

重组人甲状旁腺激素(1-34)和依降钙素治疗原发性骨质疏松症的随机对照研究

杨艳 李蓬秋* 朱显军 张磊 包明晶 张学军 鲜杨 吴冀川 刘丽梅 杨毅

四川省人民医院内分泌科,成都 610072

中图分类号: R45 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2014) 02-0137-06

摘要: **目的** 评价重组人甲状旁腺激素(1-34)[rhPTH(1-34)]治疗原发性骨质疏松症(OP)的疗效和安全性,并与依降钙素进行对比。**方法** 60例原发性OP患者按3:1被随机分入rhPTH(1-34)组(PTH组)和依降钙素组(CT组)。PTH组予rhPTH(1-34)20 μg 每日1次皮下注射,连续用药18月。CT组予益钙宁20U每周1次肌肉注射,连续用药12月。受试前检测腰2-4椎体(L₂₋₄)和股骨颈骨密度(BMD)、血钙、血磷、尿钙、血清骨特异性碱性磷酸酶(BSAP)、尿I型胶原交联C端肽(CTX-I),治疗后6、12、18月复查上述指标。**结果** 与基线时比较,PTH组L₂₋₄BMD在治疗6、12、18月时显著升高,股骨颈BMD在18月时显著升高,BSAP在6、12月时均显著升高,CTX-I校正值得在6、12、18月时均显著升高;CT组L₂₋₄BMD在治疗12月前升高,股骨颈BMD在12、18月时升高,BSAP12、18月时均显著下降,CTX-I校正值得治疗前后无统计学差异。两组比较,PTH组患者在6、12月和18月时L₂₋₄的BMD增长值和增长率均高于CT组。但CT组在治疗12月时股骨颈BMD增长值高于PTH组,不良反应;两组差异无统计学意义;PTH组有一过性高钙血症。**结论** rhPTH(1-34)治疗原发性OP安全有效,对改善椎体BMD起效时间、增长速度和增长幅度均优于依降钙素,但改善股骨颈BMD较依降钙素起效更慢,增长幅度更小。

关键词: 重组人甲状旁腺激素;骨密度;骨质疏松症,原发性;降钙素

Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-34) and elcatonin in the treatment of primary osteoporosis: a randomized controlled trial

YANG Yan, LI Pengqiu, ZHU Xianjun, ZHANG Lei, BAO Mingjing, ZHANG Xuejun, XIAN Yang, WU Jichuan, LIU Limei, YANG Yi

Department of Endocrinology, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China

Corresponding author: LI Pengqiu, Email: lpq4471@163.com

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-34) [rhPTH (1-34)] in the treatment of osteoporosis (OP), and to compare that with the efficacy of elcatonin. **Methods** A total of 60 patients with primary OP were randomly divided into 2 groups: rhPTH (1-34) group (PTH group) and elcatonin group (CT group), with the ratio of 3:1. Patients in PTH group received a daily subcutaneous injection of 20 μg rhPTH (1-34) for 18 months, while patients in CT group received a weekly intramuscular injection of 20U elcatonin for 12 months. The bone mineral density (BMD) of the lumbar vertebrae 2-4 (L₂₋₄) and the femoral neck, blood calcium and phosphorus, urinary calcium, serum bone specific alkaline phosphatase (BSAP), and urinary c-terminal telopeptides of type I collagen (CTX-I) were detected before the treatment and at the 6th month, the 12th month, and the 18th month after the treatment. **Results** Compared with those at the baseline, BMD of L₂₋₄ in PTH group increased significantly at the 6th, the 12th, and the 18th month after the treatment. BMD of the femoral neck increased significantly at the 18th month after the treatment, while BSAP increased significantly at the 6th month and the 12th month after the treatment, and the correction value of CTX-I increased significantly at the 6th month, the 12th month, and the 18th month. In CT group, BMD of the L₂₋₄ increased significantly at the 12th month. BMD of the femoral neck increased significantly at the 12th month and the 18th month, while BSAP decreased significantly at the 12th month and the 18th month, and no significant difference of the correction value of CTX-I before and after the treatment was observed. The comparison between 2 groups showed that the improvement of BMD of the L₂₋₄ and growth rate at the 6th month, the 12th month, and the 18th month in PTH

