

## · 综述 ·

## 获得性免疫缺陷综合征患者脊柱亚临床骨折研究进展

马睿 张强

【摘要】随着获得性免疫缺陷综合征(AIDS)抗病毒药物治疗的广泛应用, AIDS患者寿命已接近常人, 越来越多的研究表明, AIDS患者应用高效联合抗反转录病毒治疗(HAART)后不仅出现骨质疏松脆性骨折, 且椎体亚临床骨折发生率亦较健康人群显著增高, HAART此项并发症的危害逐渐受到临床医生的重视。本文就AIDS患者椎体亚临床骨折的定义、临床诊断、流行病学、发生机制以及防治措施等方面的研究进展做一综述。

【关键词】获得性免疫缺陷综合征; 亚临床骨折; 临床诊断; 流行病学; 发生机制; 防治措施

Progress of subclinical fracture of patients with acquired immune deficiency syndrome Ma Rui, Zhang Qiang.

Orthopedic Department, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: Zhang Qiang, Email: zhangqwte@sina.com

【Abstract】With the wide application of anti-viral drugs for the treatment of acquired immune deficiency syndrome (AIDS), the life of patients with AIDS is nearly normal, and more and more studies showed that the application of high-efficiency combined anti-retroviral therapy (HAART) in patients with AIDS not only cause a brittle fracture of the osteoporosis, but also a significantly higher incidence of subclinical fracture of the vertebral body than that of the healthy people. The harm of the complication of HAART is gradually causing the attention of the clinician. This paper reviews the development of the definition, clinical diagnosis, epidemiology, mechanism and prevention and control measures of the subclinical fracture of the vertebral body in patients with AIDS.

【Key words】Acquired immune deficiency syndrome; Subclinical fracture; Clinical diagnosis; Epidemiology; Occurrence mechanism; Prevention and control measures

椎体亚临床骨折为获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)患者的严重并发症。而仅少数此类骨折患者有临床症状, 大多数病例无症状, 故多不会引起临床医生的关注, 多是在X射线检查中偶然发现。根据文献报道AIDS患者亚临床骨折的发生率高达20.1%<sup>[1]</sup>, 为进一步了解亚临床骨折, 本文对椎体亚临床骨折的定义、临床诊断、流行病学、发生机制以及防治措施等研究进展做一综述。

### 一、亚临床骨折的定义及诊断

近年研究表明AIDS患者骨密度显著降低, 脆性骨折风险随之增加, 同时发现亚临床骨折风险也显著增高。亚临床骨折的概念由意大利Gazzola教授及其团队提出, 是通过脊柱畸形指数(spinal deformity index, SDI)筛查显示存在椎体骨折而并不存在临床症状的骨折类型。SDI指数计算具体方法: 通过摄取患者T4~L4标准的脊柱侧位片, 测量

每个椎体前后高度, 计算高度比, 同时以半定量方式记录每个椎体骨折程度并赋值: 其中0分为椎体形态正常、1分为椎体压缩程度为20%~25%、2分为25%~40%、3分为40%及以上; SDI指数即为所有骨折程度分值之和。当SDI = 1或SDI > 1患者诊断为“椎体亚临床骨折”<sup>[2-3]</sup>。目前达成共识的亚临床骨折风险评估方法有双能量X射线吸收仪(dual energy X-ray absorptiometry, DXA)测量骨密度, 使用FRAX<sup>®</sup>算法评分及最新的使用骨小梁评(trabecular bone score, TBS)系统进行亚临床骨折风险的评估。评估亚临床骨折风险的方法各有优劣, 详见下文阐述。

### 二、亚临床骨折的风险评估

椎体骨折是骨质疏松症最常见的影像学表现。而仅约25%此类骨折有临床症状, 大多数病例无症状, 常在X射线检查中偶然发现<sup>[4]</sup>。尽管临床症状并不明显, 但亚临床椎体骨折对患者骨质流失方面有显著影响, 有研究表明发生椎体骨折和髌部骨折的风险分别增加5倍和3倍, 同时有研究表明亚临床骨折也与AIDS患者病死率增加有关<sup>[5]</sup>。目前评估亚临床骨折风险的方法主要有以下3种:

