

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.04.009

网络首发 <https://www.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20191115.1554.012.html>(2019-11-15)

## 难治性继发性甲状旁腺功能亢进症患者术前碱性磷酸酶升高的危险因素

杨 猛<sup>1</sup>, 张 凌<sup>2</sup>, 黄林平<sup>1</sup>, 刘 军<sup>1</sup>, 孙小亮<sup>1</sup>, 纪浩洋<sup>1</sup>, 鲁 瑶<sup>1△</sup>

(中日友好医院:1. 普通外科, 2. 肾病科, 北京 100029)

**[摘要]** **目的** 探讨难治性继发性甲状旁腺功能亢进症(rSHPT)患者术前碱性磷酸酶(ALP)水平升高的危险因素。**方法** 对2012年4月至2016年5月该院212例进行甲状旁腺全切除术(TPTX)的rSHPT患者进行了回顾性分析。**结果** 共154例(72.6%)患者术前ALP升高。单因素分析显示,ALP升高组患者年龄明显小于ALP正常组[(45.41±11.00)岁 vs. (50.17±11.80)岁,  $P=0.006$ ]。术前甲状旁腺激素(PTH)在ALP升高组明显高于ALP正常组[(2 116.82±848.14)pg/mL vs. (1 041.09±118.12)pg/mL,  $P=0.000$ ];术前Ca<sup>2+</sup>在ALP升高组中显著低于ALP正常组[(2.59±0.27)mmol/L vs. (2.67±0.25)mmol/L,  $P=0.032$ ]。Logistic回归分析显示,术前PTH升高是术前ALP升高的重要危险因素( $P=0.000$ ,  $Wald=35.960$ ),其最佳截断点值为1 634 pg/mL。**结论** 术前PTH水平是预测rSHPT患者术前ALP升高的独立危险因素。

**[关键词]** 肾功能不全;碱性磷酸酶;甲状旁腺功能亢进症**[中图分类号]** R653**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)04-0554-03

## Risk factors for preoperative alkaline phosphatase elevation in patients with refractory secondary hyperparathyroidism

YANG Meng<sup>1</sup>, ZHANG Ling<sup>2</sup>, HUANG Linping<sup>1</sup>, LIU Jun<sup>1</sup>, SUN Xiaoliang<sup>1</sup>, JI Haoyang<sup>1</sup>, LU Yao<sup>1△</sup>

(1. Department of General Surgery, 2. Department of Nephrology, China-Japan

Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

**[Abstract]** **Objective** To determine predictors of preoperative elevation of alkaline phosphatase (ALP) in patients with refractory secondary hyperparathyroidism (rSHPT). **Methods** A retrospective analysis of 212 patients with rSHPT who underwent total parathyroidectomy without autotransplantation (TPTX) between April 2012 and May 2016 was performed. **Results** A total of 154 (72.6%) patients had elevated ALP before surgery. Univariate analysis showed that patients with elevated ALP were significantly younger [(45.41±11.00) years vs. (50.17±11.8) years,  $P=0.006$ ]. Preoperative parathyroid hormone (PTH) levels were significantly elevated in the ALP-elevated group [(2 116.82±848.14) pg/mL vs. (1 041.09±118.12) pg/mL,  $P=0.000$ ], and preoperative blood calcium level were lower than the ALP normal group [(2.59±0.27) mmol/L vs. (2.67±0.25) mmol/L,  $P=0.032$ ]. Logistic regression analysis showed that preoperative PTH elevation was an important risk factor for preoperative ALP elevation ( $P=0.000$ ,  $Wald=35.960$ ), with an optimal cut-off point of 1 634 pg/mL. **Conclusion** The independent risk factor for predicting preoperative ALP elevation in patients with SHPT is preoperative PTH levels.

