

中医药治疗慢性肾衰竭高磷血症研究认识

毕礼明 高峻 朱冬云 马济佩

磷是人体必需元素,含磷化合物在细胞组成(细胞膜和核酸)、代谢(高能磷酸键 ATP 的产生、关键酶的磷酸化)以及维持酸碱平衡中起着关键作用;正常成人内含磷约 700 g,其中 85% 在骨骼,14% 在细胞内,仅有 1% 在细胞外液;血清中 70% 磷为有机磷或磷脂,30% 为无机磷。通常测定的血磷指无机磷,正常血清磷浓度为 0.96 ~ 1.45 mmol/L;肾脏和肠道是维持血磷稳定的最主要器官,绝大部分磷通过胃肠道吸收,成人每天从食物中摄入磷 800 ~ 1 400 mg,从尿中排出 700 mg,肠道排出 500 mg^[1]。磷潴留和高磷血症是发生慢性肾脏病矿物质及骨代谢病(chronic kidney disease-mineral bone disorder, CKD-MBD)的关键因素,可以促进甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)水平升高以及成纤维细胞生长因子-23(fibroblast growth factor 23, FGF-23)分泌增加,同时可继发血管钙化、心血管疾病等^[2]。而 50% 以上终末期肾衰患者合并高磷血症^[3]。笔者就慢性肾衰竭(chronic renal failure, CRF)高磷血症的危害和治疗挑战以及中医药治疗 CRF 高磷血症的研究认识讨论如下。

1 CRF 高磷血症的危害和治疗挑战

肾脏在钙磷代谢中起到重要作用,CRF 患者容易出现低钙、高磷、继发性甲状旁腺功能亢进等,而高磷血症与高死亡率相关,当前的研究表明高磷血症的控制率、知晓率非常不理想,严重影响患者的预后^[3,4]。对 FGF-23 认识后临床医师逐渐将 CRF 降磷治疗重要性提高。在治疗 CRF 相关的继发性甲状旁腺功能亢进时首先是限制磷而不是应用维生素 D 同类药,因为活性维生素 D 可促进钙磷吸收,导致和加重高磷血症,进一步刺激 FGF-23 生成,而慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者高水平 FGF-23 与死亡率增加、发生终末期肾衰独立相关^[5]。因此磷代谢异

常在 CRF 进展中具有关键作用。

但是目前西医药物治疗达标率低、治疗困难。透析预后和实践模式研究(dialysis outcomes and practice patterns study, DOPPS)报道,80% 的透析患者服用大剂量的磷结合剂,但仍有 50% 左右的患者血磷控制不达标^[6]。在降磷治疗方面首先饮食控制,如减少动物内脏、果仁、豆制品、奶制品等含磷高的食物摄入,而过于限制磷的摄入必然带来营养不良。目前磷结合剂是以含钙药物为主,包括碳酸钙和醋酸钙,其降磷效果及患者的依从性并不理想,另外含钙制剂可能增加患者的钙负荷和高钙血症而发生转移性钙化。其他磷结合剂如司维拉母、碳酸镧等,目前在国内未上市,远期预后并不清楚。充分透析是降磷的基础,但一般认为每次透析仅清除 800 mg 磷,而每天摄入多大于此数值,目前部分研究认为每周 3 次、每次 3 ~ 4 h 的传统透析治疗、予以正常蛋白摄入量[1.2 g/(kg·d)]将导致磷的正平衡,需要服用磷结合剂^[7]。Ayus JC 等^[8]研究表明通过增加透析次数可明显降低血磷水平,经每次 3 h、每周 6 次的血液透析治疗,血磷由 6.26 mg/dL 降至 4.20 mg/dL,需服用磷结合剂的人数从 77% 下降至 40% ($P < 0.05$)。另外, Troiddle L 等^[9]研究也发现将传统透析患者每周透析 3 次 × 4 h 的透析模式转换为每周透析 3 次 × 8 h,其血磷水平由 (5.3 ± 1.3) mg/dL 下降至 (4.4 ± 1.1) mg/dL ($P < 0.05$),KT/V 由 (1.20 ± 0.16) 升高至 (2.60 ± 0.65) 。但是增加透析次数和延长每次透析时间将大大增加透析费用和医疗资源,限于中国国内医疗资源极度缺乏、患者依从性差,目前仍很难开展。

