

· 述 评 ·

抗骨质疏松治疗对骨质疏松性骨折的治疗影响及建议

唐佩福

(解放军总医院骨科, 北京 100853)

【摘要】骨质疏松性骨折是骨质疏松的严重并发症,骨折的愈合对骨质疏松患者的功能恢复、术后生活质量有着重要的作用。由于目前对于抗骨质疏松治疗是否对骨折愈合有影响在临床上存在争议,部分学者认为抗骨质疏松治疗有提高骨密度、缓解骨折疼痛、促进骨折愈合等积极作用,但也有学者则认为抗骨质疏松治疗不但对骨折愈合无影响,甚至可能抑制骨折愈合。因此,本文对抗骨质疏松治疗药物对骨质疏松性骨折愈合的影响进行综述,以期指导临床上骨质疏松性骨折患者的治疗。

【关键词】骨质疏松性骨折;骨质疏松;治疗;骨折愈合

【中图分类号】 R683

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.000111

Anti-osteoporosis treatment in osteoporotic fracture patients: effects and suggestions

TANG Pei-Fu

(Department of Orthopedics, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Osteoporotic fracture is a critical complication of osteoporosis. Fracture healing plays an important role in the function recovery and quality of life in the osteoporosis patients. Currently, the effect of anti-osteoporosis treatment on fracture healing is controversial. Some researchers believed that the anti-osteoporosis treatment will increase bone mineral density, relieve pain, and promote fracture healing, etc. However, the others argued that the anti-osteoporosis treatment has no effect on fracture healing, or even also might suppress the healing. Therefore, in this review, we focused on the effect of osteoporosis treatments on osteoporotic fracture healing, so as to guide the osteoporotic fracture therapy.

【Key words】 osteoporotic fracture; osteoporosis; treatment; fracture healing

Corresponding author: TANG Pei-Fu, E-mail: pftang301@126.com

骨质疏松症是以骨量减少、骨微观结构退化为特征、骨脆性增加以致骨折风险提高的一种全身性骨代谢障碍疾病,其常见并发症为骨质疏松性骨折,而骨质疏松使骨折愈合延迟,导致再发骨折,骨折后疼痛使患者长期卧床,加重骨质丢失,形成恶性循环,尤其是老年患者还会产生心脑血管疾病等严重并发症^[1,2]。临床采用抗骨质疏松药物治疗骨质疏松,但这些药物对骨折的影响尚不清楚,因此临床对骨质疏松性骨折是否给予抗骨质疏松治疗持不同观点^[3]。随着对骨质疏松研究的深入,新药不断出现,抗骨质疏松治疗对骨质疏松性骨折的确切作用亟需进一步研究证实,以指导骨质疏松性骨折患者的治疗。

1 抗骨质疏松治疗药物

抗骨质疏松的药物主要包括以下几种。(1)基础药物:如维生素D、钙剂等,是预防骨质疏松的一线用药。(2)抗骨吸收药物:如双膦酸盐、雌激素、选择性雌激素受体激动剂及降钙素等,这类药物能抑制破骨细胞骨吸收,减缓骨质丢失过程。(3)促骨形成药物:如甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)、特立帕肽(teriparatide)、氟化物,这类药物能促进成骨细胞骨形成作用。(4)其他药物:如他汀类药物(statins)、狄诺单抗(denosumab)等。

2 抗骨质疏松治疗对骨密度的影响

抗骨质疏松药物的作用是提高骨密度, Cecilia等^[4]认为老年髌部骨折术后使用阿仑膦酸钠(alendronate sodium)治疗1年骨密度显著提高。Karachalios等^[5]发现使用降钙素治疗1年后骨密度也能明显升高。邵明等^[6]对骨质疏松性股骨颈骨折患者回顾性地分析,采用降钙素+钙剂+维生素D治疗3个月即能有效增加腰椎骨密度。特立帕肽也能显著提高骨折后骨密度,并且还能在短时间内提高骨密度^[7]。为了提高骨质疏松性骨折患者骨密度、减轻骨质疏松对骨折的影响,抗骨质疏松治疗是有益处的。但骨折愈合与骨密度不一定成正相关,因此是否给予抗骨质疏松治疗还需考虑其他因素。

3 抗骨质疏松治疗对骨折愈合的影响

骨折愈合分为血肿期、骨痂形成期以及骨重塑期,虽然抗骨质疏松治疗能促进骨痂形成,但是对骨折愈合整个过程的影响尚无一致的结论。动物实验发现抗骨质疏松治疗能增加骨痂量,增强骨痂的机械强度,且能缩短骨折愈合时间,提高骨折愈合率^[8,9]。谢寿昌^[10]对双膦酸盐治疗的髌部骨折患者进行回顾性分析,证实抗骨质疏松治疗能缩短骨折愈合时间。此外PTH、特立帕肽治疗也能促进骨痂形成,同时还可加速软骨内成骨以及骨痂重塑,从而加速骨折愈合,但是在骨折后2周或者较大剂量时则不能促进骨折愈合^[11,12]。