group were higher than that in CT group. However, the increase of BMD of the femoral neck and growth rate at the 12th month and the 18th month in CT group were higher than that in PTH group. There was no significant difference of the rate of adverse events between 2 groups. Nevertheless, there was a transient hypercalcemia in PTH group. **Conclusion** The application of rhPTH (1-34) is safe and effective in the treatment of primary OP. It is superior to calcitonin on improving BMD of the vertebrae in onset time, growth rate, and growth range, but inferior to calcitonin on improving BMD of the femoral neck.

Key words: Recombinant human parathyroid hormone; Bone mineral density; Osteoporosis; Primary; Calcitonin

随着社会经济的发展和人类寿命的延长,骨质疏松症(OP)成为经济发展地区中老年人群的一个重要的健康问题,因此针对OP的药物疗法一直是近年来研究的热点。小剂量甲状旁腺激素具有明显的成骨作用,而其N端1-34活性片段保留了全部的成骨活性。重组人甲状旁腺激素(1-34)[rhPTH(1-34)]是保留了甲状旁腺激素的N-端34个氨基酸组成的多肽类药物,研究表明其可刺激骨形成、增加患者骨量、降低骨折风险,并以促进成骨为主要作用机制区别于大多数抗骨质疏松药物。国外已有研究肯定了rhPTH(1-34)对老年OP的显著疗效,而使该药开始备受关注。国内关于该药研究报道少,且多为短疗程观察报道,本研究旨在通过长达18月的疗效观察进一步评价rhPTH(1-34)对原发性OP患者骨密度(BMD)改善的疗效和安全性,并与以抑制破骨为主的传统抗骨质疏松药物降钙素进行对比。

1 材料和方法

1.1 对象

纳入2008年3月~2009年1月在我院就诊的原发性OP患者60例。纳入标准:(1)OP诊断标准参照WHO诊断标准,有下列二者之一者:①BMD在腰椎2-4(L₂₋₄)或股骨颈的T值≤-2.5SD者;②有腰椎(L₂₋₄)一处脊椎体压缩变形,且上述T值≤-1.0SD者。(2)女性年龄为50~79岁,绝经3年以上;男性年龄60~79岁。排除标准:(1)任何非原发性OP性的骨病及其他代谢性骨病;(2)肝肾功能不全;(3)患有严重的心脏、血液、精神、神经系统疾病者;(4)癌症和其他严重进行性疾病;(5)近6个月内接受双膦酸盐类抗骨质疏松药物治疗的患者;(6)1个月内使用影响骨代谢药物的患者。自愿签署知情同意书。本研究共收治患者60例,可评价病例53例,脱落7例,脱落原因为因治疗期间不良反应退出。

1.2 方法

采用随机、开放、阳性药物平行对照的研究方法。符合研究标准的患者按就诊顺序,按3:1比例

随机分为PTH组和CT组。PTH组45例,rhPTH(1-34)(上海联合赛尔生物工程有限公司生产),20 μg/次,每日1次,皮下注射,连续用药18个月。CT组15例,益盖宁(日本旭化成制药株式会社生产),20U/次,每周1次,肌肉注射,连续用药12个月。同时两组患者治疗期间均口服钙尔奇D600(惠氏制药有限公司生产),600 mg,每日1次,作为基础治疗,连续用药18个月。治疗期间禁用影响骨代谢的药物,如双膦酸盐类、糖皮质激素类、性激素类、壮骨片等。

