

碳酸镧治疗终末期肾脏病高磷血症的 Meta 分析

吴美延 王婉宁 孙玲 许钟镐

【摘要】 **目的** 系统评价碳酸镧治疗终末期肾脏病(ESRD)高磷血症的有效性及安全性。**方法** 通过计算机检索 Cochrane 图书馆、MEDLINE、EMBASE、CNKI、万方数据库,文献检索起止时间为 1996 年 1 月至 2011 年 12 月。收集碳酸镧治疗 ESRD 高磷血症的随机对照试验(RCT),应用 Rev Man 5.1 软件对数据进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 6 篇文献,12 个 RCT,包括 1688 例患者。Meta 分析结果显示,有效性分析:碳酸镧组血磷达标率与碳酸钙组相似 [$RR = 1.00, 95\% CI (0.92 \sim 1.09), P = 0.97$], 高于安慰剂组 [$RR = 4.69, 95\% CI (2.63 \sim 8.39), P < 0.01$] (剂量 ≤ 1500 mg) 及 [$RR = 18.92, 95\% CI (7.42 \sim 48.22), P < 0.01$] (剂量 > 1500 mg); 碳酸镧组血钙磷乘积降低幅度与碳酸钙组相似 [$MD = -0.91, 95\% CI (-7.18 \sim 5.36), P = 0.78$], 大于安慰剂组 [$MD = -10.50, 95\% CI (-15.89 \sim -5.10), P < 0.01$]。安全性分析:碳酸镧组高钙血症发生率低于碳酸钙组 [$RR = 0.06, 95\% CI (0.01 \sim 0.72), P = 0.03$]。常见消化道不良反应中,碳酸镧组恶心 [$RR = 1.80, 95\% CI (0.70 \sim 4.64), P = 0.22$]、呕吐 [$RR = 3.94, 95\% CI (0.45 \sim 34.38), P = 0.22$]、便秘 [$RR = 0.82, 95\% CI (0.49 \sim 1.37), P = 0.45$] 发生率与碳酸钙组相似,与安慰剂相比,恶心 [$RR = 1.55, 95\% CI (0.50 \sim 4.78), P = 0.44$]、呕吐 [$RR = 2.07, 95\% CI (0.38 \sim 11.30), P = 0.40$] 发生率相似,便秘 [$RR = 0.19, 95\% CI (0.06 \sim 0.59), P < 0.01$] 发生率低。**结论** 应用碳酸镧治疗 ESRD 高磷血症的有效性与碳酸钙相似;与碳酸钙治疗组相比,碳酸镧治疗组高钙血症发生率较低,恶心、呕吐、便秘等常见消化道不良反应发生率相似。

【关键词】 高磷血症; Meta 分析; 碳酸镧; 终末期肾脏病

A Meta-analysis of lanthanum carbonate for hyperphosphatemia in end-stage renal disease

WU Mei-yan, WANG Wan-ning, SUN Ling, XU Zhong-gao. Department of Nephrology, The First Hospital, Jilin University, Changchun 130021, China

Corresponding author: XU Zhong-gao, Email: xuzgkidney@yahoo.com.cn

【Abstract】 **Objective** To assess the efficacy and safety of lanthanum carbonate in treatment of hyperphosphatemia in end-stage renal disease (ESRD). **Methods** Randomized controlled trials of lanthanum carbonate in treatment of hyperphosphatemia in ESRD patients were searched in the database of MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, EMBASE, CNKI, Wanfang database. Data extracted from the literatures were analyzed with the Cochrane Collaboration's RevMan 5.1 software. **Results** Lanthanum carbonate group was similar with calcium carbonate group in treating hyperphosphatemia [$RR = 1.00, 95\% CI (0.92-1.09), P = 0.97$], and more effective than placebo [$RR = 4.69, 95\% CI (2.63-8.39), P < 0.01$] (intervention dose ≤ 1500 mg) and [$RR = 18.92, 95\% CI (7.42-48.22), P < 0.01$] (intervention dose > 1500 mg). In comparison with calcium carbonate group, the incidence of hypercalcemia of lanthanum carbonate group was lower [$RR = 0.06, 95\% CI (0.01-0.72), P = 0.03$], while the incidence of nausea [$RR = 1.80, 95\% CI (0.70-4.64), P = 0.22$], vomiting [$RR = 3.94,$

95% *CI* (0.45 - 34.38), $P = 0.22$] and constipation [$RR = 0.82$, 95% *CI* (0.49 - 1.37), $P = 0.45$] were similar. The incidence of nausea and vomiting of lanthanum carbonate group were similar with placebo, with lower incidence of constipation [$RR = 0.19$, 95% *CI* (0.06 - 0.59), $P < 0.01$]. **Conclusions** The efficacy of lanthanum carbonate in treating hyperphosphatemia is similar with calcium carbonate. The incidence of hypercalcemia of lanthanum carbonate is lower than that of calcium carbonate, and the incidence of gastrointestinal adverse effect such as nausea, vomiting and constipation are similar with calcium carbonate.

