

静脉补钙治疗骨质疏松症的疗效和安全性

叶盛开, 陈海英, 任霞, 温洁, 杜颖*, 苗新颖, 李雪, 张茹, 于莉, 张碧莹, 王冰冰
(解放军第967医院 内分泌科, 辽宁 大连 116021)

【摘要】目的:探讨静脉补钙治疗骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 的疗效和安全性。**方法:**选取 963 例 OP 患者, 分为对照组、口服补钙组、静脉补钙组和联合补钙组。补钙疗程均超过 2 年。对比 4 组患者的一般资料、骨密度 (bone mineral density, BMD)、疼痛、运动功能、相关生化指标、骨质疏松指标、颈动脉内膜中层厚度 (intima-media thickness, IMT) 的改变情况、关节置换手术率、脱牙率以及骨折、心脑血管病、腰椎间盘突出症 (lumbar disc herniation, LDH)、感染、恶性肿瘤的发病率。**结果:**4 组患者基线水平无显著性差异 ($P > 0.05$)。补钙治疗后, 4 组患者间的肝肾功异常、胆结石及肾结石、冠心病、心衰、心血管钙化、高钙血症及恶性肿瘤的发病率及 IMT 无显著性差异 ($P > 0.05$)。与对照组相比, 口服补钙组的腰椎和髋部 BMD 均明显升高 ($P < 0.05$), 碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、视觉模拟评分 (visual analogue scale, VAS)、Oswestry 功能障碍指数 (Oswestry disability index, ODI)、骨折发病率均显著下降 ($P < 0.05$), 而关节置换手术率、脱牙率以及心律失常 (早搏、心动过速、心房颤动)、LDH、感染及脑梗死的发病率在 2 组间无显著性差异 ($P > 0.05$); 与对照组和口服补钙组相比, 接受静脉补钙治疗的 2 组患者的腰椎和髋部 BMD 均明显升高 ($P < 0.01$), 而 ALP、VAS、ODI、骨折发病率、关节置换手术率、脱牙率以及心律失常、LDH、感染及脑梗死的发病率均显著下降 ($P < 0.01$); 静脉补钙组与联合补钙组的上述指标均无显著性差异 ($P > 0.05$)。**结论:**长期口服钙剂或者静脉补钙均是治疗骨质疏松症的有效方法, 其中静脉补钙的疗效更好。

【关键词】 静脉补钙; 口服补钙; 骨质疏松症

【中图分类号】 R977.5

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2019)10-0046-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.10.011

Clinical efficacy and safety of intravenous calcium for osteoporosis

YE Sheng-kai, CHEN Hai-ying, REN Xia, WEN Jie, DU Ying*, MIAO Xin-ying, LI Xue, ZHANG Ru, YU Li, ZHANG Bi-ying, WANG Bing-bing

(Department of Endocrinology, the 967th Hospital of PLA, Liaoning Dalian 116021, China)

【Abstract】 Objective: To analyze the clinical efficacy and safety of intravenous calcium for osteoporosis (OP). **Methods:** A total of 963 OP patients were divided into control group, oral calcium group, intravenous calcium group and combination calcium group. Calcium treatments lasted for more than 2 years. Medical record was collected to compare demographic data, changes in bone mineral density (BMD), improvements of pain and function, changes of biochemical parameters, OP parameters and intima-media thickness (IMT), fractures, rate of total arthroplasty and tooth loss, incidence of cardiovascular and cerebrovascular diseases, incidence of lumbar disc herniation (LDH), infection and tumors. **Results:** There was no group difference at baseline ($P > 0.05$). In the four groups, the incidence of liver and kidney abnormalities, gallstones and kidney stones, coronary heart disease (CHD), heart failure, cardiovascular calcification, hypercalcemia and tumors, and IMT had no statistically significant difference after 2 years of calcium treatment ($P > 0.05$). Compared to the control group, the BMDs of the lumbar vertebrae and hip in the oral calcium group were significantly increased ($P < 0.05$), alkaline phosphatase (ALP), visual analogue scale (VAS), Oswestry disability index (ODI), and incidence of fractures in the oral calcium group were significantly decreased ($P < 0.05$). There were no statistically significant differences between the rate of total arthroplasty and tooth loss, incidence of arrhythmia (premature beats, tachycardia, atrial fibrillation), LDH, infection and cerebral infarction of the

