

文章编号 1006-8147(2014)04-0303-03

论著

碳酸镧治疗维持性血液透析高磷血症患者疗效观察

张瑞宁, 魏芳, 王立华, 姜埃利

(天津医科大学第二医院血液净化中心, 天津 300211)

摘要 目的: 观察碳酸镧治疗维持性血液透析(MHD)高磷血症患者的短期疗效及不良反应。方法: 对31例MHD高磷血症患者使用碳酸镧治疗, 用药前及用药后1月检测血磷(P)、血钙(Ca)、甲状旁腺素(PTH)、白蛋白(Alb)及血红蛋白(Hb), 评价治疗效果; 观察有无不良反应。结果: (1) 用药后1月患者血P较治疗前下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 血Ca、PTH、Alb及Hb治疗前后差异无统计学意义($P > 0.05$)。 (2) 31例患者达标3例, 好转18例, 有效21例, 总有效率为67.7%, 无效9例, 出现不良反应1例。结论: 碳酸镧用于短期治疗MHD患者的高磷血症有效且耐受性良好, 但仍需严密观察其不良反应。

关键词 维持性血液透析; 高磷血症; 碳酸镧

中图分类号 R692

文献标志码 A

我国慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)发病率逐年增加, 近期横断面调查研究显示: 患者约1.2亿, 总患病率达10.8%, CKD已成为影响我国人群的重要健康问题^[1], 而且用于终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)的医疗费用不断增加。高磷血症是CKD患者, 尤其是ESRD患者的常见并发症, 长期高磷血症可以诱发甲状旁腺功能亢进, 维生素D代谢障碍, 肾性骨病, 进一步导致血管钙化等心血管疾病, 从而增加CKD患者的死亡率^[2-3]。因此有效治疗高磷血症是慢性肾脏病一体化治疗的重要组成部分。目前治疗措施主要是通过控制饮食限制磷的摄入, 充分透析, 使用磷结合剂以及必要时采用甲状旁腺切除术。碳酸镧(福斯利诺)是目前世界上众多磷结合剂之一, 在国内应用较少, 本文旨在观察口服碳酸镧治疗高磷血症的短期疗效与安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象入选标准: 选择我院2012年10月-12月住院确诊终末期肾疾病高磷血症患者31例, 均已接受血液透析治疗2月, 每周接受3次透析, 每次4h。在给予碳酸镧降磷治疗前均已根据患者血生化指标进行补钙治疗(所有数据均来自于本科室数字化管理系统提取)。排除标准: 严重高甲状旁腺激素者($PTH > 1\ 000\text{ pg/mL}$), 一个月内接受大剂量维生素D冲击治疗, 多关节病, 肿瘤, 肝脏损害, 严重心衰, 呼吸功能障碍等并发症患者, 消

化道不适或近期消化道出血及活动性溃疡, 肠功能异常或失调(腹泻或便秘), 既往胃肠道手术史者如胃切除和肠切除术。

给予碳酸镧降磷治疗, 指导患者在研究期间通过膳食摄入的蛋白质保持一致, 治疗期间均不服用钙剂。入选病例31例中, 男15例, 女16例; 年龄25~70岁, 平均(51.00 ± 13.21)岁。基础病因: 慢性肾小球肾炎24例, 糖尿病肾病5例, 多囊肾1例, 痛风性肾病1例。

1.2 方法 治疗前采集患者空腹静脉血测定血常规、肝功能、血钙(Ca)、血磷(P)及PTH。根据检验所得血P数值, 参考碳酸镧说明书给予相应剂量。(1) 血P: $1.45 \sim 2.39\text{ mmol/L}$, 碳酸镧: 750 mg/日 ; (2) 血P: $2.40 \sim 2.91\text{ mmol/L}$, 碳酸镧: $1\ 500\text{ mg/日}$; (3) 血P: $> 2.91\text{ mmol/L}$, 碳酸镧: $2\ 250\text{ mg/日}$ 。服药2周时采集空腹静脉血测血P数值, 根据上述服药方案, 自动调整相应碳酸镧每日口服总剂量。1月后再次采集患者空腹静脉血测定血常规、肝功能、Ca、P及PTH。治疗过程中记录是否出现恶心、呕吐、便秘等不良反应。

1.3 观察指标

1.3.1 有效性指标 主要疗效评估: 主要疗效指标为受试者服药1月时血P值好转人群在符合方案人群中的比例。次要疗效评估: 血Ca及PTH水平。

1.3.2 安全性指标 丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)及不良事件(恶心、呕吐、便秘等)。

1.4 疗效判定标准 达标: 血P降至 $< 1.45\text{ mmol/L}$; 好转: 血P较治疗前下降一治疗层次, 但未达 1.45 mmol/L 以下; 无效: 血P较治疗前下降未达到一个治疗层次; 有效: “达标”与“好转”的总和。

基金项目 天津市医药卫生 2012 年度重点攻关项目基金资助 (12KG136)

