

甲状旁腺素与骨基因表达

袁凤红 程力

甲状旁腺素(PTH)是体内重要的调节钙平衡和骨重建的激素,对骨代谢具有双向作用,即骨形成效应和骨吸收效应;其效应与给药方式及剂量有关,间断小剂量注射 PTH 促进骨形成,这种骨形成作用使得 PTH 成为目前最有前途的骨形成促进剂;而大剂量持续给药则造成骨量减少。PTH 这种双向作用机制近年来成为研究的热点,已从信号传导、基因转录以及翻译等多个水平对其进行研究,笔者将就 PTH 调控的基因表达进行探讨。

1 PTH、PTH 相关肽(PTHrP)及其受体

完整的 PTH 是一个 84 个氨基酸单链多肽激素,分子量 9500 D,由甲状旁腺合成和分泌,此分泌作用受监控血钙水平的钙敏受体的调控。PTH(1-84)进入血液循环后进一步加工生成 PTH(1-33),血浆浓度 30 pg/ml,半衰期 10~20 min,但在成骨细胞周围骨微环境中的浓度目前尚不清楚。研究还发现,只要具备氨基末端 1~34 个氨基酸就能保持完整 PTH 生物活性。因此,hPTH(1~34)被广泛用于研究中。PTHrP 和 PTH 来源于同一原始基因,二者同是 PTH 受体激动剂。PTH 受体属于 7 次跨膜的 G 蛋白偶联受体,通过腺苷酸环化酶(AC)磷脂酶 C(PLC)来传递信号。在骨骼 PTH 受体主要存在于成骨细胞。迄今为止,尚未发现破骨细胞表面存在 PTH 受体。且成骨细胞仅存在一种惟一的 PTH 受体,即 PTH1R,PTH 仅通过该受体传递信号;PTH2R 存在于胰腺、脑、肾,且不与 PTHrP 结合;PTH3R 尚未在哺乳动物细胞发现。

2 PTH 与基因表达

目前研究认为,PTH 的骨吸收作用,主要是诱导成骨细胞或(和)骨髓基质细胞产生可溶性和表面因子作用于成熟破骨细胞,促进骨吸收及作用于破骨

细胞前体促进其增殖。此外,减少成骨细胞胶原合成及增加胶原酶表达也参与骨吸收机制;PTH 的成骨作用机制部分因为激活生长因子和骨形成基因,及阻止成骨细胞凋亡。在 PTH 作用的骨代谢信号传导途径中,下述基因的表达的上调或下调可能与 PTH 的成骨或溶骨作用有关。

2.1 白介素家族

IL-6 是近年来骨代谢研究中的热点,许多证据表明 IL-6 可能是骨吸收作用的重要细胞因子。在大鼠成骨细胞和破骨细胞体外共同培养中,IL-6 受体拮抗剂可以衰减 PTH 引起的骨吸收^[1]。体内研究发现,高甲状旁腺素血症患者 IL-6 水平明显增多,同时骨吸收标记也增高,而 IL-6 抗血清治疗则阻断 PTH 引起的小鼠骨吸收^[2]。

许多体内外研究已证实 PTH 作用于成骨细胞或基质细胞可使 IL-6 产生增多^[1,3-5]。深入研究发现,PTH 诱导的 IL-6 表达是 cAMP 依赖的立早基因反应,在 MC3T3-E1 成骨样细胞和原代兔成骨细胞及体内成骨细胞,PTH 诱导的 IL-6 mRNA 表达能被放线菌素抑制,而被蛋白合成抑制剂超诱导^[4]。此外,PTHrP 对 IL-6 的表达也具有调控作用。研究发现,PTHrP(1-36)及 PTHrP(107-1039)通过激活 NF κ B 诱导鼠和人成骨细胞 IL-6 mRNA 表达,二者通过的途径有所不同,N 端肽通过 PKA 途径,C 端肽通过 PKC 途径^[6],但均使 IL-6 表达上调。从上述资料可见,PTH 及其相关肽诱导的 IL-6 表达上调在 PTH 的溶骨作用中起着重要作用。

骨髓基质细胞产生的另一白介素家族成员 IL-18 与 IL-6 作用相反,表现为抑制破骨细胞形成,该抑制作用由 GM-CSF 所介导^[7]。Qin 等^[8]利用 DNA 微阵列技术研究表明,PTH 明显诱导了大鼠成骨样细胞 UMR-106-01 IL-18 在 4 h 和 12 h 的表达,提示在 PTH 介导的骨吸收过程中,通过 IL-18 表达上调而对骨吸收过程起一定的负调控作用。

