

慢性肾脏病5期患者血清瘦素水平及甲状旁腺切除术的影响

张晶晶¹, 柏建岭², 张丽娜¹, 程晨¹, 杨光¹, 崔一尧³, 曾鸣¹, 葛益飞¹, 孙彬¹, 俞香宝¹, 张波¹, 欧阳春¹, 毛慧娟¹, 刘佳¹, 邢昌赢¹, 查小明^{3*}, 王宁宁^{1*}

(¹南京医科大学第一附属医院肾内科, 江苏 南京 210029; ²南京医科大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学系, 江苏 南京 210029; ³南京医科大学第一附属医院普外科, 江苏 南京 210029)

[摘要] **目的:**探讨慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)5期患者血清瘦素变化以及与临床和血生化指标的关系, 评估严重继发性甲状旁腺功能亢进患者行甲状旁腺切除术(parathyroidectomy, PTX)对上述指标的影响。**方法:**对113例CKD 5期患者和76例健康人进行横断面研究, 并对PTX成功组($n = 23$)和PTX失败组($n = 4$)进行随访, 记录其临床特征、血生化及血清瘦素水平。**结果:**在健康男性人群, 血清瘦素水平与年龄和体质指数(body mass index, BMI)呈正相关, 与白蛋白(albumin, Alb)水平呈负相关; 健康女性中, 血清瘦素水平与BMI呈正相关。与健康人相比, CKD患者血清瘦素水平无明显差异。男性患者血清瘦素与BMI、血糖、甘油三酯(triglyceride, TG)和Alb呈正相关, 与高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)和甲状旁腺激素(intact parathyroid hormone, iPTH)负相关; 女性患者血清瘦素与BMI、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、红细胞压积(hematocrit, Hct)和TG正相关, 与HDL-C负相关。PTX成功组术后血清瘦素升高值与增高的体重、Hb、Hct以及下降的血iPTH值呈正相关, 手术未成功组无上述变化。**结论:**CKD 5期患者血清瘦素水平与健康人无差异, 但与患者异常的骨矿物质代谢、造血和营养有关, 成功的PTX使血清瘦素升高并与上述指标改善相关。

[关键词] 瘦素; 慢性肾脏病5期; 骨与矿物质代谢; 继发性甲状旁腺功能亢进; 甲状旁腺切除术

[中图分类号] R582

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2014)08-1080-07

doi:10.7655/NYDXBNS20140816

Parathyroidectomy and serum leptin levels in stage 5 CKD patients

Zhang Jingjing, Bai Jianling², Zhang Lina¹, Cheng Chen¹, Yang Guang¹, Cui Yiyao³, Zeng Ming¹, Ge Yifei¹, Sun Bin¹, Yu Xiangbao¹, Zhang Bo¹, Ouyang Chun¹, Mao Huijuan¹, Liu Jia¹, Xing Changying¹, Zha Xiaoming^{3*}, WANG Ningning^{1*}

(¹Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029; ²Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, NJMU, Nanjing 210029; ³Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the correlation between serum leptin with clinical and blood biochemical indexes, and longitudinal changes of above parameters after parathyroidectomy (PTX) in stage 5 chronic kidney disease (CKD) patients. **Methods:** This cross-sectional study not only included 113 stage 5 CKD patients together with 76 healthy controls but also contained a follow-up of two subgroups classified as successful ($n = 23$) and unsuccessful ($n = 4$) PTX. Clinical characteristics, blood biochemistry and serum leptin levels were measured. **Results:** Serum leptin concentration was positively correlated with age and body mass index (BMI), but negatively correlated with serum albumin (Alb) level in healthy men. In healthy women, serum leptin concentration was positively correlated with BMI. There was no significant difference of serum leptin between healthy controls and stage 5 CKD patients. Serum leptin concentration in patients with stage 5 CKD was correlated positively with BMI, serum glucose, serum triglyceride (TG) and serum Alb in males and BMI, hemoglobin (Hb), hematocrit (Hct) and serum TG in females. However, serum leptin had a nega-

[基金项目] 国家自然科学基金(12981270408), 中华医学会临床科研专项基金首届肾脏病青年研究基金(13030300415), 江苏省“医学重点人才”资助项目(RC201162)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: wangnn@njmu.edu.cn; zhaxm@medmail.com

tive relationship with serum high density lipoprotein (HDL) and serum intact parathyroid hormone (iPTH) in males and only serum HDL in females. Compared with baseline, the successful PTX subgroup had significant improvement in serum leptin level. Increased serum leptin change was positively related to increased weight, Hb and Hct change as well as decreased iPTH change in this group. There was no improvement in the above parameters in the unsuccessful PTX group. **Conclusion:** Serum leptin level has no significant difference between stage 5 CKD patients and health subjects. However, it is associated with bone-mineral metabolism, hematopoiesis and nutritional indexes in stage 5 CKD patients. Successful PTX contributes to increased serum leptin level and improved nutrition, anemia and bone-mineral metabolism..

