

雌激素治疗绝经后骨质疏松的Meta-分析

陈维媛^{1,2}, 赵春阳^{1,2}, 蔡佳怡², 姜明燕^{1,2*}

1. 中国医科大学附属第一医院 药学部, 辽宁 沈阳 110001

2. 中国医科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110122

摘要: 目的 系统评价雌激素类药物治疗绝经后骨质疏松的疗效及安全性。方法 检索PubMed、EMbase、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普中文期刊全文数据库(VIP)和万方数据库中关于雌激素治疗绝经后骨质疏松的临床随机对照研究(RCT), 依据纳排标准纳入文献, 运用软件Review Manager 5.0和Stata 14.0进行疗效和安全性的系统评价。结果 共纳入15篇RCTs, 包括13 280例患者。结果表明雌激素类药物对改变绝经后骨质疏松患者的腰椎骨密度 [MD=1.08, 95%CI (0.75, 1.40), $P < 0.001$]、椎体骨折发生率 [OR=0.61, 95%CI (0.52, 0.71), $P < 0.001$]、血清骨钙素 [MD=-16.03, 95%CI (-18.68, -13.67), $P < 0.001$] 等指标具有特异性。网状Meta-结果表明雌激素中巴多昔芬对于提高腰椎BMD的效果最好。雌激素治疗极少发生严重不良反应, 普通不良反应发生率(潮热、肌肉痉挛等)较低。结论 雌激素类药物对绝经后骨质疏松的治疗具有积极意义, 显著减低了椎体骨折发生率并改善了患者的骨密度; 雌激素类药物治疗的不良反应发生率较低, 安全性高。

关键词: 雌激素; 巴多昔芬; 雷诺昔芬; 绝经后骨质疏松; 系统评价

中图分类号: R985 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 12-2451-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.12.032

Meta-analysis of estrogen in treatment of postmenopausal osteoporosis

CHEN Weiyuan^{1,2}, ZHAO Chunyang^{1,2}, CAI Jiayi², JIANG Mingyan^{1,2}

1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

2. College of Pharmaceutical Science, China Medical University, Shenyang 110122, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of estrogen drugs in the treatment of postmenopausal osteoporosis. **Methods** Search PubMed, EMbase, Cochrane Library CBM, CNKI, VIP, and Wanfang Data on estrogen treatment of postmenopausal osteoporosis in clinical case-control study. Determine the search formula and included literature in the exclusion criteria included in the literature followed by data extraction. Review Manager 5.0 and Stata 14.0 were used to evaluate the efficacy and safety of the system. **Results** A total of 15 RCTs articles were included, including 13 280 patients. The results showed that estrogen drugs had specific effects on lumbar vertebra bone density [MD=1.08, 95%CI (0.75, 1.40), $P < 0.001$], vertebra fracture incidence [OR=0.61, 95%CI (0.52, 0.71), $P < 0.001$], osteocalcin [MD=-16.03, 95%CI (-18.68, -13.67), $P < 0.001$] and other indicators of post-menopausal osteoporosis. Network meta results showed that the effect of the estrogen basedoxifene on the improvement of lumbar BMD was the best. Serious adverse reactions rarely occur in estrogen therapy, and the incidence of common adverse reactions (hot flashes, muscle spasms, etc.) is low. **Conclusion** Estrogen drugs have positive effects on the treatment of postmenopausal osteoporosis, significantly reduce the incidence of vertebral fractures and improve the patient's bone mineral density. The incidence of adverse reactions of estrogen drugs was lower, and the safety is higher than control drugs.

Key words: estrogen; bazedoxifene; raloxifene; postmenopausal osteoporosis; systematic review

骨质疏松是一种常见的骨骼疾病,以低骨量、易发生骨折为特征^[1]。骨质疏松在老年人群中高发,我国50岁以上人群的患病率,女性为20.7%、男

性为14.4%^[2]。骨质疏松严重降低患者的生活质量,《中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)》推荐用于临床治疗药物中前两位的是双磷酸盐类药物和雌

