

A Review of Osteoporosis and Vitamin D in the Elderly

Min Dai¹, Xiujuan Jia^{2*}

¹Qingdao University, Qingdao Shandong

²The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Email: 562343955@qq.com, *jiaxiujuan2012@163.com

Received: Mar. 16th, 2018; accepted: Apr. 4th, 2018; published: Apr. 11th, 2018

Abstract

With the increase of the average age of our population, the incidence of diseases specific for older adults has been increasing. One of such diseases is osteoporosis. The actual incidence of osteoporosis is unknown. But the estimates suggest that this disease affects wide proportion of the population and that fractures are one of the most serious consequences of osteoporosis, especially in the elderly population. Hip fractures can be devastating, which places a significant burden on the healthcare system. So interventions that can prevent or treat the disease have become the focus of clinical research. Vitamin D is an important component of bone health and has been tested in clinical studies as a drug for the treatment of osteoporosis. Despite advances, there are still some debates about the target blood levels of vitamin D, the most effective way to supplement the vitamins, and the clinical effects of the supplements in the elderly. In this review, we will focus on the metabolism of vitamin D and the relationship between vitamin D and senile osteoporosis.

Keywords

Elderly Osteoporosis, Vitamin D

老年骨质疏松与维生素D研究进展

代敏¹, 贾秀娟^{2*}

¹青岛大学, 山东 青岛

²青岛大学附属医院, 山东 青岛

Email: 562343955@qq.com, *jiaxiujuan2012@163.com

收稿日期: 2018年3月16日; 录用日期: 2018年4月4日; 发布日期: 2018年4月11日

*通讯作者。

摘要

随着我国人口老龄化的家中, 老年人特有疾病的发病率呈上升趋势。其中一种疾病是骨质疏松症。骨质疏松症的真实发病率是未知的, 但是估计表明, 这种疾病影响着很大比例的人口, 骨折是骨质疏松最严重的后果之一, 特别是在老年人中。髌部骨折可能是毁灭性的, 这对医疗保健系统造成了重大负担, 因此可以预防或治疗这种疾病的干预措施成为临床研究的重点。维生素D是骨骼健康的重要组成部分, 已在临床研究中作为治疗骨质疏松症的药物进行了测试。尽管取得了进展, 但仍有一些关于维生素D的目标血液水平, 补充该维生素的最有效方式以及该补充剂在老年人中的临床效果的一些争论。在本综述中, 我们将重点介绍维生素D的代谢和维生素D与老年骨质疏松的关系。

关键词

老年骨质疏松症, 维生素D

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 老年骨质疏松

骨质疏松症是一种在西方社会和全球范围内具有重大影响的疾病, 骨质疏松被定义为骨骼的骨质量下降和微结构的恶化以及骨脆性增加, 因此易导致骨折[1]。骨质疏松性骨折与高额的医疗费用, 以及发病率和死亡率带来的重大负担相关[2]。绝大多数骨质疏松患者仍未确诊, 未经治疗, 特别是高危患者[3]。在65岁及以上的患者中, 骨质疏松性骨折的发病率伴随着残疾和死亡率的严重影响而增加[4]。与心肌梗塞和卒中相比, 老年患者的髌关节骨质疏松性骨折后私人疗养院的入院和长期住院的风险更高[5]。

骨质疏松主要有两种病理生理过程导致骨质流失。第一个类型是由于雌激素缺乏症影响骨小梁结构, 被称为绝经后骨质疏松症。这种类型的骨质疏松症主要影响妇女, 并与椎体骨折和髌部骨折相关。成骨细胞响应许多外部和内部刺激, 包括激素(甲状旁腺激素[PTH], 维生素D)。接受这些刺激后, 产生了核因子 κ B配体(RANKL)的巨噬细胞集落刺激因子和膜结合受体激活剂。反过来, 这些又是破骨细胞发生的关键因素。RANKL与其受体RANK在破骨细胞中的结合, 刺激其分化并防止破骨细胞死亡。成骨细胞产生的骨保护素抑制RANK-RANKL通路[6]。相反, 雌激素, 转化生长因子 β 和机械力抑制RANKL表达, 从而抑制破骨细胞形成和分化, 最终减少骨吸收[7]。骨生物学的另一进步是成骨细胞中的Wnt(无翼型MMTV整合位点)信号通路, 这对骨形成很重要。该途径的抑制剂是硬化蛋白和dick-kopf WNT信号传导途径抑制剂1.斯氏螺旋体在骨细胞中表达为对机械应激的反应[8]。

