

抗癫痫药对成人骨代谢的影响及药学监护

鄢欢^{1,2}, 张觅^{1,2}, 邓昂^{2*}

(1. 武汉大学中南医院 药学部, 武汉 430090; 2. 卫生部中日医院 药学部, 北京 100029)

【摘要】目的:探讨抗癫痫药对成人骨代谢的影响及癫痫合并骨质疏松患者药学监护。**方法:**对1例癫痫合并严重骨质疏松患者的病例进行分析,探讨抗癫痫药对该患者骨代谢的影响及该患者骨质疏松的治疗。**结果:**对患者进行药学评估,认为患者严重骨质疏松与长期使用抗癫痫药丙戊酸钠有关,并对患者进行维生素D、钙剂补充及双膦酸盐治疗。**结论:**对于长期使用抗癫痫药的患者进行骨代谢相关指标监测及药学评估,适时的进行药学干预可预防及降低患者严重骨质疏松及骨折发生风险。

【关键词】抗癫痫药物; 丙戊酸; 骨质疏松; 药学评估

【中图分类号】 R969

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)03-0070-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.03.018

Bone metabolism, pharmaceutical assessment and monitoring of Adults treated with antiepileptic drug

YAN Huan^{1,2}, ZHANG Mi^{1,2}, DENG Ang^{2*}

(1. Pharmaceutical department of ZhongNan Hospital of WuHan University, WuHan 430090, China; 2. Department of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

【Abstract】 Objective: To explore the effect of antiepileptic drug therapy on bone metabolism, and corresponding pharmaceutical assessment and monitoring of epileptic patients with osteoporosis. **Methods:** One case of epileptic with osteoporosis was analyzed and explored the association between antiepileptic drugs and reduced bone mineral density. We aimed to provide references for practical management of this problem. **Results and Conclusion:** Epileptic patients taking prolonged therapy are at high-risk of osteoporosis, and measurement of serum calcium, alkaline phosphatase, and 25-hydroxyvitamin D are necessary. Pharmaceutical intervention and care can prevent and reduce the risk of osteoporosis and fracture in epileptic patients.

【Key words】 Antiepileptic drug; valproic acid; osteoporosis; pharmaceutical assessment

骨质疏松症是以骨量减少、骨的微观结构退化为特征的,骨的脆性增加以及易于发生骨折的一种全身性骨骼疾病。在美国、欧洲和日本,有超过7500万人罹患骨质疏松。在2000年,全球大约有900万例骨质疏松性骨折病例^[1]。骨质疏松症分为3类,一类为原发性骨质疏松症,是一种随着年龄增长必然发生的生理性退行性病变;第二类为继发性骨质疏松症,是由其他疾病或药物等一些因素所诱发的骨质疏松症。第三类为特发性骨质疏松症,多见于8~14岁青少年或成人,多有家族遗传病史^[2]。

常见的导致继发性骨质疏松的药物有:类固醇类药物、肝素、抗惊厥药以及免疫抑制剂。本文介

绍了1例癫痫合并严重骨质疏松的病例,并由此病例探讨抗癫痫药(antiepileptic drug, AED)对骨代谢的影响以及使用AED后预防和治疗骨质疏松的策略及药学监护,为今后癫痫合并骨质疏松的药物治疗及药学监护提供参考。

1 临床资料

患者,女,67岁,主因“乏力10年,多发骨痛5年,加剧1月”入院。患者10年前无诱因出现乏力,反复双下肢抽搐,未诊治。5年前出现全身多处骨痛,并且先后发生右侧肱骨上段,双侧手腕骨折,均为平地摔倒后发生,手术治疗,术顺。

【收稿日期】2017-01-23

【作者简介】鄢欢,女,药师;研究方向:临床药学;Tel:(027)67813199;E-mail:sqeda@163.com

【通讯作者】*邓昂,男,主管药师;研究方向:医院药学、临床药学、内分泌药物治疗及疼痛药物治疗管理;Tel:(010)84206032;E-mail:djgly@sina.com

