

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.19.023

文章编号: 1005-8982 (2018) 19-0123-04

临床报道

## 骨化三醇联合碳酸镧治疗维持性血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进症的疗效观察\*

李长红<sup>1</sup>, 蔡天蕊<sup>1</sup>, 赵春艳<sup>1</sup>, 杨悦<sup>2</sup>, 牛效清<sup>1</sup>, 张浩<sup>1</sup>, 张国艳<sup>1</sup>, 王振<sup>1</sup>

(1. 佳木斯大学附属第一医院 肾内科, 黑龙江 佳木斯 154000;

2. 佳木斯大学, 黑龙江 佳木斯 154000)

**摘要:** **目的** 观察骨化三醇冲击疗法联合碳酸镧治疗血液透析继发中度甲状旁腺功能亢进症的疗效。**方法** 选取佳木斯大学附属第一医院肾内科进行规律血液透析的尿毒症患者 60 例, 随机分为 A1 组 (骨化三醇冲击治疗加碳酸镧组)、A2 组 (单纯骨化三醇冲击治疗组) 及 A3 组 (骨化三醇常规治疗组), 每组各 20 例。A1 组和 A2 组患者透析后当晚根据血 iPTH 值口服骨化三醇 2 ~ 4  $\mu\text{g}$ , 2 次/周; A1 组患者同时口服碳酸镧, 500 mg, 3 次/d。将 150  $\text{pg/ml}$  < iPTH < 300  $\text{pg/ml}$  认定为达标, 或冲击治疗满 18 周。A3 组患者常规口服骨化三醇 0.25  $\mu\text{g/d}$ ; 血钙低于 1.9  $\text{mmol/L}$  患者口服碳酸钙 1.5  $\text{g/d}$ 。所有患者治疗前、治疗后 1、3 和 6 个月晨空腹采血, 观察血清钙, 磷, iPTH, 计算钙磷乘积。**结果** 不同时间血 iPTH 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 不同处理组血 iPTH 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 不同处理组血 iPTH 变化趋势差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。不同时间血钙差异无统计学意义, 不同处理组血钙差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 不同处理组血钙变化趋势差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。不同时间血磷差异有统计学意义, 不同处理组血磷差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 不同处理组血磷变化趋势差异有统计学意义。不同时间血钙磷乘积差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 不同处理组血钙磷乘积差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 不同处理组血钙磷乘积变化趋势差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。A1 组和 A2 组治疗 1、3 和 6 个月比较不同时间 iPTH 达标率差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗 1、3 和 6 个月同一时间不同组间比较 iPTH 达标率差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 骨化三醇冲击联合碳酸镧可有效治疗血液透析继发中重度甲状旁腺功能亢进症, 降低血 iPTH, 有效控制降低血磷及钙磷乘积, 优于单纯骨化三醇冲击及常规治疗。骨化三醇冲击治疗达到相应治疗目标后延迟 2 周减量, 可有效避免因减量过快引起反弹。

**关键词:** 骨化三醇; 碳酸镧; 血液透析; 继发性甲状旁腺功能亢进症

**中图分类号:** R692.5

**文献标识码:** B

继发性甲状旁腺功能亢进症 (secondary hyperparathyroidism, SHPT) 是慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 的常见严重并发症之一。SHPT 在慢性肾衰竭终末期表现更加明显。近年来, 随着血液透析技术的发展及患者透析龄的延长, SHPT 发病率越来越高, 在我国维持性血液透析患者甚至高达 86.55%<sup>[1]</sup>。慢性肾衰竭 SHPT 主要表现有骨痛、骨骼畸形、皮肤瘙痒、转移性钙化等, 已经成为终末期肾衰竭血液透析患者心脑血管事件和死亡的独立危险因素<sup>[2-5]</sup>。目前针对 SHPT 的发病机制及诊治的研究越来越引起国内外学者的重视。本研究旨在观察骨化三醇

冲击疗法联合碳酸镧治疗血液透析继发中重度甲状旁腺功能亢进症的疗效, 现报道如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 研究对象

