

· 临床研究 ·

碳酸镧对维持性血液透析患者矿物质 - 骨代谢及微炎症状态的影响

杨璞, 王碧飞, 杨京新, 谢础能

深圳市第五人民医院肾内科, 广东 深圳 518000

摘要: **目的** 探讨在慢性肾功能衰竭维持性血液透析(MHD)患者治疗中应用碳酸镧,对钙磷代谢或微炎症的改善作用。**方法** 选取2014年1月至2016年1月期间因慢性肾功能衰竭进行MHD治疗出现矿物质-骨代谢异常的患者80例,随机分为碳酸镧组和碳酸钙组,各40例。MHD治疗同时,碳酸镧组采用碳酸镧1500 mg/d,每日1次咀嚼;碳酸钙组口服碳酸钙3700 mg/d,每日1次咀嚼;于治疗12周后对比两组骨矿物质代谢水平及微炎症指标。**结果** 血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-1、IL-6水平,在两组治疗前差异无统计学意义(P 均 >0.05);在两组治疗12周后均较治疗前显著降低(P 均 <0.01);且碳酸镧组治疗后均低于碳酸钙组治疗后(P 均 <0.01)。血钙、血磷、钙磷乘积、iPTH水平,在两组治疗前差异无统计学意义(P 均 >0.05);在碳酸镧组治疗12周后均低于治疗前(P 均 <0.01),在碳酸钙组治疗12周后与治疗前相当(P 均 >0.05);且碳酸镧组治疗后均低于碳酸钙组治疗后(P 均 <0.01)。两组的头痛、恶心、呕吐、低血压、肌肉痉挛、心律失常发生率比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。**结论** 碳酸镧对慢性肾功能衰竭MHD矿物质-骨代谢异常患者矿物质代谢及微炎症状态均具有显著的调整作用。

关键词: 碳酸镧; 慢性肾功能衰竭; 维持性血液透析; 矿物质-骨代谢; 微炎症状态

中图分类号: R 459.5 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)08-1073-03

慢性肾功能衰竭是临床上较为多见的泌尿系统疾病,作为常见的慢性病,流行病学研究显示慢性肾功能衰竭的发病率可达213/10万人~432/10万人以上。慢性肾功能衰竭的发生发展,可以导致患者肾性脑病或者心肺代偿功能的障碍,病死率可明显上升^[1]。

维持性血液透析(maintain hemodialysis, MHD)可以通过透析促进患者体内代谢毒素的排出,并可以稳定患者体内的电解质或者酸碱代谢平衡。但临床随访研究显示,MHD的长期使用可以导致慢性肾功能衰竭患者出现较为严重的高磷血症或者微炎症状态,进而导致肾单位或者其他重要内脏器官的损伤,促进患者远期病死率的上升^[2-3]。碳酸镧可以在抑制相关炎症因子表达的同时,结合血液中浓度较高的磷元素,降低高磷血症的发生,改善预后^[4-6]。为了进一步指导慢性肾功能衰竭的临床诊疗,本研究探讨在MHD治疗出现矿物质-骨代谢异常的患者中采用碳酸镧治疗对其钙磷代谢或者微炎症的改善作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年1月至2016年1月在我院进行MHD治疗出现矿物质-骨代谢异常的患者80例,随机分为碳酸镧组和碳酸钙组,各40例。碳酸镧组男23例,女17例;年龄34~76(54.3 ± 13.7)岁;体质量(57.0 ± 5.9)kg;原发疾病:慢性肾小球肾炎11例,糖尿病肾病16例,高血压肾病8例,其他5例;透析龄(25.9 ± 8.2)个月;入组前血肌酐(Scr)水平(897.6 ± 182.0) $\mu\text{mol/L}$ 。碳酸钙组40例,男25例,女15例;年龄31~74(52.6 ± 12.0)岁;体质量(56.3 ± 6.1)kg;原发疾病:慢性肾小球肾炎14例,糖尿病肾病15例,高血压肾病7例,其他4例;透析龄(27.1 ± 7.0)个月;入组前Scr水平(901.4 ± 199.7) $\mu\text{mol/L}$ 。两组患者的年龄、性别、原发疾病、透析龄、体质量、Scr水平比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。本研究获得医学伦理委员会的批准。

