

基于血管钙化程度探究西那卡塞治疗尿毒症血液透析继发性甲状旁腺功能亢进的效果

王延萍

(射阳县人民医院肾内科, 江苏 盐城 224300)

【摘要】目的 探讨西那卡塞治疗尿毒症血液透析继发性甲状旁腺功能亢进 (SHPT) 的疗效, 及对患者血管钙化程度、甲状旁腺体积的影响。**方法** 以随机数字表法将射阳县人民医院 2020 年 10 月至 2022 年 10 月期间收治的 80 例尿毒症血液透析 SHPT 患者分为对照组 (予以骨化三醇治疗, 40 例) 和观察组 (予以骨化三醇 + 西那卡塞治疗, 40 例)。两组患者均用药治疗 3 个月。比较两组患者治疗后的临床疗效, 治疗前后血管钙化程度、实验室指标、甲状旁腺体积。**结果** 治疗 3 个月后, 观察组患者临床总有效率为 95.00%, 显著高于对照组的 67.50%; 与治疗前比, 治疗 3 个月后两组患者颈动脉钙化率、冠状动脉钙化率、腹主动脉钙化率均呈升高趋势, 但与对照组比, 观察组冠状动脉钙化率、腹主动脉钙化率均更低; 与治疗前比, 治疗后两组患者血清全段甲状旁腺激素 (iPTH)、碱性磷酸酶 (ALP) 水平均呈降低趋势, 且与对照组比, 观察组更低; 与治疗前比, 治疗 3 个月后两组患者甲状旁腺长、宽、厚及体积均显著减小, 且与对照组比, 观察组均更小 (均 $P < 0.05$)。**结论** 西那卡塞治疗尿毒症血液透析 SHPT, 可有效调节患者血清 iPTH、ALP 水平, 降低血管钙化程度, 缩小甲状旁腺体积, 显著提升治疗效果。

【关键词】 尿毒症; 血液透析; 继发性甲状旁腺功能亢进; 骨化三醇; 西那卡塞

【中图分类号】 R581.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.15.0076.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.15.024

临床常使用血液透析对尿毒症患者进行治疗, 但在透析过程中, 常常会并发继发性甲状旁腺功能亢进 (secondary hyperparathyroidism, SHPT), 导致患者出现钙磷代谢紊乱, 而长期钙磷代谢异常会导致患者血管发生钙化, 最终增加患者心血管事件发生风险, 甚至导致患者死亡^[1]。目前, 临床上治疗 SHPT 常采用维生素 D 受体激动剂药物治疗, 如骨化三醇, 该药物能抑制甲状旁腺细胞的增殖分化, 从而缩小甲状旁腺体积, 但易促进肠道对钙的吸收, 且易受个体差异影响, 部分患者对其不耐受^[2]; 而西那卡塞对甲状旁腺组织中的钙敏感性受体 (CaSR) 具有活化作用, 可阻止甲状旁腺激素 (PTH) 分泌, 降低血磷、血钙水平^[3]。基于此, 本研究旨在探讨西那卡塞用于尿毒症血液透析 SHPT 治疗中的临床价值, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以随机数字表法将射阳县人民医院 2020 年 10 月至 2022 年 10 月期间收治的 80 例尿毒症血液透析 SHPT 患者分为对照组 (40 例) 和观察组 (40 例)。对照组患者年龄 20~75 岁, 平均 (60.14 ± 4.32) 岁; 透析龄 4~19 年, 平均 (13.11 ± 2.65) 年; 其中男性 21 例, 女性 19 例。观察组患者年龄 21~76 岁, 平均 (60.25 ± 4.21) 岁; 透析龄 5~18 年, 平均 (13.22 ± 2.54) 年; 其中男性

