【应用评价】 ·综 述·

碳酸司维拉姆治疗慢性肾脏病矿物质、骨代谢异常的研究进展

郭姗姗，王玉柱*
（北京市海淀医院，北京大学第三医院海淀院区肾脏内科，北京 100080）

摘要：随着透析质量的提高，透析龄的延长，透析慢性并发症引起关注。慢性肾脏病矿物质、骨代谢异常（CKD-MBD）是长期透析患者的严重并发症之一，影响透析患者的生活质量，更增加透析患者的死亡风险。高磷血症是 CKD-MBD 的始动因素，新型降磷药物碳酸司维拉姆，可有效控制血磷水平，提高透析患者的生存质量，不良反应较少，并有降血磷之外的益处，本文综述碳酸司维拉姆治疗 CKD-MBD 患者的临床应用研究进展。

关键词：碳酸司维拉姆；高磷血症；透析
中图分类号：R692.5；R979.9 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2018）03-S20-05
DOI：10.13683/j.wph.2018.03.015

Clinical application of sevelamer carbonate in the treatment of chronic kidney disease with mineral and bone disorder

GUO Shan-shan,WANG Yu-zhu*
（*Department of Nephrology, Beijing Haidian Hospital, Beijing Haidian Section of Peking University Third Hospital, Beijing 100080, China*）

Abstract: Chronic kidney disease-mineral and bone disorder（CKD-MBD） is one of the serious complications of long-term dialysis patients, which not only affects the life quality of dialysis patients, but also increases the death risk of dialysis patients. The existing research supports that the hyperphosphatemia is the initiating factor of CKD-MBD. Effective control of serum phosphorus level can improve patients' life quality and their prognosis. Sevelamer carbonate is a new type of phosphate binder, which has the exact effect and less side effects compared with the calcium-based phosphate binders. It has been proved to have other more benefits than reducing phosphorus. This paper reviews the clinical application of sevelamer carbonate in the treatment of CKD-MBD.

Key words: sevelamer carbonate; hyperphosphatemia; dialysis

随着医学的进步，尿毒症患者的透析质量越来越高，透析龄也越来越长，透析患者人群逐年增加，透析的慢性并发症患病率也越来越高。2012 年报道的我国慢性肾脏病（CKD）患病率为 10.8%[1]，根据全国血液净化病例信息登记系统的数据统计，截至 2016 年全国透析人数约为 40 万。2012 年透析结果与实践研究（DOPPS）显示，我国透析患者血磷控制的达标率仅为 38.5%[2]。磷水平超过或低于正常值范围，都会增加透析患者心血管死亡或全因死亡风险。针对大量 CKD 患者的数据分析显示，血磷每升高 1 mg/dl，死亡风险增加 18%；心血管疾病死亡风险增加 10%[3]。一项针对 22 937 例血液透析患者进行的队列研究发现，血磷水平维持在目标范围的时间越长，患者死亡风险越低[4]，因此临床应持续有效控制患者血磷水平。

收稿日期：2017-11-17；**修回日期：**2018-01-09
作者简介：郭姗姗，主治医师，研究方向：肾脏替代治疗患者一体化管理，特别是腹膜透析患者的随访管理。
通信作者：王玉柱，主任医师，教授，硕士研究生导师，研究方向：血液透析及复杂血管通路的制作与维护，血管通路并发症的手术及介入治疗。

含钙磷结合剂曾经被认为是临床上行之有效的降磷方法，在补钙的同时可以降低血磷水平，并且价格便宜较易获得。然而，随着研究的深入，多项研究发现过高的钙负荷易导致患者心血管系统的钙化，增加全因死亡率。改善全球肾脏病预后组织（KDIGO）指南也建议对于持续存在或反复发作的高钙血症、动脉钙化、无动力型骨病和血清甲状旁腺激素（PTH）水平持续过低的患者，应限制使用含钙磷结合剂。不含钙的磷结合剂新型降磷药司维拉姆能有效降磷，改善患者的远期预后，并具备降磷之外的额外益处。碳酸司维拉姆是一种非吸收磷酸结合交联聚合体，含多个胺基，并通过一个碳原子连接到聚合体主链上。碳酸司维拉姆口服后与胃肠道中的磷结合，降低后者吸收，达到降低血磷浓度的效果，且不会升高血钙、较少抑制全段 PTH（iPTH）的水平。本文综述碳酸司维拉姆近年来在透析患者中的临床应用研究进展。

