

个体化维生素 D 补充治疗绝经后妇女骨质疏松症的临床应用

杜 浩,方志宇,涂世成,孙鹏龙

(河南科技大学临床医学院,河南科技大学第一附属医院,河南 洛阳 471003)

[摘要] **目的** 探讨绝经后骨质疏松症患者血清 25-羟维生素 D 的水平,在患者中进行个体化维生素 D 补充的临床应用价值与意义。**方法** 回顾性分析 2021 年 6 月至 2023 年 6 月于河南科技大学第一附属医院诊断为骨质疏松症并接受地舒单抗治疗的绝经后妇女患者的临床数据。86 例初次诊断为绝经后骨质疏松症的患者纳入研究。根据维生素 D 补充方式将患者分为两组,对照组 45 例(固定剂量组)和观察组 41 例(个体化剂量组;依据患者血清维生素 D 水平,以 $\geq 30\text{ng/mL}$ 为目标进行补充)。观察并对比两组患者骨密度值及骨代谢情况。**结果** 治疗前两组患者在年龄、身高、体重、血清 25(OH)D 浓度、BMI 和腰椎股骨颈的骨密度方面均无显著性差异($P>0.05$)。治疗后观察组 β -1 型胶原交联羧基端肽(β -CTX)、1 型原胶原氨基端前肽(P1NP)水平降低较对照组更显著,25 羟维生素 D 水平高于对照组,差异有统计学意义(t 值分别为 2.052, 2.608 和 9.167, $P<0.05$);观察组股骨颈、腰椎 L2 节段骨密度水平均高于对照组,差异有统计学意义(t 值分别为 2.275, 2.560, $P<0.05$)。**结论** 接受地舒单抗药物治疗的绝经后骨质疏松症患者中,补充维生素 D 与骨密度值增加相关,且个体化补充能够取得更多获益,值得临床推广。

[关键词] 个体化补充;维生素 D;绝经后骨质疏松症;骨代谢

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.01.015

[中图分类号] R173

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-5293(2024)01-0092-04

The clinical application of individualized vitamin D supplementation for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women

DU Hao, FANG Zhiyu, TU Shicheng, SUN Penglong

(Clinical School of Medicine, Henan University of Science and Technology, The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Henan Luoyang 471003, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the serum 25-hydroxyvitamin D levels in postmenopausal patients with osteoporosis and the value and significance of the clinical application of individualized vitamin D supplementation in patients. **Methods** Clinical data of postmenopausal women patients diagnosed with osteoporosis and treated with denosumab at The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology from June 2021 to June 2023 were retrospectively analyzed. A total of 86 patients who were first diagnosed with postmenopausal osteoporosis were enrolled in the study. The patients were divided into two groups according to the method of vitamin D supplementation, 45 patients in the control group (fixed-dose group) and 41 patients in the observation group (individualized-dose group; supplementation was based on the patient's serum vitamin D level, with a target of $\geq 30\text{ng/mL}$). Bone density values and bone metabolism were observed and compared between the two groups. **Results** Before treatment, there were no significant differences in age, height, weight, serum 25(OH)D concentration, BMI, and bone mineral density of lumbar spine and femoral neck between the two groups ($P<0.05$). After treatment, the levels of carboxy-terminal cross-linked telopeptide of β -type-1 collagen (β -CTX) and procollagen type 1 N-terminal prope-ptide (P1NP) in the observation group were reduced more significantly than those in the control group, and the level of 25 hydroxy-vitamin D was elevated higher than that of the control group, the difference was statistically significant ($t=2.052, 2.608$, and 9.167 , respectively, $P<0.05$). The levels of bone mineral density in the femoral neck and lumbar vertebrae at the L2 segment of the observation group were higher than those of the control group, the difference was statistically significant ($t=2.275$ and 2.560 , respectively, $P<0.05$). **Conclusions** Vitamin D supplementation is associated with increased bone mineral density values in postmenopausal osteoporosis patients treated with denosumab, and individualized supplementation can achieve more benefits, which is worthy of clinical promotion.