22 例, 女性 18 例。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 组间可比。诊断标准: 符合《慢性肾功能衰竭继发甲状旁腺功能亢进外科临床实践专家共识》^[4] 中的相关诊断标准。纳入标准: 符合上述诊断标准者; 行规律血液透析 (4 h/次, 3 次/周) 治疗时间不低于 6 个月者; 全段甲状旁腺激素 (iPTH) > 300 pg/mL 者等。排除标准: 对本研究治疗药物过敏者; 伴有严重营养不良、急性感染或血液系统疾病者; 严重肝功能不全者; 合并严重心力衰竭或精神疾病者等。本研究经院内医学伦理委员会批准, 患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 两组患者均接受规律血液透析治疗, 4 h/次, 3 次/周, 同时行低磷饮食。在此基础上, 予以对照组患者口服骨化三醇软胶囊 (河南泰丰生物科技有限公司, 国药准字 H20227154, 规格: 0.25 μg/粒) 治疗, 开始用药剂量为 0.25 μg/d, 3 次/周, 根据患者耐受程度, 每 15 d 对患者用药剂量进行 1 次调整, 且最大用药剂量不能超过 0.5 μg/d。在对照组患者用药的基础上给予观察组患者盐酸西那卡塞片 (河北仁合益康药业有限公司, 国药准字 H20223703, 规格: 25 mg/片) 口服治疗, 初始用药剂量为 25 mg/d, 1 次/d, 之后每 15 d 根据患者病情程度对患者用药剂量进行 1 次调整, 最大用药剂量不能超过 75 mg/d。两组患者均连续用药治疗 3 个月。

作者简介: 王延萍, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 肾内科。

1.3 观察指标 ①临床疗效。治疗 3 个月后患者血清 iPTH 水平降低幅度 >75% 判定为显效; iPTH 水平降低幅度在 25%~75% 之间判定为有效; iPTH 水平降低幅度 <25% 或出现上升情况则判定为无效^[4]。临床总有效率 = 显效率 + 有效率。②血管钙化程度。分别在治疗前及治疗 3 个月后对血管钙化程度进行评价。使用便携式彩色多普勒超声诊断仪(深圳开立生物医疗科技股份有限公司, 型号:S9 Exp)检查颈动脉斑块形成, 使用多层螺旋 CT(东芝医疗系统株式会社, 型号:Alexion TM)检查冠状动脉钙化情况, 采用移动式数字摄影 X 线系统(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司, 型号:MobiEye 700T)拍摄腰椎侧 X 线片, 评估腹主动脉钙化情况。③实验室指标。治疗前及治疗 3 个月后抽取两组患者空腹静脉血 5 mL, 进行离心(2 500 r/min, 15 min)制备血清, 采用化学发光法检测 iPTH, 使用比色法检测碱性磷酸酶(ALP)水平, 使用尿素动力学模型计算尿素清除指数(KT/V)。④甲状旁腺体积。分别在治疗前及治疗 3 个月后使用便携式彩色多普勒超声诊断仪对两组甲状旁腺进行检查。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计学软件分析数据, 计数资料以[例(%)]表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料均经 S-W 法检验证实符合正态分布, 以($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 *t* 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 治疗 3 个月后, 观察组患者临床总有效率为 95.00%, 显著高于对照组的 67.50%, 差异有统计学意义(*P* < 0.05), 见表 1。

2.2 两组患者血管钙化程度比较 与治疗前比, 治疗 3 个月后两组患者颈动脉钙化率、冠状动脉钙化率、腹主

表 1 两组患者临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	40	10(25.00)	17(42.50)	13(32.50)	27(67.50)
观察组	40	29(72.50)	9(22.50)	2(5.00)	38(95.00)
χ^2 值					9.928
<i>P</i> 值					<0.05

动脉钙化率均呈升高趋势, 但与对照组比, 观察组冠状动脉钙化率、腹主动脉钙化率均更低, 差异均有统计学意义(均 *P* < 0.05), 见表 2。

2.3 两组患者实验室指标比较 与治疗前比, 治疗 3 个月后两组患者血清 iPTH、ALP 水平均呈降低趋势, 且与对照组比, 观察组更低, 差异均有统计学意义(均 *P* < 0.05); 而两组患者治疗前后组内及组间 KT/V 比较, 差异均无统计学意义(均 *P* > 0.05), 见表 3。