[收稿日期] 2019-01-11

[作者简介] 叶盛开, 男, 硕士, 副主任医师; 研究方向: 内分泌代谢性疾病; Tel: (0411)85841197; E-mail: yeshengkai@163.com

[通信作者] *杜颖, 女, 硕士, 主治医师; 研究方向: 内分泌代谢性疾病; Tel: (0411)85841384; E-mail: duyuing1984aa@aliyun.com

control group and oral calcium group ($P>0.05$). Compared to the control group and the oral calcium group, the BMDs of the lumbar vertebrae and hip in the intravenous calcium group and combination anti-osteoporosis group were significantly increased ($P<0.01$), ALP, VAS, ODI, incidences of fractures, rate of total arthroplasty and tooth loss, incidence of arrhythmia, LDH, infection and cerebral infarction in the intravenous calcium group and combination anti-osteoporosis group were significantly decreased ($P<0.01$). There was no significant difference between the intravenous calcium group and combination calcium group ($P>0.05$). **Conclusion:** Long-term administration of oral calcium or intravenous calcium is effective for the treatment of OP, and the clinical efficacy of intravenous calcium is better.

【Key words】 intravenous calcium; oral calcium; osteoporosis

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是骨密度降低和骨脆性增加的一种全身性骨代谢疾病^[1]。随着人口老龄化日趋严重, OP 及骨质疏松性骨折的发病率随之增高。令人担忧的是, 青少年的 OP 及骨质疏松性骨折也越来越多^[2-3]。甚至是即使发生了骨质疏松性骨折, 进行有效抗骨质疏松治疗的比例也较低^[4]。研究表明, 钙剂能有效提高骨密度^[5], 也是 OP 防治的基础药物, 充足的钙补充对维护骨骼健康具有重要作用^[6]。目前, 治疗 OP 的钙剂主要是口服, 对于通过静脉补钙抗骨质疏松治疗, 国内外的相关研究和报道较少。本研究探讨静脉补钙抗骨质疏松治疗的疗效及安全性, 为合理有效治疗 OP 提供临床参考及循证依据。

1 资料与方法

1.1 资料

以 2011 年 1 月至 2016 年 9 月在解放军第 967 医院诊治的 963 例 OP 患者为研究对象。纳入标准: ①符合世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 的 OP 的诊断标准^[7]; ②同意参与本研究; ③入组前至少 3 个月未服用任何激素类及其他影响骨代谢的药物, 未经抗骨质疏松正规治疗; ④基础疾病平稳, 不影响 OP 的治疗和观察; ⑤年龄 ≥ 18 岁。排除标准: ①存在智力、精神、认知功能障碍; ②服用可能影响骨代谢的药物; ③高钙血症; ④心衰; ⑤妊娠。本研究经医院伦理委员会同意并批准。

1.2 方法

1.2.1 分组方法 按照随机数字表法分为对照组、口服补钙组和静脉补钙组, 联合补钙组。

1.2.2 治疗方法 对照组无任何抗骨质疏松症的治疗; 口服补钙组患者每天口服钙尔奇 D (生产厂家: 美国惠氏制药有限, 规格: 每片含碳酸钙 1.5 g, 元素钙 600 mg) 1 片; 静脉补钙患者每天静脉

滴注 10% 的葡萄糖酸钙注射液 (生产厂家: 河北天成药业股份有限公司, 规格: 10 mL, 元素钙 94.7 mg) 1 支, 10 d 为一个疗程, 每个季度治疗 1 个疗程。如果有严重骨质疏松和脆性骨折病史, 第 1 个季度每月治疗 1 个疗程, 后续每季度 1 个疗程, 每年最多 6 个疗程; 联合补钙组的患者静脉补钙疗程同静脉补钙组, 其余时间口服补钙同口服补钙组, 静脉补钙和口服补钙不同时进行。所有患者均不应应用其他类抗骨质疏松药物。补钙的疗程均超过 2 年。

