

血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进的防治

林乔轩 石明*,湖北武汉 430060

武汉大学人民医院肾内科血透中心

关键词 血液透析;继发性甲状旁腺功能亢进;磷结合剂;拟钙剂;甲状旁腺切除术

中图分类号 R582 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20210503

血液透析患者常伴有多种慢性并发症,如慢性肾脏病矿物质与骨异常(chronic kidney disease-mineral and bone disorder,CKD-MBD),其中包括继发性甲状旁腺功能亢进(secondary hyperparathyroidism,SHPT)。SHPT为血液透析患者最常见的并发症之一,常见临床表现包括骨骼损害、神经肌肉症状、神经系统毒性和转移性钙化,症状严重者可出现心力衰竭和肾性脑病,与血液透析患者生存质量和死亡风险密切相关。当前,SHPT治疗目的为降低血清甲状旁腺激素(parathyroid hormone,PTH)水平,预防并延缓并发症。既往针对透析患者的研究发现,免疫反应性甲状旁腺激素(immunoreactive parathyroid hormone,iPTH)水平与死亡率呈“J型”相关性,过低(<60 pg/mL)或过高(>300 pg/mL)水平的iPTH均增加患者死亡风险^[1,2]。考虑到患者死亡、骨折风险以及检测方法的差异,改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease Improving Global Outcomes,KDIGO)指南^[3]推荐血液透析患者iPTH控制在正常值的2~9倍,范围为150~300 pg/mL。

发病机制

SHPT指CKD导致的甲状旁腺组织发生增生或腺瘤形成及血清PTH升高为表现的疾病。SHPT患者伴有低钙、高磷、维生素D缺乏、成纤维细胞生长因子23(fibroblast growth factor 23,FGF-23)升高以及甲状旁腺维生素D受体(vitamin D receptor,VDR)、甲状旁腺钙感受受体(calcium-sensing receptor,CaSR)、FGF受体、Klotho基因表达降低,iPTH清除减少及作用抵抗^[4,5]。

临床研究发现,在CKD早期阶段,FGF-23通过提高表达抑制磷的蓄积,该过程早于PTH升高^[6],升高的FGF-23下调近端肾小管细胞中的1- α 羟化酶表达,导致活性形式的1,25(OH)₂D₃生成显著减少^[7]。维生素D绝大部分生物学功能依赖VDR,两

者结合后通过调控转录因子的表达从而发挥生物学效应^[8]。VDR和CaSR表达降低,1,25(OH)₂D₃和血钙的缺乏共同刺激甲状旁腺细胞增殖并增加PTH合成。对于透析患者,高磷直接刺激PTH分泌,并持续刺激甲状旁腺增生。因此,活性维生素D减少、高磷血症和低钙血症共同促进了血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进的发生。

近年研究发现Klotho可与CaSR相结合,且参与抑制PTH合成及甲状旁腺增生。FGF-23通过作用在特定受体FGFR1从而抑制PTH合成。然而随着甲状旁腺增生,Klotho表达降低,FGF-23丧失抑制PTH生成以及甲状旁腺增生的功能^[9,10]。高磷可刺激FGF-23的表达,造成肾脏损伤、加重肾功能恶化^[11]。因此,在疾病早期控制影响FGF-23水平的因素可有效延缓SHPT的进展。

转录组学研究发现,增生的甲状旁腺组织中人白介素3介导核因子(NFIL3)和RET原癌基因表达显著降低^[12]。Shilo等^[13]发现在甲状旁腺功能亢进模型中,miR-29、miR-21、miR-148、miR-30和miR-141表达增高,miR-10、miR-125和miR-25表达降低。这为揭开SHPT新的机制及疾病控制提供有利依据。

疾病治疗

血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进的治疗,应同时兼顾iPTH、血磷和血钙共同达标,以最大程度降低患者死亡率。不仅考虑指标的绝对值,更要考虑其变化趋势。由于对于单个指标的治疗方案会影响其它指标水平,例如采用骨化三醇降低iPTH水平时,可能升高血钙,同时含钙的磷结合剂进一步增加了高钙血症的风险,如果同时采用拟钙剂和低钙透析液则可以帮助纠正治疗带来的高血钙。研究表明钙磷正常而iPTH异常的患者死亡率低于PTH正常而钙磷异常的患者^[14],因此在继发性甲状旁腺

