

## · 临床研究 ·

## 注射甲状旁腺素相关肽 6 个月后停药 18 个月骨密度随访

刘洁\* 晁爱军 曹虹 王莉

天津医院骨内科, 天津 300211

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 02-0246-05

**摘要:** **目的** 研究重组人甲状旁腺素相关肽注射 6 个月治疗绝经后骨质疏松, 随后停药 18 个月时, 对于骨密度是否仍存在作用。**方法** 以采用甲状旁腺素相关肽注射 6 个月的 32 例绝经后骨质疏松患者作为研究对象, 同时选取年龄匹配的绝经后骨质疏松患者 26 例作为对照组。比较治疗组和对照组在治疗 6 个月及停药 18 个月时的骨密度变化。**结果** 6 个月后治疗组腰椎骨密度平均增加  $(1.115 \pm 3.711)\%$ , 全髋骨密度下降  $(0.498 \pm 2.871)\%$ , 股骨颈骨密度增加  $(0.127 \pm 4.912)\%$ ; 对照组在腰椎下降  $(1.773 \pm 2.626)\%$ , 全髋下降  $(1.255 \pm 3.02)\%$ , 股骨颈增加  $(1.959 \pm 4.065)\%$ ; 除腰椎外, 两组比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 停止治疗 18 个月时, 治疗组腰椎骨密度增加  $(2.210 \pm 8.171)\%$ , 全髋下降  $(0.734 \pm 4.266)\%$ , 股骨颈下降  $(1.854 \pm 4.184)\%$ ; 对照组腰椎下降  $(2.004 \pm 5.065)\%$ , 全髋下降  $(3.271 \pm 3.003)\%$ , 与治疗组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 股骨颈下降  $(2.704 \pm 2.659)\%$ , 与治疗组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。两组人群均未出现严重的不良反应。**结论** 对于绝经后骨质疏松妇女应用甲状旁腺素相关肽 6 个月, 随后停药 18 个月时, 对腰椎和全髋骨密度仍有一定的保护作用。

**关键词:** 甲状旁腺素相关肽; 绝经后骨质疏松; 骨密度

**Bone mineral density in postmenopausal osteoporosis after PTHrP 1-34 injection for 6 months then followed up for 18 months**

LIU Jie\*, CHAO Aijun, CAO Hong, WANG Li

Department of Osteo-Internal Medicine, Tianjin Hospital, Tianjin 300211, China

\* Corresponding author: Liu J, Email: 79267578@qq.com

**Abstract:** **Objective** To investigate if there is continuous effect on bone mineral density (BMD) in postmenopausal osteoporosis in Chinese women who received an injection of parathyroid hormone related protein (PTHrP) 1-34 for 6 months and then stopped and followed up for 18 months (24 months from baseline). **Methods** Thirty-two Chinese postmenopausal osteoporosis women who met the inclusion criteria and without the exclusion conditions were investigated as treatment group, they were all treated with PTHrP 1-34 20 $\mu$ g, Alfacalcidol 0.5 $\mu$ g and 600 mg elementary calcium daily. Another twenty-six patients with matched age and gender served as controls, they received Alfacalcidol 0.5 $\mu$ g and elementary calcium 600 mg daily only. All drugs were given for 6 months and then discontinued for 18 months. BMD changes were compared between the treatment group and the control group at 6 months after treatment and 18 months after drug withdrawal. **Results** 6 months after receiving PTH treatment, the changes of BMD were  $(1.115 \pm 3.711)\%$  at the lumbar spine,  $(-0.498 \pm 2.871)\%$  at total hip and  $(0.127 \pm 4.912)\%$  at neck of femur in the treatment group; in contrast in the control group the changes were  $(-1.773 \pm 2.626)\%$  at lumbar spine,  $(-1.255 \pm 3.02)\%$  at total hip and  $(1.959 \pm 4.065)\%$  at neck of femur ( $P < 0.05$  for lumbar spine, and  $P > 0.05$  for hip and femoral neck comparing between the two group). At 18 months after PTH treatment completed, in the treatment group BMD increased by  $(2.210 \pm 8.171)\%$  at lumbar spine, decreased by  $(0.734 \pm 4.266)\%$  at total hip and decreased by  $(1.854 \pm 4.184)\%$  at femur neck compared with baseline; in the control group, BMD decreased by  $(2.004 \pm 5.065)\%$  at lumbar spine, by  $(3.271 \pm 3.003)\%$  at total hip and by  $(2.704 \pm 2.659)\%$  at femur neck ( $P < 0.05$  for lumbar spine and total hip, and  $P > 0.05$  for femoral neck comparing between the two groups). About 68.75% (22/32) vs 19.24% (5/26) ( $P < 0.05$ ) at lumbar spine, 56.25% (18/32) vs 15.38% (4/26) ( $P < 0.05$ ) at total hip and 37.5% (12/32) vs 19.24% (5/26) ( $P > 0.05$ ) at femur neck whose BMD was higher than baseline in treatment group compared with controls after completing rPTH 1-34 injection for 18 months. There were no serious adverse reactions during the study. **Conclusion** After injection of PTH for 6 months, the benefit on BMD of lumbar spine and total hip could last for 18 months, it shows that injection of rPTH1-34 for 6 months

