

肾衰宁胶囊联合司维拉姆治疗血液透析患者高磷血症的疗效观察

毕文华, 李冰, 高延霞*

山东大学齐鲁医院(青岛) 肾内科, 山东 青岛 266035

摘要: **目的** 观察肾衰宁胶囊联合司维拉姆治疗血液透析患者高磷血症的临床疗效。**方法** 选择 2022 年 11 月—2023 年 03 月在山东大学齐鲁医院(青岛)治疗的 80 例高磷血症的血液透析患者, 按照随机数字表法将患者分为对照组和治疗组, 每组各 40 例。对照组患者口服碳酸司维拉姆片, 3 次/d, 起始剂量每次 1 片或 2 片。治疗组在对照组的治療基础上口服肾衰宁胶囊, 3 粒/次, 3 次/d。两组均连续治疗 16 周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者血磷、血钙、钙磷乘积和甲状旁腺激素(iPTH)水平。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率为 72.50%, 明显高于对照组 47.50% ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者血磷水平持续下降, 从第 4 周开始显著低于治疗前 ($P < 0.05$), 从第 12 周开始血磷水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的血钙水平均显著低于治疗前 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者的钙磷乘积水平较治疗前持续下降 ($P < 0.05$), 治疗组内比较和两组间比较与血磷变化趋势一致。**结论** 肾衰宁胶囊联合司维拉姆能有效治疗血液透析患者的高磷血症, 并有效降低钙磷乘积, 且无明显不良反应。

关键词: 肾衰宁胶囊; 碳酸司维拉姆片; 血液透析; 高磷血症; 血钙; 甲状旁腺激素

中图分类号: R973 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)02-0442-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.02.030

Clinical observation of Shenshuaining Capsules combined with sevelamer in treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients

BI Wenhua, LI Bing, GAO Yanxia

Department of Nephrology, Qilu Hospital of Shandong University (Qingdao), Qingdao 266035, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical effect of Shenshuaining Capsules combined with sevelamer in treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients. **Methods** A total of 80 hemodialysis patients with hyperphosphatemia treated in Qilu Hospital of Shandong University (Qingdao) from November 2022 to March 2023 were selected and divided into control group and treatment group according to random number table method, with 40 cases in each group. Patients in the control group were *po* administered with Sevelamer Carbonate Tablets, the initial dose was 1 or 2 tablets at a time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Shenshuaining Capsules on the basis of the control group, 3 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 16 weeks. After treatment, the clinical evaluations were evaluated, the levels of blood phosphorus, blood calcium, calcium-phosphorus product, and iPTH in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total clinical effective rate of the treatment group was 72.50%, which was significantly higher than that of the control group (47.50%, $P < 0.05$). After treatment, the level of serum phosphorus in the treatment group was continuously decreased, which was significantly lower than that before treatment from the 4th week ($P < 0.05$), and from the 12th week to the control group ($P < 0.05$). After treatment, the level of serum calcium in two groups was significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the level of calcium-phosphorus product in the treatment group continued to decrease as compared with that before treatment ($P < 0.05$). The comparison within the treatment group and between the two groups was consistent with the change trend of blood phosphorus. **Conclusion** Shenshuaining capsules combined with Sevelam can effectively treat hyperphosphatemia in hemodialysis patients and effectively reduce calcium-phosphorus product without obvious adverse reactions.

Key words: Shenshuaining Capsules; Sevelamer Carbonate Tablets; hemodialysis; hyperphosphatemia; blood calcium; iPTH