第二种类型, 最近被称为老年性骨质疏松症, 主要影响骨皮质, 老年患者倾向于髌部骨折。与老化相关的骨质量变化是多因素的; 它们包括激素的变化以及维生素D不足, 导致继发性甲状旁腺功能亢进, 从而增强骨吸收性骨吸收。已有最新的证据阐述了老化与老年性骨质疏松症之间可能联系。在老化成骨细胞中可见骨组织细胞中发现的特异性支架蛋白缺乏层状结构蛋白A/C, 其与小鼠研究中观察到的成骨细胞活性降低, 脂肪营养不良和脂肪再分布有关[9]。

男性骨质疏松可能继发于性腺机能减退、皮质类固醇使用和酗酒。在男性中, 70岁以后骨质疏松增加。男性骨质疏松症目前仍未得到治愈并且难以鉴别[10][11]。一项关于养老院老年男性居民髌关节骨折

的研究, 其中 66% 的患者有性腺机能减退症[12]。在老年男性患者中, 椎体骨折更常见[13]。睾酮减少对皮层和小梁骨质量有直接影响, 导致性腺机能减退的患者的骨密度(BMD)降低[14]。骨质疏松症最常见于第一次髌部骨折后, 这本身就是未来骨质疏松性骨折的危险因素[10]。

2. 维生素 D 与骨质疏松

2.1. 维生素 D 的代谢

人类在阳光充足的日子里主要通过皮肤接触紫外线来维持维生素 D 的循环水平。在高纬度地区, 维生素 D 的产生主要发生在温暖季节, 这可能是由于太阳紫外线到达地表的数量和质量所致[15]。循环水平的维生素 D 的次要来源是有饮食提供(如鱼肝油, 鱼和补充维生素 D 的牛奶)。有人建议, 维生素 D 补充剂也应该被认为是其中一个来源, 特别是对于骨质疏松症风险增加的人群, 其中就包括老年人[16]。因此, 药物补充剂已成为循环维生素 D 水平的另一个决定因素[17]。

当我们的皮肤暴露在阳光下时, 一些紫外线被黑色素即皮肤色素吸收。因此, 皮肤颜色较深的人比皮肤白皙的人需要较长时间接触阳光的来达到类似水平的循环维生素 D [18]。紫外线催化皮肤中的化学反应, 由 7-脱氢胆固醇产生维生素 D [19]。在我们的皮肤或动物中产生的维生素 D 的形式被称为维生素 D3(或胆钙化醇), 而在植物中产生的维生素 D 被称为维生素 D2(麦角钙化醇)。维生素 D 的 D3 和 D2 形式都可以在我们的身体代谢良好[19]。专家经常交替使用术语“维生素 D”, 指的是 D3 或 D2 [19] [20]。口服补充剂可以用维生素 D 的植物或动物代谢物进行。

维生素 D3(或 D2)在皮肤中产生之后, 进一步在肝脏中代谢, 或者可以储存在脂肪组织中[20], 以在需要时释放到血液中, 从而补充维生素 D 水平。在肝脏中, 维生素 D3 通过羟化这个过程产生 25-羟基维生素 D3 的循环维生素 D 代谢物[20]。在随后的文章中将会强调 25-羟基维生素 D3 是我们身体在医院实验室量化的维生素 D 状况的指标。值得注意的是, 围绕该代谢物开发了用于健康和患病的骨代谢的临床推荐。

首先, 25-羟基维生素 D3 的循环水平被认为是稳定的, 具有约两周[21]或甚至更长的半衰期[22]。因此, 这些水平不是昼夜或日间变化, 并且最新的报告表明在人体中肌肉组织可能是 25-羟基维生素 D3 的存储位置[23]。因此, 我们的身体似乎至少有两个储存组织: 脂肪组织存储维生素 D3 和肌肉组织储存 25-羟基维生素 D3。有可能因为这个原因, 我们的身体在冬季开始之后很长时间 25-羟基维生素 D3 维持在健康水平。