2 中医药治疗高磷血症 中医治疗 CRF 积累了非常丰富的经验,可提高患者生活质量,延缓 CRF 进展,防治并发症,对降磷方面也有独特的认识。可从以下 3 个方面探讨中药降磷的机制和研究进展。

2.1 含碳酸钙的降磷中药

海螵蛸(乌贼骨)是海洋动物金乌贼、针乌贼或无针乌贼的内壳,其性咸、涩、微温,有收敛止血、固精止带、制酸止痛、敛疮等作用,临床应用于吐酸胃痛、便血崩漏、带下遗精,研末服用剂量 1.5 ~ 3.0 g。因海螵蛸的碳酸钙含量在 90% 以上,因此经粉碎后口服可结

基金项目:江苏省无锡市医院管理中心面上项目课题(No. YGM1116)

作者单位:南京中医药大学附属无锡市中医医院肾病科(江苏 214001)

通讯作者:马济佩, Tel: 13601487018, E-mail: biliming00@yahoo.com.cn

合食物中的磷从而达到降磷的作用^[10]。刘连升等^[11]研究海螵蛸对尿毒症血透患者血磷和甲状旁腺素影响,将 74 例尿毒症血透治疗的患者随机分成对照组、海螵蛸组和碳酸钙组。对照组不使用任何磷结合剂,海螵蛸组采用海螵蛸 3.0 g 在每餐中口服,碳酸钙组采用碳酸钙片 1.5 g 在每餐中嚼服,均观察期 3 个月。治疗后,与对照组和碳酸钙组比较,海螵蛸组患者血磷和 PTH 水平降低($P < 0.05$),血钙升高($P < 0.05$);海螵蛸组治疗后较治疗前血磷、PTH 均降低($P < 0.05$),降低血磷效果优于碳酸钙治疗组($P < 0.05$),而降低 PTH 水平的疗效相当($P > 0.05$),提示海螵蛸对血钙的影响较少,其可作为磷结合剂,可替代碳酸钙和醋酸钙,有效降低血磷来预防和治疗肾性骨病。郭艳香等^[12]研究降磷散粉(海螵蛸)治疗腹膜透析患者高磷血症,发现降磷散粉组与不使用降磷药物组比较,3.6 个月的血磷、钙磷乘积、血 PTH 水平明显下降,差异有统计学意义($P < 0.01$),而血钙比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。降磷散组有 4 例出现恶心、呕吐情况,经对症治疗后症状缓解,未影响继续用药,治疗结束停药后症状消失。

另外,单纯的碳酸钙降磷容易出现便秘和胃肠道反应,而患者服用海螵蛸不适反应相对较少^[10],患者依从性进一步增加。因此海螵蛸可作为碳酸钙的替代品用于 CRF 患者血磷的控制。其他如海浮石、龙骨、牡蛎等含碳酸钙为主的中药研究较少,值得进一步研究。

2.2 复方制剂

中医药是通过宏观辨证方法给药治疗疾病,复方治疗是中医的特色和优势,有其自身的规律性。中医药在针对某一方面的作用也是通过多种药物整合后产生的。同样中医复方制剂也是通过多种机制达到降磷目的。

谭永东等^[13]研究化湿补肾泄浊的肾衰冲剂对早中期 CRF 钙磷代谢的影响,发现治疗后患者低钙、高磷明显好转,与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。组方中藿香、佩兰、白豆蔻、生大黄化湿泄浊;太子参、杜仲、续断、鸡血藤、茯苓、白术、薏苡仁等补肾健脾扶正,改善保护残余肾功能;龙骨、牡蛎含有碳酸钙、磷酸钙、硫酸钙及镁、铝、钾等多种矿物质,加之生大黄的通腑泄浊功能,可抑制磷从肠道内吸收、减少磷潴留,而降低血磷。陈爱平等^[14]研究益肾活血方(组方为地黄、川芎、黄芪、生大黄、牡蛎、龙骨、苍术、落得打)对 CRF 患者甲状旁腺素及钙磷的影响。将 37 例 CRF 患者随机分为中药组、罗盖全组和对照组,分别

