

·循证医学·

选择性 COX-2 抑制剂和非选择性 COX-1 和 COX-2 抑制剂在预防全髋关节置换术后异位骨化的 Meta 分析

徐步国^{1,2}, 薛德挺¹, 王祥华¹, 严世贵¹

(1. 浙江大学医学院附属第二医院骨科, 浙江 杭州 310009; 2. 苍南县第三人民医院骨科, 浙江 温州 325804)

【摘要】 目的: 比较选择性环加氧酶-2(COX-2)抑制剂和传统的非选择性 NSAIDs 药用于预防全髋关节置换(THA)术后异位骨化(HO)临床疗效。方法: 通过计算机检索 MEDLINE、EMBASE、CENTRAL、科学引文索引等数据库, 收集选择性 COX-2 抑制剂和非选择性 COX-1 和 COX-2 抑制剂用于预防全髋关节置换术后异位骨化的随机临床试验。按照 Cochrane 协作网的标准对纳入的文献进行质量评估并提取有效数据, 应用统计软件 Stata10.0 版本进行数据分析。比较两组在不同 Brooker 分期的异位骨化发生率。结果: 共纳入 4 个符合条件的随机对照试验, 808 例患者。Meta 分析结果表明, 两组间异位骨化总发病率比较差异无统计学意义($RR=1.08, 95\%CI: 0.71\sim 1.64, P=0.73$), 重度异位骨化发病率(Brooker II, III)($RR=0.83, 95\%CI: 0.48\sim 1.42, P=0.49$)和任意 Brooker 分型的 HO, 两组之间比较差异无统计学意义。在整个研究中, 16 例接受非选择性 COX 抑制剂的患者(4.4%)因胃肠道反应终止治疗; 而选择性 COX-2 抑制剂组中 10 例患者(2.7%)因胃肠道反应终止治疗。结论: 选择性 COX-2 抑制剂与非选择性 NSAIDs 药用于预防全髋关节置换术后异位骨化同样有效。考虑到非选择性 NSAIDs 药的胃肠道不良反应, 建议选择性 COX-2 抑制剂的预防全髋关节置换术后异位骨化。

【关键词】 骨化, 异位性; 关节成形术, 置换, 髋; 消炎药, 非甾类; Meta 分析

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2014.07.018

Selective COX-2 inhibitor versus nonselective COX-1 and COX-2 inhibitor in the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty: a meta-analysis of randomised trials XU Bu-guo, XUE De-ting, WANG Xiang-hua, and YAN Shi-gui*. * Department of Orthopaedics, the Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310009, Zhejiang, China

ABSTRACT **Objective:** To evaluate the clinical efficiency of selective cyclo-oxygenase-2 (COX-2) inhibitor compared to traditional nonselective NSAIDs for the prevention of heterotopic ossification (HO) after total hip arthroplasty (THA). **Methods:** By searching Medline, Embase, CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) and Science Citation Index et al, only randomised controlled studies of selective COX-2 inhibitors VS nonselective COX-1 and COX-2 inhibitors for the prevention of HO after THA were included. The quality assessment of included studies was evaluated according to the standard of the Cochrane Collaboration, and the data were analysed by statistic software Stata 10.0. The HO incidence of both groups in different degrees was compared. **Results:** Four eligible randomised controlled trials of totally 808 patients were included. Meta-analysis results showed that no statistically significant difference was found in overall incidence of HO ($RR=1.08, 95\%CI: 0.71\sim 1.64, P=0.73$), incidence of moderate severe HO (Brooker II and III) ($RR=0.83, 95\%CI: 0.48\sim 1.42, P=0.49$) and any grade of Brooker classification between two groups. In all included studies, 16 patients receiving nonselective COX inhibitor (4.4%) discontinued treatment because of gastrointestinal toxicity, whereas 10 patients in the selective COX-2 inhibitor group (2.7%) discontinued for gastrointestinal side effects. **Conclusion:** The selective COX-2 inhibitors are as equally effective as nonselective NSAIDs for the prevention of HO after THA. Considering the side effects of nonselective NSAIDs, selective COX-2 inhibitors were recommend for the prevention of HO after THA.

