

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.08.010

❖ 临床研究 ❖

# 依特卡肽治疗糖尿病肾病维持性血液透析继发甲状旁腺功能亢进的疗效观察

马世兴, 仇琳, 王勤超

(宝鸡市中心医院肾病内科糖尿病科, 陕西 宝鸡 721008)

**【摘要】目的:** 探究依特卡肽治疗糖尿病肾病维持性血液透析 (MHD) 继发性甲状旁腺功能亢进 (SHPT) 的疗效。**方法:** 根据治疗药物不同将 92 例糖尿病肾病 MHD 引起的 SHPT 患者分为研究组和对照组, 每组各 46 例。研究组给予依特卡肽治疗; 对照组给予西那卡塞治疗, 两组均持续治疗 3 个月。比较治疗前后的两组患者的甲状旁腺指标、生化指标、成纤维细胞生长因子 23 (FGF23) 水平、骨代谢指标差异; 记录并比较两组患者不良反应发生情况。**结果:** 治疗后, 两组患者甲状旁腺指标、生化指标、FGF23 水平、骨代谢指标均降低 ( $P < 0.05$ ), 且研究组低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 研究组患者不良反应发生率低于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论:** 依特卡肽治疗糖尿病肾病 MHD 继发 SHPT 患者可有效改善患者甲状旁腺功能。

**【关键词】** 糖尿病肾病; 维持性血液透析; 继发性甲状旁腺功能亢进; 甲状旁腺指标

**【中图分类号】** R587.2; R692.5 **【文献标志码】** A

## Efficacy of etelcalcetide in the treating of secondary hyperparathyroidism to maintenance hemodialysis in diabetic nephropathy

MA Shi-xing, QIU Lin, WANG Qin-chao

(Department of Diabetes Mellitus, Department of Nephrology, Division of Nephrology, Baoji Central Hospital, Baoji 721008, Shaanxi, China)

**【Abstract】 Objective:** To explore the effect of etelcalcetide on secondary hyperparathyroidism (SHPT) in maintenance hemodialysis (MHD) of diabetic nephropathy. **Methods:** 92 patients with SHPT caused by diabetic nephropathy MHD were divided into study group (46 cases) and control group (46 cases) by using different therapeutic drugs. The study group was treated with etelcalcetide, while the control group was given cinacalcet, and both groups were treated continuously for 3 months. The differences in parathyroid indicators, biochemical indices, fibroblast growth factor 23 (FGF23) levels, bone metabolism indicators before and after treatment were compared between the two groups. The incidence of adverse reactions of the two groups was recorded. **Results:** After treatment, the thyroid indicators, serum indicators, FGF23 levels and bone metabolism indicators of patients were decreased ( $P < 0.05$ ), and the above indicators in study group were lower ( $P < 0.05$ ). The incidence rates of adverse reactions in study group were lower than those in control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Etelcalcetide can effectively improve the parathyroid function in patients with SHPT secondary to MHD of diabetic nephropathy.

**【Key words】** Diabetic nephropathy; Maintenance hemodialysis; Secondary hyperparathyroidism; Parathyroid indicators

由于糖尿病的高患病率, 糖尿病肾病 (diabetic kidney disease, DKD) 引起了越来越多的关注, 已成为终末期肾病 (end-stage kidney disease, ESKD) 的首要原因, 但减缓其进展的治疗原则仍限于控制血糖、血脂和血压<sup>[1]</sup>。矿物质骨紊乱是接受血液透析患者高死亡率的重要因素之一, 继发性甲状旁腺功能亢进症 (secondary hyperparathyroidism, SHPT) 是 ESKD 的重要并发症, 随着疾病的进展, 其患病率逐渐增加, 特别是在接受透析的患者中, 会导致骨转换率

高、骨矿物质流失、包括动脉在内的软组织钙化, 且心血管疾病和死亡的风险更高<sup>[2]</sup>。SHPT 的药物选择包括帕立骨化醇、骨化三醇、拟钙剂等<sup>[3]</sup>。2023 年新一代拟钙剂旁必福 (盐酸依特卡肽注射液) 在国内上市, 用于治疗慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 接受血液透析的成人患者的 SHPT 治疗, 依特卡肽是一种合成肽, 包含 7 个 D 氨基酸, 通过二硫键与 L 半胱氨酸连接, 起到钙感受体激活剂的作用<sup>[4]</sup>。目前, 国内相关疗效研究的

基金项目: 陕西省社会发展科技攻关项目 (2020A089)

作者简介: 马世兴 (1979 - ), 男, 副主任医师。E-mail: sbnkmxsg@126.com

通讯作者: 王勤超。E-mail: wqtxpx@163.com

报道较少,基于此,本研究拟探讨依特卡肽治疗 DKD 进行维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)发生 SHPT 患者的疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2023 年 6 月至 2023 年 11 月宝鸡市中心医院收治的 92 例 DKD 维持性血液透析 SHPT 患者为研究对象,按照治疗方式不同分为研究组和对照组,每组各 46 例。本研究经伦理委员会批准,两组患者一般资料无统计学差异( $P > 0.05$ )。见表 1。纳入标准:(1)符合 SHPT 诊断标准<sup>[5]</sup>;(2)原发疾病均为 DKD;(3)入组前每周接受三次血液透析,为期 12 周;(4)知情同意时年龄 $\geq 18$  岁。排除标准:(1)原发性甲状旁腺功能亢进;(2)入组前两周开始接受拟钙剂治疗;(3)入组前 12 周内甲状旁腺介入或骨折史;(4)合并恶性肿瘤;(5)对研究药物不耐受。

