

· 临床研究 ·

碳酸镧与传统磷结合剂治疗维持性血液透析患者高磷血症的 Meta 分析

张晓娟 郭华 唐少文 张沙丽

【摘要】 目的 评价碳酸镧与传统磷结合剂治疗维持性血液透析患者高磷血症的疗效和安全性。方法 计算机检索 MEDLINE (1996-2012.12)、EBCO (1996-2012.12)、Cochrane 图书馆临床对照试验资料库和中文万方数据库 (1996-2012.12)。手工检索已发表或未发表的相关文献,包括会议摘要等。检索无语种限制。纳入碳酸镧与传统磷结合剂比较治疗维持性血液透析患者高磷血症的随机对照试验。由两名评价员独立评价纳入研究的质量和提取资料,并用 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 10 项研究。Meta 分析结果显示,碳酸镧与传统磷结合剂相比,降低血磷水平的疗效差异无统计学意义 [WMD = -0.06, 95% CI (-0.27 ~ 0.15), $P = 0.57$], 但碳酸镧治疗组血钙水平低于含钙磷结合剂,两组间因不良反应退出情况差异无统计学意义,碳酸镧治疗组高钙血症发生率低于传统磷结合剂。结论 碳酸镧治疗对终末期肾脏疾病维持性血液透析患者高磷血症有效,且其高钙血症发生率低于传统磷结合剂。

【关键词】 高磷血症; 血液透析; Meta 分析; 碳酸镧; 终末期肾脏疾病

Lanthanum carbonate vs conventional phosphate binders for the treatment of hyperphosphatemia in maintenance hemodialysis patients: a meta-analysis ZHANG Xiao-juan, GUO Hua, TANG Shao-wen, ZHANG Sha-li. Department of Nephrology, The 81th Hospital of PLA, Nanjing 210002, China

【Abstract】 Objective To assess the effect and safety of lanthanum carbonate vs conventional phosphate binders for hyperphosphatemia in patients undergoing maintenance hemodialysis. **Methods**

According to the collaborative search strategy, MEDLINE (1996 to 2012.12), EBCO (1996 to 2012.12), the clinical control test database of Cochrane Library and Chinese Wanfang database (1996 to 2012.12) were searched. Related literature, whether Published or not and meeting summary included, were searched by hand. Quality assessment and data extraction were conducted by two independent investigators. Meta-analysis was conducted by RevMan 5.0. The following outcomes were assessed: serum phosphorus levels, serum iPTH levels, serum calcium levels and adverse events. Results were expressed as OR with 95% confidence interval for dichotomous outcomes and WMD with 95% confidence interval for continuous outcomes. **Results** A total of 10 reports were identified which met the inclusion criteria. The meta-analysis showed that the efficacy of treating hyperparathyroidism in hemodialysis patients was similar between lanthanum carbonate and conventional phosphate binders (WMD = -0.06, 95% CI -0.27 to 0.15, $P = 0.57$) and the incidences of discontinuing due to adverse events were also similar. However, there were fewer hypercalcemic episodes and lower serum calcium levels in the lanthanum carbonate group compared to calcium-based phosphorus binders group.

Conclusion Lanthanum carbonate is effective and well tolerated in treating hyperphosphatemia in hemodialysis patients with fewer hypercalcemia and lower serum calcium levels compared to calcium-based phosphate binders.

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

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2013.05.004

作者单位: 210002 南京, 江苏南京市解放军八一医院肾内科 (张晓娟、张沙丽); 江苏南京市解放军军区总院 29 病区 (郭华); 南京医科大学流行病学与卫生统计学系 (唐少文)

有研究显示,高磷血症增加慢性肾脏病(CKD)患者发病率、病死率和住院率,是生活质量降低及治疗费用增加的独立危险因素^[1-2];同时高磷血症可导致严重的并发症,与心血管疾病的发病率和全因死亡率相关^[3-4]。目前,治疗高磷血症的方法主要有控制饮食中磷的摄入、血液透析和口服磷结合剂,但前两者及传统磷结合剂的治疗效果有限或存在不良反应^[5-8]。碳酸镧(lanthanum carbonate)是另一种能有效控制血磷水平的磷结合剂,它含有的三价阳离子镧与磷有高度的亲和力,与磷结合后生成磷酸镧,该复合物水溶性低,可通过粪便排出体外,从而达到降低血磷的作用^[9]。研究证实其治疗的耐受性、安全性及降低血磷的效果要高于碳酸钙^[10]。但碳酸镧在组织中沉积的长期安全性和改善血管钙化及病死率还有待进一步的临床研究。本研究采用 Meta 分析方法评价碳酸镧治疗维持性血液透析患者高磷血症的疗效和安全性。

资料与方法

一、纳入标准

研究类型:碳酸镧治疗高磷血症的随机对照试验(RCT),不论语种及是否发表。观察对象:年龄>18岁;慢性肾衰竭血液透析患者,每周至少透析3次,透析时间>2个月;患者血磷 ≥ 1.8 mmol/L。干预措施:碳酸镧与传统磷结合剂(包括碳酸钙、醋酸钙、司维拉姆及含镁含铝的磷结合剂等)等比较的研究。除以上治疗外,两组间其他治疗措施一致。结局指标:(1)主要测量指标:血磷、血iPTH、血钙水平。(2)次要测量指标:不良反应导致的退出和失访人数、高钙血症的发生人数、血管钙化情况。

