

活性维生素 D 联合西那卡塞治疗血液透析继发性甲旁亢的疗效

王云

【摘要】 目的 探讨活性维生素 D 联合西那卡塞治疗维持性血液透析(MHD)甲状旁腺功能亢进患者的临床疗效及安全性。**方法** 选择张家港第一人民医院血液透析中心维持性血液透析>3 个月(透析频率每周 2~3 次)的继发性甲状旁腺功能亢进(SHPT)患者 30 例,在饮食管理和维持性血液透析的基础上给予口服西那卡塞 25~75 mg/d,同时服用骨化三醇胶丸 0.25 μ g/d。治疗 6 个月,比较治疗前和治疗后 1、3、6 个月的血钙、血磷、全段甲状旁腺素(iPTH)、甲状旁腺体积的变化,并观察治疗过程中的不良反应,使用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。**结果** 30 例患者治疗后血磷、iPTH 水平、钙磷乘积值均明显低于治疗前,血清钙较治疗前增高(P 均 <0.05);治疗 1、3、6 个月后血钙水平较治疗前升高,各治疗时间段间差异无统计学意义(P 均 >0.05);治疗 3、6 个月后,14 例治疗前确诊甲状旁腺增生患者中 9 例甲状旁腺体积较前减小,治疗前后差异无统计学意义(P 均 >0.05),5 例无明显变化,治疗前未发生甲状旁腺增生的 16 例患者治疗后均未发现新的甲状旁腺增生。治疗过程中无患者发生严重不良反应。**结论** 活性维生素 D 联合西那卡塞治疗 MHD 的 SHPT 能有效抑制 PTH 的分泌,从而改善钙、磷代谢紊乱,抑制或减轻甲状旁腺组织的增生,且不良反应小。仅有部分患者出现恶心、呕吐、腹痛、肌痛,减少剂量后缓解。总体疗效安全可靠,值得临床推广。

【关键词】 活性维生素 D;西那卡塞;继发性甲状旁腺功能亢进;血液透析

Effectiveness and safety of activated vitamin D combined with cinacalcet in the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients WANG Yun. *Department of Nephrology, Zhangjiagang First People's Hospital, Zhangjiagang 215600, China*

【Abstract】 Objective To explore the effectiveness and safety of activated Vitamin D combined with cinacalcet in the treatment of secondary hyperparathyroidism (SHPT) in maintenance hemodialysis (MHD) patients. **Methods** Thirty patients with SHPT were enrolled to receive treatment of cinacalcet combined with calcitriol. The duration of MHD was >3 months and the frequency of dialysis was 2-3 times a week. All patients were given cinacalcet 25-75 mg/day and calcitriol 0.25 μ g/day. Serum Ca, P, parathyroid hormone (iPTH) and volume of parathyroid glands were measured before and 1, 3 and 6 months after treatment. The drug toxicity and clinical side effects were recorded. The experimental data were analyzed statistically by SPSS 17.0. **Results** After treatment, serum P, iPTH and $Ca \times P$ product decreased significantly, and serum Ca increased obviously, as compared with those before the treatment ($P < 0.05$). After 1, 3 and 6 months of treatment, serum Ca levels increased obviously as compared with those before the treatment. There was no significant difference between each time quantum ($P > 0.05$). After 3 and 6 months of treatment, the volume of parathyroid was reduced in 9 of 14 parathyroid hyperplasia patients, but there was no significant difference before and after treatment ($P > 0.05$). No new parathyroid hyperplasia was found in 16 patients without parathyroid hyperplasi-

a before treatment. There was no severe drug toxicity and clinical side effects in all patients.

Conclusions Activated vitamin D combined with cinacalcet can effectively inhibit the secretion of PTH, improve the disturbance of calcium and phosphorus metabolism, and suppress or alleviate the parathyroid hyperplasia, and has no serious adverse reaction. Only a few patients had nausea and vomiting, abdominal pain and myalgia. The overall effect of activated vitamin D combined with cinacalcet is safe and reliable, and it is worthy of clinical promotion.

