

非典型转子下骨折及非典型股骨干骨折：美国骨与矿物研究协会专题组的第二次研究报告

Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fractures: Second Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research

Elizabeth Shane,* David Burr,* Bo Abrahamsen, Robert A Adler, Thomas D Brown, Angela M Cheung, Felicia Cosman, Jeffrey R Curtis, Richard Dell, David W Dempster, Peter R Ebeling, Thomas A Einhorn, Harry K Genant, Piet Geusens, Klaus Klaushofer, Joseph M Lane, Fergus McKiernan, Ross McKinney, Alvin Ng, Jeri Nieves, Regis O'Keefe, Socrates Papapoulos, Tet Sen Howe, Marjolein CH van der Meulen, Robert S Weinstein, and Michael P Whyte

摘要

双膦酸盐 (BPs) 和地舒单抗能降低椎体及非椎体骨折风险。非典型股骨骨折 (AFFs) 是指股骨转子下区域以及股骨干的骨折, 有报道这种骨折发生在服用 BPs 及地舒单抗的患者中, 但也可同样发生在没有接受过这两种药物治疗的患者中。在本报道中, 我们回顾了自 2010 年以来关于 AFFs 的流行病学、发病机理及治疗的研究。新的证据表明 AFFs 是一种应力性骨折或不完全骨折。早期定义 AFFs 主要依赖于影像学特点以及横向移位来区别骨质疏松性股骨干骨折。骨折通常是非粉碎性骨折, 也可以是轻度粉碎性骨折。骨折处的骨膜反应具有从小到大的变化特点。特殊疾病及药物暴露被排除在外, 因为这些与骨折的相关性应被排除。影像学研究一直认为 AFFs 和 BPs 应用之间存在相关性, 虽然这种关系的强度及效应等级尚不明确。虽然服用 BPs 的患者 AFFs 相对危险度高, 但绝对危险度却低, 为 3.2-50 例/100,000 患者-年。长期使用使得骨折危险性更高 (约 100/100,000 患者-年)。BPs 沉积的部位容易发生应力性骨折; 抑制骨折处皮质骨的重塑从而影响力性骨折部位的正常愈合。当停止服用 BPs, AFFs 的风险将下降。下肢骨的形状及亚裔血统可能会增加 AFFs 的发生率。没有证据表明特立帕肽能促进 AFFs 的愈合。

Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 29, No. 1, January 2014, pp 1-23 徐云峰 曾成译 丁悦校

前言

双膦酸盐 (BPs) 能减少骨量丢失, 并预防绝经后妇女、骨质疏松男性以及接受过糖皮质激素 (GC) 治疗的患者发生骨质疏松性骨折。在过去的十几年中, 下颌骨坏死^[1] 和非典型股骨骨折 (AFFs)^[2] 被认为是使用 BP 的并发症。近期认为, 地舒单抗治疗也可以出现类似的并发症 (<http://www.proliahcp.com/safety-profile>)。与服用大剂量 BP 治疗肿瘤导致下颌骨坏死的患者不同, AFFs 出现在使用小剂量 BPs 治疗骨质疏松或骨量减少的患者中^[3]。最初发表的文章是一些病例报道和病例研究^[4-17]。最近有两个关于肿瘤患者的病例报道^[18,19]。

这些骨折引起患者及医生的担忧。2009 年美国骨与矿物研究协会 (ASBMR) 发起一个多学科的国际工作组来定义 AFFs, 并开展该疾病的研究。工作组回顾有关 AFFs 的流行病学、危险因素、影像诊断以及临床治疗的英文文献, 明确将来的研究方向。根据已发表和未发表的 2010 年全球 BPs 使用情况的数据, 该工作组认为 AFFs 的发生率和使用 BP 相关性较低。相比 BPs 能减少椎体、髌部及其他骨折的发生,

要注意的是 BPs 和 AFFs 的因果关系尚未确定^[2]。尽管如此, 工作组表示将继续关注 AFFs 发生率升高和 BPs 暴露增加之间的关系, 而漏报可能会掩盖 AFFs 的真实发病率。

自 2010 年以来发表了许多关于 AFFs 流行病学特点、危险因素以及与 BP 治疗相关性的研究。一些研究已经提出 ASBMR 对 AFFs 的定义具有局限性, 同时新的数据也表明药物治疗此类骨折的方案。因此, ASBMR 在 2012 年年会上再次召开了工作组会议。第一个目标是回顾自 2010 年已发表的关于 AFFs 的流行病学、病因学和治疗方案的文献。第二个目标是评估这些研究所提供的数据能否用来细化 AFFs 的初始定义。工作组的共同主席 (ES 和 DB) 检索了 2013 年 3 月 10 日前发表的关于 AFFs 涉及流行病学、病因学及治疗方案的医学文献。此外, 他们还回顾了 ASBMR 2011 年及 2012 年年会的论文摘要。除外那些与诊疗方案相关的研究, 病例报道没有包含在其中。流行病学数据来源于各个研究报告及表格数据的总结归纳。工作组的小组委员 (DB、RD、TAE、HKG、JML、FM 和 ES) 就疾病的定义举行过多次电

Address correspondence to: Elizabeth Shane, MD, Columbia University, College of Physicians and Surgeons, PH 8 West-864, 630 West 168th Street, New York, NY 10032. E-mail: es54@columbia.edu; David Burr, PhD, Indiana University School of Medicine, Dept of Anatomy and Cell Biology, MS 5035, 635 Barnhill Dr., Indianapolis, IN 46202. E-mail: dburr@iupui.edu

© 2014 American Society for Bone and Mineral Research

话会议。肖恩博士(流行病学)、伯尔博士(病因学)和阿德勒博士(医疗管理)共同起草了第一份草案,其他成员对该草案进行了审阅和修改。修改过后的疾病定义经过正式表决,26人中25人投票同意。最终的报告同样以匿名方式表决通过。

工作组修订后的疾病定义能更加清晰地地区分AFFs和日常的骨质疏松性骨折。本报告总结新的流行病学研究中包含许多放射学资料,提供AFFs发生率与使用BPs关系的新信息,并总结关于AFFs发病机理及治疗的数据。本文是第一版报告的更新和补充,虽然第一版报告中的许多资料没有在这里重复,但这些资料同样有效。

AFFs的原始定义及临床特点

2010年工作组报告,AFF是指位于股骨转子下或股骨干的无创伤性或低能量性骨折。AFF诊断应明确排除高能量创伤性骨折、股骨颈骨折、转子间骨折向转子下螺旋型延伸和原发或转移性骨肿瘤相关的病理性骨折,以及假体周围骨折。AFFs通常不是粉碎性骨折。其影像学特点(图1)包括一条经过外侧皮质的横行骨折线,骨折线可穿过骨干到达内侧骨皮质,骨折线可能是斜行的,完全骨折时内侧则会出现一个较明显的“尖端”。在骨折部位的外侧骨皮质周围可能出现一个局限性或弥漫性的骨膜反应。这种骨膜反应可表现为横行透亮骨折线周围的“鸟嘴”或“火焰”征^[6,20-22],或表现为局部外侧骨皮质增厚。近期研究报道骨折附近可以出现局灶和弥漫的骨内膜反应(图2)^[23]。局灶的骨皮质增厚可以是单侧或双侧的骨皮质肥厚,也可以是广泛的皮质增厚。

ASBMR的原始疾病定义包括三方面:主要特点、

次要特点以及完全和不完全AFFs的区别(表1)^[2]。主要特点包括骨折位于粗隆下和股骨干之间、没有暴力或轻微暴力、骨折线是横行或短斜行、没有粉碎性骨折。不全AFFs只累及外侧骨皮质,而完全AFFs则累及两侧皮质,并且内侧会有一个尖端。次要特征包括局部的骨膜反应或外侧骨皮质鸟嘴样改变、股骨干弥漫性骨皮质增厚、有前驱疼痛史、双侧骨折、骨折延迟愈合,使用相关药物(BPs、GCs、质子泵抑制剂PPIs)和疾病史(糖尿病、类风湿性关节炎、维生素D缺乏症)。此外,疾病定义还明确规定该骨折

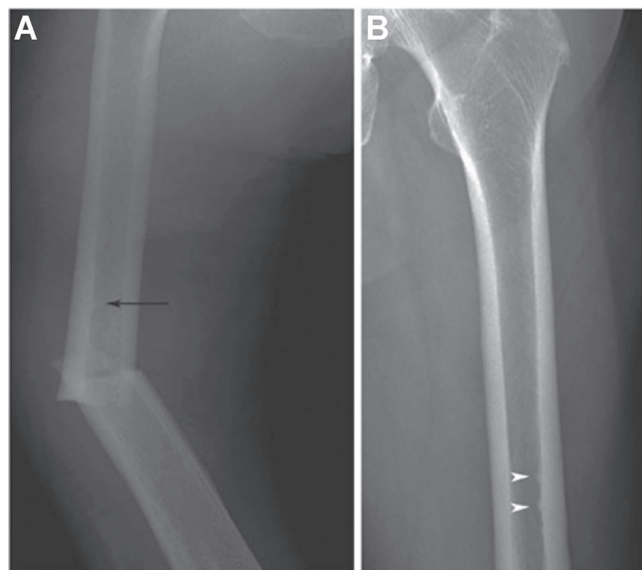


图2. 一例76岁骨质疏松症的女性患者,发生AFFs。(A)右股骨的正位X线显示非典型股骨骨折移位,其骨膜和骨内膜均发生特征性改变,在骨折断端的上方内膜出现鸟嘴样改变(黑箭头)。(B)左股骨正位片显示多点的骨内膜增厚(白色箭头)。该图的使用经过Mohan及其同事^[23]的许可。

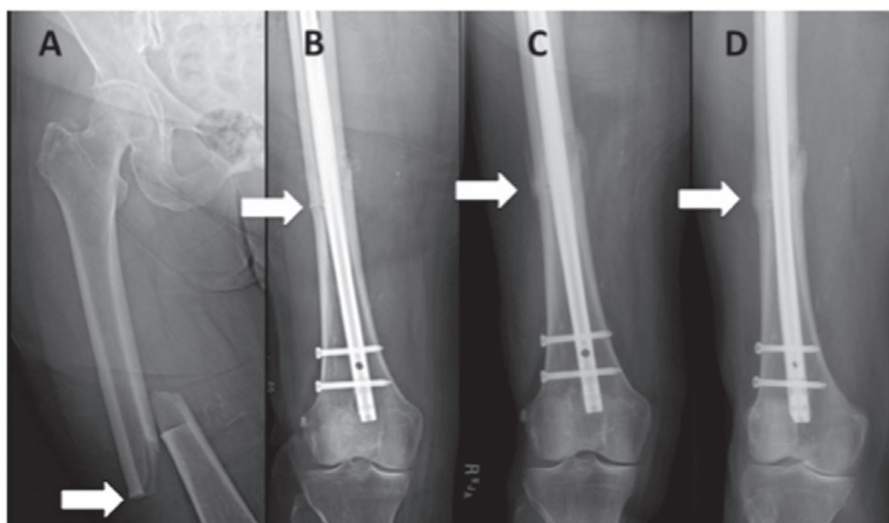


图1. 非典型股骨干骨折。(A)显示外侧骨皮质的横行骨折线向内侧斜行贯穿股骨(白色箭头)。(B)术后髓内钉固定即刻的X线片,显示外侧骨皮质局灶性骨膜增厚(白色箭头)。(C)术后6周的影像学显示骨折部位骨痂形成(白色箭头)。(D)术后3个月,成熟的骨痂没有形成骨桥跨过骨皮质间隙(白色箭头)。显示骨折部位外侧骨皮质局灶的骨膜或/和骨内膜增厚(白色箭头)。

表1. 2010年ASBMR工作组对AFFs的定义

主要特征^a

- 骨折位于小转子以下和股骨髁之间
- 没有创伤或轻微创伤导致的骨折，如跌倒高度小于或等于身高
- 横行或短斜行的骨折线
- 非粉碎性骨折
- 完全性骨折其骨折线延伸到双侧骨皮质，有时还有内侧尖端；不全骨折只涉及外侧骨皮质

次要特征

- 外侧皮质的局部骨膜反应^b
- 骨干广泛的骨皮质增厚
- 前驱症状，比如腹股沟或大腿的钝痛或酸痛
- 双侧骨折及症状
- 延迟愈合
- 合并症(如维生素D缺乏症、类风湿性关节炎、低磷酸酯酶症)
- 药物使用史(如BPs、糖皮质激素、质子泵抑制剂)

明确排除股骨颈骨折、转子间骨折线螺旋延伸至转子下、原发骨肿瘤或肿瘤骨转移导致的病理性骨折，以及假体周围骨折

AFF=非典型股骨骨折；BP=双膦酸盐

^aAFF必须满足所有的主要特征，而没有要求满足次要特征，但次要特征和这些骨折相关

^b文献中经常描述为“鸟嘴样”或“火焰样”

必需存在上述主要特征以表明其非典型性，而在个案中可伴或不伴有次要特征。在疾病定义中并没有包括“横行”和“短斜行”骨折、局部骨膜反应、骨折部位外侧骨皮质“鸟嘴征”的准确概念。

