

西那卡塞在 CKD-MBD 中的应用

张凌, 常靓

(中日友好医院 肾内科, 北京 100029)

【摘要】 目的:从慢性肾脏病-矿物质与骨异常(chronic kidney disease-mineral bone disorder, CKD-MBD)和继发性甲状旁腺功能亢进(secondary Hyperparathyroidism, SHPT)发病机理的进展阐述该领域最新治疗理念,为临床工作者使用西那卡塞提供指导意见。**方法:**查阅CKD-MBD和SHPT发病机理和治疗进展相关文献,收集西那卡塞临床研究,结合作者用药经验。**结果:**随着CKD-MBD基础研究,新药开发和临床研究实践的不断深入,现在更加关注骨折、心血管事件和死亡等硬终点事件的改善,西那卡塞除了可以有效降低透析患者血清甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)、血清钙、血清磷之外,还可以改善患者预后,降低甲状旁腺切除手术比例。**结论:**中国透析患者CKD-MBD管理现状不容乐观,综合治疗观念和新的治疗方法需要引起临床极大重视。

【关键词】慢性肾脏病-矿物质与骨异常;继发性甲状旁腺功能亢进;西那卡塞;甲状旁腺切除术

【中图分类号】 R969

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)04-0007-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.04.002

Latest progress in research on CKD-MBD and the clinical experience of Cinacalcet

ZHANG Ling, CHANG Liang

(Department of Nephrology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

【Abstract】 Objective: To articulate the advanced treatment of chronic kidney disease-mineral bone disorder(CKD-MBD) and secondary hyperparathyroidism(SHPT) depended on the latest pathogenesis, provide the guidance of clinical deployment of Cinacalcet. **Methods:** Various relevant articles about the progress of pathogenesis and treatment options of CKD-MBD and SHPT were reviewed, the current situation of CKD-MBD management in China was analyzed, the clinical experience of Cinacalcet of our hospital was consolidated and summarized. **Results:** With the development of basic research on CKD-MBD, the development of drug discovery and clinical research and studies, more attention was now being paid to the improvement of endpoints such as fractures, cardiovascular events, and death. Cinacalcet could not only reduce parathyroid hormone, serum calcium, and serum phosphorus in dialysis patientseffectively, but also improve the prognosis, reduce the proportion of parathyroidectomy(PTX). **Conclusion:** Present situationof CKD-MBD patients in China was more serious, the concept of comprehensive treatment and new treatment methods of CKD-MBD should be further promoted and popularized.

【Key words】 Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder(CKD-MBD); Secondary Hyperparathyroidism (SHPT); Cinacalcet; Parathyroidectomy (PTX)

慢性肾脏病矿物质与骨异常(chronic kidney disease-mineral and bone disorder, CKD-MBD)是近年来肾脏病领域的热点话题,在基础研究和新药开发方面都取得了许多成绩,笔者将从CKD-MBD概念和发病率,继发性甲状旁腺功能亢进(secondary

hyperparathyroidism, SHPT)病因和治疗进展,以及国内2015年上市新药——盐酸西那卡塞临床价值等3个方面进行阐述,期望更多的医务工作者特别是临床药学专家更加深入了解CKD-MBD,更好地为慢性肾脏病这个越来越大的患者群体服务。

【收稿日期】 2017-02-22

【基金项目】 北京市科委:首都临床特色应用研究与成果推广,首都特色一甲状旁腺切除术对维持性血液透析患者心血管钙化评价的前瞻队列研究资助项目,课题编号:(Z151100004015112)

【作者简介】 张凌,女,主任医师,硕士生导师;研究方向:肾内科;Tel: (010)84205862; E-mail:zhangling5@medmail.com.cn

1 CKD-MBD 概念和发病率

CKD-MBD 最早的概念是源自于 1943 年我国刘士豪和朱宪彝两位教授，他们在国际上率先提出“肾性骨病”这个概念^[1]，一直被国际肾脏学界引用至今，2005 年改善全球肾脏病预后的国际组织（kidney disease-improving global outcomes, KDIGO）将该概念完善为更为广义的 CKD-MBD^[2]。CKD-MBD 定义包括以下 3 个方面，临床表现为其中之一或者以上都属于 CKD-MBD，该 3 个临床表现是：①钙、磷、甲状旁腺激素或维生素 D 代谢异常；②骨转化、矿化、骨容量、骨骼线性生长或骨强度的异常；③血管或其他软组织钙化。新的概念更加强调了慢性肾脏病患者预后指标的重要性，即心血管事件、骨折和死亡率，在终末期肾脏病患者常见的并发症表现为全身多脏器损害、转移性钙化、骨痛和骨骼畸形。

