

· 临床研究 ·

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

方艺 丁小强 邹建洲 方燕 钱家麒 戎戈 梅长林 邱强 陈香美
郑智华 余学清

【摘要】目的 评价盐酸司维拉姆治疗终末期肾病维持性血液透析(MHD)患者高磷血症的短期疗效和安全性。**方法** 来自国内 5 所综合性医院共 138 例并发高磷血症(透析前血磷 >1.78 mmol/L)的 MHD 患者纳入本研究。经过 2 周磷结合剂洗脱后,根据患者血磷水平予以相应口服剂量的盐酸司维拉姆片剂治疗,疗程为 10 周,随后为 2 周的停药观察期,总观察期为 14 周。给药期间每 2 周根据患者血清钙磷水平调整药物剂量。**结果** 共有 111 例患者完成全部试验。经盐酸司维拉姆治疗 2 周后,患者血磷和血清钙磷乘积水平明显下降。10 周疗程结束时,与用药前比较,患者血磷 $[(1.85\pm 0.50)$ 比 (2.57 ± 0.54) mmol/L, $P < 0.01$]、钙磷乘积 $[(4.16\pm 1.72)$ 比 (5.79 ± 1.50) mmol²/L², $P < 0.01$]和血清低密度脂蛋白水平 $[(1.64\pm 0.76)$ 比 (2.31 ± 0.87) mmol/L, $P < 0.01$]显著下降,而血浆全段甲状旁腺激素(iPTH)水平和血清校正血钙水平无显著变化。停药后 2 周,血磷和钙磷乘积水平高于 10 周治疗结束时,但仍显著低于基线水平 $[(2.26\pm 0.7)$ 比 (2.57 ± 0.54) mmol/L; (5.12 ± 1.63) 比 (5.79 ± 1.50) mmol²/L², $P < 0.01$]。纳入研究的 138 例患者中,106 例(76.8%)发生了 214 件不良事件,其中 89 例(64.5%)的 121 件为不良反应。胃肠道不良事件总发生率为 68.11%(94/138),以轻至中度的便秘最为常见,经对症处理后可缓解或消失。**结论** 盐酸司维拉姆可有效纠正终末期肾病 MHD 患者的高磷血症,并能降低血清钙磷乘积和血清低密度脂蛋白水平。用药后便秘等胃肠道症状较常见。

【关键词】 血液透析; 盐酸司维拉姆; 高磷血症; 钙磷乘积

Short-term efficacy of sevelamer hydrochloride on hyperphosphatemia in patients undergoing maintenance hemodialysis FANG Yi*, DING Xiao-qiang, ZOU Jian-zhou, FANG Yan, QIAN Jia-qi, RONG Shu, MEI Chang-lin, QIU Qiang, CHENG Xiang-mei, ZHENG Zhi-hua, YU Xue-qing. *Department of Nephrology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China
Corresponding author: DING Xiao-qiang, Email: dxq93216@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the short-term efficacy and safety of sevelamer hydrochloride in treating maintenance hemodialysis (MHD) patients with hyperphosphemia. **Methods** A multicenter, open-labeled, self-control study was performed. Phosphate binders were discontinued during a two-week washout period. Patients with more than 1.78 mmol/L serum phosphorus after two-week washout period were eligible for the trial. The dose was adjusted every two weeks as necessary to achieve serum phosphorus control. Sevelamer hydrochloride was administered to 138 MHD patients for 10 weeks and a second two-week washout period followed. **Results** A total of 111 from 138 patients fulfilled the whole 14-week study. Mean serum

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2012.03.005

作者单位: 200032 上海, 复旦大学附属中山医院肾内科(方艺、丁小强、邹建洲); 上海交通大学附属仁济医院肾内科(方燕、钱家麒); 第二军医大学附属长征医院肾内科(戎戈、梅长林); 解放军总医院肾内科(邱强、陈香美); 中山大学附属第一医院肾内科(郑智华、余学清)