【Key words】 Hyperphosphatemia; Meta-analysis; Lanthanum carbonate; End-stage renal disease

高磷血症是终末期肾脏病(ESRD)常见并发症,可引起继发性甲状旁腺功能亢进^[1],继而导致肾性骨病、组织器官的转移性钙化^[2],从而增加ESRD患者心血管疾病相关病死率^[3]。尽管饮食调节及血液透析在一定程度上可以控制血磷升高,但绝大多数ESRD患者需要长期服用磷结合剂^[4]。早期的含铝磷结合剂因易引起铝中毒现已很少使用。含钙磷结合剂是目前降磷的主要药物,但易引起高钙血症,增加转移性钙化的风险。碳酸镧是不含铝和钙的新型磷结合剂,已通过Ⅲ期临床试验并开始应用于临床,但其有效性和安全性尚缺乏循证医学证据。我们通过对碳酸镧治疗ESRD高磷血症的近16年临床随机对照试验(RCT)进行了Meta分析,旨在获得有关碳酸镧治疗ESRD高磷血症有效性和安全性的循证医学证据。

资料与方法

一、文献纳入与排除标准

1. 研究设计:碳酸镧治疗ESRD高磷血症的RCT,无论是否实施盲法,语种限制为英文或中文。

2. 纳入标准:(1)年龄>18岁;(2)ESRD患者;(3)血磷>1.8 mmol/L;(4)干预措施:治疗组应用碳酸镧,对照组应用安慰剂或含钙磷结合剂;(5)结局指标:血磷达标率、血钙磷乘积、血iPTH、不良反应发生率(高钙血症及常见消化道不良反应)。

3. 排除标准:(1)有严重心脑血管系统或(和)呼吸系统或(和)消化系统疾病者;(2)未设置对照组和自身前后对照的临床试验;(3)治疗前后数据不完整者;(4)重复试验。

二、文献检索

计算机检索Cochrane图书馆临床对照试验资料库、MEDLINE、EMBASE、CNKI、万方数据库。文献检索起止时间为1996年1月至2011年12月。灰色文献检索了Cochrane图书馆的会议论文和万方数据库的硕博学位论文库。以查到文献的参考文献进行回溯性检索和引文检索作为补充。英文检索词:“Lanthanum Carbonate、Hyperphosphatemia、End-Stage Renal Disease”,中文检索词:碳酸镧、高磷血症、终末期肾脏病。

三、文献质量评价

按照Cochrane系统评价员手册评价RCT的方法学质量。评价内容包括:随机分配方法、随机方案隐藏或盲法以及报告撤除与退出病例。如果3条质量标准均完全满足,评为A级;如果其中任何一条或多条质量评价标准仅为部分满足(不清楚),评为B级;如果其中任何一条或多条质量评价标准完全不满足(未使用或不正确、不充分),则评为C级。

四、统计学分析

由两名评价员独立输入数据,采用Cochrane协作网提供的专用软件Rev Man 5.1软件进行Meta分析。计数资料以风险比(RR)及其95%*CI*表示,计量资料以加权均数差(MD)及其95%*CI*表示。(1)异质性检验:纳入研究间的异质性采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,用 I^2 评估异质性大小,如 $P < 0.10$,有统计学异质性;反之,则无统计学异质性。(2)选择统计模型:若研究间无统计学异质性,则采用固定效应模型进行合并分析;反之,尽可能找出异质性来源,如未发现异质性来源,且无临床异质性,则采用随机效应模型。(3)发表偏倚:利用Rev Man 5.1软件绘制倒漏斗图,若散点分布呈现左右对称,认为不存在发表偏倚;否则认为可能存在发表偏倚。

结 果

1. 各临床试验的特点和质量评价：共检索到相关文献 79 篇,通过阅读题目、摘要和全文,最终纳入 6 篇文献^[5-10],12 个 RCT(其中 2 篇文献^[6,9]各含 4 个 RCT)。碳酸镧与安慰剂比较的文献为 4 篇^[6-7,9-10],碳酸镧与传统含钙磷结合剂(碳酸钙)比较的文献为 2 篇^[5,8]。纳入研究的基本资料见表 1,文献质量评价见表 2。

2. 有效性分析：根据异质性检验结果选择固定或随机两种不同统计效应模型,并按对照组用药种类的不同,以及用药剂量的不同进行亚组分析,Meta 分析结果显示,与安慰剂组相比,碳酸镧组血磷达标率更高,用药剂量 ≤ 1500 mg 时 $[RR = 4.69, 95\% CI(2.63 \sim 8.39), P < 0.01]$,用药剂量 > 1500 mg 时 $[RR = 18.92, 95\% CI(7.42 \sim 48.22), P < 0.01]$;钙磷乘积降低幅度更大 $[MD = -10.50, 95\% CI(-15.89 \sim -5.10), P < 0.01]$,差异有统计学意义。而血 iPTH 降低幅度相似 $[RR = -22.41, 95\% CI(-61.99 \sim 17.17), P = 0.27]$ 。与碳酸钙组相比,碳酸镧组具有相似的血磷达标率 $[RR = 1.00, 95\% CI(0.92 \sim 1.09), P = 0.97]$,以及血钙磷乘积降低幅度 $[MD = -0.91, 95\% CI(-7.18 \sim 5.36), P = 0.78]$,差异无统计学意义。见图 1,图 2,图 3。

