

钙和维生素 D 预防肾病综合征儿童糖皮质激素所致骨量丢失有效性 Meta 分析

米秀芳^{1,2}, 尹雨桐^{1,2}, 顾健^{1*}

(1. 北京大学人民医院 药剂科, 北京 100044; 2. 北京大学药学院 药事管理与临床药理学系, 北京 100191)

【摘要】目的: 系统评价钙和维生素 D 预防肾病综合征儿童糖皮质激素所致骨量丢失的有效性。**方法:** 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane library、中国知网、维普资讯和万方数据库, 搜索关于钙和维生素 D 预防肾病综合征儿童糖皮质激素所致骨量丢失的随机对照试验, 检索时限自建库至 2018 年 7 月。由 2 位研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入文献的偏倚风险后, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果:** 共纳入 7 项随机对照试验, 316 例患者。Meta 分析结果显示: 与对照组相比, 钙和维生素 D 作为干预组的骨密度 (bone mineral density, BMD) 改变值显著增加, 两者差异具有统计学意义 ($SMD = 0.39$, 95% CI : 0.11 ~ 0.67, $P = 0.006$)。**结论:** 现有证据表明, 糖皮质激素治疗初期, 预防性使用钙和维生素 D 可显著增加患者的 BMD, 且无明显的不良反应, 推荐用于儿童肾病综合征治疗期间糖皮质激素所致骨量丢失的预防。

【关键词】 钙; 维生素 D; 糖皮质激素; 骨量丢失; 儿童; 肾病综合征; 系统评价; Meta 分析

【中图分类号】 R969.3; R977

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2019)02-0050-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.02.012

Efficacy of calcium and vitamin D in preventing glucocorticoid-induced bone loss in children with nephrotic syndrome: a Meta-analysis

MI Xiu-fang^{1,2}, YIN Yu-tong^{1,2}, GU Jian^{1*}

(1. Department of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; 2. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China)

【Abstract】 Objective: To systematically review the benefits of calcium and vitamin D for the prevention of glucocorticoid-induced bone loss in children with nephrotic syndrome. **Methods:** Databases including PubMed, Embase, Cochrane library, CNKI, VIP and Wanfang data were searched for randomized controlled trials (RCT) of calcium and vitamin D in preventing bone loss caused by glucocorticoids in children with nephrotic syndrome from inception to July 2018. Two researchers independently screened literatures, extracted data, and assessed the risk of bias of included studies. Meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. **Results:** A total of 7 RCTs studies with 316 patients were included. The result of meta-analysis showed that, compared with the control group, the bone mineral density (BMD) changes in calcium and vitamin D intervention group were significantly higher, and the difference between two groups was statistically significant ($SMD = 0.39$, 95% CI : 0.11 ~ 0.67, $P = 0.006$). **Conclusion:** Based on the evidence in this study, the prophylactic use of calcium and vitamin D at the early stage of glucocorticoid therapy can significantly increase BMD in patients without obvious adverse reactions, and is recommended for the prevention of bone loss caused by glucocorticoid treatment in children with nephrotic syndrome.

【Key words】 calcium; vitamin D; glucocorticoid; bone loss; children; nephrotic syndrome; systematic review; Meta-analysis

肾病综合征 (nephrotic syndrome, NS) 是一种以大量蛋白尿、低蛋白血症和水肿为主要特征的临床综合征^[1]。作为儿童时期最常见的肾脏疾病之

一, 肾病综合征在全球的平均发病率为 4.7 (1.15 ~ 16.9) /10 万儿童^[2]。糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 依赖其强大的抗炎和免疫抑制作用, 已

[收稿日期] 2018-10-12

[作者简介] 米秀芳, 女, 硕士在读; 研究方向: 药物临床评价与合理用药; Tel: (010)82816999 转 2015; E-mail: 18304018961@163.com

[通信作者] *顾健, 女, 硕士, 主任药师; 研究方向: 药物临床评价与合理用药; Tel: (010)82816999 转 2015; E-mail: gujian201302@sina.cn