#### 1. 骨密度(bone mineral density, BMD): 双能量X射

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2019.03.002

基金项目: 北京市教育委员会科技计划一般项目(No. KM201810025029)

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院骨科

通信作者: 张强, Email: zhangqwte@sina.com

线吸收仪(dualenergy X-ray absorptiometry, DXA)是评估HIV感染者亚临床骨折风险最常用的方法。使用Hologic Discovery W(Hologic Inc, Waltham, MA, 在QDR 4500骨密度计上)通过DEXA测量腰椎的BMD。根据世界卫生组织标准,骨质减少和骨质疏松症分别定义为腰椎和(或)股骨颈的T评分(因不同的骨密度检测仪的绝对值不同,通常使用T值判断骨密度是否正常。T值是一个相对值,正常参考值为 $-1 \sim +1$ )。 $< -1$ 标准差(standard deviation, SD)和 $\geq -2.5$  SD,以及腰椎和(或)股骨颈T评分 $< -2.5$  SD<sup>[6]</sup>。低BMD增加了AIDS患者人群亚临床骨折的风险,HIV感染者中高达67%患者出现骨质减少,约15%患者伴骨质疏松症<sup>[7-8]</sup>。骨质减少和骨质疏松率增加者发生亚临床骨折的风险显著增加。BMD检查的敏感性和特异性可作为鉴定HIV感染的亚临床骨折患者的适当筛查工具:T评分 $< -2.5$ 或Z评分(常规骨密度发研究中,Z值是根据同年龄、同性别和同种族分组,将相应患者的骨密度值和其参考值比较) $< -2$ ,T评分 $< -1$ 或Z评分 $< -1$ ,作为患者接受标准脊柱X射线筛查的依据。

2. FRAX<sup>®</sup>评分系统:用于评估AIDS患者发生亚临床骨折的风险,目前将FRAX<sup>®</sup>评分作为适当筛查工具,使用FRAX<sup>®</sup>评估患者的10年骨折风险,以确定最适合侧位脊柱X射线检测的患者。FRAX<sup>®</sup>是一种基于计算机的算法,可计算年龄 $\geq 40$ 岁受试者未来10年椎体亚临床骨折发生的概率<sup>[8]</sup>。仅根据经典风险因素或通过将这些因素与BMD检查相结合来计算风险。通过纳入椎体T评分数据,考虑将HIV感染作为亚临床骨折的继发原因,并排除X射线的影响,可计算年龄 $\geq 40$ 岁受试者未来10年发生亚临床骨折的风险,并将受试者分为低风险和高风险受试者,取决于受试者骨质疏松性骨折的主要风险低于或高于干预阈值。干预阈值是国家骨质疏松症指南组认为骨折风险显著相关的极限<sup>[9]</sup>。使用FRAX<sup>®</sup>算法计算的骨折风险高于干预阈值作为患者接受的标准脊柱X射线筛查的依据。

3. 骨小梁评分(trabecular bone score, TBS)系统:最近研究表明,通过先进的成像技术,如高分辨率周边定量计算机断层扫描(high-resolution peripheral quantitative CT, HR-pQCT)<sup>[10-13]</sup>,发现HIV感染者的腰椎骨小梁和皮质微结构发生了变化。故引入一种新的成像方式,即骨小梁评分(TBS)系统。该系统允许通过生成源自腰椎双能X射线吸收测量(DXA)图像的灰度纹理指数来进行亚临床骨折的风险预测<sup>[14]</sup>。有研究发现TBS指数与骨微结构的3D参数相关,其显示出与BMD相似的预测原发性骨质疏松症骨折风险的能力,且对于继发性骨质疏松症的预测优于BMD,如糖皮质激素诱发的骨质疏松症和糖尿病<sup>[15-16]</sup>。

腰椎部位的TBS(L1~L4)使用TBS iNsight软件1.8版(Med-Imaps, Pessac, 法国)计算。TBS是分析像素灰度

差异DXA图像的纹理指数。TBS与小梁微结构相关,但其并非对小梁微结构的直接物理测量,其与小梁数量及其连接密度直接相关,与小梁间距离呈反比:低TBS值反映多孔小梁结构,而高TBS值反映结构良好的小梁骨<sup>[17]</sup>。2013年一项对202例AIDS患者研究显示,腰椎TBS四分位数对椎体亚临床骨折患病率进行分层,提示TBS较低患者的椎体亚临床骨折患病率较高,故通过骨小梁评分系统可优化骨密度对亚临床骨折风险的预测功能<sup>[18]</sup>。

