

尿毒症腹膜透析患者骨质疏松及危险因素

姜林森 冯胜 卢颖 宋锴 沈华英*
苏州大学第二附属医院肾内科,江苏苏州 215000

中图分类号: R459.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 06-0715-04

摘要: **目的** 通过分析患者的临床随访数据,探讨已规律行腹膜透析的尿毒症患者骨质疏松的患病率及相关危险因素。**方法** 本研究纳入了 260 例规律行腹膜透析 6 月以上的尿毒症患者,记录患者一般资料和生化指标,测定骨密度判断是否为骨质疏松,并对可能影响骨质疏松的危险因素进行单因素分析和 Logistic 多因素回归分析。**结果** 骨质疏松者 128 例(49.2%),骨质疏松的发生与性别($OR = 5.086, P = 0.001$)、年龄($OR = 2.783, P = 0.017$)、透析龄($OR = 2.145, P = 0.021$)、糖尿病($OR = 1.684, P = 0.029$)显著相关,与体重指数、抗酒石酸性磷酸酶-5b、全段甲状旁腺素、血钙、磷、钙磷乘积、碱性磷酸酶、尿素清除指数、白蛋白、血脂等无显著相关性($P > 0.05$)。**结论** 腹膜透析患者骨质疏松的患病率较一般人群高,性别、年龄、透析龄、糖尿病是其危险因素。
关键词: 骨质疏松;骨密度;腹膜透析

Risk factor analysis of osteoporosis in patients on peritoneal dialysis

JIANG Linsen, FENG Sheng, LU Ying, SONG Kai, SHEN Huaying
Department of Nephrology, The Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, China
Corresponding author; SHEN Huaying, Email: szjls@aliyun.com

Abstract: **Objective** This study aims to investigate potential risk factors of osteoporosis (OP) in patients on the maintenance of peritoneal dialysis (MPD). **Methods** We enrolled 260 MPD patients, who underwent dialysis in our dialysis center for over 6 months. Bone mineral density was detected and the biochemical data and dialysis-related indicators were recorded. These results were analyzed and logistic regression analysis was performed to identify the risk factors of osteoporosis. **Results** Among the 260 enrolled MPD patients, 128 patients had osteoporosis (49.2%). Multivariate logistic regression analysis revealed that gender ($OR = 5.086, P = 0.001$), age ($OR = 2.783, P = 0.017$), dialysis age ($OR = 2.145, P = 0.021$), and diabetes history ($OR = 1.684, P = 0.029$) were independently related to OP, while BMI, Tartrate-resistant acid phosphatase 5b, Serum iPTH, calcium (Ca), phosphorus (P), CaP, alkaline phosphatase (AKP), Kt/v, albumin (ALB), total cholesterol (TC), and triglyceride (TG) were not correlated with OP. **Conclusion** The incidence of OP is higher in MPD patients than in normal people. Gender, age, dialysis age, and diabetes history are risk factors.
Key words: Osteoporosis; Bone mineral density; Peritoneal dialysis

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量降低和骨组织微结构破坏为特征,导致脆性增加以及易于发生骨折的代谢性骨病。终末期肾脏疾病(endstage renal disease, ESRD)患者易出现矿物质和骨代谢异常,骨质疏松是常见并发症之一,可造成骨痛、骨折,并引起生活质量下降,有时甚至危及生命^[1]。
腹膜透析(peritonealdialysis, PD)是终末期肾病患者有效的肾脏替代疗法之一,新近研究发现 OP 在腹膜透析患者中发病率较高^[2],且可能与患者生

存率有关,美国肾脏病资料系统显示,ESRD 患者髌骨骨折的发生率是一般人群的 4 倍以上,目前国内外关于 OP 在腹膜透析患者中的研究较少,本研究对本中心腹膜透析患者的临床随访数据回顾性分析,探讨在这一群体中 OP 的患病率,分析其可能相关的危险因素,为尿毒症腹膜透析患者骨质疏松的早期诊断和治疗提供临床依据。

