

西那卡塞和依特卡肽不良事件信号的挖掘与分析^Δ

王红力^{1*}, 钟贵遵¹, 李东炫², 沈正泽^{1#} (1. 重庆医科大学附属永川医院药学部, 重庆 402100; 2. 重庆医科大学附属第三医院药剂科, 重庆 401100)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)08-0986-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.08.15



摘要 **目的** 挖掘并分析西那卡塞和依特卡肽的不良事件(ADE)信号,为临床安全用药提供参考。**方法** 利用OpenVigil在线工具,收集美国FDA不良事件报告系统数据库2004年1月1日至2023年6月30日的西那卡塞和依特卡肽相关ADE报告,采用贝叶斯置信区间递进神经网络法对重点系统的ADE信号进行检测,并根据《国际医学用语词典》(26.0版)ADE术语集中的首选术语进行编码。**结果** 分别检索到西那卡塞、依特卡肽ADE报告41 709、1 710份,重点系统阳性信号29、45个,未被药品说明书收录的阳性信号20、36个。低钙血症/血钙降低、血清甲状旁腺素(PTH)异常/血清PTH升高或降低是两药常见的ADE,均被检出;在未被药品说明书收录的信号中,检出了西那卡塞致钙化防御(代谢及营养类疾病)、骨饥饿综合征和高转换型骨病(肌肉骨骼及结缔组织类疾病)等新的中强、强信号,以及依特卡肽致猝死、坏死及治疗无反应(全身及给药部位反应),不稳定型心绞痛、心肌缺血(心脏器官疾病),肠穿孔、胃窦血管扩张、胃溃疡(胃肠道疾病)等新的中强、强信号。**结论** 临床应用两药时,除需关注低钙血症、血清PTH异常等常见ADE外,还应监测一些新的潜在的ADE信号,如西那卡塞致骨饥饿综合征、钙化防御、心室疾病等,依特卡肽致猝死、心肌缺血、不稳定型心绞痛、肠穿孔及胃溃疡等;当出现新的ADE时,临床应及时评估患者的治疗获益与风险,更新治疗方案和药学监护计划,以保障患者用药安全。

关键词 西那卡塞;依特卡肽;药物不良事件;信号检测;拟钙剂

Mining and analysis of adverse drug event signals of cinacalcet and etelcalcetide

WANG Hongli¹, ZHONG Guizun¹, LI Dongxuan², SHEN Zhengze¹ (1. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402100, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401100, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To explore and analyze the adverse drug event (ADE) signals of cinacalcet and etelcalcetide, to provide a reference for safe drug use in the clinic. **METHODS** ADE reports related to cinacalcet and etelcalcetide were extracted from the FDA Adverse Event Reporting System from January 1st, 2004 to June 30th, 2023 using the OpenVigil online tool. The Bayesian confidence propagation neural network method was adopted to detect the signals of ADE from the key organ systems. The signals were encoded according to the preferred term in the ADE terminology set of the *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (26.0 edition). **RESULTS** A total 41 709 and 1 710 ADE reports were extracted, and 29 and 45 safety signals were detected in key systems for cinacalcet and etelcalcetide, respectively; 20 and 36 positive signals were not included in the drug instructions. Hypocalcemia/decreased serum calcium, abnormal blood parathyroid hormone (PTH)/increased or decreased serum PTH were common ADEs of the two drugs, which were detected in the study. Among the signals not included in the drug instructions, new moderate and strong signals were detected, such as cinacalcet-induced calcification defense (metabolic and nutritional diseases), bone starvation syndrome and high conversion bone diseases (musculoskeletal and connective tissue diseases) as well as etelcalcetide-induced sudden death, necrosis and treatment of non-responders (general disorders, administration site), unstable angina pectoris, myocardial ischemia (cardiac diseases), intestinal perforation, gastric antrum vasodilation and gastric ulcer (gastrointestinal diseases). **CONCLUSIONS** In the clinical application of the two drugs, apart from the common ADEs such as hypocalcemia and abnormal blood PTH, the surveillance of some new potential ADEs should also be carried out, such as bone starvation syndrome, calcification defense, ventricular disease and other cinacalcet-induced ADEs, sudden death, myocardial

ischemia, unstable angina pectoris, intestinal perforation, gastric ulcer and other etelcalcetide-induced ADEs. If new ADEs appear, clinic should promptly assess the benefits and risks, and update the treatment plan and pharmacological monitoring plan to ensure the safety of patient medication.

