

腹膜透析与高磷血症

张昆 崔春黎 余晨

高磷血症在终末期肾病患者中广泛存在^[1]。越来越多的证据表明高磷血症是慢性肾脏病(CKD)患者血管钙化发生和进展的主要因素^[2],并与心血管疾病发病率和病死率的增加密切相关。高磷血症不仅可导致钙磷在血管的被动沉积,还可以直接诱导血管平滑肌细胞发生钙化或转变为成骨样细胞^[3]。因此,在临床实践指南中对于血磷的控制标准也逐渐严格,2002年K/DOQI推荐血磷水平应控制在1.7765 mmol/L(5.5 mg/dl)以下^[4],而到2009年K/DIGO则指出血磷水平应控制在正常范围^[5]。

然而临床上控制血磷水平的现状却不容乐观。在NECOSAD研究中有40%的腹膜透析(腹透)患者血磷水平大于5.5 mg/dl^[6];中国香港Wang等^[7]的研究发现无尿的腹透人群中有44%的患者血磷水平在5.5 mg/dl以上;在本院约有45%腹透患者血磷水平大于5.5 mg/dl^[8]。因此如何更好地控制腹透患者的高磷血症是我们亟待解决的问题。本文将对影响腹透患者高磷血症的几方面因素进行综述。

一、腹透患者饮食

虽然肾脏对于磷清除能力的下降是体内磷滞留的最主要因素,但是不同饮食结构对于磷摄入量的影响也非常显著。磷的吸收与蛋白质的摄入密切相关,对本院腹透患者血磷水平的观察发现,血磷大于5.5 mg/dl的患者每日蛋白摄入量明显高于血磷小于5.5 mg/dl的患者 $[(1.29 \pm 0.22) \text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}]$ 比 $[(1.13 \pm 0.22) \text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}]$ ^[8]。

K/DOQI推荐透析人群蛋白摄入量为 $1.2 \text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[9]。Savica等^[10]提议规律血透的患者应该每日蛋白摄入量在 $1.2 \sim 1.4 \text{g/kg}$ 。但是,每天 $1.2 \sim 1.4 \text{g/kg}$ 蛋白摄入量意味着每天 $1450 \sim 1600 \text{mg}$ 的磷摄入量,而指南要求每天磷的摄入不超过 800mg (仅相当于每天 0.6g/kg 蛋白摄入量)。K/DOQI推荐可参考食物磷/蛋白含量比值进行饮食指导,有助于保证充足蛋白质的摄入并避免高磷的摄入,此外还列出一些富含磷的非蛋白食物(比如软饮料和食物添加剂)。我国学者在对中国腹透患者蛋白摄入量的研究中发现,国内腹透患者大多数未达到K/DOQI推荐的高蛋白摄入量,蛋白摄入量高于 $0.94 \text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的腹透患者具有更好的营养状态及长期预后,并且能减少高磷血

症的发生率(28%)^[11-12]。

二、磷清除模型与腹膜转运类型

因磷酸氢根的相对分子质量仅为96,所以磷的清除模型曾被认为是水溶性的小分子毒素。但是,由于磷的亲水性特点,磷表面被水分子覆盖,从而增加了有效的分子量子;磷分布在细胞内间隙,通过缓慢的细胞内外溶质转运,分布容积等同于总体重水;并且相对于尿素,磷并不能自由扩散通过细胞膜,血液循环中的磷也大约有5%以钠、钙及镁盐的组分存在。所有这些因素均表明,腹透对于血磷的清除不同于尿素和其他一些小分子毒素,而更接近于那些中分子毒素,腹膜对磷的清除是弥散与对流的总清除结果。已有研究发现腹膜对磷的清除比对肌酐的清除低20%,比对尿素的清除低50%,但是比对 β_2 微球蛋白的清除约高8倍^[13]。腹膜的转运类型是以腹膜对肌酐的平衡动力学为特征进行分类的。近期研究表明,腹膜转运特性可以影响腹膜对磷的清除^[14]。有研究报道,腹膜高转运和高平均转运患者相对于腹膜低转运和低平均转运患者有更好的磷清除效果^[15-16],并观察到腹膜肌酐的清除是腹膜磷清除的独立相关因素,而并不是腹膜尿素的 K_t/V ^[15]。但也有专家认为腹膜磷的清除与肌酐的D/P值相关性偏弱,提出对腹膜的磷清除要进行个体化的评估,对腹膜磷的转运状态进行分类,并定义磷 $D_2/P < 0.27$ 和 $D_4/P < 0.41$ 当作磷低转运状态^[17]。

