

西那卡塞对维持性血液透析继发性甲状旁腺功能亢进患者 FGF-23 的影响

王允彦

(天津市第一中心医院肾内科,天津 300192)

摘要:目的 研究西那卡塞对维持性血液透析继发性甲状旁腺功能亢进患者 FGF-23 的影响。方法 选取 2015 年 1 月~2016 年 10 月在天津市第一中心医院血液净化中心行维持性血液透析治疗合并继发性甲状旁腺功能亢进的患者,按入院顺序随机分为观察组及对照组,对照组 40 例,给予骨化三醇治疗,观察组 39 例,给予对照组患者相同的骨化三醇治疗的基础上,再加用盐酸西那卡塞片,两组均连续治疗 3 个月。监测两组治疗前后的尿素氮、血肌酐、KT/V、血清钙、血清磷、碱性磷酸酶、钙磷乘积、全段甲状旁腺激素 (iPTH) 及血清 FGF-23。结果 治疗后,两组患者的 BUN、SCr 和 Kt/V 较治疗前,差异无统计学意义 ($P>0.05$);血清钙观察组治疗后低于对照组 ($P<0.05$),对照组治疗前后,差异无统计学意义 ($P>0.05$);两组血清磷、ALP、钙磷乘积、iPTH、FGF-23 治疗后降低,且治疗后观察组优于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。结论 西那卡塞对于维持性血液透析合并继发性甲状旁腺功能亢进的患者能够降低甲状旁腺激素及 FGF-23 水平,缩小甲状旁腺体积。

关键词: 盐酸西那卡塞片;FGF-23;继发性甲状旁腺功能亢进;血液透析

中图分类号:R692.5;R582.1

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.13.025

文章编号:1006-1959(2018)13-0088-03

Effect of Cinacalcet on FGF-23 in Patients with Secondary Hyperparathyroidism during Maintenance Hemodialysis

WANG Yun-yan

(Department of Nephrology, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China)

Abstract: Objective To study the effect of Cinacalcet on FGF-23 in patients with secondary hyperparathyroidism during maintenance hemodialysis. Methods Patients who underwent maintenance hemodialysis treatment with secondary hyperparathyroidism at the Blood Purification Center of Tianjin First Central Hospital from January 2015 to October 2016 were randomly divided into observation group and control group according to the order of admission. In the control group, 40 patients were treated with calcitriol, and 39 patients in the observation group were given the same calcitriol treatment as the control group, plus cinacalcet hydrochloride tablets. The two groups were treated continuously for 3 months. Urea nitrogen, serum creatinine, KT/V, serum calcium, serum phosphorus, alkaline phosphatase, calcium phosphate, total parathyroid hormone (iPTH) and serum FGF-23 were monitored before and after treatment. Results After treatment, there was no significant difference in BUN, SCr and Kt/V between the two groups before treatment ($P>0.05$), and the serum calcium observation group was lower than the control group after treatment ($P<0.05$), the difference was not statistically significant before and after treatment in the control group ($P>0.05$); the two groups decreased after the treatment of serum phosphorus, ALP, calcium and phosphorus product, iPTH and FGF-23, and the observation group was better than the control group after treatment, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Conclusion Cinacalcet can reduce parathyroid hormone and FGF-23 levels and reduce the volume of parathyroid glands in patients with maintenance hemodialysis and secondary hyperparathyroidism.

Key words: Cinacalcet hydrochloride tablets; FGF-23; Secondary hyperparathyroidism; Hemodialysis

继发性甲状旁腺功能亢进症 (secondary hyperparathyroidism, SHPT) 是维持性血液透析患者常见的严重并发症之一。主要表现为骨痛、骨骼畸形、皮肤瘙痒、转移性钙化, 导致患者心血管死亡和全因死亡明显增加, 严重影响患者的生活质量和生存率^[1]。随着 CKD 的进展, 骨化三醇生成减少, 成纤维细胞生长因子-23 (FGF-23) 的表达升高, 加之肾小球滤过率的下降, 出现低血钙、高血磷, 导致甲状旁腺激素 (PTH) 的合成和分泌的增加, 从而导致 SHPT 的发

