

· 临床研究 ·

维持性血液透析患者的骨代谢转换状况研究

毛旭东^{1*} 江妍斐² 盛骏骏³ 茅俊杰⁴ 王燕¹ 周颖¹

1. 复旦大学附属中山医院徐汇医院全科, 上海 200031

2. 复旦大学附属中山医院徐汇医院内分泌科, 上海 200031

3. 复旦大学附属中山医院徐汇医院肾内科, 上海 200031

4. 复旦大学附属中山医院徐汇医院呼吸科, 上海 200031

中图分类号: R592 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2021) 08-1187-05

摘要: **目的** 通过骨转换标志物的检测研究维持性血液透析患者的骨代谢状况。**方法** 随机选取 77 例维持性血液透析治疗的尿毒症患者作为研究组, 通过测定骨转换标志物来观察骨流失状况。**结果** 依据检测后的 PTH 值将研究组分成 3 组, A 组 PTH<150 pg/mL、B 组 150 pg/mL≤PTH<300 pg/mL、C 组 PTH≥300 pg/mL, 3 组组间年龄、血肌酐、血 β-微球蛋白、肾小球滤过率、血磷、钙磷乘积、骨钙素、N-MID、β-CTX 均有显著差异。β-CTX、N-MID、BGP、钙磷乘积、血磷、血 β-微球蛋白各值 A 组<B 组<C 组, 而年龄、肾小球滤过率各值 C 组<B 组<A 组。同时根据四分位法将检测后的 β-CTX 值分成 4 组, 甲、乙、丙、丁 4 组均数分别为 (0.725±0.225) ng/mL、(1.264±0.136) ng/mL、(1.699±0.184) ng/mL、(3.126±0.849) ng/mL, 4 组间肾小球滤过率、钙磷乘积、甲状旁腺素、骨钙素、N-MID 均有显著差异, 随着血 β-CTX 的升高, 钙磷乘积、甲状旁腺素、骨钙素、N-MID 值均增加, 肾小球滤过率降低。**结论** 维持性血液透析患者随着 PTH 值升高和肾小球滤过率下降, 反映骨代谢状况的骨钙素、N-MID、β-CTX 值均增高, 骨代谢活跃, 骨流失加重。

关键词: 慢性肾脏病; 维持性血液透析; 骨钙素 N 端; I 型胶原羧基端肽交联; 甲状旁腺激素; 骨钙素; 骨转换标志物

Study on bone metabolism turnover in maintenance hemodialysis patients

MAO Xudong^{1*}, JIANG Yanfei², SHENG Junqing³, MAO Junjie⁴, WANG Yan¹, ZHOU Ying¹

1. Department of Geriatrics, Zhongshan-Xuhui Hospital, Fudan University, Shanghai 200031

2. Department of Endocrinology, Zhongshan-Xuhui Hospital, Fudan University, Shanghai 200031

3. Department of Kidney, Zhongshan-Xuhui Hospital, Fudan University, Shanghai 200031

4. Department of Pneumology, Zhongshan-Xuhui Hospital, Fudan University, Shanghai 200031, China

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

Abstract: **Objective** To study the bone metabolism turnover in maintenance hemodialysis patients through the detection of the bone turnover markers. **Methods** Seventy-seven uremia patients on maintenance hemodialysis were randomly selected as the study group to observe the status of bone loss by measuring the bone turnover markers. **Results** According to PTH, the study group was divided into 3 groups: group A (PTH < 150 pg/mL), group B (150 pg/mL≤PTH<300 pg/mL), and group C (PTH≥300 pg/mL). There were significant differences in age, creatinine, blood β-microglobulin, glomerular filtration rate, blood phosphorus, calcium-phosphorus product, BGP, N-MID, and β-CTX among the three groups. The levels of β-CTX, N-MID, BGP, calcium-phosphorus product, blood phosphorus, blood β-microglobulin showed an ascending manner from group A to group B to group C. Age and glomerular filtration rate showed an ascending manner from group C to group B to group A. β-CTX was divided into four groups, group A (0.725±0.225 pg/mL), group B (1.264±0.136 pg/mL), group C (1.699±0.184 pg/mL), and group D (3.126±0.849 pg/mL) according to the quartile method. There were significant differences in GFR, calcium-phosphorus product, parathyroid hormone, BGP, and N-MID among the 4 groups. When β-CTX elevated, the product of calcium and phosphorus, PTH, BGP, and N-MID increased, but GFR decreased. **Conclusion** With the increase of PTH and the decrease of GFR in maintenance hemodialysis patients, the levels of BGP, N-MID, and β-CTX that reflect the status of bone metabolism increase, the bone

* 通信作者: 毛旭东, Email: maoxud@ sina.com

metabolism is active, and the bone loss is aggravated.

