

# 硫代硫酸钠在钙化防御中的机制和临床应用

胡莞芊, 郁胜强\*

海军军医大学第二附属医院肾内科, 上海

收稿日期: 2021年11月27日; 录用日期: 2021年12月17日; 发布日期: 2021年12月31日

## 摘要

钙化防御, 又名钙性尿毒症性小动脉病(calcific uremic arteriopathy, CUA), 是一种发生于终末期肾脏病患者中的罕见的、致死性高的血管钙化性疾病, 其早期临床症状不典型, 预后差, 且缺乏明确的临床指南。目前, 在临床上, 对于钙化防御的治疗主要是采用以硫代硫酸钠(Sodium thiosulfate, STS)为主的综合治疗。硫代硫酸钠治疗钙化防御主要通过钙螯合、抗氧化应激、酸中毒、舒张血管和抗炎镇痛作用及钙化抑制因子作用等机制, 而随着临床研究的进展, 关于这些治疗机制尚存在一些争议。

## 关键词

硫代硫酸钠, 钙化防御, 血管钙化, 作用机制, 临床应用

# The Mechanism and Clinical Application of Sodium Thiosulfate in Treatment of Calciphylaxis

Wanqian Hu, Shengqiang Yu\*

Department of Nephrology, Second Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai

Received: Nov. 27<sup>th</sup>, 2021; accepted: Dec. 17<sup>th</sup>, 2021; published: Dec. 31<sup>st</sup>, 2021

## Abstract

Calciphylaxis, also known as calcium uremic arteriosclerosis, is a special vascular calcification in patients with end-stage kidney disease which has atypical early clinical symptoms, poor prognosis, and unclear clinical guidelines. At present, sodium thiosulfate (STS) is the most commonly recommended drug in treatment of calciphylaxis which plays a role mainly through the mechanisms

\*通讯作者。

of calcium chelation, antioxidant stress, acidosis, vasodilation, anti-inflammatory and analgesic effects, and calcification inhibitors. However, there are still some controversies about these therapeutic mechanisms with the progress of clinical research.

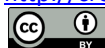
## Keywords

Sodium Thiosulfate, Calciphylaxis, Vascular Calcification, Mechanisms, Clinical Application

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

钙化防御是一种罕见的、致死性高的血管钙化性疾病,主要发生在行血液透析和腹膜透析的终末期肾病患者。其最初表现为剧烈疼痛、皮肤网状青斑、紫罗兰色斑块样皮下结节,可进一步发展为缺血性皮肤坏死、溃疡乃至坏疽[1][2]。由于缺乏临床早期的特征性表现,容易漏诊且治疗困难,患者最终常常死于心血管疾病、重症感染及脓毒症。目前,关于该疾病的治疗主要集中在以下几个方面,即减少或去除诱因、疼痛管理、皮损管理、高压氧疗法以及药物治疗[2]。其中,药物治疗包括硫代硫酸钠、双膦酸盐、西那卡塞、以及 SNF472 等,其中 STS 是主要用药[3][4][5]。

近年来,国内外发表了诸多关于 STS 治疗钙化防御血管钙化的研究及案例。如 2018 年 Ying WANG 等进行的一项 Meta 分析中,对 45 篇文献中的 358 名患者的治疗情况进行了总结,发现使用 STS 治疗后,70.1%的钙化防御患者皮损改善、疼痛减轻[6]。同年,Donlawat 等发表的一篇前瞻性的随机对照研究也表明 STS 可以稳定血管钙化[7]。国内相关研究提出的方案在实际应用中具有与国外疗法相似的疗效以及更好的耐受性[3]。2020 年我国一篇关于内脏钙化防御合并重度铁过载的案例中,患者在采用以 STS 为主的综合治疗后,腹泻缓解,腹痛减轻,病情明显好转[8]。其中关于 STS 治疗钙化防御中血管钙化的作用机制也有了很大的进展,主要包括钙螯合、酸中毒、抗氧化应激、抗炎镇痛作用和舒张血管及钙化抑制因子作用。因此,本文主要阐明 STS 治疗钙化防御血管钙化过程中的机制研究进展及其争议,以及 STS 在临床应用上的注意事项,以利于未来可以优化治疗方案,在深入了解机制的基础上更好地掌握治疗靶点。