2.2 骨保护素/NF κ B 受体活化因子配体(OPG/RANKL)

作者单位:226000 南通医学院(袁凤红);无锡市第一人民医院骨科(程力)

通讯作者:袁凤红,Email:CYJFH@sohu.com

在体外实验中发现,巨噬细胞转变为破骨细胞的成熟过程中,需骨髓干细胞或成骨细胞表达 M-CSF 和 NF κ B 受体活化因子配体 (RANKL) 2 种促破骨细胞生成所需分子。OPG 是骨髓基质细胞或成骨细胞合成的 RANKL 竞争的可溶性诱导受体, RANK 是 RANKL 促进破骨细胞分化的破骨细胞表面的靶信号受体,与 OPG 结合阻断 RANKL 的作用。OPG/RANK/RANKL 3 者构建的平衡系统,共同调控着破骨细胞的形成、扩散、存活、激活与凋亡。

许多研究证实 PTH 在体内外抑制 OPG 基因表达,以及诱导 RANKL 基因表达。PTH 刺激鼠基质细胞及成骨样细胞 RANKL 基因转录及增加其稳定性,同时抑制 OPG mRNA 的表达。深入研究发现,调控二者的信号传导途径不同,前者是通过 PKA-CREB (cAMP 反应元件结合蛋白) 途径,不需要蛋白预先合成,而后者是通过 PKA-CREB-C-fos 途径,需要 C-fos 蛋白提前合成^[9]。体内研究同样表明,持续给 Weanling 大鼠注射 PTH,血清钙离子浓度和破骨细胞活性呈剂量依赖性增加,股骨远端 RANKL 表达增加,OPG 表达减少。同时骨形成相关基因表达下降^[10]。提示 RANKL 增加和 OPG 下降在触发、维持破骨细胞分化及募集和激活的级联反应中的重要作用,同时也为 PTH 的溶骨作用机制提供了又一依据。

2.3 胶原酶Ⅲ/组织型金属蛋白酶抑制剂(TIMPs)

胶原酶Ⅲ属于基质金属蛋白酶家族(MMPs),主要作用是降解细胞外基质成分。该降解与骨重建、软骨内骨形成、骨修复密切相关,TIMPs 对胶原酶Ⅲ活力起着负调节作用。胶原酶Ⅲ/组织型金属蛋白酶抑制 TIMPs 的平衡状况调控着骨基质的降解。二者可由多种细胞分泌,骨组织中主要来源于成骨细胞和破骨细胞。在 PTH 的溶骨作用机制中,对胶原酶Ⅲ表达的调控机制研究的较为深入。胶原酶Ⅲ基因启动子上包含 2 个保守的加强序列,即一个 RUNT2 结合位点和活化蛋白-1(AP-1)位点。PTH 激活 cAMP/PKA 信号途径后,首先磷酸化 CREB,活化的 CREB 进一步诱导 c-fos 转录及表达,并与 Jun 家族成员形成异二聚体作为 AP-1 转录因子复合物调控胶原酶Ⅲ表达^[11]。研究进一步发现 AP-1 转录因子复合物与 RUNT2 相互作用,以及近端功能性的成骨细胞特异元件 2(OSE2)存在对 PTH 作用下的骨肉瘤细胞胶原酶Ⅲ启动子转录活性的增加是必不可少的^[12]。此外,研究发现 PTH 刺激了大鼠成骨样细胞 UMR-106-01TIMP1 及 TIMP2 基因表达^[8,13],从而抑

制了胶原酶Ⅲ的活性及胶原降解。尽管 PTH 对胶原酶Ⅲ及 TIMPs 都表现为正调控作用,但二者的平衡状况可能对 PTH 作用下的骨基质降解起一定的调控作用。

2.4 胰岛素样生长因子(IGF)系统

胰岛素样生长因子系统是一个复杂的体系,包括胰岛素样生长因子-1、2,胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBP)-1-6,特异性细胞外胰岛素样生长因子受体。IGFs 由成骨细胞产生,通过旁分泌和自分泌方式影响成骨细胞所有发展阶段的功能(募集、增殖、分化、基质产生和矿化)。IGF-1 能通过增加胶原表达及抑制了胶原酶Ⅲ的转录 2 种途径最终使得骨胶原量增多。IGFs 的作用很大程度上受 IGFBPs 调控,后者也是由成骨细胞产生并存在于骨基质中,不同的 IGFBPs 对 IGF 骨形成效应的调控较复杂,可表现为双向调节、正调节及负调节作用。此外,体内外研究发现 IGFBPs 还能够不依赖 IGF 而单独对骨形成起促进作用。

