

维生素 D 影响双磷酸盐类药物治疗抗骨质疏松效果的研究进展

张宇博综述,王岩松审校

【摘要】 随着年龄增长,维生素 D 缺乏症与骨质疏松症的发病率显著增加。骨密度和骨转换标志物检测为目前应用于骨质疏松症诊断与治疗监测的主要方法。临床上主要应用双磷酸盐类(BPs)药物治疗骨质疏松症。近年来随着对维生素 D 缺乏症及骨质疏松症研究的深入,发现其血清维生素 D 水平可影响 BPs 抗骨质疏松药物疗效;由于维生素 D 合成受制于光照,血清维生素 D 的水平与纬度有显著关系。文章现就维生素 D 影响 BPs 治疗骨质疏松症的研究进展进行综述。

【关键词】 骨质疏松症;治疗;维生素 D;双磷酸盐;影响

【中图分类号】 R681 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2018)03-0271-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2018.03.012

0 引言

中国已步入老龄化社会,中国目前 60 岁以上人口占总人口比例为 15.5%,超过世界卫生组织规定的 7%^[1-2]。骨质疏松症发病率与年龄呈明显正相关,据调查显示中国 60 岁以上女性骨质疏松发病率达 46.38%,达到 4 900 万^[3]。可见骨质疏松症是目前我国急需解决的问题。同时老年人中维生素 D 缺乏症极为常见^[4-5]。老年人因缺乏日照以及摄入和吸收障碍常有维生素 D 缺乏,继而增加了维生素 D 缺乏症的发病率从而导致骨质疏松,而骨质疏松症又会进一步缩短户外活动时间,从而造成骨量持续下降的恶性循环。因此对维生素 D 以及骨质疏松症的研究急需进一步深入。临床上主要应用双磷酸盐类(bisphosphonates, BPs)药物治疗骨质疏松症。近年研究发现血清维生素 D 水平可影响双磷酸盐类药物 BPs 的疗效,同时血清维生素 D 又受地理因素影响。现就维生素 D 对 BPs 抗骨质疏松疗效影响的研究进展作一综述。

1 骨质疏松症的诊治

1.1 骨质疏松症的诊断

1.1.1 骨密度(bone mineral density, BMD)

BMD 作为传统检测手段早已作为骨质疏松症诊断的金标准应用于临床,同时以骨转换标志物(bone turnover markers, BTM)为代表的生化检查可作为辅助进行鉴别诊断。

根据世界卫生组织 2004 年发布的诊断标准:绝经后女性和 50 岁以上男性使用双能 X 线(dual Energy X-ray Absorptiometry, DXA)测得的股骨颈 BMD,参照白种人年轻女性峰值骨量减少 2.5 个标准差(-2.5SD)及以上,作为骨质疏松症的诊断标准。由于黄种人峰值骨量低于白种人等原因,国内也推荐使用低于峰值骨量 2 个标准差(-2.0SD),或者骨量下降 25%作为诊断标准^[6]。

1.1.2 BTM BTM 是在骨重塑的不同阶段由成骨细胞(osteoblast, OB)和破骨细胞(osteoclast, OC)产生、释放的蛋白质或基质降解产物。它在评估在一段时间内,药物和疾病等因素对骨形成与骨吸收的效率的影响方面有很大用处^[7]。BTM 只可作为辅助进行鉴别诊断,不能用于骨质疏松症的确诊。国际骨质疏松基金会(International Osteoporosis Foundation, IOF)推荐将成骨指标 P1NP(N-terminal propeptide of type 1 Precollagen)和破骨指标 β -CTX

作者单位:150081 哈尔滨,哈尔滨医科大学附属第一医院骨五科
(张宇博、王岩松)

通信作者:王岩松, E-mail: WYS1975@163.com

(type I collagen cross-linked C-telopeptide) 作为两个敏感性较好的 BTM 应用于临床^[8]。

BMD 和 BTM 在兼具诊断功能的同时,作为传统和新兴的两种检测方法,可连同骨折风险性一起作为骨质疏松治疗的目标参数,影像学 and 生化监测相互协同,使骨质疏松的治疗更加立体化。

1.2 骨质疏松症的治疗 在治疗方面存在基础治疗与药物干预治疗之分。现阶段骨质疏松的治疗是在以调节生活方式,补充钙剂、维生素 D 剂治疗基础上,进行以抗骨吸收为靶点的 BPs 治疗。这些治疗中,钙和维生素 D 的补充始终作为高优先级的原则进行辅助治疗。

