●药物与临床

维生素 D_2 注射液对老年女性维生素 D 缺乏患者血清甲状旁腺激素的影响

李芳渊　张潞潞　金琳琳　王冠　楼晓君　钱素凤　边平达　陈锦平

【摘要】 **目的**　探讨维生素 D_2 注射液对老年女性维生素 D 缺乏患者血清甲状旁腺激素(PTH)的影响。**方法**　选取 2018 年 12 月在浙江省人民医院住院的老年女性维生素 D 缺乏患者 44 例,采用随机数字表法分为试验组和对照组各 22 例。试验组患者在坚持晒太阳的基础上,给予维生素 D_2 注射液 60 万 U 肌肉注射,1 次 / 月,直至血清 25- 羟基维生素 D[25(OH)D]≥75 nmol/L 后停用;而对照组仅坚持晒太阳,连续观察 12 个月。所有患者每月检测血清 25(OH)D、PTH、血钙、血磷、血糖、肌酐、ALT 水平,并进行统计分析。**结果**　试验组患者血清 25(OH)D 水平≥75 nmol/L 用时(11.6±3.1)个月。试验组患者治疗后血清 25(OH)D 水平明显高于对照组,血清 PTH 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.01$),但两组患者血钙、血磷、血糖、肌酐和 ALT 水平比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。**结论**　维生素 D_2 注射液可有效降低老年女性维生素 D 缺乏患者的血清 PTH 水平。

【关键词】 维生素 D　注射液　甲状旁腺素　25- 羟基维生素 D　老年女性

甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)是由甲状旁腺主细胞合成的一种含有 84 个氨基酸的多肽,其靶组织受体主要分布在骨、肾、小肠等器官中。PTH 是体内调节血钙、血磷水平的主要激素之一,其持续升高可促进骨吸收,导致骨质疏松[1]。研究发现老年女性血清 PTH 水平与血清中 25-羟基维生素 D[25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D]水平呈负相关[2]。另有研究表明,肌肉注射维生素 D_2 注射液可明显提高老年人血清 25(OH)D 水平[3-4],但是老年女性血清 25(OH)D 水平达标后,其血清 PTH 水平是否会出现明显下降,目前还缺少类似的研究。本研究旨在观察肌肉注射维生素 D_2 注射液对老年女性维生素 D 缺乏患者血清 PTH 的影响,现报道如下。

1　对象和方法

1.1　对象　选取 2018 年 12 月在浙江省人民医院住院的老年女性维生素 D 缺乏患者 44 例。纳入标准:(1)年龄≥60 岁的女性患者,血清 25(OH)D 水平<50 nmol/L;(2) 能接受每月肌肉注射维生素 D_2 注射液(60 万 U),且能定期回访者。排除标准:(1)患有中重度认知功能障碍、慢性肝肾功能不全、恶性肿瘤晚期等疾病;(2)正在接受双膦酸盐类药物等抗骨质疏松治疗,或服用活性维生素 D 及其类似物、维生素 D 和碳酸钙复方制剂。采用随机数字表法将 44 例患者分为试验组和对照组各 22 例。试验组患者年龄(83.91±3.89)岁,BMI(24.67±2.82) kg/m^2,高血压 15 例(68.18%),冠心病 5 例(22.73%),2 型糖尿病 6 例(27.27%);对照组患者年龄(83.95±3.75)岁,BMI(24.70±2.73) kg/m^2,高血压 16 例(72.73%),冠心病 4 例(18.18%),2 型糖尿病 5 例(22.73%);两组患者年龄、BMI、有伴随疾病(高血压、冠心病、2 型糖尿病)者比例的比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。本研究经医院医学伦理委员会审查通过,所有患者均签署知情同意书。

1.2　方法　询问每例患者的年龄、伴随疾病(包括高血压、冠心病、2 型糖尿病等),并测量其身高和体重,计算 BMI。

1.3　给药方法　试验组患者在坚持晒太阳的基础上于 2019 年 1 月 1 日肌肉注射 60 万 U 维生素 D_2 注射液(规格:20 万 U/支,批号:170612,江西赣南海欣药业有限公司),此后每月 1 次肌肉注射 60 万 U,直至患者血清 25(OH)D 水平≥75 nmol/L 后停用;若患

