

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.17.041

新型磷结合剂碳酸司维拉姆的研究进展*

马苗苗,陈敏慧,秦嘉萍,王诗卉,申 艳,杨天乐 综述,刘 婧[△]审校
海南医学院基础医学与生命科学学院药理教研室,海南海口 571101关键词:碳酸司维拉姆; 高磷血症; 慢性肾脏病
中图分类号:R969 文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)17-2604-03

在慢性肾脏病(CKD)早期,机体主要通过人纤维生长因子-23(FGF-23)和甲状旁腺激素(PTH)维持血磷水平在正常范围。到了 CKD 终末期,随着肾功能恶化,FGF-23 和 PTH 之间的平衡被打破,导致高磷血症^[1]。高磷血症是 CKD 3~5 期患者心血管病发病和死亡的独立危险因素^[2]。研究发现,我国超过半数的透析患者血磷水平超过 5.5 mg/dL,远高于大多数发达国家,如日本血磷水平超过 5.5 mg/mL 的透析患者仅占 38.5%,美国占 32.9%^[3]。同时,根据透析患者预后与实践模式(DOPPS)研究发现,我国约 73%的血液透析患者血磷水平>4.5 mg/dL,尽管我国对 73%的透析患者已给予磷结合剂,但是患者平均血磷水平仍高达 6.2 mg/dL,且达标率仅为 38.5%,说明我国透析患者的血磷水平控制亟须改善^[4]。治疗 CKD 终末期患者,纠正高磷血症是中心环节,对 CKD 3~5 期患者建议血磷维持在正常范围^[1]。使用磷结合剂是控制血磷的有效手段之一,碳酸司维拉姆作为新型非含钙磷结合剂,其所携带的多个胺基可在小肠内质子化而带正电荷,并通过离子交换和氢键作用与磷酸根结合,从而有效降低血清磷水平^[5]。碳酸司维拉姆由美国 Genzyme 公司开发,2008 年 3 月首次在美国上市,于 2009 年 6 月在欧盟获批,批准剂型包括片剂和粉剂^[5-6],该药于 2017 年 9 月进入我国医保目录。现对碳酸司维拉姆在剂型、药理作用、临床应用、不良反应等方面的研究进展进行小结。

1 药物剂型

碳酸司维拉姆目前市售的剂型主要为片剂,片剂体积小,便于携带,也是临床上长期用药的首选剂型。陈宵鑫等^[7]发表的专利《一种碳酸司维拉姆的合成方法:CN108424484A》中提供了一种碳酸司维拉姆片剂的制备方法,比公开号为 US2010/013742 的美国专利公开的制备方法反应稳定,周期短,所得碳酸司维拉姆的品质好。2009 年 8 月 12 日,美国食品药品监督管理局(FDA)批准碳酸司维拉姆口服干混悬剂上市。胡礼勇等^[8]在发表的专利《一种碳酸司维拉姆干混悬剂及其制备方法:CN108-743546A》中给出了与

CN107375218A 公开的碳酸司维拉姆口服缓释干混悬剂相比缓释效果和再分散性更好的碳酸司维拉姆干混悬剂及其制备方法。张颖等^[9]在其发表的专利《一种碳酸司维拉姆泡腾片及其制备方法:CN104434866》中公开了一种碳酸司维拉姆泡腾片的制备方法,泡腾片与片剂、干混悬剂相比,解决了吞咽困难,且口感良好,可提高患者用药依从性。

2 药理作用

碳酸司维拉姆是四价胺离子交换树脂,为一种非吸收磷酸结合交联聚合体,不含钙及金属,主要成分为多聚盐酸丙烯胺,具有高度亲水性,含多个铵根,并通过一个碳原子连接到聚合体主链上。口服碳酸司维拉姆后铵根以质子化形式存在于肠道中^[10],在胃肠道内水合膨胀成数倍于原体积的凝胶,生理 pH 值环境下其胺基几乎完全质子化,通过离子交换结合磷与胆汁酸,其颗粒直径较大(平均 45 μm),在胃肠道不被吸收,100%随粪便排泄,全身不良反应少。碳酸司维拉姆与盐酸司维拉姆两者降低血清磷水平的能力相当,但后者有增加患者发生代谢性酸中毒的风险,与接受盐酸司维拉姆治疗的患者相比,接受碳酸司维拉姆治疗的患者极少有胃肠道不良反应的报道^[11]。

