·综 述·

慢性肾脏病患者钙磷代谢紊乱及其治疗策略

李婉莎，余 毅*
（中国人民解放军福州总医院血液净化科，福州 350025）

摘要：钙磷代谢紊乱是慢性肾脏病（CKD）特别是透析患者常见的并发症之一，可导致各类肾性骨病，还可促进血管钙化，增加心血管事件的死亡风险，有效控制和管理钙磷代谢紊乱与CKD患者的长期预后密切相关。本文总结CKD患者钙磷代谢紊乱的发病情况、危害、监测频率、靶目标值及其治疗策略，从维持正常血钙、降低高血磷、控制异常甲状旁腺激素水平等方面简要综述钙磷代谢的管理策略。

关键词：慢性肾脏病（CKD）；钙磷代谢；监测频率；临床治疗；管理策略
中图分类号：R977.5；R692 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2018）03-0204-07
DOI：10.13683/j.wph.2018.03.013

Calcium / phosphate metabolism disorder of chronic kidney disease patients and its treatment strategies

LI Wan-sha, YU Yi*
（*Department of Blood Purification, Fuzhou General Hospital of PLA, Fuzhou 350025, China*）

Abstract: Calcium/phosphate metabolism disorder is a common complication of chronic kidney disease（CKD）, especially for dialysis patients. It could cause various bone diseases and increase the risk of vascular calcification and cardiovascular events. Therefore, it is very important to control and manage calcium/phosphate metabolism disorder effectively. This paper describes the pathogenesis and clinical harm of calcium/phosphate metabolism disorder on CKD patients, and summarizes the control target and treatment strategies, including maintaining normal serum calcium, reducing elevated phosphate levels and controlling abnormal PTH levels.

Key words: chronic kidney disease（CKD）; calcium/phosphate metabolism; frequency of measurement; treatment; management strategy

慢性肾脏病（CKD）已成为威胁全世界公共健康的重要疾病之一。近些年来，我国CKD的发病率呈逐年上升趋势，成年人CKD的患病率已达10.8%[1]。钙磷代谢紊乱是CKD特别是透析患者常见的并发症之一，2009年《改善全球肾脏病预后组织（KDIGO）临床实践指南》（以下简称KDIGO指南）定义的CKD矿物质、骨代谢异常（CKD-MBD）为具备以下一项或多项者，即：①钙、磷、甲状旁腺激素（PTH）或维生素D代谢异常；②骨转化、矿化、骨容量、骨骼线性生长或骨强度的异常；③血管或其他软组织钙化[2]。其中，最突出的是钙、磷和维生素D代谢紊乱，可导致甲状旁腺功能的改变和各种类型的肾性骨病，且与软组织、血管钙化和心血管事件的发生、发展密切相关[3]。因此，钙磷代谢紊乱的控制与管理对CKD患者的长期预后至关重要。

1 慢性肾脏病的钙磷代谢紊乱

正常机体由肾脏、骨骼和肠道等多个器官相互

收稿日期：2017-10-11；**修回日期：**2018-01-15
作者简介：李婉莎，住院医师，硕士研究生，研究方向：慢性肾脏病基础与临床。
通信作者：余 毅，主任医师，教授，硕士生导师，研究方向：慢性肾脏病血管钙化。
基金项目：福建省科技计划重点项目（编号：2013Y0069）。

