

抗骨吸收药对骨修复的影响：一项随机对照研究的系统综述和 meta 分析

付海瑞^{1,3} 杨露阳² 梁斌³ 刘强¹

【摘要】 目的 旨在明确骨修复的炎症期或骨生成期使用抗骨吸收药是否会影响骨修复。方法 检索 MEDLINE, EMBASE, CENTRAL 和中国生物医学文献数据库, 检索时间为自建库至 2020 年 12 月 19 日。研究的纳入标准为使用抗骨吸收药与骨修复关系的所有相关临床随机对照研究。纳入研究的质量评价使用 5.2 版本的 Cochrane 偏倚风险评估工具, 使用 Review Manager 5.4.1 软件进行数据合成。其中, 使用风险比 (RR) 及其 95% 的置信区间 (CI) 作为效应量, 使用 Mantel-Haenszel 法和固定效应模型进行分析。结果 最终确认符合纳入标准的相关研究 25 个, 有 18 个研究纳入 meta 分析, 包含 3 421 例, 合成的骨连接 $RR=1.013$ (95% $CI: 0.994, 1.032, P=0.198$)。敏感性分析中, 排除 11 个非低风险研究后的骨连接 $RR=1.008$ (95% $CI: 0.987, 1.029, P=0.475$)。亚组分析中, 四肢骨折愈合人群 (9 个研究, 2 891 例) 的骨连接 $RR=1.009$ (95% $CI: 0.989, 1.029, P=0.399$); 脊柱融合人群 (9 个研究, 530 例) 的骨连接 $RR=1.034$ (95% $CI: 0.979, 1.091, P=0.230$); 骨质疏松患者人群 (13 个研究, 749 例) 的骨连接 $RR=1.038$ (95% $CI: 0.993, 1.086, P=0.103$); 内固定手术人群 (15 个研究, 2 967 例) 的骨连接 $RR=1.005$ (95% $CI: 0.989, 1.021, P=0.540$)。各研究结果均包括无效值 1, 即骨修复早期使用抗骨吸收药不影响骨连接。结论 通过该研究可见, 在骨修复的炎症期或骨生成期应用抗骨吸收药并不影响骨连接。其中, 无论四肢骨折患者或脊柱融合手术患者, 无论骨质疏松患者, 或经历内固定手术患者, 在骨修复早期应用抗骨吸收药预防继发性骨质疏松性骨折均不影响骨连接。因此, 对于适用抗骨质疏松治疗的患者, 出现骨折后建议立即开始抗骨质疏松治疗。

【关键词】 抗骨吸收药; 骨连接; 脊柱融合; 骨折愈合; meta 分析

Effect of anti-resorptive agents affect on bone repair. A meta-analysis of randomized controlled studies

Fu Hairui^{1,3}, Yang Luyang², Liang Bin³, Liu Qiang¹. ¹Department of Orthopedics, Affiliated Bethune Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030032, China; ²Endocrinology Department, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; ³Department of Orthopedics, Affiliated Fenyang Hospital of Shanxi Medical University, Fenyang 032200, China

Corresponding author: Liu Qiang, Email: sxdy001@163.com

【Abstract】 **Objective** The meta-analysis was performed to determine whether the early use of the anti-resorptive drugs would affect bone union. **Methods** We searched MEDLINE, EMBASE, CENTRAL and CBM for the related studies from each database inception until December 19, 2020. The inclusion criteria were all relevant clinical randomized controlled studies that studied the relationship between the anti-resorptive drugs and bone union. We assessed the quality of the included studies with version 5.2 of the Cochrane risk-of-bias tool, and the software for data synthesis was Review Manager 5.4.1. The effect measure was risk ratio (RR) with 95% confidence interval (CI), the Mantel-Haenszel method and the fixed effect model were used to analyze data. **Results** 25 studies met the inclusion criteria, 18 studies were included in the meta-analysis, including 3, 421 people, the total bone union $RR=1.013$ (95% $CI: 0.994, 1.032, P=0.198$). In the sensitivity analysis of excluding 11 non-low-risk studies, $RR=1.008$ (95% $CI: 0.987, 1.029, P=0.475$). In the subgroup analysis, the limb fracture population (9 studies, 2, 891 persons), $RR= 1.009$ (95% $CI: 0.989,$

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-0263.2022.01.007

作者单位: 030032 山西省太原市山西医科大学附属白求恩医院骨科¹; 030001 山西省太原市山西医科大学第一医院内分泌科²; 032200 山西省吕梁市汾阳市山西医科大学附属汾阳医院骨科³

通信作者: 刘强, Email: sxdy001@163.com

1.029, $P=0.399$); the spinal fusion population (9 studies, 530 persons), $RR=1.034$ (95% CI : 0.979, 1.091, $P=0.230$), the osteoporotic population (13 studies, 749 persons), $RR=1.038$ (95% CI : 0.993, 1.086, $P=0.103$); the internal fixation surgery population (15 studies, 2,967 persons), $RR=1.005$ (95% CI : 0.989, 1.021, $P=0.540$). The results of each analysis included an invalid value of 1, that is, the early use of the anti-resorptive drugs in bone repair did not affect bone union. **Conclusions** In general, the early application of the anti-resorptive drugs in bone repair does not affect bone union. Among them, no matter the limb fracture patients or the spinal fusion patients, whether the osteoporotic patients, or the patients undergoing internal fixation surgery, the use of the anti-resorptive drugs in the early stage of bone repair to prevent secondary osteoporosis fracture does not affect bone union. Therefore, for patients suitable for anti-osteoporosis treatment, it is recommended to start anti-osteoporosis treatment immediately after fracture.

