

肾性骨病的矿物代谢与调节激素关系

王维力 朱淑兰 赵立全 尹维 翟德佩

摘要 本文报道肾性骨营养不良和钙、磷与调节激素变化的关系,82例中男性43例,女性39例。发病年龄8~71岁,平均44岁。病程1~10年,平均 3.2 ± 1.4 年。骨质变化以骨质疏松39例占多数,其次为骨软化和/或佝偻病23例,其它有纤维囊性骨炎10例,骨硬化10例。其中18例骨畸形和15例骨折。血钙平均值低于正常($1.54 \pm 0.41 \text{mmol/L}$),血磷升高($1.79 \pm 0.76 \text{mmol/L}$),24小时尿钙与尿磷减少。血清甲状旁腺激素(PTH)、降钙素(CT)、骨钙素(BGP)、酸性磷酸酶(ACP)、抗酒石酸酸性磷酸酶(TrACP)、碱性磷酸酶(AKP)、血清尿素氮(BUN)与血清肌酐(Cr)均升高,且差异具有显著性($P < 0.05 \sim 0.01$)。

关键词 肾性骨营养不良 甲状旁腺激素 骨钙素

Relationship between mineral metabolism and regulating hormones in renal osteodystrophy

Wang Weili, Zhu Shulan, Zhao Liqun, Yin Wei, and Zhai Depai

Department of Endocrinology, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Abstract In order to study the relationship between mineral metabolism and regulating hormones in chronic renal osteodystrophy, eighty-two cases of chronic renal osteodystrophy (43 men and 39 women) were observed for metabolic change in Ca, P, BUN, PTH, CT, BGP, ACP, TRACP, urine Ca, P, and Hyp. Their mean age was 44 years (8-71). The average course was 3.2 years (1-10). Roentgenologically confirmed 39 cases of osteoporosis, 23 of osteomalacia or rickets, 10 of osteitis fibrosa and 10 of osteosclerosis, 15 patients with fractures, and 18 with deformity. The mean values of serum Ca were decreased, and serum P increased in 82 patients ($p < 0.01$). 24 hour urine Ca, P concentrations decreased and Hyp concentrations increased. The mean values of serum PTH, CT, BGP, BUN, Cr, AKP, ACP, and TRACP significantly increased ($P < 0.05 - 0.01$).

Key words Renal osteodystrophy Parathyroid hormone Osteocalcin

肾性骨营养不良简称肾性骨病,随着其治疗上的进展,血液透析增多,病程延长,使本病日渐增多。在慢性肾功能减退的各个阶段均可发生骨质疏松、骨软化、佝偻病、纤维囊性骨炎、软组织钙化与骨骺滑脱等,且与血液酸碱度、矿物质与电解质变化以及生化变化有关。我们将多年来(1963~1994)观察的82例肾性骨病,并分析了钙、磷及其与调节激素变化的关系。

1 对象和方法

82例肾性骨病,男43例,女39例,多数为住院患者。发病年龄8~71岁,平均44岁。包括肾小球肾炎40例;肾盂肾炎27例,其中9例伴发肾小管酸中毒;长期高血压5例;多囊肾3例;复发性肾结石2例;氟中毒2例;海绵骨伴肾盂肾炎及肾小管酸中毒1例;范可尼综合征1例及家族性遗传性肾炎1例。血液透析30例(36.6%)。肾病史1~40年,平均 11.9 ± 8.7 年。肾性骨病的病程由骨痛症状起计算为1~10年,平均为 3.2 ± 1.4 年。

骨质变化:82例中69例有骨痛及骨压痛,多以胸、腰椎及关节痛为主,渐及全身痛,行走艰难与卧床不起,其中15例发生过肋骨、锁骨、

作者单位:300052 天津,天津医科大学总医院内内分泌科(王维力 尹维);肾脏内科(朱淑兰 赵立全 翟德佩)