3. 安全性分析：根据异质性检验结果选择固定或随机两种不同统计效应模型,并按对照组用药种类的不同进行亚组分析。Meta 分析结果显

表 2 纳入研究的质量评价

研究名称	随机方法	分配隐藏	盲法	失访/退出	等级
Takashi ^[5] 2008	是	是	双盲	叙及	A
Takashi ^[6] 2008 1-4	是	是	双盲	叙及	A
Chiang 等 ^[7] 2005	是	不清楚	否	叙及	B
Hutchison 等 ^[8] 2005	是	不清楚	双盲	叙及	C
Finn 等 ^[9] 2004 1-4	是	不清楚	双盲	叙及	B
Joy 等 ^[10] 2003	是	不清楚	双盲	叙及	B

示：碳酸镧组高钙血症发生率低于碳酸钙组 $[RR = 0.06, 95\% CI(0.01 \sim 0.72), P = 0.03]$,差异有统计学意义。在常见的消化道不良反应中,与安慰剂组相比,碳酸镧组具有相似的恶心 $[RR = 1.55, 95\% CI(0.50 \sim 4.78), P = 0.44]$ 、呕吐 $[RR = 2.07, 95\% CI(0.38 \sim 11.30), P = 0.40]$ 发生率,便秘 $[RR = 0.19, 95\% CI(0.06 \sim 0.59), P < 0.01]$ 发生率更低;与碳酸钙组相比,具有相似的恶心 $[RR = 1.80, 95\% CI(0.70 \sim 4.64), P = 0.22]$ 、呕吐 $[RR = 3.94, 95\% CI(0.45 \sim 34.38), P = 0.22]$ 以及便秘 $[RR = 0.82, 95\% CI(0.49 \sim 1.37), P = 0.45]$ 发生率,见图 4,图 5,图 6,图 7。

4. 发表偏倚评估：倒漏斗图结果显示,血磷达标率漏斗图不对称,存在发表偏倚,而安全性相关观察指标漏斗图均近似对称,发表偏倚不大。见图 8。

讨 论

碳酸镧为非铝、非钙的新型磷结合剂,镧离子

表 1 纳入文献的基本资料

研究名称	研究设计	样本量		干预措施		剂量(mg/d)		疗程(周)	血透时间(年)		失访人数		结局指标
		治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组		治疗组	对照组	治疗组	对照组	
Takashi ^[5] 2008	RCT	126	132	LC	CC	750~2250	1500~4500	8	9.8±7.3	9.7±7.2	4	6	A+C+D+E+F
Takashi ^[6] 2008-1	RCT	30	31	LC	PL	750	750	6	9.8±6.6	9.3±7.2	14		A+D+E+F
Takashi ^[6] 2008-2	RCT	28	31	LC	PL	1500	1500	6	9.8±5.3	9.3±7.2	14		A+D+E+F
Takashi ^[6] 2008-3	RCT	31	31	LC	PL	2250	2250	6	8.8±7.3	9.3±7.2	14		A+D+E+F
Takashi ^[6] 2008-4	RCT	22	31	LC	PL	3000	3000	6	8.1±4.6	9.3±7.2	14		A+D+E+F
Chiang 等 ^[7] 2005	RCT	30	31	LC	PL	750~1500	750~1500	4	5.7±3.4	5.3±3.2	2	17	A
Hutchison 等 ^[8] 2005	RCT	289	154	LC	CC	375~3000	1500~9000	25	3.6±3.3	3.7±3.7	244	113	A+B+D+E+F
Finn 等 ^[9] 2004-1	RCT	27	32	LC	PL	225	225	6	3.5±3.9	2.5±1.8	14	17	A+B+C+D+E+F
Finn 等 ^[9] 2004-2	RCT	29	32	LC	PL	675	675	6	3.5±3.0	2.5±1.8	9	17	A+B+C+D+E+F
Finn 等 ^[9] 2004-3	RCT	30	32	LC	PL	1350	1350	6	3.1±1.4	2.5±1.8	9	17	A+B+C+D+E+F
Finn 等 ^[9] 2004-4	RCT	26	32	LC	PL	2250	2250	6	4.3±3.7	2.5±1.8	4	17	A+B+C+D+E+F
Joy 等 ^[10] 2003	RCT	49	44	LC	PL	375~3000	375~3000	4	3.1±3.1	3.0±3.4	4	8	A+B+D+E

