

非金屬磷結合劑在慢性腎臟病血管鈣化的多重角色

劉文治¹ 盧國城^{2,3}

¹永和耕莘醫院 內科部

²耕莘醫院 腎臟科

³天主教輔仁大學醫學院

摘要

心臟血管疾病仍是導致末期腎臟病人死亡的主要原因，估計約有40%的透析病患，因心臟血管疾病死亡。造成慢性腎臟病心臟血管疾病，最主要的原因是動脈鈣化(Arterial calcification)。動脈血管的鈣化依據血管解剖生理學位置，可分為動脈血管粥狀硬化(Atherosclerosis)及動脈硬化(Arteriosclerosis)。至於末期腎臟衰竭病人，發生血管鈣化因素很多，其危險因子如：高血磷、高血鈣、副甲狀腺亢進、活性維生素D₃使用過量、發炎狀態等皆是，但仍以血磷過高為主要的致病機轉。本文除擬探討慢性腎臟病所造成血管鈣化的機轉外，並討論非金屬磷結合劑在治療慢性腎臟病血管鈣化所扮演的角色。

關鍵詞：慢性腎臟病(Chronic kidney disease)
動脈血管鈣化(Arterial calcification)
高血磷(Hyperphosphatemia)
非金屬磷結合劑(Non-metal containing phosphate binder)

前言

從1960年開始有血液透析的治療，大幅提升末期腎臟病患者的存活率。對於慢性腎臟病的病患而言，心臟血管疾病仍是導致末期腎臟病死亡的主要原因，估計約有40%的透析病患，因心臟血管疾病死亡¹。長期透析患者，發生心臟血管疾病死亡的機率是一般人的10倍，但若和年輕族群比較，則為100倍以上²。有研究發現，初期慢性腎臟病的患者，已是心臟血管疾病的高風險族群；當eGFR小於90 ml/min，即開始出現心臟血管問題³。Douglas等人認為，

即使是未達需要血液透析的末期慢性腎臟病患者，也有許多病人因心臟血管疾病導致死亡⁴。

一、慢性腎臟病血管鈣化的型態

不論初期或末期的慢性腎臟病，發生心臟血管疾病最主要的原因是動脈血管平滑肌細胞鈣化⁵。造成慢性腎臟病血管平滑肌細胞鈣化的原因有許多，如：血管鈣化抑制劑Matrix Gla Protein (MGP), Pyrophosphate(PPi)及Osteopontin (OPN)的減少，基質小泡(Matrix Vesicle)的釋放，Fetuin-A的減少，細胞的凋亡，或發炎等等。這些因素主要和慢性腎臟病-礦物質骨異常

(Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder; CKD-MBD)有關，如：血中鈣、磷、副甲狀腺素、活性維生素D₃的異常⁵、及發炎狀況和一些激素代謝不正常，造成血管平滑肌細胞的骨化/軟骨化(Osteogenic/Chondrogenic)變性，而出現鈣化的情形⁵。

動脈血管的鈣化，依解剖位置可分為血管內膜(intima)鈣化及血管中層(media)鈣化⁶，二者各有不同的機轉，其病理過程分述如下(見表一)：

(一) 血管內膜鈣化

主要是在血管內膜出現動脈血管粥狀硬化(atherosclerosis)，這和血管內層的脂質沉積斑塊(lipid-laden-plaque)，或血管內膜損傷所形成的斑塊有關⁷，這些沉積斑塊大都發生在中型動脈(Medium-sized arterial)及其分枝⁶。慢性腎臟病患者出現此種動脈血管粥狀硬化的比例很高，因為慢性腎臟病常併有高血壓、高血脂症、或是糖尿病，及一些發炎狀況都會使血管內膜損傷，產生不穩定的斑塊或脂質沉積⁸，造成血管內膜局部的增厚，使得血管狹窄或阻塞。隨著疾病的進展，這些沉積的斑塊，可能脫離血管內膜，進入血液循環，造成心肌梗塞，或是腦血管阻塞意外⁹。

(二) 血管中層鈣化(Medial Arterial Calcification; MAC)

血管中層的鈣化多為動脈硬化(arteriosclerosis)，主要因為動脈血管中間層(media layer

- muscular tunica media)出現鈣化、纖維化而變厚及硬¹，使血管失去彈性；動脈血管平滑肌細胞主動轉化為造骨細胞，造骨細胞與鈣、磷及鈣結合蛋白(Ca binding protein)，合成各種的膠原(collagen)而形成鈣化¹⁰。動脈中層的增厚，使得主動脈腔壁變硬，脈壓差(pulse pressure)變大¹¹，造成左心室肥大及纖維化，進而發生心臟衰竭¹²，左心室肥大是其最早期的徵象¹³，這是慢性腎臟病患者引發心臟血管疾病死亡的主要原因。並由於侵犯動脈血管壁深層的部分，從血管橫切面可發現被侵犯的血管肌肉層呈現鈣化現象，造成廣泛性或連續性的病變¹⁴。末期腎臟病患者血管中層鈣化的病理報告，發現細胞結構有下列的變化，如：細胞外基質沉積、纖維質變厚、及鈣沉積¹⁵。

另外，動脈血管粥狀硬化和動脈硬化兩者，在X-ray的表現迥然不同，內膜鈣化呈點狀散佈，而血管中層的鈣化出現連續性的直線，有時如鐵軌一般¹⁶。但多數的透析患者同時存在此兩種狀況¹⁷。

二、慢性腎臟病血管鈣化的因素

(一) 慢性腎病變-礦物質骨異常和血管鈣化

慢性腎臟病患者鈣、磷、副甲狀腺素、活性維生素D₃的異常、Fibroblast Growth Factor -23 (FGF-23)的升高，不僅會造成骨骼病變，還會造成血管鈣化。其機轉如下：

1. 磷的代謝

表一：血管內膜鈣化與血管中層鈣化之差別

血管壁解剖位置	血管內膜(intima)	血管中層(media)
組織學型態	動脈粥狀硬化 廣泛性點狀型態(punctate morphology) 鈣化物結晶的聚集	動脈硬化 彈性纖維的線狀沉積 嚴重鈣化物沉積血管中層整圈
病理結果	易造成急性血管阻塞(occlusion)型病變	傾向血管僵硬(stiffness) 非阻塞型(non-occlusive)病變
傾向發生於	一般心臟血管疾病	慢性腎臟病、糖尿病、老化、Monckeberg's sclerosis
發生因素	脂質過高、巨噬細胞、發炎、高血壓、糖尿病等	彈力蛋白(Elastin)、高血磷、高血鈣、發炎、氧化壓力增加
臨床表現	心肌梗塞、大腦血管意外(CVA)	心臟衰竭、左心室肥大、心臟瓣膜鈣化

(1). 磷在正常人的代謝

體內的磷酸鹽多由食物中獲得，大部分的食物中磷又可分成植物性和動物性，腸胃道可吸收40%的植物性磷及100%的動物性磷，平均而言，食物中的磷約60-70%會被身體吸收，另外，無機鹽是100%被吸收¹⁸。腸道中，磷藉由NaPi- II b (Sodium-Phosphate cotransporter 2b) 及 NaPi- III PiT-1 (Glv-1; Genbank L20859) 通道進入細胞，或是，當腸道中有大量的磷時，可由被動式細胞間(paracellular)的吸收¹⁹。因為磷酸根帶負電，易與帶正電的氫離子結合，所以腸胃道的酸鹼值將影響磷酸鹽的吸收，例如：在胃的強酸環境，磷酸鹽以 H_3PO_4 和 $H_2PO_4^-$ 的方式存在，較不易被吸收，磷結合劑的效果不佳；相對的，十二指腸和迴腸的酸鹼值改變，磷酸根帶一或二個負電，將有利於磷的吸收。一般的情況下，十二指腸吸收35%的磷，空腸吸收25%的磷，迴腸吸收40%的磷²⁰。健康的人，腎臟為調節體內磷的主要器官，其次為骨骼。磷的代謝，還受到某些賀爾蒙的影響，如在小腸內，活性維生素D₃可透過NaPi- II b的通道，促進磷的吸收；在腎小管，副甲狀腺素經由NaPi- II a和NaPi- II c，促進磷的排除。

