



· 临床研究 ·

甲状旁腺切除术对慢性肾脏病5期伴严重继发性甲状旁腺功能亢进患者心率昼夜节律的影响

崔颖¹ 黄慧² 任文凯¹ 杨光¹ 曾鸣¹ 查小明³ 唐少文² 黄耀禹¹ 高占辉⁴
徐方燕¹ 周文斌³ 钱寒阳¹ 王静¹ 欧阳春^{1,5} 高雪艳⁶ 邢昌羸¹ 魏永越^{2,7}
王宁宁¹

¹南京医科大学第一附属医院肾内科,江苏省人民医院肾内科,南京 210029; ²南京医科大学公共卫生学院流行病学与生物统计学系,南京 211166; ³南京医科大学第一附属医院普外科,江苏省人民医院普外科,南京 210029; ⁴南京医科大学附属明基医院肾内科,南京 210019; ⁵江苏省人民医院溧阳分院肾内科,溧阳市人民医院肾内科,溧阳 213300; ⁶南京医科大学附属老年病医院全科医学科,南京 210024; ⁷南京医科大学公共卫生学院环境与人类健康国际联合研究中心,南京 211166

崔颖现在苏北人民医院肾内科,扬州 225001

通信作者:王宁宁,Email:wangnn@njmu.edu.cn

【摘要】目的 观察慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)5期患者心率昼夜节律的变化,分析甲状旁腺切除术(parathyroidectomy, PTX)对伴严重继发性甲状旁腺功能亢进(secondary hyperparathyroidism, SHPT)患者心率节律的影响。**方法** 横断面观察213例CKD 5期患者和96例健康对照人群,患者分为不伴严重SHPT组(非PTX组,n=143)和伴严重SHPT行PTX组(PTX组,n=70),前瞻随访46例PTX患者,比较各组的基本资料。各组人群均行动态心电图检查,夜/昼心率比值>0.9定义为非匀型心率。CKD 5期患者心率昼夜节律指标的相关因素采用多因素线性回归分析。**结果** CKD 5期患者PTX组和非PTX组24 h、白天、夜间平均心率均高于健康对照组,PTX组最为显著(均P<0.05)。健康对照组和CKD患者的夜/昼心率比值分别为(0.81±0.08)、(0.91±0.08)(P<0.01)。多因素线性回归结果显示,患者24 h、白天及夜间平均心率与血磷、ln(碱性磷酸酶)呈正相关,夜间平均心率、夜/昼心率比值与血全段甲状旁腺素水平呈正相关(均P<0.05)。校正术后随访时间(中位时间10.9个月)后,PTX患者术后的24 h和夜间平均心率以及夜/昼心率比值均明显降低(均P<0.01)。**结论** CKD 5期患者心率升高且昼夜节律异常,与骨矿物质代谢紊乱相关。PTX显著降低SHPT患者的24 h、夜间平均心率及夜/昼心率比值,改善CKD患者的心率昼夜节律。

【关键词】 慢性肾疾病-矿物质和骨代谢异常; 甲状旁腺切除术; 甲状旁腺素; 心率; 昼夜节律; 非匀型心率

基金项目:国家自然科学基金(81270408、81570666);国际肾脏病学会临床研究项目(18-01-0247);江苏省临床医学研究中心支撑体系建设(BL2014084);江苏省“医学重点人才”项目(ZDRCA2016002、RC201162);中华国际医学交流基金会肾性贫血科研基金(Z-2017-24-2037);南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)优秀中青年人才支持计划

DOI:10.3760/cma.j.cn441217-20200709-00061

Effects of parathyroidectomy on heart rate circadian rhythm in patients with stage 5 chronic kidney disease combined with severe secondary hyperparathyroidism

Cui Ying¹, Huang Hui², Ren Wenkai¹, Yang Guang¹, Zeng Ming¹, Zha Xiaoming³, Tang Shaowen²,





Huang Yaoyu¹, Gao Zhanhui⁴, Xu Fangyan¹, Zhou Wenbin³, Qian Hanyang¹, Wang Jing¹, Ouyang Chun^{1,5}, Gao Xueyan⁶, Xing Changying¹, Wei Yongyue^{2,7}, Wang Ningning¹

¹Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, China; ²Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; ³Department of General Surgery, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, China; ⁴Department of Nephrology, BenQ Medical Center, The Affiliated BenQ Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210019, China; ⁵Department of Nephrology, Liyang Branch, Jiangsu Province Hospital, Liyang People's Hospital, Liyang 213300, China; ⁶Department of General Medicine, Geriatric Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210024, China; ⁷China International Cooperation Center for Environment and Human Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

Cui Ying is now working at the Department of Nephrology, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, China

Corresponding author: Wang Ningning, Email: wangnn@njmu.edu.cn

[Abstract] **Objective** To observe heart rate circadian rhythm in patients with chronic kidney disease (CKD) stage 5 and to analyze the effects of parathyroidectomy (PTX) on heart rate circadian rhythm in severe secondary hyperparathyroidism (SHPT) patients. **Methods** A cross - sectional observation was performed in 213 patients with CKD stage 5 and 96 controls, and the patients were divided into those with severe SHPT (PTX group, $n=70$) and without severe SHPT (non-PTX group, $n=143$). Forty-six PTX patients were followed up prospectively. The baseline data were compared among these groups. Holter electrocardiogram was performed for each participant. Non-dipping heart rate was defined as night/day heart rate ratio greater than 0.9. Multiple linear regression analysis was used to analyze the related factors of heart rate circadian rhythm in patients with CKD stage 5. **Results** The 24 - hour, daytime and nighttime mean heart rate in patients with CKD stage 5 were all higher than those in controls, especially in PTX group (all $P < 0.05$). The night/day heart rate ratios of controls and CKD stage 5 patients were (0.81 ± 0.08) and (0.91 ± 0.08) respectively ($P < 0.01$). Correlation analysis showed 24-hour and daytime or nighttime mean heart rate in patients with CKD stage 5 were positively correlated with serum levels of phosphorus and ln(alkaline phosphatase), while nighttime mean heart rate and night/day heart rate ratio were positively related with serum intact parathyroid hormone level. After adjusting with postoperative follow-up period (median time: 10.9 months), 24-hour and nighttime mean heart rate, and night/day heart rate ratio in PTX patients all decreased significantly (all $P < 0.01$). **Conclusions** Heart rate is increased and circadian rhythm is abnormal in patients with CKD stage 5, which are related with mineral and bone disorder. PTX significantly decreases 24-hour and nighttime mean heart rate in severe SHPT patients, and improves the heart rate circadian rhythm.