骨折愈合的一个重要过程是骨痂重塑,部分学者指出抗骨质疏松治疗会抑制骨重塑,使骨折愈合延迟。Rozenental等^[13]发现双膦酸盐治疗的桡骨远端骨折患者,其骨折影像学愈合时间延长。Cao等^[14]也发现术后即用阿仑膦酸盐治疗的卵巢切除大鼠虽然骨痂量增多,但骨痂重塑过程明显受到抑制,骨折愈合延迟,而雌激素类药物则不会影响骨折愈合,有学者认为雌激素能促进松质骨的愈合^[15]。Matos等^[16]认为双膦酸盐会抑制骨重塑,使骨痂成熟为正常骨结构的过程延迟,致使骨折愈合延迟。一项针对骨质疏松性骨折患者的巢式病例对照研究认为双膦酸盐会导致骨折不愈合率增高,因此建议推迟骨折后的抗骨质疏松治疗^[17]。

而Colon-Emeric等^[18]却发现老年髌部骨折术后即用唑来膦酸钠(zoledronate sodium)治疗对骨折愈合无明显影响。Kolios等^[15]也报道了阿仑膦酸钠对骨质疏松性骨折愈合无影响。另外Kim等^[19]认为骨折后无论何时使用双膦酸盐治疗均不

会影响骨折的愈合。

鉴于当前对于骨质疏松性骨折患者是否使用双膦酸盐类药物没有统一的认识,雌激素类药物虽然对骨折愈合有促进作用,但长期大量使用会增加乳腺癌的发生率,而PTH需要严格掌握使用剂量及时间,因此是否采用抗骨质疏松治疗还需要更多临床试验研究并结合实际情况作出综合评价。

4 抗骨质疏松治疗对骨折固定器械的影响

既往研究证实,抗骨质疏松治疗使骨痂量增加,但骨生物力学性质也发生改变,有研究报道骨质疏松性骨折时固定器械的锚定作用明显受到抑制^[20],因而骨质疏松性骨折患者是否需要抗骨质疏松药物治疗还需要考虑是否会影响固定器械的生物力学性质。Moroni等^[21]发现老年女性粗隆间骨折术后口服阿仑膦酸盐3个月后松质骨螺钉拔出扭转力增加1倍,骨质与内固定器械的整合度明显增加。Gabet等^[22]在骨质疏松大鼠胫骨干骺端植入钛合金螺钉,给予PTH治疗8周后,内置螺钉锚定明显增强。在骨质疏松大鼠骨折时,雌激素或降钙素治疗也能增强骨折内固定器械的锚定作用^[23]。因此,抗骨质疏松治疗能增强骨质疏松性骨折内固定强度,减少松动或螺钉退出等现象,如此看来可建议骨质疏松性骨折患者采用抗骨质疏松治疗。

5 抗骨质疏松治疗对疼痛的影响

骨质疏松性骨折后抗骨质疏松治疗能缓解患者疼痛,改善生活质量。薛庆云等^[24]进行了一项多中心观察研究,发现对骨质疏松性粗隆间骨折手术后鲑鱼降钙素(salmon calcitonin)治疗12周后疼痛明显缓解,生活质量显著提高。Knopp等^[25]认为降钙素能减轻椎体压缩性骨折静息痛,减少制动时间,使患者早期下床进行功能锻炼。而Huusko等^[26]指出虽然降钙素治疗能有效减轻疼痛、增加骨密度,但并不缩短住院时间,对功能恢复也无明显促进作用。

降钙素类药物能明显缓解骨折疼痛,使患者及早行功能锻炼,提高生活质量,因此对于疼痛较严重的骨质疏松性骨折患者,建议使用降钙素类药物治疗。

6 抗骨质疏松治疗对骨折再发率的影响

老年髌部骨折致残率和死亡率高的原因之一为再发骨折,因此骨质疏松性骨折是否需要抗骨质疏松治疗应考虑能否降低再发骨折率。Black等^[27]发现阿仑膦酸盐治疗>50岁骨质疏松性椎体骨折

女性患者1年后即能降低骨折再发率。Lyles等^[28]研究表明术后90d内阿仑膦酸盐治疗,再发骨折率下降35%。Karachalios等对粗隆骨折的老年女性进行前瞻性研究显示,降钙素能明显减少再发骨折。Ettinger等^[29]则发现选择性雌激素受体激动剂可以使再发骨折降低30%。由此可见,抗骨质疏松治疗能有效降低骨折再发率。

