

## 甲状旁腺激素的不同片段——慢性肾脏病-矿物质和骨异常多学科诊疗的新靶点

陈慧敏 王宁宁

慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 是威胁人类健康的常见疾病,慢性肾脏病-矿物质和骨异常 (chronic kidney disease-mineral and bone disorder, CKD-MBD) 为其常见并发症,主要表现包括:钙、磷、甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 或维生素 D 代谢异常;骨转化、骨矿化、骨量、骨线性生长或骨强度异常;血管或其他软组织钙化。PTH 是反映甲状旁腺功能最可靠的标志物,参与调控矿物质代谢的多个过程,血 PTH 水平的准确检测在甲状旁腺功能亢进/减退、高钙血症、CKD-MBD 等患者的临床诊断、治疗及预后中具有重要作用。目前临床检测血 PTH 最广泛的方法为第 2 代全段 PTH (intact PTH, iPTH) 检测法,此法可同时识别全长 (1-84) PTH 和裂解的 (7-84) PTH 片段。(7-84) PTH 在透析患者中大量蓄积,半衰期较 (1-84) PTH 明显延长,在骨骼和肾脏可拮抗 (1-84) PTH 的生物活性。第 3 代检测法不识别 (7-84) PTH,具有良好的临床应用前景。本文就不同 PTH 片段的代谢状况、PTH 检测方法的进展、不同 PTH 片段对继发性甲状旁腺功能亢进 (secondary hyperparathyroidism, SHPT) 患者甲状旁腺切除术 (parathyroidectomy, PTX) 疗效的评估价值以及对骨骼、肾脏、心血管疾病、心血管或全因死亡的影响及作用机制做一综述,从而为进一步认识 CKD-MBD 患者发病机制的重要靶点、实现多学科精准诊疗提供有益的资料。

### 一、甲状旁腺激素的代谢特点

PTH 由甲状旁腺主细胞合成和分泌,是 84 个氨基酸组成的单链多肽,相对分子质量约为 9500。PTH 首先由 115 个氨基酸组成的 prepro-PTH 裂解为 90 个氨基酸组成的 pro-PTH,其后进一步裂解为具有生物活性的全长 (1-84) PTH,贮存于分泌颗粒中。PTH 的合成与释放主要取

决于细胞外钙离子 ( $\text{Ca}^{2+}$ ) 浓度:高钙血症不仅可减少总体 PTH 的分泌,也可促进 PTH 片段的生成;而低钙血症可刺激 PTH 的分泌,促进 (1-84) PTH 的释放<sup>[1]</sup>。甲状旁腺激素分泌后主要在肝脏快速代谢为不同的 PTH 片段。血循环中的 PTH 由全长 (1-84) PTH、氨基端 N-PTH、羧基端 C-PTH 及中间段 PTH 组成。具有经典生物活性的全长 (1-84) PTH 约占 18%, N-PTH 约占 2%,绝大部分为无生物活性的短 C-PTH 片段,如 (34-84) PTH、(37-84) PTH、(38-84) PTH、(45-84) PTH,约占 75%,而长 C-PTH 主要为 (7-84) PTH,约占 5%<sup>[2]</sup>。

类似于其他 C-PTH 片段,(7-84) PTH 既可在肝脏由 (1-84) PTH 代谢生成,也可在甲状旁腺内产生<sup>[3]</sup>。(7-84) PTH 主要在肾脏清除,因而在 CKD 患者中可大量蓄积。研究表明随着 eGFR 水平的降低,(1-84) PTH 与 C-PTH 水平均逐渐增加,但血循环中 C-PTH 水平增高的程度较 (1-84) PTH 更加显著<sup>[4]</sup>。肾功能正常时 PTH 的半衰期约为 2~4 min,肾衰竭时半衰期延长,且不同 PTH 片段的半衰期亦有差异。

### 二、甲状旁腺激素检测方法的进展及应用

第 1 代 PTH 检测法的应用最早发表于 1963 年,采用放射性免疫测定,利用单个抗体识别 (1-84) PTH、大量无活性的中间段 PTH 及 C-PTH。该法不仅特异性差,对于低 PTH 水平的敏感性也较差,已被临床淘汰。

