

267 - 283.

- [5] Pandis I, Ospelt C, Karagianni N, et al. Identification of microRNA-221/222 and microRNA-323-3p association with rheumatoid arthritis via predictions using the human tumour necrosis factor transgenic mouse model[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(10): 1716 - 1723.
- [6] Mi S, Zhang J, Zhang W, et al. Circulating microRNAs as biomarkers for inflammatory diseases[J]. *Microna*, 2013, 2(1): 63 - 71.
- [7] Salehi E, Eftekhari R, Oraei M, et al. MicroRNAs in rheumatoid arthritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2015, 34(4): 615 - 628.
- [8] Filková M, Jünger A, Gay RE, et al. MicroRNAs in rheumatoid arthritis: potential role in diagnosis and therapy[J]. *Bio Drugs*, 2012, 26(3): 131 - 141.
- [9] Murata K, Yoshitomi H, Tanida S, et al. Plasma and synovial fluid microRNAs as potential biomarkers of rheumatoid arthritis and osteo-

arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(3): R86.

- [10] Kurowska-Stolarska M, Alivernini S, Ballantine LE, et al. MicroRNA-155 as a proinflammatory regulator in clinical and experimental arthritis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(27): 11193.
- [11] Nakasa T, Miyaki S, Okubo A, et al. Expression of microRNA-146 in rheumatoid arthritis synovial tissue[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(5): 1284 - 1292.
- [12] Li YT, Chen SY, Wang CR, et al. Brief report: amelioration of collagen-induced arthritis in mice by lentivirus-mediated silencing of microRNA-223[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(10): 3240 - 3245.
- [13] Pauley KM, Satoh M, Chan AL, et al. Upregulated miR-146a expression in peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients[J]. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10(4): R101.

收稿日期: 2016-02-29 修回日期: 2016-03-11 编辑: 周永彬

· 临床研究 ·

## 低钙透析液联合活性维生素 D 治疗血液透析继发性甲状旁腺功能亢进临床观察

付源, 蔡汝超, 章喜俊

东南大学附属南京江北人民医院肾内科, 江苏 南京 210048

**摘要:** **目的** 探讨低钙透析液联合活性维生素 D 治疗血透患者继发性甲状旁腺功能亢进的疗效。**方法** 选取 2014 年 1 月至 2015 年 10 月肾内科收治的 25 例肾功能衰竭合并甲状旁腺亢进需行血液透析的患者, 应用低钙透析液进行透析, 同时依据甲状旁腺亢进的程度予以不同剂量的活性维生素 D 治疗, 观察并记录血清钙、磷水平、钙磷乘积、全段甲状旁腺素(iPTH)以及相关不良反应。**结果** 治疗 2 个月时与治疗前比较, 所有患者血清 iPTH 值显著降低( $P < 0.05$ ), 血钙、钙磷乘积和血磷有所降低, 但差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。治疗 4 个月时与治疗前比较, 血钙增高( $P < 0.05$ ), 血磷、钙磷乘积、iPTH 值均明显降低( $P$  均  $< 0.01$ ); 与治疗 2 个月时比较, 钙磷乘积、iPTH 值均明显降低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。治疗期间有 1 例患者发生胃肠道不良反应, 经处理后缓解。**结论** 低钙透析液联合活性维生素 D 的治疗方案对血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进临床疗效良好, 各项指标改善明显, 可避免高钙血症进而有可能减少心血管钙化的发生率。

**关键词:** 血液透析; 低钙透析液; 活性维生素 D; 甲状旁腺功能亢进, 继发性

**中图分类号:** R 692.5 R 582.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674 - 8182(2016)06 - 0802 - 03

随着临床血液透析技术日臻完善, 肾脏替代治疗在国内的普及程度也愈来愈高, 尽管延长了血液透析患者的生存时间, 但相关的并发症也相对增多。作为终末期肾脏病的常见并发症之一, 继发性甲状旁腺功能亢进(SHPT)会使血磷增高、钙磷乘积增高, 导致透析患者的死亡危险性随之明显增高<sup>[1-2]</sup>。合理的临床干预治疗不仅可以延缓 SHPT 的病程发展, 而且能改善各种临床症状。有文献报道, SHPT 引发转移性

