

## • 药物与临床 •

## 碳酸镧与碳酸钙对维持性血液透析患者 FGF23 的影响

卢志, 魏芳, 王立华, 姜埃利 (天津医科大学第二医院肾脏病血液净化中心, 天津 300211)

**[摘要]** 目的: 比较磷结合剂碳酸镧与碳酸钙对维持性血液透析患者成纤维细胞生长因子 23(FGF23)的影响。方法: 选取 30 例接受碳酸镧治疗的维持性血液透析患者, 同时选取 30 例接受碳酸钙治疗的维持性血液透析患者作为对照组, 观察 8 个月, 测量治疗前后血钙、血磷、PTH、尿磷等指标水平, 对所得结果进行比较分析。结果: 相较于碳酸钙组, 接受碳酸镧治疗患者血 FGF23 水平更低  $[(1\ 327 \pm 240) \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1} \text{ vs } (953 \pm 184) \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}, P < 0.01]$ , 而血钙及 PTH 无显著变化。结论: 在维持性血液透析患者, 碳酸镧能有效降低患者磷负荷和 FGF23 水平, 而碳酸钙对 FGF23 水平无明显影响。

**[关键词]** 碳酸镧; 血液透析; 纤维细胞生长因子 23; 血磷

**[中图分类号]** R969 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-5213(2014)05-0390-03 DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosp pharmacy.2014.05.16

## Effects of lanthanum carbonate and calcium carbonate on FGF23 levels in patients maintaining hemodialysis

LU Zhi, WEI Fang, WANG Li-hua, JIANG Ai-li (Kidney disease and blood purification center, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China)

**ABSTRACT; OBJECTIVE** To compare the effects of phosphate binders lanthanum carbonate and calcium carbonate on fibroblast growth factor 23(FGF23) levels in patients maintaining hemodialysis. **METHODS** 30 cases of patients with hemodialysis and received lanthanum carbonate treatment were selected, while other 30 cases of patients with hemodialysis and received calcium carbonate treatment were selected as a control group, all subjects were observed for 8 months. The levels of serum calcium, phosphate, PTH, and urine phosphate were measured before and after treatment, and then the results were compared and analyzed. **RESULTS** Compared with patients received calcium carbonate, the patients who received treatment of lanthanum carbonate had lower serum levels of FGF23  $[(1\ 327 \pm 240) \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1} \text{ vs } (953 \pm 184) \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}, P < 0.01]$ , while no significant changes in serum calcium and PTH. **CONCLUSION** Lanthanum carbonate was effective in reducing the serum phosphorus loading and FGF23 level in patients maintaining hemodialysis, while calcium carbonate had no significant effect on FGF23 levels.

**KEY WORDS:** lanthanum carbonate; hemodialysis; FGF23; serum phosphate

FGF23 是由骨细胞和成骨细胞产生, 是一种重要的血磷调节激素, 其血浆浓度是磷代谢紊乱的早期敏感指标。Jean 等<sup>[1-2]</sup>的研究表明 FGF23 的升高与慢性肾衰竭患者肾脏疾病的进展、左心室肥大及死亡率增加相关, 越来越多的研究显示 FGF23 在这些病理过程及 CKD-MBD 的进展中起到关键作用<sup>[3]</sup>, 因此最近的研究考虑将 FGF23 作为新的治疗靶点<sup>[4]</sup>。近年来, 维持性血液透析患者限磷饮食和使用磷结合剂是最常用控制磷平衡的方法。最近的研究<sup>[5]</sup>证实磷结合剂的使用能降低 FGF23 水平。碳酸镧作为一种新型磷结合剂, 用于降低透析患者血磷水平, 但是碳酸镧是否能降低维持性血液透析患者血 FGF23 水平还不清楚, 本文主要探究碳酸镧对维持性血液透析患者 FGF23 水平的影响, 为磷结

