

阿仑膦酸钠局部给药调节骨代谢在口腔医学中的应用*

姜莹¹ 胡晨² 综述 乔光伟² 杨小凤³ 兰会霞³ 审校

(1. 宁夏医科大学口腔医学院, 宁夏 银川 750003; 2. 宁夏医科大学总医院口腔颌面外科, 宁夏 银川 750004;

3. 宁夏医科大学总医院口腔综合科, 宁夏 银川 750004)

【摘要】 阿仑膦酸钠(ALN)作为经典的含氮双膦酸盐药物,对治疗骨质流失引起的疾病非常有效,主要通过下调破骨细胞活性,抑制骨吸收,发挥成骨作用。成骨细胞促进骨生成与破骨细胞介导骨吸收在体内形成的平衡被破坏,可能是导致颌骨骨吸收性疾病的唯一原因。尽管 ALN 在颌骨骨吸收性疾病中应用时具有优势,但长期静脉或口服应用 ALN 会导致相关性颌骨骨坏死、肾功能衰竭、食道损害等副作用。能否通过改变给药途径减少 ALN 的不良反应,将其安全有效地应用于颌骨骨吸收性疾病中,是目前亟待突破的难点。因此,本文将 ALN 对骨代谢的作用机制进行简单的阐述,并对其在颌骨骨吸收性疾病中应用的优劣进行探讨,以期 ALN 局部给药治疗颌骨骨吸收性疾病提供理论指导。

【关键词】 阿仑膦酸钠;颌骨骨吸收性疾病;骨代谢;局部给药

【中图分类号】 R58 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2023. 04. 030

Application of alendronate locally applied regulates bone metabolism in stomatology

JIANG Ying¹, HU Chen² reviewing QIAO Guangwei², YANG Xiaofeng³, LAN Huixia³ checking

(1. School of Stomatology, Ningxia Medical University, Yinchuan 750003, China;

2. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China;

3. Department of General Stomatology, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China)

【Abstract】 As a classic nitrogen-containing bisphosphonate drug, alendronate (ALN) is very effective in preventing diseases caused by bone loss, mainly by down-regulating osteoclast activity and inhibiting bone resorption, thereby promoting osteogenesis. In the oral bone-resorption diseases, the destruction of the balance between osteoblast-promoting bone formation and osteoclast-mediated bone resorption in the body is considered to be the only possible reason. Although ALN has advantages in the application of oral bone-resorption diseases, long-term intravenous or oral application of ALN can lead to side effects such as bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ), renal failure and esophageal damage. Whether ALN can be safely and effectively applied to oral bone-resorption diseases by changing the route of administration to reduce its adverse reactions is a difficult problem that needs to be solved in the short term. Therefore, this paper briefly expounds the mechanism of ALN on bone metabolism, and discusses the advantages and disadvantages of its application in the oral bone-resorption diseases, to provide theoretical guidance for the application of ALN as a local drug to treat oral bone-resorption disease.

【Key words】 Alendronate; Oral bone-resorption disease; Bone metabolism; Local application

成骨细胞促进骨生成与破骨细胞介导骨吸收在体内形成的平衡被破坏,被认为可能是导致颌骨骨吸收性疾病的唯一原因,因此调节成骨细胞与破骨细胞活性,维持颌骨骨稳态,尤为重要。双膦酸盐(Bisphosphonate, BP)主要通过下调破骨细胞活性,抑制骨吸收,发挥成骨作用,特别是含氮双膦酸盐。阿

仑膦酸钠(Alendronate, ALN)就是含氮双膦酸盐的一种,对治疗骨质流失引起的疾病非常有效,能持续增加骨质吸收患者骨量,且停药后不伴随骨吸收^[1]。因此,ALN 在颌骨骨吸收性疾病中应用时可具有更多优势。但随着临床工作的开展及基础研究的深入,越来越多的文献报道了因长期静脉或口服应用 ALN 而导致相关性颌骨骨坏死(bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, BRONJ)的病例^[2]。能否通过改变给药途径来减少不良反应,将 ALN 安全有效的应用于颌骨骨吸收性疾病中,是目前亟待突破的难点。因此,本文将 ALN 对骨代谢的作用机制进行简单的阐述,并对其在颌骨骨吸收性疾病中的应用

基金项目:宁夏自然科学基金项目(2021AAC03357)

通讯作者:乔光伟,硕士研究生导师, E-mail:494343962@qq.com

引用本文:姜莹,胡晨,杨小凤,等.阿仑膦酸钠局部给药调节骨代谢在口腔医学中的应用[J].西部医学,2023,35(4):619-624. DOI:10.3969/j. issn. 1672-3511. 2023. 04. 030

的优劣进行探讨,以期 ALN 局部给药治疗颌骨吸收性疾病提供理论指导。

1 ALN 对骨代谢的作用机制

ALN 是目前已知的对破骨细胞有明确抑制作用的药物,被广泛地应用于临床治疗骨质疏松症^[1]。研究发现 BP 类药物不仅可直接作用于破骨细胞,导致其凋亡,还能够促进成骨细胞、间充质细胞中护骨蛋白(Osteoprotegerin, OPG)的表达,抑制核因子 KB 受体活化因子配体(Receptor activator of the NF- κ B ligand, RANKL)的表达,间接抑制破骨细胞的活性,减轻骨吸收,达到成骨的效果^[3]。ALN 作为已长期应用于临床的经典的含氮双磷酸盐类药物,被认为可以维护成骨与破骨之间的良好平衡。

