

不同剂量盖三淳联合血液透析滤过治疗高转运性肾性骨营养不良的有效性和安全性

赵庭雪,葛淑芝(河北省唐山市第三医院 063100)

【摘要】 目的 探讨不同剂量盖三淳联合血液透析滤过治疗高转运性肾性骨营养不良的有效性和安全性。**方法** 选择 35 例肾性骨营养不良患者作为研究对象,随机分为实验组和对照组,实验组采用小剂量盖三淳(0.5 μg)联合血液透析滤过治疗,对照组采用大剂量盖三淳(1.0 μg)联合血液透析滤过治疗,治疗 16 周后比较 2 组患者治疗前后肾功能指标、全段甲状旁腺激素(iPTH)、肾源性碱性磷酸酶(BAP)、血清钙、血清磷水平和临床症状改善情况。**结果** 2 组患者症状评分在治疗后均明显降低,与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$),但组间比较差异仍无统计学意义($P > 0.05$)。经过治疗后 2 组患者 iPTH、钙磷乘积、血清钙、血清磷水平均得到改善,其中实验组 iPTH 高于对照组,而钙磷乘积和血清磷水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 组患者 BAP 经过治疗后均明显下降,其中对照组下降更为显著,与实验组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后 2 组患者肾功能指标均无明显改善,且组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 在联合血液透析滤过治疗高转运性肾性骨营养不良时,小剂量盖三淳可取得与大剂量盖三淳相同的疗效,且不良反应更少,安全性更佳。

【关键词】 剂量; 盖三淳; 血液透析滤过; 肾性骨营养不良

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.19.029 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)19-2884-03

Effectiveness and safety of different doses of calcitriol combined with hemodiafiltration in treating renal osteodystrophy

ZHAO Ting-xue, GE Shu-zhi (Tangshan Municipal Third Hospital, Tangshan, Hebei 063100, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the effectiveness and safety of different doses of calcitriol combined with hemodiafiltration in treating renal osteodystrophy. **Methods** 35 cases of renal osteodystrophy in our hospital were chosen as the research subjects and divided into the control group and the experimental group. The control group were treated with high dose of calcitriol(1.0 μg) combined with hemodiafiltration, while the experimental group adopted low dose of calcitriol(0.5 μg) combined with hemodiafiltration. The indices of renal function, iPTH, BAP, serum levels of calcium and phosphorus and the improvement situation of clinical symptoms after 16-week treatment were compared between the two groups. **Results** The symptom scores of two group after treatment were significantly decreased compared with before treatment, the difference had statistical significance($P < 0.05$), but there was no statistically significant difference between the two groups($P > 0.05$). The iPTH, product of calcium and phosphorus, serum levels of calcium and phosphorus in the two group were improved after treatment, the iPTH level of the experimental group was higher than that of the control group, the product of calcium and phosphorus, and serum phosphorus level were lower than those in the control group, the differences were statistically significant($P < 0.05$). BAP of the two group were decreased after treatment, but the decrease in the control group was more obvious, the difference compared with the experimental group had statistical significance($P < 0.05$). ALB, BUN and SCr after treatment in the two group had no obvious improvement, the differences between groups were not statistically significant($P > 0.05$). **Conclusion** In the combination with hemodiafiltration for treating renal osteodystrophy, low dose of calcitriol can achieve the same effect as high dose, but has much less adverse reactions and better safety.

