改善钙营养性缺乏预防老年妇女脊柱骨折

Recker RR, Hinders S, Davies KM, Heaney RP, Stegman MR, Lappe JM, Kimmel DB

译自 J Bone Miner Res, 1996, 11: 1961-1966.

【摘要】我们以两组老年妇女为研究对象，一组入选研究时已有陈旧性骨折（PF，$n = 94$），另一组没有（NPF，$n = 103$），研究每日口服 1.2 g 钙（以碳酸钙的形式）对脊柱骨折及骨量丢失的预防效果。这是一项前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照试验，研究单位多在乡村社区，以独立生活，每日钙摄取量小于 1 g 的 60 岁以上老年妇女为研究对象。在 4.3 ± 1.1 年内，我们获取了每年的外侧脊柱 X 光片及每半年测得的前臂骨密度值。

对 X 光片进行形态计量学分析，再加上医生的评价，确认受试者是否在研究期间发生脊椎骨折。在 PF 组，服用钙的 53 名受试者中，15 人发生新发骨折；安慰剂组 41 人中，21 人发生这种情况（$P = 0.023$，χ^2）。钙不能减少 NPF 组新发骨折的发生率。在入选试验时有 PF，研究中未用钙治疗的女性，发生新发骨折的可能性比所有其他人群要高 2.8 倍。PF 人群中，安慰剂组前臂骨密度的变化为 − 1.24 ± 2.41%/年。用钙组为 0.31 ± 1.80%/年。在 NPF 组，两者这一差异为 − 0.39 ± 2.08%/年；0.00 ± 1.64%/年（$P = 0.2$）。

我们得出结论，对于先前已有脊柱骨折，主动摄取钙量小于 1 g/日的绝经后老年女性，每日补充 1.2 g 钙能够减少脊柱骨折的发生，抑制骨量丢失。

引　言

钙摄取量是骨健康的一个重要决定因素[1-8]，自 1998 年以来，研究对象不包括已有 5 年绝经期女性，由研究者控制受试人群钙摄取量，所有对绝经后妇女进行的钙干预疗法中，连续测量骨量所得的结果均显示，钙具有维持骨密度的效果[1]。不过，所有年龄段的女性主动摄取的钙量一般均低于推荐水平。医生们似乎认为增加钙摄入量在治疗老年女性的骨健康方面只扮演着一个小角色。我们在这里报告了一项对两组老年女性实施钙干预疗法，评价钙对脊柱骨折和骨量丢失的预防效果的临床试验。这两组妇女一组先前已有脊柱骨折，另一组没有，她们每日主动摄取的钙水平较低，个人完全可以自由活动，生活独立。

材料和方法

1. 受试对象

受试者为欧洲裔的健康白人女性志愿者，年龄为 73.5 ± 7.1 岁，可自主活动，生活独立，研究由 Creighton 大学机构审查委员会批准。所有受试者均签署知情同意书。招募活动从 1987 年 11 月开始，到 1990 年 1 月结束，共有 55 个研究地点，它们多数为政府赞助的专门为老年人群提供服务的用餐单位。约 75% 的受试人群生活在乡村社区，25% 生活在奥马哈。入组条件限于那些 60 岁以上，正常每日摄取钙量低于 1g 的健康绝经期后老年女性，年龄无上限。

我们设计这项研究旨在评价两组人群脊柱骨折的发生及前臂骨量的变化。一组人群在入组时已有陈旧性骨折，另一组则没有。被诊出患有其他疾病或正在接受可能影响骨骼的疗法的人群被排除。但是本次研究人口有着多种不同的轻度慢性疾病，确切地说，这些人口多受到骨质疏松症的影响。750 名候选者经筛选后有 251 名入组，未入组的 499 人中，有一半钙摄入量超过 1 g/d，另一半在得知治疗方案时拒绝入组。未从剔除的 499 名受试者身上获取基线骨密度或脊柱骨折的相关数据。入组的 251 名受试者，54 人的数据被剔除分析，因为她们只接受了不足 1 年的研究观察，这其中 47 人被筛选后，在未被获取任何系列数据的情况下退出试验。7 人参与试验的时间不到 1 年。因为治疗数据少，治疗时间短，所有这 54 人被划定为与筛选后拒绝入组的人群属于同类。数据最终进入分析的 197 名志愿者，1 ~ 3.5 年的观察期后，有 12 例死亡。6 例在 1 ~ 4.5 年的观察后，搬出原地区。