收稿日期: 2019-08-12

作者简介: 陈维媛(1994—),女,硕士在读,研究方向为临床药学。Tel:(024)83282662 E-mail:2938904229@qq.com

*通信作者: 姜明燕,主任药师,研究方向为临床药学。Tel:18040099699 E-mail:sjmy@126.com

激素类,但是双膦酸盐导致的不良事件——非典型股骨转子下骨折,明显干扰治疗效果^[3]。

在骨质疏松患者中,绝经后骨质疏松症最为常见。女性绝经后卵巢内分泌功能衰退,导致雌激素水平下降,引起RANKL(NF- κ B受体激活子)-RANK(NF- κ B受体)-OPG(骨保护素osteoprotegerin)轴的紊乱,从而导致破骨细胞的骨吸收大于成骨细胞的骨形成,成为雌激素缺乏导致绝经后骨质流失的主要原因^[4]。所以本文旨在研究通过补充雌激素,使用雌激素、选择性雌激素受体调节剂等治疗绝经后骨质疏松的疗效及安全性。

大规模多中心研究耗时长、需要大量经费支持,工作量庞大,所以本文运用Meta-分析法对现有文献数据进行综合分析,得到基于较大样本量的雌激素类药物治疗绝经后妇女骨质疏松的疗效及安全性的参考值,为临床及相关卫生部门治疗绝经后骨质疏松提供有力的依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 (1)纳入患者根据《原发性骨质疏松性诊疗指南》明确诊断为骨质疏松;(2)患者明确为绝经后女性;(3)实验组的干预措施必须包含雌激素类的药物,剂量、疗程不限;(4)对照组干预措施应包含空白、安慰剂或基础治疗组;(5)结局指标必须包含骨折发生率、骨密度或能转化为骨折发生率和骨密度的指标;(6)文献类型应为随机对照研究(RCT)。

1.1.2 排除标准 (1)纳入患者不是绝经后女性或未明确诊断为骨质疏松;(2)缺少对照组;(3)结局指标未能包括或可转化为骨折发生率或骨密度的指标;(4)非RCT。

1.2 文献检索策略

利用计算机检索数据库 Pubmed、EMbase、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普中文期刊全文数据库(VIP)和万方数据库中关于雌激素类药物治疗骨质疏松的RCT。英文检索词为:estrogen、estrogen receptors、estriol、selective estrogen receptor modulators、raloxifene 和 osteoporosis,中文检索词为雌激素、雌激素受体、雌二醇、选择性雌激素受体调节剂、雷洛昔芬。

1.3 文献筛选与提取

根据纳入排除标准,对文献进行筛选,将文献基本数据提取至表1。

1.4 文献质量评价

由两名评价员独立使用Cochrane系统评价手册5.1.0^[5]对纳入RCT进行质量评价,评价内容包括:是否为随机、分配隐藏、实施偏倚、完整性偏倚、其他偏倚。每项以“yes”(低度偏倚)、“unclear”(不清楚)、“no”(高度偏倚)进行评价。

1.5 统计学方法

采用Stata 14.0和RevMan 5.0软件进行统计分析。连续变量采用加权均数差(mean difference, MD)及其95%置信区间(95%CI)表达,二分类变量采用优势比(OR)及95%CI表达。采用 I^2 值对文献异质性进行评价,若各研究间无统计学异质性($I^2 < 50\%$),采用固定效应模型进行分析;反之,则采用随机效应模型进行分析。同时运用Stata 14.0进行网状Meta-分析,对主要指标腰椎骨密度(BMD)的提高进行疗效排序。

2 结果

2.1 文献筛选结果

严格按照检索策略进行计算机检索,共检索英文文献13 764篇,中文文献4 444篇。初筛后剩余英文文献并查重,剩余的8 701篇英文文献依次阅读标题、摘要后剩余57篇阅读全文,根据纳入排除标准筛选后,得到15篇^[6-20]符合要求的文献。纳入文献的基本特征见表1,文献的质量评价和偏倚评估见图1、图2。

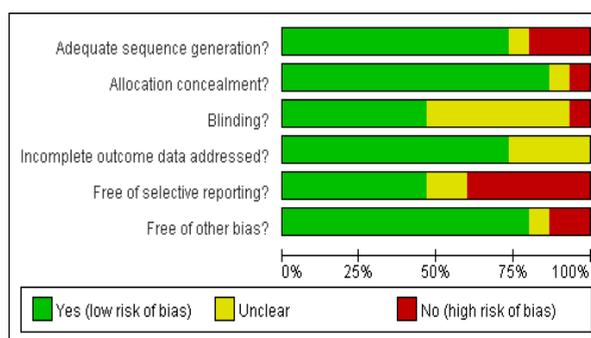


图1 偏倚风险分布图

Fig. 1 Distribution of bias risk

2.2 Meta-分析结果

共纳入的15篇文献^[6-20],患者13 280例,整合雌激素类药物对绝经后骨质疏松患者腰椎BMD、椎体骨折发生率的影响进行Meta-分析。

2.2.1 腰椎BMD 对腰椎BMD进行分析,15篇RCTs按实验组与对照组进行分组(其中有多篇RCTs存在多实验组与对照组),共有27个实验组与对照组^[6-20]对绝经后骨质疏松患者的腰椎BMD进行

