

中图分类号: R969.4; R977.1*4 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)15-0103-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.15.020



西那卡塞联合司维拉姆治疗维持性血液透析伴发继发性 甲状旁腺功能亢进症临床观察*

吴丹, 舒英[△], 杨波

(四川省成都市第三人民医院·西南交通大学临床医学院·西南交通大学附属医院, 四川 成都 610031)

摘要:目的 探讨西那卡塞联合司维拉姆治疗维持性血液透析(MHD)伴发继发性甲状旁腺功能亢进症(SHPT)的临床疗效。方法 前瞻性选取医院肾脏内科2021年1月至2024年1月收治的MHD伴发中重度SHPT患者192例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各96例(对照组脱落2例)。对照组患者予司维拉姆+骨化三醇,观察组患者予西那卡塞+司维拉姆。两组患者均持续治疗2个月。结果 观察组总有效率为89.58%,显著高于对照组的63.83%($P < 0.05$)。治疗后,两组患者的血清钙、磷、全段甲状旁腺素水平均显著降低($P < 0.05$),且观察组均显著低于对照组($P < 0.05$);观察组患者的冠状动脉钙化积分为 (380.24 ± 39.52) 分,显著低于对照组的 (435.34 ± 43.85) 分;观察组患者的心脏瓣膜钙化例数未增加,而对照组增加了14例,两组差异显著($P < 0.05$)。观察组不良反应发生率为17.71%,显著低于对照组的31.91%($P < 0.05$)。结论 西那卡塞联合司维拉姆治疗MHD伴发SHPT的临床疗效较好,可减少传统治疗方案对高剂量钙剂和活性维生素D的依赖,且安全性较高。

关键词: 西那卡塞; 司维拉姆; 维持性血液透析; 继发性甲状旁腺功能亢进症; 临床疗效

Clinical Observation of Cinacalcet Combined with Sevelamer in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Maintenance Hemodialysis Patients

WU Dan, SHU Ying, YANG Bo

(The Third People's Hospital of Chengdu · Clinical College of Southwest Jiao Tong University · The Affiliated Hospital of Southwest Jiao Tong University, Chengdu, Sichuan, China 610031)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of cinacalcet combined with sevelamer in the treatment of secondary hyperparathyroidism (SHPT) in maintenance hemodialysis (MHD) patients. **Methods** A total of 192 patients with MHD accompanied by moderate - to - severe SHPT admitted to the nephrology department of the hospital from January 2021 to January 2024 were prospectively selected and randomly divided into the control group and the observation group by the random number table method, with 96 cases in each group (two cases dropped from the control group). The patients in the control group were given sevelamer + calcitriol, while the patients in the observation group were given cinacalcet + sevelamer. Both groups were treated continuously for two months. **Results** The total effective rate in the observation group was 89.58%, which was significantly higher than 63.83% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum calcium, phosphorus, and total parathyroid hormone in the two groups significantly decreased ($P < 0.05$), and those in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The coronary artery calcification score in the observation group was (380.24 ± 39.52) points, which was significantly lower than (435.34 ± 43.85) points in the control group ($P < 0.05$). The patients with cardiac valve calcification in the control group increased by 14 cases, while no increase in the observation group, and the difference between the two groups was significant ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was 17.71%, which was

*基金项目: 2022年四川省成都市医学科研课题项目[2022305]。

第一作者: 吴丹, 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为肾脏疾病的诊治, (电子信箱) wudan333@126.com。

[△]通信作者: 舒英, 女, 博士, 主任医师, 研究方向为肾脏疾病的诊治, (电子信箱) 383493787@qq.com。

- [18] 吴仲林, 龚菊萍, 王淑芳. 硼替佐米治疗多发性骨髓瘤的临床疗效及对炎症反应、肾功能及免疫功能的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(36): 17-19.
- [19] 孙玉华, 龙攀峰, 张雅明, 等. 六君子汤加减治疗非小细胞肺癌脾肺气虚型对血管生成、免疫功能的影响[J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2021, 30(11): 75-77.
- [20] KANG N, QIU WJ, WANG B, et al. Role of hemoglobin alpha

- and hemoglobin beta in non - small - cell lung cancer based on bioinformatics analysis [J]. Mol Carcinog, 2022, 61(6): 587-602.
- [21] 金婉婉, 梁敏, 张晓艳, 等. 多学科康复干预对非小细胞肺癌化疗患者癌因性疲乏的影响[J]. 癌症进展, 2023, 21(2): 158-161.

