

· 临床研究 ·

## 慢性肾脏病 3-5 期钙磷代谢达标情况及监测频率调查

牟爱华, 赵建明

重庆市涪陵中心医院肾内科, 重庆 408099

**摘要:** **目的** 调查慢性肾脏病(CKD)3~5 期末透析治疗患者的血钙、磷及甲状旁腺素现状,为透析治疗前 CKD 患者诊治钙磷代谢紊乱提供参考。**方法** 回顾性分析 159 例 CKD 3~5 期末透析治疗患者的血钙、磷、全段甲状旁腺素(iPTH)水平,评估低钙、高磷及继发性甲状旁腺功能亢进的发生率。**结果** 追踪患者 1 年内血钙、磷、iPTH 检测情况,血钙、磷、iPTH 三项指标均未检测的患者有 12 例。CKD 3、4、5 期患者血钙水平分别为(2.23 ± 0.13)、(2.15 ± 0.13)、(1.95 ± 0.31) mmol/L,逐期递降( $P < 0.01$ );血磷水平分别为(1.24 ± 0.27)、(1.36 ± 0.31)、(1.97 ± 0.72) mmol/L,逐期递升( $P < 0.01$ );iPTH 水平分别为(76.56 ± 33.96)、(220.49 ± 244.56)、(319.00 ± 178.81) pg/ml,逐期递升( $P < 0.05$ )。低钙血症发生率分别为 16.67%、31.81%、60.47% ( $P < 0.01$ );高磷血症发生率分别为 13.33%、27.27%、41.86% ( $P < 0.01$ );继发性甲状旁腺功能亢进发生率分别为 33.33%、43.47%、66.67% ( $P < 0.05$ )。两两比较显示,CKD 5 期患者的血钙、磷、iPTH 水平和 CKD 3 期、4 期分别相比差异均有统计学意义( $P$  均  $< 0.01$ )。**结论** CKD 患者的钙磷代谢紊乱在 CKD 3 期即存在,且随着肾功能的下降而加重,临床上对透析前 CKD 患者的钙磷代谢紊乱重视不足,应加强早期监测及干预,改善预后。

**关键词:** 慢性肾脏病; 钙磷代谢; 甲状旁腺功能亢进,继发性; 检测频率

**中图分类号:** R 692.5 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)08-1087-03

钙磷代谢紊乱是慢性肾脏病(CKD)的严重并发症,可能导致肾性骨病、软组织转移性钙化、心脏瓣膜及血管钙化、皮肤瘙痒,加重贫血和神经系统损害,一旦心血管钙化、软组织钙化发生,将对患者造成不可逆的损害,患者全因及心血管病死率明显增加。在 CKD 早期由于各种原因,缺乏对钙磷代谢紊乱的监控,导致终末期肾脏病阶段时,患者钙磷代谢紊乱往往比较重,且已经发生了不可逆的病变。目前临床上对于已经进行维持性透析(包括血液透析、腹膜透析)的终末期肾病患者钙磷代谢紊乱的研究较多,发现透析患者存在显著钙磷代谢异常<sup>[1-4]</sup>,但对于透析治疗前特别是早期 CKD 患者的调查研究很少。本研究对本院就诊的 CKD 3~5 期尚未透析治疗患者的钙磷代谢、甲状旁腺功能现状进行调查分析,以期为 CKD 钙磷代谢紊乱的早期干预提供循证医学证据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析 2014 年本院就诊的尚未透析治疗的 CKD 3~5 期患者的临床资料。纳入标准:符合 CKD 诊断和分期标准<sup>[5]</sup>的 3~5 期且尚未

行透析治疗的成年患者。排除标准:除外肾病综合征、肾小管酸中毒、多发性骨髓瘤、原发性甲状旁腺功能亢进症、应用糖皮质激素所致骨病患者。符合条件的患者共 159 例,其中男性 82 例,女性 77 例;年龄 18~82(57.07 ± 16.05)岁。原发病分别为:慢性肾小球肾炎 50 例,糖尿病肾病 47 例,高血压良性肾小动脉硬化 31 例,狼疮性肾炎 6 例,多囊肾 5 例,梗阻性肾病 4 例,系统性小血管炎 3 例,痛风性肾病 3 例,慢性肾小管间质病变 2 例,慢性肾盂肾炎 2 例,紫癜性肾炎 2 例,缺血性肾病 1 例,类风湿相关肾炎 1 例,乙肝病毒相关性肾炎 1 例,原发病不明 1 例。