1.2.1 基础措施 骨骼健康的建议:①充足的钙和维生素 D 的摄入。钙 1000~1200 mg/d,分次服。维生素 D 800~1200 IU/d;②规律的负重和肌肉锻炼;③严格限烟限酒;④严防摔倒^[2]。

1.2.2 药物干预 抗骨松药物按作用机制可包括抗骨吸收剂,促骨形成剂,传统中药等,目前 BPs 药物是抗骨吸收剂的主体^[9]。BPs 可与骨矿物质牢固结合的能力使它们具备了可被靶器官摄取的独特属性。其特殊的 P-C-P 分子结构可使 BPs 与骨矿盐牢固结合并难以被降解,在体内发挥抑制骨吸收,降低骨转换率的功能。Nancollas 等^[10]通过实验得出结论,各种 BPs 的亲合力从弱到强依次为:氯膦酸二钠<依替膦酸钠<利塞膦酸钠<伊班膦酸钠<阿伦膦酸钠<唑来膦酸钠。唑来膦酸钠在良好的抑制骨吸收的同时,不会引起骨矿化障碍,是目前公认作用最强的 BPs^[11-12]。

2 维生素 D 对 BPs 抗骨质疏松疗效的影响及其机制

维生素 D 是调节钙磷代谢的重要激素,是典型的骨代谢调控激素。它可促进小肠和肾小管对钙磷的重吸收,促进骨矿物质动员,广泛参与骨代谢和机体细胞代谢。维生素 D 缺乏症在全球范围趋于流行化^[13]。在中国维生素 D 缺乏的问题相当普遍,即便在高钙饮食、高辐射量光照地区同样如此,如果采用血清 25-羟基维生素 D [$25(\text{OH})\text{D}$] < 50 nmol/L (20 ng/mL) 对此病症加以界定,大部分区域调研发现,患此病症几率在 60% 以上;若由 $25(\text{OH})\text{D}$ < 75 nmol/L (30 ng/mL) 对此病症加以界定,大部分区域调研发现,患此病症几率在 90% 以

上^[14]。近年研究发现,维生素 D 还可作用于 OB 和软骨细胞表面的维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR),起到调节骨稳态的作用。并且维持适宜水平的血清维生素 D 浓度可使抗骨质疏松治疗达到最大疗效^[15]。

2.1 维生素 D 对 BPs 抗骨质疏松疗效的影响

2.1.1 维生素 D 可提高无药物应答的 Bps 使用者的 BMD 并非所有骨质疏松患者都会对 Bps 产生应答,在关于接受依替膦酸钠和阿伦膦酸钠治疗的患者中,尚有 15% 和 5% 的 Bps 使用者 BMD 水平仍持续下降^[16]。Cairolì 等^[17]在后续研究中报道多达 25% 的患者对 Bps 产生了低预期的 BMD 应答。Adami 等^[18]指出这种不充分的治疗应答系未在基础治疗中充分补充维生素 D 所致。Heckman 等^[16]发现在对 Bps 无应答患者加用 1 年的维生素 D 1000 IU/d 辅助治疗后,患者的腰椎 BMD 上升了 2.19%,而加用辅助治疗前患者的 BMD 较正式开始抗骨质疏松治疗时下降了 0.55%,实验证实对于 Bps 治疗无效的患者,应用维生素 D 协同治疗可有效提升腰椎 BMD。但研究者尚未找到维生素 D 可改善 Bps 患者 BMD 恢复情况的确实依据^[16]。

2.1.2 维生素 D 对 Bps 疗效的易化作用 伴随着研究的持续进展越来越多的证据指出维生素 D 可有效提升 Bps 的疗效。Mastaglia 等^[18]研究发现去维生素 D 喂养可明显弱化 Bps 治疗大鼠骨质疏松的效果。Adami 等^[19]及其团队就接受阿伦膦酸钠、利塞膦酸钠、雷洛昔芬等药物治疗的骨质疏松患者展开研究,发现相较于维生素 D 缺乏组 [$25(\text{OH})\text{D}$ < 20 ng/L], 维生素 D 正常组患者的 BMD 变化要高 3~5 倍,骨折发生率低 1.5 倍,类似研究也支持这一观点,其中之一指出普遍存在的维生素 D 缺乏可降低骨密度对阿伦膦酸钠治疗的反应^[20]。基于以上理论, Mosali 等^[21]就维生素 D 对唑来膦酸钠的疗效展开研究,不仅验证了适宜浓度的维生素 D 可显著提升唑来膦酸钠的疗效,而且发现维生素 D 缺乏引起的继发性甲状旁腺亢进可明显降低唑来膦酸钠治疗的有效率。

