

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.03.041

◇ 药物与临床 ◇

碳酸司维拉姆对终末期肾脏病并发高磷血症病人磷钙及低密度脂蛋白胆固醇水平的影响

李靖, 曹参, 吴勤研, 王楠

作者单位: 东部战区总医院药品科, 江苏 南京 210000

通信作者: 王楠, 女, 副主任药师, 研究方向为药物与临床, E-mail: njpilicew@163.com

摘要:目的 分析终末期肾脏病并发高磷血症病人应用碳酸司维拉姆治疗对磷钙及低密度脂蛋白胆固醇水平的影响。方法 选取的110例终末期肾脏病并发高磷血症病人由东部战区总医院于2016年4月至2018年6月收诊,使用随机数字表法,分别划分为研究组和对照组,每组各55例。研究组予以碳酸司维拉姆片治疗,0.8克/次,3次/天,每次服用的最大给药剂量不得超过2.4 g,与三餐的第1口饭同服。对照组予以醋酸钙治疗,0.6克/次,3次/天,每次服用的最大给药剂量不得超过2.4 g,与三餐的第1口饭同服。两组研究治疗期均为8周。比较两组病人在治疗前和治疗后的血磷、校正血钙、钙磷乘积、全段甲状旁腺激素(iPTH)值、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、碳酸氢盐水平。结果 研究组病人治疗后的血磷、校正血钙值、钙磷乘积值、LDL-C和碳酸氢盐水平分别为 (1.83 ± 0.25) mmol/L、 (2.03 ± 0.15) mmol/L、 (4.17 ± 0.52) mmol²/L²、 (1.81 ± 0.31) mmol/L、 (16.8 ± 1.1) mmol/L,均低于对照组 (2.35 ± 0.43) mmol/L、 (2.24 ± 0.27) mmol/L、 (4.73 ± 0.74) mmol²/L²、 (2.30 ± 0.45) mmol/L、 (18.0 ± 1.3) mmol/L,差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组iPTH值 (368.1 ± 13.9) ng/L,对照组iPTH值 (365.2 ± 13.9) ng/L,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 碳酸司维拉姆片应用于终末期肾脏病并发高磷血症病人,能降低人体的血磷、血钙以及LDL-C水平,使病人在用药过程获得更高的安全性,值得临床进一步推广应用。

关键词: 肾功能衰竭,慢性; 碳酸司维拉姆; 高磷血症; 磷; 钙; 胆固醇,LDL; 终末期肾病

Effects of Stevenram Carbonate on the levels of phosphorus calcium and low density lipoprotein cholesterol in patients with end-stage renal disease complicated with hyperphosphatemia

LI Jing, CAO Shen, WU Qinyan, WANG Nan

Author Affiliation: Department of Medicine, General Hospital of Eastern Theater Command, Nanjing, Jiangsu 210000, China

Abstract: Objective To analyze the effects of Stevenram Carbonate on the levels of phosphorus, calcium and low density lipoprotein cholesterol in patients with end-stage renal disease complicated with hyperphosphatemia. **Methods** A total of 110 patients with end-stage renal disease complicated with hyperphosphatemia were admitted to General Hospital of Eastern Theater Command from April 2016 to June 2018. They were divided into study group and control group by random number table method, with 55 cases in each group. The study group was treated with stevenram carbonate tablets, 0.8 g/time, 3 times/day, with the maximum dose of each dose not exceeding 2.4 g, taken with the first bite of each meal. The control group was treated with calcium acetate, 0.6 g/time, 3 times/d, with the maximum dose of each dose not exceeding 2.4 g, which was taken with the first bite of each meal. The treatment period of the two groups was 8 weeks. Blood phosphorus, corrected blood calcium, calcium-phosphorus product, total parathyroid hormone (iPTH) value, low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and bicarbonate levels were compared between the two groups before and after treatment. **Results** The serum phosphorus, corrected serum calcium value, product value of calcium and phosphorus, LDL-C and bicarbonate levels in the study group were (1.83 ± 0.25) mmol/L, (2.03 ± 0.15) mmol/L, (4.17 ± 0.52) mmol²/L², (1.81 ± 0.31) mmol/L and (16.8 ± 1.1) mmol/L, respectively. Compared with the control group (2.35 ± 0.43) mmol/L, (2.24 ± 0.27) mmol/L, (4.73 ± 0.74) mmol²/L², (2.30 ± 0.45) mmol/L, and (18.0 ± 1.3) mmol/L, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). iPTH values in the study group (368.1 ± 13.9) ng/L and in the control group (365.2 ± 13.9) ng/L showed no significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** The application of Stevenram Carbonate tablets in patients with end-stage renal disease complicated with hyperphosphatemia can reduce the level of serum phosphorus and calcium, and reduce the level of low-density lipoprotein cholesterol, so that patients can obtain higher safety in the course of drug use.

