

本文引用格式:何声勇,汪靓婧,李大山,等.慢性肾衰竭腹膜透析患者甲状腺结节发生情况及影响因素分析[J].安徽医学,2024,45(5):588-591.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.05.011

慢性肾衰竭腹膜透析患者甲状腺结节发生情况及影响因素分析

何声勇 汪靓婧 李大山 齐向明

[摘要] 目的 研究慢性肾衰竭维持性腹膜透析患者甲状腺结节(TN)发生情况并分析其影响因素。方法 回顾性分析2018年1月至2023年12月在安徽医科大学第一附属医院腹膜透析中心规律随访并行甲状腺彩超检查122例慢性肾衰竭患者的临床资料。根据甲状腺超声结果分为TN组($n=85$)和非TN组($n=37$)。采用logistic回归对两组患者的一般资料、临床资料进行深入分析,以探讨腹膜透析患者TN发生情况及影响因素。结果 甲状腺结节总检出率为69.67%,其中男性患者中TN检出率为58.49%,女性为78.26%,差异有统计学意义($P<0.05$)。TN组的年龄、铁蛋白、腹膜Kt/v高于非TN组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素logistic回归分析提示年龄($OR=1.089, P<0.001$)及铁蛋白浓度($OR=1.003, P=0.044$)是TN发生的独立影响因素。年龄每增加1岁,TN发生率升高8.9%。铁蛋白水平每升高1 $\mu\text{g/L}$,TN发生率增加0.3%。结论 年龄和铁蛋白是慢性肾衰竭维持性腹膜透析患者发生甲状腺结节的独立危险因素,对于中老年的腹膜透析患者应定期复查甲状腺超声。

[关键词] 腹膜透析;甲状腺结节;铁蛋白;危险因素

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.05.011

腹膜透析是临床治疗慢性肾衰竭(chronic renal failure, CRF),延长患者生存时间的常用手段之一,可替代部分肾脏功能,继而维持机体正常代谢^[1]。在CRF患者中,肾功能的进行性丧失会对甲状腺激素的合成、降解及排泄产生负面影响。在CRF阶段,甲状腺功能异常普遍存在,主要表现为临床或亚临床甲状腺功能减退,其患病率分别为3%~25%和15%~25%,而在一般人群中,临床及亚临床甲状腺功能减退症的总患病率为5%~10%^[2]。Schultheiss等^[3]研究提示,临床和亚临床甲状腺功能减退与血脂比例失衡、内皮功能障碍及动脉粥样硬化加速有关,导致心血管风险增加,明显增加CRF患者心源性死亡率。采取持续性不卧床腹膜透析(continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD)治疗的CRF患者容易发生透析相关性腹膜炎及钙磷代谢紊乱,对其治疗的费用较为昂贵,以及难以回归正常工作,增加患者经济及心理负担,常使患者处于负面情绪中^[4],现有大量循证医学证明甲状腺结节相关病理生理特征与焦虑、抑郁情绪有关^[5-6],所以CAPD患者的甲状腺结节的发生情况需引起关注。本研究旨在探讨维持性腹膜透析患者发生TN的发生情况及影响因素,从而为腹膜透析患者慢病管理提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2018年1月至2023年

12月安徽医科大学第一附属医院腹膜透析中心规律随访的122例患者的临床资料。共纳入男性53例,女性69例,年龄18~76岁,平均(48.15±13.06)岁,腹透龄中位数为32个月,伴有基础病糖尿病12例;原发病考虑为慢性肾小球肾炎73例,高血压肾硬化16例,糖尿病肾病6例,狼疮性肾炎3例,原因不明24例。根据甲状腺超声诊断是否伴有甲状腺结节分为TN组($n=85$)和非TN组($n=37$)。纳入标准:①于本院行腹透管置入术并长期稳定在本院随访,规律行腹膜透析治疗3个月以上;②年龄 ≥ 18 岁;③随访时有行腹膜平衡实验及完善甲状腺超声检查;④未更换肾脏替代治疗方案。排除标准:①既往有头颈部放射史、甲状腺疾病史或手术史;②正在服用抗甲状腺素及甲状旁腺药物、碘剂等;③其他原因无法配合超声检查;④存在严重感染或者代谢性疾病;⑤病史及临床资料不全。两组患者原发病、伴有糖尿病等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。而女性患者TN检出率(78.26%)高于男性患者(58.49%),TN组的平均年龄高于非TN组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。该研究方案经安徽医科大学第一附属医院医学伦理委员会批准(PJ2023-11-51)。

