

口服强骨饮联合碳酸钙 D3 片 治疗绝经后骨质疏松症的临床研究

赵凡¹, 刘全², 吴连国²

(1. 诸暨市中心医院, 浙江 诸暨 311800;

2. 浙江中医药大学附属第二医院, 浙江 杭州 310005)

摘要 目的: 观察口服强骨饮联合碳酸钙 D3 片治疗绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMOP)的临床疗效及安全性。方法: 将符合要求的 60 例 PMOP 患者随机分为 2 组, 每组 30 例, 分别采用口服强骨饮联合碳酸钙 D3 片和口服阿仑膦酸钠联合碳酸钙 D3 片治疗。强骨饮, 每日 1 剂, 早晚各服用 1 次, 每次 200 mL; 碳酸钙 D3 片, 每日 1 次, 每次 600 mg; 阿仑膦酸钠联合碳酸钙 D3 片, 每周 1 次, 每次 70 mg; 均连续治疗 24 周。分别于治疗前和治疗结束后测定患者的骨密度和血清 I 型前胶原氨基端前肽(N-terminal propeptide of type I procollagen, P I NP)及 I 型胶原羧基端交联端肽(C-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen, CTX-I)含量。试验期间定期检测患者的肝肾功能。结果: 共 3 例患者退出试验, 强骨饮组 2 例因未按规定用药退出, 阿仑膦酸钠组 1 例因突发外伤事件退出。治疗前 2 组患者的骨密度比较, 差异无统计学意义[(0.67 ± 0.02) g · cm⁻², (0.66 ± 0.03) g · cm⁻², $t = 1.257$, $P = 0.128$]; 治疗结束后强骨饮组的骨密度较治疗前增高($t = -13.876$, $P = 0.003$); 阿仑膦酸钠组的骨密度与治疗前相比, 差异无统计学意义($t = -1.345$, $P = 0.132$); 治疗结束后, 强骨饮组的骨密度高于阿仑膦酸钠组[(0.75 ± 0.03) g · cm⁻², (0.68 ± 0.02) g · cm⁻², $t = 12.942$, $P = 0.003$]。治疗前 2 组患者的血清 P I NP 含量比较, 差异无统计学意义[(46.54 ± 4.80) ng · L⁻¹, (45.86 ± 3.44) ng · L⁻¹, $t = 1.753$, $P = 0.088$]; 治疗结束后 2 组患者的血清 P I NP 含量均较治疗前降低($t = 7.673$, $P = 0.002$; $t = 4.345$, $P = 0.008$), 强骨饮组的血清 P I NP 含量低于阿仑膦酸钠组[(37.55 ± 4.28) ng · L⁻¹, (40.68 ± 3.03) ng · L⁻¹, $t = -3.941$, $P = 0.004$]。治疗前 2 组患者的血清 CTX-I 含量比较, 差异无统计学意义[(0.56 ± 0.09) ng · L⁻¹, (0.58 ± 0.04) ng · L⁻¹, $t = -1.146$, $P = 0.097$]; 治疗结束后 2 组患者的血清 CTX-I 含量均较治疗前降低($t = 4.443$, $P = 0.000$; $t = 2.876$, $P = 0.002$), 强骨饮组的血清 CTX-I 含量低于阿仑膦酸钠组[(0.48 ± 0.06) ng · L⁻¹, (0.53 ± 0.03) ng · L⁻¹, $t = -3.031$, $P = 0.000$]。试验期间所有患者均未出现肝肾功能损害, 强骨饮组与阿仑膦酸钠组各有 1 例出现恶心、腹胀症状, 调整服药时间后症状缓解。2 组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.000$, $P = 1.000$)。结论: 口服强骨饮联合碳酸钙 D3 片可以降低 PMOP 患者的血清 P I NP 及 CTX-I 含量, 有助于增加患者的骨密度, 且安全性较高。

关键词 骨质疏松, 绝经后; 骨密度; 强骨饮; I 型前胶原氨基端前肽; I 型胶原羧基端交联端肽; 临床试验

Oral applications of Qianggu Yin(强骨饮) and calcium carbonate and Vitamin D3 tablets for treatment of postmenopausal osteoporosis: a clinical study

