

# 老年慢性肾功能不全患者的骨密度及骨代谢变化

毛旭东 张汝忠 曲毅 何悦 沈海燕 王伟

中国分类号: R589.9 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)03-0199-03

**摘要:** 目的 探讨老年慢性肾功能不全患者的骨密度及骨代谢,以及影响因素。方法 用 DEXA 骨密度仪测定 120 例 70 岁以上的老年患者(60 例慢性肾功能不全者,60 例肾功能正常者)的腰椎及股骨端骨密度,并检测生化及骨代谢指标。结果 慢性肾功能不全组的腰椎及股骨端各部位骨密度明显下降,骨代谢指标中血磷、甲状旁腺素、降钙素、I 型胶原吡啶交联终肽显著升高( $P < 0.01$ ),血钙明显下降,碱性磷酸酶、25 羟维生素 D<sub>3</sub> 和骨钙素变化不大。血肌酐水平与甲状旁腺素、降钙素、I 型胶原吡啶交联终肽呈正相关,其中与 I 型胶原吡啶交联终肽水平相关程度最高。结论 慢性肾功能不全者主要表现在骨吸收增加,骨密度下降,骨吸收活跃程度与血肌酐水平密切相关。

**关键词:** 慢性肾功能不全; 骨质疏松; 骨密度; I 型胶原吡啶交联终肽

**Relationship between bone mineral density and bone metabolic changes in patients with chronic renal failure** MAO Xudong, ZHANG Ruzhong, QU Yi, et al. Department of Geriatrics, Xuhui District Center Hospital, Shanghai 200031, China

Corresponding author: MAO Xudong, Email: maoxud@sina.com

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between bone mineral density (BMD) and bone metabolic markers in patients with chronic renal failure (CRF), and the influential factors. **Methods** Dual energy X-ray absorptiometry was used to measure BMD of the lumbar spine and the proximal femur in 120 elder persons over 70 years old (60 cases with CRF and 60 cases with normal renal function). Bone metabolic biochemical markers were examined. **Results** BMD of the lumbar and the proximal femur in patient in CRF group descended significantly. Serum phosphorus, parathyroid hormone (PTH), calcitonin (CT), and pyridinoline cross-linked carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (ICTP) increased significantly ( $P < 0.01$ ), Serum calcium decreased significantly. Alkaline phosphatase, 25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, and osteocalcin had no obvious change. Serum creatinine was positively correlated with PTH, CT, ICTP, and the level of the correlation between creatinine and ICTP was the highest. **Conclusion**

Patients with CRF appeared with increased bone resorption and decreased BMD. Bone resorption activity level was closely related to the serum level of creatinine.

**Key words:** Chronic renal failure; Osteoporosis; Bone mineral density; Pyridinoline cross-linked carboxy-terminal telopeptide of type I collagen

老年人群中肾功能不全和骨质疏松的发病率逐渐升高,成为多发的老年性疾病,极大影响生活质量。老年人增龄性的骨量丢失,再加上肾功能不全所致的继发性甲状旁腺亢进,造成钙磷代谢、骨代谢紊乱,使骨流失进一步加剧,骨密度下降。为此,本研究从非创伤性的双能骨密度仪、骨代谢指标和 25

羟维生素 D<sub>3</sub> 等方面对老年慢性肾功能不全患者的进行研究,并分析影响骨代谢因素。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

随机选取 2009 年 7 月~2010 年 7 月期间在我院住院就诊的 70 岁以上慢性肾功能不全患者(CRF)60 例为研究组,年龄( $82.96 \pm 7.00$ )岁,血清

作者单位: 200052 上海,徐汇区中心医院老年科

通讯作者: 毛旭东, Email: maoxud@sina.com

肌酐(Ccr) > 120  $\mu\text{mol/L}$ 。另随机选肾功能正常的70岁以上老年人作为对照组,年龄(83.05  $\pm$  4.08)岁。两组患者在研究期间无糖皮质激素、肝素等明显影响骨代谢药物应用史,并排除甲亢、甲减、前列腺癌、肿瘤转移、肝硬化、瘫痪卧床病史。