通信作者: 丁小强, Email: dxq93216@medmail.com.cn

phosphorus and calcium-phosphate products start to decline after two-week sevelamer hydrochloride treatment. By the end of 10-week sevelamer hydrochloride treatment, mean serum level of phosphorus [(1.85±0.50) vs (2.57±0.54) mmol/L, $P<0.01$], calcium-phosphate product [(4.16±1.72) vs (5.79±1.50) mmol²/L², $P<0.01$] and low density lipoprotein [(1.64±0.76) vs (2.31±0.87) mmol/L, $P<0.01$] were significantly decreased, while the adjusted serum level of calcium and serum intact parathyroid hormone kept steady. Both serum phosphorus and calcium-phosphorus product increased after the second washout period, but the levels were still lower as compared to pre-treatment [(2.26±0.71) vs (2.57±0.54) mmol/L; (5.12±1.63) vs (5.79±1.50) mmol²/L², $P<0.01$]. Of the 138 patients involved, 214 episodes in 106 patients and 121 episodes in 89 patients were reported as adverse events and adverse drug reaction respectively. Gastrointestinal symptoms, of which most were mild or moderate, happened to 68.1% (94/138) patients. **Conclusions** Sevelamer hydrochloride can control serum phosphorus and reduce the levels of calcium-phosphorus product and cholesterol. Slight gastrointestinal symptoms like constipation are common during the treatment.

【Key words】 Hemodialysis; Sevelamer hydrochloride; Hyperphosphatemia; Calcium-phosphorus product

维持性血液透析(MHD)患者的高磷血症不仅诱发继发性甲状旁腺功能亢进和肾性骨病,同时也是透析患者死亡的独立危险因素^[1]。虽然含钙的磷结合剂可有效降低血磷水平,但药物可能会导致有害的钙超载^[2]。与之相比,盐酸司维拉姆由于不含钙离子,在纠正高磷血症的同时并不增加患者的钙负荷。除降低血磷水平外,司维拉姆也有利于血脂代谢^[3]。目前报道的临床资料均来自国外,而盐酸司维拉姆治疗我国 MHD 患者高磷血症的临床资料尚未见报道。本研究是一个由 5 个中心参加的开放、自身对照的临床试验,旨在评价盐酸司维拉姆片治疗 MHD 患者高磷血症的短期疗效和安全性。整个试验包括 2 周洗脱期、10 周治疗期和 2 周治疗后观察期。

对象与方法

一、对象

以来自上海、北京和广州的 5 家三级甲等医院,共 138 例并发高磷血症的终末期肾病 MHD 患者为对象。本研究经复旦大学附属中山医院伦理委员会批准。所有患者均签署知情同意书。入选标准:(1)年龄 18~70 岁;(2)病情稳定,接受常规透析治疗 1 个月以上;(3)透析前血磷>1.78 mmol/L(5.5 mg/dl);(4)自愿避免任何刻意的饮食改变,如禁食和节食等。排除标准:(1)吞咽困难;(2)存在肠运动障碍病史者,如肠梗阻、假性肠梗阻、巨结肠;存在恶心、呕吐的胃轻瘫患者

(不包括已治愈者);(3)有胃肠道手术史,如胃切除、肠切除,但不包括阑尾切除、息肉切除、痔切除和非肠道腹部外科手术史如胆囊切除;(4)肠功能异常或失调(大便次数>4 次/d 或<1 次/周);(5)正在应用抗心律失常药物及抗癫痫药物;(6)酗酒、吸毒或对药物成瘾者;(7)妊娠。

二、研究方案

1. 药品:盐酸司维拉姆片(800 mg/片,美国 Genzyme,批号 42390A)。

2. 诊断标准:(1)高磷血症:按美国国家肾脏病基金会-肾脏病生存质量指南(NKF-K/DOQI)^[4],透析前血清磷水平 ≥ 1.78 mmol/L(5.5 mg/dl)。原使用碳酸钙等磷结合剂者在 2 周洗脱期结束时透析前血磷>1.78 mmol/L;检测时间为最大透析间隔后。(2)校正血钙浓度(mmol/L)=实测血钙值+[4-血清白蛋白(g/dl)] $\times 0.8$ 。