对 IGF-1 基因敲除的小鼠研究发现,PTH 对正常小鼠的骨形成作用在基因缺陷小鼠不能发现,提示在 PTH 的骨形成作用中需要 IGF-1 的介导^[14]。体外研究表明,PTH 增加了大鼠成骨细胞 IGF-1 的合成,此作用是通过 cAMP 途径在转录水平来实现的。在对去卵巢大鼠体内研究也发现 PTH 增加 IGF-1 mRNA 的表达且使减少的骨量有所恢复。上述资料表明成骨细胞分泌的 IGF-1 是介导 PTH 成骨作用的重要细胞因子。

此外,PTH 还通过 PKA 和 PKC 途径诱导大鼠成骨样细胞 UMR-106-01IGFBP5 表达^[16],而 IGFBP5 表达上调对 IGF 介导的骨形成起正调控作用^[17]。但另一方面,PTH 诱导同一细胞 IGFBP4 的表达,并与 IGF-1 结合抑制其生物活性致胶原合成受阻^[18],显示了 IGFBP4 对 IGF-1 介导的骨形成起负调控作用。可见不同的 IGFBPs 在 PTH 的骨代谢作用中起着不同的作用。

2.5 TGF- β 超家族及潜隐的 TGF- β 结合蛋白(Ltbp)

成骨细胞表达的 TGF- β 超家族成员包括 TGF- β 和 BMPs,二者是重要的促骨形成因子。TGF- β 被成骨细胞以潜隐的方式产生,其活性和排泌受潜隐的 TGF 结合蛋白(Ltbp)调控。潜隐的 TGF- β 与潜伏的 TGF- β 结合蛋白(Ltbp)结合贮存在骨基质中,受血浆酶和破骨细胞吸收过程中的低 PH 的作用以成熟的具有生物活性的 TGF- β 释放。在体内 TGF- β 明显刺激了大鼠的骨形成,使得骨量增加。在体外 TGF- β

促进成骨细胞增殖,刺激骨基质蛋白 I 型胶原的表达及生成。

研究发现 PTH 在转录水平增加了人成骨细胞 TGF- β 的表达。但 PTH 调控的 TGF- β 1 和 TGF- β 2 表达是通过不同的信号传导途径,通过 PKC 途径增加 TGF- β 1 表达和排泌,PKA 途径增加 TGF- β 2 表达和排泌^[19]。此外,PTH 还刺激 Ltp1 的表达,Ltp1 作为潜隐的 TGF- β 结合蛋白对 PTH 刺激的 TGF- β 的活力起着调控的作用^[20]。

骨形态蛋白(BMP)作为 TGF- β 超家族成员有很强的成骨和成软骨作用。体外研究已证实,BMP2 能够促使成骨细胞产生骨钙蛋白和 ALP,是成骨细胞分化和人骨细胞形成的有效促进剂;rhBMP-2 可增加骨层次,加速骨节结矿化^[21]。研究表明 PTH 抑制大鼠成骨样细胞 UMR-106-01BMPs(3,4,7)的表达^[8],提示 BMPs 的下调可能参与了 PTH 介导的溶骨作用。

2.6 表皮生长因子(EGF)家族及受体

EGF,TGF- α 和安非调节素三者属于 EGF 家族成员,它们结合并激活同一受体 EGF 受体而发挥其生物学作用。研究已证实,EGF 是促成骨细胞有丝分裂的因子。但其在骨骼来源尚不清楚。实际上可能是 EGF 家族中的安非调节素和 TGF- α 与 EGF 受体结合而发挥骨形成作用。

研究已证实 PTH 增加了安非调节素和 TGF- α 二者的表达^[8],提示二者可能间接地参与了 PTH 的成骨作用。此外,研究发现 PTH 通过 cAMP 途径使转染了包含全长 EGFR 基因启动子的虫荧光素酶报道基因的 UMR106-01 细胞转录增强,促进了表皮生长因子受体表达^[8,22]。可见,EGFR 上调可能也参与 PTH 的骨形成作用。

