

## · 中医中药 ·

## 续苓健骨方对去卵巢骨质疏松模型大鼠血液钙磷代谢的影响

陈赛楠 吴华嵩 程佑民 叶云金 李生强 谢丽华 陈娟 葛继荣\*

福建省中医药研究院骨质疏松证候基因组学重点实验室, 福建 福州 350003

中图分类号: R274.9 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 04-0528-05

**摘要:** **目的** 研究续苓健骨方对去卵巢骨质疏松模型大鼠骨密度、骨微结构和血液钙磷代谢的影响。**方法** 将40只6月龄雌性SD大鼠随机分为假手术组、模型组、续苓健骨方组[12.71 g/(kg·d)]和碳酸钙组[104.19 mg/(kg·d)],假手术组仅切除卵巢周围脂肪,其余组行双侧卵巢切除术后建立骨质疏松模型。药物干预12周后取材,通过双能X线骨密度仪检测左侧胫骨骨密度,经Masson染色观察右侧胫骨组织显微结构,生化检测血清抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)、血钙和血磷水平。**结果** 与假手术组相比,模型组骨密度显著降低,骨小梁断裂稀疏、排列不规则,TRAP表达增加,血钙含量降低,血磷含量升高。与模型组相比,续苓健骨方组骨密度增加,骨小梁数量增加、排列较规则,TRAP表达降低,血钙含量升高,血磷含量降低。**结论** 续苓健骨方可提高去卵巢骨质疏松大鼠胫骨骨密度并改善骨组织微结构,其机制可能与调控血钙磷代谢稳态有关。

**关键词:** 骨质疏松症;续苓健骨方;骨密度;血钙;血磷

**The effect of Xuling jianggu prescription on blood calcium and phosphorus metabolism in ovariectomized osteoporosis model rats**

CHEN Sainan, WU Huasong, CHENG Youmin, YE Yunjin, LI Shengqiang, XIE Lihua, CHEN Juan, GE Jirong\*

Key Research Laboratory of Osteoporosis Syndrome Genomics, Fujian Institute of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350003, China

\* Corresponding author: GE Jirong, Email: gjrrjgcy@sohu.com

**Abstract:** **Objective** To study the effects of Xuling jianggu prescription on bone mineral density (BMD), bone microstructure and blood calcium and phosphorus metabolism in ovariectomized osteoporosis model rats. **Methods** Forty female 6-month-old SD rats were randomly divided into 4 groups: sham operation group, model group, Xuling jianggu prescription group [12.71 g/(kg·d)] and calcium carbonate group [104.19 mg/(kg·d)], the sham operation group only had fat around the ovary removed, and the other group underwent bilateral ovariectomy to establish a model of osteoporosis. After 12 weeks of drug intervention, BMD of the left tibia was detected by dual-energy X-ray absorptiometry. The microstructure of the right tibia was observed by Masson staining. Tartrate resistant acid phosphatase, serum calcium and serum phosphorus were detected by serum biochemistry. **Results** Compared with the sham group, the BMD of the model group was significantly decreased, the trabecular bone was fractured, sparse and irregularly arranged, the expression of TRAP increased, the serum calcium content decreased and the serum phosphorus content increased. Compared with the model group, the BMD of the Xuling jianggu group increased, the number of trabecular bone increased and the arrangement was regular, the expression of TRAP decreased, the serum calcium content increased, and the blood phosphorus content decreased. **Conclusion** Xuling jianggu prescription can improve BMD of the tibia of ovariectomized osteoporosis rats and improve the microstructure of the bone tissue. Its mechanism may be related to the regulation of serum calcium and phosphorus metabolism steady state.

