

碳酸镧治疗尿毒症维持性血液透析患者高磷血症的临床观察[△]

江 艳^{1*}, 黄珍伦¹, 聂 凌^{2#}(1.重庆市巴南区中医院内二科, 重庆 410001; 2.第三军医大学新桥医院肾内科, 重庆 400037)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)20-2787-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.20.14

摘要 目的:观察碳酸镧治疗尿毒症维持性血液透析患者高磷血症的临床疗效及安全性。方法:选取2012年1月—2016年12月第三军医大学新桥医院和重庆市巴南区中医院的尿毒症维持性血液透析并发高磷血症患者142例,均给予嚼服碳酸镧咀嚼片治疗,起始剂量:血磷为1.78~2.26 mmol/L时,250 mg, tid;血磷>2.26 mmol/L时,500 mg, tid。在治疗过程中,根据患者血磷水平调整药物剂量。治疗1、2、3个月后,检测患者血磷、血钙、白蛋白、甲状旁腺激素(PTH)和碱性磷酸酶水平,计算校正血钙及钙磷乘积,并观察不良反应。结果:治疗1、2、3个月后,所有患者血磷、钙磷乘积水平均较治疗前显著下降,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗3个月后,血钙校正浓度较治疗前显著减低,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗前后,患者血浆白蛋白、碱性磷酸酶、PTH水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。患者总有效率为93.7%。有19例患者出现轻微不良反应。结论:碳酸镧治疗尿毒症维持性血液透析患者高磷血症具有较高的临床有效率,能明显降低患者血磷和钙磷乘积,且安全性较好。

关键词 碳酸镧;尿毒症;高磷血症;维持性血液透析

Clinical Observation of Lanthanum Carbonate in the Treatment of Hyperphosphatemia in Uremic Patients Underwent Maintenance Hemodialysis

JIANG Yan¹, HUANG Zhenlun¹, NIE Ling²(1. Dept. Two of Internal Medicine, Chongqing Banan District Hospital of TCM, Chongqing 410001, China; 2. Dept. of Nephrology, Xinqiao Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe clinical efficacy and safety of lanthanum carbonate in the treatment of hyperphosphatemia in uremic patients underwent maintenance hemodialysis. **METHODS:** A total of 142 uremic patients with hyperphosphatemia underwent maintenance hemodialysis were selected from Xinqiao Hospital of Third Military Medical University and Chongqing Banan District Hospital of TCM during Jan. 2012-Dec. 2016. They were given Lanthanum carbonate chewable tablets with initial dose of 250 mg, tid, when serum phosphate level ranged 1.78-2.26 mmol/L or with initial dose of 500 mg, tid, when serum phosphate level was >2.26 mmol/L. Drug dosage was adjusted according the level of serum phosphate during treatment. After 1, 2, 3 months of treatment, the levels of serum phosphate, serum calcium, albumin, parathyroid hormone (PTH) and alkaline phosphatase were detected and the corrected product of serum calcium and calcium phosphorus was calculated. The occurrence of ADR was observed. **RESULTS:** After 1, 2, 3 months of treatment, the levels of serum phosphate and the product of serum calcium and calcium phosphorus were all decreased significantly compared to before treatment, with statistical significance ($P<0.05$). After 3 months of treatment, the level of corrected serum calcium was decreased significantly compared to before treatment, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the levels of plasma albumin, calcium phosphorus or PTH before and after treatment ($P>0.05$). Total response rate was 93.7%. There were 19 cases of patients with mild adverse reactions. **CONCLUSIONS:** Lanthanum carbonate in the treatment of hyperphosphatemia in uremic patients underwent maintenance hemodialysis shows good clinical response rate, can significantly reduce the levels of serum phosphate and the product of serum calcium and calcium phosphorus with good safety.