(2). 磷在慢性腎臟病的代謝

腎功能開始衰退時，若食物中的磷酸鹽過多，經由腸胃道吸收，會形成磷酸鹽的聚合(pool of phosphate)，但在慢性腎臟病的初期，此種磷酸鹽聚合不一定會造成血磷上升。

磷在慢性腎臟病的代謝，以腎絲球過濾率60 ml/min的數值，略分成兩個階段，當腎絲球過濾率還在60 ml/min以上，活性維生素D₃已開始減少，而FGF-23的上升促進腎臟對磷的排泄，血磷會輕微的下降。但在腎絲球過濾率低於60 ml/min以下時，活性維生素D₃將持續下降，FGF-23顯著上升，副甲狀腺素開始亢進，而當腎絲球過濾率小於30 ml/min以下時，儘管磷的排泄分率上升，血磷仍將持續升高²¹。隨著慢性腎臟病進展到第四期或第五期，腎功能越來越差時，腎臟排出的磷就漸漸減少²²，其血液中的磷才會明顯增加²³，此時增高的磷，刺激骨骼細胞分泌FGF-23，也刺激副甲狀腺

素的分泌，而FGF-23和副甲狀腺素在腎臟近曲小管，將NaPi- II a以胞飲(endocytosis)的方式，經由lysosome將其分解²⁴，降低磷在腎小管的重吸收，增加磷從尿液中排泄⁸，所以直到腎臟病的晚期，血磷才明顯的上升¹⁸。FGF-23在腎臟和副甲狀腺的功能不同，在腎臟會減少1 α -hydroxylase的作用，減少活性維生素D₃的產生，但在副甲狀腺，FGF-23作用於其oxyphil cell，活化1 α -hydroxylase，增加維生素D₃的活性，而抑制副甲狀腺主細胞分泌副甲狀腺素。

正常人的腎臟每周排除約5400 mg的磷，而末期慢性腎臟病的病人，腎臟已喪失排磷的功用，只能透過透析的方式，4小時的血液透析約能排除900 mg的磷，每周僅2700 mg的磷能排出體外；腹膜透析每天可除去磷約300-600 mg。在血液透析病人，若減少透析一次，血磷上升0.43-0.74 mg/dl，造成副甲狀腺激素分泌增多可持續二週，此時病患需增加40%磷結合劑的服用量。體內過多的磷，將沉積於各種軟組織內，例如在血管內，造成血管的硬化²⁵。近年，有許多研究數據顯示，慢性腎臟病患者的血磷越高，其死亡越高。一個分析一百多萬位慢性腎臟病人的研究，發現腎功能越來越差，所引發的心臟血管疾病越多²⁶。開始血液透析後，若透析不足，造成高血磷，死亡率也跟著增加²⁷。根據US Renal Data System (USRDS)的數據分析，血液透析病人，約有40%死於心臟衰竭、心律不整等心臟血管疾病¹。另外，根據2005年的研究²⁸，有心肌梗塞病史的病人，即使非慢性腎臟病患者，當血磷越高，其整體死亡率也越高，高血磷不僅增加因冠狀動脈疾病造成的死亡率，亦會增加致命或非致命性的心肌梗塞，甚至增加有症狀的心臟衰竭發生率¹³。

慢性腎臟病患者的FGF-23和左心室肥大有關，FGF-23上升越多，左心室肥大越嚴重；從動物實驗知道，靜脈注射FGF-23於老鼠身上，會造成嚴重左心室肥大。慢性腎臟病的初期，雖然磷尚未升高，但FGE-23已逐漸升高，所以初期的腎臟病，可以用FGF-23當作預測病程的指標²⁹。

(3). 高血磷對於平滑肌的影響

磷進入肌細胞主要經由NaPi的方式。而NaPi可分為三種型式：Type I：分布於肝、腎、腦；Type II：分布於腎、小腸、肺；Type III：又可分為PiT-1 (Glv-1; Genbank L20859)及PiT-2 (Ram-i; Genbank Li9931)，此二者主要在血管平滑肌細胞。當血磷升高時，會促使副甲狀腺素升高，造成骨骼高置換率(high turnover)，骨密度減低，此時的治療以降低副甲狀腺素亢進為主，使用鈣或是活性維生素D₃，都可降低副甲狀腺素。副甲狀腺素過高，可造成全身性的影響，如：心臟血管的發炎反應、血管鈣化，骨質密度的改變，而使骨頭疼痛，骨髓纖維化，阻抗紅血球生成激素的產生。

高血磷促使血管平滑肌細胞產生骨化/軟骨化的變性，血管內平滑肌細胞轉型成造骨細胞，此機轉是在高血磷的狀態，促使骨化因子(osteogenic factor)如BMP-2 (bone morphogenetic protein 2)的mRNA基因表現增加，並刺激平滑肌細胞內Runx2/Cbfa-1 (runt-related transcript-2/core-binding factor α -1)，Msx2 (Msh homeobox 2)及osteocalcin等激素分泌，加強骨質形成的作用³⁰。另外，高血磷使得細胞核內的 β -catenin濃度上升，活化Wnt/ β -catenin的訊息，造成多種分化功能(pluripotent)的間質細胞(mesenchymal cell)往造骨細胞分化，而促使血管平滑肌細胞鈣化³¹。

血磷過高還會造成鈣結合蛋白上升，膠原細胞外基質(collagen-rich ECM)增多，鹼性磷酸酶上升³²。此時，血管平滑肌細胞內可見到含有磷灰石(apatite)的基質小泡，血管平滑肌表面有鈣化的膠原纖維³³，就如同骨骼形成一般，這些基質小泡成為鈣化早期的核心物質。另可發現礦物化抑制劑的減少，鈣化前驅物的出現，和一些誘發骨化或軟骨化基因表現的激素，如：Runx2、Osterix、和鹼性磷酸酶的上升，OPN的增加，這些都將造成血管平滑肌細胞主動鈣化⁵。

2. 鈣在慢性腎臟病血管鈣化的角色

(1). 鈣的代謝

人體內的鈣，約有99%存在骨骼內，血鈣常會和血中的蛋白質結合，所以離子鈣通常佔血鈣的一半。在一般的飲食中，每天可攝取600

-1000 mg的鈣，主要來源為乳類製品。調控血鈣的賀爾蒙有活性維生素D₃、副甲狀腺素、抑鈣素(calcitonin)³⁴。活性維生素D₃可增加腸胃道內鈣的吸收；副甲狀腺素主要的功能是促進1 α -hydroxylase在腎臟中的活性，可加強活性維生素D₃的功用，並且在副甲狀腺機能亢進時，從骨骼中吸收鈣；而抑鈣素能抑制鈣的吸收，主要為抑制噬骨細胞(osteoclast)的作用。

(2). 慢性腎臟病時鈣的調節

慢性腎臟病時，由於血磷的升高及血鈣的降低，均將刺激副甲狀腺增生；當利用活性維生素D₃治療副甲狀腺亢進時，易造成高血鈣，同時若用含鈣的磷結合劑，或使用高鈣透析藥水，血鈣將升更高。

(3). 高血鈣對於血管平滑肌的影響

當血管平滑肌處於高血鈣的情況下，除會刺激細胞凋亡，造成細胞壞死，且讓血管平滑肌曝露於更高濃度的鈣，此時，血鈣濃度可高達30 mmol/L³⁵，並增加L-type鈣通道，促進鈣進入平滑肌細胞。如此將導致細胞內鈣的增加，造成血管平滑肌細胞的鈣化現象。

