

复方碳酸钙颗粒治疗营养性佝偻病的IV期临床研究

郭杰林

(霞浦县人民医院,福建宁德 355100)

【摘要】目的 研究复方碳酸钙颗粒治疗营养性佝偻病的临床疗效与安全性。**方法** 入组 88 例营养性佝偻病患儿,两组均给予相似的饮食、运动、日光干预,研究组 44 例给予复方碳酸钙颗粒治疗,对照组 44 例给予碳酸钙 D₃ 颗粒治疗,21 d 为 1 个疗程,两组连续治疗 6 个疗程,评价两组药物治疗的疗效与安全性。**结果** 研究组血钙水平(2.21±0.46 vs. 1.80±0.47) mmol/L、25-(OH)D₃ 水平(30.54±9.34 vs. 26.76±6.85) ng/ml 明显高于对照组($P < 0.05$)。治疗后,研究组有效率为 81.82%,对照组为 72.73%,两组复发率分别为 6.82%、13.64%,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。研究组显著改善骨密度 Z 值(-0.88±0.43 vs. -1.03±0.31) 与对照组相似($P > 0.05$)。两组骨骼畸形消失率及不良反应发生率相似($P > 0.05$)。**结论** 复方碳酸钙颗粒治疗营养性佝偻病与碳酸钙 D₃ 颗粒对血钙、25-(OH)D₃ 改善更优,安全性相似。

【关键词】 复方碳酸钙; 碳酸钙 D₃; 营养性佝偻病; IV 期研究

营养性佝偻病(Nutritional rickets, NR)是儿童多发性营养障碍相关疾病,由于儿童在生长发育阶段,受限于钙摄入量过低或维生素 D 绝对或相对不足,导致儿童骨骼发育障碍^[1]。根据《2016 营养性佝偻病防治全球共识》发布的营养性佝偻病新定义,临床管理以及预防措施,该共识首次把维生素 D 和钙同时作为佝偻病发展原因予以阐述,维生素 D 和钙相辅相成^[2]。因此对于营养性佝偻病患儿,最为关键的是补充维生素 D 及钙盐,且越早治疗越好。国家药品监督管理局批准上市的钙剂、维生素 D₃ 多种多样,考虑患者的依从性,临床医师往往选择复方制剂,由于不同的复方制剂的疗效、安全性差异较大,因此本研究基于此开展相应研究,具体如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为前瞻性、开放性IV期临床研究,按照纳入排除标准,纳入研究对象为 2019 年 1 月~2020 年 4 月我院儿科收治的 88 例营养性佝偻病。研究组 44 例,男女比例 27/17,平均年龄(2.67±0.25)岁,病程(0.68±0.12)年,鸡胸 31 例,肋骨外翻 33 例;对照组 44 例,男女比例 26/18,平均年龄(2.64±0.29)岁,病程(0.62±0.19)年,鸡胸 30 例,肋骨外翻 35 例。两组一般资料具有可比性($P > 0.05$)。

纳入标准:①诊断符合标准^[3];②年龄 1~4 岁;③知情同意。排除标准:①既往接受了可能影响疗效的治疗手段;②患儿伴有先天性心脏病、严重肝肾疾病或遗传性疾病,早产儿,患儿长期服用激素;③对碳酸钙、维生素 D 类过敏的患者;④3 个月内参与了其他临床研究;⑤研究者认为不适合。

1.2 方法

研究组给予复方碳酸钙颗粒(武汉西莫制药有限公司,国药准字 H20173214),每袋含钙 0.3 g,维生素 D₃ 62.5 IU,每日 1 袋,

对照组给予碳酸钙 D₃ 颗粒(北京振东康远制药有限公司,国药准字 H20090334)每袋装含钙 0.25 g,维生素 D₃ 2.5 ug (100 IU),每日 1 袋。两组患者 21 d 为 1 个疗程,后停药 7 d,如此为 1 个周期,连续治疗 6 个周期。

