

· 药物研究 ·

白藜芦醇对绝经后骨质疏松女性骨代谢和氧化代谢产物水平的影响

蒋华¹ 韩岩峰² 罗琳³ 马红兵¹ 张葆鑫^{4*}

1. 成都市第二人民医院骨科, 四川 成都 610017

2. 滨州市中医医院, 山东 滨州 256613

3. 成都市第二人民医院骨质疏松门诊, 四川 成都 610017

4. 内蒙古医科大学第二附属医院创伤一科, 内蒙古 呼和浩特 010000

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 04-0523-05

摘要: **目的** 探讨白藜芦醇对绝经后骨质疏松症妇女骨代谢和氧化代谢产物水平的影响。**方法** 选取2015年11月至2017年11月在成都市第二人民医院就诊的84例绝经后骨质疏松症患者作为研究对象,随机分为治疗组和对照组。治疗组的患者每天服用白藜芦醇,对照组的患者给予安慰剂片。3个月后,测量各组患者的血清骨代谢标志物[I型前胶原氨基端前肽(PINP)、骨钙素(BGP)、骨碱性磷酸酶(BALP)、I型胶原C末端肽特殊序列(β -CTX)]和氧化代谢产物[蛋白羰基(PCO)、高级氧化蛋白产物(AOPP)、总抗氧化能力(TAC)、Akatsu(MDA)]水平的改变。**结果** 服用白藜芦醇治疗后,治疗组血清PINP、BGP、BALP、 β -CTX、PCO、AOPP和MDA水平较治疗前显著降低($P<0.05$),治疗后两组之间的差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗组血清TAC水平较治疗前显著升高($P<0.05$),治疗后两组之间的差异具有统计学意义($P<0.05$)。然而,对照组治疗前后的PINP、BGP、BALP、 β -CTX、PCO、TAC、AOPP和MDA指标,其差异并没有统计学意义($P>0.05$)。**结论** 白藜芦醇可以降低绝经后骨质疏松症女性体内氧化应激和高骨转化速度。

关键词: 氧化应激;骨质疏松症;骨代谢;白藜芦醇;绝经后妇女

Effect of resveratrol on biomarkers of protein oxidation in postmenopausal women with osteoporosis

JIANG Hua¹, HAN Yanfeng², LUO Lin³, MA Hongbing¹, ZHANG Baoxin^{4*}

1. Department of Orthopaedics, Second People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610017

2. Binzhou Chinese Medicine Hospital, Binzhou 256613

3. Osteoporosis Clinic, Second People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610017

4. Department of Trauma, Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, China

* Corresponding author: ZHANG Baoxin, Email: 2196180465@qq.com

Abstract: Objective To investigate the effect of Resveratrol on protein biomarkers of postmenopausal women with osteoporosis.

Methods Eighty-four postmenopausal osteoporosis patients treated in our hospital from November 2015 to November 2017 were selected as the study subjects; all patients were randomly divided into two groups: the resveratrol treatment group and the control group. The treatment group participants took resveratrol daily for 3 month and the control group participants took placebo tablets in the same way. After 3 months, serum bone metabolism markers type I procollagen amino terminal propeptide (PINP), osteocalcin (BGP), bone alkaline phosphatase (BALP), type I collagen C-terminal peptide specific sequence (β -CTX), plasma protein carbonyl (PCO), advanced oxidation protein product (AOPP), total antioxidant capacity (TAC), and Akatsu (MDA) levels were measured. **Results** After treatment with resveratrol, serum PINP, BGP, BALP, β -CTX, PCO, AOPP and MDA levels of this group were significantly lower than before treatment ($P<0.05$), and there was also a statistically significant difference between the two groups after treatment ($P<0.05$); resveratrol group Serum TAC levels were significantly higher than before treatment ($P<$

* 通信作者: 张葆鑫, Email: 2196180465@qq.com

0.05); in addition, there was a significant statistical difference between the two groups after treatment ($P < 0.05$); however, No difference of the above indicators PINP, BGP, BALP, β -CTX, PCO, TAC, AOPP and MDA were observed before and after treatment in the control group ($P > 0.05$). **Conclusion** Resveratrol can reduce oxidative stress and high bone turnover rate in postmenopausal women with osteoporosis.

