

尿毒症皮肤瘙痒与甲状旁腺素变化时相关系

刘协红, 梁翠霞(湖南省长沙医学院, 长沙 410219)

【摘要】 目的 探讨甲状旁腺素(PTH)与尿毒症皮肤瘙痒的时相关系。**方法** 用双抗体放射免疫法检测患者 PTH, 用 Dirk R. Kuypers 方法对尿毒症瘙痒进行评分。对不同透析时期尿毒症患者 PTH 和皮肤瘙痒的发病率关系进行研究, 并对尿毒症皮肤瘙痒用西那卡塞治疗后的 PTH、钙磷乘积和瘙痒程度相应改变进行相关分析。**结果** 皮肤瘙痒组 PTH 较无瘙痒组明显升高($P<0.01$)。PTH 和皮肤瘙痒的发病率均随时间的延长而升高, 其中 3~6 个月组 PTH 较小于 3 个月组 PTH 明显升高, 9~12 个月组瘙痒率较小于 3 个月组明显增高, 差异有统计学意义($P<0.01$)。PTH 水平和瘙痒率呈正相关($r=0.653$)。西那卡塞治疗后患者瘙痒程度评分、钙磷乘积和 PTH 都随治疗时间的延长而下降。治疗 1 个月后与治疗前比较, 钙磷乘积和 PTH 均明显下降($P<0.01$), 治疗第 3 个月显示瘙痒程度明显下降($P<0.01$)。瘙痒程度和钙磷乘积、瘙痒程度和 PTH 以及 PTH 和钙磷乘积的相关系数分别为 0.642、0.835 和 0.707($P<0.01$)。**结论** 西那卡塞能明显降低透析患者 PTH 和钙磷乘积, 同时能缓解尿毒症皮肤瘙痒。

【关键词】 尿毒症瘙痒; 甲状旁腺素; 钙磷乘积; 西那卡塞

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.08.013 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)08-1037-02

Correlation between uremic pruritus and levels of parathyroid hormone LIU Xie-hong, LIANG Cui-xia (Changsha Medical University, Changsha, Hunan 410219, China)

【Abstract】 Objective To study the correlation between uremic pruritus and levels of parathyroid hormone (PTH). **Methods** PTH was detected by double antibody radioimmunoassay. Uremic pruritus was scored by Dirk R. Kuypers method. Correlation between levels of PTH and incidence rate of uremic pruritus in patients with uremia at different stages of hemodialytic treatment was analyzed, and the influence of Cinacalcet treatment on levels of PTH, calcium-phosphate concentration and pruritus was also analyzed. **Results** Level of PTH in pruritus group was significantly higher than non-pruritus group ($P<0.01$). Level of PTH and incidence rate of pruritus increased with the prolonging of course of disease. Level of PTH in patients receiving dialysis of 3-6 months was significantly higher than patients receiving dialysis of less than 3 months ($P<0.01$), and the incidence rate of uremic pruritus in patients receiving dialysis of 9-12 months was significantly higher than patients receiving dialysis of less than 3 months ($P<0.01$). PTH level was positively correlated with the incidence rate of uremic pruritus ($r=0.653$). The score of uremic pruritus, calcium-phosphate product and PTH level decreased after Cinacalcet treatment. Calcium-phosphate product and PTH level detected 1 month after treatment were significantly decreased, compared with results detected before treatment ($P<0.05$ or 0.01). However, the score of uremic pruritus significantly decreased after 3 months of treatment ($P<0.01$). The correlation coefficients of pruritus and calcium-phosphate product, pruritus and PTH, and PTH and calcium-phosphate product were respectively 0.642, 0.835 and 0.707 ($P<0.01$). **Conclusion** Cinacalcet treatment could significantly reduce levels of PTH and calcium-phosphate product, and could also alleviate uremic pruritus.

