

比较雷奈酸锶与甲状旁腺激素(1-34)对卵巢切除大鼠骨质量的影响

冯云波^{1*}, 刘小坡¹, 曹国龙¹, 张沛², 田发明³(1.唐山市工人医院骨外三科, 河北唐山 063000; 2.唐山市工人医院神内三科, 河北唐山 063000; 3.河北联合大学附属医院骨外科, 河北唐山 063000)

中图分类号 R963 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)19-2638-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.19.15

摘要 目的:比较雷奈酸锶与甲状旁腺激素(1-34)对卵巢切除大鼠骨质量的影响。方法:80只SD大鼠,分别接受假手术(A组, $n=10$)和双侧卵巢切除(B组, $n=70$)手术,术后3个月B组大鼠随机分为7组,每组10只。分别sc生理盐水[0.9 g/(kg·d), B0组]; ig雷奈酸锶低、中、高剂量[0.45、0.9、1.35g/(kg·d), B1~B3组]; sc甲状旁腺激素(1-34)低、中、高剂量[30、60、90 μ g/(kg·d), 连续给药5 d后停止给药2 d, B4~B6组], A组大鼠给药方案同B0组。8周后处死所有大鼠,酶联免疫吸附法(ELISA)检测大鼠血清1型前胶原氨基末端肽(P1NP)、1型胶原C端肽(CTX-1)含量;骨密度仪检测第4腰椎骨密度;微电子计算机断层扫描(CT)检测松质骨相对体积(BV/TV)、骨小梁厚度(Tb.Th)、骨小梁数量(Tb.N)和骨小梁分离度(Tb.Sp);压缩试验检测第5腰椎最大载荷和弹性模量。结果:与A组比较, B0~B6组大鼠血清P1NP、CTX-1水平显著升高,第4腰椎骨密度、第5腰椎最大载荷、弹性模量显著降低($P<0.05$); B0组大鼠第4腰椎BV/TV水平显著降低、Tb.Sp水平显著升高($P<0.05$)。与B0组比较, B1~B3组大鼠第4腰椎骨密度、第5腰椎最大载荷、弹性模量显著升高($P<0.05$); B4~B6组大鼠P1NP含量、BV/TV、Tb.N水平、第4腰椎骨密度、第5腰椎最大载荷、弹性模量显著升高,且高于B1~B3组($P<0.05$); B1~B6组大鼠Tb.Sp水平显著降低,且B4~B6组低于B1~B3组($P<0.05$)。8组大鼠Tb.Th水平比较, B0~B6组大鼠CTX-1含量比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:甲状旁腺激素(1-34)抑制去卵巢大鼠骨丢失、改善其椎体骨微观结构和生物力学性能的作用强于雷奈酸锶。

关键词 卵巢切除;骨质疏松;雷奈酸锶;甲状旁腺激素(1-34);骨密度;大鼠

Comparison of the Effects of Strontium Ranelate and PTH (1-34) on Bone Quality of Ovariectomized Rats
FENG Yunbo¹, LIU Xiaopo¹, CAO Guolong¹, ZHANG Pei², TIAN Faming³(1.Dept. Three of Orthopedics, Tangshan Worker Hospital, Hebei Tangshan 063000, China; 2.Dept. Three of Neurology, Tangshan Worker Hospital, Hebei Tangshan 063000, China; 3.Dept. of Orthopedics, the Affiliated Hospital of Hebei United University, Hebei Tangshan 063000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the effects of strontium ranelate and PTH (1-34) on bone quality of ovariectomized rats. METHODS: 80 SD rats were randomly divided into sham operation group (group A, $n=10$) and dual ovariectomy (group B, $n=70$). 3 months after operation, group B were randomly divided into 7 groups, with 10 rats in each group. B0 group were given normal saline [0.9 g/(kg·d)] subcutaneously; B1-B3 groups were given low-dose, medium-dose and high-dose of strontium ranelate [0.45, 0.9, 1.35 g/(kg·d)] intragastrically; B4-B6 groups were given low-dose, medium-dose and high-dose of PTH (1-34) [30, 60, 90 μ g/(kg·d), treated for 5 days, rested for 2 days] subcutaneously. Group A was same to group B0 in therapy regimen. All rats were sacrificed 8 weeks later. The contents of P1NP and CTX-1 in serum of rats were determined by ELISA assay; bone density of 4th lumbar vertebrae was detected by bone densitometer; BV/TV, Tb.Th, Tb.N and Tb.Sp were detected by CT; maximal load and elastic modulus of 5th lumbar vertebrae were measured by compression test. RESULTS: Compared with group A, the serum levels of P1NP and CTX-1 in B0-B6 groups increased significantly, while bone density of 4th lumbar vertebrae, maximal load and elastic modulus of 5th lumbar vertebrae decreased significantly in B0-B3 groups ($P<0.05$); BV/TV level of 4th lumbar vertebrae decreased significantly, while Tb.Sp level increased significantly in B0 group ($P<0.05$). Compared with B0 group, bone density of 4th lumbar vertebrae, maximal load and elastic modulus of 5th lumbar vertebrae increased significantly in B1-B3 groups ($P<0.05$); P1NP content, BV/TV, Tb.N level, bone density of 4th lumbar vertebrae, maximal load and elastic modulus of 5th lumbar vertebrae increased significantly in B4-B6 groups, and were higher than in B1-B3 groups ($P<0.05$). Tb.Sp level of B1-B6 groups decreased significantly and were lower than those of B1-B3 groups ($P<0.05$). There was no statistical significance in Tb.Th level among 8 groups and CTX-1 content among B0-B6 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: PTH(1-34) is better than strontium ranelate in inhibiting bone loss, improving vertebral bone micro-structure and biomechanical properties of ovariectomized rats.

