

# 慢性肾脏病-矿物质和骨代谢异常的研究进展

张岩 顾洒洒 吴淑燕

中图分类号: R692 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)07-0640-04

**摘要** 慢性肾脏病-矿物质和骨代谢异常(CKD-MBD)不仅提高心血管疾病的发生率,也是致死、骨折、生活质量下降及骨外组织钙化的重要原因。本文综述了CKD-MBD的发生机制、临床诊断、治疗措施三个方面的最新研究进展。

**关键词:** 肾脏病; 骨代谢; 甲状旁腺激素; 高血磷; 维生素 D

**Research progress in chronic kidney disease-mineral and bone disorder** ZHANG Yan, GU Sasa, WU Shuyan. Center of System Biomedical Science, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China

Corresponding author: ZHANG Yan, Email: medicineyan@yahoo.com.cn

**Abstract:** Chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) not only increases the incidence of cardiovascular disease, but also causes death, fracture, decreased quality of life, and the extraskeletal calcification. In the present review we summarize the current progression on the mechanism, clinical diagnosis, and the treatment of CKD-MBD.

**Key words:** Kidney disease; Bone metabolism; Parathyroid hormone; Hyperphosphatemia; Vitamin D

慢性肾脏病(CKD)病人多发生矿物质和骨代谢紊乱,这不仅提高心血管疾病的发生率,也是致死、生活质量下降及骨外组织钙化的重要原因<sup>[1]</sup>。改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)成立于2003年,旨在提高CKD治疗水平和改善病人预后,充分利用各国、各地区资源,通过国际间大合作,系统整合现有治疗手段,制订出适用于CKD病人的临床实践指南并在全球加以推广<sup>[2]</sup>。KDIGO组织2005年在西班牙召开的矿物质代谢及骨病的会议上明确提出了“慢性肾脏病-矿物质和骨代谢异常”(chronic kidney disease-mineral and bone disorder, CKD-MBD)的概念,指出CKD-MBD是由慢性肾脏病引起的矿物质和骨代谢系统性紊乱,具有以下1个或1个以上表现:(1)钙、磷、PTH、维生素D代谢异常;(2)骨转换、矿化、体积、强度或线性生长异常;(3)血管或其它软组织钙化<sup>[3]</sup>。另外,此次会议还将肾性骨营养不良与CKD-MBD区别开来。肾性骨营养不良

特指CKD病人的骨组织形态学发生改变,是CKD-MBD在骨组织发生病变的表现之一,其临床诊断主要是对骨组织的定量检测,而在基础研究中,必须配合骨组织的形态计量学数据<sup>[3]</sup>。

目前,大部分医师已意识到CKD-MBD可导致心血管疾病高发病率和死亡率,也是引起骨折的高风险因素。然而,调查显示,医师对于CKD-MBD的发生机制、临床评估和治疗、以及可采用的控制措施还不十分清楚<sup>[4]</sup>。因此,本文在上述几方面综述了关于CKD-MBD的最新研究进展。

## 1 CKD-MBD发生机制

临床根据CKD-MBD发生时的骨转换状态,将其细分为以下三种类型:

### 1.1 高转换骨病

高转换骨病,又称纤维性骨炎,以甲旁亢、成骨细胞和破骨细胞活性增强、松质骨周围纤维性增生为特征。在CKD早期,磷超载和维生素D水平下降刺激甲状旁腺细胞肥大和弥漫性增生,这些细胞由于维生素D受体(VDR)和钙敏受体(CaSR)表达量下降,进而发展成结节性增生,致使PTH水平升高,这是导致高骨转换肾性骨病的直接原因<sup>[5]</sup>。磷可

基金项目:上海市科学技术委员会资助(10PJ1407700);上海市教育委员会科研创新项目(11ZZ137);上海高校选拔培养优秀青年教师科研专项基金(slg10018)

作者单位:200093 上海,上海理工大学 系统生物医学研究中心

通讯作者:张岩,Email:medicineyan@yahoo.com.cn

通过转录后调控、抑制维生素 D 代谢、使骨组织抵抗 PTH 作用而刺激 PTH 的合成和分泌<sup>[6]</sup>。磷代谢失衡是 CKD-MBD 发生的重要病理生理机制。随着 CKD 的进程,磷排泄减少,体内磷处于正平衡状态,并最终导致高血磷,这与 CKD 病人的高死亡风险密切相关<sup>[7]</sup>。