表 1 两组患者一般资料比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

组别	性别		年龄(岁)	透析时间(年)	体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )
	男	女			
研究组(n=46)	28(60.87)	18(39.13)	62.13 $\pm$ 11.28	6.58 $\pm$ 1.24	22.27 $\pm$ 3.86
对照组(n=46)	24(52.17)	22(47.83)	60.85 $\pm$ 10.95	6.83 $\pm$ 1.31	22.18 $\pm$ 3.71
$\chi^2/t$ 值	0.708		0.552	0.940	0.125
P 值	0.400		0.582	0.350	0.901

### 1.2 方法

对照组患者口服西那卡塞片(合肥英太制药有限公司)治疗,25 mg/次,1 次/d。研究组患者给予盐酸依特卡肽注射液(Patheon Manufacturing Services LLC),在每周 3 次的血液透析后进行静脉注射,起始剂量为 5 mg,以 2.5 mg/5 mg(剂量范围,2.5~15 mg)的增量滴定。两组均持续治疗 3 个月。

### 1.3 观察指标

1.3.1 甲状旁腺指标 记录治疗前后的甲状旁腺激素(plasma parathyroid hormone, PTH)水平与甲状旁腺体积,PTH 使用酶联免疫吸附法测定,甲状旁腺体积通过彩色多普勒超声检测。

1.3.2 生化指标和成纤维细胞生长因子 23 水平 于治疗前后使用全自动生化分析仪分析患者的血钙、血磷水平,酶联免疫吸附法测定成纤维细胞生长因子 23(fibroblast growth factor 23, FGF23)水平。

1.3.3 骨代谢相关指标 治疗前后使用电化学发光全自动免疫分析仪检测患者骨特异性碱性磷酸酶(bone isoenzyme alkaline phosphatase, BALP)、总 I 型前胶原 N-前肽(procollagen type I N-terminal propeptide, PINP)和抗酒石酸酸性磷酸酶 5b(tartrate resistant acid phosphatase-5b, TRACP-5b)水平。

1.3.4 不良反应 记录患者用药不良反应,包括恶心、呕吐、腹泻、低钙血症。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较行独立样本  $t$  检验,组内比较行配对样本  $t$  检验;计数资料以[ $n(\%)$ ]表示,组间比较行独立样本  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者甲状旁腺指标比较

治疗前,两组患者甲状旁腺体积和患者血清 PTH 水平差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者 PTH 水平、甲状旁腺体积均下降( $P < 0.05$ ),且研究组低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者甲状旁腺指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	PTH (pg/mL)		甲状旁腺体积 (cm <sup>3</sup> )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组(n=46)	1 357.37 $\pm$ 124.62	628.95 $\pm$ 57.62*	1.73 $\pm$ 0.21	1.22 $\pm$ 0.12*
对照组(n=46)	1 346.91 $\pm$ 123.75	794.69 $\pm$ 68.62*	1.71 $\pm$ 0.17	1.43 $\pm$ 0.18*
$t$ 值	0.404	9.139	0.502	6.584
P 值	0.687	<0.001	0.617	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较。

### 2.2 两组患者生化和 FGF23 比较

治疗前,两组患者生化指标和 FGF23 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者血钙、血磷、FGF23 均降低( $P < 0.05$ ),且研究组低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组生化指标和 FGF23 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	血钙 (mg/dL)		血磷 (mg/dL)		FGF23 (pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组(n=46)	9.58 $\pm$ 1.92	7.42 $\pm$ 1.37*	5.79 $\pm$ 1.07	5.04 $\pm$ 0.94*	8 956.34 $\pm$ 673.45	3 254.83 $\pm$ 267.92*
对照组(n=46)	9.63 $\pm$ 1.95	8.51 $\pm$ 1.68*	5.86 $\pm$ 1.13	5.47 $\pm$ 0.98*	8 917.73 $\pm$ 668.43	6 473.54 $\pm$ 416.71*
$t$ 值	0.124	3.410	0.305	2.148	0.276	44.065
P 值	0.902	0.001	0.761	0.034	0.783	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较。

