

西那卡塞治疗继发性甲状旁腺功能亢进症的研究进展

王琦^{1,2*}, 艾常虹³, 商庆辉^{1,2#} (1. 呼伦贝尔市人民医院临床药学部, 内蒙古 呼伦贝尔 021000; 2. 内蒙古民族大学呼伦贝尔医学院, 内蒙古 呼伦贝尔 021000; 3. 呼伦贝尔市中蒙医院药剂科, 内蒙古 呼伦贝尔 021000)

中图分类号 R969; R582⁺1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)23-3310-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.23.39

摘要 目的: 了解西那卡塞治疗继发性甲状旁腺功能亢进症(SHPT)的临床研究进展。方法: 查阅近年来国内外相关文献, 就西那卡塞对血管钙化的影响、致心血管事件和死亡事件的研究进行归纳和总结, 并对西那卡塞潜在的生存获益机制进行分析。结果: 西那卡塞可降低SHPT患者甲状旁腺激素水平, 提高其对矿物质和骨代谢的控制力。尽管初期的研究结果尚无定论, 但以ADVANCE和EVOLVE为代表的多项随机对照试验结果均提示西那卡塞对延缓心血管钙化进程、降低心血管事件发生率、降低死亡率和降低骨折风险等方面均有潜在作用。这些阳性的研究成果与西那卡塞对骨代谢和血管钙化的有益效应数据具有一致性, 为西那卡塞的潜在生存获益作用提供了支持。结论: 现有研究结果仍缺乏决定性的证据, 仍需进一步验证西那卡塞对慢性肾脏病所致SHPT患者临床结局的有利作用。

关键词 西那卡塞; 继发性甲状旁腺功能亢进症; 慢性肾病; 血液透析; 拟钙剂; 血管钙化

继发性甲状旁腺功能亢进症(SHPT)是终末期肾病患者常见的并发症, 主要表现为甲状旁腺激素(PTH)的过度合成和甲状旁腺增生。SHPT引起的矿物质代谢紊乱会导致软组织损伤和血管钙化, 从而显著增加患者死亡和出现心血管疾病的风险。维生素D受体激动剂(VDRAs)是治疗终末期肾病患者SHPT的主要药物, 可减少甲状旁腺中钙感受受体和维生素D受体的表达, 但VDRAs可促进肠道中钙和磷的吸收, 故其在合并矿物质代谢紊乱的SHPT患者中使用受限。西那卡塞是治疗SHPT的新型药物, 是目前唯一被美国FDA批准用于临床的拟钙剂, 可变构调节甲状旁腺的钙感受受体, 提高机体对细胞外钙离子的敏感性, 减少PTH的合成和分泌。与VDRAs相比, 西那卡塞在有效降低SHPT重症患者PTH水平的同时, 还可有效降低血钙和血磷水平。西那卡塞是否会改善SHPT患者的临床结局已成为当前该领域的一大研究热点。鉴于此, 笔者查阅近年来国内外相关文献, 就西那卡塞对SHPT患者血管钙化的影响、致心血管事件和死亡事件的研究进行归纳和总结, 并对西那卡塞潜在的生存获益机制进行浅析, 以期为其临床应用提供依据。

1 西那卡塞对血管钙化的影响

血管钙化现象在终末期肾病患者中普遍存在, 矿物质代谢障碍被认为是血管钙化的主要决定因素^[1-2]。ADVANCE研究纳入360例接受透析的慢性肾病合并SHPT患者, 试验组患者给予西那卡塞联用小剂量维生素D, 对照组患者仅给予维生素D, 旨在探讨加用西那卡塞的治疗方案在延缓血管钙化进展中是否可以更好地控制PTH升高, 同时降低血钙和血磷水平^[3]。该研究最

初的分析以冠状动脉钙化积分法进行评分, 结果表明两组患者的评分差异并无统计学意义; 但当采用Volume评分法时, 试验组患者的冠状动脉钙化评分明显小于对照组, 且差异有统计学意义($P < 0.05$)^[3]。随着纳入样本量的增加, 该研究后续的数据分析显示, 上述2种评分方法均表明试验组患者的冠状动脉钙化评分增长幅度和主动脉瓣膜钙化程度均较对照组小/轻, 可见西那卡塞联用小剂量维生素D可减轻SHPT透析患者的血管和心瓣膜钙化程度^[4]。