1987 年,第 2 代全段 PTH 检测法由 Nichols Institute Diagnostics 研发应用,采用双抗体夹心法,一个捕获抗体识别 C 末端 39-84 氨基酸,另一个检测抗体结合 N 端 13-24 氨基酸。长期以来,该法被认为可特异性识别全长 (1-84) PTH,而研究表明第 2 代检测法不仅可识别 (1-84) PTH,也可同时检测 N-末端裂解的长 C-PTH 片段,主要为 (7-84) PTH<sup>[5]</sup>。在肾功能正常的人群中,(7-84) PTH 约占 iPTH 水平的 20%,而在透析患者中约占 50%<sup>[6]</sup>。不同于其他无生物活性的短 C-PTH 片段,(7-84) PTH 可对抗 (1-84) PTH 的生物活性<sup>[7-8]</sup>。因此,尽管改善全球肾脏病预后组织 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) 指南推荐优先使用第 2 代检测法,但对于 CKD 尤其是伴严重 SHPT 的患者,该法测得的 PTH 值可能远高估了患者甲状旁腺功能亢进的严重程度<sup>[9]</sup>。

第 3 代 PTH 检测法始于 1999 年,原理类似于第 2 代检

DOI: 10.3760/ema.j.issn.1001-7097.2017.08.014

基金项目:国家自然科学基金 (81570666、81270408);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“六大人才高峰”资助课题 (2010-WS-026);江苏省“医学重点人才”项目 (ZDRCA2016002);江苏省肾脏病临床研究项目 (BL2014080)

作者单位:210029 南京医科大学第一附属医院肾内科

通信作者:王宁宁,Email: wangnn@njmu.edu.cn

测法,结合于 C 末端的抗体与第 2 代检测法一致,而检测抗体定位于 N 末端的 1-4 氨基酸<sup>[5]</sup>,不识别 (7-84)PTH。但早期的 (1-84)PTH 检测法采用免疫放射分析法 (IMRA),操作有人为因素影响且耗时较长、有放射性污染,因而其临床广泛应用受到限制。近年来,新型的 (1-84)PTH 检测法可供临床使用<sup>[10]</sup>,采用全自动电化学发光免疫测定法 (ECLIA),其优势在于无需使用放射性同位素、操作人为因素影响小、检测时间明显缩短 (约 18 min)、特异性及敏感性明显增高。越来越多的研究表明 (1-84)PTH 或 PTH 比值 [如 (1-84)PTH/iPTH、(1-84)PTH/(7-84)PTH] 在评估 CKD 患者的骨转运状态、PTX 手术成功与否、透析患者的病死率等方面较单纯的 iPTH 值更具优越性<sup>[11-13]</sup>。

目前第 3 代 PTH 检测法也存在不足,主要为无法区分血液中 N-PTH 片段的水平<sup>[5]</sup>。N-PTH 是一类在 15-20 氨基酸发生变异的片段,可被第 3 代而非第 2 代检测法识别<sup>[14]</sup>。第 2 代检测法同时检测 (1-84)PTH 和 (7-84)PTH,理论上 (1-84)PTH/iPTH 应 < 1,在 CKD 患者中 (1-84)PTH/iPTH 约为 0.4 ~ 0.7<sup>[14-15]</sup>。然而,近年来陆续有报道 (1-84)PTH/iPTH > 1 的个案,主要见于甲状旁腺瘤、严重的 SHPT 或原发性甲状旁腺功能亢进 (primary hyperparathyroidism, PHPT),研究表明其比值异常与血液中 N-PTH 的升高有关。但 N-PTH 片段的生物学活性及上述相关机制目前尚不明确。