(收稿日期: 2024-04-18; 修回日期: 2025-03-19)

significantly lower than 31.91% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Cinacalcet combined with sevelamer has good clinical efficacy and high safety in the treatment of MHD accompanied by SHPT, which can reduce the dependence of traditional treatment plans on high - dose of calcium and activated vitamin D.

Key words: cinacalcet; sevelamer; maintenance hemodialysis; secondary hyperparathyroidism; clinical efficacy

维持性血液透析(MHD)为慢性肾脏病(CKD)进入终末期患者重要的生命维持手段。肾脏滤过功能的显著下降,导致磷在体内滞留及血清离子钙水平下降,这一系列生理变化会刺激甲状旁腺激素(PTH)进行代偿性分泌,进而触发继发性甲状旁腺功能亢进症(SHPT)^[1]。司维拉姆作为一种磷结合剂,在高磷血症的治疗中展现出了显著效果。其通过在小肠内部质子化形成正电荷,与磷酸根迅速结合,形成难以溶解的复合物,有效阻止磷在肠道内的吸收,进而降低血液中的磷含量,但部分患者的临床疗效欠佳^[2]。故探索更高效、更安全的治疗手段成为了医学界的重要课题。西那卡塞作为一种靶向药物,通过变构调节钙敏感受体,增强其对细胞外钙离子的敏感性,从而有效抑制PTH的合成与分泌。有研究显示,西那卡塞不仅能显著降低PTH水平,还能显著降低患者因SHPT所致骨代谢异常、心血管疾病等并发症的发生风险^[3-4]。本研究中探讨了西那卡塞联合司维拉姆治疗MHD伴发SHPT的临床疗效,为创新肾脏病的治疗方法提供了参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:MHD时间 ≥ 12 个月;全段甲状旁腺素(iPTH) > 600 pg/mL;血清钙(Ca) > 2.5 mmol/L和/或血清磷(P) > 1.78 mmol/L^[5];透析频率为每周2~3次,每次透析3~4 h,透析血流量为250~280 mL/min。本研究方案经我院医学伦理委员会审批(批件号:2020S36),患者签署知情同意书。

排除标准:对西那卡塞或司维拉姆过敏;原发性甲状旁腺功能亢进;甲状旁腺切除术;严重肝功能不全(氨基转移酶升高超过正常值上限3倍,胆红素升高或存在活动性肝病^[6]);妊娠期或哺乳期;过去3个月内有重大手术史或严重感染病史;有恶性肿瘤或精神疾病史。

脱落标准:依从性差,未按研究方案治疗或检查;发生与试验药物或研究程序相关的严重不良事件,导致无法继续参与研究;失访。

病例选择与分组:前瞻性选取我院肾脏内科2021年1月至2024年1月收治的MHD伴发中重度SHPT患者192例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各96例(对照组脱落2例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

对照组患者予碳酸司维拉姆片(Genzyme Europe B. V, 国药准字J20130160,规格为每片0.8 g),每日3次,每次1片,餐中服用;透析后服用骨化三醇软胶囊(青岛国信制药有限公司,国药准字H20030491,规格为每粒0.25 μ g),每周3次,每次1粒。观察组患者在予司维拉姆(用法同对照组)基础上联用盐酸西那卡塞片(北京百奥药业有限责任公司,国药准字H20213248,规格为每片25 mg<以C₂₂H₂₂F₃N计>),每日1次,每次25 mg,餐中服用,并根据患者的血清iPTH(15 d监测1次)、Ca和P(每周监测1次)水平适时调整剂量,可逐渐递增至每日75 mg,若SHPT的症状仍未得到纠正,可调至最大剂量每日100 mg,剂量的调整幅度为每次25 mg,且每次调整间隔时间应不少于3周。两组患者均持续治疗2个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)生化指标。分别于治疗前和治疗2个月后采集患者的空腹静脉血各5 mL,采用Cobas8000 e801型电化学发光免疫分析仪(罗氏诊断产品<上海>有限公司)检测血清iPTH水平(使用仪器配套试剂),采用BS-480型全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)检测血清Ca和P水平,试剂盒购自宁波美康生物科技股份有限公司。2)冠状动脉钙化(CACS)与心脏瓣膜钙化情况。分别于治疗前和治疗

