

## · 药物与临床 ·

## 复方碳酸钙颗粒治疗营养性佝偻病的前瞻性随机对照研究

姜静静

(临河人民医院, 内蒙古 巴彦淖尔 015000)

**摘要:** 目的 评价复方碳酸钙颗粒治疗佝偻病的临床疗效与安全性。方法 入组 84 例佝偻病患儿, 两组均给予相似的饮食、运动、日光干预, 研究组 42 例, 给予复方碳酸钙颗粒治疗, 对照组 42 例, 给予碳酸钙 D3 颗粒治疗, 两组 1 袋/d, 1 日/次, 21d 一疗程, 两组连续治疗 6 个疗程, 评价两组药物治疗疗效与安全性。结果 研究组相比对照组血钙、25-(OH)D3 水上升较对照组明显更高 ( $P < 0.05$ )。研究组有效率为 80.9%, 对照组为 69.0%, 复发率分别为 9.5%、19.0%, 两组比较具有统计学差异 ( $P < 0.05$ )。研究组骨密度 Z 值明显更高, 鸡胸、肋骨外翻消失时间较对照组更短 ( $P < 0.05$ )。两组不良反应不具有统计学差异 ( $P > 0.05$ )。

**结论** 复方碳酸钙颗粒治疗佝偻病疗效可能优于碳酸钙 D3 颗粒, 安全性相似。

**关键词:** 复方碳酸钙; 碳酸钙 D3; 营养性佝偻病; 儿童

**中图分类号:** R591.44 **文献标识码:** B **DOI:** 10.3969/j.issn.1671-3141.2021.23.088

**本文引用格式:** 姜静静. 复方碳酸钙颗粒治疗营养性佝偻病的前瞻性随机对照研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2021, 21(23): 222-223, 225.

## A Prospective Randomized Controlled Study of Compound Calcium Carbonate Particles in the Treatment of Rickets

JIANG Jing-jing

(Linhe People's Hospital, Bayannaor Inner Mongolia 015000)

**ABSTRACT: Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of compound calcium carbonate particles in the treatment of rickets. **Methods** Eighty-four children with rickets were enrolled. Both groups were given similar diet, exercise, and daylight interventions. 42 cases in the study group were treated with compound calcium carbonate particles, and 42 cases in the control group were treated with calcium carbonate D3 particles. Both 1 bag/d, 1 day/time, 21 days for a course of treatment, the two groups were treated for 6 consecutive courses, and the efficacy and safety of drug treatment in the two groups were evaluated. **Results** The increase of blood calcium and 25-(OH)D3 water in the study group was significantly higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The effective rate was 80.9% in the study group, 69.0% in the control group, and the recurrence rates were 9.5% and 19.0%, respectively. There was a statistical difference between the two groups ( $P < 0.05$ ). The bone density Z value of the study group was significantly higher, and the disappearance time of chicken breast and rib valgus was shorter than that of the control group ( $P < 0.05$ ). There was no statistical difference in adverse reactions between the two groups ( $P > 0.05$ ).

**Conclusion** Compound calcium carbonate particles may be more effective than calcium carbonate D3 particles in treating rickets, with similar safety.

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

## 0 引言

营养性佝偻病 (Nutritional rickets, NR) 是由于儿童维生素 D3 缺乏和/或钙摄入量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<sup>[1]</sup>。临床上早诊断、及早干预、预防治疗是儿童佝偻病最为重要的处理手段, 目前佝偻病主要治疗方法包括<sup>[2]</sup>: (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, 根据个别案例表现实际差异较大, 尚不清楚常用钙维生素 D3 复方制剂的差异性, 因此本研究基于此开展, 评估复方碳酸钙颗粒、碳酸钙 D3 颗粒的疗效与安全性。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

2018 年 7 月至 2020 年 7 月, 采用前瞻性、随机对照方法纳入 84 例小儿营养性佝偻病。研究组 42 例, 年龄 ( $2.48 \pm 1.14$ ) 岁, 男/女比例 20/22, 病程 ( $0.71 \pm 0.33$ ) 月, 合并鸡胸 29 例, 合并肋骨外翻 31 例。对照组 42 例, 年龄 ( $2.47 \pm 1.32$ ) 岁, 男/女比例 21/21, 病程 ( $0.74 \pm 0.35$ ) 月, 合并鸡胸 28 例, 合并肋骨外翻 33 例, 2 组病例一般资料具有可比性 ( $P > 0.05$ )。