患者受试前采用Prodigy X线双能骨密度仪(美国GE公司)检测L₂₋₄椎体和股骨颈BMD;ALYMPUSAU5400/AU2700全自动生化分析仪(日本OLYMPUS公司)测定血钙、血磷;VITROS250型全自动干式化学分析仪(美国强生公司)测定尿钙。ALISEI全自动酶免分析仪(意大利SEAC公司)测定血清骨特异性碱性磷酸酶(BSAP),试剂盒由英国IDS公司提供;电化学发光免疫分析仪E601(德国罗氏公司)测定尿I型胶原C末端肽(CTX-I);批内变异<5%,批间变异<8%。尿CTX-I以尿肌酐做校正,校正公式为:CTX-I校正值(μg/mmolCr)=CTX-I测定值(μg/L)/尿肌酐(mmol/L)。观察期间每2个月随访1次,共随访9次,并在6、12、18个月随访时复查BMD、上述生化及骨代谢指标,记录患者不良事件,对患者治疗前后上述指标进行对比分析。

应用SPSS17.0统计学软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。计量资料治疗前后比较,采用配对t检验。两组治疗前后的计量资料组间比较采用t检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PTH组和CT组一般资料

纳入的60例患者中,25例患者治疗前已经有过骨折,其中1处部位骨折21例,两处骨折3例,3处及以上骨折1例。治疗过程中因各种原因脱落7

例,其中 PTH 组 5 例,CT 组 2 例。对完成全程的 53 例患者进行疗效分析。

完成访视的两组在性别、年龄、病程、L₂₋₄BMD、

股骨颈 BMD、血钙、血磷、尿钙、BSAP、CTX-I 校正值均无显著统计学差异 ($P > 0.05$),说明两组患者在基线水平有可比性(见表 1)。

表 1 两组患者临床及实验室基线资料($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Clinical and laboratory baseline data of patients in two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	病程 (年)	L ₂₋₄ BMD (g/cm ²)	股骨颈 BMD (g/cm ²)
PTH 组	40	2/38	65.1 ± 7.6	7.0 ± 4.4	0.764 ± 0.088	0.719 ± 0.145
CT 组	13	0/13	65.5 ± 8.7	7.2 ± 5.1	0.787 ± 0.090	0.673 ± 0.143

组别	血钙 (mmol/L)	血磷 (mmol/L)	尿钙 (mmol/L)	BSAP (μg/L)	CTX-I 校正值 (μg/mmolCr)
PTH 组	2.52 ± 0.15	1.08 ± 0.17	2.39 ± 1.56	27.16 ± 10.88	253.71 ± 184.96
CT 组	2.55 ± 0.19	1.16 ± 0.18	3.28 ± 1.44	25.04 ± 10.69	204.69 ± 228.61

2.2 治疗前后 L₂₋₄BMD、腰椎 BMD、生化及骨代谢指标的变化

对两组治疗前、治疗 6 月、治疗 12 月、治疗后 18 月组内、组间 BMD、生化及骨代谢指标进行比较(见表 2)。PTH 组患者 L₂₋₄BMD 在治疗 6、12、18 月时均较治疗前显著升高 ($P < 0.01$);CT 组患者 L₂₋₄BMD 在治疗 12 月时开始升高 ($P < 0.05$),继续随访至 18 月时 L₂₋₄BMD 仍较治疗前高,但差异无统计学意义 ($P = 0.05$)。PTH 组患者股骨颈 BMD 在治疗 18 月时才出现显著升高 ($P < 0.01$)。CT 组患者股骨颈 BMD 在治疗 12 月 ($P < 0.05$)、18 月 ($P < 0.01$)时均较治疗前显著升高。

PTH 组 BSAP 在治疗 6、12 月时均较治疗前明显升高 ($P < 0.01$);CT 组 12、18 月时均较治疗前明

显下降 ($P < 0.01$);两组间 BSAP 在 6、12、18 月差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。PTH 组 CTX-I 校正值在治疗 6、12、18 月时均较治疗前明显升高 ($P < 0.01$),CT 组 CTX-I 校正值治疗前后差异无统计学意义。两组间 CTX-I 校正值在 6、12、18 月差异均有显著统计学意义 ($P < 0.01$)。PTH 组 BSAP 的增长率在 6、12、18 月分别为 74.6%、50.6% 和 14.9%,BSAP 在治疗 6 月增长达峰值,CTX-I 校正值在治疗 12 月时增长达峰值。

PTH 组在 6 月和 12 月时出现血钙和血磷升高,与治疗前比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),但治疗 18 月时血钙恢复正常,而血磷仍高于基础值,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。两组尿钙治疗前后及两组间比较差异无统计学意义。

