

骨质疏松研究新进展

张增利 刘忠厚

1 骨折危险性评估

目前国际上公认的骨质疏松诊断标准是以骨密度(Bone Mineral density, BMD)的测量为基础的。但近年来发现 BMD 值与骨折发生之间存在不一致现象,尤其是在绝经后妇女中。在非脊椎骨折女性患者中,只有 44% 的患者其 BMD 的 T 值在 -2.5 标准差以下,男性骨折患者中只有 22% 的 BMD T 值在 -2.5 标准差以下^[1]。一些抗骨质疏松药物在提高 BMD 值和减少骨折发生率方面并不平行。双膦制剂 risedronate 可以明显减少骨质疏松患者的骨折发生率。但是在服用 risedronate 的患者中,骨折在 BMD 值提高人群和没有提高人群中发生率都显著降低^[2,3]。这些现象说明骨折的发生还有非依赖于 BMD 的其他因素。这促使人们对骨折的风险进行全面的评估^[4-6]。本文在查阅近年来相关文献的基础上,对以下问题进行讨论。

1.1 BMD

虽然 BMD 不能预测所有的骨折,但它在骨质疏松患者的诊断上仍然具有里程碑的作用。在综合评价一个人的骨折风险时,它还占有重要的地位^[7]。许多横断面调查以及前瞻性研究都提示 BMD 每降低一个标准差,骨折的风险增加 1.4~2.6 倍。特别是特定部位的 BMD 预测该特定部位的骨折风险更具有较好的相关性。但 BMD 在预测骨折方面也存在一些不足之处,单独利用 BMD 来预测骨折是不准确的^[8-10]。因此,不能用此方法开展易骨折人群的筛选工作。它只能用于对那些有骨折风险临床危险因素的患者进行诊断。

在使用 DXA 测量 BMD 时,有以下问题需要注意^[11]:

- 1) 是否有骨软化病,
- 2) 是否存在脊椎和髋关节炎,

- 3) 注意是否有软组织钙化,特别是主动脉钙化,
- 4) 测量区内不应有金属物体,
- 5) 脊椎、髌部和腕部陈旧性骨折,
- 6) 严重的脊柱侧凸,
- 7) 严重的肥胖和腹水,
- 8) 骨关节炎导致的脊柱变形以及 Scheuermann's 病,
- 9) 不正确的参考范围,
- 10) 不正确的操作程序,如:校正曲线、区域选择、应用模式等。

1.2 年龄^[12]

年龄是一个独立于 BMD 的骨折危险因素。如果单独从 BMD 来预测骨折风险,80 岁人群比 50 岁人群骨折风险增加 4 倍。而实际的流行病学调查结果是增加了 30 倍。这说明在 80 岁这个年龄段,在预测骨折风险时年龄比 BMD 更重要。

1.3 体重指数^[13]

Kanis 开展了欧洲、亚洲共 6 万人群的流行病学调查。共观察 25 万人年。用 Poisson 回归模型研究了 BMD 值、年龄、性别与骨折之间的关系。如此大样本的调查结果提示体重指数是一个明显的骨折危险因素。但体重指数与骨折危险之间不呈线性关系。体重指数为 20 kg/m^2 的人群比体重指数为 25 kg/m^2 的人群骨折危险性增加了 2 倍。而体重指数为 30 kg/m^2 的人群比体重指数为 25 kg/m^2 的人群骨折危险性只降低了 17%。

1.4 皮质激素的使用^[14,15]

大量研究发现皮质激素的使用会诱发骨折。它可以显著降低 BMD,特别是股骨颈的 BMD。但单独从降低的 BMD 不足以解释它所引起的骨折总风险。这说明皮质激素除了降低 BMD 外,还以其他方式增加骨折的发生。皮质激素使用人群骨质疏松骨折的相对危险度在 2.63~1.71 之间,而髌部骨折相对危险度在 4.42~2.48 之间。

1.5 家族骨折史和自身骨折史是一个重要的骨质疏松危险因素^[16-18]。特别是髌部骨折和自身骨折史。母亲有髌部骨折史的女性骨质疏松骨折发病的

作者单位: 215123 苏州, 苏州大学放射医学与公共卫生学院 (张增利); 中国老年学会骨质疏松委员会 (刘忠厚)

