

# 慢性肾脏病继发性甲旁亢治疗进展

周泽胜

(莱佛士医院 新加坡 999002)

**【摘要】**慢性肾病(英文简称CKD)具有治疗费用高、病死率高、住院率高、致残率高的“四高”特征,严重威胁着人类的健康。尤其在终末期肾病(ESRD)患者,常伴随钙磷代谢异常,导致高磷血症,并可引起肾性骨营养不良,Vd代谢异常,诱发继发甲亢等慢性肾病患者,是该病的独立危险因素。在临床上,对于继发副甲状腺机能亢进的患者,服用活性维生素D时,往往会出现高钙、高磷,并有发生心血管钙化的风险。如果大部分的药物都没有效果,那么SHPT就需要通过甲状旁腺切除方案来治疗。钙敏受体激动剂西那卡塞、碳酸镧等的出现,极大地改善了目前临床上难以解决的SHPT患者的临床问题,为其提供了一条新的出路。本文将就非铝类、非钙磷类结合剂碳酸镧及钙敏受体激动剂西那卡塞等的临床应用作一简单介绍。

**【关键词】**慢性肾脏病;继发性甲旁亢;治疗进展

## Advances in the treatment of hyperparathyroidism secondary to chronic kidney disease

Zesheng Zhou

(Raffles Hospital,Singapore City,999002)

**[Abstract]**Chronic kidney disease (referred to as chronic kidney disease, abbreviated as CKD) is characterized by four high characteristics, namely high cost of treatment, high mortality, high hospitalization rate, and high morbidity, which affects public health worldwide. Especially in patients with end-stage renal disease (ESRD), usually accompanied by calcium and phosphorus metabolism disorders, and even hyperphosphatemia, hyperphosphatemia will cause the following phenomena: renal osteodystrophy, Vd metabolic dysfunction, and secondary hyperthyroidism that causes common diseases in CKD patients, which is not only an important factor in increasing the incidence of cardiovascular and cerebrovascular diseases and mortality in patients with end-stage renal disease, but also its independent factor. Lanthanum carbonate is a binder, a new type of non-calcium-containing phosphorus binder, which can replace calcium-containing phosphorus binders and achieve good hypophosphatemic effect in short-term exploration, from the clinical treatment of secondary hyperparathyroidism, active vitamin D drugs are usually associated with hypercalcemia, hyperphosphatemia, and the risk of cardiovascular calcification. SHPT should only be treated with parathyroidectomy when most medical therapies do not respond to medical therapy. The major challenge of pharmacological treatment of SHPT has been dramatically changed with the advent of calcium-sensitive receptor agonists cinacalcet and lanthanum carbonate, so that many critically ill patients with secondary hyperparathyroidism do not face the risks of surgery. We should introduce the clinical use of the non-aluminum, non-calcium-phosphorus binder lanthanum carbonate and the calcium-sensitive receptor agonist cinacalcet.

**[Key words]**Chronic kidney disease; secondary hyperparathyroidism; Treatment progresses

### 引言

慢性肾脏病继发性甲旁亢是慢性肾脏病晚期的常见并发症,治疗进展包括药物控制和手术治疗两种方法。药物控制方面,常用药物包括维生素D类药物、钙剂、磷酸盐结合剂、降钙素受体激动剂等。其中,维生素D类药物可纠正钙代谢紊乱、维持骨密度和减少心血管疾病风险,但也可引起高血钙或高血磷;钙剂可缓解低血钙症状,但也增加了心血管疾病风险;磷酸盐结合剂可控制血磷水平,但注意不能过量使用。降钙素受体激动剂则可以减轻肾性骨病和低血钙症状,但在使用过程中需要密切监测血钙和血磷水平。

