

本文引用格式:杨艳君,何启胜,刘君.骨化三醇联合碳酸钙胶囊治疗糖尿病性骨质疏松患者的疗效及安全性

[J].安徽医学,2024,45(1):44-47.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.01.010

## 骨化三醇联合碳酸钙胶囊治疗糖尿病性骨质疏松患者的疗效及安全性

杨艳君 何启胜 刘 君

**[摘要]** 目的 分析骨化三醇联合碳酸钙胶囊对糖尿病性骨质疏松(DOP)患者疗效及安全性的影响。方法 选取2021年1月至2022年5月池州市人民医院内分泌科收治的120例DOP患者为研究对象,依据随机数字表法分为对照组( $n=60$ )和观察组( $n=60$ ),对照组给予碳酸钙胶囊治疗,观察组给予骨化三醇联合碳酸钙胶囊治疗。两组均治疗半年,比较两组临床疗效,治疗前后的骨密度、电解质代谢水平[血清钙(Ca)、磷(P)]及治疗期间用药副反应。结果 观察组总有效率高于对照组(95.00%比83.33%),差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组副反应总发生率(3.33%比3.33%)差异无统计学意义( $P=1.000$ )。与对照组相比,观察组治疗前后股骨粗隆、Wards三角区、股骨颈及腰椎L1~4部位骨密度差值和血Ca、P差值均较大( $P<0.05$ )。结论 骨化三醇联合碳酸钙胶囊可改善DOP患者疗效,增加骨密度,纠正电解质代谢水平,安全可靠。

**[关键词]** 糖尿病性骨质疏松;骨化三醇;碳酸钙胶囊;骨密度;电解质代谢

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.01.010

### Efficacy and safety analysis of calcitriol combined with calcium carbonate capsule in the treatment of diabetic osteoporosis

YANG Yanjun, HE Qisheng, LIU Jun

Department of Endocrinology, Chizhou People's Hospital, Chizhou 247000, China

Funding project: Chizhou City 2022 Science and Technology Research Project in the Field of Social Development (No.CZ22KJSFy015)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the effects of calcitriol combined with calcium carbonate capsules on the efficacy, bone mineral density, electrolyte metabolism and safety of patients with diabetic osteoporosis (DOP). **Methods** A total of 120 DOP patients admitted to the Endocrinology Department of Chizhou People's Hospital between January 2021 and May 2022 were selected as the study objects, who were divided into control group ( $n=60$ ) and observation group ( $n=60$ ) according to random number table method. The control group was given calcium carbonate capsule treatment, and the observation group was given calcitriol combined with calcium carbonate capsule treatment. The efficacy of the two groups after treatment was compared. The bone mineral density and electrolyte metabolism were compared between the two groups before and after treatment. The drug safety during treatment was compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group (95.00% vs 83.33%) ( $P<0.05$ ), and the total incidence of side effects was not statistically significant (3.33% vs 3.33%) ( $P=1.000$ ). Compared with the control group, the differences of bone mineral density (BMD), blood Ca and P in the femoral trochanter, Wards triangle, neck of femur and lumbar vertebra L1~4 before and after treatment in the observation group were larger ( $P<0.05$ ). **Conclusions** Calcitriol combined with calcium carbonate capsule can improve the curative effect of DOP patients, increase bone density and correct electrolyte metabolism level, safety and reliability.

**[Key words]** Diabetic osteoporosis; Calcitriol; Calcium carbonate capsule; Bone mineral density; Metabolism of electrolytes

糖尿病性骨质疏松症(diabetic osteoporosis, DOP)是继发性于糖尿病的骨质疏松,是指机体血糖异常伴骨量获得不足、骨细微结构破坏,使骨骼脆性加大的代谢性骨病<sup>[1-2]</sup>。此病早期可无典型症状,随病情发展可出现骨痛、身材矮小等临床表现,出现骨密度及相关代谢指标异常。目前,药物干预是改善或治愈DOP患者的常用手段,除基础血糖控制药物外,还需完善钙、维

生素D等补充,以达到维持机体骨骼正常发育的目的<sup>[3-4]</sup>。碳酸钙是临床最常用钙补充剂,可有效维持钙磷正常代谢与骨质正常形成,但其单用效果有限,且存在一定药物副反应<sup>[5]</sup>。既往研究发现,骨化三醇是治疗骨质疏松的常用药物,骨化三醇联合碳酸钙可改善DOP患者疗效<sup>[6-8]</sup>。但不同地区、不同病情DOP患者对该联合治疗方法的接受程度存在差异。基于此,本