KEYWORDS Ossification, heterotopic; Arthroplasty, replacement, hip; Anti-inflammatory agents, non-steroidal; Meta-analysis

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2014, 27(7):609-614 www.zggszz.com

通讯作者: 严世贵 E-mail: zrjwsj@zju.edu.cn

Corresponding author: YAN Shi-gui E-mail: zrjwsj@zju.edu.cn

异位骨化是一种常见的髋关节术后并发症, 在外科手术如全髋关节置换术和髋臼创伤外科中常

见。异位骨化确切的病因还不是很清楚,许多因素和异位骨化的发生率相关,甚至外科手术也是原因之一^[1]。Schmidt 等^[2]报道,未预防的异位骨化发病率据报道高达 60%~75%。包括放射疗法,非甾体类抗炎药(NSAIDs)和二磷酸^[3-4]等许多预防措施已被用来预防异位骨化,其中 NSAIDs 药已被推荐作为一般手术后预防^[5]。然而,传统的 NSAIDs 药常见的胃肠道不良反应给患者带来了困扰并限制了它们的应用。非甾体抗炎药抑制异位骨化的确切机制还不是很清楚。COX 酶包括 2 个亚型,COX-1 和 COX-2。COX-1 相关联的胃肠道毒性与非选择性抑制剂 NSAIDs 药物有关^[6]。选择性 COX-2 抑制剂似乎没有与 COX-1 相关的胃肠道副作用的缺点。然而,选择性 COX-2 抑制剂是否与非选择性 NSAIDs 药一样能预防全髋关节置换术后异位骨化,目前还不清楚。一些随机对照试验,试图解决这个问题,但结果似乎尚无定论^[7-10]。为了明确这个问题,笔者对可用的随机对照试验比较选择性 COX-2 抑制剂和非选择性 COX 抑制剂的 NSAIDs 药用于预防全髋关节置换术后异位骨化进行 Meta 分析。

1 材料与与方法

1.1 文献检索 笔者检索了 MEDLINE (1966 年至 2012 年 6 月),EMBASE (1980 年至 2012 年 6 月),科学引文索引 (1981 年至 2012 年 6 月),CENTRAL 和 Cochrane 系统评价数据库 (Cochrane 图书馆,2012 年第 2 期)的随机临床试验,比较选择性 COX-2 抑制剂和非选择性 COX-1 和 COX-2 抑制剂用于预防全髋关节置换术后异位骨化。笔者还搜查未发表的试验和正在进行中使用的临床试验资料库,包括美国国家卫生研究院(2012 年 6 月),国家研究注册(2012 年 6 月),当前对照试验(2012 年 6 月)。检索词包括:“异位骨化”,“异位骨的形成”,“全髋关节置换术”,“骨折”。出版的年限和语言不受限制。扫描所有纳入研究的参考文献列表,以确定更多的潜在的相关研究。由两名评价者独立筛选,确定论文的标题和摘要,并获得完整的文本副本的所有可能相关研究。

1.2 纳入标准 ①研究设计:任何预防全髋关节置换术后异位骨化的随机对照试验。②研究对象:髋部手术方式为全髋关节置换术,不管退变、关节炎症、先天畸形、骨折等原因引起。③干预措施:选择性 COX-2 抑制剂和非选择性 COX 抑制剂(NSAIDs 药物)。④测量指标:选择性 COX-2 抑制剂与非选择性 NSAIDs 药预防全髋关节置换术后异位骨化率的测量。

1.3 观察指标 ①干预后总体异位骨化情况。②不同 Brooker^[11]分级患者异位骨化情况:0 级,无骨化;

I 级,髋部软组织内有骨岛形成;II 级,在骨盆和股骨近端各有骨化块形成,二者距离 ≥ 1 cm;III 级,在骨盆和股骨近端各有骨化块形成,二者距离 < 1 cm;IV 级,髋关节明显的骨性强直。③胃肠道并发症。④髋关节功能。

1.4 数据提取和质量评价 由两名评价者独立提取试验特征,信息包括个人信息、方法、干预措施以及报告结果。研究质量采用标准化的协议和报告文件的形式。如果有分歧则通过协商解决。为了量化评价者之间协议的标准,采用 κ 统计计算。 κ 统计是一个机会-校正的比例指标,评价范围从+1(完全一致)到-1(完全否认)。评价按 Cochrane 手册系统评价的干预措施来评估每一个研究,包括随机分配的方法、分配隐藏、盲法以及随访的完整性。

