

doi: 10.3969/j.issn.1674-1242.2025.06.019

帕立骨化醇与西那卡塞治疗门诊血液透析患者 SHPT 的观察性研究

黄振军, 梁思雅, 洪海明
(南安市医院药剂科, 福建泉州 362300)

【摘要】目的 比较帕立骨化醇、西那卡塞及其联合治疗在血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进症 (SHPT) 管理中的临床疗效。**方法** 将 120 例 SHPT 患者根据治疗方案分为三组: 帕立骨化醇组、西那卡塞组和联合治疗组, 每组 40 例。所有患者随访 12 个月, 记录基线及第 3、6、9、12 个月时的全段甲状旁腺激素 (iPTH)、血钙、血磷水平, 并跟踪心血管事件及住院情况。采用重复测量方差分析比较三组生化指标变化, 使用卡方检验及多因素 Logistic 回归分析比较心血管事件发生率及相关影响因素。**结果** 剔除随访不完整者后, 纳入最终分析的患者共 116 例 (联合治疗组 38 例、西那卡塞组 39 例、帕立骨化醇组 39 例)。西那卡塞组 iPTH 水平持续下降, 显著低于其他两组 ($P<0.05$); 联合治疗组 iPTH 波动较大, 帕立骨化醇组介于两者之间。西那卡塞组的血钙和血磷水平均显著低于联合治疗组 ($P<0.05$)。三组心血管事件发生率分别为 52.6%、41.0% 和 38.5%, 差异无统计学意义 ($P=0.412$)。Logistic 回归分析结果显示, iPTH 水平与心血管事件发生率呈弱相关 ($OR=1.002$, 95% $CI:1.000\sim1.004$, $P=0.045$)。**结论** 西那卡塞在控制 SHPT 患者 iPTH 方面效果更优, 且有助于维持较低的血钙、血磷水平; 帕立骨化醇适合用于长期维持治疗; 联合治疗策略仍需进一步优化, 以兼顾疗效与并发症风险的平衡。本研究为血液透析患者 SHPT 药物联用策略提供了科学参考依据。

【关键词】 继发性甲状旁腺功能亢进症; 血液透析; 帕立骨化醇; 西那卡塞; 联合治疗; 心血管事件

【中图分类号】 R582.1

【文献标志码】 A

文章编号: 1674-1242 (2025) 06-0965-09

Observational Study on the Treatment of SHPT in Outpatient Hemodialysis Patients with Paricalcitol and Cinacalcet

HUANG Zhenjun, LIANG Siya, HONG Haiming
(Department of Pharmacy, Nan'an Hospital, Quanzhou, Fujian 362300, China)

【Abstract】Objective To compare the clinical effects of paricalcitol, cinacalcet, and their combination therapy in managing secondary hyperparathyroidism (SHPT) in hemodialysis patients. **Methods** A total of 120 SHPT patients were divided into three groups based on their treatment regimen: the paricalcitol group, the cinacalcet group, and the combined therapy group, with 40 patients in each group. The patients were followed for 12 months, and the levels of intact parathyroid hormone (iPTH), serum calcium, and phosphorus were measured at baseline and at the 3rd, 6th, 9th, and 12th month. Cardiovascular events and hospitalization status were recorded. Repeated-measures analysis of variance (ANOVA) was used to compare the changes in biochemical indicators across the three groups, and the chi-square test and multivariate Logistic regression analysis were employed to compare the incidence of cardiovascular

收稿日期: 2025-05-31。

作者简介: 黄振军 (1983—), 男, 南安人, 本科学历, 主管药师, 研究方向内分泌疾病。邮箱: hangaj66@qq.com。

events and their related influencing factors. **Results** After excluding patients with incomplete follow-up, 116 patients were analyzed (38 in the combined therapy group, 39 in the cinacalcet group, and 39 in the paricalcitol group). The cinacalcet group showed a continuous decrease in iPTH, which was significantly lower than the other two groups ($P<0.05$). The combined group exhibited fluctuating iPTH levels, while the paricalcitol group showed intermediate results. Serum calcium and phosphorus levels in the cinacalcet group were significantly lower than those in the combined therapy group ($P<0.05$). The incidence of cardiovascular events in the three groups was 52.6%, 41.0%, and 38.5%, respectively, with no statistically significant differences ($P=0.412$). Logistic regression analysis indicated a weak correlation between iPTH levels and cardiovascular events (OR=1.002, 95% CI: 1.000-1.004, $P=0.045$). **Conclusion** Cinacalcet demonstrates superior efficacy in controlling iPTH levels in SHPT patients, and helps maintain lower serum calcium and phosphorus levels. Paricalcitol is suitable for long-term maintenance therapy. The combined therapy regimen needs further optimization to balance therapeutic effects and the risk of complications. This study provides a scientific reference for the SHPT drug combination strategy in hemodialysis patients.

