

## 维持性腹膜透析患者低T3综合征与残余肾功能及生存之间的关系

田信奎<sup>1</sup> 刘玲玲<sup>1</sup> 鲁新红<sup>1</sup> 唐雯<sup>1</sup> 韩庆烽<sup>1</sup>

**【摘要】目的** 探讨维持性腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)患者低三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T3)综合征与残余肾功能及患者存活之间的关系。**方法** 收集所有于2009年4月在北京大学第三医院接受维持性PD治疗患者的人口学、甲状腺功能及临床生化学等资料,随访7年。根据残余肾功能水平平均分为3组,比较临床特点。采用多元线性回归探讨影响血清游离T3(free T3, FT3)的因素和COX比例风险模型分析血清FT3对患者生存的影响。**结果** 本研究共纳入125例研究对象,其中表现为低T3综合征34例(27.2%)。残余肾功能最高组的血清FT3高于其他2组( $F=12.779, P<0.001$ ),低T3综合征发生率最低( $\chi^2=10.175, P=0.038$ ),为14.3%。单因素分析显示血清FT3与残余肾每周尿素清除率(renal Kt/V, rKt/V) ( $r=0.270, P=0.002$ )、蛋白氮呈现率(protein equivalent of nitrogen appearance, PNA) ( $r=0.217, P=0.016$ )、血红蛋白(hemoglobin, HGB) ( $r=0.183, P=0.044$ )及血清白蛋白(albumin, ALB) ( $r=0.424, P<0.001$ )呈正相关,而与年龄( $r=-0.346, P<0.001$ )、血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP) ( $r=-0.311, P<0.001$ )呈负相关。多元线性回归分析显示在校正性别、年龄、ALB、血清CRP、HGB及PNA后,rKt/V仍是影响血清FT3的独立因素( $\beta=0.284, P=0.004$ ),而COX回归分析显示在校正性别、年龄、rKt/V、PNA、HGB、以及血清CRP和ALB等因素后,血清FT3仍能独立地预测患者的生存( $HR: 0.303, 95\% CI: 0.103\sim 0.889, P=0.030$ )。**结论** 笔者研究表明在维持性PD人群中,低T3综合征的发生与残余肾功能密切相关,血清FT3水平能独立预测患者的死亡风险。

**【关键词】**腹膜透析;残余肾功能;低T3综合征

中图分类号: R459.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1671-4091.2020.02.007

**Low triiodothyronine syndrome correlated with residual renal function and survival in patients undergoing maintenance peritoneal dialysis** TIAN Xin-kui<sup>1</sup>, LIU Ling-ling<sup>1</sup>, LU Xin-hong<sup>1</sup>, TANG Wen<sup>1</sup>, HAN Qing-feng<sup>1</sup> <sup>1</sup>Department of Nephrology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China  
Corresponding author: TIAN Xin-kui, Email: tianxinkui@163.com

**【Abstract】Objective** To examine the correlation of low triiodothyronine (T3) syndrome with residual renal function and survival in patients undergoing maintenance peritoneal dialysis (PD). **Methods** Baseline data including thyroid hormone tests were recruited from PD patients treated in our Hospital in April 2009, and a seven-year follow-up was conducted. The relationship between serum free T3 (FT3) and renal Kt/V (rKt/V) was explored using one-way ANOVA and linear regression analysis, and Cox proportional hazards modeling was used to explore the association between serum FT3 and all-cause mortality. **Results** A total of 125 subjects were included in this study, of whom 34 patients (27.2%) presented with low T3 syndrome. In the patients with the highest rKt/V, serum FT3 was higher ( $F=12.779, P<0.001$ ) and the prevalence of low T3 syndrome was the lowest (14.3%,  $\chi^2=10.175, P=0.038$ ) as compared with the other two groups. Univariate regression analysis revealed that the level of serum FT3 was positively correlated with rKt/V ( $r=0.270, P=0.002$ ), protein equivalent of nitrogen appearance (PNA) ( $r=0.217, P=0.016$ ), hemoglobin (HGB) ( $r=0.183, P=0.044$ ) and serum albumin (ALB) ( $r=0.424, P<0.001$ ), and was negatively correlated with serum C-reactive protein (CRP) ( $r=-0.311, P<0.001$ ) and age ( $r=-0.346, P<0.001$ ). Multivariate regression analysis showed that rKt/V remained the independent influencing factor on serum FT3 level after adjusting sex, age, serum ALB, CRP, HGB and PNA ( $\beta=0.284, P=0.004$ ). Cox regression analysis showed that serum FT3 remained to be an independent predict factor for all-cause mortality in PD patients after adjusting sex, age, HGB, PNA, serum ALB, CRP and rKt/V ( $HR 0.303, 95\% CI 0.103\sim 0.889, P=0.030$ ). **Conclusions** Our study demonstrates that the presence of serum FT3 syndrome is closely associated with residual renal function and that serum FT3 can independently predict death risk in PD patients.

