

司维拉姆治疗慢性肾衰竭维持性血液透析患者高磷血症的疗效

宋明爱, 闫灵芝

河南南阳市第一人民医院肾病内科, 河南 南阳 473000

摘要: **目的** 分析司维拉姆治疗慢性肾衰竭维持性血液透析患者高磷血症的临床疗效。**方法** 以2013年6月—2016年8月间南阳市第一人民医院收治的慢性肾衰竭的高磷酸血症患者80例为研究对象, 根据随机数字表法分为观察组和对照组, 每组40例。对照组患者给予醋酸钙口服, 初始剂量1片/次, 3次/d; 观察组给予碳酸司维拉姆口服, 初始剂量1片/次, 3次/d。两组均连续治疗2个月, 治疗期间每2周根据血磷水平调整剂量。比较两组治疗前后血磷、血钙、钙磷乘积、全段甲状旁腺激素(iPTH)等有效性指标和临床疗效及白介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 和超敏C反应蛋白(hs-CRP)等血清炎症因子的水平和不良反应。**结果** 治疗结束后, 两组的血磷、钙磷乘积均较治疗前显著降低, 且观察组的显著低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗结束后, 观察组的总有效率为92.50%, 显著高于对照组的75.00%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组的IL-6、TNF- α 以及观察组的hs-CRP均较治疗前显著降低, 组内差异有统计学意义($P < 0.05$); 且观察组的显著低于对照组, 组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义。**结论** 碳酸司维拉姆治疗慢性肾衰竭维持性血液透析患者高磷血症的临床疗效显著, 且可有效降低患者的血清炎症因子, 安全可靠。

关键词: 慢性肾衰竭; 血液透析; 高磷血症; 司维拉姆

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2017)09-1302-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.09.021

Clinical effect of sevelamer in hyperphosphatemia of chronic renal failure patients with maintenance hemodialysis

SONG Ming-ai, YAN Ling-zhi

Medical Department of Kidney Disease, The First People's Hospital of Nanyang, Nanyang 473000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of sevelamer in hyperphosphatemia of chronic renal failure patients with maintenance hemodialysis. **Methods** Chronic renal failure patients (80 cases) with maintenance hemodialysis and hyperphosphatemia in The First People's Hospital of Nanyang from July 2013 to August 2016 were selected and divided into observation group and control group, 40 cases in each group. Patients in control group were treated with calcium acetate, and patients in observation group were treated with sevelamer. The effectiveness indexes (serum phosphorus, serum calcium, calcium-phosphorus product and iPTH), clinical effect, interleukin (IL) 6, tumor necrosis factor (TNF)- α , hypersensitive c-reactive protein (hs-CRP), and adverse reaction before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the serum phosphorus and calcium-phosphorus product of two groups were significantly lower than before treatment ($P < 0.05$), and the observation group were significantly lower than control group ($P < 0.05$). After treatment, the total effective rate of the observation group was 92.50%, significantly higher than 75% of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of IL-6 and TNF- α in two groups and hs-CRP level in observation group were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$); The observation group was significantly lower than control group, and the difference between two groups was statistically significant ($P < 0.05$). The difference in the adverse reaction rate had no significant between two groups. **Conclusion** Sevelamer Carbonate Tablets have remarkable clinical effect in hyperphosphatemia of chronic renal failure patients with maintenance hemodialysis, and can effectively reduce the serum levels of inflammatory cytokines, which is safe and reliable.

Keywords: chronic renal failure; hemodialysis; hyperphosphatemia; sevelamer

收稿日期: 2017-03-28

作者简介: 宋明爱(1972—), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向为肾病内科。Tel: 18937765862 E-mail: songmingai_197208@msarticleonline.cn

