

长期使用活性维生素 D 安全性的相关性研究

张楠楠¹ 郝艳华^{2*}

(1. 哈尔滨医科大学公共卫生学院在读硕士研究生,现就职于大庆油田总医院老年病科骨质疏松特色门诊,哈尔滨 150081;
2. 哈尔滨医科大学公共卫生学院,哈尔滨 150081)

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2013)07-0707-03

摘要: 目的 对连续和间断服用活性维生素 D 治疗 6 个月的骨质疏松症患者,测 24 h 尿钙定量比较,了解长期使用活性维生素 D 的安全性。方法 采用美国 GE 公司生产的 Luner Prodigy Advance 型骨密度仪测定骨密度确定为骨质疏松者 106 例。56 例患者连续服用活性维生素 D6 个月为治疗组,50 例患者间断服用活性维生素 D6 个月为对照组。采用美国强生 VIPRO 250 仪器干化学法测定 24 h 尿钙定量。采用德国罗氏 MODULAR PPISE 900 仪器酶速率法测定血液生化指标。结果 治疗组与对照组相比,差异无显著性($P > 0.05$)。结论 肝肾功能正常的骨质疏松患者,生理剂量内活性维生素 D 连续服用 6 个月,对机体是安全的。

关键词: 骨质疏松;活性维生素 D;尿钙;生理剂量;肝肾功能正常;安全

Study of the safety of long-term use of active vitamin D

ZHANG Nannan, HAO Yanhua

(School of Public Health, Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

Corresponding author: HAO Yanhua, Email: hyhyjw@126.com

Abstract: Objective To investigate the safety of long-term use of active vitamin D by detecting 24-hour urinary calcium in patients who received 6-month continuous or intermittent therapy of oral active vitamin D for the treatment of osteoporosis. **Methods** A total of 106 patients, who were diagnosed with osteoporosis by detecting bone mineral density using Luner Prodigy Advance bone absorptiometry (GE Co., USA), were included in this study. Fifty-six patients in treatment group continuously took active vitamin D for 6 months, while 50 patients in control group intermittently took active vitamin D for 6 months. The quantitative 24-hour urinary calcium was detected using dry chemical method with VIPRO 250 devices (Johnson & Johnson, USA). The blood biochemical parameters were measured using enzyme velocity method with MODULAR PPISE 900 devices (Roche, Germany). **Results** No significant difference between the 2 groups was observed ($P > 0.05$). **Conclusion** For the osteoporosis patients with normal liver and renal function, it is safe to administer physiological doses of active vitamin D for 6 months.

Key words: Osteoporosis; Active vitamin D; Urinary calcium; Physiological dose; Normal liver and kidney function; Safe

骨质疏松症(OP)是一种以全身骨量减少、骨组织微结构改变,骨质脆性和骨折危险频度增加为特征的全身性骨骼疾病。其发病率已居于其常见病、慢性病的第 7 位。许多研究证明,遗传、营养、体力活动及环境因素不同,导致性别和年龄匹配的各种族人群之间,骨密度存在种族及地域差异。大庆市处于中国北部地区,长期光照少,导致维生素 D 摄入不足,对于骨质疏松症发病率有显著的影响。世界卫生组织和我国骨质疏松诊治指南都一致认为:

钙剂和维生素 D 是骨质疏松症综合防治方案的基础用药^[1]。以往认为,预防和治疗佝偻病需要补充维生素 D,但越来越多的研究发现,维生素 D 还与心血管疾病、糖尿病、肿瘤、自身免疫病、感染性疾病等密切相关。那么长期应用维生素 D 的安全性是很多医务人员以及患者都非常关注的问题。尿钙增高可增加泌尿系结石的危险性,而长期应用活性维生素 D 是否会使尿钙增高?长期应用活性维生素 D 是否会患有泌尿系结石?本研究通过对于长期应用活性维生素 D 与未应用活性维生素 D 的患者相对比,来评估应用活性维生素 D 的安全性。