钙化可导致心血管疾病、皮肤瘙痒, 肾性贫血加重和神经功能损害等并发症<sup>[3-4]</sup>, 是血液透析患者病死率增高的主要原因, 但这种转移性钙化并非不可逆转, 临床可以采取降低血磷和血钙水平的措施来进行治疗。本研究应用低钙透析液联合活性维生素 D 的方案治疗 SHPT, 疗效良好, 现报告如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2014 年 1 月至 2015 年 10 月我院肾内科收治的 25 例肾功能衰竭合并 SHPT 需行血液透析的患者, 采用化学发光法检测其血清全段甲

状旁腺素 (iPTH), 同时测定血钙和血磷, 以 iPTH > 300 pg/ml、血钙 > 2.0 mmol/L 为入选标准。25 例中男 15 例, 女 10 例; 年龄 (49.5 ± 10.8) 岁; 维持性血液透析时间 (3.7 ± 1.1) 年; 慢性肾小球肾炎 13 例, 糖尿病肾病 6 例, 高血压肾损害 3 例, 多囊肾 1 例, 梗阻性肾病 2 例。排除标准: 有肾小管性酸中毒、特发性高钙血症、原发性甲状旁腺功能亢进症、多发性骨髓瘤、肝功能异常及其他重要器官器质性疾病等。本研究经伦理委员会批准进行, 研究过程中患者无特殊情况退出者。

## 1.2 方法

1.2.1 活性维生素 D 的治疗 根据 iPTH 水平的不同采用适当的治疗方案: (1) iPTH ≥ 600 pg/ml 时, 采用活性维生素 D 冲击疗法, 剂量为 1.0 ~ 2.0 μg/d, 每周 2 次, 嘱患者透析后空腹状态下口服。(2) iPTH < 600 pg/ml 者, 活性维生素 D 的服用剂量为 0.25 μg/d。注意事项: 治疗期间, 当患者血钙磷乘积 > 73 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> 时, 停用活性维生素 D; 钙磷乘积在 55 ~ 73 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>, 可适当调整碳酸钙剂量并减少活性维生素 D 服用剂量; 当患者 iPTH < 150 pg/ml, 停用活性维生素 D 或适当减量; iPTH 保持在 150 ~ 300 pg/ml 之间, 活性维生素 D 可维持当前剂量, 也可以进行减量或停用。

1.2.2 透析治疗 本研究全部患者统一应用标准碳酸氢盐低钙透析液, 并采用统一的聚砜膜或血仿膜透析器, 透析液钙离子浓度为 1.25 mmol/L, 透析流速为 500 ml/min, 透析频率为每周 3 次, 每次 4 h, 每周总计透析时间为 12 h; 不能耐受钙浓度 1.25 mmol/L 的患者改用 1.5 mmol/L 的透析液; 嘱透析后患者空腹或餐中嚼服碳酸钙。治疗期间, 每月检测血钙和血磷, 按每 1 ~ 2 个月的周期复查 iPTH。

1.2.3 其他辅助检查 排除 B 超提示甲状旁腺增生或腺瘤的患者; iPTH 采用 IMMULITE 分析仪进行测定, 血钙和血磷水平采用我院检验科同一全自动生化仪测定, 为排除主观因素的影响, 全自动生化仪均由同一检验技师操作。

1.3 统计学方法 所有数据以 SPSS19.0 软件进行分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 经正态性检验, 不同时间点的比较采用重复测量的方差分析, 两两比较采用最

小显著差异法 (LSD-*t* 检验)。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

治疗 2 个月时与治疗前比较, 所有患者血清 iPTH 值显著降低 ( $P < 0.01$ ), 血钙、钙磷乘积和血磷有所降低, 但差异无统计学意义 ( $P$  均 > 0.05)。治疗 4 个月时与治疗前比较, 血钙增高 ( $P < 0.05$ ), 血磷、钙磷乘积、iPTH 值均明显降低 ( $P$  均 < 0.01); 与治疗 2 个月时比较, 钙磷乘积、iPTH 值均明显降低 ( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见表 1。

