

治疗慢性肾脏病伴高磷血症的降磷类药物临床综合评价^Δ

刘璐*, 宋沧桑#, 李兴德, 韩春妮, 孙润, 余春洁, 李娅琳(昆明市第一人民医院药学部, 昆明 650224)

中图分类号 R969;R692

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2026)14-1918-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.14.20



摘要 **目的** 对降磷类药物治疗慢性肾脏病(CKD)伴高磷血症开展药品临床综合评价,为临床用药提供决策依据。**方法** 检索符合纳排标准的相关研究,基于已有研究结果开展有效性、安全性、经济性综合评价,从填补临床空白等3个方面分析创新性,从技术适宜性等2个方面评估适宜性,并结合昆明37家医疗机构调研数据与医保、集采信息分析可及性。**结果** 共纳入10篇Meta分析和2篇药物经济学研究:有效性上,3类降磷药(含钙磷结合剂、非含钙磷结合剂、钠/氢交换体3抑制剂)均可有效降低血磷;含钙磷结合剂升血钙更明显,司维拉姆降全段甲状旁腺激素效果优于含钙磷结合剂,含铁磷结合剂可改善铁代谢与贫血相关指标;安全性上,含铁磷结合剂胃肠道不良反应发生率最高,碳酸镧略低;经济性上,司维拉姆比含钙磷结合剂、碳酸镧更具经济优势。创新性上,非含钙磷结合剂弥补了含钙磷结合剂易诱发高钙血症的不足,含铁磷结合剂满足合并缺铁性贫血患者的需求,替那帕诺降磷机制具有创新性。适宜性上,3类降磷药各方面均有较好的适宜性。可及性上,司维拉姆的医疗机构配备率最高,替那帕诺暂无配备;3类药物均已纳入医保,碳酸镧与司维拉姆集采后价格下降,可负担性提升。**结论** CKD伴高磷血症优选非含钙磷结合剂,其中优先推荐司维拉姆;胃肠道不耐受者可选用碳酸镧,合并缺铁性贫血者优先选用含铁磷结合剂,传统方案控制不佳或不耐受者可选用替那帕诺,不推荐含钙磷结合剂作为长期用药首选。

关键词 降磷类药物;慢性肾脏病;高磷血症;含钙磷结合剂;非含钙磷结合剂;钠/氢交换体3抑制剂

Comprehensive clinical evaluation of phosphate-lowering drugs in the treatment of chronic kidney disease with hyperphosphatemia

LIU Lu, SONG Cangsang, LI Xingde, HAN Chunni, SUN Run, YU Chunjie, LI Yalin (Dept. of Pharmacy, Kunming First People's Hospital, Kunming 650224, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To conduct a comprehensive clinical evaluation of phosphate-lowering drugs in the treatment of chronic kidney disease (CKD) with hyperphosphatemia, and to provide evidence-based support for clinical drug decision-making. **METHODS** Relevant studies meeting the inclusion and exclusion criteria were retrieved, a comprehensive evaluation of efficacy, safety and economics was conducted based on existing study results. Innovation was analyzed from three aspects including filling the clinical gap, and suitability was assessed from two aspects including technical suitability. Accessibility was evaluated based on the survey data from 37 medical institutions in Kunming, combined with information from the *National Reimbursement Drug List* and national centralized drug procurement. **RESULTS** A total of 10 meta-analyses and 2 pharmacoeconomic studies were included. In terms of efficacy, all three categories of phosphate-lowering drugs (calcium-based phosphate binders, non-calcium-based phosphate binders, sodium-hydrogen exchanger 3 inhibitors) effectively reduced serum phosphorus levels. Calcium-based phosphate binders elevated serum calcium levels more significantly; sevelamer was superior to calcium-based phosphate binders in reducing intact parathyroid hormone levels; iron-based phosphate binders improved iron metabolism and anemia-related indicators. In terms of safety, iron-based phosphate binders had the highest incidence of gastrointestinal adverse reactions, followed by lanthanum carbonate. In terms of economics, sevelamer demonstrated economic advantages over calcium-based phosphate binders and lanthanum carbonate. In terms of innovation, non-calcium-based phosphate binders addressed the clinical limitation of hypercalcemia associated with calcium-based phosphate binders; iron-based phosphate binders met the treatment needs of patients with comorbid iron deficiency anemia; tenapanor exhibited an innovative phosphorus-lowering mechanism. In terms of suitability, all three categories showed good suitability in various aspects. In terms of accessibility, sevelamer had the highest availability rate, while tenapanor was not yet available in medical institutions. All three categories have been included in the *National Reimbursement*

Drug List; the prices of lanthanum carbonate and sevelamer decreased substantially following centralized procurement with improved affordability. **CONCLUSIONS** For CKD patients with hyperphosphatemia, non-calcium-based phosphate binders are preferred, among which sevelamer is recommended as the first-line choice. Lanthanum carbonate may be considered for patients with gastrointestinal intolerance; iron-based phosphate

^Δ **基金项目** 云南省卫生健康委员会医学领军人才培养计划(No. L-2018012);昆明市医学科技领军人才培养计划[No.2023-SW(领军)-04]

* **第一作者** 主管药师,硕士。研究方向:医院药学。E-mail: 1614798517@qq.com

通信作者 主任药师,教授,硕士生导师。研究方向:临床药学、药物基因组学。E-mail: songcs163@163.com

binders are preferred for patients with comorbid iron deficiency anemia; tenapanor may be considered for patients with poor response to or intolerance of conventional regimens; calcium-based phosphate binders are not recommended as long-term first-line therapy.