手术治疗方面,主要包括甲状旁腺摘除术和成形术。甲状旁腺摘除术是通过手术切除甲状旁腺来治疗继发性甲旁亢的方法,适用于病情比较严重或者药物控制难以达到预期效果的患者。成形术则是通过开颅手术或经皮经颅射频治疗,对骨质疏松引起的颅内钙化进行治疗。总之,慢性肾脏病继发性甲旁亢治疗进展需要结合患者的具体情况进行选择,根据不同的治疗方式可能存在一定的风险或副作用,因此需要在医生的指导下进行。

### 1 继发性甲状旁腺功能亢进的发病机制

继发性甲状旁腺功能亢进是一种常见的内分泌代

谢性疾病，其发病机制与肾脏、骨骼和甲状旁腺之间的紧密相互作用有关。

慢性肾脏疾病是导致继发性甲状旁腺功能亢进的最常见原因之一，由于肾脏功能受损，不能正常排泄体内过多的磷酸盐。体内的磷酸盐过多会促使甲状旁腺分泌甲状旁腺激素（PTH），PTH通过作用于肾小管、肠道和骨骼，来调节体内钙磷代谢平衡。当肾脏不再能够产生足够的活性维生素 D3 时，它对钙和磷的吸收不再足够充分，也进一步刺激 PTH 的分泌。

PTH 的分泌不受到负反馈机制的影响，就会不断地促进骨骼释放钙和磷。而此时的骨骼腐蚀过度会产生骨质疏松和骨折的风险。同时，PTH 增加了肠道吸收钙和肾小管排泄磷的速率，这也增加了体内钙磷代谢失调的程度。

因此，继发性甲状旁腺功能亢进的发病机制是由于慢性肾脏疾病导致体内磷酸盐过多，促进 PTH 的分泌，而 PTH 则在体内作用于骨骼、肠道和肾脏，来调节体内钙磷代谢平衡，使得骨骼的钙质流失，肠道吸收钙量减少及肾小管过量排泄磷和尿素等。

CKD 患者出现 SHPT 的原因有以下几个方面的原因：一是 25-二羟维生素 D3 的合成降低，导致钙、磷水平的失调。第二，VD、钙、磷三种物质之间的代谢障碍，降低了 PTHs 的表达，降低了 PTHs 的表达，降低了 PTHs 的 mRNA 降解。在此基础上，在多个层面上，PTH 的产生与合成与调控被认为是 PTH 自主分泌的重要机制之一<sup>[1]</sup>。在慢性肾病中，由于肾排出的磷素减少，导致血液中的磷素水平升高，进而导致骨细胞产生 FGF-23。klotho 是 FGF-23 受体活化的辅因子，同时也是一种跨膜蛋白。klotho 和 FGF-23 共同协调磷自身的稳定，阻止 1,25 (OH)2D3 的形成，使其降解增多，从而降低血 1,25 (OH)2D3 的水平，高血磷的发生一起导致 PTH 分泌增多，即使肾骨甲状旁腺轴起作用<sup>[2]</sup>。2D3 受体（25 (OH)2D3）和 CaSR（CaSR）是调控 PTH 分泌的重要分子。对于常规血液透析合并继发性甲状旁腺功能亢进症患者，由于活性维生素 D 治疗无效，因此，切除后的甲状旁腺组织中 VDR 和 CaSR 的表达均呈显著下降的趋势。目前认为这两个合体在 PTH 的分泌与合成中都起着关键的调控作用，其中 VDR 在 PTH 基因的转录调控中起着关键作用，而 VDR 在 PTH 基因的转录调控中起着关键作用。但 CaSR 可快速响应 Ca<sup>2+</sup> 浓度变化，调控 PTH 分泌，进而调控

