

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2013.35.023 [http://www.crter.org]

张天浩¹, 董英海², 俞思明¹, 张超², 姚兵¹ (1上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院, 上海市 202150; 2上海交通大学医学院附属仁济医院, 上海市 200127)

镇痛药对骨质疏松性骨折愈合的影响★

张天浩¹, 董英海², 俞思明¹, 张超², 姚兵¹ (1上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院, 上海市 202150; 2上海交通大学医学院附属仁济医院, 上海市 200127)

文章亮点:

1 近年来, 一些动物实验和临床研究发现, 非类固醇类药物在镇痛的同时, 还可以对骨折愈合产生不利影响, 可能是导致骨折延迟愈合, 甚至骨折不愈合的原因之一。然而, 非类固醇抗炎药对骨质疏松性骨折愈合是否有影响, 国内外文献报道较少。

2 课题分别选择临床上非类固醇抗炎药中常用的双氯酚酸钠和中枢性镇痛药中常用的盐酸曲马多为代表, 进行动物实验和临床观察, 探讨2种药物对骨质疏松性骨折愈合的影响, 旨在为临床上选择骨质疏松性骨折的镇痛药提供理论依据。

3 结果显示, 非类固醇抗炎药会延缓骨质疏松性骨折愈合时间, 降低骨折愈合强度, 且主要影响骨质疏松性骨折的早期愈合。建议急性期骨质疏松性骨折患者不宜首选非类固醇抗炎药, 但可选用中枢性镇痛药, 如盐酸曲马多等。

关键词:

骨关节植入物; 骨与关节临床实践; 止痛药; 骨质疏松性骨折; 骨折愈合; 动物实验; 临床观察; 内固定; 盐酸曲马多; 中枢性镇痛药; 双氯酚酸钠; 非类固醇药物

摘要

背景: 研究表明, 非类固醇类药物在镇痛的同时还可以对骨折愈合产生不利影响。然而, 非类固醇抗炎药对骨质疏松性骨折愈合是否有影响国内外报道较少。

目的: 分别选择常用的非类固醇抗炎药双氯酚酸钠和中枢性镇痛药盐酸曲马多进行动物实验和临床观察, 探讨2种药物对骨质疏松性骨折愈合的影响。

方法: ①动物实验: 雌性SD大鼠予双侧卵巢切除后喂养3个月建立骨质疏松模型, 之后行股骨中段骨折后髓内钉内固定, 灌胃给药, 1次/d, 用药时间均为6周。随机分为4组, 对照组骨折后灌注生理盐水; 盐酸曲马多组骨折后灌注盐酸曲马多; 双氯酚酸钠1组建立骨质疏松模型后、骨折之前灌注双氯酚酸钠; 双氯酚酸钠2组骨折后灌注双氯酚酸钠。术后不同时间分别行X射线摄片及灰度值测定。②临床观察: 21例骨质疏松性胸腰椎压缩性骨折患者随机分为3组, 对照组6例, 盐酸曲马多组(100 mg/d)7例, 双氯酚酸钠组(75 mg/d)8例。各组予相同抗骨质疏松药物治疗并令回家卧床修养, 盐酸曲马多组、双氯酚酸钠组予1个月药物治疗。记录3组患者的疼痛目测类比分、临床症状消失时间、骨折椎体高度变化及L₃椎体骨密度值变化。

结果与结论: ①动物实验结果: 在第2, 3周双氯酚酸钠1, 2组大鼠的骨折端新生骨痂数量和密度低于其他2组, 第2周X射线灰度值低于其他2组($P < 0.01$)。第4, 6周双氯酚酸钠2组的骨折端新生骨痂数量和密度值低于其他3组, X射线灰度低于其他3组($P < 0.05$)。②临床观察结果: 在首诊日、1、2、3周盐酸曲马多组、双氯酚酸钠组患者的目测类比分低于对照组($P < 0.01$)。各组临床症状消失时间差异无显著性意义($P > 0.05$)。治疗后第1个月双氯酚酸钠组患者受压椎体平均灰度值及L₃椎体骨密度均低于对照组($P < 0.05$)。提示非类固醇抗炎药会延缓骨质疏松性骨折愈合时间, 降低愈合强度, 且主要影响骨质疏松性骨折的早期愈合。建议急性期骨质疏松性骨折患者不宜首选非类固醇抗炎药, 但可选用中枢性镇痛药, 如盐酸曲马多等。

Pain-killer affects the healing of osteoporotic fracture

Zhang Tian-hao¹, Dong Ying-hai², Yu Si-ming¹, Zhang Chao², Yao Bing¹ (1Xin Hua Hospital Congming Branch Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 202150, China; 2Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China)

Abstract

BACKGROUND: Studies have shown that non-steroidal drugs have analgesic effect and can also adversely affect the fracture healing. However, the effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on osteoporotic fracture healing is reported less at home and abroad.

OBJECTIVE: To perform the animal experiment and clinical observation with the commonly used non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac sodium and central inflammatory drug tramadol hydrochloride, in order to investigate the effect of pain-killer on the union of osteoporotic fracture.

METHODS: Animal experiment: female rats received double side castrations and were fed for three months to make osteoporosis model. Then the rats received intramedullary nail fixation for the treatment of middle femur

张天浩★, 男, 1982年生, 上海市人, 汉族, 2008年上海交通大学医学院毕业, 硕士, 医师, 主要从事创伤、关节、骨质疏松的研究。

tianhaosea@yahoo.com.cn

中图分类号:R318

文献标识码:B

文章编号:2095-4344

(2013)35-06364-11

收稿日期: 2012-12-19

修回日期: 2013-03-18

(20121126005/G·C)

Zhang Tian-hao★, Master, Physician, Xin Hua Hospital Congming Branch Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 202150, China
tianhaosea@yahoo.com.cn

Received: 2012-12-19

Accepted: 2013-03-18

fracture. All drugs were applied by intragastric administration, once per day, and lasted for 6 weeks. The animals were randomly divided into four groups. The control group was injected with normal saline after fracture; tramadol hydrochloride group was injected with tramadol hydrochloride after fracture; diclofenac sodium A group was injected with diclofenac sodium before fracture and after establishment of osteoporosis model; diclofenac sodium B group was injected with diclofenac sodium after fracture. Gray value was measured by X-ray film at different time points after operation. Clinical observation: 21 patients with osteoporotic thoracolumbar vertebral compression fractures were randomly divided into three groups: control group ($n=6$), tramadol hydrochloride group ($n=7$, 100 mg/d) and diclofenac sodium group ($n=8$, 75 mg/d). All patients were treated with anti-osteoporosis drugs in the same dose and required to lie on broad bed. The patients in the tramadol hydrochloride group and diclofenac sodium group received drug treatment for 1 month. The visual analogue scale score, clinical symptoms disappeared time, vertebral height variation, and L_3 vertebral bone mineral density changes were recorded.

RESULTS AND CONCLUSION: Animal experiment results: the quantity and density of newly formed bone callus and the gray value of fracture site on X-ray film in the diclofenac sodium A and B groups were lower than those in the control group and the tramadol hydrochloride group at 2, 3, 4 and 6 weeks after operation ($P < 0.01$). The quantity and density of newly formed bone callus and the gray value of fracture site on X-ray film in the diclofenac sodium B group were lower than those in the other three groups at 4 and 6 weeks after operation ($P < 0.05$). Clinical observation results: the visual analogue scale score of the patients in the tramadol hydrochloride group and diclofenac sodium group at the first day, 1, 2 and 3 weeks after operation was lower than that in the control group ($P < 0.01$). There was no statistically significant difference in disappeared time of clinical symptoms between groups ($P > 0.05$). The average gray value of vertebral compression and L_3 vertebral bone mineral density in the diclofenac sodium group at 1 month after treatment were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The non-steroidal anti-inflammatory drugs can delay the osteoporotic fracture healing and degrade the intensity of fracture healing, and mainly affect early osteoporotic fracture healing. So, non-steroidal anti-inflammatory drugs should not be the first choice for acute osteoporotic fracture. Central analgesic drugs should be the first choice, such as tramadol hydrochloride.

Key Words: bone and joint implants; clinical practice of bone and joint implants; painkillers; osteoporotic fracture; fracture healing; animal experiments; clinical observation; fixation; tramadol hydrochloride; central analgesic drugs; diclofenac sodium; non-steroidal drugs

Zhang TH, Dong YH, Yu SM, Zhang C, Yao B. Pain-killer affects the healing of osteoporotic fracture. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2013;17(35):6364-6374.

