

· 药物研究 ·

维生素 K2 联合咪达普利对合并高血压的老年女性骨质疏松患者的疗效观察

徐凤周^{1*} 范金鹏¹ 高开茜³ 安少波² 刘永强¹

1. 石家庄市人民医院骨科四病区, 河北 石家庄 050000

2. 石家庄市人民医院心内四科, 河北 石家庄 050000

3. 石家庄市第五医院综合内科, 河北 石家庄 050000

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2021) 02-0269-06

摘要: 目的 研究合并高血压病的老年女性骨质疏松患者口服维生素 K2 联合咪达普利对骨密度 (bone mineral density, BMD)、骨代谢、新发骨折率及不良反应的影响。方法 选择 2018 年 7 月至 2019 年 8 月石家庄市第一医院收治的合并高血压的老年女性骨质疏松患者 40 例为研究对象, 随机分为观察组、对照组, 各 20 例, 对照组服用咪达普利, 观察组在此基础上加服四烯甲萘醌软胶囊。6 个月后, 观察两组患者新发骨折率、不良反应率, 测定血清骨代谢指标和腰及髋部 BMD 的水平。结果 治疗 6 个月后, 与治疗前相比两组 25(OH) D₃ 增加、PTH 下降 ($P < 0.05$), 两组 OC、BAP 及各处 BMD 升高, TRACP-5b、s-CTX 降低 ($P < 0.001$); 与对照组相比, 观察组 BAP、OC 更高, TRACP-5b、s-CTX 更低, 经校正 $P < 0.001$; 与对照组相比, 观察组腰椎、股骨颈 BMD 较高 ($P < 0.05$), Δ BMD 差异有统计学意义 ($P < 0.001$); 协方差校正股骨粗隆 BMD 及 Δ BMD 两组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组治疗前 BMD 同治疗后 BMD 水平呈线性相关 ($P < 0.001$), BMD 水平治疗前、后回归线斜率 (b) 不同。新发骨折率及不良反应率组间对比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 ①维生素 K2 及咪达普利对合并高血压的老年女性骨质疏松患者联合用药效果有叠加作用, 对骨代谢及骨密度有更好的改善作用; ②联合用药对身体各处骨密度改善水平并不一致, 骨密度基线水平可能对骨密度改善的曲线存在影响。

关键词: 骨质疏松; 高血压; 咪达普利; 维生素 K2

Observation of the effect of vitamin K2 combined with imidapril on elderly female osteoporosis patients with hypertension

XU Fengzhou^{1*}, FAN Jinpeng¹, GAO Kaiqian³, AN Shaobo², LIU Yongqiang¹

1. Fourth Orthopedic Ward, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang 050000, China

2. Fourth Ward of Cardiology, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang 050000, China

3. Department of Internal Medicine, Shijiazhuang Fifth Hospital, Shijiazhuang 050000, China

* Corresponding author: XU Fengzhou, Email: 148126395@qq.com

Abstract: **Objective** To study the effect of oral vitamin K2 combined with imidapril on bone mineral density, bone metabolism, new fracture rate and adverse reactions in elderly female osteoporosis patients with hypertension. **Methods** From July 2018 to August 2019, 40 elderly female osteoporosis patients with hypertension in our hospital were selected as the research objects, and they were randomly divided into an observation group and a control group, 20 cases each group, the control group took imidapril, and the observation group added vitamin K₂ soft capsules on this basis. After 6 months, the new fracture rate and adverse reaction rate of the two groups of patients were observed, and the serum bone metabolism index level and the BMD level of the waist and hip were measured. **Results** After 6 months of treatment: Compared with before treatment, 25(OH) D₃ increased and PTH decreased ($P < 0.05$), OC, BAP and BMD increased in both groups, TRACP-5b and s-CTX decreased $P < 0.001$; Compared with before treatment, 25(OH) D₃ increased and PTH decreased ($P < 0.05$), OC, BAP, and BMD increased in both groups, and TRACP-5b and s-CTX decreased ($P < 0.001$). Compared with the control group, the observation group had higher BAP and OC and lower

基金项目: 河北省石家庄市科学技术局项目 (161462393)

