

· 临床研究 ·

胶原肽联合钙尔奇 D 治疗绝经后骨质疏松患者疗效分析

王玉林¹ 刘俊丽^{2*} 李保成¹ 王毅虎² 杨国安¹ 高黎明¹ 葛根图雅¹ 王富荣³ 郭燕川^{2*}

1. 包头医学院第一附属医院, 内蒙古 包头 014010

2. 中国科学院理化技术研究所, 北京 100190

3. 包头东宝生物技术股份有限公司, 内蒙古 包头 014030

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 02-0228-06

摘要: **目的** 研究胶原肽联合钙尔奇 D 对绝经后骨质疏松患者的疗效。**方法** 202 例绝经后骨质疏松症患者随机分为试验组(每日口服胶原肽 10 g 联合钙尔奇 D 600 mg)和对照组(口服钙尔奇 D 600 mg), 进行为期 6 个月的治疗。利用化学发光法检测血清总骨 1 型前胶原 N 端肽(N-propeptide of type 1 collagen, PINP)、 β -I 型胶原交联羧基末端肽(C-terminal crosslinked telopeptides of type 1 collagen, β -CTX)、血清骨钙素(osteocalcin, OC)、25-羟维生素 D3[25 hydroxy vitamin D3, 25(OH) D3]、甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)。利用双能 X 线(dual energy X-ray absorptiometry, DXA)吸收法进行腰椎、股骨骨密度(bone mineral density, BMD)检测。**结果** 治疗 6 个月后, 口服胶原肽联合钙尔奇 D 能够更有效地缓解骨质疏松导致的骨痛。试验组患者血清 PTH、25(OH) D3 及 OC 水平明显高于治疗前($P < 0.01$)及对照组($P < 0.01$)。对照组患者治疗后血清 PINP 水平明显低于治疗前($P < 0.01$), 而 PTH、25(OH) D3、 β -CTX 水平明显高于治疗前($P < 0.01$)。试验组患者治疗后血清 PINP 水平明显高于对照组($P < 0.01$), 而 β -CTX 水平低于对照组($P < 0.05$)。试验组患者腰椎 L₂、L₄ 及股骨颈、粗隆间 BMD 明显高于治疗前($P < 0.01$)及对照组($P < 0.05$)。试验组患者各部位 BMD 均显著高于治疗前($P < 0.01$); 而对照组患者治疗后上述各指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 口服胶原肽联合钙尔奇 D 既能促进骨形成, 又能抑制骨吸收, 进一步增加 BMD, 并且可以缓解骨质疏松引起的疼痛。

关键词: 胶原肽; 钙尔奇 D; 绝经后骨质疏松; 骨密度**Effects of collagen peptide combined with caltrate D on the treatment of postmenopausal osteoporosis**WANG Yulin¹, LIU Junli^{2*}, LI Baocheng¹, WANG Yihu², YANG Guoan¹, GAO Liming¹, GEGEN Tuya¹, WANG Furong³, GUO Yanchuan^{2*}

1. Department of Orthopedics, the First Affiliated Hospital, Baotou Medical College, Baotou 014010, Inner Mongolia

2. Key Laboratory of Photochemical Conversion and Optoelectronic Materials, Technical Institute of Physics and Chemistry, Chinese Academy of Science, Beijing 100190

3. Baotou Dongbao Bio-Tech CO., LTD, Baotou 014030, Inner Mongolia, China

* Corresponding author: Liu JL, Email: junlilium306@163.com; Guo YC, Email: YanchuanGuo@mail.ipc.ac.cn

Abstract: **Objective** To study the effects of bone collagen peptide combined with Caltrate D on the treatment of postmenopausal osteoporosis. **Methods** 202 postmenopausal women with osteoporosis were randomized to receive oral administration of 10 g collagen peptide combined with 600 mg Caltrate D (experimental group) or 600 mg Caltrate D (control group) daily for 6 months. Serum total N-terminal propeptide of type I procollagen (PINP), β -isomerized C-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen (β -CTX), N-MID Osteocalcin (OC), 25-hydroxyvitamin D3 (25-OH D3) and parathyroid hormone (PTH) were detected by chemiluminescence. BMD of the lumbar spine and the femur was measured using dual-energy X-ray absorption. **Results** After 6 months of treatment, oral collagen peptide combined with Caltrate D was more effective in

基金项目: 内蒙古自治区科技计划项目(00116240)

