

⁹⁹Tc-MDP 治疗与骨修复的试验研究

高克加* 梅小刚 叶智卫 蔡瑾 朱吕佶 张芬芳
上海市黄浦区中心医院 核医学科,上海 200002

中图分类号: R817.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 07-0827-05

摘要: **目的** 药物⁹⁹Tc-MDP 治疗对股骨头无菌性坏死(ANFH)的修复价值研究。**方法** 动物试验分为二个阶段:制作模型阶段和治疗观察阶段。采用肌肉注射地塞米松磷酸钠注射液制作 ANFH 动物模型,第一阶段设:正常组(A组)、ANFH 模型组(B组),时间为 8 周。在病理细胞学、骨密度、骨形态计量检测、四环素双标记试验、核素骨骼显像感兴趣区(ROI)比值、X 线摄片、CT 摄片等试验证实 ANFH 动物模型成立后再进行第二阶段试验。第二阶段设:正常对照组(C组)、ANFH 模型对照组(D组)、⁹⁹Tc-MDP 治疗组(E组)、阿仑膦酸钠治疗组(F组),并进行⁹⁹Tc-MDP 和“阿仑膦酸钠”治疗,疗程为 16 周,行与第一阶段相同的各项检测。并对 E 组、F 组的疗效进行评判。采用 SPSS13.0 软件统计数据。**结果** 第一阶段结束,A 组、B 组的病理切片结果显示:A 组股骨头无骨组织破坏;而 B 组表现为:股骨头关节表面软骨破坏,骨小梁稀疏、断裂,空骨陷窝数增多等破坏现象。B 组的骨密度、骨形态计量、四环素双标记试验骨转换值明显降低($P < 0.01$),核素“^{99m}Tc-MDP”骨骼显像 ROI 比值、血清 BALP、BGP 检测结果明显高于($P < 0.05$),X 线摄片、CT 摄片见 B 组的股骨头存在稀疏现象,显示 ANFH 模型成立。经过对 E 组、F 组进行治疗 16 周后,各项检测指标结果显示,A 组、C 组与 B 组、D 组试验结果基本相似。E 组、F 组均有所改善,以 E 组骨修复更明显,骨小梁增粗,空骨陷窝消失,各项检测指标接近于 C 组。**结论** 动物试验显示,⁹⁹Tc-MDP 治疗动物 ANFH 疗效明显,不仅具有“阿仑膦酸钠”的双膦酸盐治疗作用,对 ANFH 治疗后的四环素双标记试验及骨小梁增粗,空骨陷窝消失现象显示,可能存在相对的促进成骨细胞功能和加快损伤骨的骨修复价值。

关键词: 股骨头无菌性坏死;⁹⁹Tc-MDP;治疗

Experimental study of the⁹⁹Tc-MDP therapy on bone repairing

GAO Kejia, MEI Xiaogang, YE Zhiwei, CAI Jin, ZHU Lvji, ZHANG Fenfang

Department of Nuclear medicine, Shanghai Huangpu District Central Hospital, Shanghai 200002, China

Corresponding author:GAO Kejia, Email: gaokejia@sohu.com

Abstract: Objective To study the therapeutic value of⁹⁹Tc-MDP for bone repairing in aseptic necrosis of the femoral head (ANFH). **Methods** The animal experiment included 2 stages: the establishment of animal model and the treatment observation. ANFH animal model was made by dexamethasone intramuscular injection. Intramuscular injection of dexamethasone was used to establish the ANFH model. In the first stage of 8 weeks, normal group (Group A) and ANFH model group (Group B) were set up. The successful animal model was proved by cell pathology, bone morphology, BMD, tetracycline double labeling, bone scintigraphy ROI value, X-ray, and CT. In the second stage of 16 weeks, normal control group (Group C), ANFH model control Group (Group D), ⁹⁹Tc-MDP therapy Group (Group E), and alendronate sodium therapy group (Group F) were set up. The same tests were applied like in stage 1 and the efficacy in Group E and Group F was valued. SPSS13 was used for statistical analysis. **Results** At the end of stage 1, the pathology showed that no bone tissue was destroyed in Group A, but in Group B the surface soft tissue of the femoral head was destroyed, and bone trabecular breaking and bone lacuna increased. BMD, bone histomorphology, tetracycline double labeling decreased and bone scintigraphy ROI, serum BALP and BGP increased in Group B. ANFH could be seen by X ray and CT in Group B. After 16-week therapy in Group E and Group F, all the test results showed a nearly same results between Group A, C and Group B, D. Improved result showed in Group E and Group F, especially in Group E for bone repairing, bone trabecular increasing, and bone lacuna disappearing. All the results were comparable between Group E and Group C. **Conclusion** Animal study shows an apparent result of⁹⁹Tc-MDP treatment for ANFH. ⁹⁹Tc-MDP not only has the same

