

非甾体抗炎药与应力性骨损伤的相关研究进展

强宁^{1,2,3}, 王瑾⁴, 于健¹, 许金芳⁵, 王明新⁶, 董晨辉^{1,2*}, 李慎松¹, 赵晋², 李春宝⁶

¹解放军联勤保障部队第940医院运动医学科, 甘肃兰州 730050; ²西北民族大学医学部, 甘肃兰州 730030; ³宁夏永宁县人民医院骨科, 宁夏银川 750100; ⁴解放军联勤保障部队第940医院中医康复科, 甘肃兰州 730050; ⁵海军军医大学军队卫生统计学教研室, 上海 200433; ⁶解放军总医院第四医学中心骨科医学部, 北京 100853

[中图分类号] R68 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0447.2024.0730

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 强宁, 王瑾, 于健, 等. 非甾体抗炎药与应力性骨损伤的相关研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(3): 341-350.

[收稿日期] 2024-04-08 [录用日期] 2024-06-10 [上线日期] 2024-07-30

[摘要] 非甾体抗炎药(NSAIDs)作为一种常用的止痛药物, 被广泛用于治疗骨骼肌肉疾病或损伤导致的疼痛。大量临床研究表明, NSAIDs可增加军人和运动员应力性骨损伤(BSI)的发生风险, 尤其在高强度训练应用NSAIDs时BSI的发生率更高。NSAIDs会影响骨折愈合过程, 但其导致训练过程中BSI发生率增高的潜在机制尚不明确。通过查阅国内外文献, 本文总结了NSAIDs增加BSI发生风险可能的机制, 旨在规范对NSAIDs的使用和临床管理, 在进行疼痛管理的同时, 减少军人和高水平运动员等特定人群BSI甚至骨折的发生。

[关键词] 非甾体抗炎药; 应力性骨损伤; 骨代谢; 前列腺素; 骨细胞

Research progress on correlation of non-steroidal anti-inflammatory drugs and bone stress injury

Qiang Ning^{1,2,3}, Wang Jin⁴, Yu Jian¹, Xu Jin-Fang⁵, Wang Ming-Xin⁶, Dong Chen-Hui^{1,2*}, Li Shen-Song¹, Zhao Jin², Li Chun-Bao⁶

¹Department of Sports Medicine, ⁴Department of Traditional Chinese Medicine Rehabilitation, the 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese PLA, Lanzhou, Gansu 730050, China

²Department of Medical Centre, Northwest Minzu University, Lanzhou, Gansu 730030, China

³Department of Orthopedics, Yongning People's Hospital, Yinchuan, Ningxia 750100, China

⁵Department of Military Health Statistics, Naval Medical University, Shanghai 200433, China

⁶Department of Orthopedics, the Fourth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

*Corresponding author, E-mail: dong.chenhui@outlook.com

This work was supported by the Military Logistics Research Project (CLB21J035), the Military Medical Scientific Research Project (2021YXKY020), and the Fundamental Research Funds for the Central Universities of MCF Project (31920220108)

[Abstract] Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), commonly utilized analgesics, are extensively employed for managing pain associated with musculoskeletal disorders or injuries. Recent clinical studies have demonstrated a heightened risk of bone stress injuries (BSI) in soldiers and athletes, particularly during high-intensity training, due to NSAID usage. Furthermore, the impact of NSAIDs on fracture healing is well-documented; however, the precise mechanism by which their use during training contributes to an increased incidence of stress bone injuries remains unclear. This article aims to summarize potential mechanisms through an extensive review of domestic and international literature in order to standardize the utilization and clinical management of NSAIDs, optimize pain management strategies, and prevent stress bone injuries or fractures in specific populations such as soldiers and elite athletes.

[Key words] non-steroidal anti-inflammatory drugs; bone stress injuries; bone metabolism; prostaglandin; osteocyte

[基金项目] 军队后勤科研项目(CLB21J035); 军队医学科研项目(2021YXKY020); 中央高校重大需求培育资助项目(31920220108)

[作者简介] 强宁, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事运动医学与军事训练伤防控方面的研究

[通信作者] 董晨辉, E-mail: dong.chenhui@outlook.com

非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)是目前全球应用最广泛的止痛药物之一^[1],特别是在治疗军人^[2]、运动员^[3]等高强度运动人群损伤中的应用更为普遍。NSAIDs存在胃肠道^[4]、肝、皮肤、肾和心血管等不良反应^[5]。虽然NSAIDs的使用率高,但使用人群对其不良反应的了解和认知水平较低^[6]。研究发现,应力性骨损伤(bone stress injuries, BSI)是部队常见的训练伤,在国内外军事训练人员、女性新兵、青少年运动员中发生率较高^[7-9],明显缩短了运动员的运动寿命和士兵的服役年限^[10]。国内有研究分析了2015、2016年度16 959名部队新兵的军事训练伤发生情况,发现BSI是影响军事训练的重要因素^[11]。NSAIDs可抑制环氧酶的活性,减少炎性介质前列腺素(prostaglandin, PG)的合成,从而起到抗炎、镇痛的作用^[12]。PG是机体诱导骨形成的重要介质,对骨愈合至关重要^[13],军事训练人员和运动员在训练受伤后服用NSAIDs止痛时,可能导致骨愈合延迟、新骨形成减少及骨骼抗疲劳性降低等,再次高强度训练将导致BSI的发生风险增加^[14]。本文综述了NSAIDs与BSI发生的相关性,以期为NSAIDs的合理应用提供参考。

1 NSAIDs的临床应用

NSAIDs因其有效的抗炎镇痛效果在全球范围内被广泛使用,是目前常用的镇痛药物。据统计,2010年美国人群中约19.0%每周至少服用3次阿司匹林超过3个月,12.1%的成年人常规使用NSAIDs;与2005年相比,5年间阿司匹林使用率总体增长57%,NSAIDs使用率总体增长41%^[1,15]。国内解放军总医院2010—2012年门、急诊处方中NSAIDs的使用率为9.02%^[16]。军事人员中NSAIDs使用率增高更为明显。2006年美国军队中约69%的士兵接受NSAIDs处方,2011年为77%,2014年增高至82%。每年有80%的美国现役士兵至少服用一种NSAID^[17]。调查数据显示,NSAIDs是运动员最常用的药物,60%的亚特兰大奥运会垒球运动员及100%的悉尼奥运会体操运动员在奥运会上使用过该药^[3]。一项系统评价筛选了4381名15~24岁的青少年运动员作为研究对象,比赛期间其NSAIDs的使用率高达92%^[18]。一项针对体育生使用NSAIDs态度的调查显示,29%的学生运动员认为在比赛当天(受伤后)使用NSAIDs来缓解赛后疼痛及不适对身体没有影响^[19]。以上结果表明,NSAIDs使用广泛且频率较高,但其在BSI发生中的作用机制仍需进一步明确,特别是其对机体诱导骨形成和骨代谢的影响及用药后的体内残留情况等仍有待深入探讨。

