

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.19.020

阿法骨化醇联合血液灌流与血液透析对慢性肾脏病-矿物质和骨异常患者钙磷代谢的影响*

张善宝, 曲晓璐, 漆映辉, 杜美莲

(上海市浦东新区浦南医院肾病内科, 上海 200125)

摘要:目的 探讨阿法骨化醇联合血液灌流与血液透析对慢性肾脏病-矿物质和骨异常(CKD-MBD)患者钙磷代谢的影响。方法 选取医院2014年12月至2017年1月收治的CKD-MBD患者104例,采用回顾性分析法,根据治疗方式的不同分为对照组(50例)和观察组(54例)。对照组患者予以血液灌流和血液透析等CKD-MBD临床对症治疗,观察组患者在对照组患者治疗基础上加用阿法骨化醇治疗,均治疗12周。结果 两组患者治疗前全段甲状旁腺激素(iPTH)、血钙(Ca)、血磷(P)水平比较无差异($P>0.05$);治疗后,两组患者iPTH和P水平均较治疗前下降,而血钙水平较前上升,且观察组患者改善程度均显著优于对照组($P<0.05$);两组患者治疗前的肾功能比较无差异($P>0.05$),治疗后两组患者血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)和尿酸(UA)水平均较前降低,而内生肌酐清除率(CCr)较前升高,且观察组患者BUN下降程度明显优于对照组($P<0.05$);两组患者不良反应发生率比较无显著差异($P>0.05$),均无明显严重不良反应发生。结论 阿法骨化醇联合血液灌流与血液透析可显著降低CKD-MBD患者iPTH和血磷水平,提高其血钙水平,对肾功能也有一定改善作用,值得临床推广。

关键词:阿法骨化醇;血液灌流;血液透析;慢性肾脏病-矿物质和骨异常

中图分类号:R969.4;R977.5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)19-0063-03

Effect of Alfalciferol Combined with Hemoperfusion and Hemodialysis on Calcium and Phosphorus Metabolism in Patients with Chronic Kidney Disease - Minerals and Bone Abnormalities

Zhang Shanbao, Qu Xiaolu, Qi Yinghui, Du Meilian

(Department of Nephrology, Shanghai Punan Hospital of Pudong New District, Shanghai, China 200125)

Abstract: Objective To investigate the effect of alfalciferol combined with hemoperfusion and hemodialysis on calcium and phosphorus metabolism in patients with chronic kidney disease - mineral and bone anomalies (CKD-MBD). **Methods** Totally 104 patients with CKD-MBD admitted to our hospital from December 2014 to January 2017 were selected. All patients were analyzed retrospectively and divided into the control group (50 cases) and the observation group (54 cases) according to the different treatment methods. The control group was given symptomatic treatment of CKD-MBD such as hemoperfusion and hemodialysis, on this basis, the observation group was treated with alfalcidol. The two groups were treated for 12 weeks. **Results** There was no difference in the levels of the total parathyroid hormone (iPTH), serum calcium (Ca) and phosphorus (P) between the two groups before treatment ($P>0.05$). After treatment, the levels of iPTH and P in the two groups were lower than those before treatment, while the levels of serum calcium in the two groups were higher than those before treatment, and the improvement of the observation group was more significant than that of the control group ($P<0.05$). There was no difference in renal function between the two groups before treatment ($P>0.05$). After treatment, the levels of BUN, SCr and UA in the two groups were lower than those before treatment, while the CCr in the two groups was higher than that before treatment. However, the decrease of BUN in the observation group was more significant than that in the control group ($P<0.05$).