1.5 统计分析 Meta 分析结果是在 Cochrane 协作组织和 Meta 分析质量的报告(QUOROM)^[12]指导下,用标准软件(Stata 10.0 版)统计分析。二元变量以相对风险(RR)及 95%可信区间(CI)表示。本研究对失随访和死亡病例采用意向性分析。异质性评估用 I^2 统计方法^[13]。若 $I^2 < 50\%$, $P > 0.05$,表示研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行 Meta 分析;若 $I^2 > 50\%$, $P < 0.05$,表示存在显著异质性,采用随机效应模型 Meta 分析。

2 结果

2.1 文件检索结果 初检获得 891 篇文献,通过其他资源补充获得的文献数 1 篇,阅读文题剔除明显不相关的文献 667 篇(如动物、药理试验等),获得 225 篇文献数;阅读摘要,剔除 173 篇文献(如评论性、非随机试验等),余下 52 篇文献;进一步阅读全文复筛,排除未达到纳入标准的 48 篇文献,最终获得纳入 Meta 分析中包括 4 个随机对照试验(图 1)^[7-10]。

2.2 纳入研究的基本特征和质量评估 表 1 和表 2 分别总结了纳入研究的基本特征和质量评估。所有纳入的研究比较选择性 COX-2 抑制剂和非选择性 COX 抑制剂预防全髋关节置换术后异位骨化,共有 808 例患者。在纳入研究的患者中,由于没有持续的用药或失去随访而剔除了部分患者,其中包括:Barthel 等^[7]研究中的 22 例患者、van der Heide 等^[8]研究中的 12 例患者、Grohs 等^[9]研究中的 4 例和 Saudan 等^[10]研究中的 10 例患者。Barthel 等^[7]研究中,由于随访 6 个月后高的异位骨化发病率(8/24),服用“美洛昔康”7.5 mg/d 的患者组被终止了研究。因为这组患者没有可比性(其他组的患者都有 12 个月随访),笔者在 Meta 分析中排除了这组资料。因此,在最后的分析中,共有 736 例患者被纳入研究。所有纳入研究的组均有可比性,所有的研究用

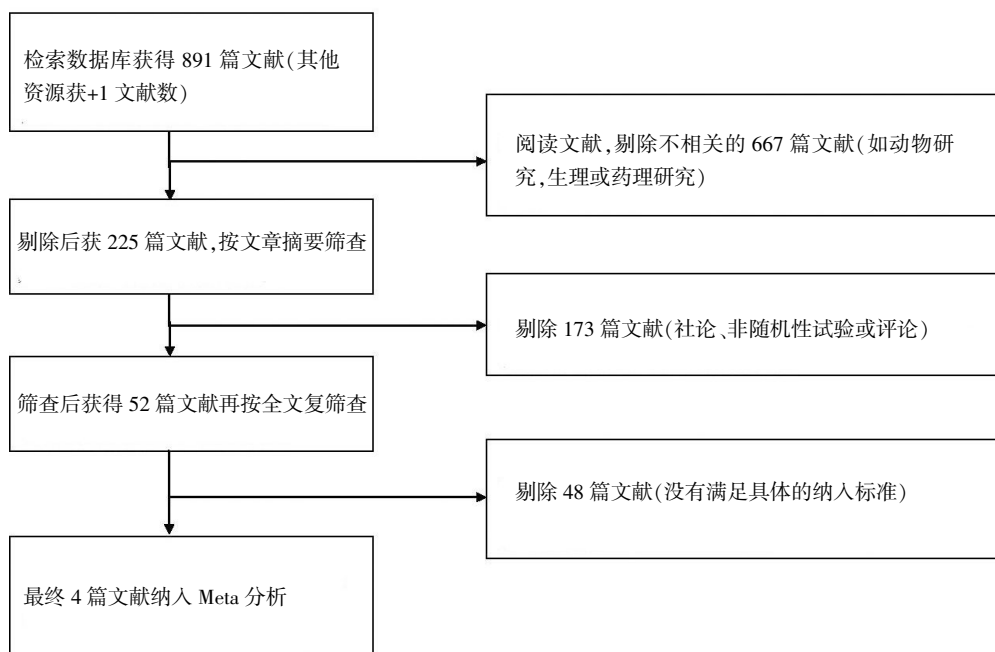


图 1 文献筛选流程及结果

Fig.1 Literature screening process and results

表 1 纳入研究特征^[7-10]

Tab.1 Characteristics of included studies^[7-10]