在临床上维生素 D 往往与钙剂合用。很难分辨出维生素 D 和钙剂对于易化疗效的区别, Bonnick 等^[22]将接受阿伦膦酸钠治疗的患者分为阿伦膦酸钠、阿伦膦酸钠+维生素 D、阿伦膦酸钠+钙剂,发现阿伦膦酸钠+维生素 D 组的 BMD 变化要

高于阿仑膦酸钠组和阿仑膦酸钠+钙剂组,而阿仑膦酸钠和阿仑膦酸钠+钙剂无明显差异,可见辅助治疗中是维生素 D 主要起到易化 Bps 疗效作用。维生素 D 可改善肌肉功能,增强肌肉收缩速度,增加机体协调性。因此在治疗上维生素 D 还可协同 Bps 降低跌倒风险^[23]。

部分研究指出,维生素 D 与 Bps 无明显相关性,后续研究解释可能研究样本维生素 D 水平过高,使 Bps 的疗效达到平台期有关^[24]。并且此类研究利用口服双磷酸盐进行研究,受试者的依从性成为实验不可控的干扰因素。

2.1.3 维生素 D 易化 Bps 的最适浓度 越来越多的研究者在探寻使 Bps 发挥最大疗效的维生素 D 浓度,通过对 1515 名绝经后女性研究对象进行试验,Adami 等^[19]发现,所有研究对象在经过抗骨吸收药物平均 13y 治疗期后,25(OH)D \geq 20 ng/mL 患者新发骨折率达 8.8%,在全髌骨密度、腰椎骨密度、股骨颈骨密度 3 指标分别提升了 1.88%、2.3%和 0.93%;25OH 低于 20 ng/mL 患者则新发骨折率为 12.3%,全髌骨密度只增多了 0.13%,腰椎骨密度与股骨颈骨密度则有所下降,程度分别为 0.54%和 1.13%^[19]。在应用阿仑膦酸钠来促进骨密度增大方面,Ishijima 等^[25]提出使此药物起效的最低剂量的 25(OH)D 浓度为 25 ng/mL,经过半年治疗,此参数在 25 ng/mL 以下患者腰椎骨密度至提升了 3.3%,但是,此参数 \geq 25 ng/mL 患者,腰椎骨密度则提高了 6.8%。在采取双膦酸盐疗法方面,Carmel 等^[26]提出 25(OH)D \geq 33 ng/mL 能够实现最好治疗效果,在治疗有效率上,可相比未实施此疗法时,提升了 4.5 倍。故而,保守判断血清 25(OH)D \geq 30 ng/mL(或 33 ng/mL)这一水平下,维生素 D 可能效能最强,以及双膦酸盐可能达最好治疗效果^[27]。造成维生素 D 及其代谢物对 BPs 疗效的良性影响的机制尚不明确,现阶段主要有 2 种理论:自分泌/旁分泌途径与内分泌途径。

第一种机制:维生素 D 可通过自分泌/旁分泌方式直接发挥作用^[28]。从而使处于最适浓度的维生素 D 与 BPs 协同作用,维持骨骼矿化并减少 OC 对骨骼的吸收。相关体外实验证实维生素 D 可通过促进 OB 成熟,并表达与骨矿化相关的基因来增强骨骼的矿化^[29]。此外,在血清 1,25-二羟维生素 D₃[1,25(OH)₂D₃]浓度充足时 OC 活性将有所降

低,后续文献指出维生素 D 可显著降低核因子 κ B 受体活化因子配体(receptor activator for nuclear factor- κ B ligand, RANKL)表达,阻碍骨重构的信号转导^[30-31]。同时,经由对骨保护蛋白(osteoclastogenesis inhibitory factor, OPG)/核因子 κ B 受体活化因子(receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK)/RANKL 这一信号通路施以干预,实现对骨稳态的调节³²。

