

· 临床研究 ·

不同剂量骨化三醇治疗绝经后骨质疏松疗效对比

李颂兵¹ 黄昶荃^{2*}

1. 四川大学华西医院检验科, 四川 成都 610041

2. 绵阳市第三人民医院老年综合科、骨质疏松专科, 四川 绵阳 621000

中图分类号: R969 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 06-0764-04

摘要: **目的** 对比不同剂量骨化三醇治疗绝经后骨质疏松的临床疗效。**方法** 将我院门诊治疗的 786 例绝经后骨质疏松患者随机分为两组, 每组 393 例。一组给予骨化三醇 0.25 μg (骨化三醇 0.25 μg 治疗组), 每日一次; 另一组给予骨化三醇 0.50 μg (骨化三醇 0.50 μg 治疗组), 每日一次。两组患者都给予钙尔奇 D 2 粒 (每粒含离子钙 600 mg 和活性维生素 D 3.125 μg), 阿仑膦酸钠 70 mg 每周一次, 连续治疗一年。测量、评价并统计两组患者治疗前后和两组患者治疗后腰椎正位 (L_{2-4}) 和左右股骨颈骨密度 (Bone Mineral Density, BMD) 和腰背疼痛程度。**结果** 治疗一年后两组患者腰椎和股骨颈 BMD 均显著增加 ($P < 0.05$); 治疗后, 骨化三醇 0.50 μg 治疗组腰椎和股骨颈 BMD 显著高于骨化三醇 0.25 μg 治疗组; 疼痛程度显著低于骨化三醇 0.25 μg 治疗组 ($P < 0.05$)。**结论** 绝经后骨质疏松的三联疗法 (钙、活性维生素 D、双膦酸盐), 骨化三醇 0.25 μg 剂量不足, 0.5 μg 能显著提高临床疗效。

关键词: 骨化三醇; 绝经后骨质疏松; 阿仑膦酸钠; 疗效

Comparison of the effects of different doses of calcitriol on the treatment of postmenopausal osteoporosis

LI Songbin¹, HUANG Changquan^{2*}

1. Department of Pathology, The Western China Hospital, Chengdu, Sichuan 610041, China

2. Department of Geriatrics, Third People's Hospital of Mianyang, Mianyang, Sichuan 621000, China

Corresponding author: HUANG Changquan, Email: 18030990101@163.com

Abstract: **Objective** The aim of this study was to compare the effects of different doses of calcitriol on the treatment of postmenopausal osteoporosis. **Methods** 786 cases of postmenopausal osteoporosis were randomly divided into two groups, with 393 cases in each group. One group received 0.25 μg Calcitriol (0.25 μg Calcitriol group) once per day for one year, and the other group received 0.50 μg Calcitriol (0.50 μg Calcitriol group) once per day for one year. During the study period, both groups received 70 mg of Alendronate Sodium once weekly and two Caltrate tablets per day (each tablet contains 600 mg of calcium and 0.125 μg cholecalciferol). Bone mineral density (BMD) of lumbar spine (L_{2-4}) and femoral neck of the two groups of patients before and after treatment were measured. **Result** One year after the treatment, in both groups BMD of lumbar spine and femoral neck increased significantly and pain reduced significantly ($P < 0.05$). Compared with the 0.25 μg Calcitriol group, the increase of lumbar spine and femoral neck BMD in the 0.50 μg Calcitriol group after treatment was significantly higher ($P < 0.05$), and the degree of pain was significantly lower ($P < 0.05$). **Conclusion** In the triple therapy (Calcium, active vitamin D, bisphosphonates) of postmenopausal osteoporosis, Calcitriol 0.25 μg was an inadequate dose, and 0.50 μg Calcitriol was more effective.

