·综 述·

慢性肾脏病-矿物质骨紊乱治疗中降全段甲状旁腺激素药物研究进展

张倩楠[1]，汪年松[2*]，李军辉[1*]
（1. 同济大学附属普陀人民医院肾内科，上海 200060；2. 上海交通大学医学院附属第六人民医院肾内科，上海 200233）

摘要：继发性甲状旁腺功能亢进（secondary hyperparathyroidism，SHPT）是慢性肾脏病 - 矿物质骨紊乱（chronic kidney disease-mineral and bone disorder，CKD-MBD）的重要并发症之一，可显著增加患者骨骼畸形、心血管事件及死亡的发生风险。在目前 CKD-MBD SHPT 的临床治疗中，磷结合剂、拟钙剂、多核铁 - 氢氧化物及 tenapanor 等药物均展现出一定优势；新型活性维生素 D 类似物可有效降低全段甲状旁腺激素（intact parathyroid hormone，iPTH）水平。该文对近年来降 iPTH CKD 的 MBD 治疗药物进展作一综述，旨在为临床用药提供参考。

关键词：慢性肾脏病 - 矿物质骨紊乱；继发性甲状旁腺功能亢进症；全段甲状旁腺激素
中图分类号：R692；R589.2　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2025）01-0023-006
引用：张倩楠, 汪年松, 李军辉. 慢性肾脏病-矿物质骨紊乱治疗中降全段甲状旁腺激素药物研究进展[J]. 世界临床药物, 2025, 46（1）: 23-28. DOI：10.13683/j.wph.2025.01.005

Research progress of drugs to reduce whole intact parathyroid hormone in the treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder

ZHANG Qiannan[1], WANG Niansong[2*], LI Junhui[1*]
（*1. Department of Nephrology, Tongji University Affiliated Putuo People's Hospital, Shanghai 200060, China;*
2. Department of Nephrology, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China）

Abstract: Secondary hyperparathyroidism（SHPT）is one of the most important complications of chronic kidney disease-mineral and bone disorder（CKD-MBD）, which can significantly increase the risk of bone deformities, cardiovascular events, and death. In the current treatment of CKD-MBD SHPT, phosphorus binders, calcium-like agents, polynuclear iron-hydroxide and tenapanor have shown advantages. Novel active vitamin D analogues can effectively reduce the level of intact parathyroid hormone（iPTH）. This article reviewed the recent progress of IPTH-decreasing CKD-MBD drugs in order to provide reference for clinical use.

Key words: chronic kidney disease-mineral bone disorder; secondary hyperparathyroidism; whole intact parathyroid hormone

慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）是目前全球范围内的重要公共卫生问题。我国 CKD 患者约有 1.32 亿例，患病率高达 10.8%[1]。CKD-矿物质骨紊乱（chronic kidney disease-mineral and bone disorder，CKD-MBD）是一种肾功能减退导致的矿物质及骨代谢异常综合征，主要表现为钙和磷代谢异常、全段甲状旁腺激素（intact parathyroid hormone，iPTH）水平升高、骨质疏松及血管钙化等[2]，是引发 CKD 患者致残、致死等不良事件的

收稿日期：2024-11-14
作者简介：张倩楠，主治医师，研究方向：慢性肾脏病的诊治。
通信作者：汪年松，主任医师，教授，博士生导师，研究方向：糖尿病肾病、急性肾损伤发病机制和防治。
李军辉，副主任医师，副教授，研究方向：慢性肾脏病诊治。
基金项目：上海市普陀区科委课题（ptkwws202412）；上海市普陀区人民医院院级课题（2022rmky12）

重要原因之一[3]。

近年研究显示，肾脏排泄、内分泌功能异常等可诱发 CKD 患者甲状旁腺过度增生及 iPTH 分泌增加，最终引发继发性甲状旁腺功能亢进（secondary hyperparathyroidism，SHPT），而 SHPT 又进一步加重矿物质、骨代谢异常和异位钙化，影响预后，加重社会医疗经济负担[4]。CKD 患者约从 3b 期开始出现 iPTH 水平进行性升高；CKD 患者骨骼对 PTH 的反应性低，且调整轻中度 CKD 患者的 PTH 至正常范围可能诱发高磷血症（hyperphosphatemia）[5]。因此，CKD-MBD 患者降 iPTH 的治疗目标应为将 iPTH 水平控制于高于正常参考范围的合理区间[6]，但目前对不同 CKD 分期、不同治疗情况者 PTH 的精准控制目标尚未统一。现将对 CKD-MBD 患者降 iPTH 治疗药物的研究进展作一综述，旨在为临床提供参考。

