DOI:10.16016/j.1000-5404.201609044

尿毒症继发性甲旁亢患者甲状旁腺全切联合自体移植术后早期发生低钙血症的危险因素

姜超云[1,2],李 洋[1,3],王素霞[4],王尊松[1] (250014 济南,山东大学附属千佛山医院肾内科[1];250012 济南,山东大学医学部[2];261053 山东潍坊,潍坊医学院临床医学系[3];250031 济南,济南军区总医院肾内科[4])

[摘要] **目的** 探讨尿毒症继发性甲旁亢患者在甲状旁腺切除术后早期发生低钙血症的危险因素。**方法** 回顾性分析2013年7月至2016年8月116例接受甲状旁腺切除术的尿毒症继发性甲旁亢患者资料,根据术后24 h内血钙浓度分为2组:正常血钙组(术后钙浓度>2 mmol/L)33例,低钙组(术后钙浓度≤2 mmol/L)83例。应用逐步Logistic回归,分析患者的年龄、透析时间、术前血钙、术前血红蛋白、术前ALP和术前PTH等指标。**结果** 患者术前低血钙(95% *CI* 0.11~0.37,*P*=0.001)、高浓度碱性磷酸酶(95% *CI* 0.71~0.93,*P*<0.001)和甲状旁腺激素(95% *CI* 0.58~0.85,*P*=0.003)为术后早期发生低钙血症的独立危险因素。**结论** 术前低血钙、高浓度碱性磷酸酶和甲状旁腺激素是术后早期低钙血症的独立危险因素。

[关键词] 尿毒症;继发性甲状旁腺功能亢进;甲状旁腺全切联合自体移植术;低血钙
[中图法分类号] R582.1; R591.1; R619 [文献标志码] A

Risk factors for early hypocalcemia after total parathyroidectomy with autotransplantation in patients with uremic secondary hyperparathyroidism

Jiang Chaoyun[1,2], Li Yang[1,3], Wang Suxia[4], Wang Zunsong[1] ([1]Department of Nephrology, Qianfoshan Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan, Shandong Province, 250014; [2]School of Medicine, Shandong University, Jinan, Shandong Province, 250012; [3]Faculty of Clinical Medicine, Weifang Medical University, Weifang, Shandong Province, 261053; [4]Department of Nephrology, General Hospital of Jinan Military Command, Jinan, Shandong Province, 250031, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the risk factors for early hypocalcemia after parathyroidectomy in the patients with uremic secondary hyperparathyroidism. **Methods** One hundred and sixteen uremic patients with secondary hyperparathyroidism and underwent total parathyroidectomy with autotransplantation in the Qianfoshan Hospital and General Hospital of Jinan Military Command from July 2013 to August 2016 were enrolled in the study. According to the post-operative serum calcium (Ca) levels within 24 h, the patients were divided into the normocalcemia group ($n=33$, >2 mmol/L) and the hypocalcemia group ($n=83$, ≤2 mmol/L). A stepwise logistic regression analysis was used to analyze the age, vintage of dialysis, pre-operative Ca, pre-operative hemoglobin, pre-operative alkaline phosphatase and pre-operative parathyroid hormone to determine the risk factors for early hypocalcemia. **Results** Logistic regression analysis indicated that pre-operative hypocalcemia (95% *CI*: 0.11~0.37, $P=0.001$), high levels of alkaline phosphatase (95% *CI*: 0.71~0.93, $P<0.001$) and parathyroid hormone (95% *CI*: 0.58~0.85, $P=0.003$) were independent risk factors of early hypocalcemia after parathyroidectomy. **Conclusion** Pre-operative hypocalcemia, and high levels of alkaline phosphatase and parathyroid hormone are independent risk factors

[基金项目] 山东省自然科学基金科研课题(ZR2010HL012);山东省科技发展计划(2012YD18079)
[通信作者] 王尊松, E-mail:wzsong3@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20161219.1447.017.html

for early hypocalcemia after parathyroidectomy.

