



[ DOI ] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.10.022

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.10.022

· 继续教育园地 ·

## 基层医院慢性肾脏病高磷血症的管理与治疗探讨

吴添英 魏立新

**[摘要]** 高磷血症是慢性肾脏病(CKD)进展过程中常见的并发症。血磷水平升高与肾功能进一步恶化、甲状旁腺机能亢进、骨代谢紊乱及心血管疾病的发生密切相关。有效控制高磷血症对提高 CKD 患者生存率及生活质量具有重要作用。目前高磷血症的治疗措施包括饮食限磷、合理使用磷结合剂、充分透析。然而,我国基层医院医疗护理条件有限,高磷血症患者的管理仍有待加强。本文结合近年来的相关研究进展,梳理了基层医院在高磷血症管理方面存在的若干问题,在考虑基层医疗护理条件可及性的前提下,探讨合理选择磷结合剂的重要性,并为基层医院高磷血症的合理管理提供一定的参考意见,以期提高患者的治疗获益。

**[关键词]** 慢性肾脏病; 高磷血症; 饮食管理; 治疗; 基层医疗

**[中图分类号]** R692.5 **[文献标识码]** A

慢性肾脏病(CKD)是全球共同关注的公共卫生问题,患病人数约占全球人口的 13.4%,我国 CKD 发病率约为 10.8%<sup>[1]</sup>。高磷血症是 CKD 患者的常见并发症,并增加了其心血管事件风险<sup>[2]</sup>。为了缓解就医困难,国家已建立分级诊疗制度,但目前基层医疗机构技术力量相对薄弱<sup>[3]</sup>。在此背景下,基层医院的血磷管理就显得尤为重要。本文通过分析近年来文献报道,对

高磷血症的危害、疾病管理及基层医院 CKD 高磷血症现状与管理策略作一综述,以期提高基层医院医护人员的临床认知,加强 CKD 患者高磷血症的管理,提高患者生存质量。

### 一、CKD 高磷血症的危害及基层高磷血症管理达标现状

血磷升高与肾功能进一步恶化、甲状旁腺机能亢进、骨代谢紊乱及心血管疾病的发生密切相关,严重情况下可直接间接造成 CKD 患者死亡,高磷血症是 CKD 患者肾功能进一步降低的主要危险因素之一。患者血磷每升高 10 mg/dl,估算的肾小球滤过率则会降低 0.071~0.237 ml·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>。

作者单位:364300 福建省龙岩市武平县医院肾病内分泌科(吴添英);  
福建医科大学附属协和医院肾内科(魏立新)

通讯作者:魏立新,E-mail:lixinwei66@126.com

- [12] Pastorelli L, De Salvo C, Cominelli MA, et al. Novel cytokine signaling pathways in inflammatory bowel disease; insight into the dichotomous functions of IL-33 during chronic intestinal inflammation [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2011, 4(5):311-323.
- [13] Liu X, Xiao Y, Pan Y, et al. The role of the IL-33/ST2 axis in autoimmune disorders; Friend or foe? [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2019, 50:60-74.
- [14] Williams MA, O' Callaghan A, Corr SC. IL-33 and IL-18 in Inflammatory Bowel Disease Etiology and Microbial Interactions [J]. *Frontiers in immunology*, 2019, 10:1091.
- [15] Xu J, Wu L, Yu P, et al. Effect of T. spiralis Serine protease inhibitors on TNBS-induced experimental colitis mediated by Macrophages [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):3147.
- [16] Zhu J, Wang Y, Yang F, et al. IL-33 alleviates DSS-induced chronic colitis in C57BL/6 mice colon lamina propria by suppressing Th17 cell response as well as Th1 cell response [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 29(2):846-853.
- [17] De Salvo C, Wang XM, Pastorelli L, et al. IL-33 Drives Eosinophil Infiltration and Pathogenic Type 2 Helper T-Cell Immune Responses Leading to Chronic Experimental Ileitis [J]. *Am J Pathol*, 2016, 186(4):885-898.
- [18] Weinberg EO, Ferran B, Tsukahara Y, et al. IL-33 induction and signaling are controlled by glutaredoxin-1 in mouse macrophages [J]. *PLoS one*, 2019, 14(1):e0210827.
- [19] He Z, Song J, Hua J, et al. Mast cells are essential intermediaries in regulating IL-33/ST2 signaling for an immune network favorable to mucosal healing in experimentally inflamed colons [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(12):1173.
- [20] Lopetuso LR, De Salvo C, Pastorelli L, et al. IL-33 promotes recovery from acute colitis by inducing miR-320 to stimulate epithelial restitution and repair [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(40):e9362-e9370.
- [21] Sun M, He C, Wu W, et al. Hypoxia inducible factor-1alpha-induced