成为临床上肾病综合征治疗的基础药物,大量数据显示仅有约12.4%的肾病综合征患儿因对激素耐药而选择使用其他免疫抑制药物治疗^[2]。由于多数肾病综合征患者在初次缓解后会复发。伴随着多次复发,患者长期暴露于超生理剂量的糖皮质激素下,导致严重的骨不良反应,如生长期儿童骨密度受损、骨量减少,严重者引发骨质疏松和骨折^[3-7],甚至会降低峰值骨量并增加终身骨折风险^[8],对肾病综合征患儿生长发育造成严重损害。目前,在成人人群中,激素所致骨量丢失和骨质疏松的相关研究多已明确且有指南进行预防和治疗^[9-10]。但在儿童中,激素所致骨损害的预防和治疗并无循证医学证据,包括钙和维生素D、降钙素和双磷酸盐等相关的干预研究,均无确切结论^[11-20]。本研究旨在探讨在儿童肾病综合征人群中,预防性应用钙和维生素D对糖皮质激素所致骨量丢失的作用,为临床合理用药选择提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料

各数据库从建库到2018年7月公开发表的关于钙和维生素D预防肾病综合征儿童糖皮质激素所致骨量丢失的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)。

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准 纳入标准:①随机对照试验;②明确诊断为肾病综合征,并接受糖皮质激素治疗的肾功能正常儿童(年龄<18岁);③干预措施:干预组为钙和维生素D联合用药,对照组为安慰剂、无治疗、单独使用钙剂或维生素D制剂,预防用药在糖皮质激素治疗的3个月内^[21];④结局指标为身体各部位骨密度(bone mineral density, BMD)相对基线改变量。排除标准:①患有影响骨代谢的疾病或使用其他影响骨代谢的药物;②肾病综合征治疗联用其他免疫抑制剂;③不能获取全文或重复发表的研究。

1.2.2 检索策略 计算机检索PubMed、Embase、Cochrane library、中国知网、维普资讯和万方数据库,搜索关于钙和维生素D预防肾病综合征儿童糖皮质激素所致骨量丢失的RCTs,检索时限自建库至2018年7月。同时对纳入文献的参考文献进行手工检索。英文检索词包括 glucocorticoids、steroids、cortico-

steroids、calcium、vitamin D、calcitriol、alfacalcidol、osteoporosis、bone density、bone loss、children、clinical trials等,中文检索词包括糖皮质激素、肾上腺皮质激素、类固醇、钙、维生素D、骨化三醇、阿法骨化醇、骨质疏松、骨密度、骨量减少、儿童等。

1.2.3 文献筛选、资料提取和纳入研究的偏倚风险评价 文献筛选由2位研究者根据预先制订的纳入和排除标准独立进行,如有分歧讨论解决,或咨询第三方仲裁解决。提取资料内容主要包括:文献标题、第一作者、发表时间、研究人群、样本量、干预措施、随访时间、结局指标数据等。采用Cochrane协作网偏倚风险评估工具5.1.0版对纳入的研究进行偏倚风险评价。

1.3 统计分析

采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。连续性变量采用标准化均数差(STD mean difference, SMD)为效应指标,效应量给出其点估计值和95%CI,检验显著水平 α 为0.05。采用 χ^2 检验和 I^2 统计量评估各研究间的异质性。若研究间无异质性,采用固定效应模型;若各研究间存在异质性($P < 0.1$, $I^2 > 50\%$),进一步分析异质性来源。在排除明显临床异质性后,采用随机效应模型。若各研究存在明显的临床异质性,则进行亚组分析或描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索到933篇相关文献,剔除重复后获705篇文献。经阅读标题和摘要,剔除693篇,对余下的12篇文献进行全文阅读后共纳入6篇文献^[12-17]。根据研究的具体情况,分拆为7项随机对照研究。

2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价结果

7项研究共纳入316例肾病综合征儿童。5项研究^[12,14-17]明确表明获得医院伦理委员会批准,并获得患者监护人书面知情同意书,其余2项研究^[13]未提及伦理相关问题。纳入研究的基本特征见表1,偏倚风险评价结果见表2。