给予中药益肾活血方、罗钙全和西药一般治疗。结果发现 3 组在控制血压等消除临床一般症状方面均有一定疗效,中药组和罗盖全组患者 PTH、Ca、P 治疗前后比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),其中中药组的升钙、降磷作用及罗钙全组升钙、降甲状旁腺素的作用均较对照组强($P < 0.05$);中药组还在降低尿素氮、血清肌酐以及提高血红蛋白方面优于罗钙全组和对照组($P < 0.05$)。

尿毒清颗粒主要由黄芪、茯苓、白术、制何首乌、大黄、川芎、丹参、菊花、甘草、姜半夏等组成,能健脾利湿,通腑泄浊。潘松球等^[15]研究血透患者加用尿毒清颗粒后对钙磷代谢及 PTH 的影响。结果发现尿毒清颗粒具有纠正尿毒症患者的钙磷代谢紊乱和降低 PTH 的作用。古力仙·热依木等^[16]研究尿毒清颗粒对 CRF 主动脉瓣膜钙化患者钙磷代谢的影响,对照组以常规血液透析及其他对症治疗为主,治疗组在对照组治疗基础上加用尿毒清颗粒,治疗周期为 4 周。结果发现对照组主动脉瓣膜钙化患者钙磷代谢紊乱尤为突出,提示血液透析对磷的清除是远远不够的,治疗组血磷和 PTH 较对照组明显下降($P < 0.05$),提示尿毒清颗粒可以降低磷。

2.3 大黄制剂和炭类药物

大黄是临床治疗慢性肾功能衰竭最广泛的中药,已经得到中西医界的肯定,并有大量临床和实验研究支持,大黄促进机体加快排泄有害物质、保护残存肾单位功能,从而直接或间接降低血磷^[17]。

中医对炭类药物同样有很多独特的认识,炭类药物具有止血作用,现代医学认为其有较好的吸附作用,药用炭由高分子材料经 1 100 °C 无氧高温,再经活化而成,其主要成分仍是活性炭。爱西特(药用炭)在胃肠道可吸收多种尿毒症毒素,并且有潜在的临床益处,可以延缓 CRF 进展,而实验研究表明其并非通过影响肾素-血管紧张素系统(renin angiotensin system, RAS)和蛋白的摄入来治疗疾病,部分作用机制是由于降低食物中磷的吸收^[18]。

程叙扬等^[19]评价活性炭联合大黄类制剂治疗常规治疗控制不良的透析患者高磷血症作用。选择稳定的血液透析或腹膜透析患者并存在常规治疗方法不能控制的高磷血症,随机分为治疗组和对照组,所有患者维持原有的饮食习惯和基础治疗不变,治疗组给予爱西特 1.5 g 与三餐同服,并且联合含大黄类制剂的肾衰宁胶囊(含有大黄、丹参、太子参、红花等药物)4 粒每天 3 次,根据腹泻和便秘情况调整肾衰宁剂量。1 个月后交换治疗方案,再观察 1 个月,评价治疗对血清

磷水平、白蛋白和血红蛋白的影响。结果发现经活性炭联合大黄类制剂治疗后可降低血清磷 (0.35 ± 0.67) mmol/L ($P=0.0010$), 其中 36.2% 患者的血清磷水平降低到 <1.78 mmol/L, 未发现药物治疗对钙和全段 PTH 等生化指标的影响。治疗过程中出现 3 例腹泻和 3 例便秘, 经调整肾衰宁胶囊剂量全部缓解。认为活性炭联合大黄类制剂可协助治疗透析患者高磷血症, 为高磷血症的控制提供了一条新途径。

胡迎春等^[20]研究终末期肾脏病患者药用炭降低血磷的临床疗效和不良反应。将常规血液透析患者随机分为 2 组, 治疗组给予药用炭, 对照组给予碳酸钙 D₃ 口服, 3 个月后测定患者血钙、血磷和 PTH 等。结果发现治疗组平均降磷 (0.46 ± 0.17) mmol/L, 血 PTH 平均降低 (108.40 ± 97.37) pg/mL, 血钙平均升高 (0.074 ± 0.08) mmol/L。药用炭与碳酸钙在降低血磷、钙磷乘积及血 PTH 水平方面作用相当 ($P > 0.05$), 但药用炭对血钙的影响小 ($P > 0.05$)。

