

· 综述 ·

双膦酸盐防治骨质疏松性骨折的研究进展

柯呈辉¹ 何立江² 吴文华^{2*}

1. 福建医科大学, 福建 福州 350122

2. 福建医科大学附属第二医院骨科, 福建 泉州 362000

中图分类号: R683 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 06-0870-05

摘要: 骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种全身高发骨骼疾病,其特点主要为骨密度下降、骨矿物质削减,破坏骨组织微细结构布局,进而致使骨机械强度下降、脆性增高,容易导致病理性骨折。骨质疏松性骨折(osteoporotic fracture, OPF)又称脆性骨折,是 OP 最严重的并发症之一,多发于老年人,发生率较高,因 OP 的特征故而导致 OPF 多呈粉碎性,愈合慢。且因骨强度低和骨脆性高而容易引起内固定松动和再骨折发生,故而残疾率和死亡率相对较高。就目前的研究现状来说,双膦酸盐(bisphosphonates, BPs)类药物成为临床防治 OPF 最常用的一线药物,其治疗目标是防止进一步的骨质流失,以减少初始或后续骨折的风险,故该类药物的应用显著降低 OPF 的发生,脊柱骨折发生率降低了 40%~70%,髋部骨折发生率降低了 40%~50%。然而,考虑到 BPs 类药物的主要作用机制,基于抑制破骨细胞活性和随后抑制骨形成,人们担心它们是否会延迟或损害骨折愈合的能力,甚至引起新发骨折形成,即非典型性骨折,这是一种罕见的无创伤性或极小创伤性股骨骨折。所以这个问题不禁引起了人们的思考:长期使用 BPs 类药物预防继发性骨折的疗效是否掩盖了与使用 BPs 类药物相关的骨折愈合障碍风险,最终引发非典型性骨折的出现? 本文就 BPs 类药物对 OPF 防治的研究进展作一综述,为后续 BPs 类药物研究和临床应用提供一定的依据。

关键词: 骨质疏松;骨质疏松性骨折;双膦酸盐类药物;非典型性骨折

Progress of bisphosphonates in the prevention and treatment of osteoporotic fracturesKE Chenghui¹, HE Lijiang², WU Wenhua^{2*}

1. Fujian Medical University, Fuzhou 350122

2. Department of Orthopaedics, the Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000, China

* Corresponding author: WU Wenhua, Email: 3265707448@qq.com

Abstract: Osteoporosis (OP) is a systemic multiple bone disease. It is mainly characterized by decreased bone mineral density and bone mineral loss, thereby destroying the fine structure of bone tissue, **Results** ing in decreased mechanical strength of the bone and increased fragility, thus increased risk of related pathological fracture. Osteoporotic fracture (OPF, also known as brittle fracture) is one of the most serious complications of OP. It occurs more frequently in older people and has a high incidence. Due to the characteristics of the OP, the OPF is mostly crushed and slowly healed. Because low bone strength and high bone fragility could easily lead to internal fixation loosening and re-fracture, the incidence of disability and mortality is relatively high. At the current status of research, bisphosphonates is the first-line drugs for the prevention and treatment of OPF. Its therapeutic goal is to prevent further bone loss to reduce the risk of initial or subsequent fractures. The use of these drugs can significantly reduce the occurrence of OPF: the incidence of spinal fractures decreased by 40%-70%, and the incidence of hip fractures decreased by 40% - 50%. However, considering the main mechanism of action of BPs is the inhibition of osteoclast activity and subsequent inhibition of bone formation, there is concern about whether they would delay or impair the ability of fracture healing, and even cause new fractures, i. e. atypical fractures, which is a rare type of non-traumatic or minimally invasive femoral fracture. Therefore, this question has caused people to think: whether the long-term use of BPs to prevent secondary fractures masks the risk of fracture healing disorders associated with the use of BPs, and ultimately leads to the emergence of atypical fractures. This article reviews the progress of research on the prevention and treatment of OPF using bisphosphonates and provides a basis for the subsequent study of

基金项目: 福建省自然科学基金(2016J01519)

* 通信作者: 吴文华, Email: 3265707448@qq.com

bisphosphonates and clinical application.

