

肾性骨营养不良

邹古明 综述 谌贻璞 审阅

中图分类号: R591 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2009)06-0451-05

摘要: 笔者强调了肾性骨营养不良的概念。叙述了肾性骨营养不良发生的相关因素,包括慢性肾脏病继发甲状旁腺功能亢进、金属中毒、局部细胞因子异常、代谢产物残留、生长和分化因子异常等,以及其发生的机理。叙述了肾性骨营养不良的分类:高转运骨病、低转运骨病以及混合型骨病。肾性骨营养不良的临床表现:骨痛、骨骼畸形、异位钙化、皮肤瘙痒和肌病等。诊断方法:影像学、骨活检及化验检查。进而还对其治疗方法进行了总结。

关键词: 肾性骨营养不良; 危险因素; 临床表现; 诊断方法; 治疗方法

doi: 10.3969/j.issn.1006-7108.2009.06.016

Renal osteodystrophy ZOU Guming, CHEN Yipu. Graduate School, Peking Union Medical University, Beijing 100730, China

Abstract: This review emphasized the conception of renal osteodystrophy (ROD). The following factors were involved in the process of ROD occurrence, such as chronic kidney disease with second hyperparathyroidism, metal poisoning, abnormal local cytokines, residual metabolites, abnormal growth and differentiation factors. Furthermore, the classification, clinical manifestations and diagnostic methods of ROD were also described in this paper. ROD was classified as high turn-over bone disease, low turn-over bone disease and mix renal osteodystrophy and the clinical manifestations were specified as bone pain, bone deformity, ectopic calcification, pruritus and myopathy. The diagnostic methods included imaging, bone biopsy and laboratory tests. Thus the treatments of ROD were summarized in the end.

Key words: Renal osteodystrophy; Risk factor; Clinical manifestation; Diagnostic method; Treatment

肾性骨营养不良(renal osteodystrophy, ROD)是由于慢性肾脏病引起的矿物质代谢紊乱和内分泌失调导致的骨病^[1]。包括骨转化异常、骨密度疏松、骨结构异常,其核心为骨转化异常^[6]。这些代谢紊乱和失调常发生于慢性肾脏病 3 期(chronic kidney disease, CKD),即肾小球滤过率 $\leq 60 \text{ mL}(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ^[2]。约 30% ~ 50% 的未进行肾脏替代治疗的 CKD 患者存在不同程度的 ROD。可引起骨痛、骨骼变形、骨折等。早期干预常可以阻止或延缓发生。

1 肾性骨营养不良的相关因素

慢性肾脏病继发甲状旁腺功能亢进(secondary hyperparathyroidism, SHPT), SHPT 可造成低钙血症、

1,25-羟化维生素 D₃ 缺乏、高磷血症等^[3-5]。

慢性肾脏病导致金属如铝、铁、镉、锶等中毒^[3,5]。

慢性肾脏病导致局部细胞因子异常:如肿瘤坏死因子、白介素、内皮素、内皮细胞相关的舒张因子等^[3,8]。

慢性肾脏病导致代谢产物残留:如磷酸盐、 β_2 微球蛋白、甲状旁腺激素相关蛋白^[3]。

慢性肾脏病导致生长、分化因子异常:如成骨蛋白-1 缺乏、成纤维细胞生长因子、胰岛素样生长因子-1、生长激素、性腺功能缺乏、骨化三醇、酸中毒^[3]。

以下就一些常见因素进行概述:

继发性甲状旁腺功能亢进的作用:对于正常人,如果血钙水平下降,则甲状旁腺通过释放甲状旁腺激素(PTH)刺激肾脏产生活性维生素 D(钙三醇)。维生素 D 可以促进小肠的钙吸收和尿磷的排泄,并

作者单位:100730 北京 北京协和医学院研究生院(邹古明);
卫生部中日友好医院肾病中心(邹古明、谌贻璞)

通讯作者:邹古明, Email: cliff_zou@sina.com

从骨骼中释放钙。这样,可使血钙、磷、PTH 回复正常水平^[3,4,9]。

CKD 患者,肾脏逐步失去产生活性维生素 D 以及排泄磷的功能,导致血磷水平升高及血钙水平下降。两者均引起 PTH 水平升高。初期,甲状旁腺尚可保持钙、磷水平的正常。但随着肾功能的进一步恶化,代偿机制失衡,出现 SHPT^[3,6,9,10]。

