

雷奈酸锶联合鲑鱼降钙素针剂对老年骨质疏松压缩性骨折疗效临床观察

施建辉* 柳明忠 许志通

福建医科大学附属泉州市第一医院(东街院区)骨科,福建 泉州 362000

中图分类号: R285.6 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017)05-0635-05

摘要: **目的** 探讨雷奈酸锶联合鲑鱼降钙素针剂治疗老年骨质疏松椎体压缩性骨折的疗效及对患者骨密度、骨代谢的影响。**方法** 80例老年椎体压缩性骨折患者随机分为对照组和治疗组。两组患者均进行保守治疗,治疗组在入院后第1天接受雷奈酸锶联合鲑鱼降钙素针剂治疗。分别在治疗前和治疗6个疗程后评定两组患者视觉模拟疼痛评分(VAS)及Oswestry功能障碍指数评分(ODI);检测患者骨密度及骨钙素(BGP)和 β -胶原降解产物(β -CrossLaps);并观察治疗组药品不良反应发生情况。**结果** 治疗6个疗程后两组患者VAS与ODI评分均较治疗前有明显改善($P < 0.05$),且治疗组患者评分明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗6个疗程后,治疗组患者骨密度较术前显著改善($P < 0.05$),血清BGP和 β -CrossLaps较治疗前有显著改变($P < 0.05$),且均明显优于对照组($P < 0.05$);而对照组治疗前后上述指标无明显变($P > 0.05$)。两组药品不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 雷奈酸锶联合鲑鱼降钙素针剂治疗老年骨质疏松椎体压缩性骨折疗效较好,能增加患者骨密度,降低血清BAP和CTX水平,值得推广。

关键词: 骨质疏松椎体压缩性骨折;老年患者;雷奈酸锶;鲑鱼降钙素针剂;骨密度;骨代谢

Clinical observation of the effect of strontium ranelate and salmon calcitonin on osteoporotic compression fractures in the elderly

SHI Jianhui*, LIU Mingzhong, XU Zhitong

The First Affiliated Hospital of Quanzhou, Fujian Medical University, Quanzhou 362000, China

Corresponding author: SHI Jianhu, Email:2188204257@qq.com

Abstract: Objective To explore the curative effect of strontium ranelate combined with salmon calcitonin on osteoporotic vertebral compression fractures in elder patients and its influence on bone mineral density and bone metabolism. **Methods** Eighty elderly patients with osteoporotic vertebral compression fractures were randomly divided into treatment group and control group. The patients in both groups received conservative treatment. The patients in treatment group received additional strontium ranelate combined with salmon calcitonin on the first day after hospitalization. The visual analogue scale (VAS) and Oswestry disability index score (ODI) were performed before and after 6 courses of the treatment. Bone mineral density and serum bone Gla protein (BGP) and β -collagen degradation products (β -CrossLaps) were determined before and after 6 courses of the treatment. The adverse drug reaction was observed. **Results** VAS and ODI scores of patients in both groups improved after 6 courses of the treatment comparing to those before ($P < 0.05$), and the scores of patients in treatment group were much lower than those in control group ($P < 0.05$). Bone mineral density also improved after 6 courses of the treatment. The serum BGP and β -CrossLaps changed significantly after the treatment ($P < 0.05$), and all indexes were better than those in control group ($P < 0.05$). There was no significant change in patients of control group before and after treatment ($P > 0.05$). There was no statistical significance in the incidence of adverse drug reaction between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The application of strontium ranelate combined with salmon calcitonin has favorable curative effect on osteoporotic vertebral compression fractures in elder patients. It improves bone mineral density and decreases serum levels of BGP and β -CrossLaps, which is suitable for wider clinical application. **Key words:** Osteoporotic vertebral compression fractures; Elderly patients; Strontium ranelate; Salmon calcitonin; Bone mineral density; Bone metabolism

