

· 药物研究 ·

重组人甲状旁腺素 1-34 治疗绝经后骨质疏松症的临床研究

陆彬彬 高爱国*

南京医科大学附属无锡市人民医院, 江苏 无锡 214021

中图分类号: R453 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2018) 11-1506-05

摘要: **目的** 观察重组人甲状旁腺素 1-34 (recombinant human parathyroid hormone 1-34) 应用于绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 患者的临床疗效。**方法** 筛选出 68 例绝经后骨质疏松症患者, 所有患者入组后均口服元素钙 500 mg/d 和维生素 D 200 U/d, 连续服用 26 周后加用皮下注射重组人甲状旁腺素 1-34 (特立帕肽) 20 μ g/d, 再连续治疗 26 周, 于应用特立帕肽治疗前及治疗后的 13 和 26 周测定腰椎 (L_{1-4}) 和股骨近端骨密度 (BMD), 采静脉血测定血清骨钙素 (OC)、碱性磷酸酶 (AKP) 水平, 应用疼痛视觉模拟评分法 (VAS 评分) 评价患者的疼痛程度, 并记录不良反应情况。**结果** 68 位患者均完成全疗程治疗。应用特立帕肽治疗 13 周时, 腰椎 L_{1-4} 、股骨颈、大粗隆和股骨干骨密度改善不明显 ($P > 0.05$), 血清骨钙素和碱性磷酸酶较治疗前升高 ($P < 0.05$), 疼痛缓解明显 ($P < 0.05$); 治疗 26 周时, 腰椎 L_{1-4} 和股骨颈骨密度较治疗前明显增高 ($P < 0.05$), 而大粗隆和股骨干骨密度改善不明显 ($P > 0.05$), 血清骨钙素和碱性磷酸酶呈持续升高趋势 ($P < 0.05$), 疼痛明显减轻 ($P < 0.05$)。治疗期间不良反应的情况均较轻微, 没有给予特殊处理即自行缓解。**结论** 连续 26 周使用重组人甲状旁腺素 1-34 能有效地促进患者骨形成, 缓解骨质疏松症患者疼痛症状, 提高患者腰椎、股骨骨密度。

关键词: 绝经后骨质疏松症; 重组人甲状旁腺素 1-34; 骨代谢指标; 骨密度

Clinical study of the efficacy of recombinant human parathyroid hormone 1-34 on postmenopausal osteoporosis

LU Binbin, GAO Aiguo*

Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214021, China

* Corresponding author: GAO Aiguo, mail: gaoaiguo899@163.com

Abstract: **Objective** To observe the clinical efficacy of recombinant human parathyroid hormone 1-34 on the treatment of postmenopausal osteoporosis (PMOP). **Methods** Sixty-eight patients with PMOP were selected. All the patients received an oral medication of 500 mg calcium and 200U Vitamin D per day. After 26 weeks, all the patient received a subcutaneous injection of 20 μ g teriparatide per day. The whole study lasted for 26 weeks. Bone mineral densities (BMD) of the lumbar vertebrae (L_{1-4}) and proximal femoral was measured before and after 13- and 26-week treatment. At the same time the levels of osteocalcin (OC) and alkaline phosphatase (AKP) were determined. The pain degree of the patients was recorded with the visual analogue score. The adverse events were recorded. **Results** All the patients finished the whole treatment. After 13-week treatment, no significant improvement of BMD of L_{1-4} , the femoral neck, the greater trochanter, and the shaft of femur was observed ($P > 0.05$). The serum levels of OC and AKP improved compared with those before the treatment ($P < 0.05$). The pain of the patients was relieved significantly ($P < 0.05$). After 26-week treatment, BMD of L_{1-4} and the femoral neck improved significantly compared with that before the treatment ($P < 0.05$), but no significant improvement of BMD of the greater trochanter and the shaft of femur was observed ($P > 0.05$). The serum levels of OC and AKP increased continuously and the pain released ($P < 0.05$). During the whole study, a few adverse events were observed, and the syndromes were tolerable and had spontaneous remission without any specific treatment. **Conclusion** Recombinant human parathyroid hormone 1-34 effectively promotes bone formation, improves BMD, and relieves the pain of PMOP patients after continuous use of 26 weeks.

