

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2019.12.009

• 综述 •

牙周炎和骨质疏松症共同危险因素及相关机制研究进展

王也, 林晓萍

中国医科大学附属盛京医院口腔科, 辽宁 沈阳(110004)

【摘要】 牙周炎是由牙菌斑生物膜引起的牙周组织的慢性感染性疾病。骨质疏松症是以骨组织量减少和微结构破坏为特征,导致骨折风险增加的一种常见代谢性骨病。近年来大量研究表明牙周炎和骨质疏松症之间存在一定的联系。本文就两者的流行病情况、共同危险因素、相关的生物学机制的研究进展进行综述。文献复习结果表明牙周炎和骨质疏松症两者可相互影响,与骨重塑和炎症有关的RANKL-RANK-OPG通路、多种细胞因子和激素都参与了两种疾病的过程,两者的共同危险因素有年龄增长、维生素D与钙的缺乏、吸烟等,但仍需进一步的研究来明确牙周炎和骨质疏松症之间相互作用的具体机制。

【关键词】 牙周炎; 牙菌斑; 牙周组织; 牙槽骨; 骨质疏松; 骨吸收;
RANKL-RANK-OPG信号通路; 细胞因子; 激素

【中图分类号】 R781.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2019)12-0794-05



开放科学(资源服务)标识码(OSID)

【引用著录格式】 王也,林晓萍.牙周炎和骨质疏松症共同危险因素及相关机制研究进展[J].口腔疾病防治,2019,27(12):794-798.

Research progress on the common risk factors and related mechanisms of periodontitis and osteoporosis

WANG Ye, LIN Xiaoping. Department of Stomatology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China

Corresponding author: LIN Xiaoping, Email: xiaoping_ba@126.com, Tel: 86-24-96615-61522

【Abstract】 Periodontitis is a chronic infectious disease of periodontal tissue caused by plaque biofilm. Osteoporosis is a systemic skeletal disease characterized by low bone density and the microarchitectural deterioration of bone tissues, which leads to increased bone fragility and risk of fracture. Recent studies have indicated that there is a certain relationship between periodontitis and osteoporosis. This paper reviews the epidemiology, shared risk factors, and potential mechanisms of mutual impact between the two diseases. A literature review shows that periodontitis and osteoporosis can affect each other, and the RANKL-RANK-OPG pathway as well as a variety of cytokines and hormones involved in bone remodeling and inflammation are involved in both diseases. Common risk factors for periodontitis and osteoporosis include aging, vitamin D and calcium deficiency, and smoking, but further research is needed to determine the specific mechanism of interaction between periodontitis and osteoporosis.

【Key words】 periodontitis; dental plaque; periodontal tissue; alveolar bone; osteoporosis; bone resorption; RANKL-RANK-OPG signaling pathway; cytokine; hormone

J Prev Treat Stomatol Dis, 2019, 27(12): 794-798.

牙周炎是以菌斑为始动因素的慢性感染性疾

病,与全身系统性疾病发生发展密切相关^[1-2]。当细菌入侵牙周组织,细菌及其产物可直接造成牙周组织的破坏,也可引起宿主一系列免疫反应和炎症反应,间接破坏牙周组织,主要表现为牙周支持组织的炎症,牙周袋形成,附着丧失和牙槽骨吸收,最终牙齿松动甚至脱落^[3]。骨质疏松症,是一种以骨组织量减少和微结构破坏为特征的代谢性

【收稿日期】 2018-09-27; **【修回日期】** 2019-07-03

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81570988);中华口腔医学会专项基金研究项目(CSA-Z2015-07)

【作者简介】 王也,硕士研究生在读,Email:577893501@qq.com

【通信作者】 林晓萍,教授,博士,Email: xiaoping_ba@126.com, Tel: 86-24-96615-61522

骨病,最终引起骨组织脆性增加并且增加骨折的风险^[4]。骨质疏松症包括绝经后骨质疏松症和年龄相关性骨质疏松症。前者骨丢失的加速与雌激素缺乏有关,而后者主要影响到年龄高于50岁的人群^[5]。

