

维持性血液透析继发甲状旁腺功能亢进症患者 肺功能特征及其影响因素分析

杨 晶 王德光 张 森 荣 新 郝 丽 刘桂凌

摘要 目的 探讨继发甲状旁腺功能亢进症对维持性血液透析患者肺功能的影响,旨在为临床预防和治疗提供科学依据。方法 纳入维持性血液透析伴继发性甲状旁腺功能亢进症患者 254 例。根据血清全段甲状旁腺激素(iPTH)水平,将患者分为 A 组 229 例(iPTH > 800 pg/ml)、B 组 25 例(iPTH < 800 pg/ml)。检测血红蛋白(Hb)、血清白蛋白(Alb)、尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)、血钙、血磷、碱性磷酸酶(ALP)、iPTH、C-反应蛋白(CRP)等。同时测定:①肺容量:包括肺活量(VC)、肺总量(TLC)、残气量(RV)及残气量与肺总量之比值(RV/TLC);②通气功能:包括用力肺活量(FVC)、呼气峰流速(PEF)、第 1 秒用力呼气容积(FEV1);③小气道功能:包括 25% 及 50% 用力肺活量的呼气流量(V25 及 V50);④弥散功能:一氧化碳弥散量(DLCO)。比较两组间肺功能差异并分析其影响因素。结果 A 组血钙、磷、ALP 显著高于 B 组($P < 0.05$)。A 组 VC、FVC、FEV1、PEF、V25、V50、DLCO 均显著低于 B 组($P < 0.05$)。相关性分析显示:①肺通气功能中 FEV1、PEF 与透析龄呈负相关性($P < 0.05$);②肺容量、通气功能、小气道功能、弥散功能与血清 iPTH 具有相关性,其中 RV/TLC 与 iPTH 呈正相关性($P < 0.05$),其余各项与 iPTH 均呈负相关性($P < 0.05$, $P < 0.001$);③ DLCO 与 Hb 呈正相关性($P < 0.05$);④ VC、FVC、FEV1 与 CRP 呈负相关性($P < 0.05$);⑤ FEV1 与 Alb 呈正相关性($P < 0.05$)。结论 维持性血液透析伴严重继发性甲状旁腺功能亢进患者的肺功能明显受损,主要表现为通气功能、弥散功能的下降,小气道功能减退;维持性血液透析继发甲状旁腺功能亢进症患者的肺功能多项指标与 iPTH、CRP、透析龄呈负相关性,与 Alb、Hb 水平呈正相关性。**关键词** 维持性血液透析;继发性甲状旁腺功能亢进症;肺功能

中图分类号 R 582+.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2018)10-1610-04
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.10.026

2018-04-17 接收

基金项目:安徽省公益性技术应用研究联动计划项目(编号:1604f0804021);安徽医科大学临床科学研究项目(编号:2015xkj110)

作者单位:安徽医科大学第二附属医院肾脏内科,合肥 230601

作者简介:杨 晶,女,硕士研究生;

刘桂凌,女,副教授,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-mail: guilingliu369@163.com

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)已成为继心脑血管疾病、肿瘤和糖尿病之后又一种严重威胁人类健康的重要慢性疾病,严重危害我国居民健康。在我国,18 岁以上成年人慢性肾脏病的患病率高达 10.8%^[1]。继发性甲状旁腺功能亢进症是慢性肾脏病,尤其是终末期肾衰最常见的并发症之一,不但降低慢性肾脏病患者生存质量,还可增加患者死亡率^[2]。不仅慢性肾脏病患者自身会导致肺部病理改变,表现为肺毛细血管、出血非感染性肺水肿和纤维性渗出,而且有证据表明继发甲状旁腺功能亢进与肺部病变、并发症和病死率密切相关^[3-4]。该研究纳入维持性血液透析伴继发性甲状旁腺功能亢进症患者 254 例,探讨有无肺功能受损及肺功能受损的影响因素。

