

肾性甲状旁腺功能亢进患者甲状旁腺切除术中血浆不同甲状旁腺激素片段的变化特点

陈慧敏¹, 许雪强¹, 王宁宁^{1*}, 查小明^{2*}, 潘世扬³, 张丽娜¹, 曾鸣¹, 杨光¹, 俞香宝¹, 孙彬¹, 毛慧娟¹, 张波¹, 欧阳春¹, 任海滨¹, 袁杨刚¹, 张燕³, 邢昌赢¹

(¹南京医科大学第一附属医院肾内科, ²普外科, ³检验学部, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:全段甲状旁腺激素(iPTH)是目前临床普遍开展的第2代PTH水平的检测方法,同时识别全长(1~84)PTH及(7~84)PTH片段,而第3代PTH(wPTH)检测法可特异性识别(1~84)PTH片段,因而受到临床的重视。本文旨在以慢性肾脏病伴严重继发性甲状旁腺功能亢进(SHPT)行甲状旁腺切除术(PTX)的患者为研究对象,探索其在术中不同PTH片段水平的变化特点。**方法:**记录58例在本院行PTX的患者术中血浆不同PTH片段的值。分别通过2代和3代PTH检测法测量患者血浆iPTH和(1~84)PTH的水平,(7~84)PTH水平为血iPTH和(1~84)PTH水平的差值。**结果:**不同PTH片段在术前基线,腺体切除后10、20 min时均两两显著正相关($P < 0.001$)。甲状旁腺切除后10 min,血iPTH、(1~84)PTH、(7~84)PTH水平分别降至术前的(19.3 ± 9.5)%、(12.7 ± 8.1)%、(26.7 ± 12.1)%,术后20 min进一步降至(14.1 ± 5.9)%、(7.9 ± 4.4)%、(20.9 ± 8.5)%。**结论:**2代和3代PTH检测法具有较好的相关性。PTX可显著降低严重SHPT患者血浆不同PTH片段的水平,以血(1~84)PTH下降最为快速。

[关键词] 肾性甲状旁腺功能亢进;甲状旁腺切除术;全段甲状旁腺激素;全长(1~84)甲状旁腺激素;(7~84)甲状旁腺激素片段

[中图分类号] R582.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)12-1450-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20161210

Characteristics of intraoperative plasma levels of different parathyroid hormone fragments in renal hyperparathyroidism patients with parathyroidectomy

Chen Huimin¹, Xu Xueqiang¹, Wang Ningning^{1*}, Zha Xiaoming^{2*}, Pan Shiyang³, Zhang Lina¹, Zeng Ming¹, Yang Guang¹, Yu Xiangbao¹, Sun Bin¹, Mao Huijuan¹, Zhang Bo¹, Ouyang Chun¹, Ren Haibin¹, Yuan Yanggang¹, Zhang Yan³, Xing Changying¹

(¹Department of Nephrology, ²Department of General Surgery, ³Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** The second generation intact parathyroid hormone (iPTH) assay is the most widely used method for the measurement of PTH which detect both full-length (1~84)PTH and (7~84)PTH. Whereas, the third generation whole PTH(wPTH) assay has been demonstrated to be specific for the measurement of (1~84)PTH with high attention from the clinic. This research was aimed to explore the features of intraoperative levels of plasma iPTH, (1~84)PTH, (7~84)PTH in chronic kidney disease complicated with secondary hyperparathyroidism (SHPT) patients with parathyroidectomy (PTX). **Methods:** Intraoperative levels of plasma iPTH, (1~84)PTH, (7~84)PTH in 58 severe SHPT patients who received total PTX+autotransplantation were recorded. Plasma iPTH and (1~84)PTH levels were measured by the second and third generation assays, respectively. Circulating(7~84)PTH levels were calculated by subtracting the (1~4)PTH values from the iPTH values. **Results:** Plasma iPTH, (1~84)PTH, (7~84)PTH levels were closely associated with each other ($P < 0.001$) at baseline, 10 and 20 minutes after removing the last parathyroid gland. After PTX, plasma levels of iPTH, (1~84)PTH, (7~84)PTH had dropped to(19.3 ± 9.5)%、(12.7 ± 8.1)%、(26.7 ± 12.1)%, respectively at 10 minutes, (14.1

