

骨质疏松症的药物治疗

张燕燕 卢春燕 刘斌 陈德才

摘要：骨质疏松症是以骨强度受损、骨折危险性增加为主要表现的骨骼疾病。其治疗药物种类繁多，主要包括钙和维生素 D、骨转换抑制剂、骨形成促进剂与解偶联剂四大类。钙和维生素 D 是预防骨质疏松的基础药物。二膦酸盐可以用于各种骨质疏松的治疗。选择性雌激素受体调节剂适用于无明显更年期症状、无血栓栓塞性疾病的绝经后骨质疏松症患者。降钙素主要适用于高转换型骨质疏松症伴疼痛明显者。雌激素适用于骨质疏松症的预防，能有效降低非椎体骨折率。小剂量甲状旁腺激素可以有效促进骨骼重建，预防骨折发生。锍盐能保持骨形成的同时减少骨吸收，有效降低椎体和非椎体骨折率。

关键词：骨质疏松；骨转换抑制剂；骨形成促进剂；解偶联剂

Medical treatment for osteoporosis ZHANG Yanyan, LU Chunyan, LIU Bin, et al. Department of Endocrinology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Abstract：Osteoporosis is a skeletal disease characterized by reduced bone strength and increased risk of fractures. Various kinds of drugs for osteoporosis has been developed, which fall broadly into four categories: calcium & vitamin D, antiresorptives, bone formation-stimulating regimens and uncoupling regimens. Calcium and vitamin D are basic drugs for prevention of osteoporosis. The bisphosphonates can be applied to any kinds of osteoporosis. Selective estrogen receptor modulators (SERM) is suitable for the treatment of postmenopausal osteoporosis without any obvious menopausal symptoms and thrombosis diseases. Calcitonin is mainly used in the treatment of osteoporosis with high turn-over and prominent pain. Estrogen is fit for the prevention of osteoporosis, which can effectively reduce the rate of nonvertebral fractures. PTH given intermittently can stimulate the bone reformation and prevent the fractures. Strontium, introduced as its ranelate salt, has both anti-resorbing and bone forming effects and is remarkably effective in preventing both vertebral and non-vertebral fractures.

Key words：Osteoporosis; Antiresorptives; Formation-stimulating regimens; Uncoupling regimens

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种常见的老年性疾病,由于其早期常无特殊的临床表现,但在中老年人中发病却较为普遍,因此,被称为“无声无息的流行病”。目前,其在常见病多发病中居第 7 位,现患者人数超过 2 亿人。1994 年世界卫生组织对骨质疏松症的定义^[1]是:一种以骨量低下、骨微结构破坏、骨脆性增加,易于发生骨折的全身性骨病。2001 年,美国 NIH 修正的骨质疏松定义^[2]为:一种以骨强度受损、骨折危险增加的骨骼疾病,而骨强度是骨密度和骨质量的综合反映。

根据骨质疏松症的发病原因,可分为原发性、继发性和特发性骨质疏松症 3 大类。其中致病病因明确者约占 10%,为继发性骨质疏松症。而致病原因

未完全明确者约占 90%,为原发性骨质疏松症。原发性骨质疏松症又可分为两个亚型,即绝经后骨质疏松症(I 型)和老年型骨质疏松症(II 型)。

针对原发性骨质疏松症,抗骨质疏松药物治疗必不可少,而对于继发性骨质疏松症,消除病因是其治疗成功的关键,但仍需要抗骨质疏松药物治疗的配合。

骨质疏松症的治疗药物种类繁多,作用特点也各不相同,临床选择与应用较为复杂。笔者拟就骨质疏松症的药物治疗进展与使用策略进行扼要介绍。

1 抗骨质疏松药物的分类

根据抗骨质疏松症药物的主要作用机理可将其大致分为 4 类,即基础药物、抑制骨转换剂、骨形成促进剂和解偶联剂,见表 1。

作者单位:610041 成都 四川大学华西医院内分泌科

通讯作者:陈德才,Email:zywj127@sohu.com

表 1 常用抗骨质疏松药物的种类

基础药物	骨转换抑制剂	骨形成促进剂	解偶联剂
钙剂	二膦酸盐类	甲状旁腺激素	锍盐
维生素 D	选择性雌激素受体调节剂	氟化物	
	降钙素		
	雌/孕激素替代治疗		