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2021.43.24.2021-1079
基金项目:浙江省卫生健康科技计划项目(2018KY222,2021KY459)
作者单位:310024　杭州,浙江省人民医院(杭州医学院附属人民医院)老年医学科(李芳渊、张潞潞、金琳琳、王冠、楼晓君、钱素凤、边平达),骨科(陈锦平)
通信作者:边平达,E-mail:bianpingda@hotmail.com

浙江医学杂志上官方网站网址:www.zjyxzz.com

者在治疗 12 个月后，血清 25（OH）D 水平没有超过 75 nmol/L，则继续肌肉注射维生素 D_2 注射液，但可不晒太阳。对照组患者仅坚持晒太阳，连续观察 12 个月。两组患者均接受晒太阳的健康指导，未使用双膦酸盐类药物、活性维生素 D 及其类似物、维生素 D 和碳酸钙复方制剂等药物。

1.4　观察指标　两组患者均于每月 1 日 6:30~7:30 之间抽取空腹肘静脉血 5 ml，2 h 内离心取血清，采用日本 Roche Cobas e 601 免疫发光分析仪检测血清 25（OH）D、PTH（电化学发光法）水平，试剂盒均购自德国罗氏诊断有限公司；采用日本日立 7080 全自动生化分析仪检测血钙、血磷、血糖、肌酐和 ALT。观察并记录试验组患者注射维生素 D_2 注射液后有无头痛、头晕、食欲减退、腹泻、便秘、疲乏、皮肤硬结等不良反应。

1.5　统计学处理　采用 SPSS 17.0 统计软件。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间比较采用两独立样本 t 检验，组内比较采用配对 t 检验；计数资料组间比较采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组患者的临床疗效比较　治疗后试验组患者血清 25（OH）D 水平≥75 nmol/L 用时 7~15（11.6±3.1）个月。治疗后血清 25（OH）D 水平明显高于治疗前，血清 PTH 水平明显低于治疗前，差异均有统计学意义（均 $P<0.01$），但治疗前后血钙、血磷、血糖、肌酐和 ALT 水平比较差异均无统计学意义（均 $P>0.05$）；对照组患者治疗前后血清 25（OH）D、PTH、血钙、血磷、血糖、肌酐和 ALT 水平比较差异均无统计学意义（均 $P>0.05$）。试验组患者治疗后血清 25（OH）D 水平明显高于对照组，血清 PTH 水平明显低于对照组，差异均有统计学意义（均 $P<0.01$），但两组患者血钙、血磷、血糖、肌酐和 ALT 水平比较差异均无统计学意义（均 $P>0.05$），见表 1。

2.2　维生素 D_2 注射液的安全性　试验组患者未见明显头痛、头晕、食欲减退、腹泻、便秘、疲乏、皮肤硬结等不良反应。

3　讨论

本研究结果表明，老年女性每月肌肉注射维生素 D_2 注射液 60 万 U，其血清 25（OH）D 水平从（31.91±7.08）nmol/L 上升至（75.42±9.60）nmol/L，用时（11.6±3.1）个月，说明老年女性维生素 D 缺乏患者，在肌肉注射维生素 D_2 注射液的前提下，其血清 25（OH）D 水平升高比较缓慢[3]，因此老年女性在补充维生素 D 时，既要选择较大剂量，又要注意保证充足的疗程。

本研究结果表明，老年女性维生素 D 缺乏患者在接受维生素 D_2 治疗后，其血清 25（OH）D 水平≥75 nmol/L 后，血清 PTH 水平明显下降。这是因为随着维生素 D 的持续补充，体内维生素 D 通过肝脏和肾脏转化为 1，25-双羟维生素 D 的含量逐渐增加，而 1，25-双羟维生素 D 可反馈性抑制 PTH 的合成和分泌，从而使 PTH 水平下降[5]。

