

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.19.015

文章编号: 1005-8982(2017)19-0074-05

骨化三醇治疗维持性血液透析患者 甲状旁腺功能亢进的临床疗效*

史光彩¹, 崔丽², 郝丽¹, 张森¹

(1. 安徽医科大学第二附属医院 肾内科, 安徽 合肥 230601;

2. 安徽省妇幼保健院 肾内科, 安徽 合肥 230011)

摘要:目的 探讨骨化三醇注射液和口服制剂冲击治疗维持性血液透析(MHD)患者继发甲状旁腺功能亢进(SHPT)的疗效及安全性。**方法** 收集安徽医科大学第二附属医院 MHD 并 SHPT 且不伴有高血钙、高血磷的患者 40 例,随机分为骨化三醇静脉治疗组(A组)和口服冲击组(B组),疗程 12 周。分别于治疗前、治疗后 4、8 和 12 周测定两组血清全段甲状旁腺激素(iPTH)、碱性磷酸酶(AKP)、钙、磷水平,观察症状改善及不良反应。**结果** ①与治疗前相比,治疗 4 周后,两组 iPTH 水平均明显降低($P < 0.05$);两组在治疗后 AKP 均有下降趋势,12 周后,均出现明显下降($P < 0.05$)。②与 B 组比较,治疗第 8 周,A 组 iPTH 水平降低更为显著,并在后续的治疗中维持低于 B 组水平,差异有统计学意义($P < 0.05$)。③血钙变化:两组在治疗后均有血钙升高趋势,B 组血钙改变明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。④血磷水平治疗前后两组差异均无统计学意义。⑤两组临床症状如骨痛、不宁腿、皮肤瘙痒和贫血等均有不同程度改善,其中 A 组瘙痒改善显著($P < 0.05$)。**结论** 骨化三醇口服和静脉冲击治疗均能有效降低 MHD 并 SHPT 患者的 PTH 和 AKP,改善骨痛及瘙痒等症状。高钙血症是其主要的副作用。与口服冲击治疗比较,静脉注射骨化三醇疗效更为迅速及显著,较少引起高钙血症,MHD 患者使用安全方便,透析结束时给药依从性较好。

关键词: 继发性甲状旁腺功能亢进;血液透析;骨化三醇

中图分类号: R582.1

文献标识码: A

Efficacy of intravenous and oral pulse therapies of Calcitriol on secondary hyperparathyroidism in maintenance hemodialysis patients*

Guang-cai Shi¹, Li Cui², Li Hao¹, Sen Zhang¹

(1. Department of Nephrology, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230601, China; 2. Department of Nephrology, Anhui Provincial Maternal and Child Health Hospital, Hefei, Anhui 230011, China)

Abstract: Objective To discuss the efficacy and safety of Calcitriol injection and oral pulse therapies in maintenance hemodialysis (MHD) patients with secondary hyperparathyroidism (SHPT). **Methods** Forty hemodialysis patients with SHPT but without hypercalcemia or hyperphosphatemia were randomly assigned into intravenous Calcitriol group (group A) and oral Calcitriol pulse group (group B), and accepted treatment for 12 weeks. Serum iPTH, alkaline phosphatase (AKP), calcium and phosphorus of the two groups were monitored before treatment and 4, 8 and 12 weeks after treatment. The side effects and symptom improvement were also recorded. **Results** After 4 weeks of treatment, serum iPTH level was significantly reduced in both groups ($P < 0.05$). After 12 weeks of

收稿日期:2016-12-22

* 基金项目:安徽医科大学 2015 年度校临床科学研究项目(No:2015xkj110);安徽省公益性研究联动项目(No:1604f0804021)

