·综述·

阿伦膦酸盐降低骨质疏松性椎体骨折风险的作用

贾璞 唐海

中图分类号：R683.1 文献标识码：A 文章编号：1006-7108(2008)08-0591-06

摘要：骨质疏松症已成为全球严重的公共卫生问题，防治骨质疏松症和骨质疏松性骨折已成为目前关注的课题。骨质疏松性骨折最常见于椎体。阿伦膦酸盐是临床上治疗骨质疏松症的常用药物。众多文献表明，阿伦膦酸盐能明显增加患者骨密度(BMD)，使其发生椎体骨折和再骨折的危险性降低。与其他抗重吸收药物比较，阿伦膦酸盐增加 BMD 的作用较强。但目前尚未有文献对阿伦膦酸盐预防椎体强化术后椎体再骨折的疗效进行明确报道。

关键词：阿伦膦酸盐；骨质疏松；椎体压缩骨折；再骨折

The Effects of alendronate for reducing the risk of osteoporotic vertebral fracture

JIA Pu, TANG Hai. Department of Orthopedics, Beijing Friendship Hospital, Capital University of Medical Science, Beijing 100050, China

Abstract: Osteoporosis has became a serious public health problem in the world. Nowadays it has been paid closely attention to the prevention and treatment of osteoporosis and osteoporotic fracture. Alendronate is a common therapy to treat osteoporosis, which has an evident effect on increasing BMD, and reducing osteoporotic vertebral fractures and new fractures. Compared with other antiresorptive agents, alendronate has a stronger effect on increasing BMD. However, there is no strong evidence that alendronate could prevent adjacent vertebral fracture after vertebral augmentation.

Key words: Alendronate; Osteoporosis; Vertebral compression fracture; Refracture

1 概述

骨质疏松症是一种以骨量低下、骨微结构破坏为特征，导致骨强度降低，骨脆性增加，易发生骨折的一种全身性代谢疾病。目前，骨质疏松症已成为全球严重的公共卫生问题。该病多见于老年人和绝经后妇女。据不完全统计，目前全世界骨质疏松患者近 2 亿。而我国 2002 年统计的骨质疏松患者近 8800 万，占总人口的 7%[1]。脆性骨折是骨质疏松症常见的严重后果。在英国，超过 50 岁的人群，3 名女性中有 1 人，12 名男性中有 1 人会发生骨质疏松性骨折，导致患者疼痛和致残，大大增加了医疗费用[2]。而我国 50 岁以上的城市老年妇女椎体压缩骨折(vertebral compression fracture, VCF)发生率为 15%[1]，70 岁以上患骨质疏松的老年人约有 20%伴不同程度的 VCF[3]。VCF 最常见症状是腰背痛，易导致脊柱畸形、肺功能降低，最终引起生活质量下降和死亡率的升高。如何预防和治疗骨质疏松及骨质疏松性骨折已经成为众多学者关注的问题。

在临床应用最广的抗骨质疏松药物主要有维生素 D 及其衍生物、钙制剂、双膦酸盐类、降钙素类和雌激素类等。双膦酸盐是目前治疗骨质疏松症的首选药物[4]，其中使用最多的是阿伦膦酸盐[5]。

2 阿伦膦酸盐的作用机制

阿伦膦酸盐(Alendronate)是第 3 代二磷酸盐类药物，其主要作用机理是通过抑制破骨细胞的活性，进而抑制骨重建，降低骨的转换率，同时增强成骨细胞的矿化作用来抑制各种因素所致的骨量丢失，从而增加骨密度，治疗骨质疏松及降低骨质疏松性骨折的发生率。

阿伦膦酸盐高选择性地与骨组织亲和是其发挥抗骨吸收的基础。它在口服吸收入血后暂时分布于

作者单位：100050 北京，首都医科大学附属北京友谊医院骨科
通讯作者：贾璞，Email：jiapu168@sohu.com

软组织,随后迅速重新分布到骨中,约有 20% ~ 60%最终储存于骨骼中,余下部分以原形通过尿液排出。阿伦膦酸盐在骨表面结合后与破骨细胞紧密相连,在不同阶段影响破骨细胞所介导的骨吸收作用,影响破骨细胞的增殖、分化、成熟等。但它仅在骨吸收部位抑制破骨细胞介导的骨吸收作用,当新骨填充在原骨被吸收部位时,阿伦膦酸盐被埋于当中,被新骨覆盖的阿伦膦酸盐可能不再有药物活性,故无药物累积效应。同时该药物的长期服用并不会造成骨单位的过度矿化,增加骨的脆性,损害骨的生物力学强度[6]。

