

高胆固醇血症患者跟腱厚度的相关因素分析

王 蓓¹, 林 玲², 潘丽丽², 何成毓², 万象新³, 郑志昂⁴, 黄正新², 邹朝宝³, 符明昌⁴

(1. 广州医科大学研究生学院, 广东省广州市 510000; 海南省第三人民医院 2. 心内科,

3. 放射科, 4. 检验科, 海南省三亚市 572000)

[关键词] 高胆固醇血症; 跟腱厚度; 跟腱黄色瘤; 直接数字化 X 线摄影术

[摘要] **目的** 研究高胆固醇血症患者跟腱厚度(ATT)的相关影响因素, 对高胆固醇血症伴有跟腱增厚的患者进行综合防治。**方法** 收集 2014 年 3 月至 2015 年 3 月年龄在 18~70 岁之间的高胆固醇血症患者 104 例, 其中男性 50 例, 女性 54 例。将患者分为 ATT 增厚组(ATT \geq 9 mm)和 ATT 正常组(ATT<9 mm), 比较两组之间一般临床资料的差异, 并采用 Logistic 回归模型对高胆固醇血症患者 ATT 的相关因素进行单因素和多因素分析。**结果** ATT 增厚组和 ATT 正常组在体重(63.70 \pm 11.16 kg 比 56.45 \pm 9.96 kg)、身高(162.91 \pm 6.48 cm 比 160.08 \pm 6.90 cm)、体质指数(24.03 \pm 3.30 kg/m² 比 22.17 \pm 2.83 kg/m²)、总胆固醇(8.47 \pm 1.39 mmol/L 比 7.67 \pm 1.94 mmol/L)、低密度脂蛋白胆固醇(6.14 \pm 0.99 mmol/L 比 5.12 \pm 0.13 mmol/L)、高密度脂蛋白胆固醇(1.17 \pm 0.42 mmol/L 比 1.97 \pm 1.31 mmol/L)、载脂蛋白 AI(1.18 \pm 0.26 mmol/L 比 1.62 \pm 0.21 mmol/L)方面差异具有统计学意义。Logistic 单因素回归分析显示, 不同身高(OR=1.604, 95%CI 为 1.002~1.129)、体质指数(OR=1.271, 95%CI 为 1.064~1.390)、总胆固醇(OR=1.391, 95%CI 为 1.014~1.715)、高密度脂蛋白胆固醇(OR=0.028, 95%CI 为 0.007~0.115)、低密度脂蛋白胆固醇(OR=2.385, 95%CI 为 1.494~3.807)、载脂蛋白 AI(OR=0.006, 95%CI 为 0.001~0.046)的高胆固醇血症患者 ATT 差异显著。Logistic 多因素回归分析显示, 在高胆固醇血症患者中, 低密度脂蛋白胆固醇(OR=1.871, 95%CI 为 1.067~3.280)是 ATT 的独立危险因素, 高密度脂蛋白胆固醇(OR=0.099, 95%CI 为 0.017~0.573)和载脂蛋白 AI(OR=0.035, 95%CI 为 0.003~0.412)为 ATT 的保护性因素。**结论** 伴有 ATT 增厚的高胆固醇血症患者具有更高的血清胆固醇水平, 低密度脂蛋白胆固醇为独立危险因素, 高密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白 AI 为保护性因素。因此, 应该对伴有 ATT 增厚的高胆固醇血症患者的危险因素进行防治, 强化降胆固醇治疗。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Correlation Factors of Achilles Tendon Thickness in Patients with Hypercholesterolemia

WANG Bei¹, LIN Ling², PAN Li-Li², HE Cheng-Yu², WAN Xiang-Xin³, ZHENG Zhi-Ang⁴, HUANG Zheng-Xin², ZOU Chao-Bao³, and FU Ming-Chang⁴

(1. Graduate School of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510000, China; 2. Department of Cardiology; 3. Department of Radiology; 4. Clinical Laboratory, the Third People's Hospital of Hainan Province, Sanya, Hainan 572000, China)

[KEY WORDS] Hypercholesterolemia; Achilles Tendon Thickness; Achilles Tendon Xanthoma; Digital Radiography

[ABSTRACT] **Aim** To analyze the correlation factors of achilles tendon thickness in patients with hypercholesterolemia, and offer comprehensive prevention and treatments for patients with hypercholesterolemia accompanied by achilles tendon thickening. **Methods** 104 patients (50 males and 54 females) with hypercholesterolemia, aged between 18 and 70 years old, were enrolled into this study from March 2014 to March 2015. They were divided into achilles tendon thickening group of 41 cases and achilles tendon normal group of 64 cases, comparing the differences of general clinical da-

