

雷奈酸锶对骨质疏松性骨痛及骨密度疗效评价

聂玮 李晓林 蒋梁华 曾炳芳

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)05-0419-05

摘要: 目的 研究雷奈酸锶联合钙剂在骨质疏松症治疗中对骨痛、骨密度及骨质疏松性骨折风险的作用,评价其疗效和安全性。方法 124例老年骨质疏松症患者被随机分为雷奈酸锶+钙剂组(SR+Ca组,62例)和钙剂组(Ca组,62例),进行开放、对比研究。雷奈酸锶+钙剂组:雷奈酸锶2g/d,口服,同时口服钙剂600mg/d;Ca组:钙剂600mg/d,口服。治疗前后分别测定两组患者腰背部自发性疼痛的VAS评分、L₁-L₄椎体、股骨颈、Wards三角、桡骨远端的BMD值及T值,并观察两组骨质疏松性骨折的发生率及服药后的不良反应。结果 治疗后雷奈酸锶+钙剂组VAS评分明显改善,低于钙剂组,但骨痛缓解过程较为缓慢;雷奈酸锶+钙剂组L₁-L₄椎体、股骨颈、Wards三角、桡骨远端的BMD值及T值在治疗后6月及12月较治疗前上升显著,明显优于钙剂组($P < 0.01$)。骨质疏松脆性骨折的发生率钙剂组明显高于雷奈酸锶+钙剂组。雷奈酸锶的主要不良反应为恶心及腹泻,钙剂组主要为便秘。结论 雷奈酸锶对骨痛的缓解作用较为缓慢,但经过足够的疗程依然能达到令人满意的效果。它能有效提高骨质量,降低骨质疏松脆性骨折的发生率,副反应少,是治疗骨质疏松症的良好选择。

关键词: 雷奈酸锶;骨质疏松症;骨痛;骨密度;骨折

The evaluation of efficacy of strontium ranelate on osteoporotic bone pain and bone mineral density

NIE Wei, LI Xiaolin, JIANG Lianghua, et al. Soochow University, Suzhou 215006, China

Corresponding author: LI Xiaolin, Email: lixiaolin@sjtu.edu.cn

Abstract: Objective To study the effect of strontium ranelate combined with calcium on bone pain, bone mineral density (BMD), and risk factors of osteoporotic bone fracture during the treatment for osteoporosis, and to evaluate the efficacy and safety of the treatment. **Methods** One hundred and twenty-four elderly osteoporosis patients were randomly divided into strontium ranelate plus calcium group (SR + Ca group, 62 cases) and calcium group (Ca group, 62 cases) to perform open and controlled study. Patients in SR + Ca group received oral strontium ranelate 2g/day and calcium 600g/day. Patients in Ca group received oral calcium 600g/day only. VAS scores of the back pain, BMDs and T scores of the lumbar vertebra 1-4, the femoral neck, the Ward's triangle, and the distal radius were determined. The incidence of osteoporotic fracture and side effects after drug administration in both groups were also observed. **Results** The VAS scores were obviously improved in SR + Ca group, and the scores were lower than those in Ca group. But the bone pain was alleviated slowly after the treatment. The BMD values and T scores of the lumbar vertebra 1-4, the femoral neck, the Ward's triangle, and the distal radius increased significantly in SR + Ca group after 6-month and 9-month treatment, compared to those before the treatment, and the effect was obviously better than that of Ca group ($P < 0.01$). The incidence of osteoporotic fragile fractures was significantly higher in Ca group than in SR + Ca group. The adverse events were nausea and vomiting in SR + Ca group, and constipation in Ca group. **Conclusion** The bone pain relieving effect of strontium ranelate started slowly, but could reach a satisfactory result after time enough use. Strontium ranelate effectively improved bone quality and decreased the rate of fragile fracture, with little side effect. It was a good choice for osteoporosis

作者单位: 215006 苏州,苏州大学(聂玮);上海市第六人民医院(聂玮、李晓林、蒋梁华、曾炳芳)

通讯作者: 李晓林, Email: lixiaolin@sjtu.edu.cn

treatment.

