

不同剂量骨化三醇联合钙剂对绝经后骨质疏松患者跌倒风险的影响

胡健, 刘晔

(江苏省老年病医院 干部保健科, 南京 210024)

【摘要】目的: 分析不同剂量骨化三醇联合钙剂对绝经后骨质疏松患者跌倒风险的影响。**方法:** 选择2016年8月至2018年3月在江苏省老年病医院就诊的绝经后骨质疏松患者为研究对象, 根据不同的用药方式将其分为A组和B组, A组患者采用 $0.25 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ 活性维生素D (骨化三醇) 联合钙剂治疗, B组患者采用 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ 骨化三醇联合钙剂治疗, 比较2组患者的跌倒风险指数、血清钙、25-羟维生素D₃ (25-OHD₃)、甲状旁腺素水平, 并观察治疗期间患者的不良反应。**结果:** 干预3和6个月后, 2组患者跌倒风险指数均明显低于干预前 (P 均 < 0.05), 且B组患者干预6个月后的跌倒风险指数 (12.32 ± 2.98) 明显低于A组 (13.86 ± 1.87) ($P < 0.05$); 2组患者血钙水平均明显高于干预前 (P 均 < 0.05), 2组间血钙比较无明显差异 ($P > 0.05$); 2组患者血清25-OHD₃水平与干预前比较均无明显差异 ($P > 0.05$), 但血清甲状旁腺素水平均明显低于干预前 (P 均 < 0.05), 2组患者血清25-OHD₃和甲状旁腺素水平比较无明显差异 (P 均 > 0.05)。干预期间, 2组患者均无明显不适, 均未发现泌尿系统结石、高钙血症、高钙尿症, 仅3例患者 (A组2例, B组1例) 用药6 d后出现食欲不振、腹泻, 且经饮食调节和对症处理后好转。**结论:** 不同剂量的活性维生素D联合钙剂均可降低绝经后骨质疏松患者的跌倒风险, 且均具有较高的安全性, 其中 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ 骨化三醇降低跌倒风险的效果优于 $0.25 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ 的骨化三醇。

【关键词】 绝经后骨质疏松; 活性维生素D; 不同剂量; 跌倒风险

【中图分类号】 R977.2

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2019)04-0057-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.04.013

Effects of different doses of calcitriol combined with calcium on the fall risk in postmenopausal osteoporosis patients

HU Jian, LIU Ye

(Department of Cadre Health, Jiangsu Province Geriatric Hospital, Nanjing 210024, China)

【Abstract】 Objective: This study was designed to analyze the effects of different doses of calcitriol combined with calcium on fall risk in postmenopausal osteoporosis patients. **Methods:** Postmenopausal osteoporosis patients who were treated in our hospital were selected from August 2016 to March 2018, and they were divided into Group A and Group B according to different medication methods. Patients in Group A were treated with $0.25 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ active vitamin D (calcitriol) combined with calcium, while patients in Group B were treated with $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ calcitriol combined with calcium. Fall risk index, levels of serum calcium, 25-hydroxyvitamin D₃ (25-OHD₃), and parathyroid hormone were compared between the two groups, and adverse reactions during treatment were observed. **Results:** After 3 and 6 months of intervention, fall risk indexes of two groups were significantly lower than those before intervention (all $P < 0.05$), and fall risk index of Group B after 6 months of intervention was 12.32 ± 2.98 , significantly lower than that of Group A 13.86 ± 1.87 (all $P < 0.05$). The levels of serum calcium in the two groups were significantly higher than that before intervention (all $P < 0.05$), and there was no significant difference in the levels of serum calcium between the two groups (all $P > 0.05$). There was no significant difference in the level of serum 25-OHD₃ in the two groups compared with that before intervention ($P > 0.05$). The levels of serum parathyroid hormone in the two groups were significantly lower than those before intervention (all $P < 0.05$), and there was no significant difference in the levels of serum 25-OHD₃ and parathyroid hormone between the two groups (all $P > 0.05$). During the intervention period, no obvious discomfort, no urinary calculi, hypercalcemia and hypercalciuria were found, only 3 patients (2 in Group A and 1 in Group B) developed anorexia and diarrhea after 6 days of medication, and improved after dietary adjustment and symptomatic treatment. **Conclusion:** Different doses of active vitamin D combined with calcium could reduce the fall risk in postmenopausal osteoporosis patients with high safety, and the efficacy of $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ calcitriol in reducing fall risk was much better than $0.25 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ calcitriol.