碳酸司维拉姆可将血磷排出体外,有效降低患者血磷水平,且不会引起患者出现高钙血症,还可以降低患者发生心血管钙化及高胆固醇等疾病的风险,降低患者病死率^[12]。此外,碳酸司维拉姆还具有降低血脂和血清尿酸水平,以及相关炎症因子、氧化应激和血清内毒素水平的作用^[13]。高俊杰等^[14]的研究结果显示,观察组(口服碳酸司维拉姆片)与常规组(口服醋酸钙)治疗慢性肾衰竭合并高磷血症患者 1 年后,两组患者的血清肿瘤坏死因子 α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)、血红素过氧化物酶 1(HO-1)、全段甲状旁腺素(iPTH)水平均低于治疗前,且观察组低于常规组;两组血磷水平及钙磷乘积较治疗前降低,且观察组钙磷乘积低于常规组;常规组血钙水平高于治疗前,且高于观察组,观察组重度钙化发生率低于常规组,差异均有统计学意义($P <$

* 基金项目:2019 年海南省高校科学研究重点课题计划项目(HnkyZD2019-24);海南医学院 2019 年创新创业训练计划项目(x201911810082)。

[△] 通信作者, E-mail:470048098@qq.com。

本文引用格式:马苗苗,陈敏慧,秦嘉萍,等.新型磷结合剂碳酸司维拉姆的研究进展[J].检验医学与临床,2021,18(17):2604-2606.

0.05)。因此,碳酸司维拉姆可有效降低慢性肾衰竭合并高磷血症患者炎症因子、HO-1 及 iPTH 水平,改善钙、磷代谢,减轻血管钙化程度。刘智楠等^[15]的研究也发现碳酸司维拉姆能有效降低肾衰竭合并高磷血症患者血清炎症因子(IL-6、CRP)和 HO-1、iPTH 水平,调节钙、磷代谢,且安全性较高。相关研究还发现,碳酸司维拉姆可同时降低糖基化终末产物和糖化血红蛋白水平^[16]。赵玮等^[17]的研究发现碳酸司维拉姆除了能有效降低血磷水平,不增加钙负荷的同时,还可以降低血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、FGF-23 水平,以及升高血清胎球蛋白 A 水平,但其影响机制还有待进一步研究,得到相似研究结论的还有王辉等^[18]和谭菲等^[19]。但是在外国学者 SPATZ 等^[20]的一项前瞻性队列研究中,受试者在用餐开始时口服 800 mg 碳酸司维拉姆,测量基线和治疗 3 个月后 FGF-23 水平,发现相对于基线水平的百分比变化,3 个月后,尽管血磷水平明显降低($P=0.001$),但使用碳酸司维拉姆治疗的患者血浆 FGF-23 水平没有明显变化($P=0.76$)。说明一旦出现明显的高磷血症,CKD 患者仅通过减少磷可能不会降低 FGF-23 水平。LIABEU 等^[21]的一项双盲研究发现,服用碳酸司维拉姆 12 周可明显减少 CKD 患者血尿而不会改变血磷水平,但也不会明显改变 FGF-23 水平。这与国内相关研究结论有所不同^[17-19],因此,关于碳酸司维拉姆对于 FGF-23 水平的影响机制还有待进一步探索。