作者简介 张瑞宁(1982-), 女, 医师, 硕士, 研究方向: 肾脏病血液净化; 通信作者: 魏芳, E-mail: weiwei258@vip.sina.com。

1.5 统计学方法 使用 SPSS 13.0 统计软件包进行处理,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后比较采用配对 t 检验,相关采用 Spearman 分析, $P < 0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床指标改善情况

2.1.1 维持性血液透析高磷血症患者口服碳酸镧治疗前后血 P 比较,差异有统计学意义 ($P < 0.001$);治疗前后血 Ca、PTH、Alb、Hb 差异无统计学意义。见表 1。

表 1 碳酸镧治疗前后各指标变化

组别	<i>n</i>	血钙/ (mmol/L)	甲状旁腺素/ (pg/mL)	血磷/ (mmol/L)	白蛋白/ (g/L)	血红蛋白/ (g/L)
治疗前	30	2.26±0.20	133±25	2.55±0.48	39.60±4.0	100.40±12.9
治疗后	30	2.27±0.15	159±20	2.14±0.49	38.00±3.4	103.70±18.7
<i>t</i>		0.903	1.782	12.300	1.761	0.807
<i>P</i>		0.316	0.093	0.000*	0.096	0.423

* $P < 0.01$

2.1.2 维持性血液透析高磷血症患者 Spearman 分析显示,患者血 P 下降水平分别与年龄及治疗前血 Alb 水平相关 ($r=0.996, P < 0.01$; $r=-0.997, P < 0.01$),见图 1,2。

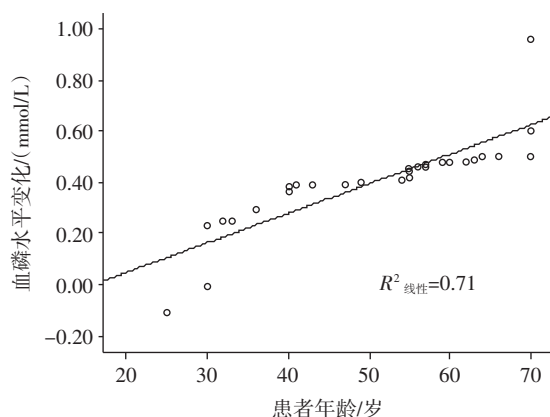


图 1 血磷水平改变与患者年龄的 Spearman 分析 ($r=0.996, P < 0.01$)

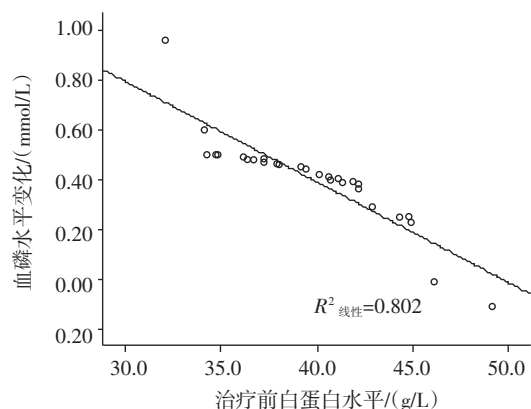


图 2 血磷水平改变与治疗前白蛋白水平的 Spearman 分析 ($r=-0.997, P < 0.01$)

2.1.3 以临床疗效(有效及无效)作因变量,上述观察指标作自变量,进行 Logistic 逐步回归分析(显著性水平 $P=0.05$),年龄、治疗前白蛋白及血红蛋白水平进入最后的模型。结果示:患者高龄、用药前低白蛋白及血红蛋白均影响碳酸镧降磷的治疗疗效,见表 2。

表 2 最终临床疗效的 Logistic 回归分析

影响因素	β	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	OR95%CI
年龄	0.848	9.765	0.002	2.334	1.372~3.973
用药前白蛋白	-0.583	5.498	0.019	0.558	0.343~0.909
用药前血红蛋白	-0.025	28.739	<0.001	0.975	0.966~0.984

2.2 临床疗效 31 例患者中出现不良反应 1 例,达标 3 例,好转 18 例,有效 21 例,总有效率为 67.7%,无效 9 例。

2.3 安全性评价 应用碳酸镧治疗高磷血症 31 例,仅 1 例患者出现恶心,停药后消失。其他规律口服碳酸镧 1 月患者血 ALT 及 AST 均在正常范围。

3 讨论

在 CKD 早期,由于肾小球滤过率(GFR)降低,肾脏排磷减少,血磷暂时性升高,一方面引起低钙血症和维生素 D 水平降低,导致甲状旁腺功能亢进,从而降低肾小管对磷的重吸收,另一方面血磷的上升可引起纤维蛋白生长因子 23 升高,导致肠道对磷的重吸收减少,降低血磷。随着病情进展,当 GFR 降至正常水平的 15%~20%以下,上述代偿机制无法使磷充分排出,导致机体血磷水平升高。研究显示,ESRD 患者长期存在高磷血症,会加重肾性骨病及血管钙化等心血管疾病,血磷水平每升高 0.323 mmol/L,CKD 患者死亡风险增加 18%^[4]。