* 通信作者: 刘俊丽, Email: junlilium306@163.com; 郭燕川, Email: YanchuanGuo@mail.ipc.ac.cn

alleviating bone pain caused by osteoporosis. The levels of serum PTH, 25-OH D3 and N-MID Osteocalcin (OC) in the experimental group were significantly higher than those before treatment ($P < 0.01$) and the control group ($P < 0.01$). Serum PINP level of the control group after treatment was significantly lower than that before treatment ($P < 0.01$), while the levels of PTH, 25-OH D3 and β -CTX were significantly higher than those before treatment ($P < 0.01$). Serum PINP level in the experimental group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.01$), while the level of β -CTX in the experimental group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). BMD of L2-L4 of lumbar spine and of femoral neck and intertrochanter of femur in the experimental group was significantly higher than that before treatment ($P < 0.01$) and the control group ($P < 0.05$). BMD of all sites in the experimental group was significantly higher than that before treatment ($P < 0.01$), but there was no statistical significance in the above indexes after treatment in the control group ($P > 0.05$). **Conclusion** Oral collagen peptide combined with Caltrate D not only could promote bone formation, but also could inhibit bone absorption, further increase BMD and alleviate the pain caused by osteoporosis.

Key words: collagen peptide; Caltrate D; postmenopausal osteoporosis; bone mineral density

骨质疏松症是一种代谢性疾病,其特征是骨形成不足、骨吸收过度而导致的骨量减少及骨微结构的恶化,其后果增加了骨脆性和骨折易感性^[1],给患者及家庭和社会带来了沉重的负担^[2]。目前用于骨质疏松症的治疗药物主要以西药为主,然而,这些药物长期服用存在着安全隐患。例如,阿仑膦酸钠是临床治疗骨质疏松的常规用药,但不良反应会引起反酸、胃灼热、腹痛等上消化道症状^[3]。因此,有必要探索更安全、更有效的骨质疏松治疗方案,以期解决这一问题。

胶原肽是胶原或明胶经蛋白酶降解处理后制成的富含人体需要的甘氨酸、脯氨酸、羟脯氨酸等氨基酸,具有较高的消化吸收性及安全性^[4]。Kim 等^[5]的研究表明,100 $\mu\text{g/mL}$ 胶原蛋白肽能够增加成骨细胞的增殖,以剂量依赖的方式促进碱性磷酸酶活性,促进胶原的合成,参与 ERK/MAPK 信号对 COL α_1 表达的转录影响。去卵巢大鼠每天服用 150 mg/kg 或 500 mg/kg 体重的胶原肽长达 3 个月后,与对照组相比,胶原蛋白肽能够阻止去卵巢引起的骨丢失,并改善去卵巢大鼠椎骨组成及生物力学强度,显著增加腰椎的骨小梁数目及骨体积比,从而显示了较强的骨保护效果^[6]。口服胶原肽或口服胶原肽联合钙能否治疗绝经后骨质疏松症,目前尚无文献报道。因此,本研究筛选符合绝经后骨质疏松症诊断标准患者 202 例,试验组每日口服骨胶原肽 10 g 联合钙尔奇 D600 mg,对照组口服钙尔奇 D600 mg,对绝经后骨质疏松患者进行为期 6 个月治疗,通过骨密度 (bone mineral density, BMD) 及血清骨代谢指标评价,明确口服骨胶原肽联合钙尔奇 D 对绝经后骨质疏松患者 BMD 的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

纳入标准:选取 2016 年 1 年至 2017 年 10 月在包头医学院第一附属医院骨科门诊就诊的患者 202 例,符合 WHO 绝经后骨质疏松症诊断标准即 $T \leq -2.5SD$,绝经 3 年以上,年龄为 52~75 岁,自愿参与并签署知情同意书。

排除标准:任何非绝经后骨质疏松症的骨病及其他代谢性骨病,如肾性骨营养不良、骨软化、骨纤维病变;肝、肾功能明显不全的患者;患有严重的心脏、血液、精神、神经系统疾病者;甲亢;患有癌症和其他严重进行性疾病者;在近 6 个月接受双膦酸盐类抗骨质疏松症药物治疗的患者;在近 1 个月内使用影响骨代谢药物的患者 (不包括补钙和维生素 D);对本药、对照药或其代谢成分过敏患者。

