

低分子肝素钙对维持性血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进的影响

李国辉 赵显国

摘要 目的:探讨低分子肝素对尿毒症患者继发性甲状旁腺功能亢进(SHPT)的影响。方法:选择郑州大学第一附属医院血液净化中心长期透析的患者 88 例,随机分为普通肝素钠治疗组(A 组 45 例)和低分子肝素钙治疗组(B 组 43 例),周期为 6 个月,治疗前及 6 个月后分别于透析前抽血化验血清钙、磷、钙磷乘积、碱性磷酸酶(AKP)、全段甲状旁腺素(iPTH)、晚期糖基化终产物(AGEs)、高级蛋白质氧化产物(AOPP)水平。结果:(1)两组患者治疗前血钙、血磷、钙磷乘积、PTH、AKP、AGEs、AOPP 水平差异无统计学意义($P > 0.05$);(2)A 组试验 6 个月后血清钙、磷、钙磷乘积、AKP 无明显变化,iPTH、AOPP、AGEs 轻度升高,差异无统计学意义($P > 0.05$);B 组试验 6 个月后血清钙、血磷、钙磷乘积、AKP 差异无统计学意义($P > 0.05$),AOPP、AGEs、iPTH 明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:长期透析的患者普遍存在氧化应激状态,长期使用低分子肝素钙抗凝,可使透析患者的氧化应激状态得到缓解,iPTH 降低,抑制透析患者 SHPT。

关键词 甲状旁腺功能亢进症;继发性;低分子肝素钙;维持性血液透析

继发性甲状旁腺功能亢进(SHPT)是慢性肾功能衰竭患者最常见的并发症之一。SHPT 是慢性肾脏病(CKD)患者钙磷代谢紊乱和维生素 D 作用减退进行性加重的适应性反应,其特征是甲状旁腺增生和甲状旁腺素(PTH)过度合成和分泌,进而导致骨过度重吸收,软组织和血管钙化,心血管事件的发生率和死亡率明显增加^[1]。如何有效的预防和控制 SHPT 已成为关注的重点。

1 资料与方法

1.1 病例选择与分组 选择在我院血液净化中心的 MHD 患者 88 例,随机分为普通肝素钠治疗组(A 组 45 例),其中男 27 例,女 18 例,年龄 11~70 岁,平均(45.1±9.3)岁,平均透析龄(31.3±10.2)个月;低分子肝素钙治疗组(B 组 43 例),其中男 23 例,女 20 例,年龄 11~70 岁,平均(43.9±12.1)岁,平均透析龄(28.2±10.6)个月。所有患者病情稳定,无明显出血倾向;每周透析 3 次、每次 4 h,实验过程中继续维持其他药物治疗,包括降压药,叶酸,促红素等,但不用肠道磷结合剂、钙剂或骨化三醇等药物。排除低分子肝素过敏、有严重出血情况、严重感染、肝胆性疾病、恶性肿瘤或自身免疫性疾病活动期等。

1.2 透析方案的设定 (1)A 组和 B 组均采用自体动静脉内瘘,血流量 200~300 mL/min。所有患者每周透析 3 次,每次 4~4.5 h,德国费森尤斯

4008S 透析机,透析器为德国 Gambro Ditoren GmbH polyflux-8LR,复用 8~10 次/支;(2)透析液配置及流量,两组 A 液:海诺德费森尤斯专用,钙离子浓度为 1.50 mmol/L;两组 B 液由海诺德透析粉新鲜配置的碳酸氢盐透析液,透析液流量 500 mL/min;(3)A 组:采用肝素钠抗凝,常州生化制药有限公司生产,用法为每次每千克体重 65 单位静脉注射,整个透析期间不再追加剂量。B 组:使用低分子肝素钙注射液(立迈青),兆科公司生产,使用量每千克体重 60~80 U 一次性注入,整个透析期间不再追加剂量,观察用药时间为 6 个月。

1.3 标本的采集与处理 所有标本在试验开始前及 6 个月后,分别于透析前在内瘘动脉端抽血化验血清 iPTH、AKP、钙、磷、钙磷乘积、AGEs、AOPP,立即送检,由郑州大学第一附属医院检验中心检验。