[**Key words**] uremia; secondary hyperparathyroidism; total parathyroidectomy with autotransplantation; hypocalcemia

Supported by the Natural Science Foundation of Shandong Province (ZR2010HL012) and the Science and Technology Development Plan of Shandong Province (2012YD18079). Corresponding author: Wang Zunsong, E-mail:wzsong3@163.com

继发性甲状旁腺功能亢进(secondary hyperparathyroidism,SHPT)是尿毒症维持性透析患者常见的并发症。由于尿毒症患者循环中长期的高磷低钙状态,刺激甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)分泌增加,甲状旁腺腺体随之增生,逐渐导致 SHPT。临床上的治疗方案包括药物治疗和手术治疗[1-2],药物治疗不能控制的 SHPT 则考虑手术切除甲状旁腺[3-4]。甲状旁腺切除术(parathyroidectomy, PTX)后患者易发生低钙血症,继发性甲旁亢患者术后发生低钙血症的概率远大于原发性甲旁亢,可达 70% ~90%[5],且术后 24 h 内便可出现低血钙症状,表现为口唇麻木、手足抽搐,严重时可发生低钙危象,致使随意肌及平滑肌痉挛,引起一系列严重后果,如窒息、惊厥、癫痫发作、心功能不全、心搏骤停以致死亡[6]。因此,如果能根据患者术前的相关临床指标明确术后早期发生低钙血症的危险因素,提早确定高危人群,有针对性地积极防治低血钙具有重要的临床意义。前期关于原发性甲旁亢患者术后的研究较多,而针对继发性甲旁亢患者的相关研究较少,且由于各个医院手术方式存在差异,统计分析结果也各有不同[5-7]。虽然前期研究已取得了很大的进展,但是继发性甲旁亢患者在行甲状旁腺切除术后早期发生低钙血症的危险因素仍不明确。本研究通过回顾性分析 116 例接受甲状旁腺全切联合自体移植术的尿毒症继发性甲旁亢患者的临床资料,分析明确继发性甲旁亢患者在该手术方式下早期发生低钙血症的危险因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2013 年 7 月至 2016 年 8 月在山东省千佛山医院和济南军区总医院住院的 116 例已接受甲状旁腺全切联合自体移植术的尿毒症继发性甲旁亢患者,包括男性 71 例,女性 45 例,年龄(44 ± 11)岁,平均持续透析时间 6.5 年。入组标准[8-10]:尿毒症长期透析患者,存在以下情况:①血 iPTH > 800 pg/mL;或血 iPTH > 500 pg/mL,伴有无法控制的钙磷代谢紊乱。②药物冲击治疗无效的持续性高钙或高磷血症,或以往对药物(活性维生素 D 及其类似物)治疗抵抗。③影像学证据存在至少一枚增大的甲状旁腺(如腺体直径 > 1 cm 并且有丰富的血流)。排除标准:①心肺功能不能耐受全麻;②ECT 等证实颈部以外存在异位的甲状旁腺;③严重贫血或凝血指标异常。本研究通过山东省千佛山医院和济南军区总医院伦理审查委员会批准,研究对象或其家属已获知本研究内容并签署知情同意书。

1.2 方法

根据术后 24 h 内血钙浓度分为 2 组:正常血钙组(33 例)术后钙浓度 > 2 mmol/L、低钙组(83 例)术后钙浓度≤2 mmol/L。血钙、磷浓度、血红蛋白和白蛋白水平、碱性磷酸酶水平、甲状旁腺激素水平分别采用标准的实验室方法测量。指标的正常范围:总钙:2.19 ~ 2.54 mmol/L,血磷:0.87 ~ 1.45 mmol/L,甲状旁腺激素:15 ~ 65 pg/mL,碱性磷酸酶(Alkaline phosphatase, ALP):45 ~ 125 IU/L,血红蛋白:115 ~ 150 g/L,白蛋白:40 ~ 55 g/L。