2. 治疗方案

这是一项前瞻性随机、双盲、安慰剂对照试验，如以前的数据所预示[LJ Melton, personal communica-

tion][10], PF 与 NPF 组样本含量基本相同, $n = 93$ 及 103。因为逻辑原因,根据 PF 状态进行随机化治疗不具有可行性,因此将受试者随机化分组后让她们接受碳酸钙片或外观与之一致的安慰剂的治疗,并未对她们的 PF 状态加以考虑。每日两餐时各服用一次,每片钙制剂中含有 600mg 钙(caltrate, Lederle Laboratories, Wayne, NJ, USA)。在所有试验数据被最终获取以前,治疗代码处于保密状态。

每半年对各研究单位访问 1 次,访问时配备一台 X 光机,胶片洗片机及一个单光子吸收计(SPA)(型号 2780, Norland 公司, Fort Atkinson, WI, USA)。每次访问时,获取受试者临时的相关数据,分发药片,测量骨密度。每年拍 1 次侧位脊柱 X 光片。依据下次访问时未退回来的药片数量的百分比评价治疗依从性。在标准条件下,以 tube-film 的距离为 40 的状态,在一辆可移动装置内对直立的受试者进行侧胸廓及腰椎 X 光的拍摄。

3. 脊椎形态计量学

定量分类,陈旧骨折(PF):根据以前在我们实验室描述的方法,对每张 X 光片实施脊椎形态计量学测定[11,12]。脊柱变形或骨折在形态计量学上定义为脊柱高度 > 2.5 或 4 个标准差,小于参考人群楔形变形和压迫骨折的均值。如果上述一个或两个条件得到满足,认为脊椎发生变形。这些数值被一个富有经验的医生经验性地确定为脊椎变形的检测阈值[11-13]。

定性分类,陈旧骨折(PF):完成形态计量学的测定后,每个受试者的胶片作为一组由一名医师审核(R.R.R)。对所有的脊椎都要进行仔细审查。以医生的评价为标准,对形态计量学测定的骨折的阴阳性结论进行判定。

定量分类,新发骨折 新发骨折从形态计量学上定义为,相对于以前的测量数值,在前高度或后高度的减少上大于 20%[14,15]。

定性分类,新发骨折 对每名受试者的整套胶片进行审阅时,医生(R.R.R)也对所有脊椎进行审查,确认是否有新发骨折出现。根据形态计量学是否应称为新发骨折还要再次以医生的评价为标准来判定。

所有的形态计量学与临床医师的评价均在盲法揭开以前进行。最终关于所有 PF 和新发骨折的认定均由医师在审片时做出,审评时已经得到形态计量学结果。由于计量学方法对 PF 和新发脊柱变形可能过度诊断(over-diagnose)。分析中使用的是由医师读片时得到的保守性结果。这一方法加上由经验专家确认的形态计量学法,被一个专家组推荐作为消除处理 X 光片时由形态计量学产生的假阳性和假阴性的一个可接受的方法。

4. 单光子吸收法(SPA)

骨量用 ^{125}I-based SPA 测量,表示在以从柱到隆起距离的三分之一为半径的部位内测得的骨矿物质含量(BMC, g),精度为 2%,由于研究关注于个人内在变化,因此不必将个人差异最小化。因为 BMC 要比 BMC/BW 更精确,这儿我们只报告 BMC。每名受试者年骨量丢失率按如下的密度测定法获取。对每个受试者的整个数值进行平均,单次测量作为受试者均值的一部分,以得到的标准化 BMC 作为因变量,观察时间为独立变量,为每个受试者计算斜率(slope)。变化用比率(rate)表示。

