

· 药物与临床 ·

钙剂联合维生素 D3 治疗营养性佝偻病的临床研究

张常兴

(突泉县中医院, 内蒙古 兴安盟 137500)

摘要: 目的 评价复方碳酸钙颗粒与碳酸钙 D3 颗粒预防和治疗小儿营养性佝偻病的有效性与安全性。方法 2019 年 1 月至 2020 年 4 月入住我院的 42 例营养性佝偻病患儿, 随机分为两组, 研究组 21 例给予复方碳酸钙颗粒治疗, 对照组 21 例给予碳酸钙 D3 颗粒治疗, 评价临床疗效与安全性。结果 复方碳酸钙颗粒显著改善血钙、血 25-(OH)D3 水平, 并明显优于对照组 ($P < 0.05$); 复方碳酸钙颗粒有效率、复发率、不良反应发生率与对照组相似 ($P > 0.05$); 复方碳酸钙颗粒可显著改善骨密度, 缩短骨骼畸形复常时间, 并优于对照组 ($P < 0.05$)。结论 复方碳酸钙颗粒治疗营养性佝偻病优于碳酸钙 D3 颗粒, 安全性相似。
关键词: 复方碳酸钙; 碳酸钙 D3; 佝偻病; 儿童
中图分类号: R591.44 **文献标识码:** B **DOI:** 10.3969/j.issn.1671-3141.2021.17.102
本文引用格式: 张常兴. 钙剂联合维生素 D3 治疗营养性佝偻病的临床研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2021, 21(17): 232-233, 235.

Clinical Study of Calcium Combined with Vitamin D3 in the Treatment of Nutritional Rickets

ZHANG Chang-xing

(Tuquan County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xing'an League Inner Mongolia 137500)

ABSTRACT: Objective To evaluate the effectiveness and safety of compound calcium carbonate granules and calcium carbonate D3 granules in the prevention and treatment of nutritional rickets in children. **Methods** 42 children with nutritional rickets who were enrolled in our hospital from January 2019 to April 2020 were randomly divided into two groups. 21 cases in the study group were treated with compound calcium carbonate particles, and 21 cases in the control group were treated with calcium carbonate D3 particles. The evaluation of clinical efficacy and safety would be carried out. **Results** The compound calcium carbonate particles significantly improved blood calcium and blood 25-(OH)D3 levels, and the situation was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$); the compound calcium carbonate particles had similar effective rates, recurrence rates, and adverse reactions as the control group ($P > 0.05$); compound calcium carbonate particles can significantly improve bone density, shorten the time for bone deformities to return to normal, and the situations are better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound calcium carbonate granules are better than calcium carbonate D3 granules in the treatment of nutritional rickets with similar safety.

KEY WORDS: compound calcium carbonate; calcium carbonate D3; rickets; children

0 引言

营养性佝偻病主要原因可能是维生素 D、钙摄入量或生物利用度不足, 引起患者钙、磷等物质代谢失调, 从而导致骨钙化不足, 进一步可能造成患者骨骼畸形的代谢性疾病。佝偻病虽然不危及生命, 但患者往往可能存在鸡胸、肋骨外翻、O 型腿等其他骨骼畸形, 给患者的生命尊严、生活质量造成严重的影响^[1]。营养性佝偻病则一般由于维生素 D 和 / 或钙的绝对缺乏所造成的, 一般营养性佝偻病是主要的类型, 占整体佝偻病的 90-95%。中国流行病学研究提示, 中国大陆佝偻病具有几个流行病学趋势: (1) 城市发病率有下降趋势, 但依然保持高患病率, 患病率高达 10-20%; (2) 农村发病率趋势略有增长趋势, 患病率约 10-20%; (3) 佝偻病患病年龄有增长趋势, 大龄患儿, 青春期佝偻病患病率不断增加; (4) 亚临床型佝偻病增长明显^[2]。目前佝偻病主要治疗方法包括^[3]: (1) 健康教育; (2) 围产期营养补充日光照射; (3) 患儿日光照射及户外运动康复; (4) 钙剂; (5) 维生素 D3。目前临床常用的制剂为钙剂 + 维生素 D3 的复方制剂, 不同复方制剂的临床疗效、安全性差异目前并不完全清楚, 本研究试图探究复方碳酸钙颗粒与碳酸钙 D3 颗粒的疗效、安全差异。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本试验为单中心、前瞻性、随机、双盲性平行对照临床研究。2019 年 1 月至 2020 年 4 月, 纳入我院儿科收治的 42 例营养性佝偻病。随机、双盲分配至研究组 21 例, 平均 (2.50 ± 0.40) 岁, 男 8 例, 女 13 例, 病程 (6.21 ± 0.12) 月, 鸡胸 14 例, 肋骨 16