1.3 手术方式

手术由两腺外科专家操作完成。患者于全麻下探查双侧甲状腺区域,明确上下两对甲状旁腺位置,上一对甲状旁腺常位于甲状腺侧叶后缘中部附近,下一对则一般位于 后部下 1/3 处。自上而下探查甲状旁腺,若见腺体呈弥漫性增生或结节性增生改变,或者术中冰冻病理示腺瘤样增生病变,则行甲状旁腺全切联合自体移植术。术中注意保护双侧喉返神经。

1.4 术后处理

术后密切观察患者是否存在低血钙症状,及时监测血钙,一旦发现患者出现手足抽搐等症状,可立即静脉注射 10 mL 10% 葡萄糖酸钙溶液,再以 2 mg/(kg · h)缓慢静脉滴入葡萄糖酸钙溶液,尽量使血钙水平维持在 1.8 ~2.4 mmol/L,药物剂量根据患者的临床症状及生化数据进行调整。患者术后可采用含钙 3.5 mEq/L 的透析液,透析过程亦需监测血钙,发现低血钙及时补钙。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计软件,连续性变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用 t 检验。分类变量以频数和百分率表示,应用 χ^2 检验。非正态分布变量用中位数和四分位数间距表示,应用 Mann-Whitney U 检验。应用逐步 Logistic 回

归分析确定术后早期发生低钙血症的危险因素。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床资料

为了确定患者在甲状旁腺全切联合自体移植术后早期发生低钙血症的危险因素,搜集患者临床资料(表1),包括年龄、性别等一般情况,以及病史,症状和辅助检查等。116 例均为尿毒症透析患者,年龄(44±11)岁,其中 45 例(38.8%)为女性。绝大多数患者(78.4%)存在不同程度的骨病相关症状体征,另有部分患者存在皮肤瘙痒、粗糙、灰暗(13.8%),肌无力(17.2%),神经精神症状(3.4%)等症状体征,每周透析 12 h。

表1 尿毒症继发性甲旁亢患者临床资料

临床特征	统计值[例(%)]
主要肾脏疾病	
慢性肾小球肾炎	66(56.9%)
间质性肾炎	11(9.5%)
糖尿病肾病	2(1.7%)
高血压病病史	98(84.5%)
冠心病病史	20(17.2%)
骨病(骨痛、骨折、个字变矮等)	91(78.4%)
皮肤瘙痒、粗糙、灰暗	16(13.8%)
肌无力	20(17.2%)
神经精神症状	4(3.4%)
超声心动图	
瓣膜钙化	27(23.3%)
心室缩/舒功能减低	58(50.0%)

2.2 术后早期发生低钙血症的相关因素的单变量分析

通过术后早期发生低钙血症的相关因素的单变量分析(表2),术后早期易发生低钙血症的患者,其年龄相对较小($P=0.02$),透析时间相对较短($P=0.02$),术前血钙($P<0.01$)和术前血红蛋白($P=0.001$)浓度较低,术前 ALP($P<0.01$)和术前 PTH($P=0.002$)水平相对更高。

2.3 术后早期发生低钙血症的危险因素的逐步 Logistic 回归分析

选择年龄、透析时间、术前血钙、术前血红蛋白、术前 ALP 和术前 PTH 进入逐步 Logistic 回归分析(表3),确定术前低血钙、高浓度 ALP 和 PTH 为术后早期发生低钙血症的独立危险因素。

表3 逐步 Logistic 回归分析明确术后早期发生低钙血症的独立危险因素

变量	Exp(β)	95% *CI*	*P* 值
术前血钙(mmol/L)	0.01	(0.11~0.37)	0.001
术前 ALP (IU/L)	1.01	(0.71~0.93)	<0.001
术前 PTH(pg/mL)	1.01	(0.58~0.85)	0.003