### 1.2 低转换骨病

低转换骨病包括骨软化症和无力性骨病,以前主要是由铝中毒造成铝盐沉积于骨而引起,表现为新生骨矿化不完全、骨量减少和骨质疏松。无力性骨病易患因素包括糖尿病、老年、维生素 D 过度抑制 PTH 分泌、营养不良等,骨组织学改变主要为骨细胞活性降低,总骨量减少,骨形成率低于正常。骨低转换时,骨骼系统对饮食摄入的钙、磷的缓冲调控能力减弱,因此多伴随有血钙、血磷水平升高<sup>[8]</sup>。

### 1.3 混合型骨病

此类骨病同时具有高转换骨病和低转换骨病的特点,多产生于下列两种情况:(1) 重度甲旁亢病人,在高 PTH 刺激骨纤维性增生和类骨质形成增多的同时,如果伴有低血钙和(或)低血磷(多见于营养不良),易导致骨矿化减慢;(2) 在骨病的治疗过程中,如抑制高 PTH 血症、清除铝沉积后,可暂时出现两种损害并存<sup>[9]</sup>。

## 2 CKD-MBD 临床诊断

继发性甲状旁腺功能亢进多伴随肾脏病人 GFR 下降而发生,PTH 对调控骨代谢、钙平衡发挥着重要作用,因此,PTH 的定量检测是临床诊断 CKD-MBD 的重要手段。KDIGO 建议临床生化检测部门报告 PTH 数据时,应当同时提供检测方法、样本(血浆、血清)、样本处理方法等信息<sup>[10]</sup>。

PTH 是含 84 个氨基酸的多肽,而 PTH 的钙调作用依赖于其 N 末端的几个氨基酸。目前,常用的 PTH 试剂盒不仅能够检测 PTH 的完整片段(1~84),还可以检测到 N 端剪切掉后的 7~84PTH 片段<sup>[11]</sup>。另外一种通过免疫放射原理的检测不会与 7~84PTH 片段发生交叉反应,但是应用并不广泛, KDIGO 也不建议使用此方法测定 PTH<sup>[12]</sup>。

KDIGO 根据样本来源不同(血浆、血清),分别制定了不同的 PTH 靶目标值范围。虽然经 EDTA 处理后血浆中的 PTH 在室温下较血清中 PTH 稳定<sup>[13]</sup>,但 KDIGO 比较推荐的是测定血清 PTH 含量,这主要是基于以下两点考虑:血清钙含量易测定,而 EDTA 处理后的血浆不能用来检测钙;收集血浆,要

对试管用 EDTA 预处理,而收集血清可免此操作。有一点需要注意的是取血后,血清要在 4~6 小时之内置于 -20℃ 保存,如果需要放置更长时间,就要保存在 -80℃<sup>[14]</sup>。

骨转换是一个相对缓慢的过程,高骨转换需要几周的时间,而伴随无力性骨病的骨转换需要几个月乃至几年的时间完成<sup>[10]</sup>。血循环中离子钙水平的波动可引起 PTH 分泌在几分钟内发生变化。由于骨转换相对于 PTH 含量变化在时间上具有滞后性, KDIGO 提出虽然 PTH 对骨转换有重要作用,但是血清 PTH 参数并不能用来代替骨代谢的指标,并建议使用总碱性磷酸酶和骨特异性碱性磷酸酶水平作为衡量骨代谢水平的参数之一<sup>[10]</sup>。

## 3 CKD-MBD 治疗措施

CKD-MBD 的治疗主要是防止高血磷、保持血钙水平在正常范围以及防止过多 PTH 分泌,从而维持体内钙、磷等矿物质代谢平衡,保护骨骼健康。

抑制继发性甲旁亢是治疗 CKD-MBD 基本而又重要的措施。日本 JSDT 指南提出维持正常的血钙、血磷水平是有效控制 PTH 的前提<sup>[15]</sup>。维生素 D 虽然能够有效抑制 PTH 分泌和甲状旁腺细胞异常增生,但却提高高血钙的风险,因此,不具有升高血钙作用的维生素 D 类似物在临床得到广泛应用。甲状旁腺细胞结节性增生后,由于胞内 VDR 和 CaSR 数量减少,导致对药物的治疗发生抵抗作用,这种情况下,可考虑采用甲状旁腺介入治疗:(1) 手术治疗。甲状旁腺全切除适用于需长期血液透析的病人,而微创疗法只针对患有孤立甲状旁腺结节的病人<sup>[16]</sup>;(2) 经皮乙醇或维生素 D 类似物注射治疗,此疗法对于难治性甲旁亢有较好疗效<sup>[17]</sup>。