1.1 基础用药

1.1.1 钙剂 :钙是骨骼形成所必需的一种微量元素。补充足够的钙剂其目的不但在于纠正骨吸收和骨形成过程中的负钙平衡 ,还是保证骨量提高的物质基础^[3]。多数学术组织推荐中老年人每天摄入元素钙 1000 mg ~ 1500 mg ,但我国营养学调查表明成人的实际钙摄入量仅 400 mg ~ 500 mg^[4] ,其钙摄入不足情况可见一斑。临床上可供选择的钙剂很多 ,它们在肠道吸收率大致接近 ,因此 ,应强调注重钙剂的元素钙含量。钙剂的不良反应少 ,常见的有胃肠道刺激症状、便秘等。

1.1.2 维生素 D

维生素 D 不但可以促进肠钙吸收与尿钙的重吸收 ,促进钙盐在骨基质内沉积 ,同时 ,它还能够调节神经-肌肉组织的协调性^[5]。因此 ,它不但在骨量累积过程中有突出的作用 ,还有一定的预防跌倒、减少骨折的作用^[6-7]。在骨质疏松症(特别是老年性骨质疏松症)患者中常存在严重的维生素 D 缺乏现象 ,补充维生素 D 必不可少。如果存在维生素 D 羟化酶活性障碍(如年老、肝肾功能不全等) ,则强调宜补充活性维生素 D 制剂 ,如骨化三醇、阿法骨化醇等。临床上应注意过量补充可能导致维生素 D 中毒的危险^[4,8]。

1.2 骨转换抑制剂

1.2.1 二膦酸盐(Bisphosphonate) :二膦酸盐能抑制破骨细胞介导的骨吸收 ,增加骨密度。二膦酸盐主要通过以下途径抑制破骨细胞介导的骨吸收 :①抑制破骨细胞前体细胞的分化和募集 ,从而抑制破骨细胞的形成 ;②促进破骨细胞凋亡 ;③直接抑制破骨细胞活性 ;④干扰破骨细胞从基质接受骨吸收信号 ;⑤通过成骨细胞介导 ,抑制破骨细胞活性。此类制剂主要包括阿仑膦酸钠(Aledronate)、利塞膦酸钠(Risedronate)、伊班膦酸钠(Ibandronate)、羟乙膦酸钠(Etidronate)、唑来膦酸钠(Zoledronate)、帕米膦酸钠(Pamidronate)等。

在抗骨质疏松药物治疗中 ,阿仑膦酸钠是最常用的二膦酸盐。阿仑膦酸钠国际性研究(FOSIT)、骨折干预试验(FIT)等结果表明^[9] ,阿仑膦酸钠不但能够明显提高绝经后妇女的椎体与髌部骨密度 ,也能

够使椎体与非椎体骨折发生率下降 50% 左右。同样 ,对于男性骨质疏松症患者、继发性骨质疏松症患者 ,仍有类似的效果^[10,11]。

利塞膦酸钠是继阿仑膦酸钠之后得到 FDA(美国食品药品监督管理局)批准的防治绝经后骨质疏松症的二膦酸盐制剂。治疗绝经后骨质疏松症的 Meta 分析^[12]表明 ,接受利塞膦酸钠(每日 2.5mg 或更大剂量)1 年以上的治疗 ,不但能使腰椎和股骨颈 BMD 显著增加 ,其椎体骨折和非椎体骨折发生率也明显下降 ,相对危险度(RR)分别为 0.64 和 0.73。