2.4 低钙组和正常血钙组患者术前和术后 1 周平均血钙浓度的变化趋势

两组患者术前和术后 1 周平均血钙浓度变化趋势(图1)表明,正常血钙组的患者在术后 1 周内平均血钙浓度波动较小,并且经过药物治疗后能够相对较快地恢复到正常范围内;而低钙组患者,术后前 3 d 血钙极速下降,经过 1 周的药物治疗血钙才逐渐回升。

表2 术后早期发生低钙血症的相关因素的单变量分析

组别	病例数	年龄(岁)	性别(女/男)	持续透析时间(年)	术前血钙水平(mmol/L)	术前血磷水平(mmol/L)	术前 ALP(IU/L)	术前 PTH(pg/mL)
低钙组(Ca≤2 mmol/L)	83	42.1±10.8	32/51	6(5,8)	2.28±0.22	2.28±0.54	843(548,1 095)	2 168(1 405,2 553)
正常血钙组(Ca>2 mmol/L)	33	48.4±11.3	13/20	8(6,10.5)	2.50±0.22	2.26±0.42	293(143,553)	1 160(603,1 583)
总数	116	43.9±11.3	45/71	6.5(5,9)	2.35±0.24	2.27±0.50	680(446,1 058)	1 797(932,2 411)
P 值		0.02	0.93	0.02	<0.01	0.89	<0.01	0.002

组别	病例数	术前血清白蛋白(g/L)	术前血红蛋白(g/dL)	术前 eGFR[mL/(mino1.73m²)]	病理学(例)		
					弥漫性增生	增生,局部腺瘤样变	倾向腺瘤
低钙组(Ca≤2 mmol/L)	83	38.04±4.39	103.30±18.04	5.99(4.77,7.18)	28	37	18
正常血钙组(Ca>2 mmol/L)	33	40.09±4.55	117.58±17.06	5.20(4.35,6.48)	6	16	9
总数	116	38.61±4.50	107.24±18.81	5.69(4.61,7.10)	34	53	27
P 值		0.06	0.001	0.26		0.30	

ALP:碱性磷酸酶;PTH:甲状旁腺激素;eGFR:肾小球滤过率估计值;表中符合正态分布的变量用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较应用 *t* 检验;不符合正态分布的变量用中位数和四分位数间距表示,组间比较应用 Mann - Whitney *U* 检验;分类变量应用卡方检验

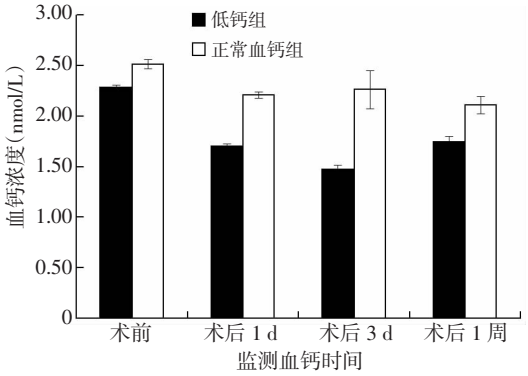


图1 两组患者术前及术后1、3、7 d平均血钙浓度变化趋势

3 讨论

慢性肾衰竭并发继发性甲旁亢患者在药物治疗无效时,通常都需要行甲状旁腺切除术。目前PTX有3种方式:甲状旁腺全切(total PTX without autotransplantation),甲状旁腺次全切(subtotal PTX)和甲状旁腺全切联合自体移植术(total PTX with autotransplantation)[11-13]。三种手术方式各有优劣,甲状旁腺全切联合自体移植术,该手术方式对于术后复发的继发性甲旁亢病人来说,可以在局麻下行移植物切除,避免了再次探查颈部时对喉返神经的损伤,因此更为安全有效[2,11-13]。

