

碳酸镧联用醋酸钙或碳酸钙治疗血液透析患者高磷血症的Meta分析

刘晓莉¹, 董小草¹, 李 珣¹, 常 静¹, 操 轩^{2*}

1. 北京中医医院顺义医院 肾内科, 北京 101300

2. 鄂东医疗集团黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院) 肾内科, 湖北 黄石 435000

摘要: 目的 系统评价碳酸镧联用醋酸钙或碳酸钙治疗血液透析患者高磷血症的有效性和安全性。方法 计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆, 中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普中文期刊全文数据库(VIP)和万方数据库, 纳入碳酸镧联用醋酸钙或碳酸钙治疗血液透析患者高磷血症的临床随机对照试验(RCT), 检索时限均为建库起至2020年10月, 筛选文献并进行质量评价后, 采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。结果 共纳入12项RCTs, 1 066例患者。Meta分析结果显示:(1) 相对于醋酸钙或碳酸钙单用, 碳酸镧联用醋酸钙或碳酸钙显著提高临床有效率[RR=1.32, 95%CI=(1.22, 1.42), $P<0.01$]、降低血磷水平[MD=-0.35, 95%CI=(-0.44, -0.27), $P<0.01$]、血钙水平[MD=-0.17, 95%CI=(-0.23, -0.11), $P<0.01$]和免疫反应性甲状旁腺激素水平[MD=-50.44, 95%CI=(-69.71, -31.16), $P<0.01$], 未显著增加不良反应发生率[RR=0.96, 95%CI=(0.62, 1.50), $P=0.87$]; (2) 相对于碳酸镧单用, 碳酸镧联用醋酸钙或碳酸钙显著提高临床有效率[RR=1.26, 95%CI=(1.09, 1.45), $P<0.01$], 降低血磷水平[MD=-0.24, 95%CI=(-0.31, -0.17), $P<0.01$]、免疫反应性甲状旁腺激素水平[MD=-30.09, 95%CI=(-52.76, -7.43), $P<0.01$], 未增加血钙水平[MD=0.09, 95%CI=(-0.04, 0.23), $P=0.18$]和不良反应发生率[RR=1.03, 95%CI=(0.46, 2.33), $P=0.94$]。结论 碳酸镧联用醋酸钙或碳酸钙治疗血液透析患者高磷血症的临床疗效优于醋酸钙或碳酸钙单用和碳酸镧单用, 且未显著增加不良反应发生率。

关键词: 碳酸镧; 醋酸钙; 碳酸钙; 血液透析; 高磷血症; Meta分析

中图分类号: R973 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)03-0598-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.03.023

Meta-analysis of clinical efficacy and safety of lanthanum carbonate combined with calcium acetate or calcium carbonate in treatment of hemodialysis patients with hyperphosphatemia

LIU Xiaoli¹, DONG Xiaoge¹, LI Xun¹, CHANG Jing¹, CAO Xuan²

1. Department of Nephrology, Beijing Shunyi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Beijing 101300, China

2. Department of Nephrology, Huangshi Central Hospital, Edong Healthcare Group, Huangshi 435000, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of lanthanum carbonate combined with calcium acetate or calcium carbonate in the treatment of hyperphosphatemia patients with hemodialysis. **Methods** Computer retrieval was conducted in PubMed, Cochrane Library, Medline, CNKI, CMB, VIP and Wanfang database and randomized controlled trials (RCT) about lanthanum carbonate combined with calcium acetate or calcium carbonate in the treatment of hyperphosphatemia patients with hemodialysis from the establishment of the database to October 2020. Meta-analysis was performed using ReVMan 5.3 software after literature screening and quality assessment. **Results** A total of 12 RCTs involving 1 066 patients were included totally. Meta-analysis results showed that: (1) Compared with single using of calcium acetate or calcium carbonate, lanthanum carbonate combined with calcium acetate or calcium carbonate could significantly improve the clinical effective rate [RR = 1.32, 95%CI =

收稿日期: 2020-11-22

基金项目: 湖北省自然科学基金资助项目(2015CFC823)

第一作者: 刘晓莉,女,硕士,医师,研究方向为血液净化。Tel: 13311226051 E-mail: longxiang7060@sohu.com

*通信作者: 操 轩,男,硕士,主任医师,研究方向为血液净化。Tel: 13971751872 E-mail: 1967534732@qq.com

(1.22 to 1.42), $P < 0.01$], reduce blood phosphorus levels [MD = -0.35, 95%CI = (-0.44 to -0.27), $P < 0.01$], blood calcium Level [MD = -0.17, 95%CI = (-0.23 to -0.11), $P < 0.01$], and immunoreactive parathyroid hormone (iPTH) level [MD = -47.98, 95%CI = (-65.62 to -30.34), $P < 0.01$], did not significantly increase the incidence of ADR [RR = 0.96, 95%CI = (0.62 to 1.50), $P = 0.87$]; (2) compared with single use of lanthanum carbonate, lanthanum carbonate combined with calcium acetate or calcium carbonate could significantly improve the clinical effective rate [RR = 1.26, 95%CI = (1.09 to 1.45), $P < 0.01$], reduce blood phosphorus levels [MD = -0.24, 95%CI = (-0.31 to -0.17), $P < 0.01$] and iPTH lever [MD = -30.09, 95%CI = (-52.76 to -7.43), $P < 0.01$], and no increasing blood calcium level [MD = 0.09, 95%CI = (-0.04 to 0.23), $P = 0.18$] and the incidence of ADR [RR = 1.03, 95%CI = (0.46 to 2.33), $P = 0.94$]. **Conclusion** The clinical efficacy of lanthanum carbonate combined with calcium acetate or calcium carbonate in the treatment of hyperphosphatemia patients with hemodialysis is better than that of calcium acetate or calcium carbonate alone and lanthanum carbonate alone, and does not significantly increase the incidence of adverse reactions.