表1 纳入文献的基本特征
Table 1 Basic characteristics of included literatures

纳入研究	组别	n/例	平均年龄/岁	治疗方案	疗程	结局指标
Bueno ^[6]	对照	706	66.375	安慰剂	3年	①②③④⑤
2017	实验	695,684,699		巴多昔芬(20,40 mg/d);雷洛昔芬		
Deal ^[7]	对照	68	66.35	安慰剂+特立帕肽	6个月	①③④
2005	实验	69		雷洛昔芬+特立帕肽		
Gorai ^[8]	对照	46	64.7	阿法骨化醇	2年	①④
2012	实验	45,42		雷洛昔芬+阿法骨化醇;雷洛昔芬		
Haghverdi ^[9]	对照	30	62.8	安慰剂	8个月	①③
2014	实验	30		雷洛昔芬		
Kalder ^[10]	对照	18	56.7	安慰剂	2年	①③④
2016	实验	18		雌激素替代治疗		
Kendler ^[11]	对照	162	62.9	雷洛昔芬	12个月	①③④
2012	实验	158		阿佐昔芬		
Nakatoh ^[12]	对照	41,38	82.4	米诺膦酸;艾地骨化醇	48周	①③
2017	实验	42		雷洛昔芬		
Sanad ^[13]	对照	31	62.3	阿仑膦酸	12个月	①③④
2011	实验	32,35		阿仑膦酸+雷洛昔芬;雷洛昔芬		
Santiago ^[14]	对照	441	66.5	安慰剂	(3+2)年	①②④⑤
2011	实验	860,421		巴多昔芬(40 mg/20 mg, 20 mg)		
Shin ^[15]	对照	59	70.25	阿仑膦酸	(19.03±7.76)月	①③
2016	实验	26		雷洛昔芬+特立帕肽		
Silverman ^[16]	对照	1 256	66.4	安慰剂	3年	①②④⑤
2008	实验	1 254, 1 229, 1 252		巴多昔芬(20 mg,40 mg);雷洛昔芬		
Silverman ^[17]	对照	830	65.8	安慰剂	(3+2)年	①②④⑤
2012	实验	833,840		巴多昔芬(20 mg, 40/20 mg)		
Toda ^[18]	对照	25	66	米诺膦酸	24个月	①③
2017	实验	25		雷洛昔芬		
Um ^[19]	对照	14,17	63.5	安慰剂;阿仑膦酸	3年	①③
2017	实验	15,16		雷洛昔芬+阿仑膦酸;雷洛昔芬		
Yoon ^[20]	对照	99	59.1	雌激素替代治疗	1年	①④
2017	实验	104		阿仑膦酸+雌激素替代治疗		

①-腰椎骨密度;②-椎体骨折发生率;③-股骨颈骨密度;④-全髋关节骨密度;⑤-非椎体骨折发生率

①-lumbar BMD;②-incidence of vertebral fracture;③-femoral neck BMD;④-total hip BMD;⑤-incidence of non-vertebral fractures

描述。异质性检验表明各研究间具有统计学异质性($I^2=100\%$, $P<0.001$),采用随机效应模型进行分析,见图3。系统评价结果说明雌激素类药物对于改变绝经后骨质疏松患者的腰椎BMD值具有显著性差异[MD=1.08, 95%CI(0.75, 1.40), $P<0.001$]。

同时对主要指标腰椎BMD进行亚组分析(见表2),说明按实验组与对照组分组,雷洛昔芬与双膦酸盐联用的疗效最好[MD=2.95, 95%CI(0.01, 5.88), $P=0.05$],且远好于双膦酸盐单用;按患者的平均年龄分组,年龄在60~65岁的患者疗效最好[MD=2.57, 95%CI(0.95, 4.20), $P=0.002$];按用药疗

程分组,疗程小于1年的有效率相对较低[MD=0.60, 95%CI(-1.66, 2.87), $P=0.60$];按患者人群分组,非洲人群的疗效还有待于进一步研究[MD=-1.00, 95%CI(-4.08, 2.08), $P=0.53$]。