[通信作者] 郝丽, E-mail:haoliqilin@163.com; Tel:13956066506

treatment, the AKP level decreased significantly in both groups ($P < 0.05$). After 8 weeks of treatment, serum iPTH of the group A decreased significantly compared to the group B, the difference was still significant until the end of treatment ($P < 0.05$). Serum calcium tended to increase in the later treatment in both groups, the group B had significant changes in serum calcium ($P < 0.05$). There was no significant difference in serum phosphorus before and after treatment in the two groups. Clinical symptoms such as osteodynia, restless legs, pruritus and anemia were improved to various degrees in both groups, while more significant improvement in pruritus was observed in the group A ($P < 0.05$). **Conclusions** Oral pulse and intravenous Calcitriol therapies can effectively decrease the levels of iPTH and AKP in chronic hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism, and relieve osteodynia and pruritus. Hypercalcemia is the main side effect. Intravenous Calcitriol has more rapid and significant effect compared with oral pulse therapy, rarely causes hypercalcemia, has better compliance at the end of hemodialysis, and is safe and convenient for maintenance hemodialysis patients.

Keywords: secondary hyperparathyroidism; hemodialysis; Calcitriol

肾性继发性甲状旁腺功能亢进 (secondary hyperparathyroidism, SHPT) 由甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 分泌异常增高引起, 是长期维持性血液透析 (maintenance hemodialysis, MHD) 患者常见并发症, 严重影响患者生活质量, 且增加心血管事件^[1]。近年来, 活性维生素 D3 口服制剂广泛用于临床治疗 SHPT, 并取得一定的疗效。然而, 其不确切的有效治疗剂量、胃肠道不良反应、较高的高钙血症发生率以及患者较差的依从性, 也使其在控制 SHPT 安全有效达标方面存在一定局限性。国外 SLATOPOLSKY 等^[2]报道, 每次透析结束后静脉注射 1,25 二羟基维生素 D3 [1,25(OH)2D3] 比口服更有效抑制 PTH 分泌, 而国内静脉骨化三醇尚未普遍应用, 相关临床研究较少。本研究比较了骨化三醇静脉注射及口服冲击治疗对血液透析患者 SHPT 的疗效及安全性差异, 旨在探讨治疗 SHPT 更合理的治疗方案。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2015 年 1 月 -2016 年 1 月安徽医科大学第二附属医院行 MHD 3 个月以上的慢性肾衰竭患者 40 例为研究对象。入选标准: ① $380 \text{ pg/ml} \leq$ 血清全段甲状旁腺激素 (intact parathyroid hormone, iPTH) $\leq 1\ 000 \text{ pg/ml}$; ② 血钙 $\leq 2.5 \text{ mmol/L}$, 血磷 $\leq 1.78 \text{ mmol/L}$,

钙磷乘积 ≤ 4.52 ; ③ 治疗前 2 周末接受活性维生素 D 治疗; ④ 自愿参加治疗, 签署知情同意书者。排除标准: ① 甲状旁腺切除术后; ② B 超发现甲状旁腺腺瘤; ③ 严重感染; ④ 合并恶性肿瘤, 肝脏疾病; ⑤ 对药物不能耐受或过敏。符合上述标准患者 40 例 (男性 27 例, 女性 13 例), 并将其随机分为静脉 S 组 (A 组) 及大剂量口服冲击组 (B 组) 各 20 例。A 组男性 13 例、女性 7 例, 平均年龄 (51.1 ± 12.8) 岁, 平均病程 (63 ± 39) 个月, 原发病: 慢性肾小球肾炎 13 例, 糖尿病肾病 3 例, 高血压肾损害 1 例, 血管炎 1 例, 梗阻性肾病 1 例, 不明病因 1 例。B 组男性 14 例、女性 6 例, 平均年龄 (54.4 ± 11.3) 岁, 平均病程 (68.2 ± 27.7) 个月; 原发病: 慢性肾小球肾炎 13 例, 糖尿病肾病 3 例, 高血压肾损害 2 例, 高尿酸肾病 1 例, 紫癜性肾炎 1 例。两组一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。研究方案医院伦理委员会讨论并通过。见表 1。

1.2 研究方法

1.2.1 透析方案 ① 所有患者每周透析 3 次, 每次 4 h, 采用碳酸氢盐透析, 血流速度 250 ~ 300 ml/min, 透析液钙浓度 1.25 ~ 1.5 mmol/L; ② 透析耗材: 透析机为德国费森尤斯公司 4008S, 透析器为费森尤斯聚砜膜 Fx80 透析器 (膜面积为 1.8 m²); ③ 水处理: 费森尤斯 AquaB DUO 1500L 双级反渗透水处理。