*通讯作者: 施建辉, Email:2188204257@qq.com

骨质疏松是以单位体积内骨组织量减少为特点的代谢性骨病变,老年人多发,主要表现为骨骼疼痛、易于骨折^[1]。骨质疏松是中老年人的常见病,随着社会的老齡化,患病率越来越高。男女性骨质疏松症的患病率均随年龄增长而增高,女性的骨质疏松症患病率高于男性^[2]。骨质疏松性骨折多发生于脊柱椎体、股骨、桡骨和肋骨等部位^[3],其中椎体骨折的发生率最高。每年大约有700,000例与骨质疏松相关的椎体骨折。16%女性和5%男性会出现有症状的椎体骨折^[4]。骨质疏松导致椎体骨折,严重威胁中老年人的身体健康和生活质量,并产生巨额医疗费用,已成为全球性公共卫生问题。雷奈酸锶(Strontium ranelate, SR)是法国制药施维雅公司研制开发的新一代抗骨质疏松药,具有刺激骨形成、抑制骨吸收的双重作用,对降低骨质疏松引起的骨折风险、增强骨强度和骨密度都有肯定的疗效^[5]。鲑鱼降钙素是人工降钙素制剂,具有抑制骨吸收、促进成骨细胞增生的双重功能^[6]。鉴于此,我们假设联合雷奈酸锶和鲑鱼降钙素能明显加速老年椎体压缩性骨折愈合,增加压缩愈合骨缺损的修复,通过改善骨密度、骨代谢来实现。本研究观察联合雷奈酸锶和鲑鱼降钙素治疗老年椎体压缩性骨折的疗效及对骨密度、骨代谢指标的影响,探讨联合雷奈酸锶和鲑鱼降钙素治疗椎体压缩性骨折疗效的作用及机制。

1 材料和方法

1.1 一般资料

选择2012年6月至2015年3月我院收治的骨质疏松症伴椎体压缩性骨折的患者,共80例纳入研究。纳入标准:经CT或MRI检查明确诊断为椎体压缩性骨折;年龄45~80岁;符合1998年WHO骨质疏松诊断标准:骨密度 T 值 ≤ -2.5 ;排除标准:无内分泌、心血管、消化、血液、精神、神经系统疾病以及需要长期治疗的慢性疾病,近半年未用过激素类、麻醉类或抗骨质疏松药物者等任何影响骨代谢的药物,无子宫及卵巢或睾丸手术史,伴有椎体肿瘤或骨软化症等疾病者,血清钙、磷、碱性磷酸酶正常。本研究方案经我院伦理委员会讨论通过,纳入患者入组前均签署知情同意书。

80例患者按照随机数表法分为治疗组及对照组,各40例。对照组中男性15例,女性25例,年龄46~79岁,平均 58.9 ± 8.1 岁;治疗组男性17例,女性23例,年龄48~78岁,平均 58.8 ± 8.1 岁。两

组性别、年龄、骨质疏松程度、骨折程度等基本资料差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

所有入组患者采用卧硬板床、口服维生素D片等保守治疗。治疗组加入雷奈酸锶联合鲑鱼降钙素针剂治疗,具体如下:肌肉注射鲑鱼降钙素针剂,第1天50IU,第2天起增加至100IU,每日1次,共计20d。休息20d后重复上述治疗1次,再休息20d。同时睡前口服雷奈酸锶(法国施维雅公司),2g,每日1次。以上治疗以40d为1个疗程,连续治疗6个疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 药物的安全性:治疗期间观察并记录患者服药后可能出现有无胃肠道症状及其他不良反应发生。

1.3.2 疗效比较:分别在药物治疗前和治疗6个疗程后对两组患者进行视觉模拟疼痛评分(VAS)及Oswestry功能障碍指数评分(ODI)评定。VAS评分标准:0~10分代表不同程度的疼痛,其中0分为无痛,1~2分为疼痛轻微,3~4分为疼痛尚能忍受,5~9分为疼痛难忍受,10分为剧烈疼痛。ODI评分标准^[7]:分别评价腰痛、生活自理能力、提物、行走、坐、站立、睡眠、性生活、社会活动、旅行等10项功能,每项0~5分,0分为无障碍,5分为完全障碍。最终记分=实际得分/50×100。

1.4 骨密度检测

采用双能X线骨密度仪(DXA,美国GE公司Lunar Prodigy,分析软件为encoRE 2010,版本13.40.038)测量每例受试者腰椎(L₂₋₄)、股骨颈、大转子和全髌BMD, BMD单位为g/cm²。由专人操作,每位被检者分别于治疗前后6个疗程各检测1次。