3. 分组及方案:根据 2 周洗脱期末的血磷水平决定盐酸司维拉姆的初始剂量:血磷为 1.78~<2.42 mmol/L 时,初始口服剂量为 800 mg tid,随餐口服;血磷 ≥ 2.42 mmol/L 时为 1600 mg tid。于第 2、4、6、8 周结束时随访血磷水平进行药物剂量调整:血磷>1.78 mmol/L 时,每 2 周增加 800 mg/次;血磷为 1.13~1.78 mmol/L 时,维持原剂量;血磷<1.13 mmol/L 时,如使用 1600 mg/次及以上者,则每 2 周减少 800 mg/次;使用 800 mg/次者,则停药。第 10 周后停药,并继续观察 2 周。每次最大用药剂量为 4000 mg,每日最大剂量

为 12 000 mg。试验期间患者的合并用药和透析方案同试验前；研究期间不随意改变治疗方案，但允许研究者在受试者发生不良事件时根据病情调整药物治疗方案。如发生低钙血症，则在每次血透治疗中给予静脉补充葡萄糖酸钙 1 g，直至血钙正常。如果出现高钙血症，则停用口服钙剂和活性维生素 D3 至血钙降至正常。

4. 依从性：(1)每次随访的用药依从性(%)=(上次随访至本次随访的实际用量/规定用量)×100%。(2)总体用药依从性(%)=(给药期开始至最终随访的实际用量/规定用量)×100%。

三、观察项目

1. 试验期间的观察项目：(1)一般生命体征：血压、心率、呼吸、体温、心电图；(2)血磷、血钙、血清全段甲状旁腺激素(iPTH)；(3)其他血生化指标(空腹检查)：钠、钾、氯、二氧化碳结合力(CO₂CP)(或实际碳酸氢盐)、天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TB)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、白蛋白(Alb)、BUN、Scr、尿酸(UA)、血糖(FBG)；(4)血液学检测：红细胞比容(Hct)、血红蛋白(Hb)、WBC、RBC和血小板计数(Plt)。研究期间基于上述观察指标进行药物疗效分析和药物安全性评估。

2. 有效性指标：(1)主要指标：治疗 10 周末的血磷浓度；(2)次要指标：治疗结束时的钙磷乘积、校正血钙及其变化值、血磷变化值、血甲状旁腺素变化值、血 LDL 变化值。

3. 安全性指标：(1)不良事件的发生率和严重性；(2)生命体征、血液学和生化数据的改变。

四、统计学方法

数据分析集包括符合方案集(PPS, $n=111$)和安全性数据分析集($n=138$)。计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示；计数数据采用构成比或百分比表示。采用独立样本 t 检验、重复测量方差分析、Friedman 检验或 Wilcoxon 检验评价治疗后各观察指标的改变。用正态性检验检测数据正态分布情况；偏态分布资料经对数转换后进行后继分析。所有统计分析基于双侧检验，显著性水平为 $P < 0.05$ 。统计分析采用 SAS 8.2 软件进行。

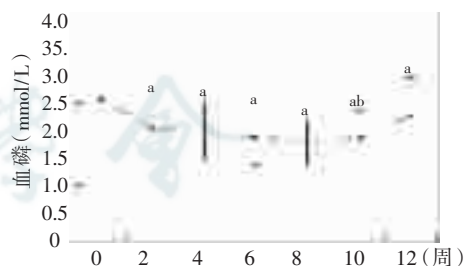
结 果

一、一般情况

共有 138 例被纳入试验，10 例因错误入选或无有效数据记录在治疗的最初 2 周内被剔除，另 17 例因各种原因未按照试验方案要求完成试验。符合方案集(per-protocol set, PPS)，即完成全部方案为 111 例患者，其中男 74 例(66.7%)，女 37 例(33.3%)，平均年龄(49.2±10.5)岁，体质量指数(21.7±3.6) kg/m²，平均透析龄(5.8±4.0)年。111 例原发病依次为慢性肾小球肾炎 82 例(73.9%)，糖尿病肾病 4 例(3.6%)，多囊肾 4 例(3.6%)，高血压肾病 3 例(2.7%)，高尿酸肾病 2 例(1.8%)，原因不明 16 例(14.4%)。研究期间患者的总体服药依从性为(97.0±5.0)%(80%~106%)。

