

# 拟钙剂治疗维持性血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进症的中国专家共识(2024版)

拟钙剂治疗MHD患者SHPT专家共识工作组

**【摘要】**继发性甲状旁腺功能亢进症(secondary hyperparathyroidism, SHPT)是慢性肾脏病-矿物质和骨异常(chronic kidney disease-mineral and bone disorder, CKD-MBD)的重要临床表现,严重影响维持性血液透析患者的预后。拟钙剂通过激活钙感受受体(calcium-sensing receptor, CaSR),可有效降低甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)水平,且不增加高钙血症和血管钙化风险。为规范和优化拟钙剂在SHPT治疗中的应用,本共识基于系统文献回顾,结合我国临床实践和专家经验,按照“循证为主,共识为辅,经验为鉴”的原则,制定了相关的推荐意见。通过名义组法,共达成了14条推荐意见,涵盖了拟钙剂在SHPT治疗中的用药时机、临床疗效、特殊人群应用、联合治疗以及临床应用的安全性。共识还详细阐述了拟钙剂的使用方法、监测指标及不良反应管理,为各级医疗机构医师使用拟钙剂提供科学指导,旨在提升治疗效果和改善患者预后。

**【关键词】**拟钙剂;维持性血液透析;继发性甲状旁腺功能亢进症;甲状旁腺激素

中图分类号: R459.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1671-4091.2024.10.001

**Consensus of Chinese experts on the treatment of secondary hyperparathyroidism in maintenance hemodialysis patients with calcimimetics(2024 edition)** Expert consensus working group on the treatment of secondary hyperparathyroidism in maintenance hemodialysis patients with calcimimetics

Zhongguancun Nephrology & Blood Purification Innovation Alliance

Corresponding author: ZUO Li, Email: ZuoLi@bjmu.edu.cn

**【Abstract】**Secondary hyperparathyroidism (SHPT) is a critical clinical manifestation of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD), significantly impacting the prognosis of maintenance hemodialysis patients. Calcimimetics activate the calcium-sensing receptor (CaSR), effectively reducing parathyroid hormone (PTH) levels without increasing the risks of hypercalcemia and vascular calcification. To standardize and optimize the use of calcimimetics in SHPT treatment, this consensus was developed through a systematic literature review, integrating with clinical practices and expert experiences in China, following the principles of ‘evidence-based first, consensus supplementary, experience as reference’. Utilizing the nominal group technique, 14 recommendations were established, covering the timing of drug administration, clinical efficacy, use in special populations, combination therapy, and clinical safety of calcimimetics in SHPT treatment. The consensus also provides detailed guidelines on the utilization, monitoring indicators, and management of adverse reactions of calcimimetics, providing scientific guidance for clinicians in various medical institutions to improve treatment outcomes and patient prognosis.

**【Key words】**Calcimimetics; Maintenance hemodialysis; Secondary hyperparathyroidism; Parathyroid hormone

## 1 概述

肾脏在调节血钙、血磷水平及多种激素,如甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)、活性维生素D(1, 25-二羟维生素D)和成纤维细胞生长因子23(fibroblast growth factor 23, FGF23)中发挥重要作用。在慢性肾脏病(chronic kidney

disease, CKD)的早期阶段,即可出现矿物质代谢紊乱。随着CKD的进展,肾脏功能逐渐恶化,机体无法有效调节活性维生素D、PTH和FGF23水平,导致血钙和血磷稳态失衡,进而影响骨骼、胃肠道和甲状旁腺功能,最终引发慢性肾脏病-矿物质和骨异常(chronic kidney disease-mineral bone dis-

作者单位:中关村肾病血液净化创新联盟

通讯作者:左力 100044 北京,北京大学人民医院肾内科 Email:ZuoLi@bjmu.edu.cn

order, CKD-MBD)。CKD-MBD是CKD患者最常见且最严重的并发症之一,临床上可出现以下一项或多项临床表现:①钙、磷、PTH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异常;③血管或其他软组织钙化<sup>[1]</sup>。其中继发性甲状旁腺功能亢进症(secondary hyperparathyroidism, SHPT)是CKD-MBD的重要临床表现之一。SHPT指CKD导致的血清PTH水平升高、甲状旁腺组织继发性增生甚至甲状旁腺腺瘤形成。SHPT可引起CKD患者皮肤、骨骼及心血管等多系统病变。若发展成重度SHPT,可能导致严重皮肤瘙痒、骨骼畸形及心血管钙化等,增加骨折、心血管事件及死亡风险<sup>[2-5]</sup>。因此,早期识别和科学管理SHPT对于提升患者生活质量、改善临床预后以及减轻家庭和社会医疗负担至关重要。

SHPT的发生和发展涉及多个病理机制,包括低钙血症、钙敏感受体(calcium-sensing receptor, CaSR)表达下调、高磷血症、维生素D生成减少、FGF23升高、PTH清除减少及PTH抵抗等。因此,目前SHPT的治疗强调多靶点干预,关键药物包括降磷药、维生素D受体激动剂(vitamin D receptor agonist, VDRA)和CaSR激动剂(即拟钙剂)等<sup>[1]</sup>。VDRA通过激活维生素D受体(vitamin D receptor, VDR),促进肾脏钙磷重吸收和肠道钙吸收,刺激FGF23产生、抑制PTH合成和甲状旁腺增生等。但VDRA治疗SHPT时易引起高钙血症和高磷血症,增加血管钙化风险。拟钙剂则通过模拟钙激活CaSR,抑制PTH分泌,不增加高钙、高磷血症和血管钙化风险,有助于实现CKD-MBD患者钙、磷、PTH的综合管理。

目前,拟钙剂在维持性血液透析SHPT患者中的应用已积累了丰富的循证证据。为了更好的帮助临床医生合理、规范地使用拟钙剂,相关领域专家基于现有循证证据,结合我国人群特点和临床实践,制定了本共识,聚焦拟钙剂在维持性血液透析SHPT患者中的应用。鉴于拟钙剂在腹膜透析患者中应用的相

关证据尚不充分,临床医生可结合其在腹膜透析患者中的代谢特点,参考本共识的推荐意见,以制定相应临床决策。

## 2 方法学

本共识基于PubMed、Embase、中国知网和万方等数据库,检索1990年1月—2024年5月发表的关于继发性甲状旁腺功能亢进的文献。中文关键词:血液透析、继发性甲状旁腺功能亢进、拟钙剂;英文关键词:hemodialysis、secondary hyperparathyroidism、SHPT、calcimimetics。通过综合分析检索到的证据,并结合我国临床诊疗的实际情况,参照改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease:Improving Global Outcomes, KDIGO)指南的证据分级标准(grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE分级)及推荐级别(表1、表2)<sup>[6]</sup>,最终形成了本共识的推荐意见。本共识已在国际实践指南注册与透明化平台(practice guideline registration for transparency, PREPARE)进行了注册,注册编号:PREPARE-2024CN698。

## 3 拟钙剂的作用机制及药代动力学特点

CaSR在维持体内钙稳态中起着重要作用,是治疗矿物质与骨代谢异常的重要靶点。CaSR可以与两类配体结合:①直接激动剂(1型配体),如钙离子和其他二价阳离子,能够直接激活CaSR;②正性变构调节剂(2型配体),其结合位点不同于1型配体,通过与CaSR结合可增强CaSR对钙离子的敏感性,从而抑制下游PTH分泌和甲状旁腺细胞增殖,还可下调钙的生理调定点。拟钙剂作为CaSR正性变构调节剂,除降低PTH水平外,还具有降低血磷及钙磷乘积的作用<sup>[7]</sup>。而VDRA(包括活性维生素D及其类似物)与甲状旁腺VDR结合,主要抑制PTH基因转录及PTH合成。基于拟钙剂与VDR的不同作用机制,必要时两者联用可以更有效的实现钙、磷及PTH等指标的综合达标。

表1 证据级别及定义

证据分级	证据质量	含义
A	高质量	确信真实效果接近预期效果
B	中等质量	对预期效果有中等把握:真实效果很可能接近预期效果,但也可能两者差别很大
C	低质量	对预期效果把握有限:真实效果可能与预期差异很大
D	极低质量	对预期效果非常不确定,往往与事实相去甚远

表2 推荐级别及定义

推荐级别	定义	
	适用患者群体	临床医生
1级(强推荐)	绝大部分患者适用该推荐意见,只有小部分患者不适用	绝大部分患者应该接受该推荐意见
2级(弱推荐)	多数患者适用该推荐意见,但仍有较多患者不适用	需结合患者病情给予个体化干预

目前,全球有4种拟钙剂获批上市(见表3)<sup>[7-10]</sup>,其中西那卡塞、依特卡肽和依伏卡塞已在我国获批。

#### 4 拟钙剂在维持性血液透析SHPT患者中的应用

##### 4.1 维持性血液透析SHPT患者PTH控制靶目标

**推荐意见1:建议血液透析患者的全段甲状旁腺激素(intact parathyroid hormone, iPTH)控制目标为150~300 pg/ml (1B)。**

完整的PTH是由84个氨基酸组成的多肽激素(1~84 PTH),是体内主要生物活性形式。1~84 PTH分泌入血后,主要被肝脏摄取,在肝脏被裂解为氨基端片段PTH(N-PTH)、中间段PTH及羧基端片段PTH(C-PTH)等。因此,PTH在血液循环中存在多种片段。不同检测方法得到的PTH测定结果并不一致。早期使用C-末端或N-末端检测PTH的技术准确性低,已被淘汰。第二代PTH检测技术采用2种免疫亲和抗体,分别识别PTH的C末端(39~84氨基酸)

和N末端(13~34氨基酸)靶抗原。该方法较第一代PTH检测方法更敏感和特异,称为iPTH方法,是目前临床常规使用的iPTH检测方法<sup>[11]</sup>。然而,iPTH检测方法不仅可检测到有生物活性的1~84 PTH,还可检测到长C-PTH,如7~84 PTH。7~84 PTH可能具有不同于1~84 PTH的生物学作用。正常人群中,非1~84 PTH约占iPTH的20%;而在血液透析患者中,该比例远超正常人群。尽管如此,目前肾脏病预后质量倡议(Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, KDOQI)和KDIGO指南推荐的PTH目标值均是基于iPTH。

目前,PTH最佳控制范围仍存在争议,各国指南对iPTH靶目标的推荐范围也有所不同,详见表4<sup>[1,12-15]</sup>。

尽管2017年KDIGO CKD-MBD临床实践指南(以下简称KDIGO指南)和2019年中国CKD-MBD诊治指南(以下简称中国CKD-MBD指南)建议血液透析患者