1.5 骨代谢指标检测

在药物治疗前和6个疗程后检测两组患者骨代谢指标骨钙素(BGP)和 β -胶原降解产物(β -CrossLaps)。采用瑞士罗氏公司生化试剂盒,经放免法测定,批内CV6%,批间CV8%。

1.6 统计学处理

采用SPSS19.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用方差和 t 检验;计数资料用%表示,采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 药品不良反应

所有患者在雷奈酸锶及鲑鱼降钙素针剂治疗期间有5例出现轻度腹泻,通过饮食调整后自行缓解,4例出现上肢皮疹,停药及对症处理后皮疹消失,未再发现其他严重不良反应。

2.2 两组治疗前后VAS与ODI评分

两组患者药物治疗前VAS与ODI评分比较,差

异无统计学意义($P > 0.05$)。药物治疗6个疗程后,两组患者VAS与ODI评分均较治疗前有所改善($P < 0.05$),且治疗组评分均低于对照组同期($P < 0.05$),这表明雷奈酸锶和鲑鱼降钙素联合使用可以明显改善老年椎体压缩性骨折患者VAS及ODI评分,见表1。

表1 两组治疗前后VAS及ODI评分比较($n, \bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of VAS and ODI scores before and after the treatment between the two groups($n, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前		治疗后	
		VAS评分(分)	ODI评分(分)	VAS评分(分)	ODI评分(分)
治疗组	35	8.07 ± 0.96	74.46 ± 10.27	3.89 ± 0.76 [#]	36.87 ± 5.67 [#]
对照组	33	8.05 ± 0.93	74.56 ± 10.02	5.12 ± 0.98 [*]	45.23 ± 6.78 [*]

注:与本组治疗前后比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组同期比较,[#] $P < 0.05$

2.3 两组患者治疗前后骨密度

两组患者治疗前骨密度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。药物治疗6个月,观察组患者骨密

度较术前明显改善($P < 0.05$),且明显高于同期对照组($P < 0.05$)。而对照组与治疗比较无明显变化($P > 0.05$)。见表2。

表2 两组治疗前后骨密度比较($n, \bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of BMD before and after the treatment between the two groups ($n, \bar{x} \pm s$)

组别		腰椎	股骨颈	大转子	全髋
治疗组	治疗前	0.792 ± 0.009	0.712 ± 0.012	0.581 ± 0.015	0.765 ± 0.014
	治疗后	0.854 ± 0.011 [#]	0.733 ± 0.013 [#]	0.613 ± 0.016 [#]	0.793 ± 0.015 [#]
对照组	治疗前	0.793 ± 0.010	0.710 ± 0.011	0.579 ± 0.009	0.766 ± 0.008
	治疗后	0.784 ± 0.009	0.689 ± 0.013	0.574 ± 0.015	0.763 ± 0.014

注:与本组治疗前后比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组同期比较,[#] $P < 0.05$

2.4 两组患者治疗前后骨代谢指标水平

两组患者治疗前血清BGP和 β -CrossLaps水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),药物治疗6个疗程,治疗组血清 β -CrossLaps较治疗前明显下降且

BGP较治疗前明显上升($P < 0.05$),且和同期对照组比较有明显的统计学意义($P < 0.05$)。而对照组与治疗前比较无明显变化($P > 0.05$)。见表3。

表3 两组治疗前后BGP和 β -CrossLaps水平比较($n, \bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of BGP and β -CrossLaps levels before and after the treatment between the two groups($n, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前		治疗后	
		BGP	β -CrossLaps	BGP	β -CrossLaps
治疗组	40	55.38 ± 16.45	471.90 ± 211.34	89.34 ± 22.34 [#]	223.24 ± 167.24 [#]
对照组	40	53.23 ± 15.34	465.16 ± 207.34	50.78 ± 14.34	487.58 ± 223.12

注:与本组治疗前后比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组同期比较,[#] $P < 0.05$