1.2.3 观察指标 所有纳入的患者除了进行基础的临床化验检查及骨质疏松症的相关化验检查外, 还在治疗前、治疗 2 年后进行疼痛评估及活动障碍评估; 治疗后检测骨密度 (bone mineral density, BMD) 和颈动脉内膜中层厚度 (intima-media thickness, IMT) 的改变情况, 以及骨折发病率、关节置换手术率、脱牙率以及心律失常、LDH、感染及脑梗死的发病率和其他不良反应发生情况。①视觉模拟评分和 Oswestry 功能障碍指数 (Oswestry disability index, ODI): 分别记录患者治疗前后的视觉模拟评分 (visual analogue scale, VAS) 和 ODI^[8]。②BMD: 采用双能 X 线检测腰椎 L1-4、全髋的 BMD, 分别记录患者治疗前后的 BMD。③IMT: 分别测量左右两侧颈总动脉分叉处向上 1 cm 处、颈动脉部、颈内动脉起始端近端 1 cm 处共 6 个部位后壁内中膜后取平均值, 治疗前后对比各组的 IMT 变化情况。④心血管钙化检测及评估: 螺旋 CT 评估冠状动脉钙化, 并采用 Agatston 评分量化^[9], 总分由 4 个解剖部位 (左主干、左前降支、左回旋支、右冠状动脉) 各自病变的分值相加并进行分级 (0 ~ 10 分为无钙化; 11 ~ 100 分为轻度钙化; 101 ~ 400 分为中度钙化; 401 ~ 1000 分为重度钙化; > 1000 分为极重度钙化)。采用腹部侧位 X 线平片评估腹主动脉钙化, 并采用 24 分半定量法^[10] (根据腹主

动脉前后壁的钙化范围分别给予0~3分, 总分为24分。0分为无钙化, 1~4分为轻度钙化; 5~15分为中度钙化; 16~24分为重度钙化。采用超声心动图评价心脏瓣膜钙化, 在心脏瓣膜上发现>1 mm的强回声, 即认为存在瓣膜钙化^[11], 并评定分级——只有单一瓣膜出现钙化灶, 大小在1~3 mm之间, 评定为轻度钙化; 瓣膜出现3~5 mm的钙化灶, 或者为两个以上瓣膜出现1~3 mm大小的钙化灶, 评定为中度钙化; 瓣膜的钙化灶 ≥ 5 mm, 或者为2个以上瓣膜出现3~5 mm的钙化灶, 评定为重度钙化。统计治疗2年后新发钙化(程度达到轻度钙化)和分级程度增加的患者, 计算心血管钙化的发病率。

1.3 统计分析

所有数据均采用SPSS 19.0统计软件分析处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计量资料组间比较采用 t 检验, 计数资料用率(%)表示, 计数资料组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共观察患者963例, 其中对照组263例, 口服

补钙组227例, 静脉补钙组235例, 联合补钙组238例。对照组失访74例; 口服补钙组31例未执行治疗方案被排除, 失访25例; 静脉补钙组14例未执行治疗方案被排除, 失访15例; 联合补钙组43例未执行治疗方案被排除, 失访17例, 最终744例患者完成研究, 获得完整资料。4组患者的一般特征、体质指数(body mass index, BMI)、基础疾病患病情况、烟酒史等差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表1。

2.2 4组患者生化指标及某些疾病的发病情况比较

治疗后, 4组患者间的肝功能异常(转氨酶及胆红素升高超过正常值范围)、肾功能异常(尿素或者肌酐升高超过正常值范围)、甲状旁腺激素异常($\leq 11 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 或(和) $\geq 67 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$)、降钙素异常($\geq 5 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$)、胆结石(胆结石新发或者较前一次检查增多)及肾结石(肾结石新发或者较前一次检查增多)、冠心病、心衰、心血管钙化、高钙血症(血钙数值经过白蛋白校正)及恶性肿瘤的发病率的改变均无显著性差异($P > 0.05$), 见表2, IMT值差异亦无统计学意义[对照组: $(0.12 \pm 0.02) \text{ mm}$, 口服补钙组: $(0.11 \pm 0.02) \text{ mm}$, 静脉补钙组: $(0.09 \pm 0.02) \text{ mm}$, 联合补钙组: $(0.10 \pm 0.01) \text{ mm}$, $F = 0.454$, $P > 0.05$]。