Key words: chronic kidney disease; maintenance hemodialysis; osteocalcin in N terminal; β -CrossLaps/serum; parathyroid hormone; bone Gla-protein; bone turnover markers

慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 在中国成年人群中的患病率高达 10.8%^[1], CKD 患者中约有 2% 的患者会进入终末期肾脏病 (end stage renal disease, ESRD) 阶段, 而维持性血液透析 (maintenance hemodialysis, MHD) 是 ESRD 患者最主要的治疗方式, 随着透析患者生存期的延长, 常存在慢性肾脏病-矿物质和骨代谢紊乱 (chronic kidney disease-mineral and bone disorder, CKD-MBD) 并发症。研究证实, CKD 及 MHD 患者普遍存在不同程度的骨密度减低^[2], 而且随着血液净化技术的不断完善, 透析患者的透龄增加, 生存期延长, 骨质疏松发生率也随之增加。因此, 早期简单有效地识别 MHD 骨代谢状况、及时进行干预治疗降低骨折发生率是改善 MHD 患者生活质量及预后的重要手段。骨活检是诊断的金指标^[3-4], 但因其有创性, 临床应用局限, 本研究通过各项生化指标的检测来了解维持性血透患者的骨代谢状况, 有助于根据骨代谢来区分 CKD-MBD, 及时进行干预治疗, 改善 MHD 患者的生活质量和预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2019 年 1 月至 2020 年 1 月在我院肾内科血液透析室进行规律性血透的 144 例尿毒症患者中随机抽样选取 77 例, 其中男 46 例 (55.8%)、女 31 例 (44.2%); 平均年龄 (71.79 $\pm$ 14.43) 岁, 血透病程 (2.36 $\pm$ 3.09) 年, 排除标准: 肝硬化、恶性肿瘤、甲状腺功能亢进/减退、皮质醇激素服用者。其中 12 例在 50 岁以后有新发骨折史, 入组患者或其家属均签署知情同意书。

1.2 仪器和材料

抽取患者空腹血清, 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)、肝功能。甲状旁腺素 (PTH)、降钙素 (CT) 用 Autoblo 分析仪化学发光法测定。 β -胶原特殊序列 (β -CTX)、骨钙素 N 端 (N-MID) 采用 Roche cobas e 411 分析仪罗氏诊断产品电化学发光法, 血液透析仪采用金宝 AK96, 威高 DBB-27C。

1.3 统计学处理

计数资料正态分布以均数 $\pm$ 标准差表示, 方差齐则采用多组间均数 ANOVA 方差分析, 两组间均数比较用 SNK 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。非正态分布的定量资料以中位数 (四分位间距) 表示, 采用秩和检验, 率的比较采用 R $\times$ C 卡方检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义, 统计学处理使用 SPSS 18.0 完成。

2 结果

2.1 患者的临床资料

患者的血红蛋白为 (99.130 $\pm$ 17.922) g/L, 白蛋白为 (34.148 $\pm$ 5.027) g/L, 肌酐为 (602.290 $\pm$ 329.986) μ mol/L, β -微球蛋白为 (30.205 $\pm$ 12.375) mg/L, 肾小球滤过率为 (10.384 $\pm$ 3.324) mL/min, 钙为 (2.271 $\pm$ 0.231) mmol/L, 磷为 (1.469 $\pm$ 0.683) mmol/L, 钙磷乘积为 (3.312 $\pm$ 1.526) U/L, 骨钙素为 (38.712 $\pm$ 38.010) ng/mL, 甲状旁腺素为 (267.340 $\pm$ 350.044) pg/mL, 骨钙素 N 端为 (93.707 $\pm$ 74.201) ng/mL, I 型胶原羧基端肽交联为 (1.723 $\pm$ 1.000) ng/mL。