*通信作者:石明,E-mail:shikidney@hotmail.com,湖北省武汉市武昌区张之洞路99号

功能亢进治疗上需要突出重点,总体兼顾,避免出现顾此失彼的情况。

调整透析方案 充分透析是防治血液透析患者甲状旁腺功能亢进的基础。增加血液透析频率和时间,有利于更好的控制血磷,减轻甲状旁腺功能亢进。血液灌流和高通量透析膜可主要通过吸附和对流原理,直接清除PTH,减轻甲状旁腺功能亢进的临床症状。

药物治疗

1. 磷结合剂:控制血磷是SHPT早期防治的核心。高血磷可抑制肾脏内 $1-\alpha$ 羟化酶活性,减少 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 生成;可通过作用在CaSR特定部位刺激PTH分泌^[15];抑制PTH对血钙的调控,迫使机体分泌更多的PTH来维持血钙,最终诱发和加重SHPT。一项包括327 644例CKD患者的荟萃分析显示:血磷每上升1 mg/dL,心血管死亡率增加10%,全因死亡率增加18%。COSMOS研究结果表明,血液透析患者血磷为1.41 mmol/L时,死亡风险最低^[16]。KDIGO指南^[5]提出,CKD 3-5D期患者血磷应控制在0.87~1.45 mmol/L。现阶段,临床上从饮食限制、充分透析、使用磷结合剂、促进血磷沉积到骨骼四个方面控制血磷。

为减少磷的吸收,临床上有多种磷结合剂,主要分为含钙和不含钙两种。含钙磷结合剂包括醋酸钙和碳酸钙,价格低廉但高钙血症及血管钙化等副作用限制其应用。不含钙磷结合剂包括司维拉姆(Sveram)、碳酸镧(Lanthanum carbonate)、考来替兰(Colatelan)、含铁磷结合剂及烟酰胺(Nicotinamide)等,它们在降磷的同时可尽量避免血钙升高。司维拉姆不经过肠道吸收,降低血脂和尿酸同时,改善微炎症状态,减少氧自由基的生成,预防内皮功能障碍^[17]。碳酸镧通过结合食物中的磷形成低水溶性复合物减少磷吸收,主要副反应为胃肠道不适^[18],如出现肠道蠕动功能障碍,可减量或停药并酌情考虑灌肠治疗^[19]。考来替兰可吸附消化道胆汁酸,降低血钙、磷、iPTH和低密度脂蛋白胆固醇,改善CKD患者的预后^[20]。柠檬酸铁(Ferric citrate)降磷的同时补充机体铁储存量,改善贫血,减少铁剂和促红细胞生成素(EPO)的使用^[21]。烟酰胺通过抑制肠道钠离子依赖性磷酸盐转运蛋白降磷,但不良反应如血小板减少发生率限制了其应用^[22]。含铝磷结合剂,如复方氢氧化铝、氢氧化铝凝胶、铝碳酸镁在特殊情况下可短期使用,长期使用会导致体内铝蓄积引发神经系统毒性和无动力型骨病,疗程一般控制在4周^[23]。

2. 活性维生素D及其类似物:机体缺乏维生素D会减少胃肠道对钙的吸收,引发低钙血症,刺激PTH分泌。活性维生素D及类似物可与甲状旁腺细胞VDR结合,抑制PTH分泌^[5];同时直接作用于甲状旁腺,在转录水平抑制PTH表达及甲状旁腺细胞增殖;促进胃肠道钙吸收,反馈性抑制PTH分泌;此外也可抑制肾素-血管紧张素系统激活,发挥肾脏保护作用^[24]。非选择性维生素D包括骨化三醇和阿法骨化醇,因增加胃肠道对钙的吸收及肾小管对钙的重吸收,有高钙血症的风险。选择性维生素D类似物主要有帕立骨化醇(Paricalcitol),在有效抑制PTH合成及分泌的同时减少胃肠道对钙磷的吸收,以降低高钙血症风险^[25,26]。在血液透析和尿毒症的模型研究发现,维生素D缺乏促进甲状旁腺内核因子 κB (NF- κB)表达,提示外源补充维生素D在控制SHPT有额外益处^[27]。对于轻度SHPT、且PTH水平处于稳定控制状态、或对治疗有良好反应患者推荐小剂量持续口服治疗,如帕立骨化醇 $1\mu\text{g}/\text{d}$ 口服;对PTH水平进行性上升,或持续高于 $300\text{pg}/\text{mL}$ 的患者,建议采用具有完全活性维生素D或类似物间歇静脉给药治疗,如iPTH $300\sim 1000\text{pg}/\text{mL}$ 时,帕立骨化醇 $5\mu\text{g}/\text{次}$,每周3次;iPTH $1000\sim 1500\text{pg}/\text{mL}$ 时,帕立骨化醇 $10\mu\text{g}/\text{次}$,每周3次;iPTH $> 1500\text{pg}/\text{mL}$ 时,帕立骨化醇 $15\mu\text{g}/\text{次}$,每周3次。当PTH达到目标范围后,逐渐减量并以最小剂量维持iPTH在目标范围内^[28]。

