·论　著·

纳米氢氧化镧对大鼠慢性肾衰竭致高磷血症的治疗作用

赵璐璐，马子兴，俞腾飞，武燕，刘丹丹，张晓菲，苗鑫，邢海燕，李刚*(内蒙古医科大学，呼和浩特 010100)

摘要：目的　研究纳米氢氧化镧对大鼠慢性肾衰竭致高磷血症的治疗作用，并与碳酸镧和普通粒径氢氧化镧的治疗作用进行比较。**方法**　建立纳米氢氧化镧的合成工艺，通过腺嘌呤(0.2 g·kg^{-1})对 60 只 Wistar 大鼠建立慢性肾衰竭高磷血症动物模型，随机分为纳米氢氧化镧高、中、低剂量组(0.15，0.1，0.05 g·kg^{-1})、碳酸镧组(0.3 g·kg^{-1})、普通粒径氢氧化镧组(0.1 g·kg^{-1})和模型组。另取 20 只 Wistar 大鼠，随机分为空白组和纳米氢氧化镧空白给药组。检测血清磷、尿液磷、血清肌酐、尿液肌酐、血尿素氮、尿液尿素氮、肾脏系数、甲状旁腺激素等生化指标，比较纳米氢氧化镧与普通磷结合剂对于高磷血症的治疗作用。**结果**　与模型组比较，纳米氢氧化镧(0.1 g·kg^{-1})对高磷血症大鼠中的血清磷、血清肌酐、尿液尿素氮、肾脏系数有降低作用并且有显著性差异(P<0.05)；与碳酸镧和普通粒径氢氧化镧相比有降低作用，但没有显著性差异。**结论**　纳米氢氧化镧与碳酸镧相比具有更高的效价，可以作为后续开发的新型磷结合剂。

关键词：肾衰竭；高磷血症；纳米氢氧化镧；碳酸镧
中图分类号：R965.2　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1007-7693(2019)12-1449-07
DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.12.001
引用本文：赵璐璐, 马子兴, 俞腾飞, 等. 纳米氢氧化镧对大鼠慢性肾衰竭致高磷血症的治疗作用[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(12): 1449-1455.

Therapeutic Effect of Nano-lanthanum Hydroxide on Rats with Hyperphosphatemia Induced by Chronic Renal Failure

ZHAO Lulu, MA Zixing, YU Tengfei, WU Yan, LIU Dandan, ZHANG Xiaofei, MIAO Xin, XING Haiyan, LI Gang*(*Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010100, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE　To observe the therapeutic effects of nano-lanthanum hydroxide(Nano-LH) on hyperphosphatemia rats, and to compare the therapeutic effects with lanthanum carbonate and common particle size lanthanum hydroxide. **METHODS**　A synthetic process of Nano-LH was established. Animal model of hyperphosphatemia in 60 Wistar rats with chronic renal failure was established by adenine(0.2 g·kg^{-1}), and the model rats were randomly divided into high, middle and low dose groups of Nano-LH(0.15, 0.1, 0.05 g·kg^{-1}), lanthanum carbonate group(0.3 g·kg^{-1}), normal particle size lanthanum hydroxide group(0.1 g·kg^{-1}) and model group. Another 20 Wistar rats were randomly divided into blank control group and blank administration group of Nano-LH. Biochemical indicators such as serum phosphorus, urine phosphorus, serum creatinine(Scr), urine creatinine, blood urea nitrogen(BUN), urine urea nitrogen, kidney index(KI) and parathyroid hormone were examined and the therapeutic effects of Nano-LH and common renagel on hyperphosphatemia were compared. **RESULTS** Compared with the model group, Nano-LH(0.1 g·kg^{-1}) had a lowering effect on serum phosphorus, Scr, BUN and KI in the hyperphosphatemia rats with significant differences(P<0.05). And it had a lowering effect than lanthanum carbonate and normal partical size lanthanum hydroxide, but there was no significant difference. **CONCLUSION** Nano-LH has higher potency than lanthanum carbonate, and can be a new phosphorus binder developed later.
KEYWORDS: chronic renal failure; hyperphosphatemia; nano-lanthanum hydroxide; canthanum hydroxide

慢性肾功能衰竭(chronic renal failure，CRF)，又称慢性肾功能不全，是发生在各种慢性肾脏疾病晚期的一个临床综合征。高磷血症是 CRF 患者，尤其是终末期肾脏病(end stage renal disease，ESRD)患者的常见并发症。高磷血症与甲状旁腺功能亢进、钙磷沉积变化、维生素 D 代谢障碍、肾性骨病息息相关，与冠脉病变、心瓣膜钙化等严重心血管并发症亦密切相关，严重降低患者的生

