

生大黄联合药用活性炭对血液透析高磷血症患者血磷、钙磷乘积及甲状旁腺激素水平的影响

徐倩 巩建华 袁海 秦永芳 刘晶晶 卢丽 高丹

摘要 **目的** 研究生大黄联合药用活性炭对高磷血症的血液透析患者血磷、钙磷乘积及甲状旁腺激素水平的影响。**方法** 126 例经含钙的磷结合剂治疗后仍存在高磷血症的血液透析患者,按照随机数字表法分为治疗组和对照组,每组 63 例。治疗组予生大黄(80 mg/kg,每日 2 次,泡水 150 mL,餐前口服)联合药用活性炭(1.5 g/次,每日 3 次,餐中口服);对照组予药用活性炭治疗(1.5 g/次,每日 3 次),两组疗程均为 8 周。检测治疗前和治疗后 2、4、6、8 周两组患者的血磷、血钙、钙磷乘积和甲状旁腺激素水平;观察患者胃肠道不良反应。**结果** 试验组退出 12 例,完成 51 例,对照组退出 9 例,完成 54 例。与本组治疗前比较,治疗组治疗后 2~8 周血磷、钙磷乘积和甲状旁腺激素水平降低($P < 0.05$),对照组治疗后 4~8 周降低($P < 0.05$)。与对照组比较,治疗组治疗后 2 周患者血磷、钙磷乘积和甲状旁腺激素明显下降($P < 0.05$)。两组血钙水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。患者主要不良反应为胃肠道反应:包括腹胀、腹泻、肛门坠胀和便秘。与对照组比较,治疗组胃肠道反应中腹胀、便秘和总发生率均降低($\chi^2 = 6.815、7.011、7.077, P < 0.05$)。**结论** 高磷血症透析患者在继续原有磷结合剂治疗基础上,联合使用生大黄和药用活性炭能有效地降低血磷水平、钙磷乘积、甲状旁腺激素水平和胃肠道的并发症。

关键词 生大黄;活性炭;血液透析;高磷血症

Effect of Rhubarb Combined Medicinal Activated Carbon on Levels of Serum Phosphorus, Calcium-Phosphorus Product, and Parathyroid Hormone in Hemodialysis Patients with Hyperphosphatemia XU Qian, GONG Jian-hua, YUAN Hai, QIN Yong-fang, LIU Jing-jing, LU Li, and GAO Dan Department of Nephrology, Central Hospital of Xiangyang City; Affiliated Hospital, Hubei School of Arts and Sciences, Hubei (441021)

ABSTRACT **Objective** To study the effect of rhubarb combined medicinal activated carbon on levels of serum phosphorus and calcium-phosphorus product, as well as parathyroid hormone in hemodialysis patients with hyperphosphatemia. **Methods** Totally 126 hemodialysis patients with hyperphosphatemia who had received treatment of calcium containing phosphorus binders were assigned to the treatment group and the control group according to random digit table, 63 in each group. Patients in the treatment group took rhubarb (80 mg/kg, twice per day, soaked in 150 mL boiled water, taken before dinner) combined with medicinal activated carbon (1.5 g each time, thrice per day, taken during dinner). Those in the control group took medicinal activated carbon (1.5 g each time, thrice per day, taken during dinner). The therapeutic course for all was 8 weeks. Levels of serum calcium, phosphorus, calcium-phosphorus product and parathyroid hormone were detected in the two groups before treatment, and at week 2, 4, 6, and 8 after treatment. Adverse reactions of gastrointestinal tract were observed as well. **Results** Twelve patients dropped out in the treatment group and the rest 51 completed the study. Nine patients dropped out in the treatment group and the rest 54 completed the study. Compared with before treatment in the same group, levels of serum phosphorus, calcium-phosphorus product, parathyroid hor-

基金项目:2015 年度襄阳市科技计划指导项目(No. 2015zd04)

作者单位:湖北省襄阳市中心医院肾病内科 湖北文理学院附属医院(湖北 441021)

通讯作者:巩建华, Tel: 0710 - 3535720, E-mail: panghongyu@sohu.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2016. 07. 0797

mone began to decline from week 2 to 8 in the treatment group ($P < 0.05$); and they began to decline from week 4 to 8 in the control group ($P < 0.05$). Compared with the control group, levels of serum phosphorus, calcium-phosphorus product, parathyroid hormone obviously decreased in the treatment group ($P < 0.05$). But there was no statistical difference in serum calcium level ($P > 0.05$) between the two groups. Main adverse reactions of gastrointestinal tract mainly included abdominal distention, diarrhea, anal pedant expansion, and constipation. Compared with the control group, the incidence of abdominal distention and constipation, as well as the total incidence of gastrointestinal reactions all decreased in the treatment group ($\chi^2 = 6.815, 7.011, 7.077, P < 0.05$). Conclusion In addition to previous phosphorus binders therapy, rhubarb combined medicinal activated carbon could effectively reduce levels of serum phosphorus, calcium-phosphorus product, parathyroid hormone in hemodialysis patients with hyperphosphatemia, and lessen complications of gastrointestinal tract.