### 2.3 两组患者骨代谢指标比较

治疗前,两组骨代谢指标差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者 BALP、P1NP、

TRACP-5b 水平均降低( $P < 0.05$ ),且研究组低于对照组( $P < 0.05$ )。见表4。

表4 两组骨代谢指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	BALP (pg/mL)		P1NP (ng/mL)		TRACP-5b (mU/dL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组 ( $n = 46$ )	851.62 ± 124.46	642.95 ± 94.07 *	357.62 ± 64.37	237.87 ± 40.85 *	716.84 ± 104.61	435.16 ± 76.37 *
对照组 ( $n = 46$ )	842.83 ± 122.70	728.91 ± 108.62 *	351.27 ± 62.42	293.35 ± 46.81 *	709.96 ± 101.34	527.63 ± 82.40 *
$t$ 值	0.241	4.057	0.480	6.057	0.320	5.582
$P$ 值	0.734	<0.001	0.632	<0.001	0.749	<0.001

\*  $P < 0.05$ ,与同组治疗前比较。

### 2.4 两组患者不良反应发生情况比较

研究组患者不良反应总发生率低于对照组( $P < 0.05$ )。见表5。

表5 两组不良反应发生情况比较 [ $n(\%)$ ]

组别	恶心	呕吐	腹泻	低钙血症	合计
研究组 ( $n = 46$ )	1 (2.17)	0 (0.00)	1 (2.17)	0 (0.00)	2 (4.35)
对照组 ( $n = 46$ )	6 (13.04)	4 (8.70)	5 (10.87)	1 (1.000)	16 (34.78)
$\chi^2$ 值	3.866	-	2.853	-	13.538
$P$ 值	0.049	0.117	0.091	1.000	<0.001

“-”为 Fisher 确切概率法。

## 3 讨论

MHD 是肾病重要的临床治疗方式,但并发症较多,以 SHPT 多见<sup>[6]</sup>。SHPT 是 PTH 分泌异常增多引起的慢性肾脏病-矿物质性骨病的主要临床表现,晚期 SHPT 患者可能会发生血管钙化,预后恶化<sup>[7]</sup>。首选的药物治疗方案是给予维生素 D 受体激活剂,但是可能会增加高钙血症等风险<sup>[8]</sup>。拟钙剂会抑制 PTH 的产生和分泌,在 SHPT 的治疗中发挥着重要作用<sup>[9]</sup>。

SHPT 的特点是血清 PTH 升高,肾功能减退导致钙、磷和 25-羟维生素 D 水平发生变化,拟钙剂可改变 PTH、 $Ca^{2+}$  和血磷的水平<sup>[10]</sup>。本研究显示,依特卡肽在 PTH 控制方面比西那卡塞具有更大的有效性,并且能够显著缩小甲状旁腺体积。这可能是因为:首先,与口服给药相比,静脉注射具有更高的疗效,且静脉注射依从性更好。其次,钙敏感受体 (calcium-sensing receptor, CaSR) 在 PTH 的调控中起核心作用, $Ca^{2+}$  是 CaSR 的主要激动剂, $Ca^{2+}$  激活受体,可抑制 PTH 产生和释放,防止甲状旁腺肥大。依特卡肽是一种新型、长效、与 G 蛋白耦联的多肽 CaSR 激动药,能与 CaSR 形成共价二硫键,机体对

细胞外钙的敏感性增加,从而降低血液循环中的 PTH 水平及血清  $Ca^{2+}$  水平。最后,依特卡肽可形成共价血清白蛋白肽缀合物,并在透析后保留在体内,在透析患者进行静脉注射时,其持续时间较长<sup>[11]</sup>,且治疗 1 年后 PTH 达到目标(150 ~ 599 pg/mL)的患者比例总体为 64%,高磷血症(血清磷  $> 5.5$  mg/dL)的患病率从 60% 下降至 45%<sup>[12]</sup>。

FGF23 水平在肾脏病患者中显著升高,FGF23 浓度升高与心血管事件、感染和死亡相关<sup>[13]</sup>。本研究中,使用依特卡肽治疗 3 个月后患者血清 FGF23 水平显著降低,依特卡肽可能通过降低血清 FGF23 浓度来预防心血管死亡和心力衰竭,与 Hashimoto 等<sup>[14]</sup>研究结论基本一致。SHPT 患者伴随的钙磷代谢紊乱可导致骨和血管钙化的病理变化,高周转性骨病和皮质骨量减少,骨骼骨折风险增加<sup>[15]</sup>。本研究发现,依特卡肽除可降低血清 PTH 浓度外,还可以降低骨代谢标志物浓度,对骨结构产生积极影响。分析其原因可能在于:依特卡肽通过降低 PTH 水平,改善中央骨骼的面积骨密度和骨小梁微结构,抑制骨转换率,改善骨特性。

西那卡塞引起胃肠道症状的发生率很高,例如恶心和呕吐,口服制剂西那卡塞可能会增加药物负担,并降低使用多种口服药物的维持性透析患者的依从性<sup>[16]</sup>。拟钙剂注射盐酸依特卡肽胃肠道副作用较少,提高患者对拟钙剂的耐受性,改善患者用药依从性。本研究中,研究组患者不良反应发生率更低,说明依特卡肽显著降低患者胃肠道反应发生率。

综上,依特卡肽治疗 SHPT 的 3 个月短期疗效持续更好,不良反应发生率低,安全性较高,但 SHPT 是一种慢性疾病,通常需要终生治疗,因此,需要更长期的观察数据。

(下转第 1055 页)