基金项目：国家自然科学基金项目(81560685)
作者简介：赵璐璐，女，硕士生　Tel: 13142400107　E-mail: 1332138870@qq.com　***通信作者**：李刚，男，博士，教授　Tel: 15024925163　E-mail: cnnmligang@hotmail.com

活质量，是 CRF 患者死亡率增加的主要原因。所以，对于 CRF 患者，降低血液中磷酸根(PO_4^{3-})水平具有重要意义。

传统的磷结合剂多为含铝和含钙的复合物，临床应用中不良反应较多，例如高钙血症、血管钙化、甲状旁腺素(parathyroid hormone，PTH)水平的升高都与钙有着不可分割的关系。因此，新型磷结合剂的开发研究既有市场潜力又有社会效益[1-3]。镧是一种对氧供体原子有强亲和力的稀有元素，与钙离子有一定的相似性。其与碳氧化合物及磷酸盐类化合物结合可以产生水溶性小、不易透过生物膜的磷酸镧分子。镧制剂与传统磷结合剂一样，可以降低患者血清中的磷酸盐水平，而且不会导致血清钙的升高，还可以避免严重不良反应，耐受性也较好，具有更多优势，是治疗高磷血症的新药研发方向[4-6]。这些新型磷结合剂既有较好的降低血磷作用，又不会引起血钙升高[7]，对控制高磷血症、减轻继发性甲状旁腺功能亢进、减轻血管钙化的疗效较好[8]。这类药不含钙、铝，主要有司维拉姆、碳酸镧、碳酸镁、聚苯乙烯磺酸镧、考来替兰、PA21-1 和 SBR759 等。其中，碳酸司维拉姆[9-10]无全身性吸收，安全性高。

笔者所在课题组前期研究发现，普通粒径氢氧化镧(normal particle size lanthanum hydroxide，NS-LH)给药后既可以有效地结合大鼠胃肠道内的磷，降低进入血液的磷浓度，又不会导致血钙高于正常水平，进而降低了血管钙化的风险[11]。而纳米技术已然成为了 21 世纪众多科学领域的研究热点，研究的主要方向包括纳米的粒子结构、纳米物质的原材料以及纳米物质的器件[10,12]。基于氢氧化镧结构特点，本实验合成纳米氢氧化镧(nano-lanthanum hydroxide，Nano-LH)，并通过测定相关的生化指标来检测 Nano-LH 对于高磷血症的治疗作用，为后续研究提供药效学基础。

1 仪器与材料

1.1 试剂

NS-LH(批号：447226)、腺嘌呤(批号：V900471)均购自 Sigma-Aldrich 公司；市售碳酸镧(Aladdin 公司，批号：L106120)；氯化镧(批号：160005)、十六烷基三甲溴化铵(CTAB，批号：160301)均购自上海展云化工有限公司；磷酸二氢钾(汕头市化学试剂厂，批号：861001)；血清磷检测试剂盒(BioAssay systems 公司，批号：CA94545)；大鼠 PTH 酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒(武汉新启迪生物科技有限公司，批号：EIA06280r)；肌酐生化试剂盒和尿素氮生化试剂盒(南京建成生物工程研究所，批号：C011-1，C013-2)。

1.2 动物

SPF 级 Wistar 大鼠，♂，洁净级，体质量 180~210 g，购自北京海淀区军事医学动物饲养中心，许可证号：SCXK-(军)2002-001。饲养于内蒙古医科大学动物实验中心大鼠饲养间，温度 18~22 ℃，湿度 45%~60%，每天黑夜白昼交替，夜晚禁食，其他时间动物自主摄食和饮水。

1.3 仪器

M200pro 型酶标仪(瑞士 Tecan 公司)；D-37520 型 Sigma 冷冻高速离心机(德国 Christ 公司)；GB/T11165 型 pH 计(梅勒托-托利多上海有限公司)。

2 方法

2.1 Nano-LH 的制备[13]

稀 $NH_3 \cdot H_2O$ 溶液与 $LaCl_3 \cdot 7H_2O$ 溶液(由氧化镧与稀盐酸反应得到)在存在 CTAB 的条件下，相同浓度以体积比 3∶1 混合，搅拌，72 h 后水洗去除阳离子表面活性剂。

2.2 体外磷结合速率试验[14]

称取 0.054 4 g 磷酸二氢钾溶于 400 mL 超纯水中，配置成 1.3 mmol·L^{-1} 的磷酸盐溶液。用 pH 计调节 pH=3(胃酸 pH)。分别在磷酸盐溶液中加入碳酸钙(0.04 g·mL^{-1})、碳酸镧(0.03 g·mL^{-1})、Nano-LH (0.015，0.01，0.005 g·mL^{-1})。通过磷试剂盒，分别在 0，0.5，2，5，10 min 时间点采样，测定溶液中磷的含量。

