

# 擬鈣劑在臨床腎臟病之運用

劉文治<sup>1</sup> 許家禎<sup>2</sup> 盧國城<sup>3,4</sup>

行政院衛生署嘉義醫院 <sup>1</sup>內科部 <sup>2</sup>耳鼻喉科

<sup>3</sup>耕莘醫院 腎臟科

<sup>4</sup>天主教輔仁大學醫學院

## 摘要

慢性腎臟病患者相關的骨骼病變，稱為腎性骨病變(Renal Osteodystrophy)，其主要原因為鈣、磷、維生素D<sub>3</sub>、副甲狀腺素等代謝異常所致；而鈣、磷異常所導致的血管鈣化，正是造成長期透析病人死亡的主要原因。慢性腎衰竭的病人常因某些荷爾蒙異常所造成的骨骼變化如：副甲狀腺素分泌過多、活性維生素D<sub>3</sub> [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] (Calcitriol) 的不足或過量使用、Fibroblast Growth Factor 23(FGF-23) 的升高<sup>1</sup>。這些荷爾蒙異常中，續發性副甲狀腺亢進和病人死亡率及罹病率有相當大的關係。目前臨床上，最常用於治療副甲狀腺亢進的藥物，為活性維生素D<sub>3</sub>及鈣片；但使用活性維生素D<sub>3</sub>後，易造成血鈣及血磷濃度上升，不但增加鈣化尿毒血管病變(Calciphylaxis) 的風險，並由於血磷上升，又再次促進副甲狀腺素分泌，如此會減低活性維生素D<sub>3</sub>治療續發性副甲狀腺亢進的效果<sup>2</sup>。近年來，擬鈣劑(calcimimetics) 藥物的發明，除可有效抑制副甲狀腺素上升，亦可降低血鈣濃度，減緩血管鈣化。本文除探討慢性腎臟衰竭造成續發性副甲狀腺亢進的機轉和擬鈣劑的藥理作用機轉，並對副甲狀腺亢進的內外科處理方式，做進一步評估討論。

**關鍵詞：**續發性副甲狀腺亢進 (Secondary hyperparathyroidism)  
腎性骨病變 (Renal osteodystrophy)  
鈣離子感受體 (Calcium-sensing receptor)  
擬鈣劑 (Calcimimetic agents)

## 前言

在初期慢性腎衰竭病患，腎絲球過濾率小於60 ml/min時，血中的鈣及磷酸鹽濃度即開始出現異常；然而此時藉由副甲狀腺素分泌的增加而促進腎臟排磷的作用，以維持血鈣、磷在正常範圍。但晚期慢性腎衰竭病患，當腎絲球

過濾率小於20 ml/min時，血磷持續上升，血鈣下降、活性維生素D<sub>3</sub>減少、FGF23和Kloth複合體增多，及代謝性酸中毒等等諸多因素，造成副甲狀腺素不斷分泌增加及細胞增生，因而導致續發性副甲狀腺機能亢進<sup>3</sup>。治療續發性副甲狀腺亢進，是依據血中鈣、磷、副甲狀腺素的高低，給予不同的處置方式；傳統的內科藥物

包括磷結合劑和活性維生素D<sub>3</sub>，當病人符合副甲狀腺摘除術的適應症時，可建議病人接受手術摘除，以防止續發性副甲狀腺亢進對身體所造成的傷害。近年來，擬鈣劑的發現是治療副甲狀腺亢進的一大突破，本文將從慢性腎衰竭誘發續發性副甲狀腺亢進病理機轉，及目前在傳統治療方式下的瓶頸，並探討擬鈣劑的優缺點及目前的研究結果。

## 一、慢性腎臟衰竭造成續發性副甲狀腺亢進的原因和病理影響

### (一) 續發性副甲狀腺機能亢進的原因

在慢性腎臟衰竭病人當其腎功能逐漸惡化時，副甲狀腺會漸漸發生增生的情況，進而造成續發性副甲狀腺亢進。亢進的主要原因如下；一、血中磷上升，二、活性維生素D<sub>3</sub>減少或維生素D受體不足，三、血鈣下降或鈣離子感受體(Calcium –Sensing Receptor; CaSR)表現降低，四、FGF-23的上升

#### 1. 血中磷酸鹽上升

當腎臟功能減退，腎絲球過濾率(GFR)小於60 ml/min時，磷的排除即出現障礙，副甲狀腺分泌增加，以促進磷的排除。但隨著腎絲球過濾率逐漸下降，副甲狀腺為減少磷的滯留而不斷的增生，分泌更多副甲狀腺素，因而造成續發性的副甲狀腺亢進<sup>4</sup>。當血磷升高，造成血鈣偏低，這又是刺激副甲狀腺素分泌的另一原因。FGF-23是促進尿液排磷的另一種賀爾蒙，血磷過高也會造成FGF-23分泌增加<sup>5</sup>，但過多的FGF-23會抑制活性維生素D<sub>3</sub>的產生，更加重副甲狀腺亢進的嚴重性。

#### 2. 活性維生素D<sub>3</sub>下降或維生素D受體不足

初期慢性腎臟病腎絲球過濾率稍稍降低時，副甲狀腺素尚未上升，但此時活性維生素D<sub>3</sub>已開始下降；因此有學者認為活性維生素D<sub>3</sub>的降低，為慢性腎臟病造成副甲狀腺素上升的誘發因子<sup>3</sup>。更有研究指出，在腎絲球過濾率小於80 ml/min時，血中活性維生素D<sub>3</sub>即開始微降<sup>6</sup>；在腎絲球過濾率小於40 ml/min時，血中活性維生素D<sub>3</sub>大幅度降低；而在慢性腎臟衰竭接受透析治療的病患，活性維生素D<sub>3</sub>呈現顯著缺乏。其

減少的主要原因，為腎臟近曲小管中，缺乏產生活性維生素D<sub>3</sub>的1 $\alpha$ (OH) hydroxylase。活性維生素D<sub>3</sub>主要的生理作用，是促進腸胃道中鈣、磷的吸收，當鈣無法從腸胃道正常吸收，易造成低血鈣的現象，此一現象會促進副甲狀腺素分泌，引起續發性副甲狀腺功能亢進。活性維生素D<sub>3</sub>的另一個生理作用，是與副甲狀腺細胞核內的維生素D受體結合，也可抑制副甲狀腺素的合成及分泌。在慢性腎衰竭時，副甲狀腺維生素D受體的數目減少<sup>7</sup>，在活性維生素D<sub>3</sub>減少與副甲狀腺內維生素D受體不足情況下，無法抑制副甲狀腺分泌，更加重了續發性副甲狀腺亢進。另外長時間血鈣濃度低，會減少細胞膜表面的鈣離子感受體(CaSR)數目<sup>8</sup>，也會減少副甲狀腺內維生素D受體的數目，這二作用的加成，造成副甲狀腺內主細胞(Chief Cell)增生，使副甲狀腺逐漸增大而產生結節。

#### 3. 血鈣下降和鈣離子感受體(Calcium Sensing Receptor; CaSR)不足

慢性腎衰竭時，由於血磷的上升、活性維生素D<sub>3</sub>的降低、以及骨細胞對於副甲狀腺素有阻抗的作用，造成血鈣的下降，並同時刺激副甲狀腺素分泌增加。持續的低血鈣，將直接增加副甲狀腺mRNA的濃度，且可在數天或數周內刺激副甲狀腺細胞的增生<sup>9</sup>。另外，鈣離子可與副甲狀腺內主細胞(chief cell)的細胞膜上鈣離子感受體結合，血鈣濃度的高低，會影響鈣離子感受體增減，進而調節副甲狀腺素的分泌。因此在末期腎臟衰竭時，副甲狀腺增生產生結節後，鈣離子感受體將會明顯減少，並由於高血磷，將使鈣離子感受體更相對性的降低，即使此時血鈣已經升高，仍無法有效抑制副甲狀腺素的分泌。