由两组患者术前和术后1周平均血钙浓度变化趋势(图1)可知,根据术后24 h内血钙浓度进行分组,同样可以较好地预测术后早期平均血钙浓度的变化趋势。另一方面,根据图1的变化趋势可知,术后早期发生低钙血症会大大延长患者的术后住院时间,增加患者的经济负担;并且如果药物治疗不及时,容易引发低钙危象,导致严重后果。因此,明确术后早期发生低钙血症的危险因素,针对性地积极防治术后低血钙非常具有临床意义。

前期研究表明,继发性甲旁亢患者术后发生低钙血症的比率远大于原发性甲旁亢,可达70%~90%[5]。本研究中,术后24 h内低钙血症的发生率为71.6%,和前期研究[5,7]结果大致符合。甲状旁腺切除术后患者易发生低钙血症,一方面是因为骨饥饿及骨重塑,病损的甲状旁腺腺体被切除后,循环中PTH水平骤然下降,血液中大量钙质快速转移到之前脱钙的骨中,导致血钙浓度迅速降低;另一方面是因为残余甲状旁腺功能暂时性受抑制,切除病损甲状旁腺腺体后,残余甲状旁腺腺体由于之前高血钙的长期刺激,导致功能暂时性受抑制[6]。可见PTH水平和肾性骨饥饿密切相关[6,14]。本研究中低钙组患者术前PTH水平远高于正常血钙组,并且为术后早期发生低钙血症的独立危险因素,这与前期一些研究[5-7]的结果不相符,但是根据上述继发性甲旁亢患者术后发生低钙血症的机制,可以认为低钙组患者拥有更高浓度的术前PTH,能更好地解释该组患者严重的骨饥饿状态。

通过术后早期发生低钙血症的相关因素的单变量分析(表2),低钙组患者的年龄相对较小,透析时间相对较短,术前血钙、血红蛋白浓度较低,与前期研究[7]结果相符。但该组患者术前ALP水平相对更高,并且ALP是术后早期发生低钙血症的独立危险因素,这与前期一些研究[5,7]的结果不一致。当继发性甲旁亢患者的血清PTH促进成骨细胞成骨活性时,ALP的水平也会增加,并且其增加的水平和骨病的严重程度有关。因此,术前ALP浓度更高也同样说明了低钙组患者存在更活跃的骨重塑状态。而在一些关于骨饥饿综合征的研究中,拥有骨饥饿综合征的患者,其术前ALP浓度也更高[6],进一步证实了本研究结果。早前一项研究专门针对术前血磷水平和术后早期低血钙之间的相关性进行过统计学分析,结论是术前血磷水平并不是预测早期低血钙的危险因素[15],本研究结果与之相符。

本研究搜集了116例甲状旁腺全切联合自体移植术的尿毒症继发性甲旁亢患者资料,但由于回顾性研究的局限性,研究结果不能完全排除饮食、药物、透析充分性等因素对术前血钙和血磷等指标的影响。不同手术方式下术后发生低钙血症的影响因素的比较性研究有待进一步进行。术前低血钙、高浓度ALP和PTH是甲状旁腺全切联合自体移植术术后早期发生低钙血症的独立危险因素,有以上危险因素的尿毒症继发性甲旁亢患者是该手术方式下术后早期易发生低钙血症的高危人群,术后需密切监测血钙水平,积极防治低血钙。

参考文献:

[1] Rodriguez M, Rodriguez-Ortiz ME. Advances in pharmacotherapy for secondary hyperparathyroidism[J]. Expert Opin Pharmacother, 2015, 16(11): 1703-1716. DOI: 10.1517/14656566.2015.1061994

[2] Schneider R, Bartsch DK. Role of surgery in the treatment of renal secondary hyperparathyroidism[J]. Br J Surg, 2015, 102(4): 289-290. DOI: 10.1002/bjs.9661

[3] Ghani A, Baxter P. Surgical parathyroidectomy versus cinacalcet therapy: in the management of secondary hyperparathy-

roidism[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2012, 146(2): 220 – 225. DOI: 10.1177/0194599811428272

[4] Yuan CM, Nee R, Narayan R, *et al*. Treatment of secondary hyperparathyroidism with parathyroidectomy instead of cinacalcet: time to pick the low-hanging fruit[J]. Am J Kidney Dis, 2012, 60(2): 179 – 181. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.05.004

[5] Mittendorf EA, Merlino JI, McHenry CR. Post-parathyroidectomy hypocalcemia: incidence, risk factors, and management [J]. Am Surg, 2004, 70(2): 114 – 119.

