

# 阿法骨化醇治疗需血液透析的乙肝患者继发性甲状旁腺功能亢进的临床研究

徐晓燕 黄文 叶菡洋 赵艳玲 金领微

血液透析是慢性肾功能衰竭患者肾脏功能替代治疗的主要方式之一，可有效提高终末期肾病患者的生存率，但也常导致患者合并发生继发性甲状旁腺功能亢进症（secondary hyperparathyroidism, SH-PT）<sup>[1]</sup>。阿法骨化醇作为药用维生素D衍生物，是临床上治疗SHPT的首选药物<sup>[2]</sup>，但由于阿法骨化醇需要经过肝脏内特定酶的转化才能达到药物疗效，所以在应用其治疗患有慢性乙型肝炎的SHPT患者时，阿法骨化醇是否会进一步加重患者的肝脏损伤一直都未有明确的定论<sup>[3]</sup>。本次研究阿法骨化醇治疗需血液透析的乙肝患者继发性甲状旁腺功能亢进临床疗效观察的研究，得到了较为满意的疗效。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取温州医科大学附属第二医院于2015年1月至2017年5月医治的血液透析后继发性甲状旁腺功能亢进的患者90例，男性54例、女性36例；年龄51~71岁，平均年龄(60.22±7.24)岁；透析龄54~79个月，平均(62.34±9.20)个月；原发病种类：肾小球肾炎49例、糖尿病肾病21例、高血压肾病12例、先天性多囊肾4例、慢性肾盂肾炎4例。所有病例均符合《实用内科学(第14版)》<sup>[4]</sup>对继发性甲状旁

腺功能亢进的诊断；经过实验室检查显示患者血清全段甲状旁腺素（intact parathyroid hormone, iPTH）水平>300 pg/ml，透析前血钙<2.75 mmol/L，血磷<2.26 mmol/L，钙磷乘积<55 mg<sup>2</sup>·dl<sup>2</sup>；肝脏B超形态学无明显改变。并剔除：①近4周内服用过维生素D制剂；②近6个月内服用过任何可以严重影响肝脏代谢的药物。③原发性甲状旁腺功能亢进症的患者；④有严重心脑血管并发症、严重感染者；⑤既往应用过活性维生素D治疗无效的患者；⑥对药物不能耐受或过敏的患者；⑦患有严重的精神系统疾病或意识障碍的患者。所有患者均签署知情同意书。分组标准：①肝功能正常组患者各项指标检测正常。②肝功能异常组患者的1<天门冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase, AST）/丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase, ALT）<2，且白细胞介素-6（interleukin-6, IL-6）的指标在正常范围（多由脂肪肝或肝硬化所引起的肝功能异常）；③乙型肝炎组符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015年更新版)》<sup>[5]</sup>对慢性乙型肝炎的诊断。三组患者一般资料比较见表1。三组比较，差异均无统计学意义（P均>0.05）。

表1 三组患者性别、年龄、透析龄、原发病种类等一般资料比较

组别	n	性别(男/女)	平均年龄/岁	透析龄/月	肾小球 肾炎/例	糖尿病 肾病/例	高血压 肾病/例	先天性 多囊肾/例	慢性肾 盂肾炎/例
乙型肝炎组	30	19/11	59.77±12.88	62.71±18.29	18	6	3	1	2
肝功能异常组	30	17/13	60.34±15.67	66.68±13.17	15	7	5	2	1
肝功能正常组	30	18/12	61.57±14.38	67.32±11.59	16	8	4	1	1

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2017.05.023

基金项目:吴阶平医学基金会课题(320.6750.16197)

作者单位:325000 浙江温州,温州医科大学附属第二医院肾内科

通讯作者:金领微,Emali:jlw918105@126.com

1.2 方法 三组患者均接受维持性血液透析、调整血压、矫正贫血、纠正电解质平衡等基础治疗。肝功能异常组在原有的基础治疗后增加保肝治疗，乙型肝炎组在原有的基础治疗后增加抗病毒和保肝治