作用共同维持钙、磷的动态平衡，后者主要受 PTH、1, 25- 二羟维生素 D_3[1, 25(OH)$_2D_3$]、降钙素（CT）和成纤维细胞生长因子 -23(FGF-23) 的共同调节。FGF-23 是近年发现的调节钙、磷代谢的一种激素，与 Klotho 蛋白具有协同作用，FGF-23 的高水平与 Klotho 的低表达是 CKD 进展的因素之一[4]。CKD 患者由于肾脏受到损害进而引起机体钙磷代谢紊乱。CKD 早期，血清钙、磷和 PTH 基本维持在正常水平，但 CKD 2 期即可观察到，1, 25(OH)$_2D_3$ 的合成受到抑制，随着肾功能的恶化，1, 25(OH)$_2D_3$ 水平进一步降低，肾小管对钙磷重吸收减少，促进甲状旁腺增生及 PTH 水平升高，在 PTH 代偿范围内，血钙和血磷可维持在正常范围。CKD 晚期，特别当肾小球滤过率小于 30 ml/min, 出现低钙和高磷血症，PTH 进一步释放，引起继发性甲状旁腺功能亢进（SHPT）[5-6]。图 1 为 CKD 各期磷调节因子 Klotho、FGF-23、维生素 D 和 PTH 的变化关系[7]。研究发现，部分接受长期血液透析的患者易出现高钙血症，这与透析患者口服大量钙剂、含钙的磷结合剂或使用高钙透析液有关[8]。

2　钙磷代谢紊乱的危害

2.1　血管钙化及心血管疾病（CVD）

CVD 是 CKD 患者死亡的主要原因，占 CKD 患者死亡率的半数以上。血管钙化已成为 CKD 患者 CVD 高发和心血管事件增加的独立危险因素[9]。血管钙化根据发生部位不同，可分两种类型：一是在动脉内膜粥样硬化基础上发生钙化，二是动脉中膜钙化，CKD 患者的血管钙化主要以中膜钙化为主。现有研究表明，CKD 患者血管钙化除了传统的危险因素如高龄、吸烟、肥胖、高血压、糖尿病和脂代谢异常外，钙磷代谢紊乱可直接影响血管钙化，与 CKD 相关性 CVD 的发生和死亡风险密切相关[10-11]。因此，纠正钙磷代谢紊乱对减少 CKD 患者心血管事件的发生和降低死亡风险意义重大。

目前，CKD 患者血管钙化的具体机制尚未阐明，血管钙化并不是通常认为的钙磷代谢紊乱后引起矿物质异常沉积于血管壁的被动过程，而是一个主动调控的复杂过程[12]。近年研究认为，CKD 钙磷代谢紊乱与血管钙化的发生机制主要有以下几个方面：①血管平滑肌细胞（VSMC）向成骨样细胞转化是血管钙化的中心环节[13]。高磷可诱导 VSMC 表型转换，促进 VSMC 转化为成骨样细胞，促进 VSMC 释放基质小泡，增加线粒体氧化应激、炎症和活性氧的产生等，从而促进血管钙化的发生和发展[14-15]。VSMC 凋亡早于血管钙化的发生是高磷血症引起钙化的一个重要步骤，近年研究显示，血管钙化的启动是由 VSMC 凋亡后的降解产物基质小泡触发的。CKD 患者因各种原因引起 VSMC 损伤，释放含有碱

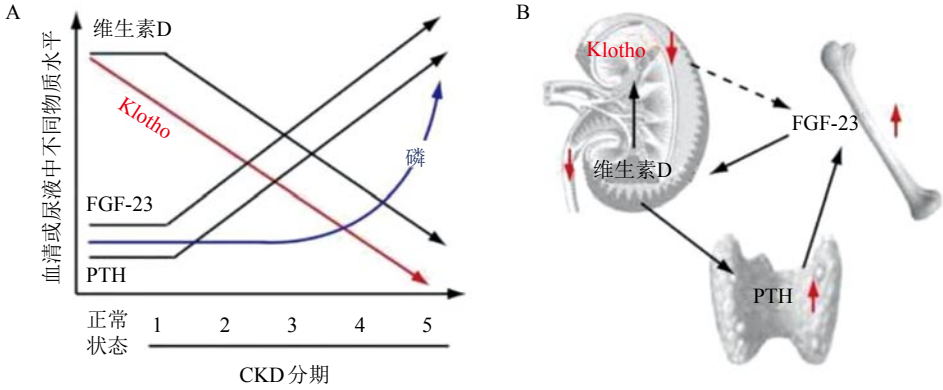


图 1　CKD 各期磷调节因子 Klotho、FGF-23、维生素 D 和 PTH 的变化关系

Figure 1　The relationship between Klotho, FGF-23, vitamin D and PTH in each phase of CKD

