

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.10.041

碳酸镧联合骨化三醇治疗维持性血液透析继发 甲状旁腺功能亢进症的临床观察

梁 辉, 王文兵[△]

陕西省铜川市人民医院肾内科, 陕西铜川 727000

摘要:目的 探讨碳酸镧联合骨化三醇治疗维持性血液透析继发甲状旁腺功能亢进症(SHPT)的有效性及安全性。**方法** 选取该院 2012 年 1 月至 2018 年 1 月收治的 100 例血液透析继发 SHPT 患者作为研究对象,采用随机数字表法分为治疗组(50 例)和对照组(50 例)。对照组患者予以血液透析+骨化三醇治疗,治疗组患者在对照组基础上予以碳酸镧治疗,两组患者均治疗 3 个月。比较两组患者临床疗效及临床症状改善情况,以及血钙、血磷、甲状旁腺激素(iPTH)水平的变化及不良反应发生情况,采用肾病相关生活质量评定量表(KDTA)、焦虑自评量表(SAS)及抑郁自评量表(SDS)分别评价两组患者治疗前后的生活质量与负性情绪。**结果** 治疗组患者治疗有效率为 92.00%,明显高于对照组的 74.00%,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者骨关节疼痛、肌无力、皮肤瘙痒、异位钙化等临床症状均有明显改善,并且治疗组患者较对照组改善更明显,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗组患者血钙水平明显高于对照组,血磷及 iPTH 水平均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗组患者 KDTA 评分明显高于对照组,SAS 及 SDS 评分均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 碳酸镧联合骨化三醇治疗维持性血液透析继发 SHPT 效果肯定,能够明显降低血磷及 iPTH 水平,改善临床症状,提高患者生活质量,并且具有一定的安全性。

关键词:碳酸镧; 骨化三醇; 维持性血液透析; 继发性甲状旁腺功能亢进症**中图分类号:**R692.5**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2021)10-1485-04

慢性肾衰竭患者由于经常伴有不同程度钙磷代谢紊乱,易引起甲状旁腺细胞增生,从而加速甲状旁腺激素(iPTH)的分泌,导致继发性甲状旁腺功能亢进症(SHPT)。由于血液透析技术广泛应用,慢性肾衰竭患者生存周期明显延长,SHPT 发生率也随之增高,相关资料表明,长期血液透析的患者 90%以上会发生 SHPT^[1],其近期疗效及远期预后均受到严重影响。钙敏感受体激动剂虽然效果肯定,但会加重机体矿物质代谢紊乱,易产生依赖性,需要长期服用;含铝的磷结合剂是高效的降磷药物,但长期使用具有铝中毒的风险,易引发骨病及神经系统疾病^[2]。骨化三醇作为一种活性维生素 D 类似物,是目前治疗 SHPT 的常用药物^[3],有报道表明,骨化三醇能明显改善尿毒症患者维生素 D 缺乏情况,降低血液透析患者心血管病死亡率,明显改善其预后^[4];碳酸镧是一种不含钙铝的新型磷结合剂,可有效降低机体内磷水平,同时,吸收入血的镧可通过胆汁排泄,避免其在体内的堆积^[5]。因此,本研究采用碳酸镧联合骨化三醇治疗行血液透析的 SHPT 患者,并以单独应用骨化三醇为对照组,旨在探讨其对 SHPT 的有效性以及对血钙、血磷、iPTH 和生活质量、不良反应的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院 2012 年 1 月至 2018 年 1 月收治的 100 例血液透析继发 SHPT 患者作为研究

