

# 利噻膦酸钠治疗绝经期妇女骨质疏松症疗效的Meta分析

韦侃侃<sup>1\*</sup>,朱泓霞<sup>2</sup>,王雪峰<sup>2</sup>(1.郑州大学第四附属医院药学部, 郑州 450044;2.余姚市第二人民医院,浙江余姚 315400)

中图分类号 R977 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)36-3400-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.36.10

**摘要** 目的:系统评价利噻膦酸钠治疗绝经期妇女骨质疏松症的临床疗效,以为临床提供循证参考。方法:计算机检索The Cochrane Library、PubMed、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊全文数据库、万方数据库,收集利噻膦酸钠治疗绝经期妇女骨质疏松症的随机对照试验(RCT),提取资料后采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入14项RCT,合计1372名患者。Meta分析结果显示,试验组患者有效率[RR=1.77,95%CI(1.57,2.00), $P<0.000$ ]、腰椎骨密度[MD=4.51,95%CI(3.62,5.41), $P<0.000$ ]、髌骨骨密度[MD=1.84,95%CI(1.24,2.44), $P<0.000$ ]显著高于对照组,血清骨钙素水平[MD=-1.89,95%CI(-2.07,-1.72), $P<0.01$ ]、血钙水平[MD=-0.04,95%CI(-0.08,-0.01), $P<0.01$ ]、碱性磷酸酶水平[MD=-11.08,95%CI(-15.24,-6.91), $P<0.01$ ]、尿I型胶原交联氨基末端肽与肌酐比值[MD=-27.97,95%CI(-44.50,-11.44), $P<0.01$ ]显著低于对照组,两组比较差异均有统计学意义。结论:利噻膦酸钠治疗绝经期妇女骨质疏松症疗效较好,可以防止绝经后妇女的骨丢失,降低骨转换,改善骨密度。由于文献存在漏检可能,研究方法报道不详,期待今后国内研究更加注重对研究方法的报道,以提高研究报道质量。

**关键词** 利噻膦酸钠;绝经期妇女骨质疏松症;有效性;Meta分析

## Meta-analysis of Therapeutic Efficacy of Risedronate for Osteoporosis in Menopausal Women

WEI Kang-kang<sup>1</sup>, ZHU Hong-xia<sup>2</sup>, WANG Xue-feng<sup>2</sup>(1.Dept. of Pharmacy, The Forth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450044, China; 2.Yuyao Second People's Hospital, Zhejiang Yuyao 315400, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate the therapeutic efficacy of risedronate for osteoporosis in menopausal women systematically, and to provide evidence-based reference for clinical use. METHODS: Retrieved from The Cochrane Library, PubMed, CBM, CNKI, VIP and Wangfang database, RCTs about risedronate in the treatment of osteoporosis in menopausal women were collected. Meta-analysis of included trials was performed using Rev Man 5.2 software. RESULTS: A total of 14 RCTs were included, involving 1372 patients. Meta-analysis showed that the effective rate [RR=1.77, 95% CI(1.57, 2.00),  $P<0.01$ ], lumbar vertebra BMD [MD=4.51, 95% CI(3.62, 5.41),  $P<0.01$ ] and innominatum BMD [MD=1.84, 95% CI(1.24, 2.44),  $P<0.01$ ] of trial group were significantly higher than those of control group, while serum osteocalcin [MD=-1.89, 95% CI(-2.07, -1.72),  $P<0.01$ ], blood calcium [MD=-0.04, 95% CI(-0.08, -0.01),  $P<0.05$ ], ALP [MD=-11.08, 95% CI(-15.24, -6.91),  $P<0.01$ ], NTX/Cr [MD=-27.97, 95% CI(-44.50, -11.44),  $P<0.01$ ] of trial group were significantly lower than those of control group; there was statistical significance. CONCLUSIONS: Risedronate exerts positive effects on osteoporosis in menopausal women in China, can prevent bone loss, reduce bone turnover and improve BMD. Due to small-scale and low-quality included studies, the conclusion should be further validated by more large-scale and high-quality RCTs.