生。西那卡塞是甲状旁腺表面钙离子敏感受体的激动剂, 能够增加细胞内钙并降低 PTH 的释放及 FGF-23 的水平, 本文主要研究西那卡塞对维持性血液透析患者 SHPT 的疗效, 为临床用药起到一定依据及帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月~2016 年 10 月在天津市第一中心医院血液净化中心患者行维持性血液透析治疗的患者。纳入标准参照慢性肾脏疾病 (CKD) 诊断标准以及 K/DOQI 指南设定, 具体如下:
①确诊慢性肾功能衰竭的患者, 并在进行维持性血

作者简介: 王允彦 (1986.8-), 女, 山东菏泽人, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 慢性肾脏病及血液透析

液透析治疗;②血清全段甲状旁腺激素(iPTH)>300 pg/ml,血钙>2.1 mmol/L,治疗持续 3 个月,年龄>18 岁,透析龄>3 个月。排除标准:①过敏体质者,以及对本研究所用药物过敏者;②甲状腺腺瘤、原发性甲状旁腺功能亢进、特发性高血钙、肾小管性酸中毒、多发性骨髓瘤者;③恶性肿瘤及合并严重的心血管系统疾病;④肝功能异常者,或近半年内接受过糖皮质激素治疗或者其他影响肝脏代谢的药物者。所有患者均签署知情同意书。共纳入 79 例患者,按入院顺序随机分为观察组及对照组,观察组 39 例,男性 22 例,女性 17 例,年龄 32~72 岁,平均年龄(52.31±20.51)岁,透析龄 57~91 个月,平均透析龄(74.62±17.20)个月,原发病类型:19 例慢性肾小球肾炎,17 例糖尿病肾病,1 例高血压肾病,2 例原因不明。对照组 40 例,男性 19 例,女性 21 例,年龄 29~66 岁,平均年龄(47.61±18.02)岁,透析龄 48.3~75.9 个月,平均透析龄(62.10±13.81)个月,原发病类型:18 例慢性肾小球肾炎,20 例糖尿病肾病,1 例高血压肾病,1 例多囊肾。两组一般资料对比,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。观察组有 2 例因不良反应不能耐受,退出研究,实际共 77 例患者纳入本研究。

1.2 方法

1.2.1 血液透析 所有患者均接受每周 3 次的血液透析治疗,使用标准碳酸氢盐透析液,治疗时间为 4h,血流速度 220~280 ml/min,低分子肝素抗凝,透析液钙离子浓度为 1.5 mmol/L。

1.2.2 药物 两组均在低磷饮食的基础上,对照组患者给予骨化三醇治疗,口服骨化三醇胶丸(上海罗氏制药有限公司,国药准字 J20100056,0.25 μg/粒),

初始剂量为 1 次/d,0.25 μg/次,若能耐受则调节剂量至 0.5 μg/d,连续治疗 3 个月。观察组患者在给予对照组患者相同的骨化三醇治疗的基础上,再加用盐酸西那卡塞片[协和发酵麒麟(中国)制药有限公司,国药准字 J20140122,每片 25 mg],初始剂量为 1 次/d,25 mg/次,2~4 周检测血钙、血磷和 iPTH 水平,根据其结果调整西那卡塞、磷结合剂和活性维生素 D 的剂量,最大使用量为 75 mg,连续治疗 3 个月。

1.3 观察指标 ①实验室指标:分别于治疗前后尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、KT/V、血清钙、血清磷、碱性磷酸酶(ALP)、钙磷乘积、全段甲状旁腺激素(iPTH)。血清 FGF-23 的检测采用酶联免疫吸附法(试剂由上海蓝基生物科技有限公司提供),血清标本分装置于-80℃保存,待标本集齐后一次性检测,操作严格按照说明书进行。②甲状旁腺大小于治疗前后予颈部超声检查,测定患者甲状旁腺大小。③不良反应观察并记录研究中所发生的不良反应。