3 讨论

本研究选取80例老年椎体压缩性骨折患者作为研究对象,对照组予以卧床休息等对症治疗,治疗组在对照组的基础上加用雷奈酸锶联合鲑鱼降钙素针剂,通过6个疗程的治疗,观察两组患者VAS评分、ODI评分、骨密度、骨代谢指标BGP和 β -CrossLaps的改变以及治疗组药品不良反应发生情

况。结果表明雷奈酸锶联合鲑鱼降钙素针剂对治疗老年椎体压缩性骨折患者安全有效,可以明显降低患者VAS和ODI评分,增加椎体骨密度,降低患者体内骨吸收活性(β -CrossLaps降低),促进成骨活性(BGP升高),是一种合适的改善患者预后的方法。

老年患者发生椎体压缩性骨折会出现疼痛等症状,严重者甚至会长期卧床,患者的生活质量明显受到影响,并有较高的致残率及致死率。并且骨折后

骨愈合过程减缓,外科治疗的难度加大,临床疗效降低,而且再次发生骨折的风险明显增大。目前保守治疗主要缓解疼痛,早期活动,维持脊柱的矢状面和冠状面稳定,预防晚期的神经压迫。因此加速骨折的愈合及降低再骨折有着重大的意义。雷奈酸锶具有降低骨吸收和增加骨形成双重作用机制的抗骨质疏松药,它可治疗绝经后骨质疏松症,使椎体和髌部骨折的危险性降低,使骨密度和强度得到增强,使其他药物单向作用的弊端得到克服^[8]。许多动物实验表明,雷奈酸锶可加快新骨的形成,同时减慢旧骨的重吸收。雷奈酸锶不仅可以抑制去势大鼠骨密度的下降,还可以使正常动物的骨密度得到增加,从而使骨质的强度增加^[9]。同时它还可以在抑制破骨和刺激成骨的前提下增加骨量,加快健康小鼠骨形成,提高脊椎骨的骨质含量^[10]。

鲑鱼降钙素可直接与破骨细胞上的降钙素受体特异性结合,抑制破骨细胞活性,同时能抑制破骨细胞前体融合形成成熟的破骨细胞,从而防止骨量丢失。同时鲑鱼降钙素有较强的镇痛作用,特别是对伴有骨痛的重度骨质疏松症患者及骨质疏松性骨折患者有良好镇痛效果^[11]。鲑鱼降钙素缓解疼痛的机制目前尚不十分明确,研究表明鲑鱼降钙素与下丘脑网状结构的降钙素受体特异性结合,从而提高痛阈;同时增加脑内和外周 β 内啡肽水平及调节5-羟色胺(5-HT)和儿茶酚胺系水平^[11];同时可以抑制骨吸收,防止骨量丢失,增加骨量和改善骨骼微结构,减轻由于骨转换过快及骨微结构破坏所引起的慢性疼痛症状^[11]。以前研究表明骨质疏松性骨折术后使用鲑鱼降钙素可促进软骨骨痂向骨性骨痂的转化及成熟,可提高患者的骨折愈合率,缩短患者骨折愈合时间^[12,13]。

我们在研究中发现雷奈酸锶联合鲑鱼降钙素针剂可以明显降低VAS评分及ODI评分,这可能和雷奈酸锶联合鲑鱼降钙素针剂促进骨折愈合及加速骨痂形成有关,同时与鲑鱼降钙素针剂良好镇痛效果有关。本研究使用的药物雷奈酸锶和鲑鱼降钙素都有双向作用:即促进成骨作用和抑制破骨的作用,因此两者合用会加速骨质疏松骨折的愈合。同时我们研究中发现治疗组的BGP和 β -CrossLaps的改变非常显著,这进一步证实了这点。再次,我们明显发现髌部及椎体的骨密度明显增加,这对预防再骨折有重大的意义。

从我们的研究表明雷奈酸锶联合鲑鱼降钙素对老年骨质疏松性椎体压缩性骨折治疗效果肯定,可

以明显降低VAS评分及ODI评分,更能显著改变BGP和 β -CrossLaps水平,增加椎体及髌部的骨密度,从而有效地抑制破骨细胞活性,降低骨吸收,减少骨丢失量,促进成骨,增加骨量,且老年患者使用安全性较好,是一种安全有效的治疗骨质疏松压缩性骨折的方法,值得临床推广使用。