[Key words] leptin; stage 5 chronic kidney disease; bone-mineral metabolism; secondary hyperparathyroidism; parathyroidectomy

[Acta Univ Med Nanjing, 2014, 34(08): 1080-1086]

瘦素(leptin)是肥胖基因(obesity, Ob)编码的蛋白质,相对分子量为 16 000,主要由白色脂肪细胞合成分泌^[1]。它有 6 个受体(ObRa, ObRb, ObRc, ObRd, ObRe 和 ObRf),发挥着多种生物学效应^[1]。瘦素主要通过下丘脑等中枢器官间接抑制食欲和抑制骨形成;此外还可直接作用于骨髓等外周组织促进骨形成和协助红细胞生成^[2-3],因此瘦素与骨代谢、脂代谢、造血系统等存在密切关系^[4]。贫血、营养不良、骨矿物质代谢紊乱是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者常见的并发症,可表现为体质指数(body mass index, BMI)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、红细胞压积(hematocrit, Hct)、血清白蛋白(albumin, Alb)等水平的下降,血钙、血磷、血清碱性磷酸酶(alkaline phosphates, ALP)、血清甲状旁腺激素(intact parathyroid hormone, iPTH)等水平的增高。其机制仍不完全清楚,通常认为主要与增高的尿毒症毒素如血清 iPTH、血清尿素氮等有关,也有学者认为血清瘦素参与其中^[5-7]。甲状旁腺切除(parathyroidectomy, PTX)加自体前臂移植术是治疗严重继发性甲状旁腺功能亢进(secondary hyperparathyroidism, SHPT)的重要手段^[8]。本研究前期发现成功的 PTX 患者术后骨痛、皮肤瘙痒缓解,体重增加;血生化指标改善如 Hb、Alb 升高,钙、磷、iPTH 下降等^[9]。这种变化是否与血清瘦素有关,以及 PTX 对于血清瘦素水平的影响目前尚无报道。

本实验旨在研究 CKD 5 期患者血清瘦素水平的变化及其与骨代谢、脂代谢和造血指标的关系,探讨严重 SHPT 患者行 PTX 成功与否对手术前后血清瘦素纵向变化的影响,以及血清瘦素的变化与贫血、骨矿物质紊乱和营养指标的关系,从而为 CKD 患者的临床诊疗提供新思路。

1 对象和方法

1.1 对象

收集 2011 年 3 月~2013 年 10 月南京医科大学第一附属医院肾内科的 CKD 5 期患者共 113 例。男 62 例,女 51 例,年龄(48.9 ± 13.2)岁。纳入标准:①年龄 18~75 岁;②肾小球滤过率(eGFR) < 15 ml/(min·1.73 m²)尚未行肾脏替代治疗;③已行规律透析治疗(血液透析或腹膜透析),血液透析患者每周透析 3 次,每次 3.5~4.0 h,使用碳酸氢盐透析液;④既往无甲状旁腺切除术或肾移植手术病史;⑤无肿瘤或炎症性疾病(如慢性阻塞性肺部疾病、营养不良);⑥近期未应用免疫抑制剂、降钙素、二磷酸盐或 iPTH 等药物^[10-11]。CKD 5 期患者中行 PTX 共 27 例,其中成功的 PTX 组 23 例,未成功的 PTX 组 4 例。严重 SHPT 行 PTX 病例参照本中心既往的治疗经验^[9],手术指征如下:①血清 iPTH > 600~800 pg/ml,同时伴有高钙或高磷血症;②有严重的骨痛、皮肤瘙痒、骨外钙化及畸形等临床表现;③内科治疗失败;④影像学检查发现至少 1 个增大的甲状旁腺。参照前期研究^[9],将成功的 PTX 定义为术后血钙、血磷及血清 ALP 水平均控制在正常值范围内,血清 iPTH 水平维持在正常值上限的 3 倍以内(正常值 12~88 pg/ml)。招募性别、年龄与 CKD 5 期患者均匹配的 76 例健康人群作为对照组,男 31 例,女 45 例,年龄(45.9 ± 12.2)岁,排除标准同 CKD 5 期患者,同时除外有任何肾脏疾病表现者。

