

西那卡塞联合骨化三醇治疗尿毒症血液透析继发性甲状旁腺功能亢进的临床研究

刘 敏¹, 热孜万古力·阿帕尔², 郭 杰²

1. 喀什地区第一人民医院 血液透析科, 新疆 喀什 844000

2. 喀什地区第一人民医院 肾病科, 新疆 喀什 844000

摘要: **目的** 研究西那卡塞联合骨化三醇治疗尿毒症血液透析继发性甲状旁腺功能亢进患者的临床疗效。**方法** 选择2016年1月—2018年12月新疆喀什地区第一人民医院的96例尿毒症血液透析继发性甲状旁腺功能亢进患者作为研究对象。采用抽签法将患者随机分为对照组和观察组, 每组各48例。对照组口服骨化三醇胶丸, 初始给药剂量为0.25 μg/d, 3次/周, 每15天调整1次给药剂量, 最高剂量为0.5 μg/d。观察组在对照组治疗的基础上整片吞服盐酸西那卡塞片, 初始给药剂量为25 mg/d, 每15天调整1次给药剂量, 最高剂量为75 mg/d。两组均持续治疗3个月。观察两组患者的临床疗效, 比较两组治疗前后的相关血清学指标和甲状旁腺体积。**结果** 治疗后, 观察组的有效率为93.75%, 明显高于对照组的77.08%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的血钙水平和钙磷乘积明显升高, 血磷、血清全段甲状旁腺激素 (iPTH) 水平明显降低, 观察组的血清成纤维细胞生长因子23 (FGF23) 和骨特异性碱性磷酸酶 (BSAP) 水平明显降低 ($P < 0.05$), 且观察组的血清指标水平明显优于对照组 ($P < 0.05$)。两组治疗后的甲状旁腺体积均明显降低 ($P < 0.05$), 观察组明显更低 ($P < 0.05$)。**结论** 西那卡塞联合骨化三醇可以有效缓解患者的钙磷代谢异常情况, 明显降低血清BSAP和FGF23水平, 且不会使不良反应增加。

关键词: 西那卡塞; 骨化三醇; 尿毒症; 血液透析; 继发性甲状旁腺功能亢进; 全段甲状旁腺激素; 成纤维细胞生长因子23; 骨特异性碱性磷酸酶

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 10-2077-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.10.028

Clinical study on cinacalcet combined with calcitriol in treatment of secondary hyperparathyroidism in uremia hemodialysis patients

LIU Min¹, REZIWANGULI·Apaer², GUO Jie²

1. Department of Hemodialysis, First People's Hospital of Kashgar, Kashgar 844000, China

2. Department of Nephrology, First People's Hospital of Kashgar, Kashgar 844000, China

Abstract: **Objective** To study the clinical efficacy of cinacalcet combined with calcitriol in treatment of secondary hyperparathyroidism in uremia hemodialysis patients. **Methods** A total of 96 patients with secondary hyperparathyroidism in uremia hemodialysis in First People's Hospital of Kashgar from January 2016 to December 2018 were selected as study subjects. The patients were randomly divided into control group and observation group by lottery, with 48 patients in each group. Patients in the control group were *po* administered with Calcitriol Soft Capsules, the initial dose was 0.25 μg/d, three times weekly, and the dose was adjusted once every 15 days. The maximum dose was 0.5 μg/d. Patients in the observation group were *po* administered with Cinacalcet Hydrochloride Tablets on the basis of the control group, the initial dose was 25 mg/d, and the dose was adjusted once every 15 days, with the highest dose being 75 mg/d. Both groups were treated continuously for 3 months. After treatment, the clinical efficacy in two groups was observed, and the relevant serological indexes and parathyroid volume before and after treatment were compared between two groups. **Results** After treatment, the effective rate of the observation group was 93.75%, which was significantly higher than 77.08% of the control group, and the difference between two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, serum calcium and calcium phosphorus product were significantly increased, but the levels of serum phosphorus

收稿日期: 2020-02-23

第一作者: 刘 敏(1980—), 女, 四川德阳人, 本科, 肾病科副主任医师, 研究方向为慢性肾脏病和血液净化。E-mail: xjks_1980@163.com

