

· 药物研究 ·

唑来膦酸联合甲状旁腺激素对椎体压缩性骨折术后影响的临床研究

李嘉¹ 付婷婷² 马元琛³ 黄广平¹ 李腾辉¹ 刘向前¹ 陈民^{1*}

1. 广东省人民医院(广东省医学科学院)/广东省老年医学研究所正骨科, 广东 广州 510080

2. 广东省人民医院(广东省医学科学院)/广东省老年医学研究所中医科, 广东 广州 510080

3. 广东省人民医院(广东省医学科学院)骨外科, 广东 广州 510080

中图分类号: R683 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 05-0647-05

摘要: **目的** 探讨唑来膦酸(ZA)联合甲状旁腺激素(PTH)结合经皮椎体成形术(PVP)治疗老年骨质疏松椎体压缩性骨折的疗效及对患者骨密度、骨代谢的影响。**方法** 95例老年压缩性骨折患者随机分为对照组和治疗组。两组患者均接受PVP手术治疗,治疗组在术后接受ZA联合PTH治疗。分别在治疗前后6个疗程评定两组患者视觉模拟疼痛评分(VAS)及Oswestry功能障碍指数评分(ODI);治疗前后6个疗程检测患者骨密度及骨钙素(BGP)和 β -胶原降解产物(β -CrossLaps);观察治疗组药品不良反应发生情况。**结果** 治疗后6个疗程两组患者VAS与ODI评分均较治疗前有明显改善($P < 0.05$),且治疗组患者评分明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后6个疗程,治疗组患者骨密度较术前显著改善($P < 0.05$),血清BGP和 β -CrossLaps较治疗前有显著改变($P < 0.05$),且均明显优于对照组($P < 0.05$);而对照组治疗前后上述指标无明显变($P > 0.05$)。两组药品不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** PTH联合ZA结合PVP治疗老年骨质疏松椎体压缩性骨折疗效较好,能增加患者骨密度,降低血清BAP和CTX水平,值得推广。

关键词: 骨质疏松椎体压缩性骨折;经皮椎体成形术;甲状旁腺激素;唑来膦酸;骨密度;骨代谢

Clinical observation on the effect of zoledronic acid combined with parathyroid hormone on osteoporotic compression fractures in the elderly after operation

LI Jia¹, FU Tingting², MA Yuanchen³, HUANG Guangping¹, LI Tenghui¹, LIU Xiangqian¹, CHEN Min^{1*}

1. Department of Orthopedics, Guangdong Provincial People's Hospital (Guangdong Academy of Medical Sciences)/Guangdong Institute of Geriatrics, Guangzhou 510080, China

2. Department of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Provincial People's Hospital (Guangdong Academy of Medical Sciences) / Guangdong Provincial Institute of Geriatrics, Guangzhou 510080, China

3. Department of Bone Surgery, Guangdong Provincial People's Hospital (Guangdong Academy of Medical Sciences), Guangzhou 510080, China

Corresponding author: Chen Min, Email: 2577141@qq.com

Abstract: Objective To discuss the curative effect of zoledronic acid (ZA) combined with parathyroid hormone (PTH) and percutaneous vertebroplasty (PVP) on osteoporotic vertebral compression fractures in elderly patients and its influence on bone mineral density and bone metabolism. **Methods** 95 cases of elderly patients with osteoporotic vertebral compression fractures were divided into treatment group and control group at random. Patients in the two groups received PVP treatment, and patients in the treatment group were additionally given ZA combined with PTH after operation. The visual analogue scale (VAS) and Oswestry disability index score (ODI) were recorded before and after 6 courses of treatment. Bone mineral density, serum bone gla protein (BGP) and β -collagen degradation products (β -CrossLaps) were assessed before and after 6 courses of treatment. The curative effect, bone density and bone metabolism of patients in the two groups were compared, and the adverse drug reactions were observed as well. **Results** The VAS and ODI scores of patients in the two groups after 6 courses of treatment were all improved compared with before treatment ($P < 0.05$), and the scores of patients in the treatment group was much lower than those in the control group ($P < 0.05$). Serum BGP and β -CrossLaps changed significantly compared with before operation ($P < 0.05$), and all

