

双膦酸盐与骨折愈合和非典型性骨折

王雪鹏 郝永强

中图分类号: R969 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)06-0546-05

摘要: 典型的骨折愈合过程包括血肿和炎症反应、原始软骨痂形成、成熟板层骨形成以及骨板重建和塑形等4个时期。骨重建包括骨吸收和骨形成两个方面。软骨痂和硬骨痂重建对骨折愈合具有重要意义。双膦酸盐类药理基础在于抑制破骨细胞活性和骨转化水平,通过干预骨重建对骨折愈合产生影响。长期使用双膦酸盐不利于骨折愈合,有引起股骨非典型性骨折发生的危险。

关键词: 双膦酸盐; 唑来膦酸; 骨折愈合; 骨重建; 非典型性骨折

Bisphosphonates and the fracture healing and atypical fracture WANG Xuepeng, HAO Yongqiang.
Shanghai Key Laboratory of Orthopedic Implant, Department of Orthopedics, the Ninth People's Hospital,
Shanghai Jiaotong University, School of Medicine, Shanghai 200011, China
Corresponding author: HAO Yongqiang, Email: hao_yongqiang@hotmail.com

Abstract: Fracture healing is typically characterized by four overlapping stages that include the hematoma and inflammatory response, initial fibrocartilage callus formation, hard callus formation and bone remodeling. The remodeling process is driven by a coupled process of bone resorption and bone formation. The soft callus remodeling and hard callus remodeling are of great importance to fracture healing. Bisphosphonates act to affect fracture healing by intervening callus remodelling, based on its pharmacological action of inhibiting the osteoclast activity and bone turnover level. Long-term use of bisphosphonates does not favor the fracture healing, and has been associated with the possibility of atypical fracture of the femur.

Key words: Bisphosphonates; Zoledronic acid; Fracture healing; Bone remodeling; Atypical fracture

骨折愈合是一个多细胞、多分子协调参与的复杂生理过程。在长骨发生横向骨折后,骨折断端骨膜会在应力刺激下形成内、外骨痂,并以二期愈合方式进行骨折修复和骨组织再生。典型二期愈合由膜内成骨和软骨内成骨两种成骨方式参与,依次经历血肿和炎症反应、原始软骨痂形成、成熟板层骨形成以及骨板重建和塑形等4个时期^[1]。上述每一个时期都代表一系列细胞和分子事件,由破骨细胞主导的骨分解代谢作用贯穿于骨折愈合过程始终。双膦酸盐作为治疗绝经后骨质疏松症的首选药物,由于抑制骨痂重建,会影响骨折愈合的正常进程。双膦酸盐与骨折愈合关系尚不明确。长期服用双膦酸盐

有导致骨质疏松症患者发生股骨非典型性骨折的危险。本文试在叙述破骨细胞和骨重建对骨折正常愈合作用的基础上,综合最新的研究报道探讨双膦酸盐与骨折愈合以及非典型性骨折之间的关系。

1 骨折愈合与骨重建

与骨骼在胚胎期正常发育过程相似,骨折愈合和修复也属于骨再生,也会经历骨重建和骨塑形。骨重建由破骨细胞和成骨细胞共同参与,涉及骨吸收和骨形成的耦联作用^[2]。在骨折愈合中后期,成熟板层骨取代由纤维软骨和未成熟编织骨所组成的软骨痂,以及随后的成熟板层骨改建和塑形,都可理解为骨重建,可分别称为软骨痂重建和硬骨痂重建^[1]。矿化骨吸收主要由破骨细胞参与完成。在骨重建开始后,破骨细胞首先极化,黏附于矿化骨表面,形成褶皱缘,再将盐酸和各种蛋白酶泵入骨吸收区,降解骨矿物基质和有机成分,形成“Howship's 陷窝”^[3]。与此同时,成骨细胞会在骨吸收区原位形

基金项目: 国家自然科学基金项目(81071472);上海市卫生局课题(2008124);上海教委重点学科建设基金(J50206)