ASBMR最早的工作组共回顾了310例AFFs的文献，其中286例使用过BPs治疗骨质疏松症，5例使用BPs治疗恶性肿瘤，19例没有接受过BPs治疗^[2]。尽管三分之一的患者并没有使用特殊的BPs治疗骨质疏松症，但大部分病例是接受过口服阿仑膦酸盐单一治疗的女性患者。BP的平均使用时间是7年。大约70%的病例有腹股沟或大腿疼痛史，28%发生过双侧骨折或双侧股骨影像学异常，26%发生过骨折延迟愈合。34%合并使用GC的患者中股骨粗隆下骨折的风险增加5倍^[10]。其中一些患者还接受过其他抗骨吸收药物(雌激素、雷洛昔芬、降钙素)治疗^[24-26]。39%的病例使用过PPI^[26-29]。其他系统回顾大体上与以上的结果^[27,30,31]相符。

流行病学及危险因素更新

关于转子下及股骨干骨折与BP治疗关系的研究可以分成两大类。第一类，股骨转子下及股骨干的骨折使用大规模的注册或数据库来登记并采用国际疾病分类(ICD9)来编码，但没有影像学资料来确定是否符合非典型骨折。大部分^[32-38]而不是所有的研究^[39]发现股骨转子下及股骨干的骨折发生的机率在骨质疏松症患者中并没有因使用BPs而增加。这些研究报道了转子下骨折/股骨干骨折的患病率和发病率，以及使用BPs可能引起相关损伤的上限。值得

一提的是诊断代码可能会错分骨折的类型^[40,41]。例如，Spangler及其同事^[41]报道称，ICD9识别转子下/股骨干骨折的特异性只有36%，主要是因为很多骨折是股骨转子骨折。Narongroeknawin及其同事^[42]回顾了2004-2008年间137例转子下骨折(11例是非典型)，将出院时的ICD9编码和医师编码的准确性进行了对比。对于转子下骨折区别于股骨颈或转子间骨折的预测阳性率较高，但对非典型骨折的识别率较低^[42]。因此，转子下骨折的总数可能会掩盖普通转子下骨折和非典型性骨折的数量，就和Wang和Bhattacharyya提出的建议^[43]一样。另外，因为这种类型的研究中包括相当数量的普通转子下骨折和股骨干骨折，这些都不是非典型性骨折，故减少了AFFs的识别率，降低与潜在暴露的相关性^[44]。在第二类研究中，回顾了影像学资料并评价骨折的分类是否严格参照AFFs的共识标准进行。大部分研究表明AFFs和BPs有很强的相关性，尽管AFFs的绝对发生率相当低^[7,10,11,21,45-50]。然而，这些研究都具有样本量小的局限性，不能完全确认过去的药物史，并且存在很多偏倚^[44]。下面总结一下流行病学方面的研究，包括2010年之前发表的研究。

髌部及股骨骨折的流行病学研究：无影像学检查及个体化使用BP的资料

使用全国范围内住院患者抽样的方法，Wang和Bhattacharyya^[43]研究了美国住院治疗股骨颈(FN)骨折、转子间(IT)骨折及转子下(ST)骨折的病例，与Nieves及其同事^[37]早期的研究结果类似，他们发现

在 1996-2007 年股骨颈及转子间骨折发生率明显下降。而 Nieves 及其同事发现校正年龄后转子下骨折及股骨干骨折发生率在同一时期保持稳定, Wang 和 Bhattacharyya^[43] 发现校正年龄后转子下骨折的住院率增长了 9.6%, 由 1996 年的 31.2/100,000(95% 可信区间 [CI], 30.4-32.0) 增至 2007 年的 34.2/100,000 (95%CI, 33.4-34.9)。数据库的研究提示股骨颈及转子间骨折发生率下降, 转子下骨折发生率升高与 BP 的处方量增加相对应, 间接提示两者之间的相关性^[43]。Ng 及其同事^[51] 比较了美国 Olmsted 县 MN1995 年前后非髌部股骨骨折的发生率, 因为 1995 年是阿仑膦酸钠批准在美国应用的时间。校正年龄和性别后, 首次非髌部骨折的年发生率较低, 为 26.7/100,000。与 Wang 和 Bhattacharyya 的研究^[43] 相似, 1984-1995 年间和 1996-2007 年间相比, 年龄调整后女性非髌部骨折发生率明显增高 (由 20.4/100,000 增至 28.7/100,000, $P=0.002$), 但男性没有改变。这种发病率的上升主要体现在年龄大于 60 岁的女性人群, 主要是由于轻度或中度的创伤导致。分析法国国家数据库发现: 在 2002-2009 年间, 年龄校正后女性股骨颈及转子间骨折发生率降低, 而 ST/FS 骨折发生率则是明显增高^[52]。Lee 及其同事^[53] 根据 ICD10 编码, 使用国家数据库检索韩国髌部及股骨骨折的病例得出: 2010 年, 50 岁及以上老年患者 (男性及女性均包括) FN/IT 和 ST 髌部骨折的大体发病率分别是 356.0 和 10.8/100,000 患者-年; 关于 2006-2010 年间年龄调整后 FN/IT 骨折发生率, 每年的变化不明显, 而女性 ST 骨折的发生率却每年增加 4.1%(95%CI, 0.5-7.9)。过去的 5 年中 BP 的处方量明显增加。总之, 大部分研究^[43,51-53], 虽然不是全部^[37], 发现 ST/FS 骨折发生率在增加, 年龄校正后女性骨折发生率是 10-35/100,000。

髌部和股骨骨折与 BPs 相关性的流行病学研究: 无影像学诊断

有两个研究组使用了丹麦相同数据库来研究同一时期抗骨质疏松药物和股骨骨折的相关性, 但使用的方法不同。Abrahamsen 及其同事^[32] 发现, 发生 FN/IT 和 ST/FS 骨折的患者在阿仑膦酸钠的使用上没有差别。使用相同数据的另外一项研究^[33] 发现, 长时间使用阿仑膦酸钠的患者 ($n=39,567$) 比不使用的患者 ($n=158,268$, 没有进行年龄和性别的配对) 更容易发生 FN/IT 和 ST/FS 骨折; ST/FS 骨折的风险与治疗时间无关。第一项研究只包括有骨折史的患者, 而在第二项研究中则囊括了所有使用 BP 的人。Vestergaard 及其同事^[38] 开展了丹麦全国范围的队列研究, 评估几种抗骨质疏松药物和 ST/FS 骨折风险的关系。

他们把 1996-2006 年间使用 BP 及其他几种抗骨质疏松药物的患者作为研究组 ($n=103,562$), 把没有使用抗骨质疏松药物者 ($n=310,683$) 作为对照组按年龄和性别进行配对。BP 使用者 (之前或之后使用过阿仑膦酸钠、依替膦酸钠和氯膦酸二钠) 的 ST/FS 骨折风险高于对照组, 存在着混杂因素。正如 Abrahamsen 及其同事^[32] 研究, ST/FS 骨折的风险随着使用时间增加而降低^[38]。

Kim 及其同事^[36] 在宾夕法尼亚州和新泽西州使用美国卫生保健数据, 使用评分匹配法以减少潜在的混杂因素, 来比较 BP 服用者和雷洛昔芬或降钙素使用者的 ST/FS 骨折风险。33,815 人中共有 104 例 ST/FS 骨折患者。ST/FS 骨折预测发生率每 1,000 患者-年在 BP 和雷洛昔芬/降钙素使用者之间无差异; ST/FS 骨折与使用 BP 的相关性及与雷洛昔芬/降钙素的相关性也没有差异。在使用 BP 超过 5 年的患者中, 骨折风险加倍 (风险比 [HR], 2.02; 95%CI, 0.41-10.00) 但无显著性差异, 可能与 ST/FS 骨折比较少见有关。因此, 不能排除长期使用 BP 增加骨折风险的可能性^[36]。

Hsiao 及其同事^[35] 使用台湾的全民健康保险数据库, 从中找出 2001-2007 年间所有因椎体或髌部骨折初次住院治疗的女性患者 ($n=11,278$; 平均年龄 77 岁)。比较阿仑膦酸钠、其他抗骨质疏松药物 (雷洛昔芬、降钙素、特立帕肽) 使用者以及未接受抗骨质疏松治疗患者之间因髌部骨折或 ST/FS 骨折再住院率。他们确认了其中 2,425 例 (21.5%) 使用过阿仑膦酸钠, 2,694 例 (23.9%) 使用过其他抗骨质疏松药物, 6,159 例 (54.6%) 未接受过抗骨质疏松药物治疗。与未接受治疗的队列相比, 接受阿仑膦酸钠治疗的女性患者因髌部骨折再住院风险降低 (HR, 0.67; 95%CI, 0.54-0.82)。有骨质疏松性骨折史的女性患者, 因 ST/FS 骨折住院的风险与未经治疗的患者、使用过阿仑膦酸钠治疗 (HR, 0.77; 95%CI, 0.40-1.47) 或其他药物 (HR, 0.49; 95%CI, 0.22-1.12) 的患者之间没有差异, 这表明阿仑膦酸盐的治疗不能像预防女性髌部骨折那样预防 ST/FS 骨折。

与上述研究^[32,33,35,36,38] 相反的是, 以加拿大人群为研究对象的巢式病例对照研究发现: 在女性患者中 ST/FS 骨折与长期口服 BPs 的相关风险显著提高^[39]。他们分析了 2002-2008 年间 205,466 例 68 岁以上处方中至少有一种口服 BP 的女性患者, 并随访至 2009 年。除外假体周围和高创伤骨折, 把因 ST/FS 骨折初次住院的女性分成 5 组, 并与无骨折的对照组做配对研究。将 BP 的干预时间按长期 (>5 年)、中期 (3-5 年)、短期 (100 天至 3 年) 和短暂 (<100 天) 分类。在 716 例 ST/FS 骨折的妇女中, 短暂使用 BP

的占 5.9%，短期占 48.7%，中期占 28.5%，长期占 16.9%。3,580 例没有骨折的女性中 BP 使用情况相似。然而，和短暂 BP 使用相比，疗程为 5 年或更长的组别 ST/FS 骨折风险增高 (校正 OR, 2.74; 95%CI, 1.25-6.02)。若 BP 使用不超过 5 年，1/10 的 ST/FS 骨折是可避免的。另一方面，患者 FN / IT 骨折风险相对较低 (校正 OR, 0.76; 95%CI, 0.63-0.93)。此外，在使用 BP 至少 5 年的 52,595 例妇女中，随后 1 年内有 71 例发生 ST/FS 骨折 (0.13% 或 130/100,000 患者 - 年)，2 年内 117 例发生骨折 (0.22% 或 220/100,000 患者 - 年)。这表明即使在长期使用 BP 的情况下，ST/FS 骨折的绝对风险也是很低的。这项研究存在局限性，即选择偏倚。因为长期使用 BP 的患者通常有更严重的骨质疏松症或健康状况较差，实际上他们骨折风险更高^[54]。然而，研究者随后报道称，30% 的长期和短期使用 BP 的患者曾有骨质疏松性骨折，而短期使用者比长期使用者的健康基础差，这表明长期使用者“健康依从”效应会产生偏倚，使骨折风险偏低^[39]。

根据影像学的流行病学研究

根据影像学判定的 AFFs 详见表 2，它包括非典型骨折的诊断标准。除外两项研究^[40,55]，其他研究中的阅片人都采取盲法。ST/FS 骨折中非典型骨折所占的比例在 1%-48% 之间^[10,11,21,45-49]。虽然关联的强度差别较大，但多数研究发现 BPs 和 AFFs 之间的关联存在显著性差异。每项研究均纳入未使用 BPs 的 AFF 患者，每项研究所使用的标准和 ASBMR 主要标准相一致，并且和一个或多个次要标准保持一致。

Lenart 及其同事^[21]开展了一项在美国 I 级创伤中心进行的单中心回顾性病例对照研究，比较了在 2000-2007 年间 41 例发生低能量 ST/FS 骨折的绝经后妇女，及年龄、种族、体重指数 (BMI) 方面匹配且同时发生一处 IT 和一处 FN 骨折的患者。ST/FS 骨折中 37% 的患者以及 11% FN 和 IT 骨折患者有 BP 使用史 (OR, 4.44; 95% CI, 1.77-11.35)。对于 ST/FS 骨折来说，患者更可能长期使用 BP，并且 BP 的使用持续时间长于对照组 (FN 和 IT) ($P=0.001$)。15 例使用 BP 的 ST/FS 患者中有 10 例 (66.7%) 出现非典型骨折的影像学特征表现，而在未使用过 BP 的 26 例患者中只有 3 例 (11.5%) 出现 (OR, 15.3; 95%CI, 3.1-76.9)^[21]。

Girgis 及其同事^[10]报道 2003-2008 年间澳大利亚三级医疗中心收治的 152 例 ST/FS 骨折患者 (平均年龄 78 岁，132 例女性)。采取盲法 (未知患者的特点及用药情况) 的条件下，由一位骨科医师随机审阅两次患者的影像学资料。20 例患者有 AFFs

(13%)，其中 85% 当前口服 BP。132 例普通 ST/FS 骨折中，3 人正在使用 BPs。使用 BP 引起 AFF 的相对危险度为 37.4 (95%CI, 12.9-113.3; $P<0.001$)。其他危险因素包括先前低能量骨折 (OR, 3.2; 95%CI, 2.1-17.1; $P<0.001$)，6 个月以上 GC 治疗 (OR, 5.2; 95%CI, 1.3-31.0; $P=0.01$)，活动性类风湿关节炎 (OR, 16.5; 95%CI, 1.4-142.3; $P<0.001$) 和血清 25-羟维生素 D (25-OHD) 浓度低于 16 ng/mL (OR, 3.5; 95%CI, 1.7-18.7; $P<0.001$)^[10]。