**Key words:** osteoporosis; Xuling jianggu prescription; bone mineral density; serum calcium; serum phosphorus

基金项目: 福建省公益类科研院所基本科研专项项目(2017R1035-4, 2015R1035-13); 福建省卫生计生青年科研课题(2017-1-79); 福建省卫生计生委中医药科研课题(2017FJZYLC102)

\* 通信作者: 葛继荣, Email: gjrrjgcy@sohu.com

绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMOP)属I型高转换型原发性骨质疏松症,是由于绝经后卵巢功能衰退、雌激素水平降低引起的骨吸收亢进,进而骨重建失衡导致骨量降低、

骨微结构破坏、骨折风险性增加的全身性骨骼疾病<sup>[1]</sup>。随着人口老龄化程度加剧,其发病率逐年上升,骨折致畸、致残是最常见且最严重的并发症,严重影响老年人的生活质量<sup>[2]</sup>。骨质疏松症病因多与性别、营养、内分泌、遗传等因素密切相关<sup>[3]</sup>,其发病机制较为复杂,钙代谢紊乱是重要的病理机制之一<sup>[4]</sup>,因此纠正机体负钙代谢是防治 PMOP 的有效措施之一。

中医理论认为骨质疏松症的发生与肾、脾关系密切,肾主骨生髓,肾精亏虚不足以充养骨髓,“肾为先天之本”“脾为后天之本”,肾脾相互影响,互为因果。肾虚可致脾虚,脾失运化,脾气不足,则骨髓空虚、骨骼失养而成骨痿。续苓健骨方是葛继荣教授长期致力于骨质疏松症中药新药临床试验并结合临床实践,依据补肾壮骨、益气健脾、活血祛瘀而提出的指导用药,是治疗绝经后骨质疏松症肾虚血瘀证的中药验方,辨证论治、整体调控,可有效提高患者骨密度、缓解临床症状。为进一步探讨其治疗机制,本实验采用双侧卵巢切除术建立大鼠骨质疏松模型,观察续苓健骨方对大鼠胫骨骨密度、胫骨组织显微结构、骨代谢指标 TRAP、血钙和血磷含量的影响,探讨续苓健骨方防治绝经后骨质疏松症的潜在作用机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

**1.1.1 实验动物:**SPF 级 3 月龄未孕雌性 SD 大鼠 40 只,体重(240±10)g,购自上海禹堃实验动物有限公司,许可证号:SCXK(沪)2016-0003。实验动物饲养于福建省中医药研究院比较医学中心,合格证号:医动字第 23-016 号。

**1.1.2 实验药物:**续苓健骨方由骨碎补、茯苓、白术、陈皮、赤芍和甘草等 12 味中药组成,每剂总重量 122 g,购自福建鹭燕中宏医药有限公司;碳酸钙 D3 片(Ⅱ),规格:钙 500 mg、维生素 D3200 IU,北京康远制药有限公司,批准文号:国药准字 H20093675,批号:20170328。

**1.1.3 主要试剂与仪器:**戊巴比妥钠(Sigma-Aldrich)、多聚甲醛(国药集团化学试剂有限公司)、乙二胺四乙酸二钠(国药集团化学试剂有限公司)、无水乙醇(国药集团化学试剂有限公司)、抗酒石酸性磷酸酶检测试剂盒(碧云天生物技术)、钙测试盒(南京建成生物工程研究所)、磷测试盒(南京建成生物工程研究所)、酶标仪(BIO-TEK, LX-800)、

双能 X 线骨密度仪(HOLOGIC, Discovery WS/N 89006)、组织脱水机(亚光, ZT-14V2)、石蜡包埋机(亚光, YB-7LF)、石蜡切片机(Leica, RM2255)、玻片数字扫描仪(3D HISTECH, Pannoramic 250, Pannoramic MIDI)。

### 1.2 方法

**1.2.1 模型制备:**SD 大鼠饲养至 6 月龄,随机分为假手术组、骨质疏松模型组、续苓健骨方组、碳酸钙组,每组 10 只。除假手术组外,其余组行双侧卵巢切除术制备模型<sup>[5]</sup>。术前一天禁食不禁水,称重,2%戊巴比妥钠按 0.2 mL/100 g 剂量行腹腔注射麻醉,仰卧位固定,备皮,于腹部正中中线作一长约 1.5 cm 的切口。沿腹白线打开腹腔,沿 Y 型子宫寻找双侧粉红色桑葚状卵巢,结扎,彻底摘除卵巢,逐层缝合,术后肌注青霉素 8 万单位,连续 3 d。假手术组采用相同手术方法,切除卵巢附近相等量脂肪组织。