Key words: lanthanum carbonate; calcium acetate; calcium carbonate; hemodialysis; hyperphosphatemia; Meta-analysis

高磷血症是持续性血液透析患者常见并发症,高磷血症刺激甲状旁腺,引起继发性甲状旁腺功能亢进,导致骨质钙化障碍,使患者出现尿毒症性骨病,影响患者生活质量和增加病死率^[1]。调查显示,血液透析患者血磷每升高1 mg/dL,全因死亡率增加18%,心血管死亡风险增加10%^[2]。文献报道血液透析患者高磷血症发生率约为57.4%,而血磷控制率仅为38.5%^[3],因此控制高磷血症是维持性血液透析治疗的重要目标之一。

除常规饮食控制、充分的血液透析之外,口服磷结合剂是降低高磷酸血症的主要治疗方案。含钙磷结合剂(醋酸钙、碳酸钙等)和非含钙磷结合剂(碳酸镧)是目前临床常用的磷结合剂药物,含钙磷结合剂尽管价格较便宜,但降磷效果较差,且长期大剂量使用可以升高血钙浓度而加重肾功能恶化,而非含钙磷结合剂尽管疗效确切,但存在价格高、胃肠道反应大等不足^[4]。近年来,临床尝试采用非含钙磷结合剂联用含钙磷结合剂用于血液透析高磷血症的治疗,临床疗效和安全性均优于单用非含钙磷结合剂或含钙磷结合剂^[5-6]。但这些报道普遍存在纳入样本量较少、评价指标不统一等不足,因此临床推荐等级较低。鉴于此,本研究采用Meta分析法,对碳酸镧联合醋酸钙或碳酸钙治疗血液透析患者高磷血症的有效性和安全性进行循证医学评价,旨在为临床应用提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 文献类型 以中文或英文发表的临床随机对照试验(RCTs)。

1.1.2 研究对象 明确存在高磷血症的持续性血液透析患者(血液透析持续时间超过6个月,血磷水平 > 1.78 mmol/L)^[7],并排除既往存在其他能影响钙、磷和甲状旁腺激素代谢的疾病的患者。

1.1.3 干预措施 对照组予以碳酸镧或醋酸钙或碳酸钙单用;观察组予以碳酸镧联合醋酸钙或碳酸钙(联合用药)。

1.1.4 评价指标 以治疗后血磷水平、血钙水平和免疫反应性甲状旁腺激素(iPTH)水平为主要结局指标;以临床有效率和不良反应发生率为次要指标。临床有效率的判定标准:治疗后血磷 ≤ 1.78 mmol/L,且呈稳定或下降状态为显效;治疗后血磷 > 1.78 mmol/L,但呈明显下降趋势为有效;血磷水平经治疗后无明显变化为无效。临床有效率=(显效例数+有效例数)/总例数。

1.2 文献排除标准

回顾性研究,动物试验、综述、会议征文、重复发表的文献。

1.3 检索策略

以碳酸镧、醋酸钙、碳酸钙、血液透析、高磷血症、随机对照试验为中文检索词,计算机检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普中文期刊全文数据库(VIP)和万方数据库;以lanthanum carbonate、calcium acetate、calcium carbonate、hemodialysis、hyperphosphatemia、randomized controlled trial为英文检索词,检索PubMed、Embase、The Cochrane Library等数据库,检索时限均为建库起至2020年10月。并追溯纳入文献中符合本研究纳入标准的参考文献。

1.4 有效数据提取

将研究者分为2组,每组2人,按照文献纳入及排除标准独立进行文献筛选,填写单个文献信息采集表。遇到分歧时组间相互协商决定,必要时由课题组所有成员共同研究决定。提取数据包括题目、发表时间、第一作者、文献研究设计及实施、对照组和观察组干预措施、纳入药物(碳酸镧、醋酸钙或碳酸钙)用法用量、结局测量与评价等。

1.5 文献质量评价

采用Jadad评价表^[8]对纳入文献进行质量评价:(1)随机方法是否正确,仅描述采用随机分组为1分,具体描述随机方法再加1分;(2)是否做到分配隐藏,仅描述分配隐藏为1分,描述具体分配隐藏方法为2分;(3)是否采用盲法,仅描述采用双盲为1分,具体描述双盲方法再加1分;(4)有无失访或退出,如有失访或退出,若描述退出或失访及其原因为1分,且退出病例 $\leq 10\%$ 。总分为7分,其中 ≥ 4 分为高质量研究。

1.6 统计学方法

Meta分析采用RevMan 5.3统计软件,临床有效率、不良反应发生率均为计数资料,采用相对危险度(relative risk, RR)及其95%置信区间(95%CI)表示;治疗后血磷水平、血钙水平和iPTH水平为计量资料,采用均数差(mean difference, MD)及其95%CI表示。采用 χ^2 检验对各纳入研究文献间进行异质性检验,并用 I^2 衡量异质性大小。若 $I^2 < 50\%$,提示各研究间异质性较小,采用固定效应模型进行Meta分析;若 $I^2 > 50\%$,提示各研究间存在一定异质性,采用随机效应模型进行Meta分析。采用绘制主要结局指标的倒漏斗图,通过观察数据点在倒漏斗图中的分布,检验发表偏倚性。如果漏斗图显示大部分研究处于“倒漏斗”的上部而基底部研究较少,且左右大致对称,则提示发表偏倚不明显;反之提示存在明显的发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选结果及基本特征

初检出相关文献147篇(CNKI 27篇、万方数据库 22篇、CBM 22篇、VIP 11篇、PubMed 23篇、Embase 7篇、The Cochrane Library 5篇),除去重复文献后获得73篇,阅读题目和摘要后排除30篇文献,进一步阅读全文,剔除综述2篇、数据不完整9篇、回顾性研究2篇、结局指标不符合5篇,最终纳入12篇RCTs,其中1篇为英文文献、11篇为中文文献。12项研究发表时间均为2014—2020年,共纳入1 066例患者,其中碳酸镧组161例、醋酸钙或碳酸钙组456例、碳酸镧联用醋酸钙或碳酸钙组449例。纳入文献基本特征见表1。