表3 已获批上市的拟钙剂

项目	西那卡塞	依特卡肽	依伏卡塞	Upacicalcet
全球首次上市时间	2004年	2016年	2018年	2021年
中国获批适应证	CKD维持性透析患者的SHPT	CKD接受血液透析的成人患者的SHPT	CKD的SHPT患者	尚未获批上市
作用位点	CaSR跨膜域	CaSR胞外域	CaSR跨膜域	CaSR胞外域
作用机制	CaSR的变构调节剂	CaSR的变构调节剂+直接激动剂	CaSR的变构调节剂	CaSR的变构调节剂
生物利用度 <sup>1)</sup>	5.1%~28.4%	NA	62.7%	NA
半衰期	30~40 h	3~4 d	20~22 h	>66 h
达峰时间 <sup>1)</sup>	2~6 h	NA	4 h	NA
代谢与清除	经肝脏代谢;80%经尿液排出,约15%经粪便排出	肾功能正常者:主要通过肾脏清除;血液透析患者主要通过血液透析清除	肝脏代谢	肾功能正常者:主要通过肾脏清除;血液透析患者主要通过血液透析清除
给药方式	口服	透析后静脉注射	口服	透析后静脉注射
单次剂量	25~100 mg	2.5~15.0 mg	1~8 mg	25~300 μg
给药频率	每日1次	每周3次	每日1次	每周3次
食物对药物代谢的影响	高脂饮食后给药C <sub>max</sub> 和AUC分别增加82%和68%;低脂饮食后给药C <sub>max</sub> 和AUC分别增加64%和50%	无	餐后给药C <sub>max</sub> 下降20%,对AUC没有显著影响	无
药物相互作用	CYP3A4抑制剂抑制西那卡塞代谢;西那卡塞抑制CYP2D6,增加相关药物浓度	不抑制或诱导CYP450酶	不抑制或诱导CYP450酶	不抑制或诱导CYP450酶

注:CKD:慢性肾脏病;SHPT:继发性甲状旁腺功能亢进症;CaSR:钙感受受体;NA:不适用;C<sub>max</sub>:药物峰浓度;AUC:药时曲线下面积;CYP450:细胞色素P450酶。<sup>1)</sup>:生物利用度和达峰时间仅适用于血管外途径给药的药物,静脉用药不适用。

表4 指南中建议的iPTH目标范围

指南	颁布组织	国家	发布时间(年)	iPTH靶目标(pg/ml)
西班牙CKD-MBD指南 <sup>[12]</sup>	SEN	西班牙	2023	正常上限2~5倍(150~300)
中国CKD-MBD指南 <sup>[13]</sup>	国家肾脏病临床研究中心	中国	2019	正常上限2~9倍
KDIGO指南 <sup>[14]</sup>	KDIGO	全球	2017	正常上限2~9倍
CKD-MBD临床实践指南	UKRA	英国	2015	正常上限2~9倍
临床实践指南:CKD-MBD的管理 <sup>[15]</sup>	JSDT	日本	2013	60~240
KDOQI指南 <sup>[1]</sup>	KDOQI	美国	2003	150~300

注:iPTH:全段甲状旁腺激素;CKD-MBD:慢性肾脏病-矿物质和骨异常;SEN:西班牙肾脏病学会;KDIGO:改善全球肾脏病预后组织;UKRA:英国肾脏病协会;JSDT:日本透析治疗学会;KDOQI:美国肾脏病预后质量倡议组织。

的 iPTH 水平维持在正常上限的 2~9 倍 (约 150~600 pg/ml), 但日本及西班牙指南均建议更严格的 iPTH 控制水平<sup>[12, 15]</sup>。透析预后与实践模式研究 (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study, DOPPS) 纳入全球 35 655 例血液透析患者, 校正年龄、性别、透析时间、并发症及钙、磷、血红蛋白、白蛋白等因素后显示: 与 iPTH 150~300 pg/ml 的患者相比, iPTH 301~450 pg/ml 和 >600 pg/ml 的患者全因死亡风险分别为 1.09 (95% CI: 1.10~1.18) 和 1.23 (95% CI: 1.12~1.34)<sup>[16]</sup>。1 项基于真实世界数据的模拟观察性研究共纳入 1152 例患者, 结果显示: 与高 iPTH 靶目标组 (300~600 pg/ml) 相比, 低 iPTH 靶目标组 (150~300 pg/ml) 患者全因死亡风险为 0.71 (95% CI: 0.52~0.93), 首次因心血管疾病住院风险为 0.78 (95% CI: 0.63~0.98), 复合终点发生风险为 0.74 (95% CI: 0.61~0.89), 且低 iPTH 靶目标组 2 年无事件生存率更高<sup>[17]</sup>。这些研究提示将 iPTH 控制在 150~300 pg/ml 可能进一步降低血液透析患者全因死亡及心血管事件发生风险。日本透析患者生存率高于其他国家和地区的一个重要原因是其更严格的 PTH 控制<sup>[18]</sup>。此外, 相对宽泛的 PTH 控制范围会增加钙、磷控制的难度<sup>[19]</sup>, 并增加骨病<sup>[20]</sup>及甲状旁腺增生的风险, 从而影响 SHPT 治疗效果。因此, 临床实践中应尽量将 SHPT 患者的 iPTH 控制在正常值上限的 2~5 倍 (约 150~300 pg/ml)。如果连续 2 次检测结果显示 iPTH 均超出目标范围, 建议启动相应治疗。

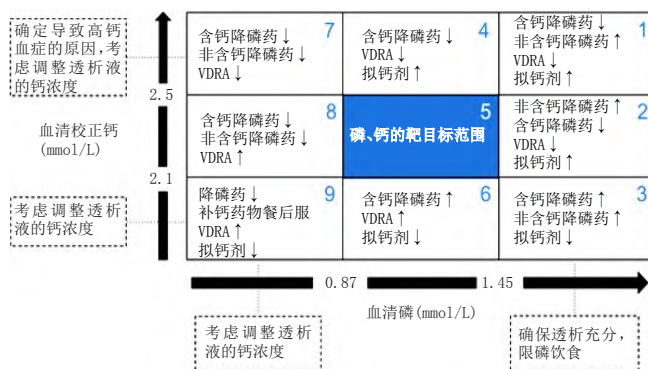
维持合适的 25-羟维生素 D [25(OH)D] 水平、降低高血磷、维持正常血钙是预防 SHPT 的基础。根据我国 CKD-MBD 指南, 建议血液透析 SHPT 患者的血清校正钙和血磷控制的目标分别为 2.1~2.5 mmol/L 和 0.87~1.45 mmol/L。对于合并高磷血症的 SHPT 患者, 可通过限制饮食磷摄入、充分透析及使用降磷药物来降低血磷水平。对于需要降 PTH 治疗的维持性血液透析患者, KDIGO 和我国的 CKD-MBD 指南均建议使用拟钙剂、活性维生素 D 及其类似物, 或联合使用拟钙剂和活性维生素 D 及其类似物。具体的降 PTH 药物治疗方案应综合考虑钙、磷和 PTH 水平, 详见图 1。

#### 4.2 拟钙剂用于维持性血液透析 SHPT 患者的获益

##### 4.2.1 拟钙剂对血液透析 SHPT 患者血清 PTH 的影响

**推荐意见 2: 拟钙剂可作为血液透析患者 SHPT 治疗的一线药物之一 (1B)。**

##### 4.2.1.1 西那卡塞 Block GA 等<sup>[21]</sup> 的 2 项随机对



注: 含钙降磷药: 碳酸钙、醋酸钙等; 非含钙降磷药: 非含钙磷结合剂如司维拉姆、碳酸镧等和磷吸收抑制剂如替那帕诺等; VDRA: 活性维生素 D 及其类似物如骨化三醇、阿法骨化醇和帕立骨化醇等。建议血清校正钙靶目标: 2.1~2.5 mmol/L; 血磷靶目标: 0.87~1.45 mmol/L。↑: 上调该药物剂量; ↓: 下调该药物剂量。

图 1 基于钙、磷水平的药物选择九宫格图

照研究 (randomized controlled trial, RCT) 纳入 741 例 iPTH > 300 pg/ml 的成人血液透析患者, 接受为期 26 w 西那卡塞或安慰剂治疗。结果显示西那卡塞组 43% 的患者 iPTH 降至 ≤ 250 pg/ml, 显著高于安慰剂组的 5% ( $P < 0.001$ ); 此外, 西那卡塞组 iPTH 降幅显著优于安慰剂组 (-43% 比 9%,  $P < 0.001$ )。

Lindberg JS 等<sup>[22]</sup> 进行的 RCT 研究也提供了支持性证据。该研究中 395 例透析患者接受了 26 w 西那卡塞治疗。结果表明西那卡塞组患者 iPTH 较基线下降 ≥ 30% 的比例显著高于安慰剂组 (65% 比 13%,  $P < 0.001$ )。

梅长林等<sup>[23]</sup> 在我国患者中进行的 RCT 研究纳入 238 例 iPTH ≥ 300 pg/ml 的成人血液透析患者, 结果显示经过 14 w 西那卡塞或安慰剂治疗后, 西那卡塞组 25.4% 的患者 iPTH ≤ 250 pg/ml, 安慰剂组仅为 3.5% ( $P < 0.001$ )。

4.2.1.2 依特卡肽 Block GA 等<sup>[24]</sup> 的 2 项 RCT 研究纳入 1023 例 iPTH > 400 pg/ml 成人血液透析患者, 疗效评估期为 20~27 w。结果显示依特卡肽组 74.0%~75.3% 的患者 iPTH 较基线下降 ≥ 30%, 显著高于安慰剂组的 8.2%~9.6% ( $P < 0.001$ ); 此外, 依特卡肽组 iPTH ≤ 300 pg/ml 的患者比例分别为 49.6% 和 53.3%, 而安慰剂组仅为 5.1% 和 4.6% (均  $P < 0.001$ )。依特卡肽组 iPTH 较基线下降幅度为 54.8%~57.0%。亚洲人群亚组分析显示: 第 85d, 依特卡肽组 iPTH 较基线下降 > 30% 患者比例达到 76.9%<sup>[25]</sup>。

进一步的比较研究<sup>[26]</sup> 表明依特卡肽在降低 iPTH 方面较西那卡塞更具优势。在 683 例 iPTH > 500 pg/ml 的血液透析患者中, 经过 26 w 治疗, 依特卡肽组中

iPTH较基线下降 $\geq 30\%$ 的患者比例为68.2%，显著高于西那卡塞组的57.7% (优效性 $P=0.004$ )。此外，依特卡肽组iPTH下降 $\geq 50\%$ 的患者比例为52.4%，显著高于西那卡塞组的40.2% ( $P=0.001$ )。

