

## 组织蛋白酶 K 抑制剂 Odanacatib 的研究进展

崔敏, 于灵芝\*

**【摘要】** 组织蛋白酶 K 是一种在破骨细胞高表达的溶酶体蛋白酶, 在骨胶原的降解过程中发挥关键作用。临床前研究证实, 组织蛋白酶 K 抑制剂可以逆转去卵巢动物的骨量流失, 恢复其骨强度。Odanacatib 是一种高度选择性的组织蛋白酶 K 抑制剂, 几乎不产生硬斑病样皮肤病变。一项为期 3 年、对绝经后骨量减少或骨质疏松症的临床研究发现, 较之安慰剂组, Odanacatib 治疗组的骨密度明显升高, 治疗效果与目前广泛应用的双膦酸盐等抗吸收药物相当, 除此之外还具有不抑制骨形成的优点。

**【关键词】** 组织蛋白酶 K; Odanacatib; 骨质疏松症; 抑制剂

中图分类号: R681 文献标识码: A

### New approach for osteoporosis treatment: cathepsin K inhibitor, Odanacatib

CUI Min, YU Ling-zhi\*

Department of Pain Management, Jinan Central Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250013, China

**【Abstract】** Cathepsin K is a lysosomal protease that is specifically expressed in osteoclasts and plays an important role in the degradation of bone collagen. Cathepsin K inhibitors have been shown in preclinical studies to reverse ovariectomy induced bone loss and to restore bone strength. Odanacatib is a highly selective cathepsin K inhibitor, structurally distinct from other inhibitors that occasionally induced “morphea-like” skin changes. In a 36-month clinical study with postmenopausal osteopenia or osteoporosis, odanacatib showed a significant increase in BMD compared with placebo and a similar magnitude of suppression on bone resorption compared with the current well known anti-resorptive agents, bisphosphonates, but with little or no suppression on bone formation.

**【Key words】** cathepsin K; Odanacatib; osteoporosis; inhibitor

人体正常骨代谢依赖于骨形成与骨吸收之间的动态平衡, 骨质疏松症是骨吸收与骨形成代谢失衡, 骨吸收对骨的破坏作用超过了骨形成而产生的一种疾病。特征为骨量减少, 骨组织显微结构退化(松质骨骨小梁变细、断裂、数量减少, 皮质骨多孔、变薄), 导致骨脆性增高及骨折危险性明显增加, 是老年人尤其是绝经期及绝经后妇女的一种常见病、多发病。

骨吸收过程中, 破骨细胞通过酸性物质与溶酶体蛋白酶, 将细胞膜和骨基质之间的空隙作为再吸收间隙进行再吸收。与此过程关系密切的酶主要是由破骨细胞分泌的组织蛋白酶 K (Cathepsin K)<sup>[1]</sup>。在骨吸收过程中, 酸性物质溶解羟磷灰石, 组织蛋白酶 K 将有机质成分从骨基质中分离和降解, 它是破骨细胞中表达量最高、溶骨活性最强的一种半胱氨酸蛋白酶, 是骨吸收过程中的一个关键酶<sup>[2]</sup>,

基金项目: 山东省科技发展计划 (2011GSF11817)

作者单位: 250013 济南, 山东大学附属济南市中心医院疼痛科

\*通信作者: 于灵芝, E-mail: yuanny2003@yahoo.com.cn

其抑制剂的研究是近年来骨质疏松研究中的热点之一。正在研发的抑制剂包括 Relacatib<sup>[3]</sup>, Balicatib<sup>[4]</sup> 和 Odanacatib (ODN)。酶分析结果表明, Balicatib 显示出对 Cathepsin K 的高度选择性, 但在活细胞中其选择性稍差。体外研究发现, Balicatib 也抑制 Cathepsins B、L。临床研究发现 Balicatib 可以增加绝经后女性的骨密度 (bone mineral density, BMD), 但是会产生皮肤不良反应<sup>[5]</sup>。Relacatib 同时也抑制 Cathepsins K、L、V 和 S, 这正是未见其临床试验报道的原因<sup>[6]</sup>。Odanacatib 是该类药物中最高级的一种, 目前正处于 III 期临床试验阶段。本文主要就 ODN 在治疗骨质疏松症方面的相关研究作一综述。