1 磷结合剂

研究显示，高磷血症可通过低钙血症（hypocalcemia）间接促进 PTH 合成和分泌，亦可通过磷脂酶 A 通路，以及调控细胞周期、影响信使 RNA 稳定、降低钙敏感受体活性、调节成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factor，FGF）-23 及影响微 RNA 表达等多种途径或方式直接刺激甲状旁腺，进而引发 SHPT[7]。磷结合剂可有效减少胃肠道对磷的吸收，从而纠正高磷血症。目前，临床常用的磷结合剂包括含钙磷结合剂（如碳酸钙、醋酸钙）和非含钙磷结合剂［如司维拉姆（sevelamer）、碳酸镧（lanthanum carbonate）］。

1.1 含钙磷结合剂

因含钙磷结合剂有增加血管钙化的风险，故 2017 年改善全球肾脏病预后组织（Kidney Disease: Improving Global Outcomes，KDIGO）建议应限制终末期肾病（end-stage renal disease）患者对于含钙磷结合剂的使用[8]。研究显示，相较含钙磷结合剂，非含钙磷结合剂可显著降低 CKD 患者的全因死亡风险[9]。但在 LANDMARK[10] 中，CKD 患者接受碳酸镧治疗后，其主要心脏血管不良事件（major adverse cardiovascular event，MACE）发生率并未低于接受碳酸钙治疗者；对于存在至少 1 个血管钙化危险因素的血液透析（hemodialysis，HD）CKD 患者，碳酸镧可增加其心血管死亡和 SHPT 发生风险[11]。研究显示，对于 HD CKD 患者，司维拉姆治疗组和含钙磷结合剂组的全因死亡率无显著差异[12]。此外，对于 HD CKD 患者，醋酸钙与司维拉姆的致命和非致命性心血管事件风险差异并不显著[13]；使用磷结合剂治疗的 HD CKD 患者较未使用者有生存获益[14]。因此，考虑到经济负担和药物不良反应，含钙磷结合剂仍是 CKD-MBD 患者改善预后优选方案。

1.2 非含钙磷结合剂

1.2.1 司维拉姆

2013 年，司维拉姆于我国获批上市，目前已被广泛用于 CKD-MBD 高磷血症患者的治疗。司维拉姆不含铝、钙等金属，其中的活性物质铵根通过离子键与磷酸根结合，降低其吸收，从而发挥降低血磷水平的作用，且不升高血钙水平。DOCR[15] 结果显示，对于 65 岁及以上患者，司维拉姆治疗组较含钙磷结合剂治疗组的全因死亡率更低，且前者全因住院和平均住院天数明显减少。INDEPENDENT[16] 结果表明，司维拉姆较碳酸钙可显著减少新 HD 患者全因死亡率和心律失常（cardiac arrhythmia）导致的心源性死亡率。此外，有学者提出虽然含钙磷结合剂和不含钙磷结合剂均能降低非 HD CKD 患者的血清 PTH 水平，但仅司维拉姆可同时降低 FGF-23，而含钙剂则会增加 FGF-23，提示司维拉姆或能在 SHPT 的发生机制中发挥作用[17]。然而，应用司维拉姆后患者胃肠道不良反应较常见，故在临床实践中 CKD-MBD 患者的用药依从性降低，其益处受限。

1.2.2 碳酸镧

碳酸镧于 2012 年在我国被批准用于治疗 HD 或腹膜透析的慢性肾衰竭（chronic renal failure，CRF）高磷血症患者，其是一种重金属镧离子化合物，其中的镧离子对磷酸盐有高亲和力，可在人体胃内与