【Key words】 Activated vitamin D; Cinacalcet; Secondary hyperparathyroidism; Maintenance hemodialysis

继发性甲状旁腺功能亢进(SHPT)是维持性血液透析(MHD)患者的常见并发症^[1],近年研究表明,终末期肾病患者的 SHPT 可以增加冠状动脉、大动脉甚至心脏瓣膜钙化等心血管系统疾病的发生率和病死率^[2-3]。SHPT 与 MHD 患者的生活质量和预后密切相关,是影响 MHD 患者死亡的独立危险因素^[4]。

目前,对于 SHPT 的治疗包括常规治疗、药物治疗以及外科治疗,其中以药物治疗最为便捷、有效,临床上最常使用的药物主要包括以活性维生素 D 为代表的活性维生素 D 受体激动剂(VDRAs)和以西那卡塞为主的拟钙剂,活性维生素 D 可抑制甲状旁腺的分泌功能,并促进肠道对钙离子(Ca^{2+})的吸收^[5],西那卡塞作为甲状旁腺表面 Ca^{2+} 敏感受体(CaSR)激动剂,能增强活性维生素 D、 Ca^{2+} 对促甲状旁腺素分泌过程的抑制,从而降低全段甲状旁腺素(iPTH)水平^[6]。国内外已有研究发现活性维生素 D 联合西那卡塞能有效的抑制甲状旁腺素的分泌^[7-10]。然而,现有研究对于二者联用是否在降低 iPTH,减少高钙、高磷血症等有效性,减低心血管疾病的恶性事件发生率出现更少的毒副作用和不良反应等方面优于单一使用 VDRAs 尚存在争议^[11-12]。本研究将采用骨化三醇联合西那卡塞对 MHD 合并 SHPT 患者进行治疗,观察其临床疗效及安全性,为临床治疗提供参考。

资料与方法

一、临床资料

选择 2012 年 3 月至 2017 年 3 月在张家港第一人民医院血液净化中心行 MHD 的患者共 140 例,其中确诊 SHPT 的患者共 30 例,男 19 例,女 11 例,年龄 46~65 岁,平均年龄(49.2 ± 8.4)岁,透析龄 3~6 年,平均(4.0 ± 1.3)年。进入 MHD 的病因包括慢性肾小球肾炎 10 例(33.33%)、糖尿病肾病 9 例(30%)、高血压性肾病 6 例(20%)、梗阻性肾病

2 例(6.67%)、多囊肾病 2 例(6.67%)、紫癜性肾炎 1 例(3.33%)。

二、纳入标准和排除标准

1. 纳入标准 ①患者行 MHD 且符合 SHPT 的相关诊断标准^[13];②用药前已进行规律 MHD 治疗,时间>3 个月,且用药期间继续 MHD 治疗;③透析的频率为每周 2~3 次。

2. 排除标准 ①患有严重的心脑血管、肝脏、呼吸系统及消化系统等疾病;②对实验药物不能耐受或有过敏史;③原发性甲状旁腺功能亢进症。本研究符合医学伦理学标准,经本院医学伦理委员会批准,患者及其家属知情并签署知情同意书。

三、方法

在饮食管理和 MHD 的基础上,对纳入研究的患者均给予口服盐酸西那卡塞片[协和发酵麒麟(中国)制药有限公司,国药准字 J20140122],初始剂量为 25 mg/d,每 2~4 周根据血钙、血磷及 iPTH 检测结果调整剂量,最大剂量不超过 75 mg/d,同时口服骨化三醇胶丸(德国 Catalent Germany Eberbach GmbH,国药准字 J20100056),剂量为 0.25 $\mu\text{g}/\text{d}$,共治疗 6 个月。

四、观察指标

治疗前及治疗第 1、3 及 6 个月,采集每位患者透析当日清晨空腹血液。采用奥林巴斯全自动生化仪(OLYMPUS AU-600)检测血清钙、磷,ELISA 试剂盒(上海百沃公司)并选用放射免疫分析法测定血清 iPTH,并计算钙磷乘积;治疗前及治疗第 3、6 个月时,采用 TYG6858GHI 型 B 超仪测量甲状旁腺体积。观察患者治疗期间肌痛、腹痛、恶心、呕吐等不良反应。

