

文章编号 1006-8147(2018)06-0532-04

论著

# 非糖尿病 SHPT 血液透析患者行 PTX+AT 对钙磷代谢和胰岛素分泌的影响

陈亚巍, 孙新增, 张萍, 陶新朝

(中国人民解放军第 254 医院肾脏内科, 天津 300142)

**摘要** 目的:观察非糖尿病维持性血液透析(MHD)患者并发继发性甲状旁腺亢进(SHPT)后行甲状旁腺全切术+前臂移植(PTX+AT)钙磷和糖代谢指标的变化。方法:回顾性分析 84 例 MHD 并发 SHPT 的临床资料,其中 52 例 SHPT 患者行 PTX+AT 手术治疗,32 例行药物治疗,观察治疗前后全段甲状旁腺激素(iPTH)、血钙(Ca)、血磷(P)、血碱性磷酸酶(ALP)等指标的变化,以及患者空腹血糖、胰岛素水平变化。结果:PTX+AT 术后,患者血 Ca、P、iPTH 和 ALP 水平明显降低,术后 1 周胰岛素水平开始明显升高,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );而药物治疗组 1 个月和 3 个月血 P、iPTH 明显降低,但 6 个月后恢复至治疗前水平,且 ALP 水平明显增高,血糖和胰岛素水平无显著性变化。结论:PTX+AT 是治疗 SHPT 的有效手段,可明显降低血 iPTH 水平,调节钙磷代谢紊乱;同时可以增加胰岛素分泌。

**关键词** 维持性血液透析;继发性甲状旁腺功能亢进;甲状旁腺切除术;胰岛素

中图分类号 R605

文献标志码 A

## Effects of parathyroidectomy with autotransplantation on calcium – phosphorus disorder and insulin secretion in non–diabetic uremic patients with SHPT

CHEN Ya-wei, SUN Xin-zeng, ZHANG Ping, TAO Xin-chao

(Department of Nephrology, Chinese PLA 254th Hospital, Tianjin 300142, China)

**Abstract Objective:** To observe the effects of PTX+AT on calcium–phosphorus disorder and insulin secretion for non–diabetic uremic patients with SHPT. **Methods:** Eighty–four MHD with SHPT patients were enrolled, and their data were retrospectively analyzed. Fifty–two SHPT patients were treated with PTX+AT and thirty–two patients were treated with medicine. Serum intact parathyroid hormone (iPTH), calcium (Ca), phosphorus (P), alkaline phosphatase (ALP) and fasting insulin obtained preoperatively and postoperatively were collected and compared. **Results:** Serum iPTH, Ca, and P decreased significantly in postoperative period ( $P<0.05$ ) and fasting insulin began to increase significantly in one week after the operation ( $P<0.05$ ). After one month and three months of medical treatment, the level of iPTH and P decreased significantly. But after six months the effect disappeared, and ALP level increased significantly. The change of fasting glucose and insulin had was not statistically significant. **Conclusion:** PTX+AT can effectively decrease iPTH level and regulate the calcium–phosphorus disorder, so it is an effective operation for uremic patients with SHPT. It can also promote the secretion of insulin.

**Key words** maintenance hemodialysis; secondary hyperparathyroidism; total parathyroidectomy; insulin

继发性甲状旁腺功能亢进(secondary hyperparathyroidism, SHPT)是指由慢性肾脏病(chronic renal disease, CKD)导致的甲状旁腺组织继发性增生或腺瘤形成及血清 PTH 水平升高,是维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者常见的慢性并发症,钙磷代谢异常、活性维生素 D 缺乏、甲状旁腺细胞钙感受体表达减少及骨对 PTH 的抵抗均是其促发因素。常见的治疗手段有药物冲击治疗和手术治疗。近年来的研究表明,甲状旁腺切除术(parathyroidectomy, PTX)可明显降低 PTH 水平,调节钙磷水平,改善骨痛、皮肤瘙痒等症