注：A：血磷达标率；B：血钙磷乘积；C：高钙血症发生率；D：恶心发生率；E：呕吐发生率；F：便秘发生率；LC：碳酸镧；PL：安慰剂；CC：碳酸钙

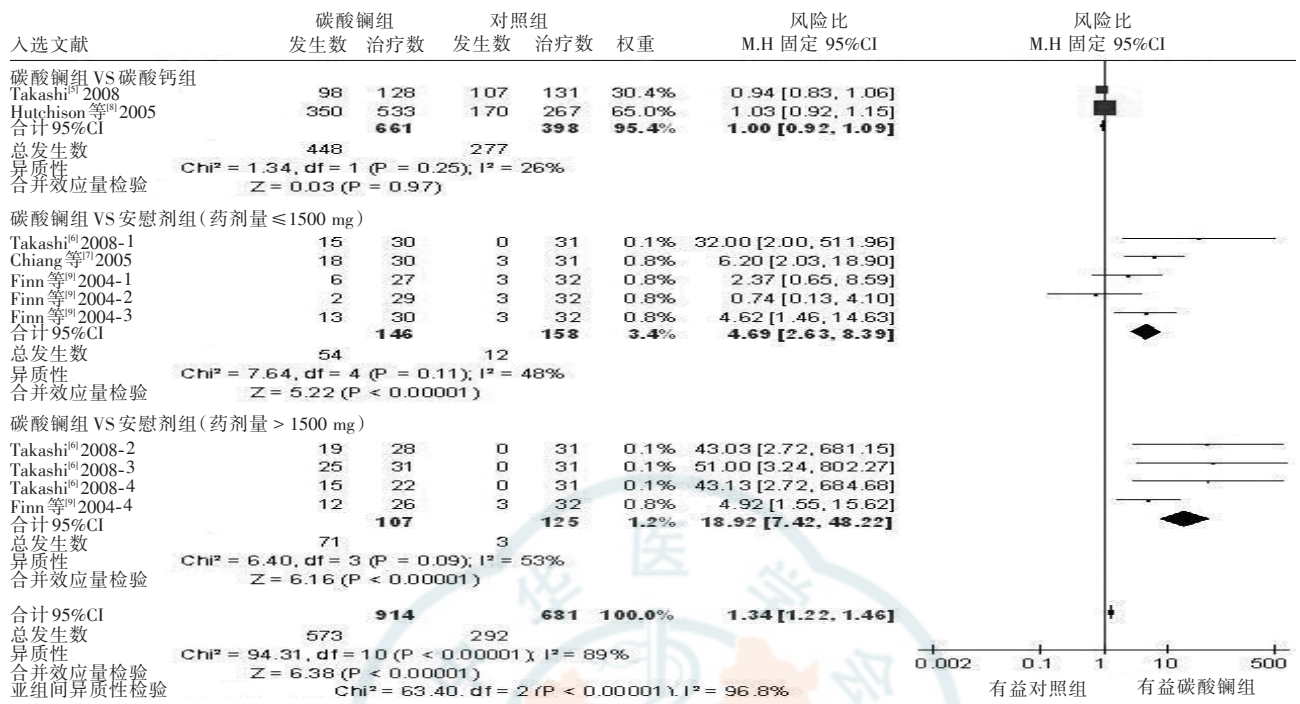


图 1 血磷达标率森林图

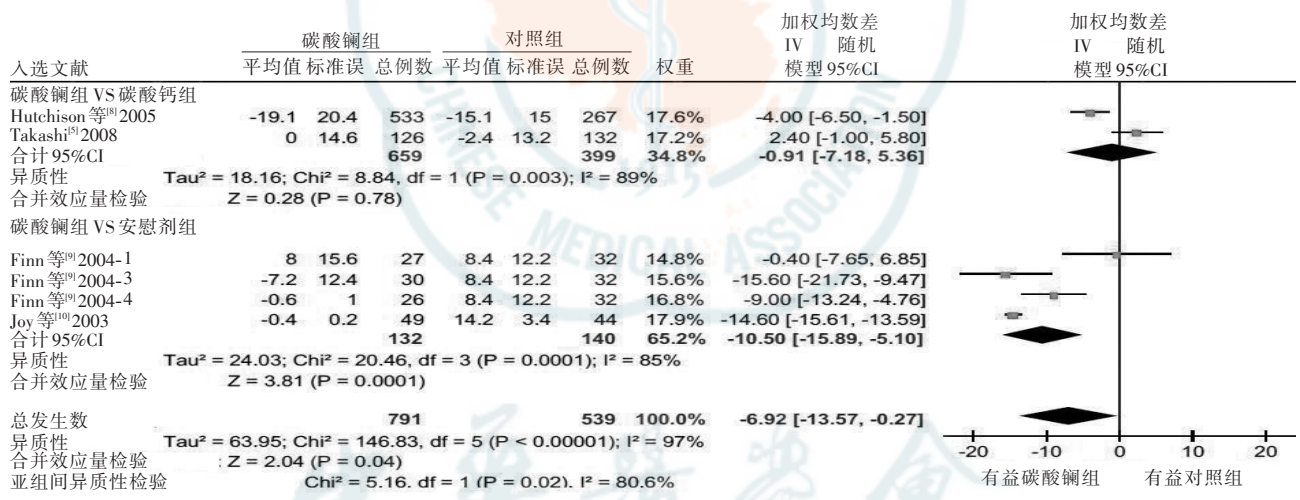


图 2 血钙磷乘积变化森林图

