

维 D 钙咀嚼片联合依替膦酸二钠治疗骨质疏松症的临床研究

杨洪伟, 王勤*, 李向洋, 薛华伟

南通大学附属南通第三医院 骨科, 江苏 南通 226000

摘要: **目的** 探讨维 D 钙咀嚼片联合依替膦酸二钠治疗骨质疏松症的临床疗效。**方法** 选取 2018 年 1 月—2021 年 12 月南通大学附属南通第三医院骨科诊疗的 120 例骨质疏松患者, 按照随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各 60 例。对照组患者口服依替膦酸二钠片, 0.2 g/次, 2 次/d。治疗组在对照组的治疗基础上口服维 D 钙咀嚼片, 1 片/次, 2 次/d。两组用药 8 周。观察两组的临床疗效, 比较两组症状改善时间、骨代谢指标和血清炎症因子水平。比较两组不良反应情况。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率为 98.33%, 显著高于对照组的 85.00% ($P < 0.05$)。经治疗, 治疗组出现腰痛、背痛、胸闷、肌肉痛改善时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者碱性磷酸酶 (BAP)、骨钙素 (N-MID) 均显著升高, 而 β -胶原片段 (β -CTX) 显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组骨代谢指标改善优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转化生长因子- β (TGF- β 1) 水平均较治疗前显著降低, 而血管内皮生长因子 (VEGF) 升高 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清学指标改善优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组不良发生发生率是 5.02%, 显著低于对照组的 11.67% ($P < 0.05$)。**结论** 维 D 钙咀嚼片联合依替膦酸二钠治疗骨质疏松症效果确切, 能有效改善患者症状, 改善机体骨代谢, 调节机体血清学指标, 值得借鉴和推广。

关键词: 维 D 钙咀嚼片; 依替膦酸二钠片; 骨质疏松症; 症状改善时间; 碱性磷酸酶; 血管内皮生长因子

中图分类号: R9285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)01-0159-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.01.026

Clinical study of Calcium Supplement with Vitamin D Chewable Tablets combined with etidronate disodium in treatment of osteoporosis

YANG Hong-wei, WANG Qin, LI Xiang-yang, XUE Hua-wei

Department of Orthopedics, The Third Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226000, China

Abstract: Objective To investigate the effect of Calcium Supplement with Vitamin D Chewable Tablets combined with etidronate disodium in treatment of osteoporosis. **Methods** A total of 120 patients with osteoporosis treated in the Department of Orthopedics of Nantong Third Hospital Affiliated to Nantong University from January 2018 to December 2021 were selected and divided into control group and treatment group according to random number table method, with 60 cases in each group. Patients in the control group were *po* administered with Etidronate Disodium Tablets, 0.2 g/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Calcium Supplement with Vitamin D Chewable Tablets on the basis of the control group, 1 tablet/time, twice daily. Both groups were treated for 8 weeks. The clinical efficacy of the two groups was observed, and the improvement time of symptoms, bone metabolism indexes and serum inflammatory factors were compared between the two groups. The adverse reactions of the two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 98.33%, which was significantly higher than that of the control group 85.00% ($P < 0.05$). After treatment, the improvement time of lumbago, back pain, chest tightness, muscle pain and other symptoms in the treatment group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, alkaline phosphatase (BAP) and osteocalcin (N-MID) were significantly increased in two groups, but β -collagen fragment (β -CTX) were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, the improvement of bone metabolism indexes in treatment group was better than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, serum levels of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and transforming growth factor- β (TGF- β 1) in two groups were significantly decreased compared with before treatment, while vascular

收稿日期: 2022-09-09

基金项目: 南通市科技局民生科技计划项目 (MSZ19181)

作者简介: 杨洪伟, 研究方向是骨外科疾病的诊疗。E-mail: dryangys@163.com

*通信作者: 王勤, 主治医师, 研究方向是骨质疏松、创伤。E-mail: wq19860805@sina.com

endothelial growth factor (VEGF) was increased ($P < 0.05$). After treatment, the improvement of serological indexes in treatment group was better than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, the incidence of adverse events in the treatment group was 5.02%, which was significantly lower than that in the control group (11.67%, $P < 0.05$). **Conclusion** Calcium Supplement with Vitamin D Chewable Tablets combined with etidronate disodium has exact effect in treatment of osteoporosis, and can effectively improve the patients' symptoms and the bone metabolism, and can regulate the serological indicators, which is worth learning and promoting.