### Cathepsin K 概况

Cathepsin K 是一种溶酶体蛋白酶, 属于番木瓜蛋白酶半胱氨酸蛋白酶家族, 在 1999 年被克隆成功。其基因定位于 1q21.2, 转录产物长 1.7 kb, 由 8 个外显子及 7 个内含子构成。组织蛋白酶有 11 种分型 (B、C、F、H、K、L、O、S、V、X、W), Cathepsin K 主要由破骨细胞表达, 在骨重建过程中发挥重要作用。在骨吸收过程中, Cathepsin K 的作用是通过名为致密性成骨不全症<sup>[7]</sup>的一种疾病来确认的。这是一种非常罕见的疾病, 特征为高骨密度, 远端指骨的肢端骨溶解症, 身材矮小, 颅骨畸形并前囟门闭合迟缓。上述表现均由基因改变引起, 组织蛋白酶 K 基因突变导致功能丧失。Pen-nypacker 等<sup>[8]</sup>发现, 组织蛋白酶 K 缺失的老鼠骨体积增大, 股骨末端骨小梁数量和厚度均增加。

Cathepsin K 在酸性环境中具有很强的胶原酶活性, 降解骨组织的 2 种主要胶原成分为 I 型胶原和 II 型胶原。胶原酶活性是溶解骨的主要矿物质成分——羟磷灰石的必要条件。

Cathepsin K 是骨吸收的关键酶, 对其抑制是骨质疏松治疗的一个新的治疗靶点<sup>[9]</sup>。理想的组织蛋白酶 K 抑制剂应该具有较小的分子量、最小肽特性, 能够结合组织蛋白酶, 选择性高, 只抑制组织蛋白酶 K, 而不影响其他组织蛋白酶。目前抗吸收治疗的首选药物是双膦酸盐, 它降低非椎体和椎体骨折的风险。然而, 长期应用双膦酸盐可能会

产生不良反应: 食管刺激症状、低钙血症、肾脏刺激症状及非常罕见的下颌骨坏死。另外, 双膦酸盐等抗吸收药物在减少骨量流失的同时, 也抑制骨形成。有研究发现, 长期应用双膦酸盐药物可能会增加股骨干骨折的风险<sup>[10-11]</sup>。因此, 研究新的替代治疗药物, 即组织蛋白酶 K 抑制剂就更具有意义。

### Odanacatib

ODN 是一种作用较强、可逆性非肽联芳组织蛋白酶 K 抑制剂, 能使组织蛋白酶 K 的解脲作用失活。现已发现, ODN 的选择性高于已发布的 Balicatib 和 Relacatib<sup>[12]</sup>。在培养真皮成纤维细胞发现, 相对于其他选择性较低的组织蛋白酶 K 抑制剂, ODN 致细胞内胶原聚集作用最小。正是由于其具有的高选择性, 才不会在皮层纤维母细胞中产生胶原的异常聚集现象。因选择性不高而出现皮肤损害也是在 II 阶段试验中淘汰其他抑制剂的原因。

组织蛋白酶 K 抑制剂对人破骨细胞的影响包括: 抑制破骨细胞活性; 使破骨细胞适度增大, 胞质充满深染棕色液泡, 呈葡萄串样。任何剂量的抑制剂都不会引起破骨细胞凋亡<sup>[13]</sup>。破骨细胞的数量保持在正常范围, 骨形成参数正常, 提示其不降低成骨细胞活性<sup>[14]</sup>。破骨细胞分泌质子使骨去矿化, 引起骨有机质生长因子的释放。正常情况下, 大部分生长因子都与胶原一起在再吸收陷窝中被降解, 降解产物通过胞转作用到达破骨细胞的表面。但是在组织蛋白酶 K 抑制剂存在的情况下, 上述生长因子可以直接被完整地释放出来, 这可能是组织蛋白酶 K 抑制剂能促进骨形成的原因<sup>[15]</sup>。