性磷酸酶（ALP）的基质小泡，其与细胞外基质蛋白结合后启动钙化过程[16-17]。余毅等[18]针对CKD 5期患者的观察发现，Ⅲ型钠磷转运体的表达量与血磷水平、钙磷乘积以及血管钙化程度密切相关。另有研究显示，细胞外钙水平升高可促进VSMC释放基质小泡，参与血管钙化[19]。②抑制钙化的调节系统异常。胎球蛋白-A、基质γ羧基谷氨酸蛋白、骨保护素、核因子（NF）-κB配体等都是抑制钙化的重要调节因子。其中，磷是最重要的血管钙化催化剂，随着肾功能的恶化，高磷血症使钙化抑制因子下调，促成血管钙化的恶性循环[20]。③研究表明，FGF-23/Klotho轴的改变，可能是高磷诱导血管钙化的重要机制[21]。在大鼠模型中应用FGF-23抗体中和FGF-23，可有效改善SHPT，但可增加血管钙化和死亡的风险，这可能与FGF-23抗体抑制FGF-23的功能，引起钙磷代谢紊乱有关。

2.2 骨代谢异常

钙磷代谢紊乱会引起骨形成和骨吸收异常，导致各种类型的肾性骨病。根据骨的转运状态，骨病主要分为高转化性骨病（纤维囊性骨炎）、低转化性骨病（骨软化症和无动力骨病）以及混合型骨病。高转运骨病临床主要表现为SHPT。CKD患者长期高磷血症和低钙血症，刺激甲状旁腺增生导致SHPT，PTH水平升高，通过影响骨钙的交换，参与骨细胞的凋亡，激活RANK/RANKL/OPG轴的相关受体。持续升高的PTH上调RANKL表达，导致破骨细胞活性增强、骨吸收以及骨量丢失增加[22]。其次，高磷可减少1, 25$(OH)_2D_3$的生成，抑制对骨形成的协同作用。近年发现，低转化性骨病发生率较前增加，这可能是因为长期接受血液透析患者服用含钙的磷结合剂、维生素D或应用高钙透析液过度抑制PTH，骨形成和骨转化率明显下降，导致低转化性骨病的发生[8]。骨活检是诊断骨转化状态的金标准，KDIGO建议出现以下情况时行骨活检：①不明原因的骨骼骨折或骨痛；②严重、进行性的血管钙化；③无法解释的高钙血症；④怀疑铝或其他金属中毒的相关性肾病；⑤生化指标与诊断不一致时[23]。

3 钙、磷的监测与靶目标值

3.1 钙、磷的监测

2009年KDIGO指南建议：CKD 3期［GFR 30～59 ml/(min·1.73 m^2)］的患者，每隔6～12个月检测1次血钙及血磷；CKD 4期［GFR15～29 ml/(min·1.73 m^2)］的患者，每隔3～6个月检测1次血钙及血磷，每隔6～12个月检测1次PTH；CKD 5期［(GFR＜15 ml/(min·1.73 m^2)］的患者（包括透析患者），每隔1～3个月检测1次血钙及血磷，每隔3～6个月检测1次PTH[2]。日本透析治疗学会（JSDT）的《慢性透析患者继发性甲状旁腺功能亢进的临床实践指南》指出：对维持性透析中的SHPT患者，每个月至少检测2次血钙和血磷；通常每3个月测定1次PTH[24]。美国肾脏病基金会（NKF）《美国肾脏病与透析患者生存质量指导（K/KDOQI）指南》（以下简称K/KDOQI指南）建议的检测频率较KDIGO更加频繁，监测力度更强[25]。多份指南均对CKD患者血钙、磷、PTH的监测进行了规范。临床工作中，应根据不同情况个体化分析，调整上述指标的监测频率，根据测定结果实施必要的干预措施。

