

海螵蛸对 25 例尿毒症血液透析患者血磷和甲状旁腺素的影响

刘连升* 胡 岗*

摘要 目的:观察海螵蛸对尿毒症血液透析患者血磷和甲状旁腺素(PTH)的影响。方法:将 74 例尿毒症透析治疗的患者随机分成对照组、海螵蛸治疗组和碳酸钙治疗组。对照组不使用任何磷结合剂,海螵蛸治疗组每餐口服海螵蛸 3.0g;碳酸钙治疗组每餐嚼服碳酸钙片 1.5g,各组观察期 3 个月。结果:海螵蛸治疗组与对照组和碳酸钙治疗组比较治疗后血磷降低($P<0.01$)、PTH 水平降低($P<0.05$),血钙升高($P<0.05$);海螵蛸治疗组治疗后与治疗前比较血磷降低($P<0.01$)、PTH 降低($P<0.05$);与碳酸钙治疗组比较其降低血磷效果更优($P<0.05$),降低 PTH 水平的疗效相当($P>0.05$),对高血钙的影响较少($P<0.05$);海螵蛸治疗组与对照组治疗后比较,有明显降低血磷($P<0.01$)和 PTH 作用($P<0.01$)。结论:中药海螵蛸中碳酸钙含量高,来源丰富,价格便宜,作为磷结合剂替代碳酸钙和醋酸钙,可有效降低血磷,预防和治疗肾性骨病。

主题词 尿毒症/中医药疗法 海螵蛸/治疗应用

Observation on Effects of Cuttlefish Bone on Blood Inorganic Phosphorus and Parathyroid Hormone in 25 Cases of Uremia in Hemodialysis

Liu Liansheng, Hu Gang

(Zhejiang Provincial Tongde Hospital, Hangzhou 310012)

Objective: To observe effects of Cuttle-Bone on blood inorganic phosphorus and parathyroid hormone(PTH) in patients of uremia in hemodialysis. **Methods:** 74 cases of uremia in hemodialysis were randomly divided into a control group, a cuttlefish bone treatment group and a calcium carbonate treatment group. The control group did not take any conjugation agent of phosphorus. The cuttlefish bone treatment group were treated with oral administration of cuttlefish bone powder 3.0g in each meal and the calcium carbonate treatment group with chewing calcium carbonate tablets 1.5g in each meal. They all were treated for 3 months. **Results:** After treatment, blood inorganic phosphorus and PTH decreased ($P<0.01$ or $P<0.05$) and blood calcium increased ($P<0.05$) in the cuttlefish bone treatment group as compared with the other two group; blood inorganic phosphorus and PTH decreased as compared with those before treatment (both $P<0.05$); the decrease of blood inorganic phosphorus was better than that of the calcium carbonate group ($P<0.05$) and the decrease of PHT level was similar to that of the calcium carbonate group ($P>0.05$), with less effect on blood calcium ($P<0.05$). After treatment, blood inorganic phosphorus and PTH decreased significantly in the cuttlefish bone treatment group as compared with those in the control group (both $P<0.01$). **Conclusion:** Cuttlefish bone as a conjugation agent of phosphorus can decrease blood inorganic phosphorus, so as to prevent and treat renal osteopathy.

Key Words Uremia/TCM therapy; Haipiaoxiao(Cuttlefish bone)/therapeutic application

肾性骨病是慢性肾功能衰竭的常见并发症,进入维持性血液透析阶段后逐渐加重,随着患者生存时间延长,成为严重影响透析患者生活质量及生存率的主要因素之一。目前对其发病机制已基本清楚,在肾性骨病的发生过程中,血磷增高是一个关键的始动因素,阻止高磷血症在控制继发性甲状旁腺功能亢进而最终缓解肾性骨病的过程中至关重要。目前常用的磷结合剂(碳酸钙和醋酸钙)虽可有效降低血磷,但价格较贵,长期使用在降低血磷的同时增加血钙,易引起高血钙、转移性钙化的发生。2003~2004 年我们通过本研究探讨中药海螵蛸(*Endoconcha Sepiae*)治疗和预防尿毒症高

