中国骨质疏松杂志 2017 年 12 月第 23 卷第 12 期 Chin J Osteoporos, December 2017, Vol 23, No. 12
Published online www.wanfangdate.com.cn doi:10.3969/j.issn.1006-7108.2017.12.016

· 临床研究 ·

甲状旁腺激素(1-34)联合维生素 K_2 对绝经后骨质疏松患者疗效的临床研究

王冠[1] 李尧[2*]
1. 西南医科大学附属医院,四川 泸州 646000
2. 西南医科大学药学院,四川 泸州 646000

中图分类号: R969.4;R589.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-7108(2017)12-1612-05

摘要:目的 观察甲状旁腺激素(1-34)(parathyroid hormone,PTH)联合维生素 K_2(VK_2)对绝经后骨质疏松患者的临床疗效。**方法** 选取 2014 年 5 月至 2016 年 2 月于我院治疗的 120 例绝经后骨质疏松患者进行研究,按照 1∶1∶1 比例随机分为 3 组:VK_2 组、PTH 组、联合治疗组。PTH 组 40 例患者给予特立帕肽 20 μg 皮下注射,每日 1 次,治疗 6 个月;VK_2 组 40 例患者口服四烯甲萘醌软胶囊 45 mg/d,每日 3 次,治疗 12 个月。联合治疗组 40 例给予特立帕肽联合四烯甲萘醌软胶囊治疗。药物治疗后,将 3 组患者的腰椎及髋部骨密度、血钙、血磷、血清骨转换指标骨碱性磷酸酶(BALP)、I 型胶原 N 末端肽/肌酐(NTX/Cr)变化情况进行对比,同时对患者服药后的不良反应发生率进行比较。**结果** 治疗 6 个月和 12 个月后,3 组患者骨密度较治疗前都显著改善($P<0.05$),且相同时间点联合治疗组均明显优于 VK_2 组及 PTH 组($P<0.05$)。药物治疗 12 个月后,3 组患者血清 BALP 和 NTX/Cr 水平较治疗前有显著改变($P<0.05$),且相同时间点联合治疗组均明显优于 VK_2 组和 PTH 组($P<0.05$)。3 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** 甲状旁腺激素和维生素 K_2 均对绝经后骨质疏松患者疗效显著,且联合使用效果更佳。

关键词: 甲状旁腺激素;维生素 K_2;绝经后骨质疏松症;临床疗效;骨密度

Efficacy of parathyroid hormone (1-34) combined with vitamin K_2 in the treatment of postmenopausal osteoporosis

WANG Guan[1], LI Yao[2*]
1. The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000
2. College of Pharmacy, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China
Corresponding author: LI Yao, Email: 2177174937@qq.com

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of parathyroid hormone (1-34, PTH) combined with vitamin K_2(VK_2) in patients with postmenopausal osteoporosis. **Methods** A total of 120 patients with postmenopausal osteoporosis who were treated in our hospital from May 2014 to February 2016 were selected and divided into 3 groups according to the time of admission: VK_2 group, PTH group, and combination therapy group. Forty patients in PTH group received subcutaneous injection of 20μg teriparatide, once a day, 6 months. Thirty-nine patients in VK_2 group received 45 mg/d soft capsule of tetranaphthalenone orally, 3 times a day, for 12 months. Forty patients in combination therapy group received teriparatide combined with tetramethylene naphthoquinone soft capsules. After the treatment, the changes of bone mineral density (BMD) of the lumbar spine and hip, blood calcium and phosphorus, changes of bone biophosphate (BALP), type I collagen N-terminal peptide/creatinine (NTX/Cr) were compared among the 3 groups. The incidence of adverse reaction was also compared. **Results** After 6 and 12 months of the treatment, BMD in the 3 groups was significantly improved ($P<0.05$), and BMD in the combination therapy group was significantly better than that in the PTH and VK2 group ($P<0.05$) at the same time point. After 12 months of drug treatment, serum BALP and NTX / Cr were significantly changed than those before the treatment ($P<0.05$), and those in the combination therapy group was significantly better than in VK_2 and PTH group ($P<0.05$) at the same time point. There was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions among the 3 groups ($P>0.05$). **Conclusion** PTH and VK_2 have significant

* 通讯作者:李尧,Email:2177174937@qq.com

effect on postmenopausal osteoporosis, and the combination therapy shows a better clinical efficacy.

