

帕立骨化醇治疗维持性血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进的疗效

周玮玮 郭杰 王袆熙

摘要:目的:观察帕立骨化醇治疗维持行血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进的疗效。方法:分析 60 例血液透析 SHPT 患者的临床资料,按照治疗的差异进行分组,分为治疗组(帕立骨化醇)30 例,对照组(骨化三醇)30 例,比较两组的治疗效果。结果:治疗组总有效率 93.33% 显著高于对照组 73.33% 的总有效率($P < 0.05$);治疗后 12 周患者碱性磷酸酶水平无显著差异($P > 0.05$),治疗组血清钙水平较对照组上升不显著($P < 0.05$),治疗组血清磷水平较对照组有所下降($P < 0.05$)。结论:帕立骨化醇及骨化三醇都可降低 iPTH,但帕立骨化醇在疗效上更显著,较小程度影响血清钙磷水平,且骨化三醇可造成钙的显著升高,进一步加重相关并发症,临幊上治疗血液透析 SHPT 患者时可优先选用帕立骨化醇治疗。

关键词:继发性甲状旁腺功能亢进; 血液透析; 帕立骨化醇

慢性肾脏病(CKD)是全球范围内日益严峻的公共卫生问题,其病程呈进行性发展,当肾功能衰竭进入终末期(ESRD)时,维持性血液透析(MHD)成为患者维持生命的核心肾脏替代治疗方式。随着医疗技术的进步,患者生存周期显著延长,但并发症管理仍为临幊面临的重要挑战。继发性甲状旁腺功能亢进(SHPT)作为 MHD 患者最常见的并发症之一,其发生率高达 70% 以上,主要因肾脏滤过功能衰竭导致活性维生素 D 缺乏、钙磷代谢紊乱,进而引发甲状旁腺增生及甲状旁腺激素(PTH)过度分泌。长期失控的 SHPT 会导致肾性骨病、血管钙化、心血管事件风险升高,严重影响患者生活质量,增加病死率,已成为制约 MHD 患者预后改善的关键因素。目前,SHPT 的治疗以纠正钙磷代谢、抑制 PTH 过度分泌为核心目标。传统维生素 D 受体激动剂虽能一定程度抑制 PTH,但易引发高钙血症、高磷血症等不良反应,限制了其临幊应用。帕立骨化醇作为一种人工合成的选择性维生素 D 受体激动剂,与维生素 D 受体结合亲和力高,且对肠道钙磷吸收的影响较弱,在有效抑制 PTH 分泌的同时,能减少钙磷代谢紊乱相关不良反应,为 SHPT 的治疗提供了新的方向。基于此,本研究旨在系统观察帕立骨化醇治疗 MHD 患者继发性甲状旁腺功能亢进的临幊疗效,分析其对患者血清 PTH、钙、磷水平及不良反应发生率的影响,为临幊优化 SHPT 治疗方案、改善患者预后提供可靠的循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 诊断标准:选取自 2022 年 1 月至 2023 年 5 月在喀什地区第二人民医院肾病科门诊及住院的维持性血液透析合并 SHPT 患者。

1.2 纳入标准: (1) ESRD 患者且接受血液透析治疗 >3 个月; (2) 年龄在 18(含)岁至 65(含)岁之间,不限男女; (3) iPTH > 600 pg/ml 且合并骨痛的 SHPT 患者; (4) 血钙 < 2.5 mmol/l; (5) 所有患者经历 2 周洗脱期; (6) 能够积极配合完成本研究并签署知情同意书

1.3 排除标准: (1) 合并甲状旁腺腺瘤、原发性甲状旁腺功能亢进者; (2) 患有重度心肺功能不全、肝功能衰竭或血液系统等严重原发性内科疾病; (3) 属于严重过敏体质; (4) 合并精神类疾病、神经官能症或存在明显认知功能障碍、智力低下,以致无法正常沟通交流; (5) 正处于妊娠期、哺乳期或月经期的女性。

