

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.09.024

药用炭片联合碳酸镧咀嚼片对维持性血液透析并发高磷血症患者的疗效及安全性

乔永军, 吕建华

河南省濮阳市人民医院药剂科, 河南濮阳 457000

摘要:目的 探讨药用炭片联合碳酸镧咀嚼片治疗维持性血液透析并发高磷血症患者的临床疗效及安全性。方法 选取该院 2016 年 1 月至 2017 年 12 月收治的 148 例维持性血液透析并发高磷血症患者为研究对象, 采用随机数字表法分为观察组与对照组, 每组 74 例。两组均给予碳酸镧咀嚼片治疗, 观察组同时给予药用炭片治疗, 两组均连续治疗 3 个月。比较两组临床疗效, 治疗前后血磷、血钙、血甲状旁腺激素(PTH)水平、左心室质量指数(LVMI)、冠状动脉钙化积分(CACS)变化及不良反应发生情况。结果 观察组治疗后显效率、总有效率分别为 77.03%、98.65%, 较对照组的 40.54%、89.19%明显上升, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗后血磷、血钙、血 PTH 水平均较治疗前明显降低, 与治疗前比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 且观察组下降更明显, 与对照组治疗后比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组治疗前后 LVMI、CACS 均无明显变化($P > 0.05$); 对照组治疗后 CACS 较治疗前明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), LVMI 无明显改变, 与治疗前比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组不良反应发生率为 9.46%, 对照组为 8.11%, 两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 药用炭片联合碳酸镧咀嚼片治疗维持性血液透析并发高磷血症患者可取得明显疗效, 且治疗过程中无明显不良反应。

关键词:药用炭片; 碳酸镧咀嚼片; 维持性血液透析; 高磷血症; 安全性

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)09-1229-04

The clinical efficacy of medicinal charcoal tablets combined with lanthanum carbonate on hyperphosphatemia in patients undergoing maintenance hemodialysis and its safety study

QIAO Yongjun, LYU Jianhua

Department of Pharmacy, Puyang People's Hospital, Puyang, Henan 457000, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy and safety of medicinal charcoal tablets combined with lanthanum carbonate on hyperphosphatemia in patients undergoing maintenance hemodialysis. **Methods** A total of 148 patients with hyperphosphatemia who received maintenance hemodialysis in Puyang People's Hospital from January 2016 to December 2017 were selected into this study, and divided into two groups on the basis of random number table method, each group with 74 cases. Both groups were administrated with lanthanum carbonate, while the observation group was given medicinal charcoal tablets additionally. After 3 months of continuous treatment, the clinical efficacy, levels of phosphorus, calcium and parathyroid hormone (PTH), left ventricular mass index (LVMI), and coronary artery calcium score (CACS) before and after treatment, and occurrence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** After treatment the marked effective rate and overall effective rate in the observation group were 77.03% and 98.65% respectively, which were higher than 40.54% and 89.19% in the control group ($P < 0.05$). After treatment the phosphorus, calcium and PTH levels of both groups decreased remarkably compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the decrease in the observation group was more significant ($P < 0.05$). The observation group was found no significant difference on LVMI or CACS before and after treatment ($P > 0.05$), while the control group obtained an increase in CACS after treatment compared with that before treatment ($P < 0.05$), but no change on LVMI ($P > 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was 9.46%, which had no significant difference with 8.11% of the control group ($P > 0.05$). **Conclusion** In treating hyperphosphatemia in patients undergoing maintenance hemodialysis, the combination of medicinal charcoal tablets and lanthanum carbonate is proves to be effective, no adverse reaction during the treatment.

Key words: medicinal charcoal tablets; lanthanum carbonate; maintenance hemodialysis; hyperphosphatemia; safety