【Key words】Secondary Hyperparathyroidism; Hemodialysis; Paricalcitol; Cinacalcet; Combined Therapy; Cardiovascular Events

0 引言

继发性甲状旁腺功能亢进症 (Secondary Hyperparathyroidism, SHPT) 是终末期肾脏病 (End-Stage Renal Disease, ESRD) 患者常见的钙磷代谢紊乱性并发症, 主要表现为甲状旁腺激素 (Parathyroid Hormone, PTH) 异常升高、钙磷代谢失衡^[1]。与维生素 D 活化不足、高磷血症、钙敏感受体 (Calcium Sensing Receptor, CaSR) 表达或功能下降等多种因素密切相关, 长期得不到有效控制的 SHPT 可导致肾性骨病、血管钙化, 增加心血管事件风险, 是 ESRD 患者死亡的重要危险因素^[2]。目前, SHPT 的药物治疗主要包括维生素 D 受体激动剂 (Vitamin D Receptor Agonist, VDRA) 和钙敏感受体激动剂 (Calcimimetics) 两大类。帕立骨化醇 (Paricalcitol) 作为第三代选择性 VDRA, 通过抑制甲状旁腺细胞增殖和 PTH 基因表达发挥作用, 可能导致血钙、血磷升高^[3]; 西那卡塞 (Cinacalcet) 作为钙敏感受体激动剂, 能够提高细胞对钙的敏感性, 降低 PTH 分泌, 同时也能降低血钙、血磷, 但可能引发低钙血症和胃肠不适^[4]。虽然帕立骨化醇和西那卡塞作为单药治疗已被证实可有效控制 SHPT, 但临床实践中仍有一部分患者单药控制效果不佳。理论上, 两药联合使用可协同作用, 改善 PTH 控制并平衡钙磷代谢。然而, 关于此类联合治疗在真实世界环境中的疗效与安全性仍缺乏系统性证据, 特别是针对

中国血液透析人群的数据较为有限。

近年来, 《KDIGO 2024 慢性肾脏病评估与管理指南》进一步强调 SHPT 治疗应根据患者个体特征, 动态评估 PTH、血钙和血磷水平, 制定精准化治疗策略^[5]; 同时, 2023 年《肾脏国际》(Kidney International) 发表的综述 “Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease” 指出, 联合使用 VDRA 与钙敏感受体激动剂在临床管理中已成为趋势, 需更多的真实世界研究予以验证^[6]。本研究拟通过前瞻性观察性设计, 比较帕立骨化醇、西那卡塞及其联合治疗在维持性血液透析 SHPT 患者中的疗效, 系统评估三种治疗方案对 PTH、钙、磷代谢的影响及其与心血管事件发生率的相关性, 以期 SHPT 的临床个体化管理提供实证依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为前瞻性观察研究, 于 2023 年 12 月至 2024 年 12 月在南安市医院血液净化中心进行。研究获得医院伦理委员会批准 (伦理批号: NASYY-LLSC2023-3), 所有入组患者均签署知情同意书。

1.1.1 入选标准

研究对象为在南安市医院血液净化中心接受规律血液透析治疗的终末期肾脏病患者, 具体入选标准如下: ①年龄 18~75 岁, 性别不限; ②规律血液透析治疗

≥ 3 个月, 血液透析频率为 3 次/周, 每次 4 h; ③诊断为继发性甲状旁腺功能亢进症 (SHPT), 定义为全段甲状旁腺激素 (Intact Parathyroid Hormone, iPTH) >300pg/mL; ④近 3 个月透析充分性指标 Kt/V>1.2; ⑤病情稳定, 能够坚持规律随访。

1.1.2 排除标准

①严重肝功能不全 (Child-Pugh 分级 C 级); ②近 3 个月内发生严重感染、外科手术或心血管事件; ③恶性肿瘤患者; ④已行甲状旁腺切除术者; ⑤妊娠期或哺乳期妇女; ⑥过敏体质或已知对研究药物过敏者; ⑦依从性差, 无法按时随访者; ⑧精神异常, 无法配合研究者。

1.1.3 分组与样本量

根据临床治疗方案不同, 将符合入选标准的患者分为三组。联合治疗组: 接受帕立骨化醇联合西那卡塞治疗。西那卡塞组: 仅接受西那卡塞治疗。帕立骨化醇组: 仅接受帕立骨化醇治疗。初始入组共 120 名患者, 每组 40 名。经过为期 12 个月的随访, 部分患者因死亡、转院或随访不完整而退出研究。对于缺失值占比小于 20% 的患者, 采用组内均值插补法处理缺失数据; 对于因死亡或转院导致后续数据全部缺失的患者, 则将其剔除最终分析。最终完成全部随访并纳入分析的样本为 116 例: 联合治疗组 38 例, 西那卡塞组 39 例, 帕立骨化醇组 39 例。

1.1.4 基线资料

三组患者基线资料如表 1 所示。三组患者在年龄、性别构成方面差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 1 三组患者基线资料
Tab.1 Baseline data of the three groups of patients

指标	联合治疗组 (n=38)	西那卡塞组 (n=39)	帕立骨化醇组 (n=39)
年龄 (岁)	54.3±12.7	53.8±13.2	56.1±13.5
性别 (男性)	60.5%	56.4%	53.8%

1.2 药物治疗方案

本研究建立了患者依从性与治疗反应的数据模型以支撑个体化治疗优化。根据机器学习算法分析患者用药规律, 推荐最佳治疗药物与剂量, 提高患者依从性。根据治疗方案实施过程中监测的有关指标 (如 iPTH 控制情况, 不良反应发生等), 分析