作者单位: 200011 上海,上海市骨科内植物重点实验室,上海交通大学医学院附属第九人民医院骨科

通讯作者: 郝永强, Email: hao_yongqiang@hotmail.com

成新骨。也有人认为成骨样细胞先于新骨形成,也会发挥对骨组织的次要蛋白溶解作用。对于骨重建而言,成骨细胞更重要的作用在于分泌细胞因子如M-CSF和RANKL,通过影响破骨细胞分化和成熟而间接地调控骨重建^[4]。M-CSF对造血干细胞诱导分化为破骨细胞系具有重要意义^[5]。RANKL与其分泌型诱杀受体OPG拮抗,共同协调骨吸收和骨形成平衡^[6]。除了这两种基本的前破骨细胞因子,伴随骨折愈合早期炎症反应而产生的其他细胞因子如ILs、BMPs、TNF- α 和TGF- β 等,也会促进破骨细胞形成,并调控骨痂重建^[7]。成熟板层骨最初形成时,虽具一定骨强度,但其几何结构和机械强度与周围正常骨组织不一致。在应力刺激作用下,板层骨持续进行骨板改建和塑形,通过硬骨痂重建达到最大限度恢复原有生理功能的目的。

传统骨重建观点突出破骨细胞作用,认为破骨细胞是参与软骨痂和硬骨痂重建的关键细胞类型^[8]。软骨痂重建包括将软骨痂内部软骨细胞和纤维软骨逐渐清除,并代之以编织骨,若骨吸收作用不足以有效地去除多余软骨痂,便会推迟编织骨生成以及随后的硬骨痂重建,从而导致骨折愈合延迟。在骨折愈合中期软骨痂形成后,可见其内部生成大量的、巨大的多核细胞,并与血管内皮细胞聚集于骨吸收区边缘^[9,10]。鉴于此类细胞的生发时间、形态特征、生理定位及破骨细胞标记物阳性等特点,可视其为破软骨细胞。然而,也有学者认为,破骨细胞在软骨痂重建中并非必需,不应过分强调骨吸收对软骨痂重建的影响。因为,如果破骨细胞或骨吸收对软骨痂重建至关重要,那么,若将双膦酸盐或其他抗骨分解代谢药物(如降钙素、雌激素、雌激素选择性受体调节剂等)应用于骨折患者,必然会抑制早期软骨痂重建,造成骨折延迟愈合^[11]。因此,软骨痂重建可能是非破骨细胞依赖性的过程,并非由分解代谢主导。与骨吸收对软骨痂重建不同,抗骨分解代谢药物会抑制硬骨痂重建却是毫无争议的。换句话说,硬骨痂重建可理解成是一个破骨细胞依赖性的过程。有实验研究发现,双膦酸盐对骨折断端骨痂连接的影像学 and 生物力学强度并无影响,但会延迟硬骨痂重建期,干扰板层骨的正常改建和塑形^[12,13]。此外,局部高剂量应用双膦酸盐除了影响骨吸收,也会抑制骨合成代谢,导致骨折修复中血管生成和骨形成减低^[14]。由此可见,双膦酸盐可能是通过抑制骨转化,而不是单纯抑制骨吸收,对硬骨痂重建产生影响。与软骨痂重建相比,硬骨痂重建更

依赖破骨细胞介导的骨吸收作用。

2 双膦酸盐与骨折愈合

双膦酸盐类药物是抗骨质疏松治疗的一线用药,其作用机制在于抑制破骨细胞骨吸收,诱导破骨细胞凋亡,对提高骨质疏松症患者骨密度,减低其骨折发生率具有明确效果^[15]。双膦酸盐干预骨折愈合进程,也与其抑制骨吸收和调节骨转化平衡的作用有关。如上所述,骨折愈合也涉及骨发生和骨重建,特别是硬骨痂重建期,更依赖于破骨细胞主导的骨分解代谢作用,会受到双膦酸盐的药物活性影响。然而,双膦酸盐对骨折整体愈合效果是否具有促进作用存在争论,动物实验研究和临床报道结果也不统一。动物实验研究结果一般分成两类:一些研究结果支持它(氯膦酸盐)可导致骨折延迟愈合,但是对骨折断端力学强度没有显著影响^[12,13,16,17];另一些研究结果提示它(伊卡膦酸钠和帕米膦酸钠)抑制破骨细胞活性和骨分解代谢,引起骨形成相对增强,提高了硬骨痂体积,从而增强了骨痂机械强度^[18-20]。最近的一项纳入196名桡骨远端骨折患者的随机对照研究,在调整了年龄、用药类型、骨折并发症等因素影响后,证实双膦酸盐(阿伦膦酸钠)尽管延缓了骨折愈合时间,但治疗组和对照组之间愈合时间相差小于1w,并无临床意义^[21]。然而,Odvina等^[22]曾于2005年首先报道了9名骨质疏松症患者因长期口服阿伦膦酸钠出现了特发性外周骨折。其中6例患者在长达3月至2年不等的服药期间出现了骨折延迟愈合甚至是骨不连。