1 临床应用评价

1.1 降低血磷

作为不含钙、不含金属的口服降磷药物，碳酸司维拉姆能够有效降低 CKD 患者的血磷水平。Chen 等[5] 报道的一项随机、双盲、安慰剂对照研究显示，碳酸司维拉姆可以有效降低血液透析患者的血磷水平，下降程度可达（－0.69±0.64）mmol/L，对应安慰剂组下降仅达（－0.06±0.57）mmol/L，差异显著（$P < 0.000\ 1$）。一项纳入 25 项研究的荟萃分析显示，口服司维拉姆和含钙磷结合剂相比，血磷水平下降程度无显著差异[6]。基于现有研究证明，碳酸司维拉姆同传统降磷药物相比，降低血磷效果相似。

1.2 降低全因死亡率

一项旨在观察司维拉姆对新入血液透析患者冠状动脉钙化影响（RIND）的前瞻性随机研究发现，司维拉姆对冠状动脉钙化进展的作用要弱于含钙磷结合剂[7]。进一步研究分析发现，在平均随访 44 个月后，司维拉姆组患者的死亡率明显低于含钙磷结合剂组，服用含钙磷结合剂死亡风险更高（风险比为 3.1）[8]。一项独立研究比较了司维拉姆和碳酸钙对新入透析患者的心血管预后影响，共纳入 466 例患者，平均随访 28 个月[9]。结果显示，司维拉姆治疗组因心律失常导致的心源性死亡率、全因心血管死亡率及全因死亡率均明显低于碳酸钙组。上述现象的出现可能与司维拉姆能够将血磷、钙水平控制得更低，更少发生高钙血症有关。另外，这种生存优势也可能与其降低 C 反应蛋白（CRP）、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇等有关。

1.3 延缓血管钙化进展

司维拉姆在血管钙化方面的多数研究结果支持应用司维拉姆有助于延缓血管钙化进展。几项前瞻性随机研究和 RIND 研究均显示，司维拉姆组较含钙磷结合剂组冠状动脉钙化进展更轻缓[7-8, 10-11]。Di Iorio 等[12] 进行的一项随机、多中心研究通过观察多层电子计算机断层扫描以判断新发冠状动脉钙化发生率，结果显示，司维拉姆组新发冠状动脉钙化发生率明显低于碳酸钙组（13% 对 82%）。一项荟萃分析显示，与含钙磷结合剂组相比，司维拉姆组患者的心血管死亡率更低，住院时间更短，这同既往的多项荟萃分析结论相似[13]。但是也有个别研究与上述结论不一致。醋酸钙评价（CARE）-2 研究发现，醋酸钙和司维拉姆所致的冠状动脉钙化进展相似[14]。

1.4 降低成纤维细胞生长因子（FGF）-23 水平

FGF-23 是一种含有 251 个氨基酸的蛋白质，其在血磷的控制、维生素 D 代谢和继发性甲状旁腺功能亢进中具有非常重要的作用。最初推断 FGF-23 仅作用于富含 Klotho 蛋白受体的组织上，包括肾脏和甲状旁腺[15]。但是，有研究表明 FGF-23 可以独立于 Klotho 蛋白直接影响心血管系统，FGF-23 可以直接引起小鼠左心室肥厚[16]。多项研究发现，过高水平的 FGF-23 会增加患者的死亡率和罹患心血管系统疾病的风险[17-20]。一项纳入 100 例 CKD 4 期患者的研究显示，口服司维拉姆可以使患者 FGF-23 水平从基线下降 27.1%[21]。另一项随机对照研究共纳入 50

例接受血液透析治疗的患者，所有入选患者被随机分为司维拉姆组和醋酸钙组，为期 48 周的随访显示，与醋酸钙组相比，司维拉姆组的 FGF-23 水平显著降低 [22]。

1.5 对血钙、甲状旁腺激素的作用

司维拉姆较含钙磷结合剂更少发生高钙血症，不容易发生低 PTH。在 Chertow 等 [10] 的研究中，200 例接受维持性血液透析治疗的患者被随机分为司维拉姆组和含钙磷结合剂组，1 年后结果显示，两组血磷水平控制相当，但司维拉姆组高钙血症发生率低（5% 对 16%）、血钙水平更低（2.35 mmol/L 对 2.43 mmol/L）、低 PTH 发生率更低（30% 对 57%）。

