

降钙素在伴高血钙慢性肾脏病矿物质和骨异常血透患者的疗效分析

李文宏, 王煜, 殷玉敏, 陈浩, 何芸, 刘军平

(昆明医科大学附属延安医院, 云南昆明 650051)

[摘要] **目的** 探讨降钙素在长期血透并慢性肾脏病矿物质和骨异常 (chronic kidney disease-mineral and bone disorder, CKD-MBD) 伴高血钙患者的应用价值. **方法** 选取昆明医科大学附属延安医院维持血透 2 a 以上伴高血钙 CKD-MBD 患者 64 例, 随机分为 2 组, 对照组: 口服骨化三醇 0~0.5 $\mu\text{g}/\text{d}$ 治疗, 实验组: 加用依降钙素 20 $\mu\text{g}/\text{周}$, 肌肉注射治疗, 3 周、6 周后观察 2 组骨关节疼痛评分、血清钙 (Ca)、磷 (P)、钙磷乘积 $[\text{Ca}] \times [\text{P}]$ 、甲状旁腺素 (PTH)、骨钙素 (BGP)、降钙素 (CT) 变化. **结果** 治疗 3 周后、6 周后实验组与对照组、治疗前比较, 骨关节疼痛评分、Ca、 $[\text{Ca}] \times [\text{P}]$ 有不同程度下降 ($P < 0.05$), CT 有不同程度升高 ($P < 0.05$); 6 周后血清 PTH、P 明显下降 ($P < 0.05$). **结论** 降钙素能短期内改善 CKD-MBD 血透患者的高血钙状态, 为继发性甲状旁腺功能亢进、高磷血症的治疗创造了有利条件, 同时对改善骨关节疼痛症状有明显效果.

[关键词] 降钙素; 血透患者; 骨钙素; 疗效分析

[中图分类号] R541.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2015) 02-0084-04

Curative Effect of Calcitonin on Hypercalcemia Minerals and Bone Disorder in Chronic Kidney Disease Patients

LI Wen-hong, WANG Yu, YIN Yu-min, CHEN Hao, HE Yun, LIU Jun-ping

(The Affiliated Yan'an Hospital of Kunming Medical University, Yunnan Kunming 650051, China)

[Abstract] **Objectives** To research the application value of calcitonin in long-term hemodialysis patients with chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) and hypercalcemia. **Methods** 64 patients with hypercalcemia and CKD-MBD maintaining hemodialysis for more than 2 years were randomly divided into two groups: control group and experimental group. Patients in the control group were treated with calcitriol 0-0.5 $\mu\text{g}/\text{d}$, and patients in the experimental group were additionally given intramuscular injection of 20 $\mu\text{g}/\text{w}$ of elcatonin. The changes of bone and joint pain score, serum calcium (Ca), phosphorus (P), calcium phosphorus product (Ca \times P), parathyroid hormone (PTH), Bone gla-protein (BGP), calcitonin (CT) were observed after 3 and 6 weeks. **Results** Compared with control group and before treatment, bone and joint pain score, Ca, Ca \times P had varying degrees of decrease ($P < 0.05$) and CT had varying degrees of increase ($P < 0.05$); serum levels of PTH and P decreased obviously ($P < 0.05$). **Conclusion** Hypercalcemia state of CKD-MBD patients could be improved in short time by using calcitonin, so the advantage would be created for treatment of secondary hyperparathyroidism and hyperphosphatemia, at the same time, the bone and joint pain would be alleviated.

[Key words] Calcitonin; Hemodialysis patients; Osteocalcin; Curative effect analysis

随着医疗保障制度的健全和完善, 维持血透 (maintenance hemodialysis, MHD) 的患者呈上升趋势. CKD-MBD 相关并发症的发病率逐渐升高^[1].

而近年来由于含钙磷结合剂、活性维生素 D 及其类似物的广泛使用, 或同时使用高钙透析液, 使部分患者出现血钙增高, 增加了患者冠状动脉钙

[基金项目] 云南省教育厅科学研究基金资助项目 (20100092)

[作者简介] 李文宏 (1969~), 男, 云南楚雄州人, 医学学士, 副主任医师, 主要从事肾脏病临床工作.

[通讯作者] 刘军平. E-mail:466716448@qq.com

化的发生率, 导致更多心血管事件, 增加了死亡风险^[2]. 糖尿病、老年患者的在透析人群中比例逐年增高, 骨质疏松亦成为了普遍存在的问题^[3], 不同程度的骨痛、骨折等症状严重影响了患者的生活质量. 笔者对昆明医科大学附属延安医院 32 例 MHD 2 a 以上高血钙的 CKD-MBD 患者应用依降钙素进行治疗, 取得了良好的效果.