慢性肾衰竭是指患者肾实质发生慢性进行性损伤,体内的代谢物无法排出,机体正常的水-电解质平衡、酸碱平衡、内分泌系统紊乱,常见病因为糖尿病肾病、高血压肾动脉硬化、肾血管疾病等^[1]。高磷血症是慢性肾衰竭患者常见并发症,发生率约占慢性肾衰竭的80%;同时高磷血症亦与慢性肾衰竭的死亡密切相关^[2]。高磷血症不仅会促进患者肾功能的损伤,同时还会引发甲状旁腺功能亢进、血流动力学变化、心脏钙化等其他并发症,进一步增加患者的死亡率^[3]。维持性血液透析是目前临床中治疗慢性肾衰竭的有效的替代治疗方法之一,在纠正钙磷代谢紊乱方面有着显著积极的作用,但我国仍普遍存在血液透析患者血磷控制不佳的现象,且高血磷严重影响血透患者的预后^[4]。司维拉姆是新一代磷结合剂,分子中不含铝、钙及其他任何金属成分,是目前临床治疗高磷酸血症的新选择^[5]。因此本研究拟分析司维拉姆控制慢性肾衰竭维持性血液透析患者的高磷酸血症的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以2013年6月—2016年8月间南阳市第一人民医院收治的慢性肾衰竭的高磷酸血症患者80例为研究对象,所有患者均行维持性血液透析,持续血液透析0.5年以上,符合高磷酸血症的相关诊断标准^[6],入组前后透析方案不变,透析前血磷在1.78 mmol/L以上,全段甲状旁腺激素(iPTH)≤1 000 pg/mL,校正血钙≤2.37 mmol/L,病情稳定,Karnofsky功能状态评分(KPS评分)40~60分,病历资料完整,知情同意本研究;排除存在胃肠动力失调、吞咽困难者,近期发生急性或慢性感染者,对研究药物过敏者。将80例患者根据随机数字表法分为观察组和对照组,每组40例。观察组男性22例,女18例,年龄18~70岁,平均年龄(47.36±15.27)岁,持续血液透析时间0.5~7年,平均(5.19±1.85)年,原发病:慢性肾小球肾炎22例,慢性肾盂肾炎8例,高血压肾损伤2例,糖尿病肾病5例,其他3例。对照组中男性23例,女17例,年龄18~72岁,平均年龄(48.37±15.09)岁,持续血液透析时间0.5~7年,平均(5.50±1.76)年,原发病:慢性肾小球肾炎21例,慢性肾盂肾炎9例,高血压肾损伤3例,糖尿病肾病5例,其他2例。两组一般资料比较,差异无统计学意义,组间具有可比性。本研究经本院伦理委员会

批准。

1.2 方法

所有患者均首先行常规维持性血液透析,透析仪为德国费森尤斯4008S Version V10,透析液为碳酸氢盐。每周透析2~3次,每次4 h,透析血流量200 mL/min左右,透析液体积流量500 mL/min。均按照慢性肾衰竭的相关诊疗指南给予导泻、纠正酸碱及电解质紊乱、防止感染、纠正贫血和高血压等常规治疗,常规限蛋白饮食,停用所有影响磷吸收的药物。对照组患者在此基础上给予醋酸钙口服(贵州维康药业有限公司,批号20121205,规格为每片含醋酸钙0.667 g),初始剂量1片/次,3次/d,餐中服用,患者每次最大用药剂量不超过1 500 mg。观察组给予碳酸司维拉姆(Genzyme Ireland Limited,批号20121205,规格800 mg/片)餐中口服,初始剂量1片/次,3次/d,餐中服用。两组均连续治疗2个月,治疗期间每2周根据血磷水平调整剂量,血磷仍在1.78 mmol/L以上者,增加1片/次,1.13~1.78 mmol/L者,维持原剂量,在1.13 mmol/L以下者,减量或停药。

1.3 观察指标

1.3.1 有效性指标 治疗前及治疗后采集患者外周静脉血5 mL,采用全自动生化分析仪检测患者的血清钙、磷水平,计算钙磷乘积、校正血钙浓度[校正血钙=实测血钙浓度+(4-血清白蛋白)×0.8],采用免疫放射分析法检测患者血清总iPTH的水平。
1.3.2 临床疗效 显效为治疗结束后,血磷水平降至正常范围(<1.78 mmol/L);有效为治疗结束后,血磷水平较治疗前降低25%,但高于正常值;无效为未达有效标准者。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.3.3 炎症因子 治疗前及治疗后采集患者外周静脉血5 mL,采用酶联免疫吸附法检测患者血清中白介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 和超敏C反应蛋白(hs-CRP)的水平。

1.4 不良反应

观察两组治疗期间出现的与用药相关的不良反应,主要包括便秘、恶心、呕吐、腹胀等胃肠道反应及高血钙等。

1.5 统计学方法

采用SPSS17.0统计学软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组治疗前后有效性指标比较

治疗前,两组的血磷、校正血钙、钙磷乘积、iPTH水平比较,差异均无统计学意义;治疗结束后,两组的血磷、钙磷乘积均较治疗前显著降低,且观察组的显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组治疗后的校正血钙、iPTH水平与治疗前比较,差异均无统计学意义,见表1。

