

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.20.011  
文章编号: 1005-8982 (2019) 20-0059-05

## 钙剂联合活性维生素 D 对使用不同剂量糖皮质激素肾脏病患者骨密度的影响

刘宝莲, 张湖海, 申兵冰, 雷丽均, 赵洪雯

(中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院 肾科, 重庆 400038)

**摘要: 目的** 观察钙剂联合活性维生素 D 对肾脏病患者初次接受糖皮质激素 (GC) 治疗后骨密度的影响。**方法** 将 78 例接受 GC 治疗的肾脏病患者按激素使用剂量分为低剂量激素组 (A 组) 和足量激素组 (B 组), 每组根据不同的治疗方案再分为两组 (A 组分为 A1 组和 A2 组, B 组分为 B1 组和 B2 组)。A1 组予醋酸钙胶囊 600 mg, A2 组与 B1 组予醋酸钙胶囊 600 mg 联合骨化三醇 0.25  $\mu$ g, B2 组予醋酸钙胶囊 1 200 mg 联合骨化三醇 0.5  $\mu$ g。收集第 6 和 12 个月腰椎 L<sub>1</sub> ~ L<sub>4</sub> 的骨密度, 以及腰背部疼痛评分并记录不良反应。**结果** A1 组患者治疗第 12 个月时骨密度比第 6 个月下降 ( $P < 0.05$ ); A2 组患者治疗第 12 个月时骨密度与第 6 个月相似 ( $P > 0.05$ )。A2 组治疗第 12 个月时骨密度高于 A1 组 ( $P < 0.05$ )。B1 组治疗第 12 个月时骨密度较第 6 个月下降 ( $P < 0.05$ ), 而 B2 组治疗第 12 个月时骨密度较第 6 个月上升 ( $P < 0.05$ )。B1 与 B2 组治疗第 6 个月时骨密度比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), B2 组治疗第 12 个月时骨密度高于 B1 组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 对于接受中小剂量 GC 治疗的肾脏病患者, 每日补充活性维生素 D 0.25  $\mu$ g 和醋酸钙胶囊 600 mg, 能有效防治骨质丢失; 对于使用足量激素者, 每日活性维生素 D 0.5  $\mu$ g 和醋酸钙胶囊 1 200 mg 的治疗不足以防治骨量流失。

**关键词:** 肾脏用药; 糖皮质激素类; 骨密度; 类钙剂; 维生素 D

**中图分类号:** R 459.1

**文献标识码:** A

## Effect of calcium combined with active vitamin D on bone mineral density of patients with kidney diseases receiving different doses of glucocorticoid\*

Bao-lian Liu, Hu-hai Zhang, Bing-bing Shen, Li-jun Lei, Hong-wen Zhao

(Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing, 400038, China)

**Abstract: Objective** To observe the effect of calcium combined with active vitamin D on bone mineral density (BMD) in patients with kidney diseases receiving initial glucocorticoid therapy. **Methods** Seventy-eight patients with kidney diseases treated with glucocorticoids were divided into two groups according to the dosage of glucocorticoids: low dose group (group A) and high dose group (group B). Each group was further divided into two small groups according to different therapeutic regimen (group A was divided into A1, A2 and group B was divided into B1, B2). Group A1 received calcium acetate capsule 600 mg, group A2 and group B1 received calcium acetate capsule 600 mg combined with calcitriol 0.25  $\mu$ g, and B2 group received calcium acetate capsule 1200 mg combined with calcitriol 0.5  $\mu$ g. BMD of lumbar vertebrae L<sub>1</sub> ~ L<sub>4</sub> 6 and 12 months after treatment were collected and analysed, meanwhile, pain scores of lumbar and back and adverse reactions were recorded. **Results** 12 months

收稿日期: 2019-04-23

\* 基金项目: 重庆市研究生科研创新项目 (No: CYS18140)

[通信作者] 赵洪雯, E-mail: zhaohw212@126.com; Tel: 13983360655

compared to 6 months after treatment, BMD in group A1 significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and no similar differences were observed in group A2 ( $P > 0.05$ ). BMD was significantly higher in group A2 than that in group A1 12 months after treatment ( $P < 0.05$ ). 12 months compared to that 6 months after treatment, BMD in group B1 significantly decreased ( $P < 0.05$ ) and it significantly increased in group B1 ( $P < 0.05$ ). No similar differences were observed between both groups ( $P > 0.05$ ) and BMD in group B2 was significantly higher than that in group B1 after 12-month treatment ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** For patients with kidney diseases receiving low dose glucocorticoid therapy, daily supplementation of active vitamin D 0.25  $\mu\text{g}$  combined with calcium acetate capsule 600 mg work effectively in preventing bone loss. For those who use high dose glucocorticoid, the daily treatment of active vitamin D 0.5  $\mu\text{g}$  and calcium acetate capsule 1200 mg is not enough to prevent bone loss.