1 牙周炎和骨质疏松症的流行病学

在中国、欧洲和美国,牙周炎已经影响了50%以上的成年人。在60~74岁的人群中,有70%~90%患有牙周病^[6]。在中国,骨质疏松症影响了1/3以上的50岁老年人,并且女性多于男性^[7]。大量研究发现牙周炎和骨质疏松症之间具有一定的相关性。一方面,牙周炎患者骨质疏松发病风险高。一项全国性的调查研究显示牙周炎患者患骨质疏松的风险是非牙周炎患者的6.02倍,并且无论牙周炎的严重程度如何,骨质疏松症的严重程度都是非牙周炎患者的5.85倍以上^[8]。Mau等^[9]对中国台湾地区人群进行了6年的跟踪调查,发现轻度、中度和重度牙周炎患者在随访期间不同的阶段被诊断为骨质疏松症的几率分别是健康对照组的1.56倍、2.09倍和2.08倍。另一方面,骨质疏松患者患牙周炎的风险比健康者高。在5年随访期间,骨质疏松患者牙周炎的校正风险比为1.14(95%可信区间:1.05~1.24, $P < 0.01$),提示骨质疏松症患者患牙周炎的风险可能比不患骨质疏松症的患者高^[10]。Passos等^[11]流行病调查中,骨质疏松症的女性患牙周炎的概率是正常骨密度患者的两倍。从流行病调查结果来看,牙周炎和骨质疏松二者联系紧密,并且相互影响。

2 牙周炎和骨质疏松症的共同危险因素

2.1 年龄

随着年龄增长,老年人活动减少,骨骼负荷减少,骨吸收也会增加。同时氧化应激和糖基化的增加,骨强度也会降低^[12]。随着年龄的增长,牙周炎也呈现出患病率高,病情严重的趋势。随着时间的推移,分子、细胞、结构和功能性有害组织的积累对牙周组织造成了损伤,并增加了老年人患牙周炎的风险。同时,增龄性变化可使得牙周生理性防御功能和免疫功能衰退,也会加重牙周炎的炎症^[13]。

2.2 维生素D和钙

维生素D和钙是骨矿化和预防骨质疏松的基础。维生素D在钙稳态、促进肠内钙吸收和刺激

成骨细胞,促进正常骨生长和保存中起着重要作用。在维生素D缺乏的患者中,只有10%到15%的膳食钙和60%的磷被吸收,限制了骨矿化^[14]。维生素D缺乏也会引起继发性甲状旁腺功能亢进和骨质流失,导致骨质疏松和骨折,这种骨质流失也会发生在牙槽骨中。维生素D还具有抗炎作用,其生物活性形式 $1\alpha, 25$ 二羟维生素已被证明是一种有效的免疫调节剂,它抑制免疫细胞产生细胞因子和刺激单核细胞、巨噬细胞分泌具有强抗菌活性的肽^[15]。维生素D的免疫调节作用与细菌介导的感染的有关,已证明维生素D的含量低与感染风险的增加有关。有研究表明,维生素D的含量与牙齿丢失和牙周炎的低发病率之间存在关联^[16]。在Antonoglou等^[17]的牙周维持计划中,发现服用维生素D和钙补充剂的患者与不服用维生素D和钙的患者相比,牙周健康有所改善。

2.3 吸烟

吸烟是公认的牙周病和骨质疏松症的主要危险因素。吸烟会影响口腔环境和细菌的生态环境,同时牙周结缔组织的愈合能力也会降低^[18]。吸烟者较不吸烟者牙周病患率高,病情重,且牙周治疗的预后较差。Goncalves等^[19]提出吸烟对骨组织的影响可归因于氧化应激和免疫炎症系统的改变,主要是对免疫系统和炎症系统的抑制。尼古丁可激活炎症反应,调控炎症因子的释放,刺激中性粒细胞表达炎症相关细胞因子白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8),也可引起Th2反应和白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)的升高,从而破坏牙周组织的稳定状态和局部微环境中免疫调节的平衡^[20]。