二、疗效评价

1. 血磷水平变化：观察期间受试者的血磷水平维持在 1.76~2.03 mmol/L 范围内。与基线值相比，血磷水平从用药第 2 周末起即明显下降；10 周治疗结束后，平均血磷较基线值下降了 0.68 mmol/L [(1.85±0.50) 比 (2.57±0.54) mmol/L, $P < 0.01$]。停药 2 周后血磷水平为(2.26±0.71) mmol/L，高于治疗结束时($P < 0.01$)，但仍显著低于基线水平($P < 0.01$)。经 10 周治疗，46.1% 患者的透析前血磷 < 1.78 mmol/L，血磷高于 2.26 mmol/L 的患者也从治疗前的 67.2% 降至治疗后的 24.2%。见图 1。



注： $n=111$ ；与试验前比较，^a $P < 0.01$ ；与 12 周比较，^b $P < 0.01$

图 1 盐酸司维拉姆对血磷水平的影响

2. 校正血钙浓度：研究期间患者整体血钙水平较稳定，基线值、用药 2、4、6、8、10 周、停药后 2 周的血清校正血钙分别为 2.25、2.32、2.25、2.37、2.36、2.26、2.28 mmol/L。

3. 钙磷乘积：经 10 周治疗后，患者血清钙磷乘积值较治疗前明显下降 [(4.16±1.72) 比 (5.79±1.50) mmol²/L², $P < 0.01$]。尽管停药后 2

表 1 各时间点生命体征指标($\bar{x} \pm s, n=111$)

项目	治疗前	第 2 周	第 4 周	第 6 周	第 8 周	第 10 周	第 12 周
心率(次/min)	78.6±8.0	78.5±7.7	79.2±8.2	78.8±9.1	79.1±7.9	79.7±8.6	79.2±8.1
SBP(mm Hg)	133.3±16.1	133.0±15.4	134.9±15.5	135.0±14.3	133.8±11.4	133.5±14.8	133.7±13.5
DBP(mm Hg)	80.8±9.0	78.9±10.0 ^a	80.2±9.6	80.6±8.7	79.6±8.0	79.0±9.6 ^b	79.4±9.1
体温(°C)	36.6±0.3	36.6±0.3	36.6±0.3	36.6±0.3	36.6±0.3	36.6±0.3	36.6±0.3
呼吸率(次/min)	17.1±2.9	16.9±3.0	17.2±3.0	17.4±2.9	17.3±2.9	17.0±3.0	16.9±2.9

注:SBP:收缩压;DBP:舒张压;与治疗前比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

周时的钙磷乘积值仍明显低于基线水平 [(5.12±1.63) mmol²/L², $P < 0.01$], 但较治疗结束时有明显上升 ($P < 0.01$)。

4. iPTH: 基线值、用药 4、10 周、停药后 2 周时 iPTH 分别为 658.8、568.8、591.3、669.9 μmol/L, 各时间点差异均无统计学意义。

5. LDL-C: 治疗 4 周末和 10 周末时患者血清 LDL-C 平均水平与基线相比分别下降了 0.65 和 0.68 mmol/L ($P < 0.01$)。停药 2 周后血清 LDL-C 平均水平仍低于基线水平 [(2.07±0.70) 比 (2.31±0.87) mmol/L, $P < 0.05$], 但较治疗 10 周末的水平 [(1.63±0.92) mmol/L] 显著升高 ($P < 0.01$)。

三、安全性评价

1. 生命体征: 观察期间患者的生命体征指标, 如心率、收缩压、舒张压、体温和呼吸频率在各观察点的水平均无显著变化, 仅舒张压在用药后第 2 周末和第 10 周末较基线水平下降, 见表 1。