4.2.1.3 依伏卡塞 1项日本的RCT研究<sup>[27]</sup>纳入639例iPTH $>240$  pg/ml的血液透析患者。治疗30w后，依伏卡塞组和西那卡塞组分别有72.7%和76.7%的患者iPTH达到60~240 pg/ml目标水平(组间差异 $=-4.0\%$ ，95% CI:  $-11.4\% \sim 3.5\%$ ，非劣效性 $P=0.002$ )，依伏卡塞组和西那卡塞组iPTH较基线降幅 $\geq 30\%$ 的患者比例分别为82.2%和88.3%。

亚洲1项多中心(包括我国)RCT研究<sup>[28]</sup>纳入403例iPTH $>300$  pg/ml的血液透析患者。治疗52w后，依伏卡塞组和西那卡塞组平均iPTH分别下降了34.7%和30.2% (组间差异 $=-4.4\%$ ，95% CI:  $-13.1\% \sim 4.3\%$ ，低于预设的15%非劣效性边际)。

4.2.1.4 Upacicalcet 在日本进行的1项RCT研究<sup>[29]</sup>纳入153例iPTH $>240$  pg/ml的血液透析患者。经过22~24w治疗，Upacicalcet组67%的患者iPTH达到目标水平(60~240 pg/ml)，而安慰剂组仅为8% (组间差异 $=59\%$ ，95% CI:  $48\% \sim 71\%$ ， $P<0.001$ )。此外，Upacicalcet组中iPTH较基线下降 $\geq 30\%$ 的患者比例显著高于安慰剂组(81%比8%， $P<0.001$ )。

进一步的证据来自1项网状Meta分析<sup>[30]</sup>，比较了西那卡塞、依特卡肽和依伏卡塞在降低PTH方面的疗效。结果显示依特卡肽在实现iPTH达标方面的概率最高，其效力是西那卡塞的2.78倍(95% CI: 1.19~6.67)，依伏卡塞的4.93倍(95% CI: 1.33~18.2)。这可能归因于依特卡肽作为静脉制剂具有较高的生物利用度、更稳定的血药浓度以及更优的患者依从性。

4.2.2 拟钙剂对血液透析SHPT患者钙、磷代谢的影响

**推荐意见3: 推荐拟钙剂作为血液透析SHPT伴高钙血症患者降PTH的首选用药(1B); 血钙正常患者应依据PTH及血磷水平综合考虑是否使用拟钙剂(2B); 低钙血症患者不建议拟钙剂治疗, 应在血钙纠正后再考虑使用(2B)。**

KDIGO指南<sup>[14]</sup>建议: 对于需要降PTH治疗的透析患者，活性维生素D及其类似物、拟钙剂或两者联合治疗均为可行选择。具体药物选择需综合考量患者血钙、血磷水平及CKD-MBD其他表现。虽然活性维生素D及其类似物可有效降低PTH，但其使用往往伴随高钙血症和高磷血症风险<sup>[31, 32]</sup>。相比之下，拟钙剂不仅能够有效降低PTH，还具有降低血钙、血磷及

钙磷乘积的优势<sup>[23, 24]</sup>。1项Meta分析<sup>[33]</sup>显示拟钙剂治疗可显著降低血钙 ( $P<0.0001$ ) 和血磷 ( $P<0.0001$ )。

KDIGO指南等<sup>[12, 15]</sup>进一步建议, 对于合并高钙血症的患者, 降低PTH的首选药物为拟钙剂。对于既往使用活性维生素D及其类似物的患者, 应考虑下调剂量或暂停使用, 并改用拟钙剂或增加拟钙剂剂量。对于血钙正常的患者, 是否使用拟钙剂应综合考量PTH及血磷水平。对于低钙血症患者, 拟钙剂不宜作为首选, 应在血钙纠正后再考虑使用, 或与活性维生素D及其类似物联合使用以降低低钙血症风险。

综上所述, 拟钙剂在SHPT治疗中不仅具有显著的降PTH效果, 还在调节钙磷代谢方面表现出明显优势。根据患者病情, 合理选择和使用拟钙剂能够有效改善SHPT和相关代谢异常, 提高患者的临床预后。

4.2.3 拟钙剂对血液透析SHPT患者心血管系统的影响

**推荐意见4: 无低钙血症等拟钙剂禁忌证的血液透析SHPT患者, 可以使用拟钙剂以获得潜在心血管获益(2B)。**

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是血液透析患者的主要死亡原因, 其死亡率是普通人群的10~30倍<sup>[34]</sup>。血液透析患者CVD高发的原因复杂多样, 其中FGF23的升高被认为是一个独立的心血管危险因素<sup>[35]</sup>。研究表明血清FGF23水平升高与透析患者左心室肥厚进展<sup>[36-38]</sup>和死亡风险增加密切相关<sup>[37]</sup>。EVOLVE研究显示SHPT患者FGF23水平下降 $\geq 30\%$ 可使主要复合终点事件(包括死亡、心肌梗死、导致住院的不稳定型心绞痛、心力衰竭或周围血管事件)风险降低18%; 心血管死亡风险降低34%; 猝死风险降低43%; 心力衰竭风险降低31%<sup>[39]</sup>。

多种拟钙剂如西那卡塞、依特卡肽、依伏卡塞和Upacicalcet均显示出降低SHPT患者FGF23水平<sup>[24, 26, 27, 29]</sup>。1项全球多中心III期研究表明<sup>[40]</sup>依特卡肽治疗26w后FGF23降幅显著优于西那卡塞(68%比41%， $P<0.001$ )。拟钙剂通过降低FGF23、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)等机制<sup>[41]</sup>，延缓血液透析患者左心室肥厚的进展，并改善左心房功能。EtECAR-HD研究<sup>[42, 43]</sup>纳入62例SHPT血液透析患者，随机分配接受依特卡肽和阿法骨化醇治疗。结果显示12m后依特卡肽组患者左心室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)较基线略有逆转，而阿法骨化醇组LVMI显著进展，2组LVMI变化具有

显著差异( $P=0.022$ )。此外,依特卡肽还能延缓患者左心房容积指数的进展(组间差异 $=5.8\text{ ml/m}^2$ ,  $95\% CI:0.36\sim11$ ,  $P=0.037$ )。

透析患者血管钙化是另一个重要的心血管危险因素,细胞外钙和磷水平增加是其关键因素<sup>[44,45]</sup>。拟钙剂通过协同降低血钙和血磷水平,减轻体内钙负荷,从而延缓血管钙化进展。ADVANCE研究<sup>[46]</sup>入组360例*iPTH* $>300\text{ pg/ml}$ 且冠状动脉钙化(coronary artery calcium, CAC)评分 $\geq 30$ 的血液透析患者。根据基线CAC评分(30~399, 400~999,  $\geq 1000$ )分层后,患者被随机分为西那卡塞组(西那卡塞+低剂量活性维生素D及其类似物)和单用维生素D组(活性维生素D及其类似物)。随访52w时,尽管西那卡塞组和单用维生素D组中位Agatston评分进展无显著差异(24%比30%,  $P=0.073$ ),但体积评分在单用维生素D组进展更快(30%比22%,  $P=0.009$ )。亚组分析显示基线CAC $\geq 1000$ 的患者中,52w CAC评分进展 $>15\%$ 患者比例在西那卡塞组为37%,而维生素D组为58%。此外,西那卡塞联合低剂量维生素D治疗较单用维生素D治疗还可抑制二尖瓣和主动脉瓣钙化进展[Agatston评分分别降低34.8%( $P=0.053$ )和44.7%( $P=0.014$ )]。

胎球蛋白A(fetuin-A)是一种具有多种功能的蛋白质,其通过与钙、磷酸盐结合形成纳米级的可溶性钙蛋白颗粒(calciprotein particles, CPP)抑制钙化。初级CPP形成次级CPP所需时间被称为T50,即血管钙化倾向。T50值越低,血管钙化倾向越强,越有可能发生血管钙化。T50值在CKD患者中与CAC严重程度及其进展相关<sup>[47,48]</sup>。研究显示:与马沙骨化醇相比,依特卡肽更有效提高T50值,降低钙化倾向<sup>[49]</sup>。1项历史队列研究<sup>[50]</sup>在倾向性评分匹配后,纳入36例CAC评分 $\geq 100$ 的血液透析SHPT患者。随访1a后,依特卡肽治疗组CAC评分较基线增加4%,而非拟钙剂治疗组CAC评分增加18%( $P=0.0284$ )。

EVOLVE研究<sup>[51]</sup>纳入3883例血液透析SHPT患者,中位随访达21.2m。主要终点为复合终点事件(全因死亡、心肌梗死、导致住院的不稳定型心绞痛、心力衰竭和外周血管事件等)。尽管基于意向性治疗(intention-to-treat, ITT)人群的分析显示西那卡塞相较于标准治疗在改善主要终点上未显示出显著优势( $HR=0.93$ ,  $P=0.112$ ),然而在校正基线特征后,西那卡塞治疗可显著降低12%的主要复合终点事件风险( $P=0.008$ )以及14%的死亡风险( $P=0.006$ )。尤其在65岁以上患者中,西那卡塞治疗可

显著降低26%主要复合终点事件发生风险( $P\leq 0.001$ ),并将全因死亡率下降27%( $P\leq 0.001$ )<sup>[52]</sup>。进一步支持西那卡塞在心血管保护方面的潜在益处,瑞典1项针对CKD患者的大型真实世界研究显示:经过37m的随访,接受西那卡塞治疗的患者心血管事件发生风险更低( $OR=0.67$ ,  $95\% CI:0.48\sim0.93$ )<sup>[53]</sup>。多项Meta分析一致表明西那卡塞治疗可降低SHPT患者的全因死亡及心血管死亡风险<sup>[54-56]</sup>。

#### 4.2.4 拟钙剂对血液透析SHPT患者骨代谢的影响

**推荐意见5:无低钙血症等拟钙剂禁忌证的血液透析SHPT患者,使用拟钙剂可以改善骨代谢、提高骨密度及降低骨折风险(2B)。**

高水平PTH作用于骨骼,可使SHPT患者发生骨代谢改变,表现为骨代谢指标异常、骨痛、骨骼畸形等,并增加骨折风险<sup>[2]</sup>。拟钙剂通过降低SHPT患者的骨转换标志物水平、改善骨代谢,进而降低骨折发生风险。

BONAFIDE研究显示西那卡塞能显著降低血PTH、I型胶原N-端前肽和骨钙素等骨代谢指标,改善肾性骨病患者的骨转运状态,并提高SHPT患者的骨密度<sup>[57]</sup>。基于4项RCT研究的汇总数据显示<sup>[55]</sup>在*iPTH* $>300\text{ pg/ml}$ 且血清校正钙 $>2.10\text{ mmol/L}$ ( $8.4\text{ mg/dl}$ )的患者中,西那卡塞可使骨折发生风险下降54%( $RR=0.46$ ,  $95\% CI:0.22\sim0.95$ )。EVOLVE研究<sup>[58]</sup>在校正了基线特征和多次骨折后,西那卡塞组的临床骨折相对风险为0.83( $95\% CI:0.72\sim0.98$ ),显著低于安慰剂组。上述研究结果均提示西那卡塞在改善骨代谢和降低骨折风险方面的显著疗效。