通讯作者: 张增利, Email: zhangzengli@suda.edu.cn

相对危险度为 2.27。有自身骨折史的女性其发生骨折的风险增加 1.5 到 9.5 倍。

骨质疏松防治的关键在于骨折的预防,如何综合评价一位患者的骨折风险以及如何确定一个骨质疏松患者治疗指征是目前的一个难题。目前还没有统一的标准。国外推行“发现患者策略”^[19, 20] (the case finding strategy)。他们认为在进行治疗干预时, BMD 的测量并不都是必需的,也不一直都是“金标准”。临床风险因素的评价更重要,他们在选择患者时,以骨折的发生为原则,在筛选患者时,采用以下策略:首先只进行临床医学评估,根据临床危险因素把人群分为三类。第一类人群是高危人群,对于这类人群,无论 BMD 的测量结果如何,都应该进行治疗干预,以避免骨折的发生;第二类人群是骨折风险很低的人群,对于这类人群不用进行 BMD 的测量,也不进行治疗干预;介于这两类之间的是第二类人群,对于这类人群,需要使用 BMD 的测量结果来确定是否进行治疗干预。这是一个不错的策略,但到目前为止,并没有被广大的学者所接受。此策略的关键是如何综合分析各种临床危险因素、如何确定一个总阈值。关于这个总阈值,不同的国家、不同的民族和不同的人群构成有不同的标准。发表于 2004 年 JBMR 的一篇文章^[21],使用 poisson 模型以 10 年内骨折发生概率为终点,通过对 2113 名 75 岁以上的妇女调查,总观察 6723 人年,提出发生骨折的概率 35% 为阈值。这是一个值得借鉴的方法。但我国现有的资料尚无法计算出我国的阈值。这种统计分析方法并不难,主要是要有大面积的详细设计的临床流行病学调查资料。

2 治疗

目前,在骨质疏松治疗上的一些新观点:

2.1 钙与维生素 D 的使用

钙与维生素 D 一直是抗骨质疏松治疗中的基本用药。近年来,也有一些研究报道认为钙与维生素 D 不能降低老年妇女的骨折风险^[22]。特别是今年发表于英国医学杂志上的一篇文章。作者通过对 3314 名 70 岁以上至少具有一项骨折风险因素的妇女随机对照研究,发现 14 个月后,用药组和对照组的骨折发生率无明显差别^[23]。但这一结果并不排除钙和维生素 D 在治疗骨质疏松时的基础用药地位。它只说明仅用钙和维生素 D 不能预防老年骨质疏松患者的骨折。流行病学调查结果显示,需要家庭护理的患者中 40% 是因为神经肌肉功能紊乱

导致的跌倒引起的。而且,跌倒也是损伤所致死亡的主要原因^[24]。维生素 D 在调节神经肌肉功能方面具有确定的作用,有预防老年人跌倒的作用^[25-29]。因此,钙和维生素 D 仍是治疗骨质疏松患者的最基本、最基础用药。

2.2 双膦制剂的长期使用问题

双膦制剂能显著减少骨质疏松妇女的脊椎骨折和髌部骨折,因此,它是治疗老年人骨质疏松的首选药,是目前临床上使用较多的药物之一。但它应该使用多长时间、何时停药,到目前为止,还没有一个很好的指导原则。

长期大量的使用双膦制剂,在提高 BMD 的同时会抑制骨转换。这就阻止了机体自发清除骨微损伤的过程^[30]。导致骨的坚韧性下降、脆性增加^[31-33]。最近 Odvina 报道使用阿伦膦酸钠治疗的患者中有 9 人出现持续的、自发性的非脊椎骨折。在治疗的 3 个月到 2 年期间,其中有 6 例出现延期愈合或骨不连^[34]。但是也有文章认为,虽然双膦制剂增加了骨微损伤,但它提高了骨的三维空间结构,骨的抗骨折能力还是增强了^[35, 36]。因此,这个问题需要引起重视,进一步研究。但同样是骨转换抑制剂的雌激素并不增加骨的微损伤^[37]。

