

磷結合劑在慢性腎臟疾病病人運用的新進展

黃文德¹ 朱柏齡² 許育瑞²

¹國軍高雄總醫院左營分院 內科部

²三軍總醫院 內科部腎臟科

摘要

高血磷症一直是慢性腎臟疾病病人一個普遍常見的併發症，長期的高血磷通常伴隨著低血鈣及活性維生素D₃ (calcitriol)的不足，甚至誘發次發性副甲狀腺機能亢進(secondary hyperparathyroidism)。但是飲食限制和/或合併目前的透析方式，通常無法有效的控制血中磷離子的濃度，因此大多數慢性腎臟疾病病人仍需服用磷結合劑來改善高血磷症。含鋁的磷結合劑因為藥物嚴重的副作用已逐漸被淘汰，而含鈣的磷結合劑(俗稱鈣片)如碳酸鈣及醋酸鈣為目前最廣泛使用的磷結合劑。然而，隨著越來越多的證據顯示長期使用鈣片可能導致高血鈣，以及心血管及軟組織的鈣化，因此新一代未含鈣的磷結合劑如 Sevelamer (磷能解(Sevelamer hydrochloride)；磷減樂(Sevelamer carbonate))及碳酸鏷(Lanthanum carbonate)也相繼問世，皆具有相同的降磷效果，但價格比起傳統鈣片卻相對昂貴許多。Sevelamer除了降磷的作用外，也能減緩冠狀動脈鈣化及降低低密度膽固醇(LDL)。碳酸鏷的長期使用是否會在骨頭以外的人體組織沈積而產生危害，仍需長期的追蹤觀察。近年來由於fibroblast growth factor-23 (FGF-23)的發現，使我們對慢性腎臟疾病病人體內鈣磷的平衡有更深入的了解。FGF-23會增加磷酸鹽由尿液排泄，減少副甲狀腺素(parathyroid hormone)的分泌，抑制活性維生素D₃的合成。但在慢性腎臟疾病病人，血漿中FGF-23的濃度升高並抑制活性維生素D₃的合成與分泌，而長期下來可能造成次發性副甲狀腺機能亢進。在慢性腎臟疾病病人，目前仍無充足證據證明FGF-23可運用於監測磷結合劑的療效，FGF-23是否能發展為慢性腎臟疾病的生物標記或治療藥物，仍有待進一步研究。本文主要是探討慢性腎臟疾病病人高血磷的病理生理機轉和各種磷結合劑運用的新進展。

關鍵詞：磷結合劑(Phosphate binders)
高血磷症(Hyperphosphatemia)
磷能解(Sevelamer hydrochloride)
碳酸鏷(Lanthanum carbonate)

前言

慢性腎臟疾病病人的高血磷症主要是因

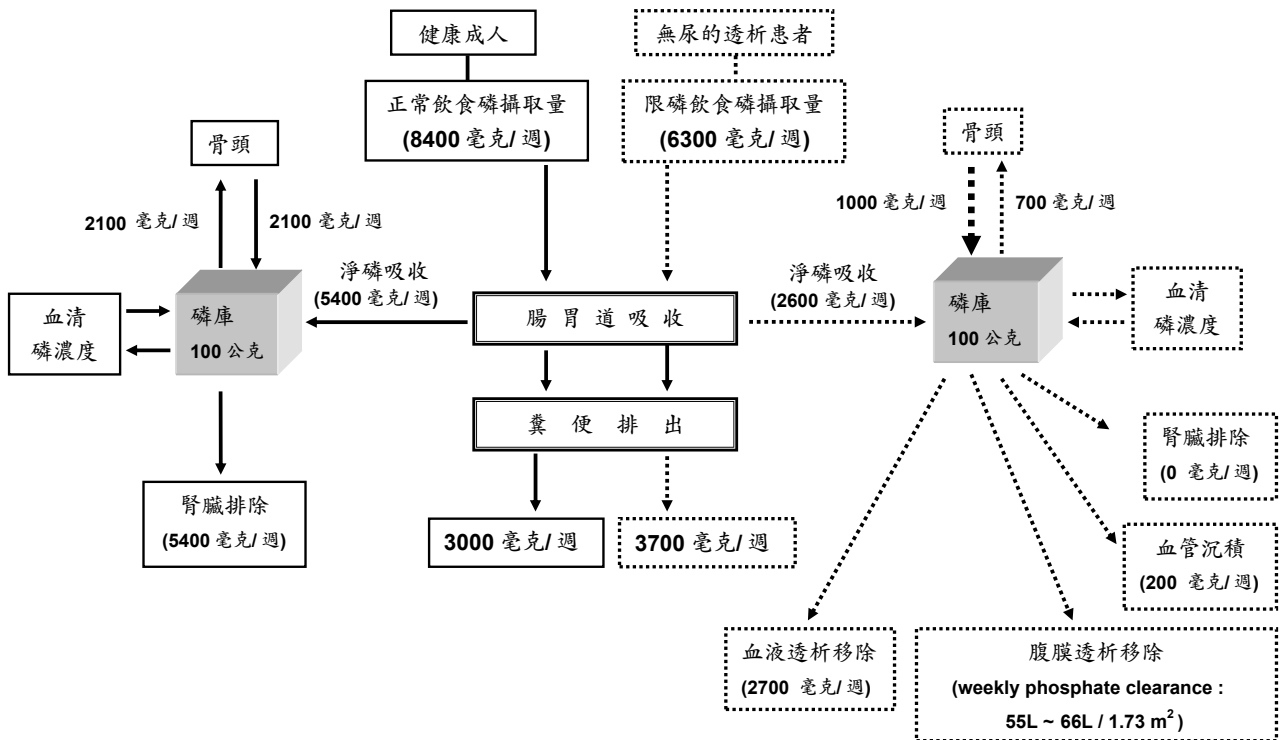
為腎臟對磷的排泄減少，在早期可透過副甲狀腺素(parathyroid hormone)增加而減少近曲腎小管對磷的再吸收來代償，當腎絲球過濾率

