

司维拉姆治疗维持性血液透析高磷血症的疗效观察

李存枚¹, 张进², 白友为¹, 吴丹¹, 程小敏¹, 张家敏¹, 王丽¹, 李祖海^{1*}

1. 六安市人民医院 安徽医科大学附属六安医院 肾脏内科, 安徽 六安 237000

2. 华东交通大学理工学院 电气与信息工程分院, 江西 南昌 330100

摘要: **目的** 探讨碳酸司维拉姆片治疗维持性血液透析高磷血症的临床疗效。**方法** 选取 2018 年 6 月—2019 年 6 月在六安市人民医院治疗的 76 例血液透析合并高磷血症的患者, 将所有患者按照数字随机抽取分为对照组和治疗组, 每组各 38 例。对照组餐中嚼服碳酸钙 D3 片, 1~2 次/d, 0.6~1.2 g/d; 治疗组餐中同服碳酸司维拉姆片, 1~2 次/d, 0.8~1.6 g/d。两组患者连续治疗 6 个月。观察两组的临床疗效, 比较两组患者的血磷、血钙、钙磷乘积、甲状旁腺素 (PTH)、白蛋白、血红蛋白水平。**结果** 治疗后, 对照组总有效率是 57.89%, 治疗组总有效率是 76.32%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 3、6 个月后, 两组患者的血磷、钙磷乘积较治疗前均下降 ($P < 0.05$); 且治疗组的血磷、钙磷乘积的下降比对照组更明显 ($P < 0.05$)。治疗 3、6 个月后, 对照组血钙显著升高, 治疗组血钙呈下降趋势 ($P < 0.05$), 且治疗组的血钙明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗 3、6 个月后, 两组患者血红蛋白、白蛋白比较均无明显差异。治疗 3、6 个月后, 两组患者 PTH 均显著降低 ($P < 0.05$), 但两组的 PTH 对比无差异。**结论** 碳酸司维拉姆片治疗维持性血液透析高磷血症的疗效较好, 可降低患者血磷、钙磷乘积, 不引起高钙血症, 对患者的营养状况没有影响。

关键词: 碳酸司维拉姆片; 碳酸钙 D3 片; 高磷血症; 维持性血液透析; 血磷; 血钙; 钙磷乘积; 甲状旁腺素

中图分类号: R983 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2020)06 - 1200 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.06.030

Clinical observation of sevelamer in treatment of hyperphosphatemia in maintenance hemodialysis

LI Cun-mei¹, ZHANG Jin², BAI You-wei¹, WU Dan¹, CHENG Xiao-min¹, ZHANG Jia-min¹, WANG Li¹, LI Zu-hai¹

1. Department of Nephrology, Lu'an People's Hospital, Lu'an Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Luan 237000, China

2. Electrical and Information Engineering Branch, Institute of Technology, East China Jiaotong University, Nanchang 330100, China

Abstract: Objective To investigate the clinical study of Sevelamer Carbonate Tablets in treatment of hyperphosphatemia in maintenance hemodialysis. **Methods** Patients (76 cases) with hyperphosphatemia in maintenance hemodialysis in Lu'an People's Hospital from June 2018 to June 2019 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 38 cases. Patients in the control group were given Calcium Carbonate and Vitamin D3 Tablets at dinner, 1 — 2 times/d, 0.6 — 1.2 g/d. Patients in the treatment group were given Sevelamer Carbonate Tablets, 1 — 2 times/d, 0.8 — 1.6 g/d. Patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and blood phosphorus, blood calcium, calcium phosphorus product, PTH, albumin, and hemoglobin in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the control group was 57.89%, and the total effective rate of the treatment group was 76.32%, and the total effective rate of the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment for 3 and 6 months, the blood phosphorus and phosphorus products of the two groups were decreased ($P < 0.05$), and the blood phosphorus and phosphorus products in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment for 3 and 6 months, the serum calcium in the control group were significantly increased, but the blood calcium in the treatment group showed a downward trend ($P < 0.05$), and after treatment for 3 and 6 months, the serum calcium in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in hemoglobin and albumin between two groups before and after treatment. After treatment, the PTH of the two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but there was no difference between two groups. **Conclusion** Sevelamer Carbonate Tablets has

收稿日期: 2019-12-29

作者简介: 李存枚, 女, 山西大同人, 主治医师, 硕士, 研究方向为肾脏内科。E-mail: 277455352@qq.com

*通信作者 李祖海 男, 安徽六安人, 主任医师, 本科, 研究方向为肾脏内科。E-mail: 13305645399@163.com

clinical curative effect in treatment of hyperphosphatemia in maintenance hemodialysis, can reduce the blood phosphorus, and calcium and phosphorus products, not cause hypercalcemia, and has no effect on the nutritional status of patients.