**KEYWORDS** Risedronate; Menopausal women osteoporosis; Effectiveness; Meta-analysis

绝经期妇女骨质疏松症是一种与雌激素分泌不足有关的原发性骨质疏松,由破骨细胞介导的高转换型骨丢失,以骨量减少、骨组织微结构破坏为特征,导致骨脆性增加和易于骨折的代谢性骨病,多发生于50~70岁。补充雌激素、雌激素替代疗法、雌孕激素替代疗法是临床通常采用治疗绝经期妇女骨质疏松的方法,但其却有潜在的危险性<sup>[1]</sup>。利噻膦酸钠属第三代二膦酸盐,有很强的抑制骨吸收作用,它主要作用于骨骼中的破骨细胞,影响破骨细胞内某些酶或信号传递,使得蛋白或膜转运受阻,破骨细胞形成减少,诱导细胞凋亡。此外,它也可作用于成骨细胞和未明确的因子来影响破骨细胞的骨吸

收,还可直接影响成骨细胞的分化增殖来调节骨代谢<sup>[2]</sup>。近年来,我国临床期刊报道了相当数量的利噻膦酸钠治疗绝经期妇女骨质疏松症的随机对照研究(RCT),但是大部分RCT均为小规模临床试验,数据零散、入选病例少,说服力不足。循证医学是采用统计学的方法对相关临床研究进行质量评价和数据定量分析,是国际上公认的最佳证据等级。近年来,我国采用循证医学的方法对多种药物的临床疗效进行系统评价,为临床推广提供理论依据<sup>[3-5]</sup>。因此,本文拟采用Meta分析方法对利噻膦酸钠治疗绝经期妇女骨质疏松症的有效性和安全性进行系统评价,为临床合理用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

\* 副主任药师,硕士。研究方向:药学。E-mail:Wjkkk-123@163.com

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的RCT, 无论是否采用盲法, 语种不限。

1.1.2 研究对象 自然绝经1年以上的妇女。经测定, 腰椎骨密度(BMD)符合骨量减少或骨质疏松症诊断标准, 无严重的器质性内分泌、消化、心血管、精神、神经系统疾病和活动性骨关节病以及其他需长期治疗的慢性疾病, 肝、肾功能正常。治疗前6个月, 未使用过其他影响骨代谢的药物, 无嗜烟和酗酒史。治疗前试验组与对照组患者年龄、性别、部分症状和体征、实验室检查、并发症及合并基础疾病情况比较, 差异无统计学意义, 具有可比性。

1.1.3 干预措施 试验组患者在常规补钙(钙维D咀嚼片、钙尔奇D片、维生素D<sub>3</sub>/碳酸钙颗粒等)治疗的基础上加用利噻磷酸钠5 mg或10mg, 每日1次, 口服; 对照组患者在常规补钙治疗的基础上加用安慰剂。

1.1.4 结局指标 ①有效率(腰椎BMD变化百分数上升>2.0%); ②BMD变化值; ③骨代谢指标变化值。以有效率和BMD变化百分数为主要结局指标, 以骨代谢指标变化值为次要结局指标。其中, 骨代谢指标主要包括血清骨钙素(BGP)、血钙(Ca)、碱性磷酸酶(ALP)、及尿I型胶原交联氨基末端肽与肌酐比值(NTX/Cr)。

1.1.5 排除标准 原始资料为非公开发表的文献、非RCT研究、动物试验、综述、重复报道的研究文献等。

## 1.2 文献检索策略

计算机检索 The Cochrane Library (2013年第3期)、PubMed、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊全文数据库(VIP)、万方数据库, 检索年限均为1995年1月—2013年7月。检索主题词包括“利噻磷酸钠”“绝经后骨质疏松症”“risedronate sodium”“postmenopausal osteoporosis”。以CNKI为例, 具体检索策略详见图1。

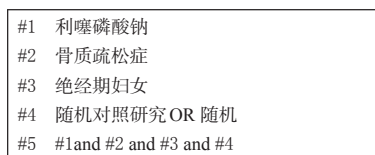


图1 CNKI检索策略图

Fig 1 Strategy of literature retrieval of CNKI

## 1.3 文献资料提取

由两位研究者独立依据预先制订的文献纳入与排除标准对检索出的引文信息进行筛选, 提取内容主要包括第一作者姓名、发表时间、诊断与排除标准、对照组和试验组采用的治疗措施、结局指标、药品不良反应发生例数及发表期刊等。剔除明显不合格的文献, 对肯定和不能肯定的文献检索全文后再进行筛选。如果文献中提供的信息不全面, 或者有疑问、有分歧, 通过与作者联系获得信息后再决定取舍。如有分歧, 讨论解决, 必要时由第三位研究人员协助解决。

