

定量超声评估 1,25-二羟维生素 D₃ 干预前后肾病综合征患儿骨密度变化

张国珍 徐志泉 罗海伶 陈玉雯 冯小伟 廖锋

海南省人民医院儿科, 海口 570113

[摘要] 目的:应用定量超声评估 1,25-二羟维生素 D₃[1,25(OH)₂D₃] 干预前后肾病综合征患儿骨密度变化,为肾病综合征患儿骨质疏松的预防提供参考。方法:采用随机数字表法将 93 例肾病综合征患儿分别纳入维生素 D+钙剂组(A组)、活性维生素 D 组(B组)、活性维生素 D+钙剂组(C组),各 31 例,均给予糖皮质激素,并按照组别口服相应药物,3 组患儿治疗均持续 6 个月。选取同期 30 名健康体检儿童纳入对照组,应用定量超声评估患儿与对照组以及患儿治疗前后骨密度变化,并检测其血清碱性磷酸酶(AKP)、白蛋白(ALB)、磷(P)、钙(Ca)、甲状旁腺激素(PTH)、25-羟维生素 D₃ 以及尿钙变化,分析 1,25(OH)₂D₃ 对患儿骨密度的影响。结果:各组受试儿童入组时骨密度组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 6 个月后,肾病综合征患儿骨密度均较入组时下降,A 组下降最为明显,其次为 B 组,各组治疗前后比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。3 组肾病综合征患儿治疗 6 个月后血清 25-羟维生素 D₃、ALB、PTH、Ca 及尿钙均较入组时上升,血 AKP、P 较入组时下降,各组治疗前后比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 6 个月后各组间对比,C 组 25-羟维生素 D₃ 高于 A、B 组,C 组血钙高于 A 组,A 组尿钙水平较 B、C 组明显增高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。3 组肾病综合征患儿治疗后各组间 ALB、P、AKP、PTH 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:糖皮质激素治疗可对肾病综合征患儿骨密度造成明显影响,1,25(OH)₂D₃ 联合钙剂能够有效改善骨代谢,防治骨质疏松等相关并发症的发生。

[关键词] 定量超声; 1,25-二羟维生素 D₃; 肾病综合征; 骨密度

中图分类号: R725 文献标识码: A 文章编号: 2095-5200(2018)01-007-03

DOI: 10.11876/mimt201801003

肾病综合征患儿病理改变包括肾小球基底膜通透性增加、肾小球滤过率降低等^[1]。部分患儿还可伴随低钙血症、骨质疏松等代谢异常症状,而长期大剂量糖皮质激素的应用可加剧这一变化,并对成骨细胞、钙代谢等环节造成影响,导致骨吸收增加、骨形成减少^[2]。研究发现,糖皮质激素可抑制 1,25-二羟维生素 D₃[1,25(OH)₂D₃],减少钙吸收,加速钙磷代谢,这可能是导致骨密度变化的主要原因^[3]。补充 1,25(OH)₂D₃ 有望降低糖皮质激素对患儿骨密度的不良影响,维持正常骨骼代谢。故此,设计本研究以验证上述假设。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以我院 2014 年 1 月至 2017 年 2 月收治的 93 例肾病综合征患儿为研究对象,进行前瞻性对照分析。本临床研究已征得我院医学伦理委员会批准,患儿监护人均知情同意并签署相关协议。入组患儿均为初治,既往无激素治疗史^[4],排除合并其他类型肾病及慢性疾病者,以及既往有骨折史者。使用随机数字表将患儿分为维生素 D+钙剂组(A组)、活性维生素 D 组(B组)、活性维生素 D+钙剂组(C组),

各 31 例;此外,选取 30 名健康体检儿童,纳入对照组。各组年龄、性别等基线临床资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方案

3 组肾病综合征患儿均口服醋酸泼尼松片,每日 2 mg/kg,分次口服,最大剂量不超过 60 mg/d,服用 4~6 周;继之 1.5 mg/(kg·d),最高 60 mg/d,隔日 1 次顿服,继续用 6 周,以后逐渐减量,6 个月停药^[5]。在此基础上,A 组口服维生素 D(每日 400IU)以及牡蛎碳酸钙(每次 750 mg,1 次/日)。B 组口服骨化三醇胶丸(每次 0.25 mg,1 次/日)。C 组口服骨化三醇胶丸、牡蛎碳酸钙,用法用量同前。