25-羟基维生素 D3 在血液中循环, 大部分与运输蛋白(维生素 D 结合蛋白)结合。极少量的 25-羟基维生素 D3 与血清白蛋白结合或游离[24]。在肾脏中, 25-羟基维生素 D3 被进一步代谢产生具有生物活性的 1,25-二羟基维生素 D3。虽然肾脏被认为是从 25-羟基维生素 D3 到 1,25-二羟基维生素 D3 [20]的主要转化部位, 这种转化也被认为发生在其他组织[19]。后者的维生素 D 代谢物激活维生素 D 受体, 该受体调节称为“维生素 D 应答基因”(或“维生素 D 敏感基因”)的大量基因的转录。除了这种转录机制之外, 1,25-二羟基维生素 D3 还发挥非转录(也称为“非基因组”)效应[25]。1,25-二羟基维生素 D3 的转录效应似乎对骨骼健康更重要[26]。

1,25-二羟基维生素 D3 的转录和非转录作用受其分解代谢的限制。此外, 上述维生素 D 应答基因包括使 1,25-二羟基维生素 D3 分解代谢的酶, 这意味着维生素 D 上调抑制其生物活性的酶。这代表了防止 1,25-二羟基维生素 D3 过度积累的重要机制。此外, 这种负反馈机制解释 1,25-二羟基维生素 D3 短寿命。由于 25-羟基维生素 D3 的循环水平超过 1,25-二羟基维生素 D3 的循环水平 1000 倍, 后一代谢物的水平很可能很容易补充。尽管如此, 这需要 25-羟基维生素 D3 的健康循环水平来维持足够的 1,25-二羟基维生素

D3 的循环和细胞内水平。这就是为什么 25-羟基维生素 D3 的水平足够高是重要的[17]。

25 羟基维生素 D3 仍被认为是人体维生素 D 状况的指标有几个原因。首先, 25-羟基维生素 D3 的血清浓度比 1,25-二羟基维生素 D3 的血清浓度高得多, 这使得开发分析测定的难度更小。第二个原因是寿命较短的 1,25-二羟基维生素 D3 及其水平的波动。显然, 在类似的身体状况下, 指标应该是稳定的, 而 1,25-二羟基维生素 D3 并不是这种情况。除了分析问题之外, 关于什么应该被认为是 25-羟基维生素 D3 的健康循环水平没有一致的建议[17]。

2.2. 维生素 D 的正常水平

过去, 已经存在绝对维生素 D 缺乏症, 并引起临床疾病(佝偻病, 骨软化症)。由于食用富含维生素 D 的食物, 这些现在在西方国家非常罕见[20]。尽管绝对维生素 D 缺乏的频率很低, 但我们仍然存在维生素 D 相对缺乏的风险[20]。随着包括中国在内的发展中国家的工业化和城市化, 人口不再像以前那样经常暴露在阳光下。由于我们的皮肤暴露在阳光下的紫外线是我们体内维生素 D 的主要来源, 现代人类维生素 D 水平很容易低于标准水平, 这可以定义为不足或相对维生素 D 缺乏。由于维生素 D 对骨骼健康至关重要(下一小节着重提到), 未达标维生素 D 水平易患骨质疏松症以及引起与跌倒有关的骨折。

关于如何考虑循环维生素 D 水平的最佳范围, 有两种专家意见。第一种观点是由医学研究所倡导的。根据这个专家意见, 血液中最优的 25-羟基维生素 D3 水平在 50 和 100 nM 之间[27], 国际单位表示则为 20~40 ng/ml。第二个专家小组认为 75 至 125 nM (30~50 ng/ml)的水平为正常血液水平[28]。医学研究所认为, 25 羟基维生素 D3 的最低水平 50 nM 对 97%的人是足够的。医学研究所认为更高水平的 25-羟基维生素 D3 实际上导致更大的健康益处, 以此作为解决最高推荐范围的主要理由证据尚不充分。此外, 他们的专家使用文献资料认为, 在 25-羟基维生素 D3 水平较高时, 很可能出现不良反应。因此, 争论仍在进行[29]。目前, 最保守的估计, 25-羟基维生素 D3 的最低循环水平应该是 50 nM, 这可认为是安全的, 低于此水平这应该被认为是不足的。因此, 健康的维生素 D 状态的最低水平已经从以前的建议中增加[30]。