五、统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差的形式表示,采用 t 检验,计数资料采用卡方检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

表 1 30 例骨化三醇联合西那卡塞治疗前后血钙、磷、iPTH 变化($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月	治疗 6 个月
iPTH(ng/L)	1 387.26 ± 634.56	1 062.36 ± 618.49 ^a	637.32 ± 186.23 ^{ab}	305.84 ± 107.82 ^{ab}
钙(mmol/L)	1.89 ± 0.23	2.09 ± 0.18 ^a	2.13 ± 0.14 ^a	2.21 ± 0.12 ^a
磷(mmol/L)	2.31 ± 0.34	2.13 ± 0.31 ^a	1.61 ± 0.27 ^{ab}	1.36 ± 0.25 ^{ab}
钙磷乘积	64.34 ± 23.56	59.13 ± 21.67 ^a	43.30 ± 13.64 ^{ab}	36.83 ± 11.56 ^{ab}

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与治疗 1 个月比较,^b $P < 0.05$

结 果

一、患者治疗前后血清钙、磷及 iPTH 变化

30 例患者骨化三醇联合西那卡塞治疗 1、3、6 个月时血磷、iPTH 水平和钙磷乘积值均明显低于治疗前,血钙较治疗前增高,且差异具有统计学意义(P 均 < 0.05);治疗 3、6 个月时血磷、iPTH 水平、钙磷乘积值均低于治疗 1 个月时,差异有统计学意义(P 均 < 0.05);治疗 6 个月与治疗 3 个月相比,血钙升高,血磷、iPTH 水平、钙磷乘积值均下降,但差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。(表 1)

二、患者治疗前、后甲状旁腺变化

骨化三醇联合西那卡塞治疗 3、6 个月后,14 例甲状旁腺增生患者中 9 例超声检测提示甲状旁腺腺体体积较治疗前减小,治疗 6 个月后甲状旁腺体积较治疗 3 个月时进一步减小,但治疗前与治疗 3、6 个月后的差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。5 例患者治疗前、后无明显变化。对治疗前未发生甲状旁腺增生的 16 例患者在治疗 3、6 个月后进行彩超检查未发现新的增生。(表 2)

表 2 9 例骨化三醇联合西那卡塞治疗前后甲状旁腺体积变化($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月
长(cm)	0.92 ± 0.02	0.86 ± 0.06	0.68 ± 0.05 ^{ab}
宽(cm)	0.51 ± 0.05	0.46 ± 0.04	0.39 ± 0.03 ^a
厚(cm)	0.43 ± 0.04	0.36 ± 0.03	0.27 ± 0.04 ^{ab}
体积(cm ³)	1.72 ± 0.26	1.34 ± 0.17	0.83 ± 0.11 ^{ab}

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与治疗 3 个月比较,^b $P < 0.05$

三、不良反应

治疗过程中共出现恶心、呕吐 5 例,腹痛 1 例,肌痛 1 例,给予减少剂量或改变服药时间后症状均好转,无人因药物不良反应终止治疗。(表 3)。

表 3 30 例骨化三醇联合西那卡塞治疗过程中不良反应(例)

不良反应	治疗 1 个月	治疗 3 个月	治疗 6 个月
恶心、呕吐	3	2	0
腹痛	1	0	0
肌痛	1	0	0

讨 论

研究表明,CKD 1 期和 2 期患者的 SHPT 患病率约 20%,CKD 3 期约 40%,CKD 5 期及进入肾脏替代治疗的患者发病率高达 70%^[14],而在血液透析的患者中治疗 < 3 年和 3 年以上的 SHPT 发生率分别为 19%和 40%。SHPT 可引起骨痛、甲状旁腺增生以及神经系统损害、血管钙化、贫血、皮肤瘙痒、心血管疾病等多系统疾病^[15-18]。研究显示,SHPT 是 MHD 患者心血管事件的独立危险因素之一^[19]。