Key words: Kidney failure, chronic; Sevillam carbonate; Hyperphosphatemia; Phosphorus; Calcium; Cholesterol, LDL; End-stage renal disease

终末期肾脏疾病是各类肾脏疾病经慢性病发展后步入终末阶段,该病具有明显的病死率和致残率^[1]。病人在病情早期阶段,通常不会出现明显的躯体不适,而随着人体毒素的蓄积和肾功能的衰退,将导致高磷血症及尿毒症的发生^[2]。上述并发症会引起机体出现骨质及矿物质代谢异常,进而引起机体出现极高的病死率^[3]。高磷血症不仅会引起骨质异常代谢,更是会引发心血管钙化,而加重该病的死亡率^[4]。针对该病,目前临床上较为常用的药物为含钙的磷结合剂,这类药物与非含钙的磷结合剂比较,会引发钙质负荷量的增多,从而引起甲状旁腺激素水平下降,进而增加血管钙化的可能性^[5]。所以,非含钙磷结合剂是临床上备受推崇的治疗药物。其中,碳酸司维拉姆是磷结合剂的代表性药物,其优点在于不含金属元素、不含钙元素,且具有非吸收性^[6-7]。但是,虽然该药已完成Ⅲ期临床试验,但在实践应用中仍缺乏大数据支撑。本课题组拟设计本次对照研究,以进一步深入剖析该药物应用于终末期肾脏病并发高磷血症病人所产生的临床效果。现予以报告。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取的110例终末期肾脏病并发高磷血症病人由东部战区总医院于2016年4月至2018年6月收诊,借助随机数字表法作为随机分组手段,分别划分为研究组和对照组,每组各55例。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

纳入标准:病人经肾脏B超、肾功能和血生化指标检查,确诊为终末期肾脏病并发高磷血症;病人病情处于稳定状态,已接受规范化血液透析治疗超过6个月;病人入组后的血液透析方案与入组前相同;自愿在本次研究中始终保持膳食结构的稳定;对本研究内容知悉,并签订知情同意书。排除标准:伴有较为严重的胃肠道疾患;高血压或糖尿病无法控制;处于妊娠期或哺乳期阶段的女性。

两组病人的基础数据资料经统计学比较后,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

1.2 方法 两组病人在正式给药前均需经过2周的洗脱期,之后再进行为期8周的研究治疗期。①研究组予以碳酸司维拉姆片(由赛诺菲(杭州)制药有限公司生产,批号H20171037)治疗,每次予以0.8 g碳酸司维拉姆片,每天共服用3次,每次服用的最大给药剂量不得超过2.4 g,与三餐的第1口饭同服。②对照组予以醋酸钙(由昆明邦宇制药有限公司生产,批号H201790815)治疗,每次予以0.6 g醋酸钙胶囊进行治疗,一天共服用3次,每次服用的最大给

表1 两组终末期肾脏病并发高磷血症病人的基础资料比较

项目	对照组	研究组	$\chi^2(t)$ 值	P值
例数	55	55		
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	52.8±4.2	52.6±4.1	(0.253)	0.801
性别/例			0.165	0.684
男	38	36		
女	17	19		
透析方式/例			0.148	0.701
血液透析	32	30		
腹膜透析	23	25		
慢性肾脏病原因/例			0.726	0.948
肾小球肾炎	11	10		
高血压	11	12		
糖尿病	12	9		
多囊肾	9	10		
其他	12	14		
体质量/(kg, $\bar{x} \pm s$)	51.5±4.3	51.2±4.1	(0.374)	0.709
既往应用的磷结合剂/例			0.471	0.790
铝	16	18		
钙	15	12		
钙剂联合	24	25		
透析时间/(年, $\bar{x} \pm s$)	4.1±1.3	3.9±1.2	(0.838)	0.404