2 BSI的流行病学、好发部位、风险因素及主要的发生机制

流行病学调查显示,随着训练伤防治工作的逐步推进,我军的BSI发生率有所下降,但仍处于较高水平^[20]。BSI常发生于高强度、长时间训练的基层官兵和田径类竞技比赛的运动员,损伤部位的疼痛长期困扰着此类军人和运动员^[21]。美国军方的一项流行病学调查显示,男性新兵BSI的发生率为0.8%~6.9%,女性新兵为2.4%~21.0%^[8];另外一项调查显示,美国大学生运动员的应力性骨折复发率高达21.5%^[22]。有研究发现,女性运动员及15~19岁的青少年运动员均为BSI的高风险人群^[7,23]。2017年,我军新兵BSI的发生率为13.2%~14.0%^[9,24]。目前国内BSI的发生率和复发率均较高,应加以重视。

BSI好发部位在不同地域有一定的差异,在美国、澳大利亚等国家依次为胫骨(23.6%)、足舟骨(17.6%)、跖骨(16.2%)、股骨(6.6%)、骨盆(1.6%)^[25],在我国依次为跖骨(52.8%)、胫骨(34.7%)、股骨干(6.2%)、股骨颈(4.2%)、骨盆(2.1%)^[9]。因此,在预防和处理BSI时,应考虑好发部位的差异,加强对易患BSI部位的保护,并对高风险人群如女性运动员和青少年运动员实施定制化的管理措施,尤其是对于已明确的BSI风险因素,如性别、内分泌及激素水平、钙含量、体重指数、下肢力学结构等^[26]。此外,有研究表明,在缺氧状态下运动是应力性骨折发生的危险因素^[27];低强度的机械刺激可增强间充质干细胞的增殖,从而促进骨细胞形成,同时使骨密度增加^[28];另有研究发现,骨质疏松症家族史与青年跑步者发生BSI密切相关^[29],骨密度较低的患者发生应力性骨折的风险增加^[30],表明BSI与骨质疏松密切相关;对女性运动员三联征进行分析发现,能量摄入不足也是BSI发生的危险因素之一^[31]。随着对BSI研究的不断深入,其风险因素逐渐被发现。

BSI是一种由于运动过度造成的骨骼损伤,主要经历骨应变、骨应激及应力性骨折3个阶段^[32-33]。BSI包括骨组织紊乱以及部分或完全骨折^[34],其诱因尚不完全清楚,目前认为主要包括两个方面:一方面由于骨骼肌肉长时间运动引起疲劳导致持续的应力经过骨传导而引起骨骼微骨折^[35];另一方面在持续高强度运动刺激下,骨吸收的速度快于骨形成,骨代谢平衡被打破,骨骼发生微损伤,当骨骼得不到充分的休息时,微损伤逐渐累积,形成较大面积的骨损伤,最终发展为应力性骨折^[36]。当骨骼受到外力刺激时可能会发生微小骨损伤,小于100 μm的

裂纹一般会停止延伸, 当外力继续增大时会形成较大的显微裂隙, 该裂隙的累积最终导致骨折^[37]。一项应用计算生物力学模型的病理生理学研究发现, 骨小梁结构的破坏累积达到一定阈值后, 可导致宏观结构上整体骨折的发生^[38]。因此, 骨代谢失衡被认为是BSI发生的主要机制。

3 NSAIDs影响骨代谢的机制

3.1 影响骨愈合 1899年拜耳公司首次生产阿司匹林, 此后的100多年各种NSAIDs被引入市场。2003年Harder等^[39]发现, NSAIDs可能会影响骨愈合; 2018年Lisowska等^[40]认为, 使用NSAIDs会影响骨愈合。目前人们对使用NSAIDs的临床共识不断加深, 但药物作用影响骨愈合的分子机制仍未明确, 需要更广泛的循证医学证据指导临床使用。

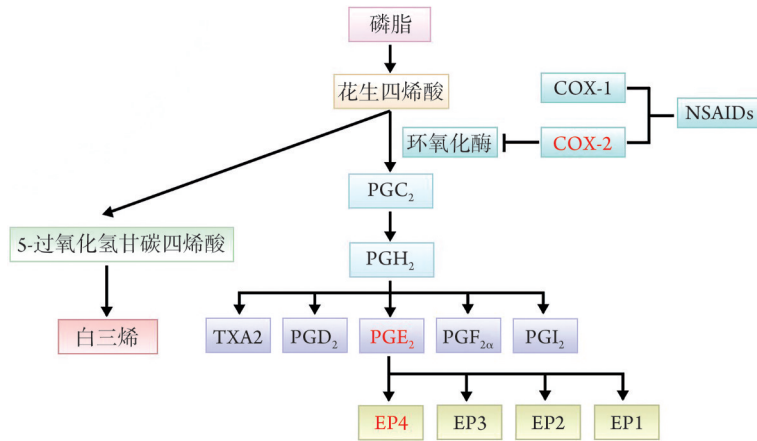
3.2 影响骨代谢

3.2.1 抑制机体PG的合成 在机械或化学损伤的刺激下, 骨骼肌肉组织可释放前列腺素E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)、缓激肽(bradykinin, BK)、P物质(substance P, SP)等炎性介质并作用于感觉神经末梢引起疼痛, 其中PGE₂是由环氧合酶(cyclooxygenase, COX)催化花生四烯酸(arachidonic acid, AA)形成的代谢物, PGE₂也是目前生物活性最强的一类PG^[41]; PGE₂由前列腺素H₂(prostaglandin H₂, PGH₂)通过特异性前列腺素合成酶进一步催化产生, 并同时产生另外4种PGs: 前列腺素D₂(prostaglandin D₂, PGD₂)、前列腺素F_{2α}(prostaglandin F_{2α}, PGF_{2α})、前列腺素I₂(prostaglandin I₂, PGI₂)和血栓素A₂(thromboxane A₂, TXA₂)。NSAIDs可通过抑制COX途径阻止AA转化为PGE₂、前列环素和血栓素, 发挥解热、镇痛和抗炎的作用。人体内主要有两种类型的COX: COX-1和COX-2。其中COX-1为组成型, 主要存在于血管、胃、肾等组织中, 参与调节血管舒缩、血小板聚集、胃黏膜血流、胃黏液分泌及肾功能等, 其功能与保护胃黏膜、调节血小板聚集、调节外周血管阻力和调节肾血流量分布有关; COX-2为诱导型, 由炎症反应诱导产生, 可增强疼痛受体的敏感性、升高体温及向组织损伤区域募集炎性细胞。目前, NSAIDs分为非选择性COX抑制药和选择性COX-2抑制药, 抑制COX-2是在运动损伤中使用NSAIDs缓解疼痛的基础。骨组织内骨细胞的生长、发育、代谢和衰老主要表现为骨量增加或减少, 在组织学上则以骨塑建(bone modeling)和骨重建(bone remodeling)两种方式进行: 骨塑建是以新骨形成为主的骨修复模式, 破骨细胞与成骨细胞之间没有偶联关系; 骨重建以骨结构重建为主, 破骨细胞与成骨细胞之间存在紧密的偶联关系。骨组织中主要包括骨祖细胞、成骨

