西那卡塞联合小剂量骨化三醇治疗终末期肾脏病继发性甲状旁腺功能亢进的疗效分析

田媚

(重庆市大足区人民医院肾内科,重庆 402360)

摘要:目的 探讨西那卡塞联合小剂量骨化三醇与骨化三醇冲击疗法对终末期肾脏病继发性甲状旁腺功能亢进(甲旁亢)患者的疗效及安全性。**方法** 重庆市大足区人民医院2013年1月至2016年5月确诊为终末期肾脏病继发性甲旁亢患者150例,区组随机化分组将患者平均分为3组,每组50例,分别采用西那卡塞治疗、骨化三醇冲击治疗、西那卡塞联合小剂量骨化三醇治疗。其中,西那卡塞联合小剂量骨化三醇组采用盐酸西那卡塞片口服,初始25 mg·d^{-1},整片吞服;随后每2~4周根据患者耐受情况调整1次剂量,最大剂量75 mg ·d^{-1};同时,口服骨化三醇胶丸,初始0.25 μg·d^{-1},每2~4周调整1次剂量,最大剂量0.5 μg·d^{-1}。检测三组患者治疗前及治疗后6个月血钙、血磷含量水平,并对全段甲状旁腺激素(iPTH)进行检测。**结果** 骨化三醇冲击治疗组治疗后6个月血钙、血磷与治疗前比较明显升高[血钙(2.12±0.62)mmol·L^{-1}比(2.47±0.59)mmol·L^{-1},$t=2.827$,$P=0.007$;血磷[(1.72±0.42)mmol·L^{-1}比(1.95±0.56)mmol·L^{-1},$t=2.366$,$P=0.022$],而iPTH明显下降[iPTH 560.58(334.2~728.47) pg·mL^{-1}比331.23(213.95~424.62) pg·mL^{-1},$Z=4.387$,$P<0.001$];西那卡塞治疗组与西那卡塞联合小剂量骨化三醇治疗组血清磷水平、iPTH与治疗前比较明显下降($P<0.05$)[血磷西那卡塞治疗组(1.46±0.72)mmol·L^{-1}比(1.73±0.58)mmol·L^{-1},$t=2.034$,$P=0.047$,血磷西那卡塞联合小剂量骨化三醇治疗组(1.44±0.63)mmol·L^{-1}比(1.76±0.39)mmol·L^{-1},$t=3.014$,$P=0.004$,iPTH西那卡塞治疗组277.02(180.34~344.56) pg·mL^{-1}比544.11(386.8~749.42) pg·mL^{-1},$Z=5.237$,$P<0.001$,iPTH西那卡塞联合小剂量骨化三醇治疗组194.85(132.04~295.64) pg·mL^{-1}比575.49(438.04~665.65) pg·mL^{-1},$Z=6.144$,$P<0.001$],且西那卡塞联合小剂量骨化三醇治疗组血钙水平未见明显影响($P>0.05$),而单纯西那卡塞治疗组的血钙水平较治疗前明显下降($P<0.05$)。**结论** 西那卡塞联合小剂量骨化三醇治疗终末期肾病继发性甲旁亢患者可降低血磷水平,还可以降低iPTH,但不影响血钙,不容易出现低钙血症,降低骨饥饿综合征的发生。

关键词:肾功能衰竭,慢性;甲状旁腺功能亢进,继发性;骨化三醇;西那卡塞

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.06.043

Efficacy and safety of cinacalcet in combination with low doses of calcitriol and calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with end-stage renal disease