1.2 临床资料收集

1.2.1 实验室指标 从医院电子病例系统筛选腹膜透析患者随访中有完善甲状腺彩超检查的患者基本信

表 1 两组患者一般资料比较

指标	非 TN 组 (n=37)	TN 组 (n=85)	t/χ^2 值	P 值
性别[例(%)]			5.545	0.019
男性	22(59.46)	31(36.47)		
女性	15(40.54)	54(63.53)		
年龄(岁)	39.41±9.54	51.95±12.60	-5.418	<0.001
糖尿病[例(%)]	2(5.41)	10(11.76)	0.568	0.343
肾病类型[例(%)]			3.015 ^①	0.558
慢性肾小球肾炎	23(62.16)	50(58.82)		
高血压肾硬化	7(18.93)	9(10.59)		
糖尿病肾病	1(2.70)	5(5.88)		
狼疮性肾炎	1(2.70)	2(2.35)		
其他	5(13.51)	19(22.36)		

注:①为 Fisher 确切概率法。

息,收集当次住院血生化资料。入院第 2 天采集患者空腹静脉血 5 mL,使用日本 Sysmex 公司 XE-500 血细胞分析仪检测血红蛋白、C-反应蛋白(c-reactive protein, CRP),Beckman Coulter AU5800 全自动生化分析仪检测尿素氮、血肌酐、尿酸、清蛋白、三酰甘油、胆固醇、碳酸氢根、血钙、血磷、甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)、铁蛋白、转铁蛋白饱和度等指标,测定过程全部按照仪器及试剂说明书进行。并同时收集患者总尿素清除指数 Kt/V(urea clearance index, Kt/V)、腹膜 Kt/V、总肌酐清除率(creatinine clearance, Ccr)、腹膜 Ccr、残肾 eGFR、4 h 腹透液肌酐与血肌酐比值 4 h D/Per 及 4 h 与 0 h 腹透液葡萄糖浓度比值 4 h D/D0 等腹膜透析充分性指标,以上指标由当次腹膜平衡实验评估得出。

1.2.2 甲状腺超声检查 腹膜透析随访中完善了当次甲状腺超声检查,腹透龄跨度(3~169)月。使用 TOSHIBA、GEvidid7 彩色多普勒超声诊断仪,探头频率 7.5 MHz。由我院在甲状腺疾病诊断方面有着丰富经验的两名高年资医师对纳入患者甲状腺超声图象进行分析,定义检查发现与周围甲状腺组织区分开的占位性病变即为甲状腺结节(包括囊肿、腺瘤及性质不明的肿物),并据此将纳入患者分为 TN 组及非 TN 组。同时按照 C-TIRADS 分类方法^[6]对结节进行评估。C-TIRADS 标准如下:(1)阳性指标:①垂直位;②实性;③极低回声;④点状强回声(可疑微钙化);⑤边缘模糊/不规则或甲状腺外侵犯。(2)阴性指标:点状强回声(彗星尾伪象)。计数上述恶性超声特征的数量,每一项恶性超声特征计 1 分,而如果存在彗星尾征这一良性征象,则减去 1 分。分类为①C-TR1:为无结节的腺体组织;② C-TR2:-1 分;③ C-TR3:0 分;④ C-TR4A:1 分;⑤ C-TR4B:2 分;⑥ C-TR4C:3~4 分;⑦ C-TR5:5 分;⑧

C-TR6:活检证实的恶性结节。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 26.0 进行数据分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 秩和检验。计数资料以例或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床指标比较 两组患者铁蛋白、腹膜 Kt/v 比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.2 多因素 logistic 回归分析腹膜透析并发 TN 的独立危险因素 将以上单因素分析中差异有统计学意义的指标,纳入多因素 logistic 回归分析,以是否发生 TN 为因变量(TN=1,非 TN=0),存在统计学差异的指标作为自变量[其中性别(男性=0,女性=1)为二分类变量,年龄、铁蛋白、腹膜 Kt/V 为连续变量(真实值)],结果提示,年龄、铁蛋白是 CAPD 患者发生 TN 的独立危险因素,见表 3。年龄每增加 1 岁, TN 发生率升高 8.9%;铁蛋白水平每升高 1 $\mu\text{g/L}$, TN 发生率升高 0.3%。