**[Key words]** renal insufficiency; alkaline phosphatase; hyperparathyroidism

难治性继发性甲状旁腺功能亢进症(rSHPT)在慢性肾病(CKD)患者中常见,并伴有代谢性骨病,严重心血管事件和异位钙化等严重并发症。对于接受药物治疗无效的继发性甲状旁腺功能亢进(SHPT)患者,甲状旁腺切除术(PTX)是首选的解决方案。碱性磷酸酶(ALP)是一组主要存在于肝脏和骨骼中的同

工酶,升高的ALP水平与高转运骨病密切相关,常见于SHPT患者<sup>[1-2]</sup>。高水平的血清ALP是骨病的特征,伴有甲状旁腺激素刺激成骨细胞活性增加。许多研究表明,在评估术后低钙血症的严重程度时,术前ALP水平升高具有预测价值<sup>[3-4]</sup>。据报道,高ALP水平也可预测血液透析患者的病死率,并且与透析前

CKD 的病死率增加有关<sup>[5-6]</sup>。确定预测 rSHPT 患者 ALP 水平升高的因素将有助于降低并发症和病死率,缩短住院时间并降低治疗费用。因此,本研究的目的是确定 rSHPT 患者术前 ALP 升高的趋势和潜在危险因素。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

对所有 2012 年 4 月至 2016 年 5 月在本院接受 TPTX 治疗的患者资料进行了回顾分析。根据肾脏疾病预后质量倡议指南(KDOQI)<sup>[7]</sup>,对患有终末期肾功能衰竭合并 rSHPT,并伴有甲状旁腺激素(PTH)水平升高(>800 pg/mL)、高钙血症、高磷血症、肾性骨营养不良、防御性钙化、瘙痒和对药物治疗无效的患者进行了甲状旁腺全切除术(TPTX)。术前定位检查包括颈部超声检查和<sup>99m</sup>Tc 扫描。TPTX 的标准是术后 PTH 水平低于正常值(88 pg/mL),并且根据病理结果切除了 4 个或更多个甲状旁腺,如果在一侧只发现一个腺体,或者胸腺内有可疑的肿块,就会切除一侧胸腺,同时在探查过程中没有发现其他甲状旁腺。

#### 1.2 方法

分别收集年龄,性别,术前血清钙(Ca<sup>2+</sup>)、磷(P)、ALP、PTH 水平。对于血清 PTH 水平检测使用免疫放射测定法(正常范围 12~88 pg/mL)。血清 Ca<sup>2+</sup>、P 和 ALP 水平检测用自动分析仪测定;Ca<sup>2+</sup>的参考值为 2.0~2.5 mmol/L,P 的参考值为 0.81~1.78 mmol/L,ALP 的参考值为 40~150 U/L。术前 1 d 收集所有术前血样。手术后 72 h 内测量术后样本。根据测量的术前血清 ALP 水平将患者分为两组:正常 ALP 组(ALP≤150 U/L)和 ALP 升高组(ALP>150 U/L,无肝功能不全)。当丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)和胆红素正常时,排除了肝脏疾病。

#### 1.3 统计学处理

使用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。使用 *t* 检验进行定量数据分析, $\chi^2$  检验进行定性数据分析,然后进行多变量回归分析。构建受试者工作特征(ROC)曲线,通过测量和比较曲线下面积(AUC)来估计潜在危险因素在预测术前 ALP 升高发生率方面的准确性,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

总共 212 例接受过 TPTX 治疗的 rSHPT 患者纳入了统计。在 212 例患者中,男 115 例(54.2%),女 97 例(45.8%);年龄 21~72 岁,平均(46.71±11.40)岁,术前 PTH 443~3 741 pg/mL,平均(1 822.52±898.29) pg/mL;Ca<sup>2+</sup> 1.56~3.28 mmol/L,平均(2.61±0.27)mmol/L;P 0.86~4.50 mmol/L,平均(2.27±0.57)mmol/L;术前 ALP 61~2 242 U/L,平均(419.34±385.04)U/L。

