

帕立骨化醇联合左卡尼汀治疗维持性血液透析继发性甲状旁腺功能亢进的临床研究

张晓琴, 童海香

(永登县人民医院内分泌肾病科, 兰州 730300)

【摘要】目的 探讨帕立骨化醇联合左卡尼汀治疗维持性血液透析继发性甲状旁腺功能亢进患者的疗效。**方法** 回顾性选取收治的 135 例维持性血液透析继发性甲状旁腺功能亢进患者, 根据治疗方案将其分为对照组和观察组, 对照组 65 例接受左卡尼汀治疗, 观察组 70 例接受帕立骨化醇联合左卡尼汀治疗。比较两组临床疗效、血全段甲状旁腺素(iPTH)、血钙、血磷、碱性磷酸酶(AKP)和炎症因子水平及不良反应发生率。**结果** 观察组临床疗效优于对照组(91.43% vs. 75.38%) ($P < 0.05$); 观察组治疗后血钙水平明显高于对照组, 血磷、AKP、iPTH 水平均明显低于对照组($P < 0.05$); 观察组治疗后血清 CRP、PCT 水平均明显低于对照组($P < 0.05$); 两组治疗期间不良反应发生率比较无明显差异(15.71% vs. 12.31%) ($P > 0.05$)。**结论** 帕立骨化醇联合左卡尼汀治疗维持性血液透析继发性甲状旁腺功能亢进患者效果显著, 能有效改善 iPTH 等生化指标水平, 具有较高的安全性。

【关键词】 血液透析; 继发性甲状旁腺功能亢进; 帕立骨化醇; 左卡尼汀; 临床疗效

Effect of paricalcitol combined with L-carnitine in the treatment of secondary hyperparathyroidism in maintenance hemodialysis patients ZHANG Xiao-qin, TONG Hai-xiang. Endocrine nephropathy department, Yongdeng County People's Hospital, Lanzhou 730300, China.

【Abstract】Objective To investigate the effect of paricalcitol combined with L-carnitine in the treatment of secondary hyperparathyroidism in maintenance hemodialysis patients.**Methods** 135 patients with secondary hyperparathyroidism treated by maintenance hemodialysis in our hospital were selected retrospectively. According to the treatment scheme, they were divided into control group and observation group. 65 cases in the control group were treated with L-carnitine, and 70 cases in the observation group were treated with paricalcitol combined with L-carnitine. The clinical efficacy, the levels of whole blood parathyroid hormone (iPTH), blood calcium, blood phosphorus, alkaline phosphatase (AKP) and inflammatory factors and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups.**Results** The clinical efficacy of the observation group was significantly better than that of the control group (91.43% vs. 75.38%) ($P < 0.05$); The levels of blood calcium in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the levels of blood phosphorus, AKP and iPTH were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$); The levels of serum CRP and PCT in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$); There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups (15.71% vs. 12.31%) ($P > 0.05$).**Conclusion** Paricalcitol combined with L-carnitine in the treatment of maintenance hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism has significant effect, can effectively improve the level of iPTH and other biochemical indicators with high safety.

【Key words】 Hemodialysis; Secondary hyperparathyroidism; Paricalcitol; Levocarnitine; Clinical efficacy

随着医疗技术的不断进步, 血液透析治疗逐渐应用于临床, 对一些疾病的治疗起着积极作用, 尤其是终末期肾脏疾病^[1]。到目前为止, 全世界有 80% 以上的尿毒症患者依靠血液透析疗法维持生命, 随着透析技术的不断进步, 患者的生存时间相对延长, 但维持血液透析患者通常继发甲状旁腺功能亢进, 最主要的表现是钙磷代谢紊乱, 随着疾病发展还可表现为骨痛、血管钙化等, 可增加神经肌肉、心血管等疾病的发生风险, 严重影响其生存质量^[2]。故如何科学规范治疗该类患者成为临床研究重点。

本研究中, 笔者根据多年的临床经验, 对维持性血液透析继发性甲状旁腺功能亢进患者采用帕立骨化醇联合左卡尼汀治疗, 取得了满意的疗效, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性选取我院收治的 135 例维持性血液透析继发性甲状旁腺功能亢进患者, 选取时间 2015 年 4 月~2021 年 4 月。纳入标准: ①均符合维持性血液透析条件, 透析时间 ≥ 3 个月, 血

[3] 钱玉龙. 盐酸氟西汀联合经颅直流电刺激治疗抑郁症的干预效果[J]. 现代科学仪器, 2020 (6): 200-208.