0 引言

近年来, 骨质疏松症越来越引起人们的重视。疼痛是骨质疏松症最常见的临床症状, 70%-80%的患者早期即可出现腰背痛^[1]; 骨折是骨质疏松症患者最严重的并发症, 多发生于腕关节、髌关节、胸腰椎等。其中以胸腰椎压缩性骨折最为常见^[2]。骨质疏松性胸腰椎骨折发生后, 由于剧烈疼痛临床常用非类固醇药物和中枢性镇痛药作为门急诊一线镇痛药。近年来, 一些动物实验和临床研究发现, 非类固醇药物在镇痛的同时, 还可以对骨折愈合产生不利影响, 可能是导致骨折延迟愈合, 甚至骨折不愈合的原因之一^[3-10]。然而, 非类固醇抗炎药对骨质疏松性骨折愈合是否有影响, 国内外文献报道少见^[11-12], 本课题分别选择临床上非类固醇抗炎药中常用的双氯酚酸钠和中枢性镇痛药中常用的盐酸曲马多为代表, 进行动物实验和临床观察, 观察双氯酚酸钠和盐酸曲马多对骨质疏松性骨折愈合的影响, 旨在为临床上选择骨质疏松性骨折的镇痛药提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 动物实验

设计: 随机对照动物实验。

时间与地点: 于2007年10月至2009年12月在上海中医院大学浦东动物实验室完成。

材料: 6月龄雌性Sprague-Dawley(SD)大鼠100只, 体质量280-300 g, 由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供, 合格证号: SCXK(沪)2003-0003。按随机数字表法分为4组, 每组25只。自由进食颗粒饲料, 室温控制在19-22 °C, 12 h间隔照明, 定期消毒和通风。

方法:

建立骨质疏松模型: 水合氯醛3 mL/kg腹腔麻醉, 取腹部正中切口, 依次暴露腹腔, 先后切除双侧卵巢, 见图1, 2, 止血后逐层缝合, 关闭切口。术后青霉素 80×10^4 U, 肌注, 2次/d, 连续使用3 d。自由活动 and 进食, 喂养3个月^[13]。



注: 腹腔麻醉, 取腹部正中切口, 依次暴露腹腔。

图1 大鼠建立骨质疏松模型手术图片

Figure 1 Surgical pictures of osteoporosis model of rats



注: 先后切除双侧卵巢, 止血后逐层缝合, 关闭切口。

图2 大鼠切除的卵巢

Figure 2 Cutted ovary of rat

建立骨折模型: 3个月后, 水合氯醛3 mL/kg腹腔注射麻醉, 取双侧股骨中段纵行切口, 分别切开皮肤、皮下组织及深筋膜, 在肌间隙中分离、暴露股骨干, 于股骨干中点切开骨膜, 横行锯断股骨干, 随即用直径1.2 mm克氏针逆行髓内固定, 依次关闭伤口。术后青霉素 80×10^4 U, 肌注, 2次/d, 连续使用3 d。自由活动 and 进食^[14]。

分组措施: 灌胃给药, 1次/d, 用药时间均为6周, 给药间期为造模后当天至处死前1 d。给药方案: ①对照组: 建立骨折模型后灌注生理盐水5 mg/(kg·d)。②盐酸曲马多组: 建立骨折模型后灌注盐酸曲马多(批号: 00201787, 北京萌蒂制药有限公司产)混悬液5 mg/(kg·d)。③双氯酚酸钠1组(先药物后骨折): 建立骨质疏松模型后灌注双氯酚酸钠(批号: NFR902, 宁波斯迈克制药有限公司产)混悬液5 mg/(kg·d), 用药时间为6周。④双氯酚酸钠2组(先骨折后药物): 建立骨折模型后灌注双氯酚酸钠(与双氯酚酸钠1组相同)混悬液5 mg/(kg·d)。

主要观察指标: 造模后第2、3、4、6周大鼠行X射线摄片(摄片机: PHILIPS BUCKY TC, PHILIP, 荷兰; 洗片机: KODAK CR 400, KODAK, 美国), X射线摄片条件: 50 kV, 50 mA, 125 ms。计算机图像辅助分析方法: 将X射线片置于光源前, 用低倍图像放大分析系统(Axioplan 2, 德国ZEISS公司)采集X射线片图像, 输入系统计算机。测量显示器本底的单位面积灰度平均值, 用两者的差表示骨折端新生骨痂的绝对灰度值, 减少因X射线摄片条件差异产生的灰度值误差。

1.2 临床观察

设计: 随机对照试验。

时间及地点: 于2010年10月至2012年10月在上海交通大学医学院附属新华医院(崇明)骨科完成。

对象: 2010年10月至2012年10月骨科门急诊通过X射线片共收集疑似骨质疏松性胸腰椎压缩性骨折53例, 然后全部采用腰椎(L₁-L₄)骨密度测量进一步筛选(HAPDEG型, HOLOGIC公司产, 美国)。

骨质疏松诊断指标^[15]: T值=(所测骨密度-正常年轻人群平均骨密度)/正常人群骨密度的标准差(SD)。根据WHO 1994年定义: T>-1.0 SD为正常; -2.5 SD< T<-1 SD为骨量减少; T<-2.5 SD为骨质疏松; T<-2.5 SD合并骨质疏松性骨折为严重骨质疏松。

最后入选21例, 5例为多发性椎体骨折, 其中L₁骨折5例, L₂骨折2例, T₁₂骨折3例; 16例为单一性椎体骨折, 其中L₁骨折8例, T₁₂骨折5例, L₂骨折3例; 骨折椎体压缩高度小于原椎体1/2者17例, 骨折椎体压缩高度大于原椎体1/2者4例。

纳入标准: ①骨质疏松性胸腰椎压缩性骨折, 包括单一椎体或多椎体压缩性骨折, 但不伴有神经根受压症状者。②年龄55-70岁, 女性。③平时因关节或脊柱疾病需经常服用镇痛药者。④对治疗及试验方案知情同意, 且得到医院伦理委员会批准者。

排除标准: ①胸腰椎陈旧性骨折患者。②大量吸烟饮酒史者。③有长期应用激素史者。④因胃部疾病不能耐受用药者。⑤未能完成随访计划者, 如随访过程中意外死亡、因联系方式变更而失访等。

方法: 所有患者用抗骨质疏松药物治疗, 骨化三醇(批号: B4072, 瑞士巴塞尔豪夫迈·罗氏有限公司产, 瑞士)0.25 μg/d。患者回家后卧板床休息及遵医嘱进行功能锻炼, 并按随机数字法分为3组。对照组6例, 服用中成药新广片0.32 g(国药准字: Z35020063; 厦门中医药有限公司)在评分为重度疼痛, 必要时给药; 盐酸曲马多组7例, 服用盐酸曲马多缓释片(批号: H19980214, 北京萌蒂制药有限公司产)100 mg/d, 共3周; 双氯酚酸钠组8例, 服用双氯芬酸钠肠溶片(批号: H10982097, 北京诺华制药有限公司产)75 mg/d, 共3周。临床资料分组情况见表1, 各组资料差异无显著性意义(P>0.05), 具有可比性。

表1 对照组、盐酸曲马多组、双氯芬酸钠组患者临床资料比较

Table 1 Clinical information of the patients in the control group, tramadol hydrochloride group and diclofenac sodium group

项目	对照组	盐酸曲马多组	双氯芬酸钠组
n	6	7	8
性别	女	女	女
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	67.17±7.57	66.86±9.58	66.25±6.34
体质量($\bar{x} \pm s$, kg)	51.61±4.44	51.85±4.14	52.83±4.08
关节疾病(n)	2	2	3
脊柱疾病(n)	3	4	4
其他(n)	1	1	1

注: 对照组、盐酸曲马多组及双氯芬酸钠组患者临床资料差异无显著性意义(P>0.05), 具有可比性。

主要观察指标:

疼痛指标: 临床观察分别于骨折患者首次就诊日、以及骨折后的第1, 2, 3, 4周固定复诊日, 分别应用目测类比评分法用来测定患者的疼痛指标, 以观察镇痛药物的疗效。目测类比评分法是指在直尺上标上刻度, 分别以0-10标柱。然后患者则根据自身的疼痛程度来选择相对应的标柱刻度。目测评分如为1-3则属于轻度疼痛; 4-7属于中度疼痛; 8-10属于重度疼痛^[16]。