例; 对照组 21 例, 平均 (2.42 ± 0.31) 岁, 男 7 例, 女 14 例, 病程 6.4 ± 0.12 月, 鸡胸 13 例, 肋骨外翻 17 例。两组一般资料具有可比性 ($P > 0.05$)。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准: ①符合营养性佝偻病诊断标准, 参照 2019 年版《儿科学》^[4]; ②年龄 1-4 岁; ③知情同意。排除标准: ①接受了可能影响疗效的治疗手段; ②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; ④ 3 个月参与了其他临床研究; ⑤研究者认为不适合。

1.3 治疗方法

两组均给予健康教育、饮食及奶粉补充, 1-2h 的日光照射、户外运动。对照组给予碳酸钙 D3 颗粒模拟袋包装, 每袋装含钙 0.25g, 维生素 D3 2.5μg (100IU); 研究组给予复方碳酸钙颗粒同样的模拟包装, 每袋含钙 0.3g, 维生素 D3 62.5IU。两组患儿均每日 1 袋 /d, 21d 为一疗程, 后停药 7d, 连续治疗 6 个疗程。

1.4 评价指标

于治疗 0、3、6 个月随访。生化指标: 治疗前后血清钙、25-羟维生素 D3 [25-(OH)D3]。有效率 / 复发率: 有效: 血钙 > 2.23mmol/L, 且血清 25-羟维生素 D3 > 30ng/mL 为有效, 骨骼畸形消失, 骨密度 Z > -1, 症状 / 体征消失; 好转: 血钙、血 25-(OH)D3 两项指标达到正常的 80% 以上, 但低于正常值, 骨骼畸形明显改善, 骨密度可能轻度不足, 但明显改善, 其他症状 / 体征 (枕秃、多汗) 明显好转。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, 骨骼畸形、骨密度、症状 / 体征改善有限。停药后复发: 停药 1 个月有效或好转患者血钙、

作者简介: 张常兴 (1987-), 男, 主治医师, 儿内科, 研究方向: 儿童营养保健。

投稿邮箱: sjzxyx88@126.com

万方数据

血 25-(OH)D3 项指标其中任何 1 项低于正常值 80% 或症状 / 体征再次出现视为复发。骨密度^[5]: $Z > -1$ 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。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。不良反应。

1.5 统计分析

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, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 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。

2 结果

2.1 血清生化指标

研究组血钙、25-(OH)D3 均有上升, 上升程度较对照组更 ($P > 0.05$)。

表 1 两组血清生化指标比较 ($\bar{x} \pm SD$)

项目	血钙 (mmol/L)		25-(OH)D3 (ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	1.36 \pm 0.41	1.65 \pm 0.42	16.53 \pm 5.18	22.78 \pm 5.74
研究组	1.40 \pm 0.51	2.09 \pm 0.38	16.62 \pm 6.14	28.74 \pm 6.25
t	0.221	3.765	0.186	5.923
P	0.842	0.032	0.922	0.017

2.2 有效率比较

治疗后, 研究组有效率为 76.1%, 对照组为 61.9%, 两组复发率分别为 9.5%, 23.8%。两组比较不具有统计学差异 ($P > 0.05$)。

表 2 两组临床疗效比较

组别	有效 (%)	好转 (%)	无效 (%)	停药后复发 (%)
研究组 ($n=21$)	16(76.1%)	4(19.0%)	1(4.7%)	2(9.5%)
对照组 ($n=21$)	13(61.9%)	3(14.2%)	5(23.8%)	5(23.8%)
χ^2	2.213			3.123
P	0.074			0.053

2.3 骨密度比较

研究组 Z 值为 -0.82 ± 0.32 , 对照组为 -1.28 ± 0.27 , 研究组中重度不足发生率为 4.7%, 对照组为 19.0%, 两组比较具有统计学差异 ($P < 0.05$)。