*通信作者: 郭 杰(1980—), 男, 四川宜宾人, 本科, 副主任医师, 研究方向为慢性肾脏病和血液净化。E-mail: 123156539@qq.com

and serum iPTH were significantly decreased, and serum FGF23 and BSAP levels of the observation group were significantly decreased ($P < 0.05$). And serum index levels of the observation group were significantly better than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the volume of parathyroid glands in two groups was significantly reduced ($P < 0.05$), while that in the observation group was significantly lower ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of cinacalcet and calcitriol can effectively alleviate the abnormal calcium and phosphorus metabolism in patients, significantly reduce the serum BSAP and FGF23 levels, and will not increase the adverse reactions.

Key words: cinacalcet; calcitriol; uremia; hemodialysis; secondary hyperparathyroidism; iPTH; FGF23; BSAP

随着透析技术的发展,尿毒症患者的生存率得到显著提高,但是血液透析造成的各种并发症会对患者的预后及生存质量造成严重的影响,其中继发性甲状旁腺功能亢进及钙磷代谢紊乱是血液透析患者比较常见的问题之一^[1]。长期钙磷代谢异常会使患者的血管发生钙化,引发心血管意外。骨化三醇作为活性维生素D,可以使甲状旁腺腺体的分泌功能受到明显的抑制,并且可以促进肠道吸收钙^[2]。西那卡塞可以激活患者机体甲状旁腺中的钙敏感受体,使甲状旁腺激素的分泌受到限制,而且具有降低血磷及血钙的效果^[3]。大量研究均证实,西那卡塞与传统的治疗药物相比,更容易稳定地将血钙、全段甲状旁腺激素以及血磷水平控制在目标范围^[3-4]。本研究将骨化三醇和西那卡塞联合使用,分析其对尿毒症血液透析继发性甲状旁腺功能亢进的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2016年1月—2018年12月新疆喀什地区第一人民医院的96例尿毒症血液透析继发性甲状旁腺功能亢进患者作为研究对象。其中男53例,女43例;年龄59~83岁,平均 (69.27 ± 6.15) 岁;透析龄11~103个月,平均 (54.94 ± 11.26) 个月。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:均符合K/DOQI指南中的诊断标准^[5];透析时间超过半年;患者均知情同意,无脱落病例。排除标准:合并有脑卒中、血液疾病、恶性肿瘤、精神神经疾患、自身免疫疾病、严重感染和意识障碍者;具有严重骨痛、骨营养不良及严重高钙血症等手术治疗指征者。

1.3 分组和治疗方法

采用抽签法将患者随机分为对照组和观察组,每组各48例。其中对照组男27例,女21例;年龄59~82岁,平均 (68.32 ± 7.14) 岁;透析龄11~103个月,平均 (54.27 ± 11.38) 个月。观察组男26例,女22例;年龄59~83岁,平均 (69.73 ± 6.54) 岁;透析龄11~103个月,平均 (53.42 ± 12.69) 个月。两组的基

线资料具有可比性。

对照组患者口服骨化三醇胶丸(上海罗氏制药有限公司,国药准字J20100056,规格:0.25 μg /丸,生产批号:B4271、B4298、B4259),初始给药剂量为0.25 $\mu\text{g}/\text{d}$,3次/周,每15天调整1次给药剂量,最高剂量为0.5 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。观察组在对照组的基础上整片吞服盐酸西那卡塞片[协和发酵麒麟(中国)制药有限公司,国药准字J20140122,规格:25 mg/片,生产批号:20150412、20161021、20170303、20180327],初始给药剂量为25 mg/d,每15天调整1次给药剂量,最高剂量为75 mg/d。两组均持续治疗3个月,所有患者均完成相应的治疗和检查,无脱落病例。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效评估标准^[6] 显效:患者的甲状旁腺激素水平降低幅度 $\geq 75\%$;有效:甲状旁腺激素水平降低幅度为25%~75%;无效:患者的甲状旁腺激素水平降低幅度 $\leq 25\%$ 。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.4.2 血清学指标和甲状旁腺体积 在治疗前后采集所有患者的5 mL外周静脉血,检测患者血清钙、磷和钙磷乘积,及血清全段甲状旁腺激素(iPTH)、成纤维细胞生长因子23(FGF23)、骨特异性碱性磷酸酶(BSAP)水平;采取颈部B超检查并计算两组患者的甲状旁腺体积。