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取 2010 年 1 月至 2014 年 5 月在昆明医科大学附属延安医院接受 MHD 的 64 例, 其中男 29 例, 女 35 例, 年龄 22~83 岁, 原发病: 慢性肾炎 21 例, 糖尿病 23 例, 高血压肾病 15 例, 其他 5 例. 均有规律服用活性维生素 D 及有规律服用碳酸钙史. 有 2 例患者发生过股骨颈骨折, 1 例发生骨尺桡骨骨折. 入选标准: (1) 均接受 MHD 治疗 2 a 以上; (2) 符合 CKD-MBD 诊断标准^[4]; (3) 均伴有不同程度的血钙增高^[5] (血清钙 >2.37 mmol/L). 排除标准: (1) 骨肿瘤、风湿免疫系统所致骨关节疾病; (2) 正在使用激素或免疫抑制剂治疗者; (3) 对依降钙素过敏者.

1.2 实验分组

采用密封信件把符合实验标准的 64 名患者随机分成 2 组 (实验组和对照组), 方法: 分别用 32 张实验组和对照组卡片, 装入 64 个信封, 在接诊符合入选标准并愿意参加实验患者时打开信封进行分组, 患者退出实验 (失访率在 10% 内), 补充相应的患者入该组, 满足 2 组各 32 例患者至结束实验.

1.3 治疗方法

2 组患者均行标准血液透析治疗, 用德国贝朗 Dialog+ 血液透析机, LOPS15 聚砜膜低通透析器, 碳酸氢盐透析液, 透析液钙浓度为 1.25 mmol/L, 超纯透析用水 (双重反渗), 每周 2~3 次, 4~5 h/次, 血流量 250~300 mL/min, 透析液流量 500 mL/min, 低分子肝素抗凝. 2 组患者均口服骨化三醇 0~0.5 $\mu\text{g}/\text{d}$, 碳酸钙 0~1 g/d (应用原则: 每周检测一次钙磷水平, 每 3 周检测一次 PTH 水平, 血钙超过正常范围 250 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 和 (或) PTH 低于 300 pg/mL, 暂停服用骨化三醇; 血磷超过正常范围, 血钙降至正常范围, 服用碳酸钙降血磷). 实验组: 在上述方案治疗的基础上, 肌肉注射依降钙素, 1 次/周, 20 $\mu\text{g}/\text{次}$, 疗程共 6 周. 治疗期间合理膳食, 严格控制血压、血糖, 合理使用促红细

胞生成素纠正肾性贫血.

1.4 观察指标

治疗开始前、治疗 3 周后、治疗 6 周后对骨关节疼痛程度进行评分: 采用视觉模拟疼痛评分^[6] (visual analogue scale, VAS): 0 分为完全无痛, 1~3 分为轻度疼痛, 4~6 分为中度疼痛, 7~8 分为重度疼痛, 10 分为剧痛 (填写量表记分) (图 1). 同时分别抽取透析前静脉血检测血清钙 (Ca)、(P)、PTH、BGP、CT, 计算 $[\text{Ca}] \times [\text{P}]$.

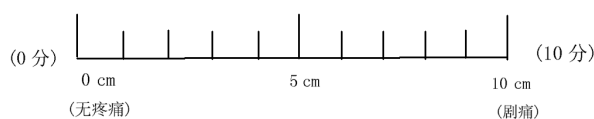


图 1 视觉模拟评分法

Fig. 1 Visual analogue scale

1.5 统计学方法

采用 SPSS 进行统计学分析: 基本描述采用均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$)、率及相关图表, 假设检验采用两独立样本 t 检验、 χ^2 检验、重复资料方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

采用两独立样本 t 检验, 2 组的年龄、尿素氮、肌酐、透析龄均无统计学差异 ($P > 0.05$), 见表 1.

采用重复资料方差分析 Ca、 $[\text{Ca}] \times [\text{P}]$ 、CT、BGP. 主体内效应检验: $P < 0.05$, 主体间效应检验 $P < 0.05$, 对实验组采用随机设计的方差分析 $P < 0.05$, LSD- t 检验: 治疗前, 治疗后 3 周、6 周均有统计学差异, 采用重复资料方差分析 PTH、P: 主体内效应检验 $P < 0.05$, 主体间效应检验 $P < 0.05$, 对实验组采用随机设计的方差分析 $P < 0.05$, LSD- t 检验: 治疗前、3 周和 6 周有统计学差异 (表 2).