SHPT 过程中,甲状旁腺持续分泌 PTH,但其中维生素 D 受体的数量和敏感性均下降,从而引起甲状旁腺对维生素 D 和钙的低反应性。同时,CKD 会引起骨骼对 PTH 的抵抗,以至于为保持骨骼的正常转运率所需 PTH 大大增加。以上共同作用的结果引起:高 PTH、低血钙、高血磷和 ROD^[3,9-11]。其中磷潴留(可通过调节钙及骨化三醇间接调节 PTH,也可直接刺激 PTH 合成和分泌),低钙血症,骨化三醇不足,骨化三醇抵抗,对钙的敏感性下降以及骨骼对 PTH 抵抗,又可反过来刺激 PTH 分泌^[9,10]。

铝中毒:CKD 导致铝沉积的患者可出现骨软化症、高钙血症、小细胞低色素贫血和脑病。铝主要影响骨骼矿化进而影响成骨过程,铝中毒相关骨病诊断有待于骨活检发现骨矿化前沿(mineralization front)铝相关染色阳性^[7,12]。其引起的骨软化症对骨化三醇治疗没有反应;而血浆铝水平常伴明显升高^[7]。SHPT 引起的高 PTH 可以保持较高骨转化率,从而可以抑制铝中毒引起骨骼损伤。骨骼中铝沉积常见于透析患者、大量使用含铝磷结合剂患者。随着透析液配方改进和限制含铝磷结合剂的使用,铝中毒引起的骨软化症发病率大大降低^[3]。

铁负荷过重:铝以外的金属引起骨软化症并不常见,但对骨矿化前沿进行染色,除可以发现铝外,还常有铁的沉积。其表现与铝中毒引起相似。而在铁负荷过重条件下,更易出现铝中毒相关骨病。除此以外,硅、硫、氟化物也可沉积于骨矿化前沿,引起成骨障碍^[3]。

酸中毒:CKD 患者常伴有酸中毒。酸中毒对 ROD 有直接影响,但影响程度并不确定。酸中毒可以直接刺激破骨细胞;另外在 CKD 患者酸中毒可引起钙的负平衡,而碱化治疗可以降低尿钙的排泄^[3]。

2 肾性骨营养不良分类

ROD 实际是骨骼再造(remodelling)过程失调的结果。骨再造是骨骼吸收(resorption)和构建(formation)的一个动态平衡过程,以上两个过程分别由破骨细胞和成骨细胞完成^[3]。

骨活检为诊断和分类肾性骨营养不良的金标准^[1,3]。

ROD 骨活检包括:高转运骨病(纤维囊性骨炎)、低转运骨病(骨软化症和无动力骨病)以及混合型骨病。曾有作者将混合型骨病归于高转运骨病范畴^[1,3,4,6-8]。

高转运骨病(HTBD)表现为成骨速度加快。骨骼的吸收和构建过程加速,破骨细胞和成骨细胞活动明显^[1,3,4,8,11]。大量未矿化的骨基质和成骨细胞增多表明成骨细胞活跃;同时破骨细胞的数目也明显增加、体积增大,出现吸收陷窝。纤维化是纤维性骨炎的特征性表现,由早期的吸收腔隙逐步扩大,以致骨小梁周围出现吸收带,小梁间连接部位出现纤维束,到最终骨髓腔中大量区域被纤维组织填充^[1,3,8]。

低转运骨病(LTBD):常见于 CKD4、5 期患者,尤其透析患者。有各种原因:铝中毒、高钙的摄入(饮食、基于钙的磷结合剂、含钙透析液)、高镁血症、大剂量维生素 D 摄入、糖尿病、高龄等因素,引起的 PTH 过度抑制^[1,11]。在骨骼 PTH 抵抗存在下,过度抑制 PTH 可引起骨转化率明显下降。骨软化可见大量未矿化的分层的骨基质,在骨基质中出现较宽的缝隙^[3,8]。成骨细胞及破骨细胞均减少,纤维成分缺失^[3,4]。无动力性骨病:成骨细胞和破骨细胞的数量减少,本病可特征性见到骨基质减少和骨小梁数量减少。其矿物沉积率下降和矿化消失,进一步引起矿化时间延长,成骨率下降^[1,3,8,11,12]。