传统的高磷血症治疗,如饮食限磷、透析治疗,往往不能较好改善高血磷症状,因此,有必要采用相应的药物治疗。含铝的磷结合剂曾经广泛应用,但后因发现铝可导致贫血、痴呆、肌病以及低骨转换病,现在已基本停用。目前市面上的磷结合剂主要是含有钙,但含钙的磷结合剂可增加血液透析病人血管钙化的风险<sup>[17]</sup>。新一代的不含钙、铝的磷结合剂应运而生:(1) 碳酸镧于 2004 年在英国上市,与氢氧化铝一样有强大的磷结合能力。在腺嘌呤诱导的大鼠肾衰模型中,经碳酸镧治疗 22 周后,药物治疗组大鼠血清 PTH 水平显著下降,骨组织纤维性增生明显受到抑制<sup>[18]</sup>。目前,还没有证据显示金属镧可透过血-组织屏障。对为期两年的碳酸镧和标准

治疗方案的比较结果来看,碳酸镧疗效可靠,而认知功能不受损害<sup>[19]</sup>; (2) 盐酸司维拉姆,属第三代降磷药物,是高分子化合物,利用电子键和氢键结合磷酸根后由粪便排出,同时对血钙无影响<sup>[20]</sup>。碳酸司维拉姆是盐酸司维拉姆的下一代产品,两者疗效无显著差异,而碳酸盐的优势在于不会引起高氯性酸中毒,因此,在使用过程中,不必监测代谢性酸中毒<sup>[21]</sup>。

KDIGO 针对肾透析病人维生素 D 含量不足的问题,建议通过补充维生素 D 来解决,这是最简便、经济的方法,同时,维生素 D 能够温和而又明显地降低血清 PTH 含量<sup>[22]</sup>。回顾性研究表明,CKD 病人服用维生素 D 类似物帕立骨化醇后,死亡率明显下降,这与维生素 D 可直接作用于心血管系统,改善 CKD 病人心血管功能相关<sup>[17]</sup>。然而,最近的一项荟萃分析结果显示维生素 D 及其类似物对 CKD 的疗效并不乐观<sup>[23]</sup>。因此,维生素 D 防治 CKD-MBD 的临床应用还有待进一步验证。

Cinacalcet HCl 是钙敏受体变构调节剂, Cinacalcet 通过增强甲状腺 CaSR 对细胞内钙的敏感性来减少 PTH 分泌<sup>[24]</sup>。长期研究表明, Cinacalcet 能够有效地维持 PTH 减少 2 年,而且没有增加血钙、血磷和钙磷沉积,并且治疗后能够达到 K/DOQI 指南的靶目标值,但是 Cinacalcet 对骨组织形态学和骨转换方面的作用尚未得到有力证实<sup>[25]</sup>。

双磷酸盐能够抑制破骨性吸收,常用于治疗绝经后骨质疏松或糖皮质激素诱导的骨质疏松。有少量证据显示,双磷酸盐可用于 CKD1~3 期的骨质疏松治疗,但若用于严重 CKD 病人,由于其潜在的对低骨转换和甲旁亢有进一步恶化的可能,在临床使用过程中必须格外注意<sup>[8]</sup>。