Key words: oxidative stress; osteoporosis; bone metabolism; resveratrol; postmenopausal women

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是与生活方式相关的沉默危险疾病,严重时会导致致残甚至致命的骨折,并极大增加医疗保健费用^[1]。这种疾病在女性人群中发病率较高的主要原因是绝经导致骨转换和雌激素水平降低^[2]。与 OP 有关的其他潜在因素包括低骨密度如蛋白质和维生素 D 缺乏症,吸烟,甲状腺疾病,低水平的性激素,类风湿性关节炎(RA),糖尿病(DM),库欣病,体重指数(BMI)小于 19,酒精中毒,营养不良和服用某些药物(如皮质类固醇,呋塞米,肝素和苯妥英等)^[3],与 OP 有关的最大因素之一是氧化应激。有一些证据^[4]显示氧化应激与绝经后骨密度下降之间的相关性,即绝经期雌激素下降会增加氧化应激和骨质流失。Anuurad 等^[5]在对 45 名绝经后妇女进行的一项研究中证实了氧化应激对骨密度的作用。另一方面,雌激素和其他化学疗法会引起相应的并发症,并可能增加患上某些恶性肿瘤的风险,因此,研究人员作出了很大努力来寻找副作用最小的有效治疗。白藜芦醇(resveratrol, RES)是从红葡萄、花生和其他植物中提取的天然多酚,研究表明^[6]白藜芦醇发挥着许多有益的药理作用,例如抗肿瘤、清除自由基、抗炎症、保护心脏和血管。临床和实验研究^[7]表明,RES 是通过减轻氧化应激造成的损伤来预防骨质流失。RES 可诱导产生主要的细胞抗氧化酶,如 GSH-PX、血红素加氧酶和 SOD,导致氧化应激明显减弱。由于氧化应激在 OP 中发挥重要作用,而白藜芦醇具有植物雌激素和抗氧化作用,本研究将探讨白藜芦醇对绝经后骨质疏松症女性骨代谢和氧化应激指标的影响。

1 材料和方法

1.1 一般临床资料

选取 2015 年 11 月至 2017 年 11 月在成都市第二人民医院就诊的年龄在 45~65 岁之间的绝经后骨质疏松症患者 84 例。入选标准:按照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,即骨密度降低程度 ≥ 2.5 个标准差为骨质疏松。排除标

准:患有心脏病、HTN、HLP、胃溃疡、皮炎,有药物过敏史和正在使用某些药物(如阿司匹林、卡托普利、抗凝剂)的患者。该研究经医院研究伦理委员会批准(批准号:20151211),所有参与者均签订了书面知情同意书。

1.2 方法

将上述患者按照随机分组法分为治疗组和对照组。治疗组给予服用白藜芦醇(天津市尖峰天然产物研究开发有限公司,批号 003-1202111-13),0.4 g/d,对照组给予安慰剂,均服用三个月。治疗前后,所有患者均在非禁食状态下采集 5 mL 静脉血样,样品在 -70°C 下冷冻。参考已经发表的文献[8-9]测量 I 型前胶原氨基端前肽(PINP)、骨钙素(BGP)、骨碱性磷酸酶(BALP)、I 型胶原 C 末端肽特殊序列(β -CTX)和氧化应激产物血浆蛋白羰基(PCO)、高级氧化蛋白产物(AOPP)、总抗氧化能力(TAC)、Akatsu(MDA)的水平。

1.3 统计学分析

所有数据均通过 SPSS 19.0 统计软件进行处理。行 KS-检验(Kolmogorov-Smirnov)用于确定病例的正态性。组间统计学差异采用配对样本 t 检验、独立样本 t 检验、Wilcoxon-Mann-Whitney 秩和检验进行分析。 $P < 0.05$ 被认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象一般资料的比较情况