【Key words】 dosage; calcitriol; hemodiafiltration; renal osteodystrophy

高转运性肾性骨营养不良是肾病患者长期血液透析所致肾性骨病的一种。该病临床发生率较高,主要与甲状旁腺功能亢进和钙磷代谢紊乱等因素有关^[1]。骨质疏松、骨痛及皮肤瘙痒均是该病较为常见的临床表现,对患者的生活质量有较大影响^[2]。磷结合剂联合活性维生素 D3 是目前治疗肾性骨营养不良较为有效的治疗措施。但目前磷结合剂在我国尚未推广应用,而活性维生素 D3 的大剂量用药易导致不良反应发生率的增高。高钙血症、软组织和血管软化、高磷血症甚至再生不良性骨病等都是其常见的不良反应^[3]。有研究认为活性维生素 D3 剂量的降低可减少不良反应的发生^[4]。本院采用小剂量骨化三醇(盖三淳)联合血液透析滤过治疗高转运性肾性骨

营养不良取得了较好效果,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 4 月至 2013 年 4 月本院收治的 35 例高转运性肾性骨营养不良患者作为研究对象,随机分为实验组和对照组。患者均在本院进行维持性血液透析治疗超过 6 个月,骨源性碱性磷酸酶(BAP) > 100 IU/L,全段甲状旁腺激素(iPTH) > 50 pmol/L,临床症状均符合肾性骨营养不良。排除合并严重器质性疾病和肿瘤疾病患者。研究取得患者知情同意,并签署知情同意书。实验组患者 18 例,男性 7 例,女性 11 例,年龄 23~57 岁,平均(38.42±7.61)岁,症状评分(4.31±1.81)分,清蛋白(ALB)浓度(37.19±2.65)g/L,

BUN(尿素氮)浓度(22.42±3.71)mmol/L,血肌酐(Scr)浓度(577.48±163.97)μmol/L。对照组患者 17 例,男性 8 例,女性 9 例,年龄 25~60 岁,平均(39.11±7.54)岁,症状评分(4.67±2.05)分,ALB(36.92±3.01)g/L,BUN(23.18±3.32)mmol/L,Scr(584.62±161.73)μmol/L。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。

1.2 治疗方法

1.2.1 血液透析滤过 费森尤斯 4008S 血液透析滤过机(德国),郎生 LSL140 型聚砜膜血液过滤器(中国),透析液为广州白云山郎兴制药公司提供的浓缩 A、B 液,标准碳酸氢盐透析液由透析机配置,浓度为:钾 2.0 mmol/L,镁 0.5 mmol/L,钠 138 mmol/L,氯 100 mmol/L,钙 1.5 mmol/L,碳酸氢盐 32 mmol/L。pH7.0~7.8,钠浓度可视患者病情在 138~148 mmol/L 间调整。透析血液流速 250 mL/min,透析液流速 500 mL/min 置换量为患者体质量的 30%,3 次/周。治疗周期均为 16 周。

1.2.2 盖三淳治疗 透析后实验组患者服用盖三淳(国药准字:43000H291,青岛正大海尔制药有限公司)0.5 μg,对照组服用盖三淳 1.0 μg。2 组患者均服用碳酸钙,1 200 mg/d。每 4 周复查 1 次血清钙,对血清钙浓度低于 2.10 mmol/L 的患者应增加用量,高于 2.54 mmol/L 的患者应减少用量,每次调整剂量为 0.25 μg。高于 2.60 mmol/L 的患者应停药并积极检查血清钙水平,小于 2.37 mmol/L 后恢复治疗,剂量为停药前剂量的一半。治疗周期均为 16 周。

1.3 检测指标 透析期间早晨采取空腹静脉血检测以下指标:(1)iPTH 采用化学发光法检测,正常值为 1.3~6.8 pmol/L。(2)BAP 采用干化学法检测,正常值为≤100 IU/L。(3)血清钙、血清磷、ALB、Scr 和 BUN 采用全自动生化分析仪自动检测。检测分别在治疗前后进行,治疗期间每 4 周检测 1 次,并作为盖三淳剂量调整的依据。

1.4 临床症状评分 在治疗前和治疗 16 周后进行临床症状评价:(1)疼痛部位,1 处疼痛为 1 分,2~3 处为 2 分,3 处以上为 3 分。(2)骨痛,无为 0 分,间歇疼痛且能忍受为 1 分,中度疼痛影响睡眠者 2 分,需止痛药的持续疼痛为 3 分。(3)皮肤瘙痒,无为 0 分,间歇瘙痒可忍受为 1 分,瘙痒影响休息为 2 分,瘙痒持续难忍为 3 分。