【Key words】 The anti-resorptive drugs; Bone union; Spinal fusion; Fracture healing; Meta-analysis

在需要抗骨质疏松治疗的患者人群和实际已开始规范治疗的患者人群中存在着巨大的鸿沟^[1]。临床中,已出现骨质疏松的最终结果——脆性骨折而未启用抗骨质疏松治疗的患者并不少见。但鉴于抗骨吸收药的药效机制和骨修复的生理机制,此时,困扰临床医生的一个问题是,以抑制破骨细胞功能作为预防骨质疏松性骨折药效机制的抗骨吸收药是否会通过损害破骨细胞在骨修复中的作用而破坏骨修复,导致骨连接异常。从抗骨吸收药的作用机制和骨折愈合的生理过程来分析,抗骨吸收药会对骨折正常愈合造成负面影响。不同类型的抗骨吸收药通过不完全相同但类似的机制发挥抗骨质疏松作用。其中的双磷酸类通过被骨吸收部位的破骨细胞摄取而抑制破骨细胞的功能。其中含氮类双磷酸盐,包括目前临床中常用的阿仑膦酸(alendronate)、利塞膦酸(risedronate)、唑来膦酸(zoledronate)和伊班膦酸(ibandronate)等,作为法尼基-焦磷酸合酶(farnesyl pyrophosphate (FPP) synthase, 戊酸途径中的一种酶)的抑制剂,抑制鸟苷三磷酸(GTP)结合蛋白翻译后的修饰(异戊烯化),而这些蛋白对破骨细胞的功能和存活至关重要^[2]。而狄诺塞麦(denosumab)作为针对核因子 kappa-B 配体的受体激活药(the Receptor Activator for nuclear factor kappa-B ligand, RANKL)的人类单克隆抗体,通过阻断RANKL与RANK的结合从而抑制了破骨细胞的发育、激活和生存^[3]。骨折愈合分原发性/直接愈合(primary/direct fracture healing)和继发性/间接愈合(secondary/indirect fracture healing)两种方式^[4]。因原发性愈合的条件苛刻,大多临床愈合为继发性愈合^[5]。继发性骨折愈合根据特征性过程可划分为三个部分重叠的阶段,即炎症期(inflammatory phase)、骨生成期

(reparative phase)和重塑期(remodeling phase)^[6]。前两个阶段持续10~18 w,相当于临床上的骨连续性恢复,并达到了可以完全承重的力学特性,即实现了骨折愈合^[7]。在血肿和炎症期,破骨细胞就开始被激活以吸收骨折断端的碎片。该期在24 h达到高峰并在7 d后完成。在间接性骨愈合机制中,骨生成期可典型划分为软骨痂生成和随后的钙化生成硬骨痂。软骨痂形成阶段在骨修复的3~4 w,软骨痂封闭了骨折间隙,使得骨折部位变得坚固且有刚性。而硬骨痂的生成发生在骨折修复的3~4月。此时,软骨痂已被编织骨取代,使得骨折断端稳定性进一步加强,临床上出现X线平片上骨折线消失,骨折部位疼痛消失,允许负重,肢体功能恢复。此时,骨折已愈合。在骨生成期,钙化的软骨需要通过破骨细胞吸收才能被编织骨所取代。有研究显示,破骨细胞活性的顶点发生骨重建开始后6 w左右^[8],即对应于骨生成期。但在更早期,即炎症期,也可以看到破骨活性,这与目前的骨折愈合理论吻合。而成骨细胞的活性和破骨细胞活性是耦合的,抑制破骨细胞功能的抗骨吸收药理论上必然抑制骨生成。

近几年来,人们逐渐已从对抗骨质疏松药物预防骨折的关注转移到是否该类药物会对人类骨折愈合产生负面影响上来^[9]。在动物模型中,Savaridas等^[10]研究伊班膦酸和原发性骨愈合的关系,显示治疗剂量的双磷酸抑制原发性骨愈合。对于继发性愈合,有动物研究显示,在骨折愈合的第一周使用双磷酸没有破坏骨愈合,但如果药物持续更长时间则损害骨愈合^[11]。也有动物模型研究显示,双磷酸增加了骨愈合过程中编织骨的比例和骨痂量,但骨痂体积和骨矿含量的增加未提高骨痂的力学优势^[12]。更多的动物研究结果则显示,双磷酸似乎并没有损害

骨折愈合的早期阶段,反而显示出形成更大体积的骨痂,增加了骨矿含量、编织骨含量及小梁骨体积^[13-14]。Solomon等^[15]的观察性研究显示,在老年肱骨骨折患者中,骨折后使用双磷酸者发生骨折不愈合的风险是不使用者的2倍。Ha等^[16]对急性脊柱骨折患者的观察性研究显示,骨折愈合期使用双磷酸会影响骨折愈合。在人体中,目前该问题仍处于积极临床试验阶段,尚无明确结论。我们的理论假设是,骨修复开始早期应用抗骨吸收药会破坏骨修复的正常进程。本研究对已有的相关随机对照临床试验进行系统评价,试图明确抗骨吸收药物与人类骨连接的关系。

资料与方法

本报告形式参照PRISMA 2009条款^[17]。

一、文献纳入标准

研究人群(Participants, P):最近发生四肢骨折或接受截骨矫形手术的患者,或者需行脊柱融合手术的患者。

干预治疗(Interventions, I):骨折后或融合术后早期,即骨修复启动后(保守治疗为骨折后开始算起,手术患者自手术后开始计算)1个月以内使用抗骨吸收药,具体药物包括目前各抗骨质疏松指南推荐优先使用的阿仑膦酸、利塞膦酸、唑来膦酸、伊班膦酸和狄诺塞麦5种。

对照治疗(Comparisons, C):安慰剂对照或空白对照,也包括骨修复启动后3个月以后使用抗骨吸收药的,因为根据正常骨折愈合的进程,3月以后已完成临床骨折愈合或接近尾声,此时应用抗骨吸收药不影响骨折愈合。