1.3 观察指标

于受试儿童入组时,应用 Omnisense 7000 型定量超声骨强度仪(以色列 Sunlight 公司)测定其左胫骨中段超声声速(SOS),按照亚洲儿童数据库为参照标准,根据同年龄、同性别 SOS 标准值计算出 Z 值及百分比划分骨强度水平,骨强度评价^[6]:严重骨强度不足:Z 值 < -2;中度骨强度不足:-2 < Z 值 < -1;轻度骨强度不足:-1 < Z 值 < 0;骨量正常:Z 值 > 0。分别于治疗前、治疗 6 个月后,抽取肾病综合征患儿空腹血并取 24 h 尿液标本,以放射免疫化

基金项目:海南省卫生厅科学研究课题,编号:2012PT-13。

第一作者:张国珍,硕士,副主任医师,研究方向:儿童危重症及肾脏免疫疾病临床,Email: zgw7904111@163.com。

学发光法测定其血清甲状旁腺激素 (PTH), 以酶联免疫吸附法测定其 25-羟维生素 D3, 使用 ADVIA 1650 全自动生化仪 (德国西门子公司) 测定其血清碱性磷酸酶 (AKP)、白蛋白 (ALB)、磷 (P)、钙 (Ca) 以及尿钙浓度。

1.4 统计学分析

对本临床研究的所有数据采用 SPSS 22.0 进行分析, 计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 并采用 t 检验或 F 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组骨密度变化

各组受试儿童入组时骨密度组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 6 个月后, 各组肾病综合征患儿骨密度均较入组时下降, 与治疗前比较差异有统计学意义, 3 组中 A 组下降最为明显, 其次为 B 组, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组受试儿童骨密度变化比较 (Z 值, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	入组时	治疗 6 个月后	P 值
A 组	31	0.71 ± 0.25	-1.43 ± 0.27 ^{a*#}	< 0.05
B 组	31	0.73 ± 0.19	-0.65 ± 0.14 ^{a*#}	< 0.05
C 组	31	0.70 ± 0.28	-0.23 ± 0.06 ^{a*#}	< 0.05
对照组	30	0.74 ± 0.33	0.75 ± 0.29 [#]	> 0.05

注: 与入组时比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组比较, ^{*} $P < 0.05$; 与 A 组比较, [#] $P < 0.05$; 与 B 组比较, [△] $P < 0.05$

2.2 肾病综合征患儿检测指标变化

3 组肾病综合征患儿治疗前 25-羟维生素 D3、ALB、PTH、AKP、P、Ca 及尿钙, 各组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 6 个月后肾病综合征患儿血清 25-羟维生素 D3、ALB、PTH、Ca 及尿钙均较入组时上升, 血 AKP、P 较入组时下降, 各组治疗前后比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 6 个月后 C 组血清 25-羟维生素 D3、Ca 升高最为明显, 其次为 B 组, C 组 25-羟维生素 D3 与 A、B 组比较差异有统计学意义, C 组血钙与 A 组比较差异有统计学意义, A 组尿钙水平较其他两组明显增高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。3 组肾病综合征患儿治疗后各组间 ALB、P、AKP、PTH 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

3 讨论

肾病综合征致病因素复杂, 部分患儿可进展至慢性肾病甚至终末期肾病^[7-8]。最新研究发现, 1,25(OH)₂D₃ 与肾病综合征患儿各项生化指标均具有相关性, 如肌酐与肾小球滤过率的下降, 肾脏合成 1,25(OH)₂D₃ 减少, 而肾小管毛细管通透性增强所致维生素 D 结合蛋白大量丢失可加剧 1,25(OH)₂D₃ 流失, 形成恶性循环^[9]。此外, 亦有学者指出, 肾病综合征患儿骨质疏松的发生发展与 1,25(OH)₂D₃ 进行性下降有关^[10]。因此, 上调 1,25(OH)₂D₃ 水平, 有望改善患儿预后质量、预防骨质疏松等骨性并发症的发生。

此次研究入组时各组受试儿童骨密度均未见明显差异, 可能与肾病综合征患儿肾功能变化不明显、病程短尚未累及骨质有关。而在治疗 6 个月后, 各组血 25-羟维生素 D3、ALB 及 Ca 水平升高, 但各组肾病综合征患儿骨密度均显著下降, 且 A 组患儿骨密度已降至中度骨强度不足范围, 说明长期口服糖皮质激素虽然能降低尿蛋白, 但对患儿骨密度造成明显影响, 其机制一方面为激素造成胃肠钙离子重吸收减少、抑制成骨细胞生长, 刺激破骨细胞生成^[11-12], 另一方面, 激素的抗维生素 D 效应可导致钙吸收减少、尿钙排泄增加, 并引发继发性甲状旁腺功能亢进, 增加骨重吸收^[13]。因此, 在血清指标及尿钙变化的观察中, 可以发现, 各组患儿治疗 6 个月后 PTH、尿钙均上升而血 P 下降。