切除卵巢的成年猕猴应用 ODN 21 个月后, 其 BMD 停止下降, 且能维持腰椎和髌部的骨强度<sup>[16]</sup>。当腰椎和股骨颈的小梁骨形成速率下降时, ODN 不影响甚至能增加皮质骨部位的膜内骨形成速率, 可明显增加皮质骨的厚度<sup>[17]</sup>。

对大鼠和猕猴进行组织蛋白酶 K 抑制剂的药理学研究结果显示, 骨吸收标志物减少, BMD 增高。临床前研究发现, ODN 显示出较长的半衰期, 并有极好的代谢稳定性。几个临床前研究对 ODN 的药代动力学评价是: 高度结晶, 较低的水溶度, 口服生物利用度高度依赖于载体、剂量和样品

的加工技术<sup>[12]</sup>。2 项临床研究得出 ODN 的有效性和安全性的评价, 其中 I 期临床试验决定药物剂量, II 期临床试验评价药物的有效性和安全性。

### ODN 的临床试验

I 期临床试验<sup>[18]</sup> 目标人群是绝经后女性, 采用随机双盲, 安慰剂对照。受试者分为 2 组, 1 组按周服药, 另 1 组按日服药。试验中评价 ODN 的安全性、耐受性、药代动力学和药效学, 目的是选定最佳剂量。对骨转换标志物、安全性进行监控, 同时监测血浆中 ODN 的浓度。该试验结果显示, ODN 具有很好的耐受性。药代学分析显示 ODN 的半衰期在 66 ~ 93 h 之间, 所以可以按周次服药。服药 168 h 后, 发现 I 型胶原 C 端肽 (CTX) 和 N 端肽 (NTX) 分别明显下降约 62% 和 81%, NTx/Cr 也下降 (81%)。在周次剂量超过 50 mg 或日次剂量超过 2.5 mg 时, ODN 显示出较强且持续的抑制骨形成标志物的作用。结果显示, 在抑制骨吸收标志物方面, 每日用药与每周用药差异无统计学意义。安慰剂组与 ODN 组的不良反应亦无明显差别。因此, II 期试验采用周次用药。

II 期临床试验<sup>[19-20]</sup> 采取随机双盲, 安慰剂对照, 治疗时间为 12 个月, 延伸治疗为 24 个月。399 名年龄 45 ~ 85 岁的绝经后女性参与试验, 其骨密度 T 值为 -2.0 ~ -3.5。根据服药剂量的不同, 受试者被分成 5 组: 安慰剂组、3 mg、10 mg、25 mg 和 50 mg/周组。所有受试者均同时接受维生素 D<sub>3</sub> (5 600 U/周) 和钙剂治疗 (碳酸钙, 500 mg/d)。该试验的观察项目是腰椎骨量的改变, 其次是其他部位 BMD 变化和骨重建情况以及试验过程中出现的不良反应。

399 人中有 331 人 (83%) 完成了 12 个月的研究; 有 320 人参加了延伸研究, 其中的 270 人 (70%) 完成了延伸研究。结果显示, BMD 呈剂量依赖性增加。50 mg/周组 BMD 增加最显著, 腰椎骨量增加 5.7%, 双髋部骨量增加 4.1%, 股骨颈骨量增加 4.7%, 大转子骨量增加 5.2%, 桡骨远端三分之一处骨量增加 2.9%。

试验开始后, 骨吸收标志物 (uNTX/Cr, sCTX) 随药物剂量增加而逐渐减少, 在开始治疗

后的 6 个月内维持减少的状况, 6 月后它们再次增加, 且与安慰剂组的差异消失。仅 50 mg/周组与安慰剂组相比差异有统计学意义。无论是 12 个月组还是 24 月组, 骨形成标志物也只在 50 mg/周组与安慰剂组间有差别, 50 mg/周组骨血清碱性磷酸酶 (bone serum alkaline phosphatase, BSAP) 和 I 型前胶原 N-端前肽 (type I procollagen N-terminal propeptide, PINP) 开始减少, 后期逐渐增加, 与安慰剂组相比有明显差异。2 组的不良反应相似, 差异无统计学意义。有 28 人进行了骨活组织检查, 结果显示未出现组织学改变。

