

引用:张敏涛,陈耀华,米欣晶,等.基于“肾藏精主骨”理论应用补肾地黄胶囊治疗小儿维生素 D 缺乏性佝偻病临床研究[J].现代中医药,2024,44(2):69-73.

基于“肾藏精主骨”理论应用补肾地黄胶囊治疗小儿维生素 D 缺乏性佝偻病临床研究^{*}

张敏涛 陈耀华^{**} 米欣晶 郭晶 邱梦瑶

(西安市中医医院,陕西 西安 710001)

摘要:目的 研究维生素 D 滴剂加钙剂联合补肾地黄胶囊治疗小儿维生素 D 缺乏性佝偻病的临床效果。方法 将 2020 年 4 月—2022 年 4 月在西安市中医医院儿科门诊收治符合维生素 D 缺乏性佝偻病的患儿(年龄在 6 个月~3 岁之间)100 例,其中男 53 例,女 47 例,按照简单随机分组法分为治疗组(50 例,维生素 D+钙剂+补肾地黄胶囊)和对照组(50 例,维生素 D+钙剂),比较两组的临床疗效、症状积分、25-(OH)D3 水平、骨密度的 Z 值、不良反应。结果 治疗 8 周后,治疗组的治疗总有效率(96%)高于对照组(84%),有统计学意义($P<0.05$)。两组患儿治疗后 25-(OH)D3 水平、骨密度的 Z 值均高于治疗前,两组症状积分变化均低于治疗前,差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗组的不良反应比对照组低($P<0.05$),具有统计学意义。结论 维生素 D 滴剂加钙剂联合补肾地黄胶囊治疗小儿维生素 D 缺乏性佝偻病的临床效果更加显著。

关键词:补肾地黄胶囊;佝偻病;维生素 D;钙剂;临床疗效

中图分类号:R285.6 **文献标识码:**A

文章编号:1672-0571(2024)02-0069-05

DOI:10.13424/j.cnki.mtcm.2024.02.013

小儿维生素 D 缺乏性佝偻病是一种门诊常见儿科疾病。一般来讲,充足阳光的照射参与可促进机体中维生素 D 的合成,但由于天气变化、空气质量下降、自身户外活动减少等原因导致自然光照不足,无法支撑足够量维生素 D 的生成,进而引起机体钙、磷等微量元素代谢异常^[1-2],此等原因下体内骨骼钙化的进程受到影响,进而导致骨骼病变^[3-4],因此好发于骨垢闭合之前的儿童。2016 年“营养性佝偻病防治全球共识”认为营养性佝偻病与维生素 D 和钙的缺乏相关^[5]。钙的缺乏会使低体重儿的出生率增加 2~3 倍^[6]。一般而言,钙的吸收率与机体钙的营养状况有很大的关系^[7]。流行病学调查研究结果显示,3 岁以下儿童佝偻病的发病率为 21.2%~26.7%^[8],其中维生素 D 缺乏性佝偻病最为常见。其主要表现为多汗、易激惹、夜惊、枕秃、囟门晚闭等,若不及时治疗会

出现方颅、手足镯、串珠胸、鸡胸、漏斗胸、O 型、K 型或 X 型腿等骨骼畸形,严重影响孩子的生长发育和身心健康。目前在治疗上常单用口服维生素 D 滴剂或联合钙剂治疗本病,但仍有部分患者疗效欠佳^[9-10]。因此,中西医结合治疗本病成为新的趋势。

中医认为本病属于“五迟”“五软”“鸡胸”“龟背”等范畴,治疗重在调补肾脏,多用补益之法。传统中医理论认为,肾脏的主要功能有肾主水,主藏精,主骨生髓,主生殖等,其中肾藏精的精是指构成人体一切生命活动的基础,是脏腑功能正常活动的物质基础,是生命之本源。《素问·宣明五气篇》曰:“五脏所主……肾主骨。”说明肾可以充养骨髓,肾脏强则骨髓生化源源不断,则骨骼得到骨髓的滋养而茁壮成长。《素问·痿论篇》言:“肾主身之骨髓。”《素问·阴阳应象大论》曰:

* 基金项目:西安市卫健委项目(2020yb25);陕西省中医药管理局资助项目(SZY-KJCYC-2023-048)

** 通讯作者:陈耀华,主治医师。E-mail:176792756@qq.com

“肾主骨髓。”《素问·解精微论篇》曰:“髓者,骨之充也。”均指出骨的生长是依赖于骨髓中营养元素的滋养,而骨髓的滋养是依靠肾精的滋养,肾精强则骨髓中的营养物质丰富,骨骼的生长、发育得到强有力的支持,从而更好支撑身体,不易发生骨骼畸形,如鸡胸、龟背、X 型腿、O 型腿等。《中西汇通医经精义·脏腑所合》载:“肾藏精,精生髓,髓生骨,故骨者,肾之所合也;髓者,肾精所生,精足则髓足,髓在骨内,髓足则骨强。”肾充则髓实,肾精充足则骨骼强壮。因此,骨的生长、发育是跟肾脏强弱有着直接关系,骨骼的病变或者与先天之本肾的不足有关,肾精之充足与否决定骨之强弱。补肾地黄胶囊是我院儿科治疗佝偻病的院内制剂药,具有补肾填精、滋阴益气之功效。本研究纳入我院治疗的 100 例维生素 D 缺乏性佝偻病患儿,将补肾地黄胶囊联合维生素 D 滴剂与碳酸钙的治疗效果展开分析,现将研究结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 4 月—2022 年 4 月,在西安市中医医院儿科门诊收治符合维生素 D 缺乏性佝偻病的患儿 100 例,年龄在 6 个月~3 岁之间,按照简单随机化法进行随机分组(通过 SPSS 生成 1~100 的随机数,采用信封法隐匿,按病例纳入编号打开对应信封,依据随机数分组进行治疗),分为对照组(50 例,维生素 D+钙剂)和治疗组(50 例,维生素 D+钙剂+补肾地黄胶囊)。两组患儿的一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具体见表 1。本研究获得医院伦理委员会的批准,患儿家长知情并同意。

表 1 两组患儿的一般资料($\bar{x}\pm s$)

组别	n	性别(男/女)	平均年龄(岁)	平均病程年(年)
对照组	50	27/23	1.3±0.7	1.1±0.7
治疗组	50	26/24	1.2±0.6	1.1±0.8

注:治疗组与对照组比较, $P>0.05$

1.2 西医诊断标准 参照《诸福棠实用儿科学》(第 8 版)维生素 D 缺乏性佝偻病的诊断标准^[11]。中医诊断标准:参照《维生素 D 缺乏性佝偻病中医诊疗指南》(2012 年)肾精亏损型的诊断标准^[12]。

1.3 纳入及排除标准

1.3.1 纳入标准 ①符合维生素 D 缺乏性佝偻

病的西医诊断标准及中医辨病辨证标准的患儿;②患儿近期未使用其他药物治疗,并坚持本研究的;③获取监护人同意。

1.3.2 排除标准 ①患儿经鉴别诊断发现其他病因引起病变,如维生素 D 依赖性佝偻病、低血磷抗维生素 D 佝偻病、继发性抗维生素 D 佝偻病、缺钙性佝偻病、软骨营养障碍、先天性甲状腺功能减退症等,予以排除。②患儿合并严重的心、脑、内分泌、脾、肺、肝、肾、血液、神经或心理等系统疾病,予以排除。③患儿对相关药物过敏者,予以排除。④患儿不配合治疗或失访者,予以排除。⑤患儿正在参与其他药物临床试验者,予以排除。

1.4 方法

1.4.1 对照组 对照组患儿服用维生素 D3 滴剂(国药控股星鲨制药有限公司,国药准字 H35021450)一次 2000 IU,一日一次,4 w 后改为 400 IU。碳酸钙 D3 颗粒钙(北京振东康远制药有限公司,国药准字 H20090334)一次 300 mg,一日一次。