1.2 纳入排除标准 (1)纳入标准:①患者年龄 >18 岁;②透析龄 >3 个月,在我院接受规范性MHD治疗;③通过调整饮食,改善生活方式,使用高通量透析等方法后患者血磷 >1.78 mmol/L;④获得患者的知情同意。(2)排除标准:①伴有恶性肿瘤、脑血管病史;②肝功能障碍、感染性疾病;③合并消化道溃

疡、活动性出血疾病;④对本研究用药具有过敏反应。

1.3 治疗方法 碳酸钙组口服碳酸钙(南京凯基生物科技有限公司),3 700 mg/d,咀嚼,每日 1 次;碳酸镧组采用碳酸镧(Panacea Biotec 公司),1 500 mg/d,咀嚼,每日 1 次。

1.4 观察指标及检测方法 入院后 24 h 内(或者治疗后 48 h)及碳酸镧、碳酸钙分别服用 12 周后,常规采集患者肘部静脉血 3 ml,加入抗凝剂 2 ml,进行 1 000 r/min 离心(离心半径 10 cm)5 min,采用生物酶联免疫吸附实验检测相关指标,超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-1、IL-6 检测试剂盒购自罗氏生物检测应用公司;血钙、血磷、钙磷乘积、iPTH 水平的检测采用全自动生化检测仪器进行检测,配套试剂及仪器购自南京伯斯金生物科技有限公司。治疗 12 周后,对两组患者治疗前后及组间的上述各项指标进行对比分析。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计软件处理分析数据。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验和校正 χ^2 检验,当 $T < 1$ 时,用四格表的确切概率法。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的血清炎症指标比较 hs-CRP、TNF- α 、IL-1、IL-6 水平,在两组治疗前差异无统计学意义(P 均 > 0.05);在两组治疗 12 周后均较治疗前显著降低(P 均 < 0.01);且碳酸镧组治疗后均低于碳酸钙组治疗后(P 均 < 0.01)。见表 1。

2.2 两组患者的骨矿物代谢指标比较 血钙、血磷、钙磷乘积、iPTH 水平,在两组治疗前差异无统计学意义(P 均 > 0.05);在碳酸镧组治疗 12 周后均低于治

表 1 两组患者的血清炎症指标比较 ($n = 40, \bar{x} \pm s$)

组别	hs-CRP(mg/L)	IL-1(ng/L)	IL-6(ng/L)	TNF- α (ng/L)
碳酸镧组				
治疗前	14.8 \pm 5.4	198.4 \pm 22.7	133.9 \pm 14.7	154.0 \pm 22.7
治疗 12 周	10.3 \pm 2.0 *	150.3 \pm 18.6 *	89.4 \pm 9.2 *	94.1 \pm 12.0 *
碳酸钙组				
治疗前	15.3 \pm 6.2	203.7 \pm 25.9	130.5 \pm 17.8	151.1 \pm 25.2
治疗 12 周	12.0 \pm 2.4 *	183.9 \pm 20.6 *	103.5 \pm 11.5 *	120.3 \pm 14.6 *
t_1 值	0.385	0.973	0.931	0.501
t_2 值	3.442	7.657	6.055	8.768
P_1 值	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05
P_2 值	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;1 为两组治疗前比较,2 为两组治疗 12 周比较。

表 2 两组患者的骨矿物代谢指标比较 ($n = 40, \bar{x} \pm s$)

