

药物治疗骨质疏松症的研究进展

席爽, 孔郁鸿, 何雨晴, 崔亚迪, 吴 韬*

石家庄市人民医院内分泌科, 河北 石家庄

收稿日期: 2023年8月19日; 录用日期: 2023年9月14日; 发布日期: 2023年9月21日

摘 要

目前, 老龄化问题在我国已日渐加重, 骨质疏松症是老年人最为频发的疾病之一, 已经属于严重危害中老年人健康的世界性难题, 引起更多学者的关注。骨质疏松症(Osteoporosis, OP)是由各种原因造成的全身性、代谢性骨质问题, 以骨量、骨强度的下降, 骨结构及脆性的破坏增加, 骨折风险增高为其显著特点。患者常常表现为疼痛不适, 往往持续多年遂来就诊。X-ray表现: 骨透亮度增加、骨小梁变细、骨皮质变薄等。根据临床指南可见骨质疏松症分为原发性和继发性两大类, 其中原发性按照年龄及多发因素可分为女性绝经后和老年性。该怎样防治骨质疏松症是当前医生及患者所面对的最现实问题。迄今为止, 骨质疏松症已成为内分泌科、骨科的钻研方向之一。本文旨在各大网站中查找有关内容整理归纳治疗骨质疏松症的中西医常见药物, 为日后进一步研究防治骨质疏松症提供新方向。

关键词

骨质疏松症, 中医药, 西药治疗, 研究进展

Research Progress in Drug Treatment of Osteoporosis

Shuang Xi, Yuhong Kong, Yuqing He, Yadi Cui, Tao Wu*

Department of Endocrinology, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang Hebei

Received: Aug. 19th, 2023; accepted: Sep. 14th, 2023; published: Sep. 21st, 2023

Abstract

At present, the problem of aging has become increasingly aggravated in China, osteoporosis is one of the most frequent diseases of the elderly, and it has become a worldwide problem that seriously endangers the health of middle-aged and elderly people, attracting more scholars' attention. Os-

*通讯作者。

osteoporosis (OP) is a systemic and metabolic bone problem caused by various causes, characterized by a decrease in bone mass and strength, increased destruction of bone structure and fragility, and an increased risk of fracture. Patients often present with pain and discomfort, often presenting for years. X-ray manifestations include: increased bone translucency, thinning of trabeculae, thinning of bone cortex, etc. According to clinical guidelines, osteoporosis can be divided into primary and secondary categories, of which primary can be divided into female postmenopausal and senile according to age and multiple factors. How to prevent osteoporosis is the most realistic problem facing doctors and patients at present. So far, osteoporosis has become one of the research directions of endocrinology and orthopedics. This article aims to find relevant contents on major websites to organize and summarize common drugs in traditional Chinese and Western medicine for the treatment of osteoporosis, and provide a new direction for further research on the prevention and treatment of osteoporosis in the future.

Keywords

Osteoporosis, Traditional Chinese Medicine, Western Medicine Treatment, Research Progress

