

维持性血液透析患者高磷血症的治疗

曾巧, 石宏斌

南宁市第一人民医院肾内科, 广西 南宁 530022

关键词: 高磷血症; 血液透析; 磷结合剂; 食品防腐剂

中图分类号: R 692.5 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2016)08-1134-05

高磷血症的治疗是慢性肾脏病-矿物质骨异常(Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disease, CKD-MBD)管理的一个主要目标。近年来形成了“3D”综合治疗方案——即 Dialysis(充分的透析清除)、Drugs(合理的使用磷结合剂)、Dietary(严格控制饮食中磷)。然而,仅进行 3 次/周的标准透析并不能满足需要高蛋白摄入而导致高磷血症的透析患者对磷的清除要求,必须使用磷结合剂减少肠道磷吸收。但即使给予大剂量磷结合剂每天也仅能结合大约 200~300 mg 食物中的磷。在不受控制的高磷饮食条件下,磷结合剂的作用是有限的。因此,必须综合实施“3D”治疗方案,提高医患双方对 Dietary 的认识水平。教育透析患者避免摄入高磷食物,特别是含磷的防腐剂的加工食品。只有尽可能使磷的摄入与清除量达到平衡,才能有效地控制透析患者高磷血症。

CKD-MBD 是慢性肾脏病患者严重的并发症,它包括钙、磷水平异常,甲状旁腺功能亢进,肾性骨病(骨转化、矿化异常等),血管、心脏瓣膜和其他软组织的钙化等。高磷血症是维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者发生 CKD-MBD 的始动因素与核心环节^[1],高磷血症增加 MHD 患者心血管疾病发病率和死亡率已被广泛认识^[2]:血清磷每升高 1 mg/dl,死亡率增加 18%。2009 年肾脏疾病改善全球预后 KDIGO 指南^[3]建议透析患者血磷目标值(2.5~4.5 mg/dl)较 2003 年 NKF/KDOQI 指南^[4](3.5~5.5 mg/dl)更严格,表明控制血磷的重要性。根据全球透析预后和实践模式研究 4(DOPPS4)^[5]显示,各国透析患者高磷血症控制率仍很低,发病率均高达 50% 以上。为了更好地控制透析患者高磷血症,近年形成了 3D(Dialysis、Drugs、Dietary)综合治疗方案,现综述如下。

1 磷(Phosphorus, P)

磷(P;分子量 31)主要以磷酸盐形式广泛存在于自然界和矿物质中。而人体中的磷在骨代谢、细胞信号传导、能量代谢等生理活动中承担着重要作用。人体中大约 80%~85% 的磷存在于骨骼和牙齿中;约 15%~20% 存在于体液和软组织中;血清中的磷(即在临床上可检测部分),仅占人体总磷的 0.1%。生理情况下磷通过饮食摄入,主要通过肾脏排泄。在

CKD 早期,为了维持磷的平衡,成纤维细胞生长因子 23(FGF23)可以引起尿磷升高,增加磷的排泄^[6]。而在 MHD 患者中,摄入的磷只能通过粪便和透析液排出(少数有残余肾功能患者可从尿液排出部分)。当磷的摄入与排出不能平衡就会引起透析患者高磷血症。

2 透析(Dialysis)

尽管近年来透析技术与透析膜的材料和质量有了很大的进步,但磷的清除不管是在传统血液透析或是高通量透析中仍是个难题。这与磷在透析中的清除不同于尿素或其他小分子毒素有关,磷的分子量虽小,但在血液中却与水分子紧密结合,使磷离子呈近似球形,由小分子变成中分子,大大增加了通过透析膜孔的难度^[7]。此外,磷在人体内为多室分布,从细胞内转移到细胞外和血浆的速度非常缓慢,使得透析后磷的反弹复杂,在数量和时间上很难确定^[8-9]。Cupisti 等^[10]统计了临床常用的几种透析技术(3 次/周)对磷的清除范围(g/周)见表 1。

表 1 不同透析技术对磷的清除范围 (g/周)