除口服制剂外 ,二膦酸盐的静脉制剂也能够用于骨质疏松症的防治。伊班膦酸钠就是其中突出的代表。该静脉注射制剂每 3 个月使用 1 次 ,方便性好。有关伊班膦酸钠的临床研究^[13]显示 ,伊班膦酸钠可增加腰椎与髌部的骨密度 ,降低骨折发生率 ,效果与其他口服二膦酸盐制剂接近。

二膦酸盐类抗骨质疏松药物主要的不良反应是胃肠道反应 ,如恶心、呕吐、腹痛、腹泻等。因此 ,对食管炎、食管溃疡及糜烂、胃溃疡等患者慎用或禁用。

1.2.2 选择性雌激素受体调节剂(SERM) :SERM 是一类人工合成的非激素制剂。它可以通过选择性结合于不同组织的雌激素受体(ER) ,分别产生类雌激素(如骨骼、心脏)或抗雌激素(如子宫、乳腺)的作用 ,从而达到保护绝经后妇女骨质量和提高骨量的目的^[14]。

雷洛昔芬(raloxifene)是最常用的 SERM ,它主要对骨、脂肪和脑组织有雌激素激活作用 ,而对乳腺和子宫则表现为雌激素拮抗作用。一项有关雷洛昔芬的 Meta 分析^[15]显示 ,它不仅可以增加全身、股骨颈和椎体 BMD ,还可以降低腰椎骨折的危险性。还有研究显示雷洛昔芬不增加子宫内膜的厚度 ,长期应用可降低浸润性乳腺癌的危险性^[16]。

巴多昔芬(bazedoxifene)是新一代的选择性雌激素受体调节剂。它可以竞争性地抑制 17 β -雌二醇与 ER α 和 ER β 的结合 ,单独使用对人乳癌细胞系无激动剂活性。其首要适应证为治疗和预防绝经后的骨质疏松症。该药目前正在进行 III 期临床试验^[17]。与巴多昔芬相似 ,拉索昔芬(lasofoxifene)也正在进行绝经后骨质疏松症防治的 III 期临床试验^[18]。

SERM 主要适用于无明显更年期症状、无血栓栓塞性疾病的绝经后骨质疏松症患者。常见的不良反应是潮热和腿部痉挛痛^[19]。

1.2.3 降钙素(Calcitonin) :降钙素是一种可以部分

抑制破骨细胞活性的内生肽。它的作用机理为^[20]：

①直接与破骨细胞的受体结合,刺激 cAMP 产生,再激活蛋白激酶,短时间内抑制破骨细胞活性,长时间则抑制破骨细胞增殖,从而抑制骨吸收,降低骨转换;②它可以作用于神经中枢特异性受体,升高 β -内啡肽水平,抑制疼痛介质的合成,从而达到止痛的目的。

一项降钙素治疗绝经后骨质疏松的 Meta 分析^[21]显示,降钙素不仅可以有效的治疗骨质疏松性疼痛,还可以增加腰椎 BMD,降低椎体骨折率,RR 为 0.46。

降钙素主要适用于高转换型骨质疏松症伴疼痛明显者。其不良反应轻微,包括面部或躯体皮肤潮红、恶心、呕吐等^[19]。

1.2.4 雌激素(Estrogen) 雌激素能与成骨细胞上的受体结合,通过促进成骨细胞分泌胶原酶、释放多种生长因子、细胞因子等来促进骨有机质合成和骨重建,同时雌激素还可直接抑制破骨细胞性骨吸收。

一项包括了 22 个的试验的 Meta 分析^[22]显示,雌激素治疗可以使非椎体骨折率降低 27%,RR 为 0.73。女性健康调查(WHI)公布的绝经后雌激素替代治疗有关抗骨折疗效的数据^[23-24]显示,经过 5.2 年的平均随访时间发现,其骨折危险性降低 24%,但同时冠心病、脑中风、乳腺癌、血栓栓塞性病发率也升高。所以 FDA 于 2000 年 3 月取消了雌激素作为骨质疏松症治疗药的许可,仅批准作为预防药物来应用。

