

甲状旁腺切除术对血液透析患者血管功能的影响

Effects of Parathyroidectomy on Vascular Function in Patients Undergoing Hemodialysis

刘祯¹ 杜书同^{2*}

Zhen Liu¹ Shutong Du^{2*}

1. 承德医学院 中国·河北 承德 067000

2. 沧州市人民医院 中国·河北 沧州 061000

1. Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

2. Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei, 061000, China

摘要: 终末期肾脏病 (ESRD) 长期维持性血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进 (SHPT) 为常见的临床症状, 可能导致转移性钙化的发生。多项研究结果显示可通过手术切除甲状旁腺有效降低患者血清中钙磷浓度、PTH 等从而达到延缓或改善血管钙化进展的目的。

Abstract: Secondary hyperparathyroidism (SHPT) is a common clinical symptom in patients with long-term maintenance hemodialysis of end-stage renal disease (ESRD) and may lead to metastatic calcification. A number of studies have shown that surgical resection of the parathyroid gland can reduce the serum calcium and phosphorus concentration, PTH and other factors to delay or improve the progression of vascular calcification.

关键词: 慢性肾脏病; 血液透析; PTX 术; 血管钙化

Keywords: chronic kidney disease; hemodialysis; PTX; vascular calcification

DOI: 10.12346/pmr.v4i3.6698

1 引言

慢性肾脏病维持性血液透析患者血管钙化十分常见。论文旨在就甲状旁腺切除术对维持性血液透析患者血管功能的影响做一综述。

2 继发性甲状旁腺功能亢进 (SHPT)

甲状旁腺激素 (PTH) 主要用于调节全身钙磷代谢水平, 其生物合成和代谢分泌主要直接受血中钙磷浓度的变化影响。有研究显示^[1], 血清碱性磷酸酶 (ALP)、血清磷酸盐、血清钙与血液透析患者存在相关性。慢性肾脏病患者钙磷代谢紊乱, 体内钙浓度降低、磷浓度升高、活性维生素 D 降低会导致甲状旁腺增生, 会导致更多的 PTH 的合成与分泌。从而导致甲状旁腺功能异常亢进, 即继发性甲状旁腺功能亢进 (SHPT)。终末期肾脏病 (ESRD) 长期维持性血液透析患者常常会出现 SHPT, 其特点是进行性 PTH 合成和

分泌增加。与此同时, CKD 患者钙化的进展与钙和磷酸盐的代谢异常密切相关^[2]。严重的 SHPT 还会引起骨痛和瘙痒, 从而降低血液透析患者的生活质量^[3, 4]。DOPPS 和 CORES 等大型临床研究发现, CKD 患者的血清钙磷紊乱均可能会增加其心血管和全因死亡率, 降低患者的生存时间^[5, 6]。血管钙化是一个多种因素作用的调节过程, 其中包括钙化促进因子和钙化抑制因子^[7-9]。当血液透析患者出现 SHPT, PTH 的增高可能会增加血清中钙的水平, 从而导致转移性钙化的发生。多项研究结果显示可通过手术切除甲状旁腺有效降低患者血钙、血磷浓度, PTH 水平等从而降低血管钙化促进因子的浓度水平, 达到延缓或改善血管钙化进展的目的^[10, 11]。

