

雷奈酸锶对糖皮质激素诱导骨质疏松大鼠骨形态计量学的研究

孙平 王晓东 洪曼杰 邓伟民 蔡德鸿

中国分类号: R965 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)02-0102-04

摘要: 目的 观察雷奈酸锶对糖皮质激素诱导骨质疏松大鼠骨形态计量学的影响。方法 24 只 3.5 月龄 SPF 级雄性 SD 大鼠适应性喂养 1w 后,随机等分为 3 组:Nrm 组:正常对照组;Met 组:皮下注射甲强龙(Met)5 mg/(kg·d),每周 5 次;SrR 组:在 Met 组基础上给予雷奈酸锶 900 mg/(kg·d)灌胃。实验期 9w。第 5 腰椎(L₅)和右侧股骨用于骨密度测定,右侧胫骨行骨形态计量学分析。结果 Met 组 L₅ 和股骨 BMD 显著低于 Nrm 组;SrR 组 L₅ 和股骨 BMD 显著高于 Met 组。Met 组 BV/TV, Tb. Th, Tb. N, % Ct. Ar 显著低于 Nrm 组, Tb. Sp, % Ma. Ar, ES/BS 显著高于 Nrm 组;SrR 组 BV/TV, Tb. Th, Tb. N, % Ct. Ar 显著高于 Met 组; Tb. Sp, ES/BS 显著低于 Met 组。结论 给予大鼠 SrR 900 mg/(kg·d)灌胃,在提高激素诱导骨质疏松大鼠的骨密度,促进骨形成,降低骨吸收,延缓骨量丢失方面有积极作用;对继发性骨质疏松的预防和治疗有一定前景。

关键词: 雷奈酸锶; 骨密度; 骨形态计量学; 糖皮质激素; 大鼠

The effect of strontium ranelate on bone histomorphometry in glucocorticoid-induced osteoporosis in rats SUN Ping, WANG Xiaodong, HONG Manjie, et al. Department of Orthopaedics, The First Affiliated Hospital, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510008, China

Corresponding author: SUN Ping, Email: sing_ping@163.com

Abstract: **Objective** To observe the effect of strontium ranelate (SrR) on bone histomorphometry in glucocorticoid-induced osteoporosis in rats. **Methods** Twenty-four 3.5-month male Sprague-Dawley rats were randomly divided into three groups: age-matched normal control group (Nrm), methylprednisolone group (Met) in which rats were given subcutaneously Met 5.0 mg/kg per day for 5 days/week, and Met plus SrR group in which rats were given intragastric SrR 900 mg/kg·d in addition to Met. The study lasted for 9 weeks. The right femoral bone and the L₅ were taken to examine the bone densitometry and the right tibia was taken for bone histomorphometry analysis. **Results** BMDs of the L₅ and the femoral bone in Met were significantly lower than those in Nrm. BMDs of the L₅ and the femoral bone in SrR were significantly higher than those in Met. BV/TV, Tb. Th, Tb. N, and % Ct. Ar in Met were significantly lower than those in Nrm. Tb. Sp, % Ma. Ar, and ES/BS in Met were significantly higher than those in Nrm. BV/TV, Tb. Th, Tb. N, and % Ct. Ar in SrR were higher than those in Met. Tb. Sp and ES/BS in SrR were lower than those in Met. **Conclusion** SrR 900 mg/kg intragastric administration had a positive effect on increasing BMD, stimulating bone formation, reducing bone resorption, and delaying bone loss in glucocorticoid-induced osteoporosis in rats. SrR might be applied in treating and preventing of secondary osteoporosis.

Key words: Strontium ranelate; BMD; Bone histomorphometry; Glucocorticoid; Rat

糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 因具有强大的

抗炎、抗免疫和抗休克作用,被广泛应用于器官移植、自身免疫疾病、炎症及肿瘤治疗等领域。但其导致的主要副作用之一——糖皮质激素性骨质疏松 (glucocorticoid-induced osteoporosis, GIOP), 已成为普遍存在的临床问题。GIOP 是继发性骨质疏松的首要原因,也是骨质疏松症的第 3 位原因,GIOP 发

作者单位: 510008 广州,广东药学院附属第一医院骨科 (孙平、王晓东、洪曼杰); 广州陆军总医院中医科 (邓伟民); 南方医科大学附属珠江医院 (蔡德鸿)

