 17(2): 2237-2246.
- [8] Schmidmaier G, Wildemann B, Melis B, et al. Development and characterization of a standard closed tibial fracture model in the rat. *Eur J Trauma*, 2004, 30: 35-42.
- [9] René Rizzoli, Michel Laroche, Marc-Antoine Krieg, et al. Strontium ranelate and alendronate have differing effects on distal tibia bone microstructure in women with osteoporosis. *Rheumatol Int*, 2010, 30: 1341-1348.
- [10] Reginster JY, Bruyère O, Sawicki A, et al. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: Results at 8 years. *Bone*, 2009, 45(6): 1059-1064.
- [11] Marie PJ, Ammann P, Boivin G, et al. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int*, 2001, 69(3): 121-129.
- [12] Reginster JY, Lecart MP, Deroisy R, et al. Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Expert Opin Investig Drugs*, 2004, 13(7): 857-864.
- [13] Obaron R, Tsouderos Y. *In vitro* effects of S12911-2 on osteoclast function and bone macrophage differentiation. *Eur J Pharmacol*, 2002, 450: 11.
- [14] Ammann P, Shen V, Rorin B, et al. Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats. *J Bone Miner Res*, 2005, 20(3): 548-548.
- [15] Delannoy P, Bazot D, Marie PJ. Long-term treatment with strontium ranelate increases vertebral bone mass without deleterious effect in mice. *Metabolism*, 2002, 51(7): 906-911.

(收稿日期: 2011-05-26)

# 雷奈酸锶对大鼠骨质疏松性骨折愈合的骨密度及骨微结构影响

作者: [蒋梁华](#), [李晓林](#), [聂玮](#), [JIANG Lianghua](#), [LI Xiaolin](#), [NIE Wei](#)  
作者单位: [蒋梁华, 聂玮, JIANG Lianghua, NIE Wei \(苏州, 苏州大学; 200233 上海, 上海交通大学附属第六人民医院骨科\)](#)  
[, 李晓林, LI Xiaolin \(上海交通大学附属第六人民医院骨科, 上海, 200233\)](#)  
刊名: [中国骨质疏松杂志](#)   
英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)  
年, 卷(期): 2011, 17(10)

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zggzsszz201110005.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201110005.aspx)