

醋酸钙联合碳酸镧治疗尿毒症血液透析高磷血症的疗效观察

李红梅, 刘素, 宗晓虹*

青岛市市立医院 血液净化中心, 山东 青岛 266011

摘要: 目的 探讨醋酸钙片联合碳酸镧咀嚼片治疗尿毒症血液透析患者高磷血症的临床疗效。方法 选取2014年8月—2016年9月在青岛市市立医院进行尿毒症血液透析高磷血症患者134例,根据血磷水平随机分为醋酸钙组(43例)、碳酸镧组(45例)、醋酸钙和碳酸镧联合组(46例)。醋酸钙组口服醋酸钙片,2片/次,3次/d;碳酸镧组口服碳酸镧咀嚼片,2片/次,3次/d;联合组口服碳酸镧咀嚼片、醋酸钙片,2片/次,3次/d。3组患者均持续治疗12周。观察各组的临床疗效,比较各组的观察指标。结果 碳酸镧组总有效率(75.5%)高于醋酸钙组(69.7%),但差异无统计学意义。联合组总有效率(94.5%)高于醋酸钙组、碳酸镧组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,各组血磷、血甲状旁腺素(PTH)均显著降低,碳酸镧组血钙、冠状动脉钙化积分(CACs)降低,醋酸钙组、联合组血钙、CACs升高,与同组治疗前比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,与醋酸钙组比较,碳酸镧组、联合组的血磷、血钙、血PTH、CACs均降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$);与碳酸镧组比较,联合组的血磷、血PTH降低,血钙、CACs升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论 碳酸镧和醋酸钙均能有效降低血磷,但碳酸镧对血钙的影响较小,并能明显延缓CACs的进展。碳酸镧联合醋酸钙控制血磷效果最好,但有增加CAC的进展的风险,有待于进一步研究。

关键词: 醋酸钙片; 碳酸镧咀嚼片; 高磷血症; 尿毒症血液透析; 血磷; 血钙; 血甲状旁腺素; 冠状动脉钙化积分

中图分类号: R977.8 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)12-2041-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.12.040

Clinical observation of alcium acetate combined with lanthanum carbonate in treatment of hyperphosphatemia in patients with uremic hemodialysis

LI Hong-mei, LIU Su, ZONG Xiao-hong

Blood Purification Center, Qingdao Municipal Hospital (Group), Qingdao 266011, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Calcium Acetate Tablets combined with Lanthanum Carbonate Chewable Tablets in treatment of hyperphosphatemia in patients with uremic hemodialysis. **Methods** Patients (134 cases) with uremic hemodialysis in Qingdao Municipal Hospital (Group) from August 2014 to September 2016 were enrolled in this study. According to the serum phosphorus level, patients were divided into calcium acetate group (43 cases), lanthanum carbonate group (45 cases), and combine treatment group (46 cases). The patients in the calcium acetate group were *po* administered with Calcium Acetate Tablets, 2 tablets/ time, three times daily. The patients in the lanthanum carbonate group were *po* administered with Lanthanum Carbonate Chewable Tablets, 2 tablets/ time, three times daily. The patients in the combination group were *po* administered with Calcium Acetate Tablets and Lanthanum Carbonate Chewable Tablets, 2 tablets/ time, three times daily. Patients in three groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and observation indexes among groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the calcium acetate and lanthanum carbonate groups were 75.5% and 69.7%, respectively, but clinical efficacy (94.5%) in the combination group were higher than those in two groups, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum phosphorus and serum PTH were decreased, and serum calcium and CACs in lanthanum carbonate group were decreased, but the serum calcium level and calcium in calcium acetate group and combination group were increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of blood phosphorus, blood PTH, serum calcium and CACs in lanthanum carbonate group and combination group were higher than those in calcium acetate group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with lanthanum carbonate group, the

收稿日期: 2016-10-28

作者简介: 李红梅, 副主任医师, 研究方向: 血液净化。E-mail: lihm011@163.com

*通信作者 宗晓虹(1985—), 本科, 研究方向: 血液净化。

levels of blood phosphorus and PTH were decreased, but blood calcium and CACs were increased in lanthanum carbonate group, the differences were statistically meaning ($P < 0.05$). **Conclusion** Lanthanum carbonate or calcium acetate has clinical curative effect in treatment of hyperphosphatemia in patients with uremic hemodialysis, can significantly reduce the levels of serum phosphorus, but lanthanum carbonate has little effects on calcium and can delay the progress of CACs. The effect of calcium carbonate combined with calcium acetate are the best on the control of serum phosphorus, but the risk of the development of CAC is increased, which is worthy of further discussion.

