

血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进的防治

王琰 余毅*, 福建福州 350025

联勤保障部队第九〇〇医院肾内科

关键词 血液透析; 继发性; 甲状旁腺功能亢进; 磷结合剂; 维生素 D

中图分类号 R459.5; R582+.1 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20210402

继发性甲状旁腺功能亢进(secondary hyperparathyroidism, SHPT)是血液透析患者常见且严重影响患者预后及生活质量的并发症,SHPT是指慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)导致的甲状旁腺组织继发性增生、腺瘤形成及血清甲状旁腺激素(PTH)水平升高。钙磷代谢异常、活性维生素 D 缺乏、甲状旁腺细胞钙敏感受体(Ca sensitive receptor, CaSR)表达减少以及骨对 PTH 的抵抗等,均是 SHPT 的促发因素^[1]。临床表现为骨和肌肉疼痛、肌无力甚至骨折,严重 SHPT 患者还可出现皮肤瘙痒、心血管疾病、神经肌肉障碍,甚至死亡。SHPT 如未得到有效的治疗或控制,可进一步演变为三发性甲状旁腺功能亢进症,即增生的甲状旁腺组织不受控制地增生或形成腺瘤,导致持续性高 PTH 血症、高血钙和高血磷等,致使上述病变进一步恶化。

降低高血磷、避免低(高)血钙,阻断矿物质和骨代谢异常的恶性循环,是预防 SHPT 发生和进展的关键环节。个体化、充分透析是预防血液透析患者继发 SHPT 重要措施,充分透析可缓解患者高磷血症,低钙透析液可有效减轻患者钙负荷,避免高钙血症的发生。随着透析膜材料的不断进步,透析对磷的清除也更为显著;高通量透析或血液透析滤过联合血液灌流可有效清除血中 PTH。饮食上提倡优质蛋白饮食,但须注意限制高磷的摄入,控制饮食磷摄入量在 800~1 000 mg/d,有助于控制高磷血症。控制血磷和血钙后,若全段甲状旁腺激素(iPTH)仍未达标并呈进行性升高趋势,则可采用活性维生素 D 及其类似物或拟钙剂,或活性维生素 D 联合拟钙剂治疗。iPTH 严重升高且不能通过上述措施控制,特别是甲状旁腺组织呈腺瘤样增生者,需采用甲状旁腺切除手术。

改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)及中国专家共识指

出^[1,2],血液透析患者 iPTH 目标范围为其正常上限的 2~9 倍,血磷的控制目标 1.13~1.78 mmol/L,维持血钙在 2.10~2.50 mmol/L。建议每 1~3 个月监测血清钙、磷水平,每 3~6 个月监测 iPTH 水平。当 iPTH 在目标范围内发生明显改变时,即应根据其变化趋势而非单一数值做出治疗决定。此外,孤立的单个指标并不能反映全部情况,需综合评估患者 iPTH、血钙和血磷水平调整治疗方案。

磷结合剂

磷结合剂分为含钙磷结合剂、非含钙磷结合剂、含铝磷结合剂。KDIGO 指南不支持早期预防性治疗高磷血症,只有在“进展性或持续性高磷血症”时行降磷治疗。建议限制含钙磷结合剂在 CKD3a-5D 期患者的使用剂量^[2],对于持续或反复发作的高钙血症、存在血管钙化或有血管钙化高风险的患者,建议使用非含钙磷结合剂;低转运型骨病者(破骨细胞、成骨细胞严重减少,且骨形成率非常低)因血钙升高可抑制 PTH,应首选不含钙磷结合剂^[1]。含铝磷结合剂通常不建议 CKD 患者长期使用。

维生素 D 及其类似物

维生素 D 受体激动剂(Vitamin D receptor agonists, VDRA)包括活性维生素 D 及其类似物。根据其对不同器官维生素 D 受体(VDR)亲和力的差异,可分为选择性 VDRA(帕立骨化醇 Paricalcitol、马沙骨化醇 Maxacalcitol)和非选择性 VDRA(骨化三醇 Calcitriol、阿法骨化醇 Alfacalcidol)。CKD3a-5 期末透析的患者, KDIGO 指南不建议常规使用骨化三醇和维生素 D 类似物,维生素 D 类似物仅仅用于严重和不断加重的甲状旁腺增生。《维生素 D 及其类似物在慢性肾脏病患者中应用的中国实践方案(2019 版)》指出^[3]:血液透析患者的 SHPT 治疗,轻度

