

# 间歇皮下注射人甲状旁腺激素不同片段(hPTH<sub>1-34</sub>及hPTH<sub>1-84</sub>)对去卵巢大鼠股骨及腰椎骨量的影响

邢小平 山本逸雄 森田陆司 周学瀛

**【摘要】** 目的 比较间歇皮下注射人甲状旁腺激素不同片段(hPTH<sub>1-34</sub>)及(hPTH<sub>1-84</sub>)对完整雌性(Non-OVX)大鼠和去卵巢(OVX)大鼠股骨及腰椎1-4骨矿物含量(BMC)和骨密度(BMD)的影响。方法 Wistar 雌性大鼠 176 只,分为 hPTH<sub>1-34</sub> 和 hPTH<sub>1-84</sub> 两大组(各 80 只及 96 只),每组又各自分 4 组(每组各 20 只或 24 只),分别为:两组安慰剂组(未切卵巢及切卵巢)用安慰剂(PBS)进行皮下注射,每周 3 次,共 2 周;两组治疗组(未切卵巢及切卵巢)用 hPTH<sub>1-34</sub> 或 hPTH<sub>1-84</sub> 皮下注射,每周 3 次,共 2 周。结果 1. 卵巢切除术后 3 个月大鼠股骨及腰椎<sub>1-4</sub> BMC 和 BMD 明显下降;2. 两种片段的甲状旁腺激素(hPTH<sub>1-34</sub> 及 hPTH<sub>1-84</sub>)间歇注射均能使 Non-OVX 大鼠和 OVX 大鼠股骨及腰椎 1-4 BMC 和 BMD 较相应对照组明显升高;且腰椎<sub>1-4</sub> 较股骨的 BMC 和 BMD 升高更明显;3. OVX 大鼠治疗后股骨及腰椎<sub>1-4</sub> BMC 和 BMD 的升高率较 Non-OVX 大鼠更明显;OVX 大鼠在治疗后股骨及腰椎骨量能恢复到去卵巢前水平;4. hPTH<sub>1-34</sub> 较 hPTH<sub>1-84</sub> 更明显的使完整大鼠和 OVX 大鼠股骨 BMC 和 BMD 升高。结论 间歇皮下注射人甲状旁腺激素对大鼠股骨及腰椎骨量均有增高作用,尤其对腰椎的骨量以及对去卵巢大鼠骨量升高作用更明显;hPTH<sub>1-34</sub> 片段对大鼠股骨骨量的增高作用强于 hPTH<sub>1-84</sub> 片段。

**【关键词】** 人甲状旁腺激素; 去卵巢大鼠; 骨密度; 骨质疏松

Effects of intermittent administration of human parathyroid hormone (hPTH<sub>1-34</sub> and hPTH<sub>1-84</sub>) on bone mineral density of femurs and lumbar vertebrae in ovariectomized rats XING Xiaoping, Itsuo YAMAMOTO\*, Rikushi MORITA\*, et al. Department of Endocrinology, PUMC Hospital, CAMS and PUMC, Beijing 100730, China. \* Department of Radiology, Shiga University of Medical Science, 52021, Japan

**【Abstract】** Objective The effects of hPTH<sub>1-34</sub> and hPTH<sub>1-84</sub> on bone mineral content (BMC) and density (BMD) of femurs and lumbar vertebrae determined by dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) were compared in intact (Non-OVX) and ovariectomy (OVX) rats. Methods 176 female Wistar rats were divided randomly into hPTH<sub>1-34</sub> (80) and hPTH<sub>1-84</sub> groups (96), and each group was further divided into two control groups and two therapy groups. Control groups were subcutaneously injected with vehicle (PBS), while therapy groups with hPTH<sub>1-34</sub> or hPTH<sub>1-84</sub>, 3 times a week for 2 weeks. Results 1. The BMC and BMD were decreased significantly 3 months after ovariectomy. 2. Intermittent administration of either hPTH<sub>1-34</sub> and hPTH<sub>1-84</sub> increased both BMC and BMD in Non-OVX and OVX rats compared with control groups; and the increase of BMC and BMD in lumbar vertebrae<sub>1-4</sub> was higher than that in femurs. 3. The increased rates of BMC and BMD of femurs and lumbar vertebrae in OVX group were significantly higher than in Non-OVX group after hPTH treatment, and the value could return to pre-OVX level. 4. The hPTH<sub>1-34</sub> could induce higher increase in BMC and BMD of femurs than hPTH<sub>1-84</sub> in both Non-OVX and OVX rats. Conclusion Intermittent subcutaneous administration of hPTH<sub>1-34</sub> and hPTH<sub>1-84</sub> can increase both BMC and BMD in femurs and lumbar vertebrae of rats, especially in lumbar vertebral body mass and in OVX rats. hPTH can reverse bone loss in OVX rats. Furthermore, the effect of hPTH<sub>1-34</sub> on femoral bone mass increment is greater than that of hPTH<sub>1-84</sub>.