2. 不良事件: 138 例中 106 例 (76.8%) 发生了 214 件不良事件, 包括 155 件 (72.4%) 轻度不良事件, 53 件 (24.8%) 中度不良事件和 6 件 (2.8%) 重度不良事件。经干预后上述不良事件消失 123 件 (57.5%), 好转 78 件 (36.4%), 加重 4 件 (1.9%), 不变 4 件 (1.9%), 结果不详 5 件 (2.3%)。发生率较高的不良事件为便秘

(42.75%)、高钙血症 (14.49%) 和低钙血症 (12.32%)。发生率 >5% 的不良事件见表 2。患者胃肠道不良事件总发生率为 68.12% (94/138), 但程度多为轻、中度, 经干预后症状可消失或改善, 见表 3。便秘占不良事件之首, 对便秘者, 按照临床研究方案, 予杜秘克 15~40 ml/d 口服, 经治疗后, 除 1 例加重外, 余症状均消失 (19 件) 或改善 (39 件)。

89 例 (64.5%) 的 121 件不良事件被判定与试验药物有关或可能有关, 为不良反应。在 121 件不良反应中, 轻度不良反应 89 件 (73.5%), 中度不良反应 29 件 (24.0%), 重度不良反应 3 件

表 3 138 例胃肠道不良反应

不良反应	事件数	发生率 (%)	严重程度			转归		
			轻	中	重	消失	改善	加重
便秘	59	42.75	44	14	1	19	39	1
腹胀	10	7.25	7	3	0	7	3	0
胃胀	5	3.62	4	1	0	2	3	0
大便干燥	5	3.62	2	3	0	1	4	0
呕吐	4	2.90	1	2	1	3	1	0
恶心	4	2.90	2	2	0	3	1	0
腹痛	2	1.45	0	2	0	2	0	0
返酸	1	0.72	1	0	0	1	0	0
上腹饱胀	1	0.72	1	0	0	1	0	0
胃肠炎	1	0.72	1	0	0	1	0	0
总计	94	68.12	65	27	2	37	56	1

表 2 138 例发生率 >5% 的主要不良事件

不良事件	例数	事件数	发生率 (%)	严重程度(例)			转归(例)				
				轻度	中度	重度	消失	改善	加重	不变	不详
便秘	57	59	42.75	44	14	1	19	39	1	0	0
高钙血症	15	20	14.49	18	2		17	2	0	0	0
低钙血症	17	17	12.32	17	0	0	14	3	0	0	1
腹胀	11	11	7.97	8	3	0	8	3	0	0	1
胃胀	7	7	5.07	6	1		4	3	0	0	0

(2.5%)。其转归为消失 61 件(50.4%),好转 58 件(47.9%),加重 1 件(0.8%),结果不详 1 件(0.8%)。与胃肠道系统有关的不良反应最常见,占总不良反应数的 77.69%(94/121)。

讨 论

本临床研究结果显示,口服盐酸司维拉姆能有效控制终末期肾病 MHD 患者的高磷血症,并能降低血清 LDL 水平。经过 10 周治疗,患者的血清磷、钙磷乘积以及 LDL 均较基线水平明显下降,而血钙、iPTH 等无显著变化。

按研究方案完成试验的 111 例中,与基线值比较,治疗第 10 周末血磷水平平均下降 0.68 mmol/L,与文献报道相似^[5]。血磷水平在第 2 次洗脱期后出现反弹,提示研究期间血磷下降与盐酸司维拉姆有关,而并非其他因素。国外相关临床研究显示,停止盐酸司维拉姆治疗后,患者的血磷水平在短期内回复或接近用药前水平。而本研究血磷水平在停药 2 周后虽然高于 10 周末,但仍低于基线值,可能与本组受试者停药时的血磷水平达标率高于其他人群有关^[5-6],具体原因仍有待于验证。