期间门诊就诊考虑“骨质疏松”,予“碳酸钙 D_3 ”1日1次,1次1片,间断口服治疗3~4年。1年前(2015年1月9—23日)因“胃脘胀满、全身酸痛”住院,查腰椎CT平扫:L1、L2、L4压缩性骨折,腰椎间盘突出。血钙 $2.63\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ (医院参考值: $2.1\sim 2.6\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$),血磷 $1.24\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($0.8\sim 1.5\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$),PTH $98.28\text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ($15\sim 65\text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$),骨钙素 $38.66\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ($11\sim 43\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$),维生素D $16.01\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ($15\sim 32\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$),血镁 $0.98\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($0.6\sim 1.1\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$),血糖及糖化血红蛋白检查正常,抗核抗体谱均阴性,肿瘤标志物及甲状腺功能检查正常,予止痛、鲑降钙素($50\text{IU im qd}\times 4\text{ h}$)等药物治疗,出院诊断骨质疏松,腰椎压缩性骨折。出院后间断服用“碳酸钙 D_3 ”,每日1~2片,每周服药2~3 d,全身骨痛症状持续存在,双下肢乏力症状加剧,伴麻木、酸胀,脊柱逐渐后弯,身高由1.71 m下降至1.64 m。2月前(2016年8月2—19日)患者腰背疼痛加剧再次入院治疗,查血钙 $2.62\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ (医院参考值 $2.2\sim 2.55\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$),血磷 $0.61\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($0.81\sim 1.65\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$),PTH $221.7\text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ($15\sim 65\text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)。甲状腺彩超:右侧甲状腺深面实性结节,旁腺增生?全胸椎椎体CT平扫:胸椎骨质增生,胸7、8椎体变扁。考虑为原发性甲旁亢、骨质疏松,给予鲑降钙素($50\text{IU im qd}\times 13\text{ d}$)、氨酚双氢可待因止痛治疗。1月前(2016年9月15—30日)再次住院治疗,住院期间仍给予止痛,鲑降钙素治疗,治疗效果不佳。3 d前患者腰背痛、双侧坐骨痛加剧,入院治疗。

高血压30年,服用苯磺酸氨氯地平片 10 mg qd ,血压控制在 $104/80\text{ mmHg}$ 。癫痫、抑郁症30年,规律服用丙戊酸钠 0.2 g bid ,劳拉西泮 0.5 mg bid ,帕罗西汀 20 mg qd ,无抽搐症状发作,偶有失神发作。1月前因为上排牙齿松动行拔牙术。无输血史及外伤史,无食物药物过敏史。偶尔吸烟,无饮酒史,婚育史无特殊,40岁绝经。入院诊断:①重度骨质疏松;②甲状腺功能亢进?③陈旧性胸椎、腰椎骨折(T7、T8、L1、L2、L4);④高血压病;⑤癫痫;⑥抑郁症。

入院多次查血钙 $2.5\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 左右(参考值: $2.25\sim 2.75\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$),血磷 $1.08\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($0.81\sim 1.78\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$),iPTH 62.6 pg/mL ($12\sim 88\text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$),降钙素 $0.5\text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ($<6.4\text{ pg/mL}$),25-OH D_3

$22.8\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($<25\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)。骨形成标志物:I型胶原氨基末端 $89.02\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ($20.25\sim 76.31\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)、骨源性碱性磷酸酶 $30.24\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ($8.5\sim 17.9\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)、氨基端和中断骨钙素 $25.71\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ($11.7\sim 55.2\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)。骨吸收标志物:人抗酒石酸酸性磷酸酶 $3.66\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ ($2.34\sim 4.15\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$)、I, III型胶原 $0.93\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ($0.142\sim 1.351\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)。尿钙 $5.1\text{ mmol}\cdot\text{d}^{-1}$ ($2.7\sim 7.5\text{ mmol}$),尿磷 $9\text{ mmol}\cdot\text{d}^{-1}$ ($22\sim 48\text{ mmol}$),尿量 $1\text{ }300\text{ mL}$ 。全身骨显像示:T6、T7、L2、L3椎体骨代谢增高,考虑压缩性骨折改变;脊柱侧弯;上颌骨局部骨代谢增高,考虑牙病所致。骨密度检查重度骨质疏松。甲状腺超声:甲状腺左叶下极下方实性低回声,甲状腺?淋巴结?建议进一步检查。甲状腺显像示:①未见明显功能增强的甲状腺。②甲状腺双叶多发低密度结节,MIBI显像阴性。皮质醇、甲状腺、性激素及多发性骨髓瘤指标检查未见明显异常。给予骨化三醇 $0.25\text{ }\mu\text{g bid}$,碳酸钙 0.75 g bid ,住院第15天给予唑来膦酸 5 mg iv 治疗骨质疏松;左乙拉西坦 0.25 g bid ,丙戊酸钠 200 mg bid 抗癫痫;盐酸帕罗西汀片 20 mg qd ,劳拉西泮片 0.5 mg bid 治疗抑郁。该患者治疗中存在的问题:①骨质疏松的原因;②该患者骨质疏松治疗方案是否适宜,存在哪些风险;③抗癫痫治疗方案是否适宜?