本研究已获取医院医学伦理委员会批准。入选标准: 纳入标准: ①符合《儿科学》<sup>[3]</sup> 小儿营养性佝偻病诊断标准; ②年龄 1-6 岁; ③知情同意; ④病情评估为中、重度 (表现为出现鸡胸、肋骨外翻症状, 或骨密度为中重度不足)。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、VD 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 治疗方法

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 0.25g, 维生素 D3 2.5ug (100IU)), 每日 1 袋/d, 1 次/日, 两组, 21d 为一疗程, 后停药 7d, 连续治疗 6 个疗程。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 0.3g, 维生素 D3 362.5IU)。两组患儿均每日 1 袋/d, 1 次/日; 两组均给予健康教育、饮食干预、营养补充, 日光照射, 户外运动。

### 1.3 观察指标及评价标准

于治疗 0、3、6、12 个月随访并记录相关资料。(1) 生化指标: 包括血清钙、血清 25-羟维生素 D3 [25-(OH)D3]。(2) 有效率: 以血清钙  $> 2.25 \text{ mmol/L}$  且血清 25-羟维生素 D3  $> 30 \text{ ng/mL}$  为标准为有效, 两项指标达到正常指标的 80%, 低于正常值视为好转, 两个指标均其中 1 个指标低于正常值 80% 视为无效, 停药后复发: 停药 1 个月有效或好转患者 2 项指标其

作者简介: 姜静静 (1984-), 女, 主治医师。

投稿邮箱: sjzxyx88@126.com

万方数据

中任何 1 项低于正常值 80% 视为复发。(3) 骨密度<sup>[4]</sup>: 参照 Sunlight 公司提供的同年龄、同性别的亚洲儿童数据库进行骨密度程度分级(Z 值): 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: 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: 记录患儿结石发、便秘发生等与补钙密切相关的不良反应。

1.4 统计学方法

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 ± 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  $\chi^2$  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、血 25-(OH)D3 水平较对照组明显更高 (P<0.05) (见表 1)。

	血钙水平 (mmol/L)	25-(OH)D3 (ng/mL)
对照组 (n=42)	1.41 ± 0.52	23.89 ± 7.74
研究组 (n=42)	1.69 ± 0.47	29.74 ± 8.34
t	4.72	6.121
P	0.018	0.007

2.2 有效率比较

治疗后, 研究组有效率为 80.9%, 对照组为 69.0%, 复发率分别为 9.5%、19.0%, 两组比较具有统计学差异 (P<0.05) (见表 2)。

2.3 骨密度、骨骼畸形比较

研究组骨密度 Z 值高于对照组, 两具有统计学差异 (P<0.05) (见表 3)。

2.4 不良反应

两组结石 (2.4%vs4.7%, P=0.865)、便秘 (4.7%vs14.2%, P=0.075)、暖气 / 腹部不适 (4.7%vs2.4%, P=0.865), 呕心 / 呕吐 (2.4%vs2.4%)、高钙血症 (2.4%vs2.4%) 发生率不具有差异 (P>0.05), 除结石需要给予枸橼酸氢钠颗粒处理 14d, 其他反应停药即可消失。

组别	有效 (%)	好转 (%)	无效 (%)	停药后复发 (%)
研究组 (n=42)	34 (80.9%) &	7 (16.7%)	1 (2.4%)	4 (9.5%) &
对照组 (n=42)	29 (69.0%)	9 (21.4%)	4 (9.5%)	8 (19.0%)
$\chi^2$	4.82			5.49
P	0.0364			0.0215

注: & 治疗后两组比较 P<0.05, && 治疗后两组比较 P<0.01

组别	Z	6 个月鸡胸消失时间 (m)	6 个月肋骨外翻消失时间 (m)
研究组 (n=42)	-0.73 ± 0.41&	3.5 ± 1.2	3.4 ± 0.6
对照组 (n=42)	-1.22 ± 0.18	4.5 ± 1.4	4.6 ± 0.4
t	5.17	4.17	5.74
P	0.016	0.0402	0.032

注: & 治疗后两组比较 P<0.05, && 治疗后两组比较 P<0.01

3 讨论

中国流行病学研究提示, 中国大陆营养性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 5%-10%; (2) 农村发病率趋势略有增长趋势, 患病率约 10%-20%; (3) 营养性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<sup>[6]</sup>。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、睡眠不安稳等, 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、美观等<sup>[6-7]</sup>。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为 0-6 个月和 6-12 个月的婴儿适宜钙摄入量分别是 200 和 250mg/d, 满足 1-18 岁 98% 人群的钙推荐量为 600-1000mg/d。基于我国儿童的膳食习惯和钙元素摄入状况, 膳食钙缺乏是造成中国儿童发生营养性佝偻病的主要原因。儿童膳食钙摄入量 <300mg/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 >500mg/d 时, 未见营养性佝偻病发生。因此早期、及时采用维生素 D 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, 从食物中获得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<sup>[8-9]</sup>。目前儿童临床常用的是钙剂 + 维生素 D 复方制剂, 主要包括碳酸钙 D3 颗粒, 复方碳