混合型骨病:其通常同时表现高转运骨病和低转运骨病的特征,即既有纤维性骨炎的特征,也能发现骨软化的特征。其骨基质容量和厚度均增加^[1,3,4,8]。

近期研究表明,CKD 患者的 ROD 发生率中,高转运骨病约占 39%~56%,低转运骨病约占 27%~47%,混合型骨病约占 11%~63%。高转运型和混合型骨病在早期 CKD 中发病率高,而无动力型骨病常发生于晚期阶段^[1]。

包括一系列骨活检的研究提示不同类型之间的 ROD 可以转化,最典型的例子就是纤维性骨炎的患者经过骨化三醇和抑制 PTH 的治疗,出现无动力骨病。

3 临床表现

ROD 的主要临床表现有:骨痛、骨变型、骨发育不良、骨折、异位钙化、钙过敏、肌病、皮肤瘙痒

等^[34,9]。

骨痛:骨痛是 ROD 患者常见的症状,起病隐袭^[4]。疼痛通常是非特异性的,常常在变换姿势时可感加重。以腰背部、髋关节、大腿部易受影响,也可能出现足跟和踝部不适。也有以关节炎为首表现的。通常,铝中毒引起的骨软化症骨痛最明显^[3]。

骨畸形:骨畸形为 ROD 的主要表现之一,伴长期慢性肾功能不全而加重,尤以儿童多见^[3,9]。

异位钙化:高钙血症、钙磷乘积过高可以发生,可引起全身血管和软组织的钙化,肌肉、肺、消化系统、皮肤、皮下组织,乃至角膜、结膜均出现,甚至出现皮肤、肌肉和(或)皮下组织的缺血坏死,即所谓“钙化防御”。最新研究表明,高磷有诱导血管平滑肌细胞转分化,对血管钙化有直接促进作用。SHPT 患者死亡率和病患率的明显升高可能与心血管的钙化有关^[1,3,4,6,7,9]。

皮肤瘙痒:与 SHPT 有关,在进行甲状旁腺切除术后可有明显改善^[3,4,9]。

肌病:表现为近端肌肉无力,起病隐袭,进行性加重,多于下肢肌肉表现明显。给予骨化三醇或肾移植治疗后,症状可明显改善。肌肉活检无特异表现,可有局灶的肌纤维破坏和散在“Z”带异常,后者证明为维生素 D 类似物^[3,4]。

所有类型的 ROD 均可以影响骨强度,增加骨折风险。相关研究表明透析患者髋骨骨折的风险增加 4 倍,而骨折后死亡率为正常人群的 2.5 倍^[1]。

4 临床诊断

4.1 影像学检查

X 线检查对 ROD 并不敏感,也是非特异的,除非发生骨折。骨膜下侵蚀、吸收最常见,尤以指、趾骨明显^[3,7,11]。可证实存在骨吸收的 ROD 患者,占全部患者不足一半^[3]。CKD 患者,可发生异位钙化,X 线主要表现为:①中、小血管出现中层钙化。病变弥漫而又连续,并可引起周围软组织缺血。②关节周围钙化或瘤样骨质增生。③内脏钙化,包括心、肺、肾、骨骼肌、胃等^[3,11]。导致异位钙化的因素包括:钙磷乘积增大,SHPT 的程度,镁的水平,酸中毒程度以及局部损伤^[3,11]。

骨扫描(骨闪烁法扫描)可以获得 CKD 患者异常骨骼区域的锝焦磷酸盐敏感图像(其主要沉积于骨转化增加区域以及骨折区域)^[3,7]。

各种光密度测定技术,包括双能 X 线吸光比色法(dual-energy X-ray absorptiometry, DEXA),被越来越

多用于 ROD^[1-3,7]。DEXA 在测定骨骼矿物密度方面被认为是金标准。有精确度高、花费时间短、放射剂量小等优点^[7]。ROD 主要增加的是编织骨,因其已矿化,很难用 DEAX 等技术与板层骨区别开。同样,使用骨密度测定(BMD)也可能对诊断产生误导,相关研究证明其与骨骼形态学相关度较差^[7]。另外透析患者皮质骨和骨小梁的矿物浓度下降,其原因可能为:骨量下降,由于吸收腔隙增大引起的骨骼孔隙度增大;及矿化骨被未矿化的肋骨质或矿化不佳的编织骨代替。光密度测定技术也难以对以上原因进行鉴别。目前 DEXA 的价值主要在于对骨质疏松的诊治,而对于 ROD 的评价和治疗体系远未建立^[2]。