Key words: Strontium ranelate; Osteoporosis; Bone pain; Bone mineral density; Fractures

据 WHO 定义:骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是一种以骨量低下,骨微结构破坏,导致骨脆性增加,易发骨折为特征的全身性骨病。其发病率随世界人口老龄化的不断发展而明显增高。由 OP 导致的骨质疏松性骨痛及骨质疏松性骨折是其常见症状,给病人造成极大的痛苦,并限制患者的活动而加重骨质疏松,严重影响患者的生活质量甚至危及生命。针对骨丢失安全合理的用药对于 OP 的治疗具有重要意义。雷奈酸锶是最近研究出的同时具有促进骨形成和抑制骨吸收双重作用的新型药物,目前国内尚无对其临床疗效及安全性评价的报道,本研究观察雷奈酸锶 (Strontium ranelate, SR) + 钙剂 (calcium, Ca) 与单纯钙剂口服两种用药方案对于骨质疏松性骨痛及骨密度的治疗作用,评价其疗效及安全性。

1 临床资料

选取我院 2008 年 10 月 ~ 2010 年 4 月门诊就诊患者,采用美国 Hologic-QDR 2000 骨密度测试仪进行骨密度测试。入选标准:男 > 60 岁,女 > 50 岁;对骨质疏松的诊断参考 WHO 1994 年标准:骨丢失 2.5SD 及以上;入选患者伴有骨质疏松引起自发性腰背痛或其他部位疼痛。

排除标准:最近 6 月内存在骨折且因骨折导致活动受限者;确诊为类风湿性关节炎、甲状腺/甲状旁腺功能亢进、骨软化症及其它严重代谢性骨病患者;椎间盘突出、椎管狭窄及强直性脊柱炎等疾病导致活动受限或截瘫,长期卧床生活不能自理者;肿瘤患者;结石患者;长期服用激素者;6 月内曾接受过其它抗骨质疏松药物治疗患者;精神失常、不能准确提供病情者;口服雷奈酸锶出现副反应不能耐受者。

确诊后即对入选患者告知病情及治疗计划,并签署治疗同意书。选取符合条件的患者 123 例,其中男 33 例,女 90 例;年龄 52 ~ 80 岁。随机分为两组,其中雷奈酸锶 (SR 组) 62 例,钙剂 (Ca 组) 61 例。将两组平均年龄、骨密度均值 (BMD)、T score 及治疗前疼痛评分 (采用视觉模拟评分法, visual analogue scale, VAS) 等基本情况进行比较,两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性 (表 1)。

表 1 治疗前两组基本情况比较 ($\bar{x} \pm s, n = 62$)

指标	SR + Ca 组	Ca 组
年龄 (岁)	64.7 ± 7.5	64.9 ± 7.8
BMI	24.2 ± 3.9	23.8 ± 3.2
腰背部自发性疼痛 VAS 评分	6.69 ± 1.96	6.73 ± 2.03
L1-L4 椎体 BMD (g/cm ²)	0.769 ± 0.115	0.771 ± 0.121
L1-L4 椎体 T 值	-2.73 ± 0.28	-2.70 ± 0.26
股骨颈 BMD (g/cm ²)	0.647 ± 0.083	0.645 ± 0.118
股骨颈 T 值	-2.43 ± 0.23	-2.90 ± 0.36
Wards 三角 BMD (g/cm ²)	0.472 ± 0.084	0.470 ± 0.079
Wards 三角 T 值	-2.74 ± 0.24	
桡骨远端 BMD (g/cm ²)	0.262 ± 0.075	0.266 ± 0.087
桡骨远端 T 值	-2.69 ± 0.31	-2.67 ± 0.29

注:两组基本情况比较,采用配对 *t* 检验,均为 $P > 0.05$

1.1 治疗及检测方法

SR + Ca 组:给予欧思美 (法国施维亚制药厂) 2g/d,连续口服一年;Ca 组:口服钙尔奇 (美国惠氏-百宫制药有限公司) 600mg/d。治疗期间避免服用止痛药物以免影响骨痛评价效果。