透析技术	磷的清除范围
常规血液透析(4 h)	2.3~2.6 g
长时间血液透析(≥5 h)	3.0~3.6 g
夜间血液透析(8 h)	4.5~4.9 g
前稀释血液滤过(4 h)	0.9~1.5 g
后稀释血液滤过(4 h)	3.0~3.3 g
血液透析滤过(4 h)	3.5~4.0 g

2.1 夜间透析与每日透析 目前不论使用传统透析膜或高通量透析膜进行标准的 3 次/周透析,对 MHD 患者磷的清除都是不足的,磷的清除与患者透析前磷水平、透析器膜面积、治疗时间等均相关,通过延长治疗时间可以增加磷的清除。著名的法国 Tassin 透析中心,采用夜间透析(3 次/周,8 h/次)治疗模式 30 年,MHD 患者 10 年存活率高达 75%,是美国肾脏数据系统(USRDS)报道的 2 倍^[11]。国内长征医院自 2009 年开展夜间透析治疗,大多数患者的血磷下降至 1.67 mmol/L 以下,血磷 > 1.78 mmol/L 者由 50% 左右降至 36% 以下,25% 患者逐渐停用降磷药物^[12]。大量的研究已证实夜间透析和每日透析能够很好地控制血磷水平,可减少或停止磷结合剂的使用,有时甚至需要额外补充磷达到正常值^[13-14]。但目前因夜间透析和每日透析治疗费用高,国内大多数医院难以常规开展,一般只推荐用于难治性高磷血症患者。

2.2 血液滤过与血液透析滤过 血液滤过 (hemofiltration, HF) 与血液透析滤过 (hemodiafiltration, HDF) 对中分子物质的清除较普通透析充分, 因人体内磷离子与水分子紧密结合成中分子, 因此在 HF 与 HDF 中有较高的清除率 (见表 1), 其清除能力与置换液的稀释方式和容积有关。国外研究证实, HF 与 HDF 能降低 MHD 患者死亡率和提高患者生存率, 这可能在某种程度上与其能提高磷的清除和/或改善继发性甲状旁腺功能亢进有关^[15-16]。国内邓英辉等^[17]进行的一项对照研究证实, HDF 治疗能将患者透析前血磷由 (2.17 ± 0.42) mmol/L 降至 (1.80 ± 0.35) mmol/L, 差异显著, 而 HD 治疗没有明显变化。

3 磷结合剂 (Drugs)

目前标准的 3 次/周透析和饮食控制仍存在不足, 难以控制高磷血症, 因此 90% ~ 95% 的 MHD 患者需要服用磷结合剂治疗^[18]。临床上最常用的几类磷结合剂根据其化学特性可分为以下几类: 含铝磷结合剂, 含钙磷结合剂, 非铝非钙磷结合剂。它们的特点见表 2^[10,19]。

3.1 含铝磷结合剂 含铝磷结合剂主要有氢氧化铝和碳酸铝, 曾是被公认为最有效的磷结合剂 (含 1 000 mg 元素铝可结合磷 200 mg) 而广泛使用。大量证据证明铝可在人体骨组织与脑组织蓄积^[3,20], 造成透析患者无动力骨病、透析性痴呆症等严重不良反应。因此 KDIGO 指南^[4]建议不再常规用于高磷血症的治疗, 已逐渐被含钙磷结合剂和非铝非钙磷结合剂取代。但如果患者血清磷 > 2.26 mmol/L, 使用 2 ~ 4 周的短期疗程仍是被 KDOQI 所推荐^[4], 同时应增加透析频率或者延长透析时间清除过多的铝, 防止严重并发症发生。

