

阿法骨化醇冲击治疗规律血液透析继发性甲状旁腺功能亢进患者的疗效观察

雒云祥 路小燕 孙莉姬 刘紫娟 刘晴晴 程红颖

301700 天津, 天津中医药大学附属武清中医院 (雒云祥、路小燕、孙莉姬、刘紫娟、刘晴晴); 301700 天津, 天津中医药大学附属武清中医院 (程红颖)

通讯作者: 路小燕, Email: 1837882053@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.026

【摘要】目的 观察阿法骨化醇对长期血液透析(HD)合并中度继发性甲状旁腺功能亢进(SHPT)患者的临床疗效。**方法** 选择天津中医药大学附属武清中医院 2014 年 1 月至 2016 年 12 月进行规律 HD 的患者 40 例,按计算机产生的随机数分为观察组和对照组,每组 20 例。所有患者在治疗期间未服用含钙制剂,透析时予以钙 1.5 mmol/L 的碳酸氢盐透析液,观察组给予阿法骨化醇冲击剂量,每次 4 μg,每周 2 次口服,对照组给予常规剂量阿法骨化醇每日 0.5 μg 口服,两组均治疗 12 周。比较两组治疗前后血钙、血磷、钙磷乘积、甲状旁腺激素(PTH)变化。**结果** 与治疗前比较,观察组治疗后血钙、钙磷乘积均明显升高[血钙(mmol/L):2.07±0.38 比 1.60±0.15,钙磷乘积(mg²/dl²):49.26±8.81 比 44.33±5.86,均 P<0.05],PTH 明显下降(ng/L:356.23±102.35 比 726.22±150.46, P<0.01),血磷无明显变化(mmol/L:2.42±0.43 比 2.56±0.39, P>0.05);对照组治疗前后血钙、血磷、钙磷乘积、PTH 比较差异均无统计学意义(均 P>0.05)。观察组血钙、钙磷乘积均较对照组明显升高,PTH 较对照组明显降低,血磷比较差异无统计学意义(均 P>0.05)。对照组发生呕吐 2 例,食欲减退 2 例,均未采用特殊处理自然缓解;观察组发生腹痛 1 例,高钙血症 2 例,暂停冲击治疗后 2 周及透析治疗后症状缓解。**结论** 长期 HD 伴中度 SHPT 患者口服阿法骨化醇冲击剂量的疗效优于常规剂量,且安全可行,起效快。

【关键词】 阿法骨化醇; 冲击治疗; 继发性甲状旁腺功能亢进

An observation on therapeutic effect of alfacalcidol pulse therapy for treatment of patients with secondary hyperparathyroidism in regular hemodialysis Luo Yunxiang, Lu Xiaoyan, Sun Liji, Liu Zijuan, Liu Qingqing, Cheng Hongying

Wuqing Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301700, China (Luo YX, Lu XY, Sun LJ, Liu ZJ, Liu QQ); Tianjin Wuqing People's Hospital, Tianjin 301700, China (Cheng HY)

Corresponding author: Lu Xiaoyan, Email: 1837882053@qq.com

慢性肾脏疾病矿物质骨异常(CKD-MBD)在长期维持性血液透析(MHD)患者中是相当常见的,其中继发性甲状旁腺功能亢进(SHPT)是 CKD-MBD 的重要表现类型之一^[1]。SHPT 会严重损害患者骨骼,从而导致骨骼症状、神经毒性和神经肌肉症状、转移性钙化等疾病的发生,甚至产生心力衰竭(心衰)、肾性脑病等并发症。临床最常见的症状有骨痛、乏力、皮肤瘙痒等。血液透析(HD)对清除小分子毒素如尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)等的效果较好,而对中大分子毒素如甲状旁腺激素(PTH)、β2-微球蛋白(β2-MG)等清除效果差。高通量 HD 对清除尿毒症患者体内 PTH 疗效显著^[2]。目前,治疗 SHPT 的药物有活性维生素 D 阿法骨化醇及骨化三醇,有冲击剂量治疗和常规剂量治疗两种方法^[2]。本院使用阿法骨化醇治疗 SHPT 疗效显著,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例纳入和排除标准

1.1.1 纳入标准: 根据 CKD-MBD 诊断标准,① 行规律 HD 治疗的尿毒症期患者;② 合并 SPHT,治疗前血钙<2 mmol/L,钙磷乘积<55 mg²/dl²,PTH 为 500~1 000 ng/L;③ 患者 2 周内未服用维生素 D 制剂及对骨代谢有影响的药

物;④ 肝功能无异常。

1.1.2 排除标准^[3]:① 孕妇及哺乳期女性;② 对药物不能耐受或过敏者;③ 有严重心脑血管疾病并发症者;④ 严重感染者;⑤ 以往活性维生素 D 冲击治疗无效者。