3. 副甲狀腺在慢性腎臟病血管鈣化的角色

慢性腎臟病患者，由於血磷上升，刺激副甲狀腺素亢進，噬骨細胞功能過強，增加骨質重吸收的作用，骨骼呈現高置換率，而使血中鈣、磷上升，此時需要活性維生素D₃抑制副甲狀腺素；但若活性維生素D₃使用過量，副甲狀腺被壓抑過度，骨骼將呈現低置換率(low turnover)或成為無力骨(adynamic bone)，血液中的鈣及磷無法進入骨骼內，這時仍會出現高血鈣及高血磷。所以骨骼在高置換率或是低置換率時，均會促使血管鈣化。副甲狀腺素增高亦會導致發炎激素，如：Interleukin-6 (IL-6)增高，所以在用維生素D₃治療副甲狀腺機能亢進，也可降低IL-6³⁶。另外；血中抗氧化能力和副甲狀腺素也有密切的關係，副甲狀腺素越低，抗氧化能力就越好。因此，不論外科或內科治療次發性副甲狀腺亢進時，應該會降低各種發炎指標。

4. 活性維生素D₃在慢性腎臟病血管鈣化的角色

副甲狀腺亢進時，骨骼的置換率增高，

血中鈣、磷增加，並加重發炎反應。維生素D₃在T細胞分化的過程中，不僅抑制發炎的cytokine，且能促進產生抗發炎的cytokine，讓T細胞分化成Th2，減低發炎反應³⁷，當活性維生素D₃較低時，抗發炎能力下降，血管鈣化亦會增加³⁸。副甲狀腺素的多寡和血清抗氧化能力的強弱相反，當維生素D₃降低副甲狀腺素，因而降低氧化壓力CD₄的T淋巴球³⁹。

適當使用維生素D₃治療副甲狀腺亢進，骨骼的高置換率得到減緩，發炎狀況因IL-6下降而改善，血管鈣化因多方面的作用而減輕³⁶。但是，當維生素D₃使用過多時，血中鈣磷上升，反而易使血管平滑肌細胞轉型成造骨細胞，促進血管鈣化，平滑肌細胞轉變成造骨細胞的主動鈣化過程，稱為骨化(ossification)⁴⁰。但若是由於的鈣、磷沉積造成血管的鈣化，稱為被動鈣化⁴¹。

5. FGF-23與血管鈣化

FGF-23本身會抑制ACE2 (Angiotensin Converting Enzyme 2)，將促使血管張力素原(angiotensinogen)更容易轉變成血管張力素II，而加重血管鈣化。另FGF-23亦可減少活性維生素D₃的產生，間接增多腎素的形成，使血管張力素II增加，又加重血管鈣化情況⁴²。

(二)發炎和血管鈣化

慢性腎臟病患者，尿毒症狀、副甲狀腺素亢進、或高血壓都會引起體內的發炎反應，促使分泌一些激素，加重血管鈣化。發炎會加重慢性腎病變-礦物質骨異常及骨質疏鬆症，因而使骨骼的結構、重塑過程、質量、骨體積等變差。另外，當病患進入透析治療，其血管平滑肌易發生斷裂，血管發炎鈣化情況更為嚴重。所以，只要是在發炎狀況下，都會讓細胞的鈣化更嚴重⁴³。

1. 發炎促使平滑肌細胞轉型

細胞胚胎分化時，間質原生細胞(mesenchymal progenital cell)在不同的環境，受到各種刺激，分化成不同的細胞，如：肌肉細胞、脂肪細胞、造骨細胞等。當磷升高，其基因轉變成造骨細胞；若持續處在發炎狀態，間質細胞分化成造骨細胞，此為主動的鈣化過程⁴⁴。在

慢性腎臟病，若僅是單純的鈣、磷代謝異常，及一些發炎反應，會造成血管中間層的鈣化⁷；但事實上，慢性腎臟病常伴隨有高血壓、脂質代謝異常或糖尿病，因此病人常併有動脈粥狀硬化的現象，都會形成血管發炎反應的鈣化。

有些發炎激素會讓血管鈣化更嚴重，如：TNF- α 、IL-6等，所以當磷越高，發炎激素越多，血管平滑肌鈣化就更嚴重⁴⁵。另外，血液透析的病人，其TLR-9受體活性會增加，造成TLR-9-1237 T/C變形，IL-6升高⁴⁶。在Lu研究中，發現副甲狀腺亢進時，IL-6升高，CRP升高，代表處於發炎狀況⁴⁷。

2. 同半胱胺酸(Homocysteine)的影響

慢性腎臟病患者，其同半胱胺酸代謝亦出現異常，造成同半胱胺酸偏高。同半胱胺酸本身為一種發炎指標，同半胱胺酸越高，CRP(C-reactive protein)越高，代表身體發炎越嚴重。葉酸可降低同半胱胺酸，促使CRP下降，減輕發炎反應。另因葉酸治療同半胱胺酸後，將增強肝臟合成白蛋白的能力，因此不須過度增加蛋白質的攝取，即可提升白蛋白，改善營養不良狀況⁴⁸。但若為糖尿病患者，葉酸降低同半胱胺酸的效果不佳⁴⁹。

3. 鹼性磷酸酶(Alkaline phosphatase)的影響

血管平滑肌細胞內含pyrophosphate，pyrophosphate能阻礙鈣、磷沉積於血管平滑肌細胞，但在高血磷及副甲狀腺亢進時，鹼性磷酸酶被刺激而增多，它能水解pyrophosphate成為磷酸鹽。所以在副甲狀腺亢進，或發炎狀態，血磷即使不高，只要鹼性磷酸酶活性增加，即可直接進行血管鈣化，血管平滑肌細胞轉型為造骨細胞和噬骨細胞⁵⁰。

4. 維生素的影響

維生素E會增加DC-STAMP (Dendritic Cell-Specific Transmembrane Protein)的作用，使未成熟噬骨細胞經由RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand)的作用而為成熟噬骨細胞，加強噬骨細胞的骨質吸收作用，造成血中的鈣和磷上升，而加速血管的鈣化⁵¹。

維生素K能減緩在慢性腎臟病的高血磷、高血鈣、及氧化壓力對於血管鈣化的作用。

足夠的維生素K，能促使血管平滑肌細胞合成 carboxylated MGP (cMGP)，cMGP可抑制BMP的形成，進而抑制血管平滑肌細胞的鈣化，在維生素K缺乏時或使用 coumadin 等抗凝劑時，體內維生素K不足將產生 uncarboxylated MGP (ucMGP)，促使血管平滑肌細胞產生基質，使血管平滑肌細胞進入骨化的過程，分泌基質水泡，於是血管平滑肌細胞凋亡，造成血管鈣化⁵²。

維生素C常用來治療血液透析期間，對於紅血球生成激素(erythropoietin; EPO)反應不佳(hyporesponsiveness)的貧血，或過高的儲鐵蛋白(ferritin)。但當血液透析患者血磷過高時，使用維生素C會加重血管鈣化的風險，原因為維生素C將活化細胞內 Runx2/Cbfa-1，使平滑肌細胞往造骨細胞分化⁵³。另外，維生素C對於細胞內膠質的合成，鹼性磷酸酶活性的增加及細胞外鈣沉積於造骨細胞，都有其角色⁵⁴。

(三) 留鹽激素(Aldosterone)的角色

研究發現，慢性腎臟病患者的留鹽激素，有活化的狀況⁵⁵。在缺乏 Klotho 基因的老鼠，因活性維生素D₃過多，出現高血磷及高血鈣的現象，造成血管嚴重的鈣化⁵⁶，且合併有高留鹽激素(hyperaldosteronism)的狀態⁵⁷。Klotho