1.2 疗效判定标准

(1) VAS 疼痛评分:采用视觉模拟法 (visual analog scale, VAS) 观察两组患者治疗后 1 周、2 周、3 周、4 周时 VAS 分值,总分为 100 分,分值越高疼痛程度越高。评价两种方案对骨质疏松性骨痛的疗效,并由专科医师排除其他疾病引起疼痛的可能。

(2) BMD 值及 T score 测定:采用美国 Hologic-QDR 2000 双能 X 线骨密度测试仪,测定治疗后 4 周、8 周、12 周两组患者 L₁-L₄ 椎体、股骨颈、Wards 三角及全髋 BMD 值和 T score,观察对比两种用药方案对老年骨质疏松患者骨密度的影响。

(3) 骨质疏松性骨折发生率:随访过程中观察患者有无骨质疏松性骨折发生,对比两组骨质疏松性骨折发生率,以评价两种治疗方案对骨质疏松性骨折风险的降低效果。

1.3 统计学分析

数据采用 SPSS 16.0 软件包进行统计学处理,两组患者年龄、BMD 值、T score 及 VAS 疼痛评分采用两样本独立 *t* 检验, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义, $P < 0.01$ 认为差异非常显著,具有高度统计学意义。

2 结果

(1) 治疗前两组患者腰背部疼痛 VAS 评分分别

为 6.69 ± 1.96 (SR 组) 和 6.73 ± 2.03 (Ca 组), 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后 1 月, 雷奈酸锶联合钙剂口服对骨痛的治疗效果要优于单纯使用钙剂, 两组 VAS 值差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但其差异尚无高度统计学意义 ($P > 0.01$)。而治疗后 6 月及 12 月时两组 VAS 值已有非常显著性差异 ($P < 0.01$) (表 2)。

表 2 两组治疗后腰背自发性疼痛缓解情况 ($\bar{x} \pm s$)

治疗时间	VAS 值		P
	SR 组	Ca 组	
治疗前	6.69 ± 1.96	6.73 ± 2.03	0.919
治疗后 1 月	6.29 ± 2.49	6.68 ± 1.91	0.02
治疗后 6 月	4.60 ± 1.21	6.39 ± 1.72	0.00
治疗后 12 月	2.63 ± 0.94	6.42 ± 0.53	0.00

注: 配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义

表 3 两组治疗后 BMD 值及 t 值 ($\bar{x} \pm s$)

部位		n		BMD (g/cm^2)			t 值		
		SR + Ca 组	Ca 组	SR + Ca 组	Ca 组	P	SR + Ca 组	Ca 组	P
L1-L4 椎体	治疗前	62	62	0.769 ± 0.115	0.771 ± 0.121	> 0.05	-2.73 ± 0.28	-2.70 ± 0.26	> 0.05
	治疗 6 月后	60	58	0.787 ± 0.132	0.769 ± 0.125	< 0.05	-2.57 ± 0.30	-2.76 ± 0.26	< 0.05
	治疗 12 月后	60	57	0.813 ± 0.126	0.756 ± 0.118	< 0.05	-2.36 ± 0.25	-2.85 ± 0.28	< 0.05
股骨颈	治疗前	62	62	0.647 ± 0.083	0.645 ± 0.118	> 0.05	-2.43 ± 0.23	-2.46 ± 0.36	> 0.05
	治疗 6 月后	60	58	0.661 ± 0.104	0.639 ± 0.126	< 0.05	-2.29 ± 0.32	-2.52 ± 0.38	< 0.05
	治疗 12 月后	60	57	0.674 ± 0.109	0.631 ± 0.115	< 0.05	-2.17 ± 0.33	-2.60 ± 0.37	< 0.05
Ward 三角	治疗前	62	62	0.472 ± 0.084	0.470 ± 0.079	> 0.05	-2.74 ± 0.24	-2.76 ± 0.25	> 0.05
	治疗 6 月后	60	58	0.482 ± 0.102	0.452 ± 0.072	< 0.05	2.64 ± 0.21	-2.82 ± 0.22	< 0.05
	治疗 12 月后	60	57	0.493 ± 0.113	0.441 ± 0.098	< 0.05	2.52 ± 0.29	-2.88 ± 0.28	< 0.05
桡骨远端	治疗前	62	62	0.265 ± 0.075	0.266 ± 0.087	> 0.05	-2.69 ± 0.31	-2.67 ± 0.29	> 0.05
	治疗 18 月后	60	58	0.269 ± 0.084	0.257 ± 0.092	< 0.05	-2.58 ± 0.36	-2.73 ± 0.42	> 0.05
	治疗 24 月后	60	57	0.273 ± 0.091	0.249 ± 0.089	< 0.05	-2.44 ± 0.35	-2.79 ± 0.38	< 0.05