Key words: Parathyroid hormone; Vitamin K_2; Postmenopausal osteoporosis; Clinical efficacy; Bone mineral density

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨强度受损,骨组织显微结构退化和骨折危险性增加的骨骼疾病,骨强度是骨密度(bone mineral density, BMD)和骨质量的综合反映。骨质疏松症及其严重合并症骨折不仅导致患者活动能力下降、躯体疼痛,而且严重影响患者的生活质量[1]。目前预防和治疗主要应用维生素 D 和钙剂,由于绝经妇女骨质疏松症多因钙沉积和流失所致,因此单纯补钙不能产生良好的预防和治疗作用[2]。目前中国女性平均寿命延长,使绝经后骨质疏松更为严重,由此导致的绝经后骨质疏松胸腰椎骨折比例也随之增加,严重威胁老年人的生活及健康[3]。甲状旁腺激素(1-34)(parathyroid hormone, PTH)是骨代谢过程中重要的调节因子。PTH 在维持骨稳态的过程中发挥着双重调节作用,一方面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[4],因此,PTH 常被用于骨质疏松的治疗。近年来,维生素 K_2(VK_2)在骨代谢过程的重要功能渐渐被大家重视,可以通过促进成骨及抑制破骨双向来调节骨代谢平衡。体内试验表明维生素 K_2 可以明显提高髋骨强度和抗骨折能力,椎骨骨折发生率显著降低[5-6]。预防和治疗骨质疏松症是一项严重的挑战[7],目前对绝经后骨质疏松症的治疗仍然不够有效。因此,进一步研究骨质疏松症治疗药物的联合使用的疗效评估显得非常有必要。

1 材料和方法

1.1 对象

纳入 2014 年 5 月至 2016 年 2 月在我院就诊的原发性 OP 患者 176 例。纳入标准:OP 诊断标准参照 WHO 诊断标准,有下列二者之一者:(1)BMD 在腰椎 1 ~ 4($L_{1\sim4}$)或股骨颈的 T 值≤-2.5 SD 者。(2)女性年龄为 55 ~ 80 岁,绝经 5 年以上。排除标准:(1)任何非原发性 OP 性骨病及其他代谢性骨病;(2)肝肾功能不全者;(3)患有严重的心脏、血液、精神、神经系统疾病者;(4)癌症和其他严重进行性疾病患者;(5)近 6 个月内接受双膦酸盐类抗骨质疏松药物治疗或出现骨折的患者;(6)1 个月内使用影响骨代谢药物的患者。所有患者自愿参加并签署知情同意书。

本研究共纳入研究患者 120 例,符合研究标准的患者按就诊顺序,按 1∶1∶1比例随机分为 PTH 组、VK_2 组和联合治疗组。PTH 组 40 例,年龄(65.56 ± 8.23)岁,体质量指数为(22. 58 ± 2.79) kg/cm^2;VK_2 组 40 例,年龄(65.14 ± 8.12)岁, 体质量指数为(22.54 ± 2 .67) kg/cm ^{2};联合治疗组 40 例,年龄(65.32 ± 8.4)岁,体质量指数为(22.61 ± 2.83) kg/cm^2;3 组患者一般资料比较差异无统计学意义(P > 0.05)。

1.2 方法

采用随机、开放、阳性药物平行对照的研究方法。PTH 组,rh-PTH(1-34)(美国礼来公司生产),20μg/次,每日 1 次,皮下注射,连续用药 6 个月。VK_2 组,固力康(四烯甲萘醌软胶囊,富士胶囊株式会社芝川工厂生产),45 mg/d,每日 3 次,口服,连续用药 12 个月。联合治疗组给予 rh-PTH(1-34)联合固力康治疗,药物使用方法和 PTH 组及 VK_2 组相同。同时,3 组患者治疗期间均口服钙尔奇 D600(惠氏制药有限公司生产),600 mg,每日 1 次,作为基础治疗,连续用药 12 个月。治疗期间禁用影响骨代谢的药品,如双膦酸盐类、糖皮质激素类、性激素类、壮骨片等,同时注意记录各组治疗期间的不良反应。