2.3 动物给药及分组

60 只 SPF 级 Wistar 大鼠正常饲养 1 周后，前 2 周以 2 g 腺嘌呤加 100 mL 超纯水配成腺嘌呤混悬液，每天按 200 mg·kg^{-1} 灌胃，后 2 周以相同浓度和剂量进行隔日灌胃，预计 29 d 后大鼠肾功能出现恶化。另选 20 只毛色、体态相近的大鼠作为对照，不给予药物。全部动物自由摄食和饮水。

造模动物观察每周体质量、尿量、体毛和一般活动状况变化。造模 30 d 后代谢笼中取大鼠 24 h 尿液，眼底静脉丛采血。分别测定造模大鼠的尿常规、PTH、血尿素氮(blood urea nitrogen，BUN)、血清肌酐(serum creatinine，Scr)水平，确定造模成功。

将造模成功的大鼠随机分配为 6 组，每组 10 只：Nano-LH 高、中、低剂量组(0.15，0.1，0.05 g·kg^{-1}

Nano-LH)；碳酸镧组(0.3 g·kg^{-1} 碳酸镧)；NS-LH 组(0.1 g·kg^{-1} NS-LH)；模型组(超纯水)。将 20 只未造模的大鼠随机分为 2 组，每组 10 只：空白组(超纯水)；Nano-LH 空白给药组(0.15 g·kg^{-1} Nano-LH)；所有给药组灌胃给药 22 d 后，采集尿液，解剖、腹主动脉采血，取血清；10%中性甲醛固定肾脏组织。

2.4 生理生化指标及肾组织病理检测

给予不同剂量的治疗药物后进行血液和尿液样本采集与检测，按照 ELISA 试剂盒方法检测血液中 BUN、Scr、血清磷以及 PTH；检测大鼠的尿常规；检测尿液中磷、钠、钾、BUN、Scr 浓度；大鼠取血完毕，取出肾脏，精确称取其湿重后，计算脏器指数(kidney index，KI)，KI(%)=双侧肾脏质量/体质量×100%；经 10%中性甲醛固定的肾组织脱水、透明、包埋、制成厚 3~5 μm 切片，最后进行 HE 染色，光镜下观察肾组织病理改变。

2.5 统计分析

实验资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，统计方法为方差分析，结果采用 SPSS 13.0 统计软件包处理，方差分析采用 One–Way ANOVA。方差齐性时各组之间多重比较采用 LSD 检验；方差不齐时采用近似方差分析的 Welch 实验方法。数据分析采用 Sigmaplot 软件。以上检验以 P<0.05 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 Nano-LH 结构鉴定图

在高分辨率电子显微镜下观察，可以确定合成了 Nano-LH。直径约为 5~10 nm 的棒状颗粒。与 NS-LH 相比，合成的 Nano-LH 粒径要比 NS-LH 小很多，并且粒径均匀，长度为 30~50 nm，宽度为 10~20 nm，品质较优，说明成功合成了 Nano-LH。HRTEM 鉴定图见图 1[15]。

3.2 Nano-LH 体外磷结合速率试验

在 pH=3 的磷酸二氢钾缓冲溶液中(模拟胃酸分量。结果发现，Nano-LH(0.015，0.01，0.005 g·mL^{-1}) PO_4^{3-} 结合速率曲线斜率(K)分别为 0.158 9，0.105 3，0.077 8；而碳酸钙(0.04 g·mL^{-1})结合的回归曲线 K 为 0.038 3，碳酸镧(0.03 g·mL^{-1})结合的回归曲线 K 为 0.057 2。结果显示，Nano-LH 各组结合速率较快，且初步显示出量效关系。结果见图 2。

3.3 药物对血清磷和尿液磷的影响

Nano-LH 高、中剂量组的大鼠血清磷离子浓度均低于模型组(P<0.05)，且接近空白组，Nano-LH 空白给药组血清磷离子浓度低于空白组(P<0.05)，这与预期 Nano-LH 有降低血清磷的结果一致，其余各组差异无统计学意义。结果见图 3。

