DOI:10.3724/SP.J.1008.2011.00342

碳酸钙 D3 片联合维生素 E 与碳酸钙 D3 片单用对绝经女性骨质疏松症的疗效比较

Calcium carbonate D3 tablet alone or in combination with vitamin E for treatment of osteoporosis in postmenopausal women: a comparison of clinical effectiveness

王宏星¹, 徐海泉²

1. 南通大学第三附属医院临床营养科, 无锡 214041

2. 中国疾病预防控制中心营养与食品安全所, 北京 100050

[摘要] **目的** 比较在绝经后女性骨质疏松症患者中碳酸钙 D3 片和维生素 E 联合应用与碳酸钙 D3 片单用的疗效。**方法** 筛选门诊 145 名 51~70 岁绝经后患骨质疏松症的女性患者, 随机分为联合用药组与单用组, 联合用药组 74 例, 单用组 71 例。联合用药组服用碳酸钙 D3 片(每片含钙 600 mg、维生素 D 125 国际单位, 1 片/次, 1 次/d)和维生素 E(每片含维生素 E 50 mg, 1 片/次, 3 次/d), 单用组仅同法服用碳酸钙 D3 片。两组均服药 1 年, 比较两组治疗前后的临床症状缓解情况、血清骨钙素、骨密度、雌二醇与血清碱性磷酸酶的变化情况。**结果** 联合用药组的临床症状缓解、血清骨钙素与骨密度、雌二醇、血清碱性磷酸酶的变化情况均较单用组显著, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 联合应用碳酸钙 D3 片和维生素 E 比单用碳酸钙 D3 片在治疗绝经后女性骨质疏松症的效果更好。

[关键词] 绝经后骨质疏松; 碳酸钙; 维生素 E; 骨密度; 血清骨钙素; 血清碱性磷酸酶; 雌二醇

[中图分类号] R 681.4 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2011)03-0342-03

骨质疏松症通常分为原发性和继发性(继发于多种其他临床疾病, 如糖尿病、甲状旁腺疾病、肝肾肠道疾病、骨软化症、类风湿性关节炎、多发性软骨瘤等)。原发性骨质疏松症多与年龄相关。在我国, 绝经后妇女患骨质疏松症的人数逐年上升, 这可能与女性在围绝经期前后雌激素水平降低导致的钙丢失有关^[1]。但雌激素用于治疗骨质疏松症一直备受争议, 因为雌激素及其代谢产物可导致乳腺肿瘤、子宫内膜癌等妇科肿瘤^[2-5]。多项流行病学研究资料表明我国大部分居民钙摄入不足, 膳食中的钙不能满足机体需要, 补充适量的钙和维生素 D 对于防治骨质疏松症有积极作用^[6]。然而, 大量临床实践又告诉我们, 单独补充碳酸钙 D3 片治疗已经发生骨质疏松症的妇女时, 疾病改善情况尚不能尽如人意。而大量临床实践证明适量补充维生素 E 制剂, 还可以抗氧化、防癌抗癌、保护卵巢、升高雌二醇^[7]、延缓衰老, 还可以提高碱性磷酸酶活性^[8], 有效缓解更年期综合征的一些症状。因此, 本研究试图在补充碳酸钙 D3 片基础上联合运用维生素 E, 比较其与单用碳酸钙 D3 片的治疗效果。

1 对象和方法

1.1 研究对象及分组 自 2009 年 3 月至 2010 年 5 月, 按照对照、双盲、随机原则, 将门诊 51~70 岁、通过症状、病史及骨密度低于女性平均值 2.5 倍标准差以下、诊断患骨质疏松症的绝经后女性按照就诊编号, 随机分为联合用药组(联合应用碳酸钙 D3 片和维生素 E)与单用组(单用碳酸钙 D3 片), 排除糖尿病、甲状旁腺功能亢进、骨软化症、肠道疾病、类风湿性关

