

· 临床研究 ·

维生素 K₂ 对绝经后骨质疏松症的防治作用及血清组织蛋白酶 K 影响

庄焕雄^{1*} 陈东峰³ 徐孟凡¹ 苏其朱¹ 董天珍²

1. 海南省东方市人民医院外二科, 海南 东方 572600

2. 海南省东方市人民医院化验室, 海南 东方 572600

3. 广州医科大学第一附属医院骨科, 广东 广州 510120

中图分类号: R285.6 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017)05-0627-05

摘要: 目的 研究维生素 K₂ 对绝经后女性骨质疏松患者骨密度、骨代谢及血清组织蛋白酶 K (cathe K) 的影响。方法 选取自 2014 年 5 月至 2016 年 1 月我院骨质疏松患者, 共有 120 例符合纳入标准。患者随机分为维生素 K₂ 组、雷奈酸锶组和空白对照组 (各 N=40)。雷奈酸锶组每天口服 2 g 雷奈酸锶。维生素 K₂ 组给予固力康胶囊: 每次 15 mg, 每天 3 次。药物治疗前、术后 6 个月检测其骨密度, 同时测量血清中血清骨钙素 (BGP)、 β -胶原降解产物 (β -crosslaps)、I 型前胶原氨基端前肽 (PINP)、血清组织蛋白酶 K (cathe K) 及抗酒石酸酸性磷酸酶 (TRAP) 水平。结果 药物治疗前后, 各组的骨密度, 骨代谢指标和 cathepsin K 均有不同的变化; 相对空白对照组, 维生素 K₂ 组、雷奈酸锶组髋部及腰椎密度都有不同程度的升高, 其中雷奈酸锶组骨密度变化更明显, 和其他组比较有明显的统计学意义 ($P < 0.05$); 雷奈酸锶组破骨活性 (β -crosslaps、TRAP) 最低, 成骨活性 (BGP、PINP) 较高, 而维生素 E 组破骨活性降低 (β -crosslaps、TRAP), 成骨活性 (BGP、PINP) 也增高, 各组比较有明显的统计学意义 ($P < 0.05$); 相对于其他组, 雷奈酸锶组 cathepsin K 下降的最明显, 各组比较有明显的统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 适量维生素 K₂ 可以通过促进成骨活性, 降低破骨活性及 cathepsin K 表达来改善绝经后女性骨质疏松患者髋部及腰部的骨密度。

关键词: 骨质疏松症; 骨密度; 雷奈酸锶; 维生素 K₂

The effect of vitamin K₂ on the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis and serum cathepsin K

ZHUANG Huanxiong^{1*}, CHEN Dongfeng², XU Mengfan¹, SU Qizhu¹, DONG Tianzhen²

1. Department of Surgery II, Dongfang People's Hospital, Dongfang 572600, China

2. Department of Laboratory, Dongfang People's Hospital, Dongfang 572600, China

3. Department of Orthopedics, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China

Corresponding author: ZHUANG Huanxiong, Email: 3038433090@qq.com

Abstract: Objective To investigate the effect of vitamin K₂ on bone mineral density, bone metabolism, and serum cathepsin K (Cathe K) in postmenopausal women with osteoporosis. **Methods** A total of 120 postmenopausal osteoporosis patients who met the inclusion criteria from May 2014 to January 2016 in our hospital were enrolled. The patients were randomly divided into vitamin K₂ group, strontium ranelate group, and blank control group (N=40 in each group). Patients in strontium ranelate group received 2g of strontium ranelate daily. Patients in vitamin K₂ group received 15mg of menatetrenone soft capsules each time, 3 times a day. BMD of the hip and lumbar spine were measured before and 6 months after drug treatment. The levels of serum osteocalcin (BGP), β -collagen degradation products (β -crosslaps), type I procollagen amino terminal propeptide (PINP), tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP), and Cathe K were measured. **Results** BMD, bone metabolism, and Cathe K changed in each group after the treatment. Compared with that in the control group, BMD of the hip and lumbar spine in vitamin K₂ group and strontium ranelate group increased in varying degree, and it was more obvious and statistically significant in strontium ranelate group ($P < 0.05$). Strontium ranelate group showed lowest osteoclastic activity (β -crosslaps, TRAP) and higher osteogenic activity (BGP,

*通讯作者: 庄焕雄, Email: 3038433090@qq.com

PINP). Vitamin K2 group showed decreased activity of osteoclasts (β -crosslaps, TRAP) and increased osteogenic activity (BGP, PINP). There was statistically different among the groups ($P < 0.05$). Comparing to that in other groups, Cathe K in strontium ranelate group decreased most significantly, with statistically significance ($P < 0.05$). **Conclusion** Vitamin K2 improves BMD of the hip and lumbar spine in postmenopausal women by promoting osteogenic activity and decreasing osteoclastic activity and Cathe K expression.