骨折临床愈合时间: 患者骨折后第1, 2, 3, 6个月复诊日分别按照骨折愈合标准来检查骨折部位有无压、叩痛, 脊柱活动是否受限, 如存在上述症状则予以继续卧床休养, 并嘱于第2个月复诊; 如骨折处无压痛、叩痛, 脊柱活动无受限等临床症状, 且X射线显示受压椎体高度稳定, 则判定为骨折临床愈合。而从骨折发生日到骨折临床愈合的这段时间判定为骨折临床愈合时间^[17]。

影像学观察: 患者首诊日、骨折后第1, 2, 3, 6个月复诊日分别观察X射线片, 并测量压缩椎体X射线平均灰度值。

骨密度观察: 患者骨折后第1, 3及6个月分别测量骨密度, 以L₃椎体骨密度值为标准, 以原始骨密度值为c, 后续骨密度值为d, e, f……计算d/c、e/c和f/c……的比值, 以反映骨折愈合过程中与骨折首诊日骨量的变化, 并可以消除个体差异。

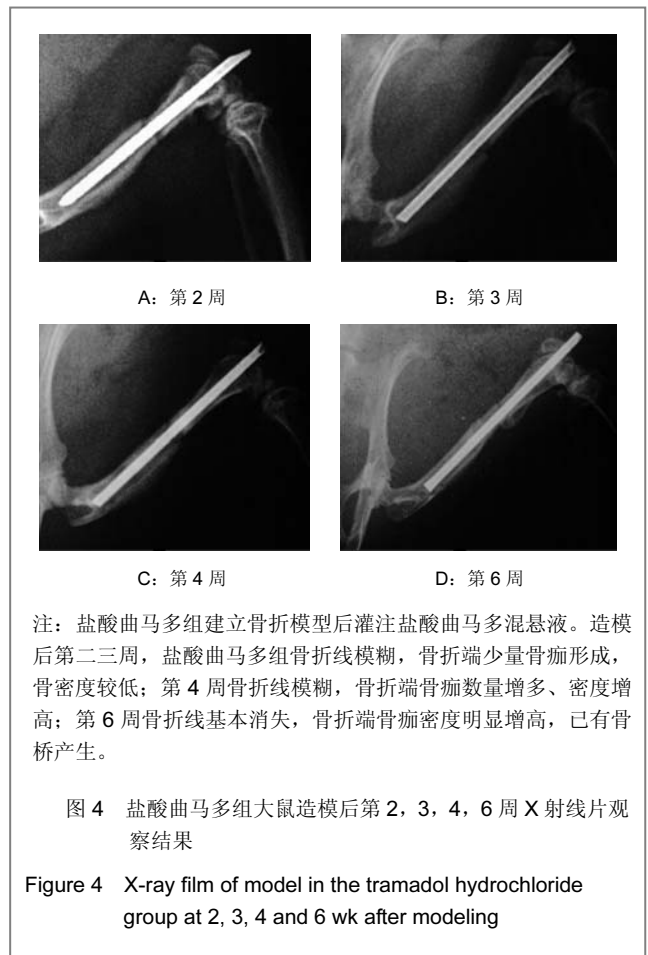
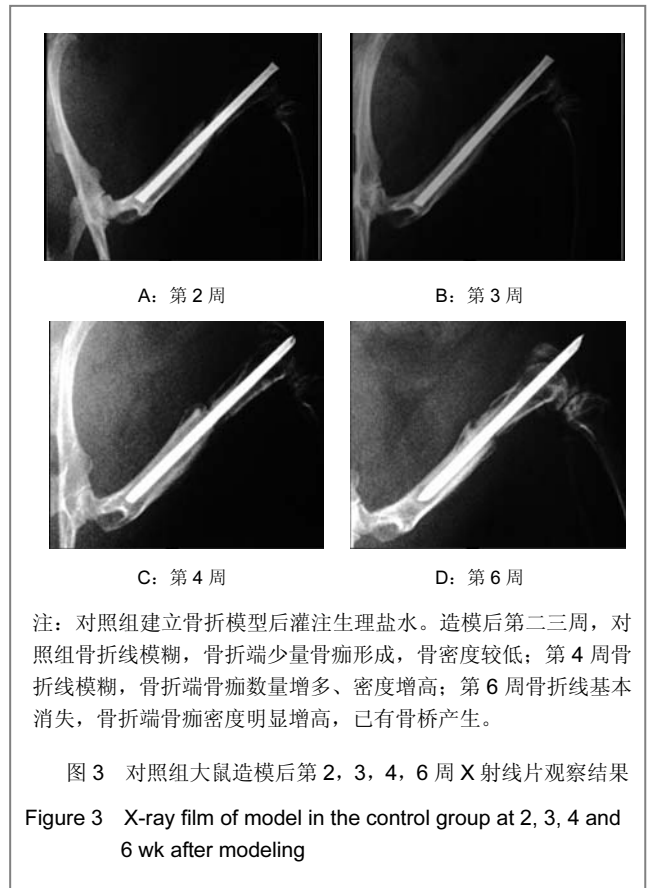
统计学分析: 动物实验和临床观察均使用SPSS 13.0软件进行统计分析, 数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示。各组间的比较则用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义, $P < 0.01$ 为差异有非常显著性意义。

2 结果

2.1 动物实验结果

2.1.1 实验动物数量分析 纳入SD大鼠100只, 按随机数字表法分为4组, 每组25只, 全部进入结果分析, 无脱失。

2.1.2 X射线片观察结果 造模后第二三周, 对照组、盐酸曲马多组骨折线模糊, 骨折端少量骨痂形成, 骨密度较低; 双氯芬酸钠1组骨折端略模糊, 未见明显骨痂形成; 双氯芬酸钠2组骨折线明显, 骨折端仍有少量碎骨屑存在。造模后第4周, 对照组、盐酸曲马多组、双氯芬酸钠1组骨折线模糊, 骨折端骨痂数量增多、密度增高; 双氯芬酸钠2组骨痂数量及密度低于其他3组。造模后第6周, 对照组、盐酸曲马多组、双氯芬酸钠1组骨折线基本消失, 骨折端骨痂密度明显增高, 已有骨桥产生; 双氯芬酸钠2组仍可见部分骨折线, 骨折端骨痂数量仍较少、密度仍较低, 未见骨桥形成, 见图3-6。各组不同时间点骨折端X射线灰度值见表2及图7。