1.6 降低血尿酸水平

CKD 患者合并高尿酸血症以及痛风的概率很高，长期血尿酸水平升高可加重心血管疾病的发生。Garg 等 [23] 进行的一项长期随机临床研究共纳入 200 例血液透析患者，对比了司维拉姆与碳酸钙对血清尿酸水平的影响，该研究证实司维拉姆组降低血清尿酸浓度可达 0.64 mg/dl，碳酸钙组仅下降了 0.26 mg/dl，组间差异具有统计学意义（$P = 0.03$）。

1.7 降低对甲酚及其衍生物的产生

对甲酚是芳香族氨基酸被肠道菌群代谢后产生的副产物。对甲酚及其代谢产物 P- 甲酚硫酸的积累可导致 CKD 的患者内皮功能障碍，最终增加患者的心血管风险。一项纳入 57 例持续不卧床腹膜透析患者的病例对照研究证明，同口服其他磷结合剂组相比，口服司维拉姆组的患者服药后血浆对甲酚以及 P- 甲酚硫酸水平显著降低 [24]，从而有助于达到降低患者心血管疾病风险的目的。

1.8 减少体内炎症因子

许多研究显示高炎症因子水平如高 CRP 同血液透析患者的心血管疾病死亡率高相关。Ferramosca 等 [25] 研究证实司维拉姆可以降低患者的血清 CRP 水平，但钙盐组并没有发现该现象。Navarro-González 等 [26] 研究亦发现，司维拉姆可以有效降低血清 CRP、白介素 -6、sCD14 和内毒素水平。还有类似多项研究证实，司维拉姆可以降低患者血浆 CRP 的浓度 [27-29]。

1.9 减少糖基化终末产物、糖化血红蛋白、血脂

糖基化终末产物可以促进体内炎症状态的产生、氧化应激 [30]。一项为期 8 周的临床研究指出，2 型糖尿病引起的糖尿病肾病患者使用司维拉姆可以降低糖化血红蛋白、血清和细胞内糖基化终末产物含量 [31]。另一项纳入 117 例患者的双中心随机单盲临床研究指出，口服碳酸司维拉姆可以降低糖化血红蛋白和糖基化终末产物含量 [32]。

最近一项关于司维拉姆的荟萃分析显示，与含钙磷结合剂组相比，司维拉姆组治疗后总胆固醇水平及低密度脂蛋白胆固醇水平明显降低 [33]。提示，司维拉姆在改善患者胆固醇代谢方面的益处。

1.10 改善患者的酸中毒情况

一项纳入 31 例患者的小型研究显示，服用碳酸司维拉姆的患者血浆碳酸氢根浓度服药前为（18.0±3.1）mmol/L，观察结束时提高到（20.2±2.8）mmol/L，差异具有统计学意义 [34]。代谢性酸中毒会影响透析患者的钙磷代谢，同时增加患者营养不良的发生率和体内炎症状态。该研究提示，服用碳酸司维拉姆可以改善患者酸中毒情况，减少患者口服调节体液酸碱的药物种类，提高患者的依从性。

2 临床使用及潜在问题

2007 年，碳酸司维拉姆（商品名：Renvela）获美国食品药品管理局（FDA）批准在美国首次上市，2009 年在欧盟获得欧洲药品评估局批准上市。本品上市剂型为片剂，单片剂量为 800 mg，服用时不可咀嚼，应整颗药片完整吞下，服药时间为一日 3 次随餐服用，用药剂量需根据患者血磷下降情况调整，通常为每次口服 800 ～ 1 600 mg。同一日 3 次服用相比，一日 1 次服用效果相似，但患者依从性可以大大提高。由于药物体积较大，并且需要整颗吞服，如果患者存在吞咽困难将影响到药物的使用。某些特殊人群，如怀孕、对药物中的任一成分过敏、低磷血症、严重便秘及胃肠道手术术后的患者，使用