\* 通信作者: 刘洁, Email: 79267578@qq.com

is an effective method in the treatment of osteoporosis in Chinese postmenopausal women.

**Key words:** rPTH; postmenopausal osteoporosis; bone mineral density

随着人口老龄化的加剧,骨质疏松已经成为一个严重的社会性问题,甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)可以有效地提高骨密度(bone mineral density, BMD),减少骨折的发生。因为动物实验中发现持续注射 PTH 可以造成骨肉瘤的发生,目前推荐注射 PTH 不超过 2 年。PTH 治疗费用比较高,每天注射也不方便,短期应用对于骨密度作用如何,其作用能够持续多久,尚没有研究报道。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

于 2008–2012 年在天津医院骨质疏松门诊就诊并采用 PTH 1–34 治疗的绝经后骨质疏松患者。同时选取年龄匹配的绝经后骨质疏松患者作为对照。

### 1.2 入排标准

**1.2.1 入选标准:**必须符合以下所有的标准。(1)至少绝经 3 年,年龄 45~75 岁,可以独立行走的绝经后妇女,体质指数为 18~30 kg/m<sup>2</sup>。(2)患者的腰椎解剖结构适于双能 X 线骨密度测量,不能有影响骨密度测定的严重脊柱侧弯、骨骼创伤和骨科手术后遗症,其中至少有 2 个相邻的腰椎可以被测定,双能 X 线仪测得的腰椎(L<sub>2-4</sub>)或股骨颈骨密度,至少小于等于健康妇女峰骨密度平均值的-2.5SD。(3)本人或授权家属同意参与本研究并签署知情同意书。

**1.2.2 排除标准:**有下列一项者则排除。(1)6 个月内曾使用过影响骨代谢的药物,如雄激素、促蛋白合成类固醇、双膦酸盐、肾上腺皮质激素、雌激素、氟化物,3 个月内曾使用过降钙素、重组人甲状旁腺素。(2)患有严重的心血管、肝损害(ALT、AST 大于正常上限 2 倍),肾功能损害(Cr>177 μmol/L)。(3)除骨质疏松外患有其他代谢性骨病,包括甲状旁腺功能亢进、甲状旁腺功能减退、派杰氏骨病、骨软化或成骨不全等。(4)空腹血糖≥7.0 或糖尿病患者。(5)5 年内曾患过癌症。(6)2 年内曾患肾结

石和尿路结石。(7)严重胃肠吸收功能障碍。(8)有使用违禁药或有吸毒和酗酒史,过敏体质。(9)近 1 个月内参加过其他药物验证者。

### 1.3 研究方法

用药方案:PTH 1–34 组每天给予 PTH 1–34(复泰奥,礼来公司)20 U 皮下注射,同时给予阿法骨化醇 0.5 μg/d 和元素钙 600 mg/d 口服;对照组口服阿法骨化醇 0.5 μg/d 和元素钙 600 mg/d,治疗时间 6 个月,然后停药。

在治疗前、治疗 6 个月、停药 18 个月(试验第 24 个月)后分别采用 Hologic QDR 4 500 W 型骨密度仪测定受试者腰椎 2~4 椎体(L<sub>2-4</sub>)、股骨颈和全髋的骨密度,股骨颈选择测量左侧,如果左侧股骨颈有影响测量的因素则测定右侧。比较治疗 6 个月及停药 18 个月后骨密度与基线值变化的百分比。为了排除个体值差异过大对整体的影响,本研究还考察了个体变化,即如果停药后测得值高于基线值则认为属于骨密度改善组,如果低于或等于基线值则属于未改善,比较 PTH 1–34 组和对对照组在停药 18 个月时的改善率是否相同。