**1.2 研究方法** 调查对象均空腹采血化验,生化自动分析仪作电极法测定血钙、磷;放射免疫法测定血清全段甲状旁腺激素(iPTH)。CKD 3~5 期的血钙、磷、iPTH 的目标值参考 K/DOQI 指南<sup>[5]</sup>。血钙目标值:CKD 3~4 期为 2.1~2.6 mmol/L,CKD 5 期为 2.1~2.37 mmol/L;血磷的目标值:CKD 3~4 期为 0.87~1.48 mmol/L,CKD 5 期 1.13~1.78 mmol/L; iPTH 的目标值:CKD 3 期为 35~70 pg/ml,CKD 4 期为 70~110 pg/ml,CKD 5 期为 150~300 pg/ml。

**1.3 统计学方法** 应用 SPSS 19.0 统计软件进行统计学分析。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用单因素方差分析,两两比较采用 SNK- $q$  检验;计数资料以百分率表示,采用  $R \times 2$  表的  $\chi^2$  检验,两两比较采用 Bonferroni 法。检验水准取  $\alpha = 0.05$ ,采用 Bonferroni 法

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2016.08.021

**基金项目:** 重庆市卫生局 2013 年医学科研项目(2013-2-182);重庆市涪陵区科技计划项目(FLKJ 2015ABB1082)

**通讯作者:** 赵建明, E-mail: 397522657@qq.com

时调整检验水准为  $\alpha' = 0.0125$ 。

## 2 结果

2.1 CKD 3~5 期患者的基线情况 159 例入选患者中,CKD 3 期 69 例,年龄( $57.22 \pm 16.60$ )岁;CKD 4 期 46 例,年龄( $57.79 \pm 15.79$ )岁;CKD 5 期 44 例,年龄( $55.30 \pm 16.96$ )岁。各组间年龄比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2.2 跟踪 1 年血钙、磷、iPTH 的检测频率 (1) 血钙、磷、iPTH 三项指标全检测:均未检测的患者 12 例,其中 CKD 3 期 9 例(占 CKD 3 期 69 例中的 13.04%),CKD 4 期 2 例(占 CKD 4 期 46 例中的 4.35%),CKD 5 期 1 例(占 CKD 5 期 44 例中的 2.27%)。(2) 血钙、磷检测:CKD 3 期患者中,检测了血钙、磷 1 次及以上者 60 例,未检测者 9 例;CKD 4 期患者中,血钙、磷检测每年 2 次及以上者 26 例,1 次者 18 例,未检测者 2 例;CKD 5 期患者中,血钙、磷检测每年 4 次及以上的 3 例,1~3 次 40 例,未检测 1 例。(3) iPTH 检测:CKD 3 期患者中,检测了 iPTH 1 次及以上者 36 例,未检测者 33 例;CKD 4 期患者中,每年检测 iPTH 1 次及以上者 23 例,未检测者 23 例;CKD 5 期患者中,iPTH 每年检测 2 次及以上的 4 例,每年 1 次 29 例,未检测者 11 例。

2.3 CKD 各期血钙、磷、iPTH 的水平 方差分析显示,CKD 3~5 期患者血钙的水平逐期递降,CKD 5 期患者血钙水平最低,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ );Bonferroni 法两两比较显示,CKD 5 期的血钙水平分别低于 CKD 3 期、4 期( $P$  均  $< 0.01$ )。CKD 3~5 期的血磷水平逐期递升,CKD 5 期血磷平均水平最高,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ );两两比较显示,CKD 5 期的血磷水平分别高于 CKD 3 期、4 期( $P$  均  $< 0.01$ )。CKD 3~5 期患者的 iPTH 水平逐期递升,CKD 5 期患者的 iPTH 水平最高,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );两两比较显示,CKD 4 期的 iPTH 值高于 CKD 3 期( $P < 0.01$ ),CKD 5 期 iPTH 值均高于 CKD 3 期、4 期( $P$  均  $< 0.01$ )。见表 1。

2.4 CKD 各期低钙、高磷、继发性甲状旁腺功能亢进(SHPT)的患病率 CKD 各期的低钙血症发生率差异有统计学意义( $\chi^2 = 21.544, P < 0.01$ );两两比较(经 Bonferroni 法调整检验水准)显示,CKD 5 期的低钙血症发生率高于 CKD 3 期( $\chi^2 = 21.135, P < 0.0125$ );也高于 CKD 4 期,但差异无统计学意义( $\chi^2 = 7.185, P > 0.0125$ )。CKD 各期的高磷血症发生率差异有统计学意义( $\chi^2 = 10.701, P < 0.01$ );两两比较(经 Bonferroni 法调整检验水准)显示,CKD 5