1 材料和方法

1.1 研究对象
所有病例数据均来自 2006 年 06 月~2013 年

*通讯作者: 沈华英, Email: szjls@aliyun.com

12 月苏州大学附属第二医院腹膜透析中心开始腹膜透析治疗 6 个月以上的尿毒症患者,以是否为骨质疏松将患者分为 OP 组与非 OP 组。排除近 3 月服用类固醇糖皮质激素、甲状旁腺切除术、出现腹膜炎及严重营养不良的患者,最终入组 260 例,平均年龄 63 ± 16 岁(22 ~ 86 岁),其中男性 134 例,女性 126 例。原发病为慢性肾小球肾炎 96 例(36.9%)、糖尿病肾病 70 例(26.9%)、高血压肾病 32 例(12.3%)、小管间质性肾病 34 例(13.1%)、其它 28 例(10.8%)。

1.2 临床基本数据

记录患者年龄、性别、透析龄、血压、腰围、体重指数(body mass index, BMI)、药物使用、患病情况等一般资料。检测血红蛋白、血清白蛋白、血甘油三酯、尿酸水平、血钙 Ca、血磷 P、碱性磷酸酶(ALP)、抗酒石酸酸性磷酸酶-5b (Tartrate-resistant acid Phosphatas 5b, TRACP-5b)、尿素清除指数(Kt/v)、全段甲状旁腺素(intact parathyroid hormone, iPTH)等。应用血清抗酒石酸酸性磷酸酶 5b 试剂盒(BoneTRAP Assay)(英国 IDS 公司生产,由广州固康生物科技公司提供)[批内变异系数(CV)7.2,批间变异系数(CV)7.8%],试剂盒批号(Lot):4494。

1.3 骨质疏松(OP)的判定标准

应用双能 X 线吸收(dual energy X-ray

absorptiometry, DXA)骨密度仪(美国, LUNAR)检测患者腰椎及股骨骨密度(bone mineral density, BMD),记录第 1 ~ 4 腰椎、股骨颈、股骨粗隆、股骨干、Ward 三角的 T 值(T-score)、Z 值(Z-score)。患者的 BMD 值与本仪器所存的同民族、同地区、同性别正常人青年组(峰值骨量组)的平均值比较所得的标准差,用 T 值表示。患者的 BMD 值与同性别、同年龄的正常人平均值比较所得的标准差为 Z 值。骨质疏松依据 1994 年世界卫生组织推荐的诊断标准, T 值 $\geq -1.0SD$ 为正常, T 值 $< -1.0SD$ 且 $> -2.5 SD$ 为骨量减少, T 值 $\leq -2.5SD$ 为骨质疏松。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 17.0 统计软件,数据计量均采用 $\bar{x} \pm s$ 。计量资料组间用 t 检验,计数资料组间采用 χ^2 检验,两数值变量关系用 Pearson 相关分析,采用单因素及多因素 Logistic 回归分析 OP 的独立危险因素, $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

2 结果

我院腹透中心 260 例腹透患者横断面研究时, 128 例(49.2%)患者符合骨质疏松的诊断标准,其中男性 52 例、女性 76 例,平均年龄 68 ± 12 岁(43 ~ 86 岁)。