研究探讨骨化三醇联合碳酸钙胶囊对本医院 120 例 DOP 患者的疗效,并进一步分析该联合治疗方案的安全性。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2021 年 1 月至 2022 年 5 月池州市人民医院内分泌科收治的 120 例 DOP 患者为研究对象,依据随机数字表法分为观察组和对照组,每组 60 例。纳入标准:①患者参考《糖尿病的诊断与治疗(第 2 版)》<sup>[9]</sup>确诊糖尿病;②DOP 患者的骨质疏松症符

合《中国人原发性骨质疏松症诊断标准(试行)》<sup>[10]</sup>中相关诊断标准;③年龄 30~86 岁,相关治疗资料及临床档案记录完善;④患者了解并理解知情同意书所有内容,自愿进行签订。排除标准:①相关药物导致的骨质疏松症;②急性期骨折者;③确诊甲状旁腺功能减低或亢进等疾病;④确诊严重心、肝、肾等功能性疾病;⑤对本研究药物不耐受或过敏;⑥中途失访者。两组一般资料具有可比性( $P>0.05$ )。见表 1。本研究经池州市人民医院伦理委员会审核通过(批号:2021-KY-11),且在中国临床试验注册中心注册(注册号:ChiCTR2400079635)。

表 1 两组患者一般资料比较

| 组别           | 例数 | 性别<br>(男/女,例) | 年龄(岁)       | 空腹血糖<br>(mmol/L) | 糖尿病分型[例(%)] |           | 糖尿病病程(年)   |
|--------------|----|---------------|-------------|------------------|-------------|-----------|------------|
|              |    |               |             |                  | 1 型         | 2 型       |            |
| 对照组          | 60 | 29/31         | 64.22±11.61 | 18.23±5.06       | 5(8.33)     | 55(91.67) | 17.51±5.39 |
| 观察组          | 60 | 33/27         | 63.87±11.54 | 18.15±5.27       | 7(11.67)    | 53(88.33) | 17.37±5.32 |
| $t/\chi^2$ 值 |    | 0.534         | 0.166       | 0.085            |             | 0.370     | 0.143      |
| $P$ 值        |    | 0.465         | 0.869       | 0.933            |             | 0.543     | 0.886      |

1.2 治疗方法 两组均接受药物降糖、饮食管理以及结合身体耐受情况的运动训练等基础治疗。对照组另外接受温水吞服碳酸钙胶囊[国药准字 H20074237,辽宁康辰药业]治疗,1 次/天。观察组:基于对照组的碳酸钙治疗另外联合骨化三醇治疗,药品名称:骨化三醇软胶囊(国药准字 H20030491,正大制药青岛),用药方法:每次 0.25  $\mu\text{g}$ ,1 次/天。两组均治疗半年。

### 1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 治疗半年后,参考 DOP 相关诊断依据,同时参考临床记录的以相关发病症状、骨密度等指标评估临床疗效。①若 DOP 患者腰酸腿痛、肢体活动不利等症状改善明显,病变骨的骨密度及相关代谢性指标明显恢复,则定义为显效;②若 DOP 患者腰酸腿痛、肢体活动不利等症状缓解,病变骨的骨密度及相关代谢性指标增加,则定义为有效;③若 DOP 患者病情无改善或恶化则定义为无效。总有效率=(显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 骨密度 分别于治疗前(入组时)、治疗后(治疗半年)通过双能 X 线骨密度仪对 DOP 患者股骨粗隆、Wards 三角区、股骨颈及腰椎 L1~4 的骨密度水平进行检测。

1.3.3 代谢性指标 分别于治疗前(入组时)、治疗后(治疗半年)采集患者 2 mL 血液,常规抗凝后冷冻室储存,离心分离上清液送检,置入全自动生化仪中检测血 Ca、P 水平。

1.3.4 用药安全性 观察记录两组副反应发生情况。

1.4 统计学方法 采用 Excel、SPSS 21.0 进行统计分

析。本研究所有的计量资料均经 shapiro-wilk 检验符合正态分布,以  $\bar{x}\pm s$  表示,组内采用配对样本  $t$  检验,组间比较独立样本  $t$  检验。计数资料以率表示,采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 疗效比较 观察组治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者疗效比较

| 组别         | 例数 | 显效<br>(例) | 有效<br>(例) | 无效<br>(例) | 总有效率<br>[例(%)] |
|------------|----|-----------|-----------|-----------|----------------|
| 对照组        | 60 | 23        | 27        | 10        | 50(83.33)      |
| 观察组        | 60 | 28        | 29        | 3         | 57(95.00)      |
| $\chi^2$ 值 |    |           |           |           | 4.227          |
| $P$ 值      |    |           |           |           | 0.040          |

