

老年骨质疏松常用治疗药物的研究现状及展望

李沫¹ 王海旻¹ 王丽娟¹ 肖建林² 高忠礼² 蔡寒青¹

【摘要】 骨质疏松是常见的老年疾病之一,目前尚无有效的根治方法。药物治疗作为骨质疏松患者早期预防用药在改善临床症状,防止骨折发生具有重要的作用。随着骨质疏松治疗药物的种类逐年增多,对药物的疗效及副作用方面的理解也越来越多。本文对骨质疏松的实验室及临床相关研究进行阐述,就骨质疏松药物治疗方面的有效性及安全性进行综述,以此对临床治疗提供参考。

【关键词】 骨质疏松症; 药物治疗; 双膦酸盐; 甲状旁腺素

The present and progress of common drug therapy in treating senile osteoporosis Li Mo¹, Wang Haiwei¹, Wang Lijuan¹, Xiao Jianlin², Gao Zhongli², Cai Hanqing¹. ¹Department of Endocrinology, ²Department of Orthopaedics, the Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, China

Corresponding author: Cai Hanqing, Email: agseng@163.com

【Abstract】 Osteoporosis is a very common disease among elderly people but still no effective therapy to cure. Drug therapy as the prevent treatment in osteoporosis has been proved valuable in releasing the clinical symptom and prevent the progress of fracture. With the increasing variety of osteoporosis drugs, the comprehension of the effect and side effect of drugs are growing. The laboratory and clinical studies of osteoporosis were reviewed, and the efficacy and safety of drug were summarized in this article, hopefully it can provide theoretical basis for clinical treatment of osteoporosis.

【Key words】 Osteoporosis; Drug therapy; Bisphosphonates; Parathyroid hormone

骨质疏松症是以全身骨量减少,骨小梁微结构破坏,骨折风险增加为特征的全身性疾病,目前全球有2亿人患有该疾病^[1-2],我国约有1.4亿骨质疏松症患者,其中40岁以上人群的患病率为24.6%^[3]。骨质疏松会增加骨折风险,降低生活质量,增加患者的死亡率。骨骼主要是通过破骨细胞对旧骨的再吸收,然后由成骨细胞形成新骨的过程来进行重塑^[4]。骨质疏松的防治包括:基础措施、药物干预以及康复治疗。基础措施主要是调整健康的生活方式,补充充足的钙剂,成人建议每日摄入800 mg钙元素,而50岁以上的老年人建议摄入1 000~1 200 mg的钙元素,尽可能以饮食为主,若不足可服用含钙的药物^[5]。而维生素D的作用是增加肠道对钙的吸收,从而促进骨骼矿化,保持肌肉组织力量,改善平衡力及降低骨折风险,每日推荐常规剂量为400 IU,65岁以上老年人由于日照缺乏和维生素D摄入能力的降低,每日可增加至600 IU维生素D^[6-7],这些均为防止骨质疏松基础措施必不可少的药物。

目前骨质疏松治疗药物包括两大类,一类为抗骨吸收的药物,另一类为促进骨骼形成的药物^[8]。抗吸收治疗包括双膦酸盐、核因子- κ B配体受体抑制剂和选择性雌激素受体调节剂,它们可引起破骨细胞的凋亡(双膦酸盐)或抑制破骨细胞募集(选择性雌激素受体调节剂)。特立帕肽和安巴

