

文章编号:1004-7220(2010)06-0484-04

## 双膦酸盐药物长期应用对 显微损伤和骨力学性能的影响

于志锋, 汤亭亭

(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, 上海 200011)

**摘要:** 双膦酸盐类药物作为治疗骨质疏松的一线药物, 可以通过降低骨转换来增加骨密度, 防止骨折的发生, 在临床已经有较长期应用。最近研究表明, 双膦酸盐类药物在抑制骨重建的同时, 会影响显微损伤的修复, 导致显微损伤的积聚和骨质量的下降, 进而降低骨的韧性, 削弱骨的力学性能。已有临床报告指出, 骨质疏松病人使用双膦酸盐后有可能发生非创伤性骨折。本文综述了双膦酸盐类药物对骨显微损伤和骨力学性能的影响。

**关键词:** 骨质疏松; 双膦酸盐; 骨折; 骨韧性; 力学性能; 生物力学

**中图分类号:** R318.01 **文献标志码:** A

### Effect of long-term use of bisphosphates on microdamage and mechanical properties of bone

YU Zhi-feng, TANG Ting-ting (*Shanghai Key Laboratory of Orthopaedics Implant, Department of Orthopaedics Surgery, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200011, China*)

**Abstract:** Bisphosphates as a first-line preferred drug for curing osteoporosis has been used for a long time in clinic since it can inhibit the bone remodeling to decrease the risk of bone fracture and increase the bone density. But recent studies show that bisphosphates could cause the accumulation of microdamage to decrease bone quality. The long-term use of bisphosphates may reduce the bone toughness and weaken the mechanical properties of bone. Some clinical reports have indicated that patients with osteoporosis tend to have non-traumatic fractures after their use of bisphosphates. This article will review the effect of bisphosphates on the microdamage and mechanical properties of bone.

**Key words:** Osteoporosis; Bisphosphates; Bone fracture; Bone toughness; Mechanical properties; Biomechanics

成人的骨骼通过骨的重建来实现对自我的更新替代, 以达到修复骨内微损伤的目的。在正常骨重建过程中, 成骨细胞的骨形成和破骨细胞的骨吸收活动维持在平衡状态, 以保持骨量和骨结构的稳态。如因雌激素缺乏或年龄增长等因素, 导致骨形成和骨吸收的平衡被打破, 骨吸收超过骨形成, 骨质疏松

症就会发生。在原发性骨质疏松症中, 破骨细胞和骨重建的过度活跃常常是主要的病理特征, 因此抑制破骨细胞吸收和异常活跃的骨重建状态就成为药物治疗的主要靶点。双膦酸盐类 (bisphosphates, BPs) 药物是近 20 年来发展起来的抑制骨吸收的常用药物, 在治疗骨质疏松症、变形性骨炎、恶性肿瘤

收稿日期: 2010-10-09; 修回日期: 2010-11-14

作者简介: 于志锋 (1978-), 男, 助理研究员, 研究方向: 骨质疏松。

通讯作者: 汤亭亭, 研究员, 博士研究生导师。Tel: (021) 63139920, E-mail: tingtingtang@hotmail.com。

骨转移引起的高钙血症和骨痛症等方面已发挥很好疗效,特别是在骨质疏松症的治疗方面,目前已被作为临床处方的一线药物。但由于破骨细胞吸收和骨重建也是机体修复骨内微损伤的主要机制,因此双膦酸盐类药物的使用是否会导致骨内微损伤的积累,并进而影响骨的生物力学性能,一直是目前国际上的研究热点。

## 1 BPs 应用与骨重建和显微损伤积累的关系

BPs 可以通过降低骨转换来延缓骨量的降低,增加骨密度,从而降低骨折的风险<sup>[1]</sup>。BPs 作用机制在于通过结合于骨的无机成分作用于破骨细胞,在骨吸收时 BPs 会释放,进入破骨细胞内后可以诱导其凋亡<sup>[2]</sup>。BPs 同样可以作用于成骨细胞,抑制其分泌破骨细胞刺激因子或是促进其分泌成骨细胞抑制因子,从而间接抑制骨的吸收活动<sup>[3]</sup>。随着破骨细胞的凋亡,骨吸收和骨重建活动会下降,从而可以增加并维持骨量,降低骨折的风险。

