

西那卡塞单用与联合使用在血液透析继发甲旁亢中的治疗 效果研究

李丹

(遂宁市中医院 629000)

摘要: 目的: 对比西那卡塞单用与联合使用在治疗血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进症(secondary hyperparathyroidism, SHPT)中的临床疗效。方法: 将 122 例血液透析继发甲状旁腺功能亢进患者随机分为两组, 其中对照组 61 例, 观察组 61 例。对照组给予西那卡塞, 初始剂量为 25mg, qd, 口服, 根据血钙、血磷、全段甲状旁腺激素(iPTH)结果对用药剂量予以调整, 最多不超过每天 75mg; 观察组在对照组治疗基础上加用帕立骨化醇, 初始剂量 5 μ g, 透析后给药, ivgtt, 根据血钙、血磷、iPTH 结果增加或降低给药剂量。2 组均治疗 6 个月。效果观察两组患者治疗和不良反应发生率。结果: 治疗后, 观察组: 钙磷乘积 $33.43 \pm 0.22\text{mg}^2/\text{dl}^2$, 较治疗前下降 24.75%、iPTH $256.56 \pm 63.25\text{pg/ml}$, 较治疗前下降 33.27%; 对照组: 钙磷乘积 $39.37 \pm 1.34\text{mg}^2/\text{dl}^2$, 较治疗前下降 11.17%、iPTH $375.42 \pm 172.42\text{pg/ml}$, 较治疗前下降 30.31%; 治疗后观察组钙磷乘积、iPTH 水平明显比对照组低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗过程中观察组共出现恶心、呕吐 9 例 (14.75%), 腹痛 2 例 (1.64%), 肌痛 4 例 (1.64%), 高钙血症 3 例 (4.92%); 对照组共出现恶心、呕吐 6 例 (8.20%), 腹痛 4 例 (6.56%), 肌痛 6 例 (9.84%), 低钙血症 5 例 (8.19%), 两组患者不良反应发生率有差异, 对比具有统计学意义, 无严重不良反应发生。结论: 联合用药方案(西那卡塞+帕立骨化醇)治疗血液透析继发甲状旁腺功能亢进, 临床效果良好, 安全性较高。

关键词: 血液透析; 甲状旁腺功能亢进; 西那卡塞; 帕立骨化醇

据统计, 我国尿毒症患者数近 200 万, 并以每年约 20% 的幅度增长, 维持性血液透析是尿毒症最常见的一种治疗方案, 但在治疗过程中, 随着病情的发展, 各种并发症随之显现, 继发性甲状旁腺功能亢进是尿毒症患者在治疗过程中最常见的并发症之一。相关研究指出, 对于维持性血液透析患者来说, 透析治疗时间小于 3 年的, 甲状旁腺功能亢进症的发生率在 20% 左右, 而血液透析超过 3 年甲旁亢的发生率高达 40%, 可引起神经损害, 引起患者钙、磷异常, 并增加心血管疾病的风险。有研究报道, 甲旁亢是维持性血液透析患者发生心血管不良事件的独立危险因素。因此, 加强对血液透析患者的管理, 积极防治甲旁亢具有重要意义。对手术耐受性、依从性较差的患者可建议采用药物治疗, 既方便且安全性较高。临床上对此疾病多采用西那卡塞予以治疗, 西那卡塞是目前临床唯一使用的拟钙剂, 可通过提高甲状旁腺主细胞钙感受体对细胞外钙的敏感性, 进而抑制甲状旁腺素分泌, 但此药品长期且大量使用会引起低钙并发症的发生。随着临床对维持性血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进深入研究, 发现活化维生素 D, 可有效改善患者钙磷代谢紊乱现象, 提高治疗效果的同时促使患者病情有效控制。其作用机制为有效减少甲状旁腺细胞增殖, 抑制甲状旁腺素的分泌, 进而提高血钙水平值。活化维生素 D 主要包括骨化二醇、多西骨化醇、阿法骨化醇、骨化三醇及帕立骨化醇、马沙骨化醇等。其中骨化二醇无需肝脏代谢活化, 但需要肾脏 1α 羟化酶活化后才具有生物学活性; 多西骨化醇和阿法骨化醇无需肾脏代谢活化, 但需要肝脏 25 羟化酶活化后才具有生物学活性; 骨化三醇、帕立骨化醇和马沙骨化醇等则具有完全生物学活性。本研究旨在对比分析西那卡塞单药治疗与西那卡塞+帕立骨化醇联合治疗的效果与不良反应事件发生率, 为此选取 122 例血液透析继发甲旁亢患者进行分析, 具体内容如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2021 年 2 月-2022 年 2 月期间在我院进行血液透析治疗继发甲状旁腺功能亢进症的 122 例患者, 收集其年龄、性别、透析年限、原发病等一般资料。

