

· 临床研究 ·

长期应用碳酸镧治疗维持性血液透析高磷血症患者的临床疗效及安全性

李红梅, 刘素, 陈建民, 崔超

青岛市市立医院血液净化中心, 山东 青岛 266011

摘要: **目的** 探讨长期应用碳酸镧治疗对维持性血液透析高磷血症患者血清钙、磷、全段甲状旁腺激素 (iPTH)、成纤维细胞生长因子 23 (FGF-23) 的影响及其安全性。**方法** 选取 2012 年 4 月至 2013 年 4 月接受维持性血液透析治疗的高磷血症患者 108 例。按照不同治疗方式将患者分成两组 (每组 54 例), 观察组患者采用碳酸镧咀嚼片治疗, 对照组患者采用碳酸钙治疗, 疗程为 36 个月。观察两组患者在治疗前以及治疗 1、3、6、12、24、36 个月后的临床疗效以及不良反应情况, 并在治疗前与治疗 36 个月后评估患者左心室肥厚和冠状动脉钙化情况。**结果** 对照组患者血清钙在治疗 1、3 个月后与治疗前比较无显著差异 (P 均 >0.05), 治疗 6 个月后开始升高 ($P < 0.05$), 观察组患者血清钙治疗期间比较无显著差异 (P 均 >0.05), 但治疗 36 个月后观察组患者钙水平低于对照组 ($P < 0.05$); 两组患者治疗后血清磷均下降 ($P < 0.05$), 治疗 36 个月后观察组患者血清磷水平低于对照组 ($P < 0.05$); 对照组患者治疗期间 iPTH 水平无显著变化 (P 均 >0.05), 观察组患者治疗 6 个月后开始下降 ($P < 0.05$), 治疗 36 个月后观察组患者 iPTH 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$); 对照组患者治疗 12 个月后 FGF-23 水平开始下降, 观察组患者治疗 1 个月 FGF-23 水平开始下降, 治疗 36 个月后观察组患者 FGF-23 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$); 治疗 36 个月后观察组患者左心室质量指数与冠状动脉钙化积分值明显低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 碳酸镧能降低高磷血症患者血清中钙、磷、iPTH 与 FGF-23 水平, 减少高钙血症的发生率, 同时还能缓解患者冠状动脉钙化以及左心室肥厚的发展进程, 且安全性高。

关键词: 碳酸镧; 维持性血液透析; 高磷血症; 碳酸钙; 全段甲状旁腺激素; 成纤维细胞生长因子 23; 冠状动脉钙化积分; 左心室质量指数

中图分类号: R 692.5 R 459.5 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)09-1201-03

维持性血液透析是临床上治疗肾功能衰竭常用的一种方式, 其目的主要是清除毒素、纠正电解质紊乱^[1-2]。而高磷血症是慢性肾功能衰竭患者常见的一种并发症, 而长期的伴有高磷血症, 除了会增加并发症的发生外, 还会导致血管钙化加快。目前临床上治疗高磷血症常用的治疗方式是使用铝制剂、钙制剂以及镁制剂^[3], 但是若长期使用这些药物治疗会导致患者出现便秘、高钙血症或是腹泻, 对患者的生活带来不便^[4-5]。碳酸镧是最近几年发现的一种新的不含铝与钙的磷结合剂, 能达到降低磷的作用。目前临床上对碳酸镧治疗维持性血液透析造成的高磷血症的研究甚多, 结果均表明碳酸镧对高磷血症患者安全有效^[6-7]。本文研究采用对比的方式研究长期使用碳酸镧治疗维持性血液透析高磷血症患者的临床疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 4 月至 2013 年 4 月在我院接受维持性血液透析治疗的高磷血症患者 108 例。纳入标准: (1) 患者接受维持性血液透析治疗时间大于 3 个月, 并且是规律性血液透析; (2) 患者之前接受过磷结合剂治疗 1 个月, 血磷 ≥ 1.8 mmol/L; (3) 患者知情并同意参与此研究。排除标准: (1) 对磷结合剂过敏患者; (2) 胃肠疾病患者; (3) 合并其他如肝脏疾病、肿瘤、免疫功能缺乏等疾病。按照不同治疗方式将患者分成两组。观察组男性 32 例, 女性 22 例, 年龄 23 ~ 70 (51.28 ± 5.76) 岁, 透析时间 (22.15 ± 4.75) 月; 对照组男性 35 例, 女性 19 例, 年龄 22 ~ 69 (50.24 ± 4.67) 岁, 透析时间 (23.11 ± 4.23) 月。两组患者性别、年龄、透析时间等一般资料比较无统计学差异 (P 均 >0.05)。