中国 45 岁以上成年人慢性肾脏病发病率达 10.8%^[3]，中华医学会肾病年会报告，截至 2015 年，终末期肾病透析患者的数量达到 44.67 万人，且每年以超过 10% 的速度增长，预计到 2020 年将超过 100 万人。相比发达国家，由于我国医疗体系的同质性不一致，基层医院的 CKD-MBD 管理有待提高，具体表现在：①缺乏 CKD-MBD 管理意识，透析患者很少早期监测与治疗；②缺乏早期预防概念，常在严重 SHPT（骨痛、瘙痒、骨骼畸形）出现后才开始治疗；③治疗方法、药物剂量、疗程不统一；④治疗中缺乏严密的监测（缺乏定期血清钙、磷和甲状旁腺激素的计划）；⑤透析患者血钙、磷及钙磷乘积普遍过高，转移性钙化，退缩人等严重并发症常见；⑥新药上市过晚，进入医保太慢；⑦甲状旁腺切除术只在少数医院开展，未得到广泛普及。根据国际透析预后和实践模式研究（dialysis outcome and practice pattern study, DOPPS）数据显示，我国规律血液透析患者有 59% 为高血磷症（相比美国 38%，日本 49%）、iPTH > 600pg·mL⁻¹ 的患者 21%（相比美国 14%，日本 2%）。为更好地指导中国医生临床实践，中华医学会肾脏病分会于 2013 年出版了《中国慢性肾脏病矿物质与骨异常诊治指导》^[4]，鼓励基层医生积极学习 CKD-MBD 管理知识，提高透析患者血清钙、磷和甲状旁腺激素等指标达标率，切实提高慢性肾脏病患者生

存质量。

2 SHPT 病因和治疗进展

CKD-MBD 是一个临床综合征，其中 SHPT 是最常见，对患者危害最大，治疗效果最好的一个疾病。慢性肾脏病导致的 SHPT 病因复杂，受到 4 个器官（甲状旁腺、骨骼、消化道、肾脏）、5 种物质（钙、磷、维生素 D、甲状旁腺激素、成纤维细胞生长因子 23）的影响，这些生化指标相互影响，维持机体矿物质平衡，随着肾功能的下降，这些平衡被打破，甲状旁腺腺体从早期的代偿性增生转为失代偿性腺瘤，即三发性甲状旁腺功能亢进。

目前我们可以从分子水平来解释甲状旁腺细胞上的 4 个调节靶点：①钙敏感受体（calcium-sensing receptor, CaSR）；②维生素 D 受体（vitamin D receptor, VDR）；③推定的细胞外磷酸盐传感器；④成纤维细胞生长因子受体（FGF receptor, FGFR）/klotho 复合物^[5]。其中钙敏感受体（CaSR）和 FGF/Klotho 复合物的作用近年有较多发现，1993 年，哈佛医学院 Steven 和 Edward 通过体外牛的甲状旁腺细胞克隆的建立，第一次发现并解释了甲状旁腺细胞 CaSR 的作用机理，CaSR 感知细胞外 Ca²⁺ 浓度并调节 PTH 基因的转录、合成、分泌和甲状旁腺细胞的增殖^[6]，除甲状旁腺细胞外，CaSR 还分布在肾小管上监视血、尿钙浓度，调节肾小管钙重吸收，稳定血钙水平^[7]。Edward 阐明了甲状旁腺细胞分泌的甲状旁腺激素（parathyroid hormone, PTH）是细胞外 Ca²⁺ 感知后调节的主要关键激素，通过 PTH 的变化，将细胞外 Ca²⁺ 控制在 1.1~1.3 这个很窄的正常区间，PTH 和 Ca²⁺ 作用关系的曲线图^[8]（图 1）。

拟钙剂可以使该曲线左移，也就是可以用较少的 PTH 释放来维持同样的细胞外 Ca²⁺ 浓度^[9]。

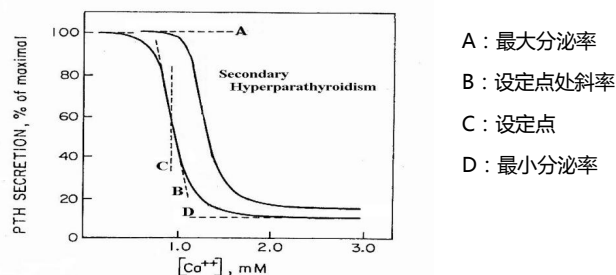


图 1 PTH 释放和细胞外钙浓度之间关系的参数模型^[8]