KEYWORDS phosphate-lowering drugs; chronic kidney disease; hyperphosphatemia; calcium-based phosphate binders; non-calcium-based phosphate binders; sodium-hydrogen exchanger 3 inhibitors

高磷血症(血磷 >4.5 mg/dL)是慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)患者发生心血管事件的重要危险因素,在终末期肾病(end-stage renal disease,ESRD)人群中尤为显著^[1-2]。其根本病因在于患者肾功能下降,磷酸盐排泄能力减弱,进而导致磷在体内蓄积。高磷血症可引发血管钙化、高血压、继发性甲状旁腺功能亢进、心肌纤维化、动脉粥样硬化及骨代谢紊乱,最终诱发心血管疾病,而心血管疾病正是CKD患者死亡的主要原因^[3-4]。流行病学调查显示,我国成人CKD患病率高达10.8%^[5]。但2023年中国研究数据服务平台的数据显示,我国透析患者的血磷达标率仅为39.3%。

降磷是改善CKD伴高磷血症患者预后的关键^[2,6]。CKD伴高磷血症的标准降磷治疗方式包括饮食控制、药物治疗与透析,但常规透析治疗和饮食控制往往难以使血磷水平降至正常范围^[7],通常需联合药物治疗。目前临床用于治疗CKD伴高磷血症的药物主要分为3类:含钙磷结合剂、非含钙磷结合剂、钠/氢交换体3(sodium-hydrogen exchanger 3,NHE3)抑制剂。其中,含钙磷结合剂的代表药物包括醋酸钙、碳酸钙等;非含钙磷结合剂的代表药物包括司维拉姆、碳酸镧及铁基类(柠檬酸铁和蔗糖羟基氧化铁)等;NHE3抑制剂的代表药物为替那帕诺。本研究依据《药品临床综合评价管理指南(2021年版试行)》^[8],从有效性、安全性、经济性、创新性、适宜性及可及性6个维度,对上述3类降磷药物治疗CKD伴高磷血症的情况开展药物临床综合评价,旨在为临床用药决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 有效性、安全性与经济性评价

1.1.1 文献检索

计算机检索中国知网、万方数据、维普网、中国生物医学数据库、PubMed、Cochrane Library、Web of Science等数据库,检索时间为各数据库建库起至2025年11月30日;同时辅以手工检索及参考文献追溯作为补充检索手段。中文检索词包括“高磷血症”“含钙磷结合剂”“醋酸钙”“碳酸钙”“非含钙磷结合剂”“司维拉姆”“碳酸镧”“柠檬酸铁”“蔗糖羟基氧化铁”“NHE3抑制剂”“替那帕诺”“系统评价”“Meta分析”“卫生技术评估”“HTA”“经济”等;英文检索词包括“hyperphosphatemia”“calcium-based phosphate binder”“calcium acetate”“calcium carbonate”“non-calcium-based phosphate binder”“sevelamer”“renagel”“lanthanum carbonate”“ferric citrate”“sucrofer-

ric oxyhydroxide”“PA21”“NHE3 inhibitor”“tenapanor”“systematic review”“meta-analysis”“HTA”“economy”“economical”等。采用主题词与自由词相结合的策略,通过文献综合分析方法,评价3类降磷药物治疗CKD伴高磷血症的有效性、安全性及经济性。

1.1.2 文献纳入与排除标准

本研究的纳入标准为:(1)研究对象为临床确诊的CKD伴高磷血症成人患者(≥ 18 岁),包括CKD G3a~G5期患者及接受肾脏替代治疗(血液透析或腹膜透析)的患者。(2)干预措施为使用任意一种降磷类药物,具体包括含钙磷结合剂(如碳酸钙、醋酸钙)、非含钙磷结合剂(如司维拉姆、碳酸镧、柠檬酸铁、蔗糖羟基氧化铁)及NHE3抑制剂(替那帕诺)。(3)对照措施为与干预组药物不同的另一种降磷类药物。(4)主要结局指标参照2017版改善全球肾脏病预后组织发布的CKD-矿物质和骨异常指南^[9],包括血清磷变化、血清磷达标率、血清钙水平及全段甲状旁腺激素(intact parathyroid hormone,iPTH)水平;次要结局指标为铁代谢与贫血相关参数(血红蛋白、转铁蛋白饱和度、血清铁蛋白)及不良反应发生率等。(5)文献类型限定为系统评价、Meta分析及卫生技术评估报告。(6)文献语种限中文和英文。

本研究的排除标准为:(1)数据不全或无法获取全文的文献;(2)研究质量不达标(Meta分析质量评价为极低、药物经济学研究质量评价为不合格)的文献。

1.1.3 文献筛选、资料提取与文献质量评价

由2名评价者依据纳入与排除标准,背对背独立开展文献筛选工作,若出现分歧则与第3名研究人员协商解决。针对不同研究类型,预先设计数据提取表,并根据纳入研究的实际情况调整表格内容。数据提取信息包括作者、发表年份、样本量、干预组与对照组信息等。对于无法提取有效数据的研究,通过联系研究者补充获取。