(Glomerular filtration rate; GFR)仍大於 30 ml/min 時，血中磷離子濃度尚能維持在正常範圍內¹。但隨著腎功能的持續惡化，腎臟對磷的排泄量開始低於腸道的吸收量，而逐漸造成高血磷(hyperphosphatemia)症。近年來研究也發現，高血磷會誘發次發性副甲狀腺機能亢進(secondary hyperparathyroidism)，血管及軟組織鈣化的現象，繼而引發心臟血管疾病，而增加住院率及死亡率²。因此適當的控制血中磷離子濃度對於慢性腎臟疾病病人而言是一個非常重要的課題。依照美國腎臟基金會(The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF- K/DOQI))治療準則建議，慢性腎臟病患者其血磷值在第三期與第四期應控制在 2.7~4.6 mg/dl (0.87~1.49 mmol/L)，而第五期及接受透析治療的患者則應控制在 3.5~5.5 mg/dl (1.13~1.78 mmol/L)，一旦超過此標準而又無法以飲食控制或合併透析治療改善時，磷結合劑的使用是必需的。本文將對磷結合劑在慢性腎臟疾病病人的臨床應用與發展作探討。

磷的恆定及慢性腎臟疾病造成高血磷症的病理生理機轉(圖一)³

一、磷的恆定

磷是人體內僅次於鈣的第二多礦物元素，身體總含量約為體重的百分之一，其中約85%是以無機磷的方式儲存於骨骼及牙齒中，而血漿中的磷其中三分之一為無機磷，三分之二為有機磷並以磷酸鹽(phosphate)的型態存在，而磷酸鹽的含量正是臨床上所測得的血磷濃度，正常濃度約為 2.5~4.5 mg/dL。健康成人在腎臟、腸道、骨骼及內分泌系統緊密相互調控下，可依人體需求透過腸道吸收(absorption)、腎臟排泄(excretion)與骨骼移動(mobilization)等方式維持磷離子的正常生理濃度。成人每日攝入的食物中平均磷含量約為 1000~1500 毫克，這當中約有 60~80% 會經由腸道淨吸收⁴，而腎臟每日的淨排出量約等於腸道的淨吸收量。細胞外液與骨骼間磷酸鹽的交換每日進出各約為 300 毫克，為一動態平衡之狀態^{5,6}。近年來更



圖一：磷在健康成人與接受透析治療患者的代謝。
 註：本圖翻譯並修改自 N Engl J Med 2010; 362: 1312-24 figure 1。

發現除了食物本身的磷含量之外，另一重要的磷來源為含磷的食品添加劑，因其所含的無機磷不會跟食物中的蛋白質結合，容易在腸道被吸收，所增加的額外磷食入量可高達每日1000毫克^{7,8}。Sullivan等人針對279位血磷值大於5.5 mg/dL的血液透析患者，其中145位接受如何避免含磷食品添加劑的衛教，經過三個月的追蹤這些患者較未接受衛教的對照組血磷值下降0.6 mg/dL，所以避免攝取過量含磷的食品添加劑可改善末期腎病變患者的高血磷症⁹。磷的代謝主要是由腸道的吸收和腎臟的排泄來調控，小腸對磷的吸收主要是經由腸壁上的鈉-磷共同輸送(type II sodium-dependent phosphate cotransporter NPT2b (SLC34a2))運輸¹⁰，同時也受活性維生素D₃的刺激，而血液中的磷因與白蛋白的結合度不高，故大部分的磷會由腎絲球過濾出，約有80~85%會被腎小管再重吸收回血液中，主要是在近曲腎小管透過第二型鈉-磷共同輸送(Type II NaPO₄ cotransporters (NPT2a))¹¹，而此運輸蛋白的活性在低血磷及活性維生素D₃的作用下會增強，在副甲狀腺素與fibroblast growth factor-23 (FGF-23)的作用下會減弱。

二、慢性腎臟衰竭造成高血磷症的病理生理機轉

過去認為影響慢性腎臟疾病病人體內鈣磷平衡的主要荷爾蒙為活性維生素D₃及副甲狀腺素，但隨著FGF-23的發現，使我們更深入了解在骨骼、腎臟及副甲狀腺之間存在回饋調節路徑。隨著腎功能的逐漸惡化，體內的活性維生素D₃會製造不足，而磷酸鹽的堆積則會刺激FGF-23及副甲狀腺素的分泌增加以促進磷的排泄^{12,13,14}。活性維生素D₃會使血鈣、血磷濃度上升及刺激FGF-23的分泌^{15,16}，並負向回饋抑制副甲狀腺素的分泌。副甲狀腺素會作用在腎小管促進對鈣及抑制對磷的再吸收使血鈣上升血磷下降，刺激造骨細胞(osteoblast cell)增加FGF-23的分泌¹⁷，增加腎臟1 α -hydroxylase的活性促進活性維生素D₃的製造增加，間接也刺激了FGF-23的分泌。FGF-23與其接受器fibroblast growth factor receptor (FGFR) 需要在

其輔助接受器(co-receptor) Klotho的協助下才具有高的親合力並形成FGF23-FGFR-Klotho複合物發揮作用^{18,19}。FGF-23可抑制近端腎小管1 α -hydroxylase的表現及促進24 α -hydroxylase的活性而使血中活性維生素D₃的濃度下降^{16,18,20}間接減少了腸道對磷的吸收，並經由直接抑制鈉-磷共同運輸蛋白，增加近曲腎小管對磷的排出^{18,19}。FGF-23可透過抑制副甲狀腺messenger RNA的表現，降低副甲狀腺素的製造與分泌，但由於FGF-23可抑制活性維生素D₃的製造，而活性維生素D₃可以抑制副甲狀腺素的合成與分泌，加上在慢性腎臟疾病病人由於副甲狀腺的FGF-23接受器及Klotho的功能會顯著下降，故最終仍可能出現次發性副甲狀腺機能亢進的現象^{21,22}。因此當上述維持體內磷恆定的機制不足以代償來排除體內累積的磷酸鹽時便導致高血磷症的發生，即便接受透析治療可移除部分的磷，但大致上仍是攝入多於排出，因此高血磷症亦普遍存在於接受透析治療的患者。以傳統的4小時血液透析療程為例，每次約可移除900毫克的血磷，所以一週3次的血液透析治療約可移除2700毫克的血磷²²。而接受腹膜透析的患者，其週磷清除率(weekly phosphate clearance) 約為55L~66L/1.73 m²^{23,24}，若以KDIGO所建議的治療目標(< 4.5mg/dL)，則每週最多可清除約2970毫克的血磷，所以若假設一位接受透析的患者每日經口的食物含有1000毫克的磷並經腸道以60%~80%的吸收率來計算，每週經腸道吸收的磷至少有4200毫克，如此一來每週可能會有大於1000毫克的磷堆積在體內，此時若想減少體內磷的累積，則必須進一步嚴格限制食物中磷的攝取量或者需併用各種磷結合劑(phosphate binder)來減少磷的吸收。然而由於蛋白質含量高的食物通常磷的含量也高，限制含磷食物的攝取便可能和想維持患者足夠的蛋白質攝取相衝突，所以若以嚴格限制飲食中磷攝取來控制血磷值通常也會降低患者飲食中蛋白質的攝取，造成蛋白質耗損(protein-energy wasting)與存活率降低。因此在慢性腎臟疾病病人，口服磷結合劑的介入治療高血磷症便扮演重要的角色。