收稿日期: 2023-09-11

作者简介: 毕文华 E-mail: biwenhua0906@163.com

*通信作者: 高延霞, 女, 主任医师。E-mail: gaoyanxia31@163.com

高磷血症是慢性肾脏病患者最常见的并发症之一,其危害不容忽视。维持性血液透析是肾脏替代治疗的一种,也是肾脏疾病发展至中晚期,清除体内毒性物质的治疗方式,高磷血症对于透析患者中继发性甲状旁腺功能亢进和肾性骨营养不良的发生也起着重要作用^[1]。维持性血液透析患者的高磷血症患病率高、达标率低,导致患者出现皮肤瘙痒、骨痛、骨折、关节痛等症状,降低患者的生活质量。高磷血症会引起血液透析患者软组织和心血管系统等转移性钙化,是血透患者心血管事件和全因死亡的独立危险因素^[2-5],因此,如何有效治疗血液透析患者的高磷血症,纠正矿物质和骨代谢异常,提高患者的生存质量,成为肾病科医生研究的热点。药物治疗是控制血液透析患者高磷血症的主要手段,司维拉姆是非金属磷结合剂的一种,通过结合消化道中的磷酸根并降低其吸收,降低血清中的磷酸根浓度。肾衰宁胶囊作为肾脏病患者治疗用药已在临床应用多年,被证明安全、有效。经临床医生多年的临床应用和观察发现,肾衰宁胶囊在临床用于治疗慢性肾脏病的同时也可调节血液透析患者高磷血症的相关指标如血磷、血钙、甲状旁腺激素等^[6]。本研究旨在进一步观察肾衰宁胶囊联合司维拉姆对慢性肾脏病血液透析患者高磷血症的治疗作用。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择2022年11月—2023年3月在山东大学齐鲁医院(青岛)血液透析中心治疗的高磷血症的血液透析患者82例,1例脱落,1例患者因感染新型冠状病毒去世,最终研究患者80例。所有研究对象均自愿签订知情同意书。

慢性肾脏病的诊断标准参考《慢性肾脏病早期筛查、诊断及防治指南(2022年版)》^[7]。所有患者符合(1)或(2)中1条即可:(1)肾脏损伤持续超过3个月,满足以下任何1条:尿常规检测尿白蛋白排泄率(UAER)≥30 mg/24 h或尿白蛋白/肌酐值(UACR)≥30 mg/g;尿沉渣异常(如血尿、红细胞管型等);肾小管相关病变(如慢性肾盂肾炎、慢性尿酸性肾病、多囊肾等);彩超检查显示肾脏结构异常萎缩,皮髓质分界不清。(2)肾小球滤过率(GFR) < 60 mL/(min·1.73 m²)超过3个月。

高磷血症诊断参考《中国慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指南》^[8];患者血磷水平 > 1.78 mmol/L。

纳入标准:(1) 18~80岁,性别不限;(2) 符合血

液透析合并高磷血症(1.78 mmol/L < 血清磷水平 ≤ 3.23 mmol/L)的患者;(3) 稳定透析至少6个月,并且近3个月透析方案、透析液浓度未变;(4) 检查患者血清甲状旁腺激素(iPTH) 150~300 pg/mL;(5) 透析前矫正的血清总钙水平维持在2.10~2.50 mmol/L;(6) 饮食相对稳定;(7) 顺应性好,且知情同意。

排除标准:(1) 筛选前6个月内发生严重心血管疾病者;(2) 合并肝功能不全、严重造血系统疾病、恶性肿瘤、精神病、原发性骨折、骨质疏松、难以控制的糖尿病(HbA1c > 7%)、筛查前6个月内有严重外伤史或接受过重大手术;(3) iPTH > 1 200 pg/mL;(4) 对肾衰宁胶囊的任何成分过敏者;(5) 高钾血症(血钾 > 5.5 mmol/L);(6) 有出血倾向或患有增加出血性风险的疾病;(7) 妊娠期、哺乳期妇女;(8) 有吸毒、酗酒史。

1.2 药物

碳酸司维拉姆片由赛诺菲(杭州)制药有限公司生产,规格0.8 g/片,生产批号BW4240;肾衰宁胶囊由云南雷允上药业有限公司生产,规格0.35 g/粒,生产批号20220820、20230213。

1.3 分组及治疗方法

采用随机对照研究设计,按照随机数字表法将患者分为对照组和治疗组,每组各40例。对照组患者男性18例,女性22例;年龄43~75岁,平均年龄(52.64±14.89)岁;病程1~22个月,平均病程(15.37±2.81)个月;每周透析时间9~12 h,平均透析时间(11.6±0.96) h。治疗组男性21例,女性19例;年龄52~80岁,平均年龄(62.80±15.75)岁;病程1~21个月,平均病程(15.04±3.57)个月;每周透析时间10.5~12 h,平均时间(11.9±0.50) h。两组患者年龄、性别、病程和透析时间等比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均给予低磷饮食及规律血液透析等常规治疗。对照组随餐口服碳酸司维拉姆片,3次/d,起始剂量每次1片或2片,监测血磷水平,根据血磷水平达标情况调整剂量。治疗组在对照组的基础上餐后1 h口服肾衰宁胶囊,3粒/次,3次/d,根据患者出现腹泻或便秘情况适时调整剂量。两组均连续治疗16周。

1.4 疗效评价标准

治疗结束的血磷水平参考KDIGO指南^[9]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=有效例数/总例数