#### 4. FGF-23的上升

FGF-23主要是來自骨細胞(Osteocytes)和骨體表面細胞(Bone-lining cell)<sup>10</sup>，當血磷增高時，會刺激骨骼分泌FGF-23；近年來，發現副甲狀腺具有FGF-23受體。FGF-23為一種促使尿液排磷的激素(phosphatonin)，當身體的磷過多時可促使腎臟加強排除磷，其主要機轉為降低近曲小管中2Na/Pi cotransporter的作用，以調控

NPT2a通道<sup>11</sup>。FGF-23在腎臟也可抑制 $1\alpha(\text{OH})$  hydroxylase，減少活性維生素D<sub>3</sub>的產生。因此慢性腎衰竭病人的高血磷，可造成FGF-23增加，同時又抑制活性維生素D<sub>3</sub>的產生，間接加重續發性副甲狀腺亢進。FGF-23在副甲狀腺的作用和腎臟相反，能刺激Oxyphil細胞的 $1\alpha(\text{OH})$  hydroxylase產生活性維生素D<sub>3</sub>，而抑制副甲狀腺分泌<sup>12</sup>；但在慢性腎衰竭的病人，儘管FGF-23上升，由於副甲狀腺的FGF-23受體及Klotho（輔助接受器）功能顯著降低，仍無法有效抑制副甲狀腺分泌，因此副甲狀腺分泌仍會持續上升。

## (二) 續發性副甲狀腺機能亢進的病理影響

### 1. 鈣和磷代謝異常、續發性副甲狀腺機能亢進與病患存活率

近年有許多文獻指出，慢性腎臟衰竭病患的鈣、磷、副甲狀腺素異常，和病患的長期存活率有很重要的關係。根據歐洲FMC透析中心，歷經21個月分析8000位病患，發現過高或過低的鈣、磷、副甲狀腺素，都會造成較高的死亡率，所以維持病患的鈣、磷、副甲狀腺素的數據，在死亡率最低的範圍內，是目前照顧慢性腎臟衰竭患者的當務之急<sup>13</sup>。根據日本所做的研究，將血清副甲狀腺素180 pg/ml以上到500 pg/ml以下的病患，分成三組接受不同治療，希望副甲狀腺素能趨於標準範圍：60-180 pg/ml。結果發現不論如何治療，副甲狀腺素越高，病患的存活率就越低。研究還發現，透析病患接受副甲狀腺切除術後，鈣、磷、副甲狀腺素比較容易達到標準。另外，日本的統計數據顯示血液透析藥水的濃度，也會影響到存活率，使用鈣2.5 mmol/L的病患，比使用鈣3.0 mmol/L的存活率較高<sup>14</sup>。

### 2. 續發性副甲狀腺亢進與腎性骨病變的關係

副甲狀腺素從低到高，造成骨骼不同的組織形態改變：副甲狀腺素低時，骨骼處於低的置換率（low turnover），組織學呈現無動力骨（Adynamic bone）；副甲狀腺素正常，呈現正常的骨骼結構；副甲狀腺素高時，骨骼處於高置換率（high turnover），呈現骨骼纖維化（Osteitis Fibrosa）。

## 二、腎性骨病變的病理變化

### (一) 骨骼的重塑過程 (Remodeling of Bone)

#### 1. 重塑的分期

在探討慢性腎臟病造成骨骼的病理變化前，應先瞭解骨骼的重塑過程 (Remodeling of Bone)。一般而言，骨骼的生長 (Modeling) 代表骨骼的成長或長大。而重塑 (Remodeling) 是指骨骼已到成熟階段後，骨基質細胞不斷新生而取代老舊的骨質。正常骨細胞的表面，八成的細胞為靜止狀態，二成的細胞處於主動重塑狀態。骨骼從移走舊的骨質到形成新的骨質為完整的神塑過程，正常需要4-8個月。它可分成四個階段分別是：吸收期 (Resorption phase)、逆轉期 (Reversal phase)、成骨期 (Formation stage)、礦物質化期 (Mineralization phase)。吸收期為噬骨細胞衍生並欲移至骨質吸收處進行老舊骨質的吸收，隨後噬骨細胞會凋亡 (Atopsis)；接著為逆轉期，成熟的成骨細胞填補噬骨細胞的挖掘處而形成新的骨頭；最後為骨基質的堆積而礦物質化。所以血液裡鈣、磷量的高低，不僅是受到飲食攝取多寡的影響，或是病患於透析時所流失的量，也包含了骨骼動態表現的結果：骨骼重塑的再吸收期，骨骼會釋放鈣磷到血液；當成骨期，鈣磷進入到骨骼。

#### 2. 重塑過程的調解因子

血液透析患者、更年期婦女、或其他健康者，其骨骼重塑過程大致相似。重塑過程受到很多調節因子 (Regulation Factors) 的影響，最重要的二項因子是副甲狀腺素和維生素D。其中最主要的是副甲狀腺素，它可以刺激成骨細胞分泌及合成比較多的RANKL (receptor activator of nuclear factor kappaB ligand)，RANKL有機會作用在巨噬細胞和單核細胞的RANK受體，以進行增生 (Proliferation)、分化 (Differentiation)、成熟 (Maturation) 變成噬骨細胞，進行噬骨的工作。另副甲狀腺素可抑制Osteoprotegerin (OPG) 的分泌，而增強噬骨細胞的作用。當副甲狀腺亢進，其處於明顯發炎情況，此時會有更多巨噬細胞分化變成噬骨細胞，噬骨細胞活性因而高於成骨細胞，造成副甲狀腺亢進所引起的腎性骨病變，或是稱之為骨骼的囊性纖維骨炎。



(Osteitis Fibrosa Cystica)。

## (二) 腎性骨病變的診斷方式

腎性骨病變常用的診斷方式有三種

### 1. 抽血檢查骨骼代謝相關的生化數據 (Biochemical markers)

從血液生化數據，可以瞭解成骨細胞 (Osteoblast) 的活性和噬骨細胞 (Osteoclast) 的活性，評估骨骼置換率。臨床上常以骨鈣素 (Osteocalcin)、骨骼的鹼性磷酸酶 (Bone specific alkaline phosphatase)、Procollagen type-1 N-Propeptide 及 Procollagen type-1 C-Propeptide，評估造骨細胞活性，做為骨骼形成的指標 (Formation markers)；另外以酸性磷酸酶 (Acid phosphatase) 或是以耐酒石酸之酸性磷酸酵素 (Tartrate -Resistant Acid Phosphatase; TRAP)，評估噬骨細胞活性，做為骨骼吸收的指標 (Resorption markers)。

### 2. 放射線X光檢查 (Radiographic techniques)

當評估X光時，要先瞭解副甲狀腺素增加所造成的一些骨骼特徵，如骨膜下侵蝕 (subperiosteal erosion) 和骨膜下吸收 (resorption) 等。

### 3. 骨骼穿刺 (Bone biopsy) 檢查

這是檢查骨骼內部變化最標準的方式，穿刺的骨組織經過特殊的染色處理後便可判讀，骨骼細胞主要是噬骨細胞和成骨細胞：噬骨細胞是從未成熟單核細胞及巨大吞噬細胞分化而來；成骨細胞源自於基質似纖維母細胞 (Stromal Fibroblast-like Cell)。在組織病理下另一個比較完整的骨組織型態學 (Histomorphometry) 是利用 TMV (Turnover, Mineralization, Volume system) 系統是來做分類的方式，依照骨骼的置換率 (Turnover)、礦物質化 (Mineralization) 程度、和骨體積 (Volume) 來描述骨骼變化量。在無動力骨 (Adynamic bone) 病變，骨骼的置換率很慢，骨體積較小，骨表面較少看到成骨細胞或是噬骨細胞。當副甲狀腺素過高，造成囊性纖維骨炎 (Osteitis Fibrosa Cystica) 時，骨骼置換率加快，雖然骨體積增加很多，但是沒有鈣化的骨骼也會增加，骨髓又有嚴重的纖維化，且有很多噬骨細胞進行吸收作用，造成骨骼品質不佳。