考虑 25 羟基维生素 D3 正常, 不足和高水平的决定受许多因素影响, 因此在这个问题上存在两个主要观点。由于 25-羟基维生素 D3 是骨骼健康的主要决定因素, 当相关的专家小组制定出建议时显然已经考虑了与骨骼相关的结果。影响 25 羟基维生素 D3 因素还包括甲状旁腺激素, 发生骨折的风险降低, 以及其他一些结果。什么导致维生素 D 相对或绝对缺乏? 可能涉及多种因素, 包括由于暴露于阳光减少而导致合成减少, 饮食摄入减少以及体内分解代谢增加。此外, 维生素 D 水平改变与骨质疏松症之间似乎存在非线性关系。例如, 最近的一篇综述报道了遗传因素和非遗传因素决定了维生素 D 缺乏后发生骨质疏松症的倾向[31]。其他出版物也证明了遗传易感性对骨质疏松症的重要性[32]。此外, 女性比男性发生骨质疏松症概率更高, 这强调了这种疾病与性别相关的特征。尽管如此, 文献中还有一个共识, 即体内维生素 D 的状态, 由 25-羟基维生素 D3 的循环水平所反映, 是骨质疏松症发展的主要决定因素。下一小节重点介绍了维生素 D 对骨骼的影响。

2.3. 骨健康与维生素 D

我们之前已经提到维生素 D 对骨骼健康的影响是通过维生素 D 反应基因的转录上调来决定的, 即通过转录机制。与骨骼健康有关的维生素 D 反应基因既存在于肠内, 也存在于骨中。例如, 暴露于维生素 D 的肠道组织会上调蛋白质的表达, 增加钙的吸收, 钙是骨骼健康的矿物质。这是一种临床上重要的机制, 因为年龄增加与肠道中钙吸收减少有关[33], 这会导致骨软化或骨组织矿化不充分。另外, 维生素 D 抑制甲状旁腺素, 甲状旁腺素可是的骨骼中钙流失。

在骨中, 核因子 B 配体(RANKL)受体激活物的表达上调, RANKL 促进骨细胞的成熟及其功能活性。

此外, 小鼠研究表明, 维生素 D 对骨骼(即不涉及骨细胞)发挥直接作用[34], 并且这些效应取决于系统中可利用的钙[34]。

肝脏是骨骼健康的重要因素。例如, 在某些状态或某些疾病中, 肝脏决定了维生素 D 的功能和效应[35][36]。另一个重要因素是肾脏, 而肾脏疾病影响人体的维生素 D 状态[37]。鉴于此, 很明显维生素 D 对骨骼健康的影响机制和最终效果非常复杂, 涉及多个器官(肠道、肝脏、肾脏和骨骼)和多种细胞(骨细胞、成骨细胞、破骨细胞)。

中国人群普遍存在维生素 D 缺乏, 老年人群又因为饮食因素、户外活动减少、胃肠吸收减少、肾功能减退等因素, 使他们成了维生素 D 缺乏的最高危人群, 骨质疏松给老年人带来了巨大的痛苦, 而骨质疏松引起的骨折又成为了老年人卧床甚至死亡的重要原因。骨科老年骨质疏松患者中, 维生素 D 缺乏者其跌倒发生率要明显高于维生素 D 充足者。而且, 维生素 D 与跌倒之间有一定的相关性。因此, 对于维生素 D 缺乏的老年骨质疏松患者应该重视跌倒的预防, 从补充维生素 D、平衡训练等多方面进行综合干预[38]。

不同地域老年人群所处的地理环境、膳食结构、生理特点、以及疾病的特点等都存在有很大区别, 骨质疏松症是患病率显著增加、危害严重的骨骼疾病, 在其发病机制中, 维生素 D 缺乏是引起负钙平衡、骨丢失加快、继发性甲状旁腺功能亢进、跌倒增加、骨折风险升高的重要危险因素。维生素 D 缺乏的程度以及骨质疏松程度也有地域性的差异, 目前研究结论多来自国外研究, 需要在中国开展不同地域人群维生素 D 及其相关因素疾病的深入研究, 以期当地老年人合理补充维生素 D, 预防骨质疏松, 促进骨健康, 关爱老年人生活提供科学依据。