1.3 观察指标

1.3.1 骨密度检测:采用 Prodigy X 线双能骨密度仪(美国 GE 公司)检测患者治疗前及治疗 6 个月、12 个月后非优势侧股骨近端的股骨颈、大转子、Ward's 三角区和 $L_{1\sim4}$椎体 BMD(g/m^2)。每次测量前均行体模测试,BMD 测量变异系数在腰椎正位为 0.24% ~0.69%。

1.3.2 电解质水平及骨代谢指标检测:检测 3 组患者血钙、血磷、血清骨转换指标骨碱性磷酸酶(serum bone human cross linked alkaline phosphatase, BALP)、I 型胶原 N 末端肽/肌酐(N-telopeptide of type Ⅰ collagen/creatinine, NTX/Cr)的水平。治疗前及治疗后 12 个月时清晨抽取患者空腹血液 5 mL,随后通过离心获取血清,使用日本 OLYMPUS 公司生产的型号为 ALYMPUSAU5400/AU2700 的全自动生化分析仪检测 3 组患者血清中钙、磷的水平。血清 BALP 水平测定采用酶免疫法(ELX800, Immunodiagnostic System Ltd)检测;血清 NTX/Cr 水平测定采用酶联免疫吸附法(ELX800, Wampole

laboraties)检测。测量过程严格按照厂家的说明书进行操作。

1.4 统计学处理

统计分析时采用 SPSS 19.0 软件分析,用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示计量资料,组间比较采用 Student's t 检验,组内比较采用配对 t 检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者治疗前后 BMD 的比较

治疗 6 个月、12 个月后,3 组患者各检查部位 BMD 与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$);3 组患者 $L_{1\sim4}$ 椎体、股骨颈、Ward's 三角区、大转子部位 BMD 较治疗前升高($P<0.05$),且治疗 12 个月后高于治疗 6 个月后($P<0.05$);相同治疗时间点联合治疗组对骨密度的提高效果明显优于 VK_2 组及 PTH 组,治疗 12 个月后高于治疗 6 个月后($P<0.05$),见表 1。

表 1 3 组患者治疗前后 BMD 比较($\bar{x}\pm s$, g/m^2)

Table 1 Comparison of BMD among the 3 groups before and after the treatment ($\bar{x}\pm s$, g/m^2)

组别	BMD			
	$L_{1\sim4}$ 椎体	股骨颈	Ward's 三角区	大转子
PTH 组				
治疗前	0.781±0.102	0.661±0.099	0.521±0.114	0.561±0.081
治疗 6 个月后	0.816±0.092*	0.674±0.092*	0.564±0.104*	0.582±0.085*
治疗 12 个月后	0.839±0.099*	0.684±0.089*	0.575±0.102*	0.589±0.094*
VK_2 组				
治疗前	0.782±0.101	0.660±0.100	0.519±0.104	0.559±0.082
治疗 6 个月后	0.806±0.080*#	0.672±0.087*#	0.552±0.109*#	0.579±0.078*#
治疗 12 个月后	0.825±0.087*#	0.680±0.097*#	0.571±0.101*#	0.585±0.084*#
联合治疗组				
治疗前	0.783±0.104	0.661±0.095	0.520±0.111	0.560±0.084
治疗 6 个月后	0.826±0.112*#&	0.679±0.099*#&	0.571±0.114*#&	0.587±0.089*#&
治疗 12 个月后	0.846±0.129*#&	0.689±0.095*#&	0.581±0.112*#&	0.592±0.098*#&

注:与治疗前比较,*$P<0.05$;与 PTH 组比较,#$P<0.05$;与 VK_2 组比较,&$P<0.05$。

2.2 3 组患者治疗前后骨转换指标及电解质水平的比较

治疗 12 个月后,3 组患者的血钙及血磷与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$);3 组患者的 BALP 及 NTX/Cr 均较治疗前增高($P<0.05$);相同时间点联合治疗组的 BALP 及 NTX/Cr 均较 VK_2 及 PTH 组提高更加明显($P<0.05$),见表 2。