## 1.2 方法

**1.2.1 骨密度测定:**采用美国Lunar公司生产的DPX型双能X线骨密度仪(DEXA),后前位测定腰椎(L<sub>1-4</sub>)和左侧股骨近端,即左侧股骨颈(Neck),Ward's三角区,大转子(Troch),粗隆间(Shaft),股骨总量(Total),参数以骨矿面密度(bone mineral density, BMD, g/cm<sup>2</sup>)表示。仪器精度1%,重复测量误差<1%。每天开机后用厂家提供的模块进行仪器校验,并由专人负责测量。

**1.2.2 生化指标测定:**采集静脉血用全自动生化仪测定空腹血糖(FBG)、血钙(Ca)、血磷(P)、血肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、血碱性磷酸酶(ALP)。反映骨形成指标的骨钙素(BGP)用同位素法测定,骨吸收指标的I型胶原吡啶交联终肽(ICTP)用化学发光法测定,反映体内维生素D<sub>3</sub>水平的25(OH)D<sub>3</sub>采用酶联免疫吸附法,甲状旁腺素(PTH)、降钙素

(CT)用化学发光法测定。

## 1.3 统计分析

所有数据以均数 $\pm$ 标准差表示,组间数据比较用t检验,并进行pearson相关分析。统计学处理使用SPSS10.0完成。

## 2 结果

### 2.1 研究组与对照组之间的骨密度值比较

研究组的腰椎(L<sub>1-4</sub>)、股骨近端各部分(Neck、Ward's、Troch、Shaft、Total)骨密度值均显著低于对照组( $P < 0.05$ ),见表1。

### 2.2 研究组与对照组肾功能及骨代谢各项指标比较

研究组血Ca明显低于对照组,血P、PTH、CT、ICTP明显高于对照组,两组ALP、BGP、25(OH)D<sub>3</sub>相比无明显差异,见表2。

### 2.3 血肌酐水平与骨代谢各项指标的关系

两组共120位老年人的血清肌酐值与血Ca负相关,与血P、PTH、CT、ICTP正相关,其中与ICTP的相关系数最高, $r$ 值0.668,  $P < 0.01$ ;血Ccr与25(OH)D<sub>3</sub>负相关,与ALP、BGP无明显相关,见表3。

表1 研究组与对照组之间的骨密度值(g/cm<sup>2</sup>)变化( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 例数 | 年龄(岁)            | L <sub>1-4</sub>   | Neck               | Ward's             | Troch              | Shaft              | Total              |
|-----|----|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 对照组 | 60 | 83.05 $\pm$ 4.08 | 0.914 $\pm$ 0.216  | 0.716 $\pm$ 0.165  | 0.531 $\pm$ 0.163  | 0.684 $\pm$ 0.157  | 1.079 $\pm$ 0.211  | 0.781 $\pm$ 0.182  |
| 研究组 | 60 | 82.96 $\pm$ 7.00 | 0.818 $\pm$ 0.189* | 0.624 $\pm$ 0.163* | 0.453 $\pm$ 0.122* | 0.603 $\pm$ 0.157* | 0.943 $\pm$ 0.197* | 0.694 $\pm$ 0.153* |

注:研究组与对照组相比,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$

表2 研究组与对照组骨代谢指标的比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | BUN<br>(mmol/L)    | 血Cr<br>( $\mu\text{mol/L}$ ) | UA                  | 血Ca<br>(mmol/L)    | 血P<br>(mmol/L)    | ALP<br>(IU/L)     | PTH<br>(pg/ml)      | BGP<br>(ng/ml)  | 25(OH)D <sub>3</sub><br>(nmol/L) | CT<br>(pg/ml)     | ICTP<br>( $\mu\text{g/L}$ ) |
|-----|--------------------|------------------------------|---------------------|--------------------|-------------------|-------------------|---------------------|-----------------|----------------------------------|-------------------|-----------------------------|
| 对照组 | 6.05 $\pm$ 1.72    | 73.05 $\pm$ 15.36            | 310.40 $\pm$ 86.23  | 2.40 $\pm$ 0.14    | 1.16 $\pm$ 0.20   | 61.33 $\pm$ 17.53 | 42.32 $\pm$ 21.68   | 4.11 $\pm$ 3.16 | 57.61 $\pm$ 19.43                | 3.30 $\pm$ 2.39   | 5.00 $\pm$ 2.66             |
| 研究组 | 16.14 $\pm$ 6.52** | 301.68 $\pm$ 123.17**        | 330.07 $\pm$ 124.99 | 2.23 $\pm$ 0.256** | 1.36 $\pm$ 0.34** | 59.65 $\pm$ 16.27 | 93.05 $\pm$ 77.20** | 3.51 $\pm$ 1.66 | 51.99 $\pm$ 20.48                | 6.39 $\pm$ 4.51** | 24.28 $\pm$ 17.63**         |