[收稿日期] 2015-06-30

[修回日期] 2015-09-15

[基金项目] 海南省医药卫生科研项目(1421320.24A1005); 三亚市医疗卫生科技创新项目(2014YW19)

[作者简介] 王蓓, 硕士研究生, 主要从事心血管病的相关研究, E-mail 为 wangbei920@126.com。何成毓, 硕士研究生, 副主任医师, 主要从事高血压、冠心病的诊断和治疗。通讯作者林玲, 博士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事心血管疾病的诊疗及应用基础研究, E-mail 为 linl6@163.com。

ta between the two groups, and single and multiple regression analysis were made to assess the correlation factors of achilles tendon thickness in hypercholesterolemia patients.

Results There existed significant difference in body weight (63.70 ± 11.16 kg *vs.* 56.45 ± 9.96 kg), height (162.91 ± 6.48 cm *vs.* 160.08 ± 6.90 cm), body mass index (24.03 ± 3.30 kg/m² *vs.* 22.17 ± 2.83 kg/m²), the level of TC (8.47 ± 1.39 mmol/L *vs.* 7.67 ± 1.94 mmol/L), the level of LDLC (6.14 ± 0.99 mmol/L *vs.* 5.12 ± 0.13 mmol/L), the level of HDLC (1.17 ± 0.42 mmol/L *vs.* 1.97 ± 1.31 mmol/L) and the level of apolipoprotein AI (1.18 ± 0.26 mmol/L *vs.* 1.62 ± 0.21 mmol/L) between the achilles tendon thickening group and the achilles tendon normal group in patients with hypercholesterolemia. Univariate Logistic regression analysis showed that the achilles tendon thickness had significant difference in different height (OR=1.604, 95%CI was 1.002~1.129), body mass index (OR=1.271, 95%CI was 1.064~1.390), TC (OR=1.391, 95%CI was 1.014~1.715), HDLC (OR=0.028, 95%CI was 0.007~0.115), LDLC (OR=2.385, 95%CI was 1.494~3.807), ApoAI (OR=0.006, 95%CI was 0.001~0.046) in hypercholesterolemia patients. Multiple Logistic regression analysis showed that LDLC (OR=1.871, 95%CI was 1.067~3.280) was risk factor while HDLC (OR=0.099, 95%CI was 0.017~0.573) and apolipoprotein AI (OR=0.035, 95%CI was 0.003~0.412) were protective factors of achilles tendon thickness in hypercholesterolemia patients.

Conclusion

The hypercholesterolemia patients with thickened achilles tendon thickness have higher serum cholesterol levels. Serum LDLC is the independent risk factor while HDLC and apolipoprotein AI are protective factors in patients with hypercholesterolemia. So it is imperative to take intensive treatment in hypercholesterolemia patients accompanied with thickened achilles tendon thickness.

血清胆固醇升高会导致皮肤/肌腱黄色瘤的出现^[1],这种表现在家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)患者中尤为明显^[2-3]。跟腱作为全身最厚最强壮的肌腱^[4],位置表浅,测量方便,跟腱黄色瘤的早期表现为跟腱增厚,见于尚未形成明显的肉眼可见的黄色瘤前,跟腱厚度(achilles tendon thickness, ATT)可为跟腱黄色瘤提供更加具体的量化指标。血清胆固醇水平可对 ATT 造成影响,但对于高胆固醇血症患者 ATT 的相关危险因素分析目前国内外研究较少。因此,本研究在国内首次采用日本标准化的直接数字化 X 线摄影术(digital radiography, DR)对高胆固醇血症患者 ATT 进行测量,分析高胆固醇血症患者 ATT 的相关影响因素,从而对高胆固醇血症并伴有 ATT 增厚的患者进行综合防治。

1 资料和方法

1.1 临床资料

研究对象为 2014 年 3 月至 2015 年 3 月年龄在 18~70 岁之间、曾在三甲医院诊断为高胆固醇血症的患者,在我院复测血脂,血清低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)水平仍高于正常上线者(LDLC ≥ 4.14 mmol/L),随机选择 104 例,其中男性 50 例,女性 54 例。依据日本 2012 年《FH 管理指南》^[5],ATT ≥ 9 mm 的患者为 ATT 增厚组,ATT < 9 mm 的患者为 ATT 正常组。因左右两侧的 ATT 无统计学差异,参考国外资料,左右两侧