Giusti 及其同事^[11]使用 ICD 编码对荷兰一家医院于 1997-2007 年间相继收治的 932 例 50 岁以上的股骨骨折患者进行分析。排除没有 X 线片、高创伤或假体周围骨折、肿瘤骨转移、非骨质疏松性骨病的患者，病例总数为 906 例。测量骨折部位远端和 / 或小转子以下 5 厘米处的皮质厚度，并规范测量部位的股骨直径。他们把 63 例 ST/FS 骨折患者 (病例组) 以 1:2 的比例和 126 例 FN/IT 骨折患者 (对照组) 做比较。病例组和对照组在皮质厚度、BP 使用情况 (9.5% 对 8.7%) 及持续时间 (两组都为 54 个月)、GC 使用情况及持续时间方面无统计学差异，但病例组中糖尿病的发病率是对照组的 3.6 倍 (95%CI, 1.45-9.07)。在 ST/FS 骨折组中，AFFs 患者 ($n=10$, 16%) 有较厚皮质 (根据疾病的定义)。他们都曾有过临床椎体骨折，且当前在使用 BP ($n=4$; 40% 比 3.8%; OR, 17.00; 95%CI, 2.55-113.26; $P=0.004$)^[11]；1 例 AFF 患者目前未使用 BP，但有 BP 使用史。AFFs 患者中有二分之一从来没有使用过 BP。使用 BP 治疗的患者中 AFFs 的发生占有所有股骨骨折的 0.4%，占 ST/FS 骨折的 10.6%。在 11 年间，ST/FS 骨折发病率没有改变，但却在阿仑膦酸钠在荷兰获批 1 年后发生了改变。

Schilcher 及其同事^[48]回顾了 2008 年瑞典年龄超过 55 岁且发生过 ST/FS 骨折的所有女性患者的 X 线片 ($n=1,234$)。他们发现有 47 例是 AFFs (横向，骨折起始于外侧骨皮质，非粉碎性骨折，在骨折部位外侧皮质增厚)，12 例疑似 AFFs (类似 AFFs，但缺少外侧皮质明显增厚或中间有单独的骨折块)，和 263 例 ST/FS 骨折 (无横向的骨折线或者骨折线不起始于外侧骨皮质) 作为对照组。根据自 2005 年以来的药物使用数据，以及由国家数据库中获取自 1987 年来住院和门诊资料，在 2008 年 150 万年龄在 55 岁以上的瑞典老年女性中，83,311 例骨折患者在发生骨折前 3 年接受过 BPs 治疗，其中 59 例是 AFFs；任何 BP 治疗后发生 AFF 的年龄校正风险是 47.3 (95%CI, 25.6-87.3)。然而，增加的绝对风险较低，为 50 例 / 100,000 患者 - 年 (95%CI, 40-70)。病例对照分析显示，病例组中 78% 的病例以及对照组 10% 的病例接受过

表2. 关于非典型转子下及股骨干骨折的影像学回顾研究

第一作者/参考文献	时间	设计	人群	ST/FS, n	AFF 标准	AFFs, n (%)	很难算出	发生率	使用BPs后的相对风险, OR(95% CI)	使用BPs后的绝对风险, OR(95% CI)	评论
Lenart ⁽¹⁾ , 2009年, 美国	2000-2007	回顾性病例对照研究	NY级创伤中心收治的ST/FS骨折PM女性患者, 选择年龄、种族、BMI匹配的IT及FN骨折患者, 排除使用GC及低维生素D水平者	41	纵向或斜向骨折线; 皮质增厚; 外侧皮质“鸟嘴样”变, 无Kappa. 3条都得满足	10 (24)	NA	NA	15.33 (3.1-76.9)	NA	较长时间使用BP则FN/IT骨折发生率下降; AFFs与长时间使用BP相关; 使用BP的患者较年轻(70.4岁比 82.5岁)
Grigis ⁽¹⁰⁾ , 2010年, 澳大利亚	2003-2008	回顾性病例对照研究	纳入152例任何年龄的ST/FS骨折M+W患者	152	外侧横向或 <30° 斜; 骨折线在皮质增厚区域; 单皮质内侧面鸟嘴样; Kappa 0.8	20 (13)	17 (85)	NA	37.4 (12.9-113.3)	NA	使用BP对于非典型型骨折的特异性是96.7%; BP使用时间无清晰相关性; 与GC相关(OR, 5.2; 95%CI, 1.3-31)
Giusti ⁽¹¹⁾ , 2011年, 荷兰	1997-2007	回顾性队列病列对照研究	906例50岁以上新入院的股骨骨折M+W患者; ST/FS骨折以1:2的比例和髌部骨折进行年龄、性别匹配	63(低能量)	纵向或斜向骨折线; 皮质增厚区非粉碎性骨折; 单皮质“鸟嘴样”变, Kappa 0.83	10(16)	5(50)	NA	17.0 (2.6-113.3)	NA	11年间IT/FN或 ST/FS骨折发病率没有变化; AFFs和ST/FS骨折之间BP使用时间无差别; AFFs与GC相关, 但无显著性
Schlicher ⁽⁴⁸⁾ , 2011年, 瑞典	2008	回顾性队列病列对照研究	2008年12,777例50岁以上的女性中, 共纳入3,515例近端股骨骨折患者; 59例AFFs和263例相同部位股骨骨折的女性进行匹配	1234	纵向骨折; 骨折线起于外侧; 非粉碎性骨折; 骨折部位皮质增厚, 无Kappa	59(5)	46(78)	任何使用BP者均为5.5/10,000患者-年, 使用1-1.9年者为1.9/10,000患者-年, 超过2年为8.4/10,000患者-年	队列: 年龄校正 47.3 (25.6-87.3). 病例对照: 多变量校正 33.3(14.3-77.8)	5/10,000患者-年 (4-7)	AFFs和长时间使用BP相关; 持续使用后风险每年下降70%; 与使用GC或PPI无相关性; 只得到2005年以来的药房药物使用数据, 没有获得之前的药物使用情况
Thompson ⁽⁴⁹⁾ , 2012年, 英国	2008-2010	回顾性系列病列; 无对照	3515例股骨近端骨折W+M患者	407	皮质增厚区简单的横行骨折线, 无Kappa	27(7)	22(81)	NA	NA	NA	30%的AFFs患者使用过GCs, BP的平均使用时间为4.6年(0.4-12.1)
Feldstein ⁽⁴⁶⁾ , 2012年, 美国	1996-2009	回顾性队列病列对照研究	50岁以上女性; 65岁以上男性, 来自KPNW的5,034例新发股骨骨折患者; 全部与FN/IT骨折各300例进行匹配	有X线的197例股骨干骨折	ASBMR主要标准: ST/FS的位置; 低能量; 横行或斜向骨折; 无粉碎; Kappa 0.62	AFFM53(27) AFF主+次 22(11)	BP使用过6个月AFFM6(12)	AFFM: 5.9/100,000患者-年 (4.6-7.4)	未校正2.29 (1.12-4.67); 年龄校正 2.11 (0.99-4.49)	AFFM: 5.9/100,000患者-年(4.6-7.4)	满足ASBMR主要标准的AFFs发病率每年增加10.7%, 且与BP及GC使用的关联性强于只满足主要标准的AFFs; 骨折角小于30°的35例为横行, 30-60°的43例为短斜行, 也包括大于60°的3例骨折; 大部分不同意骨折角大于30°为非典型
Lo ⁽⁴⁶⁾ , 2012年, 美国	2007-2008	回顾性病例对照研究	基于对98,580患者/年观察1,271,575患者-年的发病率	79	ASBMR次要标准: 外侧皮质的局灶骨膜反应(“鸟嘴样”变), 皮质增厚, 单皮质应力性骨折; Kappa 0.84	38(48)	AFF主+次 11(52)	NA	NA	NA	没有短斜行的定义; AFFs中BP使用时间比对照组组长(5.1年比2.3年); GC使用无差异; AFFs患者多为亚裔

(续)

表2. (续)

第一作者/参考文献/日期/国家	时间	设计	人群	ST/FS, n	AFF 标准	AFFs, n (%)	使用BPs后的AFFs, n (%)	发生率	使用BPs后的相对风险, OR(95% CI)	使用BPs后的绝对风险, OR(95% CI)	评论
Dejll ⁶⁰ , 2012年, 美国	2007-2011	前瞻性队列发生率	KPSW健身项目五年中年龄大于45的所有股骨骨折患者(1,835,116例), 11,466例被纳入研究	4,036	ST/FS骨折位置; 横行或短斜行; 骨折部位皮质增厚	142(4)	128(90), BP使用1个月-13年; 平均5.5±3.4	12年以上, 传统骨折OR为357/1,000,000患者-年, 并保持稳定; AFFs OR为32/1,000,000, 且升高10.7% (+1.2%至+20.3%; P=0.03)	N/A	NA	BP使用0-1年的髌部骨折OR为463/100,000患者-年; 5年为384(367-400), 而后稳定; 8-9年后为544/100,000(522-565); AFFs和BP使用明显相关; 49%的AFFs患者为严重; 12%在使用GCS
Meier ⁶⁷ , 2012年, 瑞士	1999-2010	回顾性病例对照	477例50岁以上因ST/FS骨折而住院的M+W患者; 共同特点为IR州超过50岁的人群	477	横行或短斜行; 源于股骨外侧皮质; Kappa0.96	39(8)	32(82)	12年以上, 传统骨折OR为357/1,000,000患者-年, 并保持稳定; AFFs OR为32/1,000,000, 且升高10.7% (+1.2%至+20.3%; P=0.03)	粗略OR: 66.9 (62.7-146.5); 校正OR(维生素D, GCS, PPIs, 性别, 年龄): 69.1 (22.8-209.5)	AFFs OR: 32/1,000,000且增加10.7% (+1.2%至+20.3%; P=0.03)	相比传统骨折, AFF患者复发的OR为42.6 (12.8-142.4). AFF相比传统骨折, 会随着BP使用时间而风险升高; 与不使用BP相比, 使用BP少于2年时为35.1(10.1-123.6); 2-5年为46.9(14.2-154.4); 5-9年为117.1(34.2-401.7); 9年及以上为175.7(30.0-1027.6). AFF平均使用5.1±3.1年比传统骨折平均使用3.3±2.6年(P=0.02)
Warren ⁶⁷ , 2012年, 新西兰	2003-2008	回顾性病例对照	6528例20岁以上因ST/FS骨折而住院的M+W患者; 排除319例(编码错误, 高创伤, 肿瘤, 轻度粉碎)	71	皮质增厚; 横行; 骨棘; 无Kappa	6(1)	3(50)	NA	粗略OR 5.5(0.97-31)	NA	AFFs和常规骨折患者在年龄上无差异; 6例AFFs患者中2例使用过GC. 相比之下, 65例常规骨折患者中6例使用过GC(OR, 4.9; 95% CI, 0.74-32.7); 与BPs及GCS相关不显著
Shkolnikova ⁶⁵ , 2012年, 澳大利亚	2007-2012	回顾性病例对照	62例有66处ST/FS骨折的M+W患者, 非骨折者在同一部位发生; 除年龄, 进入一家医院46处常规骨折的46例患者	66	ST/FS骨折部位; 皮质增厚; 皮质鸟嘴样改变; 外侧横行骨折; 两个观察者, Kappa1.0, 对于盲法未提供任何信息	20(30)	18(90)	NA	粗略OR 128(18-838)	NA	7例患者发生双侧AFFs; AFFs患者更年轻(70.8岁比79.9岁, P=0.01); 在骨折之前比典型ST/FS骨折患者身体素质好
Beaudouin-Bazire ⁶⁸ , 2012年, 法国	2005-2010	回顾性频率研究	4,080例50岁以上因任何股骨骨折入院的患者	780例骨折患者中300例编码ST/FS骨折, 206例资料不全, 274例编码错误, 排除假体, 病理性骨折及高创伤性骨折, 最后只纳入92例脆性ST/FS骨折	满足ASBMR的主要标准: ST/FS位置, 微创伤, 横行或短斜行(<30°), 非粉碎, 骨棘; 无Kappa	12(占所有ST/FS骨折的4%); 低创伤ST/FS骨折的13%与股体或病理性骨折无关)	5(41.6)	NA	NA	NA	AFFs患者多数为女性(10/12), 平均年龄71.5岁; 其中2例BP治疗史不明确; 6例有皮质增厚; 3例患者正在使用BPs; 1例患者使用BP状态不明. 错误编码率很高, 但对于骨折部位和非典型骨折, 29例有非典型的放射学特征, 6例因骨折溶解被排除, 1例因高创伤骨折或病理性骨折被排除

所有的研究均排除假体周围骨折、高创伤骨折及病理性骨折

ST/FS=转子下/股骨干骨折; AFF=非典型股骨骨折; OR=比值比; BP=双膦酸盐; CI=可信区间; PM=绝经后; BMI=身体质量指数; IT=股骨转子间骨折; FN=股骨颈骨折; GC=糖皮质激素; NA=不可用; M=男人; W=妇女; PPI=质子泵抑制剂; KPNW=凯萨医疗机构西北部; ASBMR=美国骨与矿物研究协会; AFFM=AFF符合ASBMR主要特征; IR=发病率; KPSW=凯萨医疗机构西南部