Key words: Osteoporosis; Bone mineral density; Strontium ranelate; Vitamin K2

绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMO) 是以雌激素水平下降致骨代谢高转换, 从而使破骨细胞及骨小梁丢失增多, 其最大危害是会引起脆性骨折。目前, 全世界约有 2 亿人患骨质疏松症, 其发病率已跃居世界各种常见病的第 7 位^[1]。当前研究发现, 成年人每年大约有 25% 的骨小梁和 3% 的皮质骨进行着破骨细胞的骨吸收及成骨细胞的骨形成这一动态平衡过程^[2], 当骨重建失衡, 骨吸收大于骨形成, 则引起骨质疏松症^[3]。因此, 对骨质疏松的治疗目标是降低首次骨折或再次骨折的发生风险。目前抗骨质疏松药物按机制可以分为抑制骨吸收和增加骨形成两类药物, 如甲状旁腺激素^[4]、双膦酸盐类^[5]。近年来, 研究的结果表明维生素 K₂ 在骨代谢的多个环节中有重要作用。维生素 K₂ 能改善骨组织代谢的失衡状态, 有促进骨形成和抑制骨吸收的双向调节作用^[6]。组织蛋白酶 K 是一种半胱氨酸蛋白酶, 主要表达于破骨细胞, 广泛存在于骨吸收表面、胞转囊泡和细胞溶酶体内^[7]。组织蛋白酶 K 是骨吸收的一种关键蛋白酶, 它在破骨细胞中高度表达, 导致破骨细胞代谢增强、骨吸收加快, 最终造成骨质疏松症^[8]。鉴于此, 我们假设维生素 K₂ 有助于保持绝经后骨质疏松症女性患者的骨密度及骨代谢, 通过影响组织蛋白酶 K 来实现的, 故本研究通过实验来验证维生素 K₂ 通过影响组织蛋白酶 K 来改善骨质疏松患者骨密度及骨代谢。

1 材料和方法

1.1 临床资料

选取 2014 年 5 月至 2016 年 1 月在我院病房及门诊就诊的 OP 患者, 共有 186 例绝经后骨质疏松症患者参与研究, 其中 66 例患者因排除标准而被剔除, 实际入组 120 例, 患者随机分为维生素 K₂ 组、雷奈酸锶组和空白对照组。入组患者年龄 53 ~ 80 岁, 平均 67.0 ± 10.3 岁, 平均绝经年龄为 46.0 ± 4.23 岁, 平均身高 155.5 ± 8.2 cm, 平均体重 58.7 ± 11.1 kg。120 例患者均完成药物治疗 6 月后的随

访。3 组患者的年龄、绝经时间、病情等资料经比较其差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 入选标准和排除标准

入组标准: 按中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会 2011 年制定的《原发性骨质疏松症诊治指南》推荐的 OP 诊断标准: 双能 X 线骨密度降低程度 ≥ 2.5 个标准差。排除标准: ①各种骨软化症、钙与维生素 D 缺乏症及肾小管酸中毒; ②原发性、继发性甲状腺机能亢进; ③恶性肿瘤的骨转移; ④多发性骨髓瘤; ⑤脊髓血管瘤; ⑥化脓性骨髓炎; ⑦有明显限制运动性疾病者, 慢性内科疾病以及内分泌疾病引起继发性骨质疏松者; ⑧服用雌激素、肝素、皮质类固醇激素、双膦酸盐等与骨质疏松有关的药物^[9]。

1.3 治疗方法

所有患者每日均予调节生活方式及每日口服碳酸钙 D₃ 咀嚼片 1 片作为基础措施。维生素 K₂ 组给予固力康 (富士胶药株式会社芝川工厂) 治疗: 每日 3 次, 每次口服固力康片 15 mg;。雷奈酸锶组口服雷奈酸锶 (法国施维雅公司), 2 g, 每日 1 次。3 组均治疗后随访 6 个月。本研究经我院伦理委员会批准, 且均获患者知情同意。

