

· 临床研究 ·

甲状旁腺全切术后低 iPTH 与骨代谢指标及钙化防御相关性研究

朱峰¹ 陈东¹ 辛明徽¹ 徐娇^{2*}

1. 大连大学附属新华医院肾内科, 辽宁 大连 116021

2. 大连市第六人民医院, 辽宁 大连 116001

中图分类号: R582+2 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 10-1505-04

摘要: **目的** 探讨甲状旁腺全切术后低甲状旁腺素水平与骨代谢标志物及钙化防御相关性研究, 关注术后 iPTH 合理的控制范围。**方法** 选取我院 240 例行甲状旁腺全切术的透析患者, 根据 iPTH 水平分为: 0~49、50~149、150~300 pg/mL 三组, 统计分析相关生化指标, 骨代谢标志物及钙化防御发病情况。**结果** PTX 术后三个月患者 Hb、Cr 水平较术前无显著改变 ($P>0.05$), 患者 Ca、P、iPTH、TRACP-5b、CTX 较治疗前显著下降, B-ALP 及钙化防御发生较治疗前明显升高 ($P<0.05$); 随着 iPTH 逐渐降低, 三组患者 β -CTX 及 RACP-5b 改变无统计学意义 ($P>0.05$), iPTH 50~149 pg/mL 组与 iPTH 150~300 pg/mL 相比, B-ALP 改变及钙化防御发生比例差异无统计学意义 ($P>0.05$), iPTH 0~49 pg/mL 组 B-ALP 及钙化防御比例明显高于上述两组, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论** 术后患者短期内成骨细胞功能上调, 破骨细胞活性降低, 临床症状缓解确切, iPTH 进一步降低, 过低 iPTH 患者 B-ALP 显著升高, 游离血钙大量参与骨骼钙化及异位矿化, 成骨-破骨细胞耦联活化机制破坏, 导致钙化防御例数短期明显升高, 因此甲状旁腺全切+前臂移植亦或甲状旁腺次全切, 可避免术后 iPTH 水平剧烈波动, 是应该推荐的合理手术方案。

关键词: 甲状旁腺全切术; 钙化防御; 甲状旁腺激素; 骨代谢标志物

Study on the correlation between low-level iPTH after total parathyroidectomy and bone metabolism indexes and Calciphylaxis

ZHU Feng¹, CHEN Dong¹, XIN Minghui¹, XU Jiao^{2*}

1. Department of Nephrology, Xinhua Hospital of Dalian University, Dalian 116021, China 2. Department of Nephrology, The Sixth People's Hospital of Dalian, Dalian 116021, China

* Corresponding author: XU Jiao, Email: freefeng@163.com

Abstract: Objective To investigate the correlation between low-level of intact parathyroid hormone (iPTH) after total parathyroidectomy, bone metabolism markers and calciphylaxis, and discuss the reasonable control range of postoperative iPTH level. **Methods** A total of 240 hemodialysis patients with total parathyroidectomy (TPTX) treated in our hospital were enrolled in this study. The patients were divided into three groups: iPTH < 49 pg/mL, $50 \leq$ iPTH < 149 pg/mL, $150 \leq$ iPTH $\leq$ 300 pg/mL. The biochemical indexes, bone metabolism markers and calciphylaxis of the three groups were analyzed. **Results** The levels of Hb and Cr in patients three months after PTX had no significant changes compared with those before surgery ($P>0.05$). The levels of Ca, P, iPTH, TRACP-5b and CTX in patients were significantly lower than those before operation. The B-ALP and the occurrence of calciphylaxis was significantly higher than those before treatment ($P<0.05$). There was no significant difference in β -CTX and RACP-5b among the three groups, ($P>0.05$). There was no significant difference in the level of B-ALP and the proportion of calciphylaxis between the iPTH: 50~149 pg/mL group and the iPTH: 150~300 pg/mL group, ($P>0.05$). The level of B-ALP and the proportion of calciphylaxis in the iPTH: 0~49 pg/mL group were significantly higher than those in the other two groups, the difference had statistical significance ($P<0.05$). **Conclusion** In short term, the function of osteoblasts was up-regulated, the activity of osteoclasts was decreased and the clinical symptoms were relieved obviously in patients after operation. With the further

* 通信作者: 徐娇, Email: freefeng@163.com

decreased of iPTH, the level of B-ALP increased significantly in patients with low level of iPTH. A large amount of serum ionized calcium participated in bone calcification and ectopic mineralization, leading to a significant increase in the number of patients with calciphylaxis in a short period of time. Therefore, total parathyroidectomy with forearm autotransplantation or subtotal parathyroidectomy can avoid the sharp fluctuation of the postoperative iPTH level, which is a more reasonable operation.