2.3 PTH 的使用

PTH 是目前发现的惟一的一个 FDA 批准的有效促骨形成的抗骨质疏松药物。小剂量间隙用药可以刺激成骨细胞合成新骨,从而引起皮质骨和小梁骨 BMD 升高,减少骨折发生,然而 PTH 连续使用会导致骨量丢失。

目前 FDA 批准的 PTH 剂型是 Forteo (teriparatide)。它是利用重组 DNA 技术合成的人甲状旁腺素 N 末端的 34 个氨基酸多肽。它的一个包装可以使用 28 d。推荐疗程是连续使用 24 个月,每天皮下注射 20 μg 。

皮下注射后大部分 teriparatide 被吸收,生物利用度可达到 95%, 30 min 后达到血药高峰浓度。生物半衰期近 1 h 左右。主要在肝脏代谢、肾脏排出。

在近年来的实践中,发现 teriparatide 显著提高绝经后妇女的 BMD、糖皮质激素诱导的骨质疏松以及男性骨质疏松患者的骨密度,减少骨折发生率。

目前, teriparatide 主要用于具有高风险骨折的绝经后妇女,也可用于具有高骨折风险的男性,原发性或低性腺激素造成的骨质疏松患者。它一般不作为一线骨质疏松药物。最合适的适应症是曾有脆性骨折史或多重骨折危险因素以及不能耐受其他抗骨质

疏松治疗措施的患者。

2.4 联合用药方案

抗骨质疏松药物雌激素、双膦制剂,具有明确的提高骨量和减少骨折发生的作用。雌激素的作用是预防骨量丢失,双膦制剂的作用是抑制破骨细胞活性,增加骨量。研究者开始设想把两种不同类型的抗骨质疏松药物联合使用,可能会取得更好的抗骨质疏松效果。从最近一些绝经后骨质疏松患者的临床流行病学调查来看^[38-43],这种观点是正确的。但这仅限于以骨密度提高为观察终点,对患者骨折的效果尚没有可用的资料。

PTH(teriparatide)作为一个新的刺激骨形成药物投入临床使用后,研究者开始设想把 PTH 和抗吸收药物联合使用。因为前者是促进骨形成,同时也增加骨吸收。后者是抑制骨吸收。从理论上分析,两者联用能更快地提高骨量。然而几个临床随机实验研究结果并不支持这一观点^[44-46]。认为双膦制剂弱化了 PTH 的正向骨调节作用。因此,一些医生开始把两类药物以不同的时间顺序用于同一个患者。最近发表于新英格兰医学杂志上的一篇文章把 238 个至少具有一项高骨折危险因素并且 BMD T 值低于 -2.5 的 55 至 85 岁的妇女分成 4 组^[47]:PTH-ALN 组:使用 1 年 PTH 后,停用 PTH,改为用阿伦膦酸钠;PTH-安慰剂组:使用 1 年 PTH 后,停用 PTH,改为用安慰剂;PTH+ALN-ALN 组:使用 1 年 PTH 和阿伦膦酸钠后,停用 PTH,仅服用阿伦膦酸钠;ALN 组:两年时间一直服用阿伦膦酸钠。结果发现 2 年后,PTH-ALN 组骨密度上升 12.1%。显著高于其他组。说明这种组合可能是最佳用药方案。

发表于 2005 年 11 月份的 JBMR 杂志上一篇文章显示,Teriparatide 与雷诺昔芬合用后骨形成指标与 Teriparatide 单独使用相似,但骨吸收指标显著低于 Teriparatide 单用组。因此,胫骨 BMD 值显著高于 teriparatide 单独使用组^[48]。

需要指出的是任何联合用药方案,不管其试验结果如何,它的长期效果及抗骨折效果都还不明确,目前并不推荐使用^[49-50]。在现有的治疗方案无效或面对具有很高的骨折风险的骨质疏松患者时,可以在定期检测前提下谨慎地应用。

目前,总结几十年的骨质疏松治疗和研究实践,对骨质疏松的治疗有一个基本的共识,现总结如下^[51]:

1)钙和维生素 D 供应应该是最基本的一线方案。

2)雌激素替代治疗不作为骨质疏松治疗的一线用药。如果有更年期综合症时,可以短期使用最低剂量。

3)降钙素对骨小梁的骨量丢失有显著的疗效。但它需要重复注射,鼻喷剂价格昂贵。这些缺点阻止了它的广泛应用。它常用于治疗一些骨折患者的疼痛。

4)选择性激素受体调节剂对于伴有或不伴有骨折的低 BMD 的骨质疏松患者是一线选择。它对脊柱骨折的治疗效果是明确的,对于非脊柱骨折的疗效以及非骨骼方面的作用正在进行观察研究。

5)双膦制剂减少骨质疏松妇女的脊柱骨折和髌部骨折。它减少髌部骨折的确切效果使它成为治疗老年人骨质疏松的首选药。但它的使用时间不应该太长。

6)Teriparatide 减少低骨密度人群和已患脊椎骨折患者的骨折。但目前,它费用很贵。只限于有较高骨折风险的人群。

7)在 BMD 的增加、骨转换和骨折风险减少之间没有线性关系。不同的骨质疏松药物有不同的疗效终点。不能用一个统一的标准相互比较疗效。使用双膦制剂 1 年后,BMD 测量是一个合适的观察疗效的方法;对于雷诺昔芬来说,骨转换的生化标记物恢复到绝经前水平,是一较好的指标。

8)目前,不推荐联合使用抗吸收药物。因为它增加骨密度的效果并不明确,没有明显减少骨折风险的效果,是否有潜在的副作用还不明确。

9)当前的资料不支持 PTH 和双膦制剂合用,因为后者会弱化 PTH 的促骨形成作用。但是,如果使用 1 年 PTH 后,再改用双膦制剂,可以明显提高骨密度,但其长期效果还需要进一步研究。

3 基础研究

3.1 利用基因敲除小鼠模型研究血钙、血 PTH、维生素 D 与骨发育、矿化之间的关系

基因敲除小鼠模型为研究特定基因在整体环境下的生理功能提供了一个很好的工具。近年来,维生素 D 受体基因、 1α 羟化酶基因、PTH 基因、OPG 基因以及组织蛋白酶基因敲除小鼠的研究为人类理解骨的代谢与矿化机理提供了大量有价值的资料。其中与维生素 D 有关的两个基因敲除小鼠是近年来研究的一个热点。我们去年从加拿大引进了这两种小鼠模型。通过这两种小鼠模型的研究,认识到维生素 D 的基因组作用在肠道钙吸收中起着重要作

用。而骨的矿化并不受维生素 D 的直接影响,它主要靠环境中的钙离子。只要有足够的钙离子,钙化便可正常进行。PTH 的分泌也主要受血钙的影响,与维生素 D 没有直接关系。但是增大的甲状旁腺和增宽的生长板只有在钙和维生素 D 的联合作用下才能恢复正常。但这个过程不需要维生素 D 受体,这说明活性维生素 D 是通过非基因组作用而发挥效果的。两种基因敲除小鼠都有骨软化、佝偻病、低血钙表型。其破骨细胞的骨吸收与成骨细胞的骨形成活性都显著下降。这些结果说明维生素 D 和钙在骨发育与矿化过程中有相同的作用,也有不同的作用。二者不可互相替代。

3.2 组织蛋白酶的研究

骨的吸收主要靠破骨细胞分泌的蛋白酶破坏骨基质。组织蛋白酶 K (cathepsin K)是最主要的一种蛋白酶^[52]。组织蛋白酶 K 基因敲除小鼠表现为骨质硬化和致密性骨发育不全^[53]。这种小鼠的破骨细胞在体外分解骨作用减弱。凡是影响破骨细胞吸收的因素如:RANKL、TNF、激素及核转录因子都影响组织蛋白酶 K 基因表达^[54]。近年来,不同的试验通过不同的方法证明组织蛋白酶 K 功能降低可以抑制骨吸收、提高骨量^[55-57]。因此,寻找合适的组织蛋白酶 K 抑制剂很可能成为治疗骨质疏松很有希望的一类新药。在 2005 年 9 月的 ASBMR 会议上,报道一个新的组织蛋白酶 K 抑制剂,AAE 581。它可以阻止卵巢切除后的非人类的灵长类动物的骨量丢失,其机理不但与抑制骨吸收有关,还发现它可以刺激骨外膜新骨形成,其进一步的机理正在研究。

