

· 临床研究 ·

骨化三醇联合西那卡塞治疗血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进的疗效观察

韩鸚羸^{1,2}, 王彤^{1*}, 张文玉¹, 常文秀¹

1. 天津市第一中心医院 肾内科, 天津 300192

2. 天津中医药大学, 天津 300193

摘要: **目的** 研究骨化三醇联合西那卡塞治疗血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进的临床疗效。**方法** 选取2008年1月—2014年12月天津市第一中心医院收治的血液透析后继发性甲状旁腺功能亢进患者100例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各50例。对照组患者进食时口服盐酸西那卡塞片, 初始剂量为25 mg/d。随后根据患者耐受情况, 每2~4周调整1次剂量, 最大剂量75 mg/d。治疗组在对照组治疗基础上口服骨化三醇胶丸, 初始剂量为0.25 μg/d, 3次/周, 频率不超过每天1次, 每2~4周调整1次剂量。两组均连续治疗3个月。观察两组患者的临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、尿素清除指数(KT/V)、钙(Ca)、磷(P)、碱性磷酸酶(ALP)、全段甲状旁腺激素(iPTH)、甲状旁腺体积的变化情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为82.0%、94.0%, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组患者的BUN、Scr和Kt/V较治疗前均无显著差异; 治疗后, 两组患者Ca显著升高, P、ALP、iPTH、甲状旁腺体积均显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义($P<0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。对照组和治疗组不良反应发生率分别为18.0%、8.0%, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 骨化三醇联合西那卡塞治疗血液透析患者继发性甲状旁腺亢进具有较好的临床疗效, 可降低甲状旁腺素, 缩小甲状旁腺体积, 并降低不良反应的发生率, 具有一定的临床推广应用价值

关键词: 骨化三醇胶丸; 盐酸西那卡塞片; 继发性甲状旁腺功能亢进; 血液透析

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)12-1451-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.12.005

Clinical observation of calcitriol combined with cinacalcet in the treatment of hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism

HAN Ying-ying^{1,2}, WANG Tong¹, ZHANG Wen-yu¹, CHANG Wen-xiu¹

1. Department of Nephrology, Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192, China

2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To observe the clinical effect of calcitriol combined with cinacalcet in the treatment of hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. **Methods** Hemodialysis patients (100 cases) with secondary hyperparathyroidism in Tianjin First Center Hospital from January 2008 to December 2014 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 50 cases. The patients in the control group were *po* administered with Cinacalcet Hydrochloride Tablets, and the initial dosage was 25 mg/d. The dosage was adjusted according to the patient tolerance, once every 2—4 weeks, and the maximum dosage was 75 mg/d. The patients in treatment group were *po* administered with Calcitriol Soft Capsules on the basis of the control group, and the initial dosage was 0.25 μg/d, three times weekly. The frequency was no more than once every two days, and the dosage was adjusted once every 2—4 weeks. The patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of Scr, BUN, KT/V, Ca, P, ALP, iPTH and volume of parathyroid gland in two groups before and after treatment were

收稿日期: 2015-08-29

基金项目: 天津市卫生局科技基金项目(2013KZ024)

作者简介: 韩鸚羸(1976—), 女, 主治医师, 研究方向是肾内科疾病的诊疗。Tel: 13752000343 E-mail: 360308557@qq.com

*通信作者 王彤, 主任医师。Tel: 13622089734

compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 82.0% and 94.0%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, BUN, SCr, and Kt/V in two groups had no significant difference compared before treatment. Ca in two groups was significantly increased, P, ALP, iPTH, and volume of parathyroid gland in two groups were significantly reduced, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the control and treatment groups were 18.0% and 8.0%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Calcitriol combined with cinacalcet has clinical curative effect in the treatment of hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism, and can reduce parathyroid hormone and parathyroid gland volume, also can reduce the incidence of adverse reactions, which has a certain clinical application value. **Key words:** Calcitriol Soft Capsules; Cinacalcet Hydrochloride Tablets; secondary hyperparathyroidism; hemodialysis