【Key words】 uremic pruritus; parathyroid hormone; calcium-phosphate product; Cinacalcet

有研究显示尿毒症继发性甲状旁腺功能亢进和相关的钙、磷代谢紊乱导致尿毒症患者皮肤瘙痒^[1]。但目前甲状旁腺激素(PTH)升高与尿毒症患者皮肤瘙痒的关系有不一致的报道, 有研究认为 PTH 水平的变化与皮肤瘙痒没有直接关系^[2]。近年来, 甲状旁腺细胞膜钙受体激动剂西那卡塞通过增强受体对血液中钙水平的敏感性, 可降低 PTH、钙、磷和钙-磷乘积的水平^[3]; 但西那卡塞对于尿毒症皮肤瘙痒治疗的效果及其与 PTH 以及钙磷乘积改变的时相关系研究目前少见报道。本文对不同透析时期尿毒症患者 PTH 和皮肤瘙痒的发病率关系及对尿毒症瘙痒用西那卡塞治疗后的 PTH、钙磷乘积和瘙痒程度相应改变进行相关分析, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择湘雅三医院 2011 年 1 月到 2012 年 2 月 188 例规律血液透析尿毒症患者, 男 106 例, 女 82 例, 平均年龄(53.6 ± 17.8)岁。碳酸盐透析, 每周透析 3 次, 普通肝素抗凝, 血流量 250~300 mL/min, 透析液流量 500 mL/min。原发病为慢性肾炎 90 例, 慢性肾盂肾炎 12 例, 梗阻性肾病 30 例, 高血压肾动脉硬化 56 例。排除标准: 年龄小于 18 岁或大于 70 岁; 并发其他系统性疾病(如糖尿病、系统性红斑狼疮); 并发其他皮肤疾病(如异位性皮炎、银屑病、接触性皮炎或湿疹等); 中途因故退出试验者, 依从性差, 不能配合试验者。所有患者在治疗期间均常规使用降压药、促红细胞生成素、铁

剂、钙剂等药物。

1.2 研究方法

1.2.1 将 188 例尿毒症透析患者按 5 个透析时间段少于 3、3~6、>6~9、>9~12 个月和大于 12 个月分为 5 组,分别检测瘙痒发病率以及 PTH;对 18 例顽固性瘙痒患者瘙痒程度进行评分,应用西那卡塞 60 mg 每天一次口服,治疗 6 个月。常规实验室方法测定患者血清钙(Ca)和磷(P),双抗体放射免疫法检测患者血浆 PTH。

1.2.2 瘙痒程度评分 对患者瘙痒程度评定参考 Dirk R. Kuypers 的方法,问卷调查做法如下,瘙痒程度:轻度痒觉不需要抓痒为 1 分,需要抓痒但无表皮脱落为 2 分,抓痒伴有表皮脱落为 4 分,因抓痒而坐立不安 5 分;瘙痒分布:少于等于 2 处为 1 分,多于 2 处为 2 分,全身瘙痒为 3 分;睡眠障碍:因为瘙痒而醒 1 次 2 分(最多 10 分),每次抓痒导致表皮脱落加 1 分(最多 5 分)。视觉模拟评分法:教患者评价其瘙痒程度,最低为 0 分,表示无瘙痒,最高为 10 分,表示无法忍受的瘙痒。各项得分相加代表各患者的瘙痒程度,每月最后一周每天评估一次,取其均值代表各个治疗阶段的平均瘙痒程度^[3]。

1.3 统计学处理 运用 SPSS17.0 统计软件包进行,两组计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,连续变量比较作相关分析,显著性检验取双侧界值点,显著性检验水准 $\alpha=0.05$ 。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 尿毒症皮肤瘙痒组与尿毒症无瘙痒组 PTH 比较 188 例透析患者中,无瘙痒患者 116 例,瘙痒患者 72 例,两组患者性别、年龄、原发病、血红蛋白和血清清蛋白差异均无统计学意义,瘙痒发病率 38.8%。其中瘙痒组与无瘙痒组比较,无瘙痒组 PTH (231.76 ± 85.26) ng/L,瘙痒组 PTH (527.35 ± 165.86)ng/L,两组差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.2 不同透析时期尿毒症患者瘙痒患病率和 PTH 水平 见表 1。与透析时间少于 3 个月组比较,3~6、>6~9、>9~12 个月和大于 12 个月组瘙痒率差异均有统计学意义($P<0.01$);PTH 值均随时间的延长而升高,且与透析时间少于 3 个月组比较,3~6、>6~9、>9~12 个月和大于 12 个月组瘙痒率差异均有统计学意义($P<0.01$)。PTH 与瘙痒率的相关性分析结果显示,PTH 的和瘙痒率呈正相关($r=0.653$)。