2.3 Meta分析结果

纳入的7项研究均报告了干预前后患者BMD的变化结果,6项研究^[12-16]为腰椎BMD,1项研究^[17]为左胫骨BMD。

表 1 纳入随机对照试验研究的基本特征

纳入研究	NS 人群	样本量 (男:女)	年龄(岁)	干预措施		干预持续时间	NS 治疗方案	结局指标
				I	C			
Bak 2006 ^[12]	新发+复发	I:20(14:6) C:20(13:7)	4.6±1.9 ^a 4.6±1.8 ^a	VD ₃ 400 IU·d ⁻¹ 钙 1000 mg·d ⁻¹	无治疗	8 周	泼尼松龙 2 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 分 2~3 次口服, 4 周; 继之 2 mg·kg ⁻¹ , 隔日晨给药, 4 周	腰椎 BMD (g·cm ⁻²)
门光国 2012 ^[13]	新发+复发	I:15 ^c C:30(19:11)	5.37±2.95 ^a 5.20±2.75 ^a	VD 500 IU·d ⁻¹ 钙 90~180 mg·d ⁻¹	无治疗	6 个月	诱导:泼尼松 2 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 分 3 次口服, 尿蛋白转阴后改为每晨顿服, 6 周; 巩固维持: 1.5 mg·kg ⁻¹ , 隔日晨顿服, 6 周, 逐渐减量, 疗程 9~12 个月	腰椎 BMD (g·cm ⁻²)
门光国 2012 ^[13]	新发+复发	I:15 ^c C:30(16:14)	5.37±2.95 ^a 5.43±2.97 ^a	VD 500 IU·d ⁻¹ 钙 90~180 mg·d ⁻¹	VD 500 IU·d ⁻¹	6 个月	诱导:泼尼松 2 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 分 3 次口服, 尿蛋白转阴后改为每晨顿服, 6 周; 巩固维持: 1.5 mg·kg ⁻¹ , 隔日晨顿服, 6 周, 逐渐减量, 疗程 9~12 个月	腰椎 BMD (g·cm ⁻²)
Choudhay 2014 ^[14]	新发	I:21(13:8) C:20(16:4)	4.1±3.5 ^a 4.3±3.3 ^a	VD 1000 IU·d ⁻¹ 钙 500 mg·d ⁻¹	无治疗	12 周	泼尼松龙 60 mg·m ⁻² ·d ⁻¹ , 晨起单剂口服, 6 周; 继之 40 mg·m ⁻² , 隔日给药, 6 周	腰椎 BMD (g·cm ⁻²)
Banerjee 2017 ^[15]	复发	I:21(14:7) C:22(19:3)	5.0(3.4, 6.9) ^b 4.73(3.1, 7.4) ^b	VD ₃ 600 IU, qw, 4 周 钙 500~1000 mg·d ⁻¹ , 3 个月	无治疗	6 个月	-	腰椎 BMD (g·cm ⁻²)
Yadav 2017 ^[16]	新发	I:20(13:7) C:20(10:10)	4.35±2.52 ^d 5.18±2.58 ^d	VD ₃ 400 IU·d ⁻¹ 钙 200 mg·d ⁻¹	安慰剂	3 个月	-	腰椎 BMD (g·cm ⁻²)
张国珍 2018 ^[17]	新发	I:31(-) C:31(-)	- -	骨化三醇 0.25 mg·d ⁻¹ 碳酸钙 750 mg·d ⁻¹	骨化三醇 0.25mg·d ⁻¹	6 个月	泼尼松片 2mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 分次口服 4~6 周; 继之 1.5 mg·kg ⁻¹ , 隔日 1 次顿服, 6 周, 逐渐减量, 6 个月停药	左胫骨 BMD(Z 值)

注: NS: 肾病综合征; I: 干预组; C: 对照组; BMD: 骨密度; ^a 均数±标准差; ^b 中位数(第一四分位数, 第三四分位数); ^c 多臂研究拆分后无可利用数据; ^d: 均数±标准误; -: 未提及

