

骨化三醇不同给药方式治疗维持性血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进的疗效观察

张 蕻 苏 超 崔 丽 马 圣 卞显倩 王 刚 鲁德甫

摘要 探讨骨化三醇不同给药方式治疗维持性血液透析患者继发甲状旁腺功能亢进的疗效。选择医院血液净化中心血液透析合并继发性甲旁亢患者 40 例,分为静脉骨化三醇联合血液透析滤过组(治疗组)和口服骨化三醇联合血液透析滤过组(对照组)。依据全段甲状旁腺激素(iPTH)水平每组再分为 2 个亚组,治疗组 1 和对照组 1($300 \text{ pg/ml} \leq \text{iPTH} \leq 600 \text{ pg/ml}$)、治疗组 2 和对照组 2($\text{iPTH} > 600 \text{ pg/ml}$) ,疗程 3 个月。分别于治疗后 1、2、3 个月测定两组血清全段 iPTH、碱性磷酸酶(AKP)、血钙、磷水平。3 个月后,4 组 iPTH、AKP 水平均较治疗前有了显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);与对照组 1 比较,治疗组 1 的 AKP 水平、iPTH 水平差异无统计学意义;与对照组 2 比较,治疗组 2 的 iPTH、AKP 下降水平更为显著($P < 0.05$)。静脉用骨化三醇能够有效降低 iPTH 水平,与口服用骨化三醇相比较疗效更为确切且较少引起高钙血症。

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 R 692.5

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2017)07-1081-04

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.07.032

继发性甲状旁腺功能亢进(secondary hyperparathyroidism, SHPT)是尿毒症血液透析患者较常见的并发症,也是导致维持性血液透析患者钙磷代谢紊乱继而出现肾性骨病及全身血管钙化、发生心脑血管事件的重要原因^[1]。随着近年来活性维生素 D₃ 的广泛使用,SHPT 的治疗取得了一定进展,但我国血液透析患者甲状旁腺激素(immunoreactive parathyroid hormone, iPTH)水平达标率仅为 32.1%,远远低于欧美、日本等发达国家^[2]。活性维生素 D₃ 口服制剂出现胃肠道反应、高钙血症发生率等副作用以及患者较差的依从性限制了甲旁亢患者的使用

范围,国外的活性维生素 D₃ 静脉制剂已广泛使用于临床并取得了很好的疗效^[3],而国内的静脉制剂使用的相关临床数据较少,因而该研究通过静脉骨化三醇注射液联合血液透析滤过治疗不同程度继发性甲旁亢的疗效观察,以便提出一个更合理的治疗方案。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选择 2015 年 3 月~2016 年 3 月在安徽医科大学妇幼保健临床学院行维持性血液透析 1 年以上的慢性肾功能衰竭患者为研究对象。入选标准:① 维持性血液透析 6 个月以上, iPTH 水平 $> 300 \text{ pg/ml}$;② 入选前 1 个月内未使用过维生素 D 或其类似物或者停用 3 个月以上;③ 近 3 个月无严重感染、心力衰竭、活动性疾病、恶性肿瘤等;④ 每周透析 3 次,每次透析 4 h,钙磷乘积 $< 4.44 \text{ mmol}^2/\text{L}^2$ 。选择的 40 例患者随机分成 2 组,静脉骨化三醇治疗组(治疗组) 20 例,其中男 13 例,女 7 例;年龄 28~75 (52.5 ± 5.1) 岁,平均透析时间 (6.28 ± 2.52) 年,原发病慢性肾小球肾炎 12 例,高血压肾损害 4 例,糖尿病肾病 3 例,多囊肾 1 例。口服骨化三醇治疗组(对照组) 20 例,其中男 12 例,女 8 例;年龄 24~72 (50.2 ± 5.9) 岁,平均透析时间 (7.12 ± 2.41) 年,原发病慢性肾小球肾炎 11 例,高血压肾损害 2 例,糖尿病肾病 4 例,多囊肾 2 例,梗阻性肾病 1 例。依据全段甲状旁腺激素(iPTH)水平将对照组和治疗组再分为 2 个亚组,对照组 1、治疗组 1 ($300 \text{ pg/ml} \leq \text{iPTH} \leq 600 \text{ pg/ml}$)、对照组 2、治疗组 2 ($\text{iPTH} > 600 \text{ pg/ml}$)。治疗组和对照组患者用药前在年龄、性别、透析龄、原发病、免疫反应性 iPTH、Ca、P、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, AKP) 差异均无统计学意义。

1.2 研究方法 治疗组 1、治疗组 2、对照组 1、对照组 2 患者每周血液透析 2 次(4 h/次)+血液透析滤过 1 次(4 h/次),后稀释,置换量 14~18 L。治疗组 1 ($300 \text{ pg/ml} \leq \text{iPTH} \leq 600 \text{ pg/ml}$) 12 例,透析结束时骨化三醇注射液由血液透析静脉端管路注入体内,