有 189 名女性参与了 3 年临床延伸试验<sup>[21]</sup>, 被随机分配到 50 mg 组与安慰剂组。其中 169 人 (89%) 完成了试验。50 mg 组 BMD 持续增高 (腰椎 7.5%, 双髋 5.5%, 股骨颈 5.5%, 大转子 7.4%)。与安慰剂组相比, 骨吸收标志物 uNTX 降低 50%, 骨形成标志物 BSAP 却无明显差异。第 3 年时, 骨形成标志物较基线值增加了 18%, 说明 ODN 在第 3 年继续发挥作用。对 BMD 低于正常值的绝经后女性应用 ODN 持续治疗 3 年后, 其 BMD 明显增高, 且能很好的被受试者耐受。骨吸收标志物持续受抑制, 骨形成标志物回归基线水平。

3 年临床延伸试验结束时, ODN 使 BMD 的增加幅度与强抗吸收药物 (如唑来膦酸和狄诺塞麦) 效果相似, 但与唑来膦酸和狄诺塞麦相比, ODN 致骨吸收标志物的下降较少, 对骨形成标志物的抑制作用也更小。

目前尚无关于 ODN 对骨质疏松性骨折影响的临床研究报告, 这是抗骨质疏松症效果的一个关键因素。目前正在进行的一项有 16 000 人参与的随机双盲临床研究, 初步估计在 2012 年会有结果<sup>[20]</sup>。被研究人群是绝经后患有骨质疏松症的女性, 年龄 ≥ 65 岁, 先前从未进行过抗骨质疏松治疗。有代谢性骨病或者有过髌部骨折者除外。ODN 的剂量采用每周 50 mg。该研究的主要目的是了解 ODN 能否减少椎体、非椎体和髌部骨质疏松性骨折。

### ODN 的安全性

Eisman 等<sup>[21]</sup> 进行的 3 年研究结果显示, 189 人中有 150 人出现不良反应。常见的不良反应是背

痛、关节痛、不能忍受的疼痛和鼻咽炎。治疗组与对照组间上述不良反应的发生率没有差异。与前 2 年 2 组间尿路感染或膀胱炎发生率相似不同,第 3 年时,治疗组尿路感染或膀胱炎的发生率高于安慰剂组。所有患者均表示该不良反应可以耐受,并且在接受抗生素治疗后均痊愈,无人为此中断治疗和研究。

完成 3 年治疗患者的身高、体重、血压均未产生有临床意义的变化,ODN 对血清钙水平或电解质平衡未产生任何有临床意义的影响。受试者中无人出现硬斑病症状。ODN 组与安慰剂组出现皮肤不良反应或上呼吸道感染的发生率无差异。

有 18 名受试者出现了肺炎及(或)尿路感染、椎间盘退行性变、呼吸道感染、扳机指、白内障、直肠癌、骨关节炎及(或)腹痛等不良反应,但均与 ODN 的作用无关。

综上所述,ODN 是一种作用强、选择性高的组织蛋白酶 K 抑制剂,其作用机制不同于其他抗吸收药物。ODN 不减少破骨细胞数量,不改变破骨细胞功能,不抑制骨形成。有学者发现 ODN 耐受性好,无明显的药物相关不良反应,治疗作用可能较双膦酸盐更好。但是因为有学者临床试验样本量太少,周期太短。因为 ODN 不会持续存在于骨组织中,因此一旦中断治疗,以前持续治疗获得的骨密度会下降<sup>[22]</sup>,与激素替代疗法<sup>[23]</sup>、狄诺塞麦<sup>[24]</sup>和甲状旁腺素疗法<sup>[25]</sup>中断治疗后的效应相似。因此,还需要更大样本量、更长周期的临床试验进一步证实 ODN 的治疗效果、安全性及耐受性。