TIAN Mei

(*Department of Nephrology*, *People's Hospital of Chongqing Dazu District*, *Chongqing* 402360, *China*)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of Cinacalcet plus low dose calcitriol and calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with end-stage renal disease (ESRD). **Methods** Totally 150 patients with secondary hyperparathyroidism diagnosed as ESRD from January 2013 to May 2016 in People's Hospital of Dazu District were included and zone Group randomization assigned into 3 groups, 50 patients in each group. The groups received respectively Cinacalcet treatment, calcitriol pulse therapy, Cinacalcet combined with low doses of calcitriol treatment. Before treatment and 6 months after treatment, serum calcium, phosphorus levels of the three groups were detected, and iPTH was detected. **Results** The serum calcium and phosphorus levels in the calcitriol pulse therapy group six months after treatment were significantly higher, [serum calcium(2.12±0.62)mmol·L^{-1} *vs* (2.47±0.59)mmol·L^{-1}, $t=2.827$, $P=0.007$, serum phosphorus (1.72±0.42)mmol·L^{-1} *vs* (1.95±0.56)mmol·L^{-1}, $t=2.366$, $P=0.022$]; but iPTH was significantly decreased [iPTH 560.58(334.2-728.47) pg·mL^{-1} *vs* 331.23(213.95-424.62) pg·mL^{-1}, $Z=4.387$, $P<0.001$]; the serum phosphorus, iPTH levels were decreased significantly in the Cinacalcet treatment group and the Cinacalcet combined with low dose calcitriol treatment group compared with before treatment ($P<0.05$) serum phosphorus in the Cinacalcet treatment group (1.46±0.72)mmol·L^{-1} *vs* (1.73±0.58)mmol·L^{-1}, $t=2.034$, $P=0.047$, serum phosphorus in the Cinacalcet combined with low dose calcitriol treatment group(1.44±0.63)mmol·L^{-1} *vs* (1.76±0.39)mmol·L^{-1}, $t=3.014$, $P=0.004$, iPTH in the Cinacalcet treatment group 277.02(180.34-344.56) pg·mL^{-1} *vs* 544.11(386.8-749.42) pg·mL^{-1}, $Z=5.237$, P

<0.001, iPTH in the Cinacalcet combined with low dose calcitriol treatment group 194.85(132.04 – 295.64) pg · mL^{-1} *vs* 575.49 (438.04 – 665.65) pg · mL^{-1}, $Z=6.144$, $P<0.001$, and the serum calcium levels in the Cinacalcet plus low dose calcitriol treatment group had no significant effect ($P>0.05$), but the serum calcium levels in the Cinacalcet treatment group were significantly decreased compared with before treatment ($P<0.05$). **Conclusions** Cinacalcet combined with low doses of calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with end-stage renal disease can reduce serum phosphorus levels and iPTH levels, but does not affect serum calcium, which is not prone to hypocalcemia, and reduce the development of bone hunger syndrome.

Keywords: Kidney failure, chronic; Hyperparathyroidism, secondary; Calcitriol; Cinacalcet

近年来医疗科技不断发展进步,终末期肾病采用肾替代疗法治疗不断被普及,血液透析及腹膜透析患者的生活质量得到了不断提高,生存期不断延长,但是并发症也伴随患者的治疗过程。其中骨代谢紊乱与矿物质丢失是终末期肾病患者的重要并发症之一[1]。具体的生理病理学改变为磷酸盐代谢紊乱、继发性甲状旁腺功能亢进(甲旁亢)与透析患者死亡危险性增加,严重影响患者的生存质量。研究发现降低该类患者的血磷水平、改善甲旁亢是改善患者生存质量的重要手段[2-4]。如果能进行合理的临床干预,则可有效缓解患者体内的代谢紊乱情况,从而改善各类临床症状[5]。本研究观察运用常用的临床干预方法后终末期肾病继发甲旁亢患者血磷、血钙及全段甲状旁腺激素(iPTH)代谢情况,以探讨不同的临床干预手段的临床治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 重庆市大足区人民医院2013年1月至2016年5月确诊为终末期肾脏病继发性甲旁亢患者150例,患者透析时间为(56.6 ± 12.5)个月,年龄为(62.4 ± 10.9)岁,其中男性74例,女性76例,纳入研究患者的原发病为慢性肾小球肾炎62例,糖尿病肾病48例,狼疮性肾炎20例,高血压肾病10例,乙肝相关肾炎5例,慢性移植肾病3例,梗阻性肾病2例。所纳入研究患者的临床诊断均达到了终末期肾病的诊断标准,并均进行血液净化治疗,其中腹膜透析患者107例,血液透析患者共43例。其中有28例患者在治疗前经彩超、ECT检查证实为甲状旁腺增生伴结节形成,直径在10 mm以上,其中2例在分组用药治疗前采取了甲状旁腺切除术,并出现术后复发。将以上患者区组随机化分为三组。分别采用骨化三醇冲击治疗、西那卡塞治疗、西那卡塞联合小剂量骨化三醇治疗。组间的疾病类型及患者基线水平、一般资料等比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入标准 ①iPTH大于300 pg · mL^{-1},达到终末期肾病诊断标准;②病情稳定,接受常规透析治疗≥3个月。本研究所有患者均在入组前签署知情同意书,且研究通过重庆市大足区人民医院医学伦理委员会审核批准。