KEYWORDS cinacalcet; etelcalcetide; adverse drug event; signal detection; calcimimetic agent

^Δ 基金项目 重庆市科卫联合医学科研项目(No.2022MSXM-047);重庆市临床药学重点专科建设项目(No.渝卫办发[2023]69号);重庆医科大学未来医学青年创新团队发展支持计划项目(No.W0067)

* 第一作者 药师,硕士。研究方向:临床药学、药物警戒。E-mail: wanghongli1217@163.com

通信作者 副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail: 317229355@qq.com

继发性甲状旁腺功能亢进(secondary hyperthyroidism, SHPT)是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者钙磷代谢紊乱和维生素D作用减退进行性加重的适应性反应,以甲状旁腺增生和甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)过度合成、分泌为主要特征^[1]。持续的PTH分泌增多和血钙、血磷异常不仅会累及骨骼、神经系统及心血管系统等,还会增加患者的住院和死亡风险,给透析患者带来经济及心理压力^[2]。

早期的SHPT可通过药物治疗进行有效干预。拟钙剂是相关指南推荐的SHPT治疗药物,可通过模拟钙离子与甲状旁腺中的钙敏感受体(calcium-sensing receptor, CaSR)结合来激活CaSR介导的相关细胞信号通路,从而调节甲状旁腺功能^[3]。目前,我国上市的拟钙剂仅有西那卡塞和依特卡肽,其中西那卡塞是首个用于治疗CKD 5期患者SHPT的口服拟钙剂,于2015年在我国上市。该药不仅能有效控制患者血清PTH水平,而且能降低患者骨病和心血管事件的发生风险^[4]。依特卡肽于2017年被美国FDA批准用于治疗SHPT,并于2021年在我国上市,其静脉注射的给药方式不仅提高了患者的用药依从性,而且避免了口服所引起的胃肠道不适^[5]。目前,两药在控制患者血清PTH水平和改善患者预后方面均发挥了积极作用。但随着拟钙剂的临床应用日益广泛,药物诱导的消化道出血、心肌缺血等药物不良事件(adverse drug event, ADE)引起了人们的广泛关注。美国FDA不良事件报告系统(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)是开展药物警戒研究的重要数据来源,可向公众提供药物有关的ADE信息,已被广泛用于药物上市后的安全监测。为全面、系统地分析西那卡塞和依特卡肽在真实世界中的安全性,本研究拟利用FAERS数据库挖掘两药的ADE信号,分析其安全性特征,以期为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究利用OpenVigil在线工具(<http://openvigil.sourceforge.net/>),以药品通用名“cinacalcet”“etelcalcetide”为检索词,限定药物角色为主要怀疑药物,收集FAERS数据库2004年1月1日—2023年6月30日的目标药物相关ADE报告。

1.2 数据处理

本研究采用《国际医学用语词典》(*Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities*, MedDRA)(26.0版)ADE术语集中的首选术语(preferred term, PT)对ADE报告进行编码。

1.3 重点系统筛选

参考西那卡塞和依特卡肽的药品说明书及既往文献^[6-7]可知,两药受临床关注较多的ADE主要包括低钙血症、血磷降低、胃肠道不适或出血、骨病、心力衰竭或心力衰竭恶化、猝死等。本研究使用MedDRA(26.0版)

对上述ADE进行系统器官分类(system organ class, SOC)映射,将重点系统定义为与上述ADE相关的系统,分别为代谢及营养类疾病、各类检查、全身及给药部位反应、胃肠系统疾病、肌肉骨骼及结缔组织类疾病、心脏器官疾病共6个SOC。

