

· 骨形成疗法 ·

骨质疏松的成骨疗法 ——氟及其氟加钙联合治疗法

李全祥

1 氟疗法的提出及氟的作用机理

骨质疏松 (osteoporosis, OP) 的氟疗法是由 Rich 等人^[1], 在美国饮用水含高氟 (4~6ppm)^[2] 的地区 OP 的发病率明显低的流行病学调查基础上提出来的。该调查在欧洲得到了证实^[3]。采用 Rich 等人的氟疗法, OP 患者获得了正钙平衡及骨矿化作用的增加。

继上述研究之后, 许多其他学者的研究也相继肯定了氟疗法对 OP 的疗效^[4]。1984 年 WHO 推荐了氟疗法, 并在几次国际会议^[5]和一知名骨学家的论著^[6]中对氟疗法进行了广泛的讨论。目前, OP 的氟疗在欧洲, 尤其奥地利、比利时、法国、德国、卢森堡、荷兰、瑞典和意大利被广泛应用; 我国一些医院已经开始应用氟化物加钙进行骨质疏松症的治疗。

氟的作用机制: 氟作为一种微量元素对骨和牙的生长与维持是必不可少的。它存在于正常人体各组织, 血浆中以氟离子 (F^-) 的形成存在, 为 0.6~1.2UEq/L。氟对骨有特殊亲和力, 以氟磷灰石贮存在骨中。通常人体内骨氟的含量随年龄增加而增加, 老年人占干骨矿重的 0.05%~0.1%^[7]。饮用水中含氟高 (1mg/L) 的地区, 血浆及骨的氟含量比低氟饮水区高 3~10 倍^[8]。Roholm 曾描述, 有 10~20 年铝作业史的工人, 由于慢性摄入氟 20~80mg/日, 在 X 线片上显示骨密度明显增高。氟制剂治疗骨质疏松的要素是具有活性的 F^- , 其作用机制包括

如下三个方面。

(1) 氟磷灰石难溶特性的形成: 人体骨的主要矿物成分是羟磷灰石 (三磷酸钙), F^- 以同晶型的形式取代了羟磷灰石空间结构上的 OH^- , 所形成的氟磷灰石晶体比羟磷灰石晶体宽厚, 粗大, 不易溶解^[9], 以致氟磷灰石晶体在骨的转换过程中能较强地拮抗破骨细胞的溶骨作用, 从而抑制骨吸收。

(2) 提高压电流效应: 氟磷灰石较羟磷灰石重, 在机械压力作用下, 氟磷灰石比羟磷灰石产生较强的压电流^[10]。这种作用刺激成骨细胞的活性和骨小梁增生, 致新骨形成。由此解释氟对于负重的中轴骨的明显作用, 及对胫桡骨相对小的影响^[11]。

(3) 氟刺激成骨细胞原有丝分裂作用: Lau 等人^[12]发现治疗剂量的氟抑制成骨细胞特异的酸性磷酸—酪氨酸—蛋白磷酸酶, 导致成骨细胞的磷酸—酪氨酸—蛋白 (P-tyr-Proteins) 的大量增殖, 后者引起成骨细胞的有丝分裂活动增强。由于成骨细胞数量及活性的增加, 促使骨生成增多。试管和动物体内氟对骨的刺激作用, 与用氟治疗 OP 患者新形成表面的增生是一致的^[13]。

氟的生骨作用发生在骨皮质表面和骨小梁, 但对骨小梁的刺激作用比骨皮质早而明显, 因为骨小梁提供了较大的表面积。大量临床资料证明, 用氟钙制剂治疗 6 个月已经可以使 BMD 有统计学意义上的增加。

2 氟加钙的联合生骨治疗法

因为氟刺激骨的形成和抑制骨吸收, 它主

要作用于松质骨占优势的骨,氟制剂是目前治疗中轴骨 OP 最有效的药物^[11]。氟刺激成骨细胞促进新骨有机基质的合成,而基质要变为成熟的骨,必须矿化。由于缺乏适量钙的补充,新骨将难于钙化,结果形成力学强度极弱的“类骨组织”。为预防这种不良反应,在氟治疗期间必须同时补钙^[15]。因此,最佳的氟治疗方法应为:

“氟加钙联合治疗法”。由于它有效,易于服用,价廉,自 1984 年 WHO 推荐该法以来,已为许多国家接受。

3 氟加钙联合疗法对 OP 的疗效

(1) 改善症状(骨痛、活动受限):用一氟磷酸盐加葡萄糖酸钙和柠檬酸钙的联合疗法能明显的改善骨疼痛和活动受限等症(表 1)。

表 1 一氟磷酸盐和钙剂对 OP 症状的疗效

作 者	例数	日剂量(mg)		治疗时间 (月)	症状改善	
		F	Ca		例数	%
Dressler (1984)	33	17	450	6	14	42
Krokowski (1984)	28	15	450	9~15	24	92(1)*
Meier (1984)	30	15	450	3	24	80
Berg (1985)	40	20	600	3	30	75
Eichler (1985)	112	15	450	6	81	72
Ringe (1985)	20	15	450	12	15	75(2)*
Lazzari et al (1987)	15	20	600	3	12	80
Lazzari et al	15		600	3	5	33(3)*
Thovez (1987)	15	20	600	3	12	80
Thovez	15		600	3	6	40(3)*
Chiapuzzo et al (1988)	40	20	600	12	26	65
Venturino et al (1988)	30	20	600	12	30	100
Rettagliat (1988)	30	20	600	12	30	100
Total No.	391				298	76

* ①症状改善发生在治疗 3~6 个月后。 ②诉痛指数(CI)从 1.8 降低到 0.6。

③对照组只作钙治疗。

上表中,在接受 F+Ca 疗法的 11 位作者的 391 例中,3~9 个月后便有 298 例(76%)出现明显的症状改善。Ringe 等人^[12]用休息、活动、负重时的疼痛和活动受限的综合症状提出的“诉痛指数(complaint index, CI)”,研究了 20 例患者,在治疗 12 个月后 CI 由 1.8 降低至 0.6,表明症状的明显改善。Lazzari 和 Thovez 的 30 例双盲研究, F+Ca 组有 80% 的患者在受治 3 月后症状改善,而单纯补钙的对照组仅有 37%,经 Fisher's 法比较具有显著性意义($P=0.006$)。由以上研究结论说明采用 F+Ca 疗法对缓解 OP 症状是有效的。

(2) 增加骨矿含量。

①使椎骨骨矿含量增加: F+Ca 疗法增加 OP 患者椎体骨矿密度(BMD),与 OP 的类型、患者性别、年龄无关。这一点早已在许多临床研究中得以证实^[16]。椎体骨密度的增加主要在松质骨,该部位的矿化增加对皮质骨无损害^[17]。Riggs 等人的 202 例接受 F+Ca 治疗的病人腰椎 BMD 增加 8.2%/年,与单独用 Ca 组增加 0.4%/年比较,有显著意义($P<0.0001$),且随时间推移 BMD 的增加呈线性上升型^[17]。Nagant 对不同类型 OP 伴随椎体压缩性骨折的 101 例患者的研究显示,连续延长 2.6 年治疗的 NaF 组,腰椎 BMD 增加 4.75%/年,而用 Ca 的对照组仅增加 2.43%/年。Farleg 等人^[18],对