表 2 两组治疗前后 L₂₋₄BMD、腰椎 BMD、生化及骨代谢指标的变化($\bar{x} \pm s$)

Table 2 The changes of BMD of the L₂₋₄ and the lumbar vertebrae, biochemical, and bone metabolism indexes before and after the treatment in two groups ($\bar{x} \pm s$)

项目	组别	例数	治疗前均值	治疗 6 个月均值	治疗 12 个月均值	治疗 18 个月均值
L ₂₋₄ BMD (g/cm ²)	PTH 组	40	0.764 ± 0.088	0.827 ± 0.101 ^b	0.834 ± 0.105 ^b	0.856 ± 0.102 ^b
	CT 组	13	0.787 ± 0.090	0.807 ± 0.079	0.812 ± 0.102 ^a	0.817 ± 0.101
股骨颈 BMD (g/cm ²)	PTH 组	40	0.719 ± 0.145	0.738 ± 0.168	0.731 ± 0.151	0.741 ± 0.153 ^a
	CT 组	13	0.673 ± 0.143	0.709 ± 0.135	0.726 ± 0.139 ^a	0.753 ± 0.136 ^b
血钙 (mmol/L)	PTH 组	40	2.52 ± 0.15	2.59 ± 0.17 ^a	2.59 ± 0.16 ^a	2.49 ± 0.20
	CT 组	13	2.55 ± 0.19	2.58 ± 0.15	2.46 ± 0.20	2.46 ± 0.11
血磷 (mmol/L)	PTH 组	40	1.08 ± 0.17	1.15 ± 0.15 ^a	1.18 ± 0.15 ^b	1.21 ± 0.15 ^{bd}
	CT 组	13	1.16 ± 0.18	1.12 ± 0.14	1.17 ± 0.14	1.07 ± 0.10
尿钙 (mmol/L)	PTH 组	40	2.39 ± 1.56	3.05 ± 2.43	3.16 ± 3.82	2.72 ± 2.72
	CT 组	13	3.28 ± 1.44	2.78 ± 1.25	2.59 ± 1.49	2.97 ± 0.88
BSAP (μg/L)	PTH 组	40	27.16 ± 10.88	43.52 ± 20.56 ^{bd}	37.38 ± 18.37 ^{bd}	28.71 ± 15.73 ^d
	CT 组	13	25.04 ± 10.69	22.02 ± 7.79	15.43 ± 5.47 ^b	15.23 ± 5.02 ^b
CTX-I 校正值 (μg/mmolCr)	PTH 组	40	253.71 ± 184.96	678.76 ± 651.54 ^{bd}	866.74 ± 936.39 ^{bd}	711.59 ± 574.58 ^{bd}
	CT 组	13	204.69 ± 228.61	221.99 ± 110.03	217.93 ± 140.03	265.83 ± 179.01

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;两组间比较,^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$

2.3 治疗6、12、18月后两组BMD增长值及增长率分析

表3可见,PTH组患者在6、12、18月时L₂₋₄的BMD增长值和增长率均高于CT组($P < 0.01$)。在治疗6月时,两组股骨颈BMD增长值和增长率均无

统计学差异($P > 0.05$);治疗12月时,CT组股骨颈BMD增长值和增长率高于PTH组($P < 0.05$);治疗18月时CT组BMD增长值高于PTH组($P < 0.01$),但两组增长率未表现出统计学差异($P = 0.057$)。

表3 两组治疗6、12、18个月后BMD增长值及增长率比较

Table 3 Comparison of the improvement and growth rate at the 6th month, the 12th month, and the 18th month after the treatment between two groups