3.3 Wnt 信号通路在骨代谢中的作用

人类低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 (LRP 5)基因突变导致的两种完全不同的骨量异常^[58-62]使人们把几年前还认为毫不相干的两个领域(骨生物学和 Wnt 信号通路)联系到了一起。现在已明确 Wnt 信号通路在骨量的调节中具有重要的作用。Wnt 信号与细胞膜上 LRP 5 受体结合,把信号转入细胞内,导致骨量升高。胞外蛋白(如 DKK 1)抑制 Wnt 信号转导,导致骨量降低。在 2005 年 9 月的 ASBMR 会议上,有大量有关 DKK 在体内与体外调节成骨细胞、脂肪细胞和破骨细胞分化以及 DKK 与 PTH 相互作用的文章。DKK 的抑制物很可能是另一个待开发的促骨形成新药。

【参 考 文 献】

[1] Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, et al. Fracture incidence and

association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 2004; 34(1):195-202.

- [2] Watts NB, Geusens P, Barton IP, et al. Relationship Between changes in BMD and Nonvertebral Fracture Incidence Associated with Risedronate: Reduction in Risk of Nonvertebral Fracture is not Related to Change in BMD. *J Bone Miner Res* 2005; 20(12):2097-2104.
- [3] Delmas PD, Seeman E. Changes in bone mineral density explain little of the reduction in vertebral or nonvertebral fracture risk with anti-resorptive therapy. *Bone* 2004; 34(4):599-604.
- [4] Gregory JS, Stewart A, Undrill PE. Bone shape, structure, and density as determinants of osteoporotic hip fracture: a pilot study investigating the combination of risk factors. *Invest Radiol* 2005; 40(9):591-597.
- [5] Cauley JA, Lui LY, Ensrud KE, et al. Bone mineral density and the risk of incident nonspinal fractures in black and white women. *JAMA* 2005; 293(17):2102-2108.
- [6] Kuehn BM. Evidence-based guidelines needed for osteoporosis screening and treatment. *JAMA* 2005; 294(1):34.
- [7] Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20(7):1185-1194.
- [8] Albrand G, Munoz F, Sornay-Rendu E, et al. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: the OFELY study. *Bone* 2003; 33(1):78-85.
- [9] Kaptoge S, Benevolenskaya LI, Bhalla AK, et al. Low BMD is less predictive than reported falls for future limb fractures in women across Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study. *Bone* 2005; 36(3):387-398.
- [10] Fujiwara S, Kasagi F, Masunari N, et al. Fracture prediction from bone mineral density in Japanese men and women. *J Bone Miner Res* 2003; 18(8):1547-1553.
- [11] Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, et al. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997; 7:390-406.
- [12] Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001; 12:989-995.
- [13] De Laet C, Kanis JA, Oden A, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: A meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16(11):1330-1338.
- [14] Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004; 19(6):893-899.
- [15] Johannes CB, Schneider GA, Dube TJ, et al. The risk of nonvertebral fracture related to inhaled corticosteroid exposure among adults with chronic respiratory disease. *Chest* 2005; 127(1):89-97.
- [16] Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone* 2004; 35(5):1029-1037.
- [17] Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004; 35(2):375-382.
- [18] Schousboe JT, Fink HA, Taylor BC, et al. Association between self-reported prior wrist fractures and risk of subsequent hip and radiographic vertebral fractures in older women: a prospective study. *J Bone Miner Res* 2005; 20(1):100-106.

