



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.10.019

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.10.019

· 临床诊治经验与教训 ·

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

陈飞 李浪

【摘要】 目的 观察西那卡塞联合阿法骨化醇冲击疗法对维持性血液透析(MHD)并发继发性甲状旁腺功能亢进症(SHPT)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。**方法** 选取于我院接受 MHD 治疗且并发 SHPT 的患者 96 例,将其随机分成对照组(48 例)与研究组(48 例),对照组采用阿法骨化醇冲击疗法,研究组采用西那卡塞与阿法骨化醇联合治疗比较两组患者治疗前、后甲状旁腺功能、钙磷代谢紊乱情况、炎症因子水平变化及疗效。**结果** 治疗后两组患者血钙水平明显升高,全段甲状旁腺激素(iPTH)、血磷、碱性磷酸酶(ALP)、C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、IL-6 水平及甲状旁腺体积、钙磷乘积(Ca \times P)均较同组治疗前明显下降;且与对照组比较,研究组患者血钙水平均更高,iPTH、血磷、ALP、CRP、TNF- α 、IL-6 水平均更低。 $(P < 0.05)$ 。两组不良反应总发生率无明显差异 $(P > 0.05)$ 。**结论** 西那卡塞联合阿法骨化醇冲击疗法对于 MHD 并发 SHPT 患者疗效显著,能有效改善甲状旁腺功能,调节钙磷代谢紊乱及炎症水平,且药物安全性较高,值得推广。

【关键词】 阿法骨化醇; 西那卡塞; 维持性血液透析; 继发性甲状旁腺功能亢进症; 甲状旁腺功能; 钙磷代谢紊乱; 炎症反应

【中图分类号】 R692.5 **【文献标识码】** B

作者单位:443000,湖北省宜昌市中心人民医院肾内科

通讯作者:李浪,E-mail:W1021124942@163.com

参 考 文 献

- [1] 张永志,刘义晗,王文婷,等.帕金森病患者自主神经功能障碍的影响因素分析[J].临床内科杂志,2022,39(6):386-390.
- [2] Gubbio M, Conte A, Di Stasi SM, et al. Feasibility of mirabegron in the treatment of overactive bladder in patients affected by Parkinson's disease: A pilot study[J]. Ther Adv Neurol Disord, 2019, 8(12):1-9.
- [3] 王梓阳,姜成龙,廖鹏鹏,等.米拉贝隆与托特罗定治疗膀胱过度活动症的 Meta 分析[J].现代泌尿外科杂志,2019,24(2):122-127.
- [4] 刘泽林,翟官忠,王清华,等.米拉贝隆对比索利那新治疗膀胱过度活动症患者的效果及安全性分析[J].中国医药,2022,17(8):1226-1229.
- [5] 秦国东,高渝.米拉贝隆联合坦索罗辛治疗前列腺增生合并膀胱过度活动症患者的效果及安全性分析[J].中国医药,2022,17(8):1226-1229.
- [6] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组,中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍专业委员会.中国帕金森病的诊断标准(2016 版)[J].中华神经科杂志,2016,49(4):268-271.
- [7] Abrams P, Cardozo I, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function report from the standardisation Subcommittee of the international continence society[J]. NeuroUrol Uro Dyn, 2002, 21(2):167-178.
- [8] Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality[J]. Neurology, 1998, 50(2):11-26.
- [9] Goetz CG, Fahn S, Martinez Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan[J]. Mov Disord, 2010, 23(15):2129-2170.
- [10] 周小炫,谢敏,陶静,等.简易智能精神状态检查量表的研究和应用[J].中国康复医学杂志,2016,31(6):694-696,706.
- [11] Zhang SF, Chen HM, Xiong JN, et al. Comparison of cognitive impairments with lipid profiles and inflammatory biomarkers in unipolar and bipolar depression[J]. J Psychiatr Res, 2022, 150:300-306.
- [12] 于同,孟荣荣,刘钦毅,等.尿动力学在神经源性膀胱诊断中的研究进展[J].中国实验诊断学杂志,2020,24(8):1395-1399.
- [13] Brucker BM, Kalra S. Parkinson's Disease and Its Effect on the Lower Urinary Tract: Evaluation of Complications and Treatment Strategies[J]. Urol Clin North Am, 2017, 44(3):415-428.
- [14] Tijinagel MJ, Scheepe JR, Blok BF. Real life persistence rate with anti-muscarinic treatment in patients with idiopathic or neurogenic overactive bladder: a prospective cohort study with solifenacin[J]. BMC Urol, 2017, 17(1):30.
- [15] Chapple CR, Nazir J, Hakimi Z, et al. Persistence and Adherence with Mirabegron versus Antimuscarinic Agents in Patients with Overactive Bladder: A Retrospective Observational Study in UK Clinical Practice[J]. Eur Urol, 2017, 72(3):389-399.
- [16] Zhang LM, Zhang XP. Investigation of Urination Disorder in Parkinson's disease[J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(21):2906-2912.
- [17] Tkaczynska Z, Pilotto A, Becker S, et al. Association between cognitive impairment and urinary dysfunction in Parkinson's disease[J]. J Neural Transm (Vienna), 2017, 124(5):543-550.
- [18] 周玉霞,卢宏.帕金森病膀胱功能障碍的研究进展[J].中国实用神经疾病杂志,2019,22(3):337-342.
- [19] Peyronnet B, Vurture G, Palma JA, et al. Mirabegron in patients with Parkinson disease and overactive bladder symptoms: A retrospective cohort[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2018, 57:22-26.
- [20] Soebadi MA, Hakim L, Van der Aa F, et al. Real-Life Data on Mirabegron in Neurogenic Bladder Dysfunction[J]. Urol Int, 2019, 103(2):195-201.
- [21] Chen SF, Kuo HC. Therapeutic efficacy of low-dose (25 mg) mirabegron therapy for patients with mild to moderate overactive bladder symptoms due to central nervous system diseases[J]. Low Urin Tract Symptoms, 2019, 11(2):53-58.
- [22] De La Cruz JF, Kisby C, Wu JM, et al. Impact of anticholinergic load on bladder function[J]. Int Urogynecol J, 2015, 26(4):545-549.
- [23] Murchison AG, Fletcher C, Cheeran B. Recurrence of dyskinesia as a side-effect of mirabegron in a patient with Parkinson's disease on DBS (Gpi)[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2016, 27:107-108.