ZHAO Fan¹, LIU Quan², WU Lianguo²

1. Zhuji Central Hospital, Zhuji 311800, Zhejiang, China

The Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310005, Zhejiang, China

ABSTRACT Objective: To observe the clinical curative effects and safety of oral applications of Qianggu Yin(强骨饮, QGY) and calcium carbonate and Vitamin D3 tablets for treatment of postmenopausal osteoporosis (PMOP). **Methods:** Sixty patients with PMOP were enrolled in the study and were randomly divided into 2 groups, 30 cases in each group. The patients were treated with combination therapy of oral applications of QGY and calcium carbonate and Vitamin D3 tablets(QGY group) and combination therapy of oral applications of alendronate sodium and Vitamin D3 tablets and calcium carbonate and Vitamin D3 tablets(alendronate sodium group) respectively. The QGY was

基金项目: 浙江省中医药科技计划重点研究项目(2019ZZ012); 浙江省高等学校中青年学科带头人培养计划项目(浙教办高科[2017]68号)

通讯作者: 吴连国 E-mail: mdwu8535@126.com

taken one dose a day in the morning and evening, 200 mL at a time for consecutive 24 weeks. The calcium carbonate and Vitamin D3 tablets were taken once a day, 600 mg at a time for consecutive 24 weeks. The alendronate sodium and Vitamin D3 tablets were taken once a week, 70 mg at a time for consecutive 24 weeks. The bone density and serum contents of N-terminal propeptide of type I procollagen (P I NP) and C-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen (CTX - I) were measured and compared between the 2 groups before the treatment and after the end of the treatment respectively. The patients' hepatorenal functions were periodically tested during the trial.

Results: Two patients in QGY group and one patient in alendronate sodium group dropped out of the trial for failing to take medication as required and the unexpected trauma respectively. There was no statistical difference in the bone density between the 2 groups before the treatment (0.67 ± 0.02 vs 0.66 ± 0.03 g/cm², $t = 1.257$, $P = 0.128$). The bone density increased after the end of the treatment compared to pretreatment in QGY group ($t = -13.876$, $P = 0.003$). There was no statistical difference in the bone density between pre-treatment and post-treatment in alendronate sodium group ($t = -1.345$, $P = 0.132$). The bone density was higher in QGY group compared to alendronate sodium group after the end of the treatment (0.75 ± 0.03 vs 0.68 ± 0.02 g/cm², $t = 12.942$, $P = 0.003$). There was no statistical difference in serum contents of P I NP between the 2 groups before the treatment (46.54 ± 4.80 vs 45.86 ± 3.44 ng/L, $t = 1.753$, $P = 0.088$). The serum contents of P I NP decreased after the end of the treatment compared to pretreatment in the 2 groups ($t = 7.673$, $P = 0.002$; $t = 4.345$, $P = 0.008$), and were lower in QGY group compared to alendronate sodium group after the end of the treatment (37.55 ± 4.28 vs 40.68 ± 3.03 ng/L, $t = -3.941$, $P = 0.004$). There was no statistical difference in serum contents of CTX - I between the 2 groups before the treatment (0.56 ± 0.09 vs 0.58 ± 0.04 ng/L, $t = -1.146$, $P = 0.097$). The serum contents of CTX - I decreased after the end of the treatment compared to pretreatment in the 2 groups ($t = 4.443$, $P = 0.000$; $t = 2.876$, $P = 0.002$), and were lower in QGY group compared to alendronate sodium group after the end of the treatment (0.48 ± 0.06 vs 0.53 ± 0.03 ng/L, $t = -3.031$, $P = 0.000$). No damage to hepatorenal functions were found in the 2 groups during the trial. The adverse reactions such as nausea and abdominal distension were found in the 2 groups, 1 case in each group. The symptoms were relieved after the medicine-taking time was adjusted. There was no statistical difference in the incidence rate of adverse reactions between the 2 groups ($\chi^2 = 0.000$, $P = 1.000$). **Conclusion:** Oral applications of QGY and calcium carbonate and Vitamin D3 tablets can decrease the serum contents of P I NP and CTX - I and help to increase the bone density in patients with PMOP, moreover, it has high safety.