增多的钙磷聚集物是发生血管钙化的诱因^[5]。西那卡塞可降低钙磷聚集物水平, 同时降低PTH水平, 因此西那卡塞对矿物质代谢的作用可能是其减弱血管钙化的作用机制。Hamano T等^[6]的研究采用由磷酸钙和胎球蛋白A组成的复合物作为评价要素, 结果显示应用西那卡塞治疗可降低SHPT患者的骨外钙化压力。另外, 西那卡塞直接作用于血管壁, 其作为拟钙剂可阻止血管平滑肌细胞的矿化, 作用机制可能是通过向上调节基质-Gla蛋白, 向下调节骨形态生成蛋白2, 同时减少I型胶原的分泌作用来介导的^[7-11]。拟钙剂通过向上调节钙感受受体在血管细胞中的表达, 从而增强钙感受受体对血管钙化的保护效应。因此, 西那卡塞可能直接或间接通过改善矿物质代谢来阻止血管钙化的发生。

2 西那卡塞致心血管不良事件和死亡事件

Cunningham J等^[12]的研究通过对随机对照试验进行Meta分析, 率先验证了西那卡塞对SHPT患者心血管不良反应发生率和病死率的影响。该研究整合了4项设计方法类似的随机对照试验的临床数据($n = 1\ 184$), 结果表明给予西那卡塞治疗SHPT可显著降低患者因发生心血管事件而住院的风险, 其风险比(HR)为0.61[95%置信区间(CI): 0.45~1.45], 但不能显著降低全因死亡率(HR = 0.81, 95%CI: 0.43~0.86)。

Block GA等^[13]进行的观察性研究共纳入19 186例

* 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 0470-3997654。E-mail: wangqi20160418@126.com

通信作者: 主任药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 0470-3997297。E-mail: shangqh126@163.com

给予西那卡塞治疗的维持血液透析的SHPT患者,其中包含以静脉注射维生素D作为替代治疗的SHPT患者,研究者将患者的数据整合于美国肾脏数据库系统(USRDS),并确定全因死亡率和心血管事件的死亡率。研究结果显示,西那卡塞的使用可显著降低患者的全因死亡率(HR=0.74,95%CI:0.67~0.83)和心血管死亡率(HR=0.76,95%CI:0.66~0.86);研究还发现,SHPT的程度越严重,给予西那卡塞的生存获益越显著。然而,上述有研究前景的发现只能作为观察性的研究结果,缺乏实质性证据的进一步证实。

EVOLVE试验的开展旨在证实西那卡塞具有降低伴有SHPT的血液透析患者的死亡和心血管事件风险的作用^[14]。该试验纳入来自22个国家共3883例SHPT患者为期64个月的随访数据,结果表明,初期的临床终点是各种因素所致死亡或非致死性心血管事件(包括心肌梗死、不稳定型心绞痛、心力衰竭和周围性血管疾病等)。初期的分析建立在意向性治疗(ITT)的基础上,得出的结论是西那卡塞对初期临床终点的有利作用并不显著(HR=0.93,95%CI:0.85~1.02)。进一步的分析发现,该试验过程中的几项重要因素是导致研究结果与预期不一致的根本原因:(1)尽管患者是随机挑选的,但其年龄存在1岁左右的差异,年龄是死亡和心血管事件最重要的影响因素之一,因此年龄差异可能影响了研究结果。(2)患者治疗过程中改变治疗方案使该试验统计分析变得复杂。研究者在患者停止用药6个月对数据进行检查,保证数据符合试验设计要求的基础上进行分析,结果表明西那卡塞组患者可显著降低早期的临床终点事件发生率(HR=0.85,95%CI:0.76~0.95)及死亡率(HR=0.83,95%CI:0.73~0.96)。(3)给予西那卡塞可显著减少甲状旁腺切除术的实施比例(HR=0.44,95%CI:0.36~0.54),但由于对照组患者实施甲状旁腺切除术的例数多于试验组,而手术可使SHPT症状得到有效控制,最终导致西那卡塞的治疗作用评估结果发生偏倚。研究者对实施甲状旁腺切除术后的患者数据进行修正并按照试验初始方案进行分析,结果显示初期临床终点的相对危险度(RR)为0.90(95%CI:0.82~0.99),符合试验设计的预期结果。此外,针对年龄因素的分析显示,试验组65岁以上患者中可观察到初期临床终点事件的发生风险显著降低,这也许在一定程度上是由于低龄患者实施甲状旁腺切除术的概率较高龄患者高3倍导致的^[15]。因此,尽管EVOLVE试验的初期分析结果不理想,但后续的分析结果显示西那卡塞可显著降低患者死亡或心血管事件的发生风险。