表 3 两组骨密度比较

组别	Z 值	正常	轻度不足	中 / 重度不足
研究组 ($n=21$)	-0.82 ± 0.32	14(66.7%)	6(28.5%)	1(4.7%)
对照组 ($n=21$)	-1.28 ± 0.27	5(23.8%)	12(57.1%)	4(19.0%)
t / χ^2	3.654			3.321
P	0.032			0.049

2.4 鸡胸、肋骨外翻消失情况

研究组 6 个月鸡胸消失时间、肋骨外翻消失时间较对照组更短 ($P < 0.05$), 研究组 6 个月鸡胸、肋骨外翻消失率高于对照组 ($P < 0.05$)。

表 4 两组鸡胸、肋骨外翻消失情况比较

组别	6 个月鸡胸消失时间 (m)	6 个月肋骨外翻消失时间 (m)	6 个月鸡胸消失人数 (%)	6 个月肋骨外翻消失人数 (%)
研究组	3.7 \pm 1.0	3.5 \pm 0.6	10(76.9%)	13(76.4%)
对照组	4.9 \pm 1.1	4.8 \pm 0.7	6(42.8%)	6(37.5%)
t / χ^2	3.654	3.715	3.474	5.142
P	0.038	0.032	0.048	0.028

2.5 不良反应

研究组便秘 2 例, 暖气 / 腹部不适 1 例, 对照组结石 1 例, 便秘 4 例, 恶心呕吐 1 例。除结石需要给予枸橼酸氢钠颗粒处理 14d, 其他不良反应无需处理, 两组无差异 ($P > 0.05$)。

3 讨论

营养性佝偻病 (Nutritional rickets, NR) 是由于儿童维生素 D 缺乏和 / 或钙摄入不足导致的软骨细胞分化障碍、生长板钙化及类软骨钙化障碍, 对婴幼儿生长发育极为不利, 还可引起低钙性心肌病, 甚至导致死亡。其不良影响会持续到成年时期, 引发诸如肌病、癫痫发作、肺炎、终生畸形和残疾、发育障碍等后遗症。营养性佝偻病临床症状体征主要表现为鸡胸、肋骨外翻、OX 型腿、骨发育不全、枕秃、卤门迟闭、乳牙延迟萌出, 患儿往往还表现为大量出汗、精神烦躁、夜晚啼哭、睡觉不安稳等, 部分患者如未得到及时或充足治疗, 往往遗留后遗症, 可能影响儿童的生长发育、骨骼畸形等^[6]。营养性佝偻病主要原因可能是维生素 D 缺乏、钙摄入量低或生物利用度不足, 引起患者钙、磷等物质代谢失调, 从而导致骨钙化不足, 进一步可能造成患者骨骼畸形的代谢性疾病。全球范围内, 维生素 D 和钙的缺乏非常常见, 这种缺乏会导致营养性佝偻病和骨软化, 对婴儿、儿童和青少年的健康、生长发育都会产生较大的影响, 而这种影响是致命性的, 还可能一直持续至成年。营养性佝偻病、骨软化和维生素 D、钙缺乏是全世界婴儿、儿童和青少年一个可预防的公共健康问题, 迫切需要实施国际佝偻病预防项目。2016 版营养性佝偻病防治全球共识根据血清 25(OH)D 水平把维生素 D 状况分为 4 个等级: 充足、不足、缺乏和中毒。清 25(OH)D $> 50 \sim 250$ nmol/L 为充足; $30 \sim 50$ nmol/L 为不足; < 30 nmol/L 为乏; > 250 nmol/L 为中毒。共识根据膳食钙摄入量, 将钙营养状况分为 3 种状况: 缺乏 < 300 mg/d; 不足 $300 \sim 500$ mg/d; 充足 > 500 mg/d^[7]。我国 2013 年版“中国居民膳食营养素参考摄入量”中的钙推荐摄入量分别为 0-6 个月和 6-12 个月的婴儿适宜钙摄入量分别是 200 和 250 mg/d, 满足 1-18 岁 98% 人群的钙推荐量为 $600 \sim 1000$ mg/d。膳食钙缺乏是造成儿童发生营养性佝偻病的主要原因。儿童膳食钙摄入量 < 300 mg/d 是独立于血清 25-(OH)D 水平的佝偻病患病危险因素, 而钙摄入量 > 500 mg/d 时, 未见营养性佝偻病发生^[8]。