1.4 信号检测方法及评价标准

本研究使用贝叶斯置信区间递进神经网络(Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)法检测目标药物的ADE信号,其信号检测指标为信息成分(information component, IC)值^[8]。当目标药物ADE报告数≥3且IC值95%置信区间(confidence interval, CI)下限(IC值与2倍标准差的差值,即IC-2SD)>0时,则判定为阳性信号;同时,将阳性信号分为3类,即弱信号[0≤(IC-2SD)≤1.5]、中强信号[1.5<(IC-2SD)≤3.0]、强信号[(IC-2SD)>3.0]^[9]。有研究认为,BCPNN法检出的弱信号可继续行临床观察,而中强或强信号则需进一步监控预警^[10],故本研究将重点讨论中强和强信号。各参数计算公式见文献[10]。

2 结果

2.1 ADE上报的基本情况

共得到以西那卡塞为主要怀疑药物的ADE报告41 709份,以依特卡肽为主要怀疑药物的ADE报告1 710份。西那卡塞的ADE报告以女性居多,以住院或住院时间延长为主;而依特卡肽的ADE报告以男性居多,以其他严重ADE结局为主;两者年龄均以≥45岁为主。结果见表1。

表1 西那卡塞和依特卡肽ADE报告的基本信息

项目	西那卡塞(n=41 709)		依特卡肽(n=1 710)	
	例数	构成比/%	例数	构成比/%
性别				
男	17 078	40.95	667	39.01
女	19 606	47.01	526	30.76
不详	5 025	12.05	517	30.23
年龄				
≤18岁	105	0.25	2	0.12
19~44岁	3 550	8.51	59	3.45
45~64岁	4 029	9.66	270	15.79
65~74岁	11 417	27.37	199	11.64
≥75岁	5 439	13.04	194	11.35
不详	17 169	41.16	986	57.66
转归 ^a				
死亡	1 839	4.41	152	8.89
残疾	401	0.96	2	0.12
住院或住院时间延长	9 443	22.64	494	28.89
危及生命	220	0.53	24	1.40
其他严重ADE结局	9 080	21.77	647	37.84

a:同一报告可能包含患者多种转归情况。

2.2 重点系统中阳性信号筛选结果

在重点系统中,分别检出西那卡塞、依特卡肽阳性信号29、45个。两者同时检出了低钙血症、钙化防御、高钙血症、血清PTH降低、血磷降低、骨饥饿综合征等10个中强、强信号,其中低钙血症、血钙降低、血磷降低为常见不良反应,且均被收录于药品说明书中。

图1 西那卡塞和依特卡肽重点系统阳性信号的森林图

表2 报告数排前10位的西那卡塞和依特卡肽ADE信号

排序	西那卡塞			依特卡肽		
	PT	报告数	IC(95%CI)	PT	报告数	IC(95%CI)
1	血清PTH异常/血清PTH升高或降低 ^a	931	6.52(6.42,6.63)	低钙血症/血钙降低 ^a	143	5.80(5.60,6.00)
2	腹部不适 ^a	711	1.20(1.09,1.31)	血清PTH异常/血清PTH升高或降低 ^a	124	6.51(6.35,6.67)
3	低钙血症/血钙降低 ^a	627	3.55(3.42,3.66)	不稳定型心绞痛	38	4.58(4.28,4.88)
4	摄食量减少 ^a	301	2.74(2.58,2.91)	心力衰竭 ^a	38	2.44(2.00,2.87)
5	血钙升高 ^a	231	3.82(3.63,4.00)	治疗无反应	36	2.87(2.44,3.30)
6	高钙血症 ^a	184	3.11(2.89,3.32)	胃肠系统不适 ^a	25	1.87(1.34,2.40)
7	血磷升高	107	4.52(4.26,4.78)	药物不耐受	22	1.50(0.93,2.07)
8	钙化防御	83	4.19(3.89,4.48)	大脑梗死	21	2.84(2.33,3.36)
9	咀嚼疾病	63	3.22(2.88,3.57)	心肌梗死	15	2.84(2.31,3.38)
10	食欲障碍 ^a	54	2.25(1.88,2.63)	血磷升高	14	3.70(3.41,3.99)