对象,采用随机数字表法分为治疗组和对照组。治疗组 50 例,男 29 例,女 21 例;年龄 40~75 岁,平均(55.71±5.88)岁;透析时间 3~12 年,平均(6.11±2.87)年;慢性肾小球肾炎 25 例,糖尿病肾病 12 例,高血压肾损伤 9 例,梗阻性肾病 3 例,多囊肾 1 例;临床表现:骨关节疼痛 38 例,皮肤瘙痒 30 例,异位钙化 18 例,不宁腿综合征 8 例,病理性骨折或骨折畸形 5 例。对照组 50 例,男 28 例,女 22 例;年龄 42~75 岁,平均(56.33±6.23)岁;透析时间 3~11 年,平均(6.54±3.05)年;慢性肾小球肾炎 26 例,糖尿病肾病 11 例,高血压肾损伤 9 例,梗阻性肾病 2 例,多囊肾 2 例;临床表现:骨关节疼痛 40 例,皮肤瘙痒 33 例,异位钙化 20 例,不宁腿综合征 9 例,病理性骨折或骨折畸形 4 例。两组患者性别、年龄、透析时间、原发病、临床表现等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准

符合 SHPT 诊断标准;影像学检查证实甲状旁腺增生肿大;基础疾病为慢性肾衰竭;血液透析时间超过 1 年并且规律透析;iPTH>600 pg/mL;伴有骨痛、肌无力、皮肤瘙痒等临床症状,有异位钙化表现;所有患者均对本研究知情并签署同意书,本院伦理委员会批准通过。

1.2.2 排除标准

甲状旁腺腺瘤者;已行甲状旁腺

[△] 通信作者, E-mail:307604963@qq.com。

切除术患者;合并原发甲状旁腺功能亢进;骨代谢异常疾病;恶性肿瘤;颈部以外存在异位的甲状旁腺;合并严重高血压、心脏病、脑血管疾病;心、肺功能严重不全或障碍者;明显胃肠道疾病;精神疾病;肝、肾等重要器官严重功能不全或障碍;对本研究药物过敏或具有禁忌证的患者。

1.3 方法 所有患者以每次4 h、3次/周的频率行标准化血液透析治疗,部分患者依据病情可每周加做血液透析滤过1次,均予以碳酸氢钠盐透析液治疗,透析液钙离子浓度为1.25 mmol/L。对照组患者在血液透析的基础上予以骨化三醇胶丸(青岛正大海尔制药有限公司,国药准字H20030491,0.25 μg)口服,每次0.25 μg,3次/周,服药频率不超过每2天1次,每周依据患者iPTH水平情况调整剂量。治疗组患者在对照组的基础上予以碳酸镧咀嚼片(英国Shire Pharmaceutical Contracts Limited, H20120051, 500 mg)口服,每次500 mg,2次/天,每周依据患者iPTH水平情况调整剂量。两组患者疗程均为3个月。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效标准 治疗结束后,对两组患者进行疗效评价,显效:iPTH水平下降幅度>75%;有效:iPTH水平下降幅度为25%~75%;无效:iPTH水平下降幅度<25%。治疗总有效例数为显效加有效例数,总有效率=总有效例数/总例数×100%。

1.4.2 临床症状 比较两组患者治疗前后骨关节疼痛、肌无力、皮肤瘙痒、异位钙化等临床症状发生情况。

1.4.3 生化指标 两组患者于治疗前后清晨采集空腹外周静脉血3~5 mL,以3 000 r/min离心10 min后收集血清,于-20℃低温保存。常规检测血钙、血磷水平,以化学发光法检测iPTH水平。

1.4.4 量表评分 采用肾病相关生活质量评定量表(KDTA)^[6]评价两组患者治疗前后生活质量变化,该量表从症状与不适、肾病负担、疾病对生活的影响、认知功能、工作状况、社交质量、性功能、患者满意度、睡眠、鼓励与支持及总体健康等方面对患者的生活质量予以评估,分值越高,表明其生活质量越良好。采用焦虑自评量表(SAS)和抑郁自评量表(SDS)^[7]对患者负性情绪予以评估,SDS评分范围0~100分,分值同