## 2. STS 治疗 CUA 的作用机制

### 2.1. 钙螯合

硫代硫酸钠是一种钙螯合剂,可螯合沉淀于软组织中的钙,形成具有高溶解度的硫代硫酸钙,减轻血管钙化程度[9]。Pasch A 等应用 STS 治疗尿毒症小鼠的血管钙化,结果表明血液游离钙的浓度在 15 min 后明显下降,30 min 后恢复正常;同时,小鼠体内血液中 PTH 浓度与尿钙排泄亦明显上升。后续 Pasch A 等补充了体外实验,在体外 STS 浓度维持在 20 mmol/L 以上时,血液游离钙浓度明显下降[10]。然而,O'Neill WC 的一项体外研究结果表明,硫代硫酸钠对游离钙的作用十分微弱,当 STS 浓度为 5 mmol/L 时,游离钙浓度下降小于 4%。同时,为了检测钙离子微量下降是否为 STS 抑制血管钙化的主要因素,该研究在 STS 治疗组的主动脉培养基中设置了 2 种不同的钙浓度(分别为 1.78 mmol/L、1.86 mmol/L),然而两者间的钙化抑制程度无明显差异[11]。

O'Neill WC 的观点与既往研究观点相悖, 但并未补充更加严谨的对照实验, 关于 STS 抑制血管钙化是否与降低离子钙、硫代硫酸钙的高溶解度相关尚存在争议。

## 2.2. 酸中毒

在慢性肾脏病患者中, 酸碱失衡是常见并发症, 以代谢性酸中毒最常见。慢性肾脏病患者的代谢性酸中毒通常与机体代谢异常导致有机酸生成增多且排泄障碍有关[12]。Pasch A 等研究结果表明 STS 在体内与体外均可降低 pH 值, 诱导慢性肾脏病患者发生酸中毒, 但关于酸中毒是否可以抑制血管钙化尚存在争议[10]。

目前大部分研究表明, 酸性环境可以抑制血管钙化, 碱性环境则相反。Mendoza 等研究表明代谢性酸中毒在体内外均可以减少钙、磷在软组织中的沉积并抑制血管钙化[13]。de Solis 等则发现碱性环境在体外可以促进血管平滑肌的钙化, 并且予尿毒症小鼠碳酸氢钠注射后, 其主动脉发生钙化[14]。关于 STS 诱导代谢性酸中毒进而抑制血管钙化, 目前主要认为是通过下述机制: 1) 代谢性酸中毒提高钙磷溶解度, 减少钙磷在血管壁的沉积; 2) 代谢性酸中毒使钠依赖性磷酸共转运体(sodium phosphate cotransporter, Pit-1)表达下调, 从而减少磷摄取[13]; 3) 代谢性酸中毒通过抑制 L 型电压依赖性钙通道[15]或对 ERK 信号通路[16]的作用从而抑制血管钙化。但 Schindler 等提出代谢性酸中毒会诱发血管壁炎症与血管壁损伤, 促进血管钙化[17]。Oka M 等对 107 例透析患者进行冠状动脉钙化评分(CACS), 结果显示血液透析患者透析前碳酸氢盐含量与 CACS 呈负相关, 而血液透析前的 pH 与 CACS 无明显的相关性[18]。此外, 值得注意的是, STS 治疗血管钙化时存在导致严重代谢性酸中毒的风险[19]。Hunt GM 曾报告一位患有 CUA 的老年女性在透析最后 1 小时注射 25 g STS, 第二天该患者出现谵妄、低血压、代谢性酸中毒并伴有阴离子间隙增高, 分析病情后认为该患者严重的代谢性酸中毒与 STS 相关[20]。Hundemer 等对十年间的 35 名患者进行总结, 亦发现其中 33 名患者的阴离子间隙上升明显[21]。因此, 关于 STS 诱导酸中毒进而抑制血管钙化尚存在一些争议, 同时在使用 STS 过程中需要把控剂量以免引起严重代谢性酸中毒。

## 2.3. 氧化还原反应

在血管钙化过程中, 促进血管平滑肌细胞表型改变的主要核心内容为血管的过早老化及血管平滑肌细胞的衰老。而氧化应激, 以活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生与抗氧化机制的拮抗为特征, 是细胞衰老的主要诱因[22]。研究表明, 氧化应激可以通过诱导内皮细胞功能障碍与凋亡、血管平滑肌细胞增殖与迁移、黏附分子表达增加和脂质氧化等途径激发血管钙化。因此, 抗氧化治疗是治疗血管钙化的方法之一, 而 STS 具有强抗氧化性能, 是第一个用于治疗血管钙化的抗氧化剂[22]。