3 讨论

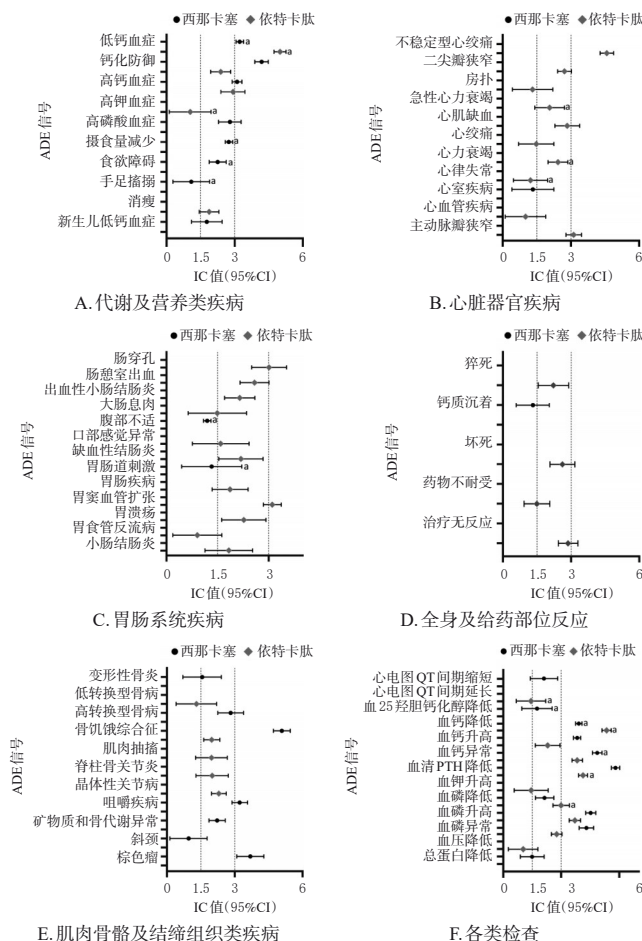
3.1 关注度较高的重点系统

3.1.1 心脏器官系统

CaSR广泛分布于β细胞、脂肪细胞和肌细胞,是钙离子参与调节心脏功能及心脏代谢的基础^[1]。拟钙剂可通过模拟钙离子作用于CaSR,从而诱发心脏器官相关ADE,值得临床重点关注。依特卡肽引发的QT间期延长和心力衰竭已被其药品说明书收录,且均在本研究中被检出。另外,依特卡肽还检出了心肌缺血、不稳定型心绞痛、二尖瓣狭窄等新的中强、强信号。这些新信号中,仅依特卡肽致心肌损伤有相关文献报道^[12]。西那卡塞药品说明书中提到该药可导致室性/室上性期前收缩,而本研究检出了该药致心室疾病、心电图QT间期缩短的新的阳性信号,提示拟钙剂存在诱发心脏器官ADE的风险,临床应予以关注。研究表明,患者体内血钙水平过高或过低都与心脏器官ADE的发生有关^[13],拟钙剂的使用可影响患者的血钙水平,进而可能累及其心脏器官系统。建议在临床实践中,加强对患者血钙水平的监测,及时调整用药方案,并加强对心脏器官ADE信号的监测。

3.1.2 胃肠道疾病

胃肠道系统ADE是西那卡塞临床较常见的不良反应之一,也是导致SHPT患者用药依从性不佳和停药的主要原因^[14]。本研究检出了西那卡塞致腹部不适、胃肠道刺激的阳性信号,与该药说明书一致。与西那卡塞相比,依特卡肽为静脉注射给药,给药次数少,患者依从性好^[15]。尽管如此,给药途径的改变并未减少胃肠道ADE的发生。既往文献和依特卡肽药品说明书指出,该药可引发呕吐、腹泻、上消化道出血等ADE^[12]。本研究检出了依特卡肽致肠穿孔、出血性小肠结肠炎、胃窦血管扩张、胃溃疡等中强、强信号,且上述ADE均未被药品说明书收录。这表明胃肠道不良反应可能为拟钙剂共有,与药物的作用机制有关。脱氧雪腐镰刀菌烯醇属于



a:药品说明书已收录。

图1 西那卡塞和依特卡肽重点系统阳性信号的森林图

2.3 报告数排前10位的阳性信号

低钙血症/血钙降低及血清PTH异常/血清PTH升高或降低均是西那卡塞和依特卡肽排名靠前的ADE。在检出的西那卡塞前10位ADE信号中,有3个新的ADE信号,分别为血磷升高、钙化防御、咀嚼疾病;而依特卡肽检出了6个新的ADE信号,分别为不稳定型心绞痛、治疗无反应、药物不耐受、脑梗死、心肌缺血、血磷