KEYWORDS Ovariectomy; Osteoporosis; Strontium Ranelate; PTH(1-34); BMD; Rat

雷奈酸锶(Strontium ranelate, SR)由1个有机酸及2个非放射性锶原子组成,具有促进成骨细胞增殖和抑制破骨细胞活性的功能,进而表现出同时促进骨形成和抑制骨吸收的双

重作用功效^[1-3]。甲状旁腺激素(1-34)可以促进骨形成,提高骨密度,增加骨小梁及皮质骨的骨量,改善其微观结构和力学性能^[4-6]。两药均有治疗骨质疏松的作用,但作用机制不同,对雌激素衰退导致的骨质量下降的作用效果比较也鲜有报道。因此,在本研究中笔者通过卵巢切除术复制绝经后骨质疏松

*副主任医师,硕士。研究方向:骨创伤、骨质疏松。电话:0315-3722626

大鼠模型并分别给予雷奈酸锶或甲状旁腺激素(1-34)干预,通过观察血清学骨代谢指标、骨密度、松质骨骨量、微观结构及生物力学性能等关键指标,探讨并比较雷奈酸锶与甲状旁腺激素(1-34)对卵巢切除大鼠骨量、生物力学性能的影响。

1 材料

1.1 仪器

XR36型X线骨密度测量仪(美国Norland公司);1076型微电子计算机断层扫描仪(Micro-CT)(比利时SkyScan公司);AU5800型全自动生化分析仪(美国Beckman公司);ST 40型低速离心机(美国Thermo公司)。

1.2 药品与试剂

雷奈酸锶干混悬剂[施维雅(天津)制药有限公司,批号:110856,规格:2g/袋,溶解于生理盐水配成雷奈酸锶溶液];甲状旁腺激素(1-34)[美国Sigma-Aldrich公司,批号:33C3H3C,规格:100μg/袋,溶解于生理盐水配成甲状旁腺激素(1-34)溶液];1型前胶原氨基末端肽(P1NP)、1型胶原C端肽(CTX-1)酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒(武汉华美生物工程有限公司,批号:CSB-E17085Rb、CSB-E07005Rb)。

1.3 动物

SD大鼠80只,♂,体质量(265±20)g,鼠龄3个月,购自北京维通利华有限公司[合格证号:SCXK(京)2012-0018]。

2 方法

2.1 分组、建模与给药

80只SD大鼠,分别接受假手术(A组, $n=10$)和双侧卵巢切除手术(B组, $n=70$),术后3个月B组大鼠随机分为7组,每组10只。根据文献[4-6]分别sc生理盐水0.9g/(kg·d)(B0组);ig雷奈酸锶低、中、高剂量[0.45、0.9、1.35g/(kg·d),B1~B3组];sc甲状旁腺激素(1-34)低、中、高剂量[30、60、90μg/(kg·d),给药5d后停药2d,B4~B6组],A组大鼠给药方案同B0组。持续8周后脱颈法处死动物取材。