注:THA:全髋关节置换术;a:分别接受美洛昔康 7.5 mg/d 和 15 mg/d 的 2 个治疗组;b:每日 100 mg,按 25 mg,25 mg,50 mg 方式给药

Note:THA, total hip arthroplasty; a: applied selective COX-2 for 7.5 mg/d and 15 mg/d; b: applied nonselective COX for 100 mg/d, divided into 25 mg, 25 mg, 50 mg

Brooker 分型来评估异位骨化的程度。以调整后评论之间的协议为基准,对纳入研究的协议 κ 系数为 0.89 (95%可信区间为 0.68-0.94),提示审稿人之间良好的一致性数据提取。两组间(选择性 COX-2 抑制剂和非选择性 COX 抑制剂)的比较结果见表 3。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 异位骨化的总发病率 这个结果是基于 4 个研究^[7-10](736 人参加)。因为纳入试验的异位骨化总发病率检测的异质性,笔者采用了随机效应模型。合并 RR 为 1.08,95%CI (0.71~1.64)。这个结果无统计学意义($P=0.73$)(图 2)。

2.3.2 重度 HO 的发病率(Brooker II、III) 这个结

果是基于 4 个研究^[7-10](736 人参加)。齐性检验表明,各试验结果是一致的($P=0.25, I^2=27.0%$)。Meta 分析显示,合并 RR 为 0.83,95%CI (0.48~1.42)。这样的结果差异无统计学意义($P=0.49$)。

2.3.3 不同 Brooker 分级患者 HO 情况 Brooker I 级患者中,因为纳入试验的 HO 总发病率检测的异质性,笔者采用了随机效应模型。合并 RR 为 1.08,95% CI (0.69~1.68)。这个结果没有统计差异($P=0.74$);Brooker II 级患者中,齐性检验表明,各试验的结果是一致的($P=0.38, I^2=0.0%$)。Meta 分析显示,合并 RR 为 1.32,95% CI (0.59~2.96)。这样的结果差异无统计学意义 ($P=0.50$);Brooker III 级患者

为 100 分(63~100 分),而非选择性 COX 抑制剂组 Harris 评分为 96 分(46~100 分)。Harris 髌关节评分和异位骨化分级之间没有相关性。

3 讨论

3.1 疗法的效果分析 Meta 分析的主要目的是评估选择性 COX-2 抑制剂是否与非选择性的 NSAIDs 药预防全髌关节置换术后异位骨化也同样有效。Meta 分析结果表明:在整体异位骨化发病率,重度异位骨化发病率(Brooker II、III)和任意 Brooker 分型中,两组之间结果均无显著统计学差异。

传统的非选择性 NSAIDs 药预防全髌关节置换术后异位骨化已经得到证实^[5]。但是,NSAIDs 药物主要的胃肠道不良反应也是众所周知,包括胃穿孔、溃疡和出血。为了减少不良反应,药物预防时间从 6 周缩短到 2 周,甚至 1 周,这样也能达到相似的预防异位骨化的效果^[14-15]。然而, van der Heide 等^[16]报道,初次全髌关节置换术后短期应用 NSAIDs 药,胃肠道不良反应还是经常见到。通常有 3 种方式不良反应:症状性、内窥镜检查发现和并发症。通过短期预防性应用 NSAIDs 药物,笔者期望 NSAIDs 不良反应限制为症状性和浅表的胃黏膜侵蚀。胃黏膜保护机制是 COX-1 介导的,故选择性 COX-2 抑制剂是一个有可行的方法。笔者的分析和上述的假设是一致的。在选择性 COX-2 抑制剂组,仅 2.7% 的患者因为胃肠道反应终止治疗。

传统的非选择性 NSAIDs 药物有增加术中出血的倾向。Kristensen 等^[17]发现,使用吲哚美辛片可增加围手术期出血,这主要是由于药物减少了血小板凝集。Weber 等^[18]发现,围手术期间应用美洛昔康组(选择性 COX-2 抑制剂)比吲哚美辛组出血减少 17%,这是选择性 COX-2 抑制剂的另一优点。