*基金项目:上海市浦东新区科技发展基金[PKJ2016-Y05]。

第一作者:张善宝,男,大学本科,主治医师,主要从事慢性肾脏病的诊治及血液净化工作,(电话)021-58892700。

~~~~~

陕西中医,2017,38(7):909-910.

1057-1059.

[13] 林伟就,史建陆,袁海波.正畸治疗对牙周炎患者炎性状态及牙周状态的影响[J].解放军医药杂志,2017,29(9):99-102.

[17] Sete MR, Lira JR, Fischer RG, et al. Serum Adipokine Levels and their Relationship with Fatty Acids in Patients with Chronic Periodontitis[J]. Brazilian Dental Journal, 2015, 26(2): 169-174.

[14] 张芳,陈燕,蔡哲,等.补肾养阴清火法治疗慢性牙周炎的临床疗效和对龈沟液中IL-1 $\beta$ 、IL-6的影响[J].中华中医药杂志,2015,30(12):4324-4327.

[18] 杨宇,孙敬涛.肿痛安胶囊对慢性牙周炎患者临床疗效及炎症因子IL-1 $\beta$ 和IL-6的影响研究[J].辽宁中医药大学学报,2015,16(7):186-188.

[15] 赵雁煊,杨春霞,曹伟.知柏地黄丸联合基础治疗对慢性牙周炎患者血清及龈沟液相关炎症因子的影响[J].长春中医药大学学报,2017,33(3):466-468.

[19] 杨靖靖,韩晓虹,蒋声果,等.三黄健齿汤联合牙周局部治疗对慢性牙周炎临床疗效及炎症因子的影响[J].现代生物医学进展,2017,17(9):1750-1752.

[16] 袁丹.牙周基础治疗对慢性牙周炎患者龈沟液IL-6、TNF- $\alpha$ 及hs-CRP的影响[J].河北医学,2016,22(7):

(收稿日期:2017-12-28;修回日期:2018-03-26)

No serious adverse reactions occurred in the two groups, and there was no significant difference in the incidence rate of adverse reactions between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Alfacalciferol combined with hemoperfusion and hemodialysis can significantly reduce the levels of iPTH and serum phosphorus in patients with CKD-MBD and increase the level of serum calcium, it also can improve renal function, which is worthy of clinical promotion.

**Key words:** alfacalcidol; hemoperfusion; hemodialysis; chronic kidney disease - minerals and bone abnormalities

慢性肾脏病-矿物质和骨异常(CKD-MBD)是慢性肾脏病常见并发症<sup>[1-2]</sup>。目前,临床关于CKD-MBD的具体发病机制尚未完全清楚,但大量病例资料显示,患者可出现钙(Ca)、磷(P)、甲状旁腺激素(PTH)或维生素D代谢异常,骨转化、矿化、容量、线性生长或强度的异常,甚至导致血管或其他软组织钙化,严重影响患者的生活质量和生存时间,故寻找安全、有效的治疗方案降低CKD-MBD的发生是改善慢性肾脏病患者预后和提高其生存质量的关键<sup>[3-4]</sup>。适当使用活性维生素D制剂治疗有利于提高CKD-MBD患者的疗效<sup>[5-6]</sup>。本研究中探讨了阿法骨化醇联合血液灌流与血液透析对CKD-MBD患者的临床价值,为治疗CKD-MBD进一步提供参考,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入标准:符合2007年世界卫生组织(WHO)中慢性肾脏病<sup>[7]</sup>和CKD-MBD<sup>[8]</sup>诊断标准;进行血液透析和血液灌流治疗,且治疗时间均在3个月以上;本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:原发性肝、脑、心等系统严重疾病;存在腹膜透析;入院前予以钙剂、活性维生素D治疗;对所用药剂及所含成分过敏;临床资料不完整。

病例选择与分组:选取我院2014年12月至2017年1月收治的CKD-MBD患者104例,采用回顾性分析法,根据治疗方式的不同分为对照组(50例)和观察组(54例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义

( $P > 0.05$ ),具有可比性。详见表1。

### 1.2 方法

对照组患者予以血液灌流和血液透析等CKD-MBD临床对症治疗,依据患者病情每周2~3次血液透析,每次4h,同时对原发病与其他并发症进行积极治疗。伴高血压者进行降压治疗,伴糖尿病者进行降血糖治疗;观察组患者在对照组患者治疗基础上加用阿法骨化醇(南通华山药业有限公司,国药准字H20000066,规格为每粒0.5 μg),冲击量口服每次2 μg,每周2次。两组患者均治疗12周。

### 1.3 观察指标

所有患者在检测当日清晨于空腹状态下抽取静脉血液5 mL,通过3 000 r/min离心10 min后分离血清,并置-70℃环境下贮存待测。采用电化学发光法(COBASE601)检测血清全段甲状旁腺激素(iPTH)水平;通过全自动生化分析仪(MODULARP800)检测血Ca、血P、血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、尿酸(UA)水平及内生肌酐清除率(CCr)。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 18.0统计软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 $t$ 检验;计数资料以率/构成比表示,行 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

结果见表2和表3。两组患者不良反应发生率比较无显著差异( $P > 0.05$ ),且均无患者因明显严重不良反应而中断治疗。

表1 两组患者一般资料比较

| 组别            | 性别<br>(男/女,例) | 年龄(岁) |                 | BMI<br>( $\bar{X} \pm s, \text{kg/m}^2$ ) | 病程(年)   |                 | 原发疾病(例) |       |         |