*通讯作者: 郝艳华, Email: hyhyjw@126.com

1 材料和方法

1.1 临床资料

收集 2010 年 1 月至 2010 年 10 月在大庆油田总医院骨质疏松门诊就诊并诊断为骨量减少的患者 106 例,并排除肝肾功能不全者。其中治疗组 56 例,连续应用碳酸钙 D₃(美国辉瑞)600 mg/d,骨化三醇(青岛海尔)0.25 IU/d,男性 20 例,女性 36 例,年龄(52.3 ± 3.3)岁。对照组 50 例,间断应用碳酸钙 D₃(美国辉瑞)600 mg/d,骨化三醇(青岛海尔)0.25IU/d,男性 16 例,女性 34 例,年龄(53.4 ± 2.7)岁。两组患者年龄、性别、骨密度 T 值经统计学处理, P 值均 > 0.05,差异无显著性,具有可比性。

1.2 试验方法

本研究采用美国 GE 公司生产的 Luner Prodigy Advance 型骨密度仪测定骨密度, T 值 ≤ -2.5 标准差为骨质疏松^[2]。采用美国强生 VIPRO 250 仪器干化学法测定 24 h 尿钙定量,采用德国罗氏 MODULAR PPIS 900 仪器酶速率法测定血液生化指标。本研究每人钙剂摄入量为 600 mg/d(碳酸钙 D₃),钙是阈值营养素^[3]。我国营养学会制定成人每日钙摄入推荐量 800 mg(元素钙)是获得理想骨

峰值的适宜剂量,如果饮食中钙供给不足可选用钙剂补充,绝经后妇女和老年人每日钙摄入量推荐为 1000 mg,因目前的膳食营养调查现实我国老年人平均每日从饮食中获钙约 400 mg,故平均每日应补充的元素钙量为 500 ~ 600 mg^[1]。本研究每人活性维生素 D(骨化三醇)0.25 μg/d,老年人推荐剂量为 10 ~ 25 μg/d^[1]。钙剂和活性维生素 D 有 56 例坚持连续每天服用 6 个月,有 50 例活性维生素 D 是间断不均匀服用但也达 6 个月。分别记录两组用药 3 个月及 6 个月 24 小时尿钙值(正常值 2.5 ~ 7.5 mmol/d ml)与血钙值(正常值 2.2 ~ 2.7 mmol/l)。

1.3 统计学处理

数据处理采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 尿钙值与血钙值

测量两组治疗患者的 24 小时尿钙值(正常值 2.5 ~ 7.5 mmol/d ml)与血钙值(正常值 2.2 ~ 2.7 mmol/l),结果见表 1。治疗组和对照组无显著差异(P > 0.05),说明每天补充生理剂量的活性维生素 D 对人体是安全的。

Table 1 Urinary calcium and calcium value in the treatment group and control group at 3, 6 months

Test content	The treatment group (mmol/d ml) (mean ± standard deviation)	The control group (mmol/d ml) (mean ± standard deviation)	T	P
3 months of urinary calcium value	6.80 ± 0.09	6.70 ± 0.08	1.613	>0.05
3 months of calcium value	2.50 ± 0.13	2.43 ± 0.12	1.572	>0.05
6 months of urinary calcium value	7.00 ± 0.10	6.80 ± 0.10	1.426	>0.05
3 months of calcium value	2.43 ± 0.13	2.41 ± 0.13	1.483	>0.05

2.2 尿钙异常患者情况

两组患者检测结果异常的情况见表 2。

Table 2 Patients with abnormal urinary calcium in two groups

Urinary calcium	The treatment group		The control group	
	cases	urinary volume	cases	urinary volume
3 months	5	<1200 ml	4	<1100 ml
6 months	4	<1200 ml	3	<1100 ml

治疗组中有 5 例 3 个月 24 h 尿钙值大于 7.5 mmol/d ml,4 例 6 个月 24 h 尿钙值大于 7.5 mmol/d ml,其中有 1 例是 3 个月和 6 个月 24 h 尿钙值均大于 7.5 mmol/d ml。追问这 9 例患者尿量,24 h 尿

量均小于 1200 ml。对照组中有 4 例 3 个月 24 h 尿钙值大于 7.5 mmol/d ml,3 例 6 个月 24 h 尿钙值大于 7.5 mmol/d ml。追问这 7 例患者尿量,24 h 尿量均小于 1100 ml。