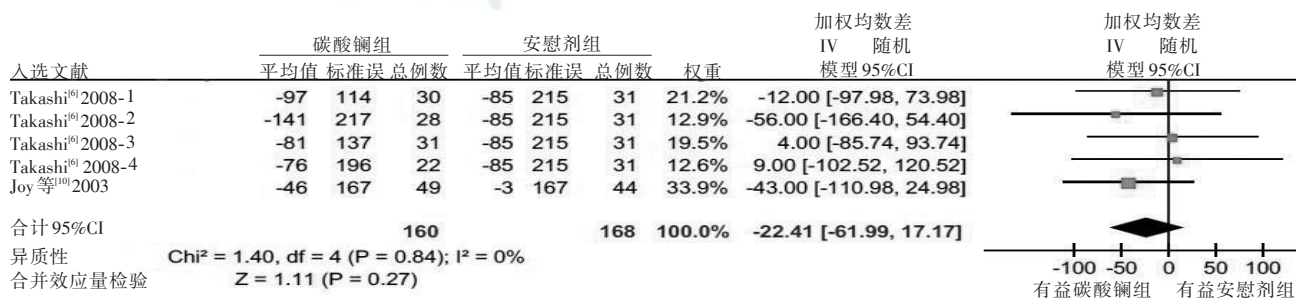


图 3 iPTH 变化森林图

与磷有很强的亲和力,在 pH 值 1~7 范围内与磷的结合力保持较高水平,故从上消化道至下消化道的 pH 值变化过程中,始终保持对磷的高效结

合。本 Meta 分析结果示应用碳酸镧治疗 ESRD 高磷血症有效性与传统含钙磷结合剂碳酸钙相似,优于安慰剂。Navaneethan 等^[11]对多种磷结合剂治