2.2 纳入文献质量学评价

本文纳入文献均提到“随机”分组,其中8项研究^[5-6,9,12,14-16,18]采用“随机数字表或计算机随机”以降低选择性偏倚评估的风险;3项研究^[5-6,9]采用对结局评价者实施盲法;所有纳入文献数据结果均较为完

善,仅1项研究^[17]具有潜在选择性报道的偏倚风险。文献质量评价结果,8篇文献^[5-6,9,12,14-16,18]的Jadad评分 ≥ 4 分,文献质量较高;4篇文献^[10-11,13,17]的Jadad评分为2分。纳入文献质量评价见表2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 临床有效率 (1)联合用药与醋酸钙或碳酸钙单用:共纳入8项研究^[6,10,12-15,17-18],各研究间经统计学检验无明显异质性($P=0.74, I^2=0\%$),故采用固定效应模型进行Meta分析,见图1。结果显示联合用药的临床有效率大于醋酸钙或碳酸钙单用,差异有统计学意义[RR=1.32, 95%CI=(1.22, 1.42), $P < 0.01$]。(2)联合用药与碳酸镧单用:共纳入2项研究^[14-15],各研究间经统计学检验无明显异质性($P=0.76, I^2=0\%$),采用固定效应模型进行Meta分析,见图1。结果显示联合用药的临床有效率大于碳酸镧单用,差异有统计学意义[RR=1.26, 95%CI=(1.09, 1.45), $P < 0.01$]。

2.3.2 血磷水平 (1)联合用药与醋酸钙或碳酸钙单用:共纳入12项研究^[5-6,9-18],各研究间经统计学检验存在明显异质性($P < 0.01, I^2=77\%$),故采用随机效应模型进行Meta分析,见图2。结果显示联合用药治疗后血磷水平小于醋酸钙或碳酸钙单用,差异有统计学意义[MD=-0.35, 95%CI=(-0.44, -0.27), $P < 0.01$]。(2)联合用药与碳酸镧单用:共纳入5项研究^[5,10,14-16],各研究间经统计学检验无明显异质性($P=0.77, I^2=0\%$),故采用固定效应模型进行Meta分析,见图2。结果显示联合用药治疗后血磷水平小于碳酸镧单用,差异有统计学意义[MD=-0.24, 95%CI=(-0.31, -0.17), $P < 0.01$]。

2.3.3 血钙水平 (1)联合用药与醋酸钙或碳酸钙单用:共纳入11项研究^[5-6,9-16,18],各研究间经统计学检验存在明显异质性($P < 0.01, I^2=61\%$),故采用随机效应模型进行Meta分析,见图3。结果显示联合用药治疗后的血钙水平显著小于醋酸钙或碳酸钙单用,差异有统计学意义[MD=-0.17, 95%CI=(-0.23, -0.11), $P < 0.01$]。(2)联合用药与碳酸镧单用:共纳入5项研究^[5,9,14-16],各研究间经统计学检验存在明显异质性($P < 0.01, I^2=57\%$),故采用随机效应模型进行Meta分析,见图3。结果显示联合用药治疗后血钙与碳酸镧单用比较,差异无统计学意义[MD=0.09, 95%CI=(-0.04, 0.23), $P=0.18$]。

2.3.4 iPTH水平 (1)联合用药与醋酸钙或碳酸钙单用:共纳入9项研究^[6,10,12-18],各研究间经统计学检验存在明显异质性($P < 0.01, I^2=78\%$),故采用随机

表1 纳入文献基本特征

Table 1 Basic characteristics of included literature

纳入研究	组别	n/例	男/例	年龄/岁	干预措施	疗程	评价指标
于海波 ^[5] 2014	对照1	32	17	49.3±14.2	碳酸镧 750 mg·d ⁻¹ , 根据生化指标每次调整 250 mg	12月	②③④⑤
	对照2	21	11	50.4±10.1	碳酸钙 600 mg·d ⁻¹ , 根据生化指标每次调整 200 mg		
	观察	20	9	51.6±12.4	碳酸镧 750 mg·d ⁻¹ +碳酸钙 600 mg·d ⁻¹		
叶红英 ^[6] 2017	对照	35	18	51.9±12.8	醋酸钙 667 mg·d ⁻¹	12周	①②③④⑤
	观察	35	19	53.1±13.5	碳酸镧 750 mg·d ⁻¹ +醋酸钙 667 mg·d ⁻¹		
Csaba P ^[9] 2018	对照1	35	21	52.3±18.5	碳酸镧 750 mg·d ⁻¹ , 逐渐调整剂量, 最大 1 500 kg·d ⁻¹	12月	②③⑤
	对照2	35	19	50.6±17.2	醋酸钙 600 mg·d ⁻¹		
	观察	37	19	52.7±17.7	碳酸镧 750 mg·d ⁻¹ +碳酸钙 600 mg·d ⁻¹		
冯跃华 ^[10] 2020	对照	53	30	40~76	醋酸钙 667 mg·d ⁻¹	12周	①②③④⑤
	观察	53	33	42~74	碳酸镧 250~500 mg·d ⁻¹ +醋酸钙 667 mg·d ⁻¹		
周迪超 ^[11] 2018	对照	44	26	46.0±3.0	碳酸钙 1 000 mg·d ⁻¹	12周	①②③
	观察	44	24	44.8±5.7	碳酸镧 750 mg·d ⁻¹ +碳酸钙 1 000 mg·d ⁻¹		
徐俊 ^[12] 2019	对照	45	27	52.4±16.2	醋酸钙 2 g·d ⁻¹	12周	①②③④⑤
	观察	45	29	51.9±16.8	碳酸镧 1 500 mg·d ⁻¹ +醋酸钙 2 g·d ⁻¹		
徐文珠 ^[13] 2020	对照	30	15	60.9±2.3	醋酸钙 1.2 g·d ⁻¹	12周	①②③④⑤
	观察	30	17	60.7±2.1	碳酸镧 750 mg·d ⁻¹ +醋酸钙		
李冠昉 ^[14] 2019	对照1	33	16	57.5±7.1	碳酸镧 750 mg·d ⁻¹	6月	①②③④⑤
	对照2	33	17	55.6±6.3	醋酸钙 1 200 mg·d ⁻¹		
	观察	34	18	59.8±5.8	碳酸镧 750 mg·d ⁻¹ +碳酸钙 600 mg·d ⁻¹		
李红梅 ^[15] 2016	对照1	45	24	44.7±12.5	碳酸镧 3 000 mg·d ⁻¹	12周	①②③④⑤
	对照2	43	23	43.9±12.5	醋酸钙 4 g·d ⁻¹		
	观察	46	24	44.7±12.3	碳酸镧 3 000 mg·d ⁻¹ +碳酸钙 4 g·d ⁻¹		
汪嘉莉 ^[16] 2016	对照1	16	11	46.5±12.1	碳酸镧 750 mg·d ⁻¹	12周	②③④
	对照2	37	18	46.4±12.4	醋酸钙 4 g·d ⁻¹		
	观察	25	15	47.2±10.1	碳酸镧 750 mg·d ⁻¹ +碳酸钙 600 mg·d ⁻¹		
苏宏 ^[17] 2020	对照	30	18	55.3±3.2	碳酸钙 1.8 g·d ⁻¹	3月	②④⑤
	观察	30	17	55.2±3.2	碳酸镧 3 000 mg·d ⁻¹ +碳酸钙 1.8 g·d ⁻¹		
黄巧玉 ^[18] 2019	对照	50	27	66.8±4.5	碳酸钙 1 g·d ⁻¹	12周	①②③④⑤
	观察	50	29	67.2±4.8	碳酸镧 750 mg·d ⁻¹ +碳酸钙 1 g·d ⁻¹		