3.2 含钙磷结合剂 含钙磷结合剂自 20 世纪 80 年代后期开始广泛应用于临床, 常用的有碳酸钙和醋酸钙, 通过钙与磷酸盐结合减少磷的吸收。醋酸钙与碳酸钙具有相同的磷结合能力, 但含钙量更低。KDIGO 指南^[4]建议使用含钙磷结合剂时必须谨慎, 避免高剂量, 以减少高钙血症的发生, 导致甲状旁腺激素 (PTH) 过度抑制, 造成无动力骨病及血管和软组织钙沉积, 增加心血管疾病的发病率和死亡率。Emmett 等^[21]从经过 2 周洗脱的患者中选出血磷水平 > 2.36 mmol/L, 血钙水平 > 2.22 mmol/L 的 91 例进行醋酸钙治疗, 3 个月后患者血磷平均降至 1.68 mmol/L, 仅 16 例患者出现短暂轻微的高钙血症

(平均血钙 2.84 mmol/L)。提示醋酸钙可能更适合血钙正常或升高的患者降磷治疗。Winkelmayer 等^[22]在观察中发现使用醋酸钙和碳酸钙患者的死亡率没有差异。

3.3 非铝非钙磷结合剂

3.3.1 盐酸/碳酸司维拉姆 (sevelamer) 司维拉姆是一种阴离子交换树脂, 是首个人工合成的非铝非钙磷结合剂, 1998 年在美国上市。主要成分为盐酸/碳酸多聚丙烯胺, 口服后在胃肠道内膨胀成数倍于原体积的凝胶, 通过离子氢键与磷酸盐结合, 在胃肠道不被吸收随粪便排出。其降磷效果是公认的^[23]。国内的陈楠等^[24]的对照研究, 也观察到碳酸司维拉姆组血磷水平显著降低, 平均达 (0.69 ± 0.64) mmol/L, 同时血清总胆固醇和低密度脂蛋白也显著降低。Chertow 等^[25]研究证实司维拉姆与含钙磷结合剂比较, 明显减少高钙血症的发生, 并能减慢患者冠状动脉钙化的进程。在 RIND (Renagel in New Dialysis) 研究中, 观察到含钙磷结合剂组比司维拉姆组冠状动脉钙化进程更明显^[26]。在 44 个月随访中, 评估了 127 例患者的全因死亡率, 司维拉姆组 5.3/100 名患者/年, 比含钙磷结合剂组 10.6/100 名患者/年, 显著降低。在 DCOR 研究中观察到在司维拉姆组较含钙磷结合剂组全因住院率 (1.7 比 1.9 例/病人·年) 与住院天数 (12.3 比 13.9 天/病人·年) 更低^[27]。因此, 司维拉姆可能更适用于高钙血症及异位钙化明显的患者。此外, 因其还具有降低血脂和抗炎症反应等效果, 对患者具有较高吸引力, 但缺点是价格昂贵, 胃肠道不良反应 (如恶心、呕吐、腹泻、便秘) 等发生率高达 20% ~ 30%, 影响脂溶性维生素的吸收, 使其应用受到一定的限制。

3.3.2 碳酸镧 (lanthanum carbonate) 镧是自然界稀有金属之一, 类似铝, 其三价阳离子化合物与磷有很强的亲和力, 在肠道通过离子键与磷结合形成不溶于水的化合物, 主要通过胆汁排泄, 胃肠道吸收少, 不引起镧在人体蓄积, 安全性高^[28]。其结合磷的能力与氢氧化铝类似, 是碳酸钙的 2 倍^[29]。碳酸镧 2004 年在美国上市。Finn 等^[30]进行了一项为期 2 年的大规模临床试验, 证实碳酸镧有良好的耐受性和疗效。与含钙磷结合剂相比, 碳酸镧组高钙血症明显减少, 并改善甲状旁腺功能亢进, 且无肝脏及中枢神经系统毒性。另一项多中心随机研究^[31]对碳酸镧进行了骨病的安全性和有效性评价, 在 49 例随机接受碳酸镧治疗的透析患者中没有出现铝相关的无动力骨病及任何形式的骨毒性。Shigematsu 等^[32]