(收稿日期:2022-09-22)

(本文编辑:李昊阳)

维持性血液透析(MHD)是治疗慢性肾衰竭的常用方法,继发性甲状旁腺功能亢进症(SHPT)是MHD患者的常见并发症,发病率较高^[1],其主要特征为全段甲状旁腺激素(iPTH)水平大幅升高、钙磷代谢紊乱以及甲状旁腺增生肥大。有研究表明,SHPT的诱发因素较多,主要为维生素D代谢异常与血钙、血磷、磷酸盐的动态平衡异常^[2]。若不及时治疗,可能会进展为难治性SHPT,或导致免疫功能障碍、肾性骨病、心血管疾病等,严重影响患者生命安全。目前SHPT的主要治疗药物为维生素D类(如阿法骨化醇),其对改善机体钙磷代谢功能、调节iPTH水平效果较好,但长期使用会影响胃肠道对钙离子的吸收,加剧血管钙化的风险^[3]。西那卡塞也是SHPT的常用临床药物,能有效抑制甲状旁腺增生,对改善钙磷代谢紊乱效果显著^[4]。本研究采用西那卡塞联合阿法骨化醇冲击疗法治疗MHD并发SHPT患者,观察治疗效果及其对患者甲状旁腺功能、钙磷代谢紊乱等的影响。

对象与方法

1. 对象:选择2021年6月~2023年6月于我院接受MHD治疗且并发SHPT的患者96例,其中男62例、女34例,年龄34~71岁,平均年龄(52.78±8.13)岁。纳入标准:(1)均符合SHPT的诊断标准^[5];(2)规律MHD治疗≥6个月,病情稳定每周透析2~3次;(3)年龄18~75岁,且病历资料完善。排除标准:(1)合并心脏、肝脏功能障碍;(2)合并恶性肿瘤;(3)患有精神类疾病或认知障碍;(4)近1个月内使用过维生素D制剂或影响骨代谢的药物;(5)对本研究所用药物过敏。按随机数字表法将所有患者分成对照组(48例)与研究组(48例),两组患者性别、年龄、原发病(慢性肾小球肾炎、糖尿病肾病、高血压肾病、其他)、透析通路(自体动静脉内瘘、人造血管内瘘、中心静脉导管)、合并基础疾病(高血压、糖尿病)、ALT、AST、尿素氮、血肌酐、血红蛋白、尿素清除指数及每周平均透析时长比较差异均无统计学意义,具有可比性($P > 0.05$),见表1。本研究经我院伦理委员会审批通过,所有患者均知情同意。

