



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.06.018

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.06.018

· 临床诊治经验与教训 ·

两种不同起始剂量帕立骨化醇治疗继发性甲状旁腺功能亢进症的应用效果

章超群 卢进 张洪旭

[关键词] 继发性甲状旁腺功能亢进症; 帕立骨化醇; 全段甲状旁腺激素; 血钙; 血磷

[中图分类号] R581.1 [文献标识码] A

继发性甲状旁腺功能亢进症(SHPT)是维持性血液透析患者的常见并发症^[1]。SHPT 导致患者血液全段甲状旁腺激素(iPTH)水平升高,诱发钙磷代谢及骨代谢紊乱,影响预后生存^[2]。近年来临床主要应用帕立骨化醇对 SHPT 进行治疗,相比传统药物骨化三醇,帕立骨化醇可显著降低 iPTH 水平,且对钙磷代谢影响较小^[3]。目前帕立骨化醇存在两种给药方案,即美国指南推荐方案:起始剂量按照 0.04 μg/kg 给药,欧洲指南推荐方案:起始剂量按照 [iPTH (pg/ml)/80] μg 给药^[4]。值得注意的是,用药剂量递增仍有发生高钙血症、高磷血症的风险,导致患者暂时性停药,此时应调整患者个体化给药剂量,以达到最佳效果维持 iPTH 低水平状态。国内 SHPT 透析患者应用帕立骨化醇治疗尚处于起步阶段,两种给药方案的效果及并发症风险存在一定争议。本研究探讨两种不同起始剂量帕立骨化醇治疗 SHPT 的应用效果,从 iPTH、血钙、血磷水平及骨骼疼痛改善、并发症的角度展开分析,为临床用药提供参考。

对象与方法

1. 对象:选取 2018 年 3 月~2021 年 3 月我院收治的合并 SHPT 的维持性血液透析患者 81 例。纳入标准:(1)年龄 18~65 岁;(2)符合尿毒症诊断标准^[5];(3)符合血液透析的指征^[6];(4)入组前血液透析已持续 3 个月以上,透析治疗无间断,依从性良好;(5)透析期间继发 SHPT,符合 SHPT 诊断标准^[4]。排除标准:(1)既往有甲状旁腺疾病病史;(2)合并严重心、肺、脑、肝、血液、内分泌、恶性肿瘤疾病;(3)合并局部或全身感染;(4)近 1 个月内使用免疫抑制剂;(5)近 1 个月内使用影响骨代谢、钙磷代谢的药物;(6)拟进行肾移植;(7)拟进行甲状旁腺切除术。采用随机数字表法将 81 例患者随机分为 A 组(42 例)和 B 组(39 例)。A 组男 25 例,女 17 例,年龄 39~62 岁,平均年龄(51.33±4.89)岁,平均 BMI(22.27±1.58)kg/m²,平均透析时间(27.34±5.60)个月。B 组男 20 例,女 19 例,年龄 37~64 岁,平均年龄(52.46±5.13)岁,平均 BMI(21.86±1.79)kg/m²,平均透析时间(25.62±5.14)个月。两组患者基线资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已通过我院伦理委员会审核批准,所有患者均知情同意。

2. 方法

(1)治疗方案:在治疗开始前所有患者均进行 2 周的洗脱

期。帕立骨化醇注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20183043,规格 1 ml:5 μg)。A 组患者给药方案:帕立骨化醇起始剂量 0.04 μg/kg。B 组患者给药方案:帕立骨化醇起始剂量按照 [iPTH (pg/ml)/80] μg 计算。所有患者均每周透析 3 次,在每周第 3 次透析时给药 1 次。在治疗第 2 周、4 周、6 周的第 2 次血液透析时采集患者静脉血,检测相关指标(iPTH、血钙、血磷)。根据患者上述指标水平变化,在治疗第 2 周、4 周、6 周的第 3 次血液透析时调整帕立骨化醇注射液给药剂量。调整方案:当血钙 < 2.63 mmol/L 且钙磷乘积 < 65 mg²/dl² 时,若 iPTH 水平无下降或下降 < 30%,帕立骨化醇加量 50%;若 30% ≤ iPTH ≤ 60%,帕立骨化醇维持原给药剂量;若 iPTH 水平下降 > 60% 或 < 300 pg/ml,帕立骨化醇减量 50%。当 2.63 mmol/L ≤ 血钙 < 2.75 mmol/L 且钙磷乘积 < 65 mg²/dl² 时,若 iPTH 水平无下降或下降 < 30%,帕立骨化醇维持原给药剂量;若 iPTH 水平下降 ≥ 30%,帕立骨化醇减量 20%。当血钙 ≥ 2.75 mmol/L 和(或)钙磷乘积 ≥ 65 mg²/dl² 时,无论 iPTH 水平如何,均暂时停药 1 周,当血钙 < 2.63 mmol/L 时重新给药。