3 阿伦膦酸盐对骨密度的影响

骨密度(bone mineral density, BMD)是骨强度和骨折的主要决定因素之一。两项对多种抗骨吸收药物的随机、安慰剂对照临床试验的荟萃分析发现,BMD 与椎体骨折的危险性之间呈负相关性[7,8]。Hochberg 等[9]对 18 项抗骨吸收药物的临床研究进行荟萃分析后指出,抗骨吸收药物通过增加 BMD,既可显著降低椎体骨折的危险性,也可显著降低非椎体骨折的危险性。

阿伦膦酸盐可快速强效增加骨质疏松症患者的 BMD。Liberman 等[10]在 1995 年进行了一项双盲安慰剂对照的试验,研究阿伦膦酸盐对 994 例年龄在 45 ~ 80 岁的绝经后骨质疏松妇女 BMD 的影响。患者被随机分为 4 组,接受 5 $mg \cdot d^{-1}$ 或 10 $mg \cdot d^{-1}$ 持续 3 年,或接受 20 $mg \cdot d^{-1}$ 2 年再 5 $mg \cdot d^{-1}$ 1 年,或接受安慰剂 3 年。结果表明,3 年后,与安慰剂组相比,治疗组总的新发椎体骨折的危险性降低了 48%($P < 0.03$)。10mg 阿伦膦酸盐组椎体、股骨颈、大转子和全身部位的 BMD 比安慰剂组分别增加 8.8%、5.9%、7.8%和 2.5%。在治疗的最初 6 个月,各检测位点的 BMD 增加速度最快。此研究首次报道了阿伦膦酸盐表现为明显的剂量-效应关系,并发现每日 10 mg 的剂量是增长 BMD 的最佳剂量。李梅等[11]也报道了阿伦膦酸盐对 37 例绝经后骨质疏松症的疗效,结果发现阿伦膦酸盐治疗 6 个月后,2 ~ 4 腰椎 BMD 较基础值明显上升 4.9%,治疗前后身高无明显变化。一项为期 12 个月的国际多中心随机双盲法临床研究评价[12]了阿伦膦酸盐对于近期停止使用激素替代治疗妇女 BMD 的影响。受试对象为低 BMD 的绝经后妇女,且近期停止使用激素替代治疗。结果显示,BMD 降低的绝经后妇女在停止激素治疗的最初 12 ~ 15 个月中骨量出现较大比率的丢失,阿伦膦酸盐治疗使得椎体 BMD 平均增加 2.3%(安慰剂组则降低 3.2%)。

阿伦膦酸盐长期治疗可使患者 BMD 持续增加。Bone HG 等[13]进行了一个长达 10 年的国际多中心随机双盲的临床试验来观察阿伦膦酸盐的长期疗效,研究结果表明口服 10 mg 的患者在治疗 10 年后,腰椎 BMD 较基线值平均增加 13.7%,口服 5 mg 的患者增加了 9.3%,而在停药后阿伦膦酸盐的作用有缓慢下降的趋势。另有研究者在骨折干预研究(Fracture Intervention Trial, FIT)的基础上进行了延长研究(Fracture Intervention Trial Long-term Extension, FLEX)[14],1099 例已接受过阿伦膦酸盐治疗至少 3 年的患者进入此研究。在延长 3 年时阿伦膦酸盐组椎体部位的 BMD 则进一步增加,与安慰剂组相比差异有显著性($P < 0.001$)。