Key words: Calcium acetate Tablets; Lanthanum Carbonate Chewable Tablets; hyperphosphatemia; uremic hemodialysis; blood phosphorus; blood PTH; serum calcium; CACs

慢性肾衰指由于各种因素导致的慢性肾实质损害。尿毒症是慢性肾衰的终末期，主要表现为电解质功能紊乱。高磷血症是尿毒症血液透析患者常见的、主要的并发症^[1-2]。2009年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)指南推荐尿毒症血液透析患者血磷应控制在1.13~1.78 mmol/L^[3]。研究显示，我国血液透析患者高磷血症发病率为57.4%，血液中磷的水平过高会导致电解质紊乱，特别会诱发高钙血症，继而导致甲状腺亢进、心血管顺应性降低、维生素D代谢障碍和肾性骨病。除加强高磷血症血磷的控制需要饮食管理和充分透析外，高磷血症仍需要药物来控制血磷水平。结合剂药物一直是药物临床治疗的热点^[4]。碳酸镧降低血磷水平是近几年研究的新热点，主要原理为阴性磷酸根离子与阳性三价镧离子络合成不溶物质，由粪便排出，具有不增加血钙的优势，但价格高昂，增加患者就医成本。醋酸钙与磷的结合力较强，会降低高钙血症等不良反应发生率，是目前临床上广泛应用的非含钙非含铝类新型磷结合剂。本研究拟使用碳酸镧联合醋酸钙评价其对于尿毒症高磷血症患者的临床疗效和安全性，对于提高尿毒症患者生存率具有重要意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2014年8月—2016年9月在青岛市市立医院进行尿毒症血液透析高磷血症患者134例，其中男71例，女63例，平均年龄(44.25±12.64)岁，透析时间均超过3个月。患者均知情并签署同意书。

诊断标准：(1)符合尿毒症诊断标准：血肌酐(Scr)达到707 μmol/L(8 mg/dL)以上；肌酐清除率在10 mL/min以下；血尿素氮(BUN)在28.6 mmol/L(80 mg/dL)以上；酸中毒症状明显，全身各系统症状严重。(2)符合高磷血症诊断标准：透析前血磷≥1.78 mmol/L。

入选标准：透析龄≥3月，每周透析3、4 h/次；透析前血磷>1.78 mmol/L；透析前甲状旁腺激素

(PTH) ≤1 000 ng/L；所有患者均按常规血液透析和用药治疗。

排除标准：肺功能不全患者；近3个月参加过其他药物临床研究；依从性差患者；严重甲状腺功能亢进患者；≥10.4 mg/dL高钙血症或低钙血症配合其他钙剂治疗患者。

1.2 分组

根据血磷水平随机分为醋酸钙组(43例)、碳酸镧组(45例)、醋酸钙和碳酸镧联合组(46例)。其中醋酸钙组男23例，女20例，平均年龄(43.91±13.52)岁，透析时间(5.36±0.61)个月；碳酸镧组男24例，女21例，平均年龄(44.73±12.48)岁，透析时间(5.71±0.59)个月；醋酸钙和碳酸镧联合组男24例，女22例，平均年龄(44.69±13.15)岁，透析时间(5.56±0.54)个月。3组患者在性别构成、年龄、透析龄等方面差异均无统计学意义，有可比性。

1.3 治疗方法

所有患者均使用费森尤斯4008S型透析机和东丽TR-8000型透析机维持性血液透析，3次/周，4 h/次；治疗期间饮食中磷的每日摄入量控制在800~1 000 mg。醋酸钙组口服醋酸钙片(昆明邦宇制药有限公司，规格0.667 g/片，产品批号14029)，2片/次，3次/d；碳酸镧组口服碳酸镧咀嚼片(英国Shire Pharmaceutical Contracts Limited，规格500 mg/片，产品批号AE161)，2片/次，3次/d；联合组口服碳酸镧咀嚼片、醋酸钙片，2片/次，3次/d。3组患者均持续治疗12周。

1.4 疗效判定标准

根据KDIGO指南发布的有关血磷控制靶目标的建议^[3]，制定血磷控制疗效判定标准。有效：使用药物以后，血磷被控制在1.78 mmol/L以下；无效：使用药物以后，血磷未被控制在1.78 mmol/L以下或在原有水平上有所升高。