选取佳木斯大学附属第一医院肾内科进行规律血液透析的尿毒症患者 60 例。入选标准: ①年满 18 周岁, 行规律血液透析 3 个月以上, 每周 3 次规律血液透析, 每次透析 4 h; ②患者血甲状旁腺素 (iPTH) 水平 300 ~ 1 000  $\text{pg/ml}$ ; ③3 个月内未接受过磷结合剂和维生素 D 类似物的治疗; ④所有患者均签署知

收稿日期: 2017-10-11

\* 基金项目: 黑龙江省教育厅基本科研业务费基础研究项目 (No: 2016-KYYWF-0590)

情同意书。排除标准：①患有原发性甲状旁腺功能亢进症；②患有严重的心血管系统疾病、呼吸、消化系统疾病；③患有恶性肿瘤；④患有炎症性疾病正处于活动期；⑤透析间期体重控制非常差；⑥营养不良；⑦有意识障碍、精神系统疾病。

## 1.2 分组

60 例患者随机分为 A1 组（骨化三醇冲击治疗加碳酸镧组）A2 组（单纯骨化三醇冲击治疗组）和 A3 组（骨化三醇常规治疗组），每组各 20 例。治疗前各组患者年龄、性别、透析龄、血肌酐、iPTH、血钙、血磷等指标比较差异无统计学意义。

## 1.3 治疗方法

A1 组和 A2 组患者透析后当晚根据血 iPTH 值口服骨化三醇 2 ~ 4  $\mu\text{g}$ ，2 次/周；A1 组患者同时口服碳酸镧，500 mg，3 次/d。A1 组患者组和 A2 组患者骨化三醇根据每月复查 iPTH 结果调整剂量，如果出现 iPTH 下降，但未达标者则延迟 2 周调整骨化三醇至相应组别剂量，达标者仍继续骨化三醇冲击治疗 2 周后调整剂量为维持量 0.25  $\mu\text{g}/\text{d}$ 。将 150  $\text{pg}/\text{ml}$  < iPTH < 300  $\text{pg}/\text{ml}$  认定为达标，或冲击治疗满 18 周。

表 1 各组治疗前后血 iPTH 比较 ( $n=20$ ,  $\text{pg}/\text{dl}$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	0 个月	1 个月	3 个月	6 个月
A1 组	642.23 $\pm$ 236.35	480.62 $\pm$ 176.68	267.64 $\pm$ 139.96	230.38 $\pm$ 96.70
A2 组	650.37 $\pm$ 243.25	570.58 $\pm$ 181.34	450.26 $\pm$ 120.78	408.25 $\pm$ 106.60
A3 组	659.28 $\pm$ 218.63	641.36 $\pm$ 229.49	631.84 $\pm$ 208.96	620.45 $\pm$ 213.52

## 2.2 各组治疗前后血钙比较

各组治疗前后血钙比较采用重复测量设计的方差分析，结果：不同时间点的血钙无差异 ( $F=1.800$ ,  $P=0.175$ )，不同处理组的血钙有差异 ( $F=6.000$ ,  $P=0.001$ )，不同处理组的血钙变化趋势无差异 ( $F=0.290$ ,  $P=0.941$ )。见表 2。

## 2.3 各组治疗前后血磷比较

各组治疗前后血磷比较采用重复测量设计的方差分析，结果：不同时间点的血磷有差异 ( $F=52.660$ ,

表 2 各组治疗前后血钙比较 ( $n=20$ ,  $\text{mmol}/\text{L}$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	0 个月	1 个月	3 个月	6 个月
A1 组	1.87 $\pm$ 0.17	1.97 $\pm$ 0.42	2.08 $\pm$ 0.35	2.09 $\pm$ 0.21
A2 组	1.89 $\pm$ 0.23	1.91 $\pm$ 0.21	2.05 $\pm$ 0.24	2.03 $\pm$ 0.24
A3 组	1.88 $\pm$ 0.16	1.86 $\pm$ 0.28	1.97 $\pm$ 0.29	1.99 $\pm$ 0.16

A3 组患者常规口服骨化三醇 0.25  $\mu\text{g}/\text{d}$ ；血钙低于 1.9  $\text{mmol}/\text{L}$  患者口服碳酸钙 1.5  $\text{g}/\text{d}$ 。所有患者治疗前及治疗后每月晨空腹采血，观察血清钙、磷、iPTH，计算钙磷乘积。实验中止标准：①出现严重不良事件；②患者强烈要求退出。