2.7 内皮素-1(ET-1)受体及调控因子

衬于骨内膜面的内皮细胞与成骨细胞和骨前体细胞非常接近,二者之间存在着串话机制,内皮细胞排泌的内皮素-1 具有刺激成骨细胞增殖及分化的作用,可促使 ALP 和胶原表达,而成骨细胞排泌的血管内皮生长因子(VEGF)可以刺激内皮细胞的募集、迁移及增殖。

最近的研究表明,PTH 降低了大鼠成骨样细胞 UMR-106-01 的两个主要 ET-1 受体 ETA 和 ETBmRNA 水平^[23]。但 Qin 等^[8]只测到 ETB 表达被 PTH 抑制,ETA 表达未测得,同时还发现存在肾组织中调控 ET-1 降解的蛋白酶脑啡肽酶受 PTH 作用后表达上调。此外,研究发现 BMP7 刺激胎鼠颅骨细胞的 ET-

1 合成^[24],而前文已述 BMP7 受 PTH 作用后下调,而影响了 ET-1 合成。从上述资料可见,PTH 通过下调 ET-1 受体,加速 ET-1 清除,抑制 ET-1 合成 3 种途径抑制成骨细胞对 ET-1 的反应,从而抑制了骨形成。

2.8 间隙连接通讯(GJC)和连接蛋白(Connexin)

成骨细胞存在丰富的间隙连接及通道,为细胞与细胞间的通讯提供了条件,连接蛋白 43(Connexin43)和连接蛋白 45(Connexin45)构成了细胞间隙连接的主要结构蛋白,对调控成骨细胞增殖、分化、凋亡以及胚胎细胞生长起着重要作用。间隙连接对于骨组织功能上的协调起着重要作用。

研究表明,PTH 通过 cAMP 途径刺激大鼠 UMR106-01 细胞 Connexin43mRNA 的表达,并呈时间和浓度依赖性,且这种 Connexin43mRNA 的表达上调在大鼠头颅骨细胞的原代培养也被证实。Steinberg 等^[25]进一步研究发现,生理水平的 PTH 刺激的 Connexin43mRNA 的表达及蛋白合成上调与成骨细胞的细胞外基质矿化有关。当 MC3T3-E1 细胞向成熟表型分化时,该蛋白作为细胞间隙连接的主要蛋白成分被 PTH 上调,引起细胞内通讯增加,并伴随着细胞外基质矿化增加。当用 AGA 阻断 GJC 时,PTH 诱导的细胞外基质矿化也被抑制。从而表明 GJC 和 Connexin43 在 PTH 引起的成骨细胞矿化作用中的重要性,成骨细胞间隙连接的存在是骨组织对 PTH 产生最佳反应的前提条件。

2.9 活化蛋白-1(AP-1)转录因子家族

AP-1 家族包括 7 个蛋白:fos 蛋白(C-fos, fos-B, Fra-1, Fra-2)和 Jun 蛋白(C-Jun, JunB, JunD)。fos 和 Jun 蛋白家族成员可通过亮氨酸拉链形成各种同源、异源二聚体,作为一个有活性的复合物结合于 DNA 调控基因转录。成骨细胞增殖和分化期间,成骨细胞表达的许多基因启动子内包含 AP-1 目标序列,如骨钙素、IL-6、MSC-F、胶原酶 III、I 型胶原,可见在骨代谢调控的信号传导途径中 AP-1 转录因子家族的重要性。近年来的研究表明,Jun 和 fos 蛋白家族成员对骨形成具有正调控作用^[26],所有 AP-1 家族转录因子在成骨细胞增殖期是高水平,分化期水平下降,主要为 fra-2 和 JunD 蛋白^[27]。

许多研究表明成骨细胞 AP-1 转录因子基因表达受到 PTH 调控。研究表明 PTH 诱导了大鼠成骨样细胞 c-fos 和 c-junmRNA 表达^[28],且发现二者的诱导为快速的和即逝的典型立早基因反应。McCauley 等^[29]研究发现 PTH 诱导了体外 MC3T3-E1 前成骨细胞 fra-2mRNA 表达。进一步在体内研究发现,注

