

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.00094

## 非钙性磷酸盐结合剂的应用进展

瞿金涛,汪 玫,郁胜强\*

第二军医大学长征医院肾内科,解放军肾脏病研究所,上海 200003

**[摘要]** 控制血清磷水平对终末期肾病(ESRD)患者非常重要,目前临床普遍使用磷酸盐结合剂来治疗高磷血症。理想的治疗目标在于降低血清磷水平的同时不打破体内钙的平衡,减少药物引起的潜在毒性物质的积累。常用的控制血清磷水平的药物有氢氧化铝和钙结合剂等,前者能有效地降低血磷,但金属铝易在体内积累并产生毒性;后者会促进高钙血症和钙超载的发生,加速心血管钙化。因此非铝、非钙类结合剂是当前研究热点,此类药物如司维拉姆、碳酸镧能有效降低血清磷,但由于价格因素未能广泛应用;考来替兰、烟酸和镁盐等新一代的非钙类磷酸盐结合剂,与原有非钙类磷酸盐结合剂相比其价格更便宜,但远期效果及安全性还有待观察。本文详细介绍了各种非钙类磷酸盐结合剂在 ESRD 中的应用进展,以期对临床用药有所帮助。

**[关键词]** 非钙性磷酸盐结合剂;终末期肾病;高磷血症

**[中图分类号]** R 977 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2010)01-0094-03

### Clinical use of non-calcium phosphate binder;an advance

QU Jin-tao, WANG Mei, YU Sheng-qiang\*

Department of Nephrology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Nephrology Institute of PLA, Shanghai 200003, China

**[Abstract]** Controlling serum phosphorus levels is critical in patients with renal failure. Currently phosphate-binding agents are widely used to reduce phosphate absorption in patients with end-stage renal disease. If possible, serum phosphorus level should be reduced without disturbing calcium homeostasis or increasing accumulation of potentially toxic elements. Aluminum hydroxide and traditional calcium-based phosphate binders are commonly used to control serum phosphorus level. Aluminum hydroxide can effectively lower serum phosphorus level, but aluminum can accumulate in the body and results in toxic effect. Traditional calcium-based phosphate binders tend to promote hypercalcemia and calcium overloading, and accelerate cardiovascular calcification. Therefore aluminum-free and calcium-free phosphate-binding agents have become the focus of study; however, agents like sevelamer hydrochloride and lanthanum carbonate are not widely used due to high price, although they are effective in controlling serum phosphorus level. New generation of phosphate binders, such as colestilan, nicotinic acid and magnesium salt, are cheaper than their previous counterparts, but their long-term effect still needs to be observed. This article summarizes the progress of non-calcium phosphate binders in treatment of end-stage renal diseases, hoping to help clinical drug usage.

**[Key words]** non-calcium phosphate binder; end-stage renal disease; phosphotaemia

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(1):94-96]

由于磷排泄障碍,终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)患者易出现高磷血症、低钙血症、继发性甲状旁腺功能亢进等内分泌代谢紊乱,由此导致肾性骨营养不良、转移性钙化等病变,前瞻性临床研究显示高磷血症还能增加患动脉粥样硬化的危险<sup>[1]</sup>,严重影响 ESRD 患者的生存率和生活质量,因此控制血清磷水平是治疗 ESRD 的重点。目前多采用限制磷酸盐摄入、透析及服用磷酸盐结合剂的方法进行控制,其中限制摄入的方式依从性较差,且易加剧蛋白质的缺乏;透析为有创性操作且降血磷效果不佳;磷酸盐结合剂可

螯合食物中的磷阻止胃肠吸收,达到降低血磷的目的,成为治疗高磷血症简单而有效的方式<sup>[2]</sup>。

目前常用的磷酸盐结合剂有以下 3 类<sup>[3]</sup>:(1)含铝结合剂,长期服用易导致铝骨病、难治性小细胞性贫血和痴呆等,需动态监测血铝水平。(2)含钙结合剂,会加重高钙钙,导致转移性钙化和血管钙化等的发生。(3)非钙型磷酸盐结合剂,降血磷的同时不破坏体内钙的平衡,目前这类药物已成为临床关注的焦点之一。