与 B 组、C 组相比, A 组骨密度下降、血清指标及尿钙变化最为明显, 其原因与维生素 D 的吸收与作用机制有关, 正常情况下, 维生素 D 进入体内后需在肝脏及肾脏酶的作用下完成活化过程, 发挥生理作用, 而肾病综合征患儿肾功能的受累可导致维生素 D 吸收受限, 进而造成体内活性维生素 D 水平无法满足维持骨代谢需求, 使得糖皮质激素对骨骼的影响无法得到有效控制^[14-15]。1,25(OH)₂D₃ 为维生素 D 的活性形式, 人体吸收后可直接发挥作用, 故可有效抵抗糖皮质激素长期应用所致骨代谢异常, 同时, 1,25(OH)₂D₃ 还具有滋养肠粘膜作用, 对于上调钙吸收能力、激活钙结合蛋白基因、抑制 PTH RNA 的合成与分泌、促进骨盐沉着亦有着积极意义^[16-17], 得益于上述优势, 本研究 B 组、C 组血清指标及血钙变化得到了更为有效的控制。此外, 本研究结果还显示, 在补充 1,25(OH)₂D₃ 的基础上, 强调钙剂补充, 不仅不会造成尿钙排泄上升, 还可进一步抑制患儿骨密度降低趋势, 1,25(OH)₂D₃ 可与钙吸收相互促进^[18]。

表 2 肾病综合征患儿血清指标及尿钙变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	A 组		B 组		C 组	
	入组时	治疗 6 个月后	入组时	治疗 6 个月后	入组时	治疗 6 个月后
PTH (ng/L)	12.11 ± 0.63	16.28 ± 1.97 [*]	12.09 ± 0.55	15.96 ± 0.78 [*]	13.13 ± 0.49	15.36 ± 0.27 [*]
25-羟维生素 D3 (mmol/L)	6.14 ± 3.92	20.51 ± 4.67 ^{#△}	5.94 ± 3.81	21.49 ± 7.75 ^{#△}	6.07 ± 1.98	22.93 ± 1.67 [*]
AKP (U/L)	242.10 ± 35.22	240.18 ± 9.54 [*]	250.01 ± 16.62	244.06 ± 8.83 [*]	249.02 ± 26.81	236.13 ± 9.21 [*]
ALB (g/L)	18.17 ± 6.26	39.50 ± 4.37 [*]	17.75 ± 6.11	40.81 ± 4.26 [*]	18.30 ± 6.44	41.34 ± 3.95 [*]
P (mmol/L)	1.62 ± 0.27	1.57 ± 0.13 [*]	1.69 ± 0.28	1.59 ± 0.16 [*]	1.68 ± 0.30	1.56 ± 0.15 [*]
Ca (mmol/L)	2.09 ± 0.28	2.30 ± 0.12 ^{#△}	2.12 ± 0.26	2.34 ± 0.25 [*]	1.98 ± 0.20	2.42 ± 0.03 [*]
尿钙 (mmol/L)	0.51 ± 0.10	0.94 ± 0.13 ^{#△}	0.50 ± 0.09	0.80 ± 0.16 ^{#△}	0.52 ± 0.09	0.68 ± 0.09 [*]

注: 与入组时比较, ^{*} $P < 0.05$; 与 B 组比较, [#] $P < 0.05$; 与 C 组比较, [△] $P < 0.05$

综上,长期大量糖皮质激素治疗可造成肾病综合征患儿骨密度下降,而1,25(OH)₂D₃可抵抗这一变化,治疗期间积极补充1,25(OH)₂D₃及钙剂,能改善骨代谢、预防骨密度下降。但补充过量可能造成骨骼畸形、结石发生风险上升,应注意剂量调整。本研究不足在于病例为初治、激素疗程短,随访时间短、标本量少。绝大多数肾病综合征患儿因复发等因素往往疗程超过6个月,后续尚需大样本、随机、长期对照研究进一步验证。