Frost<sup>[4]</sup> 提出骨依靠靶向骨重建来清除显微损伤以维持自身结构和力学性质的完整性。由于显微损伤可刺激骨的重建来进行自我修复,因此抑制骨重建的药物在增加骨量的同时也会影响显微损伤的修复,导致裂纹的积累和骨质量的下降。已有很多研究报告表明,在使用 BPs 时,对骨转换的过度抑制会导致显微损伤的明显积累。

显微损伤可引起两种类型的骨重建,即随机骨重建和靶向骨重建。动物实验发现,应用 BPs 后,两种骨重建都受到了明显的抑制。靶向骨重建的完全抑制应该是显微损伤积累增加的主要原因<sup>[5]</sup>。当使用双膦酸盐明显抑制靶向骨重建后,骨的韧性会明显下降,但在正常临床治疗剂量 BPs 不会导致明显改变<sup>[6]</sup>。疲劳实验表明,经过循环加载,犬尺骨产生的显微损伤可以导致骨细胞的凋亡。研究还发现,应用 BPs 早期(加载后 3 天)可以明显降低由于加载引起的骨细胞凋亡的数量<sup>[7]</sup>,而骨细胞凋亡被认为与骨重建的发生有关。

有人通过建立数值模型研究发现,在 BPs 使用 1 年内,骨容量会快速增加,在使用 1 年后到 3 年内,骨容量增加非常缓慢。在使用 BPs 1 年内,显微损伤的积累会呈现 0.5 到 1.5 倍的增加,在 2.5 年

后显微损伤的积累达到高峰<sup>[8]</sup>。所以在进行长期骨质疏松治疗的时候,骨量虽然会有所增加,但是很有可能在改变骨重建的同时使骨脆性增加,骨折风险加大。

## 2 BPs 使用对骨力学性能的影响

在骨重建过程中破骨细胞进行骨吸收,随后成骨细胞产生骨基质并矿化。骨重建对显微损伤的修复可以维持骨的强度<sup>[9-10]</sup>。骨量丢失和骨质量下降是导致骨质疏松性骨折的主要原因。其中骨质量的主要决定因素是继发性骨单位的矿化程度、显微损伤积累和胶原交联形成情况,这些因素都受骨转换的影响<sup>[11]</sup>。

研究表明,长期 BPs 应用导致的骨重建抑制可以增加成熟的高度矿化的骨单位数量,从而增加骨的矿化程度。矿化程度的增加对由于显微损伤积累而导致的骨力学性能下降起到代偿作用。动物实验证明,使用 BPs 1 年后,骨重建得到明显抑制,但是矿化程度无变化。随着骨重建的抑制,显微损伤明显增加,而在使用 3 年后,矿化程度明显增加<sup>[12]</sup>。同样,给予雄性大鼠使用 BPs 6 个月后(长期)发现,不论高剂量组还是正常临床治疗剂量组,大鼠的骨转换都得到明显抑制,同时伴随着显微损伤的大量积累<sup>[13]</sup>。通过检测椎体 BMD 和髌骨活检发现,1 年的 BPs 给药会明显抑制正常犬各部位的骨重建,导致显微损伤的积累,但是骨基质矿化不受影响;给药组的骨韧性明显下降,骨强度则没有发生变化,这表明高剂量 BPs 给药造成的骨韧性的下降,可以由 BMD 的增加和骨容量的增加来弥补,从而维持骨的强度<sup>[14]</sup>。Mashiba 等<sup>[15]</sup>研究了服用 1 年 BPs 对犬肋骨显微损伤和骨力学性能的影响,结果发现 BPs 明显抑制了皮质骨内的骨重建,显著增加了显微损伤的累积程度。在骨的生物力学性能方面,骨的横截面积增加,骨的强度和刚度并没有受到明显影响,但骨的韧性下降。不论在松质骨还是皮质骨,骨重建抑制后显微损伤 2~3 倍的增加会导致骨韧性下降 20%,但骨强度没有改变<sup>[16]</sup>。

骨的矿化由两个连续的过程组成,首先是在钙沉积表面进行的快速原发性矿化过程,随后发生速度较慢的继发性矿化。随着骨重建的抑制,继发性矿化时间会随之增加,从而导致骨矿化程度增加,使

得有更多的骨组织达到相同的矿化水平,增加了骨组织的各向同性。骨矿化程度的增加,伴随着骨结构从各向异性向各向同性的变化,导致了骨的脆性增加,并使得显微损伤更易产生<sup>[17]</sup>。