结果指标(Outcomes, O):骨连接/愈合。目前骨愈合尚无黄金标准^[18],因此不限制特定的骨连接或愈合标准。最常见的是放射学愈合标准,也可以是临床功能愈合标准,力学检测愈合标准和生化指标愈合标准^[19]。对于四肢骨折或截骨矫形患者,正常骨愈合的时间设定在目前普遍接受的骨修复开始后的3个月,否则为非正常愈合。对于接受脊柱融合术患者,成功融合与否的时间设定在临床上常采用的术后12个月,在术后12个月以前实现牢固融合者即为成功融合,否则为融合失败。如研究中存在多个时间点数据,提取该设定时间标准或者最接近该时间标准的数据。

研究设计(Study design, S):随机对照研究。

此外,要求研究报告形式为可获得的全文形式,以能够对该研究进行全面偏倚风险评估。

二、排除标准

陈旧性骨折患者或翻修手术的患者;骨折前半年已开始规范使用抗骨吸收剂者以及类型的抗骨质疏松药物者。

三、检索策略

系统搜索MEDLINE(检索平台为PubMed)、EMBASE(OVID)、CENTRAL(Cochrane)和中国生物医学文献数据库(Sinomed)及相关研究的引文。外文数据库基本检索词:healing, repair, union, non-union, regeneration, fusion, bisphosphonate, diphosphonate, alendronate, risedronate, zoledronate, ibandronate, denosumab, antiresorptive, osteoporosis medication。中文数据库基本检索词:双磷酸,阿仑膦酸,利塞膦酸,唑来膦酸,伊班膦酸,狄诺塞麦,抗骨质疏松药,融合,愈合,修复,再生,连接和骨不连。检索策略:(healing) OR (repair) OR (union) OR (nonunion) OR (regeneration) OR (fusion)) AND ((bisphosphonate) OR (diphosphonate) OR (alendronate) OR (risedronate) OR (zoledronate) OR (ibandronate) OR (denosumab) OR (antiresorptive) OR (osteoporosis medication)); (“融合”OR“愈合”OR“修复”OR“再生”OR“连接”OR“骨不连”)AND (“双磷酸”OR“阿仑膦酸”OR“利塞膦酸”OR“唑来膦酸”OR“伊班膦酸”OR“狄诺塞麦”OR“抗骨质疏松药”)。为提高检索特异性,将各检索词限制在标题内,并将检索结果限制在人类,未限制语言。时间范围建库至2020年12月19日。

四、研究筛选和数据提取

文献管理、筛选和数据提取均使用EPPI-Reviewer 4软件,数据提取工具自行设计并进行了试验性提取,后进行修订。研究筛选和数据提取由两医生独立进行,对于不同结果的解决采用共同商讨,仍无果求助第三者评判。

五、质量评估

使用Cochrane偏倚风险评估工具进行质量评估^[20]。同样由两医生独立进行,冲突解决方案同筛选。

六、统计学方法

使用RevMan5.4.1软件进行Meta分析。其中,使用风险比(risk ratio, RR)作为效应量(effect measure)。使用Mantel-Haenszel法分析两分类资料。

使用 I^2 值评价研究间异质性大小^[21],且采用固定效应模型($I^2 < 40\%$),否则采用随机效应模型。

七、亚组和敏感性分析

我们将按纳入研究的质量评价结果对合成结果进行敏感性分析。如纳入研究超过10个,我们将绘制漏斗图(funnel plot)以检验本文的发表偏倚(publication bias)。我们还对纳入研究中的手术治疗人群、骨质疏松人群、四肢骨折人群和脊柱融合人群进行亚组分析。

结 果

一、文献检索结果及纳入研究的特点

检索4个数据库,共确定305篇文献,经相关文献引文确定7篇,去重102篇,共有210篇进入标题和摘要筛选,71篇进入全文筛选。结果有25篇符合纳入标准,其中3篇^[22-24]结果为愈合时间,未提供两分类数据;3篇摘要记录及1篇全文与另3篇全文为同一研究,即Dai 2014^[25]、莫伟 2014^[26]和Chen 2016^[27],Uchiyama 2010^[28]和Uchiyama 2013^[24],Ralston 2017^[29]和Duckworth 2019^[30]。18个研究^[27, 30-46]进入最终meta分析。详细筛选过程见图1。纳入研究的特点见表1。

二、纳入研究的偏倚风险评价

18个研究中,低风险偏倚研究7个^[27, 30, 32-33, 35, 38-39],中风险4个^[36-37, 43, 45],高风险7个^[31, 34, 40-42, 44, 46],详细评价内容和结果见图2。

我们还用漏斗图法对本次meta分析对进行发表偏倚考查,见图3。初步判断,本meta分析存在一定程度的发表偏倚。

三、合成结果及敏感性、亚组分析

(一)合成结果

纳入的18个研究,均为全文报告形式,总样本量为3421例,其中实验组1731例,对照组1690例,骨连接 $RR=1.013$ (95% CI : 0.994, 1.032, $P=0.198$),见图4。研究间异质性 $I^2=0\%$,使用固定效应模型。结果显示骨修复早期应用抗骨吸收药,未显示影响正常骨连接。

(二)敏感性分析

依据对纳入研究的偏倚风险评价结果,去除中、高风险研究后以对该合成结果进行敏感性分析。结果显示低风险研究的骨连接 $RR=1.008$ (95% CI : 0.987, 1.029, $P=0.475$)。与未排除中、高风险相比,

结果相同,可见合成结果稳定,见图5。

(三)亚组分析

1.在meta分析的18个研究中,9个研究^[30-33, 35-38, 46]为四肢骨折的人群,样本量为2891例,实验组1466例,对照组1425例;骨连接 $RR=1.009$ (95% CI : 0.989, 1.029, $P=0.399$),见图6;结果显示,在四肢骨折患者人群中骨修复早期应用抗骨吸收药,未影响骨正常愈合。

2.有9个研究^[27, 34, 39-45]为经历脊柱融合手术患者,样本量为530例,实验组265例,对照组265例; $RR=1.034$ (95% CI : 0.979, 1.091, $P=0.230$),见图6;结果显示,在脊柱融合手术后早期应用抗骨吸收药,未影响椎间正常融合。

