

西那卡塞联合骨化三醇对血液透析继发性甲状旁腺功能亢进患者的疗效观察

范佳妮 林明增 陈璐

浙江省台州恩泽医疗中心(集团)恩泽医院肾内科,浙江台州 318050

[摘要] 目的 探讨西那卡塞联合骨化三醇对血液透析继发性甲状旁腺功能亢进患者的疗效。方法 选取 2017 年 1 月~2019 年 1 月在我院行血液透析继发性甲状旁腺功能亢进患者 64 例,随机分为观察组与对照组各 32 例。两组患者继续予以维持性透析治疗,对照组予以骨化三醇治疗,观察组在此治疗基础上加西那卡塞治疗。两组均连用 3 个月,检测两组治疗前后血清钙、血清磷、全段甲状旁腺激素水平及甲状旁腺体积,并评估其临床疗效及不良反应。结果 治疗 3 个月后两组血清磷与全段甲状旁腺激素水平均较前明显下降,血清钙水平较前明显升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$),且观察组变化幅度较对照组更显著($P<0.05$);两组甲状旁腺长、宽、厚及体积均较前明显下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$),且观察组下降幅度较对照组更显著($P<0.05$)。观察组临床治疗总有效率明显高于对照组($\chi^2=4.272, P<0.05$)。观察组和对照组不良反应发生率分别为 12.50%(4/32)和 6.25%(2/32),症状均较轻,两组比较差异无统计学意义($\chi^2=0.180, P>0.05$)。结论 西那卡塞联合骨化三醇治疗血液透析继发性甲状旁腺功能亢进患者的临床效果确切,安全性较好,能明显降低甲状旁腺激素水平及甲状旁腺体积,改善钙磷代谢紊乱。

[关键词] 血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进;骨化三醇;西那卡塞;全段甲状旁腺激素

[中图分类号] R459.5

[文献标识码] B

[文章编号] 1673-9701(2020)24-0116-04

Effects of cinacalcet combined with calcitriol on patients with secondary hyperparathyroidism during hemodialysis

FAN Jia'ni LIN Mingzeng CHEN Lu

Department of Nephrology, Enze Hospital, Taizhou Enze Medical Center(Group) in Zhejiang Province, Taizhou 318050, China

[Abstract] **Objective** To explore the efficacy of cinacalcet combined with calcitriol on patients with secondary hyperparathyroidism during hemodialysis. **Methods** 64 patients with secondary hyperparathyroidism who underwent hemodialysis in our hospital from January 2017 to January 2019 were randomly divided into the observation group and the control group, with 32 cases in each group. Both groups continued to undergo maintenance dialysis, while the control group was treated with calcitriol, and the observation group was treated with cinacalcet on the basis of this treatment. Both groups were treated continuously for 3 months. Serum calcium, serum phosphorus, whole parathyroid hormone levels and parathyroid volume were measured before and after treatment in both groups, and their clinical efficacy and adverse reactions were evaluated. **Results** After 3 months of treatment, the levels of serum phosphorus and whole parathyroid hormone in the two groups were significantly lower than those before treatment. Serum calcium level was significantly higher than that before treatment($P<0.05$ or $P<0.01$), and the change in the observation group was more significant than that in the control group($P<0.05$); the length, width, thickness and volume of parathyroid glands in the two groups were significantly lower than those before treatment($P<0.05$ or $P<0.01$), and the decline in the observation group was more significant than that in the control group ($P<0.05$). The total effective rate of clinical treatment in the observation group was significantly higher than that in the control group($\chi^2=4.272, P<0.05$). The incidences of adverse reactions in the observation group and the control group were 12.50%(4/32) and 6.25% (2/32), respectively, and the symptoms were both mild, and the differences were not statistically significant($\chi^2=0.180, P>0.05$). **Conclusion** The clinical effect of cinacalcet combined with calcitriol in the treatment of patients with secondary hyperparathyroidism during hemodialysis is definite and safe. It can significantly reduce parathyroid hormone levels and parathyroid volume, and improve calcium and phosphorus metabolism disorders.