单端孢霉烯族化合物,是一种能诱发厌食、呕吐、恶心等 ADE 的毒素,其分泌与 CaSR 的激活有关^[16],这可能是拟钙剂诱发胃肠系统 ADE 的潜在机制之一。Dufner 等^[17] 对人胃腺组织进行体外研究发现,CaSR 的激活可以增加氢/钾离子-三磷酸腺苷酶的活性并促进氢离子分泌。胃溃疡、胃炎等疾病的发生与氢离子的分泌有关^[18],警示拟钙剂可能存在诱发胃溃疡、胃出血等 ADE 的风险。建议临床在应用拟钙剂时,注意监测患者出现的胃肠系统 ADE,及时评估其治疗耐受性和 ADE 严重程度,在提高患者用药依从性的同时预防严重 ADE 的发生。

3.1.3 各类检查

SHPT 患者体内血清 PTH 水平直接受到血清钙、磷水平等因素的影响,故定期检测血清钙、磷、PTH 水平对评估患者的病情、疗效及安全性具有重要意义。西那卡塞和依特卡肽均可通过作用于 CaSR 来调节 SHPT 患者的血清 PTH、钙、磷水平,但基于药物作用的两重性,两药可能会引发钙磷紊乱相关不良反应。在各类检查中,本研究检出了两药致低钙血症、血钙降低、血清 PTH 降低、血磷降低的中强、强信号,与既往研究结果基本一致^[9,19]。另外,本研究还检出了西那卡塞和依特卡肽致高钙血症、血磷升高的新的阳性信号。这些信号可能与疾病的发生发展相关,也间接提示患者的病情并未得到有效控制,可为药物的疗效评价提供一定的证据支撑。建议临床在应用拟钙剂时,注意定期监测患者的血清钙、磷、PTH 水平,及时评估患者的疗效,以预防严重 ADE 发生。

3.2 其他值得关注的安全风险

Koubar 等^[20] 基于案例分析发现,西那卡塞可诱发骨饥饿综合征,本研究也检出了这一阳性信号,且该信号并未被录入药品说明书;同时,本研究还检出了西那卡塞致棕色瘤、高转换型骨病的新的中强、强信号,以及依特卡肽致骨饥饿综合征、晶体性关节炎的新的中强、强信号,上述信号尚无相关文献报道,临床需予以关注。SHPT 的发生会累及患者的骨骼肌肉系统,上述信号的检出也警示拟钙剂可能存在诱发骨骼肌肉系统 ADE 的风险,建议临床加强对患者骨骼肌肉系统的评估,并注意区分相关症状是与疾病进展有关还是由药物所致^[21]。在代谢及营养类疾病中,本研究检出了西那卡塞致手足搐搦的弱信号及食欲障碍、摄食量减少的中强信号,上述 ADE 均已被其药品说明书收录;在全身及给药部位反应中,本研究检出了依特卡肽致猝死、坏死、治疗无反应的新的中强信号和药物不耐受的新的弱信号,提示临床在监测药物安全性时,需同时观察和评价药物的疗效。

3.3 两药阳性信号的比较

在胃肠系统疾病中,依特卡肽的阳性信号较西那卡塞多,且多为新信号。有研究表明,拟钙剂致胃肠系统 ADE 与 CaSR 的激活有关^[16-17]。西那卡塞是 CaSR 变构调节剂,可通过结合假定钙结合位点的 7 个跨膜结构域

中的任一个来增加 CaSR 的敏感性;而依特卡肽不仅能直接与 CaSR 通过共价键连接,促使 CaSR 变构激活,而且具有直接激动 CaSR 的作用^[22]。两药对 CaSR 的不同作用可能会影响其诱发胃肠系统 ADE 的风险。