### 三、不同 PTH 片段在 PTX 术中的变化特点及评估手术疗效的价值

SHPT 作为 CKD-MBD 的重要临床表现,常伴有多系统并发症,严重影响患者的生活质量,PTX 是治疗难治性 SHPT 患者的有效手段<sup>[16-19]</sup>。然而约 15% 的 SHPT 患者存在超数目甲状旁腺<sup>[20]</sup>,部分 SHPT 患者存在异位甲状旁腺,加大了手术难度,导致部分患者甲状旁腺不能完全切除,术后 SHPT 持续存在的发生率约为 0.4% ~ 26%<sup>[20-21]</sup>。PTX 术中血清 PTH 的监测能够提示甲状旁腺是否完全切除,可避免不必要的探查,减少手术并发症,对准确判断手术疗效具有重要意义。通过第 2 代检测法证实,术后 20 min 血清 iPTH 下降 > 88.9% (敏感度 78.6%,特异度 88.5%) 可提示手术成功<sup>[22]</sup>。

不同 PTH 片段的半衰期存在差异。一项针对 77 例伴有单个腺瘤的 PHPT 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<sup>[23]</sup>;另一项有关 28 例行 PTX 的 SHPT 患者的研究报道,iPTH、(1-84)PTH、(7-84)PTH 的半衰期分别为 (8.1±0.6)、(4.6±0.4)、(24.0±15.8) min<sup>[24]</sup>。肾功能异常时不同 PTH 片段的半衰期均延长,因而半衰期最短的 (1-84)PTH 评估手术效果可能更佳。我们近期的研究发现 SHPT 患者甲状旁腺切除后 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)%,腺体切除后 (1-84)PTH 水平下降最快<sup>[25]</sup>。第 3 代检测法不识别半衰期较长的 (7-84)PTH,SHPT 患者 PTX 术后 10 min (1-84)PTH 下降 > 89.2% (敏感度 100%,特异度 90%) 可提示腺体完全切除<sup>[26]</sup>。新型第 3 代 PTH 检测法的测量时间明显缩短 (约 18 min)、操作简便,为行 PTX 术中快速检测从而评估手术疗效、提高手术安全性提供了可能<sup>[12,23-24]</sup>。

### 四、甲状旁腺激素的作用位点

PTH 的生物活性结构域位于 N 端 1-34 氨基酸,与 PTH 受体 1 (PTHr1) 结合发挥作用。PTHr1 主要表达于骨骼和肾脏,也可在其他组织低浓度表达。(7-84)PTH 可通过结合于 PTH 羧基端区域的受体 (C-PTHr) 发挥作用,该受体主要表达于成骨细胞和骨细胞,激活后可拮抗 PTH/PTHr1 系统的作用。

### 五、不同 PTH 片段对 CKD 患者骨骼的作用

PTH 参与调控骨重建,可直接作用于成骨细胞和骨细胞,也可间接作用于破骨细胞。PTH 通过下调骨细胞硬骨素 (骨形成抑制蛋白) 的表达诱导骨形成,刺激合成代谢 Wnt 信号通路。PTH 与受体结合后作用于成骨细胞和骨细胞,增加核因子 κB 受体活化因子配体/骨保护素 (RANKL/OPG) 的比值,刺激破骨细胞的活性,从而间接促进骨吸收<sup>[27]</sup>。虽然 PTH 既可刺激骨形成也可促进骨吸收,但 PTH 对骨量的影响主要取决于 PTH 暴露的剂量及持续时间。连续性暴露于 PTH 可以显著增加骨骼的分解作用,而低剂量间歇性给予 PTH 可以增加骨的合成<sup>[28]</sup>。

由 CKD 引起的骨矿物质代谢紊乱可表现为高转运性、正常骨转运及低转运性骨病。当缺乏骨活检时,PTH 仍是目前临床区别 CKD 患者骨转运状态的重要参考指标<sup>[5]</sup>。有研究报道 (1-84)PTH/(7-84)PTH 可以预测肾性骨病,当比值 > 1 时为高转运性骨病或正常骨转运 (敏感性 100%),而当比值 < 1 时主要为低转运性骨病 (敏感性 87.5%)<sup>[11]</sup>。但该研究样本量较小 (n=51),且未考虑活性维生素 D、磷结合剂、拟钙剂等药物对 (1-84)PTH/(7-84)PTH 值的影响,对目前普遍服用上述药物的 CKD-MBD 患者可能缺乏参考价值。