①-临床有效率;②-血磷水平;③-血钙水平;④-iPTH水平;⑤-不良反应发生率

①-clinical effective rate; ②-blood phosphorus level; ③-blood calcium level; ④-iPTH level; ⑤-rate of ADR

效应模型进行 Meta 分析, 见图 4。结果显示联合用药治疗 iPTH 水平显著小于醋酸钙或碳酸钙单用, 差异有统计学意义 [MD=-50.44, 95%CI=(-69.71, -31.16), $P<0.01$]。(2)联合用药与碳酸镧单用: 共纳入 3 项研究^[14-16], 各研究间经统计学检验无明显异质性 ($P=0.65$, $I^2=0\%$), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析, 见图 4。结果显示联合用药治疗后 iPTH 水平与碳酸镧单用比较, 差异有统计学意义 [MD=-30.09, 95%CI=(-52.76, -7.43), $P<0.01$]。

2.3.5 不良反应发生率 (1)联合用药与醋酸钙或碳酸钙单用: 共纳入 10 项研究^[5-6, 9-10, 12-15, 17-18], 主要表

现为恶心呕吐、腹痛、头晕等, 各研究间经统计学检验无明显异质性 ($P=0.94$, $I^2=0\%$), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析, 见图 5。结果显示联合用药的不良反应发生率与醋酸钙或碳酸钙单用比较, 差异无统计学意义 [RR=0.96, 95%CI=(0.62, 1.50), $P=0.87$]。(2)联合用药与碳酸镧单用: 共纳入 4 项研究^[5, 9, 14-15], 主要表现为恶心呕吐、腹痛、高钙血症、皮肤局部红疹等, 各研究间经统计学检验无明显异质性 ($P=0.77$, $I^2=0\%$), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析, 见图 5。结果显示联合用药的不良反应发生率与碳酸镧单用比较, 差异无统计学意义 [RR=

表2 纳入研究质量评价

Table 2 Quality evaluation results of included literature

第一作者	随机分组方法	分配隐藏	盲法	失访/退出	其他偏倚	Jadad评分
于海波 ^[5]	随机数字表	是	是	否	无	5
叶红英 ^[6]	随机数字表	是	是	否	无	5
Csaba P ^[9]	计算机随机	是	双盲	是	无	7
冯跃华 ^[10]	不清楚	否	否	否	无	2
周迪超 ^[11]	不清楚	否	否	否	无	2
徐俊 ^[12]	随机数字表	是	否	否	无	4
徐文珠 ^[13]	不清楚	否	否	否	无	2
李冠昉 ^[14]	随机数字表	是	否	否	无	4
李红梅 ^[15]	随机数字表	是	否	否	无	4
汪嘉莉 ^[16]	随机数字表	是	否	否	无	4
苏宏 ^[17]	不清楚	否	否	否	无	2
黄巧玉 ^[18]	随机数字表	是	否	否	无	4