参加这项研究的 84 名女性患者被分为治疗组与对照组。如表 1 所示,在研究开始时,两组平均基线特征的差异没有统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 研究对象一般资料在治疗组与对照组间的比较

Table 1 Comparison of baseline data between the treatment group and the control group

特征	治疗组 (均数 $\pm$ SD)	对照组 (均数 $\pm$ SD)	P 值
年龄/年	56.64 $\pm$ 5.85	57.08 $\pm$ 5.82	0.57
初潮年龄/年	13.34 $\pm$ 0.94	13.48 $\pm$ 1.676	0.77
绝经年龄/年	48.58 $\pm$ 4.42	48.16 $\pm$ 5.23	0.88
BMI/(kg/m ²)	27.23 $\pm$ 2.53	27.55 $\pm$ 2.73	0.58
腰椎(L ₁₋₄)BMD/(g/cm ²)	3.24 $\pm$ 0.65	3.29 $\pm$ 0.69	0.97
左股骨颈 BMD/(g/cm ²)	3.25 $\pm$ 0.94	3.28 $\pm$ 0.88	0.94

2.2 两组患者血清骨代谢指标检测结果的比较

服用白藜芦醇进行治疗后,治疗组血清 PINP、BGP、BALP 和 β -CTX 水平较治疗前显著降低 ($P <$

0.05),然而,对照组上述指标在治疗前后比较差异却没有统计学意义 ($P > 0.05$),见表 2。

表 2 干预前后骨代谢指标在治疗组和对照组间的比较

Table 2 Comparison of bone metabolism index before and after intervention between the treatment group and the control group

参数		治疗组 (均数 $\pm$ SD)	对照组 (均数 $\pm$ SD)	P 值
PINP/(ng/mL)	治疗前	34.34 $\pm$ 18.33	35.55 $\pm$ 20.03	0.073
	治疗后	28.34 $\pm$ 15.44	34.44 $\pm$ 18.99	0.001
	P 值	0.001	0.93	
BGP/(ng/mL)	治疗前	14.29 $\pm$ 5.32	13.96 $\pm$ 5.75	0.069
	治疗后	10.98 $\pm$ 4.69	13.23 $\pm$ 5.44	0.001
	P 值	0.001	0.76	
BALP/(μ g/mL)	治疗前	3.22 $\pm$ 1.69	3.15 $\pm$ 1.62	0.33
	治疗后	2.64 $\pm$ 0.87	3.06 $\pm$ 1.34	0.004
	P 值	0.005	0.32	
β -CTX/(ng/mL)	治疗前	0.266 $\pm$ 0.16	0.274 $\pm$ 0.15	0.65
	治疗后	0.134 $\pm$ 0.07	0.271 $\pm$ 0.21	0.006
	P 值	0.002	0.38	

2.3 两组患者血清蛋白质过氧化检测结果的比较

服用白藜芦醇治疗后,治疗组血清 PCO、AOPP 和 MDA 水平较治疗前显著降低 ($P < 0.05$),治疗后两组之间比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);治疗

组血清 TAC 水平较治疗前显著升高 ($P < 0.05$),治疗后两组之间比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);然而,上述指标在对照组治疗前后比较差异并没有统计学意义 ($P > 0.05$),见表 3。

表 3 干预前后氧化蛋白和脂质产物在治疗组和对照组间的比较

Table 3 Comparison of oxidation proteins and lipids products before and after intervention between the treatment group and the control group

参数		治疗组 (均数 $\pm$ SD)	对照组 (均数 $\pm$ SD)	P 值
PCO/(nmol/L)	治疗前	47.55 $\pm$ 5.78	43.64 $\pm$ 7.26	0.077
	治疗后	19.34 $\pm$ 3.45	42.44 $\pm$ 11.34	0.001
	P 值	0.001	0.99	
TAC/%DPPH 降低	治疗前	11.46 $\pm$ 10.75	11.65 $\pm$ 7.45	0.069
	治疗后	47.89 $\pm$ 16.56	15.66 $\pm$ 5.67	0.001
	P 值	0.001	0.92	
AOPP/(μ mol/L)	治疗前	733.45 $\pm$ 155.45	739.78 $\pm$ 145.65	0.09
	治疗后	544.34 $\pm$ 119.23	645.56 $\pm$ 200.34	0.01
	P 值	0.005	0.19	
MDA/(μ mol/L)	治疗前	1.34 $\pm$ 1.03	1.29 $\pm$ 1.04	0.72
	治疗后	0.89 $\pm$ 0.88	1.59 $\pm$ 1.57	0.01
	P 值	0.001	0.39	