磷血症和继发性甲状旁腺功能亢进的疗效。

1 临床资料

我们将 74 例血透患者随机分成对照组、海螵蛸治疗组和碳酸钙治疗组。海螵蛸治疗组 25 例中男 16 例,女 9 例;平均年龄(56.1 ± 18.4)岁,平均透析龄(16.2 ± 12.8)月,平均血红蛋白(86.6 ± 16.8)g/L,平均血肌酐(801.3 ± 395.1)mmol/L;碳酸钙治疗组 25 例中男 15 例,女 10 例;平均年龄(59.4 ± 20.1)岁,平均透析龄(18.0 ± 13.9)月,平均血红蛋白(85.6 ± 15.1)g/L,平均血肌酐(765.8 ± 405.3)mmol/L;对照 24 例中男 17 例,女 7 例;平均年龄(57.5 ± 17.5)岁,平均透析龄(18.9 ± 14.9)月,平均血红蛋白(88.2 ± 19.4)g/L,平均血肌酐(798.1 ± 435.4)mmol/L。三组资料具有可比性。

* 浙江省立同德医院肾内科,杭州市古翠路 234 号(310012)

收稿日期:2004-12-02;修回日期:2005-01-10

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法:海螵蛸治疗组 25 例,采用海螵蛸 3.0g(医院自备,研末装胶囊)每餐中口服;碳酸钙治疗组 25 例,采用碳酸钙片 1.5g(纳米钙,碳酸钙含量 0.5g/片,三九医药集团生产)每餐中嚼服;对照组 24 例,不服用磷结合剂,各组观察期 3 个月;观察期内采用标准血液透析每周 3 次,每次 4 小时,Nipro FB-130A_{GA}透析器,透析液钙浓度为 1.75mmol/L。

2.2 观察指标:(1)血磷和血钙;(2)甲状旁腺素(PTH);(3)SCr 和 Hb;(4)治疗期间药物的副作用。分别在观察前和观察期结束后采血,血透患者均在每次透析前采血。

2.3 统计学方法:计量数据用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,3 组间比较采用方差分析,两组间比较采用 q 检验,应用 SPSS 10.0 统计软件进行统计运算。

3 治疗结果

3.1 3 组完成透析情况:在观察期内 3 组 74 例尿毒症血透患者共完成 2902 次血液透析治疗,无停止服药病例、退出病例和死亡病例。

3.2 3 组间血磷、血钙和 PTH 变化比较:附表示,采用海螵蛸作磷结合剂,与对照组和碳酸钙治疗组比较(方差分析),血磷降低($P < 0.01$)、PTH 水平降低($P < 0.05$),血钙升高($P < 0.05$);海螵蛸治疗组治疗后与治疗前比较血磷降低($P < 0.01$)、PTH 降低($P < 0.05$),与碳酸钙治疗组治疗后比较其降低血磷效果更优($P < 0.05$),我们分析可能与剂量大于碳酸钙治疗组有关,对高血钙的影响较少($P < 0.05$),降低 PTH 水平的疗效相当($P > 0.05$),海螵蛸治疗组与对照组治疗后比较,有明显降低血磷($P < 0.01$)和 PTH 作用($P < 0.01$)。

3.3 3 组治疗中副作用的比较:本资料对治疗中出现胃肠道反应、便秘和高血钙主要副作用进行观察,海螵蛸治疗组、碳酸钙治疗组和对照组 3 组便秘的发生率分别为 24%(6 例)、16%(4 例)和 9%(2 例);胃肠道

反应分别为 16%(4 例)、12%(3 例)和 9%(2 例);高血钙分别为 12%(3 例)、12%(3 例)和 4.5%(1 例),其中海螵蛸治疗组比碳酸钙治疗组便秘的发生率高,我们分析可能与剂量偏大有关,停药后症状好转,而胃肠道反应和高血钙发生率相当。

4 讨论

目前对肾性骨病的发病机制已基本清楚,高磷血症、低钙血症、 $1,25(\text{OH})_2\text{-VitD}_3$ 水平低及钙磷乘积高等因素在慢性肾衰竭患者中出现,是导致肾性骨病的主要因素,但还缺乏有效的预防及治疗方法。其中,血磷独立于血钙和 $1,25(\text{OH})_2\text{-VitD}_3$ 而作用于甲状旁腺细胞使其增生而发生继发性甲状旁腺功能亢进,导致血 PTH 显著增加^[1],异常增高的 PTH 又作为一种主要的尿毒症毒素,参与了肾衰患者的多脏器损害。同时,钙磷乘积升高使其在肾、心血管、肺、眼、关节、皮肤等软组织沉积,发生转移性钙化,使血液透析患者心血管并发症增加^[2]。虽然透析膜对血磷有一定的清除能力,但仍不能纠正血磷状态。首先通过限制磷的摄入,但每日至少 600~900g 的磷摄入仍会导致磷的蓄积。若进一步减少磷的摄入,有可能导致营养缺失^[3]。磷结合剂虽可有效降低血磷,但同时可引起相应的并发症,如长期大量口服含铝制剂,铝从肠道吸收,并在组织中蓄积,可引起铝中毒性脑病、铝相关骨病和贫血等并发症,目前常用的碳酸钙和醋酸钙在降低血磷的同时增加血钙,易引起高血钙和转移性钙化,尤其是同时服用活性维生素 D_3 时更易发生。