合剂的临床使用提供更多的依据。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 通过数字化综合管理平台系统选取 30 例我院 2012 年 8 月 - 2013 年 4 月接受碳酸镧治疗的规律门诊血液透析患者, 年龄 26~86 (55 ± 14) 岁, 男 21 名 (70%), 其中 6 例有心血管事件史 (20%), 同时选取 30 例同时期接受碳酸钙治疗的规律门诊血液透析患者作为对照组, 年龄 22~83 (57 ± 13) 岁, 男 18 名 (60%), 其中 4 例有心血管事件史 (13.3%), 2 组患者透析时间 (30 ± 13) vs (31 ± 12) 月, 观察 8 个月。入选标准: 规律血液透析 3 个月以上, 每周 3 次, 每次透析时间 3~4 h, 所有患者使用透析机均为德国费森尤斯公司生产 4008S 透析机, 透析液为美国百特公司生产的透析浓缩液 (A 液) 和

天津标准生物制剂有限公司生产的透析浓缩液(B液),透析器为上海佩尼公司生产聚醚砜膜空心纤维透析器;血磷 $>1.45\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,血白蛋白 $>30\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ;无感染史未使用抗生素类药物,无系统或自身免疫性疾病、肿瘤史、肝脏疾病、原发性甲状旁腺疾病及甲状旁腺切除史,未使用过磷结合剂及可能影响磷结合剂的药物。

**1.2 方法** 2组患者分别接受碳酸钙及碳酸镧治疗,据血磷浓度决定磷结合剂使用剂量,碳酸钙剂量不超过 $2\,400\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ,碳酸镧剂量不超过 $3\,000\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 。每月收集血样本规律评估血钙血磷水平,若血钙大于 $2.6\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,碳酸钙剂量减至一半。在研究开始前和结束后分别测量血肌酐、钙、磷、PTH、25(OH)D、FGF23水平,计算磷排泄分数(fractional excretion of phosphorus, FeP);分别收集研究前后24 h尿量,测量尿肌酐、钙、磷水平。FGF23测量用酶联免疫法(试剂盒由上海蓝基生物科技有限公司提供),PTH、25(OH)D用免疫放射分析法测量(试剂盒由上海蓝基生物科技有限公司提供),肌酐、钙、磷用自动分析法测量。

**1.3 统计学方法** 采用SPSS 17.0统计学软件进行数据处理,配对计量资料组间比较采用 $t$ 检验,治疗前后组间及组内差异比较采用 $t$ 检验,相关性分析用Spearman检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1** 2组患者年龄、性别、透析时间及心血管事件史无差异( $P>0.05$ )。

**2.2** 2组患者治疗前各指标无差异,治疗前后2组患者血钙、PTH、25(OH)D、白蛋白及血红蛋白等指标变化无统计学意义,碳酸镧组患者血磷和FGF23水平较治疗前降低( $P<0.05$ ),且治疗后碳酸镧组FGF23水平较碳酸钙组降低( $P<0.01$ ),见表1。

**2.3** Spearman相关性分析显示2组患者治疗前后血FGF23水平的变化与磷排泄分数变化及血磷的变化存在相关性( $r=0.497, P<0.01$  vs  $r=0.495, P<0.01$ ),见图1,2。

## 3 讨论

表1 2组患者治疗前后各指标比较

Tab 1 Comparison of the indicators before and after treatment of the two groups patients

组别	时间段	钙 / $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	磷 / $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	PTH / $\text{pg}\cdot\text{dl}^{-1}$	FeP /%	FGF23 / $\text{pg}\cdot\text{dl}^{-1}$	25(OH)D / $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$	白蛋白 / $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	血红蛋白 / $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$
碳酸钙组	治疗前	$2.37\pm0.2$	$2.09\pm0.49$	$335.4\pm433.2$	$15\pm2$	$1\,326\pm297$	$33\pm5$	$39.6\pm4$	$100\pm13$
	治疗后	$2.37\pm0.17$	$2.04\pm0.73$	$364.6\pm428.5$	$16\pm3$	$1\,327\pm240$	$31\pm5$	$38\pm3.4$	$104\pm19$
碳酸镧组	治疗前	$2.34\pm0.25$	$2.22\pm0.55$	$322.6\pm427.5$	$15\pm3$	$1\,369\pm323$	$34\pm6$	$38.6\pm2.9$	$102\pm20$
	治疗后	$2.42\pm0.21$	$1.88\pm0.56^{\text{ab}}$	$338.5\pm431.2$	$12\pm3^{\text{c}}$	$953\pm184^{\text{de}}$	$32\pm5$	$38.1\pm2.6$	$106\pm15$

