

血液透析患者矿物质骨代谢紊乱临床干预方向探析

孙大炜 孙宝华 董鹏飞

武警黑龙江省总队医院 黑龙江 哈尔滨 150076

摘要: **目的:** 探讨血液透析患者慢性肾脏病矿物质与骨异常 (CKD-MBD) 的临床特点及综合管理的疗效。**方法:** 纳入40例规律血透CKD-MBD患者, 实施6个月阶梯式综合管理 (包括低磷饮食、磷结合剂、活性维生素D及拟钙剂等), 根据血钙、血磷和iPTH动态调整方案, 比较干预前后相关指标变化。**结果:** 干预后血磷 ($2.41 \rightarrow 1.73 \text{ mmol/L}$)、钙磷乘积 ($62.34 \rightarrow 46.82 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$)、BALP ($42.68 \rightarrow 31.47 \text{ U/L}$) 及颈动脉内膜中层厚度cIMT ($1.08 \rightarrow 0.97 \text{ mm}$) 均显著下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), iPTH达标率由22.5%提升至52.5% ($P < 0.05$)。**结论:** 基于动态风险分层的阶梯式综合管理可有效改善CKD-MBD生化指标并延缓血管钙化, 但个体反应差异大, 需进一步探索精准化个体治疗策略。

关键词: 血液透析; 矿物质骨代谢紊乱; 慢性肾脏病; 继发性甲状旁腺功能亢进; 血管钙化

引言

CKD-MBD是终末期肾病常见并发症, 包括钙磷代谢紊乱、SHPT、骨转换异常以及血管钙化等方面内容, 在维持性血液透析人群中CKD-MBD发生率高达80%以上, 是造成骨折、心脑血管疾病以及总死亡率增加的重要原因。KDIGO指南不断更新有关CKD-MBD防治策略, 重视对血磷、血钙和PTH进行监测并控制其水平, 但是多靶点达标仍然困难重重。目前中国血液透析患者数量已经突破百万, 提高CKD-MBD管理水平对于改善透析质量和延长寿命至关重要^[1]。但是最优的治疗手段尚无定论, 如磷结合剂序贯策略、活性维生素D和拟钙剂使用时机、甲状旁腺切除指征等问题仍有待解决。本研究通过对40例透析患者CKD-MBD综合干预情况进行总结分析, 探索根据动态评估制定个性化治疗方法对临床工作具有借鉴意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2023年1月至2025年6月在我院血液净化中心进行规律维持性血液透析的CKD-MBD患者40名, 其中男性22人, 女性18人; 年龄34至72岁之间, 平均 (54.6 ± 10.3) 岁; 中位透析时间48个月 (12-96个月)。病因: 慢性肾小球肾炎14名 (35.0%), 糖尿病肾病12名 (30.0%), 高血压肾损害8名 (20.0%), 多囊肾3名 (7.5%), 其他3名 (7.5%)。

纳入标准: (1) 年龄 ≥ 18 岁; (2) 规律透析 ≥ 3 个月, 每周3次, 每次4小时; (3) 符合CKD-MBD诊断 (血磷 $> 1.45 \text{ mmol/L}$ 或血钙 $> 2.51 \text{ mmol/L}$ 或iPTH $> 300 \text{ pg/mL}$); (4) 资料完整并且知情同意书。排除标

准: (1) 原发性甲旁亢; (2) 严重肝功能障碍; (3) 怀孕或者哺乳期妇女; (4) 预期寿命小于6个月; (5) 近三个月内服用过双膦酸盐类药物或者地舒单抗; (6) 有做过甲状旁腺手术。所有患者均签署了知情同意书。

1.2 研究方法

以自身前后对照的方法, 随访时间为6个月。所有受试者纳入时均进行基线评价, 即一般情况如年龄、性别等; 透析相关情况如透析时间、透析方式等; 生化检测结果如血清钙、磷以及iPTH等; 影像学检查结果如骨密度、X线片等; 用药情况如降钙素、活性维生素D及其类似物等^[2]。根据受试者的基线血清钙、磷及iPTH进行危险度分层, 采取分层次治疗措施。阶梯式干预方案: (1) 基础干预 (第1-2月): 加强限磷饮食宣教 (每日磷摄入量小于等于800mg)、充分透析 ($\text{Kt/V} \geq 1.2$)、调节透析液中钙含量 ($1.25\text{--}1.50 \text{ mmol/L}$)。 (2) 一级干预 (第3~4个月): 在一般干预基础上, 如果血清磷 $> 1.78 \text{ mmol/L}$, 则给予磷结合药 (以碳酸钙为佳, 每次500~1000mg, 一日三次, 餐时服用; 对于高钙血症或者有钙化倾向患者可更换为司维拉姆, 每次800~1600mg, 一日三次), 如果iPTH $> 300 \text{ pg/mL}$ 并且校正后血清钙 $< 2.40 \text{ mmol/L}$, 则使用骨化三醇 ($0.25\text{--}0.5 \mu\text{g/d}$)。 (3) 二级干预 (第5-6个月): 如果iPTH大于600pg/mL并且钙磷乘积大于 $55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$, 则同时使用西那卡塞 (起始剂量为每天25mg, 每两周增加剂量, 最大不超过每天75mg), 如果血清钙高于 2.54 mmol/L , 停止给患者补充活性维生素D并且降低透析液中的钙含量到 1.25 mmol/L ^[3]。每月监测一次患者的血清钙、磷水平, 每三个月监测iPTH以及BALP, 每六个月进行一次颈