#### 【参 考 文 献】

- [ 1 ] Eddington H, Kalra PA. The association of chronic kidney disease-mineral bone disorder and cardiovascular risk. *J Ren Care*, 2010, 36(Suppl 1):61-67.
- [ 2 ] Matuszkiewicz-Rowińska J. KDIGO clinical practice guidelines for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of mineral and bone disorders in chronic kidney disease. *Pol Arch Med Wewn*, 2010, 120(7-8):300-306.
- [ 3 ] Moe SM, Drüeke T. Improving global outcomes in mineral and bone disorders. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(Suppl 3):127-130.
- [ 4 ] Souqiyeh MZ, Shaheen FA. Survey of attitudes of physicians toward the current evaluation and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Saudi Kidney Dis Transpl*, 2010, 21(1):93-101.
- [ 5 ] Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease; results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int*, 2007, 71(1):31-38.
- [ 6 ] Almaden Y, Felsenfeld AJ, Rodriguez M, et al. Proliferation in hyperplastic human and normal rat parathyroid glands: role of phosphate, calcitriol, and gender. *Kidney Int*, 2003, 64(6):2311-2317.
- [ 7 ] Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(2):520-528.
- [ 8 ] Toussaint ND, Elder GJ, Kerr PG. Bisphosphonates in chronic kidney disease; balancing potential benefits and adverse effects on bone and soft tissue. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4(1):221-233.
- [ 9 ] 陈靖. 慢性肾脏病-矿物质和骨代谢异常发病机制的研究进展. *临床肾脏病杂志*, 2010, 10(4):148-150.
- [ 10 ] Souberbielle JC, Cavalier E, Jean G. Interpretation of serum parathyroid hormone concentrations in dialysis patients; what do the KDIGO guidelines change for the clinical laboratory? *Clin Chem Lab Med*, 2010, 48(6):769-774.
- [ 11 ] Martin KJ, Jüppner H, Sherrard DJ, et al. First- and second-generation immunometric PTH assays during treatment of hyperparathyroidism with cinacalcet HCl. *Kidney Int*, 2005, 68(3):1236-1243.
- [ 12 ] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD work group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*, 2009, Aug(113):S1-130.
- [ 13 ] Joly D, Druke T, Alberti C, et al. Variation in serum and plasma PTH levels in second-generation assays in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis*, 2008, 51(6):987-995.
- [ 14 ] Cavalier E, Delanaye P, Hubert P, et al. Estimation of the stability of parathyroid hormone when stored at -80 degrees C for a long period. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4(12):1988-1992.
- [ 15 ] Kazama JJ. Japanese society of dialysis therapy treatment guidelines for secondary hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial*, 2007, 11(Suppl 1):44-47.
- [ 16 ] Kakuta T, Suzuki Y, Tadaki F, et al. Long-term prognosis of parathyroid function for chronic dialysis patients after minimally invasive radioguided parathyroidectomy (MIRP). *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18(Suppl 3):71-75.
- [ 17 ] Komaba H, Tanaka M, Fukagawa M. Treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Intern Med*, 2008, 47(11):989-994.
- [ 18 ] Damment S, Secker R, Shen V, et al. Long-term treatment with lanthanum carbonate reduces mineral and bone abnormalities in rats with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(6):1803-1812.

方式存在不同;因此, Hallberg<sup>[12]</sup> 研究认为在黏膜细胞到血浆的最后转运过程中, 钙和铁可能使用相同的转运载体, 并且存在相互竞争抑制作用。所以, 维生素 D 在促进肠道对钙的吸收时, 可能由于两者的相互竞争抑制作用, 间接地抑制了肠道对铁的吸收。

### 【参 考 文 献】

- [ 1 ] Guggenbuhl P, Deugnier Y, Boisdet JF, et al. Bone mineral density in men with genetic hemochromatosis and HFE gene mutation. *Osteoporos Int*, 2005, 16(12):1809-1814.
- [ 2 ] Tsay J, Yang Z, Ross FP, et al. Bone loss caused by iron overload in a murine model: importance of oxidative stress. *Blood*, 2010, 116(14):2582-2589.
- [ 3 ] Weinberg ED. Iron loading: a risk factor for osteoporosis. *Biomaterials*, 2006, 19(6):633-635.
- [ 4 ] Weinberg ED. Role of iron in osteoporosis. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2008, 6 Suppl 1:81-85.
- [ 5 ] Liu G, Men P, Kenner GH, et al. Age-associated iron accumulation in bone: implications for postmenopausal osteoporosis and a new target for prevention and treatment by chelation. *Biomaterials*, 2006, 19(3):245-251.
- [ 6 ] Jian J, Pelle E, Huang X. Iron and menopause: does increased iron affect the health of postmenopausal women? *Antioxid Redox Signal*, 2009, 11(12):2939-2943.
- [ 7 ] Youjia Xu, Pierre Sirois, Kai Li. Iron overload plays a unique role in osteoporosis. *Blood (E-letter)* 9 September 2010.
- [ 8 ] Nakayama H. Active vitamin D3 therapy for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Clin Calcium*, 2006, 16(7):1201-1207.
- [ 9 ] Price PA, Faus SA, Williamson MK. Warfarin-induced artery calcification is accelerated by growth and vitamin D. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(2):317-327.
- [ 10 ] Masuhara T, Migicovsky BB. Vitamin D and the intestinal absorption of iron and cobalt. *J Nutr*, 1963, 80:332-336.
- [ 11 ] Cook JD, Dassenko SA, Whittaker P. Calcium supplementation: effect on iron absorption. *Am J Clin Nutr*, 1991, 53(1):106-111.
- [ 12 ] Hallberg L, Brune M, Erlandsson M, et al. Calcium: effect of different amounts on nonheme- and heme-iron absorption in humans. *Am J Clin Nutr*, 1991, 53(1):112-119.