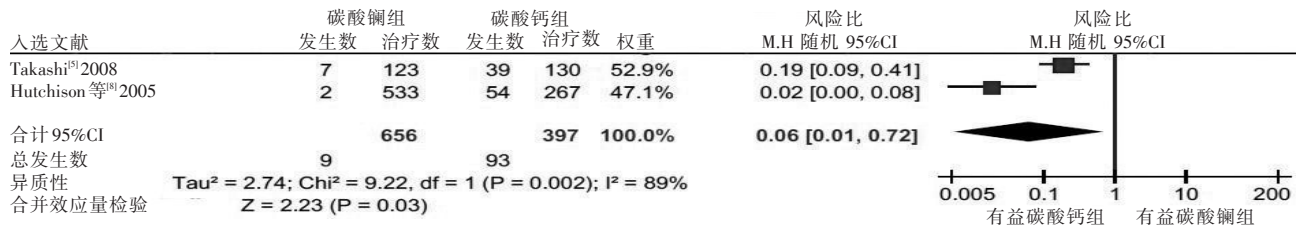


图 4 高钙血症发生率森林图

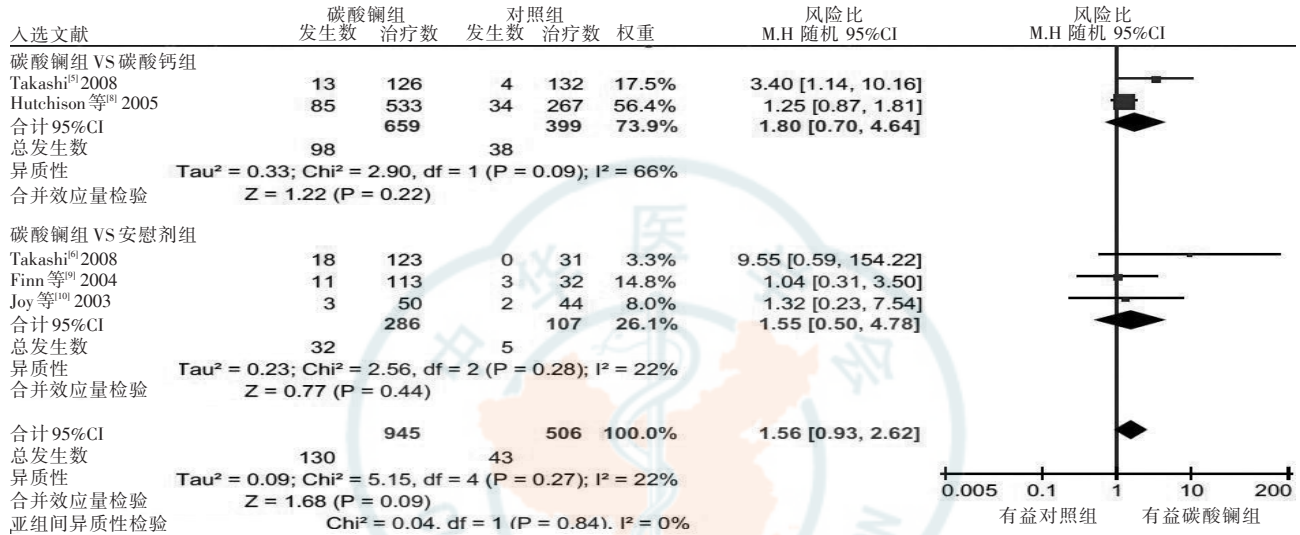


图 5 恶心发生率森林图

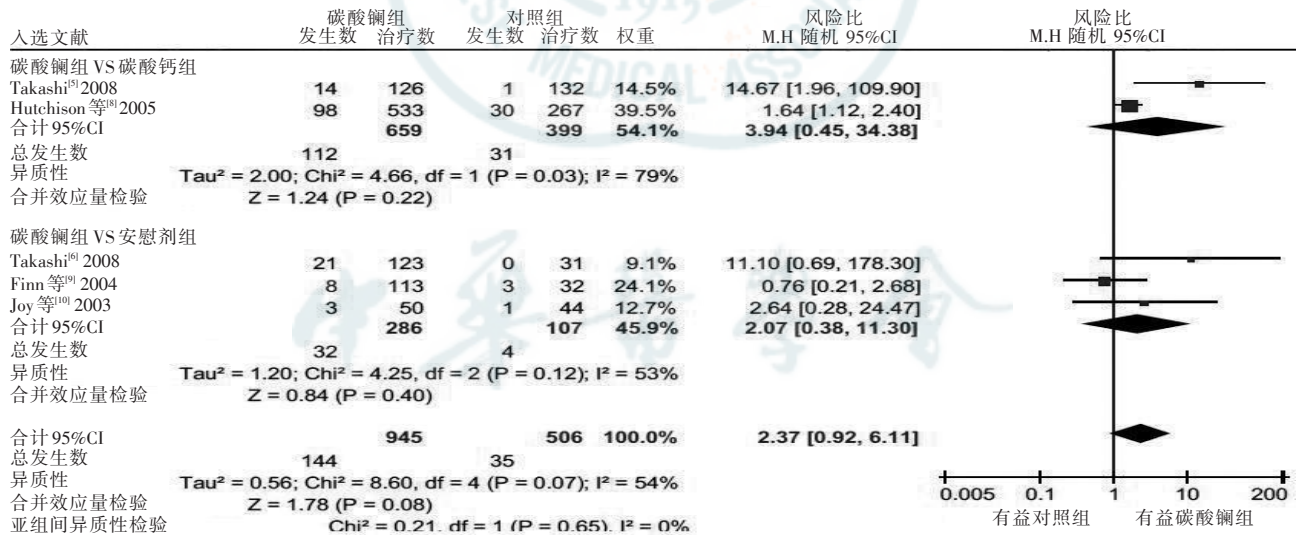


图 6 呕吐发生率森林图

疗 CKD 高磷血症的利弊进行了系统评价, 得出碳酸镧降低血磷作用与含钙磷结合剂相似。不同的是其纳入的是 CKD 患者, 而本 Meta 分析纳入的是 ESRD 患者, 结合这两个系统评价结果可推测碳酸镧对 CKD 早期和晚期高磷血症均有效, 其疗效与含钙磷结合剂相似。

本 Meta 分析中, 与安慰剂比较血磷达标率时

按用药剂量的不同分为 ≤ 1500 mg 和 > 1500 mg 两个组进行了亚组分析, 两个亚组的分析结果均提示碳酸镧的血磷达标率高于安慰剂, 且用药剂量 > 1500 mg 亚组血磷达标率更高, 亚组间差异有统计学意义, 提示碳酸镧降低血磷的作用与用药剂量呈正相关。