细胞、骨细胞和破骨细胞, 其中骨细胞由成骨细胞分化而来, 可整合协调破骨细胞^[42]与成骨细胞的分化, 通过机械刺激和生化信号的反馈来直接或间接调节骨稳态^[43]; 骨细胞通过感知机械刺激, 在不同的运动强度和压力作用下分别对破骨细胞和成骨细胞发出信号^[44-45], 该信号通路中包括COX-2、前列腺素(如PGE₂)和胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1), 它们均在成骨细胞的募集中发挥作用, 刺激骨细胞上调成骨细胞活性, 促进成骨细胞释放PGE₂, 进一步增强成骨细胞的合成代谢^[46]; 在骨折修复的早期炎症阶段激活COX-2/PGE₂/前列腺素E受体4(prostaglandin E receptors 4, EP4)信号通路也有利于骨折愈合及修复^[47]。PG为骨细胞机械转导中关键的次级信使, 可引发并参与炎症反应, 增加成骨细胞的活性并促进新骨形成^[48]。NSAIDs可导致骨细胞机械转导中关键次级信使PG生成减少, 从而抑制骨代谢。骨细胞通过操控成骨细胞和破骨细胞响应机械刺激的分化、激活和募集来协调骨代谢^[49]。在骨折修复的早期炎症阶段, PGE₂主要由成骨细胞产生^[50], 可诱导骨髓间充质干细胞(BMSCs)向成骨细胞分化, 促进新骨形成和骨量增加^[51]。NSAIDs通过改变信号分子PGE₂的合成而影响骨代谢^[52], 具体如图1所示。骨微损伤后产生的疼痛有助于防止更严重的应力性骨折的发生, 而使用NSAIDs抑制COX导致PG合成减少, 阻断负荷诱导的骨形成, 在BSI早期发生微损伤后, PG合成减少会增加应力性骨折的发生风险^[53]。

3.2.2 导致成骨细胞死亡 NSAIDs通过阻滞细胞周期和诱导凋亡阻止成骨细胞生长, 降低成骨细胞的数量及其产生新骨的能力, 从而影响骨代谢。一项用大鼠顶骨制备成骨细胞培养物的研究发现, 不同浓度的酮咯酸、吲哚美辛、吡罗昔康和双氯芬酸作用不同时间后均可诱导成骨细胞凋亡^[54]; 另一项研究制备人成骨细胞培养物, 发现吲哚美辛、酮咯酸、吡罗昔康、双氯芬酸和塞来昔布均可显著抑制成骨细胞的增殖, 使其停滞在G₀/G₁期而死亡^[55]。但西班牙学者用颌骨截骨术或下智齿手术切除的人骨碎片制备成骨细胞培养物发现, 塞来昔布对成骨细胞的细胞周期、凋亡和(或)坏死没有明显影响^[56]。目前NSAIDs对成骨细胞周期影响的研究数据非常有限, 值得进一步探究。

3.2.3 影响成骨细胞分化 骨祖细胞依次分化为前成骨细胞和成骨细胞, 最后成骨细胞转化为成熟的骨细胞^[57-58]。骨基质由有机成分和无机矿物质组成, 完全成熟的成骨细胞负责形成骨基质的有机成分, 包括I型胶原、骨结合蛋白、骨桥蛋白、骨钙素(osteocalcin, OC)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase,



NSAIDs. 非甾体抗炎药; COX-2/PGE₂/EP4. 环氧合酶-2/前列腺素 E₂/前列腺素 E 受体 4; COX-1. 环氧合酶-1; PGC₂. 前列腺素 C₂; PGH₂. 前列腺素 H₂; TXA₂. 血栓素 A₂; PGD₂. 前列腺素 D₂; PGF_{2α}. 前列腺素 F_{2α}; PGI₂. 前列腺素 I₂; EP3. 前列腺素 E 受体 3; EP2. 前列腺素 E 受体 2; EP1. 前列腺素 E 受体 1

图1 NSAIDs通过COX-2/PGE₂/EP4信号通路影响骨代谢

Fig.1 NSAIDs affect bone metabolism through COX-2/PGE₂/EP4 signaling pathway

ALP)、生长因子、核因子- κ B配体的受体激活剂和甲状旁腺激素受体等^[59]。成骨细胞分泌以上蛋白进行矿化,并转化为成熟的骨细胞^[57];同时成熟的成骨细胞通过控制无机盐的沉积来合成矿化基质。在成骨细胞的增殖、骨基质合成以及矿化3个发育阶段中,ALP活性和OC浓度会影响成骨细胞分化。成骨细胞分化的3个关键标志物为ALP、OC和Runt相关转录因子2。NSAIDs可能影响成骨细胞的分化。选择性COX-2抑制剂美洛昔康可增加ALP的表达,非选择性COX抑制剂双氯芬酸钠可降低ALP的表达,而帕瑞考昔、氯诺昔康和对乙酰氨基酚对ALP的表达无明显影响,美洛昔康、帕瑞考昔、氯诺昔康、双氯芬酸和对乙酰氨基酚对OC的表达无明显影响^[60]。