参考文献

- [1] Kanis, J.A., McCloskey, E.V., Johansson, E., *et al.* (2008) A Reference Standard for the Description of Osteoporosis. *Bone*, **42**, 467-475. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.11.001>
- [2] Center, J.R., Nguyen, T.V., Schneider, D., *et al.* (1999) Mortality after All Major Types of Osteoporotic Fracture in Men and Women: An Observational Study. *Lancet*, **353**, 878. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)09075-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)09075-8)
- [3] Silverman, S. and Christiansen, C. (2012) Individualizing Osteoporosis Therapy. *Osteoporosis International*, **23**, 797-809. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1775-y>
- [4] Lin, J.T. and Lane, J.M. (2006) Rehabilitation of the Older Adult with an Osteoporosis-Related Fracture. *Clinics in Geriatric Medicine*, **22**, 435-447 <https://doi.org/10.1016/j.cger.2005.12.010>
- [5] Rapp, K., Rothenbacher, D., Magaziner, J., *et al.* (2015) Risk of Nursing Home Admission after Femoral Fracture Compared with Stroke, Myocardial Infarction, and Pneumonia. *Journal of the American Medical Directors Association*, **16**, 715.e7-12. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.05.013>
- [6] Khosla, S. (2001) Minireview: The OPG/RANKL/RANK System. *Endocrinology*, **142**, 5050-5055. <https://doi.org/10.1210/endo.142.12.8536>
- [7] Khosla, S., Melton 3rd, L.J., Riggs, B.L., *et al.* (2010) The Unitary Model for Estrogen Deficiency and the Pathogenesis of Osteoporosis: Is a Revision Needed? *Journal of Bone and Mineral Research*, **26**, 441-451. <https://doi.org/10.1002/jbmr.262>
- [8] Lim, S.Y. and Bolster, M.B. (2015) Current Approaches to Osteoporosis Treatment. *Current Opinion in Rheumatology*, **27**, 216-224. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000169>
- [9] Duque, G. and Troen, B.R. (2008) Understanding the Mechanisms of Senile Osteoporosis: New Facts for a Major Geriatric Syndrome. *Journal of the American Geriatrics Society*, **56**, 935-941. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01764.x>
- [10] Kiebzak, G.M., Beinart, G.A., Perser, K., *et al.* (2002) Undertreatment of Osteoporosis in Men with Hip Fractures. *Archives of Internal Medicine*, **162**, 2217-2222. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.19.2217>
- [11] Feldstein, A.C., Nichols, G., Orwoll, E., *et al.* (2005) The Near Absence of Osteoporosis Treatment in Older Men with Fractures. *Osteoporosis International*, **16**, 953-962. <https://doi.org/10.1007/s00198-005-1950-0>
- [12] Abbasi, A.A., Rudman, D., Wilson, C.R., *et al.* (1995) Observations on Nursing Home Patient with History of Hip Fracture. *The American Journal of the Medical Sciences*, **310**, 229-234.