随着透析的发展, 终末期肾病患者的生存率明显提高, 但透析带来的各种并发症严重影响患者的生存质量和预后。其中钙磷代谢紊乱和继发性甲状旁腺功能亢进是透析患者的常见问题之一^[1]。长期矿物质代谢异常会引起患者血管钙化, 导致心血管意外的发生^[2]。西那卡塞是甲状旁腺表面钙离子敏感受体的激动剂, 西那卡塞治疗被称为“可逆性化学性切除甲状旁腺”。但西那卡塞治疗可能会导致继发性低钙血症的发生^[3]。骨化三醇能够抑制甲状旁腺腺体的分泌功能, 同时又能促进肠道对钙的吸收^[4]。因此本次研究中, 研究骨化三醇联合西那卡塞治疗血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进的临床疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2008年1月—2014年12月天津市第一中心医院收治的血液透析后继发性甲状旁腺功能亢进患者100例作为研究对象, 其中男性57例, 女性43例, 年龄61~79岁, 平均年龄(67.9±6.5)岁; 透析龄10~102个月, 平均(57.9±25.6)个月。

纳入标准 (1) 所有患者均具有明显的甲状旁腺激素水平升高, 并伴有低血钙、低尿钙、高血磷, 为继发性甲状旁腺功能亢进^[5]; (2) 患者具有慢性肾功能不全, 透析超过半年; (3) 所有患者均签署知情同意书。

排除标准 (1) 排除具有手术指征的患者, 包括出现严重高钙血症、骨营养不良、骨痛和皮肤瘙痒等症状的患者; (2) 排除患有严重心血管系统疾病、呼吸、消化功能不全的患者; (3) 排除具有意识障碍、精神神经系统疾病的患者。

1.2 药物

骨化三醇胶丸由上海罗氏制药有限公司分装, 批号20071201, 规格0.25 μg/粒; 盐酸西那卡塞片

由协和发酵麒麟(中国)制药有限公司分装, 规格25 mg/片, 产品批号20080109。

1.3 分组和治疗方法

将所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各50例, 其中对照组男性29例, 女性21例; 年龄61~79岁, 平均年龄(68.8±4.4)岁; 透析龄10~102个月, 平均(58.9±19.8)个月。治疗组男性28例, 女性22例; 年龄61~79岁, 平均年龄(65.7±4.3)岁; 透析龄10~102月, 平均(51.3±17.9)个月。两组患者的基线资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组进食时口服盐酸西那卡塞片, 整片吞服, 初始剂量为25 mg/d。随后根据患者耐受情况, 每2~4周调整1次剂量, 最大剂量75 mg/d。治疗组在对照组治疗基础上口服骨化三醇胶丸, 初始剂量为0.25 μg/d, 3次/周, 频率不超过每2天1次, 每2~4周调整1次剂量。两组均连续治疗3个月。

1.4 临床疗效判定标准^[6]

显效: 甲状旁腺激素下降≥75%; 有效: 甲状旁腺激素下降在25%~75%; 无效: 甲状旁腺激素下降≤25%。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

所有患者均于清晨抽取空腹血5 mL, 离心后分离血清置于-80 °C中保存, 送检。采用日立7170A全自动生化检测仪检测患者的血浆尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)。患者的尿素清除指数(KT/V)检测采用单室尿素动力学模型进行量化分析。

采用比色法测定两组患者治疗前后钙(Ca)、磷(P)、碱性磷酸酶(ALP)的变化。采用ELISA法测定全段甲状旁腺激素(iPTH)水平, 测定范围150~300 ng/L。

所有患者治疗后均接受颈部超声检查, 采用

TY-6858-HI型B超仪器,分别测量甲状旁腺的长、宽和厚度,并计算腺体体积。

1.6 不良反应

比较两组患者治疗过程中不良反应的发生率,包括恶心呕吐、腹泻、肌痛、高血压、乏力及非心源性胸痛等。

1.7 统计学处理

对文中所得数据进行统计学处理,采用SPSS 16.0软件进行分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效21例,有效20例,总有效率为82.0%;治疗组显效29例,有效18例,总