本文拟对非钙型磷酸盐结合剂在 ESRD 患者中的应用

**[收稿日期]** 2009-08-27 **[接受日期]** 2009-11-15

**[作者简介]** 瞿金涛,第二军医大学临床医学专业八年制 2005 级学员. E-mail:3382005015@smmu.edu.cn

\* 通讯作者(Corresponding author). Tel:021-81885399, E-mail:ysqdd@hotmail.com

情况及进展作一介绍,以期对临床治疗有所帮助。

### 1 司维拉姆(sevelamer hydrochloride,SH)

SH是第一个上市的盐酸多聚丙烯酰胺磷酸盐结合剂,四价铵离子多聚体是其结合磷酸盐的作用部位。SH能有效降低ESRD患者血磷水平,降磷效果与含钙结合剂相近,但不易被肠道吸收,减少了药物在体内的积累。应用SH治疗不会引起高钙血症或铝中毒,降低了应用含钙或铝的结合剂带来的不良反应。对86例血透患者的前瞻、随机、开放性临床研究发现,SH与含钙磷酸盐结合剂联用能更有效地控制血磷,且在一定程度上降低单用SH带来的血甲状旁腺激素(PTH)升高<sup>[4]</sup>。除降低血磷外,据报道SH还具有多重效应,表现为促进体内毒素排出;结合胆汁酸,降低血清总胆固醇;增加高密度脂蛋白水平等<sup>[5]</sup>。787例持续性血透患者3年9个月的临床研究显示,SH对C反应蛋白、TNF- $\alpha$ 、IL-6等炎症因子有一定清除作用,在降低患者心血管疾病病死率方面有较大应用前景<sup>[6]</sup>。研究显示,由于其能升高血清镁浓度<sup>[7]</sup>,显著减少脂溶性维生素A、D、E、K等吸收,价格昂贵,用量较大等因素,临床应用较难展开<sup>[3]</sup>。此外,SH能使血中碳酸氢盐浓度轻度下降,并可致骨骼中的钙磷进一步释放,这种作用可能与其含盐酸的结构有关,其长期影响仍需进一步观察<sup>[3]</sup>。

### 2 碳酸镧(lanthanum carbonate,LC)

LC是目前较为成熟的非钙性磷酸盐结合剂之一。一项随机对照研究显示,LC对CKD 5期高磷血症的治疗效果较好,对CKD 3、4期也具有满意的降磷效果<sup>[8]</sup>。LC在pH 3~5时与磷的结合力最佳,可达97%以上,在pH 1~7的范围内仍能保持较高的磷结合活性,因而在胃或十二指肠和空肠均能与磷高效结合并形成不容易被吸收的镧盐<sup>[3]</sup>。与SH不同,胆汁酸不能和磷酸盐竞争性结合LC,因此LC具有更强的磷酸盐亲和力,降血磷效果更好<sup>[9]</sup>。动物实验证实,LC对甲状旁腺素基因的表达也有一定抑制作用<sup>[10]</sup>,在治疗甲状旁腺功能亢进方面具有一定前景。LC的磷结合力和含铝结合剂相当,但不良反应降低。一项为期2年的前瞻性、随机对照、开放性临床试验表明,长期服用LC对骨骼矿化过程及成骨细胞、破骨细胞数量和活性亦无明显影响,因此LC在治疗肾性骨营养不良中对骨组织重建恢复和骨体积增大较常规药剂具有更大优势<sup>[11]</sup>。360例血透患者2年的临床试验,未发现LC对人脑的认知功能有影响<sup>[12]</sup>,可能与其无法透过血脑屏障有关。另一项长达6年的Ⅲ期临床试验显示,LC对CKD 5期的血透患者肝脏功能无明显损害<sup>[13]</sup>。据报道,LC在全身各组织中有一定积蓄,尤其是肝、骨、肌、肾内<sup>[14]</sup>;但药理学研究显示,无证据表明其对体内组织器官有害<sup>[15]</sup>,说明其安全性能较好。口服吸收的镧80%通过胆汁排泄,13%经肠壁直接排泄进入肠道,约有2%通过肾脏途径排出体外<sup>[3,15]</sup>,特别适合有肾功能障碍的透析患者的高磷血症治疗。LC不良反应主要有恶心、呕吐等胃肠道反应,饭后服用或饭时同服会有所减轻。需要注意LC与氟喹诺酮类药物合用时,在肠道内易形成螯合物而影响药物吸收<sup>[15]</sup>。另外,LC的