[基金项目] 国家自然科学基金(81270408,81570666);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”项目(RC201162);江苏省“六大人才高峰”资助课题(2010-WS-026);江苏省肾脏病临床研究项目(BL2014080)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: wangnn@njmu.edu.cn; 2839034476@qq.com

$\pm 5.9\%$), $(7.9 \pm 4.4)\%$, $(20.9 \pm 8.5)\%$ at 20 minutes respectively. **Conclusion:** The third generation PTH assays were closely correlated with the second generation assays. PTX can significantly abate the levels of plasma different PTH fragments in severe SHPT patients, and intraoperative concentration of plasma(1~84)PTH was decreased more rapidly than iPTH and(7~84)PTH.

[**Key words**] renal hyperparathyroidism; parathyroidectomy; iPTH; (1~84)PTH; (7~84)PTH

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(12): 1450-1455]

继发性甲状旁腺功能亢进(SHPT)是由慢性肾脏病(CKD)导致的甲状旁腺组织继发性增生,异常分泌血清甲状旁腺激素(PTH),引起钙磷代谢紊乱、骨骼病变、血管及软组织钙化进行性加重,增加心血管疾病的发生及死亡率^[1]。SHPT的治疗包括限磷饮食、透析方式的调整、药物及手术治疗。对于药物治疗无效的难治性SHPT患者,甲状旁腺切除术(PTX)是主要治疗手段。

具有生物活性的PTH水平的准确检测对于SHPT患者的临床管理至关重要。第2代全段PTH(iPTH)检测法是目前临床使用最广泛的检测血PTH浓度的方法,长期以来被认为可特异性测量(1~84)PTH片段。而Brossard等^[2]研究表明该法不仅可识别全长(1~84)PTH片段,也可检测N-末端裂解的PTH片段,即C-PTH,主要为在透析患者中大量蓄积的(7~84)PTH片段。

本研究使用新型第3代PTH检测法[Elecsys(1~84)PTH],为电化学发光免疫测定法(ECLIA),无法识别血(7~84)PTH片段^[3],具有高度自动化、高特异性及灵敏性等优点。

目前国内尚未见对严重SHPT患者采用2代、新型3代PTH检测法测量不同PTH片段水平的相关研究。本研究旨在探索严重SHPT患者PTX术中血iPTH、(1~84)PTH、(7~84)PTH片段水平的变化特点,进一步了解不同PTH片段的生物学特性,为第3代PTH检测法的临床应用提供有益资料。

1 对象和方法

1.1 对象

纳入2015年1月—2016年6月在南京医科大学第一附属医院接受PTX的严重SHPT患者58例。PTX的术式为甲状旁腺全切+自体前臂移植术,手术指征参考KDIGO指南及本中心既往研究^[4-6]:①血清iPTH>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:包括甲状旁腺

彩色多普勒超声及锝^{99m}同位素扫描(^{99m}Tc-MIBI,甲氧基异丁基异腈)发现至少1个增大的甲状旁腺。血透患者每周3次,每次4h,手术前1d及术后1周行无肝素血液透析。腹膜透析患者继续行持续非卧床腹膜透析治疗。本研究通过南京医科大学第一附属医院伦理审查。

1.2 方法

LH750血细胞分析仪检测血常规,Olympus Corporation全自动生化分析仪行血生化检查,采用Cobas e 602免疫分析仪通过电化学发光免疫测定法检测血浆iPTH、(1~84)PTH水平(罗氏诊断,德国)。(7~84)PTH的值为血浆iPTH与(1~84)PTH水平的差值。记录患者的临床特征,包括年龄、性别、血压、透析方式及透析龄、活性维生素D₃、磷结合剂及拟钙剂西那卡塞的使用、切除的甲状旁腺腺体重量等。