1.3 排除标准 ①疑似或确诊的恶性肿瘤;②严重心脑血管疾病;③严重肝脏、胆道疾病;④吞咽困难;⑤胃肠道疾病,包括溃疡性结肠炎、活动性消化性溃疡、肠狭窄、克罗恩病。

1.4 研究方法 终末期肾脏病受试者给予基础治疗,包括控制饮食、控制基础疾病等药物治疗,所有患者均配合低蛋白、低磷饮食。其中骨化三醇冲击治疗组根据甲状旁腺素水平调整用药剂量:iPTH 300 ~ 500 pg · mL^{-1}时,每次口服1 ~ 2微克/次,2次/周,iPTH 500 ~ 1 000 pg · mL^{-1},每次口服2 ~ 4微克/次,2次/周,iPTH > 1 000 pg · mL^{-1},每次口服4 ~ 6微克/次,2次/周;西那卡塞治疗组采用盐酸西那卡塞片口服,初始剂量为25 mg · d^{-1},整片吞服;随后每2 ~ 4周调整1次剂量,根据患者耐受情况最大剂量75 mg · d^{-1}。西那卡塞联合小剂量骨化三醇组在西那卡塞治疗组基础上口服骨化三醇胶丸,初始计量为0.25 μg · d^{-1},每2 ~ 4周调整1次剂量,最大剂量0.5 μg · d^{-1}。所有患者在采用低钙透析液(1.25 mmol · L^{-1})治疗,总疗程6个月。使用PCR仪(美国AB17300罗氏Z480)TaqMan RNA试剂盒,采用逆转录实时定量聚合酶链反应(RT-PCR)的方法对甲状腺素表达量进行检测。血钙采用西门子2400偶氮砷Ⅲ法检测,血磷采用西门子2400直接紫外法。iPTH应用西门子XP化学发光法检测。

1.5 研究观察指标 分别观察三组患者iPTH及血钙与血磷水平,观察三种不同干预方法的治疗效果。iPTH清除率 = (治疗前 – 治疗后表达水平)/治疗前表达水平 × 100%。

1.6 统计学方法 采用SPSS 21.0统计软件分析数据,所有收集资料均妥善存档,非正态分布资料采用中位数和上、下四分位数表示,采用Kruskal-Wallis H检验比较组间差异,采用wilcoxon秩和检验比较治疗组内治疗前后差异。正态分布资料采用$\bar{x} \pm s$表示,采用单因素方差分析比较组间

差异,采用 LSD 法进行组间两两比较,采用配对样本 t 检验比较组内治疗前后的差异。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 甲状旁腺素的表达量与临床病例特征之间的相关性 血液透析前患者外周血甲状旁腺素的表达量为 0.476,95% CI 为 0.393 ~0.579。表达量低于平均值的有 75 例,高于平均值的有 75 例,甲状旁腺素表达量(与正常对照组的甲状旁腺表达量的比值)在年龄、性别方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 继发性甲旁亢 150 例甲状旁腺素的表达量与病例特征的相关性

病例特征	例数(占比)/例(%)	甲状旁腺素表达量/$\bar{x}\pm s$	P 值
性别			0.533
男	74(49.33)	0.46 ±0.18	
女	76(50.67)	0.48 ±0.21	
年龄			0.474
>60 岁	82(47.92)	0.45 ±0.28	
≤60 岁	68(52.08)	0.48 ±0.22	