* 通信作者: 徐凤周, Email: 148126395@qq.com

TRACP-5b and s-CTX, corrected ($P < 0.001$); Compared with the control group, the BMD of the lumbar spine and femoral neck was higher in the observation group ($P < 0.05$), and the difference in Δ BMD was statistically significant ($P < 0.001$); the covariance corrected for the femoral tuberosity BMD and Δ BMD between the two groups Statistical significance ($P < 0.05$); The BMD level of the observation group before treatment was linearly correlated with the BMD level after treatment ($P < 0.001$), and the slope of the regression line (b) before and after treatment was different. There was no statistically significant difference between the new fracture rate and the adverse reaction rate between the groups ($P > 0.05$). **Conclusion** ① Vitamin K2 and imidapril have a superimposed effect on the combined medication of elderly female patients with osteoporosis with hypertension, and have a better improvement effect on bone metabolism and bone density; ② The level of bone mineral density improvement by combined medication is not consistent across the body. The baseline level of bone mineral density may affect the curve of bone mineral density improvement.

Key words: osteoporosis; hypertension; imidapril; vitamin K2

近年来,老年人患骨质疏松及高血压的机率增加^[1],高血压可增加骨质疏松的风险^[2],但目前对两种疾病的联合治疗研究不足,故对此进行探讨有积极意义。研究^[3-4]发现维生素 K2 及血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)类抗高血压药物均能改善骨质疏松,且维生素 K2 有改善血压及降低心脑血管事件的作用^[5]。鉴于此,本研究将探讨使用这两种药物治疗高血压同时提高患者骨密度(bone mineral density, BMD)的可行性,从而丰富高血压合并骨质疏松的治疗方案,提高骨质疏松患者的干预率。

1 对象与方法

1.1 对象

选择 2018 年 7 月-2019 年 8 月石家庄市第一医院筛查的合并高血压的老年女性骨质疏松患者 132 例,81 人同意干预,约 61.36%,符合纳入条件并成功随访者 40 例,随机分为观察组及对照组,各 20 例。纳入标准:①骨质疏松^[6]患者;②女性,年龄 ≥ 65 岁;③合并高血压病(≤ 2 级);④活动无受限。排除标准:①合并精神疾病;②目前服用或不宜改为 ACEI 类降压药物者;③中途更改药物或失访者;④继发性骨质疏松及高血压者;⑤合并其他代谢性疾病或有影响骨质疏松因素者。

1.2 方法

两组患者均晒太阳、适当运动并服用碳酸钙 D3 片(惠氏制药有限公司),每次 1 片,2 次/每日。对照组口服咪达普利(天津田边制药有限公司),每次 10 mg,1 次/每日;观察组在此基础上,服用四烯甲萘醌软胶囊[卫材(中国)药业有限公司],每次 15 mg,3 次/每日;疗程 6 个月,该研究经本院医学研究伦理委员会批准。

1.3 观察指标

在截止日期 3 d 左右,抽空腹静脉血送化验室,电化学发光免疫分析法测定血清骨源性碱性磷酸酶(BAP)、血清骨钙素(OC)水平,酶联免疫吸附法测定血清 I 型胶原 C 末端肽(s-CTX)、血清抗酒石酸性磷酸酶-5b(TRACP-5b)水平;酶联免疫分析法测定血清 25-羟基维生素 D[25(OH) D₃]和甲状旁腺素(PTH)水平,用自动生化分析仪(AU-5400,日本, Olympus Optical Co)测定测量钙和磷水平;双能 X 线吸收法^[6]测定患者治疗前、后髋部及腰椎的 BMD 水平;收集观察期间两组患者的新发骨折及不良反应例数。

1.4 统计学处理

用 SPSS 22.0 软件分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 、 $M(Q_{25} \sim Q_{75})$ 表示,组内用配对 t 检验,组间用独立 t 检验或方差分析对比,协方差或计算指标差值行 t 检验(Mann-Whitney U)校正基线影响;计数资料用百分率(%)表示, χ^2 检验;用线性回归分析治疗前、后 BMD 关系; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般结构特征、治疗前代谢指标、BMD 比较

治疗后钙、磷、25(OH) D₃、PTH 组间对比及钙、磷组内对比差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1、表 3~表 5。