表 1 骨质疏松组与无骨质疏松组的单因素分析($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Single factor regression analysis between osteoporosis and non-osteoporosis groups				
项目	OP 组 (n = 128)	非 OP 组 (n = 132)	t / χ^2 值	P 值
age(岁)	68 $\pm$ 12	57 $\pm$ 15	6.722	p < 0.05
gender(男/女)	52/76	82/50	5.862	p < 0.05
BMI(kg/ m ²)	22.7 $\pm$ 2.5	24.2 $\pm$ 2.1	0.127	NS
Ca (mmol/L)	2.24 $\pm$ 0.35	2.28 $\pm$ 0.20	0.249	NS
P (mmol/L)	1.64 $\pm$ 0.43	1.62 $\pm$ 0.42	0.378	NS
钙磷乘积(mg ² /dL ²)	50.2 $\pm$ 8.42	49.8 $\pm$ 7.98	0.428	NS
iPTH(pg/mL)	288.5 $\pm$ 66.0	274.8 $\pm$ 59.1	0.571	NS
AKP(U/L)	89 $\pm$ 12	85 $\pm$ 8	0.682	NS
TRACP-5b	3.6 $\pm$ 1.4	3.5 $\pm$ 1.2	0.702	NS
ALB(g/L)	32.3 $\pm$ 6.8	33.0 $\pm$ 4.5	0.417	NS
HGB(g/L)	110.2 $\pm$ 20.3	113.3 $\pm$ 19.6	0.245	NS
TG (mmol/L)	1.18 $\pm$ 0.60	1.21 $\pm$ 0.85	0.101	NS
TC (mmol/L)	4.63 $\pm$ 1.13	4.47 $\pm$ 1.03	0.122	NS
CRP (mg/L)	5.3 $\pm$ 2.4	5.0 $\pm$ 1.5	0.127	NS
rGFR (mL/min• 1.73m ²)	1.41 $\pm$ 1.39	1.44 $\pm$ 1.27	0.258	NS
总 Kt/V	1.67 $\pm$ 0.35	1.71 $\pm$ 0.31	0.468	NS
LDL (mmol/L)	2.67 $\pm$ 0.84	2.62 $\pm$ 0.86	0.246	NS
糖尿病(是/否)	42/86	28/104	3.216	p < 0.05
透析龄(月)	68 $\pm$ 22	56 $\pm$ 14	2.213	p < 0.05

OP 组与非 OP 组单因素比较分析结果见表 1, 两组患者在年龄、性别、是否糖尿病、透析龄等方面具有统计学意义($P < 0.05$)。而与 BMI、血钙、磷、钙磷乘积、iPTH、TRACP-5b、总 Kt/V、白蛋白、血红蛋白、ALP、CRP、血脂等无显著相关性($P > 0.05$)。

将单因素分析中有显著意义的变量(年龄、性别、糖尿病、透析龄)赋值,并作为协变量,以有无骨质疏松(1 为有,0 为无)为因变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果如表 2 所示。骨质疏松的发生与性别($OR = 5.086, P = 0.001$)、年龄($OR = 2.783, P = 0.017$)、透析龄($OR = 2.145, P = 0.021$)、糖尿病($OR = 1.684, P = 0.029$)显著相关。

表 2 腹膜透析患者发生骨质疏松的多因素 Logistic 回归分析结果

Table 2 Multivariate logistic regression analysis of the risk factors of osteoporosis in peritoneal dialysis patients			
变量	95% CI	OR	P 值
年 龄	1.005 ~ 5.183	2.783	0.017
性 别	2.135 ~ 12.568	5.086	0.001
透析龄	1.014 ~ 4.251	2.145	0.021
糖尿病	0.982 ~ 2.014	1.684	0.029

3 讨论

ESRD 患者普遍存在慢性肾脏病-矿物质和骨代谢紊乱(chronic kidney disease-mineral and bone disorder, CKD-MBD),研究表明 ESRD 患者骨质疏松的发病率较高^[3],骨活检是诊断 CKD-MBD 的金标准,但因损伤及操作难度,故临床多采用相关骨代谢指标的检查,生化检查缺乏特异性,而骨密度判断骨质疏松的有效性及对骨折的预测价值均已得到大家共识,现国际普遍公认骨密度检查法来诊断骨质疏松。骨质疏松可造成骨痛、骨折,并引起生活质量下降,有时甚至危及生命^[4],所以早期诊断及治疗骨质疏松有重要的临床意义。

大量流行病学研究表明普通人群发生 OP 的危险因素包括:老年、女性、消瘦、雌激素水平下降、白种人、钙摄入量少、体力活动减少、吸烟、酗酒、长期服用糖皮质激素、某些遗传因素等。而 ESRD 患者发生 OP 的危险因素更多、更复杂,与继发性甲状旁腺机能亢进、微球蛋白沉积、代谢性酸中毒、糖皮质激素及维生素 D 治疗、糖尿病等有关^[5]。

Barreto 等^[6,7]2006 年采用髂骨骨活检方法对 98 例血透患者作横断面分析,骨质疏松发生率

46%,腹透方面也有报道,吴珮等^[8]曾报道 84 例腹透患者采用 DEXA 法分别以腰椎和股骨近端的骨密度判断骨质疏松及骨量减少的发生率分别为 11.9%、36.9%。本研究发现骨质疏松患病率达 49.2%,远高于同龄正常人群,可能与腹透患者多为高龄有关。