表 2 临床中常用的磷结合剂的主要特征、优点和不良事件

	化学成分	RPBC	优点	不良事件或缺点
氢氧化铝	铝	1.5	非常有效、廉价	脑病、无动力骨病、贫血、肌病
碳酸铝	铝	1.7	非常有效、廉价	脑病、无动力骨病、贫血、肌病
碳酸钙	碳酸钙 500 mg (含钙 40%, 200 mg)	1	有效、廉价	20% 胃肠道反应 (恶心、呕吐、腹泻、便秘) 高钙血症、血管钙化
醋酸钙	醋酸钙 667 mg (含钙 25%, 169 mg)	1	有效、廉价	20% 胃肠道反应 (恶心、呕吐、腹泻、便秘) 高钙血症、血管钙化
盐酸/碳酸 司维拉姆	阴离子交换树脂 800 mg	0.75	有效、降低胆固醇、抗炎症反应	30% 胃肠道反应 (恶心、呕吐、腹泻、便秘) 代谢性酸中毒、影响脂溶性维生素吸收、昂贵
碳酸镧	镧 250/500/750/1 000 mg	2	有效、目前没有骨毒性证据	10% 胃肠道反应 (恶心、呕吐、腹泻、便秘) 头痛、头晕、肌肉酸痛、昂贵

注: RPBC (Relative Phosphate-Binding Coefficient) 即相对的磷结合系数, 数据来源于参考文献 [19]。

进行的一项为期 3 年的前瞻性临床研究,14 例高磷血症患者每日给予碳酸镧 750 ~ 4 500 mg,治疗期间维持血磷 3.5 ~ 5.5 mg/dl,9 例患者治疗 1 年,4 例患者治疗 3 年。治疗前后均行骨活检、骨组织形态分析发现:碳酸镧治疗 1 年后,2 例原有纤维性骨病的患者骨转化恢复正常;正常的患者在 3 年随访中仍正常;2 例低转化性骨病患者病情改善。提示碳酸镧有可能改善透析患者的肾性骨病。因此,碳酸镧可能拥有更广泛的应用前景,但目前使用该药物的长期数据仍缺乏,建议服用者应接受密切随访。此药物于 2012 年 8 月进入国内,因价格昂贵,尚没有较大规模临床使用报道。

3.3.3 非铝非钙磷结合剂的评价 KDIGO 指南^[3]建议在含钙血症或血管钙化的透析患者中限制使用含钙的磷合剂。但 2011 年考克兰系统评价中提出:新型非铝非钙磷结合剂与含钙磷结合剂比较并没有足够的优势,因其没有明显降低透析患者的全因死亡率和心血管疾病发病率^[33]。在这篇评论中评价了 60 项比较非铝非钙磷结合剂与安慰剂或与含钙磷结合剂的对照研究,共纳入了 7 631 名参与者。在盐酸司维拉姆与含钙磷结合剂比较的 3 079 名参与者进行的 10 项研究中,前者没有显著降低透析患者全因死亡率。而在 498 名参与者的 5 项盐酸司维拉姆与含钙磷结合剂比较研究中,肠道不良事件显著增加。但该评论也有可能因研究时间过短不足以显示非铝非钙磷结合剂对透析患者心血管钙化与死亡事件的观察。可以肯定的是,非铝非钙磷结合剂是有效的,并可提供额外的优势,如高血钙的发生率更低等等。但因价格昂贵影响了其广泛使用。

3.4 其他药物

3.4.1 烟酸(nicotinic acid) 烟酸临床上常用于治疗高脂血症,因其能抑制小肠钠离子依赖性磷共同转运体,从而降低血磷。Sampathkumar 等^[34]进行前瞻性研究,评估烟酸的降磷效果,34 名血透患者血磷从治疗前的(2.48 ± 0.48) mmol/L 降至(1.81 ± 0.32) mmol/L,钙磷乘积从(5.1 ± 1.2) mmol²/L² 降至(3.93 ± 0.88) mmol²/L²,血磷和钙磷乘积均显著下降。且口服烟酸耐受性好,仅有 2 名患者出现轻度的皮肤瘙痒。烟酸无需在餐中服用,用法简单、效果较好、安全性好、价格低廉。可能成为治疗伴高脂血症的透析患者高磷血症较理想的药物。