依特卡肽在改善骨代谢方面同样表现出显著疗效。研究表明依特卡肽治疗26w可降低骨特异性碱性磷酸酶(bone-specific alkaline phosphatase, BALP)23%~32%,以及I型胶原交联c-端肽(C-telopeptide of crosslinked collagen type I, CTX-I)39%~50%<sup>[24]</sup>。在降低BALP和CTX-I的疗效上,依特卡肽优于西那卡塞( $P<0.0001$ )<sup>[26]</sup>。此外,1项单臂、开放标签前瞻性研究纳入13例伴严重SHPT[*iPTH* $>$ 正常上限9倍( $721\text{ pg/ml}$ )]的血液透析患者,结果显示依特卡肽治疗36w后,患者腰椎、股骨颈及髌关节骨密度均增加,其中腰椎增加 $3\%\pm 1\%$ ( $P=0.04$ ),股骨颈增加 $7\%\pm 2\%$ ( $P=0.002$ ),髌关节增加 $3\%\pm 1\%$ ( $P=0.04$ )。对其中5例患者行骨活检,结果显示松质骨形成率显著下降[均数差( $-25\pm 4$ ) $\mu\text{m}^3/(\mu\text{m}^2\cdot\text{年})$ ,  $P<0.01$ ]<sup>[59]</sup>。另1项前瞻性研究纳入*iPTH* $>600\text{ pg/ml}$ 血液透析患者,随访12m后,发现依特卡肽组骨折发生率为2.8%,而非拟钙剂组

骨折发生率高达8.3%<sup>[60]</sup>。上述研究结果表明依特卡肽在降低骨转换标志物、增加骨密度和降低骨折风险方面具有显著疗效。

#### 4.2.5 拟钙剂对血液透析SHPT患者甲状旁腺增生的影响

**推荐意见6: 存在甲状旁腺增生的血液透析SHPT患者,在无低钙血症等拟钙剂禁忌证时,降PTH药物治疗优选拟钙剂,或拟钙剂与活性维生素D及其类似物联合使用(2B)。**

长期代偿性分泌过多PTH会导致甲状旁腺结构的改变,随着时间推移,腺体对药物调节PTH生成的敏感性逐渐降低,药物治疗反应也随之减弱。研究表明甲状旁腺增生的SHPT患者易对活性维生素D及其类似物的治疗存在抵抗<sup>[61,62]</sup>。尽管部分甲状旁腺增生患者通过骨化三醇冲击治疗可以降低PTH水平,但持续冲击治疗会显著增加高钙血症风险<sup>[63]</sup>。

拟钙剂在缩小SHPT患者增生的甲状旁腺体积方面展现了显著疗效<sup>[64-66]</sup>,因此形象地被称为“药物性甲状旁腺切除”。Yamada S<sup>[67]</sup>等研究显示西那卡塞在各基线PTH水平组中均显著降低PTH水平( $P < 0.05$ ),并且经过2 a的治疗,甲状旁腺体积缩小约30%。进一步研究表明:在接受24~30 m西那卡塞治疗的患者中,基线甲状旁腺体积 $< 500 \text{ mm}^3$ 者甲状旁腺体积平均缩小68%;而基线甲状旁腺体积 $\geq 500 \text{ mm}^3$ 者甲状旁腺体积平均缩小54%<sup>[68]</sup>。加拿大1项大规模随访研究<sup>[69]</sup>进一步验证了拟钙剂的临床应用效果。该研究观察了2001—2010年12 795例透析患者(血液透析患者占82%)的甲状旁腺切除率。在拟钙剂广泛应用并纳入医保后,甲状旁腺切除术(parathyroidectomy, PTX)的发生率从11.4/人年下降至3.6/人年。此外,Meta分析<sup>[70]</sup>结果显示西那卡塞可使透析患者PTX风险下降51% ( $RR=0.49$ , 95%  $CI: 0.40 \sim 0.59$ )。这些研究共同验证了拟钙剂在缩小甲状旁腺体积以及降低甲状旁腺切除术发生率方面的显著效果。

尽管拟钙剂在降低甲状旁腺增生SHPT患者PTH水平和缩小甲状旁腺体积方面表现出显著疗效,但研究表明对于基线iPTH $\geq 800 \text{ pg/ml}$ 的患者,其PTH水平达标所需的治疗时间显著长于基线iPTH $< 800 \text{ pg/ml}$ 的患者。此外,对于基线iPTH $> 1500 \text{ pg/ml}$ 的患者,实现治疗目标的难度显著增加<sup>[71]</sup>。因此,SHPT的管理应强调早发现和早干预。对于药物治疗无效的难治性SHPT患者,在符合手术指征时,应尽早行甲状旁腺切除术<sup>[72,73]</sup>。

#### 4.3 拟钙剂在维持性血液透析SHPT特殊人群中的应用

**推荐意见7: 中、重度慢性肝损伤的患者,应根据不同拟钙剂代谢特点谨慎使用(2C);在老年患者中,无需调整拟钙剂剂量,但需特别关注低钙血症的风险(2B);对于我国儿童患者,尚缺乏拟钙剂使用的充分证据,建议儿童患者在充分评估潜在风险和获益后谨慎决定是否使用拟钙剂(2B);妊娠和哺乳期患者不推荐使用拟钙剂(未分级)。**

##### 4.3.1 肝功能受损患者

1项开放标签研究<sup>[74]</sup>纳入24例受试者,其中肝功能正常者6例和慢性肝病者18例,根据肝功能情况进一步分为肝功能正常及轻度(Child-Pugh A级)、中度(Child-Pugh B级)、重度(Child-Pugh C级)肝损伤组。各组分别单次使用西那卡塞50 mg。结果显示轻度肝损伤组的药物峰浓度及半衰期与肝功能正常组相当;而中度和重度肝损伤组的药物峰浓度与肝功能正常组相当,但半衰期分别是肝功能正常组的1.3倍和1.7倍。基于此,在慢性肝损伤患者中使用西那卡塞时,应考虑药物代谢延缓的可能性并进行相应调整。对于急性肝损伤患者,因缺乏充分的循证证据,目前不推荐使用西那卡塞。相较之下,依特卡肽的体内药物浓度及半衰期不受肝功能状态的影响<sup>[75]</sup>,提示其在肝功能受损患者中具有更为稳定的药代动力学特性。

##### 4.3.2 老年患者

研究表明西那卡塞在65岁以上患者与65岁以下患者中的总体安全性和有效性无显著差异。然而,65岁以上患者的不良反应,特别是QT间期延长,显著更高。因此,在65岁以上患者中使用西那卡塞时,应加强不良反应监测,以便及时调整剂量或停药,确保患者安全。

依特卡肽在65岁以上患者与65岁以下患者中的安全性和有效性也无显著差异。提示在老年患者中使用依特卡肽时,无需基于年龄进行剂量调整,但仍需保持对患者整体状态的密切监测。

##### 4.3.3 儿童患者

研究证实西那卡塞可有效降低儿童患者PTH水平<sup>[76-79]</sup>。在欧洲,西那卡塞已被批准用于标准治疗无法有效控制的3岁以上儿童血液透析SHPT患者。然而,在1项针对儿童患者的RCT研究中,1例接受西那卡塞治疗的患儿发生了死亡事件,导致研究被终止<sup>[79]</sup>。欧洲儿科肾脏病学会和欧洲肾脏协会-欧洲透析和移植协会(European Renal Association-European Dialysis and Transplant Associa-

tion, ERA-EDTA) 的CKD-MBD工作组指出:西那卡塞在儿童患者中的应用证据相对有限,因此临床医生应在充分评估潜在风险与获益后谨慎决策。类似地,西那卡塞在我国儿童透析患者中应用同样缺乏循证支持。

另1项针对血液透析SHPT患儿的I期研究<sup>[80]</sup>中,纳入了11例患者接受依特卡肽治疗。单次给药4h后,iPTH水平较基线下降33.4%~64.2%。主要不良反应包括低钙血症、头痛、感觉异常和恶心,这些不良反应与成年患者类似,且未报告严重不良反应。

尽管西那卡塞和依特卡肽在儿童患者中显示出一定的疗效,其安全性和有效性仍需进一步验证。尤其在我国的尚缺乏充分的循证依据,因此临床医生在决定使用拟钙剂时,应谨慎评估其潜在风险和获益,以确保治疗的安全性和有效性。

#### 4.3.4 妊娠或哺乳期女性

目前尚无关于拟钙剂在妊娠或哺乳期女性患者中的临床研究数据。因此,在此类人群中使用拟钙剂需要极为谨慎。临床决策应基于对潜在风险和获益的全面评估,确保母亲和胎儿或婴儿的安全。鉴于缺乏足够的循证支持,建议在妊娠和哺乳期女性中避免使用拟钙剂,除非在极特殊情况下,经充分论证并在严密监测下使用。

### 5 拟钙剂的使用方法

#### 5.1 拟钙剂单药初始治疗及剂量调整

**推荐意见8:**根据药物说明书设定不同拟钙剂的初始用量及剂量调整方案,用药期间应监测PTH及血清校正钙水平,并据此调整药物剂量(1B)。

##### 5.1.1 初始治疗

推荐西那卡塞初始剂量为25 mg(1片),每日1次,建议随餐或餐后立即服用。药品需整片吞服,为确保药效的稳定性,不建议切分后服用。

推荐依特卡肽初始剂量为5 mg,每周3次。应在血液透析治疗结束后回血期间,通过透析管路的静脉管道推注给药,或在回血后通过静脉给药。

##### 5.1.2 剂量调整

剂量应根据iPTH和血清校正钙水平进行个体化调整,目标是使iPTH维持在推荐的目标范围内,并确保血清校正钙维持在正常范围内。具体剂量调整方案见表5。

西那卡塞和依特卡肽的剂量调整方案:西那卡塞的剂量调整幅度为每次25 mg,调整间隔不少于3 w,最大剂量为100 mg。依特卡肽的剂量调整幅度为每次2.5 mg或5 mg,剂量调整间隔不少于4 w。依特卡肽的最低维持剂量为2.5 mg,每周3次;最高维持剂量为15 mg,每周3次。

拟钙剂主要通过抑制甲状旁腺主细胞释放PTH来达到降低PTH的作用。因此,在患者iPTH控制达标后,为避免iPTH反弹,不建议直接停用拟钙剂。应缓慢减量,动态观察患者iPTH水平变化,并及时调整治疗方案。