[4] 倪晓金, 倪琴, 朱洁, 等. 阿戈美拉汀对抑郁症患者睡眠质量及血清褪黑素水平的影响[J]. 临床精神医学杂志, 2020, 30 (6): 411-413.

[5] 刘文杰, 张军亚. 艾司西酞普兰和氟西汀对抑郁症的疗效和认知改善情况对比[J]. 国际精神病学杂志, 2020, 47 (1): 78-79, 84.

[6] 黄同旭, 黄春梅, 韩付村, 等. 米氮平联合氟西汀治疗抑郁症的临床疗效及对患者 TNF- α 、IL-1 β 、IL-10 水平的影响[J]. 精神医学杂志, 2021, 34 (1): 43-46.

[7] 郭飞, 黄云慧, 杜爱玲, 等. 阿戈美拉汀治疗抑郁症伴睡眠障碍的疗效和安全性的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21 (2): 195-198, 203.

[8] 王艳艳, 曹威, 李庆丽, 等. 阿戈美拉汀联合解郁丸治疗对抑郁症患者炎症因子和脑源性神经营养因子的影响[J]. 中国慢性病预防与控制, 2020, 28 (1): 61-63.

[9] Marazziti D, Fagioli A, Catena -Dell' Osso M, et al. Inflammation,

serotonin and major depression[J]. Curr Drug Targets, 2013, 14 (5): 571-577.

[10] Bobińska K, Gaeccka E, Szemraj J, et al. Is there a link between TNF gene expression and cognitive deficits in depression[J]. Acta Biochim Pol, 2017, 64 (1): 65-73.

[11] Ishak WW, Collison K, Danovitch I, et al. Screening for depression in hospitalized medical patients[J]. J Hosp Med, 2017, 12 (2): 118-125.

[12] 杨伟毅, 邹慧莉, 胡晓辉. 氟西汀联合重复经颅磁刺激对急性脑卒中后抑郁患者的认知功能、神经功能及血清 BDNF、CRP 的影响[J]. 海南医学, 2020, 31 (8): 959-962.

[13] 郭飞, 黄云慧, 杜爱玲, 等. 阿戈美拉汀治疗抑郁症伴睡眠障碍的疗效和安全性的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21 (2): 195-198, 203.

[14] 李志文, 孟凡阳, 张海燕. 阿戈美拉汀与艾司西酞普兰治疗伴失眠抑郁症对照研究[J]. 中国处方药, 2019, 17 (5): 94-95.

[15] 郑育喜, 何思强, 陈海珠, 等. 阿戈美拉汀与氟西汀对首发抑郁症患者临床疗效及认知功能的影响[J]. 中外医学研究, 2020, 18 (9): 17-19.

液透析前血全段甲状旁腺素(iPTH)水平 ≥ 300 pg/ml; ②年龄在28~83岁之间; ③透析期间未出现血压过高或过低情况; ④透析期间未见大量蛋白尿; ⑤自愿参与本研究, 签署知情同意书, 程序符合药物临床试验质量管理规范要求。排除标准: ①年龄在28岁以下, 83岁以上者; ②未签署知情同意书或参加其它临床试验的患者; ③存在精神障碍, 治疗过程中无法配合诊疗患者; ④用药依从性差, 未配合完成治疗; ⑤预期生存时间 < 6 个月者; ⑥近2周内服用过维生素D及其他影响骨代谢药物者; ⑦合并全身感染、恶性肿瘤患者; ⑧自身免疫、血液系统疾病患者; ⑨原发性甲状旁腺功能亢进者; ⑩对本组药物成分过敏者; ⑪妊娠期、哺乳期女性。

根据治疗方案不同将135例维持性血液透析继发性甲状旁腺功能亢进患者分为对照组和观察组。对照组($n = 65$): 男39例, 女26例, 年龄28~83岁, 平均(52.17 \pm 6.27)岁; 血液透析时间: 4~32个月, 平均(16.84 \pm 4.21)个月; 病程2~15年, 平均(7.69 \pm 3.71)年; 原发疾病: 慢性肾盂肾炎29例, 高血压型肾病15例, 慢性肾小球肾炎18例, 其他3例。观察组($n = 70$): 男42例, 女28例, 年龄29~82岁, 平均(52.71 \pm 5.16)岁; 血液透析时间: 3.5~30个月, 平均(16.37 \pm 4.32)个月; 病程2.4~14年, 平均(7.71 \pm 3.73)年; 原发疾病: 慢性肾盂肾炎31例, 高血压型肾病16例, 慢性肾小球肾炎19例, 其他4例。两组基础资料比较相近($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 治疗方法