期的高磷血症发生率高于 CKD 3 期( $\chi^2 = 10.802, P < 0.0125$ )。CKD 各期的 SHPT 发生率差异有统计学意义( $\chi^2 = 7.899, P < 0.01$ )。见表 2。

表 1 CKD 3~5 期患者血钙、磷、iPTH 的平均水平  
( $\bar{x} \pm s$ )

分期组别	血钙 (mmol/L)	血磷 (mmol/L)	iPTH (pg/ml)
CKD 3 期	2.23 ± 0.13	1.24 ± 0.27	76.56 ± 33.96
CKD 4 期	2.15 ± 0.13	1.36 ± 0.31	220.49 ± 144.56
CKD 5 期	1.95 ± 0.31	1.97 ± 0.72	319.00 ± 178.81
F 值	25.181	34.330	18.692
P 值	<0.01	<0.01	<0.05
P <sub>1</sub> 值	>0.05	>0.05	<0.01
P <sub>2</sub> 值	<0.01	<0.01	<0.01
P <sub>3</sub> 值	<0.01	<0.01	<0.01

注:P<sub>1</sub> 表示 CKD 3 期和 4 期比较;P<sub>2</sub> 表示 CKD 3 期和 5 期比较;P<sub>3</sub> 表示 CKD 4 期和 5 期比较。

表 2 CKD 3~5 期低钙、高磷、SHPT 的患病率

分期组别	低钙血症		高磷血症		SHPT	
	检测例数	阳性 [例(%)]	检测例数	阳性 [例(%)]	检测例数	阳性 [例(%)]
CKD 3 期	60	10(16.67)	60	8(13.33)	36	12(33.33)
CKD 4 期	44	14(31.81)	44	12(27.27)	23	10(43.47)
CKD 5 期	43	26(60.47)	43	18(41.86)	33	22(66.67)
$\chi^2$ 值	21.544		10.701		7.899	
P 值	<0.01		<0.01		<0.01	

## 3 讨论

肾脏具有排磷功能,CKD 患者由于肾单位的破坏,肾脏对磷的清除能力下降,本组资料表明,CKD 3 期时即有 13.33% 的患者出现高磷血症,肾功能进展至 CKD 4 期、CKD 5 期时,高磷血症发生率显著增高,达 27.27%、41.86%;血磷的水平从 CKD 3 期( $1.24 \pm 0.27$ ) mmol/L,逐期递增至 CKD 4 期、5 期时的( $1.36 \pm 0.31$ )、( $1.97 \pm 0.72$ ) mmol/L。磷酸盐的滞留使钙进入骨内,血钙下降;同时,慢性肾衰竭患者肾脏合成活性维生素 D<sub>3</sub> 减少,肠道吸收钙的能力下降,导致低钙血症。本研究中,CKD 3 期患者有 16.67% 出现低钙血症,随着肾功能的恶化,低钙、高磷血症逐渐加重,到 CKD 4 期、CKD 5 期时低钙血症的比率增至 31.81% 及 60.47%,血钙水平随之亦显著降低。高磷血症及低钙血症均会刺激甲状旁腺激素分泌,1,25(OH)<sub>2</sub> 的缺乏,以及甲状旁腺本身分泌控制的紊乱等因素综合作用,导致 CKD 患者并发 SHPT;高甲状旁腺素水平可促进骨吸收增加,使骨骼中释放磷入血,从而形成 CKD 矿物质代谢紊乱的恶性循环。本组资料中,CKD 3 期即有 33.33% 的患者出现 SHPT,到 CKD 4 期、CKD 5 期时,iPTH 平均水平逐渐增高。姜鸿等<sup>[6]</sup> 研究发现,CKD 患者的钙磷代

谢紊乱早期即存在,并且会随着肾小球率过滤的下降加重,本研究结果与其一致。

KDIGO 指南<sup>[7]</sup>推荐 CKD 3 期患者血钙磷的监测频率为每 6~12 月 1 次;CKD 4 期血钙、磷的监测频率每 3~6 月 1 次,iPTH 每 6~12 月 1 次;CKD 5 期血钙磷每 1~3 月 1 次,iPTH 每 3~6 月 1 次;根据患者的化验检查结果给予合理的治疗方案及调整监测频率。然而本研究发现,临床实际工作中监测频率和指南推荐的频率有差异,特别在 CKD 3 期,患者的监测频率远达不到指南的要求,且有相当部分患者未检测血钙、磷及 iPTH。分析其原因:首先,钙磷代谢紊乱主要表现为远期并发症,如果未达到危机值的异常,患者一般不会出现即刻的明显不适,导致部分患者对疾病的认知程度低,不愿意频繁采血化验,依从性差;其次,部分 CKD 患者早期未能到肾脏专科医生处就诊,未能做到早期监测患者的钙磷代谢紊乱;此外,我院所处地区经济条件不发达,因经济因素患者不愿作过多的化验。