BPs 治疗 (校正 OR, 33.3 ; 95%CI, 14.3-77.8)。使用阿仑膦酸钠和利塞膦酸钠后发生 AFFs 的风险是相似的, 且独立于联合使用 GCs 和 PPIs。更长期使用将增加风险 (1.3/100 每日剂量 ; 95%CI, 1.1-1.6)。停用 BPs 后, 风险将下降 70 %/年 (OR, 0.28 ; 95%CI, 0.21-0.38)。由于缺乏 2005 年之前药物使用数据, 存在未获取 BPs、其他抗骨吸收药物以及 GCs 使用资料的可能性^[48]。

Thompson 及其同事^[49] 从前瞻性创伤数据库中获得了 2008-2010 年间, 英国两个大型教学医院收治所有股骨骨折患者 ($n=3,515$) 的数据。从医疗记录、骨折数据库以及医师那里获取并确认关于受伤机制, 前驱疼痛, BP 及 GC 使用史。采用盲法审阅所有 ST/FS 骨折患者的 X 线片 ($n=407$), 他们确认 27 例患者 29 个 AFFs (单纯横形骨折线位于皮质肥厚的区域), 占有髌部及 FS 骨折的 0.8%, 占 ST/FS 骨折的 7%。入院时, 27 例患者中的 22 例 (81%) 均使用过 BPs, 而 5 例从来没有用过 BP。少数患者有前驱疼痛 (46%)。BP 平均使用时间 (4.6 年) 稍短于其它研究^[49]。

Feldstein 及其同事^[45] 使用 Kaiser Permanente Northwest 的电子病历及 X 线片资料, 研究 1996-2009 年间 50 岁以上女性及 65 岁以上男性的新发股骨骨折的发生率。5,034 例新发骨折中, 回顾了 864 例的 X 线片 (包括所有 ST/FS 骨折, 股骨远端骨折, 随机抽取 300 例 FN 骨折和 300 例 IT 骨折)。根据它们是否符合 ASBMR 主要标准或也至少满足一条 ASBMR 次要标准 (外侧皮质的局灶骨膜反应, 皮质肥厚, 单皮质应力性骨折), 对 ST/FS 骨折 ($n=197$) 进行分类; 75 例 (38%) 至少满足主要标准。观察量超过 1,271,575 患者 - 年, 根据 ASBMR 的主要标准, AFFs 的发病率相对于 ST/FS 骨折发生率是稳定的 (5.9/100,000 患者 - 年 ; 95%CI, 4.6-7.4)。AFFs 的 ASBMR 次要标准在 1999 年以前并没有出台, 在此之后, 2009 年发病率升至 5/100,000 患者 - 年。BP 使用量在 AFF 组中最高; 24% 在骨折前一年有 BP 使用史, 平均使用时间是 4.4 年, 33% 的使用时间在 5 年以上。与只满足 ASBMR 主要标准的患者相比, 这些同时满足主要和次要标准的患者年龄更轻 (70.5 岁比 79.8 岁), 女性的可能性更大 (90.5% 比 75.5%), GC 的使用时间更长 (4.8 年比 2.6 年), 以及前驱疼痛的发生率更高 (27% 比 0%)。此外, 那些满足主要和次要标准患者的 BP 使用早于其他骨折患者 (62% 比 16%), 并且 BP 使用时间也较长 (5.6 年比 2.5 年), 使用 BP 超过 5 年的患者更多 (29% 比 2%)。既往使用 BP 的 AFF 风险是普通骨折的 2.11 倍 (校正年龄、性别、GC 使用、药物用量, 95%CI, 0.99-4.49)。这些数据表明, AFFs 是非常罕见的 (5/100,000 患者 - 年),

特别是当与经典的髌部骨折相比, 发生率从 400 降至 300/100,000 患者 - 年。该数据还表明, BPs 是 AFFs 发生的一个危险因素, 尤其是那些符合 ASBMR 次要标准的患者, 次要标准对于 AFFs 比主要标准更敏感^[45]。然而, 本研究的主要缺陷是所纳入的多数骨折的骨折线不在 30 度以内, 并非是“短斜型”骨折。

来自另外一项 Kaiser Permanente Northwest 的研究, Lo 及其同事^[46] 评价了 2007-2008 年间以髌部或股骨骨折收入院的 60 岁以上的 3,078 例女性患者; 79 例 (2.8%) 是低创伤导致的 ST 或 FS 骨折, 38 例 (1.2%) 符合非典型骨折的诊断标准 (非粉碎性横型或短斜型带有内侧尖端和骨折部位外侧皮质增厚)。和普通 ST/FS 骨折相比, 发生 AFFs 的妇女明显较年轻 (74 岁比 81 岁), 且不太可能有糖尿病或慢性肾病疾病, 更可能接受过 BP 治疗 (97% 比 42%)。亚裔发生 AFFs 可能性更高 (50% 对 2%), 值得注意的是, 60 岁以上亚洲女性仅有 12% 有健康保险。AFFs 患者中, 发生对侧股骨应力性骨折的占 40%, 而在普通患者中仅占 2%。而且 21% 的 AFF 伴对侧股骨皮质增厚。三分之一的 AFFs 女性有前驱疼痛, 三分之一在骨折前 X 线片上能看到皮质骨膜反应。虽然没有发病率数据的研究报道, 但有趣的是这些现象好发于亚洲女性。

Dell 及其同事^[50] 前瞻性回顾了 2007-2011 年 Kaiser Permanente Southwest 的 Healthy Bones 项目所纳入的 1,835,116 例患者中 45 岁以上所有股骨骨折患者, 回顾病历中记录过所有 ST 或 FS 骨折的 X 线片。收集 1996-2011 年间关于患者年龄、性别、种族、BP 使用史和使用时间的数据。在此期间一共有 11,466 例患者发生髌部骨折, 但未提供 ST/FS 骨折患者的 X 线数目。142 例患者 (1.2%) 中记录有 AFFs (横向或短斜型, 骨折部位外侧皮质增厚), 其中 90% 使用过 BP。平均年龄为 69 岁, 96% 为女性, 49% 为亚洲人, 17 例 (12%) 正在使用 GCs。双侧骨折占 22.5%, 对侧骨折常发生在同一位置, 且 69% 有前驱疼痛发生。校正年龄后, 使用 BPs 者 AFF 的发生率随使用时间延长而升高, 从 BP 使用 0.1-1.9 年的 1.8/100,000 患者 - 年增至 BP 使用 8.0-9.0 年的 113.1/100,000 患者 - 年。这些数据提示, AFFs 在 BP 治疗患者中是罕见的, 但其发生率随 BP 使用时间增加而升高^[50]。在另外一项独立的研究中, 年龄校正后的普通髌部骨折发生率, 在 BP 使用 1-2 年的患者中是很高的 (463/100,000 患者 - 年), 使用 4-5 年后下降 17%, 至 384/100,000 患者 - 年, 在使用 8-9 年后又回到基线水平 (544/100,000 患者 - 年)^[56]。

Meier 及其同事^[47] 回顾了 1999-2010 年间瑞士创伤中心的大学医院收治的 477 例 50 岁以上 ST/FS 骨

折患者, 通过电子病历和数字化 X 线片确认他们的诊断。患者被分成非典型骨折(骨折线呈横行或短斜形, 起源于股骨外侧皮质)和典型骨折(楔形, 节段性, 复杂不规则型)两组。记录是否有对侧骨折。以 200 例年龄匹配的没有股骨骨折患者与 AFF 和典型股骨骨折患者进行匹配研究。确认 39 例 AFFs 患者(占有 ST/FS 骨折的 8%)。通过医院病历记录列出的药物计算 BP 的使用量, 并经接诊医生进一步确认, 最终得出 AFF 组中 82% 接受过 BP 治疗, 典型骨折组中 6% 接受过 BP 治疗(校正 OR, 66.9; 95%CI, 22.8-209.5), 以及无骨折组仅有 12% 接受过 BP 治疗。此外, 使用 BP 较长时间(5-9 年)比短时期使用与 AFFs 发生风险相关性增加(OR, 117.1; 95%CI, 34.2-401.7), 其风险也高于 BP 使用少于 2 年者(OR, 35.1; 95%CI, 10.0-123.6)。AFFs 患者更多使用 GC(18% 比 6%, $P=0.004$)、维生素 D 补充剂(49% 比 21%, $P<0.001$)和 PPIs(56% 比 40%, $P=0.06$)。在 AFF 患者中对侧骨折发生率是 28%, 而典型股骨骨折患者中仅有 0.9%(OR, 42.6; 95%CI, 12.8-142.4)。AFFs 的发生率是很低的(3.2/100,000 患者-年), 近十年每年均增长 10.7%。相比之下, 典型骨折的发生率明显较高(35.7/100,000 患者-年), 并保持稳定, BPs 的使用和骨折风险降低 47% 相关^[47]。

在新西兰, Warren 及其同事^[57]回顾了 2003-2008 年间以 ST/FS 骨折收入院治疗的 528 例患者。排除年龄小于 20 岁、有明显外伤或骨肿瘤, 以及编码错误的患者。采用盲法由一位放射科医生阅读剩余的 195 例 X 线片。另外根据是否有创伤、恶性肿瘤、其他骨骼病变、假体周围骨折, 以及编码错误, 又排除 124 例患者。该编码错误率为 20%。最后有 71 例患者符合纳入标准, 6 例为 AFFs(皮质增厚、横向骨折线、内侧皮质尖端), 另有 6 例有 AFF 特征, 但因轻微粉碎骨折被排除。6 例 AFF 中 3 例患者(50%)正在使用阿仑膦酸盐。相比之下, 65 例普通骨折患者中 10 例(15%)正在使用 BP(OR, 5.5; 95%CI, 0.97-31)。3 例患者在使用“任何一种 BP”, 但目前还不清楚是否包括阿仑膦酸盐。6 例中有 2 例 AFF 患者(33%)在使用 GC。相比之下, 65 例中只有 6 例普通骨折患者(9%)使用 GC(OR, 4.9; 95%CI, 0.74-32.7)。

在澳大利亚, Shkolnikova 及其同事^[55]进行病例回顾性研究, 回顾了 2007-2012 年间 62 例 ST/FS 骨折患者的 X 线片。最终确认 16 例患者(13 例妇女)中 20 个 AFFs(皮质增厚, 皮质鸟嘴样改变和外侧横向骨折, 伴或不伴有骨折线向内侧延伸), 以及 46 个典型骨折。AFFs 中 30% 为 ST/FS 骨折。AFFs 患者较年轻(73 ± 10 比 80 ± 12 , $P=0.01$), 且 90% 使用过 BP, 中位时间为 6 年, 其中 7 例为双侧 AFFs 和

7 例有前驱疼痛(包括 44%)。AFFs 患者骨折前身体机能较好, 行走及运动较多^[55]。

Beaudouin-Bazire 及其同事^[40]使用 ICD10 编码评价 2005-2010 年法国三个大型大学附属院所收治全部股骨骨折的发生情况。由两位医师审查所有 50 岁以上并有 X 线片的 ST/FS 患者($n=574$); 274 例(48%)因错误编码被排除, 另有 208 例因未明确病理结果、假体周围骨折, 以及外伤性骨折被排除。在其余 92 例脆性 ST/FS 骨折中, 有 80 例普通骨折和 12 例符合 ASBMR 主要影像学标准。这些 AFFs 患者以女性($n=10$)为主, 平均年龄为 71.5 岁, 12 例中 5 例(41.6%)有 BP 使用史, 2 例 BP 使用史不明确。6 例 AFFs 有皮质增厚, 其中 3 例患者(50%)使用过 BP, 1 例不明确。值得注意的是, 几乎一半的病例编码错误; 纠正编码后, AFFs 只占股骨骨折的 0.3%。

La Rocca Vieira 及其同事^[58]前瞻性分析 100 例无症状患者的 200 张股骨 X 线片, 他们来自一个 BP 至少使用 3 年且依从性很好的骨质疏松治疗组。2 例比较年轻但 BP 治疗 8 年的女性患者(2%, 50-57 岁)有 3 个不全骨折(全部具有非典型特征)。这个比率高于文献报道, 且该研究是唯一探讨无症状 BP 使用者影像学的前瞻性研究。

2010-2011 年, Powell 及其同事^[59]在超过 3 个月的时间对 201 例患者(149 例妇女)进行前瞻性研究。患者年龄在 28-94 岁间, 因不能耐受口服 BP 而接受静脉注射唑来膦酸($n=102$)或帕米膦酸二钠($n=97$)治疗良性病变, 主要为骨质疏松症和佩吉特氏病。所有的研究对象均需完成一份问卷, 问卷内容包括牙齿健康、大腿疼痛, 以及 BP 的使用指征、剂量和持续时间(中位时间为 7 年)。1 例患者有下颌骨坏死(ONJ), 27 例患者(13.4%)诉在 3 个月的时间内有大腿疼痛。有大腿疼痛的患者均予行双侧股骨 X 线检查, 结果发现 4 例患者(2%)中有 6 个 AFFs; 他们都在使用帕米膦酸二钠(持续时间 8-22 年), 且均非用于治疗骨质疏松症或佩吉特氏病。静脉输注 BP 的 AFFs 发病率为 36.6/10,000 患者-年, 而使用帕米膦酸二钠的 AFFs 发病率为 50.7/10,000 患者-年。但缺乏对照人群数据。这两项研究倍受关注, 因为他们报告的 AFFs 发生率高于以前报道。