## 3 讨论

SHPH 是慢性肾衰竭患者因钙磷代谢异常导致的, 其不仅会造成肾性骨病, 而且心脏、软组织、血管等也会产生钙化, 是临床上行维持性血液透析的患者罹患各种并发症的主要原因<sup>[5-6]</sup>。国内外大量研究显示, 透析患者出现高血磷、高血钙或正常血钙水平的几率更高, 主要是活性维生素 D 合用高钙透析液所引起, 血磷、血钙及钙磷乘积三项指标的升高会继续引发心肌、血管的钙化, 致使心血管事件和死亡的危险性大大增高<sup>[7-8]</sup>。钙化是一个多因素参与的主动调节的过程, 其促进与抑制因素的不平衡是血管、心脏等组织发生钙化的主要原因。因此, 临床对透析患者的钙化一定要严格预防, 控制血磷、血钙水平, 维持其代谢平衡。

活性维生素 D, 又名骨化三醇, 在治疗肾性骨病方面应用范围较广, 对甲状旁腺素的合成和分泌能起到直接、间接的抑制作用<sup>[9]</sup>。活性维生素 D 治疗期间, 最为常见的不良反应即为高钙血症, 尤其在大剂量维生素 D 冲击治疗的情况下, 若患者合并有高磷血症 (血液透析患者发生高磷血症的风险性极高), 需要加用钙剂降磷治疗时, 极易出现钙磷乘积升高, 导致治疗被迫中断, 从而延误肾性骨病的及时治疗, 最终出现转移性钙化<sup>[10]</sup>。研究表明, 大部分血液透析患者血磷比正常水平高, 除了饮食方面控制不严格外, 还可能与不充分的透析有关<sup>[11]</sup>。慢性肾功能衰竭患者心血管 (心肌瓣膜、冠状动脉等) 发生钙化的重要诱发因素是高血磷和高钙磷乘积, 但是这一类型

表 1 25 例患者治疗前后血钙、血磷、钙磷乘积和 iPTH 变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 时间      | 血钙 (mg/dl)               | 血磷 (mg/dl)                | 钙磷乘积 (mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> ) | iPTH (pg/ml)                    |
|---------|--------------------------|---------------------------|--|---------------------------------|
| 治疗前     | 8.83 ± 0.79              | 5.66 ± 1.13               | 51.60 ± 11.78                            | 590.87 ± 217.42                 |
| 治疗 2 个月 | 9.18 ± 0.87              | 5.19 ± 1.21               | 47.52 ± 10.90                            | 356.02 ± 186.25 <sup>aa</sup>   |
| 治疗 4 个月 | 9.26 ± 0.94 <sup>a</sup> | 4.81 ± 1.02 <sup>aa</sup> | 40.04 ± 9.85 <sup>aab</sup>              | 216.45 ± 108.33 <sup>aabb</sup> |

注: 与治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>aa</sup> $P < 0.01$ ; 与治疗 2 个月比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ , <sup>bb</sup> $P < 0.01$ 。

的血管硬化可以通过积极降低钙磷乘积逆转,从而降低并发症的发生率及病死率<sup>[12]</sup>。此外,低钙透析液可有效地拮抗活性维生素 D 冲击治疗导致的血钙升高,继而控制钙磷乘积,降低转移性钙化出现的可能性。有研究指出,透析液钙浓度为 1.25 mmol/L 时,因其与正常血清钙浓度接近,更符合生理需求,因低钙透析液能明显改善及控制高钙血症,血液透析患者可联合服用磷结合剂,这对应用活性维生素 D 冲击治疗时引起的高钙磷乘积可以起到一定的预防和改善作用<sup>[13-14]</sup>。