3 展望 近期荟萃分析研究表明, CKD 患者血磷每升高 1 mg/dL, 死亡率增加 18% (RR 1.18, 95% CI 1.12 ~ 1.25)。血清 PTH 水平 (每升高 100 pg/mL RR 为 1.01, 95% CI 1.00 ~ 1.02) 或血钙水平 (每升高 1 mg/dL RR 为 1.08, 95% CI 1.00 ~ 1.16) 与全因死亡率无显著相关性^[21]。另有研究发现, 无论是通过饮食调节或药物治疗降低磷酸盐水平, 都有可能促进 CKD 患者对某些药物治疗的应答^[22]。因此, CKD 控制血磷的重要性越来越高, 但是当前西药治疗方法的有效性却有限。中药可通过结合磷、促进磷肠道和肾脏排泄以及吸附磷等以降低 CRF 患者的血磷, 主要方法有应用含有碳酸钙的中药结合磷、中药复方综合改善肾功能、延缓肾病进展而促进磷从肾脏排泄, 大黄制剂促进磷从肠道排泄, 以及炭类药物吸附食物中的磷等。因中医治疗侧重于复方, 在针对肾衰竭高磷血症的治疗中, 临床可使用复方, 如含有钙的中药联合大黄、炭类药物并根据患者症状辨证进行药物加减, 在药物剂型方面可应用丸、胶囊等以容易服用。从目前的临床研究和经验认识上来说中药降磷有一定的优势, 但仍需要从中医角度进行探讨, 发展新的方法。另外还需要更为深入的临床研究来证实其远期治疗的有效性和安全性。

参 考 文 献

[1] 李世军, 章海涛. 低磷血症[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2006, 15(5): 457-462.
[2] Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al. Fi-

broblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis [J]. N Engl J Med, 2008, 359(6): 584-592.

- [3] Toussaint ND. Improving CKD-MBD management in haemodialysis patients: barrier analysis for implementing better practice [J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(4): 1319-1326.
[4] Panichi V, Bigazzi R, Paoletti S, et al. Impact of calcium, phosphate, PTH abnormalities and management on mortality in hemodialysis: results from the RISCAVID study [J]. J Nephrol, 2010, 23(5): 556-562.
[5] Martin KJ, González EA. Prevention and control of phosphate retention/hyperphosphatemia in CKD-MBD: what is normal, when to start, and how to treat [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(2): 440-446.
[6] Lopes AA, Tong L, Thumma J, et al. Phosphate binder use and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): evaluation of possible confounding by nutritional status [J]. Am J Kidney Dis, 2012, 60(1): 90-101.
[7] Jean G, Chazot C, Charra B. Hyperphosphataemia and related mortality [J]. Nephrol Dial Transplant, 2006, 21(2): 273-280.
[8] Ayus JC, Achinger SG, Mizani MR, et al. Phosphorus balance and mineral metabolism with 3 h daily hemodialysis [J]. Kidney Int, 2007, 71(4): 336-342.
[9] Troidle L, Hotchkiss M, Finkelstein F. A thrice weekly in center nocturnal hemodialysis program [J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2007, 14(3): 244-248.
[10] 李建秋, 李雪峰, 周薇薇, 等. 海螵蛸颗粒干预尿毒症血透患者钙磷代谢的临床研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(3): 246-247.
[11] 刘连升, 胡岗. 海螵蛸对尿毒症血透患者血磷和甲状旁腺素作用的研究 [J]. 实用中西医结合临床, 2005, 5(5): 5-6.
[12] 郭艳香. 降磷散粉 (海螵蛸) 治疗腹膜透析患者高磷血症的研究 [J]. 浙江临床医学, 2008, 10(9): 1236-1237.
[13] 谭永东, 王宛, 郑晓军, 等. 化湿补肾泄浊法对早中期慢性肾衰钙磷代谢的干扰 [J]. 江西中医药, 2006, 37(11): 20-21.
[14] 陈爱平, 熊佩华, 张玲, 等. 益肾活血方对慢性肾衰竭患者甲状旁腺素及钙磷的影响 [J]. 江苏中医药, 2006, 27(12): 18-20.