3 牙周炎和骨质疏松症的发病机制

3.1 RANKL-RANK-OPG

骨的强度和完整性受到成骨细胞和破骨细胞的严格调控。破骨细胞数量或活性的增加会导致过度的骨吸收,破坏骨吸收和骨形成之间的平衡,在这个过程中引起骨丢失,就可能会导致骨质疏松、牙周炎一类骨丢失疾病。破骨细胞的活化和成熟受3种蛋白质的调节:核因子 κ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL),核因子 κ B受体活化因子(receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK)和骨保护素(osteoprotegerin, OPG)。RANKL与RANK结合,进一步促进破骨细胞的形成和分化。OPG作为RANKL的

内源性抑制剂,与RANKL结合,从而阻断其与RANK的相互作用。RANKL-RANK-OPG在生理性骨重建和骨质疏松、牙周病等骨丢失的过程都起着重要作用。在骨质疏松、类风湿性关节炎以及牙周炎等各种炎症和骨疾病中都观察到RANKL表达水平增加,OPG表达水平降低^[21]。在炎症条件下,RANKL-RANK-OPG平衡发生改变,其中RANKL表达的增加和OPG表达的降低促进了破骨发生。Cline-Smith等^[22]发现对卵巢切除的小鼠重复每月供给低剂量的RANKL能有效地维持90 d的骨量,并且除了维持骨量外,低剂量的RANKL也降低了促炎效应T细胞的水平。Kuritani等^[23]诱导牙周炎的动物模型中观察到,2周后对照组小鼠牙槽骨明显丢失,而注射抗鼠RANKL抗体的小鼠牙槽骨丢失明显受到抑制。

3.2 炎性细胞因子

3.2.1 骨质疏松症与细胞因子 多种细胞因子在生理性和病理性骨吸收中起着重要作用。促炎细胞因子白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的受体已被证实存在于破骨细胞前体细胞和成熟的破骨细胞上。IL-1和TNF- α 是骨吸收和骨形成抑制剂的有效启动子,其通过增加破骨细胞的数量来刺激骨丢失,此外IL-1也会通过增强RANKL间质细胞的表达,直接刺激破骨细胞前体的分化,介导TNF- α 的破骨作用^[24]。IL-6被认为是骨吸收和破骨细胞分化促进的有效刺激因子,促进了破骨细胞前体分化为破骨细胞和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)的产生^[25]。TNF- α 可刺激破骨细胞的分化,抑制成骨细胞的祖细胞聚集,诱导抗1,25-二羟维生素D₃抑制基质蛋白基因的表达。此外,TNF- α 还可促进RANKL的产生,并与RANKL协同促进破骨作用,与RANKL诱导的信号转导通路整合,促进破骨细胞吸收^[26]。Qian等^[27]通过合成了一种识别人TNF- α 和RANKL的IgG 1同型单抗,中和了TNF- α 和RANKL的生物活性,发现这种单抗在体外以剂量依赖性的方式抑制破骨作用,同时改善了骨质疏松症和炎症。IL-10是一种有效的抗炎细胞因子,能抑制免疫增殖和炎症反应,被认为是骨稳态和炎症状态的重要调节因子^[28]。动物研究证实,缺乏IL-10会导致股骨丢失和牙槽骨丢失,IL-10可能通过抑制破骨细胞骨吸收和调节成骨细胞骨形成来维持骨量^[29]。

3.2.2 牙周炎和细胞因子 在牙周炎中,宿主在识别牙周病原体后,免疫细胞如单核细胞和巨噬细胞分泌炎症细胞因子,包括IL-1、IL-6和TNF- α 等,并激活随后的免疫反应^[30]。这些细胞因子参与牙周炎的发展过程,TNF- α 在炎症级联早期起着重要作用,通过其对破骨细胞发生的影响、炎症免疫反应的放大,刺激降解结缔组织基质的基质金属蛋白酶的表达和激活而导致牙周损伤^[31]。宿主对细菌的炎症反应也会引起T细胞和B细胞的活化,导致RANKL水平升高,促进骨吸收,同时,IL-1、IL-6和TNF- α 等还可通过上调RANK,在炎症性骨破坏中发挥关键作用,并导致骨吸收^[32]。IL-10在牙周炎症的发生和发展中也起关键作用,临床研究发现,龈沟液中IL-10水平在牙周炎部位较低,而在健康部位表达较高^[33]。Yu等^[34]的实验发现通过诱导B10细胞产生IL-10可抑制小鼠实验性牙周炎的炎症和骨丢失。IL-10对牙槽骨吸收的抑制作用,部分机制是通过抑制促炎细胞因子(IL-1, IL-6, TNF- α)的合成来实现的。IL-10还能抑制MMPs和RANKL的表达,同时诱导金属蛋白酶抑制物和OPG的产生,增强其在牙周组织中的潜在保护作用^[35]。