二、检索策略

计算机检索MEDLINE(1996-2012.12)、EBCO(1996-2012.12)、Cochrane图书馆临床对照试验资料库和中文万方数据库(1996-2012.12)。英文检索词:Randomized controlled trial、Lanthanum carbonate、Fosrenol,中文检索词:随机对照试验、碳酸镧、Fosrenol。手检所获资料的参考文献及会议摘要等。检索范围不受语种和是否发表限制。

三、资料提取

采用统一的表格,提取人口学特征,方法学,随机分配的病例数,干预措施的种类、剂量、疗程,终点指标及不良反应等项目资料。所有数据资料均输入RevMan 5.0软件,以进行研究结果的分析 and 报告。两个评价者独立提取资料,不同意见通过讨论或咨询第三位评价者解决。

四、文献质量评价

按照Cochrane系统评价员手册评价随机对照试验的方法学质量。标准如下:(1)随机方法是否正确;(2)是否做到分配隐藏,方法是否正确;(3)是否采用盲法;(4)有无失访或退出,如有,是否采用ITT分析。如果4条质量标准均完全满足,则该研究存在偏倚的可能性最小,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),则该研究存在偏倚的可能性为中等程度,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),则该研究存在偏倚的高度可能性,评为C级。

五、资料分析

所有统计分析均采用RevMan 5.0软件进行。计数资料以比值比(OR)及其95%CI表示。计量资料以加权均数差(WMD)及其95%CI表示。Meta分析时,按样本所在地区、样本量、糖尿病肾病所占比例、年龄、平均透析时间、随访时间及研究质量来分亚组,并根据其是否具有临床同质性来决定是否合并效应量。我们依据 I^2 的值作为判断统计学异质性的标准,当 I^2 小于25%时,认为无异质性,当 I^2 介于25%和50%之间时,认为异质性可接受,当 I^2 大于50%时认为异质性大。若无临床异质性,也无统计学异质性时,采用固定效应模型;有统计学异质性则采用随机效应模型;若异质性源于低质量研究则进行敏感性分析;若存在临床异质性时,只能采用描述性分析。发表偏倚应用Egger's检验。

结 果

一、研究的一般情况

1. 资料收集:初筛出232篇文献,通过阅读题目、摘要,排除综述、信件、非临床研究、无对照研究212篇后,再阅读全文,排除非碳酸镧与磷结合剂比较、无相关结局指标数据的文献11篇,最

后纳入 10 项研究。具体流程见图 1。

2. 研究对象：10 项研究共纳入患者 3191 例，各纳入研究的一般情况见表 1。

3. 纳入研究的质量评价：按照 Cochrane 风险评估标准，结果见表 1，可见除了 Toussaint^[13]研究的质量较高以外，纳入研究的质量均较低。

二、疗效及不良反应评价

本研究纳入的 10 项研究^[11-20]中 6 项研究^[12-14,16,18,20]是全部以含钙磷结合剂为对照，3 项研究^[11,17,19]以传统磷结合剂作对照，1 项是以非钙磷结合剂司维拉姆作对照^[15]。随访时间为 4 周至 2 年，碳酸镧口服剂量为 375 ~ 4000 mg/d，传统磷结合剂包括碳酸钙、醋酸钙、司维拉姆及含铝含镁的磷结合剂等，其用药剂量为纳入研究前口服的剂量。结局指标评价如下。

1. 血磷水平比较：(1) 10 项研究中有 7 项研究^[11-13,15,16,18,20]给出了两组血磷的具体值，7 项研究间异质性小，Meta 分析结果显示两组间疗效差异无统计学意义 [$WMD = -0.06$, 95% $CI (-0.27 \sim 0.15)$, $I^2 = 16\%$, $P = 0.57$]。由于其中一项研究^[15]是以司维拉姆作对照，去除该研究后的结果显示碳酸镧组的血磷值略高于含钙磷结合剂组，且研究无异质性 [$WMD = 0.26$, 95% $CI (-0.06 \sim 0.58)$, $I^2 = 0\%$, $Z = 1.58$, $P = 0.11$]，见图 2A。而以司维拉姆作对照的研究^[15]碳酸镧组的血磷值较低， [$WMD = -0.30$, 95% $CI (-0.58 \sim -0.02)$, $Z = 2.12$, $P = 0.03$]，但差异无统计学意义。另 3 项研究中有 2 项研究^[14,19]给出了血磷恢复正常的例数，Meta 分析提示差异无统计学意义 [$OR = 0.96$, 95% $CI (0.74 \sim 1.25)$, $I^2 = 0\%$, $Z = 0.31$, $P = 0.76$]；1 项研