1.1 对破骨细胞的抑制作用 ALN 作为典型的含氮双磷酸盐,与羟基磷灰石有强亲和力,可沉积于损伤周围骨基质羟基磷灰石晶体中,在骨吸收过程中破骨细胞通过细胞膜褶皱缘中空泡型质子泵分泌酸性物质溶解羟基磷灰石晶体,使 ALN 从骨中释放,通过胞吞作用或钙络合吞噬作用进入破骨细胞,通过模仿法尼基焦磷酸合酶(Farnesyl pyrophosphate synthase, FPPS)的天然类异戊烯基焦磷酸底物 GPP/DMAPP 的结构,竞争 GPP/DMAPP 底物酶结合位点,抑制甲羟戊酸途径中的 FPPS 活性^[4]。甲羟戊酸途径的主要功能是合成胆固醇以及小 GTP 酶的信号蛋白如法尼基焦磷酸(Farnesyl pyrophosphate, FPP)和牻牛儿基牻牛儿基二磷酸盐(geranylgeranyl diphosphate, GGPP)^[5]。ALN 通过抑制 FPPS 可抑制 FPP 和 GGPP 的合成,从而阻止小 GTP 酶异戊烯化,使破骨细胞内传递物质的信号蛋白丢失,导致可分泌酸性物质的破骨细胞的细胞膜褶皱缘丢失,降低细胞活性,抑制破骨细胞形成、生长并促进其凋亡^[4,6]。另外 ALN 也可通过抑制异戊烯基焦磷酸(Isopentenyl Diphosphate Isomerase, IPP)异构酶,干扰异戊二烯代谢途径,降低破骨细胞活性,减少骨吸收^[7]。miR-101-3p 是 ALN 处理破骨细胞中的重要调节因子,ALN 可通过下调 miR-101-3p 抑制破骨细胞的分化^[8]。

1.2 对成骨细胞的促进作用

1.2.1 ALN 可通过调节几种细胞因子,作用于成骨细胞,间接地影响破骨细胞的骨吸收功能。有研究对根尖周病变大鼠模型给予 ALN,通过细胞学检测发现,ALN 通过抑制促炎性细胞因子 IL-6,抑制骨细胞凋亡,从而减轻根尖周病变骨吸收^[9]。破骨细胞表面上存在核因子 κ B 受体活化因子(receptor activator for nuclear factor- κ , RANK),当受到成骨细胞表达的 RANKL 信号刺激,可与之结合促进破骨细胞的形成与活化。而成骨细胞分泌的 OPG 也可与其表达的 RANKL 结合,竞争性阻止 RANKL 与 RANK 之间的结合从而抑制破骨细胞形成、分化与存活^[10]。有研究将成骨细胞与破骨细胞共培养,证明了 ALN 通过影响由成骨细胞分泌的 OPG 和 RANKL,降低 RANKL/OPG 比率,抑制破骨细胞活性,减少由吸烟诱导的骨基质降解^[11]。

1.2.2 ALN 可通过调节 ERK MAPK 信号通路促进成骨细胞增殖活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)能够调节多种细胞生理过程作为 MAPK 的经典信号传导途径

之一,ERK MAPK 信号通路在骨骼发育中发挥关键作用^[12]。Liu 等^[13]设计了 ALN 包被的复合支架,证实了其可促进粘着斑激酶(Focal adhesion kinase, FAK)和胞外信号调节激酶(Extracellular signal-regulated kinase, ERK)的磷酸化,通过激活的 ERK 信号通路指导 Runt 相关转录因子 2(Runt-related transcription factor 2, RUNX2)转录,促进成骨相关基因表达、成骨相关蛋白水平升高和基质矿化。

2 ALN 在牙种植方面的作用

2.1 稳定良好的骨结合 现在由于患者的高审美期望,种植体多早期负荷,这需要高度的植入物稳定性。种植体稳定性,尤其是次级稳定性,很大程度上取决于骨形成和植入物与骨组织的整合。稳定良好的骨结合指在功能负荷下种植体应具有稳定的稳定性及新骨和种植体之间不存在纤维组织等^[14]。植入种植体后,种植体周围能否顺利形成新生骨并与皮质骨与种植体相连形成稳定良好的骨结合是决定种植手术是否成功的关键因素。有学者认为种植体作为“异物”,植入后将产生异物反应,从而激活免疫炎症反应,促进成纤维细胞生成,形成大量纤维组织包裹种植体并引起炎症反应,导致种植体发生感染进而骨质破坏或导致无菌松动,而成骨与破骨间的良好平衡,使种植体周围不断形成骨小梁,在一定程度上抑制了炎症反应与纤维包裹,促进了骨结合^[15]。因此,平衡成骨与破骨,形成稳定良好的骨结合,是保证种植体长期临床效果的基础。近年来大量研究采用表面涂层、各种新型缓释系统,将 ALN 负载在种植体表面,形成促骨生成表面,局部小剂量控制药物释放,以期在减少药物副作用的前提下,促进骨整合和种植体固定^[16-18]。有研究用 ALN 对钛表面生物功能化改性,利用牛血清白蛋白与来自 TiO₂ 的 OH 基团的吸引静电相互作用,或者通过牛血清白蛋白和固定在 TiO₂ 表面上的 ALN 官能团之间的共价连接,将 ALN 吸附到 TiO₂ 表面,经过修饰的表面,成骨细胞粘附的百分比比对照组增加了 6 倍^[19]。有国外学者设计了一种新型超声喷雾包衣,通过超声涂覆鞣酐和 ALN 于一种膜及种植钉上,局部持续递送辅助量的鞣酐和 ALN,有效改善了骨整合^[20]。多数基础研究的结果证实局部小剂量 ALN 促进种植体周围骨结合的短期效果是可以肯定的,但目前研究时限基本在六个月内,多停留在细胞实验、动物实验层次上,缺乏临床研究及大样本长期数据支持^[21-23]。

