

碳酸司维拉姆可改善维持性血液透析患者高磷血症及微炎症状态

林建明^{1*} 唐钦妹² 林华铿², 福建罗源 350600

¹福建省罗源县医院血透室

²福州市第二医院血透室

摘要 目的:比较碳酸司维拉姆及醋酸钙对维持性血液透析患者高磷血症及微炎症状态的影响。方法:选择2017年6月~2020年6月福建省罗源县医院收治的58例行血液透析合并高磷血症患者,采用随机数字表法将患者随机分为2组,各29例。对照组使用醋酸钙0.667~1.334g/次,3次/d;研究组使用碳酸司维拉姆0.8~1.6g/次,3次/d,均维持治疗1年。观察2组患者血磷、血钙、甲状旁腺激素(iPTH)和白介素-6(IL-6)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子水平变化情况。结果:治疗后,2组血磷、甲状旁腺激素、hs-CRP水平均有所下降,且研究组较对照组下降更显著(P 均 <0.05);治疗后研究组血钙、IL-6、TNF- α 水平均下降(P 均 <0.05);司维拉姆在降磷的同时可以减少高钙血症的发生。结论:碳酸司维拉姆、醋酸钙均能够有效降低维持性血液透析患者的血磷、甲状旁腺激素水平,但碳酸司维拉姆疗效更明显;碳酸司维拉姆同时能降低IL-6、TNF- α 等炎症因子水平,有利于改善患者的微炎症状态。

关键词 血磷; 甲状旁腺激素; 微炎症状态; 碳酸司维拉姆

中图分类号 R459.5;R589.5

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20210419

血液透析是终末期肾衰竭患者的替代治疗方法之一,能够有效清除患者体内的代谢废物,纠正电解质和酸碱平衡紊乱,从而改善患者的生活质量^[1]。但长期血液透析患者易发生高磷血症和继发性甲状旁腺功能亢进(secondary hyperparathyroidism, SHPT)等^[2]。长期高磷血症会引起血管钙化,增加患者心、脑血管事件发生的风险^[3]。高磷血症的临床治疗包括限制饮食、充分透析、服用磷结合剂等。但传统的金属类降磷制剂含有铝或者钙,金属在体内蓄积会导致各种毒副作用,反而对患者产生不良影响^[4]。本文比较碳酸司维拉姆及醋酸钙对尿毒症患者的降磷效果及对微炎症状态的影响,报道如下。

资料与方法

一般资料 选择2017年6月~2020年6月福建省罗源县医院收治的58例行维持性血液透析的高磷血症患者,采用随机数字表法将患者分为对照组和研究组,各29例。对照组(男19,女10),年龄(49.2 ± 6.9)岁,研究组(男18,女11),年龄(50.1 ± 7.2)岁,2组患者年龄、性别均无统计学差异(P 均 >0.05)。

纳入标准:①采用人民卫生出版社第8版《内

科学》慢性肾衰竭尿毒症诊断标准^[5]。②每周进行3次血液透析,时间6个月及以上。③患者血磷水平 ≥ 1.78 mmol/L。排除标准:①患有心血管及血液系统疾病。②妊娠期及哺乳期女性。③血清钙 ≥ 2.50 mmol/L。患者均自愿参加此次研究,同意并签署协议书。

方法 对照组患者血液透析的基础上联合醋酸钙(昆明邦宇制药有限公司;国药准字H20103013)进行治疗,若血磷 >2.42 mmol/L,给予醋酸钙1.334 g/次,餐时嚼服,3次/d;血磷 $1.78 \sim 2.42$ mmol/L,给予醋酸钙0.667 g/次,餐时嚼服,3次/d。研究组患者在血液透析的基础上,应用碳酸司维拉姆片(Genzyme Europe B.V.;进口药物注册证号H20130384)进行治疗,血磷 >2.42 mmol/L,给予碳酸司维拉姆片1.6 g/次,3次/d,随餐服用;血磷 $1.78 \sim 2.42$ mmol/L,给予碳酸司维拉姆片0.8 g/次,3次/d,随餐服用。2组均维持治疗1年。每次血液透析前15min采集血液标本。

观察指标 观察2组患者治疗前、后血磷、血钙、甲状旁腺激素(iPTH)、白介素-6(IL-6)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。