三、腹透方式

腹透方式对磷的清除也有一定影响。在高平均、低平均和低转运腹膜特性的腹透患者中,即使肌酐清除率相同,持续性不卧床腹膜透析(CAPD)对于磷的清除也明显高于持续性环式腹膜透析(CCPD),但在高转运腹膜特性的腹透患者中并未观察到两者对于磷清除的差别^[15]。

由于腹膜对磷的清除呈时间依赖性,持续的腹透模式(如CAPD和CCPD)比间断治疗[如夜间间歇腹膜透析(NIPD)]对磷的清除效果更好。一项纳入9例腹透患者的交叉设计试验发现,NIPD对于磷的清除效果明显低于CAPD,甚至增加NIPD剂量到26 L后仍无法达到标准CAPD(8 L)治疗对磷的清除效果^[18]。虽然Evenepoel等^[19]在一项对照研究中观察到,自动腹膜透析(APD)和CAPD具有每周相似的磷清除量(2739mg 比 2790mg),但APD组患者的血磷水平更高,并且CAPD组患者的腹透磷清除率 $[(40.2 \pm 13.0) \text{L} \cdot \text{周}^{-1} \cdot (1.73 \text{m}^2)^{-1}]$ 也有高于APD组患者

[(32.7±14.8)L·周⁻¹·(1.73 m²)⁻¹]的趋势。而在一项纳入18例腹透患者的随机交叉试验研究中, Demetriou等^[20]发现增加100%的夜间循环剂量但无白天交换的CCPD可以明显提高尿素氮及肌酐的清除,但相比于增加白天交换的CCPD治疗仍无法改善对磷的清除[(7.6±2.0)L比(7.7±1.7)L]。

透析剂量显然可以影响磷的清除。经CAPD治疗(4×2 L)的成人每周平均磷清除量约为70 mmol(2170 mg),而将CAPD治疗增加剂量时(4×3 L)每周磷清除量可提高为105 mmol(3250 mg)^[21]。

四、磷结合剂

磷结合剂在控制高磷血症中起到至关重要的作用。临床上经常使用的磷结合剂包括含铝和含钙的磷结合剂,但由于铝在体内蓄积所引起的并发症以及目前无法预测安全的铝剂量,因此K/DIGO提议应避免长期应用含铝的磷结合剂^[5]。

1. 含钙磷结合剂:临床上常用的含钙磷结合剂有碳酸钙、醋酸钙两种,均能有效降磷并有良好的肠道耐受性。但近年观察到腹透患者中动力缺陷性骨病(adynamic renal bone disease, ABD)的发生率明显增加^[22]。服用含钙的磷结合剂、应用维生素D以及高钙透析液是腹透患者发生ABD的关键因素^[23]。

关于腹透患者应用含钙磷结合剂的研究不多。在血透患者中,钙盐和司维拉姆具有相似的降磷作用,但是服用含钙磷结合剂组与司维拉姆组相比,其高钙血症(16%比5%)、冠状动脉钙化(25%比6%)以及大动脉钙化(28%比5%)发生率均较高^[24]。在RIND研究中服用醋酸钙治疗组4年后的全因死亡率明显高于司维拉姆治疗组(10.6%比5.3%)^[25]。但在Care-2和DCOR研究中并没有发现相同结果^[26-27]。目前,这些研究尚无一致的定论,但可以肯定的是钙盐对于降磷的有效性以及可能潜在的引起血管钙化的危险性。K/DIGO指南推荐应合理利用血管钙化的资料来指导慢性肾脏病-矿物质和骨异常(CKD-MBD)的治疗^[5],在出现动脉钙化、ABD及持续低甲状旁腺素(PTH)水平时应限制含钙磷结合剂的剂量。

2. 非铝非钙的磷结合剂:盐酸司维拉姆是第1个不含铝和钙的磷结合剂。最近一项对317例加拿大腹透患者的调查表明,司维拉姆能够有效改善CKD-MBD各项指标,并减少钙摄入的剂量^[28]。

