

· 合理用药 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.19.025

维持性血液透析患者合并退缩人综合征 4 例临床分析

曾亚,刘可欣,徐珽[△]

(四川大学华西医院药剂科,四川 成都 610041)

摘要:目的 分析维持性血液透析患者并发退缩人综合征的特点及相关因素,探讨预防 and 治疗方法。方法 收集医院 2018 年 8 月至 10 月 4 例规律维持性血液透析合并退缩人综合征患者的临床资料,包括一般资料、临床症状、辅助检查、相关治疗史。结果 4 例患者平均年龄(49.25±4.78)岁,平均透龄(7.50±2.38)年,身高平均缩短 7 cm,均伴有不同程度的贫血、骨痛、骨畸形、皮肤瘙痒、骨质疏松等症;均有血清磷、甲状旁腺激素、碱性磷酸酶等异常增高。经骨化三醇和/或西那卡塞治疗无效,3 例患者行甲状旁腺全切除术,1 例患者继续透析。结论 退缩人综合征形成的主要原因是继发性甲状旁腺功能亢进,以身高缩短为明显特征;早期监测和治疗继发性甲状旁腺功能亢进,可避免发生;对已成形者,甲状旁腺切除术是目前最好的选择。

关键词:维持性血液透析;甲状旁腺功能亢进;退缩人综合征

中图分类号:R969.3;R977.1+1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)19-0079-04

Shrinking Man Syndrome Complicated with Maintenance Hemodialysis Patients: A Clinical Analysis of 4 Cases

ZENG Ya, LIU Kexin, XU Ting

(Department of pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To analyze the clinical features and relevant factors of shrinking man syndrome in maintenance hemodialysis (MHD) patients, and to investigate the prevention and treatment of the syndrome. **Methods** The clinical data of 4 patients with MHD and shrinking man syndrome in our hospital from August to October 2018 were collected, including general data, clinical symptoms, auxiliary examinations and related treatment history. **Results** The average age of the four patients was (49.25±4.78) years old, the hemodialysis age of the four patients was (7.50±2.38) years, and their average height was shortened by 7 cm. All of them had different degrees of symptoms such as anemia, bone pain, bone deformities, skin itch, osteoporosis, and all patients had an abnormal increase in serum phosphorus (P), parathyroid hormone (PTH) and alkaline phosphatase (ALP). All of them were unresponsive to the administration of ossification triol and/or cinacalc, and then 3 patients underwent total parathyroidectomy and 1 patient continued dialysis. **Conclusion** The leading cause of shrinking man syndrome is secondary hyperparathyroidism, which is characterized by shortened height. Early detection and appropriate treatment of secondary hyperparathyroidism are useful for the prevention of shrinking man syndrome in these patients. Parathyroidectomy is the best way for patients who already had shrinking man syndrome.

Key words: maintenance hemodialysis; hyperparathyroidism; shrinking man syndrome

退缩人综合征(SMS)是以身高明显缩短伴骨痛、骨畸形、病理性骨折和皮肤瘙痒等为主要特征的一种临床综合征^[1]。目前,认为其发生的主要原因是继发性甲状旁腺功能亢进(SHPT),是维持性血液透析患者少见的严重不良反应。1980年,美国 HORENSTEN 等^[2]报道了 1 例血液透析患者 9 年身高下降了 28 cm,并将该病例命名为 SMS。之后,国内外均有个案报告,我国最早于 1987 年报道了 1 例透析患者 8 年身高缩短了 19 cm^[3],检索中国知网数据库可发现,自建库至今个例报道仅有 132 例^[1,3-28]。现分析 4 例维持性血液透析合并 SMS 患者的特点及相关因素,探讨其预防方法。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集我院 2018 年 8 月至 10 月维持性血液透析合并

SMS 患者 4 例。其中,男 2 例,女 2 例;年龄 43~53 岁,平均(49.25±4.78)岁;透龄 5~10 年,平均(7.50±2.38)年。所有患者入院后均 1 周 3 次规律血液透析,每次 4 h,血流量 200~280 mL,透析液流量均为 500 mL/min,透析液钙浓度为 1.25~1.50 mmol/L。