食物中的磷结合，发挥降磷作用。研究显示，对于HD 患者，碳酸镧组较碳酸钙组的主动脉钙化进展明显减少[18]，但两组心血管事件复合结局无显著差异。然而，应用碳酸镧可导致镧在人体骨骼、肝脏和胃肠道中沉积[19—20]，而镧在体内的长期蓄积是否会造成不良影响尚不清楚，故其安全性尚待进一步研究。

2 其他降磷药物

2.1 含铁磷结合剂

近年来，新型含铁磷结合剂如多核铁 - 氢氧化物（velphoro）、柠檬酸铁等陆续上市。研究表明，velphoro 与含钙磷结合剂、司维拉姆的降磷效果相当，且具有补铁、用药量低及药效高的特点[21]。有学者提出，柠檬酸铁可有效降低非 HD 患者血磷、FGF-23 水平[22]；在 HD 患者中，柠檬酸铁与含钙磷结合剂、司维拉姆降磷效果相当，且接受柠檬酸铁治疗者的平均铁蛋白水平、转铁蛋白饱和度明显更高[23]。

2.2 tenapanor

tenapanor 是一种钠离子 / 氢离子交换异构体 3 抑制剂，作用于肠道局部，可帮助减少磷酸盐的吸收。研究表明，tenapanor 可有效降低血磷水平且安全性佳，其不良反应主要为腹泻（diarrhea），但亦有改善便秘（constipation）的额外益处[24]。

3 活性维生素 D 及其类似物

活性维生素 D 及其类似物包括非选择性维生素 D 受体激动剂［如骨化三醇（calcitriol）］和选择性维生素 D 受体激动剂［如帕立骨化醇（paricalcitol）、阿法骨化醇（alfacalcidol）以及度骨化醇（doxercalciferol）］，是降低 CKD-MBD 患者 iPTH 水平的重要的常用药物。研究证实，活性维生素 D 及其类似物可有效降低 PTH 水平，但亦可增加高钙血症（hypercalcemia）的发生风险，且并未显著减低死亡或心血管事件发生风险[25]。对于 CKD 3a ～ 5 期未接受 HD 的成年患者，中国 CKD-MBD 诊疗指南不建议使用活性维生素 D 及其类似物，该类药物一般仅用于严重甲状旁腺功能亢进（hyperparathyroidism）的 CKD 4 ～ 5 期患者。

3.1 骨化三醇

骨化三醇常用剂型包括口服制剂和静脉制剂。研究表明，口服骨化三醇在 CKD 患者中有降低 PTH 水平的作用[26]。另有学者提出，HD 后静脉推注骨化三醇可显著降低 CKD 患者血清 PTH 水平[27]。近年的多项研究对比口服和静脉注射骨化三醇对降低 PTH 水平的影响，结果显示二者降 PTH 作用相似，但均会增加高钙血症、高磷血症发生率。

3.2 帕立骨化醇

帕立骨化醇是第二代维生素 D 类似物，目前我国上市剂型为其静脉制剂。研究显示，帕立骨化醇和骨化三醇在降 iPTH、引发高钙血症、高磷血症不良反应方面均无显著差异[28]。亦有学者提出，帕立骨化醇治疗组死亡率显著低于骨化三醇治疗组[29]。因此，仍需开展前瞻性、随机、对照研究以探究维生素 D 类似物与骨化三醇在全因死亡率和骨折、血管钙化等方面的作用差异。

3.3 阿法骨化醇与度骨化醇

阿法骨化醇与度骨化醇结构类似，均无需在肾脏活化。研究表明，度骨化醇在 CKD 3 ～ 4 期和 HD 患者中降 iPTH 的安全性高，且较安慰剂并无明显升高血钙、血磷作用[30—31]。

4 拟钙剂

拟钙剂亦称为钙敏感受体激动剂，其直接作用于甲状旁腺的钙敏感受体，不会升高血清钙或导致异位钙化，为治疗 SHPT 开辟新途径。目前，国内获批的拟钙剂包括一代的西那卡塞（cinacalcet）和二代的依特卡肽（etelcalcetide）。