3 讨论

骨质疏松症是女性最常见的骨骼代谢障碍疾病之一,特别是绝经后骨质疏松症。1991 年,世界卫生组织(WHO)宣布 OP 是继癌症、心肌梗塞和脑血管病后的第四个严重危害健康的因素^[10]。因此,制定 OP 预防策略成为医师关注中老年人健康的主要目标之一^[11]。据估计,到 2040 年,如果没有在预防战略中进行推广,其治疗成本可能会超过 2 000 亿美元;据统计美国骨质疏松症患者约有 150 万人发

生骨折^[12]。OP 开始于生命的第四个十年,在女性中更常见。化学药物和雌激素治疗有其自身的副作用。在正常情况下,生物系统中自由基[如活性氧(ROS)]的水平通过和抗氧化剂系统(酶和化合物)维持在低水平。如果自由基与抗氧化剂之间的不平衡(称为氧化应激)发生在体内^[13],性激素(雌激素和雄激素)就会进一步影响骨骼的生长和结构,老年女性绝经后雌激素缺乏可导致骨质疏松症的发展。

中草药等传统药物及其优势揭示了中草药对氧

化应激减少的作用。炎症与氧化应激有很强的相关性,这项研究展示了白藜芦醇对绝经后骨质疏松症中脂质和蛋白质氧化标记物的有益作用。白藜芦醇对氧化应激的有益作用很多,临床和实验研究^[14]表明 RES 通过减轻氧化应激的损伤来防止骨质流失。更重要的是,RES 没有毒性作用,因此即使长期治疗或预防骨质疏松症也可以安全使用^[15]。

正如在最近的一些研究中^[16]证实抗氧化剂可以预防更年期糖尿病患者的贫血发病率。Stevens^[17]的研究表明,抗氧化剂可以通过抑制肥胖小鼠的氧化应激来预防与脂肪肝相关的问题。笔者的研究结果显示,白藜芦醇能够显著减少患者的 AOPPs 水平。大鼠的研究^[8]表明 AOPPs 可以预防骨干细胞增殖和分化。AOPPs 在老鼠体内蓄积,可能是通过激活 NADPH 氧化酶增加骨质的破坏,同时抑制骨质重吸收,这在骨质疏松症的发展中起着重要的作用。在这项研究中,自由基捕获能力在组间差异有显著统计学意义,并且在施用白藜芦醇之前和之后存在显著差异。

有学者^[8]评估了卵巢切除术后大鼠的氧化应激,观察到卵巢切除导致破骨细胞和成骨细胞增殖,并且骨调节抗氧化剂如维生素 E 可增加成骨细胞,因此改善骨密度指数;ROS 与雌激素呈负相关,激活破骨细胞并抑制成骨细胞。有学者^[18]研究评估了来源于吸烟者股骨头成骨细胞的细胞培养,证明抗氧化剂可以降低淋巴细胞和巨噬细胞中的氧化应激,并且抗氧化剂和白细胞介素的增加可保护骨密度,研究结果提示抗氧化剂在预防骨量减少方面有好的作用。

笔者的研究证实,白藜芦醇给药后 MDA(多不饱和脂肪酸氧化分解的结果)显著降低。自由基的形成发生在哺乳动物组织的生理和病理条件下,它们与多不饱和脂肪酸反应并产生脂质过氧化。脂肪氧化反应需要攻击游离多不饱和脂肪酸的碱基。双键等位基因形成后发生脂质损伤。弱双键可与氧结合并产生脂质过氧化物碱,而脂质过氧化物分解成醛,该成分可以与细胞脂质,蛋白质或脱氧核糖核酸结合并导致结构改变。Avei 等表明抗氧化剂可以降低血浆中的 MDA、红细胞,这种物质还可以减少氧化反应并增加抗氧化酶,同时降低雌激素减少与钙吸收的影响^[17]。白藜芦醇还可以显著降低骨代谢转换速度,对绝经后骨质疏松患者高骨转换速度的降低有一定的疗效。