【参 考 文 献】

- [1] 刘江涛,贾吉光,段祎,等. 经皮椎体成形术治疗骨质疏松性椎体压缩性骨折[J]. 骨科, 2012, 3(3): 124-126.
Liu JT, Jia JG, Duan Y, et al. Percutaneous vertebroplasty for the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures [J]. Orthopedics, 2012, 3 (3): 124-126.
- [2] 睦承志, 范燕妮. 老年性骨质疏松血瘀病机的微观分子生物学研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2010, 16(5): 325-330.
Sui CZ, Fan YN. Study on microscopic molecular biology of senile osteoporotic blood stasis [J]. Chin J Osteoporos, 2010, 16 (5): 325-330.
- [3] 伍金娟. 循证护理在急诊痛经患者中的应用[J]. 护理实践与研究, 2012, 9(4): 38-39.
Wu JJ. Evidence-based nursing in patients with emergency dysmenorrhea [J]. Nursing Practice and Research, 2012, 9 (4): 38-39.
- [4] Hirano T, Hasegawa K, Washio T, et al. Fracture risk during pedicle screw insertion in osteoporotic spine [J]. Journal of Spinal Disorders, 1998, 11(6): 493-497.
- [5] Marie PJ. Strontium ranelate: a novel mode of action optimizing bone formation and resorption [J]. Osteoporosis International, 2005, 16(1): 7-10.
- [6] MS MSM. Yoga Spinal Flexion Positions and Vertebral Compression Fracture in Osteopenia or Osteoporosis of Spine: Case Series [J]. Pain Practice the Official Journal of World Institute of Pain, 2012, 13(1): 68-75.
- [7] 刘新奇, 叶福生, 王永光, 等. 唑来膦酸治疗老年患者经皮椎体后凸成形术后椎体再骨折的短期疗效[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2015, 8(1): 48-52.
Liu XQ, Ye FS, Wang YG, et al. Short-term efficacy of zoledronic acid in the treatment of posterior kyphoplasty in elderly patients after percutaneous kyphoplasty [J]. Chin J Osteoporosis & Bone Miner Res, 2015, 8(1): 48-52.
- [8] Marie PJ, Ammann P, Boivin G, et al. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone [J]. Calcif Tissue Int, 2001, 69(3): 121-129.
- [9] Bonnelly E, Chabadel A, Saltel F, et al. Dual effect of strontium ranelate: stimulation of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast formation and resorption in vitro [J]. Bone, 2008, 42(1): 129-138.
- [10] Marie PJ. Optimizing bone metabolism in osteoporosis; insight into the pharmacologic profile of strontium ranelate [J]. Osteoporosis International, 2003, 14(3): 9-12.

(下转第646页)

本研究表明联合维生素 K 2 和降钙素治疗骨质疏松效果明显优于单纯使用降钙素。可以极大降低患者的 VAS 评分,同时明显增加 BGP 的量,降低 β -CrossLaps,这进一步证实了骨转化明显减低;同时髌部及椎体的骨密度明显升高,且联合使用药物时未见明显的不适反应。这些表明联合使用维生素 K 2 和降钙素治疗骨质疏松是一种可行的方法。同时可以结合两者的优点,降钙素对骨密度的提高效果有限,但是对骨质疏松导致骨骼疼痛效果显著;维生素 K 2 相对于其他骨质疏松药物可以长期使用,因此两者联合使用是一种可行的方案。当然,本次研究也有其局限性,首先,本次研究的对象较少,且随访时间较少,不能很好的证实两者联合使用的效果;其次,药物的剂量是否合适也是影响因素,后期进一步研究有待需要。总的来说老年骨质疏松使用固力康联合鲑鱼降钙素治疗安全有效,是一种合适的防治老年骨质疏松的方法。