注: 配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义

3 讨论

骨质疏松症引起的骨痛与骨密度有密切相关^[1], 可由于骨转化过快而导致骨吸收增加、骨小梁破坏、消失、骨膜下皮质骨破坏, 引起骨微结构的改变, 从而使骨质量下降, 造成积累性的骨小梁微损伤以及椎体的压缩性骨折等。骨痛是 OP 一个常见的临床表现之一, 最常见的部位为腰背部、骶尾部、肋缘、髌部及肩部等, 多数患者表现为多部位疼痛。其中腰背部疼痛是最常见症状, 严重者会有持续性疼痛, 伴有四肢放射及麻木感^[2]。骨质疏松性骨折则是 OP 最严重的并发症之一, 给病人造成极大的痛苦, 并严重限制患者的活动, 甚至缩短寿命。患者

(2) 双能 X 线测定 BMD 显示: SR + Ca 组 L₁—L₄ 椎体、髌部及桡骨远端等处的 BMD 值及 T 值明显提高, 同期治疗结果优于 Ca 组 ($P < 0.05$), 且骨密度增高明显, 而钙剂组在治疗后 1 年内 BMD 值及 T 值较治疗前基线比较则有下降趋势 (表 3)。

(3) 骨折发生率: 治疗后 12 月内, SR 组发生骨质疏松性骨折 2 例, Ca 组 5 例, 两组发生在骨折发生率分别为 3.2% 和 8.2%, SR 组发生骨质疏松性骨折相对危险下降 60%。

(4) 雷奈酸锶不良反应总体发生率不高, 治疗组有 4 例患者发生轻微短暂的恶心及腹泻, 其他严重副反应尚未观察到。单纯口服钙剂组的患者有 3 例出现便秘症状。

往往会因为骨痛或骨折导致活动困难或受限, 从而加重骨质疏松, 形成一个恶性循环。所以采取有效合理的治疗措施, 抑制骨丢失, 改善骨微结构, 提高骨质量, 对 OP 的治疗及骨质疏松性骨折的预防至关重要。

3.1 雷奈酸锶的抗骨质疏松作用机制

雷奈酸锶是第一种具有增加骨形成和抑制骨吸收的双重作用的药物, 锶盐在体内是以离子形式发挥其作用。通过体外的细胞培养证实, 雷奈酸锶可以使骨前细胞的代谢率显著提高 30% ~ 60%, 并具有时间的依赖性^[5,6], 它可以调节骨髓间充质干细胞 (MSCs) 向成骨细胞分化, 维持 hMSCs 和成骨细胞较高的增值率, 并诱导 HMSCs 提前表达 Cbfa1 基

因和骨结合素 (Osteonectin) 基因, 促进成骨细胞的分化和骨生成, 增强羟基磷灰石分子和胶原纤维组织结构的稳定性^[3]; 还可以使骨保护素 (Osteoprotegerin, OPG) 高表达, 上调 OPG/RANKL 的比值^[4], 促进破骨细胞分化, 并抑制破骨细胞分化、成熟及其活性, 并诱导期凋亡; 体内研究结果表明雷奈酸锶可以改善大鼠骨小梁及骨皮质的微结构, 增加骨强度, 血浆中碱性磷酸酶 (AKP) 和胰岛素生长因子 I (IGF-I) 有所提高, 使骨形成活性增加。已经观察到雷奈酸锶可以导致体内破骨细胞数量减少 30~40%, 骨小梁骨吸收表面降低 52%, 而骨形成表面增高 131%^[7,8]。从而在整体上达到促进骨形成, 抑制骨吸收, 调节骨重建的作用。