高磷血症是维持性血液透析的常见并发症之一,可参与慢性肾病矿物质代谢紊乱及骨病的发病过程,且与血管钙化、软组织钙化关系密切,能进一步诱发甲状旁腺功能亢进、骨质疏松、骨折、心血管疾病等并发症^[1-2]。临床上对于该病的治疗除了充分透析、限制饮食中磷的摄入以外,多联合使用药物治疗以有效控制血磷水平。镧是稀土元素的一种,与磷具有较高的结合力,碳酸镧中含有的镧离子在胃肠道酸性环境下可由碳酸盐中释放出来,通过与食物中的磷结合后形成磷酸镧,从而减少人体对于磷的吸收,且因碳酸镧咀嚼片不含铝和钙,长期使用无明显副作用^[3]。药用炭片为高分子吸附剂,具有丰富的孔隙,对于血磷等大分子物质具有很强的吸附力,近年来被较多地应用于维持性血液透析的治疗中^[4]。为进一步探讨药用炭片联合碳酸镧咀嚼片在维持性血液透析并发高磷血症患者中的应用价值,本研究在治疗该疾病患者时分别给予了药用炭片联合碳酸镧咀嚼片及单用碳酸镧咀嚼片治疗,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2016 年 1 月至 2017 年 12 月收治的 148 例维持性血液透析并发高磷血症患者为研究对象,采用随机数字表分成观察组与对照组,每组 74 例。观察组中男 46 例,女 28 例;年龄 22~70 岁,平均(48.6±7.5)岁;血液透析时间 21~125 个月,平均(50.2±14.3)个月;原发病包括慢性肾小球肾炎 38 例,糖尿病肾病 24 例,高血压肾病 9 例,其他 3 例。对照组中男 49 例,女 25 例;年龄 21~68 岁,平均(47.3±8.0)岁;血液透析时间 20~122 个月,平均(48.7±11.5)个月;原发病包括慢性肾小球肾炎 41 例,糖尿病肾病 23 例,高血压肾病 7 例,其他 3 例。两组研究对象一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)终末期肾病,规律性血液透析>6 个月,且透析液钙水平及透析方案均一致;(2)血磷>1.78 mmol/L;(3)年龄 18~70 岁,性别不限;(4)签署知情同意书。排除标准:(1)合并其他可对钙、磷、甲状旁腺激素(PTH)代谢产生影响的疾病;(2)合并吞咽困难、急性消化性溃疡、肠梗阻、粪便嵌塞、胃肠功能异常、胃肠道手术史;(3)服用抗癫痫、抗心律失常药物;(4)合并严重心脑血管并发症;(5)严重营养不良、透析不充分;(6)严重感染、肿瘤、肺部疾病、肝脏疾病等;(7)妊娠期或哺乳期女性;(8)对研究药物过敏。

1.3 方法 两组均行常规血液透析治疗,每次 4 h,3 次/周,透析液血钙水平为 1.5 mmol/L。注意透析期间补充蛋白,控制体质量,并给予纠正贫血、抗感染、抗凝等对症支持治疗。在此基础上两组同时给予碳酸镧咀嚼片(英国 Hamol Limited 公司,批号 151024,

规格为每片 500 mg)随餐嚼服,每天 3 次。初始剂量:血磷水平在 1.78~2.26 mmol/L,每次 250 mg;血磷水平>2.26 mmol/L 时,每次 500 mg。治疗过程中参照血磷水平适当调节药物使用剂量。治疗 4 周后若血磷水平>1.78 mmol/L,每次 250 mg;血磷水平为 1.13~1.78 mmol/L,仍旧维持原剂量不变;血磷水平<1.13 mmol/L 时,若初始剂量为每次 500 mg,则降至每次 250 mg,若初始剂量为每次 250 mg,给予停药。治疗时间为 3 个月。

观察组在上述治疗基础上联合给予药用炭片(爱西特,河北长天药业,批号 151107,规格为每片 0.3 g)随餐口服,每次 5 片,每天 3 次,连续治疗 3 个月。

1.4 观察指标 (1)血清学指标,分别于治疗前后检测两组患者的血磷、血钙、血 PTH 水平。其中血磷、血钙检测采用全自动生化分析仪,血 PTH 检测采用化学发光法。(2)左心室肥厚及冠状动脉钙化情况,分别于治疗前后对两组患者行心脏彩色多普勒超声与螺旋 CT 检查,评估冠状动脉钙化情况,计算左心室质量指数(LVMI)。LVMI=左室心肌质量(LVM)/体表面积(BSA)。采用冠状动脉钙化积分(CACS)评估冠状动脉钙化情况:测量发生钙化病变的面积×钙化灶峰值,每个断层图像需独立分析,所有断层钙化分数之和即为 CACS。(3)不良反应,统计两组治疗期间出现的不良反应发生情况,包括恶心、头痛、便秘等。