1.2 方法

记录 CKD 5 期患者的基本资料包括年龄、性别、身高、体重、血压、既往病史(如高血压、糖尿病)、服药情况及 CKD 病因等。记录血液学检查结果,包括血常规、血生化血清 iPTH 等指标。健康对照人群采用问卷调查形式获取个人信息,行相关血液学检查。所有研究对象清晨 7~9 点采取空腹静脉血,采用 LH750 血细胞分析仪(美国 Beckman Coulter 公司)和 AU5400 全自动生化分析仪(Olympus Corpo-

ration,日本Tokyo公司)进行血常规和血生化检测;血清iPTH水平测定采用UniCel DxI800 Access免疫分析系统(美国Beckman Coulter公司)。采用人瘦素定量ELISA试剂盒(美国R&D Systems公司)检测血清瘦素水平。手术随访人群重复采血检测相关指标,并记录患者术后的体重、身高。

1.3 统计学方法

用SPSS17.0进行数据分析,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数(四分位数间距)表示。连续变量采用独立样本 t 检验或秩和检验及配对 t 检验,分类变量则采用卡方检验或确切概率法,指标间的关系用两两相关。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。血清瘦素和血清甲状旁腺激素呈非正态分布,均以10为底进行对数转换。

2 结果

2.1 CKD 5期患者与健康志愿者的基线值比较

与年龄及性别匹配的健康对照人群比较,CKD 5期患者呈现较低的BMI、Hb、Hct、血糖、血清高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、血清总胆固醇(total cholesterol, TC)及血清Alb水平,而血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、血磷、血清ALP、血清iPTH和血清瘦素增高。此外CKD 5期患者的血压较高,使用降压药的种类也较多。和健康志愿者相比,CKD 5期患者的血清瘦素水平未发现统计学差异($P < 0.05$,表1)。与非PTX患者($n = 86$)相比,PTX患者($n = 27$)年龄较轻,透析时长较长,TC更低,骨矿物质代谢紊乱更严重。在本次观察的人群中,PTX患者Hb、Hct水平比非PTX显著增高,这是由于前者常伴有严重的贫血,术前多通过输血纠正从而为手术准备条件。

2.2 健康志愿者及CKD 5期患者血清lg瘦素水平与临床和血生化指标的相关性分析

在健康男性人群,血清lg瘦素水平与年龄和BMI正相关;与Alb水平负相关。健康女性中,血清lg瘦素水平与BMI正相关。在CKD 5期的男性患者,血清lg瘦素与BMI、血糖、甘油三酯(triglyceride, TG)和Alb水平正相关;与HDL-C、lg iPTH负相关。在女性患者,血清lg瘦素与BMI、Hb、Hct、TG水平正相关;与HDL-C水平负相关(表2)。

2.3 PTX成功组手术前后指标变化

严重的SHPT患者在接受PTX成功后临床及血生化指标显著改善,包括体重、Hb、Hct、TG、Alb和lg瘦素增高($P < 0.05$);血钙、血磷、ALP、lg iPTH明显

下降($P < 0.001$,表3)。中位随访问隔时间5.70个月。

术后增高的lg瘦素变化值与增高的体重变化值、增高的Hb变化值、增高的Hct变化值和下降的lg iPTH变化值呈正相关(表4)。

2.4 PTX未成功组手术前后指标变化

共有4例严重SHPT患者在接受PTX后未达到本研究定义的成功标准,手术前后除血清Alb改善($P = 0.009$),其他临床及血清生化指标的变化未显示统计学差异,血清瘦素水平也无明显变化(表5)。PTX随访中位时间为5.65个月。

3 讨论

大量研究表明瘦素与体内多种内分泌和代谢过程有关^[4],慢性肾脏病患者与正常人血循环中的瘦素水平是否有差异目前仍然存在争议。一些研究表明CKD患者血清瘦素水平增高^[11],但血透患者和健康志愿者血浆瘦素水平无差异^[7]。本结果亦显示与健康对照人群相比,CKD 5期患者血清瘦素水平无明显变化。