2017-03-30 接收

基金项目:安徽省卫生和计划委员会中医药科研项目(编号:2014zy81)

作者单位:安徽医科大学妇幼保健临床学院(合肥市妇幼保健院),合肥 230061

作者简介:张 蕻,女,硕士研究生;

苏 超,男,硕士,责任作者, E-mail: suchao2001@163.com

每次用药 1 μg,每周 2 次;治疗组 2 (iPTH>600 pg/ml) 8 例,透析结束时骨化三醇注射液由血液透析静脉端管路注入体内,每次用药 2 μg,每周 2 次;对照组 1 (300 pg/ml ≤ iPTH ≤ 600 pg/ml) 11 例,骨化三醇(上海罗氏制药有限公司)透析日睡前服用,每次用药 1 μg,每周 2 次;对照组 2 (iPTH>600 pg/ml) 9 例,骨化三醇透析日睡前服用,每次用药 2 μg,每周 2 次。疗程均为 3 个月。治疗前、治疗后第 1、2、3 个月检测 4 组 iPTH、Ca、P、AKP 水平。如血白蛋白 ≤ 4.0 g/dl,则计算纠正钙 (mg/dl),纠正钙 = 血 [Ca²⁺] (mg/dl) + 0.8 × [4 - 白蛋白 (mg/dl)],并计算患者达标率(治疗达标的人数占总人数的比例),监测药物不良反应,对不良事件是否与所用药物相关进行分析评价。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 13.0 软件进行分析,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后的比较采用配对资料 *t* 检验;多组间比较采用单因素方差分析 (ANOVA),方差齐时采用 LSD 法,方差不齐时采用 Tamhane 法,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床症状改善情况 治疗组 1、治疗组 2 静脉用骨化三醇治疗组和对照组 1 口服骨化三醇治疗组在治疗 3 个月后皮肤瘙痒、骨痛、乏力等不适症状均

较前明显好转;对照组 2 与上述 3 组比较,皮肤瘙痒、骨痛、乏力等不适症状的缓解率较低 (*P* < 0.05)。

2.2 各组指标变化 与治疗前相比 3 个月后,在治疗组 1、对照组 1 中,iPTH 水平治疗均较治疗前有了显著降低,差异有统计学意义 (*P* = 0.021、0.015),两组的血钙水平均有了轻度上升,但相比治疗前血钙水平差异无统计学意义;与对照组 1 比较,治疗组 1 的 AKP 水平、iPTH 水平差异无统计学意义,血钙水平、血磷水平差异无统计学意义。与对照组 2 比较,治疗组 2 的 iPTH 下降水平更为显著 (*P* < 0.001),见表 1。

2.3 副作用 对照组 1 和对照组 2 分别有 2 例与 3 例患者出现服药后上腹部不适,能够耐受,考虑与一次性服药数量多有关,未特殊处理。对照组 2 有 2 例出现高钙血症,予以停药 1 周后血钙恢复正常。

3 讨论

维持性血液透析患者 SHPT 其机制主要为尿毒症患者磷潴留及 1,25(OH)₂D₃ 下降导致的低钙血症,刺激甲状旁腺细胞增生及 PTH 的分泌^[4]。临床研究^[5]显示,血透 SHPT 患者,钙磷代谢异常,导致钙盐沉积在血管,从而使血管变窄,逐渐发生钙化而失去弹性,PTH 高的血液透析患者心血管疾病发生

