

骨化三醇对慢性肾衰患者微炎症状态和促红细胞生成素反应指数的影响

王思箭^{1*}, 庄雪梅^{2#} (1. 枣庄矿业集团中心医院药学部, 山东 枣庄 277008; 2. 枣庄矿业集团中心医院肾内科, 山东 枣庄 277008)

中图分类号 R692.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)17-2388-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.17.29

摘要 目的: 观察骨化三醇对慢性肾衰患者微炎症状态和促红细胞生成素反应指数(ERI)的影响。方法: 选取2012年5月—2014年5月我院收治的263例慢性肾衰患者, 按随机数字表法分为观察组137例与对照组126例。两组均采用慢性肾衰常规治疗方案, 对照组在此基础上加服碳酸钙D₃片, 每次1.5 g, 每日3次; 观察组在常规治疗基础上加服骨化三醇胶丸, 每次0.25~0.50 μg, 每日1次。比较两组患者治疗前后微炎症状态指标、ERI及其他实验室指标的差异, 并记录不良反应。结果: 治疗后观察组超敏C-反应蛋白、白细胞介素6明显降低, 与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 与治疗后对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组患者ERI均明显下降, 与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 但观察组下降更明显, 组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后观察组血清钙明显上升, 血清磷明显下降, 与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 与治疗后对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 骨化三醇能够有效改善慢性肾衰患者的微炎症状态, 降低其ERI, 对患者预后的改善有着重要意义。

关键词 骨化三醇; 慢性肾衰; 微炎症状态; 促红细胞生成素反应指数

Effects of Calcitriol on the Micro-inflammatory State of Patients with Chronic Renal Failure and Erythropoietin Response Index

WANG Si-jian¹, ZHUANG Xue-mei² (1. Dept. of Pharmacy, Zaozhuang Mining Group Central Hospital, Shandong Zaozhuang 277008, China; 2. Dept. of Nephrology, Zaozhuang Mining Group Central Hospital, Shandong Zaozhuang 277008, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the effects of calcitriol on the micro-inflammatory state of patients with chronic renal failure and erythropoietin response index (ERI). METHODS: Totally 263 patients with chronic renal failure in our hospital from May 2012 to May 2014 were collected and randomly divided into observation group (137 cases) and control group (126 cases) by number. All patients were given routine treatment for chronic renal failure. Based on it, control group was added calcium carbonate D₃ tablets, 1.5 g each time, 3 times a day; observation group was added calcitriol capsules, 0.25-0.50 μg, once a day. The differences among micro-inflammatory state index, ERI and other indexes before and after treatment were compared and the adverse reactions were recorded. RESULTS: After treatment, the hypersensitivity C-reactive protein and interleukin-6 in observation group were significantly decreased, compared with before, there was significant difference ($P < 0.05$); compared with control group, there was significant difference ($P < 0.05$). After treatment, the ERT in 2 groups were significantly decreased, compared with before, there was significant difference ($P < 0.05$); observation group was lower, with significant difference ($P < 0.05$). After treatment, the serum calcium in observation group was significantly increased and serum phosphorus was significantly decreased, with significant difference ($P < 0.05$); there was no significant difference in the incidence of adverse reaction in 2 groups ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Calcitriol can effectively improve the micro-inflammatory state of patients with chronic renal failure, reduce the ERI and has important meaning to improve the prognosis of patients.

KEYWORDS Calcitriol; Chronic renal failure; Micro-inflammatory state; Erythropoietin response index

慢性肾衰是各种原因导致的肾脏萎缩性肾实质损害性疾病, 可导致钙、磷代谢异常, 是引发患者肾性骨营养不良的主要原因。该类患者更易出现骨折、骨痛等症状, 影响其生活质量^[1]。长期血液透析使患者机体正常物质流失是引发钙、磷代

谢异常的主要原因, 此时患者机体往往处于微炎症状态, 进而可引发促红细胞生成素反应指数(Erythropoietin response index, ERI)下降, 最终导致肾性贫血的发生^[2]。因此, 有效恢复患者钙、磷代谢平衡是改善其预后的重要环节。骨化三醇是人体维生素D₃的代谢产物之一, 在促进钙质吸收、增强骨合成功能方面具有显著功效^[3]。为探究其对慢性肾衰患者微炎症状态和ERI的影响, 笔者进行了以下临床研究。

