

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

刘智楠*, 郑 慧, 郭向辉(唐山市工人医院肾内科, 河北唐山 063000)

中图分类号 R452 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)05-0683-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.05.27

摘要 目的:探讨碳酸司维拉姆联合常规治疗对慢性肾衰竭(CRF)合并高磷血症患者血清炎症因子及血红素氧化酶1(HO-1)、全段甲状旁腺激素(iPTH)水平的影响。方法:将2014年1月—2015年1月唐山市工人医院肾内科确诊为CRF合并高磷血症患者60例按随机数字表法分为对照组和观察组,各30例。对照组患者给予降糖、降脂、降压、降磷、保护肾脏等临床常规方法治疗,观察组患者在对照组治疗基础上给予碳酸司维拉姆(剂量0.8 g,每天3次,餐中服药),疗程均为4周。比较两组患者血清中白细胞介素6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)、HO-1、iPTH和钙、磷水平,并比较两组患者不良反应发生情况。结果:因两组患者在治疗过程中均有2例退出,故最终两组纳入数分别为28例。治疗前,两组患者血清各指标水平差异均无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,两组患者治疗后血清中IL-6、CRP、iPTH、磷水平均显著降低($P<0.05$),血清钙水平显著升高($P<0.05$),且观察组患者上述指标较对照组改善更明显($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:碳酸司维拉姆联合常规治疗后能更为有效地降低CRF合并高磷血症患者血清炎症因子(IL-6、CRP)和HO-1、iPTH水平,调节钙、磷代谢,且安全性较高。

关键词 碳酸司维拉姆;慢性肾衰竭;高磷血症;C反应蛋白;白细胞介素6;血红素氧化酶1;全段甲状旁腺激素

Effects of Sevelamer Carbonate Combined with Routine Treatment on Serum Inflammatory Factors, HO-1 and iPTH Levels of Chronic Renal Failure Patients with Hyperphosphatemia

LIU Zhinan, ZHENG Hui, GUO Xianghui (Dept. of Renal Internal Medicine, Tangshan Worker's Hospital, Hebei Tangshan 063000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effects of sevelamer carbonate combined with routine treatment on serum inflammatory factors, heme oxygenase-1 (HO-1) and intact parathyroid hormone (iPTH) levels of chronic renal failure (CRF) patients with hyperphosphatemia. METHODS: Totally 60 chronic renal failure patients with hyperphosphatemia in department of renal internal medicine, Tangshan Workers' Hospital during Jan. 2014 to Jan. 2015 were divided into control group and observation group according to random number table, with 30 cases in each group. Control group received routine treatment as reducing blood glucose, lowering blood lipid, lowering blood pressure, reducing phosphorus, protecting kidney. Observation group was additionally given sevelamer carbonate (dose was 0.8 g, 3 times a day, during meal) on the basis of control group, for 4 weeks. The levels of IL-6, CRP, HO-1, iPTH, Ca and P were compared between 2 groups. The occurrence of ADR was compared between 2 groups. RESULTS: Two cases were withdrawn from the study in each group, finally 28 cases were included in the study in each group. Before treatment, there was no statistical significance in each index between 2 groups ($P>0.05$). Compared with before treatment, the serum levels of IL-6, CRP, iPTH and P in 2 groups were decreased significantly after treatment ($P<0.05$), while serum level of Ca was increased significantly ($P<0.05$); the improvement of above indexes in observation group were more obvious than control group ($P<0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Sevelamer carbonate combined with routine treatment can effectively reduce the serum levels of IL-6, CRP, HO-1 and iPTH and regulate Ca and P metabolism of CRF patients with hyperphosphatemia with good safety.

[12] CHAWLA R, TURLINGTON J, ARORA P, et al. Race and contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography and cardiac catheterization[J]. *Int J Cardiol*, 2017. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.046.

[13] SATO A, AONUMA K, WATANABE M, et al. Association of contrast-induced nephropathy with risk of adverse clinical outcomes in patients with cardiac catheterization:

from the CINC-J study[J]. *Int J Cardiol*, 2017. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.019.

[14] YOKOHAMA K, FUKUNISHI S, LI M, et al. Rosuvastatin as a potential preventive drug for the development of hepatocellular carcinoma associated with non-alcoholic fatty liver disease in mice[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(5): 1499-1506.