4 阿伦膦酸盐对椎体骨折的影响

目前已达成共识,减少骨折的风险是骨质疏松治疗的重要治疗目标。骨质疏松患者由于骨转换出现特异性改变,骨形成与骨吸收失耦合,导致骨显微结构发生明显退变,骨组织力学性能下降,是诱发骨折发生的重要因素[15]。阿伦膦酸盐是侧链含氮原子的双膦酸盐类药物,能够特异性与骨骼羟磷灰石结晶结合,强有效抑制破骨细胞活性,增加骨密度和骨强度[16]。经阿伦膦酸盐治疗后由于骨吸收位置减少,吸收深度降低,松质骨穿孔减少,椎体厚度增加,这些均有利于维持骨的生物力学强度,从而防止椎体塌陷及骨折[17]。

在 FIT 研究中[18],4432 名伴 BMD 轻度下降(髋部 T 评分平均为 -1.6)但无椎体骨折的妇女被随机分组,或接受阿伦膦酸盐 5 $mg \cdot d^{-1}$ 2 年再 10 $mg \cdot d^{-1}$ 1 年,或接受安慰剂 3 年。研究结果显示,阿伦膦酸盐组椎体骨折的发生率降低了 44%。Orwoll E 等[19]对 241 例年龄在 31 ~ 87 岁的男性进行了为期 2 年的双盲试验,结果表明与基线值比较,阿伦磷酸盐 10 $mg \cdot d^{-1}$ 治疗组 BMD 在腰椎和全身分别增加 7.1%和 2.0%($P < 0.001$),而对照组在腰椎增加 1.8%,全身无显著变化。治疗组的椎体骨折发生率明显低于对照组(分别为 0.8%和 7.1%, $P = 0.02$)。Ringe 等[20]进行了一个前瞻性的研究证实了阿伦膦酸盐在治疗男性骨质疏松中的疗效。这个为期 2 年的单中心研究入选了 134 例确诊的原发性骨质疏松男性患者,均未采用过双膦酸盐治疗。研究对象被随机分组,接受阿伦膦酸盐 10 $mg \cdot d^{-1}$ 或阿法骨化醇

1 μg·d^{-1},所有患者均服用钙剂 500 mg·d^{-1}。研究结果显示,2 年后阿伦膦酸盐组总的新发椎体骨折的发生率比阿法骨化醇组显著降低(分别为 7.3%和 18.2%,P = 0.071),腰椎 BMD 显著增高(分别为 10.1%和 2.8%,P = 0.009)。

5 阿伦膦酸盐与其他抗骨质疏松药物的比较

直接比较两种药物的疗效是判定药物孰优孰劣的最好方法。一些研究试图通过分析保健中心或其他来源的数据来比较阿伦膦酸盐和其他抗骨质疏松药物的疗效[21]。但是,因为比较组间的特性不匹配,所以这些观察性的研究存在多方面的偏倚,会导致错误的结果。而最高等级的证据来源于随机对照的临床试验[22]。

骨质疏松治疗方法理想的比较是将骨折作为研究终点之一。遗憾的是,即使在高危人群中,骨折的发生率也不高,若将骨折作为研究终点,则需要大量的资源和患者[23]。而 BMD 和骨转换指标的检测是目前最好的研究终点,因为在抗重吸收药物治疗中这些指标变化的幅度与骨折危险性下降有一定关系[24]。

5.1 阿伦膦酸盐与雷洛昔芬

EFFECT (Efficacy of Fosamax versus Evista Comparision Trial)是一项大型的随机双盲的国际多中心试验[25],研究了 487 例伴骨密度降低的绝经后妇女($T \leqslant -2.0$)在应用阿伦膦酸盐或雷洛昔芬后 BMD 和骨转换指标的变化,结果表明在 12 个月时阿伦膦酸盐比雷洛昔芬显著增加腰椎的 BMD(分别为 4.8%和 2.2%,$P < 0.001$),而 NTx/Cr(I 型胶原交联 N 末端肽/肌酐)和 BSAP(骨特异性碱性磷酸酶)分别比基线值下降 68%和 50.6%,雷洛昔芬组则为 28%和 11.9%。但此研究结果不能预测阿伦膦酸盐组骨折危险性的改善程度。