1.5 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件包对数据进行分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较先检查方差齐性,方差齐者采用 t 检验,不齐者采用 Welch 检验,等级资料采用秩和检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床指标比较 治疗后 2 组患者 ALB、BUN 和 Scr 均无明显改善,且组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗前 2 组患者症状评分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。实验组和对照组的症状评分经过治疗后均明显降低,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$),但组间比较差异仍无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 研究指标比较 治疗前 2 组患者 iPTH、钙磷乘积、血清钙、血清磷水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。经过治疗后 2 组患者上述指标均得到改善,其中实验组 iPTH 高于对照组,而钙磷乘积和血清磷水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 BAP 对比 治疗前 2 组患者 BAP 比较差异无统计学意义($P>0.05$),经过治疗后均明显下降,其中对照组下降更为

显著,与实验组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 1 治疗前后 2 组一般临床指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标		实验组($n=18$)	对照组($n=17$)
症状评分	治疗前	4.31±1.81	4.67±2.05
	治疗后	1.59±0.25*	1.41±1.04*
ALB(g/L)	治疗前	37.19±2.65	36.92±3.01
	治疗后	37.64±3.12	36.29±3.08
BUN(mmol/L)	治疗前	22.42±3.71	23.18±3.32
	治疗后	22.89±3.09	24.51±3.56
Scr(μmol/L)	治疗前	577.48±163.97	584.62±161.73
	治疗后	572.10±112.74	574.33±120.81

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

表 2 治疗前后 2 组研究指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标		实验组($n=18$)	对照组($n=17$)
iPTH(pmol/L)	治疗前	101.03±42.05	96.09±41.08
	治疗后	42.10±21.03*#	20.05±13.76*
钙磷乘积(mg^2/dL^2)	治疗前	55.23±4.68	55.47±5.29
	治疗后	46.89±10.05*#	60.32±7.38*
钙(mmol/L)	治疗前	1.81±0.19	1.83±0.15
	治疗后	2.11±0.14*	2.24±0.17*
磷(mmol/L)	治疗前	2.51±0.26	2.49±0.27
	治疗后	1.74±0.34*#	2.23±0.26

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,# $P<0.05$ 。

表 3 治疗前后 2 组 BAP 分布情况比较(n)

组别	n	≤100 IU/L	>100~>175 IU/L			
			125 IU/L	150 IU/L	175 IU/L	>175 IU/L
实验组	18 治疗前	0	5	7	4	2
	治疗后	6	4	5	3	0
对照组	17 治疗前	0	5	6	3	2
	治疗后	9	5	3	0	0

3 讨论

慢性肾脏疾病患者血清钙和 1,25-二羟维生素 D3 水平随着病情进展逐渐下降,到一定程度后刺激甲状旁腺发生增生,甲状旁腺激素分泌量增加,进而导致骨代谢异常,发生肾性骨营养不良^[5]。有报道指出,通常慢性肾脏疾病患者进展至终末期时大多已伴有肾性骨营养不良^[6]。而随着终末期长时间的血液透析治疗更可加重肾性骨营养不良。同时其临床表现也从无症状到皮肤瘙痒、骨痛,最后进展到骨骼畸形。骨活检是诊断肾性骨营养不良的“金标准”,据其将肾性骨病分为高转运性、低转运性和混合性。其中高转运性肾性骨营养不良和甲状旁腺激素分泌量及 BAP 有着紧密联系。因此目前诊断高转运性肾性骨营养不良时主要根 iPTH 和 BAP 水平诊断。有研究指出,BAP>20 ng/mL 和 iPTH>400 pg/mL 时诊断高转运性肾性骨营养不良的敏感性和特异性趋近 100%^[7]。

