

关。通过检测 LN 患者血清瘦素和 IL-6 水平,可用于判断病情严重程度,预测肾损害状况,了解狼疮活动,有助于医师选择合适的治疗方案。

参考文献

- [1] 张秋霞. 中西医结合治疗狼疮性肾炎的临床观察及对血 IL-6 的影响[D]. 广州:广州中医药大学,2005.
- [2] 顾志峰. 红斑狼疮间质干细胞(MSCs)异常及脐带 MSCs 移植治疗狼疮鼠的实验研究[D]. 南京:南京中医药大学,2009.
- [3] 夏琼. CXCL16 及 CXCL10 在狼疮性肾炎患者中的表达及与疾病活动的相关性[D]. 合肥:安徽医科大学,2014.
- [4] 沈雯雯. 狼疮性肾炎患者血清和肾内 BlyS 和 BR3 的表达及糖皮质激素对其的影响[D]. 合肥:安徽医科大学,2012.
- [5] 韩梅,吴玉斌,张波. 狼疮性肾炎患儿血清肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-10 水平的动态变化[J]. 实用儿科临床杂志,2010,25(21):1634-1635,1661.
- [6] 刘俊成,程骏章,胡守亮,等. 狼疮性肾炎免疫抑制治疗进展[J]. 实用医学杂志,2011,27(9):1704-1705.
- [7] 左正才,王贵红,陆带果,等. 血清抗体与狼疮性肾炎肾脏病变的关系[J]. 实用医学杂志,2011,27(14):2555-2557.
- [8] Zhang C, Su Z, Zhao B, et al. Tat-modified leptin is more accessible to hypothalamus through brain-blood barrier with a significant inhibi-

tion of body-weight gain in high-fat-diet fed mice[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2010, 118(1):31-37.

- [9] 许晓燕, 桑晓红. 狼疮性肾炎的诊治分析[J]. 中国全科医学, 2009, 12(7):611-614.
- [10] 陈珊莹, 吴彼得, 连学坚, 等. 妊娠合并狼疮性肾炎的诊治[J]. 中国全科医学, 2009, 12(8):657-659.
- [11] 宋欣颖, 马冰, 王晓明. 单核细胞趋化蛋白-1 启动子-2518 A/G 位点基因多态性与狼疮性肾炎关联性的 Meta 分析[J]. 中国全科医学, 2014, 17(10):1172-1175, 1179.
- [12] Dardeno TA, Chou SH, Moon HS, et al. Leptin in human physiology and therapeutics [J]. Front Neuroendocrinol, 2010, 31(3):377-393.
- [13] Kim SY, Lim JH, Choi SW, et al. Preferential effects of leptin on CD4 T cells in central and peripheral immune system are critically linked to the expression of leptin receptor[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 394(3):562-568.
- [14] 王彩虹, 赵建民. 狼疮性肾炎患者 40 例临床病理分析[J]. 临床内科杂志, 2008, 25(2):90-92.
- [15] Ceccarini G, Flavell RR, Butelman ER, et al. PET imaging of leptin biodistribution and metabolism in rodents and primates [J]. Cell Metab, 2009, 10(2):148-159.

收稿日期:2015-01-16 修回日期:2015-02-26 编辑:王国品

· 临床研究 ·

慢性肾脏病患者血清 BALP、TRACP 水平与不同类型肾性骨病的关系

伍弘智

重庆市合川区人民医院肾内科, 重庆 401520

摘要: 目的 分析不同类型肾性骨病(RBD)患者血清 BALP、TRACP 水平及透析对血清 BALP、TRACP 的影响。方法 2012 年 1 月至 2013 年 12 月收集 RBD 88 例,根据全段甲状旁腺激素水平分为高转化型组与低转化型组,比较其血钙、血磷、骨特异性碱性磷酸酶(BALP)、抗酒石酸酸性磷酸酶(TRACP)水平。结果 高转化型 RBD 组血钙、血清 BALP、TRACP 水平高于低转化型 RBD 组,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),血磷水平低于低转化型 RBD 组,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。高转化型 RBD 组内透析患者与未透析患者比较,血钙、BALP、TRACP 差异有统计学意义(P 均 < 0.05);低转化型 RBD 组内透析患者与未透析患者比较,血钙、血磷、TRACP 差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。结论 血清 BALP、TRACP 水平检测有助于评估不同分型 RBD 患者骨代谢状况。