2. 方法

(1)透析方案:采用聚砜膜空心纤维透析器HF16透析,透析时血流量200~250 ml/min,透析液流量500 ml/min,透析液中钠离子浓度140 mmol/L,钙离子浓度1.5 mmol/L,碳酸氢根离子浓度32 mmol/L,每周透析3次、每次4~5 h。

(2)治疗方法:对照组:给予患者冲击剂量阿法骨化醇软胶囊治疗,每次4μg、每周2次口服。研究组:在对照组的基础上

增加盐酸西那卡塞片25 mg,每日1次口服治疗。根据患者病情及时调整剂量。两组均持续治疗3个月。其他并发症治疗:合并高血压患者据病情选择钙离子拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素II受体拮抗剂、β受体阻滞剂、α肾上腺能受体阻滞剂、作用于中枢的降压药物;合并糖尿病患者据病情使用胰岛素与恩格列净。

(3)观察指标:①甲状旁腺功能:分别于治疗前后,取患者透析前清晨空腹状态下外周静脉血4 ml,离心后保留血清,测定iPTH水平;同时采用多普勒超声检查仰卧位,患者头后仰并偏向一侧,暴露颈前区,横切与纵切扫描颈前区,检查甲状腺左右叶背侧与周围,在最大横切与纵切面测量长宽厚,并计算体积。②钙磷代谢紊乱:分别于治疗前后检测患者透析前血钙、血磷以及碱性磷酸酶(ALP)水平,并计算钙磷乘积(Ca×P)。③炎症水平:分别于治疗前后检测患者透析前血清中C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子(TNF)-α与IL-6水平。④不良反应发生情况:包括治疗过程中恶心呕吐、关节疼痛、皮肤瘙痒、低钙血症等不良反应。⑤疗效评价:依据患者治疗后iPTH水平的变化评价疗效^[6]。无效:iPTH水平下降<25%;有效:iPTH水平下降25%~74%;显效:iPTH水平下降≥75%。总有效率(%)=[(总例数-无效例数)/总例数]×100%。

3. 统计学处理:应用SPSS 24.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用t检验。计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用χ²检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者疗效比较:研究组无效6例(12.50%)、有效18例(37.50%)、显效24例(50.00%);对照组无效15例(31.25%)、有效14例(29.17%)、显效19例(39.58%)。研究组患者总有效率显著高于对照组(87.50%比68.75%, $P < 0.05$)。

2. 两组患者治疗前后iPTH水平及甲状旁腺体积比较:治疗后两组患者iPTH水平及甲状旁腺体积均低于同组治疗前,且研究组患者iPTH水平相对对照组更低($P < 0.05$)。见表2。

3. 两组患者治疗前后钙磷代谢紊乱情况比较:与同组治疗前比较,两组患者治疗后血钙水平均明显升高,血磷、ALP水平及Ca×P均明显下降;与同期对照组比较,研究组患者血钙水平更高,血磷、ALP水平均更低($P < 0.05$)。见表3。

4. 两组患者治疗前后炎症因子水平比较:与同组治疗前比较,治疗后两组患者CRP、TNF-α、IL-6水平均明显降低;且与治

表 1 两组患者一般临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	原发病[例,(%)]				透析通路[例,(%)]			
			慢性肾小球肾炎	糖尿病肾病	高血压肾病	其他	自体动静脉内瘘	人造血管内瘘	中心静脉导管	
对照组	48	30/18	52.47±7.85	23(47.92)	12(25.00)	9(18.75)	4(8.33)	18(37.50)	15(31.25)	15(31.25)
研究组	48	32/16	53.09±7.94	24(50.00)	11(22.92)	10(20.83)	3(6.25)	17(35.42)	17(35.42)	14(29.17)
χ^2 值	0.182	0.385		0.260				0.188		
P值	0.669	0.701		0.967				0.910		
例数	基础疾病[例,(%)]		ALT (U/L)	AST (U/L)	尿素氮 (mmol/L)	血肌酐 (μmol/L)	血红蛋白 (g/L)	尿素清除 指数	每周平均 透析时长(h)	
	高血压	糖尿病								
对照组	48	11(22.92) 13(27.08)	34.05±7.26	34.57±7.31	25.08±2.36	845.69±70.37	78.69±10.15	1.36±0.52	13.86±1.37	
研究组	48	12(27.08) 13(25.00)	34.26±7.14	34.78±7.31	25.46±2.41	847.77±71.29	78.96±10.58	1.32±0.49	13.62±1.43	
χ^2 值	0.186		0.143	0.141	0.781	0.144	0.128	0.387	0.840	
P值	0.666		0.887	0.888	0.437	0.886	0.899	0.699	0.403	