- [19] Morrison LS , Tobias JH . Effect of a case-finding strategy for osteoporosis on bisphosphonate prescribing in primary care. *Osteoporos Int* 2005 ,16(1) :71-77.
- [20] Kanis JA , Borgstrom F , De Laet C , et al . Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005 ,16(6) :581-589.
- [21] Johansson H , Oden A , Johnell O , et al . Optimisation of BMD measurements to identify high risk groups for treatment—a test analysis. *J Bone Miner Res* 2004 ,19 :906-913.
- [22] Bogaisky M , Leipzig RM . Calcium and vitamin D supplementation did not reduce fractures in women ≥ 70 years of age. *ACP J Club* 2005 ,143(3) :72-74.
- [23] Porthouse J , Cockayne S , King C , et al . Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 2005 ,330(7498) :1003.
- [24] Staud R . Vitamin D more than just affecting calcium and bone. *Curr Rheumatol Rep* 2005 ,7(5) :356-364.
- [25] Dhisi JK , Jackson SH , Bearn LM , et al . Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. *Age Ageing* 2004 ,33(6) :589-595.
- [26] Bischoff-Ferrari HA , Dawson-Hughes B , Willett WC , et al . Effect of Vitamin D on falls : a meta-analysis. *JAMA* ,2004 ,291(16) :1999-2006.
- [27] Bischoff HA , Stahelin HB , Dick W . et al . Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls : a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003 ,18(2) :343-351.
- [28] Flicker L , Macinnis RJ , Stein MS , et al . Should older people in residential care receive vitamin D to prevent falls ? Results of a randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2005 ,53(11) :1881-1888.
- [29] Dhisi JK , Bearn LM , Moniz C , et al . Neuromuscular and psychomotor function in elderly subjects who fall and the relationship with vitamin D status. *J Bone Miner Res* 2002 ,17(5) :891-897.
- [30] Mashiba T , Mori S , Burr DB , et al . The effects of suppressed bone remodeling by bisphosphonates on microdamage accumulation and degree of mineralization in the cortical bone of dog rib. *J Bone Miner Metab* 2005 ,23S :36-42.
- [31] Day JS , Ding M , Bednarz P , et al . Bisphosphonate treatment affects trabecular bone apparent modulus through micro-architecture rather than matrix properties. *J Orthop Res* 2004 ,22(3) :465-471.
- [32] Ott SM . Long-term safety of bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ,90(3) :1897-1899.
- [33] Mashiba T , Hirano T , Turner CH , et al . Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. *J Bone Miner Res* 2000 ,15(4) :613-620.
- [34] Odvina CV , Zerwekh JE , Rao DS , et al . Severely suppressed bone turnover : a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ,90(3) :1294-1301.
- [35] Komatsubara S , Mori S , Mashiba T . et al . Suppressed bone turnover by long-term bisphosphonate treatment accumulates microdamage but maintains intrinsic material properties in cortical bone of dog rib. *J Bone Miner Res* 2004 ,19(6) :999-1005.
- [36] Komatsubara S , Mori S , Mashiba T , et al . Long-term treatment of incadronate disodium accumulates microdamage but improves the trabecular bone microarchitecture in dog vertebra. *J Bone Miner Res* , 2003 ,18(3) :512-520.
- [37] Li J , Sato M , Jerome C , et al . Microdamage accumulation in the monkey vertebra does not occur when bone turnover is suppressed by 50% or less with estrogen or raloxifene. *J Bone Miner Metab* 2005 ,23S :48-54.
- [38] Steven T , Harris , Erik F , et al . Effect of Combined Risedronate and Hormone Replacement Therapies on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab* ,2001 ,86 :1890-1897.
- [39] Greenspan SL , Beck TJ , Resnick NM , et al . Effect of hormone replacement , alendronate , or combination therapy on hip structural geometry : a 3-year , double – blind , placebo-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2005 ,20(9) :1525-1532.
- [40] Greenspan SL , Resnick NM , Parker RA . Combination therapy with hormone replacement and alendronate for prevention of bone loss in elderly women : a randomized controlled trial. *JAMA* 2003 ,289(19) :2525-2533.
- [41] Greenspan SL , Emkey RD , Bone HG , et al . Significant differential effects of alendronate , estrogen , or combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal osteoporosis. A randomized , double-blind , placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002 ,137(11) :875-883.
- [42] Evio S , Tiitinen A , Laitinen K , et al . Effects of alendronate and hormone replacement therapy alone and in combination on bone mass and markers of bone turnover in elderly women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ,89(2) :626-631.
- [43] Greenspan SL , Resnick NM , Parker RA . Early changes in biochemical markers of bone turnover are associated with long-term changes in bone mineral density in elderly women on alendronate , hormone replacement therapy , or combination therapy : a three-year , double-blind , placebo-controlled , randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ,90(5) :2762-2767.
- [44] Khosla S . Parathyroid hormone plus alendronate – a combination that does not add up. *N Engl J Med* 2003 ,349(13) :1277-1279.
- [45] Black DM , Greenspan SL , Ensrud KE , et al . The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003 ,349(13) :1207-1215.
- [46] Finkelstein JS , Hayes A , Hunzelman JL , et al . The effects of parathyroid hormone , alendronate , or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003 ,349(13) :1216-1226.
- [47] Black DM , Bilezikian JP , Ensrud KE , et al . One year of alendronate after one year of parathyroid hormone(1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005 ,353(6) :555-565.
- [48] Deal C , Omizo M , Schwartz EN , et al . Combination teriparatide and raloxifene therapy for postmenopausal osteoporosis : results from a 6-month double-blind placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 2005 ,20(11) :1905-1911.
- [49] Maalouf N , Wehbe J , Nehme A , et al . Osteoporosis : combination therapy for better or worse. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2003 ,3(2) :141-147.