表 2 纳入随机对照试验研究的偏倚风险评价

纳入研究	随机序列生成	分配隐藏	是否对研究者和受试者实施盲法	是否对结果评价者实施盲法	结局数据完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚 ^a
Bak 2006 ^[12]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	不清楚	无
门光国 2012 ^[13]	随机数字表	不清楚	不清楚	不清楚	完整	有, 方法中 2 个部位 BMD 结果仅报道 1 个	无
门光国 2012 ^[13]	随机数字表	不清楚	不清楚	不清楚	完整	有, 方法中 2 个部位 BMD 结果仅报道 1 个	无
Choudhay 2014 ^[14]	计算机随机	不清楚	单盲	不清楚	有退出/失访, 采用 PP 分析	不清楚	无
Banerjee 2017 ^[15]	计算机随机	不清楚	否	否	有退出/失访, 采用 PP 分析	不清楚	有, 资金赞助
Yadav 2017 ^[16]	计算机随机	不透明信封	双盲	不清楚	完整	不清楚	无
张国珍 2018 ^[17]	随机数字表	不清楚	不清楚	不清楚	完整	不清楚	无

注: PP 分析: 完成治疗分析; ^a 定义为是否存在基线不平衡以及资金赞助

2.3.1 骨密度 6 项研究^[12-16] 测定腰椎 BMD, 测量单位为 $g \cdot cm^{-2}$ 。Choudhary 等^[14] 研究结果指标为干预前后腰椎 BMD 变化率, 无法与其他研究合并, 仅进行描述性分析: 该研究人群为青春期前新发肾病综合征儿童, 剔除失访病例后共 42 例参与分析, 分析表明接受激素治疗的患儿预防性使用钙和维生素 D 能有效增加腰椎骨矿物质含量 (bone mineral content, BMC) (干预组: 11.19%, 对照组: -8.94%; $P < 0.01$); 2 组患者腰椎 BMD 均有轻微增加, 但组间差异无统计学意义 (干预组: 2.79%, 对照组: 0.74%; $P = 0.27$)。

对纳入 Meta 分析的 5 项研究^[12-13, 15-16] 进行异质性检验, $P = 0.42$, $I^2 = 0\%$, 各研究之间无异质性, 因此采用固定效应模型。Meta 分析结果显示, 钙和维生素 D 作为干预组的 BMD 改变值显著高于对照组, 差异具有统计学意义 ($SMD = 0.39$, 95% CI: 0.11 ~ 0.67, $P = 0.006$), 见图 1。

2.3.2 骨密度 (Z 值) 一项研究^[17] 测定左胫骨 BMD 并采用 BMD Z 值进行评估。该研究针对新发肾病综合征儿童, 受试儿童入组时 BMD 无组间差异 [干预组 (0.70 ± 0.28), 对照组 (0.73 ± 0.19); $P > 0.05$], 经过 6 个月钙和维生素 D 干预后, 2 组 BMD 均下降, 差异有统计学意义 [干预组: (-0.23 ± 0.06), 对照组: (-0.65 ± 0.14); $P < 0.05$]。

3 讨论

长期使用糖皮质激素, 骨质疏松成为一个潜在不良反应, 骨折风险也随其使用剂量和持续时间而增加^[4, 22]。糖皮质激素可通过多种途径减少患者体内维生素 D 的含量^[22-23], 还可减少小肠对钙的吸收,

增加肾脏对钙的排泄, 致使机体形成负钙平衡, 继发甲状旁腺功能亢进, 从而导致骨吸收增多^[24-25], 引起骨质疏松和骨折。

通过对相关 RCT 研究数据的汇总, 我们发现与安慰剂、无治疗或者单独使用维生素 D 相比, 预防性使用钙和维生素 D, 能有效预防患者 BMD 的降低, 减少骨量丢失, 我们的研究与之前发表的研究^[26, 28] 结论是一致的。

目前, 已发表的相关系统综述^[26-28] 均纳入了 1 篇 RCTs^[12], 且并未进行定量合成分析。本研究是第一篇在儿童人群中, 针对糖皮质激素所致骨量丢失, 对钙和维生素 D 的预防作用进行定量分析的系统综述, 且本研究受试人群为单一肾病综合征儿童, 排除了基础疾病的影响。