根据目前研究的数据和结果可知, STS 治疗血管钙化的氧化还原作用主要通过以下两种途径: 1) 根据硫代硫酸钠( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ )的结构式分析, STS 具有两个未配对电子, 这两个未配对电子可清除内皮功能失调产生的 ROS; (2)氧化型谷胱甘肽(GSSG)与硫代硫酸钠(STS)反应可以产生谷胱甘肽(GSH), 具体反应方程式如下:  $1 \text{ GSSG} + 2 \text{ Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \rightarrow \text{NaHSO}_4 + 2 \text{ GSH} + 2 \text{ H}_2\text{O}$ , 其中谷胱甘肽是一种天然的抗氧化剂[9]。关于  $\text{H}_2\text{S}$  的抗氧化应激作用于下一节阐述。

## 2.4. 舒张血管作用及抗炎作用

### 2.4.1. 一氧化氮(Nitric Oxide, NO)

四氧生物蝶呤(BH4)氧化时, 可以使得内皮性一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase enzyme, eNOs)解偶联, 同时因内皮源性 NO 减少致内皮细胞超氧化物生成增多。而 STS 可以抑制 BH4 氧化, 从而使得 eNOs 与内皮源性 NO 增多[9]。2020 年 Jaap A. Joles 等人的一项动物实验也印证了这一假说, 该

实验证实 STS 可以拮抗 N- $\omega$ -硝基-L-精氨酸(L-NNA)所诱导的一氧化氮合酶活性降低[23]。生物可利用的 NO 数量增多后,不仅可以舒张血管、改善血管内皮细胞功能,还可以保护血管内皮细胞完整性,从而减轻血管钙化[9]。

#### 2.4.2. 硫化氢(Hydrogen Sulfide, H<sub>2</sub>S)

硫代硫酸钠除了通过影响一氧化氮(NO)扩张血管外,还可以通过血管平滑肌细胞内的各种硫醇反应,生成 H<sub>2</sub>S。H<sub>2</sub>S 是继 NO 和 CO 之后发现的第 3 种小分子气体信号分子[24],通过阻滞电压依赖的钙离子通道、开放 K<sub>ATP</sub>通道以及增强内皮衍生因子 NO、PGI<sub>2</sub>、EDHF 的活性等机制介导外周血管扩张从而拮抗血管钙化[25]。Wu SY 等研究便表明在血管钙化的小鼠中,其血浆和主动脉 H<sub>2</sub>S 水平随胱硫醚-裂解酶(cystathionine  $\gamma$ -lyase, CSE; 某种参与内源性 H<sub>2</sub>S 生成的酶)活性及 CSE mRNA 水平的下降而降低[20]。

过去许多研究均表明 H<sub>2</sub>S 在炎症反应中起重要作用。H<sub>2</sub>S 可以诱导中性粒细胞凋亡,从而拮抗炎症反应。Zanardo RC 等研究表明 H<sub>2</sub>S 是急性炎症反应的重要内源性抑制因子,它可以通过激活 K<sub>ATP</sub>通道来减少白细胞黏附、白细胞浸润及水肿形成,从而达到抗炎及镇痛作用[26]。Distrutti E 等在内脏疼痛模型中亦证明 H<sub>2</sub>S 具有镇痛作用[27]。

然而,Whiteman 等指出 NaSH (提供外源性 H<sub>2</sub>S)在脂多糖诱导的巨噬细胞炎症介质的形成上具有促炎及抗炎双重作用。当 NaSH 100~500  $\mu$ mol/L 时,抗炎因子分泌增加;而 NaSH 500~1000  $\mu$ mol/L 时,促炎症因子分泌增加,如 IL-1 $\beta$ 、PGE<sub>2</sub>、TNF- $\alpha$  等[28]。虽然关于 H<sub>2</sub>S 在炎症过程中的作用尚存在争议,但至目前为止,相关文献报告均支持 H<sub>2</sub>S 在血管钙化过程中的抗炎作用[26]。

#### 2.5. 钙化抑制因子

STS 可以通过上调钙化抑制因子来治疗血管钙化,钙化抑制因子包括基质 Gla 蛋白(matrix Gla protein, MGP)、胎球蛋白 A、骨桥蛋白、骨形态发生蛋白 7 等。MGP 是一种高效的软骨及血管钙化抑制剂,主要表达于软骨与心血管组织。MGP 敲除的小鼠很快进展为广泛主动脉钙化,于 6~8 周时死于主动脉破裂与继发内出血[29]。MGP 表达的下降甚至早于血管钙化的发生。因此,MGP 的缺乏也许会导致血管钙化的发生。