状,并可改善睡眠,降低血压,纠正贫血,但对患者糖代谢的影响报道较少。本研究对在中国人民解放军第 254 医院行甲状旁腺全切术+前臂移植(total parathyroidectomy with autotransplantation, PTX +AT)手术患者的临床资料进行回顾性分析,旨在探讨该术式对维持性血液透析患者的钙磷和胰岛素水平的影响。

### 1 资料与方法

1.1 研究对象 收集 2016 年 1 月—2017 年 12 月在中国人民解放军第 254 医院透析中心 84 例非糖尿病性 MHD 继发 SHPT 有手术指征患者的临床资料,其中男 51 例,女 33 例,年龄 44~67 岁,平均年龄(50.9±6.2)岁,原发病为慢性肾小球肾炎 36 例,高血压病肾病 27 例,多囊肾 8 例,其他 13 例。52 例

作者简介 陈亚巍(1981-),主治医师,博士,研究方向:慢性肾脏病-矿物质和骨代谢异常(CKD-MBD)及其并发症, E-mail: tjcywei1981@163.com.

患者同意接受手术治疗,32例拒绝手术治疗,要求药物保守治疗。

SHPT 手术指征:(1)SHPT 合并严重的临床症状,如骨关节痛、肌无力、皮肤瘙痒及尿毒症小动脉病等;(2)持续的高钙血症、高磷血症、iPTH>800 pg/mL,且活性维生素 D 类药物治疗效果不佳;(3)甲状旁腺彩超及 CT 扫描发现至少一个甲状旁腺增生直径大于 1.0 cm。入选标准:MHD 患者透析时间>1 年,年龄 18~60 岁。排除标准:有严重的感染、恶性肿瘤、侵袭性出血,糖尿病性肾病。

所有患者每周规律血液透析 3 次,每次 4 h,血液透析机为德国费森尤斯 4008 s,透析器为 FB130,膜面积 1.3 m<sup>2</sup>,透析液使用碳酸氢盐透析液。

1.2 研究方法 患者停用所有钙剂和活性维生素 D,非手术组患者予三餐中吞服碳酸思维拉姆 800 mg,待血磷水平降至 2.0 mmol/L 以下,钙×磷<55 mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup>,予骨化三醇(罗氏公司)PTH>1 000 pg/mL,4~6 μg,每周 2 次睡前服用;PTH 500~1 000 pg/mL,则 2~4 μg,每周 2 次睡前服用冲击治疗,规律随访其钙(Ca)、磷(P)、全段甲状旁腺激素(iPTH)、碱性磷酸酶(ALP)、血糖(FBG)、胰岛素(FINS)等指标的变化。

手术组患者术前行 B 超、CT、ECT 等检查,明确甲状旁腺的数量、大小和位置,术前 1 d 充分血液透

表 1 PTX+AT 前后 iPTH、Ca、P、ALP 等指标的变化

Tab 1 The changes in iPTH, Ca, P and ALP pre-operation and post-operation

	iPTH/(pg/mL)	Ca/(mmol/L)	P/(mmol/L)	ALP/(mmol/L)
术前	1 836.47±645.32	2.37±0.17	2.45±0.24	356.41±27.61
术后第 1 天	134.15±16.45*	2.21±0.34	2.36±0.38	348.67±30.68
术后 1 周	45.64±12.17**	2.26±0.13**	1.94±0.22**	311.61±26.89
术后 1 月	42.72±13.51**	2.17±0.22*	1.84±0.32**	293.41±31.02**
术后 3 月	47.71±15.42**	2.21±0.18*	1.87±0.12**	279.58±22.59**
术后 6 月	53.13±14.26**	2.18±0.14*	1.65±0.29**	206.39±36.04**

