

维持性血液透析患者矿物质与骨代谢紊乱影响因素分析

涂曦文,唐东兴,王 芳

(南华大学附属第二医院肾内科,湖南 衡阳 421001)

摘要: **目的** 了解维持性血液透析(MHD)患者钙磷代谢情况及血清全段甲状旁腺素(iPTH)水平以评估矿物质与骨代谢紊乱(MBD)情况,并进行相关影响因素分析。 **方法** 采用横断面研究方法调查南华大学附属第二医院血液净化中心 116 例 MHD 患者矿物质与骨代谢指标达标情况,并分析其与年龄、性别、透析时间、体重指数(BMI)、血红蛋白(Hb)、肾功能、碱性磷酸酶(ALP)、高血压、糖尿病之间的相关性。 **结果** 116 例患者中,54 例(46.55%)血清钙浓度、37 例(31.90%)血磷浓度、71 例(61.20%)钙磷乘积和 36 例(31.03%)iPTH 达到指南要求;上述指标均达标者仅有 19 例(16.38%)。MBD 与肾功能、Hb、BMI、高血压相关,与年龄、性别、透析时间不相关。高 ALP 与高水平 iPTH 相关,高血糖与低水平 iPTH 相关。 **结论** 多数 MHD 患者存在 MBD,其发生与肾功能、血红蛋白水平、BMI、有无高血压密切相关。此外,升高的骨 ALP 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。

关键词: 维持性血液透析; 矿物质与骨代谢紊乱; 甲状旁腺激素

中图分类号:R692.5 **文献标识码:**A

Correlation Factors with Mineral and Bone Disorder in Maintenance Hemodialysis Patients

TU Xiwen, TANG Dongxing, WANG Fang

(Department of Nephrology, the Second Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan, 421001, China)

Abstract: **Objective** To understand the controlling situation of mineral and bone disorder (MBD) in maintenance hemodialysis patients, and analyze their related factors. **Methods** We investigated MBD in 116 maintenance hemodialysis patients in Hemodialysis Center of the Second Affiliated Hospital of NanHua University, and compared these data with the guidelines. We also analyzed age, gender, years for dialysis, body mass index (BMI), Hb, renal function, alkaline phosphatase (ALP), blood pressure, and diabetes mellitus in these patients. **Results** In the 116 cases, 54 (46.55%) cases of serum Ca, 37 (31.9%) cases of phosphate, 71 (61.20%) cases Ca × P product and 36 (31.03%) cases of iPTH meet the requirements of the guidelines. However, normal values of the above 4 parameters recommended by KDIGO were only found in 19 (16.38%) cases. Single variable regression analyses showed that MBD did not correlate with gender, age, and years for dialysis. However, worse renal function, lower Hb, lower BMI, and blood pressure were correlate with mineral and bone disorder. In addition, Higher level of ALP was correlate with higher iPTH level. But diabetic hemodialysis patients in lower iPTH -level group were more than other groups. **Conclusion** The control of the MBD could not conform to the standards in the KDIGO guidelines in most hemodialytic patients. The presence of MBD was associated with worse renal function, lower Hb and hypertension. Simultaneous measurement of serum iPTH and ALP levels may be the reliable tool to predict the type of MBD. High blood sugar level might be risk factor of MBD.

Key words: maintenance hemodialysis; mineral and bone disorder; parathyroid hormone

是透析患者的重要并发症之一。它不仅可引起骨骼损坏,严重影响患者生活质量,还可导致血管钙化和增加心血管事件发生的危险性,与透析患者的透析质量、生活质量及死亡率密切相关^[1]。据 KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDI-GO) 工作组的 CKD-MBD 指南(简称“指南”)建议:慢性肾脏病 5 期患者血清钙应该控制在 2.10 ~ 2.37 mmol/L,血磷为 1.13 ~ 1.78 mmol/L,钙磷乘积为 4.52 mmol²/L²,维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者血清全段甲状旁腺素(intact parathyroid hormone, iPTH)应维持在正常值(10 ~ 65 pg/mL)上限的 2 ~ 9 倍^[2]。本文对本院血液透析中心血透患者的矿物质与骨代谢指标进行测定,了解本中心 MHD 患者 MBD 发生情况,并对其相关影响因素进行分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

