

慢性肾脏病患者骨密度及相关因素研究现状

李小霞¹, 梅峰² (通讯作者*)

(1 青海大学, 青海 西宁; 2. 青海大学附属医院, 青海 西宁)

摘要:骨质疏松是慢性肾脏病常见并发症之一。研究慢性肾脏病骨密度 (bone mineral density) 改变的演进规律, 能准确地反映慢性肾衰竭患者的骨代谢状况, 以便于对骨质疏松进行更早更有效的诊断、预测和预防。另外, 越来越多的证据表明骨与矿物质代谢和心血管疾病 (cardiovascular disease) [1] 之间存在潜在联系。在这篇综述中, 我们讨论慢性肾脏病患者骨密度与部分因素的相关性及骨质疏松的治疗。

关键词: 骨密度; FGF23 因子; 心脑血管疾病; 慢性肾脏病; 透析; 治疗

中图分类号: R459.5 **文献标识码:** A **DOI:** 10.19613/j.cnki.1671-3141.2018.76.044

本文引用格式: 李小霞, 梅峰. 慢性肾脏病患者骨密度及相关因素研究现状 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(76):101-102.

1 测定骨密度方法

骨密度, 是骨质量的一个重要标志, 反映骨质疏松程度, 预测骨折危险性的重要依据。本世纪 60 年代以前, 人们是根据骨骼 X 线平片判断骨密度。最近几年发展的 BMD 测量技术 [2] 如: 单光子吸收测定法 (SPA), 双光子吸收测定 (DPA), 双能量 X 射线吸收仪 (DEXA), 定量计算机断层扫描 (QCT), 定量骨超声 (QUS) 等。光子吸收法测定骨密度虽然设备简单, 价格低廉, 适用于流行病学普查, 但不能测定髌骨及中轴骨的骨密度。此外 QUS 以低成本、无辐射的优点来评估骨弹性和密度; 但不同分期的慢性肾脏病患者 QUS 测定骨代谢的预测能力是可变的。故在普通人群与慢性肾脏病患者中, 该方法仍有待确定。因此, 在这篇文章中, 我们着重了解 DEXA 和 QCT 测量骨密度的技术。

已有研究表明 DEXA 与 QCT 的测量结果与骨密度均有很好的相关性, 且都是判断骨矿含量和诊断骨质疏松症比较好的方法。多项观察性研究表明, 普通人群与慢性肾脏病患者在使用 DEXA 进行的骨密度测量具有同样的预测性。而 QCT 是直接测量骨松质内部骨密度并且可以区分皮质骨和松质骨 [3], 同时能完全消除软组织及周围组织的重叠影响。但 QCT 接受的射线量较大, 为 SPA 的 50-100 倍, 为 DEXA 的 30-50 倍, 目前仅用于研究工作中。DEXA 可检测全身任何部位的骨量, 精确度高, 对人体危害少, 射线小, 目前已在我国各大城市逐渐开展, 前景看好。

2 FGF23 在调节骨矿化中的作用

成纤维细胞生长因子 23 (FGF23) 是一种成骨细胞来源, 是磷酸盐稳态的主要调节剂 FGF23 可以在 Klotho 辅助下下调肾脏近端小管钠磷协同转运蛋白 2a 和 2c 以及肠道钠磷协同转运蛋白 2b 表达, 使尿磷排出增加、肠道磷吸收减少。它可以抑制 1- α 羟化酶表达而抑制 1,25(OH)₂D 合成, 促进 24 羟化酶表达而促进 1,25(OH)₂D 代谢分解, 导致 1,25(OH)₂D 减少, 进而减少肠道重吸收磷和钙。FGF23 可以在 Klotho 辅助下抑制 PTH 合成。已有研究表明, 在患有慢性肾脏病 (CKD) 的患者中, FGF-23 水平持续升高增加死亡风险。Isakova [4] 等人对 3879 名 CKD2-4 期患者进行平均为期 3.5 年的随访, 研究成果提示: 血液高 FGF23 水平不只会影响患者死亡, 也对非透析患者进展到 ESRD 起到非常关键作用。同时 Yilmaz [5] 等人研究结果提示: 在 51 个慢性肾脏病腹膜透析患者中 FGF23、iPTH 与全身骨密度呈负相关。

3 骨密度与甲状旁腺激素关系

慢性肾脏病患者基本伴有骨代谢紊乱, 容易引起骨转化、血管钙化等变化, 增加患者骨折患病率, 致使患者病死率增加。因此了解患者骨密度变化对患者预后有很大帮助。由于骨活检是一种侵入性操作, 所以在临床实践中以及在许

多已发表的研究中都使用了替代指标来评估 CKD 患者的骨代谢紊乱。尽管血清甲状旁腺激素 (parathyroid hormone) 不能准确预测骨转换。但血清 iPTH 仍然是评估 CKD 患者骨代谢最常用的工具。