4.1 西那卡塞

西那卡塞是首个获批用于治疗 SHPT 的拟钙剂，2004 年被美国食品药品管理局批准使用，2015 年进入我国。研究表明，西那卡塞可显著降低 HD 患者 iPTH、血钙和血磷水平，但部分患者可发生低钙血症等不良反应[32]。EVOLVE[33] 纳入 PTH 约

700 pg/ml 的 HD 患者，结果示西那卡塞组和对照组的主要复合终点［死亡、心肌梗死（myocardial infarction）、不稳定性心绞痛（unstable angina）、心力衰竭（heart failure，HF）及外周血管事件］无显著差异，但对照组接受甲状旁腺切除术患者例数是西那卡塞组的 3 倍；此外，西那卡塞组较安慰剂组可显著降低老年患者死亡率和心血管事件发生风险，并且可减少非动脉粥样硬化性的心血管事件、猝死（sudden death）或充血性 HF 事件发生[34]。

4.2 依特卡肽

依特卡肽于 2016 年被欧洲批准用于 SHPT HD 患者的治疗。研究表明，依特卡肽可明显降低中重度 SHPT HD 患者的 iPTH 水平[35]。在 PTH ＞ 500 pg/ml HD 患者中，依特卡肽降 iPTH 效果不劣于西那卡塞，依特卡肽组 iPTH 降低 30% 以上、50% 以上比例均分别高于西那卡塞组，且不良反应发生率更低[36]。然而，目前尚未有足够证据明确依特卡肽对全因死亡率和骨折、心血管事件风险的影响。

4.3 依沃卡塞（evocalcet）

依沃卡塞于 2018 年在日本被用于 HD SHPT 患者的治疗。研究显示，依沃卡塞降 iPTH 效果不劣于西那卡塞，且胃肠道相关不良反应发生率更低[37]。然而，仍需进一步研究探究其对全因死亡率等终点事件作用。

5 调节肠道菌群治疗

近期研究显示，矿物质代谢与肠道相关因素存在复杂的相互作用，包括细胞旁肠道磷酸盐吸收、肠胃微生物组、免疫细胞功能障碍、炎症和氧化应激等因素[38]。在 CKD 患者中，肠道菌群失调的特征主要为微生物代谢转变至有利于氨基酸消化和吸收的状态，导致肠道来源的毒素水平增加[39]，进而可能通过促炎、促氧化作用引发不良预后[40]。在非 CKD 患者或模型中，补充益生菌可刺激骨骼形成[41—42]。此外，菊粉（synanthrin）可改变 CKD 大鼠肠道微生物，并从生化异常、骨骼异常及异位钙化方面改善 CKD-MBD[43]。因此，调节肠道微生物代谢不失为未来治疗 CKD-MBD 并降低 iPTH 水平的一个新途径。

6 联合用药

2017 年 KDIGO 指南和中国 CKD-MBD 诊疗指南均建议，对于 CKD 5 期需降 iPTH 的 HD 患者，可使用活性维生素 D 及其类似物、拟钙剂，或联合使用两类药物。联合治疗对改善 SHPT 患者钙磷代谢、降 iPTH 等均有益，但目前仍缺乏精准治疗相关研究，未来需依据患者个体钙、磷、iPTH 水平和骨质疏松、血管钙化等情况，考虑依从性和经济状况，经验性选择单药或联合治疗。

7 结语

在 CKD-MBD 降 iPTH 药物中，磷结合剂、活性维生素 D 及其类似物和拟钙剂各具治疗重点、临床获益及不良反应，在临床中需依据个体情况选择单药和联合用药。此外，新的治疗靶点，如肠道菌群相关干预，可能是未来药物治疗的新方向。目前，关于 CKD-MBD 降 iPTH 药物研究仍十分有限，未来仍需开展更多高质量研究，着重关注患者生化指标，以明确联合用药对预后的影响。

参考文献：

[1] 中华预防医学会肾脏病预防与控制专业委员会. 中国慢性肾脏病早期评价与管理指南[J]. 中华内科杂志, 2023, 62(8): 902-930.

[2] MOE S, DRUEKE T, CUNNINGHAM J, *et al*. Eknoyan, definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO)[J]. Kidney Int, 2006, 69(11): 1945-1953.

[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.