通讯作者: 孙平, Email: sing_ping@163.com

病机制及其防治也越来越受到关注^[1-3]。长期大剂量使用 GC 不仅可抑制成骨细胞 (osteoblast, OB) 增殖,促进其凋亡,减少骨骼中活性成骨细胞成分,导致骨形成下降,还能增加破骨细胞 (osteoclast, OC) 的数量和活性,促进骨吸收,造成骨量丢失,骨质疏松^[6]。

雷奈酸锶 (strontium ranelate, SrR) 是新一代抗骨质疏松药物,具有促进骨形成和抑制骨吸收的双重作用,且具有良好的安全性和有效性,有望为骨质疏松的预防和临床治疗翻开新的一页。本研究旨在通过对甲强龙诱导骨质疏松大鼠给予 SrR 干预,观察其对大鼠骨密度和骨形态计量学的影响。

1 材料和方法

1.1 动物模型和实验分组

3.5 月龄 SPF 级雄性 SD 大鼠 24 只,体重 (210 ± 15) g,购于南方医科大学实验动物中心,动物许可证号:SCXK(粤)2006-0015。适应喂养 1 w 后,随机等分为 3 组:Nrm 组:正常对照组;Met 组:皮下注射甲强龙 5 mg/(kg · d),每周 5 次^[7];SrR 组:在 Met 组基础上给予雷奈酸锶 900 mg/(kg · d)^[8]灌胃。各组大鼠均单笼喂养,自由进食和饮用纯净水,实验期为 9 w。实验期满后采用氯胺酮 (100 mg/kg) 腹腔麻醉,左心室放血处死大鼠,根据实验需要留取第五腰椎 (L₅)、右侧股骨和胫骨。

1.2 股骨骨密度测定

将 L₅ 和股骨置于 QDR4500A 型双能 X 线骨密度测定仪上,计算机采用小动物梯级标准分析软件,自动记录骨密度。扫描速度 10 mm/s,扫描间距 0.5 mm × 0.5 mm。

1.3 胫骨骨形态计量学分析

所有动物在实验结束前第 13、14 天和第 3、2 天分别给其皮下注射盐酸四环素 (25 mg/kg) 和 Calcein (5 mg/kg)。取右侧胫骨用低速锯 (Buehler, USA) 将其切开暴露骨髓腔,胫骨上段置于磷酸-福尔马林缓冲液中固定 24 h 后,骨染色后经乙醇脱水,最后行不脱钙骨包埋,包埋块用超薄切片机 (Leica2155,德国) 切成 4 μm 的薄片和 9 μm 的厚片,薄片用 Masson-Goldner Trichrome 染色,透明后封片,用于测量破骨细胞及观察骨小梁,厚片不染色直接封片观察,用于骨形态计量学测量。采用全自动图像数字化分析仪进行检测,包括光镜和荧光显微镜 (Leica 德国),数字化板,电脑和形态学程序 “Osteomeasure” 体视学软件 (美国)。其测算参数之

含义和计算公式见文献^[9]。

1.4 统计学处理

所有数据采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,用 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析,采用组间两独立样本 *t* 检验及方差分析 (one-way ANOVA) 进行统计分析,LSD 多重检验,*P* < 0.05 为有显著性差异。

2 结果

2.1 腰椎和股骨骨密度的变化

Met 组 L₅ 和股骨 BMD 显著低于 Nrm 组 (*P* < 0.001);SrR 组 L₅ 和股骨 BMD 显著高于 Met 组 (*P* < 0.001) 见表 1。

表 1 各组大鼠骨密度结果 (g/cm², $\bar{x} \pm s$, *n* = 8)

组别	L ₅	股骨
Nrm	0.229 ± 0.006	0.243 ± 0.010
Met	0.207 ± 0.004 ***	0.211 ± 0.006 ***
SrR	0.221 ± 0.005 * ***	0.234 ± 0.05 * ***

注:与 Nrm 组比较,**P* < 0.05,***P* < 0.01,****P* < 0.001;与 Met 组比较,**P* < 0.05,***P* < 0.01,****P* < 0.001