1.4 统计学方法 所有数据均采用 SPSS 24.0 统计软件进行分析,计量资料都采用($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,以 $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后实验室指标比较 治疗前两组的各项指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的 BUN、Scr 和 Kt/V 较治疗前,差异无统计学意义($P>0.05$);血清钙在观察组治疗后降低,对照组治疗前后无差异;两组血清磷、ALP、钙磷乘积、iPTH、FGF-23 治疗后低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组治疗前后实验室指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	BUN (mmol/L)	Scr (μmol/L)	KT/V	血钙 (mmol/L)	血磷 (mmol/L)	ALP (U/L)	Ca×P (mmol ² /L ²)	iPTH (pg/ml)	FGF-23 (pg/ml)
观察组	治疗前	28.51±5.23	897.56±473.21	1.42±0.21	2.42±0.13	2.24±0.21	145±21	4.85±0.34	1134±567	2947±732
	治疗后	28.45±5.12	862.04±464.37	1.41±0.19	2.10±0.12 ^{ab}	1.87±0.16 ^{ab}	103±16 ^{ab}	4.32±0.25 ^{ab}	782±325 ^{ab}	1263±615 ^{ab}
对照组	治疗前	28.39±5.16	872.30±439.15	1.43±0.18	2.34±0.15	2.16±0.20	137±19	4.68±0.31	1063±541	2623±721
	治疗后	28.34±5.79	853.29±440.24	1.42±0.20	2.37±0.13	1.94±0.19 ^a	116±15 ^a	4.51±0.27 ^a	851±489 ^a	1486±664 ^a

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;治疗后与对照组比较,^b $P<0.05$

2.2 两组治疗前后甲状腺体积比较 治疗前两组的甲状旁腺体积比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组的甲状旁腺体积均缩小,且观察组小于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组不良反应比较 其中对照组、观察组低钙血症 1 例,消化道反应 2 例,对照组消化道反应 4 例。两组不良反应发生情况,差异无统计学意义($P>$

0.05)。观察组 1 例低钙血症和 1 例消化道反应患者由于不能耐受不良反应退出本研究,余患者的不良反应经药物暂时减量后减轻、消失并逐渐耐受。

表 2 两组治疗前后甲状旁腺体积比较 ($\bar{x}\pm s$, cm³)

组别	n	治疗前	治疗后
观察组	37	1.53±0.32	0.85±0.13 ^{ab}
对照组	40	1.47±0.36	1.16±0.25 ^a

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;治疗后与对照组比较,^b $P<0.05$

3 讨论

FGF-23 是由 251 个氨基酸构成的蛋白质(相对分子质量为 32000); 基因定位于人类常染色体 12p13; 主要由骨细胞和成骨细胞合成和分泌, 属成纤维细胞生长因子家族中的一员。作用的主要靶器官为肾脏, 生理作用一方面是通过下调近曲小管上皮细胞钠磷协同转运蛋白 NPT2a 和 NPT2c 的表达, 从而促进尿磷排泄, 维持血清磷水平的稳定, 另一方面通过抑制近端肾小管上皮细胞 25-羟基维生素 D-1- α 羟化酶活性而抑制 1,25 (OH) $_2$ D 的合成, 同时增强 1,25 二羟维生素 D-24-羟化酶活性, 促进 1,25(OH) $_2$ D 降解为维生素 D $_3$ -23 羧酸, 对维生素 D 生物合成起负调节作用。另外, FGF-23 作用于甲状旁腺, 通过 EKR 途径, 抑制 iPTH 的合成和分泌。

血浆 FGF-23 水平在 CKD 早期即进行性升高, 以维持机体正常血磷水平。随着肾功能减退, 血浆 FGF-23 已不能维持血磷平衡, 高磷血症的发生进一步刺激 FGF-23 和 iPTH 的分泌。血浆 FGF-23 水平与 CKD 患者的左心室肥厚(LVH)、血管钙化、心血管功能异常及死亡率增加相关^[2]。因此采取有效的治疗手段来降低透析患者 FGF-23 水平, 进而改善患者的生活质量及提高生存率, 已成为人们关注的热点。