function like alendronate sodium showing increased bone trabeculae in tetracycline double labeling test, but also reveals the potential function in promoting osteoblast function and bone tissue repairing indicated by bone lacuna disappearing.

Key words: ANFH; $^{99}\text{Tc-MDP}$; Therapy

临床上对骨组织无菌性坏死的治疗比较困难,而且很难达到自身修复^[1],以股骨头无菌性坏死(ANFH)为代表,由于股骨头部位的血供(血管)结构的特殊,是临床较常见的一种难治性的骨关节无菌坏死的疾病,不易自身痊愈和恢复。目前国内、外较为有效的治疗方法即手术置换人工股骨头,但对因各种原因不适应手术治疗的患者而言,保守治疗是一种理想的方法,而目前常规非手术治疗效果不明显^[2,3]。采用药物“ $^{99}\text{Tc-MDP}$ ”能够靶向性到达骨坏死部位的特点进行治疗早期股骨头坏死,并对动物试验中的骨修复情况予以探讨其治疗价值。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 材料来源:实验动物新西兰兔由上海生旺实验动物养殖有限公司提供;治疗药物锝 99-亚甲基二磷酸钠($^{99}\text{Tc-MDP}$)由成都云克药业责任有限公司提供;其中 A 瓶为 ^{99}Tc 液 5.5 $\mu\text{g}/5\text{ ml}$, B 瓶为 MDP5 mg;“氨基二膦酸盐”(阿仑磷酸钠)由默沙东(意大利)公司美国默克公司分部提供 70 mg/片;放射性骨骼显像剂锝 99-m-亚甲基二磷酸钠($^{99\text{mTc-MDP}}$)由上海欣科药业有限公司提供;盐酸地塞米松针剂(简称 DX)2 mg/1 ml/支,由上海信谊药厂购置;盐酸四环素由华美生物工程公司提供;钙黄绿素($\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_{13}$,分析纯)由上海三爱思试剂有限公司提供;动物实验场所为上海交通大学医学院第六人民医院动物实验室进行。

1.1.2 实验分组:雌性健康新西兰实验兔 48 只,平均体重 $3.0 \pm 0.16\text{ kg}$ 。将实验兔分为六组:设 A 组(正常组)、B 组(ANFH 模型组)、C 组(正常组对照组)、D 组(ANFH 模型组对照组)、E 组($^{99}\text{Tc-MDP}$ 治疗组)、F 组(阿仑磷酸钠治疗组),每组 8 只。

1.2 方法

1.2.1 动物模型制备:采用肌肉注射盐酸地塞米松针剂(DX)方法制作兔 ANFH 模型^[4,5]。健康新西兰实验兔先适应性饲养两周,然后进行随机排列制作骨质疏松动物模型。除 A 组、C 组为正常组不注射 DX,采用生理盐水 3 ml 肌肉注射, B 组、D 组、E 组、F 组均进行 DX 2 mg/kg 肌肉注射,2 次/每周,制模时间为 8 周。A 组和 B 组在第 9 周时处死,观

