

不同分期慢性肾脏病患者 BMD 水平与 IGF-1 表达的相关性研究

袁平¹ 龙艳君² 杨霞² 袁静² 程世平² 查艳^{2*}

1. 贵州省人民医院血管外科, 贵阳 550002
2. 贵州省人民医院肾脏泌尿疾病研究所, 贵阳 550002

中图分类号: R5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2014) 01-0026-03

摘要: **目的** 研究不同分期慢性肾脏病患者血清胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 的表达与骨密度 (BMD) 的相关性。**方法** 选取 CKD2~5 期患者各 25 例, 应用 DEXA 骨密度仪测定 L4 腰椎前后位 BMD 和 T 值, 检测血清 IGF-1 水平及其他相关生化指标的表达。**结果** CKD5 期患者 BMD 和 T 值与体检人群有明显差异 ($P < 0.05$), 血清 IGF-1 值显著减少 ($P < 0.01$), 血清甲状旁腺激素 (iPTH) 及碱性磷酸酶 (ALP) 明显增高 ($P < 0.01$), 且血清 IGF-1 水平与 BMD 呈正相关 ($r = 0.673$)。**结论** BMD 测定敏感性较高, 是目前早期诊断肾性骨病的较好方法; 血清 IGF-1 值不仅可反应骨转换水平高低, 而且与慢性肾脏病 5 期患者 BMD 的变化相平行, 对 CKD 患者肾性骨病早期诊治和严重程度的判断中亦具有重要临床价值。

关键词: 慢性肾脏病; 骨密度; IGF-1

Study of the correlation between bone mineral density and the expression of IGF-1 in patients with chronic kidney diseases at different stages

YUANG Ping¹, LONG Yanjun², YANG Xia², YUANG Jing², CHENG Shiping², ZHA Yan²

1. Department of Vascular Surgery, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, China
2. Institute of Kidney Disease, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, China

Corresponding author: ZHA Yan, Email: zhayan72@126.com

Abstract: Objective To investigate the correlation between bone mineral density (BMD) and the expression of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in patients with chronic kidney diseases (CKD) of the different stages. **Methods** Twenty-five patients with each stage of CKD (stage 2-5) were selected. BMD and the T value of the lumbar vertebrae (L₁-L₄) at the anteroposterior position were detected using DEXA. The serum levels of IGF-1 and other related biochemical indexes including intact parathyroid hormone (iPTH) and alkaline phosphatase (ALP) were also detected. **Results** BMD and the T values in patients with stage 5 CKD had significant difference to that in healthy controls ($P < 0.05$). The serum level of IGF-1 decreased significantly compared with that in healthy controls ($P < 0.01$), while the serum levels of iPTH and ALP increased significantly ($P < 0.05$). The serum level of IGF-1 was positively correlated with BMD in patients with stage 5 CKD. **Conclusion** The detection of BMD has high sensitivity, which is a good diagnostic method for the diagnosis of renal osteopathy at the early stage. The serum level of IGF-1 can reflect the level of bone turnover, and parallels with the changes of BMD in patients with stage 5 CKD, showing important clinical value in both the early diagnosis and treatment of renal osteopathy in patients with CKD and the evaluation of the severity of the diseases.

Key words: Chronic kidney disease; Bone mineral density; Insulin-like growth factor-1

由慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 伴

发的骨代谢紊乱称肾性骨病 (renal bone disease, RBD), RBD 是慢性肾功能不全的重要并发症之一, 它严重影响了患者的生活质量。胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 不仅与慢性肾功能衰竭患者的营养情况密切相关, 而且能促进

基金项目: 国家自然科学基金资助 (81200539); 国际合作项目 (黔科合外 G 字[2012]7045 号); 省长基金 (黔省专合字(2010)89 号)