部血管的超声检查以评估cIMT的变化情况。

1.3 观察指标

(1) 校正钙 (总钙+0.02×(40-白蛋白))、血磷、钙磷乘积; (2) iPTH (电化学发光法); (3) BALP (ELISA法); (4) cIMT (彩色多普勒超声, 双侧颈总动脉远端后壁取3次均值); (5) 药物不良反应及终点事件 (骨折、心血管事件、全因死亡); (6) 达标率依据KDIGO指南: 血磷1.13~1.78mmol/L, 校正钙2.10~2.50mmol/L, iPTH150~300pg/mL。

1.4 统计学方法

采用SPSS26.0分析。计量资料以均数±标准差表示, 干预前后比较用配对t检验; 计数资料以例数(%)表示, 用 χ^2 检验或Fisher精确检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 干预前后生化指标变化

干预6个月后, 患者血清磷、钙磷乘积、iPTH及BALP均较基线显著改善, 差异有统计学意义; 校正血清钙在干预前后差异无统计学意义, 提示钙稳态维持良好。

表1: 干预前后生化指标比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=40$)

指标	干预前	干预6个月	t值	P值
校正血清钙 (mmol/L)	2.34±0.18	2.31±0.15	1.032	0.308
血清磷 (mmol/L)	2.41±0.52	1.73±0.38	8.967	<0.001
钙磷乘积 (mg ² /dL ²)	62.34±12.67	46.82±9.53	7.845	<0.001
iPTH (pg/mL)	487.6±215.3	312.4±178.6	5.623	<0.001
BALP (U/L)	42.68±15.32	31.47±11.85	4.216	0.001

2.2 达标率变化

干预6个月后, 血磷、iPTH及三项指标同时达标率均较基线显著提升, 而校正血清钙达标率维持在高水平且

前后差异无统计学意义, 提示综合干预在改善关键指标的同时未引起高钙血症风险增加。

表2: 干预前后主要指标达标率比较[例(%), $n=40$]

指标	达标标准	干预前	干预6个月	χ^2 值	P值
血磷	1.13~1.78mmol/L	6 (15.0)	22 (55.0)	14.067	<0.001
校正血钙	2.10~2.50mmol/L	35 (87.5)	36 (90.0)	0.125	0.724
iPTH	150~300pg/mL	9 (22.5)	21 (52.5)	7.813	0.005
三项同时达标	钙、磷、iPTH均达标	2 (5.0)	9 (22.5)	5.165	0.023

2.3 cIMT变化及临床事件

干预6个月后, 患者颈动脉内膜中层厚度(cIMT)较基线显著降低, 提示血管钙化进展得到一定程度的延

缓。随访期间新发骨折1例、心血管事件2例, 无死亡病例, 未观察到与治疗相关的严重不良反应。

表3: 干预前后cIMT及临床事件发生情况 ($n=40$)

项目	干预前	干预6个月	统计值	P值
cIMT ($\bar{x}\pm s$, mm)	1.08±0.21	0.97±0.18	$t=3.428$	0.001
新发骨折 (例)	—	1 (2.5%)	—	—
心血管事件 (例)	—	2 (5.0%)	—	—
全因死亡 (例)	—	0 (0.0%)	—	—

3 讨论

3.1 CKD-MBD病理生理机制与干预靶点的再认识

CKD-MBD发生主要由于肾单位减少导致磷排泄障碍, 血磷增高促使FGF23上调以期纠正磷平衡失调, 但FGF23又可抑制肾小管中1 α -羟化酶活性而导致活性维生

素D不足, 低钙血症则会促进PTH大量释放, 从而构成恶性循环。近年来发现FGF23-Klotho轴除了调控磷代谢之外还能够影响心脏肌肉增生以及血管内皮功能异常等, 成为新的研究热点。而我们观察到大多数受试者均存在高磷血症、iPTH水平升高等表现, 其中一小部分人伴有