**【Key words】** Human-parathyroid hormone; Ovariectomized rats; Bone mineral density; Osteoporosis

作者单位: 100730, 中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院(邢小平、周学瀛)

日本滋贺医科大学放射线医学讲座(山本逸雄 森田陆司)

随着世界人口的老龄化,原发性骨质疏松症越来越成为老年人尤其绝经后妇女多见的全身性疾病,它导致的骨折严重地影响了老年人的身心健康

和生活质量,已成为一个严峻的公共健康问题。目前治疗骨质疏松症的药物分成抑制骨吸收为主及刺激骨形成为主两大类,而以刺激骨形成药物最为理想。甲状旁腺激素(PTH)对骨骼的影响正在探讨和研究中,其间歇使用能促进骨形成,并改善骨力学强度<sup>[1,2]</sup>,被认为是一种有希望的治疗骨质疏松的药物。本研究比较了间歇皮下注射人甲状旁腺激素不同片段(hPTH<sub>1-34</sub>)及(hPTH<sub>1-84</sub>)对完整雌性大鼠和去卵巢大鼠股骨及腰椎骨矿物含量(BMC)和骨密度(BMD)的影响,为 PTH 治疗原发性骨质疏松症提供理论及实验依据。

## 材料和方法

### 1. 实验动物

共选用 10 月龄 Wister 健康雌性大鼠 176 只,每笼 3 只,在室温恒定于 24°C、每日光照 12 h(8am ~ 8pm)的条件下喂养,其中 88 只在肌注戊巴比妥钠(50mg/kg B.W.)麻醉后,经背部行双侧卵巢切除术(OVX),术后饲予低钙食物(含 0.1% 钙);另 88 只大鼠未行卵巢切除术,饲以普通钙食物(含 0.5% 钙),上述大鼠均继续喂养 3 个月 after 开始实验。

### 2. 实验方法

(1)实验 1:间歇皮下注射人甲状旁腺激素片段(hPTH<sub>1-34</sub>)对大鼠股骨及腰椎骨量的影响。大鼠共 80 只,分为 4 个实验组,每组 20 只,初始体重为(280 ± 11)g。A 组为未切卵巢使用安慰剂组(Non-OVX 对照组);B 组为 Non-OVX 治疗组;C 组为切卵巢用安慰剂组(OVX 对照组);D 组为 OVX 治疗组。治疗组用 hPTH<sub>1-34</sub> 10 nmol/kg·次,溶于 0.2 ml PH 7.4 含 1% 胎牛血清的磷酸缓冲液(PBS)中,皮下注射,每周 3 次,共 2 周。安慰剂组用等体积 PBS 进行皮下注射,每周 3 次,共 2 周。

(2)实验 2:间歇皮下注射人甲状旁腺激素(hPTH<sub>1-84</sub>)对大鼠股骨及腰椎骨量的影响。大鼠 96

只,分为 4 个实验组,每组 24 只,初始平均体重为(285 ± 10)g。a 组为 Non-OVX 对照组,b 组为 Non-OVX 治疗组;c 组为 OVX 对照组,d 组为 OVX 治疗组。治疗组用 hPTH<sub>1-84</sub> 10 nmol/kg·次,溶于 0.2 ml PH 7.4 含 1% 胎牛血清的磷酸缓冲液(PBS)中,皮下注射,每周 3 次,共 2 周。安慰剂组用等体积 PBS 进行皮下注射,每周 3 次,共 2 周。

