

## · 临床研究 ·

## 低钙透析液对于持续性非卧床腹膜透析老年患者动力缺失性骨病的疗效分析

刘 骏, 张 浩\*, 王建文, 孙 剑, 胡 静, 谢丽华

(中南大学湘雅三医院肾内科, 长沙 410013)

**【摘要】目的** 对患有动力缺失性骨病 (ABD) 的老年维持性腹膜透析患者使用低钙透析液, 观察其提高全段甲状旁腺激素 (iPTH) 和对钙磷代谢的影响, 评估其对老年腹膜透析患者 ABD 治疗的疗效和安全性。**方法** 选择患有 ABD 的老年腹膜透析患者 (年龄 > 60 岁, iPTH < 100 ng/L) 24 例, 使用低钙腹膜透析液 (百特 PD4, 钙 1.25 mmol/L) 治疗, 回顾分析治疗 18 个月中患者血 iPTH、血钙、血磷、钙磷乘积及骨密度、碱性磷酸酶 (AKP) 等指标变化情况。**结果** 使用低钙透析液治疗后, 第 1 个月血 iPTH 水平开始上升, 第 2 个月血 iPTH 水平与治疗前比较明显上升 [ (131.10 ± 75.78) vs (46.16 ± 22.58) ng/L,  $P < 0.01$  ], 第 6, 9, 12 月逐步上升, 在第 12 至 18 个月中保持稳定, 并在目标安全范围内 (150~300 ng/L)。在 12 个月内 iPTH 水平上升至 150~300 ng/L 的患者所占比例随着时间推移逐渐增加, 第 2, 6, 9, 12 个月分别为 53.5%, 57.2%, 66.7%, 72.9%; 到 12 个月以后, 达标率无明显变化 (第 15 个月和第 18 个月分别为 71.6% 和 73.3%)。治疗后第 2 个月血钙、血磷水平以及钙磷乘积与治疗前比较均明显下降 [血钙: (2.12 ± 0.18) vs (2.60 ± 0.21) mmol/L, 血磷: (1.43 ± 0.49) vs (1.96 ± 0.53) mmol/L, 钙磷乘积: (48.79 ± 20.03) vs (63.36 ± 19.14) mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>;  $P < 0.01$ ]; 治疗后 AKP 由治疗前 (107 ± 72) IU/L 升高至 (176 ± 89) IU/L ( $P < 0.05$ )。治疗前后骨质疏松发生率增加 12.5%。治疗中无严重低钙抽搐、精神状态改变、低血压和骨折等情况发生。**结论** 对 ABD 的老年腹膜透析患者使用低钙透析液能有效升高其 iPTH 水平、改善钙磷代谢, 从而达到治疗 ABD 的目的, 治疗安全性较好; 但是骨质疏松症发生率有所增高, 提示老年腹膜透析患者在治疗 ABD 的同时, 需要加强防治骨质疏松。

**【关键词】** 动力缺失性骨病; 腹膜透析; 全段甲状旁腺激素; 低钙透析液

**【中图分类号】** R692.5

**【文献标识码】** A

**【DOI】** 10.3724/SP.J.1264.2012.00071

## Low-calcium dialysate for adynamic bone disease in senile patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis

LIU Jun, ZHANG Hao\*, WANG Jianwen, SUN Jian, HU Jing, XIE Lihua

(Department of Nephrology, Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China)

