

骨质疏松性骨折后预防再骨折的研究进展

高培君 周建烈

随着全球人口老龄化,骨骼退行性疾病——骨质疏松症的发病率将急剧增加,预计到2020年,每两个50岁以上的美国人中就会有一个可能患有骨质疏松症或是成为骨质疏松症的高危人群。骨质疏松症所产生的最大问题就是骨折,但骨质疏松症又常常是直到骨折才被发现的静悄悄的流行病。在美国每年约有150万人因骨骼疾病而发生骨折,骨质疏松则是导致骨折最常见的原因。骨质疏松性骨折的风险随着年龄增长而升高,特别是绝经后妇女,大约每10个50岁以上的白人女性就有4个可能会发生桡骨远端骨折、椎体骨折及髌部(股骨近端)骨折。将来随着人的寿命增长,所有各种骨折发生率还会提高。

椎体骨折在骨质疏松性骨折中最为多见,但由于缺乏骨折的常见症状很容易造成误诊和漏诊。髌部骨折因其致残致死率高,后果最为严重,发生髌部骨折后的患者中50%不能独立行走,20%在1年内死亡,如果骨折后未采取抗骨质疏松药物治疗则还会有20%的患者在1年内再次发生骨折^[1]。因此本文就骨质疏松性骨折后如何预防再次发生骨折的研究进展作一综述。

1 骨质疏松性骨折与外伤性骨折的区别

骨折的原因通常有两种(1)外伤性骨折,是外力非常强大,超过正常骨骼的载荷限度导致骨折;(2)骨质疏松性骨折或脆性骨折,是由于骨的正常组成及结构发生变化,使骨骼失去了正常的力学特性,在受到很轻微的外力或者体重本身的作用下即可发生骨折。随着人体的衰老过程,骨骼组织出现退行性变化发生骨质疏松的骨微结构改变而造成骨强度下降,从而导致的骨折。

骨质疏松性骨折的病理改变:骨质疏松不仅有骨密度(BMD)减少,而且有骨微结构的病变,这种骨

微结构的变化明显影响骨强度。早期表现为松质骨中骨小梁结构变细、变薄甚至发生断裂、消失,骨小梁数量减少,使剩余骨小梁负荷加大,降低了骨小梁的强度发生显微骨折。进一步发展后骨皮质内表面1/3逐渐转换成类似于松质骨的结构,骨皮质变薄,造成骨强度明显下降,包括弹性和硬度均降低。在轻微外来损伤及其他因素的影响下即可导致骨折。这是老年骨质疏松性骨折发病的基础^[2]。阎景龙等^[3]研究发现,卵巢切除后大鼠胫骨近端干骺端骨小梁明显变细,部分骨小梁中断而逐渐被吸收,骨小梁之间距离增宽,骨小梁连接遭到破坏,这些病理变化导致松质骨的整体力学强度下降,是造成显微骨折的主要原因。骨质疏松时皮质骨也同时受累,皮质骨的多孔性和空隙度增加是骨质疏松的重要表现,小梁骨的不断丢失使疏松的骨骼面临骨折的临界状态,而最终是否发生骨折则由皮质骨决定。因此,虽然骨质疏松与小梁骨的变化密切相关,但皮质骨的病变对骨质疏松,尤其是对骨质疏松性骨折的影响也不容忽视。

骨组织对骨折的生物学反应:骨组织对骨折损伤有独特的生物学反应。骨折愈合一般始于骨折部位的肿胀与炎症反应,继而出现骨折附近骨外膜、骨内膜及骨髓腔基质细胞的增殖及邻近软组织未分化间充质细胞的不断补充。这些细胞分化为成软骨、成骨及骨细胞,先形成软骨性骨痂,再由编织骨取代,最后通过骨重建作用形成成熟的板层骨^[4]。

骨质疏松影响骨折的愈合:研究表明骨质疏松会影响骨折的愈合^[5]。Kubo等^[6]发现在切除卵巢的骨质疏松动物股骨骨折12w后,骨痂形成疏松,骨密度减低,认为这是骨质疏松状态下影响骨折愈合的晚期表现。Namkung-Matthai^[7]发现切除卵巢和低钙饮食的骨质疏松大鼠股骨骨折21d时,其骨痂截面积比对照组大鼠减少40%,骨密度减少23%,这也说明低钙和低雌激素造成的骨质疏松状态影响骨折愈合的早期表现。郝永强等^[8]将实验大鼠去卵巢并造成其股骨骨折,建立骨质疏松性骨折的动物模型,观察骨质疏松性骨折愈合时细胞超微结构的