节炎、多发性骨髓瘤等可能与继发性骨质疏松相关的疾病史, 近 1 年内无骨折史, 无卵巢或子宫切除术, 同时有畸形、残废、丧失劳动力或严重神经官能症等不能判断疗效、不能准确提供病情或不能配合观察者亦需排除。治疗期间以及前后 1 个月未曾服糖皮质激素、性激素、甲状旁腺素、降钙素、其他维生素 D 及磷酸盐制剂^[9]。试验前采用连续 3 d 的 24 h 膳食回顾法了解饮食摄入量, 并对乳类、虾皮、贝壳类食物等高钙食物平均每周的食用次数及每次食用量进行问卷调查, 从中筛选去除因饮食摄入异常导致的干扰因素并对所有人员进行膳食指导, 规范不健康膳食习惯和对试验有影响的膳食习惯。所选患者均建立好健康档案, 定期随访, 排除依从性较差者。最终入组情况: 联合用药组 74 例, 单用组 71 例。

1.2 服药方法 联合用药组服用碳酸钙 D3 片(由惠氏制药有限公司生产, 批号: 0901072, 每片含钙 600 mg、维生素 D 125 国际单位, 1 片/次, 1 次/d)和维生素 E(由浙江医药股份有限公司生产, 批号: 20090201, 每片含维生素 E 50 mg, 1 片/次, 3 次/d), 单用组仅同法服用同种碳酸钙 D3 片。服药时建议患者多喝水避免出现便秘, 同时要求尽可能于早饭前服用。服药观察期 1 年。

1.3 观察指标 试验期前后随机抽取连续 3 d 的 24 h 膳食记录法了解饮食中钙及维生素 E 摄入量, 将两组数据加上补充钙片剂量以计算总的钙摄入量, 将联合用药组的补充维生素 E 剂量加上以计算总的维生素 E 的摄入量。比较实验前后受试者的血清骨钙素、雌二醇水平、碱性磷酸酶水平、骨密度(腰椎)、骨症状。骨症状主要询问患者的关节疼痛、腰背

[收稿日期] 2010-07-30

[接受日期] 2011-01-13

[作者简介] 王宏星, 住院医师. E-mail: wanghongxing83@163.com

痛的频率和程度以及改善情况^[9]。血清骨钙素采用解放军总医院放射免疫研究所研制的 RIA 试剂盒,取受试者静脉血约 3 ml,EDTA 抗凝,以 3 000 转/min(离心半径 16.5 cm)离心 10 min,分离出血清,保存于-20℃冰箱内。骨钙素的测定、操作严格按说明书进行,使用上海日环仪器厂 FMJ-182 放射免疫 γ 计数器测定。雌二醇的测定采用化学发光免疫法测定,试剂盒为 Beckman Coulter, Inc 公司产品。骨源性碱性磷酸酶的测定采用斑点酶免疫分析法,试剂由北京金城高科诊断技术有限公司生产。骨密度检测采用美国 GE Lunar 公司生产的 DPX-L 型双能 X 线骨密度仪测量第 1~4 腰椎骨密度。每次测量前用体模进行校准。全部测量均用同一台仪器,由同一名操作人员进行。

1.4 统计学处理 膳食调查结果采用中国疾病预防控制中心营养与食品安全所编制的营养计算器 V1.6 软件进行计算,得出各研究对象营养素的具体摄入量。所有数据均采用 SPSS 11.5 统计软件进行分析,计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验进行比较;计数资料采用 χ^2 检验进行比较。检验水平(α)为 0.05。

2 结果

2.1 两组一般情况 研究前对两组病例一般情况进行比较,联合用药组和单用组在年龄、绝经年数、身高、体质量、体质量指数、血三酰甘油、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白等差异均无统计学意义,见表 1。

表 1 治疗前研究对象的一般情况比较

组别	n	年龄 (岁)	绝经时间 (年)	身高 l/cm	体质量 m/kg	BMI (kg·m ⁻²)	TC	TG	LDL	HDL
							c _B /(mmol·L ⁻¹)			
联合用药组	74	60.27± 6.54	7.40± 5.31	153.32± 8.22	49.27± 12.05	22.33± 8.36	5.31± 1.22	1.30± 0.88	1.97± 1.21	1.03± 0.49
		59.35± 6.79	7.22± 5.87	151.23± 9.76	47.90± 13.58	21.15± 9.34	5.42± 1.17	1.25± 0.93	2.09± 1.13	1.06± 0.44

