

· 论著 · 甲状腺乳腺 ·

帕立骨化醇联合西那卡塞治疗MHD致甲状旁腺功能亢进的临床疗效对比研究

崔红伟* 张志恒 可玉超
孟州复兴医院(河南焦作 454750)

【摘要】目的 探究帕立骨化醇联合西那卡塞治疗维持性血液透析(MHD)致继发性甲状旁腺功能亢进(SHPT)的临床疗效。**方法** 选取2019年1月至2023年5月行MHD的SHPT患者84例为研究对象,按照随机数字法分为观察组(42例)和对照组(42例)。两组均予以常规治疗,对照组予以西那卡塞治疗,观察组在对照组的基础上联合帕立骨化醇治疗。比较两组治疗后临床疗效,治疗前及12周后外周血钙磷及全段甲状旁腺激素(iPTH)水平、血管钙化程度[腹主动脉钙化评分(AACS)、冠状动脉钙化积分(CACS)]、生化指标[成纤维细胞生长因子(FGF)-23、25羟维生素D(25-OH-D)],分析两组不良反应发生率。**结果** 观察组B组临床总有效率(92.86%)高于对照组(76.19%),差异有统计学意义($P<0.05$);治疗12周后,两组AACS、CACS均升高,且观察组均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);血磷、iPTH、FGF-23水平均降低,且观察组均低于对照组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$);两组25-OH-D均升高,且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组不良反应比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 帕立骨化醇联合西那卡塞治疗MHD致SHPT患者,可有效降低患者血磷及iPTH水平,预防血管钙化风险,并有效调节骨代谢及磷代谢等指标。

【关键词】 维持性血液透析;继发性甲状旁腺功能亢进;帕立骨化醇;西那卡塞;腹主动脉钙化评分

【中图分类号】 R459.5

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2026.1.016

Clinical Efficacy of Paricalcitol Combined with Cinacalcet in the Treatment of MHD-induced SHPT

CUI Hong-wei*, ZHANG Zhi-heng, KE Yu-chao.

Mengzhou Fuxing Hospital, Jiaozuo 454750, Henan Province, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of paricalcitol combined with cinacalcet in the treatment of maintenance hemodialysis (MHD)-induced secondary hyperparathyroidism (SHPT). **Methods** 84 patients with SHPT who received MHD from January 2019 to May 2023 were selected as the study subjects and were divided into observation group (42 cases) and control group (42 cases) by means of the random number table method. Both groups were given routine treatment, and the control group was treated with cinacalcet, while the observation group was combined with paricalcitol on the basis of the control group. The clinical efficacy after treatment, and peripheral blood calcium-phosphorus, intact parathyroid hormone (iPTH), vascular calcification degree [abdominal aortic calcification score (AACS), coronary artery calcification score (CACS)] and biochemical indicators [fibroblast growth factor (FGF)-23, 25-hydroxyvitamin D (25-OH-D)] before treatment and after 12 weeks of treatment were compared between both groups, and the incidence rates of adverse reactions were analyzed. **Results** The total clinical effective rate in observation group (92.86%) was higher than that in control group (76.19%) ($P<0.05$). After 12 weeks of treatment, the AACS and CACS were risen in the two groups, and the two indicators in observation group were lower than those in control group ($P<0.05$). The levels of serum phosphorus, iPTH and FGF-23 were declined, and the observation group had lower levels than those in control group (all $P<0.05$). The levels of serum calcium and 25-OH-D in the two groups were increased, and the levels in observation group were higher compared with those in control group ($P<0.05$). There were no statistical differences in adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Paricalcitol combined with cinacalcet in treating patients with MHD-induced SHPT can effectively reduce the levels of serum calcium and iPTH, prevent the risk of vascular calcification, and effectively regulate bone metabolism and phosphorus metabolism.