3. 拟钙剂:CaSR是表达于细胞膜表面的G蛋白偶联受体,主要分布在甲状旁腺、肾脏、骨骼和脂肪组织等^[29]。拟钙剂又称为CaSR激动剂,通过激活CaSR敏感性增加细胞外钙流入,抑制PTH分泌;也可在转录水平抑制PTH表达和甲状旁腺细胞增殖^[30]。拟钙剂主要包括西那卡塞(Cinacalcet)、依特卡肽(Etelcalcetide)和伊万卡肽(Evocalcet)。作为首个获批的拟钙剂,西那卡塞初始剂量为 $30\text{mg}/\text{d}$,随后根据患者反应情况,每2~4周调整一次剂量。西那卡塞抑制PTH的合成,降低FGF-23水平,延缓左心室肥厚,提高EPO敏感性,降低透析患者的病死率,副作用主要为低钙血症,对存在高钙风险的血液透析患者更为适用^[31]。依特卡肽又称AMG 416,为静脉制剂,与口服西那卡塞相比能进一步保证患者规范用药,其对主要的肝脏P450异构体无影响,潜在降低药物风险。日本学者发现依特卡肽低钙血症发生率高达74.39%,联合活性维生

素 D 对低钙血症的纠正优于联合口服补钙^[32]。伊万卡肽又称 KHK7580,其研发的目的是为了降低消化道的不良反应^[33]。相比西那卡塞,伊万卡肽极少经 P450 代谢,因而生物利用度更高且使用剂量更低。该药物使用剂量为每片 1 mg,最大剂量每天口服 8 mg,相对于西那卡塞有更多的剂量调节阶梯^[34,35]。

手术治疗 透析 10 年以上约 15% 的患者需要行甲状旁腺切除术 (parathyroidectomy, PTX),透析超过 20 年 38% 的患者需行 PTX^[36],近年来拟钙剂的使用有效降低了手术率。2018 版《中国慢性肾脏病矿物质和异常诊治指南》^[28] 中 PTX 的指征:①PTH 持续 > 800 pg/mL;②药物治疗无效的持续性高钙和/或高磷血症;③具备至少一枚甲状旁腺增大的影像学证据,如高频彩色超声显示甲状旁腺增大,直径 > 1 cm 并且有丰富的血流;④以往对活性维生素 D 及其类似物药物治疗抵抗。手术治疗包括甲状旁腺全切术 (total parathyroidectomy, TPTX)、次全切除术 (subtotal parathyroidectomy, SPTX) 和全切加移植术 (total parathyroidectomy with autotransplantation, TPTX + AT)。

低钙血症是 PTX 术后最常见的并发症,发生率高达 97%,严重者可出现肢体麻木、抽搐。为避免不良事件,术前完善检查,术后监测血钙极为重要^[37]。常见导致 PTX 失败的原因有异位甲状旁腺腺瘤、切除范围不足及甲状旁腺癌等。据统计,在二次接受 PTX 患者中,55.5% 发现原位遗留腺体,44.3% 发现异位甲状旁腺^[38]。考虑到甲状旁腺位置多变,Oliva 等^[39] 建议术前应用超声联合闪烁扫描进行定位诊断,从而减少麻醉时间,避免不必要的切除。Lau 等^[40] 通过回顾性分析发现,SPTX 适合拟行肾移植 (< 65 岁) 的患者,但复发率较高,伴顽固性低钙血症,需服用骨化三醇和钙剂控制。对拟行甲状腺自体移植的患者,术中应行快速冰冻切片明确其性质,若不能排除肿瘤、无法证实为正常甲状旁腺组织,则不能进行移植。

超声引导下介入治疗 相对于手术治疗,超声引导下介入治疗操作简单,患者耐受性更好。由于对甲状旁腺破坏不彻底,一些患者在介入治疗后仍需要继续服用甲状旁腺药物,但较介入治疗前更容易控制。如果需要二次手术,增加了手术的难度。因此需要根据具体情况酌情选用。当前治疗方式主要为经皮热消融术,分为射频消融、微波消融以及激光消融。该技术是通过微波或射频让组织中极性分