酸钙 D3 颗粒、小儿碳酸钙 D3 颗粒三种。根据临床个别案例显示, 不同钙与维生素 D3 制剂的吸收大相径庭。主要原因可能是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, 因此钙的水溶性很关键, 另外维生素 D3 化学性质不够稳定极易受到 PH 值的影响, 胃酸 PH 一般分布于 2.5-4.5, 酸性环境可能破坏维生素 D3, 从而导致吸收差异较大。

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, 相比普通碳酸钙颗粒明显更易吸收, 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) 包合技术, 将维生素 D3 包合在碳酸钙中, 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, 可能是目前更为先进的制剂技术<sup>[10]</sup>。

本研究结果提示研究组血钙、25-(OH)D3 均有显著上升, 且上升幅度更明显 (P<0.05)。研究组相对照组有效率更高, 复发率更低, 说明复方碳酸钙颗粒临床疗效更优。另外复方碳酸钙颗粒改善骨密度、骨骼畸形也显著优于碳酸钙 D3 颗粒。分析其可能存在原因可能是二个方面因素: (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, 相比普通碳酸钙更易吸收; (2) 维生素 D3 被包合于柠檬酸钙

(下转第 225 页)

投稿邮箱: sjzxyx88@126.com

### 3 讨论

#### 3.1 吸入气体前后疼痛的评级结果分析

稀释氧化亚氮吸入前,对布氏杆菌病患者进行 VRS 评级,其中 0 级 0 人, I 级 0 人, II 级 152 人, III 级 48 人;稀释氧化亚氮吸入后,进行 VRS 评级后,其中 0 级 77 人, I 级 123 人, II 级 0 人, III 级 0 人。VRS 疼痛评级越高,疼痛程度越严重。从 VRS 评级结果分析,稀释氧化亚氮吸入后疼痛评级结果与吸入前的疼痛评级结果有统计学意义。

#### 3.2 吸入气体前后心率、血压及血氧饱和度的变化分析

参加本次试验人员共计 20 人,每人吸入气体共计 10 次,稀释氧化亚氮吸入前后的心率、收缩压和舒张压数据统计结果均为  $P < 0.05$ ,具有统计学意义。中度以上疼痛可以伴有心率增快,血压增高反应<sup>[4]</sup>,从吸入稀释氧化亚氮前后心率和血压等生理指标的统计结果显示,吸入稀释氧化亚氮后,可以改善患者的疼痛程度。

血氧饱和度数据统计结果为  $P > 0.05$ ,无统计学意义。说明吸入稀释氧化亚氮气体对患者的血氧饱和度没有显著影响。稀释氧化亚氮镇痛技术主要是通过中枢神经递质释放及神经传导的抑制作用,改变离子通道的通透性,以实现镇痛镇静效果,具有见效快、消失快的特点<sup>[5]</sup>,对人体的呼吸道不造成任何刺激,也不会与血红蛋白结合,对心、肝、肺、肾等器官均无损害,一直被应用于术中疼痛及焦虑情绪的缓解中,并逐渐扩展至分娩、口腔治疗以及侵入性的内镜检查等医学领域中<sup>[6]</sup>。

### 4 结论

**4.1** 目前人布氏杆菌病的治疗手段以抗菌治疗为主要措施,但易耐药,不易根治,复发率高,不良反应多<sup>[7]</sup>。国内外研究证实四环素类<sup>[8]</sup>,多西素-氧氟沙星<sup>[9]</sup>,复方甘草酸苷、左氧氟沙星、多西环素三药联合<sup>[10]</sup>,多西环素联合复方甘草酸苷<sup>[11]</sup>,利福平联合多西环素<sup>[12]</sup>,各种治疗方案对于治疗布氏杆菌病都有很好的疗效。2017 年丁枫等人对布病抗生素治疗的 Meta 分析显示:双抗治疗的基础上再增加一种抗生素可以提高治疗效果,不良反应率没有明显升高<sup>[13]</sup>。

**4.2** 稀释氧化亚氮作为一种无色、无刺激性、带有甜味以及化学性能相对稳定的惰性气体,其在应用中可通过对中枢神经起到抑制而达到术中镇静的目的,该气体的毒性相对较小且不与血红蛋白产生结合反应,并对心肺肝肾无损害,因此可作为临床使用的镇痛麻醉剂。氧化亚氮在吸入后可