磷结合剂和盖三淳是治疗高转运性肾性骨营养不良的主要手段,其主要通过降低 iPTH 和血磷水平,同时提高血清钙水平达到治疗目的。但有研究指出,盖三淳的长期使用可导致血清磷的增高,钙磷乘积增大后可导致软组织钙化等不良反应的发生^[8]。此外,1,25-二羟维生素 D3 水平和血清钙水平增高后可刺激 iPTH 水平降低,可能导致 iPTH 骨骼抵抗,骨转化动力降低,高转运性肾性骨营养不良演变为低转运性肾性骨营养不良。有研究指出,盖三淳在治疗高转运性肾性骨营养不良中效果显著,但其较高的不良反应发生率对治疗效果影响较大^[9]。该研究认为适当减少剂量并积极清除 iPTH 和血清磷

对减少不良反应有一定效果。血液透析滤过被发现可有效清除 iPTH 和血清磷,还有研究认为其可改善机体对盖三淳反应性^[10]。因此血液透析滤过和小剂量盖三淳联合治疗可能在维持疗效的前提下减少不良反应的发生。

本研究对实验组患者采用血液透析滤过和小剂量盖三淳联合治疗,而对照组盖三淳为大剂量。治疗 16 周后,2 组患者症状评分经过治疗后均明显降低,血清钙水平均增高,与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$),但组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。该结果表明不同剂量的盖三淳与血液透析滤过联合治疗时可取得相似的疗效。而治疗后 2 组患者钙磷乘积和血清磷水平均得到改善,其中实验组钙磷乘积和血清磷水平低于对照组。而较高的血清磷水平和钙磷乘积意味着软组织钙化风险较高。此外,2 组患者 BAP 和 iPTH 经过治疗后均明显下降,其中对照组下降更为显著,部分患者 iPTH 已低于 60 pg/mL,9 例患者 BAP 恢复正常水平,表明对照组患者骨骼转化率降低,有可能发生动力缺失性骨营养不良。同时,治疗后 2 组患者 ALB、BUN 和 Scr 均无明显改善,表明 2 种治疗方案均对肾功能水平影响较小。

综上所述,在联合血液透析滤过治疗高转运性肾性骨营养不良时,小剂量盖三淳可取得与大剂量盖三淳相同的疗效,且不良反应更少,安全性更佳。同时,该方案仅需每 4 周进行 1 次实验室检查以调整剂量,减少了检查频率。但本次研究仅为期 16 周,后续的疗效仍有待进一步观察。

参考文献

- [1] 郝旭. 骨形态发生蛋白 7 在肾脏发育及肾脏疾病中的作用[J]. 医学综述, 2011, 17(4): 504-507.
- [2] 任永强, 王华, 薛美, 等. 高通量血液透析联合血液灌流治疗高转运肾性骨营养不良临床观察[J]. 武警后勤学院学报: 医学版, 2013, 22(4): 270-272.

(上接第 2883 页)

后,不仅可恢复正常的咀嚼效能,消除咀嚼肌群的紊乱,还能通过调骀及颌垫治疗有效的改善咬合关系,恢复垂直距离,形成正确 spee 曲线,而达到治疗效果^[12]。在研究中发现部分患者因仅采用对症治疗 TMD 的方式而未明显缓解症状,经采取对症治疗与对因联合治疗的方式后可取得满意的效果。

本研究观察了 3 种不同类型的不良修复体对颞下颌关节紊乱病的影响。3 组实验数据表明咬合垂直距离改变与咬合紊乱能够导致颞下颌关节紊乱病的发生。经治疗后 12 个月的随访发现采用去除病因及对症治疗后,患者的颞下颌关节病的症状能够得到明显的改善。说明不良修复体所导致的上下颌垂直距离改变、咬合关系紊乱与基牙的损伤与颞下颌关节滑膜炎、关节盘移位及骨关节病存在相关性。因此,正确的咬合重建对于治疗不良修复体所导致的颞下颌关节紊乱病具有临床指导意义。