Key words: Sevelamer Carbonate Tablets; Calcium Carbonate and Vitamin D3 Tablets; hyperphosphatemia; maintenance hemodialysis; blood phosphorus; blood calcium; calcium phosphorus product; PTH

高磷血症是目前血透患者重要的并发症之一,血磷、血钙、甲状旁腺素(PTH)的升高与尿毒症的住院率、死亡率存在相关性^[1],会引起继发性甲状旁腺功能亢进,骨矿物质代谢异常和心血管疾病的增加^[2-3]。传统的磷结合剂含有钙、铝,长期使用会引起金属离子沉积,导致严重的心血管系统的不良反应。以往使用的含铝的磷结合剂如氢氧化铝长期服用对中枢神经系统、血液系统、骨骼系统等造成不良影响,逐渐被含钙的磷结合剂醋酸钙、碳酸钙替代,醋酸钙降磷效果好,但胃肠道症状重,不耐受风险高,临床上多使用碳酸钙。碳酸钙降磷效果有限,长期使用会引起高钙血症,造成血管钙化、低转运性骨病。司维拉姆作为一种新型的降磷药物,不含金属离子,能有效降低血磷,不引起低转运骨病和高钙血症,是一种相对安全的磷结合剂^[4]。本研究选取在六安市人民医院治疗的76例血液透析合并高磷血症的患者,比较了碳酸司维拉姆片和碳酸钙D3片治疗维持性血液透析高磷血症的临床疗效差异。

1 对象与方法

1.1 一般资料

选取2018年6月—2019年6月在六安市人民医院治疗的76例血液透析合并高磷血症的患者,其中男性49例,女性27例,平均年龄(55.95±12.17)岁,其中原发病慢性肾小球肾炎14例,糖尿病肾病10例,高血压肾病4例,多囊肾3例,梗阻性肾病1例,其他6例。

纳入标准:符合尿毒症血液透析的诊断标准,透析时间≥1年,血磷>1.78 mmol/L, PTH<1 ng/mL,无高钙血症,高通量透析3次/周,每次4 h,透析充分,所有患者按常规治疗高血压、贫血、心脏病。

排除条件:严重的继发性甲状旁腺功能亢进、胃肠道疾病、营养不良、透析不充分、依从性差、恶性肿瘤的患者。

1.2 分组方法

将所有患者按照数字随机抽取分为对照组和治疗组,每组各38例。其中对照组男性23例,女性15例,平均年龄(55.95±12.17)岁,其中原发病

慢性肾小球肾炎14例,糖尿病肾病10例,高血压肾病4例,多囊肾3例,梗阻性肾病1例,其他6例。治疗组中男性26例,女性12例,平均年龄为(62.67±12.35)岁,其中原发病慢性肾小球肾炎12例,糖尿病肾病11例,高血压肾病6例,痛风性肾病1例,多囊肾2例,梗阻性肾病1例,其他5例。两组患者在性别、年龄、常规治疗、基础疾病等方面无显著差异,具有可比性。

1.3 治疗方法

对照组餐中嚼服碳酸钙D3片(惠氏制药有限公司生产,每片含钙600 mg、维生素D3 125国际单位,产品批号DC1048),1~2次/d,0.6~1.2 g/d;治疗组餐中同服碳酸司维拉姆片[赛诺菲(杭州)制药有限公司分包装,规格800 mg/片,产品批号9W0412],1~2次/d,0.8~1.6 g/d。两组患者连续治疗6个月,根据定期复查的电解质调整用药剂量,血磷、血钙根据肾脏病预后质量倡议(KDOQI)指南用药达标后停药。

1.4 临床疗效判定标准

治疗结束的血磷水平参考KDIGO指南^[5]的血磷目标值为标准。有效:使用药物后血磷<1.78 mmol/L;无效:未达到标准。

总有效率=有效/总例数

1.5 观察指标

两组患者在治疗前以及治疗3、6个月均在透析前采血,使用自动生化分析仪测定血磷、血钙、白蛋白,计算钙磷乘积;使用全自动血球分析仪测定血红蛋白,采用放射免疫法测定全血段PTH。

1.6 不良反应观察

比较两组患者治疗过程中出现的胃肠胀气、便秘、恶心、呕吐等不良反应发生情况。

1.7 统计学方法

采用SPSS 24.0软件对两组数据进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间采用 t 检验,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,对照组有效22例,无效16例,总有效率是57.89%;治疗组有效29例,无效9例,总

有效率是 76.32%，两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	38	22	16	57.89
治疗	38	29	9	76.32*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组患者血磷、血钙、钙磷乘积比较