KEYWORDS Lanthanum carbonate; Uremic; Hyperphosphatemia; Maintenance hemodialysis

尿毒症严重威胁患者身心健康,给社会带来沉重的

本栏目协办

上海交通大学医学院附属新华医院
国药控股凌云生物医药(上海)有限公司

负担。约50%尿毒症患者在透析中并发有高磷血症。高磷血症不仅与心血管疾病的发病率和总体致死率密

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81400747)

* 主治医师,硕士。研究方向:风湿免疫肾病治疗。电话:023-66222488。E-mail:594461480@qq.com

通信作者:副主任医师,博士。研究方向:肾脏疾病。电话:023-68774621。E-mail:ricknie@live.cn

切相关,而且严重影响患者生活质量^[1]。高磷血症是启动慢性肾病矿物质和骨代谢异常的中心环节^[2],易诱发继发性甲状旁腺功能亢进,亦是诱发心血管疾病和死亡的主要因素^[3-4]。

血液透析、饮食控制和口服药物是目前治疗高磷血症的主要方法,但血液透析、饮食控制效果有限。镧作为一种具有较高的磷结合力的稀土元素,其主要在胃肠道与食物中的磷结合,形成高度不溶性的复合物而排出体外,从而有效地降低磷的吸收。碳酸镧是不含铝和钙的新型磷结合剂,其治疗不会引发高钙血症,是目前治疗尿毒症透析中高磷血症的新方法。因此,本研究探讨了碳酸镧治疗尿毒症维持性血液透析患者高磷血症的临床疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 诊断、纳入及排除标准

诊断标准^[5]:(1)透析前血清磷 ≥ 1.78 mmol/L(5.5 mg/dL);(2)原使用磷结合剂者,在2周洗脱期结束时透析前,血磷 > 1.78 mmol/L;(3)所有检测时间均为最大透析间隔后。

纳入标准:(1)3月以上的规律的血液透析,并且透析液中钙浓度、透析方案一致;(2)如果使用含钙、磷结合剂3月或以上,需透析前钙磷乘积 > 55 mg²/dL²,血磷 > 1.78 mmol/L;(3)矫正血钙 ≥ 2.54 mmol/L;(4)近3月血压平稳,并 $< 160/90$ mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);(5)白蛋白 > 35 g/L,血红蛋白 > 90 g/L。

排除标准:(1)有严重心脑血管并发症者;(2)严重继发性甲状旁腺功能亢进者;(3)严重肺部疾病者;(4)严重营养不良、肿瘤和透析不充分者。

1.2 研究对象

选取2012年1月—2016年12月来自于第三军医大学新桥医院和重庆市巴南区中医院的尿毒症维持性血液透析并发高磷血症患者142例。其中,男性90例,女性52例;平均年龄(41.3 \pm 20.3)岁;血液透析时间18~128个月,平均时间(48.0 \pm 13.8)月;原发病为慢性肾小球肾炎68例,糖尿病肾病20例,高血压肾病10例,痛风肾病10例,梗阻性肾病8例,多囊肾6例,其他20例。

1.3 血液透析

透析器采用面积约1.8 m²的旭化成APS-18u聚砜

膜,透析液中钙离子浓度一般为1.5 mmol/L。当透析时,血流量设定为220~300 mL/min,透析液流量一般设定为500 mL/min。每周透析3次,每次4 h。

1.4 治疗方法

碳酸镧咀嚼片(英国Shire Pharmaceutical Contracts Limited,注册证号:H20120052,规格:500 mg)在进食时嚼服,bid。开始剂量:血磷为1.78~2.26 mmol/L时,每次250 mg;血磷 > 2.26 mmol/L时,每次500 mg。在治疗过程中,根据血磷水平调整药物剂量。在治疗第4周后,如果血磷 > 1.78 mmol/L,每次250 mg;如果血磷在1.13~1.78 mmol/L之间,维持原剂量;如果血磷 < 1.13 mmol/L,如使用的是每次500 mg,则减为每次250 mg;如使用的是每次250 mg,则停药。3个月为1个治疗周期。治疗前所有患者停用所有磷酸盐结合剂以及影响磷吸收的药物2周。