[Key words] Chronic kidney disease - mineral and bone disorder; Parathyroidectomy; Parathyroid hormone; Heart rate; Circadian rhythm; Non-dipping heart rate

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81270408, 81570666); International Society of Nephrology (ISN) Clinical Research Program (18-01-0247); Jiangsu Province Science and Technology Planning Project (BL2014084); Jiangsu Province Key Medical Personnel Project (ZDRCA2016002, RC201162); CKD Anemia Research Foundation from China International Medical Foundation (Z-2017-24-2037); Outstanding Young and Middle-aged Talents Support Program of the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University (Jiangsu Province Hospital)

DOI : 10.3760/cma.j.cn441217-20200709-00061

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者的常见并发症及首要死因^[1]。继发性甲状旁腺功能亢进(secondary hyperparathyroidism, SHPT)作为CKD

的常见并发症,可导致心血管系统钙化、骨矿物质代谢紊乱等,与心血管事件的发生和死亡风险升高密切相关^[2-3]。研究表明,当血全段甲状旁腺素(intact parathyroid hormone, iPTH)水平超过



710 ng/L时,患者全因死亡率($HR=1.34$, 95% CI 1.13~1.60)和CVD死亡率($HR=1.57$, 95% CI 1.08~2.27)均显著升高^[4]。甲状旁腺切除术(parathyroidectomy, PTX)可降低患者的5年全因死亡率(手术组9.32%;对照组31.92%)及CVD死亡率(手术组0.62%;对照组10.73%)^[5]。

心血管事件的发生有昼夜节律,常高发于夜间和清晨^[6-7]。生理情况下人体心率亦存在昼夜节律,表现为清晨醒来后升高,于中午达高峰后逐渐下降,至夜间降低10%~20%^[8]。24 h动态心率监测可反映心率节律变化,目前表示心率节律变化的指标有24 h平均心率、白天及夜间平均心率、夜/昼心率比值(或昼夜心率下降比率)等。夜/昼心率比值>0.9或昼夜心率下降比率<0.1可定义为非勺型心率,多因夜间交感神经张力相对亢进,导致CVD死亡和全因死亡风险增加^[9-11]。非勺型心率在高血压、心肌梗死及2型糖尿病患者中日益受到重视^[8-9],但CKD患者心率昼夜节律的特点尚不清楚。

本研究分析了CKD 5期患者心率昼夜节律的特点及影响因素,并观察PTX对严重SHPT患者心率节律的影响,以期从生物节律的视角探索CKD患者心血管事件及死亡高发的可能干预靶点及临床意义。

对象与方法

1. 研究对象:入组于2011年3月至2018年11月在南京医科大学第一附属医院和南京医科大学附属明基医院肾内科治疗的CKD 5期患者213例。入组标准:(1)年龄18~75岁;(2)肾小球滤过率<15 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹;(3)未透析或已规律透析≥3个月。排除标准^[12-13]:(1)有肾移植史或二次PTX史;(2)空腹血糖超过11.1 mmol/L(≥200 mg/dl),存在发热和感染,以及妊娠和哺乳期妇女;(3)严重肝病、慢性阻塞性肺病、恶性肿瘤或严重精神疾病者;(4)有严重先天性心脏病、房颤、心房扑动及高度房室传导阻滞病史,有永久起搏器植入史;(5)近2个月内有急性心肌梗死、中风或经历较大的手术;(6)使用免疫抑制剂、降钙素或二磷酸盐药物。

将213例CKD 5期患者分为不伴严重SHPT组(非PTX组,n=143)和伴严重SHPT行PTX组

(PTX组,n=70)。严重SHPT定义为血清iPTH持续超过800 ng/L,并且内科治疗无效^[12,14]。PTX术式为甲状旁腺全切加前臂自体移植^[12],手术指征参考改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO)指南和我们既往的研究工作^[12-14]。CKD 5期患者活性维生素D、磷结合剂及拟钙剂的使用遵循KDIGO指南^[14]。此外,本研究招募了96名年龄和性别匹配的健康志愿者,不包括怀孕或哺乳期妇女。

本研究获得南京医科大学第一附属医院伦理审批(伦理号:2011-SR-072.A1,2019-SR-368),所有参与者均已签署知情同意书。

2. 研究方法:所有参与者晨起空腹抽血,一周内接受24 h动态心电图检查(MARS-PC; GE Company, Fairfield, CT, USA),进行基线心率特征的评估。血液透析患者在透析前采集血液标本,并于透析间期行动态心电图检查。采用血液组分分析仪(LH-750; Beckman Coulter, Fullerton, CA, USA)分析血常规,全自动生化分析仪(AU5400; Olympus Corporation, Tokyo, Japan)分析生化指标,免疫测定系统(UniCel DxI800 Access; Beckman Coulter, Fullerton, CA, USA)测定血清iPTH水平。血钙的校正公式为:血清校正钙(mmol/L)=血清总钙(mmol/L)+[40-血白蛋白(g/L)]×0.02。手术患者至少3个月后进行随访,重复测量上述指标。

3. 统计学分析:采用R软件(version 3.5.2)进行数据的统计学分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 形式表示,计数资料以数量和比例表示。组间计量资料比较采用两样本t检验或Mann-Whitney U秩和检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。PTX患者手术前后各指标比较采用配对样本t检验或Wilcoxon符号秩检验,并采用配对Logistic方法校正随访时间对其的影响。

参考既往研究^[15],白天和夜间的监测时间段分别定义为6:00~21:59和22:00~5:59。采用线性逐步回归法依次校正年龄、性别、体重指数、糖尿病和高血压并发症、使用降压药及常见临床生化指标,分析CKD 5期对24 h平均心率、白天平均心率、夜间平均心率及夜/昼心率比值的影响。CKD 5期患者心率昼夜节律指标的相关因素采用多因素线性回归分析。 $P < 0.05$ 视为差异有统计学意义。