## 参 考 文 献

- [1] Garnero P, Ferreras M, Karsdal MA, *et al.* The type I collagen fragments ICTP and CTX reveal distinct enzymatic pathways of bone collagen degradation [J]. *Bone Miner Res*, 2003, 18: 859 - 867.
- [2] Lecaille F, Kaleta J, Brömme D, *et al.* Human and parasitic papain-like cysteine protease: their role in physiology and pathology and recent developments in inhibitor design [J]. *Chem Rev*, 2002, 102: 4459 - 4488.
- [3] Kumar S, Dare L, Vasko-Moser JA, *et al.* A highly potent inhibitor of cathepsin K (relacatib) reduces biomarkers of bone resorption both in vitro and in an acute model of elevated bone turnover in vivo in monkeys [J]. *Bone*, 2007, 40: 122 - 131.
- [4] Adami S, Supronik J, Hala T, *et al.* Effect of one year treatment with the cathepsin-K inhibitor, balicatib, on bone mineral density (BMD) in postmenopausal women with osteopenia/osteoporosis [J]. *Bone Miner Res*, 2006, 21: S24.
- [5] Peroni A, Zini A, Braga V, *et al.* Druginduced morphea: Report of a case induced by balicatib and review of the literature [J]. *Am Acad Dermatol*, 2008, 59: 125 - 129.
- [6] Yamashita DS, Marquis RW, Xie R, *et al.* Structure activity relationships of 5-, 6-, and 7-methyl-substituted azepan-3-one cathepsin K inhibitors [J]. *Med Chem*, 2006, 49: 1597 - 1612.
- [7] Nadja F, Angelika V, Paul R, *et al.* Decreased bone turnover and deterioration of bone structure in two case of pyknodysostosis [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89: 1538 - 1547.
- [8] Pennypacker B, Shea M, Liu Q, *et al.* Bone density, strength, and formation in adult cathepsin K (-/-) mice [J]. *Bone*, 2009, 44: 199 - 207.
- [9] Sophie Roux. New treatment targets in osteoporosis [J]. *Joint Bone Spine*, 2010, 77: 222 - 228.
- [10] Oabrahamsen B, Eiken P, Richard E. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: A register-based national cohort study [J]. *Bone Miner Res*, 2009, 24: 1095 - 1102.
- [11] Lenart BA, Neviaser AS, Lyman S, *et al.* Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study [J]. *Osteoporosis*, 2009, 20: 1353 - 1362.
- [12] Jacques YGr, Nathalie C, Wanda C, *et al.* The discovery of odanacatib (MK-0822), a selective inhibitor of cathepsin K [J]. *Bioorga Med Chem Let*, 2008, 18: 923 - 928.
- [13] Daniel C, Helene L, Linda MI, *et al.* The cathepsin K inhibitor AAE581 induces morphological changes in osteoclasts of treated patients [J]. *Microsc Res Tech*, 2010, 73: 726 - 732.
- [14] Ochi Y, Yamada H, Kawada K, *et al.* Orally active cathepsin K inhibitor potently and rapidly improved both bone mineral density and strength of not only lumbar vertebra but also femoral neck in ovariectomized cynomolgus