总有效率=有效/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 血磷、血钙、血甲状旁腺素(PTH)的检测 使用迈瑞 BS-420 全自动生化分析仪采用终点法测定血磷、血钙,试剂购自上海科华公司;使用西门子 IMMULITE 1000 全自动化学发光免疫分析仪,采用化学发光法测定血 PTH,试剂采用西门子公司提供配套试剂,标本解冻混匀后,严格按操作说明检测。

1.5.2 影像学检测 治疗前后使用 64 排螺旋 CT 扫描,采用 Siemens Ca Scoring 软件按照 Agatston 评分法计算冠状动脉钙化积分(CACs)。

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗期间高钙血症、腹痛等药物不良反应情况。

1.7 统计学分析

Excel 2010 录入数据,SPSS 18.0 软件对数据进行统计学处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素 ANOVA 分析,进一步两两比较采用 SNK 检验;率以百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 患者临床疗效比较

碳酸镧组总有效率(75.5%)高于醋酸钙组

(69.7%),但差异无统计学意义。联合组总有效率(94.5%)高于醋酸钙组、碳酸镧组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 患者各观察指标比较

治疗后,各组血磷、血 PTH 均显著降低,碳酸镧组血钙、CACs 降低,醋酸钙组、联合组血钙、CACs 升高,与同组治疗前比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,与醋酸钙组比较,碳酸镧组、联合组的血磷、血钙、血 PTH、CACs 均降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$);与碳酸镧组比较,联合组的血磷、血 PTH 降低,血钙、CACs 升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 各组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies among three groups

组别	n/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
醋酸钙	43	30	13	69.7
碳酸镧	45	34	11	75.5
联合	46	43	3	94.5 ^{*#}

与醋酸钙组比较: * $P < 0.05$; 与碳酸镧组比较, # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs calcium acetate group; # $P < 0.05$ vs lanthanum carbonate group

表 2 各组患者观察指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on observation indexes among groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时间	血磷/(mmol·L ⁻¹)	血钙/(mmol·L ⁻¹)	血 PTH/(pg·mL ⁻¹)	CACs
醋酸钙	43	治疗前	2.69±0.51	2.39±0.45	618.18±235.12	1 124±156
		治疗后	2.12±0.21 [▲]	2.53±0.49 [▲]	456.36±154.21 [▲]	1 008±146 [▲]
碳酸镧	45	治疗前	2.68±0.42	2.34±0.23	610.49±187.23	1 139±118
		治疗后	1.89±0.31 ^{▲*}	2.14±0.32 ^{▲*}	421.43±239.12 ^{▲*}	1 137±109 ^{▲*}
联合	46	治疗前	2.67±0.51	2.32±0.41	613.69±168.14	1 154±187
		治疗后	1.58±0.38 ^{▲*#}	2.41±0.31 ^{▲*#}	387.47±199.31 ^{▲*#}	1 094±210 ^{▲*#}

与同组治疗前比较: ▲ $P < 0.05$; 与醋酸钙组治疗后比较: * $P < 0.05$; 与碳酸镧组治疗后比较, # $P < 0.05$

▲ $P < 0.05$ vs same group before treatment; * $P < 0.05$ vs calcium acetate group after treatment; # $P < 0.05$ vs lanthanum carbonate group after treatment

2.3 不良反应比较

醋酸钙组有 2 例患者出现高钙血症;联合组有 1 例出现高钙血症;碳酸镧组无高钙血症,但有 1 例出现腹痛症状。各组不良反应比较差异无统计学意义。

3 讨论

高磷血症是慢性肾脏病尿毒症常见的并发症,也是血液透析的临床特点。研究表明^[5-7],约 70%的终末期肾脏病患者高磷血症与血管钙化所导致的心血管疾病相关性密切,此外高磷血症造成钙磷代谢

异常,继发性甲旁亢、肾性骨病、骨外钙化。目前常用的降磷药物有醋酸钙、碳酸镧。醋酸钙的降磷效果确切,但长期使用会使钙负荷增加,已陆续有研究证实钙磷结合剂能促进骨样细胞增生,使血管顺应性降低,并出现不同程度的钙化,使发生心血管事件的几率进一步提高。此外醋酸钙的不良反较为明显。碳酸镧是新型不含钙磷祛除剂,阳性三价镧离子对阴性磷酸根离子具有极强的吸附能力,可在消化道内与之形成不溶于水的复合物,又因其相对分子质量较大,不能透过血管基底膜进入血液,

