

甲状旁腺素与超敏 C-反应蛋白在维持性血液透析中的应用分析

王育芳, 王佳丽, 马顺高(云南省大理州人民医院检验科 671000)

【摘要】 目的 通过对维持性血液透析(MHD)患者甲状旁腺素(PTH)与超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、血清碱性磷酸酶(ALP)、血清总钙(Ca)、血清磷(P)及血红蛋白(Hb)的水平进行检测,探讨 PTH 与 hs-CRP 对 MHD 患者的微炎症状态及肾性骨病和肾性贫血的影响。**方法** 采用电化学发光法,散射比浊法,酶法,偶氮砷法,直接紫外分光法, SLS 法分别对本院肾病科血液透析中心 MHD 患者 91 例的 PTH 与 hsCRP、ALP、Ca、P 及 Hb 进行检测,与健康对照组比较,并进行统计学分析。**结果** 91 例 MHD 患者与 60 例健康对照组比较, MHD 患者的 PTH, hs-CRP, ALP, P, HB 差异有统计学意义($P < 0.01$); PTH > 300 pg/mL 组 51 例与 PTH < 300 pg/mL 组 40 例比较, PTH > 300 pg/mL 组的 hs-CRP 和 ALP 均高于 PTH < 300 pg/mL 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 而 Ca、Hb 和 P 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** MHD 患者 PTH 与 hs-CRP 升高严重影响着骨代谢并加重微炎症状态,也是导致红细胞生成素抵抗所致肾性贫血加重的原因之一。

【关键词】 维持性血液透析; 甲状旁腺素; 超敏 C-反应蛋白

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2013. 04. 012 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)04-0409-02

Application analysis on parathyroid hormone and hypersensitive C-reactive protein in maintenance hemodialysis patients

WANG Yu-fang, WANG Jia-li, MA Shun-gao (Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Dali, Yunnan 671000, China)

【Abstract】 Objective To detect the level of parathyroid hormone(PTH), serum hypersensitive C-reactive protein(hs-CRP), serum alkaline phosphatase(ALP), serum total calcium(Ca), serum phosphorous(P) and hemoglobin(Hb) in maintenance hemodialysis(MHD) patients, and then to explore the effect of the PTH and hs-CRP towards anemia or renal osteodystroph, as well as the micro-inflammatory status in MHD. **Methods** The PTH, hs-CRP, ALP, Ca, P and Hb levels were examined respectively by applying electrochemistry luminescence, scatter nephelometry, enzyme, arsenazo colorimetric method, direct ultraviolet and SLS method in 91 cases of maintenance hemodialysis patients of blood purification center in our hospital. The result was compared with the normal group and statistically analyzed. **Results** Comparing 91 MHD patients with 60 healthy people in normal group, there were statistical difference in PTH, hs-CRP, ALP, P and HB of the MHD patients ($P < 0.01$). Comparing 51 cases in PTH > 300 pg/mL group with 40 cases in PTH < 300 pg/mL group, the levels of hs-CRP and ALP of the PTH > 300 pg/mL group were higher than those of the PTH < 300 pg/mL group, and there was statistical difference ($P < 0.05$). While there was no statistical difference between Ca and P ($P > 0.05$). **Conclusion** The higher levels of PTH and hs-CRP have severe effect on bone metabolization and the exacerbation of micro-inflammatory status in MHD patients, and that is also one of the reasons for the exacerbation of renal anemia caused erythropoietin resistance.

【Key words】 maintenance hemodialysis; parathyroid hormone; hypersensitive C-reactive protein

维持性血液透析(MHD)是指利用血液透析的方法代替肾脏来挽救患者的生命,是一种用于延长尿毒症患者生命的肾脏替代治疗的方法。继发性甲状旁腺功能亢进(SHPT)是维持性血液透析患者的主要并发症之一,甲状旁腺素的增高对心血管疾病、免疫系统、内分泌系统、骨骼系统产生负影响,严重影响着患者的生活质量和生存率^[1]。本文对 91 例 MHD 患者的血清甲状旁腺素(PTH)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、血清碱性磷酸酶(ALP)、血清总钙(Ca)、血清磷(P)及血红蛋白(Hb)水平进行了检测,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 病例组 选择本院 2012 年 4~5 月肾病科血透中心维持性血液透析尿毒症患者 91 例,入选标准:(1)血液透析治疗大于 3 个月;(2)无严重的心脑血管并发症、近期无感染。其中肾小球肾炎终末期 47 例,糖尿病肾病尿毒症 19 例,痛风 12

例,原发性高血压 10 例,其他 2 例。91 例患者中,男 54 例,女 37 例,平均(51.6±13.9)岁,透析时间为 20~55 个月。年龄、性别和病程经统计学处理差异无统计学意义。