作者单位:200025 上海,上海交通大学医学院营养系(高培君)200041 上海, Wyeth 健康药物部(周建烈)

通讯作者:周建烈, Email: zhoujl@wyeth.com

变化及特征。结果发现与外伤性骨折相比,骨质疏松性骨折骨痂内胶原纤维疏松、排列紊乱,骨痂内小梁骨表面成骨细胞数量减少,破骨细胞数量增多。结合骨质疏松性骨折愈合的细胞超微结构观察进一步说明,骨质疏松性骨折时成骨细胞的成骨能力降低,破骨细胞的骨吸收能力增强,骨折愈合质量较差。

骨质疏松性骨折特殊的诊断和治疗:早在 1993 年 Schroder 等在研究髌骨再次骨折后认为,以前由于对骨质疏松性骨折愈合的细胞机制缺乏了解,所以临床上治疗骨质疏松性骨折均采用与一般外伤性骨折相同的方法与原则,这样不但疗效难以提高,而且容易发生再次骨折^[9]。目前骨折尤其是股骨颈骨折后治疗常用的手术方法有人工关节置换术和切开复位内固定术,内固定包括髓外固定和髓内固定。但是骨质疏松性骨折患者已经存在骨质疏松的基础病变,骨质量差且以粉碎型骨折多见,手术中骨折固定困难,固定物稳定性较差,易移位;此外,患者机体代偿功能差,体能及肢体功能康复缓慢,并且由于各种原因的制动,出现急性骨丢失,常以持续、大量、快速的骨丢失为特点。患者在骨折制动后每周骨丢失约占骨总量的 1%,这个数值相当于正常情况下一年的“生理性骨丢失量”,并且半年内的丢失量高达人体骨总量的 30%^[10]。大量的骨丢失引发废用性骨质疏松,致使患者进入“骨折——再发骨折”的恶性循环。而且,再次骨质疏松性骨折患者年龄较高,生理机能减退,免疫功能低下,骨折愈合时间显著延长,导致患者卧床时间延长,负重时间延迟,各种严重并发症显著增多。所以骨质疏松性骨折的治疗不仅是通过外科手术恢复正常解剖结构、矫正畸形,而且还要有特殊的诊断和治疗(检查骨密度和骨质疏松药物治疗)。通过骨密度检查明确骨质疏松症诊断,通过药物治疗缓解骨折疼痛和骨丢失,促进骨折愈合,使患者尽早恢复活动,从而减少并发症的发生率,防止再次骨折的发生,提高患者的生活质量。

2 骨密度检查

骨密度检查是预测骨折危险的有效指标:年龄增长所导致的骨量减少和骨脆性增高是骨质疏松性骨折易感性增加的主要原因^[11]。许多研究结果证实,骨折部位的低骨量是骨折发生的最重要因素。骨转换在骨小梁表面进行,松质骨骨小梁表面积大,因此富含松质骨的骨组织如椎体骨、桡骨远端、股骨近端等在老化过程中骨量丢失较快,骨组织结构的

完整性遭到破坏就容易发生骨折。中老年人骨质变脆,力学强度降低,骨承受和抵抗外力的能力减弱是产生骨质疏松性骨折的内部原因。骨强度(80%)取决于骨矿密度,低骨密度与骨质疏松性骨折高的发病率有密切关系,骨密度是人群研究的一种有效的骨折危险预测指标。有前瞻性研究表明^[12],骨密度每下降 1 个标准差,骨折发生的危险性就增加 1.5 ~ 3.0 倍。BMD 预测骨折的能力与高血压预测脑卒中或血清胆固醇预测心脏病发作的能力相当或更强。因此 BMD 是最好的骨折危险预测指标,而且所提供的信息远早于由骨折所得到的信息。所以尽早的预防和治疗骨质疏松症,增加骨量,是减少骨折危险性的主要措施^[13]。

骨密度测量的意义:骨密度检测对于骨质疏松症的诊断治疗和预防骨质疏松性骨折后再骨折的发生有重要的指导意义。徐顺清等^[14]在比较了骨折患者和正常人的骨矿含量后,指出骨矿含量与骨折危险性呈负相关,骨矿含量越低,骨折危险性越大,骨矿含量每下降 0.1 g/cm²,骨折危险性增加 1 倍左右。