**Keywords:** pharmacy; glucocorticoids; bone density; calcium; vitamin D

糖皮质激素性骨质疏松 (glucocorticoid-induced osteoporosis, GIOP) 是指在使用糖皮质激素 (Glucocorticoid, GC) 过程中引起的骨量丢失, 以骨量降低、骨强度下降为特征的一种疾病<sup>[1-2]</sup>, 是继发性骨质疏松症的首要原因<sup>[2-3]</sup>。美国风湿病学会在 2017 年的新版 GIOP 防治指南<sup>[4]</sup>中指出, 所有接受泼尼松治疗剂量  $\geq 2.5 \text{ mg/d}$  且疗程  $\geq 3$  个月的成人患者, 均应预防骨质疏松治疗, 并提出钙剂和维生素 D 作为 GIOP 的基本用药。本研究旨在分析不同剂量激素下钙剂联合活性维生素 D 对防治 GIOP 的临床疗效及安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析 2013 年 6 月—2017 年 6 月在中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院肾科就诊的 78 例肾小球疾病患者作为研究对象。按激素使用剂量分为低剂量激素组 (A 组) 和足量激素组 (B 组), 每组根据不同的补钙方案进一步分为两组 (A 组分为 A1 组和 A2 组, B 组分为 B1 组和 B2 组)。其中, 男性 22 例, 女性 56 例; 平均年龄 ( $39.35 \pm 10.99$ ) 岁; 临床诊断原发性肾病综合征 7 例, 经肾活检病理诊断膜性肾病 6 例, 狼疮性肾炎 22 例, 紫癜性肾炎 8 例, 新月体肾炎 1 例, 系膜增生性肾炎 6 例, 局灶节段肾小球硬化 (focal segmental glomerulosclerosis, FSGS) 3 例, 免疫球蛋白 A (Immunoglobulin A, IgA) -FSGS 15 例, IgA 肾病 10 例。所有患者在 GC 治疗基础上, 17 例加用他克莫司, 3 例加用环孢素, 7 例加用吗替麦考酚酯, 1 例加用硫唑嘌呤, 3 例加用来氟米特, 15 例加用雷公藤治疗。纳入标准: ①年龄 18 ~ 70 岁; ②原发性和继发性肾小球疾病; ③肾活检病理表现为活动性肾病, 如炎症细胞浸润、免疫复合物沉积、细胞增殖及

新月体形成或临床诊断肾病综合征等需要激素治疗, 醋酸泼尼松 0.5 ~ 1.0  $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ; ④否认既往骨折史或骨折家族史。排除标准: ①近 6 个月内使用钙剂、雌激素、双膦酸盐及降钙素等对骨代谢有影响的药物; ②影响骨代谢的内分泌疾病 (甲状腺疾病、性腺疾病、肾上腺疾病及甲状腺疾病等); ③多发性骨髓瘤等恶性疾病; ④各种活动性感染, 包括活动性肝炎 (乙型病毒性肝炎 / 丙型病毒性肝炎)、人类免疫缺陷病毒感染等; ⑤妊娠; ⑥患有严重心脏、肝脏、肺部及造血系统疾病和其他脏器严重疾病。所有患者治疗前知情并签署同意书。

### 1.2 方法

根据病变轻重程度, A 组患者予半剂量 GC [泼尼松 0.5  $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ] 起始口服。其中, A1 组患者予醋酸钙胶囊 (600 mg, 含钙 152 mg) 1 粒, 1 次 /d; A2 组患者予醋酸钙胶囊 1 粒, 骨化三醇胶丸 1 粒 (0.25  $\mu\text{g}$ ), 各 1 次 /d (相当于每日补充钙 152 mg, 骨化三醇 0.25  $\mu\text{g}$ )。B 组患者予足量 GC [泼尼松 1  $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ] 起始口服。其中, B1 组患者补充钙剂与骨化三醇方案同 A2 组; B2 组患者予醋酸钙胶囊 1 粒, 骨化三醇胶丸 1 粒, 各 2 次 /d (相当于每日补充钙 304 mg, 骨化三醇 0.5  $\mu\text{g}$ )。所有患者予血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素 II 受体 1 拮抗剂单倍剂量起始, 逐渐增大至可耐受剂量; 血压  $>135/85 \text{ mmHg}$  时予以钙通道阻滞剂或  $\beta$  受体阻滞剂等降压治疗。