1.2 入选标准

1) 持续性血液透析 (2-3 次/周), 年龄 (46-65 岁, 平均年龄 49.2 ± 8.4 岁); 2) iPTH ($> 500\text{pg/ml}$); 3) 既往未使用过西

那卡塞联合活性维生素 D 治疗; 4) 依从性好; 5) 排除有严重心血管、呼吸系统疾病及近期 (3 个月内) 有消化道出血疾病者。患者均接受维持性血液透析 2~9 年, 平均透析时间 (5.5 ± 1.2) 年。

1.3 治疗方法

对照组: 患者进食后口服盐酸西那卡塞片【批准文号: 国药准字 J201401122; 协和发酵麒麟 (中国) 制药有限公司提供】, 初始剂量为 25mg/d, 每 2-4 周复查血钙、血磷、iPTH, 根据检测结果调整给药剂量, 最大服药剂量不超过每天 75mg。

观察组: 给予盐酸西那卡塞片联合帕立骨化醇治疗方案, 西那卡塞片用药方法同对照组, 同时加用帕立骨化醇注射液【批准文号: H20183043; 江苏恒瑞医药股份有限公司提供】, 5 μ g/血液透析结束后 ivgtt, 每 2-4 周复查血钙、血磷、iPTH, 根据结果增加或降低给药剂量。

两组患者均连续治疗 6 个月, 治疗期间兼顾甲旁亢饮食要点规范饮食。

1.4 观察指标

生化指标的测量: 治疗期间每 2 周监测血钙、血磷浓度及钙磷乘积; 每 4 周复查血 iPTH 水平; 使用全自动生化仪在患者治疗前后检测其血磷、血钙值, 然后计算出其钙磷乘积, 即 CaxP 。使用 ELISA 法对其全段甲状旁腺激素 (iPTH) 进行测定。

1.5 统计学方法

量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 检验值为 “t”, $P < 0.05$ 说明两组差异较为明显, 有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线特征

共入组 122 例患者, 对照组 61 例, 年龄 43-66 岁, 均值 (56.24 ± 3.21) 岁, 男性 39 例, 女性 22 例, 身高 ($1.66\text{m} \pm 0.23$), 体重 ($58.23\text{kg} \pm 0.34$), 透析龄 ($3.68 \text{年} \pm 0.56$), 治疗前钙磷乘积 $44.43 \pm 8.12\text{mg}^2/\text{dl}^2$ 、iPTH $1235.26 \pm 521.49\text{pg/ml}$ 。

观察组 61 例, 年龄 40-67 岁, 均值 (54.83 ± 3.45) 岁, 男性 40 例, 女性 21 例, 身高 ($1.65\text{m} \pm 0.24$), 体重 ($57.26\text{kg} \pm 0.37$), 透析龄 ($3.67 \text{年} \pm 0.58$), 治疗前钙磷乘积 $44.32 \pm 8.10\text{mg}^2/\text{dl}^2$ 、iPTH $771.04 \pm 112.63\text{pg/ml}$ 。

所有患者均采用高通量透析, 透析频率为 (2-3 次/周), 透析

液钙浓度 ($1.89 \pm 0.32 \text{mmol/L}$)。终末期肾病病因包括:慢性肾小球肾炎 10 例(8.20%)、糖尿病肾病 9 例(7.5%)、高血压性肾病 16 例(13.3%)等,一般资料对比结果 $P > 0.05$, 具有可比性。