Key words: Calcium Supplement with Vitamin D Chewable Tablets; Etidronate Disodium Tablets; osteoporosis; symptom improvement time; BAP; VEGF

骨质疏松症在骨科疾病中较为常见,一般以骨量降低、骨微小结构损伤等为特征,易发生脆性骨折^[1]。其发病原因较为复杂,与遗传、年龄、生活习惯、疾病、药物、营养健康状态等因素有关,骨质疏松症最严重的危害是发生骨折^[2]。有研究证实,该病的发展在无声无息中进行,提前预防可有效降低因骨含量不足而引发骨折的风险^[3]。维 D 钙咀嚼片是骨质疏松症防治的重要药物,具有增加骨密度,减少骨质流失的作用^[4]。依替膦酸二钠是骨代谢调节药,对体内磷酸钙有较强的亲和力,能抑制人体异常钙化和过量骨吸收,从而提升骨量^[5]。为此,本研究采用维 D 钙咀嚼片联合依替膦酸二钠治疗骨质疏松症,取得了较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2018 年 1 月—2021 年 12 月南通大学附属南通第三医院骨科诊疗的 120 例骨质疏松患者,其中男性 63 例,女性 57 例;年龄为 50~78 岁,平均年龄为 (64.03 ± 1.38) 岁;病程为 3~9 年,平均病程 (6.10 ± 0.24) 年;平均体质量为 (63.11 ± 2.35) kg。

纳入标准 符合骨质疏松症的诊断标准^[6];年龄 > 50 岁;患者签订知情同意书。

排除标准 合并心、肾严重疾病者;药物过敏史;妊娠及哺乳妇女;患骨软化症、类风湿性关节炎者;伴有恶性肿瘤者。

1.2 药物

依替膦酸二钠片由浙江海正药业股份有限公司生产,规格 0.2 g/片,产品批号 201702023、201911015;维 D 钙咀嚼片由美国安士制药集团生产,每片含维生素 D3 100 IU ($2.5 \mu\text{g}$),碳酸钙 750 mg (相当于钙 300 mg),产品批号 201710018、201912030。

1.3 分组和治疗方法

按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各 60 例。其中对照组男性 32 例,女性 28 例;年龄为 50~76 岁,平均年龄为 (63.76 ± 1.57)

岁;病程 3~7 年,平均病程 (5.03 ± 0.38) 年;平均体质量为 (52.14 ± 2.42) kg。治疗组男性 31 例,女性 29 例;年龄 51~78 岁,平均年龄为 (64.14 ± 1.42) 岁;病程 4~9 年,平均病程为 (6.51 ± 0.41) 年;平均体质量为 (63.36 ± 2.28) kg。两组性别组成、年龄、病程、体质量等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服依替膦酸二钠片,0.2 g/次,2 次/d。治疗组在对照组的治療基础上口服维 D 钙咀嚼片,1 片/次,2 次/d。两组患者均连续用药 8 周观察治疗效果。

1.4 临床疗效评估标准^[7]

显效:症状基本消失,骨密度改善明显。有效:症状好转,骨密度缓解有所。无效:未见症状改变,骨代谢功能下降。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状改善时间 治疗期间,记录患者出现腰痛、背痛、胸闷、肌肉痛等临床症状改善情况,并记录相应的改善时间。

1.5.2 骨代谢指标 治疗前后采集患者空腹状态下静脉血 3 mL,采用全自动生化分析仪检测骨碱性磷酸酶(BAP)、骨钙素(N-MID)、 β -胶原片段(β -CTX)指标。

1.5.3 血清炎症因子 在清晨抽取患者上肢静脉血 5 mL,使用离心机离心 10 min,分离出血清,保存在 -50°C 冰箱中待检;采用酶联免疫吸附法检测白细胞介素-6(IL-6)、血管内皮生长因子(VEGF)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转化生长因子- β (TGF- β 1)水平,严格遵循试剂盒标准进行。

1.6 药物不良反应观察

患者治疗时,记录药物发生的不良反应情况。

1.7 统计学分析

数据采用 SPSS 18.0 软件,计数资料用 χ^2 检验;计量资料用 t 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组患者总有效率为 98.33%, 显著高于对照组的 85.00%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组症状改善时间比较

经治疗, 治疗组患者出现腰痛、背痛、胸闷、肌肉痛改善时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组骨代谢指标比较