不再分开统计处理,以 ATT 平均值为指标进行统计^[6]。本研究所有对象不包括既往服用降脂药物、肌腱炎、腱鞘炎、滑囊炎、痛风结节、类风湿性关节炎、跟腱外伤史或跟腱术后患者。

1.2 诊断标准

高胆固醇血症的诊断标准根据《中国成人血脂异常防治指南(2007 年)》^[7]:空腹血清 LDLC < 3.37 mmol/L 为合适范围; $3.37 \leq \text{LDLC} \leq 4.12$ mmol/L 为边缘升高;LDLC ≥ 4.14 mmol/L 为升高;LDLC ≥ 5.18 mmol/L 为重度高胆固醇血症。采用日本标准化 DR 测量方法对所有研究对象的 ATT 进行测量,ATT ≥ 9 mm 认为是跟腱增厚。

1.3 标本采集及检测

分别检测研究对象身高、体重、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP),计算体质指数(body mass index, BMI)。研究对象禁食 12 h 后于次日清晨空腹采集肘静脉血,采用己糖激酶法测定空腹血糖(fasting blood glucose, FBG),血浆清除法检测总胆固醇(total cholesterol, TC)、LDLC、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC),免疫透射比浊法测定载脂蛋白 AI (apolipoprotein AI, ApoAI)、载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB),琼脂糖凝胶电泳法测定脂蛋白(a) [lipoprotein (a), Lp (a)],所有生化指标质控均符合要求。

1.4 ATT 测量

使用标准化 DR 跟腱厚度测量法测定 ATT,摄影射线量约 0.05 mSV/shot,射线设定为 50 kV、5

mAS,射线源到被拍摄者的距离为 120 cm。被拍摄者以侧卧位,双脚同方向弯曲拍摄,下腿骨和足底呈 90°,在脚跟侧的位置放置放射测量标尺,把后脚跟稍微抬高,保持脚底板的中间线和地面呈平行状;用 X 光片上映出放射测量标尺在根骨突出部分开始向上 8 cm 的范围内测量 ATT 最厚部位,并做标记。分别测量患者左右两侧 ATT(图 1)。

1.5 统计学方法

正态分布计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,偏态分布计量资料用中位数(M)及四分位数(Q)进行描述。ATT 增厚组和 ATT 正常组的一般临床资料采用两独立样本 *t* 检验(符合正态分布)或两独立样本秩和检验(不符合正态分布),采用 Logistic 回归模型分析与高胆固醇血症患者 ATT 相关的影响因素。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

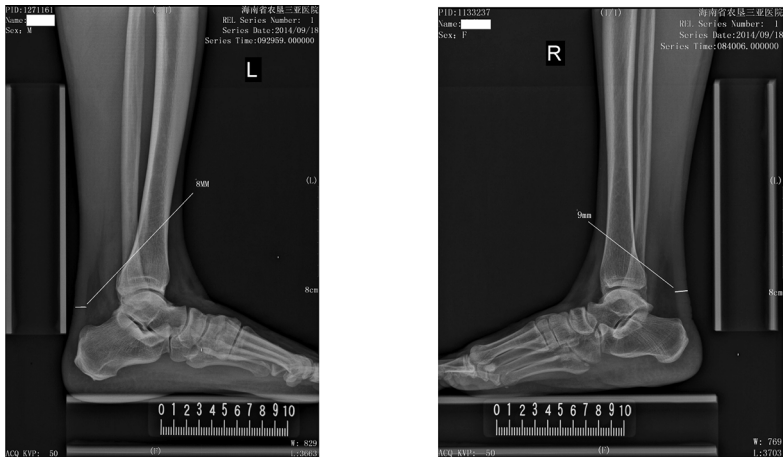


图 1. ATT 的标准化 DR 测量 左图为左侧 ATT,右图为右侧 ATT。
Figure 1. The standardized measurement of ATT by DR