亦可降低 PiT-1 的基因表現⁵⁶。另一大型研究發現，留鹽激素會引起發炎反應，增加 TNF- α 使平滑肌細胞內 Cbfa-1 上升，亦使鹼性磷酸酶作用加強，增加鈣結合蛋白，細胞外膠質增加，促使血管鈣化¹⁰。因此，血管硬化、血管受傷、及動脈粥狀硬化彼此都有關聯；研究還發現，人類血管平滑肌細胞表面有礦物皮質素(mineralocorticoid)受體，此受體經由留鹽激素的作用後，將血管平滑肌細胞往造骨細胞分化，使得平滑肌細胞礦物化⁵⁸。在高血磷時可加強 PiT-1 和 Runx2/Cbfa-1 等媒介物的作用，促使血管平滑肌鈣化。留鹽激素在高血磷的狀態下，會加強 NaPi 的活性，而增強 PiT-1 的作用，增加磷的吸收，更加重磷對血管的鈣化作用⁵⁹。此外，留鹽激素可誘發氧化壓力而傷害血管內皮細胞經由 Nf- κ B 促進血管鈣化⁶⁰。

三、慢性腎臟病高血磷的治療

2009年 K-DIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) 訂出治療高血磷的準則(表二)，慢性腎臟病或血液透析患者的高血磷，除可誘發血管平滑肌細胞鈣化外，亦會增加副甲狀腺素及 FGF-23，加重發炎反應，使血管曝露於鈣化的風險。因此，治療慢性腎臟病的高血磷，對於減少礦物化所引發的心臟血管疾病有極重要的角色。

本文將臨床上常使用的磷結合劑，分成金屬類的磷結合劑和非金屬類的磷結合劑二大類，分述如下：

(一) 金屬類的磷結合劑

1. 含鈣的磷結合劑

鈣片，是目前治療血液透析患者高血磷的最主要藥物，臨床上常用碳酸鈣或醋酸鈣。依2003年 K-DOQI 的標準，慢性腎臟病第三期和第四期，磷的治療目標為 4.6 mg/ml，但在第五期時，目標為 3.5-5.5 mg/ml。如前述，高血磷增加整體死亡率、心臟血管疾病死亡率、血管鈣化、瓣膜鈣化。即使在初期慢性腎臟病或血液透析的病人，也已面臨血管鈣化的問題，因此使用含鈣的磷結合劑，無疑地將增加血管鈣化的風險。

表二：慢性腎臟病高血磷的治療方式(依2009年K-DIGO*臨床指導原則)

建議方法 (建議強度及證據品質**)
一、使用磷結合劑
慢性腎臟病第3期至第5期(2D)
慢性腎臟病第5D期(2B)
1. 選擇磷結合劑的要點(未表明等級)：
慢性腎臟病的期別
其他礦物質代謝異常的狀況
合併其他的治療
副作用
2. 含鈣的磷結合劑，出現下列狀況時需要限量使用
持續性或反覆性高血鈣(1B)
動脈血管鈣化/無力骨(2C)
3. 含鋁的磷結合劑避免長期使用(未表明等級)
二、減少磷的攝取(2D)
三、以血液透析移除磷(慢性腎臟病第5D***期)(2C)

*KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

**強度：建議強度的分級：1, 強；2, 弱；證據品質的等級：A, 高；B, 中間；C, 低；D, 極低

***5D：病人在接受透析治療

至於選擇碳酸鈣或醋酸鈣，在一項近期的隨機對照實驗統計分析中，發現對於高血磷的治療，發生高血鈣的機率及對於降低副甲狀腺素，兩者並無太大的差異。每1公克碳酸鈣所含的元素鈣約為400毫克，而醋酸鈣所含元素鈣為250毫克⁶¹。為避免以鈣當作磷結合劑，造成高血鈣的風險，建議每日攝取元素鈣的量不超過1克為限⁶²。另有學者建議，每日包含飲食所服用的元素鈣，不得超過2克⁶³。

2. 含鋁的磷結合劑

過去，治療高血磷的標準藥物為鋁，原因為鋁對磷的親和力強，和磷結合的效果強。由於在副甲狀腺素亢進時，骨骼置換率較快，使得鋁無法沉積浸潤到骨骼中，即使進入骨骼，將被快速重吸收到血液中，再經由透析清除。鋁不易被腸胃道吸收，吸收率約只1%，但鋁本身具有毒性，長期服用會造成癡呆，貧血，軟骨病，無力骨⁶⁴。

3. 含鏷(Lanthanum)的磷結合劑

磷在非酸性環境下帶負電荷，鋁和鏷為帶正三價的金屬磷結合劑，所以和磷結合能力比帶正二價的鈣強。鏷在腸胃道和磷結合後，經由endosomal-lysosomal，進入肝臟，經由小腸排泄出體外。對於慢性腎臟病患而言，長期服用後，其在骨骼、肝臟、脾臟等組織的濃度均會增高⁶⁵，對於身體的影響有待評估，但其降磷的效果比鈣好。鏷除了可經降低血磷而減少血管鈣化，最近有研究顯示，鏷還可直接或間接加強鈣離子感受體(calcium sensing receptor)，而降低血管鈣化⁶⁶。

4. 含鎂的磷結合劑

1980年代，鎂曾用來當做磷的結合劑，每天使用2-3克的氫氧化鎂，能有效降低血磷⁶⁷，隨後發現以鎂當作磷的結合劑，不但可有效降低血磷，亦可改善血管鈣化的情況，對於慢性腎臟病病人的血管及骨骼的健康有潛在的益處⁶⁸。但長期使用，易有腹瀉、高血鉀、高血鎂的風險⁶⁹，因此，以鎂當磷的結合劑，目前仍有疑慮。

(二)非金屬類的磷結合劑：Sevelamer

雖然臨床上治療高血磷，以含鋁或含鈣

的磷結合劑為主，但這兩者常帶來棘手的副作用，如無力骨或血管鈣化的問題，所以非金屬的磷結合劑有其適用性，除可降低高血磷所帶來的血管鈣化的風險，另有其他可能非典型作用(見表三)。

1. Sevelamer的作用機轉

目前臨床上，常使用的二種非金屬的磷結合劑：sevelamer HCl (Hydrochloride)和sevelamer carbonate，這兩者都是陰離子交換樹脂，sevelamer為一種無法被吸收的凝膠，有許多的胺基構成，這些胺基在腸胃道中，可和磷酸鹽及膽酸結合，而將磷帶出體外⁷⁰。

2. Sevelamer的相關臨床研究

(1). Sevelamer的臨床研究(見表四)

TTG (Treat To Goal)研究200位血液透析病人，發現服用含鈣的磷結合劑一年以後，所引發主動脈或冠狀動脈的鈣化，比服用sevelamer一年後造成的鈣化嚴重許多。使用鈣片者的動脈血管中層厚度，較使用sevelamer顯著增加⁷¹。

RIND (Renagel in New Dialysis)的研究是針對新接受血液透析的患者，比較使用sevelamer和含鈣的磷結合劑的效果，發現使用sevelamer的病人，冠狀動脈和主動脈鈣化的分數(calcium score)較低。44個月後，服用sevelamer的存活率比服用含鈣的磷結合劑的存活率較好⁹。

DCOR (Dialysis Clinical Outcome Revisit)

表三：Sevelamer的可能非典型作用

sevelamer的可能非典型作用
✧ 降低總膽固醇、減少低密度膽固醇、降低尿酸、同時增加骨骼鹼性磷酸酶
✧ 使用sevelamer治療的個案，其冠狀動脈和主動脈鈣化沒有明顯改變
✧ 減低hs-CRP、IL-6、sCD14、及血清內毒素的濃度
✧ 有意義的增加Fetuin-A濃度而改善flow-mediated dilation
✧ 對於慢性腎臟病但血磷正常病患，可早期控制其副甲狀腺素及FGF23
✧ 幾乎完全吸附維生素C及葉酸，但對維生素B6吸收較弱，且不吸收維生素B12 (in vitro)
✧ 不影響warfarin的吸收和排泄，但影響鈣化阻礙物-matrix GLA protein (K dependent)
✧ 減弱脂溶性分子的吸收，如維生素D和維生素K