表 1 血液透析不同时期 PTH 的变化及瘙痒发病率

透析时间(个月)	<i>n</i>	瘙痒率(%)	PTH(ng/L, $\bar{x} \pm s$)
<3	19	10.5	127.37 ± 56.77
>3~6	24	16.7 ^a	275.13 ± 82.44 ^a
>6~9	22	18.2 ^a	342.95 ± 99.44 ^a
>9~12	31	29.3 ^a	490.10 ± 103.39 ^a
>12	92	57.6 ^a	515.04 ± 212.70 ^a

注:与小于 3 个月组比较,^a $P<0.01$ 。

2.3 西那卡塞治疗尿毒症瘙痒 PTH 及钙磷乘积的变化 西那卡塞治疗后患者瘙痒程度评分、钙磷乘积和 PTH 都随治疗时间的延长而下降。治疗 1 个月后钙磷乘积和 PTH 均明显下降,与治疗前比较($P<0.05$ 和 $P<0.01$),治疗第 3 个月显示瘙痒程度明显下降($P<0.01$,表 2)。瘙痒程度和钙磷乘积、瘙痒程度和 PTH 以及 PTH 和钙磷乘积的相关系数分别为 0.642、0.835 和 0.707, $P<0.01$ 。

表 2 西那卡塞治疗后瘙痒评分、钙磷乘积及 PTH 的变化($\bar{x} \pm s$)

时间(个月)	瘙痒评分(分)	钙磷乘积	PTH(ng/L)
0	28.11 ± 2.03	4.39 ± 0.20	555.83 ± 122.79
1	24.72 ± 2.90	4.15 ± 0.11 ^b	454.83 ± 93.48 ^b
2	25.33 ± 3.34	3.96 ± 0.34	420.39 ± 75.80
3	21.61 ± 4.73 ^a	3.87 ± 0.36	351.39 ± 107.46
4	18.06 ± 5.73	4.09 ± 0.30	334.39 ± 109.28
5	15.06 ± 4.54	3.70 ± 0.43	283.11 ± 79.72
6	11.89 ± 7.3	3.14 ± 0.67	215.28 ± 72.87

注:与 0 个月比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$ 。

3 讨 论

皮肤瘙痒是维持性血液透析患者最常见的并发症,严重的瘙痒不但影响患者的生活质量,而且与血液透析患者的疗效有关。尿毒症终末期血液透析患者皮肤瘙痒机制可能尚不明确^[4],目前认为是多种因素共同作用的结果,其中主要以组胺、慢性炎症和继发性甲状旁腺功能亢进有关^[5]。

国内有研究表明,PTH 的升高可以刺激肥大细胞增生,并刺激肥大细胞释放组胺;同时还可导致转移性钙化,使 Ca 沉积于皮肤引起瘙痒症状^[6]。而皮肤肥大细胞增生、组胺释放增加和组胺活性增高也被认为是瘙痒的可能原因^[7]。部分研究认为继发性甲状旁腺功能亢进患者的瘙痒程度仅与行甲状旁腺切除术后的血磷浓度、钙磷乘积有关^[8]。也有研究认为尿毒症瘙痒与皮肤的 Ca、Mg、P 水平有关,血磷的变化可以改变 P 在皮肤的沉积,从而改变瘙痒程度^[9-10]。