Key words: postmenopausal osteoporosis; recombinant human parathyroid hormone 1-34; bone metabolic index; bone mineral density

* 通信作者: 高爱国, Email: gaoaiguo899@163.com

骨质疏松症是以骨密度降低及骨组织微细结构破坏为主要特征的全身性、隐匿性疾病,易致患者骨强度降低、骨脆性增加,从而导致全身骨痛、驼背变矮,严重者会发生骨质疏松性骨折,主要为胸腰椎体压缩性骨折及髋关节骨折。目前临床上出现了以重组人甲状旁腺素 1-34 为代表的促进骨形成的抗骨质疏松药物,但由于骨质疏松治疗时间较长,患者依从性较差,此药物的临床应用报道很少。本次研究采用基因重组技术制备的人甲状旁腺素 1-34(特立帕肽)治疗绝经后骨质疏松症,连续应用 26 周,并于治疗前及治疗后的 13 和 26 周测定腰椎(L₁₋₄)和股骨近端骨密度(BMD),采静脉血测定骨代谢指标,应用 VAS 评分评价患者的疼痛程度,记录不良反应。通过对比治疗前后患者骨密度、骨代谢指标及疼痛程度的变化来评价该药物的临床疗效。

1 材料和方法

1.1 病例资料

对我院 2016 年 5 月至 2017 年 5 月入院诊断为骨质疏松症的老年女性患者进行研究对象的筛选,绝经时间 ≥ 3 年,平均年龄(71 ± 9)岁,平均身高(167 ± 10)cm,平均体重(53 ± 9)kg。

纳入标准:所有选取研究对象在治疗前均采用双能 X 线骨密度测量仪检测骨密度,根据 WHO 推荐的“原发性骨质疏松症诊断标准”,骨密度用 T-Score(T 值)表示,T 值 ≤ -2.5 个标准差为骨质疏松;T 值 ≥ -1.0 个标准差为正常。

排除标准:①之前已连续使用重组人甲状旁腺素 1-34 超过 3 个月(短期使用的,经过 1 年洗脱期可以入组);②之前 1 年里长期系统使用糖皮质激素或其他影响骨代谢的药物;③之前 3 个月内接受过双膦酸盐、雌激素、雷洛昔芬或降钙素治疗;④之前接受过锶盐治疗;⑤有肾上腺、甲状旁腺、甲状腺、性腺等影响骨代谢的内分泌疾病;⑥患有心、肝、肾、肺等严重原发系统疾病;⑦患者拒绝接受重组人甲状旁腺素 1-34 药物治疗^[1]。

1.2 研究方法

筛选出的所有患者入组后均口服元素钙 500 mg/d(钙尔奇 D,美国惠氏制药有限公司)和维生素 D(罗盖全,上海罗氏制药有限公司)200U/d,连续服用 26 周后加用重组人甲状旁腺素 1-34(特立帕肽,美国礼来公司),用法为每天皮下注射 20 μ g 特立帕肽。通过门诊测定患者腰椎(L₁₋₄)和股骨近端骨密度(BMD),采静脉血测定血清骨钙素(OC)、碱

性磷酸酶水平,应用疼痛视觉模拟评分法(VAS 评分)评价患者的疼痛程度,并记录下用药期间的不良反应情况。

1.3 观察指标

①疼痛视觉模拟评分法(VAS 评分):评价患者的疼痛程度,即在标有 VAS 评分的直尺上,两端分别标明有“0”和“10”字样。“0”cm 代表无痛,“10”cm 代表最剧烈的疼痛。患者根据自己感受的疼痛程度,在对应的直线上标出相应位置,即为评分值。评分值越高,表示疼痛的程度越重。②骨密度测量:采用双能 X 线骨密度测量仪分别在用药前及用药后 13、26 周时测定患者全身、腰椎 1-4 和股骨颈的骨密度(BMD),所有步骤由计算机自行进行定位、数据采集及处理。③骨代谢指标:取清晨空腹肘静脉血 5 mL,分离血清后进行测定。碱性磷酸酶:是组织非特异性碱性磷酸酶的一种特殊形式,由成熟阶段成骨细胞合成并分泌,与细胞外骨基质结合,是反映骨形成的特异敏感指标。骨钙素:血清中骨钙素可迅速被降解,使得其片段可被抗体检测,其中 N-MID 片段稳定性及灵敏度好,可用于监测骨代谢水平,反映近期成骨细胞活性,骨代谢越快,骨钙素水平越高,反之则越低。④不良反应:通过随访记录用药期间发生的不良反应情况。