表四：Sevelamer 和含鈣結合劑的臨床研究比較

研究對象	研究方法	觀察指標	研究結果	作者(研究名稱)
血液透析患者	sevelamer hydrochloride vs. calcium carbonate or calcium acetate	一年後，冠狀動脈鈣化分數的改變	使用鈣片的病人，冠狀動脈鈣化呈有意義的升高	Chertow et al (Treat to Goal) ⁷¹
剛開始接受血液透析的患者	Sevelamer hydrochloride + atorvastatin vs. calcium carbonate + atrovastatin	超過6, 12, 18個月後，冠狀動脈鈣化分數的改變	使用鈣片的病人，冠狀動脈鈣化呈有意義的升高	Block et al (Renegel in New Dialysis, RIND) ⁹
血液透析患者	Sevelamer hydrochloride vs. calcium carbonate or calcium acetate	整體的死亡率或任何原因的死亡率	此二種藥物無差別	Suki et al (Dialysis Clinical Outcomes Revisited, DCOR) ⁷²
血液透析患者	Sevelamer hydrochloride vs. calcium carbonate or calcium acetate	一年後，冠狀動脈鈣化分數的改變	冠狀動脈鈣化沒有明顯改變	Qunibi et al (Calcium Acetate Renegel Evaluation-2, CARE-2) ⁷⁴

是一大型具前瞻性的研究，也是比較 sevelamer 和含鈣的磷結合劑的治療效果。在追蹤二年後，整體死亡率，二者並無差異，但在二年之後，年紀較大者(超過65歲以上)使用 sevelamer 比服用含鈣的磷結合劑的死亡率較低，預後較好⁷²。進一步分析發現，使用 sevelamer 的病人，住院率降低10%，並且住院天數降低12%⁷³。

在 CARE-2 (Calcium Acetate Renegel Evaluation-2) 的研究中，203 位血液透析病人，經過一年的追蹤，sevelamer 和含鈣的磷結合劑二者在冠狀動脈和主動脈鈣化的分數上並無太大的差異，原因可能是 CARE-2 的病人有較高的心臟血管的疾病比例⁷⁴。

另外，慢性腎臟病第三期、第四期及尚未進入血液透析的病人，研究其整體死亡率，發現使用 sevelamer 的預後比使用含鈣的磷結合劑較佳。且使用 sevelamer 的病人，有較佳的血磷濃度，副甲狀腺素明顯下降，總膽固醇及低密度膽固醇均顯著下降⁷⁵；其次，使用 sevelamer 後鈣化的分數，明顯較低⁷⁶。出現高血壓及貧血的慢性腎臟病第三期患者，當左心室已有肥大現象，使用 sevelamer 後，並無證據顯示會改善左心室心肌質量，左心室的功能，及動脈硬化的現象⁷⁷。

(2). Sevelamer 的基礎醫學研究

在腸胃道中的 sevelamer，另有減輕發炎指數的優點。腸胃道細菌產生的內毒素(endotoxin)，

經腸胃道吸收進入血液循環，誘發免疫反應，活化 TLR-9 後，產生各種發炎激素，例如：IL-1、TNF- α ，而這些發炎激素可促使血管內皮細胞變成造骨細胞，形成鈣化現象。sevelamer 在腸胃道和這些內毒素結合，讓大部分的發炎指數下降，如：CRP、IL-6、TNF- α ，而提升抗發炎的 IL-10⁷⁸。有研究指出，使用 sevelamer，除能降低內毒素，亦會減少代表白血球激活的 sCD14，但若服用含鈣的磷結合劑，其發炎指數下降不明顯⁷⁸。

另外，sevelamer 可降低食物中所含的 AGE (advanced glycation endproducts)，AGE 本身是一個很強的發炎物質。當一個葡萄糖，接上二個以上的胺基酸，或二個以上的蛋白質的氮端後，會形成 AGE，如果只結合一個胺基酸或氮端，叫做糖化，如糖化血色素 (HbA1c) 或是糖化白蛋白。以放射線物質標誌 AGE 的實驗顯示，sevelamer 可以結合食物中的 AGE，使得 AGE 不會被身體吸收，而減少發炎反應⁷⁹，同時也降低糖化血色素，降低三酸甘油酯，減少低密度膽固醇及總膽固醇，但使用含鈣的磷結合劑卻無法有這些效果。sevelamer 除可降低 AGE，另可增加一些抗發炎反應的物質，如：AGER1, SIRT1，有助於抗發炎的能力⁷⁹。

另有研究觀察 sevelamer 對於血管壁的影響，以 phenylephrine 誘發慢性腎臟病患者血管的收縮反應，使用 sevelamer 可讓血管不太收縮

而達到擴張；又以acetylcholine擴張血管後，再使用 sevelamer，血管更容易擴張⁸⁰，因此有助於降低血壓。

3. Sevelamer HCl和Sevelamer Carbonate的差異

在腸胃中，sevelamer HCl和H₃PO₄或HCO₃⁻結合後釋放出HCl，將使血液偏酸；過去使用 sevelamer HCl時，約有14-36%會引發代謝性酸中毒，當血中 HCO₃⁻小於17 meq/L，身體在代謝性酸中毒的情況下，易引起發炎反應，同時增強噬骨細胞的活性⁸¹，促成血管的鈣化作用。sevelamer HCl在腸道中和膽酸結合，減少脂溶性維生素A及D的吸收。

使用 sevelamer carbonate，可增加血中碳酸氫根離子的濃度，達到K-DOQI的標準(22 meq/L以上)，不易發生代謝性酸中毒的情況，而減少血管的鈣化。從動物實驗發現，將 sevelamer HCl改變成 sevelamer carbonate，可減輕血管鈣化⁸²。而且，在鹼性環境下，磷酸鹽易帶負電荷，可增強 sevelamer carbonate與磷酸鹽結合的能力⁸³。整體而言，sevelamer carbonate可以改善 sevelamer HCl在腸道中的多項副作用。

4. Sevelamer 在慢性腎臟病的多效用作用 (pleiotropic)：(見圖一)

已有許多研究發現，sevelamer除可降低血磷，尚有其他多重效用，如降低高血脂，高尿酸，降低發炎反應，及降低其它可造成血管鈣化的因素。

(1). 改善高血脂

Sevelamer可以降低總膽固醇及低密度的膽固醇，原因是抑制腸道中膽固醇的吸收。在一研究中發現，sevelamer除可改善血脂異常，對於減少動脈粥狀硬化的效果比醋酸鈣好⁸⁴。

(2). 降低尿酸

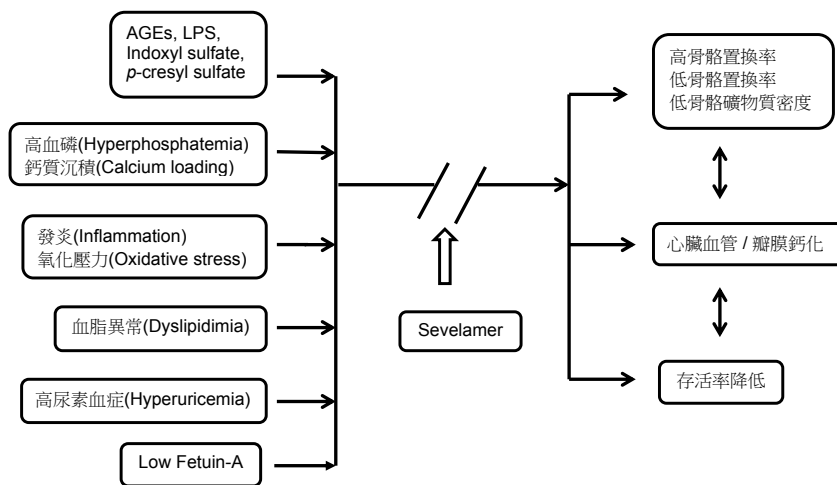
慢性腎臟病患者的尿酸容易偏高，高尿酸會傷害血管內皮細胞，增加心臟血管疾病的風險⁸⁵，而 sevelamer可以降低尿酸。200位血液透析病人的研究中發現，sevelamer比鈣片能降低尿酸⁸⁶。