表1 两组患者一般资料比较

Tab.1 Comparison of the patients' general data between the two groups

组别	性别	年龄	透析年限	抗血小板药物	他汀类药物	原发疾病(例)			
	(男/女,例)	($\bar{X} \pm s$,岁)	($\bar{X} \pm s$,年)	应用史(例)	应用史(例)	糖尿病	高血压	肾小球肾炎	其他
对照组($n=94$)	50/44	55.67 $\pm$ 12.34	1.92 $\pm$ 0.82	46	42	28	36	20	10
观察组($n=96$)	49/47	56.16 $\pm$ 11.91	2.09 $\pm$ 0.71	50	44	30	34	23	9
χ^2/t 值	0.023	0.278	1.526	0.333	0.093	0.141	0.068	0.376	0.002
P 值	0.880	0.781	0.127	0.564	0.761	0.707	0.794	0.540	0.962

2 个月后采用 Brilliance 64 排 128 层螺旋 CT 扫描冠状动脉检测冠状动脉钙化情况,采用 Syngo. via VB3.0 钙化积分软件计算 CACS 积分, $CACS = \sum (CT \text{ 值} \times \text{面积} \times \text{权重系数})$ 。钙化判定阈值设定为 CT 值 $\geq 130 \text{ Hu}$; CT 值为 $130 \sim 199 \text{ Hu}$, 权重系数为 1; CT 值为 $200 \sim 299 \text{ Hu}$, 权重系数为 2; CT 值为 $300 \sim 399 \text{ Hu}$, 权重系数为 3; CT 值 $\geq 400 \text{ Hu}$, 权重系数为 4。采用彩色多普勒超声诊断仪检测心脏瓣膜的钙化程度,当发现主动脉瓣、二尖瓣瓣膜或二尖瓣环存在 $> 1 \text{ mm}$ 的强回声时即可判定为心脏瓣膜钙化。3) 安全性。记录并比较两组患者治疗期间的胃肠道反应(恶心、呕吐、腹泻等),电解质紊乱(低钙血症、高钙血症、低磷血症),心血管事件(心绞痛、心肌梗死、心律失常)等不良反应发生情况。

疗效判定^[7]:治疗 2 个月后, iPTH 水平下降 $> 75\%$, 且血清 Ca 和 P 水平恢复正常或接近正常, CACS 积分无进展或降低, 心脏瓣膜钙化程度无加重, 症状明显改善, 生活质量显著提升, 为显效; 治疗 2 个月后, iPTH 水平下降 $25\% \sim 75\%$, 血清 Ca 和 P 水平有所改善, CACS 积分进展缓慢, 心脏瓣膜钙化程度稳定, 症状有所减轻, 生活质量有所提升, 为有效; 治疗 2 个月后, iPTH 水平下降 $< 25\%$, 或血清 Ca 和 P 水平持续异常, CACS 积分显著进展, 心脏瓣膜钙化程度加重, 症状无改善或加重, 生活质量下降, 为无效。总有效 = 显效 + 有效。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析。计量资料用 $\bar{X} \pm s$ 表示, 行 t 检验; 计数资料用率(%)表示, 行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 5。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%)]				
组别	显效	有效	无效	总有效
对照组($n = 94$)	18(19.15)	42(44.68)	34(36.17)	60(63.83)
观察组($n = 96$)	32(33.33)	54(56.25)	10(10.42)	86(89.58)
χ^2 值	18.492			
P 值	0.000			

3 讨论

SHPT 为慢性肾功能不全患者接受 MHD 过程中的常见并发症, 其发病机制复杂, 涉及 Ca 和 P 代谢失衡、活性维生素 D 缺乏等^[8]。这些病理生理变化会导致甲状旁腺增生及 PTH 过度分泌, 进而引发骨骼疼痛、关节畸形、肌肉无力、多尿、心血管反应等并发症^[9]。故治疗 SHPT 需综合考虑血清 Ca, P, PTH 水平的调控^[10]。传统治疗方案侧重于降低血清 P 水平和补充钙剂, 司维拉姆

表 3 两组患者生化指标比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of biochemical indicators between the two groups ($\bar{X} \pm s$)						
组别	Ca (mmol/L)		P (mmol/L)		iPTH (pg/mL)	
	治疗前	治疗 2 个月后	治疗前	治疗 2 个月后	治疗前	治疗 2 个月后
对照组($n = 94$)	2.75 $\pm$ 0.32	2.68 $\pm$ 0.28 [*]	2.15 $\pm$ 0.45	2.08 $\pm$ 0.40 [*]	980.52 $\pm$ 210.43	420.32 $\pm$ 180.27 [*]
观察组($n = 96$)	2.73 $\pm$ 0.30	2.55 $\pm$ 0.25 [*]	2.12 $\pm$ 0.42	1.85 $\pm$ 0.35 [*]	975.98 $\pm$ 205.61	280.55 $\pm$ 90.33 [*]
t 值	0.445	3.373	0.475	4.215	0.150	6.734
P 值	0.657	0.000	0.635	0.000	0.881	0.000

注:与本组治疗前比较, ^{*} $P < 0.05$ 。表 4 同。

Note: Compared with those before treatment, ^{*} $P < 0.05$ (for Tab. 3 - 4).