1.2.2 治疗方案 A 组: 骨化三醇注射液 (商品名:

表 1 入选病例特征

组别	男/女/例	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	透析时间/ (月, $\bar{x} \pm s$)	非糖尿病/糖尿 病/例	生化指标 ($\bar{x} \pm s$)			
					钙/(mmol/L)	磷/(mmol/L)	AKP/(u/L)	iPTH/(pg/ml)
A 组	13/7	51.1 ± 12.8	63.0 ± 39.1	17/3	2.29 ± 0.12	1.66 ± 0.17	131.4 ± 55.3	730.3 ± 191.8
B 组	14/6	54.4 ± 11.3	68.2 ± 27.7	17/3	2.26 ± 0.09	1.63 ± 0.18	129.1 ± 50.5	741.1 ± 190.3
t/χ^2 值	0.114	0.880	0.485	0.000	0.865	0.540	0.141	0.179
P 值	0.999	0.385	0.630	0.999	0.393	0.592	0.889	0.859

溉纯,美国雅培制药有限公司生产,批号:468318E01),透析结束时由血液透析静脉端管路注入体内;B组:骨化三醇胶丸(商品名:罗盖全,上海罗氏制药有限公司生产,批号:J20100056),透析日睡前服用。根据 iPTH 水平调整两组用药剂量:iPTH 380~600 pg/ml 时,透析后用药 1 μg,每周 2 次;iPTH 600~1000 pg/ml 时,透析后用药 2 μg,每周 2 次;总疗程为 12 周。治疗过程中若血磷升高(>1.78 mmol/L),在饮食控制基础上首先选用含钙磷结合剂,合并高血钙者则选用非含钙磷结合剂;如血钙高于 2.5 mmol/L,停用含钙磷结合剂,并且骨化三醇剂量减半或暂停用药,同时采用低钙透析液(1.25 mmol/L)透析,1 周后复查如高血钙仍未能纠正则停止使用骨化三醇,直到血钙恢复正常后再次给予骨化三醇治疗。

1.2.3 观察指标 ①抽取所有患者治疗前及治疗后 4、8 和 12 周空腹静脉血样;②记录治疗前及治疗后 4、8 和 12 周空腹血钙、血磷、iPTH 及血碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, AKP)水平;③血清生化检测采用美国贝克曼生化自动分析仪,血钙、血磷、碱性磷酸酶采用比色法测定;正常值:血钙 2.1~2.5 mmol/L;血磷 0.87~1.46 mmol/L;血磷碱性磷酸酶 45~125 u/L;血钙根据血清白蛋白水平纠正,当血清白蛋白 < 40 g/L 时,血清校正钙(mg/ml)=总钙(mg/ml)+0.8 × [4-血清白蛋白(g/dl)]。血 iPTH 采用 ELISA 法测定,正常值 12~65 pg/ml;④记录治疗前后骨痛、瘙痒、不宁腿、贫血症状人数,其中骨痛和瘙痒采用视觉模拟评分法^[9](VAS),不宁腿采用国际不宁腿综合征研究组(IRLSSG)评分标准^[9],积分减少 >30%为缓解,根据最新 KIDGO 指南推荐透析患者血红蛋白在 110~120 g/L 为达标范围计算贫血人数。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,不同时间点计量资料比较采用重复测量设计的方差分析,差异有统计学意义时,进一步行配对 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床症状

两组治疗前后骨痛、贫血、瘙痒、不宁腿情况见表 2:两组临床症状如骨痛、不宁腿、皮肤瘙痒和贫血治疗后均有不同程度改善;A 组皮肤瘙痒治疗后改善显著($P < 0.05$),其他症状改善与治疗前比较差

异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 骨化三醇冲击治疗前后临床症状变化 ($n=20$)

组别	治疗前发生人数	治疗后发生人数	χ^2 值	<i>P</i> 值
骨痛				
A 组	4	1	-	0.342
B 组	3	2	-	0.999
贫血				
A 组	11	5	3.75	0.053
B 组	10	6	1.667	0.197
瘙痒				
A 组	13	3	10.417	0.001 [†]
B 组	14	9	2.558	0.110
不宁腿				
A 组	5	2	-	0.407
B 组	6	3	-	0.451