共有 154 例(72.6%)患者术前 ALP 水平升高,58 例(27.4%)患者术前 ALP 水平正常。术前 ALP 水平高的患者 90% 发生术后低钙血症,而术前 ALP 水平正常的患者中只有 33% 发生术后低钙血症。单因素分析显示 ALP 升高组患者年龄明显小于 ALP 正常组[(45.41±11.00)岁 *vs.* (50.17±11.80)岁, *P*=0.006],术前 PTH 水平在 ALP 升高组明显高于 ALP 正常组 [(2 116.82±848.14) pg/mL *vs.* (1 041.09±118.12) pg/mL, *P*=0.000],术前 Ca<sup>2+</sup> 在 ALP 升高组中显著降低 [(2.59±0.27) mmol/L *vs.* (2.67±0.25) mmol/L, *P*=0.032],见表 1。性别比在各组之间没有差异。通过 Logistic 回归分析,术前血清 PTH 水平是一个重要的独立危险因素(*P*=0.000),见表 2;PTH 的 *Wald* 统计值(35.960)是模型中的最大值,血清 PTH 的 ROC AUC 为 0.875 (图 1),其最佳截断值为 1 634 pg/mL。

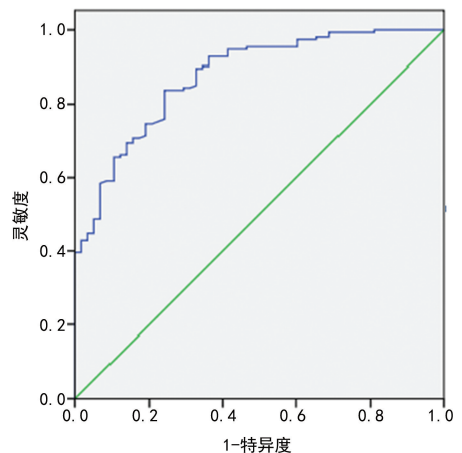


图 1 PTH 预测 rSHPT 患者术前 ALP 升高的 ROC 曲线

表 1 SHPT 患者术前变量单因素分析

变量	所有患者	正常 ALP 组	ALP 升高组	<i>P</i>
男/女	115/97	28/30	87/67	0.280
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	45.41±11.00	50.17±11.80	45.41±11.00	0.006
术前 PTH( $\bar{x}\pm s$ ,pg/mL)	1 822.52±898.29	1 041.09±118.12	2 116.82±848.14	0.000
术前 Ca <sup>2+</sup> ( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	2.61±0.27	2.67±0.25	2.59±0.27	0.032
术前血 P( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	2.27±0.57	2.18±0.55	2.30±0.57	0.150

表 2 SHPT 患者术前变量 Logistic 回归分析

变量	Wald	P
年龄(岁)	0.089	0.766
术前 PTH(pg/mL)	35.960	0.000
术前血钙(mmol/L)	0.803	0.370

### 3 讨 论

本研究结果显示,72.6%的 rSHPT 患者术前 ALP 升高。有研究报道,术后并发症及病死率与高 ALP 水平相关<sup>[3-6]</sup>。本研究中,术前 ALP 水平高的患者 90% 发生术后低钙血症,而术前 ALP 水平正常的患者中只有 33% 发生术后低钙血症。ALP 与肾病患者的病死率有很强的独立线性正相关性<sup>[5]</sup>,可能与血管钙化有关<sup>[8]</sup>。SHANTOUF 等<sup>[8]</sup>观察到血液透析患者血清 ALP 活性与冠状动脉钙化之间存在显著相关性。确定术前 ALP 升高的危险因素是 rSHPT 治疗的关键策略,可有效减少并发症和病死率。目前,很少有关于 rSHPT 患者术前高 ALP 危险因素的研究。

在中青年期(20~40 岁),骨形成达到顶峰。普遍认为,骨重建是一种复杂的稳态过程,在这种过程中骨经历一个吸收和形成过程,在整个生命过程中持续<sup>[9]</sup>。年轻人比老年人有更强的成骨细胞活性。随着年龄的增长,性激素(睾酮、雌激素)的下降可能会导致骨形成减少,高龄与骨质流失加速有关<sup>[10]</sup>。在本研究中,单因素分析显示年龄较小的 rSHPT 患者术前 ALP 水平明显升高,ALP 升高组患者年龄小于 ALP 正常组[(46.71±11.40)岁 vs. (50.17±11.80)岁, $P=0.006$ ]。本研究认为,由于年轻患者比老年患者具有更强的骨形成能力,成骨细胞活性增加,他们可能具有更高的术前 ALP 水平。因此,对于年轻患者,建议在 rSHPT 的早期阶段进行 TPTX,术后进行更积极的钙补充,从而有助于降低并发症和病死率。