1.4 观察指标

1.4.1 生化检测: 所有入组对象分别在治疗前及治疗后 6 个月采集早晨空腹静脉血 3 ~ 5 mL, 室温下分离提取血清。采用罗氏 Cobase601 全自动电化学发光分析仪 (瑞士罗氏公司) 及配套试剂 (电化学发光法) 检测血清骨钙素 (bone gla protein, BGP)、 β -胶原降解产物 (beta-collagen degradation product, β -crosslaps)、I 型前胶原氨基端前肽 (type I procollagen N-terminal propeptide, PINP) 水平。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血清组织蛋白酶 K (cathepsin K, cathe K)、抗酒石酸酸性磷酸酶 (tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP) 水平, 试剂购自美国 R&D 公司。

1.4.2 骨密度检测: 所有入组对象分别在治疗前及治疗后 6 个月采用双能 X 线吸收测定法 (dual

energy x-ray absorptiometry, DXA), 双能 X 线骨密度仪 (GE-Lunar, 美国 GE 公司), 对腰椎 L₂₋₄、股骨颈、大转子、全髌进行骨密度检测记录。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件包进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 相关性采用 Sperman 相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组在治疗前后骨转换指标 BGP、 β -crosslaps、PINP、TRAP 及 cathe K 比较

表 1 治疗前及治疗后 6 个月 3 组血清 BGP、 β -crosslaps、PINP、TRAP 及 Cathe K 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum BGP, β -crosslaps, PINP, TRAP, and Cathe K levels before and 6 months after the treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	BGP (ng/mL)	β -crosslaps (ng/mL)	PINP (ng/mL)	TRAP (U/L)	Cathe K (ng/L)
维生素 K ₂ 组	治疗前	18.1 $\pm$ 5.6	0.91 $\pm$ 0.09	79.7 $\pm$ 5.9	2.47 $\pm$ 0.50	33.0 $\pm$ 17.9
	治疗后	25.1 $\pm$ 6.8**	0.58 $\pm$ 0.05**	89.6 $\pm$ 7.1**	2.21 $\pm$ 0.45**	17.3 $\pm$ 10.7**
雷奈酸锶组	治疗前	17.9 $\pm$ 5.5	0.92 $\pm$ 0.13	79.9 $\pm$ 6.2	2.49 $\pm$ 0.56	32.1 $\pm$ 18.3
	治疗后	31.2 $\pm$ 8.1**	0.31 $\pm$ 0.04**	94.21 $\pm$ 7.4**	2.02 $\pm$ 0.42**	12.2 $\pm$ 9.5**
空白对照组	治疗前	17.7 $\pm$ 5.3	0.89 $\pm$ 0.09	80.1 $\pm$ 6.1	2.48 $\pm$ 0.55	33.7 $\pm$ 18.7
	治疗后	17.4 $\pm$ 5.1	0.92 $\pm$ 0.09	81.1 $\pm$ 6.4	2.49 $\pm$ 0.43	31.4 $\pm$ 17.6

注: 本组治疗前后比较, * $P < 0.05$; 与对照组同期比较, ** $P < 0.05$

2.2 骨密度的改变

治疗前各组相比, 腰椎 (L₂₋₄)、股骨颈、大转子及全髌的骨密度经统计学分析, 不具有统计学意义 ($P > 0.05$)。药物治疗 6 个月后腰椎 (L₂₋₄)、股骨颈、大转子及全髌的骨密度与治疗前相比均有上升。相对于空白对照组, 维生素 K₂ 组及雷奈酸锶组都有

药物治疗 6 个月 3 组血清 BGP、 β -crosslaps、PINP、TRAP 及 cathe K 与治疗前相比均有不同程度的改变。相对于空白对照组, 维生素 K₂ 组及雷奈酸锶组的骨代谢及 cathe K 改变更明显, 且差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。雷奈酸锶组较维生素 K₂ 组的骨代谢改变更加明显, 而 cathe K 的改变较维生素 K₂ 组改变更加明显, 经统计学分析, 具有统计学意义 ($P < 0.05$)。这些结果表明维生素 K₂、雷奈酸锶对骨质疏松的治疗有促进作用, 且通过改变骨代谢, 但是维生素 K₂ 效果差于雷奈酸锶, 而雷奈酸锶治疗骨质疏松的作用通过 cathe K 介导的抑制破骨更加明显 (见表 1)。