价格仍然较高,普通人群难以接受,这是它推广的重要障碍。

### 3 聚苯乙烯磺酸镧

聚苯乙烯磺酸镧是在LC之后推出的磷结合剂,据文献报道,在pH 3的条件下其磷结合力与LC相同,而pH 5~7时比LC高5倍,pH>7时高50倍,提示聚苯乙烯磺酸镧在整个消化道中都有较强螯合磷的作用<sup>[16]</sup>,是目前最高效磷酸盐结合剂。动物实验表明,聚苯乙烯磺酸镧能较好地降低肾衰模型中的高磷血症和钙磷乘积<sup>[16-17]</sup>,但国内外尚无相关临床试验的报道。单就其药理学性质来说,聚苯乙烯磺酸镧可能会是一个较LC更为理想的磷结合剂。但是,聚苯乙烯磺酸镧对于钾的调节代谢作用可能需要更多动物实验或临床试验进一步阐明。

### 4 镁盐

将镁盐用于高磷血症的治疗已有较长时间,但其易合并高镁血症,长期频繁使用会造成胃肠功能紊乱。Spiegel等<sup>[18]</sup>在一项比较联合应用碳酸镁和碳酸钙与单用醋酸钙的前瞻、随机、开放性研究中发现两组有相同的磷结合力,但联用组有较好的耐受性且血钙浓度较低。另一项为期6个月的临床随机对照试验也发现碳酸镁组比碳酸钙组患者血钙浓度低,但两组钙磷乘积、血磷、iPTH水平无统计学差异。碳酸镁组25例患者中有2例分别因胃肠道反应及高镁血症退出试验<sup>[19]</sup>。临床上可通过降低透析液中镁离子浓度来预防应用镁盐而导致的高镁血症。

### 5 Fermagate(FM)

FM是目前最新型非钙性磷酸盐结合剂,是一种包裹在水滑石层状结构中的羟基碳酸铁镁复合物,其中的碳酸根能交换磷酸根以达到降血磷的目的。服用FM会使尿中磷酸盐含量大幅降低,同时磷酸盐的粪便排泄显著增加。体外研究显示,FM在较大pH范围内仍具有很高磷结合力<sup>[20]</sup>。McIntyre等<sup>[20]</sup>进行了一项随机对照Ⅱ期临床试验,以评估FM的有效性与安全性。63例持续3个月稳定血透的患者参与试验,分为3组:FM 1 g组、2 g组和安慰剂对照组,3次/d。结果显示,服用FM 1 g组与2 g组患者血磷分别从基础磷水平2.16 mmol/L下降到1.71 mmol/L和1.47 mmol/L,具有统计学差异。1 g组不良反应较少且效果较安慰剂组好,只有1例因严重不良反应退出试验;2 g组比1 g组患者不良反应多,主要集中于胃肠道,如腹痛、腹泻、大便变色等,其中有13例因严重不良反应而退出试验。2名试验组患者都出现轻微的高镁血症,这可通过降低透析液中的镁浓度来纠正。试验中,1 g组有较好的疗效及较少的不良反应,患者依从性较高,说明FM降低血磷作用及患者的耐受性随剂量不同而变化。但尚需更多临床试验以探求在耐受性与疗效之间达到更好平衡的最佳剂量。