司维拉姆常见的不良反应包括消化不良、腹泻、恶心、便秘和代谢性酸中毒,其在腹透患者中不良反应的研究也很少见。对89例腹透患者调查,其中12例患者口服盐酸司维拉姆,并未观察到酸中毒的情况^[29]。Evenepoel等^[30]评估了腹透患者服用司维拉姆和腹膜炎发生的情况,虽然服用司维拉姆组腹膜炎发生率为11%,含钙磷结合剂组腹膜炎发生率为4%,但差异并无统计学意义。此外,新近一个回顾性研究分析了48例应用司维拉姆治疗的腹透患者,司维拉姆的应用及每日用量与腹膜炎的发

生并无明显相关性^[31]。

除了降磷作用,研究中还发现血透患者应用司维拉姆后能够减少低密度脂蛋白和增加高密度脂蛋白^[32],同样情况在腹透患者的研究中也描述^[33-34]。

碳酸司维拉姆是由盐酸司维拉姆衍生出的新剂型。一项回顾研究显示,在血透和腹透患者中盐酸司维拉姆和碳酸司维拉姆具有相同的降磷效果,但碳酸司维拉姆组患者并未表现出血碳酸氢盐的下降。因此碳酸司维拉姆可能更适用于存在代谢性酸中毒的患者^[35]。

3. 碳酸镧:碳酸镧是一种新型的非铝非钙的磷结合剂,它对磷的结合能力非常强,与氢氧化铝相似^[36]。碳酸镧经口服,与饮食中的磷结合成不可溶的复合物,并通过胃肠道排出^[37]。

已经有一些临床试验报道过慢性肾脏病患者服用碳酸镧的有效性^[38],约75%的患者在应用碳酸镧(750~2250 mg)2个月内达到了治疗目标,并且腹透患者的治疗剂量也明显低于血透患者所需剂量^[38]。一项纳入2763例透析患者的多中心研究显示碳酸镧与其他磷结合剂相比具有相同的效果^[39]。通过对98例口服碳酸镧或碳酸钙治疗的CKD患者观察一年时间,碳酸镧组患者中动力缺陷性骨病、骨软化症或高转运骨病的比例从36%降至18%,而碳酸钙组患者从43%升至53%^[40]。

Lacour等^[41]通过给予5/6肾切除大鼠口服碳酸镧,发现在肝、肺及肾脏均有镧的沉积,可能与尿毒症会增加肠道镧的吸收有关。但对碳酸镧长达6年的临床应用并未观察到碳酸镧对肝脏的不良反应用^[42]。

五、残余肾功能

残余肾功能对于血磷平衡的控制非常重要。相对于清除尿素和肌酐,残余肾功能对磷的清除具有更强的相关性,而且血磷水平也与残余肾功能明显相关^[43]。Bammens等^[44]对24例腹透患者进行了为期7个月的随访,刚进入透析时残余肾功能对磷的清除占到总磷清除的63%,7个月后才为49%,只有同时增加腹膜磷的清除才能保证总磷清除的平衡。一项中国香港的研究调查共纳入了252例腹透患者,有残肾功能和无残肾功能患者中血磷 ≥ 5.6 mg/dl(≥ 1.81 mmol/L)的比例分别为29%和44%^[7]。在以上两项研究中伴随着残余肾功能的下降,肾脏对于磷的清除明显减少,而血磷水平也更难于控制。虽然短期内肾脏对于磷清除的减少可以通过增加腹膜磷清除来代偿^[44],但在无尿患者中由于受腹透剂量的限制,因而腹膜对磷的清除并不可能代偿原有的肾脏功能^[7]。残余肾功能和临床预后的关系已经被广泛证实^[45],而血磷水平的控制也应该被当做保护残余肾功能的理由之一,这也提出了又一个解释残余肾功能对预后影响的可能机制。

综上所述,腹透患者可以通过减少饮食磷摄入、充分的透析清除以及服用磷结合剂控制血磷水平,而保护残余肾功能对于控制血磷水平也至关重要。由于腹膜对磷

转运的特点,即使 Kt/V 达标的情况下,如果腹透患者存在高磷血症,仍建议应用持续的 CAPD 治疗而非间断腹透治疗。在腹透患者中对于高磷血症的监测、控制以及高磷血症对于长期预后的影响仍值得我们进一步深入研究。