基于此机理,作用于CaSR的药物拟钙剂,即盐酸西那卡塞于2004年首先在美国、2008年在日本、2015年在中国上市。

由于SHPT发病机理复杂,很难通过一种药物就可以控制好SHPT,需要根据病情进行综合治疗,比如,慢性肾衰竭早期需要纠正机体失衡带来的代谢性酸中毒、纠正低血钙、降低高血磷;中期需要应用活性维生素D(骨化三醇,阿法骨化醇,帕立骨化醇)直接作用于甲状旁腺细胞的维生素D受体,抑制PTH合成;晚期通常以上药物治疗无效,甲状旁腺长期增生,PTH持续增高,通常需要甲状旁腺切除术。人体全身有较多器官包含维生素D受体,所以,活性维生素D除作用于甲状旁腺细胞,还作用于消化道等器官的维生素D受体,如促进钙、磷的吸收,导致高钙、高磷风险。而拟钙剂作用机制不同,它模拟体外高钙的信号在降低PTH的同时不升高钙和磷。由于拟钙剂—盐酸西那卡塞具有和甲状旁腺切除术类似效果,可以降低PTH、血钙和血磷,目前也被公认为是药物性甲状旁腺切除术,该药会带来低血钙风险,所以常和低剂量的活性维生素D联用。

3 西那卡塞临床实践

2008年西那卡塞在日本上市后,甲状旁腺切除手术率大幅度下降。Fukagawa等^[10]报告在应用西那卡塞后,有48%的全片段甲状旁腺激素(intact parathyroid hormone, iPTH) 500~800 pg·mL⁻¹的患者,和20%的iPTH>800 pg·mL⁻¹患者,用药后iPTH下降至250 pg·mL⁻¹以下。也有报告西那卡塞可以缩小增生的甲状旁腺体积,促使甲状旁腺细胞凋亡^[11]。最近的1项研究^[12]表明,西那卡塞可升高血浆硬化蛋白浓度,而血浆硬化蛋白浓度的升高与降低血清iPTH水平密切相关。Block等^[13]报道,西那卡塞对血iPTH>500 pg·mL⁻¹的SHPT患者也有明显疗效,原先需要甲状旁腺切除术的血iPTH>800 pg·mL⁻¹的患者1/3以上明显有效。ECHO^[14]研究显示,此药更适合应用于甲状旁腺切除后的持续性SHPT和SHPT复发时,可以有效缓解SHPT症状,避免二次手术,降低血钙磷乘积及iPTH等生化指标。

西那卡塞的出现使很多患者免除了甲状旁腺切除手术风险,但最近1项来自英国的研究提出对于

晚期SHPT的治疗,外科手术的效果要优于西那卡塞的治疗,特别是在控制PTH和碱性磷酸酶水平这两方面。另1项德国的研究表明手术治疗在疗效/费用比上要优于西那卡塞,应用西那卡塞9个月或者帕立骨化醇12个月后,药物治疗费用就超过了手术治疗费用^[15]。

目前多数专家主张该药较早应用(iPTH低于500 pg·mL⁻¹开始应用)价值更大。使用建议从低剂量开始逐渐递增,欧美等为30 mg qd起始,日本及国内的研究(Ⅲ期临床研究)则以25 mg qd起始,增量的间隔在2~4周,基于其可能引起低血钙及QT延长的风险,建议从小剂量开始较为安全,给药初期每周测定一次血钙,维持期可2~4周测血钙。西那卡塞副作用总体发生率不高,主要是胃肠道反应和低钙血症,胃肠道反应的处理可以在饭后服用,或者配合吉法酯、洛赛克等保护胃黏膜药物同服,低钙血症可加用骨化三醇治疗并考虑增加监测频度,在iPTH低于正常值上限1~2倍时,西那卡塞减量或停用。

2011年ADVANCE研究证实西那卡塞可以减缓透析患者心血管钙化的进程,对主动脉瓣的钙化进程具有明显的减慢进展临床疗效^[16],随后的EVOLVE研究^[17]和日本的MBD-5D^[18]研究又进一步证实西那卡塞可以降低透析患者的死亡风险,原因可能是减慢了心血管钙化的进展速度。