本研究结果显示,大部分尿毒症患者瘙痒出现于透析治疗开始后,且大多为全身性瘙痒,这种瘙痒与 PTH 水平增加有关。本研究结果还显示,随着透析时间的延长瘙痒发病率与 PTH 均增高,且瘙痒发病率与 PTH 呈正相关,进一步证实 PTH 与尿毒症皮肤瘙痒的发生是有关的。同时本研究结果表明,西那卡塞治疗后,PTH、钙磷乘积和尿毒症皮肤瘙痒程度均随治疗时间逐步下降,而且三者之间的下降明显相关,也说明 PTH 与尿毒症皮肤瘙痒有关。

随着透析治疗以及活性维生素 D3 等药物的应用,钙磷代谢紊乱得以纠正,升高的 PTH 水平反而导致转移性钙化、皮肤离子浓度变化、肥大细胞增生等病理反应,从而出现瘙痒表现。本研究结果表明,西那卡塞明显降低透析患者 PTH、钙磷乘积和缓解尿毒症皮肤瘙痒,PTH、钙磷乘积的明显下降出现在治疗后 1 个月,而皮肤瘙痒程度的明显下降出现在治疗后 3 个月。说明尿毒症皮肤瘙痒程度下降滞后于 PTH 和钙磷乘积的下降。

综上所述,尿毒症性皮肤瘙痒与 PTH 水平升高有关,且随着透析时间的延长,PTH 和皮肤瘙痒发生率均增加。西那卡塞能明显降低透析患者 PTH、钙磷乘积和缓解尿毒症皮肤瘙痒。临床上对尿毒症患者使用西那卡塞能缓解患者皮肤瘙痒,提高血液透析的疗效。

参考文献

[1] Peacock M, Bolognese MA, Borofsky M, et al. Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism: biochemical and bone densitometric outcomes in a Five-Year study [J]. J Clin endocrinol metab, 2009, 94(12): 4860-4867.
[2] Cho YL, Liu HN, Huang TP, et al. Uremicpruritus: roles of parathyroid hormone and substance(下转第 1041 页)

缓解,随后可继续治疗。妊娠期抑郁患者使用 rTMS 治疗中宫缩情况正常。Kim 等^[9]对胎儿出生情况进行研究,平均孕周为(39.00±0.32)周,平均出生体质量为 3 395.5 g,平均新生儿 Apgar 评分为:出生后 1 min 为(7.90±1.36),出生后 5 min 为(8.75±0.48),无先天性疾病,无出生后需转入新生儿重症监护室进行治疗的新生儿。其他 2 个研究是关于产后抑郁的研究,患者在治疗过程中,未出现影响母婴交流及喂奶的问题,25 例患者无因不良反应而退出治疗。

3 讨 论

本研究 Meta 分析结果显示,治疗前后患者的 HDRS-17、EPDS、CGI-S、CGI-3、SAS-SR-OSP、BDI、IDS-SR、SAS-SR-WH 评分改变差异均有统计学意义($P<0.05$)。其中 HDRS-17、EPDS、CGI-S 是合并量的分析,提示 3 个研究结果合并后的 HDRS-17、EPDS、CGI-S 在治疗前后评分改变中,差异有统计学意义($P<0.05$)。而 CGI-3、SAS-SR-OSP、BDI、IDS-SR、SAS-SR-WH 是其中 1 个研究的结果,亦表明治疗前后评分有较大改变,差异有统计学意义($P<0.05$),说明 rTMS 治疗后患者的抑郁症状有明显改善。治疗过程中患者出现的不良反应主要有头痛、局部疼痛及面部肌肉抽搐,程度均为可忍受范围,暂停治疗后症状均可缓解,随后可继续治疗。产前抑郁患者使用 rTMS 治疗过程中宫缩情况正常。产后婴儿出生情况均正常,母婴交流及喂养过程均无受影响。