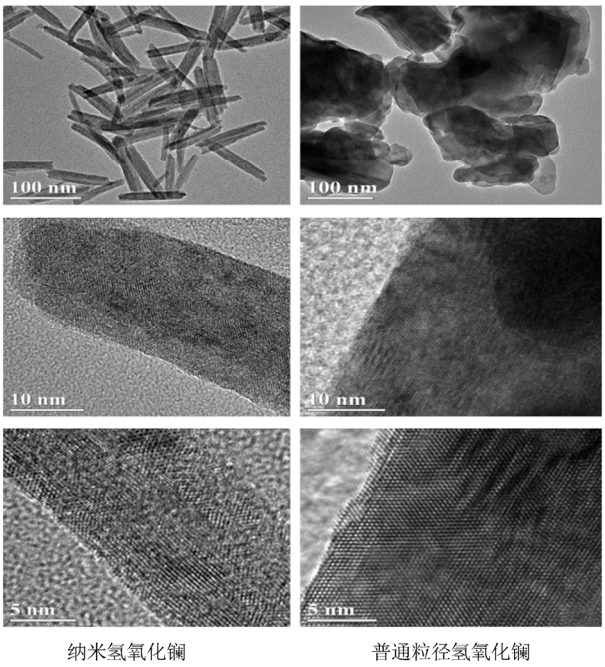

图 1 纳米氢氧化镧和普通粒径氢氧化镧结构 HRTEM 鉴定结果

Fig. 1 HRTEM structure identification results of Nano-LH and NS-LH

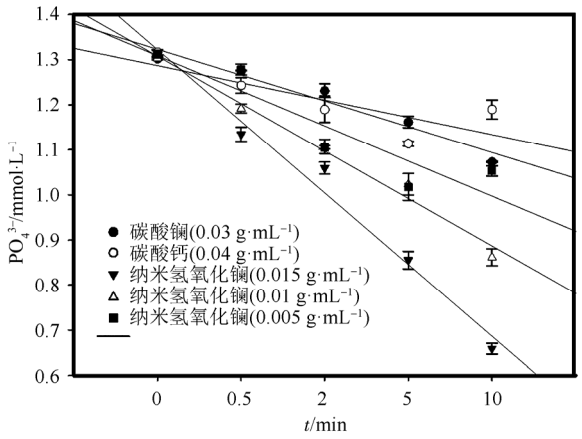

图 2 不同磷结合剂体外 PO_4^{3-}结合速率比较结果

Fig. 2 Comparison of PO_4^{3-} binding rate *in vitro* by different phosphorus binders

Nano-LH 高、中、低剂量组，NS-LH 组和 Nano-LH 空白给药组尿液磷离子浓度均低于空白组(P<0.01)，这是因为进入血液中 PO_4^{3-}在 Nano-LH 的作用下，结合产生难溶性盐，随食物的代谢，经食道排出体外。因此，进入血液中的 PO_4^{3-}相对减少，致使尿液中 PO_4^{3-}相对较少。但 Nano-LH 未

表现出来相应的量效关系，可能原因为高剂量的 Nano-LH 浓度较高，分散程度低，导致到达胃部时药物吸收不完全，引起高剂量组治疗效果不佳。结果见图 3。

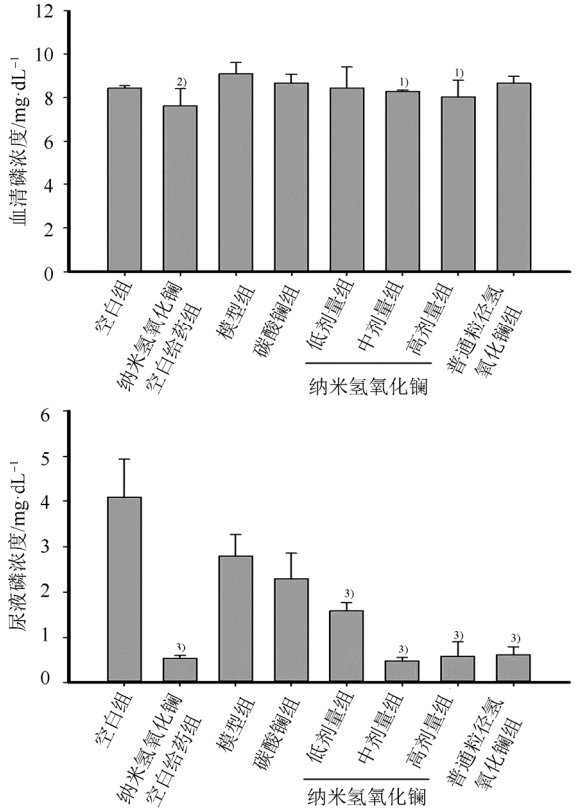

图 3 纳米氢氧化镧对血清磷和尿液磷的影响

与模型组相比，[1)]P<0.05；与空白组相比，[2)]P<0.05，[3)]P<0.01。

Fig. 3 Effect of Nano-LH on serum phosphorus and urine phosphorus

Compared with model group, [1)]P<0.05; compared with blank group, [2)]P<0.05, [3)]P<0.01.