实验 1 和实验 2 的大鼠在经上述处理 2 周后全部被处死,取右侧股骨及腰椎<sub>1-4</sub>椎骨测骨矿盐含量和骨密度(BMD),应用双能 X 线吸收法骨密度测定仪(DEXA, 美国 Hologic QDR-2000)进行测定。此仪器短期测定(1 天内测 6 次)同一股骨的批内变异系数 BMC 为 0.51%, BMD 为 0.57%;长期测定(12 次/12 d)同一股骨的批间变异系数 BMC 为 0.37%, BMD 为 0.92%;用此仪器测定股骨的 BMC 与股骨灰化后的重量有明显相关( $r = 0.9781$ ,  $P < 0.001$ )。

### (3)统计学处理

所有数据经 Macintosh 计算机 Stat View II 程序进行处理。结果以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用两样本均数的  $t$  检验,相关检验的  $r$  值。 $P < 0.05$  为差异有显著性。

## 结 果

1. Non-OVX 对照组大鼠(A、a 组)与 OVX 对照组大鼠(C、c 组)相比,OVX 组术后 3.5 月比 Non-OVX 组股骨及腰椎<sub>1-4</sub> BMC 及 BMD 均明显下降( $P < 0.01$ ),平均下降 5.66% ~ 13.73%。OVX 组大鼠的体重较 Non-OVX 组明显增高。

2 间歇皮下注射两种片段的人甲状旁腺激素(hPTH<sub>1-34</sub>及 hPTH<sub>1-84</sub>)对大鼠股骨及腰椎骨量的影响结果见表 1、2。显示 hPTH<sub>1-34</sub>及 hPTH<sub>1-84</sub>均能使 Non-OVX 治疗组(B、b 组)和 OVX 治疗组(D、d 组)的股骨及腰椎<sub>1-4</sub> BMC 和 BMD 值较相应对照组(A、a 组和 C、c 组)明显升高( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ,  $P < 0.001$ )。

表 1 间歇皮下注射人甲状旁腺激素片段(hPTH<sub>1-34</sub>)对大鼠股骨及腰椎骨量的影响( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别                         | 股骨                           |                              | 腰椎 <sub>1-4</sub>            |                              |
|----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
|                            | BMC(g)                       | BMD (g/cm <sup>2</sup> )     | BMC(g)                       | BMD (g/cm <sup>2</sup> )     |
| Non-OVX:                   |                              |                              |                              |                              |
| A 组(PBS)                   | 0.4193 ± 0.0148              | 0.2183 ± 0.0067              | 0.4934 ± 0.0320              | 0.2289 ± 0.0086              |
| B 组(hPTH <sub>1-34</sub> ) | 0.4486 ± 0.0139 <sup>c</sup> | 0.2316 ± 0.0081 <sup>c</sup> | 0.5344 ± 0.0310 <sup>f</sup> | 0.2499 ± 0.0078 <sup>c</sup> |
| OVX:                       |                              |                              |                              |                              |
| C 组(PBS)                   | 0.3981 ± 0.0157              | 0.2013 ± 0.0065              | 0.4310 ± 0.0300              | 0.2181 ± 0.0101              |
| D 组(hPTH <sub>1-34</sub> ) | 0.4311 ± 0.0241 <sup>f</sup> | 0.2197 ± 0.0093 <sup>f</sup> | 0.4761 ± 0.0340 <sup>f</sup> | 0.2436 ± 0.0112 <sup>f</sup> |

注:各组 n = 20, B 组与 A 组比, a.  $P < 0.05$ , b.  $P < 0.01$ , c.  $P < 0.001$ ; D 组与 C 组比, d.  $P < 0.05$ , e.  $P < 0.01$ , f.  $P < 0.001$

表2 间歇皮下注射人甲状旁腺激素(hPTH<sub>1-34</sub>)对大鼠股骨及腰椎骨量的影响( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别                       | 股骨                           |                              | 腰椎 <sub>1-4</sub>            |                              |
|--------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
|                          | BMC(g)                       | BMD (g/cm <sup>2</sup> )     | BMC(g)                       | BMD (g/cm <sup>2</sup> )     |
| Non-OVX                  |                              |                              |                              |                              |
| a组(PBS)                  | 0.4088 ± 0.0321              | 0.2108 ± 0.0101              | 0.4909 ± 0.0362              | 0.2303 ± 0.0110              |
| b组(PTH <sub>1-34</sub> ) | 0.4270 ± 0.0216 <sup>a</sup> | 0.2194 ± 0.0099 <sup>a</sup> | 0.5245 ± 0.0341 <sup>b</sup> | 0.2474 ± 0.0130 <sup>c</sup> |
| OVX                      |                              |                              |                              |                              |
| c组(PBS)                  | 0.3837 ± 0.0376              | 0.1990 ± 0.0090              | 0.4344 ± 0.0150              | 0.2164 ± 0.0097              |
| d组(PTH <sub>1-34</sub> ) | 0.4069 ± 0.0369 <sup>d</sup> | 0.2099 ± 0.0113 <sup>f</sup> | 0.4648 ± 0.0120 <sup>f</sup> | 0.2377 ± 0.0092 <sup>f</sup> |