1.4.2 治疗组 治疗组患儿在对照组基础上加用补肾地黄胶囊(西安市中医院药剂科制剂)治疗,6 个月~1 岁,0.1 g/次,3 次/日,1~2 岁,0.2 g/次,3 次/日;2~3 岁 0.4 g/次,2 次/日。治疗 8 w。

1.5 观察指标及疗效判断标准 ①临床疗效:两组患儿治疗前后总疗效的比较;②两组患儿治疗前后中医症状积分的变化 中医症候分级参照《中药新药临床研究指导原则》(试行)^[13]中的维生素 D 缺乏性佝偻病中医证候分级量化标准:对枕秃、夜惊、汗证、食欲食量、牙齿迟出、囟门迟闭、烦躁、面色等维度进行分级评价,每项按症状程度分为无、轻、中、重 4 个等级,分别记 0、1、2、3 分,总积分为 24 分;③两组患儿外周血 25-(OH)D3 的水平;④小儿超声骨密度 Z 值的变化;⑤两组治疗过程中的不良反应发生情况。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析,计数资料用[$n(\%)$]表示,用 χ^2 检验,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异,具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿的临床疗效比较 治疗组的治疗总有效率(96.00%)高于对照组(84.00%),差异具有统计学意义($P=0.0455$)。见表 2。

表 2 两组患儿的临床疗效比较[$n(\%)$]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	50	22(44.00)	20(40.00)	8(16.00)	84.00
治疗组	50	30(60.00)	18(36.00)	2(4.00)	96.00
χ^2	-	-	-	-	4.00
P	-	-	-	-	0.046

注:治疗组与对照组比较, $P<0.05$

2.2 两组患儿治疗前、后的 25-(OH)D3 水平比较 治疗后,两组的 25-(OH)D3 水平均增高,且治疗组数值高于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患儿治疗前、后的 25-(OH)D3 水平比较($\bar{x}\pm s, \text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	50	20.71 \pm 6.28	42.33 \pm 11.36 [*]
治疗组	50	20.61 \pm 6.38	62.22 \pm 12.62 [#]

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$

表 5 两组患儿治疗前、后部分症状积分变化($\bar{x}\pm s$)

组别	n	汗证		易激惹		夜惊		枕秃		前卤的大小	
		治疗前	治疗后	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	50	2.68 \pm 0.18	1.81 \pm 0.20 [*]	1.96 \pm 0.41	1.36 \pm 0.32 [*]	1.87 \pm 0.41	1.26 \pm 0.22 [*]	1.79 \pm 0.34	1.22 \pm 0.31 [*]	2.46 \pm 0.28	2.36 \pm 0.23
治疗组	50	2.66 \pm 0.21	1.52 \pm 0.25 ^{**}	2.01 \pm 0.26	1.21 \pm 0.35 [*]	1.89 \pm 0.28	1.17 \pm 0.27 [*]	1.81 \pm 0.29	1.09 \pm 0.27 ^{**}	2.47 \pm 0.31	2.35 \pm 0.25

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$

表 6 两组患儿的不良反应发生情况比较[$n(\%)$]

组别	n	恶心呕吐	皮疹	便秘	关节肿胀	总发生率(%)
对照组	50	3(6.00)	2(4.00)	3(6.00)	2(4.00)	20.00
治疗组	50	1(2.00)	1(2.00)	1(2.00)	0(0.00)	6.00
χ^2	-	-	-	-	-	4.332
P	-	-	-	-	-	0.0374

3 讨论

中医方面,古籍中记载有不少类似病症,如夜惊、鸡胸、龟背、汗证、五软、五迟、疳证等,都与本病相关,宋代钱乙将疳证分为脾、心、肝、肺、肾疳,筋、骨疳和鼻疳,根据疾病进程分为初病与久病,通常初病多为肥热疳,久病多为瘦冷疳。在“肾疳”方面,多是因先天禀赋不足,加之小儿肾常虚,而发为“骨疳”,造成骨骼畸形,与当代医学中“佝偻病”相似。其所著《小儿药证直诀》中称本病为“五迟”即“长大不行,行则脚细;齿久不生,生则不固;发久不生,生则不黑。”明·薛铠所作《保婴撮要》首次提出五软,“五软者,头颈、手、足、肉、口是