3.4.2 考来替兰(colestilan) 考来替兰是一种阴离子交换树脂,与司维拉姆类似,口服后不被吸收,广泛应用于治疗高胆固醇血症。有临床试验发现健康志愿者服用考来替兰后,粪便中磷排泄量明显增加,提示其可能具有磷结合能力。Kurihara 等^[35]为评估考来替兰作为磷结合剂的有效性和安全性进行了一项随机双盲安慰剂对照的前瞻性研究,从经过 2 周洗脱的患者中选出血清磷水平 2.10 ~ 3.23 mmol/L 的患者随机分成考来替兰组(6 g/d)和安慰剂组,疗程 2 周。结果治疗组血磷水平较安慰剂组显著降低,43% 的患者血清磷下降 > 0.32 mmol/L,安慰剂组为 0。考来替兰最常见的不良反应是胃肠道反应。短期应用考来替兰能够有效地降低血磷水平,但长期疗效有待进一步的临床研究评估。

3.4.3 钙敏感受体激动剂 盐酸西那卡塞是 2008 年美国上

市的第一批钙敏感受体激动剂。研究发现其除了能降低 PTH 治疗继发性甲状旁腺功能亢进外,还能显著降低血钙、血磷以及钙磷乘积,减少 MHD 患者心血管系统钙化的发生^[36]。其降低血磷水平的机制可能是由于 PTH 下降导致血清中的磷向骨转移,而不是对肠道磷吸收的影响^[10]。目前对于钙敏感受体激动剂降磷治疗的长期疗效及其对生存率的影响有待进一步研究证实。目前国内尚没有其较大规模临床使用报道。

4 饮食管理(Dietary)

磷通过食物和饮料进入人体,在胃肠道内通过主动钠/磷酸(Na/Pi)转运蛋白吸收。

4.1 食物中的磷 在天然的食物中,磷含量与蛋白质含量成正比,富含蛋白质的食物也是高磷的食物。在对食物磷含量的研究中^[37]发现,奶酪中磷含量最高(700 mg/100 g);其次是蛋黄(586 mg/100 g);肉类或鱼类(170 ~ 290 mg/100 g);豆类(300 ~ 590 mg/100 g);谷物(120 ~ 360 mg/100 g)。而食物中磷的净吸收率平均为 60%,动物来源的磷生物利用度比植物来源更高,前者作为无机盐或有机化合物的一部分,在肠道被水解酶裂解后吸收;后者以植酸形式存在,因人体中无植酸酶,仅能通过肠道菌群的非酶水解反应吸收^[38]。

4.2 食品防腐剂 目前很多现代食品和饮料为了满足其在生产、加工、运输和储存的要求而添加了食品防腐剂。磷是多种食品防腐剂的主要成分(包括磷酸、磷酸盐和多磷酸盐),其通常作为酸度的调节剂,以乳化剂或增稠剂的形式添加到食品中,起到延长保质期、增强色彩、保持水分的作用^[37]。但磷在食品防腐剂中是以无机盐形式存在,肠道吸收率接近 100%,因此添加了食品防腐剂的食品会给透析患者带来一个额外的不成比例高的磷负荷^[39],在美式饮食中从食品防腐剂获得的磷负荷由 1990 年的 470 mg/d 增加至 2000 年的 1 000 mg/d^[39]。

4.3 烹饪方法对食物磷含量的影响 食物的磷含量可以通过不同的烹饪方法改变。烹饪前长时间的浸泡可以显著减少食物中磷含量,例如:蔬菜减少 51%,豆类减少 48%,肉类减少 38%,面粉减少 70% 等^[40]。但此方法因耗时和降低食物口感,患者的依从性较低。煮沸是另一种降低食物磷含量的有效方法,但降低程度与煮沸时水的量、时间和食物的切碎程度有关,同时也会降低食物中钾、镁、钙等矿物质含量。煮沸肉类时磷的减少比蛋白质减少更明显,因此煮沸是能打破食物中蛋白质与磷正比关系的方法^[41]。