2.2 骨密度比较 治疗前,两组股骨粗隆、Wards 三角区、股骨颈与腰椎 L1~4 部位骨密度比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,观察组股骨粗隆、Wards 三角区、股骨颈与腰椎 L1~4 部位骨密度高于对照组( $P<0.05$ ),观察组以上指标治疗前后差值均大于对照组( $P<0.05$ )。见表 3。

2.3 电解质代谢比较 治疗前,两组血 Ca、P 指标比较无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗半年后,观察组血 Ca 指标高于对照组,而血 P 指标低于对照组,观察组治疗前后 Ca、P 差值大于对照组( $P<0.05$ )。见表 4。

| 表 3 两组患者骨密度比较( $\bar{x}\pm s$ ) |    |       |                   |        |           |                   |        |       |                   |        |           |                   |        |
|---------------------------------|----|-------|-------------------|--------|-----------|-------------------|--------|-------|-------------------|--------|-----------|-------------------|--------|
| 组别                              | 例数 | 股骨粗隆  |                   |        | Wards 三角区 |                   |        | 股骨颈   |                   |        | 腰椎 L1 ~ 4 |                   |        |
|                                 |    | 治疗前   | 治疗后               | 差值     | 治疗前       | 治疗后               | 差值     | 治疗前   | 治疗后               | 差值     | 治疗前       | 治疗后               | 差值     |
| 对照组                             | 60 | 0.51± | 0.58±             | 0.07±  | 0.37±     | 0.46±             | 0.09±  | 0.56± | 0.63±             | 0.07±  | 0.64±     | 0.82±             | 0.18±  |
|                                 |    | 0.12  | 0.15 <sup>①</sup> | 0.02   | 0.09      | 0.10 <sup>①</sup> | 0.02   | 0.14  | 0.15 <sup>①</sup> | 0.02   | 0.13      | 0.15 <sup>①</sup> | 0.05   |
| 观察组                             | 60 | 0.50± | 0.69±             | 0.19±  | 0.38±     | 0.58±             | 0.20±  | 0.58± | 0.76±             | 0.18±  | 0.66±     | 0.97±             | 0.31±  |
|                                 |    | 0.11  | 0.17 <sup>①</sup> | 0.05   | 0.10      | 0.13 <sup>①</sup> | 0.06   | 0.12  | 0.17 <sup>①</sup> | 0.04   | 0.16      | 0.20 <sup>①</sup> | 0.08   |
| t值                              |    | 0.476 | 3.758             | 17.261 | 0.576     | 5.667             | 13.472 | 0.840 | 4.442             | 19.053 | 0.751     | 4.648             | 10.674 |
| P值                              |    | 0.635 | <0.001            | <0.001 | 0.566     | <0.001            | <0.001 | 0.403 | <0.001            | <0.001 | 0.454     | <0.001            | <0.001 |

注:与同组治疗前比较,<sup>①</sup> $P<0.05$ 。

| 表 4 两组患者电解质代谢比较( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L) |    |           |                        |           |           |                        |           |
|------------------------------------------|----|-----------|------------------------|-----------|-----------|------------------------|-----------|
| 组别                                       | 例数 | Ca        |                        |           | P         |                        |           |
|                                          |    | 治疗前       | 治疗后                    | 差值        | 治疗前       | 治疗后                    | 差值        |
| 对照组                                      | 60 | 2.10±0.35 | 2.37±0.42 <sup>①</sup> | 0.27±0.07 | 1.43±0.50 | 1.29±0.37 <sup>①</sup> | 0.14±0.04 |
| 观察组                                      | 60 | 2.08±0.31 | 2.69±0.46 <sup>①</sup> | 0.61±0.16 | 1.42±0.47 | 1.05±0.28 <sup>①</sup> | 0.37±0.10 |
| t 值                                      |    | 0.331     | 3.979                  | 15.080    | 0.113     | 4.006                  | 16.541    |
| P 值                                      |    | 0.741     | <0.001                 | <0.001    | 0.910     | <0.001                 | <0.001    |