结 果

1. 基本资料：213例CKD 5期患者中，慢性肾小球肾炎153例(71.83%)；血液透析患者151例(70.89%)，腹膜透析24例(11.27%)，平均透析龄为25.00(4.00, 84.00)个月。CKD 5期患者中，169例(79.34%)同时合并高血压，使用包括钙通道阻滞剂、β受体阻滞剂和血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂在内的降压药。与非PTX组比，PTX组患者年龄更低，透析龄更长，血清校正钙、血磷、碱性磷酸酶和iPTH水平更高(均 $P < 0.05$)。各组人群人口学数据及临床资料详见表1。

2. 健康对照组与CKD 5期患者心率昼夜节律的特点：健康对照组白天心率较快，至夜间逐渐下降，并于夜间4时左右达到最低，24 h心率昼夜节律呈勺型。CKD 5期患者中，非PTX组和PTX组夜间心率较白天下降程度均明显减弱，勺型状态变浅，最低心率明显高于健康对照组，然而各组间最低心率出现的时间点无差异。与健康对照组相比，CKD 5期患者PTX组和非PTX组24 h、白天及夜间平均心率均更高，PTX组最为显著(均 $P < 0.05$)。当完全校正混杂因素包括年龄、性别、体重指数、糖尿病和高血压并发症、使用降压药物及血尿素氮和ln(碱性磷酸酶)水平后，CKD 5期患者24 h、白天及夜间平均心率仍显著高于健康对照组(均 $P < 0.01$ ，数据未展示)。健康对照组和CKD患者的夜/昼心率比值分别为(0.81±0.08)、(0.91±0.08)，经线性逐步回归校正上述混杂因素后差异仍有统计学意义($P < 0.01$)。见图1。

3. CKD 5期患者心率昼夜节律指标的相关影响因素：在CKD 5期患者中，24 h、白天平均心率及夜/昼心率比值均与年龄相关(均 $P < 0.05$)，年龄越大，24 h及白天平均心率越低，而夜/昼心率比值越高。24 h、白天及夜间平均心率与血磷、ln(碱性磷酸酶)均呈正相关(均 $P < 0.05$)；夜间平均心率和夜/昼心率比值与血iPTH水平呈正相关(均 $P < 0.05$)。另外，夜/昼心率比值与收缩压、血白蛋白水平也明显相关(均 $P < 0.05$)。见表2。

4. PTX对严重SHPT患者血液学指标的影响：本研究前瞻随访了46例PTX患者，另24例PTX患者由于来自偏远地区、依从性差或联系方式缺失等未能成功随访。PTX组患者术后中位随

访时间为10.9个月。与PTX术前相比，患者术后血红蛋白和血白蛋白水平改善，血清校正钙、血磷、碱性磷酸酶和iPTH水平均明显下降(均 $P < 0.01$)。见图2。

5. PTX对严重SHPT患者心率昼夜节律的影响：严重SHPT患者行PTX后，24 h、白天和夜间平均心率均较术前显著降低，分别由(86.22±10.66)bpm、(88.69±11.10)bpm、(81.29±11.30)bpm降至(78.15±8.54)bpm、(83.53±11.30)bpm、(73.27±6.85)bpm，夜/昼心率比值由(0.92±0.08)降至(0.88±0.07)(均 $P < 0.05$)。考虑PTX患者术后随访时间不一，我们进一步校正术后随访时间，发现PTX患者手术前后白天平均心率的差异无统计学意义，而术后24 h、夜间平均心率及夜/昼心率比值较术前仍显著降低(均 $P < 0.01$ ，数据未展示)。此外，我们发现PTX患者术后夜间平均心率及夜/昼心率比值均明显低于非PTX组患者(均 $P < 0.05$)，而24 h平均心率和白天平均心率差异无统计学意义。见图3。

讨 论

骨矿物质代谢紊乱是CKD患者的常见并发症，与心血管事件和死亡风险升高密切相关^[16]。CVD相关死亡为CKD患者的首位死因，2020年美国肾脏病数据系统年度报告显示心律失常和心脏骤停占血液透析患者已知死因的44.2%^[1]。心血管事件和死亡的发生有昼夜节律特点，以上午6时至中午的发生率最高^[6]，CKD患者心血管不良事件亦多见于清晨^[17]。

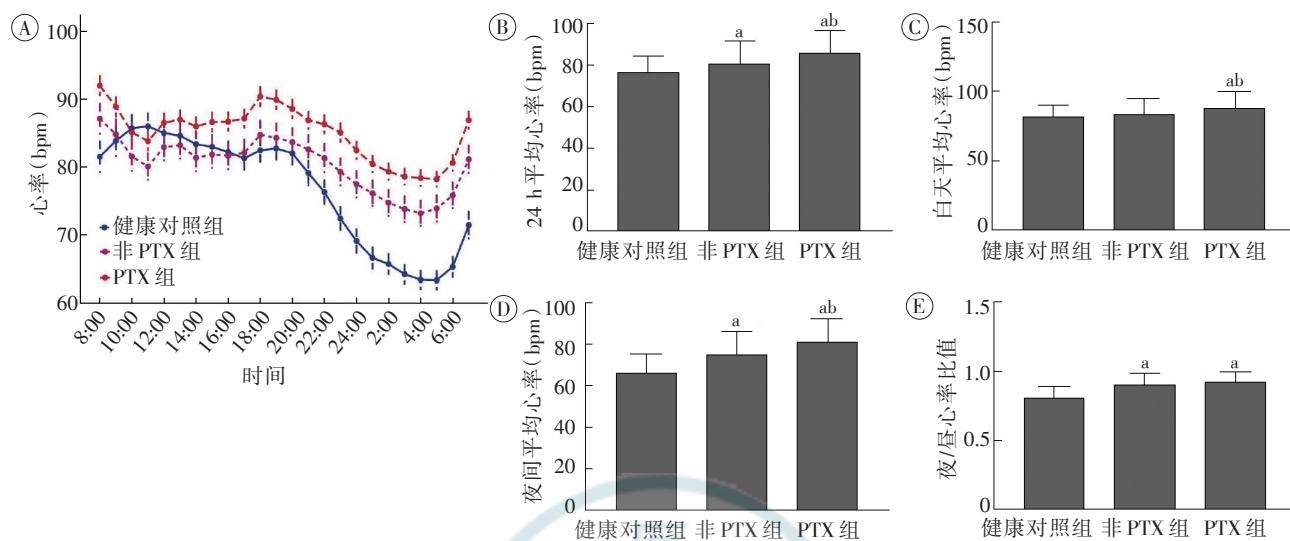
正常情况下心率存在24 h昼夜节律，醒来后开始升高，于中午达到高峰后逐渐下降，大约至凌晨3时降到最低，昼夜心率呈勺型变化^[18]。心率增快与CVD的高发病率及病死率相关^[9]。在高血压患者中，门诊心率正常(≤85 bpm)而夜间心率较高(>76 bpm)的患者主要不良心血管事件的发生率是心率正常者的1.34倍，全因死亡率是其1.68倍^[19]；持续性心动过速(即门诊心率和夜间心率均较高)与主要不良心血管事件风险相关，与全因死亡率无关^[19]。因此与单纯的门诊测量相比，心率的动态监测对预测CVD患者预后更有价值^[8]。