Key words: osteoporosis; osteoporotic fractures; bisphosphonate drugs; atypical fractures

1 骨质疏松性骨折

1.1 流行病学

随着人们生活水平和科学水平的提高,人均寿命逐渐延长,老年人口不断增加,致使全球老龄化社会到来^[1]。作为中老年退行性疾病之一的骨质疏松症(osteoporosis, OP)及其所引起的并发症之一骨折已成为一个备受关注的社会问题^[1]。中国人口老龄化渐趋严重,其OP现状显得尤为严重。2009年国际骨质疏松基金会的综合性研究报告显示,中国的OP或低骨密度患者2020年将达到2.866亿,2050年更上升到5.333亿。为医治其并发症的髌部骨折,全国医疗支出2020年将达到850亿元人民币,2050年更将达到1.8万亿元^[2]。而世界上其他国家的现状也不容乐观。相关研究表明,2008年美国的男性骨质疏松性骨折(osteoporotic fracture, OPF)的患者约为10万例^[3]。

1.2 种类和现状

OPF的常见部位包括胸腰部椎体、髌部(股骨近端)、腕部(桡骨远端)、肱骨近端等。我国OPF的诊疗现状特点可以总结为:诊断率低、治疗率低、治疗依从性和规范性低^[4]。中华医学会骨科学分会骨质疏松学组^[5]、庄明^[6]、黄公怡^[7-8]、罗文正等^[9]均认为OPF治疗的难点在于:(1)绝大部分患者年龄偏高,全身健康状况衰退,伴随症状较多;(2)免疫功效低下,机体代偿功能相对偏低,骨折及外科治疗的并发症发生率高,增加了医治的复杂性与风险性;(3)骨质量差,粉碎性骨折多见,不易达到牢固固定;(4)骨折愈合时间迟缓,负重时间延迟,患者的体能和肢体功能康复均缓慢;(5)再骨折的发生率较高。目前,美国FDA批准的用于治疗OP的药物包含双膦酸盐(bisphosphonates, BPs)类药物、雌激素、雷洛昔芬、鲑鱼降钙素和特立帕肽等。在所有可用于治疗OP的药物中,BPs类药物对于羟基磷灰石的高亲和力使其不仅在治疗OP具有潜在的价值,且在OPF的防治中同样具有良好的前景。在预防OPF方面,宋超伟等^[10]研究认为,目前临床应用BPs类药物可以使脊椎骨折发生率降低40%~70%,髌部骨折发生率降低40%~50%^[11]。在治疗方面,规范的BPs类药物治疗也可在短期内对于骨折的愈合起到积极的影响^[12]。BPs类药物

能够在骨折愈合的修复阶段增加骨痂和骨小梁体积以及骨矿物质含量(bone mineral content, BMC)^[13-15],增加愈合组织的体积,促进愈合组织的生长和发育。而在OPF行植入物治疗中,BPs类药物也起到积极的作用。例如,已经发现短期内全身使用唑来膦酸可增强去卵巢大鼠体内植入物的稳定性^[16-17]。甚至有学者将BPs类药物结合到植入物表面的涂层上进行局部递送,结果显示植入物的稳定性也明显提高^[18-21]。然而,来自动物和人体研究的证据支持BPs类药物治疗不会影响骨折愈合的速度,但可能影响愈合组织的重塑。这一观点主要体现在长期使用BPs类药物治疗过程中,即长期使用BPs类药物有潜在的严重抑制骨转换的风险,可能会矛盾地削弱骨的重塑能力,最终导致微损伤的积累和骨韧性的降低及脆性的增加^[22-29],进而导致新发骨折出现。这个问题不禁引起了人们的思考:双膦酸盐长期使用预防继发性骨折的疗效是否掩盖了与使用双膦酸盐相关的骨折愈合障碍风险,最终引发非典型性骨折的出现?