### 6 烟酸

临床上常应用烟酰胺的前体烟酸治疗高脂血症。动物实验中发现烟酰胺能抑制小肠上皮钠依赖的磷共同转运体,

降低血磷。Sampathkumar 等<sup>[21]</sup>对烟酸能否降低血透患者血磷水平进行了试验,34例血透患者服用烟酸后显示其血清磷、碱性磷酸酶和钙磷乘积显著下降,大部分患者口服烟酸耐受性好,仅有2例出现轻度的皮肤瘙痒。烟酸可能成为治疗伴有高脂血症的 ESRD 患者高磷血症的理想药物。

### 7 考来替兰(cholestilan)

考来替兰是一种阴离子交换树脂,不被人体吸收,已广泛用于高胆固醇血症的治疗。为评估考来替兰作为磷结合剂的有效性和安全性,Kurihara 等<sup>[22]</sup>对日本79例行间歇性血透的高磷血症 ESRD 患者进行了2周的双盲随机对照试验。结果发现,健康志愿者服用考来替兰后,粪便中磷排泄量明显增加,推测考来替兰在胃肠道中可能具有结合磷的能力。进一步检测得到考来替兰组血清磷水平较安慰剂组显著降低,有43%的患者血清磷降低大于10 mg/L,而安慰剂组为0%。此外,考来替兰组钙磷乘积、PTH 和低密度脂蛋白均较安慰剂组显著降低。试验组有51%的患者出现胃肠道不良反应,如便秘。由此可见短期应用考来替兰能有效地降低血透患者的血清磷水平,其远期安全性和疗效尚有待进一步的临床评估。

### 8 结 语

理想的磷酸盐结合剂应具有高效、安全、廉价等优点。SH 能安全、有效地降低血清磷,减少心血管钙化,但其对脂溶性维生素吸收有一定阻碍作用,价格较贵,用量较大。LC 降磷效果佳,目前临床试验未发现其存在严重不良反应,但价格昂贵。FM 具有高效、廉价的特点,未来可能成为治疗高磷血症的一线药物之一。其他药物如聚苯乙烯磺酸铜、镁盐、烟酸、考来替兰等也具有一定的临床应用潜力,将来可能用于高磷血症的治疗。临床实际中高磷血症常合并其他疾病,使用磷酸盐结合剂时应从患者实际出发,权衡利弊,选择适当的药物,以期获得最佳治疗效果和最小的副作用。

### [参 考 文 献]

[1] Foley R N, Collins A J, Herzog C A, Ishani A, Kalra P A. Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults[J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20: 397-404.

[2] Isakova T, Gutierrez O M, Chang Y, Shah A, Tamez H, Smith K, et al. Phosphorus binders and survival on hemodialysis[J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20: 388-396.

[3] Hutchison A J. Improving phosphate-binder therapy as a way forward[J]. Nephrol Dial Transplant, 2004, 19 (Suppl 1): I19-I24.

[4] Koiwa F, Onoda N, Kato H, Tokumoto A, Okada T, Fukagawa M, et al. Prospective randomized multicenter trial of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate for the treatment of hyperphosphataemia in hemodialysis patients in Japan[J]. Ther Apheresis Dial, 2005, 9: 340-346.

[5] Nikolov I G, Joki N, Maizel J, Lacour B, Druke T B, Massy Z A. Pleiotropic effects of the non-calcium phosphate binder sevelamer[J]. Kidney Int Suppl, 2006(105): S16-S23.

[6] Shantouf R, Budoff M J, Ahmadi N, Tiano J, Flores F, Kalantar-Zadeh K. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on lipid and inflammatory markers in hemodialysis pa-

tients[J]. Am J Nephrol, 2008, 28: 275-279.