[6] Goldfarb M, Gondek SS, Lim SM, *et al*. Postoperative hungry bone syndrome in patients with secondary hyperparathyroidism of renal origin[J]. World J Surg, 2012, 36(6): 1314 – 1319. DOI: 10.1007/s00268-012-1560-x

[7] Torer N, Torun D, Torer N, *et al*. Predictors of early postoperative hypocalcemia in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism[J]. Transplant Proc, 2009, 41(9): 3642 – 3646. DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.06.207

[8] Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, *et al*. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder[J]. Ther Apher Dial, 2013, 17(3): 247 – 288. DOI: 10.1111/1744-9987.12058

[9] 汤兵, 宋宗纬, 侯大卫, 等. 62 例次继发性甲状旁腺功能亢进症行甲状旁腺切除术的临床分析[J]. 中国血液净化, 2012, 11(7): 374 – 378. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2012.07.007

Tang Bing, Song Zongwei, Hou Dawei, *et al*. A retrospective analysis of 62 maintenance hemodialysis patients with parathyroidectomy[J]. Chin J Blood Purif, 2012, 11(7): 374 – 378. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2012.07.007

[10] 张凌, 闫彩芸. 难治性继发性甲状旁腺功能亢进症治疗时机选择[J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33(2): 131 – 133. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2012.07.001

Zhang Ling, Yan Caiyun. Scheduling of parathyroidectomy for refractory secondary hyperparathyroidism[J]. Chin J Prac Intern Med, 2013, 33 (2): 131 – 133. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2012.07.001

[11] Conzo G, Perna AF, Sinisi AA, *et al*. Total parathyroidectomy without autotransplantation in the surgical treatment of secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease [J]. J Endocrinol Invest, 2012, 35(1): 8 – 13. DOI: 10.3275/7621

[12] Neagoe RM, Muresan M, Voidazan S, *et al*. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with autotransplant in secondary hyperparathyroidism-a single-centre prospective cohort of 43 patients[J]. Endokrynol Pol, 2016, 67(2): 202 – 209. DOI: 10.5603/EP.a2016.0013

[13] Ying Jing HZ, Yanming Ge, *et al*. Application of total parathyroidectomy with auto-transplantation for uremia secondary hyperparathyroidism treatment[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(7): 11188 – 11194.

[14] 李祥周, 谢新立, 王瑞芳, 等. 继发性与原发性甲状旁腺功能亢进患者$^{99}Tc^{m}$-MIBI SPECT/CT 显像钙化特点的对比分析[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(15): 1626 – 1629. DOI: 10.16016/j.1000-5404.2014.15.017

Li Xiangzhou, Xie Xinli, Wang Ruifang, Comparative analysis of calcification features of primary and secondary hyperparathyroidism by $^{99}Tc^{m}$-MIBI SPECT /CT imaging [J]. J Third Mil Med Univ, 2014, 36(15): 1626 – 1629. DOI: 10.16016/j.1000-5404.2014.15.017

[15] Ellul D, Townsley RB, Clark LJ. Does the pre-operative serum phosphate level predict early hypocalcaemia following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism[J]. Surgeon, 2013, 11(3): 125 – 129. DOI: 10.1016/j.surge.2012.12.002

(**收稿**:2016-09-06;**修回**:2016-10-15)

(编辑 龙 亮)