有报道女性比男性血循环中的瘦素水平高,因此建议将男女患者分别进行研究^[12]。Zocoali等^[12]发现在男性血液透析患者,BMI校正后的血浆lg瘦素与血清lg iPTH成反比。Ahmadi等^[13]未发现上述相关性,但是在男性透析患者血清iPTH 100~300 pg/ml组血清瘦素水平比血清iPTH > 300 pg/ml组更高,并证实了在男性血透患者血清瘦素对血钙水平有正性促进作用,而在男性和女性血透患者中均未发现血清瘦素对血磷水平有影响。本研究结果显示男性CKD 5期患者血清瘦素与血清iPTH负相关,女性患者无此相关性。在所有CKD 5期患者均未发现血清瘦素与血钙、血磷和血清ALP存在相关性。

Nasri等^[6]对36例血透患者的研究结果显示血清瘦素与Hb、BMI呈正相关。本研究结果表明男性患者血清瘦素与BMI、Alb、TG正相关,女性患者血清瘦素与BMI、Hb、Hct和TG正相关,男性和女性患者血清瘦素均与血清HDL-C负相关。这些结果进一步提示血清瘦素与贫血、营养不良、脂代谢和骨矿物质代谢紊乱等慢性肾脏病并发症存在一定的关系。

PTX是治疗严重SHPT的有效方法,能够改善患者的骨痛、皮肤瘙痒等并发症^[14],纠正患者的血生化指标包括Hb、Alb的升高和钙、磷、ALP及iPTH降低,但手术对于患者血清瘦素水平的影响目前尚无报道^[9,15-16]。本研究首次观察了SHPT患者行PTX加自体前臂移植术对于血清瘦素的影响,以及术前