患者风险等级, 为治疗方案调整提供实时数据参考。

1.2.1 帕立骨化醇组

(1) 起始剂量: 每周静脉注射帕立骨化醇 10μg (分 2~3 次, 每次透析结束前 30 min 给药)。

(2) 调整原则: 根据 iPTH 水平每 4 周调整 1 次。

① iPTH>300pg/mL 且较前值未下降 30%: 增加至每周 15μg;

② iPTH>300pg/mL 且较前值下降 >30%: 维持原剂量;

③ iPTH 在 150~300pg/mL 范围内: 维持原剂量或减量至每周 5μg;

④ iPTH<150pg/mL: 暂停用药, 待 iPTH>150pg/mL 时以每周 5μg 重新开始。

(3) 最大剂量限制: 每周不超过 20μg。

(4) 安全限制: 若血钙 >2.55mmol/L, 暂停治疗至血钙 <2.55mmol/L。

1.2.2 西那卡塞组

(1) 起始剂量: 每日口服西那卡塞 30mg (晚餐时服用)。

(2) 调整原则: 根据 iPTH 和血钙水平每 2~4 周调整 1 次。

① iPTH>300pg/mL: 增加至每日 60mg;

② iPTH 在 150~300pg/mL 范围内: 维持原剂量;

③ iPTH<150pg/mL 或血钙 <2.1mmol/L: 减量至每日 15mg 或暂停治疗。

(3) 最大剂量限制: 每日不超过 90mg。

(4) 安全监测: 密切监测血钙水平, 若出现低钙血症症状, 及时补充口服钙剂和活性维生素 D。

1.2.3 联合治疗组

(1) 起始剂量:

①帕立骨化醇: 每周静脉注射 5μg (分 1~2 次给药);

②西那卡塞: 每日口服 30mg。

(2) 调整原则:

① iPTH>300pg/mL: 优先增加西那卡塞剂量至 60mg/日, 若仍控制不佳则增加帕立骨化醇剂量至每周 10μg;

② iPTH 在 150~300pg/mL 范围内: 维持原剂量;

③ iPTH<150pg/mL: 优先减少帕立骨化醇剂

量，必要时减少西那卡塞剂量。

(3) 血钙调控：

①若血钙 $>2.55\text{mmol/L}$ ：暂停帕立骨化醇，维持或增加西那卡塞剂量；

②若血钙 $<2.1\text{mmol/L}$ ：减少或暂停西那卡塞，维持或增加帕立骨化醇剂量。

(4) 血磷管理：若血磷 $>1.78\text{mmol/L}$ ，增加磷结合剂用量并加强饮食指导。

1.3 观察指标

1.3.1 生化指标

(1) iPTH：采用罗氏 cobas e602 全自动电化学发光仪测定，正常参考范围为 $15\sim65\text{pg/mL}$ 。考虑到 iPTH 数据分布的右偏特性，采用对数转换后进行统计分析，报告为 $\log(\text{PTH})$ 。在门诊血液透析患者中，根据 KDIGO 指南，iPTH 目标控制范围为 $150\sim300\text{pg/mL}$ 。记录基线及随后第 3、6、9、12 个月的 iPTH 水平。

(2) 血钙：采用 NM-BAPTA 法测定，单位为 mmol/L ，正常参考范围为 $2.10\sim2.55\text{mmol/L}$ 。记录基线及随后第 3、6、9、12 个月的血钙水平，评估治疗对钙代谢的影响及高钙血症风险。

(3) 血磷：采用磷钼酸紫外终点法测定，单位为 mmol/L ，正常参考范围为 $0.81\sim1.45\text{mmol/L}$ 。血液透析患者的血磷控制目标为 $1.13\sim1.78\text{mmol/L}$ 。记录基线及随后第 3、6、9、12 个月的血磷水平，评估各治疗方案对高磷血症的控制效果。

1.3.2 心血管事件

本方案预先与患者进行了良好沟通。研究人员在随访过程中引入了智能随访 App，要求患者在手机端安装特定的随访 App，并定时上传随访期间发生的心血管事件信息（仅登记相关信息，对患者个人医疗信息高度保密）。统计 12 个月随访期心血管事件发生情况，如急性心肌梗死、不稳定型心绞痛、心力衰竭加重、心律失常需住院治疗、脑卒中（缺血性或出血性）、周围血管疾病并发症等。

1.4 统计分析

数据分析采用 SPSS 26.0 统计软件，计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，计数资料以例数和百分比表示。基线资料比较采用单因素方差分析

和卡方检验；PTH、钙、磷等重复测量数据采用重复测量方差分析，PTH 数据进行对数转换；心血管事件比较采用卡方检验和多因素 Logistic 回归分析。双侧检验， $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组不同时点 iPTH 水平比较

研究结果表明，三组治疗方案对 iPTH 水平的控制效果存在显著差异。重复测量方差分析显示，时间效应、组间效应及交互效应均具有统计学意义（均 $P<0.01$ ）。西那卡塞组在治疗过程中 iPTH 水平持续下降，并在各随访时点均显著低于联合治疗组和帕立骨化醇组（ $P<0.05$ ）。而帕立骨化醇组的 iPTH 水平较西那卡塞组显著升高（ $P<0.05$ ），但与联合治疗组相比无统计学意义。联合治疗组 iPTH 水平在治疗期间呈现波动趋势，未表现出明显的下降趋势。各组不同时点 iPTH 水平比较见表 2、图 1。

