

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.09.042

◇ 药物与临床 ◇

药用炭对维持性血液透析病人肾功能、钙磷失衡的影响

张青^a, 李志云^b作者单位: 泰安市第四人民医院,^a药剂科,^b内科, 山东 泰安 271000

摘要:目的 探讨药用炭对维持性血液透析病人肾功能、钙磷失衡的影响。方法 2017年1月至2018年1月在泰安市第四人民医院进行维持性血液透析的100例病人,按随机数字表法分为研究组和对照组,每组50例。对照组口服盐酸司维拉姆。研究组在口服盐酸司维拉姆治疗的基础上,口服药用炭(爱西特片)。治疗时间均为5个月。分别于基线、治疗后1个月、3个月、5个月时空腹采集静脉血。采用化学法测定血中钙、磷、尿素氮、血肌酐、血浆白蛋白(Alb)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、I型前胶原氨基端延长肽(PINP)、 β -胶原降解产物(β -CTX)、骨钙素水平,计算钙磷乘积。采用放射免疫法检测血清全段甲状旁腺激素(iPTH)水平。统计两组治疗期间不良反应发生情况。结果 研究组治疗后的钙、磷、钙磷乘积[治疗后5个月:(4.35 ± 0.42) mmol²/L²比(4.74 ± 0.38) mmol²/L²]、iPTH、尿素氮[治疗后5个月:(17.50 ± 1.78) mmol/L比(19.54 ± 1.78) mmol/L]、血肌酐[治疗后5个月:(715.60 ± 67.41) μ mol/L比(802.50 ± 77.48) μ mol/L]、 β_2 -MG、PINP、 β -CTX、骨钙素改善情况均明显优于对照组。两组不良反应发生率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.364, P = 0.547$)。结论 在西医治疗的基础上加用药用炭对维持性血液透析病人钙磷失衡、甲状旁腺功能亢进与肾功能衰竭治疗具有一定的可行性。

关键词: 肾功能衰竭,慢性/治疗; 血液透析滤过; 炭; 司维拉姆; 维持性血液透析; 高磷血症; 肾性骨病

Effects of medicinal charcoal tablets on renal function and imbalance of calcium and phosphorus in patients with maintenance hemodialysis

ZHANG Qing^a, LI Zhiyun^b

Author Affiliation: ^aPharmacy Department, ^bInternal Medicine Department, Tai'an City Fourth People's Hospital, Taian, Shandong 271000, China

Abstract: Objective To investigate the effect of medicinal charcoal tablets on renal function and calcium and phosphorus imbalance in patients with maintenance hemodialysis. **Methods** From January 2017 to January 2018, 100 patients undergoing maintenance hemodialysis in at the Fourth People's Hospital of Tai'an were randomly divided into study group and control group according to the random number table method, with 50 patients in each group. The control group received oral sevelamer hydrochloride. On the basis of oral sevelamer hydrochloride treatment, the study group took Aixit medicinal carbon tablets orally. The treatment duration is 5 months. Venous blood was collected on an empty stomach at baseline, 1 month, 3 months and 5 months after treatment, respectively. Chemical methods were used to determine blood calcium, phosphorus, urea nitrogen, blood creatinine, plasma albumin (Alb), β_2 microglobulin (β_2 -MG), type I procollagen amino terminal extension peptide (PINP), β -collagen degradation products (β -CTX), the level of osteocalcin. Chemical methods were used to the levels of blood calcium (Ca), phosphorus (P), urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr), plasma albumin (Alb), β_2 microglobulin (β_2 -MG), type I procollagen amino terminal elongation peptide (PINP), β -collagen degradation product (β -CTX), osteocalcin and the product of calcium and phosphorus was calculated. Radioimmunoassay was used to detect the level of serum parathyroid hormone (iPTH). The adverse reactions of the two groups during the treatment were statistically analyzed. **Results** The level of Calcium, phosphorus, calcium and phosphorus product of the study group 5 months after treatment: (4.35 ± 0.42) mmol²/L² vs. (4.74 ± 0.38) mmol²/L², iPTH, urea nitrogen 5 months after treatment: (17.50 ± 1.78) mmol/L vs. (19.54 ± 1.78) mmol/L, blood creatinine 5 months after treatment: (715.60 ± 67.41) μ mol/L vs. (802.50 ± 77.48) μ mol/L. The improvement of β_2 -MG PINP, β -CTX and osteocalcin were significantly better than the control group. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($\chi^2 = 0.364, P = 0.547$). **Conclusion** It is feasible for the treatment of calcium and phosphorus imbalance, hyperparathyroidism and renal failure in patients with maintenance hemodialysis with the addition of medicinal charcoal tablets on the basis of western medicine.

