

阿法骨化醇联合复方 α 酮酸片治疗肾性继发性甲状旁腺功能亢进症的临床研究

滕玲¹, 朱长松¹, 范昊¹, 李婷婷²

1. 宣城市中心医院 肾内科, 安徽 宣城 242000

2. 宣城市中心医院 血透室, 安徽 宣城 242000

摘要: 目的 探讨阿法骨化醇联合复方 α 酮酸片治疗肾性继发性甲状旁腺功能亢进症的临床研究。方法 选择 2019 年 7 月—2021 年 12 月在宣城市中心医院治疗的 90 例患者, 随机分对照组 (45 例) 和治疗组 (45 例)。对照组患者随餐口服复方 α 酮酸片, 6 片/次, 3 次/d。治疗组在对照组的基础上口服阿法骨化醇软胶囊, 0.5 μ g/次, 1 次/d。两组治疗 5 周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者症状改善时间, 血钙和血磷水平, 甲状腺激素游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3)、游离甲状腺素 (FT4) 和促甲状腺素 (TSH) 水平, 血清因子甲状旁腺激素 (PTH)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 和 C 反应蛋白 (CRP) 水平, 及不良反应情况。结果 治疗后, 治疗组临床有效率为 97.78%, 明显高于对照组的 80.00% ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组骨骼疼痛、四肢肌力减弱、皮肤瘙痒等症状改善时间均早于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血钙明显升高, 而血磷、钙磷乘积指标明显降低 ($P < 0.05$); 且治疗组的血钙指标高于对照组, 血磷、钙磷乘积指标均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 FT3、FT4 水平明显降低, 而 TSH 水平明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组甲状腺激素水平明显好于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清因子 IL-6、PTH、TNF- α 、CRP 水平明显下降 ($P < 0.05$), 且治疗组明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗期间, 治疗组不良反应率 (6.67%) 明显低于对照组 15.56% ($P < 0.05$)。结论 阿法骨化醇软胶囊联合复方 α 酮酸片治疗肾性继发性甲状旁腺功能亢进症效果确切, 能有效改善临床症状, 可调节肾功能, 纠正患者甲状旁腺激素, 安全有效。

关键词: 复方 α 酮酸片; 阿法骨化醇软胶囊; 肾性继发性甲状旁腺功能亢进症; 血钙; 血磷; 游离三碘甲状腺原氨酸; 游离甲状腺素; 促甲状腺素; 甲状旁腺激素

中图分类号: R976 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)09-2054-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.09.027

Clinical study on alfacalcidol combined with Compound α -Ketoacid Tablets in treatment of renal secondary hyperparathyroidism

TENG Ling¹, ZHU Chang-song¹, FAN Hao¹, LI Ting-ting²

1. Department of Nephrology, Xuancheng City Central Hospital, Xuancheng 242000, China

2. Hemodialysis Room, Xuancheng City Central Hospital, Xuancheng 242000, China

Abstract: Objective To study the clinical effect of alfacalcidol combined with Compound α -Ketoacid Tablets in treatment of renal secondary hyperparathyroidism. **Methods** Patients (90 cases) with renal secondary hyperparathyroidism in Xuancheng City Central Hospital from July 2019 to December 2021 were randomly divided into control (45 cases) and treatment (45 cases) group. Patients in the control group were *po* administered with Compound α -Ketoacid Tablets, 6 tablets/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Alfacalcidol soft Capsules on the basis of the control group, 0.5 μ g/time, once daily. Patients in two groups were treated for 5 weeks. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the improvement time of symptoms, the levels of blood calcium, blood phosphorus and calcium phosphorus product, FT3, FT4 and TSH, the levels of IL-6, PTH, TNF- α and CRP, and the adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** The effective rate of the treatment group was 97.78%, which was higher than that of the control group (80.03%, $P < 0.05$). After treatment, the improvement time of bone pain, weakening of muscle strength of extremities and skin pruritus in the treatment group was earlier than that in the control group ($P <$

收稿日期: 2022-05-18

基金项目: 慢病防治联合基金立项项目 (MBLHJJ202008)

作者简介: 滕玲, 女, 主治医师, 本科, 研究方向为临床肾内科。E-mail: tengling20@163.com

0.05)。After treatment, blood calcium was significantly increased, while blood phosphorus and calcium-phosphorus product were significantly decreased in two groups ($P < 0.05$), and these indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of FT3 and FT4 in two groups were significantly decreased, while the level of TSH were significantly increased ($P < 0.05$), and the level of thyroid hormone in the treatment group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum factors IL-6, PTH, TNF- α and CRP in two groups were significantly decreased, and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the adverse reaction rate in the treatment group (6.67%) was significantly lower than that in the control group (15.56%) ($P < 0.05$).