表 2 两组患者治疗前后 iPTH 水平及甲状旁腺体积比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	iPTH (pg/ml)	甲状旁腺体积 (cm ³)
研究组	治疗前	48 926.31 ± 105.74	0.19 ± 0.05
	治疗后	48 361.85 ± 68.54 ^{ab}	0.09 ± 0.02 ^a
对照组	治疗前	48 938.43 ± 116.52	0.18 ± 0.04
	治疗后	48 443.79 ± 70.26 ^a	0.12 ± 0.03 ^a

注:与同组治疗前比较,^a*P* < 0.05;与同期对照组比较,^b*P* < 0.05

表 3 两组患者治疗前后钙磷代谢紊乱情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血钙 (mmol/L)	血磷 (mmol/L)	ALP (pg/ml)	Ca × P (mg ² /dl ²)
研究组	治疗前	48 2.06 ± 0.31	2.15 ± 0.33	158.33 ± 31.46	52.68 ± 3.67
	治疗后	48 2.42 ± 0.43 ^{ab}	1.59 ± 0.27 ^{ab}	93.48 ± 21.14 ^{ab}	48.73 ± 2.74 ^a
对照组	治疗前	48 2.02 ± 0.29	2.16 ± 0.31	160.27 ± 33.86	52.95 ± 3.42
	治疗后	48 2.26 ± 0.39 ^a	1.78 ± 0.29 ^a	122.42 ± 19.53 ^a	48.98 ± 2.93 ^a

注:与同组治疗前比较,^a*P* < 0.05;与同期对照组比较,^b*P* < 0.05

疗后对照组比较,研究组的炎症因子水平均更低 (*P* < 0.05)。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CRP (mg/L)	TNF-α (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)
研究组	治疗前	48 18.23 ± 3.87	27.82 ± 5.46	17.72 ± 3.16
	治疗后	48 11.68 ± 1.87 ^{ab}	21.74 ± 3.38 ^{ab}	10.57 ± 1.86 ^{ab}
对照组	治疗前	48 18.06 ± 3.79	27.93 ± 5.61	17.65 ± 3.08
	治疗后	48 14.15 ± 2.35 ^a	24.55 ± 4.59 ^a	13.53 ± 2.24 ^a

注:与同组治疗前比较,^a*P* < 0.05;与同期对照组比较,^b*P* < 0.05

5. 两组患者不良反应发生情况:研究组患者恶心呕吐 4 例 (8.33%)、关节疼痛 2 例 (4.17%)、皮肤瘙痒 4 例 (8.33%)、低钙血症 1 例 (2.08%);对照组患者恶心呕吐 3 例 (6.25%)、关节疼痛 1 例 (2.08%)、皮肤瘙痒 3 例 (6.25%),未出现低钙血症。研究组与对照组患者不良反应总发生率比较差异均无统计学意义 (22.92% 比 14.58%, *P* = 0.296)。

讨论

有研究表明,MHD 最常见的并发症 SHPT、高钙、高磷血症等均为导致 MHD 患者死亡的重要危险因素,因此,有效控制 MHD 患者的血钙、血磷以及 iPTH 水平对于提高患者生存率有明显作用。阿法骨化醇是一种活性维生素 D 类似物,能有效抑制 PTH 的合成与分泌^[7]。西那卡塞能抑制甲状旁腺激素 (PTH) 的分泌,且对于降低血钙水平效果较好^[8]。因此本研究采用西那卡塞联合阿法骨化醇冲击疗法,观察其对 MHD 并发 SHPT 患者的疗效,以及对甲状旁腺功能、钙磷代谢紊乱、炎症因子水平的影响。

本研究结果显示,研究组治疗总有效率明显高于对照组,说明西那卡塞联合阿法骨化醇治疗 SHPT 疗效较好。钙磷代谢紊乱会影响 SHPT 患者的 iPTH 水平,在 MHD 患者中尤其明显,血钙、血磷水平升高会导致血液中 iPTH 水平上升,加剧甲状旁腺功能亢进^[9]。本研究中,两组患者治疗后血钙水平明显升高,iPTH、血磷、ALP 水平及甲状旁腺体积、Ca × P 均较同组治疗前明显下降;与同期对照组比较,研究组患者血钙水平升高,iPTH、血磷、ALP 水平降低。阿法骨化醇在体内可转化成活性维生素 D,在肠道、骨骼内与受体结合促进钙的吸收,从而