Keywords: Maintenance Hemodialysis; Secondary Hyperparathyroidism; Paricalcitol; Cinacalcet; Abdominal Aortic Calcification Score

终末期肾病或尿毒症患者生存时间的延长得益于血液透析技术的精进与广泛使用,而研究发现行维持性血液透析(MHD)患者常并发继发性甲状旁腺功能亢进(SHPT),造成激素分泌失衡,同时引起外周血钙磷水平波动,增加血管钙化风险,严重提高患者死亡风险^[1]。目前SHPT治疗以饮食干预结合活性维生素D药物为主,临床常以骨化三醇或阿法骨化醇口服治疗,但长期服用该两药均会通过促进肠道钙磷吸收效率而增大患者并发高钙血症风险^[2]。西那卡塞为FDA唯一批准之拟钙剂,临床用于调节SHPT患者机体钙磷代谢,但效果不甚理想^[3]。帕立骨化醇因为活性维生素D,而与骨化三醇及阿法骨化醇具有相似药理作用,且该药为选择性维生素D受体(VDR)激动剂,可通过提

高对甲状旁腺特异性而直接作用于靶点,从而有效降低药物对钙吸收的影响作用^[4]。本研究以西那卡塞为对照,联合帕立骨化醇应用于MHD致SHPT患者,探究两种疗法对患者血钙磷、全段甲状旁腺激素(iPTH)水平、血管钙化程度及骨代谢异常的影响,为行MHD致SHPT患者临床用药提供理论支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年1月至2023年5月行MHD的SHPT患者84例为研究对象,按照随机数字法分为对照组与观察组,各42例。纳入标准:慢性肾功能不全,需行MHD治疗的患者^[5],血液透析治疗期间,经生化检测,全段甲状旁腺激素

【第一作者】 崔红伟,男,副主任医师,主要研究方向:肾内科,血液透析。E-mail: lww5733@126.com

【通讯作者】 崔红伟

(iPTH)≥300pg/mL; 行MHD>6个月; 患者及家属知悉并接受研究方案, 且已签署知情同意书。排除标准: 合并严重呼吸系统疾病者; 伴随原发性甲状旁腺功能亢进者; 合并心脑血管疾病者; 合并肝功能衰竭者; 存在本研究所使用药物过敏史者; 合并恶性肿瘤者。两组基线资料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 所有患者均行MHD治疗, 2~3次/周, 嘱咐患者保持低蛋白、低磷、低钙饮食。对照组予以西那卡塞片(博瑞制药, 25mg, H20233843)口服, 25mg/次, qd。观察组在对照组基础上联合帕立骨化醇注射液(山西威奇达光明制药, 2mL:10μg, H20193418)透析通路给药治疗, 3次/周, 初始剂量依据iPTH水平给药, 300~800 pg/mL: 5μg/次; 800~1200pg/mL: 5~10μg/次; >1200pg/mL: 10μg/次, 后续给药依据每4周血Ca及iPTH复查结果调整, 当Ca<2.6mmol/L时, iPTH降低<30%, 剂量增加50%, 降低30%~60%, 剂量维持不变, 降低>60%, 剂量减少50%; 当Ca>2.6mmol/L时, 无论iPTH水平如何, 均停药2周, 待Ca降至2.6mmol/L以下后恢复用药。两组给药治疗均为12周。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 于治疗12周后对患者进行疗效评定, 疗效评定标准参照^[6], 具体细则为显效: iPTH降低≥75%; 有效: iPTH降低25~75%; 无效: iPTH降低<25%, 甚至升高。总有效率(%)=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.3.2 外周血钙磷及iPTH水平 于治疗前及治疗12周后, 取患者空腹血5mL, 离心(N=3000r/min, r=20cm, t=15min, 常温)后于-80℃条件保存备用, 以全自动生化分析仪测定血钙与磷水平, 以酶联免疫法测定血清iPTH水平。

1.3.3 血管钙化程度 于治疗前及治疗12周后, 测定患者腹主动脉钙化评分(AACS)^[7]与冠状动脉钙化积分(CACS)^[8]。AACS: 由2名放射科医师以盲法采用用Kauppila半定量法依次评定腰1~腰5椎体X线片上腹主动脉钙化程度, 依据各节段主动脉钙化累及范围进行评分, 具体细则: 范围<1/3, 计1分; 范围1/3~2/3, 计2分, 范围>2/3, 计3分, 总分以各节段分数合

