

甲状旁腺全切术后低甲状旁腺激素水平对患者冠脉钙化积分及心血管事件的影响^{*}

大连大学附属新华医院 朱峰 王琳 辛明徽 彭程^{*}, 大连 116021

摘要 目的:探讨慢性肾脏病5期合并甲状旁腺功能亢进症(简称甲旁亢)患者行甲状旁腺切除术后甲状旁腺激素(iPTH)的合理控制范围。方法:60例维持性血液透析伴发甲旁亢行甲状旁腺切除术患者,分为 $iPTH < 60 \text{ pg/mL}$, $60 \leq iPTH < 150 \text{ pg/mL}$, $150 \leq iPTH \leq 300 \text{ pg/mL}$ 3组,统计3组冠脉钙化积分情况。结果:手术治疗后患者 Ca^{2+} 、 P^{5+} 、钙磷乘积、iPTH、冠脉钙化积分均下降(均 $P < 0.05$),术后随着iPTH逐渐降低,冠脉钙化积分逐渐增加($P < 0.05$);但 $60 \leq iPTH < 150 \text{ pg/mL}$ 组与 $150 \leq iPTH \leq 300 \text{ pg/mL}$ 比较,心血管各项相关事件无明显差异($P > 0.05$),提示iPTH 60~300 pg/mL时心血管事件发生率相当,随着iPTH进一步降低,iPTH 0~60 pg/mL组心血管各项相关事件明显升高($P < 0.05$)。结论:慢性肾脏病5期伴发甲旁亢行甲状旁腺切除术后,冠脉钙化明显缓解,同时可有效改善患者高磷情况,但过低iPTH可导致术后患者心血管事件的发生率明显升高,增加死亡率。

关键词 继发性甲状旁腺功能亢进症;甲状旁腺全切术;冠状动脉钙化;甲状旁腺激素

中图分类号 R541.9 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20190306

Effect of low level of iPTH after parathyroidectomy on cardiovascular events and coronary artery calcification score in CKD patients ZHU Feng, WANG Lin, XIN Ming-hui, PENG Cheng^{*}. Xinhua Hospital of Dalian University, Dalian 116021, China

Abstract Objective: To investigate the correlation between different levels of intact parathyroid hormone (iPTH) and coronary artery calcification (CAC) in consecutive dialysis patients with secondary hyperparathyroidism (SHPT) after parathyroidectomy, and discuss the reasonable control range of iPTH after operation. Method: Sixty consecutive dialysis patients with SHPT after parathyroidectomy were enrolled in this study. The patients were divided into three groups: $iPTH < 60 \text{ pg/mL}$, $60 \leq iPTH < 150 \text{ pg/mL}$, $150 \leq iPTH \leq 300 \text{ pg/mL}$. The scores of CAC in the three groups were calculated. Result: The levels of iPTH, calcium, phosphorus, calcium and phosphorus product and CAC score were significantly lower than those before operation ($P < 0.05$). After operation, with the gradual decrease in iPTH, the total score of CAC gradually increased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). However, there was no significant difference in cardiovascular events between $60 \leq iPTH < 150 \text{ pg/mL}$ group and $150 \leq iPTH \leq 300 \text{ pg/mL}$ group ($P > 0.05$). The incidence of cardiovascular events in $iPTH 0-60 \text{ pg/mL}$ group was significantly higher than that in the other two groups ($P < 0.05$). Conclusion: Parathyroidectomy is associated with a significant decrease in vascular calcification in dialysis patients with SHPT, and it can reduce blood phosphorus level effectively. But the incidence and mortality of cardiovascular events in patients with low iPTH after operation are significantly higher.

Key words Secondary hyperparathyroidism; Total parathyroidectomy; Coronary artery calcification; Parathyroid hormone

慢性肾脏病患者合并继发性甲状旁腺功能亢进症是临床上常见的并发症,甲状旁腺功能亢进可加重钙、磷代谢的紊乱,引起肾性骨病的发生以及其他多系统器官的损害。临床普遍采用补充钙剂及活性维生素D以控制甲状旁腺的病理性增生,但疗效不令人满意。本文分析甲状旁腺切除术后低甲状旁腺激素与冠脉钙化的关系,并寻找合理控制范围降低

患者血管钙化率,报道如下。

资料与方法

一般资料 收集2010年1月~2017年12月在大连大学附属新华医院肾脏内科住院接受甲状旁腺全切手术的60例患者,均为维持性血液透析患者,手术指征:①严重的甲状旁腺功能亢进($iPTH > 800 \text{ pg/mL}$),伴有高钙血症和/或高磷血症;②用常

^{*}基金项目:大连市卫生科研课题(No:1611095)