1.4 检查方法 全自动生化分析仪检测血钙、血磷、免疫法测 AKP、iPTH,AGEs 的测定用荧光分光光度计法,AOPP 采用紫外分光光度法,试剂盒购于南京建成生物工程研究所,操作方法按试剂说明进行。

1.5 统计学方法 所有数据用 SPSS10 统计软件处理。计数资料用均数±标准差表示,采用 *t* 检验对比分析非正态分布变量,影响因素采用多因素逐步回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 试验开始前两组化验指标的比较 两组患者治疗前血钙、血磷、PTH、AKP、钙磷乘积、AGEs、

doi:10.3969/j.issn.1006-5725.2011.12.059

作者单位:450052 郑州大学第一附属医院血液净化中心

AOPP水平差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 试验开始 6 个月后两组化验指标的比较 A 组随着透析时间延长,血钙、血磷、钙磷乘积、AKP 无明显变化,iPTH、AOPP、AGEs、轻度升高,与试验开始前相比差异无统计学意义($P > 0.05$);B 组在试验 6 个月后血清钙、血磷、钙磷乘积、AKP 无明显变化,差异无统计学意义($P > 0.05$),AOPP、

AGEs、iPTH 明显降低,与试验开始前相比差异有统计学意义($P < 0.05$),且与 A 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$)。

2.3 相关性分析 本研究结果提示,B 组治疗后,患者 AGEs、AOPP 水平呈下降趋势,且与 A 相比差异有统计学意义($P < 0.05$),表明低分子肝素钙有助于改善维持性透析患者的氧化应激状态。

表 1 两组患者治疗前后各项化验指标的变化

$\bar{x} \pm s$

组别	血钙(mmol/L)	血磷(mmol/L)	iPTH(ng/L)	AKP(U/L)	AGEs(AU $\times 10^{-3}$ mg)	AOPP(mmol/L)
A 组 治疗前	2.46 \pm 0.76	1.48 \pm 0.41	388.61 \pm 63.45	166.17 \pm 25.33	587 \pm 58	98.33 \pm 53.86
治疗 6 个月	2.45 \pm 0.69	1.55 \pm 0.47	386.61 \pm 64.6	156.56 \pm 27.01	601 \pm 51	101.41 \pm 42.15
B 组 治疗前	251 \pm 0.52	1.61 \pm 0.62	379.98 \pm 55.66	168.28 \pm 24.82	577 \pm 61	103.23 \pm 43.36
治疗 6 个月	2.58 \pm 0.63	1.68 \pm 0.56	174.56 \pm 60.12*	160.32 \pm 23.05	278 \pm 548*	55.47 \pm 42.41*

注:与同组治疗前及普通肝素治疗组比较,* $P < 0.05$

3 讨论

继发性甲旁亢是长期血液透析患者的常见并发症之一。高磷血症、低钙血症、钙调定点的升高,钙感受受体(CaSR)的下调,维生素 D 受体(VDR)数目的减少和功能的下降,骨对 PTH 的抵抗等多种因素引发了继发性甲旁亢^[2]。

目前治疗肾性甲旁亢的药物主要为钙三醇即 1,25(OH)₂-D₃,钙三醇是人体的正常产物,CRF 时生成减少研究表明钙三醇能抑制 iPTH 的 mRNA 转录过程,抑制 iPTH 的合成和分泌。1,25(OH)₂-D₃ 对 PTH 基因转录的调控是通过甲状腺细胞膜上,具有高度亲和性和特异性的活性维生素 D3 受体(VDR)来介导的,1,25-(OH)₂-D₃ 与受体结合后引起 VDR 迅速磷酸化,并吸引核内维甲酸受体(RXR),形成 VDR RXR 聚体,进而与 PTH 基因启动子维生素 D 反应元件(VDRE)紧密结合,抑制 PTH 基因的转录及蛋白的合成^[3]。