* 通信作者:余毅, E-mail: yuyicn@126.com, 福州市鼓楼区西二环北路 156 号

SHPT 且 iPTH 水平处于稳定控制状态者,建议小剂量活性维生素 D 口服治疗(0.25 ~ 0.5 $\mu\text{g}/\text{次}$,1 次/d,间隔 1 ~ 3 个月复查调整剂量);iPTH 水平呈进行性上升,或持续高于 300 pg/mL 者,可间歇口服或静脉冲击治疗,建议采用完全活性维生素 D 间歇静脉给药治疗(1 ~ 3 $\mu\text{g}/\text{次}$,每周 3 次透析后静脉注射,间隔 2 ~ 4 周复查调整剂量);血钙水平偏高或存在高钙血症风险,或合并血管钙化者,建议采用选择性 VDRA 治疗。

拟钙剂

拟钙剂是一种模拟钙作用于组织而发挥效应的药物,通过变构激活组织中的钙敏感受体,控制 PTH 生物合成和甲状旁腺细胞生长而实现对 PTH 分泌的抑制作用。如西那卡塞(Cinacalcet),可使透析患者的血清 iPTH、钙和磷水平下降,使增生的甲状旁腺体积缩小,减少甲状旁腺切除的需求,对钙磷代谢紊乱引起的骨病、血管钙化、钙化防御、心力衰竭或心血管死亡等并发症起到抑制或延缓的作用。2018 年拟钙剂应用专家共识指出:血液透析患者使用拟钙剂可控制 SHPT,尤适应于 SHPT 者伴发高钙血症、合并明显血管钙化或使用活性维生素 D 治疗效果不佳时^[4]。拟钙剂与低剂量活性维生素 D 联合治疗透析患者 SHPT,比单独使用维生素 D 更有效抑制心血管钙化进展^[2]。Etelcalcetide 是 2017 年获批用于治疗血液透析患者 SHPT 的拟钙剂^[5],相比西那卡塞,Etelcalcetide 为静脉给药,血液透析后予静脉注射(初始剂量 5 mg,每周 3 次,间隔 1 个月复查调整剂量),血液透析患者依从性更好。

甲状旁腺切除术

甲状旁腺切除手术方式主要有 3 种:甲状旁腺全切除 + 自体移植术(tPTX + AT)、甲状旁腺次全切除术(sPTX)和甲状旁腺全切除术(tPTX)。甲状旁腺切除后 PTH 快速下降,肠道钙吸收减少,骨骼仍处于高转化状态,大量吸收血钙、磷,以增加骨矿物质成分,会发生低钙血症和低磷血症,称为“骨饥

饿”现象。临床表现为 PTX 术后几小时内,尤其是术后第 1 周,血钙明显降低,神经肌肉兴奋性增高,出现手足麻木及抽搐,严重时可出现心律失常或因支气管痉挛发生窒息,故术后需要严密监测血钙值。监测血钙同时监测血磷,保持血磷 > 1.0 mmol/L (3.2 mg/dL),避免长期低磷血症对骨病的影响。

甲状旁腺介入治疗

甲状旁腺介入治疗有 2 种方式:一种是超声引导下经皮无水酒精注射术,也称化学性甲状旁腺切除术,因术后 SHPT 复发率高,已逐渐被淘汰。另一种是超声引导下经皮热消融术,也称物理性甲状旁腺切除术。因组织损伤小、降低 PTH 效果较理想,逐渐得到认可。近年我国较多医院开展了此项技术,但疗效仅相当于 sPTX。介入治疗主要的优点是微创,但其远期疗效有待长期观察,建议应用于主观不接受外科手术或客观不能耐受手术的部分患者。

SHPT 的防治任重而道远,须加强多学科间的紧密协作。期望 SHPT 的有效治疗,使透析患者获得更好的生活和更长的生存时间。

参考文献

- 1 刘志红,李贵森.中国慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指南[M].北京:人民卫生出版社,2019.
- 2 Kidney Disease:Improving Global Outcomes(KDIGO)CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnoses,evaluation,prevention,and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) [J]. Kidney Int Suppl,2017,7(1):1-59.
- 3 中国医师协会肾脏内科医师分会维生素 D 实践方案专家协作组.维生素 D 及其类似物在慢性肾脏病患者中应用的中国实践方案(2019 版) [J]. 中华内科杂志,2020,59(2):104-116.
- 4 拟钙剂在慢性肾脏病患者中应用共识专家组.拟钙剂在慢性肾脏病患者中应用的专家共识[J].中华肾脏病杂志,2018,34(9):703-708.
- 5 Block GA,Bushinsky DA,Cheng S,et al. Effect of etelcalcetide vs cinacalcet on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: a randomized clinical trial [J]. JAMA,2017,317(2):156-164.

(2021-6-21 收稿)

《内科急危重症杂志》2021 年各期重点号

第 1 期	消化系统疾病	第 2 期	血液病及风湿性疾病	第 3 期	神经及感染性疾病
第 4 期	肾脏及内分泌疾病	第 5 期	呼吸系统疾病	第 6 期	心血管疾病