1.1.2 健康对照组 选择本院体检中心 2012 年 3~6 月体检合格者 60 例,男 38 例,女 22 例,年龄 25~65 岁,无心、肺、肝、胃等重要脏器疾患,肝、肾、心功能正常。

1.2 检测指标 所有研究对象空腹清晨采取静脉血标本,采血 1 周内无急性感染史。同时检测 PTH、hs-CRP、ALP、Ca(为清蛋白水平校正后)、P 及 Hb 水平。PTH 采用罗氏 e-411 电化学发光分析仪,试剂盒来自与仪器配套生产的德国罗氏公司。hs-CRP 使用德灵 BNII 特种蛋白分析仪,ALP、Ca、P 使用日立 7600-110 全自动生化分析仪检测, Hb 使用 Sysmes XE-2100 全自动血细胞分析仪检测。

1.3 血液透析方法 使用瑞典金宝公司 AK200 血液透析机、血膜透析器,透析液流量为 500 mL/min,血流量为 200~300

mL/min,每周透析 3 次,每次 4 h。

1.4 统计学方法 统计学分析采用 SPSS13.0 统计软件程序进行,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 91 例 MHD 患者与 60 例健康对照组进行比较,MHD 患者的 PTH、hs-CRP、ALP、P、Hb 均有显著改变($P < 0.01$),差异有统计学意义。而血清总 Ca 值比较差异无统计学意义(P

> 0.05)。见表 1。

2.2 91 例 MHD 患者 PTH 水平与 hs-CRP、ALP、Ca、P、HB 的关系 91 例 MHD 患者根据 PTH 结果分为两组,PTH > 300 pg/mL 组 51 例,PTH < 300 pg/mL 组 40 例,并对两组的 hs-CRP、ALP、Ca、P、Hb 进行统计学分析。结果显示,PTH > 300 pg/mL 组的 hs-CRP 和 ALP 水平均高于 PTH < 300 pg/mL 组($P < 0.05$),差异有统计学意义,两组血清总 Ca、Hb、P 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 91 例 MHD 患者与 60 例健康对照组的 PTH、hs-CRP、ALP、Ca、P、Hb 的关系($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PTH(pg/mL)	HSCRP(mg/L)	ALP(U/L)	Ca(mmol/L)	P(mmol/L)	Hb(g/L)
正常对照组	60	21.58±13.42	1.23±2.32	55.20±23.30	2.28±0.32	1.03±0.65	138.50±12.30
病例组	91	443.82±375.85	4.19±5.56	95.78±55.57	2.19±0.27	2.15±0.69	90.98±17.47

表 2 MHD 患者 PTH 水平与 HSCRP、ALP、血清钙磷及血红蛋白的关系

组别	<i>n</i>	HSCRP(mg/L)	ALP(U/L)	Ca(mmol/L)	P(mmol/L)	Hb(g/L)
PTH<300 pg/mL	40	2.50±2.51	81.42±44.62	2.25±0.25	2.06±0.62	91.00±17.30
PTH>300 pg/mL	51	4.53±5.99	111.30±60.00	2.14±0.30	2.30±0.72	90.20±17.80

3 讨 论

PTH 由甲状旁腺合成并分泌入血液中,其分泌主要受血浆钙浓度变化的调节。血浆钙浓度轻微下降时,就可使甲状旁腺分泌 PTH 迅速增加。血钙浓度降低可直接刺激甲状旁腺细胞释放 PTH,PTH 动员骨钙入血,增强肾重吸收钙,结果使已降低了的血钙浓度迅速回升。相反,血钙浓度升高时,PTH 分泌减少,同时血磷升高可使血钙降低而刺激 PTH 的分泌。肾功能衰竭早期在钙和磷血清浓度尚未改变时即可出现甲状旁腺功能亢进,常合并高磷血症及继发性甲状旁腺功能亢进。

继发性甲状旁腺功能亢进是慢性肾功能衰竭的常见并发症之一,甲状旁腺素的测定作为临床诊断 MHD 患者肾性骨病的方法之一,低钙血症及高磷血症参与了继发性甲状旁腺功能亢进的发生。异常的钙磷代谢和甲状旁腺功能亢进可以导致潜在心血管事件的危险性增加^[2]。Block 等^[3]研究表明血磷水平大于 2.1 mmol/L,52%死于冠心病;血磷水平每增加 0.3 mmol/L,死亡危险性增加 6%,本文检测结果显示,80% MHD 患者存在高磷血症,提示纠正高磷血症也是提高患者生活质量及生存率的措施之一。