**【Key words】** Peritoneal dialysis; Residual renal function; Low T3 syndrome

作者单位:100191 北京,<sup>1</sup>北京大学第三医院肾内科

通讯作者:田信奎 100191 北京,<sup>1</sup>北京大学第三医院肾内科 Email: tianxinkui@163.com

低三碘甲状腺原氨酸 (triiodothyronine, T3) 综合征在终末期肾病 (end stage renal disease, ESRD) 接受腹膜透析 (peritoneal dialysis, PD) 人群中较常见<sup>[1]</sup>, 并且与患者的预后密切相关<sup>[2]</sup>。而残余肾功能也与 PD 患者的生存质量和生活质量明显相关<sup>[3,4]</sup>。在慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 非透析人群, 随着肾功能的恶化, 低 T3 综合征的发生呈递增趋势<sup>[5]</sup>。然而, PD 患者的低 T3 综合征与残余肾功能之间的关系很少被关注, 本研究将基于一个维持性 PD 队列来探讨低 T3 综合征与残余肾功能及患者生存之间的关系。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

本研究所有数据均来自北京大学第三医院 PD 数据管理系统。病例入选标准: 所有于 2009 年 4 月在北京大学第三医院肾内科接受维持性 PD 治疗的 ESRD 患者。排除标准: ①缺乏甲状腺功能的血液学指标或人口学资料或血生化检测者; ②血促甲状腺素 (thyrotropin, TSH) 小于 0.4 mIU/L 或既往诊断甲状腺机能亢进或接受甲状腺手术者; ③年龄小于 18 岁或大于 90 岁者; ④接受维持性肾脏替代治疗不足 3 月者; ⑤服用影响甲状腺功能药物如普萘洛尔、胺碘酮及锂制剂等; ⑥患有活动性结核、恶性肿瘤、感染以及住院者; ⑦未签署知情同意者。所有患者均随访至 2016 年 4 月, 除非在此期间出现死亡、转外院、改行血液透析或肾移植等情况, 同时记录失访信息。

### 1.2 研究方法

收集患者的人口学资料和血液学指标包括血红蛋白 (hemoglobin, HGB)、尿素、白蛋白 (albumin, ALB) 及 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 等; 计算每周尿素清除率 ( $Kt/V$ ) 及蛋白氮呈现率 (protein equivalent of nitrogen appearance, PNA) 等指标; 甲状腺功能的相关血液学参数包括游离 T3 (free T3, FT3)、游离甲状腺素 (free thyroxine, FT4) 及 TSH。本研究低 T3 综合征定义为血清 FT3 小于 2.3 pg/ml 且 TSH 小于 4.95 mIU/L, 非甲状腺病态综合征 (non-thyroidal illness syndrome, NTIS) 定义为血清 FT3 小于 2.3 pg/ml 或血清 FT4 小于 0.89 ng/dl, 同时 TSH 小于 4.95 mIU/L; 甲状腺机能减退定义为血清 TSH 大于或等于 4.95 mIU/L。

### 1.3 统计学方法

所有计量资料均采用均数±标准差表示, 计数资料采用频数 (百分比) 表示; 分别根据血清 FT3、残余肾  $Kt/V$  (renal  $Kt/V$ ,  $rKt/V$ ) 的水平平均分为 3 组, 采用单因素方差分析或非参数检验进行比较; 相关