389 例 OP 伴椎体压缩性骨折(vertebral stress fracture,VSF)的前瞻性评价,经 F+Ca 连续治疗 28 ± 18 月,结果 QCT 测定 $T_{12} \sim L_1$ 的 BMD 随时间延长而增加,高达 167 mg/cm^3 ,椎体骨折率(vertebral fracture rate,VFR)降低($r = -0.83, P < 0.01$),显示 BMD 的增加与 VFR 呈负相关。Briancon 等人^[19]研究的至少患一个 VSF 的 74 例 OP 病人。在二年的接受 F+Ca 疗法和 V_{D3} 治疗后,髂骨骨活检发现骨生成面成两倍增加,类骨缘变宽,骨吸收面保持不变;四环素双标记显示骨矿化正常,无骨软化征象,新形成骨的类骨质/矿化基质比率结构正常。氟加钙疗法是否有效,取决于氟的生物利用度及合理的补钙,氟疗法的有效剂量阈值大约是 F $10 \sim 20 \text{ mg/日}$ ^[36]等效制剂,如同时加雌激素则氟的用量会更少。

②对周围骨骨矿量和骨密度的影响:尽管比中对中轴骨的作用小,F⁻+Ca²⁺ 疗法对周围骨也有成骨作用。Riggs 等人^[21]在四年对比研究中发现,F⁻+Ca²⁺ 具有对周围骨不同部位骨量的明显增加作用。F⁻+Ca²⁺ 组股骨颈 BMD 增加 12%,粗隆间增加 10%,桡骨中段降低 4%。单纯用钙的对照组,股骨颈、粗隆间和桡骨中段却分别降低 9%,7%,4%。Nagant 等人^[1]的研究进一步证实了,F⁻+Ca²⁺ 治疗对皮质骨占优势的四肢骨 BMC 有小量增加,表明前臂骨中段 BMC 降低 0.91%/年,对照组降低 1.65%/年;桡骨远端 BMC 的累积增加作用为 1.13%/年,而对照组却降低 2.24%/年。Affinito 等人(1993)^[22]对进行性骨量减少,但尚未达 OP 的经绝后妇女所做的为期一年的研究表明:桡骨远端 BMD 增加 3.8%,对照组降低 4.1%;表明 F+Ca 疗法在未达 BMD 骨折阈值之前,对预防经绝后妇女的骨量减少同样有效。

③降低椎体骨折率:

Kanis^[23]指出如 VFR 危险度降低 15%,意味着美国减少 50000 个椎体骨折,英国减少 15000 个,有着明显的医疗及经济效益。许多临床研究证明,连续 F+Ca 治疗一年后中轴骨的 VFR 降低 10%~40%/年,疗效随时间呈进行

性增强。Riggs 等人^[24]对有一个以上 VSF 的 147 例经绝后 OP 病人的 VFR 作了 4~6 年的前瞻性调查,结果表明:NaF+Ca 或 Ca+雌激素(Estroil,est.)的治疗降低 VFR50%以上,而 NaF+Ca+est. 的联合治疗具有增强作用,降低 VFR 在 90%以上。Mamelle 等人^[25]研究 466 例 OP 伴 VSF 患者的 F+Ca 治疗,二年后氟疗法组的 VFR 比对照组低 11.6%。Pak 等人^[26]观察的 44 例,两个组按不同方法先后给予 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 、NaF 和 Ca 剂,一组治疗 2.7 年,二组为 3.1 年,结果第二组 $L_2 \sim L_4$ BMD 增加 4.1%,VFR 从 1.3 病人/年降低到 0.7 病人/年,第一组 VFR 从 0.68 降低到 0.07 病人/年,两个组 VFR 降低均有显著意义($P < 0.001$)。Ringe 等人^[27]的 72 例患者,在 2~3 年的 F+Ca 治疗后,VFR 分别从 33.3%降低到 19.4%和 6%,与治疗的第一年比较具有显著意义($P < 0.01$)。

④对类固醇引起的骨质疏松症的疗效:

由于类风湿关节炎、支气管哮喘、皮肤病、器官移植等疾患而长期使用糖皮质激素治疗者,骨量的丢失可致 OP 并伴骨折,此类骨质疏松称为类固醇性骨质疏松症(steroid induced osteoporosis,SOP)。SOP 是由于对骨形成较强的抑制作用及相对小的骨吸收增加所致^[28]。因此,SOP 很适宜用 F+Ca 治疗,氟疗法通过氟磷灰石的形成直接刺激成骨细胞并抑制骨吸收,且对 SOP 的预防有效。