本 Meta 分析纳入的 6 篇文献中 2 篇以安慰剂

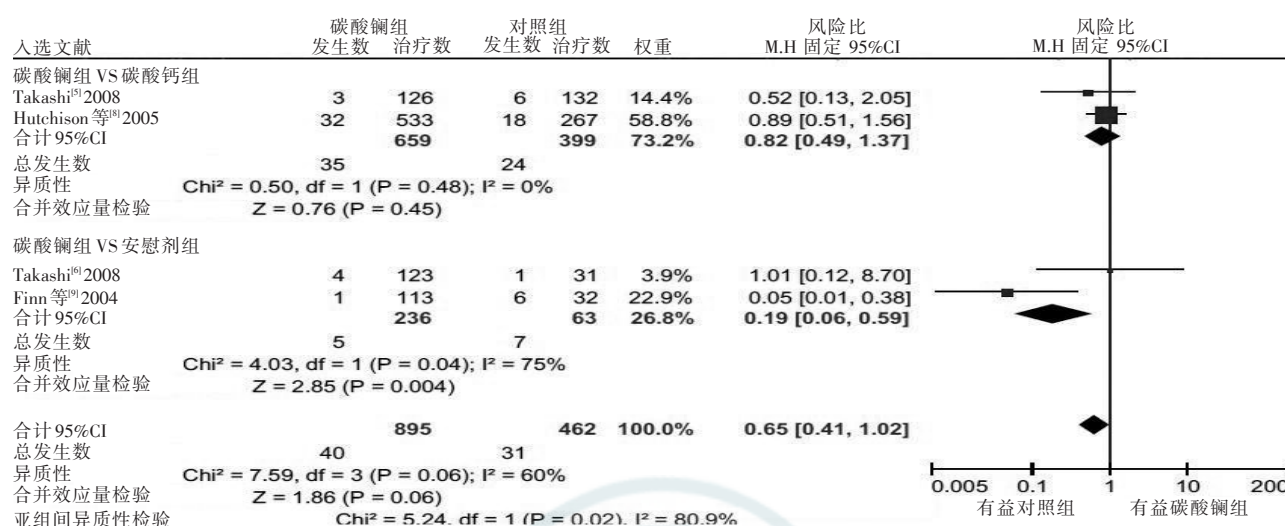


图 7 便秘发生率森林图

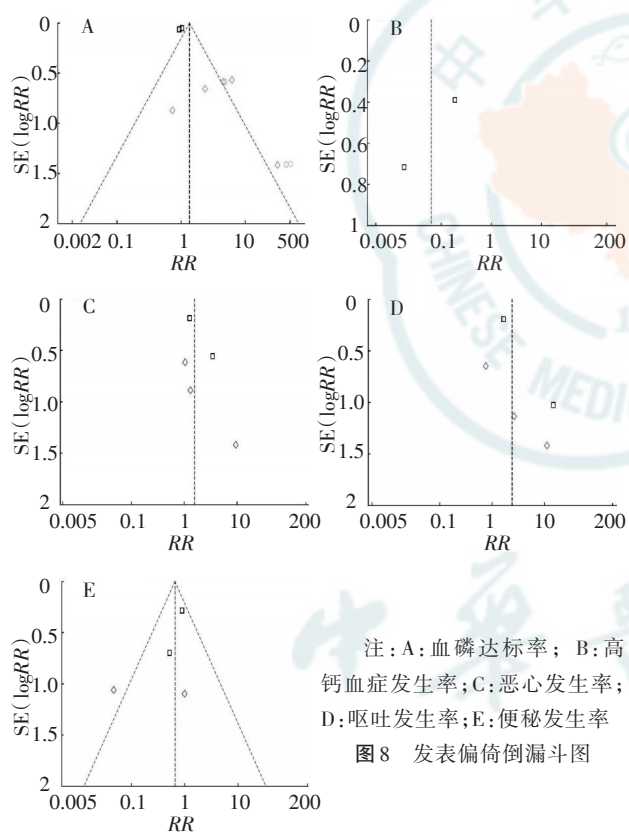


图 8 发表偏倚倒漏斗图

为对照组的文献给出了血 iPTH 变化值,其分析结果示碳酸镧血 iPTH 降低幅度与安慰剂相似。有研究表明碳酸镧对甲状旁腺素基因的表达有一定的抑制作用^[12],本 Meta 分析结果与该研究结果不一致,其原因不能排除纳入文献数目少、研究样本量较小、研究时间较短等偶然因素的影响,因此需要更多设计严谨、大样本的随机对照试验进行研究来进一步证实。

应用钙作为磷结合剂的代价是大量未与磷结合的钙被肠道吸收,尤其是在同时应用活性维生素 D 治疗继发性甲状旁腺功能亢进症时,引起高钙血症,这为传统含钙磷结合剂的严重不良反应之一。血钙升高引起血钙磷乘积升高,后者严重影响 ESRD 患者心血管转移性钙化及其相关死亡率^[13]。而新型磷结合剂镧与磷结合后形成不易溶解、不易被消化吸收的镧盐,几乎不被肠道吸收,极少量被吸收的镧通过胆汁及肠壁分泌排入肠道内,经粪便排出体外,而且碳酸镧不含钙,不增加胃肠道的钙负荷,即使加用活性维生素 D 也不会引起明显的血钙升高。本 Meta 分析纳入的 6 篇文献中 2 篇以碳酸钙为对照组的研究给出了高钙血症发生率,分析结果示应用碳酸镧治疗 ESRD 高磷血症,其高钙血症发生率低于碳酸钙,提示碳酸镧通过控制血钙,可降低血钙磷乘积,进而减少 ESRD 患者的心血管系统转移性钙化,降低心血管相关病死率。

非铝非钙新型磷结合剂司维拉姆治疗高磷血症的疗效,及其降低血清总胆固醇、增加高密度脂蛋白水平的作用已得到证实^[14],但恶心、便秘、腹泻等胃肠道不良反应使其临床应用受到了一定限制。Navaneethan 等^[11]比较了不同种类磷结合剂消化道不良反应的总发生率,得出碳酸镧与含钙磷结合剂相似,而司维拉姆明显高于含钙磷结合剂。本 Meta 分析对磷结合剂相关的常见的消化道不良反应进行了具体的分类比较,得出碳酸镧恶心、呕吐、便秘发生率与碳酸钙相似。综上所述,得出碳酸镧消化道安全性与传统的含钙磷结

