中国骨质疏松杂志 2017 年 12 月第 23 卷第 12 期 Chin J Osteoporos, December 2017, Vol 23, No. 12
Published online www. wanfangdate. com. cn doi:10. 3969/j. issn. 1006-7108. 2017. 12. 024

· 综述 ·

甲状旁腺素的生物学研究与成骨作用

张萌萌*
中国骨质疏松杂志社,北京 100102

中图分类号: R96 **文献标识码**: A **文章编号**: 1006-7108(2017) 12-1648-06

摘要: 甲状旁腺素(PTH)是由甲状旁腺主细胞合成分泌的、含有 84 个氨基酸的碱性单链多肽,是调节血钙、磷水平的主要激素之一,可促使血钙水平升高,血磷水平下降。PTH 可精细调节骨的合成、分解代谢,对成骨细胞和破骨细胞的分化、成熟、凋亡发挥重要作用。本文综述了 PTH 的化学结构、生理作用、生物学研究成果及 PTH 的临床应用。PTH 对Ⅰ型骨质疏松(绝经后骨质疏松症)、Ⅱ型骨质疏松(老年骨质疏松症)、雌激素缺乏的年轻妇女及糖皮质激素所致的骨质疏松症均有治疗作用,能显著升高骨密度,并能降低患者骨质疏松性骨折发生率,加速骨折愈合。甲状旁腺素在临床骨质疏松治疗、骨质疏松性骨折的治疗中都具有重要的应用价值。

关键词: 甲状旁腺素;骨质疏松;骨密度;骨折

Biological research and osteogenesis of parathyroid hormone

ZHANG Mengmeng*
Chinese Journal of Osteoporosis, Beijing 100102, China
Corresponding author: ZHANG Mengmeng, Email: zhmm 5866 @ 163. com

Abstract: Parathyroid hormone (PTH) was a single-chain polypeptide with 84 amino acids synthesized by parathyroid host cells. It was one of the major hormones regulating serum calcium and phosphorus levels. It could promote the increase of serum calcium, decrease blood phosphorus levels. PTH could adjust the synthesis of bone, catabolism narrowly, PTH played an important role in the differentiation, maturation and apoptosis of osteoblasts and osteoclasts. This paper reviewed the chemical structure, physiological effects, sharing of biological studies and the clinical application of PTH. PTH had a therapeutic effect on type I osteoporosis (postmenopausal osteoporosis), type II osteoporosis (elderly osteoporosis), estrogen deficiency in young women and glucocorticoid-induced osteoporosis. It could significantly increase the bone mineral density, and could reduce the incidence of osteoporotic fractures and accelerate fracture healing. Parathyroid hormone had an important application value in the osteoporosis treatment and osteoporotic fracture treatment in clinical.

Key words: Parathyroid hormone; Osteoporosis; Bone mineral density; Fracture

甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)是由甲状旁腺主细胞合成分泌的、含有 84 个氨基酸的碱性单链多肽,是调节血钙、磷水平的主要激素之一,可促使血钙水平升高,血磷水平下降[1]。可精细调节骨的合成、分解代谢,对成骨细胞和破骨细胞的分化、成熟、凋亡发挥重要作用。PTH 对骨形成和骨吸收具有双重效应,持续大剂量 PTH 促进骨吸收,间歇性小剂量 PTH 促进骨形成[2]。

PTH 水平增高,见于原发性甲状旁腺功能亢进、异位性甲状旁腺功能亢进、继发于肾病的甲状旁腺功能亢进、假性甲状旁腺功能减退等。

PTH 水平减低,见于甲状腺手术切除所致的甲状旁腺功能减退症、肾功能衰竭[3]和甲状腺功能亢进所致的非甲状旁腺性高血钙症等。

1 甲状旁腺素的命名与化学结构

甲状旁腺素是甲状旁腺主细胞合成和分泌的单链多肽激素,基因定位在 11 号染色体短臂。甲状旁腺主细胞内首先合成前甲状旁腺激素原,即 PTH 的第一前身物质,含 115 个氨基酸,前甲状旁腺激素原在细胞内裂解为含有 90 个氨基酸的第二前身物质 - 甲状旁腺激素原,后者在细胞内裂解成为含 84 个氨基酸的多肽,即甲状旁腺素。正常人血浆中 PTH 的水平约为 1ng/mL。PTH 在循环血液中的半