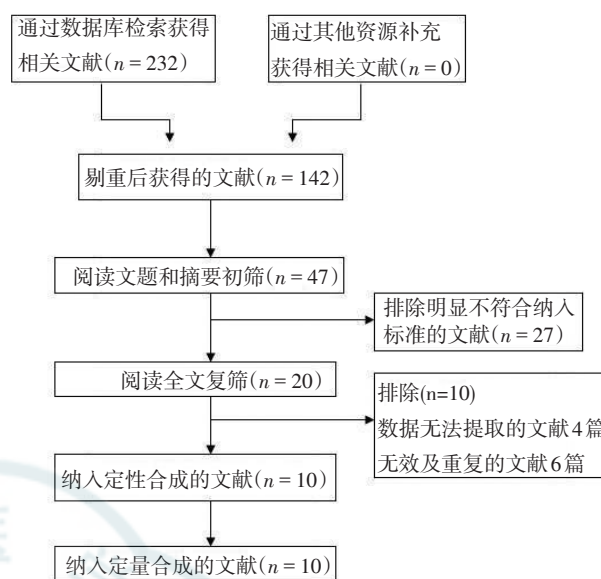


图 1 Meta 分析文献筛选流程图

究^[17]未给出血磷具体值，但说明两组血磷均可控制在目标值(5.9 mg/dl)以下。

(2) 亚组分析：为了进一步探讨碳酸镧疗效是否存在其它临床可能存在的异质性，我们将具体给出血磷数值的 7 项研究分别按样本所在地区、样本量、糖尿病肾病所占比例、年龄、平均透析时间、随访时间及研究质量分亚组，部分结果见表 2。可见按地区、糖尿病肾病比例、年龄、透析年、随访时间分组均可消除其异质性。虽然最终结果差异均无统计学意义，但数值显示非亚洲地区、非糖尿病肾病、年龄较小及透析时间短的患者应用碳酸镧后血磷值降低更明显，并且短期疗效较传统磷结合剂更显著，但当随访时间超过一年时，这种优势有降低趋势。

表 1 各纳入研究的一般情况

研究	样本量(例)		平均年龄(岁)		性别(女/男)	平均透析年		随访时间	等级
	LC	Con	LC	Con		LC	Con		
Kalil 等 ^[11]	10	10	65.0±9.0	68.0±9.0	-	7.5±5.0	3.7±2.0	12 个月	B
Toida 等 ^[12]	25	25	65.2±13.8	65.9±8.9	20/30	7.1±6.8	6.5±5.2	3 个月	B
Toussaint 等 ^[13]	22	23	56.0±15.2	58.8±14.9	16/29	3.3±3.7	3.5±3.9	18 个月	A
Hutchison 等 ^[14]	533	267	57.0±14.3	58.4±13.4	147/282	3.6±3.3	3.7±3.7	6 个月	C
Sprague 等 ^[15]	165	161	55.3±13.1		79/102	3.2±3.7		4 周	B
Freemont 等 ^[16]	49	49	55.9±13.5	54.0±15.2	39/59	新透析		44 周	C
Malluche 等 ^[17]	108	103	48.5±13.4	50.6±13.9	25/74	3.5±3.1	5.1±4.1	2 年	C
Shigematsu 等 ^[18]	126	132	58.8±10.5	56.1±11.5	84/174	9.8±7.3	9.7±7.2	8 周	B
Finn 等 ^[19]	682	677	53.8±14.6	54.9±14.4	554/803	3.9±3.4	3.8±3.2	2 年	C
Spasovski 等 ^[20]	12	12	55.0±10.0	57.0±10.0	-	新透析		1 年	C

注：LC：碳酸镧组；Con：对照组

2. iPTH 水平比较: 10 项研究中有 4 项研究^[11-12, 15, 20]给出了两组 iPTH 平均值, Meta 分析结果显示研究异质性大, 两组间差异无统计学意义 [$WMD = 45.47$, $95\% CI (-1.31 \sim 92.26)$, $I^2 = 60\%$, $Z = 1.90$, $P = 0.06$]; 去除以司维拉姆作对照的研究^[15]后, Meta 分析结果显示碳酸镧组的 iPTH 值高于含钙磷结合剂组, 且研究无异质性 [$WMD = 68.30$, $95\% CI (28.29 \sim 108.31)$, $I^2 = 0\%$, $Z = 3.35$, $P < 0.01$], 见图 2B; 以司维拉姆作对照的研究^[15]则提示两组 iPTH 值差异无统计学意义 [$WMD = 9.20$, $95\% CI (-12.97 \sim 31.37)$, $Z = 0.81$, $P = 0.42$]. 另 6 项研究未给出 iPTH 的具体值, 其中 3 项研究^[13, 16-17]指出两组间 iPTH 水平差异无统计学意义; 另 3 项研究^[14, 18-19]指出到达研究终点时碳酸镧组血 iPTH 水平高于传统磷结合剂组, 其中 1 项研究^[19]指出碳酸镧组的 iPTH 均值可维持在 $150 \sim 300$ pmol/L, 而对照组均值则降至 < 150 pmol/L, 1 项研究^[18]结果则显示碳酸镧组 iPTH 值无明显变化, 而对照组均值则显著下降, 由研究前的 326 pmol/L 降至 158 pmol/L。