3.3 激素

3.3.1 雌激素 雌激素是一种类固醇激素,具有广泛的生物活性。一方面,雌激素可作用于骨细胞,影响破骨细胞的骨重吸收和成骨细胞的骨形成,雌激素水平的降低会导致骨细胞凋亡,从而破坏骨的稳态;雌激素也可通过调节RANK-RANKL-OPG控制骨吸收。雌激素缺乏症也会影响钙的吸收,引起钙流失过多^[36]。另一方面,雌激素还作用于细胞因子如IL-1、IL-6、TNF- α 等,通过阻断骨髓、骨细胞和牙周韧带中促炎性细胞因子的产生来阻止骨质流失^[37]。在动物模型的研究中,雌激素缺乏的炎性牙槽骨中存在大量的炎性细胞因子,加重了牙周炎牙槽骨的丢失^[38]。Amadei等^[39]用光记录法观察到大鼠卵巢切除后90 d,牙槽骨丢失明显增加;切除卵巢促进实验性牙周炎大鼠的牙槽骨吸收,其机制可能与去卵巢牙周组织中的IL-10降低,IL-6、OPG和RANKL升高有关。IL-1、IL-6、IL-10和TNF- α 对牙周组织中OPG、RANKL和MMP-8表达有调节作用,有报道称雌激素对脂多糖诱导的RANKL表达的调节可能是通过抑制IL-1 β 、IL-6和TNF- α 等上游促炎细胞因子的表达而发生的,而雌激素对OPG的调节与上游促炎细胞因子无

关^[37]。牙周组织中OPG、RANKL和MMP-8的变化是间接归因于IL-1、IL-6和TNF- α 的变化,还是由于雌激素的减少,仍需要进一步的研究。这些发现提示雌激素缺乏可通过减少牙槽骨的骨量或者增加炎症细胞因子的表达,加重牙周炎患者牙槽骨的吸收。

3.3.2 甲状旁腺激素 甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)是一种由甲状旁腺合成和分泌的84个氨基酸多肽,在维持血清钙和磷平衡方面起着重要作用。在骨中,PTH促进破骨细胞介导的骨吸收和成骨细胞介导的骨形成,根据激素升高的持续时间和周期,这两种效应之间的平衡不同,导致不同骨膜上的骨增减。特立帕肽是一种合成的多肽激素,是人甲状旁腺素的1-34氨基酸片段。Nakamura等^[40]发现每周注射56.5 g的特立帕肽可降低原发性骨质疏松症患者的骨折发生率。PTH也可作用于牙周局部,可通过炎症相关途径调节骨稳和促进骨愈合态。Vasconcelo等^[41]发现间歇性注射PTH会减少牙槽骨丢失,降低炎症细胞反应,加快骨愈合,提示间歇性应用PTH会促进牙周愈合,也会促进拔牙部位的骨再生。

4 小 结

综上所述,牙周炎和骨质疏松症两者相互影响,共同的危险因素、与骨重塑和炎症有关的RANKL-RANK-OPG通路、多种细胞因子和激素都参与了两种疾病的过程。目前对牙周炎和骨质疏松症的研究还不是十分透彻,仍需要更深入的研究进一步阐明二者相互作用的生物机制,控制危险因素,对两种疾病的预防和治疗具有重要的临床意义。