### 1.4 统计学处理

所有数据采用 SPSS(Ver 15)统计软件,单因素方差分析比较 PTH 1–34 组和对对照组在治疗 6 个月及停药 18 个月时与基线比较骨密度变化百分比,采用其 $\chi^2$ 分析模块检测试验组和对对照组在停药后 18 个月骨密度变化患者数量的构成比,计数资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

共纳入了 32 例接受 PTH 1–34 治疗的患者及 26 例对照患者。所有受试者基线资料见表 1,两组基线值均大于 0.05,资料具有可比性。在停用 PTH 1–34 后,所有受试者未再服用其他抗骨质疏松药物。

表 1 受试者基线资料  
Table 1 Baseline characteristics of subjects

| 组别             | 年龄/岁       | 体重/kg      | 腰 2~4 骨密度/(g/cm <sup>2</sup> ) | 股骨颈密度/(g/cm <sup>2</sup> ) | 全髋密度/(g/cm <sup>2</sup> ) |
|----------------|------------|------------|--------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| PTH 1–34(n=32) | 66.72±8.14 | 48.25±2.92 | 0.74±0.10                      | 0.63±0.05                  | 0.74±0.07                 |
| 对照组(n=26)      | 62.96±3.10 | 52.92±7.20 | 0.77±0.04                      | 0.67±0.05                  | 0.74±0.07                 |
| 统计值            | 1.403      | -0.283     | 3.268                          | 0.040                      | 1.771                     |
| P 值            | 0.179      | 0.781      | 0.076                          | 0.951                      | 0.189                     |

## 2.2 随访6个月及24个月腰椎、全髋及股骨颈较基线BMD变化

与基线相比,6个月时腰椎骨密度,PTH 1-34组平均增加了1.115%,而对照组下降了1.773%,两组比较差异有统计学意义 $[(1.115 \pm 3.711)\% \text{ VS } (-1.773 \pm 2.626)\%, P < 0.05]$ ;停药18个月时随访发现腰椎骨密度在PTH 1-34组平均增加了2.210%,对照组则下降了2.004%,两组比较差异有统计学意义 $[(2.210 \pm 8.171)\% \text{ VS } (-2.004 \pm 5.065)\%, P < 0.05]$ 。见图1。6个月时全髋骨密度变化在两组差异没有统计学意义 $[(-0.498 \pm 2.871)\% \text{ VS } (-1.255 \pm 3.02)\%, P > 0.05]$ 。停药18个月时PTH 1-34组骨密度较基线下降0.734%,而对照组下降了3.271%,两组比较差异有统计学意义 $[(-0.734 \pm 4.266)\% \text{ VS } (-3.271 \pm 3.003)\%, P < 0.05]$ ,见图2。股骨颈骨密度无论是6个月还是停药18个月,两组的骨密度变化差异均没有统计学意义 $(P > 0.05)$ ,变化率分别为 $(0.127 \pm 4.912)\%$ 、 $(1.959 \pm 4.065)\%$ ,停药18个月时分别为 $(-1.854 \pm 4.184)\%$ 、 $(-2.704 \pm 2.659)\%$ , $P > 0.05$ ,见图3。

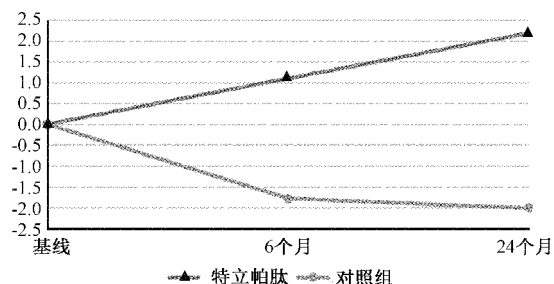


图1 随访6个月和24个月的腰椎骨密度变化百分比( $P < 0.05$ )

Fig.1 Percentage changes in lumbar spine BMD between 6 months and 24 months ( $P < 0.05$ )

## 2.3 停药18个月时骨密度较基线增加情况

表2显示了与基线比较,两组受试者在停药18个月时骨密度高于基线人数的百分比。

表2 停药18个月时骨密度较基线增加人数及百分比(n/%)

Table 2 Percentage of participants whose BMD increased from baseline at 18 months after drug withdrawal (n/%)

| 组别              | 腰椎       | 全髋       | 股骨颈      |
|-----------------|----------|----------|----------|
| PTH 1-34 (n=32) | 22/68.75 | 18/56.25 | 12/37.50 |
| 对照 (n=26)       | 5/19.24  | 4/15.38  | 5/19.24  |
| $\chi^2$ 值      | 14.138   | 10.175   | 2.311    |
| P 值             | 0.000    | 0.001    | 0.128    |