在 2010 年 ASBMR 工作组报告出版之前, 只有 1 例报告了股骨转子下低能量骨折与大剂量 BP 治疗癌症的相关性^[6]。从那时起, 发表了两项检测大剂量静脉注射 BP 治疗癌症的研究^[18,19], 以及一篇个案报告^[60]。其中一项是回顾性研究, 研究对象是 327 例骨骼恶性肿瘤患者。他们在 2004-2007 年间至少接受过 24 次静脉 BP(帕米膦酸二钠或唑来膦酸)注射治疗(中位数 43, 四分位距, 33-57 剂量), 中位使用时

年为 66 个月 (四分位距, 49-81 个月)^[19]。4 例女性患者 (1.2%) 有 ST 骨折 ($n=3$) 或接近 ($n=1$) AFFs (横向或短斜、低创伤、弥漫性皮质增厚, 骨折部位局灶皮质增厚)。BP 使用量在 AFFs 和非 AFFs 之间没有差异。值得注意的是, 1 例患者在骨折愈合后出现 ONJ。Chang 及其同事^[18] 调查 2005-2010 年间在 Kaiser Permanente Northwest 所收治的静脉使用 BP 治疗多发性骨髓瘤或乳腺癌以及任何股骨骨折患者。选出的 62 例患者中, 6 例 (10%) 发生过 AFFs (横向或斜向、外侧皮质显著增厚、无恶性肿瘤或骨折部位发射), 5 例有双侧发现, 2 例下颌骨坏死。AFFs 患者接受静脉 BP 治疗 (115 比 55) 剂量较大, 且治疗时间较长 (5.9 比 1.6 年) ($P<0.001$)。未获得接受 BP 治疗的肿瘤患者数目^[18]。

总之, 已发表越来越多的高质量影像诊断流行病学研究文章 (尽管其中有不同的设计, 并且对非典型的定义也有些不同), 表明 AFFs 在 BP 使用者中日趋常见^[10,11,21,45-50], 且使用时间越长, 风险越高。这些观点得到最近发表的一篇关于 AFFs 风险与 BP 使用相关性的 Meta- 分析及系统综述的支持^[61]。此外, 大多数^[10,45,47,49,50] 虽然不是全部^[46,48] 研究报告 GC 使用和 AFFs 的显著相关性, 但另外两项研究^[11,57] 发现相关性增加得并不显著。尽管这些研究表明, 使用 BP 者的 AFF 相对风险非常高, 从 2.11^[45] 至 66.9^[47], 在未校正的分析中可高达 128^[55], 但 AFF 的绝对风险被一致认为是很低的。虽然影像学回顾没有进行, 但 Park-Wyllie 及其同事^[39] 报道称, 在 BP 使用至少 5 年的 52,595 例妇女中, 随后 1 年 (使用 BP 第 6 年) 有 71 例发生 ST 或 FS 骨折 (0.13% 或 130/100,000 患者 - 年), 随后 2 年有 117 例发生 ST 或 FS 骨折 (0.22% 或 220/100,000 患者 - 年)。然而, 非典型骨折所占骨折的比例尚不清楚。Schilcher 及其同事^[48] 在一项研究中报道迄今 AFFs 最高绝对风险, 50 例 /100,000 患者 - 年 (满足 ASBMR 主要和次要标准) (95%CI, 40-70), 这是由 BP 使用导致的 (尽管没有统计 BP 使用多年的可能), 在停止使用 BPs 后风险下降 70%/年。Meier 及其同事^[47] 报道绝对风险为 3.2 例 /100,000 患者 - 年 (满足 ASBMR 主要和次要标准), 以及 Feldstein 及其同事^[45] 报道的绝对风险为 5.9 例 /100,000 患者 - 年 (只满足 ASBMR 主要标准)。但考虑到长期使用, Dell 及其同事^[50] 报道 BP 使用 8.0-9.0 年的发病率明显更高为 113.1/100,000 患者 - 年, 这与 Meier 及其同事的报道^[47] 类似, 他们认为长期使用 BP (5-9 年) 与 AFFs 发生的高风险相关 (OR, 117.1; 95%CI, 34.2-401.7)。虽然工作组认为 BPs 和 AFFs 之间的因果关系尚未建立, 但自从第一项报告发表以来的两

年内关联的证据在不断增加, 并且相当有力。此外, 普遍认为 BPs 和 AFFs 之间的关联不太可能受到未知或不可测的混杂因素影响。

病因学的最新进展

尽管学术界已经提出几个可能的发病机制, 但 AFFs 的发病原因仍不清楚^[2,62,63]。一些作者又认为 AFFs 是骨质疏松性骨折的另一种形式^[32,33]。然而, 一些影像学和临床上的特征与普通的骨质疏松性股骨骨折相比有本质上的区别, 这提示 AFFs 具有独特的发病机制。显著的影像学特征包括横行骨折, 通常为非粉碎性, 这不是寻常的股骨骨折, 而是脆性骨折的特征。另外, 其骨折部位局部皮质增厚, 这是应力性骨折的特点。其独特的临床特征包括双侧前驱性疼痛。与 AFFs 有类似特征的骨折已在有其他骨病的患者中报道, 包括低磷酸酯酶症^[64,65]、组织蛋白酶 K 基因突变引起的致密性成骨不全症^[66], 以及骨骼石化症^[67-69]。上述信息可以归纳为 4 类。

- 下肢应力性骨折和 AFFs 之间的共性;
- 抑制骨矿化骨重塑的结果;
- 抑制应力性骨折愈合的骨重建的结果;
- 髋关节和下肢的几何形状与 AFFs 的关系。

AFFs: 应力性骨折或不全骨折

骨骼反复承载超过自身修复能力的荷载是导致应力性骨折的危险因素。在此讨论中, 术语“应力性骨折”被广泛应用, 但更准确地说, “应力性骨折”是指正常的骨骼接受异常或过度的载荷造成骨折, 而“不全骨折”是指不正常或有缺陷的骨骼接受正常负荷造成骨折。应力性或不全骨折通常见于下肢, 可能是由于下肢比其他部位的骨骼承受更高的载荷所导致的。随着时间的推移, 疲劳损伤以微裂纹的形式在骨皮质内发展和积累。微裂纹的累积如不及时修复, 最终将发展到一个缺损的临界值, 并进而导致骨折^[70]。应力性骨折愈合是通过损伤部位骨的重塑来完成的, 修复信号是通过大量产生 NF- κ B 的配体 (RANKL) 的受体激活剂来实现^[71,72], 破骨细胞吸收去除损伤部分, 然后成骨细胞形成骨替代填充缺损部位。

至少有两篇文章^[73,74] 提供出现不典型性股骨骨折在骨折之前的自然发展病程。其中 2010 年报道一例逐渐发展的不典型性股骨干骨折, 系由行阿仑膦酸盐治疗前、过程中及治疗后进行的双能 X 线吸光分析 (DXA) 发现^[74]。另一例个案报道显示在骨膜增厚区域早期出现了骨膜原始骨痂形成, 后期出现了横向皮质骨折 (常被称为“恐惧黑线”^[15,23])。另一项研究^[59] 报道了类似的事件。这种模式在应力性骨折的发展过程中十分典型。基于骨膜与内膜骨痂形成,

以及明显的骨折发生前出现横向皮质骨折这两点证据,目前的统一观点认为AFF是随时间发展的应力性骨折或不全骨折^[75]。然而AFF又确实不同于运动导致的股骨应力性骨折,后者通常起始于股骨内侧皮质,位于股骨干近端三分之一,并且骨折的斜度较AFF更为倾斜^[76-79]。相比之下,AFF起始于外侧皮质,位于小转子与股骨髁之间,并且通常会形成一个光滑的横行骨折面,具有脆性骨折的特征。股骨的外侧皮质需要持续承受较强的弯曲张应力^[80,81],这些应力沉积在局部加剧了损伤的形成,尤其对于那些下肢几何形态容易加剧弯曲应力的患者(亚洲人种弯曲的股骨)更是如此。

骨重建抑制对骨矿化特性的影响

近期一些研究比较了所有类型的股骨骨折的组织特性,包括服用和未服用BPs的患者。这些研究未发现BP长期治疗的AFF患者与典型性股骨骨折患者在骨质上有任何生理性或机械性的显著差异。

Donnelly及其同事^[80]利用傅里叶变换红外光谱对未服用BP(19例转子间骨折,1例典型性股骨骨折)以及BP长期治疗(平均7年,13例转子间骨折、1例典型性股骨骨折、6例AFF)的髁部或股骨骨折患者其近端皮质骨与松质骨的物理学特性进行比较。其矿化、结晶度、胶原蛋白成熟度的平均值无显著差异,但服用BPs的患者同质结晶度及胶原蛋白成熟度明显较高(尽管基质矿化程度无差异),说明接受BPs治疗的患者组织构成的一致性更高。但由于该研究的样本量较小,影响了其对于AFF的单独分析。

Guerri-Fernandez及其同事^[82]使用一种新的体内微刻痕技术来测量骨质与硬度及韧度相关的骨特性。其研究对象包括20例未使用BP的无骨折病例、6例使用BPs治疗平均5.4年的无骨折病例、38例未使用BP的典型骨质疏松性骨折病例以及6例使用BPs治疗平均5.5年的AFF患者。尽管骨折组的骨质较差,但两组骨折患者与对照组及长期应用BP的无骨折患者相比,AFF患者的骨质特性与典型性骨折患者相比无显著性差异。此外,长期应用BP的无骨折患者并不比未进行治疗的对照组骨质差。

这些研究均未发现长期使用BP对于骨质的机械特性和物理学特性有负面影响,也未发现AFF与普通髁部骨折及股骨干骨折患者的骨质特性有显著性差异。

重塑抑制对于应力性骨折愈合的影响

大约有19项研究试图通过骨活检来测量骨转换。ASBMR工作组的初次报告中总结了这些研究^[2]。这些研究对于发生AFF的患者在不同的时间间隔进行

髁部或骨折部位的活检。几乎所有研究都观察到了成骨细胞与破骨细胞的减少或消失,而很少或没有双重标记。有两项研究^[26,83]发现骨吸收增加伴骨形成减少。最近的一例髁部活检研究^[84]发现,观察到没有骨形成或矿化减少的现象,并且骨的层状结构完全正常。因此大部分由髁部和股骨骨折处的活检得出的证据支持骨转换受到了抑制,这也许会导致在正常负重时骨质不足。这样的结果在意料之中,因为这些患者都接受了BPs治疗,而BPs有抑制骨转换的作用。然而并无证据显示骨膜的桥接会受其影响,这说明普通的成骨细胞生成并未受到抑制,这与之前的骨吸收并非偶联。这在其他几项研究中也证实,说明BPs并不会影响初始骨折骨痂的形成^[85],也不会影响编织骨的形成,而后者同样也属于骨折愈合过程中的一部分^[86-88]。

早期应力性骨折的稳定起始于裂纹处内膜与骨膜的桥接,紧接着通过正常骨的重塑而修复。这样的机制使在发生完全性骨折之前,皮质内骨重塑可以修复裂纹。AFF患者骨膜及内膜表面骨痂形成很可能不会受BPs治疗的影响^[23,73,75]。然而,完全的骨折修复需要经过正常的骨重塑过程。BPs沉积于高骨转换的部位,其中就包括了应力性骨折形成的部位,这是因为这些部位由于骨结构在尝试修复和重塑与局部血流增加有关^[89]。事实上,这种现象正是闪烁扫描成像的基础,常被用来作为判断应力性骨折部位的手段^[89]。由于BPs抑制了骨重塑,也常会抑制AFF中应力性骨折进展期的皮质内修复,导致原先较小的裂纹逐渐发展到临界。BPs抑制修复处骨重塑的作用也许是促使损伤发展为完全骨折的诱因。临床数据支持这一机制。根据瑞典2008年的研究,Schilcher及其同事^[48]发现停止BP治疗可以使数年后AFF发生率降低70%。来自Kaiser数据库的资料显示,如果患者发生单侧肢体AFF并且停用BPs治疗后,仅有20%的患者在3年内会再发生对侧肢体骨折。而与之相比,发生AFF后仍继续服用BPs的患者有50%在3年内会发生对侧肢体的骨折^[90]。

下肢几何学

髁部和近端股骨的几何学特点部分决定了外侧股骨皮质承受的应力^[91]。双侧AFF的发生率以及对侧类似骨折部位提示下肢的轴线与AFF风险存在一定关联。在2012年的ASBMR会议上,Saita及其同事^[92]报告了股骨干的AFF与股骨和胫骨解剖轴及下肢负重力线的偏移高度相关($r^2=0.64$, $P=0.008$)。位于股骨干的AFF其胫—股骨角(183度)大于骨折部位接近小转子的患者(171度)。在日本人群中,AFF患者的股骨干曲度显著大于同年龄同性别的对

照组^[93]。尽管这些研究并未说明骨折原因，但提示AFF的部位与下肢所受机械力相关。整个下肢的几何结构被认为是影响侧面股骨皮质的应力性压力分布，再加上骨本身发生的有害变化，共同引起AFF的发生。目前相对缺乏关于下肢几何学与股骨应力及骨折风险的相关性研究，需要更多关于此领域的研究。

总结

目前的证据提示AFF属于应力性骨折。BPs治疗会导致骨重塑受到广泛抑制，但这种重塑抑制不会抑制骨膜和骨内膜的骨痂形成。然而由于BPs沉积于形成应力性骨折的部位，靶向抑制了皮质内骨重塑，从而影响了应力性骨折的愈合进程。当停用BPs后AFF的发生风险常会减低^[75]。也许不同种族人群AFF的发生风险不同间接说明了下肢几何学因素会影响AFF发生风险。