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

骨的正常微观结构, 随着年龄的逐渐增加, 将发生进一步的改变, 呈渐进性、退行性[1]。老年人及绝经妇女较常见, 属于多学科、跨学科题目[2]。据报道全球骨质疏松症患者人数高达 10.2 亿, 预计 2030 年将达到 13.6 亿, 中国当代中年人的发病率约为 1/4, 人数约为 1.4 亿[3]。报告显示[4], 据统计 65 岁以上人群跌倒后合并骨折的占 87%, 因腰部着地, 常见骨盆骨折多发, 而且能够明显增加老年人的死亡病因, 故本病被叫做“沉默的杀手”, 因此, 该病理性骨折被称为“最后一次骨折”。中医通常将骨质疏松症划分在“骨痹”、“骨痿”等范围内[5]。常认为, 肌肉骨骼的生长及衰退与肝肾的亏虚脱不了关联。如果肾(精)气充沛, 则骨骼发展兴旺; 肾精(气)亏虚, 骨骼生而无根, 长而无本, 而髓海空虚、骨骼发育迟缓, 将会导致骨质疏松症[6]。因此, 古人理解为病位于肾, 还与肝、脾息息相关。在文献的查阅过程中发现[7], 许多医家认为其病因病机是: 脾气、肾精的衰落亏虚及瘀血的形成。根据患者的临床症状及证候, 在治疗方面以温肾阳、滋肝阴、补肾气、活血化瘀药物为主, 并配伍行气、祛风散寒除湿、通络止痛等辅助用药[8]。比如, 王等人[9]研究 100 例肾虚血瘀型 OP 患者, 试验组给予温肾壮骨汤, 对照组给予经典双膦酸盐类药物, 连续观察 6 个月, 得出其配方疗效可靠。目前西医治疗 OP 较为广泛, 其大多数用药分为骨吸收抑制剂及促进骨形成剂[10], 但是在临床工作中还存在许多缺点: 很多药物有较多不良反应及禁忌症[11]; 如果患者依从性较差, 没有按时及持久用药, 治疗效果截然不同; 并且 OP 还受某些客观因素影响, 比如患者基础病、年龄、性别等差异。同时, 中医药坚实的基础理论及其多年的丰富经验, 在治疗上有着重要的临床指导意义, 还具有双向调节功效、多靶点、多途径、多方面的特点, 在诊疗过程中独具特色。某团队[12]通过查阅 800 余篇文献, 研究近 10 年 OP 中医药治疗, 分别从基因、成份、信号转导等角度多方位描述, 充分发挥我国中药特色并且得到有效认可。血管生成与骨生成之间的关联是一新的研究发现, 通过动物实验, 单味中药可以通过血管-成骨耦联机制[13]为防治 OP 提供新靶点。治疗骨质疏松症的中药主要分为两种, 其一是单味中药, 其二则采用复方制剂。通过浏览近年来中西医治疗骨质疏松症的临床应用和实验研究, 文章将从中药、西药两方面的药理活性进行其下综述。

2. 中药制剂

2.1. 单味药

2.1.1. 淫羊藿

查阅中医古籍可知,淫羊藿的性味为辛、甘、温,其行于肾、肝两经,其主要用于补肾治疗(肾阳虚衰)。大量实验研究发现[14]淫羊藿中有一种重要提取物——淫羊藿苷,通过九条信号转导通路作用于成骨、破骨以及脂肪细胞来抗骨质疏松,最终能够抑制破骨细胞的分化,抑制骨吸收率,促进成骨细胞的生长,增加骨质硬度,从而避免发生骨质疏松。另外,其含有的淫羊藿总黄酮[15]可抗击骨质疏松,提高骨质强度,增加成骨细胞数量,加快血液流动,从而起到活血化瘀的功效。赵冰洁[16]等研究表明淫羊藿醇可以明显使 ALP 和 STRACP 活性降低,OPG 蛋白表达增多,减少 RANKL 蛋白翻译,还能调节各骨质的运动力学特征、立体网状结构的骨小梁系数。李晓曦[17]等团队研究 48 例雌性大鼠,造模后形成骨质疏松的病例中,证实淫羊藿与女贞子的配伍具有协同作用,可调节内分泌器官,进而防治骨质疏松。其还含有很多待钻研的成份,也可治疗和改良老年人的腰腿疼痛等症状。通过大数据分析,淫羊藿成为当下治疗骨质疏松的主要单味用药。

2.1.2. 杜仲

对腰膝酸痛、虚寒性腰、肾痛有医治功效,尤其对肾阳虚型有针对性效果。研究证实,杜仲及其代谢物[18]能够促进 ALP 分泌,表达活性升高,通过抑制骨吸收、提高骨密度,调节体内激素水平,并且自身还具备雌激素的功能[19],兴奋中枢神经系统,影响体内生理信号通路[20],加快成骨细胞增殖,介入到骨的各类新陈代谢为目标。杜仲含有多种活性成分[21],现代医学近年来对其研究较多,有许多新发现,影响多样。王大为[22]通过试验琢磨杜仲提取物,觉察到其对成骨样细胞 uMRI06 具有有丝分裂产生子代细胞的效力,事实表明其水溶物可增进成骨样细胞的大量增殖。李三华[23]经过大量实验积累,研究杜仲总黄酮的作用,表明总黄酮这种化学成分能够在体外对成骨细胞作用,使其数目增加,减缓骨质疏松症进行性发展。