肾性骨营养不良是尿毒症的普遍性并发症; 肾衰竭患者处于低骨密度 (BMD) 和骨折的风险中。iPTH 在尿毒症骨病的病理生理学中起着关键作用。有报道称 PTH 与骨密度呈负相关。但是有些学者 [6] 研究证明: 低 PTH 水平与 ESRD 患者的低 BMD 无关。因此, iPTH 对肾性骨营养不良的影响及其与骨密度的关系尚未完全阐明, 这需要我们进一步探讨。

4 血液透析与腹膜透析

有证据表明, 与血液透析相比, 腹膜透析更能保护皮质骨。在一些学者的一项早期研究中, 对血液透析、腹膜透析和健康对照组进行了比较。患者年龄、性别、身高体重都是一致的, 在碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase) 和 PTH 水平上没有差异。与 HD 相比 PD 患者有更高碳酸氢盐和残肾功能, 腰椎 BMD 在三组中是相似的, 但胫骨 BMD 在 HD 中比其他两组要低。

与 HD 相比, PD 可能更好的保留骨量的价值。Pelletier [7] 研究者使用高分辨率定量计算机断层扫描来研究慢性肾脏疾病透析患者的骨超微结构。研究者比较了 56 例维持性血液透析患者和 23 名腹膜透析患者的骨骼特征, 对来自两个队列的 79 名健康男性和女性的年龄、体重指数、性别和绝经状态进行匹配, 利用双能 X 线测量脊柱和髌关节的面积骨矿物质密度。与他们匹配的健康对照组相比, 接受血液透析和腹膜透析的患者髌骨骨密度显著降低。血液透析患者在这两个部位的总皮质和骨小梁矿物质密度明显降低, 其胫骨小梁容积、骨矿物质密度和骨的超微结构明显低于腹膜透析患者。总体而言, 腹膜透析患者的影响较小。因此, 与腹膜透析患者相比, 我们在血液透析中发现了更严重的小梁骨损伤, 但后者的发现需要在更多研究中证实。

5 骨密度和心血管风险

心血管因素是慢性肾脏病患者发病率和死亡率的主要原因之一。骨矿物质代谢障碍和炎症是慢性肾脏病中心血管风险增加的病理学条件。血管钙化 (VC) 是慢性肾脏病中心血管 (CV) 疾病的主要诱因。Toussaint [8] 等人研究中, 利用 DEXA 扫描来测量 BMD, 揭示了股骨 BMD 和 VC 有明显的负相关, 突出 CKD 中骨量减少和钙化之间的联系。最近的实验研究揭示了在一般人群和 CKD 中, CV 死亡率与骨质疏松症之间存在关联, 并且已显示 BMD 与 VC 呈负相关。我们的研究报告提示非透析患者的 VC 发病率较高, 随着年龄增加, 甘油三酯升高和肾功能恶化而恶化。通过脉搏传播速度 (pwv) 测量的 VC 和动脉僵硬度之间存在正相关, 并且先前

已经显示这两者与 CKD 群体中的 CV 死亡率相关。VC 和骨矿化之间也存在反比关系,同时证明股骨 BMD 与 VC 呈负相关。DEXA 扫描股骨颈可能是 CKD 中 BMD 的可靠测量,但是在患有主动脉 VC 的 CKD 患者中,DEXA 对脊柱 BMD 的测量可能不太准确。

6 慢性肾脏病患者骨代谢的治疗

慢性肾脏疾病(CKD)影响全世界 8% 至 16% 的成年人^[9],并且发病率和患病率在增加,透析患者的这种风险进一步增加,所以建立早期诊断的检测手段十分必要。故 2017 年 KDIGO^[10] 建议患有 CKD 的患者进行骨密度测试来决定治疗方案。目前,针对 CKD 患者骨代谢治疗干预有多种治疗方法可供选择。

一些临床数据揭示 CKD 是维生素 D 缺乏的危险因素,目前 K/DOQI 的建议强调需要通过补充维生素 D 制剂来纠正骨代谢异常。活性维生素 D 类似物被广泛用于抑制 PTH 的表达和分泌。一般都是从小剂量开始,根据 iPTH 水平调节剂量。钙磷乘积小于 55mg2dl2 可用。使用过程中需监测血钙、磷、iPTH 及钙磷乘积水平,同时在夜间睡眠前肠道钙负荷最低时给药效果最佳。

通过抑制破骨细胞骨吸收发挥作用这类药物主要是雌激素、选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulator)、降钙素及双膦酸盐。

在绝经后骨质疏松症和肾性骨营养不良中,雌激素不足与骨量减少有关。雌激素治疗可防止骨丢失,减少骨折和冠状动脉疾病的发生率。增加骨保护素(OPG)的产生和抑制破骨细胞功能是雌激素可能的一种作用机制。在 7705 名女性 RCT 中随诊超过 3 年,一种 SERM,与安慰剂相比,无论 eGFR 如何, SERM 都能增加脊柱骨密度并减少脊柱骨折,但与安慰剂相比,对非椎骨骨折或不良事件没有影响。如前所述,有研究利用雌激素和选择性雌激素受体调节剂(SERM)治疗肾性骨病,但仍需进一步研究以确保它在肾衰竭中的安全性。