目前临床常用的主要是钙剂 + 维生素 D 复方制剂, 主要包括碳酸钙 D3 颗粒、碳酸钙 D3 片、碳酸钙 D3 咀嚼片、小儿碳酸钙 D3 颗粒、复方碳酸钙颗粒等。其钙与维生素 D 的吸收大相径庭, 由于婴幼儿尤其是患有佝偻病的婴幼儿基础胃酸分泌不足, 对钙的吸收难度较大。且维生素 D3 化学性质不够稳定极易受到 pH 值的影响, 导致吸收差异较大。复方碳酸钙颗粒采用了二项创新的制药技术: (1) 络合技术, 使其体外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, 尤其适合基础胃酸分泌过少的人群, 如婴幼儿及慢性萎缩性胃炎患者, 且具有溶解结石的作用。 (2) 采用包合技术, 将维生素 D3 包含在碳酸钙中, 确保维生素 D3 在胃酸条件下, 可以稳定通过不受到破坏, 在肠道内吸收量更大, 是目前更为创新的制药技术^[9]。

本研究表明, 两组血钙、血磷、25-(OH)D3 均有显著上升, 研究组治疗后相比对照组血钙、25-(OH)D3 水平上升较对照组明显更高 ($P < 0.05$)。研究组有效率为 76.1%, 对照组为 61.9%, 复发率分别为 9.5%, 23.8%, 两组比较不具有统计学差异 ($P > 0.05$), 主要可能有样本量过小有关。另外研究组对骨密度改善, 促进骨骼畸形恢复, 疗效明显优于对照组 ($P < 0.05$), 两组治疗过程不良反应无明显差异 ($P > 0.05$)。分析两者疗效差异的原因可能与以下有关: (1) 由于采用络合技术, 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, 相比碳酸钙更易吸收; (2) 维生素 D3 被包含于环糊精中, 避免了胃酸的破坏; (3) 柠檬酸钙具有调节尿液 pH 值功能, 可以减少泌尿系统结石发生的可能。当然本研究样本量过小, 鸡胸、肋骨外翻的消失并未采用 MRI 进行评估, 因此应谨慎对待本研究的研究结果, 未来应该进一步扩大样本量, 采用更严谨的试验方法, 应用影像学指标评估疗效。

(下转第 235 页)

投稿邮箱: sjzxyx88@126.com

表 3 分析治疗依从性 [n(%)]

组别	完全依从	部分依从	不依从	依从性
对照组 (n=35)	12(34.29)	17(48.57)	6(17.14)	29(82.86)
观察组 (n=35)	16(45.71)	18(51.43)	1(2.86)	34(97.12)
χ^2	----	----	----	3.9683
P	----	----	----	0.0463

表 4 分析生活质量 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	躯体功能	生理功能	社会关系	精神状态
对照组 (n=35)	52.36 ± 6.21	48.28 ± 7.08	50.74 ± 5.74	46.95 ± 9.17
观察组 (n=35)	70.09 ± 2.69	68.25 ± 1.99	71.64 ± 2.52	80.25 ± 0.56
t	15.4991	16.0645	19.7240	21.4437
P	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000

3 讨论

对于老年胃癌患者而言,化疗药物属于热毒药物,损伤患者的正气和阴气,正气虚弱和气滞血瘀是主要的原因^[5]。从中医的角度来看,胃癌属于“胃脘痛”“积聚”范畴,部分患者实施化疗后脾胃异常运作,危害较大^[6]。因此,需提高其重视程度,实施安全有效的治疗方案,从而改善患者的预后。在临床的治疗过程中,健脾补肾、滋阴养血是主要治疗目的,可减少患者消化道毒副作用^[7]。给予老年胃癌化疗患者四君子汤加减治疗,对其预后改善具有非常重要的作用。