双膦酸盐对骨折愈合影响的最终效果仍不明确,这与研究者们选取不同的实验动物模型有关,也与选取不同厂商生产该类药物的剂型、剂量以及药效不同有关。对于同一种双膦酸盐而言,不同给药方式和治疗时间对实验动物的骨折愈合影响也不尽相同。例如,骨折术前短期给药(伊卡膦酸钠和阿伦膦酸钠)对骨折愈合影响不大,而从术前至术后早期持续性给药可能对骨折愈合有利。但若从骨折愈合后期开始持续性给药,却易于干扰正常的骨痂重建^[18,23]。此外,在围手术期全身给药优于局部给药(帕米膦酸钠),而在局部给药无论低剂量还是高剂量(全身剂量1/30或1/3)对骨折愈合强度都并无明显增强^[24]。目前较流行的观点^[25,26]认为:第一、双膦酸盐治疗对骨折愈合并没有明显的副作用;第二、双膦酸盐类药物会抑制骨折中后期的硬骨痂重建,长期使用不利于编织骨向板层骨转化,有导致骨

折延迟愈合的危险;第三、宜在骨折愈合早期给予该类药物,由于骨吸收受到抑制而骨形成相对增强,骨痂机械强度会因骨痂体积增大而得到增强,而骨痂结构力学强度提高会在一定程度上弥补药物抑制硬骨痂重建所带来的负性作用。

双膦酸盐类药物至今已发展到第三代,以唑来膦酸为代表的新一代双膦酸盐具有更强的抗骨吸收活性。一次静脉注射 5 mg 唑来膦酸相当于临床治疗骨质疏松症 1 年的药物剂量,并可保持长期的有效药物浓度,临床使用方便,副作用较少,提高了患者的药物依从性^[27]。关注唑来膦酸对骨折愈合影响的相关研究都集中在近两年。Matos 等^[28]制作兔腓骨骨折模型,术后立即给予低剂量的唑来膦酸(剂量 0.04 mg/kg),术后 4w 后骨折端骨痂内骨小梁数目显著地提高,骨折区纤维化程度减低。对啮齿类动物而言,静脉注射剂量 0.1 mg/kg 唑来膦酸,相当于成人患者治疗骨质疏松症 1 年药量^[29]。McDonald 等^[29]利用大鼠股骨骨折模型,术后立即单次注射唑来膦酸(剂量 0.1 mg/kg)或术后 1w 内保持总剂量相等分 5 次给药(剂量 0.02 mg/kg)。单次给药可以提高术后 6w 骨痂净体积和净强度。术后 1w 内分次给药在 26w 出现硬骨痂重建延迟,而此时单次给药组骨折断端骨痂应力峰值可达到最大。Amanat 等^[30]采用大鼠胫骨骨折模型,采取不同方式给予唑来膦酸或生理盐水,比较围手术期局部给药(全身剂量 1/10)、围手术期全身静脉给药(剂量 0.1 mg/kg)、术后 1w 以及术后 2w 全身给药对骨折愈合的影响。于术后 6w 处死动物,发现在围手术期局部注射唑来膦酸对骨折愈合并无促进作用,但术后不同时间单次注射唑来膦酸都会增强骨痂体积和机械强度,这与维持骨痂内部的骨小梁网状结构特征有关。由上述临床前动物实验研究结果可得,唑来膦酸与其他双膦酸盐类药物相比,可能更适于应用在骨折围手术期治疗。这除了与它具有更强的抗骨吸收药物活性外,主要与它给药方式有关。唑来膦酸可采取单次静脉注射方式,易调整药物峰值浓度处于骨折愈合早期,从而强化了它在骨折愈合早期促编织骨生成的正性作用。

3 双膦酸盐与非典型性骨折

中国国家食品药品监督管理局(State Food and Drug Administration, SFDA)在 2011 年 4 月在官网上发布了第 37 期《药品不良反应信息通报》,提醒临床医生在使用双膦酸盐类药物时需密切关注其严