Keywords osteoporosis, postmenopausal; bone density; Qianggu Yin; N-terminal propeptide of type I procollagen; C-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen; clinical trial

绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 又称 I 型原发性骨质疏松症, 是一种因绝经后雌激素水平下降引起的全身性骨代谢性疾病, 多发生于绝经后 5 ~ 10 年。骨微结构破坏及骨量降低是 PMOP 的主要病理特征, 可导致骨脆性增加, 容易发生骨折, 而骨质疏松性骨折的致残率及死亡率均较高^[1]。治疗 PMOP 的西药较多, 但多数存在不良反应, 容易影响患者的用药依从性。强骨饮具有补肾温经、活血通络的功效^[2-4]。为了观察强骨饮治疗 PMOP 的临床疗效及安全性, 2017 年 3 月至 2018 年 7 月, 我们分别采用口服强骨饮联合碳酸钙 D3 片和口服阿仑膦酸钠维 D3 片联合碳酸钙 D3 片治疗 PMOP 患者 60 例, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 本组 60 例, 均为在诸暨市中心医院门诊治疗的 PMOP 患者。年龄 55 ~ 65 岁, 中位数 60.5 岁。体质量指数 $19.53 \sim 29.08$ kg · m⁻², 中位数

24.2 kg · m⁻²。试验方案经诸暨市中心医院医学伦理委员会审查通过。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 采用《原发性骨质疏松症诊疗指南 (2017)》中骨质疏松症诊断标准^[5]。采用双能 X 线吸收法测定骨密度, T 值 ≤ -2.5 为骨质疏松。

1.2.2 中医诊断标准 采用《中医药防治原发性骨质疏松症专家共识 (2015)》中原发性骨质疏松症的肾阳虚证、脾肾阳虚证、肾虚血瘀证诊断标准^[6]。肾阳虚证主症: 腰背冷痛, 酸软乏力; 次症: 驼背弯腰, 活动受限, 畏寒喜暖, 遇冷加重, 尤以下肢为甚, 小便频多, 舌淡苔白, 脉弱等。脾肾阳虚证主症: 腰膝冷痛, 食少便溏; 次症: 腰膝酸软, 双膝行走无力, 弯腰驼背, 畏寒喜暖, 腹胀, 面色㿔白, 舌淡胖, 苔白滑, 脉沉迟无力等。肾虚血瘀证主症: 腰脊刺痛, 腰膝酸软; 次症: 下肢痿弱, 步履艰难, 耳鸣, 舌质淡紫, 脉细涩等。

1.3 纳入标准 ①符合上述诊断标准; ②绝经后女

性;③年龄 55 ~ 65 岁;④同意参与本研究,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①合并心、脑血管、肝、肾或造血系统等严重原发性疾病者;②合并糖尿病、甲状腺或甲状旁腺疾病、类风湿关节炎、骨关节炎、恶性肿瘤、成骨不全等影响骨代谢疾病者;③近 6 个月使用过雌激素、降钙素、甲状旁腺激素、双膦酸盐、氟化物、维生素 K2、活性维生素 D 等影响骨代谢药物者;④精神病或阿尔茨海默病患者。

1.5 退出标准 ①试验期间未按规定服用药物者;②无法配合完成病例资料收集而影响临床疗效评价者;③出现严重不良反应,不能继续进行试验者;④突发外伤或重大疾病者;⑤自行退出试验者。

2 方 法

2.1 分组方法 采用随机数字表将符合要求的患者随机分为强骨饮组和阿仑膦酸钠组。

2.2 治疗方法

2.2.1 强骨饮组 采用口服强骨饮联合碳酸钙 D3 片治疗。强骨饮药物组成:鹿角霜 20 g、忍冬藤 25 g、鸡血藤 25 g、秦艽 15 g、防风 15 g、蜂房 20 g、肉桂 10 g、川芎 20 g、黄芪 30 g、骨碎补 20 g、杜仲 15 g、续断 30 g。每日 1 剂,水煎后早晚各服用 1 次,每次 200 mL,连续服用 24 周。碳酸钙 D3 片(惠氏制药有限公司生产,国药准字 H10950029),每日 1 次,每次 600 mg,连续服用 24 周。

2.2.2 阿仑膦酸钠组 采用口服阿仑膦酸钠维 D3 片联合碳酸钙 D3 片治疗。阿仑膦酸钠维 D3 片(杭州默沙东制药有限公司生产,国药准字 J20140022),每周 1 次,每次 70 mg,连续服用 24 周。碳酸钙 D3 片用法和用量与强骨饮组相同。