1.5 观察指标

分别在治疗前及治疗 4、8、12、16 周后检测患者的血磷、血钙、钙磷乘积、iPTH。

1.6 不良反应

治疗期间两组患者出现异常健康状况和实验室检查异常值，经研究者判定作为不良事件发生率。

1.7 统计方法

采用 SPSS 软件分析数据，计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间进行 t 检验；计数资料用例或率表示，组间进行 χ^2 比较。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗 16 周后，治疗组患者有效 29 例，总有效率为 72.50%，对照组有效 19 例，总有效率为 47.50%，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组血磷水平比较

治疗后，两组患者血磷水平均较治疗前有所下降，治疗组从治疗第 4 周开始显著低于治疗前 ($P <$

0.05)，对照组在治疗第 8 周时显著低于治疗前 ($P < 0.05$)，但在 12~16 周间血磷水平出现了反弹，治疗组从治疗第 12 周开始显著优于对照组 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组血钙水平比较

治疗后，两组的血钙水平均有所下降，且两组从治疗第 4 周开始均较治疗前显著下降 ($P < 0.05$)，但两组间比较差异无统计学意义，见表 2。

2.4 两组钙磷乘积和 iPTH 水平比较

钙磷乘积变化趋势与血磷变化趋势一致，两组治疗后的钙磷乘积水平均进行性下降，较治疗前差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，且治疗组从治疗第 12 周开始显著优于对照组 ($P < 0.05$)，但值得注意的是对照组在治疗第 8 周后，12、16 周的钙磷乘积呈现反弹趋势。与治疗前比较，两组患者血 iPTH 水平均有所上升，差异无统计学意义，见表 2。

2.5 两组不良反应比较

治疗组有 2 例患者发生轻微腹泻，经肾衰宁胶囊减量至 2 粒/次，3 次/d 后腹泻症状消失，不影响治疗。对照组出现恶心 1 例，症状缓解后继续服用，两组不良事件发生率差异无统计学意义。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	19	21	47.50
治疗	40	29	11	72.50*

与对照组比较：* $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组血磷、血钙和钙磷乘积和 iPTH 比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	血磷/(mmol·L ⁻¹)	血钙/(mmol·L ⁻¹)	钙磷乘积/(mg ² ·dL ⁻²)	iPTH/(pg·mL ⁻¹)
对照	40	治疗前	2.27±0.41	2.17±0.12	61.12±11.93	243.80±88.46
		治疗 4 周	2.12±0.36	2.06±0.10*	54.24±10.26*	276.65±123.89
		治疗 8 周	1.83±0.54*	2.02±0.17*	45.71±13.34*	302.70±134.70
		治疗 12 周	2.03±0.53	2.07±0.16*	51.71±13.36*	280.47±102.00
		治疗 16 周	2.16±0.54	2.07±0.16*	55.66±15.53	273.90±98.92
治疗	40	治疗前	2.47±0.45	2.22±0.13	67.94±11.85	234.82±78.59
		治疗 4 周	2.19±0.50*	2.12±0.16*	57.42±13.23*	252.56±148.19
		治疗 8 周	2.00±0.49*	2.10±0.10*	52.09±12.42*	287.50±105.44
		治疗 12 周	1.88±0.41*▲	2.16±0.11*	50.02±11.03*▲	278.61±98.19
		治疗 16 周	1.65±0.27*▲	2.14±0.10*	43.67±7.39*▲	271.83±94.93

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 time of treatment.

3 讨论

高磷血症是由慢性肾脏病导致的矿物质和骨代谢异常综合征,常出现血磷、血钙、甲状旁腺激素或维生素 D 代谢异常等临床表现,是慢性肾脏病患者常见的并发症。随着肾功能的恶化,血磷平衡机制被打破,导致高磷血症、血管钙化和心功能下降等,是加速心血管死亡的危险因素^[10]。血磷浓度的上升及骨化三醇的减少不断刺激甲状旁腺分泌 PTH,导致甲状旁腺功能亢进,进而使骨组织释放大量的磷,又加重高磷血症。慢性肾衰竭维持性血液透析患者的高磷血症发生率高、危害大,极大的增加了透析患者的死亡率^[11-12]。全球透析预后和实践模式研究显示,世界各国透析患者高磷血症发生率均较高,血磷 $>1.78\text{ mmol/L}$ 约占 34.2%,而我国血磷控制情况更加不理想,血磷平均值为 2.01 mmol/L ,是所有参加研究国家中最高的^[13],因此高磷血症的治疗对患者有着重要的意义。除了控制饮食中磷的摄入量和充分透析外,使用降磷药物抑制肠道吸收被认为是提高慢性肾脏病患者生存和生活质量的主流治疗方法^[14]。口服磷结合剂常存在疗效欠佳、安全性不高或经济紧张等问题,影响临床使用^[15],且国内缺乏被广泛认可的治疗高磷血症的中成药。