表 2 各组不同时点 iPTH 水平比较 [$\log(\text{PTH})$, $\bar{x} \pm s$]
Tab.2 Comparison of iPTH levels at different time points among groups [$\log(\text{PTH})$, $\bar{x} \pm s$]

时间点	联合治疗组 ($n=38$)	西那卡塞组 ($n=39$)	帕立骨化醇组 ($n=39$)
基线	5.89 ± 0.77	5.78 ± 0.88	5.75 ± 0.99
3 个月	5.76 ± 0.82	$5.29 \pm 0.91^*$	$5.80 \pm 1.02^{\#}$
6 个月	5.92 ± 0.85	$5.15 \pm 0.87^*$	$5.62 \pm 0.95^{\#}$
9 个月	5.74 ± 0.90	$5.10 \pm 0.89^*$	$5.55 \pm 0.97^{\#}$
12 个月	5.88 ± 0.88	$5.03 \pm 0.92^*$	$5.60 \pm 0.99^{\#}$
$P_{\text{时间效应}}$	0.001		
$P_{\text{组间效应}}$	0.001		
$P_{\text{交互效应}}$	0.003		

注：与联合治疗组比较，* $P<0.05$ ；与西那卡塞组比较， $^{\#}P<0.05$ 。

2.2 各组不同时点血钙水平比较

血钙水平分析结果显示存在显著的时间效应（ $P=0.016$ ）和组间效应（ $P=0.005$ ），但交互效应无统计学意义（ $P=0.112$ ）。西那卡塞组在各随访时点的血钙水平均显著低于联合治疗组和帕立骨化醇组（ $P<0.05$ ）。帕立骨化醇组的血钙水平则显著高于西那卡塞组（ $P<0.05$ ），但与联合治疗组比较差异无统计学意义。总体而言，三组患者的血钙水平均在 12 个月的随访期内保持相对稳定。各组不同时点血钙水平比较见表 3、图 2。

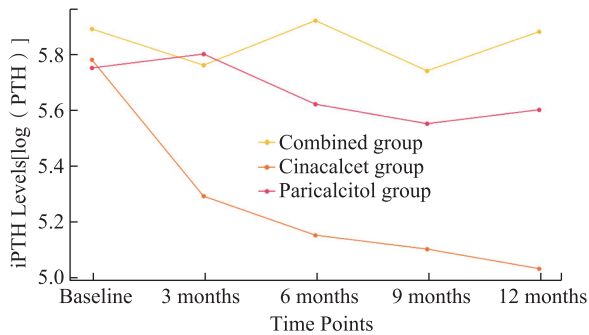


图 1 各组不同时点 iPTH 水平比较 [log(PTH)]
Fig.1 Comparison of iPTH levels at different time points among groups [log(PTH)]

表 3 各组不同时点血钙水平比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
Tab.3 Comparison of serum calcium levels at different time points among groups (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

时间点	联合治疗组 (n=38)	西那卡塞组 (n=39)	帕立骨化醇组 (n=39)
基线	2.43 ± 0.28	2.40 ± 0.23	2.36 ± 0.34
3 个月	2.47 ± 0.26	2.27 ± 0.24*	2.42 ± 0.29 [#]
6 个月	2.44 ± 0.27	2.21 ± 0.22*	2.37 ± 0.31 [#]
9 个月	2.46 ± 0.25	2.23 ± 0.23*	2.39 ± 0.30 [#]
12 个月	2.49 ± 0.29	2.24 ± 0.21*	2.40 ± 0.28 [#]
P 时间效应	0.016		
P 组间效应	0.005		
P 交互效应	0.112		

注：与联合治疗组比较，* $P < 0.05$ ；与西那卡塞组比较，[#] $P < 0.05$ 。

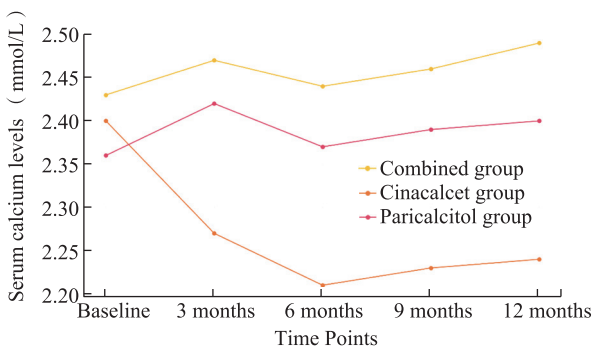


图 2 各组不同时点血钙水平比较 (mmol/L)
Fig.2 Comparison of serum calcium levels at different time points among groups (mmol/L)

2.3 各组不同时点血磷水平比较

血磷水平数据分析表明，时间效应和组间效应差异均具有统计学意义（分别为 $P = 0.034$ 、 $P = 0.048$ ），但交互效应差异不显著（ $P = 0.178$ ）。