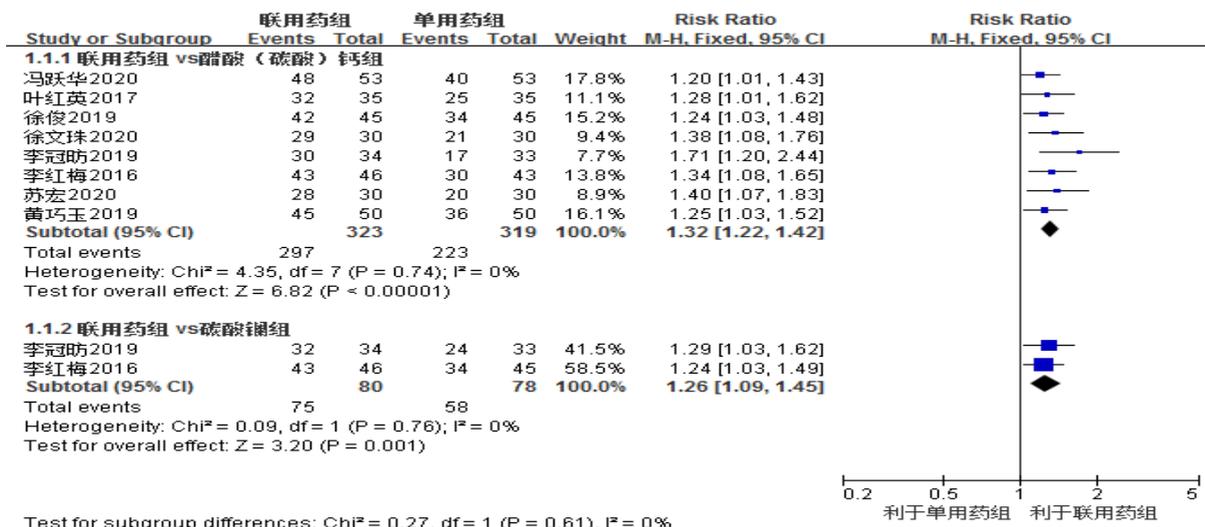


图1 两组临床有效率的Meta分析森林图

Fig. 1 Meta-analysis of forest plot in clinical effectiveness between two groups

1.03, 95%CI=(0.46, 2.33), P=0.94]。

2.4 发表偏倚分析

对主要评价指标血磷水平和血钙水平绘制倒漏斗图(图6、7),图6的文献集中分布于倒漏斗图的顶部,仅有1篇文献游离于倒漏斗图的中部,提示除此文献外,其余文献无明显发表偏倚;图7的文献主要分布于倒漏斗图的中部,但数据点分布较为分散,可能存在部分偏倚。

3 讨论

3.1 碳酸镧联用醋酸钙或碳酸钙的意义

醋酸钙和碳酸钙为临床常用的含钙磷结合剂,是治疗血液透析患者高磷血症的常用药物,且价格便宜,但相关研究发现磷结合剂中含钙会导致患者

耐药性增加,并发高钙血症,进而增加患者心血管钙化及死亡风险^[19]。碳酸镧为新型非含钙磷结合剂,能降低患者血清磷水平而不引起高钙血症,同时能阻止尿液中毒素的刺激,避免尿液中单核巨噬细胞的激活,改善患者的微炎症状态^[20]。但碳酸镧价格较高,根据2020年4月药品价格315网(<https://www.315jiage.cn/default.aspx>)显示,碳酸镧价格为293.00~417.00元,且需要根据血磷水平逐渐增加用药剂量,因此长期口服碳酸镧的患者经济负担明显增加。此外,循证医学研究显示,与含钙磷结合剂相比,碳酸镧的临床疗效更显著,且对血钙的影响较小,能减少血透患者高钙血症的发生率^[21]。因此,理论上而言,碳酸镧联用醋酸钙或碳酸钙可减

