

碳酸镧对高钙、高磷维持性血液透析患者钙磷代谢的影响

覃 学*, 陈 文[#](海南医学院第二附属医院肾内科, 海口 570311)

中图分类号 R589.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)29-4112-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.29.22

摘要 目的:探讨碳酸镧对高钙、高磷维持性血液透析(MHD)患者钙磷代谢的影响。方法:选择2014年5月—2015年5月我院收治的高钙、高磷MHD患者40例,根据治疗方案分为对照组(22例)和观察组(18例)。两组患者均接受饮食指导、MHD治疗。对照组患者给予铝碳酸镁咀嚼片1g,餐中嚼服,tid;观察组患者在对照组基础上给予碳酸镧咀嚼片500mg(血磷 \geq 2.26mmol/L者)或250mg(血磷 $<$ 2.26mmol/L),餐中嚼服,tid(4周后调整剂量)。两组患者均治疗3个月。观察两组患者治疗前后的钙磷代谢指标[血钙、血磷、钙磷乘积、免疫反应性甲状旁腺激素(iPTH)和碱性磷酸酶]和降磷疗效,并记录不良反应发生情况。结果:治疗前,两组患者的各钙磷代谢指标比较,差异均无统计学意义($P>$ 0.05)。治疗后,对照组患者的钙磷代谢指标和观察组患者iPTH、碱性磷酸酶水平与治疗前比较,差异均无统计学意义($P>$ 0.05);观察组患者血钙、血磷、钙磷乘积均显著低于治疗前,且显著低于对照组同期水平,差异均有统计学意义($P<$ 0.05);观察组患者降磷总有效率(88.89%)显著高于对照组(40.91%),差异有统计学意义($P<$ 0.05)。观察组患者的不良反应发生率(11.11%)与对照组(4.55%)比较,差异无统计学意义($P>$ 0.05)。结论:碳酸镧可显著降低高钙、高磷MHD患者的血钙、血磷水平,且安全性较高。

关键词 碳酸镧;维持性血液透析;钙磷代谢;磷结合剂

Effects of Lanthanum Carbonate on Calcium and Phosphorus Metabolism in Maintenance Hemodialysis Patients with High Calcium and High Phosphorus

QIN Xue, CHEN Wen (Dept. of Nephrology, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570311, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effects of lanthanum carbonate on calcium and phosphate metabolism in maintenance hemodialysis (MHD) patients with high calcium and high phosphorus. METHODS: A total of 40 MHD patients with high calcium and high phosphorus in our hospital during May 2014-May 2015 were divided into control group (22 cases) and observation group (18 cases) according to therapy plan. Both groups received diet guidance and MHD treatment. Control group was given Hydrotalcite chewable tablets 1 g, during meal, tid. Observation group was additionally given Lanthanum carbonate chewable tablets 500 mg (for patients with blood phosphorus \geq 2.26 mmol/L) or 250 mg (for patients with blood phosphorus $<$ 2.26 mmol/L), during meal, tid (adjusting after 4 weeks). Both groups received treatment for 3 months. The calcium and phosphorus metabolism indexes [blood calcium, blood phosphorus, calcium and phosphorus product, immunoreactive parathyroid hormone (iPTH) and alkaline phosphatase] and phosphorus reducing efficacies were observed in 2 groups before and after treatment, and the occurrence of ADR was recorded. RESULTS: Before treatment, there was no statistical significance in calcium and phosphorus metabolism indexes between 2 groups ($P>$ 0.05). After treatment, there was no statistical significance in calcium and phosphorus metabolism indexes of control group, iPTH or alkaline phosphatase of observation group compared to before treatment ($P>$ 0.05); blood calcium, blood phosphorus, calcium and phosphorus product of observation group were significantly lower than before treatment and also lower than control group at corresponding time, with statistical significance ($P<$ 0.05). Total response rate of phosphorus reducing in observation group (88.89%) was significantly higher than control group (40.91%), with statistical significance ($P<$ 0.05). There was no statistical significance in the incidence of ADR between observation group (11.11%) and control group (4.55%) ($P>$ 0.05). CONCLUSIONS: The lanthanum carbonate can effectively decrease blood calcium and blood phosphorus levels in MHD patients with good safety.

KEYWORDS Lanthanum; Maintenance hemodialysis; Calcium and phosphorus metabolism; Phosphate binder

- [12] 芦丹,汪亚群,李唯佳,等.天智颗粒联合奥拉西坦胶囊治疗肝阳上亢型血管性痴呆30例[J].浙江中医杂志,2014,49(2):109-110.
- [13] 李建波,张殿印,侯玉琴.天智颗粒治疗血管性痴呆59例疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志,2012,15(3):

84-85.