2.2 缺失牙周围骨的数量和质量 目前种植体治疗成功的患者多集中于中青年患者,而老年患者因经常伴有以骨量减少、骨密度降低,骨组织的微观结构破坏为特点的 OP 而导致种植体治疗失败。引起 OP 的病因很多,主要原因是人体内发挥骨吸收作用的细胞——破骨细胞活性或者数量增加^[24-25]。而 ALN 作为目前已知的对破骨细胞有明确抑制作用的药物,被广泛地应用于临床治疗 OP。因此有研究者尝试制作一种含 ALN 的新型水凝胶,将 ALN 局部应用于大鼠 OP 模型中,结果表明新型水凝胶组的 BIC 比对照组增加了 2.77,植入物在松质骨区域牢固稳定,有效增强了植入物周围骨的数量及质量^[26]。有研究将两种抗再吸收药物雷洛昔芬(Raloxifene, Ral)和 ALN 相结合,组织学检测显示两种药物结合比单一应用 Ral 表现出较高的碱性磷酸酶(Alkaline phosphatase, ALP)活性和

较低的抗酒石酸酸性磷酸酶 (Tartrate resistant acid phosphatase, TRAP) 活性, 这表明两种药物结合比单一使用 Ral, 能增强成骨细胞增殖及分化, 抑制破骨细胞成熟和分化, 有效促进种植体周围新骨的形成及兔 OP 模型的骨结合^[27]。因此, 对于缺失牙周围骨的数量和质量不佳的患者, 结合应用 ALN 和 Ral 可成为增强骨整合的有效方案。ALN 虽然是治疗 OP 的一线药物, 但是在临床上主要通过口服用药治疗 OP, 其对改善 OP 患者种植体周围骨质数量及质量的研究多集中在基础上, 仍需大量临床研究进一步验证局部用药对种植体周围骨的作用。

2.3 种植体植入的初期稳定性 种植体植入后, 大量破骨细胞活跃, 植体周围成骨与破骨平衡被破坏, 骨成分减少, 骨结构疏松多孔, 种植体和骨组织之间出现间隙, 导致种植体发生微动。种植体微动度在 50~150 μm 的情况下, 具有良好的初期稳定性, 能在种植体顶部生成新骨, 形成密切牢固的骨贴合, 获得稳定性支持, 否则纤维结缔组织会包裹种植体, 导致植体松动脱落^[28-31]。在这种情况下, 早期平衡局部骨代谢并满足骨结构和成分要求对于解决种植体松动问题至关重要, 而 ALN 可以通过加速骨生长和间隙愈合, 早期改善植入物固定, 增强种植体初期稳定性。有研究显示局部应用 ALN 可在早期增强骨整合, 维护种植体初期稳定性^[32]。在全身应用 ALN 的实验中, 也可观测到, 仅在种植后 14 天, 种植体周围骨面积显著增加^[33]。

3 ALN 在牙周病中的应用

牙周炎是由宿主对一种或多种细菌病原体的免疫炎症反应, 临床上主要针对减少慢性细菌暴露和抑制宿主免疫炎症反应两个方面来治疗慢性牙周炎。抑制宿主免疫炎症反应是通过增强天然防御机制或改变炎症发展的进程来阻止免疫细胞介导的牙周组织自我降解^[34-35]。以 BP 为代表的骨吸收抑制剂是宿主免疫炎症反应调节剂的一种, ALN 是一种常用的 BP, 能聚集破骨细胞并抑制破骨细胞活性, 促进成骨细胞活性, 同时降低与牙周组织破坏有关的几种金属蛋白酶, 因此可以将其应用于慢性牙周炎的治疗^[36-37]。ALN 对慢性牙周炎的治疗作用, 主要体现在骨指标及其附着水平的恢复, 1% ALN 凝胶联合牙周基础治疗的研究显示, 1% ALN 凝胶 (10 mg/mL) 的局部给药改善了牙槽嵴高度和原始缺陷填充百分比^[38]。Santinoni 等^[39]研究认为 ALN 不仅减少骨吸收, 还可促进胶原纤维的成熟, 并加速其愈合, 因此该研究者以 1 mg/mL ALN 溶液局部注射入慢性牙周炎大鼠模型牙周袋内并结合根面平整术, 术后 30 d, 可检测到相对于对照组, ALN 治疗组未成熟胶原纤维百分比显著降低, 而成熟胶原纤维百分比显著升高。另外, 部分研究观测到经 ALN 辅助治疗后, 慢性牙周炎患者出血指数、菌斑积累也可观测到明显减少, 但 Meta 分析认为这可考虑为治疗和观察期内对纳入的受试者进行了定期检查, 并且他们的口腔卫生得到了适当的控制^[40]。糖尿病和吸烟被认为是牙周病的高危因素, 为了排除这两项因素的潜在影响, 有研究进行了亚组分析, 仅纳入了未吸烟习惯的系统性健康患者, 结果表明 1% ALN 对慢性牙周炎的骨指标及附着水平恢复效果不受糖尿病、吸烟及牙槽骨缺损类型等潜在因素的