海螵蛸(乌贼骨)是海洋动物金乌贼、针乌贼或无针乌贼的内壳,为传统中药材。其性咸、涩、微温,有收敛止血、固精止带、制酸止痛、敛疮等作用,在临床上应用广泛,主治吐酸、胃痛、便血、崩漏、带下、遗精,研末服用剂量 1.5~3g。许多学者运用现代方法对海螵蛸进行了研究,认为无机质是海螵蛸的主要成分,海螵蛸的诸多药效如抗酸、止血等作用与其丰富的碳酸钙、钙含量有关。通过对海螵蛸中碳酸钙含量的测定发现,中

附表 3 组患者治疗前后血磷、血钙、PTH、Scr 及 Hb 变化的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	血磷(mmol/L)	血钙(mmol/L)	PTH(pg/ml)	SCr($\mu\text{mol/L}$)	Hb(g/L)
海螵蛸治疗组	治疗前	25	2.61±1.52	1.86±0.66	256.4±168.6	751.1±335.2	86.9±15.0
	治疗后	25	2.01±1.02***★	1.97±0.84	241.3±123.3*★	763.0±332.1	88.1±14.1
碳酸钙治疗组	治疗前	25	2.52±1.62	2.11±0.79	284.1±201.5	744.3±355.8	84.0±16.5
	治疗后	25	2.24±1.42*	2.14±1.02	262.3±200.4*	762.9±341.2	85.3±17.2
对照组	治疗前	24	2.56±1.32	2.01±0.62	266.5±180.6	756.4±365.2	86.1±16.3
	治疗后	24	2.63±1.45	1.95±0.72	271.3±184.6	771.5±342.0	87.1±17.4

与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与碳酸钙治疗组治疗后比较,△ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,★ $P < 0.01$

(下转第 847 页)

虚型与 $\epsilon 4$ 基因之间有显著相关性,而痰浊蒙窍型和瘀血阻络型与 $\epsilon 4$ 基因之间无相关性。

4 讨论

老年痴呆是发生在早老期和老年期的以进行性痴呆为特征的脑功能障碍而产生的智能损害综合征,主要包括血管性痴呆(VD)和阿尔茨海默型痴呆(AD)。该组疾病在老年疾病谱和死亡谱中占有重要的地位,严重威胁着老年人的健康和生活质量。在发病机制和治疗方面国内外虽作了大量研究,但至今尚未取得满意结果。中医认为,痴呆的病位在脑,病性为本虚标实。肾精亏虚为本,痰浊瘀血阻络为标,故肾精亏虚,痰浊瘀血阻络是老年痴呆发病的主要病理机制。

我们在本实验中发现,痴呆组基因型 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 与对照组比较差异有显著性($P < 0.05$),痴呆组 $\epsilon 4/\epsilon 4$ 和等位基因 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$ 与对照组比较差异也有显著性($P < 0.01$),表明 $\epsilon 4$ 等位基因可能为老年痴呆的危险因子, $\epsilon 3$ 等位基因可能为老年痴呆的保护因子,与国外有关学者的研究结果基本一致。而对于有作者认为 $\epsilon 2$ 为老年痴呆的保护因子,本研究未有证据支持,研究结果显示,痴呆患者与对照组的等位基因 $\epsilon 2$ 差异无显著性($P > 0.05$)。同时我们在实验中发现,含有的 $\epsilon 4$ 等位基因与老年痴呆发病具有显著相关性,说明含有的 $\epsilon 4$ 等位基因是老年痴呆发病的一个危险因素。