磷結合劑的種類(表一)³

理想的磷結合劑應該具有良好的磷結合能力、不會被體內吸收、副作用少、方便口服、服用劑量少、味道好及價格便宜等特性²⁵，但就目前應用於臨床上的所有磷結合劑而言，並沒有一種藥物同時符合上述等特性。因此了解各種磷結合劑的藥理作用、特性與適宜的使用時機對臨床醫師而言是一重要的課題。

一、含鋁的磷結合劑(Aluminum-based phosphate binders)

治療高血磷症在1980年代以前是以含鋁的磷結合劑為主，但因鋁中毒導致腦病變、骨軟化症(osteomalacia)、肌肉病變及貧血等嚴重副作用相繼被發現後，儘管療效很強，現已少用，尤其是在副甲狀腺切除及具有無活動性骨病變(adynamic bone disease)的患者更應該特別小心。若給予患者較低的安全劑量治療，則磷結合的效率較碳酸鈣差²⁶，因此目前已鮮少使

用。

二、含鈣的磷結合劑(Calcium-based phosphate binders)

含鈣的磷結合劑俗稱鈣片，因為療效、病人的耐受度及價格便宜等因素廣泛被接受，故目前仍為磷結合劑的首選藥物，臨床上以碳酸鈣(calcium carbonate)及醋酸鈣(calcium acetate)的使用為主，而檸檬酸鈣(calcium citrate)因為在慢性腎臟疾病病人會明顯增加鋁的吸收²⁷，造成鋁中毒導致腦病變或骨軟化症，因此不建議使用於這類患者。醋酸鈣雖然含元素鈣的比例(約25%)較碳酸鈣(約40%)來得低，但因為其解離率不會受pH值影響，不像碳酸鈣在環境pH < 5時解離率最高，卻要在較高的pH值環境才能與磷結合，所以當病人有服用其他制酸劑時要注意碳酸鈣的治療效果可能下降，因此醋酸鈣與磷離子的結合能力約為碳酸鈣的兩倍，故兩者的降磷效力相當^{28,29}。然而越來越多的證據顯示，因為腸胃道大量的吸收鈣可導致高

表一：各種磷結合劑的比較

學名	Calcium carbonate (碳酸鈣)	Calcium acetate (醋酸鈣)	Sevelamer hydrochloride (磷能解) Sevelamer carbonate (磷減樂)	Lanthanum carbonate (碳酸鏷)
商品名	Calcium carbonate 等多種劑型	Caphos, Ace-cal 等多種劑型	Renagel; Selamin Renvela	Fosrenol
規格量	500 mg/tab	667 mg/tab	800 mg/tab (磷能解) 800 mg/pk (磷減樂)	250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg/tab
含鈣 %	40%	25%	不含鈣	不含鈣
建議劑量	<1.5 g 元素鈣/天	<1.5 g 元素鈣/天	3-6 顆/天	一般劑量：1500~3000 mg/天 最大劑量：4500 mg/天
優點	與磷結合力好 不含鋁 價格便宜	與磷結合力好 不含鋁 價格便宜	與磷結合力好 不含鋁、鈣 降低低密度膽固醇 減少冠狀動脈鈣化	與磷結合力好 不含鋁、鈣
缺點	高血鈣 效用受pH值影響 腸胃方面副作用 組織、血管鈣化 皮膚搔癢 抽筋	高血鈣 顆粒大吞嚥不易 腸胃方面副作用 組織、血管鈣化 皮膚搔癢 抽筋	腸胃方面副作用 效用受pH值影響 價格昂貴 代謝性酸中毒(磷能解)	腸胃方面副作用 體內組織沉澱 價格昂貴 週邊水腫 肌肉疼痛 抽筋
日估藥費(元)	4-16 (自費)	12-30 (健保)	105-300 (自費)	200-600 (自費)

血鈣症、無活動性骨病變，增加心臟血管及軟組織鈣化等併發症。London等人發現，服用碳酸鈣的血液透析病人其血管壁的中層與內層會有明顯的鈣化³⁰。Navaneethan等人運用統合分析(meta-analysis)的研究中發現，這兩種鈣片對降低血磷濃度具有相同的效力，而對造成高血鈣的比率沒有差異性³¹。Sherrard等人在一大型的世代研究發現，鈣片會造成高血鈣並伴隨較低的副甲狀腺素及鹼性磷酸酶(alkaline phosphatase)的濃度，導致無活動性骨病變³²。除了上述的風險，鈣片的另一主要副作用為腸胃道症狀，如便秘、腹脹等，而根據研究顯示這兩種鈣片在這方面的副作用並沒有差異性。含鈣的磷結合劑建議在進食時服用，一方面可使藥物能立即有效的防止食物中的磷自腸胃道中吸收，另一方面可減少腸胃道中游離鈣的吸收和高血鈣的風險。一般建議起始劑量為三餐隨餐服用200毫克的元素鈣。依據美國國家腎臟基金會(KDOQI)治療準則建議，每日服用含鈣的磷結合劑所提供的元素鈣，不應該超過1.5公克，若包含飲食中的元素鈣則總量不應該超過2公克³³。另外，鈣片不建議用於高血磷合併有高血鈣的患者，而在懷疑患者有無活動性骨病變、血管鈣化或持續性低副甲狀腺素時應調整劑量。

三、未含鈣的磷結合劑(Non-calcium-based phosphate binders)