重的不良反应。近期国内外报道的在骨质疏松症患者中出现的股骨非典型性骨折,也属于由服用双膦酸盐引起的不良反应。双膦酸盐的作用机制在于抑制破骨细胞活性和降低骨转化水平。然而,过分地抑制骨转化会引起骨重建异常,造成骨质量降低。在老年妇女中,低能量股骨干骨折多为发生在股骨中段的闭合性螺旋骨折^[31]。非典型性骨折特指发生在小转子到股骨干近端 1/3 区域内、由低能量创伤引起的股骨转子下骨折或股骨干骨折^[32]。绝经后骨质疏松症妇女在此区域内发生脆性骨折较为少见,只占所有髋部骨折病例总数的 6%^[32]。

Goh 等^[32]曾对 13 例发生低暴力转子下骨折的女性患者进行病例对照研究。阿伦膦酸钠治疗组包括 9 名患者,皆有 2.5~5 年不等的服药史,另外 4 名患者未服用过该药。在服用阿伦膦酸钠患者中,骨折多发生在股骨干骺端与骨干交界处,5 名患者先于骨折前几个月就在受累股部出现前趋性疼痛。6 名患者因服用阿伦膦酸钠在同侧股骨出现骨皮质增厚,而其中 3 名患者甚至在对侧股骨也出现类似的皮质区应力反应。Neviaser 等^[33]对 2002 年 1 月至 2007 年 3 月收治的股骨骨折老年患者进行类似统计。在纳入研究的 70 名患者中,平均年龄 74.7 岁,50 名为转子下骨折,20 名为股骨干骨折。服用阿伦膦酸钠的 25 名患者,有 19 名(76%)出现单纯的横向骨折,并在股骨干皮质增厚区出现单侧皮质的 X 线“喙尖征”。阿伦膦酸钠显著地增加了此类骨折发生的危险度(比值比 139.33, 95% 置信区间 19.0~939.4, $P < 0.0001$)。出现此类特殊骨折患者服用阿伦膦酸钠的平均年限为 6.9 年,远长于未出现非典型骨折征象的服药患者(2.5 年, $P = 0.002$)。Neviaser 等^[33]认为这种单纯性、横向、低能量股骨干骨折以及所伴随的前驱性疼痛都是由于长期服用双膦酸盐过度地抑制骨转化,造成显微损伤不能及时修复,最终引起应力骨折发生。Kwek 等^[34]收集到 17 例长期服用阿伦膦酸钠发生低能量转子下骨折的病例,并对他们的影像学特征进行了归纳和总结:(1)转子下区一侧出现皮质增厚;(2)低能量、横向骨折;(3)内侧皮质尖峰征。Kwek 等^[34]认为长期服用阿伦膦酸钠患者,若出现前驱性症状者需进行影像学检查,而已出现一侧应力性骨折患者,需对对侧股骨也进行检查。鉴于阿伦膦酸钠与非典型性股骨干骨折存在潜在联系,一些学者^[35]建议患者应在服用阿伦膦酸钠 5 年后停药。有趣的是,此前报道的非典型性骨折病例都多与服