上肢骨、股骨颈和骨盆骨折。并有 18 例发生骨畸形,如鸡胸、驼背、膝外翻、身材变短及跛行等。骨质变化 X 线显示骨质疏松 39 例,占 47.6%,骨软化或/或佝偻病 23 例,占 28.0%,纤维囊性骨炎 10 例,占 12.2%,骨密度增加或骨硬化 10 例,占 12.2%。其中 11 例进行全身性骨的旋转型发射型计算机断层仪(ECT)检查均显示有骨质疏松。用 SPA-4 型骨矿分析仪测定右前臂从尺骨小头到尺骨鹰嘴前 1/3 部位的尺骨密度测定,35 例均显示有中度或重度的骨矿密度减低表现。

并发症与合并症:本组 6 例有肾结石;1 例范康尼综合征有慢性肾衰与肾性骨病及继发甲旁亢合并肾结石;3 例慢性肾盂肾炎伴肾小管酸中毒、慢性肾衰、肾性骨病及继发甲旁亢合并肾结石;另 2 例双侧复发性肾结石多年,伴慢性肾衰与肾性骨病及继发甲旁亢。

合并症中,肺感染 14 例,肺不张 2 例,神经性膀胱炎 2 例,心律失常 10 例,上消化道出血 5 例,血压升高 35 例,低血钙 65 例,低血钾 13 例,酸中毒 70 例。本组 9 例肾小管酸中毒治疗效果较好,生活自理;2 例复发性肾结石经手术取石治疗后有明显好转;余 71 例肾性骨病中,因慢性肾衰尿毒症住院期间共死亡 8 例,病情恶化的 30 例经血液透析治疗后均有不同程度的好转。

实验室检查中多项为生化检查法,激素测定均为放免法,如 PTH 及 CT 放免分析盒为美国的 DPC 公司所提供,TrACP 为化学法,根据 William 方法加以改进,平均回收率为 97.3%,批间和批内 CV 分别为 3.4%和 4.9%。统计学两组比较用 *t* 检验。

2 结果

2.1 ①32 例肾性骨病的血红蛋白值为 33~143g/L,其中 1 例伴有葡萄糖尿与胱氨酸尿。②肾功能试验:82 例的 BUN 值为 4.3~32.8mmol/L,平均值为 19.9 ± 6.4 mmol/L,仅 8 例属正常范围;57 例血清 Cr 值为 45~1327 μ mol/L,仅 3 例为正常水平;35 例 PSP 试

验,2 小时酚红排泌量为 0%~85%,30 例低于正常;39 例毛森试验均不正常,夜尿量多于 1000ml,比重差值 <0.004 。③血液酸碱度,66 例血 pH 值为 7.12~7.42,62 例值 <7.35 ,血液 CO_2CP ,64 例值为 5.6~18mmol/L,均有不同程度的酸中毒。④17 例尿渗透压测定为 250~420mmol/L,均低于正常。⑤血与尿的钙磷等生化参数:82 例血清钙值为 0.93~2.50mmol/L,其中 65 例低于正常(<2.0 mmol/L),无高血钙发生;82 例血清磷值为 1.0~4.18mmol/L,其中 56 例为高血磷,其值 >1.45 mmol/L,9 例肾小管酸中毒的血清磷入院时低于 1.1mmol/L;49 例血清 AKP 值为 6~150iu/L;24 例 ACP 值为 32.7 ± 22.2 U/L,24 例 TRACP 值为 19.8 ± 9.2 U/L;55 例尿钙值为 0.05~19.8mmol/24h(2~792mg/24h),其中 11 例值高于 5mmol/24h(200mg/24h),其余在正常值以下;55 例尿磷值为 0.71~27.2mmol/24h(22~85 μ g/24h),无高尿磷;25 例尿羟脯氨酸(HYP)值为 30.1~3344.9 μ mol/24h(10.5~436.4mg/24h),其中高于 305.2 μ mol/24h 者 15 例;64 例血清钾为 2.4~6.5mmol/L,其中 3 例 <2.8 mmol/L,有明显低血钾,3 例 >5.5 mmol/L,呈高血钾;64 例血钠大致在正常范围;64 例血氯中有 20 例 >106 mmol/L,其余正常;肝功能 5 例异常;血氟 2 例高于正常。肾小管磷回吸收试验(TRP)13 例值为 36.0~91.1%,其中 10 例 $<80%$,低于正常。⑥血清 PTH、CT 及 BGP 变化:40 例 PTH 值为 68.1 ± 57.2 pmol/L,40 例 CT 值为 177.2 ± 76.5 ng/L,24 例 BGP 值为 31.4 ± 23.7 μ g/L,与正常值比较, $P<0.01$ 。肾性骨病患者与正常人血尿生化各项参数值的比较详见附表。⑦其它检查:心电图检查 54 例,除 6 例正常好,其余皆有异常表现,如低血钾、低血钙、心律失常、左室高电压、心肌损伤、冠状动脉供血不足及高血钾等。眼底检查 26 例,均有不同程度的视网膜动脉变细、迂曲、动静脉交叉压迹,絮状渗出及出血等。超声心动图 35 例检查中 23 例有左心与右心增大,心包积液,二尖瓣及/