## (三) 慢性腎臟病血管鈣化的危險因子

慢性腎臟病患者鈣、磷、副甲狀腺素的異

常，不僅會造成骨骼病變，還會造成血管鈣化。血管鈣化除和副甲狀腺素、維生素 D<sub>3</sub> 及鈣有相關外，血中磷酸鹽亦有影響。當血磷過高時，會讓血管的平滑肌細胞分化成成骨細胞導致血管鈣化，這也是一種血管骨化的現象 (Ossification)<sup>15</sup>。根據細胞胚胎學，平滑肌細胞和成骨細胞來自同一種原生細胞，當鈣高、磷高、副甲狀腺素高，平滑肌細胞受到刺激很容易在形態上轉型為成骨細胞；所以血管鈣化的主要危險因子，包含副甲狀腺素過高造成骨骼置換率過快，而過高的副甲狀腺素讓骨骼釋放較多鈣和磷到血液。磷的異常和血管硬化有直接相關，當血磷過高時，血管內皮平滑肌細胞會分化為成骨細胞<sup>15</sup>，造成血管主動的骨化；高血鈣又造成血管被動鈣的沉積而引發血管鈣化，所以血管硬化有主動骨化和被動鈣化的原因<sup>16</sup>。當磷持續在高濃度下，除血管會呈現骨化現象，成骨細胞分泌的鹼性磷酸酶、鈣結合蛋白等等，造成其他軟組織細胞也有機會變為骨細胞，造成軟組織的鈣化。另一方面，當副甲狀腺素偏低，骨骼置換率較低時，鈣、磷無法有效進入骨頭，造成血中鈣、磷被動升高，結果也易造成血管鈣化。所以當副甲狀腺素高時，鈣、磷是不斷從骨骼釋放出來，此時治療方式只能將副甲狀腺素降低；相反地，副甲狀腺素低的病人，是血中鈣、磷無法進入骨頭，血液鈣、磷也會增加，結果血管骨化鈣化都很嚴重，這種病人可能需要補充副甲狀腺素治療而低劑量營養性維生素 D<sub>3</sub> 的治療效益就比較低。

## (四) 慢性腎病變—礦物質和骨骼病變 (CKD-MBD; Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder)

根據前面敘述，慢性腎臟病的鈣、磷、維生素 D<sub>3</sub>、副甲狀腺素出現異常後，不僅會引起骨骼變化，在身體的軟組織及血管亦有所改變，所以在 2009 年，KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 一個專為促進腎臟病預後品質的世界組織)，針對慢性腎臟病患者種種的併發症，正式提出此病症的新名詞：慢性腎臟病-礦物質和骨病變 (Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder; CKD-MBD)，此名詞涵蓋身體礦物質異常和骨骼的病變 (KDIGO, 2009)。近年更

有學者提出，應該以實驗室數據的異常(L)、骨病變(B)、軟組織及血管鈣化(C)，這三者來做CKD-MBD的分類，例如：LB代表有實驗室數據異常和骨病變，LC代表有實驗室數據異常且有軟組織和血管的鈣化)。參見(表一)<sup>17</sup>。

### 三、慢性腎臟病造成續發性副甲狀腺亢進的傳統治療方式

#### (一) 次發性副甲狀腺功能亢進內科療法

當副甲狀腺素上升時，一般都是以活性維生素D<sub>3</sub>的內科藥物治療，百分之七十五通常在12至16週內可以看到副甲狀腺素的值會慢慢降低，在實驗室數據方面，代表噬骨細胞活性的TRAP，也在慢慢的下降，代表成骨細胞的鹼性磷酸酶也會慢慢下降。在使用12-16週後，可以到達治療目標<sup>18</sup>。

#### (二) 次發性副甲狀腺功能亢進外科療法

當內科治療無效或出現其他手術適應症時，應即採取副甲狀腺摘除手術方式治療。當副甲狀腺切除後，噬骨細胞的活性也立即下降，但成骨細胞的活性會逐漸相對增強，在術後其活性於第二週時到達最高，嗣後才慢慢下降。然而甚至在一年後，成骨細胞的活性還是比正常的高；因此在副甲狀腺摘除後，骨骼形成會持續性的增強，骨質密度因此而改善<sup>19</sup>。但手術後，成骨細胞活性容易形成增強的現象，而產生骨飢餓症候群(Hunger Bone Syndrome)<sup>20</sup>，這種現象和以內科治療副甲狀腺亢進對於骨骼的影響完全不一樣。

#### (三) KDOQI與KDIGO對於腎性骨病變治療的差異

KDOQI/KDIGO分別是美國及世界腎臟病組織針對治療副甲狀腺機能亢進病人，所設立的指導方針。針對慢性腎臟病所誘發副甲狀腺機能亢進病人，這二組織先後發表不同的治療原則。2003年美國KDOQI的治療原則，依逐漸下降的腎絲球過濾率，將腎臟病分成五期，分別設定各期磷、鈣、及副甲狀腺素的標準範圍<sup>21</sup>。根據第5期慢性腎臟病的治療原則，副甲狀腺素的血中濃度要求為150-300 pg/ml，血中鈣濃度為8.4-9.5 mg/dl，血中磷濃度為3.5-5.5 mg/dl，鈣磷乘積為55mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>；當磷超過5.5 mg/dl或鈣超過9.5 mg/dl，治療原則為不能使用活性維生素D<sub>3</sub>來治療副甲狀腺亢進，因會造成血管鈣化的危險<sup>21</sup>。遵照這套治療原則，多數病患的血液檢查數值都落在用藥標準之外，不能接受活性維生素D的治療，更無法控

表一：慢性腎病變—礦物質和骨骼病變的分類方式

種類*	實驗室數據異常	骨病變	血管或其他軟組織鈣化
L	有	無	無
LB	有	有	無
LC	有	無	有
LBC	有	有	有

\*L = 實驗室數據異常(鈣、磷、副甲狀腺素、鹼性磷酸鹽、或維生素D)

B = 骨病變(骨骼更換率、礦物質、體積、長度、或強度的異常)

C = 血管或其他軟組織的鈣化

表二：2009 KDIGO Guidelines和US 2003 KDOQI對慢性腎臟病 Stage 5D 治療的建議

	2009 KDIGO Guidelines <sup>1</sup>	US KDOQI Commentary <sup>2</sup>
iPTH (pg/ml)	• 維持在正常值上限的2-9倍(2C)	• 治療反應結果為160-600 • 當超過400-600，死亡率增高
Corrected Ca (mg/dL)	• 維持在正常範圍(2D)	• 當超過9.5-11.4，死亡率增高
P(mg/dL)	• 降低磷以維持在正常範圍(2C)	• 當超過5.0-7.0，死亡率增高
Ca X P (mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> )	• 沒有建議(2D)	• 除鈣、磷外，沒有更多資訊

1. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group, *Kidney Int*, 2009, 76(suppl 113): S1-S130.

2. Uhing K, et al. *Am J Kidney Dis*, 2010;55: 773-799.

制副甲狀腺亢進。但已有文獻證實，當把治療指標調整到如下：磷上限到7 mg/dl、鈣上限到10.5 mg/dl、鈣磷乘積上限到75 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>，仍可使用內科藥物治療高副甲狀腺素，且未發現會增加併發症或死亡率<sup>22</sup>。於2009年，KDIGO給此類疾病一個較廣泛的統稱：慢性腎臟病-礦物質及骨病變(CKD-MBD)，同時也放寬前述檢查數據的標準，在降低罹病率及死亡率的前提下，對於鈣、磷、副甲狀腺素沒有標準數據，只有大概範圍。例如，在第5期慢性腎臟病，副甲狀腺素的範圍為“正常值的2-9倍”，鈣和磷為“在正常範圍”，此治療原則未提及鈣磷乘積(表二)，此外，KDIGO強調不能僅憑單次的數據施予治療，需評估病患長期序列變化<sup>23</sup>。事實上，會如此放寬標準，主要是發現當時副甲狀腺素大於500-600 pg/ml時，死亡率有下降趨勢。但此一死亡率的下降是因為大量使用維生素D<sub>3</sub>及擬鈣劑造成的結果。