射 PTH(1-34)(20 μg)1 h 后大鼠头颅骨稳定状态的 fra-2mRNA 上调,且 1 h 表达最高;并认为 PTH 促进成骨细胞分化是通过刺激 fra-2mRNA 表达,但这种作用可能被 AP-1 家族其他转录因子的反作用抵消,故体外研究表现为 PTH 抑制成骨细胞分化。此外,其他 AP-1 家族成员 fos-B、Jun-B、fra-1^[30] 也受 PTH 激活。可见不同 AP-1 复合物与 DNA 结合位点结合,在 PTH 成骨与溶骨作用的信号传导途径中发挥重要作用。

3 结语

PTH 作为治疗骨质疏松的最有前途的药物,对其骨代谢作用机制的研究还在不断深入,许多新的受 PTH 调控的基因表达不断发现。最近利用微阵列技术对大鼠成骨样细胞 UMR-106-01 研究证实,150 多个基因表达受 PTH 调控,对这些基因的深入研究将有助于对 PTH 骨代谢作用机制的理解,为将来实现对 PTH 生理作用的药物调控奠定理论依据。

【 参 考 文 献 】

- [1] Greenfield EM, Shaw SM, Gornik SA, et al. Adenyl cyclase and IL-6 are downstream effectors of parathyroid hormone resulting in stimulation of bone resorption[J]. J Clin Invest, 1995, 96:1238-1244.
- [2] Grey A, Mitnick M, Masiukiewicz U, et al. A role for interleukin-6 in parathyroid hormone induced bone resorption *in vivo* [J]. Endocrinology, 1999, 140:4683-4690.
- [3] Greenfield EM, Gornik SA, Horowitz MC, et al. Regulation of cytokine expression in osteoblasts by parathyroid hormone: rapid stimulation of interleukin-6 and leukemia inhibitory factor mRNA[J]. J Bone Miner Res, 1993, 8:1163-1171.
- [4] Greenfield EM, Horowitz MC, Lavish SA. Stimulation by parathyroid hormone of interleukin-6 and leukemia inhibitor factor expression in osteoblasts in an immediate-early gene response induced by cAMP signal transduction [J]. J Biol Chem, 1996, 271:10984-10989.
- [5] Onyia JE, Libermann TA, Bidwell J, et al. Parathyroid hormone(1-34)-mediated interleukin-6 induction[J]. J Cell Biochem, 1997, 67:265-274.
- [6] Guillen C, Martine P, de Gortazar AR, et al. Both N-and C-terminal domains of parathyroid hormone-related protein increase interleukin-6 by nuclear factor-kappa B activation in osteoblastic cells[J]. J Biol Chem, 2002, 277:28109-28117.
- [7] Horwood NJ, Udagawa N, Elliott J, et al. Interleukin 18 inhibits osteoclast formation via T cell production of granulocyte macrophage colony-stimulating factor[J]. J Clin Invest, 1998, 101:595-603.
- [8] Qin L, Qiu P, Wang L, et al. Gene expression profiles and transcription factors involved in parathyroid hormone signaling in osteoblasts revealed by microarray and bioinformatics[J]. J Biol Chem, 2003, 278:19723-19731.
- [9] Qiang Fu, Robert L, Jilka, et al. Parathyroid Hormone Stimulates Receptor Activator of NF κ B Ligand and Inhibits Osteoprotegerin Expression via Protein Kinase A Activation of cAMP-response Element-binding Protein[J]. J Biol Chem, 2002, 277:48868-48875.
- [10] Ma YL, Cain RL, Halladay DL, et al. Catabolic effects of continuous human PTH(1-38) *in vivo* is associated with sustained stimulation of RANKL and inhibition of osteoprotegerin and gene-associated bone formation[J]. Endocrinology, 2001, 142:4047-4054.
- [11] Selvamurugan N, Chou WY, Pearman AT, et al. Parathyroid hormone regulates the rat collagenase-3 promoter in osteoblastic cells through the cooperative interaction of the activator protein-1 site and the runt domain binding sequence[J]. J Biol Chem, 1998, 273:10647-10657.
- [12] Hess J, Port D, Munz C, et al. AP-1 and Cbfa/runt physically interact and regulate parathyroid hormone-dependent MMP13 expression in osteoblasts through a new osteoblast-specific element 2/AP-1 composite element[J]. J Biol Chem, 2001, 276:20029-20038.
- [13] Cook TF, Burke JS, Bergman KD, et al. Cloning and regulation of rat tissue inhibitor of metalloproteinases-2 in osteoblastic cells[J]. Arch Biochem Biophys, 1994, 311:313-320.
- [14] Bikle DD, Sakata T, Leary C, et al. Insulin-like growth factor I is required for the anabolic actions of parathyroid hormone on mouse bone[J]. J Bone Miner Res, 2002, 17:1570-1578.
- [15] Watson P, Lazowski D, Han V, et al. Parathyroid hormone restores bone mass and enhances osteoblast insulin-like growth factor I gene expression in ovariectomized rats[J]. Bone, 1995, 16:357-365.
- [16] Erlik MS, Mitchell J. The role of protein kinase C-delta in PTH stimulation of IGF-binding protein-5 mRNA in UMR-106-01 cells[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2002, 282:E534-E541.
- [17] Mohan S, Nakao Y, Honda Y, et al. Studies on the mechanisms by which insulin-like growth factor (IGF) binding protein-4 (IGFBP-4) and IGFBP-5 modulate IGF actions in bone cells[J]. J Biol Chem, 1995, 270:20424-20431.
- [18] Kudo Y, Itatsu S, Iwashita M, et al. Effects of estrogen and parathyroid hormone on osteoblastic activity via regulating the binding activity of insulin-like growth factor binding protein-4 in SaOS-2 cells: implications for the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis [J]. Biochim Biophys Acta, 1995, 14125:402-406.
- [19] Wu Y, Kumar R. Parathyroid hormone regulates transforming growth factor beta1 and beta2 synthesis in osteoblasts via divergent signaling pathways[J]. J Bone Miner Res, 2000, 15:879-884.
- [20] Oklu R, Hesketh R. The latent transforming growth factor beta binding protein (LTBP) family [J]. Biochem J, 2000, 352:601-610.
- [21] Ghosh-Choudhury N, Windle JJ, Koop BA, et al. Immortalized murine osteoblasts derived from BMP 2-T-antigen expressing transgenic mice[J]. Endocrinology, 1996, 137:331.
- [22] Gonzalez EA, Disthabanchong S, Kowalewski R. Mechanisms of the regulation of EGF receptor gene expression by calcitriol and parathyroid hormone in UMR 106-01 cells[J]. Kidney Int, 2002, 61:1627-1634.
- [23] Semler DE, Morris DL, Stern PH. Endothelin-stimulated Ca(2+) signaling and endothelin receptor expression are decreased by parathyroid hormone treatment in UMR-106 osteoblastic osteosarcoma cells [J]. Cell Calcium, 2000, 28:55-64. (下转第 129 页)