采用系统评价方法学质量评价工具第2版(a Measure Tool to Assess Systematic Reviews 2,AMSTAR-2)对纳入的Meta分析进行文献质量评估^[10-11],采用系统综述与Meta分析优先报告条目(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses,PRISMA-NMA)量表对网状Meta分析进行文献质量评估^[12];采用《综合卫生经济学评价报告标准(2022年版)》(CHEERS-2022版)评估药物经济学研究的质量^[13]。

1.1.4 统计学处理

对纳入的系统评价及Meta分析报告进行信息提取与定性描述分析,以均数差(MD)或相对危险度(RR)表示。药物经济学研究部分重点提取增量成本-效果比、增量成本-效用比等核心指标。本研究采用定性描述方法对各维度评价结果进行综合分析。

1.2 创新性评价方法

依据《药品临床综合评价管理指南(2021年版试行)》^[8],从临床用药视角出发,围绕填补临床治疗空白与解决未满足的临床需求、作用机制创新性、临床附加获益3个维度,结合相关文献及药品说明书开展描述性分析。

1.3 适宜性评价方法

结合相关文献及药品说明书,选取3类降磷药物的5种药品作为代表(含钙磷结合剂碳酸钙,非含钙磷结合剂司维拉姆、碳酸镧、蔗糖羟基氧化铁,NHE3抑制剂替那帕诺),从技术适宜性和使用适宜性两个层面评估以上药物的适宜性。

1.4 可及性评价方法

根据《药品临床综合评价管理指南(2021年版试行)》^[8],本研究可及性评价从药品配备与可获得性、医保目录纳入与报销政策、国家集采与价格3个层面开展评价。其中,可获得性通过问卷调查昆明市37家医疗机构(三级医院17家、二级医院20家)中3类降磷药物的配备情况,计算药品可获得率(药品可获得率=配备该药品的医疗机构数/调研医疗机构总数×100%),根据“可获得率<50%判定为可获得率较低”的参考标准^[14],评价药品的可获得性;医保目录纳入情况通过查阅《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2025年)》^[15]进行分析;国家集采与价格情况通过查询“云南省药品和医用耗材招采管理系统”(https://ggfw.ynylbz.cn/#/In-

dex)进行对比分析;可负担性因患者服用剂量个体差异较大,本研究暂未进行量化分析。

2 结果

2.1 文献筛选

通过数据库检索共获得119篇文献,根据纳入与排除标准,最终纳入12篇文献^[16-27],其中Meta分析10篇^[16-25]、药物经济学研究2篇^[26-27]。

2.2 纳入文献的基本特征与文献质量评价结果

10篇Meta分析^[16-25]中,1篇为网状Meta分析^[22]。文献质量评价结果显示:7篇为高质量Meta分析^[16,18-20,22,24-25],3篇为中等质量Meta分析^[17,21,23];2篇药物经济学研究的质量评价结果均为高质量^[26-27]。纳入Meta分析的基本特征见表1。文献质量评价结果可扫描本文首页二维码查看“增强出版”板块中的附表1~3。

2.3 有效性

2.3.1 血清磷变化及达标率

在血清磷变化方面,CKD伴高磷血症患者接受司维拉姆(MD=-1.80 mg/dL, P=0.02)^[20]、碳酸镧(MD=-1.46 mg/dL, P<0.001)^[21]、含铁磷结合剂(MD=-0.97 mg/dL, P<0.01^[16]; MD=-1.76 mg/dL, P=0.000 7^[19])及替那帕诺(MD=-1.40 mg/dL, P=0.000 8^[23]; MD=-1.79 mg/dL, P<0.001^[24])治疗后,其血清磷降低值均显著大于安慰剂;其中,碳酸镧的血清磷降低值显著大于司维拉姆(MD=-0.25 mg/dL, P=0.003)^[21]。此外,CKD伴高磷血症患者接受含铁磷结合剂与非含铁磷结合剂治疗相比,血清磷降低值差异无统计学意义(MD=0.10 mg/dL, P=0.36^[16]; MD=0.03 mmol/L, P=0.61^[17]; MD=0.09 mg/dL, P=0.51^[19])。网状Meta分析显示,蔗糖羟基氧化铁在降低血清磷方面排序最佳的概率最大[累积排序概率曲线下面积(surface under the cumulative ranking curve, SUCRA)=75.75%]^[22]。