中日友好医院是我国最大型的SHPT治疗中心,已经接受甲状旁腺切除术治疗药物治疗无效的SHPT患者1 000余例,近几年也应用西那卡塞治疗SHPT几百例,我们体会我国患者多数病情较重才开始治疗^[19],此药需要长期应用,同时需要联用碳酸钙、骨化三醇和非钙磷结合剂,治疗药物较多,由于西那卡塞和非钙磷结合剂都未能进入医保,患者难以长期承受高昂的药物费用,故多数患者最终转入甲状旁腺切除手术治疗。

CKD-MBD以及SHPT会严重影响慢性肾脏病患者的生活质量,慢性肾脏病3期就应该开始定期监测血钙、血磷、血清iPTH水平,必要时予以补钙、降磷、活性维生素D或西那卡塞治疗,病情进展到晚期的患者,出现药物治疗无效的持续高PTH需要及时行甲状旁腺切除术,以避免日后的骨折、骨骼畸形^[20]严重转移性钙化,死亡率

增加, 只有高度重视慢性肾脏病并发症的管理, 早期积极干预才能避免严重后果, 提高患者生活质量。

【参考文献】

- [1] Liu S H, Chu H I. Studies of calcium and phosphorus metabolism with special reference to pathogenesis and effects of dihydrotachysterol(A. T.10) and iron[J]. *Medicine*, 1943, 22(2):103-162.
- [2] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder(CKD-MBD)[J]. *Kidney Int*, 2009, 113(Suppl.):S1-S56.
- [3] Zhang L, Fang W, Li W, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China[J]. *Lancet*, 2012, 379(9818):815-22.
- [4] 中华医学会肾脏病学分会工作组. 慢性肾脏病矿物质与骨异常诊治指导 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2014, 2(Suppl.):S1-S69.
- [5] Cunningham, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options[J]. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2011, 6(4):913-921.
- [6] Brown E M, Gamba G, Detal R. Cloning and characterization of an extracellular Ca^{2+} -sensing receptor from bovine parathyroid[J]. *Nature*, 1993, 366(6455):575-580.
- [7] Riccardi D, Brown E M. Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing receptor in the kidney[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2005, 298(1):F485-499.
- [8] Brown E M. G protein-coupled, extracellular Ca^{2+} , (Ca^{2+})-sensing receptor enables Ca^{2+} to function as a versatile extracellular first messenger[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2000, 33(1):63-95.
- [9] Nemeth E F, Heaton W H, Miller M, et al. Pharmacodynamics of the Type II Calcimimetic Compound Cinacalcet HCl[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 308(2):627-635.
- [10] Fukagawa M, Yumita S, Akizawa T, et al. KRN1493 study group. Cinacalcet (KRN1493) effectively decreases the serum intact PTH level with favorable control of the serum phosphorus and calcium levels in Japanese dialysis patients[J]. *NDT*, 2008, 23(1):328.
- [11] Kawata T, Imanishi Y, Kobayashi K, et al. Direct in vitro evidence of the suppressive effect of cinacalcet HCl on parathyroid hormone secretion in human parathyroid cells with pathologically reduced calcium-sensing receptor levels[J]. *J Bone Miner Metab*, 2006, 24(4):300-306.
- [12] Kuczera P. Treatment with cinacalcet increases plasma sclerostin concentration in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism[J]. *BMC Nephrol*, 2016, 17(1):176.
- [13] Block G A, Martin K J, de Francisco A L, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(15):1516-1525.
- [14] Zitt E, Rix M, Ureña T P, et al. Effectiveness of cinacalcet in patients with recurrent/persistent secondary hyperparathyroidism following parathyroidectomy: results of the ECHO study[J]. *NDT*, 2010, 26(6):1956-1961.
- [15] Schneider R, Kolios G, Koch B M, et al. An economic comparison of surgical and medical therapy in patients with secondary hyperparathyroidism-the German perspective[J]. *Surgery*, 2010, 148(6):1091-1099.
- [16] Raggi P, Chertow G M, Torres P U, et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis[J]. *NDT*, 2011, 26(4):1327-1331.
- [17] Investigators E T, Chertow G M, Block G A, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(26):2482-2494.
- [18] Tadao A, Noriaki K, Masahide M, et al. PTH-dependence of the effectiveness of cinacalcet in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism[J]. *Sci Rep*, 2016(6):19612-19616.
- [19] 张凌, 姚力, 花瞻, 等. 甲状旁腺全切除术治疗 10 例 Sagliker 综合征疗效评估 [J]. *中华内科杂志*, 2011, 7(50):562-567.
- [20] 张凌. CKD-MBD 甲状旁腺介入及外科治疗的体会 [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2015, 24(2):152-153.