3.2 钙、磷的靶目标值

K/KDOQI指南将钙、磷的靶目标值定义为：CKD 3～4期的患者血磷应维持在2.7～4.6 mg/dl（0.87～1.49 mmol/L），血校正钙应维持在正常范围；CKD 5期（含血液透析或腹膜透析）的患者血磷应维持在3.5～5.5 mg/dl（1.13～1.78 mmol/L），血校正钙应维持在正常低值8.4～9.5 mg/dl（2.10～2.37 mmol/L），血校正钙大于10.2 mg/dl（2.54 mmol/L）应予以纠正[25]。血PTH的靶目标值定义为：CKD 3期的患者血PTH应维持在35～70 pg/ml（3.85～7.7 pmol/L）；CKD 4期的患者血PTH应维持在70～110 pg/ml（7.7～12.1 pmol/L）；CKD 5期（包括透析）的患者血PTH应维持在150～300 pg/ml（16.5～33.0 pmol/L）[25]。

2009 年 KDIGO 指南对血钙、磷的靶目标值较 K/KDOQI 指南更为严格，建议：CKD 3 ～ 5 期的患者，血磷应维持在正常水平 (2.5 ～ 4.5 mg/dl)；CKD 5D 期的患者，血磷尽量维持在正常水平 [2]。CKD 3 ～ 5D 期的患者，建议维持血钙在正常范围 (8.5 ～ 10.0 mg/dl 或 10.5 mg/dl)；在 CKD 5D 期，建议使用钙浓度为 1.25 ～ 1.50 mmol/L 的透析液 [2]。对于 CKD 3 ～ 5 期的患者，最佳 PTH 水平尚不清楚，建议根据各项指标的动态变化来调整，而 CKD 5D 期的患者，建议维持在正常值上限的 2 ～ 9 倍 [2]。

4　钙磷代谢紊乱的治疗

4.1　维持正常血钙

2017 年更新的 KDIGO 指南指出，对于 CKD 3a ～ 5D 期患者，建议避免出现高钙血症；对于儿童 CKD 3a ～ 5D 患者，建议维持血钙在相应年龄的正常范围内 [26]。研究表明，高钙血症可增加 CKD 患者的死亡风险，与心血管事件的发生也密切相关 [27]。西那卡塞 (cinacalcet) 是新一代的钙敏感受体激动剂，能有效降低血 PTH、钙水平，但可增加低钙血症的风险。EVOLVE 研究显示，西那卡塞组低钙血症发病率为 6.7%，但因发生低钙血症导致的停药率仅为 1.1%[28]。2017 年更新的 KDIGO 指南强调对低钙血症要进行个体化治疗而不推荐纠正所有患者的低钙血症，轻度和无症状的低钙血症是可以接受的，对于严重或有症状的低钙血症可给予钙剂或活性维生素 D 治疗。对于 CKD 5D 期患者，建议使用钙离子浓度为 1.25 ～ 1.50 mmol/L 的透析液 [26]。

4.2　饮食控制，减少磷的摄入和吸收

磷的主要来源是饮食，饮食干预是预防和治疗高磷血症的重要措施。中华医学会肾脏病学分会建议：对于 CKD 3 ～ 5D 期患者，血磷超过正常范围，建议首先限制食物中磷摄入 (800 ～ 1 000 mg/d)。选择磷吸收率低、磷 / 蛋白质比值低的食物，同时限制摄入含有大量磷酸盐添加剂的食物。2017 年更新的 KDIGO 指南也指出对于 CKD 3a ～ 5D 期患者，建议通过限制磷的食物摄入同时联用其他治疗来治疗高磷血症 [26]。

制定饮食建议时，考虑磷的来源（如动物、植物和添加剂）是合理的。动物蛋白中的磷较植物蛋白容易吸收；含磷添加剂有利于食物的保存，且大部分为无机磷，易被肠道吸收，因此高磷血症患者应选择磷 / 蛋白比值低和磷吸收率低的饮食，同时限制含磷添加剂的食物摄入。限制蛋白质的摄入总量是必要的，但有研究显示，通过限制膳食蛋白质摄入来降低血磷水平其危害可能超过益处并有可能导致死亡率增加 [29]。因此，蛋白摄入和磷的摄入之间必须达到平衡，过度限磷也会导致营养不良而增加病死率。