在心脏器官疾病中,本研究检出了依特卡肽 10 个阳性信号,其中仅心律失常、心力衰竭、急性心力衰竭被纳入了药品说明书;而西那卡塞仅检出了心室疾病这一阳性信号,且未被药品说明书提及。有研究认为,依特卡肽致低钙血症的风险高于西那卡塞^[16,23]。低钙血症可能会诱发心力衰竭、心肌缺血等心脏器官 ADE,这可能是依特卡肽可更多地累及心脏器官的原因。两者在代谢及营养类疾病、肌肉骨骼及结缔组织类疾病中的阳性信号不同,提示两者累及上述系统器官的程度可能存在差异,但具体机制有待进一步研究。此外,两者在同一系统器官项下的阳性信号也有所不同,提示同类药物累及同种系统器官时可能会有多种临床表现,建议临床在监测用药安全性时不要局限于药品说明书标注的或常见的 ADE。

4 结语

本研究通过对 FAERS 数据库中西那卡塞和依特卡肽的 ADE 报告进行分析后发现,除低钙血症、血清 PTH 异常等常见 ADE 外,两药还可能会诱发一些新的潜在的 ADE,如西那卡塞致骨饥饿综合征、钙化防御、心室疾病等,依特卡肽致猝死、心肌缺血、不稳定型心绞痛、肠穿孔及胃溃疡等。若出现新的 ADE,临床应及时评估患者的治疗获益与风险,更新治疗方案和药学监护计划,以保障患者用药安全。本研究的局限性为:(1)用药人群无法确定,不能准确计算相关 ADE 的发生率;(2)研究数据可能不全面,且报告质量参差不齐,可能存在重复报告、漏报等偏倚;(3)并发症、药物剂量、既往病史、疾病等可能会影响安全性评估结果,但这些信息在部分 ADE 报告中严重缺失,无法消除其影响;(4)西那卡塞、依特卡肽的上市时间不一致,信号检出可能受“韦伯效应”影响,故仅根据检出的信号强弱和种类差异尚无法准确比较两药的安全风险;(5)挖掘出的信号只能表明药物与目标 ADE 具有统计学关联,而非必然的因果关系。

参考文献

- [1] 贺西南,石宏斌.慢性肾脏病继发性甲状旁腺功能亢进的研究进展[J].中国中西医结合肾病杂志,2019,20(5):456-459.
HE X N, SHI H B. Research progress of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease[J]. Chin J Integr Tradit West Nephrol, 2019, 20(5): 456-459.
- [2] FRANKLYN J A, SHEPPARD M C, MAISONNEUVE P. Thyroid function and mortality in patients treated for hyperthyroidism[J]. JAMA, 2005, 294(1): 71-80.
- [3] 国家肾脏疾病临床医学研究中心.中国慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指南概要[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2019,28(1):52-57.

National Clinical Research Center of Kidney Diseases. Summary of China 2018 chronic kidney disease-mineral and bone disorder guideline[J]. Chin J Nephrol Dial Transplant, 2019, 28(1): 52-57.

