

慢性肾脏病矿物质-骨代谢异常发病率及治疗状况调查

姜姣姣 郝丽 卢文 袁亮

中图分类号: R692.1 R582.1 文献标识码: B 文章编号: 1006-7108(2009)02-0123-03

摘要:目的 通过调查慢性肾脏病(CKD)患者的钙磷代谢情况及甲状旁腺激素(iPTH)水平,了解、分析 CKD 各期继发性甲状旁腺功能亢进症(SPHT)发生及治疗情况。方法 回顾性分析我院肾内科于 2007 年 3 月到 2008 年 4 月住院的 318 例 CKD 患者血钙、血磷、钙磷乘积、iPTH 水平及治疗情况等。结果 ①81.13% 的 CKD 患者存在着不同程度的 SPHT。②CKD 患者的 iPTH 水平与血磷、钙磷乘积呈线性正相关($P < 0.001$),与矫正钙呈负相关($P < 0.001$);体表面积标准化的肾小球滤过率(cGFR)与 iPTH 水平、血磷、钙磷乘积呈线性负相关($P < 0.001$),与血钙呈正相关($P < 0.05$)。③治疗状况:依据美国肾脏基金会关于肾脏病/透析患者生存质量指南(NKF-K/DOQI)建议,应使用活性维生素 D 治疗的有 131 例,其中 59.54% 服用了骨化三醇,未治疗比例达 40.46%。④血液透析(HD)组、腹膜透析(PD)组及非透析组 3 组之间的血磷和 iPTH 水平差异均无统计学意义(P 值均大于 0.05)。结论 CKD 患者普遍存在 SPHT,并随着 cGFR 的下降而加重。临床医生对 CKD 患者的 SPHT 诊断及治疗缺乏足够的重视。本组资料提示 HD 和 PD 治疗并不能纠正患者的 SPHT。

关键词:慢性肾脏病;继发性甲状旁腺功能亢进症(SPHT);甲状旁腺激素(iPTH);血钙;血磷

Survey of the morbidity in mineral and bone metabolism disturbance and treatment condition in patients with Chronic Kidney Disease JIANG Jiaojiao, HAO Li, LU Wen, et al. Department of Nephrology, The First Hospital Affiliated Anhui Medical University, Hefei 230022, China

Abstract: Objective To investigate the incidence of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease(CKD) and their treatment by detecting metabolism of calcium and phosphorus and the iPTH level.

Methods By analyzing retrospectively the clinical data of 318 patients with CKD admitted into our hospital from March 2007 to April 2008, serum calcium, phosphorus, calcium-phosphorus product, iPTH and corresponding management.

Results 1、81.13% patients with CKD had secondary hyperparathyroidism of different severity. 2、The levels of iPTH is positive in correlation with those of serum phosphorus, calcium-phosphorus product($P < 0.001$) and negative correlation with adjusted serum calcium($P < 0.001$); GFR standardized by body surface area(cGFR) is negative in correlation with the levels of iPTH, serum calcium-phosphorus product($P < 0.001$) and positive in correlation with adjusted serum calcium($P < 0.05$). 3、According to K/DOQI guideline, 131 patients should receive active vitamin D therapy, but only 59.54% patients had received calcitriol. The proportion of patients with high iPTH who didn't receive active vitamin D therapy was up to 40.46%. 4、iPTH and serum phosphorus had no significant changes among HD, PD and non-dialysis patients. **Conclusion** The secondary hyperparathyroidism caused by disturbances in mineral and bone metabolism are prevalent in patients with CKD, its incidence and severity is significantly related with cGFR; Clinicians hadn't paid enough attention to the diagnosis and management of the disease; HD and PD couldn't remedy secondary hyperparathyroidism in patients with CKD.