表1 4组患者的一般资料比较

项目	对照组($n = 189$)	口服补钙($n = 171$)	静脉补钙($n = 206$)	联合补钙($n = 178$)	t/χ^2 值	P 值
性别					1.273	0.669
男	52	50	57	49		
女	137	121	149	129		
年龄(岁)	51.80 ± 13.60	52.50 ± 14.10	53.30 ± 14.80	54.20 ± 14.50	0.775	0.834
BMI($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	23.70 ± 3.11	23.30 ± 2.57	24.10 ± 3.05	24.20 ± 3.32	0.872	0.613
饮酒[$n(\%)$]	32(16.9)	30(17.5)	34(16.5)	29(16.3)	2.013	0.381
吸烟[$n(\%)$]	30(15.9)	23(13.5)	31(15.0)	25(14.0)	2.314	0.186
25(OH)D($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	19.53 ± 5.07	21.23 ± 4.67	21.22 ± 6.03	19.94 ± 5.87	0.247	0.755
高脂血症[$n(\%)$]	69(36.5)	60(35.1)	76(36.9)	67(37.6)	1.347	0.447
高血压病[$n(\%)$]	58(30.7)	51(29.8)	69(33.4)	61(34.3)	0.177	0.731
糖尿病[$n(\%)$]	83(43.9)	71(41.5)	96(46.6)	83(46.6)	0.148	0.735
腰椎BMD($\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$)	0.765 ± 0.132	0.758 ± 0.154	0.762 ± 0.144	0.761 ± 0.128	0.466	0.682
髋部BMD($\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$)	0.721 ± 0.127	0.708 ± 0.149	0.720 ± 0.173	0.719 ± 0.143	0.356	0.737
ALP($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	83.47 ± 3.22	84.19 ± 3.25	83.96 ± 3.14	84.25 ± 2.88	0.536	0.842
VAS	6.28 ± 1.53	6.22 ± 1.84	6.47 ± 1.75	6.33 ± 1.66	1.238	0.55
ODI	24.59 ± 3.34	24.82 ± 3.59	25.41 ± 3.73	25.44 ± 4.02	0.542	0.791

2.3 4 组患者骨质疏松症指标及某些疾病的发病情况比较

治疗后, 与对照组相比, 口服补钙组的腰椎和髌部 BMD 均明显升高 ($P < 0.05$), ALP、VAS、ODI、脆性骨折的发病率均显著下降 ($P < 0.05$), 关节置换手术率、脱牙率以及心律失常 (早搏、心动过速、心房颤动)、LDH、感染 (呼吸系统、泌尿系统或皮肤发生过需要药物干预的感染的人数比例) 及脑梗死 (包括腔隙性脑梗死) 的发病率 2 组间无显著性差异 ($P > 0.05$); 与对照组相比, 接受静脉补钙治疗的 2 组患者的腰椎和髌部 BMD 均明

显升高 ($P < 0.01$), ALP、VAS、ODI、骨折发病率、关节置换手术率、脱牙率 (牙齿脱落的患者的比例) 以及心律失常、LDH、感染及脑梗死的发病率均显著下降 ($P < 0.01$); 与口服补钙组相比, 接受静脉补钙治疗的 2 组患者的腰椎和髌部 BMD 均显著升高 ($P < 0.01$), 而 ALP、VAS、ODI、骨折发病率、关节置换手术率、脱牙率以及心律失常、LDH、感染及脑梗死的发病率均显著下降 ($P < 0.01$); 静脉补钙组与联合补钙组的上述指标均无显著性差异 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 2 4 组患者的生化指标及某些疾病发病情况比较 [$n(\%)$]

项目	对照组	口服补钙组	静脉补钙组	联合补钙组	χ^2 值	P 值
肝功能异常	14(7.4)	13(7.6)	16(7.8)	14(7.9)	0.873	0.762
肾功能异常	11(5.8)	10(5.8)	11(5.3)	9(5.1)	0.653	0.924
胆结石	17(9.0)	17(9.9)	16(7.8)	13(7.3)	0.013	0.927
肾结石	12(6.3)	11(6.4)	10(4.8)	9(5.1)	0.162	0.725
甲状旁腺素	3(1.6)	4(2.3)	4(1.9)	3(1.7)	0.174	0.681
降钙素	5(2.6)	5(2.9)	6(2.9)	4(2.2)	0.216	0.438
冠心病	7(3.7)	7(4.1)	6(2.9)	8(4.5)	0.339	0.756
心衰	14(7.4)	11(6.4)	12(5.8)	9(5.1)	0.458	0.573
高钙血症	6(3.2)	5(2.9)	6(2.9)	5(2.8)	0.339	0.617
心血管钙化	23(12.1)	21(12.3)	24(11.6)	22(12.4)	0.006	0.945
恶性肿瘤	5(2.6)	6(3.5)	5(2.4)	4(2.2)	0.474	0.586