(3). 降低發炎反應

慢性腎臟病時，有許多發炎指數會造成心臟血管疾病。身體處在發炎狀態，肝臟受到發炎激素IL-6、TNF-α的刺激，會增加肝臟合成CRP，減少白蛋白及Fetuin-A的合成。研究發現，血液透析病人使用 sevelamer，比使用含鈣的磷結合劑更能降低CRP、IL-6、sCD 14的濃度⁸⁴。而且 sevelamer能減少吸收腸道的內毒素，及減少吸收AGE，而降低血清中的內毒素、IL-6、及TNF-α，並能抑制細菌產物所誘發的發炎反應⁷⁸。

(4). 提升Fetuin-A

Fetuin-A 為一強效的血管鈣化抑制劑，Fetuin-A 從肝臟合成，當白蛋白越高，可合成越多的Fetuin-A，相反地，當白蛋白越少，Fetuin-A 合成較少。慢性腎臟病患者血中所含



圖一：慢性腎臟病使用 Sevelamer 的多效用 (pleiotropic) 的作用。

Fetuin-A 比正常人低，Fetuin-A 缺乏時會加速血管的粥狀硬化⁸⁷。使用 sevelamer 後，可降低 CRP，提升 Fetuin-A，有抗發炎的效果。研究顯示，血液透析病人將含鈣的磷結合劑改成 sevelamer 後，Fetuin-A 顯著增加 21%⁸⁸；並發現在使用 sevelamer 的第 8 周，Fetuin-A 開始上升，即使是停藥，仍可維持此種效果⁸⁸。

另有研究，將慢性腎臟病第四期患者分成二組，分別服用 sevelamer 和含鈣的磷結合劑，八周後，sevelamer 較能增加血管的擴張及改善其血管內皮細胞的功用⁸⁹。副甲狀腺切除的病人，因降低發炎反應，可使得 Fetuin-A 上升⁹⁰。此外，Fetuin-A 和 MGP 能和血液中的磷酸鈣結合成膠體，使鈣不易沉澱於血管平滑肌，而溶解在血漿內。所以血漿內的 Fetuin-A 及 MGP 越多，血管越不易鈣化⁹¹。Sevelamer 能使肝臟 CRP 的合成減少而增加白蛋白及 Fetuin-A 的形成，如此可改善病人的預後。

(5). 降低 FGF-23

當腎功能逐漸衰退，FGF-23 比血磷更早上升。FGF-23 作用於腎臟抑制 1α -hydroxylase，降低活性維生素 D₃ 的產生，並增加磷的排除，使血磷得以維持正常值。FGF-23 是從骨細胞所分泌，在慢性腎臟病的初期，由於磷酸鹽的刺激，造成 FGF-23 上升，使用磷結合劑後，當血磷下降時，FGF-23 亦會下降。使用 sevelamer 造成血中磷酸鹽降下時，刺激生成 FGF-23 的效果也就跟著降低。但若是同樣是用含鈣的磷結合劑，FGF-23 的下降，就沒有這麼明顯⁹²。第三期及第四期慢性腎臟病患者，針對降低 FGF-23，用 sevelamer 會比其他金屬類的磷結合劑效果好⁹³。但另有研究發現，病人使用 sevelamer 後，即使血中磷已明顯降低，但血中 FGF-23 並未明顯改善，因此當血磷很明顯偏高時，FGF-23 並不因為血磷的單獨下降而跟著下降⁹⁴。

(6). 改善貧血

使用 sevelamer 後，降低 IL-6、TNF- α 等發炎激素，貧血的情形容易被矯正，因為這些發炎激素會降低紅血球生成激素作用。所以發炎激素未降低時，即使用了紅血球生成激素，仍無法改善貧血^{95,96}。

(7). 降低 AGE 及尿毒素的作用

在一般人及血液透析患者，含鈣的磷結合劑或 sevelamer 可吸收腸道內各種含糖食物內的 AGE，而降低發炎作用⁷⁹。較早期的研究知道，尿毒症患者使用 sevelamer，可在腸胃道結合 10-15% 的 indoxyl sulfate 及 40% 的 p-cresol，減少其吸收⁹⁷。但另有研究顯示，使用 sevelamer 或含鈣的磷結合劑，二者對於腸道中尿毒素結合並沒有明顯差異⁸⁸。

(8). 對維生素的影響

Sevelamer 可以降低腸道對於維生素 K 的吸收⁹⁸；也有研究發現，sevelamer 在腸道中能完全吸附維生素 C 及葉酸，而對維生素 B₆ 吸附能力較弱，無法吸附維生素 B₁₂⁹⁹。

慢性腎臟病患者，常因缺乏維生素 D 而需補充維生素 D。Sevelamer 若和口服維生素 D 一起服用，sevelamer 會結合膽酸，干擾脂溶性維生素的吸收，因而降低維生素 D 的血清濃度⁶⁶。

(9). 對於骨密度方面

研究指出，血液透析患者，使用含鈣磷結合劑 52 週之後，胸椎骨密度會降低¹⁰⁰，但是使用 sevelamer 後，骨小樑的密度會增加¹⁰¹。Sevelamer 能降低血中磷，改善慢性腎臟病所誘發骨小樑的骨質疏鬆，增加造骨細胞，促進造骨能力¹⁰²。

四、結論

在慢性腎臟病或已進入血液透析的患者，常因血磷過高及電解質或賀爾蒙異常造成血管的鈣化，誘發心臟血管的疾病。對於慢性腎臟病所引起的血管鈣化，常伴有動脈血管硬化及血管粥狀硬化，兩者致病機轉不同，其臨床表徵亦有所差別。高血磷能促使血管平滑肌細胞變性成造骨細胞，導致血管鈣化。另在高血磷的情況，亦會誘發發炎反應，分泌許多激素如 IL-6、TNF- α ，使間質細胞分化成造骨細胞，更加重血管硬化。血液透析病人常服用含鈣的磷結合劑，或是使用高鈣藥水透析，都會增加身體內鈣的含量，而增加血管鈣化的風險。

Sevelamer 不含鋁、鈣等重金屬，不易造成體內金屬堆積，緩解血管的鈣化。Sevelamer

亦可降低發炎反應，及增加血管鈣化抑制劑 Fetuin-A 的效果。尤其在副甲狀腺亢進，使用活性維生素 D₃ 治療時，sevelamer 有降低發炎的功能，加強維生素 D₃ 的治療作用。Sevelamer 能降低低密度膽固醇，減輕心臟血管的併發症，減緩心臟血管瓣膜的鈣化。而 sevelamer carbonate 因不含 HCl，不易造成代謝性酸中毒，並且腸胃道副作用較少。現在越來越多的研究指出，從慢性腎臟病的初期到末期，都可由 sevelamer 得到相關益處。提早開始使用 sevelamer，除可降低血磷，減少血管鈣化，降低死亡率，且可促進骨骼的健康。因此臨床可以考慮使用 sevelamer 當作磷結合劑，以期減少發生威脅生命的血管鈣化。