1.4 统计学处理

数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,使用 SPSS 11.5 软件进行统计学分析,各组之间数据比较采用方差分析,每组治疗前后数据比较采用自身配对 *t* 检验。*P* < 0.05 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组患者基线资料

应用特立帕肽治疗前患者基线资料见表 1。

表 1 患者基线资料($\bar{x} \pm s$)

Table 1 The baseline data of the patients($\bar{x} \pm s$)

项目	基线资料	
年龄/岁	71 ± 9	
体重/kg	53 ± 9	
身高/cm	167 ± 10	
BMD(g/cm ²)	腰椎 1 - 4	0.70 ± 0.12
	股骨颈	0.67 ± 0.11
	大粗隆	0.69 ± 0.13
	股骨干	0.71 ± 0.11
	骨钙素/(ng/mL)	18.78 ± 6.04
骨代谢指标	碱性磷酸酶/(μg/mL)	16.50 ± 5.88
	VAS 评分	5.90 ± 1.02

2.2 应用特立帕肽治疗前及治疗后 13、26 周 BMD 变化

应用特立帕肽治疗前及治疗后 13、26 周 BMD 变化见表 2。

表 2 特立帕肽治疗前及治疗后 13、26 周 BMD 变化($\text{g}/\text{cm}^2, \bar{x} \pm s$)

Table 2 The change of BMD before and after 13 and 26 weeks of teriparatide treatment($\text{g}/\text{cm}^2, \bar{x} \pm s$)

项目	治疗前	治疗后	
		13 周	26 周
L ₁₋₄	0.70 ± 0.12	0.75 ± 0.09	0.81 ± 0.13 *
BMD/ 股骨颈	0.66 ± 0.11	0.68 ± 0.12	0.73 ± 0.14 *
(g/cm^2) 大粗隆	0.69 ± 0.13	0.71 ± 0.10	0.72 ± 0.08
股骨干	0.71 ± 0.11	0.71 ± 0.10	0.72 ± 0.07

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

治疗 13 周时,腰椎 L₁₋₄、股骨颈、大粗隆和股骨干骨密度改善不明显($P > 0.05$),治疗 26 周时,腰椎 L₁₋₄和股骨颈骨密度较治疗前明显增高($P < 0.05$),而大粗隆和股骨干骨密度改善不明显($P > 0.05$)。

2.3 应用特立帕肽治疗前及治疗后 13、26 周骨代谢指标变化

应用特立帕肽治疗前及治疗后 13、26 周骨代谢指标变化见表 3。

表 3 特立帕肽治疗前及治疗后 13、26 周骨代谢指标变化($\bar{x} \pm s$)

Table 3 The change of bone metabolic index before and after 13 and 26 weeks of teriparatide treatment($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗前	治疗后	
		13 周	26 周
碱性磷酸酶($\mu\text{g}/\text{mL}$)	15.50 ± 5.88	19.83 ± 4.98 *	26.21 ± 6.76 *
骨钙素(ng/mL)	17.78 ± 6.04	23.46 ± 4.30 *	28.09 ± 5.05 *

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

治疗 13 周时,血清骨钙素和骨碱性磷酸酶较治疗前升高($P < 0.05$)。治疗 26 周时,血清骨钙素和骨碱性磷酸酶呈持续升高趋势($P < 0.05$)。

2.4 应用特立帕肽治疗前及治疗后 13、26 周 VAS 评分变化

应用特立帕肽治疗前及治疗后 13、26 周 VAS 评分变化见表 4。

表 4 特立帕肽治疗前及治疗后 13、26 周 VAS 评分变化($\bar{x} \pm s$)