骨定量超声:周围部位的骨定量超声检查(如足跟、胫骨、指骨等)提供了一种快速、便携、相对便宜、无放射的评价骨量的方法。对绝经期和老年女性进行骨定量超声检查,其对髋关节骨折预测的准确性甚至可以媲美 DEAX^[7]。

4.2 实验室检查

全段甲状旁腺激素(iPTH)反映骨转化状态,可以将 HTBD 与 LTBD 区别^[2,7,8]。但有研究表明约 30% 血透患者和 51% 腹透患者的骨转化情况无法由 iPTH 反映^[5,7]。当 iPTH 高于正常值 3.5 倍,HTBD 的阳性预测值为 97%,但其会因铝沉积而准确性下降^[8]。但 iPTH 下降并不足以将 LTBD 与正常转化率骨骼区别开^[2,5,8]。

碱性磷酸酶(AP)反映成骨状态^[3,4,6]。但其可由多个脏器产生(如骨骼、肝、肾、肠道、胎盘等),其同功酶有 6 种之多^[7,8],骨骼中其同功酶主要有成骨细胞产生。目前有多种方法检查骨骼特异性碱性磷酸酶(bAP),并增加其检测敏感度^[8]。bAP 与成骨、骨吸收、以及骨形态学的相关都很好,当其浓度超过 20 ng/mL,诊断 HTBD 的敏感度和特异性可达 100%。结合 bAP, iPTH 对 HTBD 的阳性预测值可明显上升。bAP 下降对鉴别无动力骨病有意义,并且其可区别 LTBD 与正常转化率骨骼^[5-8,12]。其对透析前患者同样适用^[5]。

吡啶啉(Pyridinoline)为 I 型胶原和 II 型胶原降解及其在尿中排泄的指标,其可作为严重代谢性骨病中骨吸收的标志,其与破骨细胞数目有很好相关性^[6-8]。但有研究表明,其与肾功能水平密切相关,因而不同肾功能水平的患者之间此指标并不适用,但对透析患者其相关性很好^[5]。

骨钙素(osteocalcin),对其认识并不统一。有作者认为由于其血浆浓度与肾小球滤过率相关,并不

适用于尿毒症患者^[2,8],但也有观点认为,其尽管透析患者水平高于非透析患者,但其与总碱性磷酸酶和 iPTH 有很好相关性,可以区分高转运和低转运骨病^[5,6]。酸性磷酸酶同工酶 TRAP-5b 与破骨细胞活性相关,可能有应用价值^[3,6]。骨保护素 (Osteoprotegerin, OPG) 与骨代谢相关,可抑制骨质的吸收,但其检测目前距离临床应用还有很长距离^[2,10]。

通过以上检查,我们可以在无创的条件下尽可能准确推断出肾性骨营养不良的相关亚型^[8]。

4.3 骨活检

由于骨活检的有创性、价格相对昂贵、整个过程的复杂等原因,开展并不广泛^[2,4,5,7]。相关实验室

和影像学检查可以有效诊断高转运骨病。但骨活检可确诊实验室和影像学检查无法诊断的肾性骨营养不良,尤其是低转运骨病,包括铝中毒引起的骨病^[6,7]。四环素双标记骨髓活检作为诊断 ROD 的“金标准”的地位是无可争议的^[1,2,5-7,11]。

5 治疗

治疗的目的是保持正常的钙、磷水平和正常的骨转化率,血钙磷乘积应小于 $55\text{ mg}^2/\text{dL}^2$ 。

所有 $\text{GFR} \leq 60\text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{ m}^2)$ 的患者都应定期检查以上指标,并按照 CKD 分期评估其代谢异常程度,并且用来指导治疗,见表 1。