1.2 方法 所有患者在维持性血液透析期间均要求低蛋白、低磷饮食, 规律性维持血液透析每周 3 次, 每次 4 h。透析液均为标准碳酸氢盐, 血流量为 200 ~ 250 ml/min, 血钙浓度为 1.5 mmol/L。观察组患者采

用碳酸镧咀嚼片(英国 Hamo Limited, 注册证号 H20120051)治疗,开始治疗剂量为 750 mg,每天两次。对照组患者采用碳酸钙 D3 片(惠氏制药有限公司,国药准字 H10950029)治疗,碳酸钙 D3 开始服用剂量为 600 mg,每天服用两次。两组患者每日服用剂量不能超过 3 000 mg,在治疗过程中根据患者血清磷、钙检测结果调整患者治疗药物的剂量,两组患者共同治疗 36 个月。

1.3 指标观察 分别在治疗前以及治疗 1、3、6、12、24、36 个月后检测患者血清钙、磷、全段甲状旁腺激素(iPTH)、成纤维细胞生长因子 23(FGF-23)水平变化情况。血清钙、磷采用西门子 ADVIA Centaur CP 全自动化学发光免疫分析仪检测,iPTH 采用罗氏 E411 全自动化学发光免疫分析仪检测,FGF-23 采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒由上海劲马实验设备有限公司提供。

1.4 左心室肥厚与冠状动脉钙化检测 患者入院前以及治疗 36 个月后均由同一名影像学医师进心脏彩超与 CT 检测,评估患者冠状动脉钙化与计算左心室质量指数(LVMI)。采用 LVMI 评估患者左心室肥厚情况, $LVMI = \text{左室心肌质量(LVM)} / \text{体表面积(BSA)}$,左心室肥厚诊断标准:男性 $LVMI > 135 \text{ g/m}^2$,女性 $LVMI > 110 \text{ g/m}^2$,采用冠状动脉钙化积分(CACS)评估患者冠状动脉钙化情况,CACS 评估方式:测量发生钙化病变面积 \times 钙化灶峰值,在每个断层图像都要进行独立分析,然后把所有断层钙化分数相加所得总数为 CACS。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用 t 检验,计数资料采用率/构成比描述,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有

统计学意义。

2 结果

2.1 治疗结果 在本研究中,观察组患者完成研究 42 例,对照组患者完成研究 39 例。期间观察组 12 例患者退出研究,主要原因为 2 例经济受限,2 例出现低磷血症,3 例死亡,2 例便秘、腹痛,2 例患者不配合监测指标;对照组 15 例患者退出研究,主要原因为 2 例患出现心律失常,3 例发生死亡,4 例患者不配合监测指标,3 例出现腹痛、腹胀情况,3 例患者出现高钙血症。

2.2 两组患者治疗前以及治疗后血清钙、磷、iPTH 和 FGF-23 水平变化 对照组患者血清钙在治疗 1、3 个月后与治疗前无统计学差异($P > 0.05$),治疗 6 个月开始升高($P < 0.05$),观察组患者血清钙水平治疗期间明显无变化($P > 0.05$),但治疗 36 个月后观察组患者钙水平低于对照组($P < 0.05$);两组患者治疗后血清磷均下降(P 均 < 0.05),治疗 36 个月后观察组患者血清磷水平低于对照组($P < 0.05$);对照组患者治疗期间 iPTH 水平无显著变化($P > 0.05$),观察组患者治疗 6 个月开始下降($P < 0.05$),治疗 36 个月后 iPTH 水平明显低于对照组($P < 0.05$);对照组患者治疗 12 个月后 FGF-23 水平开始下降,观察组患者治疗 1 个月 FGF-23 水平开始下降,治疗 36 个月后观察组患者 FGF-23 水平明显低于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 两组患者 LVMI 与 CACS 比较 治疗前两组患者 LVMI 与 CACS 值比较无统计学差异(P 均 > 0.05),治疗 36 个月后观察组患者 LVMI 与 CACS 值明显低于对照组(P 均 < 0.05)。见表 2。