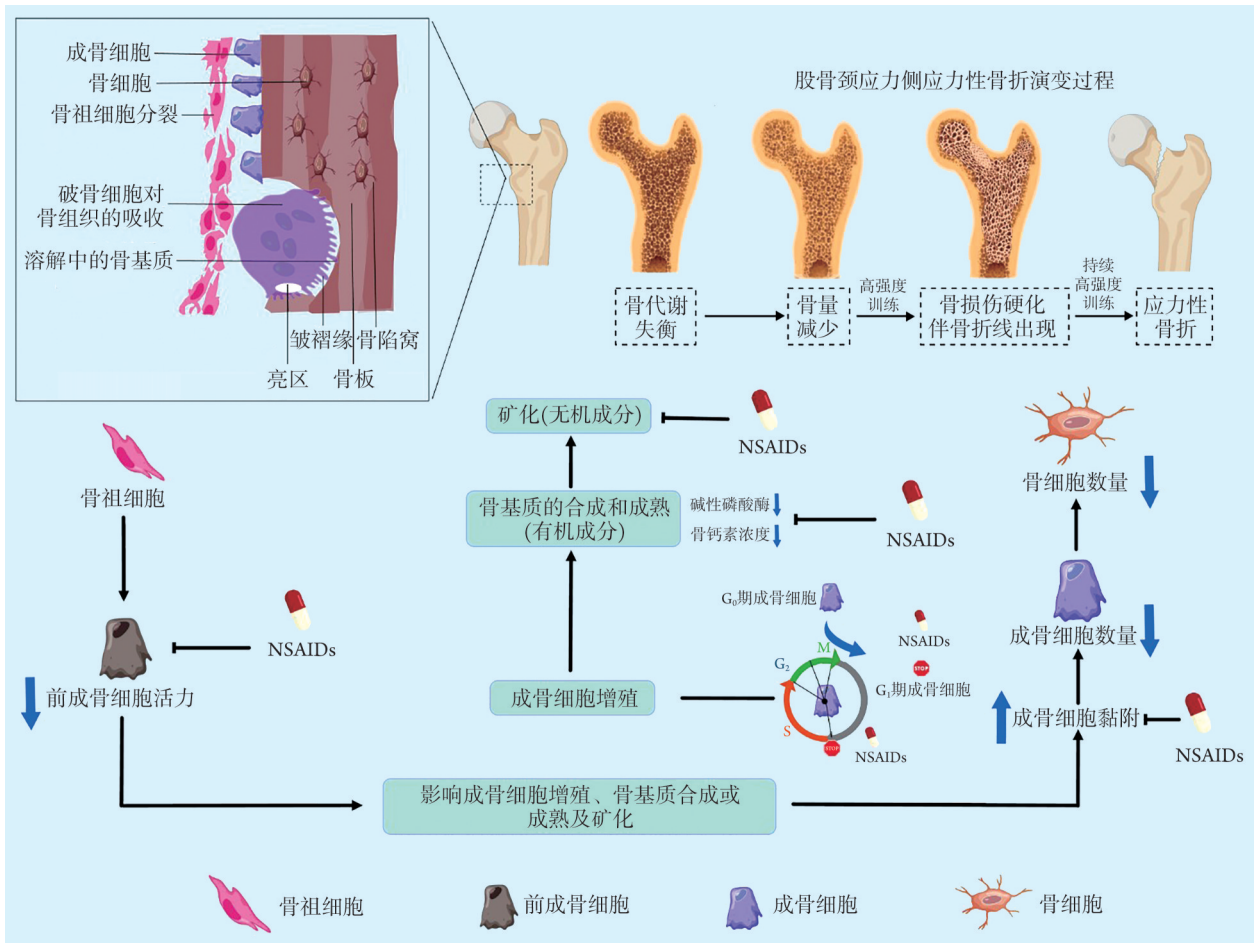
3.2.4 影响成骨细胞的黏附 有研究发现,吲哚美辛和双氯芬酸等非甾体抗炎药可增强成骨细胞的黏附并减少其迁移,导致骨细胞生成减少^[59]。若某些NSAIDs可增加成骨细胞的黏附能力且对成骨细胞没有不利影响,则可广泛应用于骨折患者的治疗中。

NSAIDs影响骨代谢的作用机制较复杂。氧化应激累积是与年龄相关的骨质流失的重要因素,有研究发现骨髓内皮细胞在维持骨稳态中起着重要作用^[61]。有学者探讨了疲劳过程中骨小梁中心凹陷的形成机制及其与老年骨质疏松症生物力学改变的相关性,发现撕脱的胶原蛋白和小凹在椎板骨中的直接矿化可引起老年骨质疏松,使骨小梁的脆性和刚度增加,同时可能影响BMSCs成骨-成脂分化的平衡^[62]。成骨细胞来源于BMSCs,骨组织内环境中多种激素和细胞因子扮演着重要的角色,均可对骨代谢进行直接或间接的调节,但具体机制仍有待进一

步研究。基于文献分析,本文总结并提出NSAIDs除可通过抑制PG合成、阻滞细胞周期和诱导细胞凋亡干扰骨代谢平衡外,还具有通过影响成骨细胞分化和成骨细胞黏附而干扰骨代谢平衡的潜在作用(图2),但仍有待进一步临床验证。

4 NSAIDs与BSI相关性的基础研究

虽然以上研究提示NSAIDs可能抑制骨形成,但不能直接证实NSAIDs与机械刺激后BSI发生之间的相关性,而利用动物模型可明确NSAIDs对负荷诱导的骨形成的影响。有研究在公鸡尺骨单次机械负荷刺激前1h给予40mg/kg吲哚美辛,连续用药5d,发现负荷前口服药物可抑制适应性骨形成,且这种抑制作用在骨膜表面最显著,表明适应性骨形成被抑制可能发生在应力刺激的区域;此外,NSAIDs阻断PG的合成可降低成骨细胞活性,从而抑制新骨生成,并可能通过延迟成骨细胞的活化和前成骨细胞的募集来延迟成骨反应^[63]。有研究给予第8尾椎模型大鼠2mg/(kg·d)吲哚美辛,比较椎体机械负荷前后的骨形成情况,发现单次给药组在负荷后6h骨形成被完全抑制,连续8d给药组无论是否存在负荷刺激均可见骨形成明显减少,表明在高强度体力活动期间,长期使用吲哚美辛可抑制骨形成^[64]。有研究在小鼠尺骨模型中给予非选择性COX抑制剂萘普生10.9mg/(kg·d),同时对小鼠尺骨施加机械负荷,发现负荷后6d小鼠前肢使用减少,表明NSAIDs对适应性骨形成具有明显的抑制作用;非选择性COX抑制剂阿司匹林100mg/(kg·d)可能不会增加应力性骨折的风险,而萘普生则可能增加应力性骨折的风险并延长骨折愈合时间^[65]。另有研究对48只成年雌性



NSAIDs. 非甾体抗炎药; G₀期指成骨细胞处于阻留状态; G₁期指成骨细胞从有丝分裂到DNA复制前的一段时期, 又称合成前期, 为下阶段S期的DNA复制做好能量和物质准备; S期是DNA合成期, 除合成DNA外, 还合成组蛋白; G₂期为DNA合成后期, 是有丝分裂的准备期, 在这一时期DNA合成终止, 大量合成RNA及蛋白质; M期为成骨细胞分裂期

图2 NSAIDs影响应力性骨损伤(BSI)模式图

Fig.2 NSAIDs impact stress bone injury (BSI) pattern

大鼠每周连续5 d给予塞来昔布5 mg/kg, 发现其可延迟应力性骨折的恢复^[66]。有研究对大鼠进行连续12周、每周5 d的锻炼以刺激其皮质骨形成, 发现在每次运动前1 h服用30 mg/kg的非选择性COX抑制剂布洛芬对大鼠皮质骨的形成无明显影响^[67]。目前

尚不清楚部分研究未观察到NSAIDs抑制适应性骨形成的原因, 但可能与NSAIDs的剂量及种类有关。总之, NSAIDs通常被认为会抑制动物在机械负荷下的成骨反应, 其对动物骨骼影响的循证医学研究见表1^[65-68]。

表1 非甾体抗炎药(NSAIDs)对动物骨骼影响的循证医学研究

Tab.1 Evidence-based medical research on the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on bone in animals

研究	发表年份	药品名称	实验对象	用法剂量	用药时间	结果	循证医学证据等级
Pead等 ^[68]	1989	吡罗昔康	鸡(尺骨)	口服, 40 mg/kg	5 d	使用单向周期动态负荷来刺激体内适应性成骨作用; 加载负荷后5 d的骨膜测量表明吡罗昔康可降低成骨率	V
Park等 ^[65]	2019	萘普生及阿司匹林	鼠(尺骨)	口服, 萘普生10.9 mg/kg, 1次/d; 口服, 阿司匹林100 mg/kg, 1次/d	6 d	萘普生可能会增加应力性骨折的风险并延长骨折愈合时间; 阿司匹林则不会增加应力性骨折的风险	V
Li等 ^[66]	2007	塞来昔布	鼠(尺骨)	口服, 5 mg/kg, 5次/周	8周	分别在第2、4、8周测量, 发现塞来昔布可能会延迟应力性骨折的组织水平修复	V
Sherk等 ^[67]	2017	布洛芬	鼠(下肢)	口服, 30 mg/kg, 5次/周	12周	运动前1 h给药, 未观察到抑制适应性骨形成	V