Table 4 The change of VAS before and after 13 and 26 weeks of teriparatide treatment($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗前	治疗后	
		13 周	26 周
VAS	5.90 ± 1.02	2.98 ± 1.07 *	1.05 ± 0.85 *

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

治疗 13 周时,疼痛缓解明显($P < 0.05$),治疗 26 周时,疼痛明显减轻($P < 0.05$)。

2.5 治疗后发生不良反应情况

治疗后发生不良反应情况见表 5。

表 5 治疗后发生不良事件

Table 5 The adverse events after the treatment

不良反应	治疗后/例
头昏	4
头痛	4
关节疼痛不适	3
恶心呕吐	4
肌肉痉挛	3
便秘	3
皮肤瘙痒	1
高钙血症	1

治疗期间不良反应的情况均较轻微,没有给予特殊处理即自行缓解。

3 讨论

骨质疏松是一种骨骼脆性增加和易发生骨折的全身性疾病,以低骨量和骨组织的微结构破坏为特征。据世界卫生组织统计,目前骨质疏松的患病率已在全世界多发病、常见病中位居前列,全世界患病人数超过 2 亿。骨质疏松性骨折的直接致死和间接致死率高,因此早期预防和治疗骨质疏松有重要意义^[2]。

目前在临床上治疗绝经后骨质疏松症应用最广泛的药物为抑制骨吸收类药物,如:双膦酸盐、降钙素、雌激素、易普拉芬等。此类药物主要通过抑制骨吸收来提高骨密度,但难以维持正常骨量及骨强度,适合于骨代谢呈高转换的患者。在骨质疏松性骨折的围术期应用抑制骨吸收类的药物会影响患者的骨折愈合,存在一定风险且患者长期服用会出现疗效下降和不良反应。而临床上出现的以重组人甲状旁腺素 1-34(特立帕肽)为代表的促进骨形成的药物可以弥补这些不足。

特立帕肽是经生物合成技术,以大肠杆菌为宿主生产的 hPTH 的活性片段,保持其中 34 个氨基酸序列与 hPTH 的 N 端氨基酸序列的一致,具有 hPTH 的生物活性。hPTH 在血液中具有调节钙磷代谢的功能,是由 84 个氨基酸所组成的直链多肽分子,分子中不含半胱氨酸,其氨基端为 hPTH 的活性端,主要与 PTH I 型受体结合影响成骨过程^[3];羧基端具有免疫反应效应,可由 hPTH 降解生成也可由甲状旁腺分泌。hPTH 受体属于 G 蛋白偶联受体超家

族,分为 hPTH I 型和 hPTH II 型。hPTH I 受体主要位于骨骼及肾组织,对 hPTH 及相关蛋白拥有相同的激活力和亲和力,其中 hPTH 的 N 端肽链与 hPTH I 受体结合可促进骨细胞生长;hPTH II 受体主要位于胰腺及脑组织,与 hPTH I 受体具有部分同源性,可选择性结合 hPTH, hPTH 的 C 端肽链与 hPTH II 受体结合可促进骨细胞凋亡^[4]。特立帕肽不仅保存了与 hPTH I 受体结合调节成骨细胞的作用,同时能消除了 hPTH 的 C 端肽链所带来的促骨细胞凋亡作用^[5]。

特立帕肽可发挥不同的生物活性来介导和调节全身骨代谢:增强成骨细胞分化、激活骨衬细胞及抑制成骨细胞凋亡等。其可通过 hPTH I 受体激活磷脂酶 C,增加 IP₃ 和 DG,进而激活 PKC(蛋白激酶 C),导致活性成骨细胞凋亡减少、数量增多,促进成骨细胞及骨衬细胞增殖;也可通过激活腺苷酸环化酶,催化生成 cAMP(环磷酸腺苷),激活 PKA(蛋白激酶 A)来刺激骨衬细胞、成骨细胞及骨髓基质干细胞表面的 hPTH I 型受体,进一步促进成骨细胞分化、延长成骨细胞寿命;也可通过调节细胞因子来间接调节骨代谢,如诱导促生长因子(IGF-1)与成骨细胞结合,刺激骨生长等^[6],在治疗骨质疏松症方面有独特疗效。