1.2 方法

收集患者临床症状(如身高变化、生活自理能力、骨痛、骨畸形、骨折、皮肤瘙痒、骨质疏松、甲状旁腺增生、血管钙化),辅助检查结果[血清钙、血清磷、碱性磷酸酶(ALP)、甲状旁腺激素(PTH)、1 型胶原 C 端肽(CTX)、血清骨钙素 N 端片段(N-MID)]和相关治疗史。所有患者均在透析当日上机前空腹采血,测定血清钙、磷、ALP、PTH、CTX、N-MID、血红蛋白;以 Barthel 指数评定生活自理能力;采用甲状腺彩超评定甲状旁腺增生,

第一作者:曾亚,女,大学本科,药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)294507731@qq.com。

[△]通信作者:徐珽,男,博士研究生,教授,研究方向为临床药学和循证药学,(电话)028-85422965(电子信箱)tingx2009@163.com。

双能 X 线骨密度测量评定骨质疏松,CT 冠状动脉钙化积分普通扫描钙化总分评定血管钙化。

2 结果

2.1 临床表现

4 例患者身高缩短 5 ~ 10 cm, 平均 7 cm; 均伴有不同程度的贫血、皮肤瘙痒、骨痛、骨畸形等, 其中 1 例严重鼻梁塌陷, 牙龈增生出血, 双侧下颌骨区、口周大面积凸起伴压痛。详见表 1。

表 1 4 例患者临床表现

临床表现	患者 1	患者 2	患者 3	患者 4
身高缩短(cm)	6	5	7	10
生活自理能力	困难	基本	困难	基本
骨痛	全身明显	全身明显	全身明显	脊柱明显
骨畸形	胸廓畸形, O 型腿	胸廓、面部、手指畸形	胸廓、手指畸形	胸廓畸形
皮肤瘙痒	有	明显	明显	有
骨折	无	无	左侧胫腓骨骨折	左侧肩胛骨骨折
骨质疏松	骨质疏松	骨质疏松	严重骨质疏松	严重骨质疏松
甲状腺增生	有	有	有	有
血管钙化	重度	中重度	重度	中度
贫血	有	有	有	有

2.2 辅助检查

4 例患者均有血清无机磷、PTH、ALP、CTX、N - MID、血钙稍高; 3 例轻度贫血, 1 例中度贫血; 2 例 25 羟基维生素 D 低。详见表 2。

表 2 4 例患者实验室检查结果

检查项目	患者 1	患者 2	患者 3	患者 4
钙(mmol/L)	2.37	2.62	2.96	2.38
磷(mmol/L)	2.72	1.71	2.11	2.38
PTH(pg/mL)	3 156	3 228	1 712	4 473
血红蛋白(g/L)	112	118	96	76
ALP(U/L)	1 647	1 444	219	1 018
CTX(ng/mL)	3.37	4.63	4.41	2.67
N - MID(ng/mL)	220.3	> 300	163.3	> 300
25 - 羟基维生素 D(nmol/L)	33.65	79.04	26.87	66.64

注: PTH 为甲状旁腺激素, ALP 为碱性磷酸酶, CTX 为 1 型胶原 C 端肽, N - MID 为血清骨钙素 N 端片段。

2.3 治疗与预后

4 例患者依从性均较差, 未在钙磷代谢紊乱早期用药纠正, 后期 PTH 持续升高不可控制, 最终导致 SMS 发生。3 例患者此次入院行甲状旁腺切除术治疗, 术后复查 PTH、钙、磷均降至正常水平以下, 骨痛较术前明显减轻, 继续补钙、透析等治疗。1 例患者因身体情况不能手术治疗, 对治疗失去信心, 意志消沉, 目前继续口服西那卡塞、维持性血液透析治疗。详见表 3。