鉴于西那卡塞对临床终点影响的证据有限,Palmer SC等^[16]的一项Meta分析,纳入18项试验共7446例SHPT患者,其中超过50%的数据衍生于EVOLVE试

验。结果显示,西那卡塞对患者的全因死亡率(RR=0.97,95%CI:0.89~1.05)和心血管事件死亡率(RR=0.67,95%CI:0.16~2.87)并无显著影响。同时,研究还发现西那卡塞虽可使患者避免甲状旁腺切除术和高钙血症,却增加了低钙血症和胃肠道不良反应。尽管该项研究对各项试验的特异性和偏倚性都进行了考量,但仍有不足之处:(1)该研究开展的荟萃分析只包括主要的ITT分析,未考虑附加分析临床相关结果。(2)该研究数据除了EVOLVE试验外,其他试验规模相对较小、持续时间相对较短,并且并非为评价心血管事件的临床终点而设计;且EVOLVE试验自身也存在负面结果。(3)与EVOLVE试验类似,由于西那卡塞可避免甲状旁腺切除术的实施,从而抵消了西那卡塞降低心血管事件发生率的作用^[17]。因此,该项研究的结果仍有待进一步验证。

3 西那卡塞潜在的生存获益机制

西那卡塞治疗SHPT的生存获益优势可能与以下机制有关:(1)西那卡塞对血管钙化的有利效应。如EVOLVE试验的ITT分析显示西那卡塞组患者心衰竭风险明显降低,可见西那卡塞对血管中层钙化、动脉硬化和心脏肥大存在潜在影响,而对冠状动脉疾病、周围性血管疾病和卒中中等动脉粥样硬化疾病的影响较小^[14]。同时,EVOLVE试验还证实西那卡塞可显著降低钙性尿毒症性小动脉病的发生率^[18]。这一发现进一步证实了西那卡塞对血管钙化的保护作用。(2)西那卡塞能降低患者骨折风险,从而转化为生存获益。DOPPS研究显示透析患者因骨折导致住院或死亡的比例较高,而西那卡塞可防止骨折相关不良事件(例如长期卧床、营养不良和感染等)的发生,从而提高患者生存率^[19]。(3)西那卡塞可降低循环纤维母细胞生长因子23(FGF23)的水平^[20-22]。FGF23是一种新发现的可诱发左心室肥大的骨源因子,其水平降低即提示左心室肥大的发生率降低^[23-24]。

4 结语

综上所述,西那卡塞可降低SHPT患者的PTH水平,提高其对矿物质和骨代谢的控制力。尽管初期的研究结果还没定论,但以ADVANCE和EVOLVE为代表的多项随机对照试验结果均提示西那卡塞对延缓心血管钙化进程、降低心血管事件发生率、降低死亡率和降低骨折风险等方面均有潜在作用。这些阳性的研究成果与西那卡塞对骨代谢和血管钙化的有益效应的数据具有一致性,为西那卡塞的潜在生存获益作用提供了支持。但是,现有研究结果仍缺乏决定性的证据,仍需进一步验证西那卡塞对慢性肾脏病所致SHPT患者临床结局的有利作用。