[Key words] Secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients; Calcitriol; Cinacalcet; Full-parathyroid hormone

[基金项目] 浙江省医药卫生科技计划项目(2018KY882)

血液透析是治疗慢性肾脏疾病终末期的首选治疗方案,但长期透析可能导致出现一系列并发症,其中继发性甲状旁腺功能亢进较常见^[1-3]。继发性甲状旁腺功能亢进一旦出现,如不及时干预治疗,会增加患者的心血管风险,死亡率较高^[4]。西那卡塞是一种钙受体激动剂,可以抑制甲状旁腺的增生,减少全段甲状旁腺激素的分泌,改善血清钙及血清磷的水平,达到“可逆性化学切除甲状旁腺”的目的^[5]。骨化三醇是活性最强的 1,25-二羟代谢物,能促进肠道钙的吸收和形成新的成骨细胞,从而促使骨的吸收,但骨化三醇与西那卡塞联合用于血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进国内报道较少^[6]。本研究观察了西那卡塞联合骨化三醇对血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月~2019 年 1 月在我院就诊的血液透析继发性甲状旁腺功能亢进患者共 64 例。纳入标准^[7]:(1)透析龄>6 个月,透析频率 3 次/周;(2)全段甲状旁腺激素水平>7.3 pmol/L,且经超声检查发现甲状旁腺无结节形成,符合中华医学会肾脏病学分会制定的继发性甲状旁腺功能亢进的诊断标准^[8]。排除标准^[9]:(1)2 周内未使用维生素 D 制剂或影响骨代谢的药物;(2)预期寿命<6 个月;(3)伴有严重的心脑血管并发症。采用随机数字表法分为观察组 and 对照组各 32 例,两组性别、年龄、透析时间、原发病类型等比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

1.2 方法

两组患者继续予以维持性透析治疗(采用德国费森尤斯透析机,聚砜膜透析器,面积 1.5 m²,透析液 Ca²⁺浓度为 1.5 mmol/L,血流量 200~260 mL/min,应用低分子肝素抗凝,超滤量设定为 5%,透析 3 次/周,单次时间 4 h)。对照组予以骨化三醇注射液(Abbott Laboratories Limited,规格:1 mL/1 μg)(0.5~1)μg/次,全段甲状旁腺激素水平 600~1000 pg/mL 时,骨化三醇注射液 1 μg/次,全段甲状旁腺激素水平>1000 pg/mL 时,骨化三醇注射液(1~1.5)μg/次。观察组在此基础上加用盐酸西那卡塞片(协和发酵麒麟制药有

限公司,规格:25 mg),初始剂量 25 mg/d,根据血钙水平调节用量,血钙>2.1 mmol/L,增加药物剂量 25 mg/d;血钙 1.9~2.1 mmol/L,维持原药物剂量;血钙<1.9 mmol/L,停药补钙至 2.1 mmol/L 再给药,最大剂量 75 mg/d。两组均连用 3 个月,检测两组治疗前后血清钙、血清磷、全段甲状旁腺激素水平及甲状旁腺体积,并评估其临床疗效及不良反应。

1.3 观察指标

1.3.1 血清钙、磷及全段甲状旁腺激素水平检测 取空腹静脉血约 3~5 mL,3000 r/min 离心 10 min 取血清。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清钙、血清磷及全段甲状旁腺激素水平,试剂盒由北京荣志海达生物科技有限公司提供。

1.3.2 甲状旁腺体积测量 彩色多普勒超声仪器使用 Vivid9 超声诊断仪器(美国 GE 公司),检测甲状旁腺厚度、宽度和长度,计算其体积。

1.3.3 疗效评价^[10] 显效:治疗后甲状旁腺激素水平下降≥75%;有效:治疗后甲状旁腺激素水平下降≥25%且<75%;无效:治疗后甲状旁腺激素水平下降<25%或出现升高。总有效包括显效和有效。