目前常用的有Sevelamer (Sevelamer hydrochloride, Renagel (磷能解)；Sevelamer carbonate, Renvela (磷減樂))及碳酸鏷(Lanthanum carbonate, Fosrenal (福斯利諾))兩種。兩者在降磷的療效差不多，而目前也沒有大型的研究去探討兩種藥物對死亡率影響的差異性。目前還有含鎂及含鐵的磷結合劑正在進行臨床試驗。

(一) 磷能解

1998年美國FDA認可磷能解作為新型的磷結合劑。它是一種陰離子交換樹脂(anion-exchange resin)，具有親水性但不溶於水，不易被腸道所吸收，分子上帶有大量的胺基(NH₂)可結合磷離子，在pH值6~7有最好的磷結合

能力，與食物一起服用可鍵結小腸中的磷而達到降磷的效果，但因此藥在水中會膨脹，所以若有腸道阻塞、腸胃不適或吞嚥困難者應小心服用。磷能解與鈣片在降磷效果與死亡率的比較，依目前的研究報告尚無定論孰優孰劣。Suki等人從2103個接受血液透析的病人身上發現，服用含鈣片與服用磷能解的患者，在降磷的效果、總死亡率與心血管併發症等方面的比較並無明顯的差異性³⁴。Tonelli等人回顧了2007年1月以前有關於磷能解使用在血液透析病人的隨機性研究中發現，在2429個參與者中，服用磷能解比服用鈣片的患者其磷離子濃度顯著高了0.12 mmol/L，但血中鈣離子濃度則顯著下降0.10 mmol/L，至於鈣磷乘積及死亡率則與服用鈣片的病人沒有差別³⁵。Navaneethan與Jamal學者亦各自在其統合分析的研究中發現，磷能解與鈣片對死亡率的影響兩者沒有差異性^{31,36}。而目前也沒有隨機性的大型研究證實磷能解的使用在改善患者生活品質、心血管疾病的併發症、死亡率及有症狀的骨頭疾病方面優於傳統鈣片的使用。但Dilorio等人的研究則發現在尚未接受透析的慢性腎臟疾病病人，磷能解則可能比鈣片能降低死亡率³⁷。在Chertow的研究中顯示，和鈣片相比較，服用磷能解的血液透析患者較少發生高血鈣症及副甲狀腺素上升的情形。另外，因為磷能解可與腸道中的膽鹽結合減少膽固醇吸收，所以病人除了低密度脂蛋白膽固醇(LDL)下降外，冠狀動脈或主動脈鈣化的現象亦較少³⁸。有些研究也同樣發現磷能解可以降低冠狀動脈硬化^{39,40,41}。雖然磷能解對鈣化的影響程度目前的結論仍不一致，但普遍認為可以延緩血管的鈣化。目前，此一優點是否可改善因為心臟血管疾病所引起的併發症或死亡率仍不清楚。

(二) 磷減樂

結構式與磷能解相同的聚合物，但以碳酸根取代了氯離子。它是一種陰離子交換樹脂，為一不被吸收、不含金屬或鈣的聚合物，其所含的胺均以一個碳分子與聚合物的骨幹相連結，藉由胺與磷離子的結合降低血磷濃度。磷減樂與磷能解相比較具有同樣的降磷效果，亦

不易導致高血鈣，而副作用一樣是以腸胃道症狀為主，如噁心、腹脹及便秘等，同樣禁止使用於腸阻塞的患者，但磷減樂不會導致代謝性酸中毒⁴²。

(三) 碳酸鏷

2004年美國FDA通過碳酸鏷可使用於慢性腎臟疾病病人，為一新 型不含鈣、鋁的磷結合劑。鏷為一種微量元素，可以和帶氧的陰離子(如磷酸根)鍵結形成複合物，且在體內極少被吸收(<0.01%)，大部分經膽道系統排出體外⁴³。碳酸鏷不同於鈣片或Sevelamer，其在pH值3~5有最好的磷結合力，但在pH值1~7皆可結合磷離子。碳酸鏷有多種劑型(250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg)，以一般每日所需劑量1500~3000毫克而言，可以日服2至3錠劑即可，較其他口服降磷劑方便許多⁴⁴。到目前為止的臨床試驗顯示，碳酸鏷與含鈣的磷結合劑在控制血中磷濃度的效力上差異不大，但造成高血鈣之機率卻明顯降低^{45,46}。儘管碳酸鏷的吸收率非常低，但在動物實驗發現其會在體內組織沈澱，尤其是肝臟、骨頭、腎臟及腦，而且血漿中濃度沒有上升並不意謂著組織無碳酸鏷的沈積。在尿毒症的老鼠更發現其組織沈澱濃度為腎功能正常老鼠的3~4.5倍⁴⁷。在一長達4.5年的追蹤也發現，在血液透析病人的骨頭中碳酸鏷濃度會隨著時間而持續增加⁴⁸。雖然碳酸鏷臨床應用的時間尚短，但依目前的追蹤研究顯示，並不會造成明顯毒性或對骨骼代謝有不良的副作用⁴⁹。在死亡率方面與其他磷結合劑相比較也沒有差異性⁵⁰。不過仍然需要更大規模的研究及長期追蹤其是否會組織沈積而造成明顯副作用，以避免如早期使用氫氧化鋁所造成的慘痛經驗。目前已知的主要副作用為腸胃不適、噁心、嘔吐、腹痛，長期使用亦可能造成水腫及肌肉痠痛。因為藥價相對昂貴，目前建議使用於合併有高血鈣或明顯血管鈣化的病人。

歷年來的研究報告幾乎皆呈現在針對總死亡率的比較上，含鈣與非含鈣的磷結合劑(Sevelamer或碳酸鏷)並無法證實有顯著的差別。但在2013年10月份的絡刺針雜誌(The Lancet)刊載，Jamal等人運用了統合分析和系統