參考文獻

- Moody WE, Edwards NC, Chue CD, Ferro CJ, Townend JN. Arterial disease in chronic kidney disease. *Heart* 2013; 99:365-72.
- Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc of Nephrol* 1999 10: 1606-15.
- Van Biesen W, De Bacquer D, Verbeke F, et al. The glomerular filtration rate in an apparently healthy population and its relation with cardiovascular mortality during 10 years. *Eur Heart J* 2007; 28: 478-83.
- Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; 164: 659-63.
- Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, Giachelli CM. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate. *Circ Res* 2011; 109: 697-711.
- Edwards NC, Steeds RP, Ferro CJ, Townend JN. The treatment of coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *QJM* 2006; 99: 723-36.
- Lau WL, Ix JH. Clinical detection, risk factors, and cardiovascular consequences of medial arterial calcification: a pattern of vascular injury associated with aberrant mineral metabolism. *Semin Nephrol* 2013; 33: 93-105.
- Lin TC, Tintut Y, Lyman A, et al. Mechanical response of a calcified plaque model to fluid shear force. *Ann Biomed Eng* 2006; 34: 1535-41.
- Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 71: 438-41.
- Lang F, Ritz E, Voelkl J, Alesutan I. Vascular calcification--is aldosterone a culprit? *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 1080-4.
- Davies JE, Parker KH, Francis DP, Hughes AD, Mayet J. What is the role of the aorta in directing coronary blood flow? *Heart* 2008; 94: 1545-7.
- Drueke TB. Arterial intima and media calcification: distinct entities with different pathogenesis or all the same? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1583-4.
- Mark PB, Johnston N, Groenning BA, et al. Redefinition of uremic cardiomyopathy by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging. *Kidney Int* 2006; 69: 1839-45.
- Amann K, Wolf B, Nichols C, et al. Aortic changes in experimental renal failure: hyperplasia or hypertrophy of smooth muscle cells? *Hypertension* 1997; 29: 770-5.
- Amann K. Media calcification and intima calcification are distinct entities in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1599-605.
- Lindbom A. Arteriosclerosis and arterial thrombosis in the lower limb; a roentgenological study. *Acta Radiol Suppl* 1950; 80 :1-80.
- Saran R, Hedgeman E, Plantinga L, et al. Establishing a national chronic kidney disease surveillance system for the United States. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 152-61.
- Malindretos P. Phosphate binders in chronic kidney disease. When should we start, what should we prescribe? *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 2255-6.
- Marks J, Debnam ES, Unwin RJ. Phosphate homeostasis and the renal-gastrointestinal axis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299: F285-96.
- Fallingborg J. Intraluminal pH of the human gastrointestinal tract. *Dan Med Bull* 1999; 46: 183-96.
- Nanao K, Miyamoto J, Anzo M, Tsukuda T, Hasegawa Y. A case of congenital hypopituitarism: difficulty in the diagnosis of ACTH deficiency due to high serum cortisol levels from a hypothyroid state. *Endocr J* 1999; 46: 183-6.
- Patel VG, Brayton KM, Tamayo A, et al. Angiographic success and procedural complications in patients undergoing percutaneous coronary chronic total occlusion interventions: a weighted meta-analysis of 18,061 patients from 65 studies. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6: 128-36.
- 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. *Kidney Int* 2007; 71: 31-8.
- Kronenberg HM. NPT2a--the key to phosphate homeostasis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1022-24.
- Tonelli M, Pannu N, Manns B. Oral phosphate binders in patients with kidney failure. *N Engl J Med* 2010; 362: 1312-24.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
- Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 70: 771-80.
- Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, et al. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2005; 112: 2627-33.

29. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *The Journal of clinical investigation* 2011; 121: 4393-408.
30. Matsubara T, Kida K, Yamaguchi A, et al. BMP2 regulates Osterix through Msx2 and Runx2 during osteoblast differentiation. *J Biol Chem* 2008; 283: 29119-25.
31. Komori T. Signaling networks in RUNX2-dependent bone development. *J Cell Biochem* 2011; 112: 750-5.
32. Speer MY, Li X, Hiremath PG, Giachelli CM. Runx2/Cbfa1, but not loss of myocardin, is required for smooth muscle cell lineage reprogramming toward osteochondrogenesis. *J Cell Biochem* 2010; 110: 935-47.
33. Wada T, McKee MD, Steitz S, Giachelli CM. Calcification of vascular smooth muscle cell cultures: inhibition by osteopontin. *Circ Res* 1999; 84: 166-78.
34. Renkema KY, Alexander RT, Bindels RJ, Hoenderop JG. Calcium and phosphate homeostasis: concerted interplay of new regulators. *Ann Med* 2008; 40: 82-91.
35. Olszak IT, Poznansky MC, Evans RH, et al. Extracellular calcium elicits a chemokinetic response from monocytes in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 2000; 105: 1299-305.
36. Lu KC, Tseng CF, Wu CC, et al. Effects of calcitriol on type 5b tartrate-resistant acid phosphatase and interleukin-6 in secondary hyperparathyroidism. *Blood Purif* 2006; 24: 423-30.
37. Verstuyf A, Carmeliet G, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D: a pleiotropic hormone. *Kidney Int* 2010; 78: 140-5.
38. Shroff R, Egerton M, Bridel M, et al. A bimodal association of vitamin D levels and vascular disease in children on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1239-46.
39. Wu CC, Chang JH, Chen CC, et al. Calcitriol treatment attenuates inflammation and oxidative stress in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Tohoku J Exp Med* 2011; 223: 153-9.
40. Cozzolino M, Gallieni M, Brancaccio D. The mechanisms of hyperphosphatemia-induced vascular calcification. *Int J Artif Organs* 2008; 31: 1002-3.
41. Zheng CM, Lu KC, Wu CC, Hsu YH, Lin YF. Association of Serum Phosphate and Related Factors in ESRD-Related Vascular Calcification. *Int J Nephrol* 2011; 2011: 939613
42. Quarles LD. A systems biology preview of the relationships between mineral and metabolic complications in chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2013; 33: 130-42.
43. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007; 116: 85-97.
44. Zelzer E, Olsen BR. The genetic basis for skeletal diseases. *Nature* 2003; 423: 343-8.
45. Aoshima Y, Mizobuchi M, Ogata H, et al. Vitamin D receptor activators inhibit vascular smooth muscle cell mineralization induced by phosphate and TNF-alpha. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1800-6.
46. Yang HY, Lu KC, Lee HS, et al. Role of the functional Toll-Like receptor-9 promoter polymorphism (-1237T/C) in increased risk of end-stage renal disease: a case-control study. *PLoS One* 2013; 8: e58444
47. Chu P, Wu CC, Chen CC, Lu KC. Parathyroidectomy leads to decreased blood lead levels in patients with refractory secondary hyperparathyroidism. *Bone* 2012; 50: 1032-8.
48. Chang TY, Chou KJ, Tseng CF, et al. Effects of folic acid and vitamin B complex on serum C-reactive protein and albumin levels in stable hemodialysis patients. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 1879-86.
49. Lu KC, Ma WY, Chen CC, et al. Influence of diabetes on homocysteine-lowering therapy in chronic hemodialysis patients. *Clin Chim Acta* 2011; 412: 1234-9.
50. Persy VP, McKee MD. Prevention of vascular calcification: is pyrophosphate therapy a solution? *Kidney Int* 2011; 79: 490-3.
51. Roodman GD. Vitamin E: good for the heart, bad for the bones? *Nat Med* 2012; 18: 491-2.
52. Schurgers LJ. Vitamin K: key vitamin in controlling vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013; 83: 782-4.
53. Ciceri P, Volpi E, Brenna I, et al. Combined effects of ascorbic acid and phosphate on rat VSMC osteoblastic differentiation. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 122-7.
54. Farquharson C, Berry JL, Mawer EB, Seawright E, Whitehead CC. Ascorbic acid-induced chondrocyte terminal differentiation: the role of the extracellular matrix and 1,25-dihydroxyvitamin D. *Eur J Cell Biol* 1998; 76: 110-8.
55. Hene RJ, Boer P, Koomans HA, Mees EJ. Plasma aldosterone concentrations in chronic renal disease. *Kidney Int* 1982; 21: 98-101.
56. Hu MC, Shi M, Zhang J, et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 124-36.
57. Fischer SS, Kempe DS, Leibrock CB, et al. Hyperaldosteronism in Klotho-deficient mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299: F1171-7.
58. Wu SY, Yu YR, Cai Y, et al. Endogenous aldosterone is involved in vascular calcification in rat. *Exp Biol Med* 2012; 237: 31-7.
59. Voelkl J, Alesutan I, Leibrock CB, et al. Spironolactone ameliorates PIT1-dependent vascular osteoinduction in klotho-hypomorphic mice. *J Clin Invest* 2013; 123: 812-22.
60. Zhao MM, Xu MJ, Cai Y, et al. Mitochondrial reactive oxygen species promote p65 nuclear translocation mediating high-phosphate-induced vascular calcification in vitro and in vivo. *Kidney Int* 2011; 79: 1071-9.
61. Navaneethan SD, Palmer SC, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 619-37.
62. Malberti F. Hyperphosphataemia: treatment options. *Drugs* 2013; 73: 673-88
63. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: S1.
64. Lu KC, Wang JY, Lin SH, Chu P, Lin YF. Role of circulating cytokines and chemokines in exertional heatstroke. *Crit Care Med* 2004; 32: 399-403.
65. Bervoets AR, Behets GJ, Schryvers D, et al. Hepatocellular transport and gastrointestinal absorption of lanthanum in