分析采用 Pearson 或 Spearman 相关分析法; 探讨影响血清 FT3 的因素, 先采用单因素回归分析, 然后将有统计学意义的变量带入多元线性回归模型分析。分别采用 Kaplan-Meier 法和 Cox 比例风险模型探讨血清 FT3 水平对患者全因死亡的影响, 终点事件为死亡, 肾移植、转血液透析或转外院均视为截尾数据。所有统计学分析均采用 SPSS 21 统计软件; 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

本研究共纳入 125 例接受 PD 治疗的 ESRD 患者。其中男性 69 例 (55.2%), 平均年龄为 (60.4 ± 15.9) 岁, 透析龄 (25.2 ± 17.7) 月。ESRD 的原因分别为慢性肾小球肾炎 35 例 (28.0%), 糖尿病肾病 32 例 (25.6%), 高血压肾病 28 例 (22.4%), 慢性肾小管间质病 12 例 (9.6%), 多囊肾 6 例 (4.8%), 其他病因 2 例 (1.6%), 不明原因 10 例 (8.0%)。在 7 年的随访过程中, 共有 50 例死亡, 1 例转外院, 3 例接受肾移植, 改行血液透析 15 例, 失访 11 例, 随访结束时有 45 例继续在北京大学第三医院接受 PD 治疗。

本研究甲状腺机能减退者 13 例 (10.4%), 34 例 (27.2%) 表现为低 T3 综合征。鉴于 CKD 非透析人群的肾功能与甲状腺机能减退和低 T3 综合征之间的密切关系<sup>[6,7]</sup>, 本研究根据  $rKt/V$  水平平均分为 3 组, 即最低组 ( $rKt/V=0$ )、中间组 ( $0 < rKt/V < 0.4$ ) 及最高组 ( $rKt/V \geq 0.4$ )。结果显示最高组的血清 FT3 水平明显高于最低组和中间组 ( $F=12.779$ ,  $P < 0.001$ ), 而低 T3 综合征发生率则明显低于这 2 组 (14.3% 比 30.0%, 37.2%,  $\chi^2=10.175$ ,  $P=0.038$ ); 血清 FT4 及 TSH 在 3 组间均无显著性差异 ( $F=1.641$ ,  $P=0.198$ ;  $F=0.427$ ,  $P=0.653$ ), 结果详见表 1。

根据血清 FT3 水平将患者均分为 3 组, 即最低组 ( $FT3 < 2.30$  pg/ml)、中间组 ( $2.30 \leq FT3 \leq 2.63$  pg/ml) 及最高组 ( $FT3 > 2.63$  pg/ml)。单因素方差分析显示最低组女性患者比例更高、年龄更大、体质量更低;  $rKt/V$ 、ALB、CRP、HGB 及 PNA 组间的差异有统计学意义, 详见表 2。

单因素分析显示血清 FT3 与年龄、血清 CRP 呈负相关, 而与  $rKt/V$ 、PNA、HGB 及血清 ALB 呈正相关, 详见表 2。多元线性回归分析显示在校正性别、年龄、血清 ALB、CRP、HGB 及 PNA 后,  $rKt/V$  仍是影响血清 FT3 水平的独立因素 ( $\beta=0.284$ ,  $P=0.004$ ), 详见表 3。

为进一步探讨血清 FT3 水平与全因死亡之间的关系, 笔者首先采用 Kaplan-Meier 法和 Log Rank 检验, 结果发现累积存活率随着血清 FT3 水平降低依次递减, Log Rank 值为 9.995,  $P=0.038$ , 见图 1; 然后

表3 影响血清FT3水平的多元线性回归分析(n=125)

模型	偏回归系数(B)	标准化偏回归系数(β)	偏回归系数的95% CI	P值
常数项	1.852		1.032~2.671	<0.001
性别(男1,女0)	0.177	0.250	0.052~0.303	0.006
年龄(岁)	-0.006	-0.277	-0.011~-0.002	0.007
ALB(g/L)	0.016	0.204	0.001~0.031	0.040
rKt/V	0.194	0.280	0.064~0.325	0.004
HGB(g/L)	0.003	0.134	-0.001~0.007	0.115
CRP(mg/L)	-0.003	-0.075	-0.010~0.004	0.388
PNA(g/d)	-0.003	-0.091	-0.008~0.003	0.368