治疗 3、6 个月后，两组患者的血磷、钙磷乘积较治疗前均下降 ($P < 0.05$)；且治疗组的血磷、钙磷乘积的下降比对照组更明显 ($P < 0.05$)。治疗 3、6 个月后，对照组血钙显著升高，治疗组血钙呈下降趋势 ($P < 0.05$)，且治疗组的血钙明显低于对照组 ($P < 0.05$)，见表 2。

表 2 两组血磷、血钙、钙磷乘积比较 ($\bar{x} \pm s, n = 38$)

Table 2 Comparison on blood phosphorus, blood calcium, and calcium-phosphorus product between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 38$)

组别	观察时间	血磷/ (mmol·L ⁻¹)	钙磷乘积	血钙/ (mmol·L ⁻¹)
对照	治疗前	2.31 ± 0.13	4.22 ± 0.05	1.83 ± 0.11
	治疗 3 个月	2.04 ± 0.12*	4.14 ± 0.03*	2.03 ± 0.08*
	治疗 6 个月	1.79 ± 0.12*	3.97 ± 0.05*	2.22 ± 0.11*
治疗	治疗前	2.32 ± 0.17	4.13 ± 0.08	1.78 ± 0.10
	治疗 3 个月	1.79 ± 0.12*▲	2.86 ± 0.06*▲	1.60 ± 0.07*▲
	治疗 6 个月	1.56 ± 0.10*▲	2.25 ± 0.07*▲	1.44 ± 0.07*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group in the same period

2.3 两组患者血红蛋白、白蛋白和 PTH 比较

治疗 3、6 个月后，两组患者血红蛋白、白蛋白比较均无明显差异。治疗 3、6 个月后，两组患者 PTH 均显著降低 ($P < 0.05$)，但两组的 PTH 对比无差异，见表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗过程中，对照组出现胃肠胀气 2 例，便秘 1 例，恶心、呕吐 1 例；治疗组出现恶心、呕吐 1 例，胃肠胀气 3 例，便秘 1 例。治疗 6 个月后对照组出现 1 例高钙血症；两组给予减量或对症治疗，症状缓解后继续服用。

表 3 两组血红蛋白、白蛋白和 PTH 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 38$)

Table 3 Comparison on hemoglobin, albumin, and PTH between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 38$)

组别	观察时间	血红蛋白/ (g·L ⁻¹)	白蛋白/ (g·L ⁻¹)	PTH/ (pg·mL ⁻¹)
对照	治疗前	104.61 ± 13.70	38.83 ± 4.85	499.87 ± 215.31
	治疗 3 个月	107.90 ± 11.63	39.46 ± 6.50	442.72 ± 175.95*
	治疗 6 个月	109.24 ± 12.89	41.16 ± 2.80	394.71 ± 157.15*
治疗	治疗前	106.82 ± 12.98	39.98 ± 2.87	486.21 ± 168.74
	治疗 3 个月	106.05 ± 10.70	40.82 ± 3.04	435.18 ± 159.35*
	治疗 6 个月	107.08 ± 13.20	41.62 ± 3.27	383.78 ± 154.49*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment

3 讨论

高磷血症目前已成为血液透析患者最重要的并发症之一，约 80% 的血液透析患者合并有高磷血症，血磷、血钙、钙磷乘积、PTH 的升高会增加尿毒症的住院率、死亡率^[1]，会引起继发性甲状旁腺功能亢进，骨矿物质代谢异常和心血管疾病的增加^[2-3]，其中心血管受累率达到 73.33%，陈虎等^[6]报道，在安徽省内免疫反应性甲状旁腺激素达标率仅为 23%，维持性血液透析血磷每增加 1 mg/dL，病死风险增加 18%，当维持性血液透析血磷控制在目标值时，病死风险降低 38%^[7-8]。目前的降磷方法有饮食控制、血液透析、使用磷结合剂 3 种。严格的饮食限磷容易造成营养不良，低蛋白血症、充分的透析会增加患者的支出和受医疗设备的限制，而使用磷结合剂是临床上最常用的降血磷方法。司维拉姆是一种新型的磷结合剂，不含金属离子，在维持性血液透析合并高磷血症中有降低血磷、PTH，不升高血钙的疗效^[9]。本研究中，治疗 3、6 个月后，两组患者的血磷、钙磷乘积较治疗前均下降 ($P < 0.05$)；且治疗组的血磷、钙磷乘积的下降比对照组更明显 ($P < 0.05$)。治疗 3、6 个月后，对照组血钙显著升高，治疗组血钙呈下降趋势 ($P < 0.05$)，且治疗 3、6 个月后，治疗组的血钙明显低于对照组 ($P < 0.05$)；提示司维拉姆比碳酸钙的降磷效果更好，也没有高钙血症的副作用，与赵玲伟等^[10]研究结果一致。本研究中，治疗前后两组患者血红蛋白、白蛋白比较均无明显差异，提示司维拉姆不影响患者的营养状况，血磷达标后不造成低蛋白血症和贫血。