项目	组别	例数	L ₂₋₄ BMD 平均值	股骨颈 BMD 平均值
6月增长值(g/cm ²)	PTH组	40	0.062 ± 0.044 ^b	0.019 ± 0.063
	CT组	13	0.020 ± 0.038	0.037 ± 0.082
12月增长值(g/cm ²)	PTH组	40	0.069 ± 0.049 ^b	0.013 ± 0.052 ^a
	CT组	13	0.025 ± 0.036	0.054 ± 0.076
18月增长值(g/cm ²)	PTH组	40	0.092 ± 0.048 ^b	0.023 ± 0.056 ^b
	CT组	13	0.030 ± 0.049	0.080 ± 0.091
6月增长率(%)	PTH组	40	8.2 ± 5.6 ^b	2.9 ± 9.1
	CT组	13	2.8 ± 4.8	7.0 ± 14.9
12月增长率(%)	PTH组	40	9.1 ± 6.4 ^b	2.2 ± 8.0 ^a
	CT组	13	3.1 ± 4.7	9.4 ± 14.6
18月增长率(%)	PTH组	40	12.1 ± 6.3 ^b	3.7 ± 8.5
	CT组	13	3.8 ± 6.2	13.8 ± 17.0

注:与CT组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

2.4 不良反应

PTH组48例患者中与药物有关的不良反应发生率31.25%,其中5例退出研究。CT组12例患者中与药物有关的不良反应发生率33.33%,其中1例退出研究。两组不良反应发生率无统计学差异($P > 0.05$)。无与药物有关的严重不良反应。PTH组不良反应主要为头昏、乏力、注射部位皮肤瘙痒、皮疹、一过性高钙血症。其中高钙血症发生率31.1%。CT组不良反应主要为头昏、乏力、转氨酶升高。除退出研究者,其余均未予特殊处理。整个随访过程中PTH组新发骨折2例,分别为胸12椎压缩性骨折和左枕骨骨折,CT组新发骨折1例,为右腓骨头线性骨折,两组新发骨折发生率无统计学差异($P > 0.05$)。

3 讨论

骨形成与骨吸收之间的动态平衡维持着人体骨量的相对稳定,OP则是骨重建生物调节失去平衡的结果^[1]。因此OP的治疗药物从作用机制上主要分为骨吸收抑制剂和促成骨药物。依降钙素作为抗骨吸收药物已用于临床多年,它可以降低血钙,进而抑制骨吸收,还可以通过直接抑制OP患者的骨吸收而维持骨量。但伴随女性停经和年龄的增长,成骨减少成为中老年人发生骨质疏松和骨折的重要原因

之一。而现有的抗骨质疏松的药物多以抑制破骨的治疗为主,使其临床疗效受到限制。PTH由甲状旁腺组织分泌,参与体内钙磷代谢调节。持续性的内源性PTH分泌和外源性PTH给予所致的甲状旁腺功能亢进会导致有害的骨骼损伤,然而间歇小剂量给予PTH可以增加成骨细胞的数量和活性,提高骨小梁和松质骨的骨量和改善骨的微结构^[2]。促成骨药物rhPTH(1-34)是近年来相对较新的抗骨质疏松药物,由于其半衰期短,仅2.7h,20μg每日1次的给药方式实为一种间歇给药的方式。目前认为,PTH可以通过以下机制增加骨形成^[3-9]:1)介导成骨细胞的增殖和分化来调节骨的生长;2)迅速激活抗凋亡信号通路,抑制成骨细胞的凋亡;3)使衬里细胞被成骨细胞取代而填充陷窝和迁移至邻近的静止骨表面;4)刺激成骨细胞产生的局部调节因子如胰岛素样生长因子1(IGF-1)、转化生长因子(TGF)等促进成骨;5)间断的PTH诱发RANKL短暂增加,刺激来自破骨细胞的成骨源性因子的分泌。业已证实,rhPTH(1-34)对成骨细胞增值和分化的不同阶段均有促进作用^[10],其刺激骨形成的药理作用同时也依赖于一定水平的骨吸收的存在^[11]。关于其作用机制的一个新的概念是与所谓的“合成窗口”有关,即在骨吸收之前,建立在PTH对骨形成标志物刺激的基础上,可以产生最大的促合成效应^[12]。随