4.3　透析治疗和透析模式的调整

充分透析是清除体内多余的水分和各种代谢废物的有效途径。在充分透析的基础上进行个体化透析方案的调整，可以减少钙磷代谢紊乱的发生。临床研究显示，1.25 mmol/L 钙透析液可以改善矿物质与骨代谢相关指标、延缓冠状动脉钙化进展，并改善骨转换 [8]。第二军医大学附属长征医院自 2009 年开展夜间长时血液透析治疗，发现大多数患者的血磷下降至 1.67 mmol/L 以下，血磷＞ 1.78 mmol/L 者由 50% 左右降至 36% 以下，表明夜间长时透析对血磷的清除是显著和持续的，能有效控制高磷血症 [30]。Rocco 等 [31] 对 245 例维持性透析患者的研究显示，与常规每周 3 次血液透析相比，每周 6 次血液透析（1.5 ～ 2.75 h/ 次）降磷效果更明显。因此通过增加透析频率或延长透析时间也能增加磷的清除。血液透析滤过 (HDF) 对磷的清除较血液透析充分。磷虽是小分子物质，但水分子会将其包裹，类似于中分子物质，HDF 可通过弥散和对流两种机制清除溶质，在单位时间内比单独的血液透析清除更多的中、小分子物质。高通量血液透析对磷和 PTH 也有很好的清除作用，其心血管疾病病死率比接受低通量透析治疗患者低 17%[32]。传统观点认为，腹膜透析对血磷的控制更好，然而最近一项对腹膜透析和血液透析的比较研究显示，尽管腹膜透析对患者的残余肾

功能更有保护作用，但血液透析的血磷清除率更加充分[33]。

4.4 磷结合剂的应用

饮食控制和透析有助于清除体内过多的磷，但实际效果受多方面影响，血磷难以控制在正常水平。因此CKD患者需口服磷结合剂联合降磷治疗。传统的磷结合剂主要包括含铝磷结合剂和含钙磷结合剂。含铝磷结合剂最常用的为氢氧化铝，其易导致铝中毒，不良反应较大，临床已很少使用。含钙磷结合剂是目前临床上应用最广泛的磷结合剂，最常用的是碳酸钙和醋酸钙，但长期服用易导致高钙血症，增加血管钙化的风险。2017年更新的KDIGO指南指出，对于CKD 3a～5D期接受降磷治疗的患者，推荐限制含钙磷结合剂的使用剂量[26]。

近年来，一些新型结合剂如司维拉姆、碳酸镧、考来替兰、比沙洛姆、烟酰胺和含铁磷结合剂等应用越来越多，其效果也得到肯定。司维拉姆是一种非钙非金属的交联聚合物，可与磷结合，抑制磷的吸收，降低血磷水平，同时具有调脂、抗炎等作用[34]。2013年一项司维拉姆随机对照研究的荟萃分析显示，与含钙磷结合剂相比，非含钙磷结合剂可显著延缓冠脉钙化进展，且有较好的生存获益[35]。碳酸镧在肠道酸性环境下与磷结合生成不易溶解、不易吸收的化合物，可有效降低血磷水平，少量被吸收的碳酸镧可经胆汗及肠道排泄，最终经粪便排出体外。一项比较碳酸镧和含钙磷结合剂对血管钙化影响的随机对照研究表明，碳酸镧能显著降低冠脉钙化评分，减轻血管钙化[36]。考来替兰是一种不吸收的阴离子交换树脂，可与胃肠道中的磷结合降低血磷水平，还具有降脂、降尿酸等作用。一项对642例终末期肾脏病患者的随机对照研究显示，服用考来替兰的患者血磷水平及胆固醇水平较对照组明显降低，且具有剂量依赖性[37]。比沙洛姆是一种氨基磷结合剂，主要通过抑制胃肠道磷的吸收来降低血磷水平，但易出现便秘、呕吐等不良反应。烟酰胺是一种水溶性维生素，作为辅酶在生物呼吸链中具有重要作用。磷在体内主要以磷酸根的形式存在，烟酰胺通过抑制肠道对磷酸根的转运吸收达到降低血磷水平的效果。含铁磷结合剂也是一种新型的磷结合剂，除具有降磷作用，还可纠正一定程度的贫血。目前主要有柠檬酸铁片、铁镁加和PA-21等。Lee等[38]对166例血液透析患者进行的临床研究发现，柠檬酸铁可有效降低血磷，且不良反应较少。铁镁加和PA-21的相关研究较少，其安全性有待进一步证实。