入选标准:2009 年 8 月起本院血透中心 MHD 患者,透析时间≥3 个月,2 ~ 3 次/周,4 h/次,透析同时间断行血液透析滤过(1 次/周)。均予低磷饮食、服碳酸钙 D3 片,并据 iPTH 不同选择每日口服骨化三醇或冲击治疗。排除标准:均排除肝胆疾病和血液病。共收集患者 116 例,其中男 75 例,女 41 例;年龄 19 ~ 84 岁,平均年龄 50.88 ± 13.46 岁。原发病:慢性肾小球肾炎 57 例,高血压肾病 20 例,糖尿病肾病 27 例,梗阻性肾病 5 例,多囊肾 4 例,慢性间质性肾炎 2 例,系统性红斑狼疮 1 例。

1.2 方法

透析前空腹抽血检测血钙、磷、iPTH、Hb、BUN、Scr、UA、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)等。血清钙浓度用血清白蛋白校正:校正钙 = 血清总钙 + 0.8 × (4 - 血清白蛋白浓度)。iPTH 用化学发光

法测定。据血钙、磷、钙磷乘积、iPTH 是否达到“指南”标准情况进行分组:均达标者纳入“达标组”,余归为“未达标组”,对年龄、性别、透析时间、BMI、Hb、BUN、Scr、UA、ALP、高血压、糖尿病等因素进行分析。

1.3 统计学分析

计量资料用均数 ± 标准差表示,统计学处理采用 *t* 检验和方差分析,计数资料采用卡方检验,数据处理采用 SPSS15.0 统计软件包,以 *P* < 0.05 为差异有显著性。

2 结 果

2.1 矿物质与骨代谢指标达标结果

本中心 116 例患者矿物质与骨代谢指标达标情况见表 1。上述指标均达标者仅有 19 例(16.38%)。

表 1 矿物质与骨代谢指标达标情况(例,%)

	平均值	达标数	低水平数	高水平数
血 Ca	2.02 ± 0.25 mmol/L	54(46.55)	55(47.41)	7(6.03)
血 P	1.87 ± 0.61 mmol/L	37(31.90)	4(3.45)	75(64.66)
Ca * P	3.90 ± 1.30 mmol ² /L ²	71(61.21)	11(9.48)	34(29.31)
iPTH	279.30 ± 241.90 pg/mL	51(43.97)	36(31.03)	29(25.00)

2.2 MBD 影响因素分析

未达标组 BMI、BUN、Scr、UA 水平明显高于达标组,Hb 水平低于达标组,差异均有统计学意义(*P* < 0.05);两组患者在年龄、透析时间、ALP 水平上差异均无显著性(*P* > 0.05,见表 2)。达标组患者中高血压 13 例(60.0%),未达标组有 90 例(92.78%),两者差异有显著性(*P* < 0.05)。而两组在性别比和有无糖尿病方面差异均无显著性(*P* > 0.05,见表 2)。

表 2 两组间相关影响因素的比较

组别	年龄 (岁)	男/女 (例)	高血压 (例)	糖尿病 (例)	透析时间 (月)	体重指数 (kg/m ²)	Hb (g/L)	BUN (mmol/L)	SCr (μmol/L)	UA (μmol/L)	ALP (mmol/L)
达标组	49.2 ± 15.0	13/6	13	2/19	19.3 ± 8.6	20.7 ± 4.2	89.0 ± 16.4	20.2 ± 4.6	809.7 ± 210.2	435.5 ± 99.2	71.2 ± 35.2
未达标组	51.2 ± 13.2	62/35	90 ^a	25/97	18.4 ± 12.8	23.1 ± 4.8 ^a	77.8 ± 16.1 ^a	23.9 ± 6.2 ^a	946.7 ± 305.2 ^a	493.5 ± 106.2 ^a	103.6 ± 122.8