该药时需非常谨慎。

由于药物在肠道内会结合其他药物，故建议在服用本品前 1 h 或者服药后 3 h 内避免使用其他药物。

Takagi 等 [35] 对司维拉姆进行的体外研究证实，维生素 C、K 和叶酸几乎完全被吸附，维生素 B_6 部分被吸附。因此，对于口服华法林的患者，需要提高警惕。虽然目前尚未发现司维拉姆会对华法林药动学产生作用，但由于其对维生素 K 的吸附作用，因此使用维生素 K 拮抗剂类药物的患者需额外监测血药浓度。Pierce 等 [36] 在针对健康志愿者的研究中证明，碳酸司维拉姆会影响骨化三醇的吸收，维生素 D 的缺乏也是 CKD 患者常见的问题，因此本品对维生素 D 的吸附作用可能会影响治疗。另外，偶有个案报道显示口服本品治疗可能出现肠道穿孔的可能 [37]。

3 结语

总之，碳酸司维拉姆应用于透析患者，能够有效降低血磷水平，其降磷效果同传统的含钙磷结合剂相似，但并没有额外增加患者的钙负荷，同时减少了心血管系统的钙化风险，并可改善患者的尿酸、血糖和血脂代谢，抑制体内炎症状态，调节肾功能衰竭患者的酸碱平衡，从多方面降低患者的全因死亡率。本品不良反应较少，多数不良反应为消化道不适，对于长期便秘、肠道梗阻和近期消化道手术的患者禁止使用。并且鉴于本品可能影响某些维生素以及药物的吸收，临床使用中应采用个体化原则指导患者用药剂量及使用时间。

参考文献：

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

[2] Kong X, Zhang L Chen N, *et al*. Mineral and bone disorder in chinese dialysis patients: a multicenter study[J]. Bio Med Central Nephrol, 2012, 13(9): 116-116.

[3] Palmer SC, Hsayen A, Macaskill P, *et al*. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risk of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. J Am Med Assoc, 2011, 305(11): 1119-1127.

[4] Danese MD, Belozeroff V, Smirnakis K, *et al*. Consistent control of mineral and bone disorder in incident hemodialysis patients[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3(5): 1423-1429.

[5] Chen N, Wu X, Ding X, *et al*. Sevelamer carbonate lowers serum phosphorus effectively in haemodialysis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration study[J]. Nephrol Dial Transplant, 2014, 29(1): 152-160.

[6] Patel L, Bernard LM, Elder GJ. Sevelamer versus calcium-based binders for treatment of hyperphosphatemia in CKD: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2016, 11(2): 232-244.

[7] Block GA , Spiegel DM, Ehrlich J, *et al*. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis[J]. Kidney Int, 2005, 68(4): 1815-1824.

[8] Block GA, Raggi P, Bellasi A, *et al*. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients[J]. Kidney Int, 2007, 71(5): 438-441.

[9] Di Iorio B, Molony D, Bell C, *et al*. Sevelamer versus calcium carbonate in incident hemodialysis patients: results of an open-label 24-month randomized clinical trial[J]. Am J Kidney Dis, 2013, 62(4): 771-778.

[10] Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients[J]. Kidney Int, 2002, 62(1): 245-252.

[11] Chertow GM, Raggi P, Chasan-Taber S, *et al*. Determinants of progressive vascular calcification in haemodialysis patients[J]. Nephrol Dial Transplant, 2004, 19(6): 1489-1496.

[12] Di Iorio B, Bellasi A, Russo D. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2012, 7(3): 487-493.

[13] Sekercioglu N, Angeliki Veroniki A, Thabane L, *et al*. Effects of different phosphate lowering strategies in patients with CKD on laboratory outcomes: a systematic review and NMA[J]. PLoS One, 2017, 12(3): e0171028-e0171028.

[14] Qunibi W, Moustafa M, Muenz LR, *et al*. A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: the calcium acetate renagel evaluation-2 (CARE-2) study[J]. Am J Kidney Dis, 2008, 51(6): 952-965.

[15] Stubbs J, Liu S, Quarles LD. Role of fibroblast growth factor 23 in phosphate homeostasis and pathogenesis of disordered mineral metabolism in chronic kidney disease[J]. Semin Dial, 2007, 20(4): 302-308.

[16] Faul C, Amaral AP, Oskouei B, *et al*. FGF23 induces left ventricular hypertrophy[J]. J Clin Invest, 2011, 121(11): 4393-4408.