用阿伦膦酸钠有关,少见与其他种类双膦酸盐,这可能由于临床上骨质疏松症患者多选择口服阿伦膦酸钠,而并不能由此说明该类骨折特异于阿伦膦酸钠。

引起非典型性骨折的另一可能因素是骨质疏松症本身所导致的骨转化异常和骨分解代谢增强。为了探明能否将与阿伦膦酸钠相关的低能量股骨近端骨折独立于骨质疏松脆性骨折,Abrahamsen等^[36]分别利用丹麦国立医院出院注册信息(Danish National Hospital Discharge Register)和国家处方数据库(National Prescription Database)进行了两项回顾性研究。第一项研究是根据年龄、药物暴露、创伤机制等因素,比较不同类型股骨近端骨折发生率的横断面研究($N=11944$)。第二项研究是针对未发生髌髁部骨折患者的一项队列研究($N=5187+10374$),用以检测阿伦膦酸钠增加非典型骨折危险度超过增加典型骨质疏松性骨折危险度的假说。第一项研究证实,长期依赖阿伦膦酸钠治疗有增加非典型性骨折危险,7%非典型性骨折患者都有长期服用阿伦膦酸钠的药物史,且骨折发生率呈剂量反应性相关。然而,在服用阿伦膦酸钠患者中典型性骨质疏松性骨折发生率也同样增加。在调整了伴随疾病和同服药物后,第二项研究结果与第一项一致,服用阿伦膦酸钠引起股骨转子下骨折及股骨干骨折危险度为1.46(0.91~2.35, $P=0.12$),引起髌髁部骨折危险度为1.45(1.21~1.74, $P<0.001$)。甚至在少数长期服用阿伦膦酸钠患者中,增加非典型骨折与髌髁部骨折危险度也没有明显的差异。因此,这些研究者^[36]认为股骨转子下或股骨近端横行骨折可能与典型的骨质疏松性髌髁部骨折分享共同的流行病学特征和药物反应机制,可共同归类于骨质疏松性骨折。综上所述,近期报道所指的双膦酸盐相关的非典型性骨折可能与长期服用该类药物引起骨转化过分抑制有关。鉴于骨质疏松症本身就容易发生股骨脆性骨折,因此,能否证明非典型骨折一定是独立于骨质疏松性骨折的“非典型性”骨折,尚需大样本的前瞻性研究。然而,对于长期服用阿伦膦酸钠的骨质疏松症患者而言,仍需警惕发生股骨非典型性骨折的危险。

4 总结和展望

干扰骨折愈合的因素众多。由骨吸收和骨形成耦联的骨重建,对于正常骨折修复和骨再生具有重要意义。过去一般认为,骨重建只发生在骨折愈合后期成熟骨板改建和塑形过程中。现在观点认为,万方数据

由破骨细胞主导的骨分解代谢作用贯穿于骨折愈合过程始终,骨重建早在软骨骨痂形成就开始发挥作用。随着与服用双膦酸盐相关非典型骨折的病例报道出现,更复杂化了双膦酸盐和骨折愈合之间关系。尚不能肯定双膦酸盐对正常骨折愈合具有肯定的促进作用。值得注意的是,由长期服用双膦酸盐引起的非典型骨折多发生在骨质疏松症患者中,而骨质疏松性骨折发生及愈合过程都不同于正常骨折。骨质疏松病理条件下骨吸收增强和骨转化异常,也会干预局部骨折愈合进程。目前,尚缺乏双膦酸盐对骨质疏松性骨折愈合影响的动物实验研究和临床研究,此类研究将有助于解释双膦酸盐与局部骨痂骨重建、非典型性骨折发生、骨质疏松性骨折愈合之间复杂的相互作用关系。

【参考文献】

- [1] Schindeler A, McDonald MM, Bokko P, et al. Bone remodeling during fracture repair: The cellular picture. *Semin Cell Dev Biol*, 2008, 19(5):459-466.
- [2] Gallagher JC, Sai AJ. Molecular biology of bone remodeling: implications for new therapeutic targets for osteoporosis. *Maturitas*, 2010, 65(4):301-307.
- [3] Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*, 2003, 423(6937):337-342.
- [4] Matsuo K, Irie N. Osteoclast-osteoblast communication. *Arch Biochem Biophys*, 2008, 473(2):201-209.
- [5] Xing L. Regulation of osteoclast precursors in inflammatory bone loss. *Curr Opin Investig Drugs*, 2009, 10(11):1195-1203.
- [6] Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys*, 2008, 473(2):139-146.
- [7] McLean RR. Proinflammatory cytokines and osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*, 2009, 7(4):134-139.
- [8] Schell H, Lienau J, Epari DR, et al. Osteoclastic activity begins early and increases over the course of bone healing. *Bone*, 2006, 38(4):547-554.
- [9] Blumer MJ, Longato S, Fritsch H. Localization of tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP), membrane type-1 matrix metalloproteinases (MT1-MMP) and macrophages during early endochondral bone formation. *J Anat*, 2008, 213(4):431-441.
- [10] Takahara M, Naruse T, Takagi M, et al. Matrix metalloproteinase-9 expression, tartrate-resistant acid phosphatase activity, and DNA fragmentation in vascular and cellular invasion into cartilage preceding primary endochondral ossification in long bones. *J Orthop Res*, 2004, 22(5):1050-1057.
- [11] Geusens P. Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: determining duration of treatment. *Curr Osteoporos Rep*, 2009, 7(1):12-17.
- [12] Koivukangas A, Tuukkanen J, Kippo K, et al. Long-term