参 考 文 献

- [1] Melamed ML, Eustace JA, Plantinga L, et al. Changes in serum calcium, phosphate, and pth and the risk of death in incident dialysis patients: a longitudinal study. *Kidney Int*, 2006, 70: 351-357.
- [2] Noordzij M, Korevaar JC, Bos WJ, et al. Mineral metabolism and cardiovascular morbidity and mortality risk: Peritoneal dialysis patients compared with haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21: 2513-2520.
- [3] Ciceri P, Volpi E, Brenna I, et al. Combined effects of ascorbic acid and phosphate on rat vsmc osteoblastic differentiation. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27: 122-127.
- [4] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39 (2 Suppl 1): S1-S266.
- [5] 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). *Kidney Int Suppl*, 2009, 113: S1-S130.
- [6] Noordzij M, Korevaar JC, Boeschoten EW, et al. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) guideline for bone metabolism and disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2005, 46: 925-932.
- [7] Wang AY, Woo J, Sea MM, et al. Hyperphosphatemia in chinese peritoneal dialysis patients with and without residual kidney function: what are the implications? *Am J Kidney Dis*, 2004, 43: 712-720.
- [8] 崔春黎, 陈胜芳. 腹膜透析患者血磷水平及其影响因素分析. *同济大学学报(医学版)*, 2011, 32: 61-64.
- [9] K/DOQI, National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*, 2000, 35(6 Suppl 2): S1-S140.
- [10] Savica V, Bellinghieri G, Calo LA. Association of serum phosphorus concentration with cardiovascular risk. *Am J Kidney Dis*, 2009, 54: 389; author reply 389-390.
- [11] Tian XK, Wang T. A low-protein diet does not necessarily lead to malnutrition in peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr*, 2005, 15: 298-303.
- [12] Dong J, Li Y, Xu Y, et al. Daily protein intake and survival in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26: 3715-3721.
- [13] Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K, et al. Removal of middle molecules and protein-bound solutes by peritoneal dialysis and relation with uremic symptoms. *Kidney Int*, 2003, 64: 2238-2243.
- [14] Twardowski ZJ. Pathophysiology of peritoneal transport. *Contrib Nephrol*, 2006, 150: 13-19.
- [15] Badve SV, Zimmerman DL, Knoll GA, et al. Peritoneal phosphate clearance is influenced by peritoneal dialysis modality, independent of peritoneal transport characteristics. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3: 1711-1717.
- [16] Sedlacek M, Dimaano F, Uribarri J. Relationship between phosphorus and creatinine clearance in peritoneal dialysis: Clinical implications. *Am J Kidney Dis*, 2000, 36: 1020-1024.
- [17] Schmitt CP, Borzych D, Nau B, et al. Dialytic phosphate removal: A modifiable measure of dialysis efficacy in automated peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*, 2009, 29: 465-471.
- [18] Twardowski ZJ, Nolph KD, Khanna R, et al. Daily clearances with continuous ambulatory peritoneal dialysis and nightly peritoneal dialysis. *ASAIO Trans*, 1986, 32: 575-580.
- [19] Evenepoel P, Bammens B, Verbeke K, et al. Superior dialytic clearance of beta(2)-microglobulin and p-cresol by high-flux hemodialysis as compared to peritoneal dialysis. *Kidney Int*, 2006, 70: 794-799.
- [20] Demetriou D, Habicht A, Schillinger M, et al. Adequacy of automated peritoneal dialysis with and without manual daytime exchange: a randomized controlled trial. *Kidney Int*, 2006, 70: 1649-1655.
- [21] Messa P, Gropuzzo M, Cleva M, et al. Behaviour of phosphate removal with different dialysis schedules. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, 13 Suppl 6: 43-48.
- [22] Carmen Sánchez M, Auxiliadora Bajo M, Selgas R, et al. Parathormone secretion in peritoneal dialysis patients with adynamic bone disease. *Am J Kidney Dis*, 2000, 36: 953-961.
- [23] Moe SM. Management of renal osteodystrophy in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*, 2004, 24: 209-216.
- [24] Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2002, 62: 245-252.
- [25] Block GA, Raggi P, Bellasi A, et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2007, 71: 438-441.
- [26] Qunibi W, Moustafa M, Muenz LR, et al. A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: The calcium acetate renegel evaluation -2 (care-2) study. *Am J Kidney Dis*, 2008, 51: 952-965.
- [27] Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2007, 72: 1130-1137.
- [28] Soroka SD, Beard KM, Mendelsohn DC, et al. Mineral metabolism management in canadian peritoneal dialysis patients. *Clin Nephrol*, 2011, 75: 410-415.