3. 血钙水平比较: 10 项研究中有 4 项研究^[11, 15-16, 20]给出了两组的血钙平均值, 两组血钙值差异无统计

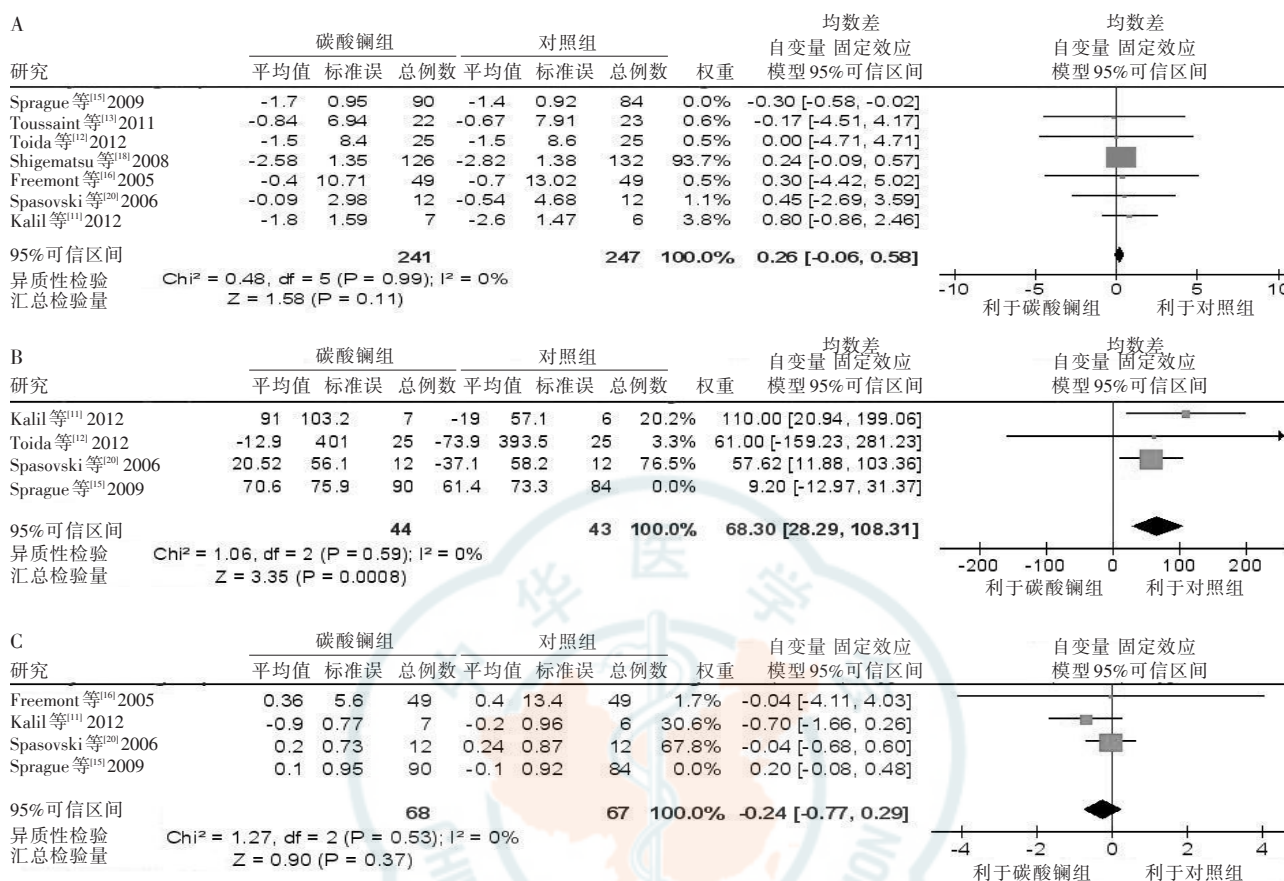
学意义, Meta 分析结果异质性较小 [$WMD = 0.10$, $95\% CI (0.14 \sim 0.35)$, $I^2 = 11\%$, $Z = 0.83$, $P = 0.41$]; 去除以司维拉姆作为对照的研究^[15], Meta 分析结果为 $WMD = -0.24$, $95\% CI (-0.77 \sim 0.29)$, $I^2 = 0\%$, $Z = 0.90$, $P = 0.37$, 且研究无异质性, 见图 2C。虽仍无统计学上的意义, 但碳酸镧组血钙水平相对含钙磷结合剂组较低。另有 6 项研究未给出血钙平均值, 其中 4 项^[12-14, 17, 19]均指出两组间血钙水平差异虽无统计学意义, 但碳酸镧组血钙值相对较低; 事实上有 1 项研究^[18]结果显示碳酸镧组血钙值无明显变化, 保持在 $84 \sim 95$ mg/L 的目标范围内, 而对照组均值则显著上升, 差异有统计学意义。

4. 血管钙化情况: 有 2 项研究^[11, 13]分析了两组血管钙化程度的差异, 均提示碳酸镧组较传统磷结合剂组血管钙化程度轻, 且差异有统计学意义 [$(-2 \pm 11)\%$ 比 $(77 \pm 22)\%$, $P < 0.01$; -99.6 HU, $95\% CI (-150.5 \sim -48.8)$, $P < 0.01$].