对于肾功能正常的人群,PTH 水平的升高可刺激成骨细胞和破骨细胞活性,而长期透析伴高转运性骨病的患者对 PTH 的作用可产生抵抗,可能与 (7-84)PTH 的大量蓄积有关<sup>[29]</sup>:(1) (7-84)PTH 可以减弱 (1-84)PTH 升高血钙的作用:在甲状旁腺切除的大鼠中,同时 1:1 给予 (7-84)PTH 和 (1-84)PTH 时,(1-84)PTH 作用于血钙的活性可被降低 94% ( $P < 0.001$ )<sup>[7]</sup>;(2) (7-84)PTH 可以通过受体的细胞内摄作用减少 PTHr1 在骨骼的表达,也可独立于 PTHr1 抑制破骨细胞的活性,减少骨转运<sup>[29]</sup>。目前尚缺乏 (7-84)PTH 的特异性检测手段,因此既往研究血循环

中(7-84)PTH的值由iPTH与(1-84)PTH水平的差值间接推算得出,而实际上,两者的差值包括血循环中多种长C-PTH片段水平的总和,除了具有生物活性的(7-84)PTH这一主要成分外还包括其他无活性的长C-PTH片段,如(10-84)PTH、(15-84)PTH。不同PTH片段及PTH比值在肾性骨病中的诊断价值还需更多的临床和基础研究资料。

#### 六、不同PTH片段对CKD患者肾脏的作用

甲状旁腺激素对肾脏的作用主要包括:刺激肾脏远曲小管特异性的离子通道,促进Ca<sup>2+</sup>的重吸收;通过蛋白激酶A和蛋白激酶C依赖途径调控近曲小管钠-磷协同转运蛋白,从而增加尿磷的排泄;刺激肾脏1 $\alpha$ 羟化酶的活性,促进25羟维生素D生成1,25-二羟维生素D<sub>3</sub>,从而间接增加胃肠道对钙磷的重吸收。

Nakajima等<sup>[30]</sup>以原代培养的小鼠肾小管细胞为研究对象,研究发现(1-34)PTH可促进1,25-二羟维生素D<sub>3</sub>的生成,而(7-84)PTH呈浓度依赖性地抑制这一作用。此外,Slatopolsky等<sup>[7]</sup>研究发现在正常大鼠中,同时给予(7-84)PTH和(1-84)PTH,(7-84)PTH可使(1-84)PTH促进尿磷排泄的作用降低50.2%( $P < 0.005$ )。

CKD患者的肾脏也可对甲状旁腺激素的反应降低,多种因素参与其中,主要包括骨化三醇减少、磷酸盐增高、氧化应激、PTH<sub>1R</sub>表达下调或功能异常、不同PTH片段的蓄积[主要是(7-84)PTH]等<sup>[1]</sup>。

#### 七、不同PTH片段与CKD患者心血管疾病(CVD)、死亡的关系

CVD是CKD的常见并发症及首位死因,CKD及终末期肾脏病患者发生CVD的风险是普通人群的5~10倍<sup>[31]</sup>,据最新美国肾脏病数据系统报告,66岁以上的CKD患者CVD的发生率高达69.8%<sup>[32]</sup>。研究表明血循环中过高过低的PTH水平均是透析患者心血管事件及死亡发生的高危因素<sup>[33-35]</sup>。

PTH可对心血管系统产生多种作用,包括诱导心肌细胞的凋亡、激活心脏成纤维细胞从而导致心肌间质纤维化、促进动脉硬化、增厚心肌小动脉、增加内皮细胞动脉粥样硬化分子标志物的表达(如晚期糖基化终末产物受体、IL-6),导致内皮功能障碍,从而独立于血磷的作用而导致血管钙化<sup>[36]</sup>;CKD患者PTH水平的升高与心血管自主神经功能紊乱密切相关<sup>[37]</sup>,上述作用均可促进心血管不良事件的发生,增加死亡风险。Sebastian等<sup>[38]</sup>发现在大鼠CKD模型中,间歇性给予(1-34)PTH可以减少血管钙化的发生,而相同剂量的(7-34)PTH对血管无明显作用,研究提示PTH<sub>1R</sub>信号不仅在促进骨矿物质沉积中发挥重要作用,同时也可减少血管钙化的形成,而(7-34)PTH与PTH<sub>1R</sub>的亲合力较差,可能需要更高的浓度才能发挥作用。