**【Abstract】 Objective** The aim of the present study was to evaluate the indication and security of low-calcium dialysate (LCD) for adynamic bone disease (ABD) in senile patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). **Methods** Twenty-four senile ABD patients (age > 60 years) who underwent CAPD (intact parathyroid hormone (iPTH) < 100 ng/L) were enrolled. LCD (Ca 1.25 mmol/L) was used in dialysis treatment instead of standard-calcium dialysate (SCD, Ca 1.75 mmol/L). At 1-, 2-, 6-, 9-, 12-, 18-month follow up respectively, the biochemical measurements were performed for plasma levels of i-PTH, calcium, phosphorus, calcium-phosphorus product and alkaline phosphatase (AKP). Additionally, the bone mineral density (BMD) was also detected. **Results** After using LCD, the level of plasma iPTH began to upgrade in the first month; increased evidently in the second month [baseline vs 2-month: (46.16 ± 22.58) vs (131.10 ± 75.78) ng/L,  $P < 0.01$ ]; increased gradually at month 6, 9 and 12; maintained stable and remained in target range since 12-month (150~300 ng/L). The percentage of patients whose serum iPTH level reached to target range augmented gradually in initial 12 months of treatment, which at month 2, 6, 9, 12 were 53.5%, 57.2%, 66.7%, 72.9% respectively. The percentage did not change significantly during the following 6 months (71.6% and 73.3% at 15- and 18-month respectively). At 2-month, level of serum calcium, phosphorus and calcium-phosphorus product all declined significantly [serum calcium level: (2.60 ± 0.21) vs (2.12 ± 0.18) mmol/L; serum phosphorus level: (1.96 ± 0.53) vs (1.43 ± 0.49) mmol/L; calcium-phosphorus product scores: (63.36 ± 19.14) vs 48.79 ± 20.03 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>,  $P < 0.01$ ]. Meanwhile, the level of serum AKP increased from (107 ± 72) IU/L to (176 ± 89) IU/L ( $P < 0.05$ ). The incidence of osteoporosis increased by 12.5%. The majority of

patients tolerated LCD well, without suffering from severe hyperspasmia, alteration of psyche, hypotension or catagma. **Conclusions** LCD can effectively increase iPTH level and improve calcium and phosphorus metabolism in senile ABD patients undergoing CAPD, thus to treat ABD satisfactorily, with good security. However, LCD, to some extent, increases the incidence of osteoporosis. So, for these patients, ABD should be taken into consideration, as well as osteoporosis.

**【Key words】** adynamic bone disease; maintenance peritoneal dialysis; Intact parathormone; low-calcium dialysate; calcium and phosphate metabolism

近十余年来,对于慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD),尤其是终末期肾病患者的肾性骨病(renal osteodystrophy, ROD)的治疗逐渐重视,治疗的重点集中于抑制甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)分泌、纠正钙磷代谢异常,使作为磷螯合剂的大剂量的钙盐(醋酸钙/碳酸钙为主)和活性维生素D被广泛使用<sup>[1]</sup>。这些治疗导致ROD分类呈现两极化趋势,即混合性骨病和骨软化症日益减少,动力缺失性骨病(adynamic bone disease, ABD)患者逐渐增多。ABD和PTH增多性骨病,即高转化型骨病(high-turnover bone disease, HTBD)为两种最常见ROD类型<sup>[2]</sup>, ABD正逐渐成为ROD的一种常见类型,大约占ROD的21%~55%<sup>[1,4,9]</sup>,这一观点已经获得多项研究证实。有研究显示,由于透析人群中糖尿病患者和老年人血清骨保护素的增加以及骨骼对于PTH的拮抗作用增强,使得该类人群中ABD的发病率明显高于其他人群<sup>[3]</sup>。糖尿病和老龄患者在腹膜透析患者构成比中占有相当高的比例,因此,腹膜透析患者中ABD的发生率较血液透析患者高,达到甚至超过60%<sup>[5,6]</sup>。由于高钙血症为ABD的主要生化特征,当钙磷乘积明显增加,特别是 $>75\text{ mg}^2/\text{dl}^2$ 时,将加重软组织的转移性钙化,尤其是血管钙化。当血管钙化表现在脑血管和冠状动脉时,将明显增加心脑血管事件的发生率和死亡率,从而大大降低腹膜透析患者的生存率<sup>[2]</sup>。糖尿病患者和老年患者的心脑血管事件发生率在临床上则更为突出。国外的近期研究发现,使用低钙透析液可以升高患者血浆全段PTH(intact PTH, iPTH)水平,从而增加骨转运来达到治疗ABD的目的<sup>[7,8]</sup>。因此,本研究使用了低钙透析液,观察其是否能够提高ABD的老年腹膜透析患者血浆iPTH水平,影响并纠正钙磷代谢异常,评估其对老年腹膜透析患者ABD治疗的疗效和安全性。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