Key words: CKD; SPHT; iPTH; Serum calcium; Serum phosphorus

慢性肾脏病(CKD)患者常常存在着矿物质代谢

的紊乱,继发性甲状旁腺功能亢进症(Secondary hyperparathyroidism SHPT)是其重要表现类型之一,文献报道^[1]SHPT 发病率不等,这可能与临床医生对此病的重视程度及是否认真观察等因素有关。笔者根

据 K/DOQI 指南的建议 ,从 CKD 3 期开始进行相关的检测和治疗 ,监测的指标包括矫正的血清总钙、血磷和甲状旁腺激素(iPTH)水平。目的是通过调查 CKD 患者的钙磷代谢情况及 iPTH 的水平 ,了解、分析 CKD 各期继发性甲状旁腺功能亢进发生情况及治疗状况。

1 材料和方法

1.1 病例的选择

选择 2007 年 3 月 ~ 2008 年 4 月在我院肾病科就诊的 CKD 患者 318 例 ,男 178 例 ,女 140 例 ;年龄 16 ~ 81 岁 ,平均(48.56 ± 15.32)岁 ;其中病因分布如下 :慢性肾脏病 212 例 ,糖尿病肾病(DN)37 例 ,不明原因慢性肾衰 19 例 ,良性肾小动脉硬化症 23 例 ,其他 27 例 ;慢性间质性肾炎 7 例 ,遗传性肾病 1 例 ,痛风肾病 7 例 ,多囊肾 7 例 ,狼疮肾 2 例 ,梗阻性肾病 3 例 。下述情况不入选本研究 :原发性甲旁亢、甲亢、肾功能急剧下降、严重体液平衡紊乱者、心力衰竭、严重营养不良、肢体缺失者、肝功能损害者。

1.2 诊断标准

CKD 定义及分期参照 K/DOQI 临床有肾损害证据持续 3 个月以上 ,或虽然没有肾损害证据 ,但 GFR 持续 < 60 mL·min⁻¹·1.73 m⁻² ,时间 > 3 个月。用简化 MDRD 公式和 Dubois and Dubois equation 计算 GFR 和人体体表面积(BSA) ,以体表面积标准化的 GFR (eGFR)为标准分为 5 期 :分析 CKD 3 期以上患者的矿物质-骨代谢异常发病率及治疗状况。CKD 3 期 : 30 ~ 59 mL·min⁻¹·1.73 m⁻² ,32 例 ;CKD 4 期 : 15 ~ 29 mL·min⁻¹·1.73 m⁻² ,48 例 ;CKD 5 期 : < 15 mL·min⁻¹·1.73 m⁻² ,238 例。

1.3 方法

1.3.1 血清 iPTH 测定应用放射免疫法 ,血清钙、磷、碱性磷酸酶、白蛋白等均采用全自动生化分析仪测定。

1.3.2 方程法计算肾小球滤过率(GFR)、体表面积(BSA)和矫正钙 ①简化 MDRD 公式 : $GFR = 186 \times (Scr)^{-1.154} \times (年龄)^{-0.203} \times 0.742 (女性)^{2.1}$ 。②Dubois 公式 : $BSA = 71.84 \times W^{-0.425} \times H^{-0.725}$,其中 W 为体重(kg) ,H 为身高(cm)^[3]。计算所得的 GFR 用体表面积标准(eGFR) , $eGFR = GFR \times 1.73/BSA$,单位为 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²。③血钙以矫正钙为标准 ,用同期检查所得血白蛋白进行矫正 ,矫正钙 = 血清总钙 + 0.8 × (4 - 血清白蛋白浓度 g/dl) ,单位 mg/dl。

1.4 根据 CKD 的不同分期 ,血 iPTH 及钙、磷水平

维持的目标值参照 K/DOQI 指南的建议^[4]。

1.5 统计学处理

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示 ,两组间比较采用两样本均数 *t* 或 *u* 检验 ,相关分析采用直线回归分析 ,*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CKD 3 至 5 期患者 iPTH、钙磷代谢情况(见表 1)

318 例 CKD 患者中 81.13% (258 例)有不同程度的 SPHT。

表 1 CKD 3 至 5 期患者 iPTH、钙磷异常值所占比例

分期	例数	iPTH > 69 pg/ml(%)	Ca < 2.12 mmol/L(%)	P > 1.61 mmol/L(%)	Ca·P > 4.52 mmol/L(%)
3 期	32	15/32(46.88)	9.34	18.75	9.38
4 期	48	37/48(77.08)	16.67	45.83	12.50
5 期	238	206/238(86.55)	39.08	76.89	50.42
合计	318	258/318(81.13)	39.81	66.77	40.82