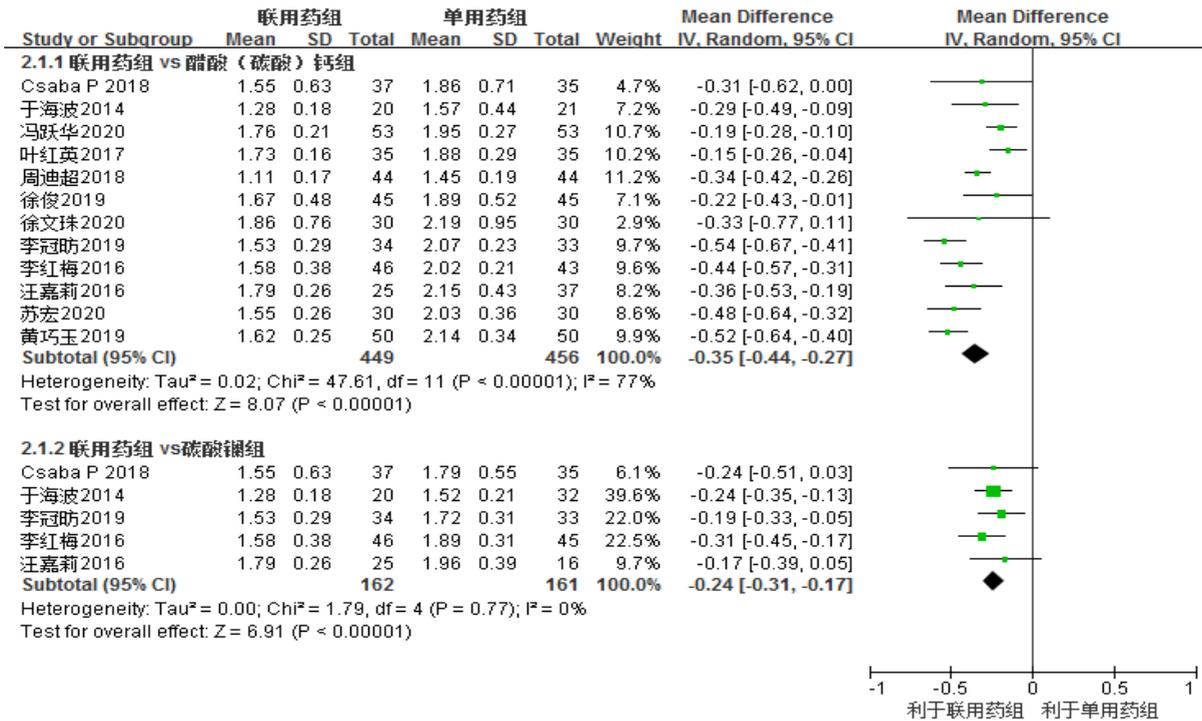


图2 两组血磷水平的Meta分析森林图

Fig. 2 Meta-analysis of forest plot in blood phosphorus level between two groups

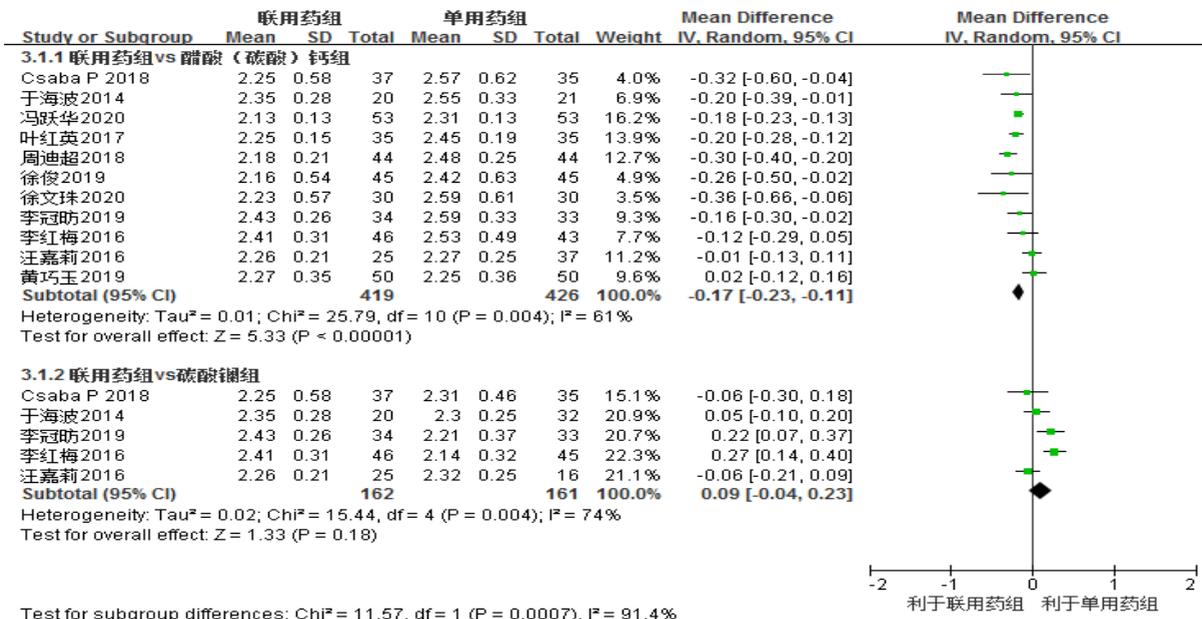


图3 两组血钙水平的Meta分析森林图

Fig. 3 Meta-analysis of forest plot in blood calcium level between two groups

少高钙血症发生风险,同时对减轻患者经济负担有一定积极作用。

3.2 碳酸镧联用醋酸钙或碳酸钙的循证医学研究

目前,关于含钙磷结合剂与非含钙磷结合剂联用治疗血液透析患者高磷血症并没有明确的权威指南,仅推荐两类药物均可用于高磷血症的临床治疗。本研究纳入了12篇RCTs进行Meta分析,结果

显示,与单用醋酸钙或碳酸钙和碳酸镧相比,碳酸镧联用醋酸钙或碳酸钙的血磷水平显著下降,临床有效率显著增加($P < 0.05$),提示联合用药可显著提高临床疗效;同时血钙水平显著小于单用醋酸钙或碳酸钙($P < 0.05$),与单用碳酸镧比较无显著性差异,且均未显著不良反应发生率,而血钙水平无明显变化,主要基于碳酸镧不影响活性维生素D的用