表 1 临床特征及实验室结果
Table 1 Baseline clinical and laboratory characteristics

变量	对照组 (n=76)	CKD 5 患者组 (n=113)	P 值	非 PTX 组 (n=86)	PTX 成功组 (n=23)	PTX 未成功组 (n=4)	总 PTX 组 (n=27)
人口统计资料							
年龄(岁)	45.9±12.2	48.9±13.2	0.118	50.8±13.5	43.8±11.3	38.0±3.9	43.0±10.7 ^b
男/女	31/45	62/51	0.058	45/41	13/10	4/0	17/10
BMI	23.3±2.7	21.9±3.1	0.001	22.1±3.0	21.3±3.3	19.8±2.9	21.1±3.2
收缩压(mmHg)	119.7±15.0	145.5±26.1	0.000	147.9±26.7	135.7±22.1	150.0±25.8	137.8±22.7
舒张压(mmHg)	77.7±11.1	88.3±14.5	0.000	88.9±14.9	85.7±13.9	90.0±8.2	86.3±13.1
透析模式[n(%)]							
未透析	0(0.0)	31(27.4)	0.000	31(36.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血液透析	0(0.0)	66(58.4)	0.000	39(45.3)	23(100.0)	4(100.0)	27(100.0) ^b
腹膜透析	0(0.0)	25(22.1)	0.000	23(26.7)	1(4.3)	12(5.0)	2(7.4) ^a
透析年限(年)	0(0.0~0.0)	10(0.0~72.5)	0.000	5(0.0~25.5)	96(48.0~108.0)	119(87.0~143.5)	96(50.0~120.0) ^b
并发症[n(%)]							
糖尿病	0(0.0)	15(13.3)	0.001	15(17.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0) ^a
高血压	8(10.5)	95(84.1)	0.000	74(86.0)	18(78.3)	3(75.0)	21(77.8)
CKD 病因[n(%)]							
慢性肾小球肾炎	0(0.0)	82(72.6)	0.000	57(66.3)	21(91.3)	4(100.0)	25(92.6) ^b
糖尿病肾病	0(0.0)	9(8.0)	0.012	9(10.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
高血压肾病	0(0.0)	6(5.3)	0.041	6(7.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
多囊肾病	0(0.0)	7(6.2)	0.027	6(7.0)	1(4.3)	0(0.0)	1(3.7)
其他	0(0.0)	9(8.0)	0.012	8(9.3)	1(4.3)	0(0.0)	1(3.7)
抗高血压药[n(%)]							
钙通道阻滞剂	1(1.3)	67(59.3)	0.000	57(66.3)	9(39.1)	1(25.0)	10(37.0) ^b
ACEI/ARB	1(1.3)	29(25.7)	0.000	20(23.3)	6(26.1)	3(75.0)	9(33.3)
β-受体阻滞剂	0(0.0)	39(34.5)	0.000	30(34.9)	8(34.8)	1(25.0)	9(33.3)
其他	0(0.0)	23(20.4)	0.000	18(20.9)	5(21.7)	0(0.0)	5(18.5)
血液学指标							
Hb(g/L)	142.3±16.3	92.9±20.7	0.000	89.9±20.8	101.2±18.0	108.3±17.9	102.2±17.8 ^b
Hct(%)	42.5±4.4	28.5±6.3	0.000	27.4±6.3	31.5±5.3	33.6±5.5	31.8±5.3 ^b
葡萄糖(mmol/L)	5.2±0.4	4.8±1.2	0.002	5.0±1.3	4.2±0.4	3.9±0.5	4.2±0.4 ^b
Ser(μmol/L)	69.1±15.0	903.8±349.4	0.000	894.2±379.4	925.7±228.1	984.1±289.0	934.3±232.7
BUN(mmol/L)	5.8±1.4	25.1±8.8	0.000	25.6±9.2	23.9±8.0	21.9±0.1	23.6±7.4
HDL-C(mmol/L)	1.5±0.3	1.1±0.3	0.000	1.1±0.3	1.0±0.3	1.0±0.3	1.0±0.3
LDL-C(mmol/L)	2.7±0.6	2.8±0.8	0.681	2.9±0.8	2.5±0.7	2.7±0.5	2.5±0.7
TC(mmol/L)	5.0±0.8	4.5±1.1	0.000	4.6±1.1	4.1±1.0	4.2±0.9	4.1±1.0 ^a
TG(mmol/L)	1.4±1.6	1.6±1.2	0.243	1.6±1.3	1.5±0.5	1.5±0.5	1.5±0.5
Alb(g/L)	48.2±2.6	37.5±4.4	0.000	37.4±4.8	38.2±2.9	36.4±2.8	37.9±2.9
钙(mg/dl)	9.4±0.4	9.2±1.4	0.163	9.0±1.3	9.9±1.4	9.2±0.5	9.8±1.3 ^b
磷(mg/dl)	4.8±0.7	7.9±2.3	0.000	7.6±2.2	8.9±2.8	7.7±1.2	8.7±2.6 ^a
ALP(U/L)*	73.4	94.6	0.000	83.5	585.3	840.1	606.8
	(60.0~87.1)	(75.6~180.0)	0.000	(68.4~114.3)	(215.0~1 144.1)	(253.2~1 100.9)	(295.0~1 144.1) ^b
iPTH (pg/ml)*	35.8	355.0	0.000	275.6	1 876.4	2 086.4	1 904.3
	(28.3~50.9)	(192.0~1 149.1)	0.987	(135.5~525.4)	(1 334.3~3 073.5)	(6 98.6~3 083.6)	(1 334.3~3 073.5) ^b
lgiPTH	1.6±0.2	2.7±0.7		2.4±0.4	3.3±0.2	4.4±2.5	3.5±1.0 ^b
瘦素(pg/ml)*	5 264.1	5 308.2	0.842	4 571.0	6 729.4	1 189.3	6 005.40
	(2 723.2~9 890.9)	(1 707.6~13 756.3)		(1 572.4~15 851.4)	(4 758.2~12 008.8)	(288.3~6 278.6)	(2 166.0~9 983.2)
lg 瘦素	3.7±0.4	3.7±0.6		3.7±0.6	3.8±0.5	3.0±0.7	3.7±0.6

* :数据以中位数(四分位数间距)表示。与非 PTX 组比较, ^aP < 0.05, ^bP < 0.01。

表2 健康志愿者和CKD 5期患者血清lg瘦素与各项指标的相关性分析

Table 2 Correlation of serum leptin level and various indexes in healthy controls and stage 5 CKD patients