骨科医师防治再骨折的重要作用:骨科医师通常是骨质疏松性骨折患者见到的第一个、也往往是唯一的医师,因此骨科医师必须意识到应当采取有效措施防止患者再次发生骨折。但在骨科的临床诊疗工作中,骨质疏松症是易被忽视的常见病,在骨质疏松症患者发生骨折之后,骨科医师的注意力主要集中在骨折的固定或手术等治疗方法的选择上,往往对导致骨折的可能原因(特别是 50 岁以上中老年人)——骨质疏松症未作出鉴别诊断,也未予以必要的治疗。

1998 年英国骨科医师调查发现,44% 的骨科医师从不检查髌部骨折患者的骨密度,仅有一半医师偶尔检查,没有将骨密度检查作为髌部骨折患者的常规检查方法^[15]。2002 年调查发现男性髌部骨折患者中也仅有 10% 的人接受了骨密度检查^[16]。2000 年 Freedman 等报告在 1162 例 55 岁以上发生 Colle's 骨折的妇女中,在 6 个月内做过骨密度检查的仅占 2.8%^[17]。荷兰学者在 2002 年对 1654 例骨质疏松性骨折患者随访 1 年,发现其中只有 15% 的骨折患者接受了抗骨质疏松治疗^[18]。骨科医师可能没有意识到骨质疏松的存在,一直没有采取有效的治疗方法。对已发生骨质疏松性骨折的患者来说,定期进行骨密度检查从而对骨质疏松症作出诊断与评估,并给予治疗是预防再次骨折的最好途径。

3 骨质疏松防治药物

当前用于临床预防和治疗骨质疏松性骨折的基本药物是钙和维生素D。此外还有一些治疗骨质疏松的药物,主要分为抗骨吸收类药和增强骨合成类药。抗骨吸收类药物主要是针对破骨细胞活性的抑制,减少骨质动态平衡中的骨再吸收作用,主要包括雌激素、选择性雌激素受体调节剂(SERM)、双膦酸盐(BP)和降钙素(CT)等。增强骨合成代谢类药物主要促进成骨细胞的活性,增强骨形成作用,主要包括甲状旁腺激素(PTH)、氟化物等。我们重点介绍基本药物钙和维生素D的补充。

维生素D的作用 维生素D主要是促进肠道钙磷吸收,维持正常的血清钙磷浓度,调节神经肌肉和细胞的功能。维生素D对骨骼的作用机制是复杂的,既可促进骨形成也可加速骨吸收^[19-20]。维生素D对成骨细胞的主要作用是通过成骨细胞中维生素D受体的基因调控实现的,它能促进非胶原蛋白的合成,提高碱性磷酸酶的活性,减少胶原合成,刺激生长因子和细胞激动素的合成,促进骨形成和骨矿化过程。目前普遍认为成熟的破骨细胞中不含维生素D受体,这就意味着维生素D不是通过刺激原有破骨细胞的活性直接促进骨吸收,而是通过诱导未成熟的血细胞分化成单核细胞,然后再转化成破骨细胞使骨吸收增加的^[19-20]。然而由于维生素D既可独立地作用于肠道,使钙磷吸收增加,血钙浓度提高;又可独立地作用于甲状旁腺中维生素D受体,抑制甲状旁腺素基因的转录,使甲状旁腺素水平下降,降低骨吸收。因此认为 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的净效应是维持正常的血清钙磷浓度,促进骨形成和骨矿化过程^[20]。维生素D缺乏引起骨质疏松和骨折的最主要病理变化就是骨量丢失增加和骨矿化过程降低^[21]。此外,维生素D代谢与肌肉功能有关,维生素D缺乏易伴发肌病(Myopathy),使肌肉功能障碍,容易跌倒,这也与骨折的发生有关^[22-23]。

骨质疏松性骨折患者维生素D的特殊需要:机体维生素D的水平取决于接触日光和营养状况。中老年人骨质疏松性骨折后由于体弱病伤等原因,户外活动和接触阳光的时间和频率减少^[24],而且皮肤合成维生素D的能力也随年龄增加而下降^[21-25],老年志愿者全身接受紫外线照射后皮肤合成维生素D的能力仅为年青志愿者的1/3。当内源性(皮肤合成)维生素D来源缺乏或者缺如时,膳食便成为维生素D的主要来源。不接触目光、长期卧床的髌部