3 PTX 术

2009 及 2017 年 KDIGO 指南^[12, 13]提示, 血清钙、磷水

【作者简介】刘祯 (1995-), 女, 中国河北沧州人, 本科, 从事肾脏病学研究。

【通讯作者】杜书同 (1971-), 男, 中国河北沧州人, 本科, 从事肾脏病学研究。

平应维持在正常范围内。甲状旁腺切除术是目前治疗慢性肾脏病（CKD）继发性甲状旁腺功能亢进的有效治疗方法之一，广泛应用于改善血液透析患者矿物质代谢及症状缓解^[14]。控制 SHPT 的药物主要包括不含钙的磷酸盐结合剂、维生素 D 固醇、拟钙制剂和维生素 D 类似物^[15]。然而，这些治疗并不总能充分控制 SHPT，特别是在严重 SHPT 患者中。目前推荐对药物治疗无效的严重 SHPT 血液透析患者使用 PTX 术^[16]。PTX 术是治疗血液透析患者药物治疗难治且伴有相关症状和体征的 SHPT 的一种安全有效的治疗方法，可改善钙、磷等代谢紊乱，缓解骨痛、瘙痒等症状^[17]。Kestenbaum B 等利用美国肾脏数据库系统（USRDS）的数据进行了一项观察性匹配队列研究，将 4558 例在透析期间首次接受 PTX 与 4558 例未接受 PTX 的患者进行随访并对照分析。结果显示：接受 PTX 的患者的长期相对死亡风险比未接受手术的对照组患者低 10% 至 15%^[18]。甲状旁腺切除术（PTX）可以预防或延缓血液透析患者血管钙化的进展^[19]。有学者认为难治性 SHPT 患者应尽早手术切除甲状旁腺，这可能减缓血管钙化的进程^[20]。

4 PTX 术对血液透析患者冠脉的影响

CKD 患者中，钙、磷异常代谢十分常见。它导致血管钙化，包括内膜和中膜钙化，并且这种钙化在血液透析患者中发展迅速^[21]。美国国家肾脏基金会肾脏早期评估计划中的一项大样本分析研究结果发现^[22]：冠状动脉钙化（CAC）是维持性血液透析患者常见的早期并发症，心血管疾病是血液透析患者死亡的主要发病原因。Schiffrin EL^[23] 等认为，冠状动脉钙化（CAC）在 CKD 维持性血液透析患者中比同性别、同年龄的正常人群更为常见。SHPT 导致的钙、磷代谢异常可导致无症状血液透析患者 CAC 明显进展。

PTX 术可稳定血液透析患者 CAC 的进展。一项 104 例的前瞻性研究^[24]，对行 PTX 术与未行 PTX 术的 SHPT 患者进行为期 2 年的随访，计算其 CT 下冠状动脉钙化积分（CACS）。CACS 评分采用 Agaston^[23] 法计算。结果显示与非 PTX 患者相比，PTX 患者的 CACS 年进展率更低。有研究表明^[25]，在维持性血液透析的严重 SHPT 患者中，成功的 PTX 术和稳定的术后 PTH 水平与 CAC 的稳定有关，这可能有助于提高 PTX 术后患者的生存率。Bleyer AJ 等^[19] 的研究结果显示，在 10 名高 CACS 的血液透析患者中有 2 名接受甲状旁腺次全切除术，血管钙化程度显著降低，10 名接受甲状旁腺次全切除术的低 CACS 血液透析患者中有 7 名血管稳定。Dussol B 等^[26] 的临床研究结果显示：PTX 术可通过有效降低血液透析患者的钙磷代谢紊乱、PTH 水平，从而改善 SHPT 相关症状，使血液透析患者心血管疾病事件发生率减低，降低患者的死亡风险。斯洛文尼亚马里博尔大学临床中心在 2003 年至 2007 年间进行的一项回顾性研究显示^[27]：伴有 SHPT 的血液透析患者在 PTX 术后伴随着较

低的冠状动脉钙化评分（CACS），内膜-中膜厚度和可比骨厚度。Gao Z 等^[28] 人比较了 21 例 SHPT 的血液透析患者接受 PTX 术前、术后 1 年 CACS、腕踝脉搏波速及钙磷、PTH 水平。与术前评分相比，术后 1 年 CACS 显著降低；双侧肢体腕踝脉搏波速均值降低；血清钙磷水平、和 PTH 值均降低。提示 PTX 术可延缓或改善动脉钙化和硬化，纠正钙磷水平紊乱，降低动脉粥样硬化程度。

5 PTX 术对血液透析患者腹主动脉的影响

CKD 患者血管钙化十分常见。多项研究结果表明，微炎症、营养不良、高血磷、高血钙、高 PTH、高成纤维细胞生长因子 23（FGF-23）、低 Klotho 蛋白等均可促使血管钙化过程进展加速^[29-32]。Kim HG^[33] 等人对 184 例 CKD 晚期透析患者进行（ 2.7 ± 1.0 ）年的随访，结果显示有半数患者有进行性的主动脉弓钙化。六个欧洲国家 47 个中心进行的一项横断面研究^[34]，其对 933 名 ESRD 患者行腰椎侧位 X 线片，结果显示：腹主动脉钙化发生率为 81%。