组别	血钙 (mmol/L)	血磷 (mmol/L)	钙磷乘积 (mmol ² /L ²)	iPTH (ng/L)
碳酸镧组				
治疗前	2.64 \pm 0.28	2.31 \pm 0.31	6.10 \pm 1.14	328.6 \pm 47.6
治疗 12 周	2.21 \pm 0.22 *	1.63 \pm 0.25 *	3.60 \pm 0.75 *	240.9 \pm 43.2 *
碳酸钙组				
治疗前	2.59 \pm 0.31	2.34 \pm 0.27	6.06 \pm 1.26	317.2 \pm 44.0
治疗 12 周	2.64 \pm 0.30	2.38 \pm 0.29	6.28 \pm 1.82	271.5 \pm 46.0
t_1 值	0.757	0.462	0.558	1.112
t_2 值	7.31	12.389	9.639	3.067
P_1 值	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05
P_2 值	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;1 为两组治疗前比较,2 为两组治疗 12 周比较。

表 3 两组患者的不良反应观察 [$n = 40, \text{例}(\%)$]

组别	头痛	恶心	呕吐	低血压	肌肉痉挛	心律失常
碳酸镧组	2(5.00)	3(7.50)	2(5.00)	1(2.50)	2(5.00)	1(2.50)
碳酸钙组	1(2.50)	0	0	2(5.00)	0	0

疗前(P 均 < 0.01),在碳酸钙组治疗 12 周后与治疗前相当(P 均 > 0.05);且碳酸镧组治疗后均低于碳酸钙组治疗后(P 均 < 0.01)。见表 2。

2.3 两组不良反应观察 碳酸镧组和碳酸钙组的头痛、恶心、呕吐、低血压、肌肉痉挛、心律失常发生率比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 3。

3 讨论

自身免疫性疾病、遗传易感因素以及慢性肾病长期诊治不规范等,均可以促进肾功能衰竭的发生发展,特别是在年龄 25 ~ 40 岁的人群中,肾功能衰竭的发生率更高^[7]。终末期肾功能衰竭占到了各种病因引起的肾功能失代偿性疾病的 5% 以上,且近年来呈现出一定上升的趋势^[8]。而 MHD 可以通过清除体内的尿素氮、肌酐等代谢毒素,进而为机体的正常生命活动提供基础的环境。但一项汇集了 119 例样本量的临床回顾性分析研究显示,MHD 治疗肾功能衰竭特别是连续透析治疗 3 年以上时,发现高磷血症的几率可持续性上升,透析治疗时间每增加半年,高磷血症的发生率可增加 5% 以上,患者的病死率可增加 2% 左右^[9]。同时基础研究也显示,长期 MHD 导致患者体内微炎症的发生,可以加剧肾小球的持续性损伤,加剧肾小管重吸收功能的障碍。

碳酸镧可以与磷酸盐结合形成不溶性的磷酸镧复合物以抑制磷酸盐的吸收,从而降低体内血清磷酸盐和磷酸钙的水平,预防或者治疗长期 MHD 治疗导致的高磷血症^[10],且不良反应大多可以耐受^[11]。基础药理学研究也显示,碳酸镧对于单核细胞或者巨噬细胞病理微环境的调控作用,可以改善局部细胞炎症

因子的释放,减轻 hs-CRP、TNF- α 、IL-1、IL-6 等对于肾小球基底膜的损伤,抑制炎症因子对于肝脏、肺部或者心肌细胞的损伤,降低病死率^[4,12]。