药剂量不得超过2.4 g,与三餐的第1口饭同服。两组病人每隔2周均需根据血清中钙元素和磷元素水平进行1次给药剂量调整:如果血磷水平超过1.77 mmol/L,则应加服1次给药剂量;若血磷水平介于1.12~1.77 mmol/L,则给药剂量维持原有水平;若血磷水平低于1.12 mmol/L,则给药剂量需减服1次给药剂量。两组病人研究治疗期结束后需全部终止服药治疗,更换成原来的磷酸盐药物开展治疗。

1.3 评价指标 比较两组病人在治疗前和治疗后的血磷、校正血钙、钙磷乘积、全段甲状旁腺激素(iPTH)值、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)值、碳酸氢盐水平。

1.4 统计学方法 将计量数据和计数数据导入SPSS 22.0软件中予以处理,分别采取 t 检验(组间成组 t 检验,组内配对 t 检验)和 χ^2 检验进行分析。若 $P < 0.05$,则表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组病人治疗前和治疗后的血磷和校正血钙水平比较 研究组病人治疗后的血磷、校正血钙值均低于对照组($P < 0.05$)。见表2。

2.2 两组病人治疗前和治疗后的钙磷乘积和iPTH值比较 研究组治疗后的钙磷乘积值低于对照组($P < 0.05$),但两组之间的iPTH值差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

2.3 两组病人治疗前和治疗后的LDL-C和碳酸氢盐浓度比较 研究组治疗后的LDL-C和碳酸氢盐水平均低于对照组($P < 0.05$)。见表4。

表2 两组终末期肾脏病并发高磷血症病人治疗前后的血磷和校正血钙水平比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	血磷/(mmol/L)	校正血钙/(mmol/L)
对照组	55		
治疗前		2.51±0.48	2.29±0.33
治疗后		2.35±0.43	2.24±0.27
配对 t , P 值		1.223, 0.227	1.091, 0.280
研究组	55		
治疗前		2.49±0.43	2.27±0.31
治疗后		1.83±0.25	2.03±0.15
配对 t , P 值		11.654, 0.000	3.560, 0.001
两组比较 t , P 值			
治疗前		0.230, 0.819	0.328, 0.744
治疗后		7.753, 0.000	5.042, 0.000

表3 两组终末期肾脏病并发高磷血症病人治疗前后的钙磷乘积和全段甲状旁腺激素(iPTH)值比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	钙磷乘积/(mmol ² /L ²)	iPTH/(ng/L)
对照组	55		
治疗前		5.65±0.91	366.3±14.1
治疗后		4.73±0.74	365.2±13.9
配对 t , P 值		5.248, 0.000	0.263, 0.794
研究组	55		
治疗前		5.63±0.89	365.7±13.8
治疗后		4.17±0.52	368.1±13.9
配对 t , P 值		14.632, 0.000	0.657, 0.514
两组比较 t , P 值			
治疗前		0.117, 0.907	0.226, 0.822
治疗后		4.592, 0.000	1.094, 0.276

表4 两组终末期肾脏病并发高磷血症病人治疗前后的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和碳酸氢盐浓度比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	LDL-C/(mmol/L)	碳酸氢盐/(mmol/L)
对照组	55		
治疗前		2.36±0.54	18.4±1.5
治疗后		2.30±0.45	18.0±1.3
配对 t , P 值		0.809, 0.422	1.648, 0.105
研究组	55		
治疗前		2.34±0.52	18.6±1.7
治疗后		1.81±0.31	16.8±1.1
配对 t , P 值		5.615, 0.000	4.172, 0.000
两组比较 t , P 值			
治疗前		0.198, 0.843	0.654, 0.515
治疗后		6.650, 0.000	5.226, 0.000

3 讨论

终末期肾功能衰竭是临床上极为多见的一类肾功能衰竭病症,随着病人肾小球滤过率的降低,将导致血磷蓄积于体内,引起高磷血症^[8]。这将进一步诱发骨质代谢异常,引起骨外脏器官或组织钙

化,比如血管钙化或肺钙化等,对人体的心血管系统将进一步造成负面影响,甚至危及生命安全^[9]。所以,降低血磷水平,使人体内的钙元素和磷元素的代谢恢复平衡,是纠正高磷血症的治疗方向。由于高磷血症是大多数行血液透析治疗的肾功能衰竭病人病情进展的结局,所以,如何维持血磷和血钙的正常浓度,是医护人员所面临的重大挑战^[10-12]。在本次调研中,笔者引入碳酸司维拉姆片和醋酸钙胶囊,并将其应用于终末期肾脏病并发高磷血症病人,以分析上述2种药物所产生的临床疗效。