着对骨吸收-骨形成这一骨重建生物平衡的逐渐重视,重组人甲状旁腺激素在各种原因所致 OP 的治疗中成为研究热点^[13]。

本研究重点比较 rhPTH(1-34) 和依降钙素改善 BMD 的疗效,及对于 OP 不同部位是否存在疗效上的差别。采用了 BSAP 和 CTX-I 做为评价骨代谢的指标。BSAP 为成骨细胞合成的蛋白质,是反映成骨细胞活性和骨形成的特异性较强的标志物,而 CTX-I 是骨 I 型胶原的特异性降解产物,是反映骨吸收敏感而特异的指标。本研究显示, rhPTH(1-34) 和依降钙素均能明显提高椎体和股骨颈 BMD。PTH 组治疗中 BSAP 明显升高,证实了 rhPTH(1-34) 通过促进骨形成而改善 BMD 的机制,而 CT 组治疗中 BSAP 的明显降低,表现出两种抗骨质疏松药物在作用机制上的不同。rhPTH(1-34) 治疗过程中 CTX-I 升高,说明其在发挥成骨作用的同时,也会伴随骨吸收的增加,从而进一步刺激和促进骨形成,这与既往研究相符^[11]。然而, rhPTH(1-34) 在治疗 6 月时 BSAP 增长达峰,而 CTX-I 在治疗 12 月时才达峰,慢于 BSAP 的增长,而 BMD 仍表现上升趋势,尤其是腰椎 BMD,说明确实存在一个“合成窗口”,在此阶段,骨形成明显大于骨吸收,并且产生了最大的促成骨效应。本研究中 PTH 组 BSAP 的增长率在 6、12、18 月分别达 74.6%、50.6% 和 14.9%。在改善椎体 BMD 方面, rhPTH(1-34) 起效更快,无论从腰椎 BMD 的增长值还是增长率上, rhPTH(1-34) 均优于依降钙素。而对于股骨颈 BMD 的改善,依降钙素起效更快,并能在治疗结束半年后仍然得以维持。但两个药物最后在 18 月时对股骨颈 BMD 增长率方面并没显示出统计学差异,考虑与 CT 组例数较少和治疗疗程更短有关系。在 rhPTH(1-34) 的不良反应方面,高钙血症发生率 33.1%,既往文献报道 2.84%~30.8%^[14-15] 不等,考虑与对血钙的监测频度、疗程等因素有关,本组资料高钙血症均未予特殊处理而自行恢复正常,说明血钙的升高为一过性,分析可能与高血钙逐渐抑制了内源性 PTH 的分泌,从而逐渐使血钙恢复正常稳态有关。本研究中虽 rhPTH(1-34) 组显示血磷较治疗前有升高趋势,但所有观察对象血磷指标均在正常范围内,并无患者发生高磷血症。

目前在欧洲, rhPTH(1-34) 被批准用于 OP 治疗的最长时间不超过 18 月^[16]。然而在这个治疗结束以后人们关注的是如何能使这种 BMD 的增长和预防骨折的作用得到保持。本研究中从两种药物的作

用机制和各自的优势来看,或许先使用 rhPTH(1-34),接着采用依降钙素的续贯治疗以维持提高的 BMD 是一种可以考虑的组合,但目前尚缺乏相关的研究资料,未来尚需随机、前瞻性、多中心的临床研究来探索这种续贯模式对骨密度改善的影响及骨质预防疗效。

本研究的局限性在于,研究样本量较小,且两组疗程不完全一致,因此得出的结论未必能代表大多数人群,尚需将来扩大研究人群来进一步评定 rhPTH(1-34) 是否在改善椎体骨密度和防止椎体骨折上更具优势。