KEYWORDS rhubarb; activated carbon; hemodialysis; hyperphosphatemia

钙磷代谢紊乱是维持性血液透析患者面临的常见问题,高磷血症不仅诱发肾性骨病、继发性甲状旁腺功能亢进,其导致的心血管并发症与患者的生存率和病死率息息相关,是血液透析患者死亡的独立危险因素^[1]。目前控制高磷血症的方法主要有限制饮食含磷量和使用肠道磷结合剂、钙剂,但含钙制剂常引起高钙血症,使血管钙化和心血管事件以及死亡风险进一步加重,新型的磷结合剂如碳酸镧与司维拉姆价格昂贵,因此,寻找安全有效且低廉的方法控制高磷血症已成为关注的焦点,有研究表明:药用活性炭能有效治疗透析患者高磷血症,但肠道并发症尤其便秘发生率高^[2]。基于此,本研究进行了联合生大黄和药用活性炭治疗透析患者高磷血症的安全性及有效性的临床研究。

资料与方法

1 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)^[3],透析前血清磷水平 ≥ 1.78 mmol/L(5.5 mg/dL)。(2)校正血钙浓度(mmol/L) = 实测血钙值 + [4 - 血清白蛋白(g/dL)] $\times 0.8$ 。

2 纳入标准 (1)符合诊断标准;(2)年龄 18~65岁;(3)透析龄 ≥ 6 个月;每周3次透析,每次4h;(4)经肾脏专科医师评估近期状态稳定:近3个月透析方案、透析液钙浓度不变;已经稳定使用含钙的磷结合剂3个月及以上,血磷 > 1.78 mmol/L,钙磷乘积 > 55 mg/dL;(5)患者签署知情同意书。

3 排除标准 (1)吞咽困难者;(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;(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者;(4)肠功能异常

或失调(大便次数 > 4 次/天或 < 1 次/周)者;(5)正在应用抗心律失常药物、癫痫药物及激素者;(6)酗酒、吸毒或对药物成瘾者;(7)妊娠期女性。

4 一般资料 126例均为2012年4月—2014年2月湖北省襄阳市中心医院肾内科血液透析中心的患者。采用前瞻性、随机、对照、单盲的方法,患者按随机数字表法分为治疗组和对照组,每组63例。两组患者一般资料比较(表1),差异无统计学意义($P > 0.05$)。此研究经本院医学伦理委员会审批。

表1 两组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	透析龄 (年)	高磷血症 病程(年)
治疗	63	28/23	45.5 \pm 6.4	4.5 \pm 0.5	1.8 \pm 0.2
对照	63	31/23	51.4 \pm 10.4	4.0 \pm 0.6	2.0 \pm 0.3

5 治疗方法 患者在维持原有稳定饮食习惯、低磷饮食、维持原透析方案、磷结合剂及活性维生素D治疗剂量的基础上,治疗组予生大黄(80 mg/kg,每日2次,泡水150 mL,餐前口服)联合药用活性炭(0.3 g/片,河北长天药业有限公司,生产批号:20040105,每次1.5 g,每日3次,餐中口服);对照组给予药用活性炭治疗(每次1.5 g,每日3次,餐中口服)。两组疗程均为8周。

6 观测指标及方法

6.1 血清磷、血钙及甲状旁腺激素水平检测 两组患者开始治疗前1个月,治疗后2、4、6、8周分别抽取透析前静脉血检测血清磷、血钙、甲状旁腺激素水平,钙为校正钙(血清总钙水平用血ALB校正后的校正钙水平表示:校正血钙浓度(mmol/L) = 实测血钙值 + [4 - 血清白蛋白(g/dL)] $\times 0.8$)。