洛他定均为甲状旁腺素类似物,是促进骨形成的药物,而安巴洛他定只有美国可以销售^[9]。而本文主要介绍骨质疏松的药物治疗。

一、双膦酸盐

Fleisch团队于1969年首次报道了双膦酸盐能抑制磷酸钙在体内的溶解,同时极强的亲和力产生于骨基质表面,最终抑制体内骨重吸收的进程^[9-10]。因此双膦酸盐也被认为是能够有效治疗骨吸收过度所致的骨性疾病的药物,如Paget骨病、绝经后骨质疏松等。其作用机制主要是:(1)直接作用于破骨细胞:抑制破骨细胞的增殖和凋亡,从而使破骨细胞的数量减少,抑制破骨细胞的活性,并抑制骨基质的重吸收,同时抑制c-FOS表达,引起疼痛阈值的升高,减少患者的痛感。(2)双膦酸盐可直接与骨基质相结合,影响因素如下:①骨骼重吸收率被降低,主要是由于双膦酸盐能够在骨基质表面聚集,双生碳中的羟基参与之结合过程,增加了双膦酸盐与骨的结合能力;②随着酯基数量的增加,双膦酸盐的结合能力降低;③酯基的位置影响了双生碳的结合能力。(3)抑制生成破骨细胞的炎症介导因子:如抑制肿瘤坏死因子、白细胞y67介素-1、白细胞介素-6以及神经生长因子,从而抑制破骨细胞活性和破骨前体细胞分化,以及减少骨小梁的丢失^[11]。双膦酸盐药物按照时间顺序可分为三代药物:第一代不含氮的双膦酸盐,代表药物主要有依替膦酸钠,目前临床已经较少应用;第二代代表的药物为替鲁膦酸钠;第三代含有双氮环结构的唑来膦酸盐,其结合羟基磷灰石的能力能够被

特殊的双氮环形结构加强^[12]。多项骨质疏松治疗指南中之处,双膦酸盐被推荐为治疗骨质疏松患者的重点药物。双膦酸盐通过静脉注射后通常会急性反应,以发热为主伴有寒战及类感冒样症状,口服非甾体类抗炎药可预防这些急性反应中的大多数。非典型股骨骨折也是其易出现的并发症^[13],常发生于长期服用双膦酸盐的骨质疏松患者,因为骨重建能力受损,且骨髓间隙修复能力减弱,并增加骨髓脆性,长期服用双膦酸盐患者的非典型骨折发生率是服用其它防治骨松药物患者的54~55倍^[14]。大量实验数据证明应用双膦酸盐时间越长,下颌骨骨坏死的坏死率越高,唑来膦酸盐是最常导致下颌骨坏死的双膦酸盐。口服双膦酸盐药物主要引起上消化道反应,表现为上腹部疼痛,或恶心伴有呕吐等症状,不良反应主要由于双膦酸盐刺激消化道粘膜细胞引起,也因不用或少量水服用有关,减少不良反应的方法主要是大于200 ml的水送服,以及服药后保持站立或上半身直立状态30 min。静脉注射给药方式主要引起肾脏毒性,静脉注射双膦酸盐时,大量钙离子和双膦酸盐形成复合物集聚于肾内而引起肾损伤。口服双膦酸盐因需通过胃肠吸收收入血,进入血液循环的时间明显慢于静脉注射,可很大程度降低肾毒性^[15]。

二、核因子- κ B配体抗体受体(RANKL)抑制剂

核因子 κ B受体活化因子配体抑制剂,能够通过抑制RANKL与其受体的结合,使破骨细胞形成减少,降低破骨细胞的功能和存活率,从而使骨吸收降低,增加骨组织和骨基质含量,增强松质骨和皮质骨的强度^[16],目前临床上应用的药物为狄诺塞麦,其为单克隆抗体,主要用于治疗女性绝经后骨质疏松,前列腺癌、乳腺癌、骨转移瘤以及多发性骨髓瘤等引起的骨质破坏。低血钙是其最常见的并发症,肾功能正常的患者在使用狄诺塞麦时,极少发生有症状的低钙血症^[17],因此多数患者在使用狄诺塞麦过程中无需监控肾功能,剂量也不需要根据肾功能调整^[18],但是4期或5期慢性肾衰(chronic kidney disease, CKD)患者使用该药过程中,低钙血症发生率较高^[17]。有少数患者注射狄诺塞麦后会持续数周甚至数月发生低血钙症状,需要持续监控并进行口服甚至静脉补钙和维生素D。下颌骨坏死是使用狄诺塞麦的另一个严重并发症,原因可能与其抑制骨转化有关,且发生率与剂量呈正相关^[19],因此在应用该药前应避免装假牙、种植牙、口腔手术以及口腔健康较差等高风险患者。另外,由于RANKL/RANK交互作用不仅存在于骨代谢,还普遍存在于树突状细胞、T细胞等免疫细胞中,免疫功能受损导致的感染也可由应用狄诺塞麦引起,甚至影响生殖发育。因此,有研究显示消化系统、泌尿系统、耳部严重感染以及蜂窝织炎、心内膜炎等发生风险的增加与狄诺塞麦的使用相关^[20]。