目前较为一致的看法是,食入物品中含有的钙、钙补充剂、含钙的磷结合剂和透析液中的钙是透析患者摄入钙的大部分来源。当透析患者体内钙负荷过多,继而造成转移性钙化,发生冠心病及心血管钙化的危险性明显比非透析患者高,且冠状动脉发生钙化的严重程度与年龄无明显关系,因为肾脏功能减退,不能将过多的钙及时排出,透析患者往往处于钙负荷过重的风险中<sup>[15]</sup>。由于国内尚缺乏无钙的磷结合剂(除外含铝结合剂),只能适当调整透析液的钙浓度至接近血清钙的水平(1.25 mmol/L),尽量避免高钙浓度(1.50 mmol/L 或 1.75 mmol/L)透析液的使用,这对于血钙不低的患者十分适用,这样即使服用较大剂量含钙的磷结合剂降低血磷时,也不会增加血钙增高的危险。本研究中,未出现透析前血钙过低改用 1.50 mmol/L 透析液的情况,所有患者应用低透析液后未发生明显不良反应。

综上所述,低钙透析液联合活性维生素 D 的治疗方案对血液透析患者 SHPH 临床效果良好,可有效降低 iPTH,各项指标改善明显,避免高钙血症,进而有可能减少心血管钙化的发生率。但活性维生素 D 的治疗指征必须严格把握,避免治疗后出现高磷高钙血症加重的情况,同时,要根据患者具体情况选择透析液钙浓度进行联合治疗。

## 参考文献

[1] Fernández E, Borràs M, Pais B, et al. Low-calcium dialysate stimulate parathormone secretion and its long-term use worsens secondary hyperparathyroidism [J]. J Am Soc Nephrol, 1995, 6 (1): 132

- 135.

- [2] 张淳,黄灿茂,陈俊华,等.老年尿毒症患者不同血液透析方法影响甲状旁腺激素及钙磷代谢的比较[J].中国老年学杂志,2014,34(18):5130-5131.
- [3] Braun J, Oldendorf M, Moshage W, et al. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients [J]. Am J Kidney Dis, 1996, 27(3):394-401.
- [4] 杨芳芳,向清.低钙透析在血液透析中的临床应用进展[J].广西中医药大学学报,2013,16(1):100-102.
- [5] 陈丽君.血液透析滤过和血液灌流联合血液透析对尿毒症患者血清钙磷及甲状旁腺激素清除的影响[J].中国综合临床,2012,28(5):511-514.
- [6] 李新华,李尚荣,费沛,等.HP 联合 HD 对尿毒症血清钙磷及甲状旁腺激素代谢的影响[J].中国临床医生,2014,42(3):41-43.
- [7] 芮海荣,林为民,王银,等.维持血液透析患者血清钙、磷、甲状旁腺激素水平及高通量滤器干预观察[J].中国血液净化,2014,13(9):629-631.
- [8] 乐艳.低钙透析液联合阿法骨化醇干预透析患者钙磷失衡的临床研究[J].中国地方病防治杂志,2014,29(6):10008.
- [9] Cozzolino M, Mazzaferro S, Pugliese F, et al. Vascular calcification and uremia; what do we know? [J]. Am J Nephrol, 2008, 28(2):339-346.
- [10] Gotch FA, Kotanko P, Thijssen S, et al. The KDIGO guide line for dialysate calcium will result in an increased incidence of calcium accumulation in hemodialysis patients [J]. Kidney Int, 2010, 78(4):343-350.
- [11] 袁艳辉,戎戈,张翼翔,等.透析中心夜间血液透析对尿毒症患者血磷代谢的影响[J].中国血液净化,2014,13(3):140-142,160.
- [12] Albaaj F, Hutchison A. Hyperphosphataemia in renal failure: Cause - s, consequences and current management [J]. Drugs, 2003, 63(6):577-596.
- [13] Bailie GR. Calcium and phosphorus management in chronic kidney disease: Challenges and trends [J]. Formulary, 2004, 39(7):358-365.
- [14] 田祥峰.高通量血液透析对老年尿毒症患者 60 例相关代谢异常的临床观察[J].中国中西医结合肾病杂志,2014,15(7):625-626.
- [15] Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis [J]. N Engl J Med, 2000, 342(20):1478-1483.

收稿日期:2016-01-04 修回日期:2016-02-03 编辑:王国品