* 通讯作者: 查艳, Email: zhayan72@126.com

袁平和龙艳君为并列第一作者

骨形成与骨吸收的耦联,在骨重建中起重要作用^[1]。本文通过对慢性肾脏病患者血清 IGF-1 值、骨密度(bone mineral density, BMD)水平及部分骨代谢生化标志物相关性的研究,探讨血清 IGF-1 水平与慢性肾脏病患者 BMD 变化的关系以及在肾性骨病的诊断和评估预后中作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2009 年 6 月至 2012 年 6 月于贵州省人民医院住院治疗的临床确诊 CKD2~5 期患者 100 例(年龄 25-75 岁),每组 25 例。根据国际慢性肾脏病(K/DOQI)指南^[2]提出的诊断标准:CKD2 期,肾功能轻度下降,肾小球滤过率(GFR),60~89 ml/min·1.73 m²;入选男 13 例,女 12 例。CKD3 期,肾功能中度下降,GFR15~29 ml/(min·1.73 m²);入选男 14 例,女 11 例。CKD4 期,肾功能重度下降,GFR15~29 ml/min·1.73 m²;入选男 12 例,女 13 例;CKD5 期,肾衰竭,GFR<15 ml/1.73m²,入选男 11 例,女 14 例共 4 组。以及健康体检对照组男 10 例,女 15 例。GFR 的估算按 Ckroftcault 公式计算。

1.2 方法

1.2.1 BMD 测定:采用 GK 公司 Challenger(双能 X 线)骨密度测量仪。测定 CKD 患者和对照组(门诊体检人群)的第 1-4 腰椎前后位 BMD 和 T 值。T 值=[所测骨密度值(BMD)-正常年轻人群平均 BMD]/正常年轻人群 BMD 的标准差(SD)。

1.2.2 骨代谢及生化指标测定:空腹取不抗凝静脉血 5 ml,室温下放置半小时后离心取血清,用生化分析仪测定检测血钙、血磷、全段甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)、碱性磷酸酶(ALP)。部分血清置于-20℃冰箱保存,检测前将血清标本置室温复融后,采用放射免疫法检测 IGF-1,试剂盒购自天津市协和医药科技有限公司,试剂盒购自广州固康生物科技有限公司,批内 CV<8.0%。按说明书要求进行操作,在同一实验室由同一操作者完成。

1.2.3 统计学分析:采用 SPSS 11.5 统计软件,所得计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,IGF-1 与其他指标相关性分析采用 Pearson 相关分析。结果 P<0.05 为差异有显著性。

2 结果

2.1 CKD2-5 期患者各检测指标的比较

CKD2-5 期各组与对照组钙浓度以及钙磷乘积比较无差异(P>0.05),CKD5 期磷浓度升高与其他各组比较有显著差异(P<0.05,见表 1)。CKD2-5 期 BMD 和 T 值与正常对照组 BMD 和 T 值以及年龄比较见表 2。CKD2-5 期与正常对照组间年龄无显著差异(P>0.05)。CKD5 期与对照组间 BMD 值比较有显著差异(P<0.01),但其余 CKD 各期与对照组 BMD 值比较无差异(P<0.05);CKD5 期与对照组间 T 值比较有显著差异(P<0.05),CKD2/3/4 期与对照组 T 值比较差异无显著性(P>0.05)。

表 1 不同期 CKD 患者钙、磷浓度以及钙磷乘积的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the serum concentrations of calcium and phosphorus, and the calcium-phosphorus product in patients with the different stages of CKD ($\bar{x} \pm s$)			
分组	血钙 (mmol/L)	血磷 (mmol/L)	钙磷乘积 (mg ² /dl ²)
对照组	2.452 ± 1.135	1.217 ± 0.488	3.046 ± 0.962
CKD2 期	2.411 ± 0.937	1.254 ± 0.688	3.103 ± 0.823
CKD3 期	2.058 ± 1.002	1.362 ± 0.756	3.175 ± 0.806
CKD4 期	1.872 ± 0.787	1.434 ± 0.711	3.209 ± 0.713
CKD5 期	1.750 ± 1.142	1.871 ± 1.108 *	3.233 ± 0.971

注:与其它各组比较,*P<0.05

表 2 不同期 CKD 患者年龄及腰椎(L1-4)前后位 BMD 和 T 值变化($\bar{x} \pm s$)

Table 2 The changes of ages, BMD and the T values of the lumbar vertebrae at A-P position in patients with the different stages of CKD ($\bar{x} \pm s$)			
分组	年龄	BMD 值	T 值
对照组	54.483 ± 11.038	1.118 ± 0.136	-0.643 ± 0.639
CKD2 期	56.520 ± 12.138	0.858 ± 0.142	-0.973 ± 0.728
CKD3 期	62.182 ± 12.334	0.854 ± 0.126	-1.178 ± 0.793
CKD4 期	59.526 ± 15.094	0.791 ± 0.152	-1.159 ± 0.723
CKD5 期	54.561 ± 12.166	0.765 ± 0.177 *	-1.364 ± 0.854 *