Key words: total parathyroidectomy; calciphylaxis; intact parathyroid hormone; bone metabolism markers

继发性甲状旁腺功能亢进症 (SHPT) 是维持性血透患者临床早期重要的并发症, 机体低钙及高磷时, 刺激甲状旁腺组织应激性增生, 产生大量甲状旁腺素 (PTH), 协调机体钙磷的水平正常, 但过量 PTH 产生导致 SHPT 进一步加重钙、磷代谢的紊乱, 肾性骨病的发生以及靶脏器的持续损伤, 甚至导致患者死亡。尽管临床医生使用各种办法控制 SHPT 的进展, 但仍有患者进展至难治性 SHPT, 该类型患者可考虑行甲状旁腺切除术 (PTX) 治疗。该手术可使相关理化指标得到快速改善, 同时缓解患者骨关节疼痛等相关症状, 临床得到很快的推广和应用。但术后 iPTH 的合理控制范围, 短期患者钙磷等指标的短期剧烈波动导致钙化防御比例明显升高的关注未见报道, PTH 过低是否合理也是临床争议较大的话题, 循证及指南少有探讨, 我院自 2008 年 3 月开始与普外科专家联合协作进行甲状旁腺全切除术治疗, 同时开展对其疗效进行观察随访及分析, 术后钙化防御发病率与低 PTH 有强相关性, 现将结果报道如下。希冀通过本研究, 为重新思考全切除术适用范围, 制定 PTH 合理控制区间, 为减少患者矿物质及骨代谢异常发病率, 提供一定临床佐证。

1 材料和方法

1.1 一般资料

2008 年 3 月至 2019 年 10 月于我院血透室规律透析同时行甲状旁腺全切除术的 240 例病人, 符合维持性血液透析 (MHD) 合并 SHPT, 手术成功定义为即刻 PTH 下降超过术前的 50% (Miami 标准), 且临床症状减轻。其中, 男性 128 例, 女性 112 例, 年龄 48~67 岁, 平均 (52.6±6.3) 岁; 组间患者的性别、年龄等一般资料比较, 差异无统计学意义, 具有可比性。

1.2 方法

对入组的患者采集病史后, 术前及术后三个月检测血钙 (Ca)、血磷 (P)、肌酐 (Cr)、血红蛋白 (Hb)、检测全段 PTH (iPTH), 同时化学发光法 (罗氏 E601 电化学发光分析仪) 检测不同 iPTH 范围下 I 型胶原交联羧基端肽区 (CTX)、骨特异性碱性磷

酸酶 (B-ALP)、抗酒石酸酸性磷酸酶 5b (TRACP-5b), 统计钙化防御发生率。

1.3 统计学处理

采用统计分析软件 SPSS 22.0 进行数据分析, 计数资料采用卡方分析, 计量资料采用 *t* 检验, 双侧以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料及临床症状改善情况

一般资料及临床症状改善情况, 见表 1。

表 1 手术治疗前后两组一般资料及临床症状改善情况

Table 1 Changes in the general data and clinical symptoms improvement indexes of the two groups before and after surgery

项目	数值
例数/例	240
男性/%	53.3
年龄/岁	52.6±6.3
术后应用碳酸钙治疗/(有/无)	204/36
术后应用骨化三醇治疗/(有/无)	186/54
骨痛/(术前例数/术后例数)	234/18
身高缩小/(术前例数/术后例数)	42/2
皮肤瘙痒/(术前例数/术后例数)	168/22
不宁腿综合征/(术前例数/术后例数)	78/16
透析中顽固性低血压/(术前例数/术后例数)	12/31

2.2 PTX 手术治疗前后理化指标对比

PTX 手术治疗前后理化指标对比, 见表 2。

表 2 手术治疗前后两组理化指标变化 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Changes in the data indicators of the two groups before and after surgery ($\bar{x}\pm s$)