2.2.2 椎体骨折发生率 对椎体骨折发生率进行分析,15篇RCTs^[6-20]按实验组与对照组进行分组,共有10个实验组与对照组^[6,14,16-17]对该指标进行描述。异质性检验表明各研究间不具有统计学异质性($I^2=0\%$, $P=1.00$),采用固定效应模型进行分析,见图4。结果显示[OR=0.61, 95%CI(0.52, 0.71), $P<0.001$],表明应用雌激素类治疗的实验组与对照组相比在

	Adequate sequence generation?	Allocation concealment?	Blinding?	Incomplete outcome data addressed?	Free of selective reporting?	Free of other bias?
Bueno 2017	+	+	+	+	-	+
Deal 2005	+	+	+	+	-	+
Gorai 2012	+	+	?	+	+	-
Haghverdi 2014	+	+	?	+	?	+
Kalder 2016	+	+	?	?	+	+
Kendler 2012	+	+	+	?	+	+
NakatoH 2017	-	+	?	+	-	+
Sanad 2011	+	+	+	?	+	+
Santiago 2011	+	+	+	+	-	+
Shin 2016	?	?	?	+	?	-
Silverman 2008	+	+	+	+	-	+
Silverman 2012	+	+	+	?	-	+
Toda 2017	-	-	-	+	+	?
Um 2017	-	+	?	+	+	+
Yoon 2017	+	+	?	+	+	+

图2 偏倚风险汇总表

Fig. 2 Summary of risk of bias

降低绝经后骨质疏松患者的椎体骨折发生率上有显著性差异。

2.2.3 辅助指标分析 分析纳入的15篇文献,整合雌激素类药物对绝经后骨质疏松患者股骨颈BMD、全髌关节BMD、非椎体骨折发生率、血清骨钙素(osteocalcin)、血清C端肽(cTX)的影响,见表3。结果表明雌激素类药物对提高股骨颈BMD、全髌关节BMD有显著性意义,对降低非椎体骨折发生率具有明显趋势,对降低血清标志物骨钙素、cTX具有显著性意义。

2.4 网状Meta-分析

对纳入数据进行网状Meta-分析,结果见图5、图6,药品名称中英文对照见表4。结果表明患者量最多的给药方案是安慰剂(PBO)、雷洛昔芬(RLX)以及巴多昔芬(BZA),文章数最多的RLX、PBO以及BZA,其他方案的患者数量和文章数量均较少。网状Meta-表明雌激素中对增加腰椎BMD效果较好的是巴多昔芬(40 mg、20 mg)和阿佐昔芬。