1.2 临床评估及分组进行 6 个月干预治疗

所有参加者均完成一份生活方式及医学的综合调查表,入选后对综合调查表自行设计,分调查对象的一般情况和骨质疏松知识范围具体问题两大部分。其中一般情况包括性别、年龄、文化水平、身高、体重、生育史、绝经史、饮食习惯、运动习惯、阳光照射时间、烟龄和摄酒量;骨质疏松知识范围包括有关骨质疏松知识掌握情况、获取知识的途径、具体预防措施实施情况和需求状况。

入选者随机接受钙尔奇 D (美国惠氏制药有限公司) 600 mg,或每日顿服骨胶原肽 (包头市东宝生物技术股份有限公司) 10 g 联合钙尔奇 D600 mg/d,每日 1 次,干预治疗 6 个月。

1.3 临床疼痛症状疗效评价

按照视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 进行治疗前后骨痛程度评价,根据疼痛强度分

为 4 级:0 级(0 分),无疼痛;Ⅰ级(1~3 分),有轻微疼痛,患者能忍受;Ⅱ级(4~6 分),患者疼痛并且影响睡眠,但尚能忍受;Ⅲ级(7~10 分),患者疼痛逐渐强烈,疼痛剧烈或难以忍受。疗效评定:显效,进步 2 级以上或疼痛消失;有效,进步 1 级但仍有疼痛症状;无效,疼痛无减轻或者加重。总有效率(%)=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.4 骨密度测定及血清骨代谢指标检查

在干预治疗前及干预治疗 6 个月后进行随访并检测 BMD、血清骨代谢指标。应用 MEDIX DR 骨密度测量仪(MEDILINK, France),利用双能 X 线吸收法对所有入选者进行腰椎及髌部 BMD 检测。利用全自动化学发光仪(Liaison, Italian)检测血清总骨 1 型前胶原 N 端肽(N-propeptide of type 1 collagen, PINP)、β-I 型胶原交联羧基末端肽(C-terminal crosslinking telopeptides of type 1 collagen, β-CTX)、血清骨钙素(N-MID osteocalcin, OC)、25-羟维生素 D3[25 hydroxy vitamine D3, 25(OH)D3]、甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)。

1.5 不良反应监测

治疗前后分别监测所有患者的肝肾功能、血钙、血磷水平及药品不良反应发生情况。

1.6 统计学处理

BMD 变化率=(治疗后 BMD-治疗前 BMD)/治疗前 BMD×100%。采用 SPSS 17 统计软件进行数据分析,所有计量数据均以均数±标准差表示。两组间计量资料均数的比较采用两独立样本的 *t* 检验;同组治疗前后计量资料均数的比较采用配对 *t* 检验;以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组绝经后妇女患者一般资料比较

根据纳入,试验组、对照组受试者分别有 102 例、100 例入选,各项指标如表 1 所示。两组患者入组年龄、绝经年限、体重、身高、体质量指数(body mass index, BMI)及血糖水平差异均无统计学意义(*P*>0.05);入组前有脆性骨折史及合并慢性疾病的患者比例的差异在两组间差异亦无统计学意义(*P*<0.05)(表 1),所有患者完成 6 个月的随访。

表 1 两组患者绝经后妇女一般资料比较

Table 1 Comparison of general characteristics between the two groups of postmenopausal women

组别	年龄/岁	身高/cm	绝经年龄/岁	体重/kg	体质量指数/(kg/m ²)
试验组(<i>n</i> =102)	65.31±6.44	157.09±5.19	49.03±4.55	58.12±9.93	23.79±4.03
对照组(<i>n</i> =100)	64.90±6.62	156.45±7.12	49.29±3.75	57.60±8.45	23.62±3.71

2.2 两组绝经后妇女患者治疗效果比较

两组治疗后骨痛均有不同程度改善。试验组与对照组治疗 6 个月后治疗显效分别为 67 例、59 例,有效分别为 24 例、30 例,无效分别为 7 例、11 例。因此,试验组治疗改善更明显。

2.3 两组绝经后妇女患者血清骨代谢水平比较

两组患者治疗前血清 PINP、β-CTX、PTH、25(OH)D3 及 OC 水平比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。治疗 6 个月后,试验组患者血清 PTH、25(OH)D3 及 OC 水平明显高于治疗前(分别增加