注:† 与治疗前比较, $P < 0.05$

2.2 两组实验室检查结果

2.2.1 血钙变化 ①不同时间点的血钙水平差异有统计学意义($F=15.254, P=0.000$);②A 组与 B 组的血钙水平差异有统计学意义($F=9.488, P=0.000$),B 组较 A 组血钙水平升高更明显,且早于 A 组;③A 组与 B 组的血钙水平变化趋势差异有统计学意义($F=9.102, P=0.000$)。

2.2.2 血磷变化 ①不同时间点的血磷水平差异没有统计学意义($F=2.207, P=0.146$);②A 组与 B 组的血磷水平差异没有统计学意义($F=1.084, P=0.359$);③实验组与对照组的血磷水平变化趋势差异没有统计学意义($F=0.698, P=0.559$)。

2.2.3 AKP 变化 ①不同时间点的 AKP 水平差异有统计学意义($F=47.141, P=0.000$);②A 组与 B 组的 AKP 水平差异有统计学意义($F=30.317, P=0.000$),A 组 AKP 水平降低更显著,早于 B 组;③A 组与 B 组的 AKP 水平变化趋势差异有统计学意义($F=20.954, P=0.000$)。

2.2.4 iPTH 变化 ①不同时间点的 iPTH 水平差异有统计学意义($F=316.392, P=0.000$);②A 组与 B 组的 iPTH 水平差异有统计学意义($F=192.718, P=0.000$),A 组 iPTH 水平降低更显著,且后续治疗中能维持在比 B 组更低的水平;③A 组与 B 组的 iPTH 水平变化趋势差异有统计学意义($F=117.912, P=0.000$)。见表 3。

2.3 不良反应

A 组 1 例出现轻度头痛不适,B 组 2 例出现恶心、上腹不适、头晕等不良反应,但症状较轻,经对症处理均完成治疗。

表 3 两组治疗前与治疗后 4、8、12 周各项检测指标的比较
($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后		
		4 周	8 周	12 周
钙/(mmol/L)				
A 组	2.29 ± 0.12	2.34 ± 0.07	2.36 ± 0.08	2.37 ± 0.13
B 组	2.26 ± 0.09	2.36 ± 0.06 ¹⁾	2.37 ± 0.10 ¹⁾	2.39 ± 0.11 ¹⁾
磷/(mmol/L)				
A 组	1.66 ± 0.17	1.68 ± 0.11	1.68 ± 0.12	1.69 ± 0.11
B 组	1.63 ± 0.18	1.64 ± 0.16	1.69 ± 0.13	1.70 ± 0.13
AKP/(u/L)				
A 组	131 ± 55	107 ± 38 ¹⁾	106 ± 39	74 ± 30 ¹⁾
B 组	129 ± 50	108 ± 27	112 ± 26	86 ± 23 ¹⁾
iPTH/(pg/ml)				
A 组	730 ± 192	545 ± 197 ¹⁾	335 ± 133 ¹⁾²⁾	212 ± 64 ¹⁾²⁾
B 组	741 ± 190	535 ± 192 ¹⁾	441 ± 147 ¹⁾	275 ± 70 ¹⁾

注:1)与治疗前比较, $P < 0.05$; 2)与 B 组比较, $P < 0.05$

3 讨论

慢性肾衰竭(chronic renal failure, CRF)由于肾小球滤过率下降,磷清除能力降低,1,25(OH)2D3 合成能力降低,骨对 PTH 反应性降低等综合因素,导致甲状旁腺分泌亢进从而引起 SHPT。SHPT 是 CRF 患者的严重并发症,主要引起矿物质及骨代谢紊乱,临床多表现为骨痛、关节疼痛、皮肤瘙痒。实验室检查表现为低钙、高磷及高 iPTH 血症,约 60% 为高转化性肾性骨病⁵⁾。由于 1,25(OH)2D3 缺乏在 SHPT 中起重要作用,因此补充足量 1,25(OH)2D3 对 SHPT 具有较好的治疗效果。骨化三醇主要成分为 1,25(OH)2D3,是对骨和钙代谢具有重要生物学作用的活性维生素 D 之一,是治疗 SHPT 重要药物。