[Key words] individualized supplementation; vitamin D; postmenopausal osteoporosis; bone metabolism

[收稿日期] 2023-08-25

[基金项目] 河南省医学科技攻关计划(联合共建)项目(LHGJ20190568)

[作者简介] 杜 浩(1972-),男,副教授,主要从事关节骨科及骨质疏松研究。

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种常见的骨代谢性疾病,能够引起患者骨质量下降,导致骨强度降低、引起骨质疏松性增加和骨折风险增高,多见于绝经妇女和老年男性^[1]。临床上,OP 患者一般采取补钙疗法,而单纯补钙的方式在临床中疗效并不理想。研究人员发现,维生素 D 能够促进骨的吸收,增加骨的矿化度。《中国老年骨质疏松诊疗指南》^[2]建议成年人每天摄入 800~1 000 单位(IU)维生素 D。多篇国内指南、专家共识^[3-5]未明确指出 OP 患者维生素 D 补充的最佳剂量,提出可根据患者血清维生素 D 水平进行补充。目前,绝经后 OP 患者维生素 D 补充对骨代谢影响的数据有限,最佳补充剂量尚未明确。本文旨在探索绝经后骨质疏松患者血清维生素 D 水平以及维生素 D 补充的临床价值及意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2021 年 6 月至 2023 年 6 月于我院初次诊断为 OP 并开始接受地舒单抗治疗的 86 例患者作为研究对象。根据维生素 D 补充方式将其分为观察组(41 例)和对照组(45 例)。研究对象纳入标准:①符合 2022 年中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会出版的《原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)》^[4]OP 的诊断标准者。根据骨密度(BMD)结果诊断 OP:腰椎 T 评分 ≤ -2.5 和/或股骨颈 T 评分 ≤ -2.5 ;②合并骨折(骨折类型包括:股骨颈骨折、胸腰椎骨折、四肢长骨骨折),治疗后不影响出院后日常活动;③绝经后妇女;④患者近亲属均了解本研究并签订知情同意书。排除标准:①正在使用除地舒单抗以外的 OP 患者;②患代谢性疾病(肝功能异常、甲状腺和甲状旁腺疾病);③吸烟者;④基本情况较差,影响日常活动或无生活自理能力者。本研究经我院伦理委员会审批通过。

1.2 方法

对照组给予地舒单抗 60mg/半年,碳酸钙 D3 片(含碳酸钙 600mg,维生素 D 125 IU)一片/天,维生素滴剂 800IU/天,治疗一年。观察组给予地舒单抗 60mg/半年,碳酸钙 D3 片(含碳酸钙 600mg,维生素 D 125 IU)/天,维生素 D 滴剂补充根据血清维生素 D 浓度决定,目标浓度 30ng/mL,补充剂量(IU)=

(30-患者血清维生素 D 浓度 ng/mL) $\times 100$ IU,治疗一年。观察组在治疗期间随骨折术后复查(术后第 1/2/3/6/12 月)同期复查血清 25(OH)D 浓度,确保血清 25(OH)D 浓度在安全范围(<50 ng/mL)^[6]。两组患者在服药期间,均适量户外活动,进行规范饮食,保证营养。

1.3 观察指标

1.3.1 腰椎及股骨颈 BMD

使用双能 X 线吸收测定法评估腰椎和股骨颈的 BMD^[7]。根据病情每年评估一次 BMD。使用相同的仪器重复测量每例患者的 BMD。收集诊断 OP 时和治疗 1 年后的 BMD 结果进行分析。

1.3.2 血清 25(OH)D 水平

取患者空腹血清标本 5mL,低温离心后使用质谱法测定血清 25(OH)D 水平。比较治疗前后以及两组间血清 25(OH)D 水平变化。

1.3.3 骨转换生化标志物

取患者空腹血清标本 5mL,低温离心后采用酶联免疫吸附法,检测两组患者的血清 β -1 型胶原羧基端肽(carboxy-terminal cross-linked telopeptide of β -type-1 collagen, β -CTX)和 1 型原胶原氨基端前肽(procollagen type 1 N-terminal prope-ptide ,P1NP)水平。比较治疗前后以及两组间骨代谢指标的变化。

1.4 统计学方法

本研究采用 SPSS 26.0 软件对数据进行分析处理,计量资料符合正态分布的以均数和标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,同组治疗前后比较采用配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料的比较

治疗前两组患者在年龄、身高、体重、血清 25(OH)D 浓度、BMI 和腰椎股骨颈的骨密度方面的差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者治疗前后骨密度比较