注:研究组与对照组相比,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$

表3 血肌酐与骨代谢各指标的关系

| 指标 | 血Ca(mmol/L) |       | 血P(mmol/L) |       | ALP(IU/L) |       | PTH(pg/ml) |       | BGP(ng/ml) |       | 25(OH)D <sub>3</sub> (nmol/L) |       | CT(pg/ml) |       | ICTP( $\mu\text{g/L}$ ) |       |
|----|-------------|-------|------------|-------|-----------|-------|------------|-------|------------|-------|-------------------------------|-------|-----------|-------|-------------------------|-------|
|    | r           | p     | r          | p     | r         | p     | r          | p     | r          | p     | r                             | p     | r         | p     | r                       | p     |
| Cr | -0.351      | <0.01 | 0.546      | <0.01 | -0.136    | >0.05 | 0.497      | <0.01 | -0.145     | >0.05 | -0.170                        | >0.05 | 0.480     | <0.01 | 0.668                   | <0.01 |

## 3 讨论

老年人群常伴随着肾功能减退,当肾小球滤过率下降至正常的50%时,半数以上的患者可出现骨组织学异常。增龄性的骨量流失加上肾功能下降会造成骨质疏松发病率的升高。肾功能不全时肾小球单位毁损,1- $\alpha$ 羟化酶活性下降,肾脏合成1,25-二

羟维生素D减少,肠道钙吸收减少。因尿钙流失增多导致血钙降低,甲状旁腺激活,PTH升高使骨钙吸收入血,造成继发性甲状旁腺亢进<sup>[1]</sup>。肾功能不全时产生过多的骨吸收性细胞因子(如IL-6、IL-1、TNF、IL-6和IL-1),炎症因子是强烈的骨吸收刺激剂<sup>[2]</sup>,刺激破骨细胞的增值和功能的表达,同时抑制成骨细胞,诱导骨吸收。肾功能不全因磷酸盐排

泄、维生素 D<sub>3</sub> 代谢、低血钙、甲状旁腺素升高、酸碱平衡失调导致肾源性骨营养不良<sup>[3]</sup>。肾源性骨营养不良时软骨生长面的高度、软骨细胞分化成熟受影响,软骨生长面的形态改变,骨硬度下降,胶原 X、甲状旁腺激素、甲状旁腺激素相关肽受体、基质金属蛋白酶 9 的 mRNA 水平正常和减少,血管内皮生长因子和软骨调节因子 I 的蛋白表达和 mRNA 也有异常,在软骨增殖区的免疫组织化学信号如生长激素受体、胰岛素样生长因子 I mRNA 的减少使软骨细胞增殖下降,应用生长激素治疗能促进软骨细胞成熟和刺激松质骨的骨代谢<sup>[4]</sup>。肾功能不全导致 GF、IGF-1 抵抗,使骨密度减少和较高的骨折事件,生长激素 GH、胰岛素样生长因子 IGF-1 治疗能增加骨代谢和骨量<sup>[5]</sup>。另外,肾功能不全时老年妇女雌激素水平和老年男性雄激素睾酮水平平均分泌减少,对骨流失起加速作用<sup>[6]</sup>。双四环素标记的髌嵴活检及骨组织形态分析是诊断慢性肾脏病骨病的依据<sup>[7]</sup>,本研究用非侵入性的 DEXA 和骨代谢指标对慢性肾脏病骨病进行分析观察。