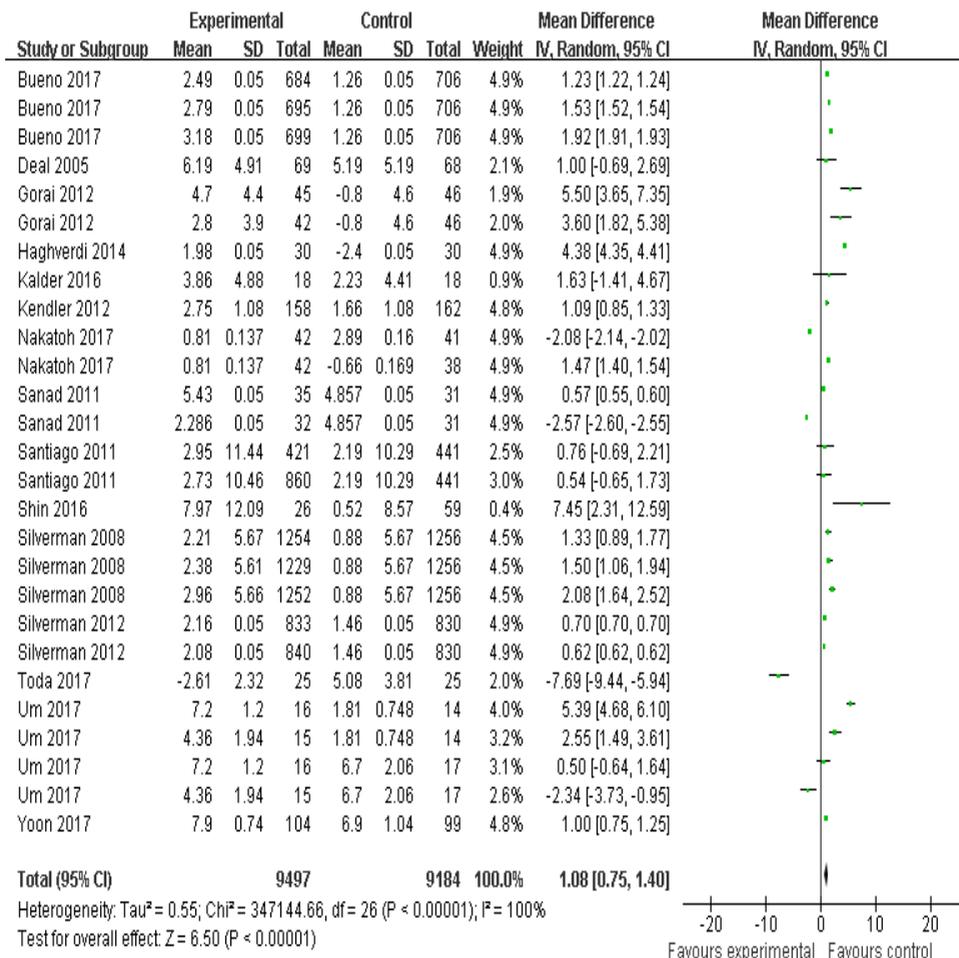


图3 腰椎BMD的Meta-分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis in lumbar BMD

表 2 腰椎BMD的亚组分析
Table 2 Subgroup analysis of lumbar spine BMD

亚组的分组依据		MD	95%CI	I ²	Z值	P值
治疗方案	巴多昔芬 20 mg: 安慰剂	1.23	1.23, 1.24	0%	458.56	<0.001
	巴多昔芬 40 mg: 安慰剂	1.49	1.28, 1.71	26%	13.56	<0.001
	雷洛昔芬: 安慰剂	1.92	1.91, 1.93	0%	719.74	<0.001
	雷洛昔芬: 双膦酸盐	-2.59	-3.08, -2.11	98%	10.45	<0.001
	雷洛昔芬: 骨化醇	2.34	0.29, 4.40	82%	2.24	0.03
	雷洛昔芬+双膦酸盐: 双膦酸盐	2.95	0.01, 5.88	99%	1.97	0.05
	其他治疗方案	1.05	0.88, 1.22	0%	12.00	<0.001
患者平均年龄/岁	55~60	1.00	0.76, 1.25	0%	7.92	<0.001
	60~65	2.57	0.95, 4.20	99%	3.11	0.002
	65~70	0.99	0.63, 1.35	100%	5.35	<0.001
	>70	1.19	-1.93, 4.32	98%	0.75	0.45
疗程	≤1年	0.60	-1.66, 2.87	99%	0.52	0.60
	1~3年	1.96	-3.84, 7.76	97%	0.66	0.51
	≥3年	1.36	1.03, 1.70	100%	7.94	<0.001
患者人群	亚洲人群	1.48	-0.55, 3.51	98%	1.43	0.15
	美洲人群	1.29	0.93, 1.66	100%	6.92	<0.001
	欧洲人群	0.74	-0.14, 1.62	0%	1.66	0.10
	非洲人群	-1.00	-4.08, 2.08	97%	0.64	0.53