PTH检测包括术中切开皮肤前采集静脉血测定基线血iPTH及(1~84)PTH水平[io-iPTH0,io-(1~84)PTH0],切除所有腺体后的10 min及20 min分别采集静脉血检测血浆iPTH及(1~84)PTH水平[io-iPTH10,io-iPTH20,io-(1~84)PTH10,io-(1~84)PTH20]。

1.3 统计学方法

SPSS20.0软件行数据的统计学分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数(四分位数间距)表示,计数资料表示为数量和比例。双变量相关关系采用Spearman分析。术中不同时间段血PTH水平的两两比较采用配对样本 t 检验。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料

58例SHPT患者年龄(47.2 ± 10.3)岁,男31例,主要原发病因为慢性肾小球肾炎(53例),接受血液透析患者52例(89.7%),腹膜透析6例(10.3%),透析龄84.0(72.0~120.0)月。切除的腺体平均总重

量为(4.1 ± 2.0)g。82.8%的患者曾使用活性维生素 D 冲击治疗,5.2%的患者使用过西那卡塞,但疗效欠佳后停用。血液学检查结果示 SHPT 患者常伴贫血、低蛋白血症及明显的骨矿物质代谢紊乱等(表 1)。

2.2 PTX 患者术前血浆不同 PTH 片段水平与切除的甲状旁腺腺体重量的相关性分析

PTX 患者术中切除的全部甲状旁腺腺体的平均总重量与术前血浆(7~84)PTH($r=0.337, P=0.010$)水平呈正相关,与(1~84)PTH/iPTH 显著负相关($r=-0.516, P < 0.001$),与 iPTH($r=0.237, P=0.074$)、(1~84)PTH($r=0.120, P=0.370$)不具有相关性(图 1)。

2.3 SHPT 患者 PTX 术中血浆不同 PTH 片段水平之间的相关性分析

PTX 患者血浆 iPTH、(1~84)PTH、(7~84)PTH 的水平在术前基线,所有腺体切除后 10、20 min 时均两两显著正相关($P < 0.001$,图 2)。

2.4 PTX 患者术中不同 PTH 片段水平的变化特点

PTX 患者术前血浆 iPTH、(1~84)PTH、(7~84)PTH 的水平分为 1 861.0 (1 318.5~2 838.0)pg/mL、994.4 (657.0~1 488.3)pg/mL、859.5 (629.7~1 418.3)pg/mL, (1~84)PTH/iPTH 的值为 0.52 ± 0.07 。术中切除最后一枚甲状旁腺腺体后 10 min,血浆 iPTH、(1~84)PTH、(7~84)PTH 水平较术前均显著降低(表 2),分别为术前水平的 $(19.3 \pm 9.5)\%$ 、 $(12.7 \pm 8.1)\%$ 、 $(26.7 \pm 12.1)\%$,同时(1~84)PTH/iPTH 也较术前明显降低(0.33 ± 0.09),差异有统计学意义($P < 0.001$)。术后 20 min 上述指标进一步下降,血浆 iPTH、(1~84)PTH、(7~84)PTH 水平分别降至术前的 $(14.1 \pm 5.9)\%$ 、 $(7.9 \pm 4.4)\%$ 、 $(20.9 \pm 8.5)\%$, (1~84)PTH 占 iPTH 的比值也进一步降低(0.29 ± 0.08)(图 3)。血(1~84)PTH 水平在 PTX 术后 10、20 min 时较基线值下降的程度均显著高于血 iPTH 和(7~84)PTH。

3 讨论

SHPT 是终末期肾病尤其是维持性透析患者的

表 1 严重 SHPT 患者的临床特征及实验室检查

Table 1 Baseline clinical and laboratory characteristics of patients with severe SHPT (n=58)