3.2 雷奈酸锶对骨痛及骨密度影响

雷奈酸锶具有既可以促进骨形成又能抑制骨吸收的“双重作用”, 这是其他抗骨质疏松药物所不具备的优势。它不仅能使骨密度有着明显增加, 而且还可以维持和恢复骨微结构的正常形态。René Rizzoli 等^[9]对患有骨质疏松症的绝经后妇女分别给予雷奈酸锶和阿仑膦酸盐口服一年, 通过双能 X 线及 HR-pQCT 检测, 观察其胫骨远端的骨密度与骨微结构的变化, 结果显示雷奈酸锶组治疗一年后, 其椎体、股骨颈及全髋骨密度的增加值要明显高于阿仑膦酸盐组, 并发现锶盐可以使骨皮质厚度、骨小梁数目、体积分数及厚度有着明显增加, 骨小梁的异质性明显减少, 骨质量得到极大提高。而阿仑膦酸盐组则没有观察到上述变化。但 SR 在三个月内才会引起骨微结构的改善。这种依赖于骨质量改善而对疼痛产生的缓解作用起效也相对较为缓慢, 但其疗效保持却更为稳定。

本研究的结果表明, 雷奈酸锶与钙剂联合应用治疗后其止痛效果要优于单纯应用钙剂 ($P < 0.05$)。但参考其他文献报道的降钙素及双膦酸盐类的镇痛效果, SR 对骨质疏松性骨痛的镇痛起效并不迅速, 短期内的疗效并不明显。目前尚无文献证明 SR 是否如降钙素那样, 可以作为神经递质调节中枢神经系统缓解疼痛^[10,11]。我们认为锶盐对骨痛的治疗效果是因为除了可以抑制破骨细胞活性, 促进成骨细胞分化成熟外, 还因为它可以维持和修复骨小梁的正常形态, 对骨微结构的改善具有良好的效果。通过研究我们发现, SR + Ca 组的随着治疗时间的延长, 由于骨重建过程中骨质量的不断改善, 其 VAS 评分也会逐渐降低, 可以达到让人满意的效果。但是对于骨痛的测量值量化并没有一个客

观的标准, 病人之间疼痛阈值也存在差异, 所以对对这些数据的解释仍然需要谨慎。

Lymperi 等^[4]将小鼠以氯化锶 4 retool/(kg·d) 通过饮用水服用, 定期取材来观察锶在体内促进骨生成的功能。结果发现, 6、8 周后血清骨钙素比同期的未处理组明显增高, 经组织形态学测定, 锶治疗组的成骨细胞数目比对照组高出了 53.85%。他们对锶处理 8 周和未处理的小鼠胫骨进行了 Micro CT 扫描, 发现锶治疗组小鼠骨量增多, 骨体积增大, 骨小梁增厚, 各项骨生成指标锶处理组均好于未处理组。我们的研究中观察到雷奈酸锶可以有效提高骨质疏松患者的 BMD 值及 T 值, 治疗 1 年后患者 BMD 值及 T 值改善显著, 并可以有效的降低骨质疏松性发生率。已有大规模的临床试验证明它是降低骨质疏松性骨折的有效药物。1996 年的两项世界性的骨质疏松治疗试验 SOTI (脊柱骨质疏松症治疗干预性研究) 与 TROPOS (外周骨质疏松症治疗) 显示: 经过 3 年的治疗, 雷奈酸锶可以骨矿物密度明显增加, 椎体骨质疏松性骨折相对危险度降低 41%, 髌部骨折的相对危险性降低 36%^[12,13]。

