

• 论 著 •

甲状旁腺激素对慢性肾衰血透患者残余肾功能的作用

郭云珊,袁伟杰*,苏红,刘明媛

(第二军医大学长海医院肾内科,上海 200433)

[摘要] **目的:**探讨甲状旁腺激素(iPTH)对慢性肾衰血透患者残余肾功能(RRF)影响及影响机制。**方法:**回顾性分析120例慢性肾衰维持性血透患者iPTH及其同期RRF(Ccr)、血压、血钙、血磷、钙磷乘积、三酰甘油、胆固醇、左心室心肌质量指数之间的相关性。**结果:**120例患者中95.9%(115/120)存在继发性甲旁亢。高iPTH血症患者较非高iPTH血症患者Ccr明显下降($P<0.05$)。iPTH与收缩压、舒张压、钙磷乘积、三酰甘油、左心室心肌质量指数呈正相关,与内生肌酐清除率、KT/V呈负相关;RRF与KT/V呈正相关,与收缩压、舒张压、三酰甘油、胆固醇、血钙、血磷、钙磷乘积、左心室心肌质量指数呈负相关。**结论:**维持性血透患者常伴iPTH升高,iPTH可通过影响钙磷、脂质代谢、血压等加剧RRF损害,导致RRF下降。

[关键词] 残余肾功能;甲状旁腺激素;肾功能衰竭,慢性;血液透析

[中图分类号] R 692.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2004)12-1371-03

Effect of intact parathyroid hormone on residual renal function in hemodialysis patients with chronic renal failure

GUO Yun-Shan, YUAN Wei-Jie*, SU Hong, LIU Ming-Yuan (Department of Nephrology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[ABSTRACT] **Objective:** To investigate the effect of the intact parathyroid hormone (iPTH) on residual renal function (RRF). **Methods:** The relationship between iPTH and calcium, phosphorus, product $Ca \times P$, hypertension, triglyceride, cholesterol, left ventricular mass index (LVMI) and RRF in 120 hemodialysis patients with chronic renal failure. **Results:** The results showed that 95.9% of the hemodialysis patients with chronic renal failure had secondary parathyroidism. It was found that iPTH was positively correlated with SBP, DBP, product $Ca \times P$, triglyceride and LVMI, and negatively correlated with endogenous creatinine clearance rate and KT/V. RRF had positive correlation with KT/V and SBP, DBP, calcium, product $Ca \times P$, triglyceride, cholesterol and LVMI. **Conclusion:** iPTH level is elevated in hemodialysis patients, which may lead to RRF loss.

[KEY WORDS] residual renal function; parathyroid hormone; kidney failure, chronic; hemodialysis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2004, 25(12):1371-1373]

随着血液透析广泛应用于终末期肾脏病的治疗,慢性肾衰患者的生存率较前明显提高。但伴随透析时间的推移,患者的残余肾功能(residual renal function, RRF)逐渐下降。探讨影响RRF的各种因素并加以纠正具有重要的临床意义。继发性甲状旁腺功能亢进是维持性血透患者普遍存在的并发症。本实验通过对血透患者甲状旁腺激素(iPTH)与钙磷代谢、血压、血脂、心室结构等关系进行研究,探讨iPTH对RRF的影响。

1 资料和方法

1.1 病例选择 我院维持性血透患者120例,其中男68例,女52例,年龄20~90岁,平均(59.29±14.65)岁,血透时间1~121个月,平均(29.35±26.51)个月。原发病:慢性肾炎71例,良性肾小动脉硬化症26例,糖尿病肾病10例,痛风肾病5例,慢

性肾盂肾炎3例,多囊肾2例,间质性肾炎2例,神经源性膀胱1例。所有病例均以动静脉内瘘作为血管通路,均未服用活性维生素D3及钙剂。

1.2 血清化验指标测定 采用碳酸氢盐透析液,血仿膜透析器,2~3次/周,4~5 h/次,共12~13.5 h/周,血流量为200~250 ml/min,透析液流量为500 ml/min,平均超滤(2138±365)ml/次。所有患者于透析前空腹抽血查血iPTH、肌酐(Cr)、钙(Ca)、磷(P)、碱性磷酸酶(AKP)、三酰甘油(TG)、胆固醇(CH)、C-反应蛋白(CRP),连续检测3次,并取其均值作为最终化验数值。若患者有明显低清蛋白血症,应用以下公式计算纠正钙。纠正钙(mg/dl)=血钙+0.8×(4.0-清蛋白)