Key words: Kidney failure, chronic/therapy; Hemodiafiltration; Charcoal; Sevelamer; Maintenance hemodialysis; Hyperphosphatemia; Renal osteopathia

近年来,我国慢性肾病的发病率呈持续增长趋势,维持性血液透析为血液净化的一种治疗方法,有效延续了慢性肾功能衰竭病人的生命,但由于其不能代替肾脏的内分泌功能,因此存在一定的局限性^[1]。爱西特为药用活性炭,能够通过吸附肠道内的小分子毒素,发挥辅助解毒的目的,符合中医理论对慢性肾功能衰竭基本病因的治疗。本研究从中西医结合的角度分析了在西医治疗的基础上加用药用炭对维持性血液透析病人钙磷失衡、甲状旁腺功能亢进与肾功能衰竭治疗的可行性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究选择2017年1月至2018年1月在泰安市第四人民医院进行维持性血液透析的病人100例为研究对象。经病理及实验室检查诊断为慢性肾功能衰竭,需要进行维持性血液透析治疗。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,符合知情同意原则。纳入标准:血液透析时间≥12个月;病情发展稳定;规律使用促红细胞生成素、口服铁剂纠正贫血;血磷>1.61 mmol/L;短期内无感染、手术、输血;符合知情同意原则。排除标准:患有恶性肿瘤、自身免疫性疾病;严重营养不良;合并其他严重病症;妊娠或哺乳期的女性;胃肠道异常或失调;酗酒、吸毒或对药物成瘾者;有胃肠道手术史;排除因药物副作用或者死亡等原因中途退出的病例。慢性肾功能衰竭诊断标准:参照《实用内科学》^[2]慢性肾脏病的诊断标准。

1.2 分组 按照随机数字表法,将100例病人分为研究组、对照组,每组50例。两组病人基线资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。

表1 两组维持性血液透析病人基线资料比较

项目	对照组 ($n=50$)	研究组 ($n=50$)	$t(\chi^2)$ 值	P 值
性别(男/女)/(例)	26/14	27/13	(0.056)	0.813
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	54.89±5.77	55.32±5.27	0.389	0.698
透析时间/(月, $\bar{x} \pm s$)	22.08±2.54	21.35±2.25	1.521	0.131
血红蛋白/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	110.47±9.85	109.50±10.22	0.483	0.630
血清白蛋白/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	39.04±3.87	39.56±4.12	0.651	0.517
心率/(次/分, $\bar{x} \pm s$)	77.69±8.41	78.56±8.56	0.513	0.609
SBP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	133.89±12.21	134.56±11.59	0.281	0.779
DBP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	81.23±8.54	80.69±8.77	0.312	0.756
体温/(℃, $\bar{x} \pm s$)	36.33±2.77	36.60±2.32	0.528	0.589
呼吸/(次/分, $\bar{x} \pm s$)	16.98±1.78	17.12±1.36	0.695	0.489

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 对照组口服盐酸司维拉姆(美国Genzyme Generals公司生产,国药准字J20130160,生产批号972311),800毫克/次,3次/天,随餐口服。研

究组在口服盐酸司维拉姆治疗的基础上,口服药用炭1.5 g(爱西特片,河北长天药业有限公司生产,国药准字H13022797,生产批号48200109),3次/天,随餐口服。治疗时间均为5个月。

1.3.2 检测指标及方法 分别于基线、治疗后1个月、3个月、5个月时空腹采集静脉血。采用化学法测定血中钙、磷、尿素氮、血肌酐、血浆白蛋白(Alb)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、I型前胶原氨基端延长肽(PINP)、 β -胶原降解产物(β -CTX)、骨钙素水平,计算钙磷乘积。采用放射免疫法检测血清全段甲状旁腺激素(iPTH)水平。统计两组治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析。正态计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组独立,正态,方差齐资料组间比较采用两独立样本 t 检验,重复测量资料采用重复测量资料方差分析;计数资料采用例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后外周血中钙、磷、iPTH水平变化情况 两组血中磷、钙、钙磷乘积、iPTH比较差异有统计学意义(均 $P<0.001$)。磷、钙、钙磷乘积、iPTH的时间与分组之间无交互效应(均 $P>0.05$)。研究组治疗后各时间点的磷、钙水平及治疗后3个月、5个月的钙磷乘积、iPTH均与对照组差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表2。