* 主治医师, 硕士。研究方向: 肾脏疾病。电话: 0315-3722193。
E-mail: liuzhinan410@163.com

(收稿日期: 2017-08-18 修回日期: 2017-12-21)
(编辑: 邹丽娟)

KEYWORDS Sevelamer carbonate; Chronic renal failure; Hyperphosphatemia; CRP; IL-6; Heme oxygenase-1; Immunoreactive parathyroid hormone

慢性肾衰竭(CRF)是指各种原因造成的慢性进行性肾脏疾病,其临床主要表现为肾单位逐渐硬化,代谢产物潴留、水、电解质和酸碱平衡紊乱等,长期伴有低血钙、高血磷现象,到终末期时甚至会引起各系统出现衰竭症状^[1]。Zhang L等^[2]于2012年在我国开展了慢性肾脏疾病的流行病学调查,结果显示我国的CRF发病率为10.8%,在当时患病者约有1.5亿人,远远超过被认为CRF发病率(2 630万人)最高的美国,并且其中超过200万人最终步入终末期肾脏疾病。

CRF合并高磷血症患者普遍有“微炎症”状态,而“微炎症”反应在CRF的进展、恶化过程中起着重要作用,常用的炎症标志物C反应蛋白(CRP)、白细胞介素6(IL-6)等在血液中的水平是预测CRF并发症发生的主要指标^[3-4]。CRF合并高磷血症的主要表现为患者体内活性氧产生过多和(或)机体抗氧化功能不全产生的组织损伤^[5]。血红素氧化酶1(HO-1)对CRF合并高磷血症患者动脉硬化可起到抑制作用,当肾衰竭患者体内炎症水平升高、动脉硬化损伤加重时,作为保护性指标的HO-1在血清中水平也随之升高^[6]。患者在处于CRF3~4期时会出现血钙降低,此时机体会通过释放全段甲状旁腺激素(iPTH)来调节血钙浓度。但患者进入终末期肾脏病后,长期的低血钙、高血磷会导致iPTH水平持续升高。碳酸司维拉姆是用于治疗CRF患者高磷血症并发症的常用药物,但除降磷作用外,国内外鲜有文献报道其可降低CRF患者血清炎症因子及iPTH水平^[7-9]。因此,本研究拟探讨碳酸司维拉姆对CRF合并高磷血症患者血清中炎症因子以及HO-1、iPTH水平的影响,为CRF合并高磷血症患者的治疗提供新的思路和方法。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《慢性肾衰竭中西医结合诊疗指南》^[10]中关于CRF诊断标准[肾小球滤过率<50%,血肌酐(Scr)>177 μmol/L,尿素氮(Bun)>7.0 mmol/L];(2)伴有慢性肾脏疾病病史>3个月;(3)血清钙、磷水平,血清炎症因子水平以及HO-1、iPTH水平均异常(其中血清磷>1.78 mmol/L);(4)年龄在18~75岁。

排除标准:(1)同时伴有感染、出血或其他免疫性疾病者;(2)患有病毒性肝炎、获得性免疫缺陷综合征或其他传染性较强疾病者;(3)患者有脑出血或梗塞以及心梗等心脑血管病史者;(4)入院前2周内曾应用过相关治疗性药物者;(5)对本研究用药物过敏者。

1.2 研究对象

将唐山市工人医院肾内科2014年1月—2015年1月诊断为CRF的患者,根据随机数字表法分成对照组和

观察组,每组各30例。对照组中男、女患者分别为6、14例,平均年龄(55.1±7.3)岁;观察组中男、女患者分别为16、14例,平均年龄(53.7±7.4)岁。对照组中慢性肾小球肾炎患者14例、糖尿病肾病患者8例、高血压肾病患者8例;观察组中慢性肾小球肾炎患者15例、糖尿病肾病患者10例、高血压肾病患者5例。两组患者在治疗过程中因不配合治疗或更改治疗方案等原因各退出2例,故最终纳入例数两组均为28例。两组患者年龄、性别、病因等比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,患者知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