5. 不良反应发生情况: (1) 不良反应发生情况比较: 两组主要不良反应包括胃肠道反应 (如恶心、呕吐、腹痛、腹泻等), 全身症状 (如胸痛、流

表 2 亚组分析结果

因变量	统计量	亚洲	糖尿病肾病比例		年龄		透析时间	文献质量
			$\geq 30\%$	$< 30\%$	≥ 56 岁	< 56 岁		
血磷浓度	纳入研究	2 ^[12, 18]	4 ^[11-13, 18]	3 ^[15-16, 20]	4 ^[11-13, 18]	3 ^[15-16, 20]	4 ^[13, 15-16, 20]	5 ^[11-13, 15, 18]
	样本量(例)	308	366	296	366	296	341	540
	OR	0.24	0.26	-0.29	0.26	-0.29	-0.29	0
	95%CI	(-0.09 ~ 0.57)	(-0.07 ~ 0.58)	(-0.57 ~ -0.02)	(-0.07 ~ 0.58)	(-0.57 ~ -0.02)	(-0.57 ~ -0.02)	(-0.41 ~ 0.41)
	I ² (%)	0	0	0	0	0	0	43
	Z	1.41	1.56	2.07	1.56	2.07	2.07	0.01
	P	0.16	0.12	0.04	0.12	0.04	0.04	0.99
可能与药物有关的不良反应	纳入研究	1 ^[18]	3 ^[13, 18-19]	3 ^[14-16]	3 ^[13-14, 18]	3 ^[15-16, 19]	3 ^[14, 18-19]	3 ^[13, 15, 18]
	样本量(例)	258	1662	1224	1103	1783	469	629
	OR	1.82	1.88	0.78	1.28	0.93	0.71	1.24
	95%CI	(1.01 ~ 3.31)	(1.45 ~ 2.42)	(0.59 ~ 1.04)	(0.70 ~ 2.31)	(0.4 ~ 2.19)	(0.46 ~ 1.10)	(0.59 ~ 2.60)
	I ² (%)	-	0	0	58	87	13	65
	Z	1.98	4.82	1.66	0.80	0.16	1.52	0.56
	P	0.05	< 0.01	0.10	0.42	0.87	0.13	0.58
高钙血症的发生率	纳入研究	2 ^[12, 18]	4 ^[12-13, 18-19]	3 ^[14, 16, 20]	4 ^[12-14, 18]	3 ^[16, 19-20]	3 ^[13, 16, 20]	3 ^[12-13, 18]
	样本量(例)	308	1712	922	1153	1481	167	353
	OR	0.14	0.32	0.02	0.07	0.37	0.20	0.18
	95%CI	(0.06 ~ 0.32)	(0.22 ~ 0.47)	(0.01 ~ 0.07)	(0.04 ~ 0.14)	(0.24 ~ 0.58)	(0.06 ~ 0.73)	(0.08 ~ 0.37)
	I ² (%)	0	47	0	76	28	26	8
	Z	4.65	5.80	6.43	8.36	4.41	2.45	4.61
	P	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	0.01	< 0.01



注：A：血磷浓度；B：血清 iPTH 浓度；C：血钙浓度

图 2 碳酸镧与含钙磷结合剂对血透患者疗效比较

感样症状), 心血管症状(如水肿、低血压等), 中枢及外周神经系统症状(如头晕、头痛等), 骨骼肌肉系统症状(如肌痛等), 呼吸系统症状(如咳嗽、呼吸困难等)。其中大部分均被研究者认为与药物无关。由于各个研究统计方法不一, 无法针对各不良反应一一进行 Meta 分析, 但数据显示碳酸镧组发生胃肠道反应的比例高于传统磷结合剂组。严重不良反应包括透析并发症如血透通路异常(导管或内瘘堵塞、导管综合征、透析通路重建等)、肾移植、腹膜炎、胰腺炎等, 数据显示发生率相似。大部分亦被研究者认为与药物本身无关联。一项研究^[19] 报告了碳酸镧与 3 个严重不良反应有关(胰腺炎、胃肠道出血、严重便秘各 1 例)。我们对研究者认为与药物可能有关的不良反应进行了 Meta 分析, 纳入了 6 项研究^[13-16, 18-19], 研究异质性大, 随机效应模型结果显示两组差异无统计学意义 [OR = 1.12, 95% CI (0.71 ~ 1.78), I² = 77%, Z = 0.48, P = 0.63]。使用固定效应模型亦得到了同样的结论。此外, 我们还统计了因不良事件退出研究的患者比例, 纳入了 7 项研究

^[11-12, 15, 17-20], 未发现两组间差异有统计学意义 [WMD = 1.06, 95% CI (0.86 ~ 1.30), I² = 0%, Z = 0.54, P = 0.59]。

(2) 高钙血症: 以司维拉姆作对照的研究^[15] 并未给出高钙血症的发生率, 其他 9 项研究中有 7 项研究^[12-14, 16, 18-20] 提及, 各研究异质性大, 随机效应模型结果显示传统磷结合剂组高钙血症发生率显著高于碳酸镧组 [WMD = 0.14, 95% CI (0.04 ~ 0.43), I² = 78%, Z = 3.41, P < 0.01], 见图 3。

(3) 亚组分析: 由于各研究关于与药物可能有关的不良反应及高钙血症发生率之间存在较大的异质性, 我们按样本所在地区、样本量、糖尿病肾病所占比例、年龄、平均透析时间、随访时间及研究质量分亚组进行分析, 部分结果见表 2。与药物有关的不良反应发生率如按糖尿病肾病及随访时间分亚组可消除其异质性, 且结果提示糖尿病肾病比例 ≥ 30% 的患者服用碳酸镧发生不良反应的概率更高 [WMD = 1.88, 95% CI (1.45 ~ 2.42), I² = 0%, Z = 4.82, P < 0.01], 而当使用超过 1 年时, 发生不良反应的概率亦较传统磷结合剂增