3 临床应用疗效

临床应用中,碳酸司维拉姆推荐的起始剂量为每次 0.8 g 或 1.6 g,每日 3 次,可随餐服药。剂量调整必须监测患者血清磷水平,剂量调整的间隔为 2~4 周,每次剂量调整范围为 0.8 g 之内,直至可接受的血清磷水平,并加强监测^[10]。一项纳入 78 例慢性肾功能不全伴高磷血症患者的临床研究中,观察组口服碳酸司维拉姆片治疗,对照组口服碳酸钙治疗,治疗 30 d 后,对照组、观察组高磷血症好转率分别为 71.79%、92.30%,观察组高磷血症好转率高于对照组,且观察组血清磷、iPTH、IL-6 及 TNF- α 水平均低于对照组,血清钙水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)^[22],说明碳酸司维拉姆能够有效降低慢性肾功能不全伴高磷血症患者的血清磷、iPTH 水平,升高血清钙水平。一项纳入 60 例伴有高磷血症的维持性血液透析患者的研究发现,碳酸司维拉姆(0.8 克/片,1 片/次,3 次/天)联合血液净化能有效清除维持性血液透析患者血清磷、iPTH 水平,对血清钙水平无明显影响,无明显不良反应,其效果优于单纯血液透析+血液透析滤过+血液灌流^[23]。章超群等^[24]选取长期使用 1.50 mmol/L 的钙透析液同时伴有血磷水平升高的 49 例维持性血液透析患者为研究对象,观察其改用 1.25 mmol/L 的钙透析液及口服碳酸司维拉姆(0.8 克/片,1 片/次,3 次/天)治疗 3 个月、6 个月后血清钙、磷及 iPTH 等指标水平的变化,结果表明,碳酸司维拉姆联合低钙透析液能有效地纠正高

磷血症,控制钙磷乘积及 iPTH 水平,降低炎症指标 hs-CRP 水平,同时安全性较高,值得在临床治疗中推广应用。卢林琪^[25]以 100 例血液透析高磷血症患者作为研究对象,按照入院顺序平均分为口服碳酸司维拉姆片(0.8 克/次或 1.6 克/次,随餐服用,3 次/天)的对照组和在此基础上联合服用烟酰胺片的观察组,结果显示,观察组患者的治疗总有效率(92.0%)高于对照组(74.0%),观察组不良反应发生率(6.0%)低于对照组(22.0%),差异有统计学意义($P<0.05$),说明碳酸司维拉姆片可以和烟酰胺片联合治疗血液透析高磷血症,其临床效果较好,且能有效降低不良反应发生率,具有较高的安全性,值得推广应用。总之,在国内学者的临床应用研究中,碳酸司维拉姆表现出了一定的治疗效果。近年来国外学者们也从不同方面探讨了该药的临床应用疗效。ROSA-DIEZ 等^[26]报道接受碳酸司维拉姆治疗的血液透析患者 $[(2.05 \pm 0.3) \text{ mg/dL}]$ 血清镁水平明显高于未接受碳酸司维拉姆治疗的血液透析患者 $[(1.8 \pm 0.4) \text{ mg/dL}]$ 。血清镁水平正常的人中,服用碳酸司维拉姆的个体占比较高,而低镁血症者中服用质子泵抑制剂(PPIs)的占比较高。因此,服用碳酸司维拉姆的血液透析患者显示出较高的血清镁水平,即使在针对 PPIs 使用进行调整之后,这种效果仍然保持,说明碳酸司维拉姆治疗在一定程度上降低了发生低镁血症的风险。FATHALLAH-SHAYKH 等^[27]通过一项多中心研究评估了碳酸司维拉姆在高磷酸盐血症 CKD 患儿中的疗效和安全性,与安慰剂组和剂量滴定期(DTP 期间)组相比,使用碳酸司维拉姆的固定剂量期(FDP 期间)组血清磷酸盐水平明显降低,该研究结果表明,FDP 期间使用碳酸司维拉姆与安慰剂的安全性和耐受性相似,即碳酸司维拉姆可明显降低高磷酸盐血症 CKD 患儿的血清磷水平,且未发现严重的安全隐患。随着研究的不断深入,未来碳酸司维拉姆在临床中应用的多样性、有效性和安全性将得到进一步检验。

