

大剂量维生素D治疗佝偻病 血25-OHD和钙镁磷的动态观察

关智平 何兆珺

(附属第一医院儿科)

提 要 78例活动性佝偻病患儿注射30万IU和60万IU维生素D₃后的血25-羟胆骨化醇(25-OHD)和钙镁磷的动态观察,注射后血25-OHD升高超过正常最高值(100ng/ml)的,30万IU组有14例,60万IU组有10例,3个月内仍维持在正常水平。两组各有22例和13例(均为44.8%)出现1~4次血钙升高超正常高值(2.75mmol/l)。结果提示所用之剂量在临床上未发现中毒症状,但部分患儿出现维生素D过多症和高钙血症,特别在非维生素D缺乏佝偻病患儿用此剂量是欠安全的。

关键词 25-OHD 高钙血症 维生素D中毒

近十多年来全国各地广泛开展对佝偻病的防治研究,在防治工作中主张采用大剂量维生素D,并报告在临床上未发现中毒,认为只有长期大量或用超大量的情况下才会中毒^[1]。然而摄取大量维生素D可引起维生素D过多症,导致血钙过度升高,产生毒性作用。为了研究大剂量维生素D的安全性,本研究对佝偻病肌注维生素D₃30万IU和60万IU后的血25-羟胆骨化醇(25-OHD)、钙(Ca)、镁(Mg)和磷(P)进行动态观察。

对 象 和 方 法

对 象 从1986年1月~1987年7月,78例根据1986年全国佝偻病防治方案的诊断标准^[2](临床表现及血生化改变,如低血钙、低血磷或高碱性磷酸酶,具有其中1项或多项、伴有左腕关节X线照片的阳性改变,或不伴有改变)确诊为活动性佝偻病的患儿分为两个剂量组,其中30万IU组49例,60万IU组29例,共观察3个月。患儿均无骨骼、肝、肾和严重胃肠道疾患。

方 法 患儿在儿科门诊由专人负责诊治和观察。记录其胎龄,喂养史,生长发育史,维生素D及钙剂补充情况,佝偻病的症状、体征及维生素D中毒的临床表现。

治疗分两组,小剂量组肌注维生素D₃30万IU,大剂量组肌注60万IU(上海第九制药厂,

批号870305)注前和注后3个月内停药维生素D及钙剂。每个组于注后4周内分两批取血,即一批于注射后1、3、5天和2周;另一批于2、4、6天和3周取血,然后两批均于注后第4周、2个月和3个月取血测定25-OHD、Ca、Mg和P。注射前和注射后第4周、2个月和3个月加测碱性磷酸酶和摄左腕X线片。由专人摄片和阅片。取血后分离血清并贮于-4℃冰箱留作各项测定。各项生化检查均由专人负责。

血钙、镁用原子吸收分光光度计测定,磷用钼蓝法,以氯化亚锡为还原剂(不除蛋白法)。碱性磷酸酶用4-氨基安替吡啉法。25-OHD以0.1ml血清用竞争性蛋白结合放免法^[3],批内和批间系数分别为11%和13%。本实验室各项生化检查正常值:钙2.13~2.75mmol/l;镁0.74~0.91mmol/l;磷1.29~1.94mmol/l;碱性磷酸酶25~35IU/dl;25-OHD的正常范围为16~68ng/ml。

结 果

78例确诊为活动性佝偻病的患儿中,73例属早期轻度佝偻病(93.6%),激期重度者5例。年龄最小者3个月,最大者4岁。1岁以内的发病率最高,占78.2%。

治疗前69例测定了25-OHD(88.5%)(9例因血不够未测),结果见表1。低于本实验室正常最低值的(<16ng/ml)仅6例。78例均

测定了血钙, 其中9例血钙 $>2.75\text{mmol/l}$, $<2.13\text{mmol/l}$ 的仅5例; 血磷 $<1.29\text{mmol/l}$ 的仅2例。没有低血镁。碱性磷酸酶 $>35\text{U/dl}$ 的59例。左腕 X线照片有不同程度佝偻病改变的44例。

表1 注前血25-OHD值(ng/ml)

分 组	浓度范围	均值 \pm SD	$<16\text{ng/ml}$
30万IU组	5~130	41 \pm 26(n=44)	6例
60万IU组	18~176	47 \pm 37(n=25)	0
激烈重度组	19~34	26 \pm 7(n=4)	0

表2 注D₃后血钙升高次数及例数

升高次数	30万IU组(n=49)	60万IU组(n=29)
1	14	9
2	5	2
3	1	2
4	3	0
总例数	22(44.8%)	13(44.8%)

注射后第2天开始两组的血25-OHD缓慢上升, 并分别于第2和第3周升至最高值, 3个月内仍维持在正常水平。大剂量组有10例(34.5%)和小剂量组有14例(28.6%)的25-OHD 100ng/ml 。两率IU检验无显著性差异。24例中只有2例注射前的25-OHD偏低(8和 17ng/ml)。出现血25-OHD过度升高的病例, 其注前25-OHD值明显高于不发生25-OHD过度升高的病例($63\pm 39\text{ng/ml}$ 和 $35\pm 19\text{ng/ml}$), 两者间的差异非常显著($t=3.646, P<0.001$)。

注后血钙的变化随25-OHD的升降而升降, 但不呈线性相关。60万IU组29例中有13例(44.8%); 30万IU组49例中有22例(44.8%)出现1~4次血钙升高超过正常高限(2.75mmol/l (表2)。注后血钙过度升高多发生在注后第1周内。血镁的变化与血钙平衡, 没有发生高镁血症($>1.24\text{mmol/l}$)。注后血磷均上升, 但多