2.2 不良反应率及新发骨折率比较

皮疹、干咳、头晕等不良反应,观察组出现 6 例,对照组出现 4 例,经观察均耐受良好,未特殊处理;新发椎体骨折两组均为 2 例;不良反应率及新发骨折率两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)Table 1 Comparison of the general data between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄/岁	BMI/(kg/m ²)
对照组	20	73.2±4.2	25.1±3.0
观察组	20	73.7±4.3	26.1±3.1
<i>t</i> 值	—	0.344	1.009
<i>P</i> 值	—	> 0.05	> 0.05

表 2 两组患者新发骨折及不良反应率比较($n/\%$)Table 2 Comparison of new fracture rate and adverse reaction rate between the two groups ($n/\%$)

组别	例数	不良反应	新发骨折
对照组	20	4(20)	2(10)
观察组	20	6(30)	2(10)
χ^2	—	0.533	0.278
<i>P</i> 值	—	> 0.05	> 0.05

表 3 两组患者血清磷、钙、25(OH) D3 及 PTH 水平变化比较 [$\bar{x}\pm s/M(Q_{25}\sim Q_{75})$]Table 3 Comparison of the changes in serum phosphorus, serum calcium, serum 25(OH) D3 and serum PTH levels between the two groups [$\bar{x}\pm s/M(Q_{25}\sim Q_{75})$]

组别	血钙/(mmol/L)		血磷/(mmol/L)		25(OH) D3/(ng/mL)		25(OH) D3 变化值/(ng/mL)	PTH/(pg/mL)		PTH 变化值/(pg/mL)
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后		治疗前	治疗后	
对照组 (<i>n</i> =20)	2.25±0.14	2.28±0.13	1.11±0.11	1.08±0.11	21.93±4.74	26.66±6.29	4.29 (-1.56, 9.69)	56.52±7.85	51.33±8.36	5.58 (1.46, 9.58)
观察组 (<i>n</i> =20)	2.26±0.12	2.30±0.17	1.13±0.10	1.09±0.10	21.39±6.78	30.28±6.03	8.64 (1.64, 15.34)	58.30±7.79	55.44±5.38	2.32 (0.09, 7.56)
<i>t</i> 值、 <i>Z</i> 值/ <i>P</i> 值(组间)	-0.315/ 0.755	-0.306/ 0.761	-0.742/ 0.462	-0.506/ 0.616	0.291/ 0.773	-1.855/ 0.071	1.407/ 0.160	-0.718/ 0.477	-1.850/ 0.073	-1.393/ 0.164
组内(对照组/观察组) (<i>t</i> 值/ <i>P</i> 值)	-0.956/ 0.351	-0.876/ 0.392	0.846/ 0.408	1.394/ 0.179	-2.529/ 0.020	-5.695/ 0.000	—	3.358/ 0.003	2.416/ 0.026	—

表 4 两组患者骨代谢指标水平改变比较($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)Table 4 Comparison of the changes in bone metabolism index between the two groups ($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	OC		s-CTX		BAP		TRACP-5b	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 (<i>n</i> =20)	6.59±1.42	8.33±1.22	0.68±0.17	0.44±0.07	12.41±4.47	19.68±5.83	9.13±0.80	5.26±0.47
观察组 (<i>n</i> =20)	6.13±1.46	9.48±1.27	0.58±0.23	0.22±0.09	12.54±2.61	21.96±4.01	9.51±1.11	4.22±0.65
治疗前组间方差分析 (<i>F</i> 值/ <i>P</i> 值)	1.037/0.315	—	2.383/0.131	—	0.014/0.908	—	1.530/0.224	—
治疗后组间方差分析 (<i>F</i> 值/ <i>P</i> 值)	—	8.483/0.006	—	79.183/0.000	—	7.339/0.010	—	33.806/0.000
协方差分析 (<i>F</i> 值/ <i>P</i> 值)	951.552/0.000	—	435.937/0.000	—	865.673/0.000	—	1394.786/0.000	—
校正后 (<i>F</i> 值/ <i>P</i> 值)	—	387.487/0.000	—	644.164/0.000	—	159.856/0.000	—	1792.699/0.000
组内治疗前后比较	—							
对照组 (<i>t</i> 值/ <i>P</i> 值)	-24.745/0.000	—	9.879/0.000	—	-15.219/0.000	—	48.522/0.000	—
观察组 (<i>t</i> 值/ <i>P</i> 值)	-44.843/0.000	—	10.566/0.000	—	-25.527/0.000	—	49.243/0.000	—