5. 饮食中钙的摄取量

在志愿者入选前,由负责这个项目的研究护士利用一项简明调查表对患者从饮食,药物,补充剂中获取的钙量做一个估计。只有那些钙摄取量估计在 1 g/d 以下的志愿者才能入选研究。当对一个给定答案无法确认时,志愿者被要求在一周的时间内以日记的形式记录所有摄入的食物及流质。完成的日记及调查表由一名饮食专家利用 Nutripractor 软件进行分析(Practorcare, San Diego, CA, USA)。

6. 血清 25-OH 维生素 D

观察开始时,2 年末以及研究结束时,收集从受试人群中随机选取的 38 名亚组成员的血样。血清 25-OH VD 水平利用竞争性结合测定法(competitive binding assay kit)获取(Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, CA, USA.)。这一方法的灵敏度为 2.2 ng/ml。

7. 统计学

预先设计在此项试验中允许对 PF 组和 NPF 组进行独立分析。利用意向治疗分析了 PF 组和 NPF 组的新发骨折及骨密度变化。PF 组和 NPF 组中,接受钙制剂及安慰剂的受试人群发生新发脊椎变形的人数差异使用 Yate 's 校正卡方检验。接着检测各变量(已存在的变形,初始骨量,治疗)对脊椎发生骨折的相对影响。在整个研究人群中,使用 Cox 比例风险回归模型用于单变量和多变量存活分析。模型的确认根据 Kleinbaum, Kupper 及 Morgenstern 所描述的方法操作[16]。根据 Kaplan-meier 比较生存曲线的方法确认假设使用这个生存分析的条件得到满足。每个脊椎骨折被估计已在确认出新发骨折的访问和

前次访问之间发生。风险比率利用来自 Cox 比例风险回归模型的 β 系数计算[17]。使用 Statistical Analysis System (SAS, Cary, NC, USA) procedures LIFETEST 及 PHREG 将这些分析计算机化[18]。用均数 T 检验比较 PF 及 NPF 组中接受钙片及安慰剂的受试者骨量变化比率的差异。

结 果

1. 基线时研究人群的特征

表 1 代表在入组时几项相关变量。四个亚组 (1) PF-钙组, (2) PF-安慰剂组, (3) NPF-钙组, (4) NPF-安慰剂组,在年龄和平时的钙摄取量上都相似。PF 组 94 名受试者中,54 人有一个脊柱骨折,26 人 2 个,11 人 3 个,4 人多于 3 个。象预料的那样[19], NPF 组基线 BMC 水平显著高于 PF 组 (0.760 ± 0.152, n = 99vs0.701 ± 0.120, n = 92; P < 0.002)。对 38 名子集受试者检测的血清 25-OH V_D 水平,钙组及安慰剂组分别为 62.5 ± 15 及 65.0 ± 22.5 nmol/ml。

表 1 基线比较

项目	有陈旧骨折组(PF)				未有陈旧骨折组(NPF)			
	钙组 (n = 51)		安慰剂组 (n = 41)		钙剂组 (n = 40)		安慰剂组 (n = 59)	
	均值	SD	均值	SD	均值	SD	均值	SD
年龄	75.4	7.3	74.2	6.9	72.8	6.1	72.1	7.5
BMC(g)*	0.706	0.118	0.694	0.126	0.724	0.151	0.783	0.150
钙摄取量 (mg/d)	452	179	447	196	386	218	442	184