1.4 研究方法

基础治疗: (1) 饮食管理: 两组患者均接受低盐、低磷及低脂饮食指导; (2) 血液透析安排: 所有患者采用统一的透析方案,即每周进行 1 次高通量血液透析和 2 次低通量血液透析,每次治疗时间 4 小时,血流量控制在 200~250 ml/min,透析液流速设定为 500 ml/min,透析液钙离子浓度为 1.25 mmol/L。

对照组治疗方案: 口服骨化三醇胶丸,每次 2 μg,每

周两次, 疗程共 12 周。剂量调整原则如下: 如治疗 4 周后全段甲状旁腺激素 (iPTH) 未见明显降低, 则将骨化三醇周剂量增加 25%~50%; 若 iPTH 降至目标范围, 则将剂量减少 25%~50%, 并依据 iPTH 水平动态调整, 以维持 iPTH 处于目标区间。

治疗组治疗方案: 于透析时静脉注射帕立骨化醇注射液, 每次 5 μg , 每周三次, 疗程共计 12 周。剂量调整依据患者 iPTH 较基线变化而定: ① iPTH 上升或降幅未达 30% 时, 增加 2.0 μg ; ② iPTH 降幅介于 30%~60% 时, 维持原剂量; ③ iPTH 降幅超过 60% 或 iPTH 低于 60 pg/ml 时, 减少 1 μg 。

1.5 观察指标及评价方法

临床疗效指标检测: (1) 两组患者分别于治疗前、治疗后 4、8、12 周抽取空腹静脉血, 检测血钙、血磷、甲状旁腺激素及碱性磷酸酶水平; (2) 甲状旁腺超声检测: 两组患者分别于治疗前、治疗 12 周超声下观察甲状旁腺数目、形态、位置、大小、回声及内部血流情况; (3) 骨痛情况评估: 两组患者分别于治疗前、治疗 12 周采用视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 评估骨痛情况。两组患者分别于治疗前、治疗后 4、8、12 周抽取空腹静脉血, 血细胞分析仪、全自动生化仪检测检测血常规、肝功能, 评价安全性。记录治疗期间患者的不良反应发生情况, 包括乏力、高钙血症、皮肤瘙痒发生率。

疗效判定标准如下: 显效: 患者相关症状及体征基本消失, 且甲状旁腺激素 (PTH) 水平较治疗前降低 70% 以上。有效: 甲状旁腺激素水平较治疗前下降 30% 至 70%。无效: 甲状旁腺激素水平下降幅度未达到 30%。总有效率以显效

与有效病例数之和占总病例数的百分比表示, 计算公式为:
总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 \times 100%。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例数或百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验, 两组间比较采用独立样本 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效比较

治疗组治疗总有效率显著高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者治疗效果比较

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	30	23	5	2	28 (93.33)
对照组	30	14	8	8	22 (73.33)
X ²					6.481
p					0.012

2.2 血清指标

治疗前治疗组与对照组在血清钙、磷、碱性磷酸酶水平无差异 ($P > 0.05$); 治疗后第 4 周两组在血清钙、磷、碱性磷酸酶水平无差异 ($P > 0.05$); 治疗后第 8 周两组在血清钙、碱性磷酸酶水平无差异 ($P > 0.05$), 治疗组较对照组血清磷水平有所下降 ($P < 0.05$); 治疗后第 12 周两组碱性磷酸酶水平无差异 ($P > 0.05$), 治疗组血清钙水平较对照组上升不显著 ($P < 0.05$), 治疗组血清磷水平较对照组有所下降 ($P < 0.05$)。见表 2、表 3、表 4。

表 2 两组治疗前、后 (第 4 周、8 周、12 周) 血清钙比较

	前	4 周	8 周	12 周	F	P
治疗组	2.41 \pm 0.39	2.39 \pm 0.51	2.32 \pm 0.49	2.25 \pm 0.57	0.473	0.702
对照组	2.31 \pm 0.32	2.38 \pm 0.32	2.45 \pm 0.32	2.52 \pm 0.32	2.456	0.067
t	1.142	0.17	-1.175	-2.245		
p	0.258	0.886	0.245	0.029		