表 1 血 iPTH、Ca、P、AKP 治疗前后比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	iPTH (pg/ml)	Ca (mmol/L)	P (mmol/L)	AKP (U/L)	Ca×P (mmol ² /L ²)
治疗组 1 (n=12)					
治疗前	446.58±71.99	2.23±0.06	1.48±0.22	132.58±14.48	3.48±0.67
1 个月	423.26±58.75	2.28±0.07	1.52±0.25	127.87±13.58	3.52±0.52
2 个月	335.27±57.76 [#]	2.35±0.08	1.78±0.32	107.56±12.86 [#]	4.12±1.51 [#]
3 个月	254.35±54.13 ^{##}	2.26±0.06	1.54±0.26	65.46±8.26 ^{##}	3.58±0.68
治疗组 2 (n=8)					
治疗前	687.25±53.19	2.24±0.07	1.38±0.15	141.25±27.42	3.36±0.72
1 个月	626.48±43.58	2.29±0.08	1.58±0.17	135.36±24.75	3.49±0.69
2 个月	445.64±32.27 [#]	2.41±0.06	1.65±0.19	98.68±21.78 [#]	3.98±1.05 [#]
3 个月	335.68±23.36 ^{##△}	2.32±0.07	1.54±0.21	85.68±20.14 ^{##}	3.55±0.64 [△]
对照组 1 (n=11)					
治疗前	449.09±73.98	2.19±0.08	1.52±0.16	148.09±20.79	3.46±0.67
1 个月	438.54±49.48	2.25±0.07	1.57±0.18	138.76±19.54	3.61±0.84
2 个月	375.65±32.75 [#]	2.32±0.09	1.62±0.20	112.82±17.74 [#]	3.68±0.92 [#]
3 个月	278.58±31.79 ^{##}	2.35±1.01	1.68±0.21	78.56±16.56 ^{##}	3.84±1.05
对照组 2 (n=9)					
治疗前	666.33±44.59	2.20±0.06	1.53±0.11	154.67±16.19	3.42±0.63
1 个月	635.58±39.64	2.28±0.09	1.59±0.13	146.35±15.52	3.58±0.71
2 个月	567.56±36.25 [#]	2.39±1.03	1.68±0.15	125.35±14.36 [#]	3.89±0.99 [#]
3 个月	498.68±28.86 ^{##}	2.47±1.12 [#]	1.79±0.16	105.36±13.26 ^{##}	4.21±1.09 [#]

与治疗前比较: [#]*P* < 0.05, ^{##}*P* < 0.001; 治疗组 2 与对照组 2 比较: [△]*P* < 0.05

率明显增加。心血管并发症已经成为慢性肾衰竭维持性血液透析患者死亡的最主要原因^[6]。SHPT作为肾性骨病最常见的类型,血液中检测出iPTH的升高是SHPT的最重要的证据^[7]。临床上治疗SHPT的药物较多,如西那卡塞、帕立骨化醇注射液、骨化三醇口服及静脉制剂等。因前两种药物价格较高,目前在中国尚无法大规模使用,临床上常用的制剂为口服和静脉骨化三醇。骨化三醇口服制剂已广泛应用于治疗继发性甲旁亢,其机制主要为与肠道部位的受体结合,促进肠道和肾小管对钙的吸收,提高钙的水平,从而达到抑制iPTH水平。但治疗过程中最主要的副作用之一为易出现高钙血症,且使用时间越长,高钙血症的发生率越高,这不仅导致治疗费用增高,而且增加了治疗风险。目前临床采用骨化三醇口服制剂纠正透析患者低钙血症及继发性甲旁亢,由于口服制剂的首过效应及依从性等问题,常常会影响其疗效及安全性。而骨化三醇注射液顺应透析,有效控制慢性肾病患者继发性甲旁亢,同时对血钙波动的影响小于口服制剂,是血透患者的理想选择。

本研究中可以看出,在iPTH<600 pg/ml时,静脉和口服骨化三醇联合血液透析滤过均可明显降低iPTH水平,以静脉骨化三醇组降低的数值更为明显,且静脉组对于血钙的影响较小,但差异无统计学意义。iPTH>600 pg/ml时,与口服骨化三醇组相比,静脉骨化三醇组不仅降低iPTH更为明显,且对于血钙的影响更小。事实上,静脉骨化三醇控制血透患者继发性甲旁亢的疗效早已获得权威指南的肯定^[8]。一项荟萃分析^[9]对比了静脉与口服骨化三醇治疗对降低iPTH的疗效,结果显示,静脉骨化三醇比口服制剂能更有效降低iPTH水平。国外的一项为期6个月的静脉骨化三醇治疗在显著降低iPTH水平的同时,患者接受治疗前后的平均离子钙与磷的水平却并未发生显著变化^[10],本实验的研究结果与之相似。口服骨化三醇能够促进胃肠道对钙的吸收从而引起高钙血症的并发症较高,静脉注射用骨化三醇可避免这点,因而高钙血症的发生率较低,说明骨化三醇注射液有效降低PTH的同时兼顾安全性。骨化三醇注射液由医务人员直接静脉推注入血透透析导管中,对于透析患者来说更加方便,有效避免少服漏服的问题。应用活性维生素D的静脉制剂联合血液透析滤过治疗血液透析患者合并继发性甲旁亢的疗效显著,临床症状改善明显,由于无

需另外静脉注射,患者依从性良好。本实验还显示长期口服骨化三醇可能出现上腹部不适、恶心、便秘等消化道不适症状,静脉用骨化三醇可以避免这点。

综上所述,临床上对SHPT患者采用骨化三醇注射液冲击维生素D的静脉制剂治疗,能够明显地降低iPTH水平,减少透析患者心血管并发症发生率,提高患者的透析生存质量,降低因继发性甲旁亢而需行甲状旁腺切除术的概率,极大地减少了医疗费用,药物副作用少,值得在临床推广使用。

