

百令胶囊联合硫代硫酸钠治疗慢性肾脏病维持性血液透析患者临床研究

祝明伟, 姜飒, 刘香云, 王玲, 宋卫丽, 姬玉

南阳南石医院肾内科, 河南 南阳 473000

【摘要】目的: 观察百令胶囊联合硫代硫酸钠对慢性肾脏病 (CKD) 维持性血液透析患者心血管钙化及钙磷代谢的影响。**方法:** 选取 84 例接受维持性血液透析的 CKD 患者, 按随机数字表法分为观察组和对照组各 42 例。对照组给予硫代硫酸钠治疗, 观察组在对照组基础上予以百令胶囊治疗。比较 2 组治疗前后肾脏病生活质量评分 (KDQOL-SF)、血钙 (S-Ca)、血磷 (S-P)、血钙磷乘积 (Ca×P)、血清全段甲状旁腺激素 (iPTH)、冠状动脉钙化积分 (ACS)、心脏瓣膜钙化率、营养指标水平, 并比较 2 组不良反应。**结果:** 治疗后, 观察组 KDQOL-SF 评分升高 ($P < 0.05$), 且高于对照组 ($P < 0.05$); 对照组 KDQOL-SF 评分与治疗前比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 对照组 S-P、Ca×P 水平及观察组 S-Ca、S-P、Ca×P、iPTH 水平均降低 ($P < 0.05$), 且观察组 S-Ca、S-P、Ca×P、iPTH 水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后对照组 S-Ca、iPTH 水平与治疗前比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 2 组 ACS 降低 ($P < 0.05$), 对照组心脏瓣膜钙化率升高 ($P < 0.05$), 且观察组 ACS、心脏瓣膜钙化率低于对照组 ($P < 0.05$)。对照组治疗后心脏瓣膜钙化率与治疗前比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后 2 组尿肌酐水平降低 ($P < 0.05$), 观察组血清白蛋白水平升高 ($P < 0.05$), 且观察组尿肌酐水平低于对照组 ($P < 0.05$), 血清白蛋白水平高于对照组 ($P < 0.05$); 对照组治疗后血清白蛋白水平与治疗前比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。2 组不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 百令胶囊联合硫代硫酸钠治疗 CKD 维持性血液透析疗效好, 可改善患者生活质量, 降低 Ca×P 和 iPTH 水平, 减轻患者心血管钙化。

【关键词】 慢性肾脏病; 百令胶囊; 硫代硫酸钠; 血管钙磷代谢; 血液透析

【中图分类号】 R692.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 0256-7415 (2023) 19-0094-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.19.018

Clinical Study of Bailing Capsules Combined with Sodium Thiosulfate for Patients with Chronic Kidney Disease Receiving Maintenance Hemodialysis

ZHU Mingwei, JIANG Sa, LIU Xiangyun, WANG Ling, SONG Weili, JI Yu

Department of Nephrology, Nanshi Hospital of Nanyang, Nanyang Henan 473000, China

Abstract: Objective: To observe the effect of the therapy of Bailing Capsules combined with Sodium Thiosulfate on the cardiovascular calcification and calcium phosphorus metabolism of chronic kidney disease (CKD) patients on maintenance hemodialysis. **Methods:** A total of 84 patients with CKD receiving maintenance hemodialysis were selected and divided into the observation group and the control group according to the random number table method, with 42 cases in each group. The control group was treated with Sodium Thiosulfate, and the observation group was additionally given Bailing Capsules based on the treatment of the control group. Before and after treatment, the scores of Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF), and levels of serum calcium (S-Ca), serum phosphorus (S-P), product of