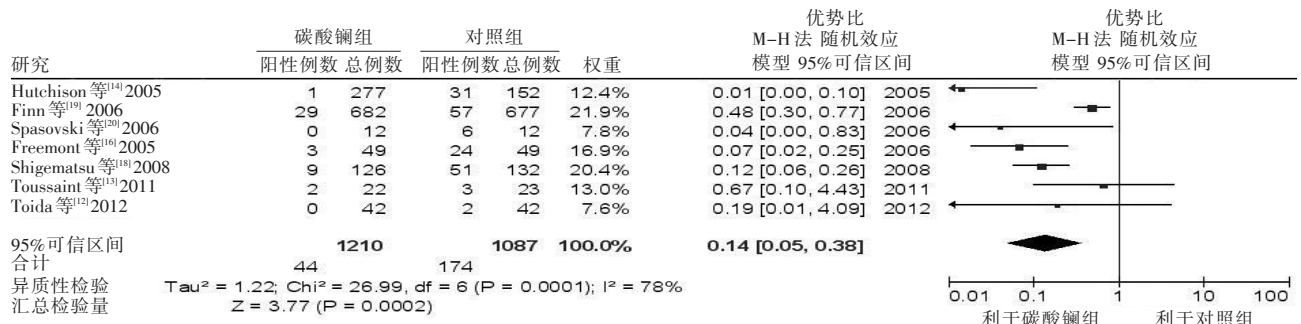


图3 碳酸镧与传统磷结合剂治疗血透患者高钙血症发生数对比

加, 差异有统计学意义 [WMD = 1.88, 95% CI (1.45 ~ 2.42), $I^2 = 0%$, $Z = 4.82$, $P < 0.01$]. 但值得注意的是, 这两个亚组所纳入的样本是重复的。而高钙血症的发生率如按糖尿病肾病比例分亚组可部分消除其异质性, < 30% 的亚组显示无异质性 ($I^2 = 0%$), 而 $\geq 30%$ 的亚组异质性在可接受范围内 ($I^2 = 47%$)。其它异质性小的亚组来自亚洲地区 ($I^2 = 0%$)、样本量 ≤ 100 ($I^2 = 0%$)、研究质量较高 ($I^2 = 8%$) 的群体, 异质性在可接受范围内的亚组来自年龄 < 56 岁 ($I^2 = 28%$)、透析时间 < 3.5 年 ($I^2 = 26%$) 及随访时间 < 1 年 ($I^2 = 40%$) 的患者群体, 而非亚洲地区、样本量 > 100、年龄 ≥ 56 岁、透析时间 ≥ 3.5 年、随访时间 ≥ 1 年、研究质量较差的群体仍存在较大的异质性。而以上所有亚组分析的结果均提示碳酸镧组高钙血症的发生率低于传统磷结合剂组, 差异有统计学意义。

6. 病死率的统计: 有 5 项随访 1 年以上的研究^[11, 13, 17, 19-20]提及了随访时间内患者的死亡数, Meta 分析结果显示碳酸镧组的死亡率低于传统磷结合剂组 [WMD = 0.43, 95% CI (0.31 ~ 0.60), $I^2 = 0%$, $Z = 4.90$, $P < 0.01$]. 5 项研究中仅有 1 项^[11]报道碳酸镧组死亡 1 例, 而对照组无报道, 该研究碳酸镧组的 ESRD 患者糖尿病肾病为原发病的比例达 71.4%, 而对照组为 50.0%。

7. 碳酸镧组血镧离子浓度的变化情况: 1 项半年的研究^[14]显示, 试验开始时平均血镧离子浓度是 (0.01 ± 0.06) $\mu\text{g/L}$; 第 5 周时最大剂量组 (3000 mg/d) 平均血镧离子浓度是 (0.55 ± 0.53) $\mu\text{g/L}$; 试验结束时平均血镧离子浓度是 (0.49 ± 0.39) $\mu\text{g/L}$ 。1 项两年的研究^[19]显示, 第 3 周时碳酸镧组血镧离子浓度为 (0.40 ± 0.73) $\mu\text{g/L}$; 从第 7 周起, 血镧离子浓度保持在稳定水平, 到试验结束时平均血镧离子

浓度是 (0.5 ± 0.8) $\mu\text{g/L}$ 。1 项 1 年的研究^[20]显示, 试验开始时平均血镧离子浓度是 0.03 $\mu\text{g/L}$, 第 24 周时碳酸镧组血镧离子浓度达到峰值为 (1.26 ± 1.24) $\mu\text{g/L}$; 之后半年血镧离子浓度一直稳定在 (0.59 ± 0.52) $\mu\text{g/L}$ 左右, 在 1 年的治疗结束后 6 周内血镧离子浓度下降至 (0.17 ± 0.12) $\mu\text{g/L}$, 之后两年的随访过程中平均血镧离子浓度稳定在 (0.09 ± 0.03) $\mu\text{g/L}$ 。另 1 项 44 周的研究^[16]未给出血镧离子浓度的具体数值, 仅提示较用药前略有增高, 但在研究进行过程中一直保持稳定。以上结果提示, 随着口服碳酸镧总量的增加和用药时间的延长并未出现镧离子在体内蓄积, 并且停药后血镧离子浓度会有所下降。