|---------------|---------------|-------|-----------------|-------------------------------------------|---------|-----------------|---------|-------|---------|
|               |               | 范围    | $\bar{X} \pm s$ |                                           | 范围      | $\bar{X} \pm s$ | 糖尿病肾病   | 高血压肾病 | 慢性肾小球肾炎 |
| 对照组( $n=50$ ) | 28/22         | 36~80 | 56.12 ± 10.02   | 22.64 ± 5.84                              | 0.83~10 | 4.40 ± 2.16     | 8       | 16    | 26      |
| 观察组( $n=54$ ) | 34/20         | 38~80 | 56.38 ± 10.26   | 22.50 ± 5.62                              | 0.67~11 | 4.84 ± 2.48     | 12      | 22    | 20      |
| $t/\chi^2$ 值  | 0.523         |       | 0.131           | 0.125                                     |         | 0.962           |         | 4.954 |         |
| $P$ 值         | 0.470         |       | 0.896           | 0.901                                     |         | 0.339           |         | 0.084 |         |

注:BMI为体质指数。

表2 两组患者iPTH, Ca, P水平比较( $\bar{X} \pm s$ )

| 组别            | iPTH(pg/L)     |                             | Ca(mmol/L)  |                          | P(mmol/L)   |                          |
|---------------|----------------|-----------------------------|-------------|--------------------------|-------------|--------------------------|
|               | 治疗前            | 治疗后                         | 治疗前         | 治疗后                      | 治疗前         | 治疗后                      |
| 对照组( $n=50$ ) | 406.52 ± 60.26 | 264.20 ± 38.52 <sup>a</sup> | 1.78 ± 0.32 | 2.08 ± 0.64 <sup>a</sup> | 2.34 ± 0.60 | 1.94 ± 0.30 <sup>a</sup> |
| 观察组( $n=54$ ) | 410.24 ± 60.30 | 184.62 ± 26.50 <sup>a</sup> | 1.80 ± 0.30 | 2.46 ± 0.86 <sup>a</sup> | 2.30 ± 0.64 | 1.62 ± 0.16 <sup>a</sup> |
| $t$ 值         | 0.314          | 12.352                      | 0.329       | 2.540                    | 0.328       | 6.857                    |
| $P$ 值         | 0.754          | <0.001                      | 0.743       | 0.013                    | 0.744       | <0.001                   |

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。下表同。

表3 两组患者肾功能比较( $\bar{X} \pm s$ )

| 组别            | BUN(mmol/L)  |                           | SCr( $\mu$ mol/L) |                             | UA(mmol/L)     |                             | CCr[mL/(min · 1.73 m <sup>2</sup> )] |                           |
|---------------|--------------|---------------------------|-------------------|-----------------------------|----------------|-----------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
|               | 治疗前          | 治疗后                       | 治疗前               | 治疗后                         | 治疗前            | 治疗后                         | 治疗前                                  | 治疗后                       |
| 对照组( $n=50$ ) | 18.20 ± 2.60 | 14.64 ± 2.02 <sup>a</sup> | 468.52 ± 52.62    | 386.52 ± 30.64 <sup>a</sup> | 536.24 ± 64.52 | 446.20 ± 34.60 <sup>a</sup> | 23.02 ± 4.20                         | 28.64 ± 5.12 <sup>a</sup> |