全段甲状旁腺激素(iPTH),空腹血钙(Ca),磷(P),碱性磷酸酶(ALP)与术前比较,\*为 P<0.05;与术后第 1 天比较,\*\*为 P<0.05

药物保守治疗组,口服药物治疗 1 月后血 P、iPTH 水平较治疗前显著降低(P<0.05),血 Ca、ALP 水平较术前无明显变化(P>0.05);治疗 3 个月后血 Ca、P、iPTH 水平较治疗前降低具有统计学意义(P<0.05),而 ALP 水平明显增高(P<0.05);治疗 6 个月后 Ca、P、iPTH 水平较治疗前无显著变化(P>0.05),ALP 水平继续增高(P<0.05),见表 2。

2.2 PTX+AT 和药物治疗前后 FBG、FINS 的变化 手术前 2 组患者 FBG 和 FINS 水平无显著性差异(P>0.05);手术后 1 周患者 FINS 水平开始显著增高,与术前相比差异有统计学意义(P<0.05),直至术后 6 个月仍可见胰岛素水平增高,而 FBG 水平无显

析 1 次,术晨空腹采静脉血检测上述指标。

手术采取全身麻醉,采用甲状腺手术的体位、切口和步骤,切断甲状腺中静脉,显露甲状腺背侧,找到上下甲状旁腺,予以全部切除,并选取外观正常组织约 5 g,行前臂移植。手术标本送病理检查,证实为甲状旁腺。

术后进行常规护理,行无肝素血液透析治疗;每日监测血 Ca,通过静脉补充 10%葡萄糖酸钙(1 mg/kg/h)维持血钙浓度在 1.8~2.2 mmol/L,出院后口服碳酸钙 1.8~3.2 g/d,口服骨化三醇 1~2 μg/d。术后 1 个月、3 个月和 6 个月规律随访。

1.3 统计学方法 计量数据用  $\bar{x} \pm s$  表示,计量比较采用 *t* 检验,非正态分布的计量资料进行秩和检验,手术前后相关指标的变化采用配对 *t* 检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 PTX+AT 和药物治疗前后 iPTH、Ca、P、ALP 等指标的变化 术后第 1 天 iPTH 较术前明显降低(P<0.05),降幅达 93%,提示手术成功,血 Ca、P、ALP 水平较术前无明显变化(P>0.05);术后 1 周 iPTH 进一步降低,血 Ca、P 水平明显降低(P<0.05),随访术后 1 个月、3 个月、6 个月 Ca、P 水平维持稳定,术后 1 个月 ALP 水平较术前显著降低(P<0.05),并维持稳定。见表 1。

著变化;药物治疗组患者 FBG 和 FINS 水平未发生显著性变化(P>0.05),见表 3。

表 2 药物治疗前后 iPTH、Ca、P、ALP 等指标的变化

Tab 2 The changes in iPTH, Ca, P and ALP after the treatment of medicine

	iPTH/(pg/mL)	Ca/(mmol/L)	P/(mmol/L)	ALP/(mmol/L)
治疗前	1 547.4±382.14	2.35±0.27	2.31±0.25	372.63±53.61
治疗 1 月	1 048.9±126.6*	2.40±0.39	2.11±0.22*	367.25±31.02
治疗 3 月	1 248.3±462.5*	2.27±0.25*	2.14±0.16*	392.15±35.27*
治疗 6 月	1 469.3±347.4	2.38±0.24	2.29±0.19	472.41±36.72*

全段甲状旁腺激素(iPTH),空腹血钙(Ca),磷(P),碱性磷酸酶(ALP)与术前比较,\*为 P<0.05

表3 PTX+AT前后FBG、FINS的比较

Tab 3 The levels of FBG and FINS pre-operation and post-operation

	手术治疗组		药物治疗组	
	FBG/(mmol/L)	FINS/(mU/L)	FBG/(mmol/L)	FINS/(mU/L)
治疗前	5.57±1.06	17.24±6.91	5.45±0.88	19.21±5.37
1周	5.39±1.25	20.07±5.58*	5.49±1.02	18.74±6.03
1个月	5.46±1.45	23.12±4.14*	5.37±1.21	20.32±5.62
3个月	5.59±1.51	26.12±6.23*	5.24±0.81	19.74±6.21
6个月	5.62±1.11	22.24±4.13*	5.61±1.16	21.52±7.03