变量	对照人群				CKD 5期患者			
	男		女		男		女	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
年龄	0.52	0.003	-0.05	0.748	0.09	0.509	0.01	0.925
BMI	0.69	<0.001	0.47	0.001	0.43	<0.001	0.51	<0.001
透析年限					0.03	0.817	-0.07	0.623
Hb	-0.07	0.706	0.22	0.157	0.02	0.856	0.36	0.010
Hct	0.07	0.714	0.21	0.170	0.07	0.610	0.32	0.024
葡萄糖	0.14	0.464	0.14	0.364	0.31	0.013	0.21	0.136
HDL-C	-0.31	0.086	-0.20	0.195	-0.49	0.000	-0.36	0.009
LDL-C	0.07	0.699	0.09	0.541	-0.07	0.617	0.23	0.105
TC	-0.05	0.791	0.09	0.543	-0.17	0.179	0.19	0.183
TG	0.04	0.846	0.29	0.052	0.27	0.031	0.36	0.010
Alb	-0.45	0.011	-0.15	0.313	0.30	0.018	0.09	0.525
钙	0.31	0.095	0.06	0.718	0.16	0.229	0.04	0.760
磷	-0.02	0.934	0.01	0.935	0.12	0.346	-0.07	0.632
ALP	0.13	0.493	0.26	0.079	-0.13	0.330	-0.14	0.332
iPTH	0.32	0.081	-0.06	0.707	-0.13	0.326	-0.12	0.389
lgiPTH	0.33	0.070	-0.10	0.521	-0.27	0.035	-0.10	0.490

表3 PTX 成功组患者手术前后各项指标的比较

Table 3 Various indexes in severe secondary hyperparathyroidism patients before and after successful parathyroidectomy

(n=23, $\bar{x} \pm s$)

变量	术前	术后	差值	P 值
体重(kg)	59.1 ± 14.0	60.7 ± 14.1	1.6 ± 3.0	0.019
Hb(g/L)	102.1 ± 18.3	122.8 ± 16.4	20.7 ± 21.3	<0.001
Hct(%)	31.9 ± 5.4	38.5 ± 5.2	6.6 ± 6.5	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.0 ± 0.3	1.0 ± 0.3	0.0 ± 0.2	0.672
LDL-C(mmol/L)	2.5 ± 0.7	2.7 ± 1.0	0.2 ± 0.6	0.179
TC(mmol/L)	4.1 ± 1.0	4.5 ± 1.4	0.3 ± 0.8	0.057
TG(mmol/L)	1.5 ± 0.5	1.9 ± 0.9	0.4 ± 0.8	0.038
Alb(g/L)	38.2 ± 2.9	45.3 ± 4.0	7.1 ± 4.1	<0.001
钙(mg/dl)	10.1 ± 1.0	8.1 ± 1.0	-2.0 ± 1.4	<0.001
磷(mg/dl)	8.9 ± 2.8	4.4 ± 1.8	-4.5 ± 2.7	<0.001
ALP(U/L)	708.1 ± 550.2	217.6 ± 172.0	-490.5 ± 441.3	<0.001
lgiPTH	3.3 ± 0.2	1.8 ± 0.5	-1.5 ± 0.4	<0.001
lg瘦素	3.8 ± 0.5	3.9 ± 0.4	0.2 ± 0.3	0.038

后血清瘦素变化值与临床及相关血生化指标变化值的关系,并证实在PTX成功组患者,术后血清瘦素明显增高,而在手术失败的患者未见显著变化。有报道肥胖患者血清瘦素水平增高,行减肥手术后随着体重或BMI的下降其血清瘦素水平亦下降^[17]。因此本文推测成功的PTX使患者体重增加、脂肪含量增多可能是血清瘦素水平升高的重要原因。

在PTX成功组,术后增高的血清瘦素变化值与下降的iPTH变化值成正比。临床实验表明在男性血液透析患者血清瘦素与血清iPTH存在负相关^[12],然

而在动物实验却发现,静脉给予雄性ob/ob老鼠瘦素能够促进甲状旁腺分泌iPTH^[18],因此瘦素与iPTH在体内是促进还是抑制的相互关系尚需进一步研究。

本研究前期随访中还发现PTX成功组术后患者贫血改善,表现为Hb和Hct水平增高,而在手术失败的患者无此变化。贫血是慢性透析患者常见的临床并发症,与肾脏产生的促红细胞生成素(erythropoietin,EPO)减少,增高的iPTH导致骨髓纤维化引起红细胞前体细胞生成减少,以及SHPT导致