观察指标	值
年龄(岁)	47.2 ± 10.3
性别(男/女)	31/27
体重指数(kg/m ²)	22.5 ± 4.3
收缩压(mmHg)	139.8 ± 19.2
舒张压(mmHg)	86.6 ± 11.9
肾小球肾炎[n(%)]	53(91.4)
血液透析[n(%)]	52(89.7)
腹膜透析[n(%)]	6(10.3)
透析龄(月)	84.0(72.0~120.0)
活性维生素 D3[n(%)]	48(82.8)
磷结合剂[n(%)]	19(32.8)
拟钙剂[n(%)]	3(5.2)
切除的甲状旁腺腺体重量(g)	4.1 ± 2.0
血红蛋白(g/L)	101.5 ± 19.1
红细胞压积(%)	31.5 ± 5.9
血糖(mmol/L)	4.2 ± 0.7
白蛋白(g/L)	36.7 ± 4.6
肌酐(μmol/L)	884.0 ± 222.0
尿素(mmol/L)	22.3 ± 6.2
总胆固醇(mmol/L)	4.1 ± 0.9
甘油三酯(mmol/L)	1.4 ± 0.7
血钙(mmol/L)	2.5 ± 0.3
血磷(mmol/L)	2.2 ± 0.5
碱性磷酸酶(U/L)	344.6(142.2~718.2)

常见并发症,与体内尿毒症环境下甲状旁腺过度增生、PTH 的合成和分泌增多有关,主要表现为皮肤瘙痒、骨痛、身高进行性缩短、自发性骨折、血管外钙化,增加心血管疾病的发生及死亡风险^[7]。成功的 PTX 可以显著降低 PTH 水平,改善 SHPT 患者的临床表现,降低病死率^[8]。

血 PTH 水平的准确检测对 SHPT 患者的临床诊断、治疗效果的判断及长期预后的评估具有重要作用。目前常用的第二代 iPTH 检测法采用双抗体夹心法,两个抗体分别结合于氨基端和羧基端,但该法特异性欠佳,除(1~84)PTH 片段外,也可同时

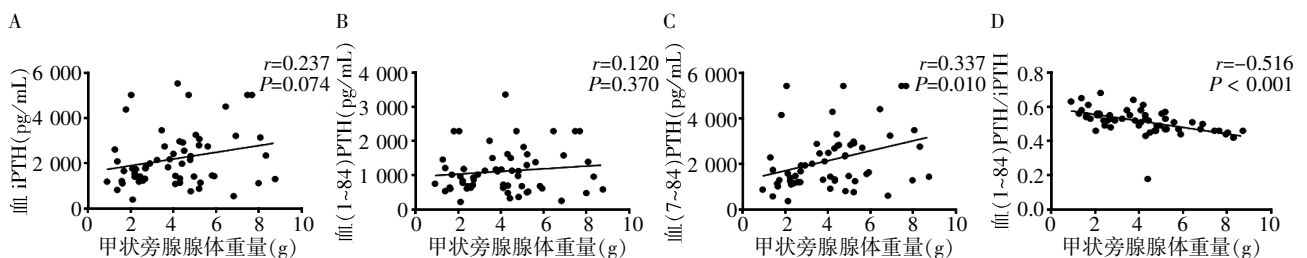


图 1 PTX 患者切除的甲状旁腺腺体重量与术前血浆不同 PTH 片段水平之间的相关性

Figure 1 Correlation between mean weight of removed parathyroid glands and preoperative levels of plasma different PTH fragments in patients with PTX