【 参 考 文 献 】

- [1] Khosla S. The bone and beyond; a shift in calcium. *Nat Med*, 2011, 17(4):430-431.
- [2] Neuprez A, Reginster JY. Bone-forming agents in the management of osteoporosis. *Best Pract Res Clin End Met*, 2008, 22(5):869-883.
- [3] Pettway GJ, Meganck JA, Koh AJ, et al. Parathyroid hormone mediates bone growth through the regulation of osteoblast proliferation and differentiation. *Bone*, 2008, 42(4):806-818.
- [4] Schnoke M, Midura SB, Midura RJ. Parathyroid hormone suppresses osteoblast apoptosis by augmenting DNA repair. *Bone*, 2009, 45(3):590-602.
- [5] Ma YL, Zeng Q, Donley DW, et al. Teriparatide increases bone formation in modeling and remodeling osteons and enhances IGF-II immunoreactivity in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 2006, 21(6):855-864.
- [6] Pfeilschifter J, Laukhuf F, Müller-Beckmann B, et al. Parathyroid hormone increases the concentration of insulin-like growth factor-I and transforming growth factor beta 1 in rat bone. *J Clin Invest*, 1995, 96(2):767-774.
- [7] Ma YL, Cain RL, Halladay DL, et al. Catabolic effects of continuous human PTH (1-38) in vivo is associated with sustained stimulation of RANKL and inhibition of osteoprotegerin and gene-associated bone formation. *Endocrinology*, 2001, 142(9):4047-4054.
- [8] Martin TJ, Sims NA. Osteoclast-derived activity in the coupling of bone formation to resorption. *Trends Mol Med*, 2005, 11(2):76-81.
- [9] 闫宇梅,董进. rhPTH(1-34) 对成骨细胞增殖、Collagen I 及 Osterix mRNA 表达的影响. *中国骨质疏松杂志*, 2011, 17(4):291-295.
Yan Yumei, Dong Jin. Effects of recombinant human parathyroid hormone 1-34 (rhPTH1-34) on osteoblast proliferation and collagen I and osterix mRNA expression. *Chin J Osteoporos*, 2011, 17(4):291-295. (in Chinese)
- [10] Finkelstein JS, Wyland JJ, Lee H, et al. Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(4):1838-1845.

- 体表面积对成都地区中老年人腰椎骨密度的影响[J]. 中国老年学杂志, 2007,9(8): 121-123.
- Huang JY, Song WZ, Chen MX, et al. Age, height, weight, body surface area and body mass index, on the bone mineral density of lumbar vertebrae in Chengdu area affects the elderly [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2007,9(8): 121-123. (in Chinese)
- [6] 潘海林, 苏宏业, 黎英荣, 等. 广西南宁地区成年女性骨密度与年龄关系的研究[J]. 广西医科大学学报, 2007,24(6): 884-885.
- Pan HL, Su HY, Li YR, et al. Study on the Guangxi Nanning area adult female bone density and age [J]. Journal of Guangxi Medical University, 2007,24(6):884-885. (in Chinese)
- [7] 马宗军, 王一农, 马宁, 等. 宁夏地区回族正常人群骨密度及骨质疏松患病率研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2008,14(4): 254-257.
- Ma ZJ, Wang YN, Ma N, et al. Study on the prevalence of Hui nationality in Ningxia area of normal BMD and osteoporosis [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2008, 14(4): 254-257. (in Chinese)
- [8] 杨春菊, 张术纓, 吴远, 等. 深圳市居民 4123 人骨密度分析及骨质疏松患病率调查 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008,12(37): 7338-7340.
- Yang CJ, Zhang SY, Wu Y, et al. Shenzhen bone mineral density and osteoporosis prevalence survey of 4123 people [J]. Chinese Tissue Engineering Research and Clinical Rehabilitation, 2008,12(37): 7338-7340. (in Chinese)
- [9] 罗翠云, 张强, 周翠萍, 等. 广西贺州地区原发性骨质疏松症现状调查 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2009,15(5): 357-360.
- Luo CY, Zhang Q, Zhou CP, et al. Investigation on the current situation in primary osteoporosis He Zhou in Guangxi region [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2009, 15(5): 357-360. (in Chinese)
- [10] 栗平, 格德, 武瑞卿. 呼和浩特地区 500 对中老年夫妇腰椎骨量的比较 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2009,15(9):676-679.
- Li P, Ge D, Wu RQ, Hohhot area 500 middle-aged couple lumbar bone mass [J] Chinese Journal of Osteoporosis, 2009,15(9):676-679. (in Chinese)
- [11] 娄明武, 王秀荣, 王顺兴, 等. 深圳地区妇女骨矿密度标准 QCT 研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2003,12(1):26-28.
- Lou MW, Wang XR, Wang SX, et al. Study of women's standard QCT bone mineral density in shenzhen area [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2003, 12(1): 26-28. (in Chinese)
- [12] Sendak RA, Sampath TK, Mepheron JM. Newly reported roles of thyroid-stimulating hormone and follicle-stimulating hormone in bone remodeling [J]. Int Orthop, 2007,31: 753-757.
- [13] 戚少华. 骨质疏松性骨折的临床特点及康复对策 [J]. 中国康复医学杂志, 2004,19(12):920-922.
- Qi SH. The clinical characteristics of osteoporotic fracture and rehabilitation measures [J]. Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2004,19(12):920-922. (in Chinese)
- [14] Kanis JA, Borgstrom F, DeLaet C, et al. Assessment of fracture risk [J]. Osteoporos Int, 2005,16(5):581-589.
- [15] 王捷, 王静, 范绮平. 护理干预对老年骨质疏松症患者骨密度影响的研究 [J]. 现代护理, 2007,13(3):263-265.
- Wang J, Wang J, Fan QP. Nursing intervention on the bone mineral density of patients with senile osteoporosis [J]. Modern Nursing, 2007,13(3):263-265. (in Chinese)
- [16] 朱朝太. 老年骨质疏松性骨折的危险因素及其护理干预 [J]. 护理学杂志, 2005,20(2):26-27.
- Zhu CT. Senile osteoporosis fracture risk factors and nursing intervention of [J]. Journal of Nursing Science, 2005,20(2): 26-27. (in Chinese)
- [17] 刘忠厚, 主编. 骨质疏松诊断. 北京: 中国现代文艺出版社, 2011. 395-400.
- Liu ZH, editor. Osteoporosis diagnosis. Beijing: China Modern Literature and Art Publishing House, 2011. 395-400. (in Chinese)