[作者简介] 郭云珊(1974-),女(汉族),硕士,主治医师。

* Corresponding author. E-mail: weijiebs@online.sn.cn

1.3 心室结构测定 用惠普 5500 型彩色多普勒超声仪,测量左心室舒张末期内径(LVDd)、左心室收缩末期内径(LVDs)、室间隔厚度(IVST)、左心室后壁厚度(LVPWT)。根据 Devereux 计算左心室肌质量指数(LVMI)。LVMI=左心室肌质量(LVM)/体表面积(BSA)。LVM=1.04×[(LVDd+IVST+LVPET)³-LVDd³]-13.6。LVMI 男性≥135 g/m²,女性≥110 g/m² 定义为左心室肥厚(LVH)。

1.4 RRF 测定 由肌酐清除率(Ccr)估计。取透析结束时和下次透析前的血肌酐的平均值,透析后 1 h 排弃尿液,再收集尿液至下次透析前,测定尿量及尿肌酐,根据公式:Ccr=尿肌酐×尿量/(血肌酐×2 次透析间隔时间),计算 Ccr 作为 RRF 指标。

1.5 透析充分性测定 根据公式 KT/V = -ln(R-0.008 t)+(4-3.5 R)UF/W。R 为透析后 BUN/透析前 BUN,t 为透析时间,UF/W 为透析超滤脱水量/透析后体质量。

1.6 统计学处理 所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据均用 SPSS10.0 软件包进行处理,用 Pearson 相关分析法分析数据之间的相关性,用 ANCOVA 方差分析法分析结果有无差异。

2 结果

2.1 血透患者 PTH 水平分布 120 例患者中 74 例(61.7%)iPTH>300 ng/ml,16 例(13.3%)iPTH 在 200~300 ng/ml,25 例(20.9%)iPTH 在 100~200 ng/ml,5 例(4.1%)iPTH<100 ng/ml。

2.2 iPTH 与 Ccr 关系 将 120 例血透患者按是否存在高 iPTH 血症(iPTH>300 ng/ml)分为 2 组,有高 iPTH 血症者为 iPTH(+)组(n=74),其 iPTH 为(432.45±38.01) ng/ml,无高 iPTH 血症者为 iPTH(-)组(n=46),其 iPTH 为(138.55±31.89) ng/ml。两组患者在年龄、性别、透析龄(月)、原发病等人口构成上无统计学差异,且两组患者透析超滤量亦无统计学差异。iPTH(+)组 Ccr 为(6.38±1.56) ml/(min·m²),较 iPTH(-)组的(8.09±1.31) ml/(min·m²)明显下降(P<0.05)。

2.3 iPTH 与各临床参数关系 结果显示,血压、血 Ca、Ca×P、AKP、血 TG、LVMI 在 iPTH(-)与 iPTH(+)两组间有明显差异(P<0.05,P<0.01);而血 P、KT/V 在两组间无显著性差异。见表 1。

2.4 iPTH 与血清各相关检测参数相关关系 维

持性血透患者血 iPTH 与 SBP、DBP、Ca×P、AKP、血 TG、LVMI 等呈正相关(P<0.05);与血 Ca、Ccr、KT/V 等呈负相关(P<0.05);与血 P、CH、CRP 无相关性。结果见表 2。

表 1 慢性肾衰 iPTH(-)组与 iPTH(+)组两组间临床参数比较

Tab 1 Clinical parameters in patients with chronic renal failure without hyperparathyroidism iPTH(-) and with hyperparathyroidism iPTH(+)