明显增加, 且差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。雷奈酸锶组较维生素 K₂ 组的骨密度增加更为明显, 经统计学分析, 具有统计学意义 ($P < 0.05$)。这些结果表明维生素 K₂ 对骨质疏松的治疗有促进作用, 但是其效果差于雷奈酸锶 (见表 2)。

表 2 治疗前及治疗后 6 个月骨密度比较 (g/cm^2 , $\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of bone mineral density before and 6 months after the treatment (g/cm^2 , $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	腰椎 (L ₂₋₄)	股骨颈	大转子	全髌
维生素 K ₂ 组	治疗前	0.79 $\pm$ 0.09	0.70 $\pm$ 0.12	0.57 $\pm$ 0.14	0.76 $\pm$ 0.13
	治疗后	0.85 $\pm$ 0.11**	0.75 $\pm$ 0.15**	0.63 $\pm$ 0.16**	0.79 $\pm$ 0.17**
雷奈酸锶组	治疗前	0.78 $\pm$ 0.09	0.71 $\pm$ 0.12	0.57 $\pm$ 0.15	0.75 $\pm$ 0.10
	治疗后	0.88 $\pm$ 0.12**	0.77 $\pm$ 0.16**	0.67 $\pm$ 0.18**	0.82 $\pm$ 0.17**
空白对照组	治疗前	0.78 $\pm$ 0.10	0.71 $\pm$ 0.11	0.57 $\pm$ 0.13	0.75 $\pm$ 0.12
	治疗后	0.77 $\pm$ 0.09	0.69 $\pm$ 0.12	0.55 $\pm$ 0.11	0.74 $\pm$ 0.14

注: 本组治疗前后比较, * $P < 0.05$; 与对照组同期比较, ** $P < 0.05$

3 讨论

本研究选取 120 例绝经后骨质疏松妇女作为研究对象, 通过服用维生素 K₂ 及雷奈酸锶来干预其骨质疏松进展, 通过 6 个月的治疗, 观察 3 组患者腰椎

(L₂₋₄)、股骨颈、大转子及全髌的骨密度、骨代谢指标 BGP、 β -crosslaps、PINP、TRAP 及 cathe K 的改变。结果表明雷奈酸锶及维生素 K₂ 对骨质疏松的治疗效果显著, 可以明显增加腰椎 (L₂₋₄)、股骨颈、大转子及全髌的骨密度, 降低患者体内骨吸收活性 (β -

CrossLaps、TRAP 及 cathe K 降低),促进成骨活性(BGP 及 PINP 升高)。这些结果表明绝经后骨质疏松使用雷奈酸锶及维生素 K₂ 治疗有效,是一种合适的改善患者骨质疏松状态的方法。

雷奈酸锶具有降低骨吸收和增加骨形成双重作用机制的抗骨质疏松药,它可治疗绝经后骨质疏松症,使椎体和髌部骨折的危险性降低,使骨密度和强度得到增强,使其他药物单向作用的弊端得到克服^[10]。许多动物实验表明,雷奈酸锶可加快新骨的形成,同时减慢旧骨的重吸收。雷奈酸锶不仅可以抑制去势大鼠骨质的下降,还可以使正常动物的骨质得到增加,从而使骨质的强度增加^[11]。同时它还可以在抑制破骨和刺激成骨的前提下增加骨质,加快健康小鼠骨形成,提高脊椎骨的骨质含量^[12]。本研究中结果清楚地向我们展示了雷奈酸锶对绝经期骨质疏松的治疗作用,腰椎(L₂₋₄)、股骨颈、大转子及全髌的骨密度的显著提高是最直接的表现,同时 BGP 及 PINP 升高,β-CrossLaps、TRAP 及 cathe K 降低进一步表明雷奈酸锶对成骨的促进以及破骨的抑制作用。