即使长期应用, 雷奈酸锶同样具有较高的安全性而并未发现明显的不良作用。在 TROPOS 临床试验中, 服用雷奈酸锶治疗三年后患者的耐受性与安慰剂组并没有明显的差别 (87.9% vs 88.9%)^[13]。Reginster 等^[13]将观察的时间延长, 对长期服用雷奈酸锶 (2g/day) 的绝经后骨质疏松妇女进行了为期 8 年的随访, 评估其长期应用的有效性、安全性及患者的耐受性。结果显示患者椎体及外周 BMD 值明显提高, 而骨折发生率则降低, 充分说明了雷奈酸锶的效用的持久性。并且他们发现尽管随访时间有所延长, 但是雷奈酸锶的安全性及耐受性依然没有明显的降低 (86.2%), 极少有严重的不良反应事件发生。

4 结论

雷奈酸锶是首种同时具有促进骨形成和抑制骨吸收的“双重作用”的药物, 对骨密度及骨微结构的改善疗效显著, 可以提高骨密度, 增加骨强度, 降低骨质疏松性骨折风险, 具有极高的安全性, 对骨质疏松症的治疗具有极高作用及价值。由于它对骨痛的缓解起效并不迅速, 为了快速控制症状, 对骨质疏松性骨痛明显的患者建议在治疗初期同时服用镇痛药物。

【参考文献】

- [1] Ahn S, Song R. Bone mineral density and perceived menopausal symptoms: factors influencing low back pain in postmenopausal women. *J Advanced Nursing*, 2009, 65(6):1228-1236.
- [2] 刘忠厚. 主编. 骨矿与临床. 北京: 中国科学技术出版社, 2006; 3-4.
- [3] Sila-Asna M, Bunyaratvej A, Maeda S, et al. Osteoblast differentiation and bone formation gene expression in strontium-inducing bone marrow mesenchymal stem cell. *Kobe J Med Sci*, 2007, 53(1):25-35.
- [4] Lymperi S, Horwood N, Marley S, et al. Strontium can increase some osteoblasts without increasing hematopoietic stem cells. *Blood*, 2008, 111(3):1173-1181.
- [5] Canalis E, Hott M, Deloffre P, et al. The divalent strontium salt Sr12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. *Bone*, 1996, 18:517-523.
- [6] Marie PJ, Amman P, Boivin G, et al. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int*, 2001, 69(3):121-129.
- [7] Ammann P, Shen V, Rorin B, et al. Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats. *J Bone Miner Res*, 2005, 20(3):548-548.
- [8] Delannoy P, Bazot D, Marie PJ. Long-term treatment with strontium ranelate increases vertebral bone mass without deleterious effect in mice. *Metabolism*, 2002, 51(7):906-911.
- [9] René Rizzoli, Michel Laroche, Marc-Antoine K, et al. Strontium ranelate and alendronate have differing effects on distal tibia bone microstructure in women with osteoporosis. *Rheumatology Int*, 2010, 30: 1341-1348.
- [10] Azria M. Possible mechanisms of the analgesic action of calcitonin. *Bone*, 2002, 30:80-83.
- [11] Ofluoglu D, Akyuz G, Unay O, et al. The effect of calcitonin on β -endorphin levels in postmenopausal osteoporotic patients with back pain. *Clinical Rheumatology*, 2007, 16(2):207-212.
- [12] 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.
- [13] Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90: 2816-2822.
- (收稿日期: 2011-01-20)
-
- (上接第 415 页)
- [7] 谢雁鸣, 张露, 王智, 等. 骨碎补总黄酮对去卵巢大鼠基因水平的影响. *中国中药杂志*, 2005, 30(14):1092-1095.
- [8] Komori T, Kishimoto T. Cbfa1 in bone development. *Curr Opin Genet Dev*, 1998, 8(4):494-499.
- [9] Komori T, Yagi H, Nomura S, et al. Targeted disruption of Cbfa1 results in a complete lack of bone formation owing to maturational arrest of osteoblasts. *Cell*, 1997, 89(5):677-680.
- [10] Kern B, Shen J, Starbuck M, et al. Cbfa1 contributes to the osteoblast-specific expression of type I collagen genes. *J Biol Chem*, 2001, 276(10):7101-7107.
- [11] Liu W, Toyosawa S, Furuichi T, et al. Overexpression of Cbfa1 in osteoblasts inhibits osteoblast maturation and causes osteopenia with multiple fractures. *J Cell Biol*, 2001, 155(1):157-166.
- [12] Takano-Yamamoto T, Rodan GA. Direct effects of 17 beta-estradiol on trabecular bone in ovariectomized rats. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87(6):2172-2176.
- [13] Vidal O, Lindberg MK, Hollberg K, et al. Estrogen receptor specificity in the regulation of skeletal growth and maturation in male mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(10):5474-5479.
- [14] Windahl SH, Vidal O, Andersson G, et al. Increased cortical bone mineral content but unchanged trabecular bone mineral density in female ERbeta(-/-) mice. *J Clin Invest*, 1999, 104(7):895-901.
- [15] 王和鸣, 葛继荣, 田金洲, 等. 强骨胶囊治疗原发性骨质疏松症临床试验. *中药新药与临床药理*, 2004, 15(4):284-287.
- [16] 谢雁鸣, 赵晋宁, 丁会, 等. 强骨胶囊抗去势大鼠骨质疏松症的实验研究. *中国中医药科技*, 2000, 7(3):151-152.
- [17] 王海彬, 王军舰, 徐传毅, 等. 利用细胞杂交技术检测强骨胶囊对雌激素受体的影响. *上海中医药大学学报*, 2006, 20(3):43-45.
- [18] Zhou Y, Zhu ZL, Guan XX, et al. Reciprocal roles between caffeine and estrogen on bone via differently regulating cAMP/PKA pathway: the possible mechanism for caffeine-induced osteoporosis in women and estrogen's antagonistic effects. *Med Hypotheses*, 2009, 73(1):83-85.
- (收稿日期: 2010-12-07)