3.有13个研究^[27, 34, 38, 40-46]纳入患者被诊断为骨质疏松,涉及样本量为749例,实验组384例,对照组365例; $RR=1.038$ (95% CI : 0.993, 1.086, $P=0.103$),见图7;结果显示,在骨质疏松症患者人群中骨修复早期应用抗骨吸收药,不影响骨质疏松症患者的正常骨愈合。

4.有15个研究^[27, 32-45]的纳入对象为接受手术患者,样本量为2967例,实验组1497例,对照组1470例, $RR=1.005$ (95% CI : 0.989, 1.021, $P=0.540$),见图8;结果显示,在手术患者人群中早期应用抗骨吸收药不影响骨连接。

讨 论

一、证据总结和分析

(一)证据总结

在本研究的纳入标准中,有关骨修复的概念包

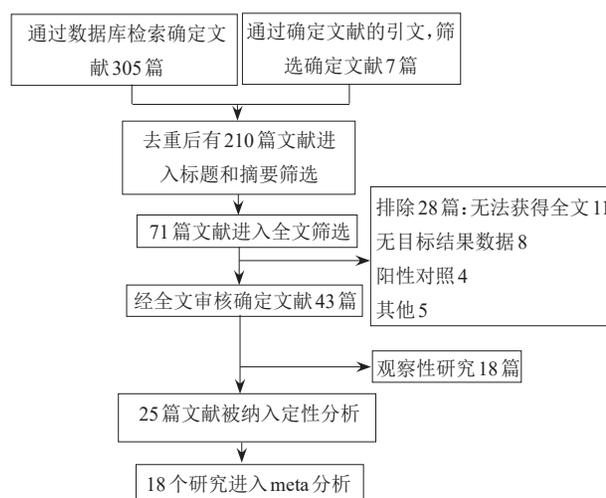


图1 研究筛选流程图

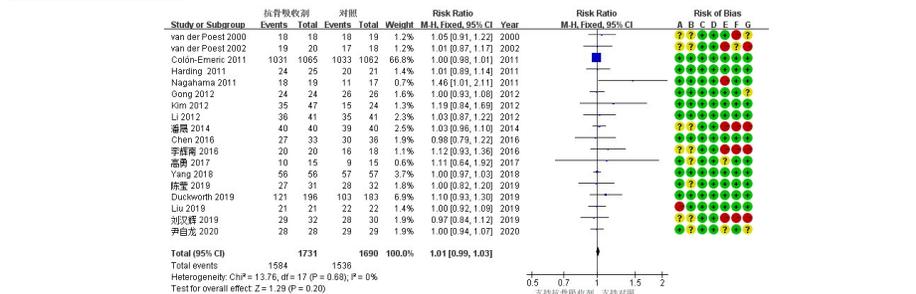
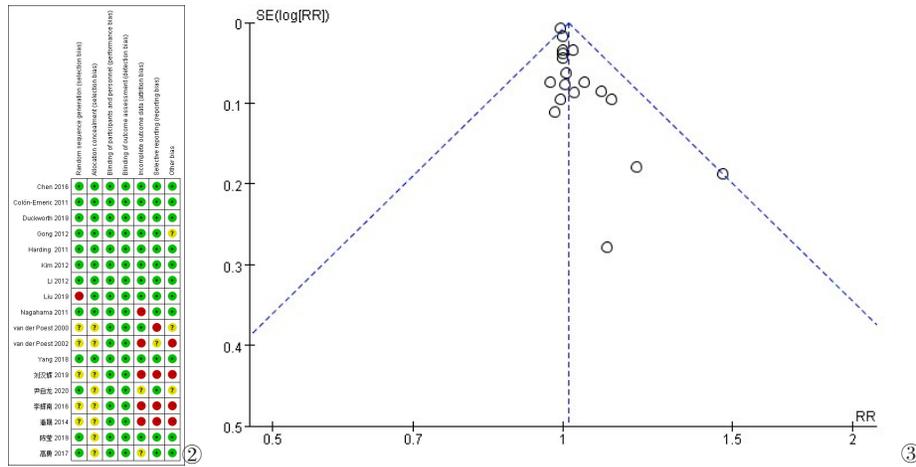
表 1 纳入研究特点表

研究编码	国家	OP	骨折部位	手术方法	实验组(人)	对照组(人)	干预	对照
高勇 2017 ^[37]	中国	是	转子间	ORIF/PFNA	15	15	ALN	空白
Colón-Emeric 2011 ^[33]	美国	否	髌部	手术方法由治疗医生决定	1065	1062	ZOL	安慰剂
Duckworth 2019 ^[30]	英国	否	桡骨远端	由经治医生决定手术或保守	196	183	ALN	安慰剂
Gong 2012 ^[36]	韩国	是	桡骨远端	ORIF/掌侧板	24	26	ALN	ALN(术后3月执行)
Harding 2011 ^[32]	瑞典	否	胫骨平台近端截骨	HCO/外固定架	25	21	ZOL	安慰剂
Kim 2012 ^[35]	韩国	是	转子间	加压螺钉或髓内钉(由术者决定)	47	24	RIS	RIS(术后3月执行)
Nagahama 2011 ^[34]	日本	是	腰椎融合	PLIF/双Cage+椎间隙植骨/自体骨和磷酸三钙	19	17	ALN	维生素D
van der Poest 2000 ^[46]	荷兰	是	桡骨远端	否	18	19	ALN	安慰剂
van der Poest 2002 ^[31]	荷兰	否	下肢	由经治医生决定手术或保守	20	18	ALN	安慰剂