3.4 药物对 BUN 和尿液尿素氮(urine urea nitrogen，UUN)的影响

Nano-LH 中、低剂量组和 NS-LH 组 BUN 浓度均低于模型组(P<0.05)，证明接受中、低剂量 Nano-LH 和 NS-LH 治疗对 CRF 具有降低 BUN 作用，其他各组差异不明显或无统计学意义。Nano-LH 中、低剂量组、NS-LH 组和碳酸镧组 UUN 浓度均高于模型组(P<0.05)，BUN 低，而 UUN 较多，说明尿素氮排出体外较多。进一步说明 Nano-LH 具有减少 BUN 的作用。结果见图 4。

3.5 药物对 Scr 和尿液肌酐(urine creatinine，Ucr)的影响

Nano-LH 高、中剂量组和 NS-LH 组 Scr 浓度低于模型组(P<0.01 或 P<0.05)，证明高、中剂量 Nano-LH 和 NS-LH 有改善肾小球滤过作用，从而降低了 Scr 浓度。Nano-LH 高、中、低剂量组和碳酸镧组 Ucr 浓度低于模型组(P<0.01 或 P<0.05)，说明 Nano-LH 对 CRF 大鼠的 Ucr 降低起到缓解作用，进一步说明其对 CRF 的治疗作用。结果见图 5。

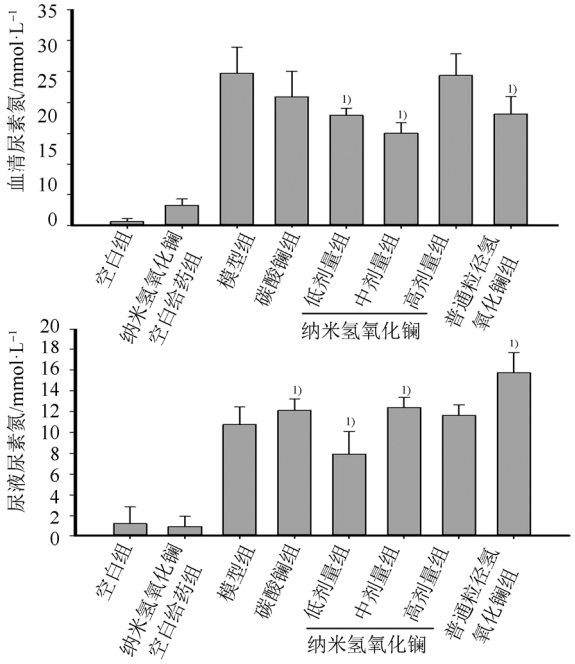

图 4 纳米氢氧化镧对尿素氮的影响

与模型组相比，[1)]P<0.05。

Fig. 4 Effect of Nano-LH on urea nitrogen

Compared with model group, [1)]P<0.05.

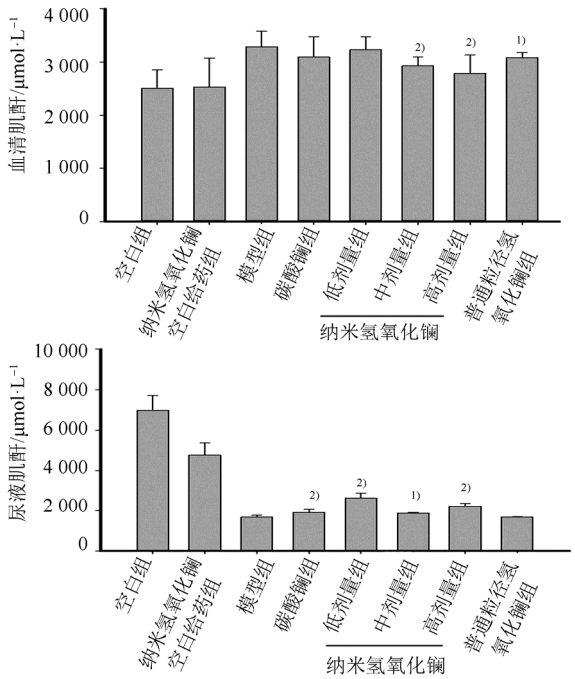

图 5 纳米氢氧化镧对血液和尿液肌酐的影响

与模型组相比，[1)]P<0.05，[2)]P<0.01。

Fig. 5 Effect of Nano-LH on serum and urine creatinine

Compared with model group, [1)]P<0.05, [2)]P<0.01.