性回顧隨機控制試驗的方法(Meta-analyses and systematic reviews of randomized controlled trials)分析了11個隨機控制的試驗(有10個試驗使用磷能解)發現，在接受血液透析的患者服用非含鈣的磷結合劑(2312人)比服用含鈣的磷結合劑患者(2310人)，在總死亡率上明顯降低了22%，認為主要原因是因為降低了心血管的鈣化。而從心血管併發症所需支出的醫療成本觀點看來，建議以非含鈣的磷結合劑尤其是磷能解和碳酸鏷為首選藥物。但文中作者也表示，無法從其統合分析的資料中證實在服用鈣片的患者，死亡率較高是因為心臟血管的併發症較高所導致，也無法比較出磷能解和碳酸鏷這兩種藥物在降低死亡率方面的優劣⁵¹。儘管文中引用分析的臨床研究樣本數不大及觀察期短(大多數不超過兩年)，但此篇文章的發表卻對臨床醫師帶來一個新的思維與衝擊，過往因成本效益(cost-effectiveness)的考量，普遍以含鈣的磷結合劑為首選藥物，但今後針對此被期待成本效益的優點將可能受到嚴重的挑戰。

四、含鎂的磷結合劑(Magnesium-based phosphate binders)

雖然臨床上已知鎂鹽可以降低患者的血磷值已有多年，但效力遠不及鈣片，故所需服藥劑量大亦常造成明顯副作用，並導致病人服藥順從性不佳，因此甚少有臨床研究來探討其療效及安全性。鎂除了一般常見的腸胃道副作用外，因為在接受透析的患者其血中鎂離子濃度本來就較正常人為高，會被嚴格要求避免服用含鎂的藥物以防止發生高鎂血症及相關副作用。一個針對血液透析患者為研究對象，為期6個月的隨機性研究發現，僅服用碳酸鎂(magnesium carbonate)合併使用低鎂透析液(0.3 mmol/L)與服用鈣片的患者相比較，在血磷濃度及副作用方面兩組不具差異性⁵²。有些臨床研究結果顯示，含鎂的磷結合劑優點類似非含鈣的磷結合劑，不會造成高血鈣症^{53,54}，但因為這些皆為小型、短期的研究，故在缺乏大型、長期針對此藥物安全及療效的臨床試驗下，含鎂的磷結合劑仍不建議單獨作為第一線的降磷劑使用。

五、含鐵的磷結合劑(iron-based phosphate binders)

其實三價鐵的化合物早在50~60年前已被提及可以結合食物中的磷而降低血磷濃度⁵⁵，只是後來逐漸被淡忘，直至最近幾年才又受重視，而進入臨床試驗的有氫氧化鐵(iron (III) oxide-hydroxide) 化合物(SBR759—a complex compound of iron (III) oxide-hydroxide, starch, and sucrose; PA21 (polynuclear iron (III)-oxyhydroxide)) 及檸檬酸鐵(ferric citrate; JTT-751)。初步的研究證實SBR-759使用於透析患者，在劑量小於每日15公克時是安全且可以有效的降低血磷值，且其效果與劑量呈正相關，病人耐受性佳無明顯副作用，黑便(discolored feces)是最常見的副作用，其他如低血鈣、便秘、噁心、嘔吐及腹瀉等。對血清中的儲鐵蛋白(ferritin)及鐵飽和度(iron saturation)則無明顯影響⁵⁶。最近幾個臨床試驗中也發現檸檬酸鐵可有效降低血磷值，在劑量不超過每日8公克時，療效與劑量呈正相關且副作用不明顯，常見為黑便及腸胃道副作用^{57,58}，且對血清中儲鐵蛋白含量及鈣離子濃度無明顯影響⁵⁹。一篇為期12週針對日本及台灣共203位血液透析病人以劑量滴定(dose-titration)的研究發現，使用SBR-759與磷能解做比較，SBR-759的降磷效果優於磷能解，而對鈣濃度的影響及副作用的發生率兩者無差異性⁶⁰。另一針對154位血液透析患者的研究發現，PA21在每日劑量5~7.5公克時，其療效與每日服用4.8公克的磷能解相同，在副作用方面無差異性⁶¹。PA21已於2013年11月28日獲美國FDA正式核准用於治療透析患者的高血磷症，商品名為Velphoro (sucroferric oxyhydroxide)⁶²。其餘藥物的臨床試驗因目前皆屬短期且樣本數少，未來還需要更多更長期的臨床試驗觀察來證實其療效。

降磷劑的展望

以經濟效應來說含鈣的磷結合劑仍是首選，但當病患具有高血鈣症、嚴重血管及軟組織鈣化時，則需考慮非含鈣的磷結合劑，除目前使用的磷能解及碳酸鏽外，有些藥物亦正

在發展試驗中，如碳酸氫鐵鎂(magnesium iron hydroxycarbonate; 商品名fermagat)每次1公克於三餐前服用可降低血磷濃度，但劑量若超過每日6公克則易產生腸胃道副作用⁶²。MCI-196 (colestilan)為一非金屬性的陰離子交換樹脂，在一為期三週的試驗中，比服用安慰劑(placebo)的對照組可降低血中磷濃度約為0.2 mmol/L⁶⁴。菸鹼酸(niacin)和菸鹼胺(nicotinamide)可能直接抑制腸胃道中的鈉-磷轉運蛋白(NPT2b)，而較服用安慰劑的對照組可明顯降低血中磷離子的濃度⁶⁵。上述這些研發中的新藥皆朝向可日服一次且不須餐中服用發展。MCI-96、菸鹼酸和菸鹼胺更發現可降低血中膽固醇濃度及可能減少富含三酸甘油脂的脂蛋白^{61,62}，但此臨床效益為何仍須進一步探討。當病患腎功能持續惡化時，不管飲食內含物為何，通常唾液中磷的含量也會明顯的升高，當口水吞入腸胃道時磷亦會被吸收，基於此現象已研發出含有幾丁聚醣(chitosan)的口香糖作為磷的結合劑，發現在降低唾液中磷濃度後亦可有效的降低血清磷濃度⁶⁵，不過上述這些新型的磷結合劑在成為臨床第一線用藥前，仍然需要更多大型的臨床研究長期追蹤其療效及相關副作用。

近年來隨著對降磷素(phosphatonins)在磷代謝調節上所扮演的角色有更深入的了解，提供了另一思考方向來預防、監測和治療慢性腎臟疾病病人鈣、磷的代謝異常。目前廣泛的研究都證實FGF-23，這個新發現的降磷素扮演舉足輕重的角色。由於FGF-23由成骨細胞(osteoblast)所分泌，這打破了過去認為腎性骨病變骨骼是處於被動受影響的器官，許多研究都發現隨著腎功能越來越差，血中FGF-23和副甲狀腺素濃度都會上升^{13,66}，甚至在許多早期慢性腎臟疾病病人，當副甲狀腺素還在正常範圍時FGF-23濃度已顯著上升，所以FGF-23可能是鈣磷代謝異常更早期更敏感的指標⁶⁷。研究也發現在慢性腎臟疾病病人FGF-23濃度與血磷濃度及血中鈣磷乘積成正相關，與活性維生素D₃濃度成負相關，而與血鈣濃度無明顯相關性^{12,13}。與腎功能相關研究證實FGF-23濃度越高，腎功能惡化速度也越快，因此被視為是慢