1.1.3 伦理学: 本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,取得患者或家属知情同意。

1.2 一般资料: 采用前瞻性研究方法,选择 2014 年 1 月至 2016 年 12 月在本院血液透析中心治疗的 40 例中度 SHPT 患者,男性 22 例,女性 18 例;平均年龄(45.3±10.7)岁;透析时间 2~7 年,每周透析 3 次,每次透析 4 h。

1.3 分组及治疗方法: 将 40 例患者按计算机产生的随机数分为观察组与对照组,每组 20 例。患者均于晚上睡前服用阿法骨化醇(商品名阿法迪三,每粒 0.25 μg,昆明贝克诺顿制药有限公司分装);均使用标准碳酸氢盐透析液,钙为 1.5 mmol/L,每周 3 次,每次 4 h。本院血液透析机为日机装,透析器为聚砜膜空心纤维 F15,透析液采用标准碳酸盐透析液,根据患者凝血情况采用普通肝素钠、低分子肝素钙、低分子肝素钠抗凝,透析过程中血流量 200~280 mL/min,患者超滤量 1 000~4 500 mL。对照组服用阿法迪三剂量为每日 0.5 μg;观察组使用冲击剂量阿法迪三,每次 4 μg,每周 2 次;

两组均治疗 12 周后评定疗效。治疗过程中 1 例血钙浓度 > 3 mmol/L, 1 例钙磷乘积 > 5.5 mg²/dl², 2 例患者均停用阿法骨化醇, 2 例患者每周复查实验室指标, 2 周后血钙、血磷水平恢复正常, 并继续予以冲击治疗。

1.4 观察指标: 比较治疗前后两组血钙、血磷、PTH 水平的差异。

1.5 统计学分析: 使用 SPSS 17.0 统计软件处理数据, 符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 *t* 检验; *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血钙、血磷、钙磷乘积和 PTH 水平比较(表 1): 与治疗前比较, 对照组治疗后血钙、血磷及钙磷乘积差异无统计学意义, PTH 有降低趋势, 但差异亦无统计学意义 (均 *P* > 0.05)。观察组治疗后血钙及钙磷乘积均较治疗前明显升高 (均 *P* < 0.05), PTH 则较治疗前明显下降 (*P* < 0.01), 血磷无明显变化 (*P* > 0.05)。与对照组比较, 观察组血钙和钙磷乘积明显升高, PTH 明显下降 (均 *P* < 0.05), 两组治疗后血磷比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。两组患者治疗后皮肤瘙痒、肌肉酸痛、全身乏力等症状均明显好转。

表 1 两组治疗前后血钙、磷、钙磷乘积、PTH 水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数 (例)	血钙 (mmol/L)	血磷 (mmol/L)	钙磷乘积 (mg ² /dl ²)	PTH (ng/L)
观察组	治疗前	20	1.60 ± 0.15	2.42 ± 0.43	44.33 ± 5.86	726.22 ± 150.46
	治疗后	20	2.07 ± 0.38 ^{ab}	2.56 ± 0.39	49.26 ± 8.81 ^{ab}	356.23 ± 102.35 ^{ab}
对照组	治疗前	20	1.62 ± 0.18	2.57 ± 0.33	45.62 ± 9.23	733.89 ± 159.23
	治疗后	20	1.69 ± 0.20	2.55 ± 0.39	45.11 ± 7.03	717.23 ± 186.95

注: 与治疗前比较, ^a*P* < 0.05; 与对照组比较, ^b*P* < 0.05

2.2 不良反应: 对照组发生呕吐 2 例, 食欲减退 2 例, 均未予特殊处理自然缓解; 观察组发生腹痛 1 例, 高钙血症 2 例 (血钙高达 3.0 mmol/L), 暂停冲击治疗 2 周及低钙透析液治疗后症状缓解, 其余无并发症的发生。

3 讨论

SHPT 是慢性肾衰竭特别是 HD 患者肾性骨营养不良的主要类型之一, 是 HD 患者常见的并发症, 常表现为钙磷代谢紊乱、骨痛、骨折、瘙痒等病变。开始透析患者有 55% ~ 61% 发生 SHPT, 随着透析时间的延长, SHPT 发生率逐年升高, 8 年以上的透析患者到后期几乎均有肾性骨病发生^[4], 成为影响透析患者存活和生活质量的重要因素之一。

HD 对清除小分子毒素效果较好, 而对中大分子毒素清除效果差。高通量血液透析(HFHD)+ 血液灌流(HP)方案较 HP+HFHD 方案对 PTH、成纤维细胞生长因子-23 (FGF-23) 等中大分子毒素的清除效果更显著^[5]。MHD 患者 PTH 升高的主要原因是肾功能减退导致对其的清除障碍, 肾功能减退导致的炎症也会使抵抗素水平升高。血清抵抗素水平可能会增加患者发生动脉粥样硬化的风险, 导致一系列并发症的出现^[6]。充分 HD 能改善继发性甲状腺功能减退^[7]。

