

编者按:英国 Grant 文章的结论和大量科学研究结果相反,可能与背景材料不同有关,我们不予支持。在西安第五届国际骨质疏松研讨会上,刘忠厚主编已明确指出:我国居民的平均钙摄入量低,仅为 389 mg,维生素 D 能帮助钙吸收利用,我国居民需要补充钙和维生素 D。钙和维生素 D 是骨质疏松治疗和预防的基础用药。我们编辑部刊登周建烈博士一文,评论 Grant 的文章,以便对此展开讨论。

口服钙和维生素 D 能预防老年人骨质疏松性骨折 ——评英国 Lancet 关于维生素 D₃ 和钙对骨折预防作用的论文

周建烈

老年人是低创伤性骨折和低血清维生素 D 的高危人群,大量研究证明钙和维生素 D 补充剂能预防老年人的骨质疏松性骨折。

2005 年 4 月 28 日, Lancet 杂志在线发表了英国 Aberdeen 大学健康服务研究部 Adrian M Grant 等的“老年人口服维生素 D₃ 和钙对低创伤性骨折的二级预防作用:一项随机,安慰剂对照研究”^[1]。作者对 5292 例来自英国 21 所医院的 70 岁以上近 10 年内有一次骨折的老年患者(85% 为女性)随访 24~62 月;受试者随机分成服用维生素 D₃ 800 IU, 钙 1000 mg, 或两者都服用组和服用安慰剂组。结果:共有 698 例(13%)发生一次新的低创伤性骨折,其中 183 例为髌骨骨折,在 698 例新骨折中钙补充剂组 331 例(发生率为 12.6%),安慰剂组 367 例(发生率为 13.7%),补充剂组骨折发生的危险度(HR)为 0.94 [95% CI:0.81~1.09],两组新的低创伤性骨折发生率无明显统计学差异。

大家都知道,大量的科学研究证据表明补充钙和维生素 D 能增加骨密度和降低骨折率。但是, Grant 等研究结果和此科学结论不一致。事实上, Lancet 杂志发表的这篇文章的结论与 2 篇早先发表的维生素 D 和钙补充的临床研究结果也不一致(1992 年 Chapuy 等^[2]和 1997 年 Dawson-Hughes 等^[3])。Lancet 的 Grant 等文章的结论与最近美国医事总署(Surgeon General)发表的报告^[4]也不一致。Surgeon General 总结了目前可以得到的资料表明能

支持下列观点:①补充钙和维生素 D 以及锻炼对骨质疏松症有预防作用;②如果膳食摄入量低的话,所有年龄组的人都应该补充钙和维生素 D。

Grant 等在其临床研究文章中也指出:此研究有明显的局限性,其受试者服用钙和维生素 D 补充剂的依从性很差;在研究到 24 个月时,受试者中已经有 8.5% 死亡,1.1% 退出研究,35.8% 停药但仍提供主要结果,只有 54.5% 能服药,因为胃肠症状和吞服困难而服用含钙补充剂的依从性明显较低。作者本人也认为这种依从性差已经低于研究可接受的标准并且能明显改变研究结果。随时间推移,受试例数减少很多:研究到 5 年时维生素 D 组从 1343 例减少到 269 例,钙剂组从 1311 例减少到 261 例,钙剂+维生素 D 组从 1306 例减少到 267 例;安慰剂组从 133 例减少到 269 例。此外,尽管 Grant 等描述大多数受试者不用陪护就能走出户外,只有不到 10% 受试者是来自护理室为潜在的维生素 D 不足的人群,试图说明受试者很少可能有维生素 D 不足的人群。但事实上,此人群为 70 岁以上近 10 年内有 1 次骨折的老年患者,基于他们膳食摄入量低和已患有骨质疏松症两点,就可以认为他们是一个维生素 D 缺乏的极高危人群。对这些已患有骨质疏松症的患者单纯补充钙和维生素 D 来增强骨骼的治疗肯定是不够的,研究开始时这些患者又没有服用治疗骨质疏松症的其他药物。

Grant 等的研究只报告了少数受试者测量的血清维生素 D,因此就不能评价与研究人群基线值相比的维生素 D 治疗作用。我们还注意到,这血清维生素 D 的水平显示存在维生素 D 明显缺乏,这说明

此人群维生素 D 的需要量应比提供的量更高,因为此人群需要更多的维生素 D 来增加钙吸收和钙进入骨骼。期望提供这一点维生素 D 和钙给此维生素 D 缺乏人群将不会有明显作用,此外,对于这样高危人群提供补充钙元素的量也可能不够充分。

此外,Grant 等研究的数据有限,研究设计最初既不是评估骨折的预防,也不是评估骨密度。Grant 等研究没有直接说明服用维生素 D 和钙补充剂能否帮助无骨折史的人群或住在护理房环境里的人群预防骨折;也没有评估服用钙、维生素 D 者合并应用抗骨质疏松治疗药物(如双膦酸盐)有无效果等。