察 ANFH 动物模型所达程度。D 组、E 组和 F 组继续维持 DX 肌肉注射,用量改为 2 mg/kg 每周 1 次,肌肉注射。

1.2.2 治疗阶段:(1) $^{99}\text{Tc-MDP}$ 治疗组:根据与成人相同治疗用量将 A 瓶中 ^{99}Tc 液 5 ml 注入 B 瓶内,摇匀 1 分钟后,以 0.4 mg/5 ml/kg 治疗量用生理盐水稀释后,对 E 组行耳静脉推注治疗,每周 1 次。(2)阿仑磷酸钠治疗组:以 1.5 mg/2 ml/kg 用水溶解后清晨给实验兔用软管喂服,1 次/周。总疗程时间为 16 周。

1.2.3 荧光双标记方法:治疗结束前第 14 天对各组实验兔腹腔内注射盐酸四环素(30 mg/kg),间隔 10 天再次给予腹腔注射钙黄绿素(30 mg/kg),应用双标记检测方法了解实验兔成骨性骨转换情况^[6-8]。

1.3 检测

1.3.1 检测项目:第 3 腰椎(L_3)和右侧股骨头行病理细胞学分析以及骨形态计量分析、第 4 腰椎(L_4)、左侧股骨头行骨密度和骨力学检测,同时进行 X、CT 摄片、核素“ $^{99\text{mTc-MDP}}$ ”骨骼扫描(取感性趣区 ROI 股骨头与第三尾椎的比值)以及血清骨碱性磷酸酶(BALP)、骨钙素(BGP)指标分析和四环素双标记试验。

1.3.2 治疗试验:通过第一阶段试验检测,证实 ANFH 模型成立后再进行第二阶段的治疗试验,达到在 ANFH 模型的基础上治疗的效果。

1.3.3 相对疗效评价:显效:在 B 组、D 组模型的基础上,以其中 3 项主要指标骨病理、骨密度、四环素双标记试验都有所提高:病理骨组织学上,骨小梁断裂、破坏状态有所得到修复,骨小梁增多、增粗;骨密度增加 $>15\%$;四环素双标记试验矿化沉积增高 $>10\%$,血清 BALP、BGP 降低率 $>30\%$,X 线、CT 摄片略有好转的改变;“ $^{99\text{mTc-MDP}}$ ”骨骼扫描 ROI 有所下降。

有效:在 ANFH 模型的基础上,主要 3 项:病理骨细胞学骨小梁增粗但密度仍然稀疏,断裂得到修复,骨密度升高 $<15\%$, $>0\%$,四环素双标记试验矿化沉积增高 $<10\%$, $>0\%$,血清 BALP、BGP 降低率 $<30\%$, $>0\%$,X 线、CT 摄片基本无改变;“ $^{99\text{mTc-MDP}}$ ”骨骼扫描 ROI 略有下降。

无效:在病理骨细胞学无改变,呈骨破坏形态。股骨头部位“ $^{99\text{mTc-MDP}}$ ”骨骼扫描 ROI 比值增高,

骨密度、骨形态计量、四环素双标记试验矿化沉积、血清 BALP、BGP、X 线、CT 摄片在原来的基础上没有改变或向加重方向发展。

1.4 统计方法

采用 SPSS13.0 软件分析数据,所得数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两样本均数差比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

经 8 周时间制模后,对 A 组和 B 组行 X、CT 摄片、核素骨骼显像和血清检查 BALP、BGP 等指标,

并取股骨头和腰椎进行骨病理、骨密度和生物力学试验和骨形态计量测定,结果显示,两组间存在明显差异。病理检查结果显示:A 组股骨头的骨小梁排列规则,分布均匀,骨组织和关节表面未见骨质破坏;而 B 组则表现为:股骨头关节表面软骨破坏,骨小梁稀疏、断裂,骨细胞核固缩,空骨陷窝数增多等,出现明显的骨破坏现象。“99mTc-MDP”骨骼显像差异明显,B 组的“99mTc-MDP”骨骼显像见股骨头摄取放射性明显较 A 组明显增强。B 组股骨头的 ROI 值与 A 组比较,差异显著 ($P < 0.01$)。其他检测指标也存在较明显的差异,实验结果见表 1。