与达标组比较,a:*P* < 0.05

2.3 ALP 及有无糖尿病与 iPTH 的关系

以 iPTH 是否达标将其分为 iPTH 达标组、高于达标组和低于达标组,三组间 ALP 比较的方差分析示:高 iPTH 组 ALP 明显高于 iPTH 达标组 and 低 iPTH 组,其差异均有显著性($P < 0.05$)。而低 iPTH 组的糖尿病患病率明显高于 iPTH 达标组及高 iPTH 组,其差异均有显著性($P < 0.05$,见表 3)。

表 3 三组间 ALP 和有无糖尿病比较

组别	n	ALP(mmol/L)	糖尿病(例)
iPTH 达标组	36	66.53 ± 31.39	5
低水平 iPTH 组	29	70.67 ± 31.37	13 ^{ac}
高水平 iPTH 组	51	140.83 ± 165.03 ^{ab}	9

与达标组比较, a: $P < 0.05$; 与低水平 iPTH 组比较, b: $P < 0.05$; 与高水平 iPTH 组比较, c: $P < 0.05$

3 讨 论

CKD-MBD 是指 CKD 进展过程中肾功能损害导致机体钙磷代谢紊乱有关的一组临床症候群,表现为钙、磷、PTH、维生素 D 代谢异常;骨转换、矿化、体积、强度或线性生长异常;血管或其它软组织钙化。血液净化是终末期肾脏病患者(End-stage renal disease, ESRD)最主要的肾脏替代治疗,但并不能有效纠正慢性肾衰竭所致的钙磷代谢紊乱,已严重影响 MHD 患者透析质量和生活质量。因此,评估 MHD 患者 MBD 的发生情况对于改善其预后显得尤为重要。本研究显示:本血液净化中心 116 例 MHD 患者血钙、磷、钙磷乘积和 iPTH 均达标者仅 16.38%,可见总达标率还有待进一步提高。

本研究表明肾功能恶化是 CKD-MBD 的主要危险因素,且在 CKD-MBD 患者贫血的程度明显重于达标患者。随着肾功能损害加重,由于残余肾单位越来越少而限制了肾小管的代偿机制,高磷血症和低钙血症随之发生,低钙使甲状旁腺细胞膜上钙感受体活性下降,从而刺激甲状旁腺释放,高磷通过特殊的核蛋白,在转录后水平调节 PTH-mRNA 直接刺激 iPTH 合成^[3]。ESRD 患者往往合并肾性贫血,随着肾功能恶化,贫血的程度越重。iPTH 作为尿毒症主要毒素之一,对慢性肾功能衰竭贫血的发生起重要作用。在纤维性骨炎患者,随着骨髓纤维化,骨髓有效容积减少,致红细胞生成障碍;且红细胞渗透脆性增高使红细胞寿命缩短。不仅如此,iPTH 还可

以通过抑制红细胞集落形成单位的发育而导致红细胞生成障碍。

研究表明,MHD 患者中高水平的 BMI 与 iPTH 的升高密切相关^[4]。目前 BMI 与 iPTH 联系的机制尚不十分清楚,Kamycheva E 等学者认为,较高的 BMI 水平可能通过降低体内 25(OH) VitD 水平使 iPTH 升高,进而导致 MBD。高 BMI 患者可能由于低活动度和衣着习惯较少暴露于阳光下,从而导致 VitD 的生物利用度降低。此外,肥胖使 VitD 在脂肪组织中大量囤积,致使循环中 VitD 水平下降,且高 BMI 对骨骼产生更大压力,也潜在导致骨骼对 PTH 的低反应性^[5]。但对 MHD 患者而言,BMI 却与提高其生存率相关。由于进食减少、感染和存在其他合并症使透析患者 BMI 降低,消瘦同时伴随着体内 PTH 降低,使患者死亡的相对危险升高^[6]。由此可见应适当增加 MHD 患者的 BMI,以提高其生存率。