## 1.4 文献质量评价

根据“Cochrane 5.1 系统评价员手册”和Jada评分量表制定方法学质量评价表, 对所有纳入文献进行评分。①随机序列的产生。恰当: 计算机产生的随机数字或类似方法(2分); 不清楚: 随机试验但未描述随机分配的方法(1分); 不恰当: 采用交替分配的方法如单双号(0分)。②随机化隐藏。恰当: 中心或药房控制分配方案, 或用序列编号一致的容器, 或现场计

计算机控制, 密封不透光的信封或其他使临床医生和受试者无法预知分配序列的方法(2分); 不清楚: 只表明使用随机数字表或其他随机分配方案(1分); 不恰当或未使用: 交替分配、病例号、星期数、开放式随机号码表、系列编码信封以及任何不能防止分组的可预测性的措施(0分)。③盲法。恰当: 采用了完全一致的安慰剂片或类似方法(2分); 不清楚: 试验陈述为盲法, 但未描述方法(1分); 不恰当: 未采用双盲或盲的方法不恰当。④撤出与退出。描述了撤出或退出的数目和理由(1分); 未描述撤出或退出的数目或理由(0分)。总分7分, 其中0分为非随机研究, 1~3分为低质量研究, 4~7分为高质量研究。通过讨论解决所有分歧。

## 1.5 统计学方法

应用Rev Man 5.2 统计软件进行统计学分析处理。计数资料采用比值比(OR)、计量资料采用均数差(MD)统计, 两者均以95%可信区间(CI)表示。采用 $\chi^2$ 检验分析各研究间的异质性, 显著水平为 $\alpha=0.01$ 。如果 $P \geq 0.10, I^2 \leq 50%$ , 表明各研究间异质性无统计学差异, 采用固定效应模型(Fixed effects model)进行分析; 如果 $P < 0.10, I^2 > 50%$ , 表明各研究间存在明显异质性, 采用随机效应模型分析(Randomized effects model), 并分析异质性原因。此外, 采用敏感性分析检测Meta分析结果的稳定性, 采用倒漏斗图(Funnel plot)分析潜在的发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究基本信息

共检索到67篇文献, 经逐层筛选最后纳入14篇文献<sup>[6-19]</sup>, 均为中文, 合计1372名患者。其中, 试验组690例, 对照组682例。文献筛选流程及结果见图2; 纳入研究基本信息详见表1。