参考文献

- [1] Lee C T, Tsai Y C, Ng H Y, et al. Association between C-reactive protein and biomarkers of bone and mineral metabolism in chronic hemodialysis patients: a cross-sectional study [J]. *J Ren Nutr*, 2009, 19(3): 220-7.
- [2] Block G A, Klassen P S, Lazarus J M, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(8): 2208-18.
- [3] Palmer S C, Hayen A, Macaskill P, et al. Serum levels of phosphorous, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA*, 2011, 305(11): 1119-27.
- [4] Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor D L, et al. Survival predictability of time varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients [J]. *Kidney Int*, 2006, 70(11): 771-80.
- [5] Teng M, Wolf M, Ofsthun M N, et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(4): 1115-25.
- [6] Teng M, Wolf M, Lowrie E, et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(5): 446-56.
- [7] Shoji T, Shinohara K, Kimoto E, et al. Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1alpha-hydroxy vitamin D₃ users in a hemodialysis population [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19(1): 179-84.
- [8] Block G A, Martin K J, de Francisco A L, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(15): 1516-25.
- [9] Block G, Zaun D, Smits G, et al. Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improved all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients [J]. *Kidney Int*, 2010, 78(6): 578-89.
- [10] Ketteler M, Martin K J, Wolf M, et al. Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: results of the IMPACT SHPT study [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(8): 3270-8.

Comparative study on the treatment of hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism by intravenous or oral pulse administration of calcitriol

Zhang Qu , Su Chao , Cui Li , et al

(*School of Clinic Maternal and Child Care Service , Anhui Medical University , Hefei Maternal and Child Care Service Centre , Hefei 230061*)

Abstract To observe the efficacy of intravenous and oral pulse administration of calcitriol treatment of hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. 40 cases were divided into intravenous calcitriol group (the treatment group) and oral calcitriol group (the control group). According to iPTH level, each group was divided into 2 subgroups, the treatment group 1 and the control group 1 ($300 \text{ pg/ml} \leq \text{iPTH} \leq 600 \text{ pg/ml}$), the treatment group 2 and the control groups ($\text{iPTH} > 600 \text{ pg/ml}$), and treated for 3 months. The levels of iPTH, alkaline phosphatase (AKP), serum calcium and phosphorus in the two groups were measured at 1, 2 and 3 months after treatment. After 3 months, the levels of iPTH and AKP in the four groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). Compared with the control group 1, the levels of AKP and iPTH in the treatment group 1 were not statistically significant ($P < 0.05$). Compared with control group 2, the levels of iPTH and AKP in treatment group 2 were significantly higher than those in control group 2 ($P < 0.05$). Compared with oral calcitriol group, intravenous calcitriol can effectively reduce the level of iPTH and less cause hypercalcemia.

Key words secondary hyperparathyroidism; hemodialysis; calcitriol

(上接第 1080 页)

mented QRS complex to predict arrhythmic events and cardiovascular mortality in patients with noncompaction cardiomyopathy [J]. *Am J Cardiol*, 2016, 117(9):1516-23.

[12] Cetin M S, Ozcan Cetin E H, Arisoy F, et al. Fragmented QRS complex predicts in-hospital adverse events and long-term mortality in patients with acute pulmonary embolism [J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2016, 21(5):470-8.

The value of fragmentation QRS wave in rat myocardial infarction model

Ye Ruirui¹, Zhang Ye², Ma Lan¹

(¹*Dept of Cardiology*, ²*Dept of Anesthesiology*, *The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601*)

Abstract To set up rat myocardial infarction model and to investigate significance of fragmented QRS wave in rat myocardial infarction model. 40 rats were divided into sham-operated group and myocardial infarction group, these two sets of rats received surgeries under the same conditions. Myocardial infarction models were induced by opening chest and anterior descending branch of coronary artery deligation for rats. Rats in sham-operated group were only threaded without deligation. Recorded the electrocardiogram (ECG) during 10, 60 min and 4 weeks after the deligation (or threading) and analyzed the change rules of the fragmented QRS waves and Q waves. Tissue samples from myocardial infarction area were collected for HE staining 4 weeks after the surgery. The frequency of fragmented QRS wave in myocardial infarction group was significantly increased during 10, 60 min and at 4 weeks after the operation compared with sham-operated group ($P < 0.01$). Myocardial cells of some models in myocardial infarction group arranged in disorder and showed vacuolation according to results of HE staining. By setting up rat myocardial infarction model, we can draw a conclusion that fragmented QRS wave can be used as a new indicator to diagnose acute myocardial infarction and old myocardial infarction predict the severity of the disease.

Key words fragmented QRS wave; acute myocardial infarction; old myocardial infarction