- terleukin-33 expression in intestinal epithelia contributes to mucosal homeostasis in inflammatory bowel disease [J]. *Clin Exp Immunol*, 2017, 187(3):428-440.
- [22] Kotsiou OS, Gourgoulis KI, Zarogiannis SG. IL-33/ST2 Axis in Organ Fibrosis [J]. *Front Immunol*, 2018, 9:2432.
- [23] Malik A, Sharma D, Zhu Q, et al. IL-33 regulates the IgA-microbiota axis to restrain IL-1alpha-dependent colitis and tumorigenesis [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(12):4469-4481.
- [24] Mishima Y, Sonoyama H, Ishihara S, et al. Interleukin-33 delays recovery of mucosal inflammation via downregulation of homeostatic ABCG5/8 in the colon [J]. *Lab Invest*, 2020, 100(3):491-502.
- [25] Jiang N, Wei Y, Cen Y, et al. Andrographolide derivative AL-1 reduces intestinal permeability in dextran sulfate sodium (DSS)-induced mice colitis model [J]. *Life Sci*, 2019, 241:117164.
- [26] Masterson JC, Capocelli KE, Hosford L, et al. Eosinophils and IL-33 Perpetuate Chronic Inflammation and Fibrosis in a Pediatric Population with Stricturing Crohn's Ileitis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(10):2429-2440.
- [27] Seidelin JB, Coskun M, Kvist PH, et al. IL-33 promotes GATA-3 polarization of gut-derived T cells in experimental and ulcerative colitis [J]. *J Gastroenterol*, 2015, 50(2):180-190.
- [28] Dubois-Camacho K, Diaz-Jimenez D, De la Fuente M, et al. Inhibition of miR-378a-3p by Inflammation Enhances IL-33 Levels; A Novel Mechanism of Alarmin Modulation in Ulcerative Colitis [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:2449.
- [29] Striz I. Cytokines of the IL-1 family; recognized targets in chronic inflammation underrated in organ transplantations [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131(17):2241-2256.

(收稿日期:2021-03-15)

(本文编辑:张一冰)

高磷酸盐摄入会通过一氧化氮通路破坏内皮功能,从而影响着小球滤过屏障的维持,血磷水平过高还会增加患者进展为终末期肾脏病的风险<sup>[4]</sup>,因血磷水平与成纤维生长因子 23 (FGF23) 呈正相关<sup>[5]</sup>,FGF23 相应受体会增加血管紧张素转化酶的产生,从而激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,最后促进高危人群肾脏损害的发生和发展。

我国 CKD G3a、G3b、G4 及 G5 期患者高磷血症比例分别为 2.6%、2.9%、6.8% 及 21.7%<sup>[6]</sup>。按照改善全球肾脏病预后组织 (KDIGO) 标准,我国血液透析患者血磷未达标率为 78.8%,腹膜透析患者血磷未达标率为 65.7%,整体未达标率高达 76.0%<sup>[7]</sup>。以肾脏疾病患者生存质量 (KDOQI) 指南为标准,安徽省维持性血液透析 (MHD) 患者校正血钙、血磷、全段甲状旁腺激素 (iPTH) 的达标率分别为 40.1%、36.9%、23.0%,与透析预后与实践模式研究 3 (DOPPS3) (50.4%、49.8%、31.4%) 和 DOPPS4 (56.7%、52.6%、29.6%) 的达标率有较大差距<sup>[8-9]</sup>。