4 氟疗法的不良反应

(1) 对胃肠道的刺激:用于治疗 OP 的 NaF 离解后释放出 F⁻,与胃中的 H⁺ 形成氢氟酸(HF)使高达 50%的受治患者出现恶心、呕吐、腹痛、腹泻、胃肠出血等刺激症^[23],有 10%的人被迫停药;肠溶型 NaF 制剂使胃肠反应减少,但 F⁻ 的生物利用度降低,疗效减弱。

(2) 下肢疼痛综合征(lower extremity pain syndrome,LEPS):Nagant 等人发现大剂量的 NaF 治疗 2~3 年后,受治病人的 10%~20%出现 LEPS,通常发生在下肢骨,以肿胀、触痛和疼痛不适为特征,但一般可自行消失,采

用 $<20\sim 25\text{mg/日}$ 等效氟的小剂量氟制剂并联合 Ca^{2+} 治疗,LEPS的发生率 $<2\%$ ^[24]。AKP的突然增高是LEPS的警告标志及暂停氟治疗的指针,也是补钙不足的信号^[1]。

(3) 骨软化:氟刺激成骨细胞产生有机基质,要变为成熟骨,基质必须矿化,因而补 Ca^{2+} 是必不可少的。由于 Ca^{2+} 的不足或缺乏,致基质不全矿化,产生对机械承受力极低的类骨质,而易于引起骨折。

5 不同氟制剂及 $\text{F}^- + \text{Ca}^{2+}$ 的固定结合剂

(1) 氟化钠(NaF): NaF 是治疗OP最早应用的氟制剂。空腹时生物效价高,但它与某些无机盐类发生反应,特别是 Ca^{2+} 及 Mg^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Fe^{2+} 和某些药物如铝盐、 H_2 受体阻滞剂。 NaF 的 F^- 生物利用度在正常人和OP病人是不一样的,约有20%的OP病人对 NaF 治疗无效。 F^- 在pH偏酸的胃中形成氢氟酸(HF),对胃粘膜产生不能耐受的刺激性,刺激反应达受治疗人的50%^[19,20,25,30]。

(2) 胃保护型 NaF (gastroprotected NaF , GP- NaF):GP- NaF 虽然解决了胃的耐受性,但由于 F^- 与肠中的 Ca^{2+} 等物质结合而降低了该制剂的生物利用度,致疗效不可靠。此外还有胃肠中的 Mg^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Fe^{2+} 、抗酸药物铝盐和 H_2 阻滞剂等都可与 F^- 结合,从而降低氟的生物利用度。因此,无论是 NaF ,还是Gp- NaF 都不应与补 Ca^{2+} 或含 Ca^{2+} 食物同时摄取, NaF 与 Ca^{2+} 这种配位禁忌,使 $\text{F}^- + \text{Ca}^{2+}$ 疗法难以进行。

(3) 一氟磷酸钠(sodium monofluorophosphate, Na_2FPO_3): NaF 致明显的胃肠刺激;GP- NaF 在肠中离解后,氟与肠道中的 Ca 结合形成氟化钙(CaF_2),后者在胃肠中实际上是不可溶的,Ericsson等人^[11]首先采用了新一代氟制剂:一氟磷酸钠(Na_2FPO_3),使氟疗法取得了明显的进展,并在其后的临床研究中获得成功。

Na_2FPO_3 是水溶性的,在胃肠中可离解成 Na^+ 和 FPO_3^- 离子。 FPO_3^- 在胃中不会与 H^+

形成 HF ,而可与 Ca^{2+} 结合形成可溶性的氟磷酸钙(CaFPO_3)。故此, Na_2FPO_3 与或不与药用钙盐或含钙食物同时服用,都不会减损氟的生物利用度,也不会引起胃肠刺激症。