在该研究中,通过单因素分析,ALP 组升高的术前  $Ca^{2+}$  显著低于 ALP 正常组[(2.59±0.27)mmol/L vs. (2.67±0.25)mmol/L  $P=0.032$ ]。SHPT 是慢性低钙血症的结果,慢性低钙血症是由于钙的肠吸收减少和高磷血症抑制引起的。低钙血症的持续刺激导致甲状旁腺增生并伴有高水平的 PTH。PTH 诱导的骨转换增加可导致高水平的 ALP。因此,较低的术前  $Ca^{2+}$  可以诱导更高的术前 ALP,并可反映疾病的严重程度。因此,术前  $Ca^{2+}$  较低的患者需要更多的关注和更积极的治疗。

在本研究中,通过单因素分析和多因素回归分析发现,术前 PTH 水平是一个重要的独立危险因素。本研究结果显示,术前 PTH 范围为 443~3 741 pg/mL[平均(1 822.52±898.29)mmol/L],ALP 升高组术前 PTH 水平显著高于 ALP 正常组[(2 116.82±

848.14)pg/mL vs. (1 041.09±118.12)mmol/L,  $P=0.000$ ]。通过多因素回归分析发现 PTH 的 Wald 值在统计模型中是最大值,表明该变量非常重要。术前 PTH 是 SHPT 和骨病严重程度的明确指标。过量 PTH 的刺激会增加骨形成和骨吸收<sup>[7,11-12]</sup>,尽管是一个显著的负平衡,并且高 ALP 会随着 SHPT 的严重程度而发展。血清 PTH 的 ROC 曲线下面积为 0.875,表明通过术前 PTH 水平预测 rSHPT 患者术前 ALP 升高的发生率是有用的,1 634 pg/mL 是最佳截断点。PTH(1 634 pg/mL)的截断值是 KDOQI 推荐的 PTX 手术指征标准(PTH 800 pg/mL)的 1 倍<sup>[7]</sup>, $PTH>1 634$  pg/mL 时术前 ALP 水平显著升高,骨代谢增强,肾性骨病加重,防御性钙化加重,心血管事件增加,术后骨饥饿的发生率提高,由此带来的并发症和病死率相应升高,此时应积极进行手术,并加强术后监测。因此,认为  $PTH>800$  pg/mL 是 PTX 的手术指征,而在 PTH 水平达到 1 624 pg/mL 之前手术是降低并发症和病死率的标准。

总之,术前 PTH 水平是 ALP 升高最重要的危险因素。患有 rSHPT 的患者在 PTH 水平高于 1 624 pg/mL 之前,应给予尽早手术,以防止和 ALP 升高有关并发症的发生和病死率的升高。

### 参考文献

- [1] TSAI W C, PENG Y S, CHIU Y L, et al. Risk factors for severe hypocalcemia after parathyroidectomy in prevalent dialysis patients with secondary hyperparathyroidism [J]. *Int Urol Nephrol*, 2015, 47(7): 1203-1207.
- [2] 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.
- [3] NAKAGAWA M, EMOTO A, NASU N, et al. Calcium supplement necessary to correct hypocalcemia after total parathyroidectomy for renal osteodystrophy [J]. *Int J Urol*, 2000, 7(2): 35-40.
- [4] DELMONICO F L, WANG C A, RUBIN N T, et al. Parathyroid surgery in patients with renal failure [J]. *Ann Surg*, 1984, 200(5): 644-647.
- [5] REGIDOR D L, KOVESDY C P, MEHROTRA R, et al. Serum alkaline phosphatase predicts mortality among maintenance hemodialysis patients [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(11): 2193-2203.