*通讯作者: 陈民, Email: 2577141@qq.com

index were better than the control group ($P < 0.05$). There were no significant changes in patients in the control group after treatment ($P > 0.05$). There were no significant differences between the two groups on the incidence of adverse drug reactions ($P > 0.05$). **Conclusion** The application of ZA combined with PTH and PVP had favorable curative effect on osteoporotic vertebral compression fractures in elderly patients, and could improve bone density, could change the serum levels of BGP and β -CrossLaps, and is suitable for wider clinical application.

Key words: Osteoporotic vertebral compression fracture; Percutaneous vertebroplasty; Parathyroid hormone; Zoledronic acid; Bone density; Bone metabolism

社会老龄化是目前骨质疏松性椎体压缩骨折 (osteoporotic vertebral compression fractures, OVCF) 发生率升高的一个重要因素,一方面的原因是由于生产活动增多,老年人很容易在意外性事故中受到伤害,另外一方面由于老年人骨质疏松发生比例增多,胸腰椎骨折比例也随之增加,严重威胁老年人生活及健康^[1]。随着微创技术的不断改进,经皮椎体成形术 (PVP) 与经皮球囊扩张椎体后凸成形术 (PKP) 已广泛应用于 OVCF 的治疗,因其操作简单、创伤小,能够快速缓解患者疼痛,恢复胸腰椎功能活动,提高患者生活质量,故备受患者和医生的青睐^[2-3]。但术后椎体再骨折及邻近椎体新发骨折发生率高达 2.4% ~ 12.5%^[4],因此术后椎体再骨折及邻近椎体新发骨折的预防逐渐引起人们的重视。骨折疏松性骨折在治疗上比较困难,需要选择有效的防治措施。本次研究使用椎体成形联合唑来膦酸 (ZA) 结合甲状旁腺激素 (PTH) 治疗骨质疏松性骨折,取得了良好的治疗效果,现具体报告如下。

1 材料和方法

1.1 临床资料

选取 2011 年 1 月至 2015 年 7 月来广东省人民医院接受治疗的 95 例骨质疏松性骨折患者为研究对象,随机分为对照组与观察组,对照组患者 47 例,其中男 17 例,女 30 例,年龄 55 ~ 88 岁,平均 64.7 ± 2.8 岁;观察组患者共 48 例,其中男 17 例,女 31 例,年龄 56 ~ 87 岁,平均 64.9 ± 3.1 岁。两组患者在年龄、性别等一般资料上,差异不具有统计学意义 ($P > 0.05$)。组间具有可比性。

入选标准:①年龄 > 65 岁;②腰椎、髌部或股骨颈 BMD 值与同性别、同种族健康成人的骨峰值相比,降低 1 ~ 2.5 个标准差,即 T-Score (T 值) ≤ -2.5 ;③任何一个部位的 T 值 ≤ -2.0 同时伴有一处或多处骨折。

排除标准:①之前已连续使用唑来膦酸或特立帕肽超过 3 个月 (短期使用的,经过 1 年洗脱期可

以入组);②之前接受过锶盐治疗;③之前 1 年里长期系统使用糖皮质激素;④之前 3 个月内接受过雌激素、雷洛昔芬或降钙素治疗;⑤血清肌酐清除率 ≤ 35 mL/min,血清总钙 ≥ 2.75 mmol/L 或 < 2.0 mmol/L。所有入组患者均为年龄 > 65 岁且经双能 X 线吸收测定法 (DXA) 测定腰椎、髌部和股骨颈的 BMD 确诊为骨质疏松症。