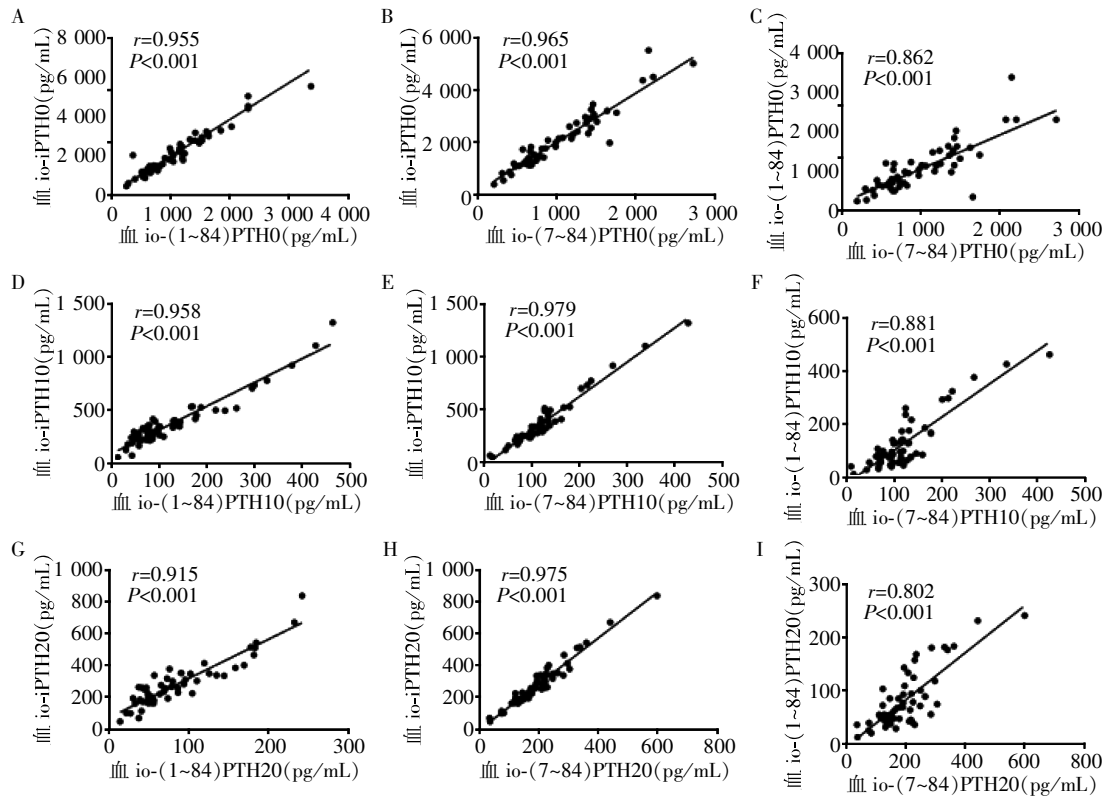


图 2 甲状旁腺切除术中患者血浆不同 PTH 片段水平之间的相关性分析 (n=58)

Figure 2 Correlations among the levels of different PTH fragments in patients before and after PTX (n=58)

表 2 甲状旁腺切除术中 SHPT 患者血浆不同 PTH 片段的水平

Table 2 Concentrations of different PTH fragments in SHPT patients at baseline and after PTX

观察指标	术前	术后 10 min	术后 20 min
iPTH (pg/mL)	1 861.0(1318.5~2838.0)	325.0(235.6~409.8)	251.9(180.3~338.7)
(1~84)PTH (pg/mL)	994.4(657.0~1488.3)	89.3(68.4~148.9)	64.7(45.1~100.5)
(7~84)PTH (pg/mL)	859.5(629.7~1418.3)	231.7(156.3~268.9)	182.1(130.2~227.6)
(1~84)PTH/iPTH	0.52 ± 0.07	0.33 ± 0.09	0.29 ± 0.08