Johnell 等[26]在 331 例伴骨质疏松的绝经后妇女中研究了两种药物的疗效。患者随机分组,分别接受安慰剂、雷洛昔芬 60 mg·d^{-1}、阿伦膦酸盐 10 mg·d^{-1}以及雷洛昔芬 60 mg·d^{-1}联合阿伦膦酸盐 10 mg·d^{-1},结果显示 12 个月后腰椎 BMD 在 4 组分别为 -0.004、2.1、4.3 和 5.3%,说明阿伦膦酸盐改善 BMD 的作用优于雷洛昔芬,而联合治疗的作用更强。2004 年美国对 456 例绝经后伴骨质疏松的妇女进行了一项为期 12 个月的随机双盲研究[27],来比较阿伦膦酸盐 70 mg 每周和雷洛昔芬 60 mg·d^{-1}的疗效,研究表明阿伦膦酸盐组比雷洛昔芬组显著增加腰椎 BMD(分别为 4.4%和 1.9%,$P < 0.001$),而 BMD 增加≥3%的患者在阿伦膦酸盐组为多(分别为 66%和 38%,$P < 0.001$),且骨转换的生化指标也明显降低。

5.2 阿伦膦酸盐与降钙素

Downs 等[28]在 299 例伴骨质疏松的绝经后妇女中比较了阿伦膦酸盐与降钙素的疗效,患者被随机分组,接受阿伦膦酸盐 10 mg·d^{-1}或安慰剂或鼻喷式降钙素 200IU·d^{-1},研究结果显示在 12 个月时阿伦膦酸盐组比降钙素组的腰椎 BMD 显著增长(分别为 5.16%和 1.18%,$P < 0.001$),而血浆骨特异性碱性磷酸酶则显著降低(分别为 43%和 9%,$P < 0.001$)。Guven Z 等[29]也研究了阿伦膦酸盐和降钙素在男性骨质疏松患者中的作用,为期 12 个月。在此研究中,46 例骨质疏松男性被随机分为 3 组,分别接受 10 mg·d^{-1}阿伦膦酸盐、10 mg 阿伦膦酸盐隔日口服或鼻喷式降钙素 200 IU·d^{-1}。但结果显示,研究结束时腰椎与股骨颈 BMD 在 3 组间差异无显著性。

5.3 阿伦膦酸盐与利塞膦酸盐

利塞膦酸盐与阿伦膦酸盐同为第 3 代二膦酸盐类药物,但由于侧链结构的不同,抗重吸收的作用有一定差异。

Hosking 等[30]进行了为期 12 个月的双盲、安慰剂对照的多中心研究,评估空腹服用阿伦膦酸盐 70 mg 每周与餐后 2 h 服用利塞膦酸盐 5mg·d^{-1}对 549 例平均年龄 69 岁的妇女骨质疏松的疗效。结果表明,在 3 个月时,阿伦膦酸盐组比利塞膦酸盐组的尿 NTx 显著降低(分别为 -52%和 -32%,$P < 0.001$),而在骨特异性的碱性磷酸酶也得出相似结论。在 12 个月时,阿伦膦酸盐组比利塞膦酸盐组脊柱 BMD 显著增加(分别为 4.8%和 2.8%, $P < 0.001$)。研究者推测,阿伦膦酸盐比利塞膦酸盐作用强可能是因为阿伦膦酸盐有更强的抗重吸收作用,或餐后利塞膦酸盐的生物效用降低。为了克服以上的局限性,美国 78 个中心联合进行了一项为期 12 个月的双盲试验[31], 1053 例骨密度降低的绝经后妇女被随机分组,或接受阿伦膦酸盐 70 mg 每周,或接受利塞膦酸盐 35 mg 每周,均在早餐前 30 min 服用。研究显示,在 12 个月时,两组腰椎 BMD 分别增长 3.7%和 2.6%,而在 6 个月时差别已具有统计学意义。