- [13] Ebeling, P.R. (2008) Osteoporosis in Men. *The New England Journal of Medicine*, **358**, 1474-1482. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp0707217>
- [14] Behre, H., Kliesch, S., Leifke, E., *et al.* (1997) Long-Term Effect of Testosterone Therapy on Bone Mineral Density in Hypogonadal Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **82**, 2386-2390. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.8.4163>
- [15] Webb, A.R., Kline, L. and Holick, M.F. (1988) Influence of Season and Latitude on the Cutaneous Synthesis of Vitamin D₃: Exposure to Winter Sunlight in Boston and Edmonton Will Not Promote Vitamin D₃ Synthesis in Human Skin. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **67**, 373-378. <https://doi.org/10.1210/jcem-67-2-373>
- [16] Papaioannou, A., Santesso, N., Morin, S.N., *et al.* (2015) Recommendations for Preventing Fracture in Long-Term Care. *Canadian Medical Association Journal*, **187**, 1135-1144. <https://doi.org/10.1503/cmaj.141331>
- [17] Dong, C.H., Gao, Q.M., Wang, Z.M., *et al.* (2016) Vitamin D Supplementation for Osteoporosis in Older Adults: Can We Make It Help Better? *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, **20**, 4612-4621.
- [18] Holick, M.F. (1987) Photosynthesis of Vitamin D in the Skin: Effect of Environmental and Life-Style Variables. *Federation Proceedings*, **46**, 1876-1882.
- [19] Miller, W.L. (2017) Genetic Disorders of Vitamin D Biosynthesis and Degradation. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **165**, 101-108. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.04.001>
- [20] Holick, M.F. (2007) Vitamin D Deficiency. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, **150**, 1315-1316. <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>
- [21] Baeke, F., Takiishi, T., Korf, H., *et al.* (2010) Vitamin D: Modulator of the Immune System. *Current Opinion in Pharmacology*, **10**, 482-496. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2010.04.001>
- [22] Mocanu, V. and Vieth, R. (2013) Three-Year Follow-Up of Serum 25-Hydroxyvitamin D, Parathyroid Hormone, and Bone Mineral Density in Nursing Home Residents Who Had Received 12 Months of Daily Bread Fortification with 125 µg of Vitamin D₃. *Nutrition Journal*, **12**, 137. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-137>
- [23] Abboud, M., Gordon-Thomson, C., Hoy, A.J., *et al.* (2014) Uptake of 25-Hydroxyvitamin D by Muscle and Fat Cells. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, **144**, 232-236. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.10.020>
- [24] Chun, R.F., Peercy, B.E., Adams, J.S., *et al.* (2012) Vitamin D Binding Protein and Monocyte Response to 25-Hydroxyvitamin D and 1,25-Dihydroxyvitamin D: Analysis by Mathematical Modeling. *PLoS ONE*, **7**, e30773. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030773>
- [25] Trochoutsou, A.I., Kloukina, V., Samitas, K., *et al.* (2015) Vitamin-D in the Immune System: Genomic and Non-Genomic Actions. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, **15**, 953-963. <https://doi.org/10.2174/1389557515666150519110830>
- [26] Haussler, M.R., Jurutka, P.W., Mizwicki, M., *et al.* (2011) Vitamin D Receptor (VDR)-Mediated Actions of 1 α ,25(OH)₂ Vitamin D₃: Genomic and Non-Genomic Mechanisms. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, **25**, 543-559. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.05.010>
- [27] Ross, A.C., Taylor, C.L., Yaktine, A.L., *et al.* (2012) Overview of Calcium-Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D—NCBI Bookshelf. *Pediatrics*, **130**, 1427.
- [28] Holick, M.F., Binkley, N.C., Bischoffferari, H.A., *et al.* (2011) Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **96**, 1911-1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
- [29] Rosen, C.J., Abrams, S.A., Aloia, J.F., *et al.* (2012) IOM Committee Members Respond to Endocrine Society Vitamin D Guideline. *Obstetrical & Gynecological Survey*, **67**, 1146-1152.
- [30] Boonen, S., Bischoffferari, H.A., Cooper, C., *et al.* (2006) Addressing the Musculoskeletal Components of Fracture Risk with Calcium and Vitamin D: A Review of the Evidence. *Calcified Tissue International*, **78**, 257-270. <https://doi.org/10.1007/s00223-005-0009-8>
- [31] Karasik, D., Rivadeneira, F. and Johnson, M.L. (2016) The Genetics of Bone Mass and Susceptibility to Bone Diseases. *Nature Reviews Rheumatology*, **12**, 323-334. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.48>
- [32] Mori, S. and Zhou, H. (2016) Implementation of Personalized Medicine for Fracture Risk Assessment in Osteoporosis. *Geriatrics & Gerontology International*, **16**, 57-65. <https://doi.org/10.1111/ggi.12721>
- [33] Pattanaungkul, S., Riggs, B.L., Yergey, A.L., *et al.* (2000) Relationship of Intestinal Calcium Absorption to 1,25-Dihydroxy Vitamin D [1,25(OH)₂D] Levels in Young versus Elderly Women: Evidence for Age-Related Intestinal Resistance to 1,25(OH)₂D Action. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **85**, 4023-4027. <https://doi.org/10.1210/jc.85.11.4023>
- [34] Eisman, J.A. and Bouillon, R. (2014) Vitamin D: Direct Effects of Vitamin D Metabolites on Bone: Lessons from Genetically Modified Mice. *Bonekey Reports*, **3**, 499. <https://doi.org/10.1038/bonekey.2013.233>

- [35] Friedman, H.Z., Langman, C.B. and Favus, M.J. (1985) Vitamin D Metabolism and Osteomalacia in Cystic Fibrosis. *Gastroenterology*, **88**, 808-813. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(85\)90156-8](https://doi.org/10.1016/0016-5085(85)90156-8)
- [36] Nelson, J.E., Roth, C.L., Wilson, L., *et al.* (2016) Vitamin D Deficiency Is Associated with Increased Risk of Nonalcoholic Steatohepatitis in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Possible Role for MAPK and NF- κ B? *American Journal of Gastroenterology*, **111**, 852-863. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.51>
- [37] Dusilovášulková, S., Šafránek, R., Vávrová, J., *et al.* (2015) Low-Dose Cholecalciferol Supplementation and Dual Vitamin D Therapy in Haemodialysis Patients. *International Urology & Nephrology*, **47**, 169-176. <https://doi.org/10.1007/s11255-014-0842-7>
- [38] 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.

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8712, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: acm@hanspub.org