骨化三醇是一种活性维生素 D 制剂,其主要成分为 1,25-二羟基活性维生素 D₃[1,25-(OH)₂-D₃],能直接作用于人体肠道,促进肠道对钙离子的吸收,间接抑制 iPTH 的过度分泌;还可作用于甲状旁腺,降低腺体细胞的 PTH 基因转录,减轻腺体细胞增殖,增加甲状旁腺受体数量,从而提升血钙水平,缓解低钙血症,最终减少 SHPT 的发生^[20-22]。

西那卡塞是一种钙敏感受体激动剂,能提高甲状旁腺主细胞上 CaSR 对细胞外钙的敏感性,增加细胞内钙,抑制 iPTH 的分泌,减少 1,25-二羟基活性维生素 D₃ 的合成,进而使破骨细胞的形成和骨质吸收减少,促使血钙离子向骨内转移,降低血钙、血磷以及钙磷乘积,减轻甲状旁腺组织的增生^[23]。已有研究证实,西那卡塞能有效降低 MHD 患者 iPTH 水平,改善血管及软组织钙化情况的发生^[24]。西那卡塞能使血清钙、磷等骨代谢指标基本恢复正常,改善透析患者运动障碍、骨痛等肾性骨病症状^[25]。

本研究通过采用骨化三醇联合西那卡塞治疗 30 例 MHD 的 SHPT 患者发现,相比治疗前,治疗后的血清钙明显上升,血磷、iPTH 水平及钙磷乘积值均明显下降,且随着治疗时间的延长,下降趋势更明显,其中 iPTH 水平下降最为显著,表明两药联合使用能有效抑制 PTH 分泌,调节血钙、血磷水平,使钙磷乘积下降。

治疗过程中通过对 30 例患者分别在治疗前及治疗 3 个月、6 个月后进行甲状旁腺 B 超发现,14 例

治疗前甲状旁腺增生患者中有 9 例甲状旁腺腺体体积较治疗前减小,且治疗 6 个月后较治疗 3 个月时甲状旁腺体积进一步减小,5 例治疗前后无明显变化;16 例治疗后均未发现新的甲状旁腺增生。可见,两药联合使用能通过抑制 PTH 过度分泌,从而抑制或减轻甲状旁腺组织的增生,但其数据差异无统计学意义,分析其中原因可能是本研究中 MHD 患者中 SHPT 例数仅 30 例,样本量偏少,影响了差异性的显现。治疗 1、3、6 个月后尽管血钙水平较治疗前升高,但治疗后各时间段差异无统计学意义(P 均 >0.05),考虑可能与两药联合使用后,PTH 下降明显,促使血钙维持相对稳态水平相关,但也降低了高钙血症的发生率。治疗过程中共出现恶心、呕吐 5 例,腹痛 1 例,肌痛 1 例,均在给予减少剂量和改变服药时间等处理后症状好转,无患者因不良反应终止治疗,且随着治疗时间的延长,同一时间段的不利反应发生较上一时间段减少。