表 1 A、B 组实验兔实验室结果
Table 1 Results of experimental study in Group A and B

组别	骨密度(g/cm^3)		骨形态 计量(%)	四环素试验 ($10^{-2}/10\text{ d}$)	核素 骨显像(%)	血清 BALP ($30-120\text{ IU/L}$)	血清 BGP ($0.5-5.0\text{ ng/ml}$)
	左股骨头	L ₄					
正常组 A 组(N=8)	0.308 $\pm$ 0.018	0.297 $\pm$ 0.019	127.214 $\pm$ 20.593	0.218 $\pm$ 0.165	4.132 $\pm$ 0.505	9.142 $\pm$ 2.193	105.867 $\pm$ 7.444
股骨头坏死组 B 组(N=8)	0.237 $\pm$ 0.012	0.231 $\pm$ 0.015	65.741 $\pm$ 10.766	0.179 $\pm$ 0.141	6.731 $\pm$ 0.752	42.857 $\pm$ 4.981	176.083 $\pm$ 17.986

注:A 组与 B 组之比 P 值 < 0.01 。Comparing with Group A and Group B, all items showed significant differences ($P < 0.01$)。

X 线和 CT 摄片见 B 组的股骨头部位骨小梁较 A 组略有稀疏表现,核素“99mTc-MDP”骨骼显像显示 B 组实验兔的各大关节的放射性较 A 组相比较明显增强。从以上实验室检测结果显示:经采用皮质激素 DX 肌肉注射实验兔的方法,使兔股骨头坏死动物模型成立。

第 9 周开始对 E 组、F 组分别进行“⁹⁹Tc-MDP”和“阿仑膦酸钠”治疗 16 周。以 C 组、D 组为对照,进行与前一阶段相似的指标检测。C 组和 D 组的 X 线摄片、CT 摄片结果以及病理切片、核素骨骼显像与 A 组和 B 组的检测结果基本相似。而 E 组和 F 组在 D 组的基础上存在不同程度的改变。病理切

片也显示 A 组、C 组与 B 组、D 组的结果差异不明显,显示 B 组、D 组股骨头坏死动物模型成立,而且稳定。病理切片显示 D 组的骨小梁明显稀疏,局部表现为骨小梁缺损和断裂,存在骨组织破坏。而 F 组骨小梁排列不均匀伴骨小梁稀疏,但断裂现象消失,在 D 组的病理基础上得到了改善。E 组的结构基本接近于 C 组,骨小梁增粗和密度增加,可见股骨头的骨小梁稀缺现象有较明显的改善、修复,在病理检测中存在显著的差异(见图 1)。E 组、F 组的核素骨骼显像结果略存在差异,X 线摄片、CT 摄片差异不明显,其他检测指标见表 2。

表 2 实验室检测结果
Table 2 Results of experimental study

组别	骨密度(g/cm^3)		骨形态 计量(%)	四环素试验 ($10^{-2}/10\text{ d}$)	核素 骨显像(%)	血清 BALP ($30-120\text{ IU/L}$)	血清 BGP ($0.5-5.0\text{ ng/ml}$)
	左股骨头	L ₄					
C 组 (N=8)	0.306 $\pm$ 0.016	0.291 $\pm$ 0.023	120.717 $\pm$ 14.485	0.221 $\pm$ 0.140	4.614 $\pm$ 0.613	9.714 $\pm$ 2.628	125.282 $\pm$ 27.602
D 组 (N=8)	0.232 $\pm$ 0.013	0.226 $\pm$ 0.016	59.944 $\pm$ 5.521	0.186 $\pm$ 0.141	7.647 $\pm$ 0.766	44.524 $\pm$ 7.536	190.248 $\pm$ 44.882
E 组 (N=8)	0.301 $\pm$ 0.041	0.291 $\pm$ 0.032	102.394 $\pm$ 14.448	0.238 $\pm$ 0.010	6.031 $\pm$ 0.368	15.531 $\pm$ 5.374	135.282 $\pm$ 16.893
F 组 (N=8)	0.250 $\pm$ 0.032	0.248 $\pm$ 0.048	88.708 $\pm$ 24.876	0.197 $\pm$ 0.014	6.225 $\pm$ 1.197	19.510 $\pm$ 9.264	149.140 $\pm$ 36.304

注:D 组与 C 组之比 P 值 < 0.01 , E 组四环素荧光双标记检测与 D 组、F 组、C 组之比 P 值 < 0.01 , F 组四环素荧光双标记检测与 D 组之比 P 值 > 0.05 。Comparing with GroupD and GroupC, all items showed significant differences ($P < 0.01$)。Tetracycline fluorescence double labeling study showed significant differences ($P < 0.01$) between GroupE and Group DFC.。Tetracycline fluorescence double labeling study showed a difference with $P > 0.05$ between GroupF and D.