为评估心率指标与心力衰竭患者全因死亡率

表1 健康对照组和慢性肾脏病5期组患者临床特点及实验室检查结果的比较

项目	健康对照组 (n=96)	CKD 5期组 (n=213)	P值	CKD 5期组(n=213)			
				非PTX组 (n=143)	PTX组(n=70)		
					未随访组(n=24)	总计(n=70)	
年龄(岁)	48.85±13.78	50.28±12.40	0.368	52.52±12.93	44.13±10.11	46.52±9.72	45.70±9.85 ^a
男性[例(%)]	47(49.00)	117(54.90)	0.330	74(51.70)	15(62.50)	28(60.90)	43(61.40)
体重指数(kg/m ²)	23.59±2.78	21.84±3.12	<0.001	22.10±3.11	20.62±2.83	21.68±3.20	21.32±3.10
收缩压(mmHg)	122.65±16.65	145.23±26.66	<0.001	149.31±27.68	131.92±26.22	139.52±19.99	136.91±22.42 ^a
舒张压(mmHg)	77.95±10.96	85.95±13.75	<0.001	86.13±13.08	84.96±19.03	85.91±12.87	85.59±15.13
未透析[例(%)]	0(0)	38(17.80)	/	38(26.60)	0(0)	0(0)	0(0)
血液透析[例(%)]	0(0)	151(70.90)	/	84(58.70)	22(91.70)	45(97.80)	67(95.70)
腹膜透析[例(%)]	0(0)	24(11.30)	/	21(14.70)	2(8.30)	1(2.20)	3(4.30)
透析龄(月)	0 (4.00, 84.00)	25.00 (0, 30.00)	/	9.00 (60.00, 131.25)	90.00 (60.75, 120.00)	91.50 (60.00, 120.00) ^a	91.50
糖尿病[例(%)]	0(0)	33(15.50)	/	29(20.30)	1(4.20)	3(6.50)	4(5.70) ^a
高血压[例(%)]	15(15.60)	169(79.30)	<0.001	117(81.80)	15(62.50)	37(80.40)	52(74.30)
钙通道阻滞剂[例(%)]	0(0)	130(61.00)	/	93(65.00)	13(54.20)	24(52.20)	37(52.90)
ACEI/ARB[例(%)]	0(0)	47(22.10)	/	29(20.30)	6(25.00)	12(26.10)	18(25.70)
β受体阻滞剂[例(%)]	0(0)	77(36.20)	/	47(32.90)	11(45.80)	19(41.30)	30(42.90)
磷结合剂[例(%)]	0(0)	42(19.70)	/	34(23.80)	3(12.50)	5(10.90)	8(11.40) ^a
维生素D类似物[例(%)]	0(0)	59(27.70)	/	37(25.90)	4(16.70)	18(39.10)	22(31.40) ^a
西那卡塞[例(%)]	0(0)	4(1.90)	/	0(0)	3(12.50)	1(2.20)	4(5.70)
血红蛋白(g/L)	143.84±15.48	97.12±22.99	<0.001	94.20±22.80	106.29±28.29	101.39±18.71	103.07±22.37 ^a
血糖(mmol/L)	5.41±0.78	5.08±2.07	0.042	5.45±2.32	4.14±0.36	4.41±1.34	4.32±1.11 ^a
肌酐(μmol/L)	71.24±15.68	861.10±319.62	<0.001	866.26±353.83	818.38±211.91	867.35±249.28	850.56±236.73
尿素氮(mmol/L)	5.58±1.44	24.75±8.72	<0.001	26.12±9.32	20.92±5.08	22.52±7.24	21.97±6.59 ^a
总胆固醇(mmol/L)	4.98±0.86	4.40±1.21	<0.001	4.51±1.29	4.21±0.86	4.14±1.08	4.16±1.00 ^b
三酰甘油(mmol/L)	1.42±1.47	1.64±1.10	0.155	1.66±1.08	1.48±0.76	1.64±1.30	1.59±1.14
白蛋白(g/L)	47.80±2.79	37.41±5.47	<0.001	37.14±5.88	37.95±5.67	37.99±3.82	37.98±4.50
血钙(mmol/L)	2.36±0.11	2.31±0.32	0.035	2.20±0.29	2.56±0.24	2.51±0.27	2.53±0.26 ^a
血清校正钙(mmol/L)	2.20±0.11	2.36±0.30	<0.001	2.26±0.28	2.60±0.19	2.55±0.26	2.57±0.24 ^a
血磷(mmol/L)	1.17±0.16	1.99±0.62	<0.001	1.92±0.65	2.02±0.32	2.19±0.61	2.13±0.53 ^b
ALP(U/L)	75.40 (64.25, 87.10)	103.00 (75.10, 207.20)	<0.001	83.90 (65.55, 109.40)	513.50 (167.90, 960.25)	315.00 (189.93, 822.58)	439.30 (167.90, 960.25) ^a
iPTH(ng/L)	35.05 (27.30, 48.43)	439.20 (168.60, 1 279.30)	<0.001	217.80 (110.50, 442.90)	1 997.85 (1 293.05, 3 031.60)	1 894.70 (1 136.48, 2 736.03)	1 970.80 (1 206.58, 2 879.88) ^a
24 h平均心率(bpm)	76.71±7.60	82.24±11.22	<0.001	80.48±10.98	85.08±11.52	86.22±10.66	85.83±10.89 ^a
白天平均心率(bpm)	82.09±7.97	84.86±11.75	0.016	83.26±11.58	87.11±12.36	88.68±11.10	88.14±11.48 ^a
夜间平均心率(bpm)	66.24±8.88	77.02±11.47	<0.001	74.98±11.19	81.04±10.57	81.29±11.30	81.21±10.98 ^a
夜/昼心率比值	0.81±0.08	0.91±0.08	<0.001	0.90±0.08	0.93±0.06	0.92±0.08	0.92±0.07