* 通讯作者: 张萌萌, Email: zhmm 5866 @ 163. com

衰期约为 20 min,主要在肾脏内灭活。

人完整的 PTH 由 84 个不同的氨基酸组成的直链多肽,分子量为 9425,两端同时具有氨基端和羧基端,氨基端是活性端,只要带有氨基端就有生物活性。见图 1。

H_2N—S-V-S-E-I-Q-L-M-H-N-L-G-K-H-L-N-S-M-E-R-V-E-W-L-R-K-K-L-Q-D-V-H-N-F-V –
A-L-G-A-P-L-A-P-R-D-A-G-S-Q-R-P-R-K-K-E-D-N-V-L-V-E-S-H-E-K-S-L-G-E-A-
D-K-A-D-V-N-V-L-T-K-A-K-S-Q-COOH

图 1 甲状旁腺素化学结构式

注:A(丙氨酸 Ala),D(天冬氨酸 Asp),E(谷氨酸 Glu),F(苯丙氨酸 Phe),G(甘氨酸 Gly),H(组氨酸 His),I(异亮氨酸 Ile),K(赖氨酸 Lys),L(亮氨酸 Leu),M(甲硫氨酸 Met),N(天冬酰胺 Asn),P(脯氨酸 Pro),Q(谷氨酰胺 Gln),R(精氨酸 Arg),S(丝氨酸 Ser),T(苏氨酸 Thr),V(缬氨酸 Val),W(色氨酸 Trp)

甲状旁腺素最早是由 Sliye 于 1923 年发现的。

在 1929 – 1937 年间,北美多家实验室报道了 PTH 可以促进骨形成、增加骨量,改善骨的生物力学性能[3]。

19 世纪 70 – 80 年代,美国哈佛大学麻省总院研究证明,甲状旁腺素 N 端的 34 个氨基酸残基 PTH(1-34)与由 84 个氨基酸组成的天然 PTH 具有相同的受体结合和激活功能[4]。

甲状旁腺素 N 端氨基酸序列高度保守,为 PTH 生物活性所必需,与靶组织受体结合后可产生生物学效应。PTH 氨基端 1-34 氨基酸片段,具有与内源性 PTH 相同的与受体结合的能力、相似的作用机制及生物学效应。

目前临床应用的甲状旁腺素药物主要包括重组人甲状旁腺素片段(parathyroid hormone, PTH 1-84)和人工合成的 PTH1-34(hPTH1-34),又称特立帕肽(Teriparatide, TPTD)。在研的有 PTH 类似物:甲状旁腺素相关肽(parathyroid hormone related peptide, PTHrP)[5]。

2 甲状旁腺素的生理作用

甲状旁腺素作用的靶器官是肾脏,骨骼和小肠。PTH 受体分为Ⅰ型甲状旁腺素受体(PTH R1)、Ⅱ型甲状旁腺素受体-2(PTH R2)、Ⅲ型甲状旁腺素受体-3(PTH R3)三类,其中 PTH R1 最为重要。PTH 通过刺激靶器官发挥正常生理作用,作用机制复杂,主要通过自分泌与旁分泌形式对靶细胞起调控作用。

PTH 通过对骨、肾脏、小肠的作用来调节体内的钙磷代谢,是调节血钙、血磷水平的主要激素之一,总的效应是升高血钙和降低血磷。

PTH 通过作用于靶细胞膜上 PTH R1 发挥生物学作用,主要是通过三条信号通路的激活:①cAMP/PKA 通路、② PLC/PKC 通路、③ nonPLC/PKC 通路[6]。

其中,最主要的信号转导途径是腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC)-环磷酸腺苷(cyclic AMP, cAMP)-蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA)通路[7]。PTH 作用于靶细胞膜激活环磷酸腺苷,增加胞质内 cAMP 及焦磷酸盐的水平。cAMP 促进线粒体内 Ca^{2+} 向胞质透出,焦磷酸盐则作用于细胞膜外侧,增加 Ca^{2+} 向细胞内透入,使细胞质 Ca^{2+} 水平升高,激活细胞膜上的“Ca^{2+}-ATP 酶”(钙泵),将细胞内 Ca^{2+} 大量输送到细胞外液,使血钙升高,血磷降低,维持血钙平衡。