- [4] 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.
- [5] MOROSETTI M, JANKOVIC L, ZAPPALÀ L, et al. Long-term use of etelcalcetide for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients undergoing hemodialysis for end-stage renal failure: a real-life retrospective observational study[J]. Int Urol Nephrol, 2023, 55 (7) : 1865-1873.
- [6] YOKOYAMA K, FUKAGAWA M, SHIGEMATSU T, et al. Safety and efficacy of etelcalcetide, an intravenous calcimimetic, for up to 52 weeks in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: results of a post-marketing surveillance in Japan[J]. Clin Exp Nephrol, 2021, 25(1): 66-79.
- [7] PALMER S C, MAVRIDIS D, JOHNSON D W, 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.
- [8] NOGUCHI Y, NAGASAWA H, TACHI T, et al. Signal detection of oral drug-induced dementia in chronic kidney disease patients using association rule mining and Bayesian confidence propagation neural network[J]. Pharmazie, 2019, 74(9): 570-574.
- [9] 张妮, 王红力, 钟贵遵, 等. 基于BCPNN法对培门冬酶和左旋门冬酰胺酶上市后安全警戒信号的挖掘与评价[J]. 中国药房, 2021, 32(16): 2012-2018.
ZHANG N, WANG H L, ZHONG G Z, et al. Mining and evaluation of post-marketing safe alert signals of pegaspar-gase and L-asparaginase based on BCPNN method[J]. China Pharm, 2021, 32(16): 2012-2018.
- [10] 陈文戈, 李婵娟, 江静, 等. 基于BCPNN法的药品不良反应信号检测与自动预警技术研究[J]. 计算机应用研究, 2009, 26(4): 1394-1397.
CHEN W G, LI C J, JIANG J, et al. Research of signal detection and automatic warning technology for adverse drug reaction based on BCPNN method[J]. Appl Res Comput, 2009, 26(4): 1394-1397.
- [11] VAHE C, BENOMAR K, ESPIARD S, et al. Diseases associated with calcium-sensing receptor[J]. Orphanet J Rare Dis, 2017, 12(1): 19.
- [12] EIDMAN K E, WETMORE J B. Managing hyperparathyroidism in hemodialysis: role of etelcalcetide[J]. Int J Nephrol Renovasc Dis, 2018, 11: 69-80.
- [13] ROZENTRYT P, NIEDZIELA J T, HUDZIK B, et al. Abnormal serum calcium levels are associated with clinical response to maximization of heart failure therapy[J]. Pol Arch Med Wewn, 2015, 125(1/2): 54-64.
- [14] WARADY B A, NG E, BLOSS L, et al. Cinacalcet studies in pediatric subjects with secondary hyperparathyroidism receiving dialysis[J]. Pediatr Nephrol, 2020, 35(9): 1679-1697.
- [15] KARABOYAS A, MUENZ D, HWANG Y, et al. Etelcalcetide versus cinacalcet in hemodialysis patients in the United States: a facility calcimimetic approach to assess real-world effectiveness[J]. Kidney Med, 2022, 4 (6) : 100475.
- [16] WU W D, ZHOU H R, PESTKA J J. Potential roles for calcium-sensing receptor (CaSR) and transient receptor potential ankyrin-1 (TRPA1) in murine anorectic response to deoxynivalenol (vomitoxin)[J]. Arch Toxicol, 2017, 91 (1) : 495-507.
- [17] DUFNER M M, KIRCHHOFF P, REMY C, et al. The calcium-sensing receptor acts as a modulator of gastric acid secretion in freshly isolated human gastric glands[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2005, 289 (6) : G1084-G1090.
- [18] GOSWAMI S. Interplay of potassium channel, gastric parietal cell and proton pump in gastrointestinal physiology, pathology and pharmacology[J]. Minerva Gastroenterol, 2022, 68(3): 289-305.
- [19] YOUSAF F, CHARYTAN C. Review of cinacalcet hydrochloride in the management of secondary hyperparathyroidism[J]. Ren Fail, 2014, 36(1): 131-138.
- [20] KOUBAR S H, QANNUS A A, MEDAWAR W, et al. Hungry bone syndrome two weeks after starting cinacalcet: a call for caution[J]. CEN Case Rep, 2018, 7(1): 21-23.
- [21] KAMPSCHREUR L M, HOOGEVEEN E K, OP DEN AKKER J W, et al. A haemodialysis patient with back pain: brown tumour as a cause of spinal cord compression under cinacalcet therapy[J]. NDT Plus, 2010, 3 (3) : 291-295.
- [22] EIDMAN K E, WETMORE J B. Treatment of secondary hyperparathyroidism: how do cinacalcet and etelcalcetide differ? [J]. Semin Dial, 2018, 31(5): 440-444.
- [23] DANESE M D, LUBECK D, BELOZEROFF V, et al. Real world use and effects of calcimimetics in treating mineral and bone disorder in hemodialysis patients[J]. Am J Nephrol, 2020, 51(10): 815-822.

(收稿日期: 2023-11-24 修回日期: 2024-03-14)

(编辑: 陈 宏)