BALP增加,说明这些患者都有不同程度高转运型骨病,符合上述理论。

3.2 阶梯式综合干预的临床效果分析

本方案以基础饮食与透析为基础,根据疗效逐渐增加磷结合剂、活性维生素D以及拟钙剂,体现了从“一刀切”到“动态分层”。干预6个月后血磷降低约28.2%,钙磷乘积降低约24.9%,iPTH降低约35.9%,达标率均有较大提高,符合近年来国内外多项研究结果。血清钙基本维持在正常范围内,说明在强化控制磷和PTH的情况下并未出现高钙血症,可能是由于阶梯式递增过程中及时调整透析液钙浓度及停用活性维生素D所致。BALP显著减少说明骨高转运被有效抑制。但是存在明显的个体间差异,约有27.5%患者联合使用西那卡塞后仍然不能达到目标值,这可能与患者的服药依从性、透析充分性、残余肾功能以及FGF23水平等有关,因此应将FGF23、Klotho及骨转换标志物纳入分层指标中进行检测。

3.3 血管钙化的干预潜力与争议

血管钙化是CKD-MBD最严重远期并发症,在此研究中cIMT在6个月内有下降,说明积极治疗CKD-MBD有可能减缓血管钙化进程,其原因可能是降低了钙磷乘积以及减少了血管平滑肌细胞的成骨性转化。但是cIMT的变化是否能转化为心血管疾病发生的风险降低还需进一步大样本量、长时间的研究加以证实。目前活性维生素D及拟钙剂对于血管钙化的治疗效果存在较大分歧:一方面活性维生素D虽然可以降低PTH水平但是也可能导致钙化;另一方面拟钙剂不会增加肠道对钙磷的摄取并且具有较好的防治作用^[4]。因此,在此研究中两种药物联用可能在一定程度上兼顾疗效和安全性,有待进一步研究。

3.4 临床干预方向的再思考与展望

根据本文以及最新相关报道,CKD-MBD管理可以从以下几个方面进行改善:(1)分层:利用FGF23、骨代谢标志物以及影像学钙化评分,将患者分为高/低转运或者混合型骨病,然后采取相应的靶向治疗策略;(2)用药顺序:非含钙磷结合剂开始使用,联合应用低剂量活性维生素D,必要时加用拟钙剂,不能大量钙剂以及单独使用活性维生素D;(3)手术时机提前:对难治性SHPT

(iPTH持续大于等于800pg/mL并且伴有高钙血症或者有进展性钙化),尽早手术;(4)新药:FGF23抗体、帕立骨化醇等可供常规治疗无效病人使用;(5)多学科合作:组建由肾内科、营养科、放射科以及普通外科组成的小组,定期讨论决定治疗方案。

3.5 研究局限性

本研究不足之处在于:样本量较小($n=40$)、单中心自身前后比较、无同期空白对照;观察时间较短仅有6个月,对于骨折和心血管硬终点评价不够充分;未监测FGF23、25-羟维生素D等,骨代谢相关指标尚不完善。未来计划增加样本量、延长随访时间、加入更多生物标志物并进行随机对照试验,以获得更高水平证据。

4 结语

血液透析患者矿物质骨代谢异常管理已由单一指标转变为多个目标进行干预,在40例患者自身前后比较中证实动态分层阶梯式方法可行有效,但CKD-MBD复杂病理过程决定目前治疗方法仍然存在较大个体间差异、难以坚持以及未能达到最终目的。今后需进一步认识FGF23-Klotho途径、肠道微生物组和表观遗传学改变等因素影响,使干预措施从“经验性阶梯”发展到“基于分子表型精准治疗”,从而真正改善CKD-MBD患者生命质量并降低其心血管风险和死亡率。

参考文献

- [1]张宏,李雪梅,陈江华,等.维持性血液透析患者CKD-MBD综合管理中国专家共识(2023)[J].中华内科杂志,2023,62(8):912-932.
- [2]王海燕,赵明辉,李晓玫,等.拟钙剂联合小剂量骨化三醇治疗血液透析患者重度继发性甲旁亢的多中心随机对照研究[J].中华肾脏病杂志,2024,40(11):891-900.
- [3]陈楠,陈江华,付平,等.FGF23与血液透析患者CKD-MBD治疗反应相关性的前瞻性队列研究[J].中华医学杂志,2025,105(6):428-436.
- [4]余学清,刘必成,陈旻,等.CKD-MBD管理对血液透析患者血管钙化进展的影响:一项多中心前瞻性研究[J].中华肾脏病杂志,2024,40(8):625-635.