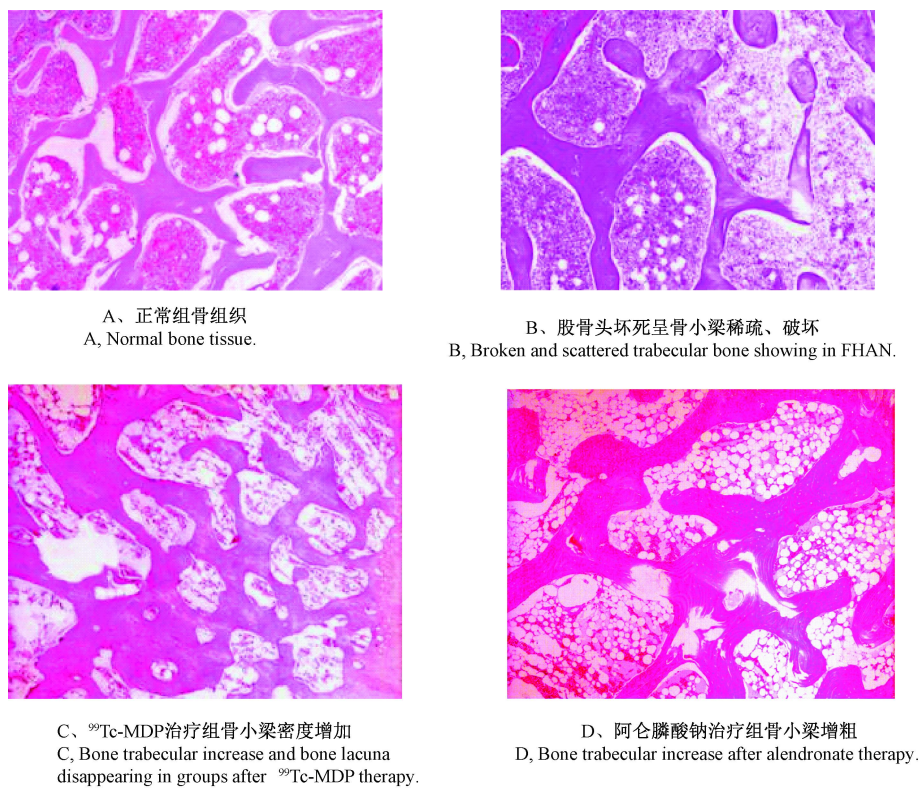


图 1 A、B、C、D 病理切片图(HE 染色 10 × 40)

Fig.1 Pathology of A, B, C, and D (HE staining, 10 × 40)

四环素荧光双标记检测的结果显示,E 组与 D 组相比较骨矿化沉积率($10^{-2}/10\text{ d}$)明显升高($P < 0.01$),但 F 组的骨矿化沉积率与 D 组比较差异不明显($P > 0.05$)。相对疗效评价:E 组为显效,F 组为有效。

3 讨论

股骨头无菌性坏死 (ANFH) 是临床较常见的骨关节坏死疾病中的一种较严重影响生活质量的病症。由于股骨头部位的血供中断或受损,导致骨细胞及骨髓成分死亡,以致随后的修复受到影响,往往不易自身痊愈和恢复。目前国内、外所采用的保守治疗的药物均以镇痛、活血和抑制骨钙流失等,疗效不一^[9-12]。如果采用相对能够促进成骨细胞功能作用的药物治疗^[13-17],将对 ANFH 的修复有更好的临床价值。

治疗药物“⁹⁹Tc-MDP”是采用经过衰变的放射性锝-99(⁹⁹Tc)标记双膦酸盐(MDP)结构上的化合物,和“阿仑膦酸钠”一样,都属双膦酸盐类药物,能够在骨质代谢中具备明显抑制破骨细胞的活性的作用,而达到抑制骨钙流失的临床意义,所以在表 2 中