4.4 透析患者的饮食教育 透析患者既要增加蛋白质的摄入,又必须限制饮食中的磷。KDOQI 指南^[4]推荐透析患者每日摄磷量为 800 mg,事实上,如果不加以控制,患者每天磷的摄入很容易超过 1 000 ~ 1 500 mg,即使使用了高剂量的磷结合剂也仅能结合饮食中的磷 200 至 300 mg/d。因此,提高对透析患者及家属严格控制饮食中磷的教育尤为重要。学会使用食物成分表特别是磷/蛋白质比值数据对医护人员与透析患者都有益处。一个典型例子是鸡蛋,蛋黄中含绝大部分磷,而蛋清几乎不含磷且富含蛋白质(3.7 克蛋白质/蛋清),因此蛋清是一种天然来源高生物价值的蛋白质,几乎不含磷。建

议透析患者使用或添加蛋白质的食谱,打破蛋白质和磷之间正相关关系,增加蛋白质的摄入量而不增加磷摄入量。Caldeira 等^[42]的研究证实,对透析患者进行饮食教育在降低血磷方面是有效的。简单来说就是教会透析患者通过磷/蛋白质比值来选择既有丰富蛋白质同时含磷少的食物;尽量避免高磷的食物,如各种软饮料、速食食物、坚果等;尽可能选择煮沸的烹饪方式减少食物中的磷,以达到既保证蛋白质摄入又不增加磷负荷的目的。

5 结 语

由于目前国内透析技术及药物的降磷作用有限、对 Dietary(严格控制饮食中磷)的认识水平不足,且患者对高血磷危害的知晓率低、依从性差,使得患者血磷的控制率仍很低,高磷血症正严重地影响着患者的生命和生存质量。因此,临床透析医生在工作中应积极开展宣教、认真寻找导致患者高磷的关键点,制定个体化的“3D”综合降磷方案,尽可能从早期减少各种并发症的发生、减慢心血管系统及全身钙化,才可能有效改善患者预后。

参考文献

[1] Slatopolsky E, Moe S. 50 Years of Research and Discovery in Chronic Kidney Disease and Mineral & Bone Disorder: the Central Role of Phosphate[J]. *Kidney Int*, 2011, 79(S121): S1 - S2.

[2] Kendrick J, Chonchol M. The role of phosphorus in the development and progression of vascular calcification[J]. *Am J Kidney Dis*, 2011, 58(5): 826 - 834.

[3] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) [J]. *Kidney Int Suppl*, 2009(113): S1 - S130.

[4] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guideline for bone metabolism and disease in chronic kidney disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42(4 suppl 3): S1 - S201.

[5] Tentori F. Mineral and bone disorder and outcomes in hemodialysis patients: results from the DOPPS[J]. *Semin Dial*, 2010, 23(1): 10 - 14.

[6] Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2011, 79(12): 1370 - 1378.

[7] Pribil AB, Hofer TS, Randolph BR, et al. Structure and dynamics of phosphate ion in aqueous solution: an ab initio QMCF MD study[J]. *Comput Chem*, 2008, 29(14): 2330 - 2334.

[8] Bolasco P, Chezzi PM, Ferrara R, et al. New method for phosphate kinetics estimation during hemodialysis and on-line hemodiafiltration with endogenous reinfusion [J]. *Blood Purif*, 2006, 24(3): 301 - 308.

[9] Spalding EM, Chamney PW, Farrington K. Phosphate kinetics during hemodialysis: evidence for biphasic regulation[J]. *Kidney Int*, 2002, 61(2): 655 - 667.

[10] Cupisti A, Gallieni M, Rizzo MA, et al. Phosphate control in dialysis

[J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2013, 6: 193 - 205.

[11] Laurent G, Charra B. The results of an 8 h thrice weekly haemodialysis schedule[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, 13(Suppl 6): 125 - 131.