表1 纳入Meta分析的基本特征

第一作者及发表年份	研究类型	纳入研究数	患者例数	研究对象	干预组措施	对照组措施	纳入原始文献时间	质量评价结果
王珊珊2021 ^[16]	Meta分析	11项RCT	1 906	CKD伴高磷血症患者	枸橼酸铁	安慰剂或其他磷结合剂(如碳酸钙、司维拉姆、碳酸镧等)	截至2019年11月	高
刘传娇2025 ^[17]	Meta分析	9项RCT	2 342	透析伴高磷血症及肾性贫血患者	常规治疗+蔗糖羟基氧化铁	常规治疗+其他降磷药(盐酸司维拉姆、碳酸镧、糖铁氢氧化物)	截至2024年5月1日	中
Ding 2024 ^[18]	Meta分析	8项RCT	1 281	非糖尿病肾病,且未接受透析,伴高磷血症(或)铁缺乏症(或两者兼有)患者	柠檬酸铁	安慰剂、常规护理、硫酸亚铁或不给予研究药物	截至2022年6月	高
Li 2022 ^[19]	Meta分析	16项RCT	1 754	CKD(包括透析与非透析患者)伴高磷血症患者	柠檬酸铁	(1)安慰剂;(2)阳性药物,包括非铁基磷结合剂(如司维拉姆、碳酸钙、碳酸镧等)和柠檬酸铁钠	截至2022年2月21日	高
Zeng 2023 ^[20]	Meta分析	34项RCT	2 802	CKD接受血液透析患者	司维拉姆	安慰剂、碳酸钙或碳酸镧	截至2022年6月18日	高
Zhao 2021 ^[21]	Meta分析	26项RCT和3项观察性研究	未提及	CKD伴高磷血症成人患者	碳酸镧	(1)钙盐(如醋酸钙、碳酸钙);(2)司维拉姆;(3)非碳酸镧磷结合剂;(4)安慰剂	2003-2021年	中
罗孟捷2024 ^[22]	网状Meta分析	20项RCT	7 156	CKD(接受血液或腹膜透析)伴高磷血症患者	—	—	截至2023年12月31日	高
王运2023 ^[23]	Meta分析	6项RCT	1 067	维持性透析(血液或腹膜透析)伴高磷血症患者	替那帕诺单药或与磷结合剂联用	空白对照或服用安慰剂单药或与磷结合剂联用	截至2022年7月31日	中
Luo 2023 ^[24]	Meta分析	5项RCT	533	诊断为CKD伴高磷血症的血液透析患者	替那帕诺	安慰剂	截至2022年8月1日	高
Abo Elnaga 2025 ^[25]	Meta分析	9项RCT和3项单臂研究	2 251	CKD或ESRD,接受维持性血液或腹膜透析至少2个月,并有可能处于高磷血症风险的患者	替那帕诺	安慰剂	截至2024年6月25日	高

RCT:随机对照试验;—:盐酸司维拉姆、碳酸司维拉姆、醋酸钙、碳酸钙、柠檬酸铁、蔗糖羟基氧化铁、碳酸镧及安慰剂进行网状比较。

在血清磷达标率方面,CKD伴高磷血症患者接受碳酸镧(RR=2.68, $P<0.001$)^[21]及替那帕诺(RR=2.09, $P<0.0001$)^[23];RR=2.19, $P<0.001$)^[24]治疗后,其血清磷达标率显著高于安慰剂。网状Meta分析显示,司维拉姆在血清磷达标率方面排序最佳的概率最大(SUCRA=57.04%),碳酸镧的概率最小(SUCRA=22.36%)^[22]。

2.3.2 血清钙水平

多项Meta分析显示,CKD伴高磷血症患者接受碳酸镧、司维拉姆、含铁磷结合剂或替那帕诺治疗后,其血清钙水平与安慰剂相比,差异无统计学意义^[16,19,25]。另有Meta分析结果表明,与含钙磷结合剂治疗相比,CKD伴高磷血症患者接受司维拉姆(MD=-0.28 mg/dL, $P<0.001$)^[20]或碳酸镧(MD=-0.44 mg/dL, $P=0.003$)^[21]治疗时,血清钙水平相对更低。网状Meta分析显示,接受含钙磷结合剂(碳酸钙、醋酸钙)治疗的CKD伴高磷血症患者血清钙水平显著升高,而司维拉姆的血清钙水平变化最小的概率最大(SUCRA=89.66%),碳酸钙的血清钙水平变化最小的概率最小(SUCRA=5.53%)^[22]。

2.3.3 iPTH水平

多项Meta分析显示,CKD伴高磷血症患者接受枸橼酸铁(MD=-23.24 pg/mL, $P<0.01$)^[16]或碳酸镧(MD=-92.57 pg/mL, $P=0.041$)^[21]治疗后,其iPTH水平显著低于安慰剂;而接受替那帕诺治疗者与安慰剂相比,iPTH水平降低的差异无统计学意义(MD=-36.53 ng/L, $P=0.07$)^[25]。此外,接受司维拉姆治疗的CKD伴高磷血症患者,其iPTH水平显著低于含钙磷结合剂(MD=-17.83 pg/mL, $P<0.001$)^[20]。

2.3.4 铁代谢与贫血相关参数

4项Meta分析^[16-19]结果显示,接受含铁磷结合剂治疗的CKD伴高磷血症患者,其血红蛋白水平、转铁蛋白饱和度及血清铁蛋白水平均显著高于安慰剂或非含铁磷结合剂($P<0.05$)。

