

钙剂联合维生素 D₃ 治疗小儿营养性佝偻病的临床研究

苏良杰¹ 祝同舒² 刘晓琳²

1. 泉州市医院, 福建 泉州 362002

2. 泉州市妇女儿童医院, 福建 泉州 362002

摘要: 目的: 回顾性研究方法评价钙剂联合维生素 D₃ 治疗中重度营养性佝偻病的疗效与安全性。方法: 入组 348 例营养性佝偻病患儿, 其中观察组 224 例给予碳酸钙 D₃ 颗粒, 研究组 124 例给予复方碳酸钙颗粒及其他营养治疗药物, 两组随访。结果: 研究组血钙水平、25-(OH)D₃ 水平较对照组更高 (P<0.05)。研究组有效率为 70.1%, 复发率为 7.2%, 对照组分别为 63.8%、11.1%, 两组比较有统计学差异 (P<0.05)。骨密度检测显示研究组对 Z 值得改善优于对照组 (P<0.05)。两组比较具有统计学差异 (P>0.05)。两组主要不良反应轻微, 不具有统计学差异 (P>0.05)。结论: 复方碳酸钙颗粒治疗营养性佝偻病相比碳酸钙 D₃ 颗粒有效率更高, 复发率更低, 不良反应发生率相似。

关键词: 复方碳酸钙; 碳酸钙 D₃; 佝偻病; 临床研究

Clinical study of calcium combined with vitamin D₃ in the treatment of nutritional rickets in children

Su Liangjie

Quanzhou People's Hospital, Quanzhou, 362002 2. Quanzhou Women and Children's Hospital, Quanzhou, 362002

Abstract: Objective: Retrospective research method to evaluate the efficacy and safety of calcium combined with vitamin D₃ in the treatment of moderate to severe nutritional rickets. Methods: 348 children with nutritional rickets were enrolled, of which 224 cases in the observation group were given calcium carbonate D₃ particles, and 124 cases in the study group were given compound calcium carbonate particles and other nutritional therapy drugs. The two groups were followed up. Results: The blood calcium level and 25-(OH)D₃ level of the study group were higher than those of the control group (P<0.05). The effective rate of the study group was 70.1%, the recurrence rate was 7.2%, and the control group were 63.8% and 11.1% respectively. There was a statistical difference between the two groups (P<0.05). Bone density testing showed that the Z value improvement of the study group was better than that of the control group (P<0.05). There was a statistical difference between the two groups (P>0.05). The main adverse reactions between the two groups were mild and there was no statistical difference (P>0.05). Conclusion: Compared with calcium carbonate D₃ particles in the treatment of nutritional rickets, compound calcium carbonate particles are more effective, have a lower recurrence rate, and have a similar incidence of adverse reactions.

Keywords: compound calcium carbonate; calcium carbonate D₃; rickets; clinical research

营养性佝偻病主要原因是钙摄入量过低和(或)维生素 D 缺乏所致的生长发育障碍疾病, 多见于 4 个月-5 岁的婴幼儿。对于儿童营养性佝偻病的干预, 应重在预防, 且应该全程管理预防。目前防治手段主要包括: (1) 孕妇保健, 多摄入含钙、磷、维生素 D 丰富的食物, 多参加户外运动, 接受阳光照射, 同时应鼓励母乳喂养; (2) 婴-幼儿-学龄期儿童均应有一定的户外运动、阳光照射、摄入含钙、磷、维生素 D 丰富的食物; (3) 如上述干预无效, 应给与患儿直接补充维生素 D、钙剂^[1-2]。复方碳酸钙颗粒是近年上市的新型钙剂-维生素 D₃ 复方制剂, 采用了络合技术, 与水混合后迅速转化为柠檬酸钙络合物并释放出 CO₂, 柠檬酸钙络合物溶解度显著好于碳酸钙, 且无需依赖胃酸分解, 但目前临床缺乏相关医学证据, 本研究基于此评价其与传统药物碳酸钙 D₃ 颗粒的疗效与安全性, 报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

于 2017 年 1 月-2020 年 4 月选取我院就诊的 348 例营养性佝偻病患儿作为研究对象。纳入标准: ①诊断标准参照 2019 年人民卫生出版社《儿科学》^[3], 年龄 1-5 岁; ②血钙降低, 血磷明显降低, 血清 25(OH)D₃ 下降 (<20ng/ml); ③患儿出现枕秃、囟门迟闭、鸡胸、肋骨外翻等现象, 多汗(与室温无关)、睡眠不安稳, 夜晚啼哭等现象。排除标准: ①患儿服用了其他维生素 D、钙剂; ②伴有先天性心脏病、肾病、肝病等基础疾病。对照组 224 例, 年龄 4.24±1.18 岁, 男女比例 147/77, 病程 4.29±1.73 月, 0 型/X 型腿发生例数为 17/31, 鸡胸/肋骨外翻例数为 92/79。研究组 124 例, 年龄 3.95±1.12 岁, 男女比例 78/46, 病程 4.36±1.68, 0 型/X 型腿发生例数为

7/12, 鸡胸/肋骨外翻例数为 47/37, 两组一般资料比较无明显的统计学差异 (P>0.05)。

1.2 治疗方法

两组均给予健康教育、营养补充, 日光照晒, 户外运动等医嘱。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)), 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 62.5IU)。两组患儿均每日 1 袋/d, 1 次/日。21d 为一疗程, 后停药 7d, 连续治疗 6 个疗程。