2.3 两组患儿治疗前、后的骨密度水平比较 治疗后,治疗组的骨密度明显高于对照组($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组患儿治疗前、后的骨密度水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	50	-2.8 \pm 0.6	-1.8 \pm 0.5 [*]
治疗组	50	-2.7 \pm 0.7	-1.0 \pm 0.6 ^{**}

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$

2.4 两组患儿治疗前、后症状积分比较 治疗后,两组症状积分都有所降低,但治疗组的降低程度明显高于对照组($P<0.05$)。见表 5。

2.5 两组患儿的不良反应发生情况及复发率比较 治疗组患儿不良反应总发生率为 6.00%,对照组的不良反应总发生率为 20.00%。见表 6。

也……不能滋养充达。”以佝偻病论治。因婴幼儿先天禀赋不足、父母后天调护失宜、小儿多病而调治不当等因素,使患儿脾虚肾亏、筋骨、肌肉长期失养,外在表现常有夜惊、汗多、枕秃、食欲下降、牙齿迟出、囟门迟闭、面色异常、哭闹不安等症状,日久则出现方颅、手足镯、串珠胸、鸡胸、漏斗胸、O 型、K 型或 X 型腿等骨骼畸形,严重影响患儿生活质量。佝偻病中医辨证论治分型为肺脾气虚证、脾虚肝旺证、肾精亏损证;治疗重在补脾益肾,先天不足者补肾为先,后天失调者补脾为主,脾肾两虚、日久迁延者,脾肾同补,并注意益肾填精壮骨。如贾鑫等^[14]对 80 例维生素 D 缺乏性佝偻病患儿治疗研究发现,阿胶牡蛎口服液联合锌铁钙复合制剂(治疗组)的临床总有效率为 95.0%,显著高于对照组 77.5%,骨代谢指标显示治疗后治疗组患儿桡骨、尺骨骨密度和 25-(OH)D3 水平高于对照组,骨碱性磷酸酶水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。李兰兰等^[15]通过观察龙牡壮骨

颗粒治疗早期维生素 D 缺乏性佝偻病的临床疗效,发现治疗组患儿优良率为 92.37%,显著高于对照组的 41.03%,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后龙牡壮骨颗粒治疗组在中医证候积分方面、血清生化指标方面较对照组有显著改善,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。陈云志等^[16]提出维生素 D 轴可作为“肾藏精”理论的中医补肾方药治疗肾虚相关疾病作用的潜在靶点。

本研究中,给予维生素 D 滴剂加碳酸钙 D3 颗粒的对照组,相对于在此基础上加用补肾地黄胶囊的治疗组,对照组的临床疗效更低,表明补肾地黄胶囊对于维生素 D 缺乏性佝偻病有较好的临床治疗效果。补肾地黄胶囊是由熟地黄、山萸肉、怀山药、牡丹皮、泽泻、怀牛膝、鹿茸等多种珍贵中药材组成,它由六味地黄丸(出自《小儿药证直诀》)加牛膝、鹿茸演化而来。现代研究表明,六味地黄丸可升高骨质疏松模型小鼠的血磷、血钙含量,降低血清碱性磷酸酶及血清抗酒石酸酸性磷酸酶水平,调节骨吸收和骨形成的骨代谢平衡^[17],其作用机制可能与其降低垂体分泌的促肾上腺皮质激素含量、下调肾上腺分泌的皮质醇含量,改善下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能及肾上腺形态有关^[18]。牛膝归肝肾经,具有补肝肾、强筋骨的功效,现代研究发现,牛膝含药血清能促进人软骨细胞体外培养增殖和 II 型胶原的合成^[19];牛膝总皂苷(TSA)含药关节液对兔骨关节炎体外软骨细胞增殖及凋亡的影响,TSA 含药关节液能有效提高细胞活力、促进软骨细胞增殖、提高 II 型胶原蛋白表达,且降低软骨细胞早期、晚期凋亡率,对证实 TSA 是牛膝作用于软骨细胞的主要物质^[20];鹿茸为传统名贵中药材,《本草纲目》称鹿茸“善于补肾壮阳、生精益血、补髓健骨。”现经过动物实验模型研究结果显示,鹿茸对肾脏、肝脏的影响作用与传统鹿茸归经理论相符^[21];梅花鹿鹿茸 I 型胶可以诱导骨髓基质干细胞向成骨细胞分化^[22]。因此,补肾地黄胶囊与碳酸钙进行配伍,加之维生素 D3 的使用能更好的对钙质吸收。研究发现治疗组的治愈率高于对照组,说明补肾地黄胶囊更促进人体对维生素 D3 及钙质的吸收。