采用重复资料方差分析 VSA 评分: 主体内效应检验 $F = 7.585$, $P = 0.008$, 主体间效应检验: $F = 4.714$, $P = 0.034$, 对实验组采用: 随机设计的方差分析 $F = 12.12$, $P < 0.001$, LSD- t 检验: 治疗前、3 周、6 周差异有统计学意义 (见图 2).

表 1 实验组和对照组基本情况比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab. 1 Comparison of the basic data between the experimental group and control group ($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄 (岁)	尿素氮 (mmol/L)	肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	透析龄 (月)
实验组	52.12 \pm 10.31	24.51 \pm 4.07	927.28 \pm 174.37	23.57 \pm 7.91
对照组	51.18 \pm 10.42	21.97 \pm 3.34	876.86 \pm 149.91	27.26 \pm 9.78

表 2 实验组和对照组治疗临床指标变化重复资料方差分析 ($\bar{x} \pm s$)Tab. 2 The variance analysis of the clinical indicators in experimental group and control group ($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后	
		3周	6周
PTH (pg/mL)			
对照组	2044.88 \pm 93.21	219.94 \pm 78.26	181.65 \pm 85.41
实验组	212.10 \pm 84.19 [▲]	203.83 \pm 67.01	124.37 \pm 43.74 [*]
Ca (mmol/L)			
对照组	2.96 \pm 0.21	2.91 \pm 0.21	2.83 \pm 0.81
实验组	2.91 \pm 0.29 [*]	2.42 \pm 0.18 ^{▲▲}	2.18 \pm 0.18 ^{▲*}
P (mmol/L)			
对照组	2.22 \pm 0.56	2.28 \pm 0.42	2.20 \pm 0.50
实验组	2.31 \pm 0.45 [▲]	2.27 \pm 0.25	1.54 \pm 0.29 [*]
[Ca] \times [P] (mg/dl)			
对照组	62.37 \pm 17.01	62.55 \pm 13.50	60.39 \pm 14.82
实验组	63.14 \pm 13.01 ^{▲*}	50.30 \pm 10.10 ^{▲▲}	41.86 \pm 7.95 ^{▲*}
CT (ng/L)			
对照组	6.25 \pm 1.07	6.52 \pm 1.32	6.59 \pm 1.87
实验组	6.33 \pm 1.08 ^{▲*}	8.17 \pm 1.15 ^{▲▲}	11.88 \pm 0.89 ^{▲*}
BGP ($\mu\text{g/L}$)			
对照组	4.21 \pm 1.02	4.31 \pm 1.17	4.51 \pm 1.32
实验组	4.32 \pm 1.12 ^{▲*}	4.52 \pm 1.12 ^{▲▲}	4.12 \pm 1.42 ^{▲*}

与治疗前比较, $\Delta P < 0.05$; 与 3 周比较, $*P < 0.05$; 与 6 周比较, $\blacktriangle P < 0.05$.

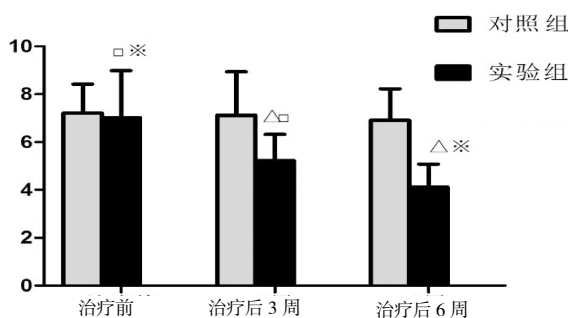


图 2 实验组和对照组治疗前、3 周、6 周 VSA 评分 (分)
Fig. 2 The VSA score before treatment, 3 weeks, 6 weeks after treatment in experimental group and control group (score)

与治疗前比较, $\Delta P < 0.05$; 与治疗 3 周比较, $*P < 0.05$, 与治疗 6 周比较, $\square P < 0.05$.

3 讨论

CKD-MBD 是由于慢性肾脏病导致的矿物质及骨代谢异常综合征, 临床上出现以下一项或多项表现: (1) Ca、P、PTH 或维生素 D 代谢异常; (2) 骨转化、矿化, 骨量, 骨线性生长或骨强度异常; (3) 血管或其他软组织钙化. CKD-MBD 是 MHD 患者较为常见及严重的并发症^[1], MBD 不仅造成 MHD 患者骨骼系统损害, 还增加全因死亡和心血管死亡的风险, 根据 2007 年透析预后与实践类型研究 (DOPPS) 调查显示在欧美国家的终末期肾衰竭患者中 CKD-MBD 的发病率为 40% ~ 50%, 上海市 2010 年发布的透析登记信息显示国