2.2 CKD 3 至 5 期患者依据 K/DOQI 建议的治疗情况(见表 2)

由表 2 可见 40.46% 的 CKD 患者未得到充分治疗 ,80.69% 的高磷血症未得到纠正。

表 2 CKD 3 至 5 期的治疗情况

分期	iPTH 高于靶 目标值例数 *	治疗情况 %	血磷高于靶 目标值例数 *	治疗情况 %
3 期	15	7/15(46.67)	8	1/8(12.50)
4 期	27	14/27(51.85)	26	2/26(7.69)
5 期	89	57/89(64.04)	199	42/199(21.11)
合计	131	78/131(59.54)	233	45/233(19.31)

注 : * 表示依据 K/DOQI 推荐的靶目标值

2.3 CKD 患者 iPTH、eGFR、钙、磷的相关性分析(见表 3、4)

CKD 患者的 iPTH 水平与血磷、钙磷乘积、血尿素氮和血肌酐呈线性正相关 ,与矫正钙呈负相关 ; eGFR 与 iPTH 水平、血磷、钙磷乘积呈线性负相关 ,与矫正钙呈正相关。

表 3 CKD 患者 iPTH 水平与钙磷等指标的相关性分析

指标	血磷	钙磷乘积	血尿素氮	血肌酐	矫正钙
相关系数 <i>r</i>	0.32	0.23	0.49	0.39	-0.44
<i>P</i> 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

表 4 eGFR 与其他临床指标的相关性分析

指标	iPTH 水平	矫正钙	血磷	钙磷乘积
相关系数 <i>r</i>	-0.28	0.12	-0.31	-0.32
<i>P</i> 值	< 0.001	< 0.05	< 0.001	< 0.001

2.4 CKD5 期患者 PD、HD 及非透析患者 iPTH、血钙和血磷的比较(见表 5)

HD 组及 PD 组的低钙发生率均低于非透析组 ,而 3 组之间的血磷及 iPTH 水平差异均无统计学意义。

表 5 HD、PD 及非透析患者 iPTH、血钙和血磷的比较

组别	例数	iPTH 平均值 (pg/mL)	血钙平均值 (mmol/L)	血磷平均值 (mmol/L)	钙磷乘积平 均值(nmol/L)
非透析组	113	326.26±244.17	2.09±0.36	2.44±1.10	4.83±1.62
HD 组	30	358.91±392.26	2.22±0.32*	2.18±0.67	4.84±1.64
PD 组	95	268.63±235.47	2.25±0.41*	1.99±0.70	4.39±1.49*

注：与非透析组比较，* P<0.05

3 讨论

继发性甲状旁腺功能亢进(SHPT)是慢性肾衰竭的常见并发症 ,几乎所有系统都受其影响 ,如皮肤瘙痒、心血管疾病、中枢与周围神经系统疾病、血液系统疾病等^[5] ,尤其是甲状旁腺功能亢进性骨病严重影响了患者的生存质量。SHPT 的治疗措施包括降低血磷和纠正低钙血症、给予常规剂量骨化三醇以及控制饮食、铝去除等^[1]。

SPHT 是慢性肾衰竭特别是 HD 患者肾性骨营养不良的主要类型之一^[6] ,本研究发现其随着慢性肾衰竭的进展即 cGFR 的下降而加重且发病率高达 81.13%^[1,7] ,而未得到充分治疗的患者比例亦很高 ,达 40.46% ,而且 CKD3-5 期还有部分患者(iPTH 水平低于治疗的靶目标值)被给与了活性维 D 的过度治疗 ,对 SHPT 的控制很不足且不规范。文献报道^[4]活性维 D 应用不当可过度抑制 iPTH ,可能导致动力缺失型骨病发生增多 ,且其骨组织在肾脏功能衰竭时可能无法参与体内矿物质代谢稳态的调节以及髌骨骨折的危险增加。国外研究^[6]亦表明 ,大约 1/4 的低 iPTH 患者仍在应用活性维生素 D 及高钙透析液 ,这可能是低转运骨病的发生率上升的原因之一。