3.6 药物对 PTH 和 KI 的影响

Nano-LH 高、中、低剂量组，NS-LH 组和碳酸镧组 PTH 浓度均低于模型组(P<0.01 或 P<0.05)，说明造模成功，并且各组药物均有降低血清 PTH 作用。各组的 KI 结果显示，Nano-LH 中剂量组 KI 值低于模型组(P<0.05)，证明中剂量 Nano-LH 具有控制肾脏进一步恶化的作用。结果见图 6。

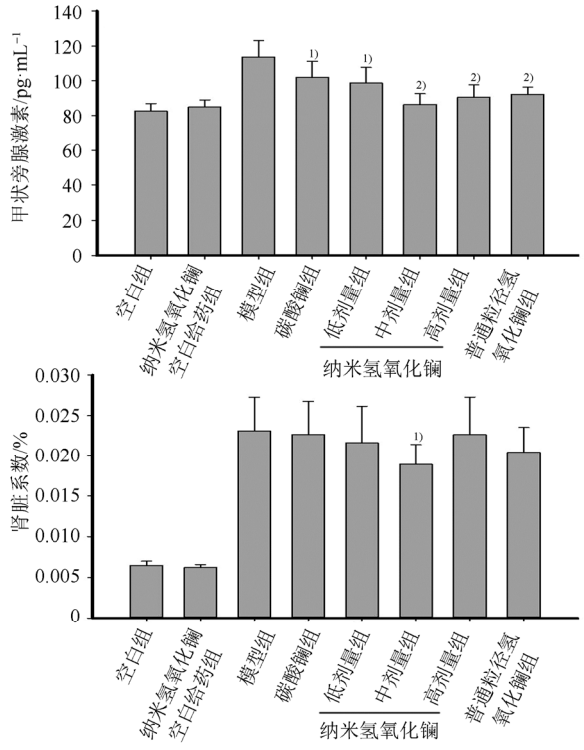

图 6 纳米氢氧化镧对甲状旁腺素和肾脏系数的影响
与模型组相比，[1)]P<0.05，[2)]P<0.01。

Fig. 6 Effect of Nano-LH on parathyroid hormone and kidney index
Compared with model group, [1)]P<0.05, [2)]P<0.01.

3.7 药物对尿钾和尿钠的影响

各给药组尿液中钾、钠浓度无明显区别。在肾功能方面，药物不可逆转肾的慢性衰竭，这与药物单一的药理作用是符合的，即结合人体摄取的 PO_4^{3-}，减少因高磷而引起其他并发症的发生率，该结果旨在说明 Nano-LH 在高磷血症方面的治疗作用。结果见图 7。