表 3 两组治疗前、后 (第 4 周、8 周、12 周) 血清磷比较

	前	4 周	8 周	12 周	F	P
治疗组	2.01 \pm 0.72	1.97 \pm 0.73	1.88 \pm 0.49	1.82 \pm 0.80	2.787	0.044
对照组	2.29 \pm 0.56	2.21 \pm 0.51	2.19 \pm 0.23	2.14 \pm 0.56	0.782	0.506
t	-1.672	-1.351	-2.312	-2.815		
p	0.100	0.222	0.003	0.000		

表 4 两组治疗前、后 (第 4 周、8 周、12 周) 血清碱性磷酸酶比较

	前	4 周	8 周	12 周	F	P
治疗组	129.93 ± 45.89	127.33 ± 40.11	118.41 ± 36.23	111.52 ± 37.78	1.264	0.29
对照组	132.97 ± 36.62	136.97 ± 31.56	127.95 ± 29.98	118.12 ± 35.24	1.348	0.262
t	-0.283	-0.901	-0.887	-0.378		
p	0.778	0.189	0.206	0.701		

3 讨论

传统活性维生素 D (骨化三醇) 虽然能有效降低 PTH, 但常常会造成高钙、高磷、钙磷乘积升高, 进一步加重血管钙化, 增加 CKD 患者死亡率。而新型活性维生素 D (帕立骨化醇) 能选择性增加维生素 D 受体在甲状旁腺中的表达, 而不增加维生素 D 受体在肠道中的表达, 研究表明, 对于终末期肾脏病伴继发性甲状旁腺功能亢进的患者, 帕立骨化醇可有效降低甲状旁腺激素水平, 并且不增加高钙血症、高磷血症和心血管疾病等不良事件的发生率, 比骨化三醇更具优势^[3]。同时帕立骨化醇在对于快速降低 PTH 有着优于骨化三醇的效果^[4]。对于维持性血液透析 SHPT 患者, 帕立骨化醇能够显著降低患者骨痛水平^[5]。帕立骨化醇降低 PTH 较稳定, 研究表明, 使用帕立骨化醇可至少降低 PTH 基线水平的 50%, 进而达到理想的推荐范围 (150–300 pg/ml) 长达 18 周^[6]。若 PTH 控制不理想, 可增加死亡率, 研究表明, 在 300–450 pg/ml 之间 PTH 血清水平与死亡率呈 U 型曲线^[7]。骨化三醇较容易出现高钙, 从而造成心血管钙化等副作用。而接受帕立骨化醇治疗的 CKD 患者并没有增加心血管系统副作用的风险^[8]。

低骨量在血液透析患者中是冠脉钙化的重要危险因素, 而这个危险因素取决于患者的年龄、透析龄^[9]。高 PTH 水平是导致原发性骨质疏松症发生的主要危险因素。因此, 在骨质疏松症的诊断和治疗过程中, 临床应关注 PTH 水平并采取相应的治疗措施^[10]。血液透析并继发性甲状旁腺功能亢进的患者, 加用帕立骨化醇, 可显著提高总有效率, 改善血液指标水平, 缩小甲状旁腺体积, 且具较高安全性^[11]。钙磷代谢紊乱、PTH 上调均对患者心脏结构及功能产生影响, 是引起左室肥厚的重要原因, 为降低维持性血液透析患者左室肥厚发生风险, 必须重视钙磷代谢的纠正^[12]。CKD – MBD 被认为是一种系统性疾病, 与骨折、心血管疾病和死亡率关系密切, 骨质疏松症及骨折是一种复杂的多因素疾病, 在未发生骨折之前, 可无任何症状, 所以必须把优化