项目	手术前	手术后
Hb/(g/L)	92.7±18.6	93.5±21.7
Cr/(mmol/L)	896.5±182.7	882.5±247.2
Ca/(mmol/L)	2.61±0.37	2.13±0.57*
P/(mmol/L)	2.37±0.67	1.58±0.36*
iPTH/(pg/mL)	1873.21±446.37	106.32±72.86*
B-ALP/(U/L)	429.54±62.72	761.13±96.43*
TRACP-5b/(IU/L)	8.37±3.46	4.37±2.79*
CTX/(μg/L)	3.47±1.68	1.38±0.86*
钙化防御发生/[n(%)]	9(3.75)	16(6.67)*

注: 与手术前比较: * $P<0.05$ 。

PTX 术后三个月患者 Hb、Cr 水平较术前无显

著改变 ($P>0.05$), 患者 Ca、P、iPTH、TRACP-5b、CTX 较治疗前显著下降, B-ALP 及钙化防御发生率较治疗前明显升高 ($P<0.05$)。

2.3 PTX 术后不同 iPTH 范围对应骨代谢指标及

钙化防御发生率相关性统计

PTX 术后不同 iPTH 范围对应骨代谢指标及钙化防御发生率相关性统计, 见表 3。

表 3 PTX 术后三个月不同 iPTH 对应骨代谢指标及钙化防御发生率相关性统计 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Correlation statistics of the bone metabolism indexes and the incidence of calcification defense in different iPTH after three months PTX ($\bar{x}\pm s$)

iPTH/(pg/mL)	β -CTX/(μ g/L)	TRACP-5b/(IU/L)	B-ALP/(U/L)	钙化防御发生[n(%)]
150~300	1.36 $\pm$ 1.27	4.48 $\pm$ 2.36	616.69 $\pm$ 82.47	3(4.75)
50~149	1.27 $\pm$ 0.98	4.17 $\pm$ 2.85	632.17 $\pm$ 92.58	4(4.87)
0~49	1.32 $\pm$ 1.16	3.95 $\pm$ 2.39	961.89 $\pm$ 96.42 ^{ab}	9(11.2) ^{ab}

注: 与 iPTH:150~300 pg/mL 比较, ^a $P<0.05$; 与 iPTH:60~150 pg/mL 比较, ^b $P<0.05$ 。

三组比较, 随着 iPTH 逐渐降低, 三组 β -CTX 及 TRACP-5b 改变, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), iPTH 50~149pg/mL 组与 iPTH 150~300pg/mL 相比, B-ALP 改变及钙化防御发生比例差异无统计学意义 ($P>0.05$), iPTH 0~49pg/mL 组 B-ALP 及钙化防御比例明显高于上述两组, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。

3 讨论

慢性肾脏病-矿物质和骨代谢异常 (CKD-MBD) 作为肾脏病 5 期最常见及最严重的并发症之一, 2006 年由改善全球肾脏病预后组织 (KDIGO) 首次提出, 并进行了多次更新修订。CKD-MBD 的发病率在透析患者中几近 100%^[1], 但在我国, 该病临床认知不足, 缺乏系统监测及合理药物及手术控制造成的延误最佳治疗时机, 给终末期肾脏病患者造成严重的危害。

甲状旁腺素是规律血透病人需要长期关注的指标之一, CKD-MBD 患者持续的高磷低钙刺激甲状旁腺, 产生 PTH 病理性增高, 导致 SHPT, KDIGO 建议肾脏病 5 期的透析患者在 iPTH>300 pg/mL 考虑使用钙剂、活性维生素等药物进行干预, 如药物控制不佳, 甲状旁腺增生过大等因素考虑手术切除^[2]。手术治疗后可立即缓解骨痛等相关症状, 同时 iPTH 能迅速降低, 使日益得到临床医生的重视。

钙化防御又称钙化性尿毒症性小动脉病变 (CUA), 是一种少见的以皮肤或皮下组织小动脉中膜钙化、内膜增殖、血管腔内血栓形成, 受累皮肤出现缺血、坏死及溃疡形成为主要特征的综合征^[3]。传统观点认为钙化防御为临床少见病^[4], 考虑为相关专科医师对该病的重视率及知晓率偏低有关。在普通人群的基础研究中, 给予校正年龄与性别因素