[12] 袁艳辉, 戎旻, 张翼翔, 等. 透析中心夜间血液透析对尿毒症患者血磷代谢的影响[J]. *中国血液净化*, 2014, 13(3): 140 - 142, 160.

[13] Pierratos A, Ouwendyk M, Francoeur R, et al. Nocturnal hemodialysis: three - year experience[J]. *J Am Soc Nephrol*, 1998, 9(5): 859 - 868.

[14] Fouque D, McKenzie J, de Mutsert R, et al. Use of a renal-specific oral supplement by haemodialysis patients with low protein intake does not increase the need for phosphate binders and may prevent a decline in nutritional status and quality of life[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(9): 2902 - 2910.

[15] Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS[J]. *Kidney Int*, 2006, 69(11): 2087 - 2093.

[16] Maduell F, Moreso F, Pons M, et al. High-efficiency postdilution on-line hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(3): 487 - 497.

[17] 邓英辉, 林娜, 王君梅, 等. 高通量血液透析对维持性血液透析患者钙磷代谢的长期影响[J]. *中华临床医生杂志: 电子版*, 2011, 5(18): 2563 - 5266.

[18] Eknoyan G, Levin A, Levin NW. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42(suppl 3): 1 - 201.

[19] Daugirdas JT, Finn WF, Emmett M, et al. The phosphate binder equivalent dose[J]. *Semin Dial*, 2011, 24(1): 41 - 49.

[20] Alfrey AC. Aluminum toxicity in patients with chronic renal failure[J]. *Ther Drug Monit*, 1993, 15(6): 593 - 597.

[21] Emmett M, Sirmon MD, Kirkpatrick WG, et al. Calcium acetate control of serum phosphorus in hemodialysis patients[J]. *Am J Kidney Dis*, 1991, 17(5): 544 - 550.

[22] Winkelmayr WC, Liu J, Kestenbaum B. Comparative effectiveness of calcium-containing phosphate binders in incident US dialysis patients[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(1): 175 - 183.

[23] Raggi P, Vukicevic S, Moyses RM, et al. Ten-year experience with sevelamer and calcium salts as phosphate binders[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(Suppl 1): S31 - S40.

[24] Chen N, Wu X, Ding X, et al. Sevelamer carbonate lowers serum phosphorus effectively in haemodialysis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(1): 152 - 160.

[25] Chertow GM, Burke SK, Raggi P, et al. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients[J]. *Kidney Int*, 2002, 62(1): 245 - 252.

[26] Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis[J]. *Kidney Int*, 2005, 68(4): 1815 - 1824.