有报道(1-84)PTH/iPTH、(1-84)PTH/(7-84)PTH、(1-84)PTH可预测透析患者的心血管事件和死亡风险,而部分研究结论为阴性<sup>[13,36]</sup>。目前尚缺乏不同PTH片段与心血管事件关系的临床研究,不同PTH片段与CVD发病机制的关系亟需更多的临床资料。

综上所述,PTH是参与骨矿物质代谢调控的重要激素,血循环中PTH水平的准确检测对CKD-MBD患者的临床管理具有重要意义。目前临床常用的第2代检测法可同时检测全长(1-84)PTH和(7-84)PTH片段。(7-84)PTH在透析患者中大量蓄积,其生物学作用不容忽视。初步研究表明,(7-84)PTH在骨骼、肾脏可拮抗(1-84)PTH的生物活性,对心血管系统的作用还有待深入的探索。不同PTH片段的生物学作用存在差异,是CKD-MBD患者临床精准诊疗应该关注的新靶点。第3代检测法由于可特异性检测(1-84)PTH的水平,可能对评估CKD患者骨转运状态、判断PTX手术疗效、预测透析患者CVD、死亡等终点事件方面更加精确,其临床指导价值仍有待更多的临床与基础研究。

#### 参 考 文 献

- [1] Evenepoel P, Bover J, Ureña TP. Parathyroid hormone metabolism and signaling in health and chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2016, 90(6): 1184 - 1190. DOI: 10.1016/j.kint.2016.06.041.
- [2] D'Amour P. Acute and chronic regulation of circulating PTH: significance in health and in disease[J]. *Clin Biochem*, 2012, 45(12): 964-969. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2012.04.029.
- [3] Nguyen-Yamamoto L, Rousseau L, Brossard JH, et al. Origin of parathyroid hormone (PTH) fragments detected by intact -PTH assays[J]. *Eur J Endocrinol*, 2002, 147(1): 123-131.
- [4] Patel S, Barron JL, Mirzazadeh M, et al. Changes in bone mineral parameters, vitamin D metabolites, and PTH measurements with varying chronic kidney disease stages[J]. *J Bone Miner Metab*, 2011, 29(1): 71-79. DOI: 10.1007/s00774-010-0192-1.
- [5] Souberbielle JC, Brazier F, Piketty ML, et al. How the reference values for serum parathyroid hormone concentration are (or should be) established?[J]. *J Endocrinol Invest*, 2017, 40(3): 241-256. DOI: 10.1007/s40618-016-0553-2.
- [6] 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.
- [7] Slatopolsky E, Finch J, Clay P, et al. A novel mechanism for skeletal resistance in uremia[J]. *Kidney Int*, 2000, 58(2): 753-761. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2000.00222.x.
- [8] Langub MC, Monier - Faugere MC, Wang G, et al. Administration of PTH-(7-84) antagonizes the effects of PTH-(1