2.4 安全性

含铁磷结合剂较安慰剂或非含铁磷结合剂更易引发胃肠道不良反应,其中腹泻(OR=2.82, $P<0.01$)^[16];RR=1.83, $P<0.001$)^[18]、恶心(RR=1.89, $P=0.01$)^[19]尤为常见;碳酸镧治疗的低血压(RR=0.66, $P<0.001$)、腹痛(RR=0.73, $P=0.004$)及腹泻(RR=0.75, $P=0.001$)发生率均显著低于其他非含钙磷结合剂^[21];替那帕诺与安慰剂相比,胃肠道不良反应发生率更高,以腹泻最为常见(RR=7.98, $P<0.001$)^[23],RR=4.63, $P<0.001$)^[24];RR=3.71, $P<0.001$)^[25],但组间严重不良反应发生率比较,差异无统计学意义(RR=0.62, $P=0.07$)^[25]。

2.5 经济性

本研究共纳入2篇药物经济学研究文献^[26-27]。其中,针对司维拉姆治疗CKD伴高磷血症的系统评价^[26],共纳入12项原始研究(含1项中国研究),采用的分析方

法包括成本-效果分析(8项)、成本-效用分析(3项)及最小成本分析(1项)。该系统评价中,9项来自中国、马来西亚、韩国及部分欧美国家的原始研究均证实,司维拉姆相较于传统含钙磷结合剂具有更优的经济学优势;但纳入的1项加拿大研究因存在死亡风险高估、透析/移植费用纳入等问题,得出司维拉姆不具经济性的相反结论,提示研究结果受模型假设影响较大。此外,另有2项原始研究显示,在疗效与安全性相当的前提下,司维拉姆的费用低于碳酸镧,具有经济性优势。综上,该系统评价表明,司维拉姆治疗CKD伴高磷血症时,与传统含钙磷结合剂相比具有良好的药物经济学价值;但与新型非含钙磷结合剂(蔗糖羟基氧化铁和替那帕诺等)的经济性比较,仍需更多基于中国真实世界的研究数据支持,以更好地服务于医保决策与临床合理用药。

另一项以中国为研究背景、采用最小成本分析的药物治疗经济学研究,从患者角度对司维拉姆与碳酸镧进行了比较^[27]。该研究基于中国本地零售价格、等效剂量比,以及中国多中心试验中碳酸镧的平均日剂量(2 062 mg),估算出司维拉姆的日均剂量为4 392~4 681 mg。结果显示,司维拉姆的日均药费为79.77~85.01元,低于碳酸镧的98.98元;年均可节省费用5 099~7 012元;按照透析患者平均生存期5.38年计算,人均总费用可节省2.7万~3.8万元。即便在敏感性分析(生存期按4.33年计算)中,总费用仍可节省超2万元。综上,司维拉姆可作为中国ESRD患者中碳酸镧的成本节约型替代方案。

2.6 创新性

2.6.1 填补临床治疗空白与解决未满足的临床需求

含钙磷结合剂长期使用会增加高钙血症及血管钙化风险,这是CKD伴高磷血症治疗中亟待解决的临床问题^[28-29]。非含钙磷结合剂(如司维拉姆、碳酸镧、蔗糖羟基氧化铁)可在不增加钙负荷的前提下有效控制血磷,填补了含钙磷结合剂所致高钙血症风险这一临床治疗空白。其中,含铁磷结合剂(如枸橼酸铁、蔗糖羟基氧化铁)兼具补铁与改善肾性贫血的作用,为合并缺铁性贫血的CKD伴高磷血症患者提供了单一药物同时解决高磷血症与贫血两种临床问题的治疗方案,进一步满足了该人群尚未被满足的临床需求^[30-32]。

2.6.2 作用机制创新性

3类降磷药物中,含钙磷结合剂与非含钙磷结合剂的作用机制均以“在肠道内结合磷酸根、减少磷吸收”为基础,属于同一药理作用模式。替那帕诺通过抑制肠道上皮细胞NHE3,阻断肠道磷酸盐转运通路以减少磷吸收,实现了从“结合磷酸根”到“阻断转运”的机制转变^[7],是目前唯一以非磷结合机制发挥降磷作用的药物,在作用机制层面具有创新性。此外,含铁磷结合剂在传统磷结合机制基础上兼具铁剂补充功能,属于“磷结合+补铁”的双重作用机制——虽未改变磷结合的基本模式,

但针对CKD患者常合并铁缺乏和肾性贫血的病理特征,体现了机制层面的临床应用创新。

2.6.3 临床附加获益

临床附加获益是指药品在主要治疗目标之外为患者带来的额外临床获益。不同降磷药物的附加获益存在显著差异:(1)司维拉姆除降磷外,可降低低密度脂蛋白胆固醇与C反应蛋白水平,减少血管钙化及全因死亡率^[20],为患者带来心血管保护方面的额外获益;(2)碳酸镧除降磷外,能显著降低冠状动脉钙化风险^[21],为高心血管风险患者提供额外获益;(3)含铁磷结合剂(如枸橼酸铁、蔗糖羟基氧化铁)除降磷外,可显著提升血红蛋白、转铁蛋白饱和度及血清铁蛋白水平^[16-19],减少促红细胞生成素与静脉铁剂的使用^[19],为合并缺铁性贫血的CKD患者带来改善贫血的额外获益;(4)替那帕诺除降磷外,可增加排便频率、软化大便^[25],对合并便秘的透析患者具有额外获益,但需注意其腹泻发生率较高。