表 1. 两组一般资料比较

项 目	ATT 正常组	ATT 增厚组	<i>P</i> 值
男/女(例)	30/33	20/21	0.141
年龄(岁)	52.02±11.02	53.00±9.12	0.635
身高(cm)	160.08±6.90	162.91±6.48	0.038
体重(kg)	56.45±9.96	63.7±11.16	0.016
BMI(kg/m ²)	22.17±2.83	24.03±3.30	0.019
收缩压(mmHg)	130.43±15.41	131.98±12.32	0.590
舒张压(mmHg)	83.37±11.63	83.95±8.52	0.782
FBG(mmol/L)	6.16±2.73	6.45±2.93	0.613
TC(mmol/L)	7.67±1.94	8.47±1.39	0.019
LDLC(mmol/L)	5.12±0.13	6.14±0.99	<0.000
HDLc(mmol/L)	1.97±1.31	1.17±0.42	0.022
ApoAI(mmol/L)	1.62±0.21	1.18±0.26	<0.000
ApoB(mmol/L)	1.51±0.42	1.18±0.26	0.699
Lp(a)(mg/L)	216.12±267.10	269.43±218.80	0.203

2 结 果

2.1 一般临床资料

ATT 正常组与 ATT 增厚组性别构成、病例数无统计学意义差异,具有可比性。ATT 增厚组体重、身高、BMI、TC 及 LDLC 水平高于 ATT 正常组, HDLC、ApoAI 水平低于 ATT 正常组($P<0.05$),而血压、FBG、ApoB 及 Lp(a)水平差异无统计学意义($P>0.05$;表 1)。

2.2 Logistic 单因素回归分析

将身高、体重、BMI、TC、HDLc、LDLC、ApoAI、ApoB、Lp(a)、FBG 分别作为自变量,将 ATT 是否增厚作为因变量进行 Logistic 单因素回归分析,结果发现身高、BMI、TC、HDLc、LDLC 及 ApoAI 为 ATT 的影响因素($P<0.05$;表 2)。

表 2. 高胆固醇血症患者 ATT 影响因素的 Logistic 单因素回归分析

自变量	β	标准误	Wald	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
性别	-0.602	0.408	2.183	0.120	0.548	0.246~1.217
年龄	0.010	0.020	0.229	0.632	1.010	0.971~1.050
身高	0.062	0.030	4.160	0.041	1.064	1.002~1.129
体重	0.006	0.011	0.371	0.542	1.007	0.986~1.028
BMI	0.196	0.068	8.271	0.004	1.271	1.064~1.390
TC	0.277	0.134	4.243	0.039	1.139	1.014~1.715
LDLC	0.869	0.239	13.274	0.000	2.385	1.494~3.807
HDLc	-3.573	0.720	24.628	0.000	0.028	0.007~0.115
ApoAI	-5.084	1.027	24.484	0.000	0.006	0.001~0.046
ApoB	-0.209	0.533	0.153	0.695	0.812	0.285~2.238
Lp(a)	0.001	0.001	0.983	0.321	1.001	0.999~1.003
FBG	0.036	0.071	0.259	0.611	1.037	0.092~1.191

2.3 Logistic 多因素回归分析

将单因素分析中差异具有统计学意义的指标作为自变量,以 ATT 是否增厚为因变量进行多因素 Logistic 回归分析。因身高与 BMI 及 TC 与 LDLC 互相影响,存在多重共线性,张新书等^[6]研究表明身高与 ATT 的关系密切,且《中国成人血脂异常防治指南》推荐以 LDLC 取代 TC 对疾病进行危险性评估更有意义,故剔除 BMI 和 TC。结果发现 LDLC、HDLc、ApoAI 均为 ATT 的相关因素,其中 LDLC 为 ATT 的独立危险因素,HDLc 和 ApoAI 为 ATT 的独立保护因素(表 3)。

表 3. 高胆固醇血症患者 ATT 影响因素的 Logistic 多因素回归分析

Table 3. Multivariate Logistic regression analysis on influence factors of ATT in hypercholesterolemia patients

因素	β	标准误	Wald	P 值	OR 值	95%CI
身高	0.071	0.047	2.269	0.132	1.073	0.979~1.177
LDLC	0.626	0.287	4.779	0.029	1.871	1.067~3.280
HDLc	-2.310	0.894	6.668	0.010	0.099	0.017~0.573
ApoAI	-3.363	1.263	7.085	0.008	0.035	0.003~0.412