(2)观察指标:收集治疗初始及治疗第 2 周、4 周、6 周的第 2 次血液透析时所有患者的 iPTH、血钙、血磷指标,计算钙磷乘积。在每个时间点分别评估患者的骨骼疼痛视觉模拟评分(VAS),评分范围 0~10 分,分数越高表示疼痛越剧烈。记录每个时间点患者帕立骨化醇用药剂量。观察患者在治疗期间的不良反应,如皮肤瘙痒、味觉障碍、暂时性停药。

3. 统计学处理:应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者血钙、血磷、钙磷乘积、帕立骨化醇用药剂量、iPTH 水平、骨骼疼痛 VAS 比较:在治疗第 2 周、4 周、6 周, A 组患者的帕立骨化醇用药剂量较同组治疗初始均增加, B 组患者的帕立骨化醇用药剂量较同组治疗初始均减少,且 A 组与 B 组患者治疗 2 周、4 周、6 周的帕立骨化醇用药剂量同期比较差异均有统计学意义($P < 0.05$); A 组与 B 组患者的 iPTH 水平较同组治疗初始均下降,且 A 组 iPTH 水平平均高于 B 组同期($P < 0.05$); A 组与 B 组患者的骨骼疼痛 VAS 较同组治疗初始均下降($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者血钙、血磷、钙磷乘积、帕立骨化醇用药剂量、iPTH 水平、骨骼疼痛 VAS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血钙 (mmol/L)	血磷 (mmol/L)	钙磷乘积 (mg ² /dl ²)	帕立骨化醇 用药剂量(μg/周)	iPTH (pg/ml)	骨骼疼痛 VAS(分)	
A 组	治疗初始	42	2.37 ± 0.44	2.08 ± 0.35	61.13 ± 10.27	3.14 ± 0.75	1 139.80 ± 283.75	6.55 ± 1.63
	治疗 2 周	42	2.39 ± 0.38	2.14 ± 0.41	63.42 ± 11.82	6.28 ± 1.57 ^a	1 020.33 ± 251.43 ^a	4.13 ± 1.02 ^a
	治疗 4 周	42	2.41 ± 0.43	2.16 ± 0.39	64.55 ± 11.03	9.17 ± 2.29 ^a	921.30 ± 230.48 ^a	2.38 ± 0.57 ^a
	治疗 6 周	42	2.45 ± 0.40	2.19 ± 0.45	66.53 ± 12.05	12.35 ± 3.08 ^a	652.37 ± 162.75 ^a	2.15 ± 0.56 ^a
B 组	治疗初始	39	2.35 ± 0.41	2.11 ± 0.33	61.49 ± 11.54	15.71 ± 3.93	1 257.05 ± 306.48	6.49 ± 1.59
	治疗 2 周	39	2.43 ± 0.45	2.25 ± 0.47	67.80 ± 12.13	10.96 ± 2.74 ^{ab}	877.32 ± 214.03 ^{ab}	4.05 ± 1.13 ^a
	治疗 4 周	39	2.40 ± 0.44	2.19 ± 0.43	65.17 ± 11.96	7.61 ± 1.97 ^{ab}	609.43 ± 151.33 ^{ab}	2.55 ± 0.62 ^a
	治疗 6 周	39	2.36 ± 0.33	2.17 ± 0.38	63.50 ± 11.48	6.89 ± 1.72 ^{ab}	551.06 ± 136.22 ^{ab}	2.43 ± 0.57 ^a

注:与同组治疗初始比较,^a $P < 0.05$;与 A 组同期比较,^b $P < 0.05$

2. 两组患者治疗期间不良反应情况比较:两组患者治疗期间皮肤瘙痒、味觉障碍、暂时性停药的发生率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),但 A 组患者总不良反应发生率低于 B 组($P = 0.033$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗期间不良反应情况比较[例, (%)]

组别	例数	皮肤瘙痒	味觉障碍	暂时性停药	总不良反应
A 组	42	6(14.29)	3(7.14)	2(4.76)	11(26.20)
B 组	39	9(23.08)	5(12.82)	4(10.26)	18(46.15)
P 值		0.309	0.629	0.604	0.033

讨 论

随着肾衰竭疾病进展,肾脏对钙、磷清除率下降,25-羟维生素 D₃ 活性下降,引起代偿性甲状旁腺功能亢进,增加甲状腺激素分泌,促进肾脏近曲小管对钙、磷的吸收,从而提升血液中的钙、磷水平^[7-8]。本研究应用的帕立骨化醇属于新型具有生物活性的维生素 D 类似物,目前对帕立骨化醇的作用机制研究较为明确^[9]:一方面,帕立骨化醇与维生素 D 受体结合,通过维生素 D 信号通路,使 25-羟维生素 D₃ 被运至肾皮质部,在肾脏的 25-羟维生素 D₃-1α-羟化酶和 24-羟化酶的作用下,25-羟维生素 D₃ 被羟化为 1,25 二羟基维生素 D₃ 和 24,25 二羟基维生素 D₃,大大提升了 25-羟维生素 D₃ 的生物活性;另一方面,帕立骨化醇可与钙敏感受体结合,抑制甲状旁腺激素的合成与分泌,降低血液中的甲状旁腺激素水平,升高血钙水平。国外多项研究结果均表示帕立骨化醇治疗 SHPT 透析患者疗效良好,可显著降低 iPTH 水平,有效抑制甲状旁腺功能亢进,降低骨骼疼痛 VAS,减轻骨痛,缓解代谢性骨病的相关症状^[10]。