FPO_3^- 在胃中便以其原形开始被吸收,但主要吸收部位在小肠上段。在肠细胞和血液、 FPO_3^- 被硷性磷酸酶迅速水解成 F^- 和 PO_4^{3-} 离子。口服等效剂量的 Na_2FPO_3 80mg片剂或溶液(含等效 F^- 10.5mg),与口服 NaF 23.2mg(等效 F^- 10.5mg)溶液在Setnikar等人^[32]对12名健康志愿受试者的研究中, F^- 的生物利用度,药物动力学模型都是相似的。

(4) $\text{F}^- + \text{Ca}^{2+}$ 的固定结合剂(特乐定, TRIDIN):为避免非钙化类骨质的形成及LEPS,氟疗法必须总是与补钙结合进行^[33]。 Na_2FPO_3 与 Ca^{2+} 剂的分开给药,常引起两种成份的比例失调,易使患者产生类骨组织生成的危险性,或产生骨的高钙化或骨外组织的钙沉积。 F^- 与 Ca^{2+} 按恰当的比例联合给药,避免了上述不良反应。 $\text{F}^- + \text{Ca}^{2+}$ 疗法允许 $\text{F} : \text{Ca}$ 的比例范围是 $1 : 30 \sim 1 : 50$ ^[34], Na_2FPO_3 与 Ca^{2+} 盐如按此比例所形成的固定药物制剂,即为对OP治疗的 $\text{F}^- + \text{Ca}^{2+}$ 联合疗法。该法上消化道刺激(约为8%),及LEPS均较小(约3%),无过敏反应;并且有效、安全、便于服用、经济开支小、易于为广大患者所接受。是当前众多的OP防治药物中,唯一用于促使骨形成的药物。特乐定作为一种 $\text{F}^- + \text{Ca}^{2+}$ 的结合剂,不少文献^[36,23]均报道,它对中轴骨和周围骨有着明显的增加BMD的作用(表2)。

特别显著的是Reginster等人的双盲对照研究,表明在用特乐定治疗一年后, L_{2-4} BMD增加4.9%,而单纯 Ca^{2+} 治疗组BMD只增加0.6%,二组进行比较有统计学意义。而Reginster的另一项研究示:特乐定组股骨近端BMD增加1.4%。此外,如在本文第3部分所叙述的那样,它对改善症状^[18],增加骨矿含量^[19-22],降低骨折率^[27-29],以及对SOP的治疗都有着明显的疗效。

表2 特乐定对BMD的作用

作者	病人数	剂量 (片/日)	时间 (月)	BMD作用 (%)
Ringe(1985)	30	1	12	MR*: +2.7
				DR*: +4.7
Ringe(1987)	16	1	24	MR*: +4.9
				DR*: +6.3
Semler(1988)	32	1	24	L ₂ ~L ₄ : +7.2(B)
	13			+6.1(C)
	6			+10.2(D)
Reginster 等(1993)	49	1	12	L ₂ ~L ₄ : +4.9
	57	1	12	L ₂ ~L ₄ : +0.8
	49	1	12	PF: +1.4
	57	1	12	PF: +1.6
Allimto 等(1993)	49	1	12	DR: +3.8
	50	对照	12	DR: -4.1