2.2 两组临床疗效比较

治疗后,观察组的总有效率为92.50%,显著高于对照组的75.00%,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 两组治疗前后血清炎症因子水平比较

治疗前,两组的IL-6、TNF- α 和hs-CRP比较,差异均不显著;治疗结束后,两组的IL-6、TNF- α 以及观察组的hs-CRP均较治疗前显著降低($P<0.05$),且观察组的显著低于对照组,差异显著($P<0.05$)。

表1 两组治疗前后有效性指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison on effectiveness between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	时间	血磷/(mmol·L ⁻¹)	校正血钙/(mmol·L ⁻¹)	钙磷乘积/(mmol ² ·L ⁻²)	iPTH/(pg·mL ⁻¹)
对照	40	治疗前	2.23±0.65	2.29±0.81	5.39±1.20	380.19±225.64
		治疗后	1.83±0.43*	2.49±0.76	4.65±1.03*	397.12±268.34
观察	40	治疗前	2.26±0.61	2.30±0.77	5.33±1.19	385.98±211.25
		治疗后	1.69±0.52*#	2.33±0.79	4.21±0.95*#	406.50±256.89

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs control group after treatment

表2 两组临床疗效比较

Table 2 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	22	8	10	75.00
观察	40	32	5	3	92.50*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表3 两组治疗前后血清炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison on serum inflammatory factors before and after treatment between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	时间	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)
对照	40	治疗前	5.33±1.01	40.29±5.35	8.68±2.24
		治疗后	4.07±0.73*	25.48±3.99*	8.07±2.03
观察	40	治疗前	5.21±0.96	40.08±5.17	8.79±2.13
		治疗后	3.56±0.62*#	18.38±3.68*#	6.01±1.35*#

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组治疗期间不良反应比较

治疗期间,观察组共出现便秘8例,腹胀3例,恶心1例,高血钙0例,不良反应发生率30.00%,对照组共出现6例,腹胀3例,恶心2例,高血钙5例,不良反应发生率40.00%,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义。

3 讨论

正常机体血磷的代谢主要包括肠道磷吸收、肾脏磷排泄及磷在肌肉、骨等组织中的储存,其中肾脏对磷的调节占主导地位^[7]。慢性肾病早期,肾脏部分受损,残余的肾单位可发挥代偿作用,随着疾

病的进展,肾功能损伤加重,血磷排泄障碍,血磷升高,刺激PTH分泌,进而激活1- α 羟化酶,增加1,25-二羟维生素D的生成,促进肠道对钙的吸收,降低对血磷的吸收;同时高血磷刺激成纤维细胞因子-23(FGF-23)等细胞因子分泌,而FGF-23的主要生理功能为促进尿磷排泄^[8-9]。但PTH和FGF-23等因子对血磷的调节能力是有限的,因此慢性肾衰竭患者发生高磷血症是不可避免的^[10]。血液透析是慢性肾衰竭患者的有效肾脏替代疗法之一,不仅可调节内环境、清除体内毒物、调节电解质及酸碱平衡、抑制炎症反应,且对于控制患者血磷水平具有

显著的积极作用^[11]。但调查显示,全球维持性血液透析患者的高磷血症发生率达34%,且在我国的发病率更高^[12]。而高磷酸血症可促进血管钙化、动脉粥样硬化等的发生,是终末期慢性肾病患者死亡的主要危险因素。碳酸钙、醋酸钙等磷结合剂是目前临床常用的传统治疗血液透析患者高磷酸血症的药物,但高血钙、铅中毒等不良反应较大^[13]。

司维拉姆为一种阴离子交换树脂,主要成分为多聚丙烯酰胺,分子结构中含多个胺基,具有高度亲水性,其治疗高磷血症的作用机制主要为:口服后,在小肠近端水合膨胀为凝胶,体积扩大为原来的数倍,在小肠近端的生理pH条件下,被质子化而带正电荷,之后与磷酸根通过氢键和离子交换作用结合,结合物不被吸收,随粪便排除^[5]。研究已表明^[14],维持性血液透析患者服用碳酸司维拉姆后,高磷酸血症和肾性骨病的发生率显著降低,且效果优于胆酸钙。谭鹤长等^[15]研究显示,碳酸司维拉姆可显著降低终末期肾病维持性血液透析患者的血磷、血钙、钙磷乘积及iPTH。本研究结果同样显示,治疗结束后,两组的血磷、钙磷乘积均较治疗前显著降低,且观察组的显著低于对照组($P<0.05$);观察组的总有效率显著高于对照组($P<0.05$)。