【Key words】 postmenopausal osteoporosis; active vitamin D; different doses; fall risk

[收稿日期] 2019-01-18

[作者简介] 胡健, 男, 大学本科, 副主任医师; 研究方向: 老年医学; Tel: 18915977196; E-mail: sean_hj@sina.com

骨质疏松是一种由多种因素引起的代谢性骨骼系统疾病, 主要以骨组织量减少、骨微结构紊乱、骨强度降低及骨折风险性增加为特征。绝经后女性是骨质疏松的好发人群, 由于女性绝经后卵巢功能下降, 导致体内孕酮和雌激素水平降低, 从而诱发骨组织重建障碍^[1]。骨质疏松患者存在较高的跌倒风险, 是导致骨折的重要原因, 对患者进行及时、有效的干预治疗, 在疾病预后中具有积极意义^[2]。在药物治疗中, 骨化三醇是骨质疏松的常用药物, 该药物属于活性维生素 D, 可有效缓解骨退化程度, 减轻患者临床症状^[3]。有研究显示^[4-5], 活性维生素 D 可增加肌力, 缓解关节和骨痛, 减少骨丢失, 降低跌倒风险, 从而预防骨折发生, 但目前关于不同剂量活性维生素 D 对跌倒风险的影响研究较少。因此, 本研究将不同剂量的骨化三醇联合钙剂应用于绝经后骨质疏松患者的治疗中, 分析其对患者跌倒风险的影响。本研究经江苏省老年病医院医学伦理委员会批准通过, 所有患者均自愿参与研究且签署知情同意书。

1 资料与方法

1.1 资料

2016年8月至2018年3月在江苏省老年病医院就诊的67例绝经后骨质疏松患者为研究对象。排除标准: ①既往患有影响平衡功能的疾病, 如心脑血管病变、糖尿病、骨关节畸形等; ②入组前6个月服用过激素、甾体类及其他抗骨质疏松药物者; ③患有慢性肾病患者; ④对本研究所用药物过敏或存在禁忌证者; ⑤患有精神疾病或对本研究依从性差者。

1.2 方法

1.2.1 抽样与分组方法 选择研究期间内符合条件的所有患者作为研究对象, 并根据就诊先后分为A组与B组。

1.2.2 治疗方法 A组患者采用0.25 $\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ 活性维生素 D (骨化三醇) 治疗, B组患者采用0.5 $\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ (每次0.25 μg , 每日2次) 骨化三醇治疗, 治疗期间, 2组患者均予以碳酸钙维生素 D 补充治疗。

1.2.3 观察指标 分别于干预前、干预后第3个月和第6个月, 观察患者的跌倒风险、疾病相关指标及不良反应。①跌倒风险: 采用老年人平衡能力测试表对患者的跌倒风险进行评价^[6], 包括静态平

衡能力、动态平衡能力及姿势控制能力, 跌倒风险指数越高, 跌倒风险越大; ②疾病相关指标: 抽取患者清晨空腹状态下静脉血5 mL, 离心后分离血清, 采用全自动分析仪检测患者血清钙、25-羟维生素 D₃ (25-OHD₃)、甲状旁腺素水平, 血钙正常水平范围: 2.25 ~ 2.75 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 甲状旁腺素正常水平范围: < 70 $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$; ③不良反应: 用药期间关注患者是否出现泌尿系统结石、高钙血症、高钙尿症, 以及食欲不振、腹泻等不良反应。

1.3 统计分析

使用SPSS 20.0软件进行统计分析, 计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 2组间比较采用 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共研究患者67例, A组34例, B组33例。2组患者在年龄、绝经年龄、体质指数 (body mass index, BMI) 方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表1。

表1 2组患者一般资料比较

组别	年龄(岁)	绝经年龄(岁)	BMI ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)
A组($n=34$)	81.89 \pm 8.80	46.12 \pm 2.27	22.99 \pm 3.91
B组($n=33$)	80.47 \pm 7.99	45.33 \pm 1.91	21.87 \pm 3.25
t 值	0.691	1.539	1.273
P 值	0.492	0.129	0.208

2.2 不同干预时间2组患者跌倒风险指数比较

干预前, 2组患者跌倒风险指数比较无明显差异 ($P > 0.05$); 干预3和6个月后, 2组患者跌倒风险指数均明显低于干预前 ($P < 0.05$), 且B组干预6个月后的跌倒风险指数明显低于A组 ($P < 0.05$), 见表2。

表2 不同干预时间2组患者跌倒风险指数比较(% , $\bar{x} \pm s$)

组别	干预前	干预3个月	干预6个月
A组($n=34$)	17.41 \pm 3.52	15.17 \pm 2.20 ^a	13.86 \pm 1.87 ^a
B组($n=33$)	17.56 \pm 3.44	15.01 \pm 3.13 ^a	12.32 \pm 2.98 ^a
t 值	-0.176	0.243	2.542
P 值	0.861	0.809	0.013