2.2 大鼠血清P1NP、CTX-1含量的测定

大鼠处死前心脏取血2ml,4℃静置30min后,以2000r/min(离心半径为10cm)离心10min,取血清。采用ELISA法

表1 各组大鼠P1NP和CTX-1含量和骨密度、BV/TV、Tb.Th、Tb.N和Tb.Sp水平、最大载荷以及弹性模量水平比较($\bar{x} \pm s, n=10$)
Tab 1 Comparison of serum contents of P1NP, CTX-1, bone density, BV/TV, Tb.Th, Tb.N and Tb.Sp levels, maximum load and elastic modulus in rats($\bar{x} \pm s, n=10$)

指标	A组	B0组	B1组	B2组	B3组	B4组	B5组	B6组
P1NP,ng/ml	24.91±3.43	49.21±8.35*	41.23±7.88*	46.25±8.06*	50.12±9.23*	58.45±10.32** ^Δ	65.17±11.16** ^Δ	68.12±12.00***
CTX-1,ng/ml	107.10±21.66	200.17±33.20*	166.12±14.2*	189.49±17.23*	192.11±18.35*	178.23±12.11*	184.63±13.32*	188.23±13.89*
骨密度,g/cm ²	0.29±0.03	0.23±0.01*	0.25±0.02**	0.27±0.02**	0.26±0.02**	0.28±0.03 ^Δ	0.31±0.02 ^Δ	0.32±0.02**
BV/TV	25.48±1.55	17.67±1.94*	18.23±1.68*	20.52±2.49**	21.23±2.01**	24.12±2.85 ^Δ	26.38±3.13 ^Δ	28.45±3.23**
Tb.Th,μm	102.59±2.50	103.21±2.47	105.12±3.56	103.44±3.11	101.23±4.69	107.12±3.56	103.64±3.92	102.36±3.04
Tb.N,1/mm	2.38±0.37	1.81±0.37*	1.98±0.28	2.04±0.35	2.12±0.36	2.36±0.35 ^Δ	2.46±0.40 ^Δ	2.54±0.33**
Tb.Sp,μm	257.31±28.42	366.52±33.38*	321.11±30.23**	300.85±32.86**	287.23±32.11**	279.66±29.64 ^Δ	252.34±30.18 ^Δ	248.12±33.21**
最大载荷,N	192.16±42.20	101.23±20.23*	133.52±33.22**	146.80±31.11**	152.11±41.21**	188.65±30.21 ^Δ	206.30±28.12 ^Δ	221.12±30.21 ^Δ
弹性模量,MPa	815.52±119.34	594.24±143.77*	641.23±112.54**	684.76±132.06**	702.12±141.33**	787.12±150.12 ^Δ	849.83±131.16 ^Δ	864.12±148.44 ^Δ

注:与A组比较,* $P<0.05$;与B0组比较,* $P<0.05$;与B1组比较,^Δ $P<0.05$;与B2组比较,^Δ $P<0.05$;与B3组比较,* $P<0.05$

Note: vs. group A,* $P<0.05$; vs. group B0,* $P<0.05$; vs. group B1,^Δ $P<0.05$; vs. group B2,^Δ $P<0.05$; vs. group B3,* $P<0.05$

3.2 各组大鼠第4腰椎骨密度比较

与A组比较,B0~B3组大鼠第4腰椎骨密度显著降低($P<0.05$),B4~B6组差异无统计学意义($P>0.05$)。与B0组比较,B1~B6组大鼠第4腰椎骨密度显著升高($P<0.05$),且B4~B6组显著高于B1~B3组($P<0.05$),详见表1。

3.3 各组大鼠第4腰椎BV/TV、Tb.Th、Tb.N和Tb.Sp水平比较

与A组比较,B0组大鼠BV/TV、Tb.N水平显著降低,Sp水平显著升高($P<0.05$)。与B0~B3组比较,B4~B6组大鼠BV/TV、Tb.N水平显著升高($P<0.05$);与B0组比较,B1~B6组大鼠Tb.Sp水平显著降低,且B4~B6组显著低于B1~B3组($P<0.05$);各组大鼠Tb.Th水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表1。