因此,从 ESRD 患者高磷血症可引起不良预后及高死亡率角度,如何降低血磷成为临床医师亟待解决的问题。多项关于维持性血液透析患者降磷研究发现:使用磷结合剂治疗显著增加透析患者生存率,并且持续降低血磷可显著降低透析患者死亡风险(血磷水平维持在 1.13~1.78 mmol/L 1 年,死亡率下降 38%)^[5]。

碳酸镧,作为一种非钙、非铝的磷酸结合剂,在国外存在众多实验研究,其中法国学者^[6]在通过对雌性载脂蛋白 E 缺陷小鼠制成尿毒症模型后观察为期 8 周,发现碳酸镧可以降低血磷的同时减轻大动脉内膜及中膜钙化程度以及动脉粥样硬化程度。临床上也已成为较为成熟的磷结合剂之一,可有效控制 ESRD 患者血磷水平,但不会因降磷而升高血钙^[7-8],可改善肾性骨病^[9],延缓主动脉钙化进展^[10]。但不同国籍不同人种,碳酸镧对 CKD,尤其 MHD 患者是否具有同样的临床效果尚不明确。因其价格较

贵,尚难普遍推广,从就诊于我科确诊为 ESRD,且均已接受肾替代治疗至少 2 月患者中选取 31 例高磷血症患者,随访 1 月结果发现:在口服碳酸镧患者中仅 1 例出现胃肠道不适,其发生率约为 3.33%,且患者肝功能均在正常范围,用药后降磷总有效率为 67.7%,不引起血钙升高,治疗前后 Hb 及 Ab 无明显改变,表明碳酸镧具有一定安全性,不影响患者营养状态。血 P 平均下降约 0.4 mmol/L,虽较国外临床研究下降幅度略小,但其可能与观察时间短,患者依从性差,每日蛋白质摄入量不尽相同有关。

对于 MHD 患者,血磷水平取决于(1)每餐磷的摄入量;(2)体内磷的分布容积;(3)骨骼及血液中磷的转换;(4)肾脏对磷的排泄及血透对磷的清除。但是目前循证医学研究并没有明确显示究竟哪些因素可能会影响 MHD 高磷血症患者口服磷结合剂后血磷下降的水平。为此,我们进一步对数据进行分析,发现高龄 MHD 患者服用碳酸镧后磷下降水平较显著,而营养状态较好(血 Alb 及 Hb)患者血磷下降程度较低,可能与患者基础代谢率及体内骨骼与血液中磷的转换有关。通过回归分析进一步证实患者年龄,用药前营养状态均影响碳酸镧治疗疗效。而对于血磷在体内的分布容积是否影响血磷下降水平,本试验尚未详细记录患者体质量指数,因此无法进行统计分析,而且本试验为小样本研究,缺乏对照组,有待我们在后续临床研究中完善数据收集及分析,更加细心观察药物应用过程中每一项相关因素,以期将来更好地造福广大 CKD 患者。

参考文献:

- [1] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. *Lancet*, 2012, 379(9818): 815
- [2] Hoshina M, Wada H, Sakakura K, et al. Determinants of progression of aortic valve stenosis and outcome of adverse events in hemodialysis patients[J]. *J Cardiol*, 2012, 59(1): 78
- [3] Noordzij M, Cranenburg E M, Engelsman L F, et al. Progression of aortic calcification is associated with disorders of mineral metabolism and mortality in chronic dialysis patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(5):1662
- [4] Palmer S C, Hayen A, Macaskill P, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2011, 305(11): 1119
- [5] Danese M D, Belozero V, Smirnakis K, et al. Consistent control of mineral and bone disorder in incident hemodialysis patients[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(5): 1423
- [6] Nikolov I G, Joki N, Nguyen-Khoa T, et al. Lanthanum carbonate, like sevelamer-HCl, retards the progression of vascular calcification and atherosclerosis in uremic apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(2): 505
- [7] Vemuri N, Michelis M F, Matalon A. Conversion to lanthanum carbonate monotherapy effectively controls serum phosphorus with a reduced tablet burden: a multicenter open-label study[J]. *BMC Nephrol*, 2011, 12: 49
- [8] Goto S, Komaba H, Moriwakiet K, et al. Clinical efficacy and cost-effectiveness of lanthanum carbonate as second-line therapy in hemodialysis patients in japan[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(6): 1375
- [9] Shigematsu T, Tokumoto A, Nakaoka A, et al. Effect of lanthanum carbonate treatment on bone in Japanese dialysis patients with hyperphosphatemia[J]. *Ther Apher Dial*, 2011, 15(2): 176
- [10] Toussaint N D, Lau K K, Polkinghorne K R, et al. Attenuation of aortic calcification with lanthanum carbonate versus calcium-based phosphate binders in haemodialysis: A pilot randomized controlled trial[J]. *Nephrology*, 2011, 16(3): 290

(2014-01-02 收稿)