#### 四、治療續發性副甲狀腺亢進新藥-擬鈣劑

##### (一) 鈣離子感受體(Calcium Sensing Receptor; CaSR)

1993年，哈佛醫學院研究團隊找到了鈣離子感受體，其存在於身體多種細胞內，如副甲狀腺、腎臟、白血球等<sup>24</sup>。鈣離子感受體，在正常血鈣的濃度下，不易被活化，需血鈣濃度高出正常範圍的情況下，才易被活化。所以只要讓鈣離子的濃度假性增高，就能刺激作用在這感受體上，產生類似鈣離子濃度升高的種種反應。針對刺激這感受體作用所發展出的藥物，稱之為擬鈣劑(Calcimimetic agents)。

##### (二) 擬鈣劑

擬鈣劑是小的有機分子，為鈣離子感受體的一種變構的(Allosteric)活化劑，它跟細胞膜上的鈣離子感受體結合，降低受體在活化時所需的鈣離子濃度。擬鈣劑分成二類，第一類直接作用於受體上；第二類作用在受體旁，增強受體對鈣離子的敏感性，甚至是能增加其他二價鍵、三價鍵金屬陽離子作用的敏感性<sup>25</sup>。當使用第二類擬鈣劑時，只要正常濃度的鈣，就可以讓鈣離子感受體活化。

##### (三) 擬鈣劑的生理作用

擬鈣劑的生理作用有二，其一是讓細胞誤認鈣離子濃度增加，同時又使副甲狀腺內維生素D受體數目增加。在末期腎臟病，副甲狀腺內維生素D受體的數目和一些礦物質的濃度有關，尤其是鈣的濃度有關。由Cañadillas et al.(2010)的動物實驗知道，當腎臟摘除後，維生素D受體數目減少，若給予較多的鈣，可增加維生素D受體的數目，其原因為高濃度的鈣刺激鈣離子感受體後，經過一連串細胞內的作用，也會造成細胞內維生素D受體數目增加<sup>26</sup>。

擬鈣劑的另一生理作用是增強副甲狀腺Oxyphil細胞裡1 $\alpha$ -hydroxylase的活性，有利於合成活性維生素D<sub>3</sub><sup>27</sup>。副甲狀腺內有二種細胞，一種叫主細胞(Chief cell)，另一種叫Oxyphil細胞。主細胞負責合成副甲狀腺素，而Oxyphil細胞內含有多量1 $\alpha$ -hydroxylase，可以有效合成活性維生素D<sub>3</sub>，所以副甲狀腺本身也是維生素D的生成者。慢性腎臟病時，磷的堆積會刺激副甲狀腺素及FGF-23的分泌，以促進腎臟排磷。對腎臟而言，當鈣離子或FGF-23越多，抑制腎臟內1 $\alpha$ -hydroxylase而降低活性維生素D<sub>3</sub>的產生。但是在副甲狀腺內就相反，FGF-23能直接刺激Oxyphil細胞1 $\alpha$ -hydroxylase產生，且在鈣離子比較高時，經由鈣離子感受體增加副甲狀腺內1 $\alpha$ -hydroxylase的活性，可以合成比較多的活性維生素D<sub>3</sub><sup>27</sup>。

綜合前二段敘述，當鈣較高或使用擬鈣劑時，除會讓維生素D受體變多，還會讓副甲狀腺產生較多的1 $\alpha$ -hydroxylase，只要補充適當的生理維生素D [cholecalciferol - 25D]，就可能產生足夠的活性維生素D [1,25(OH)<sub>2</sub>VitD<sub>3</sub>]，此時以旁分泌(paracrine)作用的方式直接抑制副甲狀腺素的產生。但這種擬鈣劑有個缺點，它可能會刺激抑鈣素(Calcitonin)的分泌，加重低血鈣的情形。

#### 五、擬鈣劑對於身體組織的影響

##### (一) 對副甲狀腺組織之影響

研究發現，擬鈣劑會改變副甲狀腺的細胞組織型態。當副甲狀腺亢進時，副甲狀腺的血



流增加越多，副甲狀腺素分泌越高；然而使用擬鈣劑就如同酒精注射副甲狀腺，會讓副甲狀腺血流下降，血中副甲狀腺素隨之下降；若擬鈣劑減量時，血流量又可能逐漸增加，副甲狀腺素分泌會再度增加<sup>28</sup>。使用擬鈣劑時亦可發現，副甲狀腺內主細胞的增生將會緩解，此時組織形態上出現囊狀變性(cystic degeneration)及血管增生減少(hypovascularization)<sup>29</sup>，副甲狀腺的Oxyphil細胞相對變多，同時細胞內活性維生素D<sub>3</sub>會明顯增加。

### (二) 對骨細胞之影響

雖然臨床上不易辨別骨骼代謝的變化，但從很多基礎醫學研究知道，當鈣離子感受體被擬鈣劑活化後，成骨細胞的分化(Differentiation)及礦物化(Mineralization)會增加，也就是成骨細胞的活性會增加，同時噬骨細胞會進行細胞凋零(Aptosis)，骨骼吸收能力減弱；此種骨骼病理組織的變化，就如同副甲狀腺切除時，成骨細胞增加，噬骨細胞減少。但僅使用活性維生素D<sub>3</sub>治療續發性副甲狀腺亢進，其成骨細胞和噬骨細胞數目將一起減少。在擬鈣劑治療副甲狀腺亢進一年後，從骨骼表面的切片，可以看到噬骨細胞數目從8.5%掉到1.2%，成骨細胞數目從45.5%掉到7.8%，代表治療後，成骨細胞的數目明顯高於噬骨細胞<sup>30</sup>。

### (三) 對血壓及血管的影響

在腎絲球的研究中，染色後發現鈣離子感受體和腎素在同一位置，顯示JG細胞本身具有鈣離子感受體，當給擬鈣劑後，鈣離子感受體可以抑制腎素(Rennin)的合成。擬鈣劑可以降低腎素—血管張力素—留鹽激素系統(RAA system)，血管壓力因此降低，因此擬鈣劑對降血壓會有幫助，對心臟亦會有幫助。另有文獻指出擬鈣劑可以增加血管內皮細胞Nitric Oxide的釋放，增加血管的彈性，控制高血壓，研究中發現擬鈣劑用量越高，血管收縮越少<sup>31</sup>。擬鈣劑也可減少經由L-type鈣通道(Ca Channel)進入血管平滑肌細胞的鈣，而放鬆小血管的平滑肌，造成血壓降低<sup>31</sup>。此外，副甲狀腺素上升也會增加高血壓，血管鈣化也會增高血壓，使用擬鈣劑後，副甲狀腺素，鈣、磷皆會降低，這

些機轉都會改善血壓。

### (四) 對心臟的影響

末期慢性腎臟病患者在長期血壓過高及水分滯留下，容易發生左心室肥厚，稱之為尿毒症心肌病變(Uremic Cardiomyopathy)。擬鈣劑可改善心肌肥大降低其心肌病變的機率。末期慢性腎臟病患者亦會有基質的沉積於心肌內，擬鈣劑可以減少其沉積<sup>32</sup>。故擬鈣劑使用後，可造成鈣磷降低，副甲狀腺素降低，改善血管鈣化，加強心肌功能，因而可改善病患的預後。

## 六、擬鈣劑在臨床上的運用

### (一) 擬鈣劑在透析患者之使用

血液透析或是腹膜透析患者，使用擬鈣劑後，鈣、磷、副甲狀腺素都會明顯下降，與使用活性維生素D<sub>3</sub>的內科傳統治療相比，較易達到KDOQI治療目標所定的標準範圍。在Ritter et al. (2012)的第3期擬鈣劑研究發現，使用擬鈣劑後，做副甲狀腺摘除手術的人數減少，骨折機會減少，因心臟血管問題住院的病人數也減少<sup>33</sup>。