美国疾病预防特别工作组(USPSTF)建议^[25],HRT 用于防治骨质疏松时,不应长期应用,最好不超过 5 年。中华医学会妇产科学分会绝经学组推荐^[26],HRT 的使用最好不超过 4 年。

1.3 骨形成促进剂

1.3.1 甲状旁腺激素(PTH) PTH 可以调节骨代谢,直接刺激成骨细胞和破骨细胞,小剂量可以促进骨骼重建,使新的骨组织沉积在骨膜、表皮内层和小梁的表面,增加骨强度,改善骨的微观结构,减少骨折,但大剂量可以导致骨量丢失,出现纤维性骨炎等^[27-29]。2002 年 FDA 已批准其用于治疗骨质疏松症。

PTH 的制剂有 PTH₁₋₃₄ 20 μ g 和 PTH₁₋₈₄ 100 μ g 皮下注射,每日 1 次。国外使用 PTH 治疗骨质疏松症已有两年,临床的应用证明其对骨密度提高的程度优于既往抗骨吸收药物的效果,对减少骨质疏松性骨折的作用也较为突出。

关于 PTH(特立帕肽)治疗骨质疏松症的系统评价^[27-28]显示,特立帕肽可以明显升高腰椎、股骨颈及总体的 BMD,并且可以降低椎体和非椎体骨折率并改善骨的微结构。

PTH 使用的禁忌证包括 Paget 病、儿童、肿瘤骨转移和骨恶性肿瘤病史、高钙血症和孕妇、哺乳期妇女^[30]。不良反应包括恶心、头痛、关节痛等轻微不适。

1.3.2 氟化物 氟化物可以促进成骨细胞分裂,持久地增加骨小梁的骨量,对中轴骨小梁骨量增加作用大于外周皮质骨的作用。长期应用氟化物可以使骨的矿化结节体积增大,但类骨质因缺乏矿盐沉积而易断裂,因此,尽管骨密度增加而机械强度反而下降^[31]。故迄今为止,FDA 仍未批准其用于骨质疏松症的治疗与预防。

1.4 解偶联剂

锆盐可以保持骨更新的速度,在保持骨形成的同时减少骨吸收,改善骨骼的机械强度,但不影响骨骼的矿化及不改变骨结构的晶体。所以锆盐是一种对骨代谢具有双向调节作用的药物^[32]。

雷尼酸锆(strontium ranelate)在欧洲已经得到批准用于骨质疏松症的治疗。抗骨折试验 SOTI 和 TROPOS 显示^[33-34],雷尼酸锆盐治疗 3 年可以增加脊椎和髋部 BMD,降低椎体和非椎体骨折分别 41% 和 31%。

锆盐类抗骨质疏松药物的副反应较少,主要是胃肠道不适。

1.5 中药

虽然文献报道^[35]显示,部分中药可抑制破骨细胞活性,使骨质疏松性骨折后骨痂形成加快,但对于中药能否降低骨折的危险性还没有可靠的数据。

2 抗骨质疏松药物的使用方法

上述药物的组合应依据不同年龄、性别、病情、有无合并症,以及患者的经济承受能力合理搭配。

①钙剂+维生素 D,是目前预防和治疗骨质疏松症方案的基础用药;②钙剂+维生素 D+二磷酸盐类药物,可用于各种类型的骨质疏松症。已有骨折史的绝经后骨质疏松妇女,首先推荐阿仑膦酸钠,然后依次为雷诺昔芬或其他二磷酸盐制剂;③钙剂+维生素 D+选择性雌激素受体调节剂,适用于伴有低骨量的绝经后骨质疏松妇女;④在上述联合应用中,如患者骨痛严重,可选用降钙素。

2.1 适应症

根据 ASBMR(美国骨矿研究会)与中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会建议^[4,38],以下 3 类情况是抗骨质疏松药物治疗的适应症:①发生骨质疏松性骨折;②确诊为骨质疏松症;③骨量减少并伴有骨质疏松性骨折危险因素。