【参 考 文 献】

- [1] 夏志燕. 骨化三醇加阿伦磷酸钠治疗骨质疏松症的疗效观察 [J]. 中国社区医师, 2014, 22(32): 3399-3400.
Xia ZY. Efficacy of Alendronate in the Treatment of Osteoporosis [J]. Chinese Community Physician, 2014, 22(32): 3399-3400. (in Chinese)
- [2] Hegde V, Jo J E, Andreopoulou P, et al. Effect of osteoporosis medications on fracture healing. [J]. Osteoporosis International, 2016, 27(3):1-11.
- [3] Rizzoli R, Sigaud A, Azria M, et al. Nasal salmon calcitonin blunts bone microstructure alterations in healthy postmenopausal women. [J]. Osteoporosis International, 2015, 26(1):383-393.
- [4] Prabhoo R, Prabhoo T R. Vitamin K2: a novel therapy for osteoporosis [J]. Journal of the Indian Medical Association, 2010, 108(4): 256-258.
- [5] 张炜, 沈奕, 李晓森, 等. 鲑鱼降钙素对绝经后骨质疏松症的治疗 [J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2011, 05(4): 73-74.
Zhang W, Shen Y, Li XM. et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with salmon calcitonin [J]. Journal of Chinese People's Surgery, 2011, 05(4): 73-74. (in Chinese)
- [6] 肖强, 熊龙, 杨庆秋, 等. 降钙素治疗骨折的疗效观察及机制探讨 [J]. 山东医药, 2010, 50(6): 25-26.
Xiao Q, Xiong L, Yang QQ, et al. Observation of curative effect of calcitonin on fracture and its mechanism [J]. Shandong Medicine, 2010, 50(6): 25-26. (in Chinese)
- [7] 赵家胜, 张秀珍, 韩俊峰, 等. 降钙素对成骨细胞作用机制的体外实验研究 [J]. 上海医学, 2004, 27(2): 112-115.
Zhao JS, Zhang XZ, Han JF, et al. In vitro study of the mechanism of calcitonin on osteoblasts [J]. Shanghai Medicine, 2004, 27(2): 112-115. (in Chinese)
- [8] 李晓林, 罗新乐, 余楠生, 等. 鲑鱼降钙素对骨质疏松大鼠骨折愈合的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2003, 9(2): 111-113.
Li XL, Luo XL, Yu NS, et al. Effects of salmon calcitonin on fracture healing in rats with osteoporosis [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2003, 9(2): 111-113. (in Chinese)
- [9] Lian J Q, Dong L L, Liu M L. Research Progress of Calcitonin as Treatment for Osteoporosis[J]. Medical Recapitulate, 2011.
- [10] Iwamoto J, Sato Y, Takeda T, et al. High-dose vitamin K supplementation reduces fracture incidence in postmenopausal women: a review of the literature [J]. Nutrition research, 2009, 29(4): 221-228.
- [11] Vaira S, Johnson T, Hirbe A C, et al. RelB is the NF-kappaB subunit downstream of NIK responsible for osteoclast differentiation [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2008, 105(10): 3897-3902.
- [12] Knapen M H J, Schurgers L J, Vermeer C. Vitamin K-2 supplementation improves hip bone geometry and bone strength indices in postmenopausal women [J]. Osteoporosis International, 2007, 18(7): 963-972.

(收稿日期: 2016-10-22, 修回日期: 2016-11-08)

(上接第 638 页)

- [11] 薛庆云, 纪泉, 张良, 等. 鲑鱼降钙素对骨质疏松性骨折患者疼痛及生活质量的影响: 12 周多中心开放标记性观察研究 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2013, 6(2): 137-142.
XUE Qing-yun, JI Quan, ZHANG Liang, et al. Efficacy and safety of Miacalcic (salmon calcitonin) in osteoporotic fracture patients: A 12 weeks, open-label, multicenter, observational study. Chin J Osteoporosis & Bone Miner Res, 2013, 6(2) 137-142.
- [12] Li X, Luo X, Yu N, et al. Effects of salmon calcitonin on fracture healing in ovariectomized rats [J]. Saudi Medical Journal, 2007, 28(1): 60-64.
- [13] Huusko TM, Karppi P, Kautiainen H, et al. Randomized, Double-Blind, Clinically Controlled Trial of Intranasal Calcitonin Treatment in Patients with Hip Fracture [J]. Calcified Tissue International, 2003, 71(6): 478-484.

(收稿日期: 2016-10-21, 修回日期: 2016-11-20)