1 材料与方法

1.1 病例资料 纳入 2013 年 1 月~2016 年 10 月在安徽医科大学第二附属医院肾脏内科住院治疗的维持性血液透析继发甲状旁腺功能亢进症患者 254 例为研究对象。其中男 172 例,女 82 例;年龄 30~68(49.5±9.5)岁;原发病为慢性肾小球肾炎 125 例,高血压肾损害 85 例,药物性肾损害 11 例,梗阻性肾病 19 例,多囊肾病 5 例,不明原因 9 例。根据血清全段甲状旁腺激素(serum total parathyroid hormone, iPTH)水平,将患者分为 A 组(iPTH > 800 pg/ml)、B 组(iPTH < 800 pg/ml)。

1.2 诊断标准

1.2.1 入选标准 A 组:年龄 > 18 岁、维持性血液透析 > 3 个月、血清 iPTH 水平大于 800 pg/ml 的继发性甲旁亢患者。B 组:年龄 > 18 岁、维持性血液透析 > 3 个月、血清 iPTH 水平小于 800 pg/ml 的继发性甲旁亢患者。

1.2.2 排除标准 排除既往有长期吸烟饮酒史、心肺疾病、近 2 周内急性呼吸道感染史、查体或影像学检查有胸廓畸形、肺部感染、肺气肿、肺水肿、胸腔积液等征象者。

1.3 血液透析方法 所有患者采用碳酸氢盐透析

液 F80(德国费森尤斯)聚砜膜透析器。每周透析 3 次,每次 3.5~4 h,血流速调整在 200~300 ml/min,透析液流速 500 ml/min,透析液温度 35.5~36.5 °C,每次超滤量以达到临床干体重为目标。根据患者凝血情况应用普通肝素或低分子肝素抗凝。

1.4 生化指标 采集患者静脉血,检测血清白蛋白(albumin, Alb)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、肌酐(creatinine, Scr)、尿素氮(urea nitrogen, BUN)、血磷、血钙、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、iPTH 和 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)。

1.5 肺功能检测方法 采用意大利 MIR 米尔 III spirol 肺功能仪,测定项目包括:①肺容量:肺活量(vital capacity, VC)、肺总量(total lung capacity, TLC)、残气量(residual volume, RV)及残气量与肺总量之比(residual volume/total lung capacity, RV/TLC);②通气功能:用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、第 1 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in 1 s, FEV1)、呼气峰流速(expiratory flow velocity, PEF);③小气道功能:25% 及 50% 用力肺活量的呼气流量(expiratory flow volume of forced vital capacity at 25% and 50%, V25 及 V50);④弥散功能:一氧化碳弥散量(diffusing capacity of in the lung, DLCO)。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 16.0 软件进行分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示并行 t 检验。相关分析采用 Person 相关分析,不符合正态分布的计量资料取自然对数后进行相关分析。多因素分析采用逐步多元线性回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 A 组血钙、血磷、ALP 显著高于 B 组($P < 0.05$),年龄、透析龄、Alb、Hb、CRP 两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$) (表 1)。

2.2 两组肺功能指标比较 A 组 VC、FVC、FEV1、PEF、V25、V50、DLCO 均显著低于 B 组($P < 0.05$),见表 2。

2.3 相关性分析 以肺功能各指标为因变量,以年龄、透析龄、血钙、血磷、iPTH、Alb、Hb、CRP 为自变量进行相关性分析,结果显示, RV/TLC 与 iPTH 呈正相关性,其余各项与 iPTH 均呈负相关性, VC、FVC、FEV1 与 CRP 呈负相关性, FEV1、PEF 与透析龄呈负相关性, FEV1 与 Alb 呈正相关性, DLCO 与 Hb 呈正相关性,肺功能各指标与血清钙、血磷无明显相关。见表 3。

表 1 两组间临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

指标	A 组($n=229$)	B 组($n=25$)	t 值	P 值
年龄(岁)	47.57 $\pm$ 21.91	49.75 $\pm$ 7.32	0.419	0.675
透析龄(月)	130.95 $\pm$ 40.80	123.61 $\pm$ 45.85	-0.727	0.468
血钙(mmol/L)	2.79 $\pm$ 0.23	2.37 $\pm$ 0.30	-7.192	<0.001
血磷(mmol/L)	2.25 $\pm$ 0.51	1.82 $\pm$ 0.83	-3.259	0.001
ALP(U/L)	572.85 $\pm$ 502.36	199.19 $\pm$ 144.10	-3.140	0.002
Alb(g/L)	35.92 $\pm$ 5.08	37.72 $\pm$ 4.42	1.461	0.145
Hb(g/L)	105.71 $\pm$ 20.97	114.83 $\pm$ 25.79	1.746	0.082
CRP(mg/L)	6.04 $\pm$ 6.18	5.67 $\pm$ 4.62	-0.250	0.803
BUN(mmol/L)	21.08 $\pm$ 6.35	21.04 $\pm$ 6.56	-0.029	0.977
Scr(μ mol/L)	962.4 $\pm$ 235.4	913.8 $\pm$ 233.8	0.563	0.587