注:经正态性、散点图、Levene 等检验,组别 * 协变量>0.05,各组符合协方差分析条件。

2.3 治疗后骨代谢血指标比较

与治疗前相比,两组 25(OH) D₃ 增加、PTH 下降($P<0.05$),两组 OC、BAP 升高, TRACP-5b、s-CTX 降低($P<0.001$);与对照组相比,观察组 BAP、OC 更高及 TRACP-5b、s-CTX 更低,差异有统计学意义,协方差校正后 $P<0.001$;治疗前骨代谢指标对

治疗后指标水平存在影响($P<0.001$),见表 3~表 4。

2.4 治疗后 BMD 比较

与治疗前相比,各处 BMD 升高($P<0.001$);与对照组相比,观察组腰椎、股骨颈 BMD 较高($P<0.05$)^Δ,BMD 差异有统计学意义($P<0.001$);与对照

表5 两组患者腰及髋部治疗前、后 BMD 水平比较($\bar{x} \pm s, \text{g/cm}^2$)Table 5 Comparison of the BMD levels before and after lumbar and hip treatment between the two groups($\bar{x} \pm s, \text{g/cm}^2$)

组别	腰椎		△腰椎	股骨颈		△股骨颈	股骨粗隆		△股骨粗隆
	治疗前	治疗后		治疗前	治疗后		治疗前	治疗后	
对照组 (<i>n</i> = 20)	0.64±0.13	0.7±0.12	0.08±0.04	0.62±0.12	0.71±0.08	0.06(0.05,0.10)	0.60±0.13	0.72±0.14	0.12±0.03
观察组 (<i>n</i> = 20)	0.56±0.16	0.8±0.25	0.30±0.10	0.65±0.15	0.80±0.16	0.14(0.11,0.17)	0.67±0.15	0.81±0.15	0.14±0.03
组间比较 (<i>t</i> 值/ <i>Z</i> 值/ <i>P</i> 值)	1.608/ 0.116	-2.259/ 0.032	-9.000/ 0.000	-0.710/ 0.482	-2.251/ 0.032	<i>Z</i> = -3.544/ 0.000	-1.599/ 0.118	-2.010/ 0.052	-2.311/ 0.026
协方差(<i>F</i> 值/ <i>P</i> 值)	—						1 126.966/0.000		—
校正分析(<i>F</i> 值/ <i>P</i> 值)	—						5.464/0.025		—
组内比较									
对照组(<i>t</i> 值/ <i>P</i> 值)	-8.636/0.000			-6.804/0.000			-17.895/0.000		
观察组(<i>t</i> 值/ <i>P</i> 值)	-13.725/0.000			-15.540/0.000			-19.114/0.000		

注:经正态性、散点图、Levene 等检验,组别*协变量 >0.05 ,股骨粗隆 BMD 符合协方差分析条件; Δ 为各部位治疗前、后 BMD 差值。

组相比,股骨粗隆 BMD 差异无统计学意义($P>0.05$),经协方差校正 $P<0.05$, Δ BMD 差异有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

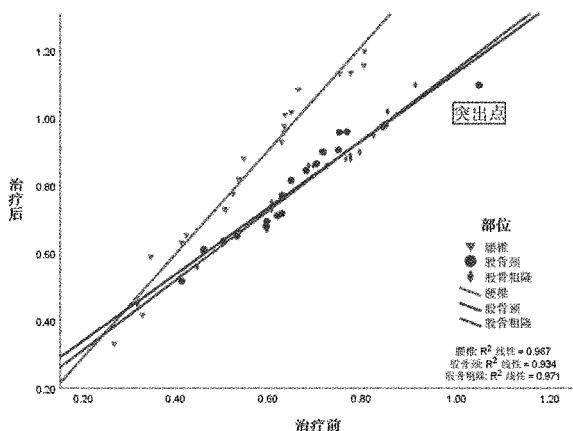
回归分析:观察组 BMD 水平治疗前、后相关,并存在线性关系($P<0.001$),治疗前 BMD 每增加 1 g/

cm^2 ,其治疗后 BMD 分别变化:1.538 g/ cm^2 、0.988 g/ cm^2 、1.035 g/ cm^2 ;观察组 BMD 治疗前、后回归线斜率(b)不一致,股骨颈数据存在 1 个突出点(1.05/1.10),见图 1,去除后, $b_{\text{腰椎}}(1.538)>b_{\text{股骨颈}}(1.109)>b_{\text{股骨粗隆}}(1.035)$,见表 6、图 1~图 2。