Li等<sup>[18]</sup>进一步发现,在BPs治疗增加犬肋骨内显微损伤的同时,与吸收腔相连的显微裂纹数远少于对照组,说明BPs抑制了“靶向骨重建”。Allen等<sup>[6]</sup>关于大剂量BPs对犬椎体显微损伤和生物力学性能影响的研究发现,在持续使用BPs12个月后,虽然裂纹的表面密度显著增加,但骨的刚度较治疗前也明显增加,作者分析这可能是由于骨体积增加所致。在动物实验中,给予不同剂量的双膦酸盐后,椎体会出现骨韧性下降,骨组织吸收能量能力下降。使用大剂量双膦酸盐对于犬肋骨骨韧性的影响还有争议。Allen等<sup>[6]</sup>研究证实高剂量组骨韧性明显下降,治疗剂量组无变化,最大破坏力和弹性模量无变化(-33%),显微损伤积累也无变化,而皮质骨内骨形成明显下降。

由此可见,药物抑制骨重建后会导致显微损伤的积累,显微损伤的积累程度与下列因素有关:(1)骨重建被抑制的时间;(2)显微损伤产生与修复的平衡关系;(3)骨力学性能的改变对显微损伤产生和扩展的影响<sup>[19]</sup>。骨重建受抑制时显微损伤会大量积累,而这可以明显降低骨的韧性,削弱骨的抗骨折能力。当用药物抑制骨重建时,显微损伤会有2到6倍的大量积累,并且显微损伤的积累与组织脆性增加有关<sup>[19]</sup>。长期使用BPs也会导致骨过度矿化进一步影响骨的强度<sup>[20]</sup>。但由于降低了过快的骨重建速率,骨的体积和骨量等较治疗前也有显著增加,所以骨整体的刚度和强度并不会受到明显影响。

### 3 BPs长期临床应用的非创伤性骨折风险

由于BPs的作用机制是通过降低骨转换来维持骨量,从而会影响显微损伤的修复,并因此降低骨韧性而增加骨折风险。大样本的研究发现,5年以内的BPs应用不会明显增加骨折风险<sup>[21]</sup>。但是国际已有多例报道长期使用BPs后会导致非创伤性股骨干骨折的发生。Ali等<sup>[22]</sup>报道1例82岁老年女性服用BPs(70 mg/w)8年后,感觉右侧大腿疼痛,经X线检查证实为右侧股骨骨折。Odvina等<sup>[23]</sup>报道

9例病人在服用BPs3~8年后发生了非创伤性骨折。Cheung等<sup>[24]</sup>报道1位82岁老年女性走路时发生股骨干骨折,该病人已经服用BPs10年。这些病人通过骨活检发现骨转换均已经受到明显的抑制。Odvina等<sup>[25]</sup>的报道也证实长期使用BPs会导致病人非创伤性骨折的发生。他们警告长期的BPs使用会导致骨脆性增加和再生不良型骨的增加,增加骨折风险。

### 4 结论和展望

大量的动物实验已经表明,使用BPs一年即可导致显微损伤的明显积累和骨韧性的明显下降。但是在临床上,BPs的使用通常会超过5年,甚至更长。由于显微损伤的积累会导致骨韧性的明显下降,长期积累将会对骨力学性能产生不良影响。通常骨折干预实验要求连续观察10年后进行骨折风险的评估。由于现在对于BPs的使用还局限于短期的观察,BPs的长期使用是否会对骨强度产生影响并进而增加骨折风险还需要更长期的大样本跟踪研究。

致谢:感谢国家青年自然科学基金项目(11002090)、上海市自然科学基金项目(10ZR1417900)、上海市科委平台项目(09dz2200400)和上海教委重点学科建设基金(J50206)支持。

### 参考文献:

- [1] Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women[J]. N Engl J Med, 2004,350:10-12.
- [2] Luckman SP, Hosking D, Coxon FP, et al. Nitrogen-containing isphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent posttranslational renylation of GTP-binding proteins, including Ras[J]. J Bone Miner Res, 1998,13:9-15.
- [3] Mathov I PL, Lilian IP Sgarlata C, et al. Extracellular signal regulated kinases and calcium channels are involved in the proliferative effect of bisphosphonates on osteoclastic cells in vitro[J]. J Bone Miner Res, 2001,16:2050-2056.
- [4] Frost. Presence of microscopic cracks in vivo in bone. Henry Ford Medical Bulletin, 1960,8:9.
- [5] Li J, Mashiba T, Burr DB. Bisphosphonate treatment suppresses not only stochastic remodeling but also the target