- monkeys [J]. Bone Miner Res, 2006, 21: F234.
- [15] Scott KR, Pennypacker B, Cusick T, *et al.* Effects of odanacatib on bone turnover and osteoclast morphology in the lumbar vertebra of ovariectomized adult rhesus monkeys [J]. Bone, 2009, 44: S339 – S450.
- [16] Karen F, Kevin ML, Jade LR, *et al.* Cathepsin K inhibitors prevent matrix-derived growth factor degradation by human osteoclasts [J]. Abstracts/Bone, 2008, 42: 200 – 211.
- [17] Pennypacker BL, Cusick T, Wesolowski GA, *et al.* Odanacatib treatment increases femoral periosteal bone formation in the estrogen-deficient adult rhesus monkeys [J]. Abstracts/Bone, 2010, 47: S29 – S52.
- [18] Stoch SA, Zajic S, Stone J, *et al.* Effect of the cathepsin K inhibitor odanacatib on bone resorption biomarkers in healthy postmenopausal women; two double-blind, randomized, placebo-controlled phase I studies [J]. Clin Pharm Therape, 2009, 86: 175 – 182.
- [19] Eisman JA, Recker RR, McClung M. *et al.* Two year results in a randomized, double-blind, placebo-controlled study of odanacatib (MK-0822) in postmenopausal women with low bone mineral density [J]. Bone, 2009, 44: S99 – S120.
- [20] Perez-Castrillon JL, Pinacho F, De Luis D, *et al.* Odanacatib, a new drug for the treatment of osteoporosis: Review of the results in postmenopausal women [J]. Osteoporosis, 2010, 2010: 401581.
- [21] Eisman JA, Bone HG, Hosking DJ, *et al.* Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: three-year continued therapy and resolution of effect [J]. Bone Miner Res, 2011, 26: 242 – 251.
- [22] Douglas CB. Discontinuation of odanacatib and other osteoporosis treatments: here today and gone tomorrow? [J]. Bone Miner Res, 2011, 26: 239 – 241.
- [23] Sornay RE, Garnero P, Munoz F, *et al.* Effect of withdrawal of hormone replacement therapy on bone mass and bone turnover: the OFELY study [J]. Bone, 2003, 33: 159 – 166.
- [24] Miller PD, Bolognesi MA, Lewiecki EM, *et al.* Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial [J]. Bone, 2008, 43: 222 – 229.
- [25] Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, *et al.* One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis [J]. N Engl J Med, 2005, 353: 555 – 565.

(收稿日期: 2011-08-05)

作者: 崔敏, 于灵芝, CUI Min, YU Ling-zhi  
作者单位: 山东大学附属济南市中心医院疼痛科, 济南, 250013  
刊名: 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志  
英文刊名: Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research  
年, 卷(期): 2011, 04(4)

## 参考文献(25条)

1. [Gamero P; Ferreras M; Karsdal MA](#) The type I collagen fragments ICTP and CTX reveal distinct enzymatic pathways of bone collagen degradation 2003
2. [Lecaille F; Kaleta J; Br\(o\)mme D](#) Human and parasitic papain-like cysteine protease: their role in physiology and pathology and recent developments in inhibitor design 2002
3. [Kumar S; Dare L; Vasko-Moser JA](#) A highly potent inhibitor of cathepsin K (relacatib) reduces biomarkers of bone resorption both in vitro and in an acute model of elevated bone turnover in vivo in monkeys 2007
4. [Adami S; Supronik J; Hala T](#) Effect of one year treatment with the cathepsin-K inhibitor, balicatib, on bone mineral density (BMD) in postmenopausal women with osteopenia/osteoporosis 2006
5. [Peroni A; Zini A; Braga V](#) Drug-induced morphea: Report of a case induced by balicatib and review of the literature 2008
6. [Yamashita DS; Marquis RW; Xie R](#) Structure activity relationships of 5-, 6-, and 7-methyl-substituted azepan-3-one cathepsin K inhibitors 2006
7. [Nadja F; Angelika V; Paul R](#) Decreased bone turnover and deterioration of bone structure in two cases of pyknodysostosis 2004
8. [Pennypacker B; Shea M; Liu Q](#) Bone density, strength, and formation in adult cathepsin K (-/-) mice [外文期刊] 2009(2)
9. [Sophie Roux](#) New treatment targets in osteoporosis 2010
10. [Oabrahamsen B; Eiken P; Richard E](#) Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: A register-based national cohort study 2009
11. [Lenart BA; Neviaser AS; Lyman S](#) Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study 2009
12. [Jacques YGr; Nathalie C; Wanda C](#) The discovery of odanacatib (MK-0822), a selective inhibitor of cathepsin K 2008
13. [Daniel C; Helene L; Linda MI](#) The cathepsin K inhibitor AAE581 induces morphological changes in osteoclasts of treated patients 2010
14. [Ochi Y; Yamada H; Kawada K](#) Orally active cathepsin K inhibitor potently and rapidly improved both bone mineral density and strength of not only lumbar vertebra but also femoral neck in ovariectomized cynomolgus monkeys 2006
15. [Scott KR; Pennypacker B; Cusick T](#) Effects of odanacatib on bone turnover and osteoclast morphology in the lumbar vertebra of ovariectomized adult rhesus monkeys 2009
16. [Karen F; Kevin ML; Jade LR](#) Cathepsin K inhibitors prevent matrix-derived growth factor degradation by human osteoclasts 2008
17. [Pennypacker BL; Cusick T; Wesolowski GA](#) Odanacatib treatment increases femoral periosteal bone formation in the estrogen-deficient adult rhesus monkeys 2010
18. [Stoch SA; Zajic S; Stone J](#) Effect of the cathepsin K inhibitor odanacatib on bone resorption biomarkers in healthy postmenopausal women: two double-blind, randomized, placebo-controlled phase I studies 2009
19. [Eisman JA; Recker RR; McClung M](#) Two year results in a randomized, double-blind, placebo-controlled study of odanacatib (MK-0822) in postmenopausal women with low bone mineral density 2009
20. [Perez-Castrillon JL; Pinacho F; De Luis D](#) Odanacatib, a new drug for the treatment of osteoporosis: Review of the