### 1.3 观察指标

骨密度使用北京豪洛捷医疗科技有限公司 HOLOGIC 骨密度仪, 采用双能 X 射线吸收检测法测量腰椎  $L_1 \sim L_4$  的骨密度。参照世界卫生组织推荐诊断标准<sup>[5]</sup>, T 值  $\geq -1.0 \text{ SD}$  为骨密度正常; T

值  $> -2.5 \sim < 1.0$  SD 为骨量减少; T 值  $\leq -2.5$  SD 为骨质疏松, 同时伴有一处或多处骨折时为严重骨质疏松。T 值 = (实测值 - 同种族同性别正常青年人峰值骨密度) / 同种族同性别正常青年人峰值骨密度的标准差, SD 代表标准差。疼痛评分采用视觉模拟评分 (visual analogue scale, VAS)<sup>[6]</sup> 评价患者腰背部疼痛程度, 分值区间为 1 ~ 10, 评分越高提示疼痛程度越严重。

#### 1.4 疗效评价

安全性评价: ①治疗过程中考虑与药物相关的不适症状; ②血常规、尿常规、肝肾功及血脂; ③生命体征变化。

#### 1.5 统计学方法

数据分析采 SPSS 17.0 统计软件。计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较用  $t$  检验或配对  $t$  检验; 计数资料以率 (%) 表示, 比较用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料比较

A1 组与 A2 组、B1 组与 B2 组患者的年龄、性别及绝经状态等基线资料比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1、2。

### 2.2 骨量流失情况

A1 组与 A2 组患者治疗第 6 和 12 个月后骨密度

表 1 A1 组与 A2 组患者一般资料比较 ( $n=16$ )

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	绝经例 (%)
A1 组	2/14	41.25 $\pm$ 7.70	2 (12.5)
A2 组	5/11	39.81 $\pm$ 9.35	1 (6.25)
$\chi^2$ 值	-	0.475	-
$P$ 值	0.394	0.638	1.000

表 2 B1 组与 B2 组患者一般资料比较

组别	$n$	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	绝经例 (%)
B1 组	25	8/17	39.00 $\pm$ 13.05	2 (12.5)
B2 组	21	7/14	38.00 $\pm$ 12.07	2 (12.5)
$\chi^2$ 值		0.009	0.268	0.000
$P$ 值		0.923	0.790	1.000

正常例数、骨量减少例数比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), A2 组患者治疗第 6 和 12 个月后骨密度正常例数多于 A1 组, 而骨量减少例数少于 A1 组患者 ( $P < 0.05$ )。A1 组与 A2 组患者治疗第 6 和 12 个月后骨质疏松例数比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); B1 组与 B2 组患者治疗第 12 个月后骨量减少例数、骨质疏松例数比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), B2 组患者无病例发展为骨质疏松 ( $P < 0.05$ )。见表 3、4。

表 3 A 组患者骨量变化 [ $n=16$ , 例 (%) ]

组别	第 6 个月			第 12 个月		
	骨密度正常	骨量减少	骨质疏松	骨密度正常	骨量减少	骨质疏松
A1 组	7 (43.75)	7 (43.75)	2 (12.50)	0 (0.00)	15 (93.75)	1 (6.25)
A2 组	16 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	16 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
$P$ 值	0.001	0.007	0.484	0.000	0.000	1.000

表 4 B 组患者骨量变化 例 (%)

组别	$n$	第 6 个月			第 12 个月		
		骨密度正常	骨量减少	骨质疏松	骨密度正常	骨量减少	骨质疏松
B1 组	25	0 (0.00)	25 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	19 (76.00)	6 (24.00)
B2 组	21	0 (0.00)	21 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	21 (100.00)	0 (0.00)
$\chi^2$ 值		-	-	-	-	3.873	3.873
$P$ 值		-	-	-	-	0.049	0.049

### 2.3 腰椎 L<sub>1</sub> ~ L<sub>4</sub> 骨密度变化

A1 组与 A2 组患者治疗第 6 个月时骨密度 T 值比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 而治疗第 12 个月时骨密度 T 值比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。A1 组患者治疗第 12 个月时骨密度 T 值低于第 6 个月 ( $P < 0.05$ ), A2 组患者治疗第 12 个月时骨密度 T 值与 6 月相似 ( $P > 0.05$ )。见表 5。