注:*与对照组比较 P<0.01

2.2 CKD5 期患者 IGF-1 与 BMP、iPTH 及 ALP 之间的相关性分析

随着慢性肾脏病的进展,血清 IGF-1 逐渐减少,血清 iPTH 及 ALP 逐渐增高。与对照组比较,CKD5 期患者血 IGF-1 显著减少(P<0.01),血清 iPTH 及 ALP 显著增高(P<0.01)(见表 3)。CKD5 期患者血 IGF-1 与 BMD 呈正相关,与血 iPTH、ALP、血钙、血磷间无相关性(见表 4)。

3 讨论

BMD 指骨单位面积所含的矿物量,它是反映人体骨骼代谢状况的一项重要指标。骨质疏松是一种

表 3 不同期 CKD 患者 IGF-1、iPTH 及 ALP 的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of the serum levels of IGF-1, iPTH, and ALP in patients with the different stages of CKD ($\bar{x} \pm s$)

分组	IGF-1 (μg/L)	iPTH (ng/ml)	ALP (U/L)
对照组	201.523 ± 15.324	53.497 ± 6.488	53.462 ± 10.711
CKD2 期	195.223 ± 11.763	64.621 ± 8.688	59.134 ± 11.232
CKD3 期	189.786 ± 13.094	104.352 ± 20.563	68.751 ± 12.086
CKD4 期	168.723 ± 10.874	184.334 ± 31.712	77.595 ± 11.134
CKD5 期	98.685 ± 12.423 *	324.653 ± 71.382 *	108.232 ± 20.911 *

注:与对照组比较,* $P < 0.01$

表 4 CKD5 期患者 IGF-1 与 BMP、iPTH 及 ALP 相关性的比较

Table 4 Comparison of the correlation between IGF-1 and BMP, iPTH, and ALP in patients with stage 5 CKD ($\bar{x} \pm s$)

指标	IGF-1	
	r	P 值
BMP	0.673	< 0.05
iPTH	-0.412	> 0.05
ALP	0.087	> 0.05
血钙	-0.211	> 0.01
血磷	-0.326	> 0.05

骨骼系统疾病,患者骨量减少、骨微结构破坏骨的脆性增加,骨折危险性增加。双能 X 线吸收(DEXA)是常用测定 BMD 的方法之一,以低价、准确、低放吸收而应用广泛^[3],肾脏是参与机体骨代谢的重要器官之一,CKD3 期即有钙磷代谢异常及肾性骨病,骨活检是诊断肾性骨病的金标准^[3,4],但因其有创临床应用受到限制。一些生化指标如血 Ca、P、ALP 等虽有助于诊断,但这些指标在灵敏度或特异性上均存在局限性。有研究表明 DEXA 测得的 BMD 值对尿毒症患者并发骨质疏松的诊断有较好的可靠性和重复性^[5];肾性骨病的组织学改变发生在临床进入尿毒症之前,BMD 下降与肾功能密切相关^[6-7]。本组观察结果提示:CKD5 期患者 BMD 测定值和 T 值明显低于与体检人群($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$);而 CKD5 期磷浓度虽然升高,但钙浓度、钙磷乘积无明显变化;表明在 CKD5 期 BMD 测定值和 T 值改变早于生化指标和临床症状的改变。由此可见 BMD 和 T 值测定敏感性高,可以反映患者骨含量变化,为肾性骨病的早期诊断提供依据,且无创伤,可重复性高。

IGF-1 来源于肝脏与骨组织,不仅是包括成骨细胞在内的多种细胞促有丝分裂剂,而且还可通过不依赖促有丝分裂的途径促进骨基质的合成和矿化,影响骨代谢^[8],促进骨生长^[9]。IGF-1 是多种激