两组患者治疗后骨密度情况均有明显改善,治疗后观察组患者腰椎、股骨颈 BMD 值高于对照组,差异有统计学意义(t 值分别为 2.560、2.275, $P < 0.05$),见表 2。

表 1 患者治疗前临床基线资料比较 ($n, \bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of patient's clinical baseline data before treatment ($n, \bar{x} \pm s$)

变量	观察组	对照组	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	67.59±7.45	67.24±7.28	0.209	0.835
身高(m)	1.53±0.10	1.53±0.10	0.176	0.860
体重(kg)	51.99±8.14	52.62±8.77	0.351	0.726
BMI(kg/m ²)	22.21±3.46	22.48±3.14	0.653	0.516
血清 25(OH)D(ng/mL)	12.78±3.30	13.25±3.45	0.639	0.525
腰椎 BMD(T 值)	-2.99±0.95	-2.85±0.96	0.411	0.682
股骨颈 BMD(T 值)	-2.43±0.71	-2.17±0.79	0.488	0.627
P1NP(ng/mL)	42.63±5.43	42.54±5.52	0.758	0.450
β-CTX(ng/mL)	0.407±0.10	0.390±0.10	0.664	0.508

注: BMI: 体重指数; BMD: 骨密度; P1NP: 1 型前胶原氨基端前肽; β-CTX: 血清 β-1 型胶原交联羧基端肽。

表 2 两组患者骨密度情况对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of bone mineral density status between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	腰椎		股骨颈	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	-2.99±0.45	-2.149±0.60	-2.45±0.41	-2.00±0.47
对照组	-2.95±0.50	-2.45±0.67	-2.40±0.47	-2.25±0.53
<i>t</i>	1.460	2.560	1.179	2.275
<i>P</i>	0.148	0.012	0.242	0.025

2.3 两组患者治疗前后骨代谢标志物比较

(OH)D 值高于对照组, 差异有统计学意义(*t* 值分别为 2.052、2.608、9.167, $P<0.05$), 见表 3。

两组患者治疗后骨代谢情况均有明显改善, 治疗后观察组患者 P1NP、β-CTX、低于对照组, 25

表 3 两组患者骨代谢情况对比 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of bone metabolism between the two groups (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	P1NP		β-CTX		25(OH)D	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	42.63±5.43	31.63±5.12 ^①	0.41±0.10	0.25±0.08 ^②	12.78±3.3	29.30±4.20 ^③
对照组	42.54±5.52	34.04±5.72 ^④	0.39±0.10	0.30±0.09 ^⑤	13.25±3.45	21.30±3.90 ^⑥
<i>t</i>	0.758	2.052	0.902	2.608	0.639	9.167
<i>P</i>	0.450	0.043	0.370	0.011	0.525	0.000

3 讨论

近年来, 随着我国进入老龄化社会进程逐渐加快, OP 的患病率呈现逐年升高态势, 第七次全国人口普查显示: 我国 65 岁以上人口超过 1.9 亿, 已约占我国总人口基数的 13.5%, 且该人群的疏松症患者率为 32.0%, 其中女性为 51.6%, 男性为 10.7%^[8-9]。在人口相对老龄化的城市社会中, OP 骨

折是导致住院、残疾、长期医疗和死亡的主要原因^[10]。

3.1 绝经后女性骨密度不断下降

骨质疏松症在绝经后的女性中则尤为常见。绝经是女性骨密度下降的关键因素, 原因在于女性体内激素环境的巨大变化, 尤其是雌激素的显著减少。这种变化既影响了钙的吸收, 又促使破骨细胞活性增强, 同时骨吸收性细胞因子的数量也相应增加, 多方面因素共同作用, 导致了女性骨质量和骨量的下

降,增加了骨折的风险^[11]。另外,绝经后妇女雌激素的减少也会进一步导致成骨细胞的骨保护素表达降低^[12],进一步影响了骨密度的含量,加重了骨质疏松的风险。所以,绝经的时间与骨质疏松的发生率呈正比,绝经时间越长,骨质疏松的发生率就越高。