总的来说,白藜芦醇可用于骨质疏松症预防,它

可以对羰基、AOPPs 和 ROS 产生较强的影响;同时可以显著降低绝经后骨质疏松患者高骨转换速度,通过氧化应激的减少和降低骨转化来改善骨质疏松症。

【参 考 文 献】

- [1] Shahbazian H. World diabetes day(2013) [J]. Journal of Renal Injury Prevention, 2013,2(4): 123-124.
- [2] Tamariz LJ, Young JH, Pankow JS, et al. Blood viscosity and hematocrit as risk factors for type 2 diabetes mellitus; the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study [J]. American Journal of Epidemiology, 2008,168(10): 1153-1160.
- [3] Biadgo B, Melku M, Abebe SM, et al. Hematological indices and their correlation with fasting blood glucose level and anthropometric measurements in type 2 diabetes mellitus patients in Gondar, Northwest Ethiopia [J]. Diabetes Metabolic Syndrome & Obesity Targets & Therapy, 2016,9 (Issue 1): 91-99.
- [4] Coban E, Kucuktag S, Basyigit S. Platelet activation in subjects with impaired glucose tolerance [J]. Platelets, 2007,18(8): 591-594.
- [5] Anuurad E, Shiwaku K, Nogi A, et al. The new BMI criteria for asians by the regional office for the western pacific region of WHO are suitable for screening of overweight to prevent metabolic syndrome in elder Japanese workers [J]. Journal of Occupational Health, 2003,45(6): 335-343.
- [6] Csizsar A. Anti-inflammatory effects of resveratrol; possible role in prevention of age-related cardiovascular disease [J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 2011,1215(1): 117-122.
- [7] Ungvari Z, Bagi Z, Feher A, et al. Resveratrol confers endothelial protection via activation of the antioxidant transcription factor Nrf2 [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2010,299(1): H18-24.
- [8] Ahmadian F, Mozaffarikhosravi H, Azarain MH, et al. The effect of consumption of garlic tablet on proteins oxidation biomarkers in postmenopausal osteoporotic women: A randomized clinical trial [J]. Electron Physician, 2017,9(11): 5670-5675.
- [9] 赵春芝, 姜方勇. 胰岛素、阿仑膦酸钠治疗新诊断老年糖尿病骨质疏松症患者骨密度及骨转换指标的研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014,20(4): 392-395.
- [10] Elalamy I, Chakroun T, Gerotziakas GT, et al. Circulating platelet-leukocyte aggregates: a marker of microvascular injury in diabetic patients [J]. Thrombosis Research, 2008,121(6): 843-848.
- [11] Demirtas L, Degirmenci H, Akbas EM, et al. Association of hematological indices with diabetes, impaired glucose regulation and microvascular complications of diabetes [J]. International Journal of Clinical & Experimental Medicine, 2015,8(7): 11420-11427.
- [12] Meigs JB, Muller DC, Nathan DM, et al. The natural history of