- chronic renal failure. *Kidney Int* 2009; 75: 389-98.
66. Ivanovski O, Nikolov IG, Joki N, et al. The calcimimetic R-568 retards uremia-enhanced vascular calcification and atherosclerosis in apolipoprotein E deficient (apoE^{-/-}) mice. *Atherosclerosis* 2009; 205: 55-62.
 67. Guillot AP, Hood VL, Runge CF, Gennari FJ. The use of magnesium-containing phosphate binders in patients with end-stage renal disease on maintenance hemodialysis. *Nephron* 1982; 30: 114-7.
 68. Delmez JA, Kelber J, Norword KY, Giles KS, Slatopolsky E. Magnesium carbonate as a phosphorus binder: a prospective, controlled, crossover study. *Kidney Int* 1996; 49: 163-7.
 69. Kakuta T, Tanaka R, Hyodo T, et al. Effect of sevelamer and calcium-based phosphate binders on coronary artery calcification and accumulation of circulating advanced glycation end products in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 422-31.
 70. Slatopolsky EA, Burke SK, Dillon MA. RenaGel, a nonabsorbed calcium- and aluminum-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. The RenaGel Study Group. *Kidney Int* 1999; 55: 299-307.
 71. Chertow GM, Burke SK, Raggi P, Treat to Goal Working G. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 245-52.
 72. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72: 1130-7.
 73. St Peter WL, Liu J, Weinhandl E, Fan Q. A comparison of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality, hospitalization, and morbidity in hemodialysis: a secondary analysis of the Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR) randomized trial using claims data. *Am J kidney Dis* 2008; 51: 445-54.
 74. 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 Renegel Evaluation-2 (CARE-2) study. *Am J kidney Dis* 2008; 51: 952-65.
 75. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Role of phosphorus in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(Suppl 2): S54-7.
 76. Raggi P, Vukicevic S, Moyses RM, Wesseling K, Spiegel DM. Ten-year experience with sevelamer and calcium salts as phosphate binders. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(Suppl 1): S31-40.
 77. Chue CD, Townend JN, Moody WE, et al. Cardiovascular effects of sevelamer in stage 3 CKD. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 842-52.
 78. Navarro-Gonzalez JF, Mora-Fernandez C, Muros de Fuentes M, et al. Effect of phosphate binders on serum inflammatory profile, soluble CD14, and endotoxin levels in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2272-9.
 79. Vlassara H, Uribarri J, Cai W, et al. Effects of sevelamer on HbA1c, inflammation, and advanced glycation end products in diabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 934-42.
 80. Six I, Maizel J, Barreto FC, et al. Effects of phosphate on vascular function under normal conditions and influence of the uremic state. *Cardiovasc Res* 2012; 96: 130-9.
 81. Oka Y, Miyazaki M, Takatsu S, et al. Sevelamer hydrochloride exacerbates metabolic acidosis in hemodialysis patients, depending on the dosage. *Ther Apher Dial* 2007; 11: 107-13.
 82. Tokumoto M, Mizobuchi M, Finch JL, et al. Blockage of the renin-angiotensin system attenuates mortality but not vascular calcification in uremic rats: sevelamer carbonate prevents vascular calcification. *Am J Nephrol* 2009; 29: 582-91.
 83. Duggal A, Hanus M, Zhorov E, et al. Novel dosage forms and regimens for sevelamer-based phosphate binders. *J Ren Nutr* 2006; 16: 248-52.
 84. Ferramosca E, Burke S, Chasan-Taber S, et al. Potential antiatherogenic and anti-inflammatory properties of sevelamer in maintenance hemodialysis patients. *Am Heart J* 2005; 149: 820-5.
 85. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int* 2005; 67: 1739-42.
 86. 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. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 290-5.
 87. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 2003; 361: 827-33.
 88. Brandenburg VM, Schlieper G, Heussen N, et al. Serological cardiovascular and mortality risk predictors in dialysis patients receiving sevelamer: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2672-9.
 89. 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. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 61-8.
 90. Wang CC, Hsu YJ, Wu CC, et al. Serum fetuin-A levels increased following parathyroidectomy in uremic hyperparathyroidism. *Clin Nephrol* 2012; 77: 89-96.
 91. Heiss A, DuChesne A, Denecke B, et al. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *J Biol Chem* 2003; 278: 13333-41.
 92. Oliveira RB, Cancela AL, Gracioli FG, et al. Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 286-91.
 93. Block GA, Wheeler DC, Persky MS, et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1407-15.
 94. Spatz C, Roe K, Lehman E, Verma N. Effect of a Non-Calcium-Based Phosphate Binder on Fibroblast Growth Factor 23 in Chronic Kidney Disease. *Nephron Clin Pract* 2013; 123: 61-6.

95. Ikee R, Tsunoda M, Sasaki N, Sato N, Hashimoto N. Emerging effects of sevelamer in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2013; 37: 24-32.
96. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011-23.
97. Al-Hilali N, Hussain N, Kawy YA, Al-Azmi M. A novel dose regimen of cinacalcet in the treatment of severe hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011; 22: 448-55.
98. Cozzolino M, Rizzo MA, Stucchi A, Cusi D, Gallieni M. Sevelamer for hyperphosphataemia in kidney failure: controversy and perspective. *Ther Adv Chronic Dis* 2012; 3: 59-68.
99. Takagi K, Masuda K, Yamazaki M, et al. Metal ion and vitamin adsorption profiles of phosphate binder ion-exchange resins. *Clin Nephrol* 2010; 73: 30-5.
100. Raggi P, James G, Burke SK, et al. Decrease in thoracic vertebral bone attenuation with calcium-based phosphate binders in hemodialysis. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 764-72.
101. Asmus HG, Braun J, Krause R, et al. Two year comparison of sevelamer and calcium carbonate effects on cardiovascular calcification and bone density. *Nephrol Dial Transpl* 2005; 20: 1653-61.
102. Mathew S, Lund RJ, Strebeck F, et al. Reversal of the adynamic bone disorder and decreased vascular calcification in chronic kidney disease by sevelamer carbonate therapy. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 122-30.

The Multiple Roles of Non-metal Containing Phosphate Binder to Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease

Wen-Chih Liu¹, and Kuo-Cheng Lu^{2,3}

¹*Department of Internal Medicine, Yonghe Cardinal Tien Hospital, New Taipei City, Taiwan;*

²*Division of Nephrology, Cardinal-Tien Hospital, School of Medicine;*

³*Fu-Jen Catholic University, New Taipei City, Taiwan*

Cardiovascular disease is the leading cause of mortality in patients with chronic kidney disease (CKD) which attribute about 40% of dialysis patient's death. Vascular smooth muscle cell (VSMC) calcification contributes the most important factor of cardiovascular disease. Arterial calcification is divided into atherosclerosis of intima and arteriosclerosis of medial layer muscular tunica which is the prominent characteristic of vascular injury in CKD. There are many risk factors promote vascular calcification in CKD such as hyperphosphatemia, hypercalcemia, secondary hyperparathyroidism, active Vit D₃ overdoses, and inflammation/oxidative stress. However, the elevated serum phosphate plays the most important cause of vascular calcification in CKD. This review article will discuss the pathos-physiological metabolic mechanisms of vascular calcification in CKD and the role of non-metal containing phosphate binder in the treatment of hyperphosphatemia. (*J Intern Med Taiwan* 2014; 25: 101-114)