表6 观察组 BMD 回归分析

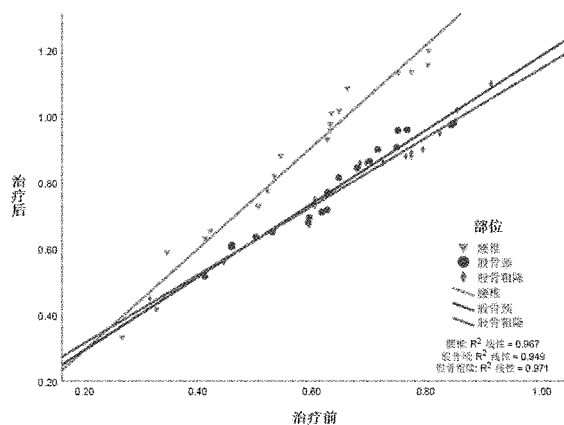
Table 6 Regression analysis of the BMD level in the observation group

部位	R^2	P 值	95 % CI	回归方程
腰椎($n=20$)	0.967	0.000	1.398~1.678	$Y=-0.007+1.538X$
股骨颈($n=20$)	0.934	0.000	0.858~1.118	$Y=0.149+0.988X$
股骨颈(去除突出点, $n=19$)	0.949	0.000	0.977~1.241	$Y=0.077+1.109X$
股骨粗隆($n=20$)	0.971	0.000	0.946~1.124	$Y=0.112+1.035X$

图1 观察组 BMD 线性趋势散点图(股骨颈, $n=20$)

注:腰椎、股骨颈、股骨粗隆组斜率 b 分别为:1.538、0.988、1.035。

Fig.1 Linear trend scatter plot based on the BMD value of the observation group (femoral neck group, $n=20$)

图2 观察组 BMD 线性趋势散点图(股骨颈, $n=20$)

注:腰椎、股骨颈、股骨粗隆组斜率 b 分别为:1.538、1.019、1.035。

Fig.2 Linear trend scatter plot based on the the BMD value of the observation group (femoral neck group, $n=20$)

3 讨论

骨质疏松症是一种骨量降低,骨组织微结构破坏的骨骼系统疾病,同高血压相关^[7],在治疗上,单纯改变生活方式及服用钙剂效果差^[8],而联合维生素 K2 或 ACEI 对骨代谢及 BMD 的改善明显^[9-12],这同本研究结果一致,这也说明基础治疗不影响维生素 K2 及 ACEI 对骨质疏松治疗效果的纵向比较。

纵向对比结果提示咪达普利不仅有降压作用,而且对骨质疏松有保护作用^[13]。其机制是:血管紧张素 II 可以增加破骨细胞的活性,促进骨吸收,从而破坏骨的微结构^[14],而咪达普利通过抑制血管紧张素转化为血管紧张素 II,调节骨细胞的代谢,促进骨形成,抑制骨吸收^[15],也可以通过抑制骨微环境中毛细血管的生成和炎症因子而影响骨质疏松^[16]。横向比较结果提示:联合应用维生素 K2 及咪达普利对骨质疏松具有更好的保护作用,代谢指标改善、BMD 增加更多,这说明联合用药效果具有叠加作用。咪达普利及维生素 K2 联合钙剂对血钙及血磷浓度无明显影响,但能增加 25(OH) D₃ 及降低 PTH 浓度,并且 PTH 维持于正常区间高位,说明咪达普利及联合用药能抑制破骨细胞活性,致使 PTH 在高位而促进 25(OH) D₃ 的吸收,从而在较高浓度的 PTH 及 25(OH) D₃ 情况下使骨代谢达到平衡,更利于骨形成,这同相关研究一致^[17]。骨转换情况决定了骨质的优劣,血清中 BAP 和 OC 水平反映了成骨细胞的活性,治疗后两组患者 OC 及 BAP 均升高,且观察组升高更明显,说明两种药物均能促进 OC 及 BAP 的表达,但联合用药效果更好;血清 TRACP-5b 和 s-CTX 水平可反映骨质转换情况,s-CTX 和 TRACP-5b 水平更低,说明联合用药对破骨细胞的活性抑制更为明显。这些同维生素 K₂ 的生理机制密切相关,维生素 K2 是机体内维生素 K 的主要活性形式,可以促进 OC 中的谷氨酸残基羧化,促使钙盐沉积,加速骨矿化,且能增加成骨细胞的活性^[18];其参与类固醇异质受体(SXR)介导的转录调节,促进骨形成^[19];能抑制破骨细胞活性、诱导破骨细胞凋亡及某些骨吸收因子^[20-21],起到促进骨形成同时抑制骨吸收的双向调节作用^[22],故其可缓解骨密度下降^[23],并对激素诱导性骨质疏松症有效^[24],可减少绝经后女性的骨丢失^[25],Fang Y^[26]等证明维生素 K2 可增加 1.80 % 的骨密度,并降低 53 % 的椎体骨折^[27]。综合来说,咪达普利在降压的同时能提高 BMD,而维生素 K2 因其抑制血管钙化的