实验结果表明,肾精亏虚证与含有的 $\epsilon 4$ 基因之间有显著相关性($P < 0.01$),因此,肾精亏虚证的发生与 $\epsilon 4$ 基因的存在有关。分子遗传学认为本病根本在于基因,中医学则认为根本在于肾。虽然肾精亏虚证和 $\epsilon 4$ 基因之间的内在联系尚未彻底清楚,但绝不会与此相左。中医认为“肾为先天之本”,也应隐含基因学的思想和认识。本实验也初步证实了这一关系。即中医辨证为肾精亏虚的患者很可能携带有 $\epsilon 4$ 等位基因,换句话说,若某一患者携带有 $\epsilon 4$ 等位基因,则发生肾精亏虚

证的可能性很大。

《素问·金匱真言论》曰:“夫精者,身之本也。”袁进宏等指出^[3],《内经》认为,精是遗传的基素,在精这个遗传基素上包含了新个体的全部遗传潜能。精是后天个体发育成长的根本,一个新个体产生和发育的一切遗传信息以及在此遗传信息指导下推动生命个体发展的全部原始能量都蕴含在这个“精”中。遗传基素“精”藏纳在肾中,“肾者,主蛰;封藏之本,精之处也。”(《素问·六节藏象论》)因此,我们一般又称“肾精”。肾精作为新个体的根本基素,来自母体和父体,是在新个体产生之前就先出现的。正如《灵枢·决气》篇所说:“两神相搏,合而成形,常先身生,是谓精。”而包含遗传信息的基因也是在出生之前就存在的。

肾之为脏,合水火二气,为五脏六腑之根。肾中水火阴阳,以肾中精气的充养为根本,并不断保持平衡,从而成为五脏六腑之根,全身生命活动之本;只有肾精充足,肾中阴阳水火平衡,才能维持正常的发育,反之则必生病变。同样在 APOE 基因及其表达产物的功能之间也须保持平衡,而使生化正常。APOE $\epsilon 4$ 是老年痴呆的危险因子,而 APOE $\epsilon 3$ 可减少危险,是老年痴呆的保护因子,在脑中存在着 APOE $\epsilon 4$ 和 APOE $\epsilon 3$ 的平衡,一旦 APOE $\epsilon 4$ 升高,则可导致发病。

实验还发现,痰浊蒙窍证和瘀血阻络证与含有的 $\epsilon 4$ 基因之间没有显著相关性($P > 0.05$),当然可能与本实验样本的例数太少有关,此结果尚需今后进一步扩大样本例数继续研究验证。

参考文献

- 1 田金洲,韩明向,涂晋文. 血管性痴呆的诊断、辨证及疗效判定标准. 北京中医药大学学报,2000,23(5):16~24.
- 2 郑芳,周新,叶光明,等. APOE 基因 MULTI ARMS 快速分型法. 基础医学与临床,2000,20(6):88~90.
- 3 袁进宏,冯华.《黄帝内经》的遗传学思想初探. 北京中医学院学报,1991,14(3):20~23.

(上接第 838 页)

药海螵蛸的碳酸钙(CaCO_3)含量在 90%以上^[4,5],可作为良好的补钙药材。另外,在《中医药治疗骨质疏松症研究进展》一文中列举的诸多的治疗骨质疏松症的验方或制剂中,大都含有海螵蛸等中药。海螵蛸中碳酸钙含量高,来源丰富,价格便宜。近年来研究证明海螵蛸还含有大量的钾、钠、钙、镁、铜、铁、锰、锌等对人体有益的微量元素^[5]。

参考文献

- 1 Denda M, Finch J, Slatopolsky E. Phosphorus accelerates the development of parathyroid hyperplasia and secondary hyperparathyroidism in

rats with renal failure. Am J Kidney Dis, 1996, 28(4):596~602.

- 2 Sanders C, Frank MS, Rostand SG, et al. Metastatic calcification of the heart and lungs in end-stage renal disease: detection and quantification by dual-energy digital chest radiography. Am J Roegenol, 1987, 149(5):881~887.
- 3 Rufino M, de Bonis E, Martin M, et al. Is it possible to control hyperphosphataemia with diet, without inducing protein malnutrition? Nephrol Dial Transplant, 1998, 13(Suppl 3):65~67.
- 4 张毅贞. 中药材牡蛎、海螵蛸中碳酸钙含量的测定. 基层中药杂志, 1998, 12(1):28~29.
- 5 赵云涛,李琨,黄燕,等. 海螵蛸入药部分和废弃部分 8 种无机元素分析. 广东微量元素科学, 2002, 9(12):35~37.