表 4 两组患者 CACS 积分与心脏瓣膜钙化情况比较

Tab. 4 Comparison of CACS scores and cardiac valve calcification between the two groups				
组别	CACS 积分($\bar{X} \pm s$, 分)		心脏瓣膜钙化(例)	
	治疗前	治疗 2 个月后	治疗前	治疗 2 个月后
对照组($n = 94$)	420.52 $\pm$ 45.62	435.34 $\pm$ 43.85 [*]	18	32
观察组($n = 96$)	430.91 $\pm$ 43.26	380.24 $\pm$ 39.52 [*]	19	19
t/χ^2 值	1.611	9.092	0.087	4.105
P 值	0.107	0.000	0.769	0.041

表 5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 5 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%)]				
组别	胃肠道反应	电解质紊乱	心血管事件	合计
对照组($n = 94$)	12(12.77)	13(13.83)	5(5.32)	30(31.91)
观察组($n = 96$)	14(14.58)	3(3.12)	0(0)	17(17.71)
χ^2 值	4.391			
P 值	0.036			

作为一种高效的 P 结合剂,在临床应用广泛,其通过减少肠道 P 的吸收,有效降低血清 P 水平,从而减轻对甲状旁腺的持续刺激。但传统疗法中长期使用 Ca 剂可能带来高血 Ca 风险,从而增加心血管事件的发生风险,也是临床治疗中必须权衡的重要问题^[11]。为解决这一难题,本研究中引入了西那卡塞联合司维拉姆的治疗方案。

西那卡塞作为一种创新的拟 Ca 剂,其独特的作用机制在于直接作用于甲状旁腺细胞上的 Ca 敏感受体,抑制 PTH 的合成与释放,而无需依赖提升血 Ca 水平^[7]。这一特性使西那卡塞在治疗 SHPT 时能显著降低 PTH 水平,同时避免传统 Ca 剂导致的高血 Ca 风险^[12]。PTH 的过度分泌是导致 CACS 和心脏瓣膜钙化的重要因素^[13]。西那卡塞通过抑制 PTH 的合成与释放,可有效降低 PTH 水平,从而减缓 Ca 和 P 代谢紊乱对冠状动脉和心脏瓣膜的损害。有研究显示,西那卡塞能显著降低 SHPT 患者的 PTH 水平,并改善其生化指标^[14-16]。同时,西那卡塞直接调控血管 Ca 敏感受体,减少 Ca 盐在

血管壁和瓣膜上的沉积,进而改善及防御血管的钙化。本研究结果显示,观察组患者的生化指标(血清Ca, P, iPTH)水平显著低于对照组($P < 0.05$),总有效率显著高于对照组($P < 0.05$),且CACS积分及心脏瓣膜钙化的改善情况均显著优于对照组($P < 0.05$),表明联用西拉卡塞治疗SHPT的效果显著。

观察组患者的不良反应发生率显著低于对照组($P < 0.05$),主要以胃肠道反应为主,但程度均较轻,且多数能通过调整用药时间或剂量等方式得到缓解。值得注意的是,观察组有3例患者出现了低血Ca,这可能与西那卡塞抑制PTH分泌、减少Ca释放有关,经及时调整治疗方案,血Ca水平均恢复。对照组患者的不良反应除胃肠道反应外,还有心血管事件(如心悸、心律不齐等),这些症状可能与传统治疗方案中长期使用Ca剂导致高血Ca进而增加了心血管系统的负担有关^[17-19]。可见,西那卡塞联合司维拉姆治疗方案较传统治疗方案展现出了更好的安全性,这可能与西那卡塞能降低高血Ca风险,从而减轻对心血管系统的潜在损害有关。