3 讨 论

高胆固醇血症会导致黄色瘤的出现^[8],FH 作为高胆固醇血症的典型代表,黄色瘤为其特征性表现之一^[9]。Pejic 等^[10]认为在任何年龄下若出现黄色瘤均提示 FH 的诊断,Ebeling 等^[11]研究发现非 FH 的高胆固醇血症患者也有黄色瘤的出现。肌腱黄色瘤好发于跟腱及肘关节、腕关节、膝关节等伸肌腱^[12],其中以跟腱黄色瘤为最常见且与血脂代谢异常关系最为密切^[13]。跟腱黄色瘤与多项因素有关,ATT 增厚为跟腱黄色瘤的早期表现,可被患者感知,因此本研究以可量化的 ATT 为代表探讨高胆固醇血症患者(包括 FH 患者和非 FH 的高胆固醇血症患者)跟腱黄色瘤的相关因素。

ATT 增厚可通过临床查体和影像学检查进行诊断。临床查体包括视诊和局部触诊,但为医师主观性判断,不能准确评估 ATT 的确切数值。超声是目前评估 ATT 的影像学检查手段之一,但超声检测结果为检查医师对跟腱进行即时测量得出,主观性较强,跟腱周围没有明显的回声区域可进行对比,测量结果容易受检查者的手法、角度影响,可重复性较差,特别是关于跟腱厚度的测量迄今尚无标准

化。自 1997 年世界上第一台 DR 系统使用以来,DR 逐渐在临床普及,优点为:灰阶动态范围大、密度分辨率相对较高、线性好、层次丰富,使组织结构和病灶得到最佳显示,可进行后期处理,并可作为客观记录,便于复查时对照和会诊等,但日本首次使 ATT 的 DR 测量得到标准化。因此本研究在国内首次采取标准化的 DR 测量方法进行 ATT 测量。

Meta 分析显示,在 FH 患者中,伴有黄色瘤者 TC、LDLC、HDLc 水平的平均值分别为 10.03 mmol/L、8.08 mmol/L 和 1.27 mmol/L,高于无黄色瘤者(平均值分别为 8.89 mmol/L、6.95 mmol/L 和 1.30 mmol/L)^[14]。在本研究中,ATT 增厚组 TC、LDLC、HDLc 水平高于 ATT 正常组,与既往研究结果类似。此外,ApoAI 可反映血液中 HDL 的数量,为抗动脉粥样硬化的脂蛋白,能够降低心血管病发病危险。本研究还首次探讨了高胆固醇血症患者 ApoAI 对 ATT 的影响,结果显示高胆固醇血症患者中 ATT 增厚组 ApoAI 低于 ATT 正常组。因此若高胆固醇血症患者伴有 ATT 增厚,可能预示着更严重的血清胆固醇水平,控制血清胆固醇水平对伴有跟腱黄色瘤的高胆固醇血症患者尤为重要。另外,既往研究发现,黄色瘤是动脉粥样硬化和缺血性心脏病的独立预测因子^[15]。一项来自丹麦包含有 12745 例研究对象的前瞻性研究表明,黄色瘤的出现可使心肌梗死的风险增加 48%,缺血性心脏病的发病风险增加 39%^[16]。另一项综合了 22 例报道的 Meta 分析显示,黄色瘤的出现可使高胆固醇血症患者心血管疾病的发病率增加 3.2 倍^[3],因此,对于伴有黄色瘤的高胆固醇血症患者,降低血清胆固醇水平对降低其心血管疾病的发生具有十分重要的意义。

本研究经 Logistic 多因素回归分析显示,LDLC 为 ATT 的独立危险因素,HDLc 和 ApoAI 为 ATT 的保护性因素,可能与跟腱黄色瘤的形成机制有关。血清 LDLc 增高,从血管进入外周组织形成 ox-LDL,巨噬细胞吞噬 ox-LDL 形成泡沫细胞,泡沫细胞聚集和胶原纤维增生形成^[16],与动脉粥样硬化相似^[17-18]。目前降脂治疗是跟腱增厚早期的首选预防治疗手段^[16]。已有研究发现,目前临床上应用的降脂治疗手段均可使早期增厚的跟腱回缩^[19],在跟腱增厚的早期,预计使用降脂药物 12 个月左右就可见到跟腱回缩^[14]。他汀类药物可使高胆固醇血症患者明显增厚的跟腱回缩,但长期大剂量使用可影响肌腱胶原纤维组织形成,降低肌腱的生物力学强度下降,使其更容易断裂^[20],因此在采用他汀类药