素和因子调节骨代谢复杂网络的核心因素。循环中的 IGF-1 水平在骨量的获得和维持上起非常关键的作用^[10-13]。本研究结果显示,随着慢性肾脏病从 2 到 5 期的进展,血清 IGF-1 水平逐渐下降;CKD5 期患者($98.68 \pm 12.42 \mu\text{g/L}$)与对体检人群($201.52 \pm 15.32 \mu\text{g/L}$)比较,不仅血清 IGF-1 值显著降低($P < 0.01$),且 IGF-1 值的下降与患者腰椎 BMD 值降低呈正相关($r = 0.673, P < 0.05$);但与 iPTH、ALP、血钙、血磷无相关性($P > 0.05$)。表明血清 IGF-1 值不仅可反应骨转换水平高低,而且与 CKD5 期患者 BMD 值的变化呈正相关。做为新型骨代谢标志物,CKD 患者肾性骨病的早期诊治和严重程度的评估中具有重要临床价值。

【参考文献】

[1] Zhao Hong-yan, Liu Jian-ming, Ning Guang, et al. Relationships between insulin-like growth factor-1 and osteoprotegerin, RANKL, and bone mineral density in healthy women. Chin J Endocrinol Metab, 2006, 22(2): 157-161.

[2] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation classification and stratification. Am J Kidney Dis, 2005, 39 (2Suppl L): S261-S266.

[3] Malluche, Monier-Faugere MC. The role of bone biopsy in the management of patient with renal osteodystrophy. J Am Soc Nephrol, 1994, 4: 1631-1642

[4] Kestenbaum B, Belouzeroff V. Mineral metabolism disturbances in patients with chronic kidney disease. European J clinical Investigation, 2007, 37(46): 607-622.

[5] Kang SH, Cho KH, Park JW, et al. Low-calcium dialysate as a risk factor for decline in bone mineral density in peritoneal dialysis patients. Scand J Urol Nephrol, 2012, 46 (6): 454-460.

[6] Zhao Minjie, Zhao Fang, Wu Yujie, et al. Measurement of lumbar bone mineral density in chronic failure. Chinese J Osteoporosis, 2006, 12(3): 297-298.

[7] Shi Yixia, Huang Wen, Gong Zaichun, et al. Changes in bone metabolism with Kidney disease patients. Journal of Kidney Dialysis And Renal Transplantation, 1998, 7(4): 327-330.

[8] Celiker R, Arslan S. Insulin-like growth factor-1 and growth hormone levels in osteoporotic and non - osteoporotic postmenopausal women. Rheumatol Int, 2000, 19 (12): 205-208.

[9] Delany AM, Durant D, Canalis E, et al. Glucocorticoid suppression of insulin-like growth factor I transcription in osteoblasts. Mol Endocrinol, 2001, 15(35): 1781-1789.

[10] Jehle PM, Schulten K, Schulz W, et al. Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-1 and IGF binding protein (IGFBP)-1 to-6 and their relationship to bone metabolism in osteoporosis patients. Eur J Intern Med, 2003, 14(1): 32-38.

[11] Kasukawa Y, Stabnov L, Miyakoshi N, et al. Insulin-like growth factor 1 effect on the number of osteoblast progenitors is impaired in ovariec-tomized mice. J Bone Miner Res, 2002, 17 (10): 1579-1587.

[12] Yakar S, Rosen C J, Beamer W G, et al. Circulating levels of IGF-1 directly regulate bone growth and density. J Clin Invest, 2002, 110(6): 771-781.

[13] Hayden JM, Mohan TL. Sex differences in osteoporosis in older adults with non-insulin-dependent diabetes mellitus. JAMA, 1992, 268(67): 3333-3337.

(收稿日期: 2013-05-09)

作者：

[袁平](#), [龙艳君](#), [杨霞](#), [袁静](#), [程世平](#), [查艳](#), [YUANG Ping](#), [LONG Yanjun](#), [YANG Xia](#), [YUANG Jing](#), [CHENG Shiping](#), [ZHA Yan](#)

作者单位：

[袁平, YUANG Ping\(贵州省人民医院血管外科, 贵阳, 550002\)](#), [龙艳君, 杨霞, 袁静, 程世平, 查艳, LONG Yanjun, YANG Xia, YUANG Jing, CHENG Shiping, ZHA Yan\(贵州省人民医院肾脏泌尿疾病研究所, 贵阳, 550002\)](#)

刊名：

[中国骨质疏松杂志](#) 

英文刊名：

[Chinese Journal of Osteoporosis](#)

年, 卷(期)：

2014(1)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201401006.aspx