子(主要是水)高频振荡产生热量,达到组织凝固性坏死的目的,适用于各种原因不能耐受手术的患者和术后复发甲状旁腺功能亢进患者。过去曾使用的无水酒精或其它药物注射术,因复发率高目前较少使用^[41]。

结 语

目前,血液透析已经从防治急性并发症,抢救患者的生命转为控制慢性并发症,提高患者生存质量,促进患者回归社会。继发性甲状旁腺功能亢进是血液透析患者常见的并发症,严重影响患者的预期寿命和生存质量。对于血液透析患者的甲状旁腺功能亢进的防治,治疗中除了考虑 iPTH 达标外,要兼顾血磷、血钙等临床指标共同达标和维生素 D、FGFR、Klotho 基因水平。综上所述,临床应根据血液透析甲状旁腺功能亢进患者不同情况给予个体化、精准化的透析及药物治疗方案,常规治疗无效的患者则考虑外科治疗。

参 考 文 献

- 1 Floege J, Kim J, Ireland E, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate and the risk of mortality in a European haemodialysis population [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26: 1948-1955.
- 2 Tentori F, Wang M, Bieber BA, et al. Recent changes in therapeutic approaches and association with outcomes among patients with secondary hyperparathyroidism on chronic hemodialysis: the DOPPS study [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10: 98-109.
- 3 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 Suppl*, 2017, 7(1): 1-59.
- 4 Rodriguez-Ortiz ME, Rodriguez M. Recent advances in understanding and managing secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease [J]. *F1000Res* 2020, 9 [eCollection].
- 5 Silver J, Naveh-Manly T. FGF-23 and secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2013, 9(11): 641-649.
- 6 Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2011, 79(12): 1370-1378.
- 7 Lau WL, Obi Y, Kalantar-Zadeh K. Parathyroidectomy in the management of secondary hyperparathyroidism [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13(6): 952-961.
- 8 董坤, 余雪峰. 维生素 D 抵抗与代谢性骨病 [J]. *内科急危重症杂志*, 2021, 27(4): 265-267.
- 9 Canalejo R, Canalejo A, Martinez-Moreno JM, et al. FGF23 fails to inhibit uremic parathyroid glands [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(7):