既往有关 rTMS 治疗抑郁症的研究表明,高频刺激左侧 DLPFC,刺激强度为 80%~120%运动阈值,疗效肯定。刺激强度不宜过高,高强度的阈上刺激有可能诱发癫痫及导致局部头皮疼痛等不适^[6]。本篇所纳入的 3 个研究均采用高频刺激左侧 DLPFC,刺激强度为 100%~120%运动阈值,疗效确切,不良反应少,其治疗参数可作为临床上使用 rTMS 治疗妊娠期及产后抑郁症的参考。

本研究的不足之处在于纳入 3 个研究的样本量较少,而且只有 1 个研究为双盲随机对照试验,1 个研究涉及 rTMS 与假刺激的对照试验,故只能做治疗前后评分的 Meta 分析。上述中存在的种种不足,还需更多样本、多中心的高质量研究来进一步探讨其确切治疗效果及安全性。

综上所述,rTMS 治疗妊娠期及产后抑郁效果肯定,不良反应小,耐受性好,是妊娠及产后抑郁症治疗的安全有效的治

疗方法。

参考文献

[1] O'hara MW, Swain AM. Rates and risk of postpartum depression:a meta-analysis[J]. International Review of Psychiatry,1996,1(3):37-54.

[2] 胡少瑾,顾仁骏,徐贵红. 76 例初产妇分娩前后焦虑、抑郁状况调查[J]. 健康心理学杂志,2001,9(6):464-465.

[3] Oberlander TF, Warburton W, Misri S, et al. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data[J]. Arch Gen Psychiatry, 2006,63(8):898-906.

[4] Chen R, Classen J, Gerloff C, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation[J]. Neurology,1997,48(5):1398-1403.

[5] 陈进,倪朝民. 重复经颅磁刺激及其在抑郁症康复中的应用进展[J]. 安徽医学,2010,31(2):173-177.

[6] Schutter DJ. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs:a meta-analysis[J]. Psychol Med,2009,39(1):65-75.

[7] Garcia KS, Flynn P, Pierce KJ, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation treats postpartum depression[J]. Brain Stimul,2010,3(1):36-41.

[8] Myczkowski ML, Dias AM, Luvisotto T, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on clinical, social, and cognitive performance in postpartum depression[J]. Neuropsychiatr Dis Treat,2012,8(6):491-500.

[9] Kim DR, Epperson N, Paré E, et al. An open label pilot study of transcranial magnetic stimulation for pregnant women with major depressive disorder[J]. J Womens Health(Larchmt),2011,20(2):255-261.

(收稿日期:2013-09-25 修回日期:2013-11-26)

(上接第 1038 页)

P[J]. Acad Dermatol,1997,36(4):538-543.

[3] 燕宇. 西那卡塞的临床应用以及研究进展[J]. 中国血液净化,2012,8(5):460-463.

[4] Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P, et al. A prospective proof of concept study of the efficacy of tacrolimus ointment on uraemic pruritus(UP) in patients on chronic dialysis therapy[J]. Nephrol Dial Transplant,2004,19(7):1895-1901.

[5] De Marchi S, Cecchin E, Villalta D, et al. Relief of pruritus and decreases in plasma histamine concentrations during erythropoietin therapy in patients with uremia[J]. N Engl J Med,1992,326(15):969-974.

[6] 朱萍,汪关煌,俞育飞. 尿毒症瘙痒临床初探[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,1997,6(1):390.

[7] 王树龙,王婕,贾治. 尿毒症性皮肤病瘙痒发病机制的研究进展[J]. 中国老年学杂志,2013,6(33):1484-1485.

[8] Leong SO, Tan CC, Lye WC, et al. Dermal mast cell density and pruritus in end-stage renal failure[J]. Ann Acad Med Singapore,1994,23(3):327-329.

[9] Chou FF, Ho JC, Huang SC, et al. A study on pruritus after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism[J]. J Am Coll Surg,2000,190(1):65-70.

[10] Blachley JD, Blankenship DM, Menter A, et al. Uremic pruritus:skin divalent ion content and response to ultraviolet phototherapy[J]. Am J Kidney Dis,1985,5(5):237-241.

(收稿日期:2013-10-26 修回日期:2013-12-15)