OPTIMA (Open-Label, Randomized Study Using Cinacalcet to Improve Achievement of KDOQI Targets in Patients with End-Stage Renal Disease)的研究裡，將透析患者分成二組，一組接受傳統維生素D<sub>3</sub>治療，另一組接受擬鈣劑的治療，在原先治療模式不改變的情形下，7週後，發現使用擬鈣劑患者的鈣、磷、副甲狀腺素都是有意義的下降，較容易達到KDOQI的目標<sup>34</sup>。另一篇研究也發現，血液透析或是腹膜透析患者，服用擬鈣劑12個月後，服用越久，達到KDOQI治療原則裡鈣、磷目標值比例就越高；副甲狀腺素也都有明顯的下降，而原本副甲狀腺素越高，下降的百分比就越高，但能達到KDOQI指導原則所定標準的患者比例會稍低些<sup>35</sup>。

活性維生素D<sub>3</sub>是治療續發性副甲狀腺亢進的傳統藥物，但有些病患會產生藥物的阻抗性，即使用藥物6個月後療效仍然不佳。若按照傳統處理方式，這類病患應要接受副甲狀腺摘除手術。目前這類病患可改用擬鈣劑，來治療

續發性副甲狀腺亢進。此時副甲狀腺素大於300 pg/ml的療效比小於300 pg/ml好，因為副甲狀腺素下降30%的病患比例比較多<sup>36</sup>。

另 在ECO (Evaluation of cinacalcet HCl outcome) 研究中，依照病患副甲狀腺素的高低分成三組：小於180 pg/ml、181-300 pg/ml、大於300 pg/ml，觀察各組病患使用擬鈣劑的結果，發現副甲狀腺素在181-300 pg/ml，最容易達到緩解，當副甲狀腺素小於180 pg/ml，鈣磷乘積控制得最好。這表示當副甲狀腺素不太高時，使用擬鈣劑後，鈣磷比較容易獲得控制<sup>37</sup>。

學理上已經證實，慢性腎臟病因FGF-23上升造成的機轉，將增加的病人死亡率。續發性副甲狀腺亢進的病人使用活性維生素D<sub>3</sub>將增加血中FGF-23，但研究結果發現，用擬鈣劑和低劑量的維生素D，血中FGF23、副甲狀腺素、鈣都會明顯下降<sup>38</sup>。

#### (二) 擬鈣劑在慢性腎臟病尚未透析患者之使用

尚未接受透析治療的慢性腎臟病患者，若已有續發性副甲狀腺亢進且使用傳統治療後，沒有改善的病患，可嘗試用擬鈣劑治療，但擬鈣劑並未證實可以安全用於此類的患者。這類病患使用擬鈣劑雖能降低副甲狀腺素，卻有低血鈣及高血磷的風險。在Charytan C et al (2005) 的大型研究中，當病患的腎絲球過濾率在15-50 ml/min且副甲狀腺素大於130 pg/ml時，使用18周的擬鈣劑30-180 mg/day 後，發現副甲狀腺素都可達到降低30%以上的目標，鈣也是明顯下降，但血磷卻明顯上升<sup>39</sup>。

有研究發現，第3期慢性腎臟病且副甲狀腺素大於100 pg/ml的患者，及第4期慢性腎臟病且副甲狀腺素大於160 pg/ml的患者，使用擬鈣劑後，與未用擬鈣劑的病患做比較，發現使用擬鈣劑的患者，副甲狀腺素下降較多，鈣也會下降，磷卻會上升。磷上升是因為副甲狀腺素下降，FGF-23也跟著下降，腎臟排磷的能力減少，血中磷的濃度相對上升<sup>40</sup>。另有研究，針對第4期及第5期慢性腎臟病尚未透析的患者，此時使用擬鈣劑後，原本若副甲狀腺素大於300 pg/ml，約93%的病人可以達到KDOQI的治療目標，副甲狀腺素下降60%，鈣下降8%，磷會

增加8%<sup>41</sup>。

#### (三) 擬鈣劑在腎臟移植患者之使用

接受腎臟移植的患者，其腎功能的變化如同慢性腎臟病一般。在移植後一年，約50%病患有副甲狀腺素偏高的情形，接受擬鈣劑後，副甲狀腺素就會明顯的減少，當停用時，副甲狀腺素再度升高。有些腎臟移植患者，於移植後仍是持續性副甲狀腺亢進，用擬鈣劑後，副甲狀腺素下降，但停止擬鈣劑後，副甲狀腺素又回升。擬鈣劑經由腸胃道吸收，血中濃度約在口服後40-60分鐘到達高峰，藉由Vaquero et al (2012)的研究數據，可瞭解擬鈣劑對副甲狀腺素的血液濃度變化，服用之前副甲狀腺素是213 pg/ml，10小時後降到113 pg/ml，但24小時後又回到241 pg/ml，所以當每天服用擬鈣劑，副甲狀腺素的高低是呈現鋸齒狀的變化，在服用2至4小時後，副甲狀腺素降到最低點，慢慢又上升，到隔日服藥前升至最高，整體來講副甲狀腺素濃度長期會以鋸齒狀慢慢下降，對骨骼是有幫助的<sup>42</sup>。第3期和第4期慢性腎臟病患者使用擬鈣劑也會發生血磷上升，所以這類患者用藥前，一定要先將磷控制下來，才有其療效<sup>43</sup>。

#### (四) 擬鈣劑在鈣化尿毒血管病變 (Calciphylaxis) 患者之使用

在血液透析病人，因鈣磷乘積過高而誘發Calciphylaxis病人並不少見，但目前沒有特殊的藥物可供治療。目前有一些案例報告使用擬鈣劑可用來治療鈣化尿毒血管病變，其鈣化尿毒血管病變所帶來併發症都有明顯改善<sup>44</sup>。鈣化尿毒血管病變的發生，不單僅是只有尿毒症會造成，各種惡性的疾病，糖尿病，原發性副甲狀腺亢進都會造成，這些病人的副甲狀腺素、鈣或磷，往往都會有不正常的數據。也有報告顯示副甲狀腺素雖不高，但乳房裡面血管鈣化嚴重，擬鈣劑服用一段時間後，其鈣化現象減輕，因此在臨床上，不管是放射線或是超音波檢查，發現有鈣化現象時，並且血液裡鈣、磷多呈現異常，此時可嘗試用擬鈣劑以治療<sup>45</sup>。

#### (五) 擬鈣劑治療的特色—擬似副甲狀腺摘除手術 (Mimic Parathyroidectomy)

擬鈣劑雖為治療續發性副甲狀腺亢進的內



科藥物，但具有像外科切除副甲狀腺的臨床特性。使用後，鈣、磷、和副甲狀腺應該都會降下來，代表噬骨細胞活性的TRAP也會下降，代表成骨細胞活性的鹼性磷酸酶(alkaline phosphate)會上升，所以在擬鈣劑治療時，造骨作用的增加，噬骨作用的下降，可達到像手術摘除副甲狀腺後，對骨骼基質相同的好處<sup>46</sup>。

另外根據ECHO (Evaluation of the Clinical Use of Cinacalcet (Mimpara®) in Haemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients: an Observational Study)研究，分別追蹤二組病人，一組是對於任何內科治療沒有療效，持續性副甲狀腺機能亢進的患者，另一組是副甲狀腺摘除手術後，又復發的患者。這二組病患用12個月的擬鈣劑後，副甲狀腺素都有明顯下降，尤其是副甲狀腺摘除術後又復發的病患，副甲狀腺素能夠下降60%<sup>47</sup>。一般而言，副甲狀腺素持續增高，骨密度持續下降，傳統上用維生素D來治療副甲狀腺機能亢進，但其缺點是易形成軟骨症。然而使用擬鈣劑治療副甲狀腺機能亢進時，如同前面所提對腎臟移植病患的影響，它能造成副甲狀腺素呈鋸齒狀逐漸下降，這樣會增加骨骼礦物化的密度，因此擬鈣劑可促進骨骼的形成<sup>48</sup>。另有研究指出，副甲狀腺素高於1000 pg/ml以上的病患，使用二周的擬鈣劑後，副甲狀腺素可下降到500 pg/ml左右，同時發現血鈣也下降到很低，若沒有立即補充適度的鈣片或維生素D，這時可能會出現骨飢餓症候群<sup>49</sup>。因而在擬鈣劑出現後，當傳統藥物或副甲狀腺摘除術對副甲狀腺亢進都沒有療效時，可以考慮使用擬鈣劑，所以病患做副甲狀腺摘除的適應症要重新思考，請參見(表三)。