2.2 胫骨骨组织形态计量学的变化

(1) 对松质骨骨计量学指标的作用

Met 组的静态学指标 % Tb. Ar、Tb. Sp 和 Tb. N 较 Nrm 组均显著降低 (*P* < 0.01),SrR 组各指标较 Met 组显著增加 (*P* < 0.05)。静态学指标 Tb. Sp, Met 组较 Nrm 组显著增加 (*P* < 0.001),SrR 组较 Met 组显著降低 (*P* < 0.01) 见表 2。

表 2 各组大鼠胫骨干骺端 (松质骨) 静态指标结果 ($\bar{x} \pm s$, *n* = 8)

组别	% Tb. Ar (%)	Tb. Th (μm)	Tb. Sp (μm)	Tb. N (#/mm)
Nrm	30.89 ± 6.40	51.84 ± 8.20	168.93 ± 20.78	4.73 ± 0.63
Met	15.59 ± 9.34 **	34.12 ± 6.17 **	552.40 ± 167.51 ***	2.35 ± 0.89 ***
SrR	24.65 ± 8.01 *	44.32 ± 11.75 *	401.56 ± 71.39 ***	3.14 ± 0.75 *

注:与 Nrm 组比较,**P* < 0.05,***P* < 0.01,****P* < 0.001;与 Met 组比较,**P* < 0.05,***P* < 0.01,****P* < 0.001

Met 组动态学指标 MS/BS、MAR 和 BFRs 较 Nrm 组均显著降低 (*P* < 0.001),SrR 组各指标较 Met 组显著增加 (*P* < 0.05);动态学指标 ES/BS, Met 组较 Nrm 组显著增加 (*P* < 0.001),SrR 组较 Met 组显著降低 (*P* < 0.01) 见表 3。

表 3 各组大鼠胫骨干骺端(松质骨)

动态指标结果($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	MS/BS(%)	MAR($\mu\text{m}/\text{d}$)	BFRs($\mu\text{m}/\text{d} \times 100$)	ES/BS(%)
Nrm	9.19 $\pm$ 1.78	1.50 $\pm$ 0.19	13.68 $\pm$ 3.25	6.0 $\pm$ 1.1
Met	3.20 $\pm$ 0.79 ^{***}	0.85 $\pm$ 0.17 ^{***}	2.71 $\pm$ 0.72 ^{***}	10.1 $\pm$ 2.8 ^{**}
SrR	6.27 $\pm$ 1.23 ^{***}	1.15 $\pm$ 0.18 ^{**}	5.88 $\pm$ 2.02 ^{**}	7.1 $\pm$ 1.6 ^{**}

注:与 Nrm 组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$;与 Met 组比较,[#] $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$,^{***} $P < 0.001$

表 4 各组大鼠胫骨中段计量学指标(静态及骨外膜)($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	% Ct. Ar(%)	% Ma. Ar(%)	MS/BS(%)	MAR($\mu\text{m}/\text{d}$)	BFRs($\mu\text{m}/\text{d} \times 100$)
Nrm	89.56 $\pm$ 20.0	16.22 $\pm$ 3.52	54.77 $\pm$ 11.09	1.25 $\pm$ 0.20	68.24 $\pm$ 16.03
Met	56.15 $\pm$ 14.58 ^{**}	31.16 $\pm$ 9.85 ^{***}	32.53 $\pm$ 8.21 ^{***}	0.93 $\pm$ 0.12 ^{***}	30.64 $\pm$ 9.44 ^{***}
SrR	76.02 $\pm$ 16.16 [#]	25.25 $\pm$ 10.52 [*]	43.92 $\pm$ 13.13 ^{*#}	1.09 $\pm$ 0.15 ^{*#}	46.58 $\pm$ 9.91 ^{* **}

注:与 Nrm 组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$;与 Met 组比较,[#] $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$,^{***} $P < 0.001$

Met 组计量学指标 MS/BS、MAR 和 BFRs 与 Nrm 组比较均无显著性差异($P > 0.05$),SrR 组 MS/BS 和 MAR 较 Met 组显著增加($P < 0.05$)。骨吸收指标 ES/BS, Met 组较 Nrm 组显著增高($P < 0.05$), SrR 组较 Met 组均显著降低($P < 0.05$)见表 5。