综上所述,活性维生素 D 联合西那卡塞治疗能有效抑制 iPTH 的分泌,改善钙、磷代谢紊乱,抑制甲状旁腺组织的增生,不良反应小,疗效安全可靠,值得临床推广。

参 考 文 献

- [1] Hawley CM, Holt SG. Parathyroid hormone targets in chronic kidney disease and managing severe hyperparathyroidism[J]. *Nephrology(Carlton)*, 2017, 22(2): 47-50.
- [2] Bieber B, Qian J, Anand S, et al. Two-times weekly hemodialysis in China: frequency, associated patient and treatment characteristics and quality of life in the China dialysis outcomes and practice patterns study[J]. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*, 2013, 29(9): 1770.
- [3] 窦林斌, 蔡宏, 张伟明, 等. 维持性血液透析患者钙磷代谢紊乱回顾性分析[J]. *中国血液净化*, 2015, 14(7): 412-417.
- [4] Fujii H, Joki N. Mineral metabolism and cardiovascular disease in CKD[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2017, 21(1): 53-63.
- [5] 蒲正川, 冉玉力, 廖雪娇. 西那卡塞治疗维持性透析患者继发性甲状旁腺功能亢进的前瞻性研究[J]. *包头医学*, 2016, 40(2): 72-75.
- [6] 王赫男, 郭增玉, 王超民, 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疗效与安全性观察[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2016, 17(7): 625-626.
- [7] Soliman AR, Maamoun HA, Soliman MA, et al. Cinacalcet versus Parathyroidectomy in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism Post Renal Transplantation[J]. *Romanian Journal of Internal Medicine*, 2016, 54(3): 184-189.
- [8] Pronai W, Rosenkranz AR, Bock A, et al. Management of secondary hyperparathyroidism: practice patterns and outcomes of cinacalcet treatment with or without active vitamin D in Austria and Switzerland—the observational TRANSIT Study [J]. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 2017, 129(9-10): 317-328.
- [9] Biggar P, Kovarik J, Klausnerbraun R, et al. Paricalcitol treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients: a German-Austrian, single-arm, open-label, prospective, noninterventional, observational study [J]. *Nephron Clinical Practice*, 2014, 126(1): 39.
- [10] 金磊, 贾顺莲, 高新英, 等. 西那卡塞联合小剂量骨化三醇对持续非卧床腹膜透析患者难治性继发性甲状旁腺功能亢进疗效观察研究[J]. *中国血液净化*, 2017, 16(3): 158-161.
- [11] 周露, 赵文琪, 叶婷, 等. 西那卡塞联合活性维生素 D 治疗维持性血液透析继发性甲状旁腺功能亢进症的疗效观察[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24(6): 650-653.
- [12] 唐学琴, 陈泽君, 甘华. 维持性血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进阿法骨化醇冲击治疗的 Meta 分析[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2014, 23(2): 128-135.
- [13] 王质刚, 主编. *血液净化学*[M]. 第 2 版. 北京: 北京科学技术出版社, 2010. 752-755.
- [14] 刘颖. 西那卡塞联合帕立骨化醇治疗血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进的疗效与安全性[J]. *实用药物与临床*, 2017, 20(6): 689-692.
- [15] 张凌. 继发性甲状旁腺功能亢进的治疗策略[J]. *中华肾病研究电子版杂志*, 2015, 4(3): 118-122.
- [16] 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.
- [17] 高杨. 骨化三醇冲击治疗对慢性肾功能衰竭腹膜透析继发性甲状旁腺功能亢进症患者 FGF23、iPTH、钙、磷的影响[J]. *中国实用医药*, 2015, 10(28): 136-138.
- [18] 张席军, 安文军, 周淑娟. 慢性肾脏病患者外周血 FGF-23 水平与钙磷代谢的相关性分析[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2016, 13(4): 52-54.
- [19] 徐方, 沈渝, 齐永灵. 低钙透析液联合骨化三醇冲击治疗维持性血液透析合并继发性甲状旁腺功能亢进症疗效观察[J]. *海南医学*, 2016, 27(14): 2286-2288.
- [20] 韩鸷赢, 王彤, 张文玉, 等. 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[J]. *现代药物与临床*, 2015, 30(12): 1451-1454.
- [21] 郭健英, 李彤, 林海雁. 西那卡塞治疗血液透析继发性甲状旁腺功能亢进症的疗效观察[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2016, 16(7): 918-920.
- [22] 夏熊芳. 骨化三醇冲击治疗维持血液透析继发性甲状旁腺功能亢进患者的临床观察[J]. *临床合理用药*, 2014, 7(18): 15-18.
- [23] 匡彬. 西那卡塞联合骨化三醇对血透患者继发性甲状旁腺功能亢进的治疗效果研究[J]. *现代诊断与治疗*, 2016, 27(10): 1771-1773.
- [24] 倪兆慧, 金海蛟. 活性维生素 D 水平与患者预后[J]. *中国血液净化*, 2016, 15(5): 257-259.
- [25] 张凌, 白建梅. 钙负荷与透析患者预后[J]. *中国血液净化*, 2016, 15(5): 260-262.