表 2 两组肺功能比较($\bar{x} \pm s$)

指标	A 组($n=229$)	B 组($n=25$)	t 值	P 值
FVC	75.21 $\pm$ 17.37	84.88 $\pm$ 19.45	2.252	0.025
FEV1	75.32 $\pm$ 20.65	85.78 $\pm$ 21.63	2.061	0.040
PEF	78.52 $\pm$ 21.62	90.73 $\pm$ 20.33	2.315	0.021
VC	75.3 $\pm$ 16.82	85.49 $\pm$ 18.66	2.454	0.015
TLC	77.8 $\pm$ 10.98	84.66 $\pm$ 10.54	2.557	0.011
RV	95.33 $\pm$ 20.95	79.71 $\pm$ 15.18	-3.095	0.002
RV/TLC	42.34 $\pm$ 7.9	37.62 $\pm$ 4.69	-2.492	0.013
V25	68.9 $\pm$ 19.5	75.8 $\pm$ 10.4	2.512	0.012
V50	63.8 $\pm$ 22.6	70.5 $\pm$ 15.0	2.431	0.010
DLCO	67.45 $\pm$ 15.37	80.86 $\pm$ 12.13	3.610	<0.001

2.4 影响肺功能的危险因素 本研究中,肺功能相关指标较多,因此考查其影响因素时做降维分析,采用主成分分析,提取一个公因子,其累积贡献率 82.18%,说明该公因子能够较好地表达各肺功能指标。提取公因子代表本研究肺功能指标,以其为因变量,其他临床指标为自变量,进行线性回归分析,结果表明:iPTH、Hb、CRP 是影响继发性甲旁亢患者肺功能的危险因素。见表 4。

3 讨论

继发性甲状旁腺功能亢进症是终末期肾病,尤其是长期血液透析患者的常见并发症,严重影响患者的预后,是导致终末期肾功能衰竭患者死亡的主要原因之一^[5-6]。继发性甲状旁腺功能亢进症是指血液透析患者出现肾功能减退时,由于多种因素刺激甲状旁腺,导致其增生肥大,分泌大量甲状旁腺激素,造成机体代谢紊乱及器官损伤的一组临床综合征。慢性肾功能衰竭不但会导致其发生病理性改变,如肺毛细血管出血和纤维性渗出等,其继发性甲状旁腺功能亢进症也会进一步改变肺脏结构,导致肺功能受损^[7-8]。

相关性分析表明, FVC、FEV1、PEF、VC 与 iPTH 呈负相关性, RV、RV/TLC 与 iPTH 呈正相关性。尿毒症患者存在水钠潴留及毒性物质的蓄积,肺泡毛

表3 甲旁亢患者临床、实验数据与肺功能的相关性(r)

指标	FVC	FEV1	PEF	VC	TLC	RV	RV/TLC	DLCO
年龄	-0.022	-0.005	-0.042	-0.020	-0.068	-0.011	-0.003	-0.091
透析龄	-0.097	-0.112*	-0.049*	-0.092	-0.109	-0.053	0.045	0.063
血钙	0.020	0.010	0.040	0.021	-0.050	0.087	0.072	-0.058
血磷	0.051	0.005	0.024	0.051	0.043	0.089	-0.034	-0.023
Alb	0.173	0.168*	0.138	-0.172	0.118	0.088	-0.069	-0.023
iPTH	-0.157*	-0.182**	-0.280**	-0.163*	-0.089*	-0.135*	0.147*	-0.090*
Hb	0.038	0.053	0.085	0.033*	0.116	0.109	-0.091	0.036*
CRP	-0.125*	-0.117*	0.080	-0.124*	0.027	-0.012	-0.024	-0.002