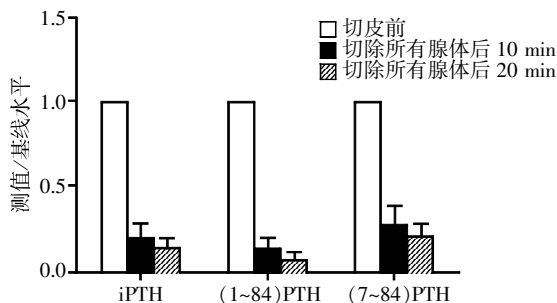


图 3 PTX 患者甲状旁腺切除术前、术后 10、20 min 不同 PTH 片段的变化特点

Figure 3 Change characteristics of different PTH fragments in PTX patients at baseline, 10 and 20 minutes after the last parathyroid gland resected

识别(7~84)PTH,且(7~84)PTH在透析患者中大量蓄积,可对抗(1~84)PTH的生物活性,因而血 iPTH 水平高于患者甲状旁腺的实际分泌功能^[9]。1999 年

Scantibodies 实验室首先研发出第 3 代 PTH (whole PTH, wPTH) 检测法,结合于羧基端的抗体与 iPTH 检测法一致,而另一个抗体定位于 PTH 分子氨基端的 1~4 氨基酸,因而 wPTH 法检测(1~84)PTH 片段较 iPTH 法特异性更高^[10]。但 wPTH 法采用人工放射免疫定量测定法(IMRA),操作有人为因素影响,耗时较长,且有放射性污染。本研究使用的新型 3 代 Elecsys(1~84)PTH 检测法,对于透析患者甲状旁腺功能的评估效果类似于 wPTH 法^[3],测量时间约 18 min,远短于人工放射免疫法,且高度自动化。

PTX 术中血清 iPTH 的监测能够提示甲状旁腺是否彻底切除,可避免不必要的探查,降低手术并发症,对判断手术疗效具有重要意义^[11]。但 iPTH 法检测的 PTH 分子具有较长的半衰期^[12],使其术中监测的精确性受到一定程度的限制。

本研究旨在利用可特异性识别 (1~84)PTH 分子的第 3 代 PTH 检测法结合 2 代 iPTH 法,探索严重 SHPT 患者 PTX 术中不同 PTH 片段的变化特点,为第 3 代 PTH 检测法的临床应用提供依据。已有研究表明血 (1~84)PTH 水平及 (1~84)PTH/iPTH 在预测甲状旁腺功能、PTX 术中监测判断手术是否成功、透析患者的病死率等方面较 iPTH 具有优越性^[13-14]。

有文献报道患者切除的甲状旁腺腺体重量与术前 iPTH 水平呈正相关^[15]。本研究所有 PTX 患者均采用甲状旁腺全切+自体前臂移植术,切除的甲状旁腺腺体重量为 (4.1 ± 2.0)g,单变量相关性分析发现,切除的甲状旁腺腺体重量与术前血浆 (7~84)PTH 水平呈正相关,与 (1~84)PTH/iPTH 呈负相关,与 iPTH 及 (1~84)PTH 无相关性。(7~84)PTH 片段不仅是全长 (1~84)PTH 分子在外周血循环的代谢产物,也可在甲状旁腺腺体内直接裂解 (1~84)PTH 生成^[16]。但 (7~84)PTH 片段与甲状旁腺腺体之间的相关作用有待进一步研究。

国外有研究表明 SHPT 患者基线血 iPTH、(1~84)PTH、(7~84)PTH 水平两两之间显著正相关^[14],与本研究结果相一致。此外,本研究显示三者之间的相关性不仅在基线时有统计学意义,PTX 术后血中不同 PTH 片段的水平仍显著相关,可见 2 代和 3 代 PTH 检测方法具有较好的相关性。