表 2 3 组患者治疗前后骨转换指标及电解质水平的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of bone turnover markers and electrolyte levels among the 3 groups before and after the treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	BALP(μg/L)	NTX/Cr(nmol/L)	血钙(mmol/L)	血磷(mmol/L)
PTH 组				
治疗前	16.89±11.98	65.34±51.23	2.36±0.22	1.36±0.18
治疗 12 个月后	30.23±18.65*	98.54±66.34*	2.38±0.21	1.36±0.14
VK_2 组				
治疗前	17.11±11.69	64.21±50.78	2.35±0.21	1.37±0.20
治疗 12 个月后	26.12±16.67*#	85.55±54.27*#	2.37±0.20	1.38±0.18
联合治疗组				
治疗前	16.98±12.19	65.46±49.69	2.35±0.23	1.37±0.19
治疗 12 个月后	34.56±18.89*#&	110.23±62.12*#&	2.37±0.22	1.36±0.15

注:与治疗前比较,*$P<0.05$;与 PTH 组比较,#$P<0.05$;与 VK_2 组比较,&$P<0.05$。

2.3 3 组患者不良反应的比较

PTH 组治疗初期 3 个月内出现头痛 1 例,头晕 1 例,关节疼痛 1 例,注射部位皮肤发红 1 例、局部瘙痒 1 例,采用改变注射部位、休息等方法后逐步消失;VK_2 组服药早期出现 3 例胃肠道不适症状,稍后症状消失;联合治疗组服药早期出现头痛 1 例, 头

晕 1 例,关节疼痛 1 例,3 例胃肠道不适症状,稍后症状消失。3 组治疗期间未发生其他等严重不良反应,且未出现身体任何部位的骨折。3 组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

绝经后骨质疏松症是一种影响老龄妇女生活质量的全身性骨骼疾病,由于其容易引起脆性骨折,随着中国社会进入老龄化社会,目前这类疾病越来越受到关注[8]。因此,防治骨质疏松症对骨质疏松患者有着重大的意义,目前较为理想的骨质疏松症治疗方法即通过药物使骨量和结构正常化进而降低骨折的发生。绝经后骨质疏松症的主要原因是随着年龄的增长,卵巢功能出现生理性减退,导致雌激素的合成和分泌减少。因此,早期雌激素替代疗法用来防治绝经后骨质疏松症,虽然取得了一定的效果,但是后来发现采用激素替代治疗后,不良反应增加,乳腺癌、子宫内膜癌的发生率显著上升,因此寻找新的药物是临床上研究的主要热点问题之一。

目前临床治疗骨质疏松症主要从促进骨形成、抑制骨吸收和改善骨组织 3 方面考虑[9]。在治疗方法上通常以抑制骨吸收药物占主导,主要包括雌激素、选择性雌激素受体调节剂、降钙素和双膦酸盐。骨形成促进剂主要有甲状旁腺激素(PTH)及其类似物和氟制剂,由甲状旁腺主细胞分泌,目前认为对骨转换有双向调节作用,小剂量间歇可促进骨形成,大剂量则促进骨吸收[10]。PTH 主要与成骨细胞上的特异性受体结合,通过环磷腺苷系统刺激成骨细胞分化和骨矿化,抑制成骨细胞的凋亡,延长成骨细胞的生命周期,促进骨形成,减少骨吸收,增加骨强度[11]。PTH 通过下调骨细胞中 sclerostin(一种抑制骨形成的蛋白)蛋白的表达来允许合成代谢信号通路传递从而诱导骨形成[12]。连续暴露于甲状旁腺素诱发骨质流失主要是由于 kappa-B 配体(RANKL)核转录因子受体激活剂表达的上调和抑制的骨钙素表达[13];而间歇性、低剂量的甲状旁腺素则导致成骨效应[14]。间断使用 PTH 通过增加成骨细胞的数量和活性并减少其凋亡来促进松质骨重建的合成代谢的作用[15-16]。在某种意义上,PTH 已经成为骨质疏松症的抗骨再吸收疗法的有效替代药物[15]。