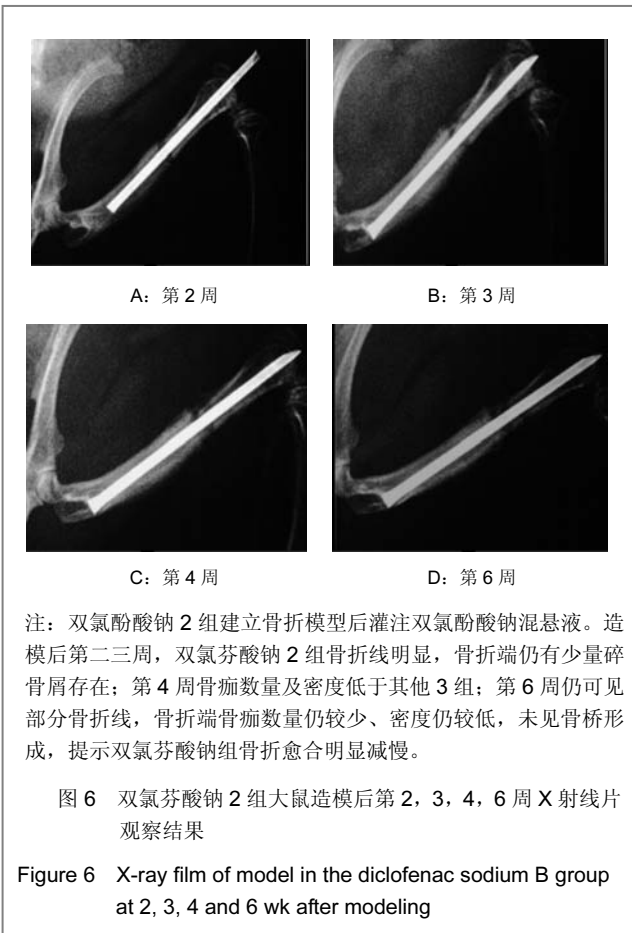
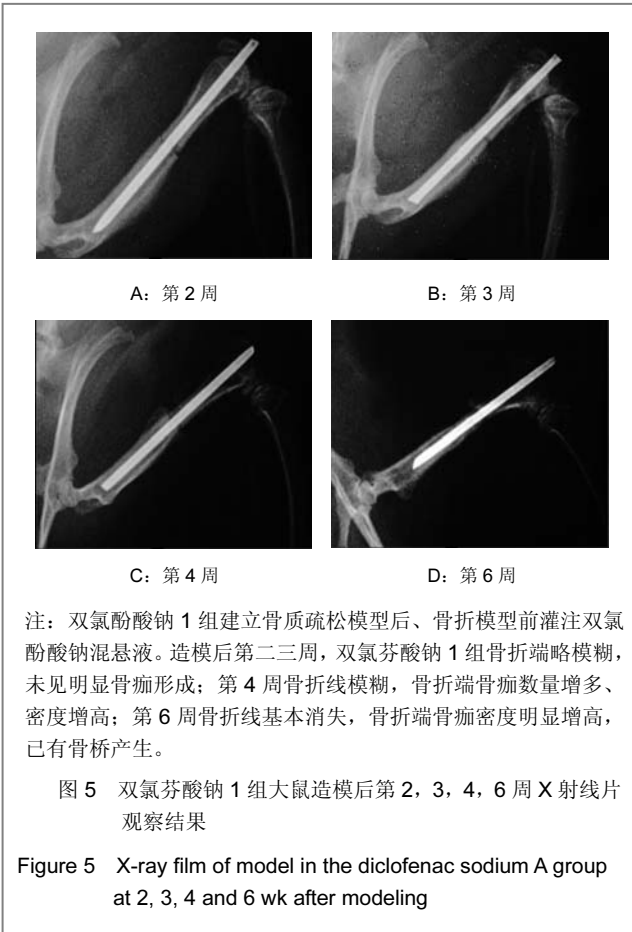


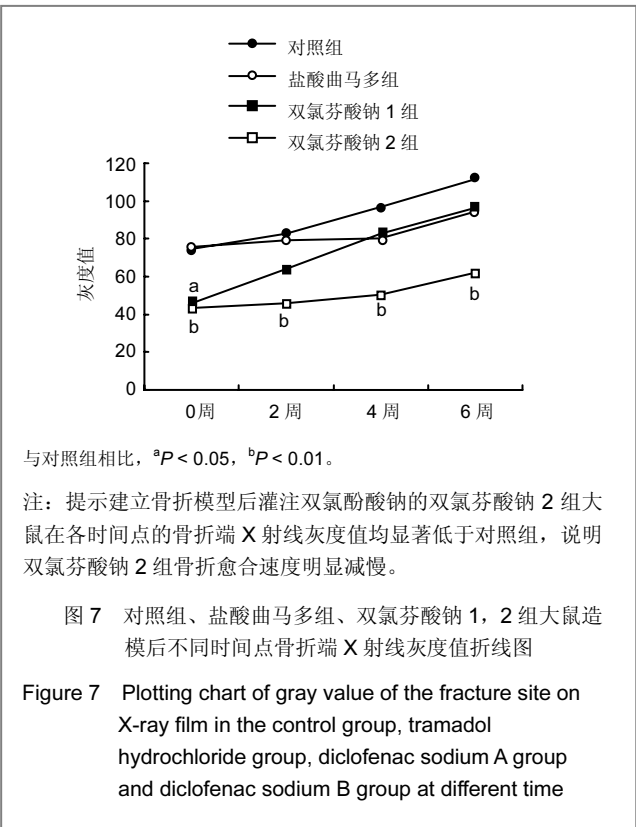
表 2 对照组、盐酸曲马多组、双氯酚酸钠 1, 2 组大鼠造模后不同时间点骨折端 X 射线灰度值比较

Table 2 Gray values of the fracture site on X-ray film in the control group, tramadol hydrochloride group, diclofenac sodium A group and diclofenac sodium B group at different time points (x±s, n=25)

造模后时间	对照组	盐酸曲马多组	双氯酚酸钠 1 组	双氯酚酸钠 2 组
2 周	74.75±19.84	75.39±30.19	45.94±28.58 ^a	43.21±16.93 ^b
3 周	82.75±31.33	79.30±25.39	64.21±18.61	45.69±20.80 ^b
4 周	96.64±23.45	80.15±26.95	82.54±26.83	50.51±11.00 ^b
6 周	111.26±20.96	94.37±15.53	96.07±28.91	61.84±21.53 ^b

与对照组相比, ^aP<0.05, ^bP<0.01。

注: 建立骨折模型后灌注双氯酚酸钠的双氯酚酸钠 2 组大鼠在各时间点的骨折端 X 射线灰度值均显著低于灌注生理盐水的对照组, 提示钙盐沉积较少, 骨折愈合明显减慢。



2.2 临床观察结果

2.2.1 参与者数量分析 按意向性处理分析, 纳入对照组 6 例, 盐酸曲马多组 7 例, 双氯酚酸钠组 8 例, 全部进入结果分析, 无脱落。

2.2.2 疼痛指标 各组不同时间点患者目测类比分值见表 3 及图 8。

2.2.3 骨折临床愈合时间 各组患者骨折临床愈合时间差异无显著性意义 (P>0.05), 见表 4。

2.2.4 X 射线片观察结果 首诊日, 对照组、盐酸曲马多组、双氯酚酸钠组患者腰椎 X 射线片均示伴有椎体压

缩性骨折, 且各椎体骨小梁稀疏、密度较低; 骨折后第1个月, 对照组、盐酸曲马多组骨小梁仍稀疏, 但密度较首诊日有较明显增高, 而双氯芬酸钠组骨小梁仍稀疏、密度低, 且与首诊日相比并无明显变化; 骨折后第2个月, 对照组、盐酸曲马多组椎体骨小梁密度进一步增高, 双氯芬酸钠组骨小梁密度较第1个月有明显增高; 第3, 6个月时, 各组骨小梁密度均进一步增高, 但仍呈骨质疏松表现, 见图9-11. 各组不同时间点受压椎体平均灰度值见表5及图12.

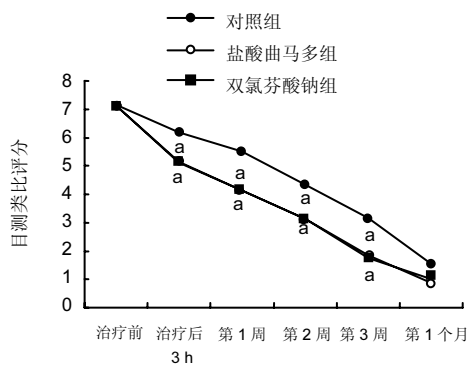
表3 对照组、盐酸曲马多组、双氯芬酸钠组患者治疗前后不同时间点目测类比分比较

Table 3 Visual analogue scale score in the control group, tramadol hydrochloride group, diclofenac sodium group at different time points before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

时间	对照组(n=6)	盐酸曲马多组(n=7)	双氯芬酸钠组(n=8)
治疗前	7.17±0.75	7.14±0.69	7.13±0.83
治疗后 3 h	6.17±0.98	5.14±0.69 ^a	5.12±0.83 ^a
治疗后第1周	5.50±1.03	4.14±0.69 ^a	4.13±0.64 ^a
治疗后第2周	4.33±1.21	3.14±0.69 ^a	3.13±0.64 ^a
治疗后第3周	3.17±1.17	1.86±0.68 ^a	1.75±0.71 ^a
治疗后第4周	1.55±0.55	0.86±0.69	1.00±0.53

与对照组相比, ^a $P < 0.05$.

注: 提示治疗后 3 h 及 1, 2, 3 周, 盐酸曲马多组及双氯芬酸钠组患者的目测类比分均低于对照组, 说明患者服用盐酸曲马多或双氯芬酸钠均可获得较好的镇痛效果.



与对照组相比, ^a $P < 0.05$.

注: 提示治疗后 3 h 及 1, 2, 3 周, 盐酸曲马多组及双氯芬酸钠组患者的目测类比分均低于对照组.