1.4.3 不良反应情况 记录治疗期间两组患者恶心、低钙血症、呕吐等不良反应的发生情况。

1.5 统计学分析

采用SPSS 22.0软件进行数据分析,两组间计量资料对比用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效对比

治疗后,观察组有效率为93.75%,明显高于对照组的77.08%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组血清学指标对比

治疗后,两组的血钙水平和钙磷乘积明显升高,血磷、血清iPTH水平明显降低,观察组的血清

FGF23和BSAP水平明显降低($P<0.05$),且观察组的血清指标水平明显优于对照组($P<0.05$),见表2。

2.3 两组甲状旁腺体积对比

两组治疗后的甲状旁腺体积均明显降低($P<$

0.05),观察组明显更低($P<0.05$),见表3。

2.4 不良反应对比

对照组发生恶心3例,呕吐4例;观察组发生恶心3例,低钙血症1例,呕吐3例,两组相比无明显差异。

表1 两组临床疗效对比

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	48	20	17	11	77.08
观察	48	25	20	3	93.75*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表2 两组血清学指标对比($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of serological indicators between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	血钙/(mmol·L ⁻¹)		血磷/(mmol·L ⁻¹)		钙磷乘积/(mg·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	1.83±0.24	2.27±0.29*	1.99±0.12	1.63±0.09*	3.74±0.25	4.36±0.40*
观察	48	1.84±0.25	2.61±0.35**	1.98±0.11	1.07±0.05**	3.82±0.26	4.75±0.42**
组别	n/例	iPTH/(pg·mL ⁻¹)		FGF23/(pg·mL ⁻¹)		BSAP/(U·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	469.32±54.78	324.59±24.73*	734.92±125.38	733.86±122.56	609.73±143.56	608.43±151.26
观察	48	468.53±55.62	131.26±19.38**	735.89±124.63	459.32±93.74**	608.23±145.29	384.79±95.42**

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 两组甲状旁腺体积对比($\bar{x}\pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	甲状旁腺厚度/cm	甲状旁腺宽度/cm	甲状旁腺长度/cm	甲状旁腺体积/cm ³
对照	48	治疗前	0.42±0.04	0.54±0.07	0.92±0.08	1.69±0.24
		治疗后	0.34±0.03*	0.45±0.06*	0.81±0.05*	1.14±0.19*
观察	48	治疗前	0.43±0.05	0.55±0.08	0.93±0.09	1.70±0.23
		治疗后	0.27±0.02**	0.36±0.02**	0.64±0.03**	0.83±0.07**

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

3 讨论

尿毒症血液透析患者常常存在包括继发性甲状旁腺功能亢进在内的骨、矿物质代谢紊乱。继发性甲状旁腺功能亢进能加重患者的钙磷代谢异常,使骨骼受到严重的损伤,导致贫血、皮肤瘙痒、心血管事件和神经系统损害等的发生,严重降低其生存期和生活质量。临床上对于该病的治疗方法主要包括药物治疗、血液净化以及手术治疗^[7]。骨化三醇是治疗继发性甲状旁腺功能亢进的一种主要药物,但是该种药物会使胃肠道对磷和钙的吸收量增

加,从而引发高磷血症以及高钙血症,使血管钙化的发生风险大大增加,而且对于部分伴有甲状旁腺结节增生的重度继发性甲状旁腺功能亢进患者,该种药物常常治疗无效^[8]。

西那卡塞作为一种有效的拟钙剂,具有比较强的生物活性,能通过与钙离子敏感性受体直接结合,进而模拟钙离子对受体发挥作用效果,使钙离子的敏感性受体直接受到激活,进而明显降低甲状旁腺激素水平^[9-10]。西那卡塞能对钙离子的敏感性受体发挥变构调节效果,使其对钙离子的敏感性大