CRF 时 VDR 数目下降或敏感性降低,可使 PTH 对 1,25(OH)₂-D₃ 的抑制作用不敏感,即受体数目下降,1,25(OH)₂-D₃ 不易抑制 PTH 分泌^[4]。尿毒症毒素如糖基化终产物(AGEs)是引起 1,25(OH)₂-D₃ 抵抗的一种毒素,机制为减少了 VDR,抑制了 1,25(OH)₂-D₃ 与受体结合,抑制细胞核摄取 1,25(OH)₂-D₃ 复合物,以及抑制与基因成分的结合^[4]。

AGEs 是蛋白质的氨基组与脂质、脂蛋白发生非酶性糖基化反应的终产物^[5],AOPP 是体内白蛋白与次氯酸氧化应激反应的产物是氧化介导的蛋白质损伤的重要标志物^[6-7],两者均是体内氧化应激的产物。

低分子肝素属于葡胺聚糖(GAGS)类生化药物,是肝素通过酶或化学解聚过程产生的平均分子

量为 4 000 ~ 6 500 KD 的片段,两者都是透析抗凝的常用药物。低分子肝素除抗凝作用外,最近有研究报道低分子肝素还具有抗氧化、抗炎、抗肾小球系膜细胞增生等作用。关于低分子肝素的抗氧化作用,国内外已有研究并通过试验证实。低分子肝素的抗氧化作用主要通过对其蛋白结构和功能的影响,与蛋白进行特异性结合,拮抗蛋白的糖基化结合位点,抑制蛋白糖基化氧化损伤,另外氧化应激导致蛋白质交联形成大分子蛋白,低分子肝素可以引起肽键的断裂,对抗这种结构的改变^[8],使 AGEs 生成减少。

国内有研究显示普通肝素可以阻断 AGE 与其单核细胞表面 AGE 受体的结合,从而干扰体内 AGE 的清除,是造成血透患者体内 AGE 滞留的原因之一,而低分子肝素却不干扰体内 AGE 的清除^[8]。

所以长期应用低分子肝素钙降低甲状旁腺激素的原因可能为通过减少 AGEs 的产生进而解除了 1,25(OH)₂-D₃ 与受体结合。本试验通过对使用普通肝素治疗组和低分子肝素钙治疗组试验前后检查结果的对比分析,我们发现低分子肝素钙治疗组可以降低体内 AGEs,增加 1,25(OH)₂-D₃ 与甲状腺细胞膜上 1,25(OH)₂-D₃ 受体的结合能力而降低血 PTH,延缓及减少 SHPT 的发生。

另外其降低血 PTH 可能与低分子肝素钙对血小板功能影响小、能减少出血并发症、可以改善微循环有关,而在血小板较低和合并出血时,患者往往全身营养状况差、微循环障碍、透析不充分等,造成血磷及 PTH 的清除下降^[9-10]。

目前还没有一种机制能够较好的解释低分子肝素降低甲状旁腺激素的作用,可能是多种机制共同起作用,各种机制之间可能存在相互联系。

4 参考文献

- [1] 张倩,陈靖.慢性肾脏病患者甲状旁腺增生机制研究新进展[J].中国血液净化,2008,7(11):622-625.
- [2] Cozzolino M, Pasho S, Fallabrino G. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism [J]. Int J Artif Organs, 2009, 32(2): 75-80.
- [3] 林岩,王飞宇,陈志,等.骨化三醇冲击治疗血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进的疗效[J].山西医科大学学报,2009,40(12):1121-1123.
- [4] 王质刚.血液净化学[M].2版.北京:科学技术出版社,2003:431-432.
- [5] Fukami K, Yamagi shi S, Ueda S. Role of AGEs in diabetic nephropathy [J]. curr pharm Des, 2008, 14(10): 946.
- [6] 刘玲,钟玲,冯利平,等.不同血液净化方式对晚期氧化蛋白产物的清除及其对动脉粥样硬化的影响[J].第二军医大学学报,2008,29(12):1528-1530.
- [7] 隋建,于愿,薛新波,等.原发性甲状旁腺功能亢进症 73 例诊断分析[J].实用医学杂志,2010,26(15):2791-2793.
- [8] Paola Finotttil, Andrea Pagettal, Tony Ashton. The oxidative mechanism of heparin Interferes with radical Production by glueose and reduces the degree of glycooxidative modifications on human serum albumin [J]. Eur J Biochem, 2001, 268(8): 2193-2200.
- [9] 赵志权,磨红,蒙洁英,等.阿加曲班与低分子肝素在连续性血液净化治疗抗凝中的对比研究[J].实用医学杂志,2010,26(11):2006-2008.
- [10] 任昊,侯凡凡,张训.肝素对血液透析病人单核细胞表面晚期糖基化终产物受体的影响[J].中华内科杂志,2002,41(1):43-46.
- [11] 贺云岚,邬碧波,张黎明,等.低分子肝素钠对血液透析患者钙磷代谢影响的临床观察[J].中国血液净化,2009,8(7):372-374.

