

维持性血液透析患者骨代谢指标变化及相关分析

陈高翔¹, 王友云¹, 李 蕾¹, 肖锦华²

(无锡市第三人民医院 1. 肾内科, 2. 检验科, 江苏省无锡市 214041)

[关键词] 维持性血液透析; 甲状旁腺激素; 透析龄

[摘要] **目的** 调查维持性血液透析患者中钙、磷及血清全段甲状旁腺激素(iPTH)水平的差异。**方法** 以 98 例透析龄>3 月的血液透析患者作为调查对象,根据患者透析龄的长短将患者分为透析龄<12 月组、12 月<透析龄<36 月组以及透析龄≥36 月组;生物化学仪分析各组间血钙、血磷、血肌酐、尿素氮等,采用 ELISA 法检测患者透析前 iPTH 水平。**结果** 血液透析患者随透析龄延长 iPTH 水平逐步升高($P<0.05$);在短透析龄(透析龄<36 月)患者中糖尿病患者 iPTH 水平低于非糖尿病患者,差异具有显著性($P<0.05$);回归分析显示,iPTH 与血磷和透析龄相关。**结论** 长期血液透析患者 iPTH 水平随透析龄延长而升高且与高血磷相关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Clinical Analysis of Index of Bone Metabolism Changes in Maintained Hemodialysis Patients

CHEN Gao-Xiang, WANG You-Yun, LI Lei, and XIAO Jin-Hua

(Department of Nephrology, the Third Hospital of Wuxi City, Wuxi, Jiangsu 214041, China)

[KEY WORDS] Maintenance Hemodialysis; Parathyroid Hormone; Dialysis Age

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the levels of calcium and phosphorus disturbance and intact parathyroid hormone (iPTH) in maintained hemodialysis (HD) patients. **Methods** The study included 98 patients, who were on haemodialysis treatment for 3 ~ 192 months. Patients in a group were subdivided into dialysis age <12 months group and 12 months < dialysis age <36 months group and dialysis age ≥36 months group. iPTH level and clinical data were compared among the groups. **Results** Serum iPTH was significantly higher in dialysis age ≥36 months group than that in dialysis age <12 months group and 12 months < dialysis age <36 months group ($P<0.05$). iPTH level was significantly lower in diabetic patients with short dialysis age (dialysis age <36 months) than that in nondiabetic patients ($P<0.05$). Multivariable regression analysis showed that there were correlation between iPTH and dialysis age, serum phosphorus.

Conclusion iPTH level increases in patients with longer dialysis age.

慢性肾脏病终末期 (chronic kidney disease, CKD5 期) 发病率高,据统计我国每年一百万人口中有 90 ~ 100 人进入慢性肾衰竭的终末期^[1]。研究表明矿物质及骨代谢紊乱是慢性肾脏病患者最常见的慢性并发症之一,长期的骨及钙磷代谢异常不仅会引起骨痛、骨骼畸形,还会导致血管及心瓣膜钙化,心血管事件高发^[2]。为了解我院血液透析中心患者钙磷代谢紊乱及继发性甲状旁腺功能亢进情况,本研究对我院常规血液透析的 98 例患者血钙、血磷及血清全段甲状旁腺激素 (intact parathyroid hormone, iPTH) 等指标进行分析。

1 对象与方法

1.1 研究对象

以 2012 年 4 月在我院血液透析中心维持性血液透析>3 个月的 98 例患者作为调查对象,其中男性 58 例 (59.1%),女性 40 例 (40.8%),年龄 17 ~ 78 岁,平均 57.34 ± 15.76 岁,平均透析龄 41.18 ± 32.49 个月。原发病因中,慢性肾炎 46 例 (46.93%),糖尿病肾病 24 例 (24.49%),高血压肾小动脉硬化 10 例 (10.20%),多囊肾 6 例 (0.06%),其他原因 (包括梗阻、系统性红斑狼疮、

[收稿日期] 2012-09-11

[作者简介] 陈高翔,硕士,副主任医师,研究方向为终末期肾病并发症,E-mail 为 xj288@hotmail.com。王友云,硕士,住院医师。李蕾,主管护师。