综上所述,声带振幅、振动对称性、振动规律性、黏膜波及声门闭合程度可作为动态喉镜诊断功能减弱性嗓音疾病的重要指标,同时也为患者言语训练提供了临床基础。

## 参考文献

- [1] KASZUBA S M, GARRETT C G. Stroboscopic laryngoscopy and laboratory voice evaluation [J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2007, 40(5): 991-1001.
- [2] VERIKAS A, ULOZA V, BACAUSKIENE M, et al. Advances in laryngeal imaging [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2009, 266(10): 1509-1520.
- [3] 黄永望, 傅德慧, 潘静. 实用临床嗓音疾病矫治学 [M]. 天津: 天津科技翻译出版公司, 2018: 68-69.
- [4] 黄永望. 实用临床嗓音医学 [M]. 天津: 天津科技翻译出版公司, 2012: 215-258.
- [5] PITMAN M J, KURITA T, POWELL M E, et al. Vibratory function and healing outcomes after small intestinal submucosa biomaterial implantation for chronic vocal fold scar [J]. *Laryngoscope*, 2018, 128(4): 901-908.
- [6] 郭文俊, 王斌全, 于文永, 等. 动态喉镜下评估嗓音训练治疗儿童声带小结的临床疗效观察 [J]. *国际护理学杂志*, 2018, 37(10): 1303-1307.
- [7] 邓英光, 张紫萍, 谭国杰. 声带息肉切除手术疗效与围术期预防使用抗菌药物关系分析 [J]. *中国药物经济学*, 2018, 13(6): 80-82.
- [8] ENGLHARD A S, WIEDMANN M, LEDDEROSE G J, et al. In vivo imaging of the internal nasal valve during different conditions using optical coherence tomography [J]. *Laryngoscope*, 2018, 128(3): E105-110.
- [9] 刘益建. 金嗓系列联合布地奈德雾化用于声带良性肿物术后的疗效观察 [J]. *吉林医学*, 2017, 38(8): 1531-1533.
- [10] 汤苏成, 王跃建, 陈伟雄, 等. 声带息肉和小结术后发声障碍患者嗓音训练疗效观察 [J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2017, 25(2): 200-202.
- [11] DION G R, BENEDICT P A, COELHO P G, et al. Impact of medialization laryngoplasty on dynamic nanomechanical vocal fold structure properties [J]. *Laryngoscope*, 2018, 128(5): 1163-1169.
- [12] 郭秀娟, 耿海霞, 郑海英, 等. 上颌骨 Le Fort I 型截骨前徙术对唇腭裂患者腭咽结构及功能影响的临床探讨 [J]. *临床口腔医学杂志*, 2017, 33(11): 664-667.
- [13] CALDWELL M T, JIANG N T, LIMB C J. Assessment and improvement of sound quality in cochlear implant users [J]. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2017, 2(3): 119-124.
- [14] 程炳文, 胡利群, 徐萍梅. 喉动态镜下会厌囊肿低温射频消融术与传统支撑喉镜手术临床应用对比 [J]. *中国当代医药*, 2017, 24(8): 125-127.
- (收稿日期: 2019-06-26 修回日期: 2019-11-12)
- (上接第 556 页)
- [6] BLAYNEY M J, PISONI R L, BRAGG-GRESHAM J L, et al. High alkaline phosphatase levels in hemodialysis patients are associated with higher risk of hospitalization and death [J]. *Kidney Int*, 2008, 74(5): 655-663.
- [7] ORITA H, AKIZAWA T. Outlines of K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease [J]. *Clin Calcium*, 2004, 14(5): 693-697.
- [8] 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.
- [9] SAMELSON E J, HANNAN M T. Epidemiology of osteoporosis [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2006, 8(1): 76-83.
- [10] SEEMAN E. Osteoporosis in men [J]. *Baillieres Clin Rheumatol*, 1997, 11(3): 613-629.
- [11] Cheng S P, Liu C L, Chen H H, et al. Prolonged hospital stay after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism [J]. *World J Surg*, 2009, 33(1): 72-79.
- [12] YAJIMA A, OGAWA Y, TAKAHASHI HE, et al. Changes of bone remodeling immediately after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism [J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42(4): 729-738.
- (收稿日期: 2019-03-27 修回日期: 2019-09-07)