BMI: 体质量指数; TC: 总胆固醇; TG: 三酰甘油; LDL: 低密度脂蛋白; HDL: 高密度脂蛋白

2.2 两组人群膳食营养素摄入变化情况 治疗开始后,两组钙和维生素 E 的摄入量均较治疗前增加($P < 0.05$),而且联合用药组高于单用组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组人群治疗前后血清骨钙素、雌二醇、骨源性碱性磷酸酶、骨密度(腰椎)的变化情况 联合用药组和单用组在治疗前的血清骨钙素、骨密度(腰椎)、雌二醇、骨源性碱性磷酸酶差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组血清骨钙素、骨密度(腰椎)、雌二醇、碱性磷酸酶水平较治疗前提高($P < 0.05$),而且联合用药组高于单用组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 两组在治疗前和治疗时钙和维生素 E 摄入量比较

组别	钙摄入量	维生素 E 摄入量
联合用药组(n=74)		
治疗前	519.12±243.29	39.59±8.17
治疗中	1 198.33±297.07* Δ	175.77±111.04* Δ
单用组(n=71)		
治疗前	532.65±261.82	38.32±7.61
治疗中	1 151.14±316.80*	37.95±9.63*

* $P < 0.05$ 与治疗前比较; $\Delta P < 0.05$ 与单用组比较

表 3 两组治疗前后血清骨钙素、骨密度(腰椎)、雌二醇、碱性磷酸酶水平的变化

组别		骨钙素	骨密度(腰椎)	雌二醇	碱性磷酸酶
		ρ_B /(ng·L ⁻¹)	(g·cm ⁻²)	ρ_B /(ng·L ⁻¹)	z_B /(U·L ⁻¹)
联合用药组(n=74)	治疗前	3.022±1.367	0.801 7±0.116 9	70.33±39.58	98.71±32.23
	治疗后	4.694±1.537* Δ	0.830 9±0.192 3* Δ	89.64±43.52* Δ	117.54±30.16* Δ
单用组(n=71)	治疗前	3.129±1.395	0.809 2±0.125 1	71.95±33.57	91.29±31.55
	治疗后	4.343±1.795*	0.826 1±0.152 2*	73.89±39.46*	104.28±35.91*

* $P < 0.05$ 与治疗前比较; $\Delta P < 0.05$ 与单用组比较

2.4 症状改善情况 治疗前,各组的骨症状(含局部关节痛、腰背痛、手足抽搐等)严重程度、发作频率差异均无统计学意义;治疗后两组人群的骨症状均有所改善且联合用药组改善情况较单用组明显($P < 0.05$),详见表 4~表 6。整个研究过程中未出现骨折病例。

3 讨论

研究表明维生素 E 可以抗氧化抗衰老,可以保护卵巢,提高碱性磷酸酶活性^[7-8]。本研究结果进一步证实了维生素

E 在治疗骨质疏松症时确实可以起到提升雌二醇和骨源性碱性磷酸酶水平的作用,但是否提高了碱性磷酸酶的活性尚有待进一步研究。研究还表明,维生素 E 还有治疗疼痛的作用^[10]。这些作用都可能在治疗骨质疏松症时起到了一定作用。本研究中,联合应用碳酸钙 D3 和维生素 E 较单用碳酸钙 D3 能更为地明显改善临床症状,能在短时间(1 年)更好地改善骨密度,提高雌二醇、骨源性碱性磷酸酶和血清骨钙素水平,可以认为,在治疗 51~70 岁年龄段女性骨质疏松症时,联合应用碳酸钙 D3 和维生素 E 较之单用碳酸钙 D3 效果更好。

表 4 两组治疗前后局部关节痛程度的改善情况

组别		疼痛程度				发作频次 f/week^{-1}			
		无	注意力集中时	注意力分散时	影响日常活动	0~1	1~2	3~5	>5
联合用药组(N=74)	治疗前	5	26	35	8	7	11	30	26
	治疗后	18	29	27	0	19	45	9	1
单用组(N=71)	治疗前	5	24	35	7	6	10	29	26
	治疗后	12	23	34	2	15	32	22	2

治疗前与治疗后比较 $P < 0.05$; 治疗后联合用药组与单用组比较 $P < 0.05$

表 5 两组治疗前后腰背痛程度的改善情况

组别		疼痛程度				发作频次 f/week^{-1}			
		无	注意力集中时	注意力分散时	影响日常活动	0~1	1~2	3~5	>5
联合用药组(N=74)	治疗前	4	35	29	6	6	19	39	10
	治疗后	21	37	15	1	22	38	11	3
单用组(N=71)	治疗前	3	33	29	6	6	18	38	9
	治疗后	15	31	23	2	17	32	14	8