注:* 6 名受试者未进行基线 BMC 检测,所以在比较骨折时,样本 n 的数量不同(见表 3)。SD,标准差

2. 脊柱骨折的发生率

在 4.3 ± 1.1 年的观察期间,PF 组有 36 人出现 86 次新发脊椎变形。其中 62 次涉及到原来正常的脊椎,24 次涉及到 18 个原先已变形的脊椎。在 NPF 组 (n = 103),25 人出现 59 次新发脊椎变形,其中 52 次涉及原先正常的脊椎,7 次涉及 6 个原先已变形的脊椎。在这 4 个亚组中每组发生与未发生新发骨折的人数如表 2 所示。PF 组,补充钙能够显著减少新发骨折的发生率(P = 0.023)。在 NPF 组,补充钙对新发骨折的发生率没有影响(P = 0.435)。PF-安慰剂组新发骨折的发生率高于 NPF-安慰剂组 (51%, PF 组/21%, NPF 组; P = 0.002, χ^2)。

表 2 钙补充剂对新发骨折的影响*

项目	有陈旧骨折组(PF) (P = 0.023)+			无陈旧骨折组(NPF) (P = 0.435)		
骨折状态	钙	安慰剂++	合计	钙	安慰剂	合计
新发骨折	15	21	36	12	13	25
无新发骨折	38	20	58	30	48	78
合计	53	41	94	42	61	103

注:* 每格中的数量代表受试者人数;+ :PF-钙组/PF-安慰剂组 (χ^2);++ : P = 0.002 (X^2), PF-安慰剂组/NPF-安慰剂组。

3. PF 状态,初始 BMC,钙补充剂对新发骨折的影响(Cox 比例风险模型)

表 3 表明单变量及多变量 Cox 比例风险回归分析。对 3 种因素对新发脊椎骨折的影响进行了检测:PF 状态,初始 BMC,治疗效果。PF 组发生新发骨折的危险性比 NPF 组高出 1.9 倍(95%置信区间, 1.10 ~ 3.18)。对应于初始 BMC 每个标准差的减少量,新发骨折的风险性增加 1.43 (95% CI, 1.10 ~ 1.87)。尽管治疗本身与新发脊椎骨折无关联,但一阶交互模型(First-order interaction model)显示治疗与 PF 之间有着很强的交互性。PF-安慰剂组的受试者发生新发骨折的机率比其他三种高出 2.8 倍(95% CI, 1.64 ~ 4.76)。按初始 BMC 调整后新发骨折的发生率有所减少,风险比率从 2.8 降至 2.45。

表 3 估计的新发脊椎骨折的危险比例

变量	危险比例	95%置信区间
单变量分析	1.9	1.14 ~ 3.18
陈旧骨折(PF)	1.43	1.10 ~ 1.87
初始 BMC*	1.23	0.74 ~ 2.04
治疗效果	2.8	1.64 ~ 4.76
多变量分析+	2.45	1.42 ~ 4.20
未治疗 × PF(未经调整)		
未治疗 × PF(依初始 BMC 调整后)		

注:* :BMC 每减少一个标准差的危险比例;+ :First-order 交互作用模型包括的变量:未治疗 × 陈旧性骨折,治疗 × 陈旧性骨折

4. 前臂骨量的变化

图 1 表示前臂骨量的变化数据。由于技术问题,未对 PF 组 2 名受试者,NPF 组 4 名受试者进行初始 BMC 测量,因此,图 1 及表 1、3 中均不包含她们的数据。PF-安慰剂组的骨损失比率显著高于 NPF-安慰剂组 (−1.24 ± 0.38/−0.39 ± 0.27; P = 0.03)。在两组中,钙补充剂能够完全抑制骨量丢失。差异性对 PF 组很显著(P < 0.001)。NPF 组不显著(P < 0.2),这可能是因为未用钙组的骨量丢失率更小些,治疗引起的差异性就相应地小些。