维生素 D 对骨转换过程中的不同细胞的作用各异。①1,25(OH)₂D₃/VDR 对 OC 的调控:OC 属于多核巨细胞,具备高度分化特征。OC 是机体中仅有的进行骨吸收的细胞,在很大程度上影响着骨骼平衡与发育。在机体骨矿代谢中,作为调节因子,维生素 D 与此物质代谢物起着关键作用,可经由诸多渠道对 OC 分化和活性施以间接(或直接)介导,同时发挥双向调控效能,即若浓度在生理水平以下,会使 OC 活性减弱与 OC 分化受抑;反之会对其介导的骨吸收效应加以强化,同时可见剂量依赖性特征。现已明确,1,25(OH)₂D₃能够结合其受体 VDR,实现使 RANKL 表达增强目的。通过分析基因芯片证实,在增强 RANKL 表达上,1,25(OH)₂D₃作用机制可能为使 Kruppel 样因子 4(Kruppel-like factor 4, KLF4)表达减弱。在骨代谢环节,KLF4 会同 VDR 竞争来和 RANKL 基因启动子进行结合,由此使上述提及的 RANKL 表达明显下降。待将剂量为 10 nmol/L 的 1,25(OH)₂D₃加入,会抑制 KLF4 结合 RANKL 基因启动子,由此提高 VDR 同此启动子结合率,实现对 RANKL 高表达加以诱导、增强骨吸收活性与加速 OC 产生目的^[33]。②1,25(OH)₂D₃/VDR 对 OB 的调控:维生素 D 对 OB 的调控取决于其分化阶段,体外研究发现,对于早期 OB 分化,1,25(OH)₂D₃具备抑制作用,使诸多分化标志物[包括 ALP(碱性磷酸酶)、骨钙素与 Col-1(I 型胶原)等]表达减弱,还能够使更多 OPN(骨桥蛋白)、PPi(无机焦磷酸)等产生,实现刺激 OC 产生目的,妨碍 OB 产生矿化结节;若 OB 发展至成熟阶段,1,25(OH)₂D₃对其分化可施以积极影响,同时使骨钙素表达上升以及沉积大量矿物质,间接降低骨吸收 1,25(OH)₂D₃/VDR 对软骨细胞的调控能力^[33]。

第二种机制:维生素 D 通过内分泌途径,以负反馈的方式与甲状旁腺激素(parathyroid hormone,

PTH) 成纤维细胞生长因子 23 (fibroblast growth factor 23, FGF23) 形成相互协调, 相互制约的调控网络^[34]。有研究指出当 25(OH)D 浓度 < 50 nmol/L 时 PTH 的平均浓度为 44 ng/L, 并发现 PTH < 44 ng/L 的患者, 相比于 PTH > 44 ng/L 的患者, 其表现出更高的髌部 BMD 应答和更低水平的 CTX 浓度。可见高浓度 PTH 可抵消或降低唑来膦酸抗骨吸收的能力^[21]。

2.1.4 维生素 D 在 Bps 围治疗期的作用 众所周知在 Bps 应用过程中需要结合维生素 D 进行治疗, 并且在治疗前提高维生素 D 浓度可以强化 Bps 疗效。其实维生素 D 在 Bps 治疗后亦可不同程度提高疗效。对于长期应用 BPs 药物治疗的患者, 在停用 BPs 后继续补充维生素 D 和元素钙, 可使 BMD 下降并维持 BMD 值在一个相对稳定的水平^[35]。而对于 Bps 无应答患者, 在用药后提高维生素 D 治疗强度可提升应答率^[19]。可见, 维生素 D 在 Bps 的整个治疗期都起到加强疗效的作用。

2.2 维生素 D 与地理因素 维生素 D 主要通过皮肤吸收紫外线合成, 少量通过小肠吸收, 维生素 D 水平与肤色、日照时长, 太阳能辐射强度, 海拔高度, 当地饮食习惯有关^[36]。因此具有地区特异性, 有调查显示, 维生素 D 与纬度呈负相关^[4]。Arantes 等^[37]调查发现维生素 D 与纬度有明显的负相关性, 纬度每上升 1 度可使维生素 D 下降约 0.7 nmol/L (0.28 ng/mL)。国内一篇多地区报道显示: 按照纬度从高到低, 北京、上海、武汉、重庆及广州维生素 D 水平总体呈上升趋势^[38]。随着纬度逐渐上升, 当其超过北纬 35° 时, 由于太阳入射角度过小, 光照的量和强度都受到削弱, 冬季时产生的日照量无法供给体内合成维生素 D, 人体合成维生素 D 功能降低, 甚至为零^[39]。这与纬度对日光辐射质量的影响有关, 研究发现低纬度地区紫外线指数明显高于高纬度地区。季节也可影响到达地表的紫外线强度, 有研究指出高纬度地区城市居民冬夏血清维生素 D 浓度变化较低纬度地区更为明显^[40]。中国北纬 35° 以上地区约占国土面积 54%, 约半数人口受维生素 D 合成不足的影响。由于血清维生素 D 对 BPs 疗效的影响, 地域之间的抗骨质疏松疗效可能存在区别。