PTH 还可通过磷脂酶 C(phospholipase, PLC)-二酰甘油(diacylglycerol, DAG)-蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)信号转导途径[8]发挥生理作用,PLC 催化磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸(PIP2)分子,水解成磷酸肌醇(IP)和 DAG,引起胞内钙离子的释放,进而激活 PKC[6],PLC/PKC 信号通路对 PTH 破骨作用有辅助增强的功能。

PTH 可通过非 PLC 依赖 PKC 激活途径(PTH/nonPLC/PKC)[9]进行成骨调节作用。此外,PTH 也可通过 β-arrestin 通路等信号途径[11],调节血钙平衡。

2.1 甲状旁腺素对肾脏与小肠的作用

PTH 对肾脏的直接作用是促进远曲小管对 Ca^{2+} 的重吸收,减少 Ca^{2+} 从尿中排泄,使血钙升高。抑制近曲小管对磷的重吸收,尿中磷酸盐增加,血磷降低。

PTH 增强肾 1-α 羟化酶活性,活化维生素 D_3,使 25-羟维生素 D_3 转化为 1,25-双羟维生素 D_3,$1,25(OH)_2D_3$ 进入小肠粘膜内,生成与钙亲和力很强的钙结合蛋白 D,间接使肠道 Ca^{2+} 的吸收增加。

2.2 甲状旁腺素对骨重建的影响

研究表明,PTH 对骨形成和骨吸收具有双重效应,持续大剂量 PTH 促进骨吸收,间歇性小剂量 PTH 促进骨形成[2]。

持续大剂量给予 PTH 时,PTH 通过 RANKL-OPG-RANK 受体信号通路,上调破骨细胞 RANKL 的表达,诱导成熟的破骨细胞形成,明显提高破骨细胞生物活性,抑制破骨细胞凋亡,加快骨吸收[11,12]。

间歇性小剂量给药时,PTH 的氨基末端区域与 PTH R1 结合,通过与 G 蛋白和腺苷酸环化酶相互作用,产生 cAMP,进一步磷酸化活化蛋白激酶 C[13],激活成骨细胞。cAMP 还可上调成骨细胞内 c-fos 基因的表达水平,c-fos 基因编码的 c-fos 蛋白可以促进与骨生长发育有关基因的转录和表达[14],增加成骨细胞数量,促进骨重建。

研究发现,PTH 可提高骨形态发生蛋白 2(BMP2)的表达与功能,BMP2 是促进成骨分化信号通路中的重要因子,与 PTH 协同作用促进成骨细胞分化[12,15],刺激骨形成。并促使骨髓中的骨髓间充质干细胞(BMSC)移行至骨小梁表面,分化为成骨细胞[16],并抑制 BMSC 分化为脂肪细胞、从而增加 BMSC 向成骨细胞分化的数量。

PTH 提高骨密度、增加骨量,降低骨折风险的同时,可以增强软骨内成骨、膜内成骨与骨痂重建,加快骨组织修复,促进骨折愈合。

3 甲状旁腺素的生物学研究成果

Polyzons 等[17] 研究证明腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC)-环磷酸腺苷(cyclic AMP, cAMP)-蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA)通路是 PTH 活化调节骨代谢的重要途径。郝松等[8] 通过相关信号通路屏蔽和基因表达分析,探讨甲状旁腺素(PTH)非 PLC 依赖 PKC 信号转导途径(PTH/nonPLC/PKC)的功能,分析其对骨代谢的影响。结果发现,PTH 的 nonPLC/PKC 信号转导通路的激活能够使成骨细胞共转录因子 CITED1 的表达量明显升高,介导 PTH 对成骨代谢的作用,该途径不依赖 PLC 和 PKA 信号的激活。

Kim 等[18] 实验证明 PTH 可促使内衬细胞,转化为成熟的成骨细胞,从而促进骨形成。

Ben-awadh 等[11] 研究表明 PTH 可通过甲状旁腺素受体信号通路,上调破骨细胞 RANKL 的表达,从而诱导骨吸收。

Friedl 等[19] 研究 PTH 对大鼠松质骨骨密度的影响,结果显示,PTH 能够促进大鼠软骨修复,增加骨痂的体积、提高骨密度、增强抗扭强度和刚度,促进骨形成。

