

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.13.014

阿法骨化醇冲击治疗慢性肾衰竭尿毒症期规律透析继发性甲状旁腺功能亢进症临床研究*

周波, 王刚, 陈方明

(四川省达州市中西医结合医院, 四川 达州 635000)

摘要:目的 探讨阿法骨化醇冲击治疗慢性肾衰竭尿毒症期规律透析继发性甲状旁腺功能亢进症(SHPT)的临床疗效。方法 选取医院 2018 年 1 月至 2019 年 6 月收治的慢性肾衰竭尿毒症期规律透析 SHPT 患者 48 例,在予规律血液透析、纠正贫血、营养支持、控制血压等基础治疗的同时,口服阿法骨化醇软胶囊(每日 2.5 μg 、每周 3 次)冲击治疗,疗程为 12 周。结果 与治疗前比较,治疗第 4 周起,患者的全血甲状旁腺激素水平显著下降,血钙水平显著上升($P < 0.05$);治疗第 8 周起,患者的碱性磷酸酶水平显著下降($P < 0.05$);治疗后,患者的钙磷乘积、血磷、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、总蛋白、白蛋白水平均无显著变化($P > 0.05$);治疗过程中仅出现 2 例一过性高钙血症,未见明显不良反应症状。结论 阿法骨化醇冲击治疗能有效降低慢性肾衰竭尿毒症期规律透析 SHPT 患者的全血甲状旁腺激素和碱性磷酸酶水平,且对血磷水平、钙磷乘积等生化指标无明显影响。

关键词:继发性甲状旁腺功能亢进症;慢性肾衰竭尿毒症期;透析;阿法骨化醇;冲击治疗;临床疗效

中图分类号:R969.4;R977.1*4

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)13-0050-03

Clinical Study of Pulse Therapy with Alfacalcidol in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Patients with Chronic Renal Failure at the Uremic Stage Undergoing Regular Dialysis

ZHOU Bo, WANG Gang, CHEN Fangming

(Dazhou Integrated TCM and Western Medicine Hospital, Dazhou, Sichuan, China 635000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of pulse therapy with alfacalcidol in the treatment of secondary hyperparathyroidism(SHPT) in patients with chronic renal failure(CRF) at the uremic stage undergoing regular dialysis. **Methods** A total of 48 patients with SHPT and CRF at the uremic stage underwent regular dialysis admitted to our hospital from January 2018 to June 2019 were selected. They were given regular hemodialysis, anemia correction, nutritional support, blood pressure control and other basic treatment, and at the same time, they were given Alfacalcidol Soft Capsules orally(2.5 $\mu\text{g}/\text{d}$, three times a week). The course of treatment was 12 weeks. **Results** Compared with those before treatment, the level of serum parathyroid hormone were significantly decreased and the level of serum calcium were significantly increased after four weeks of treatment($P < 0.05$), the level of alkaline phosphatase were significantly decreased after eight weeks of treatment($P < 0.05$). After treatment, there were no significant changes in the levels of calcium-phosphorus product, serum phosphorus, alanine aminotransferase(ALT), aspartate aminotransferase(AST), total protein(TP) and albumin($P > 0.05$). During the treatment, there were only two cases of transient hypercalcemia, and no obvious adverse reactions were found. **Conclusion** Pulse therapy with alfacalcidol in the treatment of SHPT in patients with CRF at the uremic stage undergoing regular dialysis can effectively reduce the levels of serum parathyroid hormone and alkaline phosphatase, and has no significant effect on the level of serum phosphorus, calcium-phosphorus product and other biochemical indicators.

Key words:secondary hyperparathyroidism;chronic renal failure at uremic stage;dialysis;alfacalcidol;pulse therapy;clinical efficacy

继发性甲状旁腺功能亢进症(SHPT)为慢性肾功能衰竭尿毒症期血液透析患者常见并发症,以全血甲状旁腺激素(iPTH)水平升高、甲状旁腺增生、钙磷代谢紊乱^[1]为主要临床表现,可导致肾性骨病^[2]、皮肤瘙痒、肌肉组