5 NSAIDs与BSI相关性的临床研究

研究发现,骨折后骨不连的发生可能与使用NSAIDs有关^[69-72]。虽然部分临床试验未观察到NSAIDs对骨折愈合产生不利影响^[73-79],但有Meta分析探讨了NSAIDs应用于骨折患者的疗效及安全性,发现虽然其对骨折围手术期患者具有良好的镇痛效果,但会影响骨折的愈合^[80]。新近研究发现,NSAIDs对骨代谢具有抑制作用,可增加BSI甚至应力性骨折的风险^[14]。一项队列研究发现,服用NSAIDs的士兵发生BSI的风险增加了2.9倍,而在士兵进行高强度体能训练时BSI的风险可增加5倍以上^[2]。一项公共卫生研究评估了使用NSAIDs的美国现役军人发生应力性骨折的相对风险,结果显示,与对照组相比,使用NSAIDs的军人应力性骨折发生风险增加了1.7倍^[81]。另有研究发现,在负重锻炼前以每周3次的频率服用9个月布洛芬(剂量400 mg)可导致更年期患者的骨密度下降;相反,运动后立即服用NSAIDs则会增加髌部骨密度^[82],表明NSAIDs的使用时机是抑制骨形成的关键。若在负重训练前服用NSAIDs,骨形成会受到抑制,而在负重训练后服用NSAIDs则不会抑制骨形成。一项研究纳入女大学生开展为期6周、每周2次的上身抗阻运动,在训练期间服用400 mg 萘普生,结果显示,与接受安慰剂的女生相比,服用萘普生并未影响手臂骨骼矿物质的沉积^[73]。另有研究发现,绝经女性每天口服400 mg 布洛芬治疗,经过9个月抗阻训练,其胫骨、股骨近端和腰椎骨密度与安慰剂组比较无明显差异,然而两组桡骨远端的骨含量比较有明显差异,布洛芬治疗组的骨含量降低了1.5%,安慰剂组则增加了0.6%^[83],同时有多项研究证实NSAIDs可干扰骨折愈合^[40,84-88]且是BSI的诱因。但目前相关研究的混杂因素控制不理想,多数研究仅限于年龄、性别因素,甚至只对单一的医学影像诊断^[89]和采取措施进行控制,其他潜在的混杂因素尚不清楚^[90]。研究发现,使用阿司匹林和其他NSAIDs可使髌关节及腰椎的骨密度增加,但骨吸收的标志物I型胶原交联N末端肽排泄水平正常^[91],表明NSAIDs并没有抑制破骨细胞的活性。一项前瞻性研究表明,女性服用阿司匹林或其他NSAIDs后骨折的发生风险与未服药组比较没有明显差异^[92]。NSAIDs对人类骨骼影响的循证医学研究见表2^[69-70,72-79,82-83]。

6 总结与展望

NSAIDs可能引起的不良反应值得进一步探讨并给予足够的关注,因其可能会影响术后肌腱与骨骼的愈合^[93-94],甚至有研究发现使用双氯芬酸钠改变

了雄性大鼠的生殖代谢状态^[95]。对于急性踝关节扭伤、韧带扭伤、肌肉和肌腱损伤等,短期的规范用药是有效的,可减少药物不良反应^[96]。对于军人和高水平运动员人群,NSAIDs对骨折愈合和负荷训练下骨重建的影响不容忽视,有研究显示选择性COX-2抑制药延迟骨折愈合的程度低于非选择性COX抑制药^[97];也有学者认为对于可能出现骨折延迟愈合或不愈合的患者,应尽可能避免使用包括选择性COX抑制药在内的所有NSAIDs药物^[86,98]。然而,在NSAIDs与BSI风险的相关性研究中,仍缺乏针对高危人群的大规模前瞻性研究或随机对照临床试验。未来需要通过高分辨率CT成像技术提供更加直观的影像证据,以期更深入地研究NSAIDs与BSI发生风险的相关性;在做出临床决策时,应充分考虑患者的风险因素和健康状况,以确保NSAIDs治疗的有效性和安全性。

综上所述,目前有研究表明,NSAIDs可能会增加BSI的发生风险,进一步明确NSAIDs与BSI的相关性可为临床使用NSAIDs提供更多的循证医学依据,规范使用NSAIDs有利于减少军人和运动员等特殊人群BSI的发生。

【参考文献】

- [1] Davis JS, Lee HY, Kim J, *et al.* Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in US adults: changes over time and by demographic[J]. *Open Heart*, 2017, 4(1): e000550.
- [2] Hughes JM, McKinnon CJ, Taylor KM, *et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drug prescriptions are associated with increased stress fracture diagnosis in the US army population[J]. *J Bone Miner Res*, 2019, 34(3): 429-436.
- [3] Huang SHS, Johnson K, Pipe AL. The use of dietary supplements and medications by Canadian athletes at the Atlanta and Sydney Olympic Games[J]. *Clin J Sport Med*, 2006, 16(1): 27-33.
- [4] Sohail R, Mathew M, Patel KK, *et al.* Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and gastroprotective NSAIDs on the gastrointestinal tract: a narrative review[J]. *Cureus*, 2023, 15(4): e37080.
- [5] Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2013, 16(5): 821-847.
- [6] Qasrawi H, Assi S, Ghanim N, *et al.* A descriptive study of pain relief practices among student-athletes in palestine: focus on non-steroidal anti-inflammatory drugs, and complementary medicine and alternative medicine use[J]. *J Community Health*, 2021, 46(4): 684-692.
- [7] Nose-Ogura S, Yoshino O, Dohi M, *et al.* Risk factors of stress fractures due to the female athlete triad: differences in teens and twenties[J]. *Scand J Med Sci Sports*, 2019, 29(10): 1501-1510.
- [8] Fukushima Y, Ray J, Kraus E, *et al.* A review and proposed rationale for the use of ultrasonography as a diagnostic modality in the identification of bone stress injuries[J]. *J Ultrasound Med*, 2018, 37

表2 非甾体抗炎药(NSAIDs)对人类骨骼影响的循证医学研究

Tab.2 Evidence-based medical research on the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on human bone