三、选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulators, SERMs)

SERMs类药物通过与雌激素受体结合,在不同靶组织中改变受体的空间构象,从而在机体组织中发挥协同或拮抗雌激素的不同生物作用,而雌激素主要是通过抑制破骨细胞的作用和发展,最终达到防治骨质疏松的作用。雷洛昔芬是第

二代SERMs,是一类具有510.04 g/mol分子量和3.81辛醇/水分配系数的药物,在临床中用于预防和治疗骨质疏松症。除治疗绝经后骨质疏松症外,雷洛昔芬在长期女性激素替代疗法中作为雌激素替代物,使绝经后妇女侵袭性乳腺癌的患病风险明显降低^[21-22]。但静脉血栓栓塞是雷洛昔芬主要的不良反应,应用其治疗骨松后发现静脉血栓栓塞症(包括深静脉血栓,肺栓塞和视网膜静脉血栓)患病风险是其它治疗方法的4~7倍,但没有增加白内障、胆囊疾病、子宫内膜增生或子宫内膜癌的发病风险^[23-24]。

四、甲状旁腺素类似物(parathyroid hormone analogue, PTHa)

PTHa是促进骨质形成的代表药物,临床常用的PTHa为特立帕肽,是重组人甲状旁腺素氨基端1-34活性片段。小剂量间断应用PTHa可使成骨细胞活性受到刺激,促进骨形成及增加骨密度,从而改善骨质量,使脆性骨折的发生风险明显降低。特立帕肽为一种注射用制剂,推荐每天20 mcg为最佳治疗剂量,用法为皮下注射于腹部或者大腿外侧。Neer团队研究使用不同剂量的特立帕肽治疗绝经后骨质疏松症患者,研究表明特立帕肽可以显著降低非椎体骨折和新发椎体骨折的风险,同时全身骨、椎体、股骨颈的密度均明显增加^[25]。Saag团队进行了一项比较阿仑膦酸钠和特立帕肽治疗糖皮质激素诱发所致骨质疏松症疗效的随机、双盲研究,结果显示,在降低脆性骨折(新发椎体骨折)事件以及改善脊柱和髌部骨密度上,特立帕肽明显由于阿仑膦酸钠。而对于其它部位的骨折,二者没有明显区别^[26]。安巴洛他定是第二个重组人甲状旁腺素1-34片段类似物,主要用于绝经后骨质疏松的治疗。Miller团队的实验结果提示在使用安巴洛他定一年半后,新发椎体骨折和非椎体骨折的风险与对照组相比分别降低了86%和43%^[27]。安巴洛他定作为一种注射剂,其推荐最佳剂量为每天80 mcg,脐周皮下注射。需要关注的是,甲状旁腺素类似物因其增加实验大鼠骨肉瘤不良事件的发生率,限制其疗程为二年。但是,安巴洛他定比特立帕肽在经济方面更有优势,相同的治疗时间及疗效,安巴洛他定治疗费用大概是特立帕肽的50%。安巴洛他定不良反应包括高血钙、直立性低血压等。因此,该药不适用于既往存在原发性甲状旁腺功能亢进或高血钙的患者。

五、其它抗骨质疏松药物

锶(strontium)是人体必需的微量元素之一,它的化学结构与镁和钙类似,在正常人的骨骼系统中存在少量的锶元素。合成锶盐代表药物为雷奈酸锶,主要用于治疗绝经后骨质疏松的妇女,可以降低发生椎骨和非椎骨骨折的风险。大量的实验证据均证实其可作用于成骨细胞,促进骨形成,抑制破骨细胞,降低骨吸收,应用了雷奈酸锶后,椎体、髌部及股骨等脆性骨折的发生风险显著降低^[28]。动物实验结果显示,雷奈酸锶作用于增殖或分化阶段的小鼠小腿细胞,其中成骨细胞标志物碱性磷酸酶、骨唾液酸蛋白和骨钙素的表达均增加,并伴有骨结节数量的增加,进一步证实了其刺激成骨细胞的形成。另一方面,应用雷奈酸锶治疗后,发现成熟