西那卡塞是第一个被 FDA 批准 CaSR 激动剂, 该药经 CYP3A4、CYP2D6、CYP1A2 等多种肝酶代谢, 主要经肾脏排出。该药物通过增加甲状旁腺细胞膜上的钙敏感受体的敏感性, 达到模拟高血钙的环境来导致甲状旁腺细胞的钙敏感受体发出减少血清 PTH 分泌的信号, 同时也会降低血钙浓度。另外有研究证明西那卡塞能够有效抑制甲状旁腺细胞的异常增殖^[3,4], 从而促进肥大甲状旁腺体积的缩小, 使患者避免承受甲状旁腺切除术所带来的风险, 几乎能达到甲状旁腺切除术的疗效, 被称为“药物性甲状旁腺切除”。

本研究结果显示, 两组患者的血清肌酐、血尿素氮及 Kt/V 无明显差异, 说明西那卡塞的应用对患者的透析无明显影响。治疗后两组血清磷、ALP、iPTH、FGF-23 均降低, 且治疗后观察组优于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 说明西那卡塞联合骨化三醇治疗效果明显优于单独应用骨化三醇组, 韩鸛赢等人的研究也证明了这一点^[5]。另外, 本研究结果显

示钙磷乘积在观察组由 $(4.85\pm0.34)\text{mmol}^2/\text{L}^2$ 降至 $(4.32\pm0.25)\text{mmol}^2/\text{L}^2$, 在对照组 $(4.68\pm0.31)\text{mmol}^2/\text{L}^2$ 降至 $(4.51\pm0.27)\text{mmol}^2/\text{L}^2$, 同时患者自诉运动障碍、骨痛等肾性骨病的症状也得到改善, 与 Sharon M 等^[6]的研究结果也相符合。有许多研究结果表明西那卡塞能够减轻血管钙化及钙化防御, 不仅与其抑制 PTH、血钙、血磷浓度有关, 还与其对血管钙敏感受体的直接调控作用相关^[7]。

关于西那卡塞的不良反应, 既往研究均显示不良反应少, 虽然本研究样本量少, 但本研究有 2 例患者出现了严重的低钙血症及消化道反应, 因不能耐受而退出本研究, 虽然停药后症状均好转, 但是对于该药引起的不良反应仍需引起临床的重视。

综上所述, 西那卡塞对于维持性血液透析合并继发性甲状旁腺功能亢进的患者能够降低甲状旁腺激素及 FGF-23 水平, 缩小甲状旁腺体积, 使患者避免手术, 但由于本研究样本量少, 该药物是否能够提高患者生存率及改善生活质量, 仍需大规模的临床研究。

参考文献:

- [1]张凌.慢性肾脏病钙磷代谢紊乱及骨病的处理[J].中国实用内科杂志,2010,30(2):113-115.
- [2]高珺,汪秀英,王涛,等.增加透析频率对维持性血液透析患者左心室重构的影响[J].江苏医药,2016,42(5):551-554.
- [3]Moe SM,Chertow GM,Parfrey PS,et al.Cinacalcet,Fibroblast Growth Factor-23,and Cardiovascular Disease in Hemodialysis: The Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events(EVOLVE)Trial[J].Circulation,2015,132(1):27-39.
- [4]Sprague SM,Wetmore JB,Gurevich K,et al.Effect of Cinacalcet and Vitamin D Analogs on Fibroblast Growth Factor-23 during the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism[J].Clin J Am Soc Nephrol.2015,10(6):1021-1030.
- [5]韩鸛赢,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,2015,12(30):1451-1454.
- [6]Sharon M,Safa A,Glenn M,et al.Cinacalcet and Fractures in Hemodialysis[J].J Am Soc Nephrol,2014(26):351-357.
- [7]李述捷,阮诗玮,丘余良,等.西那卡塞治疗血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进症有效性和安全性的系统评价 [J].中国药房,2016,27(21):2937-2940.

收稿日期:2018-3-22;修回日期:2018-3-30

编辑/李桦