4.5 控制异常的PTH水平

SHPT是CKD患者最常见的并发症之一，以甲状旁腺增生肥大、PTH水平增高、钙磷代谢紊乱为特征。2017年更新的KDIGO指南指出，对于全段PTH(iPTH)水平进行性升高或持续高于正常值上限的患者，建议评估是否有高磷血症、低钙血症、高磷摄入和维生素D缺乏等可修正的因素[26]。OPERA试验显示，CKD 3～5期患者服用帕立骨化醇可改善SHPT，但增加高血钙风险，对心血管事件终点无益[39]。帕立骨化醇是一种选择性维生素D受体激动剂，可选择性作用于甲状旁腺中的维生素D受体，直接抑制PTH的分泌，改善SHPT。对于CKD 3a～5期且未接受透析的患者，不建议常规使用骨化三醇和维生素D类似物；对于CKD 4～5期且严重和不断加重的甲状旁腺增生患者，可使用骨化三醇和维生素D类似物治疗。对于CKD 5D期需要降低PTH的患者，建议使用拟钙剂（西那卡塞）、骨化三醇或维生素D类似物，或拟钙剂（西那卡塞）联合骨化三醇或维生素D类似物同时应用。EVOLVE研究显示，西那卡塞可有效降低PTH，降低患者心血管事件终点和死亡率[28]。而对于药物治疗无效的严重SHPT患者，可考虑行甲状旁腺切除术。

5 小结

综上所述，钙磷代谢紊乱是CKD患者重要的并发症之一，可引起多种疾病，也是导致CKD透析患者死亡的独立危险因素[40]。早期监测有助于采取有效的预防措施，延缓血管钙化的进展，减少心血管事件的发生。临床决策时需综合考虑血钙、磷、PTH

测定结果，制定个体化治疗方案，实现患者最大获益。

参考文献：

[1] Zhang L, Wang F, Wang L, *et al*. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. Lancet, 2012, 379(9818): 815-822.

[2] Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) CKD-MBD work group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD)[J]. Kidney Int Suppl, 2009, (113): S1-S130.

[3] Fukagawa M, Kido R, Komaba H, *et al*. Abnormal mineral metabolism and mortality in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: evidence from marginal structural models used to adjust for time-dependent confounding[J]. Am J Kidney Dis, 2014, 63(6): 979-987.

[4] Andrukhova O, Smorodchenko A, Egerbacher M, *et al*. FGF23 promotes renal calcium reabsorption through the TRPV5 channel[J]. EMBO J, 2014, 33(3): 229-246.

[5] Felsenfeld AJ, Levine BS, Rodriguez M. Pathophysiology of calcium, phosphorus, and magnesium dysregulation in chronic kidney disease[J]. Semin Dial, 2015, 28(6): 564-577.

[6] Levin A, Bakris GL, Molitch M, *et al*. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease[J]. Kidney Int, 2007, 71(1): 31-38.

[7] John GB, Cheng CY, Kuro-o M. Role of klotho in aging, phosphate metabolism, and CKD[J]. Am J Kinney Dis, 2011, 58(1): 127-134.

[8] Ok E, Asci G, Bayraktaroglu S, *et al*. Reduction of dialysate calcium level reduces progression of coronary artery calcification and improves low bone turnover in patients on hemodialysis[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(8): 2475-2486.