1.3.4 不良反应 观察患者治疗期间出现的与药物有关的不良事件,包括胃肠道反应、肌肉疼痛和血压升高等。

1.4 统计学处理

应用 SPSS19.0 统计学软件进行分析,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后血清钙、血清磷及全段甲状旁腺激素水平比较

治疗前两组血清钙、血清磷及全段甲状旁腺激素水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 3 个月后两组血清磷与全段甲状旁腺激素水平均较前明显下降,血清钙水平均较前明显升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$),且观察组变化幅度较对照组更显著($P<0.05$)。见表 2。

2.2 两组治疗前后甲状旁腺体积比较

治疗前两组甲状旁腺长、宽、厚及体积比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 3 个月后两组甲状旁腺

表 1 两组一般情况比较

组别	n	性别(男/女)	年龄(岁)	透析时间(月)	原发病类型(n)		
					慢性肾小球肾炎	糖尿病肾病	高血压肾病
观察组	32	18/14	61.2±5.5	21.4±2.1	12	11	9
对照组	32	19/13	61.1±5.7	21.6±2.5	14	10	8
χ^2 值		0.060	0.305	0.282		0.264	
P		>0.05	>0.05	>0.05		>0.05	

表 2 两组治疗前后血清钙、血清磷及全段甲状旁腺激素水平比较

($\bar{x} \pm s, n=32$)			
组别	血清钙 (mmol/L)	血清磷 (mmol/L)	全段甲状旁腺激素 (pmol/L)
观察组	治疗前	1.91±0.27	1.97±0.38
	治疗后	2.25±0.31**▲	1.68±0.26**▲
	<i>t</i> 值	3.072	3.051
对照组	治疗前	1.94±0.29	1.94±0.30
	治疗后	2.10±0.28*	1.78±0.24*
	<i>t</i> 值	2.196	2.215
<i>P</i>			
<0.01			
<i>t</i> 值			
2.193			
<i>P</i>			
<0.05			

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较,▲ $P<0.05$

长、宽、厚及体积均较前明显下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$),且观察组下降幅度较对照组更显著($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组治疗前后甲状旁腺体积比较($\bar{x} \pm s, n=32$)

组别	长(cm)	宽(cm)	厚(cm)	体积(cm^3)
观察组	治疗前	0.91±0.12	0.53±0.09	0.42±0.07
	治疗后	0.52±0.09**▲	0.28±0.05**▲	0.26±0.05**▲
	<i>t</i> 值	3.110	3.073	3.047
对照组	治疗前	0.92±0.12	0.54±0.09	0.41±0.08
	治疗后	0.71±0.09*	0.41±0.06*	0.35±0.05*
	<i>t</i> 值	2.321	2.239	2.198
<i>P</i>				
<0.01				
<i>t</i> 值				
2.273				
<i>P</i>				
<0.05				

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较,▲ $P<0.05$

2.3 两组治疗后疗效比较

治疗 3 个月后观察组临床治疗总有效率明显高于对照组($\chi^2=4.272, P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组治疗后疗效比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效
观察组	32	13(40.63)	17(53.12)	2(6.25)	30(93.75)*
对照组	32	10(31.25)	14(43.75)	8(25.00)	24(75.00)
χ^2 值					4.272
<i>P</i>					<0.05

注:与对照组比较,* $P<0.05$

2.4 两组不良反应比较

治疗期间观察组不良反应发生率为 12.50%(4/32),其中胃肠道反应 2 例、肌肉疼痛和血压升高各 1 例;对照组发生率为 6.25%(2/32),其中胃肠道反应和肌肉疼痛各 1 例。上述症状均较轻,未影响患者

继续用药。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.180, P>0.05$)。

3 讨论

近年来,随着糖尿病和高血压等基础疾病发病率的增加,慢性肾病患者逐年增多,慢性肾病终末期常需要透析治疗^[10]。继发性甲状旁腺功能亢进是维持性血液透析最常见的并发症之一,有研究显示约 70% 的慢性肾病晚期患者会出现继发性的甲状旁腺功能亢进^[11]。这是由于维持性血液透析患者常处于高磷、低钙、低维生素 D 活性的状态,而此类患者钙磷代谢的紊乱和甲状旁腺激素抵抗的增加会刺激甲状旁腺亢进、增生,导致继发性甲状旁腺功能亢进的发生。患者一旦出现甲状旁腺功能亢进会造成体内电解质紊乱、骨骼损害及心脑血管钙化等多系统损害疾病,患者会出现贫血、皮肤瘙痒和神经系统损害等临床症状,严重者会危及患者生命^[12-14]。