治疗后, 两组患者 BAP、N-MID 均显著升高, 而 β -CTX 显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组骨代谢指标改善优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清学指标比较

治疗后, 两组血清 IL-6、TNF- α 、TGF- β 1 水平均较治疗前显著降低, 而 VEGF 升高 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清学指标改善优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	60	40	11	9	85.00
治疗	60	52	7	1	98.33*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症状改善时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on symptom improvement time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	症状改善时间/周			
		腰痛	背痛	胸闷	肌肉痛
对照	60	6.37 $\pm$ 1.16	5.62 $\pm$ 1.08	4.71 $\pm$ 1.56	5.17 $\pm$ 1.79
治疗	60	2.94 $\pm$ 0.95*	2.17 $\pm$ 0.86*	3.35 $\pm$ 0.49*	2.34 $\pm$ 0.76*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组骨代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on bone metabolic indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	BAP($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)		N-MID/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)		β -CTX/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	25.38 $\pm$ 1.21	28.23 $\pm$ 2.19*	8.16 $\pm$ 1.48	13.28 $\pm$ 2.94*	1.88 $\pm$ 0.36	0.97 $\pm$ 0.21*
治疗	60	25.46 $\pm$ 1.37	30.52 $\pm$ 3.76* $\blacktriangle$	8.13 $\pm$ 1.51	16.53 $\pm$ 3.50* $\blacktriangle$	1.73 $\pm$ 0.41	0.32 $\pm$ 0.16* $\blacktriangle$

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serological indexes between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-6/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	VEGF/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	TNF- α /($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	TGF- β 1/($\text{pg} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	60	治疗前	56.51 $\pm$ 6.75	159.23 $\pm$ 13.65	45.71 $\pm$ 7.36	22.36 $\pm$ 5.12
		治疗后	45.32 $\pm$ 4.30*	313.15 $\pm$ 19.46*	38.45 $\pm$ 5.29*	16.74 $\pm$ 4.26*
治疗	60	治疗前	56.48 $\pm$ 6.81	159.34 $\pm$ 12.78	45.67 $\pm$ 7.44	22.42 $\pm$ 5.09
		治疗后	24.56 $\pm$ 2.27* $\blacktriangle$	406.12 $\pm$ 25.27* $\blacktriangle$	23.37 $\pm$ 3.17* $\blacktriangle$	11.35 $\pm$ 2.17* $\blacktriangle$

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组药物不良反应比较

治疗后, 治疗组不良发生发生率是 5.02%, 显

著低于对照组的 11.67%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 两组药物不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse drug reactions between two groups

组别	n/例	呕吐/例	瘙痒/例	腹泻/例	皮疹/例	发生率/%
对照	60	2	2	1	2	11.67
治疗	60	1	1	0	1	5.02*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

成骨细胞和破骨细胞在人体骨代谢的作用过程中起到了重要的作用, 破骨细胞吸收旧骨, 成骨细胞形成新骨, 二者紧密偶联的过程称为骨重建^[8]。骨形成与骨吸收出现偶联障碍时, 骨代谢发生异常, 导致人体内的钙磷代谢不平衡, 使骨密度逐渐减少而引起的临床症状, 造成骨质疏松^[9]。据相关统计, 老年人发生骨质疏松症的概率较高, 并逐渐威胁老年群体的身心健康问题^[10]。有研究证实, 维生素 D 缺乏可延缓钙的摄入, 可直接作用于骨细胞和骨骼肌细胞, 最终造成骨代谢失衡, 从而增加骨折风险^[11]。另一方面表明, 维生素 D 摄入不足所致的继发性甲状旁腺功能亢进, 加重骨质疏松症^[12]。又因维生素 D 能够增加肠钙吸收、促进骨矿化、改善肌力及平衡能力及降低跌倒风险, 钙剂的足够摄入有利于维持骨量, 减缓骨丢失和改善骨矿化, 为此, 钙剂与维生素 D 联合使用能够降低骨折的发生^[13]。维 D 钙咀嚼片通过与靶器官维生素 D 受体结合, 增加肠道钙吸收, 抑制骨吸收, 促进骨形成^[14]。依替膦酸二钠为双磷酸盐类调节骨代谢的药物, 可抑制人体异常钙化和过量骨吸收, 减轻骨痛达到骨钙调节作用^[15]。