### 三、亚临床骨折的流行病学

多项研究结果显示,HIV感染者发生亚临床骨折的风险较HIV阴性对照增加。而这些数据主要基于对临床发生亚临床骨折患者的回顾性评估,故并不能完全反映ADIS患者亚临床骨折的发生情况。

一项对884例HIV阳性患者的Meta分析显示,10余项亚临床骨折相关研究中,有4项将亚临床骨折定义为在低能量创伤或是站立、更低的高度摔倒引起的骨折;另外6项研究是根据骨折部位定义亚临床骨折<sup>[18-19]</sup>。Triant等<sup>[20]</sup>研究报道,在美国一个大型健康系统中进行HIV阳性患者和健康人比较,结果HIV阳性患者亚临床骨折发生率(2.87%)显著高于健康人(1.77%),而这种亚临床骨折概率增高并无性别差异。另外一项研究表明,入组的194例AIDS患者中,通过计算SDI指数的方法显示椎体骨折患者达41例(21.1%),亚临床椎体骨折发病率高达20.1%,进一步分析认为椎体骨折的主要危险因素为高龄和激素应用史,而抗病毒药物可能并非导致椎体骨折高发的主要因素<sup>[21]</sup>。据Torti等<sup>[22]</sup>研究报道,在一项横断面研究中HIV阳性患者亚临床骨折的发生率(26.9%)是健康人群(12.9%)的2倍,且此类人群多伴骨质疏松。而在健康人群中,老年人群及绝经后女性发生亚临床骨折的概率较大。加拿大一项关于女性骨骼健康的病例对照研究也证实,亚临床骨折更易发生在AIDS女性患者中(26.1% vs. 17.3%,  $OR = 1.7$ )。意大利Borderi等<sup>[20]</sup>近期研究也证实了以上观点:HIV感染者中无症状或接受过ART治疗的患者椎体骨折患病率分别为18%和24%。此外,患者严重骨折和多发骨折的患病率显著升高;其中19例患者(40%)发生多椎骨骨折,且椎体骨折患者年龄较大,肾功能不全( $eGFR < 60$  ml/min)患者较未发生骨折的HIV阳性患者发生率更高<sup>[23]</sup>。

### 四、AIDS患者亚临床骨折可能的发生机制

亚临床骨折发生机制较为复杂,主要是以下3个方面:

①抗逆转录病毒药物对骨代谢的影响;②HIV对骨代谢的影响;③其他因素的影响。

1. 抗逆转录病毒药物对骨代谢的影响:大量研究表明抗逆转录病毒疗法会造成骨质流失及骨密度降低,继而引发亚临床骨折。ART导致患者抗逆转录药物治疗第一年约3%~6% BMD损失,类似于绝经后的BMD损失量;ART

所导致的BMD损失多见于HIV感染人群中BMD降低时,尤其是HIV较长时间持续感染者<sup>[24]</sup>。最近一项研究比较亚临床骨折发生与核苷(酸)模拟逆转录酶抑制剂(nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTIs)、模拟非核苷逆转录酶抑制剂(new non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs)和蛋白酶抑制剂(protease inhibitors, PIs) 3种不同ART治疗方案的相关性。此3种治疗方案均会导致骨密度下降,而与其他2个治疗方案相比,NRTIs方案治疗者骨密度下降更为显著。此外,有研究表明NRTIs方案会导致成骨细胞的基因表达和功能障碍,导致骨形成减少,骨密度下降<sup>[25]</sup>。AIDS抗逆转录药物治疗也可对磷酸盐和维生素D的新陈代谢产生直接和间接影响,因骨矿化作用受损而导致骨密度下降<sup>[26]</sup>。据Calmy等<sup>[27]</sup>研究报道,一项由153例接受联合抗病毒治疗的AIDS患者参加的横断面研究表明,替诺福韦酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)可使骨代谢指标增加,而应用蛋白酶抑制剂治疗会使骨密度显著降低,以上因素均导致AIDS患者骨折风险高于健康人。