2.4 两组患者甲状旁腺体积比较 与治疗前比, 治疗 3 个月后两组患者甲状旁腺长、宽、厚及体积均显著减小, 且与对照组比, 观察组甲状旁腺长、宽、厚及体积均更小, 差异均有统计学意义(均 *P* < 0.05), 见表 4。

3 讨论

尿毒症是因肾脏发生病变, 引发进行性肾功能不可逆减退, 使患者体内激素、电解质及体液代谢失衡。血液透析是其常见的治疗方式, 但易刺激甲状旁腺激素分泌增加, 从而发生 SHPT, 引起钙磷代谢紊乱、骨代谢异常、血管及软组织钙化等, 增加心血管疾病的发生风险。骨化三醇是治疗 SHPT 的一种常规药物, 是维生素 D₃ 的重要活性代谢产物, 可作用于甲状旁腺, 抑制 iPTH 水平, 从而抑制甲状旁腺细胞增生, 但也会促使患者体内钙磷水平升高, 导致患者心血管及软组织钙化程度加重, 加大患者心血管

表 2 两组患者血管钙化程度比较 [例 (%)]

组别	例数	颈动脉钙化		冠状动脉钙化		腹主动脉钙化	
		治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后
对照组	40	6(15.00)	19(47.50)*	3(7.50)	17(42.50)*	4(10.00)	18(45.00)*
观察组	40	3(7.50)	11(27.50)*	1(2.50)	8(20.00)*	1(2.50)	9(22.50)*
χ^2 值		0.501	3.413	0.263	4.713	0.853	4.528
<i>P</i> 值		>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, **P* < 0.05。

表 3 两组患者实验室指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	iPTH(ng/L)		ALP(U/L)		KT/V	
		治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后
对照组	40	451.53 ± 37.57	317.64 ± 33.54*	171.21 ± 10.01	120.13 ± 20.86*	1.49 ± 0.03	1.47 ± 0.07
观察组	40	452.51 ± 36.66	224.56 ± 36.49*	170.46 ± 10.63	75.44 ± 18.43*	1.48 ± 0.04	1.46 ± 0.08
<i>t</i> 值		0.118	11.878	0.325	10.154	1.265	0.595
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05

注: 与治疗前比, **P* < 0.05。iPTH: 全段甲状旁腺激素; ALP: 碱性磷酸酶; KT/V: 尿素清除指数。

表 4 两组患者甲状旁腺体积比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	长 (cm)		宽 (cm)		厚 (cm)		体积 (cm ³)	
		治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后
对照组	40	0.97±0.02	0.82±0.14*	0.56±0.03	0.39±0.08*	0.45±0.02	0.35±0.07*	1.65±0.11	1.12±0.09*
观察组	40	0.96±0.03	0.51±0.07*	0.57±0.02	0.28±0.06*	0.46±0.03	0.21±0.08*	1.63±0.12	0.81±0.12*
t 值		1.754	12.526	1.754	6.957	1.754	8.329	0.777	13.071
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，*P<0.05。

事件发生风险^[5]。

西那卡塞是拟钙剂类药物的一种，具有较强的生物活性，其在患者体内能更好地与血浆蛋白结合，可在 2~6 h 之内使机体血药浓度达到峰值，能通过与 CaSR 直接结合，进而模拟钙离子对受体发挥作用效果，直接激活钙离子的敏感性受体，降低钙离子的调定点，进而降低骨外钙化压力，尽可能地避免血管钙化的诱因形成，从而减缓血管钙化进程^[6]。本研究中，观察组治疗 3 个月后的临床总有效率显著高于对照组，与治疗前比，治疗 3 个月后两组患者颈动脉钙化率、冠状动脉钙化率、腹主动脉钙化率均呈升高趋势，但观察组冠状动脉钙化率、腹主动脉钙化率均更低，表示骨化三醇联合西那卡塞治疗尿毒症血液透析 SHPT，能有效降低患者血管钙化程度，提高临床疗效。其次，本研究结果中，与治疗前比，治疗 3 个月后两组患者甲状旁腺长、宽、厚及体积均显著减小，且观察组均更小，说明在骨化三醇的基础上加用西那卡塞，可进一步缩小尿毒症血液透析 SHPT 患者甲状旁腺体积。这可能与西那卡塞可抑制钙离子对 PTH 的合成与分泌，从而抑制甲状旁腺细胞增生有关；同时，骨化三醇也具有抑制 iPTH、甲状旁腺细胞增殖的作用，因此，两药合用可进一步诱导甲状旁腺腺体萎缩，从而缩小甲状旁腺体积^[7]。