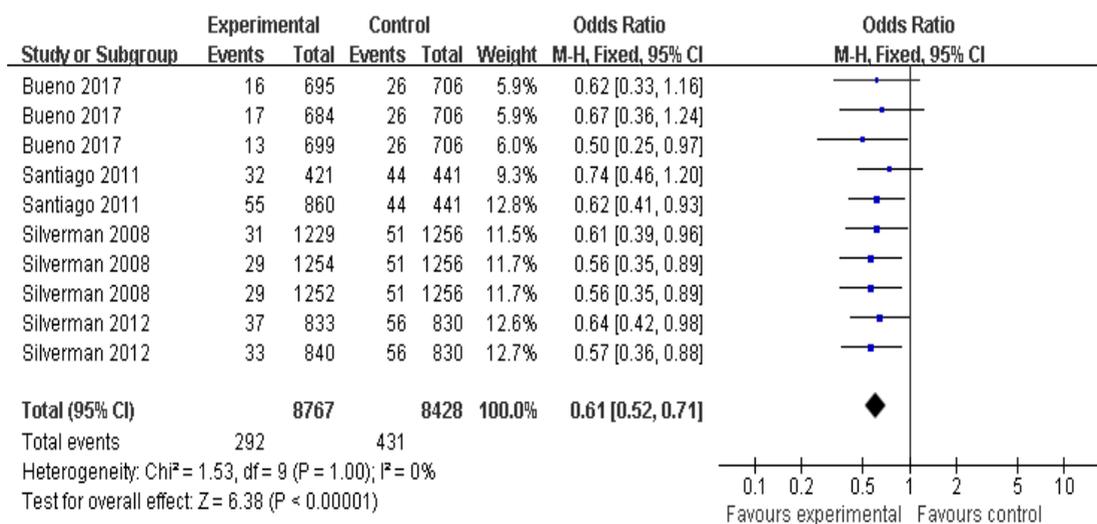


图 4 椎体骨折发生率的 Meta-分析森林图
Fig 4 Forest plot of Meta-analysis in the incidence of vertebral fracture

表 3 辅助指标的 Meta-分析结果
Table 3 Meta-analysis results of auxiliary indicators

辅助指标	两组纳入研究数	MD	95%CI	Z值	P值
股骨颈BMD	17 ^[6-7,9-13,15,18-19]	0.96	0.53, 1.40	4.33	<0.001
全髋关节BMD	18 ^[6-8,10-11,13-14,16-17,20]	0.95	0.75, 1.15	9.26	<0.001
非椎体骨折发生率	10 ^[6,14,16-17]	0.94	0.83, 1.07	0.96	0.34
血清骨钙素	8 ^[6,16-17]	-16.03	-18.68, -13.37	11.82	<0.001
cTX	9 ^[6,11,16-17]	-19.9	-22.78, -17.02	13.52	<0.001

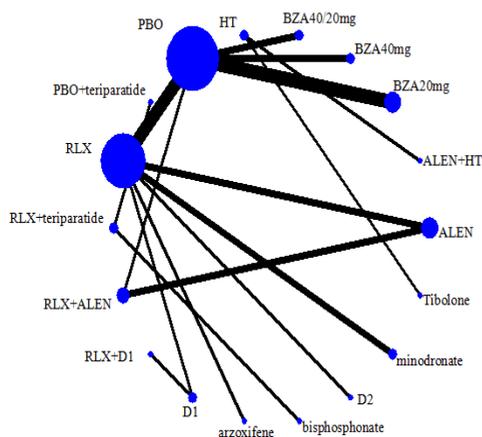


图5 17种给药方案直接比较

Fig. 5 Direct comparison of 17 drug delivery schemes

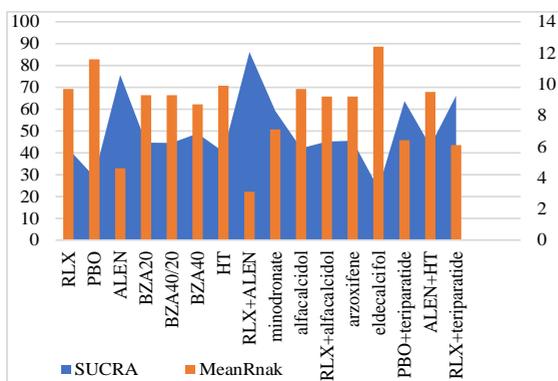


图6 所有给药方案曲线下面积排序

Fig. 6 Area ordering under all administration regimens

表4 缩写词对照表

Table 4 Abbreviation comparison table

药品中文名称	英文名称(缩写词)
雷洛昔芬	rалoxifene(RLX)
巴多昔芬	bazedoxifene(BZA)
巴多昔芬 20 mg/d	BZA20
巴多昔芬 40 mg/d	BZA40
巴多昔芬(40 mg 治疗3年后, 20 mg 继续治疗2年)	BZA40/20
阿佐昔芬	arzoxifene
安慰剂	placebo(PBO)
阿伦磷酸	alendronate(ALEN)
米诺膦酸	minodronate
双膦酸盐	bisphosphonate
特立帕肽	teriparatide
阿法骨化醇	alfacalcidol(D1)
艾地骨化醇	eldecalcitol(D2)
雌激素替代疗法	hormone therapy(HT)

2.5 安全性分析

对纳入的15篇文献,分析雌激素类药物治疗绝

经后骨质疏松患者的不良反应发生率。因为15篇文献中雌激素类药物严重不良反应发生率极低,所以以一般不良反应中的潮热和肌肉痉挛为例进行分析讨论。潮热和肌肉痉挛的OR值均大于1,但数值较小,说明使用雌激素类药物会发生不良反应,但发生率和危险性都较低。