3 讨论

维生素 D 是一种脂溶性维生素,在骨骼的矿化过程中是必需的,它能够刺激肠道对于钙的吸收。维生素 D 仅存在于蛋黄、蔬菜等食物中,人体内大部分的维生素 D 需要通过阳光照射皮肤产生。维生素 D 需要经过肝脏、肾脏转化成活性代谢产物 1,25

(OH)₂D 后才能起作用。由于老年人肝肾功能减退, 维生素 D 的转化受影响, 因此更适宜补充活性维生素 D。活性维生素 D 治疗骨质疏松症已被推荐为基础用药, 临床常用的有 1, 25(OH)₂D₃ (骨化三醇) 和 1α-(OH)D₃ (阿法骨化醇)。维生素 D 通过维生素受体 (VDR) 发挥作用, 骨骼、大脑、心脏、胰腺、皮肤和胃肠道等均有 VDR。活性维生素 D 在体内调节钙、磷平衡, 促进肠道对钙、磷的重吸收, 促进骨骼矿化, 减少骨钙脱失, 缓解肌肉骨骼疼痛, 减少椎体骨折的发生率^[4]。此外, 活性维生素 D 还有骨骼外生理作用: ①直接影响肌细胞的成熟和功能, 改善肌肉状态, 降低老年跌倒; ②调节细胞生长, 促进细胞分化并抑制细胞增殖, 可治疗牛皮癣, 明显改善鱼鳞、红斑、发硬等皮肤损害; ③可通过抑制细胞凋亡而抑制肿瘤生长, 可抑制肿瘤周围血管的生长促进癌细胞凋亡, 从而降低子宫内膜癌、结直肠癌、前列腺癌、肺癌的发生危险; ④补充维生素 D 可降低婴儿 I 型糖尿病发病率, 若一些婴儿缺乏维生素 D, 则 I 型糖尿病发生危险增加 4 倍; ⑤居住高纬度地区居民高血压、心血管病发病率高, 维生素 D 可预防动脉硬化, 预防高血压; ⑥母孕期缺乏维生素 D, 影响胎儿的智力发育, 并增加胎儿或哮喘病机率; ⑦维生素 D 缺乏, 易患抑郁症、精神分裂症; 此外, 维生素 D 还可多方位调控集体的免疫功能, 包括调整树突细胞分化、淋巴细胞增殖和细胞因子分泌^[5-8]。可见活性维生素 D 是体内一种非常重要的调节激素。维生素 D 及其代谢产物又是骨质疏松治疗的基础用药, 因此长期使用活性维生素 D 的安全性不容忽视。

本研究认为, 只要肝肾功能正常的患者, 应用生理剂量的钙剂, 同时连续应用 6 个月生理剂量的活性维生素 D, 其尿钙值是在安全范围内的, 不易引起

泌尿系结石。尿钙测量值还与饮水量有关, 饮水多的人因血容量多尿量多, 因此相对尿钙较低; 饮水少的人因血容量少尿量少, 而尿钙较高。因此建议服用活性维生素 D 的人要多饮水, 从而保持足够的血容量和尿量。有些基层医院不一定开展 24 h 尿钙测定, 有些医生对于长期应用活性维生素 D 的安全性还存在疑问, 本研究可提供信息, 肝肾功能正常的情况下, 长期应用生理剂量的活性维生素 D 治疗骨质疏松是安全的。

【参 考 文 献】

- [1] Guidelines for diagnosis and treatment of primary osteoporosis (2011). Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research, 2011, 4: 2-17.
- [2] Liu Zhonghou. Overview and diagnostic standard of primary osteoporosis. The pathogenesis of osteoporosis. Beijing: Science Press, 1998: 146.
- [3] Dawson HB. Vitamin D and calcium: recommended intake for bone health. Osteoporos Int, 1998, 8 (suppl): S30-S34.
- [4] Yan Dewen, Xiao Jiande. Application of vitamin D and its derivatives. The utility of osteoporosis study. Beijing: Science Press, 2004: 374.
- [5] Wen Peng, Zhao Li, Wu Jian. Research progress of active vitamin D3 drugs. West China Journal of Pharmaceutical Sciences. 2011 (1): 87-90.
- [6] Chen Zhaocong. Recognition of vitamin D. Herald of Medicine. 2011 (05): 555-560.
- [7] Cui Jian, Chen Hong, Huang Bingren. The Recent Progress in the Studies of Vitamin D Receptor. Progress in Physiological Sciences. 2011 (02): 95-99.
- [8] Bi Xiaona, Yi Mingji. Vitamin D deficiency and clinical disease. Acta Academiae Medicinae Qingdao Universitatis. 2011 (03): 280-282.