或三尖瓣反流等。

附表 肾性骨病患者与正常人血尿生化及激素参数的比较

指标	正常参考值		肾性骨病患者	
	例数	$\bar{x} \pm s$	例数	$\bar{x} \pm s$
血Ca(mmol/L)	100	2.28±0.15	82	1.54±0.41**
P(mmol/L)	100	1.37±0.12	82	1.79±0.76**
AKP(U/L)	241	12.50±6.26	49	28.12±22.14**
PTH(pmol/L)	100	11.80±4.50	40	68.13±57.16**
CT(ng/L)	226	60.35±52.37	40	77.17±76.49**
BGP(μg/L)	241	5.63±0.72	24	31.42±23.74**
ACP(U/L)	127	10.36±3.78	24	32.73±22.17**
TRACP(U/L)	127	6.70±1.65	24	19.87±9.17**
BUN(mmol/L)	100	5.21±2.30	82	19.15±6.40**
尿Ca(mmol/24h)	70	4.00±2.23	55	3.09±2.64*
P(mmol/24h)	70	19.43±2.51	55	12.28±3.98**
HYP(μmol/24h)	70	155.04±65.36	25	255.84±244.51*

注:与正常参考值相比* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

3 讨论

肾性骨病的发病原因一般分为三种,即肾小球性、肾小管性及其它。其中以慢性肾小球肾炎最多见。肾小管性骨病以肾小管酸中毒、范可尼综合征以及低血磷抗维生素D性佝偻病较多见。其它如多囊肾、尿路梗阻、肾结石、肾动脉硬化、肾结核、肾肿瘤、肾性高血压、糖尿病肾病以及先天性肾脏疾病等原因引起的骨病变较少见^[1-4]。本文82例中以肾小球肾炎居多,占48.8%,肾盂肾炎占32.9%,其中9例伴有肾小管酸中毒,占11.0%,其它均为稀发。

肾性骨病的发病机理比较复杂,常有骨矿代谢紊乱与调节激素变化。肾小球性由于肾实质破坏、肾小球肾单位数量减少、肾小球滤过率下降、发展为氮质血症。尿排泄废物减少,尿磷尿钙减少,血磷升高,钙磷乘积35~40,因而血钙值下降,刺激PTH增加分泌。甲状旁腺呈代偿性增生、发生继发性甲旁亢,促进骨质吸收,

骨密度降低,进而骨畸形和骨折等^[5]。又由于肾小球滤过率降低,肾脏生成1,25-(OH)₂D₃减少,1α羟化受阻,肠钙吸收不良,随之血钙水平降低,负钙平衡,骨钙流失,增加骨质脱钙^[1]。此时破骨细胞内大量ACP及TRACP释放入血,同时骨形成指标AKP和骨吸收指标尿HOP亦增高。又由于骨样组织钙化不良,在钙应急状态下体内BGP和CT分泌增加,以促进钙进入骨,保护骨的正常矿化和抑制骨脱钙,慢性肾功能不全,血清BGP升高,除与骨的形成率有关之外,还与BGP的降解减少,与破骨细胞吸收表面直接有关。