在本腹膜透析中心长期规律随访的维持性腹膜透析的老年患者中选取ABD患者,入选年龄 $>60$

岁、透析方式为持续性非卧床腹膜透析,透析龄 $\geq 3$ 个月。排除标准:患有恶性肿瘤(如多发性骨髓瘤、淋巴瘤等)、原发性甲状旁腺功能亢进症以及长期使用噻嗪类利尿剂、糖皮质激素或免疫抑制剂治疗的患者。入选24例患者,男15例,女9例,平均年龄( $72.1 \pm 6.7$ )岁(61~88岁),平均透析龄( $11.09 \pm 7.96$ )月(3~34月)。其中原发病为慢性肾小球肾炎6例,糖尿病肾病13例,高血压肾病5例。ABD的诊断标准:根据美国肾脏基金会制定的慢性肾脏病及透析的临床实践指南Ⅱ(Kidney Disease Outcomes Quality Initiative of the National Kidney Foundation, NFK-K/DOQI),由骨活检证实或iPTH $<100\text{ ng/L}$ 。骨质疏松症诊断标准:骨密度(bone mineral density, BMD)低于同性别峰值骨量的2.5SD以上。

### 1.2 方法

由百特PD2透析液[钙 $1.75\text{ mmol/L}$ , 钠 $132\text{ mmol/L}$ , 氯 $96\text{ mmol/L}$ , 镁 $0.25\text{ mmol/L}$ , 乳酸盐 $40\text{ mmol/L}$ ]改为百特PD4透析液[钙 $1.25\text{ mmol/L}$ , 钠 $132\text{ mmol/L}$ , 氯 $96\text{ mmol/L}$ , 镁 $0.25\text{ mmol/L}$ , 乳酸盐 $40\text{ mmol/L}$ ]治疗。每周透析量平均( $49.8 \pm 6.2$ )L( $42\sim 56\text{ L}$ ),同时使用碳酸钙或者不含钙的磷螯合剂(Renage1)降低血磷。回顾分析第1, 2, 6, 9, 12, 15, 18个月血浆iPTH、血钙、血磷、钙磷乘积、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, AKP),同时在治疗前及第6, 12, 18个月测定患者左手前臂的BMD;观察患者使用低钙透析液的耐受性和不良反应。其中血浆iPTH由放射免疫法测定,BMD由单光子骨矿物质密度测定仪测定。

### 1.3 统计学处理

全部数据采用SPSS10.0统计软件进行分析处理。计量数据资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以绝对例数或百分率表示,采用配对t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 使用低钙透析液治疗后血浆 iPTH 水平变化

治疗后第1个月血iPTH水平开始上升,第2个月血iPTH水平明显上升( $P < 0.01$ ;表1),第6, 9, 12

月逐步上升,在第12至18个月中保持稳定,并且在治疗目标安全范围内(150~300 ng/L),与治疗前相比,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ;表1)。在治疗的第12个月内iPTH水平上升至150~300 ng/L的患者所占比例随着时间推移逐渐增加,提示骨转运水平得到改善。在治疗12个月以后,达标率较第12个月无明显变化(表2)。治疗期间未出现1例血浆iPTH水平超过治疗目标范围( $> 300$  ng/L)。

## 2.2 治疗后钙磷代谢和 AKP 的变化

治疗后第2个月血钙水平、血磷水平以及钙磷乘积分数均有明显下降,有显著性差异( $P < 0.01$ ;表1);第6,9,12月均较治疗前降低;且血钙、血磷、钙磷乘