然而,二级医院的 CKD 患者血磷水平显著高于三级医院 ( $2.11 \pm 0.68$  mmol/L 比  $1.84 \pm 0.58$  mmol/L),其血磷控制达标率显著低于三级医院 (14.4% 比 24.4%),且三级医院治疗是高磷血症的独立保护因素<sup>[8]</sup>。广东省五华县的一项横断面调查结果显示,在 MHD 患者中,以 KDOQI 指南为标准,血钙达标率为 41.3%,但血磷和 iPTH 的达标率分别为 6.5% 和 19.6%,无 3 项指标同时达标患者<sup>[10]</sup>。对河南省 13 个区县级血液透析中心的 932 例患者近 3 个月的矿物质及骨代谢情况进行调查发现,其血钙水平为 ( $2.23 \pm 0.25$ ) mmol/L,血磷水平为 ( $1.96 \pm 0.65$ ) mmol/L,iPTH 水平为 362 (165,647) pg/ml,3 者的检测率分别为 38.4%、50.0% 及 49.4%,3 者的达标率分别为 33.5%、29.6% 及 21.8%,综合达标率为 3.9%;低钙、高磷、高 iPTH 现象较 DOPPS4 更突出<sup>[11]</sup>。重庆市一个基层血液透析中心 221 例患者血清钙、磷、钙磷乘积和 iPTH 的达标率分别为 43.9%、34.8%、59.3%、24.9%,4 项指标均达标占 11.3%,4 项指标均不达标占 10.4%<sup>[12]</sup>。

目前基层医院高磷血症管理现状与其相关专业诊疗水平密切相关。基层医院肾内科医师掌握钙、磷、甲状旁腺功能亢进、肾性骨病知识的平均分均较低,且相关检查设备缺乏也限制了其诊疗水平<sup>[13]</sup>。高磷血症在基层的疾病负担和管理现状相比发达地区更加严峻,需要引起广大基层医生重视。

## 二、CKD 患者高磷血症的治疗

2019 年我国慢性肾脏病-矿物质和骨异常 (CKD-MBD) 诊治指南建议 CKD G3a ~ G5D 期患者应在血磷进行性、持续性升高时开始降磷治疗,尽可能将升高的血磷水平降至正常范围<sup>[14]</sup>。高磷血症的管理主要包括减少磷的肠道吸收和增加磷的清除,即限磷饮食、合理选择磷结合剂 (限制含钙磷结合剂的使用) 及充分透析或增加透析对磷的清除等。

1. 饮食控制:人体从胃肠道吸收的磷主要来自食物。饮食控制是预防和治疗高磷血症的基础。我国 CKD-MBD 诊治指南建议血磷超过目标值的 CKD G3a ~ G5D 期患者应限制饮食磷摄入 ( $800 \sim 1\,000$  mg/d)<sup>[14]</sup>。山西浑源县人民医院的研究结果显示饮食管理可降低肾衰竭血液透析患者高磷血症的发生

率<sup>[15]</sup>。浙江德清县人民医院利用微信平台,对高磷血症患者进行教育干预,显著改善了患者及家属的依从性,明显降低了患者的血磷水平<sup>[16]</sup>。尽管饮食控制是 CKD 患者控制血磷的重要措施之一,但临床实践中饮食限磷的实施却差强人意,尤其是基层医院。一方面,基层医疗资源相对匮乏,由专科营养师为患者提供饮食指导目前还难以实现,也无法开发出帮助患者食疗的实用工具;另一方面,基层医院患者受教育程度、饮食习惯、依从性等存在一定的局限<sup>[17]</sup>。这些都制约了饮食控制在基层医院的实施。