严重 SHPT 患者基线血浆 iPTH、(1~84)PTH、(7~84)PTH 水平均显著增高,(1~84)PTH/iPTH 的值为 0.52,较健康对照明显降低,类似于既往研究^[2,17]。PTX 术中甲状旁腺腺体切除后血浆不同 PTH 片段的水平均显著下降,且血 (1~84)PTH 片段水平下降的速度明显快于血 iPTH 及 (7~84)PTH 片段,主要与 iPTH、(1~84)PTH、(7~84)PTH 片段不同的半衰期有关^[12]。PTH 主要在肝脏及肾脏代谢,当肾功能衰竭时 PTH 半衰期延长。一项针对 77 例伴有单个腺瘤的原发性甲状旁腺功能亢进患者的研究显示,iPTH、(1~84)PTH、(7~84)PTH 的半衰期分别为 (2.92 ± 0.13)、(2.33 ± 0.09)、(9.89 ± 3.30)min^[18]。Yamashita 等^[18]对 28 例行甲状旁腺全切+自体前臂移植术的 SHPT 患者以血 iPTH 及 (1~84)PTH 水平进行术中监测发现,腺体切除后 10 min 血 iPTH、(1~84)PTH、(7~84)PTH 水平分别降至术前的 (46 ± 14)%、(28 ± 12)%、(68 ± 12)%,术后 15 min 上述指标进一步降至术前的 (35 ± 12)%、(17 ± 8)%、(58 ± 20)%,可见术后血 (1~84)PTH 水平下降的速度快于 iPTH、(7~84)PTH 片段,与本结果相一致,但

腺体切除后 10 min 不同 PTH 片段较术前下降的程度明显低于本研究,可能与本研究患者术前甲状旁腺功能亢进程度更加严重、腺体切除后 PTH 水平降低更加明显有关,基线 iPTH 及 wPTH 水平分别为 (2 228 ± 1 238 vs. 842 ± 658)pg/mL、(1 139 ± 642 vs. 597 ± 398)pg/mL。该研究同时证明 (1~84)PTH 的半衰期明显低于血 iPTH 及 (7~84)PTH,分别为 (4.6 ± 0.4)、(8.1 ± 0.6)、(24.0 ± 15.8)min^[19],较肾功能正常的人群明显延长。因而,本研究推测选择半衰期最短的 (1~84)PTH 片段行 PTX 术中监测可提高预测手术结果的准确性。

PTH 是由甲状旁腺主细胞分泌的含有 84 个氨基酸的多肽类激素,生物活性结构域位于氨基端 1~34 片段。(35~84)PTH 区域尽管缺乏生物活性,但在全长 (1~84)PTH 片段中可防止活性氨基端失活,使 (1~84)PTH 在构象上较 (1~34)PTH 更加稳定^[20]。血 (1~84)PTH 水平检测的高度特异性及 (1~84)PTH 片段较短的半衰期,使 (1~84)PTH 值的测量具有更好的研究意义和临床应用前景,有助于临床诊疗的精确指导。早前有研究报道用放射免疫法检测的血 (1~34)PTH 和 (1~84)PTH 水平具有较好的相关性,但目前尚缺乏关于 (1~34)PTH 水平的检测对于 SHPT 患者更具优越性的报道,有待进一步研究。

综上所述,2 代和 3 代 PTH 检测法具有较好的相关性,血浆不同 PTH 片段水平在 PTX 术前、术后均显著正相关。SHPT 患者甲状旁腺切除后血浆不同 PTH 片段水平均显著下降,且 (1~84)PTH 水平下降的速度明显快于血 iPTH 及 (7~84)PTH 水平。理论上利用半衰期最短的 (1~84)PTH 片段进行 PTX 术中监测将优于血 iPTH,且第 3 代 PTH 检测法较 2 代 iPTH 法特异性较高,因此第 3 代 PTH 检测法具有更高的临床应用价值。

[参考文献]

- [1] Tentori F, Wang M, Bieber BA, et al. Recent changes in therapeutic approaches and association with outcomes among patients with secondary hyperparathyroidism on chronic hemodialysis: the DOPPS study [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2015, 10(1): 98-109
- [2] Brossard JH, Cloutier M, Roy L, et al. Accumulation of a non-(1-84)molecular form of parathyroid hormone (PTH) detected by intact PTH assay in renal failure: importance in the interpretation of PTH values [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1996, 81(11): 3923-3929
- [3] Tanaka H, Komaba H, Koizumi M, et al. Novel electrochemiluminescence immunoassay exclusively for full-