影响^[41]。一项研究纳入了 10 项随机对照试验, 共招募了 531 名患者进行 Meta 分析, 证明辅助 1% ALN 对牙周骨再生有效, 主要表现为 IBD 降低和原始缺陷填充百分比的改善^[42]。但是 ALN 治疗慢性牙周炎的长期效果仍受到质疑, 有研究纳入了术后考察时间不同的随机对照实验进行亚组分析, 结果表明在根面平整术联合 ALN 治疗 6 个月后, 大多数临床测量值有显著改善, 但在给药 1 年后, 部分研究发现牙周袋探查深度、垂直临床附着水平及水平临床附着水平更明显, 这可能意味着 ALN 对牙周病的作用随时间变化, 但其具体机制仍不明确^[40]。

4 ALN 在骨折中的应用

OP 最常见的并发症就是脆性骨折, 因骨质大量流失缘故, 即使受到轻微的外力刺激, 也极易导致脆性骨折, 包括颌骨骨折^[43], 且脆性骨折是老年群体残疾甚至死亡的主要原因^[44]。值得注意的是, 一旦发生初次骨折, 近期发生二次骨折的可能性非常大, 因此促进骨折愈合, 避免发生二次骨折尤为重要^[45]。一般骨折愈合分为炎症期、软骨痂期、硬骨痂期、改建与重塑期 4 个阶段, 其中改建与重塑期是骨折愈合最关键的时期^[46]。ALN 能够通过抑制破骨细胞活性, 增加骨密度 (bone mineral density, BMD) 及 ALP、OC、ODF 和 OPG mRNA 等用于骨修复的基因的表达, 增强修复骨缺损的能力, 并加速骨组织的愈合^[47-48]。国外一项研究制备了一种能够局部持续释放 ALN 的骨板, 8 周后对模型大鼠行 micro-CT 检查, 植入 ALN 缓释骨板的组显示出新骨的体积为 (52.78 \pm 6.84)% , 而植入无药物钢板的组新骨体积仅为 (23.6 \pm 3.81)% , 提示 ALN 能显著增强骨愈合^[49]。但很多人对 ALN 对骨折愈合的有益作用有所质疑, 认为长期的 ALN 治疗会损害骨基质的微视力学性质, 小梁骨可能更容易形成严重的线性微损伤^[50-51]。针对这些质疑, Davison 等^[52]对双膦酸盐对微损伤的影响进行综述, 结果表明, 尽管在动物研究中, 双膦酸盐会增加微裂缝的积累, 但在临床实践中使用的剂量下, 骨强度会增加, 骨折率也会降低, 目前没有证据表明临床剂量的双膦酸盐会导致微裂纹的累积。除此之外, 对 ALN 治疗会损害骨基质的微损伤的研究基本局限于全身性研究, 关于局部应用 ALN 促进骨折修复是否会造骨基质的微损伤, 目前尚未有定论, 但大量实验研究结果均表明 ALN 及其他类似的含氮双膦酸盐局部应用均可有效促进局部骨生成, 加强骨重塑, 促进骨折愈合^[49, 53-54]。因此, 虽然未有研究对 ALN 在临床实践中的局部给药结果进行评估, ALN 局部给药对人体骨折愈合的影响仍不清楚。但目前我们有理由推断局部应用 ALN 可有效促进人体骨折愈合。骨折愈合是一个受多因素影响的复杂过程, 影响骨折愈合的因素主要可分为两类, 一类是机械刺激因素, 一类是生物刺激因素^[46]。一项研究将 ALN 与刚性固定相结合, 结果表明虽然应用 ALN 于截骨术后模型, 5 周后可观测到新形成的骨增加, 但缺损部位的固定是最强的治疗因素, 其次才是药物辅助治疗^[55]。因此, 单一靠 ALN 促进骨折愈合的想法是不可取的, 考虑结合刚性固定, 对于骨质疏松性骨折等伴随骨缺损的难愈性骨折协同骨或可生物降解的合成替代物不失为一个好方式, 例如有研究将镱取代羟基磷灰石 (Strontium Substituted Hydroxyapatite Nanocrystals, Sr-HA) 纳米晶体和 ALN 共同组装在 AZ31 镁合

金表面的聚多巴胺 (polydopamine, PDA) 薄膜上, 体外实验结果表明, ALN 和 Sr-HA 纳米晶体组装在 PDA 薄膜上的多功能涂层可以显著增强成骨细胞的增殖, 为修复骨质疏松性骨折提供了新的策略^[56]。