目前年龄、性别、糖尿病对 OP 的影响已被多数学者公认,本研究发现女性尿毒症腹膜透析患者骨质疏松发生率显著高于男性,可能与本研究中 ESRD 女性患者多为绝经后妇女有关。

很多临床研究发现 OP 是糖尿病的慢性并发症之一,其机制主要有:1、胰岛素缺乏,胰岛素能促进成骨细胞增殖、影响维生素 D 代谢,抑制腺苷酸环化酶和环磷酸腺苷(cAMP)合成;2、在骨形成和维护骨量方面起重要作用的胰岛素样生长因子缺乏;3、高血糖,损害成骨细胞功能、糖基化终末产物增多等^[9]。

本研究提示透析龄亦是 OP 的危险因子,可能与腹膜透析时间长者继发性骨营养不良者较多,而后者多影响骨质密度有关。透析时间越长,尿毒症状态持续的时间也越长,ESRD 患者的残肾功能下降、营养消耗、低钙透析液^[10]、酸中毒状态、内分泌紊乱导致早期绝经、钙磷代谢紊乱、继发性甲状旁腺机能亢进、微球蛋白沉积越重,骨矿物质流失更明显,OP 的发生几率更高。

iPTH 是目前公认的反映骨转化的重要临床指标之一,且在 ESRD 患者中显著升高,与既往其他文献报道一致,本研究中未显示 iPTH 与骨密度的相关性,iPTH 对骨密度的作用受很多其他因素影响,提示 iPTH 不是决定骨密度的独立危险因素。有待进一步检查新的因子如 FGF-23、维生素 D、血浆瘦素等^[11],增加骨活检检查,以进一步阐述其中的机理。

研究证实 TRACP-5b 水平与正常人群骨量减少以及骨质疏松相关^[12,13]。国外有研究表明,TRACP-5b 水平是慢性肾脏疾病患者血管内膜钙化危险因素^[14]。本但是,本研究未能证实腹膜透析患者 TRACP-5b 水平高低影响其骨量值,该结果与国外血液透析患者中 TRACP-5b 与骨量的研究相同^[15]。其原因可能为透析患者血清骨代谢的因子均存在不同程度的紊乱,导致单一因子的作用受干扰。另外,如前所述,透析患者存在多种并发症,均可能影响骨代谢。

综上所述,随着生活水平提高及医疗进步,透析

患者的生存质量亟待提高,根据本研究发现腹膜透析患者骨质疏松的患病率较一般人群高,性别、年龄、透析龄、糖尿病是其危险因素,对高危患者进行早期相关检查如骨密度及骨活检,并早期干预,对改善慢性肾脏病患者的生存质量和延长生命尤为重要。

【 参 考 文 献 】

[1] Work group membership. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *AJKD*, 2003,42(4 suppl 3):S10-S140.

[2] Negri AL, Barone R, Quiroga MA, et al. Bone mineral density: serum markers of bone turnover and their relationships in peritoneal dialysis[J]. *Perit Dial Int*,2004,24(2):163-168.

[3] Pozzoni P, Del Vecchio L, Pontoriero G, et al. Long-term outcome in hemodialysis: Morbidity and mortality. *J Nephrol*, 2004, 17 (Suppl 8):S87-S95.

[4] Santoro D, Satta E, Messina S, et al. Pain in end-stage renal disease: a frequent and neglected clinical problem [J]. *Clin Nephrol*,2013,79 Suppl 1:S2-11.

[5] Ersoy FF, Passadakis SP, Tam P, et al. Bone mineral density and its correlation with clinical and laboratory factors in chronic peritoneal dialysis patients [J]. *Bone Miner Metab*, 2006, 24 (1):79-86.

[6] Wenling, Zhu Mng, Zheng Danxia, et al. The incidence and risk factors of osteoporosis in maintenance hemodialysis patients of one center[J]. *Chin J osteoporosis*,2008,14(11):808-813.