^{*}通信作者:彭程, E-mail:23339399@163.com

剂量的活性维生素 D(0.25 ~ 1 $\mu\text{g}/\text{d}$) 冲击治疗无效;③B 超证实有 1 个以上的甲状旁腺增大,其中至少 1 个直径 > 1 cm 或体积 > 0.5 cm^3 ,且有丰富的血流;除外异位的甲状旁腺,同时术后病理证实切除组织为甲状旁腺。

方法

1. 60 例维持性血透患者伴发甲旁亢行甲状旁腺切除术患者中,根据术后 PTH 数值分为 iPTH < 60 pg/mL , $60 \leq \text{iPTH} < 150 \text{ pg}/\text{mL}$, $150 \leq \text{iPTH} \leq 300 \text{ pg}/\text{mL}$ 3 组。对入组的患者在术前及手术 1 年后完整检测血钙 (Ca^{2+})、血磷 (P^{5+})、钙磷乘积、血红蛋白 (Hb)、每 2 个月应用放射免疫定量测定法检测全段 PTH (iPTH),采用飞利浦 Brilliance 128 螺旋 CT 及冠脉钙化评估软件行术前及术后 1 年冠脉钙化积分评价,所有 CT 图像均进行后处理,冠脉钙化积分后处理采用轴位连续平扫图像,使用 Agaston 及其修正方法,分别标记各支冠脉钙化区域,计算总积分。

2. 维持干预治疗:各组均根据患者钙磷波动情况,个体化调整口服碳酸钙剂量,同时予小剂量骨化三醇(0.25 ~ 0.5 $\mu\text{g}/\text{d}$) 干预治疗。

统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计学软件包,计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较用 t 检验。计数资料用百分数表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

理化指标比较 手术后患者 Ca^{2+} 、 P^{5+} 、钙磷乘积、iPTH、冠脉钙化积分显著下降(均 $P < 0.05$),其中 iPTH、冠脉钙化积分下降程度更为明显($P < 0.01$),见表 1。

手术后不同 iPTH 对应心血管事件及冠脉钙化

积分情况统计 随着 iPTH 逐渐降低,冠脉钙化积分逐渐增加($P < 0.05$),但 $60 \leq \text{iPTH} < 150 \text{ pg}/\text{mL}$ 组与 $150 \leq \text{iPTH} \leq 300 \text{ pg}/\text{mL}$ 相比,心血管各项相关事件无明显差异($P > 0.05$),iPTH < 60 pg/mL 组心血管各项相关事件均明显高于上述 2 组($P < 0.05$),见表 2。

讨 论

慢性肾脏病-矿物质和骨密度异常(chronic kidney disease-mineral and bone disorder,CKD-MBD)是指慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)患者出现的与 CKD 相关的矿物质和钙磷代谢紊乱所致的一系列临床症状和已知生化及影像学指标异常^[1]。

全段甲状旁腺激素一直是临床上透析患者监测的重要指标之一,CKD-MBD 广泛存在的分泌和代谢异常,长期低钙、高磷刺激甲状旁腺,产生 PTH 病理性被动增高,导致继发性甲状旁腺功能亢进症(secondary hyperparathyroidism),临床出现骨痛、病理性骨折、血管脏器的转移性异位钙化等相应症状^[2]。常规治疗方案建议诊断肾脏病 5 期,iPTH > 300 pg/mL 患者使用活性维生素 D、盐酸西那卡塞拟钙剂等药物干预治疗效果不佳,巨大甲状旁腺等情况给予手术治疗^[3]。部分患者手术后骨痛症状可以得到较为明显改善^[4]。

2016 年 8 月,改善全球肾脏病预后组织(kidney disease: improving global outcomes, KDIGO)针对 CKD-MBD 发表了最新的征求意见稿,更加强调了临床选择和个体化治疗的必要性,最新指南明确提出,心血管钙化应该被列为 CKD-MBD 管理中最重要内容,既往统计学证实心血管事件是维持血液透析患者临床最主要的死亡原因^[4]。因此当 CKD 3 ~ 5 期的患者发现心血管钙化时,应该将心血管风

表 1 2 组手术前、后理化指标变化

($\bar{x} \pm s$)

时间	Ca^{2+} (mmol/L)	P^{5+} (mmol/L)	钙磷乘积 (mg^2/dL^2)	iPTH (pg/mL)	冠脉钙化积分
手术前	2.53 ± 0.42	2.42 ± 0.34	76.68 ± 7.23	1631.26 ± 402.84	835.65 ± 397.93
手术后	$2.14 \pm 0.63^*$	$1.65 \pm 0.42^*$	$41.65 \pm 10.84^*$	$76.3 \pm 96.84^{**}$	335.26 ± 207.93