可见,E 组、F 组的骨密度、骨形态计量、血清 BALP、BGP 等分别在 D 组的基础上均得到改善,在病理切片中也得到证实。由于大部分 ANFH 骨破坏的临床进展比较快,一些患者在发生外伤或使用皮质激素等诱因后短期内就可能从股骨头骨小梁疏松发展至骨破坏空洞,逐步发生股骨头塌陷。因此,理想的治疗 ANFH 药物除了能明显抑制患侧的股骨头骨吸收作用外,最好还具备略有一定的促进成骨增殖的价值。四环素双标记试验能使四环素沉积在活跃的骨形成表面,从提取的骨组织能较准确地提供骨矿化率的数据而相对显示成骨细胞活跃的价值。通过四环素荧光双标记检测显示 E 组呈矿化沉积明显增高,而 F 组则与股骨头坏死对照组 D 组相似,说明经⁹⁹Tc-MDP 治疗后,矿化率明显增高,提示存在骨形成作用增强。

治疗药物⁹⁹Tc-MDP 与核素骨骼显像剂 ^{99m}Tc-MDP 一样,具有很好的亲骨性,当股骨头坏死时,骨吸收越明显,该部位摄取骨骼显像剂 ^{99m}Tc-MDP 增加,同样,治疗药物⁹⁹Tc-MDP 吸附也越多。双膦酸盐类药物具有在短期内非常强的吸附在骨组织表面,除了能够明显抑制破骨细胞的活性外,另外,有

报道⁹⁹Tc 在人体内具有调节机体的免疫功能的作用^[18], ⁹⁹Tc-MDP 能靶向性地到达 ANFH 部位, 防止自由基对组织的破坏, 并对损伤骨组织的作用具有抑制价值。因此, 将不是单一具有双膦酸盐的作用, 可能还存在我们目前尚未知的调节免疫功能或相对促进成骨增殖的复合性作用。经本试验结果初步显示, ⁹⁹Tc-MDP 治疗动物 ANFH 疗效明显, 从四环素双标记试验提供的骨矿化率数据说明可能存在促进骨形成和修复已经被破坏的骨组织的价值, 对此将进行更深入的探讨。