于波长450nm处测定大鼠血清中P1NP、CTX-1的含量,操作过程严格按照试剂盒说明书进行。

2.3 各组大鼠第4腰椎骨密度的测定

骨密度仪测定大鼠第4腰椎骨密度,采用小物体扫描模式,设定准确度为0.01%,扫描速度为60mm/s,分辨率为1.0mm×1.0mm,扫描宽度为5.0cm。

2.4 各组大鼠第4腰椎相对体积(BV/TV)、骨小梁厚度(Tb.Th)、骨小梁数量(Tb.N)和骨小梁分离度(Tb.Sp)的测定

微计算机断层扫描仪测定第4腰椎松质骨BV/TV、Tb.Th、Tb.N和Tb.Sp,在40kVp(千伏峰值)及250μA的条件下对标本进行扫描,感兴趣区为椎体两侧生长板下1mm、直径为9μm的圆柱体,皮质骨内侧的松质骨。

2.5 各组大鼠第5腰椎最大载荷和弹性模量的测定

压缩试验测定第5腰椎的最大载荷和弹性模量。首先去除横突、上下关节突、椎弓根及椎板等椎体附件,并经手工打磨将椎体制作成高度约为5mm的标准件,椎体上、下面保持平行,与椎体纵轴垂直,并根据每个椎体的前、后径,计算出标准件的平均直径和面积。将椎体下端固定于测试平台上,以5mm/min的速度进行椎体轴向压缩,直至椎体出现断裂,记录最大压缩载荷及能量吸收值,根据载荷-位移曲线读取最大载荷,并计算弹性模量($E=2G/(1+\nu)=3K/(1-2\nu)$ (式中 G 表示剪切模量, ν 表示泊松比, K 表示体积模量)^[7]。

2.6 统计学方法

采用SPSS 19.0对所得数据进行分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用LSD- t 检验(B1~B6组比较时为同剂量组比较)。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 各组大鼠血清P1NP、CTX-1含量比较

与A组比较,B0~B6组大鼠血清P1NP、CTX-1含量显著升高。与B0组比较,B4~B6组大鼠血清P1NP含量显著升高,且高于B1~B3组,差异均有统计学意义($P<0.05$);B1~B6组大鼠血清CTX-1含量比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表1。

与A组比较,B0组大鼠BV/TV、Tb.N水平显著降低,Sp水平显著升高($P<0.05$)。与B0~B3组比较,B4~B6组大鼠BV/TV、Tb.N水平显著升高($P<0.05$);与B0组比较,B1~B6组大鼠Tb.Sp水平显著降低,且B4~B6组显著低于B1~B3组($P<0.05$);各组大鼠Tb.Th水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表1。

3.2 各组大鼠第4腰椎最大载荷、弹性模量水平比较

与A组比较,B0组大鼠BV/TV、Tb.N水平显著降低,Sp水平显著升高($P<0.05$)。与B0~B3组比较,B4~B6组大鼠BV/TV、Tb.N水平显著升高($P<0.05$);与B0组比较,B1~B6组大鼠Tb.Sp水平显著降低,且B4~B6组显著低于B1~B3组($P<0.05$);各组大鼠Tb.Th水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表1。

与A组比较,B0组大鼠BV/TV、Tb.N水平显著降低,Sp水平显著升高($P<0.05$)。与B0~B3组比较,B4~B6组大鼠BV/TV、Tb.N水平显著升高($P<0.05$);与B0组比较,B1~B6组大鼠Tb.Sp水平显著降低,且B4~B6组显著低于B1~B3组($P<0.05$);各组大鼠Tb.Th水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表1。

与A组比较,B0组大鼠BV/TV、Tb.N水平显著降低,Sp水平显著升高($P<0.05$)。与B0~B3组比较,B4~B6组大鼠BV/TV、Tb.N水平显著升高($P<0.05$);与B0组比较,B1~B6组大鼠Tb.Sp水平显著降低,且B4~B6组显著低于B1~B3组($P<0.05$);各组大鼠Tb.Th水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表1。

与A组比较,B0组大鼠BV/TV、Tb.N水平显著降低,Sp水平显著升高($P<0.05$)。与B0~B3组比较,B4~B6组大鼠BV/TV、Tb.N水平显著升高($P<0.05$);与B0组比较,B1~B6组大鼠Tb.Sp水平显著降低,且B4~B6组显著低于B1~B3组($P<0.05$);各组大鼠Tb.Th水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表1。