中山大学附属佛山医院侯爱珍^[35] 等人的一项回顾性研究纳入了 44 例维持性血液透析合并 SHPT 的患者，将已进行 PTX 术组与未进行手术组进行长期对照，观察其手术后 2 年腹主动脉钙化程度，使用腹主动脉钙化评分（AACS）表示。结果显示：PTX 术不仅可减慢腹主动脉钙化进展甚至有减轻血管钙化的可能，而血 iPTH、血钙、血磷的下降有助于改善 PTX 术后患者血管钙化情况。台湾长庚纪念医院 Chou FF 等人的研究结果显示^[36]：PTX 术后 1 年，血液透析患者 AACS 明显低于术前。Jung 等^[37] 使用大鼠进行临床试验发现，PTX 术可减轻尿毒症大鼠主动脉钙化程度，同时动脉壁血管钙化的重构也可以得到显著的临床改善。近年来又有临床研究发现 PTX 术可减缓血液透析患者血管钙化程度^[27]，阻止血管钙化进展。中日友好医院张凌^[38] 等人进行一项小样本回顾性临床研究发现：在 12 例维持性血液透析 SHPT 行 PTX 术的患者中，有 10 例术后 1 年后腹主动脉钙化积分稳定，提示 PTX 术可阻止腹主动脉钙化进展。

6 PTX 术对血液透析患者内瘘处血管的影响

前臂自体动静脉内瘘（AVF）是终末期肾脏病维持性血液透析患者首选的标准血管通路^[39]，具有可二次造瘘的优势，且术后通畅率高，并发症少。AVF 的功能状态直接影响血液透析患者的透析质量，但在透析过程中常会发生 AVF 功能不良或失功。目前讨论比较多的影响 AVF 功能的因素有内瘘狭窄、内瘘血肿、血栓形成、感染、低血压及压迫时间 $\geq 30\text{min}$ ^[40] 等。

ESRD 患者动静脉内瘘处血管钙化较为普遍。Tuysuz ME 等^[41] 认为：在慢性肾衰竭患者中，钙磷等产物水平升高，会导致动脉壁钙化形成，从而降低内瘘质量，增加再手术的风险。关于甲状旁腺切除术延缓或改善动静脉瘘处血管钙化

的研究,尚无相关定论。南京医科大学第一附属医院肾内科邢昌赢^[42]等人对14例PTX术后动静脉内瘘早期(24h内)失功的患者进行分析,认为手术前后收缩压的下降是动静脉内瘘早期失功的独立危险因素。而关于PTX术对动静脉内瘘晚期影响的研究,国际上文献尚无相关报道。

7 PTX术对血液透析患者小血管的影响

钙性尿毒症性小动脉病(钙化防御)是一种罕见的、痛苦的、有生命危险的疾病,死亡率极高^[43]。主要表现为广泛的血管钙化导致组织缺血和坏死,并形成特征性的皮肤病变伴黑色焦痂^[44]。病理特征为系统性中膜钙化、内膜纤维化和血栓形成。一些回顾性研究报道甲状旁腺切除术可提高生存率^[45,46],促进创面愈合。Hassanein M^[44]等认为应考虑对难治性CUA患者行甲状旁腺切除术,但仍需要大样本资料研究及进一步分析。

8 结语

综上,国际上已有文献目前多研究PTX术对冠状动脉、腹主动脉等大动脉血管钙化的影响,尚无有关PTX术对内瘘处血管晚期影响的研究。我们需要更多相关研究来探讨PTX术是否可延缓或改善动静脉瘘处血管钙化。