3 展 望

随着人口老龄化的进展, 治疗及监测骨质疏松

症已成为不可忽视的问题。目前临床上骨质疏松的治疗主要以抗骨质吸收治疗为主。其监测参数包括 BMD 和 BTM。随着 BTM 研究的逐渐深入, 监测骨质疏松治疗的效率得到显著提升。维生素 D 在骨转换、骨稳态的调节中起着重要作用, OC 和 OB 中均存在 VDR, 并且充足的维生素 D 水平可以提高 BPs 抗骨质吸收治疗的疗效。维生素 D 受地理因素尤其是纬度的影响较大, 因其地域特异性, 受地理因素影响, 不同地区抗骨质吸收治疗的效果有所差异, 目前尚未发现国内存在维生素 D 对 BPs 疗效影响的报道, 其深度和广度有待后续相关研究, 同时既往相关研究均是以 BMD 作为参数进行疗效评估, 若利用 BTM 变化的时效性, 可大大提高研究效率。

[参考文献]

- [1] 王 桦, 赵晟珣, 曾尔亢, 等. 中国人口老龄化社会发展与应对策略, 2014, 31(2): 75-77.
- [2] 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10(5): 413-443.
- [3] 张智海, 张智若, 刘忠厚, 等. 中国大陆地区以-2.0SD 为诊断标准的骨质疏松症发病率回顾性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(1): 1-8.
- [4] Lips P, Duong T, Oleksik A, et al. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(3): 1212-1221.
- [5] Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2010, 303(18): 1815-1822.
- [6] 张智海, 刘忠厚, 李娜, 等. 中国人骨质疏松症诊断标准专家共识(第三稿·2014 版)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(9): 1007-1010.
- [7] 王耿杰, 倪连红, 马良赞. 骨质疏松性骨折预测方法的研究进展[J]. 东南国防医药, 2017, 19(5): 513-516.
- [8] 原发性骨质疏松症诊治指南(2011 年)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4(1): 2-17.
- [9] 徐若男, 王丁丁, 朱小蔚. 预防和治疗骨质疏松症的常用药物[J]. 东南国防医药, 2011, 13(6): 540-541.
- [10] Nancollas G H, Tang R, Phipps RJ, et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite.[J]. Bone, 2006, 38(5): 617-627.
- [11] Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, et al. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy[J]. Osteoporos Int, 2008, 19(6): 733-759.
- [12] 孔瑞娜, 高 洁, 张 菊, 等. 唑来膦酸对女性骨质疏松症的疗效及其对骨标志物的影响[J]. 中国骨质疏松杂志,