25-(OH)D3 通过跨细胞途径及细胞旁途径对

钙的吸收起着调控作用^[23],不仅影响着钙、磷等微量元素的代谢,还可以直接反映维生素 D 在体内的代谢水平^[24-25],是一项评价维生素 D 缺乏性佝偻病的重要指标^[26-27],长期充足的钙摄入可以有效增加骨密度水平^[28]。本研究中发现治疗 8 w 后两组 25-(OH)D3 的水平均有所提高,但治疗组整体水平高于对照组,具有统计学意义($P<0.05$),体现了补肾地黄胶囊更能促进体内对于维生素 D 的吸收。骨性碱性磷酸酶(Bone-based alkaline phosphatase,NBAP)的是从骨质中分泌出来的,它的活性可以反映骨质对于钙的吸收能力^[29],当 NBAP 升高时,说明骨质的钙盐沉淀不足^[30]。本研究中发现治疗组比对照组在治疗 8 w 后能更好的降低 NBAP 的指标,说明补肾地黄胶囊能有效促进机体对钙的吸收,降低自身机体钙盐的分解。经过治疗 8 w 后,骨密度(Bone Mineral Density,BMD)的检查中,治疗组 BMD 高于对照组,有统计学意义。另外,在治疗期间治疗组的不良反应情况低于对照组,说明补肾地黄胶囊有很好的安全性。

综上所述,在维生素 D 和碳酸钙的基础上加用补肾地黄胶囊治疗维生素 D 缺乏性佝偻病效果更好,可有效改善患儿的生化指标,提高骨密度水平,减轻不良反应,值得临床推广。

参考文献

- [1] Robinson PD, Högl W, Craig ME, et al. The re-emerging burden of rickets: a decade of experience from Sydney[J]. Archives of Disease in Childhood, 2006, 91(7): 564-568.
- [2] Beck-Nielsen SS, Jensen TK, Gram J, et al. Nutritional rickets in Denmark: a retrospective review of children's medical records from 1985 to 2005[J]. European Journal of Pediatrics, 2009, 168(8): 941-949.
- [3] Chanchlani R, Nemer P, Sinha R, et al. An overview of rickets in children[J]. Kidney International Reports, 2020, 5(7): 980-990.
- [4] 陈晓阳, 赵正言. 维生素 D 依赖性佝偻病[J]. 中国儿童保健杂志, 2017, 25(5): 478-480, 485.
- [5] Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets[J]. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2016, 101(2): 394-415.
- [6] Scholl TO, Chen XH, Stein TP. Maternal calcium metabolic