2 双膦酸盐类药物

2.1 流行病学和药物作用

BPs类药物最早由Fleisch等于20世纪60年代最早发现,BPs的基本结构主要是一个中心碳原子和两个膦酸基团^[30]。双膦酸盐的“P-C-P”分子结构在人体内其他化学物质的作用下稳定表达。日前在分子方面的研究发现,Leu等^[31]经过研究发现该结构对骨质中的羟基磷灰石结晶(HA)表现出较高的亲和度,在酶的催化下该结构与钙离子结合并吸附在骨无机质表面,起到降低破骨细胞活性、诱导破骨细胞凋亡过程的作用,抑制骨吸收过程,进而打破骨转化平衡,相对地促进骨形成过程。此外,Romanello等^[32]发现BPs还能促进成骨细胞的增殖、分化、成熟的进程。而在药效学发展方面,BPs类药物可分为三代。第一代系膦酸基团侧链不含氮的BPs类药物,如依替膦酸钠等,其发挥作用主要是通过抑制酪氨酸蛋白磷酸酶的活性和在破骨细胞表面代谢生成有毒物质进而抑制其活性;第二代BPs类药物主要是膦酸基团侧链含氮基,如阿仑膦酸钠等;第三代BPs类药物膦酸基团侧链为含氮异环型,目前主要有伊班膦酸钠、利塞膦酸钠、唑来膦

酸钠等。其中第二、三代 BP_s 类药物主要是通过抑制促进破骨细胞的形成、分化成熟及凋亡过程的焦磷酸法尼酯合酶(FPPS)形成来起作用的。总结相关研究可得出结论,BP_s 类药物的主要作用包括加速成骨细胞的分化和成熟的进程,抑制破骨细胞的转化形成和其溶骨的生物活性的表达,诱导破骨细胞凋亡过程等3个方面。这3个方面的作用是互相影响、互相促进的。

2.2 相关研究

在相关基础实验研究中,Amanat 等^[33]在建立大鼠闭合性骨折模型中发现,在骨折不同时段给予大鼠 BP_s 类药物处理,实验结果显示大鼠的骨骼矿物质含量显著增加,提示 BP_s 药物在骨折的愈合过程中可显著提高大鼠骨折部位的矿物质含量。Amsnst 等^[34]认为不同的 BP_s 药物剂量不仅显著提高大鼠骨折部位的矿物质含量,且不同的给药时间也会影响骨痂组织生长的结构特点,其在建立闭合性骨折愈合的大鼠模型实验中,在骨折后第0、1或2周单次剂量的唑来膦酸显著增加骨折部位的骨密度和愈合骨折的强度,而延迟给药(断裂后1或2周)与断裂时给药相比显示出更加优越的结果。这些研究都进一步说明 BP_s 类药物在 OPF 早期愈合过程中的积极作用。事实上,急性骨折后开始 BP_s 类药物治疗似乎并没有延缓骨折愈合过程,而开始治疗的时机似乎并未影响这种可能的延迟^[35-38]。而对于 BP_s 类药物更加详细的相关研究中发现,患者对于第一代 BP_s 类药物耐受性较好,口服药物时胃肠道反应较明显,周期性使用有利于骨矿化。但是长期服用反而会出现抑制骨矿化的作用,进而可能诱发骨折发生,更严重的导致骨坏死,日前临床上已经很少使用。而患者对于第二、三代 BP_s 类药物的耐受性最好,毒副作用较小,安全性更高,抗骨质吸收作用最强,临床应用更加方便,但却存在长期服用的潜在危险性的可能。其潜在危险性主要体现在长期使用 BP_s 类药物抗骨质疏松治疗过程中,OPF 的发生率有所下降,但非典型性骨折的发生率却有所增加^[39-42]。早在2005年,Odvina 等^[43]报道了9例在阿仑膦酸盐治疗达8年后出现自发性非椎体骨折的患者,其中6例患者的骨折愈合受损,作者认为这些骨折是过度的抑制骨转换。而 Katerina 等^[44]对4例发生股骨应力性骨折的妇女进行回顾性研究中发现,所有患者存在持续应用阿仑膦酸盐5年的情况。所以该学者大胆假设:长期持续应用阿仑膦酸盐可能是导致股骨应力性骨折(即非典型性骨