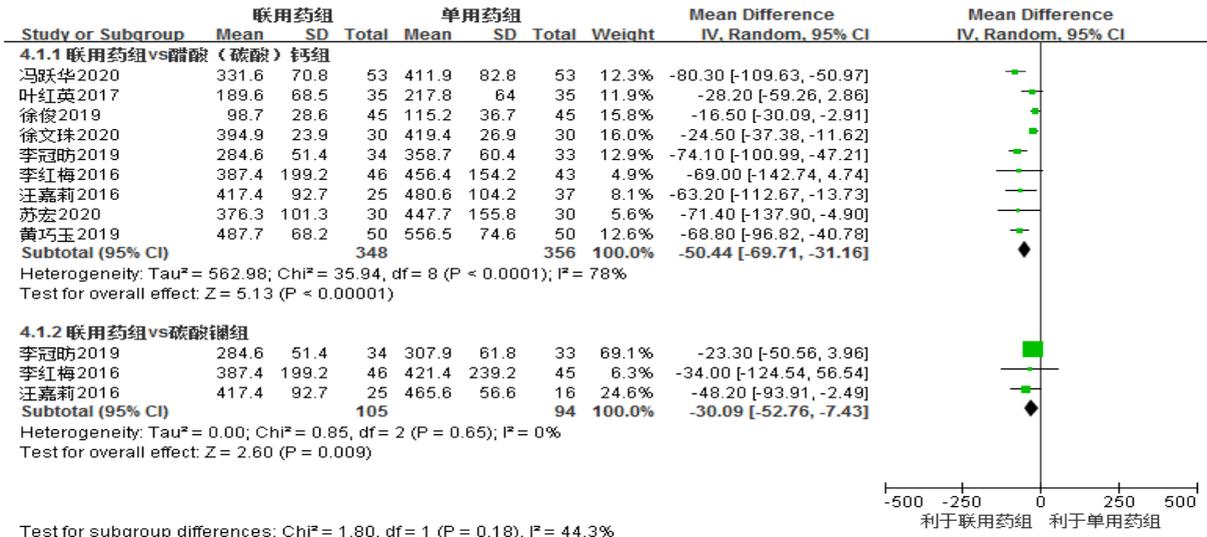


图4 两组iPTH水平的Meta分析森林图

Fig. 4 Meta-analysis of forest plot in iPTH level between two groups

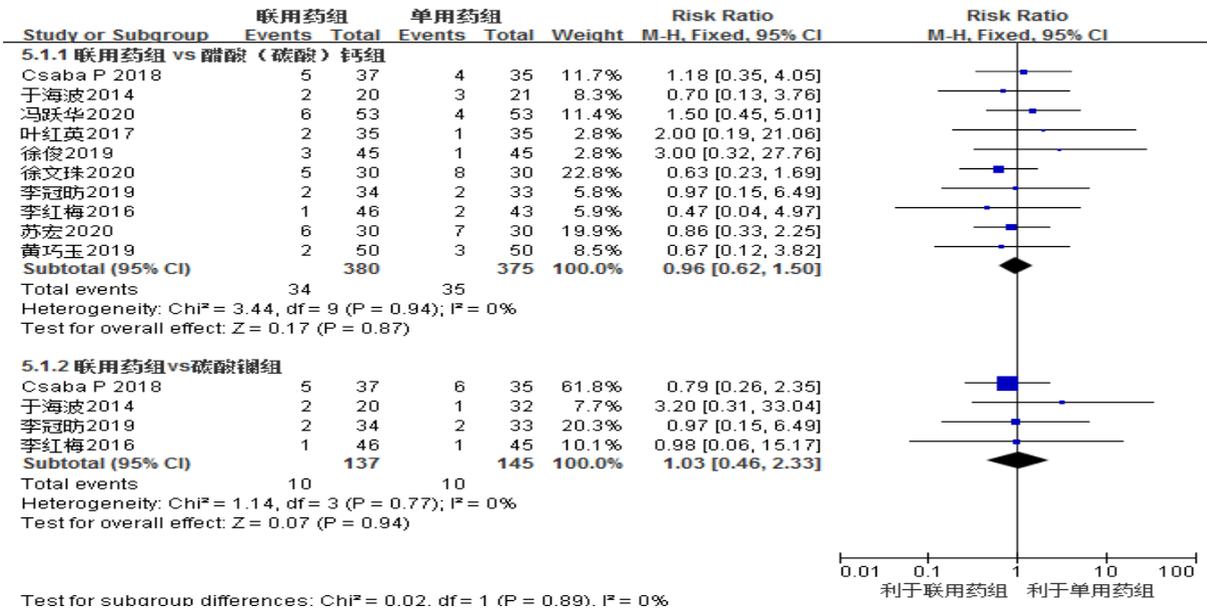


图5 两组不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig. 5 Meta-analysis of the ADR rate between two groups

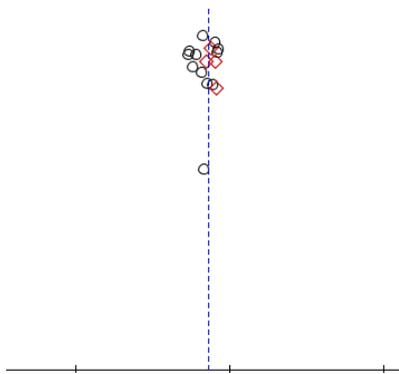


图6 血磷水平倒漏斗图

Fig. 6 Inverted funnel of blood phosphorus level

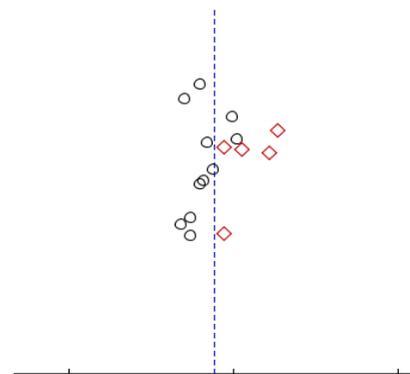


图7 血钙水平倒漏斗图

Fig. 7 Inverted funnel of blood calcium level

量,不影响血钙水平^[6],而联合用药中醋酸钙或碳酸钙用量较少,对患者体内血钙水平无明显影响,提示联合用药可显著减少高钙血症发生风险,从而避免心脑血管疾病发生风险,安全性较好。研究发现,iPTH水平的升高与患者的预后恢复差有重要的相关性,iPTH水平升高容易导致转移性钙化和心血管死亡率升高,而高磷血症可间接或直接刺激iPTH水平升高^[22]。本研究显示与单用醋酸钙或碳酸钙和碳酸镧相比,碳酸镧联合醋酸钙或碳酸钙的iPTH水平显著下降,提示联合用药可显著改善患者预后。

3.3 本研究的不足及改进方向

本研究纳入文献全部为随机对照试验,可以减少偏倚影响,均衡未知的混杂因素,推荐等级较高,但也存在一定局限性:(1)纳入文献样本量均较少;(2)纳入文献普遍未采用“盲法”,不排除存在某些阴性结果被人为因素剔除的可能;(3)纳入研究碳酸镧、醋酸钙和碳酸钙的用法用量及研究周期不完全一致,可能是造成血磷水平、血钙水平和iPTH水平各研究间存在异质性的原因之一;(4)碳酸镧组纳入文献数较少,需要进一步扩大文献数和样本量。

综上,碳酸镧联合醋酸钙或碳酸钙治疗血液透析患者高磷血症的临床疗效优于单用醋酸钙或碳酸钙和碳酸镧,安全性较好,且显著改善预后。但由于纳入研究文献存在一定局限性,今后仍需开展大样本量、多中心的高质量随机对照研究进一步验证本研究结果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王爽,陈海燕,李博,等.维持性血液透析患者血清磷水平与健康相关生活质量的关系[J].天津医药,2020,48(4):725-728.
Wang S, Chen H Y, Li B, et al. Relationship between serum phosphorus levels and health-related quality of life in patients with maintenance hemodialysis [J]. Tianjin Med J, 2020, 48(4): 725-728.
- [2] 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(1): 1119-1127.
- [3] 何茂芯,杨玉洁.维持性血液透析患者服用磷结合剂依从性调查分析[J].护理学杂志,2020,35(8):39-41.