- 2017, 23(4):496-501.
- [13] Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, *et al.* Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? [J]. *Am J Clin Nutr*, 2016, 103(4):1033-1044.
- [14] 廖祥鹏, 张增利, 张红红, 等. 维生素 D 与成年人骨骼健康应用指南(2014 年标准版)[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(9):1011-1030.
- [15] 黄启钊, 戚华兵, 杜晓兰, 等. 维生素 D 信号通路在骨骼稳态维持中的作用[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2015, 8(2):156-163.
- [16] Heckman GA, Papaioannou A, Sebaldt RJ, *et al.* Effect of vitamin D on bone mineral density of elderly patients with osteoporosis responding poorly to bisphosphonates[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2002, 3:6.
- [17] Cairoli E, Eller-Vainicher C, Olivieri FM, *et al.* Factors associated with bisphosphonate treatment failure in postmenopausal women with primary osteoporosis[J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25(4):1401-1410.
- [18] Mastaglia SR, Pellegrini GG, Mandalunis PM, *et al.* Vitamin D insufficiency reduces the protective effect of bisphosphonate on ovariectomy-induced bone loss in rats[J]. *Bone*, 2006, 39(4):837-844.
- [19] Adami S, Giannini S, Bianchi G, *et al.* Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis [J]. *Osteoporos Int*, 2009, 20(2):239-244.
- [20] Ishijima M, Yamanaka M, Sakamoto Y. Vitamin D insufficiency impairs the effect of alendronate for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women[J]. *J Bone Miner*, 2005, 1.
- [21] Mosali P, Bernard L, Wajed J, *et al.* Vitamin D status and parathyroid hormone concentrations influence the skeletal response to zoledronate and denosumab[J]. *Calcif Tissue Int*, 2014, 94(5):553-559.
- [22] Bonnick S, Broy S, Kaiser F, *et al.* Treatment with alendronate plus calcium, alendronate alone, or calcium alone for postmenopausal low bone mineral density[J]. *Curr Med Res Opin*, 2007, 23(6):1341-1349.
- [23] Adami S, Isaia G, Luisetto G, *et al.* Fracture incidence and characterization in patients on osteoporosis treatment: the ICARO study[J]. *J Bone Miner Res*, 2006, 21(10):1565-1570.
- [24] Antoniucci DM, Vittinghoff E, Palermo L, *et al.* Vitamin D insufficiency does not affect response of bone mineral density to alendronate[J]. *Osteoporos Int*, 2009, 20(7):1259-1266.
- [25] Ishijima M, Sakamoto Y, Yamanaka M, *et al.* Minimum required vitamin D level for optimal increase in bone mineral density with alendronate treatment in osteoporotic women[J]. *Calcif Tissue Int*, 2009, 85(5):398-404.
- [26] Carmel AS, Shieh A, Bang H, *et al.* The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is ≥ 33 ng/ml[J]. *Osteoporos Int*, 2012, 23(10):2479-2487.
- [27] 李毅中, 郭良瑞, 蔡思清, 等. 双膦酸盐治疗骨质疏松症时每日补充维生素 d800~1200iu 是否足够? [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(3):257-260.
- [28] Atkins GJ, Anderson PH, Findlay DM, *et al.* Metabolism of vitamin D3 in human osteoblasts: Evidence for autocrine and paracrine activities of $1\alpha, 25$ -dihydroxyvitamin D3[J]. *Bone*, 2007, 40(6):1517-1528.
- [29] van Driel M, Koedam M, Buurman CJ, *et al.* Evidence for auto/paracrine actions of vitamin D in bone: 1α -hydroxylase expression and activity in human bone cells[J]. *FASEB J*, 2006, 20(13):2417-2419.
- [30] Kogawa M, Findlay DM, Anderson PH, *et al.* Osteoclastic metabolism of 25(OH)-vitamin D3: a potential mechanism for optimization of bone resorption[J]. *Endocrinology*, 2010, 151(10):4613-4625.
- [31] Iba K, Sonoda T, Takada J, *et al.* Further significant effects of eldelcalcitol on bone resorption markers and bone mineral density in postmenopausal osteoporosis patients having undergone long-term bisphosphonate treatment[J]. *J Bone Miner Metab*, 2017, 35(2):171-176.
- [32] Walsh MC, Choi Y. Biology of the RANKL-RANK-OPG System in Immunity, Bone, and Beyond [J]. *Front Immunol*, 2014, 5:511.
- [33] 李子怡, 李玉坤. OPG/RANK/RANKL 信号通路在骨质疏松症中的研究进展和应用[J]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2017, 3(2):124-128.
- [34] 仲蕾蕾, 杨冰, 黄晓斌, 等. opg/rankl/rank 系统在成骨细胞和破骨细胞相互调节中的作用[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2011, 17(11):1010-1013.
- [35] Deane A, Constancio L, Fogelman I, *et al.* The impact of vitamin D status on changes in bone mineral density during treatment with bisphosphonates and after discontinuation following long-term use in post-menopausal osteoporosis[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2007, 8:3.
- [36] Kharroubi A, Saba E, Smoom R, *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D and bone turnover markers in Palestinian postmenopausal osteoporosis and normal women [J]. *Arch Osteoporos*, 2017, 12(1):13.
- [37] Arantes HP, Kulak CA, Fernandes CE, *et al.* Correlation between 25-hydroxyvitamin D levels and latitude in Brazilian postmenopausal women: from the Arzoxifene Generations Trial [J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24(10):2707-2712.
- [38] 李梅, 章振林, 李艳, 等. 健康汉族女性血清骨转换生化指标 p1np 和 β -ctx 浓度范围再分析[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2016, 9(1):7-13.
- [39] Holick MF. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis [J]. *Drugs Aging*, 2007, 24(12):1017-1029.
- [40] Lu C, Yang J, Yu W, *et al.* Association between 25(OH)D Level, Ultraviolet Exposure, Geographical Location, and Inflammatory Bowel Disease Activity: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7):e0132036.

(收稿日期:2017-11-07; 修回日期:2018-02-24)

(责任编辑:左琦)