1.5 观察指标

在治疗前及治疗后1、2、3月,检测血磷、血钙、白蛋白、甲状旁腺激素(PTH)和碱性磷酸酶,计算血钙校正浓度及钙磷乘积;并观察患者治疗过程中可能出现的药品不良反应。血钙校正浓度=实测血钙值+(4-血清白蛋白) $\times 0.8$ 。

1.6 疗效判定标准

根据治疗结束的血磷水平相对基线的变化量确定疗效^[6]——显效:血磷 ≤ 1.78 mmol/L;有效:血磷下降超过25%,但血磷 > 1.78 mmol/L;无效:血磷不下降或升高。显效+有效=总有效。

1.7 统计学方法

所有数据使用SPSS 10.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用重复测量方差分析比较治疗前后不同时间点的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 实验室指标

治疗后1、2、3个月,患者的血磷、钙磷乘积显著下降,与较治疗前比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后3个月,患者血钙校正浓度显著降低,与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前后,患者白蛋白、PTH、碱性磷酸酶比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表1。

表1 患者治疗前后实验室指标变化

Tab 1 Lab indexes of patients before and after treatment

时期	血钙校正浓度,mmol/L	血磷,mmol/L	钙磷乘积,mg ² /dL ²	白蛋白,g/L	PTH,pg/mL	碱性磷酸酶,mmol/L
治疗前	2.74 \pm 0.42	3.59 \pm 0.38	78.40 \pm 13.03	39.14 \pm 7.41	701.32 \pm 126.44	198.62 \pm 79.05
治疗后1个月	2.69 \pm 0.32	2.91 \pm 0.27*	57.65 \pm 14.01*	36.59 \pm 9.25	643.55 \pm 101.77	190.08 \pm 61.77
治疗后2个月	2.58 \pm 0.24	2.44 \pm 0.18*	51.36 \pm 11.19*	41.02 \pm 10.91	634.18 \pm 113.72	179.35 \pm 62.51
治疗后3个月	2.29 \pm 0.21*	2.41 \pm 0.19*	50.35 \pm 12.82*	40.11 \pm 7.55	658.99 \pm 114.86	185.15 \pm 61.38

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$

2.2 疗效评价

142例患者中,显效112例(78.9%),有效21例

(14.8%),无效9例(6.3%),总有效率为93.7%。

2.3 不良反应

19例患者在用药过程中出现恶心和胃部不适,经减量口服后症状缓解。

3 讨论

钙磷代谢紊乱普遍存在于慢性肾功能衰竭患者中。在肾功能衰竭时,可引起继发性甲状旁腺功能亢进,从而导致血磷增加;另外,肾脏排磷的减少,亦可引起高磷血症。高磷血症除了可引起骨外组织异常磷酸钙沉积,还可直接诱导血管平滑肌细胞骨桥接素和碱性磷酸酶的表达,从而导致心脑血管系统的异常钙化和功能失调^[7]。持续的高磷血症及钙磷沉积增高与患者的病死率呈正相关^[8-9]。因此,高磷血症是透析患者死亡的主要危险因素,对控制慢性肾功能衰竭患者的血磷水平至关重要。

血液透析、饮食控制和口服药物是目前治疗高磷血症的主要方法。低蛋白饮食虽可降低血磷,但其又可导致患者营养不良。因此,一般通过饮食控制和透析很难清除足够的磷;对合并有严重甲状旁腺功能亢进患者,可采用甲状旁腺切除加自体移植术来达到降低血磷的作用,但由于治疗观念等因素,在我国用的很少。采用含钙磷结合剂进行治疗,虽可有效降低血磷水平,但可引起钙超载,进一步加重心血管事件和死亡风险^[10]。由此可见,在临床治疗高磷血症的过程中,存在诸多问题。因此,亟待选择有效的药物来控制高磷血症。