[4] TSAI SH, KAN WC, JHEN RN, *et al*. Secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: a narrative review focus on therapeutic strategy[J]. Clin Med(Lond), 2024, 24(5): 100238.

[5] EVENEPOEL P, JORGENSEN HS, KOMABA H, *et al*. Lower bone turnover and skeletal PTH responsiveness in Japanese compared to European patients on hemodialysis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(12): e4350-e4359.

[6] BILEZIKIAN JP, KHAN AA, SILVERBERG SJ, *et al*. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism: summary statement and guidelines from the fifth international workshop[J]. J Bone Miner Res, 2022, 37(11): 2293-2314.

[7] VIA REQUE CORTES DDP, DRUEKE TB, MOYSES RMA. Persistent uncertainties in optimal treatment approaches of secondary hyperparathyroidism and hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease[J]. Curr Osteoporos Rep, 2024, 22(5): 441-457.

[8] COZZOLINO M, MANGANO M, STUCCHI A, *et al*. Cardiovascular disease in dialysis patients[J]. Nephrol Dial Transplant, 2018, 33(suppl_3): iii28-iii34.

[9] JAMAL SA, VANDERMEER B, RAGGI P, *et al*. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis[J]. Lancet, 2013, 382(9900): 1268-1277.

[10] OGATA H, FUKAGAWA M, HIRAKATA H, *et al*. Effect of treating hyperphosphatemia with lanthanum carbonate *vs* calcium carbonate on cardiovascular events in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis: the LANDMARK randomized clinical trial[J]. J Am Med Assoc, 2021, 325(19): 1946-1954.

[11] SUKI WN, ZABANEH R, CANGIANO JL, *et al*. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients[J]. Kidney Int, 2007, 72(9): 1130-1137.

[12] SPOENDLIN J, PAIK JM, TSACOGIANIS T, *et al*. Cardiovascular outcomes of calcium-free *vs* calcium-based phosphate binders in patients 65 years or older with end-stage renal disease requiring hemodialysis[J]. J Am Med Assoc Intern Med, 2019, 179(6): 741-749.

[13] ISAKOVA T, GUTIERREZ OM, CHANG Y, *et al*. Phosphorus binders and survival on hemodialysis[J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(2): 388-396.

[14] ST PETER WL, LIU J, WEINHANDL E, *et al*. A comparison of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality, hospitalization, and morbidity in hemodialysis: a secondary analysis of the Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR) randomized trial using claims data[J]. Am J Kidney Dis, 2008, 51(3): 445-454.

[15] DI IORIO B, MOLONY D, BELL C, *et al*. Sevelamer versus calcium carbonate in incident hemodialysis patients: results of an open-label 24-month randomized clinical trial[J]. Am J Kidney Dis, 2013, 62(4): 771-778.

[16] OLIVEIRA RB, CANCELA AL, GRACIOLLI FG, *et al*. Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy?[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(2): 286-291.

[17] TOUSSAINT ND, LAU KK, POLKINGHORNE KR, *et al*. Attenuation of aortic calcification with lanthanum carbonate versus calcium-based phosphate binders in haemodialysis: a pilot randomized controlled trial[J]. Nephrology (Carlton), 2011, 16(3): 290-298.

[18] DAMMENT SJ, PENNICK M. Clinical pharmacokinetics of the phosphate binder lanthanum carbonate[J]. Clin Pharmacokinet, 2008, 47(9): 553-563.

[19] IWAMURO M, URATA H, TANAKA T, *et al*. Review of the diagnosis of gastrointestinal lanthanum deposition[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(13): 1439-1449.

[20] PAI AB, JANG SM, WEGRZYN N. Iron-based phosphate binders – a new element in management of hyperphosphatemia[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2016, 12(1): 115-127.

[21] YOKOYAMA K, HIRAKATA H, AKIBA T, *et al*. Ferric citrate hydrate for the treatment of hyperphosphatemia in nondialysis-dependent CKD[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2014, 9(3): 543-552.

[22] LEWIS JB, SIKA M, KOURY MJ, *et al*. Ferric citrate controls phosphorus and delivers iron in patients on dialysis[J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(2): 493-503.