2. 透析治疗:透析治疗是 CKD 患者管理电解质失衡的一种重要手段。但常规透析技术清除磷的能力有限,大部分患者血磷水平仍不能达标<sup>[18]</sup>。人体血磷占比 <1%,且与细胞内液及骨骼中磷的交换非常缓慢,因此常规透析仅能在有限的时间内清除血液中的磷,对细胞内的磷清除有限,且在透析结束后易发生血磷水平反弹<sup>[18]</sup>。目前我国的血透中心在产品准入、经营准入等方面存在比较高的门槛,受政府部门严格监管,基本上建立在公立综合医院。

我国现有血液透析中心 5 000 多个,但在基层医疗机构中分布仍较少,无法满足基层患者需求<sup>[19]</sup>。患者透析成本较高,交通费和食宿费等也无形中加重了基层患者的医疗负担,使农村和偏远地区等基层患者无法得到很好的治疗。长期血液透析患者经济负担较重,因经济原因得不到充分透析或放弃治疗而引起患者过早死亡的比例显著高于有医疗保障者<sup>[20]</sup>。近年来新型农村合作医疗制度和各种基本医疗保险制度的推进为透析患者提供了必要的经济支持,95% 以上患者享有医疗保险,但仍有极小部分患者不能享受基本的医疗保险,且不同的医疗保险模式对患者经济负担的缓解程度也不尽相同。

为进一步完善医疗服务体系,满足高磷血症患者的就诊需求,原国家卫生和计划生育委员会于 2016 年组织制定了《血液透析中心基本标准 (试行)》和《血液透析中心管理规范 (试行)》。2020 年,为适应新形势下的中国血液净化诊疗需求,国家卫生健康委员会也对原国家卫生部 2010 年颁布的《医疗机构血液透析室基本标准 (试行)》进行了修订。目前,许多基层血液透析中心也已逐步被建立起来,但依然需要持续加大扶持和培训力度,持续提升透析技术规范使用及处理并发症的能力,提高透析治疗的可行性。

3. 药物治疗:在基层临床实践中,由于饮食控制难度较大,而透析治疗成本较高且效率有限,口服磷结合剂是高磷血症患者减少磷在肠道吸收的一项重要治疗手段。在早期临床实践中,含铝磷结合剂因具有成本低、结合磷效率高的优势,曾作为主要的磷结合剂应用,但会导致铝元素在患者体内过量堆积,引起中枢神经系统不良反应和骨软化等并发症,现已被逐渐代替<sup>[21]</sup>。含钙磷结合剂可在患者肠内与磷进行结合磷酸钙。磷酸钙不易被吸收,随后会经粪便排出患者体外,从而降低血磷水平。含钙磷结合剂因其临床效果明显、价格低廉、易获取、不良反应温和等特点,目前我国临床应用较为广泛。一项全国多中心研究结果显示,有 70.8% 的患者规律或间断使用含钙磷结合剂<sup>[9]</sup>。然而,磷结合剂在基层使用率较低,河南省基层血液透析中心被调研患者钙剂的使用率为 25.9%,61.2% 的

患者未使用任何磷结合剂,活性维生素 D 的使用率为 25.0%,显著低于上述报道的 70.8%<sup>[9,11]</sup>。部分患者存在高钙、高磷、高钙磷乘积,不适宜应用含钙磷结合剂<sup>[12]</sup>。且含钙磷结合剂可升高血钙水平,增加患者血管或软组织钙化风险,增加其病死率及死亡率<sup>[22]</sup>。CKD-MBD 诊治指南指出,CKD G3a~G5D 期患者要限制含钙磷结合剂的使用<sup>[14]</sup>。司维拉姆是一种在胃肠道吸附磷酸盐的阴离子交换树脂,具有与含钙磷结合剂相似的降磷效果。唐惠林等<sup>[23]</sup>研究指出司维拉姆在有效控制血磷水平的同时,不会增加血钙水平和高钙血症的风险。此外,与含钙磷结合剂相比,司维拉姆组患者总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇及 C 反应蛋白水平较低,且司维拉姆治疗未过度抑制血清全段甲状旁腺激素水平。据 Yang 等<sup>[24]</sup>的药物经济学研究报告,在中国使用司维拉姆的日均治疗费低于碳酸镧,因此司维拉姆可能是一种更为经济的选择。RECOVER 研究结果显示,司维拉姆治疗非透析 CKD 高磷血症较安慰剂可显著降低血清磷、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和钙磷乘积水平,同时司维拉姆组依从性良好,不良事件发生率与安慰剂组比较差异无统计学意义<sup>[25]</sup>。基于此,司维拉姆治疗血清磷 $\geq 1.78$  mmol/L 但并未进行透析的 CKD 成人患者的高磷血症适应证在中国获批。