2.2 甲状旁腺素分组比较

研究组分成 3 组, A 组: PTH $<$ 150 pg/mL, B 组: 150 pg/mL $\leq$ PTH $<$ 300 pg/mL, C 组: PTH $\geq$ 300 pg/mL。3 组组间比较结果年龄、血肌酐、血 β -微球蛋白、肾小球滤过率、血磷、钙磷乘积、骨钙素、N-MID、 β -CTX 均有显著差异。 β -CTX、N-MID、BGP、钙磷乘积、血磷、血 β -微球蛋白各值 A 组 $<$ B 组 $<$ C 组, 而年龄、肾小球滤过率各值 C 组 $<$ B 组 $<$ A 组。各组资料比较见表 1。

2.3 I 型胶原羧基端肽交联分组比较

根据四分位法将 β -CTX 分为甲组 (β -CTX $\leq$ 1.012 ng/mL)、乙组 (1.012 ng/mL $<$ β -CTX $\leq$ 1.485 ng/mL)、丙组 (1.485 ng/mL $<$ β -CTX $\leq$ 2.145 ng/mL)、丁组 (β -CTX $>$ 2.145 ng/mL) 4 组。4 组 β -CTX 均数分别为 (0.725 $\pm$ 0.225) ng/mL、(1.264 $\pm$ 0.136) ng/mL、(1.699 $\pm$ 0.184) ng/mL、(3.126 $\pm$ 0.849) ng/mL。4 组间肾小球滤过率、钙磷乘积、甲状旁腺素、骨钙素、N-MID 均有显著差异, N-MID、骨钙素、甲状旁腺素各值丁组 $>$ 丙组 $>$ 乙组 $>$ 甲组, 肾小球滤过率丁组 $<$ 丙组 $<$ 乙组 $<$ 甲组。各组资料比较见表 2。

表 1 甲状旁腺素分组临床资料比较($\bar{x}\pm s$)Table 1 Comparison of clinical data among groups by parathyroid hormone grouping ($\bar{x}\pm s$)

参数	A 组	B 组	C 组	P 值
年龄/岁	75.94±10.95	71.78±12.48	63.94±18.90	0.015 **
例数	34	21	22	
病程/年	2.42±3.73	1.99±1.96	2.62±2.70	0.831
血红蛋白/(g/L)	96.76±18.47	101.83±19.20	100.89±15.83	0.562
白蛋白/(g/L)	33.27±4.95	34.93±5.44	34.92±4.76	0.404
肌酐/(μmol/L)	452.56±190.89	691.94±402.44	778.83±342.12	0.001 **
β-微球蛋白/(mg/L)	25.61±11.55	32.35±12.39	36.32±11.09	0.009 **
肾小球滤过率/(mL/min)	11.74±3.77	9.65±2.13	8.64±2.38	0.005 **
钙/(mmol/L)	2.32±0.25	2.22±0.13	2.24±0.28	0.288
磷/(mmol/L)	1.05±0.38	1.68±0.49	2.00±0.81	0.0001 **
钙磷乘积/(U/L)	2.44±0.94	3.75±1.16	4.43±1.80	0.0001 **
骨钙素/(ng/mL)	26.08±26.58	45.68±45.29	55.85±41.97	0.019 *
骨钙素 N 端/(ng/mL)	61.26±60.68	102.25±62.74	146.46±78.32	0.0001 **
	1.18±0.45	1.74±0.77	2.73±1.18	0.0001 **

注:研究组与对照组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。表 2 I 型胶原羧基端肽交联分组临床资料比较($\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison of clinical data among groups by β-CTX grouping ($\bar{x}\pm s$)

参数	甲组	乙组	丙组	丁组	P 值
年龄/岁	76.12±10.68	71.20±11.84	72.71±14.51	65.22±18.38	0.106
例数	25	17	17	18	
病程/年	2.56±3.93	2.01±2.20	2.14±2.56	2.49±2.81	0.955
血红蛋白/(g/L)	104.88±12.12	101.20±22.12	91.29±19.04	97.39±19.51	0.103
白蛋白/(g/L)	33.89±4.47	35.77±4.26	33.09±5.74	34.57±5.49	0.586
肌酐/(μmol/L)	471.74±225.93	609.80±217.66	639.24±443.87	730.06±332.93	0.086
β-微球蛋白/(mg/L)	26.84±13.27	27.58±10.15	33.93±13.66	32.80±10.27	0.228
肾小球滤过率/(mL/min)	11.59±4.29	10.43±2.26	10.40±2.65	8.39±2.52	0.038 *
钙/(mmol/L)	2.29±0.28	2.27±0.12	2.18±0.24	2.34±0.19	0.249
磷/(mmol/L)	1.17±0.42	1.57±0.49	1.52±0.83	1.74±0.79	0.055
钙磷乘积/(U/L)	2.69±1.09	3.57±1.09	3.25±1.74	4.02±1.76	0.044 *
C 反应蛋白/(U/L)	28.72±41.92	10.95±10.98	28.84±54.88	17.70±31.63	0.568
甲状旁腺素/(pg/mL)	109.24±89.52	144.70±103.95	224.35±180.16	595.67±536.80	0.0001 **
骨钙素/(ng/mL)	23.77±1.04	28.30±11.97	47.20±53.93	57.45±39.66	0.020 *
骨钙素 N 端/(ng/mL)	70.52±64.87	72.26±49.96	91.74±71.86	139.68±83.19	0.014 **