PTH 是一种多肽激素,包含 84 个氨基酸。COEN 等⁶⁾通过对比研究发现,血清 iPTH 作为一项无创检查对透析患者肾性骨病预测价值,显著大于非透析患者。同时多项研究表明血清 iPTH 水平与 MHD 患者死亡风险存在相关性,表现为 U 型曲线,过高或过低的 iPTH 均增加死亡风险,不同研究其范围各不相同。因此,对于 MHD 患者理想 iPTH 靶目标水平每个指南也并不一致。如:2003 年 K/DOQI 指南⁷⁾将透析患者 iPTH 值定为:150 ~ 300 pg/ml;2009 年 KDIGO 指南⁸⁾建议:CKD-5D 期患者控制 iPTH 水平于正常值上限 2 ~ 9 倍范围;日本 2013 年 JSDT 指南⁹⁾推荐透析患者 iPTH 范围是:60 ~ 240 pg/ml;

2008 年 DOPPS 研究¹⁰⁾发现,当 iPTH 控制在 101 ~ 300 pg/ml 时透析患者死亡风险最低。结合以上研究,所以本文选取 iPTH 控制目标值为 150 ~ 300 pg/ml。本研究发现,骨化三醇静脉注射及口服冲击治疗血透患者 SHPT,两组治疗后 iPTH 水平均较治疗前显著下降;与口服冲击治疗组相比,静脉治疗组 iPTH 下降的幅度更明显,更快达标。这与骨化三醇注射液无需胃肠吸收快速进入血液并迅速达到较高的血药浓度及较长半衰期有关¹¹⁾。同时,随着 iPTH 控制,两组患者骨痛、瘙痒、不宁腿、贫血等症状均较治疗前好转,其中静脉治疗组皮肤瘙痒症状改善有统计学差异,提示骨化三醇注射液对皮肤瘙痒改善明显,其他症状改善不显著,可能由于观察时间偏短,需继续观察其长期疗效。与 YAMADA 等¹²⁾研究相符,两种制剂均对 SHPT 有效,静脉给药对 iPTH 控制更佳,对瘙痒改善明显。

近年来研究发现,AKP 作为肾性骨病判断及观察治疗反应的常规指标,在 MHD 患者中有重要的应用价值。BLAYNEY 等¹³⁾通过对 2900 例透析患者观察研究还发现,高血清 AKP 与高住院风险和高死亡率相关,并且这个相关性独立于血清钙、磷及 iPTH 水平。AKP 和 iPTH 与骨组织形态学有很好的相关性,但也有研究¹⁴⁾指出血浆 AKP 和 iPTH 值并非总是一致。另外,还有研究¹⁵⁾发现,iPTH 诊断高转运性骨病的敏感性高,但特异性差,AKP 能增加 iPTH 诊断高转运性骨病的特异性,但敏感性较低。本研究发现,两组 AKP 在治疗 12 周后出现显著下降,提示骨化三醇治疗后有利于 CKD-MBD 患者骨组织形成、减少骨吸收及增加骨密度,但其变化与血清 iPTH 变化不一致,与上述研究结果相似,也提示 AKP 对 SHPT 病情判断敏感性较低。

骨化三醇可以通过小肠维生素 D 依赖性钙结合蛋白,促进小肠上皮细胞刷状缘膜对钙的吸收及转运¹⁶⁾,长期应用有增加高钙血症风险。本研究发现,两组在治疗后期均有血钙升高趋势,但口服冲击治疗组血钙水平较治疗前改变显著。提示静脉治疗组高血钙发生率低。这可能与静脉注射直接进入血液而不经过胃肠道吸收,对胃肠道钙吸收影响较弱有关。另外,本研究对血钙、血磷升高患者采用 1.25 mmol/L 低钙透析液使用,非含钙磷结合剂药物应用,也减轻患者钙负荷。