根据 C-STRIDE 研究显示,中国非透析 CKD 患者随着疾病进展,高磷血症患病率持续上升,71.6% 的非透析高磷血症患者未接受任何磷结合剂治疗<sup>[6]</sup>。由此可见,目前我国非透析 CKD 患者高磷血症的患病率较高,但尚未得到充分的临床治疗。司维拉姆为非透析 CKD 高磷血症患者带来全新的治疗方案,有望进一步改善我国高磷血症的治疗率和临床结局。碳酸镧为非含钙、含铝磷结合剂,不可被人体吸收,在透析肾脏患者中具有良好的有效性和安全性<sup>[26]</sup>。来凤县人民医院的研究发现,与醋酸钙相比,碳酸镧可更显著地降低高磷血症患者血磷、血钙水平及死亡风险<sup>[27]</sup>。但对于非透析患者,目前已批准的非钙类磷结合剂仅有司维拉姆。既往研究结果显示,无论对 CKD 3~4 期还是透析患者,非含钙磷结合剂均有较好的生存获益<sup>[28]</sup>。笔者在检索文献时发现基层医院关于司维拉姆和碳酸镧的研究较少,因此推断尽管非含钙磷结合剂的安全性和有效性较高,但由于其价格相对较高,可能会加大基层患者负担,但考虑到其对预后的显著获益,需开展适合于基层医疗的药物经济学研究。随着基层经济水平的发展,应用更具临床获益效果的非钙类磷结合剂可能是更好的选择。

总之,高磷血症作为一种独立危险因素,严重影响 CKD 患者预后。但由于基层经济和医疗条件存在一定局限、健康宣教不足、患者依从性低及边远地区特殊的饮食习惯等,使得基层 CKD 高磷血症的管理面临更大的挑战。为避免高磷血症对患者带来的进一步伤害,进行合理的血磷管理十分必要,应根据患者疾病情况,进行合理的饮食控制、透析治疗和药物治疗等,综合管理以提高基层患者生命质量。

## 参 考 文 献

- [1] Lv JC, Zhang LX. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1165: 3-15.
- [2] 黄晓雯,何伟春. 高磷诱导动脉中层钙化相关信号通路的研究进展[J]. 中国医药, 2020, 15(3): 462-466.
- [3] 张华,罗燕,李雪芹,等. 医院社区一体化管理对慢性肾脏病患者疾