Conclusion Alfacalcidol combined with Compound α -Ketoacid Tablets are effective in the treatment of clinical symptoms, can regulate renal function and correct parathyroid hormone, which is safe and effective.

Key words: Compound α -Ketoacid Tablets; Alfacalcidol soft Capsules; renal secondary hyperparathyroidism; blood calcium; blood phosphorus; FT3; FT4; TSH; PTH

终末期肾病可发生继发性甲状旁腺功能亢进, 该病是由多种因素引起的, 可引起骨矿物质代谢紊乱^[1]。临床表现为骨关节疼痛、肌无力、骨骼畸形, 同时可伴有皮肤瘙痒、神经系统损害、心血管系统疾病等^[2]。终末期肾病是维持性血液透析患者的重要并发症, 可引起骨病及血管钙化, 导致心血管事件高发, 并严重影响患者的生存质量^[3]。终末期肾病发病机制复杂, 随着肾功能下降, 肾脏磷排泄能力的降低, 导致血清磷的短暂增加, 升高的血磷与血清钙离子结合导致血钙水平下降, 促使甲状旁腺激素合成增加, 甲状旁腺激素刺激活性维生素 D 合成, 进而促进肠道对钙和磷的吸收^[4]。复方 α 酮酸片可通过改善负氮平衡, 增强肾小管转运功能, 从而达到保护肾功能的作用^[5]。阿法骨化醇软胶囊是 1α -羟基维生素 D₃, 可以更有效地抑制炎症因子的释放, 阻断炎症反应和抗纤维化, 从而更好地保护肾功能^[6]。因此, 本研究目的是探讨阿法骨化醇联合复方 α 酮酸片治疗肾性继发性甲状旁腺功能亢进症的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2019 年 7 月—2021 年 12 月宣城市中心医院收治的 90 例患者, 其中男性 47 例, 女性 43 例; 年龄 33~78 岁, 平均年龄 (55.47 ± 1.40) 岁; 病程 1~7 年, 平均病程 (4.18 ± 0.61) 年。

纳入标准: 符合《慢性肾脏病继发性甲状旁腺功能亢进的诊断》^[7]中诊断标准; 患者本人及家属同意签订知情书。排除标准: 心、肝、肺等脏器严重疾病者; 有药物过敏史者; 患有血液性疾病者; 患有肾移植的患者; 精神性疾病者。

1.2 药物

复方 α 酮酸片由北京康而福药业有限责任公司

生产, 规格 0.63 g/片, 产品批号 201905028、202010005。阿法骨化醇软胶囊由 Teva Pharmaceutical Industries Ltd. 生产, 规格 0.25 μ g/粒, 产品批号 201906002、202011024。

1.3 分组及治疗方法

90 例患者随机分对照组 (45 例) 和治疗组 (45 例), 其中对照组男 23 例, 女 22 例; 年龄 33~75 岁, 平均年龄 (54.07 ± 1.45) 岁; 病程 1~5 年, 平均病程 (3.11 ± 0.71) 年。治疗组男 24 例, 女 21 例; 年龄 35~78 岁, 平均年龄 (56.50 ± 1.37) 岁; 病程 3~7 年, 平均病程 (5.02 ± 0.61) 年。两组资料对比差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组患者随餐口服复方 α 酮酸片, 6 片/次, 3 次/d。治疗组患者在对照组的基础上口服阿法骨化醇软胶囊, 0.5 μ g/次, 1 次/d。两组服药 5 周后观察治疗效果。

1.4 疗效评价标准^[8]