注:研究组与对照组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

3 讨论

随着血液净化技术的发展,ESRD 患者生存期延长,MHD 患者人数正逐年递增,伴随的骨质疏松发生率也随之升高,骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量低下、骨微结构破坏导致脆性增加、易发生骨折为特征的全身性骨病,CKD-MBD 伴低 BMD 是其常见的临床表现。2014 年 Malluche 等^[5]报道了 81 例 MHD 患者分别采用双能 X 线(DXA)和定量 CT(QCT)检测 BMD,结果显示 33.3% 的患者为骨质疏松。Barreto 等^[6]通过骨活检的方式对 98 例 MHD 患者进行研究,发现骨质疏松患病率为 46%。由此可见,骨质疏松症是 MHD 患者的重要并

发症之一。透析患者的骨质疏松性骨折发生率较高^[7-9],美国肾脏数据库资料显示透析患者中心(髌骨和脊柱骨折)在 65 岁以上人群中发生率达每年 48.4/1 000。

骨转换标志物是骨组织本身的代谢(分解与合成),分为骨形成标志物和骨吸收标志物,前者反映成骨细胞活性及骨形成状态,后者代表破骨细胞活性及骨吸收水平。在不同疾病状态时,血循环或尿液中的骨转换标志物水平会发生不同程度的变化,代表了全身骨骼代谢的动态状况^[10-12]。这些标志物的测定有助于判断骨转换类型、预测骨丢失速率、评估骨折风险、了解病情进展、选择干预措施、监测药物疗效及依从性等,但骨生物标志物并不能预测

骨密度^[13]。本研究组维持性血液透析患者检测的甲状旁腺素均值为 (267.34 ± 350.00) pg/mL,骨代谢形成指标 BGP $[(38.712 \pm 38.01)$ ng/mL]和 N-MID $[(93.707 \pm 74.201)$ ng/mL]、骨吸收指标 β -CTX $[(1.723 \pm 1.000)$ ng/mL]均远高于文献报道的国内正常值 (4.5 ± 2.7) ng/mL、 (30.1 ± 7.9) ng/mL、 (0.45 ± 0.27) ng/mL^[14],BGP、N-MID 是反映骨形成的生化指标,BGP 是一种维生素 K 依赖性蛋白,由成骨细胞产生,血循环中的浓度反映骨形成速率^[15],BGP 主要由肾脏排泄,故随着肾脏清除率的下降,使得血 BGP 呈上升趋势,检测它能早期发现肾性骨病。N-MID 是全段骨钙素分解后的 1/3 片段,稳定性强,更准确反映骨形成状况。 β -CTX 是使用最为广泛的胶原降解标志物,是指南推荐的反映骨吸收敏感性较高的标志物^[16]。本研究通过 β -CTX、BGP、N-MID 的检测结果显示维持性血液透析患者总体上骨代谢转换活跃,骨流失十分明显。