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表4 肺功能影响因素的多元线性回归多因素分析

变量	β 值	t 值	P 值
iPTH	-0.402	-4.301	<0.001
Hb	0.466	5.323	<0.001
CRP	-0.207	-3.247	0.002

细血管静水压升高,通透性增加,使过多的液体由肺内血管转移到间质,引起肺间质性水肿,使肺泡毛细血管膜弥散距离增加,影响换气功能;同时小气道周围疏松组织水肿压迫气道,使其提前关闭,呈阻塞性通气功能障碍改变^[9-10]。继发性甲状旁腺功能亢进症患者一方面由于活性维生素 D3 的缺乏及营养不良导致肾性骨病,引起胸廓变形,进一步引起胸腔积液、肺水肿、肺动脉高压等一系列表现,从而导致肺容量减低、肺通气功能下降及小气道功能减退^[11];另一方面由于甲状旁腺激素水平的升高导致肺钙化,造成限制性通气功能障碍。尿毒症患者由于毒素蓄积、系统性炎症、内分泌激素紊乱、代谢性酸中毒及药物副作用导致蛋白质摄入不足及分解代谢增强,同时合并蛋白尿、胃肠道疾病,导致营养物质丢失过多,出现营养不良。

本研究显示 iPTH、Hb、CRP 是影响继发性甲旁亢患者肺功能的危险因素。付渊洁等^[12]人通过选取 50 例难治性继发性甲旁亢患者与 50 例非难治性继发性甲旁亢患者,分析肺功能与临床、生化及免疫学指标的关系结果显示,肺功能指标中 FVC、FEV1、PEF、VC 与 iPTH 呈负相关性,VC、FVC、FEV1 与 CRP 呈负相关性,DLCO 与 Hb 呈正相关性。本研究结果与之相符。CRP 是微炎症状态因子之一,炎症因子的产生、积聚影响患者食欲及胃肠道功能,导致营养不良,患者进一步出现全身肌肉的减少,骨骼肌功能不全,累及呼吸肌使其功能下降,终将导致患者肺功能的下降^[13]。

尿毒症继发甲状旁腺功能亢进症患者具有不同程度的贫血,而贫血可降低肺的弥散量^[14],本文相

关性分析显示重症甲旁亢患者血红蛋白与肺弥散功能呈正相关性。血红蛋白是评价生活质量、营养状况的常用指标,其与肺功能及呼吸肌等密切相关^[15],因此积极纠正贫血有利于改善患者肺功能。

本研究显示,FEV1、PEF 与透析龄呈负相关性。血液透析是一种非持续状态的替代治疗方法,短暂的透析并不能将体内毒素降至正常,而且血液透析过程中的其他因素,如血流动力学改变、生物相容性改变等多种因素都可影响患者的肺功能。

综上所述,维持性血液透析继发甲状旁腺功能亢进患者肺功能受损严重,表现为通气功能、肺容量、弥散功能的下降,其机制复杂且尚未明确。对于血 iPTH 水平升高患者,必要时应行甲状旁腺切除,降低 iPTH 水平防止肺功能损害的加重,改善预后,提高生活质量。

参考文献

- [1] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey [J]. Lancet, 2012, 379 (9819): 815-22.
- [2] Akizawa T, Kurita N, Mizobuchi M, et al. PTH-dependence of the effectiveness of cinacalcet in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism [J]. Sci Rep, 2016, 6: 6-10.
- [3] 宋玉环, 王艺萍, 覃莲香, 等. 尿毒症继发重症甲状旁腺功能亢进症患者肺功能特征分析 [J]. 军事医学, 2014, 38(10): 819-22.
- [4] 卢元, 胡晓舟, 张瑾, 等. 维持性血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进相关因素分析 [J]. 实用医学杂志, 2015, 31(16): 2684-7.
- [5] 肖庆璇, 秦耀荣, 胡洁萍, 等. 维持性血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进相关因素分析及护理对策 [J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(2): 4-5.
- [6] Chen C L, Chen N C, Liang H L, et al. Effects of denosumab and calcitriol on severe secondary hyperparathyroidism in dialysis patients with low bone mass [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(7): 2784-92.
- [7] 匡彬, 方倩瑜, 陈少敬, 等. 不同钙离子浓度透析液预防继