研究编码	干预执行时间	干预持续时间(月)	评估时间	实验组骨连接(人)	对照组骨连接(人)
高勇 2017 ^[37]	10~14天	12	3月	10	9
Colón-Emeric 2011 ^[33]	90天内	36	至少6周	1031	1033
Duckworth 2019 ^[30]	14天内	6	8周	121	103
Gong 2012 ^[36]	14天	-	10周	24	26
Harding 2011 ^[32]	4周	12	12周	24	20
Kim 2012 ^[35]	1周或1月	12	12周	35	15
Nagahama 2011 ^[34]	1周	12	12月	18	11
van der Poest 2000 ^[46]	平均4~5周	12	-	18	18
van der Poest 2002 ^[31]	2周	12	-	19	17

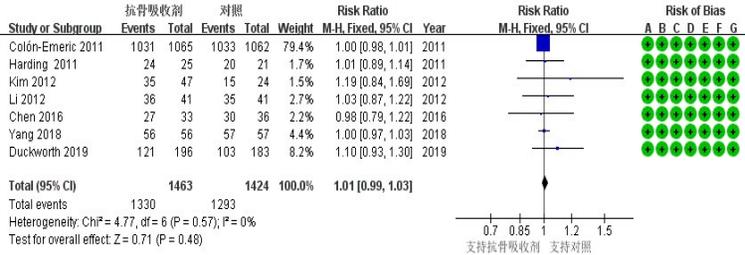
Yang 2018 ^[38]	中国	是	拇外翻行近节趾骨截骨、跖跗关节融合	螺钉固定	56	57	ZOL
陈莹 2019 ^[43]	中国	是	腰椎融合	PLIF/Cage/自体骨	31	32人	ZOL
李辉南 2016 ^[41]	中国	是	腰椎融合	PLIF/自体骨	20	18	ZOL
刘汉辉 2019 ^[44]	中国	是	腰椎融合	TLIF	32	30	ZOL
潘晟 2014 ^[40]	中国	是	腰椎融合	PLIF	40	40	ZOL
尹自龙 2020 ^[45]	中国	是	颈椎融合	前路/异体骨	28	29	ZOL
Chen 2016 ^[27]	中国	是	腰椎融合	PLIF/自体骨+异体骨	33	36	ZOL
Li 2012 ^[39]	中国	否	腰椎融合	TLIF/Cage/自体骨	41人	41人	ZOL
Liu 2019 ^[42]	中国	是	颈椎融合	ACDF/Cage/异体骨	21	22	ZOL

Yang 2018 ^[38]	安慰剂	1周	6	12周	56	57
陈莹 2019 ^[43]	空白	1周	12	-	27*	28*
李辉南 2016 ^[41]	空白	1~2周	12	-	20	16
刘汉辉 2019 ^[44]	空白	第5天	12	12月	29	28
潘晟 2014 ^[40]	空白	第7天	12	-	40	39
尹自龙 2020 ^[45]	安慰剂	第2~3天	12	12月	28	29
Chen 2016 ^[27]	安慰剂	3天	12	12月	27	30
Li 2012 ^[39]	安慰剂	3天	12	12月	36	35
Liu 2019 ^[42]	安慰剂	第5天	12	12月	21	22



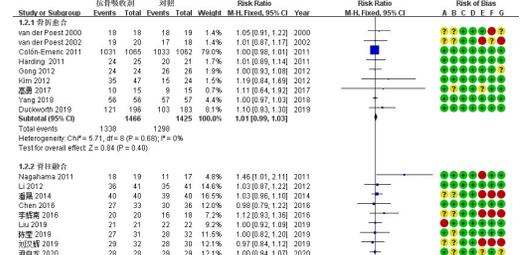
Heterogeneity: Chi² = 13.76, df = 17 (P = 0.88), I² = 0%
 Test for overall effect: Z = 1.29 (P = 0.20)

Risk of bias legend
 (A) Random sequence generation (selection bias)
 (B) Allocation concealment (selection bias)
 (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
 (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
 (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
 (F) Selective reporting (reporting bias)
 (G) Other bias



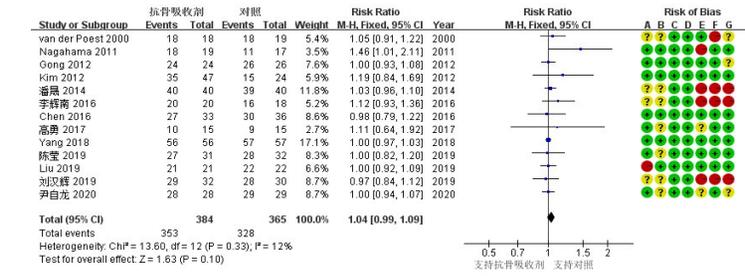
Heterogeneity: Chi² = 4.77, df = 6 (P = 0.57), I² = 0%
 Test for overall effect: Z = 0.71 (P = 0.48)

Risk of bias legend
 (A) Random sequence generation (selection bias)
 (B) Allocation concealment (selection bias)
 (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
 (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
 (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
 (F) Selective reporting (reporting bias)
 (G) Other bias



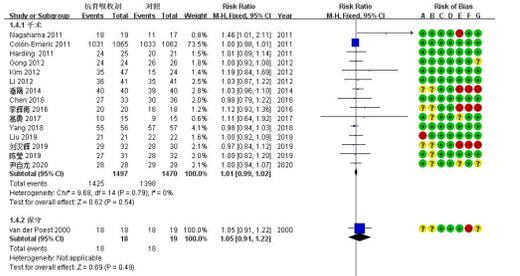
Heterogeneity: Chi² = 5.71, df = 8 (P = 0.80), I² = 0%
 Test for overall effect: Z = 0.84 (P = 0.40)

Risk of bias legend
 (A) Random sequence generation (selection bias)
 (B) Allocation concealment (selection bias)
 (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
 (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
 (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
 (F) Selective reporting (reporting bias)
 (G) Other bias



Heterogeneity: Chi² = 13.60, df = 12 (P = 0.33), I² = 12%
 Test for overall effect: Z = 1.83 (P = 0.10)