西那卡塞组在各随访时点的血磷水平均显著低于联合治疗组（ $P < 0.05$ ），但与帕立骨化醇组比较无显著差异。帕立骨化醇组的血磷水平与联合治疗组相比差异也不显著。三组患者的血磷水平总体呈轻度下降趋势。各组不同时点血磷水平比较见表 4、图 3。

表 4 各组不同时点血磷水平比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
Tab.4 Comparison of serum phosphorus levels at different time points among groups (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

时间点	联合治疗组 (n=38)	西那卡塞组 (n=39)	帕立骨化醇组 (n=39)
基线	2.41 ± 0.60	2.36 ± 0.65	2.38 ± 0.66
3 个月	2.34 ± 0.58	2.01 ± 0.61*	2.20 ± 0.70
6 个月	2.36 ± 0.62	1.98 ± 0.59*	2.17 ± 0.68
9 个月	2.39 ± 0.57	2.03 ± 0.63*	2.24 ± 0.67
12 个月	2.33 ± 0.59	1.95 ± 0.60*	2.22 ± 0.71
P 时间效应	0.034		
P 组间效应	0.048		
P 交互效应	0.178		

注：与联合治疗组比较，* $P < 0.05$ 。

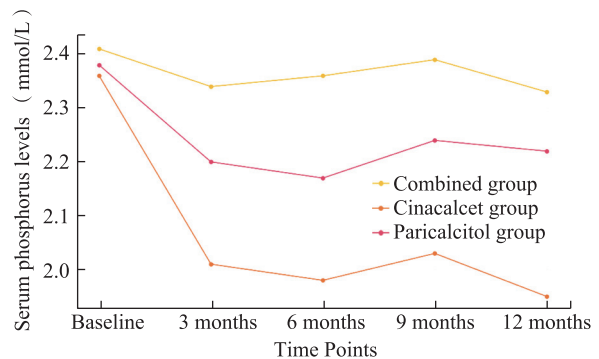


图 3 各组不同时点血磷水平比较 (mmol/L)
Fig.3 Comparison of serum phosphorus levels at different time points among groups (mmol/L)

2.4 心血管事件分析

三组患者在 12 个月随访期内的心血管事件发生率没有显著统计学差异（ $P = 0.412$ ）。三组心血管事件发生率见表 5。另外，Logistic 回归分析结果显示，PTH（OR = 1.002，95% CI: 1.000~1.004， $P = 0.045$ ）与心血管事件发生率呈弱相关。钙、磷、年龄、性别、治疗组： $P > 0.05$ ，无显著关联。

3 讨论

本研究通过为期 12 个月的前瞻性观察，对比了帕立骨化醇、西那卡塞及其联合治疗在维持性血

表 5 三组心血管事件发生率
Tab.5 Incidence of cardiovascular events of the three groups

分组	例数 (n)	构成比 (%)	χ^2 值	P 值
联合治疗组 (n=38)	20	52.6	1.775	0.412
西那卡塞组 (n=39)	16	41.0		
帕立骨化醇组 (n=39)	15	38.5		

液透析 SHPT 患者中的临床效果。研究结果为临床实践中 SHPT 的个体化治疗策略提供了重要参考。这些发现不仅丰富了我国 SHPT 患者的临床数据,也为临床医师制定个体化治疗方案提供了实证依据,对指导透析中心规范管理 SHPT 具有重要意义。

3.1 三种治疗方案对 iPTH 控制的差异

本研究发现西那卡塞组在 iPTH 控制方面效果最佳,治疗 12 个月后 iPTH 水平持续稳定下降,且显著低于其他两组。这与既往研究结果相一致,多项临床试验证实西那卡塞能够有效降低 SHPT 患者的 iPTH 水平^[7-9]。西那卡塞通过激活钙敏感受体,直接抑制甲状旁腺细胞中 PTH 的合成和分泌,作用机制明确,起效迅速^[10]。有研究表明,西那卡塞不仅可以降低 PTH 水平,还能减少甲状旁腺增生和体积^[11-12]。然而,本研究中联合治疗组的 iPTH 控制效果不如预期,表现出较大波动性,未能展现预想中的协同效应。考虑可能与以下因素有关:首先,联合治疗组中西那卡塞与帕立骨化醇的起始剂量均较单药组低,可能影响了治疗效果;其次,两药间可能存在一定的交互作用,影响各自的药效发挥;最后,临床实践中联合治疗组患者的给药时机和剂量调整较为复杂,依从性可能不及单药组。帕立骨化醇组的 iPTH 控制效果介于西那卡塞组和联合治疗组之间,表现出缓慢但相对稳定的下降趋势。这符合其作为选择性 VDRA 的药理特性,通过抑制甲状旁腺中 PTH 基因的转录和阻止甲状旁腺增生发挥作用,作用过程渐进但持久。本研究结果与《KDIGO 2017 CKD-MBD 临床实践指南更新》的治疗建议基本一致。该指南指出,应根据患者 PTH、血钙、血磷的动态变化情况,灵活调整维生素 D 类似物和钙敏感受体激动剂的应用方式和剂量,以实现治疗目标^[5]。此外,最新综述研究指出,联合治疗策略尽管具备理论优势,但在实际临床中