注:^a 与干预前比较, $P < 0.05$

2.3 不同干预时间 2 组患者血钙水平比较

干预前,2 组患者血钙水平比较无明显差异 ($P>0.05$); 干预 3 和 6 个月后,2 组患者血钙水平均明显高于干预前 ($P<0.05$),2 组间血钙水平比较无明显差异 ($P>0.05$),见表 3。

2.4 不同干预时间 2 组患者血清 25-羟维生素 D₃ 和甲状旁腺素水平比较

干预前,2 组患者血清 25-OHD₃ 和甲状旁腺素水平比较无明显差异 ($P>0.05$); 干预 3 和 6 个月后,2 组患者血清 25-OHD₃ 水平与干预前比较均无明显差异 ($P>0.05$),2 组患者血清甲状旁腺素水平均明显低于干预前 ($P<0.05$),2 组间血清 25-OHD₃ 和甲状旁腺素水平比较无明显差异 ($P>0.05$),见表 4。

表 3 不同干预时间 2 组患者血钙水平比较($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}, \bar{x} \pm s$)

组别	干预前	干预 3 个月	干预 6 个月
A 组($n=34$)	2.27 ± 0.11	2.51 ± 0.20^a	2.52 ± 0.33^a
B 组($n=33$)	2.31 ± 0.23	2.49 ± 0.18^a	2.50 ± 0.15^a
t 值	-0.912	0.430	0.318
P 值	0.365	0.669	0.752

注:^a 与干预前比较, $P<0.05$

2.5 2 组患者不良反应发生情况

末次随访人数分别为 A 组 14 例, B 组 13 例。干预期间,2 组患者均无明显不适,均未发现泌尿系统结石、高钙血症、高钙尿症,仅 3 例患者(A 组 2 例, B 组 1 例)用药 6 d 后出现食欲不振、腹泻,且经饮食调节和对症处理后好转。

3 讨论

骨质疏松是一种骨退行性病变,在中老年人群中的发病率明显增加,以女性最为常见^[7]。雌激素

是影响骨骼生长和骨代谢的一个重要因素,该激素不仅可提高肠钙吸收,还具有降低破骨细胞活性、抑制成骨细胞凋亡的作用,而女性绝经后,雌激素水平下降,导致骨重建失衡,诱发骨质疏松^[8-9]。有研究报道^[10],骨折是骨质疏松最严重的危害,而其发生主要与跌倒风险升高有关,因此,有效控制跌倒风险对绝经后骨质疏松患者的预后具有积极意义。

补充活性维生素 D 和钙剂是绝经后骨质疏松患者常用的治疗手段,其中活性维生素 D 以骨化三醇尤为常见,其用药剂量建议为 $0.25 \sim 0.5 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ 。王鸥等^[11]将 $0.25 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ 的活性维生素 D 类药物骨化三醇运用于高危骨质疏松的绝经女性中,发现活性维生素 D 在增加肌力的同时,可降低跌倒风险。相关研究中,杨海波等^[12]将不同剂量梯度的骨化三醇运用于糖尿病肾病患者的治疗中,发现剂量较高的骨化三醇疗效更佳。本研究将 $0.25 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ 和 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ 的骨化三醇联合钙剂运用于绝经后骨质疏松患者的治疗中,发现 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ 的骨化三醇可明显降低患者的跌倒风险指数,且效果明显优于 $0.25 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ 的骨化三醇。活性维生素 D 无需经过肝肾羟化就存在活性效应,适用于老年人,该药物可抑制骨吸收,增强肌力,促进骨形成,提高骨密度,从而降低绝经后骨质疏松患者的跌倒风险,预防骨折的发生^[13]。

活性维生素 D 对肠道钙吸收具有调节作用,可使细胞内钙水平升高,但长期使用时,仍应密切监测血钙水平,以防高钙血症和高尿症^[14]。另外,中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会建议^[15],治疗期间也应定期监测血清 25-OHD₃ 和甲状旁腺素水平,其中甲状旁腺素与机体钙离子水平相互作用,在调节钙离子水平的同时,也受到钙离子水平的反馈调节,其可促进骨吸收,增强破骨细胞活性,但

表 4 不同干预时间 2 组患者血清 25-OHD₃ 和甲状旁腺素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	25-OHD ₃ ($\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)			甲状旁腺素 ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)		
	干预前	干预 3 个月	干预 6 个月	干预前	干预 3 个月	干预 6 个月
A 组($n=34$)	19.28 ± 2.95	20.44 ± 3.77	20.64 ± 3.59	66.69 ± 8.14	62.33 ± 5.92^a	61.23 ± 6.76^a
B 组($n=33$)	19.13 ± 3.23	20.52 ± 3.01	20.68 ± 4.47	67.10 ± 7.25	62.29 ± 7.87^a	61.19 ± 5.68^a
t 值	0.199	-0.096	-0.040	-0.217	0.024	0.026
P 值	0.843	0.924	0.968	0.829	0.981	0.979