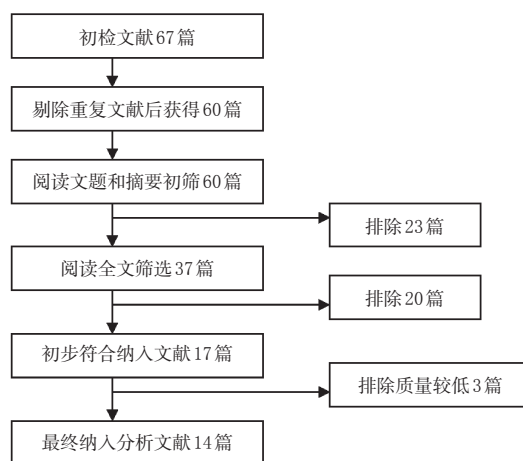


图2 文献筛选流程

Fig 2 Process of literature selection

### 2.2 纳入研究质量评价结果

14项研究均采用安慰剂随机对照试验, 但是只有3项研究提到按1:1计算机随机分配<sup>[6,10,16]</sup>, 其余均未描述随机方法; 10项研究采用多中心平行对照研究<sup>[6-10,12-16]</sup>; 10项研究采用双盲<sup>[6-10,12-16]</sup>, 1项采用单盲<sup>[18]</sup>, 3项研究未描述是否采用盲法<sup>[11,17,19]</sup>; 8项研究提到了病例的失访脱落<sup>[7,9-13,15,19]</sup>, 并描述了失访原因; 2项研究进行了意向分析<sup>[12,14]</sup>。14项研究组间均衡性良好, Jadad评分5分8项, 4分2项, 3分2项, 2分2项。纳入研究质量评价结果详见表2。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	组别	例数	年龄,岁	绝经年限,年	干预措施	疗程,周	结局指标
伍凤莉(2006) <sup>[6]</sup>	试验组	26	61.69±6.29	12.69±6.32	利噻膦酸钠5 mg,qd,po	12	①②
	对照组	25	60.28±4.89	11.50±5.15	安慰剂		
刘勇(2008) <sup>[7]</sup>	试验组	116	61.01±5.24	48.42±4.61	利噻膦酸钠5 mg,qd,po	12	①②③
	对照组	108	61.26±5.43	48.49±3.23	安慰剂		
包丽华(2005) <sup>[8]</sup>	试验组	105	63.06±7.02	48.16±3.63	利噻膦酸钠5 mg,qd,po	12	①②③
	对照组	107	64.75±7.07	48.49±3.54	安慰剂		
姚斌(2004) <sup>[9]</sup>	试验组	21	62.5±9.8	13.6±5.4	利噻膦酸钠5 mg,qd,po	6	①②
	对照组	22	64.2±10.1	14.3±6.1	安慰剂		
杨欣(2008) <sup>[10]</sup>	试验组	112	60.83±6.55	12.13±6.98	利噻膦酸钠5 mg,qd,po	12	①②
	对照组	112	61.35±5.49	12.23±5.77	安慰剂		
潘天荣(2005) <sup>[11]</sup>	试验组	23	45~70	>1	利噻膦酸钠5 mg,qd,po	12	①②③
	对照组	20	45~70	>1	安慰剂		
邹世恩(2007) <sup>[12]</sup>	试验组	23	61±6	11±7	利噻膦酸钠5 mg,qd,po	12	①②③
	对照组	23	59±7	9±6	安慰剂		
黄大详(2006) <sup>[13]</sup>	试验组	29	41~70	>1	利噻膦酸钠5 mg,qd,po	12	①②③
	对照组	27	41~70	>1	安慰剂		
郭郡浩(2009) <sup>[14]</sup>	试验组	21	59.20±6.62	49.95±2.67	利噻膦酸钠5 mg,qd,po	12	②
	对照组	21	59.30±5.46	48.67±4.63	安慰剂		
李裕明(2006) <sup>[15]</sup>	试验组	28	58.26±6.14	6.42±2.17	利噻膦酸钠5 mg,qd,po	12	②③
	对照组	26	58.26±6.14	6.42±2.17	安慰剂		
周日(2010) <sup>[16]</sup>	试验组	101			利噻膦酸钠5 mg,qd,po	12	②③
	对照组	103			安慰剂		
夏文芳(2006) <sup>[17]</sup>	试验组	28	58.4±7.8	6.9±3.6	利噻膦酸钠5 mg,qd,po	12	②③
	对照组	29	57.9±6.9	6.8±3.1	安慰剂		
张彦(2012) <sup>[18]</sup>	试验组	29			利噻膦酸钠10 mg,qd,po	6	②
	对照组	30			安慰剂		
王海鹰(2006) <sup>[19]</sup>	试验组	28	53.5±6.3	12.4±5.8	利噻膦酸钠10 mg,qd,po	12	②③
	对照组	29	54.6±6.3	11.5±6.3	安慰剂		