1.5 疗效评定^[5-6] 显效:血磷水平<1.78 mmol/L,并呈稳定状态或下降状态;有效:血磷水平呈下降状态,但仍≥1.78 mmol/L;无效:治疗前后血磷水平未见明显降低或升高。总有效率=(显效例数+有效例数)/每组总例数×100%。

1.6 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据处理及统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较 观察组治疗后显效率、总有效率分别为 77.03%、98.65%,明显高于对照组的 40.54%、89.19%,差异有统计学意义($\chi^2 = 20.330$, $P < 0.001$; $\chi^2 = 5.797$, $P = 0.016$)。见表 1。

表 1 两组疗效比较[n(%)]

| 组别 | n | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率 |
|-----|----|-----------|-----------|----------|-----------|
| 观察组 | 74 | 57(77.03) | 16(21.62) | 1(1.35) | 73(98.65) |
| 对照组 | 74 | 30(40.54) | 36(48.65) | 8(10.81) | 66(89.19) |

2.2 两组治疗前后血磷、血钙、血 PTH 水平比较 两组治疗后血磷、血钙、血 PTH 水平均较治疗前明显

降低,与治疗前比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);且观察组治疗后降低更为明显,与对照组治疗后比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后血磷、血钙、血 PTH 水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 时间 | 血磷 (mmol/L) | 血钙 (mmol/L) | 血 PTH (pg/mL) |
|-----|----|-----|----------------|----------------|------------------|
| 观察组 | 74 | 治疗前 | 2.52±0.26 | 2.44±0.24 | 593.56±97.24 |
| | | 治疗后 | 1.74±0.18* | 2.05±0.17* | 347.67±65.32* |
| | | t | 21.218 | 11.407 | 18.056 |
| P | | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |
| 对照组 | 74 | 治疗前 | 2.50±0.23 | 2.43±0.21 | 588.68±87.24 |
| | | 治疗后 | 2.24±0.21 | 2.21±0.14 | 402.45±72.62 |
| | | t | 7.181 | 7.498 | 14.113 |
| P | | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

注:与对照组治疗后比较,* $P < 0.05$ 。

2.3 两组治疗前后 LVMI、CACs 比较 观察组治疗前后 LVMI、CACs 均无明显变化,差异无统计学意义($P > 0.05$);对照组治疗后 CACs 较治疗前明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),LVMI 无明显变化,与治疗前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 两组治疗前后 LVMI、CACs 比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 时间 | LVMI(g/m ²) | CACs(分) |
|-----|----|-----|-------------------------|--------------|
| 观察组 | 74 | 治疗前 | 182.75±70.47 | 551.35±80.54 |
| | | 治疗后 | 187.64±62.94 | 560.35±93.73 |
| | | t | 0.445 | 0.627 |
| P | | | 0.657 | 0.532 |
| 对照组 | 74 | 治疗前 | 179.34±65.31 | 546.78±85.25 |
| | | 治疗后 | 192.76±58.17 | 577.52±91.47 |
| | | t | 1.320 | 2.115 |
| P | | | 0.189 | 0.036 |

2.4 两组不良反应比较 两组患者均出现了头痛、恶心、便秘,但症状均较轻,未做特殊处理即自行缓解。其中观察组不良反应发生率为 9.46%,对照组为 8.11%,两组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.084, P = 0.772$)。见表 4。

表 4 两组不良反应比较

| 组别 | n | 头痛 (n) | 恶心 (n) | 便秘 (n) | 不良反应发生率 [n(%)] |
|-----|----|-----------|-----------|-----------|-------------------|
| 观察组 | 74 | 3 | 2 | 2 | 7(9.46) |
| 对照组 | 74 | 4 | 1 | 1 | 6(8.11) |