6.2 不良反应 记录患者有无不适反应,并对不良反应是否与药物相关做出判断,出现严重药物不

不良反应者终止试验,当出现胃肠道反应:腹泻、腹胀、肛门坠胀、便秘,患者无法耐受,此部分患者不计疗效,计入药物不良反应统计。

7 统计学方法 分析由软件 SPSS 13.0 完成。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用率表示,组间比较采用 t 检验,率的比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 脱落情况 治疗组未完成研究退出者 12 例,退出时间为治疗后 7 ~ 14 天,其中 3 例无明显原因,3 例依从性差(1 例因家庭原因迁往外地,1 例在出现不良反应时自行停药,1 例在复查后相关指标无明显变化自行改用其他方案),4 例因治疗期间饮食结构不稳定,可能影响磷摄入,2 例因发生严重便秘要求退出,完成研究者 51 例;对照组未完成研究退出者 9 例,退出时间为治疗后 6 ~ 13 天,2 例无明显原因,3 例依从性差(1 例因经济原因转往其他透析中心,1 例为大黄口感不佳自行停药,1 例因家庭护理不当又无法按医嘱要求服药),2 例因治疗期间饮食结构不稳定可能影响磷摄入,2 例因发生严重便秘要求退出,完成研究者 54 例。两组退出试验的例数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2 两组血清磷、血钙、钙磷乘积和甲状旁腺激素水平比较(表 2) 与本组治疗前比较,治疗组患者治疗后 2 周血磷、钙磷乘积和甲状旁腺激素水平开始下降,持续降低至治疗后 8 周 ($P < 0.05$),达到最低水

平;对照组患者治疗后 4 周血磷、钙磷乘积和甲状旁腺激素水平开始下降,持续降低至治疗后 8 周 ($P < 0.05$);与对照组比较,治疗组治疗后 2 周血磷、钙磷乘积和甲状旁腺激素明显下降($P < 0.05$)。两组血钙水平比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 两组不良反应发生率比较(表 3) 完成研究者中发生的主要不良反应为胃肠道反应:腹泻、腹胀、肛门坠胀、便秘。与对照组比较,治疗组胃肠道反应中腹胀、便秘和总发生率均降低($\chi^2 = 6.815、7.011、7.077, P < 0.05$)。研究期间无其他不良反应发生。

讨 论

由于慢性肾脏病尤其血液透析患者肾脏排磷能力下降,血液透析患者中高磷血症十分常见,且血磷不能通过透析完全纠正。一项包括 6 407 例维持性血液透析患者的研究发现约 70% 患者血磷超过 1.6 mmol/L^[4]。有研究表明,高磷血症、钙磷乘积升高和甲状旁腺功能亢进可以导致血管钙化,血磷和钙磷乘积升高是引起终末期肾脏疾病患者心血管并发症的独立危险因素之一,与血液透析患者的患病率及病死率升高相关^[5]。控制钙磷乘积、血磷及甲状旁腺激素成为一个亟待解决的临床难题。过去 40 年间,血液透析患者高磷血症的控制一直不理想,主要原因是缺乏安全有效且价廉的磷结合剂。

目前控制高磷血症主要通过以下措施:低磷饮食,使用磷结合剂,充分透析等。由于常规透析清除有限和残余肾功能下降,利用各种药物通过肠道抑制磷吸

表 2 两组患者治疗前后血磷、血钙、钙磷乘积和甲状旁腺激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	血磷 (mmol/L)	血钙 (mmol/L)	钙磷乘积 (mg ² /dL ²)	甲状旁腺激素 (pg/mL)
治疗	51	治疗前	2.30 ± 0.41	2.45 ± 0.24	64.13 ± 7.53	425.6 ± 78.6
		治疗后 2 周	1.95 ± 0.34 * [△]	2.38 ± 0.22	57.41 ± 8.14 * [△]	375.4 ± 80.1 * [△]
		4 周	1.71 ± 0.21 *	2.41 ± 0.19	53.33 ± 7.68 *	321.6 ± 75.1 *
		6 周	1.56 ± 0.32 *	2.37 ± 0.21	50.58 ± 8.01 *	275.9 ± 71.3 *
		8 周	1.48 ± 0.28 *	2.40 ± 0.25	40.45 ± 7.62 *	254.1 ± 70.4 *
对照	54	治疗前	2.29 ± 0.38	2.43 ± 0.21	67.03 ± 7.48	431.6 ± 76.9
		治疗后 2 周	2.17 ± 0.34	2.42 ± 0.28	65.23 ± 8.01	408.7 ± 72.6
		4 周	1.86 ± 0.40 *	2.46 ± 0.22	57.35 ± 7.64 *	345.6 ± 75.0 *
		6 周	1.75 ± 0.38 *	2.40 ± 0.21	53.24 ± 7.29 *	307.1 ± 74.2 *
		8 周	1.69 ± 0.37 *	2.41 ± 0.26	52.83 ± 7.34 *	264.7 ± 73.8 *

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$;与对照组同期比较, [△] $P < 0.05$

表 3 两组不良反应症状比较 [例 (%)]

组别	例数	腹胀	腹泻	肛门坠胀	便秘	总发生
治疗	51	4(7.8) *	5(9.8)	5(9.8)	6(11.8) *	20(39.2) *
对照	54	9(16.7)	4(7.4)	7(12.9)	15(27.8)	35(64.8)