所有患者均在入院后完善相关检查,叮嘱患者采用低盐、低脂、优质低蛋白饮食。对照组患者给予常规的降糖、降脂、降压、保护肾脏治疗,并注意检测患者血压、血糖、血脂变化,期间进行高磷血症的对症治疗^[10]。观察组患者在对照组常规治疗基础上,同时给予碳酸司维拉姆片(每次0.8 g)(商品名为诺维乐,Genzyme Europe B.V,批准文号:国药准字J20130160,规格:800 mg),每日给药3次,餐中服药。两组患者的观察周期均为4周,共计1个疗程。

1.4 观察指标及其检测方法

两组患者在治疗前和治疗4周后,均于早晨7:30空腹采集两管肘静脉血(每管3 mL),然后以离心半径为10 cm、3 000 r/min离心15 min,收集血清至EP管中,于-80℃冰箱中保存,备用。

1.4.1 血清炎症因子水平 采用双抗体夹心酶联免疫吸附(ELISA)法测定两组患者治疗前和治疗4周后血清中炎症因子IL-6和CRP水平,具体操作步骤参照试剂盒(上海森雄科技有限公司,批号: SX01018)说明书进行。使用Thermo Scientific Multiskan FC型酶标仪对ELISA结果进行检测。

1.4.2 血清中钙、磷水平 采用CHEMIX-180型生化分析仪(日本希森美康株式会社)检测两组患者在给药前和治疗4周后血清中钙、磷水平。

1.4.3 血清中HO-1、iPTH水平 分别按照HO-1 ELISA检测试剂盒(美国Biolegend公司,批号:100103)和iPTH ELISA检测试剂盒(美国罗氏公司,批号:M00949)方法操作,检测两组患者给药前和治疗4周后血清中HO-1、iPTH水平。使用Thermo Scientific Multiskan FC型酶标仪对ELISA结果进行检测。

1.5 安全性评价

在治疗期间严格监测患者血脂、血糖、血压变化,观察其他并发症或不良反应发生情况,并及时给予治疗。

1.6 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以百分率(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清炎症因子水平检测结果

治疗前,两组患者血清中IL-6、CRP水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。与治疗前比较,治疗4周后两组患者血清中IL-6、CRP水平均显著降低($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$),结果见表1。

表1 两组患者血清中IL-6、CRP水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/L)

Tab 1 Comparison of serum levels of IL-6 and CRP between 2 groups($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	n	IL-6		CRP	
		治疗前	治疗4周后	治疗前	治疗4周后
对照组	28	21.87 ± 3.22	17.93 ± 2.24*	9.95 ± 0.77	4.76 ± 0.62*
观察组	28	21.76 ± 3.43	14.26 ± 2.11**	9.82 ± 1.10	3.62 ± 0.61**

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment,* $P < 0.05$; vs. control group,** $P < 0.05$

2.2 血清中HO-1、iPTH水平检测结果

治疗前,两组患者血清中HO-1、iPTH水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。与治疗前比较,治疗4周后两组患者血清中HO-1、iPTH水平均显著降低($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$),结果见表2。

表2 两组患者血清中HO-1、iPTH水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of serum levels of HO-1 and iPTH between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HO-1, μ g/L		iPTH, pg/mL	
		治疗前	治疗4周后	治疗前	治疗4周后
对照组	28	1.58 ± 0.24	1.35 ± 0.26*	88.12 ± 11.29	56.79 ± 8.01*
试验组	28	1.56 ± 0.33	1.17 ± 0.19**	87.44 ± 10.17	40.73 ± 6.08**

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment,* $P < 0.05$; vs. control group,** $P < 0.05$

2.3 血清中钙、磷水平检测结果

治疗前,两组患者血清中钙、磷水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。与治疗前比较,治疗4周后两组患者血清中钙水平显著升高($P < 0.05$),且观察组显著高于对照组($P < 0.05$);血清磷水平显著降低($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$),结果见表3。

表3 两组患者血清中钙、磷水平比较结果($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison result of serum Ca and P levels between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	钙, g/L		磷, mmol/L	
		治疗前	治疗4周后	治疗前	治疗4周后
对照组	28	2.02 ± 0.23	2.23 ± 0.41*	1.53 ± 0.21	1.15 ± 0.22*
试验组	28	2.01 ± 0.22	2.38 ± 0.37**	1.51 ± 0.20	1.04 ± 0.20**