2.1.3. 熟地黄

生地黄经过酒制后得来的产物,色黑,油润,质软,擅于滋补阴血,是治疗肝肾阴虚症的要药。在日常生活中较为常见,是六味地黄丸的有效成分之一,也是四物汤中重要的组成。古人云“大补五脏真阴”。性味甘、微温,入心、肝、肾经。熟地黄提取物[24]能促使成骨细胞增殖,增加 ALP 的活性,调节体内多巴胺、5-HT 等介质的数量,通过矿物质、钙磷盐类修复骨质,改善交感神经活性,对多种体内生化指标具有不同程度调节,并且对下丘脑神经体液调节轴有一定的影响作用。通过调整骨质中各种成分含量,使失调的比例恢复正常,纠正骨的生化代谢,起到治疗骨质疏松症的作用。熟地黄[25]可治疗血虚、肝肾虚及崩漏等证型,主要涉及肾阴型,并且还可与当归、白芍等药物配伍,在补肾时顾及全身气血,其作用是养血抑阴、补充髓海。熟地黄提取物梓醇还可促进成骨细胞增殖,削弱骨质汲取,同时抑制破骨细胞分裂,最近查究表明,梓醇可促使破骨细胞的萎缩,失去活性。总而言之,熟地黄可纠正骨代谢紊乱,从而改善骨质疏松[26]。

2.2. 复方制剂

2.2.1. 六味地黄丸

由熟地、山茱萸、泽泻等六种中药熬制而成,其临床功效是滋阴补肾,尤其针对肾阴虚型骨质疏松症有特效疗法。当前钻研证明,六味地黄丸可以促进雌激素结合雌激素受体,从而降低血清雌二醇的含

量,避免骨结构损坏,加强生长繁殖,改良骨实质密度,增进细胞增殖、分化,延缓骨质疏松的产生。孙美华[27]等人调查 80 名确诊为由于雌激素减少导致骨质疏松(PMOP)的患者,通过随机分组,两组各 40 名,给予观察组六味地黄汤加减,经过一段时间观察疗效,观察组患者各部位骨密度明显增加,且骨密度值明显高于对照组,肝肾功能无明显变化,未见其他不良反应。再者,六味地黄丸能够缓解患者腰背部疼痛、肌肉抽筋和腿疼等症状,显著提高患者的生存质量。

2.2.2. 左归丸

由枸、菟、牛、鹿、龟、地等药构成,可益精生髓。中医药实验研究证明,左归丸通过作用于 G 蛋白偶联受体 GPR48 信号途径,达成对骨基质细胞产生分裂效力,改善骨质疏松的程度。调查发现:左归丸加减可有效治疗肝肾阴虚型的老年患者,50 例中的缓解率高达 92.0%,证明左归丸能提高患者的骨密度,缓解患者的疼痛,防止骨质疏松[28]。左归丸也可激发成骨细胞中转化生长因子- β 2 含量的上升,从而刺激骨生成,削减骨量的丢失而展露治疗骨质疏松症的效用。左归丸常更好的作为女性雌激素缺少引致的骨质疏松症辅助用药,女性绝经后骨质疏松症属于“骨痿”,左归丸[29]能够极好的控制骨吸收,提升骨钙和骨磷的摄取,调节钙、磷的代谢均衡,下降破骨细胞生物生命力,同时调理雌激素代谢而施展作用。

3. 西药

3.1. 抑制骨吸收药物

3.1.1. 双膦酸盐类

双膦酸盐[30]依然是我国 2022 年指南推荐临床治疗 OP 的最广泛的药物。双膦酸盐类药物不但可有效增加骨密度,而且能影响破骨细胞的活性、可选择性结合在高骨转化部位、减少骨小梁的破坏,从而提高骨质量,减少骨折的风险。该类药物种类繁多,临床常用的有三种双膦酸盐类药物:依班、阿仑、唑来膦酸钠。实验表明[31]该类药物可以减少 OP 患者的骨折发生率(其中,脊椎骨折平均降低 60%,髌关节骨折可减少 50%)。Z 等研究者[32]通过 META 分析检索得到有 9 个大型骨质疏松患者随机对照试验,实验组均为静脉滴注唑来膦酸钠,对照组为不同的安慰剂治疗,结果显示观察组的骨密度峰值是对照组的 3 倍,并且治疗后 OP 患者的临床表现明显缓解,骨折风险至少可减少 30%。唑来膦酸为新一代双膦酸盐,静脉滴注,1 次/年,不仅提高患者依从性,而且减轻胃肠道的不良反应。