*基金项目:四川省科技支撑计划项目[2014SZ0071]。

第一作者:周波,男,硕士研究生,主治医师,研究方向为肾脏病的临床诊治、教学和科研,(电子信箱)563374832@qq.com。

- Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Polyvascular Disease: Results of the LEADER Trial[J]. Circulation, 2018, 137(20): 2179-2183.
- [11] 谭湘珊, 纪立伟, 张弦. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂对糖尿病患者心血管系统作用的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(2): 152-157.
- [12] 杨云祥. SGLT-2 抑制剂治疗 2 型糖尿病的临床进展[J]. 中国处方药, 2020, 18(7): 26-28.
- [13] 郭丽婷, 葛焕琦, 高志红. 达格列净对使用胰岛素联合利拉鲁肽或沙格列汀治疗不理想的 2 型糖尿病患者影响的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2019, 27(5): 343-346.
- [14] GUI T, LIN YK, HUAN SW, et al. Elevated expression of ICAM-1 in synovium is associated with early inflammatory response for cartilage degeneration in type 2 diabetes mellitus[J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2019, 120(8): 13177-13186.

(收稿日期: 2020-12-28)

织缺血坏死、心血管钙化、结构和功能改变^[3-4]、免疫功能紊乱、肾性贫血等,并发全身多系统损害,严重影响患者的生存质量和生命安全,而维生素 D 代谢异常是主要病因之一^[5]。目前主要采用药物治疗和外科手术治疗。国内外相关研究表明,药物治疗和甲状旁腺手术切除治疗 SHPT 均可有效降低 iPTH 水平,改善钙磷代谢紊乱,降低皮肤瘙痒、恶心、肾性骨病、心血管事件等的发生频率^[6-8],且早期予药物治疗后 SHPT 患者的生活质量、临床症状和生化指标均有较大改善。目前,治疗该疾病的主要药物包括活性维生素 D 及其类似物,临床疗效肯定^[9]。本研究中探讨了阿法骨化醇冲击治疗慢性肾衰竭尿毒症期规律透析 SHPT 患者的临床疗效及相应指标在治疗前后的变化,以评估阿法骨化醇冲击治疗的有效性和安全性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合慢性肾脏病临床诊断标准和《慢性肾脏病骨代谢及其疾病的临床实践指南》标准^[10],且处于慢性肾衰竭尿毒症期,行透析治疗;存在 SHPT,iPTH 水平 400~800 pg/mL;治疗前血清钙(Ca) < 2.37 mmol/L,磷(P) < 1.78 mmol/L,钙磷乘积(Ca × P) < 55 mg²/dL²(若患者有明显低血浆白蛋白血症,需根据血浆白蛋白计算纠正 Ca);2 周内未接受过维生素 D 制剂及影响骨代谢的药物治疗。本研究经我院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:严重心脑血管并发症;严重感染;维生素 D 中毒;妊娠期;对本研究拟用药物不耐受或过敏。

病例选择:选取我院 2018 年 1 月至 2019 年 6 月收治的慢性肾衰竭尿毒症期规律透析 SHPT 患者 48 例,其中男 26 例、女 22 例,年龄 20~70 岁。

1.2 方法

在给予患者规律血液透析、纠正贫血、营养支持、控制血压等基础治疗的同时,口服阿法骨化醇软胶囊(青岛正大海尔制药有限公司,国药准字 H19991114,规格为每粒 0.25 μg)行冲击治疗,每次 2.5 μg,每周 3 次,疗程为 12 周。

1.3 观察指标

分别于治疗前及治疗第 4、8、12 周后采集患者空腹静脉血,检测血 Ca、P、碱性磷酸酶(ALP)、总蛋白(TP)、白蛋白(Alb)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)等生化指标水平,计算 Ca × P,检测 iPTH 水平,观察治疗期间患者不良反应的发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS26.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表

示,行单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 1。患者治疗过程中未见明显不良反应症状,2 例患者出现一过性高钙血症,但 1 周后复检时血 Ca 水平恢复至正常水平(低于 2.5 mmol/L)。

表 1 48 例患者各检测指标水平比较($\bar{X} \pm s$)