研究结果显示,研究组治疗后的血磷、校正血钙、钙磷乘积、LDL-C和碳酸氢盐水平均低于对照组,表明碳酸司维拉姆片在改善血磷、血钙、LDL-C和碳酸氢盐浓度方面的效果优于醋酸钙胶囊。其中,高钙血症是肾功能衰竭病人并发心血管钙化的潜在风险因子,所以,一旦钙磷乘积水平上升,则表明病人发生转移性钙化和死亡的风险将明显增大^[13-14]。通过对碳酸司维拉姆片的成片进行分析,发现其不含钙元素和金属元素,且进入人体内后不会出现剂量蓄积^[12]。而有研究指出,碳酸司维拉姆片联合含钙磷结合剂相比,能明显降低高钙血症的发生率。所以,应用碳酸司维拉姆片在降低血磷水平的同时,还能降低钙磷乘积,使血管钙化进程得以延后,以减轻转移性钙化及死亡的风险^[15-16]。本次研究结果显示,两组病人治疗后的iPTH值差异无统计学意义($P>0.05$),这可能与调研追踪时间过短、病人个体间差异或检测手段等多因素有所关联,具体原因有待进一步探究。相较于其他种类的磷结合剂,碳酸司维拉姆片进入人体后,会与胆汁酸相结合,从而影响人体对胆固醇的吸收效率。本次调研结果亦表明,碳酸司维拉姆片能明显降低LDL-C浓度,该结果与有关临床试验^[17]结果相符。另外,若机体出现酸中毒,则会进一步加剧肾性骨病的发病进程,所以,通过服用碳酸司维拉姆片能充分释放出碳酸氢盐,进而能缩短病人的住院时间,利于病情预后。有临床文献指出,服用碳酸司维拉姆片能使机体的血管钙化和死亡率下降,进而改善肾性骨病症状,原因是由于该药能减轻机体的胆固醇含量及提高碳酸氢盐含量,而具体及确切的发病机制尚需进一步研究明确^[18]。在用药安全性层面,应用该药时不会出现明显的躯体不适。与醋酸钙胶囊相比,碳酸司维拉姆片能减轻人体的血磷水平,且能降低高钙血症的发生风险,对血清LDL-C水平的改善有所助益^[19]。