显效: 患者症状基本消失, 甲状旁腺激素、血钙、血磷水平恢复正常; 有效: 症状有所改善, 甲状旁腺激素、血钙、血磷水平显著恢复; 无效: 上述指标未见改变, 甚者病情加重。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状改善时间情况 治疗期间, 记录患者出现的骨骼疼痛、四肢肌力减弱、皮肤瘙痒等临床症状改善情况, 同时记录相应改善时间。

1.5.2 血钙、血磷及甲状腺激素水平 治疗前后, 采集患者空腹静脉血 3 mL, 采用全自动生化仪检测, 对血钙、血磷、游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3)、游离甲状腺素 (FT4)、促甲状腺素 (TSH) 水平指标进行测定, 严格执行试剂盒标准进行。

1.5.3 血清因子 患者早晨抽取上肢静脉血 5 mL,

分离出上层血清，并于冰箱-50℃保存，对甲状旁腺激素（PTH）、肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）、白细胞介素-6（IL-6）、C 反应蛋白（CRP）水平采用酶联免疫吸附法检测，按试剂盒标准操作。

1.6 不良反应

治疗期间，比较患者因药物而发生的恶心呕吐、肌肉酸痛、胃肠不适、食欲减退等不良反应。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件处理，计数资料用 χ^2 检验，以百分比表示；IL-6、PTH、TNF- α 、CRP 等计量资料用 t 检验，以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组疗效结果比较

治疗后，对照组显效 23 例，有效 13 例，无效 9 例；治疗组显效 37 例，有效 7 例，无效 1 例；治疗组临床有效率为 97.78%，明显高于对照组（80.00%， $P < 0.05$ ），见表 1。

2.2 两组症状改善时间比较

通过观察症状改善发现，治疗组临床症状中骨骼疼痛、四肢肌力减弱、皮肤瘙痒等症状改善时间

均早于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 2。

2.3 两组血钙、血磷指标比较

治疗后，两组的血钙明显升高，而血磷、钙磷乘积指标明显降低（ $P < 0.05$ ）；且治疗组的血钙指标高于对照组，而血磷、钙磷乘积指标均明显低于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 3。

2.4 两组甲状腺激素水平比较

治疗后，两组 FT3、FT4 水平均明显降低，而 TSH 水平明显升高（ $P < 0.05$ ），且治疗组甲状腺激素水平明显好于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 4。

2.5 两组患者血清因子水平比较

治疗后，两组患者血清因子 IL-6、PTH、TNF- α 、CRP 水平明显下降，且治疗组患者 IL-6、PTH、TNF- α 、CRP 水平均明显低于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 5。

2.6 两组药物不良反应比较

治疗期间，对照组恶心呕吐 2 例，肌肉酸痛 1 例，胃肠不适 2 例，食欲减退 2 例；治疗组恶心呕吐 1 例，肌肉酸痛 0 例，胃肠不适 1 例，食欲减退 1 例；治疗组不良反应率（6.67%）明显低于对照组 15.56%（ $P < 0.05$ ），见表 6。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	45	23	13	9	80.00
治疗	45	37	7	1	97.78*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症状改善时间对比（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 2 Comparison on improvement time of symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	骨骼疼痛/周	四肢肌力减弱/周	皮肤瘙痒/周
对照	45	3.61 $\pm$ 0.83	4.61 $\pm$ 0.24	3.84 $\pm$ 0.46
治疗	45	1.87 $\pm$ 0.71*	3.52 $\pm$ 0.16*	2.43 $\pm$ 0.32*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组血钙、血磷、钙磷乘积比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 3 Comparison on blood calcium, blood phosphorus and calcium phosphorus product between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	血钙/(mmol·L ⁻¹)	血磷/(mmol·L ⁻¹)	钙磷乘积/(mmol·L ⁻¹)
对照	45	治疗前	1.53 $\pm$ 0.26	2.79 $\pm$ 0.52	4.39 $\pm$ 0.38
		治疗后	1.99 $\pm$ 0.28*	2.18 $\pm$ 0.37*	3.75 $\pm$ 0.27*
治疗	45	治疗前	1.58 $\pm$ 0.22	2.81 $\pm$ 0.53	4.40 $\pm$ 0.32
		治疗后	2.57 $\pm$ 0.31* [▲]	1.55 $\pm$ 0.20* [▲]	2.64 $\pm$ 0.21* [▲]