1 资料与方法

* 副主任药师。研究方向: 药物分析与药理学。电话: 0632-4060210。E-mail: w4098083@126.com

通信作者: 副主任医师, 硕士。研究方向: 肾病发病机制及药物干预。电话: 0632-4060017。E-mail: naojia@126.com

1.1 入选、排除及退出标准

自我院2012年5月—2014年5月收治的慢性肾衰患者中进行筛选。入选标准^[4]:(1)接受持续性血液透析治疗;(2)透析治疗时间≥3个月。排除及退出标准:(1)合并心、肝、肺等其他脏器严重病变;(2)合并恶性肿瘤、感染等疾病;(3)入组前3个月内有出血史、输血史或血清叶酸、维生素B₁₂异常状况;(4)治疗期间失访或死亡。

1.2 病例选择

共选取符合条件的慢性肾衰患者263例。经我院伦理学委员会和专家委员会批准,并在患者及其家属签署知情同意后,按随机数字表法将其分为两组。观察组137例,其中男性81例,女性56例;年龄28~76岁,平均年龄(55.2±8.4)岁;透析时间4~81个月,平均(30.9±6.5)个月;原发疾病为肾小球肾炎75例、糖尿病31例、高血压病13例、多囊肾6例、其他12例。对照组126例,其中男性71例,女性55例;年龄24~78岁,平均年龄(54.9±8.7)岁;透析时间4~76个月,平均(31.3±7.1)个月;原发疾病为肾小球肾炎70例、糖尿病23例、高血压病13例、多囊肾7例、其他13例。两组患者年龄、性别比、透析时间与原发疾病比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.3 治疗方法

两组患者均应用慢性肾衰常规治疗方案,包括血液透析每周1次+口服10%葡萄糖酸钙溶液每次1支,每日3次;同时积极对基础疾病进行治疗,如改善贫血、补充营养、抗炎等。观察组患者在常规治疗的基础上加用骨化三醇胶丸口服,每日1次,每次0.25~0.50 μg;对照组患者在常规治疗的基础上加用碳酸钙D₃片口服,每日3次,每次1.5 g。根据患者血清磷、钙检测指标适当调整药物用量,治疗为期1年。

1.4 观察指标

1.4.1 微炎症状态与ERI 分别于治疗前后抽取患者空腹静脉血5 ml,对其微炎症状态指标、ERI进行检测^[5]。①微炎症状态:超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素(IL)-6、血清铁蛋白(SF)、白蛋白(ALB)、血清肌酐(SCr),均由放射比浊法检测;②ERI:记录患者每周透析所用促人重组红细胞生成素(rHuEPO)用量,并据此计算其ERI[ERI=rHuEPO/血红蛋白(Hb)]。

1.4.2 其他实验室指标 在检测微炎症状态指标、ERI的同时,对患者血清钙、血清磷、碱性磷酸酶、尿素氮进行检测,并比较两组患者治疗期间恶心、呕吐、肌肉酸痛、高钙血症等不良反应的发生情况^[6]。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件进行统计学分析。计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验。检验水准设定为 $\alpha=0.05$ 。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 微炎症状态

治疗前两组患者hs-CRP、IL-6、SF、ALB、SCr的水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后观察组hs-CRP、IL-6明显降低,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$);与治疗后

对照组比较差异也有统计学意义($P<0.05$)。对照组治疗后hs-CRP、IL-6水平与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗后SF、ALB、SCr水平与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗前后微炎症状态变化见表1。

表1 两组患者治疗前后微炎症状态变化($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Changes of micro-inflammation state in 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前后	hs-CRP,mg/L	IL-6,ng/ml	SF,ng/ml	ALB,g/L	SCr, μ mol/L
观察组	137	治疗前	11.73±2.94	3.17±0.96	309.85±124.63	32.96±6.08	758.37±152.60
		治疗后	3.29±1.08*	1.19±0.53*	311.26±138.51	33.85±5.94	760.29±144.97
对照组	126	治疗前	11.16±2.85	3.29±0.85	299.85±117.50	33.64±5.85	771.08±139.26
		治疗后	10.69±1.74*	3.05±0.72*	301.29±129.47	32.81±6.63	765.53±138.14