3 讨论

3.1 基本情况

SMS 见于长期维持性血液透析患者, 主要原因是

表 3 4 例患者相关治疗史

临床表现	患者 1	患者 2	患者 3	患者 4
骨化三醇冲击治疗	2 μg, biw × 6 月	无	2 μg, biw × 6 月	2.5 μg, qw × 6 月
西那卡塞治疗	25 mg, qd × 1 月	无	无	25 mg, qd × 1 月
透龄	5 ⁺	8 ⁺	6 ⁺	10 ⁺
透析方式	普通血透	普通血透	普通血透	普通血透
透析频率	未规律透析	3 次/周	第 1 年未规律透析	3 次/周
手术治疗	无	T - PTX + AT	T - PTX + AT	T - PTX

注: biw 为每 2 周 1 次, qw 为每周 1 次, qd 为每日 1 次; T - PTX + AT 为甲状旁腺全切术 + 部分甲状旁腺自体移植术; T - PTX 为甲状旁腺全切术。

SHPT。研究发现, 长期维持性血液透析患者 SMS 发病率在 2% ~ 3%^[18]; 张建荣等^[10]的研究指出, SMS 的发病率为 71.4%, 发病机制主要为长期高磷、低钙、低 1, 25 - 二羟维生素 D、高成纤维细胞生长因子 23, 持续刺激甲状旁腺严重增生, 高度自主分泌 PTH, 严重者可导致骨折或骨畸形, 血管或其他软组织钙化, 少部分人发生 SMS。

3.2 患病人群特点

据报道, SMS 患者中男 75 例, 女 56 例; 40 ~ 60 岁年龄人群占大部分^[1, 3 - 28]。2018 年的统计结果^[29]显示, 维持性血液透析患者中, 男性多于女性(1.2 : 1 ~ 1.5 : 1), 表明性别与 SMS 发病率并无相关性。同时也发现, 2010 年开始透析年龄以 40 ~ 49 岁患者最多, 2015 年开始透析年龄以 50 ~ 59 岁最多, 且有逐年上升趋势。且韩丽霞等^[30]的调查研究显示, 老年组死亡率明显高于青中年组, 意味着年龄与 SMS 的发病率并相关性。

3.3 影响患病率因素

结合本研究患者情况和既往文献报告分析, 影响 SMS 发病率的因素可能与药物、透析、手术相关。未在早期及时用药纠正钙磷代谢紊乱和在及时给予活性维生素 D 和/或西那卡塞治疗 SHPT 的患者更易发生 SMS。本研究中的 4 例患者在钙磷代谢紊乱早期均未规律用药, 至 SMS 发生, 药物治疗无效, 与既往文献^[1, 3 - 28]的报道结果一致。透龄长、透析不充分、透析方式单一的患者更易发生 SMS。4 例患者平均透龄为 7 年, 其中 2 例患者因经济条件等原因, 未保证每周 3 次规律透析, 所有患者都仅使用普通血液透析, 与既往文献^[1, 3 - 28]的研究结果一致。及时手术可能减少 SMS 发生。2 例患者在内科治疗无效, 有甲状旁腺切除术指征时均拒绝, 至 SMS 发生再次入院。

3.4 SHPT 的治疗现状及最新治疗进展

据我国 2016 年 CNRDS 统计结果^[31]显示, 在血液透析患者中, 钙、磷和 PTH 的达标率仅为 53.4%, 36.2%, 55.3%。对于 CKD5d 期患者 PTH 的靶目标范围, 2017 年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)指南与我国诊治指南

一致,为正常上限的2~9倍($130 \sim 600 \text{ pg/mL}$)^[31-32],而日本在2013年发布的关于慢性肾病矿物质和骨代谢异常的管理指南中PTH的靶目标为 $60 \sim 240 \text{ pg/mL}$ ^[33]。不同的靶目标设定的目的不同,中国观点主要着眼于全因死亡风险和心血管风险,日本的观点主要为改善患者生存率。1996年至2007年,在世界范围内开展以改善持续性透析患者生命预后为宗旨的大规模前瞻性研究(DOPPS)^[34],结果表明,按人口比例,日本透析患者数居世界首位,患者的生存率高于欧美各国。