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment,* $P < 0.05$; vs. control group,** $P < 0.05$

2.4 安全性比较结果

治疗期间两组患者主要不良反应表现为恶心、呕吐、便秘等,观察组患者不良反应发生率略低于对照组,

但差异无统计学意义($\chi^2 = 0.63, P = 0.73$),结果见表4。

表4 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of the occurrence of ADR between 2 groups[case(%)]

组别	n	恶心	呕吐	便秘	腹泻	不良反应
对照组	28	1(3.57)	3(10.71)	2(7.14)	0	6(21.43)
观察组	28	1(3.57)	1(3.57)	2(7.14)	0	4(14.29)

3 讨论

CRF是各种慢性肾脏病发展到后期的统一结局,且常常合并高磷血症。有研究指出,CRF合并高磷血症患者机体存在一种特异的“微炎症状态”,指患者在无全身或局部急性临床感染迹象时,血液中反映炎症反应状态的标志物水平仍轻度升高,表现为IL-6、CRP等炎症因子水平的升高^[11-12]。CRF患者临床上多采用血液透析治疗,而血液透析会导致CRF合并高磷血症患者处于氧化应激的水平,长时间会促进血管硬化。大量学者支持血清超敏指标CRP、IL-6水平与CRF合并高磷血症患者动脉粥样硬化程度具有较大的相关性的观点^[13]。高磷血症是CRF患者,尤其是行血液透析治疗的患者最常见的并发症之一,长期血清磷水平过高将会导致肾组织中1 α -羟化酶活性受到抑制,影响1,25-二羟维生素D₃的合成,进而使骨质钙释放减少,导致血钙浓度减低^[14]。且大量数据表明,CRF患者iPTH水平升高,其原因可能也与CRF患者高磷、低钙的血清水平有关^[15]。目前CRF患者高磷血症的药物治疗以碳酸司维拉姆为主。该药是一种新型的磷结合剂,其不仅可以降低血磷水平,还可以改善血脂代谢,长期服用也不会导致有关毒副作用^[16]。

本研究结果显示,治疗4周后,两组患者血清中CRP、IL-6、HO-1、iPTH和磷水平均显著降低,且观察组显著低于对照组;两组患者血清钙水平均显著升高,且观察组显著高于对照组。此外,观察组患者不良反应发生率略低于对照组,且症状轻微,停药后自动恢复正常。本研究结果表明,碳酸司维拉姆能够显著改善CRF合并高磷血症患者的钙、磷代谢,降低血清中炎症因子(CRP、IL-6)及HO-1、iPTH水平,具有较好的临床疗效且安全性较高。但本次研究样本量较小,且参与研究的患者病情复杂,对研究结果影响较大。本研究为该药的临床应用奠定了前期基础,期待药理学学者及相关专业学者进行相关的临床前研究。

参考文献

- [1] 王震平,王玥.慢性肾衰竭患者中药保留灌肠的护理体会[J].河南中医,2013,33(B4):383-383.
- [2] ZHANG L, WANG F. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. Lancet, 2012, 379(9818):815-822.
- [3] 朱蕾,周丽敏.脐带间充质干细胞治疗慢性肾衰竭的护理(附1例报告)[J].齐鲁医学杂志,2011,26(1):79.
- [4] 刘占英,刘法芹,于琬梅.慢性肾衰竭患者微炎症状态及相关因子水平变化[J].实用医药杂志,2014,31(2):

水飞蓟宾胶囊联合常规治疗对酒精性肝病伴早期肝纤维化病变患者血清氧化损伤和肝功能的影响

刘凯南^{1*}, 徐文军², 陈 军¹(1.深圳市中医院药学部, 广东深圳 518033; 2.深圳市中医院肝病科, 广东深圳 518033)

中图分类号 R575 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)05-0686-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.05.28