与A组比较,B0组大鼠BV/TV、Tb.N水平显著降低,Sp水平显著升高($P<0.05$)。与B0~B3组比较,B4~B6组大鼠BV/TV、Tb.N水平显著升高($P<0.05$);与B0组比较,B1~B6组大鼠Tb.Sp水平显著降低,且B4~B6组显著低于B1~B3组($P<0.05$);各组大鼠Tb.Th水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表1。

与A组比较,B0组大鼠BV/TV、Tb.N水平显著降低,Sp水平显著升高($P<0.05$)。与B0~B3组比较,B4~B6组大鼠BV/TV、Tb.N水平显著升高($P<0.05$);与B0组比较,B1~B6组大鼠Tb.Sp水平显著降低,且B4~B6组显著低于B1~B3组($P<0.05$);各组大鼠Tb.Th水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表1。

与A组比较,B0组大鼠BV/TV、Tb.N水平显著降低,Sp水平显著升高($P<0.05$)。与B0~B3组比较,B4~B6组大鼠BV/TV、Tb.N水平显著升高($P<0.05$);与B0组比较,B1~B6组大鼠Tb.Sp水平显著降低,且B4~B6组显著低于B1~B3组($P<0.05$);各组大鼠Tb.Th水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表1。

与A组比较,B0组大鼠BV/TV、Tb.N水平显著降低,Sp水平显著升高($P<0.05$)。与B0~B3组比较,B4~B6组大鼠BV/TV、Tb.N水平显著升高($P<0.05$);与B0组比较,B1~B6组大鼠Tb.Sp水平显著降低,且B4~B6组显著低于B1~B3组($P<0.05$);各组大鼠Tb.Th水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表1。

与A组比较,B0组大鼠BV/TV、Tb.N水平显著降低,Sp水平显著升高($P<0.05$)。与B0~B3组比较,B4~B6组大鼠BV/TV、Tb.N水平显著升高($P<0.05$);与B0组比较,B1~B6组大鼠Tb.Sp水平显著降低,且B4~B6组显著低于B1~B3组($P<0.05$);各组大鼠Tb.Th水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表1。

与A组比较,B0组大鼠BV/TV、Tb.N水平显著降低,Sp水平显著升高($P<0.05$)。与B0~B3组比较,B4~B6组大鼠BV/TV、Tb.N水平显著升高($P<0.05$);与B0组比较,B1~B6组大鼠Tb.Sp水平显著降低,且B4~B6组显著低于B1~B3组($P<0.05$);各组大鼠Tb.Th水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表1。

与A组比较,B0~B3组大鼠第5腰椎最大载荷、弹性模量显著降低($P<0.05$),B4~B6组差异无统计学意义($P>0.05$)。与B0组比较,B1~B6组大鼠第5腰椎最大载荷、弹性模量显著升高($P<0.05$),且B4~B6组显著高于B1~B3组($P<0.05$),详见表1。

4 讨论

绝经后骨质疏松是原发性骨质疏松最常见类型,由于机体雌激素水平衰退导致体内骨转换水平增高,且骨吸收活性大于骨生成活性,导致骨量下降、微观结构破坏和力学性能下降,继而引发骨折。卵巢切除大鼠是目前公认的模拟人类绝经后骨质疏松的动物模型,其表现与人类绝经后骨质疏松相近,且经激素替代治疗可以延缓其骨质量下降,因此该模型得到广泛应用。雷奈酸锶因具有促进骨形成、抑制骨吸收双重作用而备受关注。研究证实,雷奈酸锶可以促进前成骨细胞的分化,增加成骨细胞的功能活性、促进基质分泌和矿化;与此同时,其还可抑制破骨细胞分化、降低破骨细胞活性并刺激破骨细胞凋亡^[8]。甲状旁腺激素(1-34)间断给药可以刺激成骨细胞基质分泌进而促进正常大鼠骨形成^[9-10],激活静止期的骨衬里细胞,抑制成骨细胞凋亡。刺激前成骨细胞向成骨细胞分化可能是甲状旁腺激素(1-34)促进骨形成的生物学机制^[11]。相关研究证实,甲状旁腺激素(1-34)可阻止雌激素衰退诱导的骨量下降^[12]。