慢性肾衰竭患者对 PTH 清除障碍, 表现为磷潴留和低钙血症对甲状旁腺的刺激作用, 1, 25-二羟基维生素 D3 缺

乏促进了 PTH 的分泌, 以及 PTH 本身分泌紊乱均可发生 SPTH^[8], 并伴有 FGF-23 水平下降^[9]。阿法骨化醇为生物活性维生素 D 制剂, 无需肝肾肾化激活直接口服起效。阿法骨化醇对 SHPT 患者的作用机制为: 大剂量阿法骨化醇冲击治疗时, 能使患者血液循环内产生大量 1, 25-二羟基维生素 D3, 有效抑制甲状旁腺细胞增殖, 降低 PTH 的基因转录, 抑制 PTH 的合成与分泌^[10]。使用阿法骨化醇的最严重不良反应是高钙和高磷血症。但目前常规剂量的阿法骨化醇不能抑制高 PTH 水平, 而采用大剂量冲击疗法可使活性维生素 D 浓度迅速超过生理浓度, 高浓度活性维生素 D 可促进甲状旁腺对周围组织的摄取, 有效抑制甲状旁腺细胞的增生及肥大, 迅速缓解临床症状, 大剂量服用能减少患者服药次数, 提高患者的依从性^[11]。

本研究发现, 口服常规剂量的阿法骨化醇对照组患者血钙和 PTH 无明显变化; 而冲击剂量的观察组治疗后患者血钙、钙磷乘积明显升高, PTH 明显下降, 是因为阿法骨化醇冲击治疗明显抑制了 PTH 的分泌, 促进了钙的吸收, 故 PTH 显著下降, 血钙上升。而两组患者治疗前后血磷均无明显变化, 提示阿法骨化醇和 HD 没有影响血磷的清除。正常钙磷乘积为 30 ~ 40 mg²/dl², 当钙磷乘积 > 40 mg²/dl², 则钙和磷以骨盐形式沉积于骨组织; 若钙磷乘积 < 35 mg²/dl² 则妨碍骨的钙化, 甚至可使骨盐溶解, 影响成骨作用。

4 结论

本研究发现, 长期规律 HD 并中度 SPTH 患者, 以冲击剂量阿法骨化醇治疗的临床效果明显优于常规剂量, 可以纠正钙磷代谢紊乱, 改善临床症状, 提高患者存活质量。值得临床推广。

参考文献

- [1] 石平, 章亮, 张玉新, 等. 低钙透析联合骨化三醇冲击治疗在维持性血液透析患者继发性甲旁亢中的应用[J]. 海南医学, 2012, 23(6): 35-37.
- [2] 涂晓文, 刘晓莉, 许倬, 等. 高通量血液透析对尿毒症患者甲状旁腺激素和微炎症状态的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(4): 275-276.
- [3] 张凌. 慢性肾脏病钙磷代谢紊乱及骨病的处理[J]. 中国实用内科杂志, 2010, 30(2): 113-115.
- [4] 汪永辉, 汪贤聪, 夏悦, 等. 骨化三醇冲击疗法治疗重度继发性甲旁亢 18 例临床观察[J]. 中日友好医院学报, 2013, 27(4): 233-235.
- [5] 张军力, 陆春来. 高通量血液透析联合组合型人工肾治疗对成纤维细胞生长因子-23 的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, (2): 189-192.
- [6] 张贺平, 王东红, 李洪娟, 等. 探讨不同血液净化方式对维持性血液透析患者抵抗素及甲状旁腺素的清除作用[J]. 实用检验医师杂志, 2011, 3(1): 40-42, 39.
- [7] 李燕林, 黄振炎, 缪灿铭, 等. 血液透析患者甲状腺激素与中医证候关系临床分析研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2003, 10(6): 343-345.
- [8] 张倩, 陈靖. 慢性肾脏病患者甲状旁腺增生机制研究新进展[J]. 中国血液净化, 2008, 7(11): 622-625.
- [9] 赵亚娟, 黄兰, 辛立升, 等. 骨化三醇冲击治疗对血液透析继发性甲状旁腺功能亢进症及 FGF23 的作用[J]. 河北医学, 2016, 22(11): 1861-1863.
- [10] 褚小燕. 尿毒清颗粒联合阿法骨化醇治疗透析患者瘙痒症的临床观察[D]. 浙江: 浙江中医药大学, 2013.
- [11] 田春华, 刘涛, 李煜. 骨化三醇冲击治疗尿毒症腹膜透析患者继发性甲状旁腺功能亢进症疗效观察[J]. 疾病监测与控制, 2016, 10(3): 219-220.

(收稿日期: 2016-06-21)