2.3 疗效及安全性评价方法 分别于治疗前及治疗结束后,采用双能 X 线骨密度仪(法国 MEDILINK 公司生产)测定患者 L₂ ~ L₄ 的骨密度,采用酶联免疫吸附法测定血清 I 型前胶原氨基端前肽(N-terminal propeptide of type I procollagen, P I NP)及 I 型胶原羧基端交联端肽(C-terminal cross-linked telopeptide

of type I collagen, CTX - I) 含量。试验期间定期检测患者的肝肾功能。

2.4 数据统计方法 采用 SPSS24.0 软件对所得数据进行统计分析。2 组患者年龄、绝经年龄、体质量指数的组间比较及骨密度、血清 P I NP、血清 CTX - I 含量的组间、组内比较均采用 *t* 检验,不良反应发生率的组间比较采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3 结 果

3.1 分组结果 符合要求的患者共 60 例,强骨饮组和阿仑膦酸钠组各 30 例。2 组患者的基线资料比较,差异无统计学意义,有可比性(表 1)。

3.2 疗效及安全性评价结果 共 3 例患者退出试验,强骨饮组 2 例因未按规定用药退出,阿仑膦酸钠组 1 例因突发外伤事件退出。治疗前 2 组患者的骨密度比较,差异无统计学意义;治疗结束后强骨饮组的骨密度较治疗前增高;阿仑膦酸钠组的骨密度与治疗前相比,差异无统计学意义;治疗结束后,强骨饮组的骨密度高于阿仑膦酸钠组(表 2)。治疗前 2 组患者的血清 P I NP 含量比较,差异无统计学意义;治疗结束后 2 组患者的血清 P I NP 含量均较治疗前降低,强骨饮组的血清 P I NP 含量低于阿仑膦酸钠组(表 3)。治疗前 2 组患者的血清 CTX - I 含量比较,差异无统计学意义;治疗结束后 2 组患者的血清 CTX - I 含量均较治疗前降低,强骨饮组的血清 CTX - I 含量低于阿仑膦酸钠组(表 4)。试验期间所有患者均未出现肝肾功能损害,强骨饮组与阿仑膦酸钠组各有 1 例出现恶心、腹胀症状,调整服药时间后症状缓解。2 组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.000, P = 1.000$)。

4 讨 论

绝经后女性卵巢功能逐渐减退,导致雌激素水平下降,从而影响成骨细胞和破骨细胞的活性及功能^[7]。Kanis 等^[8]研究发现,女性骨质疏松性骨折的风险是男性的 3 倍。随着我国社会老龄化程度的加重,PMOP 的发生率呈逐渐增高趋势,为了预防骨质疏松性骨折,临床对 PMOP 的治疗日益重视。血清

表 1 2 组绝经后骨质疏松症患者基线资料

组别	样本量(例)	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	绝经年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	体质量指数($\bar{x} \pm s$, kg · m ⁻²)
强骨饮组	30	59.93 ± 2.80	50.13 ± 1.55	24.30 ± 2.28
阿仑膦酸钠组	30	60.20 ± 2.92	50.37 ± 1.50	23.08 ± 2.43
<i>t</i> 值		-0.361	-0.590	0.356
<i>P</i> 值		0.722	0.558	0.723

表 2 2 组绝经后骨质疏松症患者骨密度 $\bar{x} \pm s, g \cdot cm^{-2}$

组别	样本量(例)	治疗前	治疗结束后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
强骨饮组	28	0.67 ± 0.02	0.75 ± 0.03	-13.876	0.003
阿仑膦酸钠组	29	0.66 ± 0.03	0.68 ± 0.02	-1.345	0.132
<i>t</i> 值		1.257	12.942		
<i>P</i> 值		0.128	0.003		

表 3 2 组绝经后骨质疏松症患者血清 I 型前胶原氨基端前肽含量 $\bar{x} \pm s, ng \cdot L^{-1}$

组别	样本量(例)	治疗前	治疗结束后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
强骨饮组	28	46.54 ± 4.80	37.55 ± 4.28	7.673	0.002
阿仑膦酸钠组	29	45.86 ± 3.44	40.68 ± 3.03	4.345	0.008
<i>t</i> 值		1.753	-3.941		
<i>P</i> 值		0.088	0.004		

表 4 2 组绝经后骨质疏松症患者血清 I 型胶原羧基端交联端肽含量 $\bar{x} \pm s, ng \cdot L^{-1}$

组别	样本量(例)	治疗前	治疗结束后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
强骨饮组	28	0.56 ± 0.09	0.48 ± 0.06	4.443	0.000
阿仑膦酸钠组	29	0.58 ± 0.04	0.53 ± 0.03	2.876	0.002
<i>t</i> 值		-1.146	-3.031		
<i>P</i> 值		0.097	0.000		