Index	iPTH(-) (n=46)	iPTH(+) (n=74)
SBP(p/kPa)	128.80±18.20	151.20±19.10*
DBP(p/kPa)	75.30±9.42	91.40±11.31*
Ca(cB/mmol·L ⁻¹)	2.19±0.19	2.11±0.12*
P(cB/mmol·L ⁻¹)	1.59±0.45	1.81±0.51
Ca×P(mg ² ·dl ⁻²)	48.08±10.30	61.93±12.91*
AKP(zB/U·L ⁻¹)	76.78±13.43	86.80±18.91*
TG(cB/mmol·L ⁻¹)	1.02±0.45	1.37±0.49*
CH(cB/mmol·L ⁻¹)	3.87±0.99	4.19±0.91*
CRP(pB/mg·L ⁻¹)	4.04±2.33	11.25±3.67*
LVMI	159.38±35.79	177.79±48.98*
KT/V	1.44±0.48	1.41±0.27

*P<0.05 vs iPTH(-) group

表 2 iPTH 和 Ccr 与各临床参数相关性

Tab 2 Correlation between iPTH, Ccr and clinical parameters

Index	$\bar{x} \pm s$	(n=120)			
		iPTH		Ccr	
		r	P	r	P
Ccr(ml·min ⁻¹ ·m ⁻²)	7.35±1.32	-0.43	<0.05	-	-
SBP(p/kPa)	138.21±20.35	0.51	<0.05	-0.48	<0.05
DBP(p/kPa)	83.32±19.71	0.50	<0.05	-0.46	<0.05
Ca(cB/mmol·L ⁻¹)	2.15±0.19	-0.48	<0.05	-0.46	<0.05
P(cB/mmol·L ⁻¹)	1.77±0.44	-0.27	>0.05	-0.44	<0.05
Ca×P(mg ² ·dl ⁻²)	60.19±12.16	0.48	<0.05	-0.40	<0.05
AKP(zB/U·L ⁻¹)	72.56±15.99	0.41	<0.05	-0.28	>0.05
TG(cB/mmol·L ⁻¹)	1.37±0.49	0.58	<0.05	-0.41	<0.05
CH(cB/mmol·L ⁻¹)	3.99±0.87	0.28	>0.05	-0.44	<0.05
CRP(pB/mg·L ⁻¹)	6.82±9.92	0.23	>0.05	-0.11	>0.05
LVMI	176.67±50.01	0.52	<0.05	-0.40	<0.05
KT/V	1.31±0.18	-0.40	<0.05	0.54	<0.05

2.5 各临床参数与 RRF 相关关系 Ccr 反映患者的 RRF。结果显示,维持性血透患者的 RRF 与 KT/V 呈正相关(P<0.05);与 SBP、DBP、血 TG、CH、血 Ca、血 P、Ca×P、LVMI 呈负相关(P<0.05);与 AKP 和 CRP 无相关性。结果见表 2。

3 讨论

RRF 对改善生存质量、提高存活率及减轻社会

负担等具有重要意义。然而,在一些因素的影响下,随着透析时间的延长,RRF 将逐渐丢失。研究证实,血液透析患者治疗 12 个月后,其 RRF 可降低 66.4%,尤以血透开始前 3 个月降低最为明显(45.2%)。探讨血透过程中影响 RRF 减退的各种因素,以便采取针对性措施维持透析的充分性具有重要临床价值。以前的研究已证实,原发病的进展、透析过程中的血流动力学改变、透析膜的生物相容性、消毒剂的不恰当使用、各种炎症介质释放等均可引起 RRF 下降。目前研究^[1]认为,iPTH 也可能与 RRF 丢失有关,本研究结果显示,iPTH(+)组 Ccr 较 iPTH(-)组有显著性差异($P<0.05$),且 iPTH 与 Ccr 呈负相关,提示 iPTH 可影响 RRF,加速 RRF 丧失。

继发性甲状旁腺功能亢进广泛存在于慢性肾衰患者中。本研究中,约 95.9%(115/120)的患者存在不同程度的继发性甲状旁腺功能亢进。近年来研究发现,iPTH 除可引起肾性骨病外,还可累及心血管系统、神经系统、脂质代谢、皮肤等多个组织和器官,而间接影响 RRF。目前已公认,钙磷代谢异常与继发性甲状旁腺功能亢进密切相关^[2]。本研究亦证实 iPTH(+)组钙磷乘积较 iPTH(-)组显著升高($P<0.05$)。同时,钙磷乘积与 RRF 呈负相关,其机制可能与以下因素有关:(1)钙磷乘积升高可导致包括肾脏、心血管等组织的异位钙化,直接或间接地加重肾脏损害。(2)钙磷乘积升高又可促使生长因子释放,介导系膜细胞增生,加重蛋白尿,加速肾脏硬化。