NKF-K/DOQI 指南推荐 MHD 患者的血磷靶目标为 1.13~1.78 mmol/L^[4],但临床实际的达标率不容乐观。现有资料显示,能够达到这一目标的透析患者不足 30%。事实上,通过单一的磷结合剂治疗使血磷水平达标是相对困难的。本研究中,尽管 46.1%患者在用药 10 周后血磷水平达到 K/DOQI 的目标范围,达标率高于大多数研究的 30%^[4],但仍然分别有 4.69%和 24.22%的受试者血磷水平在 2.10~2.26 mmol/L 之间及高于 2.26 mmol/L。结果证实了 MHD 患者高磷血症的控制需要综合性手段,而非单一的磷结合剂治疗。

转移性钙化的风险随血钙磷乘积的升高而增加^[7]。作为不含钙和铝的磷结合剂,盐酸司维拉姆在胃肠道中与食物中的磷相结合,降低机体对磷的摄入和吸收,而药物本身不被吸收进入循环系统,且不增加钙负荷,因此在降低血磷的同时能降低钙磷乘积,减少血透患者转移性钙化事件的发生。盐酸司维拉姆不仅能有效、安全地降低 MHD 患者的血清磷浓度,并可降低与醋酸钙治疗相关的高钙血症的发生率^[11-13]。本研究中,受试者的平均校正血钙为 2.10~2.37 mmol/L,治疗结束

时血清校正钙较基线仅上升了 0.02 mmol/L,尽管在治疗第 6 和 8 周时,患者血清校正钙曾出现一过性上升,但分析结果提示该现象可能与受试者的合并用药有关。在此期间发生高钙血症的患者除 2 例外均在入组前接受了活性 VitD3 治疗,并遵照方案在试验期间继续用这类药物。当出现高钙血症时,我们及时停用或减少 VitD3 剂量后,治疗 10 周末的血钙均恢复至基线水平,表明盐酸司维拉姆对血钙水平的影响较小。患者血钙磷乘积在治疗的第 2 至 10 周内都出现明显下降,这与预期的盐酸司维拉姆药理作用及报道相吻合。

据报道,盐酸司维拉姆治疗能有效降低血清 iPTH 水平,如在其基础上增加钙剂,可使 iPTH 水平进一步降低^[8-11]。但本研究中未观察到这一趋势。10 周盐酸司维拉姆治疗后,患者 iPTH 较治疗前仅轻微下降,且差异无统计学意义。原因有待探讨。

盐酸司维拉姆还具备降低胆固醇的作用^[4,12]。本研究也观察到盐酸司维拉姆可降低患者血清 LDL 水平,而停用后,LDL 回升至治疗前水平,提示盐酸司维拉姆可能有利于降低 MHD 人群心血管事件及病死率,这有待后继临床研究的验证。

试验期间共发生了 106 例受试者(76.8%)共 214 件不良事件,发生率高于欧美受试人群。不良事件主要为胃肠道反应。不良事件中有 89 例的 121 件为不良反应,胃肠道不良反应仍最常见,占 77.7%(94/121)。而胃肠道不良事件及反应中以便秘最为常见,经杜密克治疗后,多数患者的便秘症状消失或改善,并继续原方案,仅 2 例因便秘而退出试验。盐酸司维拉姆所致的胃肠道不良反应在日本的发生率也较高,为 57.4%^[13]。结果提示亚洲患者对该药更易出现胃肠道不良反应,在服药期间应注意调整饮食结构,必要时适当应用导泻剂。本组药物相关胃肠道不良反应的发生率远高于欧美患者,也高于日本患者,提示中国患者对于司维拉姆的胃肠道耐受程度可能更低。然而,由于本研究为盐酸司维拉姆首次应用于中国 MHD 人群的小样本临床试验,国内缺少类似研究,所得数据的信息量有限,因此目前仍缺乏高质量的循证医学数据支持。

在安全性相关的指标方面,均未见有临床意义的异常。高钙血症的发生可能与患者基础 iPTH

较高,同时接受维生素 D 或葡萄糖酸钙制剂,以及使用高钙透析液等有关^[4,14]。结果提示透析患者即使在服用不含钙的磷结合剂时,也应密切随访血钙水平,及时进行活性维生素 D 和钙制剂剂量,及透析液钙浓度的调整。