综上所述,碳酸司维拉姆片应用于终末期肾脏病并发高磷血症病人,能降低机体的血磷、血钙以及 LDL-C 水平,值得临床进一步推广应用。

参考文献

- [1] 孙京华,史灵芝,刘秉诚,等.40例长期行血液透析滤过治疗的终末期肾病患者生存质量分析[J].临床肾脏病杂志,2017,17(12):735-739.
- [2] 徐巧莹,赵蕙琛,李晓静,等.碳酸司维拉姆辅助治疗尿毒症合并高磷血症效果观察[J].山东医药,2017,57(26):83-85.
- [3] DE FORNASARI ML, DOS SSYA. Replacing phosphorus-containing food additives with foods without additives reduces phosphatemia in end-stage renal disease patients: a randomized clinical trial [J]. J Ren Nutr, 2017, 27(2): 97-105.
- [4] 姜鸿,庄晶,张长荣,等.司维拉姆对规律血液透析高磷血症患者血清炎症因子水平的影响[J].现代生物医学进展,2016,16(35):6919-6922.
- [5] TANI T, ORIMO H, SHIMIZU A, et al. Development of a novel chronic kidney disease mouse model to evaluate the progression of hyperphosphatemia and associated mineral bone disease [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 2233.
- [6] 田媚.西那卡塞联合小剂量骨化三醇治疗终末期肾脏病继发性甲状旁腺功能亢进的疗效分析[J].安徽医药,2018,22(6):1163-1166.
- [7] 赵祎,王敬东,赵东明,等.碳酸司维拉姆治疗终末期肾脏病患者高磷血症疗效的随机对照研究[J].中国循证医学杂志,2014,14(11):1293-1298.
- [8] 李瑾,韩小虎,钱光荣,等.长期高通量血液透析对终末期肾脏病血透患者肺通气功能指标的影响及分析[J].安徽医药,2017,21(9):1640-1644.
- [9] 石凯峰,张宁,刘世巍,等.高磷血症致慢性肾脏病血管钙化的研究及治疗进展[J].世界中医药,2017,12(2):465-469.
- [10] 吴美军,叶丽萍,郝丽,等.单中心维持性血液透析患者的钙磷代谢调查[J].临床肾脏病杂志,2015,15(3):155-160.
- [11] KOIWA F, TERA O A. Dose-response efficacy and safety of PA21 in Japanese hemodialysis patients with hyperphosphatemia: a randomized, placebo-controlled, double-blind, Phase II study [J]. Clin Exp Neph, 2017, 21(3): 513-522.
- [12] 张小方,曹广海,王静.依折麦布联合辛伐他汀对慢性肾炎伴高血压患者心肾保护效果的临床研究[J].安徽医药,2016,20(8):1560-1564.
- [13] UGREKHELIDZE D, YAGUDINA R, KULIKOV A. Budget impact analysis of sucroferric oxyhydroxide in treatment of hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease [J]. Val Heal, 2016, 19(7): A517.
- [14] 钱勇.高磷血症与糖尿病肾病患者肾小球滤过率及远期预后的相关性分析[J].哈尔滨医药,2017,37(2):112-114.
- [15] OTA M, TAKAHATA M, SHIMIZU T, et al. Efficacy and safety of osteoporosis medications in a rat model of late-stage chronic kidney disease accompanied by secondary hyperparathyroidism and hyperphosphatemia [J]. Osteoporos Int, 2017, 28(4): 1481-1490.
- [16] 莫文辉,凌伟权,李慧娟,等.盐酸司维拉姆与碳酸钙治疗终末期肾脏病维持性血液透析高磷血症的对照研究[J].浙江临床医学,2016,18(10):1894-1895.
- [17] 张春华,赵素梅,张小东.碳酸镧在维持性血液透析患者高磷血症中的应用研究[J].中国医刊,2015,50(2):50-52.
- [18] 张颖.盐酸司维拉姆治疗维持性血液透析患者高磷血症的短期疗效分析[J].中国处方药,2017,15(7):82-83.
- [19] 何景芳,崔太根.维持性血液透析女性肾病患者性功能障碍和生活质量的研究[J].北京医学,2015,8(1):29-32.

(收稿日期:2018-09-07,修回日期:2018-10-15)

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2020.03.042

◇ 药物与临床 ◇

围手术期糖皮质激素治疗对小儿心脏手术后临床结果影响的 Meta 分析

李鑫,张成鑫,董文鹏,葛圣林

作者单位:安徽医科大学第一附属医院心脏大血管外科,安徽 合肥 230022

通信作者:葛圣林,男,主任医师,研究方向为心血管外科的基础与临床,E-mail:aydgsl@sina.com

摘要:目的 系统评价围手术期糖皮质激素治疗对小儿心脏手术后临床结果的影响。方法 计算机检索 PubMed、The Cochrane Library、Web of Science、中国知网(CNKI)、维普数据库(VIP)、万方数据库(WangFang Data)和中国生物医学文献数据库(CBM),搜集在小儿心脏手术围手术期应用糖皮质激素治疗的随机对照试验和临床对照试验,检索时限均为从建库起至2018年8月。由两位评价员独立筛选文献、提取资料和评价纳入研究的质量后,使用 RevMan 5.3 和 Stata 12.0 软件进行 Meta 分析。结果 最终纳入 14 项研究。Meta 分析结果显示,围手术期糖皮质激素治疗不能减少小儿心脏术后的死亡率($OR = 0.65$, $95\%CI: 0.22 \sim 1.87$, $P = 0.42$),急性肾损伤发生率($OR = 0.68$, $95\%CI: 0.15 \sim 2.99$, $P = 0.61$)、机械通气时间($SMD = -0.08$, $95\%CI: -0.46 \sim 0.30$, $P = 0.68$)和重症监护室住院时间($SMD = -0.07$, $95\%CI: -0.26 \sim 0.12$, $P = 0.45$)。结论 当前证据显示围手术期糖皮质激素治疗不能改善小儿心脏手术后的临床结果。

关键词:糖皮质激素类/治疗应用; 心脏外科手术; 围手术期; 儿童; Meta 分析