- [14] 李韶辉,李茂清,钟俊杰. BDNF、Hcy和SS联合检测在脑卒中后血管性痴呆中的诊断价值[J].中国临床新医学,2016,9(3):220-223.
- [15] 朱丹,王文君,孙兴华.参附注射液对血管性痴呆模型大鼠学习记忆能力及其海马区SOD活性、MDA含量的影响[J].中国伤残医学,2016,24(7):33-34.

* 主治医师。研究方向:肾病诊治、血液透析。电话:0898-66809130。E-mail:1842408290@qq.com

[#] 通信作者:主任医师。研究方向:肾病诊治、血液透析。电话:0898-66809130。E-mail:13907685889@163.com

(收稿日期:2016-12-19 修回日期:2017-05-27)

(编辑:陶婷婷)

维持性血液透析(Maintenance hemodialysis, MHD)是终末期肾病患者最重要的替代治疗手段之一,其治疗目的在于替代肾衰竭所丢失的部分功能,但MHD患者的长期生存率和生活质量并不理想^[1]。高磷血症是MHD患者常见的并发症,发病率高达80%^[2]。高磷血症也是导致MHD患者出现继发性甲状旁腺功能亢进、肾性骨病的重要原因,还可诱发软组织和血管钙化,是引起MHD患者心脑血管病变及导致死亡的重要因素,积极控制高磷血症已成为该类患者重要的治疗目标^[3]。磷主要经胃、肠道吸收,经肾代谢,故高磷血症的治疗可通过控制饮食限制磷的摄入量、充分透析和使用磷结合剂,必要时行甲状旁腺切除术等手段,其中以口服碳酸钙和醋酸钙等磷结合剂为主^[4-5]。碳酸镧是一种用于治疗慢性肾衰竭患者高磷血症的药物,但其对高钙、高磷MHD患者的疗效研究较为少见。鉴于此,本研究探讨了碳酸镧对高钙、高磷MHD患者钙磷代谢的影响及安全性,以期为其临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)透析时间12个月以上;(2)使用含钙和磷结合剂3个月以上,但血钙 ≥ 2.54 mmol/L,血磷 ≥ 1.78 mmol/L;(3)患者知情同意并签署知情同意书。

排除标准:(1)合并活动性感染、严重营养不良、心肌梗死、心力衰竭或恶性肿瘤者;(2)1个月内接受活性维生素D冲击治疗者;(3)存在胃切除或肠切除等手术史者;(4)对本研究药物过敏者;(5)妊娠及哺乳期妇女;(6)不能完成随访者。

1.2 研究对象

本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过后,选取2014年5月—2015年5月我院收治的高钙、高磷MHD患者40例作为研究对象,根据治疗方案分为对照组(22例)和观察组(18例)。两组患者的性别、年龄、血液透析时间和原发疾病等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups

组别	n	性别,例		年龄($\bar{x}\pm s$),岁	血液透析时间($\bar{x}\pm s$),年	原发疾病,例	
		男	女			糖尿病肾病	非糖尿病肾病
对照组	22	13	9	67.23 \pm 11.46	2.37 \pm 1.35	8	14
观察组	18	11	7	66.74 \pm 12.13	2.94 \pm 1.63	6	12

1.3 治疗方法

两组患者均接受低盐、低脂、低磷和优质蛋白饮食指导,使用AK 96型血液透析仪(瑞典金宝公司生产)和HIPS 12型聚砜膜透析器(德国贝朗生产)进行MHD治疗(透析液中钾离子浓度为2.0 mmol/L,钙离子浓度为1.25 mmol/L,流速为500 mL/min,血管通路为动静脉内瘘或半永久透析导管,血流量为200~300 mL/min,低分

子肝素抗凝),每次4 h,每周3次。对照组患者给予铝碳酸镁咀嚼片(德国Bayer Vital GmbH,注册证号:H20100556,规格:0.5 g)1 g,餐中嚼服,tid。观察组患者在对照组基础上给予碳酸镧咀嚼片(英国Shire Pharmaceutical Contracts Limited,注册证号:H20120052,规格:500 mg)500 mg(血磷 ≥ 2.26 mmol/L者)或250 mg(血磷 < 2.26 mmol/L者),餐中嚼服,tid;治疗第4周调整剂量,每次增加250 mg(血磷 > 1.78 mmol/L者)或维持原剂量(血磷为1.13~1.78 mmol/L者)或每次减少250 mg(血磷 < 1.13 mmol/L者)。两组患者均治疗3个月。