折)的一个危险因素。

2.3 非典型骨折

非典型骨折是一种罕见的无创伤性或极小创伤性股骨骨折,主要为转子下骨折和股骨干骨折。2013年,美国骨与矿物研究学会特别工作组制定了非典型股骨骨折的修订案例定义^[45]。其定义为:股骨干骨折是骨折位置从股骨干向两侧远端延伸,到达小转子和肱骨髁上突出近端,这是日前全球唯一规定的标准。且该骨折类型存在5个主要特征,至少有5个主要特征中的4个存在,即为非典型性骨折。其主要特征有:在创伤最小或没有创伤的情况下出现;骨折线起源于外侧皮质并且在其方向上基本上是横向的(尽管它在穿过股骨的内侧继续进展时可能变得倾斜);完全骨折时,骨折线延伸穿过两个皮质;不完全骨折仅涉及外侧皮质;非粉碎或微创粉碎性骨折时,骨折部位存在局部骨膜或骨外侧皮质内骨膜增厚。非典型性骨折往往是双侧同时发生^[46-52],在骨折固定后趋于联合^[49-50,53]。经过多数研究表明,非典型性骨折的患者较典型性骨折患者年轻^[52,54-57]。部分患者可出现相关部位前驱疼痛症状。前驱症状可以作为诊断长期使用 BP_s 类药物相关的即将发生骨折的指标^[19]。然而,日前前驱症状与这些骨折愈合时间之间的关系数据有限。此外,时间更长的前驱症状是否与包括骨皮质厚度的增加等放射学特征的变化有关,目前尚不确定。而在非典型性骨折的发生时间窗口相关研究中表明,使用 BP_s 类药物5年后,非典型骨折的风险增加^[22-23,46]。其他一些研究发现骨折风险随着使用 BP_s 类药物持续时间的延长而增加或者5年后没有额外的临床获益。但是日前相关研究表明全球范围内 BP_s 类药物的平均使用时间为6年,这就表明目前医学界可能尚不清楚 BP_s 类药物的最佳用药时间,甚至是停药时间。

2.4 其他

此外,目前相关研究也发现长期规律口服 BP_s 类药物可能引发骨坏死。这方面的影响可能与 BP_s 类药物具有较强的抑制破骨细胞活性和可能影响骨血管生成有关^[58]。

总结目前相关研究,它们研究结果的分歧是一致的:长期规律口服 BP_s 类药物,可能反而起到抑制骨矿化的作用,诱发骨折发生,甚至引起骨坏死,至少日前医学界对于 BP_s 类药物的用药时间尚不明确。而这也明确了以后可能的研究重点,即 BP_s 类药物对于 OPF 防治过程中,长期使用的有效性和

安全性。

3 结语及展望

OP是一种多发的全身性疾病,可发生于不同性别、年龄和部位,其最严重的并发症是骨折。而OPF防治的重点在于OP的干预治疗。在一系列干预治疗中,BPs类药物作为一线药物广泛应用。许多学者对BPs类药物和OPF的防治相关性做了大量研究,大多数证据仍表明BPs类药物对于OPF的防治具有中性的甚至积极的影响。当然,目前BPs类药物的作用机制仍有待继续研究,进一步明确其药理作用,继而研发出药效更佳、安全性更高的BPs类药物。而且也要求更多的学者进一步深入研究BPs类药物的用药时间窗,这需要大量的临床和实验室证据来支持,而这也为OPF的防治提供更好的临床指导。