表2 纳入研究质量评价结果

Tab 2 Quality evaluation of included studies

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	失访/ITT	选择性报告	其他偏倚	质量评分
伍凤莉(2006) <sup>[6]</sup>	按1:1比例分配	不清楚	双盲	无	完整	不清楚	5
刘勇(2008) <sup>[7]</sup>	不清楚	不清楚	双盲	有/未使用	完整	不清楚	5
包丽华(2005) <sup>[8]</sup>	不清楚	不清楚	双盲	无	完整	不清楚	4
姚斌(2004) <sup>[9]</sup>	不清楚	不清楚	双盲	有/未使用	完整	不清楚	5
杨欣(2008) <sup>[10]</sup>	按1:1比例分配	不清楚	双盲	有/未使用	完整	不清楚	5
潘天荣(2005) <sup>[11]</sup>	不清楚	不清楚	否	有/未使用	完整	不清楚	3
邹世恩(2007) <sup>[12]</sup>	不清楚	不清楚	双盲	有/使用	完整	不清楚	5
黄大详(2006) <sup>[13]</sup>	不清楚	不清楚	双盲	有/未使用	完整	不清楚	4
郭郡浩(2009) <sup>[14]</sup>	不清楚	不清楚	双盲	无/使用	完整	不清楚	5
李裕明(2006) <sup>[15]</sup>	不清楚	不清楚	双盲	有/未使用	完整	不清楚	5
周日(2010) <sup>[16]</sup>	按1:1比例分配	不清楚	双盲	无	完整	不清楚	5
夏文芳(2006) <sup>[17]</sup>	不清楚	不清楚	否	无	完整	不清楚	2
张彦(2012) <sup>[18]</sup>	不清楚	不清楚	单盲	无	完整	不清楚	2
王海鹰(2006) <sup>[19]</sup>	不清楚	不清楚	否	有/未使用	完整	不清楚	3

2.3 Meta分析结果

2.3.1 有效率 8项研究报道了有效率,合计903例患者,试验组454例,其中有效345例,有效率为75.99%;对照组449例,有效192例,有效率为62.76%<sup>[6-13]</sup>。各研究结果间无统计学异质性( $P=0.19, I^2=30%$ ),采用固定效应模型分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[RR=1.77, 95% CI(1.57, 2.00),  $P<0.000$ ]。

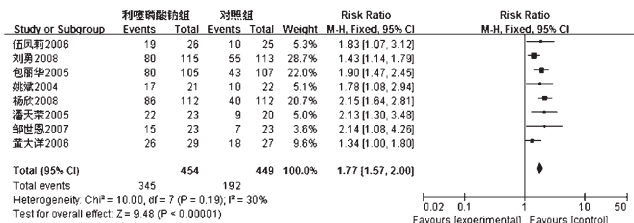


图3 两组患者有效率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of effective rate in 2 groups

2.3.2 BMD变化值 14项研究报道了腰椎BMD变化值<sup>[6-19]</sup>、13项研究报道了髌骨BMD变化值<sup>[6-12,14-19]</sup>,各研究结果间有统计学异质性( $P<0.000, I^2=69%$ ;  $P=0.002, I^2=61%$ ),采用随机效应模型进行分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者腰椎BMD和髌骨BMD显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[MD=4.51, 95% CI(3.62, 5.41),  $P<0.000$ ; MD=1.84, 95% CI(1.24, 2.44),  $P<0.000$ ]。

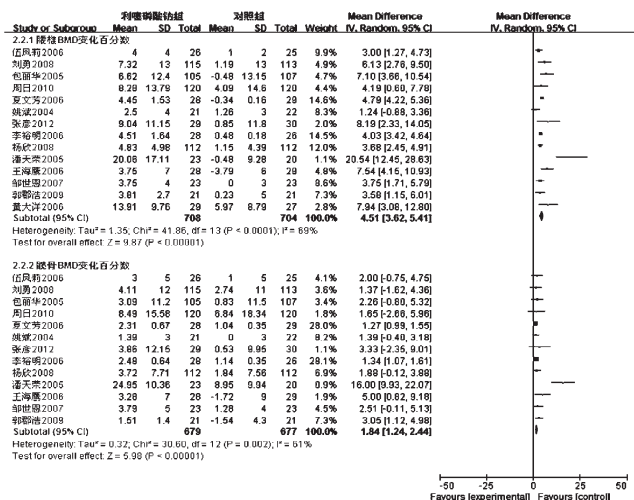


图4 两组患者BMD变化的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of BMD changes in 2 groups