Pasch A 等研究表明 STS 治疗尿毒症小鼠后其血液中的 MGP 较对照组明显上升[10]。Zhong H 等研究发现 STS 可以通过上调 MGP 表达、下调骨形态发生蛋白 2 (bone morphogenetic protein-2, BMP-2)与核心结合因子  $\alpha$ -1 (core binding factor  $\alpha$ -1, Cbfa-1)表达来抑制人主动脉血管平滑肌细胞向成骨样细胞的转分化[30]。其中 BMP-2 与 Cbfa-1 为成骨细胞标志物,为钙化促进因子。MGP 可以结合和抑制 BMP-2, MGP 是 BMP 信号途径的关键抑制因子。

目前,关于 STS 通过上调钙化抑制因子抑制血管钙化的相关机制尚不十分明确,需要更多的研究来进行验证。

### 3. STS 在 CUA 患者中的临床应用

STS 分子量为 248 Da,肠道吸收较差,大约 20%~50%的硫代硫酸盐经尿液迅速排除,其余被代谢为亚硫酸盐,进而生成硫酸盐被排出体外[31]。肾功能正常时其半衰期为 15 分钟,肾功能衰竭时主要经胆汁排泄,其半衰期增加约 5 倍。由于 STS 分子量很小,可被血液透析清除[6]。静脉注射是 STS 最常见的用药途径,相关病例报告中 70.3%患者采用静脉注射[32]。病灶内给药能迅速缓解疼痛,且患者耐受性良好[33]。口服 STS 生物利用度较差,仅为 7.6%,但仍有病例报道口服有效[34]。在腹膜透析患者中有腹腔使用 STS 的报道,但有发生化学性腹膜炎的风险[35]。

静脉用药不良反应是恶心、呕吐和代谢性酸中毒[6]。输液速度过快是导致恶心、呕吐的主要原因。

少数患者会出现严重的阴离子间隙升高的代谢性酸中毒[36]。严重的酸中毒可以导致谵妄、虚弱或心律失常,甚至癫痫发作。其他少见的不良反应包括流鼻涕、鼻窦充血、QT 间期延长[37]。有病例报道 STS 还增加了败血症的风险[6]。发生这些不良反应时需要调整使用剂量或改变用药途径甚至停药。

#### 4. 结论

目前钙化防御还未作为适应症写入 STS 说明书,但美国注射剂协会(Parenteral Drug Association, PDA)已将 STS 列为治疗钙化防御的超说明书用药, STS 对于钙化防御的疗效已得到临床数据的支持与相关专家的认同。硫代硫酸钠主要通过钙螯合、抗氧化应激、诱导酸中毒、舒张血管、抗炎镇痛及上调钙化抑制因子等途径治疗血管钙化,用药途径主要是静脉注射,病灶内给药也显示出疗效,但其使用的最佳剂量、用药时间及途径仍需进一步研究明确。此外,钙螯合、抗氧化应激、诱导酸中毒等机制尚存在一定争议,需要进一步的研究加以验证。