本研究示高水平 iPTH 组的 ALP 较高。研究报道,ALP 尤其是骨 ALP 活性与成骨细胞活性密切相关,升高的 ALP 与高 iPTH 联合应用可以用来预测肾性骨病的类型,但对诊断无力型骨病无效^[7-8]。本组患者均无肝脏疾病等其他导致 ALP 升高的疾病,因此考虑 ALP 增高是由于骨 ALP 升高所致。这表明,当高 iPTH 血症时,升高的 iPTH 可能在影响成骨细胞的活性中起重要作用,刺激成骨活跃、骨 ALP 升高。

此外,本研究还发现低水平 iPTH 与糖尿病相关。高血糖及胰岛素缺乏抑制 iPTH 分泌,进一步的蛋白糖基化终产物调整骨基质蛋白改变了造骨细胞对荷尔蒙及细胞素的敏感性。研究发现糖尿病可以直接损伤成骨细胞来减少骨含量,并通过抑制 PTH 分泌和增加骨胶原的晚期糖化终产物调节来减少骨转运和降低骨质量,诱导成骨细胞凋亡^[9]。故要改善 DN 患者的骨代谢状态先要控制好血糖。

总之,我们对 MBD 相关影响因素进行分析的结果示肾功能恶化、贫血加重、高 BMI、高血压是 CKD-MBD 的危险因素。ALP 与高 iPTH 联合应用可用来预测肾性骨病的类型,糖尿病可能是 MBD 的易感因素。因此,为了提高透析患者的生活质量,降低其发生心血管事件的危险性和死亡率,在积极纠正钙磷和 VitD 代谢紊乱同时,还注意纠正贫血,控制高血压,高血糖,适当控制 BMI 避免过度肥胖,以期更好地预防 MBD 的发生。

参考文献:

- [1] Eddington H, Kalra PA. The association of chronic kidney disease-mineral bone disorder and cardiovascular risk [J]. J Ren Care, 2010, 36 (Suppl 1): 61-67.
- [2] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) [J]. Kidney Int, 2009, 76 (Suppl 113): 1-130.
- [3] 张岩, 顾洒洒, 吴淑燕. 慢性肾脏病矿物质和骨代谢异常的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2011, 7 (17): 640-642.
- [4] Drechsler C, Grootendorst DC, Boeschoten EW, et al. Changes in parathyroid hormone, body mass index and the association with mortality in dialysis patients [J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26 (4): 1340-1346.
- [5] Snijder MB, van Dam RM, Visser M, et al. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone lev-

- els: a population-based study in older men and women [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90 (7): 4119-4123.
- [6] de Mutsert R, Grootendorst DC, Boeschoten EW, et al. Subjective global assessment of nutritional status is strongly associated with mortality in chronic dialysis patients [J]. Am J Clin Nutr, 2009, 89 (3): 787-793.
- [7] Souberbielle JC, Cavalier E, Jean G. Interpretation of serum parathyroid hormone concentrations in dialysis patients: what do the KDIGO guidelines change for the clinical laboratory [J]. Clin Chem Lab Med, 2010, 48 (6): 769-774.
- [8] Okuno S. Kidney and bone update: the 5-year history and future of CKD-MBD. Bone metabolic marker in hemodialysis patients update [J]. Clin Calcium, 2012, 22 (7): 1009-1017.
- [9] 易扬, 路建饶, 郭志勇. 血液透析患者低转化性肾性骨病的治疗研究进展 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13 (5): 465-467.

(此文编辑: 秦旭平)