表5 不良反应发生率的Meta-分析结果

Table 5 Meta-analysis results of adverse reactions

不良反应	两组纳入研究数	OR	95%CI	Z值	P值
潮热	11 ^[7,11,13-14,17,19]	1.80	1.18,2.74	2.73	0.006
肌肉痉挛	14 ^[11,13-14,16-17,19-20]	1.47	1.34,1.61	8.40	<0.001

3 讨论

3.1 研究结果分析

雌激素类药物在绝经后骨质疏松治疗中具有较好的安全性,且对改变腰椎BMD、股骨颈BMD、全髋关节BMD、椎体骨折发生率、血清骨钙素以及血清cTX具有积极意义;同时,应用雌激素类药物治疗绝经后骨质疏松对改变非椎体骨折发生率具有明显趋势。网状Meta-分析结果显示雌激素与双膦酸盐类联用好于两类药物分别使用,在雌激素类药物中巴多昔芬对于提高腰椎BMD的疗效最好,其中剂量40 mg疗效排名第一。

3.2 本研究的优势

经关键词检索,共检索出雌激素类相关药物治疗骨质疏松的Meta-分析4篇,包括Kanis等^[21]于2010年发表的关于雷洛昔芬治疗绝经后骨质疏松的Meta-分析,Freemantle等^[22]于2013年发表的关于间接或组合用药治疗骨质疏松的Meta-分析,Crandall等^[3]于2014年发表的关于治疗骨折药物的药理作用的Meta-分析以及Prior等^[23]于2017年发表的关于雌激素类药物提高骨密度的Meta-分析。

相对于检索出的4篇Meta-分析,本篇文章纳入的文献中雌激素类药物更全面,包含了选择性雌激素受体调节剂的不同药物与不同剂量(巴多昔芬20 mg/d,巴多昔芬40 mg/d,雷洛昔芬等)、雌激素替代疗法、组合用药(选择性雌激素受体调节剂+双膦酸盐药物,选择性雌激素受体调节剂+雌二醇等);且本篇文章的结局指标较多,纳入了腰椎BMD、椎体骨折发生率等作为主要结局指标,同时纳入了多个辅助结局指标,如股骨颈BMD、非椎体骨折发生率、血清骨钙素等。本篇文章对主要指标腰椎BMD进行了亚组分析和疗效排序,也对安全性进行了

分析。

3.3 本研究的不足

本研究仍然存在一些局限性,如纳入文献信息不足,部分文章缺少辅助结局指标,例如缺少股骨颈BMD或者血清骨钙素等;文献时间跨越较大,时间距今最远的1篇为2005年发表的文献^[7];另外还存在纳入文章偏倚风险不明确,研究方案不够完善等问题,以后再行系统评价时应避免这些弊端。

3.4 结语

本研究主要针对雌激素类药物对绝经后骨质疏松的疗效及安全性进行研究。研究共纳入15篇文献,对腰椎BMD、椎体骨折发生率、血清骨钙素等指标进行评价。但是结果应用于临床,还需要更多的大样本、高质量的RCT研究支持。因此,下一步的研究计划将对研究进行完善,扩大检索范围,严格筛选及评价,纳入更多的高质量RCT。对治疗绝经后骨质疏松的药物,包括雌激素类药物、双膦酸盐类药物、重组甲状旁腺激素、钙片、维生素D3衍生物、NF- κ B受体激活蛋白受体的完整人单克隆抗体等进行网状Meta-分析,对不同种类药物的疗效和安全性进行排序,使结果更具有指导意义,为临床应用提供可靠的理论依据。

3.5 主要结论

雌激素类药物对绝经后骨质疏松的治疗具有积极意义,显著减低了椎体骨折发生率并改善了患者的骨密度,而且雌激素类药物治疗的不良反应发生率较低,安全性高,目前有临床应用价值。