45.92%、65.39%、16.18%,*P*<0.01);对照组患者治疗后血清 β-CTX、PTH 及 25(OH)D3 水平明显高于治疗前(分别增加 100.00%、62.57%、78.84%,*P*<0.01),总 PINP 水平明显低于治疗前(下降 42.85%,*P*<0.01)。试验组患者治疗后血清总 PINP、PTH、25(OH)D3 及 OC 水平明显高于对照组(分别增加 84.81%、3.46%、7.16%、17.54%,*P*<0.05),而 β-CTX 水平显著低于对照组(降低 1.18%,*P*<0.01)。详见表 2。

表 2 两组患者绝经后妇女治疗前后骨代谢标志物水平比较

Table 2 Comparison of the levels of bone metabolic markers in the two groups of postmenopausal women before and after treatment

组别	总 PINP/(μg/L)	β-CTX/(μg/L)	PTH/(pg/mL)	25(OH)D3/(μg/L)	OC/(ng/mL)
试验组(<i>n</i> =102)					
治疗前	68.16±29.87	0.22±0.12	10.04±3.88	10.95±3.71	15.57±6.51
治疗后	64.37±25.33 ^{##}	0.30±0.60 ^{##}	14.65±5.98 ^{**#}	18.11±4.59 ^{**##}	18.09±7.17 ^{**##}
对照组(<i>n</i> =100)					
治疗前	60.94±29.80	0.17±0.09	8.71±3.57	9.45±2.61	16.16±7.86
治疗后	34.83±21.09 ^{**}	0.34±0.19 ^{**}	14.16±7.36 ^{**}	16.90±7.33 ^{**}	15.39±6.08

注:与治疗前相比,**P*<0.05,***P*<0.01;与对照组相比,##*P*<0.01。

2.4 两组绝经后妇女患者 BMD 比较

两组患者治疗前腰椎及股骨各部位 BMD 比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗 6 个月后, 试验组患者腰椎及股骨各部位 L_{1-4} 、 L_1 、 L_2 、 L_3 、 L_4 , 或股骨全髁、股骨颈、大粗隆、粗隆间 BMD 明显高于治疗前 (分别增加 4.41%、9.84%、7.69%、4.35%、

4.35% 和 8.00%, 或 3.95%、4.48%、5.66% 和 6.67%, $P<0.01$); 对照组患者治疗后上述各指标差异无统计学意义 ($P>0.05$)。试验组患者腰椎 L_2 、 L_4 , 或股骨颈、粗隆间 BMD 明显高于对照组 (分别增加 9.38%、14.08% 或 12.9%、11.63%, $P<0.05$)。详见表 3、4。

表 3 两组患者绝经后妇女治疗前后腰椎 BMD 比较 (g/cm^2)

Table 3 Comparison of lumbar spine BMD in the two groups of postmenopausal women before and after treatment (g/cm^2)

组别	L_{1-4}	L_1	L_2	L_3	L_4
试验组 ($n=102$)					
治疗前	0.68 ± 0.10	0.61 ± 0.12	0.65 ± 0.10	0.69 ± 0.12	0.75 ± 0.11
治疗后	$0.71 \pm 0.12^{**}$	$0.67 \pm 0.15^{**}$	$0.70 \pm 0.13^{**\#}$	$0.72 \pm 0.14^{**}$	$0.81 \pm 0.19^{**\#}$
对照组 ($n=100$)					
治疗前	0.69 ± 0.12	0.64 ± 0.16	0.66 ± 0.13	0.71 ± 0.13	0.75 ± 0.16
治疗后	0.69 ± 0.17	0.64 ± 0.15	0.64 ± 0.16	0.68 ± 0.20	0.71 ± 0.22

注:与治疗前相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; 与对照组相比, ** $P<0.01$ 。

表 4 两组患者绝经后妇女治疗前后股骨 BMD 比较 (g/cm^2)

Table 4 Comparison of femur BMD before and after treatment in the two groups of postmenopausal women (g/cm^2)

组别	全髁	股骨颈	大粗隆	粗隆间
试验组 ($n=102$)				
治疗前	0.76 ± 0.09	0.67 ± 0.09	0.53 ± 0.08	0.90 ± 0.13
治疗后	$0.79 \pm 0.10^{**}$	$0.70 \pm 0.13^{**\#}$	$0.56 \pm 0.14^{**}$	$0.96 \pm 0.17^{**\#}$
对照组 ($n=100$)				
治疗前	0.75 ± 0.14	0.67 ± 0.11	0.52 ± 0.10	0.86 ± 0.21
治疗后	0.75 ± 0.15	0.62 ± 0.16	0.51 ± 0.15	0.86 ± 0.22