参考文献

- [1] 施存山, 刘健, 刘延峰. 不良修复体产生的原因及危害[J]. 口腔医学, 2011, 31(10): 632-633.
- [2] 刘志明, 张周文. 颞下颌关节盘穿孔修复的研究进展[J]. 临床口腔医学杂志, 2013, 29(10): 635-637.
- [3] 马绪臣, 张震康. 颞下颌关节紊乱病的命名诊断分类及治疗原则[J]. 中华口腔医学杂志, 2002, 37(4): 241-243.
- [4] 张倩, 余小明, 马丽霞, 等. 颞下颌关节紊乱病分类保守治

- [3] 刘俊臣. 1,25-(OH)₂D₃ 免疫调节作用的研究进展[J]. 医学综述, 2013, 19(15): 2695-2698.
- [4] 林珊, 贾俊亚. 慢性肾脏病的骨矿物质代谢异常及防治[C]. 北京: 中国中西医结合学会肾脏病专业委员会 2011 年学术年会暨 2011 年国际中西医结合肾脏病学术会议, 2011: 71-73.
- [5] Moorthi RN, Moe SM. Recent advances in the noninvasive diagnosis of renal osteodystrophy[J]. *Kidney Int*, 2013, 84(5): 886-894.
- [6] Malluche HH, Mawad HW, Monier-Faugere MC. Renal osteodystrophy in the first decade of the new millennium: analysis of 630 bone biopsies in black and white patients [J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(6): 1368-1376.
- [7] Kemper MJ, van Husen M. Renal osteodystrophy in children: pathogenesis, diagnosis and treatment [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2014, 26(2): 180-186.
- [8] Takao M, Hashimoto J, Sakai T, et al. Metaphyseal bone collapse mimicking slipped capital femoral epiphysis in severe renal osteodystrophy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(11): 3851-3856.
- [9] Bakkaloglu SA, Wesseling-Perry K, Pereira RC, et al. Value of the new bone classification system in pediatric renal osteodystrophy [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(10): 1860-1866.
- [10] 安书强, 杨倩, 史长生, 等. 血液灌流串联血液透析滤过改善肾性骨营养不良效果研究[J]. 武警后勤学院学报: 医学版, 2013, 22(6): 468-472.

(收稿日期: 2015-03-25 修回日期: 2015-07-15)

疗 27 例临床疗效观察[J]. 贵州医药, 2014, 38(5): 433-434.

- [5] Holmlund AB. Surgery for TMJ internal derangement evaluation of treatment outcome and criteria for success [J]. *Int Oral Maxifac Surg*, 1993, 22(2): 75-77.
- [6] 普燕, 孟敏. 口腔不良修复体的危害及防治[J]. 中国社区医师: 医学专业, 2009, 11(22): 82-82.
- [7] 陶晓玉, 于月红, 陈玮, 等. 不良修复体伴发慢性牙周炎患者外周血清细胞因子分析[J]. 口腔医学, 2014, 34(8): 621-614.
- [8] 张在德, 廖颖晖. 62 例口腔不良修复体的危害及防治[J]. 中外医疗, 2013, 32(17): 44-45.
- [9] 杨荣红, 李远, 杨昕林. 60 例老年缺牙患者颞下颌关节紊乱病的修复治疗[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(19): 2081-2082.
- [10] 盛小卫, 侯文炳, 朱采寅. 骀因素与颞下颌关节紊乱病 [J]. 中国实用医药, 2007, 2(35): 36-37.
- [11] 宋方庆, 梅健. 365 例颞下颌关节紊乱病的病因分析及治疗体会[J]. 江西医药, 2012, 247(3): 236-237.
- [12] 王美青. 现代骀学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 142-157.

(收稿日期: 2015-03-15 修回日期: 2015-06-25)