统计学分析 采用SPSS 18.0统计学软件。正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,2组间各生化及炎症指标比较均采用两样本均数 t 检验。以 $P <$

*通信作者:林建明,E-mail:782410720@qq.com,福建省福州市仓山区上藤路47号

0.05为差异有统计学意义。

结 果

血磷、钙、iPTH 治疗 1 年后,2 组血磷、i-PTH 水平明显下降,且研究组显著低于对照组(P 均 < 0.05);治疗后研究组血钙低于对照组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 2 组患者血磷、钙及 iPTH 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	血磷 (mmol/L)	血钙 (mmol/L)	i-PTH (pg/mL)
对照组	29			
治疗前		2.58 ± 0.41	2.35 ± 0.09	842.12 ± 142.17
治疗后		2.15 ± 0.38*	2.43 ± 0.12	476.54 ± 152.24*
研究组	29			
治疗前		2.60 ± 0.37	2.37 ± 0.07	864.43 ± 133.66
治疗后		1.86 ± 0.32*#	2.21 ± 0.06#	301.21 ± 128.52*#

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,# $P < 0.05$

血 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 治疗 1 年后,研究组 IL-6、TNF- α 明显下降(P 均 < 0.05);2 组 hs-CRP 均下降,且研究组较对照组下降更明显(P 均 < 0.05),见表 2。

表 2 2 组患者血 IL-6、TNF- α 及 hs-CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	IL-6 (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)	hs-CRP (mg/L)
对照组	29			
治疗前		82.6 ± 25.5	92.5 ± 15.4	8.7 ± 1.0
治疗后		80.0 ± 23.3	88.3 ± 14.3	7.3 ± 0.8*
研究组	29			
治疗前		84.5 ± 24.2	93.8 ± 16.0	8.6 ± 1.1
治疗后		67.6 ± 22.2*#	56.7 ± 14.8*#	5.6 ± 0.6*#

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,# $P < 0.05$

讨 论

慢性肾衰竭患者常存在钙磷代谢紊乱,排磷减少,加之肾脏分泌的 1 α -羟化酶的缺乏,机体呈现高磷低钙状况,刺激甲状旁腺分泌亢进。在继发性甲状旁腺机能亢进的发生中,磷代谢的紊乱是主要的因素。降低血磷的治疗在临床改善患者的生活质量上尤为重要。虽然血液透析可以清除部分血磷,但血液透析治疗受透析时间、频率等因素的影响,无法将机体内磷含量维持在一个恒定的状态,长期血液透析患者高磷血症的发生率依然高。口服磷结合剂虽然能够取得一定的降磷效果,但传统的口服磷结合剂如醋酸钙中含有钙元素,长期使用易导致高钙血症,进而导致心脏瓣膜、血管及软组织钙化、骨质疏松、骨折等不良事件,降低患者的生活质量并增加

死亡风险。因此含钙的磷结合剂需要控制使用剂量,对高磷血症合并高钙血症的患者不建议使用。碳酸司维拉姆属于磷结合剂,且不含有钙等金属元素,是不易被机体吸收的聚合物,其主要组成结构是一个碳原子连接所有胺基,胺基到小肠近端与水融合,被质子化、分解释放到血液,与血液中的氢键、磷酸根等分子相结合,随粪便排出体外,从而控制血磷水平。由于其在肠道结合磷不受 pH 值的影响,可分解肠道、消化道中不易被吸收的磷酸钙,从而降低磷浓度。碳酸司维拉姆不含钙元素,能降低高钙血症的发生率^[5-9]。本研究中 2 组血钙均在正常范围内,使用醋酸钙组血钙水平明显高于碳酸司维拉姆组($P < 0.05$),提示碳酸司维拉姆在降磷的同时,能减少高钙血症的发生。