锍盐及锌螯合物、组织蛋白酶 K、内皮整合素受体阻断剂、神经肽、骨保护素、破骨细胞质子泵抑制剂、前列腺素抑制剂、甲状旁腺激素类、生长激素类、胰岛素样生长因子 I (IGF-I) 等蛋白质类药物。

对骨质疏松病因的研究正在不断深入, 如果对引起骨质疏松基因研究取得突破, 对骨质疏松的预测、预防和治疗可望增添有力措施。

【参 考 文 献】

- [1] 罗军, 林加滨, 牛福康. 骨质疏松症患者之友. 人民军医出版社, 1999. 112.
- [2] 褚秋艳, 张石革. 钙制剂和钙调节剂. 中国药房, 1998, 9(2): 86.

- [3] 陈灏珠, 主编. 实用内科学. 北京: 人民卫生出版社, 1997. 768.
- [4] 杨茵, 王健. 治疗骨质疏松药物的应用现状分析. 西北药学杂志, 2003, 18: 133.
- [5] 程志强. 原发性骨质疏松的药物治疗. 国外医学内分泌学分册, 1998, 18(2): 68.
- [6] 卢少兰, 廖日房, 李国成, 等. 骨质疏松药物的治疗进展. 广东药学, 2003, 13(2): 56.
- [7] 赵伟业, 董碧蓉, 欧雪梅, 等. 骨质疏松药物治疗的新进展及循证证据. 中国骨质疏松杂志, 2003, 9: 80.
- [8] 黄守坚. 预防和治疗骨质疏松的药物. 新医学, 2003, 34: 453.
- [9] 陆声, 常山. 骨质疏松药物治疗的新进展. 中国矫形外科杂志, 2001, 8: 912.
- [10] 梁竹, 黄元, 邹弘颖. 抗骨质疏松药物应用现状及进展. 药学实践杂志, 2000, 18(2): 73.