1.3 评价指标

于治疗 0、3、6 个月随访。①生化指标:包括血清钙、血清 25-羟维生素 D₃[25-(OH)D₃];②疗效评价:有效:血钙> 2.23 mmol/L 且血清 25-羟维生素 D₃> 30 ng/ml 为有效;好转:血钙、血 25-(OH)D₃ 两项指标达到正常指标的 80% 以上,但低于正常值,骨骼畸形明显改善。无效:血钙、血 25-(OH)D₃ 指标,任何 1 个指标低于正常值 80% 视为无效。有效率=有效率+好转率。停药后复发:停药 1 个月有效或好转患者血钙、血 25-(OH)D₃ 的 2 项指标的其中任何 1 项低于正常值 80% 或症状/体征再次出现视为复发。③骨密度^[4]:Z> -1 为健康;-1.5< Z< -1 为轻度骨密度不足;-2< Z< -1.5 为中度骨密度不足;Z< -2 为重度骨密度不足。④鸡胸、肋骨外翻消失时间:记录鸡胸、肋骨外翻时间,同时记录第 6 个月消失人数。⑤不良反应。

1.4 数据处理

采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,把数据资料分为计数资料、计量资料,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料百分比(%)表示。数据符合正态分布的计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。数据符合偏态分布的计数资料采用非参数检验比较两组间等级资料,偏态分布的计量资料以四分位描述,并采用非参数检验方法对药物、年龄、合并用药等因素对疗效的影响进行 Logistic 回归分析。以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 血清生化指标

研究组血钙、25-(OH)D₃ 水平较对照组明显更高($P < 0.05$)。

射液对呼吸窘迫综合征新生儿动脉血气指标及症状改善的影响[J]. 新疆医学,2018,48(6):615-617.

[3] 郭开扬,莫丕成,刘子仲. 猪肺磷脂注射液联合鼻塞式气道正压通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征的效果[J]. 中国当代医药,2018,25(34):145-147.

[4] 郭开扬,莫丕成,刘子仲. 猪肺磷脂注射液联合鼻塞式气道正压通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征的效果[J]. 中国当代医药,2018,25(34):139-141.

[5] 罗厚忠,田红,罗厚荣,等. 猪肺磷脂注射液联合经鼻持续正压通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征疗效观察[J]. 临床合理用药杂志,2019,12(25):90-91.

[6] 刘宏伟. 两种无创正压通气模式联合固尔苏治疗新生儿呼吸窘

迫综合征的效果比较[J]. 中国实用医药,2020,15(3):21-22.

[7] 陈永存,汪勇芬,朱艺芳,等. nIPPV 与 nCPAP 联合猪肺磷脂注射液治疗早产儿呼吸窘迫综合征的临床疗效比较[J]. 当代医学,2020,26(5):104-107.

[8] 汪敏慧,储振宇,朱良梅,等. 猪肺磷脂注射液联合吸入用布地奈德混悬液治疗早产儿重度呼吸窘迫综合征的临床效果分析[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2020,12(6):88-92.

[9] 王胜. 持续气道正压通气联合猪肺磷脂治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床研究[J]. 内蒙古医学杂志,2019,51(3):302-304.

[10] 罗英媚. 猪肺磷脂注射液联合鼻塞式气道正压通气对新生儿呼吸窘迫综合征患儿呼吸功能恢复及预后的影响[J]. 医药论坛杂志,2018,39(4):139-140.

详见表 1。

表 1: 两组血清生化指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 44$)

项目	血钙 (mmol/L)		25-(OH) ₂ D ₃ (ng/ml)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	1.43 ± 0.38	1.80 ± 0.47	13.43 ± 6.27	26.76 ± 6.85
研究组	1.41 ± 0.41	2.21 ± 0.46	12.86 ± 6.56	30.54 ± 9.34
t 值	0.245	3.122	0.455	3.779
P 值	0.942	0.026	0.521	0.019

2.2 两组临床疗效比较

治疗后, 研究组有效率为 81.82%, 对照组为 72.73%, 两组复发率分别为 6.82%、13.64%, 两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。详见表 2。