**1.2.2 药物干预:**于术后 4 周进行药物干预,大鼠灌胃剂量根据实验动物体表面积换算,续苓健骨方组灌胃剂量为 12.71 g/(kg·d),碳酸钙组灌胃剂量为 104.19 mg/(kg·d),假手术组、模型组给予等量生理盐水灌胃,每日 1 次,连续灌胃 12 周,于灌胃结束后取材。

**1.2.3 血清生化:**行腹主动脉采血,全血静置 2 h,3 000 r/min、离心 10 min。吸取血清,严格按照抗酒石酸性磷酸酶、钙、磷测试盒说明书操作,酶标仪测定样本吸光度,绘制标准曲线,计算血清抗酒石酸性磷酸酶、钙、磷含量。

**1.2.4 骨密度测量:**取左侧胫骨,尽量去除肌肉、周围软组织,用生理盐水沾湿纱布包裹保存,固定位置。双能 X 线骨密度仪采用小动物扫描模式,自选工具选定 ROI 区域,读取样本骨密度,打印测量结果。

**1.2.5 病理学观察:**取右侧胫骨置 4%多聚甲醛中常温固定 48 h,10% EDTA(pH 7.2~7.4)脱钙,每 3 日更换一次,常温脱钙 6 周至刀切无阻力感。水洗,梯度乙醇脱水、二甲苯透明、石蜡包埋,胫骨冠状面为切面,4 μm 厚连续切片,60℃烤片 2 h,切片脱蜡至水,Bouin's 固定液固定 1 h,水洗至无色,丽春红染液染色 10 min,水洗,磷钼酸分色镜下控制,固绿染液染色 3 min,水洗,中性树脂封片,玻片明场全视野扫描,观察骨组织显微结构。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件分析,实验数值以( $\bar{x} \pm s$ )表

示,正态分布、多组间计量资料采用单因素方差分析,非正态分布采用非参检验, $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 骨密度

与假手术组相比,模型组胫骨骨密度显著降低( $P<0.01$ ),提示绝经后骨质疏松症模型复制成功;与模型组相比,续苓健骨方组骨密度提高( $P<0.05$ ),碳酸钙组骨密度略有提高,但差异不具有统计学意义;结果显示续苓健骨方的药效作用,见表 1。

2.2 病理学观察

胫骨 Masson 染色可见假手术组骨髓线(黑色箭头)下骨小梁量多、紧密,排列规则、分布均匀,骨小

表 1 大鼠胫骨骨密度测量结果( $\text{g}/\text{cm}^2, \bar{x}\pm s$ )

Table 1 Results of bone mineral density in the rats ( $\text{g}/\text{cm}^2, \bar{x}\pm s$ )

| 组别     | BMD                    |
|--------|------------------------|
| 假手术组   | $0.4168\pm0.0212^{**}$ |
| 模型组    | $0.3321\pm0.0101^{##}$ |
| 续苓健骨方组 | $0.3671\pm0.0135^*$    |
| 碳酸钙组   | $0.3494\pm0.0149^{##}$ |
| 统计值    | 0.000                  |

注:与假手术组相比, $^*P<0.05$ ;与假手术组相比, $^{##}P<0.01$ ;与模型组相比, $^*P<0.05$ ;与模型组相比, $^{**}P<0.01$ 。

梁间距小,相互连接成网状,骨髓腔未见明显脂滴聚集(图 1 A)。模型组可见骨小梁稀疏,排列不规则、分布不均匀,骨小梁间距显著增加,可见骨小梁断点,骨小梁丢失部位以髓腔正中最为显著、依次向腓骨侧扩散,骨髓腔内可见脂滴显著增加(图 1B)。与模型组相比,续苓健骨方组骨小梁数量增加,分布较