故可以使血磷水平明显降低^[8-10]。研究发现联合组治疗后的血磷最低,其次为碳酸镧组和醋酸钙组,这与其血磷控制有效率相符合。在本研究中,虽然醋酸钙组、联合组血磷控制良好,但其 CACs 增加,血钙也在增加,提示醋酸钙组、联合组 CACs 的进展难以避免,其发生心血管疾病的几率难免增加。究其原因,还是由于含钙磷结合剂导致的钙负载所致。此外醋酸钙组、联合组的 PTH 均有不同程度的降低,提示含钙磷结合剂可能使性肾脏病尿毒症低 PTH 血症的发病率增加。以上提示在醋酸钙组、联合组应该加强对高血钙水平的控制,这样既能得到良好的血磷控制率,又能减少心血管相关疾病及低 PTH 血症的发生率。CACs 标准评分为 Agatston 评分,其应用最为广泛,CACs 对未来心血管事件的发生有重要预测价值。然而,研究表明,CACs、CACs 体积与心血管事件发病风险是互相独立的;在任何 CACs 斑块体积大小下,CACs 密度与发作性心血管事件之间呈现负相关^[11-12]。提示在今后的研究治疗药物对 CACs 的保护性作用时,应对 CACs 密度和体积单独评估。

碳酸镧组 CACs 未出现进展,碳酸镧的使用明显延缓了钙化进展。研究已证实^[13-14],碳酸镧或含钙磷结合剂单独使用,均能有效降低血磷,但碳酸镧对血钙影响很小,即使增加活性维生素 D 剂量也未观察到高钙血症。含钙磷结合剂组则相对容易出现高钙血症和 PTH 的降低,长期使用碳酸镧和低钙透析液可能会导致负钙平衡,因此,如果碳酸镧作为单独的磷结合剂进行使用,可以考虑增加活性维生素 D 的用量,使用正常钙浓度的透析液或在口服碳酸镧时同时口服低剂量含钙磷结合剂^[15]。

综上所述,碳酸镧和醋酸钙均能有效降低血磷,但碳酸镧对血钙的影响较小,并能明显延缓 CACs 的进展。碳酸镧联合醋酸钙控制血磷效果最好,但有增加 CACs 的进展的风险,有待于进一步研究。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 王 茹, 张俊录, 张志杰, 等. 血液灌流联合血液透析改善尿毒症慢性并发症的效果观察 [J]. 人民军医, 2016, 57(4): 364-366.
- [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*, 2009, 76 (Suppl 113): S1-S130.
- [4] 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.
- [5] 刘小锋, 何 葑, 蔡 嫣, 等. 高血磷诱导慢性肾衰患者血管钙化作用机制 [J]. 生理科学进展, 2014, 45(1): 21-26.
- [6] Panizo S, Naves-Díaz M, Carrillo-López N, *et al*. MicroRNAs 29b, 133b, and 211 regulate vascular smooth muscle calcification mediated by high phosphorus [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 27(3): 824-834.
- [7] 李 英. 高磷血症导致血管钙化的研究进展 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(8): 1-3.
- [8] 张 艳, 安 娜, 梁新华. 醋酸钙降低慢性肾脏病 5 期患者血磷水平及钙磷乘积的临床疗效观察 [J]. 新疆医科大学学报, 2014, 37(8): 1028-1030.
- [9] 田 雪, 全 蕾, 许 戎, 等. 限磷饮食下碳酸镧与醋酸钙降低腹膜透析患者高磷血症的效果比较 [J]. 中国血液净化, 2016, 15(5): 269-274.
- [10] 冉玉力, 张 璐, 徐蓓蓓. 醋酸钙治疗维持性血液透析患者高磷血症的疗效观察 [J]. 西南国防医药, 2015, 25(12): 1289-1291.
- [11] 袁志敏. 冠心病家族史、冠状动脉钙化积分与冠心病风险间关系 [J]. 心血管病学进展, 2015, 37(6): 766.
- [12] 何立芸, 王方芳, 韩江莉, 等. 钙化积分与冠状动脉多支病变介入术后预后的相关性 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2014, 22(2): 79-83.
- [13] Sekercioglu N, Thabane L, Martínez J P D, *et al*. Comparative effectiveness of phosphate binders in patients with chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis [J]. *PloS One*, 2016, 11(6): 1345-1347.
- [14] 高志光, 张 波. 碳酸镧治疗血液透析患者高磷血症的临床研究 [J]. 现代诊断与治疗, 2014, 25(8): 1818-1819.
- [15] 李幕军, 卜荣亮. 维生素 D、非含钙的磷结合剂与含钙的磷结合剂对慢性肾脏病患者血管钙化进展的影响 [J]. 医学临床研究, 2016, 33(1): 117-119.