本研究发现,两组患者治疗后的相关血清炎症因子指标均明显低于治疗前,提示碳酸镧或碳酸钙可以起到一定的抑制炎症反应的作用。碳酸镧治疗后患者血清中相关炎症因子的水平明显下降,且低于碳酸钙组,差异具有统计学意义,相关炎症因子特别是 hs-CRP、TNF- α 、IL-1、IL-6 的水平下降,可以避免持续性的微炎症系统激活导致的肾单位损伤,对于预防肾性脑病或者心力衰竭的发生具有极为重要的意义。长期进行 MHD 治疗的患者,其体内的钙磷代谢紊乱较为明显,高磷血症及高钙血症导致血管内皮的损伤,影响到心血管疾病的发生,并增加了肾小球入球小动脉的硬化风险,本研究中碳酸镧组患者的血钙、血磷、钙磷乘积、iPTH 水平较治疗前均显著降低、明显改善,且横向比较可见下降程度明显高于碳酸钙组,从机制上考虑,碳酸镧治疗后钙磷代谢平衡的改善可能与下列因素有关^[13-14]:(1)碳酸镧对于过度沉积的磷的结合,促进了相关元素的排泄;(2)碳酸镧可以通过与钙离子的非化学键结合,降低血清中具有生物活性的有效浓度的钙离子,从而为实现钙磷乘积的稳定提供基础。最后,本研究发现碳酸镧治疗后的患者虽然存在少部分发生了消化道或者心血管系统的副反应,但症状均较轻,临床安全性较为可靠。

综上所述,碳酸镧对慢性肾功能衰竭 MHD 矿物质-骨代谢异常患者矿物质代谢及微炎症状态均具有显著的调整作用,可以辅助治疗长期 MHD 的患者,且临床安全性较为可靠。

参考文献

[1] Bilen Y, Cankaya E, Keles M, et al. Does decreased mean platelet volume predict inflammation in chronic renal failure, dialysis, and transplanted patients[J]. Ren Fail, 2014, 36(1): 69-72.

- [2] 路建饶,易扬,陈秀峰,等.低钙透析液对老年血液透析伴低转化肾性骨病患者的影响[J].中华老年医学杂志,2015,34(5): 522-526.
- [3] 冉玉力,廖雪娇,李影.血液透析联合血液灌流对透析患者肾性骨病的疗效及血清钙磷和 iPTH 水平的影响[J].南京医科大学学报自然科学版,2015(10):1415-1417.
- [4] 宋方荣,程海,赵东明,等.碳酸镧对骨化三醇冲击治疗慢性肾衰竭持续非卧床腹膜透析继发性甲状旁腺功能亢进患者血钙、血磷影响的研究[J].中国循证医学杂志,2014,14(6):651-654.
- [5] 张春华,崔太根,赵素梅,等.碳酸镧对非糖尿病维持性血液透析患者血管钙化的影响[J].中国血液净化,2015,14(6):353-357.
- [6] 左巍.碳酸镧治疗终末期肾脏病患者高磷血症 80 例分析[J].中国医师杂志,2016,18(5):761-763.
- [7] 郎需和.老年慢性肾功能衰竭维持性血液透析的死亡原因和影响因素[J].中国老年学杂志,2015,35(4):918-920.
- [8] 柏雨双.肾交感射频消融术在慢性肾脏病患者高血压治疗中的应用[D].重庆:重庆医科大学,2014.
- [9] Friberg L, Benson L, Lip GY. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study[J]. Eur Heart J, 2015, 36(5):297-306.
- [10] 王世家,陈永法.碳酸镧治疗慢性肾衰竭并发高磷血症患者的 Meta 分析[J].中国药物经济学,2015(8):8-11.
- [11] 于海波,姜埃利,魏芳,等.碳酸镧联合碳酸钙治疗血液透析患者高磷血症的疗效研究[J].中华肾脏病杂志,2014,30(9):656-659.
- [12] 余伟萍,杨伟鹏,刘奕深,等.碳酸镧治疗维持性血液透析患者高磷血症的短期疗效及安全性[J].吉林医学,2016,37(2):395-396.
- [13] Boles JM, Dutel JL, Briere J, et al. Acute renal failure caused by extreme hyperphosphatemia after chemotherapy of an acute lymphoblastic leukemia[J]. Cancer, 1984, 53(11):2425-2429.
- [14] Manabe R, Fukami K, Ando R, et al. Effects of Switching From Calcium Carbonate to Lanthanum Carbonate on Bone Mineral Metabolism in Hemodialysis Patients[J]. Ther Apher Dial, 2013, 17 Supplement 1:35-40.

收稿日期:2017-03-11 修回日期:2017-03-30 编辑:周永彬