2.2 患者钙磷乘积及 iPTH 变化

治疗 6 个月后观察组钙磷乘积下降至 $33.43 \pm 0.22 \text{mg}^2/\text{dl}^2$ (下降比例 24.75%), iPTH 下降至 $256.56 \pm 63.25 \text{pg/ml}$ (下降比例 33.27%); 对照组钙磷乘积下降至 $39.37 \pm 1.34 \text{mg}^2/\text{dl}^2$ (下降比例 11.17%), iPTH 下降至 $375.42 \pm 172.42 \text{pg/ml}$ (下降比例 30.31%), ($P < 0.05$, 详见表

表 1 两组患者治疗前后相关指标水平的比较 ($\bar{X} \pm S$, $n=61$)

组别	钙磷乘积 (mg^2/dl^2)		iPTH (pg/ml)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	44.43 ± 8.12	$33.43 \pm 0.22^*$	771.04 ± 112.63	$256.56 \pm 63.25^*$
对照组	44.32 ± 8.10	$39.37 \pm 1.34^*$	1235.26 ± 521.49	$375.42 \pm 172.42^*$
t 值	0.247	10.365	0.267	15.582
P 值	0.246	0.000	0.428	0.000

注:与同组治疗前相比, $*P < 0.05$

2.3 不良反应

治疗过程中观察组共出现恶心、呕吐 9 例 (14.75%), 腹痛 2 例 (1.64%), 肌痛 4 例 (1.64%), 高钙血症 3 例 (4.92%); 对照组共出现恶心、呕吐 6 例 (8.20%), 腹痛 4 例 (6.56%), 肌痛 6 例 (9.84%), 低钙血症 5 例 (8.19%); 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。

3 讨论

本研究中的 122 例 SHPT 患者均完成 6 个月的治疗。与治疗前相比, 治疗后患者钙磷乘积、iPTH 均得到了有效的控制, 临床症状改善。尤其西那卡塞与帕立骨化醇联合用药组治疗后相关指标改善更明显。联合用药方案除发挥上述疗效外, 患者用药期间最常见的副作用是消化道不适症状及高钙血症, 提示临床在用药过程中应做好患者用药不良反应监测。所以, 使用帕立骨化醇注射液过程中, 为保证安全用药, 须密切监测, 确定剂量后, 每月至少检测一次血清钙和磷水平。结合患者个体情况对用药剂量进行合理调整, 如发生低钙血症, 或者校正后钙磷乘积持续大于 $65 \text{mg}^2/\text{dl}^2$, 中止给药或适当减少剂量。

SHPT 发病机制较为复杂, 主要由钙代谢紊乱、高磷血症、维生素 D 系统异常以及成纤维细胞生长因子-23(FGF-23)水平升高共同促进 SHPT 的发生。SHPT 可以严重危害多个靶器官, 进而导致肾性骨病、软组织钙化、心血管钙化、内分泌系统、骨髓纤维化等, 严重影响患者的生存和生活质量。由此, 对该类患者采用针对性的治疗, 以保证 iPTH 水平正常, 对延缓疾病发展具有重要意义。目前对于 SHPT 的主要治疗方法包括药物、手术及介入治疗。其中治疗药物包括磷结合剂、活性维生素 D 及其衍生物、钙离子敏感受体激动剂。西那卡塞属于钙敏感受体激动剂, 药物有效成分进入人体后, 不仅能够对 1, 25-(OH)₂-D₃ 合成进行有效抑制, 还能降低 iPTH 分泌量, 提高甲状旁腺主细胞 CaSR 对细胞外钙的敏感性, 减少骨质吸收, 缓解组织增生。活性维生素 D 和磷结合剂可有效降低 PTH 水平, 但仍存在一些局限性, 包括低钙血症和转移性钙化的风险增加, FGF-23 的水平升高, 且一些患者可对维生素 D 及其衍生物产生耐药性。帕立骨化醇作为一种选择性的维生素 D 受体激动剂可以选择性地与甲状旁腺上的维生素 D 受体 (VDR) 结合, 却不和