综上所述,盐酸司维拉姆能有效降低 MHD 患者血磷和 LDL;轻中度胃肠道不良反应发生率较高,但经干预后可缓解或纠正。由于本研究仅为 14 周的短期疗效观察,尚不能反映药物对于中国 MHD 人群长期预后的影响。此外,由于盐酸司维拉姆价格相对昂贵和潜在的加重患者酸中毒的风险^[15],限制了其在中国的上市和推广。新一代的碳酸司维拉姆作为盐酸司维拉姆的改良制剂已在海外上市^[16],在国内也已完成三期临床试验。我们相信随着研究的深入和新药的研发,司维拉姆的药理作用和远期疗效将得到进一步的完善和明确,而透析患者高磷血症的治疗难题也将获得更为理想的解决。

参 考 文 献

- [1] Raggi P, Vukicevic S, Moyses RM, et al. Ten-year experience with sevelamer and calcium salts as phosphate binders. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5 Suppl 1: S31-S40.
- [2] Sturtevant JM, Hawley CM, Reiger K, et al. Efficacy and side-effect profile of sevelamer hydrochloride used in combination with conventional phosphate binders. *Nephrology (Carlton)*, 2004, 9: 406-413.
- [3] Nikolov IG, Joki N, Maizel J, et al. Pleiotropic effects of the non-calcium phosphate binder sevelamer. *Kidney Int Suppl*, 2006, 105: S16-S23.
- [4] Noordzij M, Korevaar JC, Boeschoten EW, et al. Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD) Study Group. 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.
- [5] Slatopolsky EA, Burke SK, Dillon MA. RenaGel, a nonabsorbed calcium- and aluminum-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. The RenaGel Study Group. *Kidney Int*, 1999, 55: 299-307.
- [6] Goldberg DI, Dillon MA, Slatopolsky EA, et al. Effect of RenaGel, a non-absorbed, calcium-and aluminium-free phosphate binder, on serum phosphorus, calcium, and intact parathyroid hormone in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, 13: 2303-2310.
- [7] Cassidy MJ, Owen JP, Ellis HA, et al. Renal osteodystrophy and metastatic calcification in long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Q J Med*, 1985, 54: 29-48.
- [8] Slatopolsky EA, Burke SK, Dillon MA. RenaGel, a nonabsorbed calcium- and aluminum-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. The RenaGel Study Group. *Kidney Int*, 1999, 55: 299-307.
- [9] Bleyer AJ, Burke SK, Dillon M, et al. A comparison of the calcium-free phosphate binder sevelamer hydrochloride with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 1999, 33: 694-701.
- [10] Koiba F, Onoda N, Kato H, et al. Prospective randomized multicenter trial of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate for the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients in Japan. *Ther Apher Dial*, 2005, 9: 340-346.
- [11] Iwasaki Y, Takami H, Tani M, et al. Efficacy of combined sevelamer and calcium carbonate therapy for hyperphosphatemia in Japanese hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*, 2005, 9: 347-351.
- [12] Brandenburg VM, Schlieper G, Heussen N, et al. Serological cardiovascular and mortality risk predictors in dialysis patients receiving sevelamer: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25: 2672-2679.
- [13] Ogata H, Koiba F, Shishido K, et al. Combination therapy with sevelamer hydrochloride and calcium carbonate in Japanese patients with long-term hemodialysis: alternative approach for optimal mineral management. *Ther Apher Dial*, 2005, 9: 11-15.
- [14] 邹建洲, 刘中华, 沈波, 等. 低钙透析对低甲状旁腺激素血症血液透析患者骨盐代谢的影响. *中华肾脏病杂志*, 2010, 7: 530-536.
- [15] Oka Y, Miyazaki M, Takatsu S, et al. A review article: sevelamer hydrochloride and metabolic acidosis in dialysis patients. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2008, 8: 283-286.
- [16] Tonelli M, Pannu N, Manns B. Oral phosphate binders in patients with kidney failure. *N Engl J Med*, 2010, 362: 1312-1324.

(收稿日期:2011-08-29)

(本文编辑:王欣)