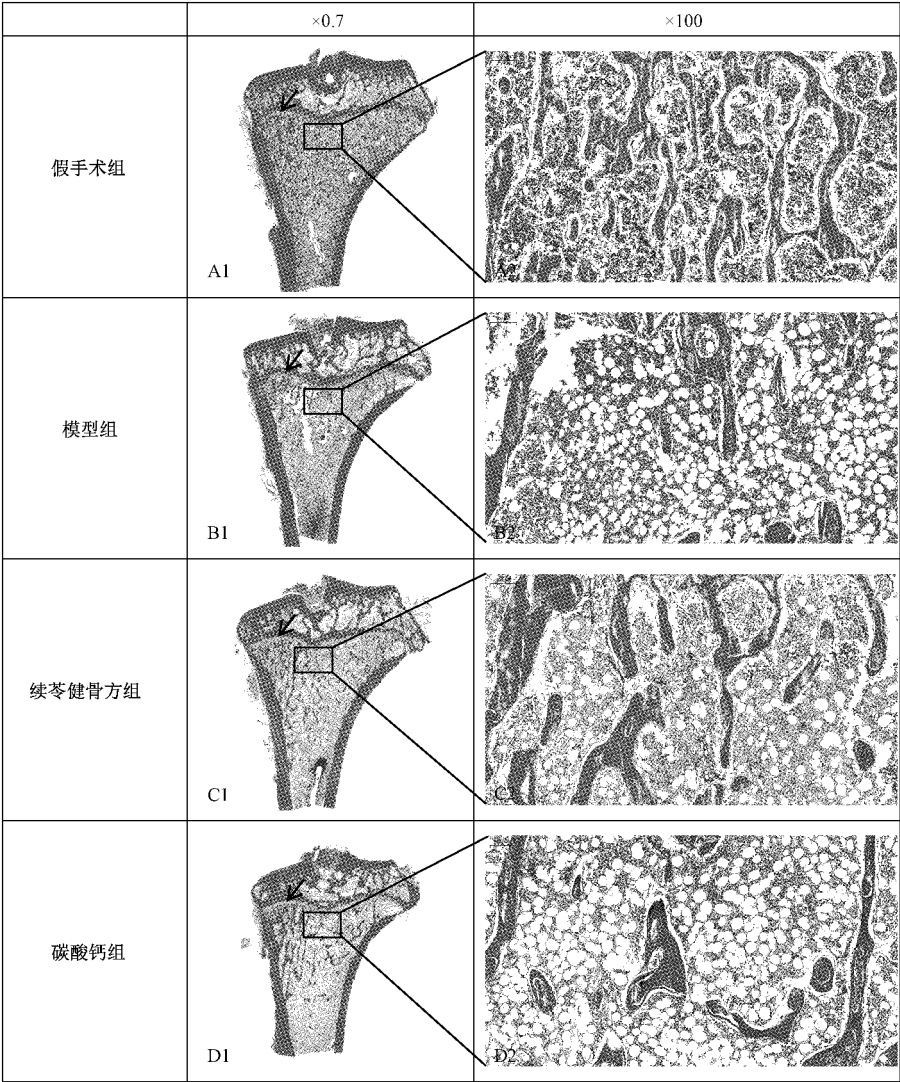


图 1 胫骨近端冠状面 (Masson 染色,  $\times 0.7, \times 100$ ) (黑色箭头:骨髓线)

Fig.1 The coronal plane of proximal tibia (Masson staining,  $\times 0.7, \times 100$ )

均匀,骨小梁间距缩小,髓腔内脂滴数量较少(图 1C);碳酸钙组骨小梁疏松程度介于模型组和续苓健骨方组之间,骨组织结构达到一定程度的改善(图 1D)。

于骨髓线下中央部位镜下( $\times 50$ )计算骨小梁面积,与假手术组相比,模型组骨小梁面积显著降低( $P<0.01$ );与假手术组相比,续苓健骨方组( $P<0.01$ )、碳酸钙组( $P<0.05$ )骨小梁面积上升,见表 2。