治疗前与治疗后比较 $P < 0.05$; 治疗后联合用药组与单用组比较 $P < 0.05$

表 6 两组治疗前后手足抽搐的改善情况

组别	发作频次 f/week^{-1}			
	0~1	1~2	3~5	>5
联合用药组(N=74)				
治疗前	14	34	20	6
治疗后	30	29	14	1
单用组(N=71)				
治疗前	15	33	19	4
治疗后	27	24	17	3

治疗前与治疗后比较 $P < 0.05$; 治疗后联合用药组与单用组比较 $P < 0.05$

本研究发现两组妇女自身在试验前后出现了雌二醇不同程度的升高,尤其是在单用碳酸钙 D3 组中也显示出一定的升高。1,25-二羟维生素 D3 是维生素 D 的主要活性形式,其生物学效应主要通过维生素 D 受体介导,而维生素 D 受体不仅存在于经典的靶组织(骨、肾脏、肠、甲状旁腺),还分布于卵巢的颗粒细胞和卵泡膜细胞中,提示维生素 D 可能具有内分泌干扰影响。根据相关报道,维生素 D3 确实能促进大鼠卵巢组织雌激素分泌^[11],具体机制仍不甚详细,且对于绝经后妇女的影响有多少,一直以来也鲜有报道。而对于钙片中的各矿物质影响的详细机制也有待进一步挖掘。

此外,本研究还发现了 1 例平均每天摄入乳类 500 g 以上的联合用药组受试者,其血清骨钙素、骨密度及症状改善情况并不比其余实验组受试者明显,询病史诉一切较正常,无胃肠吸收障碍性疾病,是否说明在正常补充碳酸钙 D3 片和维生素 E 制剂的情况下,额外饮食过多补充含钙丰富的食物,对于改善骨质疏松症患者的病情影响不大,仍有待进一步验证。

[参考文献]

- [1] 陆再英,钟南山.内科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2008:835-840.
- [2] Russo J,Russo I H. The role of estrogen in the initiation of breast cancer[J].J Steroid Biochem Mol Biol,2006,102(1-5):89-96.
- [3] Beresford S A,Weiss N S,Voigt L F,McKnight B. Risk of endometrial cancer in relation to use of oestrogen combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women[J].Lancet,1997,349:458-461.
- [4] Gambacciani M,Monteleone P,Sacco A,Genazzani A R. Hormone replacement therapy and endometrial,ovarian and colorectal cancer[J].Best Pract Res Clin Endocrinol Metab,2003,17:139-147.
- [5] Weiderpass E,Baron J A,Adami H O,Magnusson C,Lindgren A,Bergström R,et al. Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer:a case-control study[J].Lancet,1999,353:1824-1828.
- [6] 朱秀芬,林 华.生活方式与骨量变化[J].中国骨质疏松杂志,2007,13:589-591.
- [7] 赵行宇,王月鹏,孔亚坤,金香兰,姚兰春.维生素 E 对老年雌性大鼠血清雌二醇及心肌细胞 Bcl-2 的影响[J].吉林医药学院学报,2008,29:1-5.
- [8] 张益嘉,吴 铁,崔 燎,苏 华,李 响,袁红江.月见草油与维生素 E 对衰老模型小鼠骨丢失的影响[J].中国老年学杂志,2009,29:1060-1062.
- [9] 马蓓蕾,蔡美琴,高培君,毛绚霞,杨科峰,张 岚.联合补充不同剂量钙、镁、铜、锌和维生素 D 对中老年妇女骨质疏松症的防治效果[J].中国临床营养杂志,2006,14:394-402.
- [10] 陈志武,马传庚,宋必卫.维生素 E 镇痛作用及机制的研究[J].中国药学杂志,1998,33:285-288.
- [11] 朱建林,张文昌,李 宏,黄意坚.维生素 D3 对大鼠卵巢切碎组织性激素分泌影响[J].中国公共卫生,2007,23:1163-1164.

[本文编辑] 孙 岩