注:与手术前比较,* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

表 2 手术后不同 iPTH 对应心血管事件及冠脉钙化积分情况

组别	心绞痛 [例(%)]	心力衰竭 [例(%)]	心律失常 [例(%)]	心血管事件死亡 [例(%)]	冠脉钙化积分
$150 \leq \text{iPTH} \leq 300$ 组	2(3)	3(5)	12(20)	1(2)	235.24 ± 193.64
$60 \leq \text{iPTH} < 150$ 组	3(5)	3(5)	14(23)	1(2)	$326.56 \pm 203.97^*$
iPTH < 60 组	8(13)**	9(15)**	21(34)**	3(5)**	$395.72 \pm 267.53^{**}$

注:与 $150 \leq \text{iPTH} \leq 300 \text{ pg}/\text{mL}$ 组比较,* $P < 0.05$,与 $60 \leq \text{iPTH} < 150$ 组比较,** $P < 0.05$

险列为最高风险级别加以重视及管理,目前冠脉钙化积分是评估心血管意外的重要指标之一^[5]。因此,监测冠脉钙化积分情况,可以更安全合理的评估术后患者冠脉风险,预测死亡率。

2008 年日本透析治疗年会 (Japanese society for dialysis therapy, JSDT) 指南提出 iPTH 与死亡率成宽松的 J 型,但 2009 年 KDIGO 指南鉴于多项研究,发现 PTH 与患者预后似乎呈“U”型曲线关系,其各项研究得出的 PTH 阈值差别巨大^[6],目前尚无大规模随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 研究显示在特定水平 iPTH 数值能明显改善透析患者临床预后。最近一项流行病学研究发现,低 iPTH 水平也是透析患者营养不良-炎症复合物的一部分^[7]。

临床低 PTH 患者普遍存在低转运性骨病,由于骨的重吸收和重塑功能降低,对钙离子的缓冲能力以及处理负荷钙的能力明显下降,导致骨的组织学改变,更为危险的是容易导致多部位的异位钙化,例如动脉血管的广泛钙化,其中冠状动脉的钙化尤为重要^[8],冠脉钙化为心血管事件的独立预测因子。如何评估肾脏病 5 期患者冠脉钙化严重程度,金标准冠脉造影方式因有创及造影药物排泄障碍等原因,临床难以被肾脏病患者接受。冠脉钙化积分的应用逐渐开展,在诊断冠脉狭窄的敏感度和特异性方面均大大提高,目前已经证实维持性透析患者的冠脉钙化发生率明显高于同龄非透析人群,术后过低的 PTH 是否存在对患者预后不利影响日益引起重视,同时术后 PTH 的合理范围,因缺乏大规模循证支持几乎未有涉及。

本次研究表明,甲状旁腺切除术后 1 年患者

Ca^{2+} 、 P^{5+} 、钙磷乘积、iPTH、冠脉钙化积分显著下降,临床症状缓解明确,但术后患者随着 PTH 进一步降低,冠脉钙化积分逐渐增加,同时过低 iPTH 组 (0 ~ 60 pg/mL) 心绞痛、心律失常、心血管死亡率等心血管事件明显增高。因此,并不建议甲状旁腺切除术后 iPTH 长期维持于过低的范围。

参考文献

- 1 Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) [J]. Kidney Int Suppl, 2009;1-30.
- 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 江瑶, 查小明, 邢昌赢, 等. 496 例继发性甲状旁腺功能亢进并甲状旁腺切除术患者的临床特点 [J]. 中华肾脏病杂志, 2016, 32(8):592-597.
- 4 杨昱, 沈世凯, 张健. 甲状旁腺全切除自体前臂移植术治疗肾功能不全继发性甲状旁腺功能亢进 [J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(5):643-647.
- 5 陈燕, 孙世竹, 高雪艳, 等. 不同期慢性肾脏病患者骨密度及骨代谢生化指标关系 [J]. 实用老年医学, 2011, 25(4):317-320.
- 6 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.
- 7 张丽娜, 江瑶, 程晨, 等. 甲状旁腺切除术对慢性肾脏病 5 期患者血浆成纤维细胞生长因子 23 及心率变异性的影响 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2016, 25(1):40-45.
- 8 石丽丽, 王夏莲. 高通量滤器干预对维持性血液透析患者钙、磷、甲状旁腺的代谢调节作用 [J]. 内科急危重症杂志, 2017, (3):250-251.

(2018-06-19 收稿 2019-01-19 修回)

《内科急危重症杂志》加入万方数据库等的声明

《内科急危重症杂志》已经加入“万方数据资源系统化期刊群”、中国学术期刊 (光盘版) 等数据库。凡被本刊录用的文章, 均将纳入以上网络, 且本刊所付稿酬均包含以上网络报酬。若不同意, 请在投稿时注明或另投他刊。

本刊编辑部