破骨细胞数量明显减少且伴有活性降低。该体外实验证实了雷耐酸锶作为合成代谢剂,通过其对成骨细胞分化和功能的积极作用刺激骨形成,并通过破坏肌动蛋白细胞骨架组织来降低破骨细胞分化和功能,进一步证实了其在体内对骨重塑的双重作用^[29]。另一实验证明,雷耐酸锶在不同动物的骨组织中,还可以抑制破骨细胞对骨的吸收,刺激成骨细胞,加速骨质形成,提高骨质的质量^[30]。雷奈酸锶药物总体具有较可靠的安全性,常见的不良反应包括头痛、消化道症状、皮肤过敏、IgA 大疱性皮肤病等,多数不良反应出现在治疗早期发生且症状较轻,多为暂时性并可耐受。药物疹伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状为罕见的不良反应^[31]。既往有静脉血栓病史的患者以及有药物过敏史者,应谨慎应用雷奈酸锶。但骨质疏松症和相关的健康问题导致活动能力下降也是血栓发生的高危险因素。另外,创伤和骨科手术也是静脉血栓的高危险因素之一。有研究表明,手术可使静脉血栓发生风险增加16倍。在一项对关键Ⅲ期临床研究的荟萃分析表明,雷奈酸锶组5年内静脉血栓的年发病率为0.9%,而安慰剂组为0.6%,二者无明显差异^[32]。因此该药与静脉血栓的关系存在争议,仍需大型临床研究进行进一步证实。

维生素K类是一类人体必需的营养素,通过促进骨矿化和抑制骨吸收的作用来调节骨代谢。四烯甲萘醌(menatetrenone)是维生素K2的一种同型物,是 γ -羧化酶的一种辅因子,它将骨钙素分子中的谷氨酸残基转化为 γ -羧基谷氨酸,因此它对骨钙素的 γ -羧化至关重要。 γ -羧基谷氨酸是骨钙素发挥正常生理功能所必需的,可减少新的椎骨骨折,并可减少长骨骨折^[33]。维生素K主要不良反应包括消化系统异常、皮肤瘙痒、钠水潴留等。相关研究表明,维生素K治疗某些继发性骨质疏松症,如糖尿病、类风湿性关节炎、糖皮质激素治疗等多种原因所致的骨质疏松症,同样具有显著疗效。国内也有相关报道,韩阳等^[34]将维生素K用于治疗老年2型糖尿病患者,治疗6个月后发现维生素K可增加腰椎及股骨密度,且降低了胰岛素抵抗指数,说明维生素K能改善糖尿病患者的骨质疏松症,且能减轻胰岛素抵抗,结果最终表明维生素K对激素诱导性骨质疏松症有一定的疗效。但也有研究对维生素K治疗骨质疏松症的效果提出质疑,Mahdinia等^[35]同样观察了维生素K对绝经后骨质疏松症的疗效,发现治疗组与对照组相比,其股骨骨密度有所升高,但是腰椎骨密度未见明显改善。Kodama等^[36]研究发现,在用5 mg/d维生素K治疗骨质疏松症的过程中,虽然患者血清人羧化不全骨钙素(ucOC)浓度降低,但是其腰椎及髌部骨密度均未得到有益改善。这些研究表明VK对骨代谢的机制研究仍需进一步探寻,维生素K对骨质疏松的作用可能仍存多重机制,仍需国际化、多中心、随机双盲临床对照研究于进一步明确维生素K治疗骨质疏松症的确切疗效。

中医中药治疗骨质疏松也被一定人群认可,中医古典中无骨质疏松的病名,仅骨质疏松症主要临床表现命名为“骨萎”和“骨痹”,改善症状是中药治疗骨质疏松症的主要目的。临床实践证明可按照病情选择有效的中成药。骨碎补