甲状旁腺细胞增殖及 PTH 基因转录。

## 2 非铝、非钙磷结合剂碳酸镧的临床应用

目前对高磷血症的治疗主要有三种方法：一是通过减少膳食中的磷素摄入量来达到降低血磷的目的。其次，在透析的辅助下，降低了血磷。第三，服用含磷药物后，血液中的磷含量下降。然而，任何一种治疗方法都存在着风险，可以通过饮食来控制磷素的摄入量，在临床上可以将血磷降到最低；但病人可能会出现更多的营养不良。其次，血液透析会导致血磷下降，所以在进行治疗时，血磷不能得到充分的清除。根据口服使血磷降低的角度，传统的口服磷结合剂可分为含钙的磷结合剂和含铝的磷结合剂。含铝的磷结合剂只能在短时间内使用，长时间使用会导致体内铝的积累。而如果是用了含有钙的磷化物，则会导致高钙血症，导致钙磷积累，从而有可能出现心脑血管病及转移性钙化<sup>[3]</sup>。因此，治疗高磷血症的最佳方法不是传统的磷结合剂，因为长期服用会有一定的危险性。碳酸镧是最近几年才出现的一种新型磷结合剂，它不含铝和钙，其中包含的镧离子为三价阳离子，与磷酸盐结合后形成磷酸镧；磷酸镧的水溶性很差，会通过排出体外，导致血磷下降。实验探索发现，在胃、十二指肠和空肠中，镧与磷可以高效地结合，二者结合后，会形成镧盐复合物，该物质的水溶性较低，且不容易被消化道吸收，口服吸收的镧有 13% 是通过肠道直接排泄，80% 是通过胆汁排泄，这都说明，镧的排泄并不依赖于肾功能。研究表明，La 的疗效及耐受性比 Ca<sup>2+</sup> 更好。它是一种目前比较成熟的磷酸盐结合剂，可以很好地控制终末期 RD 患者的血磷水平，同时不会增加或减少血磷，从而改善肾性骨病，抑制心血管钙化进程。

## 3 钙敏感受体激动剂西那卡塞在尿毒症患者中的应用

钙敏感受体（CaSR）是一类广泛存在于多种组织细胞中的跨膜蛋白，其主要作用是通过感受 Ca<sup>2+</sup> 的变化，根据 Ca<sup>2+</sup> 浓度的改变，对 Ca<sup>2+</sup> 进行反馈调控，实现 Ca<sup>2+</sup> 稳态。通过对大样本动物模型的研究，我们可以发现，对于六分之五的肾切除大鼠模型，拟钙剂不仅可以降低肾切除大鼠模型的血液中的血钙浓度和 PTH 浓度，而且还可以降低基因表达水平，从而减少 PTH mRNA，进而减少 PTH 的分泌，还可以促进甲状腺高表达 CaSR。在此基础上，通过上调 CaSR 的表

达可产生增敏作用，并可提高甲状旁腺对  $\text{Ca}^{2+}$  及类钙素的敏感性。CaSR 为新一代激动剂，与前一代钙敏受体激动剂相比，盐酸西那卡塞可与其别构活化功能相结合；此外，还有一种药物可以直接抑制人的甲状旁腺细胞，并通过调节其增殖周期来影响其功能<sup>[4]</sup>。因此，西那卡塞才有了“可逆化学摘除术”的名声。

根据临床用药后的疗效和现有的部分研究资料，盐酸西那卡塞不但可以降低病人的 iPTH 值，还可以缩小已经增生的甲状旁腺，实现甲状旁腺的摘除。该药是目前美国 FDA 批准上市的唯一一款可用于人类体内的类钙离子类药物，其代谢途径包括 CYP3 家族中的 CYP3A4 和 CYP2D6、CYP1A2 等 3 种蛋白酶。其中 80% 是经肾脏排出，15% 是经粪便排出。因此，在刚服用药物的时候，血清促甲状腺素水平急剧下降，进而影响到血液中的钙水平；肾病人服药 48 小时后，体内血清  $\text{Ca}^{2+}$  浓度会降低。从人群的随机对照试验研究中的一些数据可以看出，使用西那卡塞治疗后的血液透析病人的血清 PTH 浓度、血  $\text{Ca}^{2+}$  浓度和磷及钙磷乘积水平均有所降低，上述代谢变化对改变 CKD5 期病人治疗的达标很有作用。西那卡塞治疗慢性终末期肾病人的副甲状腺机能亢进症状可以得到有效的控制，而且至少可以控制 3 年。