疗效不稳定,可能与药物之间的相互作用、剂量选择不当或患者治疗依从性差等因素密切相关^[6]。因此,未来在实施联合治疗方案时,应加强剂量优化研究,建立更明确的联合用药调整路径。同时,也应关注潜在的新型治疗方式,例如选择性 PTH 拮抗剂、靶向递送系统或长效药物等,以期提升治疗效果的稳定性,降低 PTH 波动并减少不良反应发生。

3.2 钙磷代谢的影响比较

本研究结果显示,西那卡塞组患者的血钙和血磷水平显著低于联合治疗组和帕立骨化醇组,且始终维持在较低水平。这一结果与西那卡塞的药理作用一致,其不仅能降低 PTH 水平,还能降低肠道钙吸收和骨钙溶解,从而降低血钙和血磷水平^[13]。西那卡塞对钙磷代谢的影响使其在高钙、高磷血症患者中具有独特优势。相比之下,帕立骨化醇组和联合治疗组的血钙和血磷水平较高,尤其是联合治疗组,虽未超出正常范围上限,但总体处于较高水平。帕立骨化醇 VDRA,促进肠道钙吸收,增加骨钙释放,可能导致血钙和血磷水平升高^[14-15]。我们预期联合治疗组由于西那卡塞的添加会对血钙和血磷有一定的降低作用,但研究结果未能证实这一点,这可能与联合治疗组中西那卡塞剂量较低有关。钙磷代谢失衡是 ESRD 患者心血管并发症的重要危险因素,尤其是钙磷乘积升高与血管钙化密切相关。因此,在 SHPT 治疗中,不仅要关注 PTH 的控制,还要关注钙磷代谢的平衡。西那卡塞在维持钙磷代谢平衡方面显示出明显优势,特别适合于高钙、高磷血症患者;而帕立骨化醇则更适合于低钙血症患者。联合治疗理论上可以取长补短,但需要精确的剂量配比和个体化调整。

3.3 心血管事件风险评估

本研究显示,三组患者在 12 个月随访期内的心血管事件发生率没有显著统计学差异($P=0.412$)。虽然联合治疗组的发生率(52.6%)略高于西那卡塞组(41.0%)和帕立骨化醇组(38.5%),但这一差异未达到统计学意义。多因素 Logistic 回归分析发现,iPTH 水平与心血管事件发生率呈弱相关($OR=1.002$, 95% CI:1.000~1.004, $P=0.045$),而治疗方案本身并非心血管事件的独立预测因子。

这一结果需要谨慎解读。首先,12个月的随访期可能过短,无法充分检测不同SHPT治疗方案对心血管风险的长期影响。SHPT相关的钙磷代谢紊乱对血管钙化和心脏结构功能的影响是一个缓慢进展的过程^[16-19],可能需要数年时间才能明显体现在临床事件上。其次,虽然我们发现iPTH水平与心血管事件存在统计学相关性($P=0.045$),但OR值为1.002的临床意义十分有限。这一弱相关性表明,iPTH每增加1个单位,心血管事件风险仅增加0.2%,这种增幅在临床实践中的实际影响可能微乎其微。本研究未观察到各治疗方案对心血管事件的明显保护作用,可能受以下因素影响:首先,随访时间较短,12个月可能不足以充分评估心血管事件风险;其次,样本量相对较小,统计效能有限;最后,我们未详细区分不同类型的心血管事件(如心肌梗死、心力衰竭、脑卒中等),而不同类型的心血管事件可能与SHPT的关联强度不同。基于这些发现,我们认为需要更长时间(至少3~5年)的随访研究来评估iPTH控制对心血管风险的真实影响。同时,未来研究应关注更精细的终点(如血管钙化进展、左心室肥厚等),这些中间指标可能比临床事件更敏感地反映SHPT治疗的长期获益。此外,较大样本的研究可能有助于捕捉较小的临床效应,特别是在评估OR值较小的风险因素时。

3.4 临床应用前景与建议

基于本研究结果,我们提出以下临床实践建议。在个体化治疗方面,对于需要快速控制iPTH的患者,西那卡塞是首选方案,特别适用于伴高钙、高磷血症的患者。帕立骨化醇适合长期维持治疗,尤其是对于iPTH轻中度升高且血钙偏低的患者。联合治疗需针对患者具体情况制定个体化剂量配比方案,并密切监测钙磷水平。在联合治疗优化建议方面,基于西那卡塞的起始治疗,可先使用西那卡塞控制iPTH至目标范围,再适当添加小剂量帕立骨化醇。另外,动态调整药物比例设置,可以根据iPTH、钙、磷三项指标综合评估,优化两药配比。同时,应增加监测频率,联合治疗患者可能需要更频繁的实验室检查以防不良反应。应加强长期监测与管理工作,定期评估心血管状况,特别是对于

iPTH控制不佳或波动较大的患者。关注钙磷乘积,尽可能维持在安全范围内。综合控制尿毒症并发症,包括贫血、营养不良等,以降低心血管风险。

本研究结果表明,在SHPT的治疗中,西那卡塞在降低iPTH和维持钙磷平衡方面具有显著优势;帕立骨化醇适合长期维持治疗;而联合治疗需要进一步优化以平衡疗效与钙磷代谢紊乱风险。iPTH水平与心血管事件风险存在弱相关性,强调了有效控制SHPT在降低ESRD患者心血管风险中的临床意义。