计。CACS: 经多层螺旋CT扫描患者冠状动脉, CACS=CT峰值系数×钙化面积, 以0~10分为少量钙化, 10~100分为轻度钙化, 100~400分为中度钙化, >400为重度钙化。

1.3.4 生化指标 于治疗前及治疗12周后, 取患者空腹血5mL, 离心(N=3000r/min, r=20cm, t=15min, 常温)后于-80℃条件保存备用, 以酶联免疫法测定血清25羟维生素D(25-OH-D)、成纤维细胞生长因子(FGF)-23水平。

1.3.5 不良反应 记录治疗期间患者恶心、腹痛等不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 IBM SPSS Statistics 24.0分析数据, 计量资料符合正态分布, 以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)形式表示, 组间对比以单因素方差分析, 两两比较以SNK-q检验, 同组内对比以配对样本t检验, [n(%)]表示计数资料, χ^2 检验进行分析, 等级资料采用Mann-Whitney U检验分析, 以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 治疗12周后, 观察组临床总有效率92.86%高于对照组76.19%, 差异有统计学意义(P<0.05), 见表2。

2.2 两组血钙磷及iPTH水平比较 治疗12周后, 两组血磷、iPTH水平均降低, 且观察组均低于对照组, 差异有统计学意义(均P<0.05), 血钙水平均升高, 且观察组高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05), 见表3。

2.3 两组血管钙化程度指标比较 治疗12周后, 两组CACS、AACS均升高, 观察组与治疗前比较, 差异无统计学意义(P<0.05); 治疗12周后, 观察组CACS、AACS评分均低于对照组, 差异均有统计学意义(均P<0.05), 见表4。

2.4 两组生化指标比较 治疗12周后, 两组血清FGF-23水平均降低, 且观察组低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05); 血清25-OH-D水平均升高, 且观察组高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05), 见表5。

2.5 两组不良反应比较 两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 见表6。

表1 两组患者基线资料比较(n)

组别	例数	性别		年龄(岁)	透析龄(月)	原发性疾病			
		男	女			慢性肾小球肾炎	糖尿病肾病	高血压	其他
观察组	42	25	17	54.94±6.01	8.46±1.19	23	11	7	1
对照组	42	19	23	53.77±5.36	8.57±1.27	21	14	6	3
χ^2 /t值		1.718	0.942	0.410	1.482				
P值		0.190	0.349	0.683	0.686				

表2 两组临床疗效比较

组别	显效(n)	有效(n)	无效(n)	总有效率(%)
对照组(n=42)	15(35.71)	17(40.48)	10(23.81)	32(76.19)
观察组(n=42)	27(64.29)	12(28.57)	3(7.14)	39(92.86) [*]
χ^2 值				4.459
P值				0.035

注: *表示与对照组比较, P<0.05。

表3 两组血钙磷、iPTH水平比较

组别	血钙(mmol/L)		血磷(mmol/L)		iPTH(pg/mL)	
	治疗前	治疗12周后	治疗前	治疗12周后	治疗前	治疗12周后
对照组(n=42)	2.02±0.23	2.36±0.18 [*]	2.07±0.22	1.83±0.12 [*]	912.64±380.52	481.44±202.45 [*]
观察组(n=42)	1.97±0.25	2.48±0.07 [*]	2.11±0.27	1.72±0.07 [*]	899.48±361.44	364.33±184.74 [*]
t值	0.954	3.229	0.744	3.265	0.163	2.769
P值	0.343	0.002	0.459	0.002	0.871	0.007

注：^{*}表示与治疗前比较，P<0.05。

表4 两组血管钙化程度指标比较(分)

组别	CACS		AACS	
	治疗前	治疗12周后	治疗前	治疗12周后
对照组(n=42)	7.51±2.28	10.98±4.29 [*]	0.52±0.13	0.72±0.16 [*]
观察组(n=42)	7.37±2.31	8.14±3.21	0.49±0.16	0.53±0.14
t值	0.280	3.326	0.943	5.792
P值	0.781	0.001	0.348	<0.001