本研究示肾功能不全组的 PTH 明显升高,比对照组升高一倍多,产生继发性的甲状旁腺亢进。肾功能不全组血钙低于对照组,血磷高于对照组,符合低钙高磷状态。人体吸收的维生素 D 被肝脏线粒体中的 25-羟化酶羟化后成 25(OH)D<sub>3</sub>,再经肾 1- $\alpha$  羟化酶羟化后成 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>,故血中 25(OH)D<sub>3</sub> 水平与肝脏功能密切相关,肾功能不全患者初期 25(OH)D<sub>3</sub> 浓度可以正常,但随着 Ccr 的升高,25(OH)D<sub>3</sub> 会逐步下降,本研究显示 Ccr 与 25(OH)D<sub>3</sub> 呈负相关。BGP 是由成骨细胞和成牙质细胞合成的特殊骨蛋白,骨钙素在骨组织中含丰富,占非胶原蛋白的 15%~20%,占骨蛋白的 1%~2%。CRF 组 BGP 稍低于对照组,无显著差异,表示肾功能减退时骨形成至少不活跃。但也有文献报道 CRF 患者 BGP 升高<sup>[8]</sup>,这可能与检查对象的肌酐水平有关,文献报道 SCr > 442 mmol/L, BGP 明显升高, SCr < 442 mmol/L, BGP 无变化<sup>[9]</sup>。骨中的骨基质有机质 90%~95% 为骨胶原,绝大多数为 I 型胶原, I 型胶原分子间形成吡啶交联,构成稳定的胶原纤维,其中 N、C 末端形成的吡啶并啉交联几乎只在骨的 I 型胶原中分布,而不存在于新合成的及不成熟的胶原中,是骨 I 型胶原区别于其他组织 I 型胶原的特征。N、C 端多肽从体内排出时不再进一步降解,它们在尿中的含量不受新合成产物和中间产物的干扰,是尿中稳定的骨质溶解最终产物。CRF 组的 I

型胶原吡啶交联终肽( ICTP) 比对照组高 4 倍, ICTP 与 SCr 的相关性较高,是本次研究中检测的骨代谢指标中与血肌酐水平关系最为密切的,提示 CRF 的骨密度下降主要由于骨吸收骨流失过快所致,骨形成因素影响不大。CT 是甲状腺 C 细胞分泌的多肽激素,调节体内钙、磷代谢,慢性肾功能不全时 CT 水平增加<sup>[10]</sup>,本研究中 CRF 组 CT 值高于对照组,甲状腺 C 细胞活跃。

本研究中, CRF 组的腰椎及股骨端骨密度值均小于正常对照组,骨代谢指标中反应骨吸收的 ICTP 和肾功能关系最密切, CRF 患者骨流失显著,抑制骨吸收药物的应用对伴肾功能不全的骨质疏松患者有临床意义。

### 【参考文献】

- [1] 董德长, 主编. 实用肾脏病学. 上海: 上海科学技术出版社, 1999; 1162-1176.
- [2] Boonen S, Mohan S, Dequeker J, et al. Down regulation of the serum stimulatory components of the insulin-like growth factor (IGF) system (IGF-I, IGF-II, IGFBp-3 and IGFBp-5) in age-related (type II) femoral neck osteoporosis. J of Bone and Miner Res, 1999, 14: 2150-2158.
- [3] Polak-Jonkisz D, Zwolinska D, Bednorz R, et al. Usefulness of osteocalcin and CrossLaps as markers of bone turnover in children with chronic renal failure. Pol Merkur Lekarski, 2002, 12(70): 257-60.
- [4] Santos F, Carbajo-Perez E, Rodriguez J, et al. Alterations of the growth plate in chronic renal failure. Pediatr Nephrol, 2005, 20(3): 330-4.
- [5] Kotzmann H, Riedl M, Pietschmann P, et al. Effects of 12 months of recombinant growth hormone therapy on parameters of bone metabolism and bone mineral density in patients on chronic hemodialysis. J Nephrol, 2004, 17(1): 87-94.
- [6] Doumouchtsis KK, Kostakis AI, Doumouchtsis SK, et al. The effect of sexual hormone abnormalities on proximal femur bone mineral density in hemodialysis patients and the possible role of RANKL. Hemodial Int, 2008, 12(1): 100-107.
- [7] 韦洸. 慢性肾脏病骨代谢及其疾病的临床实践指南. 中国血液净化, 2006, 5(1): 48-50.
- [8] 何美琼, 全新胜, 张曦. 慢性肾功能不全患者血清骨钙素与降钙素测定的临床意义. 标记免疫分析与临床, 2002, 4: 248.
- [9] 马健浩. 慢性肾功能不全患者血清骨钙素及降钙素的放射免疫学检测意义. 广西医学, 2003, 25(5): 717-718.
- [10] Messa P, Mioni G, Turrin D, et al. The calcitonin-calcium relation curve and calcitonin secretory parameters in renal patients with variable degrees of renal function. Nephrol Dial Transplant, 1995, 10(12): 2259-2265.

(收稿日期: 2010-07-05)