Mognetti 等[20] 对小鼠胫骨骨折模型给予研究 PTH(1-34)治疗的实验研究显示,PTH(1-34)可加速小鼠胫骨骨折部位骨痂矿化、提高骨痂硬度。

陈波等[21] 探讨重组人甲状旁腺素 PTH1-34(hPTH1-34)对去卵巢大鼠骨质疏松的治疗作用,结果显示,hPTH1-34 可通过刺激成骨细胞的活性,抑制破骨细胞,显著增加大鼠股骨、腰椎 BMD,对去卵巢大鼠骨质疏松治疗有效。

林华等[22]、Ellegaard 等[23] 的研究均显示,PTH(1-34)可加强皮质骨厚度,增加骨小梁的连通性,提高骨的微体系结构及生物力学特性,改善骨质量,改善骨折愈合能力。

Sloan 等[24] 采用动物应力性骨折模型的研究结果显示,PTH(1-34)可促进皮层内骨重塑过程,提高骨折愈合能力。

Komatsubara 等[25] 对股骨骨折大鼠给予 PTH 治疗,结果显示,PTH 治疗组可形成更大、更密集和更成熟的骨痂,PTH 可改善骨折动物模型的生物力学性能,加快骨矿化。

4 甲状旁腺素的临床应用

4.1 PTH 是诊断骨质疏松的重要骨代谢调节激素

甲状旁腺素可有效调节人体血浆 Ca^{2+} 离子水平,同时 PTH 的分泌受血浆 Ca^{2+} 水平的反馈调节,血浆 Ca^{2+} 水平升高,PTH 的分泌受到抑制;血浆 Ca^{2+} 水平降低,则刺激 PTH 的分泌。临床骨质疏松诊断与鉴别诊断,需检测 PTH。

绝经期妇女,体内雌激素水平降低,对 PTH 促骨吸收作用的抑制减弱;老年男性患者,体内雄激素分泌严重不足,肾功能显著减退,PTH 分泌明显增加,骨吸收增加,骨密度降低,从而诱发骨质疏松。

谢海燕的临床研究[26],探讨 25-羟基维生素 D_3、骨钙素、甲状旁腺素检测在骨质疏松症诊断中的应用价值,结果表明,骨质疏松患者血清 PTH 水平异常升高,血清骨钙素、25-羟基维生素 D_3 水平异常降低,临床上,可以将 PTH 作为骨质疏松诊断的主要参考指标。

Tannenbaum 等[27] 对绝经后骨质疏松患者血清 PTH 检测结果显示,PTH 升高者占 15.6%,建议临床实验室应将血清 PTH、钙和尿钙作为诊断骨质疏松的基本检测项目,以对骨质疏松病因进行评估。

李朦[28] 的骨质疏松相关激素与骨密度相关性研究结果显示,血清 PTH 水平与骨密度呈负相关,可以作为较好的骨质疏松诊断指标,早期发现骨质疏松。

4.2 PTH 治疗骨质疏松、促进骨折愈合

PTH 是目前临床应用治疗骨质疏松药物中,唯一的促进骨形成的药物。并可降低椎体及非椎体骨折的发生。

Yamamoto 等[29]一项对日本 1671 名具高骨折风险的骨质疏松患者给予 PTH(1-34)治疗 12 个月,结果显示,患者腰椎、股骨颈骨密度较治疗前增加,患者背痛的视觉模拟量表评分(VAS) 从治疗开始后 3 个月持续下降。

Neer 等[30]对 1637 名曾发生过椎体骨折的绝经后骨质疏松患者,连续 2 年应用 PTH(1-34)治疗的报道,研究结果显示,患者腰椎骨密度提升 13%,股骨颈骨密度提升 6%,全身骨密度提升 4%,并降低 65% 的椎体及 53% 的非椎体骨折发生率。