#### (六) 擬鈣劑的副作用：腸胃道不適

服用擬鈣劑後，腸胃道功能會受到的影響，因為腸胃道也有鈣離子感受體，造成VIP (Vasoactive intestinal peptide)降低，Substance P增加，CCK (Cholecystokinin)增加，這些改變可造成病患腸胃道不適。擬鈣劑還會刺激促胃液激素(gastrin)分泌，胃酸分泌就會相對的增多，這是腸胃不適的另一原因<sup>50</sup>。雖然已知擬鈣劑應是每天服用，但是會造成某些人的不便；所以

有研究發現，將一周的量分成二次服用，發現效果不差，卻可減輕腸胃道的副作用<sup>51</sup>。擬鈣劑的建議服用方式參見(表四)。

## 七、擬鈣劑的相關研究

### (一) 擬鈣劑在基礎醫學相關研究

從實驗室基礎醫學方面的研究，發現當鈣越高，副甲狀腺細胞膜上鈣離子感受體會越多，而低鈣時給擬鈣劑，鈣離子感受體同樣也會增加；在尿毒症時，鈣離子感受體減少，使用擬鈣劑後，鈣離子感受體會增加。在實驗室老鼠腎臟摘除而有尿毒症後，維生素D受體數目減少，使用擬鈣劑後，副甲狀腺內維生素D受體數目增加<sup>52</sup>。也有研究顯示，擬鈣劑會減少副甲狀腺增生嚴重度，停用擬鈣劑時，副甲狀腺又繼續增生，所以早期的副甲狀腺增生現象是可逆的<sup>53</sup>。當尿毒症老鼠的大血管已經鈣化時，若用擬鈣劑後，鈣化的情況會減輕，若只用維生素D，鈣化還是很明顯。另有研究指出，在擬鈣劑作用下，單核和白血球(Monocyte)或巨噬細胞(Macrophage Cell)會移動到血管平滑肌鈣化的周圍，把鈣化處分解消化，已有很多臨

表三：續發性副甲狀腺亢進可以用擬鈣劑取代副甲狀腺切除術的原因

1. 手術全身麻醉是侵入性處置
2. 副甲狀腺位置以手術清除有其困難度
3. 不容易區別受損的副甲狀腺
4. 不容易清除所有受損的副甲狀腺
5. 再次接受手術或是經皮注射乙醇的病人，可能會復發二側咽喉神經的神經麻痺

Ther Apher Dia, Vol. 12, Supplement 1, S21-S26, 2008.

表四：使用擬鈣劑的建議方式

- Step 1: 晚餐後吃 1 顆 (25 mg)，連吃 7 天
- Step 2: 測 Ca  $\geq$  8.5 mg/dl 且無症狀，再吃 7 天
- Step 3: 在 Step 1 (或 Step 4) 後 14 天，測 Ca, P, 和甲狀腺素
- Step 4: 若 Ca  $\geq$  10 mg/dl，加一顆(進入 Step 5)連吃 7 天  
若  $8.0 \leq$  Ca  $<$  10 mg/dl，繼續治療 7 天  
若 Ca  $<$  8.0 mg/dl，減少一顆或停止用藥，再用 7 天
- Step 5: 測 Ca  $\geq$  8.5 mg/dl 且無症狀，再吃 7 天
- Step 6: 重複 Step 2 – 5

J Bone Miner Meta (2010) 28: 49-54.

床實驗數據顯示鈣化會減輕。正常血管的鈣離子感受體數目很多，若已經鈣化的血管，鈣離子感受體數量會減少，用擬鈣劑使鈣離子感受體的數目變多，這時血管的鈣化也會減輕<sup>54</sup>。副甲狀腺素上升時，血管內副甲狀腺素的受體會減少，除造成動脈壓力上升，還會分泌一些激素，如RUNX2 (Runt-related transcription factor 2)/Cbfa1 (Core-binding factor 1)，osterix，Mx2，鹼性磷酸酶等，促進血管鈣化。但使用擬鈣劑後，血管鈣離子感受體上升，MGP (matrix Gla protein) 上升，BMP2 (bone morphogenetic protein-2) 下降，因而防止血管鈣化<sup>55</sup>。副甲狀腺亢進分泌時，使用擬鈣劑後，副甲狀腺本身對血鈣濃度的分泌曲線將向左移動，對鈣變得比較敏感，只要少量的鈣離子，可明顯引起血鈣對副甲狀腺的抑制作用<sup>56</sup>。

## (二) 新近擬鈣劑相關的大型臨床研究

目前有一些大型研究正在探討使用擬鈣劑後，對整體死亡率或是心臟血管存活率有否影響，及預後是否較佳。分析美國 DaVita 的資料，在 19000 位病患裡，約有 6000 病患服用擬鈣劑，從 2004 年 11 月開始，經過 26 個月後，病患的存活率比較好<sup>57</sup>。根據 EVOLVE (Evaluation of Cinacalcet Therapy to Lower Cardiovascular Events) 研究，22 個國家有 3800 多個病人參與，評估使用擬鈣劑後，對整體死亡率和心臟血管存活率的影響，目前還沒公布確切的數據，但由初步分析略可知道，在副甲狀腺素越高，鈣磷乘積越高，磷越高，鈣越高等情況下，死亡率都會越高。從美國、加拿大、澳洲的國際合作研究，發現使用擬鈣劑後，對鈣、磷、甲狀腺素、鈣磷乘積這些數值都會下降<sup>58</sup>。

ADVANCE (A Randomized Study to Evaluate the Effects of Cinacalcet plus Low-Dose Vitamin D on Vascular Calcification in Subjects with Chronic Kidney Disease Receiving Haemodialysis) study 是針對血管已經鈣化的患者，尤其是有明顯的冠狀動脈鈣化患者，使用擬鈣劑後對血管鈣化的幫助，已有類似案例報導相同的結果，但這實驗雖僅觀察 52 週，已發現二尖瓣和主動脈瓣的鈣化有緩解，由這個大型研究可知道擬鈣劑對於瓣膜

的改變<sup>59</sup>。其他研究還提到，擬鈣劑把副甲狀腺素降下來後，可將血紅素提高，矯正貧血<sup>60</sup>。

## 結論

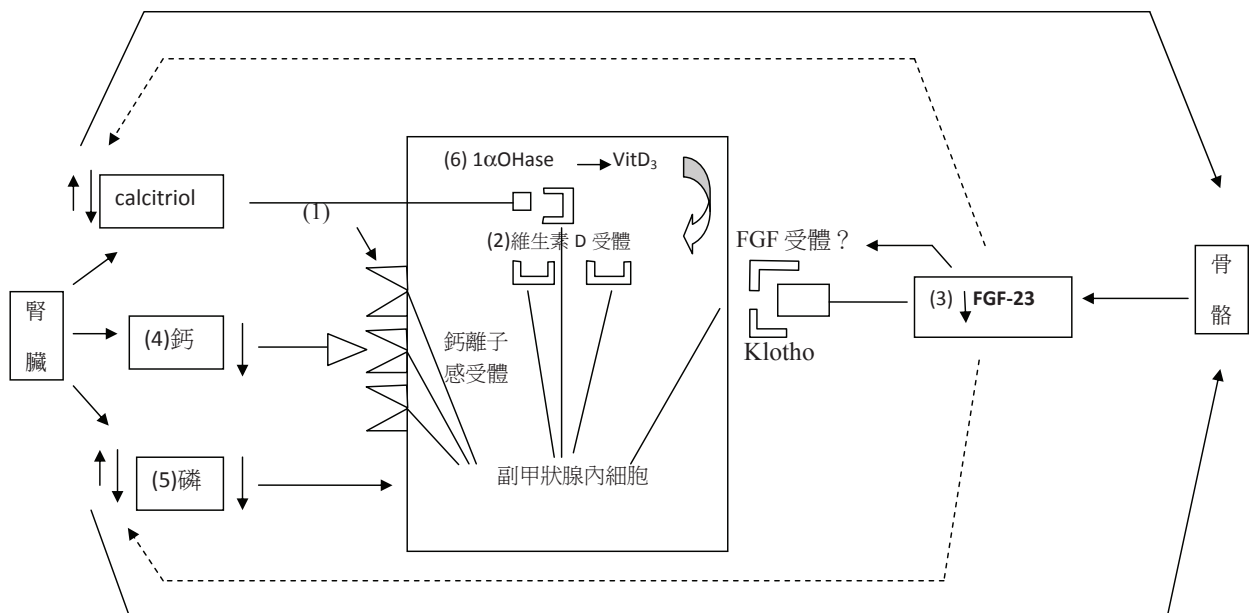
在慢性腎臟病的初期，未妥善控制鈣、磷的升高，可能造成續發性副甲狀腺機能亢進。使用擬鈣劑治療後，其特色是讓副甲狀腺素濃度呈鋸齒狀慢慢往下降，對病患骨骼礦物化會有所幫助。但是，對於尚未接受透析治療的慢性腎臟病患者，其臨床上的表現方式不太相同，因為擬鈣劑使副甲狀腺素及 FGF-23 減少，可能相對會讓血磷升高，所以此類的病人使用擬鈣劑前，應先控制好其血磷濃度，才會達到希望的療效。