2.2 两组治疗前后外周血中尿素氮、血肌酐、Alb、 β_2 -MG变化情况 两组血中尿素氮、血肌酐、 β_2 -MG比较差异有统计学意义(均 $P<0.001$);两组Alb差异无统计学意义($P>0.05$)。两组的尿素氮、血肌酐、 β_2 -MG随时间变化差异有统计学意义(均 $P<0.001$)。尿素氮、血肌酐、Alb、 β_2 -MG的时间与分组之间无交互效应(均 $P>0.05$)。研究组治疗后各时间点的尿素氮、血肌酐、 β_2 -MG水平与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.3 两组治疗前后外周血中PINP、 β -CTX、骨钙素水平比较 重复测量资料方差分析结果显示,两组血中PINP、 β -CTX、骨钙素比较差异有统计学意义(均 $P<0.001$)。两组的PINP、 β -CTX、骨钙素随时间变化差异有统计学意义(均 $P<0.001$)。PINP、 β -CTX、骨钙素的时间与分组之间无交互效应(均 $P>0.05$)。统计结果还显示,两组基线PINP、 β -CTX、骨钙素差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。研究组治疗后个时间点的PINP、 β -CTX、骨钙素均明显低于对照组($P<0.05$)。见表4。

表2 两组维持性血液透析病人治疗前后外周血中钙、磷、甲状旁腺激素(iPTH)水平比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	磷/(mmol/L)	钙/(mmol/L)	钙磷乘积/(mmol ² /L ²)	iPTH/(pg/mL)
对照组	50				
基线		2.75±0.23	1.97±0.24	5.32±0.48	559.38±28.54
治疗后 1 个月		2.64±0.28	1.99±0.20	5.17±0.47	552.50±48.50
治疗后 3 个月		2.45±0.21	2.05±0.19	4.92±0.39	545.12±53.32
治疗后 5 个月		2.34±0.27	2.06±0.21	4.74±0.38	519.60±52.14
研究组	50				
基线		2.71±0.24	1.96±0.11	5.29±0.32	557.32±47.12
治疗后 1 个月		2.42±0.21 ^a	2.14±0.21 ^a	5.14±0.33	551.47±52.23
治疗后 3 个月		2.35±0.21 ^a	2.23±0.19 ^a	5.13±0.41 ^a	524.44±35.38 ^a
治疗后 5 个月		1.94±0.16 ^a	2.29±0.23 ^a	4.35±0.42 ^a	489.74±50.21 ^a
组间 <i>F, P</i> 值		13.362, <0.001	12.174, <0.001	13.097, <0.001	15.625, <0.001
时间 <i>F, P</i> 值		14.153, <0.001	12.436, <0.001	15.647, <0.001	15.314, <0.001
交互 <i>F, P</i> 值		0.816, 0.364	0.767, 0.431	0.784, 0.254	0.597, 0.289

注:与同时时间点对照组比较,^a*P*<0.05表3 两组维持性血液透析病人治疗前后外周血中尿素氮、血肌酐、血浆白蛋白(Alb)、β₂微球蛋白(β₂-MG)水平比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	尿素氮/(mmol/L)	血肌酐/(μmol/L)	Alb/(g/L)	β ₂ -MG/(mg/L)
对照组	50				
基线		25.13±2.23	847.50±75.03	34.22±3.17	74.98±7.85
治疗后 1 个月		23.45±2.16	828.50±72.21	34.54±3.27	73.55±7.41
治疗后 3 个月		20.44±2.21	801.11±68.24	35.64±4.45	73.12±7.30
治疗后 5 个月		19.54±1.78	802.50±77.48	34.69±3.78	71.89±6.69
研究组	50				
基线		25.11±2.30	845.60±75.33	35.51±3.36	75.56±7.65
治疗后 1 个月		21.41±1.85 ^a	767.51±65.64 ^a	35.65±3.47	70.32±6.74 ^a
治疗后 3 个月		19.44±1.23 ^a	760.32±56.67 ^a	35.63±3.12	59.51±6.67 ^a
治疗后 5 个月		17.50±1.78 ^a	715.60±67.41 ^a	35.89±3.38	51.38±5.69 ^a
组间 <i>F, P</i> 值		15.392, <0.001	14.105, <0.001	1.023, 0.447	12.692, <0.001
时间 <i>F, P</i> 值		16.124, <0.001	15.477, <0.001	0.891, 0.152	17.564, <0.001
交互 <i>F, P</i> 值		0.566, 0.524	0.577, 0.561	0.794, 0.334	0.617, 0.215