日前几项关于 CKD G5 期患者血清 PTH 和骨折风险相关性的大型前瞻性研究的结论不一致,Coco 等^[17]对 1 272 例患者的研究提示低 PTH 均可导致骨折风险增加,一项包括 40 538 例 CKD 患者的研究示,PTH 水平与骨折风险存在较弱的相关性^[18],另有两项分别对 4 952 例和 1 774 例患者的研究则示无相关性^[19],其他一些横断面研究也评估了 PTH 与骨折风险的相关性,但普遍得到阴性结果^[20-21]。2003 年 KDOQI 指南将 PTH 作为高转运性骨病和低转运性骨病的预测指标,确定 CKD 5D 患者 PTH 目标值为 150~300 pg/mL。而 2009 年 KDIGO 指南则依据患者临床终点事件(心血管死亡、骨折和全因死亡)来确定 PTH 目标值,将其定位参考上限的 2~9 倍。在 PTH 为 150~300 pg/mL 的 MHD 患者中,有 88% 的骨活检为低转运骨病。另一项研究表明,PTH<150 pg/mL 对低转运骨病的阳性预测值为 83%,PTH>300 pg/mL 对高转运骨病的阳性预测值为 62%。本研究组将 PTH 高低分组,比较分析 3 组的骨代谢标志物,结果显示血磷、钙磷乘积、BGP、NMID、 β -CTX 均有显著差异。A 组(PTH<150 pg/mL)BGP、N-MID、 β -CTX 显著小于 B 组(150 pg/mL $\leq$ PTH<300 pg/mL)和 C 组(PTH $\geq$ 300 pg/mL),PTH 值越高则骨代谢越活跃、钙磷代谢越异常、骨流失也越明显。钙磷代谢异常刺激 FGF23 (fibroblast growth factor23)分泌,升高的 FGF-23 通过下调 1 α 羟化酶表达,减少活性维生素 D 合成,促使靶器官对活性维生素 D 抵抗,引发继发性甲状旁

腺亢进(secondary hyperparathyroidism, SHPT),PTH 大量分泌。高 PTH 通过激活 RANKL/RAND 系统,增加破骨细胞及成骨细胞活性,骨转化异常,体内反映骨代谢的标志物如 β -CTX、BGP、N-MID 的血清浓度升高,促进破骨细胞活性增强,导致骨吸收增加,骨密度进一步下降^[16]。本研究从另一方面反映骨流失和 PTH、钙磷代谢的密切正相关,即使在 A 组(PTH<150 pg/mL)中 N-MID $[(61.255 \pm 60.675)$ ng/mL]、 β -CTX $[(1.179 \pm 0.454)$ ng/mL]明显高于国内正常范围均值 (30.1 ± 7.9) ng/mL、 (0.45 ± 0.27) ng/mL^[14],特别是后者更明显,即在理论上骨活检为低转运骨病占比最高的 A 组骨代谢仍较活跃,远较正常人群骨流失严重,低转运骨病并不代表骨转换活跃程度低,也需要积极抑制骨流失,减少骨量下降。

I 型胶原占骨有机质的 90% 以上,并主要在骨中合成,骨更新时 I 型胶原被降解,短肽片段进入血液,胶原降解标志物 β -CTX 相对分子质量约为 1 000,反映了破骨细胞骨吸收活性^[22-24]。本研究根据四分位法将 β -CTX 分为 4 组,由低到高依次为甲组、乙组、丙组、丁组,代表骨流失的不同程度。结果显示 4 组间肾小球滤过率、钙磷乘积、甲状旁腺素、骨钙素、N-MID 均有显著差异,随着 β -CTX 的升高,即骨流失的加重,钙磷乘积、甲状旁腺素、骨钙素、N-MID 均增加,肾小球滤过率则降低。在 β -CTX 值最高的丁组肾小球滤过率最低、PTH 也最高,通过分级有助于了解骨流失的不同程度,从而治疗更有针对性。

本研究通过将 PTH、 β -CTX 分别分组来观察维持性血液透析患者的骨代谢状态,随着 PTH 升高,各项骨转换标志物增高,骨转换趋向活跃,骨流失增加。而在高骨代谢状态下,PTH 也处在高水平,肾小球滤过率也较低,随着骨量流失的累积,骨密度下降,最终易导致骨质疏松性骨折。故在维持性血液透析患者人群中需加强监测骨转换标志物,特别是重视相对低 PTH 水平的低转运骨患者群的骨流失,降低低转运骨病的骨代谢转换活跃度,同时根据骨流失状况分级,最终减少维持性血液透析人群的骨质疏松骨折率。

【参 考 文 献】

- [1] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. Lancet, 2012, 379 (9818): 815-822.