注: ALB:血清白蛋白;rKt/V:残余肾每周尿素清除率;HGB:血红蛋白;CRP:血清C反应蛋白;PNA:蛋白氮呈现率

表4 血清FT3水平影响全因死亡的COX回归分析(n=125)

变量	全因死亡相对风险(95% CI), P值	
	模型1	模型2
FT3(pg/ml)	0.280(0.118~0.666), 0.303(0.103~0.889), P=0.030	
	P=0.004	
性别(男1,女0)	1.405(0.679~2.909), P=0.359	
年龄(岁)	1.004(0.976~1.033), P=0.763	
ALB(g/L)	0.882(0.819~0.949), P=0.001	
HGB(g/L)	0.997(0.975~1.019), P=0.776	
CRP(mg/L)	1.022(0.992~1.054), P=0.150	
PNA(g/day)	0.981(0.950~1.013), P=0.243	
rKt/V	2.485(1.284~4.810), P=0.007	

注: FT3:血清游离三碘甲状腺原氨酸;ALB:血清白蛋白;HGB:血红蛋白;CRP:血清C反应蛋白;PNA:蛋白氮呈现率;rKt/V:残余肾每周尿素清除率;模型1中的自变量:血清FT3;模型2中的自变量,血清FT3外、性别、年龄、HGB、血清ALB、CRP、PNA以及rKt/V

采用COX比例风险模型进一步分析,将单因素分析中与血清FT3相关的变量,如性别、年龄、rKt/V、PNA、HGB、以及血清CRP和ALB引入模型,结果发现在校正性别、年龄、HGB、PNA、血清CRP、ALB、以及rKt/V后,血清FT3均能仍能独立地影响患者的全因死亡(HR 0.303, 95% CI 0.103~0.889, P=0.030),见表4。

### 3 讨论

低T3综合征定义为血清T3的降低而TSH正常<sup>[8]</sup>,它在CKD患者中有着较高的患病率<sup>[9]</sup>,并随残余肾功能的恶化呈递增趋势,如文献表明低T3综合

征的患病率在CKD3~5期依次为20.8%、60.6%及78.6%<sup>[10]</sup>。本研究低T3综合征的发生率为27.2%,提示维持性PD患者也是低T3综合征的易感人群。同时,笔者也注意到,与CKD5期非透析人群相比,本组维持性PD患者低T3综合征的患病率相对较低,这一方面可能与PD治疗减少了ESRD患者体内毒素的蓄积,从而减弱了对下丘脑-垂体-甲状腺轴的抑制有关;另一方面,本研究群体残余肾功能明显低下,无

表1 不同残余肾功能组间甲状腺功能状态的比较[(x±s), n(%)]

组别	FT3(pg/ml)	FT4(ng/dl)	TSH(mIU/L)	甲状腺功能状态			
				正常甲状腺功能	甲状腺机能减退	非甲状腺病态综合征	低T3综合征
所有患者(n=125)	2.49±0.35	1.22±0.19	3.10±3.18	74(59.2)	13(10.4)	38(30.4)	34(27.2)
rKt/V=0(n=40)	2.41±0.31	1.17±0.20	3.48±4.09	21(52.5)	5(12.5)	14(35.0)	12(30.0)
0<rKt/V<0.4(n=43)	2.37±0.31	1.23±0.17	2.90±2.73	20(46.5)	6(14.0)	17(39.5)	16(37.2)
rKt/V≥0.4(n=42)	2.69±0.34	1.24±0.21	2.93±2.62	33(78.6)	2(4.8)	7(16.7)	6(14.3)
F/χ²值	195.002	1.798	0.147		10.175		
P值	<0.001	0.170	0.863		0.038		

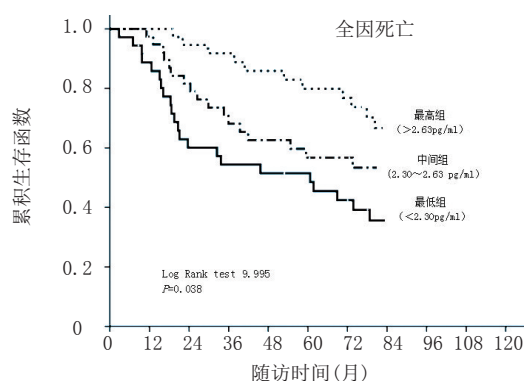
注: FT3:血清游离三碘甲状腺原氨酸; FT4:血清游离甲状腺素; TSH:血清促甲状腺素; rKt/V:残余肾每周尿素清除率