[17] Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, *et al*. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis[J]. N Engl J Med, 2008, 359(7): 584-592.

[18] Kendrick J, Cheung AK, Kaufman JS, *et al*. FGF-23 associates with death, cardiovascular events and dialysis initiation[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(10): 1913-1922.

[19] 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.

[20] Sharma S, Joseph J, Chonchol M, *et al*. Higher fibroblast growth factor-23 concentrations associate with left ventricular systolic dysfunction in dialysis patients[J]. Clin Nephrol, 2013, 80(5): 313-321.

[21] Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, *et al*. Comparison of calcium acetate and sevelamer on vascular function and fibroblast growth factor 23 in CKD patients: a randomized clinical trial[J]. Am J Kidney Dis, 2012, 59(2): 177-185.

[22] Lin HH, Liou HH, Wu MS, *et al*. Long-term sevelamer treatment lowers serum fibroblast growth factor 23 accompanied with increasing serum Klotho levels in chronic haemodialysis patients[J]. Nephrology (Carlton), 2014, 19(11): 672-678.

[23] Garg JP, Chasan-Taber S, Blair A, *et al*. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on uric acid concentrations in patients undergoing hemodialysis: a randomized clinical trial[J]. Arthritis Rheum, 2005, 52(1): 290-295.

[24] Guida B, Cataldi M, Riccio E, *et al*. Plasma p-cresol lowering effect of sevelamer in peritoneal dialysis patients: evidence from a cross-sectional observational study[J]. PLoS One, 2013, 8(8): e73558-e73558.

[25] Ferramosca E, Burke S, Chasan-Taber S, *et al*. Potential antiatherogenic and anti-inflammatory properties of sevelamer in maintenance hemodialysis patients[J]. Am Heart J, 2005, 149(5): 820-825.

[26] Navarro-Gonza´lez JF, Mora-Ferna´ndez C, Muros de Fuentes M, *et al*. Effect of phosphate binders on serum inflammatory profile, soluble CD14, and endotoxin levels in hemodialysis patients[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(9): 2272-2279.

[27] Caglar K, Yilmaz MI, Saglam M, *et al*. Short-term treatment with sevelamer increases serum fetuin-a concentration and improves endothelial dysfunction in chronic kidney disease stage 4 patients[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3(1): 61-68.

[28] Shantouf R, Budoff MJ, Ahmadi N, *et al*. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on lipid and inflammatory markers in hemodialysis patients[J]. Am J Nephrol, 2008, 28(2): 275-279.

[29] 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.

[30] Cai W, Ramdas M, Zhu L, *et al*. Oral advanced glycation endproducts (AGEs) promote insulin resistance and diabetes by depleting the antioxidant defenses AGE receptor-1 and sirtuin 1[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109(39): 15888-15893.

[31] 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.

[32] Yubero-Serrano EM, Woodward M, Poretsky L, *et al*. Effects of sevelamer carbonate on advanced glycation end products and antioxidant/pro-oxidant status in patients with diabetic kidney disease[J].Clin J Am Soc Nephrol, 2015, 10(5): 759-766.

[33] 魏青, 刘宏, 汤日宁, 等. 司维拉姆对血液透析患者疗效和终点事件影响的荟萃分析[J]. 临床荟萃, 2015, 30(9): 1008-1012.

[34] Fan S, Ross C, Mitra S, *et al*. A randomized, crossover design study of sevelamer carbonate powder and sevelamer hydrochloride tablets in chronic kidney disease patients on haemodialysis[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(12): 3794-3799.

[35] Takagi K, Masuda K, Yamazaki M, *et al*. Metal ion and vitamin adsorption profiles of phosphate binder ion-exchange resins[J]. Clin Nephrol, 2010, 73(1): 30-35.

[36] Pierce D, Hossack S, Poole L, *et al*. The effect of sevelamer carbonate and lanthanum carbonate on the pharmacokinetics of oral calcitriol[J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(5): 1615-1621.

[37] Yamaguchi T, Ohyama S, Furukawa H, *et al*. Sigmoid colon diverticula perforation associated with sevelamer hydrochloride administration: a case report[J]. Ann Med Surg (Lond), 2016, 10(8): 57-60.

（责任编辑：王 佳）