Key words: Calcitriol; Postmenopausal osteoporosis; Alendronate sodium; Effects

绝经后骨质疏松是女性常见病和多发病, 是导致老年女性骨折的高危因素。骨质疏松早期可能没

有临床症状, 随着病情发展可出现腰背和骨关节疼痛, 严重骨质疏松可导致椎体压缩性骨折和四肢骨的脆性骨折^[1,4]。据相关数据显示我国 50 岁以上的绝经女性每三位就有一位遭受骨质疏松骨折痛苦, 严重影响女性生活质量^[4,8]。因此, 对绝经后女性骨质疏松的防治对提高绝经后女性生活质量有重

基金项目: 四川省科技支撑计划 (2010FZ0061); 四川省科技支撑计划 (2013FZ0051); 四川省杰出青年培养计划 (2012JQ0050)

* 通讯作者: 黄昶荃, Email: 18030990101@163.com

要的意义。近年来,骨质疏松的危害已受到广大医务人员重视,钙剂、双膦酸盐和骨化三醇联合治疗骨质疏松得到了临床广泛应用,并取得满意疗效^[9,13]。目前,上述三种药物治疗骨质疏松时,骨化三醇的用量存在一定争议^[6,8]。本研究对比钙剂、双膦酸盐、活性维生素 D 与不同剂量的骨化三醇治疗绝经后骨质疏松的疗效,为临床更有效治疗骨质疏松提供依据。

1 资料和方法

1.1 临床资料

收集 2013 年 12 月 - 2014 年 5 月在我院老年综合科就诊的经双能 X 线确诊为绝经后骨质疏松患者。采用双能 X 线骨密度(Bone Mineral Density(BMD))检测仪(美国通用公司生产),用标准方法检测腰椎和双侧髋关节 BMD。根据世界卫生组织(WHO)的诊断标准: $T \leq -2.5$ 诊断为骨质疏松。年龄 61 - 86 岁,平均(74.5 ± 6.8 岁)。病例排除标准:(1)继发性骨质疏松;(2)严重胃肠功能疾病或紊乱;(3)患有糖尿病、甲状腺疾病、垂体功能下降等内分泌疾病。共纳入符合标准的病例 786 人,参与者均签署知情同意书。将病例用随机分组法分为两组,骨化三醇 0.25 μg 治疗组和骨化三醇 0.50 μg 治疗组。两组年龄、病情、病程及一般特征差异无显著性($P > 0.05$)。

1.2 方法

两组患者均每日给予碳酸钙维生素 D(钙尔奇 D,辉瑞公司生产,每粒含离子钙 600 mg 和活性维生素 D 3.125 μg) 2 粒,早饭后服用;阿仑膦酸钠 70 mg/片由万特制药(海南)有限公司生产,每周 1 片,严格按说明书服用。骨化三醇 0.25 μg/片由青岛正大海尔生产,骨化三醇 0.25 μg 治疗组每日早餐前给予 0.25 μg 骨化三醇 1 片,骨化三醇 0.50 μg 治疗组每日早餐前给予骨化三醇 2 片。

1.3 观察指标

1.3.1 BMD 检测:治疗前后,采用美国通用公司生产的 BMD 检测仪对患者腰椎正位(L₂₋₄)和双侧股骨颈 BMD 检测。

1.3.2 疼痛程度:治疗前后对两组患者采用数据模拟疼痛评分对患者疼痛程度进行评价。评价标准为:0 分表示无疼痛,10 分表示无法忍受的疼痛。即评分越低疼痛程度越轻。

1.4 统计方法

采用 SPSS13.0 统计软件,计量资料的组间比较用 *t* 检验。

2 结果

2.1 基本情况

本研究纳入患者均完成 12 月的治疗和随访,每组 393 例。两组病例基本情况见表 1,两组基线时年龄、绝经年龄、体重指数、BMD 和自觉疼痛程度均无显著差异($P > 0.05$)。

表 1 两组治疗前基本情况比较
Table 1 Comparison of basic characteristics between the two groups

项目	骨化三醇 0.25 μg 治疗组	骨化三醇 0.50 μg 治疗组	<i>P</i>
年龄	75.1 ± 8.2	73.9 ± 4.25	0.663
绝经年龄	49.04 ± 3.76	48.7 ± 3.17	0.687
体重指数	23.54 ± 2.09	23.47 ±	0.748
BMD(kg/m ²)			
腰椎 2-4	0.716 ± 0.273	0.722 ± 0.199	0.832
左侧股骨颈	0.613 ± 0.163	0.642 ± 0.313	0.853
右侧股骨颈	0.632 ± 0.149	0.641 ± 0.233	0.205
疼痛程度	6.23 ± 1.76	6.03 ± 1.65	0.771

2.2 两组治疗前后 BMD 和疼痛程度比较

两组患者治疗后 BMD 均显著增加($P < 0.05$),疼痛程度显著降低($P < 0.01$)。骨化三醇 0.50 μg 治疗组 BMD 显著高于骨化三醇 0.25 μg 治疗组($P < 0.05$),骨化三醇 0.50 μg 治疗组疼痛程度显著低于骨化三醇 0.25 μg 治疗组($P < 0.01$)。