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：[▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组 FT3、FT4、TSH 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on the levels of FT3, FT4, TSH between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FT3/(pmol·L ⁻¹)	FT4/(pmol·L ⁻¹)	TSH/(mU·L ⁻¹)
对照	45	治疗前	19.76 ± 6.54	57.78 ± 13.47	0.06 ± 0.02
		治疗后	9.83 ± 2.86*	34.53 ± 9.51*	1.18 ± 0.23*
治疗	45	治疗前	19.68 ± 6.49	57.92 ± 13.28	0.08 ± 0.03
		治疗后	6.62 ± 0.32*▲	16.29 ± 3.43*▲	2.36 ± 0.57*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 5 两组血清因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on serum factor level between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-6/(ng·L ⁻¹)	PTH/(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)
对照	45	治疗前	46.27 ± 6.54	156.38 ± 13.43	65.37 ± 11.06	13.15 ± 3.46
		治疗后	37.15 ± 3.26*	143.71 ± 11.25*	38.41 ± 9.14*	9.37 ± 2.26*
治疗	45	治疗前	47.11 ± 6.10	156.41 ± 13.26	64.21 ± 10.24	13.17 ± 0.28
		治疗后	28.32 ± 2.54*▲	119.15 ± 10.54*▲	21.35 ± 4.14*▲	5.31 ± 2.05*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 6 两组不良反应率比较

Table 6 Comparison on adverse reaction rate between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例	肌肉酸痛/例	胃肠不适/例	食欲减退/例	总发生率/%
对照	45	2	1	2	2	15.56
治疗	45	1	0	1	1	6.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

继发性甲状旁腺功能亢进是终末期肾病患者常见的并发症,在该病的早期即可出现并贯穿于肾功能持续下降的疾病进程^[9]。该病不仅可以导致骨骼的严重损害,还可以引起贫血,神经系统损害及心血管疾病等全身病变,故及早治疗可明显改善慢性肾脏病患者的生存质量和预后^[10]。另一重要因素血清磷是影响变化,可导致高磷、低钙、PTH 高血症,引起软组织钙化,累及肺脏、心脏、血管等重要脏器^[10]。临床资料显示,PTH 高的患者总死亡率及心血管疾病死亡率都明显升高,其该病的早期磷潴留引起血清磷一过性增高,导致血清离子钙水平降低,从而刺激甲状旁腺活性增高,分泌更多的 PTH^[11]。而持续的高血磷症,则可直接促进甲状旁腺组织增生,并通过稳定 PTH 水平,进而可促进持续的高血磷还会抑制肾脏氧化酶的活性,可拮抗维生素 D 对 PTH 的抑制作用^[12]。复方 α 酮酸片为复方制剂,在

体内可转化为多种人体所需的氨基酸,防止低蛋白饮食对患者造成营养不良,以增强肾小管功能的能力^[13]。阿法骨化醇软胶囊可以抑制患者肾脏内足细胞以及系膜细胞,以致使调节肾素-血管紧张素系统的激活,进而抑制炎性细胞和系膜细胞增殖、活化,对肾小球产生保护作用^[14]。

本研究结果显示,治疗组临床症状中骨骼疼痛、四肢肌力减弱、皮肤瘙痒等症状改善时间均低于对照组。说明阿法骨化醇联合复方 α 酮酸片一同治疗,可较好的改善患者的相关症状,使患者的整体机能得以有效恢复。本研究结果显示,治疗组治疗后的血钙指标高于对照组;治疗组治疗后的血磷、钙磷乘积指标均低于对照组;治疗组治疗后的 FT3、FT4 水平均低于对照组;治疗组治疗后的 TSH 水平高于对照组;治疗组治疗后的 IL-6、PTH、TNF- α 、CRP 水平均低于对照组。说明上述两种药物联合治疗效率较高,可以有效调节机体内部的血钙、血磷及