2 药学分析

2.1 AED对成人骨代谢的影响

骨代谢伴随人一生:破骨细胞重吸收、溶解旧骨;成骨细胞聚集,钙盐沉积、形成新骨,这两种细胞协同作用维持着骨转换的动态平衡。

影响骨代谢的激素主要有3种:甲状腺激素(PTH),维生素D以及降钙素(CT)^[3]。大剂量PTH主要通过增加破骨细胞的数量及活性加快骨转换,导致骨钙丢失。CT对抗PTH的作用,主要抑制骨吸收。维生素D在肝脏中羟化为25-OH D,再经肾脏羟化为 $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ 的活性形式,活性维生素D能促进肠道对钙的吸收和骨的矿化^[4]。其他影响骨代谢激素有:性激素;维生素 K_2 及皮质类固醇^[5]。

癫痫是一种慢性疾病,药物治疗是目前的主要治疗手段。大量临床研究已证实,癫痫本身及AED均会对骨骼健康产生不利影响,造成骨丢失及骨及矿物质代谢异常^[6]。传统AED属于肝药酶

诱导剂,如苯妥英钠、苯巴比妥、卡马西平等,这类药物影响骨代谢的机制可能有以下几方面:①诱导肝细胞 P450 酶功能上调,加速维生素 D 降解,抑制维生素 D 羟化,从而减少钙吸收,继发代偿性 PTH 分泌增加,加速骨转化,从而导致骨密度下降;②诱导肝微粒体酶系,增强类固醇代谢,降低基础性激素水平,影响骨代谢;③对抗 PTH 在肠道重吸收钙的作用;④干扰维生素 K 代谢,间接造成骨质破坏;⑤抗癫痫药物引起消化系统不良反应,可能影响维生素 D 和钙的吸收^[7-9]。

非肝酶诱导剂 AED 如丙戊酸钠,临床研究发现儿童及成人使用丙戊酸钠均可导致骨量丢失、骨及矿物质代谢生化指标异常以及骨折率增加。Sato 等^[10]对长期单用丙戊酸钠治疗的患者进行研究发现血清钙浓度、骨形成及骨吸收指标均增高。丙戊酸致骨质疏松的原因尚未形成定论,可能如下:①增强破骨细胞活性,影响骨代谢平衡,导致骨量减少;②影响维生素 D 代谢,降低活性维生素 D 水平;③抑制骨细胞生长,降低骨细胞增殖率;④对抗 PTH 在肠道重吸收钙的作用;⑤影响体内激素水平,导致骨丢失率增加^[11-13]。

2.2 AED 导致骨质疏松的治疗建议

对于长期服用 AED 的患者,建议在服药前监测 25-OH D₃ 水平,在服药后每半年或 1 年复测 25-OH D₃。使用 AED 后监测骨转化的生物标志物诊断价值有限,因此不推荐^[14]。

应充分告知癫痫患者(尤其是使用肝药酶诱导的 AED 和丙戊酸)使用 AED 导致骨折的风险和预防措施包括:保证维生素 D 和钙的摄入,每日总钙摄入保证在 1000~1500 mg;增加日晒;使用非肝药酶诱导的 AED;每日维生素 D 摄入量保证在 1 000~2 000 IU,使用肝药酶诱导的 AED,维生素 D 摄入量可加至 2 000~4 000 IU·d⁻¹,对于已经出现骨质疏松的患者,维生素 D 日给药剂量可达 120 000 IU,给药 1 个月即可见到明显血清 25-OH D₃ 和骨代谢标志物的改善;合理膳食保证蛋白摄入;加强体育锻炼;加强对神经肌肉的功能训练;禁止吸烟及过度饮酒^[15]。