参考文献

- [1] Med A J. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis [J]. Br Med J, 1993(94): 646-650.
- [2] 中华人民共和国国家统计局. 中国统计年鉴 [M]. 北京: 中国统计出版社, 2015.
- [3] Crandall C J, Newberry S J, Diamant A, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review [J]. Ann Intern Med, 2014, 161(10): 711-723.
- [4] 智信, 陈晓, 苏佳灿. 绝经后骨质疏松症发病机制研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(11): 1510-1513.
- [5] Higgins J P T, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1* [EB/OL]. (2011-03). <http://www.handbook.cochrane.org>.
- [6] Bueno J, Arias L, Yu C R, et al. Efficacy and safety of bazedoxifene in postmenopausal Latino women with osteoporosis [J]. Menopause, 2017, 24(9): 1033-1039.
- [7] Deal C, Omizo M, Schwartz E N, et al. Combination teriparatide and raloxifene therapy for postmenopausal osteoporosis: Results from a 6-month double-blind placebo-controlled trial [J]. J Bone Miner Res, 2005, 20(11): 1905-1911.
- [8] Gorai I, Hattori S, Tanaka Y, et al. Alfacalcidol-supplemented raloxifene therapy has greater bone-sparing effect than raloxifene-alone therapy in postmenopausal Japanese women with osteoporosis or osteopenia [J]. J Bone Miner Metab, 2012, 30(3): 349-358.
- [9] Haghverdi F, Farbodara T, Mortaji S, et al. Effect of raloxifene on parathyroid hormone in osteopenic and osteoporotic postmenopausal women with chronic kidney disease stage 5 [J]. Iran J Kidney Dis, 2014, 8(6): 461-466.
- [10] Kalder M, Kyvernitakis I, Hars O, et al. Comparison of combined low-dose hormone therapy vs tibolone in the prevention of bone loss [J]. Climacteric, 2016, 19(5): 471-477.
- [11] Kendler D L, Palacios S, Cox D A, et al. Arzoxifene versus raloxifene: Effect on bone and safety parameters in postmenopausal women with osteoporosis [J]. Osteoporosis Int, 2012, 23(3): 1091-1101.
- [12] Nakatoh S. Effect of osteoporosis medication on changes in bone mineral density and bone turnover markers after 24-month administration of daily teriparatide: comparison among minodronate, raloxifene, and eldcalcitol [J]. J Bone Miner Metab, 2017, 36(2): 221-228.
- [13] Sanad Z, Ellakwa H, Desouky B. Comparison of alendronate and raloxifene in postmenopausal women with osteoporosis [J]. Climacteric, 2011, 14(3): 369-377.
- [14] Santiago P, Silverman S, Levine A B, et al. Long-term efficacy and safety of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: Results of a 7-year, randomized, placebo-controlled study [J]. Climacteric, 2011, 14: 59-60.
- [15] Shin C J, Kim S, Choi C S, et al. Effectiveness of osteoporosis drug in postmenopausal women with spinal compression fracture: Combined consecutive therapy of teriparatide and raloxifene versus bisphosphonate single [J]. Korean J Neurotrauma, 2016, 12(2): 123-127.
- [16] Silverman S L, Christiansen C, Genant H K, et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: Results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial [J]. J Bone Miner Res, 2008, 23(12): 1923-1934.

- [17] Silverman S L, Chines A A, Kendler D L, et al. Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Results of a 5-year, randomized, placebo-controlled study [J]. *Osteoporosis Int*, 2012, 23(1): 351-363.
- [18] Toda A, Sawada K, Yoshimura A, et al. Effects of minodronate in postmenopausal women with osteoporosis who received prior treatment with raloxifene [J]. *Int J Womens Health*, 2017, 9: 821-825.
- [19] Um M J, Cho E A, Jung H. Combination Therapy of Raloxifene and Alendronate for Treatment of Osteoporosis in Elderly Women [J]. *J Menopausal Med*, 2017, 23(1): 56-62.
- [20] Yoon B K, Lee D Y, Park M C, et al. Effects of combination therapy of alendronate and hormonal therapy on bone mineral density in postmenopausal Korean women: Multicenter, randomized controlled clinical trial [J]. *J Korean Med Sci*, 2017, 32(6): 992-998.
- [21] Kanis J A, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of the efficacy of raloxifene on all clinical and vertebral fractures and its dependency on FRAX® [J]. *Bone*, 2010, 47(4): 729-735.
- [22] Freemantle N, Cooper C, Diez-Perez A, et al. Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: A meta-analysis [J]. *Osteoporosis Int*, 2013, 24(1): 209-217.
- [23] Prior J C, Seifert-Klauss V R, Giustini D, et al. Estrogen-progestin therapy causes a greater increase in spinal bone mineral density than estrogen therapy - a systematic review and meta-analysis of controlled trials with direct randomization [J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2017, 17(3): 146-154.