2.2 治疗前及治疗 6 个月后三组患者的 iPTH 及血清钙磷清除效果 经正态性检验,iPTH 水平不服从正态分布,采用中位数和四分位数间距描述其分布情况,采用 Wilcoxon 秩和检验比较治疗前后组内差异,采用 Kruskal-Wallis H 检验分别比较治疗前和治疗后组间差异,结果显示如下:治疗 6 个月结束后西那卡塞联合小剂量骨化三醇治疗组、西那卡塞治疗组、骨化三醇冲击治疗组的 iPTH 水平与治疗前比较明显下降。全段甲状腺激素清除率服从正态分布,采用单因素方差分析比较组间差异,采用 LSD 法进行组间两两比较,结果显示西那卡塞联合小剂量骨化三醇治疗组 iPTH 水平低于西那卡塞治疗组,西那卡塞治疗组低于骨化三醇冲击组,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 治疗前及治疗 6 个月后三组患者的血钙与血磷水平比较 治疗前后血钙和血磷水平均服从正态分布,采用配对 t 检验比较组内治疗前后差异,结果显示治疗 6 个月结束后骨化三醇冲击组血钙、血磷水平与治疗前相比均明显升高($P<0.05$);而西那卡塞联合小剂量骨化三醇组、西那卡塞治疗组的血清磷与治疗前比较明显下降($P<0.05$);治疗后 6 个月西那卡塞联合小剂量骨化三醇血钙水平未见明显变化($P>0.05$),西那卡塞治疗组的血钙水平与治疗前相比下降($P<0.05$),三组血钙、血磷治疗后经单方差分析检验,结果显示差异有统计学意义($F=15.067$, $P<0.001$; $F=10.203$, $P<0.001$),见表 3。

3 讨论

研究发现相当一部分达到终末期肾病的患者的钙磷未得到良好控制,导致钙磷代谢紊乱,严重

表 2 治疗前及治疗 6 个月后三组继发性甲旁亢患者的 iPTH 水平及清除效果

组别	例数	iPTH 水平/[pg·mL^{-1},中位数(上、下四分位数)]				iPTH 清除率/(%,$\bar{x}\pm s$)
		治疗前	治疗后	Z 值	P 值	
西那卡塞治疗组	50	544.11(386.8,749.42)	277.02(180.34,344.56)	5.237	<0.001	26.3 ±6.8
骨化三醇冲击组	50	560.58(334.2,728.47)	331.23(213.95,424.62)[a]	4.387	<0.001	21.5 ±7.2
西那卡塞联合小剂量骨化三醇组	50	575.49(438.04,665.65)	194.85(132.04,295.64)[a]	6.144	<0.001	30.9 ±10.9[ab]
χ^2(F)值		0.059	20.567			(15.280)
P 值		0.971	<0.001			<0.001

注:与西那卡塞组比较,[a]$P<0.05$;与骨化三醇冲击组比较,[b]$P<0.01$

表 3 治疗前及治疗 6 个月后三组继发性甲旁亢患者的血钙与血磷水平分析/(mmol·L^{-1},$\bar{x}\pm s$)

组别	例数	血钙水平				血磷水平			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
西那卡塞治疗组	50	2.14 ±0.54	1.85 ±0.61	2.488	0.016	1.73 ±0.58	1.46 ±0.72	2.034	0.047
骨化三醇冲击组	50	2.12 ±0.62	2.47 ±0.59[a]	2.827	0.007	1.72 ±0.42	1.95 ±0.56[b]	2.366	0.022
西那卡塞联合小剂量骨化三醇组	50	2.13 ±0.59	2.16 ±0.48[ab]	0.258	0.798	1.76 ±0.39	1.44 ±0.63[b]	3.014	0.004
F 值		0.014	15.067			0.095	10.203		
P 值		0.986	<0.001			0.909	<0.001		

注:与西那卡塞治疗组比较,[a]$P<0.01$;与骨化三醇冲击组比较,[b]$P<0.01$

影响患者的生活质量,容易继发甲旁亢。机体的钙敏感受体可有效调节甲状旁腺素基因及细胞的增殖与转录,同时也是甲状旁腺细胞表面调控甲状旁腺素分泌的重要受体,因此如何提高该受体的感应效率是治疗终末期肾病继发甲旁亢的重要手段[6-8]。

骨化三醇作为选择性的维生素 D 受体激动剂,不仅可降低甲状旁腺相关基因的转录,还可以作用于甲状旁腺,减少甲状旁腺细胞的增殖,抑制甲状旁腺激素的分泌与合成,反馈性抑制甲状旁腺激素的生成,同时可提高血钙的水平,促进肠道对钙离子的吸收[9-13]。西那卡塞具有较高的生物活性,作为一种拟钙剂,可增强钙离子与活性维生素 D 对甲状旁腺分泌的抑制作用,上调钙敏感受体及维生素 D 的表达水平,调控甲状旁腺细胞的增殖周期,抑制甲状旁腺分泌,降低甲状旁腺腺体的体积。以上两种药物的联合使用可在降低甲状旁腺激素的基础上,降低低钙血症的发生率[14-18]。