痛风、乙肝病毒相关性肾炎、急进性肾炎、间质性肾炎等)引起的肾病 12 例 (0.11%)。所有患者每周透析 2~3 次,每次 4~4.5 h,采用碳酸氢盐透析液,血流量 200~280 mL/min,透析液流量 500 mL/min,部分患者在常规透析基础上间断行血液透析滤过,透析液钙离子浓度为 1.5 mmol/L。根据患者透析龄分为透析龄 <12 月组、12 月 <透析龄 <36 月组和透析龄 ≥36 月组。根据《慢性肾脏病及透析的临床实践指南》(简称 K/DOQI),98 例患者常规予以低磷饮食、使用含钙的磷结合剂(碳酸钙)及活性维生素 D 等治疗。

1.2 方法

98 例患者血液透析前血清进行如下指标检测:(1)矿物质代谢指标,血钙、血磷等生化指标由日本日立 7170A 全自动生化分析仪检测;(2)iPTH 水平采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)进行检测。

表 1. 各组患者各临床指标($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Comparison of various basic clinical data among the chronic kidney disease groups($\bar{x} \pm s$)

临床指标	透析龄 <12 月组($n=26$)	12 月 <透析龄 <36 月组($n=31$)	透析龄 ≥36 月组($n=41$)
年龄(岁)	57.15 ± 15.75	60 ± 18.01	55.4 ± 13.81
透析龄(月)	7.81 ± 3.01	21.96 ± 5.82	72.90 ± 24.48
iPTH(ng/L)	361.30 ± 83.00	443.05 ± 56.00	605.87 ± 77.06 ^a
血钙(mmol/L)	2.21 ± 0.26	2.16 ± 0.25	2.25 ± 0.28
血磷(mmol/L)	1.54 ± 0.51	1.73 ± 0.47	1.68 ± 0.48
血肌酐(μmol/L)	660 ± 158	828 ± 217	905.57 ± 241.28
尿素氮(mmol/L)	18.55 ± 5.3	22.25 ± 6.4	22.73 ± 5.21

a 为 $P < 0.05$,与透析龄 <12 月组和 12 月 <透析龄 <36 月组相比。

2.2 钙、磷、血肌酐、尿素氮及 iPTH 指标变化

根据透析龄分组,各组患者钙、磷、血肌酐、尿素氮均无明显差异;但随着透析时间延长,iPTH 呈显著升高,透析龄 ≥36 月组患者血清 iPTH 水平明显高于透析龄 <36 月组,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 1)。进一步将透析龄 <36 月(因 12 月 <透析龄 <36 月的糖尿病患者过少,故将透析龄在 36 月以下患者合并)的患者分为糖尿病肾病(diebetic nephropathy, DN)组与非糖尿病肾病(non-diebetic nephropathy, NDN)组,并进行比较(方差齐性检验 $P = 0.224$,满足方差齐性),发现 DN 组患者血清 iPTH 水平低于 NDN 组,差异有显著性($P < 0.05$,表 2)。将长透析龄(≥36 月)的患者分为 DN 组与 NDN 组并进行比较,两组的年龄、血钙、磷、肌酐、尿素氮、iPTH 水平均无统计学差异($P > 0.05$,表 3)。

1.3 统计学分析

应用 SPSS13.0 统计软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间样本均数比较采用单因素方差分析;多元线性回归法进行回归分析, $P < 0.05$ 表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

98 例患者血清钙浓度为 2.22 ± 0.26 mmol/L,血清磷浓度为 1.66 ± 0.48 mmol/L, iPTH 浓度为 487.60 ± 320.19 ng/L。根据 K/DOQI 指南标准^[3],血钙达标 58 例(59.2%),血磷达标 41 例(41.8%),iPTH 达标 39 例(34.6%),仅有 23 例(23.4%)患者所有指标均达到控制目标值。维持性血液透析患者各组间年龄差异无统计意义($P > 0.05$;表 1)。

表 2. 透析 3 年内患者糖尿病组与非糖尿病组临床指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Comparison of various basic clinical data between DN group and the NDN group in 3 dialysis age($\bar{x} \pm s$)