注:与治疗前相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; 与对照组相比, ** $P<0.01$ 。

2.5 不良反应

治疗前经检测, 两组患者肝肾功能、血钙、血磷水平等均无显著变化, 试验组血钙水平治疗前为 (2.16 ± 0.40) mmol/L, 治疗后为 (2.44 ± 0.72) mmol/L, 血钙水平显著升高 ($P<0.01$); 对照组血钙治疗前为 (2.03 ± 0.49) mmol/L, 治疗后为 (2.24 ± 0.94) mmol/L, 血钙水平显著升高 ($P<0.01$)。试验组治疗前血钙水平与对照组相比显著升高 ($P<0.05$), 治疗后无显著变化。试验组治疗后有 2 例出现胃肠道不适症状, 对照组中无不适症状, 对症处理后, 上述症状均逐渐减轻至消失, 最终所有患者均完成治疗及随访。两组患者不良事件发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

据统计资料显示, 骨质疏松症患病率在常见多发病中位居第 7^[7]。骨质疏松症的患病人群以绝经后女性居多, 由于绝经后女性的骨吸收速度大于骨质生成速度, 导致了骨质丢失, 进而引发骨质疏松。

调查显示, 约 25% 的绝经后妇女都患有骨质疏松症^[8]。其临床表现以腰膝酸软、腰背疼痛为主, BMD 的降低、骨质疏松的发生会增加患者的骨折风险。

人体内胶原蛋白三重螺旋分子结构随着年龄增长遭到严重破坏而逐渐流失^[9], 钙盐无法有效沉积而造成骨矿物质流失增多, 致使骨代谢异常^[10]。钙尔奇 D 所含钙是骨矿化的底物, 可及时补充机体对钙剂的需求, 提高了骨钙内环境的稳定性, 加快了骨的形成, 缓解患者骨质疏松的症状, 一定程度上降低了骨折的发生率, 现已被临床广泛应用于治疗骨折、佝偻病以及哺乳期、妊娠期妇女缺钙等疾病^[11]。笔者之前的研究结果表明去卵巢大鼠补充牛骨胶原肽能够增加胶原合成, 抑制胶原降解, 并显著增加 BMD, 改善骨微结构^[12]。

骨痛是绝经后骨质疏松症患者的主要症状之一, 严重影响了患者的生活质量, 迫使患者减少活动, 进而加重骨质疏松^[13]。本研究结果表明, 试验组与对照组患者治疗后骨痛均有不同程度改善, 且

试验组患者症状改善更为明显,表明口服胶原肽能够更有效地缓解骨质疏松导致的骨痛。

本研究检测的血清总 PINP、PTH、25(OH)D₃、OC 是骨形成标志物,β-CTX 是骨吸收标志物^[14]。PINP 和 β-CTX 对药物治疗的反应能作出快速预测,且具有个体内变异较小的优势,被作为监测骨质疏松患者疗效和依从性的首选。骨更新时 I 型胶原降解,短肽片段进入血液,因此 β-CTX 为胶原降解标志物,是骨吸收和破骨细胞活性的标志。骨形成时,总 PINP 随 I 型胶原的合成而释放入血,血清中的总 PINP 的水平升高;而当成骨细胞合成减少时,血清总 PINP 水平下降,因此总 PINP 为胶原合成标志物,是成骨细胞活性的标志^[13]。PTH 对骨的形成具有双向调节作用,持续性 PTH 刺激可引起重吸收增强;而小剂量、间歇性应用 PTH 则可促进骨形成^[15]。VD 可促进胃肠道对钙的吸收,促进骨骼矿化,同时又可促进成骨细胞增生、分化,促进骨基质的形成、成熟与钙化。VD 缺乏会导致骨质疏松,因此在骨质疏松症患者中出现 VD 缺乏的概率更高^[16]。OC 由成骨细胞特异性合成、分泌的非胶原蛋白,是人体骨组织中的特异性蛋白,主要发挥调节、维持骨钙的作用,通过检测血液中 OC 的水平可直接反映出成骨细胞的活性^[17]。本研究结果表明,治疗 6 个月后,对照组血清 PTH、25(OH)D₃ 上升,表明钙尔奇 D 通过提高血清 PTH、25(OH)D₃ 的表达水平而发挥其促骨活性,增加骨形成进而增加骨密度。此外,对照组血清总 PINP 显著降低,而 β-CTX 显著升高,表明钙尔奇 D 的补充不能促进胶原的合成,反而促进了胶原的分解,该结果目前尚未有文献报道,有待于进一步研究。试验组患者血清总 PINP、PTH、25(OH)D₃、OC 水平明显高于对照组,而 β-CTX 水平明显低于对照组。表明胶原肽一方面能够促进胶原的合成,体现出促成骨细胞的活性,与笔者以前的报道一致^[4];另一方面能够抑制胶原降解,体现出抑制破骨细胞的活性,在一定程度上改善了骨质疏松的症状。从骨代谢水平而言,试验组疗效显著优于对照组。