Niimi 等[31]对 80 岁以上老年骨质疏松患者,连续两年每日给予 PTH(1-34)治疗,结果显示,患者腰椎和股骨颈骨密度均显著增加。

Han 等[32]一项荟萃研究显示,对绝经后骨质疏松患者给予 PTH(1-34)治疗,患者椎体骨密度提高 8.14%,髋部骨密度提高 2.84%,椎体骨折发生率降 低 70%,非椎体骨折发生率降低 38%。

Rajzbaum 等[33]一项对 309 名绝经后骨质疏松患者给予特立帕肽治疗 6 个月的试验研究显示,患者腰背痛明显缓解,骨折发生率明显下降。

Walsh 等[34]对 75 岁以上骨质疏松患者给予 PTH(1-34)治疗发现,使用 36 周后,PTH(1-34)能明显改善患者骨质疏松引起的背痛,降低骨折发生率,提高患者生活质量。

Orwoll 等[35]对男性骨质疏松患者给予 PTH(1-34)治疗,试验组患者椎体骨密度、股骨颈骨密度均较安慰剂组明显增加,说明甲状旁腺素对男性骨质疏松也具有良好的治疗效果。

Aspenberg 等[36]一项回顾性研究发现,给予桡骨远端骨折后患者使用不同剂量 PTH(1-34)治疗后,患者骨折愈合情况良好,PTH(1-34)可以促进骨折部位早期骨痂形成,促进骨折愈合。

Ohtori 等[37]一项前瞻性研究显示,使用 PTH(1-34)与双膦酸盐药物比较,更能有效地提高绝经后患者腰椎植骨融合的成功率。

Saag 等[38]一项对 428 名糖皮质激素所致骨质疏松(GIOP)患者随机双盲对照试验研究显示,治疗 18 个月后,PTH(1-34)治疗组患者腰椎骨密度较阿仑膦酸钠治疗组增加明显,患者椎体骨折发生率显著低于阿仑膦酸钠组。说明甲状旁腺素对糖皮质激素性骨质疏松治疗有效,且效果优于阿仑膦酸钠。

Cosman 等[39]一项对 142 例绝经后骨质疏松患者的多国多中心随机对照双盲试验显示,PTH(1-34)提高椎体骨密度的作用强于唑来膦酸强,唑来膦酸提高髋部骨密度的作用强于 PTH(1-34),PTH(1-34)与唑来膦酸联合使用,骨密度提高最明显,治疗效果最佳。

Ohtori 等[40]对绝经后骨质疏松合并腰椎滑脱患者,行腰椎后外侧减压植骨融合内固定术的试验中,术后 2~8 个月期间,一组使用 PTH(1-34)治疗,另一组口服利塞膦酸钠治疗,结果显示,PTH(1-34)组能更快、更好的促进骨折愈合。表明甲状旁腺素能加快腰椎后外侧减压植骨融合内固定术后的脊柱融合。

综上所述,甲状旁腺素对Ⅰ型骨质疏松(绝经后骨质疏松症)、Ⅱ型骨质疏松(老年骨质疏松症)、雌激素缺乏的年轻妇女及糖皮质激素所致的骨质疏松症均有治疗作用,能显著升高骨密度,并能降低患者骨质疏松性骨折发生率,加速骨折愈合,效果优于双膦酸盐类药物。研究[41]表明,PTH 治疗骨质疏松时,可单独应用或与雌激素、降钙素、双膦酸盐、维生素 D 等联合应用。其治疗效果明显,安全有效,在骨质疏松治疗及骨折治疗方面得到越来越广泛的应用。

【参 考 文 献】

[1] 张萌萌. 中国老年学学会骨质疏松委员会-骨代谢生化指标临床应用专家共识. 中国骨质疏松杂志,2014,20(11):1263-1272.
Zhang MM. Chinese Society of Osteopathy Osteoporosis Committee - The expert consensus of clinical application of bone metabolism biochemical indicators. Chin J Osteoporos, 2014,20(11): 1263-1272. (in Chinese)

[2] Lee SK, Lorenzo JA. Parathyroid hormone stimulates TRANCE and inhibits esteopmtegerin messenger ribonucleic acid expresion in mutine bone marrow cultures correlation with osteoelast-like cell formation. Endocrinology, 1999, 140: 3552-3561.