(A)每片含F⁻5mg, Ca²⁺150mg (B)1型OP (C)1型OP (D)绝经后OP (E)对照组, 治疗仅只用Ca²⁺1000mg

MR: 桡骨中段 DR: 桡骨远端 PF: 股骨近端

参 考 文 献

- Rich C., Ensink J., Ivanovich p. (1964): The effects of sodium fluoride on calcium metabolism of subjects with metabolic bone diseases. *J. Clin. Invest.*, 43, 545-550.
- Leone N. c., Stevenson C. A., Hilbish T. F., Sosman M. C. (1995): A roentgenological study of a human population exposed to high-fluoride domestic water: a ten year study. *Am. J. Roentgenol.*, 74, 875-885.
- Alffram P. A., Heronborg J., Nilsson B. E. R. (1969): The influence of high fluoride content in the drinking water on the bone mineral mass in man. *Acta Orthop. Scand.*, 40, 137-142.
- Jowsey J., Riggs B. L., Kelly P. J., Hoffman D. I. (1972): Effect of combined therapy with sodium fluoride, Vitamin D and calcium on osteoporosis. *Am. J. Med.*, 51, 43-49.
- Krokowski E. (1984): Kombinierte Fluor-Kalzium Therapie der osteoporose. *Fortschr. Med.*, 101, 1067-1070.
- Osteoporose Consensus Bjeenkomst (1985), Rotterdam, 1st June 1985 Consensus Development Conference (1978): Prophylaxis and treatment of osteoporosis. Analborg, Denmark, 1st October 1987.
- International Workshop on Fluoride and Bone (1988), Niagara-on-the Falls, Canada, 12-15 October 1988.
- Heaney R. P., Baylink D. J., Johnston Jr. C. C., Melton III L. J., Meunier P. J., Murray T. M., Nagant de Deuxchaisnes C. (1989): Fluoride therapy for the vertebral crush fracture syndrome. *Annals Int. Medicine*, 1, 678-680.
- Arnall I., Karanen P., Alhava E. M. (1980): The effects of drinking water's fluoride concentration on spongy bone. *Calc. Tiss. Int.*, 31 Suppl., 41.
- Weatherell J. A. (1970): Fluoride and skeletal and dental tissues. In: fluoride and human health. WHO Monograph Series no. 59, 122-123.
- Moreno E. C., Kresak M., Zahradnick T. (1977): Physicochemical aspects of fluoride-apatite systems relevant to the study of dental caries. *Caries Res.*, 11 Suppl. 1, 142-171.
- Bassett C. A. L. (1968): Biological significance of piezo-electricity. *Calc. Tissue Res.*, 1, 252-272.
- Inlisen E. F., Hodgson S. F., Riggs B. L. (1988): Treatment of osteoporosis with sodium fluoride. In: Osteoporosis, etiology, diagnosis and management. Riggs B. L., Melton III L. J. (Eds). Raven Press, New York, P. 415-432.
- Lau K. H., Farley J. R., Baylink D. J. (1987): Molecular mechanism of the mitogenic action of fluoride: inhibition of osteoblastic acid phosphatase-like phosphotyrosyl protein phosphatase activity. In: Osteoporosis 1987, vol. 2 C. Christiansen et al. (Eds), P. 215-221.
- Baylink D. J., Suan P. S., Farley S. M., Farley J. R. (1983): Monofluorophosphate physiology: The effects of fluoride on bone. *Caries Res.*, 17, Suppl. 1, 56-57.
- Baylink D. J., Farley S. M., Smith L. (1983b): Characterisation of skeletal response to fluoride in osteoporosis.