腰椎骨密度 PTH 1-34 组有 22 例(68.75%)高

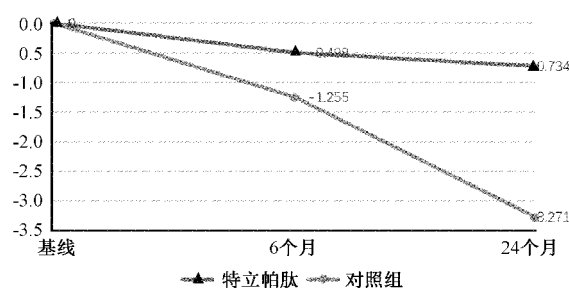


图2 全髋骨密度变化百分比(6个月, $P > 0.05$ ,24个月, $P < 0.05$ )

Fig.2 Percentage changes in total hip BMD (6 months,  $P > 0.05$ , 24 months,  $P < 0.05$ )

注:与对照组比较, $^{\#}P < 0.05$ 。

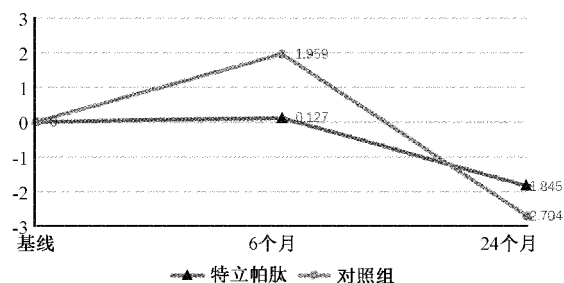


图3 股骨颈骨密度变化百分比(6个月和24个月, $P > 0.05$ )

Fig.3 Percentage changes in neck of femur BMD (6 months and 24 months,  $P > 0.05$ )

于基线,而对照组有5例高于基线值,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );全髋骨密度,PTH 1-34组有18例高于基线值,而对照组仅有4例高于基线值,两组百分比的差异有统计学意义( $P < 0.05$ );在股骨颈骨密度比较中,PTH 1-34组有12例高于基线,而对照组有5例高于基线,两组比较差异没有统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

骨质疏松症造成的脆性骨折严重影响了人们的生活质量。骨密度的改善能够减少骨折的发生。骨质疏松的治疗是终身的,但终身的治疗并不代表终身的服药。目前骨质疏松的治疗包括抗骨吸收和促进骨形成两个方面。

PTH 1-34 是甲状旁腺素 1-34 结构片段,具有甲状旁腺素活性,属于促骨形成药物,但其费用较高,且由于在动物实验中出现骨肉瘤<sup>[1]</sup>,PTH 1-34 的应用建议不超过 24 个月。停用抗骨质疏松药物后,不论是甲状旁腺片段还是双膦酸盐,骨密度都可能出

现不同程度的下降。应用 PTH 1-34 2 年后,如果不给予干预治疗,骨密度会出现明显的下降,全髌可能下降 $(4.5 \pm 3.6)\%$ ,腰椎下降 $(10.0 \pm 5.4)\%$ <sup>[2]</sup>。在唑来膦酸应用 3 年后的扩展研究中,中止唑来膦酸的应用后,髌部的骨密度也出现了下降,但腰椎骨密度得以维持<sup>[3]</sup>。在绝经后汉族妇女中,短期应用 PTH 1-34 6 个月对骨密度的影响如何,停药后效果能够维持多长时间尚未有研究报道,本研究探讨短时间应用是否可以改善骨密度,停药后其作用能够维持多少时间。