(收稿日期: 2010-12-28)

(上接第 626 页)

- [ 5 ] 李宁华, 区品中, 杨定焯, 等. 中国部分地区一般人群标准化骨密度正常参考值的研究. *中华骨科杂志*, 2001; 21(5): 272-274.
- [ 6 ] LI N, Ou P, Zhu H. Prevalence rate of osteoporosis in the midaged and elderly in selected parts of China. *China Med*. 2002, 115(5):773-775.
- [ 7 ] Cranney A, Jamal SA, Tsang JF. Low bone mineral density and fracture burden in postmenopausal women. *CMAJ*. 2007, 177(6):575-580.
- [ 8 ] Finkelstein JS, Brockwell SE, Mehta V, et al. Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93:861-868.
- [ 9 ] Riggs BL, Melton LJ, Robb RA, et al. A population-based assessment of rates of bone loss at multiple skeletal sites: evidence for substantial trabecular bone loss in young adult women and men. *J Bone Miner Res*, 2008, 23:205-214.
- [ 10 ] 刘志厚, 潘子昂, 王石麟. 原发性骨质疏松诊断标准的探讨. 中国骨质疏松诊断标准的探讨. *中国骨质疏松杂志*, 1997, 3(2):1-15.
- [ 11 ] Drage NA, Palmer RM, Blake G, et al. A Comparison of bone mineral density in the spine, hip and jaws of edentulous subjects. *Clin Oral Implants Res*. 2007; 18(4):496-500.
- [ 12 ] 林俊红, 庞莲平, 刘志厚, 等. 中国人口状况及原发性骨质疏松诊断标准和发生率. *中国骨质疏松杂志*, 2002, 8(1):1-5.

(收稿日期: 2010-12-23)

(上接第 642 页)

- [ 19 ] Altmann P, Barnett ME, Finn WF. Cognitive function in Stage 5 chronic kidney disease patients on hemodialysis: no adverse effects of lanthanum carbonate compared with standard phosphate binder therapy. *Kidney Int*, 2007, 71(3):252-259.
- [ 20 ] Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int*, 2005, 68(4):1815-1824.
- [ 21 ] Duggal A, Hanus M, Zhorov E, et al. Novel dosage forms and regimens for sevelamer-based phosphate binders. *J Ren Nutr*, 2006, 16(3):248-252.
- [ 22 ] Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Monthly cholecalciferol administration in haemodialysis patients: a simple and efficient strategy for vitamin D supplementation. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(12):3799-3805.
- [ 23 ] Palmer SC, McGregor DO, Macaskill P, et al. Meta-analysis: vitamin D compounds in chronic kidney disease. *Ann Intern Med*, 2007, 147(12):840-853.
- [ 24 ] Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med*, 2004, 350(15):1516-1525.
- [ 25 ] 林岩. 慢性肾功能衰竭继发性甲状旁腺功能亢进的治疗进展. *吉林医学*, 2009, 30(3):269-270.

(收稿日期: 2011-01-17)

# 慢性肾脏病-矿物质和骨代谢异常的研究进展

作者: [张岩](#), [顾洒洒](#), [吴淑燕](#), [ZHANG Yan](#), [GU Sasa](#), [WU Shuyan](#)  
作者单位: [上海理工大学 系统生物医学研究中心, 上海, 200093](#)  
刊名: [中国骨质疏松杂志](#)   
英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)  
年, 卷(期): 2011, 17(7)

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zggzsszz201107022.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201107022.aspx)