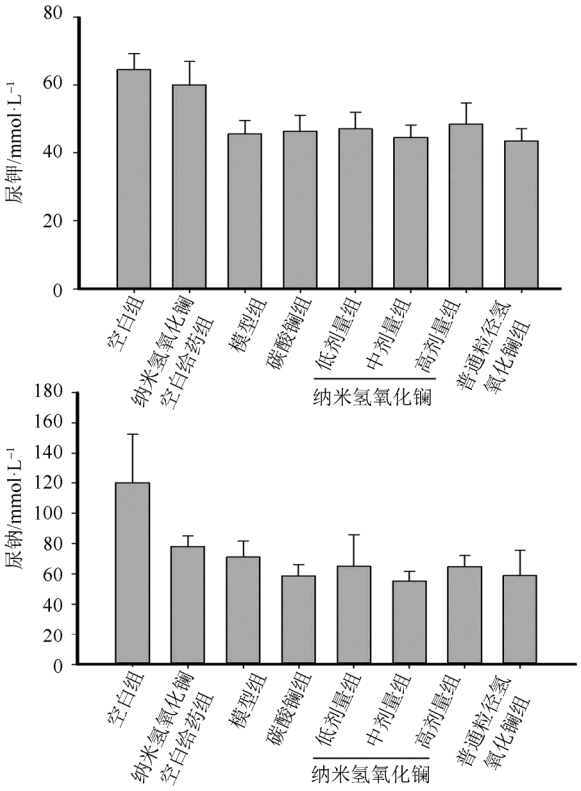

图 7 纳米氢氧化镧对尿钾和尿钠的影响

Fig. 7 Effect of Nano-LH on urinary potassium and urinary sodium

3.8 CRF 大鼠高磷血症模型肾脏病理学改变

实验结束后，将各组动物解剖，取肾脏。除空白组外，其他组大鼠解剖后双侧肾呈白色，即“大白肾”，本研究进一步做了 HE 染色试验。

结果显示，各造模组有肾间充质炎细胞浸润，肾小管扩张，近曲小管上皮细胞变性、坏死及蛋白管型等病理改变：模型组肾组织表现慢性肉芽肿性炎症特征，部分肾小管中可见嗜伊类沉积物，同时还可见肾小管中有白细胞管型和肾间充质纤维组织灶状增生病变。Nano-LH 高、中剂量组的大鼠肾脏病理结果显示，细胞变形及浸润情况与模型组相比较小；细胞核相比于模型组消失较少；肾小管扩张程度有着明显改善；肾间质增生得到了有效的控制。同时相比于阳性药物碳酸镧，对肾脏的病理性改变有良好的控制，即说明 Nano-LH 0.15，0.1 g·kg^{-1} 的治疗作用比碳酸镧(0.3 g·kg^{-1})具有一定的优势。而 Nano-LH 低剂量组对肾脏的改善作用相比于模型组无明显差异。NS-LH 组细胞病变程度及细胞核消失等情况相较于模型组有一定的改善，但是相比于 Nano-LH 高、中剂量组存在着明显不足。结果进一步说明，Nano-LH 高、中剂量组有着良好的控制 CRF 致高磷血症模型大鼠肾脏进一步恶化的作用[16-17]。结果见图 8。

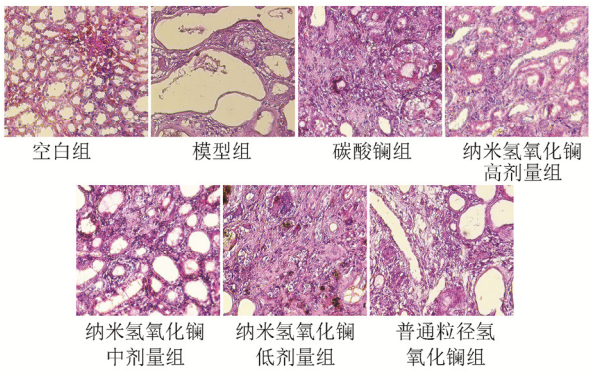

图 8 纳米氢氧化镧治疗后高磷血症模型大鼠肾脏病理学改变结果(HE 染色，200×)

Fig. 8 Result of pathological changes of kidney in hyperphosphatemia rats after treatment with Nano-LH(HE staining, 200×)

4 讨论

CRF 是由于各种原因导致的慢性进行性肾皮质损伤，使得肾脏失去排泄废物、调节水电解质及酸碱平衡等作用[18]。高磷血症常见于 CRF 和 ESRD 患者，其为继发性心血管并发症和死亡的重要因素，因此降低 CRF 和 ESRD 患者血磷是降低死亡危险的有效治疗手段。降低血磷使用的药物可初步分为 2 种，一种为含钙磷结合剂，另一种为不含钙磷结合剂。目前临床推广的有碳酸钙、碱式碳酸镧、氢氧化铝、考来替兰、柠檬酸铁、盐酸司维拉姆以及碳酸司维拉姆等。目前研究[4-6]显示，以上药物的临床效果均有各自的特点以及新的认知。以上药物降低磷的作用基本都是肯定的，但是含钙、铝的磷结合剂与高钙血症、血管钙化、PTH 的水平都有着不可分割的关系，这导致了不含钙的磷结合剂被广泛接受，从而使含钙磷结合剂渐渐地淡出人们的视野[15-17]。本研究建立了 Nano-LH 的合成工艺及方法，通过腺嘌呤[19]建立了大鼠 CRF 高磷血症动物模型，并且 Nano-LH 与 NS-LH、碳酸镧比较发现了 Nano-LH 治疗 CRF 的优势。

体外磷结合试验结果显示，氢氧化镧经过纳米化后可提高比表面积，增加与磷结合速率。体内试验结果发现，通过给予不同剂量的 Nano-LH 治疗，与模型组相比，Nano-LH(0.1 g·kg^{-1})对大鼠高磷血症模型中的血清磷、Scr、BUN、KI 有降低作用并且有显著性差异(P<0.05)，与碳酸镧和 NS-LH 相比有降低作用，这提示，Nano-LH 对于 CRF 有缓解作用。根据卢凤萍[20]等的报道，减少食物中磷的摄取可降低血液中磷水平，除了可减轻高钙、高磷等不良反应外，还可降低肾脏负担，对肾功能恢复有一定的缓解作用。这与实验结果一致。除此之外，Nano-LH(0.1 g·kg^{-1})的药效与阳性药碳酸镧(0.3 g·kg^{-1})的药效相近，提示氢氧化镧纳米化后具有更高的效价，可减少患者的用药负担。但与 NS-LH 比较后发现，Nano-LH 有降低血清磷的趋势。因此，Nano-LH 也可被用于治疗高磷血症的潜在开发药物。

5 结论

本研究合成了一种新型的磷结合剂——Nano-LH，其结构为长 30~50 nm，宽 10~20 nm，直径约为 5~10 nm 的棒状颗粒。体外磷结合试验表明，Nano-LH 在单位时间内，模拟胃酸的 pH 情况下，有较好的结合速率。药效学试验证实，Nano-LH 在治疗高磷血症中具有良好的降低血磷、改善肾功能的优势。至于重金属镧元素被人体消化过程吸收程度，还需要进一步深入的研究，本实验未涉及此。

REFERENCES

[1] SHAO H L, LIU Z G, LI M, et al. Application of lanthanum carbonate in hyperphosphatemia treatment [J]. Chin Rare Earths(稀土), 2011, 32(1): 75-79.