关键词: 慢性肾脏病; 肾性骨病; 骨特异性碱性磷酸酶; 抗酒石酸酸性磷酸酶

中图分类号: R 692.5 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)06-0749-03

肾性骨病(renal bone disease, RBD)又称慢性肾脏病矿物质与骨代谢紊乱(chronic kidney disease

mineral and bone disorder, CKD-MBD),是由于慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)代谢紊乱及长期透析继发的骨代谢活动紊乱,是 CKD 重要并发症之一,它不仅可导致骨骼损坏,严重降低患者的生活质量,而且还可以引起导致血管钙化加速及心血管事件

发生的危险性增加,影响 CKD 患者的预后及死亡率^[1]。RBD 根据其骨重建过程中骨转化状态的不同,一般分为高转化性骨病和低转化性骨病。骨特异性碱性磷酸酶 (bone-specific alkaline phosphatase, BALP) 是成骨细胞分泌活动的标志物之一,与骨形成状态的相关性良好,抗酒石酸酸性磷酸酶 (tartrate-resistant acid phosphatase, TRACP) 是破骨细胞释放活动的标志物,能准确的反应骨吸收的状态^[2]。本研究目的在于探讨不同分型 RBD 患者 BALP、TRACP 水平及其临床意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象 经我院伦理委员会批准,2012 年 1 月至 2013 年 12 月收集我院 RBD 患者,病例入选标准参考美国肾脏病基金会制定的慢性肾脏病临床实践指南 (kidney disease outcome quality initiative, K/DOQI):肾脏损伤 (血尿成分或者影像学检查异常)或肾脏病理学检查异常;肾小球滤过率 (GFR) 低于 $60 \text{ ml} \cdot (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 超过 3 个月;X 线检查提示骨密度降低超过同性别峰值骨量的 1SD 以上^[3]。病例排除标准:甲状旁腺疾病、甲状腺疾病等常见影响骨代谢疾病者;皮质醇增多症者、正在或近期应用糖皮质激素治疗者、正在或近期应用钙剂及维生素 D 类等影响骨代谢的药物。共入选病例 88 例,其中包括男 43 例,女 45 例;年龄 23 ~ 60 岁,平均 (41.8 ± 15.2) 岁;CKD 分期包括 CKD 3 期 25 例,CKD 4 期 31 例,CKD 5 期 32 例;未接受透析治疗者 42 例,接受维持性透析者 46 例,其中包括血液透析治疗 28 例,腹膜透析治疗者 18 例。CKD 病因:各类型慢性肾小球肾炎 42 例,高血压性肾病 17 例,糖尿病肾病 14 例,痛风性肾病 4 例,多囊肾 1 例,慢性小管间质病变 6 例,狼疮性肾 3 例,不明原因 1 例。

1.2 研究方法

1.2.1 仪器与检测方法 骨密度测定采用双核 X 线骨密度测定仪分别测定受试者腰椎、股骨颈、Ward's 三角区及前臂骨密度。骨代谢及生化指标测定:晨起空腹取不抗凝静脉血 5 ml,室温下放置半小时后 $2\ 000 \text{ g}$ 离心 10 min 分离上层血清,分别用于各指标检测。血钙、血磷采用日立 7600 型自动生化分析仪测定;全段甲状旁腺激素 (iPTH) 测定采用酶联免疫吸附法 (ELISA),正常值 $10 \sim 65 \text{ pg/ml}$,试剂盒由美国 Introvigen 公司提供。BALP、TRACP5b 检测均采用 ELISA 试剂盒,均由研域 (上海) 化学试剂有限公司提供。

1.2.2 入选 RBD 病例 根据 iPTH 水平进行分型,

iPTH 超过正常水平为高转化型;iPTH 正常或降低为低转化型。本组患者包括高转化型 RBD 39 例,低转化型 RBD 49 例。

1.3 统计学方法 应用 SPSS19.0 统计软件包进行分析数据。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用成组 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同分型 RBD 血清 BALP、TRACP 水平比较