表 4 PTX 成功组患者手术前后血清 Ig 瘦素变化值与各项指标变化值的相关性分析

Table 4 Correlation of serum leptin change and various parameters change (n=23, $\bar{x} \pm s$)

变量	r 值	P 值
体重变化值	0.44	0.032
Hb 变化值	0.55	0.007
Hct 变化值	0.51	0.013
HDL-C 变化值	0.03	0.889
LDL-C 变化值	0.22	0.318
TC 变化值	-0.02	0.943
TG 变化值	0.09	0.680
Alb 变化值	0.37	0.087
钙变化值	0.01	0.967
磷变化值	-0.28	0.201
ALP 变化值	-0.14	0.519
IgIPTH 变化值	0.44	0.034

EPO 抵抗有关^[19]。一项对 166 例终末期肾病的研究表明血清瘦素能直接或通过其他脂肪因子间接增加 EPO 的敏感性^[20]。有研究显示血透患者的 Hb 和 Hct 水平与血清瘦素呈正相关^[6]。此外,细胞实验证实重组瘦素能刺激小鼠骨髓细胞的原始造血祖细胞增殖^[21]。由此本文认为成功的 PTX 患者术后贫血的改善不仅与 iPTH 等抑制因素下降有关,也可能与增高的血清瘦素促进血细胞生成和提高 EPO 的敏感性有关。

本研究提示 CKD 5 期患者血清瘦素水平与健康人无差异。在健康人群血清瘦素与年龄及营养指标有一定的相关性,在 CKD 患者血清瘦素与异常的骨矿物质代谢、造血和营养指标有关。成功的 PTX 患者术后血清瘦素水平较术前显著增高,且与骨代谢紊乱、贫血和营养指标的改善相关。慢性肾脏病患者是一个特殊的群体,有多系统损害,血清学某些指

表 5 PTX 未成功组患者手术前后各项指标的比较

Table 5 Various indexes in severe secondary hyperparathyroidism patients before and after unsuccessful parathyroidectomy (n=4, $\bar{x} \pm s$)

变量	术前	术后	差值	P 值
体重(kg)	56.8 ± 8.3	58.8 ± 16.2	2.0 ± 8.4	0.665
Hb(g/L)	108.3 ± 17.9	125.8 ± 21.2	17.5 ± 18.7	0.158
Hct(%)	33.6 ± 5.5	38.9 ± 6.5	5.3 ± 5.7	0.161
HDL-C(mmol/L)	1.0 ± 0.3	1.0 ± 0.1	-0.1 ± 0.3	0.776
LDL-C(mmol/L)	2.7 ± 0.5	2.2 ± 0.7	-0.5 ± 0.6	0.221
TC(mmol/L)	4.2 ± 0.9	4.3 ± 0.2	0.1 ± 1.1	0.900
TG(mmol/L)	1.5 ± 0.5	1.8 ± 1.5	0.3 ± 1.2	0.623
Alb(g/L)	36.4 ± 2.8	45.8 ± 3.8	9.3 ± 3.1	0.009
钙(mg/dl)	9.2 ± 0.5	8.8 ± 1.8	-0.4 ± 1.9	0.673
磷(mg/dl)	7.7 ± 1.2	5.4 ± 2.0	-2.4 ± 1.8	0.075
ALP(U/L)	731.4 ± 465.1	540.9 ± 252.4	-190.5 ± 610.5	0.577
IgIPTH	3.1 ± 0.5	3.0 ± 0.3	-0.2 ± 0.7	0.655
Ig 瘦素	3.0 ± 0.7	3.1 ± 0.7	0.1 ± 0.4	0.727

标常高于健康人的正常值范围,以维持机体的功能平衡。例如 2009 年 KDIGO 指南推荐将 CKD 5 期或透析患者的血清 iPTH 维持在正常值上限的 2~9 倍(130~600 pg/ml), 过高或者过低的血清 iPTH 均对患者预后不利^[22]。因此本文推测,适当高于健康人正常值的血清瘦素水平是保持终末期肾脏病患者体内平衡的代偿性机制。瘦素对于 CKD 5 期患者的诊断和治疗可能具有重要的意义,还有待更多的临床和基础研究。

[参考文献]

[1] Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, et al. Effects of uremic toxins on vascular and bone remodeling [J]. Semin Dial, 2009, 22(4):433-437