- stress and fetal growth[J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 2014, 99(4): 918-925.
- [7] Black RE, Williams SM, Jones IE, et al. Children who avoid drinking cow milk have low dietary calcium intakes and poor bone health[J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 2002, 76(3): 675-680.
- [8] 田勇, 白永莲, 刘墨霞. 3 岁内儿童维生素 D 缺乏性佝偻病的影响因素[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2017, 14(4): 71-75.
- [9] 杨久梅, 贾梅, 姜瑞花. 妊娠期参苓白术散加味联合锌剂、维生素 D、磷剂、钙剂对预防新生儿 X 染色体连锁低磷性抗维生素 D 性佝偻病的作用研究[J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 29(1): 60-62.
- [10] Koçyigit C, Çathı G, Ince G, et al. Can stoss therapy be used in children with vitamin D deficiency or insufficiency without rickets? [J]. Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology, 2017, 9(2): 150-155.
- [11] 胡亚美, 江载芳, 申昆玲, 等. 诸福棠实用儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 558-567.
- [12] 丁樱, 任献青, 韩改霞, 等. 维生素 D 缺乏性佝偻病中医诊疗指南[J]. 中医儿科杂志, 2012, 8(1): 1-3.
- [13] 国家市场监督管理总局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [14] 贾鑫, 陈斐斐, 林海文. 阿胶牡蛎口服液联合锌铁钙复合制剂对维生素 D 缺乏性佝偻病患儿骨代谢的影响[J]. 中国中西医结合儿科学, 2018, 10(6): 507-509.
- [15] 李兰兰, 易文龙. 龙牡壮骨颗粒治疗早期维生素 D 缺乏性佝偻病临床研究[J]. 亚太传统医药, 2018, 14(4): 167-168.
- [16] 陈云志, 管连城, 高洁, 等. 维生素 D 轴: 中医补肾方药的潜在靶点[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(9): 2210-2212.
- [17] 戴冰, 李玉星, 张嘉妮, 等. 六味地黄汤及其三个“一补一泻”药对干预绝经后骨质疏松大鼠模型的作用[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(6): 25-27.
- [18] 肖子曾, 杨梦琳, 戴冰, 等. 六味地黄汤及“补泻”药对肾阴虚模型小鼠 HPA 轴功能及肾上腺组织形态学的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2016, 36(3): 17-20.
- [19] 胡烈奎, 王立新, 彭力平, 等. 牛膝对人软骨细胞体外增殖的影响[J]. 中医药导报, 2019, 25(3): 42-45.
- [20] 马笃军, 彭力平, 曹亚飞, 等. 牛膝总皂苷含药关节液对骨关节炎体外软骨细胞增殖及凋亡的实验研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2019, 27(3): 1-5.
- [21] 卢贺, 顾一帆, 史建伟, 等. 鹿茸对骨关节炎大鼠 cAMP/cGMP 及 TGF- β 的影响与归经相关性研究[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(5): 1147-1150.
- [22] 阚默, 石晓征, 曲晓波. 鹿茸 I 型胶原对 MC3T3-E1 细胞 TGF- β 1/Smad 基因蛋白表达的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2018, 34(5): 857-860, 1030.
- [23] 刁宗礼, 韩雪, 刘文虎. 钙代谢调控机制研究进展[J]. 兰州大学学报(医学版), 2017, 43(5): 63-67.
- [24] 杨静霞, 迟繁繁, 杨涛. 血清骨碱性磷酸酶和 25 羟维生素 D 水平与婴幼儿维生素 D 营养状态的相关性[J]. 海南医学, 2017, 28(24): 4024-4026.
- [25] 李秀. 探讨缺乏 25-(OH)2D3 与儿童相关疾病性[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(A1): 122-123.
- [26] 姜艳, 夏维波. 维生素 D 与佝偻病/骨软化症[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2018, 11(1): 51-55.
- [27] 仰曙芬, 吴光驰. 维生素 D 缺乏及维生素 D 缺乏性佝偻病防治建议解读[J]. 中国儿童保健杂志, 2015, 23(7): 680-683.
- [28] Closa-Monasterolo R, Zaragoza-Jordana M, Ferré N, et al. Adequate calcium intake during long periods improves bone mineral density in healthy children. Data from the Childhood Obesity Project [J]. Clinical Nutrition, 2018, 37(3): 890-896.
- [29] 杜悦新. 骨碱性磷酸酶、血 25-(OH)D 联合其他实验室指标诊断小儿维生素 D 缺乏性佝偻病的价值[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(15): 3561-3563.
- [30] 滕志丽, 贾艳芳, 蒋艳纯, 等. 185 例新生儿血清钙、磷、碱性磷酸酶与维生素 D 状况研究[J]. 重庆医学, 2017, 46(3): 387-389.

(修回日期: 2023-04-01 编辑: 蒲瑞生)