2.7 适宜性

2.7.1 技术适宜性

从药品技术层面来看,5种药品(碳酸钙胶囊、司维拉姆、碳酸镧、蔗糖羟基氧化铁、替那帕诺)的说明书完整性均较好,适应证及用法用量标注明确。替那帕诺、司维拉姆、碳酸镧均对禁忌证(如肠梗阻禁用)和特殊人群用药风险作出了详细警示;蔗糖羟基氧化铁特别标注了12岁及以上人群的用法,而碳酸钙胶囊作为非处方药品,说明书内容相对简化。在剂型方面,替那帕诺为普通片剂,服用简便;蔗糖羟基氧化铁和碳酸镧均为咀嚼片(不可整片吞服),对吞咽困难者较为友好,但咀嚼功能不佳者需注意适用性;司维拉姆需整片吞服,对吞咽困难者不友好;碳酸钙胶囊为常规胶囊剂,服用便利。5种药品的贮藏要求均为常规室温保存,其中替那帕诺需密封于原瓶中保存,避免受潮。

2.7.2 使用适宜性

从临床使用层面看,本研究选取的5种药品的用途明确,均无超说明书用药提示。不良反应方面,5种药品的主要不良反应均为胃肠道反应(如腹泻、恶心、便秘),其中替那帕诺需特别关注透析患者的腹泻风险;碳酸钙的主要不良反应为嗝气、便秘。在药物相互作用方面,碳酸镧禁止与环丙沙星联合使用,临床应用时需注意规避该相互作用风险。

2.8 可及性

2.8.1 药品配备与可获得性

可及性调研结果显示,司维拉姆的可获得率最高(70.27%,26/37),碳酸钙/醋酸钙次之(54.05%,20/37),碳酸镧(35.14%,13/37)和蔗糖羟基氧化铁(21.62%,8/37)的可获得率较低,替那帕诺则无医疗机构配备(0/37)。综上,碳酸镧与蔗糖羟基氧化铁的临床可及性受限,替那帕诺目前在昆明市医疗机构中暂未配备。

2.8.2 医保目录纳入与报销政策

各类降磷药物的医保纳入情况如下:碳酸钙口服常释剂型、醋酸钙口服常释剂型(限定支付范围为高磷血症)、司维拉姆口服常释剂型、碳酸镧咀嚼片、蔗糖羟基氧化铁咀嚼片均为医保乙类药品;替那帕诺片于2025年2月在中国获批上市,同年12月被纳入医保乙类,限定支付范围为磷结合剂治疗不充分或不耐受的CKD成人透析患者。上述药品均为医保乙类,需先按比例自付后再由医保报销,各省自付比例略有差异。从医保覆盖情况来看,3类降磷药均已纳入国家医保目录,患者用药的经济负担相对可控。

2.8.3 国家集采与价格

截至2025年,在国家集采与价格方面,国家集采对降磷药物价格影响显著,且不同品种间差异明显:碳酸镧和司维拉姆分别被纳入第9批和第10批国家集采,价格大幅下降,以云南省为例,该省碳酸镧和司维拉姆的价格降幅分别达59.6%和93.1%,药品可负担性显著提升;醋酸钙则长期保持价格优势;不过,蔗糖羟基氧化铁和替那帕诺尚未纳入集采。上述价格均以云南省挂网数据为例(<https://ggfw.ynylbz.cn/#/Index>)。总体而言,集采品种与非集采品种之间形成了一定的价格梯度,这一梯度与临床推荐用药顺序基本一致,即优先选用价格低廉且安全性较好的非含钙磷结合剂,非集采的新型药物则作为特定患者的替代或补充方案。

3 讨论

高磷血症是CKD患者,尤其是ESRD患者普遍存在且危害严重的并发症,有效控制血磷对改善患者远期预后至关重要。研究表明,含钙磷结合剂、非含钙磷结合剂及NHE3抑制剂通过不同机制降低血磷水平,在有效降磷的同时,其安全性、临床获益及经济性存在一定差异。这表明在临床实践中,降磷药物的选择已从单纯关注“能否降磷”转向“如何在有效降磷的同时为患者带来更多综合获益”的精细化考量。

在有效性方面,现有证据显示,3类降磷药物降低血清磷水平的总体疗效相当,但各具特点。含铁磷结合剂与非含铁磷结合剂在血清磷降幅上无显著差异,这与多项高质量Meta分析结论一致。然而,含钙磷结合剂与非含钙磷结合剂对血清钙水平的影响差异显著:含钙磷结合剂会显著升高血清钙水平,其中碳酸钙升高血钙的概率最大,而司维拉姆升高血钙的概率最小。这一差异具有重要临床意义——CKD患者本身已处于血管钙化高风险状态,长期使用含钙磷结合剂可能进一步加重钙负荷,促进异位钙化,进而增加心血管死亡风险。在iPTH水平方面,司维拉姆较含钙磷结合剂,显著降低CKD伴高磷血症患者的iPTH水平。多数研究显示,各药物间无显著差异。值得注意的是,含铁磷结合剂在铁代谢与贫血相关参数上展现出独特优势,其升高血红蛋白、转