参考文献

- [1] Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal dis-

- ease who are undergoing dialysis[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(20):1478-1483.
- [2] Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, *et al.* Cardiac calcification in adult hemodialysis patients: a link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39(4):695-701.
- [3] Raggi P, Chertow GM, Torres PU, *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]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(4):1327-1339.
- [4] Ureña-Torres PA, Floege J, Hawley CM, *et al.* Protocol adherence and the progression of cardiovascular calcification in the ADVANCE study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(1):146-152.
- [5] Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, *et al.* Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate[J]. *Circ Res*, 2011, 109(6):697-711.
- [6] Hamano T, Matsui I, Mikami S, *et al.* Fetuin-mineral complex reflects extrasosseous calcification stress in CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(11):1998-2007.
- [7] Torres PA, De Broe M. Calcium-sensing receptor, calcimimetics, and cardiovascular calcifications in chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2012, 82(1):19-25.
- [8] Ivanovski O, Nikolov IG, Joki N, *et al.* The calcimimetic R-568 retards uremia-enhanced vascular calcification and atherosclerosis in apolipoprotein E deficient (apoE-/-) mice[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 205(1):55-62.
- [9] Mendoza FJ, Martinez-Moreno J, Almaden Y, *et al.* Effect of calcium and the calcimimetic AMG 641 on matrix-Gla protein in vascular smooth muscle cells[J]. *Calcif Tissue Int*, 2011, 88(3):169-178.
- [10] Ciceri P, Elli F, Brenna I, *et al.* The calcimimetic calindol prevents high phosphate-induced vascular calcification by upregulating matrix GLA protein[J]. *Nephron Exp Nephrol*, 2012, 122(3/4):75-82.
- [11] Hénaut L, Boudot C, Massy ZA, *et al.* Calcimimetics increase CaSR expression and reduce mineralization in vascular smooth muscle cells: mechanisms of action[J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 101(2):256-265.
- [12] Cunningham J, Danese M, Olson K, *et al.* Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism[J]. *Kidney Int*, 2005, 68(4):1793-1800.
- [13] Block GA, Zaun D, Smits G, *et al.* Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients [J]. *Kidney Int*, 2010, 78(6):578-589.
- [14] Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, *et al.* Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(26):2482-2494.
- [15] Parfrey PS, Drueke TB, Block GA, *et al.* The effects of cinacalcet in older and younger patients on hemodialysis: the valuation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(5):791-799.
- [16] Palmer SC, Nistor I, Craig JC, *et al.* Cinacalcet in patients with chronic kidney disease: a cumulative meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *PLoS Med*, 2013, 10(4):e1001436.
- [17] Komaba H, Fukagawa M. Dialysis: effect of cinacalcet on survival : the saga continues[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2013, 9(8):435-436.
- [18] Floege J, Kubo Y, Floege A, *et al.* The effect of cinacalcet on calcific uremic arteriopathy events in patients receiving hemodialysis: the EVOLVE trial[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(5):800-807.
- [19] Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD, *et al.* High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients[J]. *Kidney Int*, 2014, 85(1):166-173.
- [20] Wetmore JB, Liu S, Krebill R, *et al.* Effects of cinacalcet and concurrent low-dose vitamin D on FGF23 levels in ESRD[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(1):110-116.
- [21] Koizumi M, Komaba H, Nakanishi S, *et al.* Cinacalcet treatment and serum FGF23 levels in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(2):784-790.
- [22] Moe SM, Chertow GM, Parfrey PS, *et al.* Cinacalcet, fibroblast growth factor-23, and cardiovascular disease in hemodialysis: the evaluation of cinacalcet HCl therapy to lower cardiovascular events (EVOLVE) trial[J]. *Circulation*, 2015, 132(1):27-39.
- [23] Faul C, Amaral AP, Oskouei B, *et al.* FGF23 induces left ventricular hypertrophy[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(11):4393-4408.
- [24] Komaba H, Fukagawa M. The role of FGF23 in CKD: with or without Klotho[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2012, 8(8):484-490.

(收稿日期:2016-09-16 修回日期:2017-01-04)

(编辑:陶婷婷)