目前,我国获批用于SHPT临床治疗的药物有活性维生素D(如骨化三醇、阿法骨化醇、帕立骨化醇)和西那卡塞。多项临床研究^[35-38]均显示,骨化三醇和帕立骨化醇对SHPT患者的有效性及安全性无明显差异。对于CKD5d期SHPT患者,以上药物均为一线选择,可单用,或西那卡塞和活性维生素D联合方案。活性维生素D治疗主要不良反应是加重患者钙负荷,而西那卡塞价格昂贵,限制了其广泛使用。1项针对降低成纤维细胞生长因子23的研究^[39]认为,烟酸有望成为慢性肾脏病矿物质和骨异常(CKD-MBD)早期治疗的新药物。Etelcalcetide是第2代拟钙剂^[40],在欧洲、美国、日本上市使用,尚未在我国上市,与西那卡塞相比,除了能提高药物依从性外,还被证明在降低PTH方面更有效,具有可接受和可比的安全性^[41]。随着西那卡塞等药物逐渐进入各地的医保目录及新药的开发,药物选择情况也会有所改变,期待会为SHPT治疗带来新的前景。

全国血液净化病例信息登记系统的数据^[42],我国目前较多患者采用每周血液透析2次,甚至间期更长的透析方式,高通量透析也逐年增加,2014年底,27.9%的患者采用了高通量透析。2015年,《中国血液透析充分性临床实践指南》和美国肾脏病基金会肾脏病预后质量倡议工作组更新的《血液透析充分性临床实践指南》均认为,血液透析主要应保证足够的透析时间,建议每周3次,每次4.0~4.5 h,如采用每周2次血液透析,建议每次透析5.0~5.5 h^[42-43]。目前,通常采用高通量透析或血液透析滤过PTH等^[42],但并无证据表明这种方式相较于低通量透析有特别的优势,其成本-效益比及血液透析滤过是否比传统透析有更好的临床获益,还需进一步研究。

我国目前甲状旁腺切除术方案有3种,即甲状旁腺次全切除术、甲状旁腺全切除术和甲状旁腺全切除+自体移植术^[44]。部分研究^[45-46]显示,无论手术类型如何,手术对血液透析SHPT患者的生活质量有明显改善作用,可快速降低PTH、血磷水平,改善钙磷代谢紊乱,减少皮肤瘙痒、骨痛、失眠等并发症,减少心血管、骨折等风险。但目前仍

缺乏手术治疗SHPT的随机对照试验证据,持续的低水平PTH的长期结果目前尚不清楚^[47],且SMS患者已发生的身高缩短和骨骼畸形可能仍难以逆转。西那卡塞的出现使日本甲状旁腺切除率出现断崖式下降,欧美等国手术治疗也在逐年下降,但中国由于疾病早期缺乏治疗,严重SHPT患者仍需手术治疗^[31,48]。均提示与必须经手术治疗的SHPT甚至SMS相比,早期积极药物干预是更好的选择。

3.5 小结

综上所述,SMS应预防大于治疗,早期监测、及时药物治疗、必要时手术治疗预防是关键。当SMS已经发生,无禁忌证的患者可及时手术治疗。目前国内SMS治疗手段单一,预后不佳,仍待提高。

参考文献:

- [1] 于玲,李寒,王世相,等. 维持性血液透析患者合并退缩人综合征5例临床分析[J]. 中国血液净化,2011,10(5):239-241.
- [2] HORENSTEN ML, BONER G, ROSENFELD JB. The shrinking man. A manifestation of severe renal osteodystrophy[J]. JAMA, 1980,244(3):267-268.
- [3] 于宗周. 血液净化与矿物质代谢[M]. 武汉:湖北科学技术出版社,1989:56.
- [4] 林玲,汪贤聪,朱戈丽,等. 血液透析患者合并肾性骨营养不良致退缩人综合征1例[J]. 临床合理用药杂志,2018,11(10):77.
- [5] 章海滨. 长期维持性血液透析继发退缩人综合征的护理[J]. 护理与康复,2016,15(1):90-92.
- [6] 徐宏娟,王向杰,刘键. 维持性血液透析患者合并退缩人综合征7例临床分析[J]. 疑难病杂志,2015,14(11):1191-1192.
- [7] 马春妍,陈林,黄琴. 血液透析患者合并退缩人综合征并发骨折护理一例[J]. 华西医学,2015,30(4):797-798.
- [8] 王琳,刘强,李峻岭,等. 甲状旁腺全切除术有效改善16例退缩人综合征临床分析[J]. 中国血液净化,2014,13(9):643-646.
- [9] 陈蕊,毕光宇. 维持性血液透析患者合并退缩人综合征4例临床分析[J]. 黑龙江医药,2013,26(6):1085-1087.
- [10] 张建荣,耿燕秋,孙长丽. 慢性肾衰竭继发性甲状旁腺功能亢进合并退缩人综合征的临床分析[J]. 中华临床医师杂志:电子版,2013,7(23):10563-10566.
- [11] 刘霞. 1例维持性血液透析患者合并退缩人综合征的护理[J]. 当代护士,2013(8):147-148.
- [12] 刘慢慢,姜蕾,罗琼,等. 长期维持性血透病人退缩人综合征的单中心流行病学调查[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2013,14(4):340-342.
- [13] 邢小红,裴森,王钦,等. 血液透析合并退缩人综合征患者心理感受的质性研究[J]. 解放军护理杂志,2013,30(5):24-26.
- [14] 惠咏平,张秀萍. 尿毒症患者并发退缩人综合征2例报道[J].