2.3.3 骨代谢指标 本研究观察了两组患者BGP、Ca、ALP、NTX/Cr等骨代谢指标,具体Meta分析结果详见表3。

表3 骨代谢指标的Meta分析结果

Tab 3 Meta-analysis of bone metabolic index

骨代谢指标	纳入研究个数	Meta分析模型	MD, 95%CI
BGP	8 <sup>[7,8,11,13,15,17,19]</sup>	固定效应模型	MD=-1.89, 95% CI(-2.07, -1.72), $P<0.01$
Ca	4 <sup>[7,11,13,19]</sup>	固定效应模型	MD=-0.04, 95% CI(-0.08, -0.01), $P<0.01$
ALP	6 <sup>[7,11,13,15,17,19]</sup>	随机效应模型	MD=-11.08, 95% CI(-15.24, -6.91), $P<0.01$
NTX/Cr	6 <sup>[7,8,11,16-17,19]</sup>	随机效应模型	MD=-27.97, 95% CI(-44.50, -11.44), $P<0.01$

2.4 发表偏倚分析

以腰椎BMD作倒漏斗图分析,详见图5。结果,大部分数据点位于倒漏斗图的中、上部,但有个别数据点散落在下部,不排除发表的偏倚性存在。

2.5 安全性

所有文献均对用药安全性进行了描述,常见药物不良反应以消化道不适为主,主要表现为腹痛腹泻、恶心呕吐等,未见肝肾功能损害、过敏性休克等不良反应。患者均能坚持药物治疗,无中途退出治疗的患者。

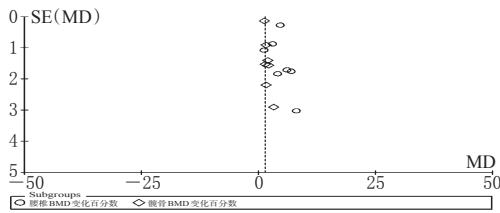


图5 腰椎BMD倒漏斗图分析

Fig 5 Inverted funnel plot of lumbar vertebra BMD test

### 3 讨论

本研究采用Meta分析的方法系统评价了在口服常规钙剂的基础上每日加服利噻膦酸钠5 mg、10 mg治疗绝经期妇女骨质疏松症的临床疗效。结果显示,利噻膦酸钠的临床疗效、腰椎和髌骨的BMD变化百分数、骨代谢水平(BGP、ALP、Ca、NTX/Cr)显著优于安慰剂(均 $P < 0.01$ )。安全性方面,14篇文献报道的不良反应均以胃肠道不适为主,与安慰剂比较差异无统计学意义。

利噻膦酸钠为第三代二膦酸盐,临床疗效较早期的二膦酸盐强1 000倍,同时即使在高达抗吸收剂量的3 000倍以上时,它对骨的矿化也无明显影响<sup>[20]</sup>,通过与骨中的羟磷灰石结合,减少骨转换,从而产生对骨吸收的抑制作用;在细胞水平上,其通过抑制存在于骨表面的破骨细胞,降低骨吸收的作用,从而达到对骨的保护作用,降低骨质疏松的进程<sup>[21]</sup>。利噻膦酸钠对绝经后妇女的骨矿物含量有较强的干预作用,但干预时间与骨量变化点等问题尚待解决。分析以往的研究发现,通常使用利噻膦酸钠12个月以上患者的腰椎BMD均显著上升,但髌部BMD的变化不完全一致<sup>[22]</sup>,提示使用利噻膦酸钠治疗骨质疏松症单次用药疗程应大于12个月。文献报道,利噻膦酸钠不良反应发生率远远低于二膦酸盐阿仑膦酸钠,后者溃疡发生率是前者的3倍,对于不能耐受阿仑膦酸钠治疗的患者,对利噻膦酸钠却能很好耐受<sup>[23]</sup>。

综上所述,利噻膦酸钠治疗绝经期妇女骨质疏松症疗效较好,可以防止绝经后妇女的骨丢失,降低骨转换,改善BMD。由于本研究只检索了已发表文献,可能存在漏检;且纳入研究对研究方法报道不详尽,特别是国内研究,导致偏倚风险评估困难。尽管如此,基于当前临床证据,本次研究结果仍能给临床应用及研究提供一定参考,期待今后国内研究更加注重对研究方法学的报道,提高研究报道质量。

### 参考文献

[1] 吕靖,马彩玲.绝经后骨质疏松症的治疗新进展[J].医学综述,2007,13(1):62.  
 [2] 张众志,陈璐璐,李裕明.二膦酸盐细胞分子作用机制的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2004,10(3):390.  
 [3] 梁锦枝,罗钦宏,方乙生,等.痰热清注射液治疗手足口病疗效评价的Meta分析[J].中国循证医学杂志,2013,13(12):1 446.  
 [4] 吴斌,吴逢波,徐珽,呖达帕胺比较钙通道阻滞剂治疗高血压疗效与安全性的系统评价[J].中国循证医学杂志,2014,14(1):34.  
 [5] 蒋明勇,何举名,王汉蛟.依达拉奉联合醒脑静治疗成人急性脑梗死疗效的系统评价[J].中国循证医学杂志,2012,12(11):1 339.