中医学没有“高磷血症”的病名记载,多由慢性肾脏病反复不愈,迁延日久而形成。基本病理变化为脾肾衰败,气化不利,湿浊毒邪内蕴三焦,外泛肌肤,病理性质为本虚标实,脾肾虚衰为本,湿浊毒邪为标,治疗宜攻补兼施,标本兼顾^[16]。肾衰宁胶囊由太子参、黄连、法半夏、陈皮、茯苓、大黄、丹参、牛膝、红花、甘草组成,全方攻补兼备,具有益气健脾、固肾纳气、祛湿化浊的功效^[17],与中医药对于慢性肾脏病合并高磷血症的认识和治疗相契合。药理研究发现,肾衰宁胶囊可改善微循环,增强免疫功能,调节代谢,延缓细胞死亡、防止脂质过氧化、促进尿素氮、肌酐等毒素排泄、抑制肾小球代偿性肥大,从而达到保护和改善肾功能的目的^[18]。网络药理学研究表明肾衰宁胶囊的活性成分与改善肾纤维化、抑制炎症反应和改善氧化应激状态有关,通过多组分、多通路协同发挥作用^[19]。临床研究表明肾衰宁治疗维持性血液透析合并高磷血症患者,白蛋白、血红蛋白水平明显提高,推测与肾衰宁胶囊的应用促进了尿毒症毒素的排出、改善了患者的免疫功能相关^[6]。高通量血液透析联合肾衰宁也可改善患者的残余肾功能,增加对血磷、血钙等

指标的调节能力,降低甲状旁腺激素的分泌^[20]。肾衰宁胶囊被收录进各项指南用于慢性肾脏病、慢性肾功能不全等肾病的治疗,且上市多年,安全性得以保障。本研究采用肾衰宁胶囊联合司维拉姆治疗维持性血液透析患者的高磷血症,取得了较好的疗效。

本研究符合 2019 年《中国慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指南》推荐的“3D”治疗原则,即限磷饮食、透析和磷结合剂治疗^[21]。碳酸司维拉姆是一种含有多个氨基结构的阳离子聚合物,氨基在肠道内质子化后,可通过离子交换的方式与磷酸分子相结合,可随粪便排出,因而可有效降低血磷水平^[22]。由于司维拉姆对肠道中其他生物分子的非特异性吸附,可能会损害胃肠道中脂溶性维生素 D、E 和 K 的吸收^[23]。患者基础的高磷状态在加用肾衰宁后出现了显著的下降,治疗组患者在服用司维拉姆降磷药的基础上加用肾衰宁胶囊,治疗期间的血磷水平呈现持续下降的趋势;对照组在治疗后 4、8 周的血磷水平下降,但仅在第 8 周与治疗前比较有统计学差异后血磷水平回弹,结合既往文献研究,推测司维拉姆降磷药可能在第 8 周即达到最佳效果。而两组间比较,治疗组从治疗后第 12 周开始血磷水平显著低于对照组,说明患者服用肾衰宁胶囊的远期获益较大,可以持续降低患者血磷。两组患者的钙磷乘积水平变化趋势与血磷变化一致,对照组患者同样在治疗第 8 周后,12、16 周的钙磷乘积呈现反弹趋势,而治疗组患者的钙磷乘积持续下降,对于临床治疗具有指导意义。两组患者的血钙水平波动,但在治疗 16 周后均比治疗前降低,两组间差异无统计学意义。与治疗前比较,两组患者的 iPTH 水平均有所上升,后续可以针对 iPTH 变化做深入的试验研究。同时在临床实际诊疗中发现,高磷血症透析患者常出现便秘情况,因肾衰宁胶囊组方中含有大黄成分,具有通腑泻浊、泻下攻积的功效,应用肾衰宁后可以有效减少患者便秘的发生。该治疗方案不良反应少且轻微,患者易耐受,尤其适用于不能有效控制高磷血症的维持性血液透析患者。肾衰宁胶囊降低血磷的机制尚不明确,推测可能与促进胃肠道分泌与蠕动,减少了胃肠道对食物中磷元素的吸收,并加速了未被吸收的食物中的磷元素排出体外有关,后续将持续进行肾衰宁胶囊降磷机制的研究。