骨折患者膳食维生素D摄入量与血清 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平成正相关,然而除了鱼肝油和蛋类,天然食品中几乎都不含维生素D^[22-26]。因此Lips^[26-27]认为长期缺乏日光照射的人,每日至少必须从膳食中摄取300 IU维生素D,血清 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 才能达到可以接受的水平($>30\text{ nmol/L}$)。此外,中老年人尤其是髌部骨折的患者,血清 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平与 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 水平成正相关,存在着底物依赖合成关系(Substrate dependent synthesis),血清 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 水平接近 30 nmol/L 时可产生这种效应^[26-27],当底物水平低于此范围时,活性维生素D的合成减少。Himmelstein^[28]给基础血清 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 水平超过 40 nmol/L 的老年人服用每天400~800 IU维生素D,既未观察到血清 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平升高,也未发现血清甲状旁腺素的下降。提示老年人体内 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的合成确实存在着底物依赖合成关系,维生素D的治疗效果在高危人群,尤其是在已经发生过骨质疏松性骨折的患者中作用较明显。近期一些研究也发现,健康老年人血清 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平并不低,但髌部骨折的患者的水平明显降低^[29]。因而认为活性维生素D水平的下降是疾病所致,并非老化的结果。骨折后制动也可抑制 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的合成,使骨吸收增加^[22]。因此骨质疏松性骨折后中老年人维生素D缺乏的原因是多方面的,接触阳光少、膳食摄入不足、肾功能下降、慢性疾病、制动等都可造成体内维生素D的缺乏。

钙的作用 当人体缺乏钙元素时,一方面由于缺少构成骨的原材料而导致骨代谢的“骨形成——骨吸收”平衡向负方向移动;另一方面血钙浓度下降至阈值时将导致甲状旁腺分泌亢进,增加整体水平上的骨吸收,使钙由骨组织中游离出来进入血液。这两方面的原因均可导致单位体积的骨量减少,所以缺钙是骨质疏松的主要原因之一。骨质疏松性骨折发生后,由于患者肢体制动或长期卧床,使肢体与躯干处于完全不负重状态,活动量明显减少,肌肉收缩对骨的刺激和应力均减少,骨骼处于无负荷、无应力刺激状态,正常骨代谢丧失平衡,破骨细胞相对活跃,造成骨钙溶出增多,血钙上升,尿钙排泄增加,这种病理变化发生会进一步加重骨质疏松,增加再次骨折的发生率^[30-31]。

骨质疏松性骨折患者钙的特殊需要:在法国进行的对3270例平均年龄84岁的老年人的随机双盲安慰剂对照研究显示^[32],每天补充元素钙1200 mg

+ 维生素 D 800 IU 组与安慰剂组相比较 ,服用 18 个月时椎体骨折和髌部骨折分别降低 32% 和 43% ,36 个月时两部位的骨折率分别降低 29% 和 24%。另一项研究中则给予 65 岁以上的妇女每天补充元素钙 500 mg 和维生素 D 700 IU ,3 年后非椎体性骨折发生率较对照组降低 60%^[33]。2004 年丹麦报道的 9605 例中位年龄为 74 岁 (66 ~ 103 岁) 的老年人 ,每天补充元素钙 1000 mg 和维生素 D 400 IU ,3 年后与安慰剂组相比较 ,骨折的发生减少 16% ($P < 0.025$)^[34]。

4 国际学术权威机构的共识

2001 年北美绝经学会理事会认为^[35] 足量钙和维生素 D 的摄入能预防骨量丢失和减少骨折的发生 ,虽然其作用较磷酸盐、选择性雌激素受体调节剂等弱 ,但它是抗骨吸收药中的基本组成部分 ,多数骨质疏松患者每天需要 1200 mg 元素钙 ,同时推荐 400 ~ 600 IU/d 的维生素 D。

美国国立卫生研究院也于 2001 年发表的骨质疏松症预防、诊断和治疗的共识中指出^[36] ,随机临床试验证明足量钙的摄入可增加椎体骨密度、降低椎体和非椎体骨折。接受钙剂和维生素 D 补充可显著降低髌部和非椎体骨折的发生。任何一种抗骨质疏松药物应用时 ,都要同时摄入推荐量的钙和维生素 D 作为基础用药。钙的来源最好是奶及奶制品 ,不足部分也可补充生产合格的钙剂。