1.2 治疗方法

95 例患者接受 PVP 手术,对照组患者单纯接受口服钙尔奇药物,剂量为 0.6 g。治疗组在对照组的基础上,静脉滴注唑来膦酸 (商品名:密固达,规格:5 mg/支,北京诺华制药有限公司) 5 mg 后皮下注射特立帕肽 (商品名:复泰奥,规格:20g/支,法国礼来制药有限公司) 20 μ g/d,连续治疗 6 个月。两组患者在治疗期间不进行任何其他治疗方式。

1.3 观察指标

1.3.1 药物的安全性:治疗期间观察并记录两组患者药品不良反应发生情况,并监测患者血、尿常规,肝、肾功能的变化情况。

1.3.2 疗效比较:分别在药物治疗前后 6 个疗程对两组患者进行视觉模拟疼痛评分 (VAS) 及 Oswestry 功能障碍指数评分 (ODI) 评定。VAS 评分标准:0 ~ 10 分代表不同程度的疼痛,其中 0 分为无痛,1 ~ 2 分为疼痛轻微,3 ~ 4 分为疼痛尚能忍受,5 ~ 9 分为疼痛难忍受,10 分为剧烈疼痛。ODI 评分标准^[55]:分别评价腰痛、生活自理能力、提物、行走、坐、站立、睡眠、性生活、社会活动、旅行等 10 项功能,每项 0 ~ 5 分,0 分为无障碍,5 分为完全障碍。最终记分 = 实际得分/50 $\times 100$ 。

1.3.3 骨密度:采用双能 X 线骨密度仪 (DXA, 美国 GE 公司 Lunar Prodigy, 分析软件为 encoRE 2010, 版本 13. 40. 038) 测量每例受试者腰椎 (L₂₋₄)、股骨颈、大转子和全髌 BMD, BMD 单位为 g/cm²。由专人操作,每位被检者分别于治疗前后 6 个疗程各检测 1 次。

1.3.4 骨代谢指标:在药物治疗前后 6 个疗程检测

两组患者骨代谢指标骨钙素 (BGP) 和 β -胶原降解产物 (β -CrossLaps)。采用瑞士罗氏公司生化试剂盒,经放免法测定,批内 CV6%,批间 CV8%。

1.4 统计学处理

采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用方差和 t 检验;计数资料用百分比表示,采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 药品不良反应

治疗组的患者有 7 例出现药品不良反应,其中

2 例发热,1 例骨关节疼痛,2 例肌肉疼痛及 2 例皮肤瘙痒。予以对症处理后均症状消退。两组患者治疗期间血、尿常规及肝、肾功能无异常变化。

2.2 两组治疗前后 VAS 与 ODI 评分变化比较

两组患者药物治疗前 VAS 与 ODI 评分比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。药物治疗 6 个疗程后,两组患者 VAS 与 ODI 评分均较治疗前有所改善 ($P < 0.05$),且治疗组评分均低于对照组同期 ($P < 0.05$),这表明唑来膦酸和甲状旁腺激素联合使用可以明显改善老年椎体压缩性骨折患者 VAS 及 ODI 评分,见表 1。

表 1 两组治疗前后 VAS 及 ODI 评分比较 ($n, \bar{x} \pm s$)

Table 1 Two groups before and after treatment VAS and ODI scores comparison ($n, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前		治疗后	
		VAS 评分(分)	ODI 评分(分)	VAS 评分(分)	ODI 评分(分)
治疗组	47	8.10 $\pm$ 0.93	74.12 $\pm$ 9.54	2.79 $\pm$ 0.63 **	29.23 $\pm$ 4.12 **
对照组	48	8.09 $\pm$ 0.91	74.09 $\pm$ 9.45	4.34 $\pm$ 0.81 *	40.43 $\pm$ 5.98 *

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

2.3 两组患者治疗前后骨密度比较

两组患者治疗前骨密度比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。药物治疗 6 个月,观察组患者骨密度较术前明显改善 ($P < 0.05$),且明显高于同期对照