表 3 4 组患者的骨质疏松症指标及某些疾病的发病情况比较

项目	对照组	口服补钙组	静脉补钙组	联合补钙组
ALP($U \cdot L^{-1}$)	83.47 \pm 3.22	70.44 \pm 3.28 [*]	56.89 \pm 2.27 ^{*Δ}	57.60 \pm 3.11 ^{*Δ}
VAS	6.28 \pm 1.53	4.59 \pm 1.13 [*]	2.07 \pm 0.79 ^{*Δ}	2.11 \pm 0.86 ^{*Δ}
ODI	24.59 \pm 3.34	18.91 \pm 3.11 [*]	9.72 \pm 2.16 ^{*Δ}	10.07 \pm 2.23 ^{*Δ}
腰椎 BMD($g \cdot cm^{-2}$)	0.747 \pm 0.139	0.771 \pm 0.153 [*]	0.842 \pm 0.180 ^{*Δ}	0.855 \pm 0.192 ^{*Δ}
髌部 BMD($g \cdot cm^{-2}$)	0.711 \pm 0.142	0.780 \pm 0.171 [*]	0.883 \pm 0.169 ^{*Δ}	0.865 \pm 0.177 ^{*Δ}
LDH [$n(\%)$]	43(22.8)	39(22.8)	19(9.2) ^{*Δ}	17(9.6) ^{*Δ}
骨折 [$n(\%)$]	29(15.3)	21(12.3) [*]	15(7.3) ^{*Δ}	13(7.6) ^{*Δ}
关节置换 [$n(\%)$]	12(6.3)	11(6.4)	4(1.9) ^{*Δ}	3(1.7) ^{*Δ}
脱牙 [$n(\%)$]	36(20.2)	30(17.5)	19(9.2) ^{*Δ}	17(9.6) ^{*Δ}
心律失常 [$n(\%)$]	22(11.6)	19(11.1)	8(3.9) ^{*Δ}	6(3.4) ^{*Δ}
感染 [$n(\%)$]	71(37.6)	63(36.8)	34(16.5) ^{*Δ}	30(16.9) ^{*Δ}
脑梗死 [$n(\%)$]	32(16.9)	28(16.4)	18(8.7) ^{*Δ}	16(9.0) ^{*Δ}

注: * 与对照组相比, 差异有统计学意义; Δ 与口服补钙组相比, 差异有统计学意义

3 讨论

正常成人每天需要摄入的钙量约 1000 mg, 而我国人均每天膳食钙的摄入量接近 400 mg^[12], 需额外补充钙制剂约 600 mg。因此本研究中, 采用每片可提供元素钙 600 mg 的碳酸钙作为口服补钙的药物。口服钙制剂中的钙在人体的吸收率约为 30%^[13], 因此静脉补充的钙剂本研究采用的是每支可提供元素钙 94.7 mg 的葡萄糖酸钙注射液, 单日静脉注射的元素钙少于口服钙制剂可能吸收入体内的元素钙剂量。静脉补钙的时长没有任何以往的经验可供参考, 主要是基于 OP 患者的病情、临床症状和患者的意愿而确定为每年进行 4~6 个疗程。

与对照组和口服补钙组相比, 接受静脉补钙治疗患者的腰椎 BMD 和髋部 BMD 均明显升高, 而 ALP、VAS、ODI、骨折发病率、关节置换手术率、脱牙率均显著下降, 静脉补钙显示出了明显的优势。分析可能的因素: 首先, 影响口服钙吸收的因素较多^[14], 主要包括钙盐本身因素、制剂因素、机体的内环境及理化状况、食物因素等。其次, 有研究认为在骨钙代谢平衡的情况下, 摄入的钙在肠道吸收后基本不进入骨骼的钙库^[15], 口服补钙不能减少骨质疏松性骨折的发病率^[16], 与本研究结论一致。此外, 由于人体内存在极为灵敏迅速的钙平衡调节系统, 血钙浓度的瞬间增高, 可以促进降钙素的分泌和甲状旁腺激素的下降, 有利于钙转移入骨骼的钙库。