表 2: 两组临床疗效比较 [例 (%), $n = 44$]

组别	有效	好转	无效	停药后复发
研究组	36 (81.82)	7 (15.91)	1 (2.27)	3 (6.82)
对照组	32 (72.73)	7 (15.91)	5 (11.36)	6 (13.64)
χ^2 值		2.775		2.982
P 值		0.061		0.059

2.3 骨密度比较

研究组 Z 值为 (-0.88 ± 0.43), 对照组为 (-1.03 ± 0.31), 两组鸡胸消失率、肋骨外翻消失率与对照组相似 ($P > 0.05$), 两组比较无统计学差异 ($P > 0.05$)。详见表 3。

表 3: 两组骨密度比较 ($\bar{x} \pm s, n = 44$)

组别	Z	鸡胸消失人数 [例 (%)]	肋骨外翻消失人数 [例 (%)]
研究组	-0.88 ± 0.43	22 (70.97, 22/31)	27 (81.8, 27/33)
对照组	-1.03 ± 0.31	18 (60.00, 18/30)	26 (74.2, 26/35)
t/ χ^2 值	1.899	1.566	1.724
P 值	> 0.082	0.068	0.068

2.4 不良反应

研究组便秘 3 例, 暖气 / 腹部不适 2 例, 恶心 / 呕吐 1 例, 高钙血症 1 例。对照组结石 1 例, 便秘 4 例, 暖气 / 腹部不适 1 例, 高钙血症 1 例, 两组比较无差异 ($P > 0.05$)。结石需要给予口服枸橼酸氢钠颗粒处理 14 d, 其他无需处理。

3 讨论

近年来, 营养性佝偻病的发病率虽然呈现下降趋势, 但佝偻病患病基数大, 依然是危及全球儿童健康的重要疾病。有流行病学研究显示, 目前全球营养性佝偻病患病率在 3% ~ 10% 左右, 且与经济发达程度有关, 北美佝偻病患病率约 5% ~ 7%, 欧洲患病率约 3% ~ 5%, 日本患病率约 5% ~ 7%, 而在非洲、印度、拉美患病率可高达 10% 左右。中国流行病学提示, 城市营养性佝偻病患病率为 5% ~ 7%, 与发达国家相似, 而在我国的广大农村地区患病率可能高达 8% ~ 10%^[5-6]。由于营养性佝偻病发病病程较长, 一般短时间很难体现出症状与体征, 部分家长可能限于知识水平, 忽略了佝偻病的发生发展, 患儿一旦出现典型症状如 O、X 型腿、鸡胸等, 患儿的治疗恢复过程则显得较为漫长, 因此对佝偻病的早期预防治疗显得尤为重要。营养性佝偻病的病理生理过程为维生素 D 缺乏或钙摄入量低, 致使血清钙浓度呈降低趋势, 为维持血清钙正常, 甲状旁腺激素 (PTH) 刺激破骨细胞骨吸收功能, 以释放骨骼储存钙入血; 当 PTH 升高时, 肾脏对磷的重吸收则减少, 发生低磷血症, 从而使机体发生骨病, 即营养性佝偻病^[7]。营养性佝偻病儿童和青少年的维生素 D 和膳食摄入的钙往往均很低。因此早期、及时采用钙 + 维生素 D 联合干预是防治营养性佝偻病最为重要的手段, 部分儿童由于消化系统未发育完全, 从食物中获取钙质存在一定的难度, 因此儿

童应同时从体外补充摄入钙剂^[7]。营养性佝偻病目前主要的治疗方案包括: ①加强营养, 尤其是对含维生素 D、钙丰富的食物加强摄入, 如牛奶等; ②足够的日光照射, 并同时进行一定量的户外运动; ③补充钙剂、维生素 D^[8]。目前临床上常用的钙剂、维生素 D 主要为复方制剂, 目前适合于儿童给药的包括了三种, 复方碳酸钙颗粒、碳酸钙 D₃ 颗粒、小儿碳酸钙 D₃ 颗粒, 由于不同的组方, 所含的钙剂、维生素 D 的含量各不相同, 且不同组方其化合物性质也不尽相同, 往往给临床医师应用造成一定的困惑。