注:各组 n=24 b组与a组比, a.  $P < 0.05$ , b.  $P < 0.01$ , c.  $P < 0.001$ ; d组与c组比, d.  $P < 0.05$ , e.  $P < 0.01$ , f.  $P < 0.001$ .

3. 人甲状旁腺激素(hPTH<sub>1-34</sub>及hPTH<sub>1-84</sub>)对 股骨及腰椎骨量升高率比较(见表3)。

表3 人甲状旁腺激素(hPTH<sub>1-34</sub>及hPTH<sub>1-84</sub>)对大鼠股骨及腰椎骨量升高率比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别                        | 股骨                       |                          | 腰椎 <sub>1-4</sub>          |                            |
|---------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                           | BMC(%)                   | BMD(%)                   | BMC(%)                     | BMD(%)                     |
| hPTH <sub>1-34</sub> :PBS |                          |                          |                            |                            |
| Non-OVX(B:A)              | 6.99 ± 1.63              | 6.09 ± 1.33              | 8.31 ± 2.10 <sup>e</sup>   | 9.18 ± 2.10 <sup>f</sup>   |
| OVX(D:C)                  | 8.29 ± 1.90 <sup>b</sup> | 9.14 ± 1.84 <sup>c</sup> | 10.46 ± 3.51 <sup>de</sup> | 11.69 ± 2.55 <sup>de</sup> |
| hPTH <sub>1-84</sub> :PBS |                          |                          |                            |                            |
| Non-OVX(b:a)              | 4.45 ± 1.82              | 4.08 ± 0.86              | 6.84 ± 1.39 <sup>i</sup>   | 7.41 ± 1.71 <sup>i</sup>   |
| OVX(d:c)                  | 6.05 ± 2.32 <sup>d</sup> | 5.47 ± 1.09 <sup>e</sup> | 8.00 ± 2.04 <sup>de</sup>  | 9.86 ± 1.35 <sup>e</sup>   |

注:hPTH<sub>1-34</sub> OVX组与Non-OVX组比, a.  $P < 0.05$ , b.  $P < 0.01$ , c.  $P < 0.001$ ; hPTH<sub>1-84</sub> OVX组与Non-OVX组比 d.  $P < 0.05$ , e.  $P < 0.01$ , f.  $P < 0.001$ ; 腰椎<sub>1-4</sub> BMC、BMD与股骨 BMC和BMD相比 g.  $P < 0.05$ , h.  $P < 0.01$ , i.  $P < 0.001$

结果可见 hPTH<sub>1-34</sub>及 hPTH<sub>1-84</sub>治疗 OVX(D、d)组的大鼠股骨及腰椎<sub>1-4</sub> BMC和BMD的升高率均比治疗 Non-OVX(B、b)组更高, 有明显差异( $P < 0.05$ ,  $< 0.01$ ,  $< 0.001$ ); 各治疗组腰椎<sub>1-4</sub>的 BMC和BMD升高率较股骨更为明显( $P < 0.05$ ,  $P < 0.001$ )。

4. OVX治疗组(D、d组)在治疗后股骨及腰椎<sub>1-4</sub>的 BMC和BMD与Non-OVX对照组(A、a组)相比无明显差别( $P > 0.05$ ), 即 OVX治疗组用药后股骨及腰椎<sub>1-4</sub>的 BMC和BMD能恢复到去卵巢前水平