表 2 两组治疗前后 BMD 和疼痛程度比较
Table 2 Comparison between the two groups in BMD and pain scale before and after the treatment

指标	骨化三醇 0.25 μg 治疗组	骨化三醇 0.50 μg 治疗组	<i>P</i> 值
BMD(kg/m ²)			
腰椎 2-4			
治疗前	0.716 ± 0.273	0.722 ± 0.199	0.832
治疗后	0.794 ± 0.326 *	0.873 ± 0.471 **	0.027
左侧股骨颈			
治疗前	0.613 ± 0.163	0.642 ± 0.313	0.205
治疗后	0.656 ± 0.034 *	0.694 ± 0.203 **	0.035
右侧股骨颈			
治疗前	0.632 ± 0.149	0.641 ± 0.233	0.853
治疗后	0.701 ± 0.036 *	0.746 ± 0.094 **	0.015
疼痛程度			
治疗前	6.23 ± 1.76	6.03 ± 1.65	0.771
治疗后	3.09 ± 1.43 **	1.89 ± 10.7 **	0.016

与治疗前比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;骨化三醇 0.25 μg 治疗组与骨化三醇 0.50 μg 治疗组 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

Note: Compared with before treatment * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; Compared between Calcitriol 0.25 μg and Calcitriol 0.50 μg groups * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.3 不良反应

两组患者均无高钙血症,出现软弱、食欲不振、

疲劳、呕吐、腹泻等不良反应发生。

3 讨论

本研究通过以钙剂和双膦酸盐为基础治疗,探讨不同剂量骨化三醇治疗骨质疏松的疗效。在骨质疏松的三联疗法中 0.25 μg 和 0.50 μg 活性维生素 D 均可有效治疗绝经后骨质疏松,但 0.50 μg 疗效更好。

绝经后女性骨质疏松的发病率和患病率高,严重危害了绝经后女性的健康且降低了生活质量^[1,4]。钙剂、活性维生素 D 和双膦酸盐是治疗老年骨质疏松常用的三联疗法,钙剂是骨重建的原料、活性维生素 D 可促进钙吸收及调节骨代谢,双膦酸盐可抑制骨吸收^[9,13]。三种药物的联合应用,可有效的使骨代谢向有利于骨形成方向进行,从而有效的提高 BMD^[9,13]。已有研究发现补充钙剂联合雌激素能显著预防和治疗绝经后骨质疏松,本研究证实补钙剂、联合维生素 D 和双膦酸盐可有效治疗绝经后骨质疏松。但女性应用雌激素增加妇科恶性肿瘤的风险,与雌激素比较,可能联合维生素 D 和双膦酸盐相对更为安全^[14]。

按骨质疏松治疗指南,绝经后女性每天补钙应在 1 000 mg 以上和活性维生素 D 20–25 μg ,本研究中用钙尔奇 D 每日两粒,补钙量 1 200 mg,同时里面含有 6.25 μg 活性维生素 D^[4,8]。骨化三醇 0.25 μg 治疗组每天摄入活性维生素 D 含量实际为 6.50 μg ,骨化三醇 0.50 μg 治疗组每天实际摄入活性维生素 D 为 6.75 μg 。本研究结果提示,单纯从提高骨密度或缓解骨质疏松症状而言,单纯碳酸钙 1 000 mg,配合 6.75 μg 比 6.50 μg 活性维生素 D 更有效。本研究结果显示,如果选用不含活性维生素 D 的钙剂,实际补充活性维生素 D 应该大于 6.50 μg 。

维生素 D 是脂溶性维生素,过量服用可产生毒副作用。维生素 D 长期大量服用毒副作用的主要表现为:高钙血症,出现软弱、食欲不振、疲劳、呕吐、腹泻,甚至软组织异位钙化、骨骼硬化、肝脏肿大等。我们对患者血钙水平进行检测,未发现高钙血症患者,两种治疗方案均安全;同时两组患者治疗前后骨密度显著提高、疼痛症状明显缓解,表明两种治疗方案均有效。有指南推荐骨折后绝经后女性活性维生素 D 补充 20–25 μg ,骨化三醇的推荐剂量为 1–4 粒/天,即 0.25–1.25 μg ,远低于指南要求,这不仅满足对重度骨质疏松治疗有效性,同时避免治疗过