[23] GAN L, XING L, XU Y, *et al*. Tenapanor in Chinese ESRD patients with hyperphosphatemia on haemodialysis: a randomised, phase 3 trial[J]. Clin Kidney J, 2023, 17(1): sfad216.

[24] YEUNG WG, PALMER SC, STRIPPOLI GFM, *et al*. Vitamin D therapy in adults with CKD: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Kidney Dis, 2023, 82(5): 543-558.

[25] BRICKMAN AS, COBURN JW, NORMAN AW. Action of

1,25-dihydroxycholecalciferol, a potent, kidney-produced metabolite of vitamin D_3, in uremic man[J]. N Engl J Med, 1972, 287(18): 891-895.

[26] MADSEN S, OLGAARD K, LADEFOGED J. Direct feedback regulation of PTH-secretion by 1,25-dihydroxyvitamin D_3 in renal failure: a controlled trial[J]. Proc Eur Dial Transplant Assoc, 1980, 17: 557-562.

[27] 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.

[28] TENG M, WOLF M, LOWRIE E, *et al*. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy[J]. N Engl J Med, 2003, 349(5): 446-456.

[29] COBURN JW, MAUNG HM, ELANGOVAN L, *et al*. Doxercalciferol safely suppresses PTH levels in patients with secondary hyperparathyroidism associated with chronic kidney disease stages 3 and 4[J]. Am J Kidney Dis, 2004, 43(5): 877-890.

[30] FRAZAO JM, ELANGOVAN L, MAUNG HM, *et al*. Intermittent doxercalciferol(1α-hydroxyvitamin D(2)) therapy for secondary hyperparathyroidism[J]. Am J Kidney Dis, 2000, 36(3): 550-561.

[31] 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.

[32] CHERTOW GM, BLOCK GA, CORREA-ROTTER R, *et al*. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis[J]. N Engl J Med, 2012, 367(26): 2482-2494.

[33] PARFREY PS, DRUEKE 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.

[34] WHEELER DC, LONDON GM, PARFREY PS, *et al*. Effects of cinacalcet on atherosclerotic and nonatherosclerotic cardiovascular events in patients receiving hemodialysis: the evaluation of cinacalcet HCl therapy to lower cardiovascular events(EVOLVE) trial[J]. J Am Heart Assoc, 2014, 3(6): e001363.

[35] 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]. J Am Med Assoc, 2017, 317(2): 146-155.

[36] 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]. J Am Med Assoc, 2017, 317(2): 156-164.

[37] FUKAGAWA M, SHIMAZAKI R, AKIZAWA T. Evocalcet study group. 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.

[38] EVENEPOEL P, STENVINKEL P, SHANAHAN C, *et al*. Inflammation and gut dysbiosis as drivers of CKD-MBD[J]. Nat Rev Nephrol, 2023, 19(10): 646-657.

[39] BIRUETE A, SHIN A, KISTLER BM, *et al*. Feeling gutted in chronic kidney disease(CKD): gastrointestinal disorders and therapies to improve gastrointestinal health in individuals CKD, including those undergoing dialysis[J]. Semin Dial, 2024, 37(4): 334-349.

[40] SAAOUD F, LIU L, XU K, *et al*. Aorta- and liver-generated TMAO enhances trained immunity for increased inflammation via ER stress/mitochondrial ROS/glycolysis pathways[J]. JCI Insight, 2023, 8(1): e158183.

[41] JAFARNEJAD S, DJAFARIAN K, FAZELI MR, *et al*. Effects of a multispecies probiotic supplement on bone health in osteopenic postmenopausal women: a randomized, double-blind, controlled trial[J]. J Am Coll Nutr, 2017, 36(7): 497-506.

[42] ZHANG J, MOTYL KJ, IRWIN R, *et al*. Loss of bone and Wnt10b expression in male type 1 diabetic mice is blocked by the probiotic lactobacillus reuteri[J]. Endocrinology, 2015, 156(9): 3169-3182.

[43] BIRUETE A, CHEN NX, METZGER CE, *et al*. The dietary fiber inulin slows progression of chronic kidney disease-mineral and bone disorder(CKD-MBD) in a rat model of CKD[J]. JBMR Plus, 2023, 7(12): e10837.

（编辑：虞 瑛）