2004 年欧洲联合管理委员会在关于骨质疏松治疗应用钙和维生素 D 的意见达成一致^[37] (1) 骨质疏松症是一种疾病 ,需要长期关注 ,给予合理治疗 (2) 适量的钙剂和维生素 D 对骨质疏松性骨折的防治是有效和安全的 (3) 钙剂和维生素 D 补充在骨质疏松防治策略中是一种基本的措施 ,再加上抗骨吸收药 ,可达到最大获益 (4) 在骨质疏松防治中 ,钙剂和维生素 D 的效价比为优 (5) 人们对钙和维生素 D 在骨质疏松处理中有效的认识还很差 ,需要对医师、患者和高危人群做工作 (6) 钙剂和维生素 D 属于药物类 ,需优化规范生产和指导其合理应用。

我国 2002 年进行的第四次全国营养调查结果显示 ,我国居民人均膳食钙摄入量为 388.8 mg/d ,远远低于 800 mg/d 的推荐量。我们提倡多进食奶制品和含钙量丰富的食品 ,对年龄大于 40 岁的妇女和 65 岁以上的男子 ,在膳食以外适当补充含维生素 D 的钙剂不失为提高钙营养状况的一种有效途径。特

别对于我国骨质疏松性骨折患者来说更应如此。钙和维生素 D 已经成为预防和治疗骨质疏松性骨折的基本药物 ,无论应用何种骨质疏松药物治疗都应保证每天 1000 mg 钙和 400 ~ 800 IU 维生素 D 的摄入。

我国已进入老龄化社会 ,随着骨质疏松症发病率的升高 ,骨质疏松性骨折必将增加。而我国对骨质疏松性骨折的研究才刚刚起步 ,大量的工作需要研究 ,可研究空间广阔。充分认识骨质疏松性骨折的危害性 ,加强对骨质疏松性骨折的重视 ,从而预防骨质疏松性骨折后再次骨折的发生 ,这对于维护老年人的身体健康 ,减少家庭和社会的经济负担具有重要意义。

【 参 考 文 献 】

- [1] 崔彦红 ,译.骨质疏松防治展望.国外医学卫生学分册 ,1999 ,22(1) 32.
- [2] 郭世绂 ,罗先正 ,邱贵兴.骨质疏松基础与临床.天津 :天津科学技术出版社 ,2001 329-330.
- [3] 阎景龙 ,戴魁戎 ,裘世静.卵巢切除和固定对大鼠松质骨结构的影响.中华骨科杂志 ,1995 ,15(5) 273-274.
- [4] Einhorn TA. Enhancement of fracture-healing. Bone Joint Surg Am , 1995 ,77 940-956.
- [5] Walsh WR ,Sherman P ,Howlett CR , et al. Fracture healing in a rat osteopenia model. Clin Orthop ,1997 ,342 218-227.
- [6] Kubo T ,Shiga T ,Hashimoto J , et al. Osteoporosis influences the late period of fracture healing in a rat model prepared by ovariectomy and low calcium diet. Steroid Biochem Mol Biol ,1999 ,68(5-6) :197-202.
- [7] Namkung Matthai H ,Appleyard R ,Jansen J , et al. Osteoporosis influences the early period of fracture healing in a rat osteoporetic model. Bone ,2001 ,28(1) 80-86.
- [8] 郝永强 ,戴魁戎.骨质疏松性骨折愈合的细胞超微结构观察.中华骨科杂志 ,2004 ,24(11) 670-673.
- [9] Schroder HM ,Peterson KK ,Erlandsen M. Occurrence and incidence of the second hip fracture. Clin Orthop ,1993 ,289 :166-169.
- [10] 刘忠厚主编.骨质疏松学.第 1 版.北京 :科学出版社 ,1998 ,250.
- [11] Lane JM ,Riley EH ,Wirganowicz PZ. Osteoporosis :Diagnosis and Treatment. J Bone Joint Surg Am ,1996 ,78(4) 618-632.
- [12] Melton LJ III ,Thamer M ,Ray NF , et al. Fractures attributable to osteoporosis :report from the National Osteoporosis Foundation. Bone Miner Res ,1997 ,12 :16.
- [13] 安珍.老年人髌部骨折的骨密度及影响因素的分析.四川医学 ,2002 ,22 890.
- [14] 徐顺清 ,包克光.骨矿含量与骨折相关性及其骨折危险阈值的研究.中国老年学杂志 ,1996 ,16 201.
- [15] al-Allaf AW ,Pal B ,Reid N. An audit of post fracture rehabilitation with special emphasis on osteoporosis assessment and treatment. Clin Exp Rheumatol ,1998 ,16(4) 451-453.