程中维生素 D 可能导致的副反应^[15]。

长期以来骨质疏松被认为一种不可逆转的老化现象,越来越多的证据表明,骨质疏松可以逆转。骨质疏松是一种疾病,是一种可以预防和治疗疾病。根据骨质疏松的治疗指南,骨质疏松患者每天钙摄入量应大于 1 000 mg,活性维生素 D 的摄入量应不小于 6.50 μg ^[1,4]。本研究中,每位患者给予每天 1 200 mg 的离子钙和 6.75 μg 活性维生素 D,更能保证钙的充分吸收和更能有效调节骨代谢向骨形成方向。

该研究也有明显的不足之处,未对骨代谢指标进行检测,如未比较两组患者骨形成生化标志物和骨吸收生化标志物。因而,不能用生化指标对两组患者骨密度改善差异进行解释,只能从试验结果进行推断。另外,本研究所用活性维生素 D 量远低于指南要求剂量,是否更大剂量活性维生素 D 更能安全有效治疗绝经后骨质疏松有待进一步探讨。但本研究结果表明 1 000 mg/天以上碳酸钙、70 mg 阿仑膦酸钠/周,6.75 μg 活性维生素 D/天比 6.50 μg /天更能有效治疗绝经后骨质疏松,对临床治疗骨质疏松有一定的指导意义。

【参考文献】

- [1] 刘忠厚主编.骨质疏松的流行病学.骨内科学.北京:化学工业出版社,2015:327-333.
Liu Zhonghou, Editor. Epidemiology of osteoporosis. Bone science, 2015: 327-333.
- [2] 刘忠厚主编.骨质疏松的流行病学,老年女性骨质疏松性骨折的影响因素.骨矿与临床,2006:559-562.
Liu Zhong-Hou, Editor. Epidemiology of osteoporosis, influential factors of osteoporotic fracture in elderly women. Bone mineral and clinical, 2006: 559-562.
- [3] 印平,马远征,马迅,等.骨质疏松性椎体压缩性骨折的治疗指南.中国骨质疏松杂志,2015:643-648.
YI Ping, MA Yuanzheng, MA Xun, et al. The clinical guideline for osteoporotic compression fractures. Chin J Osteoporos, 2015, 21(6): 643-645.
- [4] Nayak S, Edwards DL, Saleh AA. Systematic review and meta-analysis of the performance of clinical risk assessment instruments for screening for osteoporosis or low bone density. Osteoporos Int, 2015, 26(5): 1543-1554.
- [5] Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int, 2013, 24(1): 23-57.
- [6] Body JJ, Bergmann P, Boonen S, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document by the Belgian Bone Club. Osteoporos Int, 2010, 21(10): 1657-1680.
- [7] Nelson B, Watts, John P, et al. American Association of