所有患者均采用德国生产的F80透析器行维持血液透析治疗, 超滤系数: 59 ml/(h·mmHg), 膜面积: 1.8 m²。根据患者具体病情, 透析3次/周, 透析时间4.0~4.5 h/次。对照组患者在透析结束后在透析通路静脉端给予20 ml生理盐水加左卡尼汀1.0 g(常州兰陵制药有限公司, 国药准字H20000543), 每周3次。观察组在对照组基础上另外在透析结束前30 min透析管路给药帕立骨化醇0.04 μ g/kg, 每周3次。两组患者均连续治疗3个月后进行复查。

1.3 生化指标及检测方法

采集所有患者用药前、治疗后清晨空腹静脉血5 ml, 置于离心半径为10 cm离心机, 转速3 500 r/min, 离心15 min, 得到血清保存待测。采用购自于美国Beckman公司DXC800全自动生化仪测定血钙、血磷、碱性磷酸酶(AKP)水平, 采用放射免疫分析法测定iPTH水平, 采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)水平, 试剂盒来源于南京森贝伽生物科技有限公司。

1.4 观察指标

表2 两组治疗前后血钙、血磷、AKP、iPTH水平比较($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	时间	血钙(mmol/L)	血磷(mmol/L)	AKP(U/L)	iPTH(ng/L)
对照组	65	治疗前	1.96 \pm 0.13	1.98 \pm 0.08	137.33 \pm 42.85	416.82 \pm 65.36
		治疗后	2.24 \pm 0.17 ^a	1.73 \pm 0.07 ^a	127.94 \pm 31.57 ^a	306.21 \pm 43.39 ^a
t值			5.143	3.017	7.247	26.475
P值			0.008	0.019	0.001	< 0.001
观察组	70	治疗前	1.94 \pm 0.14	1.99 \pm 0.08	137.91 \pm 43.87	417.84 \pm 65.34
		治疗后	2.65 \pm 0.18 ^{ab}	1.51 \pm 0.05	114.65 \pm 24.99 ^{ab}	234.63 \pm 25.35 ^{ab}
t值			4.542	3.102	8.719	14.839
P值			0.011	0.014	0.001	< 0.001

注: ^a与组内治疗前比较, $P < 0.05$; ^b与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

表4 两组不良反应比较[例(%)]

组别	例数	皮肤瘙痒	双下肢不适	头痛	骨痛	胃肠道不适	总不良反应
对照组	65	2(3.08)	2(3.08)	1(1.54)	2(3.08)	1(1.54)	8(12.31)
观察组	70	3(4.29)	2(2.86)	2(2.86)	1(1.43)	3(4.29)	11(15.71)

①比较两组临床疗效, 疗效判定^[3]: 显效: iPTH水平与治疗之前相比, 降低幅度 $\geq 75\%$, 血钙、磷等指标均显著改善; 有效: iPTH水平降低幅度在25%~75%之间, 血钙、磷等指标有所改善; 无效: iPTH水平降低幅度 $< 25\%$, 血钙、磷等指标无变化或加重。总有效率=(显效率+有效率)。②比较两组血钙、血磷、AKP、iPTH水平。③比较两组血清CRP、PCT水平。④比较两组治疗期间不良反应发生率。

1.5 统计学分析

采用SPSS 21.0软件对本次数据进行分析, 其中计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 采用t检验, 计数资料以例(%)表示, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 提示比较差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

观察组临床总有效率明显优于对照组(91.43% vs. 75.38%) ($\chi^2 = 4.472, P = 0.013 < 0.05$) (见表1)。

表1 两组临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	65	23(35.38)	26(40.00)	16(24.62)	49(75.38)
观察组	70	35(50.00)	29(41.43)	6(8.57)	64(91.43)

2.2 两组治疗前后血钙、血磷、AKP、iPTH水平比较

两组治疗后血钙水平均较治疗前显著升高, 血磷、AKP、iPTH水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$), 观察组治疗后血钙水平明显高于对照组, 血磷、AKP、iPTH水平明显低于对照组($P < 0.05$), 见表2。

2.3 两组血清CRP、PCT水平比较

两组治疗后血清CRP、PCT水平均较治疗前显著降低($P < 0.05$); 观察组治疗后血清CRP、PCT水平明显低于对照组($P < 0.05$), 见表3。

2.4 两组不良反应比较

两组治疗期间不良反应发生率比较无明显差异(15.71% vs.