表 2 大鼠胫骨骨小梁面积( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Results of tibia trabecular area in the rats ( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别     | 骨小梁面积                           |
|--------|---------------------------------|
| 假手术组   | 82 3795.38 $\pm$ 5 2632.602**   |
| 模型组    | 30 6778 $\pm$ 5 3372.28**       |
| 续苓健骨方组 | 50 1549.75 $\pm$ 6 2024.398***  |
| 碳酸钙组   | 45 5150.75 $\pm$ 10 4832.523*** |
| 统计值    | 0.000                           |

注:与假手术组相比,\* $P<0.05$ ;与假手术组相比,\*\* $P<0.01$ ;与模型组相比,\* $P<0.05$ ;与模型组相比,\*\* $P<0.01$ 。

### 2.3 血清生化

与假手术组相比,模型组 TRAP 活性显著升高( $P<0.01$ );与模型组相比,续苓健骨方组 TRAP 活性降低( $P<0.05$ ),碳酸钙组 TRAP 活性稍降低,但差异没有统计学意义。结果显示续苓健骨方可降低破骨细胞活性,降低骨吸收量。与假手术组相比,模型组血钙降低( $P<0.05$ )、血磷升高( $P<0.05$ );与模型组相比,续苓健骨方组血钙升高( $P<0.05$ )、血磷降低( $P<0.05$ ),碳酸钙组血钙稍升高、血磷稍降低,但差异没有统计学意义。结果显示续苓健骨方在一定程度上恢复了钙磷代谢稳态。见表 3。

表 3 大鼠 TRAP、血钙、血磷含量( $\text{mmol/L}$ , $\bar{x}\pm s$ )

Table 3 Results of TRAP, serum calcium and serum phosphorus in the rats ( $\text{mmol/L}$ , $\bar{x}\pm s$ )

| 组别     | TRAP                   | 血钙                   | 血磷                   |
|--------|------------------------|----------------------|----------------------|
| 假手术组   | 24.8685 $\pm$ 3.6685** | 2.5728 $\pm$ 0.3534* | 2.5945 $\pm$ 0.2061* |
| 模型组    | 34.8856 $\pm$ 7.5827** | 2.278 $\pm$ 0.0786#  | 2.9519 $\pm$ 0.2183# |
| 续苓健骨方组 | 28.8877 $\pm$ 4.5355** | 2.4163 $\pm$ 0.2263* | 2.6125 $\pm$ 0.3278* |
| 碳酸钙组   | 31.6902 $\pm$ 5.1974#  | 2.361 $\pm$ 0.1148   | 2.7156 $\pm$ 0.4323  |
| 统计值    | 0.007                  | 0.021                | 0.066                |

注:与假手术组相比,\* $P<0.05$ ;与假手术组相比,\*\* $P<0.01$ ;与模型组相比,\* $P<0.05$ ;与模型组相比,\*\* $P<0.01$ 。

## 3 讨论

骨质疏松症(osteoporosis, OP)中以绝经后骨质疏松症多见,钙磷代谢紊乱是重要病理机制之一。钙是人体的必需元素,99%的钙以羟磷灰石结晶的

方式储存于骨组织中,1%的钙分布于体液和软组织中,两者处于动态平衡;游离钙是重要的第二信使,参与凝血、肌肉收缩等重要生理过程<sup>[6-7]</sup>。磷也是人体的必需元素,86%的磷以磷酸钙形式存储于骨组织中,14%的磷分布于细胞中,是核酸、三磷酸腺苷和骨骼等组织的重要组成部分,参与并维持机体正常生理功能。磷需协同钙和维生素 D 共同维持其正常的生理功能<sup>[8]</sup>。机体内存在精细的钙磷平衡调节机制,肠、肾、骨是调控钙磷代谢的主要靶器官<sup>[9]</sup>,1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub><sup>[10]</sup>、甲状旁腺素(PTH)<sup>[11]</sup>、降钙素(CT)<sup>[9]</sup>是调控钙磷代谢的主要激素,协同调控血钙磷吸收、尿钙磷重吸收与排泄、骨钙磷沉积与释放,共同维持机体内的钙磷代谢平衡。