疗。在维持性血液透析治疗时三组患者均采用AK95S血液透析机(由瑞典GAMBRO生产),血液透析A浓缩液(由广东康盛生物科技有限公司生产)和血液透析B干粉按比例联合运用,透析温度为 $36.0^{\circ}\text{C} \sim 36.5^{\circ}\text{C}$ ,频率为3次/周,每次4 h;同时三组根据其iPTH水平的不同选择给药量,iPTH $>1\ 000\ \text{pg/ml}$ 时,给予阿法骨化醇(由Kunming Baker Norton Pharmaceutical Co,LTD生产) $4\ \mu\text{g}$ 口服,每周2次,分别于每次血液透析后给药;iPTH在 $500 \sim 1\ 000\ \text{pg/ml}$ 时,改为每次 $2\ \mu\text{g}$ ,每周2次;iPTH在 $300 \sim 500\ \text{pg/ml}$ 时,改为每次 $1\ \mu\text{g}$ ,每周2次。三组患者均以4周为1个疗程,共经过3个疗程的治疗,在治疗前和每个疗程结束后进行1次随访,共4次随访。

1.3 观察指标及疗效评定 比较三组治疗后的临床症状及体征变化;血清中钙、磷、碱性磷酸酶、iPTH的水平变化以及IL-6指标的变化。临床疗效判定标准<sup>[9]</sup>:显效:iPTH下降 $\geq 75\%$ ;有效:iPTH下降范

围在 $25\% \sim 75\%$ ;无效:iPTH下降 $\leq 25\%$ 。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0统计软件进行统计学处理。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示。计量资料采用 $t$ 检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组患者临床疗效的比较见表2

表2 三组患者临床疗效的比较

组别	n	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
乙型肝炎组	30	14	13	3	90.00
肝功能异常组	30	16	11	3	90.00
肝功能正常组	30	20	8	2	93.33

由表2可见,三组患者经治疗后临床疗效的有效率,差异无统计学意义( $\chi^2=0.72, P>0.05$ )。

### 2.2 三组治疗后甲状旁腺指标和IL-6的比较见表3

表3 三组治疗后甲状旁腺指标和IL-6的比较

组别	钙/mmol/L	磷/mmol/L	碱性磷酸酶/U/L	iPTH/pg/mL	IL-6/ng/L
乙型肝炎组	$2.67\pm 0.12$	$1.37\pm 0.04$	$77.98\pm 6.91$	$239.83\pm 20.91$	$79.26\pm 5.13^{*#}$
肝功能异常组	$2.68\pm 0.13$	$1.38\pm 0.04$	$78.95\pm 7.74$	$236.69\pm 21.54$	$53.17\pm 3.52$
肝功能正常组	$2.71\pm 0.11$	$1.37\pm 0.05$	$77.39\pm 7.82$	$234.77\pm 22.34$	$52.51\pm 3.74$

注: \*:与肝功能正常组比较, $P<0.05$ ; #:与肝功能异常组比较, $P<0.05$ 。

由表3可见,三组治疗后甲状旁腺指标比较,差异均无统计学意义( $F$ 分别=9.25、6.75、7.23、6.03, $P$ 均 $>0.05$ )。三组患者的IL-6指标比较,差异有统计学意义( $F=5.87, P<0.05$ ),其中乙型肝炎组治疗后IL-6指标明显高于肝功能正常组和肝功能异常组,差异均有统计学意义( $t$ 分别=14.96、15.06, $P$ 均 $<0.05$ )。

## 3 讨论

慢性肾功能衰竭是指因为多种原因相互影响导致肾脏发生了慢性进行性的实质损害,致使其发生明显的萎缩,不能维持其基本功能,而慢性乙型肝炎是由于乙型肝炎病毒引起,患病时间超过半年或发病日期不明确但临床上仍有传染性疾病表现,在临床上两种病症往往会合并出现,其治疗方式均以维持性血液透析等功能替代疗法和对应的抗炎及保肝等药物治疗为主<sup>[9]</sup>。而SHPT是临床上维持性血液透析常见的并发症之一,主要因为机体内的血钙、镁过低和血磷过高,腺体受刺激后增生,肥大,分泌过多的iPTH,代偿性维持血钙、磷正常所致,临床表现主要以自发性骨骼疼痛、骨畸形、骨生长延迟、近端肌