5 ALN 在拔牙创骨愈合中的应用

拔牙创愈合按时间分为炎症期、增殖期、骨重塑和骨建模期三个阶段。骨重塑和骨建模期伴随着破骨细胞作用于颊舌侧牙槽壁, 导致牙槽骨发生水平和垂直吸收, 编织骨逐渐被板层骨取代^[57]。而种植需要有较好的骨质基础与充足的骨量才能保证种植后的长期效果, 因此减少拔牙后牙槽骨吸收有着重要意义。ALN 通过抑制破骨细胞活性, 干扰拔牙后骨重塑和骨建模阶段, 减少骨吸收。有研究发现局部应用 ALN 治疗增加了舌骨和颊骨之间的垂直距离, 保留了更多的舌骨区域, 但不同浓度的 ALN 对骨重建效果无明显区别^[58]。但该实验不同 ALN 浓度梯度设置较为接近, 样本含量较少, 因此不同 ALN 浓度对骨重建无明显区别这一结论须谨慎解读, 仍需设置浓度梯度合理、具有足够统计能力的研究, 得出更可靠的科学结论。另外 ALN 可结合作为细胞生长支架的各种骨替代材料, 进一步稳定拔牙后牙槽窝。Kauffmann 等^[59] 研究采用与 ALN 结构相似的另一种含氮双膦酸盐帕米膦酸二钠结合骨替代材料植入哥廷根小型猪拔牙创模型中, 结果显示帕米膦酸二钠结合骨替代材料能够减少拔牙后舌侧和颊侧的骨损失, 促进新鲜拔牙窝愈合。

6 ALN 的局部给药剂量

ALN 对骨代谢的作用是剂量依赖性的。有研究分别使用浓度为 10^{-6} M 和 10^{-3} M 的 ALN 浸泡植入物, 植入兔骨缺损, 术后两周评估新骨形成, 结果发现 10^{-6} M ALN 组略微降低了破骨细胞骨吸收效果, 有效增加了骨形成, 而 10^{-3} M ALN 组强烈抑制破骨细胞活性, 但最终导致骨形成减少, 这表明低浓度局部应用 ALN 有效增加骨形成^[60]。Rumian 等^[61] 的体外试验也证明, 浓度为 $5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 和 $2.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 的 ALN 不仅对成骨细胞无细胞毒性, 而且能强烈抑制破骨细胞活性, 促进骨生成, 这可能与局部低浓度应用 ALN 能促进成骨细胞增殖有关。国内研究发现浓度小于 10^{-6} M 的 ALN 对成骨细胞增殖有促进作用, 浓度为 10^{-8} M 的 ALN 显著促进成骨细胞增殖^[62]。目前局部高浓度应用 ALN, 会抑制成骨细胞活性, 导致骨形成减少已成为共识, 但对局部应用 ALN 对骨代谢产生有益作用的最佳浓度、剂量及用药时机仍无定论, 需大量临床研究进一步验证。

7 ALN 在口腔医学中应用的安全性研究

目前关于 BRONJ 的致病机理尚无定论, 目前该疾病发病机制的假说主要有骨重建失衡、血管生成抑制、感染等。骨重建失衡: ALN 可沉积于形成骨的羟基磷灰石晶体中, 骨吸收过程中, ALN 从骨中释放, 作用于破骨细胞, 抑制其活性, 改变骨稳态导致骨重建能力下降, 最终导致发生 BRONJ^[63]。血管生成抑制: ALN 可抑制血管内皮细胞迁移与黏附, 干扰新血管的形成, 造成局部缺血并最终导致发生 BRONJ^[64]。感染: 预先存在的牙齿或牙周感染是发生 BRONJ 的公认风险因素^[65]。感染会导致累及区域愈合机制受到抑制, 表现出异常的胶原纤维

排列和较差的羟基磷灰石晶体排列, 发生骨坏死^[66]。有研究表明通过口服、静脉等方式全身应用 ALN 会导致发生 BRONJ 的风险增加^[2,67]。而采用 ALN 局部给药, 虽然能够低浓度、小剂量作用于治疗部位, 改善种植体的固定, 而不出现并发症^[67]。但目前证实通过局部使用 ALN, 能减少 BRONJ 发生的文献较少, 实验的样本量远远不够, 缺乏临床实验研究。因此, 对于 ALN 局部给药能否减少 BRONJ 的发生, 仍需进一步的高质量实验研究来阐明。

8 小结

ALN 通过抑制破骨细胞功能, 减少骨吸收, 为颌骨骨吸收相关疾病提供了一种解决思路。ALN 在种植体表面局部缓慢释放, 可形成稳定良好的骨结合, 提高种植体的成功率。但针对 ALN 在牙种植方面的作用, 多数研究停留在细胞实验、动物实验层次上, 缺乏临床研究及大样本长期数据支持, 与局部应用 ALN 在拔牙创骨愈合中的研究的局限性一致。局部应用 ALN 可有效促进慢性牙周炎患者骨指标及其附着水平的恢复, 但其长期疗效不能确定。此外, 对于骨质疏松性骨折, ALN 可作为辅助手段加速骨愈合、修复骨缺损, 但 ALN 局部给药对人体骨折愈合的影响目前仍不清楚。目前 ALN 局部应用的最佳剂量、最佳浓度、最佳给药时机、引起 BRONJ 的作用机制以及局部应用 ALN 能否有效减少 BRONJ 的发生等仍是现有研究的不足之处, 需亟待解决。