21. [Eisman JA;Bone HG;Hosking DJ](#) [Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density:three-year continued therapy and resolution of effect](#) 2011
22. [Douglas CB](#) [Discontinuatin of odanacatib and other osteoporosis treatments:here today and gone tomorrow](#) 2011
23. [Sornay RE;Garnero P;Munoz F](#) [Effect of withdrawal of hormone replacement therapy on bone mass and bone turnover:the OFELY study](#) 2003
24. [Miller PD;Bologness MA;Lewiecki EM](#) [Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy:a randomized blinded phase 2 clinical trial](#)[外文期刊] 2008(2)
25. [Black DM;Bilezikian JP;Ensrud KE](#) [One year of alendronate after one year of parathyroid hormone \(1-84\)for osteoporosis](#)[外文期刊] 2005

#### 本文读者也读过(10条)

1. [魏巍](#), [赖茜茜](#), [陈锦平](#), [张骏](#), [邵海宇](#) [骨重塑的分子生物学基础及骨质疏松症靶向药物的研究进展](#)[期刊论文]-[中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志](#)2011, 04(3)
2. [吕敏敏](#), [张志勇](#) [组织蛋白酶K与牙周炎的关系研究进展](#)[期刊论文]-[河北医药](#)2011, 33(5)
3. [王雪鹏](#), [朱六龙](#), [郝永强](#), [王磊](#) [Notch信号通路与骨发生和骨重建](#)[期刊论文]-[中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志](#)2011, 04(4)
4. [朱长谋](#) [组织蛋白酶K在骨关节炎软骨中的表达及作用](#)[学位论文]2007
5. [胡雪](#), [HU Xue](#) [电话回访式健康教育在骨科出院患者工作中的体会](#)[期刊论文]-[中国骨质疏松杂志](#)2012, 18(6)
6. [潘凌](#), [游利](#), [陈琳](#), [陈瑾瑜](#), [彭永德](#), [PAN Ling](#), [YOU Li](#), [CHEN Lin](#), [CHEN Jin-yu](#), [PENG Yong-de](#) [高胆固醇对成骨细胞MG63增殖的影响](#)[期刊论文]-[中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志](#)2012, 5(2)
7. [王崑声](#), [袁建华](#), [赵滢](#), [陈红涛](#), [孙静芬](#), [叶选挺](#), [蒲洪波](#) [国外武器装备研制保障服务体系概况及启示](#)[期刊论文]-[中国航天](#)2012(4)
8. [丁文鸽](#), [刘志伟](#), [DING Wenge](#), [LIU Zhiwei](#) [脊髓损伤后骨质疏松小鼠的骨折愈合](#)[期刊论文]-[中国骨质疏松杂志](#)2012, 18(6)
9. [丁成祥](#), [于振艳](#), [张勤](#) [黑膏药摊涂方法的改进](#)[会议论文]-1998
10. [韩峻峰](#), [罗敏](#), [HAN Jun-feng](#), [LUO Min](#) [Cathepsin K的研究进展](#)[期刊论文]-[国际内分泌代谢杂志](#)2006, 26(2)

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zhgzsshgkyjbzz201104009.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhgzsshgkyjbzz201104009.aspx)