2. HIV感染对骨代谢的影响:近年来为探索HIV感染对AIDS患者骨代谢和骨质疏松骨折的影响机制而进行了一系列骨代谢相关指标的研究。其中,成果较多的是骨代谢标志物如骨保护素/NF- $\kappa$ B活化受体/NF- $\kappa$ B活化受体配基(osteoprotegerin/receptor activator of NF- $\kappa$ B/receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand, OPG/RANK/RANKL)系统。骨保护素/NF- $\kappa$ B活化受体配基(osteoprotegerin/receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand, OPG/RANKL)比值是用于衡量OPG/RANK/RANKL系统的重要指标,其异常改变与HIV阳性患者骨密度下降相关。据Biver等<sup>[10]</sup>研究报道,HIV破坏成骨细胞与破骨细胞功能而打破原有平衡,进而影响OPG/RANK/RANKL系统,使AIDS患者骨质大量流失。因此,AIDS患者较同年龄段的健康人更易发生亚临床骨折。有研究还提出,骨密度降低与年龄、同性恋人群、低BMI指数、病毒载量和CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞计数较低均相关<sup>[28-29]</sup>。此外,据报道HIV还可诱导成骨细胞前体即骨髓间充质干细胞凋亡<sup>[30]</sup>,能够在成骨细胞内持续激活各类促炎细胞因子、肿瘤坏死因子等而诱导成骨细胞发生凋亡,进而影响AIDS患者的骨量<sup>[31]</sup>。

3. 其他影响因素:Shahar等<sup>[32]</sup>骨密度降低机制研究(包括75例埃塞俄比亚年轻女性AIDS患者)表明:较低维生素D4水平可能引起患者骨密度下降。此外,钙量摄入和日照时间不足也是引起骨密度下降的危险因素。一项统计了高龄男性AIDS患者的循证医学研究发现,225例受试者中50%以上老年男性HIV感染者出现骨密度下降<sup>[33]</sup>。AIDS患者合并丙型肝炎或者糖尿病同样会增加亚临床骨折风险<sup>[34]</sup>。而传统影响因素即低身体质量指数(body mass index, BMI)指数、

较低血钙水平、性腺机能减退、甲状腺功能亢进、甲状旁腺功能亢进、肾功能衰竭、大量使用阿片类或海洛因等药物、滥用糖皮质激素、绝经和大量饮酒等因素<sup>[35]</sup>均为AIDS患者可能合并的基础疾病,均可导致该类人群亚临床骨折发生风险高于健康人群。

#### 五、HIV感染者亚临床骨折的药物治疗

HIV感染为导致亚临床骨折的危险因素,AIDS患者因多种原因均会导致骨密度显著下降。为解决抗逆转录病毒药物导致的骨密度降低引发的亚临床骨折,一项Meta分析显示:在为期96周的以双磷酸盐缓解AIDS患者骨密度降低试验中,试验组患者每周服用阿仑磷酸钠70 mg,与等剂量安慰剂对照组进行对比,发现服用阿仑磷酸钠患者的腰椎和髌关节处的骨密度均有所增加<sup>[36]</sup>,为有效地防止AIDS患者因骨质疏松而引起的亚临床骨折提供了新的思路。目前对绝经后AIDS女性患者研究发现,可采用雌激素替代疗法应对该类患者亚临床骨折,据Johnell等<sup>[37]</sup>研究表明,雌激素选择性受体药物雷洛昔芬可能将会替代双磷酸盐,预防AIDS女性患者绝经后亚临床骨折的有效药物。

有研究还提出一种抑制NF- $\kappa$ B活化受体配基(receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand, RANKL)的策略,可使绝经后女性患者(100例)的骨转换标记物迅速下降,同时也证明了RANKL抑制剂对人类的骨组织代谢有重要意义。迄今为止,临床常用的RANKL抑制剂Dnsumab为一种人类IgG2 Ab,以高亲和力结合RANKL,不同于Fc-OPG,其并不结合小鼠和大鼠RANKL和TRAIL。Dnsumab通过减少骨吸收而有效地降低骨折风险,并显示出在增加绝经后妇女骨密度上优于双磷酸盐<sup>[38]</sup>;该方法可能为减少HIV感染所致患者骨量流失增加,避免发生亚临床骨折的提供新思路。