近年来,维生素 K_2(VK_2)在骨代谢过程的重要功能渐渐被大家所重视,可以通过促进成骨及抑制破骨双向来调节骨代谢平衡。维生素 K_2 可以促进骨髓干细胞增殖,刺激成骨细胞分化,并抑制脂肪细胞分化;保护成骨细胞,减少凋亡[17]。成骨细胞数量的增加导致更多的骨细胞的形成,这些细胞占据更大的腔隙和减少皮质孔隙度[18]。另一方面,维生素 K_2 可以通过抑制 RANKL 的表达来抑制破骨细胞形成,并促进破骨细胞凋亡[19]。维生素 K_2 还通过降低 RANKL 的表达和增加人类基质细胞中骨保护素(破骨细胞抑制因子)的表达间接抑制破骨细胞形成[20]。这些体外研究表明维生素 K_2 直接或间接调节骨细胞。总的来说,它对骨骼有合成代谢作用。

通过本次研究发现,联合维生素 K_2 和 PTH 可以更好地改善骨密度,较药物单独使用,联合使用药物改善骨密度的效果更为明显。当然和 PTH 及 VK_2 单独使用对比,没有发现副作用有什么不同。本临床研究结果证实了联合使用 PTH 及 VK_2 可以显著增加腰椎及髋部 BMD,其中对腰椎的影响更为明显。笔者认为两者联合使用效果更佳与两种药物的作用特征有关。PTH 主要通过干预骨代谢来促进成骨,同时也会增加骨吸收,BALP 及 NTX/Cr 的结果很好地证实了这点。而维生素 K_2 既可以促进成骨,又可以抑制破骨,但是其作用效果相对较差,BALP 及 NTX/Cr 的水平可以很好地证明。而联合治疗组对 BALP 及 NTX/Cr 水平影响最为明显,笔者认为两种药物联合使用可以部分抵消 PTH 对骨吸收的促进影响,叠加两种药物的成骨效应。因此联合治疗组的疗效优于单独使用。

本研究有其局限性:(1)本研究两组药物使用效果是 12 个月为研究期限,是否长远期效果联合治疗组优于单独使用就不得而知。(2)本研究的是绝经后女性患者,男性患者是否有相似的效果,值得进一步研究。(3)本研究的是绝经后 5 年的患者,且数量较少,单一医院的研究结果,设备及人员有很大的差异,结果的真实性有待进一步验证。总的来说,维生素 K_2 及 PTH 对绝经后骨质疏松防治效果显著,且以联合使用效果更佳。

【参 考 文 献】

[1] Cascella T, Musella T, Jr OF, et al. Effects of neridronate treatment in elderly women with osteoporosis. J Endocrinological Investigation, 2005, 28(5): 202-208.

[2] Ettinger B, Harris ST, Kendler D, et al. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. Menopause-the Journal of the North American Menopause Society, 2006, 13

(3):340.

[3] Perovič D, Borić I. Diagnostics and treatment of osteoporotic vertebral fractures. Reumatizam, 2014, 61(2): 75-79.

[4] 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. Journal of Biological Chemistry, 2013, 288(28): 20122-20134.

[5] Knapen MH, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K_2 supplementation improves hip bone geometry and bone strength indices in postmenopausal women. Osteoporosis International, 2007, 18(7): 963-972.

[6] Iwamoto J, Takeda T, Sato Y. Menatetrenone (vitamin K_2) and bone quality in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Nutrition reviews, 2006, 64(12): 509-517.

[7] Cai Y. China's new demographic reality: learning from the 2010 census. Population and Development Review, 2013, 39(3): 371-396.

[8] Tsukamoto Y. Studies on action of menaquinone-7 in regulation of bone metabolism and its preventive role of osteoporosis. Bio Factors, 2015, 22(4): 5-19.

[9] Ethgen O, Hiligsmann M, Burlet N, et al. Cost-effectiveness of personalized supplementation with vitamin D-rich dairy products in the prevention of osteoporotic fractures. Osteoporosis International, 2016, 27(1): 301-308.