组 ($P < 0.05$)。而对照组与治疗比较无明显变化 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后骨密度比较 ($n, \bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of bone mineral density before and after treatment ($n, \bar{x} \pm s$)

组别		腰椎	股骨颈	大转子	全髋
治疗组	治疗前	0.789 $\pm$ 0.011	0.715 $\pm$ 0.012	0.587 $\pm$ 0.015	0.765 $\pm$ 0.014
	治疗后	0.847 $\pm$ 0.011 **	0.714 $\pm$ 0.012	0.634 $\pm$ 0.016 **	0.789 $\pm$ 0.015 **
对照组	治疗前	0.790 $\pm$ 0.012	0.714 $\pm$ 0.012	0.587 $\pm$ 0.016	0.766 $\pm$ 0.012
	治疗后	0.786 $\pm$ 0.014	0.713 $\pm$ 0.013	0.586 $\pm$ 0.015	0.763 $\pm$ 0.014

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

2.4 两组患者治疗前后骨代谢指标的比较

两组患者治疗前血清 BGP 和 β -CrossLaps 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),药物治疗 6 个疗程,治疗组血清 β -CrossLaps 较治疗前明显下降且

BGP 较治疗前明显上升 ($P < 0.05$),且和同期对照组比较有明显的统计学意义 ($P < 0.05$)。而对照组与治疗前比较无明显变化 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 两组治疗前后 BGP 和 β -CrossLaps 水平比较 ($n, \bar{x} \pm s$)

Table 3 BGP and β -CrossLaps levels before and after treatment ($n, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前		治疗后	
		BGP	β -CrossLaps	BGP	β -CrossLaps
治疗组	47	54.78 $\pm$ 16.87	475.15 $\pm$ 210.57	91.45 $\pm$ 23.23 **	220.46 $\pm$ 177.34 **
对照组	48	53.87 $\pm$ 16.27	473.34 $\pm$ 204.65	59.75 $\pm$ 15.23	489.76 $\pm$ 219.32

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

3 讨论

本研究选取 95 例老年椎体压缩性骨折患者作为研究对象,对照组予以 PVP 手术治疗等对症处理,治疗组在对照组的基础上加用唑来膦酸联合甲状旁腺激素,通过 6 个疗程的治疗,观察两组患者 VAS 评分、ODI 评分、骨密度、骨代谢指标 BGP 和 β -CrossLaps 的改变以及治疗组药品不良反应发生情况。结果表明唑来膦酸联合甲状旁腺激素对老年椎体压缩性骨折患者安全有效,可以明显降低患者 VAS 和 ODI 评分,增加椎体骨密度,降低患者体内骨吸收活性(β -CrossLaps 降低),促进成骨活性(BGP 升高)。这些结果表明骨质疏松老年椎体压缩性骨折 PVP 术后使用唑来膦酸联合甲状旁腺激素治疗安全有效,是一种合适的改善患者预后的方法。

目前中国人口老龄化严重,老年性疾病成为医学关注的重点。骨质疏松性椎体压缩性骨折是老年人常见骨折。OVCF 患者一般生活质量会严重降低,脊柱的慢性疼痛使患者活动明显受限,通过口服镇痛药,垫枕法卧床休息等方式以期求患者症状改善,不仅治疗效果不理想,而且老年患者一旦长期卧床,便会引起食欲减退,呼吸系统、泌尿系统等多个系统的并发症,甚至会产生褥疮^[6]。自 1984 年 Galibert P^[7]首次报道 PVP 治疗椎体血管瘤以来,作为一种脊柱微创手术,安全、有效,能快速减少 OVCF 患者的疼痛和止痛药物的摄入量,现在 PVP 逐渐被临床医师接受并应用^[8-10]。PVP 可以提高伤椎对于外来压力的强度,减少神经的压迫,从而缓解患者因骨折造成的疼痛,同时通过注入骨水泥,在凝固之后有效的提高松质骨的支撑,形成稳定的核心,进而缓解脊柱轴向的负荷。此外,骨水泥聚合反应过程中释放的热量所致高温,使椎体痛觉神经末梢坏死,有利于缓解疼痛^[11]。