研究	发表年份	药品名称	实验对象	用法和剂量	用药时间	结果	机械刺激	循证医学证据等级	研究类型
Adolphson等 ^[74]	1993	吡罗昔康	42例 Colles骨折移位的绝经后妇女	口服, 20 mg, 1次/d	8周	不影响骨折愈合率	否	III	RCT
Giannoudis等 ^[69]	2000	双氯芬酸和布洛芬	临床试验(99例患者, 其中应用NSAIDs导致骨不连32例; 对照组67例)	口服, 100~150 mg 双氯芬酸或200~400 mg布洛芬, 4次/d	4周	股骨干骨不连发生率与使用NSAIDs(尤其是超过4周)明显相关。特别是双氯芬酸与布洛芬之间存在明显关联, 服用NSAIDs且骨折愈合的患者出现愈合延迟	否	III	RCT
Drendel等 ^[79]	2009	布洛芬	336例儿童单纯手臂骨折	口服, 10 mg/kg, 4次/d	<2周	未见骨不连与使用布洛芬之间的关联	否	III	RCT
Kohrt等 ^[82]	2010	布洛芬	临床试验(95名21~40岁健康、月经正常的女性)	口服, 400 mg, 3次/周	9个月, 负重运动训练后	负重锻炼前服用, 导致绝经前患者的骨密度适应受损; 运动后立即服用会影响髌部骨密度	是	III	RCT
Duff等 ^[83]	2017	布洛芬	临床试验(90名绝经后女性)	400 mg	9个月, 抗阻训练后	DXA评估胫骨、股骨近端和腰椎骨密度未见明显差异	是	III	RCT
Aliuskevicius等 ^[77]	2020	布洛芬	95例移位的 Colles骨折患者	口服, 600 mg, 3次/d	7 d	短期布洛芬治疗对 Colles骨折的愈合没有影响	否	III	RCT
Nuelle等 ^[76]	2020	布洛芬	102例儿童患者	口服, 40 mg/kg, 1次/d	3周	两组骨折均在治疗后6个月愈合。对照组平均愈合时间为41 d, 服用NSAIDs组平均愈合时间为40 d (P=0.76)	否	III	RCT
Aliuskevicius等 ^[75]	2021	布洛芬	96例 Colles骨折患者	口服, 600 mg, 3次/d	7 d	治疗组与对照组在放射学或功能、密度和生化效应方面没有明显差异	否	III	RCT
Burd等 ^[70]	2003	吲哚美辛	临床试验(282例接受切开复位髌臼骨折内固定术的患者)	口服, 25 mg, 3次/d	6周	存在骨折延迟愈合或骨不连的风险	否	III	RCT
Sagi等 ^[72]	2014	吲哚美辛	98例髌臼骨折术后患者	口服, 75 mg, 1次/d	6周	增高了骨不连发生率	否	III	RCT
Brewer等 ^[73]	2015	萘普生	临床试验(23名大学生, 男性)	口服, 400 mg, 2次/周	6周	未见影响手臂骨矿物质含量	否	III	RCT
Brattwall等 ^[78]	2010	依托考昔	100例拇外翻手术患者	口服, 120 mg, 1次/d, 4 d; 90 mg, 1次/d, 3 d	7 d	未见影响骨愈合	否	III	RCT

RCT. 随机对照试验; DXA. 双能X射线吸收法

(10): 2297-2307.

- [9] 赵琳, 黄涛. 陆军新兵军事训练致应力性骨折风险因素的相关性研究[J]. 实用医药杂志, 2017, 34(1): 6-10.
- [10] 杨森, 高捷, 段焱东, 等. 某部队近10年军事训练相关骨折伤残特点分析[J]. 解放军医学院学报, 2022, 43(12): 1283-1287.
- [11] 张亮, 黄昌林, 左新成. 某部新兵入伍训练阶段军事训练伤的发生特点[J]. 实用医药杂志, 2017, 34(5): 388-390.
- [12] Trasolini NA, Yanke AB, Verma NN, *et al.* Safety and efficacy of postoperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs in sports medicine[J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2022, 30(12): 535-542.
- [13] Kim W, Tokuda H, Kawabata T, *et al.* Enhancement by HSP90 inhibitor of PGD2-stimulated HSP27 induction in osteoblasts: suppression of SAPK/JNK and p38 MAP kinase[J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2019, 143: 106327.

- [14] Staab JS, Kolb AL, Tomlinson RE, *et al.* Emerging evidence that adaptive bone formation inhibition by non-steroidal anti-inflammatory drugs increases stress fracture risk[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2021, 246(9): 1104-1111.
- [15] Zhou Y, Boudreau DM, Freedman AN. Trends in the use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general U. S. population[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2014, 23(1): 43-50.
- [16] 王丽伟, 罗艳, 杜吉祥, 等. 2010年至2012年医院口服非甾体抗炎药用药及处方分析[J]. 中国药业, 2014, 23(12): 94-95.
- [17] Walker LA, Zambraski EJ, Williams RF. Widespread use of prescription nonsteroidal anti-inflammatory drugs among U.S. army active duty soldiers[J]. *Mil Med*, 2017, 182(3): e1709-e1712.
- [18] Pedersen JR, Andreucci A, Thorlund JB, *et al.* Prevalence, frequency, adverse events, and reasons for analgesic use in youth