注:与对照组比较, * $P < 0.05$

收已成为治疗高磷血症的主要措施,因此大部分血液透析患者需要服用磷结合剂。目前磷结合剂包括含钙磷结合剂和不含钙磷结合剂,含钙的磷结合剂在临床应用广泛,但易导致钙负荷过重,特别是与活性维生素 D 合用时更易发生,致血管钙化和其他脏器转移性钙化;目前应用的不含钙的磷结合剂有增加铝中毒、价格昂贵等缺点。

药用活性炭主要利用活性炭巨大的表面积产生的强大吸附能力,非特异性地通过肠道吸附毒素。血液透析滤过在线置换液再生系统中,证实活性炭可以吸附超滤液中的部分磷^[6]。有研究表明,对于经含钙的磷结合剂治疗后仍存在高磷血症的血液透析或腹膜透析患者,餐中加服用药用活性炭每天 4.5 g 治疗 3 个月后患者血磷水平下降,血钙磷乘积也相应下降,对血钙及甲状旁腺激素水平无显著性影响^[7]。但患者的胃肠道反应重,尤其便秘最为多见。

美国肾脏病基金会慢性透析患者骨代谢和骨病控制指南中要求:慢性肾脏病 5 期患者的目标值是:血清钙浓度控制在 2.10 ~ 2.37 mmol/L,血清磷浓度为 1.13 ~ 1.78 mmol/L,钙磷乘积为 55 mg²/dL²,甲状旁腺素在 150 ~ 300 pg/mL^[8]。生大黄在用于便秘治疗中,传统经验用药量为 30 ~ 50 mg/kg,但在本试验中,由于药用活性炭本身有导致便秘的不良反应,本研究适量增加生大黄的使用剂量至 80 mg/kg。本研究开始时患者的平均血钙、磷与钙磷乘积均未达到指南要求的标准。试验中,在维持原有含钙的磷结合剂的基础上,联合服用生大黄和药用活性炭可有效地降低透析高磷血症患者的血磷、钙磷乘积、甲状旁腺激素水平。与单独使用活性炭比较,联合使用生大黄治疗的患者血磷、钙磷乘积、甲状旁腺激素水平可以更快下降,直到各项指标均达到稳定水平,不再明显下降;且对血钙水平影响,说明活性炭对钙的吸附作用不强,并且不影响钙与磷的结合。治疗后血钙磷乘积也随着血磷的降低而显著下降,且联合使用生大黄后,胃肠道的并发症明显降低。

药用活性炭联合生大黄降低血磷的优势明显,但其具体机制不十分清楚,考虑可能与活性炭具有发达的孔隙结构及巨大的比表面积(1 000 ~ 1 400 M/g)和高度的吸附能力有关^[9]。生大黄作为传统的中药,

具有泻下作用,可提高结肠中段和远端能力,促进肠蠕动,刺激肠黏膜分泌,促进排便,加快滞留于肠道的病原体毒素和多种肠源性有毒物质排出,两者结合应用还可降低甲状旁腺激素水平,可能与患者持续使用维生素 D 剂及联合低磷饮食相关。

本研究的结果仅为目前本地区血液透析患者的情况,样本数量有限,还需在今后的研究中开展多中心、随机、双盲对照的前瞻性研究,进一步了解联合服用活性炭和生大黄对血液透析患者高磷血症的作用。

参 考 文 献

- [1] Wang AYM, Lai KN. Use of cardiac biomarkers in end-stage renal disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(9): 1643 - 1652.
- [2] 侯晓艳. 骨化三醇冲击治疗血透患者继发甲旁亢的疗效观察 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2014, 15(1): 52 - 54.
- [3] 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 [J]. *Am J Kidney Dis*, 2005, 46(5): 925 - 932.
- [4] Kopple JD. National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure [J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 37(1): S66-S70.
- [5] Lessard M, Quimet D, Leblanc M, et al. Comparison of oral and intravenous alfacalcidol in chronic hemodialysis patients [J]. *BMC Nephrol*, 2014, 15(1): 27.
- [6] De Francisco ALM, Ghezzi PM, Brendolan A, et al. Hemodiafiltration with online regeneration of the ultrafiltrate [J]. *Kidney Int*, 2000, 58: S66-S71.
- [7] Bernardo AP, Contesse SA, Bajo MA, et al. Peritoneal membrane phosphate transport status: a cornerstone in phosphate handling in peritoneal dialysis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(3): 591 - 597.
- [8] 王尊松, 许冬梅, 崔美玉, 等. 口服活性炭片降低血液透析患者血磷的疗效观察 [J]. *中国医学工程*, 2010, 3(18): 15 - 16.

(收稿:2014-04-07 修回:2016-03-16)