本研究结果表明, 治疗组出现腰痛、背痛、胸闷、肌肉痛等症状改善时间均显著短于对照组, 说明维 D 钙咀嚼片联合依替膦酸二钠同时治疗骨质疏松症, 可较好改善患者的临床症状, 并能充分减弱机体疼痛状态, 从而加快机体快速恢复。BAP 是成骨细胞的表型标志物之一, 可以直接反映成骨细胞的活性和功能状况。N-MID 是骨形成指标, 水平升高可观察骨吸收过程情况。 β -CTX 水平增高反映了骨吸收程度、骨质流失增加^[16]。IL-6 破骨细胞调节因子, 在骨质疏松的发病过程中参与骨质的破坏。VEGF 是骨质生长促进因子, 与骨愈合进程密切相

关。TNF- α 水平升高可诱导的破骨活性增强, 使病情加重。TGF- β 1 可影响胶原合成, 水平升高参与调节骨和软骨形成, 延缓骨的修复功能^[17]。本研究结果表明, 治疗后, 两组患者 BAP 均显著升高, 而 N-MID、 β -CTX 显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组骨代谢指标改善优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清学中 IL-6、VEGF、TNF- α 、TGF- β 1 水平均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清学指标改善优于对照组 ($P < 0.05$), 说明维 D 钙咀嚼片联合依替膦酸二钠治疗骨质疏松症能极大的改善患者骨代谢状态, 降低机体内部的炎性反应。

综上所述, 维 D 钙咀嚼片联合依替膦酸二钠治疗骨质疏松症效果确切, 能有效改善症状, 改善机体骨代谢, 调节机体血清学指标, 值得借鉴和推广。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 戴如春, 张丽, 廖二元. 骨质疏松的诊治进展 [J]. 中国医刊, 2008, 43(4): 4-6.
- [2] 廖二元. 骨质疏松研究的现状与展望 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 18(2): 330-334.
- [3] 胡军, 张华, 牟青. 骨质疏松症的流行病学趋势与防治进展 [J]. 临床荟萃, 2011, 26(8): 303-306.
- [4] 龙珑. 骨化三醇联合维 D 钙咀嚼片治疗老年性骨质疏松疗效分析 [J]. 中国社区医师: 医学专业, 2014, 21(19): 245-247.
- [5] 丛树杰, 屈舒君. 依替膦酸二钠防治原发性骨质疏松症的临床研究 [J]. 中华临床医学研究杂志, 2006, 12(11): 1500-1505.
- [6] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 骨质疏松症诊治指南(2011 年) [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4(1): 2-17.
- [7] 肖建德. 实用骨质疏松学 [M]. 北京: 科学出版社, 2004: 361-365.
- [8] 郭世线. 骨质疏松症的药物治疗及其理论基础 [J]. 中

- 华骨科杂志, 2014, 24(11): 691-695.
- [9] 邱明才. 骨质疏松研究的现状与展望 [J]. 中华医学杂志, 2011, 81(14): 381-385.
- [10] 王洪复. 骨质疏松症的诊断 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2016, 26(4): 426-428.
- [11] 陈隽, 李裕华, 张莉萍, 等. 重庆地区骨质疏松症维生素 D 受体基因与骨密度关系的初探 [J]. 重庆医学, 2013, 32(7): 263-266.
- [12] 李锦军, 陈浩, 唐海, 等. 老年骨质疏松人群维生素 D 缺乏与跌倒风险关系的研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(5): 482-485.
- [13] 贺秋霞. 老年骨质疏松人群维生素 D 缺乏与跌倒风险关系的研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 13(1): 502-504.
- [14] 朱黎, 李吉华. 鲑鱼降钙素(密盖息)联合维 D 钙咀嚼片(迪巧)治疗老年糖尿病病人并发骨质疏松的疗效观察 [J]. 临床和实验医学杂志, 2006, 5(12): 199-203.
- [15] 熊慧丽, 赵晓宏, 周庆元. 依替膦酸二钠对老年性骨质疏松症的疗效及安全性分析 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(18): 3532-3535.
- [16] 肖恩, 孟萍. 骨质疏松骨代谢生化指标的研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 14(3): 603-605.
- [17] 薛延. 老年骨质疏松患者骨代谢标志物的检测与应用 [J]. 中华老年医学杂志, 2016, 25(6): 485-487.

[责任编辑 金玉洁]