[9] Wu M, Rementer C, Giachelli CM. Vascular calcification: an update on mechanisms and challenges in treatment[J]. Calcif Tissue Int, 2013, 93(4): 365-373.

[10] Hanafusa N. Vascular calcification-pathological mechanism and clinical application-the effect of phosphate binders on vascular calcification[J]. Clin Calcium, 2015, 25(5): 711-721.

[11] 余毅, 郭芳. CKD 患者血管钙化与钙磷代谢紊乱[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16(10): 847-850.

[12] Pugliese G, Iacobini C, Blasetti Fantauzzi C, *et al*. The dark and bright side of atherosclerotic calcification[J]. Atherosclerosis, 2015, 238(2): 220-230.

[13] Nitta K. Vascular calcification in patients with chronic kidney disease[J]. Ther Apher Dial, 2011, 15(6): 513-521.

[14] Burger D, Levin A. 'Shedding' light on mechanisms of hyperphosphatemic vascular dysfunction[J]. Kidney Int, 2013, 83(2): 187-189.

[15] 刘小锋, 何葫, 蔡嫣, 等. 高血磷诱导慢性肾衰患者血管钙化作用机制[J]. 生理科学进展, 2014, 45(1): 21-26.

[16] Gross P, Six I, Kamel S, *et al*. Vascular toxicity of phosphate in chronic kidney disease: beyond vascular calcification[J]. Circ J, 2014, 78(10): 2339-2346.

[17] Shanahan CM. Autophagy and matrix vesicles: new partners in vascular calcification[J]. Kidney Int, 2013, 83(6): 984-986.

[18] 余毅, 易建伟, 孙淑清, 等. 慢性肾脏病 5 期患者桡动脉组织学改变与 Pit-1、BMP-2 表达的关系[J]. 中华内科杂志, 2012, 51(7): 554-556.

[19] Kapustin AN, Davies JD, Reynolds JL, *et al*. Calcium regulates key components of vascular smooth muscle cell-derived matrix vesicles to enhance mineralization[J]. Circ Res, 2011, 109(1): e1-e12.

[20] Byon CH, Chen Y. Molecular mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease: the link between bone and the vasculature [J]. Curr Osteoporos Rep, 2015, 13(4): 206-215.

[21] Shalhoub V, Shatzen EM, Ward SC, *et al*. FGF23 neutralization improves chronic kidney disease-associated hyperparathyroidism yet increases mortality[J]. J Clin Invest, 2012, 122(7): 2543-2553.

[22] Riggs MM, Peterson MC, Gastonguay MR. Multiscale physiology-based modeling of mineral bone disorder in patients with impaired kidney function[J]. J Clin Pharmacol, 2012, 52(1 Suppl): 45S-53S.

[23] Moe S, Drüeke T, Cunningham J, *et al*. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO)[J]. Kidney Int, 2006, 69(11): 1945-1953.

[24] Guideline working group. Japanese society for dialysis therapy. Clinical practice guideline for the management of secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients[J]. Ther Apher Dial, 2008, 12(6): 514-525.

[25] National kidney foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease[J]. Am J Kidney Dis, 2003, 42(4 Suppl 3): S1-S201.

[26] Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, *et al*. Executive summary of the 2017 KDIGO chronic kidney disease-mineral and bone disorder (ckd-mbd) guideline update what's changed and why it matters[J]. Kidney Int, 2017, 92(1): 26-36.