维生素 D 增加肠道对钙磷的吸收^[17], 而人体往往处于维生素 D 缺乏的状态^[18], 因而显著影响口服补钙的抗骨质疏松治疗的效果。本研究中 4 组患者的维生素 D 的水平差异无统计学意义 ($P < 0.05$), 都处于维生素 D 缺乏的状态, 与前人研究结论一致^[19]。因此, 在本研究的治疗方案中, 口服补钙组患者选用的口服钙尔奇 D 每片含 125 IU 的维生素 D₃, 就是为了口服补钙的同时一定程度上弥补维生素 D 缺乏的情况; 鉴于单纯静脉补钙组患者应用的钙剂可以直接入血, 并没有让患者同时服用维生素 D。研究结果提示: 无论是单纯静脉补钙组还是联合补钙组 (同样口服钙尔奇 D) 的抗骨质疏松治疗效果, 均明显优于单纯口服补钙组, 因此笔者考虑, 虽然患者所用的口服钙尔奇 D 每片含 125 IU 的维生素 D₃, 但是相对于正常人体每天需要超过 1000 IU 的维生素 D₃^[20], 这样少的维生素 D 含量对

于促进口服钙的吸收作用非常有限, 与相关的研究报道一致^[17]。

OP 是腰椎间盘突出症的高危因素^[21]。本研究中, 与对照组和口服钙组相比, 2 组接受静脉补钙患者 LDH 发生率均显著下降。提示 OP 患者无论是否伴有 LDH, 均应给予积极的抗骨质疏松症治疗, 无论是防治 LDH, 还是改善症状, 都有很好的效果。近年来, OP 导致的感染性疾病的发病率逐渐增加^[22], 认为可能的机制是钙在促炎反应中起着重要作用^[23]。本研究中, 静脉注射钙治疗的 2 组患者感染发生率明显下降, 提示积极抗骨质疏松症治疗可能增强机体的抵抗力。

长期补充钙剂对于心血管的安全性一直备受关注^[24], 本研究提示抗骨质疏松治疗过程中, 无论是口服补钙和静脉补钙, 均未增加心血管钙化及其他心血管病的发病风险, 且与对照组相比, 接受静脉补钙治疗患者的心律失常的发病率显著下降, 考虑静脉补钙有一定的潜在心血管获益。近年来, 人们也在探讨长期补钙是否会导致结石的发病率增加^[25]。本研究表明, 无论是口服补钙和静脉补钙, 均未增加胆结石和肾结石的发病风险。本研究中, 与对照组相比, 口服补钙组的脑梗死发病率无显著性差异, 与有些研究结论一致^[26]。与对照组和口服补钙组相比, 接受静脉补钙的患者的脑梗死发病率明显下降, 虽然机制不明, 考虑与静脉补钙显著增加骨密度及明显改善功能障碍有关。静脉补钙的作用机理以及对糖尿病、高血压病的发病率等方面的影响还有待于进一步研究。

【参考文献】

- [1] Ahmed S F, Elmantaser M. Secondary osteoporosis[J]. Endocr Dev, 2009, 16: 170-190.
- [2] 秦集斌, 宋洁富, 薛旭红. 原发性骨质疏松症的病因学研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(4): 511-514.
- [3] Chin Y C, Norazlina M, Soelaiman I N, et al. A review of knowledge, belief and practice regarding osteoporosis among adolescents and young adults[J]. Int J Environ Res Public Health, 2018, 15(8): 1727.
- [4] Wang O, Hu Y, Gong S, et al. A survey of outcomes and management of patients post fragility fractures in China[J]. Osteoporosis Int, 2015, 26(11): 2631-2640.
- [5] Silk L N, Greene D A, Baker M K. The effect of calcium and vitamin D supplementation on bone health of male jockeys[J]. J Sci Med Sport, 2017, 20(3): 225-230.