4 不良反应

由于在胃肠道中,碳酸司维拉姆会膨胀至原本体积的 6~8 倍,打开其内部空间,以便于磷的结合,所以在碳酸司维拉姆的临床研究及应用上,胃肠道不良反应发生率较高。霍延红等^[28]对碳酸司维拉姆治疗维持性透析患者高磷血症的有效性和安全性进行了探讨,发现碳酸司维拉姆组常见不良反应为便秘、腹部不适、恶心、消化不良,不良反应总发生率为 25.6%。这些症状可通过指导患者饮食调节逐步减轻。近年来,国外也有关于服用碳酸司维拉姆导致结肠炎及其他肠胃炎并发症的报道,但具体机制还不清楚^[29]。

5 展望

碳酸司维拉姆作为新型磷结合剂,可在降低血磷水平的同时,降低发生心血管钙化、高胆固醇等疾病风险,不会引起高钙血症,是治疗终末期 CKD 患者高磷血症安全有效的药物,但有一定的胃肠道不良反

应,具有良好的临床应用前景。目前,国内对该药物的研究仍不够深入,临床应用剂型单一,希望通过更全面的质量分析与更多剂型的开发,在保证临床用药有效性的同时,最大程度降低其对胃肠道的损伤,进一步提高用药安全性。