表2 血清FT3与人口学、临床生生化指标之间的关系[(x±s), n(%)]

组别	性别(男)	年龄(岁)	透析龄(m)	糖尿病	体质量(kg)	FT3(pg/ml)	FT4(ng/dl)	TSH(mIU/L)
FT3<2.30pg/ml(n=39)	14(35.9)	69.0±11.3	24.0±16.7	10(25.6)	58.3±9.89	2.13±0.13	1.20±0.19	3.04±3.16
2.30≤FT3≤2.63pg/ml(n=44)	27(61.4)	57.9±15.9	26.4±16.7	13(29.5)	64.9±12.4	2.43±0.11	1.19±0.18	2.94±1.92
FT3>2.63 pg/ml(n=42)	28(66.7)	55.1±16.4	25.2±19.9	9(21.4)	64.8±10.4	2.88±0.24	1.26±0.20	3.31±4.18
F/χ²值	8.785	9.877	0.192	0.743	4.736	195.002	1.798	0.147
P值	0.012	<0.001	0.826	0.690	0.010	<0.001	0.170	0.863
FT3 与其他变量的关系								
r值	0.220	-0.346	0.000	-0.033	0.150	0.158	0.171	
P值	0.014	<0.001	0.997	0.719	0.094	0.079	0.057	

组别	ALB(g/L)	HGB(g/L)	CRP(mg/L)	Scr(μmol/L)	PNA(g/day)	Ca×P(mg²/dL²)	tKt/V	rKt/V
FT3<2.30pg/ml(n=39)	37.0±3.52	120±15.1	11.0±12.7	781±209	52.7±11.5	45.0±11.2	1.84±0.36	0.34±0.46
2.30≤FT3≤2.63pg/ml(n=44)	39.7±4.91	113±14.1	5.58±5.70	965±296	58.6±14.2	47.9±11.9	1.72±0.53	0.30±0.52
FT3>2.63 pg/ml(n=42)	41.5±3.73	121±14.0	3.34±3.94	810±283	60.4±11.5	44.3±11.1	1.92±0.47	0.57±0.48
F/χ²	11.949	3.485	9.100	5.815	4.034	1.185	1.892	3.630
P值	<0.001	0.034	<0.001	0.004	0.020	0.309	0.155	0.029
FT3 与其他变量的关系								
r值	0.424	0.183	-0.311	-0.037	0.217	-0.077	0.167	0.270
P值	<0.001	0.044	<0.001	0.684	0.016	0.401	0.054	0.002

注: FT3:血清游离三碘甲状腺原氨酸; FT4:血清游离甲状腺素; TSH:血清促甲状腺素; ALB:血清白蛋白; HGB:血红蛋白; CRP:血清C反应蛋白; Scr:血肌酐; PNA:蛋白氮呈现率; Ca×P:钙磷乘积; tKt/V:总每周尿素清除率; rKt/V:残余肾每周尿素清除率



最低组 (n)	36	32	22	19	18	18	16	14
中间组 (n)	39	38	32	27	25	23	23	22
最高组 (n)	39	39	37	36	34	32	31	28

注: FT3: 血清游离三碘甲状腺原氨酸

图1 血清FT3水平与全因死亡的Kaplan-Meier图 (n=25)

尿者多达40例,这些患者经肾清除的游离甲状腺激素几乎为零。因此,这两方面因素的协同作用减少了PD人群低T3综合征的发生<sup>[11]</sup>。

本研究显示血清ALB是影响血清FT3水平的独立因素,从而进一步证实了营养不良与低T3综合征的密切关系。当机体处于蛋白质能量消耗时,体内5'-脱碘酶活性降低,不能从甲状腺素的外环脱碘使其转化成T3,从而导致血液中T3水平的下降<sup>[12,13]</sup>。此外,由于血清ALB是甲状腺激素的结合蛋白,当它们在血液中浓度下降时,必然减少了与甲状腺激素的结合,从而使甲状腺激素经透析清除得更多,从而导致患者低T3综合征的发生<sup>[14]</sup>。