降钙素通过与破骨细胞受体结合来抑制破骨细胞活性。有趣的是,给予降钙素治疗骨质疏松症并没有显著降低骨折风险。仅有一些小型病例对照研究显示降钙素对于 CKD-MBD 合并骨质疏松可能有益。需要更多的研究来评估这种疗法在肾功能衰竭中的有效性和安全性。

双膦酸盐是有效的抑制剂,抑制破骨细胞形成。当估计肾小球滤过率(GFR)低于 30mL/min/1.73m² 时,以前不推荐使用抗再吸收剂(主要是双膦酸盐)。然而,大型随机临床试验^[11] 的事后分析发现,这些药物(即阿仑膦酸钠,利膦酸钠)在改善 BMD 和降低 GFR(主要是女性)骨折风险方面具有可比较的疗效(大部分患者为 CKD 阶段 3-4)。因此,至少在 CKD 相关的矿物质代谢障碍没有明显异常的情况下,已经或将被批准用于一般骨质疏松症的骨抗吸收剂可能也适合于 CKD。最近的综述也发现了双膦酸盐对肾移植患者有效的证据。双膦酸盐抑制破骨细胞活性,增加骨密度,减少一般人群的椎骨和髌部骨折。但是它们在肾脏中排泄不良,双膦酸盐在 4 期和 5 期 CKD 和透析中的功效和安全性尚不清楚;目前的指南建议该人群开始治疗之前考虑骨活检。

关于促进骨形成药物对骨质疏松治疗。例如一种 PTH 激动剂,^[12] 对 1637 名 Cr 低于 2mg/dl 且 PTH 正常的妇女进行试验,与安慰剂对比。在所有 CKD 亚组中,PTH 激动剂显著增加腰椎和股骨颈 BMD,椎体和非椎体骨折减少并没有显著差异,主要取决于 CKD 分期。其他氟化物、他汀类等促进骨形成药物在慢性肾脏病骨质疏松的治疗中很少有人阐述,需要进一步研究。

7 展望

慢性肾脏病矿物质-骨异常的防治是减少心血管疾病风险重要组成部分,从而改善慢性肾脏病预后,减少慢性肾脏病患者死亡率。骨活检仍是诊断的金标准,但由于它的有创性,故不能被大众所接受。骨密度、FGF23、iPTH 等无创指标出现为早期诊断肾性骨病提供更多依据。骨质疏松的治疗在 CKD 和透析患者中虽有一定进展,仍需要进行研究,以确定减少该人群骨折的最佳筛查试验和治疗途径。相信在不久的将来有更多此方面研究来为我们临床提供更好的指导。

参考文献

- [1] 吴晓婵,罗福漳,洪国保. 双能 X 线在慢性肾脏病患者血管钙化中的应用[J]. 中国当代医药,2015(28):119-121.
- [2] 庄子颖,陈长青. 骨密度检测方法的演变及其进展[J]. 亚太传统医药,2010,06(12):176-178.
- [3] 刘琨,王维,童琼娟,等. 双能 X 线骨密度仪(DXA)与定量 CT(QCT)测量骨密度的比较研究[J]. 临床放射学杂志,2007,26(5):504-507.
- [4] Isakova T, Xie H, Yang W, et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Risks of Mortality and End-Stage Renal Disease in Patients with Chronic Kidney Disease[J]. Jama the Journal of the American Medical Association,2011,305(23):2432-9.
- [5] Yilmaz V T, Ozdem S, Donmez L, et al. FGF-23, β -Klotho Gene Polymorphism and Their Relationship with the Markers of Bone Metabolism in Chronic Peritoneal Dialysis Patients[J]. Eurasian J Med,2015,47(2):115-125.
- [6] Ambrus C, Almasi C, Berta K, et al. Bone mineral density and parathyroid function in patients on maintenance hemodialysis[J]. International Urology & Nephrology,2011,43(1):191-201.
- [7] Pelletier S, Vilayphiou N, Boutroy S, et al. Bone microarchitecture is more severely affected in patients on hemodialysis than in those receiving peritoneal dialysis[J]. Kidney International, 2012, 82(5):581-588.
- [8] Toussaint N D, Lau K K, Strauss B J, et al. Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in chronic kidney disease[J]. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association,2008,23(2):586.
- [9] 陈丽平. 慢性肾脏病伴骨密度低下的治疗进展[J]. 临床合理用药杂志,2014(35):194-195.
- [10] 侯金花,蒋琦,刘志红. 2017KDIGO 临床实践指南更新:慢性肾脏病矿物质与骨异常诊断、评估、预防和治疗[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2017,26(5):462-466.
- [11] Bover J, Ureä A-Torres P, Torregrosa J V, et al. Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD complex (I): Diagnostic considerations[J]. Nefrologia,2018.
- [12] Connelly K, Collister D, Tangri N. Fracture risk and treatment in chronic kidney disease[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2018:1.