- Clin. Res. 31, 543a.
- 15 Frey H. (1986): Fluoride in osteoporosis by main population of coherent bone cell population. Clin. Orthop., 113, 227—244.
 - 16 Pouilles J. M., Tremolieres F., cause E., Lauvet J. P., Ribot C. (1991): Fluoride therapy in postmenopausal osteopenic women Effect on vertebral and femoral bone density and prediction of bone response. Osteoporosis Int., 1, 103—109.
 - 17 Nagant de Deuxchaisnes C., Devogelaer J. P., Stein F. (1990a): Fluoride treatment for osteoporosis. The Lancet, 336, 48—49.
 - 18 Farley S. M., Wergedal J. E., Farley J. R., Javier L. N., Schulz E. E., Talbort J. R., Libanati C. R., Lindegren L., Bock Goette M. M., Muban S. S., Kimball-Johnson P., Perkel V. S., Cruise R. J., Barlink D. J., (1992): Spinal fractures during fluoride therapy for osteoporosis: relationship to spinal bone density. Osteoporosis Int., 2, 213—218.
 - 19 Briancon D., Meunier P. J. (1981): Treatment of osteoporosis with fluoride, calcium and vitamin D. Orthop. Clin. North America, 12, 629—645.
 - 20 Ringe JD, meunier PJ (1995): What is the future for fluoride in the treatment of osteoporosis. Osteoporosis Int 1995; 5: 71—74.
 - 21 Riggs B. L., Hodgson S. F., O'Fallon W. M., Chao E. Y. S., Wahner H. W., Muhs J. M., Cedel S. L., Melton L. J., (1990): Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. New England J. Med., 322, 802—809.
 - 22 Affinito P., Primizia M., Petrucci G., Fremaloterra F., Landolfi M. M., Votino F., Nappi C. (1993): Effect of administration of monofluorophosphate plus calcium in the prevention of postmenopausal osteoporosis. Gynecological Endocrinology, xx, xxxx.
 - 23 Kanis J. A., (1990): Effect of fluoride on postmenopausal osteoporosis. New England J. Med., 323, 416.
 - 24 Riggs B. L., Seeman E., Hodgson S. F., Taves D. R., O'fallon W. M., (1982): Effect of the fluoride-calcium regimen on vertebral fracture occurrence in postmenopausal osteoporosis. Comparison with conventional therapy. New England J. Med., 306, 446—450.
 - 25 Mamelle N., Meunier P. J., Dusan R., Guillaume M., Martin J. L., gaucher A., Prost A., Zeigler G. (1988): Risk benefit ratio of sodium fluoride treatment in primary vertebral osteoporosis. The Lancet, 2, 361—365.
 - 26 Pak C. Y. C., Sakhae K., Zerwekh J. E., Parcel C., Peterson R., Johnson K. (1989): Safe and effective treatment of osteoporosis with intermittent slow release sodium fluoride: augmentation of vertebral bone mass and inhibition of fracture. J. Clin. Endocrinol. Metabol., 68, 150—159.
 - 27 Ringe J. D., (1989): Fluoridetherapie der Osteoporose. Arzneimitteltherapie, 7, 276—286.
 - 28 Gennari C., Civitelli R., Agnusdei D. (1990): Corticosteroid induced osteoporosis. In: Osteoporosis 1990. C. Christiansen et al. Eds. Third Intern. Symp. on Osteoporosis, Copenhagen, 14—20 October 1990, 1529—1538.
 - 29 Franke J., Hauch S. (1990): Fracture and stress-fracture during NaF-therapy. In: Osteoporosis 1990. Christiansen C., Overgaard K. (Eds). Handeltrykeriet Aps, Aalborg, DK. P. 1479—1483.
 - 30 Spak C. J., Sjostedt S., Eleborg L., Veress B., Perbeck L., Ekstrand J. (1989): Tissue response of gastric mucous after ingestion of fluoride. Brit. Med. J., 298, 1686—1687.
 - 31 Ericsson Y. (1982): Therapie und Prophylaxe der Osteoporose mit kumpatiblen Fluor-und Calciumverbindungen. Med. Orthop. Techn., 102, 9—12.
 - 32 Setnikar I., Maurer H. (1990): Bioequivalence of sodium monofluorophosphate with sodium fluoride and compatibility with calcium. Arzneimittel-Forschung, 40, 994—999.
 - 33 Aloisa J. F., Zanzi I., Vaswani A., Ellis K., Cohn S. b., (1982): Combination therapy for estrogen, fluoride and calcium J. Am. Geriatr. Soc., 30, 13—17.
 - 34 Nagant de Deuxchaisnes C., Devogelaer J. P., Resumont P., Huaux J. P. (1987): Le traitement fluoro-calcique de l'osteoporose fracturaire d'involution. Louvain Medical, 106, 407—432.
 - 35 Reginster J. Y., Zegel B., Heurmans L., Bekkering M., setnikar I., Franchimont P. (1993): Efficacy and safety of monofluorophosphate and calcium in postmenopausal osteoporosis. Fourth Int. Symp. Osteoporosis. Hong Kong 27 March—2 April 1993.