对于绝经后的女性使用激素替代治疗骨质疏松需谨慎,要权衡利弊(增加乳腺癌,心血管疾病及血栓形成风险),而且必须要考虑激素替代治疗诱发癫痫发作的风险。只建议有明显更年期症状及困

扰的患者有时限的使用激素替代治疗,并且低剂量的激素即可起到明显预防骨质疏松的作用^[16]。

双膦酸也是常见的治疗骨质疏松的药物之一,临床研究证实阿仑膦酸盐、依替膦酸二钠及利塞膦酸钠可明显增加绝经女性的骨密度。这些药物同样增加癫痫合并骨质疏松患者的骨矿含量。但是目前并无针对这些患者的国际循证医学证据进行双膦酸用药指征、治疗疗程及随访计划的指导。与此同时由于长期抗癫痫治疗可导致骨质疏松发病年轻化,双膦酸盐对骨骼生长和骨重建的影响是未知的,并且对生殖的毒性也是要考虑的问题,因此对于年轻的癫痫合并骨质疏松患者使用双膦酸盐需谨慎^[17]。

2.3 患者骨质疏松原因及治疗方案分析

患者 67 岁,老年女性,40 岁绝经,抗癫痫药物治疗近 30 年,平素运动量较少,长期居于内蒙,日照不足,近 10 年偶尔吸烟。女性绝经后第一个 10 年骨丢失最严重,有报道说在绝经期早期,骨质每年流失 2.1%~2.5%。此外,有研究报道,与对照人群相比,癫痫患者骨折率更高,使用 AED 也是骨折的一个显著危险因素,RR 为 2.64 (95%CI: 1.82~3.82)^[18]。与成人癫痫患者骨折风险增高的其他因素包括:高龄、女性、癫痫严重程度及抗癫痫治疗时间长^[19]。因此该患者具有多个骨质疏松危险因素。10 年前患者出现乏力、下肢抽搐等钙缺乏症状,5 年前出现骨痛症状并发生过脆性骨折,间断补充“碳酸钙 D₃”,碳酸钙 D₃ 中含元素钙 600 mg,维生素 D₃ 125 IU,对于已经出现脆性骨折的绝经女性,元素钙推荐每日剂量可达 1 200 mg,维生素 D₃ 1 000~2 000 IU,患者钙及维生素 D 补充不足。1 年前患者出现椎体压缩骨折,轻度高钙血症及 PTH 水平升高,入院后甲状腺显像结果为阴性,排除原发性甲状腺功能亢进。目前临床研究发现长期使用丙戊酸钠可导致骨质疏松,丙戊酸钠对血钙及磷无影响或有轻微升高的作用,并且该药降低活性维生素 D 水平,可导致继发 PTH 水平升高,加重骨质疏松^[20]。因此患者在抗癫痫药物丙戊酸钠及其他多种因素的共同作用下,维生素 D 水平缺乏,继发性甲状腺功能亢进,骨吸收加强,血钙升高,骨质疏松加重。