注:PTX:甲状腺旁腺切除术;ACEI/ARB:血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂;ALP:碱性磷酸酶;iPTH:全段甲状旁腺素;与非PTX组比较,^aP<0.01,^bP<0.05;P值为慢性肾脏病(CKD)5期组与健康对照组比较所得;"/"表示P值无数据;1 mmHg=0.133 kPa;数据形式除已注明外,其余以 $\bar{x}\pm s$ 或M(P_{25}, P_{75})形式表示



注: A: 健康对照组($n=96$)、慢性肾脏病5期不伴严重SHPT(非PTX组, $n=143$)或伴严重SHPT(PTX组, $n=70$)患者24 h的基线心率动态变化,数据以95%可信区间表示;B: 健康对照组、非PTX组和PTX组的24 h平均心率;C: 白天平均心率;D: 夜间平均心率;E: 夜/昼心率比值;与健康对照组比较,^a $P < 0.01$;与非PTX组比较,^b $P < 0.01$

图1 慢性肾脏病5期患者的昼夜节律和平均心率

的关系,Wang等^[20]对741例射血分数降低的患者进行为期2年的随访发现,与静息心率和24 h平均心率相比,夜间心率与患者全因死亡率的相关性更强;与夜间心率 < 65 bpm的患者相比,夜间心率 > 87 bpm与高全因死亡率显著相关($HR=2.89$, 95%CI 1.49~5.60)。在心肌梗死患者中,与总体心率水平较高但昼夜节律仍呈勺型的患者相比,非勺型心率患者的全因死亡风险更高^[21]。Eguchi等^[22]对457例无明显并发症的原发性高血压患者经随访(71.6 ± 25.8)个月后发现,非勺型心率患者未来发生CVD的风险是勺型心率患者的2.4倍,但与全因死亡率无关;而24 h平均心率升高与全因死亡率增加显著相关。在1项多中心对6 928名居民为期9.6年的随访研究中发现,24 h平均心率可预测全因死亡和非CVD相关死亡风险;夜间平均心率可预测全因死亡、CVD相关死亡及非CVD相关死亡风险;夜/昼心率比值可预测全因死亡、CVD相关死亡风险,以及除中风以外的致命性或非致命事件^[23]。

目前CKD患者心率昼夜节律的特点尚不清楚。本研究发现CKD 5期患者整体心率水平升高,尤以夜间为著,夜/昼心率呈非勺型。有报道在3 957名平均年龄为55岁的中年人群中(其中高血压患者占58%,糖尿病患者占9%),夜间心率下降幅度可随年龄、体重指数增长而下降,女性、

高血压及糖尿病为非勺型心率的危险因素^[24]。我们发现CKD患者的24 h及白天心率随年龄增长而下降,而夜/昼心率比值与年龄呈正相关。Verdecchia等^[25]研究表明未经治疗且无并发症的原发性高血压患者夜/昼心率比值与收缩压呈正相关,与本研究结果一致。CKD患者高血甲状旁腺素水平与全因死亡率升高相关,成功的PTX可降低严重SHPT患者的CVD相关死亡及全因死亡率^[5, 26]。本研究发现,CKD 5期患者夜/昼心率比值与年龄、收缩压、血ln(iPTH)水平独立正相关,与血白蛋白水平负相关;当将CKD 5期患者分为PTX组和非PTX组时,发现PTX患者24 h、白天及夜间平均心率均明显高于非PTX组患者,但夜/昼心率比值未见差异,可能是多个影响因素如收缩压、血清白蛋白水平等叠加作用的结果。成功的PTX使严重SHPT患者的24 h、白天及夜间平均心率明显下降,纠正了其非勺型心率;当校正术后随访时间后,PTX患者手术后的24 h、夜间平均心率以及夜/昼心率比值仍较术前显著降低。当进一步比较,我们发现PTX患者术后的夜间平均心率及夜/昼心率比值均明显低于非PTX组,提示PTX手术不仅可纠正严重SHPT患者骨矿物质代谢紊乱,还显著改善患者的心率昼夜节律异常。

我们既往的研究表明CKD 5期患者心率变异性下降^[27],提示心脏自主神经调控功能异常;当严

表2 慢性肾脏病5期患者心率昼夜节律指标的相关影响因素(多因素线性回归分析,n=213)