PINP 和 CTX - I 是反映骨形成和骨吸收的重要标志物,可用于评估骨折风险和临床治疗效果^[9]。Naeem 等^[10-11]研究发现,临床可通过检测血清 PINP 和 CTX - I 含量及骨密度了解全身骨骼整体情况。

PMOP 属于中医学“骨痿”范畴,精亏髓减、骨失所养是其主要病机。《素问·上古天真论》载有:“女子七七,任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子也”。冲脉为“血海”“十二经脉之海”,任脉为“阴脉之海”。绝经后肾及冲任二脉亏虚,肾主骨生髓,肾虚则骨无以生,冲任亏虚则气血无以濡养。强骨饮中的鹿角霜、骨碎补、杜仲、续断等可以补肾壮骨、益精填髓,川芎、鸡血藤、忍冬藤等可以补血行血、温经通络,诸药合用具有补肾温经、活血通络的功效^[12-13]。王博等^[14]研究发现,强骨饮可以改善去卵巢骨质疏松大鼠的骨显微结构,增加骨小梁数量与厚度。吴连国等^[15-16]研究发现,骨碎补总黄酮能有效改善去卵巢模型大鼠的骨代谢,提高其骨量。

目前,防治骨质疏松症的药物主要包括骨健康基本补充剂和抗骨质疏松药物,前者主要包括维生素 D 和钙剂,后者主要包括双磷酸盐类药物。维生素 D 和钙剂防治骨质疏松症的机制,可能与其改变了骨矿物质和骨有机基质的含量等有关^[17]。Ishikawa 等^[18]研究发现,绝经后骨转换率增高会增加低钙血症的风险,因此应长期应用骨健康基本补充剂。Briot 等^[19]认为,对于存在高骨折风险的绝经后女性,应规范使

用抗骨质疏松药物。Naylor 等^[20]研究发现,PMOP 患者停用双磷酸盐类药物后,均出现了骨转换标志物升高和骨密度降低,且无一例恢复至治疗前状态。

双磷酸盐是一种骨吸收抑制剂,可抑制破骨细胞的活性及骨吸收能力,诱导破骨细胞凋亡,也可作用于破骨前体细胞,抑制其向成熟破骨细胞转化^[21-22]。阿仑膦酸钠是临床应用范围最为广泛的双磷酸盐类药物,可以抑制骨吸收、降低骨转换率,但其容易引起胃肠道反应、低钙或低磷血症。Magierowski 等^[23]研究发现,阿仑膦酸钠可造成胃黏膜损伤,降低胃血流量。Mignot 等^[24-25]研究发现,PMOP 患者应用双磷酸盐类药物后,在药物假期期间出现新发骨折的风险增高了 40%。

本研究结果显示,口服强骨饮联合碳酸钙 D3 片可以降低 PMOP 患者的血清 PINP 及 CTX - I 含量,有助于增加患者的骨密度,且安全性较高。由于本研究样本量较小,且随访时间有限,未来还需进行大样本、高质量的临床随机对照试验进一步证实强骨饮的疗效。

5 参考文献

- [1] KHARROUBI A, SABA E, SMOOM R, et al. Serum 25 - hydroxyvitamin D and bone turnover markers in Palestinian postmenopausal osteoporosis and normal women [J]. Arch Osteoporos, 2017, 12(1): 13.
- [2] 孔令成, 施振宇, 姚建亮, 等. 强骨饮治疗骨质疏松性椎体压缩性骨折的临床研究 [J]. 中国骨质疏松杂志,