参考文献

- [1] Shantouf R, Kovesdy C P, Kim Y, et al. Association of serum alkaline phosphatase with coronary artery calcification in maintenance hemodialysis patients[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009,4(6):1106-1114.
- [2] Shanahan C M, Crouthamel M H, Kapustin A, et al. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate[J]. *Circ Res*, 2011,109(6):697-711.
- [3] Block G A, Klassen P S, Lazarus J M, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004,15(8):2208-2218.
- [4] Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor D L, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients[J]. *Kidney Int*, 2006,70(4):771-780.
- [5] Mermel L A, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2009,49(1):1-45.
- [6] Hajje Z, Nasri M, Sellami W, et al. Incidence, risk factors and microbiology of central vascular catheter-related bloodstream infection in an intensive care unit[J]. *J Infect Chemother*, 2014,20(3):163-168.
- [7] Cozzolino M, Mazzaferro S, Pugliese F, et al. Vascular calcification and uremia: what do we know?[J]. *Am J Nephrol*, 2008,28(2):339-346.
- [8] Disthabanchong S. Vascular calcification in chronic kidney disease: Pathogenesis and clinical implication[J]. *World J Nephrol*, 2012,1(2):43-53.
- [9] Turkmen K, Ozcicek F, Ozcicek A, et al. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and vascular calcification in end-stage renal disease patients[J]. *Hemodial Int*, 2014,18(1):47-53.
- [10] Bonet J, Bayes B, Fernandez-Crespo P, et al. Cinacalcet may reduce arterial stiffness in patients with chronic renal disease and secondary hyperparathyroidism - results of a small-scale, prospective, observational study[J]. *Clin Nephrol*, 2011,75(3):181-187.
- [11] Shih C J, Tarnag D C, Yang W C, et al. Parathyroidectomy reduces intradialytic hypotension in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2013,37(4-5):323-331.
- [12] KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)[J]. *Kidney Int Suppl* (2011), 2017,7(1):1-59.
- [13] Burton J O, Goldsmith D J, Ruddock N, et al. Renal association commentary on the KDIGO (2017) clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of CKD-MBD[J]. *BMC Nephrol*, 2018,19(1):240.
- [14] Mazzaferro S, Tartaglione L, Cascone C, et al. Multicenter study on parathyroidectomy (PTX) in Italy: preliminary results[J]. *J Nephrol*, 2018,31(5):767-773.
- [15] Portillo M R, Rodriguez-Ortiz M E. Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis, Diagnosis, Preventive and Therapeutic Strategies[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2017,18(1):79-95.
- [16] Lau W L, Obi Y, Kalantar-Zadeh K. Parathyroidectomy in the Management of Secondary Hyperparathyroidism[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018,13(6):952-961.
- [17] Zhang Y, Lu Y, Feng S, et al. Evaluation of laboratory parameters and symptoms after parathyroidectomy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism[J]. *Ren Fail*, 2019,41(1):921-929.
- [18] Kestenbaum B, Address D L, Schwartz S M, et al. Survival following parathyroidectomy among United States dialysis patients[J]. *Kidney Int*, 2004,66(5):2010-2016.
- [19] Bleyer A J, Burkart J, Piazza M, et al. Changes in cardiovascular calcification after parathyroidectomy in patients with ESRD[J]. *Am J Kidney Dis*, 2005,46(3):464-469.
- [20] Nishizawa Y, Shoji T, Kawagishi T, et al. Atherosclerosis in uremia: possible roles of hyperparathyroidism and intermediate density lipoprotein accumulation[J]. *Kidney Int Suppl*, 1997,62(62):S90-S92.
- [21] Bellasi A, Kooienga L, Block G A, et al. How long is the warranty