[27] 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.
- [28] Bellasi A, Kooienga L, Block GA. Phosphate binders: New products and challenges[J]. *Hemodial Int*, 2006, 10(3): 225-234.
- [29] Albaaj F, Hutchison AJ. Lanthanum carbonate for the treatment of hyperphosphataemia in renal failure and dialysis patients[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2005, 6(2): 319-328.
- [30] Finn WF, SPD 405-307 Lanthanum Study Group. Lanthanum carbonate versus standard therapy for the treatment of hyperphosphatemia: safety and efficacy in chronic maintenance hemodialysis patients[J]. *Clin Nephrol*, 2006, 65(3): 191-202.
- [31] D'Haese PC, Spasovski GB, Sikole A, et al. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients[J]. *Kidney Int Suppl*, 2003 (85): S73-S78.
- [32] Shigematsu T, Lanthanum Carbonate Research Group. Lanthanum carbonate effectively controls serum phosphate without affecting serum calcium levels in patients undergoing hemodialysis [J]. *Ther Apher Dial*, 2008, 12(1): 55-61.
- [33] Navaneethan SD, Palmer SC, Vecchio M, et al. Phosphate binders for preventing and treating bone disease in chronic kidney disease patients[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 16(2): CD006023.
- [34] Sampathkumar K, Selvam M, Sooraj YS, et al. Extended release nicotinic acid-a novel oral agent for phosphate control[J]. *Int Urol Nephrol*, 2006, 38(1): 171-174.
- [35] Kurihara S, Tsuruta Y, Akizawa T. Effect of MCI-196 (colestilan) as a phosphate binder on hyperphosphataemia in haemodialysis patients: a double-blind, placebo-controlled, short-term trial[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(2): 424-430.
- [36] Kakuta T, Sawada K. New Developments in CKD-MBD. Cell Biology of parathyroid in CKD [J]. *Clin Calcium*, 2014, 24(12): 1801-1808.
- [37] Cupisti A, Kalantar-Zadeh K. Management of natural and added dietary phosphorus burden in kidney disease[J]. *Semin Nephrol*, 2013, 33(2): 180-190.
- [38] Bohn L, Meyer AS, Rasmussen SK. Phytate: impact on environment and human nutrition. A challenge for molecular breeding [J]. *Zhejiang Univ Sci B*, 2008, 9(3): 165-191.
- [39] Benini O, D'Alessandro C, Gianfaldoni D, et al. Extra-phosphate load from food additives in commonly eaten foods: a real and insidious danger for renal patients[J]. *Ren Nutr*, 2011, 21(4): 303-308.
- [40] Jones WL. Demineralization of a wide variety of foods for the renal patient[J]. *J Ren Nutr*, 2001, 11(2): 90-96.
- [41] Cupisti A, Comar F, Benini O, et al. Effect of boiling on dietary phosphate and nitrogen intake[J]. *J Ren Nutr*, 2006, 16(1): 36-40.
- [42] Caldeira D, Amaral T, David C, et al. Educational strategies to reduce serum phosphorus in hyperphosphatemic patients with chronic kidney disease: systematic review with meta-analysis[J]. *J Ren Nutr*, 2011, 21(4): 285-294.

收稿日期: 2016-02-16 编辑: 王国品

(上接第 1133 页)

- [16] Mironov V, Reis N, Derby B. Review: bioprinting: a beginning[J]. *Tissue Eng*, 2006, 12(4): 631-634.
- [17] Ang TH, Sultana FSA, Huttmacher DW, et al. Fabrication of 3D chitosan-hydroxyapatite scaffolds using a robotic dispensing system [J]. *Mater Sci Eng C*, 2002, 20(1/2): 35-42.
- [18] Wang XH. Overview on biocompatibilities of implantable biomaterials [M]// Pignatello R, eds. *Advances in Biomaterials Science and Biomedical Applications*, New York: InTech, Chapters Published, 2013: 111-155.
- [19] Wang X, Tuomi J, Antti A, et al. The integrations of biomaterials and rapid prototyping techniques for intelligent manufacturing of complex organs [M]// Pignatello R, eds. *Advances in Biomaterials Science and Biomedical Applications*, New York: InTech Chapters Published, 2013: 437-463.
- [20] Katstra WE, Palazzolo RD, Rowe CW, et al. Oral dosage forms fabricated by three dimensional printing[J]. *J Control Release*, 2000, 66(1): 1-9.
- [21] 黄卫东, 郑启新, 刘先利, 等. 三维打印技术制备植入式药物控释装置及体外释药研究[J]. *中国新药杂志*, 2009, 18(20): 1989-1994.
- [22] 伍卫刚. 三维打印技术制备多药控释型载药人工骨及其治疗慢性骨髓炎的实验研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2010.
- [23] 徐骏. 3D 打印技术在生物医学领域的应用[J]. *中华神经创伤外科电子杂志*, 2015, 1(1): 57-58.
- [24] 周丽宏, 陈自强, 黄国友, 等. 细胞打印技术及应用[J]. *中国生物工程杂志*, 2010, 30(12): 95-104.
- [25] 张海荣, 鱼泳. 3D 打印技术在医学领域的应用[J]. *医疗卫生装备*, 2015, 36(3): 118-120.
- [26] 王稼垠, 柴磊, 刘利彪, 等. 人体器官 3D 打印的最新进展[J]. *机械工程学报*, 2014, 50(23): 119-127.

收稿日期: 2016-06-23 修回日期: 2016-07-20 编辑: 王国品