注:与本组治疗前比较, $^{\text{a}}P=0.025$ ,与碳酸钙组治疗后比较, $^{\text{b}}P=0.322$ ;与碳酸钙组治疗后比较, $^{\text{c}}P<0.01$ ;与本组治疗前比较, $^{\text{d}}P<0.01$ ,与碳酸钙组治疗后比较, $^{\text{e}}P<0.01$

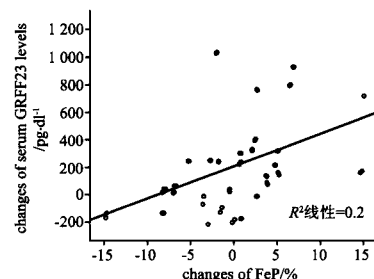


图1 血FGF23水平改变与磷排泄分数改变的Spearman分析( $r=0.497, P<0.01$ )

Fig 1 Spearman analysis of the changes of serum FGF23 levels and phosphorus excretion fraction ( $r=0.497, P<0.01$ )

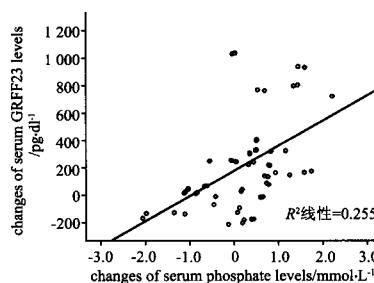


图2 血FGF23水平改变与血磷变化的Spearman分析( $r=0.495, P<0.01$ )

Fig 2 Spearman analysis of the change of serum FGF23 and phosphate levels ( $r=0.495, P<0.01$ )

该研究中2组患者血钙无明显变化,主要是由于我们及时根据血钙水平调剂患者的磷结合剂的使用,清楚这种结果是否与限制碳酸钙的剂量( $<2\,500\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ )有关,而Oliveira等<sup>[6]</sup>的研究中,足够降低量,维持血钙在一定水平内变化;维持性血液透析患者甲状旁腺亢进发生率较高,患者PTH水平长期维持在较高水平,另外,由于患者肾功能的严重下降,1- $\alpha$ 羟化作用不足,患者活性维生素D水平也普遍较低,而本研究中2组患者的PTH水平及25(OH)D水平无明显变化,可能是由于FGF23水平降低水平还不足以对这2个指标产生影响,我们还需要更长时间的观察和进一步的研究。

我们的研究中,维持性血液透析患者服用磷结合剂碳酸镧能降低血磷、血FGF23水平( $P<0.01$ ),这种效果在使用碳酸钙的患者中并未观察

到,相关性分析还显示 FGF23 的改变与磷排泄分数的改变直接相关( $r = 0.497, P < 0.01$ )。我们并不磷排泄分数剂量的醋酸钙并没有产生平行的 FGF23 水平的降低,所以并不是所有磷结合剂在降低 FGF23 水平上都有相同效果;本研究中 2 组患者饮食磷摄入量并没有做出精确的评估和比较,这可能也是影响患者血磷变化的原因。另外, Spearman 分析显示 2 组患者 FGF23 水平下降与血磷变化直接相关( $r = 0.495, P < 0.01$ ),说明血磷下降后,一方面,肾脏排磷要求下降,磷排泄分数下降,进而 FGF23 水平随之下降,这一作用可能与 Klotho 蛋白有关, Klotho 蛋白主要在肾小管表达调节肾脏对磷的排泄<sup>[7]</sup>,磷排泄分数的降低影响 Klotho 蛋白表达,反馈性影响 FGF23 的表达;另一方面,血磷水平下降后,其对 FGF23 及其受体的直接刺激减弱,从而影响 FGF23 水平,但其中的具体机制并不清楚,还需要进一步的研究。