患者因iPTH水平低于目标范围或因低钙血症停药后,若iPTH>目标范围且低钙血症得到纠正,可以降低剂量重启依特卡肽治疗,以确保疗效和安全性,详见表6。

#### 5.2 拟钙剂间转换用药

**推荐意见9:**不同拟钙剂之间可以进行药物转换,建议转换时依据说明书推荐的起始剂量进行滴定,并密切监测PTH及血清校正钙水平(2B)。

不同拟钙剂在降低iPTH水平、对血钙的影响、胃肠道不良反应的发生率及患者依从性等方面存在显著差异。为提高iPTH达标率、降低低钙血症风险、改善胃肠道症状及提升患者依从性,临床上可能需要进行拟钙剂间的转换。

表5 拟钙剂剂量调整方案

iPTH水平	血清校正钙水平	剂量调整
iPTH高于目标范围	血清校正钙 $\geq 2.1$ mmol/L	拟钙剂剂量增加
	1.88 mmol/L $\leq$ 血清校正钙 $< 2.1$ mmol/L, 且无低钙血症症状	拟钙剂可维持剂量不变或适当减量,可酌情给予升钙治疗
	血清校正钙 $\leq 1.88$ mmol/L或有低钙血症症状	拟钙剂暂停给药且给予升钙治疗
iPTH处于目标范围	血清校正钙 $\geq 2.1$ mmol/L	拟钙剂剂量不变
	1.88 mmol/L $\leq$ 血清校正钙 $< 2.1$ mmol/L, 且无低钙血症症状	拟钙剂可维持剂量不变或适当减量,可酌情给予升钙治疗
	血清校正钙 $\leq 1.88$ mmol/L或有低钙血症症状	拟钙剂暂停给药且给予升钙治疗
iPTH低于目标范围	血清校正钙 $\geq 2.1$ mmol/L	拟钙剂暂停给药或适当减量
	1.88 mmol/L $\leq$ 血清校正钙 $< 2.1$ mmol/L, 且无低钙血症症状	拟钙剂暂停给药或适当减量,可酌情给予升钙治疗
	血清校正钙 $\leq 1.88$ mmol/L或有低钙血症症状	拟钙剂暂停给药且给予升钙治疗

注: iPTH:全段甲状旁腺激素。血清校正钙(mmol/L)=血清总钙(mmol/L)-0.025 $\times$ 血清白蛋白浓度(g/L)+1.0(mmol/L)。升钙治疗包括:使用补钙药物、调整透析液钙离子浓度或联合活性维生素D及其类似物。



表6 依特卡肽停药后恢复给药剂量推荐

停药原因	停药前剂量	恢复剂量
因低钙血症停药,血钙纠正后恢复给药	2.5或5 mg,3次/w	2.5 mg,3次/w
	10 mg,3次/w	5 mg,3次/w
	15 mg,3次/w	10 mg,3次/w
因iPTH低于目标范围导致的停药,恢复用药	2.5 mg,3次/w	2.5 mg,3次/w
	5或10或15 mg,3次/w	5 mg,3次/w

注:iPTH:全段甲状旁腺激素。

1项前瞻性、观察性研究<sup>[81]</sup>纳入29例常规服用西那卡塞至少3m的血液透析伴SHPT患者。对于服用30 mg/d西那卡塞的患者,转换为依特卡肽的起始剂量为2.5 mg/次;对于服用60 mg/d或90 mg/d西那卡塞的患者,转换为依特卡肽的起始剂量为5 mg/次。在转换前,停用西那卡塞2~3 d,随访6 m。结果显示iPTH水平在转换后第2 m时下降21.8% ( $P=0.01$ ),6 m时下降51.6% ( $P<0.001$ )。对于西那卡塞依从性差的患者,转换用药后,iPTH在2 m时下降36.1% ( $P<0.011$ ),6 m时下降约59.2% ( $P<0.005$ );而对于依从性良好的患者,转换为依特卡肽后6 m时iPTH下降46.2% ( $P<0.001$ )。

美国1项前瞻性真实世界研究<sup>[82]</sup>纳入DOPPS研究中2596例首次接受依特卡肽治疗的维持性血液透析SHPT成人患者,其中49%的患者在入组前已至少使用西那卡塞治疗3 m。随访1 a后,西那卡塞转换依特卡肽治疗的患者iPTH达标率从30%显著提升至63%。类似地,意大利1项回顾性真实世界研究<sup>[83]</sup>纳入2530例血液透析SHPT患者。倾向性评分匹配后,6 m随访期内,依特卡肽治疗组的依从性显著高于西那卡塞组(80.1%比62.3%,  $P<0.001$ )。

此外,依伏卡塞与西那卡塞的头对头RCT研究事后分析<sup>[84]</sup>显示:依伏卡塞组中由西那卡塞转换用药的患者在30w内iPTH达标率为67.1%,而西那卡塞组iPTH达标率为76.7%。依伏卡塞组由西那卡塞转换用药者低钙血症相关不良事件发生率低于既往未使用拟钙剂的患者(16.3%比22.0%,  $P=0.199$ )。

针对西那卡塞转换为依特卡肽的情况,若患者存在低钙血症,建议停用西那卡塞2~3 d,密切监测血钙,待血清校正钙高于正常下限后再给予依特卡肽治疗。对于治疗无效且合并高钙血症的患者,可直接进行转换,但需在用药期间密切监测血钙。推荐依特卡肽的起始剂量为5 mg,每周3次。

对于依特卡肽转换为西那卡塞,建议停用依特卡肽3~4 d后再给予西那卡塞治疗。推荐西那卡塞起始剂量为25 mg,每日1次。

### 5.3 拟钙剂与活性维生素D及其类似物联合应用

**推荐意见10:对于单用拟钙剂或活性维生素D及其类似物治疗后PTH和/或血钙不达标的血液透析SHPT患者,建议联合使用拟钙剂和活性维生素D及其类似物,并根据患者的PTH和血清校正钙水平调整药物剂量(1B)。**

1项多中心、开放标签、随机对照研究<sup>[85]</sup>纳入309例iPTH>300 pg/ml血液透析患者。研究设计为西那卡塞组在给予西那卡塞治疗基础上,根据患者iPTH和血钙水平可加用低剂量活性维生素D;对照组仅给予剂量可调整的活性维生素D治疗。结果显示:6m时西那卡塞组达到主要疗效终点(iPTH较基线下降 $\geq 30\%$ )的患者比例为63%,显著高于对照组的38% ( $P<0.001$ )。此外,西那卡塞组iPTH $\leq 300$  pg/ml患者比例显著高于对照组(57%比35%,  $P\leq 0.0001$ )。值得注意的是西那卡塞与低剂量维生素D联用的高钙血症[血钙 $\geq 2.55$  mmol/L(10.2 mg/dl)]发生率低于对照组(24%比37%,  $P=0.01$ )。这些结果表明西那卡塞与活性维生素D的联合应用不仅在降低iPTH方面更为有效,而且在控制高钙血症方面也具有优势。

依伏卡塞与西那卡塞头对头研究的事后分析<sup>[86]</sup>也为联合治疗提供了相关证据。在这项研究中,服用依伏卡塞的患者根据基线时是否使用静脉维生素D药物及其剂量,分为依伏卡塞单药组、依伏卡塞+低剂量维生素D( $<1.5$   $\mu$ g/w)、以及依伏卡塞+高剂量维生素D( $\geq 1.5$   $\mu$ g/w)组。分析结果显示依伏卡塞与维生素D联用组的iPTH达标率略高于依伏卡塞单药组,尽管不同剂量维生素D组间的iPTH达标率无统计学差异。进一步分析表明接受低剂量和高剂量维生素D治疗组中,达到血清校正钙目标的患者比例高于单用依伏卡塞组( $P=0.043$ ),且这2组低钙血症发生率低于单用依伏卡塞组( $P=0.014$ )。这些结果提示联合使用依伏卡塞和维生素D在血钙水平控制和低钙血症预防方面的优势。

综上所述,拟钙剂与活性维生素D及其类似物的联合使用不仅能提高iPTH达标率,还能更有效地维持血钙在正常范围内。

### 5.4 拟钙剂用药期间监测指标和频率

**推荐意见11:在拟钙剂使用期间,应定期监测PTH及血清校正钙水平(2B)。**

在拟钙剂治疗过程中,监测血清校正钙和iPTH水平至关重要。这些生化指标的动态监测有助于及时调整治疗方案,确保患者的安全性和疗效。西那卡塞和依特卡肽治疗期间的监测频率见表7。其他

拟钙剂的监测频率建议根据治疗阶段、患者的病情稳定性和个体反应进行个体化调整。

表7 西那卡塞和依特卡肽用药期间血钙及iPTH监测频率

药物	指标	初始治疗或 剂量调整期	维持治疗期
西那卡塞	血清校正钙	1 w后	每2 w
	iPTH	2 w后	每4 w
依特卡肽	血清校正钙	1 w后	每4 w
	iPTH	4 w后	根据临床实践

注:iPTH:全段甲状旁腺激素。

## 6 拟钙剂临床应用中的注意事项

### 6.1 常见不良反应及处理

#### 6.1.1 低钙血症

**推荐意见12:建议在拟钙剂起始治疗、增加剂量或暂停给药后重新治疗前,血清校正钙应维持在临床安全水平(2B)。**

低钙血症是拟钙剂治疗过程中需密切关注的不良反应。研究表明基线PTH和碱性磷酸酶(alkaline phosphatase,ALP)水平较高的患者在使用拟钙剂后,更易发生低钙血症<sup>[87]</sup>。EVOLVE研究中,西那卡塞组低钙血症发生率为12.4%,而安慰剂组仅为1.7%<sup>[51]</sup>。头对头研究显示依特卡肽和西那卡塞低钙血症发生率分别为5.0%和2.3%<sup>[26]</sup>。此外,亚洲人群头对头研究结果表明依伏卡塞和西那卡塞的低钙血症发生率无显著差异( $P=0.587$ )<sup>[28]</sup>。

拟钙剂使用过程中出现的低钙血症多为轻至中度。1项大型回顾性研究<sup>[87]</sup>纳入13 723例基线血清钙 $\geq 2.10$  mmol/L的血液透析SHPT患者。研究发现西那卡塞治疗后,46.9%的患者血清钙降至 $\leq 2.10$  mmol/L,其中血清钙下降至2.00~2.10 mmol/L、1.88~1.99 mmol/L和 $\leq 1.88$  mmol/L患者比例分别为68.9%、24.5%和6.6%。血清钙通常在开始用药后45 d内下降,经过临床干预,70%~90%的患者在90 d恢复至正常水平。