铁蛋白饱和度及血清铁蛋白水平的能力显著优于非含铁磷结合剂,这一特性使其在合并缺铁性贫血的CKD伴高磷血症患者中具有特殊临床价值。

在安全性方面,3类降磷药物的总体安全性均在可接受范围内,但不良反应谱存在差异。与其他磷结合剂相比,含铁磷结合剂的胃肠道不良反应(尤其是腹泻、恶心)发生率更高,可能影响患者的长期治疗依从性。替那帕诺作为NHE3抑制剂,不良反应同样以腹泻为主,但目前尚未见严重不良事件报告,整体安全性可控。接受碳酸镧治疗的CKD伴高磷血症患者,其低血压、腹痛、腹泻的发生率相对较低于接受其他非含钙磷结合剂治疗的患者。因此,临床选择降磷药物时需综合评估患者的胃肠道耐受情况,以实现个体化治疗目标。

在经济性方面,现有药物经济学证据表明,司维拉姆在降磷疗效与含钙磷结合剂相比,具有更优的经济学价值。与碳酸镧相比,按透析患者平均生存期5.38年计算,司维拉姆人均总费用可节省2.7万~3.8万元,具有明显的成本节约优势。这一研究结果对卫生资源配置及医保决策具有重要参考意义。

在创新性方面,非含钙磷结合剂填补了含钙磷结合剂因高钙血症风险所带来的临床治疗空白,其中含铁磷结合剂进一步满足了合并缺铁性贫血患者尚未被满足的临床需求;替那帕诺作为目前唯一以非磷结合机制降磷的药物,在作用机制层面具有显著创新性,同时填补了磷结合剂作用机制单一的临床空白;各非含钙磷结合剂及替那帕诺均具有不同程度的临床附加获益,而含钙磷结合剂无明确临床附加获益。

在可及性方面,本研究从药品配备与可获得性、医保目录纳入与报销政策、国家集采与价格3个层面对降磷类药物的可及性进行了评价。在药品配备率方面,司维拉姆在昆明的可获得率最高(70.27%),替那帕诺则在受访医疗机构中均未配备。在医保方面,3类降磷药物均已纳入国家医保目录,患者的医保报销比例正逐步提升。在国家集采与价格方面,碳酸镧和司维拉姆已进入国家集采,价格下降幅度较大;蔗糖羟基氧化铁和替那帕诺尚未纳入集采;含钙磷结合剂价格则维持在相对较低水平。综合来看,集采与医保报销政策已显著改善碳酸镧和司维拉姆的可负担性;含钙磷结合剂虽价格优势明显,但需关注其安全性问题;蔗糖羟基氧化铁与替那帕诺的可及性有待通过集采进一步提升。

本研究存在一定局限性。(1)纳入的原始研究的质量和随访时长参差不齐,部分Meta分析结果显示出较高的统计学异质性,异质性可能来自患者基线特征、药物剂量、联合用药及治疗周期的差异,一定程度影响了结论稳健性。(2)多数原始研究关注短期生化指标变化,缺乏长期临床“硬终点”和药物长期安全性的充足数据。(3)新型药物的相关研究多为短期安慰剂对照设计,缺

少和其他活性药物头对头比较的高质量RCT。(4)药物经济性评价方面,目前国内高质量的相关研究数量较为有限。因此,未来需要开展更多设计严谨、随访周期长、直接比较不同磷结合剂对患者远期预后影响的大型RCT,同时结合本土医疗背景开展卫生经济学评价,为临床指南更新和个体化用药决策提供更坚实的循证依据。

综上,对于CKD伴高磷血症患者,非含钙磷结合剂建议优选司维拉姆(经济学优势明确、昆明地区可及性最高);若接受降磷治疗后无法耐受胃肠道等不良反应,可尝试替换为碳酸镧;合并缺铁性贫血者优先选用含铁磷结合剂(蔗糖羟基氧化铁或枸橼酸铁);传统磷结合剂控制不佳或不耐受时,可考虑使用替那帕诺;含钙磷结合剂因存在高钙血症及血管钙化风险,不建议作为长期首选药物。

参考文献

- [1] Zhou C, Shi Z Y, Ouyang N, et al. Hyperphosphatemia and cardiovascular disease[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9:644363.
- [2] Shaman A M, Kowalski S R. Hyperphosphatemia management in patients with chronic kidney disease[J]. Saudi Pharm J, 2016, 24(4):494-505.
- [3] Dube P, DeRiso A, Patel M, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease: diversity in the vessel wall[J]. Bio-medicines, 2021, 9(4):404.
- [4] Rout P, Jialal I. Hyperphosphatemia[M]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2025:32644592.
- [5] Vikrant S, Parashar A. Prevalence and severity of disordered mineral metabolism in patients with chronic kidney disease: a study from a tertiary care hospital in India[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2016, 20(4):460-467.
- [6] Rabbani S A, Sathvik B S, Rao P G, et al. Hyperphosphatemia in end stage renal disease: prevalence and patients characteristics of multiethnic population of united Arab emirates[J]. Int J Pharm Pharm Sci, 2017, 9(12):283.
- [7] Rastogi A, Bhatt N, Rossetti S, et al. Management of hyperphosphatemia in end-stage renal disease: a new paradigm[J]. J Ren Nutr, 2021, 31(1):21-34.
- [8] 国家卫生健康委药政司.关于药品临床综合评价管理指南公开征求意见的公告[EB/OL].(2020-11-04)[2026-05-15]. <https://www.nhc.gov.cn/yaozs/c100098/202011/6fe336283f69438e9b46f090bc2ec6d1.shtml>.
- [9] Ketteler M, Block G A, 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(6):1558.
- [10] Shea B J, Reeves B C, Wells G, et al. AMSTAR 2: a criti-

cal appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. *BMJ*, 2017, 358:j4008.