药物治疗是维持性血液透析继发性甲状旁腺功能亢进的首选治疗方案^[15]。骨化三醇注射液是强效的胆骨化醇衍生物,其能影响小肠对钙与无机磷酸盐的吸收^[16,17]。骨化三醇注射液常用于甲状旁腺功能亢进,其作用机制为促进肠道对钙的吸收,改善骨的矿化,并能增加甲状旁腺细胞中维生素 D3 受体的数量,抑制甲状旁腺细胞的增生从而减少甲状旁腺素的合成和分泌。但骨化三醇单药治疗剂量较小时效果不佳,剂量较大则会增加异位钙化的风险^[18]。西那卡塞是第二代的钙敏感受体激动剂,其能够与甲状旁腺表面的钙敏感受体结合,提升受体对钙离子和维生素 D 的敏感度,同时也能降低甲状旁腺 mRNA 的表达,从而调控甲状旁腺细胞的增殖周期,改善钙磷代谢,对甲状旁腺产生抑制作用^[19-21]。本研究结果显示,治疗 3 个月后,观察组治疗临床总有效率明显高于对照组,且观察组血清钙升高幅度大于对照组,血清磷与全段甲状旁腺激素水平降低幅度明显大于对照组,表明西那卡塞联合骨化三醇注射液治疗可以提高治疗效果,升高患者血钙水平,降低血磷及全段甲状旁腺激素水平,考虑可能是由于骨化三醇注射液提升了钙的吸收,调节了骨质的钙化,而联合西那卡塞使用能通过激活钙敏感受体,降低钙敏感受体活化的阈值,达到调节血钙水平作用,避免了骨化三醇单药使用剂量不足时血钙水平过低和剂量过高时高钙血症的发生。同时对于磷的吸收,单纯使用骨化三醇只能抑制肠道对磷的吸收,降磷效果有效,而较大剂量的冲击治疗甚至可能导致高磷血症的出现,而西那卡塞能够抑制骨骼系统对磷的动员、促进吸收,同时还能减少肾小管对磷的

重吸收,联合使用血磷水平能够得到有效的降低。因此,两种药物联合使用能够有效的抑制甲状旁腺激素的分泌,达到良好的治疗效果。本研究还发现,治疗 3 个月后,观察组甲状旁腺长、宽、厚及体积下降的幅度大于对照组,表明西那卡塞与骨化三醇注射液联合使用可以降低甲状旁腺体积,考虑可能是由于两种药物的联合作用抑制了甲状旁腺激素的过多分泌,从而减少了甲状旁腺细胞的增殖,因此甲状旁腺的体积会缩小,疗效更加显著。同时研究还发现治疗 3 个月期间,观察组和对照组分别发生不良反应 4 例和 2 例,症状较轻,说明两药联合使用不增加药物不良反应,安全性较好。

综上所述,西那卡塞联合骨化三醇治疗血液透析继发性甲状旁腺功能亢进患者的临床效果确切,安全性较好,能明显降低甲状旁腺激素水平及甲状旁腺体积,改善钙磷代谢紊乱。

[参考文献]