合剂相似,优于司维拉姆。

本 Meta 分析中几项分析的纳入研究间存在统计学异质性。与碳酸钙比较血钙磷乘积变化、高钙血症发生率、恶心、呕吐发生率等指标以及与安慰剂比较便秘发生率时研究间存在不同程度的统计学异质性,其来源可能为纳入分析的两篇文献间质量差异所致的方法学异质性。因纳入文献数目少,不易进行亚组分析,鉴于无临床异质性,应用了随机效应模型合并效应量对异质性进行处理,最大限度地保证了结论的可靠性。另外,与安慰剂比较血钙磷乘积变化时也存在统计学异质性,鉴于无临床异质性和方法学异质性,也应用了随机效应模型合并了效应量。

本 Meta 分析发表偏倚漏斗图中血磷达标率及便秘发生率漏斗图呈不对称分布,存在发表偏倚,其原因考虑可能与阴性结果的试验未发表,部分试验样本量偏小,少部分 RCT 出现较多失访等情况有关。

本 Meta 分析纳入的 6 篇文献中大部分文献质量偏低,影响了总体质量,纳入研究的观察指标均属中间指标,即无临床终点事件及与其密切相关的终点指标,如肾性骨病、心血管系统的转移性钙化等,虽然近期 Shigematsu 等^[15]的为期 3 年的前瞻性临床研究提示碳酸镧可改善 ESRD 患者肾性骨病,但未与传统含钙磷结合剂进行比较,并且临床观察时间短,因此,用碳酸镧治疗 ESRD 患者高磷血症能否长期获益需进一步证实。另外,所纳入的研究均未提及应用碳酸镧治疗 ESRD 高磷血症所需费用,因此无法比较其与碳酸钙的性价比,能否被大多数的患者接受尚不明确。因此,需要开展严格设计、大样本多中心的随机双盲对照试验,提供更准确、更客观的循证医学证据。

参 考 文 献

- [1] Schumock GT, Andress DL, Marx SE, et al. Association of secondary hyperparathyroidism with CKD progression, health care costs and survival in diabetic predialysis CKD patients. *Nephron Clin Pract*, 2009,113: c54-c61.
- [2] Nitsch D, Mylne A, Roderick PJ, et al. Chronic kidney disease and hip fracture related mortality in older people in the UK. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24: 1539-1544.
- [3] Hagström E, Hellman P, Larsson TE, et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation*, 2009, 119: 2765-2771.
- [4] Eknayan G, Levin A, Levin NW. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 2003, 37: S66.
- [5] Takashi S. Multicenter prospective randomized, double-blind comparative study between lanthanum carbonate and calcium carbonate as phosphate binders in Japanese hemodialysis patients with hyperphosphatemia. *Clin Nephrol*, 2008, 70: 401-410.
- [6] Takashi S. Lanthanum carbonate effectively controls serum phosphate without affecting serum calcium levels in patients undergoing hemodialysis. *Ther Apher Dial*, 2008, 12: 55-61.
- [7] Chiang SS, Chen JB, Yang WC. Lanthanum carbonate (Fosrenol) efficacy and tolerability in the treatment of hyperphosphatemic patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol*, 2005, 63: 461-470.
- [8] Hutchison AJ, Maes B, Vanwalleghem J, et al. Efficacy, Tolerability and Safety of Lanthanum Carbonate in Hyperphosphatemia: A 6-Month, Randomized, Comparative Trial versus Calcium Carbonate. *Nephron Clin Pract*, 2005, 100: c8-c19.
- [9] Finn WF, Joy MS, Hladik G. Efficacy and safety of lanthanum carbonate for reduction of serum phosphorus in patients with chronic renal failure receiving hemodialysis. *Clin Nephrol*, 2004, 62: 193-201.
- [10] Joy MS, Pharm D, Finn WF. Randomized, double blind, Placebo-controlled, dose-titration, phase III study assessing the efficacy and tolerability of Lanthanum carbonate: a new phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42: 96-107.
- [11] Navaneethan SD, Palmer SC, Craig JC, et al. Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*, 2009, 54: 619-637.
- [12] Nechama M, Ben DZ, Silver J, et al. Regulation of PTH mRNA stability by the calcimimetic R568 and the phosphorus binder lanthanum carbonate in CKD. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009, 296: F795-F800.
- [13] Covic A, Kanbay M, Voroneanu L, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin Sci*, 2010, 119: 111-121.
- [14] 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.
- [15] Shigematsu T, Tokumoto A, Nakaoka A, et al. Effect of lanthanum carbonate treatment on bone in Japanese dialysis patients with hyperphosphatemia. *Ther Apher Dial*, 2011, 15: 176-184.

(收稿日期:2012-10-20)

(本文编辑:孙玉玲)