P1NP是I型前胶原的细胞外分解产物,其含量主要反映I型胶原的合成速率,是新骨形成的特异性实验室指标^[13];CTX-1是骨吸收过程中骨基质中I型胶原分解产物,具有很强的特异性,是反映骨吸收活跃程度的实验室指标之一^[14-15]。骨密度是诊断骨质疏松症的“金标准”,本研究采用双能X线骨密度仪分析第4腰椎骨密度,采用骨组织形态计量学指标中BV/TV反映骨量多少,采用Tb.Th、Tb.N和Tb.Sp反映骨小梁微结构。最大载荷和弹性模量是常用检测骨生物力学性能的指标,一定范围内该指标降低提示骨质量下降。

本研究选择卵巢切除术复制绝经后骨质疏松大鼠模型,观察并对雷奈酸锶与甲状旁腺激素(1-34)对雌激素衰退导致的骨转换增高、骨量丢失、微观结构与生物力学性能退变等骨骼退行性变化的保护作用。结果显示,该模型组大鼠骨转换水平明显高于假手术组,椎体骨密度、最大载荷和弹性模量均较假手术组显著下降,松质骨骨量和微观结构变化也符合骨质疏松变化,提示该模型建立成功。而雷奈酸锶虽然可以部分阻止骨丢失,但未能使部分骨量和生物力学指标恢复至正常大鼠水平。与之相比,甲状旁腺激素(1-34)不仅表现出更强的促进骨形成的作用,同时可以使该模型椎体骨生物力学性能保持在正常水平。

综上所述,甲状旁腺激素(1-34)抑制去卵巢大鼠骨丢失、改善其椎体骨微观结构和生物力学性能的作用强于雷奈酸锶。

参考文献

[1] Deeks ED, Dhillon S. Strontium ranelate: a review of its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. *Drugs*, 2010, 70(6):73.
[2] 彭亦良,吴雪辉,张彦,等.雷奈酸锶治疗原发性骨质疏松

症慢性腰背痛的前瞻性随机双盲对照研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2013, 19(12):1 269.

[3] 马育林,袁妙兰,濮先明,等.雷奈酸锶对小榄地区老年妇女骨质疏松症患者的疗效及安全性[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(1):62.
[4] Borba VZ, Manas NC. The use of PTH in the treatment of osteoporosis[J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2010, 54(2):213.
[5] Xu J, Rong H, Ji H, et al. Effects of different dosages of parathyroid hormone-related protein 1-34 on the bone metabolism of the ovariectomized rat model of osteoporosis[J]. *Calcif Tissue Int*, 2013, 93(3):276.
[6] Brüel A, Vegger JB, Raffalt AC, et al. PTH (1-34), but not strontium ranelate counteract loss of trabecular thickness and bone strength in disuse osteopenic rats[J]. *Bone*, 2013, 53(1):51.
[7] 王庆煌,罗勇悦,伊智峰,等.天然橡胶/羧甲基壳聚糖抗菌复合膜的力学性能研究[J]. *功能材料*, 2010, 41(S1):38.
[8] DeLuca PP, Dani BA. Skeletal effects of parathyroid hormone (1-34) in ovariectomized rats with or without concurrent administration of salmon calcitonin[J]. *AAPS Pharm Sci*, 2001, 3(4):E27.
[9] Zhang L, Takahashi HE, Inoue J, et al. Effects of intermittent administration of low dose human PTH(1-34) on cancellous and cortical bone of lumbar vertebral bodies in adult beagles[J]. *Bone*, 1997, 21(6):501.
[10] Ma YL, Zeng QQ, Porras LL, et al. Teriparatide [rhPTH(1-34)], but not strontium ranelate, demonstrated bone anabolic efficacy in mature, osteopenic, ovariectomized rats[J]. *Endocrinology*, 2011, 152(5):1 767.
[11] Khan K, Sharan K, Swarnkar G, et al. Positive skeletal effects of cladrin, a naturally occurring dimethoxydaidzein, in osteopenic rats that were maintained after treatment discontinuation[J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24(4):1 455.
[12] Ito M, Oishi R, Fukunaga M, et al. The effects of once-weekly teriparatide on hip structure and biomechanical properties assessed by CT[J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25(3):1 163.
[13] Oliver RA, Yu Y, Yee G, et al. Poor histological healing of a femoral fracture following 12 months of estrogen deficiency in rats[J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24(10):2 581.
[14] Jilka RL. Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH[J]. *Bone*, 2007, 40(6):1 434.
[15] 虞惊涛,马信龙,马剑雄.骨质疏松动物模型评价方法[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2014, 7(1):66.
(收稿日期:2015-07-21 修回日期:2016-05-23)
(编辑:刘明伟)