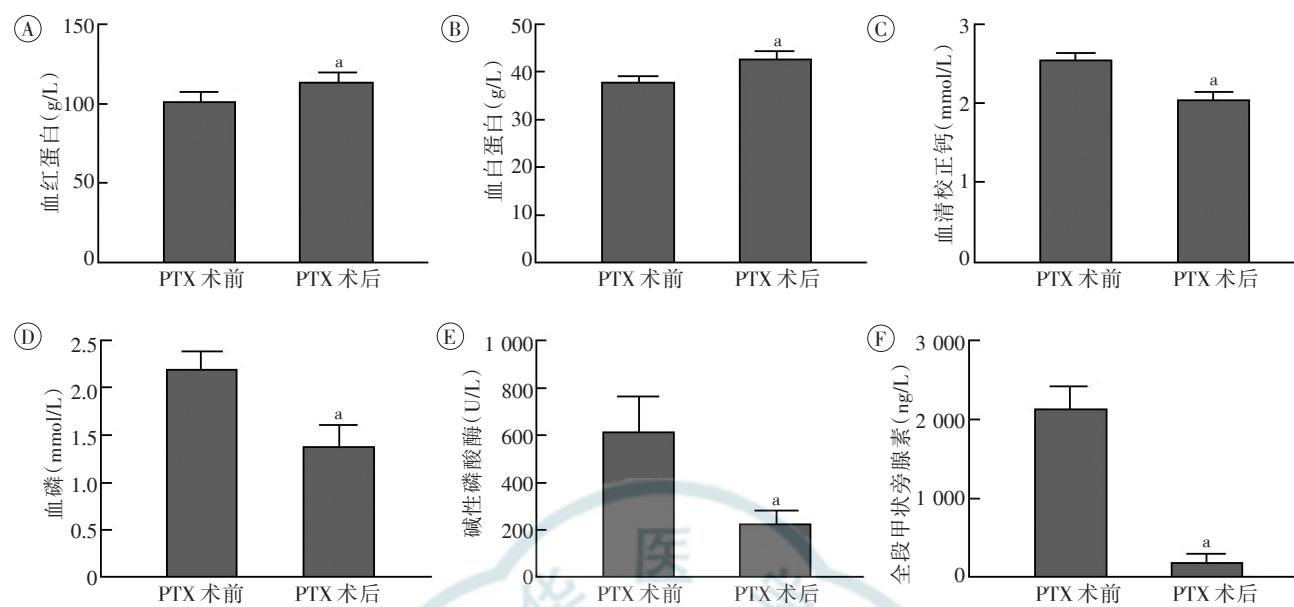
因变量	自变量	单变量回归系数	P值	多变量回归系数	P值
24 h 平均心率					
(bpm)	年龄(岁)	-0.09(-0.15,-0.03)	0.006	-0.10(-0.16,-0.04)	0.002
	血白蛋白(g/L)	-0.31(-0.43,-0.18)	<0.001	-0.14(-0.28,0)	0.058
	三酰甘油(mmol/L)	-0.83(-1.57,-0.09)	0.028	-0.18(-0.94,0.59)	0.652
	总胆固醇(mmol/L)	0.75(0.10,1.40)	0.024	0.48(-0.16,1.12)	0.141
	血钙(mmol/L)	9.44(6.44,12.45)	<0.001	2.75(-0.57,6.07)	0.105
	血磷(mmol/L)	4.84(3.61,6.06)	<0.001	2.74(1.06,4.43)	0.002
	血ln[ALP(U/L)]	3.62(2.83,4.40)	<0.001	2.28(1.04,3.52)	<0.001
	血ln[iPTH(ng/L)]	2.12(1.67,2.57)	<0.001	0.05(-0.89,0.99)	0.917
白天平均心率					
(bpm)	年龄(岁)	-0.13(-0.19,-0.07)	<0.001	-0.12(-0.18,-0.05)	<0.001
	总胆固醇(mmol/L)	0.72(0.06,1.37)	0.034	0.40(-0.27,1.07)	0.245
	血钙(mmol/L)	4.89(2.14,7.65)	0.001	0.93(-2.55,4.40)	0.602
	血磷(mmol/L)	3.24(1.96,4.51)	<0.001	1.87(0.10,3.63)	0.038
	血ln[ALP(U/L)]	3.02(2.21,3.84)	<0.001	2.21(0.92,3.51)	<0.001
	血ln[iPTH(ng/L)]	1.55(1.08,2.02)	<0.001	0.14(-0.84,1.13)	0.779
夜间平均心率					
(bpm)	血白蛋白(g/L)	-0.61(-0.74,-0.48)	<0.001	-0.30(-0.45,-0.15)	<0.001
	三酰甘油(mmol/L)	-1.14(-1.95,-0.32)	0.007	0.07(-0.73,0.87)	0.869
	总胆固醇(mmol/L)	0.92(0.20,1.64)	0.013	0.48(-0.19,1.15)	0.158
	血钙(mmol/L)	10.84(7.91,13.78)	<0.001	1.72(-1.75,5.18)	0.332
	血磷(mmol/L)	7.11(5.80,8.42)	<0.001	2.59(0.83,4.35)	0.004
	血ln[ALP(U/L)]	4.61(3.76,5.47)	<0.001	1.34(0.05,2.64)	0.042
	血ln[iPTH(ng/L)]	3.27(2.80,3.73)	<0.001	1.38(0.40,2.37)	0.006
夜/昼心率比值					
	年龄(岁)	0.01(0.01,0.02)	<0.001	0.01(0,0.01)	0.015
	收缩压(mmHg)	0.012(0.008,0.014)	<0.001	0(0,0.01)	<0.001
	血白蛋白(g/L)	-0.06(-0.07,-0.05)	<0.001	-0.03(-0.04,-0.02)	<0.001
	三酰甘油(mmol/L)	-0.11(-0.17,-0.05)	<0.001	-0.02(-0.07,0.04)	0.585
	血钙(mmol/L)	0.78(0.55,1.00)	<0.001	0.11(-0.14,0.36)	0.392
	血磷(mmol/L)	0.50(0.40,0.60)	<0.001	0.09(-0.04,0.22)	0.164
	血ln[ALP(U/L)]	0.23(0.16,0.29)	<0.001	-0.09(-0.18,0.01)	0.064
	血ln[iPTH(ng/L)]	0.23(0.19,0.26)	<0.001	0.16(0.09,0.23)	<0.001

注: ALP:碱性磷酸酶;iPTH:全段甲状旁腺素;1 mmHg=0.133 kPa

重SHPT患者行PTX手术后心率变异性指标显著改善,并且与iPTH水平降低有关,提示甲状旁腺素可增加交感神经张力,与心脏神经系统紊乱有关^[28]。Tsai等^[29]发现腹膜透析患者的非线性心率变异性参数去趋势波动分析 α_1 与腹主动脉钙化密切相关,提示CKD患者血管钙化可能与自主神经功能紊乱有关。Stern等^[30]发现副交感神经切除术后的大鼠血甲状旁腺素水平显著升高,提示副交感神经对甲状旁腺素的分泌有抑制作用。因此,我们推测甲状旁腺素对心率昼夜节律的影响