空腹血糖(FBG),空腹血浆胰岛素(FINS),与治疗前比较,\* $P<0.05$

### 3 讨论

SHPT是尿毒症患者常见并发症,高磷、高钙、高PTH水平对患者的心血管系统及皮肤、骨骼、神经系统造成的损害使MHD患者生活质量明显下降,致残率和心血管病死率明显增加。目前PTX是治疗SHPT的有效手段,临床发现,对有手术指征患者应尽早行PTX,手术效果优于内科治疗<sup>[3]</sup>。我院开展甲状旁腺全切术+前臂自体移植(PTX+AT),发现术后24h内骨痛和皮肤瘙痒症状立即缓解,纤维囊性骨病1个月消失,退缩人综合征身高停止缩短<sup>[4]</sup>。我们的研究结果发现,PTX+AT术后即刻患者血iPTH水平明显降低,术后1周血磷水平开始降低,且长期维持达标范围之内,经持续静脉泵钙维持血钙水平可使患者安全度过骨饥饿状态,重新建立骨组织溶骨和成骨之间的平衡,出院后常规口服碳酸钙及活性维生素D可使血钙水平维持稳定。有日本学者对1000余例尿毒症患者行PTX+AT进行回顾性分析,10年复发率约21.4%<sup>[5]</sup>。提示该种术式既能有效缓解SHPT症状,又能避免术后低钙血症,远期复发率低,且对手术复发者保留了再次手术的机会,是尿毒症患者纠正继发性甲状旁腺功能亢进的理想治疗方式。

胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是指胰岛素的外周靶器官及靶组织对内源性和外源性胰岛素的敏感性和反应性降低,即正常剂量的胰岛素低于正常生物学效应,从而导致人体胰岛素难以产生正常生理效应的一种状态。IR在维持性血液透析(MHD)患者中同样较为常见<sup>[6]</sup>,文献报道约50%~60%,明显高于健康人群,提示MHD患者存在明显的胰岛素代谢异常,既往研究发现IR在非糖尿病性CKD患者的代谢综合征中同样发挥重要作用<sup>[7]</sup>。CKD和IR之间存在着复杂的密切联系,在CKD的发展过程中,尿毒症毒素、贫血、微炎症、营养不良、代谢性酸中毒、活性维生素D缺乏、内质网应激和外周组织分泌的细胞因子以及SHPT等多种机制影

响骨骼肌细胞胰岛素受体信号途径,最终导致IR<sup>[8]</sup>。研究发现MHD患者接受骨化三醇治疗可以短期内增加胰岛素分泌,改善胰岛素敏感性<sup>[9]</sup>。动物实验和体外实验发现活性维生素D通过作用于胰腺 $\beta$ 细胞表面的特异性维生素D受体(vitamin D receptors, VDR)对胰岛素分泌发挥调节作用<sup>[8]</sup>。胰腺 $\beta$ 细胞表达1- $\alpha$ -羟化酶受体<sup>[10]</sup>,胰岛素基因启动子区域存在维生素D反应元件<sup>[11]</sup>,均提示活性维生素D可能参与了胰岛素分泌的调控。1,25(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>缺陷大鼠胰岛素合成和释放减少,予1,25(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>治疗之后则可恢复胰岛素合成<sup>[12]</sup>。但我们的研究发现,非手术组予常规剂量骨化三醇治疗并未发现胰岛素水平增高,考虑活性维生素D治疗对于改善低于基线水平的维生素D缺乏患者的胰岛素分泌有积极意义<sup>[13]</sup>,特别是内在1- $\alpha$ 羟化酶活性严重受损的患者<sup>[14]</sup>。但对于SHPT患者,钙剂和活性维生素D治疗后1,25(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>缺乏已经被纠正,故继续补充活性维生素D并不能进一步促进胰岛素分泌。