1.4 观察指标及疗效判定标准

(1)观察两组患者治疗前后的钙磷代谢指标。两组患者均禁食8 h,并于MHD之前抽取静脉血5 mL,以3 000 r/min(离心半径10 cm)离心10 min,取血清置于-20 ℃条件下保存,待测。采用7600-020型全自动生化分析仪(日本日立株式会社)检测患者血钙(偶氮胂Ⅲ法)、血磷(磷钼酸盐法)、碱性磷酸酶(对硝基苯磷酸二钠法)水平,试剂盒均购自海口东宁泰华科技有限公司,严格按照试剂盒说明书操作;采用化学发光法检测免疫反应性甲状旁腺激素(iPTH)水平,试剂盒购自广州宝迪科技有限公司,严格按照试剂盒说明书操作。计算钙磷乘积,血钙按照1 mmol/L=4 mg/dL、血磷按照1 mmol/L=3.1 mg/dL换算后计算。(2)观察两组患者降磷疗效。降磷疗效评价标准^[6]——显效:患者血磷 ≤ 1.78 mmol/L;有效:血磷 > 1.78 mmol/L,血磷水平较基线值下降 $> 25\%$;无效:血磷水平未下降,甚至上升。总有效=显效+有效。(3)记录两组患者治疗过程中不良反应的发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料和等级资料以例数或率表示,前者采用 χ^2 检验,后者采用 Z 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后钙磷代谢指标比较

治疗前,两组患者血钙、血磷、钙磷乘积、iPTH和碱性磷酸酶等钙磷代谢指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,对照组患者上述钙磷代谢指标和观察组患者iPTH、碱性磷酸酶水平与治疗前比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组患者血钙、血磷、钙磷乘积均显著低于治疗前,且显著低于对照组同期水平,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

2.2 两组患者降磷疗效比较

观察组患者降磷总有效率(88.89%)显著高于对照组(40.91%),差异有统计学意义($Z=13.195, P<0.05$),详见表3。

2.3 不良反应

治疗过程中,观察组患者有2例(11.11%)出现恶心

表2 两组患者治疗前后钙磷代谢情况比较

Tab 2 Comparison of calcium and phosphorus metabolism between 2 groups before and after treatment

组别	n	血钙,mmol/L		血磷,mmol/L		钙磷乘积,mg ² /dL ²		iPTH,pg/mL		碱性磷酸酶,U/L	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	22	2.68±0.24	2.71±0.29	2.41±0.27	2.08±0.31	69.24±13.56	68.42±14.91	623.53±141.75	644.94±134.24	190.42±71.57	196.77±72.65
观察组	18	2.74±0.22	2.23±0.28**	2.47±0.33	1.54±0.36**	70.46±14.22	54.35±9.54**	611.23±128.62	603.54±116.45	186.67±66.28	180.79±68.62

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,* $P<0.05$

Note:vs. before treatment,* $P<0.05$; vs. control group,* $P<0.05$

表3 两组患者降磷疗效比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of phosphorus reducing efficacies between 2 groups[case(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
对照组	22	2(9.09)	7(31.82)	13(59.09)	9(40.91)
观察组	18	10(55.56)	6(33.33)	2(11.11)	16(88.89)*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note:vs. control group,* $P<0.05$

和胃部不适,对照组患者有1例(4.55%)发生抽搐,但上述不良反应症状均较为轻微,适当减少给药剂量后均得以缓解。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.615,P>0.05$)。