- 中国医药导报, 2012, 9(30): 96 - 98.
- [15] 罗明乾, 轩慧杰, 洗翠华, 等. 维持性血液透析患者合并退缩人综合征的临床分析[J]. 中国实用医药, 2012, 7(17): 33 - 34.
- [16] 徐丽云, 杨超, 牟婉君. 严重继发性甲旁亢后致退缩人综合征的临床分析(附3例报告)[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(5): 443 - 445.
- [17] 林江英, 牟婉君, 陈丹. 维持性血液透析患者合并退缩人综合征2例报道[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(2): 164.
- [18] 邱宏, 汤兵, 贾苗. 维持性血液透析合并退缩人综合征3例分析[J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(36): 9012.
- [19] 钟春梅, 杨海俊. 尿毒症肾性骨病致退缩人综合征及面容改变1例[J]. 当代医学, 2011, 17(25): 106.
- [20] 盛练芬, 赵战云, 刘芳媛, 等. 退缩人综合征一例[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2011, 5(13): 3992 - 3993.
- [21] 张建荣, 张承英. 退缩人综合征合并钙化性尿毒症小动脉病变1例报告[J]. 北京医学, 2011, 33(2): 178 - 179.
- [22] 王新珠, 廖爱能, 郭艳梅. 1例维持性血液透析病人合并退缩人综合征的护理[J]. 全科护理, 2010, 8(36): 3382 - 3383.
- [23] 金磊, 魏日胞, 丁瑞, 等. 尿毒症肾性骨病致退缩人综合征及面容改变1例并文献复习[J]. 军医进修学院学报, 2011, 32(2): 177 - 180.
- [24] 许璧瑜, 郑勤华, 李欣. 退缩人综合征患者的护理与预防[J]. 护理学杂志, 2008, 23(17): 25 - 26.
- [25] 于敬东, 邹国红, 崔志钧. 退缩人综合征附3例报道[J]. 中国血液净化, 2006, 5(9): 702.
- [26] 郑宏, 赵叶红, 张青, 等. 退缩人综合征一例[J]. 西北国防医学杂志, 1998, 19(2): 20.
- [27] 赵学智, 李娟, 梅长林. 退缩人综合征三例[J]. 中华肾脏病杂志, 1997(4): 32.
- [28] 刘俊. 维持性透析病人合并退缩人综合征一例[J]. 透析与人工器官, 1996(1): 41.
- [29] 张楠楠. 维持性血液透析患者流行病学调查及生存分析[D]. 太原: 山西医科大学, 2018.
- [30] 韩丽霞, 王法, 王颖, 等. 老年与青中年维持性血液透析患者死因分析[J]. 包头医学, 2016, 40(3): 136 - 137.
- [31] 周莉, 付平. 2017年KDIGO关于慢性肾脏病-矿物质和骨异常(CKD-MBD)临床实践指南的解读[J]. 中国循证医学杂志, 2017, 17(8): 869 - 875.
- [32] 拟钙剂在慢性肾脏病患者中应用共识专家组, 肾脏病相关专家小组(统称). 拟慢性肾脏病患者中应用的专家共识[J]. 中华肾脏病杂志, 2018, 34(9): 703 - 708.
- [33] Japanese Society for Dialysis Therapy, Japanese Society of Nephrology. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease - mineral and bone disorder[J]. Ther Apher Dial, 2013, 17(3): 247 - 288.
- [34] 本田浩一, 万毅刚. 日本透析医疗的现状[J]. 日本医学介绍, 2007, 28(6): 271 - 272.
- [35] ONG LM, NARAYANAN P, GOH HK, et al. Randomized controlled trial to compare the efficacy and safety of oral paricalcitol with oral calcitriol in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism[J]. Nephrology (Carlton), 2013, 18(3): 194 - 200.
- [36] COYNE DW, DELOS SANTOS R. Evaluating the Safety and Rationale for Cinacalcet Posttransplant Hyperparathyroidism and Hypercalcemia[J]. American Journal of Transplantation, 2014, 14(11): 2446 - 2447.
- [37] ABDUL GAFOR AH, SAIDIN R, LOO CY, et al. Intravenous calcitriol versus paricalcitol in haemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism[J]. Nephrology, 2009, 14(5): 488 - 492.
- [38] SEEHERUNVONG W, NWABI O, ABITBOL CL, et al. Paricalcitol versus calcitriol treatment for hyperparathyroidism in pediatric hemodialysis patients[J]. Pediatric Nephrology. 2006, 21(10): 1434 - 1439.
- [39] RAO M, STEFFES M, BOSTOM A, et al. Effect of niacin on FGF23 concentration in chronic kidney disease[J]. American Journal of Nephrology, 2014, 39(6): 484 - 490.
- [40] YE J, DENG G, GAO F. Theoretical overview of clinical and pharmacological aspects of the use of etelcalcetide in diabetic patients undergoing hemodialysis[J]. Drug Design Development & Therapy, 2018, 12: 901 - 909.
- [41] CLAUDIA F, EMANUEL Z. Role of etelcalcetide in the management of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients: a review on current data and place in therapy[J]. Drug Design, Development and Therapy, 2018, 12: 1589 - 1598.
- [42] 中国医师协会肾脏病医师分会血液透析充分性协作组. 中国血液透析充分性临床实践指南[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(34): 2748 - 2753.
- [43] 盛晓华, 汪年松. 美国肾脏病基金会肾脏病预后质量倡议工作组血液透析充分性临床实践指南(2015年新版)解读[J]. 世界临床药物, 2016, 37(8): 508 - 512.
- [44] RAYES N, SEEHOFFER D, SCHINDLER R, et al. Long-term results of subtotal vs total parathyroidectomy without autotransplantation in kidney transplant recipients[J]. Arch Surg, 2008, 143(8): 756.
- [45] FILHO WA, VAN DER PLAS WY, BRESCIA MDG, et al. Quality of life after surgery in secondary hyperparathyroidism, comparing subtotal parathyroidectomy with total parathyroidectomy with immediate parathyroid autograft: Prospective randomized trial[J]. Surgery, 2018, 164(5): 978 - 985.
- [46] 彭成忠, 陈洪宇, 张正贤, 等. 射频消融术治疗慢性肾脏病继发甲状旁腺功能亢进[J]. 中华肾脏病杂志, 2014, 30(11): 870 - 871.
- [47] LAU W L, OBI Y, KALANTAR - ZADEH K. Parathyroidectomy in the Management of Secondary Hyperparathyroidism[J]. Clinical Journal of the American Society of Nephrology Cjasn, 2018, 13(6): 952 - 961.
- [48] 鲁瑶, 孙小亮, 张凌, 等. 甲状旁腺全切除治疗继发性甲状旁腺功能亢进[J]. 中日友好医院学报, 2017, 2(31): 79 - 81.

(收稿日期: 2019 - 02 - 11)