图8 对照组、盐酸曲马多组、双氯芬酸钠组治疗前后不同时间点目测类比分折线图

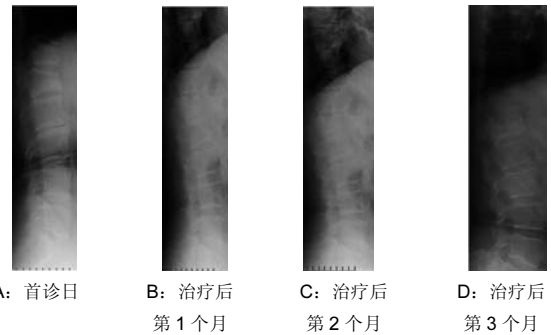
Figure 8 Plotting chart of visual analogue scale score in the control group, tramadol hydrochloride group, diclofenac sodium group at different time points before and after treatment

表4 对照组、盐酸曲马多组、双氯芬酸钠组患者骨折临床愈合时间比较

Table 4 Clinical fracture healing time in the control group, tramadol hydrochloride group and diclofenac sodium group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	骨折临床愈合时间 (d)
对照组	6	44.43±4.01
盐酸曲马多组	7	44.42±3.93
双氯芬酸钠组	8	46.67±5.33

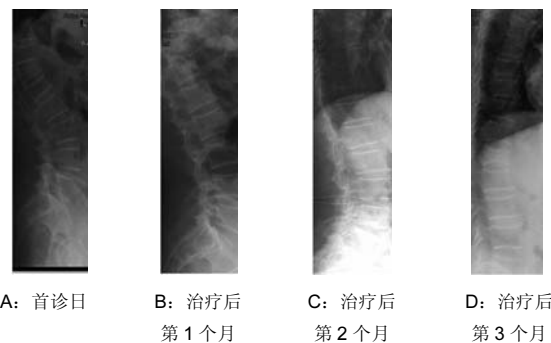
注: 各组患者骨折愈合时间差异无显著性意义, 提示使用镇痛药对骨折愈合时间无明显影响.



注: 首诊日, 患者腰椎 X 射线片示伴有椎体压缩性骨折, 且各椎体骨小梁稀疏、密度较低; 骨折后第1个月, 骨小梁仍稀疏, 但密度较首诊日有较明显增高; 骨折后第2, 3个月时, 骨小梁密度进一步增高, 但仍呈骨质疏松表现.

图9 对照组患者 X 射线片观察结果

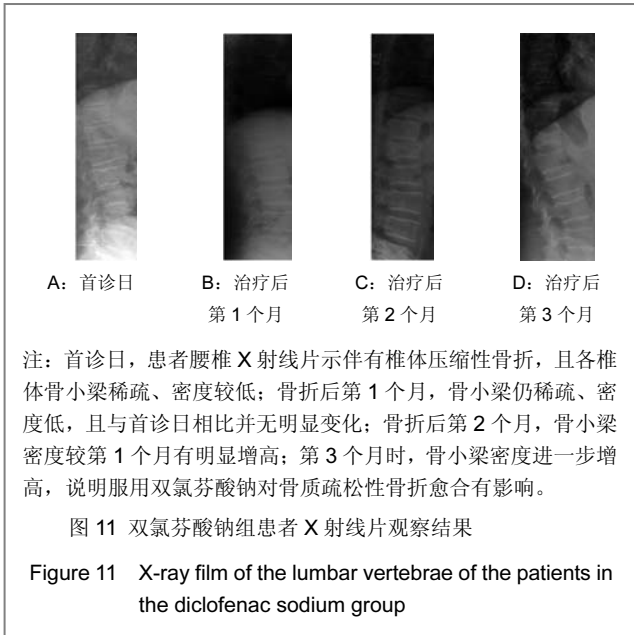
Figure 9 X-ray film of the lumbar vertebrae of the patients in the control group



注: 首诊日, 患者腰椎 X 射线片示伴有椎体压缩性骨折, 且各椎体骨小梁稀疏、密度较低; 骨折后第1个月, 骨小梁仍稀疏, 但密度较首诊日有较明显增高; 骨折后第2, 3个月时, 各组骨小梁密度均进一步增高, 但仍呈骨质疏松表现.

图10 盐酸曲马多组患者 X 射线片观察结果

Figure 10 X-ray film of the lumbar vertebrae of the patients in the tramadol hydrochloride group



2.2.5 骨密度 各组患者不同时间点L₃椎体平均骨密度比值比较见表6。治疗后第1个月, 双氯芬酸钠组患者L₃椎体平均骨密度比值显著低于对照组, 差异有显著性意义($P < 0.05$)。

表 6 各组患者不同时间点 L₃ 椎体平均骨密度比值比较

Table 6 Average L₃ vertebral bone mineral density of each group at different time points (x±s)

时间	对照组(n=6)	盐酸曲马多组(n=7)	双氯芬酸钠组(n=8)
治疗后第 1 个月	1.022±0.017	1.033±0.038	0.980±0.033 ^a
治疗后第 3 个月	1.045±0.030	1.076±0.073	1.085±0.085
治疗后第 6 个月	1.404±0.072	1.350±0.056	1.360±0.059

与对照组相比, ^a $P < 0.05$ 。

注: 治疗后第 1 个月, 双氯芬酸钠组患者 L₃ 椎体平均骨密度比值显著低于对照组, 说明服用双氯酚酸钠影响了骨质疏松性胸腰椎骨折的愈合。

表 5 对照组、盐酸曲马多组、双氯芬酸钠组患者治疗不同时间点受压椎体平均灰度值比较

Table 5 Average gray value of the compressed vertebrae in the control group, tramadol hydrochloride group and diclofenac sodium group at different time points after treatment (x±s)

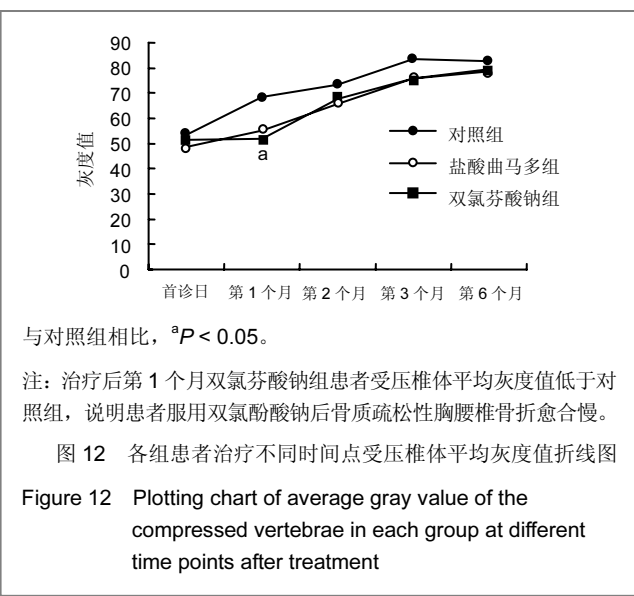
时间	对照组(n=6)	盐酸曲马多组(n=7)	双氯芬酸钠组(n=8)
首诊日	53.33±12.68	48.71±16.26	51.38±13.38
治疗后第 1 个月	68.33±8.43	55.29±13.99	52.00±10.56 ^a
治疗后第 2 个月	73.33±9.46	65.57±10.53	67.88±5.96
治疗后第 3 个月	83.67±6.09	75.86±7.86	75.75±6.39
治疗后第 6 个月	82.67±7.84	79.57±4.39	78.75±2.38

与对照组相比, ^a $P < 0.05$ 。

注: 治疗后第 1 个月双氯芬酸钠组患者受压椎体平均灰度值低于对照组, 说明患者服用双氯酚酸钠后与对照组比较骨质疏松性胸腰椎骨折愈合慢, 双氯酚酸钠延迟骨质疏松性骨折的愈合作用主要在骨折早期。