既往研究已明确 iPTH 可通过影响心血管系统的异位钙化从而加重动脉硬化,引起血压升高。新近研究又发现,iPTH 还可引起血清肾素活性升高,激活肾素-血管紧张素系统(RAS),升高血压。本研究结果亦显示 iPTH(+)组 SPB 及 DBP 较 iPTH(-)组显著升高($P<0.05$)。高血压可使残存肾单位高血流、高灌注状态进一步加剧,造成肾内小动脉结构和功能的改变,如平滑肌细胞增生、管壁肥厚、管腔狭窄,加重肾脏的缺血性病变,加速 RRF 的丢失。本研究结果中 SBP、DBP 与 RRF 均呈负相关,进一步验证了这一观点。

本研究结果还表明,iPTH(+)组 TG、CH 较 iPTH(-)组显著升高($P<0.05$),提示 iPTH 可致脂质代谢紊乱。有研究报道^[3],高 iPTH 可使肝脂肪酶 mRNA 及脂蛋白脂酶(LPL)表达下调,使极低密度脂蛋白(VLDL)分解代谢受阻,TG 水平升高;同时,iPTH 还可抑制胰岛素释放,进一步加重脂质代

谢紊乱。升高的脂蛋白又可使血小板活化因子、肿瘤坏死因子等释放,促进系膜细胞增殖,加重肾脏损害。

iPTH 已被公认为影响晚期肾脏疾病心血管疾病的独立危险因素。它可造成心肌细胞肥大,心肌间质纤维化,从而引起左室肥厚。本研究结果也证实 iPTH 与 LVMI 呈正相关。目前,iPTH 造成晚期肾脏疾病患者心肌损害的机制尚不清楚。动物实验^[4]发现,iPTH 可造成心肌及冠状动脉钙盐沉积,加重肾衰大鼠心肌损害。行甲状旁腺切除术(PTX)或服用 Ca 通道阻断剂后可逆转。也有报道认为,iPTH 可能通过增加 Ca 离子及胰岛素样生长因子浓度,导致细胞线粒体损伤,从而造成心肌细胞坏死、凋亡。iPTH 还可引起 Ang II 增高,从而诱导 C-fos、C-jun 等原癌基因表达,导致心肌肥大及间质纤维化。Moist 等^[5]发现心脏肥大可加速肾脏 RRF 功能丢失。De Boer 等^[6]对 218 例患者经过 2 年随访观察后发现,PTH 与 RRF 呈负相关,与心肌梗死率、心室肥厚呈正相关。

综上所述,iPTH 对维持性血透患者 RRF 的进行性减退具有重要影响。iPTH 可通过钙磷、脂质代谢异常、心血管系统病变导致残余肾组织损伤。值得一提的是,本研究中我们发现,透析充分性(KT/V)与 iPTH 呈负相关,而与 RRF 呈正相关,提示充分透析对于保护 RRF 有积极作用。

[参考文献]

- [1] Llach F, Bover J. Renal osteodystrophy [A]. In: Brenner BM ed. *The kidney* [M]. Philadelphia: WB Saunders, 2000. 2103-2186.
- [2] Canalejo A, Almaden Y, Torregrosa V, et al. The *in vitro* effect of calcitriol on parathyroid cell proliferation and apoptosis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2000, 11(10): 1865-1872.
- [3] Klin M, Smogorzewski M, Ni Z, et al. Abnormalities in hepatic lipase in chronic renal failure; role of excess parathyroid hormone [J]. *J Clin Invest*, 1996, 97(10): 2167-2173.
- [4] Llach F, Velasquez-Forero F. Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure; pathogenic and clinical aspects [J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 38(5 Suppl 5): S20-S33.
- [5] Moist LM, Port FK, Orzol SM, et al. Predictors of loss of residual renal function among new dialysis patients [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2000, 11(3): 556-564.
- [6] De Boer IH, Gorodetskaya I, Young B, et al. The severity of secondary hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency is GFR-dependent, race-dependent, and associated with cardiovascular disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(11): 2762-2769.

[收稿日期] 2004-04-17

[修回日期] 2004-07-07

[本文编辑] 曹 静