- 1125-1135.
- 10 Kawakami K, Takeshita A, Furushima K, et al. Persistent fibroblast growth factor 23 signalling in the parathyroid glands for secondary hyperparathyroidism in mice with chronic kidney disease[J]. *Sci Rep*, 2017,7:40534.
 - 11 Santamaría R, Dífaz-Tocados JM, Pendoón-Ruiz de Mier MV, et al. Increased phosphaturia accelerates the decline in renal function; a search for mechanisms[J]. *Sci Rep*, 2018,8(1): 13701.
 - 12 Sadowski SM, Puztaszeri M, Brulhart-Meynet MC, et al. Identification of differential transcriptional patterns in primary and secondary hyperparathyroidism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018,103(6): 2189-2198.
 - 13 Shilo V, Mor-Yosef Levi I, Abel R, et al. Let-7 and MicroRNA-148 regulate parathyroid hormone levels in secondary hyperparathyroidism[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017,28(8): 2353-2363.
 - 14 Block GA, Kilpatrick RD, Lowe KA, et al. CKD-mineral and bone disorder and risk of death and cardiovascular hospitalization in patients on hemodialysis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(12): 2132-2140.
 - 15 Centeno PP, Herberger A, Mun HC, et al. Phosphate acts directly on the calcium-sensing receptor to stimulate parathyroid hormone secretion[J]. *Nat Commun*, 2019,10(1): 4693.
 - 16 Fernandez-Martin JL, Martínez-Cambor P, Dionisi MP, et al. Group C: improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015,30:1542-1551.
 - 17 Rombola G, Londrino F, Corbani V, et al. Lanthanum carbonate: a postmarketing observational study of efficacy and safety[J]. *J Nephrol*, 2012,25:490-496.
 - 18 Shaman AM, Kowalski SR. hyperphosphatemia management in patients with chronic kidney disease[J]. *Saudi Pharm J*, 2016,24:494-505.
 - 19 李璐璐,张耕. 碳酸镧所致不良反应文献分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2018,27(11): 769-773.
 - 20 Locatelli F, Dimkovic N, Spasovski G. Evaluation of colestilan in chronic kidney disease dialysis patients with hyperphosphataemia and dyslipidaemia: a randomized placebo-controlled multiple fixed-dose trial[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013,28:1874-1888.
 - 21 Lewis JB, Sika M, Koury MJ, et al. Ferric citrate controls phosphorus and delivers iron in patients on dialysis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015,26:493-503.
 - 22 Ketteler M, Wiecek A, Rosenkranz AR, et al. Efficacy and safety of a novel nicotinamide modified-release formulation in the treatment of refractory hyperphosphatemia in patients receiving hemodialysis-A randomized clinical trial[J]. *Kidney Int Rep*, 2021,6:594-604.
 - 23 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. *Kidney Int, Suppl* 2013,3(1):1-150.
 - 24 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*, 2018,320:2325-2334.
 - 25 Rodriguez M, Rodriguez-Ortiz ME. Advances in pharmacotherapy for secondary hyperparathyroidism[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16:1703-1716.
 - 26 Trillini M, Cortinovis M, Ruggenti P, et al. Paricalcitol for secondary hyperparathyroidism in renal transplantation[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015,26:1205-1214.
 - 27 Kan S, Zhang WC, Mao JP, et al. NF- κ B activation contributes to parathyroid cell proliferation in chronic kidney disease[J]. *J Nephrol*, 2018,31(6): 941-951.
 - 28 刘志红,李贵森. 中国慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指南[J]. 北京:人民卫生出版社,2018.
 - 29 Sundararaman SS, van der Vorst EPC. Calcium-Sensing Receptor (CaSR) its impact on inflammation and the consequences on cardiovascular health[J]. *Int J Mol Sci*, 2021,22(5): 2478.
 - 30 Wetmore JB. Calcimimetics: a promise unfulfilled[J]. *Am J Kidney Dis*, 2020,76:308-310.
 - 31 拟钙剂在慢性肾脏病患者中应用共识专家组. 拟钙剂在慢性肾脏病患者中应用的专家共识[J]. *中华肾脏病杂志*, 2018,34(9): 703-708.
 - 32 Itano Y, Kato S, Tsuboi M, et al. A prospective randomized clinical trial of etelcalcetide in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism (the DUET Trial) [J]. *Kidney Int Rep*, 2020, 5:2168-2177.
 - 33 Akizawa T, Ikejiri K, Kondo Y, et al. Evocalcet; a new oral calcimimetic for dialysis patients with secondary hyperparathyroidism[J]. *Ther Apher Dial*, 2020,24(3): 248-257.
 - 34 Shigematsu T, Shimazaki R, Fukagawa M, et al. Pharmacodynamics of evocalcet for secondary hyperparathyroidism in Japanese hemodialysis patients[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2019,23:258-267.
 - 35 Tsuruya K, Shimazaki R, Fukagawa M, et al. Efficacy and safety of evocalcet in Japanese peritoneal dialysis patients[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2019,23:739-748.
 - 36 Schneider R, Slater EP, Karakas E, et al. Initial parathyroid surgery in 606 patients with renal hyperparathyroidism[J]. *World J Surg*, 2012, 36:318-326.
 - 37 Wei Y, Peng LL, Zhao ZL, et al. Risk factors of severe hypocalcemia after US-guided percutaneous microwave ablation of the parathyroid gland in patients with secondary hyperparathyroidism [J]. *J Bone Miner Res*, 2020,35:691-697.
 - 38 Yu MA, Yao L, Zhang L, et al. Safety and efficiency of microwave ablation for recurrent and persistent secondary hyperparathyroidism after parathyroidectomy: A retrospective pilot study[J]. *Int J Hyperthermia*, 2016,32:180-186.
 - 39 Oliva AR, Lobos PA, Moldes JM, et al. Usefulness of combined ultrasonography and scintigraphy in the preoperative assessment of secondary or tertiary hyperparathyroidism[J]. *Cir Pediatr*, 2021,34:63-66.
 - 40 Lau WL, Obi Y, Kalantar-Zadeh K. Parathyroidectomy in the management of secondary hyperparathyroidism[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018,13:952-961.
 - 41 张凌,刘亚绵,卞静静,等. 超声引导下甲状旁腺无水酒精注射治疗继发性甲状旁腺功能亢进症[J]. *中华内科杂志*, 2001,4(11): 775-777.