3 讨论

3.1 非类固醇抗炎药及其对骨质疏松性骨折愈合的影响 非类固醇抗炎药从1860年的乙酰水杨酸到2000年的罗非昔布, 经历了一个由发展到再认识的过程。非类固醇抗炎药其重要的药理作用特征是抗炎、镇痛和不同程度的退热效应, 虽然非类固醇抗炎药的化学结构各不相同, 但有相似的作用机制: 主要通过抑制环氧合酶使前列腺素合成减少而产生镇痛作用。非类固醇抗炎药的作用一般在外周, 主要治疗轻度至中度疼痛。20世纪90年代, 经研究证实环氧合酶有2种同工酶(环氧合酶1和环氧合酶2), 它们在结构和功能上具有重要差别。非类固醇抗炎药对环氧合酶1和环氧合酶2的不同抑制作用, 既可产生类似的治疗效应, 但又存在不同的安全特性。1971年John Vane用环氧合酶理论解释了非类固醇抗炎药的作用机制:“阿司匹林样药物”(Aspirin-like drugs)的作用机制是抑制前列腺素的合成; 而非类固醇抗炎药治疗作用及其主要副作用都是阻碍前列腺素合成的结果^[18-22]。



起初人们以为环氧合酶1是生理性酶, 维持生理平衡, 全是良性作用; 而环氧合酶2是病理性酶或诱导酶, 参与炎症反应, 全是恶性作用。由此期望研制新型的“选择性环氧合酶2抑制剂”, 在完全抑制环氧合酶2作用的同时, 不影响环氧合酶1作用。1999年昔布类药物(选择性环氧合酶2抑制剂)上市, 经过几年的临床实践发现, 昔布类药物又引起了一些新的临床问题, 其中包括心血管、肾脏等不良反应。因此, 一些学者提出应该对环氧合酶理论进行再认识: 一方面只抑制环氧合酶2、不抑制环氧合酶1并不合适; 另一方面, 环氧合酶2也有其重要的生理功能, 抑制了环氧合酶2同样可产生相应不良

作用。其中, 环氧化酶1以消化道不良反应为主, 环氧化酶2则以心血管不良反应为主。研究还发现: 非类固醇抗炎药具有确切的最高限度效应, 即在一个特定点上增加药物的剂量水平, 不但不能增加镇痛作用, 反而增加副作用。因此, 临床上要注意避免两种或两种以上非类固醇抗炎药同时使用, 只有在一种非类固醇抗炎药足量使用一两周无效后才考虑改为另一种。

目前非类固醇抗炎药在骨关节疾病和创伤骨科方面的应用相当普遍。然而近期研究发现, 非类固醇抗炎药可能是导致骨折延迟愈合, 甚至骨折不愈合的原因之一。Nwadinigwe等^[21]进行了一项回顾性研究, 分析其作用的可能机制为: ①非类固醇抗炎药可以可逆或不可逆的阻断环氧化酶途径抑制前列腺素的合成, 而前列腺素不单单是极为重要的炎症递质, 同时也是强有力的骨吸收刺激剂。前列腺素通过增强破骨细胞的活性, 从而加快骨折断端坏死骨以及机化组织的吸收, 有利于新生血管的长入; 此外前列腺素还能刺激血管及成骨细胞增殖。②进一步研究发现, 环氧化酶2的转录调节是骨代谢强有力的调节因子, 针对环氧化酶2的特异性抑制剂可以同时影响成骨作用和骨吸收过程而阻断骨形成。因此环氧化酶2在骨折愈合的过程中起重要作用, 它可以促进软骨内骨化过程, 从而促进骨折愈合^[23-26]。

研究发现非类固醇抗炎药主要通过抑制环氧化酶2的生物活性, 主要影响骨折愈合的早期, 表现为软骨痂期的延长, 骨折端软骨细胞和间充质细胞残留, 成骨活动减少。而骨质疏松性骨折愈合过程分为纤维骨痂期、软骨骨痂期和骨性骨痂期。骨质疏松性骨折愈合的组织细胞学观察表明: 纤维骨痂期主要是成纤维细胞合成的III型胶原; 软骨骨痂期主要是成软骨细胞合成、分泌的II型胶原; 骨性骨痂期主要为软骨内成骨的出现和发展, II型胶原逐渐消失, 被抗张力性能较强的I型胶原所取代^[27-29]。

一般来说, 实验性骨质疏松性骨折的愈合方式与一般骨折愈合过程基本相似, 膜内成骨及软骨内成骨共同参与了骨质疏松性骨折的修复, 但以软骨内成骨为主。软骨内成骨迟缓, 骨性骨痂改造加速(骨吸收大于骨形成), 骨痂内胶原纤维疏松、排列紊乱且与主应力方向不一致, 导致骨折愈合质量降低。因而使用非类固醇抗炎药可能会进一步影响骨质疏松性骨折的愈合。

3.2 中枢性镇痛药及其对骨质疏松性骨折愈合的影响

中枢性镇痛药是一类作用于中枢神经系统, 能消除或抑制疼痛、改变对疼痛情绪反应的药物。中枢性镇痛药按强度分为弱阿片药(与受体不饱和结合)和强阿片药; 按受体激动类型分为激动药、部分激动药、激动拮抗剂和拮抗药。最早使用的镇痛药是来自于罂粟蒴果浆汁的干燥物——阿片及其提纯品吗啡; 第二次世界大战前后合成了哌替啶、美沙酮等一系列具有吗啡样作用的药物,

具有强大的镇痛作用, 可用于各种原因引起的急慢性疼痛。中枢性镇痛药与非类固醇抗炎药相比, 具有明显呼吸抑制、镇静或欣快等中枢作用; 长期使用易致耐受性、依赖性和成瘾性, 造成用药者精神变态而出现药物滥用及停药戒断症状, 因此, 在获得镇痛作用的同时, 应当积极预防中枢性镇痛药的相关不良反应。中枢性镇痛药的镇痛机制在于: ①与位于脊髓背角胶状质感觉神经元上的阿片类受体结合, 抑制P物质的释放, 从而阻止疼痛传入脑内。②作用于大脑疼痛中枢, 发挥下行的疼痛抑制作用。阿片类受体主要有 μ 、 κ 、 δ 3种, 从功能上还可能存在 ϵ 、 σ 等。中枢性镇痛药是目前发现镇痛作用最强的药物, 并且没有“天花板”效应, 镇痛作用随剂量的增加而增加。

实验应用的盐酸曲马多是一种弱中枢性镇痛药, 它与阿片类受体具有较低的亲和力, 镇痛效果可达吗啡的1/10-1/6, 能满足大部分临床镇痛的需要。盐酸曲马多具有弱阿片类和非阿片类二者的性质。其阿片类性质与 μ 阿片受体激动有关; 非阿片类性质是抑制了突触前膜对去甲肾上腺素和5-羟色胺的再摄取。盐酸曲马多的依赖性较低, 常规剂量下不会产生呼吸抑制及平滑肌痉挛, 对血液动力学亦无显著影响; 此外盐酸曲马多不易产生依赖性, 是一种较为安全有效的药物。

3.3 动物实验检测指标及其意义 实验影像学观察发现, 对照组、盐酸曲马多组在术后第2-4周骨折线逐渐模糊消失, 骨折端有骨桥产生, 开始改造塑形; 术后第6周骨折线基本消失, 新生骨痂量较多。双氯芬酸钠1组在术后第二三周骨折线仍明显存在, 新生骨痂量少, 没有骨桥产生; 在术后第4周骨折线逐渐模糊消失, 骨折端有骨桥产生, 开始改造塑形; 术后第6周骨折线基本消失。双氯芬酸钠2组在术后第二三周骨折线也仍然明显存在, 新生骨痂量少, 没有骨桥产生。与双氯芬酸钠1组不同的是, 双氯芬酸钠2组的骨折线在术后第4周时依旧明显, 新生骨痂量少, 没有骨桥产生。双氯芬酸钠2组在术后第6周时骨折线仍然模糊可见, 且新生骨痂量仍然较少, 骨痂密度低。

实验通过测定灰度值定量地评价了骨折愈合程度, 原理在于: 骨组织中钙盐沉积的多少可以通过X射线穿透量(即灰度)的多少来体现。在设定相同曝光参数摄片后, 通过计算机图像分析系统可以测定骨折端的X射线灰度值, 定量地反映新生骨中钙盐的沉积情况。灰度值高则钙盐沉积多, 灰度值低则相反。术后第2, 3, 4, 6周, 各组X射线的灰度值随着时间推移逐渐增加, 符合一般骨折愈合过程。但是双氯芬酸钠2组的骨折愈合时间明显延长, 可见双氯酚酸钠影响了骨质疏松性骨折的愈合。