8. 碳酸镧组骨组织内镧离子浓度的变化情况: 1 项 1 年的研究^[20]显示, 试验开始时平均骨镧离子浓度是 (0.048 ± 0.020) $\mu\text{g/g}$; 在 1 年的治疗过程中骨内镧离子浓度渐增加, 试验结束时达 (2.3 ± 1.6) $\mu\text{g/g}$, 在 1 年的治疗结束后骨内镧离子浓度有所下降, 在两年的随访结束时下降至 (1.9 ± 1.6) $\mu\text{g/g}$ 。1 项 44 周的研究^[16]显示, 试验结束时平均骨组织内镧离子浓度是 1.77 $\mu\text{g/g}$ (0.12 ~ 5.51 $\mu\text{g/g}$)。1 项两年的研究^[17]显示, 试验开始时平均骨镧离子浓度是 (0.07 ± 0.06) $\mu\text{g/g}$; 治疗过程中骨内镧离子浓度渐增加, 1 年后达 (0.99 ± 0.83) $\mu\text{g/g}$, 两年时上升至 (1.68 ± 1.17) $\mu\text{g/g}$ 。以上结果提示, 碳酸镧在骨组织内有一定程度的蓄积, 并且停药后下降缓慢。

三、发表偏倚

用碳酸镧对比磷结合剂高钙血症发生率的 7 个研究数据进行 Egger's 检验, 结果 $t = 1.52$, $P = 0.188$, 提示无发表偏倚。

讨 论

碳酸镧作为一种新型非钙非铝磷结合剂已在西方国家、日本及中国台湾等地区得以广泛应用,但受限于价格等因素在我国大陆地区尚未普及。我国终末期肾脏病(ESRD)血液透析患者高磷血症发病率居高不下,传统疗法仅限于含钙磷结合剂,或手术治疗。含钙磷结合剂易导致高钙血症等并发症,限制了临床应用,而手术治疗仅适用于重症。因此,寻找有效及安全的控制高磷血症药物是临床上极为迫切的任务。

本研究显示碳酸镧能有效治疗 ESRD 血液透析患者高磷血症,且其疗效与传统磷结合剂差异无统计学意义。亚组分析结果提示碳酸镧降低血磷的效果可能略弱于含钙磷结合剂,而略强于司维拉姆;同时可能对非亚洲地区、原发病非糖尿病肾病、年龄较小及透析时间较短的 ESRD 血液透析患者疗效更好,且短期疗效可能较传统磷结合剂更显著。我们认为其中部分原因可能与原发病非糖尿病肾病、年龄较小及透析时间较短的 ESRD 血液透析患者尚有残存肾功能有关,这一点对于尚未进入透析的及腹膜透析的 ESRD 患者高磷血症的治疗可能有一定的潜在临床意义,这需要更多的研究对象、更大范围的研究来证实。经碳酸镧治疗的患者,其 iPTH 水平大多保持在 K/DOQI 指南建议的范围内,即 150~300 ng/L。原因可能是与传统磷结合剂,尤其是含钙的磷结合剂相比,其可以将血钙水平维持在较低的水平上,间接减少对 iPTH 的刺激作用。与之相一致的是碳酸镧组患者高钙血症的发生率明显低于传统磷结合剂,而且目前已有两项研究均提示其可以延缓血管钙化的进展,但由于研究数量太少,且研究指标不统一,临床意义尚不肯定。我们的研究也发现碳酸镧在与司维拉姆作比较时,碳酸镧的上述优点并不明显,这亦需要进一步的研究来证实。有 5 项 1 年以上的研究涉及了死亡率的统计,其中 4 项结果均提示碳酸镧组的死亡率明显较传统磷结合剂组低;另一项小样本研究提示碳酸镧组死亡 1 例,对照组未统计到,而该研究的碳酸镧组糖尿病肾病患者比例高达 71.4%,对照组仅 50.0%,不能排除原发病的干扰因素。事实上,虽然针对死亡率的 Meta 分析结果提示碳酸镧组的死亡率较低,但是由于纳入研究的数量不多,总样本量较小,且研究者并未交待死亡原因,

因此还需更多的长时间、大样本且针对性较强的临床对照来证实。在碳酸镧的有效使用剂量方面,大多数研究认为每日口服 750~3000 mg 碳酸镧能使大多患者血磷水平达标,且透析时间长的患者使用的剂量偏大,我们认为这可能与新透析患者尚有部分残存肾功能,可以自体排出一部分磷离子有关。

在总的不良反应方面,碳酸镧与安慰剂或传统磷结合剂相比无明显差异。在可能与药物相关的不良反应的亚组分析中,我们发现原发病为糖尿病肾病的患者服用碳酸镧发生不良反应的概率高于传统磷结合剂,且随着服用时间的延长,不良反应的发生率有增加趋势,但是由于以上两种亚组来源于重复的样本,根据临床一般逻辑,我们更倾向于认为糖尿病肾病患者服用碳酸镧更易出现不良反应。这一点需要更多的临床对照试验来证实。只有 1 项研究报道了 3 例严重不良反应,而另 1 项研究报道的严重并发症在碳酸镧组与传统磷结合剂组之间无明显差异,说明患者能较好地耐受碳酸镧。在长达半年和 2 年的长期观察中,没有发现血中镧离子持续蓄积,这可能与碳酸镧主要经肠道和胆道排泄有关,但在患者骨组织中有一定程度的蓄积,且随着时间延长有缓慢增加的趋势,停药后下降亦缓慢,这对患者的影响尚不明确,需要进一步的研究。