- [16] Kiebzak GM , Beinart GA , Perser K , et al. Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture. Arch Intern Med ,2002 ,162 (19) 2217-2222.
- [17] Freedman KB , Kaplan FS , Bilker WB , et al. Treatment of osteoporosis are physicians missing an opportunity ? Bone Joint Surg Am 2000 82-A(8) :1063-1070.
- [18] Trombetti A , Hermarm F , Hoffmeyer P , et al. Survival and potential years of life lost after hip fracture in men and age-matched women. Osteoporos Int 2002 ,13(9) :731-737.
- [19] Corelss D , Beetr M , Boudher BJ. Vitamin D status in long-stay geriatric patients. Lancet ,1995 ,1 :140-144.
- [20] Jones G , Hogan DB , Yendt E , et al. Vitamin D metabolites and analogs in the treatment of osteoporosis. Can Med Assoc ,1996 ,155 :955-961.
- [21] Tsai KS , Health H , Kumar R , et al. Impaired vitamin D metabolism with aging in women , possible role in pathogenesis of senile osteoporosis. Cline Invest ,1984 ,73 :1668-1672.
- [22] Kathlee L , Mahan Sylvia , Escott-Stump. Krause's Food , Nutrition and Diet Therapy. Philadelphia W. B Saunders Company , 9th edition , 1996 :83-88.
- [23] Dawson-Hughes B. Calcium and vitamin D nutritional needs of elderly women. Nutr ,1996 ,126 :1165-1167.
- [24] Lips P , Van Ginkel FC , Jongen M , et al. Determinants of vitamin status in patients with hip fracture and elderly control subjects. Clin Nutr Am ,1987 ,46 :1005-1010.
- [25] MacLaghlin J , Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D₃. Clin Invest ,1985 ,76 :1736-1738.
- [26] Lips P. Suboptimal vitamin D status : a risk factor for osteoporosis ? In : Advances in nutritional research (edited by Harold H). Draper Plenum Press , New York . 1994 ,151-166.
- [27] Lips P , Wiersinga A , Van Ginke FC , et al. The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. Clin Endocrinol Metab ,1998 ,67 :644-650.
- [28] Himmelstein S , Clemens TL , Rubin A , et al. Vitamin D supplementation in elderly nursing home residents increases 25-OHD but not 1,25-(OH)₂D₃. Clin Nutr Am ,1990 ,52 :701-706.
- [29] Sherman SS , Holts BW , Tobin J. Vitamin D status and related parameters in a healthy population : effects of age , sex and season. Clin Endocrinol Metab ,1990 ,71 :405-413.
- [30] 刘忠厚主编. 骨质疏松学. 北京 : 科学出版社 , 1998 ,199-209 ; 672-678.
- [31] 田纪伟 , 刘传军 , 沈志一. 骨质疏松性骨折的研究进展. 中国矫形外科杂志 ,1997 ,10(5) :406-407.
- [32] Chapuy MC , Arlot ME , Duboeuf F , et al. Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fracture in elderly women. N Engl J Med ,1992 ,327 :1637-1642.
- [33] Dawson Hughes B , Harris SS , Krall EA , et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age and older. N Engl J Med ,1997 ,337 :670-676.
- [34] Larsen ER , Mosekilde L , Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents : a pragmatic population-based 3-year intervention study. N Engl J Med 2004 ,19 :370-378.
- [35] The role of calcium in peri and postmenopausal women : consensus opinion of the North American Menopause Society. Menopause ,2001 ,8 :84-95.
- [36] NIH Consensus. Development panel on osteoporosis : prevention , diagnosis and therapy. JAMA 2001 ,285 :785-795.
- [37] Boonen S , Rizzoli R , Meunier PJ , et al. The need for clinical guidance in the use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis : a consensus report. Osteoporos Int 2004 ,15 :511-519.

(收稿日期 : 2005-03-09)