

## · 调查报告与分析 ·

慢性肾脏病患者骨代谢标志物血清水平  
及相关性孟庆阳<sup>1</sup>, 张炜<sup>2</sup>

**【摘要】目的** 分析骨代谢标志物在慢性肾脏病(CKD)患者中血清水平。**方法** 抽取 2014—2018 年大连医科大学附属第一医院和大连市友谊医院就诊的 CKD 患者 544 例作为病例组, 选取同期健康志愿者 577 人作为对照组。分别测定病例组与对照组骨代谢标志物的血清水平。**结果** CKD 共分 5 期, 分别与对照组比较, 25 羟维生素 D [25(OH)D] 均减少 ( $P$  均  $< 0.05$ ), CKD-2、CKD-4 和 CKD-5 期减少更加明显 ( $P$  均  $< 0.01$ )。N 端骨钙素(N-MID)、总 I 型前胶原氨基端延长肽(tPINP)、血清降钙素(CT)在 CKD-4 期升高 ( $P$  均  $< 0.05$ ), CKD-5 期升高更加明显 ( $P$  均  $< 0.01$ )。β 胶原特殊序列(β-CTX)在 CKD-4 和 CKD-5 期明显升高 ( $P$  均  $< 0.01$ )。相关分析显示 CKD 患者 25(OH)D 与钙(Ca)、碱性磷酸酶(ALP)呈正相关 ( $r$  均  $> 0$ ,  $P$  均  $< 0.01$ ), N-MID、β-CTX、CT 分别与磷(P)、甲状旁腺激素(iPTH)呈正相关 ( $r$  均  $> 0$ ,  $P$  均  $< 0.01$ ), tPINP 与 Ca 呈正相关 ( $r > 0$ ,  $P < 0.01$ ), CT 与 Ca 呈负相关 ( $r < 0$ ,  $P < 0.05$ )。**结论** CKD 共 5 期患者血清 25(OH)D 水平均低于健康人, CKD-4、CKD-5 期患者血清 N-MID 水平明显升高。

**【关键词】** 骨代谢标志物; 慢性肾脏病; 25 羟维生素 D

中图分类号: R 181.3+7 文献标志码: A 文章编号: 1001-0580(2019)07-0854-03 DOI: 10.11847/zgggws1123092

## Levels and correlations of serum bone metabolism markers in patients with chronic kidney disease

MENG Qing-yang\*, ZHANG Wei (\*Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning Province 116000, China)

**【Abstract】Objective** To analyze serum levels of bone metabolism markers in patients with chronic kidney disease (CKD). **Methods** Totally 544 CKD patients visited in the department of nephrology the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University and Dalian Firendship Hospital from 2014 to 2018 were selected as the cases and 577 healthy volunteers were recruited as the controls. Serum levels of bone metabolic markers in the cases and the controls were measured and the detection results of the cases at different CKD stage (stage I CDK [CKD-1] – stage V CDK [CKD-5]) were compared to those of the controls. **Results** Compared with that in the controls, decreased 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) was detected in the cases of CKD-1 – CKD-5 phase (all  $P < 0.05$ ), especially in the cases of CKD-2, CKD-4, and CKD-5 ( $P < 0.01$  for all). Increased serum N-terminal midfragment of osteocalcin (N-MID), total type I procollagen amino terminal prolongation peptide (tPINP), and calcitonin (CT) were detected in the cases of CKD-4 ( $P < 0.05$  for all) and in the cases of CKD-5 ( $P < 0.01$ ). Significantly increased specific sequence of β-collagen (β-CTX) was detected in the cases of CKD-4 and CKD-5 (both  $P < 0.01$ ). Correlation analyses revealed that 25(OH)D was positively correlated with calcium (Ca) and alkaline phosphatase (ALP) in the cases ( $r > 0$ ,  $P < 0.01$ ); N-MID, β-CTX, and CT were positively correlated with phosphorus (P) and parathyroid hormone (iPTH) ( $r > 0$ ,  $P < 0.01$ ); tPINP was positively correlated with Ca ( $r > 0$ ,  $P < 0.01$ ) and CT was correlated with Ca reversely ( $r < 0$ ,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Serum 25(OH)D level is lower in all CKD patients than in healthy people; but serum N-MID increased obviously in stage VI – stage V CKD patients.