【参考文献】

- [1] KOCIJAN R, KLAUSHOFER K, MISOF B M. Osteoporosis therapeutics 2020 [J]. Handb Exp Pharmacol, 2020, 262: 397-422.
- [2] MCGOWANK, MCGOWAN T, IVANOVSKI S. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review[J]. Oral Dis, 2018, 24(4): 527-536.
- [3] AÇIL Y, ARNDT ML, GÜLSES A, et al. Cytotoxic and inflammatory effects of alendronate and zoledronate on human osteoblasts, gingival fibroblasts and osteosarcoma cells[J]. J Cranio-maxillofac Surg, 2018, 46(4): 538-546.
- [4] ROGERS M J, CROCKETT J C, COXON F P, et al. Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates[J]. Bone, 2011, 49(1): 34-41.
- [5] ZAMEER S, NAJMI AK, VOHORA D, et al. Bisphosphonates: Future perspective for neurological disorders [J]. Pharmacol Rep, 2018, 70(5): 900-907.
- [6] ROY M, ROUX S. Rab GTPases in osteoclastic endomembrane systems[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018(8): 4541538.
- [7] ARJMAND G G, HAERI M R M R. Antibacterial Effect of Some Eukaryotic Sterol Biosynthesis Inhibitors[J]. Advanced biomedical research, 2022, 11(1): 90.
- [8] LI J, LI Y, WANG S, et al. mi R-101-3p/Rap1b signal pathway plays a key role in osteoclast differentiation after treatment with bisphosphonates[J]. BMB Rep, 2019, 52(9): 572-576.
- [9] SILVA RAB, SOUSA-PEREIRA A P, LUCISANO M P, et al. Alendronate inhibits osteocyte apoptosis and inflammation via IL-6, inhibiting bone resorption in periapical lesions of ovariec-