B1 组与 B2 组患者治疗第 12 个月时骨密度 T 值比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 而治疗第 6 个月时骨密度 T 值比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。B1 组患者治疗第 12 个月时骨密度 T 值较第 6 个月下降 ( $P < 0.05$ ), 而 B2 组治疗第 12 个月时骨密度 T 值较第 6 个月上升 ( $P < 0.05$ )。B1 组与 B2 组治疗第 6 个月时骨密度比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。B2 组患者治疗第 12 个月时骨密度 T 值高于 B1 组 ( $P < 0.05$ )。见表 6。

表 5 A 组患者腰椎骨密度 T 值变化 ( $n=16, \bar{x} \pm s$ )

组别	骨密度 T 值			
	第 6 个月	第 12 个月	t 值	P 值
A1 组	-0.94 ± 1.04	-1.89 ± 0.46	3.827	0.002
A2 组	0.34 ± 0.57	0.43 ± 0.44	1.357	0.195
t 值	-1.994	-9.171	-	-
P 值	0.055	0.000	-	-

表 6 B 组患者腰椎骨密度 T 值变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	骨密度 T 值			
		第 6 个月	第 12 个月	t 值	P 值
B1 组	25	-1.69 ± 0.35	-2.22 ± 0.50	5.710	0.000
B2 组	21	-1.85 ± 0.33	-1.66 ± 0.30	-8.011	0.000
t 值		1.581	-4.451	-	-
P 值		0.121	0.000	-	-

### 2.4 腰背部 VAS 比较

A1 组与 A2 组患者治疗第 12 个月时 VAS 比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 而治疗第 6 个月时 VAS 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。A1 组患者治疗第 12 个月时 VAS 高于治疗第 6 个月 ( $P < 0.05$ ), 而 A2 组患者治疗第 12 个月时 VAS 与第 6 个月相近 ( $P > 0.05$ )。A2 组患者治疗第 6 和 12 个月时 VAS 较 A1 组低 ( $P < 0.05$ )。B1 组与 B2 组患者治疗第 12 个月时 VAS 比较, 差异有统计学意义

( $P < 0.05$ ); 而治疗第 6 个月时 VAS 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。B1 组患者治疗第 12 个月时 VAS 较治疗第 6 个月升高 ( $P < 0.05$ ), 而 B2 组治疗第 12 个月时 VAS 较治疗第 6 个月时降低 ( $P < 0.05$ )。B2 组患者治疗第 6 个月时 VAS 较 B1 组升高, 而治疗第 12 个月时 VAS 较 B1 组降低 ( $P < 0.05$ )。见表 7、8。

表 7 A 组治疗前后 VAS 变化 ( $n=16, \text{分}, \bar{x} \pm s$ )

组别	第 6 个月	第 12 个月	t 值	P 值
A1 组	1.25 ± 0.45	2.44 ± 0.51	-7.251	0.000
A2 组	1.12 ± 0.34	1.06 ± 0.25	0.565	0.580
t 值	0.889	9.648	-	-
P 值	0.381	0.000	-	-

表 8 B 组治疗前后 VAS 变化 (分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	第 6 个月	第 12 个月	t 值	P 值
B1 组	25	2.32 ± 0.56	3.04 ± 0.73	-4.548	0.000
B2 组	21	2.57 ± 0.60	1.95 ± 0.50	5.701	0.000
t 值		-1.475	5.759	-	-
P 值		0.147	0.000	-	-

### 2.5 安全性评价

1 例患者在治疗过程中出现股骨头坏死, 停用泼尼松, 单用免疫抑制剂治疗。所有患者无血常规、肝肾功能及血脂异常等严重不良反应发生, 未出现其余不适临床症状。

## 3 讨论

GIOP 发病机制复杂, 至今尚未完全阐明。GC 抑制成骨细胞的生长、分化、成熟及促进成骨细胞凋亡。此外, 破骨细胞也是激素作用靶点, 激素可延长破骨细胞的寿命。GC 可通过对细胞外基质的影响间接引起骨损伤。GC 通过抑制骨钙素和 1 型胶原转录而抑制骨矿化, 这两种物质是细胞外基质的重要部分<sup>[2,7]</sup>。