有研究采用Wistar大鼠左侧胫骨骨折模型, 通过CT扫描、生物力学以及组织学观察, 也发现口服双氯酚酸

钠会显著延迟骨折愈合。这里需特别指出, 本实验中共有2组大鼠灌注了双氯酚酸钠, 分别为双氯芬酸钠1组和双氯芬酸钠2组。其中双氯芬酸钠1组为先灌注双氯酚酸钠6周后建立骨折模型, 而双氯芬酸钠2组为建立骨折模型后灌注双氯酚酸钠。由于给药时间的不同, 双氯芬酸钠1组和双氯芬酸钠2组相比也得到了不同的结果: 双氯芬酸钠1组在术后第2周与对照组相比差异有显著性意义, 在术后第3, 4, 6周差异无显著性意义; 双氯芬酸钠2组在术后第2, 3, 4, 6周与对照组相比差异均有显著性意义。

通过对双氯芬酸钠1组和双氯芬酸钠2组结果的分析, 得到了这样的结论: ①双氯酚酸钠的经短期使用停药后其抑制骨质疏松性骨折愈合的不良效应将会消散, 这个结论也和国外文献相同^[6]。②双氯酚酸钠可以在早期可逆的阻断环氧化酶途径, 停药后或甚至在用药期间环氧化酶途径即可恢复, 则双氯酚酸钠对骨折愈合的影响减小。但是双氯酚酸钠的作用时效具体时间段以及环氧化酶途径可逆性恢复的时间, 以及其具体影响机制, 尚需要进一步的研究得出。

实验中发现部分大鼠发生了内固定物退针现象, 其中对照组1例, 盐酸曲马多组1例, 双氯芬酸钠1组1例, 双氯芬酸钠2组5例。其中, 对照组和盐酸曲马多组发生在第2周; 双氯芬酸钠1组发生在第3周; 双氯芬酸钠2组3例发生在第2周, 2例发生在第3周。分析原因为: ①服用止痛药物后, 骨折早期大鼠即可进行大量活动, 致使骨折不稳定, 内固定脱出。②双氯芬酸钠2组在内固定脱出中占多数, 可能与双氯酚酸钠延迟骨质疏松性骨折愈合, 再加上大鼠大量活动导致内固定无法有效固定而脱出。发生退针现象的大鼠均剔除出实验, 未参加最后的实验结果统计。

实验选择双氯酚酸钠和盐酸曲马多作为实验对象, 原因在于: 双氯酚酸钠是国内外研究非类固醇抗炎药的典型代表, 它非选择性抑制环氧化酶1和环氧化酶2, 广泛应用于临床镇痛。盐酸曲马多是一种临床常用的弱阿片类镇痛药, 镇痛效果显著, 且成瘾性小, 使用安全。

本实验结果证实: 双氯酚酸钠能减缓骨质疏松性SD大鼠股骨干骨折愈合的速度, 同时降低骨折愈合的强度, 与国外文献的报告基本一致, 而盐酸曲马多对骨质疏松性SD大鼠股骨干骨折愈合并无明显不利影响。因为其独特的作用机理, 不参与骨折局部的炎症反应, 因此对骨折端微环境影响甚少, 不会减少骨质疏松性骨折愈合所需的细胞因子(如骨形态发生蛋白、白细胞介素6等)和生长因子(胰岛素样生长因子、转化生长因子、血管内皮细胞生长因子、成纤维细胞生长因子等)。其次, 盐酸曲马多不影响环氧化酶活性, 也不参与前列腺素转化过程, 因此不会抑制骨折愈合血肿期对死骨及机化组织的吸收, 也不会延缓软骨细胞转化为成骨细胞。因此

理论上分析, 盐酸曲马多对骨质疏松性骨折愈合并无不利影响, 但它对骨质疏松性骨折愈合的影响究竟如何, 国内外尚未见文献报告。

3.4 临床观察中各检测指标及其意义 根据国际疼痛研究会疼痛的定义“一种不愉快的感觉和实际的或潜在的组织损伤所引发的情感经历; 或者就这一损伤所做的描述”, 疼痛是一种不愉快的生理体验; 它广泛出现于各种疾病的病程中, 是临床最为常见的主诉之一。骨质疏松性胸腰椎压缩性骨折是老年人最常见的骨折之一, 上海市以T2SD为标准, 女性发病率约为61.8%。这些患者既要经历骨折时的急性疼痛, 还要忍受骨质疏松症本身因骨量丢失引起的全身慢性疼痛以及骨折后残留的慢性疼痛。

按照现代脊柱力学理论, 椎体压缩性骨折破坏了三柱的结构, 影响了脊柱的整体稳定性及负重能力, 在条件允许情况下, 大多数患者可以手术复位加内固定, 以恢复脊柱的正常力学结构, 减少后遗症。老年骨质疏松性胸腰椎压缩性骨折患者, 由于骨质疏松较严重、很少引起神经损伤, 加上惧怕手术等多种因素, 大多数患有骨质疏松性胸腰椎压缩性骨折老年患者, 现在仍选择用非手术治疗。而镇痛是非手术治疗先决条件之一。如何规范骨质疏松性胸腰椎压缩性骨折疼痛的治疗, 提高患者生活质量是摆在骨科医生和药师面前的一个难题。

目前药物镇痛依旧是临床上首选急慢性疼痛的治疗方式。主要包括: 非类固醇抗炎药、中枢性镇痛药、辅助型镇痛药(这类药主要适应证不是疼痛, 但是可以治疗某些疼痛性疾病的药物, 如抗抑郁药、抗惊厥药等); 还有一些其他类药物, 如 α_2 -肾上腺素能受体激动剂、氯胺酮、利多卡因、NMDA受体拮抗剂、降钙素等。其中非类固醇抗炎药和中枢性镇痛药是骨科门诊急中用于治疗骨质疏松性胸腰椎压缩性骨折疼痛的一线药物, 疗效肯定。Manuele等^[11]在老年严重性骨质疏松症的治疗中偶然发现非类固醇药物对治疗有相反作用, 抑制了骨钙沉积; Riew等^[30]发现非类固醇抗炎药能降低脊柱融合术后骨融合的速度和强度。但是, 非类固醇抗炎药对骨质疏松性骨折愈合是否有影响, 国内外相关文献报道较少。

文章中临床观察选择55-70岁的女性作为研究对象, 3组患者的年龄及体质量差异无显著性意义。由于骨折愈合受多方面因素影响, 如年龄、饮食、生理和心理状况以及是否服用药物等。为了排除干扰, 剔除了胸腰椎陈旧性骨折者、大量吸烟饮酒史、长期服用激素史者以及因胃部疾病不能耐受用药者。

实验中用目测类比评分法评定患者的疼痛情况。在首诊日及第1, 2, 3周复诊日, 盐酸曲马多组和双氯芬酸钠组的目测类比评分要低于对照组, 差异有显著性意

义($P < 0.05$)。第4周复诊日, 各组的目测类比评分差异无显著性意义($P > 0.05$)。说明患者服用盐酸曲马多或双氯酚酸钠均可获得较好的镇痛效果。

骨折临床愈合标准是临床上判断骨折愈合情况的重要指标。本实验结果提示盐酸曲马多组和双氯酚酸钠组与对照组相比较, 平均骨折临床愈合时间差异无显著性意义, 可能是: ①观察病例数较少。②随访时间跨度较大。

从影像学观察来看, 对照组、盐酸曲马多组在首诊日X射线片可见椎体压缩性骨折, 各椎体骨小梁稀疏、密度低, 在骨折后的第1, 2, 3, 6个月复诊日, X射线各椎体骨小梁密度递增, 但仍然符合骨质疏松影像学表现; 双氯芬酸钠组在首诊日的X射线片各椎体骨小梁也为稀疏、低密度表现。但与对照组、盐酸曲马多组不同的是, 在骨折后第1个月复诊日, 其X射线示各椎体骨小梁密度未见明显增多。而在骨折后2, 3, 6个月复诊日X射线各椎体骨小梁密度递增。比较各组首诊日X射线片和1, 2, 3, 6个月的X射线片可以发现各组的受压椎体的平均骨灰度值呈递增状态, 这符合骨折愈合一般过程。由于胸腰椎压缩性骨折的特殊性, 无法像管状骨骨折那样测量其骨折端灰度值, 而只能测量受压椎体的平均灰度值。各组原始平均灰度值差异无显著性意义, 骨折后第1个月双氯芬酸钠组的灰度值较低与对照组比较差异有显著性意义, 说明双氯芬酸钠组服用双氯酚酸钠后与对照组比较骨质疏松性胸腰椎骨折愈合慢。停药1个月后, 各组平均骨灰度值差异无显著性意义, 说明双氯酚酸钠延迟骨质疏松性骨折的愈合作用主要在骨折早期。