力减退、皮肤瘙痒等为主,进而严重的影响患者的生存质量<sup>[9]</sup>。

阿法骨化醇作为药用维生素D衍生物,通过肝脏内25羟化酶作用变化为 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ ,然后作用于甲状旁腺,减低PTH基因的转录,并抑制其过多地分泌,提高甲状旁腺对钙的敏感性,从而有效地调节体内钙、磷的平衡,并能增加钙和磷在肠道的吸收,反馈性降低血浆中PTH的水平,是临床上治疗SHPT的首选药物<sup>[9]</sup>。孔亚玲等<sup>[10]</sup>研究发现,阿法骨化醇虽然可以降低血清中iPTH的水平,并提高血钙浓度,进而达到治疗SHPT的目的,但是根据不同的给药剂量,其疗效有一定地差别。本次研究结果显示,肝功能正常组、肝功能异常组以及乙型肝炎组患者的临床有效率和治疗后的甲状旁腺指标组间比较,差异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ ),乙型肝炎组治疗后白IL-6明显高于肝功能正常组和肝功能异常组( $P$ 均 $<0.05$ )。说明阿法骨化醇治疗具有显著疗效,能够改善患者的甲状腺功能指标,在三组患者同样应用相同剂量的阿法骨化醇治疗SHPT时,并不会因为

特定患者的肝功能异常从而降低阿法骨化醇的疗效。但鉴于本次研究所选样本量较少,还缺少大样本的国内临床用药研究,其确切的临床用量与给药特异性症状等问题尚不十分明确,需要广大临床工作者进一步研究和探索。

参考文献

- 1 黎磊石,刘志红.中国肾脏病学[M].北京:人民军医出版社,2008.13-16.
- 2 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.
- 3 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,2012,21(2):115-119.
- 4 陈灏珠,林果为,王吉耀.实用内科学(第14版)[M].北京:人民卫生出版社,2013.22-23.
- 5 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.慢性

- 乙型肝炎防治指南(2015年更新版)[S].临床肝胆病杂志,2015,31(12):1941-1960.
- 6 韩年华,包民慧,谈晓峰.骨化三醇冲击治疗尿毒症继发性甲状旁腺功能亢进疗效观察[J].齐齐哈尔医学院学报,2013,34(18):2665-2666.
- 7 Duarte PS,Miyazaki MC,Ciconelli RM,et al. Translation and cultural adaptation of life assessment instrument for chronic renal patients (KDQOL-SF)[J].Rev Assoc Med Bras,2003,49(7):375-381.
- 8 张园,郭乃凤.尿毒症伴有慢性乙型病毒性肝炎患者两种透析方式疗效比较[J].南通大学学报(医学版),2016,36(6):633-635.
- 9 刁宗礼,郭维康,刘莎,等.继发性甲状旁腺功能亢进的药物治疗进展[J].中国全科医学,2015,18(26):3245-3247.
- 10 孔亚玲.阿法骨化醇冲击治疗继发性甲状旁腺功能亢进的观察[J].黑龙江医药,2010,23(11):37-39.

(收稿日期 2017-06-19)

(本文编辑 蔡华波)

·经验交流·

# 多药耐药相关蛋白在结肠癌患者中的表达及临床意义

李波

多药耐药相关蛋白(multidrug resistance protein,MRP)被认为是多种恶性肿瘤产生化疗耐药性的物质基础,近年来在其作用机制、转运调控等方面进行了大量研究,但目前仍未能能在具体临床实践中得到广泛应用。本次研究采用免疫组化技术检测结肠癌组织中MRP的表达情况,并结合临床资料探讨其与病理特征及患者预后之间的关系,探讨结肠癌患者中MRP的表达状态及其临床意义。现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2002年1月至2010年1月期间浙江省肿瘤医院收治的644例结肠癌患者的术后组织标本,病例均病理证实为腺癌,患者之前未被诊断其他恶性肿瘤,未行放疗等其它抗肿瘤治疗。其中男性356例、女性288例;年龄22~88岁,平均(57.90±12.43)岁;浸润深度:T1 3例、T2 51例、T3 400例、T4 190例;淋巴结转移:N0 328例、N1 195例、N2 121例;所有病例首诊时均未见明显远处转移证据;病理分期:I期42例、II期286例、III期316例。

1.2 方法 所有标本经10%甲醛固定,石蜡包埋,制成4μm连续切片,MRP一抗试剂盒由福州迈新

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2017.05.024

作者单位:310022 浙江杭州,浙江省肿瘤医院结直肠外科