(收稿日期: 2012-12-10)

(上接第 141 页)

- [11] Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. N Engl J Med, 2007,357(23):905-916.
- [12] Ragucci KR, Shrader SP. Osteoporosis treatment: evidence based approach. J Gerontol Nuts, 2011,37(7):17-22.
- [13] Chihara K, Iwasaki J, Iwasaki Y, et al. Central nervous system effect of calcitonin: stimulation of prolactin release in rats. Brain Res 1982, 248(2): 331-339.
- [14] 李丹, 陈兴明, 乔凤娟, 等. 特立帕肽与阿仑膦酸盐对比治疗骨质疏松症有效性及安全性的 Meta 分析. 中国骨质疏松杂志, 2011,17(11):997-1001.
- Li Dan, Chen Xingming, Qiao Fengjuan, et al. Efficacy and safety comparison of teriparatide and alendronate for the treatment of osteoporosis: a meta-analysis. Chin J Osteoporos, 2011,17(11): 997-1001. (in Chinese)
- [15] Verhaar HJ, Lems WF. PTH-analogs: comparable or different? Arch Gerontol Geriatr, 2009,49(2):130-132.
- [16] Hosking D, Alonso CG, Brandi ML. Management of osteoporosis with PTH: treatment and prescription patterns in Europe. Curr Med Res Opin, 2009,25(1):263-270.
- (收稿日期: 2013-03-01; 修回日期: 2013-07-08)

重组人甲状旁腺激素（1-34）和依降钙素治疗原发性骨质疏松症的随机对照研究

作者: [杨艳](#), [李逢秋](#), [朱显军](#), [张磊](#), [包明晶](#), [张学军](#), [鲜杨](#), [吴冀川](#), [刘丽梅](#), [杨毅](#),
[YANG Yan](#), [LI Pengqiu](#), [ZHU Xianjun](#), [ZHANG Lei](#), [BAO Mingjing](#), [ZHANG Xuejun](#),
[XIAN Yang](#), [WU Jichuan](#), [LIU Limei](#), [YANG Yi](#)

作者单位: [四川省人民医院内分泌科, 成都, 610072](#)

刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 

英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)

年, 卷(期): 2014(2)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201402006.aspx