注:与同时时间点对照组比较,^a*P*<0.05表4 两组维持性血液透析病人治疗前后外周血中 I 型前胶原氨基端延长肽(PINP)、β-胶原降解产物(β-CTX)、骨钙素水平比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	PINP/(μg/mL)	β-CTX/(ng/mL)	骨钙素/(ng/mL)
对照组	50			
基线		1.20±0.10	4.31±0.35	281.50±18.04
治疗后 1 个月		1.19±0.09	4.26±0.29	278.33±18.54
治疗后 3 个月		1.17±0.11	4.20±0.28	275.34±23.07
治疗后 5 个月		1.16±0.12	4.11±0.35	271.38±25.25
研究组	50			
基线		1.18±0.15	4.23±0.51	288.01±31.22
治疗后 1 个月		0.78±0.11 ^a	4.01±0.43 ^a	270.31±19.35 ^a
治疗后 3 个月		0.55±0.08 ^a	3.78±0.32 ^a	241.38±23.14 ^a
治疗后 5 个月		0.42±0.06 ^a	3.51±0.33 ^a	205.41±21.15 ^a
组间 <i>F, P</i> 值		13.472, <0.001	16.655, <0.001	17.351, <0.001
时间 <i>F, P</i> 值		16.194, <0.001	14.277, <0.001	18.547, <0.001
交互 <i>F, P</i> 值		0.358, 0.324	0.566, 0.265	0.761, 0.773

注:与同时时间点对照组比较,^a*P*<0.05

2.4 不良反应 研究组、对照组治疗期间发生胃肠道不良反应分别为24例(48.0%),21例(42.0%),均为轻、中度,经对症治疗后胃肠症状均消失或改善。统计结果显示两组不良反应发生率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.364, P = 0.547$)。

3 讨论

长期进行血液透析的病人,多表现为高磷、低钙、钙磷乘积偏高,常见的并发症包括高磷血症、肾性骨病、继发性甲状旁腺功能亢进等^[3-4]。维持性血液透析病人甲状旁腺激素水平升高的原因是病人机体高磷、低钙的状态导致甲状旁腺能够促进骨钙快速入血,甲状旁腺激素通过发挥骨抵抗作用,导致钙离子快速进入骨细胞^[5-6]。研究证实,钙磷乘积升高是导致终末期肾病病人并发心血管疾病的独立危险因素之一^[7]。临床上为了改善维持性血液透

析病人的骨代谢异常、甲状旁腺激素水平异常的情况,控制血磷水平为主要的治疗方式^[8]。而单纯依靠磷结合剂等药物治疗,价格较为昂贵,病人接受程度有限。爱西特为药用活性炭,本质上为物理吸附剂,能够通过吸附肠道内的小分子毒素,发挥辅助解毒的目的^[9]。中医理论认为,慢性肾功能衰竭的基本病因为浊邪壅塞,体内过高的血磷水平为浊毒积聚的主要原因^[10]。

盐酸司维拉姆为磷结合剂,在胃肠道中能够与食物中的磷相结合,而药物本身不被吸收进入机体循环系统,因此能够在降低血磷水平的同时,降低钙磷乘积,进而有效降低血清中iPTH水平^[11-12]。本研究发现,单纯使用盐酸司维拉姆治疗的对照组,治疗后的高血磷、钙磷乘积升高、高iPTH状态得到了有效率的纠正,而治疗后的血钙水平与基线比较无明显改变。研究组病人在盐酸司维拉姆的基础上加用了爱西特,治疗后的高血磷、钙磷乘积升高、高iPTH状态均得到了明显的纠正,血钙水平也较治疗前有一定程度的升高。统计结果显示,研究组治疗后的钙、磷、钙磷乘积、iPTH改善情况均明显优于对照组。证实爱西特能够有效缓解血液透析病人的高磷血症。PINP、 β -CTX、骨钙素分别为骨形成、骨再吸收、骨转换的标志物^[13]。本研究发现,研究组随着治疗时间的延续,PINP、 β -CTX、骨钙素说明明显降低,说明病人的骨组织细胞的合成分泌得到了有效的降低,骨转化的程度有所缓解。