修订后的疾病定义

基于目前发表的相关研究，工作组对AFF的疾病定义进行了修订，强调了其作为应力性骨折的特点以及与传统老年人低创伤骨质疏松性ST/FS骨折的区别。尽管这次修订有助于使人们更清楚地认识到AFF的病理生理学特征，但可以根据影像学特点来区分接受BPs治疗者及未接受者。

Koeppe及其同事^[94]和Schilcher及其同事^[95]通过2008年瑞典队列数据库^[48]提出了几项AFF特异性的次要标准。他们指出AFF类似于应力性及脆性骨折，具有以下典型的影像学特点：骨干皮质横行的骨折线、局部皮质增生以及骨折骨痂形成^[95]。由另一位不知道患者信息和用药情况的医生重新分析了所有的影像学结果，并测量了骨折角度。角度测量的第一条线与股骨干外侧皮质平行（忽略任何骨膜骨痂形成）。第二条线与骨折线平行，从外侧皮质向内侧延伸，穿过近端三分之一的骨干^[95]。关于骨折角度频率分布分析发现其呈三峰分布，第一个峰值在75-105度间（平均角度89度，标准差10），另有两个较宽的峰分布于15-45度及125-165度间。内侧尖端、骨膜的骨痂反应和BPs使用的亚组重叠。使用BPs治疗的患者约74%骨折角度在75-105度间，且使用BPs的骨折患者中仅有13%骨折角度不在此范围内。使用BPs的患者中，骨折角度在75-105度且存在骨痂反应，骨折碎片数量少的特征明显增高。仅当具备ASBMR所有主要特征而不需要具备次要特征时，骨折才被重新分类，并考虑为非典型性骨折。其中横行和短斜行的意思是骨折线与股骨外侧皮质垂直线的夹角小于30度。ASBMR主要标准对于是

否使用BPs的判断特异性并不高，61%的非典型性骨折患者使用过BPs，而在原始研究中这一数值为78%^[48]，这使得BPs使用与年龄校正后的相关风险从47(95%CI, 26-87)^[48]降为19(95%CI, 12-19)。

Koeppe及其同事^[94]还发现AFF患者骨皮质比普通ST/FS骨折患者厚。骨皮质的厚度是指在小转子下5 cm和10 cm股骨干皮质到髓腔宽度，并根据皮质厚度指数（皮质厚度/外侧骨干直径^[96]）来解释X线放大率和股骨大小的差异。皮质厚度指数高表示患者骨皮质厚。如果一侧股骨因骨折而无法测量其骨皮质指数则测量对侧股骨。在转子下5 cm处，股骨皮质厚度指数随着年龄增长而下降（ $r^2=0.17$, $P<0.0001$ ）。AFF患者股骨皮质厚度指数更高（ 0.41 ± 0.09 比 0.37 ± 0.08 , $P<0.003$ ），而年轻近10岁（ 75 ± 10 比 84 ± 9 岁）。在校正年龄后，皮质厚度指数的差异就不再显著（95%CI, -0.01至+0.04）。转子下10 cm处的结果与之类似。使用BPs的患者在转子下5cm处皮质厚度指数明显增高，但在校正年龄后差异则不再显著（95%CI, -0.02至+0.03）。有证据表明测量对侧的数据不会造成偏差。总之，AFF患者校正年龄后其AFF发生率与皮质厚度没有相关性^[94]。Aspenberg及其同事^[95]倾向指定更加严格的AFF诊断标准来区别骨质疏松相关性骨折。

Feldstein及其同事^[45]发现根据ASBMR主要及次要影像学标准诊断的AFF患者更加年轻，并有更多前驱痛表现，服用BPs可能性更大且服用时间更长，有更多的GC暴露。此外，同时具备主要及次要影像学诊断标准的AFF患者日益增多。然而，在他们的研究中存在的主要问题是：定义横向骨折为骨折角度 <30 度和短斜骨折的骨折角度为30-60度之间。尽管在最初的ASBMR定义中没有关于“短斜”的准确定义，但工作组的骨科学家认为，横向是指基本平行于骨外侧皮质，而短斜指骨折角 <30 度。在被Feldstein及其同事^[45]诊断为非典型性骨折的75例FS骨折病例中，仅有35例（46.7%）骨折角 <30 度，且符合ASBMR“横向或短斜型”的定义^[2]。大部分被研究者诊断为非典型性骨折，其骨折角介于30-60度间，甚至有3例骨折角 >60 度。值得注意的是，他们的研究表明AFF与BPs的使用相关性极低，这大概是由于他们诊断的AFF病例中只有不到一半的患者骨折角是横向或短斜型的。相反，Schilcher及其同事^[95]对“横向或短斜型”的定义为骨折线与外侧骨皮质垂直线夹角 <30 度。在角度为 89 ± 10 度的骨折类型中同时发现骨膜反应与内侧尖端的存在。BPs的使用对骨折角在75-105度间以及存在骨膜反应的特异性大于0.9。骨折碎块的数目特异性最低（0.48倍，95%CI, 0.41-0.55）。根据ASBMR标准重新分类的骨

表3. ASBMR工作小组2013年重新修订的AFFs病例定义

符合AFF诊断标准的骨折部位必须在小转子远端至股骨髁上膨大区近端。

此外在下列五个主要特征中，必须有四个符合；不一定要符合次要特征，但骨折有时会伴随次要特征。

主要特征^a

无创伤或仅由轻微创伤引起，如从站立高度或更低位置跌倒

骨折线起源于外侧骨皮质，起源是横行的，但也可能呈短斜型，且向内侧延伸穿过股骨

完全骨折延伸经过两个骨皮质，且内侧骨皮质可能出现一个尖端，若是不全骨折则仅涉及外侧骨皮质

骨折部位无粉碎或轻微粉碎

骨折部位的外侧骨皮质出现局部骨膜反应或骨内膜增厚(鸟嘴状或火焰状)

次要特征

骨干的骨皮质广泛增厚

出现单侧或双侧的前驱症状，如腹股沟部或大腿钝痛或酸痛

双侧的股骨干不全或完全骨折

骨折延迟愈合

修订部分已加粗

ASBMR=美国骨与矿物研究协会；AFF=非典型股骨骨折

^a此外需排除股骨颈骨折、股骨转子间骨折合并延伸到转子下部位、植入物周围骨折、合并原发性肿瘤、转移性肿瘤及各种骨病(如Paget病、纤维性增生不良)的病理性骨折

折中，BPs使用的特异性较之前有所降低，并且BPs使用的年龄校正的相关风险从47(95%CI, 26-87)^[48]降至19(95%CI, 12-19)，但相关性仍然是高度显著的。值得注意的是AFF患者广泛的皮质增厚在校正年龄后无显著性^[94]。

基于Feldstein^[45]、Schilcher^[48,95]、Schilcher和Aspenberg^[75]以及Koeppen^[94]和他们同事的研究，工作组同意从外侧皮质起始的横行骨折线和骨折处骨膜或内膜骨痂反应都是诊断AFF的关键。另外，在工作组初次报告后，所有发表的12项影像学回顾性研究中AFFs定义都包含了一个或两个上述特征(表2)。

表3列举了修改后AFF的疾病定义。修改后的定义陈述如下：为了满足AFF的疾病定义，骨折必需位于股骨小转子远端向近端骨膨大之间。另外，至少存在4-5个主要特征，不需次要特征。但是这些特征与AFF有一定的相关性。需要5个主要特征中的4个，而不是所有，当没有具备所有的特征或出现一些信息丢失时，使其临床判断有一些空间。

修改后的“横向或短斜型”骨折的定义更加准确：“骨折线从外侧骨皮质开始出现，且保持呈横行，但也可能呈短斜型且向内侧延伸穿过股骨”。与之前一样，对于角度的精确定义并未给出，因为骨折碎块的排列以及X线投影使得所有病例的角度测量非常困难。然而，重点强调了骨折线呈横行。因为工作组的专家发现有些AFF病例具有轻微的粉碎性骨折，故将标准中的“无粉碎”修改为“骨折部位无粉碎或轻微粉碎”。基于Mohan及其同事^[23]发现的AFFs患者有多处骨内膜增厚的结论，“骨折部位外侧皮质的局部骨膜反应”从次要标准改为主要标准，并且语言

被修改得更加精确。新的标准被修订为“骨折部位的外侧骨皮质出现局部骨膜反应或骨内膜增厚(鸟嘴状或火焰状)”。在次要标准中，皮质增厚被保留了下来，因为关于这一条的研究仍不肯定，并且对措辞方面进行了一些修改使其更加明确。最终与AFF相关的合并症和药物使用(包括BPs和GCs)被移除了，因为小组认为这一特点不应作为疾病定义，而应通过研究来探讨这些与AFF的相关性。大部分工作组成员(25/26)同意了修改后的疾病定义。

治疗进展

AFF的病史显示AFF是随着时间逐步发展的，由最早皮质骨膜的“种块样”增厚，到最终增厚部位的横行皮质透光线(骨折)，他们也许发生完全骨折^[59,73,74]。直到获取足够的皮质增厚的临床特点之前，工作组的意见是一旦通过DXA扫描或平片发现增厚的表现，就应进一步行更高级的影像学检查来判断是否出现了与骨膜增厚伴随的皮质透光区。可选择的影像学检查包括MRI，它可以检测到皮质骨折线以及骨和骨髓水肿充血，这些都是应力性骨折的特点。如果无法进行MRI检查，CT也可以发现皮质骨折或透光带以及伴随的新骨形成。骨核素扫描可以发现骨和骨髓充血，但特异性不如MRI和CT。如果通过进一步的影像学检查发现了皮质透亮带，则可认为已发生了不全AFF。如果没有皮质透亮带仅有骨髓的水肿，则可能仅仅是应力反应。

在2010年最初的工作组报告^[2]中总结了对于不全AFF的治疗方案。对应力反应、应力性骨折，以及不全或完全转子下或股骨干骨折患者，应停止使用

所有可能抗骨吸收药物。应当评估患者饮食中的钙和维生素 D 的状况, 并进行充足的额外补充。对于伴有疼痛的不全骨折(有皮质透亮带), 推荐预防性的髓内钉内固定。如果患者具有轻微的疼痛, 则可以进行保守治疗, 包括限制下肢负重, 使用拐杖或助步器。然而, 如经 3 个月的保守治疗后症状和影像学表现没有改善, 则应强烈考虑进行预防性的髓内钉固定, 因为这类患者很可能会发展为完全骨折。如果患者是无痛性的不全骨折, 或有骨膜增厚但没有透亮带, 则应继续限制负重并且避免剧烈运动, 直到 MRI 检查显示无骨水肿, 或骨扫描显示没有活动性增强才可以恢复运动。

自第一次工作组报告^[2]以来, 有大量关于治疗报道。大部分报道 AFF 患者应早期应用特立帕肽(TPTD)治疗^[83,97]。Gomberg 及其同事^[98]治疗一例大腿疼痛且双侧 AFFs 的 63 岁女性患者, 该患者服用 BPs 长达 13 年。在每天使用 TPTD 6 个月后, 患者的疼痛消失, MRI 显示骨折周围水肿减轻。在治疗 16 个月后骨折完全治愈, 疼痛消失。类似的, Carvalho 及其同事^[99]描述了一例 77 岁 AFF 女性患者仅在 TPTD 治疗 1 个月后骨折就出现愈合。有趣的是, Carvalho 及其同事^[99]使用雷尼酸锶治疗另外两例患者(63 岁和 77 岁), 这两例患者分别在治疗 2 个月和 3 个月后骨折愈合。最近 Huang 及其同事^[100]描述了一例 63 岁服用 BPs 3 年的患者, 其表现为大腿痛和应力性骨折。在使用 TPTD 治疗 10 个月后继续用雷洛昔芬治疗 5 个月, 骨折完全愈合。

另有一个报道提供了不同类型的病例。一例 70 岁的前列腺癌患者^[101]因使用雄激素去势疗法以及唑来膦酸每月静脉注射 4 mg 2 年, 出现大腿疼痛, 检查发现股骨干横行骨折。进行髓内钉固定的过程中又造成了再发骨折。经过 TPTD 治疗 2 个月后骨折愈合。

因此, 终止 BPs 治疗同时开始使用 TPTD(2 例病例使用雷尼酸锶)与骨折愈合有关。然而, 在一项关于女性患者远端桡骨骨折的随机安慰剂对照研究中, TPTD 的疗效受到了质疑, 因为尽管每天 20 mg 剂量的治疗加速了骨折愈合, 但 40 mg 的每日剂量则无效^[102]。此外, 一些骨科专家们未发表的临床经验是 TPTD 只对一部分患者有效。在 ASBMR 2012 年年会上很多报道都反映了 TPTD 的效果不尽相同。Mastgalia 及其同事^[103]报道一例服用阿仑膦酸盐 7 年后股骨干骨折持续不愈合的 57 岁阿根廷女性。使用 TPTD 后 10 天其疼痛缓解, 3 个月后骨折完全愈合。然而 Bock 和 Felsenberg^[104]报道 3 例德国患者中仅有 1 人在经过 TPTD 治疗 2 年后有效。类似的, Cheung 及其同事^[105]报道了 13 例 TPTD 治疗 BPs 相关性 AFF 的加拿大女性患者。其中 3 例需要手术治