- tomized rats[J]. *Int Endod J*, 2020, 53(1):84-96.
- [10] AMIN N, BOCCARDI V, TAGHIZADEH M, *et al.* Probiotics and bone disorders; the role of RANKL/RANK/OPG pathway [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2020, 32(3):363-371.
- [11] ZHU S, HUSSLING V, ASPERA-WERZ R H, *et al.* Bisphosphonates Reduce Smoking-Induced Osteoporotic-Like Alterations by Regulating RANKL/OPG in an Osteoblast and Osteoclast Co-Culture Model[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1):53.
- [12] KIM J M, YANG Y S, PARK K H, *et al.* The ERK MAPK pathway is essential for skeletal development and homeostasis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(8):1803.
- [13] LIU L, GAO X, LI X, *et al.* Calcium alendronate-coated composite scaffolds promote osteogenesis of ADSCs via integrin and FAK/ERK signalling pathways[J]. *J Mater Chem B*, 2020, 18(31):6912-6924.
- [14] PANDEY C, ROKAYA D, BHATTARAI B P. Contemporary Concepts in Osseointegration of Dental Implants; A Review[J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022:6170452.
- [15] AMENGUAL-PENAFIEL L, CORDOVA LA, CONSTANZA JARA-SEPULVEDA M, *et al.* Osteoimmunology drives dental implant osseointegration; A new paradigm for implant dentistry [J]. *Jpn Dent Sci Rev*, 2021, 57:12-19.
- [16] SHEN X, MA P, HU Y, *et al.* Alendronate-loaded hydroxyapatite-TiO₂ nanotubes for improved bone formation in osteoporotic rabbits[J]. *J Mater Chem B*, 2016, 4(8):1423-1436.
- [17] JI H, WANG Y, LIU H, *et al.* Programmed core-shell electrospun nanofibers to sequentially regulate osteogenesis-osteoclastogenesis balance for promoting immediate implant osseointegration[J]. *Acta Biomater*, 2021, 135:274-288.
- [18] KARLSSON J, MARTINELLI A, FATHALI H M, *et al.* The effect of alendronate on biomineralization at the bone/implant interface[J]. *Journal of biomedical materials research. Part A*, 2016, 104(3):620-629.
- [19] KARLSSON J, HARMANKAYA N, ALLARD S, *et al.* Ex vivo alendronate localization at the mesoporous titania implant/bone interface[J]. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2015, 26(1):5337. doi: 10.1007/s10856-014-5337-7.
- [20] KIM H S, LEE J I, YANG S S, *et al.* The effect of alendronate soaking and ultraviolet treatment on bone-implant interface[J]. *Clin Oral Implan Res*, 2017, 28(9):1164-1172.
- [21] ZHENG Y, GAO A, BAI J, *et al.* A programmed surface on polyetheretherketone for sequentially dictating osteoimmunomodulation and bone regeneration to achieve ameliorative osseointegration under osteoporotic conditions[J]. *Bioact Mater*, 2022, 14:364-376.
- [22] ALBANO C S, GOMES A M, DA SILVA FELTRAN G, *et al.* Bisphosphonate-based surface biofunctionalization improves titanium biocompatibility[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2020, 31(11):109.
- [23] VAN DE VEN CJJM, BAKKER NEC, LINK D P, *et al.* Sustained release of ancillary amounts of testosterone and alendronate from PLGA coated pericard membranes and implants to improve bone healing[J]. *PLoS One*, 2021, 16(5):e0251864.
- [24] AGHALOO T, PI-ANFRUNS J, MOSHAVERINIA A, *et al.* The Effects of Systemic Diseases and Medications on Implant Osseointegration: A Systematic Review[J]. *The International journal of oral and maxillofacial implants*, 2019, 34:s35-s49.
- [25] NOH J, YANG Y, JUNG H. Molecular Mechanisms and Emerging Therapeutics for Osteoporosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20):7623.
- [26] JIANG W, HOU F, GU Y, *et al.* Local bone metabolism balance regulation via double-adhesive hydrogel for fixing orthopedic implants[J]. *Bioact Mater*, 2021, 12(10):169-184.
- [27] MU C, HUY, HUANG L, *et al.* Sustained raloxifene release from hyaluronan-alendronate-functionalized titanium nanotube arrays capable of enhancing osseointegration in osteoporotic rabbits [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018, 82(1):345-353.
- [28] DAVIES J E. Understanding peri-implant endosseous healing [J]. *J Dent Educ*, 2003, 67(8):932-949.
- [29] PARK Y, CHEONG E, KWAK J G, *et al.* Trabecular bone organoid model for studying the regulation of localized bone remodeling[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(4):eabd6495.
- [30] JAVED F, ROMANOS G E. The role of primary stability for successful immediate loading of dental implants. A literature review[J]. *J Dent*, 2010, 38(8):612-620.
- [31] DI STEFANO D, AROSIO P, PERROTTI V, *et al.* Correlation between Implant Geometry, Bone Density, and the Insertion Torque/Depth Integral: A Study on Bovine Ribs[J]. *Dentistry Journal*, 2019, 7(1):25.
- [32] SUN Y, ZHAO Y Q, ZENG Q, *et al.* Dual-Functional Implants with Antibacterial and Osteointegration-Promoting Performances [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(40):36449-36457.
- [33] VERTESICH K, SOSA B R, NIU Y, *et al.* Alendronate Enhances Osseointegration in a Murine Implant Model[J]. *J Orthop Res*, 2021, 39(4):719-726.
- [34] HAJISHENGALLIS G, CHAVAKIS T, LAMBRIS J D. Current understanding of periodontal disease pathogenesis and targets for host - modulation therapy[J]. *Periodontology 2000*, 2020, 84(1):14-34.
- [35] VAN DYKE T E. Shifting the paradigm from inhibitors of inflammation to resolvers of inflammation in periodontitis[J]. *J Periodontol*, 2020, 91(Suppl 1):S19-S25.
- [36] HEIKKILA P, TERONEN O, MOILANEN M, *et al.* Bisphosphonates inhibit stromelysin-1 (MMP-3), matrix metalloelastase (MMP-12), collagenase-3 (MMP-13) and enamelysin (MMP-20), but not urokinase-type plasminogen activator, and diminish invasion and migration of human malignant and endothelial cell lines[J]. *Anticancer Drugs*, 2002, 13(3):245-254.
- [37] CHECCHI V, MARAVIC T, BELLINI P, *et al.* The Role of Matrix Metalloproteinases in Periodontal Disease[J]. *Int J Env Res Pub He*, 2020, 17(14):4923.
- [38] SHEOKAND V, CHADHA VS, PALWANKAR P. The comparative evaluation of 1% alendronate gel as local drug delivery system in chronic periodontitis in smokers and non smokers: Randomized clinical trial[J]. *J Oral Biol Craniofac Res*, 2019, 9(2):198-203.
- [39] SANTINONI C S, SILVEIRA F M, CALDEIRA M L, *et al.*