表3 两组血清CRP、PCT水平比较($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	时间	PCT(ng/ml)	CRP(ng/L)
对照组	65	治疗前	3.43 \pm 0.53	11.85 \pm 2.06
		治疗后	1.69 \pm 0.34 ^a	8.18 \pm 1.73 ^a
t值			3.245	5.362
P值			0.013	0.007
观察组	70	治疗前	3.51 \pm 0.47	11.03 \pm 2.07
		治疗后	0.74 \pm 0.11 ^{ab}	6.53 \pm 1.06 ^{ab}
t值			8.083	6.157
P值			< 0.001	0.003

注: ^a与组内治疗前比较, $P < 0.05$; ^b与对照组治疗后比较, $P < 0.05$ 。

12.31%) ($\chi^2 = 1.176, P = 0.093 > 0.05$), 见表4。

3 讨论

血液透析是通过将体内血液引流至体外, 经一个由无数根空心纤维组成的透析器中, 血液与含机体浓度相似的电解质溶液(透析液)在一根根空心纤维内外, 通过弥散、超滤、吸附和对流原理进行物质交换, 清除体内的代谢废物、维持电解质和酸碱平衡的一种肾脏替代治疗方法, 是临床上急慢性肾功能衰竭患者常见治疗方法^[4-5]。近年来, 随着人口老龄化的加重及老年人相关疾病, 如糖尿病、高血压等疾病发生率升高, 急慢性肾功能衰竭新增病例逐年增加, 维持血液透析患者也越来越多, 该类患者成为临床研究的重点对象^[6-7]。继发性甲状旁腺功能亢进是维持血液透析患者常见的并发症之一, 且其发生率可随着肾功能逐渐降低而逐渐升高, 继发性甲状旁腺功能亢进一旦发生, 可导致机体多系统、多脏器衰竭, 增加死亡风险^[8-9]。故而, 合理有效的诊治维持性血液透析继发性甲状旁腺功能亢进患者对其预后转归极为重要。

左卡尼汀又被称为左旋肉碱, 是脂肪酸代谢的必需辅助因子, 左卡尼汀的主要生理功能是把长链脂肪酸从细胞质转运至线粒体内进行 β 氧化, 产生三磷酸腺苷, 在心肌和骨骼肌等组织的能量代谢中, 起着极其重要的作用^[10-11]。慢性肾脏病患者, 普遍存在左旋肉碱的缺乏, 由于血液透析可以清除左旋肉碱, 也就是左卡尼汀, 因此在血液透析患者中, 左旋肉碱的缺乏更为普遍。如果是透析患者, 缺乏左卡尼汀, 会有如下的临床表现^[12-13]: 由于脂肪酸代谢障碍, 细胞能量缺乏, 会导致骨骼肌病, 心肌病, 心律失常, 透析中低血压和肌肉痉挛, 透析后虚弱无力; 由于糖和蛋白利用增加, 合成代谢下降, 分解代谢增加, 会造成营养不良; 由于红细胞脆性上升, 红细胞寿命下降, 对促红素的敏感性下降, 会导致贫血有所加重^[14]。有文献报道^[15], 外源性补充左卡尼汀有助于缓解维持性血液透析患者上述一系列临床症状。

帕立骨化醇是一种人工合成的具有生物活性的维生素D类似物, 对骨化三醇侧链(D₂)和A环(19-nor)进行修饰^[16]。临床前研究及体外试验研究显示, 帕立骨化醇需通过与维生素D受体(VDR)结合, 引发维生素D反应通路的选择活化产生生物学作用^[17]。维生素D与帕立骨化醇可以通过抑制PTH的合成与分泌, 降低iPTH水平, 延长患者的生命周期, 在针对维持性血液透析患者进行治疗的过程中较骨化三醇有着十分明显的优势^[18-19]。

本研究中, 我们采用帕立骨化醇联合左卡尼汀治疗维持性血液透析继发性甲状旁腺功能亢进患者, 结果发现疗效明显优于单药治疗患者, 且治疗后血钙水平明显升高, 血磷、AKP、iPTH及炎症因子CRP、PCT水平均显著降低, 结果说明帕立骨化醇联合左卡尼汀治疗有助于提高维持性血液透析继发性甲状旁腺功能亢进患者钙的摄入量, 清除血磷, 降低iPTH水平, 并降低机体的炎症反应^[20]。另外, 观察组皮肤瘙、头痛等不良反应症状轻微, 未给予特殊处理自行好转, 其发生率与对照组相当, 结果说明联合治疗用药安全。

综上所述, 帕立骨化醇联合左卡尼汀治疗维持性血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进患者效果显著, 能有效改善iPTH等生化指标水平, 且具有较高的安全性。

参考文献

[1] 唐利, 张家丽, 廖常彬. 西那卡塞联合小剂量骨化三醇治疗维持性血液透析患者中重度继发性甲状旁腺功能亢进症的疗效观察[J]. 当代医学, 2019, 25(32): 20-23.