- ted repair of microdamage[J]. *Calcif Tissue Int*, 2001, 69(5):281-286.
- [6] Allen MR, Reinwald S, Burr DB. Alendronate reduces bone toughness of ribs without significantly increasing microdamage accumulation in dogs following 3 years of daily treatment[J]. *Calcif Tissue Int*, 2008, 82(5):354-360.
- [7] Follet H, Li J, Phipps RJ, *et al.* Rpress osteocyte apoptosis following cyclic fatigue loading[J]. *Bone*, 2007 Apr, 40(4):1172-1177.
- [8] Wang X, Erickson AM, Allen MR, *et al.* Theoretical analysis of alendronate and risedronate effects on canine vertebral remodeling and microdamage[J]. *J Biomech*, 2009, 42(7):938-944.
- [9] Mitchner NA, Harris ST. Current and emerging therapies for osteoporosis[J]. *J Fam Pract*, 2009, 58(7 Suppl Osteoporosis):S45-49.
- [10] 宋国路, 于志锋, 汤亭亭, 等. 骨的显微损伤及其对骨力学性能的影响[J]. *医用生物力学*, 2008, 23(6):486-489.
- [11] Saito M. Assessment of bone quality. Effects of bisphosphonates, raloxifene, alfacalcidol, and menatetrenone on bone quality: collagen cross-links, mineralization, and microdamage[J]. *Clin Calcium*, 2008, 18(3):364-372.
- [12] Mashiba T, Mori S, Burr DB, *et al.* The effects of suppressed bone remodeling by bisphosphonates on microdamage accumulation and degree of mineralization in the cortical bone of dog rib[J]. *J Bone Miner Metab*, 2005, 23(Suppl):36-42.
- [13] Broulik PD, Rosenkrancova J, Ruzicka P, Sedlacek R. Effect of alendronate administration on bone mineral density and bone strength in castrated rats[J]. *Horm Metab Res*, 2005, 37(7):414-418.
- [14] 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.
- [15] Mashiba T, Hui S, Turner CH, *et al.* Bone remodeling at the iliac crest can predict the changes in remodeling dynamics, microdamage accumulation, and mechanical properties in the lumbar vertebrae of dogs[J]. *Calcif Tissue Int*, 2005, 77(3):180-185.
- [16] 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.
- [17] Boivin GMP. The degree of mineralization of bone tissue measured by computerized quantitative contact microradiography[J]. *Calcif Tissue Int*, 2002(70):9.
- [18] Li J, Sato M, Jerome C, *et al.* Microdamage accumulation in the monkey vertebra does not occur when bone turnover is suppressed by 50% or less with estrogen or raloxifene [J]. *J Bone Miner Metab*, 2005, 23(Suppl):48-54.
- [19] Burr D. Microdamage and bone strength[J]. *Osteoporos Int*, 2003, 14(Suppl 5):S67-72.
- [20] Chapurlat RD, Arlot M, Burt-Pichat B, *et al.* Microcrack frequency and bone remodeling in postmenopausal osteoporotic women on long-term bisphosphonates: a bone biopsy study[J]. *J Bone Miner Res*, 2007, 22(10):1502-1509.
- [21] Yamaguchi T, Sugimoto T. New development in bisphosphonate treatment. When and how long should patients take bisphosphonates for osteoporosis [J]. *Clin Calcium*, 2009, 19(1):38-43.
- [22] Ali T, Jay RH. Spontaneous femoral shaft fracture after long-term alendronate[J]. *Age Ageing*, 2009, 38(5):625-626.
- [23] Odvina CV, Rao DS, Maalouf N, *et al.* Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90:7.
- [24] Cheung RK, Lee KC, Chow TC. Sequential non-traumatic femoral shaft fractures in a patient on long-term alendronate [J]. *Hong Kong Med J*, 2007, 13:5.
- [25] Odvina CV, Levy S, Rao S, *et al.* Unusual mid-shaft fractures during long term bisphosphonate therapy [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010, 72(2):161-168.