【收稿日期】 2022-09-19

【修回日期】 2023-06-26

【作者简介】 祝明伟 (1984-), 男, 副主任医师, E-mail: nrzmw@126.com。

serum calcium and phosphorus ($\text{Ca} \times \text{P}$), intact parathyroid hormone (iPTH), coronary artery calcification score (ACS), incidence of calcified heart valves, nutrition indexes and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the KDQOL-SF score in the observation group was increased ($P < 0.05$) and higher than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference being found in the comparison of KDQOL-SF score in the control group with that before treatment ($P > 0.05$). After treatment, the levels of S-P and $\text{Ca} \times \text{P}$ in the control groups and the levels of S-Ca, S-P, $\text{Ca} \times \text{P}$ and iPTH in the observation group were decreased ($P < 0.05$), and the levels of S-Ca, S-P, $\text{Ca} \times \text{P}$ and iPTH in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, there was no significant difference being found in the comparisons of levels of S-Ca and iPTH in the control group with those before treatment ($P > 0.05$). After treatment, the ACS in the two groups were decreased ($P < 0.05$), and incidence of calcified heart valves in the control group were increased ($P < 0.05$), and the ACS and incidence of calcified heart valves in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, there was no significant difference being found in the comparison of incidence of calcified heart valves in the control group with that before treatment ($P > 0.05$). After treatment the levels of urine creatinine in both groups were decreased ($P < 0.05$), and the level of serum albumin in the observation group was increased ($P < 0.05$); the level of urine creatinine in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$), and the level of serum albumin was higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, there was no significant difference being found in the comparison of level of serum albumin in the control group with that before treatment ($P > 0.05$). There was no significant difference being found in the comparison of incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** The therapy of Bailing Capsules combined with Sodium Thiosulfate has a good curative effect on patients with CKD receiving maintenance hemodialysis, which can improve the quality of life of patients, reduce the levels of $\text{Ca} \times \text{P}$ and iPTH and mitigate the cardiovascular calcification.

Keywords: Chronic kidney disease; Bailing Capsules; Sodium Thiosulfate; Vascular calcium phosphorus metabolism; Hemodialysis

慢性肾脏病(CKD)伴随着尿毒症毒素的滞留,导致尿毒症综合征及其并发症的发生^[1]。虽然临床治疗CKD肾移植是首选,但血液透析仍是肾脏替代疗法最常见的形式^[2]。然而,经血液透析治疗的肾病患者总体生存率较差,其主要是容量过载和高血压导致的高心脑血管疾病死亡率^[3]。此外,血液透析治疗还能引起高血压、心血管钙化或钙磷不平衡综合征等。硫代硫酸钠又名次亚硫酸钠,是常见的硫代硫酸盐,是氰化物的解毒剂。临床研究发现,硫代硫酸钠还可以用于治疗透析患者钙中毒,其能螯和钙并通过透析去除^[4]。但硫代硫酸钠治疗可能引起患者头疼、恶心、低血压及接触性皮炎等不良反应。百令胶囊属于冬虫夏草系列的中成药,作为一种补益

剂,其可保护透析患者残余肾功能,有益肾气、抑制肾纤维化等作用^[5],但该药物也只是辅助性治疗。本研究观察百令胶囊联合硫代硫酸钠对CKD维持性血液透析患者心血管钙化及钙磷代谢的影响,报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《慢性肾脏病筛查诊断及防治指南》^[6]中CKD的诊断标准。出现肾损伤指标,如白蛋白尿[尿酸蛋白排泄率(AER) $\geq 30 \text{ mg}/24 \text{ h}$ 、尿白蛋白/肌酐(ACR) $\geq 30 \text{ mg/g}$ (或 $\geq 3 \text{ mg}/\text{mmol}$)],尿沉渣异常、肾小管相关病变、肾组织学异常、影像学见肾结构异常、有肾移植病史,或肾小球滤过率下降[$< 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]中任一项指标且持续时

间 ≥ 3 个月,即可确诊。

1.2 辨证标准 符合《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]中肾虚血瘀证的辨证标准。主症:倦怠乏力,气短懒言,食少纳呆,腰膝酸软,面色晦暗,腰痛。次症:脘腹胀满,口淡不渴,肢体麻木,大便不实。舌脉:舌淡,见齿痕、舌紫暗或有瘀点,脉沉细。

1.3 纳入标准 符合以上诊断及辨证标准;意识清楚,认知精神正常,能进行病症疗效判定;病情稳定、透析稳定;依从性良好;患者或监护人均签署知情同意书。

1.4 排除标准 无法与医生正常沟通交流;合并严重心脑血管疾病或其他重大脏器原发性疾病或患有严重糖尿病、恶性肿瘤疾病;妊娠期或哺乳期;对治疗药物过敏;临床资料不全。

1.5 一般资料 选取2019年2月—2021年12月于南阳南石医院治疗的84例接受维持性血液透析的CKD患者,按照随机数字表法分为观察组和对照组各42例。观察组男23例,女19例;年龄20~59岁,平均 (42.49 ± 8.67) 岁;病程9个月~5年,平均 (2.65 ± 0.21) 年。对照组男20例,女22例;年龄19~60岁,平均 (45.23 ± 9.12) 岁;病程11个月~6年,平均 (2.91 ± 0.56) 年。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2组均采用低盐、低脂和优质蛋白饮食,并定时进行常规血液透析治疗,每次4h,每周透析3次。