3 讨论

慢性肾病具有发病率高、预后差、治疗费用高等特点,我国慢性肾病的发病率高达10.8%,且呈逐年升高的趋势^[6]。慢性肾病患者随着病情进展和肾功能衰退,最终会发展为终末期肾病,需要接受MHD以维持生命。近年来,随着肝素抗凝技术、血管通路建立和透析器高分子合成材料的进一步发展,血液透析技术取得了一定进步,但MHD患者的病死率仍较高,且其长期生活质量并不理想。矿物质和骨代谢异常是影响MHD患者预后的主要因素。在慢性肾病初期,未丧失功能的肾单位滤过率会代偿性增高,排磷量增加,基本可维持机体血磷平衡;随着肾小球滤过率的逐渐降低,血磷升高。研究发现,当肾小球滤过率从60 mL/min降至20 mL/min时,高磷血症和继发性甲状旁腺功能亢进的发病率分别由1%、17%增至30%、85%^[7]。MHD患者因肾排磷功能障碍、对磷的清除能力下降,常并发高磷血症,血磷的升高又刺激机体甲状旁腺激素分泌,导致患者出现钙磷代谢失衡和骨代谢异常,促进血管钙化,使得患者心血管事件的发生率和病死率升高^[8]。高磷血症是引起MHD患者死亡的独立危险因素,血磷每升高0.32 mmol/L,其相对的死亡风险将增加6%^[9]。因此,控制高磷血症是MHD临床管理及治疗的一项重要内容^[10]。MHD每次仅能清除血磷800 mg,临床常用含铝的磷结合剂控制高磷血症,但长期应用会导致铝在体内蓄积,引发骨病变、老年痴呆等严重问题^[11]。临床改用含钙的磷结合剂,该药已成为治疗MHD患者高磷血症的一线用药,但易引起高钙血症^[12-13];同时,高钙亦可引起骨病、血管钙化等严重并发症^[14],故钙磷代谢的调节成为MHD患者并发症临床控制的一项难题。

碳酸镧作为一种新型不含铝、钙的磷结合剂,逐渐

用于高磷血症的临床治疗^[15]。碳酸镧在酸性环境中具有较好的磷结合能力,三价镧离子在胃酸性环境中与磷高度亲和,可以紧密结合食物中的磷,形成不易溶解和被消化吸收的磷酸镧,并随粪便排泄,可起到降低血磷水平的作用,且不存在因铝、钙摄入量增加导致的毒副作用^[16]。Hutchison AJ^[17]纳入800例伴有高磷血症的MHD患者进行碳酸镧有效性及安全性评价的多中心开放随机试验,结果显示碳酸镧控制患者血磷水平的效果比碳酸钙好。张晓娟等^[18]的Meta分析也表明MHD高磷血症患者应用碳酸镧降血磷效果比传统的磷结合剂更好。研究显示,钙磷乘积的正常范围为30~40 mg²/dL²,若>40 mg²/dL²表示妨碍骨钙化,甚至可使骨盐溶解、影响成骨作用,故钙磷乘积可作为钙磷代谢的评估指标^[17]。本研究结果显示,观察组患者的钙磷乘积较对照组更接近正常水平。MHD患者的iPTH目标值为150~300 pg/mL,而碱性磷酸酶是一种骨形成标志物,在一定程度上可反映钙磷代谢情况^[17]。本研究结果显示,两组患者治疗前后iPTH和碱性磷酸酶的变化均不具有统计学意义,且iPTH也未达到目标值,但观察组患者降磷总有效率显著高于对照组,可见碳酸镧对MHD患者的降磷效果较好。另外,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),可见观察组在常规治疗方案基础上加用碳酸镧并未增加患者发生不良反应的风险。

综上所述,碳酸镧可降低高钙、高磷MHD患者的血钙、血磷水平,且安全性较高。但本研究纳入的样本量较小,观察时间较短,所得结论尚需大样本、多中心的长期随访研究予以进一步验证。

参考文献

- [1] 胡伟,谭亚莉,田利钺,等.维持性血液透析患者生存质量现状调查及影响因素分析[J].临床内科杂志,2013,30(2):120-122.
- [2] 卞小燕,梁萌.碳酸镧在血液透析患者高磷血症中应用近况[J].陕西医学杂志,2013,42(7):909-910.
- [3] Kang SH, Cho KH, Park JW, et al. Risk factors for mortality in stable peritoneal dialysis patients[J]. Ren Fail, 2012,34(2):149-154.
- [4] 缪静,李新伦,黄志芳,等.维持性血液透析患者低蛋白饮食治疗高磷血症的有效性与安全性研究[J].中国全科医学,2014,17(15):1691-1694.
- [5] 张明,谷红霞,魏春华,等.醋酸钙与碳酸钙对血液透析患者高磷血症的疗效比较[J].中国综合临床,2013,29

比阿培南治疗急性细菌性感染的疗效及对患者血清IL-6和hs-CRP的影响

孔珊珊^{1*},鞠文翠^{2#}(1.郑州大学附属洛阳中心医院药学部,河南 洛阳 471000;2.郑州大学附属洛阳中心医院放射治疗科,河南 洛阳 471000)

中图分类号 R378 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)29-4115-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.29.23