5. hPTH<sub>1-34</sub>与 hPTH<sub>1-84</sub>的作用比较(表4)。

表4 hPTH<sub>1-34</sub>与 hPTH<sub>1-84</sub>对大鼠股骨及腰椎骨量的作用比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别                      | 股骨                           |                              | 腰椎 <sub>1-4</sub> |                          |
|-------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------|--------------------------|
|                         | BMC(g)                       | BMD (g/cm <sup>2</sup> )     | BMC(g)            | BMD (g/cm <sup>2</sup> ) |
| Non-OVX                 |                              |                              |                   |                          |
| PTH <sub>1-34</sub> (B) | 0.4486 ± 0.0139 <sup>c</sup> | 0.2316 ± 0.0081 <sup>c</sup> | 0.5344 ± 0.0310   | 0.2499 ± 0.0078          |
| PTH <sub>1-84</sub> (b) | 0.4270 ± 0.0216              | 0.2194 ± 0.0099              | 0.5245 ± 0.0341   | 0.2474 ± 0.0130          |
| OVX                     |                              |                              |                   |                          |
| PTH <sub>1-34</sub> (D) | 0.4311 ± 0.0241 <sup>a</sup> | 0.2197 ± 0.0093 <sup>c</sup> | 0.4761 ± 0.0340   | 0.2436 ± 0.0112          |
| PTH <sub>1-84</sub> (d) | 0.4069 ± 0.0369              | 0.2099 ± 0.0113              | 0.4648 ± 0.0120   | 0.2377 ± 0.0092          |

注:hPTH<sub>1-34</sub>与 hPTH<sub>1-84</sub>组比, a.  $P < 0.05$ , b.  $P < 0.01$ , c.  $P < 0.001$

结果可见 hPTH<sub>1-34</sub>较 hPTH<sub>1-84</sub>更明显的使 Non-OVX治疗组(B组比b组)和 OVX治疗组(D组比d组)大鼠的股骨 BMC和BMD值升高( $P < 0.05$ ,  $< 0.001$ )。

## 讨 论

去卵巢大鼠是最常用于观察各种骨质疏松防治药物和措施对骨骼影响的动物模型之一<sup>[3]</sup>。1岁龄左右的大鼠已趋于衰老, 骨形态学发生改变, 骨力学

强度也逐渐减弱<sup>[4,5]</sup>, 卵巢切除术同时饲以低钙饮食后, 更加速了骨量丢失, 是公认的骨质疏松模型。正如以往报道所述, 去卵巢3个月后可造成大鼠小梁骨和皮质骨的大量丢失<sup>[6,7]</sup>, 本实验双侧卵巢切除3.5月的大鼠比完整大鼠股骨和腰椎的 BMC和BMD均明显下降( $P < 0.01$ )。

PTH通常被认为是刺激破骨细胞骨吸收从而引起骨分解代谢增强的激素。但早在30年代, selye等人就报告 PTH也有增加骨形成的作用<sup>[8]</sup>, 特别是

最近10多年来,随着对骨质疏松症危害性认识的提高,人们在寻找治疗骨质疏松症药物时,对于PTH的成骨作用愈加重视。有研究发现,PTH刺激骨形成的作用均出现在间歇注射过程中,而PTH的持续灌注则使皮质骨量丢失<sup>[3]</sup>,这两种使用方式导致相反结果的原因尚不清楚,可能与间歇注射更接近PTH的生理性脉冲分泌形式有关<sup>[9]</sup>。文献报道,间歇注射PTH既能刺激大鼠的小梁骨量增加,也能促进皮质骨形成,并能增加骨力学强度<sup>[1,2,8,10]</sup>,这种作用不仅出现在完整大鼠,在性腺切除的大鼠也有同样表现,说明PTH刺激骨合成代谢作用不依赖性激素<sup>[2,11]</sup>。

本文间歇皮下注射的hPTH<sub>1-34</sub>及hPTH<sub>1-84</sub>剂量趋于文献中有刺激骨形成效果的PTH的最小量,结果显示能使完整(Non-OVX)及去卵巢(OVX)两组大鼠股骨及腰椎的BMC和BMD值都明显增高( $P < 0.05$ ,  $< 0.01$ ,  $< 0.001$ ),且OVX大鼠治疗后股骨及腰椎<sub>1-4</sub> BMC和BMD的升高率较Non-OVX大鼠更明显,这对原发性骨质疏松症的治疗具有指导意义;本实验大鼠在治疗后,以松质骨为主的腰椎<sub>1-4</sub> BMC和BMD升高率较以皮质骨为主的股骨更为明显( $P < 0.05$ ,  $< 0.001$ ),符合文献中PTH间歇注射对松质骨骨量的增高作用强于皮质骨的结论<sup>[12]</sup>。本实验结果显示OVX大鼠股骨及腰椎骨所丢失的骨量能通过皮下间歇使用hPTH得到恢复。据报道间歇注射hPTH不但能预防去卵巢所造成的骨量丢失,也能使其丢失的骨量恢复到原来水平<sup>[13,14]</sup>,从而有可能达到治愈骨质疏松的效果。