但有研究表明长期使用抗骨质疏松药物反而会增加骨折风险。Cermak等^[30]报道,阿仑膦酸钠治疗4名妇女5年后发生股骨应力性骨折。Thompson等^[31]对股骨骨折后发生非典型性骨折患者进行回顾性分析,发现服用双膦酸盐类药物 ≥ 4.6 年的患者占81.5%,但由于双膦酸盐与非典型性骨折的内在联系尚不明确,因此并未提出减少或者不使用双膦酸盐类药物。但是这也提示我们,对于使用抗骨质疏松药物的患者应当谨慎。

7 小 结

综上,骨质疏松性骨折经过抗骨质疏松治疗能提高患者骨密度、缓解骨折疼痛、增加内植物的固定作用,使患者早期进行功能锻炼,提高患者的生活质量,但对缩短骨折愈合时间及降低骨折再发率的改善尚无较一致的观点。此外,抗骨质疏松药物还存在一定的副作用,长期使用双膦酸盐会导致胃肠道反应、吞咽困难、下颚骨坏死以及骨关节和肌肉疼痛等,而长期使用雌激素替代治疗则会增加患乳腺癌的风险。另外,由于既往的研究均存在样本量小、随访时间较短等不足,因此需要更长随访时间的多中心大规模临床随机对照试验来明确抗骨质疏松治疗是否对骨质疏松性骨折患者有益,并且对用药剂量、用药时间等进行严格控制,最后还需要根据患者的实际情况来决定是否需要抗骨质疏松治疗。

【参考文献】

- [1] Hanan EL, Magaziner J, Wang JJ, *et al.* Mortality and locomotion 6 months after hospitalization for hip fracture: risk factors and risk-adjusted hospital outcomes[J]. *JAMA*, 2001, 285(21): 2736-2742.
- [2] Diamantopoulos AP, Hoff M, Skoie IM, *et al.* Short- and long-term mortality in males and females with fragility hip fracture in Norway. A population-based study[J]. *Clin Interv Aging*, 2013, 8: 817-823.
- [3] Zhang L, Liang BJ, Liu YH. Do not neglect the treatment of osteoporosis for patients with osteoporotic fractures[J]. *Chin J Osteoporos*, 2011, 17(5): 457-459. [张立, 梁铂坚, 刘玉槐. 对骨质疏松性骨折不要忽视对骨质疏松症的治疗[J]. 中国骨质疏松杂志, 2011, 17(5): 457-459.]
- [4] Cecilia D, Joder E, Fernandez C, *et al.* Effect of alendronate in elderly patients after low trauma hip fracture repair[J]. *Osteoporos Int*, 2009, 20(6): 903-910.
- [5] Karachalios T, Lyritis GP, Kaloudis J, *et al.* The effects of calcitonin on acute bone loss after peritrochanteric fractures. A prospective, randomised trial[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2004, 86(3): 350-358.
- [6] Shao M, Pang JF, Yin ZY, *et al.* Preliminary observation of postoperative adjuvant treatment of anti-osteoporosis in the elderly femoral neck fracture[J]. *Chin J Joint Surg (Electronic Version)*, 2009, 3(5): 604-607. [邵明, 庞剑峰, 殷振宇, 等. 老年骨质疏松症股骨颈骨折术后抗骨质疏松治疗的初步观察[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2009, 3(5): 604-607.]
- [7] Mulgund M, Beattie KA, Wong AK, *et al.* Assessing adherence to teriparatide therapy, causes of nonadherence and effect of adherence on bone mineral density measurements in osteoporotic patients at high risk for fracture[J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2009, 1(1): 5-11.
- [8] Amanat N, Mcdonal M, Godfrey C, *et al.* Optimal timing of a single dose of zoledronic acid to increase strength in rat fracture repair[J]. *J Bone Miner Res*, 2007, 22(6): 867-876.
- [9] Li YF, Zhou CC, Li JH, *et al.* The effects of combined human parathyroid hormone (1-34) and zoledronic acid treatment on fracture healing in osteoporotic rats[J]. *Osteoporos Int*, 2012, 23(4): 1463-1474.
- [10] Xie SC. Clinical observation of etidronate disodium in treating senile osteoporosis fracture[J]. *Lab Med Clin*, 2007, 4(1): 12-14. [谢寿昌. 羟乙膦酸钠治疗老年骨质疏松性骨折临床观察[J]. 检验医学与临床, 2007, 4(1): 12-14.]
- [11] Komrakova M, Stuermer EK, Werner C, *et al.* Effect of human parathyroid hormone (hPTH) (1-34) applied at different regimes on fracture healing and muscle in ovariectomized and healthy rats[J]. *Bone*, 2010, 47(3): 480-492.
- [12] Aspenberg P, Genant HK, Johansson T, *et al.* Teriparatide for acceleration of fracture repair in humans: a prospective, randomized, double-blind study of 102 postmenopausal women with distal radial fractures[J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(2): 404-414.
- [13] Rozental TD, Vazquez MA, Chacko AT, *et al.* Comparison of radiographic fracture healing in the distal radius for patients on and off bisphosphonate therapy[J]. *J Hand Surg Am*, 2009, 34(4): 595-602.
- [14] Cao Y, Mori S, Mashiba T, *et al.* Raloxifene, estrogen, and alendronate affect the processes of fracture repair