3.1.2. 核因子- κ B 受体活化因子配体(RANKL)抑制剂

20 世纪末,OP 相关因子 RANK/RANKL 途径与 MAPK 信号通路相关,给予 OP 治疗新的临床路径[33]。RANK 主要分布在破骨细胞的前体细胞膜上,RANKL 是跨膜蛋白,由成骨细胞分泌。相关实验,许多老年性骨质疏松患者因为氧化应激刺激分泌炎症因子,RANK 可特异性结合 RANKL,激活下游 NF- κ B 信号通路,刺激破骨细胞,增强骨吸收,同时抑制成骨细胞,最终造成骨密度减低[34]。成骨细胞能分泌一种活性分子——骨保护素(OPG),它与 RANK 竞争性的结合 RANKL,进而使破骨细胞本身的功能降低,形成 OPG/RANKL/RANK 的分子通路,其代表药物为地舒单抗(denosumab),是一种单克隆抗体(IgG2),从分子层面结合 RANKL 产生抑制作用,阻碍破骨细胞表面 RANK 的活性,降低破骨细胞分化,使其凋亡,所以才进一步增加骨量、改善骨质强度使得骨强壮。2010 年, FDA 批准该药物可用于绝经后女性骨质疏松伴骨折风险,2020 年 6 月国内获批。

3.1.3. 降钙素(CT)

降钙素是一种钙调节激素,是老百姓所熟知的“钙针”,大多数研究认为降钙素突出特点在于能够明显缓解骨痛症状,主要通过抑制骨吸收,增加骨量达到作用。当前临床医生常用鲑降钙素鼻喷雾剂,

方便、简单,疗程为3~6月,依从性好,骨痛症状改善后继续应用骨吸收药物或促骨形成药物。近年来,有关学者进行为期5年的前瞻性随机双盲临床试验研究,CT可以增加椎体骨密度,减少脊柱骨折的风险。因此,CT常被应用于伴有疼痛的OP患者。

3.2. 促进骨形成的药物

3.2.1. 甲状旁腺素相关肽(PTHrP)

主要药理作用是激活成骨细胞的功能,促进骨骼分化,抑制成骨细胞的凋亡,对成骨细胞起到一定的促进作用;从分子层面与PTH1R特异性结合,激活下游信号通路,最终增加骨密度,改善骨质量,对维持机体骨骼发育和骨代谢,增强破骨细胞的活性十分重要。甲状旁腺素对骨的形成和发展具有两面性,即成骨的增加、促进骨的形成和骨量的增加,可采用小剂量间歇性给药;如果连续使用大剂量的治疗,反而会使OP变得更加严重,这就造成骨丢失甚至骨折的问题。特立帕肽是礼来公司研究的一种重组人甲状旁腺激素类似物,也是唯一的促进骨形成药物,于2002年获FDA批准,2011年在中国开始被使用。一项为期24个月的随机对照研究表明[35],与利塞膦酸钠相比,特立帕肽可显著降低患者椎体骨折的风险。多数研究表明,特立帕肽有促进骨修复、骨矿物质密度明显增加、发生椎体骨折风险降低等疗效[36]。

3.2.2. 骨硬化蛋白单克隆抗体

骨硬化蛋白(SOST)是一种由骨细胞特异性分泌的糖蛋白,通过阻止Wnt与低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6的相互作用而使关键调控因子 β -catenin磷酸化和降解,从而起到负性调节抑制成骨细胞分化的作用。另外,SOST还可以通过前面提及的RANKL依赖的信号通路促进破骨细胞形成。罗莫单抗[37](Romosozumab)是抗硬骨素蛋白的一种新型生物制剂,能够通过抑制SOST,促进骨生成及增加骨量,总之,骨结构和强度均得到明显改善。其已经相继获得全球37个国家和地区的批准,在中国的临床试验也已经开展,2019年,由优时比和安进公司合作研发的已经在日本、美国上市,成为首个具有双重作用机制的骨质疏松症新药。

4. 问题与展望

综上,本文重点论述了中医药和西药各自在治疗OP方面药物的特点。近年来,以充分的临床经验及实验研究为本原,中西医结合治疗骨质疏松症已经有显著的效果,与此同时也面临一些问题:西药治疗骨质疏松症尚存在不良反应较多、耐受性差、费用高等问题,而中医治疗标准仍不统一,中药成分复杂,其一系列提取物较为繁多,有待考究,相应的生理作用尚未研究透彻。随着临床治疗骨质疏松症的研究不断深入,相信会逐渐开发出更高疗效、安全性保障的新药,以提高患者的生存质量。