当患者发生 SHPT 时，患者机体血清 iPTH 水平较高，可导致高转化骨病，主要表现为骨形成率增加、破骨细胞数量增加及活性增强；血清 ALP 水平能反映成骨细胞活动及骨形成时的代谢产物^[8]。西那卡塞能激活甲状旁腺细胞表面上的 CaSR，同时降低 CaSR 活化的阈值，使信号传导增强，从而对细胞外钙离子的敏感性增强，进而抑制分泌 iPTH，同时有效降低患者外周血成纤维细胞生长因子表达水平，从而延缓 SHPT 发生和发展，提高肾小球滤过率，调节患者钙磷代谢，从而有效恢复患者机体血清 ALP、iPTH 水平^[9]。本研究中，经骨化三醇+西那卡塞联合治疗的观察组患者在治疗 3 个月后的血清 iPTH、ALP 水平均显著低于单独使用骨化三醇治疗的对照组，表示骨化三醇联合西那卡塞治疗尿毒症血液透析 SHPT，能降低患者机体 iPTH、ALP 水平。另外，本研究中，治疗前后两组患者组间、组内 KT/V 比较，差异均无统计学意义，这表明西那

卡塞对透析作用无明显影响，此结果与张新等^[10]研究结果相似。

综上，西那卡塞治疗尿毒症血液透析 SHPT，能显著提升治疗效果，改善血清 iPTH、ALP 水平，降低患者血管钙化程度，缩小甲状旁腺体积，值得临床推广使用。

参 考 文 献

- [1] 丁磊. 尿毒症继发甲状旁腺功能亢进不同治疗方法的临床研究[J]. 皖南医学院学报, 2020, 39(1): 46-50.
- [2] 刘敏, 热孜万古力·阿帕尔, 郭杰. 西那卡塞联合骨化三醇治疗尿毒症血液透析继发性甲状旁腺功能亢进的临床研究[J]. 药物评价研究, 2020, 43(10): 2077-2080.
- [3] 亢宁苏, 崔俊, 郑露, 等. 西那卡塞联合骨化三醇延缓尿毒症继发性甲状旁腺功能亢进患者血管钙化的疗效[J]. 西北药学杂志, 2021, 36(2): 304-309.
- [4] 中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会, 中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会. 慢性肾功能衰竭继发甲状旁腺功能亢进外科临床实践专家共识[J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(5): 481-486.
- [5] 郭广庆. 西那卡塞联合骨化三醇治疗血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进[J]. 中国新药与临床杂志, 2016, 35(9): 665-669.
- [6] 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.
- [7] 郑慧, 刘智楠, 张丹丹. 西那卡塞片联合骨化三醇胶囊治疗肾病患者中的甲状旁腺功能亢进的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(4): 417-420.
- [8] 王垚, 于博, 魏巍, 等. 西那卡塞联合小剂量骨化三醇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]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(5): 435-437.
- [9] 徐彩棉, 夏国宏, 李轶洁, 等. 西那卡塞联合骨化三醇注射液治疗维持性血液透析患者中重度继发性甲状旁腺功能亢进的效果观察[J]. 临床误诊误治, 2021, 34(2): 19-24.
- [10] 张新, 周焕, 王晓慧, 等. 西那卡塞治疗血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进的临床观察[J]. 临床肾脏病杂志, 2018, 18(3): 156-159.