- Clinical Endocrinologists Medical Guidelines For Clinical Practice For The Diagnosis And Treatment of iPostmenopausal Osteoporosis: Executive Summary of Recommendations. *Endocr Pract*, 2010, 16(6): 1016-1019.
- [8] Ji Oh Mok, Chan Hee Jung, Chul Hee Kim, et al. Endoscopic comparison of alendronate alone and the enteric-coated alendronate with icalcetriol combination in ipostmenopausal iKorean females. *Korean J Intern Med*, 2013, 28(6): 694-700.
- [9] Hee-Won Suh, Hyun-Ok Kim, Young Sik Kim, et al. The Efficacy and Safety of a Combined Alendronate and Calcitriol Agent (Maxmarvil): A Postmarketing Surveillance Study in Korean Postmenopausal Women with Osteoporosis. *Korean J Fam Med*, 2012, 33(6): 346-355.
- [10] Loredana Cavalli, Tiziana Cavalli, Gemma Marcucci, et al. Biological effects of various regimes of 25-hydroxyvitamin D3 (calcidiol) administration on bone mineral metabolism in postmenopausal women. *Clin Cases Miner Bone MeTab*, 2009, 6(2): 169-173.
- [11] 何斌, 智喜梅, 张伟杰, 等. 钙与骨化三醇对中老年骨量减少患者的预防作用研究. *中山大学学报: 医学科学版*, 2014, 20(2): 189-191.
- He Bing, Zhi XiMei, Zhang Wei, et al. Study on preventive effect of calcium in patients with ossification in three alcohol Chun on elderly osteopenia, *Journal of Zhongshan University: Medical Science Edition*, 2014, 20(2): 189-191.
- [12] 李洁, 郑婧, 任利群. 骨化三醇联合钙尔奇 D 对老年女性 2 型糖尿病患者骨代谢的影响. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(2): 189-191.
- LI Jie, ZHENG Jing, REN Liqun. Effect of calcitriol combined with Caltrate D on bone metabolism in senile female patients with type 2 diabetes mellitus. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2014, 20(2): 189-191.
- [13] 杨杰. 阿仑膦酸钠联合骨化三醇治疗女性绝经后骨质疏松性髋部骨折的疗效及对骨代谢的影响. *中国老年学杂志*, 2013, 33(4): 809-811.
- Yang Jie. Efficacy of combination of sodium hyaluronate and three alcohol in the treatment of postmenopausal osteoporotic hip fracture and its effect on bone metabolism, *Chinese Journal of Gerontology*, 2013, 33(4): 809-811.
- [14] B Ongphiphadhanakul, NS Piaseu, L Chailurkit, R Rajatanavin. Prevention of postmenopausal bone loss by low and conventional doses of calcitriol or conjugated equine estrogen. *Maturitas*, 2000, 34(2): 179-184.
- [15] 邱兴贵, 裴福兴, 胡帧明, 等. 中国骨质疏松性骨折诊疗指南. *中华骨与关节外科杂志*, 2015, 8: 371-373.
- Xing-Gui Qiu, Fu-Xing Pei, Zhen-Ming Hu, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporotic fractures in China. *Chinese Journal of bone and joint surgery*, 2015, 8: 371-373.

(收稿日期: 2016-10-26; 修回日期: 2017-02-25)

(上接第 763 页)

- [4] 翟木绪, 董砚虎, 王海燕, 等. 糖尿病对骨密度及其相关因素的影响. *中国糖尿病杂志*, 2002, 1: 28-31.
- Zhai WX, Dong YH, Wang HY, et al. The effects of diabetes on bone mineral density and its related factors. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2002, 1: 28-31.
- [5] Gensens PP, Boonen S. Osteoporosis and growth hormone-in-stalin-like growth factor axis. *Horm Res*, 2002, 589(3): 49.
- [6] Heaney RP, Baeger-Lux MJ, Davies LM, et al. Bone dimensional change with age: Interactions of genetic-hormonal and body size variable. *Osteoporosis Int*, 1997, 7: 426.
- [7] Popov AA, Izmazherova NV, Tagil' tseva NV, et al. Metabolic syndmme and decreased bone mineral density in climacteric women. *Kiln Med(Mosk)*, 2008, 86(9): 51-53.
- [8] Ong T, Sahota O, Tan W, et al. A United Kingdom perspective on the relationship between body mass index (BMI) and bone health: a cross sectional analysis of data from the Nottingham Fracture Liaison Service. *Bone*, 2014, 59: 207-210.
- [9] Sharma S, Tandon VR, Mahajan S, et al. Obesity: friend or foe for osteoporosis. *Midlife Health*, 2014, 5(1): 6-9.
- [10] Galvard H, Elmstahl S, Elmstahl B, et al. Differences in body composition between female geriatric hip fracture patients and healthy controls: body fat is more important as explanatory factors for the fractuer than body weight and lean body mass. *Aging*, 1996, 8: 282-286.
- [11] Willing R, luukinen H, Jalovaara P. Factors related to occurrence of hip fractures during a fall on the hip. *Public Health*, 2003, 117: 25-30.
- [12] De LC, Kanis JA, Oden A, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: A meta-analysis. *Osteoporos Int*, 2006, 16: 1330-1338.
- [13] Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(2): 301-308.
- [14] 朱再胜, 章振林. 骨折风险评估工具 (FRAX[®]) 对绝经后低骨量女性骨折的预测价值. *中华骨质疏松和骨矿盐杂志*, 2013, 6(3): 213-218.
- Zhu ZS, Zhang ZL. Fracture predictive values of FRAX[®] for low bone mass of postmenopausal women. *Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research*, 2013, 6(3): 213-218.

(收稿日期: 2016-10-25; 修回日期: 2016-11-25)