5. 依从性及不良反应

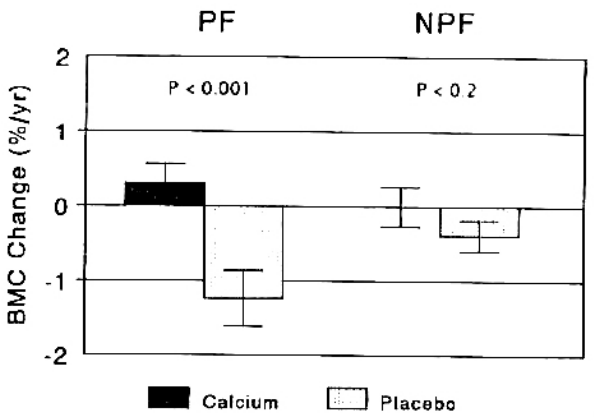

图 1 治疗对前臂骨密度变化率的影响(均值 ± SEM,%/年)

PF 组治疗影响显著(0.31 ± 0.25/ − 1.24 ± 0.38, $P < 0.001$),但 NPF 组一般(0.00 ± 0.26/ − 039 ± 0.27, $P < 0.2$)。对于接受安慰剂的受试者,PF 组发生的骨量丢失率高于 NPF 组(− 1.24 ± 038/ − 0.39 ± 027, $P = 0.03$)。PF-安慰组骨丢失率极显著($P < 0.01$),NPF-安慰剂组的骨丢失率一般($P < 0.1$)

中位依从性为 64%,但分布却呈双峰态势,各组有 5%的受试者在同意加入试验并且已经被随机化后拒绝服用药片。意向治疗分析中,她们的数据均保留在各组内。

不良反应很轻微,尽管 8 名受试者出现了便秘,7 名属于治疗组,1 名属于安慰剂组。没有人因为便秘而退出试验,所有便秘病例通过饮食或大便软化剂进行治疗,没有尿道结石发生。

讨 论

我们的研究显示,对于每日主动摄取钙水平较低的老年女性,额外补充钙至少能在 4 年内减少那些先前有陈旧的脊柱骨折的人新发脊柱骨折的危险性,并且抑制骨量的流失。尽管中位依从性比率只有 64%,但这一效果却是明显的。

美国各年龄段的妇女多数人的钙摄入量都低于 1998 年的 RDA[20],远低于最近由 Calcium Intake Consensus Conference 提出的最新推荐水平。我们只招募了那些主动摄取钙量不足 1 g/d 的老年女性;基线时所有四个亚组的钙摄取量均值 < 500 mg/d。这种选择方法意在使各组包含的人群均为营养性缺钙患者,这样可以更好地体现钙的效果。本次研究的数据进一步证实了先前已得到证明的钙摄取量不足导致老年女性脊椎骨折发生率增加这一观点[8,22,23]。

我们仅在 PF 组观测了钙的抗骨折效果。可能的原因是 PF 组本身集中了那些营养性缺钙的人群。这组有着更高的前臂 BMC 流失率以及钙补充剂对于这组人群 BMC 损失产生的抑制效果更明显都提示了这一点。而且,PF 组的初始 BMC 低于 NPF 组。与大部分其他的钙补充剂试验类似,对钙补充剂有肯定性应答的主要发生在由营养性缺钙的人群构成的研究组。除了对钙的应答外,未用其他方法对这种营养缺陷进行检验。因此 PF 组这种人群的集中也就不足为怪。我们的研究对象已经处于一个典型易发生骨折的年龄。那些有两种危险因子(年龄相关的骨丢失及缺钙)要比只有一种的人更易发生骨折。

用碳酸钙作研究,是因为我们认为这项研究结果能够被推广及至几乎所有形式的钙制剂,包括食品钙,因为几乎所有这些钙剂都具有同样的生物利用度[24],如果在进餐时服用[25,26]。而且,因为低钙摄取量是几种饮食性缺陷的一个标记物,因为钙补充剂可能恶化其中的某些情况。因此更推荐利用食物来源的钙而不是钙补充制剂,达到每日 1500mg 的推荐摄取量是可能的或是可行的。