双能 X 线骨密度仪是临床诊断骨质疏松症的金标准,也是评估骨折风险的主要工具^[18]。本研究采用双能 X 线骨密度仪评价了绝经后骨质疏松患者腰椎部及髌部的骨密度。研究结果表明试验组经过 6 个月的治疗,能够显著增加绝经后骨质疏松患者各部位的 BMD,与对照组相比,腰椎部 L₂、L₄ 及髌部的股骨颈、粗隆间 BMD 疗效明显,进一步验证

了笔者之前的研究结果:去卵巢大鼠补充牛骨胶原肽能够增加胶原合成,抑制胶原降解,并显著增加 BMD,改善骨的微结构^[12]。绝经后骨质疏松症患者血清骨形成指标表达水平显著升高,表明胶原肽通过促成骨细胞的活性而增加骨形成,进一步增加 BMD。患者经 6 个月胶原肽治疗后,骨痛症状改善明显,并无明显的不良反应,提示胶原肽有望在今后应用于绝经后骨质疏松症患者治疗,能够降低骨折风险。

综上所述,口服胶原肽联合钙尔奇 D 既能促进骨形成,又能抑制骨吸收,进一步增加 BMD,并且可以缓解骨质疏松引起的疼痛,是一种切实可行的防治骨质疏松症的临床方案。

【参 考 文 献】

- [1] Ao SF, Gomes PS, Colaço BJ, et al. The biomaterial mediated healing of critical size bone defects in the ovariectomized rat[J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25(5):1535-1545.
- [2] 刘琳琳,王靖.口服复方钙剂结合运动处方治疗老年性骨质疏松症[J].*医学临床研究*, 2012, 29(4):743-745.
- [3] Peng YL, Hu HY, Luo JC, et al. Alendronate, a bisphosphonate, increased upper and lower gastrointestinal bleeding: risk factor analysis from a nationwide population-based study[J]. *Osteoporosis Int*, 2014, 25(5):1617-1623.
- [4] Liu JL, Zhang B, Song SJ, et al. Bovine collagen peptides compounds promote the proliferation and differentiation of MC3T3-E1 pre-osteoblasts[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6):e99920.
- [5] Kim HK, Kim MG, Leem KH. Osteogenic activity of collagen peptide via ERK/MAPK pathway mediated boosting of collagen synthesis and its therapeutic efficacy in osteoporotic bone by back-scattered electron imaging and microarchitecture analysis[J]. *Molecules*, 2013, 18(10):15474-15489.
- [6] Guillerminet F, Beaupied H, Fabien S, et al. Hydrolyzed collagen improves bone metabolism and biomechanical parameters in ovariectomized mice: An in vitro and in vivo study[J]. *Bone*, 2010, 46(10):827-834.
- [7] 黎宗保.激素替代疗法联合阿仑膦酸钠治疗对绝经后骨质疏松症患者子宫内皮及骨代谢的影响[J].*山东医药*, 2016, 56(25):90-92.
- [8] 张俐,许秀萍,张嘉利,等.阿仑膦酸钠对 2 型糖尿病合并骨质疏松患者骨代谢标志物的影响[J].*中国骨质疏松杂志*, 2013, 19(6):576-579.
- [9] Gesle K, Poschl E, Aigner T. Collagens-structure, function, and biosynthesis[J]. *Adv Drug Delivery Rev*, 2003, 55(12):1531-1546.
- [10] Leeming DJ, Heneriksen K, Byrjalsen I, et al. Is bone quality associated with collagen age? [J]. *Osteoporos Int*, 2009, 20(9):1461-1470.