(收稿:2011-01-04 编辑:黄月新)

不同途径激素治疗对慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效及炎症反应的影响

徐凌 边巍 沈慧 唐洁 张文梅 费晓云 武秀华 杨丹榕 沈策

摘要 目的:探讨雾化激素是否可作为全身激素的替代方法用于慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)的治疗。方法:因 AECOPD 住院的患者随机分为常规治疗组、雾化激素组、静脉激素组 3 组,后两组分别在常规治疗组的基础上加用布地奈德雾化或甲基强的松龙静滴,疗程 10 d。结果:(1)常规治疗组于入组后 10 d PaO₂、FEV₁ 改善($P < 0.05$)。雾化激素组于入组后 24 h PaO₂ 改善,3 d 时 FEV₁、FVC 改善,10 d 时 FEF₅₀ 改善($P < 0.05$)。静脉激素组于入组后 24 h PaO₂ 改善,3 d 时 FEV₁、FVC、FEF₅₀ 改善($P < 0.05$)。与雾化激素组比,静脉激素组 3 d 时 FEV₁、FVC 改善更明显($P < 0.05$),10 d 时两组改善值相似($P > 0.05$)。(2)治疗后静脉激素组痰 IL-6 下降幅度高于常规治疗组($P < 0.05$),与雾化激素组比无差异($P > 0.05$)。仅静脉激素组痰 TNF- α 降低($P < 0.05$)。(3)静脉激素组高血糖发生率(20.0%)高于常规治疗组($P < 0.05$),与雾化激素组(3.3%)比无差异($P > 0.05$),雾化激素组与常规治疗组比无差异($P > 0.05$)。结论:雾化激素治疗 AECOPD 疗效与静脉激素相似,可作为 AECOPD 的一种替代治疗方案。

关键词 肺疾病,慢性阻塞性; 急性加重; 激素; 气道炎症

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种严重威胁人类健康的疾病,COPD 的急性加重(acute exacerbations of COPD, AECOPD)对患者的生存质量、肺功能和预后均有不良影响。目前的研究显示,AECOPD 时全身使用激素治疗是有益的,可促进病情缓解和肺功能的恢复、减少早期复发危险^[1],但是全身激素治疗带来的副作用仍是一个不容忽视的问题。雾化激素具有明显的局部抗炎作用,全身副反应极微,已

被安全地用于部分稳定期 COPD 以及哮喘患者的治疗,但雾化激素在 AECOPD 中的治疗作用尚不确定。本研究通过比较雾化激素与静脉激素对 AECOPD 疗效及炎症反应的影响,探讨雾化激素在 AECOPD 中的治疗作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象 AECOPD 住院患者。COPD 以及 AECOPD 的诊断标准采用 2008 年 GOLD 的诊断标准^[1]。排除标准:(1)有哮喘、过敏性鼻炎史或特应性体质者;(2)入组前 1 个月接受全身激素治疗者;(3)每天吸入倍氯米松 $> 1\ 500\ \mu\text{g}$ (或相当剂量者);(4)急性呼吸衰竭需机械通气者。

1.2 治疗方法 将患者随机分为常规治疗组、雾

doi:10.3969/j.issn.1006-5725.2011.12.060

作者单位:200233 上海交通大学附属第六人民医院呼吸科

通信作者:杨丹榕 E-mail: pinkpill@163.com