【参 考 文 献】

- [1] 赵德伟, 主编. 骨坏死. 北京, 人民卫生出版社, 2004 (第 1 版), 13-21.
Zhao dewei. Osteonecrosis. People's medical Publishing house. 2004 (first edition), 13-21.
- [2] 王岩, 朱盛修. 成人股骨头缺血性坏死的治疗与疗效评价法. 解放军医学杂志, 1998, 23(1): 77-78.
Wang yan, Zhu shengxiu. Treatment and response assessment of avascular necrosis of the femoral head in adult. Med J Chin PLA, 1998, 23(1): 77-78.
- [3] 杨述华, 吴星火. 骨坏死临床研究现状、进展与前景. 中华关节外科杂志, 2008, 2(1): 53-55.
Yang shuhua, Wu xinghuo. The current situation, advancement and prospective of clinical osteonecrosis research. Chin J Joint Surg, 2008, 2(1): 53-55.
- [4] 魏青, 杨杏芬, 刘力, 等. 激素性股骨头坏死动物模型的建立和评价. 中国骨质疏松杂志, 1999, 5(2): 26-28.
Wei qing, Yang xingfang, Liu li, et al. The establishment and assessment of animal model of steroid-induced necrosis of femoral head. 1999, 5(2): 26-28.
- [5] Vadasz Z, Misselevich I, Norman D, et al. Localization of vascular endothelial growth factor during the early reparative phase of the rats vessels deprivation-induced osteonecrosis of the femoral heads. Exp Mol Pathol, 2004, 77: 145-148.
- [6] 柴本甫, 徐荣辉, 腰野富久. 膝关节骨关节炎软骨下骨的四环素荧光标记研究. 中华外科杂志, 1991, 29(5): 305-307.
Chai benfu, Xu ronghui, Koshino. Tetracycline fluorescence marker investigation of subchondral bone during ostarthritis of knee joint. Chin J of Surg, 1991, 29(5): 305-307.
- [7] Voggenreiter G, Assenmacher S, Kreuzfelder E, et al. Immunosuppression with FK506 increases bone induction in demineralized isogenic and xenogenic bone matrix in the rat. J Bone Miner Res, 2000, 15: 1825-1834.
- [8] 周宗科, 裴福兴, 屠重棋, 等. 墨汁血管灌注和四环素荧光标记评价异体移植骨板活化状态. 生物骨材料与临床研究. 2004, 1(3): 10-13.
Zhou zongke, Pei fuxing, Tu zhongqi, et al. Evaluatiing the activation on cortical bone plates allografts with Chinese ink perfusion and tetracycline fluorecence marker. Orth Biom Mate And Clin Stud. 2004, 1(3): 10-13.
- [9] 李孟振, 陈长平, 于洪光, 等. 成人股骨头坏死治疗现状与分析. 当代医学, 2010, 16(30): 25-26.
Li mengzhen, Chen changping, Yu hongguang, et al. The treatment situation and future prospects of adult necrosis of the femoral head. Cont medi. 2010, 16 (30): 25-26.
- [10] 姜晨轶, 张长青. 成人股骨头坏死非手术治疗进展. 国际骨科学杂志, 2012, 33(6): 379-382.
Jiang chenyi, Zhang changqing. Adult necrosis of the femoral; the advancement of non-operative treatment. Int J Orthop, 2012, 33 (6), 379-382.
- [11] 李玉彬, 谢利民. 成人激素型股骨头坏死的非手术治疗方法. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(22): 2732-2734.
Li yubin, Xie limin. Non-operative treatment for adult steroid-induced necrosis of the femoral head. Modern J of Inte Tradi Chin and west Medi, 2009, 18 (22): 2732-2734.
- [12] 马立峰, 郭艾. 股骨头缺血性坏死的保头治疗. 中国临床医生, 2012, 40(10): 7-10.
Ma lifeng, Guo ai. The measurements to preserve femoral head when dealing with avascular necrosis of the femoral head, Chin J for Clin, 2012, 40(10): 7-10.
- [13] 吴宗键, 王继芳, 卢世壁, 等. 阿伦膦酸钠对成骨细胞增殖的影响. 中国矫形外科杂志, 2002, 9(5): 464-466.
Wu zongjian, Wang jifang, Lu shibi, et al. Effect of Alendronate on Proliferation of Human Osteoblasts. OrthopJ Chin, 2002, 9 (5): 464-466.
- [14] Giuliani N, Pedrazzoni M, Negri G, et al. Bisphosphonates stimulate formation of osteoblast precursors and mineralized nodules in murine and human bone marrow cultures in vitro and promote early osteoblastogenesis in young and aged mice in vivo. J bone, 1998, 22(5): 455-461.
- [15] Fujita T, Izumo N, Fukuyama R, et al. Incadronate and etidronate accelerate phosphate-primed mineralization of MC4 cells via ERK1/2-Cbfa 1 signaling pathway in a Ras-independent manner; further involvement of mevalonate-pathway blockade for incadronate. Jpn J Pharmacol, 2001, 86: 86-96.
- [16] Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, et al. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. J Clin Invest, 1999, 104: 1363-1374.
- [17] 高克加, 叶智卫, 李伟, 等. 核素药物⁹⁹Tc-MDP 对成骨作用的动物模型研究. 中华医学实践杂志, 2006, 5(10): 1084-1086.
Gao kejia, Ye zhiwei, Li wei, et al. The investigation of ⁹⁹Tc-MDP on the bone formation using animal models. Chin J of Prac Medi, 2006, 5(10): 1084-1086.
- [18] 马寄晓, 刘秀杰主编: 实用临床核医学. 原子能出版社, 2002, 5, 第 1 版, 516-521.
Ma jixiao, Liu xiujiu. Practical clinical nuclear medicine. Atomic energy press, 2002, 5, first edition, 516-521.

(收稿日期: 2014-09-26)