这些数据提示,先前已有陈旧性脊柱骨折作为一个标记物可帮助临床医师鉴别出哪些老年人群最可能受益于提高钙摄取量这一方法。对于这类病人,补充钙既能减少脊椎变形的发生又能减慢骨丢失的速度。那些脊椎未发生变形的老年妇女也能因为骨丢失的速度放缓而从中受益。因此,老年妇女不应等到骨折出现了才开始补钙进行预防,因为钙摄取量增加到一定水平或超过 NIH 推荐量能使所有的人受益。

NPF 组未观察到钙的抗骨折效果可能与这组的新发骨折发生率显著低于 PF 组($P = 0.023$)及 PF 组营养性缺钙人群密集有关。在给定 NPF 组的受试者数量时,要观察到钙制剂对骨折发生的显著预防效果,发生新发骨折的受试者人数需要减少 75%。目前没有哪项骨质疏松研究试验能产生如此显著的抗骨折效果。因此来自 NPF 组的试验数据将有助于设计抗骨折效果的研究试验。因为这组的骨折发生率较低,他们在一个真实的环境里向人们展示了对统计学把握度设定影响,检测与 PF 组相比,钙制剂对 NPF 组个体的治疗效果。由于 NPF 组代表着三分之二的老年女性,我们建议应实施一项有着正确的研究把握度的试验来评价钙补充剂对于预防没有 PF 的老年女性新发脊椎变形的效果。

在入选时,已有 48% 的受试者发生了脊椎骨折,这一数值仅比 Olmstead County60 岁以上老年妇

女一般骨折发生率(38%)稍稍高些。本次研究人群年龄高于 Olmstead County 研究组(68% > 70 岁)。在 Olmstead County 研究中,年龄超过 70 岁的老年女性骨折发生率为 42%。而且,与 Olmstead County 研究不同,本次研究选取的受试者钙摄取量较低,这一点与骨折的高发性有潜在联系。因此允许某种程度上不同的年龄分布,设置限定的钙摄入量选取标准,本次研究得出的骨折发生率与来自 Olmstead County 的研究数据是一致的。

脊椎骨折的存在是新发骨折发生率增加的一个强有力的标示物。我们的研究数据显示,PF 是对新发骨折的一个有力的预示因子,它的存在可能盖过了治疗效果。我们建议涉及老年妇女的骨质疏松治疗试验应考虑这些人在研究起始时的 PF 状态。

本次研究显示的钙补充剂的骨保留及抗骨折效果可与目前已得到批准,用于已有的骨质疏松症治疗的处方药物匹敌[30,31]。因此,当开展比较这些药物与钙补充剂(对照品)临床效果的试验时,没有差异并不代表着治疗药物没有疗效。

总而言之,本次研究显示,对主动摄取钙量较低的老年妇女,补充钙剂不仅能够减少那些已有脊柱骨折的人发生新发骨折的危险性,还能抑制可以检测到的骨丢失。

致谢

本次研究由 National Dairy Promotion and Research Board 及 NIH (AR-40832)提供资助。钙补充剂由 Lederle 实验室提供。