尽管有研究表明，补充维生素 D 有助于降低血糖[6]，但本研究结果表明，试验组老年女性血糖未见明显下降，这可能与本研究病例较少有关。在治疗结束时，两组患者血肌酐和 ALT 比较无统计学差异，说明肌肉注射维生素 D_2 注射液不会对老年女性肝肾功能产生不良影响；两组患者血钙、血磷比较无统计学差异，说

表 1　两组老年女性维生素 D 缺乏患者治疗前后血清 25（OH）D、PTH 和血生化指标的变化和比较

组别	n	25（OH）D（nmol/L）		PTH（pmol/L）		血钙（mmol/L）	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	22	31.91 ± 7.08	75.42 ± 9.60*	5.52 ± 1.72	3.94 ± 1.12*	2.30 ± 0.15	2.34 ± 0.11
对照组	22	31.39 ± 7.22	29.91 ± 6.52	5.68 ± 1.62	5.73 ± 1.38	2.32 ± 0.13	2.31 ± 0.10
t 值		0.245	18.402	−0.336	−3.940	−0.482	0.984
P 值		>0.05	<0.01	>0.05	<0.01	>0.05	>0.05

组别	n	血磷（mmol/L）		血糖（mmol/L）		肌酐（μmol/L）		ALT（U/L）	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	22	1.07 ± 0.14	1.04 ± 0.14	6.01 ± 1.41	6.11 ± 1.44	87.60 ± 15.60	90.25 ± 12.43	20.91 ± 11.63	20.80 ± 12.03
对照组	22	1.04 ± 0.15	1.05 ± 0.14	6.05 ± 1.33	6.20 ± 1.29	87.58 ± 13.66	90.01 ± 14.55	19.70 ± 10.61	20.82 ± 9.37
t 值		−0.779	0.364	−0.077	−0.237	0.006	−0.179	0.029	0.279
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注：25（OH）D 为 25- 羟基维生素 D；PTH 为甲状旁腺素；与治疗前比较，*$P<0.01$

浙江医学杂志社官方网站 www.zjyxzzs.com

明只要血清 25(OH)D 水平不超过正常范围，老年女性每月注射维生素 D_2 注射液是安全的[5]。

综上所述，肌肉注射维生素 D_2 注射液在提高老年女性维生素 D 缺乏患者血清 25（OH)D 水平的同时，可有效降低其血清 PTH 水平，且无明显不良反应。由于老年女性血清 25(OH)D 水平受到季节和饮食等因素的影响，因而有待设计更严密的临床试验来验证补充维生素 D 在降低老年女性血清 PTH 水平中的价值。

4 参考文献

[1] Andersen S, Noahsen P, Rex KF, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium and parathyroid hormone levels in Native and Eurpoean populations in Greenland[J]. Br J Nutr, 2018, 119(4): 391-397. DOI:10.1017/S0007114517003944.

[2] 夏清, 李成江, 边平达. 80 岁以上高龄女性血清甲状旁腺素的独立相关因素[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(4):894-896.

[3] 杨其刚, 钱素凤, 边平达, 等. 维生素 D_2 对高龄女性血清 25- 羟基维生素 D 的影响[J]. 中国临床药理学, 2018, 34(6):640-642.

[4] 潘林雅, 钱素凤, 边平达, 等.春季肌肉注射维生素 D_2 针对高龄男性血清 25- 羟基维生素 D 的影响[J]. 浙江医学, 2018, 40(15):1730-1732. DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2018.40.15.2017-267.

[5] 廖祥鹏, 张增利, 张红红, 等. 维生素 D 与成年人骨骼健康应用指南(2014 年标准版)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(9):1011-1025. DOI:10.3969/j.issn.1006-7108.2014.09.002.

[6] Ruelas YF, Del Toro Equihua M, Alejandra Solis N, et al. Vitamin D status and its relation to insulin resistance in a Mexican pediatric population[J]. J Pedaitr Endocrinol Metab, 2020, 33(4): 481-486. DOI:10.1515/jpem-2019-0510.