大增强,从而使钙离子的调定点明显降低。另外,西那卡塞能促进骨化三醇以及钙离子敏感性受体的表达水平显著升高,使活性维生素D以及钙离子对甲状旁腺激素分泌的抑制效果增强^[11]。本研究发现,观察组的有效率明显高于对照组,表明西那卡塞联合骨化三醇可以通过不同的作用机制发挥协同作用,增强疗效。

对于行血液透析的尿毒症患者,随着病情的不断发展,机体中会发生FGF-23表达升高,骨化三醇生成量减少,而且肾小球滤过率会明显降低,最终造成低血钙、PT和高血磷水平升高等病理改变^[12-14]。甲状旁腺体积大小与患者的临床特征、血清指标尤其是血清PTH水平明显相关,随着病程的延长,甲状旁腺增大及iPTH上升更加显著^[15]。在此病理进程中,钙敏感受体活性的下调具有重要的临床效果,而采取钙敏感受体激动剂治疗可以有效该过程。两组治疗后的钙磷乘积和血钙水平明显升高,血磷、血清iPTH水平和甲状旁腺体积明显降低,观察组的血清FGF23和BSAP水平明显降低,且观察组血清指标水平明显优于对照组,表明加用西那卡塞后可以进一步缓解钙磷代谢紊乱;并能通过有效抑制机体的甲状旁腺,对甲状旁腺细胞的增殖周期发挥调控效果,进而降低甲状旁腺腺体的体积。

综上所述,西那卡塞联合骨化三醇可以有效缓解患者的钙磷代谢异常情况,明显降低血清BSAP和FGF23水平,且不会使不良反应增加。

参考文献

- [1] 张自立,王金亮,徐辉,等.尿毒症规律血液透析患者继发性及三发性甲状旁腺功能亢进症合并甲状腺癌三例报告[J].天津医药,2017,45(5):522-525.
- [2] 马腾,赵学智,梅长林.骨化三醇治疗慢性肾病继发性甲状旁腺功能亢进疗效观察[J].中国中西医结合肾病杂志,2008,9(2):143-145.
- [3] 张李刚,王强,汪汉东,等.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研究[J].河北医药,2017,39(21):3236-3238.
- [4] 王涛.西那卡塞治疗血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进的效果[J].实用临床医药杂志,2017,21(9):181-182,184.
- [5] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease [J]. Am J Kidney Dis, 2003, 42(4 Suppl 3): S1-S201.
- [6] 王海燕.肾脏病学[M].第3版.北京:人民卫生出版社,2008:1922-1923.
- [7] 卞维静,王国勤,罗洋,等.长期血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进症的流行病学分析[J].中日友好医院学报,2008,22(4):195-197.
- [8] 王蔚,李贵森,王莉.活性维生素D及其类似物治疗血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进相关指南推荐[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2017,26(4):381-385.
- [9] 王喆,魏芳,陈海燕,等.西那卡塞对终末期肾病患者继发性甲状旁腺功能亢进影响的Meta分析[J].天津医药,2016,44(5):642-648.
- [10] 李述捷,阮诗玮,丘余良,等.西那卡塞治疗血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进症有效性和安全性的系统评价[J].中国药房,2016,27(21):2937-2941.
- [11] 费良玉,李浩,张宝文.西那卡塞联合骨化三醇对血液透析患者难治性继发性甲状旁腺功能亢进的干预研究[J].中国医师杂志,2018,20(4):584.
- [12] 刘云,马东红,崔艳,等.HFHD对尿毒症患者FGF-23、iPTH水平及心肺功能的影响[J].实验与检验医学,2018,36(4):485-488.
- [13] 李利英,曲丽.高通量血液透析对尿毒症继发性甲状旁腺功能亢进患者的甲状旁腺素和钙磷代谢的影响[J].临床和实验医学杂志,2015,14(20):1716-1719.
- [14] 赵亚娟,黄兰,周瑾,等.成纤维细胞生长因子23在血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进症中的作用[J].河南中医,2014,34(B11):591.
- [15] 赵学智,章建全.甲状旁腺超声检测对尿毒症继发甲状旁腺功能亢进的诊治意义[J].第二军医大学学报,2002,23(3):311-313.