积达到NFK-K/DOQI标准(血钙2.1~2.37 mmol/L,血磷1.13~1.78 mmol/L,钙磷乘积 $< 55$  mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>)比例均较治疗前升高(表2),而在随后的6个月(第12~18个月)内保持稳定。治疗前后AKP有明显升高,( $P < 0.05$ ;表1)。在整个治疗过程中,低钙血症发生率较低,共18例(约占全部记录血钙次数的9%),且大部分出现在治疗后期,发生在治疗12个月后14例(占全部低钙血症事件77.6%),且多数为无症状性低钙血症。

## 2.3 治疗后 BMD 的变化

BMD测定骨质疏松发生率增加12.5%(由治疗前13例,增加至16例)。

表1 使用低钙透析液治疗后 iPTH、钙磷代谢、AKP 的变化  
Table 1 Change of iPTH, serum calcium, serum phosphorus, and AKP level after abdominal dialysis using low-calcium dialysate

| 指标     | iPTH(ng/L)        | Ca <sup>2+</sup> (mmol/L) | P <sup>3+</sup> (mmol/L) | 钙磷乘积(mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> ) | AKP(IU/L) |
|--------|-------------------|---------------------------|--------------------------|-----------------------------------------|-----------|
| 治疗前    | 46.12 ± 22.58     | 2.60 ± 0.21               | 1.96 ± 0.53              | 63.36 ± 19.14                           | 107 ± 72  |
| 治疗后(月) |                   |                           |                          |                                         |           |
| 1      | 73.01 ± 43.42     | 2.53 ± 0.22               | 1.88 ± 0.55              | 62.11 ± 21.02                           | —         |
| 2      | 131.10 ± 75.78**  | 2.12 ± 0.18**             | 1.43 ± 0.49**            | 48.79 ± 20.03**                         | —         |
| 6      | 144.32 ± 83.07**  | 2.17 ± 0.20               | 1.45 ± 0.51              | 51.33 ± 22.47                           | —         |
| 9      | 156.68 ± 85.91**  | 2.16 ± 0.22               | 1.44 ± 0.50              | 46.58 ± 20.48                           | —         |
| 12     | 188.37 ± 104.46** | 2.21 ± 0.109              | 1.51 ± 0.47              | 50.01 ± 19.75                           | —         |
| 15     | 186.70 ± 109.49** | 2.13 ± 0.21               | 1.46 ± 0.48              | 45.19 ± 19.83                           | —         |
| 18     | 191.23 ± 107.76** | 2.12 ± 0.19               | 1.50 ± 0.49              | 47.66 ± 20.21                           | 176 ± 89* |

注: iPTH:全段甲状旁腺激素; AKP:碱性磷酸酶。与治疗前比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

表2 使用 LCD 治疗后钙磷代谢和 iPTH 达到目标值的患者比例  
Table 2 Standard-reaching rate of calcium and phosphate metabolism and iPTH

| 指标     | iPTH | Ca <sup>2+</sup> | P <sup>3+</sup> | 钙磷乘积 |
|--------|------|------------------|-----------------|------|
| 治疗前    | 0.00 | 32.7             | 39.1            | 41.3 |
| 治疗后(月) |      |                  |                 |      |
| 1      | 23.4 | 34.5             | 38.4            | 48.7 |
| 2      | 53.5 | 54.2             | 57.6            | 56.5 |
| 6      | 57.2 | 58.3             | 57.2            | 67.7 |
| 9      | 66.7 | 62.7             | 56.3            | 66.7 |
| 12     | 72.9 | 57.3             | 54.2            | 77.9 |
| 15     | 71.6 | 63.4             | 57.1            | 77.6 |
| 18     | 73.3 | 59.4             | 55.8            | 74.3 |

注: iPTH:全段甲状旁腺激素

## 3 讨 论

从1980年开始人们初步认识ABD<sup>[9]</sup>,直到1995年为止,据有关文献统计,ABD在ROD的诊断类型中所占比重不足2%<sup>[2,10]</sup>。但是,随着大剂量钙盐作为磷螯合剂和高钙透析液的频繁使用以及积极的