尿素氮、血肌酐、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)为评价肾功能的主要指标,当发生肾功能不全失代偿时,体内尿素氮、血肌酐将升高^[13], β_2 -MG的升高能够反映肾小球滤过功能受损以及滤过负荷增加的情况^[14]。本研究发现,两组治疗后的尿素氮、血肌酐随时间变化,呈下降趋势,研究组对 β_2 -MG水平也有显著的下调效应。研究组治疗后各时间点的尿素氮、血肌酐、 β_2 -MG水平均明显低于对照组。说明研究组能够更加明显的减轻肾脏负担,对肾功能状态有积极的调节作用。目前尚无研究证实爱西特能够直接清除 β_2 -MG。但是得到证实的是,通过改善血中钙磷水平,能够明显降低肾脏的负担,对肾功能有所改善,而 β_2 -MG是评价肾功能的常用指标。因此推测,爱西特是通过改善血中钙磷水平,进而保护肾脏功能受损,间接影响了 β_2 -MG的水平。两组治疗期间血浆白蛋白(Alb)水平无明显改变,说明两种治疗方法均不会引起严重营养不良的情况。

总之,在西医治疗的基础上加用爱西特对维持性血液透析病人钙磷失衡、甲状旁腺功能亢进与肾功能衰竭治疗具有一定的可行性。该治疗方法能够有效降低维持性血液透析病人的血磷水平,对肾功能状态有积极的调节作用,同时有效降低骨组织细胞的合成、分泌以及骨转化的程度,对病人的营养状况影响不大。

参考文献

- [1] OMARI AM, OMARI LS, DAGASH HH, et al. Assessment of nutritional status in the maintenance of haemodialysis patients: a cross-sectional study from Palestine [J]. BMC Nephrol, 2019, 20(1): 92.
- [2] 陈灏珠, 林果为, 王吉耀. 实用内科学 [M]. 14版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 209.
- [3] BEBERASHVILI I, BASKIN O, AZAR A, et al. Phosphate binders, appetite and nutritional status in maintenance hemodialysis patients [J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2018, 27(6): 1207-1215.
- [4] 周敏, 卢方平. 高磷血症对自体动静脉内瘘功能不良/失功再次手术后通畅率的影响 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98(42): 3406-3410.
- [5] 苏凤桢, 吴静, 周朝敏, 等. 低甲状旁腺素血症与透析患者蛋白质能量消耗的相关性 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98(42): 3401-3405.
- [6] FUKAO W, HASUIKE Y, YAMAKAWA T, et al. Oral Versus Intravenous Iron Supplementation for the Treatment of Iron Deficiency Anemia in Patients on Maintenance Hemodialysis - Effect on Fibroblast Growth Factor-23 Metabolism [J]. J Ren Nutr, 2018, 28(4): 270-277.
- [7] LIM C, KALAISELVAM T, KITAN N, et al. Clinical course after parathyroidectomy in adults with end-stage renal disease on maintenance dialysis [J]. Clin Kidney J, 2018, 11(2): 265-269.
- [8] 郁胜强, 汤晓静. 血液透析技术改善高磷血症的体会 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2015, 24(3): 257-258.
- [9] 吕艳红. 爱西特药物保留灌肠辅助治疗慢性肾功能衰竭的临床观察与护理 [J/CD]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(81): 125-126. DOI: 10.3877/j.issn.2095-8242.2018.81.094.
- [10] 于世忱, 王圣治. 慢性肾功能衰竭的中医药治疗进展 [J]. 中医临床研究, 2016, 8(31): 144-147.
- [11] 张颖. 盐酸司维拉姆治疗维持性血液透析患者高磷血症的短期疗效分析 [J]. 中国处方药, 2017, 15(7): 82-83.
- [12] 方艺, 丁小强, 邹建洲, 等. 盐酸司维拉姆治疗维持性血液透析患者高磷血症的短期疗效 [J]. 中华肾脏病杂志, 2012, 28(3): 183-188.
- [13] WANG LX, WANG N, XU QL, et al. Effects of vitamin D combined with pioglitazone hydrochloride on bone mineral density and bone metabolism in Type 2 diabetic nephropathy [J]. Biosci Rep, 2017, 37(2): BSR20160544. DOI: 10.1042/BSR20160544.
- [14] 刘付敬樟, 江康伟, 文丽斯, 等. 腹膜透析治疗慢性肾功能衰竭患者的疗效及其对血清BUN、SCr、细胞因子水平的影响 [J]. 疑难病杂志, 2017, 16(12): 1240-1243.

(收稿日期: 2019-04-16, 修回日期: 2019-04-29)