注:与同组治疗前比较,<sup>①</sup> $P<0.05$ 。

2.4 安全性分析 治疗期间,对照组出现 1 例上腹部不适、1 例食欲下降,副反应总发生率为 3.33%。观察组出现 1 例上腹部不适、1 例胃痛,副反应总发生率为 3.33%。两组副反应总发生率比较差异无统计学意义(Fisher 确切概率法, $P=1.000$ )。

3 讨论

糖尿病发展为 DOP 的原因较为复杂,相关研究提到,糖尿病患者的血糖症状可使得葡萄糖经尿液大量代谢出体外,而患者的渗透性利尿现象又进一步将血清 Ca、P 等微量元素大量代谢出体外,引发甲状旁腺激素功能亢进,其溶骨能力获得强化,导致患者骨骼发育异常,诱发骨质疏松<sup>[11]</sup>。Zhang 等<sup>[12]</sup>研究提到,部分胰岛素受体分布于成骨细胞表面,胰岛素可促进骨胶原合成,而糖尿病患者缺乏足够胰岛素来维持该合成过程,导致骨细胞数目不足,其活性也随之减弱,最终形成 DOP。目前,临床针对 DOP 患者常应用碳酸钙等钙剂进行治疗,其目的在于补充患者缺失的骨内钙,以期促进骨形成,但单纯补充钙剂的治疗效果具有短效性,且不能进一步调节机体内失衡的 Ca、P 代谢,因而其对骨密度的改善作用不够理想<sup>[13]</sup>。骨化三醇属于维生素类药,适用于治疗骨质疏松、甲状旁腺功能疾病等疾病,该药可直接作用于成骨细胞、破骨细胞,即刺激成骨细胞增殖分化的同时阻碍破骨细胞分化,达到减少成骨细胞凋亡、刺激骨形成最终治疗骨质疏松的目的<sup>[14]</sup>。

本研究结果显示,观察组总有效率高于对照组,表

明骨化三醇联合碳酸钙有助于提高 DOP 患者的临床治疗有效率。吴晓娇等<sup>[15]</sup>研究也支持了这一结果。相关研究<sup>[16-17]</sup>提到,对于大部分糖尿病患者而言,其机体均存在不同程度的维生素 D 缺乏,该维生素不足可对机体肌肉功能造成不利影响,因而积极给予糖尿病患者维生素 D 补充十分重要,可改善钙磷代谢,且有利于抗骨量丢失、促骨质形成,降低骨质疏松风险。本研究在常规补充钙剂治疗基础上联合骨化三醇,其中骨化三醇这一活性维生素 D 就可结合机体内部靶细胞上的维生素 D 受体,完成促骨分化这一过程,同时参与合成骨钙素、骨胶原、骨桥蛋白等骨骼正常生长所需成分,纠正骨质疏松<sup>[18]</sup>。本研究中相比于单纯碳酸钙治疗,联合骨化三醇治疗在提高 DOP 患者骨密度水平的助益作用更突出(体现为观察组骨密度的显著变化),这与张妍妍等<sup>[19]</sup>研究结果部分相似。究其原因可能在于,一方面给予 DOP 患者碳酸钙完成补钙治疗需求,另一方面应用可补充活性维生素 D 的骨化三醇,促进钙吸收,为骨化提供所需原料,同时减少骨吸收症状,强化治疗效果。本研究结果进一步发现,治疗半年后,两组血 Ca 指标增加而血 P 指标下降,且观察组血 Ca 指标高于对照组而血 P 指标低于对照组;两组治疗前后血 Ca、P 差值进行比较,差异有统计学意义。表明骨化三醇联合碳酸钙更有助于调节 DOP 患者体内的电解质代谢,调节骨形成所需的钙、磷等骨矿物元素比例,恢复骨骼正常发育与代谢功能。顾洁梅等<sup>[20]</sup>研究部分支持了上述结果,即骨化三醇改善骨质疏松方面的效果较优。本研究还发现,对照组出现 1 例上腹部