2.2 治疗目标

抗骨质疏松药物治疗的目标包括^[36-38]:①改善临床症状,即缓解骨痛、提高神经-肌肉-骨骼的协调能力、减少跌倒风险;②提高骨密度;③改善骨质量。其最终的治疗目标是减少骨折(既需要预防首次骨折,也需要防止再次骨折)的发生。因此,不能简单地把抗骨质疏松药物治疗的目标归结在提高骨密度上。

2.3 疗程

由于随机对照、前瞻性抗骨质疏松药物治疗与观察还不到 20 年,因此,目前各骨质疏松症与骨矿盐疾病学会或研究组织并没有对抗骨质疏松药物治疗的确切疗程进行建议或做出明确规定。根据已有的、有限的治疗试验结论,可初步得到以下印象^[36,37]:PTH 的疗程一般不超过 2 年,降钙素的疗程常未超过 4 年;二膦酸盐的连续治疗已经有 10 年的报道,其作用可持续,无确切不良反应,选择性雌激素受体调节剂的治疗随访 3 年时的疗效也十分突出。

2.4 具体药物的选择

由于抗骨吸收药物以抑制骨转换为主要作用机制,尤其适合于高转换型骨质疏松(原发性骨质疏松 I 型),而促骨形成剂则相对的适合于低转换型骨质疏松(原发性骨质疏松 II 型)。目前国际上有关于两者合用的临床实验,但患者 BMD 增加并不优于单用者,故目前不主张两者合用。同时,目前也无两者序贯使用的临床报道。

总之,骨质疏松症是一个复杂的全身性疾病,像其他多因素引发的疾病一样,它的发生由一系列环境因素和遗传易感性或者两者的相互作用的结果。骨质疏松症的治疗以预防为主,通过适当的药物治疗可延缓骨量丢失或增加骨量,并预防骨折的发生。

【参 考 文 献】

[1] Report of a WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. 1994 WHO technical Report Series No. 843, Geneva: WHO, 1994, 121-129.

[2] NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA, 2001, 285:785-795.

[3] Shea B, Wells G, Cranney A, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev, 2002, 23:552-559.

[4] Osteoporosis and bone mineral disease association. Guideline for diagnosis and threatment of primary osteoporosis. Chinese Journal of General Practitioners, 2006, 8(8):455-457.(in chinese)

[5] Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VIII. Meta-analyses of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. Endocr Rev, 2002, 23:560-569.

[6] Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. JAMA, 2004, 291:1999-2006.

[7] Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA, 2005, 293:2257-2264.

[8] Mary Ann Johnson, Michael G, Kimlin. Vitamin D, Aging, and the 2005 Dietary Guidelines for Americans. Nutrition Reviews, 2006, 64(9):410-421.

[9] Polish A, Hanley D, Stepan J, et al. Multinational placebo-controlled randomized on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: result of the FOSIT Study. Osteoporosis Int, 1999, 9(5):461-486.

[10] Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. N Engl J Med, 2000, 343:604-610.

[11] Ensrud KE, Barrett-Connor EL. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the Fracture Intervention Trial long-term extension. Bone Miner Res, 2004, 19:1259-1269.

[12] Cranney A, Tugwell P, Schwartz A, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev, 2002, 23(4):517-523.

[13] Adami S, Felsenberg D, Christiansen C, et al. Efficacy and safety of ibandronate given by intravenous injection once every 3 months. Bone, 2004, 34:881-889.

[14] Masahide Ohmichi, Keiichi Tasaka, Hirohisa Kurachi, et al. Molecular Mechanism of Action of Selective Estrogen Receptor Modulator in Target Tissues. Endocrine Journal, 2005, 52:161-167.

[15] Ann Cranney, Peter Tugwell, Nicole Zytaruk, et al. Meta-Analysis of Raloxifene for the Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. Endocrine Reviews, 2002, 23(4):524-528.

[16] Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. JAMA, 1999, 281:2189-2197.

[17] Komm BS, Kharode YP, Bodine PV, et al. Bazedoxifene acetate: a selective estrogen receptor modulator with improved selectivity. Endocrinology, 2005, 9:3999-4008.