目前国外已有部分临床研究,如 Gomberg 等^[7]通过前瞻性研究对因退行性腰椎滑脱而施行椎管减压椎弓根螺钉固定植骨融合术后,使用特立帕肽和利塞膦酸钠的绝经后骨质疏松患者进行比较,一组每日皮下注射 20 μg 特立帕肽(29 例),另一组每周口服利塞膦酸钠(28 例),结果显示术后 1 年两组疼痛改善无显著性差异,骨愈合率分别为 82% 和 62%,平均骨愈合时间分别为 8 周和 10 周,认为皮下注射特立帕肽较口服利塞膦酸钠更有效。后续研究发现,12 个月后特立帕肽组椎弓根螺钉松动率(7%~13%)较利塞膦酸钠组(13%~26%)明显降低($P<0.05$),认为特立帕肽可提高腰椎骨髓和椎弓根皮质质量。如 Sato 等^[8]对绝经后骨质疏松女性患者进行随机筛选,每日给予皮下注射特立帕肽治疗,通过双能 X 线测定治疗前及治疗后 18 个月患者的骨密度进行对比,结果显示在每日给予皮下注射 20 μg 特立帕肽后,腰椎骨密度增加 9%,股骨颈骨密度增加 3%,桡骨远端骨密度无明显变化;而每日给予皮下注射 40 μg 特立帕肽后,腰椎骨密度增加 13%,股骨颈骨密度增加 6%,桡

骨远端骨密度无明显变化。在一项研究中^[9],428 例糖皮质激素诱导发生骨质疏松的患者分别接受皮下注射 20 μg/d 特立帕肽和应用 10 μg/d 阿仑膦酸钠进行治疗,随访 36 个月后,结果显示特立帕肽组骨形成标志物如 I 型原胶原氨基端前肽(PINP)和骨钙素(OC)显著增加,骨吸收标志物如 CTX 仅应用特立帕肽治疗的 6 个月间增加较明显;而阿仑膦酸钠组在该三个指标上均明显降低。可见作为促进骨吸收的代表药物,特立帕肽能提高骨质疏松患者骨密度,增强骨骼强度,降低胸腰椎、髌部等骨折的风险,并且在改善骨结构,促进骨折愈合方面也有显著的临床疗效。且特立帕肽不良反应较轻,相对安全可靠。其与传统的抗骨质疏松药物对比,拥有更突出的效果。

本次研究综合分析了患者骨密度、骨代谢指标及 VAS 评分,可以更加准确的评价特立帕肽应用于骨质疏松症的临床效果。通过比较应用特立帕肽治疗前后患者在 BMD、骨代谢指标、VAS 评分上的变化,发现治疗 13 周时,血清骨钙素和碱性磷酸酶较治疗前升高,疼痛缓解明显,但对骨密度的影响较小;治疗 26 周时,腰椎 L₁₋₄ 和股骨颈骨密度较治疗前明显增高,血清骨钙素和碱性磷酸酶也呈持续升高趋势。可见特立帕肽有激活成骨细胞活性,改善骨骼细微结构的功能,可增加骨密度、促进骨形成、改善骨骼质量、加速骨折愈合,具有独特的治疗优势。此外在治疗期间,通过随访记录患者不良反应的情况,发现大部分患者不良反应的发生均较轻微。当然,由于人力、物力的限制,且考虑到长期观察患者的依从性会降低,仅对患者进行观察 26 周,没有观察到特立帕肽对患者的长期影响。虽然在动物试验中发现,应用特立帕肽两年的大鼠约有 45% 发生恶性骨肿瘤,在特立帕肽上市后,很少报道发生骨肉瘤或骨肿瘤病例,并没有证据可以说明两者间有因果关系^[10]。

特立帕肽在国内的临床使用尚未普及,部分问题需继续研究,如患者在接受 24 个月后,是否能继续用药、继续用药的最佳时间或继续用药的临床疗效情况,目前还没有足够的临床研究可以证实;特立帕肽能否制作成口服药来加以推广和简化患者的治疗方式;特立帕肽与其他抗骨质疏松药物的联合使用及具体联合用药的方式等都需更多的临床试验加以证明。