低钙血症可导致QT间期延长、麻痹、肌肉痉挛、心律不齐、血压下降以及癫痫等症状。QT间期延长是心源性猝死和致命性室性心律失常的重要危险因素之一<sup>[88]</sup>,QT间期 $>0.5$  s时临床上需特别关注<sup>[89]</sup>。此外,低钙血症可能降低惊厥发作阈值,有癫痫风险或癫痫病史的患者,应慎用拟钙剂。建议在拟钙剂治疗初期及剂量调整期间,每周测定血清钙水平,维持期每2~4w测定,并定期监测患者心电图。

低钙血症的管理应依据其严重程度及临床表现进行个体化处理:①当 $1.88$  mmol/L $\leq$ 血清校正钙 $<$ 正常值且无低钙症状时:建议结合iPTH水平,对拟

钙剂进行剂量调整(见表5),可酌情给予升钙治疗(包括使用补钙药物、调整透析液钙离子浓度或联合活性维生素D及其类似物等)。建议每周至少测定1次血清钙,并进行心电图检查。待血清钙恢复正常后,再考虑增加拟钙剂剂量。②当血清校正钙 $< 1.88$  mmol/L或患者报告有低钙症状时:应立即停用拟钙剂并采用升钙治疗,并且在升钙治疗后及时测定血清钙直至血清校正钙 $\geq 1.88$  mmol/L。待血清校正钙恢复正常、低钙症状消失或缓解、低钙易感因素去除后,方可重新开始拟钙剂治疗,建议以更低剂量起始。

此外,KDIGO指南建议对于使用拟钙剂的患者,若血钙轻度降低或存在无症状低钙血症,可根据具体情况进行个体化处理<sup>[14]</sup>。

#### 6.1.2 胃肠道不良反应

**推荐意见13:若接受拟钙剂治疗期间发生胃肠道不良反应且影响治疗依从性时,可考虑转换为胃肠道不良反应风险较低的拟钙剂(2B)。**

西那卡塞引起的胃肠道不良反应是影响患者服药依从性的重要因素之一。RCT研究显示西那卡塞主要胃肠道不良反应包括恶心呕吐(21.6%)、胃部不适(18.7%)、食欲不振(9.8%)和腹胀(5.9%)等<sup>[90]</sup>。头对头研究<sup>[27]</sup>显示:与西那卡塞相比,依伏卡塞组胃肠道不良反应发生率显著降低(18.6%比32.8%, $P<0.001$ );而依特卡肽组恶心、呕吐和腹泻发生率(18.3%、13.3%和6.2%)略低于西那卡塞组(22.6%、13.8%和10.3%)<sup>[26]</sup>。意大利1项真实世界研究结果显示依特卡肽组胃肠道不良反应发生率为3%~4%,仅1例患者因不耐受而停药,而西那卡塞组胃肠道不良反应发生率高达53%,其中21%的患者因不耐受而停药。

Upacicalcet III期研究<sup>[29]</sup>显示:Upacicalcet组患者上消化道症状(包括呕吐、恶心、腹部不适、腹胀和食欲下降)发生率为20%,与安慰剂组的18%类似。

此外,1项Meta分析<sup>[30]</sup>表明西那卡塞引起恶心的概率最高,其恶心发生风险是依伏卡塞的2.02倍(95% CI: 1.21~3.34),略高于依特卡肽组( $OR=1.25$ ,95% CI: 0.94~1.68)。西那卡塞引起呕吐的概率同样最高,但与依伏卡塞( $OR=1.47$ ,95% CI: 0.89~2.45)和依特卡肽( $OR=1.11$ ,95% CI: 0.08~1.55)相比,其发生率均无显著统计学差异。

对于因拟钙剂治疗而出现胃肠道不耐受的患者,可考虑换用其他胃肠道不良反应风险较低的拟钙剂;若达到手术指征,可考虑行甲状旁腺切除术。对于有消化道出血或既往有消化道溃疡病史的患

者,使用拟钙剂可能导致症状恶化或复发,需慎重考虑其使用。

## 6.2 药物的相互作用

**推荐意见 14: 存在潜在药物相互作用风险的患者,建议优先选择药物相互作用风险较低的拟钙剂(2C)。**

透析患者常常合并多种疾病,因此使用药物种类繁多。不同拟钙剂的药物相互作用存在显著差异,这对于患者的治疗管理至关重要。

西那卡塞通过肝脏 CYP3A4、CYP2D6 和 CYP1A2 酶代谢。使用强效 CYP3A4 抑制剂的药物或食物会增加西那卡塞的药物浓度,而对该酶具有诱导作用的药物则会降低西那卡塞的浓度。此外,西那卡塞是 CYP2D6 的强效抑制剂,当与通过 CYP2D6 代谢的窄治疗窗药物同时使用时,需要对这些药物的剂量进行调整(见表 8)<sup>[90]</sup>。合并使用可能存在相互作用的药物时,建议增加 PTH 和血钙监测频率,根据 PTH 和血钙水平调整药物剂量。

相比之下,其他拟钙剂的药物相互作用风险较小。例如,依特卡肽不通过蛋白酶或 CYP450 酶代谢。体外实验中,依特卡肽对 CYP450 或转运蛋白介导的药物未显示出相互作用<sup>[91]</sup>。依伏卡塞的体外实验<sup>[92]</sup>也表明其对包括 CYP2D6 在内的多种 CYP 酶活性无显著影响。此外,Upacicalcet 亦不是主要 CYP 和 UGT 酶的抑制剂,对 CYP1A2、CYP2B6 和 CYP3A4 无诱导作用,对各种转运蛋白也无抑制作用<sup>[93]</sup>。

综上所述,选择拟钙剂时,应综合考虑其药物相互作用特性,尤其是在处理合并多种药物治疗的透析患者时。

## 7 局限性

本专家共识存在一定的局限性。首先,拟钙剂在我国的应用时间相对较短,特别是依特卡肽和依伏卡塞这 2 种近期获批上市的药物。本共识纳入的证据多来自欧美或日本人群,尽管这些研究具有重要参考价值,但由于可能存在地域性、生态环境以及种族差异等方面的影响,这些研究结果对我国患者的适用性尚需更多本土研究验证,以确保推荐意见的科学性和可靠性。这一局限性使得我们在制定共识时无法完全依靠大规模的本土临床数据,可能影响推荐意见的全面性和准确性。

此外,对于特殊人群,如儿童、妊娠或哺乳期以及肝功能受损患者,目前研究较少,导致在这些人群中用药缺乏充分的证据支持。在这些特殊人群中使用时,需根据个体情况慎重考虑,并在临床实践中积累更多经验和数据。

最后,尽管我们试图在本共识中综合多方证据和专家意见,仍不可避免地存在对某些细节问题和个体差异考虑不足的情况。临床实践中,医生需要根据具体情况进行综合判断,并结合患者的个体特征进行个性化治疗。

综上所述,尽管本专家共识为拟钙剂治疗维持性血液透析患者 SHPT 提供了重要的指导意见,但为了更好地服务于我国患者,还需在未来通过更多本土研究进一步验证和完善本共识的推荐意见。

## 8 展望

SHPT 对 CKD 患者预后的影响正日益受到临床医生的重视。SHPT 的管理强调钙、磷和 PTH 的综合控制。然而,传统以活性维生素 D 及其类似物为主的治疗方案可能导致血钙和血磷水平升高,从而增加血管钙化的风险,在一定程度上限制了其应用。目前,降磷药物、拟钙剂和活性维生素 D 及其类似物已成为主要的治疗选择。

近年来,SHPT 的管理迎来了新的前景。拟钙剂不仅能够有效降低 PTH 水平,还能协同降低血钙和血磷水平。拟钙剂与活性维生素 D 及其类似物的联合使用有助于更好地实现钙、磷和 PTH 的综合控制。现有循证医学证据显示:随着拟钙剂的使用,SHPT 患者的甲状旁腺切除率显著降低。此外,小规模研究亦表明拟钙剂在改善左心室肥厚、延缓血管钙化及降低骨折风险等方面具有潜在益处。然而,拟钙剂在延缓钙化进展、降低心血管事件和全因死亡率等方面的获益尚需大规模 RCT 研究进一步验证。

展望未来,SHPT 的治疗模式有望取得进一步突破。随着新型降磷药物、VDRA 及拟钙剂等药物不断研发,以及针对增生甲状旁腺的光动力疗法和靶向 PTH 调节分子的微小 RNA 治疗策略的探索,SHPT 的治疗将进入一个新的时代。这些新兴治疗手段不仅有望减轻现有治疗的副作用,提高患者依从性,还将为对传统治疗抵抗或不耐受的患者提供新的治疗选择。

未来,随着对 SHPT 病理生理机制的深入理解以

表 8 与西那卡塞存在相互作用的药物

相互作用	药物名称
增加西那卡塞血药浓度的药物	酮康唑、伊曲康唑、西米替丁、克拉霉素、利托那韦、葡萄柚汁等
降低西那卡塞血药浓度的药物	巴比妥类、苯妥英、卡马西平、地塞米松、利福平等
西那卡塞影响其血药浓度的药物	氟卡尼、奎尼丁、三环类抗抑郁药、长春新碱、甲硫咪唑、丙胺苯丙酮、美托洛尔等

及新型药物和治疗策略的不断涌现,将推动更加个性化和精准化的治疗方案的实现。这些方案不仅将优化 SHPT 患者的管理,还将显著改善患者的临床预后和生活质量。通过多学科的合作与创新,有望在 SHPT 的治疗领域取得更大突破,为广大 CKD 患者带来新的希望和更优的治疗效果。

综上所述,本共识在 SHPT 的管理方面提供了宝贵的指导意见,但其应用仍需进一步的本土研究来验证和完善,以更好地适应我国患者的需求。未来,期望通过更多的临床研究和数据积累,优化治疗方案,提高患者的预后和生活质量。我们鼓励更多的研究机构和临床医生积极参与相关研究,推动我国在这一领域的学术进步和临床实践能力的提升。