慢性肾衰竭患者发生高磷血症,出现钙磷异位沉积作用,从而诱发炎症反应和纤维性增生反应,会引起患者肾功能损害加重。血液透析过程中透析材料的生物不相容性亦可引起微炎症状态,高磷血症患者进行血液透析,加重“微炎症”状态,形成恶性循环。兰莎等^[10]观察 70 例慢性肾衰竭维持性血液透析合并高磷血症患者,发现司维拉姆降磷总有效率为 94.29%,明显高于碳酸钙降磷组的 77.14%,且可显著降低血清 hs-CRP 水平。本研究显示司维拉姆治疗组的血清 hs-CRP、IL-6 和 TNF- α 水平均低于对照组(P 均 < 0.05),提示司维拉姆治疗可明显改善维持性血液透析患者的钙磷代谢紊乱,降低炎症性因子水平,改善机体微炎症状态。

司维拉姆能改善血液透析患者微炎症状态可能的机制如下:①司维拉姆降低了血磷,低血磷能够抑制巨噬细胞的活动,从而改善患者的炎症状态。②司维拉姆可能对肠腔内的促炎化合物具有螯合作用,使微炎症状态下降。Matsushita 等^[11]报道司维拉姆减少内皮系统对终末化糖基产物、血清内毒素的吸收。③使用司维拉姆后,患者血清白蛋白水平升高。

参 考 文 献

1 杨成,任星峰,肖瑞峰.司维拉姆治疗维持性血液透析患者微炎症及高磷血症疗效观察[J].微循环学杂志,2019,29(1):77-80.

2 石丽丽,王夏莲.高通量滤器干预对维持性血液透析患者钙、磷、甲状旁腺的代谢调节作用[J].内科急危重症杂志,2017,23(3):250-251.

3 王辉,刘芳,陈程.碳酸司维拉姆对慢性肾衰竭合并高磷血症患者HO-1,iPTH,FGF-23水平和钙磷代谢水平的影响[J].医学临床研究2020,37(6):854-856,859.

- 16 Michiels JJ, Schroyens W, et al. Acquired von Willebrand syndrome type 1 in hypothyroidism: reversal after treatment with thyroxine. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2001, 7(2): 113-115.
- 17 史海庆, 郝明巨, 凌欣, 等. 甲亢患者血浆 Fib、APTT 和 D2D 水平检测及意义[J]. *江苏医药*, 2010, 36(11): 1264-1265.
- 18 Salloum-Asfar S, Boelen A, Reitsma PH, et al. The immediate and late effects of thyroid hormone (triiodothyronine) on murine coagulation gene transcription[J]. *PLoS ONE*, 2015, 10(5): e0127469.
- 19 Baumgartner-Parzer SM, Wagner L, Reining G, et al. Increase by triiodothyronine of endothelin-1, fibronectin and von Willebrand factor in cultured endothelial cells[J]. *J Endocrinol*, 1997, 154(2): 231-239.
- 20 Shih CH, Chen SL, Yen CC, et al. Thyroid hormone receptor-dependent transcriptional regulation of fibrinogen and coagulation proteins[J]. *Endocrinology*, 2004, 145: 2804-2814.
- 21 Stuijver DJ, van Zaane B, Romualdi E, et al. The effect of hyperthyroidism on procoagulant, anticoagulant and fibrinolytic factors: a systematic review and meta-analysis[J]. *Thromb Haemost*, 2012, 108(6): 1077-1088.
- 22 Lippi G, Franchini M, Targher G, et al. Hyperthyroidism is associated with shortened APTT and increased fibrinogen values in a general population of unselected outpatients[J]. *J Thromb Hemolysis*, 2009, 28(03): 362-365.
- 23 Engelmann B, Bischof J, Dirk AL, et al. Effect of experimental thyrotoxicosis on blood coagulation: a proteomics study[J]. *Eur Thyroid J* 2015, 4(Suppl 1): 119-124.
- 24 Pietzner M, Engelmann B, Kacprowski T, et al. Plasma proteome and metabolome characterization of an experimental human thyrotoxicosis model[J]. *BMC Med*, 2017, 15(1): 6.
- 25 Horacek J, Maly J, Sviliak I, et al. Prothrombotic changes due to an increase in thyroid hormone levels. *Eur J Endocrinol*, 2015, 172(5): 537-542.
- 26 Poplawska-Kita A, Szelachowska M, Modzelewska A, et al. Endothelial dysfunction in Graves' disease[J]. *Adv Med Sci*, 2013, 58(1): 31-37.
- 27 Lippi G, Franchini M, Targher G, et al. Hyperthyroidism is associated with shortened aPTT and increased fibrinogen values in a general population of unselected outpatients[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2009, 28(3): 362-365.
- 28 Erem C, Ucuncu O, Yilmaz M, et al. Increased thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and decreased tissue factor pathway inhibitor in patients with hypothyroidism[J]. *Endocrine*, 2009, 35(1): 75-80.
- 29 van Tilburg NH, Rosendaal FR, Bertina RM. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for deep vein thrombosis. *Blood*[J]. 2000, 95(9): 2855-2859.
- 30 Stankus SJ, Johnson NT. Propylthiouracil-induced hypersensitivity vasculitis presenting as respiratory failure[J]. *Chest*, 1992, 102(5): 1595-1596.
- 31 Van Zaane B, Squizzato A, Debeij J, et al. Alterations in coagulation and fibrinolysis after levothyroxine exposure in healthy volunteers: a controlled randomized crossover study[J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(9): 1816-1824.
- 32 Mousa SS, Davis FB, Davis PJ, et al. Human platelet aggregation and degranulation is induced in vitro by L-thyroxine, but not by 3,5,3'-triiodo-L-thyronine or diiodothyropropionic acid (DITPA)[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2010, 16(3): 288-293.
- 33 Schlenker EH, Hora M, Liu Y, et al. Effects of thyroidectomy, T4, and DITPA replacement on brain blood vessel density in adult rats[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2008, 294(5): R1504-R1509.
- 34 Elbers LP, Moran C, Gerdes VE, et al. The hypercoagulable state in hyperthyroidism is mediated via the thyroid hormone beta receptor pathway[J]. *Eur J Endocrinol*, 2016.
- 35 Ito H, Yokoi S, Yokoyama K, et al. Progressive stenosis and radiological findings of vasculitis over the entire internal carotid artery in moyamoya vasculopathy associated with graves' disease: a case report and review of the literature[J]. *Bio Med Central*, 2019, 19(1).
- 36 Dolman KM, Gans RO, Vervaat TJ, et al. Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy[J]. *Lancet*, 1993, 342(8872): 651-652.
- 37 Gunton JE, Stiel J, Caterson R J, et al. Anti-thyroid drugs and ANCA positive vasculitis. A case report and review of the literature[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(1): 13-16.
- 38 周敏, 徐西华, 李晓辉, 川崎病血液高凝状态的研究进展[J]. *国际儿科学杂志*, 2007, 34(3): 190-192.