2.3 CAPD 患者合并 TN 病理结果 共有 14 例患者行甲状腺细针穿刺检查,其中有 3 类结节有 1 例行细针穿刺,提示甲状旁腺增生;4 类结节有 13 例行细针穿刺,共有 8 例诊断为乳头状甲状腺癌(约占 61.5%),4A 类行穿刺 11 例,其中 6 例为乳头状癌(占比 54.5%),其余 5 例倾向于甲状腺肿;4B 类行穿刺 2 例,均为乳头状癌。

3 讨论

近年来,随着慢性肾衰竭维持性腹膜透析患者人数的逐渐增加,腹膜透析的并发症及合并症的管理逐渐引起了更多的关注^[7-8]。既往研究表明血液透析患者中甲状腺结节的患病率较健康人群明显升高^[9]。CAPD 患者因各种原因而处常常处于负面情绪中,既往研究明确负面情绪与 TN 的关系密切^[10];但经腹膜透析治疗的 CRF 患者中 TN 的发生情况及影响因素未见深入研究,甲状腺超声的检查也未纳入到腹透患者常规随访检查。而随 TN 逐渐进展为高风险时,因基础肾脏衰竭及透析的低炎症状态,常给该类患者手术选择、麻醉风险、创伤恢复等整个围手术期的治疗增加了难度,因此积极进行 TN 的筛查和及时控制危险因素至关重要。现明确 TN 的危险因素主要包括女性、高龄、缺碘、曾经接受过在头颈部放射治疗、18 岁前接受过电离辐射、心理社会压力过大、雌孕激素水平失衡、糖代谢异常以及环境污染等因素^[11]。

表 2 两组患者临床指标比较

指标	非 TN 组(n=37)	TN 组(n=85)	t/Z/U 值	P 值
BMI(kg/m ²)	22.26±3.94	22.35±3.02	-0.139	0.889
血红蛋白(g/L)	97.46±20.92	100.54±21.30	-0.740	0.461
尿素氮(mmol/L)	21.56±6.38	19.65±5.86	1.615	0.109
血肌酐(μmol/L)	1 111.32±370.55	978.41±249.19	1.859	0.069
血尿酸(μmol/L)	419.82±95.67	405.99±73.88	0.866	0.388
清蛋白(g/L)	37.23±5.08	35.36±5.47	0.931	0.106
总胆固醇(mmol/L)	4.25±0.99	4.55±1.26	-1.275	0.205
三酰甘油(mmol/L)	1.64±1.46	2.02±1.67	-1.191	0.236
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.56±0.88	2.74±1.01	-0.926	0.356
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.08±0.39	1.07±0.29	-0.216	0.829
CRP(mg/L)	1.58(0.59, 3.82)	1.58(0.50, 3.35)	-0.440	0.660
碳酸氢根(mmol/L)	25.29±2.79	25.83±3.40	0.022	0.982
血钙(mmol/L)	2.31±0.22	2.33±0.21	-0.424	0.672
血磷(mmol/L)	1.78±0.61	1.82±0.44	-0.432	0.667
PTH(pg/mL)	323.00(115.50, 598.50)	235.00(95.35, 1 082.00)	-0.835	0.403
铁蛋白(μg/L)	218.33±158.19	334.31±286.40	-2.311	0.023
转铁蛋白饱和度	29.78±15.33	29.41±12.42	0.141	0.888
腹膜 Kt/V	1.30±0.45	1.54±0.47	-2.723	0.007
总 Kt/V	1.53±0.47	1.75±0.51	-1.951	0.053
腹膜 Ccr	41.02±10.93	41.84±10.44	-0.300	0.765
总 Ccr	56.66±17.91	51.38±13.78	1.773	0.079
残肾 eGFR[mL/(min·1.73 m ²)]	0.77(0.00, 2.40)	0.00(0.00, 1.33)	-2.380	0.067
24 h 透出液蛋白(g/L)	4.73(3.78, 6.19)	4.95(3.85, 8.34)	-0.810	0.418
4 h D/Pcr	0.64±0.10	0.65±0.11	0.960	0.469
4 h D/D0	0.41(0.34, 0.46)	0.42(0.36, 0.45)	0.393	0.694