常用于治疗骨质疏松和骨不连,目前还不清楚具体的潜在机制,代表药物为骨碎补总黄酮,其主要成分是柚皮苷。其能协同增强 $1\alpha,25$ 二羟维生素D3在体外促进成骨细胞分泌骨保护素。此外,柚皮苷还可以抑制破骨细胞的产生,进而改善骨丢失^[37]。淫羊藿苷为补肾化痰提取物,是一种传统的中药,已被证明可以治疗骨质疏松,淫羊藿苷有效成分可能通过增加骨保护素(一种与肿瘤坏死因子相关的细胞因子)、骨形态发生蛋白(一种骨生成的启动子)和I型胶原(由人合成)的mRNA的表达,在预防和治疗骨质疏松症中发挥潜在作用,其与中药骨碎补可协同作用,共同提高骨密度,从而增加骨质疏松的疗效^[38-40]。此外,六味地黄丸、左归丸、右归丸以及中药方青娥丸^[41]等具有改善骨质疏松症候的中成药,均可根据中医辨证施治的原则运用于临床当中,近年钙剂和维生素D常与中药联合治疗骨质疏松。最近相关研究表明,口服改善骨质疏松的中成药制剂可能导致药物性肝损害,因此建议有肝损害风险的高危患者在治疗骨质疏松时应慎用。

组织选择性雌激素受体复合物(tissue-selective estrogen receptor complexes, TSECs)是类新的药物,是SERMs和雌激素的结合物。该类药已经被证明能够有效治疗绝经期症状和防止骨质流失,没有影响乳房和子宫的副作用。它的作用机制暂不明确,TSECs的两种结合物会争夺相同的雌激素配体^[42]。然而,不同个体对其可能存在药效学和药动学的差异^[42],这类药物在骨质疏松症药物治疗的发展方面有显著影响。

骨质疏松症遗传学方面研究也表明维生素D受体、雌激素受体 α 、胶原 $\alpha 1$ 和低密度脂蛋白受体相关蛋白-5对骨质疏松的进展有较强的影响^[43-45]。全基因组连锁研究揭示了不同的数量性状基因座。然而由于样本量不同和不同种族,研究仍然无法完全阐述遗传的特异性^[43]。另一方面,全基因组关联研究为单核苷酸多态性和拷贝数变异性的应用提供了新的视角,虽然单核苷酸多态性在 κ -B配体受体激活核因子、雌激素受体2等位点识别了5个基因组区域,但是每个单核苷酸多态性只有1~4%的变异,至少这些单核苷酸多态性可以帮助识别靶点。拷贝数变异性中的一个缺失,被证明可增加睾酮和雌二醇水平^[43]。利用DNA微阵列进行的功能基因组研究发现,C-C趋化受体因子3在骨髓中含有较高含量的组氨酸脱羧酶和糖皮质激素受体因子,组氨酸脱羧酶和糖皮质激素受体在骨密度低的人群中明显上调^[45]。利用培养的细胞系进行基因表达微阵列研究(在mRNA水平上)对于理解骨质疏松症的发病机制也非常有价值,现在人们对成骨细胞和破骨细胞活性的调节、骨髓间充质干细胞的增殖和分化、健康组织和疾病组织中的基因表达、治疗药物对骨折愈合的影响以及骨重塑的内分泌调节有了更多的了解^[43]。蛋白质组学研究的最新进展已经认识到表观遗传学和选择性剪接的重要性,在骨质疏松症的研究中发现了14种蛋白质,涉及糖酵解、信号、氧化还原和软骨基质等,所以针对遗传位点的药物对未来骨质疏松的治疗有着深远的影响。

随着我国人口老龄化逐渐增加,骨质疏松症受重视的程度逐年加深,平均每年有数百万例骨折因其所致,增加了国

家医疗系统的负担。因此根据年龄、性别、家族史、种族及其他风险因素等对人群进行骨密度检查有着重要意义,可尽早预防,防治骨折的发生。对于药物的选择,应该以患者为中心选择合适的药物,但针对其长期使用所带来的效益性及安全性而言,目前暂时没有一种十分完善的抗骨质疏松药物。全新机制的药物仍需积极研发并在将来开发上市,尽早的药物治疗对老年患者至关重要,可有效防止骨折带来的痛苦及提高患者的生活质量。