本研究观察 3 种临床上常用的治疗终末期肾病继发甲旁亢的方法,结果显示,在治疗 6 个月之后骨化三醇冲击治疗组血钙、血磷与治疗前比较明显升高,而 iPTH 明显下降;西那卡塞治疗组与西那卡塞联合小剂量骨化三醇治疗组血清磷水平、iPTH 与治疗前比较明显下降,且西那卡塞联合小剂量骨化三醇治疗组血钙水平未见明显影响,而单纯西那卡塞治疗组的血钙水平较治疗前比明显下降。西那卡塞联合小剂量骨化三醇治疗对终末期肾病继发甲旁亢患者的血磷均具有较好的控制作用,并可良好的调节 iPTH,且不影响血钙的水平,不易出现低钙血症。

综上所述,西那卡塞联合小剂量骨化三醇治疗能有效降低终末期肾病继发甲旁亢患者血磷及甲状旁腺素,可以良好控制血钙水平,不易出现低钙血症,降低骨饥饿综合征的发生,疗效显著。但是如何停药、停药后的后续控制问题目前还未能达成统一的治疗方案,在接下来的工作中我们将对药物的长期临床疗效及安全性进行进一步观察及研究。

参考文献

[1] DAVENPORT A. Changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide correlate with fluid volume changes assessed by bioimpedance in peritoneal dialysis patients[J]. Am J Nephrol,2012,36(4):371-376.

[2] NISHIKIMI T,KUWAHARA K,NAKAO K. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides [J]. J Cardiol,2011,57(2):131-140.

[3] 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.

[4] PAPAKRIVOPOULOU E, LILLYWHITE S, DAVENPORT A. Is N-terminal probrain-type natriuretic peptide a clinically useful biomarker of volume overload in peritoneal dialysis patients? [J]. Nephrol Dial Transplant,2012,27(1):396-401.

[5] CHANG TI,KANG EW,LEE YK,et al. Higher peritoneal protein clearance as a risk factor for cardiovascular disease in peritoneal dialysis patient[J]. PLoS One,2013,8(2):e56223. DOI:10.1371/journal.pone.0056223.

[6] 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.

[7] CHANG TI,PARK JT,LEE DH,et al. High peritoneal transport status is not an independent risk factor for high mortality in patients treated with automated peritoneal dialysis[J]. J Korean Med Sci,2010,25(9):1313-1317.

[8] PANIAGUA R,VENTURA MD,AVILA-DíAZ M,et al. NT-proBNP,fluid volume overload and dialysis modality are independent predictors of mortality in ESRD patients[J]. Nephrol Dial Transplant,2010,25(2):551-557.

[9] BOOTH J,PINNEY J,DAVENPORT A. N-terminal proBNP--marker of cardiac dysfunction,fluid overload,or malnutrition in hemodialysis patients? [J]. Clin J Am Soc Nephrol,2010,5(6):1036-1040.

[10] 刘秀霞,陈红,李飞,等. 99mTc-MIBI SPECT/CT 断层融合显像在继发性甲状旁腺功能亢进症诊断中的价值[J]. 安徽医药,2014,18(10):1900-1902.

[11] 张磊,阿达来提,赵静,等. 骨化三醇冲击治疗尿毒症继发性甲状旁腺功能亢进的疗效[J]. 中国当代医药,2010,17(6):59-60.

[12] 刘孝琴,徐辉,于晶. 肾性贫血继发性甲状旁腺功能亢进症 40 例临床分析[J]. 牡丹江医学院学报,2012,33(1):38-39.

[13] COZZOLINO M,PASHO S,FALLABRINO G. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism[J]. Int J Artif Organs,2009,32(2):75-80.

[14] HARVEY PR,HOLT A,NICHOLAS J,et al. Is an average of routine postdialysis blood pressure a good indicator of blood pressure control and cardiovascular risk? [J]. NEPHROL,2013,26:94-100.

[15] 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.

[16] 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.

[17] VAN BUREN PN, INRIG JK. Hypertension and hemodialysis: pathophysiology and outcomes in adult and pediatric populations [J]. Pediatr Nephrol,2012,27(3):339-350.

[18] BLAKE PG,BARGMAN JM,BRIMBLE KS,et al. Clinical Practice Guidelines and Recommendations on Peritoneal Dialysis Adequacy 2011[J]. Perit Dial Int,2011,31(2):218-239.

(收稿日期:2016-08-03,修回日期:2018-04-09)