[3] 马尊良, 邢学农. 甲状旁腺素治疗骨质疏松的新进展. 国际老年医学杂志, 2010, 31(6):273-275.
Ma ZL, Xing XN. Advances in research on parathyroid hormone treatment in the elderly patients with osteoporosis. Int J Geriatr, 2010, 31(6):273-275.

[4] 孟越. 甲状旁腺素通过 PKA 依赖及非依赖途径激活 PKC 信号通路的实验研究. 广州:南方医科大学南方医院, 2014.
Meng Y. Parathyroid hormone activates PLC-independent proteinkinase C signaling pathway via both PKA dependent and independent mechanism. Guangzhou: Southern Medical

University Southern Hospital, 2014.

[5] 辛力, 林华. 促骨形成药物干预骨质疏松性骨折临床研究进展. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10 (1): 72-78.
Xin L, Lin H. Effects of anabolic anti-osteoporotic medicine on osteoporotic fracture healing. Chin J Osteoporos & Bone Miner Res, 2017, 10 (1): 72-78. (in Chinese)

[6] Cupp ME, Nayak SK, Adem AS, et al. Parathyroid hormone (PTH) and PTH-related peptide domains contributing to activation of different PTH receptor-mediated signaling pathways. J Pharmacol Exp Ther, 2013, 345(3): 404-418.

[7] Whitfield JF, Isaacs RJ, Chakravarthy B, et al. Stimulation of protein kinase C activity in cells expressing human parathyroid hormone receptors by C-and N-terminally truncated fragments of parathyroid hormone 1-34. J Bone Miner Res, 2001, 16(3): 441-447.

[8] 郝松, 孟越, 李威, 等. 甲状旁腺素非 PLC 依赖 PKC 通路激活增强成骨细胞 CITED1 表达. 南方医科大学学报, 2015, 35(4): 486-491
Hao S, Meng Y, Li W, et al. Activation of phospholipase C-independent protein kinase C signaling pathway of parathyroid hormone enhances CITED1 expression in mouse osteoblasts. J South Med Univ, 2015, 35(4): 486-491. (in Chinese)

[9] Yang D, Singh R, Divieti P, et al. Contributions of parathyroid hormone (PTH)/PTH- related peptide receptor signaling pathways to the anabolic effect of PTH on bone. Bone, 2007, 40 (6): 1453-1461.

[10] Klenk C, Vetter T, Zürn A, et al. Formation of a ternary complex among NHERF1, beta- arrestin, and parathyroid hormone receptor. J Biol Chem, 2010, 285(39): 30355-30362.

[11] Ben – awadh AN, Delgado-Calle J, Tu X, et al. Parathyroid hormone receptor signaling induces bone resorption in the adult skeleton by directly regulating the RANKL gene in osteocytes. Endocrinology, 2014, 155: 2797-2809.

[12] 李月,冯正平. 重组人甲状旁腺素防治骨质疏松的机制. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2015, 8(4): 358-362.
Li Y, Feng ZP. Mechanism of rhPTH in the prevention and treatment of osteoporosis. Chin J Osteoporosis & Bone Miner Res, 2015, 8(4): 358-362. (in Chinese)

[13] Radeff IM, Nagy Z, Stern PH. Rho kinase are involved in parathyroid hormone-stimulated protein kinase C alpha translocation and IL – 6 promoter activity in osteoblastic cells. J Bone Miner Res, 2004, 19(11): 1882-1891.

[14] Hisa I, Inoue Y, Hendy GN, er al. Parathyroid hormone-responsive Smad3-rated factor, Tmem 119, promotes osteoblast differentiation and interacts with the bone morphogenetic protein-Runx2 pathway. J Biol Chem, 2011, 286(11):9787-9796.

[15] 徐莹, 田野, 孟凌新. 骨形态发生蛋白 2 介导甲状旁腺素促进成骨细胞分化的实验研究. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2012, 21(1): 79-83.
Xu Y, Tian Y, Meng LX. Parathyroid hormone stimulate osteoblast differentiation by up-regulation of BMP2 expression and function. Chinese Joural of Histochemistry and Cytochemistry, 2012, 21(1): 79-83. (in Chinese)

[16] Yu B, Zhao X, Yang C, et al. Parathyroid hormone in-duces differentiation of mesenchymal stromal / stem cells by nhancing bone morphogenetic protein signaling. J Bone Miner Res, 2012, 27: 2001-2014.