参 考 文 献

- 1 Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures [J]. *J Bone Miner Res*, 2005, 20(7): 1185-1194.
- 2 Ström O, Borgström 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) [J]. *Arch Osteoporos*, 2011, 6: 59-155.
- 3 张智海, 张智若, 刘忠厚, 等. 中国大陆地区以-2.0SD为诊断标准的骨质疏松症发病率回顾性研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(1): 1-8.
- 4 Eriksen EF. Normal and pathological remodeling of human trabecular bone: three dimensional reconstruction of the remodeling sequence in normals and in metabolic bone disease [J]. *Endocr Rev*, 1986, 7(4): 379-408.
- 5 Cosman F, De Beur SJ, Leboff MS, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis [J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25(10): 2359-2381.
- 6 Holick MF. Vitamin D deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(3): 266-281.
- 7 Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and Calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: A pragmatic population-based 3-year intervention study [J]. *J Bone Miner Res*, 2004, 19(3): 370-378.
- 8 Langdahl BL, Harsløf T. Medical treatment of osteoporotic vertebral fractures [J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2011, 3(1): 17-29.
- 9 Fleisch H, Russell RG, Bisaz S, et al. The influence of pyrophosphate analogues (diphosphonates) on the precipitation and dissolution [J]. *Calcif Tissue Res*, 1968, 2(1): Suppl:10-Suppl10a.
- 10 Reitsma PH, Teitelbaum SL, Bijvoet OL, et al. Differential action of the bisphosphonates (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonate (APD) and disodium dichloromethylidene bisphosphonate (Cl2MDP) on rat macrophage-mediated bone resorption in vitro [J]. *J Clin Invest*, 1982, 70(5): 927-933.
- 11 张禄镔, 马剑雄, 李风波, 等. 双膦酸盐类药物治疗骨质疏松症的研究进展 [J]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2017, 3(3): 184-187.
- 12 Paskins Z, Warburton L. Bisphosphonates beyond five years [J]. *BMJ*, 2016, 352: i264.
- 13 Blum L, Cummings K, Goulet JA, et al. Atypical femur fractures in patients receiving bisphosphonate therapy: etiology and management [J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2016, 26(4): 371-377.
- 14 Schilcher J, Koeppen V, Aspenberg P, et al. Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(10): 974-976.
- 15 Bonomi M, Nortilli R, Molino A, et al. Renal toxicity and osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with bisphosphonates: a long-term retrospective analysis [J]. *Med Oncol*, 2010, 27(2): 224-229.
- 16 Lam J. Crystal structure of the TRANCE/RANKL cytokine reveals determinants of receptor-ligand specificity [J]. *J Clin Invest*, 2001, 108(7): 971-979.
- 17 Rossini M, Adami G, Adami S, et al. Safety issues and adverse reactions with osteoporosis management [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15(3): 321-332.
- 18 Lacey DL, Boyle WJ, Simonet W, et al. Bench to bedside: elucidation of the OPG-RANK-RANKL pathway and the development of denosumab [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(5): 401-U150.
- 19 Papapoulos S. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study [J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(12): 2773-2783.
- 20 Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(8): 756-765.
- 21 Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation [J]. *JAMA*, 1999, 281(23): 2189 - 2197.
- 22 Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women [J]. *N Engl J Med*, 1997, 337(23): 1641 - 1647.
- 23 Grady D, Ettinger B, Moscarelli E, et al. Safety and adverse effects associated with raloxifene: Multiple outcomes of raloxifene evaluation [J]. *Obstet Gynecol*, 2004, 104(4): 837-844.
- 24 Malozowski S. Lasofoxifene for postmenopausal women with osteoporosis [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(23): 2227.
- 25 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 [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(19): 1434-1441.
- 26 Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(20): 2028-2039.
- 27 Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, et al. Effect of abaloparatide vs placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2016, 316(7): 722-733.
- 28 Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of Strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(5): 459-468.
- 29 Bonnelye E, Chabadel A, Saltel F, et al. Dual effect of Strontium ranelate: Stimulation of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast formation and resorption in vitro [J]. *Bone*, 2008, 42(1): 129-138.
- 30 Marie PJ. Optimizing bone metabolism in osteoporosis: insight into the pharmacologic profile of Strontium ranelate [J]. *Osteoporos Int*, 2003, 14(3): 9-12.
- 31 Pernicova I, Middleton ET, Aye M. Rash, strontium ranelate and DRESS syndrome put into perspective. European Medicine Agency on the alert [J]. *Osteoporos Int*, 2008, 19(12): 1811-1812.
- 32 Breart G, Cooper C, Meyer O, et al. Osteoporosis and venous thromboembolism: a retrospective cohort study in the UK General Prac-