提升血钙水平并调节 iPTH 水平^[10]。而阿法骨化醇与西那卡塞共同作用使得抑制 iPTH 分泌的效果较单一使用阿法骨化醇更加明显。有研究发现,西那卡塞不仅能抑制 iPTH 合成,还能调节血磷水平,并具有减少甲状旁腺体积、抑制腺体增生,从而改善甲状旁腺功能的作用^[11]。MHD 患者受透析过程中血管穿刺频率高、透析膜不相容等影响使机体长期处于炎症状态,主要表现为机体内炎症因子如 CRP、TNF-α、IL-6 等水平升高。治疗后两组 CRP、TNF-α、IL-6 水平均较同组治疗前明显降低,且研究组的炎症因子水平均更低,表明西那卡塞与阿法骨化醇联合用药能有效调节炎症因子水平,缓解机体炎症反应,阿法骨化醇对肾素血管紧张素-醛固酮系统有抑制作用,可减少炎症因子的分泌。有研究表明西那卡塞也具有改善患者机体炎症状态的作用,二者联合用药则缓解炎症反应效果更好,但其作用机制有待进一步与探讨。研究组患者不良反应例数较对照组略高,但总发生率比较差异无统计学意义,说明增加西那卡塞用药并未使患者产生更多不良反应,药物安全性较高,这与朱丹等^[12]的研究相符。

综上,西那卡塞与阿法骨化醇联合治疗对 SHPT 患者疗效更好,对于改善患者甲状旁腺功能、调节钙磷代谢紊乱与炎症因子水平效果显著,且药物安全性高。然而本研究对于二者联合的作用机制尚未完全明确,此后还需纳入更多样本及更多生化指标以进一步探索西那卡塞与阿法骨化醇的共同作用机制。

参考文献

- [1] 费沛,张庆红,程鹏.血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进应用骨化三醇联合西那卡塞治疗的疗效研究[J].河北医学,2020,26(11):1842-1846.
- [2] 陈思瑜,潘斌,雷欣,等.透析患者继发性甲状旁腺功能亢进术后早期低钙血症的危险因素[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2023,32(3):214-219.
- [3] 章超群,卢进,张洪旭.两种不同起始剂量帕立骨化醇治疗继发性甲状旁腺功能亢进症的应用效果[J].临床内科杂志,2022,39(6):418-419.
- [4] 耿兴花,易为,董庆华,等.西那卡塞对维持性血液透析伴继发性甲状旁腺功能亢进症患者成纤维细胞生长因子 23 水平和心血管事件的影响[J].中国医药,2023,18(2):242-246.
- [5] Kidney Disease:Improving Global Outcomes(KDIGO)CKD-MBD Update Work Group.KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder(CKD-MBD)[J].Kidney Int Supp, 2017,7(1):1-59.
- [6] National Kidney Foundation.K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease[J].Am J Kidney Dis,2003,42(4):S1-S201.
- [7] 苑玉聪,张瑞英,王红,等.阿法骨化醇对高血压肾损害患者肝肾功能、炎症因子及 RAS 活性的影响[J].中国药房,2023,34(13):1617-1621.
- [8] 鲁旭柯,杨福燕,刘雨辰,等.帕立骨化醇与西那卡塞治疗维持性血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进的疗效比较[J].医学研究杂志,2023,52(7):77-81.
- [9] 毕婷,冯晓东,张巍,等.继发性甲状旁腺功能亢进症患者行甲状旁腺全切术后高钾血症的预测分析[J].医学研究与战创伤救治,2023,36(5):479-483.
- [10] 王红,苑玉聪,张瑞英,等.高血压肾损害应用不同剂量阿法骨化醇治疗的临床疗效和安全性[J].中国老年学杂志,2020,40(18):3898-3901.
- [11] 许颖波,马喻智,张娟,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的临床研究[J].基因组学与应用生物学,2020,39(1):295-302.
- [12] 朱丹,刘胜阳,张宝桐,等.阿法骨化醇联合西那卡塞治疗血液透析继发性甲状旁腺功能亢进症的疗效[J].西北药学杂志,2023,38(5):125-129.

(收稿日期:2024-01-11)

(本文编辑:李昊阳)