- 发性甲状旁腺功能亢进效果比较[J]. 山东医药, 2016, 56(2): 76-7.
- [8] 刁宗礼, 郭维康, 刘莎, 等. 继发性甲状旁腺功能亢进的药物治疗进展[J]. 中国全科医学, 2015, 18(26): 3245-7.
- [9] 李铎, 宋韩明, 李文歌, 等. 难治性继发性甲状旁腺功能亢进的相关因素分析[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2012, 21(2): 115-9.
- [10] 王艺萍, 宋玉环, 覃莲香, 等. 难治性继发性甲状旁腺功能亢进症患者心脏结构与功能特点及相关因素分析[J]. 中国血液净化, 2013, 12(10): 543-6.
- [11] Trillini M, Cortinovis M, Ruggenenti P, et al. Paricalcitol for secondary hyperparathyroidism in renal transplantation[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(5): 1205-14.
- [12] 付渊洁, 杨松涛, 肖跃飞. 难治性继发性甲状旁腺功能亢进症患者肺功能临床分析[J]. 中国血液净化, 2015, 16(4): 206-9.
- [13] 陈锐娟, 梁萌. 尿毒症患者肺功能损害的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 13(5): 112-5.
- [14] Soler J J, Sánchez L, Román P, et al. Prevalence of malnutrition outpatients with stable chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Arch Bronconeumol* 2004, 40(6): 250-8.
- [15] Tbahriti H F, Meknassi D, Moussaoui R, et al. Inflammatory status in chronic renal failure: the role of homocysteinemia and pro-inflammatory cytokines[J]. *World J Nephrol* 2013, 2(2): 31-7.

Analysis of pulmonary function and its influencing factors in maintenance hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism

Yang Jing, Wang Deguang, Zhang Sen, et al

(Dept of Nephrology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601)

Abstract Objective To explore the effect of secondary hyperparathyroidism on pulmonary function in maintenance hemodialysis patients and to provide a scientific basis for clinical prevention and treatment. **Methods** 254 hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism were divided into group A (iPTH > 800 pg/ml, $n = 229$) and group B (iPTH < 800 pg/ml, $n = 25$) according to the different iPTH levels. Hemoglobin (Hb), albumin (Alb), urea nitrogen (BUN), creatinine (Scr), serum calcium, phosphorus, alkaline phosphatase (ALP), serum total parathyroid hormone (iPTH), and C-reactive protein (CRP) were determined. Simultaneous determination: ① Pulmonary volume: including vital capacity (VC), total lung capacity (TLC), residual volume (RV), residual volume/total lung capacity (RV/TLC); ② Ventilation function: including forced vital capacity (FVC), expiratory flow velocity (PEF), forced expiratory volume in 1 s (FEV1); ③ Small airway function: including expiratory flow volume of forced vital capacity at 25% and 50%; ④ Dispersion function: diffusing capacity of the lung (DLCO). The difference of lung function between the two groups was compared and the influencing factors were analyzed. **Results** Compared with group B, serum calcium, phosphorus and ALP were significantly increased in group A (all $P < 0.05$). VC, FVC, FEV1, PEF, V25, V50 and DLCO of the group A were significantly lower than those in the B group ($P < 0.05$). Correlation analysis showed that the lung ventilation function of the FEV1 and PEF was negatively correlated with dialysis age ($P < 0.05$). The correlation between pulmonary volume, ventilation function, small airway function, diffusion function and iPTH, there was a positive correlation between RV/TLC and iPTH ($P < 0.05$), the rest were negatively related with iPTH ($P < 0.05$, $P < 0.001$); DLCO was positively correlated with Hb ($P < 0.05$); There was negative correlation between VC, FVC, FEV1 and CRP ($P < 0.05$), and there was a positive correlation between FEV1 and Hb ($P < 0.05$). **Conclusion** The pulmonary function of maintenance hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism is significantly impaired, mainly for the decline of ventilation function, diffusion function, small airway dysfunction. Pulmonary function indexes in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism are negatively correlated with iPTH, CRP and dialysis age, and they are positively correlated with Alb and Hb.

Key words maintenance hemodialysis; secondary hyperparathyroidism; pulmonary function