目前临床上使用的碳酸钙在胃肠道中分离出钙离子，与肠道的磷结合形成磷酸钙，受肠道酸碱度

的影响, 降磷效果有限, 以粪便的方式排出体外, 长期使用会引起高钙血症, 引起血管钙化、低转运性骨病, 增加心脑血管疾病的发生率, 不是理想的磷结合剂^[11]。司维拉姆是一种非吸收磷酸结合交联聚合物, 主要成分是多聚丙烯酰胺, 通过离子键和氢键与消化道的磷酸根结合, 形成不易吸收的聚合物, 不受胃肠道酸碱度的影响, 随粪便排出体外, 从而降低饮食中的血磷, 同时也不影响胃肠道对钙和营养物质的吸收。研究表明, 司维拉姆除降磷外, 还可改善患者的微炎症状态, 降低患者脂质代谢紊乱^[12]。本研究中, 治疗组的临床疗效明显优于对照组, 也没有增加不良反应, 提示司维拉姆比碳酸钙的降磷效果更好, 这与郝艳^[13]的研究结果一致。另外司维拉姆是非含钙的磷结合剂, 且在体内不会积累, 能降低血磷而不增加血钙, 从而能降低钙磷乘积, 减少骨外转移性钙化、心血管疾病的发生率^[14]。

综上所述, 碳酸司维拉姆片治疗维持性血液透析高磷血症的疗效较好, 可降低患者血磷、钙磷乘积, 不引起高钙血症, 对患者的营养状况没有影响。

参考文献

- [1] Tentori F, Biayne M J, Albert J M, *et al*. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) [J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 52(3): 519-530.
- [2] 耿磊, 刘红梅. 终末期肾脏病患者的钙磷代谢及甲状旁腺激素水平临床关系探讨 [J]. *中国保健营养*, 2016, 26(24): 97-98.
- [3] 吴玲, 白运焕, 陈葶. 慢性肾脏病患者钙磷代谢与心血管疾病的关系分析 [J]. *中华全科医学*, 2016, 14(10): 1677-1679.
- [4] 周宏久, 冯永民, 贾晓燕, 等. 盐酸司维拉姆对慢性肾衰竭维持性血液透析患者高磷血症的影响 [J]. *中国血液净化*, 2015, 14(10): 608-611.
- [5] 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, 76(113): S1-S130.
- [6] 陈虎, 王德光, 钱光荣, 等. 安徽省维持性血液透析患者矿物质和骨异常现状调查 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2015, 31(7): 509-515.
- [7] 金伟, 陆晓凤, 范为荣, 等. 不同透析方式对尿毒症患者钙磷代谢影响的临床研究 [J]. *中国现代医生*, 2017, 55(13): 30-33, 37.
- [8] 于革新. 不同血液净化方式对尿毒症患者钙磷代谢影响的临床研究 [J]. *航空航天大学医学杂志*, 2016, 27(6): 684-686.
- [9] 谭嘉臻. 盐酸司维拉姆与碳酸钙治疗终末期肾脏病维持性血液透析高磷血症的对照研究 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2018, 5(A2): 114, 117.
- [10] 赵玲伟, 刘丽. 碳酸司维拉姆治疗终末期肾病维持性血液透析患者高磷血症的有效性 [J]. *包头医学院学报*, 2018, 34(4): 56-58.
- [11] Liu L, Wang Y, Chen H, *et al*. The effects of non-calcium-based phosphate binders versus calcium-based phosphate binders on cardiovascular calcification and bone remodeling among dialysis patients: a meta-analysis of randomized trials [J]. *Ren Fail*, 2014, 36(8): 1244-1252.
- [12] 杨柯. HFHD 联合诺维乐对尿毒症患者钙磷和脂代谢紊乱及微炎症的影响 [J]. *北方药学*, 2019, 16(3): 22-23.
- [13] 郝艳. 终末期肾病维持性血液透析采取碳酸司维拉姆治疗对其高磷血症的有效性 [J]. *北方药学*, 2019, 16(6): 177-178.
- [14] 郑慧, 刘智楠. 碳酸司维拉姆在慢性肾功能不全合并高磷血症患者治疗中的应用 [J]. *山东医药*, 2016, 56(14): 70-71.