#### 基金项目

国家自然科学基金(国家自然科学基金 81770659),上海市科委西医引导项目(17411972100)。

#### 参考文献

- [1] Ingelfinger, J.R., Nigwekar, S.U., Thadhani, R., *et al.* (2018) Calciphylaxis. *New England Journal of Medicine*, **378**, 1704-1714. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1505292>
- [2] 张晓良, 刘玉秋, 刘必成. 钙化防御早期诊治进展[J]. 内科理论与实践, 2018, 13(4): 212-217. <https://doi.org/10.16138/j.1673-6087.2018.04.004>
- [3] 杨璨粼, 刘玉秋. 透析患者钙化防御的治疗[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2019, 28(6): 580-585. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-298X.2019.06.017>
- [4] O'neill, W.C. and Lomashvili, K.A. (2010) Recent Progress in the Treatment of Vascular Calcification. *Kidney International*, **78**, 1232-1239. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.334>
- [5] Brandenburg, V.M., Sinha, S., Torregrosa, J.V., *et al.* (2019) Improvement in Wound Healing, Pain, and Quality of Life after 12 Weeks of SNF472 Treatment: A Phase 2 Open-Label Study of Patients with Calciphylaxis. *Journal of Nephrology*, **32**, 811-821. <https://doi.org/10.1007/s40620-019-00631-0>
- [6] Peng, T., Zhuo, L., Wang, Y., *et al.* (2018) Systematic Review of Sodium Thiosulfate in Treating Calciphylaxis in Chronic Kidney Disease Patients. *Nephrology (Carlton)*, **23**, 669-675. <https://doi.org/10.1111/nep.13081>
- [7] Saengpanit, D., Chattranukulchai, P., Tumkosit, M., *et al.* (2018) Effect of Sodium Thiosulfate on Arterial Stiffness in End-Stage Renal Disease Patients Undergoing Chronic Hemodialysis (Sodium Thiosulfate-Hemodialysis Study): A Randomized Controlled Trial. *Nephron*, **139**, 219-227. <https://doi.org/10.1159/000488009>
- [8] 邢婕, 张晓良, 谢筱彤, 等. 内脏钙化防御合并重度铁过载一例[J]. 中华肾脏病杂志, 2020, 36(2): 150-153. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2020.02.014>
- [9] Hayden, M.R. and Dj, G. (2010) Sodium Thiosulfate: New Hope for the Treatment of Calciphylaxis. *Seminars in Dialysis*, **23**, 258-262. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2010.00738.x>
- [10] Pasch, A., Schaffner, T., Huynh-Do, U., *et al.* (2008) Sodium Thiosulfate Prevents Vascular Calcifications in Uremic Rats. *Kidney International*, **74**, 1444-1453. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.455>
- [11] O'Neill, W.C. and Ki, H. (2012) The Chemistry of Thiosulfate and Vascular Calcification. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **27**, 521-526. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr375>
- [12] Vashistha, T., Kalantar-Zadeh, K., Molnar, M.Z., *et al.* (2013) Dialysis Modality and Correction of Uremic Metabolic Acidosis: Relationship with All-Cause and Cause-Specific Mortality. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **8**, 254-264. <https://doi.org/10.2215/CJN.05780612>
- [13] Mendoza, F.J., Lopez, I., Montes de Oca, A., *et al.* (2008) Metabolic Acidosis Inhibits Soft Tissue Calcification in Uremic Rats. *Kidney International*, **73**, 407-414. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002646>
- [14] Solis, A.J.D., González-Pacheco, F.R., Deudero, J.J.P., *et al.* (2009) Alkalinization Potentiates Vascular Calcium Deposition in an Uremic Milieu. *Journal of Nephrology*, **22**, 647-653.
- [15] Chen, N.X., Kircelli, F., O'Neill, K.D., *et al.* (2010) Verapamil Inhibits Calcification and Matrix Vesicle Activity of