性腎臟疾病病人進展至末期腎衰竭的一個獨立預測因子^{69,70}。另外，FGF-23與血管鈣化及左心室肥大有關，當FGF-23濃度越高，發生心血管疾病的機會也越大^{72,73}。除了FGF-23，近來研究發現遠曲小管分泌的抗老化蛋白Klotho與肝臟細胞合成的胎球蛋白A (fetuin-A)，對於血管的鈣化及鈣磷恆定的調節亦扮演重要的角色。研究發現在早期慢性腎臟疾病患者血中的Klotho的濃度便已經開始下降，因為Klotho是FGF-23的輔助接受器，因此隨著腎功能的惡化，Klotho缺乏越嚴重，身體便需要分泌更大量的FGF-23以傳遞訊息。再者，有研究指出FGF-23會抑制Klotho基因的表現，因此形成惡性循環^{74,75}。另外，當血鈣濃度下降時，Klotho可透過 Na^+/K^+ -ATPase的協同作用，促進副甲狀腺素的分泌⁷⁶。胎球蛋白A是循環中一個重要的鈣化抑制劑(calcification inhibitor)，在血液中能與基質Gla蛋白(matrix Gla protein, MGP)、鈣及磷形成複合體抑制鈣磷沉積。胎球蛋白A也是TGF- β (transforming growth factor-beta)的拮抗劑，可以抑制TGF- β 與骨型態發生蛋白(BMP, bone morphogenetic protein)的促鈣化作用⁷⁷。研究發現在血液透析病人血中胎球蛋白A的濃度與鈣磷乘積成反比，且血中胎球蛋白A濃度的下降與心血管疾病死亡率具有關聯性^{78,79}。最近研究更發現在接受副甲狀腺切除術的血液透析病人，術後血中胎球蛋白A的濃度會回升，此現象與減低死亡率有關^{79,80}。而上述影響因子在慢性腎臟病患者的鈣磷代謝失衡、心臟血管疾病或腎功能惡化所扮演的角色，究竟是直接致病因子或只是一個指標，仍需等待更多的研究來證實，或許未來可應用於追蹤磷結合劑的效力，甚至發展成新的降磷藥物。

結論

高血磷症是慢性腎臟疾病病人常見的併發症，大多數的病人無法透過飲食控制及透析治療來達到理想的血磷濃度，因此磷結合劑的使用在臨床上相當普遍及重要。長期以來基於經濟效益考量及未有足夠的研究證實非含鈣的磷結合劑其降磷效果及降低死亡率絕對優於鈣片

時，傳統鈣片在沒有高血鈣的情況下仍是治療上的首選藥物。但目前已有學者利用統合分析與系統回顧臨床試驗資料的方法，發現服用非含鈣的磷結合劑患者在總死亡率方面比服用鈣片者下降22%，原因可能與心臟血管的鈣化導致併發症有關，並建議要改變傳統認為含鈣的磷結合劑可明顯節省醫療成本的觀念，而應該改以非含鈣的磷結合劑(Sevelamer及碳酸鏷)作為治療高血磷的首選藥物。目前在臨床應用上，磷結合劑的使用建議可依病況而選擇單獨或合併使用，藉由了解目前各種磷解合劑的成效、困境及未來藥物發展的展望，以期減少慢性腎臟疾病病人高血磷的併發症及提高醫療品質。

參考文獻

1. Slaopolsky E, Gradowska L, Kashemsant C, Keltner R, Manley C, Bricker NS. The control of phosphate excretion in uremia. *J Clin Invest* 1966; 45: 672-7.
2. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2208-18.
3. Tonelli M, Pannu N, Manns B. Oral phosphate binders in patients with kidney failure. *N Engl J Med* 2010; 362: 1312-24.
4. Hruska KA, Mathew S, Lund R, Qiu P, Pratt R. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 74: 148-87.
5. Weisinger JR, Bellorin-Font E. Magnesium and phosphorus. *Lancet* 1998; 352: 391-6.
6. Lau K. Phosphate disorders. In: Kokko JP, Tannen RL. *Fluid and electrolytes*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1986; 398-471.
7. Calvo MS, Park. Changing phosphorus content of the US diet: potential for adverse effects on bone. *J Nutr* 1996; 126: S1168-80.
8. Bell RR, Draper HH, Tzeng DYM, et al. Physiological responses of human adults to foods containing phosphate additives. *J Nutr* 1977; 107: 42-50.
9. Sullivan C, Sayre SS, Leon JB, et al. Effect of food additives on hyperphosphatemia among patients with end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 629-35.
10. Sabbagh Y, O'Brien SP, Song W, et al. Intestinal Npt2b plays a major role in phosphate absorption and homeostasis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2348-58.
11. Murer H, Hernando N, Forster I, Biber J. Molecular aspects in the regulation of renal inorganic phosphate reabsorption: the type IIa sodium/inorganic phosphate co-transporter as the key player. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 555-61.
12. Westerberg PA, Linde T, Wikstrom B, Ljunggren O,