3 讨论

维持性血液透析是终末期肾病患者维持生命的重要手段。近年来,随着高分子合成材料、肝素抗凝

技术等的发展,血液透析技术不断进步,但患者的病死率仍较高,预后并不理想。矿物质与骨代谢异常对于维持性血液透析患者的预后影响极大。高磷血症是终末期肾病患者长期维持性血液透析的常见并发症,其发生率可达 70% 以上,高磷血症导致的钙磷代谢异常如不能有效控制,易引起皮肤瘙痒、肾性骨营养不良、继发性甲状旁腺功能亢进等,并可引发心脏瓣膜与血管钙化^[7-8]。研究表明,高磷血症与维持性血液透析患者冠状动脉钙化的产生具有密切的相关性,可使患者心血管疾病死亡风险明显增加^[9-10]。此外,高磷血症还可对骨化三醇进行抑制,使骨骼对于 PTH 的抵抗增强,促进 PTH 分泌,从而引发或加重继发性甲状旁腺功能亢进,增加血钙与瓣膜钙化,最终形成恶性循环。研究显示,高磷血症是导致维持性血液透析患者死亡的独立危险因素,血磷每上升 0.32 mmol/L,死亡风险将上升 6%^[11]。2013 年中华医学会肾脏病学分会建议应维持慢性肾脏病 5D 期患者的血磷水平至 1.13~1.78 mmol/L^[5]。因此,积极采取有效的治疗手段改善磷代谢具有重要价值。

目前,临床用于治疗维持性血液透析并发高磷血症主要采用的方法有充分透析、限制饮食中磷的摄入及口服磷结合剂等。低蛋白饮食虽然能起到控制血磷的作用,但是易引起营养不良,且即使通过控制饮食减少磷的摄入及充分透析也很难清除足够的磷,绝大多数患者仍需给予磷结合剂治疗。磷结合剂以往主要使用的是含钙结合剂与含铝结合剂,其中含铝的磷结合剂长期使用可使骨骼、神经系统中蓄积过多的铝,进而引发骨病及神经系统毒性作用。而含钙磷结合剂则易引起高钙血症,增加转移性钙化或心血管疾病的风险。碳酸镧咀嚼片是一种不含铝和钙的新型磷结合剂,其含有的三价阳离子镧在酸性环境中与磷具有高度的亲和力,二者结合生成不溶于水的磷酸镧复合物,因该复合物相对分子质量大,胃肠道吸收极少,不会引发明显的不良反应。碳酸镧主要经胆汁排泄,少量经肠道排泄,极少经肾脏排泄,故其在终末期肾病患者中的排泄类似于健康人群,不会导致镧蓄积。张晓娟等^[12]的一项 Meta 分析得出,与传统磷结合剂相比,将碳酸镧应用于维持性血液透析并发高磷血症患者的治疗中能获得更好的降血磷效果。国外一项 Meta 分析显示,含钙磷结合剂或碳酸镧单独使用均能起到降低血磷的作用,但与含钙磷结合剂相比,碳酸镧对于血钙不会产生明显影响,即使加大活性维生素 D 的使用剂量也未有高钙血症发生^[13]。

药用炭片是经无氧高温炭化的一种高分子吸附剂,不溶于水,不会被细菌或消化液分解,可以原型自粪便排出。药用炭片表面具有发达的微孔结构,使其比表面积明显增加,每克药用炭片的比表面积可高达 1 000~1 400 m²,吸附能力极强,其服用后可有效吸附肠道内肌酐、尿酸、吲哚等毒性物质,对于慢性肾

脏病患者而言,药用炭片的使用能有效降低肾脏负荷,从而对肾脏功能起到保护作用。研究显示,口服药用炭片能明显降低维持性血液透析并发高磷血症患者的血磷水平及钙磷沉积^[14]。近年来,药用炭片已被逐渐应用于维持性血液透析患者的治疗中,在高磷血症的防治上发挥了重要作用。张兰等^[15]对维持血液透析合并难治性高磷血症患者使用药用炭片治疗后,患者的血磷水平由治疗前的(2.38±0.57)mmol/L降至治疗后的(1.95±0.64)mmol/L。本研究结果显示,观察组患者在碳酸镧咀嚼片治疗基础上联合药用炭片治疗后显效率与总有效率均明显提高,血磷水平降低十分明显。