维生素 K₂ 能改善骨组织代谢的失衡状态,有促进骨形成和抑制骨吸收的双向调节作用。维生素 K₂ 促进骨形成主要是通过以下两个途径^[13]:一是将骨钙素中的谷氨酸残基羧化成羧化骨钙素(OC),并且能够促进钙盐沉积,提高骨矿化的速率。二是参与类固醇及异质物受体(SXR)介导的转录调节,上调成骨和细胞外基质相关基因表达,增加骨胶原的聚集。维生素 K₂ 可以通过抑制环氧化酶 2(COX-2)表达和前列腺素 2(PEG2)合成,抑制白细胞介素-1(IL-1)和核因子 B(NF-B)的活化,诱导破骨细胞凋亡等途径来抑制破骨活性^[14]。国内外多项临床研究表明维生素 K₂ 可增加骨密度,降低骨折发生的机率。Knapen 等^[15]研究表明维生素 K₂ 可使绝经后妇女髌骨强度和抗骨折能力显著提高,椎骨骨折发生率降低 53%。我们的研究结果很清晰表明维生素 K₂ 可以明显地升高腰椎(L₂₋₄)、股骨颈、大转子及全髌的骨密度,同时也可以通过提高成骨活性,降低破骨活性来影响骨代谢平衡来防治骨质疏松。

我们的研究结果显示,维生素 K₂ 可以增加骨密度、促进成骨、抑制破骨,相对雷奈酸锶,其作用更加缓和且可以长期服用。可以抑制 β-CrossLaps、TRAP 的表达,促进 BGP 及 PINP 表达,同时可以通过抑制 cathe K 的合成来抑制破骨细胞活性。当然,本次研究也有其局限性,首先,本次研究的对象较

少,且随访时间较少,不能很好的证实 6 个月后甚至 1 年两者比较使用的效果;其次,药物的剂量是否合适也是影响因素,后期有待需要进一步研究。总的来说绝经后骨质疏松使用维生素 K₂ 治疗安全有效,是一种合适的防治老年骨质疏松的方法。

【参 考 文 献】

- [1] 戴如春,张丽,廖二元. 骨质疏松的诊治进展[J]. 中国医刊, 2008, 43(4): 4-6.
Dai RC, Zhang L, Liao EY. The progress of diagnosis and treatment of osteoporosis. Chin Med, 2008, 43(4): 4-6.
- [2] Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis [J]. N Engl J Med, 1995, 332(5): 305-311.
- [3] Iacovino JR. Mortality outcomes after osteoporotic fractures in men and women [J]. Journal of Insurance Medicine, 2001, 33(33): 316-320.
- [4] Augustine M, Horwitz MJ. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein analogs as therapies for osteoporosis [J]. Current Osteoporosis Reports, 2013, 11(4): 400-406.
- [5] Russell RGG. Bisphosphonates: The first 4 years [J]. Bone, 2011, 49:2-19.
- [6] 夏玉,殷光玲. 维生素 K₂ 防治骨质疏松症的研究进展[J]. 生物技术世界, 2016, 3): 184-5.
Xia Y, Yin GL. Progress in the research of vitamin K₂ in prevention and treatment of osteoporosis [J]. Biotechnology World, 2016, 3): 184-185.
- [7] Väänänen J, Halleen JM, Kaarlonen K, et al. Intracellular Machinery for Matrix Degradation in Bone-Resorbing Osteoclasts [J]. J Bone Miner Res, 2004, 19(9): 1432-1440.
- [8] Tanaka M, Hashimoto Y, Sekiya N, et al. Effects of novel cathepsin K inhibitor ONO-5334 on bone resorption markers: a study of four sustained release formulations with different pharmacokinetic patterns [J]. Journal of Bone & Mineral Metabolism, 2014, 32(4): 447-454.
- [9] 郭华平,郁嫣嫣,陈文华,等. 绝经后骨质疏松症发病相关危险因素分析及预防措施探讨[J]. 中国康复医学杂志, 2011, 26(5): 424-428.
Guo HP, Yu YY, Chen WH, et al. Analysis of the risk factors of postmenopausal osteoporosis and preventive measures [J]. Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2011, 26(5): 424-428.
- [10] Marie PJ, Ammann P, Boivin G, et al. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone [J]. Calcified Tissue International, 2001, 69(3): 121-129.
- [11] Bonnelye E, Chabadel A, Saltel F, et al. Dual effect of strontium ranelate: stimulation of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast formation and resorption in vitro [J]. Bone, 2008, 42(1): 129-138.