虽然 PVP 技术可以解决压缩性骨折,只是针对骨折的病椎,无法解决全身骨质疏松的问题,而 PTH 及 ZA 主要是针对绝经期妇女骨质疏松症全身治疗用药^[12-15]。PTH 是骨代谢过程中重要的调节因子。PTH 参与调节血清钙平衡、肾磷酸盐重吸收及维生素 D1 α -羟基化,对于升高血钙、降低血磷及维持细胞外液的稳定起重要作用。PTH 不仅介导成骨细胞合成代谢,而且还可以刺激成骨细胞分泌白介素-1 和白介素-6 等因子,活化破骨细胞,从而沟通成骨-破骨细胞之间联系。PTH 不仅可增加成骨细胞

的数量,促进骨生长因子释放,从而促进骨形成,增加骨量,另一方面也可增强破骨细胞活性,促进骨吸收,使骨钙释放入血^[16]。ZA 是新型的治疗骨质疏松的药物,其通过正向的激活成骨细胞和逆向的抑制破骨细胞对骨头的破坏和溶解从而达到增加骨量,改善骨质疏松的作用^[17]。且由于其强大的吸附力,药物的脱落率很低,并且少量脱落出来的药物可以通过强大的再吸附作用而重被骨组织吸收。因此,唑来膦酸具有更长的作用周期,一年只需要一次滴注,有非常好的依从性,有助于提高绝经后骨质疏松症的治疗效果^[17]。

我们研究表明治疗 6 个月后,治疗组 VAS 评分、ODI 评分、骨密度、骨代谢指标 BGP 和 β -CrossLaps 的改变均优于对照组,且比较有统计学意义($P < 0.05$),这表明术后使用 PTH 联合 ZA 治疗效果显著,这可能和两者的抗骨质疏松特性有关。PTH 可以强烈的促进骨形成,且部分破骨活性被 ZA 所抑制,最终导致体内成骨活性明显优于骨吸收。同时 PVP 术后患者疼痛明显减轻,患者活动受影响不明显,减少卧床时间;同时抗骨质疏松药物都有减少局部骨骼疼痛的功能,最终导致治疗组各项指标明显优于对照组。

总的来说,虽然我们研究在单中心、少量患者的对照研究,进一步研究有所需要;但总的来说老年骨质疏松性椎体压缩性骨折 PVP 术后使用抗骨质疏松药物 PTH 联合 ZA 是一种促进骨折愈合,减少术后并发症的方法,临床值得推广。

【参考文献】

- [1] Perović D, Borić I. Diagnostics and treatment of osteoporotic vertebral fractures[J]. Reumatizam, 2014, 61(61): 75-79.
- [2] 曹玉举, 许建文. 经皮椎体成形术和椎体后凸成形术治疗骨质疏松性椎体压缩性骨折研究进展[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2015, (9): 72-76.
Cao YJ, Xu JW. Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty in the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures [J]. Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine, 2015, (9): 72-76. (in Chinese)
- [3] De NP, Tirri T, Paternoster G, et al. Treatment of painful osteoporotic or traumatic vertebral compression fractures by percutaneous vertebral augmentation procedures: a nonrandomized comparison between vertebroplasty and kyphoplasty[J]. Clinical Journal of Pain, 2007, 23(5): 425-430.
- [4] 余博臣, 张亮, 高粱斌. PVP/PKP 术后手术椎体再发骨折的研究进展[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2012, 22(2): 183-185.
Yu BC, Zhang L, Gao LB. Progression of PVP / PKP

- 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)