本研究中采用多维疗效评估进行创新拓展,除生化指标外,还引入了CACS积分和心脏瓣膜钙化评估,通过影像学手段量化血管钙化程度,为改善SHPT并发症提供了客观依据。

综上所述,西那卡塞联合司维拉姆治疗MHD伴发SHPT的临床疗效较好,可减少传统治疗方案对高剂量钙剂和活性维生素D的依赖,且安全性较高。

参考文献

- [1] 张圆圆,刘晓斌,王 凉. 维持性腹膜透析患者继发性甲状旁腺功能亢进症危险因素分析[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(7): 1017 - 1020.
- [2] 赵 媛,陆 玮,黄家懿. 帕立骨化醇联合司维拉姆治疗维持性血透继发性甲状旁腺功能亢进症的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(11): 2802 - 2807.
- [3] 陈 飞,李 浪. 西那卡塞联合阿法骨化醇冲击疗法对维持性血液透析并发继发性甲状旁腺功能亢进症的治疗效果及其对甲状旁腺功能、钙磷代谢紊乱情况、炎症水平的影响[J]. 临床内科杂志, 2024, 41(10): 715 - 717.
- [4] LEVY RA, XING S, BRUNELLI MS, et al. Symptoms of Secondary Hyperparathyroidism in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis: A Prospective Cohort Study [J]. Am J Kidney Dis, 2020, 75(3): 373 - 383.
- [5] 拟钙剂治疗MHD患者SHPT专家共识工作组. 拟钙剂治疗维持性血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进症的中国专家共识(2024版)[J]. 中国血液净化, 2024, 23(10): 721 - 735.
- [6] AHMED H, YYASSEIN Y, ELZORKANY K, et al. Influence of secondary hyperparathyroidism on left ventricular function in maintenance hemodialysis patients [J]. Menoufia Medical Journal, 2019, 32(3): 922 - 927.
- [7] ACTIVE 研究工作组. 西那卡塞治疗中国维持性血液透析继发性甲状旁腺功能亢进的多中心临床研究(ACTIVE)方案[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2020, 29(5): 478 - 483.
- [8] 陈素环. 不同 iPTH 水平维持性血液透析合并继发性甲状旁腺功能亢进患者应用西那卡塞治疗的长期疗效评估[J]. 中国实用医药, 2023, 18(9): 21 - 24.
- [9] ZHANG LX, ZHANG B, LIU XY, et al. Advances in the treatment of secondary and tertiary hyperparathyroidism [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 1059828.
- [10] 王 莉,王荣忠,余少斌. 帕立骨化醇联合西那卡塞治疗甲状旁腺功能亢进临床观察[J]. 中国药业, 2024, 33(3): 109 - 111.
- [11] 徐天华,刘芳婕,王力宁,等. 甲状旁腺切除加自体前臂移植术治疗维持性血液透析继发性甲状旁腺功能亢进症疗效分析[J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(6): 522 - 524.
- [12] 陈 栋,郝云鹤,李立新. 西那卡塞联合骨化三醇治疗继发性甲状旁腺功能亢进患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(14): 1972 - 1975.
- [13] 袁 芳,陈 星,王 畅,等. 西那卡塞联合小剂量骨化三醇治疗重度继发性甲状旁腺功能亢进的效果及其对骨代谢的影响[J]. 中南大学学报(医学版), 2017, 42(10): 1169 - 1173.
- [14] ALYSSA P, JONATHAN W, RASHEEDA H, et al. Comparative Effectiveness of Alternative Treatment Approaches to Secondary Hyperparathyroidism in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis: An Observational Trial Emulation [J]. Am J Kidney Dis, 2023, 83(1): 58 - 70.
- [15] 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.
- [16] JING BH, WANG XY, YAO ZY, et al. Microwave ablation vs. parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in maintenance hemodialysis patients [J]. Hemodial Int, 2019, 23(2): 247 - 253.
- [17] INVESTIGATORS JD, SHOJI T, INABA M, et al. Effect of Oral Alfacalcidol on Clinical Outcomes in Patients Without Secondary Hyperparathyroidism Receiving Maintenance Hemodialysis: The J - DAVID Randomized Clinical Trial [J]. JAMA, 2018, 320(22): 2325 - 2334.
- [18] 周凌辉,张恒远,裴 娟,等. 长疗程西那卡塞治疗维持性血液透析患者难治性继发性甲状旁腺功能亢进症的临床观察[J]. 中国全科医学, 2018, 21(8): 989 - 992.
- [19] TORRES PAU, BPVER J, CPJEM - SOLAL M. Etelcalcetide: injectable calcimimetic for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis - dependent patients [J]. Drugs Today (Barc), 2017, 53(9): 489 - 500.

(收稿日期: 2025 - 02 - 20; 修回日期: 2025 - 06 - 04)