表 1 CKD 患者不同分期血钙、磷及 PTH 的控制

CKD 分期	肾小球滤过率 GFR (ml/min)	PTH 检查周期 (月)	PTH 目标值 (pg/mL)	Ca、P 检查周期 (月)	Ca 目标值 (mg/dL)	P 目标值 (mg/dL)
3 期	30 ~ 59	12	35 ~ 70	12	8.4 ~ 9.5	2.7 ~ 4.6
4 期	15 ~ 39	3	70 ~ 110	3	8.4 ~ 9.5	2.7 ~ 4.6
5 期	< 15	3	150 ~ 300	1	8.4 ~ 9.5	3.5 ~ 5.5

注:引自 National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis, 2003; 42 (Suppl 3): S201-202

5.1 血磷控制

血磷控制,通常包括饮食控制和药物治疗。

饮食控制,CDK 患者控制饮食中磷的摄入量是控制血磷水平的最有效方式^[2]。但早期慢性肾脏病患者很难在保证足够营养条件下控制磷的摄入,更严重的 CKD 患者往往出现食欲改变、消化道症状,这时的饮食调整往往更困难。National Kidney Foundation (NKF) 指南中建议:CDK3、4 期患者,血磷水平超过 $4.6\text{ mg}/\text{dL}$ 水平,每日饮食中磷摄入量为 $800 \sim 1000\text{ mg}$ ^[14]。

口服磷结合剂,基于铝的磷结合剂不再推荐使用,因为存在铝中毒的风险^[13]。其可以引起贫血、骨软化以及相关脑病。其替代品为基于钙或非钙磷结合剂。大多数没有高钙血症的患者可以使用基于钙的磷结合剂,如碳酸钙,其价格低廉易于获得。碳酸钙与食物同服,于肠道内与磷结合,减少磷的吸收。患有高钙血症的患者可以选择醋酸钙,其钙含量低于其他基于钙的磷结合剂;也可选用非钙磷结合剂,如 sevelamer HCl (Renagel),碳酸镧 (Fosrenol)。后者是最新出现的磷结合剂,可以有效降低血磷和 PTH 水平,其长期应用的安全性尚需证实。磷结合剂的最常见副作用为胃肠道反应^[1,2,4,6,9,12]。

5.2 血钙控制

血钙控制,由于缺乏 $1,25\text{-羟化维生素 D}_3$,CKD 患者通常存在钙吸收不良。

补充维生素 D 类似物,骨化三醇、维生素 D 等药物常被广泛使用。可以通过口服或静脉方式给药。其可改善骨痛、改善骨组织学特征,抑制甲状旁腺素分泌,其中以骨化三醇和 $\alpha\text{-骨化醇}$ 作用最强。由于某种程度上维生素 D 也可以增加磷的吸收,故磷结合剂的用量需要调整。在治疗 SHPT 的过程中,可发生高钙血症。程度可以从轻度甚至到危及生命。此时应减少维生素 D 和基于钙的磷结合剂的使用,并且限制每日钙摄入量不超过 1500 mg 。其他处理还包括换用非钙磷结合剂及钙受体激动剂^[1]。为了避免钙磷乘积过高,高磷血症应该避免使用维生素 D 制剂。目前也有对钙磷乘积影响较小的基于维生素 D_2 结构的制剂推出,如 paricalcitol; 基于激素的前体结构,如: $1\text{-}\alpha\text{-(OH)}\text{D}_2$, 和 doxercalciferol^[2]。维生素 D 制剂可抑制甲状旁腺激素分泌和成骨细胞活性,无动力骨病应避免使用此类药物^[2,4,6,9]。

钙敏感受体 (CaR) 激动剂为治疗 SHPT 的最新药物。CaR 最早于 1993 年发现,正常情况下,其激活,可以使血钙能独立、快速的影响 PTH 释放。SHPT 时, CaR 的 mRNA 和蛋白表达均明显下降^[6,13]。