(下转第 1520 页)

- compared to age-related bone mineral loss[J]. J Postgrad Med, 2016, 62(3): 162-169.
- [31] Colaiaanni G, Cuscito C, Colucci S. FSH and TSH in the regulation of bonemass: The pituitary/immune/bone axis [J]. Clin Dev Immunol, 2013, 2013:382698.
- [32] Viapiana O, Fracassi E, Troplini S, et al. Sclerostin and DKK1 in primary hyperparathyroidism[J]. Calcif Tissue Int, 2013, 92(4):324-329.
- [33] Williams GR, Bassett JHD. Thyroid diseases and bone health [J]. J Endocrinol Invest, 2018, 41(1):99-109.
- [34] Wojcicka A, Bassett JH, Williams GR. Mechanisms of action of thyroid hormones in the skeleton [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1830(7): 3979-3986.
- [35] Lee Su Jin, Kim Kyoung Min. Low Normal TSH levels are associated with impaired BMD and hip geometry in the elderly [J]. Aging Dis, 2016, 7(6): 734-743.
- [36] Baliram R, Sun L, Cao J, et al. Hyperthyroid-associated osteoporosis is exacerbated by the loss of TSH signaling[J]. J Clin Invest, 2012, 122(10):3737-374.
- [37] Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association[J]. Endocr Pract, 2012, 18(6): 988-1028.
- [38] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9):948-959.
- [39] Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O, et al. Bone density program. TBS (trabecular bone score) and diabetes-related fracture risk[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98:602-609.
- [40] Vaculík J, Braun M, Dungal P, et al. Serum and bone pentosidine in patients with low impact hip fractures and in patients with advanced osteoarthritis [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2016, 17:308.
- [41] 杨爱格, 韩旭, 郭玉卿, 等. 中国人群 2 型糖尿病合并骨质疏松常见危险因素 Meta 分析 [J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(10):1038-1040, 1045.
- [42] Zhang J, Li T, Xu L, et al. Leptin promotes ossification through multiple ways of bone metabolism in osteoblast: a pilot study[J]. Gynecol Endocrinol, 2013, 29(8):758-762.
- (收稿日期: 2018-02-09; 修回日期: 2018-03-17)

(上接第 1509 页)

【参 考 文 献】

- [1] Tella SH, Gallagher JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2014, 142: 155-170.
- [2] Ragucci KR, Shrader SP. Osteoporosis treatment: an evidencebased approach[J]. J Gerontol Nurs, 2011, 37(7): 372-373.
- [3] Su X, Liao EY. Progress in treatment of osteoporosis by parathyroid hormone and its analogs[J]. Int J Inter Med, 2007, 34(11): 645-648.
- [4] Chen Jialun. Clinical endocrinology [M]. Shanghai Science and Technology Press. 2011, 1290-1304.
- [5] Watts NB, Lewiecki EM. National Osteoporosis Foundation 2008 Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis and the World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX): What They Mean to the Bone Densitometrist and Bone Technologist[J]. J Clin Densitomet, 2008, 11(4): 473-477.
- [6] Li M, Pan W, Chen DC. The progression of PTH supplements on osteoporosis[J]. Chin J Osteoporosis Bone Miner Res, 2012, 5(2): 151-156.
- [7] Gomberg SJ, Wustrack RL, Napoli N, et al. Teriparatide, vitamin D, and calcium healed bilateral subtrochanteric stress fractures in a postmenopausal woman with a 13-year history of continuous alendronate therapy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(6): 1627-1632.
- [8] Sato M, Westmore M, Ma YF, et al. Teriparatide [PTH (1-34)] strengthens the proximal femur of ovari-ectomized nonhuman primates despite increasing porosity[J]. JBMR, 19: 623-629.
- [9] Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial [J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(11): 3346-3355.
- [10] Kim KW, Cho KJ, Kim SW, et al. A nation-wide, outpatient-based survey on the pain, disability, and satisfaction of patients with osteoporotic vertebral compression fractures[J]. Asian Spine J, 2013, 7(4): 301-307.
- (收稿日期: 2018-03-14; 修回日期: 2018-05-07)