本研究结果显示肾衰宁胶囊联合司维拉姆对血液透析高磷血症患者具有良好效果,可降低患者血

清磷、钙磷乘积水平,且无显著不良反应发生,值得临床推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 朱金荣, 张枫, 张晓宇, 等. 血液透析患者钙磷代谢紊乱现状及影响因素分析 [J]. 中国血液净化, 2015, 14(8): 478-481.
- [2] Da J J, Xie X F, Wolf M, *et al*. Serum phosphorus and progression of CKD and mortality: A meta-analysis of cohort studies [J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 66(2): 258-265.
- [3] Vanholder R, Baurmeister U, Brunet P, *et al*. A bench to bedside view of uremic toxins [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(5): 863-870.
- [4] Lim C C, Teo B W, Ong P G, *et al*. Chronic kidney disease, cardiovascular disease and mortality: A prospective cohort study in a multi-ethnic Asian population [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2015, 22(8): 1018-1026.
- [5] Reiss A B, Miyawaki N, Moon J, *et al*. CKD, arterial calcification, atherosclerosis and bone health: Interrelationships and controversies [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 278: 49-59.
- [6] 张雪锋, 李玉卿, 陈美雪, 等. 肾衰宁胶囊联合碳酸钙治疗维持性血液透析合并高磷血症临床研究 [J]. 新中医, 2022, 54(1): 92-95.
- [7] 上海市肾内科临床质量控制中心专家组. 慢性肾脏病早期筛查、诊断及防治指南(2022年版) [J]. 中华肾脏病杂志, 2022, 38(5): 453-464.
- [8] 李贵森. 2019年《中国慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指南》解读 [J]. 诊断学理论与实践, 2020, 19(3): 229-231.
- [9] Erratum: Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD-MBD update work group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) [J]. *Kidney Int Suppl*, 2017, 7(3): e1.
- [10] 程虹. 中晚期慢性肾脏病患者血管钙化管理 [J]. 中国实用内科杂志, 2023, 43(3): 218-224.
- [11] Vervloet M G, Sezer S, Massy Z A, *et al*. The role of phosphate in kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(1): 27-38.
- [12] 陈孟华, 余学清. 慢性肾脏疾病非透析患者高磷血症的管理 [J]. 中华肾脏病杂志, 2020, 36(2): 154-159.
- [13] 郁胜强, 汤晓静. 血液透析技术改善高磷血症的体会 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2015, 24(3): 257-258.
- [14] Spasovski G. Advances in pharmacotherapy for hyperphosphatemia in renal disease [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(17): 2589-2599.
- [15] Ogata H, Takeshima A, Ito H. An update on phosphate binders for the treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease patients on dialysis: A review of safety profiles [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2022, 21(7): 947-955.
- [16] 姬亚敏. 快胃片治疗慢性肾脏病(G3a-G5期)高磷血症的临床及实验研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2020.
- [17] 张佳佳, 许杨, 秦璐璐. 肾衰宁胶囊对维持性血液透析患者肠黏膜屏障功能、微炎症状态的影响 [J]. 新中医, 2023, 55(12): 76-80.
- [18] 史耀勋. 肾衰宁胶囊治疗慢性肾衰竭非透析颈动脉钙化患者 TNF- α 及 IL-6 的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2022, 23(1): 80-81.
- [19] 宋玉莹, 任睿, 罗红艳, 等. 基于网络药理学和计算方法研究肾衰宁胶囊治疗慢性肾衰竭的分子机制 [J]. 昆明理工大学学报: 自然科学版, 2023, 48(3): 145-155.
- [20] 葛伟, 王海峰, 张长江, 等. 高通量血液透析联合肾衰宁颗粒对尿毒症患者钙磷代谢、炎症反应以及营养状况的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(9): 1738-1741.
- [21] 国家肾脏疾病临床医学研究中心. 中国慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指南概要 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2019, 28(1): 52-57.
- [22] Zheng H, Liu Z N. Effect of calcitriol combined with sevelamer carbonate on serum parathyroid hormone in patients with chronic renal failure [J]. *Cell Mol Biol*, 2020, 66(2): 31-35.
- [23] Susantitaphong P, Jaber B L. Potential interaction between sevelamer and fat-soluble vitamins: A hypothesis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 59(2): 165-167.

[责任编辑 金玉洁]