#### 4 碳酸镧联合西那卡塞治疗顽固性继发性甲状旁腺功能亢进症

碳酸镧联合西那卡塞可以用于治疗顽固性继发性甲状旁腺功能亢进症。

首先，碳酸镧是一种有效的磷酸盐结合物，它能够和食物中的磷酸盐结合，减少肠道对磷酸盐的吸收，进而降低体内磷酸盐的水平，从而抑制甲状旁腺的过度活化。

其次，西那卡塞是一种钙离子感受器激动剂，可以促进甲状旁腺细胞释放出较低水平的甲状旁腺激素。这样可以调节钙、磷酸盐浓度的平衡，避免人体过量排泄钙离子，减轻骨质疏松和其他症状的发生，同时还可以保护肾脏功能，提高患者的生活质量。

碳酸镧联合西那卡塞治疗顽固性继发性甲状旁腺功能亢进症的效果较好，可以显著降低肾衰竭患者的血清磷酸盐水平，同时减少甲状旁腺激素的分泌，控制疾病进展，并减轻症状。但需要注意的是，这种治疗方法应该在医生的指导下进行，因为它具有一定的

副作用，比如高钙血症、贫血等。

由于对继发副甲状腺机能亢进症的治疗，其血磷、钙、磷及钙磷乘积均有不同程度的影响，所以联合应用会有较好的效果。根据血  $\text{Ca}^{2+}$ 、血磷和 PTH 水平，采用低剂量活性维生素 D 和钙剂混合进行早期治疗。但对于 PTH 超过 1500 ng/L，高钙高磷的患者，西那卡塞是可以用来治疗的，因为它是一种可以用来治疗的药物。在澳大利亚，有学者运用 Meta 方法对患者进行了研究，结果显示：接受西那卡塞的标准疗法后，患者的血钙、磷、钙磷乘积及 PTH 均受到了有效的抑制，多数患者的 KDOQI 均接近目标值，若再调整多个因素，如种族、年龄、性别、糖尿病等，则加西那塞在降低 PTH 方面的作用要显著优于单纯采用标准疗法<sup>[5]</sup>。

#### 结论

由上述可知，对于 CKD5 期的 SHPT，采用了一种叫做碳酸镧与合西那卡塞的新疗法。此药可以使患有高血钙和高磷的慢性肾功能不全的 SHPT 患者免于外科治疗。该方案已经在本院部分尿毒症患者中应用，经过短暂的治疗，对 PTH、血磷进行了复查，发现复查项目值显著下降，其效果比传统的治疗更好。为确保临床治疗的安全性与有效性，临床上仍需对患者的血  $\text{Ca}^{2+}$ 、血磷及 PTH 水平进行严格监控。

#### 参考文献：

- [1] 郭德旗, 胡阳英, 史智杰, 等. 慢性肾病继发性甲状旁腺功能亢进症外科治疗的研究进展 [J]. 温州医学院学报, 2022(004):052.
- [2] 姜志远, 张瑞, 李龙海. 西那卡塞在慢性肾脏病维持透析继发性甲状旁腺功能亢进症患者中的应用效果 [J]. 中国医药导报, 2021, 18(11):4.
- [3] 徐冷楠, 张燕京, 毛永辉. 误诊为继发性甲旁亢的多发性内分泌腺瘤病 1 例 [J]. 中国临床案例成果数据库, 2022, 04(01):E07395-E07395.
- [4] 郭德旗, 胡阳英, 史智杰, 等. 慢性肾病继发性甲状旁腺功能亢进症外科治疗的研究进展 [J]. 温州医科大学学报, 2022(004):052.
- [5] 张丽新, 唐筱婉, 刘芳, 等. 慢性肾脏病静脉血栓栓塞症抗凝治疗新进展 [J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19(9):7.