指标	治疗前	治疗第 4 周	治疗第 8 周	治疗第 12 周
Ca(mmol/L)	2.03 ± 0.18	2.11 ± 0.19 *	2.19 ± 0.18 *	2.26 ± 0.19 *
P(mmol/L)	1.56 ± 0.14	1.54 ± 0.15	1.55 ± 0.16	1.58 ± 0.16
Ca × P(mg ² /dL ²)	44.16 ± 6.54	45.05 ± 6.26	45.78 ± 6.52	46.43 ± 6.86
iPTH(pg/mL)	686.32 ± 52.72	577.45 ± 48.65 *	424.85 ± 36.27 *	302.69 ± 28.48 *
ALT(U/L)	25.68 ± 6.53	26.73 ± 6.28	24.85 ± 6.03	27.82 ± 7.19
AST(U/L)	26.83 ± 6.51	25.86 ± 6.38	27.92 ± 6.82	26.69 ± 7.02
ALP(U/L)	162.20 ± 16.49	151.51 ± 15.68	132.04 ± 14.52 *	106.28 ± 12.56 *
TP(g/L)	75.08 ± 7.56	74.63 ± 7.32	74.75 ± 7.58	75.48 ± 8.01
Alb(g/L)	42.23 ± 4.89	43.32 ± 5.32	43.86 ± 4.73	42.64 ± 5.18

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$.

3 讨论

慢性肾脏病若进展为终末期肾病(ESRD),需导入血液透析、腹膜透析或肾移植等治疗以维持生命,肾脏萎缩和功能丧失会使肾脏内 1α 羟化酶合成减少,25-羟维生素 D₃ 不能转变成活性 1,25-羟维生素 D₃,导致慢性肾衰竭尿毒症患者缺乏 25-羟维生素 D₃ 和活性 1,25-羟维生素 D₃^[11]。活性 1,25-羟维生素 D₃ 主要分布于肠道和骨骼等靶器官,并与受体结合促进肠道吸收 Ca、促进骨形成、抑制 iPTH 过度分泌等代谢调节作用,由于缺乏活性维生素 D,降低了钙三醇的浓度,减少了肠道对 Ca 的吸收,降低了血 Ca 水平,同时由于肾小球滤过率严重下降和肾小管功能降低或丧失,导致尿 P 排泄功能障碍,血 P 水平升高,1α 羟化酶活性减弱,进一步拮抗活性维生素 D 对甲状旁腺的抑制作用,由于钙磷代谢紊乱等系列因素,促使 iPTH 水平升高,导致 SHPT^[12]。

活性维生素 D 及其类似物是治疗慢性肾功能衰竭尿毒症期血液透析患者 SHPT 的常用药物^[13],临床常用药物包括骨化三醇[1,25-(OH)₂D₃]和阿法骨化醇[1α-(OH)D₃]。阿法骨化醇作为骨化三醇的前体药物,在肝脏羟化后,转化成具有活性的 1,25-羟维生素 D₃,分布于肠道和骨骼等靶器官,并与受体结合促进肠道吸收 Ca、促进骨形成、抑制 PTH 分泌等,提高甲状旁腺对 Ca 的敏感性,提高 SHPT 患者体内的血 Ca 水平,从而控制 SHPT 的进展^[14-15],早期使用可避免慢性肾衰竭尿毒症期透析患者从 SHPT 发展为三发性甲状旁腺功能

亢进,以及严重的骨骼疼痛、变形及心血管等事件,手术切除甲状旁腺^[16]。

本研究中,随着冲击治疗时间的延长,患者的血Ca水平逐渐升高,但均处于正常水平,考虑阿法骨化醇作用于甲状旁腺,恢复Ca的正常调定点,反馈性地调节PTH的分泌^[14-15],仅有2例患者出现一过性高钙血症,可视为未出现明显的高钙血症。iPTH为SHPT的指导性评价指标,iPTH的分泌代谢受阿法骨化醇的抑制调节,治疗后各组患者的iPTH水平较治疗前显著下降,提示冲击治疗能显著降低尿毒症透析患者的iPTH水平,抑制患者iPTH的分泌,该激素水平也基本达到了KDIGO指南的要求^[17]。ALP作为评价骨形成和骨转换最常用的指标,反映了成骨细胞状态,给予冲击治疗第8周起SHPT患者的ALP水平显著下降,考虑与阿法骨化醇通过增加甲状旁腺对Ca的敏感性及促进肠道对Ca的吸收,从而调节ALP水平有关^[18]。患者治疗前后的P水平无明显变化($P>0.05$),提示冲击治疗不影响P水平。患者治疗后的Ca $\times$ P,ALT,AST,TP,Alb水平均无明显变化,表明不影响SHPT患者的营养状况,符合临床要求^[19]。治疗过程中也未见明显不良反应症状。