擬鈣劑，對成骨細胞有刺激作用，對噬骨細胞有抑制作用，因此骨密度會增加，可以降低骨折的機會；它可以降低心血管疾病的機會，且是目前唯一可以減輕血管鈣化的藥；它可以降低病患做副甲狀腺摘除的機會，對於血液透析，腹膜透析，慢性腎臟病，或腎臟移植後副甲狀腺素又升高的病患，甚至是副甲狀腺摘除後，再復發的病患都有效。當然擬鈣劑要和鈣及維生素 D 合併使用，效果更佳。至於擬鈣劑和活性維生素 D<sub>3</sub> 治療副甲狀腺素亢進的差異，參見(表五)。

綜上所論，擬鈣劑對於副甲狀腺的作用(圖一)，第一、讓鈣離子感受體數目增多，因此擬鈣劑的作用，是使抑制副甲狀腺的效果變強。第二、讓維生素 D 受體數目變多，當有足夠維生素 D 時，其抑制副甲狀腺素升高成效變佳。第三、會降低 FGF-23，FGF-23 在副甲狀腺刺激 1 $\alpha$ -hydroxylase，在腎臟抑制 1 $\alpha$ -hydroxylase，但在尿毒症病人，副甲狀腺增生的病人 FGF-23 的數目會減少且功能減低，目前對 FGF-23 降低的好處及影響層面，仍不是很清楚。第四、改善高血鈣情況，擬鈣劑使用後，病人血鈣雖會降低，但仍可以活化鈣離子感受體。第五、將降低骨骼所釋出的磷酸鹽，因而對副甲狀腺素分泌的刺激也將隨之減少。第六、刺激副甲狀腺內 1 $\alpha$ -hydroxylase 的活性，增加活化維生素 D<sub>3</sub> 的量，對於副甲狀腺亢進將會控制得更好。

表五、擬鈣劑和活性維生素 D<sub>3</sub> 治療副甲狀腺素亢進的差異

擬鈣劑	維生素 D
<ul style="list-style-type: none"> <li>作用在鈣離子感受體，以抑制副甲狀腺素分泌及抑制副甲狀腺增生</li> <li>開始作用迅速(數分鐘)</li> <li>復原迅速(數小時到數天)</li> <li>減低鈣磷乘積</li> <li>可以逆向調節維生素 D 受體和鈣離子感受體</li> <li>增加骨密度，減少骨折和心血管疾病住院機會</li> <li>減少血管鈣化和副甲狀腺切除機會</li> <li>適用於血液透析、腹膜透析、慢性腎臟病、腎臟移植後、以及副甲狀腺切除後的病人</li> <li>要與鈣片和維生素 D 合併使用</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>作用在副甲狀腺細胞的細胞核上維生素 D 受體，以抑制副甲狀腺素的分泌</li> <li>開始作用緩慢(數天到數週)</li> <li>復原緩慢(數天到數週)</li> <li>增加鈣磷乘積數據</li> <li>增加血管鈣化</li> </ul>



- (1) 增加鈣離子感受體的數目，鈣離子感受體可以直接抑制副甲狀腺素分泌。
- (2) 增加維生素 D 受體的數目 抑制在副甲狀腺細胞分泌。
- (3) 抑制骨骼分泌 FGF23 因而降低對於副甲狀腺素的作用 但對於 FGF 受體的影響未明。
- (4) 可降低血中鈣離子濃度。
- (5) 降低血中磷濃度。
- (6) 活化副甲狀腺內之 1αOHase 而產生 D<sub>3</sub> 使之作用於維生素 D 受體。

圖一：擬鈣劑作用機轉。

## 參考文獻

1. Seiler S, Heine GH, Fliser D. Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009; 114: S34-42.
2. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1115-25.
3. Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71: 31-8.
4. Slatopolsky E, Bricker NS. The role of phosphorus restriction in the prevention of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease. *Kidney Int* 1973; 4: 141-5.
5. Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1637-47.
6. Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71: 31-8.
7. Denda M, Finch J, Brown AJ, Nishii Y, Kubodera N, Slatopolsky E. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 22-oxacalcitriol prevent the decrease in vitamin D receptor content in the



- parathyroid glands of uremic rats. *Kidney Int* 1996; 50: 34-9.
8. Cañadillas S, Canalejo A, Santamaría R, et al. Calcium-sensing receptor expression and parathyroid hormone secretion in hyperplastic parathyroid glands from humans. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2190-7.
  9. Silver J, Levi R. Cellular and molecular mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Clin Nephrol* 2005; 63: 119-26.
  10. Stubbs J, Liu S, Quarles LD. Role of fibroblast growth factor 23 in phosphate homeostasis and pathogenesis of disordered mineral metabolism in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2007; 20: 302-8.
  11. Prié D, Ureña Torres P, Friedlander G. Latest findings in phosphate homeostasis. *Kidney Int* 2009; 75: 882-9.
  12. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest* 2007; 117: 4003-8.
  13. Floege J, Kim J, Ireland E, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1948-55.
  14. Fukagawa M, Komaba H, Onishi Y, et al. Mineral metabolism management in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism in Japan: baseline data from the MBD-5D. *Am J Nephrol* 2011; 33: 427-37.
  15. Cozzolino M, Gallieni M, Brancaccio D. The mechanisms of hyperphosphatemia-induced vascular calcification. *Int J Artif Organs* 2008; 31: 1002-3.
  16. Zheng CM, Lu KC, Wu CC, Hsu YH, Lin YF. Association of Serum Phosphate and Related Factors in ESRD-Related Vascular Calcification. *Int J Nephrol* 2011; 2011: 939613.
  17. Uhlig K, Berns JS, Kestenbaum B, et al. KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of CKD-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 773-99.
  18. Lu KC, Wu CC, Ma WY, Chen CC, Wu HC, Chu P. Decreased blood lead levels after calcitriol treatment in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Bone* 2011; 49: 1306-10.
  19. Lu KC, Ma WY, Yu JC, Wu CC, Chu P. Bone turnover markers predict changes in bone mineral density after parathyroidectomy in patients with renal hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76: 634-42.
  20. Brasier AR, Nussbaum SR. Hungry bone syndrome: clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. *Am J Med* 1988; 84: 654-60.
  21. Rutkowski M, Mann W, Derose S, et al. Implementing KDOQI CKD definition and staging guidelines in Southern California Kaiser Permanente. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: S86-S99.
  22. Andress DL. Bone and mineral guidelines for patients with chronic kidney disease: a call for revision. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 179-83.
  23. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; 76(suppl 113): S1-130.
  24. Brown EM, Gamba G, Riccardi D. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993; 366: 575-80.
  25. Steddon SJ, Cunningham J. Calcimimetics and calcilytics-fooling the calcium receptor. *Lancet* 2005; 365: 2237-39.
  26. Cañadillas S, Canalejo R, Rodriguez-Ortiz ME, et al. Upregulation of parathyroid VDR expression by extracellular calcium is mediated by ERK1/2-MAPK signaling pathway. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298: F1197-204.
  27. Ritter CS, Haughey BH, Armbrecht HJ, Brown AJ. Distribution and regulation of the 25-hydroxyvitamin D3 1 $\alpha$ -hydroxylase in human parathyroid glands. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2012; 130: 73-80.
  28. Komaba H, Shin J, Fukagawa M. Restoration of reversed whole PTH/intact PTH ratio and reduction in parathyroid gland vascularity during cinacalcet therapy for severe hyperparathyroidism in a uraemic patient. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 638-41.
  29. 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 Clin Pathol* 2011; 64: 756-60.
  30. AYajima A, Akizawa T, Tsukamoto Y, Kurihara S, Ito A K. Impact of cinacalcet hydrochloride on bone histology in patients with secondary hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial* 2008; 12 (Suppl 1): S38-43.
  31. Smajilovic S, Yano S, Jabbari R, Tfelt-Hansen J. The calcium-sensing receptor and calcimimetics in blood pressure modulation. *Br J Pharmacol* 2011; 164: 884-93.
  32. Mizobuchi M, Ogata H, Hosaka N, et al. Effects of calcimimetic combined with an angiotensin-converting enzyme inhibitor on uremic cardiomyopathy progression. *Am J Nephrol* 2011; 34: 256-67.
  33. Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005; 68: 1793-800.
  34. Messa P, Macário F, Yaqoob M, et al. The OPTIMA study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 36-45.
  35. Ureña P, Jacobson SH, Zitt E, et al. Cinacalcet and achievement of the NKF/K-DOQI recommended target values for bone and mineral metabolism in real-world clinical practice-the ECHO observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2852-9.
  36. Mercadal Orfila G, Blasco Mascaró I. Retrospective assessment of effective and safety of cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism depending on basal iPTH level. *Fam Hosp* 2012; 36: 11-5.
  37. Yokoyama K, Ohkido I, Ishida M, et al. Cinacalcet for hemodialyzed patients with or without a high PTH level to control serum calcium and phosphorus: ECO (evaluation of cinacalcet HCl outcome) study. *Clin Nephrol* 2012; 78: 87-92.