(收稿日期: 2013-05-10)

(上接第 743 页)

- [29] Shousaku Itoh, Nobuyuki Udagawa, Ishihara Katsuhito, et al. A critical role for interleukin-6 family-mediated Stat3 activation in osteoblast differentiation and bone formation. Bone, 2006, 39 (3): 505-12.
- [30] Shruti M Khapli, Latha S Mangashetti, Mohan R Wani, et al. IL-3 acts directly on osteoclast precursors and irreversibly inhibits receptor activator of NF-kappa B ligand-induced osteoclast differentiation by diverting the cells to macrophagelineage. Journal of Immunology, 2003, 171: 142-151.
- [31] Amuruta P Barhanpurkar, Navita Gupta, Mishra R Wani, et al. IL-3 promotes osteoblast differentiation and bone formation in human mesenchymal stem cells. Biochem Biophys Res Communications, 2012, 418 (4): 669-675.
- [32] Yuka Nagata, Kazuo Todokoro. Interleukin 3 Activates Not Only JAK2 and STAT5, but Also Tyk2, STAT1 and STAT3. Biochem

- Biophys Res Communications, 1996, 221 (3): 785-789.
- [33] Hayden-William Courtland, Hui Sun, Shoshana Yakar, et al. Growth hormone mediates pubertal skeletal development independent of hepatic IGF-I production. J Bone Miner Res, 2011, 26 (4): 761-8.
- [34] Orlando Morales, Urban Lindgren, Lars-Arne Haldosén. Growth hormone-regulated intracellular signaling in UMR 106 osteosarcoma cells. J Bone Miner Res, 2000, 15 (11): 2284-90.
- [35] Orlando Morales, Malin Hedengran Faulds, Haldosén LA, et al. 1 Alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits GH-induced expression of SOCS-3 and CIS and prolongs growth hormone signaling via the Janus kinase (JAK2)/signal transducers and activators of transcription (STAT5) system in osteoblast-like cells. Journal of Biological Chemistry, 2002, 277 (38): 34879-84.

(收稿日期: 2012-07-23)

长期使用活性维生素D安全性的相关性研究

作者: 张楠楠, 郝艳华, ZHANG Nannan, HAO Yanhua
作者单位: 张楠楠, ZHANG Nannan(大庆油田总医院老年病科骨质疏松特色门诊, 哈尔滨, 150081), 郝艳华, HAO Yanhua(哈尔滨医科大学公共卫生学院, 哈尔滨, 150081)
刊名: 中国骨质疏松杂志 
英文刊名: Chinese Journal of Osteoporosis
年, 卷(期): 2013, 19(7)

参考文献(8条)

1. Guidelines for diagnosis and treatment of primary osteoporosis(2011) 2011
2. Liu Zhonghou Overview and diagnostic standard of primary osteoporosis. The pathogenesis of osteoporosis 1998
3. Dawson HB Vitamin D and calcium: recommended intake for bone health 1998(suppl)
4. Yan Dewen; Xiao Jiande Application of vitamin D and its derivatives. The utility of osteoporosis study 2004
5. Wen Peng; Zhao li; Wu jian Research progress of active vitamin D3 drugs[期刊论文]-West China Journal of Pharmaceutical Sciences 2011(01)
6. Chen Zhaocong Recognition of vitamin D[期刊论文]-Herald of Medicine 2011(05)
7. Cui Jian; Chen Hong; Huang Bingren The Recent Progress in the Studies of Vitamin D Receptor[期刊论文]-Progress in Physiological Sciences 2011(02)
8. Bi Xiaona; Yi Mingji Vitamin D deficiency and clinical disease 2011(03)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201307012.aspx