摘要 目的:探讨水飞蓟宾胶囊联合常规治疗对酒精性肝病(ALD)伴早期肝纤维化病变患者血清氧化损伤和肝功能的影响。方法:选取2013年4月—2015年1月到我院就诊的ALD伴早期肝纤维化病变患者,按随机数字表法分为对照组和研究组,每组38例。对照组予以常规对症治疗措施[戒酒、口服肌苷片(0.4 g/次,每日2次)、补充维生素和微量元素等];研究组在对照组治疗基础上口服水飞蓟宾胶囊(70 mg/次,每日2次),持续治疗48周。比较两组患者临床疗效及不良反应发生率差异,记录治疗前、后血清氧化损伤指标[超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)]、肝纤维化指标[层粘连蛋白(LN)、透明质酸(HA)、IV型胶原(IV-C)、III型前胶原(PCⅢ)]及肝功能指标[血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)]变化情况。结果:治疗前两组患者基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,研究组患者总有效率明显高于对照组($P<0.05$),两组患者不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,两组患者血清MDA水平、肝纤维化指标和肝功能指标水平均明显降低($P<0.05$),SOD水平明显升高($P<0.05$),其中研究组改善效果较对照组更明显($P<0.05$)。结论:水飞蓟宾胶囊联合常规治疗可增强ALD伴早期肝纤维化病变患者的临床疗效,主要表现为改善氧化应激、调节肝功能、抑制肝纤维化病变进程。

关键词 水飞蓟宾胶囊;酒精性肝病;早期肝纤维化病变;氧化损伤;肝功能

Effects of Silibinin Capsules Combined with Routine Therapy on Serum Oxidative Injury and Liver Function of Patients with Alcoholic Liver Disease Complicated with Early Liver Fibrosis

LIU Kainan¹, XU Wenjun², CHEN Jun¹(1.Dept. of Pharmacy, Shenzhen TCM Hospital, Guangdong Shenzhen 518033, China; 2.Dept. of Hepatology, Shenzhen TCM Hospital, Guangdong Shenzhen 518033, China)

- 116-118.
- [5] 张爱华,梁力均,朱宁,等.维持性血液透析患者体内氧化应激和一氧化氮水平的影响因素[J].北京大学学报(医学版),2004,36(2):220-221.
- [6] 谭鹤长,宋雪霞,刘春晓.碳酸司维拉姆治疗维持性血液透析患者高磷血症疗效观察[J].新疆医科大学学报,2013,36(7):974-975.
- [7] 姜鸿,庄晶,张长荣,等.司维拉姆对规律血液透析高磷血症患者血清炎症因子水平的影响[J].现代生物医学进展,2016,16(35):6919-6922.
- [8] 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 [J]. *Am J Kidney Dis*, 2011, 57(3):422-431.
- [9] VLASSARA H, URIBARRI J, CAI W, et al. Effects of sevelamer on HbA1c, inflammation, and advanced glycation end products in diabetic kidney disease[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7(6):934-942.
- [10] 陈香美,倪兆慧,刘玉宁,等.慢性肾衰竭中西医结合诊疗指南[J].中国中西医结合杂志,2015,35(9):1029-1033.
- [11] 张建荣,李冀军.慢性肾衰竭继发性甲状旁腺功能亢进患者微炎症反应状态研究进展[J].武警医学,2013,24(5):435-437.
- [12] 晏子友.慢性肾衰竭微炎症状态的研究概况[J].中国医药科学,2013,3(2):9-11.
- [13] 胡秀全.慢性肾衰竭患者血清hs-CRP与颈动脉硬化相关性分析[J].现代中西医结合杂志,2014,23(4):397-398.
- [14] 杨晓凤.慢性肾衰竭高磷血症患者采用血液透析联合血液灌流治疗的临床观察[J].中国医药指南,2015,13(9):106-107.
- [15] 孙艳艳,方敬爱.慢性肾衰竭伴甲状旁腺激素升高的相关因素分析[J].中国中西医结合肾病杂志,2007,7(12):700-703.
- [16] 卢丽,胡凤琪,巩建华,等.盐酸司维拉姆对糖尿病肾脏疾病维持性血液透析患者微炎症状态的影响[J].临床肾脏病杂志,2014,14(6):376-377.

* 副主任药师。研究方向:临床药学。电话:0755-83000880。
E-mail:12550832@qq.com

(收稿日期:2017-05-21 修回日期:2018-01-10)
(编辑:林 静)