[10] Harada S, Rodan GA. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. Nature, 2003, 423(6937): 349-355.

[11] Tao ZS, Lv YX, Cui W, et al. Effect of teriparatide on repair of femoral metaphyseal defect in ovariectomized rats. Zeitschrift fur Gerontologie und Geriatrie, 2016, 49(5):423-428.

[12] Silva BC, Bilezikian JP. Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton. Journal of Endocrinological Investigation, 2011, 22(10): 801-810.

[13] Greenfield EM. Anabolic effects of intermittent PTH on osteoblasts. Current molecular pharmacology, 2012, 5(2): 127.

[14] Deshpande S, James AW, Blough J, et al. Reconciling the effects of inflammatory cytokines on mesenchymal cell osteogenic differentiation. Journal of Surgical Research, 2013, 185(1): 278.

[15] Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. Endocrine reviews, 2005, 26(5): 688.

[16] Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. New Engl J Med, 2007, 357(357): 905-916.

[17] Urayama S, Kawakami A, Nakashima T, et al. Effect of vitamin K_2 on osteoblast apoptosis: vitamin K2 inhibits apoptotic cell death of human osteoblasts induced by Fas, proteasome inhibitor, etoposide, and staurosporine. Journal of Laboratory & Clinical Medicine, 2000, 136(3): 181-193.

[18] Iwamoto J, Matsumoto H, Takeda T, et al. Effects of vitamin K_2 and risedronate on bone formation and resorption, osteocyte lacunar system, and porosity in the cortical bone of glucocorticoid-treated rats. Calcified Tissue international, 2008, 83(2): 121-128.

[19] Liu W, Xu C, Zhao H, et al. Osteoprotegerin induces apoptosis of osteoclasts and osteoclast precursor cells via the Fas/Fas ligand pathway. PLoS One, 2015, 10(11): e0142519.

[20] Koshihara Y, Hoshi K, Okawara R, et al. Vitamin K stimulates osteoblastogenesis and inhibits osteoclastogenesis in human bone marrow cell culture. Journal of Endocrinology, 2003, 176(3): 339-348.

(收稿日期:2017-04-30;修回日期:2017-07-13)

(上接第 1550 页)

[17] Shen Y, Zhang YH, Shen L. postmenopausal women with osteoporosis and osteoarthritis show different microstructural characteristics of trabecular bone in proximal tibia using high-resolution magnetic resonance imaging at 3 tesla. BMC Musculoskelet Disorders 2013,14:136.

[18] Schreiber JJ, Anderson PA, Rosas HG, et al. Hounsfield units for assessing bone mineral density and strength: a tool for osteoporosis management. Bone Joint Surg Am, 2011,93(11): 1057-1063.

[19] Cann CE. Low-dose CT scanning for quantitation spinal mineral analysis. Radiology, 1981,140:813.

[20] 李锋坦,李东,张云亭.管电压对 CT 值测量、辐射剂量及图像质量影响的模型研究.中华放射学杂志,2013,47(5):458-461.
Li FT, Li D, Zhang YT. Influence of tube voltage on CT attenuation, radiation dose, and image quality: phantom study. Chinese Journal of Radiology, 2013, 47(5): 458-461. (in Chinese)

[21] Emohare O, Cagan A, Morgan R, et al. The use of computed tomography attenuation to evaluate osteoporosis following acute fractures of the thoracic and lumbar vertebra. Geriatr Orthop Surg Rehabil,2014,5(2):50-55.

[22] Wichmann JL, Booz C, Wesarg S, et al. Dual-energy CT-based phantomless in vivo three-dimensional bone mineral density assessment of the lumbar spine. Radiology,2014,271(3):778-784.

[23] 陈金春,吴焕林,高源统,等.腰椎体骨松质 CT 值检测在骨质疏松症诊断中的价值.现代实用医学,2014,26(12):1557-1559.
Chen JC,Wu HL, Gao YT,et al. The value of lumbar vertebral CT value in the diagnosis of osteoporosis. Modern Practical Medicine,2014, 26(12):1557-1559. (in Chinese)

(收稿日期: 2016-02-28)