表 1 两组患者治疗前以及治疗后血清钙、磷、iPTH 和 FGF-23 水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗时间	钙 (mmol/L)	磷 (mmol/L)	iPTH (ng/L)	FGF-23 (ng/L)
对照组 ($n = 39$)	治疗前	2.29 \pm 0.61	2.52 \pm 0.27	272.25 \pm 89.14	13 714.26 \pm 867.56
	治疗 1 个月	2.32 \pm 0.62	2.14 \pm 0.25 [#]	275.34 \pm 90.14	13 645.29 \pm 815.62
	治疗 3 个月	2.34 \pm 0.63	1.85 \pm 0.20 [#]	264.58 \pm 78.34	13 443.15 \pm 789.62
	治疗 6 个月	2.66 \pm 0.86 [#]	1.73 \pm 0.19 [#]	269.37 \pm 81.45	12 315.34 \pm 714.20
	治疗 12 个月	2.68 \pm 0.91 [#]	1.63 \pm 0.14 [#]	271.03 \pm 86.52	11 246.37 \pm 614.61 [#]
	治疗 24 个月	2.71 \pm 0.29 [#]	1.53 \pm 0.21 [#]	267.12 \pm 67.25	10 021.31 \pm 516.41 [#]
	治疗 36 个月	2.70 \pm 0.92 [#]	1.72 \pm 0.23 [#]	268.67 \pm 75.48	10 896.76 \pm 647.56 [#]
观察组 ($n = 42$)	治疗前	2.30 \pm 0.62	2.51 \pm 0.27	273.26 \pm 91.02	13 547.63 \pm 814.34
	治疗 1 个月	2.32 \pm 0.71	1.95 \pm 0.24 [#]	270.34 \pm 85.24	10 014.37 \pm 625.96 [#]
	治疗 3 个月	2.28 \pm 0.59	1.78 \pm 0.18 [#]	267.45 \pm 78.14	8 145.58 \pm 514.36 [#]
	治疗 6 个月	2.31 \pm 0.62	1.62 \pm 0.14 [#]	241.26 \pm 62.85 [#]	6 514.69 \pm 432.54 [#]
	治疗 12 个月	2.35 \pm 0.72	1.55 \pm 0.12 [#]	221.24 \pm 45.34 [#]	5 862.67 \pm 364.29 [#]
	治疗 24 个月	2.23 \pm 0.53	1.48 \pm 0.10 [#]	205.31 \pm 43.16 [#]	5 524.49 \pm 312.48 [#]
	治疗 36 个月	2.26 \pm 0.59 ^b	1.43 \pm 0.09 ^{ab}	204.12 \pm 42.31 ^{ab}	5 423.63 \pm 289.47 ^{ab}

注:与治疗前比较,[#] $P < 0.05$;与对照组治疗 36 个月后比较,^b $P < 0.05$ 。

表 2 两组患者 LVMI 与 CACS 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LVMI		CACS	
		治疗前	治疗 36 个月后	治疗前	治疗 36 个月后
观察组	42	178.67 ± 56.38	208.47 ± 75.19	534.26 ± 121.14	615.27 ± 135.28
对照组	39	179.64 ± 57.62	261.25 ± 83.57	532.62 ± 119.58	734.64 ± 142.37
t 值		0.077	2.992	0.061	3.869
P 值		0.939	0.004	0.951	0.001

2.4 两组患者不良反应情况比较 观察组患者共出现 4 例不良反应情况,2 例患者表现出轻微腹泻、腹胀情况,2 例患者因便秘、腹痛退出研究;对照组患者共出现 5 例不良反应情况,其中 2 例患者因出现心律失常退出研究,3 例患者出现腹痛、腹胀退出研究。

3 讨论

慢性肾功能衰竭临床上较为常见,发病后会影响到患者各个系统与器官,导致患者机体炎症指标水平上升,最终导致患者出现尿毒症或是肾功能完全丧失^[8]。目前临床上对于慢性肾功能衰竭常用的治疗方式是维持性血液透析,通过透析的方式降低患者血液中各类炎症因子水平,从而缓解患者病情^[9]。高磷血症是尿毒症常见的一种并发症,高磷血症患者普遍存在矿物质以及骨代谢紊乱情况,继而引发患者出现心血管疾病,提高患者的死亡率^[10]。目前临床上对维持性血液透析高磷血症患者常用磷结合剂治疗,同时要求患者低蛋白、低磷饮食^[11]。