**【Key words】** bone metabolism marker; chronic kidney disease; 25-hydroxyvitamin D

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的发病率逐年升高,已成为全球性的公共健康问题,2017 年最新研究报告显示,全球约 10% 的成年人患有肾脏病<sup>[1-2]</sup>。CKD 是严重危害人类健康的疾病之一<sup>[3]</sup>,随着 CKD 治疗技术的进步,远期并发症如骨矿物质代谢紊乱(bone mineral metabolism disorder, MBD)、脑血管疾病、心血管疾病等也逐渐增多,其中 CKD-MBD 由于严重影响患者的生存质量而受到人们的广泛关注。CKD-MBD 是由 CKD 引起的矿

物质和骨的病理生理异常,可以出现甲状旁腺激素(immunoreactive parathyroid hormone, iPTH)、钙(Ca)、磷(P)和维生素 D 代谢异常;骨转化、矿化、骨线性生长、骨量或骨强度异常;心脏瓣膜、血管和其它软组织钙化等其中任一 1 种或几种情况。

目前临床上多以检测患者 iPTH、Ca、P、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)以及对血管和其它软组织钙化的评估来衡量 CKD 患者的骨代谢水平,但这些指标都有易受其它因素干扰,以及个体差异变化幅

作者单位:1. 大连医科大学附属第一医院肾内科,辽宁 大连 116000; 2. 大连市友谊医院呼吸内科

作者简介:孟庆阳(1984-),男,辽宁盘锦市人,主治医师,硕士,研究方向:慢性肾脏病一体化治疗。

通信作者:张炜, E-mail: zhuer1125@sohu.com

数字出版日期: 2019-07-03 10:04

数字出版地址: http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1234.R.20190703.1004.008.html

度较大等缺点。近年来随着 25 羟维生素 D [25(OH)D]、总 I 型前胶原氨基端延长肽 (type I procollagen amino terminal prolongation peptide, tPINP)、N 端骨钙素 (N-terminal midfragment of osteocalcin, N-MID)、 $\beta$  胶原特殊序列 ( $\beta$ -collagen,  $\beta$ -CTX)、血清降钙素 (calcitonin, CT) 等一些新型骨代谢指标相继被发现, 并逐渐应用于临床骨代谢疾病的诊断中。因此, 本研究选取大连医科大学附属第一医院和大连市友谊医院 2014—2018 年就诊的 CKD 患者 544 例, 以同期健康人群作为对照, 分析 CKD 患者骨代谢标志物水平变化, 现将结果报告如下。

## 1 对象与方法

**1.1 对象** 选取 2014—2018 年大连医科大学附属第一医院和大连市友谊医院就诊的 CKD 患者 544 例。入选标准: (1) 所有 CKD 患者符合美国肾脏病与透析病人生存质量指南 (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, KDOQI) 指南关于 CKD 定义的分期标准<sup>[4]</sup>; (2) 年龄  $\geq 18$  周岁。排除标准: (1) 骨恶性肿瘤; (2) 患有血液系统疾病; (3) 近期未服用影响钙磷代谢的药物; (4) 患有类风湿性关节炎; (5) 不能配合完成检查者。以同期健康人群 577 人作为对照组, 均  $\geq 18$  周岁, 均无慢性肾脏病 (CKD) 及心血管疾病, 血尿常规、肝肾功能检查均正常。两组人群年龄、身高、体重均无统计学差异。所有入选人员均对本研究知情同意。

### 1.2 方法

**1.2.1 实验分组** 符合 KDOQI 工作组提出的 CKD 定义标准, 根据肾脏病饮食改良 (modification of diet in renal disease, MDRD) 公式估算肾小球滤过率 (evaluate glomerular filtration rate, eGFR), 将 CKD 患者分为 5 组: 1 组 (CKD-1 期) eGFR  $\geq 90$  mL/(min $\cdot$ 1.73 m<sup>2</sup>); 2 组 (CKD-2 期) eGFR 60 ~ 89 mL/(min $\cdot$ 1.73 m<sup>2</sup>); 3 组

(CKD-3 期) eGFR 30 ~ 59 mL/(min $\cdot$ 1.73 m<sup>2</sup>); 4 组 (CKD-4 期) eGFR 15 ~ 29 mL/(min $\cdot$ 1.73 m<sup>2</sup>); 5 组 (CKD-5 期) eGFR  $< 15$  mL/(min $\cdot$ 1.73 m<sup>2</sup>)<sup>[4]</sup>。