- athletes: a systematic review and meta-analysis of 44,381 athletes [J]. *J Sci Med Sport*, 2022, 25(10): 810-819.
- [19] Tricker R. Painkilling drugs in collegiate athletics: knowledge, attitudes, and use of student athletes[J]. *J Drug Educ*, 2000, 30(3): 313-324.
- [20] 常祺, 李春宝, 贺杰, 等. 军事训练伤诊断与防治原则专家共识(2022版)[J]. *军事医学*, 2022, 46(9): 641-646.
- [21] Liong SY, Whitehouse RW. Lower extremity and pelvic stress fractures in athletes[J]. *Br J Radiol*, 2012, 85(1016): 1148-1156.
- [22] Rizzone KH, Ackerman KE, Roos KG, *et al*. The epidemiology of stress fractures in collegiate student-athletes, 2004-2005 through 2013-2014 academic years[J]. *J Athl Train*, 2017, 52(10): 966-975.
- [23] Changstrom BG, Brou L, Khodae M, *et al*. Epidemiology of stress fracture injuries among US high school athletes, 2005-2006 through 2012-2013[J]. *Am J Sports Med*, 2015, (1): 26-33.
- [24] 徐健, 于健, 许金芳, 等. 陆军新兵训练应力性骨损伤调查与相关因素分析[J]. *中国矫形外科杂志*, 2024, 32(12): 1057-1062.
- [25] Kahanov L, Eberman LE, Games KE, *et al*. Diagnosis, treatment, and rehabilitation of stress fractures in the lower extremity in runners[J]. *Open Access J Sports Med*, 2015, 6: 87-95.
- [26] 涂鹏, 王瑾, 许金芳, 等. 应力性骨损伤诊疗新进展[J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47(4): 412-418.
- [27] Shaffer RA, Rauh MJ, Brodine SK, *et al*. Predictors of stress fracture susceptibility in young female recruits[J]. *Am J Sports Med*, 2006, 34(1): 108-115.
- [28] Pham MH, Buser Z, Wang JC, *et al*. Low-magnitude mechanical signals and the spine: a review of current and future applications[J]. *J Clin Neurosci*, 2017, 40: 18-23.
- [29] Tenforde AS, DeLuca S, Wu AC, *et al*. Prevalence and factors associated with bone stress injury in middle school runners[J]. *PM R*, 2022, 14(9): 1056-1067.
- [30] Duarte Sosa D, Fink Eriksen E. Women with previous stress fractures show reduced bone material strength[J]. *Acta Orthop*, 2016, 87(6): 626-631.
- [31] 于健, 于康康, 李春宝, 等. 女性三联征与军事训练应力性骨损伤[J]. *中国矫形外科杂志*, 2024, 32(12): 1106-1111.
- [32] Beech M, Nagra NS, Wedatilake T, *et al*. Symptomatic stress reaction of the humerus in a professional cricketer[J]. *BMJ Case Rep*, 2019, 12(9): e227088.
- [33] Tiwari AK, Goyal A, Prasad J. Modeling cortical bone adaptation using strain gradients[J]. *Proc Inst Mech Eng H*, 2021, 235(6): 636-654.
- [34] Beck B, Drysdale L. Risk factors, diagnosis and management of bone stress injuries in adolescent athletes: a narrative review[J]. *Sports (Basel)*, 2021, 9(4): 52.
- [35] Saunier J, Chapurlat R. Stress fracture in athletes[J]. *Joint Bone Spine*, 2018, 85(3): 307-310.
- [36] Kaiser PB, Guss D, DiGiovanni CW. Republication of "Stress fractures of the foot and ankle in athletes"[J]. *Foot Ankle Orthop*, 2023, 8(3): 24730114231195045.
- [37] O'Brien FJ, Taylor D, Lee TC. Microcrack accumulation at different intervals during fatigue testing of compact bone[J]. *J Biomech*, 2003, 36(7): 973-980.
- [38] Hadid A, Epstein Y, Shabshin N, *et al*. Biomechanical model for stress fracture-related factors in athletes and soldiers[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2018, 50(9): 1827-1836.
- [39] Harder AT, An YH. The mechanisms of the inhibitory effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on bone healing: a concise review[J]. *J Clin Pharmacol*, 2003, 43(8): 807-815.
- [40] Lisowska B, Kosson D, Domaracka K. Positives and negatives of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in bone healing: the effects of these drugs on bone repair[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 1809-1814.
- [41] Yang D, Xu K, Xu X, *et al*. Revisiting prostaglandin E₂: a promising therapeutic target for osteoarthritis[J]. *Clin Immunol*, 2024, 260: 109904.
- [42] Teitelbaum SL. Osteoclasts: what do they do and how do they do it? [J]. *Am J Pathol*, 2007, 170(2): 427-435.
- [43] Delgado Calle J, Bellido T. The osteocyte as a signaling cell[J]. *Physiol Rev*, 2022, 102(1): 379-410.
- [44] Hughes JM, Castellani CM, Popp KL, *et al*. The central role of osteocytes in the four adaptive pathways of bone's mechanostat[J]. *Exerc Sport Sci Rev*, 2020, 48(3): 140-148.
- [45] Smit TH. Finite element models of osteocytes and their load-induced activation[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2022, 20(2): 127-140.
- [46] Tresguerres FGF, Torres J, López-Quiles J, *et al*. The osteocyte: a multifunctional cell within the bone[J]. *Ann Anat*, 2020, 227: 151422.
- [47] Cheng H, Huang H, Guo Z, *et al*. Role of prostaglandin E₂ in tissue repair and regeneration[J]. *Theranostics*, 2021, 11(18): 8836-8854.
- [48] Pountos I, Georgouli T, Calori GM, *et al*. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect bone healing? A critical analysis[J]. *ScientificWorldJournal*, 2012, 2012: 606404.
- [49] Matsuzaka T, Matsugaki A, Nakano T. Control of osteoblast arrangement by osteocyte mechanoresponse through prostaglandin E₂ signaling under oscillatory fluid flow stimuli[J]. *Biomaterials*, 2021, 279: 121203.
- [50] Ozturk AM, Cila E, Kanatli U, *et al*. Treatment of segmental bone defects in rats by the stimulation of bone marrow osteo-progenitor cells with prostaglandin E₂[J]. *Int Orthop*, 2005, 29(2): 73-77.
- [51] 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]. *J Clin Invest*, 2002, 109(11): 1405-1415.
- [52] Ma Q, Miri Z, Haugen HJ, *et al*. Significance of mechanical loading in bone fracture healing, bone regeneration, and vascularization[J]. *J Tissue Eng*, 2023, 14: 20417314231172573.
- [53] Hughes JM, Popp KL, Yanovich R, *et al*. The role of adaptive bone formation in the etiology of stress fracture[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2017, 242(9): 897-906.
- [54] Chang JK, Wang GJ, Tsai ST, *et al*. Nonsteroidal anti-inflammatory drug effects on osteoblastic cell cycle, cytotoxicity, and cell death[J]. *Connect Tissue Res*, 2005, 46(4-5): 200-210.
- [55] Chang JK, Li CJ, Liao HJ, *et al*. Anti-inflammatory drugs suppress proliferation and induce apoptosis through altering expressions of cell cycle regulators and pro-apoptotic factors in cultured human osteoblasts[J]. *Toxicology*, 2009, 258(2-3): 148-156.
- [56] Costela-Ruiz VJ, Melguizo-Rodríguez L, Illescas-Montes R, *et al*. Effects of therapeutic doses of celecoxib on several physiological parameters of cultured human osteoblasts[J]. *Int J Med Sci*, 2019, 16(11): 1466-1472.
- [57] Aslani S, Rahbarghazi R, Rahimzadeh S, *et al*. Dynamic of miRNA-101a-3p and miRNA-200a during induction of osteoblast