- 2016, 22(9): 1159 - 1163.
- [3] 孙龙泰, 姚华海, 王晓洛, 等. 强骨饮对假体周围骨溶解模型大鼠骨密度的影响及其作用机制研究[J]. 中医正骨, 2017, 29(9): 19 - 22.
- [4] LIANG B C, SHI X L, LI C W, et al. Identification of human serum protein targets of Qianggu Decoction in primary type I osteoporosis based on tandem mass tag labeling and liquid chromatography - tandem mass spectrometry technology [J]. Chin J Integr Med, 2017, 23(10): 747 - 754.
- [5] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017) [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10(5): 413 - 443.
- [6] 葛继荣, 郑洪新, 万小明, 等. 中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2015) [J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(9): 1023 - 1028.
- [7] 李冠慧, 李灿东, 李西海, 等. 雌激素调控绝经后骨质疏松症骨吸收 - 骨形成耦联失衡的机制[J]. 中医正骨, 2016, 28(2): 36 - 40.
- [8] KANIS J A, HARVEY N C, COOPER C, et al. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX: A report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation [J]. Arch Osteoporos, 2016, 11(1): 25.
- [9] VASIKARAN S, EASTELL R, BRUYÈRE O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards [J]. Osteoporos Int, 2011, 22(2): 391 - 420.
- [10] NAEEM S T, HUSSAIN R, RAHEEM A, et al. Bone turnover markers for osteoporosis status assessment at baseline in postmenopausal Pakistani females [J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2016, 26(5): 408 - 412.
- [11] CAVALIER E, BERGMANN P, BRUYÈRE O, et al. The role of biochemical of bone turnover markers in osteoporosis and metabolic bone disease: a consensus paper of the Belgian Bone Club [J]. Osteoporos Int, 2016, 27(7): 2181 - 2195.
- [12] 吴连国, 刘康, 王定, 等. 强骨饮治疗骨关节炎合并骨质疏松患者的临床研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2011, 19(12): 10 - 13.
- [13] 吴连国, 刘康, 黄俊俊, 等. 强骨饮对股骨颈骨折患者人工股骨头置换术后假体周围骨密度的影响[J]. 中医正骨, 2014, 26(4): 15 - 18.
- [14] 王博, 吴鹏, 史晓林. 强骨饮对去卵巢骨质疏松大鼠骨显微结构的影响[J]. 中医正骨, 2016, 28(7): 6 - 9.
- [15] 吴连国, 倪力刚, 刘康, 等. 骨碎补总黄酮对去卵巢模型大鼠 RANKL、E2 及骨矿含量影响的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(12): 2628 - 2630.
- [16] 刘康, 吴风晴, 吴连国, 等. 强骨胶囊对骨质疏松大鼠 OPG/RANKL/RANK 系统的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(3): 1071 - 1073.
- [17] PASCHALIS E P, GAMSJAEGER S, HASSLER N, et al. Vitamin D and calcium supplementation for three years in postmenopausal osteoporosis significantly alters bone mineral and organic matrix quality [J]. Bone, 2017, 95: 41 - 46.
- [18] ISHIKAWA K, NAGAI T, SAKAMOTO K, et al. High bone turnover elevates the risk of denosumab - induced hypocalcemia in women with postmenopausal osteoporosis [J]. Ther Clin Risk Manag, 2016, 12: 1831 - 1840.
- [19] BRIOT K, ROUX C, THOMAS T, et al. 2018 update of French recommendations on the management of postmenopausal osteoporosis [J]. Joint Bone Spine, 2018, 85(5): 519 - 530.
- [20] NAYLOR K E, BRADBURN M, PAGGIOSI M A, et al. Effects of discontinuing oral bisphosphonate treatments for postmenopausal osteoporosis on bone turnover markers and bone density [J]. Osteoporos Int, 2018, 29(6): 1407 - 1417.
- [21] IBA K, SONODA T, TAKADA J, et al. Further significant effects of eldecacitol on bone resorption markers and bone mineral density in postmenopausal osteoporosis patients having undergone long - term bisphosphonate treatment [J]. J Bone Miner Metab, 2017, 35(2): 171 - 176.
- [22] 吴连国, 吴风晴, 陈华. Micro - CT 评价唑来膦酸对磨损颗粒诱导假体周围骨溶解模型的抑制作用[J]. 中国骨伤, 2017, 30(12): 1107 - 1112.
- [23] MAGIEROWSKI M, MAGIEROWSKA K, SZMYD J, et al. Hydrogen Sulfide and Carbon Monoxide Protect Gastric Mucosa Compromised by Mild Stress Against Alendronate Injury [J]. Dig Dis Sci, 2016, 61(11): 3176 - 3189.
- [24] MIGNOT M A, TAISNE N, LEGROUX I, et al. Bisphosphonate drug holidays in postmenopausal osteoporosis: effect on clinical fracture risk [J]. Osteoporos Int, 2017, 28(12): 3431 - 3438.
- [25] ANAGNOSTIS P, PASCHOU S A, MINTZIORI G, et al. Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement [J]. Maturitas, 2017, 101: 23 - 30.