【参考文献】

- [1] 李翠娟,张喜德.补肾健脾活血法治疗骨质疏松症探讨[J].陕西中医药大学学报,2002,25(2):7-9.
- [2] 孙成涛,杨鹤祥.运动疗法防治原发性骨质疏松症的研究进展[J].中华中医药学刊,2016,34(9):2249-2252.
- [3] Kim SH, Meehan JP, Blumenfeld T, et al. Hip fractures in the United States: 2008 nationwide emergency department sample [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012, 64(5):751-757.
- [4] 黄公怡.骨质疏松性骨折的特点及临床与研究进展[C].中国老年学学会老年脊柱关节疾病专业委员会成立大会暨第一届学术大会论文汇编.卫生部北京医院,2008:17-21.
- [5] 中华医学会骨科学分会骨质疏松学组.骨质疏松性骨折诊疗指南[J].中华骨科杂志[J],2017,37(1):1-10.
- [6] 庄明.卵巢切除小鼠骨折愈合与骨髓微血管形成的实验研究[D].苏州:苏州大学,2010.
- [7] 黄公怡.骨质疏松性骨折的特点及临床与研究进展[J].基础医学与临床,2007,27(10):1088-1092.
- [8] 黄公怡.骨质疏松性骨折的诊断和治疗[J].国际内分泌代谢杂志,2006,26(4):233-235.
- [9] 罗文正,唐廷波,陈诚.老年骨质疏松性脊柱骨折的临床特点与治疗方法选择[J].中国骨质疏松杂志,2012,18(7):647-649.
- [10] 宋超伟,费琦,林吉生,等.双膦酸盐相关性非典型骨折的研究进展[J].中华医学杂志,2017,97(7):558-560.
- [11] 王琳,沈芸.骨质疏松性骨折预测方法的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2015(5):638-642.
- [12] Kreutle V, Blum C, Meier C, et al. Bisphosphonate induced hypocalcaemia- report of six cases and review of the literature[J]. Swiss medical weekly, 2014, 144(144):w13979.
- [13] 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[J]. Bone, 2008, 43(4):653-662.
- [14] Almeida MM, Uenis T, Roberto G. The effect of zoledronate during bone healing[J]. J Orthop Traumatol, 2010, 11(1):7-12.
- [15] 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.
- [16] Li YF, Li XD, Bao CY, et al. Promotion of peri-implant bone healing by systemically administered parathyroid hormone (1-34) and zoledronic acid adsorbed onto the implant surface [J]. Osteoporos Int, 2013, 24(3):1063-1071.
- [17] 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.
- [18] Qi M, Hu J, Li J, et al. Effect of zoledronate acid treatment on osseointegration and fixation of implants in autologous iliac bone grafts in ovariectomized rabbits[J]. Bone, 2012, 50(1):119.
- [19] Gao Y, Zou S, Liu X, et al. The effect of surface immobilized bisphosphonates on the fixation of hydroxyapatite-coated titanium implants in ovariectomized rats[J]. Biomaterials, 2009, 30(9):1790-1796.
- [20] Peter B, Gauthier O, Laib S, et al. Local delivery of bisphosphonate from coated orthopedic implants increases implants mechanical stability in osteoporotic rats[J]. J Biomed Materials Res Part A, 2006, 76A(1):133-143.
- [21] Stadelmann VA, Gauthier O, Terrier A, et al. Implants delivering bisphosphonate locally increase periprosthetic bone density in an osteoporotic sheep model. A pilot study[J]. Eur Cells Materials, 2008, 16(16):10-16.
- [22] Allen MR, Iwata K, Phipps R, et al. Alterations in canine vertebral bone turnover, microdamage accumulation, and biomechanical properties following 1-year treatment with clinical treatment doses of risedronate or alendronate[J]. Bone, 2006, 39(4):872-879.
- [23] Komatsubara S, Mori S, Mashiba T, et al. Long-term treatment of incadronate disodium accumulates microdamage but improves the trabecular bone microarchitecture in dog vertebra[J]. J Bone Miner Res, 2003, 18(3):512-520.
- [24] Komatsubara S, Mori S, Mashiba T, et al. Suppressed bone turnover by long-term bisphosphonate treatment accumulates microdamage but maintains intrinsic material properties in cortical bone of dog rib[J]. J Bone Miner Res, 2004, 19(6):999-1005.
- [25] Mashiba T, Turner CH, Hirano T, et al. Effects of suppressed bone turnover by bisphosphonates on microdamage accumulation and biomechanical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles[J]. Bone, 2001, 28(5):524-531.
- [26] Mashiba T, Hirano T, Turner CH, et al. Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib[J]. J Bone Miner Res, 2000, 15(4):613-620.
- [27] Stepan JJ, Burr DB, Pavo I, et al. Low bone mineral density is associated with bone microdamage accumulation in