注:^a 与干预前比较, $P<0.05$

雌激素可抑制甲状旁腺素,故绝经后女性对其较为敏感,而活性维生素D可抑制甲状旁腺素生成,进而保护骨组织^[16]。25-OHD₃是活性维生素D的前体,不仅可维持体内骨代谢及钙水平稳定,还具有重要的免疫调节作用,廖祥鹏等^[17]指出,若25-OHD₃水平过高,则可能出现维生素D中毒,主要表现为高钙血症及恶心、呕吐、食欲不振等胃肠道反应,危重者甚至危及生命。因此,在服用活性维生素D期间,应当密切关注血钙、25-OHD₃及甲状旁腺素水平,以确保用药安全性。

阳雨颀等^[18]将0.25 μg·d⁻¹和2 μg·d⁻¹的骨化三醇运用于治疗继发性甲状旁腺功能亢进,发现治疗期间患者出现的多数不良反应均具有可逆性,这提示不同剂量的活性维生素D在保证疗效的情况下,具有较高的安全性。本研究中,2组患者的血钙水平升高,甲状旁腺素水平降低,均在正常水平范围之内,且所有患者25-OHD₃水平均有所升高。另外,在干预期间2组患者均无严重不良反应发生,这进一步提示不同剂量的活性维生素D在保证疗效的情况下,具有较高的安全性。

综上所述,不同剂量的活性维生素D联合钙剂均可降低绝经后骨质疏松患者的跌倒风险,且均具有较高的安全性,其中0.5 μg·d⁻¹骨化三醇降低跌倒风险的效果优于0.25 μg·d⁻¹的骨化三醇。

【参考文献】

- [1] 孔德策,杨铁毅,邵进.绝经后骨质疏松骨代谢标志物研究进展[J].国际骨科学杂志,2016,37(1):36-41.
- [2] 陈浩,冯飞,包利,等.老年骨质疏松人群跌倒危险因素[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2016,9(2):136-142.
- [3] 周燕莉,王焰.骨化三醇联合钙对老年性骨质疏松防治效果的临床观察[J].中国现代药物应用,2017,11(20):137-139.
- [4] Ringe J D, Farahmand P, Schacht E. Alfacalcidol in men with osteoporosis; a prospective, observational, 2-year trial on 214 patients[J]. Rheumatol Int, 2013, 33(3):637-643.
- [5] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症

- 诊疗指南(2017)[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017,10(5):413-444.
- [6] 王红,郑晓世,陆强,等.老年人平衡能力测试表评估跌倒风险的信效度研究[J].中国骨质疏松杂志,2015,21(4):415-417.
- [7] 蒋建发,孙爱军.中老年女性骨质疏松症流行病学现状、分类及诊断[J].中国实用妇科与产科杂志,2014,30(5):323-326.
- [8] 王俊玲,黄思敏,梁启瑶,等.雌激素的来源及其在骨代谢中的作用[J].中国骨质疏松杂志,2015,21(6):729-732.
- [9] Frank E. Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women[J]. Ann Intern Med, 2017, 167(12):889-891.
- [10] 朱秀芬,彭志坚, Lin B,等.骨质疏松性骨折人群跌倒风险、骨密度、肌力和体脂的相关性[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2017,10(1):53-57.
- [11] 王鸥,高利红,陈德才,等.补充维生素D对社区绝经后女性肌力、生活质量及骨折发生的影响[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2015,8(2):103-111.
- [12] 杨海波,方晓琳,杨玉,等.不同剂量骨化三醇联合盐酸吡格列酮对糖尿病肾病患者的疗效[J].广西医学,2018,40(13):1419-1423.
- [13] 冯飞,陈浩,张湛金,等.维生素D干预对老年骨质疏松症患者躯体功能、肌力和跌倒风险的影响[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2017,10(4):313-319.
- [14] 刘锦,张巍.维生素D调节肠道钙吸收的研究进展[J].中国儿童保健杂志,2014,22(7):713-715,723.
- [15] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.维生素D及其类似物临床应用共识[J].协和医学杂志,2018,9(2):127-143.
- [16] 谢海燕.25-羟基维生素D₃、骨钙素和甲状旁腺素检测在骨质疏松症诊断中的应用价值[J].临床合理用药杂志,2015,8(21):101-102.
- [17] 廖祥鹏,张增利,张红红,等.维生素D与成年人骨骼健康应用指南(2014年标准版)[J].中国骨质疏松杂志,2014,20(9):1011-1030.
- [18] 阳雨颀,廖家贤.骨化三醇冲击治疗继发性甲状旁腺功能亢进患者的疗效观察[J].中华临床医师杂志(电子版),2015,9(8):1335-1339.

(本文编辑:杨昕)