参考文献

- [1] 成妙莹,梁丹,唐智群. 牙周炎与全身系统性疾病关系的研究现状[J]. 口腔疾病防治, 2018, 26(9): 606-612.
- [2] 吴亚菲,刘程程. 慢性牙周炎与心血管疾病关系的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2017, 25(11): 681-686.
- [3] 孟焕新. 临床牙周病学[M]. 2版. 北京: 北京大学医学出版社, 2014: 166-173.
- [4] Bliuc D, Nguyen ND, Alarkawi D, et al. Accelerated bone loss and increased post-fracture mortality in elderly women and men[J]. Osteoporos Int, 2015, 26(4): 1331-1339.
- [5] Richa, Yashoda R, Puranik MP, et al. Association between osteoporosis and periodontal disease among postmenopausal Indian women[J]. J Invest Clin Dent, 2017, 8(3). DOI: 10.1111/jicd.12223.
- [6] Zhang Q, Li Z, Wang C, et al. Prevalence and predictors for periodontitis among adults in China, 2010[J]. Glob Health Action, 2014, 7: 24503.
- [7] Chen P, Li ZZ, Hu YH. Prevalence of osteoporosis in China: a meta-analysis and systematic review[J]. BMC Public Health, 2016, 16(1): 1039.
- [8] Huang YF, Chang CT, Liu SP, et al. The impact of oral hygiene maintenance on the association between periodontitis and osteoporosis a nationwide population-based cross sectional study[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(6): e2348.
- [9] Mau LP, Kuan YC, Tsai Y, et al. Patients with chronic periodontitis present increased risk for osteoporosis: a population-based cohort study in Taiwan[J]. J Periodontol Res, 2017, 52(5): 922-929.
- [10] Chang WP, Chang WC, Wu MS, et al. Population-based 5-year follow-up study in Taiwan of osteoporosis and risk of periodontitis[J]. J Periodontol, 2014, 85(3): e24-e30.
- [11] Passos JS, Vianna MI, Gomes-Filho IS, et al. Osteoporosis/osteopenia as an Independent factor associated with periodontitis in post-menopausal women: a case-control study[J]. Osteoporos Int, 2013, 24(4): 1275-1283.
- [12] Sugiyama T, Oda H. Osteoporosis therapy: bone modeling during growth and aging[J]. Front Endocrinol, 2017, 8: 46.
- [13] Pandruvada SN, Gonzalez OA, Kirakodu S, et al. Bone biology-related gingival transcriptome in ageing and periodontitis in non-human primates[J]. J Clin Periodontol, 2016, 43(5): 408-417.
- [14] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(7): 1911-1930.
- [15] Calton EK, Keane KN, Newsholme P, et al. The impact of vitamin D levels on inflammatory status: a systematic review of immune cell studies[J]. PLoS One, 2015, 10(11): e141770.
- [16] Jimenez M, Giovannucci E, Kaye EK, et al. Predicted vitamin D status and incidence of tooth loss and periodontitis[J]. Public Health Nutr, 2014, 17(4): 844-852.
- [17] Antonoglou GN, Knuuttila M, Niemela OA, et al. Serum parathyroid hormone and active vitamin D in chronic periodontitis[J]. J Clin Periodontol, 2015, 42(8): 726-732.
- [18] Kubota M, Yanagita M, Mori K, et al. The effects of cigarette smoke condensate and nicotine on periodontal tissue in a periodontitis model mouse[J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0155594.
- [19] Goncalves RB, Coletta RD, Silverio KG, et al. Impact of smoking on inflammation: overview of molecular mechanisms[J]. Inflamm Res, 2011, 60(5): 409-424.
- [20] Javed F, Kellesarian SV, Sundar IK, et al. Recent updates on electronic cigarette aerosol and inhaled nicotine effects on periodontal and pulmonary tissues[J]. Oral Dis, 2017, 23(8): 1052-1057.
- [21] Verde ME, Bermejo D, Gruppi A, et al. Effect of bisphosphonates on the levels of rankl and Opg in gingival crevicular fluid of patients with periodontal disease and post-menopausal osteoporosis[J]. Acta Odontol Latinoam, 2015, 28(3): 215-221.
- [22] Cline-Smith A, Gibbs J, Shashkova E, et al. Pulsed low-dose