Risk of bias legend
 (A) Random sequence generation (selection bias)
 (B) Allocation concealment (selection bias)
 (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
 (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
 (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
 (F) Selective reporting (reporting bias)
 (G) Other bias



Heterogeneity: Not applicable
 Test for overall effect: Z = 0.89 (P = 0.48)

Risk of bias legend
 (A) Random sequence generation (selection bias)
 (B) Allocation concealment (selection bias)
 (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
 (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
 (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
 (F) Selective reporting (reporting bias)
 (G) Other bias

图2 纳入研究偏倚风险评估 图3 发表偏倚评估 图4 骨连接风险比 图5 低风险研究骨连接风险比 图6 四肢骨折和脊柱融合患者骨连接风险比 图7 骨质疏松患者骨连接风险比 图8 手术患者骨连接风险比

括两个方面,一是四肢骨折的骨折愈合,另一为脊柱手术的椎间融合。对这两个方面采用不同的愈合标准,出于以下几个方面考虑:首先,二者的愈合机制是有差别的。四肢的骨折愈合是骨折远端和近端均有血供,而椎间融合是在两个正常血供的椎体间植入完全游离、无血供的骨块。前者多为外伤导致骨折断端血肿形成,而后者多为人为刮除椎体融合侧软骨,暴露出软骨下骨以利于骨融合,未形成明显的血肿。在同样力学稳定的环境下,前者的愈合衍进过程自然快于后者。其次,同所有的meta分析一样,本研究的纳入标准,也受限于各纳入研究具体的成功骨连接判断标准的影响。在纳入的两类研究中,四肢骨折研究的愈合标准,与脊柱融合的骨连接标准明显不同。因此,本研究对两类不同情况下骨成功修复的评判自然采用各自不同标准。本研究将两种有差别的骨修复综合,目的是使得该研究结果适用范围更广。再者,从方法学上来说,这也是可行的,这正是meta分析的魅力所在。正如meta分析的发明者之一Gene Glass所说,“比较苹果和橘子是唯一值得真正的科学家去做的努力;比较苹果和苹果是微不足道的”^[47]。且我们的干预效应为相对值,使得抗骨吸收剂对两种骨修复的影响具有可比性。在这里,我们将四肢的骨折愈合和脊柱融合放在了一起,回答了抗骨吸收剂是否影响骨修复这一问题。根据研究分析结果,骨修复启动1个月内应用抗骨吸收药,与阴性对照组比较,并未对骨修复产生具有临床意义的不良影响。无论在四肢骨折的愈合中,还是在脊柱的椎间融合术,或在正常骨修复可能受损的骨质疏松患者中,或在施行了手术的患者中。因此本研究结果否定了开始的假设。

(二)分析

抗骨吸收剂不影响骨修复可能的原因有如下几方面。

首先,对于抗骨吸收药对骨修复是否存在负性效应这一问题,明确人体正常骨修复生理机制是必要条件。目前对于骨修复机制的阐述主要是在动物模型,尤多见于在动物长骨骨干截骨模型的基础上得出的,并认为人类骨修复与此基本相同。但无法避免的现实问题是动物模型无法完全模拟人体生理病理过程,甚至二者之间存在着可导致结果完全不同的明显差别。这导致从临床前研究得出的知识和结论,无法直接用于人体,这也正是要进行临床试验的意义所在。因此,目前对人骨修复机制的了解尚

不足以完全解释本研究结论,对于人体骨修复机制还需要继续研究。

其次,Savaridas等^[10]通过在啮齿动物模型模拟胫骨截骨术后的原发性愈合过程,从骨折部位力学检测、截骨部位的骨密度检测和骨愈合的组织学分析三个方面,均证实了治疗剂量的伊班膦酸钠损害了骨愈合。原因在于原发性愈合和继发性愈合机制完全不同,前者是通过“切割锥”(cutting cone)^[48]的形式直接在骨折断端形成板层骨(接触愈合—contact healing)而无骨痂生成,或直接生成仍需要后期重塑的力学性能较差的板层骨(间隙愈合—gap healing)^[7],这类似于间接骨愈合的骨重塑(remodeling)阶段。而该阶段的破骨细胞功能和成骨细胞是耦合的,损害破骨细胞必然导致成骨细胞成骨功能下降。而在继发性愈合中,有观点认为,骨修复的初始炎症(inflammatory)期和随后的骨形成(repair)在很大程度上独立于破骨细胞,即在骨折愈合的前两个阶段,破骨细胞功能和成骨细胞功能非耦合。而在骨折修复结束时的重塑阶段,编织骨与板层骨的耦合重塑才依赖于破骨细胞的活性^[49]。根据该观点,抗骨吸收药只影响间接骨愈合的重塑阶段,而不影响血肿炎症阶段和骨生成阶段。

再者,根据骨折愈合的钻石概念(diamond concept),良好的骨折愈合环境除了骨生成细胞因素外,力学环境也是成功骨愈合的四要素之一^[50]。众所周知,成功的骨连接需要保证骨折断端一定的稳定性,达不到所需的稳定性,会导致延迟愈合甚至最终无法愈合。有研究显示,双磷酸能够增加骨痂的生物力学特性^[14,51]。而骨折后需要一定时间的免负重,这不同程度的会导致废用性骨质疏松,而在骨质疏松患者,骨流失速度更快。而抗骨吸收药的抗骨质疏松作用可以防止或缓解这段期间的骨质流失,提高骨折断端部位的骨密度,从而与对照组相比,提供了更好的内固定螺钉把持力,提供了更好的稳定性而促进了骨愈合,抵消其可能存在的影响骨生成的不良作用。

最后,有研究显示治疗剂量的10倍以上或持续给药方案才能减低骨痂性质或延迟骨痂重塑^[52-54]。也就是说治疗剂量的抗骨吸收药不影响骨愈合是因为剂量小,尚不足以引起骨生成损害。值得注意的是,未使用BPs的患者发生骨折后,给予BPs的时间与骨折愈合无明显影响;但对于在骨折时已长期使用BPs的患者,骨转化被严重抑制,可能会导致骨折愈