[17] Polyzos SA, Makras P, Efstathiadou Z, et al. Investigational parathyroid hormone receptor analogs for the treatment of osteoporosis. Expert Opin Inv Drug, 2015, 24: 145-157.

[18] Kim SW, Pajevic PD, Selig M, et al. Intermittent parathyroid hormone administration converts quiescent lining cells to active osteoblasts. J Bone Miner Res, 2012, 27(10):2075-2084.

[19] Friedl G, Turner RT, Evans GL, et al. Intermittent parathyroid hormone (PTH) treatment and age-dependent effects on rat cancellous bone and mineral metabolism, J Orthop Res, 2007, 25: 1454-1464.

[20] Mognetti B, Mrino S, Barberis A, et al. Experimental stimulation of bone healing with teriparatide: histomorphometric and microhardness analysis in a mouse model of closed fracture. Calcif Tissue Int, 2011, 89(2):163-171.

[21] 陈波, 李翠琼, 朱长青, 等. 重组人甲状旁腺素 1-34 对去卵巢大鼠骨质疏松的作用研究. 中国医药导报, 2014, 11 (17): 17-20.
Chen B, Li CQ, Zhu CQ, et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone 1-34 on osteoporosis in ovariectomized rats. Chinese Medical Journal, 2014, 11 (17): 17-20. (in Chinese)

[22] 林华, 徐又佳. 骨质疏松性骨折围手术期干预. 中华骨科杂志, 2015, 35: 1022-1026.
Lin H, Xu YJ. Perioperative intervention of osteoporotic fracture. Chinese Journal of Orthopedics, 2015, 35: 1022-1026. (in Chinese)

[23] Ellegaard M, Kringelbach T, Syberg S, et al. The effect of PTH (1-34) on fracture healing during different loading conditions. J Bone Miner Res, 2013, 28: 2145-2155.

[24] Sloan AV, Martin JR, Li S, et al. Parathyroid hormone and bisphosphonate have opposite effects on stress fracture repair. Bone, 2010, 47(2): 235-240.

[25] Komatsubara S, Mori S, Mashiba T, et al. Human parathyroid hormone (1-34) accelerates the fracture healing process of woven to lamellar bone replacement and new cortical shell formation in rat femora. Bone, 2005, 36: 678-687.

[26] 谢海燕. 25-羟基维生素 D3、骨钙素和甲状旁腺素检测在骨质疏松症诊断中的应用价值. 临床合理用药, 2015, 8(7): 101-102.
Xie HY. Application of 25-hydroxyvitamin D3, osteocalcin and parathyroid hormone in the diagnosis of osteoporosis. Chin J Clinical Rational Drug Use, 2015, 8 (7): 101-102.

[27] Tannebaum C, Clark J, Schwarzzman K, et al. Yield of laboratory testing identify secondary contributorsto osteoporosis in othwise healyhy women. JCEM, 2002, 87:4434-4437.

[28] 李朦. 骨质疏松相关激素与骨密度相关性研究[D]. 重庆: 重庆医科大学附属第二医院, 2013.
Li M. The study of the correlation between osteoporosis-related

hormone and bone mineral density. Chongqing: Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, 2013. (in Chinese)

[29] Yamamoto T, Taketsuna M, Guo X, et al. The safety and effectiveness profile of daily teriparatide in a prospective obin Japanese patients with osteoporosis at high risk for fracture: Interim report. J Bone Miner Metab, 2014, 32(6): 699-708.

[30] Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. New Engl J Med, 2001, 344:1434-1441.

[31] Niimi R, Kono T, Long GG, et al. Usefulness of daily teriparatide treatment in elderly patients over 80 years of age. Osteoporos Int, 2016, 27(5): 1869-1874.

[32] Han SL, Wan SL. Effect of teriparatide on bone mineral density and fracture in postmenpausal osteoporosis: meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Clin Pract, 2012,66(2):199-209.

[33] Rajzbaum G, Grados F, Evans D, et al. Treatment persistence and changs in fracture risk, back pain, and quality of life amongst patients treated with teriparatide in routine clinical care in France: results from the European Forsteo Observational Study. Joint Bone Soine, 2014, 81(1): 69-75.