后, 其年发病率为 4.5/100 万, 但在行血液透析的患者中, 其发病率为 4.1%~5.0%, 且有逐年上升的趋势^[5]。最新的体外试验表明, 人体平滑肌细胞持续暴露在尿毒症毒素环境中或高磷组织液中, 成骨细胞标志物明显高表达, 而促使组织钙化的发生^[6], 进一步诱导钙化防御的出现。该病预后十分不理想, 死亡率高达 60%~70%^[7]。

骨代谢标志物, 是人体骨骼自身分解与合成代谢的产物, 临床用于研究骨重建变化, 作为骨骼病理学的无创评估方法之一在临床广泛应用。根据来源不同, 分为骨形成以及骨吸收标志物^[8]。骨形成标志物表示机体成骨细胞活性与骨骼形成的能力, 包括骨特异性碱性磷酸酶 (B-ALP)、I 型前胶原 N 端前肽 (PINP) 和 I 型前胶原 C 端前肽 (PICP) 等, 骨吸收标志物反映机体破骨细胞的活性与骨吸收的能力, 包括 I 型胶原交联羧基端肽区 (CTX)、抗酒石酸酸性磷酸酶 5b (TRACP-5b)、脱氧吡啶啉 (D-Py)、羟脯氨酸 (HOP)、I 型胶原交联氨基端肽区 (NTX) 等。甲状旁腺功能亢进可导致高动力性骨病, 在骨形成过程中, B-ALP 由成骨细胞分泌产生, 该指标高低与成骨细胞功能和骨矿化相关联, 被认作是骨形成的标志物之一, 可以反映机体骨细胞活性。当破骨细胞进行活化时, 骨骼组织的 I 型胶原在赖氨酰氧化酶作用下降解, 释放出 CTX。同样 TRACP-5b 是由破骨细胞活化产生胶原蛋白, 与骨吸收高低呈正相关性, 因此, CTX 和 TRACP-5b 水平高低, 作为骨吸收的代谢物质, 直接反映破骨活性及骨吸收功能的波动^[9]。本次入组人群中, 240 例患者均为慢性肾脏病 5 期规律透析同时存在严重 SHP, 术前骨吸收标志物 (CTX、TRACP-5b) 及骨形成标志物 (B-ALP) 显著上调, 提示机体成骨及破骨功能异常升高, 佐证存在高动力性骨病。

2008 年 JSDT 指南首先提出 iPTH 与死亡率呈宽松“J 型”曲线关系,但在 2009 年的 KDIGO 指南借鉴了新的多项循证,认识到 iPTH 与临床预后更合乎“U 型”曲线关系,不同医学中心的研究结果 iPTH 的推荐区间阈值差别巨大,因此最终得出了尿毒症患者的合理区间为 2~9 倍的模糊范围^[10],目前尚无大规模 RCT 研究能确认特定水平 iPTH 区间可以明显改善规律透析患者的预后。有限的证据表明,当 iPTH 低于 150 pg/mL,其高碱性磷酸酶(4 120 IU/L)与死亡率正相关^[11],低 iPTH 水平同样是透析患者营养不良-炎症复合物的一部分^[12],然而术后 iPTH 合理的波动范围,缺乏大规模研究佐证,指南及专家共识少有涉及及推荐。