[7] Wang Gang, Jiang Qun, Zhang Dong-liang, et al. Analysis of

prevalence and risk factors for osteoporosis in patients with maintenance hemodialysis. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*,2013,12(16):1277-1279.

[8] Wu Pei, Ren Hong, Xie Jing-yua, et al. Evaluation of bone mineral density and risk factors for fractures in CAPD patients[J]. *Chinese Journal of Blood Purification*,2010,09(6):302-306.

[9] Fujii H, Hamada Y, Enkagawa M. Bone formation in spontaneously diabetic Torii—newly established model of non-obese type 2 diabetes rats. *Bone*,2008,42(2):372-379.

[10] 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.

[11] Grzegorzewska AE, Młot-Michalska M. Bone mineral density, its predictors, and outcomes in peritoneal dialysis patients[J]. *Adv Perit Dial*, 2011,27:140-145.

[12] Li Xiaoshuang. Clinical application of tartrate-resistant acid phosphatase 5b. 2010,10(1):872-874.

[13] Cao Yanming, Liu Xunzhi. The clinical application of bone metabolism makers in the elderly people after osteoporotic fracture. *Chin J Osteoporosis*,2011,17(1):18-21.

[14] Shiota Jun, Izumi Naoki, Kasahara Hitoshi, et al. Relationship between coronary and abdominal calcification score, serum osteoprotegerin (OPG), and serum tartrate-resistant acid phosphatase (TRACP) -5b in pre-dialysis CKD patients. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*,2010, 52(8):1022-1028.

[15] Albalade M, de la Piedra C, Fernández C, et al. Association between phosphate removal and markers of bone turnover in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*,2006, 21 (6): 1626-1632.

(收稿日期:2014-09-25,修回日期:2015-01-12)

(上接第 714 页)

[3] Zhonghou Liu. Osteoporosis diagnosis [M]. Hong Kong:Chinese Modern Literature and Art Publishing House,2011:146-151 (in Chinese).

[4] Xiaoguang Liu. Zhonghou Liu. International Society for Clinical Densitometry Consensus document (2005) [J]. *Chinese Journal of Bone Loose*,2006,12(4):205-209 (in Chinese).

[5] Chinese Gerontology and Osteoporosis Committee ‘Guideline’ Specialists Committee. Guideline of osteoporosis in Chines [J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*,2004,10(3):68-71.

[6] Mengmeng Zhang, Yagang Li, Ying Liu, et al. Influencing factors study in 24,831 cases of distal forearm BMD in Changchun City [J]. *Chinese Journal of Bone Loose*. 2010,16(2) 125-127 (in Chinese).

[7] Hongbing Yang, Zhenfu Qian, Qiang Li, et al. Surveys and analysis of bone mineral density and incidence of osteoporosis in forearm distal of 19,609 cases of normal population in Beijing Miyun area [J]. *Chinese Journal of Bone Loose*. 2011,17(1)51-55 (in Chinese).

[8] Zhonghou Liu. Bone Mineral and Clinical [M]. BeiJing: China Science and Technology Publication, 2006. 258-260 (in Chinese).

[9] Ying Pu, Aijun Pu, JiaWang Jiang. Comparative study of Lumbar spine and hip BMD in patients with osteoporosis [J]. *Chinese Journal of Bone Loose*. 2013,19(9)964-966 (in Chinese).

[10] Xin Liu, Zhiyuan Qian, Yushuang Feng, et al. Comparison of 3662 cases of bone mineral density testing data in the difference of hip, lumbar spine T-score [J]. *Chinese Medical Journal*, 2013,93(3):191-194 (in Chinese).

[11] Gary MK, Kenneth GF, Wyn W, et al. Effect of precision error on T-scores and diagnostic classification of bone status. *J Clin Densit*,2007,10:239-243.

[12] Chao Chen, Xuenong Xing, Shandong Ye, et al. Analysis of 1162 cases of bone mineral density in normal population in HeFei [J]. *Chinese Journal of Bone Loose*. 2008, 14 (6) 419-449 (in Chinese).

(收稿日期:2014-08-24,修回日期:2014-10-25)