抑郁程度呈正相关,SAS评分范围0~100分,分值同焦虑程度呈正相关。

1.4.5 不良反应 比较两组患者治疗期间恶心呕吐、乏力、肌肉疼痛、高钙血症等不良反应发生情况。

1.5 统计学处理 采用SPSS22.0统计软件进行数据分析处理。采取双人双盲录入Excel表格,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,若符合正态分布且方差齐时,两组间比较采取独立样本t检验,若不符合则使用非参数Mann-Whitney U检验;计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验进行比较;检验标准 $\alpha=0.05$ 。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 治疗组患者治疗有效率为92.00%,明显高于对照组的74.00%,差异有统计学意义($\chi^2=5.741, P=0.017$),见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	有效合计
治疗组	50	28(56.00)	18(36.00)	4(8.00)	46(92.00)
对照组	50	22(44.00)	15(30.00)	13(26.00)	37(74.00)

2.2 两组患者临床症状比较 两组患者治疗前临床症状比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗后骨关节疼痛、肌无力、皮肤瘙痒、异位钙化等临床症状均有明显改善,并且治疗组患者较对照组改善更明显,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组患者生化指标水平比较 两组患者治疗前血钙、血磷及iPTH水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗后血钙水平明显上升,血磷及iPTH水平明显下降,并且治疗组患者血钙水平明显高于对照组,血磷及iPTH水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组患者各量表评分比较 两组患者治疗前KDTA、SAS及SDS评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗后KDTA评分均明显上升,SAS及SDS评分均明显下降,并且治疗组患者KDTA评分明显高于对照组,SAS及SDS评分均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表2 两组患者临床症状比较(n)

组别	n	骨关节疼痛		肌无力		皮肤瘙痒		异位钙化	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	50	38	12	26	10	30	9	18	5
对照组	50	40	25	29	19	33	21	20	13
χ^2		0.233	7.250	0.364	3.934	0.386	6.857	0.170	4.336
P		0.629	0.007	0.546	0.047	0.534	0.009	0.680	0.037

2.5 不良反应 治疗过程中,治疗组有2例出现恶

心呕吐,1例出现乏力,2例出现肌肉疼痛,1例出现一

过性高钙血症,不良反应发生率为 12.00%(6/50);对照组有 3 例出现恶心呕吐,2 例出现乏力,2 例出现肌肉疼痛,不良反应发生率为 14.00%(7/50)。所有患

者均予以对症处理后症状有所缓解,并且两组患者均未见肝肾功能损伤等,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.088, P=0.766$)。

表 3 两组患者生化指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	血钙(mmol/L)		血磷(mmol/L)		iPTH(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	50	1.98±0.25	2.67±0.11	1.96±0.08	1.36±0.05	431.56±32.16	208.94±28.79
对照组	50	1.99±0.26	2.31±0.10	1.97±0.07	1.57±0.09	428.96±30.41	314.33±25.44
t		0.196	17.123	0.665	14.423	0.415	19.397
P		0.845	<0.001	0.508	<0.001	0.679	<0.001

表 4 两组患者各量表评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	KDTA 评分		SAS 评分		SDS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	50	53.42±5.88	83.55±5.86	62.35±7.88	32.46±6.49	60.89±4.69	35.26±4.77
对照组	50	54.18±6.12	71.68±5.54	63.05±7.34	48.73±5.48	61.58±5.55	47.56±4.78
t		0.633	10.408	0.460	13.544	0.671	12.880
P		0.528	<0.001	0.647	<0.001	0.504	<0.001

3 讨 论

慢性肾衰竭患者由于肾单位的损伤,导致肾小管上皮细胞内活性维生素 D 生成减少,抑制 iPTH 分泌的负反馈作用,导致 iPTH 大量分泌,进而引起 SHPT。SHPT 的发生还会导致磷在机体内聚集,高磷血症会引起血浆 1,25-(OH)₂D₃ 水平降低,从而诱发低钙血症,加速甲状旁腺细胞的增殖,进一步促进 iPTH 分泌,加速病情发展;同时,SHPT 还会加重高磷血症及低钙血症,使活性维生素 D 的缺乏更为严重^[8],因此,高磷及低钙血症与 SHPT 相互影响,持续恶化加重病情。