参 考 文 献

- [1] AGGARWAL A, YADAV A K, RAMACHANDRAN R, et al. Bioavailable vitamin D levels are reduced and correlate with bone mineral density and markers of mineral metabolism in adults with nephrotic syndrome[J]. *Nephrology*, 2016, 21(6): 483-489.
- [2] CHOUDHARY S, AGARWAL I, SESHADRI M S. Calcium and vitamin D for osteoprotection in children with new-onset nephrotic syndrome treated with steroids: a prospective, randomized, controlled, interventional study[J]. *Pediatr Nephrol*, 2014, 29(6): 1025-1032.
- [3] BANERJEE S, BASU S, SEN A, et al. The effect of vitamin D and calcium supplementation in pediatric steroid-sensitive nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2017, 32(11): 2063-2070.
- [4] CIANFEROTTI L, CRICELLI C, KANIS J A, et al. The clinical use of vitamin D metabolites and their potential developments: a position statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF) [J]. *Endocrine*, 2015, 50(1): 12-26.
- [5] 中华医学会儿科分会肾脏病学组. 儿童常见肾脏疾病诊治循证指(一). *中华儿科学杂志* [J]. 2009, 47(2): 167-170.
- [6] KALKWARF H J, ZEMEL B S, GILSANZ V, et al. The bone mineral density in childhood study: bone mineral content and density according to age, sex, and race[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(6): 2087-2099.
- [7] SELEWSKI D T, CHEN A, SHATAT I F, et al. Vitamin D in incident nephrotic syndrome: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium study[J]. *Pediatr Nephrol*, 2016, 31(3): 465-472.
- [8] ESMAEILI M, AZARFAR A, HOSEINALIZADEH S. Calcium and vitamin D metabolism in pediatric nephrotic syndrome; an update on the existing literature[J]. *Int J Pediatr*, 2015, 3(2.1): 103-109.
- [9] PARK H W, TSE S, YANG W, et al. A genetic factor associated with low final bone mineral density in children after a long-term glucocorticoids treatment[J]. *Pharmacogenomics J*, 2017, 17(2): 180-185.
- [10] LEE D, SEMEAO E. Bone Health in Pediatric Inflammatory Bowel Disease[M]//*Pediatric Inflammatory Bowel Disease*. Springer International Publishing, 2017: 299-314.
- [11] LEONARD M B. Glucocorticoid-induced osteoporosis in children: impact of the underlying disease[J]. *Pediatrics*, 2007, 119 Suppl 2: S166.
- [12] FEBER J, GABOURY I, NI A, et al. Skeletal findings in children recently initiating glucocorticoids for the treatment of nephrotic syndrome[J]. *Osteoporos Int*, 2012, 23(2): 751-760.
- [13] RIBEIRO D, ZAWADYNSKI S, PITTET L F, et al. Effect of glucocorticoids on growth and bone mineral density in children with nephrotic syndrome[J]. *Eur J Pediatr*, 2015, 174(7): 911-917.
- [14] KOŞAN C, AYAR G, ORBAK Z. Effects of steroid treatment on bone mineral metabolism in children with glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome[J]. *West Indian Med J*, 2012, 61(6): 627.
- [15] CHEN Y, WAN J X, JIANG D W, et al. Efficacy of calcitriol in treating glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with nephrotic syndrome: an open-label, randomized controlled study[J]. *Clin Nephrol*, 2015, 84(5): 262-269.
- [16] BACHRACH L K. Diagnosis and treatment of pediatric osteoporosis[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2014, 21(6): 454-460.
- [17] DUQUE G, MACORITTO M, DION N, et al. 1,25(OH)₂D₃ acts as a bone-forming agent in the hormone-independent senescence-accelerated mouse (SAM-P/6)[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005, 288(4): E723-730.
- [18] SCHIPPER L G, FLEUREN H W H A, VAN DEN BERGH J P W, et al. Treatment of osteoporosis in renal insufficiency[J]. *Clin Rheumatol*, 2015, 34(8): 1341-1345.
- [14] LEVI V, BERTANI G A, GUASTELLA C, et al. Microscopic versus endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary adenoma: analysis of surgical safety in 221 consecutive patients[J]. *Clin Otolaryngol*, 2017, 42(2): 466-469.
- [15] 李建东. 经鼻腔蝶窦垂体瘤切除手术策略与并发症预防的探讨[D]. 大连: 大连医科大学, 2014.
- [16] RUDMIK L, STARREVELD Y P, VANDERGRIFT W A, et al. Cost-effectiveness of the endoscopic versus microscopic approach for pituitary adenoma resection[J]. *Laryngoscope*, 2015, 125(1): 16-24.
- [17] LITTLE A S, KELLY D F, MILLIGAN J, et al. Comparison of sinonasal quality of life and health status in patients undergoing microscopic and endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary lesions: a prospective cohort study[J]. *J Neurosurg*, 2015, 123(3): 799-807.
- [18] VAKHARIA R M, KREMEN R, VAKHARIA A, et al. Anterior and posterior suprasellar extensions of a symmetrical trilobed nonfunctional giant pituitary adenoma in the sagittal plane: a case report and review of literature[J]. *Radiol Case Rep*, 2016, 11(4): 419-424.

(下接第35页)

term results of endonasal endoscopic transsphenoidal resection of nonfunctioning pituitary macroadenomas[J]. *Neurosurgery*, 2014, 76(1): 42-53.