对于营养性佝偻病儿童而言, 理想的复方制剂应该有以下特点: ①由于碳酸钙较为依赖胃酸的分解, 而佝偻病患儿一般基础胃酸分泌较少, pH 值相对较高, 因此碳酸钙的水溶性对营养性佝偻病患儿尤为重要; ②另外虽然佝偻病患儿基础胃酸分泌少, 但依然存在一定量的胃酸, 而维生素 D 较不稳定, 遇到 pH 值过低, 可能造成分解, 因此维生素 D 如何在胃、十二指肠安全通过也非常重要。复方碳酸钙颗粒具有以下创新制药技术特点^[9]: ①络合技术, 复方碳酸钙颗粒溶于水后, 转化为完全溶解于水的柠檬酸钙络合物, 这样大大减少了对胃酸的依赖性, 相比碳酸钙 D₃ 颗粒明显更易吸收; ②柠檬酸盐 pH 相对较高, 可以对尿液 pH 予以纠正, 减少了结石的发生; ③包合技术, 环糊精紧紧将维生素 D 包合, 确保维生素 D₃ 在胃酸条件下, 可以稳定通过不受破坏, 因此在肠道内吸收量更大^[10]。

本研究结果提示研究组血钙、血维生素 D₃ 水平显著高于对照组, 说明复方碳酸钙颗粒吸收可能更好, 原因可能有二个: ①复方碳酸钙颗粒溶于水后, 转化为完全溶解于水的柠檬酸钙络合物, 相比碳酸钙 D₃ 颗粒更易吸收; ②维生素 D₃ 被包合于环糊精中, 避免了胃酸的破坏, 使得可在肠道吸收的维生素 D₃ 更多。但两组有效率、复发率、骨密度、骨骼畸形改善不具备统计学差异, 可能有样本量过小有关。但本研究存在一定研究局限性, 比如样本量过小, 导致有效率等计数指标难以表现出统计学差异, 其次本研究并未使用双盲、交叉对照研究方法, 因此可能受主观因素或患者病情发展等本身因素影响, 未来应该进一步改善。但就本研究结论来看, 复方碳酸钙颗粒的疗效可能优于碳酸钙 D₃ 颗粒, 是更优的药物选择。

参考文献

- [1] Chanchlani R, Nemer P, Sinha R, et al. An Overview of Rickets in Children[J]. Kidney Int Rep, 2020, 5 (7): 980-990
- [2] 王国海, 梁亚丽, 杜全宇. 儿童佝偻病的防治研究进展 [J]. 现代临床医学, 2010, 36 (1): 3-4.
- [3] 王卫平, 孙锟, 常立文, 等. 儿科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 122-125
- [4] 植紫晴. 6 527 例 0 ~ 3 岁儿童超声骨密度检测结果分析 [J]. 中国实用医药, 2017, 12 (33): 73-74.
- [5] 曹艳梅, 刘华清, 冯亚红, 等. 2005-2012 年我国 27 省市 3 岁以内儿童佝偻病流行病学特征分析 [J]. 中国儿童保健杂志, 2012, 20 (11): 1008-1010, 1049.
- [6] 韩俊峰. 小儿佝偻病发病相关因素调查分析及临床治疗 [J]. 内蒙古医学杂志, 2020, 52 (6): 709-710.
- [7] 阎雪, 韩笑, 张会丰. 2016 版营养性佝偻病防治全球共识解读 [J]. 中华儿科杂志, 2016, 54 (12): 891-895
- [8] 金贞爱. 佝偻病的诊治研究进展 [J]. 中国妇幼保健, 2010, 25 (28): 4161-4164
- [9] Chen HD, Chen YP, Xie R, et al. Absorption Characteristics of Novel Compound Calcium Carbonate Granules: Effects of Gastric Acid Deficiency and Exogenous Weak Acids [J]. Curr Med Sci, 2019, 39 (2): 337-342.