表 5 各组大鼠胫骨中段计量学指标(骨内膜)($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	MS/BS(%)	MAR($\mu\text{m}/\text{d}$)	BFRs($\mu\text{m}/\text{d} \times 100$)	ES/BS(%)
Nrm	0.76 $\pm$ 1.06	1.02 $\pm$ 0.18	2.03 $\pm$ 1.48	13.8 $\pm$ 2.3
Met	0.65 $\pm$ 0.73	0.97 $\pm$ 0.22	1.92 $\pm$ 1.02	20.4 $\pm$ 3.4 ^{**}
SrR	1.44 $\pm$ 0.81 [#]	1.29 $\pm$ 0.33 ^{***}	2.22 $\pm$ 1.25	16.3 $\pm$ 2.3 [*]

注:与 Nrm 组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$;与 Met 组比较,[#] $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$,^{***} $P < 0.001$

3 讨论

糖皮质激素(GC)作为抗炎和免疫抑制药物广泛应用于慢性阻塞性肺病、哮喘、风湿免疫性疾病、炎性肠病等多种疾患及器官移植后的治疗中。而长期使用 GC 会引起全身明显的骨量丢失,导致骨质疏松的发生及骨折危险性增加,是继发性骨质疏松最主要的病因,成为其临床应用的主要障碍。糖皮质激素性骨质疏松(GIOP)的发病率仅次于绝经后骨质疏松及老年性骨质疏松。据统计,有 0.2% ~ 0.5% 的美国人使用 GC,超过 50% 的使用者并发骨量丢失及骨质疏松性骨折^[10]。长期服用 GC 是 20 ~ 44 岁年轻人发生骨质疏松的最常见原因^[11]。病人在接受 GC 治疗的前 6 个月骨量丢失最快,骨密度(BMD)在治疗的第一年可降低 12%,随后每年约降低 3%^[12]。GIOP 引起骨折的发生率是未接受 GC 治疗患者的 1.3 ~ 2.6 倍,因此,如何对 GIOP 进行

(2)对皮质骨骨计量学指标的作用

Met 组计量学指标 % Ct. Ar、MS/BS、MAR 和 BFRs 较 Nrm 组均显著降低($P < 0.01$),SrR 组各指标较 Met 组显著增加($P < 0.05$);静态指标 % Ma. Ar, Met 组较 Nrm 组显著增加($P < 0.01$),SrR 组与 Met 组比较未见有显著性差异($P > 0.05$)见表 4。

有效预防和治疗已成为临床医生和科研工作者亟待解决的问题。

雷奈酸锶(SrR)是新一代抗骨质疏松药物,由微量元素锶(strontium)和雷奈酸(ranelic acid)形成的大分子络合物,从而使锶的生物学效用得以发挥。其中锶是骨骼的重要组成部分,在人体骨骼中的浓度最高,它能够促进骨骼的发育和类骨质的形成,并具有调节钙代谢的作用。SrR 对骨代谢具有双向调节作用,能够刺激成骨细胞介导的骨形成,同时抑制破骨细胞介导的骨吸收,改善骨骼的机械抗性^[13]。是目前为止唯一具有“双重作用”的抗骨质疏松药物。研究证实 SrR 能够抑制去卵巢和废用性骨质疏松大鼠的骨量丢失,促进骨折的愈合,增加其骨量,在降低骨折的发生风险,提高骨密度和骨质量方面有肯定疗效^[14-17]。但其对 GIOP 有否积极的治疗作用尚无报道。

GC 的累积剂量与髌骨、腰椎的 BMD 丢失和骨折的发生率密切相关^[18]。本实验结果表明, SrR 对激素诱导骨质疏松大鼠的股骨和腰椎 BMD 有显著提高作用,能够有效阻止激素诱导大鼠的骨量丢失,防止骨折的发生。骨组织形态计量学是研究药物在体内抗骨质疏松效应的重要手段,对于定量观察和研究骨组织形态及其结构有重要的意义。我们观察到 GC 能通过抑制皮质骨骨外膜的骨形成,促进骨内膜的骨吸收,使骨皮质变薄和骨髓腔面积增大,这与以往研究一致^[19-21]。我们发现, SrR 组能够有效地预防 GC 诱导的松质骨骨量丢失,改善并维持骨显微结构。同时在促进皮质骨骨外膜的骨形成方面有积极作用;在皮质骨骨内膜的骨形成方面, SrR 组的骨形成率(BFRs)和 Met 组没有显著性差异,主要