- Topical sodium alendronate combined or not with photodynamic therapy as an adjunct to scaling and root planing: Histochemical and immunohistochemical study in rats[J]. *J Periodontol Res*, 2020,55(6):850-858.
- [40] ZYMPERDIKAS V F, YAVROPOULOU M P, KAKLAMANNOS E G, *et al.* Bisphosphonates as Supplement to Dental Treatment: A Network Meta-Analysis[J]. *J Dent Res*, 2021, 100(4):341-351.
- [41] WANIKAR I, RATHOD S, KOLTE A P. Clinico-radiographic evaluation of 1% alendronate gel as an adjunct and smart blood derivative platelet rich fibrin in grade II furcation defects[J]. *J Periodontol*, 2019,90(1):52-60.
- [42] LI F, JIANG P, PAN J, *et al.* Synergistic Application of Platelet-Rich Fibrin and 1% Alendronate in Periodontal Bone Regeneration: A Meta-Analysis [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019:9148183.
- [43] KANIS J A, NORTON N, HARVEY N C, *et al.* SCOPE 2021: a New Scorecard for Osteoporosis in Europe[J]. *Arch Osteoporos*, 2021,16(1):82.
- [44] BROWN J P, ADACHI J D, SCHEMITSCH E, *et al.* Mortality in older adults following a fragility fracture: real-world retrospective matched-cohort study in Ontario[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2021,22(1):105.
- [45] CAMACHO P M, PETAK S M, BINKLEY N, *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update[J]. *Endocr Pract*, 2020,26(Suppl 1):1-46.
- [46] 何远铭, 丁小方, 尹博, 等. 计算机模拟骨折愈合的研究进展[J]. *生物骨科材料与临床研究*, 2021,18(6):70-74,79.
- [47] COMPSTON J E, MCCLUNG M R, LESLIE W D. Osteoporosis[J]. *Lancet*, 2019,393(10196):364-376.
- [48] ZHAO X, ZHU L, FAN C. Sequential alendronate delivery by hydroxyapatite-coated maghemite for enhanced bone fracture healing[J]. *J Drug Deliv Sci Tec*, 2021,66:102761.
- [49] HUR W, PARK M, LEE J Y, *et al.* Bioabsorbable bone plates enabled with local, sustained delivery of alendronate for bone regeneration[J]. *J Control Release*, 2016,222:97-106.
- [50] ONEAL J M, DIAB T, ALLEN M R, *et al.* One year of alendronate treatment lowers microstructural stresses associated with trabecular microdamage initiation[J]. *Bone*, 2010,47(2):241-247.
- [51] BALA Y, DEPALLE B, FARLAY D, *et al.* Bone micromechanical properties are compromised during long-term alendronate therapy independently of mineralization[J]. *J Bone Miner Res*, 2012,27(4):825-834.
- [52] DAVISON K S, SIMINOSKI K, ADACHI J D, *et al.* The Effects of Antifracture Therapies on the Components of Bone Strength: Assessment of Fracture Risk Today and in the Future [J]. *Semin Arthritis Rheu*, 2006,36(1):10-21.
- [53] GREINER S H, WILDEMANN B, BACK D A, *et al.* Local application of zoledronic acid incorporated in a poly(D, L-lactide)-coated implant accelerates fracture healing in rats. [J]. *Acta Orthopaedica*, 2008, 79(5):717-725.
- [54] PARK K, YUN Y, KIM S, *et al.* The Effect of Alendronate Loaded Biphasic Calcium Phosphate Scaffolds on Bone Regeneration in a Rat Tibial Defect Model[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(11):26738-26753.
- [55] HAUSER M, SIEGRIST M, KELLER I, *et al.* Healing of fractures in osteoporotic bones in mice treated with bisphosphonates - A transcriptome analysis[J]. *Bone*, 2018, 112:107-119.
- [56] WEI P, WANG B, LU X, *et al.* Bio-inspired immobilization of strontium substituted hydroxyapatite nanocrystals and alendronate on the surface of AZ31 magnesium alloy for osteoporotic fracture repair[J]. *Surf Coat Tech*, 2017,313:381-390.
- [57] SCULEAN A, STAVROPOULOS A, BOSSHARDT D D. Self-regenerative capacity of intra-oral bone defects[J]. *J Clin Periodontol*, 2019,21:70-81.
- [58] SAULACIC N, MUÑOZ F, KOBAYASHI E, *et al.* Effects of local application of alendronate on early healing of extraction socket in dogs[J]. *Clin Oral Investig*, 2020,24(4):1579-1589.
- [59] KAUFFMANN F, HÑHNE C, ASSAF A T, *et al.* The Influence of Local Pamidronate Application on Alveolar Dimensional Preservation after Tooth Extraction-An Animal Experimental Study[J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(10):3616.
- [60] KITASATO S, TANAKA T, CHAZONO M, *et al.* Local application of alendronate controls bone formation and β -tricalcium phosphate resorption induced by recombinant human bone morphogenetic protein-2[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2020,108(3):528-536.
- [61] RUMIAN Ł, WOLF-BRANDSTETTER C, RÖBLER S, *et al.* Sodium alendronate loaded poly(l-lactide-co-glycolide) microparticles immobilized on ceramic scaffolds for local treatment of bone defects[J]. *Regen Biomater*, 2020,7(3):293-302.
- [62] 赖蔚文, 戴闽, 戴玥. 阿仑膦酸钠对大鼠成骨细胞的影响[J]. *吉林医学*, 2021,42(3):3.
- [63] KUROSHIMA S, SASAKI M, MURATA H, *et al.* Medication-related osteonecrosis of the jaw-like lesions in rodents: A comprehensive systematic review and meta-analysis[J]. *Gerodontology*, 2019,36(4):313-324.
- [64] KÜN-DARBOIS J D, LIBOUBAN H, MABILLEAU G, *et al.* Bone mineralization and vascularization in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an experimental study in the rat[J]. *Clin Oral Investig*, 2018,22(9):2997-3006.
- [65] DI FEDE O, PANZARELLA V, MAUCERI R, *et al.* The Dental Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Paradigm of Primary Prevention[J]. *Biomed Res Int*, 2018,2018:2684924.
- [66] OKAMURA M, SUZUKI T, OOMURA Y, *et al.* Effect of Bacterial Infection on Bone Quality and Structure in Osteonecrosis of the Jaw by Bisphosphonate (BP) Administration[J]. *J Hard Tissue Biol*, 2021,30(3):323-330.
- [67] ABTAHI J, AGHOLME F, SANDBERG O, *et al.* Effect of Local vs. Systemic Bisphosphonate Delivery on Dental Implant Fixation in a Model of Osteonecrosis of the Jaw[J]. *J Dent Res*, 2013,92(3):279-283.