- [2] Avramovski P, Sikole A. The progression of bone mineral density loss in dialysis patients compared with the general population[J]. Korean J Intern Med, 2012, 27(4): 436-442.
- [3] Liabeuf S, McCullough K, Young EW, et al. International variation in the management of mineral bone disorder in patients with chronic kidney disease: Results from CKDopps[J]. Bone, 2019, 129: 115058.
- [4] McNerny EMB, Nickolas TL. Bone quality in chronic kidney disease: Definitions and diagnostics[J]. Curr Osteoporos Rep, 2017, 15(3): 207-213.
- [5] Malluche HH, Davenport DL, Cantor T, et al. Bone mineral density and serum biochemical predictors of bone loss in patients with CKD on dialysis[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2014, 9(7): 1254-1262.
- [6] Barreto FC, Barreto DV, Moyses RM, et al. Osteoporosis in hemodialysis patients revisited by bone histomorphometry: a new insight into an old problem[J]. Kidney Int, 2006, 69(10): 1852-1857.
- [7] Matias PJ, Laranjinha I, Azevedo A, et al. Bone fracture risk factors in prevalent hemodialysis patients[J]. J Bone Miner Metab, 2020, 38(2): 205-212.
- [8] Harrak H, René E, Alsalemi N, et al. Osteoporotic fracture rates in chronic hemodialysis and effect of heparin exposure: a retrospective cohort study[J]. BMC Nephrol, 2020, 21(1): 261.
- [9] Goto NA, Weststrate ACG, Oosterlaan FM, et al. The association between chronic kidney disease, falls, and fractures: a systematic review and meta-analysis[J]. Osteoporos Int, 2020, 31(1): 13-29.
- [10] Gao C, Qiao J, Li SS, et al. The levels of bone turnover markers 25(OH)D and PTH and their relationship with bone mineral density in postmenopausal women in a suburban district in China[J]. Osteoporos Int, 2017, 28: 211-218.
- [11] Li M, Li Y, Deng WM, et al. Chinese bone turnover marker study: reference ranges for C-terminal telopeptide of type I collagen and procollagen I N-terminal peptide by age and gender[J]. PLoS One, 2014, 9: e103841.
- [12] Li M, Lv F, Zhang ZL, et al. Establishment of a normal reference value of parathyroid hormone in a large healthy Chinese population and evaluation of its relation to bone turnover and bone mineral density[J]. Osteoporos Int, 2016, 27: 1907-1916.
- [13] Laowalert S, Khotavittana T, Wattanachanya L, et al. Bone turnover markers predict type of bone histomorphometry and bone mineral density in Asian chronic haemodialysis patients[J]. Nephrology (Carlton), 2020, 25(2): 163-171.
- [14] 魏雅楠, 苗懿德, 刘忠厚, 等. 骨代谢生化标志物的临床进展——不同国家和地区绝经前后女性骨代谢标志物参考值回顾分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2007, 13(7): 68-80.
- [15] Ivaska KK, Kkenen SM, Gerdhem P, et al. Urinary osteocalcin as a marker of bone metabolism[J]. Clin Chem, 2005, 51(3): 618-628.
- [16] Cavalier E, Lukas P, Bottani M, et al. European Biological Variation Study (EuBIVAS): within- and between-subject biological variation estimates of β -isomerized C-terminal telopeptide of type I collagen (β -CTX), N-terminal propeptide of type I collagen (PINP), osteocalcin, intact fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated-unphosphorylated matrix-Gla protein—a cooperation between the EFLM Working Group on Biological Variation and the International Osteoporosis Foundation-International Federation of Clinical Chemistry Committee on Bone Metabolism[J]. Osteoporos Int, 2020, 31(8): 1461-1470.
- [17] Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone[J]. Am J Kidney Dis, 2000, 36(6): 1115-1121.
- [18] Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis[J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15(8): 2208-2218.
- [19] Stehman-Breen C, Anderson G, Gibson D, et al. Pharmacokinetics of oral micronized beta-estradiol in postmenopausal women receiving maintenance hemodialysis[J]. Kidney Int, 2003, 64(81): 290-294.
- [20] Mitterbauer C, Kramar R, Oberbauer R. Age and sex are sufficient for predicting fractures occurring within 1 year of hemodialysis treatment[J]. Bone, 2007, 40(2): 516-521.
- [21] Ersoy FF. Osteoporosis in the elderly with chronic kidney disease[J]. Int Urol Nephrol, 2007, 39(1): 321-331.
- [22] Peacock M. Calcium metabolism in health and disease[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(Suppl 1): 23-30.
- [23] Myong JP, Kim HR, Koo JW, et al. Relationship between bone mineral density and moderate to severe chronic kidney disease among general population in Korea[J]. Korean Med Sci, 2013, 28(4): 569-574.
- [24] Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards[J]. Osteoporos Int, 2011, 22(2): 391-420.

(收稿日期: 2020-07-25; 修回日期: 2020-09-24)