缘于 GC 对皮质骨骨内膜的骨形成影响不大, SrR 维持骨内膜的骨量与正常对照组水平一致, SrR 在恢复骨量的同时, 还显著改善了骨的微结构。在骨吸收方面, SrR 能拮抗 GC 诱导破骨细胞骨吸收增强的作用, 抑制骨吸收, 维持骨量。表明 SrR 不仅可以促进骨形成而且同时伴有骨吸收的抑制。

GC 已广泛用于临床, 而长期使用类固醇激素造成的骨质疏松, 为继发性骨质疏松症的首要病因, 且目前治疗手段有限。本实验首次观察了 SrR 对激素诱导骨质疏松大鼠的防治作用, 结果令人振奋。SrR 不但抑制骨吸收, 同时促进骨形成, 能够有效地阻止 GC 诱导的大鼠骨量丢失。相信, SrR 在骨质疏松的防治领域有着广阔的前景。

【参 考 文 献】

- [1] Gennari L, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis; hope on the horizon. *Lancet*, 2009, 373: 1225-1226.
- [2] van Brussel MS, Bultink IE, Lems WF. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother*, 2009, 10(6): 997-1005.
- [3] Silverman SL, Lane NE. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*, 2009, 7: 23-26.
- [4] Caplan L, Saag KG. Glucocorticoids and the risk of osteoporosis. *Expert Opin Drug Saf*, 2009, 8: 33-47.
- [5] Kozai Y, Kawamata R, Sakurai T, et al. Influence of prednisolone-induced osteoporosis on bone mass and bone quality of the mandible in rats. *Dentomaxillofac Radiol*, 2009, 38: 34-41.
- [6] Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med*, 2000, 34: 604-610.
- [7] Hulley PA, Conradie MM, Langeveldt CR, et al. Glucocorticoid induced osteoporosis in the rat is prevented by thetyrosine phosphatase inhibitor, sodium orthovanadate. *Bone*, 2002, 31: 220-229.
- [8] Ammann P, Badoud I, Barraud S, et al. Treatment Improves Trabecular and Cortical Intrinsic Bone Tissue Quality, a Determinant of Bone Strength. *J Bone Miner Res*, 2007, 22: 1419-1425.
- [9] Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, et al. Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res*, 1987, 2: 595-610.
- [10] Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with systemic and topical corticosteroids. *J Intern Med*, 2005, 257: 374-384.
- [11] Kaji H, Yamauchi M, Chihara K, et al. The threshold of bone mineral density for Vertebral fracture in female patients with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocr J*, 2006, 53: 27-34.
- [12] Rehman Q, Lane NE. Effect of glucocorticoids on bone density. *Med Pediatr Oncol*, 2003, 41: 212-216.
- [13] Arlot ME, Jiang Y, Genant HK, et al. Histomorphometric and microCT analysis of bone biopsies from postmenopausal osteoporotic women treated with strontium ranelate. *J Bone Miner Res*, 2008, 23: 215-222.
- [14] Reginster JY, Sarlet N, Lejeune E, et al. Strontium ranelate: a new treatment for postmenopausal osteoporosis with a dual mode of action. *Curr Osteoporos Rep*, 2005, 3: 30-34.
- [15] Lam S, Zouzas K. Strontium ranelate for the management of osteoporosis. *Consult Pharm*, 2008, 23: 531-537.
- [16] Cebesoy O, Tutar E, Kose KC, et al. Effect of strontium ranelate on fracture healing in rat tibia. *Joint Bone Spine*, 2007, 74: 590-593.
- [17] Bain S, Jerome C, Shen V, et al. Strontium ranelate improves bone strength in ovariectomized rat by positively influencing bone resistance determinants. *Osteoporos Int*, 2009, 20: 1417-1428.
- [18] Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C, et al. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int*, 2002, 13: 777-787.
- [19] Iwamoto J, Seki A, Takeda T, et al. Comparative effects of risedronate and calcitriol on cancellous bone in rats with glucocorticoid-induced osteopenia. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 2006, 52: 212-217.
- [20] Iwamoto J, Seki A, Takeda T, et al. Effects of combined administration of alfacalcidol and risedronate on cancellous and cortical bone mass of the tibia in glucocorticoid-treated young rats. *Chinese Journal of Physiology*, 2008, 51: 121-128.
- [21] Iwamoto J, Matsumoto H, Tadedo T, et al. Comparison of the Effect of Vitamin K2 and Risedronate on Trabecular Bone in Glucocorticoid-Treated Rats: A Bone Histomorphometry Study. *Yonsei Med J*, 2009, 50: 189-194.