内的发病率为60%~70%。CKD患者常伴有血清钙、磷、PTH、维生素D等代谢异常,但这些异常指标的出现时间、程度和变化幅度个体差异很大。低钙、高磷、PTH水平增高是ESRD患者常见表现,也有研究表明在134例长期维持血透患者中,仅1例低血钙,其余均为血钙正常者和高血钙者,即继发性甲状旁腺功能亢进(SHPT)晚期常同时存在高血钙、高血磷和高PTH,而合并低钙血症的SHPT常是刚进入肾衰竭透析前的患者^[8],据DOPPS试验统计,血液透析患者血钙大于2.35 mmol/L者达50%,大于2.5 mmol/L者达25%。目前多数学者认为MHD患者高钙负荷与转移性钙化和死亡率增加^[9]相关,可以引起冠状动脉及外周动脉钙化、心血管钙化(cardiovascular calcification, CVC)、动脉僵硬增加。新型的磷结合剂如碳酸镧与司维拉姆价格昂贵,MHD患者90%以上均使用钙剂、磷结合剂、活性维生素D治疗SHPT,但只能部分改善SHPT,并且可引起高磷血症、高钙血症及钙磷乘积升高等副作用,使血管钙化和心血管事件以及死亡风险进一步加重。对伴高血钙CKD-MBD血透患者的治疗非常棘手,由于高钙的出现,活性维生素D和含钙的磷结合剂的使用受限,而新型的磷结合剂价格昂贵,影响iPTH、高磷的控制。降钙素是调节骨代谢的激素之一。当血钙升高时,降钙素分泌增加,抑制骨钙释放入血,可以有效降低血钙水平。目前降钙素广泛应用于老年性、女性绝经后及糖皮质激素性骨质疏松症,且疗效明确。本研究选取我院透析龄较长、伴高血钙CKD-MBD患者作为研究对象,应用降钙素进行治疗,同时合理使用活性维生素D和含钙的磷结合剂控制PTH、高血磷,治疗3周、6周后患者骨关节疼痛症状、Ca、P、[Ca]×[P]、PTH、CT指标均有不同程度改善($P < 0.05$),提示降钙素能在短期内改善CKD-MBD血透患者的高血钙状态,为CKD-MBD患者SHPT、高血磷治疗创造了有利条件,为治疗难治性SHPT探索了一条重要途径,长期应用的疗效有待进一步研究。同时对改善骨关节疼痛症状有明显效果。本研究所选择的人群中大部分患者存在CT低于正常水平,且伴有不同程度的

骨关节疼痛,主要为老年患者、绝经后女性、透析龄在3a以上者,提示该组人群中普遍存在骨质疏松现象,降钙素的应用对治疗长期MHD患者的骨质疏松发挥了重要作用。入选患者治疗中均未出现明显的不良反应,治疗有良好耐受性。

[参考文献]

- [1] FRIEDMAN E A. Calcium-based phosphate binders are appropriate in chronic renal failure [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2006, 1(4): 704 - 709.
- [2] SLININY, FOLEY R N, COLLINS A J. Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis patients: the USRDS waves 1, 3, and 4 study [J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(6): 1788 - 1793.
- [3] KLAWANSKY S, KOMAROFFE, CAVANAUGH PF JR, et al. Relationship between age, renal function and bone mineral density in the US population [J]. Osteoporos Int, 2003, 14(9): 570 - 576.
- [4] K K. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) [J]. Kidney Int Suppl, 2009, 76(113): S1 - S130.
- [5] 王政通, 丁涵露, 王君如, 等. MHD人群慢性肾脏病矿物质和骨异常单中心横断面研究[J]. 中国血液净化, 2013, 10(12): 552 - 556.
- [6] 彭亦良, 吴雪辉, 张彦, 等. 雷奈酸锶治疗原发性骨质疏松症慢性腰背痛的前瞻性随机双盲对照研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 12(19): 1269 - 1272.
- [7] KOVESDY C P, MEHROTRA R, KALANTAR-ZADEH K. Battleground: chronic kidney disorders mineral and bone disease-calcium obsession, vitamin D, and binder confusion [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3(1): 168 - 173.
- [8] 李铎, 宋韩明, 李文歌, 等. 难治性继发性甲状旁腺功能亢进的相关因素分析[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2012, 2(21): 115 - 119.
- [9] TENTORI F, BLAYNEY M J, ALBERT J M, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) [J]. Am J Kidney Dis, 2008, 52(3): 519 - 530.

(2014-12-05 收稿)