## 1.4 统计学方法

数据分析均采用 SPSS 19.0 统计软件，计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，不同时间的比较采用重复测量设计的方差分析， $P < 0.05$  为差异有统计学意义。计数资料采用例 (%) 表示，比较采用  $\chi^2$  检验，检验水准  $\alpha=0.0125$ 。

## 2 结果

### 2.1 各组治疗前后血 iPTH 比较

各组治疗前后血 iPTH 比较采用重复测量设计的方差分析，结果：不同时间点的血 iPTH 有差异 ( $F=33.530$ ,  $P=0.000$ )，不同处理组的血 iPTH 有差异 ( $F=18.730$ ,  $P=0.000$ )，不同处理组的血 iPTH 变化趋势有差异 ( $F=4.330$ ,  $P=0.001$ )。见表 1。

$P=0.000$ )，不同处理组的血磷无差异 ( $F=1.390$ ,  $P=0.247$ )，不同处理组的血磷变化趋势有差异 ( $F=4.180$ ,  $P=0.001$ )。见表 3。

### 2.4 各组治疗前后血钙磷乘积的比较

各组治疗前后血钙磷乘积比较采用重复测量设计的方差分析，结果：不同时间点的血钙磷乘积有差异 ( $F=185.100$ ,  $P=0.000$ )，不同处理组的血钙磷乘积有差异 ( $F=22.700$ ,  $P=0.000$ )，不同处理组的血钙磷乘积变化趋势有差异 ( $F=31.750$ ,  $P=0.000$ )。见表 4。

表 3 各组治疗前后血磷比较 ( $n=20$ ,  $\text{mmol}/\text{L}$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	0 个月	1 个月	3 个月	6 个月
A1 组	2.33 $\pm$ 0.49	1.99 $\pm$ 0.26	1.81 $\pm$ 0.30	1.70 $\pm$ 0.32
A2 组	2.46 $\pm$ 0.57	2.51 $\pm$ 0.62	2.58 $\pm$ 0.37	2.76 $\pm$ 0.48
A3 组	2.58 $\pm$ 0.71	2.61 $\pm$ 0.22	2.51 $\pm$ 0.28	2.54 $\pm$ 0.27

## 2.5 治疗后 iPTH 达标率比较

A1 组和 A2 组治疗 1、3 和 6 个月比较不同时间 iPTH 达标率差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗 1、3 和 6 个月同一时间的不同组间比较 iPTH 达标率差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 4 各组治疗前后血钙磷乘积的比较  
( $n=20$ ,  $\text{mmol}^2/\text{L}^2$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	0 个月	1 个月	3 个月	6 个月
A <sub>1</sub> 组	4.27 ± 0.27	3.97 ± 0.42	3.18 ± 0.35	3.19 ± 0.11
A <sub>2</sub> 组	4.19 ± 0.33	4.21 ± 0.21	4.35 ± 0.24	4.36 ± 0.19
A <sub>3</sub> 组	4.32 ± 0.26	4.36 ± 0.28	4.27 ± 0.19	4.29 ± 0.16

表 5 治疗后 iPTH 达标率比较 [ $n=20$ , 例 (%) ]

组别	1 个月	3 个月	6 个月	$\chi^2$ 值	$P$ 值
A1 组	6 (30)	16 (80)	18 (90)	18.600	0.000
A2 组	2 (10)	10 (50)	12 (60)	11.670	0.003
A3 组	0	1 (5)	1 (5%)	1.035	0.596
$\chi^2$ 值	8.080	23.030	29.770		
$P$ 值	0.018	0.000	0.000		