（收稿日期：2021-04-04）
（本文编辑：陈丽）

（上接第 2694 页）

136. DOI:10.1186/s12883-018-1138-9.

[3] Rafiq MF, Ahmed N, Ali S. Effect of tunnel length on infection rate in patients with external ventricular drain[J]. JAMC, 2011, 23(4): 106-107.

[4] Schade RP, Schinkel J, Visser LG, et al. Bacterial meningitis caused by the use of ventricular or lumbar cerebrospinal fluid catheters[J]. J Neurosurg, 2005, 102(2):229-234. DOI:10.3171/jns.2005.102.2.0229.

[5] Camacho EF, Boszczowski I, Basso M, et al. Infection rate and risk factors associated with infections related to external ventricular drain[J]. Infection, 2011, 39(1):47-51. DOI:10.1007/s15010-010-0073-5.

[6] Aten Q, Killeffer J, Seaver C, et al. Causes, Complications, and costs associated with external ventricular drainage catheter obstruction[J]. World Neurosurg, 2020, 134:501-506. DOI:10.1016/j.wneu.2019.10.105.

[7] Zheng WJ, Li LM, Hu ZH, et al. Bilateral external ventricular drains increase ventriculostomy-associated cerebrospinal fluid infection in low modified graeb score intraventricular hemorrhage [J]. World Neurosurg, 2018, 116:e550-e555. DOI:10.1016/j.wneu.2018.05.030.

[8] Korinek AM, Reina M, Boch AL, et al. Prevention of external ventricular drain—related ventriculitis[J]. Acta Neurochir, 2005, 147(1):39-46. DOI:10.1007/s00701-004-0416-z.

[9] Bosche B, Mergenthaler P, Doeppner TR, et al. Complex clearance mechanisms after intraventricular hemorrhage and rt-PA treatment-a review on clinical trials[J]. Transl Stroke Res, 2020, 11(3):337-344. DOI:10.1007/s12975-019-00735-6.

[10] Mei L, Fengqun M, Qian H, et al. Exploration of efficacy and safety of interventions for intraventricular hemorrhage: a network meta-analysis[J]. World Neurosurg, 2019, 136:382-389. DOI:10.1016/j.wneu.2019.10.177.

[11] Wang GQ, Li SQ, Huang YH, et al. Can minimally invasive puncture and drainage for hypertensive spontaneous Basal Ganglia intracerebral hemorrhage improve patient outcome: a prospective non-randomized comparative study[J]. Mil Med Res, 2014, 1:10. DOI:10.1186/2054-9369-1-10.

[12] Kim JH, Desai NS, Ricci J, et al. Factors contributing to ventriculostomy infection[J]. World Neurosurg, 2012, 77(1):135-140. DOI:10.1016/j.wneu.2011.04.017.

[13] Jamjoom AAB, Joannides AJ, Poon MT, et al. Prospective, multicentre study of external ventricular drainage-related infections in the UK and Ireland[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2018, 89(2):120-126. DOI:10.1136/jnnp-2017-316415.

[14] Scheithauer S, Bürgel U, Ryang YM, et al. Prospective surveillance of drain associated meningitis/ventriculitis in a neurosurgery and neurological intensive care unit[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009, 80(12):1381-1385. DOI:10.1136/jnnp.2008.165357.

[15] Dorresteijn KRIS, Brouwer MC, Jellema K, et al. Bacterial external ventricular catheter-associated infection[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2020, 18(3):1-11. DOI:10.1080/14787210.2020.1717949.

[16] Pople I, Poon W, Assaker R, et al. Comparison of infection rate with the use of antibiotic-impregnated vs standard extraventricular drainage devices: a prospective, randomized controlled trial[J]. Neurosurgery, 2012, 71(1):6-13. DOI:10.1227/NEU.0b013e3182544e31.

（收稿日期：2020-04-23）
（本文编辑：陈丹）

浙江医学杂志社官方网站网址：www.zjyxzzs.com