CKD-MBD 是钙化防御的独立危险因素,很多学者认为 iPTH 分泌过多是 CUA 的主要诱因,高 iPTH 时升高钙磷乘积,间接引起血管钙沉积,导致局部血流减少是促进 CUA 发生、发展的重要因素,因此,“钙沉积”被认为是在钙化防御发生及进展中起到了关键的作用。同时发现,钙化并不仅仅是机体器官被动导致的矿物质化,同时与细胞内的病理生理过程紧密联系,本研究结果提示,PTX 术后患者 TRACP-5b、CTX 较治疗前显著下降,术后短期内破骨细胞活性降低,B-ALP 短期内明显增高提示成骨细胞功能上调,机体骨矿化明显加速,临床骨痛等骨饥饿相关症状缓解快速且疗效确切^[12],然而术后随着患者 iPTH 进一步降低,B-ALP 及钙化防御例数逐渐增加,过低 iPTH 组(0~49pg/mL)组 B-ALP 明显增高,与钙化防御例数增高正相关,反映术后低 iPTH 患者成骨细胞活性短期剧烈增强,TRACP-5b 和 CTX 呈逐渐降低趋势,机体破骨细胞活性减退,游离血钙大量参与骨骼钙化及异位矿化,成骨-破骨细胞耦联活化机制破坏,加重机体多部位血管内膜异位钙化的产生,同时相应导致钙化防御例数短期明显升高。因此,甲状旁腺全切术后 iPTH 过低阈值并不推荐,基于此方面考虑,或许甲状旁腺全切+前臂移植亦或甲状旁腺次全切,因避免了术后 iPTH 水平剧烈波动,是应该更加推荐的合理手术方案。

综上,本研究得出以下结论,维持性血液透析患者伴 SHPT 行 PTX,需要更加关注短期内 iPTH 的波动,低 iPTH 导致成骨细胞活性进一步增强,成骨-破骨细胞耦联活化机制破坏加剧组织异位矿化,钙化防御发生率的升高不应忽视,推荐 iPTH 控制在 50~300 pg/mL 似乎可带来更多的临床益处。本研究

同时存在局限及不足,本研究为单中心研究,入组患者随访时间不充分,缺乏完整骨代谢相关标志物谱检测技术及皮肤活检支持。同时,入组患者疾病特异性导致了透析起止无严格时间统一,不同患者的个体化透析时间与血样采集的时间间隔有一定的差异性存在,对相关骨代谢指标的检测精准性有一定干扰,有待今后进一步完善其研究结论。

【参 考 文 献】

- [1] Singh ON, Maraka S, Rodriguezgutierrez R, et al. Comparative efficacy of parathyroidectomy and active surveillance in patients with mild primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis [J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(12):3395-3407.
- [2] Dural C, Okoh AK, Seicean A, et al. A pilot study investigating the effect of parathyroidectomy on arterial stiffness and coronary artery calcification in patients with primary hyperparathyroidism [J]. *Surgery*, 2016, 159(1):218-219.
- [3] 杜学海. 尿毒症患者的钙化防御(钙性尿毒症性小动脉病) [J]. *中国血液净化*, 2002, 1(1):12-14.
- [4] Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Diagnosis, evaluation, prevention and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder; synopsis of the kidney disease; improving global outcomes 2017 clinical practice guideline update [J]. *Ann Intern Med*, 2018, 168(6):422-430.
- [5] Fukuta T, Tanaka T, Hashimoto Y, et al. The relationship between multiple myeloma with renal failure and metastatic calcification [J]. *Case Rep Hematol*, 2018, 2018:7819792.
- [6] 张蕊, 张念荣, 席秋萍, 等. 维持性血液透析合并难治性继发性甲状旁腺功能亢进患者腹主动脉钙化相关因素分析 [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2017, 26(5):432-437.
- [7] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 骨代谢生化标志物临床应用指南 [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2015, 8(4):283-292.
- [8] 邱翠婷, 吕安林, 李寰, 等. 钙磷诱导大鼠血管平滑肌细胞钙化的机制研究 [J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(1):64-67.
- [9] Jaeger VA, Newman MG, Mirkes CR. Metastatic calcinosis cutis in end stage renal disease [J]. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2017, 30(3):368-369.
- [10] Schneider R, Steinmetz C, Karakas E, et al. Influence of parathyroidectomy on bone metabolism and bone pain in patients with secondary hyperparathyroidism [J]. *Eur Surg Res*, 2018, 59(1-2):35-47.
- [11] 陈慧敏, 邢昌赢, 张丽娜, 等. 慢性肾脏病 5 期患者血浆 iPTH、(1-84) PTH、(7-84) PTH 水平的特点及甲状旁腺切除术的影响 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2017, 33(1):41-44.
- [12] 沈英, 张萍, 蒋华, 等. 甲状旁腺切除对尿毒症继发甲状旁腺功能亢进患者贫血和心功能的影响 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2018, 34(5):321-326.

(收稿日期: 2020-03-12;修回日期: 2020-03-28)