骨化三醇是一种活性维生素 D,能够直接作用于甲状旁腺,通过抑制甲状旁腺细胞的增殖、iPTH 基因的转录,从而有效减少 iPTH 的合成与分泌;同时骨化三醇还可增加甲状旁腺维生素 D 受体(VDR)数目,进而增加其对于钙离子的敏感性,有助于恢复钙调节点的正常;另外,骨化三醇可通过促进小肠对钙的吸收,升高血钙水平,以反馈作用抑制 iPTH 分泌,并且作用于骨骼的 VDR,增加其敏感性和数目,加强骨骼对 iPTH 的抵抗,从而明显调节骨代谢,促进骨形成,有效缓解骨关节疼痛等临床症状;此外,活性维生素 D 在降低尿蛋白、改善肾功能等方面均具有一定疗效^[9]。徐方等^[10]研究认为,采用骨化三醇联合低钙透析液治疗维持性血液透析合并 SHPT,能够明显改善患者临床症状,调节钙磷平衡。

血磷增高可通过血清矿物质平衡紊乱、诱导血管平滑肌凋亡等相关作用机制,增加患者的死亡风险,因此,有效控制和调节血磷平衡是治疗 SHPT 的关键。口服磷结合剂是重要的降磷措施,其通过与胃肠

道食物中的磷结合,形成不溶于血液的含磷复合物,有效降低磷的吸收^[11]。含铝的磷结合剂虽然高效,但易引起铝中毒;含钙的磷结合剂具有较高的高钙血症发生风险;碳酸镧作为一种不含钙铝的磷结合剂,可与消化道或食物中的磷酸盐结合形成不溶性复合物,且复合物无法进入血液,因此血磷水平不会明显升高,从而可有效降低机体磷酸盐水平。血磷水平降低可有效缓解 SHPT 病情恶化、进展。覃学等^[12]指出,碳酸镧可明显降低高钙、高磷维持性血液透析患者的血钙、血磷水平,具有一定的安全性。

本研究结果显示,治疗组患者临床症状改善情况明显优于对照组,有效率明显高于对照组,说明碳酸镧联合骨化三醇治疗维持性血液透析 SHPT 患者的效果优于单独使用骨化三醇,提示碳酸镧通过明显降低血磷水平,使血清矿物质平衡紊乱、诱导血管平滑肌凋亡等作用得以缓解,有助于 SHPT 病情的改善和好转。王涛等^[13]采用碳酸镧联合骨化三醇治疗维持性血液透析 SHPT,结果表明,治疗组总有效率为 81.82%,明显高于对照组的 61.36%,与本研究结果基本相仿;同时,本研究结果还显示,治疗组患者血钙、血磷及 iPTH 水平改善幅度明显大于对照组,说明碳酸镧降低血磷、升高血钙的作用明显,与冯媛等^[14]碳酸镧可有效降低维持性血液透析合并 SHPT 患者血磷水平的研究结论相似;治疗组患者治疗后生活质量及负性情绪改善均优于对照组,提示碳酸镧联合骨化三醇治疗 SHPT 的临床效果更明显,因而使患者的骨痛、肌无力、皮肤瘙痒等症状得以缓解,生活质量明显提高,负性情绪得以改善。另外,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提

示碳酸镧与骨化三醇联合应用不会增加毒副作用,具有一定的安全性。

综上所述,碳酸镧联合骨化三醇治疗维持性血液透析 SHPT 的临床效果明显,可以明显改善患者的临床症状,提高生活质量,缓解负性情绪。

参考文献

- [1] 贾彦诺,高志华,徐然东,等.慢性肾衰竭继发性甲状旁腺功能亢进的相关因素分析及治疗[J].中国老年学杂志,2015,35(11):3182-3184.
- [2] 刁宗礼,郭维康,刘莎,等.继发性甲状旁腺功能亢进的药物治疗进展[J].中国全科医学,2015,18(26):3245-3247.
- [3] 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.
- [4] 申伟,林敏娃,肖观清,等.中剂量骨化三醇冲击治疗血液透析患者重度甲状旁腺功能亢进的疗效分析[J].中国现代医学杂志,2015,25(1):102-105.
- [5] KOVESDY C P, LU J L, WALL B M. Changes with lanthanum carbonate, calcium acetate, and phosphorus restriction in CKD: a randomized controlled trial[J]. *Kidney International Reports*, 2018, 3(4): 897-904.