月停药,腰椎骨密度优于对照组,全髋和股骨颈骨密度在试验组和对照组没有差别,在停药 18 个月随访时,腰椎骨密度试验组仍优于对照组,全髋骨密度试验组优于对照组,在股骨颈骨密度两组没有区别。停药 18 个月时,试验组有 68.75% 的受试者腰椎骨密度仍然高于基线水平,全髋骨密度有 56.25% 的受试者仍然高于基线水平。表明 6 个月的重组人甲状旁腺素相关肽治疗可以改善中国绝经后骨质疏松妇女腰椎和全髋的骨密度。

【 参 考 文 献 】

- [1] Watanabe A, Yoneyama S, Nakajima M, et al. Osteosarcoma in sprague-dawley rats after long-term treatment with teriparatide (human parathyroid hormone (1-34)) [J]. Toxicol Sci, 2012, 37 (3): 617-629.
- [2] Leder BZ, Tsai JN, Jiang LA, et al. Importance of prompt antiresorptive therapy in postmenopausal women discontinuing teriparatide or denosumab: The denosumab and teriparatide follow-up study (DATA-Follow-up) [J]. Bone, 2017 (98): 54-58.
- [3] Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT) [J]. J Bone Miner Res, 2012, 27(2): 243-254.
- [4] Robert LJ, Charles AO, Afshan A, et al. Intermittent PTH stimulates periosteal bone formation by actions on post-mitotic preosteoblasts [J]. Bone, 2009, 44(2): 275-286.
- [5] Nishikawa A, Ishida T, Taketsuna M, et al. Safety and effectiveness of daily teriparatide in a prospective observational study in patients with osteoporosis at high risk of fracture in Japan: final report [J]. Clin Interv Aging, 2016, 11: 913-925.
- [6] Zhang XZ, Wang B, Yang J, et al. A randomized, multicenter controlled trial to compare the efficacy of recombinant human parathyroid hormone (1-34) with elcatonin in postmenopausal women with osteoporosis in China [J]. Chin Med J, 2009, 122 (24): 2933-2938.
- [7] Charles AO, Lilian IP, Carlo G, et al. Control of bone mass and remodeling by PTH receptor signaling in osteocytes [J]. PLoS One, 2008, 3(8): e2942.
- [8] Black DM, Bouxsein ML, Palermo L, et al. Randomized trial of once-weekly parathyroid hormone (1-84) on bone mineral density and remodeling [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93 (6): 2166-2172.
- [9] Patrick G, Doug CB, Emmanuel M, et al. Effects of PTH and alendronate on type I collagen isomerization in postmenopausal women with osteoporosis: The path study [J]. J Bone Miner Res, 2008, 23(9): 1442-1448.
- (收稿日期: 2018-10-17; 修回日期: 2018-11-17)
- (上接第 232 页)
- [11] NIH. Consensus conference: optimal calcium intake [J]. JAMA, 1994, 272: 1942-1948.
- [12] Liu JL, Wang YH, Song SHJ, et al. Combination of oral administration bovine collagen peptides with calcium citrate on inhibitory effect of bone loss in ovariectomized rats [J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0135019.
- [13] 秦晋泽, 荣晓旭, 朱国兴, 等. 广场舞对绝经期后骨质疏松患者的骨密度和骨转换指标影响的研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(1): 43-46.
- [14] Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Biochemical markers of bone turnover as predictors of osteoporosis and osteoporotic fractures in men and women: 10-year follow-up of the Taiji cohort [J]. Mod Rheumatol, 2011, 21(6): 608-620.
- [15] 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]. J Pharmacol Exp Ther, 2013, 345(3): 404-418.
- [16] 金勇, 范虹. 2 型糖尿病合并骨质疏松患者维生素 D 水平及其危险因素 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(8): 3722-3724.
- [17] 刘厚福, 赵钊, 胡藩, 等. 骨胶原肽对老年人骨密度和骨代谢指标的影响 [J]. 营养学报, 2016, 38(2): 124-127.
- [18] Li M, Zhang ZL, Liao EY, et al. Effect of low-dose alendronate treatment on bone mineral density and bone turn over markers in Chinese postmenopausal women with osteopenia and osteoporosis [J]. Menopause, 2013, 20(1): 72-78.
- (收稿日期: 2018-01-16; 修回日期: 2018-05-22)