- Bovine Vascular Smooth Muscle Cells. *Kidney International*, **77**, 436-442. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.481>
- [16] Liu, H., Li, X., Qin, F., *et al.* (2014) Selenium Suppresses Oxidative-Stress-Enhanced Vascular Smooth Muscle Cell Calcification by Inhibiting the Activation of the PI3K/AKT and ERK Signaling Pathways and Endoplasmic Reticulum Stress. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, **19**, 375-388. <https://doi.org/10.1007/s00775-013-1078-1>
- [17] Ralf, S. (2004) Causes and Therapy of Microinflammation in Renal Failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **19**, V34-V40. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh1054>
- [18] Oka, M., Ohtake, T., Mochida, Y., *et al.* (2012) Correlation of Coronary Artery Calcification with Pre-Hemodialysis Bicarbonate Levels in Patients on Hemodialysis. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, **16**, 267-271. <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2011.01054.x>
- [19] Selk, N. and Rodby, R.A. (2015) Unexpectedly Severe Metabolic Acidosis Associated with Sodium Thiosulfate Therapy in a Patient with Calcific Uremic Arteriopathy. *Seminars in Dialysis*, **24**, 85-88. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2011.00848.x>
- [20] Hunt, G.M. and Ryder, H.F. (2018) Metabolic Acidosis after Sodium Thiosulfate Infusion and the Role of Hydrogen Sulfide. *Clinical Case Reports*, **6**, 1595-1599. <https://doi.org/10.1002/ccr3.1673>
- [21] Hundemer, G.L., Fenves, A.Z., Phillips, K.M., *et al.* (2016) Sodium Thiosulfate and the Anion Gap in Patients Treated by Hemodialysis. *American Journal of Kidney Diseases*, **68**, 499-500. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.02.040>
- [22] Chao, C.T., Yeh, H.Y., Yt, T., *et al.* (2019) Natural and Non-Natural Antioxidative Compounds: Potential Candidates for Treatment of Vascular Calcification. *Cell Death Discovery*, **5**, 145. <https://doi.org/10.1038/s41420-019-0225-z>
- [23] Nguyen, I.T.N., Klooster, A., Minnion, M., *et al.* (2020) Sodium Thiosulfate Improves Renal Function and Oxygenation in L-NNA-Induced Hypertension in Rats. *Kidney International*, **98**, 366-377. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.02.020>
- [24] Gadalla, M.M. and Snyder, S.H. (2010) Hydrogen Sulfide as a Gasotransmitter. *Journal of Neurochemistry*, **113**, 14-26. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.06580.x>
- [25] Streeter, E., Ng, H.H. and Hart, J.L. (2013) Hydrogen Sulfide as a Vasculoprotective Factor. *Medical Gas Research*, **3**, 9. <https://doi.org/10.1186/2045-9912-3-9>
- [26] Zanardo, R.C., Brancaleone, V., Distrutti, E., *et al.* (2006) Hydrogen Sulfide Is an Endogenous Modulator of Leukocyte-Mediated Inflammation. *The FASEB Journal*, **20**, 2118-2120. <https://doi.org/10.1096/fj.06-6270fje>
- [27] Distrutti, E., Sediari, L., Mencarelli, A., *et al.* (2006) Evidence That Hydrogen Sulfide Exerts Antinociceptive Effects in the Gastrointestinal Tract by Activating KATP Channels. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **316**, 325-335. <https://doi.org/10.1124/jpet.105.091595>
- [28] Whiteman, M., Li, L., Rose, P., *et al.* (2010) The Effect of Hydrogen Sulfide Donors on Lipopolysaccharide-Induced Formation of Inflammatory Mediators in Macrophages. *Antioxidants & Redox Signaling*, **12**, 1147-1154. <https://doi.org/10.1124/jpet.105.091595>
- [29] Luo, G., Ducy, P., Mckee, M.D., *et al.* (1997) Spontaneous Calcification of Arteries and Cartilage in Mice Lacking Matrix GLA Protein. *Nature*, **386**, 78-81. <https://doi.org/10.1038/386078a0>
- [30] Zhong, H., Liu, F., Dai, X., *et al.* (2013) Sodium Thiosulfate Protects Human Aortic Smooth Muscle Cells from Osteoblastic Transdifferentiation via High-Level Phosphate. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, **29**, 587-593. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2013.04.004>
- [31] Bruculeri, M., Cheigh, J., Bauer, G., *et al.* (2015) Long-Term Intravenous Sodium Thiosulfate in the Treatment of a Patient with Calciphylaxis. *Seminars in Dialysis*, **18**, 431-434. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2005.00082.x>
- [32] Isoherranen, K., Bouchard, L. and Kluger, N. (2017) Benefits of Intralesional Injections of Sodium Thiosulfate in the Treatment of Calciphylaxis. *International Wound Journal*, **14**, 955-959. <https://doi.org/10.1111/iwj.12738>
- [33] Shetty, A. and Klein, J. (2016) Treatment of Calciphylaxis: A Case for Oral Sodium Thiosulfate. *Advances in Peritoneal Dialysis*, **32**, 51-55.
- [34] Mataic, D. and Bastani, B. (2006) Intraperitoneal Sodium Thiosulfate for the Treatment of Calciphylaxis. *Renal Failure*, **28**, 361-363. <https://doi.org/10.1080/08860220600583781>
- [35] Gupta, D.R., Sangha, H. and Khanna, R. (2012) Chemical Peritonitis after Intraperitoneal Sodium Thiosulfate. *Peritoneal Dialysis International*, **32**, 220-222. <https://doi.org/10.3747/pdi.2011.00088>
- [36] Courtney, M.J. and Pannu, N. (2010) Calcific Uremic Arteriopathy Should Be Treated Conservatively. *Seminars in Dialysis*, **23**, 34-37. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2009.00655.x>
- [37] Shen, C., Zhou, Y., Chen, Z.X., *et al.* (2019) Hypercalcemia Associated with Sodium Thiosulfate Treatment in a Patient with Calciphylaxis. *Polish Archives of Internal Medicine*, **129**, 638-640. <https://doi.org/10.20452/pamw.14837>