[6] 王丽雅,王德光,张秀军,等.应用 KDQOL-SFTM 1.3 量

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.10.042

表评价多中心维持性血液透析患者的生活质量[J].中华肾脏病杂志,2016,32(11):839-846.

- [7] 段泉泉,胜利.焦虑及抑郁自评量表的临床效度[J].中国心理卫生杂志,2012,26(9):676-679.
- [8] 王菁,张晓燕,管又飞.慢性肾脏病高磷血症研究进展[J].生理科学进展,2015,46(4):241-244.
- [9] 贺磊,林梅,赵天涯,等.活性维生素 D3 对维持性血液透析患者疗效和安全性的荟萃分析[J].中华医学杂志,2015,95(36):2969-2975.
- [10] 徐方,沈渝,齐永灵.低钙透析液联合骨化三醇冲击治疗维持性血液透析合并继发性甲状旁腺功能亢进症疗效观察[J].海南医学,2016,27(14):2286-2288.
- [11] 周楚,朱春玲,张路霞.磷结合剂在透析前慢性肾脏病患者中的应用[J].中华肾脏病杂志,2016,32(7):545-547.
- [12] 覃学,陈文.碳酸镧对高钙、高磷维持性血液透析患者钙磷代谢的影响[J].中国药房,2017,28(29):4112-4115.
- [13] 王涛,王芳,高红宇.碳酸镧结合骨化三醇治疗维持性血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进的临床研究[J].实用临床医药杂志,2017,21(15):195-196.
- [14] 冯媛,夏阳阳,李楠,等.碳酸镧对骨化三醇冲击治疗血液透析继发性甲状旁腺功能亢进患者血磷的影响[J].中国血液净化,2017,16(11):728-731.

(收稿日期:2020-08-23 修回日期:2021-01-02)

甲钴胺用于糖尿病周围神经病变临床治疗中改善神经传导功能的效果

李欣媛,张涵涛[△]

西安电力中心医院呼吸消化内分泌科,陕西西安 710032

摘要:目的 观察甲钴胺用于糖尿病周围神经病变临床治疗中改善神经传导功能的效果。方法 选取该院 2018 年 5 月至 2020 年 5 月收治的 100 例诊断为糖尿病周围神经病变并接受常规治疗的患者作为研究对象,采取随机数字表法分为对照组和观察组,每组各 50 例。对照组患者不做任何其他联合治疗,观察组患者在常规治疗的基础上联合甲钴胺治疗。比较两组患者治疗依从性,治疗前后神经传导速度、血清神经功能指标,以及治疗后临床疗效。结果 观察组患者治疗依从性优良率(98.00%)略低于对照组(100.00%),但差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗前神经传导速度比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗后神经传导速度均较治疗前明显提升,并且观察组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前血清神经功能指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗后血清神经功能指标较治疗前明显提升,并且观察组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者治疗后临床总有效率(98.00%)高于对照组(86.00%),差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 在糖尿病周围神经病变临床治疗中,以甲钴胺进行相应的联合性治疗,可明显提升患者神经传导速度和血清神经功能指标,提高临床疗效。

关键词:甲钴胺; 糖尿病周围神经病变; 临床治疗; 神经传导功能

中图分类号:R587.25

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)10-1488-04

长期慢性高血糖状态下引起的神经损伤性糖尿病周围神经病变(DPN)是糖尿病的并发症之一^[1],给患者带来巨大的精神压力和身体折磨,降低了患者的生活质量,已成为棘手的公共卫生问题,同时给患者

家庭带来巨大的经济负担^[2-3]。随着对 DPN 治疗的不断深入,临床医生逐渐意识到常规治疗效果较为局限,需要选择一种疗效较好的药物进行联合治疗^[4-5]。目前,对于 DPN 的预防和治疗以营养神经为主,以维

[△] 通信作者, E-mail:373591255@qq.com。