临床指标	NDN 组($n=40$)	DN 组($n=17$)
年龄(岁)	57.40 ± 15.23	61.76 ± 12.67
透析龄(月)	16.77 ± 9.02	12.58 ± 6.58
iPTH(ng/L)	488.57 ± 61.89	204.13 ± 40.86 ^a
血钙(mmol/L)	2.13 ± 0.26	2.33 ± 0.18
血磷(mmol/L)	1.68 ± 0.49	1.57 ± 0.50
血肌酐(μmol/L)	774.31 ± 193.91	704.63 ± 240.13
尿素氮(mmol/L)	20.93 ± 5.33	19.85 ± 7.64

a 为 $P < 0.05$,与 NDN 组相比。

表 3. 透析 3 年以上患者糖尿病组与非糖尿病组临床指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3. Comparison of various basic clinical data between DN group and the NDN group over 3 dialysis age ($\bar{x} \pm s$)

临床指标	NDN 组 (<i>n</i> = 34)	DN 组 (<i>n</i> = 7)
年龄(岁)	53.61 ± 13.99	63.85 ± 9.72
透析龄(月)	35.12 ± 6.11	33.72 ± 12.73
iPTH(ng/L)	612.00 ± 84.00	468.10 ± 119.09
血钙(mmol/L)	2.25 ± 0.26	2.23 ± 0.35
血磷(mmol/L)	1.73 ± 0.47	1.45 ± 0.45
血肌酐(μmol/L)	938.34 ± 244.76	755.78 ± 165.18
尿素氮(mmol/L)	23.39 ± 4.97	19.72 ± 5.56

2.3 iPTH 与各项指标的相关性分析

以 iPTH 作为因变量,以年龄、透析龄、钙、磷、尿素氮、肌酐作为自变量,经多元逐步回归分析,结果发现透析龄、血磷进入方程,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 4)。

表 4. iPTH 与各项指标的多元逐步回归分析

Table 4. Multivariate Logistic regression of influencing factors of iPTH

指标	B 值	<i>t</i> 值	<i>P</i>
血磷	258.09	2.708	0.008
透析龄	2.96	2.57	0.012
年龄	-1.84	-62.66	0.51
血钙	-252.60	-1.162	0.11
血肌酐	-0.105	-0.497	0.621
尿素氮	4.489	0.501	0.617

3 讨论

随着人口老龄化和透析技术的发展,终末期肾脏病患者存活期不断延长,带来了 CKD 相关并发症的高患病率。肾性骨营养不良是 CKD 患者最常见的并发症之一。近年来认识到 CKD 的长期骨矿代谢异常会引起全身血管钙化,导致心血管事件高发,死亡率增加^[4,5]。高磷血症是造成继发性甲状旁腺功能亢进的主要原因。临床研究发现,甲状旁腺功能亢进在左心室肥厚、瓣膜钙化和左心室舒张功能异常的发生发展中起着重要作用^[6],叶增纯等^[7]研究表明高 iPTH 及动态收缩压增高是左心室

肥厚的独立危险因素。美国一项对 CKD 3、4 期患者进行的研究,表明 iPTH > 70 ng/L 是心血管事件的一个独立危险因素^[8]。iPTH 可激活蛋白激酶 C 途径引起心肌细胞肥大以及激活成纤维细胞,启动心肌间质纤维化,高 iPTH 血管对血管中膜钙化有促进作用导致血管钙化加重^[9]。所以,控制钙磷代谢紊乱以及 iPTH 水平是 CKD 治疗的一个重要目标,然而有效地将其控制非常困难。

我院血液透析患者血磷、iPTH 达标均不足 50%,血钙达标 59.2%,高血磷发生率明显高于高钙血症,血磷控制较差可能与患者未严格低磷饮食、磷结合剂服用不规律等有关。李铎等^[10]对终末期肾病合并难治性继发性甲状旁腺功能亢进患者进行的研究表明甲状旁腺切除术前高 iPTH 与术前的血磷、血碱性磷酸酶(ALP)和透析龄相关,与性别、年龄和血清校正钙水平无明显相关性,维持性血液透析患者肾性骨病的发生与肾功能、血红蛋白水平等相关,升高的骨碱性磷酸酶与高 iPTH 可联合预测肾性骨病的类型,高血糖可能是 MBD 的易感因素^[11]。我们的研究结果表明随着透析龄延长,尽管各组间血磷水平无差异,但 iPTH 升高明显,相关分析也显示 iPTH 升高与血磷、透析年限有关。