碳酸镧是一种不含铝及钙的新近开发的具有高度的磷亲和力的磷结合剂。在消化道的酸性环境中,碳酸镧被分解,食物中的磷酸盐与解离的镧离子结合,从而形成磷酸镧复合物。磷酸镧复合物具有不溶性,可抑制磷酸盐的吸收,从而降低体内磷酸盐和磷酸钙水平。磷酸镧复合物水溶性低、胃肠吸收少,其主要排泄途径是肝脏,少量通过肠壁入肠道排泄,极少经过肾脏排泄,故不会引起镧蓄积。Zhai CJ等^[11]报道,与传统的磷结合剂相比,虽然碳酸镧在降低血磷方面不具有优势,但其可使高钙血症发生率显著下降,并且不影响PTH的分泌。在另外一项长期的研究中发现,碳酸镧能够长期持续性地减低患者的血磷和钙磷乘积,并且未见不良反应发生^[12]。本研究发现,治疗后血磷、钙磷乘积较治疗前明显下降,总有效率为93.7%,治疗3个月后血钙水平较治疗前显著降低,而PTH无明显变化;同时未见严重不良反应。

综上所述,碳酸镧能有效地降低尿毒症维持性血液透析患者的血磷和钙磷乘积,并且亦有降低血钙的作用,不良反应轻微,是一种安全、有效的药物治疗方法。但本研究观察的时间较短,同时无对照试验,这是本研究的不足之处。

参考文献

[1] Liu CT, Lin YC, Lin YC, *et al.* Roles of serum calcium, phosphorus, PTH and ALP on mortality in peritoneal dialysis patients: a nationwide, population-based longitudinal

study using TWRDS 2005-2012[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 33.

[2] Shah A. Phosphorus and other aspects of CKD-MBD in the conservative management of chronic kidney disease[J]. *Panminerva Med*, 2017, 59(2):124-132.

[3] Fernández-Martín JL, Martínez-Camblor P, Dionisi MP, *et al.* Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(9): 1542-1551.

[4] Sekercioglu N, Angeliki Veroniki A, *et al.* Effects of different phosphate lowering strategies in patients with CKD on laboratory outcomes: a systematic review and NMA[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0171028.

[5] 方艺, 丁小强, 邹建洲, 等. 盐酸司维拉姆治疗维持性血液透析患者高磷血症的短期疗效[J]. *中华肾脏病杂志*, 2012, 28(3):183-188.

[6] 孙岩, 兰超, 张菁菁, 等. 醋酸钙片治疗腹膜透析患者高磷血症的疗效观察[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2013, 14(9):784-786.

[7] Moshar S, Bayesh S, Mohsenikia M, *et al.* The association of calcium-phosphorus product with the severity of cardiac valves failure in patients under chronic Hmodialysis[J]. *Cardiol Res*, 2016, 7(2): 80-83.

[8] Matsubara Y, Kimachi M, Fukuma S, *et al.* Development of a new risk model for predicting cardiovascular events among hemodialysis patients: population-based hemodialysis patients from the Japan Dialysis Outcome and Practice Patterns Study (J-DOPPS)[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0173468.

[9] Möhlenkamp S, Moebus S, Schmermund A, *et al.* Assessment of the natural history of coronary artery calcification and identification of its determinants. Rationale of the 2nd part of the Heinz Nixdorf Recall Study[J]. *Herz*, 2007, 32(2): 108-120.

[10] Meneghini M, Regalia A, Alfieri C, *et al.* Calcium and osteoprotegerin levels predict the progression of the abdominal aortic calcifications after kidney transplantation[J]. *Transplantation*, 2013, 96(1): 42-48.

[11] Zhai CJ, Yang XW, Sun J, *et al.* Efficacy and safety of lanthanum carbonate versus calcium-based phosphate binders in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int Urol Nephrol*, 2015, 47(3): 527-535.

[12] Hutchison AJ, Barnett ME, Krause R, *et al.* Long-term efficacy and safety profile of lanthanum carbonate: results for up to 6 years of treatment[J]. *Nephron Clin Pract*, 2008, 110(1): 15-23.

(收稿日期:2017-03-30 修回日期:2017-06-12)

(编辑:黄 欢)