- 84) on bone in rats with moderate renal failure[J]. *Endocrinology*, 2003, 144(4): 1135-1138. DOI: 10.1210/en.2002-221026.
- [9] 陈慧敏, 邢昌赢, 张丽娜, 等. 慢性肾脏病 5 期患者血浆 iPTH、(1-84) PTH、(7-84)PTH 水平的特点及甲状旁腺切除术的影响[J]. *中华肾脏病杂志*, 2017, 33(1): 15-21. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2017.01.003.
- [10] 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. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2011.00928.x.
- [11] Monier-Faugere MC, Geng Z, Mawad H, et al. Improved assessment of bone turnover by the PTH-(1-84)/large C-PTH fragments ratio in ESRD patients[J]. *Kidney Int*, 2001, 60(4): 1460-1468. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2001.00949.x.
- [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. DOI: 10.1016/S0039.
- [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. DOI: 10.1007/s00198-012-2245-x.
- [14] Komaba H, Shin J, Fukagawa M. Restoration of reversed whole PTH/intact PTH ratio and reduction in parathyroid gland vascularity during cinacalcet therapy for severe hyperparathyroidism in a uraemic patient[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(2): 638-641. DOI: 10.1093/ndt/gfp578.
- [15] Sprague SM, Bellorin-Font E, Jorgetti V, et al. Diagnostic Accuracy of Bone Turnover Markers and Bone Histology in Patients With CKD Treated by Dialysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67(4): 559-566. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.06.023.
- [16] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2016.08.006.
- [17] 王海峰, 张凌, 姚力, 等. 三种不同甲状旁腺切除术治疗继发性甲状旁腺功能亢进 425 例疗效比较[J]. *中国血液净化*, 2016, 15(9): 455-458. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2016.09.003.
- [18] 汤兵, 宋宗纬, 侯大卫, 等. 62 例次继发性甲状旁腺功能亢进症行甲状旁腺切除术的临床分析[J]. *中国血液净化*, 2012, 11(7): 374-378. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2012.07.007.
- [19] 王莉, 李贵森, 刘志红. 中华医学会肾脏病学分会《慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指导》[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2013, 22(6): 554-559.
- [20] Stracke S, Keller F, Steinbach G, et al. Long-term outcome after total parathyroidectomy for the management of secondary hyperparathyroidism[J]. *Nephron Clin Pract*, 2009, 111(2): c102-109. DOI: 10.1159/000191200.
- [21] Schneider R, Slater EP, Karakas E, et al. Initial parathyroid surgery in 606 patients with renal hyperparathyroidism[J]. *World J Surg*, 2012, 36(2): 318-326. DOI: 10.1007/s00268-011-1392-0.
- [22] 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. DOI: 10.1038/srep26841.
- [23] 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 Endocrinol*, 2003, 149(4): 301-306.
- [24] 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. DOI: 10.1007/s00268-004-7489-y.
- [25] 陈慧敏, 许雪强, 王宁宁, 等. 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[J]. *南京医科大学学报·自然科学版*, 2016, 36(12): 1450-1455. DOI: 10.7655/NYDXBNS20161210.
- [26] Matsuoka S, Tominaga Y, Sato T, et al. QuiCk - IntraOperative Bio - Intact PTH assay at parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism[J]. *World J Surg*, 2007, 31(4): 824-831. DOI: 10.1007/s00268-006-0601-8.
- [27] Silva BC, Bilezikian JP. Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2015, 22: 41-50. DOI: 10.1016/j.coph.2015.03.005.
- [28] Noordin S, Glowacki J. Parathyroid hormone and its receptor gene polymorphisms: implications in osteoporosis and in fracture healing[J]. *Rheumatol Int*, 2016, 36(1): 1-6. DOI: 10.1007/s00296-015-3319-9.
- [29] Wesseling-Perry K, Harkins GC, Wang HJ, et al. The calcemic response to continuous parathyroid hormone (PTH) (1-34) infusion in end-stage kidney disease varies according to bone turnover: a potential role for PTH(7-84)[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(6): 2772-2780. DOI: 10.1210/jc.2009-1909.
- [30] Nakajima K, Nohtomi K, Sato M, et al. PTH(7-84) inhibits PTH (1-34)-induced 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> production in murine renal tubules[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 381(2): 283-287. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.02.023.
- [31] Tonelli M, Karumanchi SA, Thadhani R. Epidemiology and Mechanisms of Uremia-Related Cardiovascular Disease[J]. *Circulation*, 2016, 133(5): 518-536. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018713.
- [32] Saran R, Li Y, Robinson B, et al. US Renal Data System 2015 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67(3 Suppl 1): Svi, S1-

305. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.12.014.
- [33] Li D, Zhang L, Zuo L, et al. Association of CKD-MBD Markers with All-Cause Mortality in Prevalent Hemodialysis Patients: A Cohort Study in Beijing[J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0168537. DOI: 10.1371/journal.pone.0168537.
- [34] 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.
- [35] Ulusoy S, Ozkan G, Guvercin B, et al. The Relation Between Variability of Intact Parathyroid Hormone, Calcium, and Cardiac Mortality in Hemodialysis Patients[J]. Artif Organs, 2016, 40(11): 1078-1085. DOI: 10.1111/aor.12690.
- [36] Zitt E, Kirsch AH, Haueis M, et al. The PTH (1-84)/non-PTH (1-84) ratio is a risk factor for cardiovascular events in hemodialysis patients[J]. Clin Nephrol, 2011, 75(4): 309-318.
- [37] 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.
- [38] Sebastian EM, Suva LJ, Friedman PA. Differential effects of intermittent PTH(1 - 34) and PTH(7 - 34) on bone microarchitecture and aortic calcification in experimental renal failure[J]. Bone, 2008, 43(6): 1022-1030. DOI: 10.1016/j.bone.2008.07.250.

(收稿日期:2017-02-24)

(本文编辑:杨克魁)

· 读者·作者·编者 ·

## 英文摘要写作参考

1. 标题: 应简洁、明了。不要用“A study on...”“A survey of...”开头;去掉开头的“The”。标题中一般不用缩写。
  2. 署名: 应按中文署名顺序列出全部作者姓名。以姓在前,名在后,姓氏及姓名仅首字母大写,如为双姓组合双姓间加分隔“-”。仔细核对拼写。香港、澳门、台湾、少数民族及海外华人作者姓名按当地的拼写法拼写。
  3. 单位: 只写第一作者单位,对于作者地址在省会以下城市者,地址中是否加入省名,则根据中文作者地址。新近改变归属的医学院校名称,要了解该院校新的写法,不要自创。解放军编号医院名称的暂定写法: No.XXX Hospital of People's Liberation Army(不用“PLA”这一缩写)。通讯作者(Corresponding author)要提供Email。
  4. 目的: 一般不用“In order to...”、“For the purpose of...”“The present study aimed at...”,用动词不定式短语“To...”即可。
  5. 方法: 应当用完整的句子。注意英文摘要用第三人称,即不能有“We...”“Our...”等,可改为“The authors...”。尽可能说明如何分组,各组研究对象的基本状况,如例数、性别、年龄以及下文中组的编号或名称。
  6. 结果: 不必写“The results of the study showed that...”,而是直接写结果。数据要与中文摘要一致,有“±”的数字,如后面有单位,要将其放入括号内[( $\bar{x} \pm s$ )单位]。特别注意“比较”和“相关”等的表达方法,一般“……与……有关”,可用“...was associated with(或 related to).....”;但经统计学上的相关分析得出的“……与……相关”,一定要用“... correlated with...”,并且应在括号内提供相关系数 $r$ (注意不是 $\gamma$ )及其 $P$ 值。
  7. 结论: 不需要说“These results demonstrated that...”,“Based on the above results we conclude that...”,而是直接说结论。特别注意不要用“This study(these results) may provide some valuable theoretical and technical basis for...”之类的说法;也勿用“The significance of... in... was also discussed”等无实际内容的说法。
  8. 标点符号: 英文中绝对不应出现中文专用的标点符号,如:顿号(、)、句号(。)、书名号(《》)等。
  9. 缩写词: 除规定不需要注明全文者,一律在第1次出现时注明全文,如在下文中不再出现,一般不要写出缩写。
  10. 数字: 一句话若一定要以数字开头,应该用英文数字写法,而不用阿拉伯数字表示。
  11. 时态: 描述方法和结果的时候应当使用一般过去式,在结论当中,如果是被广泛认可,已经成为“真理”的可以使用一般现在式,否则也一般采用过去式形式。
  12. 语态: 原来主张科技论文中多使用被动语态,现在主张摘要中尽量采用主动语态的越来越多,因其有助于文字清晰、简洁及有力表达。但是尽量不要混用,尤其是在同一个句子里不能混用。
- 另外,一些来源于拉丁文的短语,如 *in situ*, *in vivo*, *in vitro*, *pari passu*, 等,一律以斜体出现。微生物和动植物的学名,无论在题目中还是在正文中,都要用斜体,第一个词的首字母大写,例如: *Streptococcus pneumoniae*。

本刊编辑部