| 观察组( $n=54$ ) | 18.26 ± 2.46 | 10.06 ± 1.46 <sup>a</sup> | 470.20 ± 52.60    | 380.64 ± 30.86 <sup>a</sup> | 540.30 ± 64.50 | 440.20 ± 30.86 <sup>a</sup> | 23.10 ± 4.12                         | 29.02 ± 5.20 <sup>a</sup> |
| $t$ 值         | 0.121        | 13.324                    | 0.163             | 0.974                       | 0.673          | 0.935                       | 0.098                                | 0.375                     |
| $P$ 值         | 0.904        | <0.001                    | 0.871             | 0.332                       | 0.503          | 0.352                       | 0.922                                | 0.708                     |

### 3 讨论

随着慢性肾脏病患者病情的发展,其肾小球的滤过率下降可引起P清除率的下降,进而使机体P排泄出现障碍,从而导致血液中P升高。当血液中P水平明显升高时,机体则会以病理生理连锁反应来应对自身的高P状态,继而出现CKD-MBD,及时降低血液中P水平维持机体P等平衡是预防和降低CKD-MBD发生的关键<sup>[9-10]</sup>。

本研究结果显示,观察组患者iPTH和P水平均较对照组下降显著,Ca水平上升程度也更显著。可见,阿法骨化醇的联合治疗对于改善CKD-MBD患者的Ca和P水平具有更显著的临床价值。本研究结果还显示,观察组患者BUN下降较对照组明显,但治疗后两组SCr,UA,CCr比较均无明显差异,故认为阿法骨化醇可在一定程度上改善CKD-MBD患者的肾功能,但关于其具体作用机制尚未明确。参考文献[11],iPTH在机体中存在一定骨抵抗作用,且加上高磷血症对钙动员的阻碍作用,可进一步导致异位Ca的形成,从而促使Ca水平急剧下降,导致低钙血症的形成。

阿法骨化醇属活性维生素D制剂,主要作用机制为肝脏中经25-羟化酶作用转化为骨化三醇后发挥作用。服用阿法骨化醇后,其血液和骨骼中的浓度类似,即维持于比较平稳状态,可适当平衡对肠道Ca吸收和骨骼中的钙盐沉积,提高Ca水平<sup>[12-13]</sup>。另一方面,阿法骨化醇需经肝脏分解后才进入血液,即表示其血药浓度较为平稳适当,没有明显的高低起伏,进一步降低了高钙血症的风险<sup>[14]</sup>。此外,阿法骨化醇还可与机体其他器官的维生素D受体相结合,从而减少其血液中的浓度,使其在提高Ca水平的同时保持一个较平衡的状态,进一步防止了高钙血症的发生<sup>[15]</sup>。

综上所述,阿法骨化醇联合血液灌流与血液透析可显著降低CKD-MBD患者iPTH和P水平,提高Ca水平,对肾功能也具有一定的改善作用。但本研究所选样本量过小,研究时间过短,对该药物的使用是否存在远期不良预后尚未明确,未来可加大样本量和延长研究时间进一步深入研究。

### 参考文献:

[1] 杨有芹,杨有京,常晓东,等. 不同血液净化方式对慢性肾脏病矿物质和骨异常的疗效观察[J]. 现代生物医学进展,

2016,16(3): 526-528.

- [2] 李 铭,张金平,陈 芳,等. 单次不同血液净化方式对慢性肾脏病-矿物质和骨异常患者钙磷及甲状旁腺素的影响[J]. 临床肾脏病杂志,2015,15(12): 739-743.
- [3] 许 俊,彭红英,冯志鹏,等. 血液灌流联合血液透析对维持性血液透析患者钙磷代谢与感染的影响[J]. 中华医院感染学杂志,2015,24(8): 1808-1810.
- [4] 王 波. 复方 $\alpha$ -酮酸联合血液灌流对维持性血液透析患者微炎症状态、钙磷代谢及营养状况的影响[J]. 临床和实验医学杂志,2015,14(21): 1787-1790.
- [5] 漆映辉,倪兆慧,曲晓璐,等. 不同血液净化技术的联合应用对维持性血液透析患者矿物质和骨异常的影响[J]. 中国血液净化,2016,15(2): 72-76.
- [6] 贾英辉,刘 盼,杨立豹. 中草药双肾区外敷联合西医治疗糖尿病肾病慢性肾衰竭50例[J]. 中国药业,2015,24(6): 81-83.
- [7] 蓝天座,闵亚丽,樊丰夷,等. 高通量透析联合不同频率血液灌流对维持性血液透析患者微炎症状态和钙磷代谢的影响[J]. 实用医院临床杂志,2016,13(3): 50-53.
- [8] 王 莉,李贵森,刘志红. 中华医学会肾脏病学分会《慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指导》[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2013,22(6): 554-559.
- [9] 夏正坤,杨 晓. 慢性肾脏病-矿物质和骨代谢异常的诊断及治疗进展[J]. 中华实用儿科临床杂志,2015,30(17): 1293-1295.
- [10] 徐安娣,章建娜,季思思,等. 温州地区维持性血液透析患者矿物质代谢紊乱情况二次调查的比较[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2015,15(8): 706-709.
- [11] 吕朋飞,刘计宁,黄同玉,等. 中草药足浴及灌肠佐治高血压肾损害并慢性肾衰竭50例[J]. 中国药业,2015,24(24): 207-208.
- [12] 徐安娣,汪延辉,刘 毅,等. 温州地区维持性血液透析患者矿物质代谢紊乱情况调查[J]. 浙江医学,2015,37(4): 179-180.
- [13] Andreoli L. SP0155 Vitamin D and Systemic Lupus Erythematosus: When and How To Treat Vitamin D Insufficiency/deficiency[J]. Annals of the Rheumatic Diseases,2016,75(Suppl 2): 38.
- [14] 王金宝,张金玉,周健美,等. 维持性血液透析患者钙、磷、iPTH代谢异常的调查分析[J]. 实用医学杂志,2016,32(2): 333-334.
- [15] 邢昌赢,沈冬云. 慢性肾脏病患者骨-矿物质代谢异常的诊断与治疗[J]. 中华全科医学,2015,13(7): 1040-1041.

(收稿日期:2017-12-28;修回日期:2018-04-08)