物时,应仔细观察与肌腱有关的症状和体征^[21]。

综上所述,伴有 ATT 增厚的高胆固醇血症患者具有更高的血清胆固醇水平,LDLC、HDLc、ApoAI 为 ATT 的相关因素,其中 LDLC 为独立危险因素,HDLc 和 ApoAI 为保护因素。因此对伴有跟腱黄色瘤的高胆固醇血症患者应进行危险因素的防治,强化降胆固醇治疗,降低心血管事件的发生率。

[参考文献]

- [1] Beason DP, Hsu JE, Marshall SM, et al. Hypercholesterolemia increases supraspinatus tendon stiffness and elastic modulus across multiple species [J]. J Shoulder Elbow Surg, 2013, 22 (5): 681-686.
- [2] 王蓓,林玲. 家族性高胆固醇血症的临床与基因治疗新进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22 (12): 1 287-291.
- [3] Terasaki F, Morita H, Harada-Shiba M, et al. Familial hypercholesterolemia with multiple large tendinous xanthomas and advanced coronary artery atherosclerosis [J]. Intern Med, 2013, 52: 577-581.
- [4] Turan A, Teber MA, Yakut ZI, et al. Sonoelastographic assessment of the age-related changes of the achilles tendon [J]. Med Ultrason, 2015, 17 (1): 58-61.
- [5] Harada-Shiba M, Arai H, Oikawa S, et al. Guidelines for the management of familial hypercholesterolaemia [J]. J Atheroscler Thromb, 2012, 19: 1 043-060.
- [6] 张新书,龙亚雯,王瑛,等. 正常人跟腱超声解剖学研究及其临床意义 [J]. 中华超声影像学杂志, 1999, 8 (3): 172-174.
- [7] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35 (5): 390-422.
- [8] Reichwaldt I, Zustin J, Wenke K, et al. Differential diagnosis of tendon tumors: xanthomas caused by hyperlipidemia in children [J]. J Pediatr Surg, 2010, 45 (10): e 9-12.
- [9] Defesche JC. Familial hypercholesterolemia [M]. In: Betteridge DJ (ed). Lipids and vascular disease. Martin Dunitz; London, 2000; 65-76.
- [10] Pejic RN. Familial hypercholesterolemia [J]. Ochsner J, 2014, 14 (4): 669-672.
- [11] Ebeling T, Farin P, Pyorala K. Ultrasonography in the detection of achilles tendon xanthomata in heterozygous familial hypercholesterolemia [J]. Atherosclerosis, 1992, 97: 217-228.
- [12] 赵水平. 家族性混合型高脂血症 [J]. 中国动脉硬化杂志, 1996, 4 (4): 304-307.
- [13] Tsouli SG, Xydis V, Argyropoulou MI, et al. Regression of achilles tendon thickness after statin treatment in patients with familial hypercholesterolemia: an ultrasonographic study [J]. Atherosclerosis, 2009, 205 (1): 151-155.
- [14] Oosterveer DM, Versmissen J, Yazdanpanah M, et al. Differences in characteristics and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients with and without tendon xanthomas: A systematic review and meta-analysis [J]. Atherosclerosis, 2009, 207 (2): 311-317.
- [15] Tsouli SG, Kiortsis DN, Argyropoulou MI, et al. Pathogenesis, detection and treatment of achilles tendon xanthomas [J]. Eur J Clin Invest, 2005, 35 (4): 236-244.
- [16] Christoffersen M, Frikke-Schmidt R, Schnohr P, et al. Xanthelasmata, arcus corneae, and ischaemic vascular disease and death in general population: prospective cohort study [J]. BMJ 2011, 343: d5497.
- [17] Rekha A, Rai DK. Tendon xanthomas [J]. Foot (Edinb), 2010 (20): 85-86.
- [18] Zak A, Zeman M, Slaby A, et al. Xanthomas: clinical and pathophysiological relations [J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2014, 158 (2): 181-188.
- [19] Lakey WC, Greyschok N, Guyton JR. Adverse reactions of achilles tendon xanthomas in three hypercholesterolemic patients after treatment intensification with niacin and bile acid sequestrants [J]. J Clin Lipidol, 2013, 7: 178-181.
- [20] de Oliveira LP, Vieira CP, Guerra FD, et al. Structural and biomechanical changes in the achilles tendon after chronic treatment with statins [J]. Food Chem Toxicol, 2015, 77: 50-57.
- [21] de Oliveira LP, Vieira CP, Da Ré Guerra F, et al. Statins induce biochemical changes in the achilles tendon after chronic treatment [J]. Toxicology, 2013, 311 (3): 162-168.

(此文编辑 文玉珊)