- [6] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南[J]. 中华骨质疏松及骨矿盐疾病杂志, 2017, 10(5):413-444.
- [7] Genant H K, Cooper C, Poor G, et al. Interim report and recommendations of the World Health Organization task-force for osteoporosis[J]. *Osteoporosis Int*, 1999, 10(3):259-264.
- [8] 刘凯, 沈绍勇, 王锐. 经皮椎间孔镜靶向穿刺技术治疗单节段腰椎间盘突出症的体会[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2017, 14(6):30-33.
- [9] John H O, Shannon F G, Lisa S F, et al. Severe coronary artery calcification are associated with ischemia in patients undergoing medical therapy [J]. *J Nucl Cardiol*, 2016, 14(3):341-346.
- [10] Byoung H C, Han R, Eul S J, et al. Circulating S100A12 levels are associated with progression of abdominal aortic calcification in hemodialysis patients[J]. *PLoS One*, 2016, 11(2):e0150145.
- [11] 尹飞挺, 周婷婷, 周岩, 等. 腹膜透析患者心血管钙化的发生率及影响因素[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2015, 24(5):435-440.
- [12] 中国心血管病研究杂志编辑部. 中国居民营养与健康状况[J]. 中国心血管病研究杂志, 2004, 12(12):8-11.
- [13] 吕慧玲. 合理补钙与骨质疏松的预防[J]. 科技资讯, 2011(7):247.
- [14] 孙志强. 口服钙制剂的合理选择与应用[J]. 中国实用医刊, 2006, 33(19):52-53.
- [15] 党凤. 钙制剂的应用及质量评估[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2008, 25(4):508-509.
- [16] Zhao J G, Zeng X T, Wang J, et al. Association between calcium or vitamin d supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA*, 2017, 318(24):2466-2482.
- [17] Szamosi S, Horváth Á, Szekanez Z, et al. Vitamin D metabolism and osteoporosis in systemic sclerosis [J]. *Orvosi Hetilap*, 2017, 158(32):1252-1258.
- [18] Yi C H, Wen C L, Cai M Z, et al. Role of vitamin D in uremic vascular calcification[J]. *Bio Med Research International*, 2017, 13. DOI:10.1155/2017/2803579.
- [19] Zhang M L, Li P, Zhu Y F, et al. Higher visceral fat area increases the risk of vitamin D insufficiency and deficiency in Chinese adults[J]. *Nutrition & Metabolism*, 2015, 12(1):1-14.
- [20] Holick M F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health[J]. *Mayo Clin Proc*, 2006, 81(3):353-373.
- [21] Tiang P, Ma X L, Wang T, et al. The correlation between osteoporosis and lumbar disc herniation [J]. *J Pract Med*, 2014, 30(24):3941-3943.
- [22] Xue F, Goli V, Petraro P, et al. Marginal structural model to evaluate the association between cumulative osteoporosis medication and infection using claims data [J]. *Osteoporosis Int*, 2017, 28(10):2893-2901.
- [23] Noble A, Truman J P, Vyas B, et al. The balance of protein kinase C and calcium signaling directs T cell subset development [J]. *J Immunol*, 2000, 164(4):1807-1813.
- [24] Chung M, Tang A M, Newberry S J. Calcium intake and cardiovascular disease risk [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(9):686-687.
- [25] Ferraro P M, Curhan G C, D'Addessi A, et al. Risk of recurrence of idiopathic calcium kidney stones; analysis of data from the literature[J]. *J Nephrol*, 2017, 30(2):227-233.
- [26] Kong S H, Kim J H, Hong A R, et al. Dietary calcium intake and risk of cardiovascular disease, stroke, and fracture in a population with low calcium intake [J]. *Am J Clin Nutr*, 2017, 106(1):27-34.

(本文编辑:杨昕)

(上接第23页)

- [26] FDA. Samsca (tolvaptan): drug safety communication -FDA limits its duration and usage due to possible liver injury leading to organ transplant or death[EB/OL]. (2013-05-20) [2019-06-25]. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm350185.htm>.
- [27] Imamura T, Kinugawa K. Urine aquaporin-2; a promising marker of response to the arginine vasopressin type-2 antagonist, tolvaptan in patients with congestive heart failure[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(1):105.
- [28] Imamura T, Kinugawa K, Fujino T, et al. Increased urine aquaporin-2 relative to plasma arginine vasopressin is a novel marker of response to tolvaptan in patients with decompensated heart failure[J]. *Circ J*, 2014, 78(9):2240-2249.
- [29] Imamura T, Kinugawa K, Komuro I. Tolvaptan prolongs blockage of the vasopressin type II receptor over 24 hours in responders with stage D heart failure[J]. *Int Heart J*, 2016, 57(1):41-46.
- [30] Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, et al. Novel criteria of urine osmolality effectively predict response to tolvaptan in decompensated heart failure patients-association between non-responders and chronic kidney disease[J]. *Circ J*, 2013, 77(2):397-404.
- [31] Imamura T, Kinugawa K, Minatsuki S, et al. Urine osmolality estimated using urine urea nitrogen, sodium and creatinine can effectively predict response to tolvaptan in decompensated heart failure patients[J]. *Circ J*, 2013, 77(5):1208-1213.

(本文编辑:杨昕)