3.5 临床信息工程系统在SHPT管理中的应用潜力

为进一步提升SHPT治疗的个体化管理水平,建议引入临床信息工程系统。智能药物管理系统可以整合患者的实验室检查结果、用药史、不良反应记录等多维数据,通过算法自动推荐最适宜的药物剂量调整方案,并及时提醒临床医师关注潜在的药物相互作用或超出安全范围的生化指标变化^[20-21]。该系统还可以设置个体化的预警阈值,当患者的iPTH、血钙或血磷水平出现异常波动时,自动触发提醒机制,确保及时干预。建立完善的随访数据系统对于SHPT的长期管理至关重要。该系统可以自动收集并整理患者的定期检查数据,生成动态的治疗效果评估报告,帮助医师直观了解患者在不同治疗阶段的反应模式。通过纵向数据分析,系统能够识别出治疗反应的规律性特征,为后续的治疗决策提供数据支撑。同时,系统可以自动计算关键指标的变化趋势,如iPTH下降速率、钙磷乘积变化等,为评估治疗效果提供量化依据。更进一步地,对建立患者依从性与治疗反应的数据模型具有重要的临床价值。通过机器学习算法分析患者的用药依从性数据(如药物领取记录、血药浓度监测结果等)与治疗反应指标(iPTH控制情况、不良反应发生率等)之间的关联,可以构建预测模型来识别高风险患者群体。该模型还可以整合患者的基线特征(年龄、透析龄、基础疾病等)、治疗历史和生活方式等因素,为每位患者量身定制最优的治疗方案和随访频率。此外,临床决策支持系统的引入可以进一步标准化SHPT的治疗流程。系统可以根据最新的临床指南和本研究等实证研究结果,建立标准化的治疗

路径和剂量调整算法。当面临复杂的临床情况时,系统能够提供基于循证医学证据的治疗建议,减少医师间的治疗差异,提高整体治疗质量。通过整合这些临床信息工程系统,不仅可以提升 SHPT 患者的治疗效果和安全性,还能够积累大量的真实世界数据,为未来的临床研究和药物开发提供宝贵的数据资源。这种数字化、智能化的管理模式代表了慢性肾脏病并发症管理的发展方向,有望在改善患者预后的同时,提高医疗资源的利用效率。

3.6 研究局限性

本研究存在一些局限性:①非随机观察性设计可能引入选择偏倚,因为患者分配到不同治疗组是基于临床判断而非随机化;②单中心研究限制了结果的普适性,不同中心的治疗模式和患者特征可能存在差异;③12个月的随访期可能不足以全面评估各治疗方案对心血管等长期结局的影响;④缺失数据采用组内均值插补法可能影响结果的准确性。虽然本研究存在诸多局限性,但仍可为 SHPT 治疗策略的选择提供一定的临床参考价值。基于此,未来研究中应设计随机对照、多中心、大样本的长期随访研究,以提高结论的外推性和临床指导价值。

参考文献

- [1] 陈飞,李浪.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[J].*临床内科杂志*, 2024, 41(10): 715-717.
CHEN Fei, LI Lang. Effect of cinacalcet combined with alfacalcidol pulse therapy on the treatment of secondary hyperparathyroidism complicated with maintenance hemodialysis and its influence on parathyroid function, calcium and phosphorus metabolism disorder, and inflammation level[J]. *Journal of Clinical Internal Medicine*, 2024, 41(10): 715-717.
- [2] SNYDER S, HOLLENBEAK CS, KALANTAR-ZADEH K, *et al.* Cost-effectiveness and estimated health benefits of treating patients with vitamin D in pre-dialysis[J]. *Forum Health Econ Policy*, 2020, 23(1): 20190020.
- [3] 耿雪鑫.高通量血液透析联合帕立骨化醇冲击治疗继发性甲状旁腺功能亢进的效果[J].*延边大学医学学报*, 2024, 47(3): 255-257.
GENG Xuexin. Effect of high-flux hemodialysis combined with paricalcitol pulse therapy for secondary hyperparathyroidism[J]. *Journal of Medical Science Yanbian University*, 2024, 47(3): 255-257.
- [4] 黄华桑,王捷,杨忠民.西那卡塞对慢性肾衰血液透析致 SHPT 患者钙磷代谢及 PTH 水平的影响[J].*中外医学研究*, 2020, 18(6): 17-19.
HUANG Huasang, WANG Jie, YANG Zhongmin. Effect of cinacalcet on calcium-phosphorus metabolism and PTH level in patients with SHPT caused by chronic renal failure hemodialysis[J]. *Chinese and Foreign Medical Research*, 2020, 18(6): 17-19.
- [5] KDIGO. 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. *Kidney Int Suppl*, 2024, 14(1): S1-S150.
- [6] CUNNINGHAM J, LOCATELLI F, RODRÍGUEZ M. Secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: pathophysiology and management[J]. *Kidney Int*, 2023, 104(5): 765-778.
- [7] AL-HOMRANY M, SAEED M, ALI F, *et al.* The Effectiveness of alternate-day cinacalcet therapy for secondary hyperparathyroidism in noncompliant hemodialysis patients[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2022, 33(4): 503-508.
- [8] MORENO P, COLOMA A, TORREGROSA JV, *et al.* Long-term results of a randomized study comparing parathyroidectomy with cinacalcet for treating tertiary hyperparathyroidism[J]. *Clin Transplant*, 2020, 34(8): e13988.
- [9] SHEERAH AA, AL-AHMED RA, EL-DESOKY SM, *et al.* Cinacalcet for severe secondary hyperparathyroidism in children with end-stage kidney disease[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2021, 32(6): 1628-1636.
- [10] EDDINGTON H, CHINNADURAI R, ALDERSON H, *et al.* A randomised controlled trial to examine the effects of cinacalcet on bone and cardiovascular parameters in haemodialysis patients with advanced secondary hyperparathyroidism[J]. *BMC Nephrol*, 2021, 22(1): 106.
- [11] 罗婷,孙豫东.西那卡塞对难治性尿毒症继发性甲状旁腺功能亢进患者 PTH、血钙、血磷的影响[J].*现代医学与健康研究(电子版)*, 2020, 4(10): 18-19.
LUO Ting, SUN Yudong. Effect of cinacalcet on PTH, serum calcium, and serum phosphorus in patients with refractory uremic secondary hyperparathyroidism[J]. *Modern Medicine and Health Research (Electronic Edition)*, 2020, 4(10): 18-19.
- [12] 杨小辉,陈楚楚,陈亮.西那卡塞对慢性肾衰血液透析致继发性甲状旁腺功能亢进(SHPT)患者钙磷代谢及甲状旁腺激素(PTH)水平的影响[J].*世界最新医学信息文摘*, 2021, 21(97): 223-224.
YANG Xiaohui, CHEN Chuchu, CHEN Liang. Effect of cinacalcet on calcium-phosphorus metabolism and parathyroid hormone (PTH)