维生素D治疗,在1995年后通过骨组织病理学研究发现ABD正逐渐成为常见的ROD临床类型,而且大部分患者的发病与铝中毒无关<sup>[1,10]</sup>,因此,有学者认为该病的发生与使用钙盐和维生素D治疗过度有关<sup>[2,11]</sup>。但是,ABD的病理生理和发病机制目前仍不清楚。近期的相关研究发现,ABD的发生可能与PTH受体的下调、破骨细胞抑制因子减少和血清骨保护素增多有关<sup>[3,9]</sup>。

ABD患者同时存在骨矿化障碍和骨生成障碍,对骨组织微裂缝修复能力差,较易发生髌骨和脊椎的骨折;更重要的是,ABD患者骨组织对血钙的缓冲能力差,容易引起体内钙磷负荷过重,促使转移性钙化的发生<sup>[2,11]</sup>。转移性钙化较常见于软组织和血管,终末期肾病与动脉硬化、心血管疾病相关关系研究表明,血液透析患者动脉钙化积分高者,其骨组织中破骨细胞和成骨细胞数量少,血PTH水平低,表现为低转运性骨病特征<sup>[12]</sup>;血磷水平的升高对于冠状动脉钙化的危险性与透析时间的影响相当(血磷每增加0.5 mmol/L相当于增加2.5年的血液透析时

间)<sup>[13]</sup>; 钙磷乘积高者较数值低者死亡率明显增加(钙磷乘积  $> 72 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$  的患者死亡率比钙磷乘积  $42 \sim 52 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$  者高 34%)<sup>[14]</sup>。由此可见, 转移性钙化的加重将明显增加心血管事件的发生, 缩短腹透患者生存时间, 针对 ABD 的治疗, 减轻转移性钙化就显得尤为重要<sup>[2,15]</sup>。

NFK-K/DOQI 建议对 CKD 5 期的 ABD 患者应给予治疗, 使其血浆 iPTH 水平升高, 以达到增加骨转运的目的<sup>[16]</sup>。本研究发现, 使用低钙透析液 1 个月后血 iPTH 水平较治疗前开始上升, 在第 2 个月显现出明显的疗效, 随着时间的推移, 患者血浆 iPTH 水平在第 6, 9, 12 个月逐步上升, 在第 12 至 18 个月中保持稳定, 并且保持在治疗目标安全范围内 ( $150 \sim 300 \text{ ng/L}$ ), 与 Sánchez 等<sup>[7]</sup>的观察结果相一致。到观察结束时, 仍有 70% 以上的患者血浆 iPTH 达标, 显示低钙透析液治疗 ABD 有较好的疗效, 在整个观察过程中, 未出现 1 例血浆 iPTH 水平超过治疗目标范围 ( $300 \text{ ng/L}$ ); 治疗过程中观测到的低钙血症多数为无症状性低钙血症; 未出现严重的低钙性抽搐、精神状态改变、低血压以及骨折等情况, 与李芸等<sup>[17]</sup>观察相似。以上结果显示, 低钙透析液治疗老年腹透患者 ABD 有较好的安全性。

骨组织活检是诊断 ABD 的金标准, 大多数研究认为骨活检结果与血浆 iPTH 水平有良好的相关性<sup>[4]</sup>, 故本研究将血浆 iPTH  $< 100 \mu\text{g/L}$  作为诊断 ABD 的标准。根据文献报道<sup>[6]</sup>, 血浆 iPTH  $< 150 \mu\text{g/L}$  对于诊断 ABD 灵敏度达 91.6%, 特异度达 95.2%, 阳性预告值达 97%; 所以我们选择血浆 iPTH  $150 \sim 300 \text{ ng/L}$  为治疗目标安全范围。本研究观测到, 治疗后 AKP 有明显升高, 也同样证明了治疗的有效性; 但是由于  $\text{AKP} < 200 \text{ IU/L}$  诊断 ABD 的特异度仅 58%<sup>[17]</sup>, 故研究中未在不同治疗时期连续检测 AKP 的数值变化。