慢性肾衰患者均存在缓慢而持久的微炎症状态,可能与尿液中毒素刺激,引起尿液中单核巨噬细胞的激活有关。卢丽等^[16]研究显示,司维拉姆可有效调节慢性肾病维持性血液透析患者的微炎症状态,降低患者血清中CRP、IL-6和TNF- α 。本研究进一步对比分析了司维拉姆和醋酸钙对慢性肾衰维持性血液透析患者的炎症因子水平的影响,结果显示,治疗结束后,两组的IL-6、TNF- α 以及观察组的hs-CRP均较治疗前显著降低,且观察组的显著低于对照组($P<0.05$),提示碳酸司维拉姆可有效降低患者的微炎症状态,进而有利于降低慢性肾衰竭患者心血管事件的发生率。本研究还显示,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义,说明碳酸司维拉姆治疗慢性肾衰竭维持性血液透析患者高磷血症安全可靠。

综上所述,碳酸司维拉姆治疗慢性肾衰竭维持性血液透析患者高磷血症的临床疗效显著,且可有效降低患者的血清炎症因子,安全可靠。

参考文献

[1] V S, Patel M T, S R, et al. Simultaneous bilateral femur neck fracture in a young adult with chronic renal failure-

a case report and review of literature [J]. J Orth Case Rep, 2015, 5(4): 24-26.

- [2] Hsu Y J, Hsu S C, Huang S M, et al. Hyperphosphatemia induces protective autophagy in endothelial cells through the inhibition of Akt/mTOR signaling [J]. J Vasc Surg, 2015, 62(1): 210-221.
- [3] Petrović D, Obrenović R, Trbojevićstanković J, et al. Hyperphosphatemia - the risk factor for adverse outcome in maintenance hemodialysis patients[J]. J Med Biochem, 2014, 31(3): 239-245.
- [4] 赵 艳, 曾文笑, 李 宓, 等. 维持性血液透析患者猝死相关因素的分析 [J]. 实用医学杂志, 2014, 30(3): 428-431.
- [5] Chen N, Wu X, Ding X, et al. Sevelamer carbonate lowers serum phosphorus effectively in haemodialysis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration study [J]. Nephrol Dial Transpl, 2014, 29(1): 152-160.
- [6] 王 莉. 慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指导 [J]. 中国血液净化, 2013, 12(10): 528-530.
- [7] Askar A M. Hyperphosphatemia [J]. Saudi Med J, 2015, 36(1): 13-19.
- [8] Yokoyama K, Hirakata H, Akiba T, et al. Ferric citrate hydrate for the treatment of hyperphosphatemia in nondialysis-dependent CKD [J]. Clin J Am Soc Nephrol Cjasn, 2014, 9(3): 543.
- [9] Abbasi F, Ghafourifard S, Javaheri M, et al. A new missense mutation in FGF23 gene in a male with hyperostosis-hyperphosphatemia syndrome (HHS) [J]. Gene, 2014, 542(2): 269-271.
- [10] 丁红莲, 汪裕伟, 杨沿浪. 维持性血液透析患者高磷血症的相关因素分析 [J]. 安徽医药, 2016, 20(1): 143-145.
- [11] 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.
- [12] 杨德庆, 郑 燕, 冯建勋, 等. 口服醋酸钙和碳酸钙对降低慢性肾衰患者血磷的疗效差异 [J]. 华南国防医学杂志, 2015, 29(8): 600-603.
- [13] Sanai T, Tada H, Ono T, et al. Phosphate binders and metabolic acidosis in patients undergoing maintenance hemodialysis—sevelamer hydrochloride, calcium carbonate, and bicalomer [J]. Hemodial Int, 2015, 19(1): 54-59.
- [14] 谭鹤长, 宋雪霞, 刘春晓. 碳酸司维拉姆治疗维持性血液透析患者高磷血症疗效观察 [J]. 新疆医科大学学报, 2013, 36(7): 974-975.
- [15] 卢 丽, 胡凤琪, 巩建华, 等. 盐酸司维拉姆对糖尿病肾脏疾病维持性血液透析患者微炎症状态的影响 [J]. 临床肾脏病杂志, 2014, 14(6): 376-377.