本组研究结果表明高转化型 RBD 组血钙、血清 BALP、TRACP 水平高于低转化型 RBD 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),血磷水平低于低转化型 RBD 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 透析对不同分型 RBD 血清 BALP、TRACP 水平的影响 高转化型 RBD 组内透析患者与未透析患者相比较,血钙、BALP、TRACP 水平比较差异有统计学意义 (P 均 < 0.05);低转化型 RBD 组内透析患者与未透析患者比较,血钙、血磷、TRACP 水平比较差异有统计学意义 (P 均 < 0.05)。见表 2。

表 1 不同分型 RBD 血清 BALP、TRACP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血钙 (mmol/L)	血磷 (mmol/L)	BALP ($\mu\text{g/L}$)	TRACP (U/L)
高转化型 RBD	39	2.03 ± 0.11	2.08 ± 0.14	67.3 ± 18.2	7.1 ± 2.8
低转化型 RBD	49	1.93 ± 0.18	2.23 ± 0.08	23.1 ± 5.9	2.1 ± 1.1
t 值		6.241	3.549	8.571	4.47
P 值		0.011	0.023	0.008	0.018

表 2 透析对不同分型 RBD 血清 BALP、TRACP 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血钙 (mmol/L)	血磷 (mmol/L)	BALP ($\mu\text{g/L}$)	TRACP (U/L)
高转化型 RBD					
未透析	23	$2.13 \pm 0.21^*$	2.12 ± 0.08	$58.1 \pm 14.2^*$	$6.2 \pm 3.1^*$
透析	16	1.82 ± 0.20	2.19 ± 0.12	69.3 ± 21.4	7.6 ± 2.5
低转化型 RBD					
未透析	19	$2.08 \pm 0.14^*$	$2.41 \pm 0.12^*$	25.2 ± 6.1	$2.4 \pm 0.9^*$
透析	30	1.90 ± 0.21	2.10 ± 0.14	22.3 ± 7.2	3.1 ± 1.3

注:与本组透析比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨论

CKD 患者矿物质代谢各成分的紊乱是一个相互影响、相互促进的过程。CKD 早期,随着健全肾单位的减少,单个肾单位排磷的工作负荷增加以维持血清钙磷水平正常,这需要甲状旁腺素 (PTH) 和纤维细胞生长因子 23 (FGF23) 的共同作用^[4-5]。当 CKD 继续进展 PTH 与 FGF23 水平的升高更加明显,其副作用

也日益显现。高 PTH 所致骨代谢率的增加是发生纤维性骨炎的重要原因,而 FGF23 则通过抑制 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}$ 合成并加速其降解而使 CKD 患者维生素 D 不足状态进一步加剧^[6]。在 CKD 晚期,PTH 与 FGF23 水平严重升高,但尿磷排泄量却明显下降,血清钙磷失衡以及甲状旁腺自主增生、骨营养不良、血管钙化、心血管并发症等病变同时显现^[7]。

BALP 分子量为 80 kDa,主要在骨形成及矿化过程中发挥作用,在肾功能和透析滤过不影响其血清浓度,易于检测,且研究表明与 iPTH 及骨组织形态学相关性较好^[8]。当人体钙营养不良时血钙下降,甲状旁腺激素 PTH 上升,促进肾脏合成 $1,25(\text{OH})_2\text{VD}$,后者可使静止的成骨细胞转变成活动的成骨细胞,合成大量的骨源性碱性磷酸酶释放进入血液^[9]。当体内钙营养不良时,PTH 分泌增加,刺激成骨细胞增生活跃;或由于钙摄入不足,生成的内骨组织不能钙化,成骨细胞不能转化为骨细胞,成骨细胞反馈性增生活跃^[10]。BALP 能够快速、准确地评价体内钙的营养状况,可以早期反映骨转换改变,有助于 RBD 的早期诊断。BALP 和骨形成率的相关性要优于 iPTH^[11]。TRACP 是破骨细胞的标志酶,同样属于酸性磷酸酶的一种同工酶。TRACP 是监测破骨细胞活性和骨重吸收率的重要临床指标,其活性在高转化性骨病中较其他类型骨病明显升高。