## 3 讨论

SHPT 是 SKD 常见并发症<sup>[6]</sup>, 其原因在于 CKD 患者长期进行性的钙磷代谢紊乱以及骨化三醇、甲状旁腺素分泌异常<sup>[7]</sup>。SHPT 可表现为低血钙、高血磷、iPTH 升高、免疫力下降、肾性贫血加重<sup>[8]</sup>。本研究中发现, 维持性血液透析患者中 53% 血 iPTH 超过 300 pg/ml, 同时存在不同程度的低钙血症及高磷血症, 且高磷血症发生率高达 80%, 远远超过低钙血症的发生率 30%。另有多项研究<sup>[9-10]</sup>指出, 骨化三醇冲击治疗 SHPT 常发生难以控制的高磷血症、钙磷乘积增高而迫使治疗受阻。这主要是由于骨化三醇促进肠道对钙磷的吸收以及肾小管对钙磷的重吸收, 故而加重异位钙化的风险<sup>[11]</sup>。所以本实验更重视冲击治疗前及冲击过程中血磷的控制。本实验中 A1 组患者给予骨化三醇冲击加碳酸镧降磷治疗, 治疗后血磷下降, 而 A2 组患者单纯骨化三醇冲击治疗, 血磷较治疗前有所升高, 而且 A1 组患者治疗后血钙磷乘积低于同期 A2 组。这与周巧巧<sup>[10]</sup>等的研究结果一致。周巧巧等的研究中指出在冲击治疗过程中, 未服用碳酸镧的患者血磷升高而不得不减少骨化三醇治疗剂量或终止治疗

方案, 而钙磷乘积是预示异位钙化风险的可靠指标<sup>[12]</sup>。本实验进一步证实, 骨化三醇的冲击治疗同时联合碳酸镧, 可以有效地预防血磷升高, 并治疗高磷血症, 降低钙磷乘积, 从而降低异位钙化的风险。

骨化三醇能够抑制甲状旁腺腺体的分泌功能, 从而降低血 iPTH 浓度, 达到治疗 SHPT 的目的<sup>[13]</sup>。本实验中, 单纯骨化三醇冲击治疗可降低血 iPTH 浓度, 而骨化三醇冲击治疗加碳酸镧组患者可更有效的控制 SHPT, 总有效率达 90%。高磷血症可独立于低钙血症和低维生素 D 活性而直接刺激甲状旁腺素的合成, 本实验进一步证实控制血磷可有效降低血 iPTH。本实验中的骨化三醇常规治疗组不能有效降低 iPTH, 分析其原因可能是由于常规剂量骨化三醇治疗仅是一种生理替代治疗, 基础剂量的血药浓度不足以抑制过多的甲状旁腺素的分泌。大剂量的骨化三醇冲击治疗使血 1, 25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 浓度升高, 能更有效地抑制甲状旁腺的细胞增殖, 减少甲状旁腺素的产生, 从而降低血甲状旁腺素的浓度<sup>[9]</sup>。由此可见, 骨化三醇冲击联合碳酸镧治疗 SHPT 优于单纯骨化三醇冲击, 而骨化三醇常规治疗不能控制已发生的中重度 SHPT。

骨化三醇可以促进肠道对钙的吸收。本研究中, 骨化三醇冲击治疗后血钙虽然有上升, 但均在正常范围, 而且根据最新 KDIGO CKD-MBD2016 指南限制应用含钙磷结合剂, 仅针对血钙低于 1.9 mmol/L 的患者给予碳酸钙口服, 治疗结束时发现各组的血钙差异无统计学意义, 这表明在冲击治疗同时根据血钙水平选择性补钙, 可有效避免血钙升高, 减少异位钙化的风险。

结果表明, 骨化三醇冲击治疗加碳酸镧组在 1 和 3 个月 iPTH 治疗均呈下降趋势, 而到 6 个月时仍下降, 但下降不再明显。可以进一步观察到冲击治疗 1 个月已明显有效, 至 3 个月时基本达到目标值。用药到 6 个月时 90% 患者 iPTH 已达标, 仅给予骨化三醇 0.25  $\mu\text{g}/\text{d}$  的维持量, 所以不再有明显下降。对 18 周骨化三醇冲击加碳酸镧治疗仍不能达到目标值的患者, 进一步可能加用钙敏感受体激动剂, 符合手术指证的可考虑手术治疗<sup>[14]</sup>。

本研究在达到目标值后骨化三醇延迟 2 周减量直至维持量, 所以并没有观察到有患者出现反弹现象。这与以往阳雨颀等<sup>[9]</sup>的研究不同, 该组实验中治疗达标后直接调整剂量为 0.25  $\mu\text{g}/\text{d}$ , 部分患者 3 个月后又出现反弹。本实验表明, 骨化三醇冲击治疗达相应目标后仍延迟 2 周减量可有效预防 iPTH 反弹。但冲