De Boer 等^[8]对 218 例患者经过两年随访观察后发现 ,iPTH 与患者的残余肾功能负相关 ,与心肌梗死率、心室壁厚呈正相关 ,而心脏肥大又加速了肾脏残余功能的丢失^[9]。本研究结果也证实 ,iPTH 与患者的 cGFR 呈负相关。因此 ,积极控制患者的 iPTH 水平不仅可以改善钙磷代谢紊乱情况 ,对保护残余肾功能也有着极为重要的作用。

通过对 CKD 5 期 HD、PD 及非透析患者的 iPTH、血钙、血磷及钙磷乘积的比较发现 ,PD 治疗对低钙及钙磷乘积的控制情况稍强于 HD 治疗^[10] ,但总的分析 ,无论是 PD 组还是 HD 组与未行透析治疗患者比较 ,血磷和 iPTH 水平并无显著性差异 ,推断 ,透析治疗并不能很好的改善患者的钙磷代谢情况 ,因此 ,针对已透析患者 SHPT 的控制 ,药物治疗也是十分必要的。

我们的调查结果显示 CKD 患者普遍存在 SPHT ,

并随着 cGFR 的下降而加重 ,临床医生对 CKD 患者的 SPHT 诊断及治疗缺乏足够的重视。希望通过此调查 ,能够唤醒广大临床医生规范化治疗的意识 ,早期就开始重视 SHPT 的诊断 ,及时且规范的纠正患者的 iPTH 水平及钙磷代谢紊乱情况 ,尤其是控制血磷水平 ,同时也要警惕低转运骨病的发生。血钙水平不低者或者 iPTH 水平不高者 ,慎用活性维生素 D 和含钙的磷结合剂 ,必要时应用不含钙的的磷结合剂 ,以免进一步增加血钙水平和过分抑制 iPTH 水平 ,加重转移性钙化及引起动力缺失性骨病的发生^[11]。

【 参 考 文 献 】

[1] Mei CL. Pathogenesis and present management situation of chronic renal failure patients complicated with secondary hyperparathyroidism. China Medical News ,2000 ,015(004) :3 ,15 (in Chinese).

[2] Ma HX , Wang XQ , Yang YL , et al. Validation of the value of indirect renal function estimation formulas in Chinese people. Journal of Tong ji University (Natural Science) , 2007 , 28(1) : 52-55(in Chinese).

[3] Shi H , Chen N , Zhang W , et al. Evaluating and refitting the simplified equation of MDRD to predict glomerular filtration rate in Chinese patients with chronic kidney disease , Chinese Journal of Practical Internal Medicine. 2006 , 26(9) :0665-0669(in Chinese).

[4] NKF-DOQI : Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. J Am J Kidney Dis. 2003 , 30 (3) :192-240.

[5] Jin QZ , Zhen GH , Wang M. Effects of secondary hyperparathyroidism treatment on renal anemia. Chinese Journal of Postgraduates of Medicine(Medicine Edition) , 2004.6 , 27(6) :14-15(in Chinese).

[6] Cannata-Andia JB. Pathogenesis , prevention and management of low bone turnover. J Nephrol Dial Transplant , 2000 , 15(Suppl 5) :15-17.

[7] NKF-DOQI : Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease : evaluation classification and stratification. J Am J kidney Dis , 2002 , 39(Suppl 1) S1-S266.

[8] 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 Am Soc Nephrol 2002 , 13(11) :2762-2769.

[9] Moist LM , Port FK , Orzol SM , et al. Predictors of loss of residual renal function among new dialysis patients. J Am Soc Nephrol , 2000 , 11(3) :556-564.

[10] Jang SM , Su M , Shi X , et al. Survey of dialysis patients complicated with secondary hyperparathyroidism. China Tropical Medicine , 2007 , 7(2) :231-233(in Chinese).

[11] Sun LY , Wang M , Yang L. Study of calcium-phosphorous metabolism and intact parathyroid hormone levels in end stage renal disease patients. Journal of Peking University (Health Sciences) , 2005 , 37(2) :147-150(in Chinese).