我们的研究发现自PTX+AT术后1周开始胰岛素分泌较术前增多,推测与胰腺 $\beta$ 细胞内钙离子变化导致胰岛素大量释放有关。生理状态下,葡萄糖代谢引起ATP/ADP比值升高,随之K<sub>ATP</sub>通道关闭,导致细胞膜去极化,电压门控钙通道开放,钙离子内流启动胰岛素的胞外分泌。事实上,胰岛素的分泌是一个复杂的过程,受到分子网络精密的调控,钙通道在这一网络中处于关键地位,其活性和密度的调控也是通过很多机制实现的<sup>[15]</sup>,胰岛素的分泌也依赖于胰腺 $\beta$ 细胞内钙离子浓度变化的量级和持续时间<sup>[14]</sup>。持续的高PTH和高钙水平可使钙通道数量和敏感性下调,影响钙通道的生理状态,从而影响胰岛素分泌。过多的PTH可以使胰岛素敏感性钝化,但具体机制不详,而治疗CKD患者的SHPT可以增加胰岛素分泌,改善糖耐量<sup>[16]</sup>。2011年有个案报道,1例非糖尿病MHD患者,因SHPT行PTX手术,术后1周发生严重低血糖反应,继而发现明显的高胰岛素血症,推测与术后迅速降低的iPTH,胰腺 $\beta$ 细胞内钙离子水平迅速变化,导致胰岛素大量分泌有关<sup>[17]</sup>。我们分析PTX+AT后的血钙维持在相对正常范围,钙通道数量和敏感性迅速恢复,影响胰腺 $\beta$ 细胞内钙离子水平,导致胰岛素分泌的增加。一项动物实验发现,PTH本身虽然不影响外周组织对胰岛素的抵抗,但是降低PTH水平后由于增加了胰岛素的分泌而纠正了糖的代谢<sup>[18]</sup>。生理范围内 $\beta$ 细胞钙通道活性和(或)密度的上调促进胰岛素分泌,有利于控制血糖的稳态,糖尿病的

发病可能与钙通道的下调有关,因此上调钙通道的活性和(或)密度可能是治疗以胰岛素分泌不足为特征的糖尿病的一种潜在方法。但对于 MHD 患者,钙通道的恢复导致胰岛素分泌无法改变胰岛素靶细胞对胰岛素的敏感性,所以不能改善 MHD 患者的胰岛素抵抗,甚至过多的胰岛素分泌可能加重患者胰岛素抵抗,而且对患者其他方面的影响有待进一步研究。同时,我们的观察为单中心、小样本的回顾性研究,仅对患者钙磷、血糖和胰岛素等指标的变化进行了观察,下一步拟对患者胰腺  $\beta$  细胞内钙离子水平和钙通道进行深入研究。

本研究表明 PTX+AT 对纠正尿毒症 SHPT 患者钙磷代谢紊乱有显著效果,为药物治疗失败的 SHPT 理想治疗手段。同时 PTX+AT 可显著提高非糖尿病 MHD 患者的血清胰岛素水平,与术后胰腺  $\beta$  细胞内钙离子迅速变化导致胰岛素释放有关,与术后为纠正低钙血症补充活性维生素 D 无关。