注：^{*}表示与治疗前比较，P<0.05。

表5 两组生化指标比较

组别	25-OH-D(ng/L)		FGF-23(pg/mL)	
	治疗前	治疗12周后	治疗前	治疗12周后
对照组(n=42)	10.67±3.68	20.14±4.51 [*]	156.72±38.42	88.46±22.41 [*]
观察组(n=42)	10.21±3.89	27.67±6.29 [*]	158.68±38.64	74.33±24.74 [*]
t值	0.557	6.305	0.233	2.743
P值	0.579	0.000	0.816	0.007

注：^{*}表示与治疗前比较，P<0.05。

表6 两组不良反应比较

组别	恶心呕吐(n)	血压升高(n)	腹痛(n)	总发生率(%)
对照组(n=42)	3	1	1	5(14.29)
观察组(n=42)	3	2	1	6(10.71)
χ^2 值				0.105
P值				0.746

3 讨论

健康者体内可通过分泌适当甲状旁腺激素(PTH)以调解体内血磷钙水平的微量变化，而行MHD患者因体内钙磷代谢失衡，致使iPTH水平骤增而诱发SHPT^[9]，导致血管钙化而增加心血管疾病发生风险，由此可见临床对行MHD致SHPT患者控制其血钙水平具有重要意义。

西那卡塞是一种可调节甲状旁腺组织细胞外钙感受受体对Ca敏感性的拟钙剂，以此促进甲状旁腺对Ca的吸收，通过抑

制iPTH水平而发挥改善血钙代谢功效^[10]。帕立骨化醇是一种新型注射型活性维生素D，与常规口服骨化三醇药物虽对甲状旁腺的作用效果具有相似性，然两者机制具有显著区别，帕立骨化醇是一种高选择性VDR激动剂，不仅保留对A2环的结合作用，同时通过修饰其对D2环及其侧链的结合，既可提高选择性，又能削弱肠道对钙磷的吸收效率而降低血管钙化发生风险^[11-12]；动物实验将帕立骨化醇应用于糖尿病肾病小鼠，结果显示该药可有效抑制肾小管上皮间质转化而缓解病情进展，

其作用机制可与能抑制转化生长因子- β 1相关^[13]；诱发SHPT的主要始动因素为血磷代谢紊乱，而帕立骨化醇不仅能有效抑制iPTH分泌，同时研究还证实该药通过保护肾小球而促进血磷代谢，其机制涉及抑制NF- κ B通路而实现^[14]。结合本研究结果，治疗12周后，观察组临床总有效率高与对照组，两组血磷、iPTH水平均降低，血钙水平均升高，但以观察组变化幅度更高，两组虽致使钙水平升高，但均未超过正常上限，由此提示帕立骨化醇联合西那卡塞应用于MHD致SHPT患者，其临床疗效更佳，对血液磷及iPTH水平的改善效果优于单独予以西那卡塞治疗，且不会增加并发高钙血症风险。

MHD致SHPT患者并发血管钙化风险较高，其中腹主动脉钙化发生率高达60%以上，进而诱发心脑血管疾病，严重危及患者生命安全，由此通过评定AACS可有效反映MHD致SHPT患者血管钙化程度，进而防治心脑血管发生或进展^[15]；CACS作为MHD患者心血管疾病的独立因素，与其预后具有密切联系^[16]；在SHPT的发展进程中，因诱发高钙血症而致使骨代谢出现异常，进而导致骨质疏松性增大，致使骨营养不良而增加骨折等风险，FGF-23具有调控骨细胞及骨成纤维细胞分泌的作用，同时通过抑制肾小管对磷的重吸收而降低骨纤维性结构不良等症，研究发现该物质水平与iPTH水平呈正相关，MHD患者因FGF-23水平升高，抑制1- α 羟化酶表达而降低25-OH-D水平，进而诱发SHPT致iPTH呈高水平，诱导血管钙化发生风险^[17-18]。本研究结果显示，两组AACS、CACS虽均升高，但以对照组更高，血清FGF-23水平均降低，25-OH-D水平均升高，但以观察组变化幅度更大，分析其原因，动物实验证实帕立骨化醇可有效刺激降钙素分泌而改善骨组织结构，同时缓解血管钙化程度^[19]；由此提示，帕立骨化醇联合西那卡塞应用于MHD致SHPT患者，对缓解血管钙化程度及调节骨代谢相关指标的作用由于单独予以西那卡塞治疗。两组不良反应比较无差异，提示帕立骨化醇联合西那卡塞应用于MHD致SHPT患者不会增加患者不良反应发生情况，具有用药安全性。