高磷、高钙血症与 PTH 升高是肾脏衰竭透析患者的常见并发症,同时也是患者致残及致死的主要原因。本研究中,观察组患者在联合使用药用炭片与碳酸镧咀嚼片后,血磷、血钙、血 PTH 水平均较治疗前明显降低,且降低幅度明显大于单用碳酸镧咀嚼片的对照组患者,其原因为药用炭片具有广谱强效吸附功能。药用炭片可通过吸附肠道内大、中、小分子毒性物质,从而使血液中的磷、钙转移至胃肠道内,并继续被药用炭片吸附,因此,维持性血液透析患者使用药用炭片后的血磷、血钙水平可明显降低。维持性血液透析患者 PTH 的升高与钙磷代谢异常密切相关,患者体内血钙、血磷水平降低后也可使血 PTH 水平明显下降。郑向华等^[16]的研究还显示,药用炭片对于慢性肾脏衰竭透析患者的肾功能能起到一定的保护作用,患者的血清肌酐、尿酸、尿素氮水平明显降低,并指出其原因可能与药用炭片能降低血钙水平从而减轻肾脏血管钙化有关。另外,本研究结果还显示,对照组治疗后 CACS 较治疗前明显升高,观察组则无明显变化,提示药用炭片联合碳酸镧咀嚼片能有效延缓冠状动脉钙化的病情进展。本研究通过比较两组患者治疗过程中不良反应发生情况得出,两组均有出现头痛、恶心、便秘,但症状均较轻,可自行缓解,说明药用炭片联合碳酸镧咀嚼片治疗维持性血液透析并发高磷血症具有较高的安全性。

综上所述,与单用碳酸镧咀嚼片相比,将药用炭片与碳酸镧咀嚼片联合用于维持性血液透析并发高磷血症的治疗中可取得明显疗效,患者的血磷、血钙、血 PTH 水平降低更明显,冠状动脉钙化有所延缓,且无明显药物不良反应,具有较高的使用安全性,值得应用推广。

参考文献

[1] FLOEGE J, KUBO Y, FLOEGE A, et al. The effect of cinacalcet on calcific uremic arteriolopathy events in patients receiving hemodialysis: the EVOLVE trial[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2015, 10(5): 800-807.

- [2] COPLAND M, KOMENDA P, WEINHANDL E D, et al. Intensive hemodialysis, mineral and bone disorder, and phosphate binder use[J]. Am J Kidney Dis, 2016, 68(5S1): S24-S32.
- [3] 张蓬杰, 杜鹏, 罗红梅, 等. 碳酸镧联合不同血液净化方式对慢性肾脏病-矿物质和骨代谢异常患者钙磷代谢的影响[J]. 临床肾脏病杂志, 2016, 16(9): 543-547.
- [4] 袁波, 周冰宣, 李云美, 等. 爱西特联合碳酸钙治疗血液透析患者高磷血症的疗效观察[J]. 海南医学, 2014, 25(3): 393-394.
- [5] 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导》[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2013, 22(6): 554-559.
- [6] 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, 2009, 76(Suppl 113): S1-S130.
- [7] PANIZO S, NAVES-DÍAZ M, CARRILLO-LÓPEZ N, et al. Micro RNAs 29b, 133b, and 211 regulate vascular smooth muscle calcification mediated by high Phosphorus[J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 27(3): 824-834.
- [8] WU H C, LEE L C, WANG W J. Associations among time-average mineral values, mortality and cardiovascular events in hemodialysis patients[J]. Ren Fail, 2015, 37(10): 1-11.
- [9] 王栗莉, 栗印军. 维持性血液透析患者不良心血管事件危险因素研究现状[J]. 中国医师进修杂志, 2016, 39(z1): 59-63.
- [10] 李英. 高磷血症导致血管钙化的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(8): 1-3.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] SEKERCIOGLU N, THABANE L, DÍAZ MARTÍNEZ J P, et al. Comparative effectiveness of phosphate binders in patients with chronic kidney disease: a systematic review and network Meta-Analysis[J]. PLoS One, 2016, 11(6): e0156891.
- [14] 刘云豹, 喻明, 孙怡, 等. 药用炭降低慢性肾功能衰竭患者血磷水平及钙磷乘积的作用[J]. 东南国防医药, 2016, 18(2): 194-195.
- [15] 张兰, 程明, 徐赛亚, 等. 药用炭治疗维持血液透析患者难治性高磷血症效果观察[J]. 人民军医, 2012, 55(10): 993-994.
- [16] 郑向华, 邱三枝, 郑红霞. 药用炭对慢性肾衰竭透析患者血清钙、磷及血浆全段甲状旁腺素影响的研究[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(6): 102-104.