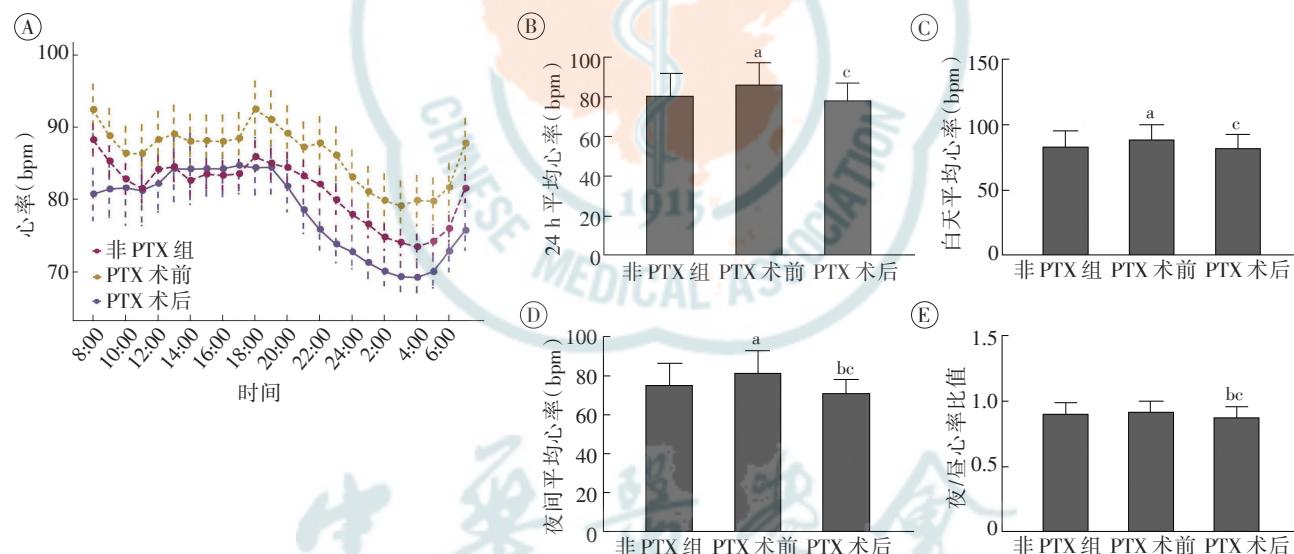
可能与交感/副交感神经系统调控密切相关,但具体机制有待进一步研究。

本研究尚存在不足,如昼夜的时间界定是根据文献参考人类正常作息规律,可能会存在个体差异,今后在行24 h Holter检查时可记录个体的作息时间。另外,尽管已有研究表明心率昼夜节律异常与CVD预后不良和全因死亡有关^[21, 31-32],但本研究尚缺乏直接的心脑血管疾病预后指标,而将心率昼夜节律变化作为中间指标,我们推测CKD 5期患者的高CVD风险和病死率可能与其心



注:PTX:甲状腺旁腺切除术;与PTX术前比较,^a $P < 0.01$

图2 继发性甲状旁腺功能亢进患者行PTX前后的血液学指标变化(n=46)



注:A:严重甲状旁腺功能亢进(SHPT)患者行甲状旁腺切除术(PTX)术前、术后(n=46)以及非PTX组患者(n=143)的心率昼夜节律变化,数据以95%可信区间表示;B:严重SHPT患者行PTX术前、术后(n=46)以及非PTX组患者(n=143)24 h平均心率;C:白天平均心率;D:夜间平均心率;E:夜/昼心率比值;与非PTX组比较,^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$;与PTX术前比较,^c $P < 0.01$

图3 严重SHPT患者行PTX术后的昼夜节律和平均心率

率昼夜节律异常有关。在后续研究中我们将进一步分析CKD 5期患者心率昼夜节律的特点,其整体心率水平升高,尤以夜间为著,高甲状旁腺素水平与非勺型心率密切相关;PTX术后患者24 h、夜间平均心率及

夜/昼心率比值均明显下降,非勺型心率被纠正。但上述各心率昼夜节律的参数对CKD患者心血管事件及预后的价值尚待更大样本量的多中心、前瞻性随访研究验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 感谢正常对照人群、患者及其家属的配合,感谢所有帮助收集数据的临床医护人员;感谢国际肾脏病学会(International Society of Nephrology, ISN)导师项目的支持