综上所述，帕立骨化醇联合西那卡塞治疗MHD致SHPT患者，均可有效降低血磷水平，抑制iPTH分泌，缓解血管钙化程度，调节骨代谢相关指标异常表达。

参考文献

[1] 卢元, 胡晓舟, 张瑾, 等. 维持性血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进相关因素分析[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(16): 2684-2687.

- [2] 刁宗礼, 郭维康, 刘莎, 等. 继发性甲状旁腺功能亢进的药物治疗进展[J]. 中国全科医学, 2015(26): 3245-3247, 3252.
- [3] 徐骏, 王笑薇, 刘昱, 等. 碳酸镧联合西那卡塞、骨化三醇对血液透析伴继发性甲状旁腺功能亢进症的疗效[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(1): 82-86.
- [4] 李艺, 丁国华. 继发性甲状旁腺功能亢进症治疗现状的研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(7): 753-756.
- [5] 陈灏珠, 钟南山, 陆再英. 内科学[M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 518-519.
- [6] 魏学全, 李晓钟, 梁维忠, 等. 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临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(12): 1505-1507, 1517.
- [7] 马大骅, 严豪, 杨晓晓, 等. 腹主动脉钙化评分预测腹膜透析患者心脑血管预后的价值[J]. 中华肾脏病杂志, 2020, 36(3): 189-196.
- [8] 王喆, 魏芳, 陈海燕, 等. 冠状动脉钙化与维持性血液透析患者预后的关系[J]. 中华肾脏病杂志, 2017, 33(12): 900-905.
- [9] 李艺, 丁国华. 继发性甲状旁腺功能亢进症治疗现状的研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(7): 753-756.
- [10] 谭秀艳, 张敏敏, 李中东, 等. 盐酸西那卡塞在治疗甲状旁腺功能亢进中的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(2): 185-189.
- [11] 苏凤彬, 薛痕, 陈茂丽, 等. 帕立骨化醇在透析患者继发性甲状旁腺功能亢进中的疗效分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2022, 23(12): 1061-1064.
- [12] 杨茜, 董建华, 吴边, 等. 帕立骨化醇联合西那卡塞治疗维持性血液透析难治性继发性甲状旁腺功能亢进的观察性研究[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2022, 31(6): 514-518.
- [13] 张方兴, 卢从群, 郭佳, 等. 帕立骨化醇对糖尿病肾病小鼠肾小管上皮间质转化的作用研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19(S1): 16-19.
- [14] 云扬, 张晨, 刘乃全, 等. 帕立骨化醇对维持性血液透析患者炎症状态及氧化应激的影响[J]. 中国血液净化, 2018, 17(10): 677-681.
- [15] 伍宏伟, 张洋洋, 余宗超, 等. 骨唾液酸蛋白与维持性血液透析患者腹主动脉钙化的关系[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2018, 27(1): 29-34.
- [16] 赵俊丽, 张婷, 闵丹燕, 等. 维持性血液透析患者血清骨硬化蛋白与冠脉钙化及心血管事件的关系[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2020, 29(3): 208-214.
- [17] Koizumi M, Komaba H, Fukagawa M. Parathyroid function in chronic kidney disease: role of FGF23-Klotho axis[J]. Contrib Nephrol, 2013, 180: 110-123.
- [18] Nasrallah MM, El-Shehaby AR, Salem MM, et al. Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) is independently correlated to aortic calcification in haemodialysis patients[J]. Nephrol Dial Transp, 2010, 25(8): 2679-2685.
- [19] Li X, Wei Y, Shao H, et al. Efficacy and safety of microwave ablation for ectopic secondary hyperparathyroidism: a feasibility study[J]. Int J Hyperthermia, 2019, 36(1): 647-653.

(收稿日期: 2024-03-08)

(校对编辑: 韩敏求)