疗, 5 例经 TPTD 治疗后改善, 而其余患者则没有改善, 甚至病情加重。Miller 和 McCarthy^[106]对 15 例通过手术治疗的 AFF 女性患者在使用 TPTD 前后分别进行了骨活检, 结果显示 TPTD 如预期那样使矿物质沉积率和骨形成率提高, 所有患者临床症状均有改善。

最终, 澳大利亚发表了一个连续 14 例 AFF 患者的报道^[107]。其中 9 例选择手术或非手术治疗, 5 例选择 TPTD 治疗。在进行 TPTD 治疗前及开始治疗后 6 个月对患者的桡骨和胫骨进行了高分辨率 CT 检查。未使用 TPTD 组仅有 1 例患者骨折愈合(1 年后)。TPTD 组 2 例患者骨折愈合, 骨折线消失。有 2 例患者疼痛消失, 另外有 3 例患者疼痛评分改善。影像学上, 通过一款新型软件分析显示 TPTD 治疗组骨密度较低。此外, TPTD 组的骨转化标记物升高。

由于缺少随机安慰剂对照试验, 对 TPTD 治疗 AFF 的疗效尚不明确。根据目前低质量临床证据, ASBMR 工作组所推荐的治疗方案是合理的^[2]: 停用 BPs、充足的钙剂和维生素 D, 对保守治疗未能愈合的患者可考虑使用 TPTD 治疗。

总结与结论

AFF 具有独特的影像学表现(横行骨折线, 骨折处骨膜骨痂形成, 无粉碎或轻微粉碎)及临床表现(前驱痛, 双侧), 类似于应力性骨折或应力反应。根据最新的资料, 工作组修订了最初的疾病定义, 强调其特殊的影像学特征来区分 AFF 与普通的骨质疏松性股骨干骨折, 并且明确了“横行骨折”的定义。此外, 原先骨折“无粉碎”的要求被放宽至“无粉碎或轻微粉碎”, 而“骨折处骨膜或内膜的应力反应”从次要特征改为了主要特征。与特殊疾病及药物使用的关联从次要特征中删除, 因为小组认为这是寻找疾病的相关因素, 而不是疾病的定义。

流行病学关于使用 BP 与非典型性转子下及股骨干骨折相关性的证据愈发引人注目。AFF 在长期使用 BPs 的患者中更加普遍, 长期通常指超过 3 年(平均治疗 7 年), 但调查中 AFF 患者中也有一部分未使用 BPs, 表示 AFF 在骨质疏松患者的背景中“基础发生率”并非为零。此外, 在患者停用 BPs 后 AFF 的发生风险可能降低。大部分的研究发现 AFF 还与 GC 使用有关。尽管 AFF 的相对风险在使用 BPs 的患者中很高, 范围从 2.1-128 倍, 但它的绝对风险非常低, 仅为 3.2-50 例/100,000 患者-年。因此, 此类骨折的发生率很低, 尤其与 BP 治疗可降低骨质疏松性骨折以及普通的 FN 和 IT 骨折发生率相比。然而, BP 长期治疗可能会提高 AFF 的风险(>100/100,000 患者-年)。综上所述, AFF 还需更多的关注与研究, 以辅助评估患者的风险以及指导 BP 的使用疗程。

参考文献

1. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, Gagel RF, Gilsanz V, Guise T, Koka S, McCauley LK, McGowan J, McKee MD, Mohla S, Pendrys DG, Raisz LG, Ruggiero SL, Shafer DM, Shum L, Silverman SL, Van Poznak CH, Watts N, Woo SB, Shane E; American Society for Bone and Mineral Research. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2007;22:1479–91.
2. Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, Cosman F, Curtis JR, Dell R, Dempster D, Einhorn TA, Genant HK, Geusens P, Klaushofer K, Koval K, Lane JM, McKiernan F, McKinney R, Ng A, Nieves J, O’Keefe R, Papapoulos S, Sen HT, van der Meulen MC, Weinstein RS, Whyte M; American Society for Bone and Mineral Research. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2010;25:2267–94.
3. Goh SK, Yang KY, Koh JS, Wong MK, Chua SY, Chua DT, Howe TS. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: a caution. *J Bone Joint Surg Br.* 2007;89:349–53.
4. Ali T, Jay RH. Spontaneous femoral shaft fracture after long-term alendronate. *Age Ageing.* 2009;38:625–6.
5. Bunning RD, Rentfro RJ, Jelinek JS. Low-energy femoral fractures associated with long-term bisphosphonate use in a rehabilitation setting: a case series. *PM R.* 2010;2:76–80.
6. Bush L, Chew F. Subtrochanteric femoral insufficiency fracture following bisphosphonate therapy for osseous metastases. *Radiol Case Rep.* [Internet]. 2008 [cited 2013 Jun 9]; 3(4):232. Available from <http://radiology.casereports.net/index.php/rcr/article/view/Article/232/548>
7. Capeci CM, Tejwani NC. Bilateral low-energy simultaneous or sequential femoral fractures in patients on long-term alendronate therapy. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91:2556–61.
8. Cermak K, Shumelinsky F, Alexiou J, Gebhart MJ. Case reports: subtrochanteric femoral stress fractures after prolonged alendronate therapy. *Clin Orthop Relat Res.* 2009;468:1991–6.
9. Cheung RK, Leung KK, Lee KC, Chow TC. Sequential non-traumatic femoral shaft fractures in a patient on long-term alendronate. *Hong Kong Med J.* 2007;13:485–9.
10. Girgis CM, Sher D, Seibel MJ. Atypical femoral fractures and bisphosphonate use. *N Engl J Med.* 2010;362:1848–9.
11. Giusti A, Hamdy NA, Dekkers OM, Ramautar SR, Dijkstra S, Papapoulos SE. Atypical fractures and bisphosphonate therapy: a cohort study of patients with femoral fracture with radiographic adjudication of fracture site and features. *Bone.* 2011;48:966–71.
12. Grasko JM, Herrmann RP, Vasikaran SD. Recurrent low-energy femoral shaft fractures and osteonecrosis of the jaw in a case of multiple myeloma treated with bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:645–9.
13. Husada G, Libberecht K, Peeters T, Populaire J. Bilateral middiaphyseal femoral stress fractures in the elderly. *Eur J Trauma.* 2005;31(1):68–71.
14. Isaacs JD, Shidiak L, Harris IA, Szomor ZL. Femoral insufficiency fractures associated with prolonged bisphosphonate therapy. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468:3384–92.
15. Koh JS, Goh SK, Png MA, Kwek EB, Howe TS. Femoral cortical stress lesions in long-term bisphosphonate therapy: a herald of impending fracture?. *J Orthop Trauma.* 2010;24:75–81.
16. Lee JK. Bilateral atypical femoral diaphyseal fractures in a patient treated with alendronate sodium. *Int J Rheum Dis.* 2009;12:149–54.
17. Napoli N, Novack D, Armamento-Villareal R. Bisphosphonate associated femoral fracture: implications for management in patients with malignancies. *Osteoporos Int.* 2010;21:705–8.
18. Chang ST, Tenforde AS, Grimsrud CD, O’Ryan FS, Gonzalez JR, Baer DM, Chandra M, Lo JC. Atypical femur fractures among breast cancer and multiple myeloma patients receiving intravenous bisphosphonate therapy. *Bone.* 2012;51:524–7.
19. Puhaindran ME, Farooki A, Steensma MR, Hameed M, Healey JH, Boland PJ. Atypical subtrochanteric femoral fractures in patients with skeletal malignant involvement treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93:1235–42.
20. Kwek EB, Goh SK, Koh JS, Png MA, Howe TS. An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy?. *Injury.* 2008;39:224–31.
21. Lenart BA, Neviaser AS, Lyman S, Chang CC, Edozor-Osula F, Steele B, van der Meulen MC, Lorich DG, Lane JM. Association of low energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int.* 2009;20:1353–62.
22. Neviaser AS, Lane JM, Lenart BA, Edozor-Osula F, Lorich DG. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma.* 2008;22:346–50.
23. Mohan PC, Howe TS, Koh JS, Png MA. Radiographic features of multifocal endosteal thickening of the femur in patients on long term bisphosphonate therapy. *Eur Radiol.* 2013;23:222–7.
24. Demiralp B, Ilgan S, Ozgur Karacalioglu A, Cicek EI, Yildirim D, Erler K. Bilateral femoral insufficiency fractures treated with inflatable intramedullary nails: a case report. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2007;127:597–601.
25. Schneider JP. Should bisphosphonates be continued indefinitely? An unusual fracture in a healthy woman on long-term alendronate. *Geriatrics.* 2006;61:31–3.
26. Somford MP, Draijer FW, Thomassen BJ, Chavassieux PM, Boivin G, Papapoulos SE. Bilateral fractures of the femur diaphysis in a patient with rheumatoid arthritis on long-term treatment with alendronate: clues to the mechanism of increased bone fragility. *J Bone Miner Res.* 2009;24:1736–40.
27. Giusti A, Hamdy NA, Papapoulos SE. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy: a systematic review of case/case series studies. *Bone.* 2010;47:169–80.
28. Ing-Lorenzini K, Desmeules J, Plachta O. Low-energy femoral fractures associated with the long-term use of bisphosphonates: a case series from a Swiss university hospital. *Drug Saf.* 2009;32:775–85.
29. Somford MP, Geurts GF, den Teuling JW, Thomassen BJ, Draijer WF. Long-term alendronate use not without consequences?. *Int J Rheumatol.* 2009;2009:253432.
30. Donnelly E, Saleh A, Unnanuntana A, Lane JM. Atypical femoral fractures: epidemiology, etiology, and patient management. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2012;6:348–54.
31. Rizzoli R, Akesson K, Bouxsein M, Kanis JA, Napoli N, Papapoulos S, Reginster JY, Cooper C. Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: a European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, and International Osteoporosis Foundation Working Group Report. *Osteoporos Int.* 2011;22:373–90.
32. 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;24:1095–102.
33. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Cumulative alendronate dose and the long-term absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: a register-based national cohort analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:5258–65.
34. Abrahamsen B. Older women who use bisphosphonate for longer than 5 years may have increased odds of a subtrochanteric or femoral shaft fracture, but absolute risk is low. *Evid Based Med.* 2011;16:168–9.
35. Hsiao FY, Huang WF, Chen YM, Wen YW, Kao YH, Chen LK, Tsai YW. Hip and subtrochanteric or diaphyseal femoral fractures in alendronate users: a 10-year, nationwide retrospective cohort study in Taiwanese women. *Clin Ther.* 2011;33:1659–67.
36. Kim SY, Schneeweiss S, Katz JN, Levin R, Solomon DH. Oral bisphosphonates and risk of subtrochanteric or diaphyseal femur fractures in a population-based cohort. *J Bone Miner Res.* 2011;26:993–1001.
37. Nieves JW, Bilezikian JP, Lane JM, Einhorn TA, Wang Y, Steinbuch M, Cosman F. Fragility fractures of the hip and femur: incidence and patient characteristics. *Osteoporos Int.* 2010;21:399–408.
38. Vestergaard P, Schwartz F, Rejnmark L, Mosekilde L. Risk of femoral shaft and subtrochanteric fractures among users of bisphosphonates and raloxifene. *Osteoporos Int.* 2011;22:993–1001.
39. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, Hawker GA, Gunraj N, Austin PC, Whelan DB, Weiler PJ, Laupacis A. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA.* 2011;305:783–9.
40. Beaudouin-Bazire C, Dalmas N, Bourgeois J, Babinet A, Anract P, Chantelot C, Farizon F, Chopin F, Briot K, Roux C, Cortet B, Thomas T. Real frequency of