[27] Floege J, Kim J, Ireland E, *et al*. Serum iPTH, calcium

and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population[J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(6): 1948-1955.
[28] Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, *et al*. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis[J]. N Engl J Med, 2012, 367(26): 2482-2494.
[29] Shinaberger CS, Greenland S, Kopple JD, *et al*. Is controlling phosphorus by decreasing dietary protein intake beneficial or harmful in persons with chronic kidney disease[J]. Am J Clin Nutr, 2008, 88(6): 1511-1518.
[30] 袁艳辉, 戎殳, 张翼翔, 等. 透析中心夜间血液透析对尿毒症患者血磷代谢的影响[J]. 中国血液净化, 2014, 13(3): 140-142, 160.
[31] Rocco MV, Larive B, Eggers PW, *et al*. Baseline characteristics of participants in the frequent hemodialysis network (FHN) daily and nocturnal trials[J]. Am J Kidney Dis, 2011, 57(1): 90-100.
[32] Palmer SC, Rabindranath KS, Craig JC, *et al*. High-flux versus low-flux membranes for end-stage kidney disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, (9): CD005016.
[33] Evenepoel P, Meijers BK, Bammens B, *et al*. Phosphorus metabolism in peritoneal dialysis- and haemodialysis-treated patients[J]. Nephrol Dial Transplant, 2016, 31(9): 1508-1514.
[34] Vlassara H, Uribarri J, Cai W, *et al*. Effects of sevelamer on HbA1c, inflammation, and advanced glycation end products in diabetic kidney disease[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2012, 7(6): 934-942.
[35] Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, *et al*. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis[J]. Lancet, 2013, 382(9900): 1268-1277.
[36] Ohtake T, Kobayashi S, Oka M, *et al*. Lanthanum carbonate delays progression of coronary artery calcification compared with calcium-based phosphate binders in patients on hemodialysis: a pilot study[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2013, 18(5): 439-446.
[37] Locatelli F, Dimkovic N, Spasovski G, *et al*. Evaluation of colestilan in chronic kidney disease dialysis patients with hyperphosphataemia and dyslipidaemia: a randomized, placebo-controlled, multiple fixed-dose trial[J]. Nephrol Dial Transplant, 2013, 28(7): 1874-1888.
[38] Lee CT, Wu IW, Chiang SS, *et al*. Effect of oral ferric citrate on serum phosphorus in hemodialysis patients: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. J Nephrol, 2015, 28(1): 105-113.
[39] Wang AY, Fang F, Chan J, *et al*. Effect of paricalcitol on left ventricular mass and function in CKD--the OPERA trial[J]. J Am Soc Nephrol, 2014, 25(1): 175-186.
[40] 许 琳, 关天俊. 慢性肾脏病患者的磷管理[J]. 世界临床药物, 2016, 7 (4): 236-240.

（责任编辑：赵绪韬）

（上接第 189 页）

4 结论

综上所述，MECT 联合 SSRI 治疗抑郁症患者起效快、疗效显著，且能够明显改善患者的社会功能，提高患者生活质量，值得临床推广应用。

参考文献：

[1] Belmaker R, Agam G. Major depressive disorder[J]. N Engl J Med, 2008, 358(1): 55-68.
[2] 季建林. 抗抑郁药物治疗的起效与疗效评价[J]. 世界临床药物, 2012, 33(7): 385-387, 425.
[3] Fink M. ECT has proved effective in treating depression[J]. Nature, 2000, 403(6772): 826.
[4] 世界卫生组织. 国际疾病分类第十次修订本(ICD-10)关于抑郁症的分类与诊断标准[EB/OL]. [2017-08-11]. http://www.doc88.com/p-141665977365.html.
[5] 肖泽萍, 严和骏, 肖世富, 等. 综合性医院门诊病人抑郁障碍的研究[J]. 中华医学杂志, 1999, 79(5): 329-331.
[6] Rybakowski JK, Bodnar A, Krzywotulski M. A Ketamine anesthesia, efficacy of electroconvulsive therapy, and cognitive functions in treatmentresistantdepression[J]. J ECT, 2016, 32(3): 164-178.
[7] 孙钰, 郭歆, 李焕德. 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)副作用的深入比较[J]. 中南药学, 2007, 5(2): 151-157.
[8] 司天梅, 于欣. 目前研究和开发更有效的抗抑郁药过程中存在的问题[J]. 上海精神医学, 2016, 28(3): 160-165.
[9] 周雅君, 姜静, 毛燕. 米氮平联合无抽搐电休克治疗难治性抑郁症对照研究[J]. 临床心身疾病杂志, 2014, 20(2): 11-13.

（责任编辑：赵绪韬）