参 考 文 献

- [1] Saran R, Robinson B, Abbott K C, et al. US renal data system 2019 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States[J]. Am J Kidney Dis, 2020, 75(1 Suppl 1): A6 - A7. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.09.003.
- [2] 余永武, 周加军, 张凌.《中国慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指南》的解读与思考[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2020, 9(1): 17 - 21. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095 - 3216.2020.01.004.
- [3] 赵沙沙, 闻萍, 甘巍, 等. 继发性甲状旁腺功能亢进症甲状旁腺切除术后并发症分析[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2019, 28(1): 19 - 23. DOI: 10.3969/j.issn.1006 - 298X.2019.01.004.
- [4] Lamina C, Kronenberg F, Stenvinkel P, et al. Association of changes in bone mineral parameters with mortality in haemodialysis patients: insights from the ARO cohort[J]. Nephrol Dial Transplant, 2020, 35(3): 478 - 487. DOI: 10.1093/ndt/gfz060.
- [5] Chen JB, Chou FF, Yang CH, et al. Association between clinical variables and mortality after parathyroidectomy in maintenance hemodialysis patients[J]. Am J Surg, 2017, 213(1): 140-145. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2016.03.012.
- [6] Yang Z, Liu H, Meng F, et al. The analysis of circadian rhythm of heart rate variability in patients with drug-resistant epilepsy [J]. Epilepsy Res, 2018, 146: 151 - 159. DOI: 10.1016/j. epilepsyres.2018.08.002.
- [7] Araki M, Yonettsu T, Kurihara O, et al. Circadian variations in pathogenesis of ST-segment elevation myocardial infarction: an optical coherence tomography study[J]. J Thromb Thrombolysis, 2021, 51(2): 379-387. DOI: 10.1007/s11239-020-02220-6.
- [8] Simko F, Baka T, Paulis L, et al. Elevated heart rate and nondipping heart rate as potential targets for melatonin: a review [J]. J Pineal Res, 2016, 61(2): 127-137. DOI: 10.1111/jpi.12348.
- [9] 崔颖, 任文凯, 王宁宁. 非匀型心率与心血管生物节律紊乱的研究进展[J]. 中华肾脏病杂志, 2020, 36(6): 481-486. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20191104-00090.
- [10] Baka T, Simko F. Nondipping heart rate: a neglected cardiovascular risk factor based on autonomic imbalance? [J]. Auton Neurosci, 2018, 210: 83-84. DOI: 10.1016/j.autneu.2018.02.001.
- [11] Ogoyama Y, Kabutoya T, Hoshida S, et al. The combination of non-dipper heart rate and high brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events: the Japan morning surge-home blood pressure (J-HOP) study[J]. Am J Hypertens, 2020, 33(5): 430-438. DOI: 10.1093/ajh/hpa025.
- [12] 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. DOI: 10.2215/CJN.10381012.
- [13] Huimin C, Ying C, Changying X, et al. Effects of parathyroidectomy on plasma iPTH and (1-84) PTH levels in patients with stage 5 chronic kidney disease[J]. Horm Metab Res, 2018, 50(10): 761-767. DOI: 10.1055/a-0723-2807.
- [14] Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2017 clinical practice guideline update[J]. Ann Intern Med, 2018, 168(6): 422 - 430. DOI: 10.7326/M17-2640.
- [15] Izzo JL Jr, Khan SU, Saleem O, et al. Ambulatory 24-hour cardiac oxygen consumption and blood pressure - heart rate variability: effects of nebivolol and valsartan alone and in combination[J]. J Am Soc Hypertens, 2015, 9(7): 526-535. DOI: 10.1016/j.jash.2015.03.009.
- [16] 国家肾脏疾病临床医学研究中心. 中国慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指南概要[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2019, 28(1): 52 - 57. DOI: 10.3969/j.issn.1006 - 298X.2019.01.012.
- [17] Tislér A, Logan AG, Akócsi K, et al. Circadian variation of death in hemodialysis patients[J]. Am J Kidney Dis, 2008, 51(1): 53-61. DOI: 10.1053/j.ajkd.2007.09.019.
- [18] Black N, D'Souza A, Wang Y, et al. Circadian rhythm of cardiac electrophysiology, arrhythmogenesis, and the underlying mechanisms[J]. Heart Rhythm, 2019, 16(2): 298 - 307. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.08.026.
- [19] Palatini P, Rebaldi G, Beilin LJ, et al. Masked tachycardia. A predictor of adverse outcome in hypertension[J]. J Hypertens, 2017, 35(3): 487-492. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001194.
- [20] Wang CL, Chan YH, Lee HF, et al. High nighttime heart rate is associated with increased risk of all-cause mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. Int Heart J, 2020, 61(2): 289-294. DOI: 10.1536/ihj.19-403.
- [21] Carney RM, Steinmeyer B, Freedland KE, et al. Nocturnal patterns of heart rate and the risk of mortality after acute myocardial infarction[J]. Am Heart J, 2014, 168(1): 117 - 125. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.04.012.
- [22] Eguchi K, Hoshida S, Ishikawa J, et al. Nocturnal nondipping of heart rate predicts cardiovascular events in hypertensive patients[J]. J Hypertens, 2009, 27(11): 2265 - 2270. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328330a938.
- [23] Hansen TW, Thijss L, Boggia J, et al. Prognostic value of ambulatory heart rate revisited in 6928 subjects from 6 populations[J]. Hypertension, 2008, 52(2): 229 - 235. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.113191.
- [24] Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, et al. Blunted heart rate dip during sleep and all-cause mortality[J]. Arch Intern Med, 2007, 167(19): 2116-2121. DOI: 10.1001/archinte.167.19.2116.
- [25] Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Adverse prognostic value of a blunted circadian rhythm of heart rate in essential hypertension[J]. J Hypertens, 1998, 16(9): 1335-1343. DOI: 10.1097/00004872-199816090-00015.
- [26] 毛建萍, 张倩, 陈靖. 慢性肾脏病患者甲状旁腺病变发生



- 机制的研究新进展[J]. 中华肾脏病杂志, 2019, 35(8): 630-634. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2019.08.013.
- [27] Chen H, Cui Y, Xing C, et al. Effects of parathyroidectomy on blood bone markers and heart rate variability in patients with stage 5 chronic kidney disease[J]. Int Urol Nephrol, 2018, 50(12): 2279-2288. DOI: 10.1007/s11255-018-1995-6.
- [28] 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. DOI: 10.2215/CJN.12941213.
- [29] Tsai CH, Lin C, Ho YH, et al. The association between heart rhythm complexity and the severity of abdominal aorta calcification in peritoneal dialysis patients[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 15627. DOI: 10.1038/s41598-018-33789-x.
- [30] Stern JE, Sarmiento MI, Cardinali DP. Parasympathetic control of parathyroid hormone and calcitonin secretion in rats[J]. J Auton Nerv Syst, 1994, 48(1): 45-53. DOI: 10.1016/0165-1838(94)90158-9.
- [31] Magri CJ, Xuereb RG, Fava S. Non-dipping heart rate and microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus[J]. Cardiology, 2014, 129(1): 28-35. DOI: 10.1159/000362714.
- [32] Kantharia BK. Non-dipping heart rate, microalbuminuria and thrombocytosis in type 2 diabetes mellitus: can we connect the dots?[J]. Cardiology, 2014, 129(1): 25-27. DOI: 10.1159/000363283.

(收稿日期: 2020-07-09)

(本文编辑: 彭苗)

· 读者·作者·编者 ·

本刊对来稿中统计学处理的有关要求

针对当前来稿中统计学方法交代不明或选用不合理以及表述不规范等问题,特提醒注意以下方面:

1. 统计学符号: 按 GB 3358-1982《统计学名词及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体排印。常用:(1)样本的算术平均数用英文小写 \bar{x} (中位数仍用 M);(2)标准差用英文小写 s ;(3) t 检验用英文小写 t ;(4) F 检验用英文大写 F ;(5)卡方检验用希文小写 χ^2 ;(6)相关系数用英文小写 r ;(7)自由度用希文小写 v ;(8)概率用英文大写 P (P 值前应给出具体检验值,如 t 值、 χ^2 值、 q 值等)。

2. 研究设计: 应告知研究设计的名称和主要方法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究),实验设计(应告知具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等),临床试验设计(应告知属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等);主要做法应围绕 4 个基本原则(重复、随机、对照、均衡)概要说明,尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

3. 资料的表达与描述: 用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 M (全距)或 $M(1/4, 3/4)$ 表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于 20,要注意区分百分率与百分比。

4. 统计学分析方法的选择: 对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料具备的条件和分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用直线回归分析;对具有重复实验数据的资料进行回归分析,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。

5. 统计结果的解释和表达: 当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时,应说对比组之间的差异具有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)差异;应写明所用统计分析方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),统计量的具体值(如: $t = 3.45$, $\chi^2 = 4.68$, $F = 6.79$ 等);在用不等式表示 P 值的情况下,一般情况下选用 $P > 0.05$, $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ 三种表达方式即可满足需要,无须再细分为 $P < 0.001$ 或 $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出 95% 可信区间。