本研究结果表明高转化型 RBD 血清 BALP、TRACP 水平高于低转化型 RBD,其可能机制在于高转化型 RBD 在高水平 iPTH 刺激下骨代谢活跃,成骨细胞、破骨细胞活动均增加。近年来 CKD 患者 BALP 水平与预后之间的关系研究也取得了一定进展。有调查研究发现 ALP 水平与患者病死率的相关关系并非 U 形曲线,而是直线性,与 PTH、磷等指标不同^[12]。研究结果表明 BALP 与透析患者病死率的相关性较 ALP 更强;而且与血 PTH 值对比分析结果显示 PTH 在 $<150\text{ ng/L}$ 、 $150\sim 300\text{ ng/L}$ 、 $>300\text{ ng/L}$ 等 3 个范围内,ALP 水平均与患者病死率呈直线相关^[13]。多项研究表明血浆 BALP 与 PTH 相关性,而且在诊断 RBD 方面其敏感性和特异性优于 iPTH。但另外一项研究则表明 iPTH 与 BALP 不能有效对 RBD 进行分型^[14]。因此 BALP 是否有足够的相关度对 RBD 进行分型,区分骨转化异常与骨转化正常,仍需更大样本量的研究进行验证。

同时本研究尚发现透析患者血清 BALP、TRACP 水平较未透析患者高,其可能原因在于透析加重了 CKD 患者原有的矿物质代谢紊乱,诱导成骨细胞及破骨细胞活动增加。文献报道维持性血液透析患者约 50% 发生低转化型骨病,其血清 iPTH 水平相对正常值升高,但是其血清 BALP、TRACP 水平升高的具体信号转导通路及分子生物学机制有待进一步研究。

参考文献

- [1] 王莉,廖常志,何强,等. 终末期肾病患者骨代谢改变的实验研究[J]. 四川医学,2000,21(5):412-413.
- [2] 姜鸿,徐志宏,张凌,等. 慢性肾脏病 3~5 期透析前患者矿物质及骨代谢紊乱的调查分析[J]. 中国血液净化,2012,11(7):360-364.
- [3] 邱琳. 肾性骨病患者血清生化学指标变化的临床分析[D]. 沈阳:中国医科大学,2009.
- [4] 周益,朱楠,袁伟杰. 慢性肾脏病患者骨-血管轴调节紊乱的研究现状[J]. 中华肾脏病杂志,2012,28(6):495-497.
- [5] 林建明,杨霞,袁静,等. 不同分期慢性肾脏病患者骨密度水平与胰岛素样生长因子-1 表达的相关性[J]. 实用医学杂志,2013,29(19):3166-3168.
- [6] 涂曦文,唐东兴,王芳. 维持性血液透析患者矿物质与骨代谢紊乱影响因素分析[J]. 中南医学科学杂志,2013,41(3):267-269,272.
- [7] 袁平,龙艳君,杨霞,等. 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[J]. 中国骨质疏松杂志,2014,20(1):26-28.
- [8] 薛延,张海运,杨立红,等. 血清骨特异性酸性磷酸酶的临床意义[J]. 中华内分泌代谢杂志,2003,19(6):466-467.
- [9] 汪丙昂,李改丽,姚一民. 伊班膦酸钠对高龄老年性骨质疏松症患者血清骨源性碱性磷酸酶和抗酒石酸酸性磷酸酶表达的影响[J]. 西部医学,2013,25(8):1237-1239,1241.
- [10] 张磊,尹忠诚,张力元,等. 血透及腹透患者骨代谢指标比较与相关性分析[J]. 白求恩军医学院学报,2011,9(6):411-413.
- [11] 甘可,冯小可,郭婕,等. 补肾方骨青颗粒对破骨细胞分化及骨吸收功能的影响[J]. 江苏医药,2013,39(12):1377-1380.
- [12] 王文. 骨源性碱性磷酸酶活性测定在钙营养状态评价中的应用[J]. 中国妇幼保健,2001,16(4):254-255.
- [13] 张丽丽. 肾病综合征患者血清骨钙蛋白、骨特异性碱性磷酸酶、甲状旁腺素变化的临床研究[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2009,12(3):401-402.
- [14] 郑汝华. 糖皮质激素对肾病综合征患者骨代谢的影响[J]. 中国实用医药,2009,4(26):25-26.
- [15] 潘振华. 血液透析对慢性肾功能衰竭患者骨代谢标志物的影响[J]. 医学检验与临床,2009,20(5):45-46.

收稿日期:2015-02-23 修回日期:2015-03-18 编辑:王国品