- progression from normal glucose tolerance to type 2 diabetes in the Baltimore Longitudinal Study of Aging [J]. *Diabetes*, 2003, 52(6): 1475-1484.
- [13] Chen LK, Lin MH, Chen ZJ, et al. Association of Insulin Resistance and Hematologic Parameters: Study of a Middle-aged and Elderly Chinese Population in Taiwan [J]. *Journal of the Chinese Medical Association*, 2006, 69(6): 248-253.
- [14] Ungvari Z, Orosz Z, Rivera A, et al. Resveratrol increases vascular oxidative stress resistance [J]. *American Journal of Physiology Heart & Circulatory Physiology*, 2007, 292(5): H2417-2424.
- [15] Cottart CH, Nivetantoine V, Laguilliermorizot C, et al. Resveratrol bioavailability and toxicity in humans [J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2010, 54(1): 7-16.
- [16] Cawood TJ, Buckley U, Murray A, et al. Prevalence of anaemia in patients with diabetes mellitus [J]. *Irish Journal of Medical Science*, 2006, 175(2): 25-27.
- [17] P. E. Stevens. Anaemia, diabetes and chronic kidney disease: where are we now? [J]. *Journal of Renal Care*, 2012, 38(s1): 67-77.
- [18] Ungvari Z, Labinskyy N, Mukhopadhyay P, et al. Resveratrol attenuates mitochondrial oxidative stress in coronary arterial endothelial cells [J]. *American Journal of Physiology Heart & Circulatory Physiology*, 2009, 297(5): H1876-H1881.
- (收稿日期: 2018-07-07;修回日期: 2018-10-15)

(上接第 517 页)

- [8] Li M, Li Y, Deng W, et al. Chinese bone turnover marker study: reference ranges for C-terminal telopeptide of type I collagen and procollagen I N-terminal peptide by age and gender [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e103841.
- [9] 赵海洋, 朱建民, 张银网. 上海地区中老年人维生素 D 与骨密度之间的相关性调查 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(3): 292-296.
- [10] Li S, Ou Y, Zhang H, et al. Vitamin D status and its relationship with body composition, bone mineral density and fracture risk in urban central south Chinese postmenopausal women [J]. *Ann Nutr Metab*, 2014, 64(1): 13-19.
- [11] Feng X, Guo T, Wang Y, et al. The vitamin D status and its effects on life quality among the elderly in Jinan, China [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2016, 62(4): 26-29.
- [12] 展磊, 魏秋实. 广州天河社区绝经后妇女血清 25 羟维生素 D 水平与骨密度的相关性分析 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(9): 1132-1135.
- [13] Christodoulou S, Goula T, Ververidis A, et al. Vitamin D and bone disease [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 1-7.
- [14] Anagnostis P, Dimopoulou C, Karras S, et al. Sarcopenia in post-menopausal women: Is there any role for vitamin D? [J]. *Maturitas*, 2015, 82(1): 56-64.
- [15] 李锦军, 陈浩, 唐海, 等. 老年骨质疏松人群维生素 D 缺乏与跌倒风险关系的研究 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2017, 16(5): 482-485.
- [16] Wu H, Pang Q. The effect of vitamin D and calcium supplementation on falls in older adults: A systematic review and meta-analysis [J]. *Orthopade*, 2017, 46(9): 729-736.
- [17] Bischoff-Ferrari H A, Orav E J, Dawson-Hughes B. Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women: a 3-year randomized controlled trial [J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166(4): 424-430.
- [18] Bischoff-Ferrari H A, Dawson-Hughes B, Staehelin H B, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *BMJ*, 2009, 339: b3692.
- [19] Pfeifer M, Begerow B, Minne H W, et al. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals [J]. *Osteoporos Int*, 2009, 20(2): 315-322.
- [20] 汪纯, 刘玉娟, 肖文金, 等. 上海地区健康成年人 25 羟维生素 D 水平及其与骨密度的关系 [J]. *上海医学*, 2011, 34(3): 166-170.
- [21] 孔德策, 杨铁毅, 邵进, 等. 50-60 岁绝经后骨折女性 25(OH) D₃ 和骨密度、骨代谢指标的关系研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(2): 191-196.
- [22] 朱丽娜, 秦宇, 张海瑞, 等. 城市育龄妇女生命质量评价及相关因素分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2014, 29(33): 5463-5466.
- [23] Lee S H, Kwon H Y. Prevalence of Osteoporosis in Korean Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Their Health-related Quality of Life According to the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2011 [J]. *J Bone Metab*, 2017, 24(4): 241-248.
- [24] 曹维. 25-羟维生素 D 水平与中老年人生活质量相关性研究 [D]. 山东大学, 2010.
- (收稿日期: 2018-06-01;修回日期: 2018-07-07)