本研究中, Banerjee 等^[15] 的研究中, 患者使用激素治疗 6 周后才开始钙和维生素 D 的干预, 因此我们将其剔除后进行敏感性分析, 结果显示, 其余研究的汇总结果仍然稳定 ($SMD = 0.49$, 95% CI: 0.17 ~ 0.81, $P = 0.002$)。

本研究也存在一定的局限性: ①研究样本量较小; ②各研究中钙和维生素 D 的剂量以及干预时间存在差异; ③各研究肾病综合征治疗方案不一致, 糖皮质激素累积剂量存在差异; ④各研究受试者的人口学特征存在差异。

综上, 基于现有的临床研究, 糖皮质激素治疗初期, 预防性使用钙和维生素 D 可使广大肾病综合征患儿受益, 推荐二者联合用于肾病综合征儿童治疗期间糖皮质激素所致骨量丢失的预防。同时, 受纳入研究数量和质量的限制, 本研究所得结论尚需更多大样本、高质量的 RCTs 进行确证。

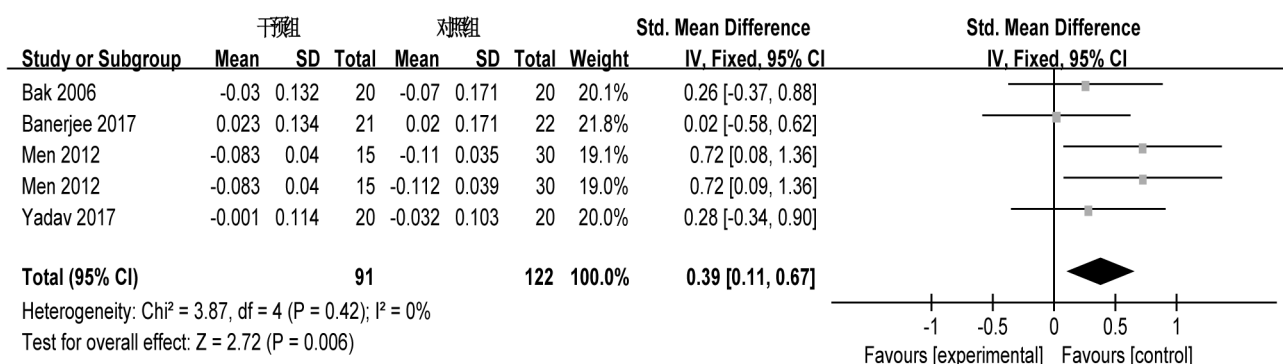


图 1 钙和维生素 D 对激素治疗的肾病综合征儿童腰椎骨密度水平影响的 Meta 分析

【参考文献】

- [1] McCloskey O, Maxwell A P. Diagnosis and management of nephrotic syndrome[J]. Practitioner, 2017, 261(1801):11-15.
- [2] Chanchlani R, Parekh R S. Ethnic differences in childhood nephrotic syndrome[J]. Front Pediatr, 2016, 4:39.
- [3] Phan V, Blydt-Hansen T, Feber J, et al. Skeletal findings in the first 12 months following initiation of glucocorticoid therapy for pediatric nephrotic syndrome[J]. Osteoporos Int, 2014, 25(2):627-637.
- [4] Hansen K E, Kleker B, Safdar N, et al. A systematic review and meta-analysis of glucocorticoid-induced osteoporosis in children[J]. Semin Arthritis Rheum, 2014, 44(1):47-54.
- [5] Feber J, Gaboury I, Ni A, et al. Skeletal findings in children recently initiating glucocorticoids for the treatment of nephrotic syndrome[J]. Osteoporos Int, 2012, 23(2):751-760.
- [6] Lettgen B, Jeken C, Reiners C. Influence of steroid medication on bone mineral density in children with nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 1994, 8(6):667-670.
- [7] Kosan C, Ayar G, Orbak Z. Effects of steroid treatment on bone mineral metabolism in children with glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome[J]. West Indian Med J, 2012, 61(6):627-630.
- [8] Hegarty J, Mughal M Z, Adams J, et al. Reduced bone mineral density in adults treated with high-dose corticosteroids for childhood nephrotic syndrome[J]. Kidney Int, 2005, 68(5):2304-2309.
- [9] Buckley L, Guyatt G, Fink H A, et al. 2017 American college of rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis[J]. Arthritis Care Res, 2017, 69(8):1095-1110.
- [10] Pereira R M, Carvalho J F, Paula A P, et al. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis[J]. Rev Bras Reumatol, 2012, 52(4):580-593.
- [11] Septarini A D, Tambunan T, Amalia P. Calcium and vitamin D supplementation in children with frequently relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome[J]. Paediatrica Indonesiana, 2012, 52(1):16-21.
- [12] Bak M, Serdaroglu E, Guclu R. Prophylactic calcium and vitamin D treatments in steroid-treated children with nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2006, 21(3):350-354.
- [13] 门光国, 张立明, 王丽丽, 等. 预防性应用 VitD、钙剂对糖皮质激素治疗儿童肾病综合征骨密度的影响[J]. 儿科学杂志, 2012, 18(5):20-23.