6 阿伦膦酸盐对骨质疏松性椎体再骨折的影响

6.1 阿伦膦酸盐对椎体骨折后再骨折的影响

研究已经证实骨质疏松患者通常比正常人发生骨折的风险要大[32],而且经历 1 次骨折的患者再发生骨折的机率也会升高[33]。Komp 等[34]报告,保守治疗椎体压缩骨折的患者中有 65%的再骨折率,同时发现所有的再骨折均发生在邻近旧骨折的部位。Kasperk 等[35]报道保守治疗者中有 30%出现新骨折,在 1 年随访时患者中有 50%出现新骨折。众多研究证明阿伦膦酸盐可以降低椎体再骨折的发生率。FIT 研究亚组评估 2027 例年龄在 55 ~ 81 岁的妇女情况,她们在基线时伴至少 1 次椎体骨折且 BMD 降低。患者被随机分组,或接受阿伦膦酸盐 5 $mg \cdot d^{-1}$ 2 年再 10 $mg \cdot d^{-1}$ 1 年,或接受安慰剂 3 年。在 3 年后,阿伦膦酸盐治疗的患者椎体骨折的危险性降低 47%[36]。岳德波等[37]也研究了阿伦膦酸盐对 45 例伴近期椎体骨折的绝经后妇女预防骨折再发生的作用,结果表明在用阿伦膦酸盐 10 $mg \cdot d^{-1}$ 治疗 1 年后,腰椎 BMD 增加 5.0%,而单纯钙剂组仅为 0.2%,差异显著。治疗组椎体再骨折率为 4%,而单纯钙剂组为 15%。可见,阿伦膦酸盐能够显著抑制骨吸收、增加 BMD、降低骨折风险,尤其是降低椎体骨折发生率具有明确的疗效。

6.2 阿伦膦酸盐对椎体强化术后邻近椎体再骨折的影响

1987 年法国 Amiens 大学 Deramond 等[38]医师首先报道了应用椎体成形术(percutaneous vertebroplasty, PVP)治疗第二颈椎椎体侵袭性血管瘤并取得良好的效果。1990 年,Deramond 等又将 PVP 用于骨质疏松椎体压缩骨折也取得满意的止痛效果和强化椎体的作用。到 1994 年,美国学者 Reiley 等[39]在 PVP 的基础上,提出了球囊扩张椎体后凸成形术(percutaneous kyphoplasty, PKP)。自以 PVP 和 PKP 为代表的椎体强化技术出现以来,因其可明显改善患者症状、相对小的手术创伤、较低的并发症发生率而受到广大患者和临床医师的推崇。但是近年来许多学者发现椎体强化术后其他椎体尤其是邻近椎体有再发骨折的风险。

Watts 等[40]就认为椎体强化技术会产生"刚度增高效应",改变了邻近椎体的生物力学特性,从而增加了相邻椎体的骨折发生率。Berlemann 等[41]对经骨水泥增强的功能脊柱单位(包括两个椎体和它们中间的椎间盘,FSUs)进行了生物力学测试,结果发现,骨水泥对其一个椎体强化后,强化椎体相邻的椎体的极限承载负荷低于未强化椎体的相邻节段,且骨折发生部位大多在未强化的椎体处。所以他们认为邻近节段再骨折可能是强化椎体刚度的增加改变了邻近椎体的载荷传导所致。Uppin 等[42]对 177 例接受 PVP 手术的患者 2 年以上的随访发现,12.4%患者出现新骨折,其中 67%发生在强化椎体的邻近节段。Trout 等[43]采用多元线性回归和生存分析统计学方法对 432 例行骨水泥椎体成形术的骨质疏松症患者进行回顾性研究发现,在 186 个椎体中有 86 例(19.9%)发生了新的骨折,其中 77(41.4%)个椎体是相邻椎体,邻近椎体发生新骨折的相对风险是非邻近椎体的 4.62 倍。因此,如何能降低椎体强化术后椎体尤其是邻近椎体再骨折的风险是目前广大学者关注的问题。在 Moon 等[44]的研究中提出后凸成形术后椎体再骨折率约为 15.5%,他们认为这个比较低的再骨折率可能与绝大多数患者(93.7%)在术前和(或)术后使用抗骨质疏松药物有关,遗憾的是他们并没有明确提出使用何种药物来降低再骨折风险。虽然循证医学研究证明阿伦膦酸盐能使骨质量和骨密度显著改善,有效地降低骨质疏松性骨折发生率,证实它是降低骨质疏松性腰椎骨折的有效药物,但是目前仍没有文献明确报道阿伦膦酸盐能够显著降低椎体强化术后邻近椎体再骨折发生率的研究。

7 结语

阿伦膦酸盐治疗骨质疏松症能显著降低骨转换,增加骨密度,并能预防椎体骨折和再骨折的发生,使其已经成为目前预防骨质疏松骨折尤其是椎体骨折的首选药物。

【参 考 文 献】

[1] 滕皋军.主编.经皮椎体成形术.南京:江苏科学技术出版社,第 1 版,2005:1-3.