随着实验研究的进展,我们发现单方面药物对于骨质疏松患者的治疗存在一些缺陷,只有将中药和西药相结合,优势互补,才能提高药物疗效,降低不良反应,并且能在一定程度上缩短治疗周期。综上,中西医结合治疗OP应已成为最有效的方法。

参考文献

- [1] 叶丙霖,李盛华,王想福,等.单味中药治疗绝经期骨质疏松症的研究进展[C]//中国中西医结合学会骨伤科分会.第二十四届中国中西医结合骨伤科学术年会论文汇编.出版者不详,2017:452.
- [2] 白羽石,王伊涛.基于深度学习的骨质疏松影像学辅助诊断在临床中的应用实践[J].中华骨与关节外科杂志,2023,16(S1):18-19.
- [3] 中华医学会,中华医学会临床药学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,中华医学会《中华全科医师杂志》编辑委员会,基层医疗卫生机构合理用药指南编写专家组,张幸国,赵杰,阚全程,迟春花,张晓坚,郭玉金,梁淑红,杨思,张秀华.骨质疏松症基层合理用药指南[J].中华全科医师杂志,2021,20(5):523-529.

- [4] Stevens, A.J.A. and Rudd, R.A. (2013) The Impact of Decreasing U.S. Hip Fracture Rates on Future Hip Fracture Estimates. *Osteoporosis International*, **24**, 2725-2728. <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2375-9>
- [5] 张智海, 张智若, 刘忠厚, 袁伟. 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.
- [6] 邓昶, 周明旺, 付志斌, 李盛华. 骨质疏松症的中医病因病机及其治疗进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(8): 1105-1111.
- [7] 柳承希, 任艳玲. 古代文献对骨质疏松症的认识[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(7): 2089-2092.
- [8] 刘德育, 邓洋洋. 基于相火论探讨原发性骨质疏松症的防治[J]. 中国中医药现代远程教育, 2023, 21(12): 55-57.
- [9] 王磊. 温肾壮骨汤治疗肾虚血瘀型骨质疏松症疗效及对骨代谢指标的影响[J]. 浙江中医杂志, 2021, 56(3): 166-167.
- [10] 张坛, 钱宇. 原发性骨质疏松症的破骨细胞靶向治疗进展[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2018, 11(10): 783-790.
- [11] 刘阳. 西药用药综合管理措施对提升西药临床用药不合理性与安全性的作用[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(2): 146-148.
- [12] 高向明, 周明旺, 王晓萍, 郑昊天, 黄克松. 近 10 余年中医药治疗骨质疏松的回顾性分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(5): 724-728738.
- [13] 张杰, 董万涛, 赵宝宝, 赵张凯, 王剑虹, 常茹梦. 中医药干预骨质疏松成血管-成骨耦联因子研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(1): 151-156.
- [14] 张浩, 郑玉玲, 丁辉. 淫羊藿苷治疗骨质疏松的相关通路研究进展[J]. 天津中医药大学学报, 2022, 41(4): 531-538.
- [15] 张丽, 张扬, 王绪平, 黄孝闻, 寿旦. 淫羊藿总黄酮调控 miR-34a-5p 保护成骨细胞脂多糖诱导性损伤的作用机制[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(8): 1158-1164.
- [16] 赵冰洁, 宋捷, 章丽, 袁嘉瑞, 汪春飞, 封亮, 贾晓斌, 董自波. 淫羊藿醇提取物对去卵巢大鼠骨质疏松治疗作用及机制研究[J]. 中草药, 2016, 47(11): 1919-1925.
- [17] 李晓曦, 陈宇恒, 唐秀凤, 高莹莹, 于萍, 马紫童, 刘仁慧. 淫羊藿和女贞子配伍对绝经后骨质疏松症大鼠 TGF- β 1/Smads 信号通路的实验研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(12): 1685-1690.
- [18] Xiao, Y.-P., Zeng, J., Jiao, L.-N. and Xu, X.-Y. (2017) Review for Treatment and Signaling Pathway Regulation of Kidney-Tonifying Traditional Chinese Medicine on Osteoporosis. *Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology*, **31**, 1005-1005.
- [19] 林飞, 施兴华. 含植物雌激素相关中药研究进展[J]. 河南中医, 2022, 42(5): 790-795.
- [20] 潘亚磊, 翟远坤, 牛银波, 李晨睿, 武祥龙, 梅其炳. 杜仲防治骨质疏松症的研究进展[J]. 化学与生物工程, 2013, 30(7): 6-9.
- [21] 白璧辉, 谢兴文, 李鼎鹏, 徐世红, 黄晋. 杜仲及其有效成分防治骨质疏松症研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(1): 126-129.
- [22] 吴群海. 杜仲提取物治疗骨质疏松的研究进展[J]. 光明中医, 2015, 30(2): 404-406.
- [23] 李三华, 陈全利, 杨加强. 杜仲总黄酮对去卵巢大鼠骨组织代谢的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(13): 3198-3200.
- [24] 张乃丹. 基于分子对接策略的熟地黄防治糖尿病性骨质疏松症有效成分及其作用机制研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 第二军医大学, 2016.
- [25] 欧莉, 张素宁, 曾小红, 张喜, 王路. 黄芪配伍熟地对去卵巢骨质疏松症大鼠骨组织形态的影响[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(5): 1097-1098.
- [26] 赖满香, 陈侠, 冯娟, 何丽霞, 杨丽. 梓醇对成骨细胞-破骨细胞共育体系中破骨细胞活性、凋亡的影响及其机制研究[J]. 中国药房, 2016, 27(10): 1318-1321.
- [27] 孙美华. 六味地黄汤加减治疗绝经后骨质疏松症的临床观察[J]. 中外医学研究, 2015, 13(28): 50-52.
- [28] 欧阳峰松. 左归丸加减治疗肝肾阴虚型老年性骨质疏松症 50 例临床观察[J]. 中医药导报, 2015, 21(20): 54-55.
- [29] 李强, 刘霞, 陈勇, 闫威, 范龙坤, 马超, 刘国林, 郭燕军, 王沐. 基于“肾主骨”理论分析左归丸对大鼠破骨细胞凋亡的影响[J]. 临床误诊误治, 2019, 32(2): 94-98.
- [30] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会, 章振林, 夏维波, 李梅, 程晓光, 谢忠建, 刘建民, 徐又佳. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2022) [J]. 中国全科医学, 2023, 26(14): 1671-1691.