#### 参考文献:

- [1] Shoji T, Emoto M, Nishizawa Y. HOMA index to assess insulin resistance in renal failure patients[J]. *Nephron*, 2001, 89(3): 348
- [2] Yun K J, Han K, Kim M K, et al. Insulin Resistance Distribution and Cut-Off Value in Koreans from the 2008-2010 Korean National Health and Nutrition Examination Survey[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0154593
- [3] 张建荣, 耿燕秋, 张承英, 等. 70 例尿毒症继发性甲状旁腺亢进症行甲状旁腺全切术的疗效分析[J]. *中国血液净化*, 2014, 13(9): 617
- [4] 卢建跃, 孙新增, 张霆. 慢性肾病合并甲状旁腺亢进的外科治疗[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2014, 20(1): 64
- [5] Tominaga Y, Matsuoka S, Sato T. Surgical indications and procedures of parathyroidectomy in patients with chronic kidney disease[J]. *Ther Apher Dial*, 2005, 9(1): 44
- [6] Niemczyk S, Szamotulska K, Giers K, et al. Homeostatic model assessment indices in evaluation of insulin resistance and secretion in hemodialysis patients[J]. *Med Sci Monit*, 2013, 19: 592
- [7] Bernardo A P, Oliveira J C, Santos O, et al. Insulin Resistance in Nondiabetic Peritoneal Dialysis Patients: Associations with Body Composition, Peritoneal Transport, and Peritoneal Glucose Absorption[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(12): 2205
- [8] Johnson J A, Grande J P, Roche P C, et al. Immunohistochemical localization of 1, 25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas[J]. *Am J Physiol*, 1994, 267(3Pt1): E356
- [9] Lu K C, Shieh S D, Lin S H, et al. Hyperparathyroidism, glucose tolerance and platelet intracellular free calcium in chronic renal failure[J]. *QJMed*, 1994, 87(6): 359
- [10] Bland R, Markovic D, Hills C E, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1 $\alpha$ -hydroxylase in pancreatic islets[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2004, 89(1/5): 121
- [11] Maestro B, Davila N, Carranza M C, et al. Identification of a Vitamin D response element in human insulin receptor gene promoter[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2003, 84(2/3): 223
- [12] Boursin P M, Billaudel B, Faure-Dussert A. Influence of vitamin D<sub>3</sub> deficiency and 1, 25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on de novo insulin biosynthesis in the islets of the rat endocrine pancreas[J]. *J Endocrinol*, 1999, 160(1): 87
- [13] Mak R H. 1, 25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> corrects insulin and lipid abnormalities in uremia[J]. *Kidney Int*, 1998, 53(5): 1353
- [14] Liao M T, Sung C C, Hung K C, et al. Insulin resistance in patients with chronic kidney disease[J]. *J Biomed Biotechnol*, 2012, 2012: 691369
- [15] 陈立立, 刘超. 钙通道对  $\beta$  细胞胰岛素分泌的调节作用[J]. *医学综述*, 2009, 15(11): 1620
- [16] Mak R H, Turner C, Haycock G B, et al. Secondary hyperparathyroidism and glucose intolerance in children with uremia[J]. *Kidney Int Suppl*, 1983, 16: S128
- [17] Nikalji R, Bargman J M. Severe hypoglycemia with endogenous hyperinsulinemia in a nondiabetic hemodialysis patient following parathyroidectomy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(6): 2050
- [18] Akmal M, Massry S G, Goldstein D A, et al. Role of parathyroid hormone in the glucose intolerance of chronic renal failure[J]. *J Clin Invest*, 1985, 75(3): 1037

(2018-03-07 收稿)

(上接第 528 页)

- of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes[J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(8): 1715
- [19] Zheng J, Li Q, Fu W, et al. Procalcitonin as an early diagnostic and monitoring tool in urosepsis following percutaneous nephrolithotomy[J]. *Urolithiasis*, 2015, 43(1): 41
  - [20] Pantelidou I M, Giamarellos-Bourboulis E J. Can procalcitonin monitoring reduce the length of antibiotic treatment in bloodstream infections[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 46(Suppl 1): S10
  - [21] Dreger N M, Degener S, Ahmad-nejad P, et al. Urosepsis-Etiology, Diagnosis, and Treatment[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2015, 112(49): 837
  - [22] Fowler J E. Bacteriology of branched renal calculi and accompanying urinary tract infection[J]. *J Urol*, 1984, 131(2): 213

(2018-04-17 收稿)