[6] 伍凤莉,吴宜勇,史红岩.利噻膦酸钠防治绝经后妇女骨质疏松症的对照试验[J].中国新药杂志,2006,15(8):630.  
 [7] 刘勇,樊继援,陈德才,等.利噻膦酸钠片防治绝经后骨质疏松症的有效性和安全性[J].中国临床药理学杂志,2008,24(6):494.  
 [8] 包丽华,李滨,林华,等.利噻膦酸钠防治绝经后骨质疏松症[J].江苏医药,2005,31(11):801.  
 [9] 姚斌,许雯,胡国亮,等.绝经后骨质疏松及骨量减少患者治疗前后骨密度变化的研究[J].中国骨质疏松杂志,2004,10(1):54.  
 [10] 杨欣,吴宜勇,张绍芬,等.利噻膦酸钠对绝经后妇女骨密度影响的随机双盲多中心对照临床研究[J].中国临床药理学杂志,2008,24(3):199.  
 [11] 潘天荣,王长江,邵宜波,等.二膦酸盐治疗骨质疏松及骨量减少的随机对照研究[J].中国骨质疏松杂志,2005,11(3):356.  
 [12] 邹世恩,陈行,方芳,等.利噻膦酸治疗绝经后骨质疏松症的随机双盲对照临床研究[J].中国新药与临床杂志,2007,26(2):137.  
 [13] 黄大祥,王长江,王佑,等.利噻膦酸钠对原发性骨质疏松症患者骨密度和骨转换指标的影响[J].安徽医科大学学报,2006,41(6):679.  
 [14] 郭郡浩,姚茹冰,赵智明,等.利噻膦酸钠胶囊治疗绝经后骨质疏松症[J].医学研究生学报,2009,22(2):154.  
 [15] 李裕明,张众志,邓秀玲,等.利噻膦酸钠治疗绝经后骨质疏松症的疗效及安全性[J].中国骨质疏松杂志,2006,12(1):62.  
 [16] 周日,袁志,刘建,等.利噻膦酸钠胶囊防治绝经后骨质疏松症的随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心临床研究[J].中国骨质疏松杂志,2010,16(3):173.  
 [17] 夏文芳,陈璐璐.强骨胶囊与利噻膦酸钠治疗绝经后骨质疏松症的对比研究[J].中国骨质疏松杂志,2006,12(4):393.  
 [18] 张彦,孔晓丹,袁亮,等.利噻膦酸钠治疗糖皮质激素相关骨质疏松临床疗效及安全性研究[J].中国骨质疏松杂志,2012,18(6):552.  
 [19] 王海鹰,蔡晓莺,葛军,等.利噻膦酸钠治疗2型糖尿病合并绝经后骨质疏松症的疗效及安全性[J].上海医学,2006,29(7):429.  
 [20] Linksrecker RR, Barger-Lux J. Risedromte for prevention and treatment of osteoporosis in postmenopausal women[J]. *Expert Opin Pharmacother*. 2005,21(6):465.  
 [21] 谭安,刘特,伍松涛.利噻膦酸钠在绝经后骨质疏松性骨痛中的治疗作用[J].医学信息,2010,12(3):3 725.  
 [22] 林华,包丽华,李滨,等.利噻膦酸钠干预绝经后妇女骨量的研究(附223例报告)[J].中国骨质疏松杂志,2007,13(10):727.  
 [23] 郭艾,王志义,宋艳.利噻膦酸钠胶囊治疗绝经后妇女骨质疏松症的临床研究[J].中国医刊,2007,42(7):48.

(收稿日期:2014-04-28 修回日期:2014-08-01)