-
- [31] Khosla, S. and Hofbauer, L.C. (2017) Osteoporosis Treatment: Recent Developments and Ongoing Challenges. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **5**, 898-907. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30188-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30188-2)
- [32] Zhang, J., Wang, R., Zhao, Y.L., Sun, X.H., Zhao, H.X., Tan, L., Chen, D.C. and Hai-Bin, X. (2012) Efficacy of Intravenous Zoledronic Acid in the Prevention and Treatment of Osteoporosis: A Meta-Analysis. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, **5**, 743-748. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(12\)60118-7](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(12)60118-7)
- [33] Baron, R., Ferrari, S. and Russell, R.G. (2011) Denosumab and Bisphosphonates: Different Mechanisms of Action and Effects. *Bone*, **48**, 677-692. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.11.020>
- [34] Boyce, B.F. (2013) Advances in the Regulation of Osteoclasts and Osteoclast Functions. *Journal of Dental Research*, **92**, 860-867. <https://doi.org/10.1177/0022034513500306>
- [35] Kendler, D.L., Marin, F., Zerbini, C.A.F., Russo, L.A., Greenspan, S.L., Zikan, V., *et al.* (2018) Effects of Teriparatide and Risedronate on New Fractures in Post-Menopausal Women with Severe Osteoporosis (VERO): A Multicentre, Double-Blind, Double-Dummy, Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **391**, 230-240. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32137-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32137-2)
- [36] Bukata, S.V. and Puzas, J.E. (2010) Orthopedic Uses of Teriparatide. *Current Osteoporosis Reports*, **8**, 28-33. <https://doi.org/10.1007/s11914-010-0006-3>
- [37] Ominsky, M.S., Boyd, S.K., Varela, A., Jolette, J., Felix, M., Doyle, N., *et al.* (2017) Romosozumab Improves Bone Mass and Strength While Maintaining Bone Quality in Ovariectomized Cynomolgus Monkeys. *Journal of Bone and Mineral Research*, **32**, 788-801. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3036>