[7] Mitsopoulos E, Griveas I, Zanos S, Anagnostopoulos K, Giannakou A, Pavlitou A, et al. Increase in serum magnesium level in haemodialysis patients receiving sevelamer hydrochloride[J]. Int Urol Nephrol, 2005, 37: 321-328.

[8] Sprague S M, Abboud H, Qiu P, Dauphin M, Zhang P, Finn W. Lanthanum carbonate reduces phosphorus burden in patients with CKD stages 3 and 4: a randomized trial[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2009, 4: 178-185.

[9] Autissier V, Damment S J, Henderson R A. Relative *in vitro* efficacy of the phosphate binders lanthanum carbonate and sevelamer hydrochloride[J]. J Pharm Sci, 2007, 96: 2818-2827.

[10] Nechama M, Ben Dov I Z, Silver J, Naveh-Many T. Regulation of PTH mRNA stability by the calcimimetic R568 and the phosphorus binder lanthanum carbonate in CKD[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2009, 296: F795-F800.

[11] Malluche H H, Siami G A, Swanepoel C, Wang G H, Mawad H, Confer S, et al. Improvements in renal osteodystrophy in patients treated with lanthanum carbonate for two years[J]. Clin Nephrol, 2008, 70: 284-295.

[12] Altmann P, Barnett M E, Finn W F. Cognitive function in Stage 5 chronic kidney disease patients on hemodialysis; no adverse effects of lanthanum carbonate compared with standard phosphate-binder therapy[J]. Kidney Int, 2007, 71: 252-259.

[13] Hutchison A J, Barnett M E, Krause R J, Siami G A. Lanthanum carbonate treatment, for up to 6 years, is not associated with adverse effects on the liver in patients with chronic kidney disease Stage 5 receiving hemodialysis[J]. Clin Nephrol, 2009, 71: 286-295.

[14] Druke T B. Lanthanum carbonate as a first-line phosphate binder; the "cons"[J]. Semin Dial, 2007, 20: 329-332.

[15] Damment S J, Pennick M. Clinical pharmacokinetics of the phosphate binder lanthanum carbonate[J]. Clin Pharmacokinet, 2008, 47: 553-563.

[16] 苗 华, 洪 虹, 潘明明. 聚苯乙烯磺酸铜治疗腺嘌呤慢性肾衰竭动物模型钙磷代谢异常的实验研究[J]. 中国血液净化, 2007, 6: 272-275.

[17] 李 杰, 王 芑, 解砚英, 张 强, 张秀芹, 林 霞. 聚苯乙烯磺酸铜对腺嘌呤致大鼠慢性肾衰高磷血症的治疗作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 12: 530-534.

[18] Spiegel D M, Farmer B, Smits G, Chonchol M. Magnesium carbonate is an effective phosphate binder for chronic hemodialysis patients; a pilot study[J]. J Ren Nutr, 2007, 17: 416-422.

[19] Tzanakis I P, Papadaki A N, Wei M, Kagia S, Spadidakis V V, Kallivretakis N E, et al. Magnesium carbonate for phosphate control in patients on hemodialysis. A randomized controlled trial[J]. Int Urol Nephrol, 2008, 40: 193-201.

[20] McIntyre C W, Pai P, Warwick G, Wilkie M, Toft A J, Hutchison A J. Iron-magnesium hydroxycarbonate (fermigate): a novel non-calcium-containing phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic hemodialysis patients[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2009, 4: 401-409.

[21] Sampathkumar K, Selvam M, Sooraj Y S, Gowthaman S, Ajeshkumar R N. Extended release nicotinic acid—a novel oral agent for phosphate control[J]. Int Urol Nephrol, 2006, 38: 171-174.

[22] Kurihara S, Tsuruta Y, Akizawa T. Effect of MCI-196 (cholestilan) as a phosphate binder on hyperphosphataemia in aemodialysis patients; a double-blind, placebo-controlled, short-term trial[J]. Nephrol Dial Transplant, 2005, 20: 424-430.