近年来常用于研究的人PTH有hPTH<sub>1-34</sub>和hPTH<sub>1-84</sub>,文献中在同一浓度水平,它们在增加大鼠小梁骨量及皮质骨机械强度和厚度方面的作用没有区别<sup>[2,15]</sup>。而本文则见同一浓度使用后,hPTH<sub>1-34</sub>较hPTH<sub>1-84</sub>更明显的使Non-OVX和OVX两组大鼠股骨BMC和BMD值升高( $P < 0.05$ ,  $P < 0.001$ )。hPTH<sub>1-34</sub>和hPTH<sub>1-84</sub>这种对股骨作用结果的差别尚未见报道,还有待于进一步探讨。

总之,间歇皮下注射人甲状旁腺激素能增强骨合成代谢,对股骨及腰椎骨量均有增高作用,尤其对腰椎的骨量以及对OVX大鼠作用更明显;能使去卵巢

大鼠丢失的骨量恢复正常;hPTH<sub>1-34</sub>片段对大鼠股骨骨量的增加作用较hPTH<sub>1-84</sub>片段更明显。

## 参 考 文 献

- 1 Ejersted C, Andreassen TT, Nilsson MHL, et al. Human parathyroid hormone(1-34) increases bone formation and strength of cortical bone in aged rats. *Europ J Endocrinol*, 1994, 130: 201-207.
- 2 Ejersted C, Andreassen TT, Oxlund H, et al. Human parathyroid hormone(1-34) and (1-84) increase the mechanical strength and thickness of cortical bone in rats. *J Bone Miner Res*, 1993, 8: 1097-1101.
- 3 Dempster DW, Cosman F, Parisien M, et al. Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. *Endocrine Rev*, 1993, 14: 690-709.
- 4 Vogel HG. Influence of maturation and aging on mechanical and biochemical parameters of rat bone. *Gerontology*, 1979, 25: 16-23.
- 5 Kiebzak GM, Smith R, Gundberg CG, et al. Bone status of senescent male rats: chemical, morphometric and mechanical analysis. *J Bone Miner Res*, 1988, 3: 37-45.
- 6 Kalu DN. The ovariectomized rat model of postmenopausal bone loss. *Bone Miner*, 1991, 15: 175-191.
- 7 Frost HM, Jee WSS. On the rat model of human osteopenias and osteoporosis. *Bone Miner*, 1992, 18: 227-236.
- 8 Whitfield JF, Morley P, Ross V, et al. Restoration of severely depleted femoral trabecular bone in ovariectomized rats by parathyroid hormone (1-34). *Calcif Tissue Int*, 1995, 56: 227-231.
- 9 Harms HM, Kaptaina U, Kulpmann WR, et al. Pulse amplitude and frequency modulation of parathyroid hormone in plasma. *J Endocrinol Metab*, 1989, 69: 843-851.
- 10 Meng XW, Liang XG, Birchman R, et al. Temporal expression of the anabolic action of PTH in cancellous bone of ovariectomized rats. *J Bone Miner Res*, 1996, 11: 421-429.
- 11 Hock JM, Gera I, Fonseca J, et al. Human parathyroid hormone(1-34) increases bone mass in ovariectomized and orchidectomized rats. *Endocrinology*, 1988, 122: 2899-2904.
- 12 Fujita T. Parathyroid hormone in the treatment of osteoporosis. *Bio-Drugs*, 2001, 15: 721-728.
- 13 Lin CC, Kalu DN, Salerno E, et al. Pre-existing bone loss associated with ovariectomy in rats is reversed by parathyroid hormone. *J Bone Miner Res*, 1991, 6: 1071-1080.
- 14 Alexander JM, Bab I, Fish S, et al. Human parathyroid hormone 1-34 reverses bone loss in ovariectomized mice. *J Bone Miner Res*, 2001, 16: 1665-1673.
- 15 Mosekilde L, Sogaard CH, McOsker JE, et al. The anabolic effects of human parathyroid hormone (hPTH) on rat vertebral body mass are also reflected in the quality of bone, assessed by biomechanical testing: a comparison study between hPTH(1-34) and hPTH(1-84). *Endocrinology*, 1991, 129: 421-428.