参 考 文 献

1 Heaney RP. Nutritional factors in osteoporosis. Annu Rev Nutr, 1993, 13 :287-316.
2 Nordin BEC, Hcaney RP. Calcium supplementation of the diet :Justified by present evidence. Br Med J, 1990, 300 :1056-1060.
3 Barrett-Connor E. The RDA for calcium in the elderly :Too little, too late. Calcif Tissue Int, 1989, 44 :303-307.
4 Arnaud CD, Sanchez SD. The role of calcium in osteoporosis. Annu Rev Nutr, 1990, 10 :397-414.
5 Marcus R. Calcium intake and skeletal integrity :Is there a critical relationship ? J Nutr, 1987, 117 :631-635.
6 Chevalley T, Rizzoli R, Nydegger V, et al. Effects of calcium supplements on femoral bone mineral density and vertebral fracture rate in vitamin D-replete elderly patients. Osteoporosis Int, 1995, 4 :245-252.
7 Reid IR, Ames RW, Evans MC, et al. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women :a randomized controlled trial. Am J Med, 1995, 98 :331-335.
8 Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D_3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. New Engl J Med, 1993, 327 :1637-1642.
9 Musgrave KO, Gimbalvo L, Leclerc HL, et al. Validation of a quantitative food frequency questionnaire for rapid assessment of dietary calcium intake. J Am Diet Assoc, 1989, 89 :1484-1488.
10 Melton LJ, Lane AW, Cooper C, et al. Prevalence and incidence of vertebral deformities. Osteoporosis Int, 1993, 3 :113-119.
11 Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Normal vertebral dimensions and normal variation in serial measurements of vertebrae. J Bone Miner Res, 1989, 4 :341-349.
12 Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Revisable criteria for vertebral deformity. Osteoporosis Int, 1993, 3 :265-270.
13 Davies KM, Recker RR, Heaney RP. An expert-systems approach to the detection of vertebral deformity. In :Genant HK, Jergas M, van Kuijk C (eds.) Vertebral Fractures in Osteoporosis. Radiological Research & Education Foundation, San Francisco, CA, U.S.A., 1995, pp. 261-270.
14 Cummings SR, National Osteoporosis Foundation Working Group on Vertebral Fractures. Assessing vertebral fractures. J Bone Miner Res, 1995, 10 :518-523.
15 Chun YW, Jiao L, Jergas M, et al. Diagnosing incident vertebral fractures :A comparison between quantitative morphometry and a standardized visual (semiquantitative) approach. In :Genant HK, Jergas M, van Kuijk C, eds. Vertebral Fracture in Osteoporosis. Radiological Research & Education Foundation, San Francisco, CA, U.S.A., 1995, pp. 281-291.
16 Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Epidemiologic Research. Lifetime Learning Publications, Belmont, CA, U.S.A. 1982.
17 Kahn HA, Sempos CT Statistical Methods in Epidemiology. Oxford University Press, New York, NY, U.S.A. 1989.
18 Anonymous 1988 SAS/Stat User 's Guide :Statistical Analysis Systems. SAS Institute Inc., Cary, NC, U.S.A.
19 Riggs BL, Wahner HW, Seeman E, et al. Changes in bone density of the proximal femur and spine with aging :Differences between the postmenopausal and senile osteoporosis syndromes. J Clin Invest, 1982, 70 :716-723.
20 Anonymous 1989 Recommended dietary allowance. National Research Council. National Academy Press, Washington, DC, U.S.A., pp. 174-183.
21 Anonymous Optimal calcium intake :NIH Consensus Development Panel. JAMA, 1994, 272 :1942-1948.
22 Chevalley T, Rizzoli R, Nydegger V, et al. Effects of calcium supplements on femoral bone mineral density and vertebral fracture rate in vitamin-D-replete elderly patients. Osteoporosis Int, 1994, 4 :245-252.
23 Matkovic V, Kostial K, Simonovic I, et al. Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia. Am J Clin Nutr, 1979, 32 :540-549.
24 Heaney RP, Recker RR, Weaver CM. Absorbability of calcium sources :The limited role of solubility. Calcif Tissue Int, 1990, 46 :300-304.
25 Recker RR. Calcium absorption and achlorhydria. New Engl J Med, 1985, 313 :70-73.
26 Heaney RP, Smith KT, Recker RR, et al. Meal effects on calcium absorption. Am J Clin Nutr, 1989, 49 :372-376.
27 Barger-Lux M J, Heaney RP, Packard PT, et al. Nutritional correlates of low calcium intake. Clin Appl Nutr, 1992, 2 :39-44.

(下转第 557 页)