- [29] Page D, Knoll G. Peritoneal dialysis patients using sevelamer do not present the acidosis problems that hemodialysis patients do. *Adv Perit Dial*, 2005, 21: 185-187.
- [30] Evenepoel P, Selgas R, Caputo F, et al. Efficacy and safety of sevelamer hydrochloride and calcium acetate in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24: 278-285.
- [31] Kerschbaum J, König P, Hausdorfer J, et al. Sevelamer use and incidence of peritonitis in peritoneal dialysis. *Wien Klin Wochenschr*, 2011, 123: 204-208.
- [32] Chertow GM, Burke SK, Dillon MA, et al. Long-term effects of sevelamer hydrochloride on the calcium x phosphate product and lipid profile of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 1999, 14: 2907-2914.
- [33] 方艺, 丁小强, 邹建洲, 等. 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. *中华肾脏病杂志*, 2012, 28: 183-188.
- [34] Ramos R, Moreso F, Borrás M, et al. Sevelamer hydrochloride in peritoneal dialysis patients: Results of a multicenter cross-sectional study. *Perit Dial Int*, 2007, 27: 697-701.
- [35] Pai AB, Shepler BM. Comparison of sevelamer hydrochloride and sevelamer carbonate: Risk of metabolic acidosis and clinical implications. *Pharmacotherapy*, 2009, 29: 554-561.
- [36] Behets GJ, Verberckmoes SC, D'Haese PC, et al. Lanthanum carbonate: a new phosphate binder. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2004, 13: 403-409.
- [37] Albaaj F, Hutchison AJ. Lanthanum carbonate for the treatment of hyperphosphataemia in renal failure and dialysis patients. *Expert Opin Pharmacother*, 2005, 6: 319-328.
- [38] Kawanishi H, Ishida M, Ishizaki M, et al. Lanthanum carbonate treatment of patients with hyperphosphatemia undergoing capd. *Perit Dial Int*, 2008, 28: 673-675.
- [39] Vemuri N, Michelis MF, Matalon A. Conversion to lanthanum carbonate monotherapy effectively controls serum phosphorus with a reduced tablet burden: a multicenter open-label study. *BMC Nephrol*, 2011, 12: 49.
- [40] D'Haese PC, Spasovski GB, Sikole A, et al. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int Suppl*, 2003, 85: S73-S78.
- [41] Lacour B, Lucas A, Auchere D, et al. Chronic renal failure is associated with increased tissue deposition of lanthanum after 28-day oral administration. *Kidney Int*, 2005, 67: 1062-1069.
- [42] Hutchison AJ, Barnett ME, Krause R, et al. 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. *Clin Nephrol*, 2009, 71: 286-295.
- [43] Page DE, Knoll GA, Cheung V. The relationship between residual renal function, protein catabolic rate, and phosphate and magnesium levels in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial*, 2002, 18: 189-191.
- [44] Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K, et al. Time profiles of peritoneal and renal clearances of different uremic solutes in incident peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2005, 46: 512-519.
- [45] Wang AY, Wang M, Woo J, et al. Inflammation, residual kidney function, and cardiac hypertrophy are interrelated and combine adversely to enhance mortality and cardiovascular death risk of peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15: 2186-2194.

(收稿日期: 2013-04-07)

(本文编辑: 杨克魁)

· 消息 ·

《中华肾脏病杂志》欢迎投稿

《中华肾脏病杂志》为中华医学会主办的内科肾脏病学学术期刊, 月刊, 评审过程全部采取网上评审, 论文发表周期较短, 一般少于 6 个月, 影响因子在中国科技论文统计源期刊(中国核心期刊)总排名中近些年一直处于前列, 为肾脏病学科的主要科技期刊。伴随科技形势的发展, 《中华肾脏病杂志》需要不断地提升杂志自身的学术质量与提供更好的服务, 增强对肾脏病学科相关专业人员的吸引力与凝聚力, 提高在科技期刊界的竞争力。因此, 希望各界肾脏病学科相关专业人士踊跃投稿, 在大家的全力支持下将《中华肾脏病杂志》办得更好! 本刊欢迎有关肾脏本身、全身疾病肾损害、水电解质平衡、高血压等方面的临床及基础研究、病例报告、经验交流、综述、会议(座谈)纪要、临床病理(病例)讨论等栏目的稿件。

本刊编辑部