(2020-04-20 收稿 2021-03-17 修回)

(上接第 337 页)

- 4 左晓华, 廖晨. 碳酸司维拉姆与高通量透析对维持性血液透析患者高磷血症的临床疗效观察[J]. *当代医学*, 2020, 26(6): 146-148.
- 5 陆再英, 钟南山, 内科学(第 8 版)[M]. 北京: 人民卫生出版社. 2013. 540-541.
- 6 宋明爱, 闫灵芝. 司维拉姆治疗慢性肾衰竭维持性血液透析患者高磷血症的疗效[J]. *药物评价研究*, 2017, 40(9): 1302-1305.
- 7 刘智楠, 郑慧, 郭向辉. 碳酸司维拉姆联合常规治疗对慢性肾衰竭合并高磷血症患者血清炎症因子及 HO-1, iPTH 水平的影响[J]. *中国药房*, 2018, 29(5): 683-686.
- 8 霍延红, 张鑫, 张文博, 等. 碳酸司维拉姆治疗维持性透析患者高

磷血症的有效性和安全性[J]. *武警医学*, 2019, 30(1): 64-67.

- 9 徐巧莹, 赵蕙琛, 李晓静, 等. 碳酸司维拉姆辅助治疗尿毒症合并高磷血症效果观察[J]. *山东医药*, 2017, 57(26): 83-85.
- 10 兰莎, 张国胜. 司维拉姆治疗慢性肾衰竭维持性血液透析患者高磷血症的有效性以及对炎症因子的影响[J]. *中国医学创新*, 2018, 15(32): 142-144.
- 11 Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, et al. Subclinical atherosclerosis measures for cardiovascular prediction in CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 26(2): 429-447.

(2021-05-18 收稿 2021-06-24 修回)