- He M X, Yang Y J. Investigation of phosphorus binding agent compliance in maintenance hemodialysis patients [J]. J Nur Sci, 2020, 35(8): 39-41.
- [4] 贾凤玉,刘志红.慢性肾脏病患者应用磷结合剂的新认识[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2014,23(3):171-175.
Jia Y F, Liu Z H. New advances of phosphate binders in chronic kidney disease patients [J]. J Nephrol Dial Transpl, 2014, 23(3): 171-175.
- [5] 于海波,姜埃利,魏芳.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.
Yu H B, Jiang A L, Wei F. Effectiveness of lanthanum carbonate treatment used in combination calcium carbonate in hemodialysis patients with hyperphosphatemia [J]. Chin J Nephrol, 2014, 30(9): 656-659.
- [6] 叶红英,张婷婷,黄坚.碳酸镧咀嚼片联合醋酸钙片治疗维持性血液透析患者高磷血症的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2017,33(16):1531-1533.
Ye H Y, Zhang T T, Huang J. Clinical trial of lanthanum carbonate chewable tablets combination with calcium acetate tablets in the maintenance treatment of hemodialysis patients with hyperphosphatemia [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2017, 33(16): 1531-1533.
- [7] 王莉,李贵森,刘志红.中华医学会肾脏病学分会《慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指南》[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2013,22(6):554-559.
Wang L, Li G S, Liu Z H. Society of nephrology, Chinese Medical Association "Guide to the diagnosis and treatment of chronic kidney disease" [J]. J Nephrol Dialy Transp, 2013, 22(6): 554-559.
- [8] 曾宪涛,包翠萍,曹世义,等. Meta分析系列之三:随机对照试验的质量评价工具[J].中国循证心血管医学杂志,2012,4(3):183-185.
Zeng X T, Bao C P, Cao S Y, et al. Meta Analysis Series III: a quality assessment tool for Randomized controlled trial [J]. Chin J Evid Bas Cardio Med, 2012, 4(3): 183-185.
- [9] Csaba P, Lu J L, Wall B M, et al. Changes with lanthanum carbonate, calcium acetate, and phosphorus restriction in CKD: a randomized controlled trial [J]. Kid Int Rep, 2018, 3(4): 897-904.
- [10] 冯跃华.碳酸镧联合醋酸钙片对血液透析并发高磷血症患者钙磷代谢的影响[J].中国乡村医药,2020,27(5):14-15.
Feng Y H. Effect of lanthanum carbonate combined with calcium acetate tablets on calcium and phosphorus metabolism in patients with hemodialysis complicated with hyperphosphatemia [J]. Chin J Rural Med Pharm,

- 2020, 27(5): 14-15.
- [11] 周迪超. 碳酸镧联合碳酸钙治疗维持性血液透析患者高磷血症的疗效观察 [J]. 黑龙江医药, 2018, 31(5): 1026-1027.
Zhou D C. Clinical observation of lanthanum carbonate combined with calcium carbonate in the treatment of hyperphosphatemia in maintenance hemodialysis patients [J]. Heilongjiang Med J, 2018, 31(5): 1026-1027.
- [12] 徐 骏, 刘 旻, 魏 啸, 等. 碳酸镧联合醋酸钙对维持性血液透析患者钙磷矫正浓度、血管钙化及甲状旁腺功能的影响 [J]. 天津医药, 2019, 47(12): 1254-1258.
Xu J, Liu M, Wei X, et al. Effects of lanthanum carbonate and calcium acetate on calcium and phosphorus correction concentrations, vascular calcification and parathyroid function in maintenance hemodialysis patients [J]. Tianjin Med J, 2019, 47(12): 1254-1258.
- [13] 徐文珠, 韦文颖, 陈雪云. 碳酸镧联合醋酸钙用于维持性血透患者高磷血症治疗的效果分析 [J]. 海峡药学, 2020, 32(7): 139-140.
Xu W Z, Wei W Y, Chen X Y. Analysis of the effect of lanthanum carbonate combined with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in maintenance hemodialysis patients [J]. Strait Pharm J, 2020, 32(7): 139-140.
- [14] 李冠昉, 朱赞东. 醋酸钙和碳酸镧在尿毒症血液透析高磷血症治疗中的效果 [J]. 实用中西医结合临床, 2019, 19(7): 20-21.
Li G F, Zhu Z D. Effect of Calcium Acetate and lanthanum carbonate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients with uremia [J]. Pract Clinl J Inte Tral Chin, 2019, 19(7): 20-21.
- [15] 李红梅, 刘 素, 宗晓虹. 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 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(12): 2041-2044.
Li H M, Liu S, Zong X H. Clinical observation of alcium acetate combined with lanthanum carbonate in treatment of hyperphosphatemia in patients with uremic hemodialysis [J]. Drug Clin, 2016, 31(12): 2041-2044.
- [16] 汪嘉莉, 杨 晗, 张 林, 等. 碳酸镧联合醋酸钙对维持性血液透析患者钙磷代谢的影响 [J]. 疑难病杂志, 2016, 15(3): 276-279.
Wang J L, Yang H. Effect of lanthanum carbonate combined calcium acetate on calcium and phosphorus metabolism in patients with maintenance hemodialysis [J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2016, 15(3): 276-279.
- [17] 苏 宏, 李 莹. 醋酸钙胶囊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观察 [J]. 吉林医学, 2020, 41(1): 106-107.
Su H, Li Y. Clinical observation of calcium acetate capsule combined with lanthanum carbonate chewable tablets in the treatment of hyperphosphatemia in uremic hemodialysis patients [J]. Jilin Med J, 2020, 41(1): 106-107.
- [18] 黄巧玉, 邱小婷, 赖远花. 碳酸镧联合醋酸钙治疗MHD患者高磷血症的效果及对血钙、血磷、iPTH和CACs水平的影响 [J]. 北方药学, 2019, 16(5): 39-40.
Huang Q Y, Qiu X T, Lai Y H. Effects of lanthanum carbonate combined with calcium acetate on hyperphosphatemia in MHD patients and the levels of serum calcium, phosphorus, iPTH and CACS [J]. J North Pharm, 2019, 16(5): 39-40.
- [19] Navaneethan S D, Palmer S C, Craig J C, et al. Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials [J]. Am J Kidney Dis, 2009, 54(4): 619-637.
- [20] Zhou T B, Li H Y, Xie W J, et al. A meta-analysis of phosphate binders lanthanum carbonate versus sevelamer hydrochloride in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis [J]. Afric Health Sci, 2018, 18(3): 689-696.
- [21] 江 艳. 磷结合剂治疗维持性血透患者高磷血症有效性和安全性的系统评价及网络Meta分析 [D]. 杭州: 浙江大学, 2014.
Jiang Y. Efficacy and safety of phosphate conjugates in maintenance hemodialysis patients with hyperphosphatemia: a systematic review and Meta-analysis [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2014.
- [22] 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): 78-83.

[责任编辑 李红珠]