#### 共识制定专家组成员名单:

**组长:**左力(北京大学人民医院)。

**执笔专家:**甘良英(北京大学人民医院)。

**核心专家组(按姓氏笔画顺序):**左力(北京大学人民医院),甘良英(北京大学人民医院),邢昌赢(江苏省人民医院),李贵森(四川省医学科学院 四川省人民医院),张凌(中日友好医院),陈育青(北京大学第一医院)。

**专家组(按姓氏笔画顺序):**于珮(天津医科大学第二医院),万建新(福建医科大学附属第一医院),马迎春(中国康复研究中心 北京博爱医院),马坤岭(浙江大学医学院附属第二医院),王利华(山西医科大学第二医院),王沛(郑州大学第一附属医院),王凉(无锡市人民医院),王德光(安徽医科大学第二附属医院),左力(北京大学人民医院),甘良英(北京大学人民医院),叶智明(广东省人民医院),田娜(宁夏医科大学总医院),付荣国(西安交通大学第二附属医院),邢昌赢(江苏省人民医院),朱斌(浙江省人民医院),刘书馨(大连理工大学附属中心医院),刘冰(河北省人民医院),刘昕(北京医院),许钟镐(吉林大学第一医院),许辉(中南大学湘雅医院),杜玄一(哈尔滨医科大学附属第二医院),杜晓刚(重庆医科大学附属第一医院),李贵森(四川省医学科学院 四川省人民医院),李雄(北京市西城区广外医院),杨向东(山东大学齐鲁医院),杨桢华(广西医科大学第一附属医院),张晓良(东南大学附属中大医院),张凌(中日友好医院),张浩(中南大学湘雅三医院),张萍(浙江大学医学院附属第一医院),陈育青(北京大学第一医院),陈晓农(上海交通大学医学院附属瑞金医院),陈靖(复旦大学附属华山医院),周竹(昆明医科大学第一附属医院),周亦伦(首都医科大学附属北京天坛医院),赵建荣(内蒙古医科大学附属医

院),查艳(贵州省人民医院),钟爱民(江西省人民医院),姜埃利(天津医科大学第二医院),姜鸿(新疆维吾尔自治区人民医院),姚丽(中国医科大学附属第一医院),徐钢(华中科技大学同济医学院附属同济医院),郭明好(新乡医学院第一附属医院),黄红东(首都医科大学附属北京友谊医院),崔文鹏(吉林大学第二医院),隋满姝(哈尔滨医科大学附属第一医院),蒋红利(西安交通大学第一附属医院)。

**利益冲突声明:**本文作者无相关利益冲突。

#### 参考文献

- [1] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(2 Suppl 1):S1-266.
- [2] Jadoul M, Albert JM, Akiba T, et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study[J]. Kidney Int, 2006, 70(7):1358-1366.
- [3] Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis[J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15(8):2208-2218.
- [4] Block GA, Port FK. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management[J]. Am J Kidney Dis, 2000, 35(6):1226-1237.
- [5] 张凌, (日)富永芳博. 慢性肾脏病甲状旁腺功能亢进[M]. 北京:中国科技出版传媒股份有限公司, 2023.
- [6] Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 13. Preparing summary of findings tables and evidence profiles-continuous outcomes[J]. J Clin Epidemiol, 2013, 66(2):173-183.
- [7] Pereira L, Meng C, Marques D, et al. Old and new calcimimetics for treatment of secondary hyperparathyroidism: impact on biochemical and relevant clinical outcomes[J]. Clin Kidney J, 2018, 11(1):80-88.
- [8] Hamano N, Endo Y, Kawata T, et al. Development of evocalcet for unmet needs among calcimimetic agents[J]. Expert Rev Endocrinol Metab, 2020, 15(5):299-310.
- [9] Wen T, Wang Z, Chen X, et al. Structural basis for activation and allosteric modulation of full-length calcium-sensing receptor[J]. Sci Adv, 2021, 7(23):eabg1483.
- [10] Alexander ST, Hunter T, Walter S, et al. Critical cysteine residues in both the calcium-sensing receptor and the allosteric activator amg 416 underlie the mechanism of action[J]. Mol Pharmacol, 2015, 88(5):853-865.
- [11] 甘良英. 甲状旁腺激素及其检测方法新进展[J]. 中国血液净化, 2016, 15(5):266-268.
- [12] Torregrosa JV, Bover J, Rodríguez Portillo M, et al. Recommendations of the Spanish Society of Nephrology for the management of mineral and bone metabolism disorders in patients with chronic kidney disease: 2021 (SEN-MM)[J]. Nefrologia (Engl Ed), 2023, 43(Suppl 1):1-36.
- [13] 刘志红, 李贵森. 中国慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2019.
- [14] 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* (2011), 2017, 7(1):1-59.
- [15] Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, et al. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder[J]. *Ther Apher Dial*, 2013, 17(3):247-288.
- [16] 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(1):98-109.
- [17] Platt A, Wilson J, Hall R, et al. Comparative effectiveness of alternative treatment approaches to secondary hyperparathyroidism in patients receiving maintenance hemodialysis: An observational trial emulation [J]. *Am J Kidney Dis*, 2024, 83(1):58-70.
- [18] Yamamoto S, Karaboyas A, Komaba H, et al. Mineral and bone disorder management in hemodialysis patients: comparing PTH control practices in Japan with Europe and North America: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) [J]. *BMC Nephrol*, 2018, 19(1):253.
- [19] Rodriguez M, Salmeron MD, Martin-Malo A, et al. A new data analysis system to quantify associations between biochemical parameters of chronic kidney disease-mineral bone disease[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1):e0146801.
- [20] Danese MD, Kim J, Doan QV, et al. PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2006, 47(1):149-156.
- [21] Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(15):1516-1525.
- [22] Lindberg JS, Culleton B, Wong G, et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(3):800-807.
- [23] Mei C, Chen N, Ding X, et al. Efficacy and safety of Cinacalcet on secondary hyperparathyroidism in Chinese chronic kidney disease patients receiving hemodialysis[J]. *Hemodial Int*, 2016, 20(4):589-600.
- [24] Block GA, Bushinsky DA, Cunningham J, et al. Effect of etelcalcetide vs placebo on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: Two randomized clinical trials[J]. *JAMA*, 2017, 317(2):146-155.
- [25] Fukagawa M, Yokoyama K, Shigematsu T, et al. A phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of etelcalcetide (ONO-5163/AMG 416), a novel intravenous calcimimetic, for secondary hyperparathyroidism in Japanese haemodialysis patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(10):1723-1730.
- [26] Block GA, Bushinsky DA, Cheng S, et al. Effect of etelcalcetide vs cinacalcet on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: A randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2017, 317(2):156-164.
- [27] Fukagawa M, Shimazaki R, Akizawa T, et al. Head-to-head comparison of the new calcimimetic agent evocalcet with cinacalcet in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism[J]. *Kidney Int*, 2018, 94(4):818-825.
- [28] Ni Z, Liang X, Wu CC, et al. Comparison of the oral calcimimetics evocalcet and cinacalcet in east Asian patients on hemodialysis with secondary hyperparathyroidism[J]. *Kidney Int Rep*, 2023, 8(11):2294-2306.
- [29] Shigematsu T, Koiwa F, Isaka Y, et al. Efficacy and safety of upacicalcet in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: A randomized placebo-controlled trial[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2023, 18(10):1300-1309.
- [30] Palmer SC, Mavridis D, Johnson DW, et al. Comparative effectiveness of calcimimetic agents for secondary hyperparathyroidism in adults: A systematic review and network meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 76(3):321-330.
- [31] Sprague SM, Llach F, Amdahl M, et al. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism[J]. *Kidney Int*, 2003, 63(4):1483-1490.
- [32] Baker LR, Muir JW, Sharman VL, et al. Controlled trial of calcitriol in hemodialysis patients[J]. *Clin Nephrol*, 1986, 26(4):185-191.
- [33] Nakai K, Kono K, Yamada S, et al. Calcimimetics treatment strategy for serum calcium and phosphate management in patients with secondary hyperparathyroidism undergoing dialysis: A systematic review and meta-analysis of randomized studies[J]. *Ther Apher Dial*, 2024, 28(4):557-571.
- [34] Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention[J]. *Circulation*, 2003, 108(17):2154-2169.
- [35] Block GA, Chertow GM, Cooper K, et al. Fibroblast growth factor 23 as a risk factor for cardiovascular events and mortality in patients in the EVOLVE trial [J]. *Hemodial Int*, 2021, 25(1):78-85.
- [36] Isakova T, Cai X, Lee J, et al. Longitudinal FGF23 trajectories and mortality in patients with CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(2):579-590.
- [37] Nielsen TL, Plesner LL, Warming PE, et al. FGF23 in hemodialysis patients is associated with left ventricular hypertrophy and reduced ejection fraction[J]. *Nephrologia (Engl Ed)*, 2019, 39(3):258-268.
- [38] Smith K, deFilippi C, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23, high-sensitivity cardiac troponin, and left ventricular hypertrophy in CKD[J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61(1):67-73.
- [39] 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.
- [40] Wolf M, Block GA, Chertow GM, et al. Effects of etelcalcetide on fibroblast growth factor 23 in patients with secondary hyperparathyroidism receiving hemodialysis[J]. *Clin Kidney J*, 2020, 13(1):75-84.
- [41] Okamoto H, Nose Y, Goto S, et al. #977 Etelcalcetide improve left ventricular hypertrophy by suppressing the renin-angiotensin-aldosterone system and cardiac fibroblast growth factor 23[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2024, 39(Suppl 1):gfae069-0459-977.
- [42] Dörr K, Kammer M, Reindl-Schwaighofer R, et al. Randomized trial of etelcalcetide for cardiac hypertrophy in hemodialysis[J]. *Circ Res*, 2021, 128(11):1616-1625.
- [43] Dörr K, Reindl-Schwaighofer R, Lorenz M, et al. Etel-