- [14] Choudhary S, Agarwal I, Seshadri M S. Calcium and vitamin D for osteoprotection in children with new-onset nephrotic syndrome treated with steroids: a prospective, randomized, controlled, interventional study[J]. Pediatr Nephrol, 2014, 29(6):1025-1032.
- [15] Banerjee S, Basu S, Sen A, et al. The effect of vitamin D and calcium supplementation in pediatric steroid-sensitive nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2017, 32(11):2063-2070.
- [16] Yadav V K, Sharma S, Debata P K, et al. Change in bone mineral density and role of vitamin D and calcium supplementation during treatment of first episode nephrotic syndrome[J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11(9):SC18-SC21.
- [17] 张国珍, 徐志泉, 罗海伶, 等. 定量超声评估 1,25-二羟维生素 D₃ 干预前后肾病综合征患儿骨密度变化[J]. 现代仪器与医疗, 2018, 24(1):7-9.
- [18] Nishioka T, Kurayama H, Yasuda T, et al. Nasal administration of salmon calcitonin for prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis in children with nephrosis[J]. J Pediatr, 1991, 118(5):703-707.
- [19] Kim S D, Cho B S. Pamidronate therapy for preventing steroid-induced osteoporosis in children with nephropathy[J]. Nephron Clin Pract, 2006, 102(3/4):c81-c87.
- [20] Takei T, Itabashi M, Tsukada M, et al. Risedronate therapy for the prevention of steroid-induced osteoporosis in patients with minimal-change nephrotic syndrome[J]. Intern Med, 2010, 49(19):2065-2070.
- [21] Allen C S, Yeung J H, Vandermeer B, et al. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 10:CD001347.
- [22] Sarinho E S C, Melo V M P P. Glucocorticoid-induced bone disease: mechanisms and importance in pediatric practice[J]. Rev Paul Pediatr, 2017, 35(2):207-215.
- [23] Davidson Z E, Walker K Z, Truby H. Clinical review: Do glucocorticosteroids alter vitamin D status? A systematic review with meta-analyses of observational studies[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(3):738-744.
- [24] McIlwain H H. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, diagnosis, and management[J]. Prev Med, 2003, 36(2):243-249.
- [25] Kenanidis E, Potoupnis M E, Kakoulidis P, et al. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis: clinical data in relation to disease demographics, bone mineral density and fracture risk[J]. Expert Opin Drug Saf, 2015, 14(7):1035-1053.
- [26] Gruppen M P, Davin J C, Oosterveld M J, et al. Prevention of steroid-induced low bone mineral density in children with renal diseases: a systematic review[J]. Nephrol Dial Transplant, 2013, 28(8):2099-2106.
- [27] Jayasena A, Atapattu N, Lekamwasam S. Treatment of glucocorticoid-induced low bone mineral density in children: a systematic review[J]. Int J Rheum Dis, 2015, 18(3):287-293.
- [28] Bacchetta J, Harambat J, Cochat P. Long-term steroid therapy in children: is adjunct therapy relevant in nephrotic syndrome[J]. Arch Pediatr, 2008, 15(11):1685-1692.

(本文编辑:周园)