甲状旁腺激素水平,更加恢复患者的甲状腺功能的能力,从而使患者的炎症反应降低,使患者疾病恢复加快^[15]。其中 IL-6 是重要炎症反应介质,水平升高与肾性骨病有一定关系,并刺激破骨细胞生成和骨的重吸收加重病情^[16]。TNF- α 是一种多肽激素,肾功能衰竭可导致其在血中蓄积使其 TNF- α 水平升高,进而使病情增加。CRP 是微炎症状态因子,肾衰竭清除炎症因子能力下降,导致毒素及炎症反应加重,促进 CRP 水平增高,加速肾小球细胞的纤维化^[17]。

综上所述,阿法骨化醇联合复方 α 酮酸片治疗肾性继发性甲状旁腺功能亢进症效果确切,能有效改善临床症状,可调节肾功能,并能纠正患者甲状旁腺激素,从而降低炎症因子反应,且安全有效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 马晓莉,孙雪峰,丁巍,等.继发性甲状旁腺功能亢进症对肾性贫血的影响[J].军事医学,2011,35(3):211-213.
- [2] 刘孝琴,徐辉,于晶.肾性贫血继发性甲状旁腺功能亢进症 40 例临床分析[J].牡丹江医学院学报,2012,33(1):38-39.
- [3] 王晓禾,郝丽,季蓉,等.肾性继发性甲状旁腺功能亢进症患者甲状旁腺增生类型与认知功能的相关性[J].中国医科大学学报,2018,47(11):993-998.
- [4] 刘红.慢性肾衰继发性甲状旁腺功能亢进的治疗进展[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2001,10(3):257-260.
- [5] 李名波,袁海成,孙智梅.低蛋白饮食联合复方 α -酮酸片治疗慢性肾脏病继发性甲状旁腺功能亢进患者疗效分析[J].疑难病杂志,2013,12(2):138-140.
- [6] 张波,杨红,范文奎,招敏仪.阿法骨化醇联合碳酸钙片治疗慢性肾衰继发性甲状旁腺功能亢进的疗效观察[J].中国药房,2005,16(14):1086-1088.
- [7] 李寒,王世相.慢性肾脏病继发性甲状旁腺功能亢进的诊断[J].临床内科杂志,2012,29(5):293-295.
- [8] 蒋季杰,范亚平.现代肾病学[M].北京:人民军医出版社,2001:621-630.
- [9] 詹亚丽,王晓禾,王德光,等.肾性继发性甲状旁腺功能亢进患者甲状旁腺病理类型与临床的相关性[J].中华肾脏病杂志,2018,34(3):179-184.
- [10] 刁宗礼,刘莎,郭王,等.慢性肾脏病继发性甲状旁腺功能亢进的发病机制研究进展[J].现代生物医学进展,2015,15(31):6186-6189.
- [11] 梅长林.慢性肾功能衰竭甲状旁腺功能亢进的发病机理及治疗现状[J].中华医学信息导报,2000(4):3.
- [12] 顾波,路建饶.慢性肾疾病继发性甲状旁腺功能亢进的治疗现状及研究[J].医学综述,2008,14(12):1826-1828.
- [13] 高世平,赖娅芳.复方 α -酮酸片配合低蛋白饮食对慢性肾功能衰竭合并甲状旁腺功能亢进症患者的影响[J].疑难病杂志,2012,11(10):789-790.
- [14] 王俊霞,肖雄木,李国辉.阿法骨化醇冲击治疗对继发性甲状旁腺功能亢进症患者生活质量的影响[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2012,5(4):259-263.
- [15] 刘明媛,袁伟杰.继发性甲状旁腺功能亢进症及钙磷代谢异常对维持性血液透析患者残余肾功能的影响[J].中国血液净化,2004,3(9):471-473.
- [16] 季军捷,李晓娣,袁著忻,等.肾病综合征患儿 PBMC 中 IL-1 β mRNA 和 IL-6 mRNA 的检测及其临床意义[J].上海医学检验杂志,1999,14(3):160.
- [17] 李春仙,史训忠.2 型糖尿病肾病患者血 D-二聚体、纤维蛋白原、C 反应蛋白水平的临床意义[J].检验医学,2010,25(2):107-109.

[责任编辑 金玉洁]