- Stridsberg M, Larsson TE. Regulation of fibroblast growth factor-23 in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3202-7.
13. Evenepoel P, Meijers B, Viaene L, et al. Fibroblast growth factor-23 in early chronic kidney disease: additional support in favor of a phosphate-centric paradigm for the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1268-76.
 14. Marsell R, Grundberg E, Krajsnik T, et al. Fibroblast growth factor-23 is associated with parathyroid hormone and renal function in a population-based cohort of elderly men. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 125-9.
 15. Prié D, Friedlander G. Reciprocal control of 1,25-Dihydroxyvitamin D and FGF23 formation involving the FGF23/Klotho System. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1717-22.
 16. Wolf M. Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1427-35.
 17. Lavi-Moshayoff V, Wasserman G, Meir T, et al. PTH increases FGF23 gene expression and mediates the high-FGF levels of experimental kidney failure: a bone parathyroid feedback loop. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299: F882-9.
 18. Vervloet MG, Larsson TE. Fibroblast growth factor-23 and klotho in chronic kidney disease. *Kidney Int(Suppl)*2011; 1: S130-5.
 19. Prié D, Urena Torres P, Friedlander G. Latest findings in phosphate homeostasis. *Kidney Int* 2009; 75: 882-9.
 20. Ramon I, Kleynen P, Body JJ, Karmali R. Fibroblast growth factor 23 and its role in phosphate homeostasis. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 1-10.
 21. Silver J, Naveh-Many T. Phosphate and the parathyroid. *Kidney Int* 2009; 75: 898-905.
 22. Spalding EM, Chamney PW, Farrington. Phosphate kinetics during hemodialysis: Evidence for biphasic regulation. *Kidney Int* 2002; 61: 655-67.
 23. Sunil VB, Brendan BM. Phosphate balance on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2008; 28: S26-32.
 24. Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K, et al. Time profiles of peritoneal and renal clearances of different uremic solutes in incident peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 512-9.
 25. Mohammed IA, Hutchison AJ. Phosphate binding therapy in dialysis patients: focus on lanthanum carbonate. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4: 887-93.
 26. Salusky IB, Foley J, Nelson P, et al. Aluminum accumulation during treatment with aluminum hydroxide and dialysis in children and young adults with chronic renal disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 527-31.
 27. Coburn JW, Mischel MG, Goodman WG, et al. Calcium citrate markedly enhances aluminum absorption from aluminum hydroxide. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 708-11.
 28. Emmett M. A comparison of clinically useful phosphorus binders for patients with chronic kidney failure. *Kidney Int* 2004; 66: S25-32.
 29. Schaefer K, Scheer J, Asmus G. The treatment of uremic hyperphosphatemia with calcium acetate and calcium carbonate: A comparative study. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 170-5.
 30. London GM, Gueñin AP, MarchaisSJ, et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: Impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1731-40.
 31. Navaneethan SD, Palmer SC, Craig JC, Bldler GJ, Stripoli GF. Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J kidney Dis* 2009; 54: 619-37.
 32. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, et al. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure-an evolving disorder. *Kidney Int* 1993; 43: 436-42.
 33. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: S1-201.
 34. 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.
 35. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, et al. Systemic review of the clinical efficacy and safety of sevelamer in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2856-66.
 36. Jamal SA, Fitchett D, Lok CE, Mendelssohn GC, Tsuyuki RT. The effects of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality among patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3168-74.
 37. Dilorio B, Bellasi A, Russo D, INDEPENDENT Study investigators. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 487-93.
 38. Chertow GM, Burke SK, Rahhi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 245-52.
 39. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005; 68: 1815-24.
 40. 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.
 41. Chertow GM, Raggi P, Chasan-Taber S, Bommer J, Holzer H, Burke SK. Determinants of progressive vascular calcification in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1489-96.
 42. Pai AB, Shepler BM. Comparison of sevelamer hydrochloride and sevelamer carbonate: risk of metabolic acidosis and clinical implications. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 554-61.
 43. Behets GJ, Vererckmoes SC, DHaese PC, De Broe ME. Lanthanum carbonate: a new phosphate binder. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 403-9.
 44. Mehrotra R, Martin KJ, Fishbane S, et al. Higher strength lanthanum carbonate provide serum phosphorus control with a low tablet burden and is preferred by patients and physicians: a multicenter study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1437-45.
 45. Hutchison AJ, Maes B, Vanwalleghem J, et al. Efficacy,