有效率为94.0%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组观察指标比较

治疗后,两组患者的BUN、SCr和Kt/V较治疗前均无显著差异;治疗后,两组患者Ca显著升高,P、ALP、iPTH均显著降低,同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组甲状旁腺体积比较

治疗后,两组患者甲状旁腺腺体的长、宽、厚、体积均显著降低,同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组的降低程度优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	50	21	20	9	82.0
治疗	50	29	18	3	94.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组观察指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

Table 2 Comparison on observational indexes in two groups ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

组别	观察指标	BUN/(mmol·L ⁻¹)	Scr/(μmol·L ⁻¹)	KT/V	Ca/(mmol·L ⁻¹)
对照	治疗前	26.52 ± 7.23	839.76 ± 239.96	1.44 ± 0.18	1.99 ± 0.26
	治疗后	26.52 ± 7.23	845.81 ± 242.92	1.45 ± 0.17	2.27 ± 0.09*
治疗	治疗前	26.12 ± 7.85	837.54 ± 236.85	1.45 ± 0.16	1.98 ± 0.27
	治疗后	25.71 ± 7.91	839.21 ± 241.17	1.42 ± 0.12	2.65 ± 0.12*▲

组别	观察指标	P/(mmol·L ⁻¹)	ALP/(U·L ⁻¹)	iPTH/(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	1.95 ± 0.07	162.09 ± 26.23	422.79 ± 52.82
	治疗后	1.58 ± 0.10*	118.10 ± 11.86*	317.56 ± 38.81*
治疗	治疗前	1.97 ± 0.08	159.81 ± 25.17	419.92 ± 54.12
	治疗后	1.37 ± 0.06*▲	71.85 ± 7.69*▲	209.88 ± 21.69*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组甲状旁腺体积比较 ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

Table 3 Comparison on volume of parathyroid gland between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 50$)

组别	观察时间	长/cm	宽/cm	厚/cm	体积/cm ³
对照	治疗前	0.89 ± 0.04	0.52 ± 0.04	0.41 ± 0.03	1.68 ± 0.25
	治疗后	0.81 ± 0.05*	0.46 ± 0.05*	0.35 ± 0.05*	1.17 ± 0.34*
治疗	治疗前	0.91 ± 0.04	0.53 ± 0.05	0.40 ± 0.04	1.70 ± 0.26
	治疗后	0.68 ± 0.07*▲	0.37 ± 0.02*▲	0.28 ± 0.03*▲	0.85 ± 0.12*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组不良反应比较

治疗过程中, 对照组发生恶心呕吐 4 例, 腹泻 2 例, 肌痛 1 例, 高血压 2 例, 不良反应发生率为 18.0%; 治疗组发生恶心呕吐 2 例, 肌痛 1 例, 高血压 1 例, 不良反应发生率为 8%, 两组不良反应发生率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

目前, 由于相当一部分终末期肾病患者未能有效控制钙磷代谢, 造成钙磷代谢紊乱而出现继发性甲状旁腺功能亢进, 严重影响患者的生存质量^[7]。钙离子敏感性受体 (CaSR) 是甲状旁腺细胞膜表面控制甲状旁腺素 (PTH) 调节的主要受体, 同时还可以调节 PTH 基因的转录和甲状旁腺的细胞的增殖^[8-9]; 西那卡塞是一种拟钙剂, 具有较高的生物活性, 可直接结合 CaSR 从而模拟钙离子对受体的作用, 直接激活 CaSR, 从而降低 PTH。西那卡塞可变构调节 CaSR, 增强其对钙离子的敏感性, 降低钙离子的调定点, 从而发挥一定的作用。同时, 西那卡塞可以上调 CaSR 和维生素 D 的表达水平, 从而增强钙离子和活性维生素 D 对 PTH 分泌的抑制作用。西那卡塞对甲状旁腺有抑制作用, 可以调控甲状旁腺细胞的增殖周期, 从而影响甲状旁腺腺体的体积^[10]。但西那卡塞可能引起继发性的低血钙, 从而引起腹泻、恶心、呕吐等常见的不良反应^[11]。骨化三醇是选择性的维生素 D 受体激活剂, 引起继发性高钙血症、高磷血症的发生率较低, 不仅作用于甲状旁腺, 减低 ATH 基因转录, 减少甲状旁腺细胞增殖, 抑制 PTH 的合成与分泌, 而且促进肠对钙的吸收, 提高血钙水平, 反馈性抑制 PTH 分泌^[12], 联合应用西那卡塞可以降低低钙血症及相关的不良反应发生率。