- calcetide inhibits the progression of left atrial volume index compared to alfacalcidol in hemodialysis patients[J]. *Cardiorenal Med*, 2023, 13(1):332-341.
- [44] Yamada S, Nakano T. Role of chronic kidney disease (CKD)-mineral and bone disorder (MBD) in the pathogenesis of cardiovascular disease in CKD[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2023, 30(8):835-850.
- [45] Kuro-O M. Phosphate as a pathogen of arteriosclerosis and aging[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2021, 28(3):203-213.
- [46] 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.
- [47] Górriz JL, Molina P, Cerverón MJ, et al. Vascular calcification in patients with nondialysis CKD over 3 years[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(4):654-666.
- [48] Smith ER, Ford ML, Tomlinson LA, et al. Serum calcification propensity predicts all-cause mortality in predialysis CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(2):339-348.
- [49] Shoji T, Nakatani S, Kabata D, et al. Comparative effects of etelcalcetide and maxacalcitol on serum calcification propensity in secondary hyperparathyroidism: A randomized clinical trial[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2021, 16(4):599-612.
- [50] Doi T, Morii K, Mizuiri S, et al. Etelcalcetide use affects changes in agatston coronary artery calcium (CAC) score in maintenance dialysis patients[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2023, 34(11S):862-862.
- [51] EVOLVE Trial Investigators, Chertow GM. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(26):2482-2494.
- [52] Parfrey PS, Drüeke TB, Block GA, et al. The effects of cinacalcet in older and younger patients on hemodialysis: The evaluation of cinacalcet HCl therapy to lower cardiovascular events (EVOLVE) trial[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(5):791-799.
- [53] Evans M, Methven S, Gasparini A, et al. Cinacalcet use and the risk of cardiovascular events, fractures and mortality in chronic kidney disease patients with secondary hyperparathyroidism[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):2103.
- [54] Zu Y, Lu X, Song J, et al. Cinacalcet treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in dialysis patients: Results from a meta-analysis[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2019, 44(6):1327-1338.
- [55] 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):1793-800.
- [56] Chissov VI, Mamontov AS, IuIa G, et al. Evolution of the views on the organization of the treatment of esophageal cancer[J]. *Sov Med*, 1988, (7):66-69.
- [57] Hung KC, Chang JF, Hsu YH, et al. Therapeutic effect of calcimimetics on osteoclast-osteoblast crosslink in chronic kidney disease and mineral bone disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22):8712.
- [58] Moe SM, Abdalla S, Chertow GM, et al. Effects of cinacalcet on fracture events in patients receiving hemodialysis: The EVOLVE trial[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(6):1466-1475.
- [59] Khairallah P, Cherasard J, Sung J, et al. Changes in bone quality after treatment with etelcalcetide[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2023, 18(11):1456-1465.
- [60] Dudar I, Shifris I, Dudar S, et al. Current therapeutic options for the treatment of secondary hyperparathyroidism in end-stage renal disease patients treated with hemodialysis: a 12-month comparative study[J]. *Pol Merkur Lekarski*, 2022, 50(299):294-298.
- [61] Katoh N, Nakayama M, Shigematsu T, et al. Presence of sonographically detectable parathyroid glands can predict resistance to oral pulsed-dose calcitriol treatment of secondary hyperparathyroidism[J]. *Am J Kidney Dis*, 2000, 35(3):465-468.
- [62] Okuno S, Ishimura E, Kitatani K, et al. Relationship between parathyroid gland size and responsiveness to maxacalcitol therapy in patients with secondary hyperparathyroidism[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18(12):2613-2621.
- [63] Monier-Faugere MC, Malluche HH. Calcitriol pulse therapy in patients with end-stage renal failure[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 1994, 3(6):615-619.
- [64] Yu L, Tomlinson JE, Alexander ST, et al. Etelcalcetide, a novel calcimimetic, prevents vascular calcification in a rat model of renal insufficiency with secondary hyperparathyroidism[J]. *Calcif Tissue Int*, 2017, 101(6):641-653.
- [65] Sumida K, Nakamura M, Ubara Y, et al. Histopathological alterations of the parathyroid glands in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism refractory to cinacalcet hydrochloride[J]. *J Clin Pathol*, 2011, 64(9):756-760.
- [66] Colloton M, Shatzken E, Miller G, et al. Cinacalcet HCl attenuates parathyroid hyperplasia in a rat model of secondary hyperparathyroidism[J]. *Kidney Int*, 2005, 67(2):467-476.
- [67] Yamada S, Tokumoto M, Taniguchi M, et al. Two years of cinacalcet hydrochloride treatment decreased parathyroid gland volume and serum parathyroid hormone level in hemodialysis patients with advanced secondary hyperparathyroidism[J]. *Ther Apher Dial*, 2015, 19(4):367-377.
- [68] Meola M, Petrucci I, Barsotti G. Long-term treatment with cinacalcet and conventional therapy reduces parathyroid hyperplasia in severe secondary hyperparathyroidism[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(3):982-989.
- [69] Lafrance JP, Cardinal H, Leblanc M, et al. Effect of cinacalcet availability and formulary listing on parathyroidectomy rate trends[J]. *BMC Nephrol*, 2013, 14:100.
- [70] 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.
- [71] 范晓艳, 杨柳, 余永武, 等. 西那卡塞治疗维持性血液透析患者不同甲状旁腺激素水平长期疗效评估[J]. *中国血液净化*, 2022, 21(5):336-340.
- [72] 张凌, 王文博. 继发性甲状旁腺功能亢进症的不同甲状旁腺切除术式治疗[J]. *中国血液净化*, 2011, 10(5):236-238.
- [73] 贺青卿, 田文. 慢性肾脏病继发甲状旁腺功能亢进外科临床实践中国专家共识(2021版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2021, 41(8):841-848.
- [74] Padhi D, Harris RZ, Salfi M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cinacalcet in hepatic impairment: phase I, open-label, parallel-group, single-dose, single-centre study[J]. *Clin Drug Investig*, 2008, 28(10):635-643.
- [75] Wu B, Melhem M, Subramanian R, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of etelcalcetide, a novel calcimimetic for treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease on hemodialysis[J]. *J Clin Pharmacol*, 2018, 58(6):717-726.
- [76] Warady BA, Ng E, Bloss L, et al. Cinacalcet studies

- in pediatric subjects with secondary hyperparathyroidism receiving dialysis[J]. *Pediatr Nephrol*, 2020, 35(9):1679-1697.
- [77] 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.
- [78] Arenas Morales AJ, DeFreitas MJ, Katsoufis CP, et al. Cinacalcet as rescue therapy for refractory hyperparathyroidism in young children with advanced chronic kidney disease[J]. *Pediatr Nephrol*, 2019, 34(1):129-135.
- [79] Warady BA, Iles JN, Ariceta G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of cinacalcet in pediatric patients with chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism receiving dialysis[J]. *Pediatr Nephrol*, 2019, 34(3):475-486.
- [80] Sohn W, Salusky IB, Schmitt CP, et al. Phase 1, single-dose study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of etelcalcetide in pediatric patients with secondary hyperparathyroidism receiving hemodialysis[J]. *Pediatr Nephrol*, 2021, 36(1):133-142.
- [81] Xipell M, Montagud-Marrahi E, Rubio MV, et al. Improved control of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients switching from oral cinacalcet to intravenous etelcalcetide, especially in nonadherent patients[J]. *Blood Purif*, 2019, 48(2):106-114.
- [82] Karaboyas A, Muenz D, Fuller DS, et al. Etelcalcetide utilization, dosing titration, and chronic kidney disease-mineral and bone disease (CKD-MBD) marker responses in US hemodialysis patients[J]. *Am J Kidney Dis*, 2022, 79(3):362-373.
- [83] Perrone V, Dovizio M, Veronesi C, et al. Real-world evaluation of calcimimetics for the treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease, in an Italian clinical setting[J]. *Healthcare (Basel)*, 2022, 10(4):709.
- [84] Koiwa F, Tokunaga S, Asada S, et al. Efficacy of evocalcet in previously cinacalcet-treated secondary hyperparathyroidism patients[J]. *Kidney Int Rep*, 2021, 6(11):2830-2839.
- [85] Ureña-Torres P, Bridges I, Christiano C, et al. Efficacy of cinacalcet with low-dose vitamin D in incident haemodialysis subjects with secondary hyperparathyroidism[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(5):1241-1254.
- [86] Shigematsu T, Asada S, Endo Y, et al. Evocalcet with vitamin D receptor activator treatment for secondary hyperparathyroidism[J]. *PLoS One*, 2022, 17(2):e0262829.
- [87] Brunelli SM, Dluzniewski PJ, Cooper K, et al. Management of serum calcium reductions among patients on hemodialysis following cinacalcet initiation[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2015, 24(10):1058-1067.
- [88] Tang J, Rabkin SW. Hypocalcemia-induced QT interval prolongation[J]. *Cardiology*, 2022, 147(2):191-195.
- [89] Isbister GK. Risk assessment of drug-induced QT prolongation[J]. *Aust Prescr*, 2015, 38(1):20-24.
- [90] 余学清, 陈江华, 赵明辉, 等. 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.
- [91] Subramanian R, Zhu X, Kerr SJ, et al. Nonclinical pharmacokinetics, disposition, and drug-drug interaction potential of a novel D-amino acid peptide agonist of the calcium-sensing receptor AMG 416 (Etelcalcetide) [J]. *Drug Metab Dispos*, 2016, 44(8):1319-1331.
- [92] Narushima K, Maeda H, Shiramoto M, et al. Assessment of CYP-mediated drug interactions for evocalcet, a new calcimimetic agent, based on in vitro investigations and a cocktail study in humans[J]. *Clin Transl Sci*, 2019, 12(1):20-27.
- [93] Hoy SM. Upacalcet: First Approval[J]. *Drugs*, 2021, 81(13):1593-1596.

(收稿日期:2024-07-29)

(本文编辑:李超)

## •消息•

## 2025年《中国血液净化》杂志征订启事

主管单位:国家卫生健康委员会 主办单位:中国医院协会

本刊为国内外公开发行的中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊、国家级医学科技期刊、中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)统计源期刊、中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊、万方数据资源系统(China Info)全文收录期刊、“中文生物医学期刊文献数据库-CMCC”收录期刊,本杂志面向从事肾脏替代治疗的肾脏内科、泌尿外科、人工肝、ICU、急诊科及相关学科的医师、护士、工程技术人员等,主要刊登与肾脏替代治疗(血液透析、腹膜透析、肾移植)相关的临床与基础研究,涉及各种急、慢性并发症的控制及流行病学、发病机制、透析模式、透析通路、心理学等,此外还有管理及持续性质量改进的研究,介绍血液净化领域的新进展、新产品以及最新指南的解读,透析查房等。刊登的形式有临床研究、专家述评、专题与讲座、基础研究、血管通路、护理研究、短篇报道、病例报告、综述等。欢迎大家积极订阅和投稿。

总编辑:王梅,北京大学人民医院肾内科主任医师、教授、博士生导师,中国医院协会血液净化中心分会名誉主任委员、中关村肾病血液净化联盟顾问、中华医学会医疗事故技术鉴定专家库成员、中央保健局会诊专家,曾任中国医院协会血液净化分会主任委员、中国医师协会肾脏内科分会常委、中华医学会肾脏病分会血液净化组专家组成员、北京市血液净化质量控制和改进中心主任、北京大学肾脏病学系副主任。

编辑部主任:韦洮,北京大学人民医院肾内科主任医师、中国医院协会常务理事、中国医院协会血液净化中心分会主任委员、世界华人肾脏医师协会常委、中国女医师协会肾脏病及血液净化专委会常委、北京医学会肾脏病学分会常委、中国期刊协会医药卫生分会医学编辑与出版专业伦理委员会委员。

国内统一连续出版物号:CN11-4750/R 国际标准连续出版物号:ISSN1671-4091

邮发代号:82-365 单价:30元/期 全年12期年价:360元

广告许可证:京西市监广登字20170209号

订阅方式:全国各地邮局或《中国血液净化》杂志社邮购

地址:北京市西城区西直门外大街6号(100044) 开户行:中国工商银行北京西直门支行

户名:《中国血液净化》杂志社 帐号:0200065009200025680

电话:010-88316018 传真:010-66181900 Email:cjbjpc@163.com

《中国血液净化》杂志社