- [11] 张方圆,沈傲梅,曾宪涛,等. 系统评价方法学质量评价工具 AMSTAR 2 解读[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(1):14-18.
- [12] HUTTON B, SALANTI G, CALDWELL D M, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations[J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162(11):777-784.
- [13] Husereau D, Drummond M, Augustovski F, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) 2022 explanation and elaboration: a report of the ISPOR CHEERS II good practices task force[J]. *Value Heal*, 2022, 25(1):10-31.
- [14] World Health Organization, Health Action International. Measuring medicine prices, availability, affordability and price components[M]. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2008:111-118.
- [15] 国家医疗保障局. 国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录:2025 年[EB/OL]. (2025-12-05)[2026-05-14]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202512/content_7050533.htm.
- [16] 王珊珊. 枸橼酸铁治疗慢性肾脏病高磷血症疗效及安全性的 Meta 分析[D]. 广州:暨南大学, 2021:1-35.
- [17] 刘传娇,张磊,王亿平. 荟萃分析蔗糖羧基氧化铁治疗透析患者高磷血症和肾性贫血的有效性和安全性[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2025, 46(8):1068-1077.
- [18] Ding X Y, Sun S J, Zhang J J, et al. Ferric citrate for the treatment of hyperphosphatemia and iron deficiency anaemia in patients with NDD-CKD: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15:1285012.
- [19] Li L, Zheng X, Deng J, et al. Ferric citrate for the treatment of hyperphosphatemia and anemia in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Ren Fail*, 2022, 44(1):1112-1122.
- [20] Zeng Q, Zhong Y L, Yu X Q. Meta-analysis of the efficacy and safety of sevelamer as hyperphosphatemia therapy for hemodialysis patients[J]. *Ren Fail*, 2023, 45(1):2210230.
- [21] Zhao L J, Liu A, Xu G S. Safety and effectiveness of lanthanum carbonate for hyperphosphatemia in chronic kidney disease (CKD) patients: a meta-analysis[J]. *Ren Fail*, 2021, 43(1):1378-1393.
- [22] 罗孟捷,刘雅诗,李萍萍,等. 磷结合剂治疗慢性肾脏病透析患者高磷血症的网状 Meta 分析[J]. *中国新药杂志*, 2024, 33(24):2628-2636.
- [23] 王运. Tenapanor 治疗维持性透析患者高磷血症的有效性及安全性的 Meta 分析[D]. 南昌:南昌大学, 2023:1-55.
- [24] Luo H L, Feng J, Zhang Y B, et al. Efficacy and safety of tenapanor in hemodialysis patients with hyperphosphatemia: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials[J]. *Ther Apher Dial*, 2023, 27(5):839-847.
- [25] Abo Elnaga A A, Serag I, Alsaied M A, et al. Efficacy and safety of tenapanor vs placebo in treating CKD patients on dialysis and with hyperphosphatemia: a systematic review and meta-analysis of 2251 patients[J]. *Int Urol Nephrol*, 2025, 57(6):1835-1850.
- [26] 刘国强,杨警囡. 司维拉姆治疗慢性肾脏病高磷血症的药物经济学系统评价[J]. *中国药物经济学*, 2021, 16(6):26-30, 38.
- [27] Yang L, Tan S, Chen C, et al. Cost-minimization analysis between sevelamer and lanthanum in treating hyperphosphatemia among patients with end-stage renal disease in China[J]. *J Heal Med Econ*, 2016, 2(1):4.
- [28] Chaiyakittisophon K, Pattanaprteep O, Ruenroengbun N, et al. Evaluation of the cost-utility of phosphate binders as a treatment option for hyperphosphatemia in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis of the economic evaluations[J]. *Eur J Heal Econ*, 2021, 22(4):571-584.
- [29] Jamal S A, 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.
- [30] Fishbane S, Block G A, Loram L, et al. Effects of ferric citrate in patients with nondialysis-dependent CKD and iron deficiency anemia[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(6):1851-1858.
- [31] Yokoyama K, Hirakata H, Akiba T, et al. Effect of oral JTT-751 (ferric citrate) on hyperphosphatemia in hemodialysis patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Am J Nephrol*, 2012, 36(5):478-487.
- [32] Block G A, Fishbane S, Rodriguez M, et al. A 12-week, double-blind, placebo-controlled trial of ferric citrate for the treatment of iron deficiency anemia and reduction of serum phosphate in patients with CKD stages 3-5[J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 65(5):728-736.

(收稿日期:2026-03-16 修回日期:2026-07-08)
(本文责编:舒安琴)