在正常范围内波动。血磷与钙和25-OHD均无相关。

讨 论

血25-OHD水平是反映人体维生素D营养状态的敏感指标, 与口服维生素D量和阳光照射量有直接关系^[4,5]。当注射大剂量维生素D后, 血25-OHD浓度于第2天即开始上升。同时 $24.25(\text{OH})_2\text{D}$ 和 $25.26(\text{OH})_2\text{D}$ 亦随之上升, 并呈正性相关^[6], 这对防止25-OHD生成过多起重要作用。本组78例患儿注射维生素D₃后有24例(29.5%)发生维生素D过多症($>100\text{ng/ml}$)。其注前的25-OHD水平明显高于不发生维生素D过多症者。当有维生素D缺乏时, 给予大量维生素D后, 维生素D便在机体贮存起来, 如脂肪组织等, 故血25-OHD不致过度升高。由此可见对没有维生素D缺乏者的患儿用大量维生素D时更易导致中毒。

当25-OHD过高时可促进骨质吸收和增加肠道对钙和磷的吸收作用^[7,8], 导致血钙升高并在软组织沉着。如肾、脑、心血管和肺等, 损害这些脏器的功能。X线上可无异位钙化征, 但组织学检查时可发现钙在软组织沉着^[9]。另一方面, 25-OHD过多时不一定同时伴有高钙血症。当25-OHD被组织细胞摄取时, 细胞膜的通透性可发生变化, 有利于钙在细胞沉着, 从而导致软组织钙化^[10]。本组24例维生素D过多症的患儿虽然临床上无中毒症状, 但是否已有组织学上的改变值得进一步研究。

两个剂量组的血25-OHD的动状变化相似, 并且作用持久, 与Markestad等的观察结果一致, 因此没有必要连续多次注射维生素D, 更没有必要用60万IU这样大的剂量。

患儿注射维生素D₃30万IU和60万IU后, 均有40%以上的病例出现1~4次血钙增高超过正常的高限, 提示此两剂量均欠安全。Markestad等用60万IU的维生素D₃口服预防佝偻病, 部分患儿亦出现高钙血症和维生素D过多症, 而临床上亦未见中毒症状。为此不能因为临床上无症状而认为所用之剂量是安全和合理。有

必要进一步研究, 找出一个安全而有效的防治剂量。

参 考 文 献

- [1] 唐典俊. 维生素D中毒75例分析. 中华儿科杂志 1986;24(4):224.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 婴幼儿佝偻病防治方案. 中华儿科杂志 1986;24(6):367.
- [3] Haddad JG, et al. Competitive protein-binding radioassay for 25-OHD cholecalciferol. J Clin Endocrinol Metab 1971;33(6):992.
- [4] 关智平, 等. 血 25-OHD 测定对早期佝偻病诊断意义的探讨. 中山医科大学学报 1988;9(4):50.
- [5] Ho ML, et al. Randomized study of sunshine exposure and serum 25-OHD in breast-fed infants in Beijing, China. J Pediatr 1985;107(6):938.
- [6] Markestad T, et al. Intermittent high dose vitamin D prophylaxis during infancy: Effect on vitamin D metabolites, calcium and phosphorus. Am J Clin Nutr 1987;46(4):652.
- [7] Raisz LG, et al. Induction of bone resorption in tissue culture: Prolonged response after brief exposure to parathyroid or 25-OHD. Endocrinology 1972;90(3):774.
- [8] Parlovitch H, et al. Calcium-mobilizing effect of large doses of 25-hydroxy-cholecalciferol in anephric rats. J Clin Invest 1973;52(10):2656.
- [9] Hass GM, et al. An experimental histologic study of hypervitaminosis D. Am J Pathol 1958;34(3):395.
- [10] Morrissey RL, et al. Relative toxicity and metabolic effects of cholecalciferol and 25-OHD in chicks. J Nutr 1977;107(6):1027.

HIGH DOSE VITAMIN D₃ THERAPY IN INFANTILE RICKETS: EFFECTS ON 25-OHD, Ca, Mg AND P CONCENTRATIONS

Guan Zhiping He Zaojue

(Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital)

Serum 25-OHD, calcium, magnesium and phosphorus concentrations were determined in 78 rickitic infants every day in the first week, then weekly in the first month, and then monthly for two months after one dose of vitamin D₃ injections (49 cases had 300,000IU, 29 had 600,000IU). Serum 25-OHD concentrations increased in the second day after injection and reached the peak level by the second and the third week respectively, then maintained in the normal range in 3 months. 14 cases in small dose group and 10 cases in large dose group had hypervitaminosis D (serum 25-OHD >100 ng/ml). Infants with hypervitaminosis D had higher serum 25-OHD concentrations initially than those without hypervitaminosis D. The difference was significant ($P < 0.001$). Serum Ca concentrations increased above the high normal limit in 1-4 occasions in 32 cases (44.8%) in small dose group and in 13 cases (44.8%) in large dose group. No hypermagnesemia was observed. Serum P concentrations increased after injections. It suggest that although infants received high dose vitamin D₃ are failed to identify vitamin D toxicity clinically, hypervitaminosis D and hypercalcemia do occur. So the doses which we used should be considered excessive and unsafe, especially in those without vitamin D deficiency.

Key words 25-OHD Hypercalcemia Vitamin D toxicity