38. Wetmore JB, Liu S, Krebill R, Menard R, Quarles LD. Effects of cinacalcet and concurrent low-dose vitamin D on FGF23 levels in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 110-6.
39. Charytan C, Coburn JW, Chonchol M, et al. Cinacalcet hydrochloride is an effective treatment for secondary hyperparathyroidism in patients with CKD not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 58-67.
40. Chonchol M, Locatelli F, Abboud HE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of cinacalcet HCl in participants with CKD not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 197-207.
41. Montenegro J, Cornago I, Gallardo I, et al. Efficacy and safety of cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with advanced chronic kidney disease before initiation of regular dialysis. *Nephrology* 2012; 17: 26-31.
42. Vaquero E, Esteban de la Rosa RJ, et al. Effect of cinacalcet on parathyroid hormone level in hypercalcemic hyperparathyroidism of patients with renal transplantation]. *Med Clin (Barc)* 2012; 138: 323-6.
43. Serra AL, Savoca R, Huber AR, et al. Effective control of persistent hyperparathyroidism with cinacalcet in renal allograft recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 577-83.
44. Mohammed IA, Sekar V, Bibtana AJ, Mitra S, Hutchison AJ. Proximal calciphylaxis treated with calcimimetic 'Cinacalcet'. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 387-9.
45. Conde Rivera O, Camba Caride M, Novoa Fernández E, et al. Multidisciplinary treatment. A therapeutic option to treat calciphylaxis. *Nefrologia* 2011; 31: 614-6.
46. Yano S, Suzuki K, Sumi M, et al. Bone metabolism after cinacalcet administration in patients with secondary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab* 2010; 28: 49-54.
47. Zitt E, Rix M, Ureña Torres P, Fouque D, et al. Effectiveness of cinacalcet in patients with recurrent/persistent secondary hyperparathyroidism following parathyroidectomy: results of the ECHO study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1956-61.
48. Lien YH, Silva AL, Whittman D. Effects of cinacalcet on bone mineral density in patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1232-7.
49. Lazar ES, Stankus N. Cinacalcet-induced hungry bone syndrome. *Semin Dial* 2007; 20: 83-5.
50. Buemi M, Coppolino G, Sturiale A, et al. Cinacalcet modifies the pH of solutions in vitro: possible implications for gastrointestinal side effects in vivo. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2409-11.
51. Al-Hilali N, Hussain N, Kawy YA, Al-Azmi M. A novel dose regimen of cinacalcet in the treatment of severe hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011; 22: 448-55.
52. Mendoza FJ, Lopez I, Canalejo R, et al. Direct upregulation of parathyroid calcium-sensing receptor and vitamin D receptor by calcimimetics in uremic rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296: F605-13.
53. Miller G, Davis J, Shatzen E, et al. Cinacalcet HCl prevents development of parathyroid gland hyperplasia and reverses established parathyroid gland hyperplasia in a rodent model of CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2198-205.
54. Alam MU, Kirton JP, Wilkinson FL, et al. Calcification is associated with loss of functional calcium-sensing receptor in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res* 2009; 81: 260-8.
55. Torres PA, De Broe M. Calcium-sensing receptor, calcimimetics, and cardiovascular calcifications in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 82: 19-25.
56. Valle C, Rodriguez M, Santamaria R, et al. Cinacalcet reduces the set point of the PTH-calcium curve. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2430-6.
57. 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. *Kidney Int* 2010; 78: 578-89.
58. Chertow GM, Pupim LB, Block GA, et al. Evaluation of Cinacalcet Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE): rationale and design overview. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 898-905.
59. Floege J, Raggi P, Block GA, et al. Study design and subject baseline characteristics in the ADVANCE Study: effects of cinacalcet on vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1916-23.
60. Oshiro Y, Tanaka H, Okimoto N. A patient undergoing chronic dialysis whose renal anemia was successfully corrected by treatment with cinacalcet. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15: 607-10.

# The Application of Calcimimetic Agents in Clinical Renal Medicine

Wen-Chih Liu<sup>1</sup>, Chia-Chen Hsu<sup>2</sup>, Kuo-Cheng Lu<sup>3,4</sup>

*<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, <sup>2</sup>Department of Otolaryngology,  
Department of Health, Executive Yuan, R.O.C, Chia-Yi Hospital;*

*<sup>3</sup>Division of Nephrology, Cardinal Tien Hospital;*

*<sup>4</sup>School of Medicine, Fu-Jen Catholic University, New Taipei City, Taiwan*

Renal osteodystrophy is a common bone problem for patients with chronic kidney disease. The most important reason for renal osteodystrophy is the imbalance of calcium, phosphate, vitamin D and parathyroid hormone. Blood vessel calcification, mostly made by high calcium and phosphate, is the major cause of death for long term dialysis patients. The bone disorder led by end stage chronic kidney disease is related to some hormone abnormal levels. For examples: the increase of parathyroid hormone, the decrease of  $D_3$  1,25(OH) $_2$ D $_3$  (Calcitriol), and the increase of Fibroblast Growth Factor 23(FGF-23). These abnormal levels of hormones induce secondary hyperparathyroidism, which is the key of patients' mortality and morbidity. Although in clinical, vitamin D and calcium are the usual medicines for hyperparathyroidism. Vitamin D, raising calcium and phosphate levels, brings the risk of vascular calcification or calciphylaxis. It is why large dose vitamin D lowers the outcome of treating secondary hyperparathyroidism. Calcimimetic agents, developed in recent years, succeed in control hyperparathyroidism, lessens calcium level, slows down blood vessel calcification and improves bone health in renal patients. This review article will discuss the varying effects of calcimimetic agents in renal medicine.