雌激素是重要的骨代谢调控激素,对钙磷代谢起着重要的调控作用<sup>[12]</sup>。雌激素对骨组织的主要作用是抑制骨吸收,作用一为促进 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 合成,增加肠钙吸收,有利于骨钙沉积;作用二是降低机体对 PTH 的敏感性,降低升钙降磷作用,抑制骨吸收;作用三是促进 CT 分泌,抑制破骨细胞活动,降低骨钙释放入血。绝经后雌激素水平急速降低,1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 合成降低,PTH 敏感性升高,CT 抑制破骨细胞作用减弱,引起的肠钙吸收减少,尿钙重吸收率降低、排泄增加,骨吸收和骨形成失衡,骨重建呈高转化,骨吸收、骨形成均增强,但骨吸收作用强于骨形成作用。正常人血清钙磷乘积是 35~40,钙磷比值影响骨代谢<sup>[13]</sup>;血清钙与血清磷呈负相关,血清钙降低则血清磷升高,血清钙升高则血清磷降低;低钙高磷引起 PTH 分泌增加,导致骨吸收作用加强、骨重建紊乱,从而影响骨密度<sup>[14]</sup>。

中医将骨质疏松症归“骨痿”“骨枯”范畴,病变在骨,病位在肾,与肝脾胃紧密相关。肾精亏虚、脾胃虚弱、气滞血瘀为主要病机,采用补肾填精、健脾和胃、活血散瘀的治则,选用续苓健骨方为临床治疗绝经后骨质疏松症肾虚血瘀证验方,以续断、骨碎补为君药,补肝肾强筋骨;白术、茯苓、陈皮为臣药,益气健脾;配赤芍清热凉血、女贞子等为佐药,滋阴补肾;甘草为使药,调和药性。共奏补肾壮骨、益气健脾、活血通络止痛之功效。本实验结果显示,与假手术组相比,模型组骨小梁数量显著下降,血钙降低而血磷升高,钙磷代谢紊乱,呈负钙平衡状态;经续苓健骨方干预 12 周后,血钙升高而血磷降低,经双能 X 线骨密度仪测量显示骨密度升高,且经 Masson 染色显示骨小梁数量和分离度具有了改变。结果表明本方在一定程度上纠正了负钙平衡,恢复了钙磷稳

态,下调了骨重建速率以改善去卵巢大鼠骨质疏松状况。药理研究表明,章轶立等<sup>[16]</sup>筛选出骨碎补治疗 OP 的 4 个关键作用靶标:甲状旁腺素 1 受体(PTH1R)、甲状旁腺素 2 受体(PTH2R)、降钙素受体基因(CALCR)、SPTBN1 基因(SPTBN1)<sup>[15]</sup>;白术提取物(AMK)可通过调节小肠上皮细胞(IEC-6)发挥黏膜保护和修复作用;茯苓多糖对肠道黏膜免疫系统具调节作用<sup>[17]</sup>;女贞子粗提物可促进维生素 D 受体和钙结合蛋白表达,促进肠钙吸收,抑制尿钙排泄<sup>[18]</sup>。单纯碳酸钙 D3 片(Ⅱ)的治疗对骨量影响较为有限,不能预防 50 岁以上人群骨折的发生<sup>[19]</sup>。补钙属于骨质疏松症的基础治疗,应根据骨质疏松症的类型,选用双膦酸盐类<sup>[20]</sup>、选择性雌激素受体调节剂<sup>[21]</sup>、PTH<sup>[22]</sup>等药物共同进行治疗。

本实验结果初步显示了续苓健骨方能够通过调控钙磷代谢从而提高去卵巢大鼠骨密度并改善骨组织微结构,但如何调控钙磷代谢,是否通过促进肠钙吸收、降低尿钙排泄、促进骨钙沉积等问题,还需后续进一步深入研究来探讨其调控机制,为续苓健骨方的临床应用提供实验基础。