CKD 患者骨骼健康问题放在首位, 在骨折发生之前准确地识别这种“高风险”^[13]。

本研究结果显示, 帕立骨化醇及骨化三醇都可降低 iPTH, 但帕立骨化醇在疗效上更显著, 较小程度影响血清钙磷水平, 且骨化三醇可造成钙的显著升高, 进一步加重相关并发症。综上所述, 临幊上治疗血液透析 SHPT 患者时可优先选用帕立骨化醇治疗, PTH 的降低可减少骨痛、骨骼畸形的可能, 改善患者血管钙化、心脏结构, 从而提高 CKD 患者生存质量, 更好地回归社会。

参考文献:

- [1] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey [J]. Lancet, 2012, 379(9818):815–822.
- [2] 重磅! 2020 年度中国大陆血液透析统计数据报告, 登记血透患者近 70 万人 [OL]. 2021. http://k.sina.com.cn/article_5828315414_15b65091601900xn10.html.
- [3] 王喆, 姜埃利. 帕立骨化醇对血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进疗效的 Meta 分析 [J]. 中国血液净化, 2014, 13(3):129–133.
- [4] Liu Y, Liu LY, Jia Y, Wu MY, Sun YY, Ma FZ. Efficacy and safety of paricalcitol in patients undergoing hemodialysis: a meta-analysis. Drug Des Devel Ther. 2019 Mar 28;13:999–1009.
- [5] Chen X, Zhao F, Pan WJ, Di JM, Xie WN, Yuan L, Liu Z. Paricalcitol in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism and its potential benefits. World J Clin Cases. 2021 Nov 26;9(33):10172–10179. doi: 10.12998/wjcc.v9.i33.10172. PMID: 34904087; PMCID: PMC8638032.
- [6] Stuart M. Sprague, Francisco Llach, Michael Amdahl, et al. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism [J]. Kidney International, 2003, 63:1483–1490.
- [7] Issa Al Salmi, Brian Bieber, Mona Al Rukhaimi, et al. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism [J]. Kidney International, 2003, 63:1483–1490.

al.Parathyroid Hormone Serum Levels and Mortality among Hemodialysis Patients in the Gulf Cooperation Council Countries: Results from the DOPPS (2012 – 2018) [J].KIDNEY360,2020,1: 1083 – 1090.

[8]Jun Cheng, Wen Zhang, Xiaohui Zhang,et al.Efficacy and Safety of Paricalcitol Therapy for Chronic Kidney Disease: A Meta–Analysis[J].Clin J Am Soc Nephrol 2012,7: 391 – 400.

[9]Teresa Adragao,Johann Herberth,Marie–Claude Monier–Faugere,et al.Low Bone Volume—A Risk Factor for Coronary Calcifications in Hemodialysis Patients [J].Clin J Am Soc Nephrol 2009, 4: 450 – 455.

[10]Ali ET, Mohammed AN, Khudairi AS, Sulaiman GM, Mohammed HA, Abomughayedh AM, Abomughaid MM. The Extensive Study of Magnesium Deficiency, 25–(OH) Vitamin D3,

Inflammatory Markers, and Parathyroid Hormone in Relation to Bone Mineral Density in Iraqi Osteoporosis Patients: A Cross–Sectional Study. Health Sci Rep. 2025 Apr 9;8(4):e70641.

[11] 周妍 . 两药联用治疗血液透析继发性甲状旁腺功能亢进的临床研究 [J]. 当代医学 ,2019,25(15):156–157.

[12] 杨军, 曾建 . 维持性血液透析患者血清钙磷及 PTH 水平与心脏结构功能的相关性 [J]. 中国临床研究 , 2019,32(4):527–530.

[13]Henry N, Hildebrand S, Cunningham J. Management of osteoporosis in chronic kidney disease. Clin Kidney J. 2025 Jul 16;18(10):sfaf228. doi: 10.1093/ckj/sfaf228. PMID: 41104260; PMCID: PMC12525161.

作者简介: 周玮玮 (1990.12—), 男, 本科, 住院医师, 研究方向: 慢性肾脏病, 血液透析。