雷奈酸锶对骨质疏松性骨痛及骨密度疗效评价

作者: 聂玮, 李晓林, 蒋梁华, 曾炳芳
作者单位: 聂玮(苏州大学上海市第六人民医院, 苏州, 215006), 李晓林, 蒋梁华, 曾炳芳(上海市第六人民医院)
刊名: 中国骨质疏松杂志 
英文刊名: CHINESE JOURNAL OF OSTEOPOROSIS
年, 卷(期): 2011, 17(5)

参考文献(13条)

1. [Reginster JY;Seeman E;De Vernejoul MC Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis:Treatment of Peripheral Osteoporosis \(TROPOS\) study\[外文期刊\] 2005](#)
2. [Meunier PJ;Roux C;Seeman E The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis 2004](#)
3. [Ofluoglu D;Akyuz G;Unay O The effect of calcitonin on \$\beta\$ -endorphin levels in postmenopausal osteoporotic patients with back pain 2007\(02\)](#)
4. [Azria M Possible mechanisms of the analgesic action of calcitonin 2002](#)
5. [René Rizzoli;Michel Laroche;Marc-Antoine K Strontium ranelate and alendronate have differing effects on distal tibia bone microstructure in women with osteoporosis 2010](#)
6. [Delannoy P;Bazot D;Marie PJ Long-term treatment with strontium ranelate increases vertebral bone mass without deleterious effect in mice 2002\(07\)](#)
7. [Ammann P;Shen V;Rorin B Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats 2005\(03\)](#)
8. [Marie PJ;Amman P;Boivin G Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone\[外文期刊\] 2001\(03\)](#)
9. [Canalis E;Hott M;Deloffre P The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro\[外文期刊\] 1996](#)
10. [Lymperi S;Horwood N;Marley S Strontium can increase some osteoblasts without increasing hematopoietic stem cells 2008\(03\)](#)
11. [Sila-Asna M;Bunyaratvej A;Maeda S Osteoblast differentiation and bone formation gene expression in strontium inducing bone marrow mesenchymal stem cell 2007\(01\)](#)
12. [刘忠厚 骨矿与临床 2006](#)
13. [Ahn S;Song R Bone mineral density and perceived menopausal symptoms:factors influencing low back pain in postmenopausal women 2009\(06\)](#)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201105013.aspx