[18] McClung MR, Siris E, Cummings S, et al. Prevention of bone loss in postmenopausal women treated with lasofoxifene compared with raloxifene. Menopause, 2006, 13(3):377-386.

- [19] Jacques P , Brown , Robert G , et al. Josse. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. CMAJ , 2002 , 167 (10 suppl) : S1-34.
- [20] Inzerillo AM , Zaidi M , Huang CL. Calcitonin : physiological actions and clinical applications. Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism , 2004 , 17 (7) : 931-940.
- [21] Ann Cranney , Peter Tugwell , Nicole Zytaruk , et al. Meta-Analysis of Calcitonin for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. Endocrine Rev , 2002 , 23 (4) : 540-551.
- [22] Torgerson DJ , Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures : a meta-analysis of randomized trials. JAMA , 2001 , 285 : 2891-2897.
- [23] George W , Peter T , Beverley S , et al. Meta Analysis of the Efficacy of Hormone Replacement Therapy in Treating and Preventing Osteoporosis in Postmenopausal Women. Endocrine Rev , 2002 , 23 (4) : 529-539.
- [24] Rossouw JE , Anderson GL , Prentice RL , et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women : principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. JAMA , 2002 , 288 : 321-333.
- [25] U.S. Preventive Services Task Force. Hormone Therapy for the Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women : Recommendations from the U. S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med , 2005 , 142 : 855-860.
- [26] Menopause unit of gynaecology and obstetrics association. Guideline for clinical application of hormone supplementary treatment. Chinese Journal of obstetrics and gynaecology , 2004 , 39 (4) : 286-287. (in chinese)
- [27] Ann Cranney , Alexandra Papaioannou , Nicole Zytaruk , et al. Parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis : a systematic review. CMAJ , 2006 , 175 (1) : 52-59.
- [28] Anthony B , Hodsman , Douglas C , et al. Parathyroid Hormone and Teriparatide for the Treatment of Osteoporosis : A Review of the Evidence and Suggested Guidelines for Its Use. Endocrine Rev , 2005 , 26 (5) : 688-703.
- [29] Neer RM , Arnaud CD , Zanchetta JR , et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fracture and bone mineral density with osteoporosis. N Engl J Med , 2001 , 344 (19) : 1434-1441.
- [30] Tashjian AH , Gagel RF. Teriparatide [human PTH(1-34)] : 25 years of experience on the use and safety of the drug for the treatment of osteoporosis. Bone Miner Res , 2006 , 21 : 354-365.
- [31] Liote F , Bardin C , Liou A , et al. Bioavailability of Fluoride in postmenopausal women comparative study between sodium fluoride and disodium monofluorophosphate-calcium carbonate. Calcif Tissue Int , 1992 , 53 (3) : 209-213.
- [32] Blake GM , Fogelman I. Long-term effect of strontium ranelate treatment on BMD. Bone Miner Res , 2005 , 20 : 1901-1904.
- [33] Meunier PJ , Roux C , Seeman E , et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med , 2004 , 350 : 459-468.
- [34] Reginster JY , Seeman E , De Vernejoul MC , et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis : TROPPOS study. Clin Endocrinol Metab , 2005 , 10 : 1774-1796.
- [35] Shuqin Li . Gu Shu Kang used in Primary Osteoporosis Prevention and Treatment Clinical Trial. Chinese Western Medicine and Chinese Tradition Medicine , 2001 , 21 (4) : 265-267. (in chinese)
- [36] Llorens R. A review of osteoporosis : diagnosis and treatment. Mo Med , 2006 , 109 (6) : 612-615.
- [37] Hodgson SF , Watts NB , Bilezikian JP , et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis : 2001 edition , with selected updates for 2003. Endocr Prac , 2003 , 9 (6) : 544-564.
- [38] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 骨质疏松及骨矿盐疾病诊疗指南. 国际内分泌代谢杂志 , 2006 , 26 (4) 附 4.

(收稿日期 2007-03-06)