### 【参 考 文 献】

- [1] Black DM, Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis[J]. N Engl J Med, 2016, 374(21):2096-2097.
- [2] Cosman F, de Beur SJ, LeBoff SF, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis[J]. Osteoporos Int, 2014, 25(10): 2359-2381.
- [3] Rongtao Cui, Lin Zhou, Zuohong Li, et al. Assessment risk of osteoporosis in Chinese people: relationship among body mass index, serum lipid profiles, blood glucose, and bone mineral density[J]. Clin Interv Aging, 2016(11): 887-895.
- [4] Redmond J, Jarjou LM, Zhou B, et al. Ethnic differences in calcium, phosphate and bone metabolism[J]. Proc Nutr Soc, 2014, 73(2):340-351.
- [5] Mathavan N, Turunen MJ, Tägil M, et al. Characterising bone material composition and structure in the ovariectomized (OVX) rat model of osteoporosis[J]. Calcif Tissue Int, 2015, 97(2): 134-144.
- [6] Zhu K, Prince RL. Calcium and bone[J]. Clin Biochem, 2012, 45(12):936-942.
- [7] Vaishali V, Ran W, Leyla O, et al. Vitamin D, calcium homeostasis and aging[J]. Bone Res, 2016, 4: 16041.
- [8] Calvo MS, Tucker KL. Is phosphorus intake that exceeds dietary requirements a risk factor in bone health? [J] Ann N Y Acad Sci, 2013, 1301:29-35.
- [9] Kovacs CS. Bone development and mineral homeostasis in the fetus and neonate: roles of the calcitropic and phosphotropic hormones[J]. Physiol Rev, 2014, 94(4):1143-1218.
- [10] Christakos S. Recent advances in our understanding of 1, 25-dihydroxyvitamin D(3) regulation of intestinal calcium absorption[J]. Arch Biochem Biophys, 2012, 523(1): 73-76.
- [11] Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. PTH and Vitamin D[J]. Compr Physiol, 2016, 6(2):561-601.
- [12] James C. Fleet, Ryan D. Schoch. Molecular Mechanisms for Regulation of Intestinal Calcium Absorption by Vitamin D and Other Factors[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2010, 47(4): 181-195.
- [13] Lee KJ, Kim KS, Kim HN, et al. Association between dietary calcium and phosphorus intakes, dietary calcium/phosphorus ratio and bone mass in the Korean population[J]. Nutr J, 2014, 13(1): 114.
- [14] Anderson J, Adatorwovor R, Roggenkamp K, et al. Lack of Influence of Calcium/Phosphorus Ratio on Hip and Lumbar Bone Mineral Density in Older Americans: NHANES 2005-2006 Cross-Sectional Data[J]. J Endocr Soc, 2017, 1(5): 407-414.
- [15] 章轶立,唐彬,姜俊杰,等.整合药理学视角下的骨碎补治疗骨质疏松症作用机制研究[J].中国中药杂志,2018;1-9.
- [16] 肖洪贺,郭周全,郑晟,等.茯苓不同提取部位对小鼠胃肠运动功能的抑制作用研究[J].中国现代中药,2017,19(5):679-683,705.
- [17] 孙晓雨,崔子寅,张明亮,等.枸杞多糖和茯苓多糖对免疫抑制小鼠免疫增强及对肠道黏膜的免疫调节作用[J].中国兽医学报,2015,35(3):450-455.
- [18] 张明发,沈雅琴.女贞子及其活性成分抗骨质疏松症的研究进展[J].药物评价研究,2014,37(6):566-571.
- [19] Zhao JG, Zeng XT, Wang J, et al. Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. JAMA, 2017, 318(24):2466-2482.
- [20] Eriksen EF, Díez-Pérez A, Boonen S. Update on long-term treatment with bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: a systematic review[J]. Bone, 2014, 58:126-135.
- [21] Lim SY, Bolster MB. Current approaches to osteoporosis treatment[J]. Curr Opin Rheumatol, 2015, 27(3):216-224.
- [22] Tsai JN, Nishiyama KK, Lin D, et al. Effects of Denosumab and Teriparatide Transitions on Bone Microarchitecture and Estimated Strength: the DATA-Switch HR-pQCT study[J]. J Bone Miner Res, 2017, 32(10):2001-2009.

(收稿日期:2018-07-06;修回日期:2018-08-13)