- tolerability, and safety of lanthanum carbonate in hyperphosphatemia: a 6-month, randomized, comparative trial versus calcium carbonate. *Nephron Clin Pract* 2005; 100: C8-19.
46. Finn WF. Lanthanum carbonate versus standard therapy for the treatment of hyperphosphatemia: safety and efficacy in chronic maintenance hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2006; 65: 191-202.
47. Lacour B, Lucas A, Auchere D, Ruellan N, de Serre Patey NM, Drüeke TB. Chronic renal failure is associated with increased tissue deposition of lanthanum after 28-day oral administration. *Kidney Int* 2005; 67: 1062-9.
48. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CEDAC final recommendation on reconsideration and reasons for recommendation : lanthanum carbonate hydrate. 2008. (Accessed March 15, 2010, at http://www.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Fosrenol_February-29-2008.pdf.)
49. Pratt R. Evidence for the long-term safety and tolerability of lanthanum carbonate. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 765A.
50. Wilson R, Zhang P, Smyth M, Pratt R. Assessment of survival in a 2-year comparative study of lanthanum carbonate versus standard therapy. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 3021-8.
51. Jamal AS, 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 update systemic review and meta-analysis. *Lancet* 2013; 382: 1268-77.
52. Tzanakis IP, Papadaki AN, Wei M, et al. Magnesium carbonate for phosphate control in patients on hemodialysis: a randomized controlled trial. *Int Urol Nephrol* 2008; 40: 193-201.
53. Spiegel DM, Farmer B, Smits G, Chonchol M. Magnesium carbonate is an effective phosphate binder for chronic hemodialysis patients: a pilot study. *J Ren Nutr* 2007; 17: 416-22.
54. Moriniere P, Vinatier I, Westeel PE, et al. Magnesium hydroxide as a complementary aluminium-free phosphate binder to moderate doses of oral calcium in uremia patients on chronic hemodialysis: lack of deleterious effect on bone mineralization. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3: 651-6.
55. Chu HI. Studies of calcium and phosphorus metabolism with special reference to pathogenesis and effects of dihydroxy-sterol and iron. *Medicine* 1943; 22: 103-61.
56. Block GA, Brillhart SL, Persky MS, Amer A, Slade AJ. Efficacy and safety of SBR759, a new iron-based phosphate binder. *Kidney Int* 2010; 77: 897-903.
57. Dwyer JP, Sika M, Schulman G, et al. Dose-response and efficacy of ferric citrate to treat hyperphosphatemia in hemodialysis patients: a short-term randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2013; 61: 759-66.
58. Yokoyama K, Hirakata H, Akiba T, Sawada K, Kumagai Y. Effect of oral JTT-751(ferric citrate) on hyperphosphatemia in hemodialysis patients: results of randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Nephrol* 2012; 36: 478-87.
59. Sinsakul M, Sika M, Koury M, et al. The safety and tolerability of ferric citrate as a phosphate binder in dialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2012; 121: c25-9.
60. Chen JB, Chiang SS, Chen HC, et al. Efficacy and safety of SBR759, a novel calcium-free, iron(III)-based phosphate binder, in Asian patients undergoing hemodialysis: A 12-week, randomized, open-label, dose-titration study versus sevelamer hydrochloride. *Nephrology(Carlton)* 2011; 16: 743-50.
61. Wuthrich RP, Chonchol M, Covic A, Gaillard S, Chong E, Tumlin JA. Randomized clinical trial of the iron-based phosphate binder PA21 in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 280-9.
62. Velphoro® (PA21) receives US FDA approval for the treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease patients on dialysis. (<http://hugin.info/148637/R/1746331/587870.pdf>)
63. McIntyre CW, Pai P, Warwick G, Wilkie M, Toft Aj, Hutchison AJ. Iron-magnesium hydroxycarbonate (fermagate): a novel non-calcium-containing phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 401-9.
64. Locatelli F, Dimkovic N, Pontoriero G, et al. Effect of MCI-196 on serum phosphate and cholesterol levels in hemodialysis patients with hyperphosphatemia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 574-81.
65. Berns JS. Niacin and related compounds for treating hyperphosphatemia in dialysis patients. *Semin Dial* 2008; 21: 203-5.
66. Savica V, Calo LA, Monardo P, et al. Salivary phosphate-binding chewing gum reduces hyperphosphatemia in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 639-44.
67. Sliem H, Tawfik G, Moustafan F, Zaki H. Relationship of associated secondary hyperparathyroidism to serum fibroblast growth factor-23 in end stage renal disease: a case-control study. *Indian J Endocrinol Metab* 2011; 15: 105-9.
68. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 79: 1370-78.
69. Fliser D, Kollerits B, Neyer, et al. Fibroblast growth factor23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease(MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2600-8.
70. Tamara I, Huiliang X, Wei Y, et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2011; 305: 2432-9.
71. Covic A, Kanbay M, Voroneanu L, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease. *Clini Sci* 2010; 119: 111-21.
72. Kirkpantur A, Balci M, Gurbuz OA, et al. Serum fibroblast growth factor-23 (FGF-23) levels are independently associated with left ventricular mass and myocardial performance index in maintenance hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1346-54.
73. Zoppellaro G, Faggini E, Puato M, Pauletto P, Rattazzi M. Fibroblast growth factor 23 and the bone-vascular axis: Lessons learned from animal studies. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 135-44.
74. Kuro-o M. Phosphate and Klotho. *Kidney Int (Suppl)* 2011;

- 121: S20-3.
75. Quarles LD. Role of FGF23 in vitamin D and phosphate metabolism: Implications in chronic kidney disease. *Exp Cell Res* 2012; 318: 1040-8.
76. Drüeke TB. Klotho, FGF23, and FGF receptors in chronic kidney disease: a yin-yang situation? *Kidney Int* 2010; 78: 1057-60.
77. Jahnen-Dechent W, Heiss A, Schäfer C, Ketteler M. Fetuin-A regulation of calcified matrix metabolism. *Circ Res* 2011;108:1494-509.
78. Pertosa G, Simone S, Ciccone M, et al. Serum fetuin-a in hemodialysis: a link between derangement of calcium-phosphorus homeostasis and progression of atherosclerosis? *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 467-74.
79. Hermans MM, Brandenburg V, Ketteler M, et al. Association of serum fetuin-A levels with mortality in dialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72: 202-7.
80. Wang CC, Hsu YJ, Wu CC, et al. Serum fetuin-A levels increased following parathyroidectomy in uremic hyperparathyroidism. *Clin nephrol* 2012; 77: 89-96.

Recent Advances in the Use of Oral Phosphate Binders in Patients with Chronic Kidney Disease

Wen-Te Huang¹, Pau-ling Chu², and Yu-Juei Hsu²

¹*Department of Medicine, Zuoying Branch of Kaohsiung Armed Forces General Hospital, Taiwan;*

²*Division of Nephrology, Department of Medicine, Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan*

Hyperphosphatemia, a nearly universal and common complication in patients with chronic kidney disease (CKD), is frequently accompanied by hypocalcemia and low vitamin D₃ (calcitriol) level and eventually contributes to secondary hyperparathyroidism. Dietary restriction of phosphate and/or combined with current dialysis prescription are usually not sufficient to maintain serum phosphate within the recommended range. Thus, the majority of patients with CKD require oral phosphate binders to further lower serum phosphate levels. Aluminum-based phosphate binders are no longer used because of well-established toxicity. Calcium-containing phosphate binders, either calcium carbonate or calcium acetate, have been widely used to control serum phosphate concentration in patients with CKD. However, long-term administration of calcium-containing phosphate binders may result in higher risk of hypercalcemia and vascular and soft tissue calcification. Non-calcium-based phosphate binders (Sevelamer hydrochloride, Sevelamer carbonate and Lanthanum carbonate) appear to have a similar phosphate lowering effect, but these agents are significantly more expensive than traditional calcium-containing phosphate binders. In addition to its phosphate lowering effect, sevelamer appears effective in lowering LDL, which may attenuate coronary artery calcification. However, the long-term safety of lanthanum, particularly its' deposition on bone and other tissues, remains unclear. The recent discovery of fibroblast growth factor-23 (FGF-23) has provided new insight into the regulation of calcium and phosphate metabolism in patients with CKD. FGF-23 has been shown to promote phosphaturia, decreased parathyroid hormone (PTH) secretion and suppress calcitriol synthesis. In patients with CKD, increased circulating FGF-23 levels may reduce calcitriol production and subsequently leading to increased PTH. So far, there is no evidence that FGF-23 can be used to monitor the effectiveness of phosphate binders. Further studies are warranted to investigate whether FGF-23 may emerge as a powerful biomarker or therapeutic target for CKD in the clinical practice. In this review article, we will discuss the pathophysiology of hyperphosphatemia and the recent advances in the use of both calcium-containing and non-calcium containing phosphate binders in patients with CKD. (*J Intern Med Taiwan* 2014; 25: 184-194)