维持性血液透析患者普遍存在高磷血症,升高的血磷触发 FGF23 的释放,在早期 CKD 患者促进磷的排泄,而在透析患者中 FGF23 水平升高至数千倍以上, FGF23 及其受 Klotho 蛋白在血管钙化中起直接作用,成为心血管事件的独立危险因素,严重影响患者的生存质量与生存率,所以维持血磷在正常范围能降低心血管事件风险和死亡率。在 CKD 进展过程中, FGF23 水平升高大大早于血磷的升高, FGF23 作为一个新的治疗靶点,如果饮食控制不足以降低 FGF23 水平,应早期甚至血磷水平正常时就开始使用磷结合剂。本研究显示,磷结合剂碳酸镧不仅能降低患者血磷水平,同时还能降低患者 FGF23 水平,这对于维持性血液透析患者高血磷及高 FGF23 水平与死亡率、心血管事件相关的事实是一个有利的结果<sup>[8-9]</sup>。所以在临床实践中相较于其他含钙磷结合剂,我们更应首先选择碳酸镧作为维

持性血液透析患者的磷结合剂。

总之,碳酸镧作为一种新型磷结合剂,用于降低透析患者血磷水平,它不含铝、钙,可避免患者长期应用传统含铝、钙的磷结合剂造成的毒副作用,其还能降低维持性血液透析患者血磷及 FGF23 水平。然而,本研究样本量较小,观察时间较短,未能对碳酸镧的长期疗效及安全性做出分析研究,这也是本研究不足之处,尚需大规模长期实验研究进一步分析评估。

#### 参考文献:

- [1] Jean G, Terrat J C, Vanel T, *et al.* High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(9): 2792-2796.
- [2] Faul C, Amaral AP, Oskouei B, *et al.* FGF23 induces left ventricular hypertrophy[J]. *Clin Invest*, 2011, 121(11): 4393-4408.
- [3] Komaba H, Fukagawa M. FGF23: a key player in mineral and bone disorder in CKD[J]. *Nephrologia*, 2009, 29(5): 392-396.
- [4] Shimada T, Fukumoto S. FGF23 as a Novel Therapeutic Target[M]. *Adv Exp Med Biol*, 2012: 158-170.
- [5] Gonzalez-Parra E, Gonzalez-Casas ML, Galán A, *et al.* Lanthanum carbonate reduces FGF23 in chronic kidney disease Stage 3 patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(8): 2567-2571.
- [6] Oliveira RB, Cancela ALE, Gracioli FG, *et al.* Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy? [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(2): 286-291.
- [7] Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. Klotho and kidney disease[J]. *J Nephrol*, 2010, 23(16): 136-144.
- [8] Ix JH, Shlipak MG, Wassel CL, *et al.* Fibroblast growth factor-23 and early decrements in kidney function: the Heart and Soul Study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(3): 993-997.
- [9] Gutiérrez OM, Januzzi JL, Isakova T, *et al.* Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease[J]. *Circulation*, 2009, 119(19): 2545-2552.

[收稿日期] 2013-05-28

## 白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期恶性肿瘤 45 例临床观察

张珺, 殷铁军 (华中科技大学同济医学院附属同济医院综合科, 湖北 武汉 430030)

**[摘要]** 目的: 观察白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期恶性肿瘤的有效性和安全性。方法: 经病理组织学或细胞学检查确诊的晚期恶性肿瘤患者 45 例, 其中 18 例接受白蛋白结合型紫杉醇单药化疗, 剂量为  $130 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ , 加入生理盐水 100 ml 中静脉滴注, 第 1 和 8 天给药; 27 例接受白蛋白结合型紫杉醇联合化疗, 奈达铂  $75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$  加入生理盐水 250 ml 中静脉滴注, 第 1 或 8 天给药, 每 21 天为 1 周期。按照 WHO 标准评价近期疗效和毒性反应, Karnofsky 评分 (KPS) 变化评价生活质量 (QOL)。用药 1 周期评价毒性, 2 周期后评价疗效。结果: 全组 45 例患者共完成化疗 189 个周期, 平均 4.2 周期/例, 均可评价近期疗效和

**[基金项目]** 湖北省人口和计划生育委员会科研基金资助(编号: JS-20130019) **[作者简介]** 张珺, 女, 博士后, 主治医师, 研究方向: 肿瘤的综合治疗, 电话: 13016498103, E-mail: zhangjunlyj@163.com

word版下载: <http://www.ixueshu.com>

---