- [1] 叶婷,赵文琪,周露,等.西那卡塞联合骨化三醇冲击治疗血液透析患者重度继发性甲状旁腺功能亢进疗效及安全性[J].临床军医杂志,2019,47(1):27-29.
- [2] 孙桂江,魏芳,于海波,等.西那卡塞联合骨化三醇治疗维持性血液透析合并继发性甲状旁腺功能亢进患者的疗效观察[J].中华全科医师杂志,2018,17(9):717-720.
- [3] Kang BH,Hwang SY,Kim JY,et al.Predicting postoperative total calcium requirements after parathyroidectomy in secondary hyperparathyroidism[J].Korean J Intern Med,2015,30(6):856-864.
- [4] Urena-Torres P,Bridges I,Christiano C,et al.Efficacy of cinacalcet with low-dose vitamin D in incident haemodialysis subjects with secondary hyperparathyroidism[J].Nephrol Dial Transplant,2013,28(5):1241-1254.
- [5] Tatsumi R,Komaba H,Kanai G,et al.Cinacalcet induces apoptosis in parathyroid cells in patients with secondary hyperparathyroidism;histological and cytological analyses[J].Nephron Clin Pract,2013,124(3-4):224-231.
- [6] 杨雅丽,师旭辉,任倩.西那卡塞联合骨化三醇治疗血液透析合并继发性甲状旁腺功能亢进症患者的疗效观察[J].吉林医学,2019,40(9):2049-2050.
- [7] 詹亚丽,王晓禾,王德光,等.肾性继发性甲状旁腺功能亢进患者甲状旁腺病理类型与临床的相关性[J].中华肾脏病杂志,2018,34(3):179-184.
- [8] 中华医学会肾脏病学分会.慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指导[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2013,22(6):554-559.
- [9] 张新,周焕,王晓慧,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观察[J].临床肾脏病杂志,2018,18(3):156-159.
- [10] Wang XH,Zhang X,Mu CJ,et al.Effects of lanthanum carbonate on vascular calcification in elderly maintenance hemodialysis patients[J].Huazhong Univ Sci Technol Med Sci,2015,35(4):508-513.
- [11] 王辉,王云.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[J].中国血液净化,2019,18(1):8-11.
- [12] Slinin Y,Foley RN,Collins AJ.Calcium,Phosphorus,parathyroid hormone,and cardiovascular disease in hemodialysis patients;the USRDS waves 1,3,and 4 study[J].Am Soc Nephrol,2005,16(6):1788-1793.
- [13] Si L,Winzenberg TM,Jiang Q,et al.Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China:2010-2050[J].Osteoporos Int,2015,12(26):1929-1937.
- [14] 于泽莺,阿丽娅,金鑫.骨化三醇注射液治疗血液透析患者难治继发性甲状旁腺功能亢进的临床观察[J].新疆医学,2016,46(7):800-802.
- [15] 谢后雨.冲击剂量阿法骨化醇胶丸治疗血液透析继发性甲状旁腺功能亢进的疗效分析[J].当代医学,2016,22(35):166-167.
- [16] 袁芳,陈星,王畅,等.西那卡塞联合小剂量骨化三醇治疗重度继发性甲状旁腺功能亢进的效果及其骨代谢的影响[J].中南大学学报(医学版),2017,42(10):1169-1173.
- [17] Tentori F,Wang M,Bieber BA,et al.Recent changes in therapeutic approaches and association with outcomes among patients with secondary hyperparathyroidism on chronic hemodialysis:The DOPPS study[J].Clin J Am Soc Nephrol,2015,10(1):98-109.
- [18] Alharthi AA,Kamal NM,Abukhatwah MW,et al.Cinacalcet in pediatric and adolescent chronic kidney disease: A single-center experience[J].Medicine (Baltimore),2015,94(2):e401.
- [19] 周凌辉,张恒远,裴娟,等.长疗程西那卡塞治疗维持性血液透析患者难治性继发性甲状旁腺功能亢进症的临床观察[J].中国全科医学,2018,21(8):989-992.
- [20] Nagano N,Tsutsui T.Pharmacological characteristics of drugs targeted on calcium-sensing receptor-properties of cinacalcet hydrochloride as allosteric modulator[J].Clin Calcium,2016,26(6):839-850.
- [21] Moe SM,Abdalla S,Chertow GM,et al.Effects of cinacalcet on fracture events in patients receiving hemodialysis: the evolve trial[J].J Am Soc Nephrol,2015,26(6):1466-1475.

(收稿日期:2019-09-24)