钙磷代谢紊乱危害严重。甲状旁腺激素增高会导致纤维性骨炎,骨量和骨强度下降,骨折风险增加;同时,高磷<sup>[8]</sup>和高甲状旁腺激素会引起血管钙化、心瓣膜钙化和软组织钙化增加。心血管并发症是 CKD 的常见并发症及首位死亡原因。多项研究均发现 iPTH 升高与心力衰竭、心血管死亡或全因死亡增加相关<sup>[9-11]</sup>。一项主要针对透析患者的大型荟萃显示,血磷每升高 1 mg/dl,患者的全因死亡率增加 18%,心血管死亡风险增加 10%<sup>[12]</sup>。血钙、磷及 iPTH 控制在目标范围的透析患者,其远期预后明显好于相应指标未达标者<sup>[13]</sup>。血磷增高同样会增加透析前 CKD 患者的死亡率。Kestenbaum 等<sup>[14]</sup>对透析前 CKD 患者的回顾性调查发现,血磷每升高 1 mg/dl,全因死亡率增加 23%,急性心肌梗死的风险增加 35%。Eddington 等<sup>[15]</sup>对透析前 CKD 患者的前瞻性研究发现,血磷每升高 1 mg/dl,全因死亡率增加 26%,心血管事件的死亡率增加 50%。患者在由 CKD 早期进展至终末期肾脏病及透析阶段的过程中,早已出现矿物质代谢紊乱,若不及时干预,骨病、心血管并发症及软组织转移性钙化在肾功能下降的过程中已经形成,到晚期时再进行干预疗效差、费用高。

本研究可以看出,CKD 患者从 CKD 3 期即开始出现矿物质代谢紊乱,随着肾功能衰竭的进展,矿物质代谢紊乱亦逐渐加重,且临床对透析前 CKD 患者的矿物质代谢问题重视不够,检测频率不足。提示我们在临床工作中,从 CKD 3 期开始就应该规律监测

患者的血钙、磷及 iPTH,做到早发现、早诊断、早治疗,避免心血管及软组织的转移性钙化,减少心血管事件,提高患者的生存质量和生存时间。

## 参考文献

- [1] 吴美军,叶丽萍,郝丽,等.单中心维持性血液透析患者的钙磷代谢调查[J].临床肾脏病杂志,2015,15(3):155-160.
- [2] 王政通,丁涵露,王君如,等.MHD 人群慢性肾脏病矿物质和骨异常单中心横断面研究[J].中国血液净化,2013,12(10):552.
- [3] 张晓华,李静,王利华.近 5 年维持性血液透析患者的流行病学调查分析[J].中国血液净化,2015,14(11):698-702.
- [4] 张瑾,许辉,袁琼婧,等.维持透析时间对腹膜透析患者 CKD-MBD 的影响[J].国际泌尿系统杂志,2014,34(6):896-900.
- [5] National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease[J]. Am J Kidney Dis,2003,42(suppl 3):S1-S202.
- [6] 姜鸿,徐志宏,张凌,等.慢性肾脏病 3-5 期透析前患者矿物质及骨代谢紊乱的调查分析[J].中国血液净化,2012,11(7):360.
- [7] KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) [J]. Kidney International, 2009, 76 (Suppl 113), S1-S2.
- [8] Kendrick J, Chonchol M. The role of phosphorus in the development and progression of vascular calcification [J]. Am J Kidney Dis, 2011, 58(5):826-834.
- [9] Kritchevsky SB, Toozee JA, Neiberg RH, et al. 25-Hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, and mortality in black and white older adults: the health ABC study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(11):4156-4165.
- [10] Kestenbaum B, Katz R, de Boer I, et al. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(14):1433-1441.
- [11] Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, et al. Parathyroid hormone level is associated with mortality and cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography [J]. Eur Heart J, 2010, 31(13):1591.
- [12] Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA, 2011, 305(11):1119-1127.
- [13] Floege J, Kim J, Ireland E, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European hemodialysis population [J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(6):1948-1955.
- [14] Kestenbaum B, Sampon JN, Rudser KD, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease [J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(2):520-528.
- [15] Eddington H, Hoefield R, Sinha S, et al. Serum phosphate and mortality in patients with chronic kidney disease [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(12):2251-2257.