- differently in ovariectomized rats[J]. *J Bone Miner Res*, 2002, 17(12): 2237-2246.
- [15] Kolios L, Hoerster AK, Sehmisch S, *et al*. Do estrogen and alendronate improve metaphyseal fracture healing when applied as osteoporosis prophylaxis[J]? *Calcif Tissue Int*, 2010, 86(1): 23-32.
- [16] Matos MA, Tannuri U, Guarniero R. The effect of zoledronate during bone healing[J]. *J Orthop Traumatol*, 2010, 11(1): 7-12.
- [17] Solomon DH, Hochberg MC, Mogun H, *et al*. The relation between bisphosphonate use and non-union of fractures of the humerus in older adults[J]. *Osteoporos Int*, 2009, 20(6): 895-901.
- [18] Colon-Emeric C, Nordsletten L, Olson S, *et al*. Association between timing of zoledronic acid infusion and hip fracture healing[J]. *Osteoporos Int*, 2011, 22(8): 2329-2336.
- [19] Kim TY, Ha YC, Kang BJ, *et al*. Does early administration of bisphosphonate affect fracture healing in patients with intertrochanteric fractures[J]? *J Bone Joint Surg Br*, 2012, 94(7): 956-960.
- [20] Fini M, Giavaresi G, Rimondini L, *et al*. Titanium alloy osseointegration in cancellous and cortical bone of ovariectomized animals: histomorphometric and bone hardness measurements[J]. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2002, 17(1): 28-37.
- [21] Moroni A, Faldini C, Hiang-Kim A, *et al*. Alendronate improves screw fixation in osteoporotic bone[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2007, 89(1): 96-101.
- [22] Gabet Y, Muller R, Levy J, *et al*. Parathyroid hormone 1-34 enhances titanium implant anchorage in low-density trabecular bone: a correlative micro-computed tomographic and biomechanical analysis[J]. *Bone*, 2006, 39(2): 276-282.
- [23] Giro G, Coelho PG, Sales-Pessoa R, *et al*. Influence of estrogen deficiency on bone around osseointegrated dental implants: an experimental study in the rat jaw model[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2011, 69(7): 1911-1918.
- [24] Xue QY, Ji Q, Zhang L, *et al*. Efficacy and safety of salmon calcitonin (Miacalcic) in osteoporotic fracture patients: a 12 week, open-label, multicenter, observational study[J]. *Chin J Osteoporos Bone Miner Res*, 2013, 6(2): 137-142. [薛庆云, 纪泉, 张良, 等. 鲑鱼降钙素对骨质疏松性骨折患者疼痛及生活质量的影响: 12周多中心开放标记性观察研究[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2013, 6(2): 137-142.]
- [25] Knopp JA, Diner BM, Blitz M, *et al*. Calcitonin for treating acute pain of osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review of randomized, controlled trials[J]. *Osteoporos Int*, 2005, 16(10): 1281-1290.
- [26] Huusko TM, Karppi P, Kautiainen H, *et al*. Randomized, double-blind, clinically controlled trial of intranasal calcitonin treatment in patients with hip fracture[J]. *Calcif Tissue Int*, 2002, 71(6): 478-484.
- [27] Black DM, Thompson DE, Bauer DC, *et al*. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(11): 4118-4124.
- [28] Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, *et al*. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(18): 1799-1809.
- [29] Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, *et al*. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators[J]. *JAMA*, 1999, 282(7): 637-645.
- [30] Cermak K, Shumelinsky F, Alexiou J, *et al*. Case reports: subtrochanteric femoral stress fractures after prolonged alendronate therapy[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2010, 468(7): 1991-1996.
- [31] Thompson RN, Phillips JR, Mccauley SH, *et al*. Atypical femoral fractures and bisphosphonate treatment: experience in two large United Kingdom teaching hospitals[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2012, 94(3): 385-390.

(编辑: 周宇红)