2.1 对照组 给予硫代硫酸钠治疗。每次透析期间给予含25g硫代硫酸钠的100mL 0.9%氯化钠注射液,静脉注射40~60min,连续治疗8周。

2.2 观察组 在对照组基础上加用百令胶囊(杭州中美华东制药有限公司,国药准字Z10910036,规格:每粒0.5g)治疗,每次5粒,每天3次,连续治疗8周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①肾脏病生活质量评分(KDQOL-SF)。治疗前后采用该量表评估2组生活质量。量表包含18个项目,根据每个项目的内容自评打分,每个项目有对应的选项以及评分,总分100分,分数越高表明患者生活质量越好。②钙磷代谢指标。治疗前后取空腹肘静脉血,采用比色法测定血钙(S-

Ca)和血磷(S-P)水平,并计算血钙磷乘积($Ca \times P$);采用放射免疫法测定血清全段甲状旁腺激素(iPTH)水平。③冠状动脉钙化积分(ACS)、心脏瓣膜钙化率。治疗前后采用ACS评估2组冠状动脉钙化程度,通过CT对冠状动脉整体的钙化程度进行量化。根据冠状动脉病变CT值进行赋分,0计0分,1~10计1分,11~100计2分,101~400计3分,400以上计4分。得分乘以钙化面积,最后将各个冠脉的评分相加得到评分结果,分数越高表明动脉粥样硬化越严重。采用彩色多普勒超声仪检测患者是否出现心脏瓣膜钙化。诊断标准:瓣叶呈局灶性光亮;瓣叶呈多层回声或条索状粗糙的强回声1~2条;瓣膜增厚,强弱不均匀,出现粗糙多条强回声带,宽4~10mm,更甚者无瓣膜曲线,仅见钙化强回声带^[8]。④营养指标水平。治疗前后取晨尿,采用自动尿液微量白蛋白肌酐分析仪检测2组患者尿肌酐水平;治疗前后取空腹肘静脉血,并且于30min内通过离心分离出血清,采用溴甲酚绿法检测2组血清白蛋白水平。⑤不良反应。比较2组治疗期间出现的头痛恶心、高血压、低血压、发热和肌肉无力等不良反应发生情况。

3.2 统计学方法 采用SPSS20.0统计学软件分析数据。计量资料符合正态分布以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2组间比较采用成组 t 检验,同组治疗前后比较采用配对样本 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 治疗结果

4.1 2组治疗前后KDQOL-SF评分比较 见表1。治疗前,2组KDQOL-SF评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,观察组KDQOL-SF评分升高($P < 0.05$),且高于对照组($P < 0.05$)。对照组KDQOL-SF评分与治疗前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

4.2 2组治疗前后S-Ca、S-P、 $Ca \times P$ 及iPTH水平比较 见表2。治疗前,2组S-Ca、S-P、 $Ca \times P$ 、iPTH水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,对照组S-P、 $Ca \times P$ 水平及观察组S-Ca、S-P、 $Ca \times P$ 、iPTH水平均降低($P < 0.05$),且观察组S-Ca、S-P、 $Ca \times P$ 、iPTH水平均低于对照组($P < 0.05$)。治疗后对照组S-Ca、iPTH水平与治疗前比较,平差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 2组治疗前后KDQOL-SF评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	时间	例数	KDQOL-SF评分
对照组	治疗前	42	48.53 ± 9.25
	治疗后	42	51.29 ± 8.97
观察组	治疗前	42	47.98 ± 8.56
	治疗后	42	58.13 ± 8.73 ^{①②}

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

表2 2组治疗前后S-Ca、S-P、Ca×P及iPTH水平比较($\bar{x} \pm s$) mmol/L

组别	时间	例数	S-Ca	S-P	Ca×P	iPTH
对照组	治疗前	42	2.32 ± 0.15	2.54 ± 0.25	4.46 ± 0.38	257.13 ± 54.89
	治疗后	42	2.33 ± 0.21	2.41 ± 0.29 ^①	4.30 ± 0.32 ^①	239.67 ± 42.31
观察组	治疗前	42	2.35 ± 0.23	2.51 ± 0.22	4.43 ± 0.38	249.55 ± 45.62
	治疗后	42	2.19 ± 0.17 ^{①②}	2.21 ± 0.20 ^{①②}	4.03 ± 0.29 ^{①②}	218.43 ± 41.08 ^{①②}