- RANKL as a potential therapeutic for postmenopausal osteoporosis [J]. JCI Insight, 2016, 1(13). pii: e88839.
- [23] Kuritani M, Sakai N, Karakawa A, et al. Anti-mouse RANKL antibodies inhibit alveolar bone destruction in periodontitis model mice[J]. Biol Pharm Bull, 2018, 41(4): 637-643.
- [24] Lin CC, Li TC, Liu CS, et al. Associations of TNF-alpha and IL-6 polymorphisms with osteoporosis through joint effects and interactions with LEPR gene in Taiwan: Taichung Community Health Study for Elders (TCHS-E)[J]. Mol Biol Rep, 2016, 43(10): 1179-1191.
- [25] Brincat SD, Borg M, Camilleri G, et al. The role of cytokines in postmenopausal osteoporosis[J]. Minerva Ginecol, 2014, 66(4): 391-407.
- [26] Khera A, Kanta P, Kalra J, et al. Resveratrol restores the level of key inflammatory cytokines and RANKL/OPG ratio in the femur of rat osteoporosis model[J]. J Women Aging, 2018: 1-13.
- [27] Qian HY, Yuan HH, Wang J, et al. A monoclonal antibody ameliorates local inflammation and osteoporosis by targeting TNF-alpha and RANKL[J]. Int Immunopharmacol, 2014, 20(2): 370-376.
- [28] Tural S, Alayli G, Kara N, et al. Association between osteoporosis and polymorphisms of the IL-10 and TGF-beta genes in Turkish postmenopausal women[J]. Hum Immunol, 2013, 74(9): 1179-1183.
- [29] Zhang Q, Chen B, Yan FH, et al. Interleukin-10 inhibits bone resorption: a potential therapeutic strategy in periodontitis and other bone loss diseases[J]. Biomed Res Int, 2014: 284836.
- [30] 李璟, 梁菁, 徐婷, 等. IL-6-572 基因多态性与侵袭性牙周炎易感性的相关性研究[J]. 口腔疾病防治, 2017, 25(11): 718-722.
- [31] Yucel-Lindberg T, Bage T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis[J]. Expert Rev Mol Med, 2013, 15: e7.
- [32] Xiao W, Li S, Pacios S, et al. Bone remodeling under pathological conditions[J]. Front Oral Biol, 2016, 18: 17-27.
- [33] Bostanci V, Toker H, Senel S, et al. Evaluation of IL-1 beta, IL-1ra, and IL-10 levels and outcome of periodontal therapy in chronic periodontitis with familial Mediterranean fever[J]. Clin Oral Invest, 2017, 21(1): 469-475.
- [34] Yu P, Hu Y, Liu ZQ, et al. Local induction of B cell interleukin-10 competency alleviates inflammation and bone loss in Ligature-Induced experimental periodontitis in mice[J]. Infect Immun, 2017, 85(1): DOI:10.1128/IAI.00645-16.
- [35] Toker H, Gorgun EP, Korkmaz EM, et al. The effects of IL-10 gene polymorphism on serum, and gingival crevicular fluid levels of IL-6 and IL-10 in chronic periodontitis[J]. Journal of Applied Oral Science, 2018, 26: e20170232.
- [36] Macari S, Duffles LF, Queiroz-Junior CM, et al. Oestrogen regulates bone resorption and cytokine production in the maxillae of female mice[J]. Arch Oral Biol, 2015, 60(2): 333-341.
- [37] Luo K, Ma S, Guo J, et al. Association between postmenopausal osteoporosis and experimental periodontitis[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 316134.
- [38] Xu XC, Chen H, Zhang X, et al. Effects of oestrogen deficiency on the alveolar bone of rats with experimental periodontitis[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(3): 3494-3502.
- [39] Amadei SU, Souza DM, Brandão AA, et al. Influence of different durations of estrogen deficiency on alveolar bone loss in rats[J]. Braz Oral Res, 2011, 25(6): 538-543.
- [40] Nakamura T, Sugimoto T, Nakano TA, et al. randomized teriparatide [human parathyroid hormone (PTH) 1-34] once-weekly efficacy research (TOWER) trial for examining the reduction in new vertebral fractures in subjects with primary osteoporosis and high fracture risk. [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(9): 3097-3106.
- [41] Vasconcelos DF, Marques MR, Benatti BB, et al. Intermittent parathyroid hormone administration improves periodontal healing in rats[J]. J Periodontol, 2014, 85(5): 721-728.

(编辑 罗燕鸿)



官网



公众号