本研究证明, 在患有 ABD 的老年腹膜透析患者中使用低钙透析液能有效地纠正高钙、高磷血症、调整钙磷乘积和升高血浆 iPTH, 达到治疗 ABD 的目的, 具有较好的疗效和安全性。但是, 值得注意的是, 在治疗患有 ABD 的老年腹透患者时, 骨质疏松发生率有可能增加, 这一点也是国外的相关研究所关注的<sup>[8,18]</sup>。我们建议定期监测血钙变化, 在治疗超过 12 个月时尤其重要。

随着 ABD 发病率的日益增高, 现今对于 CKD 的钙磷代谢紊乱治疗的重点已经由控制高磷血症逐渐转移至防治转移性钙化<sup>[2]</sup>。低钙透析液的使用可以有效治疗老年腹膜透析患者 ABD, 但其能否延缓转移性钙化的发生以及对远期生存率的影响还有待进一步的研究。

#### 【参考文献】

[1] Couttenye MM, D'Haese PC, Deng JT, *et al.* High prevalence of adynamic bone disease diagnosed by

biochemical markers in a wide sample of the European CAPD population[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1997, 12(10): 2144-2150.

- [2] Malluche HH, Mawad H, Monier-Faugere MC. The importance of bone health in end-stage renal disease: out of the frying pan, into the fire[J]? *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19(suppl 1): 9-13.
- [3] Doi S, Yorioka N, Masaki T, *et al.* Increased serum osteoprotegerin level in older and diabetic hemodialysis patients[J]. *Ther Apher Dial*, 2004, 8(4): 335-339.
- [4] Sanchez CP. Adynamic bone revisited: is there progress[J]? *Perit Dial Int*, 2006, 26(1): 48-43.
- [5] Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, *et al.* The spectrum of bone disease in end-stage renal failure — an evolving disorder[J]. *Kidney Int*, 1993, 43(2): 436-440.
- [6] Carmen Sánchez M, Auxiliadora Bajo M, Selgas R, *et al.* Parathormone secretion in peritoneal dialysis patients with adynamic bone disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 2000, 36(5): 953-961.
- [7] Sánchez C, López-Barea F, Sánchez-Cabezudo J, *et al.* Low vs standard calcium dialysate in peritoneal dialysis: differences in treatment, biochemistry and bone histomorphometry. A randomized multicentre study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19(6): 1587-1592.
- [8] Haris A, Sherrard DJ, Hercz G. Reversal of adynamic bone disease by lowering of dialysate calcium[J]. *Kidney Int*, 2006, 70(5): 931-937.
- [9] Yokoyama K, Shigematsu T, Ogura Y. The pathophysiology of adynamic bone disease[J]. *Clin Calcium*, 2001, 11(8): 1005-1013.
- [10] Monier-Faugere MC, Malluche HH. Trends in renal osteodystrophy: a survey from 1983 to 1995 in a total of 2248 patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1996, 11(suppl 3): 111-120.
- [11] Cannata Andía JB. Adynamic bone and chronic renal failure: an overview[J]. *Am J Med Sci*, 2000, 320(2): 81-84.
- [12] London GM, Marty C, Marchais SJ, *et al.* Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(7): 1943-1947.
- [13] Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, *et al.* Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease[J]? *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39(4): 695-701.
- [14] Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, *et al.* Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study[J]. *Am J Kidney Dis*, 1998, 31(4): 607-617.
- [15] Block GA, Port FK. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management[J]. *Am J Kidney Dis*, 2000, 35(6): 1226-1231.
- [16] Moe SM. Management of renal osteodystrophy in peritoneal dialysis patients[J]. *Perit Dial Int*, 2004, 24(3): 209-216.
- [17] 李芸, 朱彤莹, 田菁, 等. 低钙透析液对腹膜透析患者动力缺失性骨病的治疗[J]. *复旦学报(医学版)*, 2007, 34(2): 213-215.
- [18] Ersoy FF. Osteoporosis in the elderly with chronic kidney disease[J]. *Int Urol Nephrol*, 2007, 39(1): 321-331.

(编辑: 任开环)