- levels in patients with secondary hyperparathyroidism (SHPT) caused by chronic renal failure hemodialysis[J]. **World Latest Medicine Information**, 2021, 21(97): 223-224.
- [13] 苏婷婷. 运动管理联合帕立骨化醇对 MHD 合并 SHPT 患者钙磷代谢和 FGF23/Klotho 轴的干预研究 [D]. 大连: 大连医科大学, 2022.
- SU Tingting. Intervention study of exercise management combined with paricalcitol on calcium-phosphorus metabolism and FGF23/Klotho axis in MHD patients with SHPT[D]. Dalian: Medical University, 2022.
- [14] 王立娟, 王军升, 尹忠诚. 帕立骨化醇辅助西那卡塞对维持性血液透析 SHPT 患者 FGF-23、血管钙化的影响 [J]. **中南医学科学杂志**, 2020, 48 (4) : 374-377.
- WANG Lijuan, WANG Junsheng, YIN Zhongcheng. Effect of paricalcitol-assisted cinacalcet on FGF-23 and vascular calcification in maintenance hemodialysis SHPT patients[J]. **Medical Science Journal of Central South China**, 2020, 48(4): 374-377.
- [15] 欧月秀, 李玲, 邢月珠, 等. 高通血液透析联合西那卡塞、骨化三醇注射液对维持性血液透析老年患者继发甲状旁腺功能亢进的疗效 [J]. **中国老年学杂志**, 2021, 41 (15) : 3219-3223.
- OU Yuexiu, LI Ling, XING Yuezhu, *et al.* Efficacy of high-performance hemodialysis combined with cinacalcet and calcitriol injection on secondary hyperparathyroidism in elderly patients with maintenance hemodialysis[J]. **Chinese Journal of Gerontology**, 2021, 41(15): 3219-3223.
- [16] LIU Y, ZHANG ZX, FU CS, *et al.* Association of aberrant mineral metabolic markers with fracture risk in chronic kidney disease: a comprehensive meta-analysis[J]. **BMC Nephrol**, 2025, 26(1): 68.
- [17] GENG X, SHI E, WANG S, *et al.* A comparative analysis of the efficacy and safety of paricalcitol versus other vitamin D receptor activators in patients undergoing hemodialysis: a systematic review and meta-analysis of 15 randomized controlled trials[J]. **PLoS One**, 2020, 15(5): e0233705.
- [18] ZHAO Z, YAN Q, LI D, *et al.* Relationship between serum iPTH and peritonitis episodes in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis[J]. **Front Endocrinol (Lausanne)**, 2023, 14: 1081543.
- [19] REIMER KC, NADAL J, MEISELBACH H, *et al.* Association of mineral and bone biomarkers with adverse cardiovascular outcomes and mortality in the German Chronic Kidney Disease (GCKD) cohort[J]. **Bone Res**, 2023, 11(1): 52.
- [20] 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 International Supplements**, 2017, 7(1): 1-59.
- [21] 吴行伟, 刘馨宇, 龙恩武, 等. 机器学习在临床药物治疗中的研究进展 [J]. **中国全科医学**, 2022, 25 (2) : 254-258.
- WU Xingwei, LIU Xinyu, LONG Enwu, *et al.* Research progress of machine learning in clinical drug therapy[J]. **Chinese General Practice**, 2022, 25(2): 254-258.