[34] Walsh JB, Lems WF, Karras D, et al. Effectiveness of Teriparatide in women over 75 years of age with severe osteoporosis: 36-month results from the European Forsteo Observational Study (EFOS). Calcif Tissue In, 2012, 90(5): 373-383.

[35] Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. J Bone Miner Res, 2003, 18(1): 9-17.

[36] Aspenberg P, Johansson T. Teriparatide improves early callus formation in distal radial fractures. Acta Orthop, 2010, 81: 234-236.

[37] Ohtori S, Inoue G, Orita S, et al. Teriparatide accelerates lumbar posterolateral fusion in women with postmenopausal osteoporosis: prospective study. Spine (Phila Pa 1976), 2012, 37(23): E1464-1468.

[38] Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. N Engl J Med, 2007, 357(20): 2028-2039.

[39] Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide[rhPTH(1-34)] in postmenopausal psreoporosis. J Bone Miner Res, 2011, 26(3): 503-511.

[40] Ohtori S, Inoue G, Orita S, et al. Teriparatide accelerates lumbar posterolateral fusion in wemen with postmenopausal osteoporosis. Spine, 2012, 37: E1464- E1468.

[41] 廖二元. 骨质疏松防治的现状与进展. 药品评价, 2013, 10(5):15-21.
Liao EY. Status and progress of ost eoporotic prevention and treatment. Drug Evaluation, 2013, 10(5):15-21. (in Chinese)

(收稿日期: 2017-10-09))

(上接第 1608 页)

[7] Strom O, Borgstrom F, Kanis JA, et al. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). Arch Osteoporos, 2011, 6:59-155.

[8] Morishita K, Kasai Y, Uchida A. Clinical symptoms of patients with intervertebral vacuum phenomenon. Neurologist, 2008, 14(1): 37-39.

[9] Baba H, Maezawa Y, Kamitani K, et al. Osteoporotic vertebral collapse with late neurological complications. Paraplegia, 1995, 33(5): 281-289.

[10] Kim KT, Suk KS, Kim JM, et al. Delayed vertebral collapse with neurological deficits secondary to osteoporosis. Int Orthop, 2003, 27(2): 65-69.

[11] Nakajima H, Uchida K, Honjoh K, et al. Surgical treatment of low lumbar osteoporotic vertebral collapse: a single-institution experience. Journal of Neurosurgery Spine, 2016, 24(1): 39-47.

[12] Wu CT, Lee SC, Lee ST, et al. Classification of symptomatic osteoporotic compression fractures of the thoracic and lumbar spine. Journal of Clinical Neuroscience, 2006, 13(1): 31-38.

[13] Uchida K, Nakajima H, Yayama T, et al. Vertebroplasty-augmented short-segment posterior fixation of osteoporotic vertebral collapse with neurological deficit in the thoracolumbar spine: comparisons with posterior surgery without vertebroplasty and anterior surgery. Journal of Neurosurgery Spine, 2010, 13(5): 612-621.

[14] Katsumi K, Hirano T, Watanabe K, et al. Surgical treatment for osteoporotic thoracolumbar vertebral collapse using vertebroplasty with posterior spinal fusion: a prospective multicenter study. Int Orthop, 2016, 40(11):2309-2315.

[15] Griffith JF, Wang YX, Antonio GE, et al. Modified Pfirrmann grading system for lumbar intervertebral disc degeneration. Spine (Phila Pa 1976), 2007, 32(24): E708-712.

[16] Snook SH, Webster BS, McGorry RW, et al. The reduction of chronic nonspecific low back pain through the control of early morning lumbar flexion. A randomized controlled trial. Spine (Phila Pa 1976), 1998, 23(23): 2601-2607.

[17] 朱宗波, 康建平, 吴韬韬. A 型胸腰段骨折椎体邻近椎间盘在磁共振 T2 加权像上的影像学特点. 中国脊柱脊髓杂志, 2011, 21(11): 900-904.
Zhu ZB, Kang JP, Wu TT. Characters on MRI T2W images of the adjacent intervertebral discs in type A thoracolumbar vertebrae fracture. Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2011, 21(11): 900-904. (in Chinese)

(收稿日期: 2017-05-30,修回日期:2017-07-16)