在患者体内快速显效,在 1min 时间内基本可产生镇痛、镇静的作用,在停止吸入后,也能于 5min 经肺部快速排除出体外,并且作用消失<sup>[14-15]</sup>。目前我国布病疫情形势严峻,发病率逐年上升,已成为重要的公共卫生问题之一<sup>[16]</sup>。病原体侵入人体后能引起全身多个系统的损害,其中疼痛是急性期患者最主要的症状,本次研究结果显示,吸入稀释氧化亚氮可以有效改善布氏杆菌病患者的急性疼痛,而且不影响患者的血氧饱和度。

综上所述,稀释氧化亚氮吸入镇痛用于改善布氏杆菌病患者急性期疼痛安全有效,值得推广。

### 参考文献

- [1] 曾令佳,杨雯雯,帖萍,等.山西省医疗机构 2015 年布鲁氏菌病诊断与报告质量调查[J].中华流行病学杂志,2017,38(11):1480-1483.
- [2] 肖晗洋,刘思雨,尹婧夷,等.布病研究进展[J].当代畜牧,2019,14:30-32.
- [3] 邹洋,冯曼玲,王非,等.布氏杆菌药物治疗现状分析[J].中国全科医学,2012,15(20):2332-2335.
- [4] 孙玉梅,张立力.健康评估[M].第 4 版.北京:人民卫生出版社,2017:23.
- [5] 徐胜浩,岳辉,李清峰,等.笑气清醒镇静镇痛与丙泊酚静脉麻醉用于胃镜检查的临床价值比较研究[J].中华消化内镜杂志,2014,31(11):645-649.
- [6] 陈昊,罗洪,黄光磊,等.氧化亚氮镇静在儿童牙科畏惧症患者治疗中的效果[J].实用口腔医学杂志,2014(2):251-253.
- [7] 王栋才,赵新芳,白贺霞.人布氏杆菌病的治疗研究进展[J].中国中医药现代远程教育,2018,16(11):147-149.
- [8] SOLERA. Update on brucellosis:therapeutic challenges[J]. Int Antimicrob Ag,2010,36(1):18-20.
- [9] Karabay O,Sencan I,Kayas D,et al. Ofloxacin plus rifampicin versus doxycycline plus rifampicin in the treatment of brucellosis:arandomized clinical trial[J]. BMC Infect Dis,2014,4(1):8-16.
- [10] 王海波,刘海春,王振清.复方甘草酸苷联合西药治疗慢性布氏杆菌病[J].吉林中医药,2015,35(2):164-166.
- [11] 路慎国.多西环素联合复方甘草酸苷治疗布氏杆菌 30 例临床分析[J].临床医药文献电子杂志,2017,4(68):13278-13279.
- [12] 邓莉莉,张君艳.利福平联合多西环素治疗布氏杆菌病的临床疗效观察[J].中外女性健康研究,2016(9):222-221.
- [13] 丁枫,周玉美,郑源强,等.布病抗生素治疗的 Meta 分析[J].中国免疫学杂志,2017,33(5):726-733.
- [14] 鹿训雷,李利,刘诚,等.一氧化二氮吸入用于老年患者无痛胃镜检查的效果及安全性[J].中国老年学杂志,2015(5):1210-1212.
- [15] 王泽军,蔡晓辉,张秋凤,等.氧化亚氮吸入在结肠镜检查中的应用[J].中华消化内镜杂志,2003,20(5):342-343.
- [16] Lai S,Zhou H,Xiong W,et al. Changing epidemiology of human brucellosis,China,1955-2014[J]. Emerg Infect Dis,2017,23(2):184-189.

(上接第 223 页)

中,避免了胃酸的破坏。因此综上所述,本研究提示复方碳酸钙颗粒可能是目前临床上更适合佝偻病的复方制剂。

### 参考文献

- [1] R Chanchlani R, Nemer P, Sinha R, et al. An Overview of Rickets in Children[J]. Kidney International Reports,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(01):3-4.
- [3] 王卫平,孙银,常立文,等.儿科学[M].北京:人民卫生出版社,2019:122-125.
- [4] 植紫晴.6527 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.

- [6] 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.
- [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,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.
- [9] 秦锐.中国儿童钙营养专家共识(2019 年版)[J].中国妇幼保健研究,2019,30(03):262-269.
- [10] ChenHD, ChenYP, XieR, et al. Absorption Characteristics of Novel Compound Calcium Carbonate Granules: Effects of Gastric Acid Deficiency and Exogenous Weak Acids[J]. Current Medical ence,2019,39(2):337-342.