#### 六、亚临床骨折研究展望

HIV阳性受试者亚临床椎体骨折风险约为HIV阴性受试者的2倍<sup>[20]</sup>,显著高于非HIV感染人群的患病率。虽然HIV感染人群中亚临床脊椎骨折的危险因素尚未明确,但应该避免公认危险因素如吸烟、酗酒、久坐、维生素D缺乏症以及糖皮质激素使用。此外,在高危人群中应考虑用X射线筛查亚临床脊柱骨折。同时需要进一步确定国内HIV阳性患者的脊椎骨折发生率,明确其相关危险因素,并进一步制定有效的预防策略。

#### 参 考 文 献

- [1] Borderi M, Calza L, Colangeli V, et al. Prevalence of sub-clinical vertebral fractures in HIV-infected patients[J]. New Microbiol, 2014, 37(1): 25-32.
- [2] Gazzola L, Savoldi A, Bai F, et al. Assessment of radiological vertebral fractures in HIV-infected patients: clinical implications and predictive factors[J]. HIV Med, 2015, 16(9): 563-571.
- [3] Borderi M, Calza L, Colangeli V, et al. Prevalence of sub-clinical vertebral fractures in HIV-infected patients[J]. New

- Microbiol,2014,37(1):25-32.
- [4] Ilha TASH, Comim FV, Copes RM, et al. HIV and vertebral fractures: a systematic review and metanalysis[J]. *Sci Rep*,2018,8(1):7838.
- [5] CF Buckens, PA de Jong, WP Mali, et al. Prevalent vertebral fractures on chest CT: higher risk for future hip fracture[J]. *J Bone Miner Res*,2014,29(2):392-398.
- [6] Kanis J. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk[J]. *Lancet*,2002,359(9231):1929-1936.
- [7] Latika GU, Able LA, Sukesh ED, et al. Prevalence and predictors of asymptomatic vertebral fractures in inflammatory myositis[J]. *Int J Rheum Dis*,2018,21(3):725-731.
- [8] Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK[J]. *Osteoporos Int*,2008,19:385-397.
- [9] Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX—assessment and intervention thresholds for the UK[J]. *Osteoporos Int*,2008,19(10):1395-1408.
- [10] Calmy A, Chevalley T, Delhumeau C, et al. Long-term HIV infection and antiretroviral therapy are associated with bone microstructure alterations in premenopausal women[J]. *Osteoporos Int*,2013,24(6):1843-1852.
- [11] Biver E, Calmy A, Delhumeau C, et al. Microstructural alterations of trabecular and cortical bone in long-term HIV-infected elderly men on successful antiretroviral therapy[J]. *AIDS*,2014,23,28(16):2417-2427.
- [12] Yin MT, Lund E, Shah J, et al. Lower peak bone mass and abnormal trabecular and cortical microarchitecture in young men infected with HIV early in life[J]. *AIDS*,2014,28(3):345-353.
- [13] Yin MT, Shu A, Zhang CA, et al. Trabecular and cortical microarchitecture in postmenopausal HIV-infected women[J]. *Calcif Tissue Int*,2013,92(6):557-565.
- [14] Silva BC, Leslie WD, Resch H, et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image[J]. *J Bone Miner Res*,2014,29(3):518-530.
- [15] Silva BC, Broy SB, Boutroy S, et al. Fracture risk prediction by non-BMD DXA measures: the 2015 ISCD official positions Part 2: Trabecular Bone Score[J]. *J Clin Densitom*,2015,18(3):309-330.
- [16] Ulivieri FM, Silva BC, Sardaneli F, et al. Utility of the trabecular bone score (TBS) in secondary osteoporosis[J]. *Endocrine*,2014,47(2):435-448.
- [17] Lorenzo C, Pennica A, Argento JG, et al. Trabecular bone score (TBS) is associated with subclinical vertebral fractures in HIV infected patients[J]. *Bone Miner Metab*,2018,36:111-118.
- [18] Hoy J, Young B. Do people with HIV infection have a higher risk of fracture compared with those without HIV infection[J]. *Curr Opin HIV/AIDS*,2016,11(3):301-305.
- [19] Mccormsey GA, Tebas P, Shane E, et al. Bone disease in HIV infection: A practical review and recommendations for HIV care providers[J]. *Clin Infect Dis*,2010,51(8):937-946.