肠道中 VDR 结合。同时, 帕立骨化醇还可直接作用于甲状旁腺, 最大程度避免腺体细胞基因转录, 增加受体数量, 进而提升患者体内血钙水平, 预防低钙血症。且在用药过程中所产生的不良反应, 经正确处理, 可有效缓解, 用药安全性较高。

由上述分析可知, 西那卡塞联合帕立骨化醇治疗慢性透析而致的甲状旁腺功能亢进患者, 能有效改善患者临床症状, 临床疗效良好, 安全性较高。

参考文献:

- [1]李俊,沈颖,谢瑜,杨德兴,杜君,刘进进.西那卡塞联合骨化三醇治疗血液透析继发性甲旁亢的疗效观察[J].云南医药,2022,43(03):5-9.
- [2]段英杰.血液透析继发性甲旁亢患者应用西那卡塞联合碳酸镧、骨化三醇治疗的临床研究[J].中国医学创新,2022,19(06):6-10.
- [3]李连标.骨化三醇冲击治疗血液透析患者继发性甲旁亢的临床分析[J].透析与人工器官,2021,32(01):32-33.
- [4]郭丽.观察阿法骨化醇对长期血液透析合并中度继发性甲旁亢患者的临床疗效[J].当代医学,2020,26(17):163-164.
- [5]李悦,常靓,蔡俏,王琦,周阳.血液透析联合血液灌流对骨化三醇冲击治疗继发性甲旁亢的效果分析[J].标记免疫分析与临床,2019,26(06):949-953.
- [6]王攀,王秀云.阿法骨化醇对维持性血液透析患者继发性甲旁亢及贫血治疗作用[J].临床医药文献电子杂志,2018,5(A4):197.DOI:10.16281/j.cnki.jocml.2018.a4.143.
- [7]王云.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[J].临床肾脏病杂志,2018,18(09):564-567.
- [8]岳谭.维持性血液透析患者合并继发性甲旁亢的中医证候分布规律与临床研究[D].山东中医药大学,2018.
- [9]雷清风,何勇.西那卡塞治疗维持性血液透析患者伴继发性甲旁亢并低钙血症 25 例[J].长江大学学报(自科版),2017,14(24):11-13+39.DOI:10.16772/j.cnki.1673-1409.2017.24.004.
- [10]蔡月琴.研究护理干预对维持性血液透析继发性甲旁亢患者生活质量的影响[J].智慧健康,2017,3(17):94-95+106.DOI:10.19335/j.cnki.2096-1219.2017.17.041.
- [11]Q.Ma,Z.Yang,X.Han,F.Liu,D.Su,H.Xing,马天.应用能谱 CT 评价继发性甲旁亢血液透析病人甲状旁腺切除术对骨钙浓度的影响的前瞻性可行性研究[J].国际医学放射学杂志,2017,40(05):589.DOI:10.19300/j.2017.0710.
- [12]田赫,冯冰,王鹏,李卫娜,张倩.健脾益肾方对血液透析患者继发性甲旁亢的疗效观察[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(A4):188-189.
- [13]杜春荔,杨秉潜.血液灌流联合血液透析滤过对尿毒症继发性甲旁亢微炎症状态的影响[J].黑龙江医学,2016,40(11):1000-1001.
- [14]祝匡明,高新庐.不同剂量的骨化三醇冲击治疗血液透析继发性甲旁亢的疗效分析[J].江西医药,2015,50(12):1446-1447.
- [15]田恩.帕立骨化醇治疗血液透析患者重度继发性甲旁亢的疗效分析[C]//中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会 2015 年学术年会资料汇编.,2015:903.
- [16]王鹏,知-信-行理念对维持性血液透析继发性甲旁亢患者生活质量的影响.河北省,保定市第一医院,2015-09-13.
- [17]韩晓苇,傅博,祁爱蓉,程碧蓉.健脾益肾方对血液透析患者继发性甲旁亢的疗效观察[J].云南中医学院学报,2015,38(04):70-72+88. DOI:10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2015.04.019.