注: BMI 为身体质量指数, CRP 为 C 反应蛋白, PTH 为甲状旁腺激素, Kt/V 为尿素清除率, Ccr 为肌酐清除指数, eGFR 估计的肾小球滤过率, 4 h D/Pcr 为 4 h 腹透液肌酐与血肌酐比值, 4 h D/D0 为 4 h 与 0 h 腹透液葡萄糖浓度比值。

表 3 甲状腺结节影响的多因素 logistic 回归分析

自变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	OR 值(95%CI)	P 值
性别	-0.610	0.736	0.688	0.543(0.128~2.297)	0.407
年龄(岁)	0.085	0.021	16.566	1.089(1.045~1.135)	<0.001
铁蛋白	0.003	0.001	4.067	1.003(1.000~1.005)	0.044
腹膜 Kt/v	0.081	0.866	0.009	1.084(0.198~5.923)	0.926
常量	-3.57	1.629	4.799	—	0.028

本研究中, 年龄是腹膜透析患者甲状腺结节发生的独立影响因素, 即年龄每增加 1 岁, TN 发生率升高 8.9%。这与 Kwong 等^[12]对 TN 的研究一致, 该研究表明随着年龄的增长, 甲状腺结节的罹患率逐渐提高。同时 Aslan 等^[13]、邓辉等^[14]学者研究发现甲状腺多个结节的发生率随年龄逐渐增加而呈逐渐上升的趋势, 考虑与甲状腺功能退行性变化有关。同时老年人易出现诸如血糖、血压控制不佳、慢性肝肾疾病及治疗心脑血管疾病需服用含碘药物等情况都会不同程度地影响甲状腺激素分泌, 造成甲状腺生理功能及结构异常。

本研究结果提示, 铁蛋白是甲状腺结节发生的独立危险因素。铁蛋白水平每升高 1 $\mu\text{g/L}$, TN 发生率升高 0.3%。在慢性肾脏病患者及血液透析患者研究中, 已发现高血清铁蛋白是残余肾功能下降的独立危险因素^[15]。这是由于慢性肾脏病患者开始出现功能性缺铁, 其实此时铁的储存量充足, 但储存铁释放利用障碍, 如果给予铁剂治疗, 容易造成患者储存铁过度堆积, 未被利用的过量铁可通过破坏脂质膜、蛋白质和 DNA 等导致氧化应激, 即导致器官组织铁中毒^[16], 可能影响甲状腺结构的变化。2014 年 Hur 等^[17]研究结果

提示血清铁蛋白水平超过 250 ng/mL 时血清铁蛋白水平成为腹膜透析患者残余肾功能下降的独立危险因素,并且铁蛋白是作为炎症因子来影响残余肾功能变化。同时残余肾功能下降及肾小球滤过率减少后,体内碘化物清除减少,患者血液中无机碘水平会随之升高,过高的碘造成甲状腺组织的损害。考虑以上两个因素均促进了甲状腺结节的发生。

甲状腺癌发病率逐年增加,在区域和性别上呈现出显著差异,区域定制的预防策略、完善的癌症登记对于应对甲状腺癌不断变化的形势至关重要。有研究确定了透析患者具有较高的肿瘤发病率,其原因常包括:免疫系统减弱、既往免疫抑制治疗、DNA 修复改变和慢性感染等^[18]。Lee 等^[19]研究表明透析患者的 DNA 修复受损,这可导致肿瘤形成,其中就包括甲状腺癌。本研究收集的细针穿刺结果提示 CAPD 患者 TN 组乳头状癌的发生率较高,尤其在风险较高 4B 类结节病理提示均为乳头状癌,与现行甲状腺癌病理类型研究中乳头状癌的高发生率一致。

本研究探索腹膜透析患者甲状腺结节的危险因素,以便早期筛查与干预甲状腺结节从而提高对腹膜透析患者的综合管理。但本研究仍存在以下不足:因甲状腺超声检查不是透析前常规筛查项目,未收集及对比透析前后超声结果;未对筛查出的危险因素铁蛋白进行分组研究明确铁蛋白合适的浓度区间;纳入的病理资料较少,不能进一步研究 CAPD 患者甲状腺肿瘤危险因素。因此后续仍需要收集腹膜透析前的甲状腺超声及细针穿刺结果进行研究。

综上所述,年龄和铁蛋白是慢性肾衰竭维持性腹膜透析患者甲状腺结节发生的独立危险因素,对于中老年的腹膜透析患者应定期复查甲状腺超声。

参考文献

[1] 徐可,刘敏,郭利芹,等. Ki/V、CRP/ALB、UA 与腹膜透析钙磷代谢紊乱关系及预测颈动脉硬化价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(6): 1006-1009, 1014.