第一代药物(1998):NPS R-467, NPS R-568 第二代药物(2002):Cinacalcet(Sensipar, AMG-073)可以有别于其他药物控制 SHPT 是通过增加甲状旁腺上钙离子受体数量,增加细胞内钙,并抑制 PTH 分泌,降低血磷水平及钙磷乘积,抑制甲状旁腺组织增生,并可促进降钙素分泌^[2-4, 6, 13]。目前 Cinacalcet 的效果只观察于透析患者,其对早期 CKD 患者的疗效有待进一步研究。此药物耐受性通常较好,其不良反应报道有:腹泻、食欲减退、恶心、呕吐、低血压、头痛等^[2-4]。

5.3 甲状旁腺切除术

甲状旁腺切除术,在以上措施,有时因难以逆转甲状旁腺的增生、肥大或患者的依从性差,难以达到目的时,对于严重的 SHPT,可以进行甲状旁腺切除术。其手术指征为:持续的严重高钙血症、进行性异位钙化、钙化防御、透析或其他治疗无效的顽固性皮肤瘙痒、严重的进行性骨痛和骨折、难以解释的肌病表现。K/DOQI 建议 PTH 水平超过 800 pg/mL,才需要考虑手术。通常有 3 种手术方式可选择:①甲状旁腺次全切除术;②甲状旁腺全切术伴甲状旁腺组织前臂移植;③甲状旁腺全切术。其中因为甲状旁腺功能减退的缘故,最后一种方式采用较少^[3, 4, 6, 9]。

5.4 甲状旁腺内注射

甲状旁腺内注射,甲状旁腺经皮乙醇注射可作为甲状旁腺切除术的替代治疗,但其有喉返神经损伤的可能。因而目前多采用静脉内或腺体内骨化三醇注射,或腺体内注射无水酒精^[4, 6, 9]。同样骨化三醇类似物(22-oxacalcitriol)也显示了很强的 PTH 抑制作用并使腺体明显缩小^[4]。

【参 考 文 献】

[1] Legg VA. Close look at renal osteodystrophy, nutritional

disturbances and inflammation. Am J Nurs, 2005, 105(6):40-49.

- [2] Martin KJ, Olgaard K. Diagnosis, Assessment, and Treatment of Bone Turnover Abnormalities in Renal Osteodystrophy. Am J Kidney Dis, 2004, 43(3):558-565.
- [3] Hruska KA. Renal osteodystrophy. Baillieres Clin Endocrinol Metab, 1997, 11(1):165-194.
- [4] El-Kishawi AM, El-Nahas AM. Renal Osteodystrophy: Review of the Disease and its Treatment. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2006, 17(3):373-382.
- [5] Bervoets AR, Spasovski GB, Behets GJ, et al. Useful Biochemical Markers for Diagnosing Renal Osteodystrophy in Predialysis End-Stage Renal Failure Patients.
- [6] Zheng Falei, Yuan Qunsheng. Diagnosis and treatment of renal osteodystrophy and the progress of the new problem. Practical Clinical Journal of Hospital, 2006, 3(4):2-3 (in Chinese).
- [7] Simon R, Michael JD. Diagnosis and monitoring of renal osteodystrophy. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2000, 9:675-681.
- [8] Ferreira A, Drueke TB. Biological Markers in the Diagnosis of the Different Forms of Renal Osteodystrophy. Am J Med Sci, 2000, 200(2):85-89.
- [9] Du Xuehai. Renal osteodystrophy(First). Traditional Chinese and Western Medicine Chinese Journal of Nephrology, 2004, 5(6):311-313 (in Chinese).
- [10] Fukagawa M, Kazama JJ, Kurokawa K. Renal osteodystrophy and secondary hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant, 2002, 17(Suppl 10):2-5.
- Am J Kidney Dis, 2003, 41(5):997-1007.
- [11] Jevtic V. Imaging of renal osteodystrophy. Eur J Radiol, 2003, 46:85-89.
- [12] Du Xuehai. Renal osteodystrophy(Second). Traditional Chinese and Western Medicine Chinese Journal of Nephrology, 2004, 5(7):373-375 (in Chinese).
- [13] Wang Xiaoyun, Wang Ningning. Calcium receptor agonist in the secondary hyperparathyroidism treatment. Chinese drugs and clinical, 2004, 4(1):11-13 (in Chinese).

(收稿日期:2009-03-31)