1.3 评价指标

于治疗 0、3、6 个月随访并记录相关资料。(1) 血钙、血 25-羟维生素 D₃ 水平: 包括血清钙、血 [25-(OH)D₃]; (2) 有效率: 有效: 血钙 > 2.23mmol/L 且血清 25-羟维生素 D₃ > 30ng/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。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。停药后复发: 停药 1 个月有效或好转患者血钙、血 25-(OH)D₃ 2 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。(3) 骨密度^[4]: 采用超声骨密度仪检测 (以色列毕美特 Sunlight 0minisense7000 型), 每日进行系统质量效验, 保证误差在 3% 以内, 一般 3 岁以下选择左侧胫骨中段, 3 岁以上选择桡骨远端作为评估点, 连续 3 次检测, 最终测量结果为 3 次平均值, 同时生成 Z 值, 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) 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 数据处理

采用 SPSS17.0 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 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 血钙、25-(OH)D₃水平

治疗前,两组血钙、25-(OH)D₃水平无明显差异($P>0.05$)。治疗 6 个疗程后,研究组血钙水平、25-(OH)D₃水平较对照组更高($P<0.05$)。

表 1 两组血清生化指标比较

组别	对照组	研究组	t	P
血钙 (mmol/L)	1.48±0.27	1.99±0.32	4.156	0.021
25-(OH)D ₃ (ng/ml)	25.40±4.72	29.23±4.74	4.921	0.014

2.2 有效率比较

研究组有效率为 70.1%,复发率为 7.2%,对照组分别为 63.8%、11.1%,两组比较有统计学差异($P<0.05$)。

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=124)	87 (70.1%)	30 (24.2%)	7 (5.6%)	9 (7.2%)
对照组 (n=224)	143 (63.8%)	60 (27.6%)	21 (9.3%)	25 (11.1%)
χ^2	3.772			3.552
P	0.031			0.041

2.3 骨密度比较

研究组 Z 值为-0.95±0.20,对照组为-1.38±0.21,两组骨密度中重度不足发生率分别为 4.8%、20.0%,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	正常	轻度不足	中/重度不足
研究组 (n=124)	-0.95±0.20	75 (60.4%)	40 (32.2%)	6 (4.8%)
对照组 (n=224)	-1.38±0.21	112 (50.0%)	79 (35.3%)	45 (20.0%)
t/χ^2	3.721			5.192
P	0.033			0.012

2.4 不良反应

研究组便秘 3 例,嗝气/腹部不适 7 例,呕心/呕吐 1 例,高钙血症 1 例。对照组结石 4 例,便秘 14 例,呕心/呕吐 4 例,高钙血症 4 例。两组比较无明显差异($P>0.05$)。

3 讨论

流行病学研究显示,全球营养性佝偻病患病率可能在 3%-10%左右,且与经济发达程度有关,北美营养性佝偻病患病率约 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%^[6]。营养性佝偻病是儿童生长发育过程中常见病,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,引发骨骼生长障碍,即营养性佝偻病。营养性佝偻患儿往往机体抵抗力低下,

易并发腹泻、贫血、反复呼吸道感染,进一步影响儿童的生长发育。营养性佝偻病对儿童最大的危害可能是其导致骨骼畸形,较大一部分营养性佝偻病患儿往往会出现鸡胸、肋骨外翻、手足镯、O 型腿、X 型腿^[6]。一项流行病学调查显示,中重度营养性佝偻病鸡胸发生率达 50%-60%,肋骨外翻发生率 70%-80%,O 型腿、X 型腿发生率 20%-30%^[7]。

营养性佝偻病是一种可防可治的疾病,主要原则是早诊断、早干预。目前营养性佝偻病的防治方案包括^[8]:①适量富含钙和维生素 D 食物摄入和充足的阳光照射;②怀孕期间补充富含维生素 D、钙、磷等营养物质并且多晒太阳,并进行适当的户外运动;③科普宣传,尤其是怀孕期、哺乳期妇女,宣传母乳喂养的好处。④口服钙剂、维生素 D 制剂。复方碳酸钙颗粒是一种创新的钙剂+维生素 D₃的复方制剂,采用了络合技术、包合技术保障了更易溶解、吸收的钙,也保证了维生素 D₃定向安全到达肠道吸收,是更适合与婴幼儿这类基础胃酸分泌缺乏患者^[9]。

本研究提示研究组相比对照组,血钙水平、25-(OH)D₃水平较高($P<0.05$),有效率更高,复发率更低,骨骼畸形改善、骨密度改善均明显更优,且治疗过程中发现复方碳酸钙颗粒对结石的影响可能更小。分析其可能的原因是,复方碳酸钙颗粒溶于水转化为柠檬酸钙络合物,水溶解度更高,吸收更好,其次成份中的维生素 D₃被环糊精包合后,不易被破坏,稳定性更好,且柠檬酸盐进入尿液中,升高尿液 pH 值,且枸橼酸盐进入尿液后与尿液中的钙结合形成柠檬酸钙络合物,极易溶于水,因此有助于防止结石的发生^[10]。

综上所述,复方碳酸钙颗粒治疗营养性佝偻病有效、安全,且可能优于碳酸钙 D₃颗粒,是值得推广的钙剂+维生素 D 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,孙锟,常立文,等. 儿科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2019 (1): 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,沈芳荣,虞晴,李冰燕,张增利. 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]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 (06): 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,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]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 Science, 2019, 39 (2): 337-342.
 作者简介:第一作者:苏良杰(1987),男,本科,主治医师,研究方向,儿童营养保健。