- tice Research Database [J]. *Osteoporos Int*, 2010, 21(7): 1181-1187.
- 33 Jiang Y, Zhang ZL, Zhang ZL, et al. Menatetrenone versus alfacalcidol in the treatment of Chinese postmenopausal women with osteoporosis: a multicenter, randomized, double-blinded, double-dummy, positive drug-controlled clinical trial [J]. *Clin Interv Aging*, 2014, 9: 121-127.
- 34 韩阳, 李傲航, 叶卫丰. 2型糖尿病并发骨质疏松与NLR、RDW和MPV的关系 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2017, 16(17): 1734-1736.
- 35 Mahdinae DA, Menaquinone-7 OA. (vitamin K2): a new perspective [J]. *World J Microbiol Biotechnol*, 2017, 33(1): 2.
- 36 Kodama Y, Okamoto Y, Kubota T, et al. Effectiveness of vitamin K2 on osteoporosis in adults with cerebral palsy [J]. *Brain Dev*, 2017, 39(10): 846-850.
- 37 Xu T, Wang L, Tao Y, et al. The function of naringin in inducing secretion of osteoprotegerin and inhibiting formation of osteoclasts [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016: 8981650.
- 38 Zhu HM, Qin L, Garnero P, et al. The first multicenter and randomized clinical trial of herbal Fufang for treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. *Bone*, 2010, 47(3): S457-S458.
- 39 Liu M, Zhong C, He RX, et al. Icaritin associated with exercise therapy is an effective treatment for postmenopausal osteoporosis [J]. *Chin Med J(Engl)*, 2012, 125(10): 1784-1789.
- 40 Ouyang L, Zhang QF, Ruan XZ, et al. Treatment effect of Bushen Huayu extract on postmenopausal osteoporosis in vivo [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(6): 1687-1690.
- 41 Shuai B, Shen L, Zhu R, et al. Effect of Qing'e formula on the in vitro differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells from proximal femurs of postmenopausal osteoporotic mice [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15: 250.
- 42 Nelson ER, Wardell SE, McDonnell DP. The molecular mechanisms underlying the pharmacological actions of estrogens, SERMs and oxysterols: Implications for the treatment and prevention of osteoporosis [J]. *Bone*, 2013, 53(1): 42-50.
- 43 Xu XH, Dong SS, Guo Y, et al. Molecular Genetic Studies of Gene Identification for Osteoporosis: The 2009 Update [J]. *Endocr Rev*, 2010, 31(4): 447-505.
- 44 Liu YZ, Liu YJ, Recker RR, et al. Molecular studies of identification of genes for osteoporosis: The 2002 update [J]. *J Endocrinol*, 2003, 177(2): 147-196.
- 45 Liu YJ, Shen H, Xiao P, et al. Molecular Genetic Studies of Gene Identification for Osteoporosis: a 2004 Update [J]. *J Bone Miner Res*, 2006, 21(10):1511-1535.

(收稿日期:2019-04-20)

(本文编辑:吕红芝)

李沫, 王海旻, 王丽娟, 等. 老年骨质疏松常用治疗药物的研究现状及展望 [J/CD]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2019, 5(6): 365-369.