口服骨化三醇简单方便,但临床效果受到多种因素的影响,如胃肠道吸收不完全、药物相互作用以

及达到血药浓度峰值的时间较慢等应因素, 导致其疗效不可靠。临床工作中还发现, 由于静脉注射骨化三醇是在透析结束时由患者透析管路直接注入, 到达血药浓度峰值时间较快, 且患者依从性较好^[17], 易被接受及监督, 尤其在大剂量冲击治疗时, 避免大量药片摄入及药物漏服。同时, 治疗过程中两组均未出现严重的不良反应及维生素 D 中毒现象, 提示两组安全性没有明显差别, 用药安全性均较好。

总之, 骨化三醇口服和静脉冲击治疗均能有效降低 MHD 并 SHPT 患者的 PTH 和 AKP, 改善骨痛及瘙痒症状。高钙血症是其主要副作用。与口服冲击治疗比较, 静脉注射骨化三醇疗效更为迅速, 较少引起高钙血症, MHD 患者使用安全方便, 透析结束时用药依从性较好。

参 考 文 献:

- [1] LANGOTE A, AHEARN M, ZIMMERMAN D. Dialysate calcium concentration, mineral metabolism disorders, and cardiovascular disease [J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2015, 66(2): 348-358.
- [2] SLATOPOLSKY E, WEERTS C, THIELAN J, et al. Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1, 25-dihydroxychole calciferol in uremic patients [J]. *J Clin Invest*, 1984, 74(6): 2136-2143.
- [3] 庄乙君, 覃学, 高海娥. 不同透析方式治疗尿毒症皮肤瘙痒的疗效比较及对血清甲状旁腺素、 β_2 微球蛋白水平的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(4): 934-936.
- [4] ALLEN R P, PICCHIETTI D L, GARCIA-BORREGUERO D, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria-history, rationale, description, and significance[J]. *Sleep Med*, 2014, 15(8): 860-873.
- [5] MORANNE O, FROISSART M, ROSSERT J. Timing of onset of CKD-related metabolic complications[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(1): 164-171.
- [6] COEN G, BALLANTI P, BONUCCI E, et al. Renalosteodystrophy in predialysis and hemodialysis patients: comparison of histologic patterns and diagnostic predictivity of intact PTH[J]. *Am J Nephrol*, 2002, 91(1): 103-111.
- [7] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42(4), S1-201.
- [8] Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder[J]. *Kidney Int Suppl*, 2009(113): S1-130.
- [9] FUKAGAWA M, YOKOYAMA K, KOIWA F, et al. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder[J]. *Ther Apher Dial*, 2013, 17(3): 247-288.
- [10] TENTORI F, BLAYNEYMJ, ALBERTJM, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS) [J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 52(3): 519-530.
- [11] WU S H, HM C. Comparison of intravenous and oral pulse administration of calcitriol in treatment of peritoneal dialysis patients with secondary hyperparathyroidism[J]. *New Medicine*, 2012, 43(7): 460-463.
- [12] YAMADA S, TANIGUCHI M, TOKUMOTO M, et al. Early intervention with intravenous or pulse oral vitamin D therapy is more effective in the treatment of secondary hyperparathyroidism [J]. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 2010, 14(4): 424-431.
- [13] BLAYNEY M J, PISONI R L, BRAGG-GRESHAM J L, et al. High alkaline phosphatase levels in hemodialysis patients are associated with higher risk of hospitalization and death [J]. *Kidney Int*, 2008, 74(5): 655-663.
- [14] CAVALIER E, DELANAYE P, COLLETTE J, et al. Evaluation of different bone markers in hemodialyzed patients[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2006, 371(1/2): 107-111.
- [15] SUNITA S, MAGNUSSON P, GOLDSMITH D J A, et al. Bone alkaline phosphatase in CKD-mineral bone disorder [J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 62(4): 810-822.
- [16] CHRISTAKOS S. Mechanism of action of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 in intestinal calcium absorption [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2012, 13(1): 39-44.
- [17] 陈今, 余毅, 孙淑清, 等. 骨化三醇治疗血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进症的临床观察[J]. *中国血液净化*, 2011, 10(9): 497-499.

(张西倩 编辑)