[2] Noe S, Oldenbuettel C, Heldwein S, et al. Secondary Hyperparathyroidism in HIV-Infected Patients in Central Europe[J]. Horm Metab Res, 2018, 50(4): 317-324.

[3] 齐雪婷, 马志刚, 卢守燕, 等. 西那卡塞联合骨化三醇对维持性血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进的疗效[J]. 临床荟萃, 2020, 35(4): 348-352.

[4] Assumpção LR, de Paula Ramos I, Nunes da Cunha G, et al. Refractory secondary hyperparathyroidism in waiting list for parathyroidectomy: who we should operate first in a quaternary hospital in Brazil regarding survival[J]. Ren Fail, 2019, 41(1): 183-189.

[5] Garcia-Montemayor V, S ú nchez-Agesta M, Ag ü era ML, et al. Influence of Pre-renal Transplant Secondary Hyperparathyroidism on Later Evolution After Transplantation[J]. Transplant Proc, 2019, 51(2): 344-349.

[6] 杜书同, 王自强, 马伟华, 等. 甲状旁腺切除术对伴有严重继发性甲状旁腺功能亢进的维持性血液透析患者睡眠质量的影响[J]. 临床荟萃, 2018, 33(3): 217-220.

[7] Wei Y, Peng LL, Zhao ZL, et al. Complications encountered in the treatment of primary and secondary hyperparathyroidism with microwave ablation—a retrospective study[J]. Int J Hyperthermia, 2019, 36(1): 1264-1271.

[8] Cunningham J, Block GA, Chertow GM, et al. Etelcalcetide Is Effective at All Levels of Severity of Secondary Hyperparathyroidism in Hemodialysis Patients[J]. Kidney International Reports, 2019, 4(7): 987-994.

[9] 夏雪影, 罗诗宏. 维持性血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进相关因素分析[J]. 慢性病学杂志, 2018, 19(4): 397-399.

[10] 李朝晖, 钟馨, 何桂芳, 等. 高通量血液透析联合左卡尼汀治疗对维持性血液透析患者生活质量和营养状况的影响[J]. 临床医学工程, 2019, 26(6): 813-814.

[11] 许建国, 赵红, 谢胜. 高通量透析联合左卡尼汀对血液透析患者微炎症状态的影响[J]. 中国急救医学, 2017, 37(22): 68-69.

[12] 张家隆, 张婷, 王永红. 左卡尼汀治疗维持性血液透析患者合并冠心病心律失常的临床效果观察[J]. 海峡药学, 2018, 30(6): 157-158.

[13] 林春妮. 促红素联合多糖铁复合物及左卡尼汀治疗维持性血液透析患者肾性贫血的临床价值[J]. 国际医药卫生导报, 2018, 24(8): 1236-1240.

[14] 许伟华. 高通量血液透析联合左卡尼汀治疗维持性血液透析患者贫血的效果探讨[J]. 中国实用医药, 2020, 15(23): 57-59.

[15] 孙金声. 左卡尼汀联合促红素治疗维持性血液透析患者肾性贫血的临床观察[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2018, 2(15): 39-40.

[16] 张雪琴, 庄晶, 王喻, 等. 帕立骨化醇和骨化三醇治疗血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进症的疗效比较[J]. 中华肾脏病杂志, 2018, 34(10): 778-780.

[17] 张雪琴, 庄晶, 王喻, 等. 帕立骨化醇和骨化三醇治疗血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进症的疗效比较[J]. 中华肾脏病杂志, 2018, 34(10): 778-780.

[18] 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.

[19] 程亚芬, 孙丹妮, 许辉, 等. 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观察[J]. 国际泌尿系统杂志, 2020, 40(3): 402-406.

[20] 云扬, 张晨, 刘乃全, 等. 帕立骨化醇对维持性血液透析患者炎症状态及氧化应激的影响[J]. 中国血液净化, 2018, 17(10): 677-681.