[2] LI J L, SUN Y, YANG C M, et al. Hyperphosphatemia treatment advances [J]. Med Recapitulate(医学综述), 2017, 23(8): 1557-1560, 1565.

[3] XUE X, WANG X Q, YUAN J. Research progress of chronic renal failure [J]. Henan Tradit Chin Med(河南中医), 2015, 35(10): 2571-2574.

[4] ZHOU C, ZHU C L, ZHANG L X. Application of phosphorus binding agent in patients with chronic kidney disease before dialysis [J]. Chin J Nephrol(中华肾脏病杂志), 2016, 32(7): 545-547.

[5] YUAN Q S, ZHENG F L. Progress in treatment of hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease-application of new phosphorus binding agent [J]. Chin J Blood Purif(中国血液净化), 2013, 12(3): 156-158.

[6] SI Y B, XU B. Clinical application of sevelamer carbonate, a new phosphate binder [J]. Drug Eval(药物评价), 2013(24):36-37.

[7] FRAZAO J M, ADRAGAO T. Non-calcium-containing phosphate binders: comparing efficacy, safety, and other clinical effects [J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120(2): c108-c119.

[8] YIN J Q, TIAN J, YAN N F, et al. Progress on clinical application of lanthanum carbonate in hyperphosphatamia [J]. Chem Biol Eng(生物化工),2016, 2(3): 54-57, 60.

[9] PAN M M, MIAO H. New progress in treatment of hyperphosphatemia [J]. Int J Transplant Hemopurif(国际移植与血液净化杂志), 2006, 4(6): 12-14.

[10] ZHONG F M. Relationship between gastrointestinal symptoms,

syndromes and hyperphosphatemia in hemodialysis patients [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2014.
[11] WU Y, LIU D D, ZHANG H, et al. Study on improvement effect of lanthanum hydroxide on chronic renal failure hyperphosphatemia in rats [J]. China Pharm(中国药房), 2017, 28(4): 469-472.
[12] SPRAGUE S M, ABBOUD H, QIU P, et al. Lanthanum carbonate reduces phosphorus burden in patients with CKD stages 3 and 4: a randomized trial.[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2009, 4(1): 178-185.
[13] MU Q, CHEN T, WANG Y. Synthesis, characterization and photoluminescence of lanthanum hydroxide nanorods by a simple route at room temperature [J]. Nanotechnology, 2009, 20(34): 345602.
[14] LUNG Y F, SUN Y S, LIN C K, et al. Synthesis of Mg-Fe-Cl hydrotalcite-like nanoplatelets as an oral phosphate binder:evaluations of phosphorus intercalation activity and cellular cytotoxicity[J]. Sci Rep, 2016(6): 32458. Doi: 10.1038/srep32458.
[15] SHAFAEI A, ESMAILLI K, FARSI E, et al. Genotoxicity, acute and subchronic toxicity studies of nano liposomes of Orthosiphon stamineus ethanolic extract in Sprague Dawley rats.[J]. BMC Complement Altern Med, 2015(15): 360. Doi: 10.1186/s12906-015-0885-z.
[16] SHI M J, XIE H L. Novel phosphate binders in chronic kidney disease [J]. Chin J Nephrol Dial Transpl(肾脏病与透析肾移植杂志), 2011, 20(6): 559-564.
[17] XUE Y P, TU X L, LI L H, et al. Parathyroid hormone determination in the diagnosis of chronic renal failure [J]. J Chin Pract Diagno Therapy(中华实用诊断与治疗杂志), 2009, 23(10): 1032-1033.
[18] ZHANG L, XIONG W J, ZHANG T J. Effect and Mechanism of coptisine on the rat model of chronic renal failure [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2017, 34(1): 30-33.
[19] WANG T R, ZHOU Z Y, LI J H, et al. Effects of quercetin on quantitative changes of urine volume and uric protein in rats with experimental chronic renal failure [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2012, 29(1): 8-11.
[20] 卢凤萍, 李转婕, 陈丽连. 个体化低蛋白饮食干预对慢性肾功能不全高磷血症患者肾功能的影响[J]. 齐鲁护理杂志, 2018, 24(17): 75-78.

收稿日期：2018-07-20
(本文责编：李艳芳)

http://www.chinjmap.com