不适、1例食欲下降。观察组出现1例上腹部不适、1例胃痛。两组副反应总发生率比较无差异,提示两种治疗方案均具有一定的安全可靠。

综上所述,对DOP患者而言,骨化三醇联合碳酸钙这一治疗方案可明显纠正其骨密度指标与相关骨代谢指标,同时抑制炎症因子,减轻临床症状,安全可靠。

#### 参考文献

- [1] WEN Y, LI H, ZHANG X, et al. Correlation of osteoporosis in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a retrospective study in chinese population[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021,14(5):1253-1256.
- [2] ALA M, JAFARI R M, DEHPOUR A R. Diabetes mellitus and osteoporosis correlation: challenges and hopes[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2020,16(9):984-1001.
- [3] JACKULIAK P, KOVÁŘOVÁ M, KUŽMA M, et al. Osteoporosis in diabetes mellitus patients[J]. *Vnitr Lek*, 2021, 67(5): 291-295.
- [4] 石学志,王丽梅. 糖尿病性骨质疏松症的研究进展[J]. *中文科技期刊数据库(引文版)医药卫生*, 2022,11(5):300-303.
- [5] 闵令田,李伟,王鹏翔,等. 消渴宣痹汤或联合碳酸钙D3片治疗气阴两虚型2型糖尿病性骨质疏松症的临床研究[J]. *江苏中医药*, 2021,53(6):42-45.
- [6] SHEU A, GREENFIELD J R, WHITE C P, et al. Assessment and treatment of osteoporosis and fractures in type 2 diabetes [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2022,33(5):333-344.
- [7] 陈清河,曾维铨,黄少辉,等. 碳酸钙D3、骨化三醇联合唑来膦酸对2型糖尿病合并原发性骨质疏松症患者骨密度和骨痛的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020,26(2):202-204.
- [8] 王挺,张向荣,罗和兵,等. 长期应用骨化三醇、碳酸钙D3联合唑来膦酸对骨质疏松性压缩骨折患者对骨密度及临床效果分析[J]. *中国地方病防治杂志*, 2022,37(6):528-529.
- [9] 薛耀明,沈洁. 糖尿病的诊断与治疗[M]. 2版. 北京:人民军医出版社, 2004:20-54.
- [10] 中国老年学学会骨质疏松委员会骨质疏松诊断标准学科组. 中国人原发性骨质疏松症诊断标准(试行)[J]. *中国骨质疏松杂志*, 1999,5(1):1-2.
- [11] CUI R, ZHAO Z, FEI Z, et al. Anemia is related to osteoporosis in Chinese type 2 diabetic patients[J]. *Arch Osteoporos*, 2021,16(1):161.
- [12] ZHANG L, WANG Q, SU H, et al. Exosomes from adipose derived mesenchymal stem cells alleviate diabetic osteoporosis in rats through suppressing NLRP3 inflammasome activation in osteoclasts[J]. *J Biosci Bioeng*, 2021,131(6):671-678.
- [13] SCHACTER G I, LESLIE W D. Diabetes and osteoporosis: part ii, clinical management[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2021,50(2):287-297.
- [14] PAZIANAS M, MILLER P D. Osteoporosis and chronic kidney disease—mineral and bone disorder (CKD-MBD): back to basics[J]. *Am J Kidney Dis*, 2021,78(4):582-589.
- [15] 吴晓娇,陈瑶,杜思诗,等. 骨化三醇联合钙剂治疗糖尿病伴骨质疏松症患者的效果观察[J]. *中国医药*, 2021,16(6): 865-868.
- [16] 刘聪颖,潘俊宏,文松,等. 中老年2型糖尿病患者骨代谢指标与糖化血红蛋白的相关性分析[J]. *复旦学报(医学版)*, 2022,49(5):733-738.
- [17] 王琨,刘芳. 老年男性2型糖尿病患者维生素D水平及其与骨密度的关系[J]. *中国临床保健杂志*, 2021, 24(4): 470-473.
- [18] 曾纯斌,王云娜,欧阳婉筠. 骨化三醇治疗对骨质疏松症患者临床疗效及不良反应发生的影响[J]. *中国药物经济学*, 2021, 16(5):87-90.
- [19] 张妍妍,苏坤智,秦小燕. 仙灵骨葆胶囊联合碳酸钙、骨化三醇对绝经后骨质疏松椎体压缩骨折PVP术后患者的临床疗效[J]. *中成药*, 2022,44(2):683-685.
- [20] 顾洁梅,刘玉娟,胡云秋,等. 骨化三醇对绝经后骨量减少或骨质疏松症患者甲状旁腺素和骨转换指标及尿钙变化的影响[J]. *老年医学与保健*, 2020,26(2):204-207.

(2023-05-18收稿)

(本文编校:刘菲,胡欣)