摘要 目的:考察比阿培南治疗急性细菌性感染的临床疗效、细菌学疗效及对患者血清白细胞介素6(IL-6)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)的影响。方法:选择2015年4月—2016年4月我院收治的呼吸系统和泌尿系统急性细菌性感染患者241例,按照随机数字表法分为对照组(119例)和观察组(122例)。对照组患者给予注射用美罗培南0.5 g加入100 mL 0.9%氯化钠注射液静脉滴注,tid;观察组患者给予注射用比阿培南0.3 g加入100 mL 0.9%氯化钠注射液静脉滴注,bid。两组患者疗程均为7~14 d。比较两组患者的临床疗效、细菌学疗效、血清IL-6和hs-CRP水平,以及不良反应发生情况。结果:对照组患者的总有效率、细菌培养阳性率、细菌清除率和不良反应发生率分别为88.24%、56.30%、87.14%和13.45%,观察组患者分别为93.44%、55.74%、93.06%和10.66%,两组比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗前,两组患者血清IL-6和hs-CRP水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者血清IL-6和hs-CRP水平均较治疗前显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:比阿培南治疗呼吸系统和泌尿系统急性细菌性感染的临床疗效和细菌学疗效均较好,能够明显降低机体炎症因子水平,且安全性较好。其有效性与安全性与美罗培南相当,应根据患者具体情况选择用药。

关键词 比阿培南;美罗培南;急性细菌性感染;白细胞介素6;超敏C反应蛋白;疗效

Therapeutic Efficacy of Biapenem in the Treatment of Acute Bacterial Infection and Its Effects on Serum IL-6 and hs-CRP Levels of Patients

KONG Shanshan¹,JU Wencui²(1. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Luoyang Central Hospital of Zhengzhou University, Henan Luoyang 471000, China; 2. Dept. of Radiotherapy, the Affiliated Luoyang Central Hospital of Zhengzhou University, Henan Luoyang 471000, China)

- (12):1285-1286.
- [6] Zhang L, Wang F, Wang L, *et al*. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. *Lancet*, 2012, 379(9818):815-922.
- [7] 陈香美,王海燕. 提高慢性肾脏病的知晓率、治疗率和控制率减轻对国民健康的危害[J]. *中华内科杂志*, 2006, 45(6):441-442.
- [8] 秦纪平,张翀,常娟,等. 高磷血症维持性血液透析患者的临床分析[J]. *现代生物医学进展*, 2011, 11(22):4276-4278.
- [9] 卜磊,赵学智. 慢性肾脏病高磷血症所致并发症的机制及防治进展[J]. *中华肾脏病杂志*, 2010, 26(4):316-318.
- [10] 王文龙,柳茂森,王会玲,等. 维持性血液透析患者营养不良、炎症反应状态与其住院及死亡风险的临床研究[J]. *中华肾脏病杂志*, 2012, 28(5):383-387.
- [11] 许俊,彭红英,冯志鹏,等. 血液灌流联合血液透析对维持性血液透析患者钙磷代谢与感染的影响[J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(8):1808-1810.
- [12] 梁伟,张海燕,邵进,等. 维持性血液透析患者血清钙、磷及甲状旁腺激素水平的横断面调查[J]. *海南医学*, 2011, 22(10):144-146.
- [13] 孔繁明,王伟莉,孙金柱. 阿法骨化醇冲击或每日治疗对继发性甲状旁腺功能亢进患者血钙血磷水平的影响[J]. *中国药房*, 2012, 23(24):2242-2244.
- [14] 张训,侯非凡. 慢性肾脏病时钙磷代谢与心血管疾病[J]. *中华内科杂志*, 2010, 49(7):555-557.
- [15] 邵宁俊,王德选,庄捷秋,等. 碳酸镧与醋酸钙治疗维持性透析患者高磷血症的比较研究[J]. *温州医科大学学报*, 2015, 45(7):484-487, 492.
- [16] 闵亚丽,杨静,蓝天座,等. 碳酸镧治疗维持性血液透析患者高磷血症疗效观察[J]. *中国药业*, 2014, 23(1):89-90.
- [17] Hutchison AJ. Improving phosphate binder therapy as a way forward[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19(Suppl 1):i19-i24.
- [18] 张晓娟,郭华,唐少文,等. 碳酸镧与传统磷结合剂治疗维持性血液透析患者高磷血症的Meta分析[J]. *中华肾脏病杂志*, 2013, 29(5):339-346.

* 主管药师,博士。研究方向:临床药学。电话:0379-63892152。E-mail:ybf215@126.com

通信作者:副主任医师,硕士。研究方向:呼吸系统肿瘤的综合治疗。电话:0379-63892284。E-mail:49733583@qq.com

(收稿日期:2017-02-24 修回日期:2017-05-15)

(编辑:陶婷婷)