- [50] Binkley N , Krueger D. Combination therapy for osteoporosis : considerations and controversy. *Curr Osteoporos Rep* ,2005 ,3(4) : 150-154.
- [51] Boonen S ,Body JJ ,Boutsen Y ,et al. Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis : a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* ,2005 ,16(3) : 239-254.
- [52] Grabowski U ,Chambers TJ ,Shiroo M. Recent developments in cathepsin K inhibitor design. *Curr Opin Drug Discov Devel* ,2005 ,8(5) : 619-630.
- [53] Kiviranta R ,Morko J ,Alatalo SL ,et al. Impaired bone resorption in cathepsin K-deficient mice is partially compensated for by enhanced osteoclastogenesis and increased expression of other proteases via an increased RANKL/OPG ratio. *Bone* ,2005 ,36(1) : 159-172.
- [54] Troen BR. The role of cathepsin K in normal bone resorption. *Drug News Perspect* ,2004 ,17(1) : 19-28.
- [55] Lark MW ,Stroup GB ,James IE ,et al. A potent small molecule , nonpeptide inhibitor of cathepsin K (SB 331750) prevents bone matrix resorption in the ovariectomized rat. *Bone* ,2002 ,30(5) : 746-753.
- [56] Okaji M ,Sakai H ,Sakai E ,et al. The regulation of bone resorption in tooth formation and eruption processes in mouse alveolar crest devoid of cathepsin K. *J Pharmacol Sci* ,2003 ,91(4) : 285-294.
- [57] Giraudeau FS ,McGinnis RE ,Gray IC ,et al. Characterization of common genetic variants in cathepsin K and testing for association with bone mineral density in a large cohort of perimenopausal women from Scotland. *J Bone Miner Res* ,2004 ,19(1) : 31-41.
- [58] Gong Y ,Slee RB ,Fukai N ,et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell* ,2001 ,107 : 513-523.
- [59] Ai M ,Heeger S ,Bartels CF ,et al. Clinical and molecular findings in osteoporosis-pseudoglioma syndrome. *Am J Hum Genet* ,2005 ,77(5) : 741-753.
- [60] Levasseur R ,Lacombe D ,de Vernejoul MC. LRP5 mutations in osteoporosis-pseudoglioma syndrome and high-bone-mass disorders. *Joint Bone Spine* ,2005 ,72(3) : 207-214.
- [61] Boyden LM ,Mao J ,Belsky J ,et al. High bone density due to mutation in LDL receptor-related protein 5. *N Engl J Med* ,2002 ,346 : 1513-1521.
- [62] Ferrari SL ,Deutsch S ,Choudhury U ,et al. Polymorphisms in the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) gene are associated with variation in vertebral bone mass ,vertebral bone size , and stature in whites. *Am J Hum Genet* ,2004 ,74(5) : 866-875.

(收稿日期 : 2005-12-02)