作用,在改善骨密度的同时还能协同咪达普利减少心血管事件^[5, 28-29],且副作用很少,可谓珠联璧合。

此外本研究结果还提示:①联合用药对身体各部位 BMD 改善并不一致,股骨粗隆及股骨颈治疗前 BMD 基线相似且较高,结果其回归直线斜率相似且较低,而腰椎 BMD 治疗前较低,斜率却较高,这说明治疗前 BMD 水平可能会影响 BMD 改善的曲线;②维生素 K2 不良反应极少见,不良反应主要考虑为咪达普利所致,总体来说两组不良反应及新发骨折率无明显差异,均未出现严重并发症,说明联合用药安全性良好。

观察时间短及病例少是本研究的不足,两组均出现 2 名新发骨折患者,说明骨代谢指标的变化转化为骨密度增加,最终转化为骨强度的增强仍需要较长的时间,提示抗骨质疏松治疗的长期性,半年的观察期限仍有不足。

骨质疏松患者同意配合治疗率仅有 61.36 %,而实际主动干预率更低,但高血压主动干预率却很高,联合治疗会提高骨质疏松的干预率,降低相关的骨折及并发症,所以联合治疗意义较大。本次研究表明:①维生素 K2 及咪达普利对合并高血压的老年女性骨质疏松患者联合用药效果有叠加作用,对骨代谢及骨密度有更好的改善作用;②联合用药对身体各处骨密度改善不一致,BMD 基线水平可能对骨密度改善的曲线存在影响。总体来说,维生素 K2 及咪达普利联合应用不仅能更好的改善骨代谢,提高骨密度,且利于减少心血管事件,安全性好,值得进一步研究、推广。

【参 考 文 献】

- [1] 李丽,韩芬. 唑来膦酸联合辛伐他汀治疗 2 型糖尿病合并骨质疏松患者的骨代谢状况分析[J]. 国际老年医学杂志, 2018,39(3):127-129, 153.
- [2] Uyl DD, Nurmohamed MT, van Tuyl LH. (Sub) clinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk; a systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis[J]. Arthritis Research & Therapy, 2011,13(1):R5.
- [3] 陈磊,赵纯冰,张智慧,等. 辛伐他汀联合依那普利对老年高血压患者骨质疏松治疗的效果观察[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017,23(10):1292-1295.
- [4] 周建烈,陈杰鹏,段丽丽,等. 维生素 K2(MK-7)防治骨质疏松的作用机制研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019,25(4):539-545.
- [5] 刘倩,孟晓燕,罗春明,等. 维持性血液透析患者血管钙化与维生素 K2 摄入关系的研究[J]. 中国医药导报, 2017,14(6):88-91.