- 病干预的影响分析[J]. 中国医药, 2020, 15(6): 919-922.
- [4] Jung SY, Kim H, Park S, et al. Electrolyte and mineral disturbances in septic acute kidney injury patients undergoing continuous renal replacement therapy[J]. Medicine, 2016, 95(36): e4542.
- [5] 张艳,王凤梅,张蕾. 探讨 CKD 患者血清成纤维细胞生长因子-23 水平变化及其与左心室肥厚的相关性[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(8): 589-590.
- [6] Zhou C, Wang F, Wang JW, et al. Mineral and Bone Disorder and Its Association with Cardiovascular Parameters in Chinese Patients with Chronic Kidney Disease[J]. Chin Med J(Engl), 2016, 129(19): 2275-2280.
- [7] Liu ZH, Yu XQ, Yang JW, et al. Prevalence and risk factors for vascular calcification in Chinese patients receiving dialysis: baseline results from a prospective cohort study[J]. Curr Med Res Opin, 2018, 34(8): 1491-1500.
- [8] 陈虎,王德光,钱光荣,等. 安徽省维持性血液透析患者矿物质和骨异常现状调查[J]. 中华肾脏病杂志, 2015, 31(7): 509-515.
- [9] Kong X, Zhang L, Zhang L, et al. Mineral and bone disorder in Chinese dialysis patients: a multicenter study[J]. BMC Nephrol, 2012, 13(1): 116.
- [10] 张裕生,陈源汉,李志莲,等. 广东省贫困地区维持性血液透析人群矿物质及骨代谢异常现状—梅州市五华县横断面调查[J]. 国际移植与血液净化杂志, 2014, 12(5): 26-30.
- [11] 蒋易,陆晓青,梁献慧,等. 基层血液透析患者骨与矿物质代谢现状调查[J]. 中国血液净化, 2020, 19(4): 225-229.
- [12] 牟爱华,赵建明,庞玉洪,等. 维持性血液透析患者血清钙、磷、甲状旁腺激素达标情况 221 例分析[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(21): 3485-3487.
- [13] 韩秀霞. 基层医院慢性肾脏病钙磷代谢及骨病的诊疗情况调查[J]. 青岛医药卫生, 2014, 46(3): 190-193.
- [14] 国家肾脏疾病临床医学研究中心. 中国慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指南概要[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2019, 28(1): 52-57.
- [15] 吴清秀. 饮食管理对肾衰竭血液透析病人并发症的影响[J]. 护理研究, 2019, 33(12): 2166-2168.
- [16] 王金金,邵坤秒. 基于微信平台的教育方式对血液透析患者高磷血症的干预效果[J]. 健康研究, 2018, 38(4): 471-473.
- [17] 董欣雨,张家瑛,陈靖. 维持性血液透析患者高磷血症饮食治疗的研究进展[J]. 中华肾脏病杂志, 2017, 33(3): 232-235.
- [18] Shaman AM, Kowalski SR. Hyperphosphatemia Management in Patients with Chronic Kidney Disease[J]. Saudi Pharm J, 2016, 24(4): 494-505.
- [19] 徐骏. 扬州市社区建设血液透析中心政策执行研究[D]. 扬州大学.
- [20] 龚智峰,唐盛,闭闯,等. 维持性血透患者经济负担调查与分析[J]. 中国卫生质量管理, 2010, 17(1): 87-89.
- [21] 郑良宏,高波. 不同磷结合剂治疗维持性血液透析患者高磷血症的疗效观察[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(1): 113-114.
- [22] Block GA, Wheeler DC, Persky MS, et al. Effects of Phosphate Binders in Moderate CKD[J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23(8): 1407-1415.
- [23] 唐惠林,门鹏,翟所迪,等. 司维拉姆治疗透析患者高磷血症的快速评估[J]. 药物流行病学杂志, 2017, 26(5): 10-16.
- [24] Yang L, Tan SC, Chen C, et al. Economic Evaluation of Sevelamer versus Calcium-Based Binders in Treating Hyperphosphatemia among Patients with End-Stage Renal Disease in China[J]. Clin Ther, 2016, 38(11): 2459-2467, e1.
- [25] Yu XQ. Efficacy and safety of sevelamer carbonate in non-dialysis hyperphosphatemia patients: a randomized, double blind, parallel group study for the treatment of hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease not on dialysis in China[J]. Nephrol Dial Transplant, 2020, 35(Supplement 3): P0880.
- [26] 门鹏,唐惠林,周俊文,等. 碳酸镧在非透析慢性肾脏病患者中的有效性和安全性的系统评价[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(2): 193-197.
- [27] 邹貽武,莫代伟. 碳酸镧治疗尿毒症维持性血液透析患者高磷血症的临床疗效[J]. 中国社区医师, 2019, 35(2): 99-102.
- [28] 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.

(收稿日期: 2022-01-11)

(本文编辑: 余晓雯)