- length parathyroid hormone during treatment with cinacalcet for secondary hyperparathyroidism[J]. *Ther Apher Dial*,2011,15(Suppl 1):56-61
- [4] 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
- [5] Zhang LN,Yang G,Cheng C,et al. Plasma FGF23 levels and heart rate variability in patients with stage 5 CKD [J]. *Osteoporos Int*,2015,26(1):395-405
- [6] 江 瑶,查小明,邢昌赢,等. 496 例继发性甲状旁腺功能亢进并甲状旁腺切除术患者的临床特点[J]. *中华肾脏病杂志*,2016,32(8):592-597
- [7] Cunningham J,Locatelli F,Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*,2011,6(4):913-921
- [8] Komaba H,Taniguchi M,Wada A,et al. Parathyroidectomy and survival among Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism [J]. *Kidney Int*,2015,88(2):350-359
- [9] Slatopolsky E,Finch J,Clay P,et al. A novel mechanism for skeletal resistance in uremia [J]. *Kidney Int*,2000,58(2):753-761
- [10] John MR,Goodman WG,Gao P,et al. A novel immunoradiometric assay detects full-length human PTH but not amino-terminally truncated fragments: implications for PTH measurements in renal failure [J]. *J Clin Endocrinol Metab*,1999,84(11):4287-4290
- [11] Zhang L,Xing C,Shen C,et al. Diagnostic accuracy study of intraoperative and perioperative serum intact PTH level for successful parathyroidectomy in 501 secondary hyperparathyroidism patients [J]. *Sci Rep*,2016,6:26841
- [12] Yamashita H,Gao P,Cantor T,et al. Comparison of parathyroid hormone levels from the intact and whole parathyroid hormone assays after parathyroidectomy for primary and secondary hyperparathyroidism [J]. *Surgery*,2004,135(2):149-156
- [13] Inaba M,Okuno S,Imanishi Y,et al. Increased active PTH (1-84) fraction as a predictor of poor mortality in male hemodialysis patients [J]. *Osteoporos Int*,2013,24(11):2863-2870
- [14] Taniguchi M,Tanaka M,Hamano T,et al. Comparison between whole and intact parathyroid hormone assays [J]. *Ther Apher Dial*,2011,15(Suppl 1):42-49
- [15] Fang L,Tang B,Hou D,et al. Relationship between parathyroid mass and parathyroid hormone level in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism [J]. *BMC Nephrol*,2015,16:82
- [16] Mazzaferro S,Tartaglione L,Rotondi S,et al. News on biomarkers in CKD-MBD [J]. *Semin Nephrol*,2014,34(6):598-611
- [17] Brossard JH,Lepage R,Cardinal H,et al. Influence of glomerular filtration rate on non-(1-84) parathyroid hormone (PTH) detected by intact PTH assays [J]. *Clin Chem*,2000,46(5):697-703
- [18] Yamashita H,Gao P,Cantor T,et al. Large Carboxy-terminal parathyroid hormone (PTH) fragment with a relatively longer half-life than 1-84 PTH is secreted directly from the parathyroid gland in humans [J]. *Eur J Endocrin*,2003,149(4):301-306
- [19] Yamashita H,Cantor T,Uchino S,et al. Sequential changes in plasma intact and whole parathyroid hormone levels during parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism [J]. *World J Surg*,2005,29(2):169-173
- [20] Bringhurst FR,Potts JT Jr. Bone collagen synthesis in vitro: structure/activity relations among parathyroid hormone fragments and analogs [J]. *Endocrinology*,1981,108(1):103-108

[收稿日期] 2016-07-19