针对该患者需要进行补充钙剂和维生素 D 的基础治疗。双膦酸盐对该患者也是有价值的治疗方案,增加骨密度的同时减少患者骨折急性期疼痛,

虽然双膦酸盐类药物通过抑制破骨细胞活性而抑制骨吸收,而骨折愈合需骨痂重塑,要成骨细胞与破骨细胞协同发挥作用,所以理论上双膦酸盐类药物可能会妨碍骨折愈合,但是临床研究并不支持这一说法^[21]。患者入院后,完善检查,骨质疏松诊断明确,血钙、血磷及iPTH水平正常,予碳酸钙0.75 g bid,相当于元素钙600 mg,钙剂补充可进一步加强,骨化三醇(活性维生素D)0.25 μg bid,已达较大治疗剂量。在抗癫痫治疗方面,考虑丙戊酸钠影响骨代谢,将抗癫痫药物调整为左乙拉西坦250 mg bid、丙戊酸钠0.2 g bid,2周后左乙拉西坦加量至500 mg bid、丙戊酸钠减量0.2 g qd,4周后左乙拉西坦500 mg bid完全替代丙戊酸钠。左乙拉西坦是新型抗癫痫药,目前多数临床研究未见该药对骨密度、25-OH D₃、钙、磷及PTH,骨重塑标志物有明显影响^[22]。患者住院第15天给予唑来膦酸5 mg iv治疗,双膦酸盐强效抑制骨吸收,增加绝经后妇女BMD,且在年龄较大的绝经后妇女中还能降低骨折风险。静脉给予双膦酸盐类药物治疗最严重的不良反应之一是下颌骨坏死,建议已接受拔牙或种植牙的患者,将给药推后数月,直到手术创口完全愈合后再给药。患者1月前行拔牙术,住院第5天骨显像提示上颌骨局部骨代谢增高,考虑牙病所致。此外静脉给予双膦酸盐类药物治疗的患者可发生低钙血症,尤其在维生素D缺乏者中更易发生,给药前应评估血清25-OH D₃浓度,<20 ng·mL⁻¹(50 nmol·L⁻¹)者应先接受治疗,建议直到血清25-OH D₃水平高25~30 ng·mL⁻¹(62~75 nmol·L⁻¹)之后才可输注^[23]。患者给药前测定25-OH D₃水平为24.6 nmol·L⁻¹。因此,综合考虑,患者双膦酸盐给药时机并不适宜,建议1个月后复查患者25-OH D₃水平并进行口腔检查,再行评估。该患者无其他禁忌,我们建议将双膦酸盐类药物作为该患者治疗骨质疏松症的一线药物。但是我们更倾向于选择口服双膦酸盐类药物作为初始治疗,如阿仑膦酸钠,因为其功效理想,成本较低,且有长期用药安全性的研究资料作为支持。

3 小结

使用抗癫痫药物治疗是骨质疏松的风险因素之一。对于长期抗癫痫治疗的患者,临床药师,可对患者进行完整的用药教育及随访监护:①筛查有高

危骨质疏松风险的抗癫痫治疗患者:如长期治疗患者、多药联合治疗患者、需要制动的患者以及联合使用皮质激素治疗的患者等;②建议高风险患者在服药前监测25-OH D₃、钙及磷的基础水平,并且在服药后每半年或1年监测以上指标;③建议有长期(>5年)抗癫痫药使用史的患者,尤其是那些使用酶诱导型AED或丙戊酸的患者,以及合并有抗癫痫导致骨病的其他危险因素(AED使用剂量大、多种AED联用、维生素D摄入不足、日光暴露有限、慢性疾病、较年长或居住于医疗机构、体力活动水平低、暴露于可导致慢性代谢性酸中毒的药物,同时使用其他可诱导肝酶的药物)的患者进行骨密度测定;④建议抗癫痫患者补充钙剂及维生素D,常用元素钙的剂量约600~1 000 mg·d⁻¹、维生素D 800~2 000 IU·d⁻¹。对于接受肝酶诱导的抗癫痫药物的患者,可能需要补充更高剂量的维生素D,以患者血清25-OH D₃水平为准;⑤对于使用抗癫痫药的患者,其骨质疏松和骨折的药物治疗,参考绝经后女性及男性骨质疏松的治疗即可。

【参考文献】

- [1] 中国老年学学会骨质疏松委员会. 中国人骨质疏松症诊断标准专家共识[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(9):1007-1010.
- [2] 中国老年学学会骨质疏松委员会. 中国人群骨质疏松症防治手册(2013版)[M/OL]. <http://guide.medlive.cn/guideline/5044>.
- [3] 刘忠厚. 骨质疏松学[M]. 北京: 科学出版社, 1998:1172.
- [4] Holiek M F, Krane S M. Introduction to bone and mineral metabolism[J]. Harrison's Principles of internal medicine, 2001:2192-2194.
- [5] Onedera K, Takahashi A, Sakurda S, et al. Effects of phenytoin and/or vitamin K2(menatetrenone) on bone mineral density of growing rat[J]. Life Sci, 2002, 70(13):1533-1542.
- [6] Petty S J, Wilding H, Wark J D. Osteoporosis Associated with Epilepsy and the Use of Anti-Epileptics-a Review [J]. Curr Osteoporos Rep, 2016, 14(2):54-65.
- [7] Babayigit A, Dirik E, Bober E. et al. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density [J]. Pediatr Neurol, 2006, 35(3):177-181.
- [8] Bartl R. Antiepileptic drug-induced osteopathy, Subtypes, pathogenesis, prevention, early diagnosis and treatment[J]. Dtsch Med Wochenschr, 2007, 132(27): 1475-1479.
- [9] Jennifer M. Nicholas L R, Mark P R, et al. Fracture risk with use of liver enzyme inducing antiepileptic drugs in people with active epilepsy: Cohort study using the General Practice Research Database[J]. Seizure, 2013, 22(1):37-42.
- [10] Sato Y, Kondo I, Ishida S, et al. Decreased bone mass and increased