COX 抑制剂这类药物在骨移植和非骨水泥型假体中的骨折修复及骨长入中的作用受到关注度逐渐增加。一些实验室和临床的证据都表明:NSAIDs 药(选择性和非选择性 COX 抑制剂)具有抑制新骨形成作用^[19-20]。然而,一个对山羊的骨腔模型骨移植研究发现,接受“Meloxicam”或“Ketoprofen”(非选择性 NSAIDs)治疗的骨腔模型组 and 没有接受 NSAIDs 治疗的骨腔模型组中,二者移植骨的骨长入没有差异^[21]。Wurnig 等^[22]报道了类似的结果:非骨水泥型股骨柄全髌关节置换术后随访 6 年显示,接受了吲哚美辛预防 HO 的治疗组和没有应用任何 NSAIDs 药物对照组,二者股骨柄假体周围骨密度和放射性松动无显著差异。因此,NSAIDs 药物对延迟骨折愈合和抑制骨长入作用是有限的。此外,一些研究表明,长期处方选择性 COX-2 抑制剂会增加心血管事

件的风险^[23]。因为使用这些药物用于预防异位骨化多数是短期的,所以心血管事件的风险是非常低的。

因此,NSAIDs 药物的治疗效果主要在于环加氧酶-2(COX-2)的抑制,而不良反应主要在于 COX-1 抑制。笔者的 Meta 分析结果表明:选择性 COX-2 抑制剂与非选择性的 NSAIDs 药预防全髌关节置换术后异位骨化也同样有效。相比非选择性 NSAIDs 药,选择性 COX-2 抑制剂治疗组具有更低的不良反应和更好的依从性。国内柳海平等^[24]报道,应用甘肃省中医院制剂科的消肿止痛合剂预防全髌关节置换术后异位骨化效果与消炎痛相似,但是胃肠道不良反应明显减少,这给广大医师治疗和预防全髌关节置换术后 HO 提供了新的选择。

3.2 研究的局限性 因为系统误差和随机误差,所有的 Meta 分析可能有潜在的偏见^[25]。本研究的 Meta 分析可能有几个局限性:首先,包括研究和参与者的数量相对较小。其次,所有纳入研究使用胃肠黏液保护,所以在这两个群体^[7-9]的胃肠道不良反应是罕见的。故药物安全性的比较是有限的。第三,只有 1 项研究^[9]报道采用 Harris 评分髌关节功能。功能分析可提供互补性的影响异位骨化的临床资料。遗憾的是,没有足够资料进行 Meta 分析。

综上所述,虽然本文有一定的局限性,根据现有的数据,选择性 COX-2 抑制剂与非选择性的 NSAIDs 药在预防全髌关节置换术后异位骨化同样有效。考虑到传统的非选择性 NSAIDs 药的不良反应,笔者建议选择选择性 COX-2 抑制剂的预防全髌关节置换术后异位骨化。然而,我们的结果还需要未来的多中心、精心设计的随机对照试验进一步证实。

参考文献

- [1] Guo JJ, Tang N, Yang HL, et al. Impact of surgical approach on postoperative heterotopic ossification and avascular necrosis in femoral head fractures: a systematic review[J]. *Int Orthop*, 2010, 34(3): 319-322.
- [2] Schmidt SA, Kjaergaard-Andersen P, Pedersen NW, et al. The use of indomethacin to prevent the formation of heterotopic bone after total hip replacement. A randomized, double-blind clinical trial[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1988, 70(6): 834-838.
- [3] Schauwecker J, Pohlig F, Toepfer A, et al. Heterotopic ossifications in total hip arthroplasty: prophylaxis and therapy[J]. *Orthopade*, 2011, 40(6): 500-505.
- [4] Pakos EE, Stafilas KS, Tsekeris PG, et al. Combined radiotherapy and indomethacin for the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty[J]. *Strahlenther Onkol*, 2009, 185(8): 500-505.
- [5] Neal BC, Rodgers A, Clark T, et al. A systematic survey of 13 randomized trials of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of heterotopic bone formation after major hip surgery[J]. *Acta Orthop Scand*, 2000, 71(2): 122-128.
- [6] van der Linden MW, Gaugris S, Kuipers EJ, et al. Cox-2 inhibitors:

complex association with lower risk of hospitalization for gastrointestinal events compared to traditional NSAIDs plus proton pump inhibitors[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2009, 18(10): 880-890.

[7] Barthel T, Baumann B, Nöth U, et al. Prophylaxis of heterotopic ossification after total hip arthroplasty: a prospective randomized study comparing indomethacin and meloxicam[J]. *Acta Orthop Scand*, 2002, 73(6): 611-614.