目前帕立骨化醇的给药起始剂量在国际上存在两种主流方案,即美国指南推荐方案起始剂量 0.04 μg/kg 给药、欧洲指南推荐方案起始剂量按照 [iPTH(pg/ml)/80] μg 给药。本研究分析帕立骨化醇两种给药方案对 SHPT 透析患者的 iPTH、血钙、血磷水平及骨骼疼痛改善、并发症的影响,期望寻找符合我国国情、适合我国临床应用的给药方案。结果显示,两组患者血钙、血磷水平及钙磷乘积在治疗第 2 周、4 周、6 周比较差异无统计学意义,基本上达到临床对于 SHPT 透析患者的血钙、血磷的控制水平。进一步分析发现,在治疗第 2 周、4 周、6 周, A 组患者的帕立骨化醇用药剂量较同组治疗初始均增加, B 组患者的帕立骨化醇用药剂量较同组治疗初始均减少, A 组与 B 组患者的 iPTH 水平较同组治疗初始均下降,且 A 组患者的 iPTH 水平均高于 B 组同期。分析原因为: A 组给药方案是从

起始剂量 0.04 μg/kg 给药,后续逐渐增加给药剂量,这种给药方案的优点是起始剂量较小,高钙、高磷血症及总不良反应发生率低,患者耐受性好,治疗方案相对温和;缺点是起效慢, iPTH 水平下降慢,后续药物剂量的调整周期长。 B 组给药方案是按照 [iPTH(pg/ml)/80] μg 给药,给药剂量随着 SHPT 透析患者的 iPTH 水平波动而变化,当 iPTH 水平降低则适量减少帕立骨化醇给药剂量。这种给药方案的优点是起效快, iPTH 水平下降快;缺点是由于起始剂量大,不良反应发生率高,在治疗初期 2~4 周患者易因出现高钙、高磷血症而不得不暂时性停药,药物调整频繁,需重视不良反应的监测。本研究结果显示,两组患者治疗期间皮肤瘙痒、味觉障碍、暂时性停药的发生率比较差异均无统计学意义,但 A 组的总不良反应发生率偏低。

综上所述,两种不同起始剂量帕立骨化醇给药方案均可显著降低血液透析 SHPT 患者的 iPTH 水平,有效减轻骨骼疼痛症状。但帕立骨化醇按照起始剂量 0.04 μg/kg 给药,后续逐渐增加给药剂量,起始剂量较小,高钙、高磷血症及总不良反应发生率较低,患者耐受性更好。无论采用何种给药方案,临床均应监测患者 iPTH、血钙、血磷水平,实施个体化给药方案,减少帕立骨化醇高剂量引起的高钙、高磷血症,避免暂时性停药。

参 考 文 献

- [1] Rodríguez ME, Rodríguez M. Recent advances in understanding and managing secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease [J]. F1000Res, 2020, 1(9):1070-1077.
- [2] Mizobuchi M, Ogata H, Koira F. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis and latest treatment [J]. Ther Apher Dial, 2019, 23(4): 309-318.
- [3] Xu W, Gong L, Lu J, et al. Paricalcitol vs. cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: A meta-analysis [J]. Exp Ther Med, 2020, 20(4): 3237-3243.
- [4] 王莉,李贵森,刘志红.中华医学会肾脏病学分会《慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指南》[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2013,22(6):554-559.
- [5] 裴小华,柏云,赵卫红.老年 3b 期或以上慢性肾脏病患者的管理 2016 欧洲最优肾脏临床实践组织临床实践指南解读 [J].中华老年医学杂志,2018,37(5):492-495.
- [6] 金其庄,王玉柱,叶朝阳,等.中国血液透析用血管通路专家共识(第 2 版) [J].中国血液净化,2019,18(6):365-381.
- [7] D' Arrigo G, Pizzini P, Cutrupi S, et al. FGF23 and the PTH response to paricalcitol in chronic kidney disease [J]. Eur J Clin Invest, 2020, 50(2):13196.
- [8] 蔡士铭,李月红,武向兰.维持性血液透析患者透析超滤率与透析前后生化指标变化率的相关性 [J].临床内科杂志,2020,37(10):699-702.
- [9] 游志清,金小岚.维生素 D 类似物的临床研究进展 [J].西南国防医药,2020,30(3):92-94.
- [10] Koc H, Hoser H, Akdag Y, et al. Treatment of secondary hyperparathyroidism with paricalcitol in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis in Turkey: an observational study [J]. Int Urol Nephrol, 2019, 51(7):1261-1270.

(收稿时间:2021-09-06)

(本文编辑:余晓曼)