[2] Scottish Intercollegiatate Guidelines Network (SIGN). Management of osteoporosis: national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiatate Guidelines Network, 2003:459.

[3] Zhao G, Hu ZM, Guo LM, et al. Osteoporotic Spine Fracture and Reinforcement of Vertebral Body. Journal of Kunming Medical college, 2007, (4):124-128(in chinese).

[4] McClung MR. Bisphosphonates in osteoporosis: recent clinical experience. Expert Opin Pharmacother, 2000, 1(2):225-238. Review.

[5] Cao Y, Mori S, Mashiba T, et al. Raloxifene, estrogen, and

alendronate affect the processes of fracture repair differently in ovariectomized rats. J Bone Miner Res, 2002, 17(12): 2237-2246.

[6] Cao YP. Tasuku Mashiba. Long-term bisphosphonate administration increase the degree of mineralization in bone. Chinese Journal of Osteoporosis, Chinese Journal of Osteoporosis, 2006, 12: 113-117 (in Chinese).

[7] Wasnich RD, Miller PD. Antifracture efficacy of anti resorptive agents are related to changes in bone density. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85: 231-236.

[8] Cummings SR, Karpf DB, Harris F, et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. Am J Med, 2002, 112: 281-289.

[9] Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, et al. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism, 2002, 87(4): 1585-1592.

[10] Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase Ⅲ Osteoporosis Treatment Study Group. N Engl J Med, 1995, 333: 1437-1443.

[11] 李梅,孟迅吾,邢小平,等.阿伦膦酸钠治疗 37 例绝经后骨质疏松症的疗效及观察.基础医学与临床,2003,23(3): 302-305.

[12] Brynne H, Nuria G, Seppo K, et al. Alendronate prevents loss of bone density associated with discontinuation of hormone replacement therapy. Arch Intern Med, 2003, 163: 789.

[13] Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years' experience with alendrionate for osteoporosis in postmenopausal women. N Engl J Med, 2004, 350(12): 1189-1199.

[14] Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A, et al. Randomized trail of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: Results from the Fracture Intervention Trail Long-term Extension. J Bone Miner Res, 2004, 19: 1259-1269.

[15] Sun YH, Hao YQ. Study of Bone Histomorphometry in Osteoporotic Fracture of Proximal Femur. The Orthopedic Journal of China, 2000, 7: 1158-1611 (in Chinese).

[16] Sharpe M, Noble S, Spencer CM. Alendronate: an update of its use in osteoporosis. Drugs, 2001, 61(7): 999-1039. Review.

[17] Qiu GX, Wu ZH, Shen JX, et al. Clinic effect of alendronate sodium treatment in osteoporosis patients with hip fracture. Chinese Journal of Surgery, 2004, 42(6): 347-350 (in Chinese).

[18] Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. JAMA, 1998, 280(24): 2077-2082.

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

[20] Ringe JD, Faber H, Dorst A. Alendronate treatment of established primary steoporosis in men: results of a 2-year prospective study. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(11): 5252-5255.

[21] Watts NB, Worley K, Solis A, et al. Comparison of risedronate to alendronate and calcitonin for early reduction of nonvertebral fracture risk: results from a managed care administrative claims database. J Manag Care Pharm, 2004, 10(2): 142-151.

[22] Wehren LE, Hosking D, Hochberg MC. Putting evidence-based medicine into clinical practice: comparing anti-resorptive agents for the treatment of osteoporosis. Curr Med Res Opin, 2004, 20(4): 525-531.

[23] Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. Uncertain future of trials in osteoporosis. Osteoporosis Int, 2002, 13: 443-449.