合延迟甚至不愈合^[55]。

二、特点与局限

本研究存在如下不足。没有纳入关于狄诺塞麦的研究。目前为止,关于狄诺塞麦与骨愈合的相关性研究,仅有一篇报道且为非随机对照研究,结果显示狄诺塞麦不影响骨折愈合^[56],与本研究结论一致。需要加强对狄诺塞麦与骨连接相关性研究。本研究没有关于长期使用抗骨吸收药或者采用药物假期患者的研究结果,虽然纳入标准未排除该类型患者。目前的观点认为,对于该类患者,倾向于骨折愈合期间停止抗吸收药使用并按照不愈合方案治疗。本研究存在一定程度发表偏倚,这可能与本文因技术原因未能将以愈合时间为效应指标的研究^[22-24]纳入分析有关。

总之,根据本研究结果,对于骨折前未使用或未长期规范使用抗骨吸收药的骨折患者,骨折后可以立即开始规范应用抗骨吸收药预防继发性骨质疏松骨折,无需担心会影响患者的骨折正常愈合。

参 考 文 献

- 1 Kanis JA, Svedbom A, Harvey N, et al. The osteoporosis treatment gap [J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 29(9): 1926-1928.
- 2 Russell R, Watts NB, Ebtino FH, et al. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy [J]. *Osteoporos Int*, 2008, 19(6): 733-759.
- 3 Mcclung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(8): 821-831.
- 4 Marsell R, Einhorn TA. The biology of fracture healing [J]. *Injury*, 2011, June, 42(6): 551-555.
- 5 Isaksson H. Recent advances in mechanobiological modeling of bone regeneration [J]. *Mech Res Commun*, 2012, 42: 22-31.
- 6 Claes L, Recknagel S, Ignatius A. Fracture healing under healthy and inflammatory conditions [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2012, 8(3): 133-143.
- 7 Féron JM, Mauprivez R. Fracture repair: general aspects and influence of osteoporosis and anti-osteoporosis treatment [J]. *Injury*, 2016, 47(Suppl 1): S10-S14.
- 8 Schell H, Lienau J, Epari DR, et al. Osteoclastic activity begins early and increases over the course of bone healing [J]. *Bone*, 2006, 38(4): 547-554.
- 9 Kates SL, Ackert-Bicknell CL. How do bisphosphonates affect fracture healing? [J]. *Injury*, 2016, 47(Suppl 1): S65-S68.
- 10 Savaridas T, Wallace RJ, Salter DM, et al. Do bisphosphonates inhibit direct fracture healing? [J]. *Bone Joint J*, 2013, 95-B(9): 1263.
- 11 Mcdonald MM, Dulai S, Godfrey C, et al. Bolus or weekly zole-

- 12 Li JL, Mori S, Kaji Y, et al. Effect of bisphosphonate (incadronate) on fracture healing of long bones in rats [J]. *J Bone Miner Res*, 1999, 14(6): 969-979.
- 13 Bukata SV. Systemic administration of pharmacological agents and bone repair: what can we expect [J]. *Injury*, 2011, 42(6): 605-608.
- 14 Fu LJ, Tang TT, Hao YQ, et al. Long-term effects of alendronate on fracture healing and bone remodeling of femoral shaft in ovariectomized rats [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, 34(3): 387-392.
- 15 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]. *Osteoporosis Int*, 2009, 20(6): 895-901.
- 16 Ha KY, Park KS, Kim SI, et al. Does bisphosphonate-based anti-osteoporosis medication affect osteoporotic spinal fracture healing? [J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(2): 483-488.
- 17 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and Meta-Analyses: the PRISMA statement [J]. *J Clin Epidemiol*, 2009, 62 (10): 1006-1012.
- 18 Corrales LA, Morshed S, Bhandari M, et al. Variability in the assessment of fracture-healing in orthopaedic trauma studies [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2008, 90(9): 1862-1868.
- 19 Morshed S. Current options for determining fracture union [J]. *Adv Med*, 2014: 708574.
- 20 Higgins J, Altman DG, Sterne J. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies [M/OL]. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 5.2.0 (updated June 2017)*, Cochrane, 2017. www.training.cochrane.org/handbook.
- 21 Deeks JJ HJ, Altman DG. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses [M/OL]. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)*. Cochrane, 2019. www.training.cochrane.org/handbook.
- 22 应伟昇. 唑来膦酸对胸腰椎骨折愈合的影响 [J]. *中国药房*, 2015, (32): 4543.
- 23 高玉贵. 阿仑膦酸钠联合碳酸钙D3对老年股骨粗隆间骨折患者术后骨折愈合及髋关节功能的影响 [J]. *黑龙江医学*, 2020, 44(9): 1222-1224.
- 24 Uchiyama S, Itsubo T, Nakamura K, et al. Effect of early administration of alendronate after surgery for distal radial fragility fracture on radiological fracture healing time [J]. *Bone Joint J*, 2013, 95-B(11): 1544-1550.
- 25 Dai Z. Effect of zoledronic acid on bone fusion after lumbar surgery for osteoporotic patients [J]. *Spine J*, 2014, 14(11): S32-S33.
- 26 莫伟, 李章献, 戴哲浩. 唑来膦酸对骨质疏松症患者腰椎术后骨融合的影响 [J]. *中国医师杂志*, 2014, 16(8): 1039-1043.
- 27 Chen F, Dai Z, Kang Y, et al. Effects of zoledronic acid on bone fusion in osteoporotic patients after lumbar fusion [J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(4): 1469-1476.
- 28 Uchiyama S, Itsubo T, Nakamura K, et al. Effect of alendronate on radiographic fracture healing after surgery for low-energy distal radius fracture s[J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25: S471.
- 29 Ralston S, Duckworth A, Tuck C, et al. Effect of alendronic acid on fracture healing-a randomised clinical trial [J]. *J Bone Miner Res*, 2017, 32: S296.