总之,目前的研究显示,碳酸镧能安全有效地降低维持性血液透析患者高磷血症,其疗效与传统磷结合剂相比无明显差异,但在预防高钙血症发生方面优于含钙磷结合剂。在防止血管钙化及降低 ESRD 血液透析患者的死亡率方面碳酸镧似乎较传统磷结合剂有一定的优越性,但由于本系统评价总例数有限,加之证据强度不高,因此还需要大样本、长疗程的高质量研究进一步证实。

本 Meta 分析依照标准 Cochrane 方案进行了文献检索,虽然部分研究退出及失访率很高,但是试验组与对照组之间并无明显差异,因此我们认为研究的质量在这方面是可以接受的。本研究由于纳入的研究数量较少,并且研究的方法学存在不同程度的局限性,如未描述具体的随机方法、未描述分配隐藏、未实施盲法评估以及失访退出的患者比例较高,因此可能存在选择性偏倚、测量偏倚和失访偏倚。同样,关于血管钙化

及死亡率的资料仅有部分研究涉及,因此对于传统治疗与心血管疾病及死亡率的临床关联证据强度薄弱。研究只描述了碳酸镧的剂量范围,但未给出口服相应剂量患者的人数,故不能做关于剂量方面的亚组分析。有些研究只图示了 iPTH、血钙和血磷变化情况,而未列出具体的值,故难以提取资料进行 Meta 分析。这些缺陷应在以后的研究中加以完善。在不良反应方面,多数研究报道了治疗期间患者出现的所有不适反应,但相应的研究者认为与碳酸镧治疗真正相关的不良反应并没有报道的那么多,这就需要进一步证实与碳酸镧治疗相关不良反应的发生情况。另外,现有的大样本、长疗程 RCT 并不多,还需要进一步的研究。

参 考 文 献

- [1] Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*, 2008, 52: 519-530.
- [2] Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15: 2208-2218.
- [3] Bhan I, Thadhani R. Vascular calcification and ESRD: a hard target. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4 Suppl 1: S102-S105.
- [4] Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*, 2006, 69: 1945-1953.
- [5] Albaaj F, Hutchison A. Hyperphosphataemia in renal failure: causes, consequences and current management. *Drugs*, 2003, 63: 577-596.
- [6] Indridason OS, Quarles LD. Hyperphosphatemia in end-stage renal disease. *Adv Ren Replace Ther*, 2002, 9: 184-192.
- [7] Yamada K, Fujimoto S, Nishiura R, et al. Risk factors of the progression of abdominal aortic calcification in patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22: 2032-2037.
- [8] Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int*, 2005, 68: 1815-1824.
- [9] Locatelli F, D'Amico M, Pontoriero G. Lanthanum carbonate (Shire). *IDrugs*, 2003, 6: 688-695.
- [10] Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, et al. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int*, 2006, 70: 1858-1865.
- [11] Kalil RS, Flanigan M, Stanford W, et al. Dissociation between progression of coronary artery calcification and endothelial function in hemodialysis patients: a prospective pilot study. *Clin Nephrol*, 2012, 78: 1-9.
- [12] Toida T, Fukudome K, Fujimoto S, et al. Effect of lanthanum carbonate vs. calcium carbonate on serum calcium in hemodialysis patients: a crossover study. *Clin Nephrol*, 2012, 78: 216-223.
- [13] Toussaint ND, Lau KK, Polkinghorne KR, et al. Attenuation of aortic calcification with lanthanum carbonate versus calcium-based phosphate binders in haemodialysis: a pilot randomized controlled trial. *Nephrology (Carlton)*, 2011, 16: 290-298.
- [14] 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.
- [15] Sprague SM, Ross EA, Nath SD, et al. Lanthanum carbonate vs. sevelamer hydrochloride for the reduction of serum phosphorus in hemodialysis patients: a crossover study. *Clin Nephrol*, 2009, 72: 252-258.
- [16] Freemont AJ, Hoyland JA, Denton J. The effects of lanthanum carbonate and calcium carbonate on bone abnormalities in patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol*, 2005, 64: 428-437.
- [17] Malluche HH, Siami GA, Swanepoel C, et al. Improvements in renal osteodystrophy in patients treated with lanthanum carbonate for two years. *Clin Nephrol*, 2008, 70: 284-295.
- [18] Shigematsu T. 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: 404-410.
- [19] Finn WF. Lanthanum carbonate versus standard therapy for the treatment of hyperphosphatemia: safety and efficacy in chronic maintenance hemodialysis patients. *Clin Nephrol*, 2006, 65: 191-202.
- [20] Spasovski GB, Sikole A, Gelev S, et al. Evolution of bone and plasma concentration of lanthanum in dialysis patients before, during 1 year of treatment with lanthanum carbonate and after 2 years of follow-up. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21: 2217-2224.

(收稿日期:2013-02-19)

(本文编辑:王欣)