- [20] Triant VA, Brown TT, Lee H, et al. Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2008,93(9):3499-3504.
- [21] 王萍萍, 柯耀华, 张浩, 等. 绝经后妇女740例脆性骨折部位与骨密度关系的分析[J]. *中国科医学*,2010,13(4):372-373.
- [22] Torti C, Mazziotti G, Soldini PA, et al. High prevalence of radiological vertebral fractures in HIV-infected males[J]. *Endocrine*,2012,41(3):512-7.
- [23] Borderi M, Calza L, Colangeli V, et al. Prevalence of sub-clinical vertebral fractures in HIV-infected patients[J]. *New Microbiol*,2014,37(1):25-32.
- [24] Moir S, Fauci AS. B cells in HIV infection and disease[J]. *Nat Rev Immunol*,2009,9(4):235-245.
- [25] Grigsby IFPL, Mansky LM, Gopalakrishnan R, et al. Tenofovir treatment of primary osteoblasts alters gene expression profiles: implications for bone mineral density loss[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2010,394(1):48-53.
- [26] Borderi M, Gibellini D, Vescini F, et al. Metabolic bone disease in HIV infection[J]. *AIDS*,2009,23:1297-1310.
- [27] Calmy A, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Low bone mineral density, renal dysfunction, and fracture risk in HIV infection: A cross-sectional study[J]. *J Infect Dis*,2009,200(11):1746-1754.
- [28] Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial[J]. *JAMA*,2004,292(2):191-201.
- [29] Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging[J]. *Annu Rev Med*,2011,62:141-155.
- [30] Wang L, Mondal D, La Russa VF, et al. Suppression of clonogenic potential of human bone marrow mesenchymal stem cells by HIV type 1: putative role of HIV type tat protein and inflammatory cytokines[J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*,2002,18(13):917-931.
- [31] Albright P, Du P, Haas RE, et al. Evidence-based screening for low bone mineral density in HIV-infected men[J]. *JANAC*,2014,6(3):532-540.
- [32] Shahar E, Segal E, Rozen GS, et al. Vitamin D status in young HIV infected women of various ethnic origins: Incidence of vitamin D deficiency and possible impact on bone density[J]. *Clinical Nutrition*,2013,32(1):83-87.
- [33] Albright P, Du P, Haas RE, et al. Evidence-based screening for low bone mineral density in HIV-infected men[J]. *J Assoc Nurses AIDS Care*,2014,25(6):532-540.
- [34] Young B, Dao CN, Buchacz K, et al. Increased rates of bone fracture among HIV-infected persons in the HIV outpatient study (HOPS) compared with the US general population, 2000-2006[J]. *Clin Infect Dis*,2011,52(8):1061-1068.
- [35] Mayer KH, Amorosa V, Tebas P. Bone disease and HIV infection[J]. *CID*,2006,42(1):108-124.
- [36] Pinzone MR, Moreno S, Cacopardo B, et al. Is there enough evidence to use bisphosphonates in HIV-infected patients? A systematic review and meta-analysis[J]. *AIDS Rev*,2014,16(4):213-222.
- [37] Johnell O, Amorosa V, Tebas P, et al. Associations between baseline risk factors and vertebral fracture risk in the multiple outcomes of raloxifene evaluation (MORE) study[J]. *J Bone Miner Res*,2004,19(5):764-772.
- [38] Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS, et al. Bench to bedside: elucidation of the OPG-RANK-RANKL pathway and the development of denosumab[J]. *Nat Rev Drug Discov*,2012,11(5):4011-4119.

(收稿日期: 2018-11-04)

(本文编辑: 孙荣华)

马睿, 张强. 获得性免疫缺陷综合征患者脊柱亚临床骨折研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2019,13(3):181-184.