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与观察组比较,# $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. observation group, # $P<0.05$

2.2 ERI

治疗后两组患者ERI均明显下降,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$);但观察组下降更明显,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后ERI变化见表2。

表2 两组患者治疗前后ERI变化($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Changes of ERI in 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前后	rHuEPO,u/kg	ERI
观察组	137	治疗前	83.91±12.95	5.69±1.73
		治疗后	29.65±10.37*	2.74±1.68*
对照组	126	治疗前	84.53±11.87	5.62±1.79
		治疗后	46.99±16.04**	4.55±2.09**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与观察组比较,# $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. observation group, # $P<0.05$

2.3 其他实验室指标

治疗前观察组患者血清钙、血清磷、碱性磷酸酶、尿素氮的浓度与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后观察组血清钙明显上升,血清磷明显下降,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$);与治疗后对照组比较差异也有统计学意义($P<0.05$)。对照组治疗后血清钙、血清磷浓度与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗后碱性磷酸酶、尿素氮浓度与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗前后其他实验室指标变化见表3。

表3 两组患者治疗前后其他实验室指标变化($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Changes of other indexes in 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前后	血清钙,mmol/L	血清磷,mmol/L	碱性磷酸酶,U/L	尿素氮,mmol/L
观察组	137	治疗前	2.08±0.94	2.13±0.52	76.95±13.94	17.61±2.39
		治疗后	2.51±0.28*	1.39±0.26*	74.59±12.60	17.38±2.17
对照组	126	治疗前	2.13±0.89	2.25±0.68	75.38±12.99	17.69±2.34
		治疗后	2.09±0.65*	2.16±0.42*	75.52±12.74	17.51±2.46

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与观察组比较,# $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. observation group, # $P<0.05$

2.4 不良反应

两组患者不良反应发生率分别为29.93%、28.57%，差异无统计学意义($\chi^2=0.058, P>0.05$), 详见表4。

表4 两组患者不良反应比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of adverse reactions between 2 groups [case(%)]

组别	n	恶心	呕吐	肌肉酸痛	高钙血症	合计
观察组	137	16(11.68)	8(5.84)	11(8.03)	6(4.38)	41(29.93)
对照组	126	13(10.32)	11(8.73)	9(7.14)	3(2.38)	36(28.57)

3 讨论

微炎症状态是一种低水平、持续的炎症状态,在进行维持性血液透析慢性肾衰患者中普遍存在,患者全身或局部并无显性临床感染征象,hs-CRP的持续升高是其标志之一。IL-6作为炎症反应的中枢性调节因子,与hs-CRP关系密切。在发生炎症反应时,IL-6可促进肝细胞合成hs-CRP,并可以使血管内皮活性氧簇生成增多,进一步促进炎症反应,因而IL-6与hs-CRP呈正相关性^[7]。本研究显示,治疗后两组患者的hs-CRP、IL-6水平较治疗前均下降,但观察组下降更显著,提示骨化三醇可有效改善患者的微炎症状态。

骨化三醇是维生素D₃的一种活性物质,可同时作用于小肠、骨、肾、甲状旁腺等多个器官组织,促进其对钙的吸收,在纠正钙磷代谢异常、恢复骨骼生长潜能以及预防软组织钙化、血管痉挛发生方面具有良好的效果^[8-9]。本研究中,经骨化三醇用药1年后,患者血清钙浓度与治疗前比较显著上升[(2.51±0.28) mmol/L vs. (2.08±0.94) mmol/L],血清磷浓度显著下降[(1.39±0.26) mmol/L vs. (2.13±0.52) mmol/L],体现了骨化三醇对预防肾性骨病的良好效果;而且患者碱性磷酸酶、尿素氮浓度并未出现明显变化,显示出骨化三醇对患者氮质血症无加重作用,安全性较佳。但目前临床有关骨化三醇对患者微炎症状态、ERI的影响尚无深入研究。