- [6] 马远征, 王以朋, 刘强, 等. 中国老年骨质疏松症诊疗指南 (2018) [J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(12):1541-1567.
- [7] Xu BB, Han L, Liu H, et al. Cardiovascular disease and hip fracture among older inpatients in Beijing, China [J]. Biomed Research International, 2013, 2013:1-6.
- [8] 雷雷, 郑瑞芝, 韩双印, 等. 唑来膦酸联合阿法骨化醇和钙剂治疗骨质疏松的临床疗效分析 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(2):233-235, 276.
- [9] 董坤伦. 维生素 K2 结合钙剂在甲状腺功能亢进症继发骨质疏松症中的临床应用 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(2):218-221.
- [10] 庄焕雄, 陈东峰, 徐孟凡, 等. 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 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(5):627-630, 651.
- [11] 秦川, 艾芬, 付晓幸. 中老年高血压患者使用培哚普利治疗 3 年对骨密度及骨代谢指标的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(3):390-393.
- [12] 周奕, 薛青, 萧松建. 培哚普利对绝经后骨质疏松症伴高血压患者骨转换影响研究 [J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(10):859-861.
- [13] Solomon DH, Ruppert K, Zhao Z, et al. Bone mineral density changes among women initiating blood pressure lowering drugs: a SWAN cohort study [J]. Osteoporosis International, 2016, 27(3):1181-1189.
- [14] Lee K, Kim H, Park HS, et al. Targeting of the osteoclastogenic RANKL-RANK axis prevents osteoporotic bone loss and soft tissue calcification in coxsackievirus B3-infected mice [J]. The Journal of Immunology, 2013, 190(4):1623-1630.
- [15] 宗序华, 陈伟南, 王亚东, 等. 咪达普利对实验性骨质疏松大鼠的骨代谢和生物力学的影响 [J]. 颈腰痛杂志, 2019, 40(1):5-8.
- [16] Guan XX, Zhou Y, Li JY. Reciprocal roles of angiotensin II and angiotensin II receptors blockade (ARB) in regulating Cbfa1/RANKL via cAMP signaling pathway: possible mechanism for hypertension-related osteoporosis and antagonistic effect of ARB on hypertension-related osteoporosis [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2011, 12(12):4206-4213.
- [17] 张伟, 宋世锋, 李超艺. 老年骨折患者血清 25-羟基维生素 D 和甲状旁腺激素水平与骨质疏松程度的关系 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(10):2480-2481.
- [18] 刘渝波, 沈超, 邹军, 等. 补充营养素及服用药物对骨代谢的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(17):4361-4364.
- [19] 黄研生, 牛兴邦, 史少岩, 等. 贫血与骨质疏松相关性的研究进展 [J]. 中国全科医学, 2017, 20(15):1911-1914.
- [20] 毛未贤, 张萌萌, 马倩倩, 等. 维生素 K 联合骨化三醇、钙尔奇 D 治疗男性骨质疏松的疗效观察 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(2):166-169.
- [21] 徐明义, 张平. 骨质疏松症的物理治疗研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(9):1245-1249.
- [22] 赵成毅, 李青, 梁道臣, 等. 椎体成形术后应用唑来膦酸联合维生素 K2 治疗老年性椎体压缩骨折 [J]. 中华关节外科杂志 (电子版), 2018, 12(3):433-437.
- [23] Bai Y, Guo SD, Deng H, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-regression analysis [J]. Age Ageing, 2018, 47(1):9-17.
- [24] 韩阳, 李傲航, 叶卫丰. 2 型糖尿病并发骨质疏松与 NLR、RDW 和 MPV 的关系 [J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(17):1734-1736.
- [25] Knapen MHJ, Drummen NE, Smit E, et al. Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy postmenopausal women [J]. Osteoporosis International, 2013, 24(9):2499-2507.
- [26] Fang Y, Hu C, Tao X, et al. Effect of vitamin K on bone mineral density: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Journal of Bone & Mineral Metabolism, 2012, 30(1):60-68.
- [27] 胡华平, 游梅, 冉金伟. 固力康联合鲑鱼降钙素治疗老年性骨质疏松的临床疗效及安全性 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(5):643-646.
- [28] 王玉梅, 马书玲, 郭鹏. 老年维持性血液透析患者血清维生素 K2 与血管钙化的关系 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(11):2675-2677.
- [29] 朱杰, 王中群, 王昭军, 等. 维生素 K2 对大鼠血管平滑肌细胞钙化及 Toll 样受体 2 和 4 表达的影响 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(12):1301-1304.

(收稿日期: 2020-04-01; 修回日期: 2020-05-27)