[24] Khosla S. Surrogates for fracture endpoints in clinical trials. J Bone Miner Res, 2003, 18: 1146-1149.

[25] Sambrook PN, Geusens P, Ribot C, et al. Alendronate produces greater effects than raloxifene on bone density and bone turnover in postmenopausal women with low bone density: results of EFFECT. International Journal of Internal Medicine, 2004, 255: 503-511.

[26] Johnell O, Scheele WH, Lu Y, et al. Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women with osteoporosis. J Clin Endocrinol metab, 2002, 87: 985-992.

[27] Marjorie L, Risa K, Susan G, et al. Once-weekly alendronate 70mg and raloxifene 60mg daily in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Journal of The North American Menopause Society, 2004, 11: 405-415.

[28] Downs RW, Bell NH, Ettinger MP, et al. Comparison of alendronate and intranasal calcitonin for treatment of osteoporosis in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85: 1783-1788.

[29] Guven Z, Karadag-Saygi E, Unlu-Ozkan F, et al. The effects of daily alendronate, daily calcitonin and alendronate every other day on bone mineral density in osteoporotic men. Aging Male, 2007, 10(4): 197-201.

[30] Hosking D, Adami S, Felsenberg D, et al. Comparison of change in bone resorption and bone mineral density with once-weekly alendronate and daily risedronate: a randomized, placebo-controlled study. Curr Med Res Opin, 2003, 19(5): 383-394.

[31] Rosen CJ, Hochberg M, Bonnick S, et al. Treatment with once-weekly risedronate 35mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized, double-blind study. J Bone Miner Res, 2004, 2(1): 141-151.

[32] Melton LJ 3rd. Epidemiology of spinal osteoporosis. Spine, 1997, 22 (24 Suppl): 2S-11S.

[33] Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. JAMA, 2001, 285(3): 320-323.

[34] Komp M, Ruetten S, Godolias G. Minimally invasive therapy for functional unstable osteoporotic vertebral fractures by means of kyphoplasty: prospective comparative study of 19 surgically and 17 conservatively treated patients. J Miner Stoffwechs, 2004, 11 (suppl 1): 13-15.

[35] Kasperk C, Hillmeier J, Noldge G, et al. Treatment of painful vertebral fracture by kyphoplasty in patients with primary osteoporosis: a prospective nonrandomized controlled study. J Bone Miner Res, 2005, 20(4): 604-612.

(下转第 542 页)

（上接第 595 页）

[36] Black DM，Cummings SR，Karpf DB，et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Lancet，1996，348：1535-1541.

[37] 岳德波，李子荣. 福善美预防绝经后胸腰椎压缩性骨折再骨折 25 例疗效观察. 中国骨质疏松杂志，2003，9(4)：354-356.

[38] Gailbert P，Deramond H，Rosat P，et al. Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by percutaneous acrylic vertebroplasty. Neurochirurgie，1987，33：166-168.

[39] Garfin SR，Yuan HA，Reiley MA. New technology in spine：Kyphoplasty and vertebroplasty for the treatment of painful osteoporotic compression fractures. Spine，2001，26(14)：1511-1515.

[40] Watts NB，Harris ST，Genant HK. Treatment of painful osteoporotic vertebral fractures with percutaneous vertebroplasty or kyphoplasty. Osteoporos Int，2001，12(6)：429-437. Review.

[41] Berlemann U，Ferguson SJ，Nolte LP，et al. Adjacent vertebral failure after vertebroplasty：a biomechanical investigation. J Bone Joint Surg (Br)，2002，84：748-752.

[42] Uppin AA，Hirsch JA，Centenera LV，et al. Occurrence of new vertebral body fracture after percutaneous vertebroplasty in patients with osteoporosis. Radiology，2003，226(1)：119-124.

[43] Trout AT，Kallmes DF，Kaufmann TJ. New fractures after vertebroplasty：adjacent fractures occur significantly sooner. AJNR Am J Neuroradiol，2006，27(1)：217-223.

[44] Moon ES，Kim HS，Park JO，et al. The incidence of new vertebral compression fractures in women after kyphoplasty and factors involved. Yonsei Med J，2007，48(4)：645-652.

（收稿日期：2008-02-29）