笔者通过选取263例患者进行分组研究,发现经骨化三醇治疗后的患者微炎症状态明显好转,其ERI有所降低。Figueiredo CP等^[1]与Andersen LK等^[10]研究发现,慢性肾衰患者持续的微炎症状态可使肾性贫血症状加剧,并通过释放细胞因子抑制内源性红细胞合成、抑制红细胞分裂成熟、引发生理性缺铁和诱发铁利用失常等途径,导致ERI降低、造血原料缺乏,因而在治疗中需更大剂量的rHuEPO,从而增加了高血压、血管栓塞等严重不良反应的发生风险。应用骨化三醇治疗后,随着患者微炎症状态的改善,其ERI亦显著恢复,这使治疗中rHuEPO的剂量能够维持在较低水平,有助于安全、有效地改善肾性贫血症状。治疗期间观察组高钙血症的发生率为4.38%,不良反应总发生率为29.93%,与应用钙片的对照组(28.57%)比较,差异无统计学意义,说明短期内严格按照患者临床检验水平调整骨化三醇剂量能够有效预防高钙血症的发生风险;且其恶心、呕吐、肌肉酸痛等不良反应均较轻微、可耐受,不会导致治疗方案受到明显影响。但是,Sawant OB等^[11]的研究表明,长期应用骨化三醇易导致高钙血症的发生,而本研究历时较短,试验结果有一定的局限性。鉴于此,今后临床在应用骨化三醇时应密切关注患者血钙水平变化,适时调整药品用量,以规避高钙血症风险。

综上所述,骨化三醇能够有效改善行长期血液透析治疗的慢性肾衰患者的微炎症状态,降低其ERI,对于缓解患者临床症状、改善患者对rHuEPO的敏感性、保证其预后质量均具有重要意义。在今后的临床研究中,可进一步关注骨化三醇的远期安全性,以指导其临床合理应用。

参考文献

- [1] Galperin TA, Cronin AJ, Leslie KS. Cutaneous manifestations of ESRD[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(1): 201.
- [2] 王时敏,官继超,董志超. 肾衰宁胶囊联合厄贝沙坦对腹膜透析患者IL-6及hsCRP的影响[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2013(5):449.
- [3] Yamada S, Oshima M, Watanabe Y, et al. Arterial location-specific calcification at the carotid artery and aortic arch for chronic kidney disease, diabetes mellitus, hypertension, and dyslipidemia[J]. *Calcif Tissue Int*, 2014, 95(3):267.
- [4] Figueiredo CP, Rajamannan NM, Lopes JB, et al. Serum phosphate and hip bone mineral density as additional factors for high vascular calcification scores in a community-dwelling: the Sao Paulo Ageing & Health Study (SPAH)[J]. *Bone*, 2013, 52(1):354.
- [5] 刘宝利,刘清泉,郭玉红. 肾衰灌肠液加连续性血液净化对脓毒症致早期急性肾损伤微炎症指标的影响[J]. *世界中医药*, 2014(3):285.
- [6] Confavreux CB, Szulc P, Casey R, et al. Higher serum osteocalcin is associated with lower abdominal aortic calcification progression and longer 10-year survival in elderly men of the MINOS cohort[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(3):1 084.
- [7] 张雪峰,李玉卿,费德升,等. 左卡尼汀联合厄贝沙坦对血透患者微炎症状态的影响[J]. *浙江临床医学*, 2013, 15(11):1 718.
- [8] 贾永慧,王艳侠,于燕莉,等. 消氮颗粒对腺嘌呤所致慢性肾衰模型大鼠的保护作用[J]. *中国药房*, 2014, 25(39):3 653.
- [9] 黄朝莉,徐秀蓉,谷柱. 肾衰宁片对维持性血液透析患者微炎症状态的影响[J]. *中国医药指南*, 2013, 10(18):6.
- [10] Andersen LK, Lehman JS, Davis MDP. Calciphylaxis is a cutaneous process without involvement of internal organs in a retrospective study of postmortem findings in three patients[J]. *Acta Derm Venereol*, 2014, 94(3):298.
- [11] Sawant OB, Ramadoss J, Hogan HA, et al. The role of acidemia in maternal binge alcohol-induced alterations in fetal bone functional properties[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2013, 37(9):1 476.

(收稿日期:2014-12-17 修回日期:2015-02-12)

(编辑:胡晓霖)