肾小管性骨病系由于TRP减少,钙、镁、钾等随尿排出增多,可发生低血钾、低血钙与低血磷等。钙磷乘积减少影响骨的矿化。尿中枸橼酸盐排出减少,易致钙盐沉着发生肾钙化与软组织钙化^[6,7]。并由于肾小管抗维生素D,活性D代谢异常,肾内1α羟化受阻,1,25-(OH)₂D₃生成减少,影响肠钙吸收,血钙降低,不能维持正钙平衡。导致PTH分泌增加与继发性甲旁亢。尽管病因不同,但都可引起肾性骨病。

肾性骨病的主要临床表现为原发肾病及肾功能不全的症状与体征,和矿物代谢紊乱及骨病表现。患者通常有尿少、浮肿、高血压、头晕、头痛、乏力、恶心、呕吐、酸中毒、贫血、骨痛、骨畸形与骨折等。临床表现与类型差异很大,这主要与年龄、病程、饮食、地区、病因、透析治疗与骨病程度有关。肾性骨病常有骨矿密度减低,成人骨软化,儿童佝偻病,骨质疏松,纤维囊性骨炎,骨硬化及软组织钙化等表现,本组的骨质变化符合一般常见规律。血与尿的各项生化参数变化,因血钙降低,血磷升高,尿钙与尿磷减少,尿HYP升高,血BUN、Cr、PTH、CT、BGP、AKP、ACP、ARACP值升高,CO₂CP与血pH值降低,且均有显著性变化($P < 0.05 \sim 0.01$)。

肾性骨病的诊断与鉴别诊断一般无困难,患者有慢性肾功能减退,骨痛,X线表现有骨质变化、骨密度降低,低血钙,高血磷或低血磷(肾小管性),血AKP、ACP、TRACP、PTH、CT与尿HYP增高,即可明确诊断。鉴(下转第49页)

OP。1,25(OH)₂D₃是维生素D经紫外线照射后形成维生素D₃,经肝脏羟化后形成25(OH)D₃,再经肾脏在1-α羟化酶的作用下生成1,25(OH)₂D₃。老年人由于雌激素分泌减少,不但增加了骨对PTH的敏感性,而且1-α羟化酶的活性降低,所以1,25(OH)₂D₃也减少。Riggs氏提出一种概念,即雌激素分泌减少→骨对TPH的敏感性增强→骨消溶→血清钙浓度上升→PTH分泌受抑制→肾脏中有关的活性酶下降→1,25(OH)₂D₃生成减少→肠钙吸收减少→骨质疏松。

此外,在一般饮食中,除鱼以外维生素D的含量本来就比较少,如果老年人胃纳差,进食少,维生素D的缺乏就更加突出。而且老年人又往往不经常到户外活动,晒太阳也比较少,尤

其是东北冬季时间长,1,25(OH)₂D₃合成必然减少。本研究结果也说明了这一点(冬季测得的活性维生素D₃的含量较夏季测得的活性维生素D₃的含量明显降低)。因此,老年人患OP者多数血清1,25(OH)₂D₃的含量降低,故而在防治POP时应投以适量的1,25(OH)₂D₃,尤其是冬季更为必要。

参 考 文 献

- 1 蒋敏,毕焯琴. 绝经前后妇女骨密度改变与血清E2水平. 中华妇产科杂志,1989,22(6),332.
- 2 柴本甫. 绝经期后骨质疏松症的病理生理及治疗. 中华骨科杂志,1984,4,58.
- 3 郑少雄, 蒙文仪. 绝经后和老年性骨质疏松的病因和治疗. 国外医学内分泌学分册,1981,(1):6.
- 4 村上元孝. 老年病学. 第一版,北京:人民出版社,1981:358.