[2] CUNA V, MENGHI V, COMAI G, et al. Functional abnormalities and thyroid nodules in patients with end-stage renal disease[J]. *In Vivo*, 2017, 31(6): 1203-1208.

[3] SCHULTHEISS U T, DAYA N, GRAMS M E, et al. Thyroid function, reduced kidney function and incident chronic kidney disease in a community-based population: the atherosclerosis risk in communities study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(11): 1874-1881.

[4] 黄静,林莉,谢香成,等. 腹膜透析患者自我效能与生活质量及负性情绪的关系研究[J]. 中国血液净化, 2016, 15(4): 211-213.

[5] 尹琳,霍胜男,于明安,等. 甲状腺结节相关病理生理特征

与焦虑和抑郁情绪的关系[J]. 中国心理卫生杂志, 2019, 33(9): 690-694.

[6] ZHOU J, YIN L, WEI X, et al. 2020 Chinese guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules: the C-TIRADS[J]. *Endocrine*, 2020, 70(2): 256-279.

[7] BELLO A K, OKPECHI I G, OSMAN M A, et al. Epidemiology of peritoneal dialysis outcomes[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18(12): 779-793.

[8] BI S H, CHEN W, WU J S, et al. The history of peritoneal dialysis in China: past, present and future trends[J]. *Ren Fail*, 2021, 43(1): 1601-1608.

[9] DA COSTA A B B A, PELLIZZARI C, CARVALHO G A, et al. High prevalence of subclinical hypothyroidism and nodular thyroid disease in patients on hemodialysis: thyroid dysfunction in ESRD patients[J]. *Hemodial Int*, 2016, 20(1): 31-37.

[10] LEI Z, HE Z, MEI Y, et al. Associations of psychological status and ultrasonic characteristics of thyroid nodules in adults during the COVID-19 pandemic[J]. *Front Psychol*, 2023, 14: 1202122.

[11] KOBALY K, KIM C S, MANDEL S J. Contemporary management of thyroid nodules[J]. *Annu Rev Med*, 2022, 73(1): 517-528.

[12] KWONG N, MEDICI M, ANGELL T E, et al. The influence of patient age on thyroid nodule formation, multinodularity, and thyroid cancer risk[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(12): 4434-4440.

[13] ASLAN F, ALYANAK A. Nodule and cancer assessment following thyroid surgery: a cohort of 460 patients[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(18): 9565-9570.

[14] 邓辉,罗义华,钱海华. 中年至超高龄老年人群超声检查中甲状腺结节的检出情况及其与甲状腺功能的关系[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(2): 181-184.

[15] TSAI Y C, HUNG C C, KUO M C, et al. Association of hsCRP, white blood cell count and ferritin with renal outcome in chronic kidney disease patients[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e52775.

[16] 鲍美霜,王洁,肖宇,等. 铁调素、铁调素/铁蛋白比值对铁储量充足的维持性腹膜透析患者发生功能性缺铁的诊断价值[J]. 广西医学, 2023, 45(6): 625-629.

[17] HUR S M, JU H Y, PARK M Y, et al. Ferritin as a predictor of decline in residual renal function in peritoneal dialysis patients[J]. *Korean J Intern Med*, 2014, 29(4): 489-497.

[18] LEE J E, HAN S H, CHO B C, et al. Cancer in patients on chronic dialysis in Korea[J]. *J Korean Med Sci*, 2009, 24(1): 95-101.

[19] LEE Y, HUNG S, WANG H, et al. Is there different risk of cancer among end-stage renal disease patients undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis? [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(2): 485-498.

(2023-09-27 收稿)

(本文编校:崔月婷,张迪)