在临床, 补充钙剂和维生素 D 对 GIOP 的防治至关重要<sup>[7]</sup>。因不同剂量激素对骨密度的影响不同, 最佳的补钙方案并不统一。CHEN 等<sup>[8]</sup>研究显示, 骨化三醇联合钙剂比单用钙剂能改善肾病综合征患者腰椎骨密度 [两组骨密度 ( $0.82 \pm 0.19$ ) g/cm<sup>2</sup> VS ( $0.62 \pm 0.23$ ) g/cm<sup>2</sup>]。新近研究发现, 肾病综合征患儿

在使用大剂量 GC[60 mg/(m<sup>2</sup>·d)]期间接受使用维生素 D 及钙剂治疗, 骨密度在干预组下降较对照组减少<sup>[9]</sup>。回顾性研究表明, 每日 0.5 μg 阿法骨化醇可以防止肾病综合征激素治疗过程中骨密度下降, 降低骨转换和激素诱发的骨痛<sup>[10]</sup>。本研究分别观察钙剂联合骨化三醇在应用不同剂量 GC 情况下对骨密度的影响, 结果显示对于使用半量激素患者, 钙剂联合骨化三醇可有效防治骨质流失, 使骨密度维持在正常范围; 对于使用足量激素患者, 单倍剂量钙剂联合骨化三醇的方案使骨密度进一步降低, 双倍剂量钙剂联合骨化三醇的方案使骨密度较前改善, 但仍处于骨量减少的范围。本研究中, 观察对象以在重庆生活人群为主, 双倍剂量的钙剂和维生素 D 仍不能防治足量激素治疗过程中的骨量丢失, 考虑到可能与该地区接受日照时间少有关, 除此之外, 运动、饮食及吸烟等多个因素影响骨密度, 因而至今尚无统一的方案用以防治 GIOP。

本研究存在一些局限和不足: ①主要观察指标是骨密度, 可能不足以全面评估骨折风险, 在以后的临床工作中建议使用骨折风险因子评估工具更加精确地评估患者 10 年骨折风险, 优化首次治疗方案; ②很难实现对肾小球疾病的不同亚型进行分层分析; ③使用激素的同时, 部分患者接受其他免疫抑制剂的治疗, 无法评估不同药物对骨密度的影响; ④样本量相对较小, 影响结果的可信度; ⑤目前的研究包括男性、绝经前及绝经后妇女。

综上所述, 对于接受中小剂量 GC 治疗的肾脏病患者, 每日补充活性维生素 D 0.25 μg 和醋酸钙胶囊 600 mg 可有效防治骨质丢失; 而激素使用剂量较大患者, 每日活性维生素 D 0.5 μg 和醋酸钙胶囊 1 200 mg 的治疗仍显不足。或许可联合双膦酸盐等其他药物有效防治骨质丢失, 有待更长时间、大样本及前瞻性研

究进一步探讨。

#### 参 考 文 献:

- [1] MA C C, XU S Q, GONG X, et al. Prevalence and risk factors associated with glucocorticoid-induced osteoporosis in Chinese patients with rheumatoid arthritis[J]. Archives of Osteoporosis, 2017, 12(1): 33.
- [2] KEN I, MASAYUKI I, MAKOTO W, et al. The effects of denosumab and alendronate on glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with glomerular disease: a randomized, controlled trial[J]. PLOS ONE, 2018, 13(3): e0193846.
- [3] PARK S Y, GONG H S, KIM K M, et al. Korean guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis[J]. Journal of Bone Metabolism, 2018, 25(4): 195-211.
- [4] 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 & Rheumatology, 2017, 69(8): 1521-1537.
- [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, 20(5): 413-443.
- [6] 杨益, 文俊恩, 赵海, 等. 唑来膦酸注射液治疗绝经后骨质疏松的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(16): 1953-1956.
- [7] HE H, WANG C, TANG Q, et al. Possible mechanisms of prednisolone-induced osteoporosis in zebrafish larva[J]. Biomedicine pharmacotherapy, 2018, 101: 981-987.
- [8] CHEN Y, WAN J X, JIANG D W, et al. Efficacy of calcitriol in treating glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with nephrotic syndrome: an open-label, randomized controlled study[J]. Clinical Nephrology, 2015, 84(11): 262-269.
- [9] 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.
- [10] 林艺, 陈朝荣, 江强, 等. 阿法骨化醇对原发性肾病综合征患者骨质疏松症的预防作用研究[J]. 重庆医学, 2015, 44(15): 2108-2110.

(唐勇 编辑)