(下转第 651 页)

- postoperative vertebral body recurrent fractures [J]. Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2012, 22 (2): 183-185. (in Chinese)
- [5] 刘新奇, 叶福生, 王永光, 等. 唑来膦酸治疗老年患者经皮椎体后凸成形术后椎体再骨折的短期疗效[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2015, (1): 48-52.
- Liu XQ, Ye FS, Wang YG, et al. Zoledronic acid in the treatment of elderly patients with percutaneous kyphoplasty of vertebral fractures after short-term efficacy [J]. Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineralogy, 2015, (1): 48-52. (in Chinese)
- [6] 刘宏成. 椎体成形术联合补肾壮骨汤治疗骨质疏松性椎体压缩性骨折的临床研究. 湖北中医药大学, 2012.
- Liu HC. Clinical Study of Vertebroplasty Combined with Bushen Zhuanggu Decoction in Treating Osteoporotic Vertebral Compression Fracture. Hubei University of Traditional Chinese Medicine, 2012. (in Chinese)
- [7] Galibert P, Deramond H, Rosat P, et al. Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by percutaneous acrylic vertebroplasty[J]. Neurochirurgie, 1987, 33(2): 166-168.
- [8] Zheng ZM, Li FB. Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty—problem and strategy[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2006, 86(27):1878.
- [9] Wang SJ, Tan HL, LI XL. Treatment of osteoporotic spinal compression fractures by percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty[J]. Orthopedic Journal of China, 2007, 15(24): 1851-1863.
- [10] Liu AH, Yang XJ, Lü XL, et al. Treatment of chronic and painful vertebral compressive fractures with vertebroplasty in senior patients[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2007, 87(33): 2355-2357.
- [11] Zoarski GH, Snow P, Olan WJ, et al. Percutaneous vertebroplasty for osteoporotic compression fractures: quantitative prospective evaluation of long-term outcomes [J]. Journal of Vascular & Interventional Radiology, 2002, 13(1): 139-148.
- [12] Tao ZS, Qiang Z, Tu KK, et al. Treatment study of distal femur for parathyroid hormone (1-34) and beta-tricalcium phosphate on bone formation in critical size defects in rats [J]. J Biomater Appl, 2015, 30(4): 484-491.
- [13] Tao ZS, Zhou WS, Tu KK, et al. The effects of combined human parathyroid hormone (1-34) and simvastatin treatment on osseous integration of hydroxyapatite-coated titanium implants in the femur of ovariectomized rats [J]. Injury, 2015, 46(11): 2164-2169.
- [14] Vohra F, Al-Rifaiy MQ, Almas K, et al. Efficacy of systemic bisphosphonate delivery on osseointegration of implants under osteoporotic conditions: lessons from animal studies [J]. Archives of Oral Biology, 2014, 59(9): 912-920.
- [15] Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, et al. Circulating periostin levels do not differ between postmenopausal women with normal and low bone mass and are not affected by zoledronic acid treatment[J]. 2014, 46(2): 145-149.
- [16] Saini V, Marengi DA, Barry KJ, et al. Parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide type 1 receptor (PPR) signaling in osteocytes regulates anabolic and catabolic skeletal responses to PTH [J]. Journal of Biological Chemistry, 2013, 288(28): 20122-20134.
- [17] 冯文静, 王利. 帕米膦酸二钠与唑来膦酸钠在绝经后骨质疏松症患者胸腰椎骨折中应用疗效及安全性对比[J]. 吉林医学, 2014, 35(5): 924-925.
- Feng WJ, Wang L. Pamidronate disodium and zoledronate in postmenopausal osteoporosis in patients with thoracolumbar fractures in the application of efficacy and safety comparison [J]. Jilin Medical Journal, 2014, 35(5): 924-925. (in Chinese)
- (收稿日期: 2016-11-28, 修回日期: 2016-12-29)

(上接第 630 页)

- [12] MARIE P J. Optimizing bone metabolism in osteoporosis: insight into the pharmacologic profile of strontium ranelate [J]. Osteoporosis International, 2003, 14(3): 9-12.
- [13] Iwamoto J, Sato Y, Takeda T, et al. High-dose vitamin K supplementation reduces fracture incidence in postmenopausal women: a review of the literature [J]. Nutrition Research, 2009, 29(4): 221-228.
- [14] Vaira S, Johnson T, Hirbe A C, et al. Rel B is the NF-kappaB subunit downstream of NIK responsible for osteoclast differentiation [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2008, 105(10): 3897-3902.
- [15] Knapen MHJ, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K-2 supplementation improves hip bone geometry and bone strength indices in postmenopausal women [J]. Osteoporosis International, 2007, 18(7): 963-972.
- (收稿日期: 2016-11-02, 修回日期: 2016-11-23)