- administration of clodronate does not prevent fracture healing in rats. *Clin Orthop Relat Res*, 2003, (408):268-278.
- [13] Madsen JE, Berg-Larsen T, Kirkeby OJ, et al. No adverse effects of clodronate on fracture healing in rats. *Acta Orthop Scand*, 1998, 69(5):532-536.
- [14] Choi JY, Kim HJ, Lee YC, et al. Inhibition of bone healing by pamidronate in calvarial bony defects. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2007, 103(3):321-328.
- [15] Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc*, 2008, 83(9):1032-1045.
- [16] Tarvainen R, Olkkonen H, Nevalainen T, et al. Effect of clodronate on fracture healing in denervated rats. *Bone*, 1994, 15(6):701-705.
- [17] Nyman MT, Gao T, Lindholm TC, et al. Healing of a tibial double osteotomy is modified by clodronate administration. *Arch Orthop Trauma Surg*, 1996, 115(2):111-114.
- [18] Li J, Mori S, Kaji Y, et al. Effect of bisphosphonate (incadronate) on fracture healing of long bones in rats. *J Bone Miner Res*, 1999, 14(6):969-979.
- [19] Li J, Mori S, Kaji Y, et al. Concentration of bisphosphonate (incadronate) in callus area and its effects on fracture healing in rats. *J Bone Miner Res*, 2000, 15(10):2042-2051.
- [20] Goodship AE, Walker PC, McNally D, et al. Use of a bisphosphonate (pamidronate) to modulate fracture repair in ovine bone. *Ann Onco*, 1994, 5 Suppl 7:S53-S55.
- [21] Rozentel TD, Vazquez MA, Chacko AT, et al. Comparison of radiographic fracture healing in the distal radius for patients on and off bisphosphonate therapy. *J Hand Surg Am*, 2009, 34(4):595-602.
- [22] Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, et al. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(3):1294-1301.
- [23] Peter CP, Cook WO, Nunamaker DM, et al. Effect of alendronate on fracture healing and bone remodeling in dogs. *J Orthop Res*, 1996, 14(1):74-79.
- [24] Amanat N, Brown R, Bilston LE, et al. A single systemic dose of pamidronate improves bone mineral content and accelerates restoration of strength in a rat model of fracture repair. *J Orthop Res*, 2005, 23(5):1029-1034.
- [25] Mashiba T, Mori S. Bone fracture and the healing mechanisms. The effects of anti-resorptive agents on fracture healing. *Clin Calcium*, 2009, 19(5):673-679.
- [26] Pountos I, Georgouli T, Blokhuis TJ, et al. Pharmacological agents and impairment of fracture healing: what is the evidence? *Injury*, 2008, 39(4):384-394.
- [27] McClung M, Recker R, Miller P, et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. *Bone*, 2007, 41(1):122-128.
- [28] Matos MA, Araújo FP, Paixão FB. The effect of zoledronate on bone remodeling during the healing process. *Acta Cir Bras*, 2007, 22(2):115-119.
- [29] McDonald MM, Dulai S, Godfrey C, et al. Bolus or weekly zoledronic acid administration does not delay endochondral fracture repair but weekly dosing enhances delays in hard callus remodeling. *Bone*, 2008, 43(4):653-662.
- [30] 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 Bone Miner Res*, 2007, 22(6):867-876.
- [31] Salminen S, Pihlajamäki H, Avikainen V, et al. Specific features associated with femoral shaft fractures caused by low-energy trauma. *J Trauma*, 1997, 43(1):117-122.
- [32] Goh SK, Yang KY, Koh JS, et al. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: a caution. *J Bone Joint Surg Br*, 2007, 89(3):349-353.
- [33] Neviaser AS, Lane JM, Lenart BA, et al. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma*, 2008, 22(5):346-350.
- [34] Kwek EB, Goh SK, Koh JS, et al. An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy? *Injury*, 2008, 39(2):224-231.
- [35] Schneider JP. Bisphosphonates and low-impact femoral fractures: current evidence on alendronate-fracture risk. *Geriatrics*, 2009, 64(1):18-23.
- [36] Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res*, 2009, 24(6):1095-1102.

(收稿日期:2010-12-12)