尽管外周T3水平的降低有可能是机体对营养不良的代偿性反应,但越来越多的研究表明,ESRD人群血清低T3水平与心血管及全因死亡存在明显的关联<sup>[2,15]</sup>。笔者基于COX比例风险模型也证实了这点。尤其需要强调的是,本结果是在校正了残余肾功能这个与ESRD患者生存及甲状腺功能状态均有密切相关的因素后获得的,因此更有说服力,它提示低T3综合征或许不是一种良性代偿<sup>[16]</sup>,而与继发性甲状旁腺功能亢进症引起的矿物质-骨代谢异常一样,是ESRD领域里的另一种“矫枉过正”现象。

本研究虽存在单中心、病例少等缺陷,但随访时间相对较长,且考虑了营养、炎症以及残余肾功能等因素,进一步明确了血清FT3与残余肾功能、全因死亡之间的密切关系,并提出了低T3综合征也许是ESRD领域的另一种“矫枉过正”这一全新观点,从而为临床改善PD患者的营养及生存提供了新的视角。

**作者贡献:**田信奎负责研究设计、数据分析及论文撰写;刘玲玲负责数据收集及整理、文字校正;鲁新红负责营养评估;唐雯、韩庆烽负责数据集的建立、病例随访。

**利益冲突声明:**本研究无相关利益冲突。

参考文献

- [1] Iglesias P, Bajo MA, Selgas R, et al. Thyroid dysfunction and kidney disease: An update[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2017, 18(1):131-144.
- [2] Chang TI, Nam JY, Shin SK, et al. Low triiodothyronine syndrome and long-term cardiovascular outcome in incident peritoneal dialysis patients[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2015, 10(6):975-982.
- [3] Shafi T, Mullangi S, Toth-Manikowski SM, et al. Residual kidney function: Implications in the era of personalized medicine[J]. Semin Dial, 2017, 30(3):241-245.
- [4] Hu SL, Joshi P, Kaplan M, et al. Rapid change in residual renal function decline is associated with lower survival and worse residual renal function preservation in peritoneal dialysis patients[J]. Perit Dial Int, 2017, 37(4):477-481.
- [5] Anderson JLC, Gruppen EG, van Tienhoven-Wind L, et al. Glomerular filtration rate is associated with free triiodothyronine in euthyroid subjects: Comparison between various equations to estimate renal function and creatinine clearance[J]. Eur J Intern Med, 2018, 48:94-99.
- [6] Fan J, Yan P, Wang Y, et al. Prevalence and Clinical significance of low T3 syndrome in Non-dialysis patients with chronic kidney disease[J]. Med Sci Monit, 2016, 22:1171-1179.
- [7] Rhee CM, Kalantar-Zadeh K, Ravel V, et al. Thyroid status and death risk in US veterans with chronic kidney disease[J]. Mayo Clin Proc, 2018, 93(5):573-585.
- [8] Farwell AP. Nonthyroidal illness syndrome[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2013, 20(5):478-484.
- [9] Schultheiss UT, Daya N, Grams ME, 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.
- [10] Song SH, Kwak IS, Lee DW, et al. The prevalence of low triiodothyronine according to the stage of chronic kidney disease in subjects with a normal thyroid-stimulating hormone[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(5):1534-1538.
- [11] Kaptein EM. Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure[J]. Endocr Rev, 1996, 17(1):45-63.
- [12] Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update[J]. J Endocrinol, 2010, 205(1):1-13.
- [13] Martinez B, Ortiz RM. Thyroid hormone regulation and insulin resistance: Insights from animals naturally adapted to fasting[J]. Physiology (Bethesda), 2017, 32(2):141-151.
- [14] Kulkarni DP1, Holley JL. Thyroid function tests in end-stage renal disease[J]. Semin Dial, 2014, 27(6):552-555.
- [15] Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Low triiodothyronine and survival in end stage renal disease[J]. Kidney Int, 2006, 70(3):523-528.
- [16] Rhee CM. Thyroid disease in end-stage renal disease [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2019, 28(6):621-630.

(收稿日期:2019-11-06)

(本文编辑:李超)