本文研究可以发现,分析治疗效果,和对照组(80.00%)相比,观察组(97.14%)更高, $P < 0.05$ 。由此可见,在老年胃癌患者化疗之后,使用四君子汤加减治疗方案,能够有效调理患者的脾胃,保证机体气血正常运行,从而改善患者脾胃气虚兼痰湿证,患者的胸脘痞闷、面色萎黄症状有所提高,提高了整体治疗效果^[8]。分析毒副反应发生率,和对照组(20.00%)相比,观察组(2.86%)更低, $P < 0.05$ 。可以发现实施四君子汤加减治疗,其中,党参具有健脾养胃、甘温益气的作用,白术能够益气助运、健脾燥湿,茯苓的健脾渗湿效果较好,甘草具有补脾益气、健脾胃、调和诸药之效。老年胃癌术后化疗患者连续使用四君子汤,患者呕吐、泛酸及食欲下降等消化道毒副反应明显减少,效果显著。一般情况下,四君子汤的剂量为 250mL/次,提高了化疗的安全性。分析治疗依从性,和对照组(82.86%)相比,观察组(97.12%)更高, $P < 0.05$ 。表明实施中医治疗方案,患者机体的耐受性比较高,患者的治疗依从性明显升高。观察组躯体功能(70.09 ± 2.69)、生理功能(68.25 ± 1.99)、社会关系(71.64 ± 2.52)、精神状态(80.25 ± 0.56)等评分较对照组更高, $P < 0.05$ 。究其原因,在老年胃癌术后化疗患者实施四君子汤加减治疗方案,患者的毒副反应消退后,能够正常进食,患者机体素质有所提高,很大程度上改善了患者的预后。通

过四君子汤治疗方案,根据患者的实际情况,对药物进行调整,可提高患者机体适应性,患者的生存质量进一步提高。针对老年胃癌术后化疗患者实施全面的调理方法,减少机体应激反应,能够缓解患者的生理不适,很大程度上提高了治疗效果。在实际的治疗过程中,患者服用四君子汤,脾胃动力不足积极胃液过多分泌等现象改善,胃肠道的吸收能力增强,对患者的消化系统黏膜具有保护作用,缩短了住院时间,很大程度上降低了患者的经济负担和心理压力。在治疗期间,及时补充患者身体所需营养物质,能够有效提高中西医结合治疗效果,进一步提高了治疗有效性。

综上所述,针对老年胃癌术后化疗患者开展四君子汤治疗方案,在提高化疗效果的同时,降低了并发症的发生率,效果显著。

参考文献

- [1] 潘萍,钟妙文,叶慧青,等.四君子汤加减对结肠癌化疗后毒副反应影响分析[J].内蒙古中医药,2018,037(006):61-62.
- [2] 高素梅.半夏泻心汤联合四君子汤治疗化疗消化道反应的临床价值分析[J].大家健康(下旬版),2016,010(009):44-44.
- [3] 宋媛媛.半夏泻心汤联合四君子汤治疗化疗消化道反应的临床观察[J].陕西中医,2016,37(005):578-579.
- [4] 石亮,杨健,徐丹.基于气机论治四君子汤加减对非糜烂性胃食管反流中抗Hp的影响[J].世界中医药,2018,13(12):74-77.
- [5] 关欣,杜成,郑振东.口服营养补充剂对胃癌患者辅助化疗期间营养状况及化疗相关毒副反应耐受性的影响[J].现代肿瘤医学,2020,29(14):80-83.
- [6] 张艳,沈建军,沈琦,等.胃癌术后同步放化疗与单纯化疗疗效及毒副反应的Meta分析[J].中国临床新医学,2019,12(04):396-401.
- [7] 郑利军.当归补血汤在肿瘤术后辅助治疗对临床疗效及消化道反应的影响研究[J].现代消化及介入诊疗,2018,06(01):18-18.
- [8] 颜宏锐,朱煥明.四君子汤加减治疗老年胃癌术后化疗患者消化道毒副反应临床观察[J].湖北中医药大学学报,2019,025(3):92-94.

(上接第 233 页)

参考文献

- [1] Chanchlani R, Nemer P, Sinha R, et al. An Overview of Rickets in Children[J]. Kidney International Reports,2020,5(7):980-990.
- [2] 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.
- [3] 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(01):3-4.
- [4] 王卫平,孙磊,常立文,等.儿科学[M].北京:人民卫生出版社,2019,122-125.
- [5] 植紫晴.6527 例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.
- [6] 金贞爱,金正勇.佝偻病的诊治研究进展[J].中国妇幼保健,2010,25(28):4161-4164.
- [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] 苏宜香.《中国居民膳食营养素参考摄入量,2013 版》儿童相关 DRIs 修订要点解读[J].中国儿童保健杂志,2015,23(07):673-675.
- [9] Chen H D, Chen Y P, Xie R, et al. Absorption Characteristics of Novel Compound Calcium Carbonate Granules: Effects of Gastric Acid Deficiency and Exogenous Weak Acids[J]. Current Medical Science,2019,39(2):337-342.

投稿邮箱: sjzxyx88@126.com