动物实验发现,间断注射 PTH 可以减少小梁骨成骨细胞的凋亡,而在皮质骨,间断注射 PTH 则通过影响成骨细胞前体细胞起到促进骨生成的作用<sup>[4]</sup>。在日本曾经对 PTH 1-34 上市后进行了调查研究,在这项研究中,60.8% 的受试者至少完成了 18~24 个月的 PTH 1-34 治疗,结果发现对于腰椎、全髌和股骨颈的骨密度均有改善作用<sup>[5]</sup>。一项在中国人进行的研究中,Zhang 等<sup>[6]</sup>发现,绝经后骨质疏松妇女注射重组人甲状旁腺素片段 1-34 治疗 6 个月,与基线相比可以使腰椎 1~4 的骨密度增加 5.51%,而股骨颈骨密度增加 0.65%,前者差异具有统计学意义而后者统计学检测没有差别。本研究发现,在治疗 6 个月后腰椎骨密度与基线比较,升高 $(1.115 \pm 3.711)\%$ ,而对照组下降了 $(1.773 \pm 2.626)\%$ ,停药后 18 个月的随访发现,PTH 1-34 组腰椎骨密度较基线增加 $(2.210 \pm 8.171)\%$ ,对照组则较基线值下降了 $(2.004 \pm 5.065)\%$ ,两组比较差异具有统计学意义。停药 18 个月时,PTH 1-34 组有 68.75% 的受试者骨密度不低于基线水平,而对照组仅有 19.24% 的骨密度不低于基线水平,两组间比较差异有统计学意义,表明 PTH 1-34 对腰椎的作用至少可维持到停用 18 个月后。6 个月时 PTH 1-34 组全髌骨密度下降了 $(0.498 \pm 2.871)\%$ ,对照组下降了 $(2.004 \pm 5.065)\%$ ,两组比较无明显差异。停药 18 个月时 PTH 1-34 组下降了 $(0.734 \pm 4.266)\%$ ,而对照组下降 $(3.271 \pm 3.003)\%$ ,两组比较差异有统计学意义,表明 6 个月的 PTH 1-34 治疗虽然当时未能取得有统计学意义的变化,但其可以延缓全髌骨密度的丢失,停药后这一作用至少可持续 18 个月。停药 18 个月时 PTH 1-34 组有 56.25% 的受试者骨密度不低于基线值,而对照组只有 15.38% 的受试者骨密度不低于基线值,表明 PTH 1-34 对于全髌的骨密度有保持作用。而对股骨颈骨密度而言,不论是 6 个月还是停药 18 个月,两组间

的骨密度变化差异没有统计学意义,6 个月时为 $(0.127 \pm 4.912)\%$  VS  $(1.959 \pm 4.065)\%$ ,停药 18 个月时为 $(-1.854 \pm 4.184)\%$  VS  $(-2.704 \pm 2.659)\%$ 。在停药 18 个月时,PTH 1-34 组有 37.5% 的受试者的骨密度不低于基线值,而在对照组则为 19.24%,两组间差异没有统计学意义,表明 6 个月的 PTH 1-34 治疗对于股骨颈骨密度没有明显作用。本研究表明对于中国女性,PTH 1-34 6 个月的治疗可以改善腰椎的骨密度,而且这个作用可以持续到停药后的 18 个月。对于全髌骨密度,停药后会见到骨密度的下降,但其幅度低于对照组,表明注射 PTH 1-34 后可以延缓全髌骨密度的丢失。但对于股骨颈的骨密度而言,6 个月的注射不能改善其骨密度,与其他更长时间应用的研究结论相似。

PTH 可以减少动物模型中硬化素的表达,加强 Wnt 信号通路,增加破骨细胞和成骨细胞数量,减少成骨细胞凋亡<sup>[7]</sup>。研究表明,即使每周注射一次甲状旁腺素持续 1 年,也可观察到骨密度的增加<sup>[8]</sup>。但 PTH 1-34 停药后为什么作用仍然会持续存在呢? I 型胶原 C 端交联  $\alpha\alpha/\beta\beta$  比例代表着 I 型胶原异构化的程度。有研究表明,注射甲状旁腺素 1 年时,I 型胶原异构化的标志物比例没有变化,但停用 PTH 1 年,I 型胶原异构化标志物比例则增加,表明 PTH 注射存在着延迟效应,可能与骨的重塑有关<sup>[9]</sup>。本研究发现,即使只注射 6 个月的甲状旁腺素相关肽,在停药后 18 个月时,仍有半数以上观察对象腰椎骨密度高于基线水平,与对照组比较差异有统计学意义。在全髌骨密度比较中,虽然在治疗 6 个月时相对于对照组,治疗组对于全髌骨密度的作用并未显示出优势,但持续随访发现停药后 18 个月,治疗组对于全髌骨密度的维持还是优于对照组,但在股骨颈甲状旁腺素相关肽则不存在类似效应。

由于存在检验误差,一般认为骨密度改善至少高于最小有意义变化才算真正有意义的变化,本研究中平均改善水平很少,而反映个体差异的标准差却很大,表明药物治疗的个体差异比较明显。

在笔者的随访中,两组受试者均未有骨折发生,因试验例数过少,还不能肯定注射 PTH 1-34 6 个月是否可减少脆性骨折的发生,而且这种保护作用在停药后可以维持多久还需要更大样本数量的研究。

本研究中没有严重不良事件发生,其他不良反应在两组中发生均比较低。表明 6 个月的 PTH 1-34 治疗能够很好耐受。

综上所述,注射重组人甲状旁腺素相关肽 6 个

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)