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.3 2组治疗前后ACS、心脏瓣膜钙化率比较 见表3。治疗前, 2组ACS、心脏瓣膜钙化率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2组ACS降低($P < 0.05$), 对照组心脏瓣膜钙化率升高($P < 0.05$), 观察组治疗后心脏瓣膜钙化率与治疗前比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组ACS、心脏瓣膜钙化率低于对照组($P < 0.05$)。

表3 2组治疗前后ACS、心脏瓣膜钙化率比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	ACS(分)	心脏瓣膜钙化率(%)
对照组	治疗前	42	2.55 ± 0.26	13.05 ± 1.25
	治疗后	42	2.12 ± 0.23 ^①	13.92 ± 1.46 ^①
观察组	治疗前	42	2.56 ± 0.25	12.47 ± 1.08
	治疗后	42	1.89 ± 0.21 ^{①②}	13.01 ± 1.57 ^②

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.4 2组治疗前后尿肌酐、血清白蛋白水平比较 见表4。治疗前, 2组尿肌酐和血清白蛋白水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后2组尿肌酐水平降低($P < 0.05$), 观察组血清白蛋白水平升高($P < 0.05$), 且观察组尿肌酐水平低于对照组($P < 0.05$), 血清白蛋白水平高于对照组($P < 0.05$)。对照组治疗后血清白蛋白水平与治疗前比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表4 2组治疗前后尿肌酐、血清白蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	尿肌酐($\mu\text{mol/L}$)	血清白蛋白(g/L)
对照组	治疗前	42	805.25 ± 105.23	32.16 ± 8.16
	治疗后	42	595.33 ± 97.59 ^①	38.56 ± 9.85
观察组	治疗前	42	799.19 ± 106.89	33.01 ± 6.72
	治疗后	42	513.85 ± 97.24 ^{①②}	46.03 ± 7.99 ^{①②}

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.5 2组不良反应发生率比较 见表5。治疗期间, 2组不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表5 2组不良反应发生率比较 例

组别	例数	头痛 恶心	高血压	低血压	发热	肌肉 无力	不良反应总 发生率(%)
对照组	42	3	2	1	1	2	21.43
观察组	42	2	1	1	3	1	19.05
χ^2 值							0.074
P 值							0.786

5 讨论

CKD可以干扰机体的生理和生物机制, 如液体电解质和pH平衡、血压调节、毒素和废物的排泄、维生素D代谢和激素调节。CKD患者具有发生高钾血症、高磷血症、慢性代谢性酸中毒、骨骼恶化、血压异常和水肿的风险^[9]。临床上可通过仔细监测蛋白质、磷、钾、钠和钙等水平, 将风险最小化, 减缓疾病的进展, 缓解CKD患者的并发症症状。现阶段, 临床治疗CKD最常用手段是血液透析。虽然透析可以通过人工手段净化血液, 但由于随着透析的进行, 毒素持续的清除和过量水的去除, 患者身体的代谢状态会发生改变^[10]。接受维持性血液透析治疗的肾衰竭患者会出现多种症状, 包括高血压、心功能衰竭等高致死率心脑血管疾病, 还包括钙磷代谢障碍、继发性甲亢及贫血等^[11]。因此, 如何降低持续性透析患者的并发症发生率、改善患者生活质量有重要的临床意义。

硫代硫酸钠临床上主要作为解毒剂用于治疗氰化物中毒的患者, 还可以用于治疗砷、汞、铅等中毒。但有研究者发现硫代硫酸钠还可以治疗维持性透析患者发生的钙中毒^[4], 同时还具有抗氧化和血管

扩张特性。硫代硫酸钠临床治疗剂量建议在血液透析的最后 30~60 min 内,将 25 g 硫代硫酸钠溶解在 100 mL 0.9%氯化钠注射液中,每周静脉注射 3 次^[12]。临床研究发现,硫代硫酸钠治疗能有效减轻血液透析患者皮肤瘙痒、肌无力、骨痛、失眠、不宁腿综合征等症^[4]。另外,硫代硫酸钠还能明显降低血液透析患者高水平的冠状动脉钙化^[13]。本研究结果显示,单独使用硫代硫酸钠治疗,维持性透析患者的 S-P、Ca×P、尿肌酐水平及 ACS 评分降低。虽然该研究结果与前人研究并不完全一致,究其原因可能是患者样本量不够大,和前人研究对象有地域差异等。本研究结果表明,单独的硫代硫酸钠治疗,缓解维持性透析患者钙磷代谢障碍,降低了 ACS 评分,但并没有明显提高患者的生活质量以及降低甲状旁腺激素水平。