碳酸镧是新研制出的一种磷结合剂,其除了具有降低血磷的作用还不会引发高血钙^[12]。罗莉等^[13]研究表明,碳酸镧能有效降低高磷血症患者血清磷水平以及 FGF-23 水平,而碳酸钙虽能降低血磷水平,但是对 FGF-23 水平无明显影响。FGF-23 是由成骨细胞合成与分泌的内分泌激素,通过一系列的反应提高磷酸盐的尿排泄速率,抑制肾脏产生 1,25-二羟维生素 D,进一步降低患者磷酸盐的蓄积^[14]。相关文献研究结果表明,FGF-23 的升高能提高患者血管钙化的发生率^[15]。在本文研究结果中两组患者治疗后血清磷均下降,治疗 36 个月后观察组患者血清磷、FGF23、iPTH 水平明显低于对照组。证明碳酸镧比碳酸钙能更好的降低患者血清中血磷、FGF-23 与 iPTH 水平,降低患者冠状动脉钙化的发生率。与彭菲^[16]等研究结果相符。

综上所述,碳酸镧能降低高磷血症患者血清中钙、磷、iPTH 与 FGF-23 水平,减少高钙血症的发生率,同时还能缓解患者冠状动脉钙化以及左心室肥厚的发展进程,且安全性高。

参考文献

[1] 俞翔,李俊,胡亚妮,等.不同透析模式对维持性血透患者残余

肾功能、血脂及大中分子毒素的影响[J].现代生物医学进展,2016,16(2):309-312.

- [2] 汪玫,戴兵,张翼祥,等.维持性血液透析患者心血管并发症及生存分析研究[J].中华肾脏病杂志,2014,30(9):665-670.
- [3] 王梅.慢性肾脏病患者高磷血症的治疗[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2014,23(3):247-248.
- [4] 曾巧,石宏斌.维持性血液透析患者高磷血症的治疗[J].中国临床研究,2016,29(8):1134-1138.
- [5] Locatelli F, Del Vecchio L, Violo L, et al. Phosphate binders for the treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease patients on dialysis: a comparison of safety profiles[J]. Expert Opin Drug Saf, 2014,13(5):551-561.
- [6] 陈晓霞,卢媛,楼庄庆.碳酸镧治疗维持性透析患者并发高磷血症疗效观察[J].疑难病杂志,2014,13(6):604-607.
- [7] 贾英民,王悦芬,王亚平.碳酸镧治疗维持性血液透析患者高磷血症的临床疗效观察[J].中国煤炭工业医学杂志,2015,18(11):1825-1827.
- [8] 李军,徐朝,郭志强,等.维持性血液透析对慢性肾功能衰竭患者炎症标志物和脂蛋白(a)的影响[J].中国卫生检验杂志,2016,26(1):57-58+61.
- [9] Akizawa T, Origasa H, Kameoka C, et al. Randomized controlled trial of bicalomer versus sevelamer hydrochloride in hemodialysis patients with hyperphosphatemia[J]. Ther Apher Dial, 2014,18(2):122.
- [10] 王金宝,张金玉,周健美,等.维持性血液透析患者钙、磷、iPTH 代谢异常的调查分析[J].实用医学杂志,2016,32(2):333.
- [11] 缪静,李新伦,黄志芳,等.维持性血液透析患者低蛋白饮食治疗高磷血症的有效性与安全性研究[J].中国全科医学,2014,17(15):1691-1694.
- [12] 张春华,赵素梅,张小东.碳酸镧在维持性血液透析患者高磷血症中的应用研究[J].中国医刊,2015,50(2):50-52.
- [13] 罗莉,施文剑,欧阳沙西,等.碳酸镧与碳酸钙对高磷血症血液透析患者成纤维细胞生长因子-23影响的比较[J].中国现代医学杂志,2015,25(11):26-32.
- [14] 曹娟.成纤维细胞生长因子 23 与慢性肾脏病的进展[J].中国中西医结合肾病杂志,2015,16(5):468-470.
- [15] 赵文静,褚以德,王宁宁,等.血清成纤维细胞生长因子 23 在维持性血液透析患者血管钙化中作用的研究进展[J].山东医药,2016,56(37):104-106.
- [16] 彭菲,刘鹏,施文剑,等.碳酸镧应用于高磷血症维持性血液透析患者的长期临床疗效和安全性[J].中国新药与临床杂志,2016,35(10):724-729.

收稿日期:2017-03-26 编辑:王娜娜