(收稿日期: 2010-07-20)

雷奈酸锶对糖皮质激素诱导骨质疏松大鼠骨形态计量学的研究

作者: 孙平, 王晓东, 洪曼杰, 邓伟民, 蔡德鸿
作者单位: 孙平, 王晓东, 洪曼杰 (广东药学院附属第一医院骨科, 广州, 510008), 邓伟民 (广州陆军总医院中医科), 蔡德鸿 (南方医科大学附属珠江医院)
刊名: 中国骨质疏松杂志 
英文刊名: CHINESE JOURNAL OF OSTEOPOROSIS
年, 卷(期): 2011, 17(2)

参考文献(21条)

1. Iwamoto J;Matsumoto H;Tadedo T Comparison of the Effect of Vitamin K2 and Risedronate on Trabecular Bone in Glucocorticoid-Treated Rats:A Bone Histomorphometry Study 2009
2. Iwamoto J;Seki A;Takeda T Effects of combined administration of alfacalcidol and risedronate on cancellous and cortical bone mass of the tibia in glucocorticoid-treated young rats 2008
3. Iwamoto J;Seki A;Takeda T Comparative effects of risedronate and calcitriol on cancellous bone in rats with glucocorticoid-induced osteopenia 2006
4. Van Staa TP;Leufkens HG;Cooper C The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis:a meta-analysis 2002
5. Bain S;Jerome C;Shen V Strontium ranelate improves bone strength in ovariectomized rat by positively influencing bone resistance determinants[外文期刊] 2009(8)
6. Cebesoy O;Tutar E;Kose KC Effect of strontium ranelate on fracture healing in rat tibia 2007
7. Lam S;Zouzias K Strontium ranelate for the management of osteoporosis 2008
8. Reginster JY;Sarlet N;Lejeune E Strontium ranelate:a new treatment for postmenopausal osteoporosis with a dual mode of action 2005
9. Arlot ME;Jiang Y;Genant HK Histomorphometric and microCT analysis of bone biopsies from postmenopausal osteoporotic women treated with strontium ranelate[外文期刊] 2008(10)
10. Rehman Q;Lane NE Effect of glucocorticoids on bone density 2003
11. Kaji H;Yamauchi M;Chihara K The threshold of bone mineral density for Vertebral fracture in female patients with glucocorticoid-induced osteoporosis[外文期刊] 2006(1)
12. Vestergaard P;Rejnmark L;Mosekilde L Fracture risk associated with systemic and topical corticosteroids[外文期刊] 2005(4)
13. Parfitt AM;Drezner MK;Glorieux FH Bone histomorphometry:standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee 1987
14. Ammann P;Badoud I;Barraud S Treatment Improves Trabecular and Cortical Intrinsic Bone Tissue Quality, a Determinant of Bone Strength[外文期刊] 2007(9)
15. Hulley PA;Conradie MM;Langevelde CR Glucocorticoid induced osteoporosis in the rat is prevented by thytyrosine phosphatase inhibitor, sodium orthovanadate[外文期刊] 2002
16. Orwoll E;Ettinger M;Weiss S Alendronate for the treatment of osteoporosis in men 2000
17. Kozai Y;Kawamata R;Sakurai T Influence of prednisolone-induced osteoporosis on bone mass and bone quality of the mandible in rats[外文期刊] 2009

18. [Caplan L;Saag KG Glucocorticoids and the risk of osteoporosis](#)[外文期刊] 2009(1)
19. [Silverman SL;Lane NE Glucocorticoid-induced osteoporosis](#) 2009
20. [van Brussel MS;Bultink IE;Lems WF Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis](#) 2009(06)
21. [Gennari L;Bilezikian JP Glucocorticoid-inducod osteoporosis:hope on the horizon](#)[外文期刊] 2009

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201102003.aspx