- ordinary and atypical sub-trochanteric and diaphyseal fractures in France based on X-rays and medical file analysis. *Joint Bone Spine*. 2013 Mar;80(2):201–5.
41. Spangler L, Ott SM, Scholes D. Utility of automated data in identifying femoral shaft and subtrochanteric (diaphyseal) fractures. *Osteoporos Int*. 2011;22:2523–7.
 42. Narongroeknawin P, Patkar NM, Shakoory B, Jain A, Curtis JR, Delzell E, Lander PH, Lopez-Ben RR, Pitt MJ, Safford MM, Volgas DA, Saag KG. Validation of diagnostic codes for subtrochanteric, diaphyseal, and atypical femoral fractures using administrative claims data. *J Clin Densitom*. 2012;15:92–102.
 43. 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;26:553–60.
 44. Abrahamsen B. Atypical femur fractures: refining the clinical picture. *J Bone Miner Res*. 2012;27:975–6.
 45. Feldstein AC, Black D, Perrin N, Rosales AG, Friess D, Boardman D, Dell R, Santora A, Chandler JM, Rix MM, Orwoll E. Incidence and demography of femur fractures with and without atypical features. *J Bone Miner Res*. 2012;27:977–86.
 46. Lo JC, Huang SY, Lee GA, Khandelwal S, Provus J, Ettinger B, Gonzalez JR, Hui RL, Grimsrud CD. Clinical correlates of atypical femoral fracture. *Bone*. 2012;51:181–4.
 47. Meier RPH, Perneger TV, Stern R, Rizzoli R, Peter RE. Increasing occurrence of atypical femoral fractures associated with bisphosphonate use. *Arch Intern Med*. 2012;172:930–6.
 48. Schilcher J, Michaelsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med*. 2011;364:1728–37.
 49. Thompson RN, Phillips JR, McCauley SH, Elliott JR, Moran CG. Atypical femoral fractures and bisphosphonate treatment: experience in two large United Kingdom teaching hospitals. *J Bone Joint Surg Br*. 2012;94:385–90.
 50. Dell RM, Adams AL, Greene DF, Funahashi TT, Silverman SL, Eisemon EO, Zhou H, Burchette RJ, Ott SM. Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur. *J Bone Miner Res*. 2012;27:2544–50.
 51. Ng AC, Drake MT, Clarke BL, Sems SA, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Melton LJ 3rd. Trends in subtrochanteric, diaphyseal, and distal femur fractures, 1984–2007. *Osteoporos Int*. 2012;23:1721–6.
 52. Maravic M, Ostertag A, Cohen-Solal M. Subtrochanteric/femoral shaft versus hip fractures: Incidences and identification of risk factors. *J Bone Miner Res*. 2012 Jan;27(1):130–7.
 53. Lee YK, Ha YC, Park C, Yoo JJ, Shin CS, Koo KH. Bisphosphonate use and increased incidence of subtrochanteric fracture in South Korea: results from the National Claim Registry. *Osteoporos Int*. 2013 Feb;24(2):707–11.
 54. Girgis CM, Seibel MJ. Bisphosphonate use and femoral fractures in older women. *JAMA*. 2011;305:2068; author reply 2069.
 55. Shkolnikova J, Flynn J, Choong P. Burden of bisphosphonate associated femoral fractures. *ANZ J Surg*. 2013 Mar;83(3):175–81.
 56. Adams AL, Shi J, Takayanagi M, Dell RM, Funahashi TT, Jacobsen SJ. Ten-year hip fracture incidence rate trends in a large California population, 1997–2006. *Osteoporos Int*. 2013 Jan;24(1):373–6.
 57. Warren C, Gilchrist N, Coates M, Frampton C, Helmore J, McKie J, Hooper G. Atypical subtrochanteric fractures, bisphosphonates, blinded radiological review. *ANZ J Surg*. 2012;82:908–12.
 58. La Rocca Vieira R, Rosenberg ZS, Allison MB, Im SA, Babb J, Peck V. Frequency of incomplete atypical femoral fractures in asymptomatic patients on long-term bisphosphonate therapy. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;198:1144–51.
 59. Powell D, Bowler C, Roberts T, Garton M, Matthews C, McCall I, Davie M. Incidence of serious side effects with intravenous bisphosphonate: a clinical audit. *QJM*. 2012;105:965–71.
 60. Kim YS, Park WC. Atypical subtrochanteric femur fracture in patient with metastatic breast cancer treated with zoledronic Acid. *J Breast Cancer*. 2012;15:261–4.
 61. Gedmintas L, Solomon DH, Kim SC. Bisphosphonates and risk of subtrochanteric, femoral shaft, and atypical femur fracture: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res*. Epub. 2013 Feb13. DOI: 10.1002/jbmr.1893
 62. Compston J. Pathophysiology of atypical femoral fractures and osteonecrosis of the jaw. *Osteoporos Int*. 2011 Dec;22(12):2951–61. Erratum in *Osteoporos Int*. 2012 Feb;23(2):793.
 63. van der Meulen MC, Boskey AL. Atypical subtrochanteric femoral shaft fractures: role for mechanics and bone quality. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:220.
 64. Sutton RA, Mumm S, Coburn SP, Ericson KL, Whyte MP. “Atypical femoral fractures” during bisphosphonate exposure in adult hypophosphatasia. *J Bone Miner Res*. 2012;27:987–994.
 65. Whyte MP. Atypical femoral fractures, bisphosphonates, and adult hypophosphatasia. *J Bone Miner Res*. 2009;24:1132–4.
 66. Yates CJ, Bartlett MJ, Ebeling PR. An atypical subtrochanteric femoral fracture from pycnodysostosis: a lesson from nature. *J Bone Miner Res*. 2011;26:1377–9.
 67. Birmingham P, McHale KA. Case reports: treatment of subtrochanteric and ipsilateral femoral neck fractures in an adult with osteopetrosis. *Clin Orthop Relat Res*. 2008;466:2002–8.
 68. Kumbaraci M, Karapinar L, Incesu M, Kaya A. Treatment of bilateral simultaneous subtrochanteric femur fractures with proximal femoral nail antirotation (PFNA) in a patient with osteopetrosis: case report and review of the literature. *J Orthop Sci*. 2013 May;18(3):486–9.
 69. Sonohata M, Okubo T, Ono H, Mawatari M, Hotokebuchi T. Bipolar hip arthroplasty for subtrochanteric femoral nonunion in an adult with autosomal dominant osteopetrosis type II. *J Orthop Sci*. 2011;16:652–5.
 70. Burr D, Milgrom C. *Musculoskeletal fatigue and stress fractures*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2001.
 71. Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, Kurata K, Oh-Hora M, Feng JQ, Bonewald LF, Kodama T, Wutz A, Wagner EF, Penninger JM, Takayanagi H. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nat Med*. 2011;17:1231–4.
 72. Xiong J, Onal M, Jilka RL, Weinstein RS, Manolagas SC, O’Brien CA. Matrix-embedded cells control osteoclast formation. *Nat Med*. 2011;17:1235–41.
 73. Ahlman MA, Rissing MS, Gordon L. Evolution of bisphosphonate related atypical fracture retrospectively observed with DXA scanning. *J Bone Miner Res*. 2012;27:496–8.
 74. McKiernan FE. Atypical femoral diaphyseal fractures documented by serial DXA. *J Clin Densitom*. 2010;13:102–3.
 75. Schilcher J, Aspenberg P. Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonate. *Acta Orthop*. 2009;80:413–5.
 76. Clement DB, Ammann W, Taunton JE, Lloyd-Smith R, Jespersen D, McKay H, Goldring J, Matheson GO. Exercise-induced stress injuries to the femur. *Int J Sports Med*. 1993;14:347–52.
 77. Deutsch AL, Coel MN, Mink JH. Imaging of stress injuries to bone. *Radiography, scintigraphy, and MR imaging*. *Clin Sports Med*. 1997;16:275–90.
 78. Ivkovic A, Bojanic I, Pecina M. Stress fractures of the femoral shaft in athletes: a new treatment algorithm. *Br J Sports Med*. 2006;40: 518–20; discussion 520.
 79. Spitz DJ, Newberg AH. Imaging of stress fractures in athletes. *Radiol Clin North Am*. 2002;40:313–31.
 80. Donnelly E, Meredith DS, Nguyen JT, Gladnick BP, Rebolledo BJ, Shaffer AD, Lorich DG, Lane JM, Boskey AL. Reduced cortical bone compositional heterogeneity with bisphosphonate treatment in postmenopausal women with intertrochanteric and subtrochanteric fractures. *J Bone Miner Res*. 2012;27:672–8.
 81. Koh JS, Goh SK, Png MA, Ng AC, Howe TS. Distribution of atypical fractures and cortical stress lesions in the femur: implications on pathophysiology. *Singapore Med J*. 2011;52:77–80.
 82. Güerri-Fernández RC, Nogués X, Quesada Go’mez JM, Torres Del Pliego E, Puig L, García-Giral N, Yoskovitz G, Mellibovsky L, Hansma PK, Díez-Pérez A. Microindentation for in vivo measurement of bone tissue material properties in atypical femoral fracture patients and controls. *J Bone Miner Res*. 2013;28:162–8.
 83. Visekruna M, Wilson D, McKiernan FE. Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2948–52.
 84. Jamal SA, Dion N, Ste-Marie LG. Atypical femoral fractures and bone turnover. *N Engl J Med*. 2011;365:1261–2.
 85. MacDonald MM, Schindeler A, Little DG. Bisphosphonate treatment and fracture repair. *BoneKey*. 2007;4:236–51.
 86. Hikita H, Miyazawa K, Tabuchi M, Kimura M, Goto S. Bisphosphonate administration prior to tooth extraction delays initial healing of the extraction socket in rats. *J Bone Miner Metab*. 2009;27:663–72.
 87. Allen MR, Kubek DJ, Burr DB, Ruggiero SL, Chu TM. Compromised osseous healing of dental extraction sites in zoledronic acid-treated dogs. *Osteoporos Int*. 2011;22:693–702.

88. Altundal H, Guvener O. The effect of alendronate on resorption of the alveolar bone following tooth extraction. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004;33:286–93.
89. Chisin R. The role of various imaging modalities in diagnosing stress fractures. In: Burr DB, Milgrom C, editors. *Musculoskeletal fatigue and stress fractures.* Boca Raton, FL: CRC Press; 2001: 279–94.
90. Dell RM, Greene D, Tran D. Stopping bisphosphonate treatment decreases the risk of having a second atypical femur fracture. Paper presented at: American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) Annual Meeting; 2012 Feb 7–11; San Francisco, CA, USA.
91. Crossley K, Bennell KL, Wrigley T, Oakes BW. Ground reaction forces, bone characteristics, and tibial stress fracture in male runners. *Med Sci Sports Exerc.* 1999;31:1088–93.
92. Saita Y, Ishijima M, Mogami A, Kubota M, Kaketa T, Miyagawa K, Nagura N, Wada T, Sato T, Fukasaku S, Gen H, Obayashi O, Nemoto M, Kaneko K. Association between the fracture site and the mechanical axis of lower extremities in patients with atypical femoral fracture. *J Bone Miner Res.* 2012;27(Suppl 1). Available from: <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=3a44dce8-4774-4995-9be3-151791ddca7a>
93. Sasaki S, Miyakoshi N, Hongo M, Kasukawa Y, Shimada Y. Lowenergy diaphyseal femoral fractures associated with bisphosphonate use and severe curved femur: a case series. *J Bone Miner Metab.* 2012;30:561–7.
94. Koeppen VA, Schilcher J, Aspenberg P. Atypical fractures do not have a thicker cortex. *Osteoporos Int.* 2012;23:2893–6.
95. Schilcher J, Koeppen V, Ranstam J, Skripitz R, Michaelsson K, Aspenberg P. Atypical femoral fractures are a separate entity, characterized by highly specific radiographic features. A comparison of 59 cases and 218 controls. *Bone.* 2013;52:389–92.
96. Sah AP, Thornhill TS, Leboff MS, Glowacki J. Correlation of plain radiographic indices of the hip with quantitative bone mineral density. *Osteoporos Int.* 2007;18:1119–26.
97. Wernecke G, Namduri S, Dicarolo EF, Schneider R, Lane J. Case report of spontaneous, nonspinal fractures in a multiple myeloma patient on long-term pamidronate and zoledronic acid. *HSS J.* 2008;4:123–7.
98. Gomberg SJ, Wustrack RL, Napoli N, Arnaud CD, Black DM. Teriparatide, vitamin D, and calcium healed bilateral subtrochanteric stress fractures in a postmenopausal woman with a 13-year history of continuous alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1627–32.
99. Carvalho NN, Voss LA, Almeida MO, Salgado CL, Bandeira F. Atypical femoral fractures during prolonged use of bisphosphonates: short-term responses to strontium ranelate and teriparatide. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2675–80.
100. Huang HT, Kang L, Huang PJ, Fu YC, Lin SY, Hsieh CH, Chen JC, Cheng YM, Chen CH. Successful teriparatide treatment of atypical fracture after long-term use of alendronate without surgical procedure in a postmenopausal woman: a case report. *Menopause.* 2012;19:1360–3.
101. Reddy SV, Gupta SK. Atypical femoral shaft fracture in a patient with non-metastatic prostate cancer on zoledronic acid therapy: effect of therapy or coincidence?. *Singapore Med J.* 2012;53:e52–4.
102. Aspenberg P, Genant HK, Johansson T, Nino AJ, See K, Krohn K, Garcia-Hernández PA, Recknor CP, Einhorn TA, Dalsky GP, Mitlak BH, Fierlinger A, Lakshmanan MC. Teriparatide for acceleration of fracture repair in humans: a prospective, randomized, double-blind study of 102 postmenopausal women with distal radial fractures. *J Bone Miner Res.* 2010;25:404–14.
103. Mastaglia S, Aguilar G, Rossi E. Rapid resolution with teriparatide in delayed healing of atypical fracture associated to long term bisphosphonate use. *J Bone Miner Res.* 2012;27(Suppl 1). Available from: <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=46ec07ad-15ae-4b15-ab81-a56304568df5>
104. Bock O, Felsenberg D. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures associated with long-term bisphosphonate use in postmenopausal osteoporosis—a case study. *J Bone Miner Res.* 2012;27(Suppl 1). Available from: <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=db68cca9-61f6-46bb-93ae-091ce04896e2>
105. Cheung AM, Bleakney R, Kahn A, et al. Effect of teriparatide on fracture healing in patients with non-displaced incomplete atypical femur fractures. *J Bone Miner Res.* 2012;27(Suppl 1). Available from: <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=60a3d5a5-35f7-4288-8ab5-08e498e11594>
106. Miller PD, McCarthy E. Quantitative bone histomorphometry in patients with bisphosphonate-associated atypical subtrochanteric femur fractures before and after 12 months of teriparatide. *J Bone Miner Res.* 2012;12(Suppl 1). Available from: <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=6fcb5c2a-81ce-4f93-a919-5dfba3b97530>
107. Chiang CY, Zebaze RM, Ghasem-Zadeh A, Iuliano-Burns S, Hardidge A, Seeman E. Teriparatide improves bone quality and healing of atypical femoral fractures associated with bisphosphonate therapy. *Bone.* 2013;52:360–5.