本研究结果显示, 两组患者的血清肌酐、血尿素氮及 Kt/V 无明显差异, 说明两种药物的应用对患者的透析无明显影响。治疗后, 两组患者 Ca 显著升高, P、ALP、iPTH 均显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者治疗后的甲状旁腺体积小于对照组, 同时, 治疗组不良反应

的发生率低于对照组, 这些结果说明骨化三醇联合西那卡塞治疗血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进的疗效优于西那卡塞单独应用。

综上所述, 骨化三醇联合西那卡塞治疗血液透析患者继发性甲状旁腺亢进具有较好的临床疗效, 可降低甲状旁腺素, 缩小甲状旁腺体积, 并降低不良反应的发生率, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 李 铎, 宋韩明, 李文歌, 等. 难治性继发性甲状旁腺功能亢进的相关因素分析 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2012, 21(2): 115-119.
- [2] 许丽霞, 廖蕴华, 薛 超, 等. 连续不卧床腹膜透析的慢性肾功能衰竭患者继发甲状旁腺功能亢进的相关因素 [J]. 广东医学, 2012, 33(12): 1737-1739.
- [3] 肖 智, 张 娜, 张 敏, 等. 西那卡塞在慢性肾脏病所致甲状旁腺功能亢进中的临床应用进展 [J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(1): 168-170.
- [4] 程小丽. 骨化三醇冲击疗法治疗继发性甲状旁腺功能亢进 30 例疗效观察 [J]. 海南医学, 2012, 23(16): 64-65.
- [5] 马丽洁, 李忠心, 刘 婧, 等. 继发性甲状旁腺功能亢进的血液透析患者骨代谢及骨密度研究 [J]. 北京医学, 2014, 36(10): 812-815.
- [6] 韩年华, 包民慧, 谈晓峰. 骨化三醇冲击治疗尿毒症继发性甲状旁腺功能亢进疗效观察 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2013, 34(18): 2665-2666.
- [7] 郭瑜玲. 再谈慢性肾脏病继发甲状旁腺功能亢进的治疗策略 [J]. 中国血液净化, 2013, 12(10): 531-533.
- [8] 邓 洁, 张春秀, 徐 卿, 等. 西那卡塞治疗慢性肾脏疾病透析患者继发性甲状旁腺功能亢进症安全性与有效性的 Meta 分析 [J]. 临床肾脏病杂志, 2014, 14(10): 584-589.
- [9] 张 凌, 闫彩芸, 张国锐, 等. 钙敏感受体激动剂的临床研究进展 [J]. 临床内科杂志, 2012, 29(5): 295-298.
- [10] 燕 宇. 西那卡塞的临床应用以及研究进展 [J]. 中国血液净化, 2012, 11(8): 460-463.
- [11] 刁宗礼, 郭维康, 刘 莎, 等. 继发性甲状旁腺功能亢进的药物治疗进展 [J]. 中国全科医学, 2015, 18(26): 3245-3247.
- [12] 何映琴, 陈惠珊, 菅宏蕴, 等. 骨化三醇注射液对继发性甲状旁腺功能亢进的疗效观察 [J]. 当代医学, 2012, 18(21): 29-30.