[2] Bartell SM, Rayalam S, Ambati S, et al. Central(ICV)leptin injection increases bone formation, bone mineral density, muscle mass, serum IGF-1, and the expression of osteogenic genes in leptin-deficient ob/ob mice[J]. J Bone Miner Res, 2011, 26(8): 1710-1720

[3] Vanasse GJ, Jeong JY, Tate J, et al. A polymorphism in the leptin gene promoter is associated with anemia in patients with HIV disease[J]. Blood, 2011, 118(20):5401-5408

[4] Dalamaga M, Chou SH, Shields K, et al. Leptin at the intersection of neuroendocrinology and metabolism: current evidence and therapeutic perspectives [J]. Cell Metab, 2013, 18(1):29-42

- [5] Chutia H, Ruram AA, Bhattacharyya H, et al. Association of secondary hyperparathyroidism with hemoglobin level in patients with chronic kidney disease [J]. *J Lab Physicians*, 2013, 5(1): 51-54
- [6] Nasri H. Association of serum leptin with anemia in maintenance hemodialysis patients [J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2006, 17(4): 521-525
- [7] Leal VO, Lobo JC, Stockler-Pinto MB, et al. Apelin; a peptide involved in cardiovascular risk in hemodialysis patients? [J]. *Renal Failure*, 2012, 34(5): 577-581
- [8] 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
- [9] Zhang J, Yu X, Sun B, et al. Parathyroidectomy and heart rate variability in patients with stage 5 CKD [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(8): 1378-1387
- [10] Polymeris A, Doumouchtsis K, Grapsa E. Bone mineral density and bone metabolism in hemodialysis patients. Correlation with PTH, 25OHD3 and leptin [J]. *Nefrologia*, 2012, 32(1): 73-78
- [11] Silva MI, Vale BS, Lemos CC, et al. Body adiposity index assess body fat with high accuracy in nondialyzed chronic kidney disease patients [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2013, 21(3): 546-552
- [12] Zoccali C, Panuccio V, Tripepi G, et al. Leptin and biochemical markers of bone turnover in dialysis patients [J]. *J Nephrol*, 2004, 17(2): 253-260
- [13] Ahmadi F, Salari S, Maziar S, et al. Relationship between serum leptin levels and bone mineral density and bone metabolic markers in patients on hemodialysis [J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2013, 24(1): 41-47
- [14] Sharma J, Raggi P, Kutner N, et al. Improved long-term survival of dialysis patients after near-total parathyroidectomy [J]. *J Am Coll Surg*, 2012, 214(4): 400-407
- [15] Yang G, Zhang B, Zha XM, et al. Total parathyroidectomy with autotransplantation for a rare disease derived from uremic secondary hyperparathyroidism, the uremic leontiasis ossea [J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25(3): 1115-1121
- [16] Iwamoto N, Sato N, Nishida M, et al. Total parathyroidectomy improves survival of hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism [J]. *J Nephrol*, 2012, 25(5): 755-763
- [17] Bruno C, Fulford AD, Potts JR, et al. Serum markers of bone turnover are increased at six and 18 months after Roux-en-Y bariatric surgery; correlation with the reduction in leptin [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(1): 159-166
- [18] Matsunuma A, Kawane T, Maeda T, et al. Leptin corrects increased gene expression of renal 25-hydroxyvitamin D3-1 alpha-hydroxylase and -24-hydroxylase in leptin-deficient, ob/ob mice [J]. *Endocrinology*, 2004, 145(3): 1367-1375
- [19] Trunzo JA, McHenry CR, Schulak JA, et al. Effect of parathyroidectomy on anemia and erythropoietin dosing in end-stage renal disease patients with hyperparathyroidism [J]. *Surgery*, 2008, 144(6): 915-918
- [20] Axelsson J, Qureshi AR, Heimbürger O, et al. Body fat mass and serum leptin levels influence epoetin sensitivity in patients with ESRD [J]. *Am J Kidney Dis*, 2005, 46(4): 628-634
- [21] Umemoto Y, Tsuji K, Yang FC, et al. Leptin stimulates the proliferation of murine myelocytic and primitive hematopoietic progenitor cells [J]. *Blood*, 1997, 90(9): 3438-3443
- [22] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) [J]. *Kidney Int Suppl*, 2009(113): S1-S30

[收稿日期] 2014-03-21