近些年 DN 在维持性透析患者中比例逐步增加,我院资料也显示 DN 是维持性血液透析患者第二位病因。实验以及临床研究均发现高血糖浓度可能是抑制 PTH 分泌的因素之一^[12],很多 DN 患者表现为低转化型骨病,倪兆慧等^[13]的研究发现无力性骨病与钙平衡异常、小动脉钙化关系密切,是导致心血管事件(cardiovascular disease, CVD)发生的高危因素。而低甲状旁腺激素是导致无力性骨病的重要原因,我们的研究发现短透析龄(< 36 月)血液透析 DN 患者血清 iPTH 水平低于短透析龄非糖尿病肾病患者。进一步分析发现长透析龄(≥ 36 月)DN 患者血清 iPTH 虽与非糖尿病肾病患者比较无显著差异,但进一步分析发现长透析龄(≥ 36 月)DN 仅有 7 例,其中 4 例患者 iPTH 低于 200 ng/L,3 例患者 iPTH 高于 1000 ng/L,因此有待于增加患者例数进一步观察。

钙磷代谢紊乱及甲状旁腺功能亢进是血液透析患者常见的慢性并发症,但临床治疗达标率仍较低。高磷血症是控制钙磷代谢紊乱及甲状旁腺功能亢进的中心。保持 iPTH 水平在理想范围,可减少糖尿病导致的其他潜在危害,了解 iPTH 的水平在长期血液透析过程中的变化对于指导临床治疗具有重要的意义。

[参考文献]

- [1] 杨彦芳, 张凌, 张燕燕. CKD5 期患者流行病学调查分析[J]. Chin Med News, 2005, 20(1):15-17.
- [2] Cannata-Andia JB, Roman-Garcia P, Hruska K. The connections between vascular calcification and bone health [J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26: 3 429-436.
- [3] Eknoyan G, Levin A, Levin NW. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease [J]. Am J Kidney Dis, 2003, 42(2): 197-201.
- [4] Fraser WD. Hyperparathyroidism [J]. Lancet, 2009, 347: 145-157.
- [5] Bellasi A, Ferramosca E, Ratti C, et al. Cardiac valve calcification is a marker of vascular disease in prevalent hemodialysis patients[J]. J Nephrol, 2012, 25: 211-218.
- [6] 陈小妹, 张道友. 尿毒症非透析患者心瓣膜钙化危险因素分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(12): 129-132.
- [7] 叶增纯, 张俊, 唐骅, 等. 甲状旁腺激素及动态收缩压对慢性肾脏病 3~5 期非透析患者左心室肥厚的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(5): 435-439.
- [8] Bhuriya R, Li S, Chen SC, et al. Plasma parathyroid hormone level and prevalent cardiovascular disease in CKD stages 3 and 4: an analysis from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) [J]. Am J Kidney Dis, 2009, 53 (4 Suppl 4): S3-10.
- [9] Slatopolsky E, Moe S. 50 years of research and discovery in chronic kidney disease and mineral & bone disorder: the central role of phosphate[J]. Kidney Int Suppl, 2011, 79 (S121): S1-S2.
- [10] 李铎, 宋韩明, 李文歌, 等. 难治性继发性甲状旁腺功能亢进的相关因素分析[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2012, 21(2): 115-119.
- [11] 涂曦文, 唐东兴, 王芳. 维持性血液透析患者矿物质与骨代谢紊乱影响因素分析[J]. 中南医学科学杂志, 2013, 5: 267-272.
- [12] Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral metabolism mortality and morbidity in maintenance hemodialysis[J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15: 2 208-218.
- [13] 倪兆慧, 周文彦. 透析患者无力性骨病的新认识[J]. 中国血液净化, 2009, 8: 523.
- (此文编辑 许雪梅)