骨质疏松性骨折是老年人常见的骨质疏松症的并发症。在 50 岁以上的中老年人中有 1/3 女性和 1/12 男性可能会有 1 次骨质疏松性骨折(髌部,脊柱或前臂远端);特别是有骨折史的患者,其再次骨折的发生率是很高的。美国每年有 1000 万骨质疏松症患者和 150 万骨质疏松性骨折患者,其直接医疗费用为 140 亿美元(平均每天 3800 万美元)^[5]。1999 年 Bendich 等^[6]报道:290327 例因骨质疏松性髌骨骨折住院的 50 岁以上患者的直接医疗费用为 56 亿美元,如每日服用钙 1200 mg,共 34 个月,可以减少 134764 例髌骨骨折,从而除去补钙费用外,还可减少 26 亿美元的直接医疗费用,且还可能减少因其他部位骨质疏松性骨折而发生的医疗费用。

总之,Grant 等的研究结果仅是已发表的大量口服维生素 D 和钙预防骨折研究中的一个;基于最近

Surgeon General 报告的观点和 70 岁以上的人群为钙和维生素 D 摄入不足。我们认为:①补充钙和维生素 D 以及锻炼对骨质疏松症有预防作用;②如果膳食摄入量低的话,像我国居民的平均钙摄入量低(389 mg),所有年龄组的人都应该补充钙和维生素 D,特别是中老年人;③预防骨质疏松性骨折的基础用药是补充钙和维生素 D,但需要加用其他抗骨质疏松药物;④中老年人不应该因 Lancet 的 Grant 等研究文章而停止服用钙和维生素 D 补充剂。

【参 考 文 献】

- [1] Grant AM, Avenell A, Campbell MK, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 2005, 365: 1621-1628.
 - [2] Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med*, 1992, 327: 1637-1642.
 - [3] Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med*, 1997, 337: 670-676.
 - [4] Carmona RH. Bone health and osteoporosis: a report of the surgeon general. Department of Health and Human Services, Rockville, USA, 2004.
 - [5] 周琦. 补钙预防骨质疏松症的卫生经济价值. *中国临床营养杂志*, 2003, 11: 309-311.
 - [6] Bendich A, Leader S, Muhuri P. Supplemental calcium for the prevention of hip fracture: potential health-economic benefits. *Chin Ther*, 1999, 21: 1058-1072.
- (收稿日期: 2005-05-29)
-
- (上接第 392 页)
- [8] Hiruma Y, Nakahamak, Fujitah, Moritai Vitamin K2 and geranylgeraniol, its side chain component, inhibited osteoclast formation in a different manner *Biochem. Biophys Res Commun* (USA), 2004, 314: 24-30.
 - [9] 久米川正好. *In vitro* におけるビタミン K2 の骨吸収抑制作用. *Osteoporosis Japan*, 1996, 4: 183-190.
 - [10] Carahallo PJ, et al. *Arch Intern Med*, 1999, 159: 1750-1756.
 - [11] 白木由美子, 青木長寿, 白木正孝, 等. 機能的ビタミン K 不足の定義と病的意義. *Osteoporosis Japan*, 2002, 10(2): 35-38.
 - [12] 白木正孝. 各薬剤の特色: ビタミン K2. *Osteoporosis Japan*, 1997, 5(2): 48-50.
 - [13] 村上宜男, 杉谷, 美代子, 等. 原発性骨粗鬆症におけるビタミン K2 と ビタミン D3 の協同作用に関する臨床的検討. *Osteoporosis Japan*, 1998, 6(4): 95-97.
 - [14] 越山裕行, 福永康智, 山内美香, 等. II 型糖尿病に伴う骨量減少症に対するビタミン D3, ビタミン K2, EHDP の単独および併用療法の長期成績. *Osteoporosis Japan*, 2002, 10(2): 86-88.
 - [15] 白木正孝. ビタミン K と ビタミン D の骨折予防効果について. *Osteoporosis Japan*, 2000, 8(3): 66-69.
 - [16] 小林千益, 白木正孝, 等. Vitamin D3 or vitamin K2. *Clin Calcium*, 2002, 12: 950-954.
 - [17] 中村元一ほか. 産科と婦人科. 1999, 121: 303.
 - [18] 大隈明子, 中村元一, 小野山一郎, 等. HRT に VitK を併用した閉経後女性の腰椎骨密度の推移の検討. *Osteoporosis Japan*, 2000, 8: 53-55.
 - [19] 白銀 透, 藤野敏史, 等. 骨粗鬆症治療におけるビタミン K とエストロゲン併用療法の検討. *Osteoporosis Japan*, 2000, 8: 94-96.
 - [20] 白木正孝. 治療効果判定と骨代謝マーカー 活性型ビタミン D3 剤製, ビタミン K2 剤製およびカルシトニン剤製. *Osteoporosis Japan*, 2001, 9: 161-165.
 - [21] Downs RW, Bell NH, Ettinger MP, et al. Comparison of alendronate and intranasal calcitonin for treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85: 1783-1788.
 - [22] 橋本 淳, 富田哲也, 等. ビタミン D と K 併用, ビタミン D とエチドロネート併用投与後の骨代謝マーカーの変動. *Osteoporosis Japan*, 2000, 8: 107-110.
 - [23] 小林千益, 白木正孝, 高岡邦夫. ほか. ビスフォスフォネートと活性型ビタミン D の併用について: 骨粗鬆症の薬剤併用療法に関する多施設共同研究(中間報告). 第 1 回. 日本骨粗鬆症学会, 1999.
- (收稿日期: 2005-04-19)