另外, X射线片观察, 双氯酚酸钠组有2例患者的椎体高度在骨折后第1, 2个月的复诊日发现进一步压缩, 这可能与服用双氯酚酸钠后骨质疏松性骨折愈合过程中软骨内成骨迟缓, 骨痂内胶原纤维疏松、排列紊乱且与主应力方向不一致, 导致骨折愈合质量降低, 椎体高度进一步丢失。为了排除患者没有绝对卧床, 经过反复询问, 患者坚决否认。

骨密度测量结果, 骨折后第1个月时双氯芬酸钠组平均骨密度值较低, 与对照组比较差异有显著性意义, 这可能是: ①骨质疏松症患者虽服用了骨化三醇治疗但治疗早期药物的作用效果尚不明显。②服用双氯酚酸钠影响了骨质疏松性胸腰椎骨折的愈合。骨折后第3, 6个月各组患者的骨密度值比较差异无显著性意义, 说明停止服用双氯酚酸钠一定时间后, 其对骨质疏松性骨折愈合的影响不再明显。

结论: 文章中通过动物实验和临床观察结果发现, 非类固醇抗炎药会延缓骨质疏松性骨折愈合时间, 降低骨质疏松性骨折愈合强度, 且主要影响骨质疏松性骨折的早期愈合。因此建议骨质疏松性骨折急性期患者不宜

首选非类固醇药物, 可选用中枢性镇痛药, 如盐酸曲马多等。

作者贡献: 文章设计、实施、评估者均为本文作者, 均经过正规培训。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理要求: ①所有患者在充分了解本治疗方案的前提下签署“知情同意书”; 干预及治疗方案获医院伦理委员会批准。②实验过程中对动物的处置应符合2009年《Ethical issues in animal experimentation》相关动物伦理学标准的条例。

学术术语: 中枢性镇痛药-中枢性镇痛药是一类作用于中枢神经系统, 能消除或抑制疼痛、改变对疼痛情绪反应的药物。中枢性镇痛药按强度分为弱阿片药(与受体不饱和结合)和强阿片药; 按受体激动类型分为激动药、部分激动药、激动拮抗剂和拮抗药。中枢性镇痛药的镇痛机制在于: ①与位于脊髓背角胶状质感觉神经元上的阿片类受体结合, 抑制P物质的释放, 从而阻止疼痛传入脑内。②作用于大脑疼痛中枢, 发挥下行的疼痛抑制作用。

作者声明: 文章为原创作品, 数据准确, 内容不涉及泄密, 无一稿两投, 无抄袭, 无内容剽窃, 无作者署名争议, 无与他人课题以及专利技术的争执, 内容真实, 文责自负。

4 参考文献

- [1] 张萌萌, 李亚刚, 刘颖, 等. 长春市16069例汉族人群骨密度调查及骨质疏松发病率分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2009, 15(7): 534-537.
- [2] Kharal M, Al-Hajjaj A, Al-Ammri M, et al. Meeting the American Diabetic Association standards of diabetic care. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2010;21(4):678-685.
- [3] Li J, Waugh LJ, Hui SL, et al. Low-intensity pulsed ultrasound and nonsteroidal anti-inflammatory drugs have opposing effects during stress fracture repair. J Orthop Res. 2007; 25(12): 1559-1567.
- [4] Simom AM, O'Connor JP. Dose and time-dependent effects of cyclooxygenase-2 inhibition on fracture-healing. J Bone Joint Surg Am. 2007;89(3):500-511.
- [5] Gerstenfeld LC, Al-Ghawas M, Alkhiary YM, et al. Selective and nonselective cyclooxygenase-2 inhibitors and experimental fracture-healing. Reversibility of effects after short-term treatment. J Bone Joint Surg Am. 2007;89(1):114-125.
- [6] Murnaghan M, Li G, Marsh DR. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced fracture nonunion: an inhibition of angiogenesis? J Bone Joint Surg Am. 2006;88 Suppl 3:140-147.
- [7] Karunakar MA, Sen A, Bosse MJ, et al. Indometacin as prophylaxis for heterotopic ossification after the operative treatment of fractures of the acetabulum. J Bone Joint Surg Br. 2006;88(12):1613-1617.
- [8] Abrahamsen B, Brixen K. Mapping the prescriptiome to fractures in men—a national analysis of prescription history and fracture risk. Osteoporos Int. 2009;20(4):585-597.

- [9] Mehallo CJ, Drezner JA, Bytomski JR. Practical management: nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID) use in athletic injuries. *Clin J Sport Med.* 2006;16(2):170-174.
- [10] Daluiski A, Ramsey KE, Shi Y, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitors in human skeletal fracture healing. *Orthopedics.* 2006;29(3):259-261.
- [11] Manuele S, Sorbello L, Grasso S, et al. The teriparatide in the treatment of severe senile osteoporosis. *Arch Gerontol Geriatr.* 2007;44:249-258.
- [12] 林华. 骨质疏松性骨折及其影响愈合因素[J]. 中国实用内科杂志, 2011, 31(7):512-513.
- [13] 刘忠厚. 骨矿与临床[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2006:240.
- [14] Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Synopsis of a WHO report. *Osteoporos Int.* 1994; 4(6):368-381.
- [15] 朴俊红, 庞莲萍, 刘忠厚, 等. 中国人口状况及原发性骨质疏松症诊断标准和发生率[J]. 中国骨质疏松杂志, 2002, 8(1):1-7.
- [16] 励丽, 褚建平. 阿仑膦酸钠联合钙尔奇D治疗糖尿病伴骨质疏松症[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(2):300-302.
- [17] 中国健康促进会骨质疏松防治编委会. 骨质疏松症中国白皮书[J]. 中国健康管理学杂志, 2009, 3(3):148-154.
- [18] Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol.* 1971;231(25):232-235.
- [19] Jankowski M. B-Type Natriuretic Peptide for Diagnosis and Therapy Recent Pat Cardiovasc Drug Discov. 2008.
- [20] Casals G, Ros J, Sionis A, et al. Hypoxia induces B-type natriuretic peptide release in cell lines derived from human cardiomyocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;297(2):H550-555.
- [21] Nwadinigwe CU, Anyaehie UE. Effects of cyclooxygenase inhibitors on bone and cartilage metabolism-a review. *Niger J Med.* 2007;16(4):290-294.
- [22] Zhang X, Schwarz EM, Young DA, et al. Cyclooxygenase-2 regulates mesenchymal cell differentiation into the osteoblast lineage and is critically involved in bone repair. *J Clin Invest.* 2002;109(11):1405-1415.
- [23] Gerstenfeld LC, Thiede M, Seibert K, et al. Differential inhibition of fracture healing by non-selective and cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Orthop Res.* 2003;21(4):670-675.
- [24] Hak DJ, Schulz KS, Khoie B, et al. The effect of Cox-2 specific inhibition on direct fracture healing in the rabbit tibia. *J Orthop Sci.* 2011;16(1):93-98.
- [25] 杜联, 殷丽平, 陈敏, 等. 补肾壮骨胶囊对糖尿病骨质疏松症骨代谢及股骨生物力学相关指标的影响[J]. 甘肃中医学院学报, 2010, 27(3):18-22.
- [26] 吴志明, 王晓鹏, 赵惠琴, 等. 糖尿病骨质疏松症发病机制研究[J]. 国际骨科学杂志, 2009, 30(6):368-369.
- [27] Peng Y, Chen X, Tian W. Chemical Synthesis of Biodegradable Poly-para-dioxanone and Its Application for Mandibular Fracture Fixation. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2003;21(6):425-427, 431.
- [28] Stephen HL, Yang RS, AL-Shaikh R, et al. Collagenes in tendon, ligament, and bone healing. *Clin Orthop Relat Res.* 1995;318:265-278.
- [29] Zhang C, Zhang TH, Dong YH. Effect of diclofenac sodium on the healing of osteoporotic fracture in rats. *Pharm Care Res.* 2009;9(1):61-64.
- [30] Riew KD, Long J, Rhee J, et al. Time-dependent inhibitory effects of indomethacin on spinal fusion. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85A(4):632-634.