参考文献

- [1] 张冰心,张晓艳.慢性肾脏病高磷血症发生机制及治疗研究进展[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(80):88-89.
- [2] 车伟伟.维持性血液透析患者高磷血症的治疗进展[J].中国医药,2019,14(3):462-470.
- [3] 陈丽平.慢性肾脏病高磷血症的综合管理及药物选择[J].临床合理用药杂志,2017,10(32):180-181.
- [4] WONG M M Y, MCCULLOUGH K P, BIEBER B A, et al. Interdialytic weight gain: trends, predictors, and associated outcomes in the international dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS) [J]. Am J Kidney Dis, 2017, 69(3): 367-379.
- [5] 中国医药图书馆.高磷血症治疗药碳酸司维拉姆 sevelamer carbonate[J].世界临床药物,2010,31(9):577.
- [6] 佚名.欧洲批准 Renvela 用于慢性肾病患者[J].中国处方药,2009,8(7):43.
- [7] 陈宵鑫,苏晓春,戴俊,等.一种碳酸司维拉姆的合成方法:CN108424484A[P/OL].2018-04-11[2020-11-11].https://xueshu.baidu.com/usercenter/paper/show?paperid=1j100jq0dr3b08402k530a8099559080&site=xueshu_se&hitarticle=1.
- [8] 胡礼勇,刘要武,黄军豪,等.一种碳酸司维拉姆干混悬剂及其制备方法:CN108-743546A[P/OL].2015-07-29[2020-11-11].<https://wenku.baidu.com/view/4f850e354493daef5ef7ba0d4a7302768e996fa7>.
- [9] 张颖,郭建军,刘鹏,等.一种碳酸司维拉姆泡腾片及其制备方法:CN104434866[P/OL].2015-03-25[2020-11-11].https://xueshu.baidu.com/usercenter/paper/show?paperid=827dd90a1005ec102504724c0e3418ef&site=xueshu_se&hitarticle=1.
- [10] 司延斌,徐蓓.新型磷结合剂碳酸司维拉姆临床应用[J].药品评价,2013,10(24):36-37.
- [11] BARNA M M, KAPOIAN T, O'MARA N B. Sevelamer carbonate[J]. Ann Pharmacother, 2010, 44(1): 127-134.
- [12] 苏华燕,曾蕾,王莉莉.碳酸司维拉姆应用于慢性肾功能不全合并高磷血症对患者血磷、血钙及炎症反应的影响[J].中国医学创新,2018,15(29):38-41.
- [13] 郭姗姗,王玉柱.碳酸司维拉姆治疗慢性肾脏病矿物质、骨代谢异常的研究进展[J].世界临床药物,2018,39(3):20-24.
- [14] 高俊杰,王卫松,苏志国.碳酸司维拉姆对慢性肾功能衰竭合并高磷血症患者炎症因子及钙、磷代谢影响[J].临床军医杂志,2019,47(4):427-428.
- [15] 刘智楠,郑慧,郭向辉.碳酸司维拉姆联合常规治疗对慢性肾衰竭合并高磷血症患者血清炎症因子及 HO-1、iPTH 水平的影响[J].中国药房,2018,29(5):683-686.
- [16] YUBERO-SERRANO E M, WOODWARD M, PORETSKY L, et al. Effects of sevelamer carbonate on advanced glycation end products and antioxidant/pro-oxidant status in patients with diabetic kidney disease[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2015, 10(5): 759-766.
- [17] 赵祎,程海,李绍莉,等.碳酸司维拉姆对终末期肾脏病患者血清 C 反应蛋白、胎球蛋白 A 和成纤维细胞生长因子 23 水平的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2014,5(9):808-811.
- [18] 王辉,刘芳,陈程.碳酸司维拉姆对慢性肾衰竭合并高磷血症患者 HO-1、iPTH、FGF-23 水平和钙磷代谢水平的影响[J].医学临床研究,2020,37(6):854-856.
- [19] 谭菲,舒娟.骨化三醇联合碳酸司维拉姆治疗终末期肾脏病合并甲状旁腺功能亢进症患者的效果及对 hs-CRP、FGF-23 水平的影响[J].中国医学创新,2019,16(2):109-112.
- [20] SPATZ C, ROE K, LEHMAN E, et al. Effect of a non-calcium-based phosphate binder on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease[J]. Nephron Clin Pract, 2013, 123(1/2): 61-66.
- [21] LIABEU S, RYCKELYNCK J P, EL ESPER N, et al. Randomized clinical trial of sevelamer carbonate on serum klotho and fibroblast growth factor 23 in CKD[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(12): 1930-1940.
- [22] 郑慧,刘智楠.碳酸司维拉姆在慢性肾功能不全合并高磷血症患者治疗中的应用[J].山东医药,2016,56(14):70-71.
- [23] 李瑜祯,李源远.碳酸司维拉姆联合组合型血液净化治疗维持血液透析患者高磷血症的临床疗效[J].现代医药卫生,2019,35(9):1393-1395.
- [24] 章超群,张洪旭.碳酸司维拉姆联合低钙透析液治疗血液透析患者高磷血症的疗效观察[J].齐齐哈尔医学院学报,2017,38(23):2772-2774.
- [25] 卢林琪.烟酰胺片联合碳酸司维拉姆片治疗血液透析高磷血症的临床疗效分析[J].基础医学论坛,2019,23(29):4178-4180.
- [26] ROSA-DIEZ G, NEGRI A L, CRUCELEGUI M S, et al. Sevelamer carbonate reduces the risk of hypomagnesemia in hemodialysis-requiring end-stage renal disease patients [J]. Clin Kidney J, 2016, 9(3): 481-485.
- [27] FATHALLAH-SHAYKH S, DROZDZ D, FLYNN J, et al. Efficacy and safety of sevelamer carbonate in hyperphosphatemic pediatric patients with chronic kidney disease[J]. Pediatr Nephrol, 2018, 33(2): 325-333.
- [28] 霍延红,张鑫,张文博,等.碳酸司维拉姆治疗维持性透析患者高磷血症的有效性和安全性[J].武警医学,2019,30(1):58-61.
- [29] LAI T, FRUGOLI A, BARROWS B, et al. Sevelamer carbonate crystal-induced colitis[J]. Case Rep Gastrointest Med, 2020, 2020: 4646732.

(收稿日期:2020-12-15 修回日期:2021-05-09)