- bone turnover with valproate therapy in adults with epilepsy[J]. Neurology, 2001, 57(5):445-449.
- [11] Radu M, Nanau, Manuela G. Neuman Adverse drug reactions induced by valproic acid [J]. Clinical Biochemistry, 2013, 46(15):1323-1338.
- [12] Radim V, Aneta D, Aneta N, et al. Valproic acid augments vitamin D receptor-mediated induction of CYP24 by vitamin D3: A possible cause of valproic acid-induced osteomalacia[J]. Toxicology Letters, 2011, 200(3):146-153.
- [13] Lorraine A. Fitzpatrick Pathophysiology of bone loss in patients receiving anticonvulsant therapy[J]. Epilepsy & Behavior, 2004, 5(Suppl.):S3-S15.
- [14] Kim B, Sylvie J M, Kruijs V D, et al. Bone disease during chronic antiepileptic drug therapy: General versus specific risk factors[J]. Journal of the Neurological Sciences, 2013, 331(1-2):19-25.
- [15] Imran I A, Lori Schuh, Gregory L. Antiepileptic drugs and reduced bone mineral density[J]. Epilepsy & Behavior, 2004, 5(3):296-300.
- [16] Harden C L, Herzog A G, Nikolov B G, et al. Hormone replacement therapy in women with epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Epilepsia, 2006, 47(9):1447-1451.
- [17] Drezner MK. Treatment of anticonvulsant drug-induced bone disease. [J]. Epilepsy Behav, 2004, 5(Suppl.):S41-S47.
- [18] Espallargues M, Sampietro-Colom L, Estrada MD, et al. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature[J]. Osteoporos Int, 2001, 12(10):811-814.
- [19] Carbone L D, Johnson K C, Robbins J, et al. Antiepileptic drug use, falls, fractures, and BMD in postmenopausal women: findings from the women's health initiative (WHI)[J]. J Bone Miner Res, 2010, 25(4):873-878.
- [20] 吴丹红, 李承晏. 抗癫痫药对癫痫患者骨代谢的影响 [J]. 武汉大学学报 (医学版), 2004, 25(3):318-320.
- [21] Larsson S, Fazzalari N L. Anti-osteoporosis therapy and fracture healing[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2014, 134(2):291-297.
- [22] Alberto V, Giangennaro C, Pasquale P, et al. Bone and calcium metabolism and antiepileptic drugs[J]. Clinical Neurology and Neurosurgery, 2010, 112(1):1-10.
- [23] Edwards B J, Bunta A D, Lane J, et al. Bisphosphonates and nonhealing femoral fractures: analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) and international safety efforts: a systematic review from the Research on Adverse Drug Events And Reports project[J]. J Bone Joint Surg Am, 2013, 95(4):297-307.

量和单位的正确表述

文章中量和单位的表述, 请按照《中华人民共和国国家标准 (GB3100 ~ 3102 - 93) 量和单位》书写, 如 $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (物质的量浓度), m (米), g (克), mg (毫克), L (升), d (天), h (小时), min (分钟), s (秒)。统计学符号用斜体表示, 如样本数 (n), 概率 (P), 标准差 (s), t 检验, F 检验, 卡方 χ^2 检验, 相关系数 (r)。对于非法定计量单位, 采用在其后加括号注明其与法定计量单位之间的换算系数, 如血压单位 mmHg 需用括号注明其与压力法定计量单位 kPa 之间换算关系 ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$); 离心速率单位用 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 或 g , 不用 rpm 。

在一个组合单位符号内不用斜线, 改用负幂次方表示, 例如 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 不能写为 mg/kg/d 或 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。量符号一般采用单个斜体拉丁字母或希腊字母, 如浓度 $C(\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$, 质量浓度 $\rho(\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$, 质量分数 W , 体积分数 V ; 相对分子质量 M_r , 相对原子质量 A_r ; 非物理量的单位 (如个、次、件、人等) 可用中文表示。具体执行可参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》第3版 (人民军医出版社2001年出版)。

——摘自本刊2017年投稿须知