3.2 个体化维生素 D 补充可改善骨密度情况

本研究发现,接受地舒单抗治疗的 OP 患者中,与固定剂量维生素 D 补充相比,个体维生素 D 补充治疗与腰椎和股骨颈骨密度的增加显著相关。个体化补充维生素 D 可能更有利于改善 OP 患者的 BMD。可能是由于高于生理剂量的维生素 D 对多种类型细胞具有强效的生长抑制和促分化作用,而这个过程不是一个单一的基因或单一的途径介导的,而是涉及多个途径,其中包括表皮生长因子、胰岛素样生长因子、转化生长因子、前列腺素等信号通路^[13],本研究中观察组较高的血清 25(OH)D 水平,可能增强地舒单抗对破骨细胞的抑制作用,在调节血钙平衡的同时参与成骨细胞的调节,能使患者在抗 OP 治疗中得到更多获益。

3.3 个体化维生素 D 补充可有效改善骨代谢

骨代谢标志物显示机体骨转换率与骨强度以及骨脆性的关联,也可以了解用药对骨转换率的影响^[14]。P1NP 是 1 型前肽原氨基末端被剪切后的片段,作为骨形成的指标,反映胶原合成率。CTX 则为骨吸收的重要指标^[15]。本研究发现,治疗后观察组 P1NP、 β -CTX 下降均较对照组更显著。这提示了观察组患者骨代谢情况改善更显著,更利于骨细胞的修复和骨量的增加,同时抑制了破骨细胞的活性,避免了骨流失。充分表明个体化补充维生素 D 联合地舒单抗能进一步改善患者治疗后骨代谢情况,改善患者预后。其原因可能为地舒单抗注射液联合维生素 D 配伍碳酸钙可发挥协同增效作用,且更高血清浓度的维生素 D 能够更好的发挥这种协同作用,促使患者在治疗过程中取得更好的疗效。

人口老龄化步伐加快是全球性现象,促使人们认识到 OP 已然成为重要的公共卫生问题,因此有必要采取干预措施,减少 OP 带来的经济和社会负担,提高患者生活质量。综上所述,接受地舒单抗治疗的绝经期骨质疏松患者,采用个体化增补维生素 D 所获得收益更多,能有效改善骨密度以及骨代谢状况,值得临床推广。

[参考文献]

- [1]中国骨质疏松症流行病学调查及“健康骨骼”专项行动结果发布[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2019,12(4):317-318.
- [2]马远征,王以朋,刘强,等.中国老年骨质疏松诊疗指南(2018)[J].中国老年学杂志,2019,39(11):2557-2575.
- [3]邱贵兴,裴福兴,胡侦明,等.中国骨质疏松骨折诊疗指南——骨质疏松骨折诊断及治疗原则[J].黑龙江科学,2018,9(2):85-88,95.
- [4]中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)[J].中国全科医学,2023,26(14):1671-1691.
- [5]中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(3):281-309.
- [6]LeBoff M S,Chou S H,Ratloff K A,et al.Supplemental vitamin D and incident fractures in midlife and older adults[J].N Engl J Med,2022,387(4):299-309.
- [7]Anam A K,Insogna K.Update on osteoporosis screening and management[J].Med Clin North Am,2021,105(6):1117-1134.
- [8]国家统计局,国务院第七次全国人口普查领导小组办公室.第七次全国人口普查公报(第五号)——人口年龄构成情况[J].中国统计,2021(5):10-11.
- [9]国家卫生健康委员会官网.国家卫生健康委发布首个中国骨质疏松症流行病学调查结果[J].人口文摘,2018(11):55-56.
- [10]Blümel D,Nguyen N D,Milch V E,et al.Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women[J].JAMA,2009,301(5):513-521.
- [11]Heidari B,Hosseini R,Javadian Y,et al.Factors affecting bone mineral density in postmenopausal women[J].Arch Osteoporos,2015,10:15.
- [12]张萌萌.雌激素与雌激素受体骨代谢调节作用[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(5):704-708.
- [13]Carlberg C,Muñoz A.An update on vitamin D signaling and cancer[J].Semin Cancer Biol,2022,79:217-230.
- [14]Parveen B,Parveen A,Vohora D.Biomarkers of osteoporosis:an update[J].Endocr Metab Immune Disord Drug Targets,2019,19(7):895-912.
- [15]Morris H A,Eastell R,Jorgensen N R,et al.Clinical usefulness of bone turnover marker concentrations in osteoporosis[J].Clin Chim Acta,2017,467:34-41.

[专业责任编辑:于学文]

[中文编辑:张博星;英文编辑:孙兰迪]