- 30 Duckworth AD, McQueen MM, Tuck CE, et al. Effect of Alendronic Acid on Fracture Healing: A Multicenter Randomized Placebo-Controlled Trial[J]. *J Bone Miner Res*, 2019,34(6):1025-1032.
- 31 Van DE, Van Engeland M, Adèr H, et al. Alendronate in the prevention of bone loss after a fracture of the lower leg [J]. *J Bone Miner Res*, 2002, 17(12): 2247.
- 32 Harding AK, W-Dahl A, Geijer M, et al. A single bisphosphonate infusion does not accelerate fracture healing in high tibial osteotomies [J]. *Acta Orthop*, 2011, 82(4): 465-470.
- 33 Colon-Emeric C, Nordsetten L, Olson S, et al. Association between timing of zoledronic acid infusion and hip fracture healing [J]. *Osteoporos Int*, 2011, 22(8): 2329-2336.
- 34 Nagahama K, Kanayama M, Togawa D, et al. Does alendronate disturb the healing process of posterior lumbar interbody fusion? A prospective randomized trial [J]. *J Neurosurg Spine*, 2011, 14(4): 500-507.
- 35 Kim TY, Yc H, 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.
- 36 Gong HS, Song CH, Lee YH, et al. Early initiation of bisphosphonate does not affect healing and outcomes of volar plate fixation of osteoporotic distal radial fractures [J]. *J Bone Joint Surg Am Vol*, 2012, 94(19): 1729-1736.
- 37 高勇, 饶放萍, 张万泉, 等. 阿仑膦酸钠联合辛伐他汀对老年髌骨骨折内固定术后骨愈合的影响 [J]. *中国当代医药*, 2017, 24(33): 66-68, 84.
- 38 Yang L, Yang M. Early initiation of zoledronic acid does not impact bone healing or clinical outcomes of hallux valgus orthomorphia [J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(8): 3251-3261.
- 39 Li C, Wang HR, Li XL, et al. The relation between zoledronic acid infusion and interbody fusion in patients undergoing transforaminal lumbar interbody fusion surgery [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2012, 154(4): 731-738.
- 40 潘晟. 腰椎融合术后早期应用唑来膦酸的疗效分析 [J]. *中国实用医药*, 2014 (34): 158-159.
- 41 李辉南, 杜文君, 夏英鹏, 等. 绝经后骨质疏松患者腰椎融合术后早期应用唑来膦酸的疗效分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(14): 2829-2831.
- 42 Liu B, Liu X, Chen Y, et al. Clinical effect observation of intravenous application of zoledronic acid in patients with cervical spondylosis and osteoporosis after anterior cervical discectomy and fusion: A randomized controlled study [J]. *J Orthop Surg (Hong Kong)*, 2019, 27(2): 2309499019847028.
- 43 陈莹, 盛珺, 刘达, 等. 唑来膦酸改善骨质疏松患者后路腰椎椎间融合术后腰痛 [J]. *脊柱外科杂志*, 2019, 17(5): 319-323.
- 44 刘汉辉, 刘鹤, 李辉. 唑来膦酸联合椎间孔椎体间融合术治疗老年腰椎滑脱伴骨质疏松的疗效 [J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(7): 1640-1643.
- 45 尹自龙, 石磊, 张啓维, 等. 唑来膦酸对颈椎前路椎间盘切除椎间融合术后的疗效观察 [J]. *中国临床医生杂志*, 2020, 48(4): 462-466.
- 46 Van DE, Patka P, Vandormael K, et al. The effect of alendronate on bone mass after distal forearm fracture [J]. *J Bone Miner Res*, 2000, 15(3): 586.
- 47 Thomas J, Kneale D, McKenzie JE, et al. Chapter 2: Determining the scope of the review and the questions it will address [M/OL]. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)*. www.training.cochrane.org/handbook.
- 48 Einhorn TA. The cell and molecular biology of fracture healing [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1998 (355, S): S7-S21.
- 49 Goldhahn J, Little D, Mitchell P, et al. Evidence for anti-osteoporosis therapy in acute fracture situations--recommendations of a multidisciplinary workshop of the International Society for Fracture Repair [J]. *Bone*, 2010, 46(2): 267-271.
- 50 Giannoudis PV, Einhorn T, Marsh D. Fracture healing: the diamond concept [J]. *Injury*, 2007, 38 Suppl 4: S3-S6.
- 51 Hao Y, Wang X, Wang L, et al. Zoledronic acid suppresses callus remodeling but enhances callus strength in an osteoporotic rat model of fracture healing [J]. *Bone*, 2015, 81: 702-711.
- 52 Manabe T, Mori S, Mashiba T, et al. Eel calcitonin (elcatonin) suppressed callus remodeling but did not interfere with fracture healing in the femoral fracture model of cynomolgus monkeys [J]. *J Bone Miner Metab*, 2009, 27(3): 295-302.
- 53 Amanat N, McDonald 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.
- 54 Li J, Mori S, Kaji Y, et al. Concentration of bisphosphonate (incadronate) in callus area and its effects on fracture healing in rats [J]. *J Bone Miner Res*, 2000, 15(10): 2042-2051.
- 55 Edwards BJ, Bunta AD, Lane J, et al. Bisphosphonates and non-healing femoral fractures: analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) and international safety efforts: a systematic review from the Research on Adverse Drug Events And Reports (RADAR) project [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2013, 95(4): 297-307.
- 56 Adami S, Libanati C, Boonen S, et al. Denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis does not interfere with fracture-healing: results from the FREEDOM trial [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2012, 94(23): 2113-2119.

(收稿日期: 2020-08-25)

(本文编辑: 吕红芝)

付海瑞, 杨露阳, 梁斌, 等. 抗骨吸收药对骨修复的影响: 一项随机对照研究的系统综述和 meta 分析 [J/CD]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2022, 8(1): 35-43.