百令胶囊由发酵冬虫夏草菌粉制成,具有补肾益气的疗效。冬虫夏草可以降低尿蛋白、尿素氮和血清肌酐的水平,同时提高内生肌酐清除率,促进患者肾功能恢复^[14]。研究表明,百令胶囊联合舒血宁治疗急性肾功能不全,可提高其疗效,并可保护患者的肾功能,且对肝脏不会造成额外负担^[15]。另外,百令胶囊辅佐常规降血糖药物治疗早期糖尿病肾病,可以有效减少患者炎症反应,修复血管内皮功能,增强患者免疫力,促进患者肾功能恢复^[16]。本研究结果显示,观察组治疗后 KDQOL-SF 评分升高,钙磷代谢和甲状旁腺激素水平改善,ACS 评分降低,有效缓解了心脏瓣膜钙化进展,从多方面提高了持续性透析患者的生活质量,保护了 CKD 患者残余肾功能。

综上所述,百令胶囊联合硫代硫酸钠治疗 CKD 维持性透析患者,可改善患者的生活质量,减轻患者心血管钙化和钙磷代谢障碍,有较好的临床疗效,可以为临床上治疗 CKD 维持性透析患者提供可靠的诊疗思路。

[参考文献]

- [1] VANHOLDER R, PLETINCK A, SCHEPERS E, et al. Biochemical and clinical impact of organic uremic retention solutes: a comprehensive update[J]. *Toxins (Basel)*, 2018, 10(1): 33.
- [2] SARAN R, ROHINSON B, ABBOTT K C, et al. US renal data system 2018 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States[J]. *Am J Kidney Dis*, 2019, 73(3 Suppl 1): A7-A8.
- [3] OK E, ASCI G, CHAZOT C, et al. Controversies and problems of volume control and hypertension in haemodialysis[J]. *Lancet*, 2016, 388(10041): 285-293.
- [4] LU Y, SHEN L, ZHOU L, et al. Success of small-dose fractionated sodium thiosulfate in the treatment of calciphylaxis in a peritoneal dialysis patient [J]. *BMC Nephrol*, 2022, 23(1): 4.
- [5] 智云霞,卫志锋,曹艳春,等. 百令胶囊联合综合干预对慢性肾功能衰竭患者肾纤维化及肾功能的影响研究[J]. *长春中医药大学学报*, 2022, 38(2): 213-216.
- [6] 上海慢性肾脏病早发现及规范化诊治与示范项目专家组. 慢性肾脏病筛查诊断及防治指南[J]. *中国实用内科杂志*, 2017, 37(1): 28-34.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 233-238.
- [8] 钱蕴秋. 超声诊断学[M]. 2版. 西安: 第四军医大学出版社, 2008: 530.
- [9] NABER T, PUROHIT S. Chronic kidney disease: Role of diet for a reduction in the severity of the disease[J]. *Nutrients*, 2021, 13(9): 3277.
- [10] HARGROVE N, TOBGY N E, ZHOU O, et al. Effect of aerobic exercise on dialysis-related symptoms in individuals undergoing maintenance hemodialysis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2021, 16(4): 560-574.
- [11] 刘金瑞,张婧华,吴秋杰,等. 维持性血液透析患者心血管事件发生的影响因素[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2022, 32(2): 12-15.
- [12] FARESE S, STAUFFER E, KALICKI R, et al. Sodium thiosulfate pharmacokinetics in hemodialysis patients and healthy volunteers[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(6): 1447-1455.
- [13] BIAN Z, ZHANG Q, SHEN L, et al. The effect of sodium thiosulfate on coronary artery calcification in hemodialysis patients[J]. *ASAIO J*, 2022, 68(3): 402-406.
- [14] 冯欣,李垚. 雷公藤多苷联合百令胶囊治疗慢性肾小球肾炎的临床观察[J]. *中国药房*, 2011, 22(28): 2629-2630.
- [15] 范照三,齐保泰,孟建玲. 舒血宁联合百令胶囊对急性肾功能不全患者的疗效及对肾功能保护作用的研究[J]. *湖南中医药大学学报*, 2015, 35(12): 77-80.
- [16] 曾建峰,王山云. 百令胶囊联合卡托普利对 ESWL 肾脏损伤保护作用的临床观察[J]. *江西中医药*, 2014, 45(9): 35-37.

(责任编辑: 钟志敏)