击治疗时间以及减量所产生的远期获益及不良反应发生情况仍需长期大样本的临床观察。有研究建议定期间断进行冲击治疗<sup>[12]</sup>，这是考虑到由于骨化三醇在体内转化的半衰期相对较长，血药浓度相对稳定。

综上所述，对于 300 pg/ml<iPTH<1 000 pg/ml 的终末期肾衰竭血液透析合并中重度 SHPT 患者给予骨化三醇冲击联合碳酸镧治疗可以有效降低血 iPTH、降低血磷及钙磷乘积，延长冲击治疗时间，并且延迟减量可以有效预防反弹。骨化三醇冲击治疗达到相应治疗目标后延迟 2 周减量，可有效避免因减量过快引起的反弹。对个别通过骨化三醇冲击联合碳酸镧治疗仍不能控制的 SHPT 患者，应考虑加用钙敏感受体激动剂或手术治疗。

#### 参 考 文 献:

- [1] 姜姣姣, 郝丽, 卢文, 等. 慢性肾脏病矿物质骨代谢异常发病率及治疗状况调查 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2009, 15(2): 123-125.
- [2] PEIRIS A N, YOUSSEF D, GRANT W B. Secondary hyperparathyroidism: Benign bystander or culpable contributor to adverse health outcomes[J]. South Med J, 2012, 105(1): 36-42.
- [3] COSTA A F, BARUFALDI F, SILVEIRA M A, et al. Association of PTH and carotid thickness in patients with chronic kidney failure and secondary hyperparathyroidism[J]. J Bras Nefrol, 2014, 36(3): 315-319.
- [4] TENTORI F, WANG M, BIEBER B A, et al. Recent changes in therapeutic approaches and association with outcomes among patients with secondary hyperparathyroidism on chronic hemodialysis: The DOPPS study[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2015, 10(1): 98-109.
- [5] NG J C, WANG W, CHUA M J, et al. Subcutaneous injection is a simple and reproducible option to restore parathyroid function after total parathyroidectomy in patients with secondary hyperparathyroidism[J]. Surgery, 2014, 155(4): 682-688.
- [6] LEVINE B S, SONG M. Pharmacokinetics and efficacy of pulse oral versus intravenous calcitriol in hemodialysis patients[J]. J Am Soc Nephrol, 1996, 7(3): 488-496.
- [7] FUKAGAWA M, KOMABA H, ONISHI Y, et al. Mineral metabolism management in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism in Japan: Baseline data from the MBD-5D[J]. Am J Nephrol, 2011, 33(5): 427-437.
- [8] MORANNE O, FROISSART M, ROSSERT J, et al. Timing of onset of CKD-related metabolic complications[J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(1): 164-171.
- [9] 阳雨颀, 廖家贤. 骨化三醇冲击治疗继发性甲状旁腺功能亢进患者的疗效观察 [J]. 中华临床医师杂志, 2015, 9(8): 1335-1339.
- [10] 周巧巧, 王霄, 张萍, 等. 碳酸镧在维生素 D 冲击治疗继发性甲状旁腺功能亢进的血液透析患者中的作用 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16(8): 700-703.
- [11] ISHIDA M, YAO N, YACHIKU S, et al. Management of calcium, phosphorus and bone metabolism in dialysis patients using sevelamer hydrochloride and vitamin D therapy[J]. Ther Apher Dial, 2005, 9 Suppl: S16-21.
- [12] NIKOLOV I G, MOZAR A, DUREKE T B, et al. Impact of disturbances of calcium and phosphate metabolism on vascular calcification and clinical outcomes in patients with chronic kidney disease[J]. Blood Purif, 2009, 27(2): 350-359.
- [13] DURANTON F, RODRIGUEZ-ORTIZ M E, DUNY Y, et al. Vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis[J]. Am J Nephrol, 2013, 37(3): 239-248.
- [14] 王丽, 范丽莉. 慢性肾衰继发甲状旁腺功能亢进患者围手术期临床研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(21): 61-64.

(张西倩 编辑)