甲状旁腺素作为血透患者的一种新的生存指标^[4],已成为 MHD 患者的常规检测项目,高 PTH 血症可以解释全部尿毒症的症状。甲状旁腺素作为一种尿毒症毒素,抑制骨髓造血,并影响红细胞功能,同时可抑制内源性红细胞生成素的生成和机体对重组人促红细胞生成素的反应,加重患者贫血。本文中 91% 的患者存在不同程度的贫血。

研究表明 MHD 患者体内存在微炎症状态^[5],可引起心血管病变、营养不良、贫血等,心血管并发症是 MHD 患者最常见也是最主要的死亡原因,肾功能衰竭患者,hs-CRP 是预测 MHD 患者心血管事件的重要危险因素^[6],是微炎症状态的最敏感和特异的指标。本文显示,MHD 患者的 PTH 显著高于对照组,并随着 PTH 水平的升高其骨代谢、微炎症状态及肾性贫血更加明显,血清总钙随着 PTH 水平的升高而降低但无统计学意义,可能与使用含钙的磷结合剂或活性维生素 D 增加血钙水平有关^[7]。

有文献报道,MHD 患者 PTH 不宜抑制过低,应维持在 150~300 pg/mL 为宜^[8]。Wang 等^[9]认为 PTH 水平在 150~300 pg/mL 左右可保护骨的整体性。本文 91 例 MHD 患者血清 PTH < 150 pg/mL 20 例(22.0%),PTH > 300 pg/mL 51 例(56.0%),高水平的 PTH 还能加重微炎症状态,同时两者在 MHD 患者的营养不良-炎症动脉粥样硬化综合征发生机制中可能起重要作用。加强血液透析可改善低蛋白血症、低钙血症,但未能改善高磷血症及继发性甲状旁腺功能亢进。早期、定期监测 PTH 水平及将 PTH 维持在一定水平,为临床合理治疗提供依据,减少并发症,提高生活质量和生存率。

参考文献

[1] Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay[J]. Clin Chem, 1999, 45(T2): 2136-2141.

[2] Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis[J]. N Engl J Med, 2000, 342(3): 1478-1483.

[3] Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin N, et al. Association of serum phosphorus and calcium phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study[J]. American Journal of Kidney Diseases, 1998, 31(4): 607-617.

[4] 张桦,唐世聪. 甲状旁腺素:透析患者的一种新的生存指标[J]. 国外医学:泌尿系统分册, 1999, 19(1): 17-19.

[5] 张爱华,范敏华,朱宁,等. 血液透析患者炎症反应对 rhu-EPO 治疗剂量的影响[J]. 医师进修杂志, 2004, 27(5): 32-33.

[6] Filippi C, Wasserman S, Rosanio S, et al. Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardio-myopathy in patients undergoing long-term hemodialysis[J]. JAMA, 2003, (下转第 412 页)

续表 1 124 株大肠埃希菌对常用抗菌药物耐药率(%)

抗菌药物	n	耐药率	抗菌药物	n	耐药率
头孢噻肟	76	61.29	复方新诺明	96	77.42
头孢他啶	40	32.26	阿莫西林/克拉维酸	22	17.74
头孢西丁	8	6.45	哌拉西林/他唑巴坦	5	4.03
亚胺培南	0	0	—	—	—

注:—表示无数据。

3 讨 论

大肠埃希菌是人和动物肠道内的正常菌群,婴儿出生后数小时大肠埃希菌就进入肠道,并终生伴随。当宿主免疫力下降,寄居部位发生改变,侵入肠外组织或器官即可引起肠道外感染。如果随粪便排到自然界,污染环境 with 食品,有些菌株能导致腹泻。

多年来,对于大肠埃希菌的防治以药物控制为主要手段,但是随着抗菌药物特别是β-内酰胺类、氟喹诺酮类药物的广泛使用,使大肠埃希菌耐药性不断上升。20 世纪 50 年代禽致病性大肠埃希菌几乎没有耐药性产生,而 60 年代的分离株对链霉素、四环素产生了耐药性,70 年代对氨苄西林、氯霉素、磺胺甲基异噁唑等产生了耐药性,80 年代至 90 年代初对阿莫西林、庆大霉素、卡那霉素、茶啶酸、头孢噻酚等产生了耐药性。随着时间推移,大肠埃希菌的耐药率也大幅度上升,多重耐药菌株剧增,耐药谱也不断变宽^[2]。

从本次的统计情况来看,大肠埃希菌分离株主要来自普外和肛肠科的脓液和分泌物。这就要求临床医护人员在日常的诊疗活动中要严格执行无菌操作规程,认真落实手卫生消毒规范,加强住院患者的健康教育,防止大肠埃希菌的异位感染和传播。