- postmenopausal women with osteoporosis [J]. *Bone*, 2007, 41 (3):378-385.
- [28] Giusti A, Hamdy NA, Papapoulos SE. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy: A systematic review of case/case series studies [J]. *Bone*, 2010, 47(2):169-180.
- [29] Li J, Mashiba T, Burr DB. Bisphosphonate Treatment Suppresses Not Only Stochastic Remodeling but Also the Targeted Repair of Microdamage [J]. *Calcif Tissue Int*, 2001, 69(5):281-286.
- [30] Russell RGG. Determinants of structure - function relationships among bisphosphonates [J]. *Bone*, 2007, 40(5):S21-S25.
- [31] Leu CT, Luegmayr E, Freedman LP, et al. Relative binding affinities of bisphosphonates for human bone and relationship to antiresorptive efficacy [J]. *Bone*, 2006, 38(5):628-636.
- [32] Romanello M, Bivi N, Pines A, et al. Bisphosphonates activate nucleotide receptors signaling and induce the expression of Hsp90 in osteoblast-like cell lines [J]. *Bone*, 2006, 39(4):739-753.
- [33] 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]. *J Orthop Res*, 2005, 23(5):1029-1034.
- [34] 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.
- [35] Kates SL, Ackert-Bicknell CL. How do bisphosphonates affect fracture healing? [J]. *Injury*, 2016, 47 Suppl 1(2):S65.
- [36] Xue D, Li F, Chen G, et al. Do bisphosphonates affect bone healing? A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Orthop Surg Res*, 2014, 9(1):45.
- [37] Li YT, Cai HF, Zhang ZL. Timing of the initiation of bisphosphonates after surgery for fracture healing; a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Osteopor Int*, 2015, 26(2):431-441.
- [38] 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.
- [39] Wang Z, Bhattacharyya T. Trends in incidence of subtrochanteric fragility fractures and bisphosphonate use among the US elderly, 1996-2007 [J]. *Bone Miner Res*, 2011, 26: 553-560.
- [40] Parkwyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women [J]. *JAMA*, 2011, 305 (8): 783-789.
- [41] Dell R, Greene D, Ott S, et al. A retrospective analysis of all atypical femur fractures seen in a large California HMO from the years 2007 to 2009 [J]. *Bone Miner Res*, 2010, 25:102-106.
- [42] Giusti A, Hamdy NA, Papapoulos SE. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy: A systematic review of case/case series studies [J]. *Bone*, 2010, 47(2):169-180.
- [43] Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, et al. Severely suppressed bone turnover: A potential complication of alendronate therapy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(3):1294-1301.
- [44] 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.
- [45] Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American society for bone and mineral research [J]. *Bone Miner Res*, 2014, 29:1-23.
- [46] Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, et al. Severely Suppressed Bone Turnover: A Potential Complication of Alendronate Therapy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(3):1294-301.
- [47] Capeci CM, Tejwani NC. Bilateral low-energy simultaneous or sequential femoral fractures in patients on long-term alendronate therapy [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2009, 91(11):2556-2561.
- [48] Das DS, Setiabudi T, Shen L, et al. A rational approach to management of alendronate-related subtrochanteric fractures [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2010, 92(5):679-686.
- [49] Ing-Lorenzini K, Desmeules J, Plachta O, et al. Low-energy femoral fractures associated with the long-term use of bisphosphonates; a case series from a Swiss university hospital [J]. *Drug Saf*, 2009, 32: 775-785.
- [50] Koh JS, Goh SK, Png MA, et al. Femoral cortical stress lesions in long-term bisphosphonate therapy: a herald of impending fracture? [J]. *J Orthop Trauma*, 2010, 24(2):75-81.
- [51] Kwek EB, Goh SK, Koh JS, et al. An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy? [J]. *Injury*, 2008, 39(2):224-231.
- [52] Goh SK, Yang KY, Koh JS, et al. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: a caution [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2007, 89(3):349-353.
- [53] Bo A, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: A register-based national cohort study [J]. *J Bone Miner Res*, 2009, 24 (6):1095.
- [54] Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(18):1728-1737.
- [55] Lenart BA, Lorch DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(12):1304-6.
- [56] Neviaser AS, Lane JM, Lenart BA, et al. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use [J]. *J Orthop Trauma*, 2008, 22(5):346-350.
- [57] Vasikaran SD. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study [J]. *Osteopor Int*, 2009, 20(8):1353-1362.
- [58] 张喆. 阿伦膦酸对前列腺癌抗雄治疗引起骨质流失的疗效 [D]. 上海: 上海交通大学, 2009.

(收稿日期: 2018-05-08; 修回日期: 2018-09-19)