- differentiation in adipose-derived mesenchymal stem cells[J]. *Int J Mol Cell Med*, 2020, 9(2): 140-146.
- [58] 陈瑞婧, 冯韬锦, 程实, 等. 3D培养人脐带间充质干细胞来源的外泌体对成骨细胞分化的作用[J]. *解放军医学杂志*, 2023, 48(4): 411-419.
- [59] Garcia-Martínez O, De Luna-Bertos E, Ramos-Torrecillas J, *et al*. Repercussions of NSAIDs drugs on bone tissue: the osteoblast[J]. *Life Sci*, 2015, 123: 72-77.
- [60] Hadjicharalambous C, Alexaki VI, Alpantaki K, *et al*. Effects of NSAIDs on the osteogenic differentiation of human adipose tissue-derived stromal cells[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2016, 68(11): 1403-1408.
- [61] Zhao K, Han D, He SR, *et al*. N-acetyl-L-cysteine attenuates oxidative stress-induced bone marrow endothelial cells apoptosis by inhibiting BAX/caspase 3 pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 656: 115-121.
- [62] Ye J, Cai H, Xu K, *et al*. Prospect of the foveola formation in the bovine trabecular bone under fatigue process[J]. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*, 2004, 21(1): 57-61.
- [63] Hadjicharalambous C, Alpantaki K, Chatzinikolaïdou M. Effects of NSAIDs on pre-osteoblast viability and osteogenic differentiation [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(1): 740.
- [64] Chow JW, Chambers TJ. Indomethacin has distinct early and late actions on bone formation induced by mechanical stimulation[J]. *Am J Physiol*, 1994, 267(2 Pt 1): E287-E292.
- [65] Park J, Fertala A, Tomlinson RE. Naproxen impairs load-induced bone formation, reduces bone toughness, and diminishes woven bone formation following stress fracture in mice[J]. *Bone*, 2019, 124: 22-32.
- [66] 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]. *J Orthop Res*, 2007, 25(12): 1559-1567.
- [67] Sherk VD, Carpenter RD, Giles ED, *et al*. Ibuprofen before exercise does not prevent cortical bone adaptations to training[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2017, 49(5): 888-895.
- [68] Pead MJ, Lanyon LE. Indomethacin modulation of load-related stimulation of new bone formation *in vivo*[J]. *Calcif Tissue Int*, 1989, 45(1): 34-40.
- [69] Giannoudis PV, MacDonald DA, Matthews SJ, *et al*. Nonunion of the femoral diaphysis. The influence of reaming and non-steroidal anti-inflammatory drugs[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2000, 82(5): 655-658.
- [70] Burd TA, Hughes MS, Anglen JO. Heterotopic ossification prophylaxis with indomethacin increases the risk of long-bone nonunion[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2003, 85(5): 700-705.
- [71] Reuben SS, Ablett D, Kaye R. High dose nonsteroidal anti-inflammatory drugs compromise spinal fusion[J]. *Can J Anaesth*, 2005, 52(5): 506-512.
- [72] Sagi HC, Jordan CJ, Barei DP, *et al*. Indomethacin prophylaxis for heterotopic ossification after acetabular fracture surgery increases the risk for nonunion of the posterior wall[J]. *J Orthop Trauma*, 2014, 28(7): 377-383.
- [73] Brewer CB, Bentley JP, Day LB, *et al*. Resistance exercise and naproxen sodium: effects on a stable PGF2 α metabolite and morphological adaptations of the upper body appendicular skeleton [J]. *Inflammopharmacology*, 2015, 23(6): 319-327.
- [74] Adolphson P, Abbaszadegan H, Jonsson U, *et al*. No effects of piroxicam on osteopenia and recovery after Colles' fracture. A randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective trial[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 1993, 112(3): 127-130.
- [75] Aliuskevicius M, Østgaard SE, Vestergaard P, *et al*. The influence of ibuprofen on the healing of nonsurgically treated Colles' fractures [J]. *Orthopedics*, 2021, 44(2): 105-110.
- [76] Nuelle JAV, Coe KM, Oliver HA, *et al*. Effect of NSAID use on bone healing in pediatric fractures: a preliminary, prospective, randomized, blinded study[J]. *J Pediatr Orthop*, 2020, 40(8): e683-e689.
- [77] Aliuskevicius M, Østgaard SE, Hauge EM, *et al*. Influence of ibuprofen on bone healing after Colles' fracture: a randomized controlled clinical trial[J]. *J Orthop Res*, 2020, 38(3): 545-554.
- [78] Brattwall M, Turan I, Jakobsson J. Pain management after elective hallux valgus surgery: a prospective randomized double-blind study comparing etoricoxib and tramadol[J]. *Anesth Analg*, 2010, 111(2): 544-549.
- [79] Drendel AL, Gorelick MH, Weisman SJ, *et al*. A randomized clinical trial of ibuprofen *versus* acetaminophen with codeine for acute pediatric arm fracture pain[J]. *Ann Emerg Med*, 2009, 54(4): 553-560.
- [80] 阿里木江·玉素甫, 阿孜姑·玉素甫, 阿不都拉·阿不来提, 等. 非甾体抗炎药应用于骨愈合期的疗效及安全性的Meta分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2023, 27(21): 17-24.
- [81] Fedgo AA, Stahlman S. Increased risk for stress fractures and delayed healing with NSAID receipt, U.S. Armed Forces, 2014-2018 [J]. *MSSMR*, 2020, 27(2): 18-25.
- [82] Kohrt WM, Barry DW, Van Pelt RE, *et al*. Timing of ibuprofen use and bone mineral density adaptations to exercise training[J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(6): 1415-1422.
- [83] Duff WR, Chilibeck PD, Candow DG, *et al*. Effects of ibuprofen and resistance training on bone and muscle: a randomized controlled trial in older women[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2017, 49(4): 633-640.
- [84] Geusens P, Emans PJ, de Jong JJ, *et al*. NSAIDs and fracture healing [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2013, 25(4): 524-531.
- [85] van Esch RW, Kool MM, van As S. NSAIDs can have adverse effects on bone healing[J]. *Med Hypotheses*, 2013, 81(2): 343-346.
- [86] Luo JD, Miller C, Jirjis T, *et al*. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the osteogenic activity in osseointegration: a systematic review[J]. *Int J Implant Dent*, 2018, 4(1): 30.
- [87] Xie Y, Pan M, Gao Y, *et al*. Dose-dependent roles of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in abnormal bone remodeling and skeletal regeneration[J]. *Cell Biosci*, 2019, 9: 103.
- [88] Tucker WA, Birt MC, Heddings AA, *et al*. The effect of postoperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs on nonunion rates in long bone fractures[J]. *Orthopedics*, 2020, 43(4): 221-227.
- [89] 安佰京, 梁丽, 赵喆, 等. 骨膜厚度高频超声测量对标MRI在训练后胫骨应力性骨损伤诊断中的应用[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志* [J]. 2021, 16(6): 654-656.
- [90] van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of fractures[J]. *Bone*, 2000, 27(4): 563-568.
- [91] Lane NE, Bauer DC, Nevitt MC, *et al*. Aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug use in elderly women: effects on a marker of bone resorption. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group[J]. *J Rheumatol*, 1997, 24(6): 1132-1136.

- [92] Bauer DC, Orwoll ES, Fox KM, *et al.* Aspirin and NSAID use in older women: effect on bone mineral density and fracture risk. Study of Osteoporotic Fractures Research Group[J]. *J Bone Miner Res*, 1996, 11(1): 29-35.
- [93] Solaiman RH, Dirnberger J, Kennedy NI, *et al.* The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drug use on soft tissue and bone healing in the knee: a systematic review[J]. *Ann Jt*, 2024, 9: 3.
- [94] Constantinescu DS, Campbell MP, Moatshe G, *et al.* Effects of perioperative nonsteroidal anti-inflammatory drug administration on soft tissue healing: a systematic review of clinical outcomes after sports medicine orthopaedic surgery procedures[J]. *Orthop J Sports Med*, 2019, 7(4): 2325967119838873.
- [95] Vyas A, Purohit A, Ram H. Assessment of dose-dependent reproductive toxicity of diclofenac sodium in male rats[J]. *Drug Chem Toxicol*, 2019, 42(5): 478-486.
- [96] Monteiro C, Silvestre S, Duarte AP, *et al.* Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the elderly: an analysis of published literature and reports sent to the portuguese pharmacovigilance system[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(6): 3541.
- [97] 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]. *J Orthop Res*, 2003, 21(4): 670-675.
- [98] Sluter MN, Hou R, Li L, *et al.* EP2 antagonists (2011-2021): a decade's journey from discovery to therapeutics[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(16): 11816-11836.

(责任编辑: 纪方方)