耐药性监测数据显示,大肠埃希菌对氨苄西林、哌拉西林、头孢唑啉、复方新诺明的耐药率均已超过了 75%,尤其是氨苄西林的耐药率高达 90.32%,按照卫生部颁发的《抗菌药物临床应用管理办法》,临床上应当暂停使用这几类抗菌药物针对大肠埃希菌的治疗。对头孢呋新、头孢噻肟、庆大霉素、左氧氟沙星的耐药率均超过了 50%,临床医生应按照药敏试验结果进行治疗。对头孢吡肟、头孢西丁、阿米卡星、阿莫西林/克拉维酸、哌拉西林/他唑巴坦的耐药率均低于 20%,未检出亚胺培南耐药株,这可能与我院近两年对抗菌药物临床应用实行严格的分级管理有非常密切的关系。

本次调查结果显示,大肠埃希菌对常用抗菌药物的整体耐药情况与吕媛等^[3]代表卫生部全国细菌耐药性监测网对 2010 年度肠杆菌科细菌耐药监测报告的耐药情况差异无统计学意义,但仍可以看出大肠埃希菌的整体耐药情况已非常严峻。这

与我国抗生素的绝对使用量大和使用频率高有非常大的关系。根据 2009 年中国新闻周刊报道,中国年产抗生素原料大约 21 万吨,除去原料出口(约 3 万吨)外,其余 18 万吨全部在国内使用,人均消耗 138 克,是美国人的 10 倍^[4]。2007 年,我国 121 家医院平均每天 100 名住院患者消耗 76 份抗菌药,而欧洲 15 个国家 2002 年平均每 100 名患者只消耗了 21 份抗菌药物。这说明我国的临床医生还是存在很多不合理用药的情况,究其原因主要有不确当的预防性使用;无指征的治疗性使用;不必要的使用广谱抗生素和联合用药;缺少细菌学和药敏知识的不确当的经验性用药;缺少抗生素知识的不确当用药选择和给药方案;抗生素疗程过长;抗生素流通过程中的利益关系。

近几年来,对大肠埃希菌的耐药机制有了非常深入地了解,主要包括产生灭活抗生素的酶、改变药物作用靶位、细胞外膜通透性的改变及细菌药物外排泵,尤其是在质粒介导耐药性的研究上取得了一些进展^[5],这对指导临床医生合理选用抗菌药物有着非常深远的意义。结合 WHO2009 年防控细菌耐药性计划,主要包括:(1)减少抗生素在动物中的应用;(2)开展耐药监测;(3)合理应用抗生素规范及其教育;(4)研究和发展新药;(5)感染控制。临床医生在医院抗菌药物临床应用管理小组的领导下,认真落实卫生部颁发的《抗菌药物临床应用管理办法》,严格执行抗菌药物分级管理制度,严格掌握抗菌药物联合用药的指征,制定适当的给药方案,合理掌握抗菌药物疗程,及时确立感染及其病原学诊断。对于多重耐药菌,临床要及时采取隔离措施,切断耐药菌的传播途径。微生物工作者要及时准确的为临床医生提供耐药性监测数据,临床医生和护士在治疗过程中要严格执行手卫生消毒规范,以防止耐药菌的相互传播,共同应对和遏制细菌耐药性的发生。

参考文献

[1] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准[S]. 北京:中华人民共和国卫生部,2001:10-12.

[2] 朱力军. 动物大肠埃希菌耐药性的变化趋势[J]. 中国兽药杂志,2001,35(2):16-18.

[3] 吕媛,李耘,崔兰卿. 2010 年度卫生部全国细菌耐药监测报告:肠杆菌科细菌耐药监测[J]. 中华医院感染学杂志,2011,21(24):5141.

[4] 蔡如鹏. 抗生素的中国式滥用[J]. 中国新闻周刊,2009,3(30):431.

[5] 赵庆英,刘德梦. 大肠埃希菌耐药机制研究进展[J]. 国外医学:抗生素分册,2010,31(4):190-192.

(收稿日期:2012-07-31 修回日期:2012-11-02)

[9] Wang M, Hercz G, Sherrard DJ, et al. Relationship between intact 1 - 84 parathyroid hormone and bone histomorphometric parameters in dialysis patients without aluminum toxicity[J]. Am J Kidney Dis, 1995, 26(5): 836-844.

(收稿日期:2012-08-01 修回日期:2012-10-25)

(上接第 410 页)

290(11):353-359.

[7] Goodman WG. Recent developments in the management of secondary hyperparathyroidism[J]. Kidney Int, 2001, 59(3):1187-1201.

[8] 王海燕,王梅. 慢性肾脏病及透析的临床实践指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:369.