综上所述,阿法骨化醇冲击治疗慢性肾衰竭尿毒症期规律透析继发性SHPT疗效良好,可降低ALP水平,对患者的P,Ca $\times$ P,ALT,AST,TP,Alb等生化指标无明显影响。

参考文献

- [1] YUAN QQ, LIAO YQ, ZHOU R, et al. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation for secondary hyperparathyroidism: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 2019, 404(6):669-679.
- [2] HWANG E, CHOI BS, OH KH, et al. Management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder: Korean working group recommendations[J]. *Kidney Research and Clinical Practice*, 2015, 34(1):4-12.
- [3] SCHNEIDER R, STEINMETZ C, KARAKAS E, et al. Influence of Parathyroidectomy on Bone Metabolism and Bone Pain in Patients with Secondary Hyperparathyroidism[J]. *Eur Surg Res*, 2018, 59(1/2):35-47.
- [4] 秦晓华,涂卫平. 维生素D在慢性肾脏病血管钙化中的作用[J]. *重庆医学*, 2019, 48(14):2464-2466.
- [5] 王晓辉,王元真,赵汉儒. 活性维生素D对慢性肾脏疾病微炎症及肾功能疗效的Meta-分析[J]. *药物评价研究*, 2019, 42(7):1434-1441.
- [6] HUANG YJ, WU H, WU YQ, et al. Efficacy analysis of medical and surgical treatments in chronic kidney disease patients with secondary hyperparathyroidism[J]. *American Journal of Otolaryngology*, 2019, 40(6):102228.
- [7] YE H MW, ZHOU H, ADAMS AL, et al. The Relationship of Parathyroidectomy and Bisphosphonates With Fracture Risk in Primary Hyperparathyroidism: An Observational Study[J]. *Ann Intern Med*, 2016, 164(11):715-723.
- [8] ALBUQUERQUE RFC, CARBONARA CEM, MARTIN RCT, et al. Parathyroidectomy in patients with chronic kidney disease: Impacts of different techniques on the biochemical and clinical evolution of secondary hyperparathyroidism[J]. *Surgery*, 2018, 163(2):381-387.
- [9] TANAKA H, KOMABA H, FUKAGAWA M. Frontiers in vitamin D: basic research and clinical application Vitamin D and secondary hyperparathyroidism[J]. *Clin Calcium*, 2011, 21(11):27-34.
- [10] 佚名. 慢性肾脏病骨代谢及其疾病的临床实践指南[J]. *中国血液净化*, 2006, 5(9):689-696.
- [11] WANG J, ZHOU JJ, ROBERTSON GR, et al. Vitamin D in vascular calcification: a double edged sword[J]. *Nutrients*, 2018, 10(5):652.
- [12] TAKANO T, KONDO S, SAITO H, et al. Relationship between the effect of eldecalcitol and serum 25(OH)D level[J]. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2014, 144(PtA):124-127.
- [13] 王蔚,李贵森,王莉. 活性维生素D及其类似物治疗血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进相关指南推荐[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2017, 26(4):381-385.
- [14] 《活性维生素D的合理应用》专家协作组. 活性维生素D在慢性肾脏病继发性甲旁亢中合理应用的专家共识(修订版)[J]. *中华肾脏病杂志*, 2005, 21(11):698-699.
- [15] PANDEY R, ZELLA J, CLAGETT-DAME M, et al. Use of 2MD, a Novel Oral Calcitriol Analog, in Hemodialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism[J]. *American Journal of Nephrology*, 2016, 43(3):213-220.
- [16] 袁群生,李雪梅. 2017年KDIGO关于慢性肾脏病矿物质及骨异常临床实践指南更新与解读[J]. *协和医学杂志*, 2018, 9(3):213-218.
- [17] KETTELER M, BLOCK GA, EVENEPOEL P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder(CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters[J]. *Kidney International*, 2017, 92(1):26-36.
- [18] HO LY, WONG PN, SIN HK, et al. Risk factors and clinical course of hungry bone syndrome after total parathyroidectomy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism[J]. *BMC Nephrology*, 2017, 18(1):12.
- [19] 王思扬,蔡广研. 慢性肾脏病营养治疗的相关指南解读[J]. *华西医学*, 2019, 34(7):740-745.

(收稿日期:2020-03-03;修回日期:2020-09-19)