- period for nil or low coronary artery calcium in patients new to hemodialysis[J]. *J Nephrol*, 2009,22(2):255-262.
- [22] McCullough P A, Jurkovitz C T, Pergola P E, et al. Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) [J]. *Arch Intern Med*, 2007,167(11):1122-1129.
- [23] Schiffrin E L, Lipman M L, Mann J F. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system[J]. *Circulation*, 2007,116(1):85-97.
- [24] Ma Q, Su D, Liu F, et al. Parathyroidectomy Influences Coronary Artery Calcium Score in Asymptomatic Hemodialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism[J]. *Am J Nephrol*, 2020,51(1):65-73.
- [25] Kestenbaum B, Seliger S L, Gillen D L, et al. Parathyroidectomy rates among United States dialysis patients: 1990-1999[J]. *Kidney Int*, 2004,65(1):282-288.
- [26] Dussol B, Morand P, Martinat C, et al. Influence of parathyroidectomy on mortality in hemodialysis patients: a prospective observational study[J]. *Ren Fail*, 2007,29(5):579-586.
- [27] Naranda J, Ekart R, Pecovnik-Balon B. Total parathyroidectomy with forearm autotransplantation as the treatment of choice for secondary hyperparathyroidism[J]. *J Int Med Res*, 2011,39(3):978-987.
- [28] Gao Z, Li X, Miao J, et al. Impacts of parathyroidectomy on calcium and phosphorus metabolism disorder, arterial calcification and arterial stiffness in haemodialysis patients[J]. *Asian J Surg*, 2019,42(1):6-10.
- [29] Choi S R, Lee Y K, Cho A J, et al. Malnutrition, inflammation, progression of vascular calcification and survival: Inter-relationships in hemodialysis patients[J]. *PLoS One*, 2019,14(5):216415.
- [30] Neven E, De Schutter T M, De Broe M E, et al. Cell biological and physicochemical aspects of arterial calcification[J]. *Kidney Int*, 2011,79(11):1166-1177.
- [31] Jung S, Querfeld U, Muller D, et al. Submaximal suppression of parathyroid hormone ameliorates calcitriol-induced aortic calcification and remodeling and myocardial fibrosis in uremic rats[J]. *J Hypertens*, 2012,30(11):2182-2191.
- [32] Lioufas N, Toussaint N D, Pedagogos E, et al. Can we IMPROVE cardiovascular outcomes through phosphate lowering in CKD? Rationale and protocol for the IMPact of Phosphate Reduction On Vascular End-points in Chronic Kidney Disease (IMPROVE-CKD) study[J]. *BMJ Open*, 2019,9(2): 24382.
- [33] Kim H G, Song S W, Kim T Y, et al. Risk factors for progression of aortic arch calcification in patients on maintenance hemodialysis and peritoneal dialysis[J]. *Hemodial Int*, 2011,15(4):460-467.
- [34] Honkanen E, Kauppila L, Wikstrom B, et al. Abdominal aortic calcification in dialysis patients: results of the CORD study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008,23(12):4009-4015.
- [35] 侯爱珍,肖观清,叶佩仪,等.甲状旁腺切除术后维持性血液透析患者腹主动脉钙化的改变[J].*中华肾脏病杂志*,2020(3):183-184.
- [36] Chou F F, Chen J B, Huang S C, et al. Changes in serum FGF23 and Klotho levels and calcification scores of the abdominal aorta after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism[J]. *Am J Surg*, 2019,218(3):609-612.
- [37] Jung S, Querfeld U, Muller D, et al. Submaximal suppression of parathyroid hormone ameliorates calcitriol-induced aortic calcification and remodeling and myocardial fibrosis in uremic rats[J]. *J Hypertens*, 2012,30(11):2182-2191.
- [38] 师红红,张翠芳,吕程,等.甲状旁腺切除术后维持性血液透析患者腹主动脉钙化及骨代谢指标改变[J].*中国血液净化*,2019,18(1):1-7.
- [39] 金其庄,王玉柱,叶朝阳,等.中国血液透析用血管通路专家共识(第2版)[J].*中国血液净化*,2019,18(6):365-381.
- [40] 曾海红,吴秀红,钱银玲,等.维持性血液透析患者动静脉内瘘失功的原因分析及对策探讨[J].*中国医药科学*,2020,10(16):84-87.
- [41] Tuysuz M E, Dedemoglu M. Calcium phosphate product level as a predictor for arteriovenous fistula re-operations in patients with chronic renal failure[J]. *Vascular*, 2019,27(3):284-290.
- [42] 葛益飞,杨光,俞香宝,等.甲状旁腺全切除加前臂移植术后动静脉内瘘早期失功的临床分析[J].*中国血液净化*,2019,18(6):420-423.
- [43] Chen T Y, Lehman J S, Gibson L E, et al. Histopathology of Calciphylaxis: Cohort Study With Clinical Correlations[J]. *Am J Dermatopathol*, 2017,39(11):795-802.
- [44] Hassanein M, Laird-Fick H, Tikaria R, et al. Removing the problem: parathyroidectomy for calciphylaxis[J]. *BMJ Case Rep*, 2018,11(1).
- [45] McCarthy J T, El-Azhary R A, Patzelt M T, et al. Survival, Risk Factors, and Effect of Treatment in 101 Patients With Calciphylaxis[J]. *Mayo Clin Proc*, 2016,91(10):1384-1394.
- [46] Duffy A, Schurr M, Warner T, et al. Long-term outcomes in patients with calciphylaxis from hyperparathyroidism[J]. *Ann Surg Oncol*, 2006,13(1):96-102.