[8] van der Heide HJ, Rijnberg WJ, Van Sorge A, et al. Similar effects of rofecoxib and indomethacin on the incidence of heterotopic ossification after hip arthroplasty[J]. *Acta Orthop*, 2007, 78(1): 90-94.

[9] Grohs JG, Schmidt M, Wanivenhaus A. Selective COX-2 inhibitor versus indomethacin for the prevention of heterotopic ossification after hip replacement: a double-blind randomized trial of 100 patients with 1-year follow-up[J]. *Acta Orthop*, 2007, 78(1): 95-98.

[10] Saudan M, Saudan P, Perneger T, et al. Celecoxib versus ibuprofen in the prevention of heterotopic ossification following total hip replacement: a prospective randomised trial[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2007, 89(2): 155-159.

[11] Brooker AF, Bowerman JW, Robinson RA, et al. Ectopic ossification following total hip replacement. Incidence and a method of classification[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1973, 55(8): 1629-1632.

[12] Urrutia G, Tort S, Bonfill X. Meta-analyses (QUOROM) [J]. *Med Clin (Barc)*, 2005, 125(suppl 1): 32-37.

[13] Galbraith RF. A note on graphical presentation of estimated odds ratios from several clinical trials[J]. *Stat Med*, 1988, 7(8): 889-894.

[14] Cella JP, Salvati EA, Sculco TP. Indomethacin for the prevention of heterotopic ossification following total hip arthroplasty. Effectiveness, contraindications, and adverse effects[J]. *J Arthroplasty*, 1988, 3(3): 229-234.

[15] Hoffmann S, Trnka HJ, Metzenroth H, et al. General short-term indomethacin prophylaxis to prevent heterotopic ossification in total hip arthroplasty[J]. *Orthopedics*, 1999, 22(2): 207-211.

[16] van der Heide HJ, Koorevaar RT, Schreurs BW, et al. Indomethacin for 3 days is not effective as prophylaxis for heterotopic ossification after primary total hip arthroplasty[J]. *J Arthroplasty*, 1999, 14(7): 796-799.

[17] Kristensen SS, Pedersen P, Pedersen NW, et al. Combined treatment with indomethacin and low-dose heparin after total hip replacement. A double-blind placebo-controlled clinical trial[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 1990, 72(3): 447-449.

[18] Weber EW, Slappendel R, Durieux ME, et al. COX-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs and perioperative blood loss in hip surgery. A randomized comparison of indomethacin and meloxicam[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2003, 20(12): 963-966.

[19] Goodman S, Ma T, Trindade M, et al. COX-2 selective NSAID decreases bone ingrowth in vivo[J]. *J Orthop Res*, 2002, 20(6): 1164-1169.

[20] Simon AM, O'Connor JP. Dose and time-dependent effects of cyclooxygenase-2 inhibition on fracture-healing[J]. *J Bone Jt Surg Am*, 2007, 89(3): 500-511.

[21] van der Heide HJ, Hannink G, Buma P, et al. No effect of ketoprofen and meloxicam on bone graft ingrowth: a bone chamber study in goats[J]. *Acta Orthop*, 2008, 79(4): 548-554.

[22] Wurnig C, Schwameis E, Bitzan P, et al. Six-year results of a cementless stem with prophylaxis against heterotopic bone[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1999, (361): 150-158.

[23] Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib: final analysis of the APPROVe trial[J]. *Lancet*, 2008, 372(9651): 1756-1764.

[24] 柳海平, 李玉吉, 王承祥, 等. 消肿止痛合剂预防全髋关节置换术后异位骨化的临床研究[J]. *中国骨伤*, 2011, 24(10): 857-860.

Liu HP, Li YJ, Wang CX, et al. Clinical study on the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty by *Xiaozhong Zhitong* (消肿止痛) mixture[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2011, 24(10): 857-860. Chinese with abstract in English.

[25] Noordzij M, Zoccali C, Dekker FW, et al. Adding up the evidence: systematic reviews and meta-analysis[J]. *Nephron Clin Pract*, 2011, 119(4): c310-316.

(收稿日期: 2013-08-20 本文编辑: 王玉蔓)

·读者·作者·编者·

本刊关于作者姓名排序的声明

凡投稿本刊的论文,其作者姓名及排序一旦在投稿时确定,在编排过程中不再作改动,特此告知。

《中国骨伤》杂志社