**1.2.2 监测指标** (1) 一般情况: 性别、年龄、身高、体重、基础疾病; (2) 生化指标: 使用日立 7180 生化分析仪 (日本日立公司) 检测血清 Ca、P、ALP 水平; (3) 骨代谢标志物检测: 使用罗氏 E411 电化学发光仪及相应的免疫试剂盒 (美国罗氏公司) 测定血清 25(OH)D、iPTH、tPINP、N-MID、 $\beta$ -CTX 水平。使用夹心法化学发光免疫量度 (美国罗氏公司) 检测血清 CT 水平。

**1.3 统计分析** 所有数据分析均采用 SPSS 22.0 统计软件, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 比较采用 *t* 检验, 相关分析采用 Pearson 法,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。 $r > 0$  为正相关,  $r < 0$  为负相关。

## 2 结果

**2.1 一般情况** 选取 2014—2018 年 CKD 患者共 544 例。其中 CKD-1 期为 115 例, 男性 60 例, 女性 55 例; CKD-2 期为 108 例, 男性 53 例, 女性 55 例; CKD-3 期为 102 例, 男性 51 例, 女性 51 例; CKD-4 期为 110 例, 男性 54 例, 女性 56 例; CKD-5 期为 109 例, 男性 56 例, 女性 53 例。选取同期健康志愿者 577 人作为对照组, 男性 290 人, 女性 287 人。

**2.2 骨代谢标志物在 CKD 患者和对照组的比较 (表 1)** CKD1 ~ 5 期分别与健康对照组比较, 25(OH)D 均减少 ( $P < 0.05$ ), 其中 CKD-2 期、CKD-4 期和 CKD-5 期减少的更加明显 ( $P < 0.01$ )。  $\beta$ -CTX 在 CKD1 ~ 3 期分别与健康对照组比较均无明显差异 ( $P > 0.05$ ), CKD4 ~ 5 期明显升高 ( $P < 0.01$ )。 tPINP、N-MID、CT 在 CKD1 ~ 3 期分别与健康对照组比较均无明显差异 ( $P > 0.05$ ), CKD-4 期升高 ( $P < 0.05$ ), CKD-5 期升高更加明显 ( $P < 0.01$ )。

表 1 CKD1 ~ 5 期患者骨代谢标志物与对照组的比较 [eGFR, mL/(min $\cdot$ 1.73 m<sup>2</sup>)]

因素	对照组 (n = 577)	CKD-1 期 (n = 115)	CKD-2 期 (n = 108)	CKD-3 期 (n = 102)	CKD-4 期 (n = 110)	CKD-5 期 (n = 109)
年龄 (岁)	54.8 $\pm$ 17.6	54.4 $\pm$ 16.2	53.1 $\pm$ 19.7	54.6 $\pm$ 20.8	55.6 $\pm$ 19.5	55.7 $\pm$ 17.4
25(OH)D	13.9 $\pm$ 4.6	9.2 $\pm$ 6.1 <sup>a</sup>	6.1 $\pm$ 5.6 <sup>b</sup>	9.5 $\pm$ 8.8 <sup>a</sup>	6.0 $\pm$ 7.9 <sup>b</sup>	4.9 $\pm$ 8.0 <sup>b</sup>
tPINP	52.9 $\pm$ 22.1	53.5 $\pm$ 45.6	52.6 $\pm$ 37.7	55.9 $\pm$ 21.2	81.7 $\pm$ 11.1 <sup>a</sup>	109.1 $\pm$ 19.7 <sup>b</sup>
N-MID	17.9 $\pm$ 4.95	17.1 $\pm$ 12.5	16.9 $\pm$ 13.9	19.7 $\pm$ 9.1	45.1 $\pm$ 31.5 <sup>a</sup>	101.2 $\pm$ 80.1 <sup>b</sup>
$\beta$ -CTX	0.56 $\pm$ 0.35	0.45 $\pm$ 0.30	0.53 $\pm$ 0.34	0.61 $\pm$ 0.39	1.30 $\pm$ 0.53 <sup>b</sup>	1.91 $\pm$ 1.12 <sup>b</sup>
CT	2.30 $\pm$ 1.13	2.11 $\pm$ 0.77	2.12 $\pm$ 0.53	2.71 $\pm$ 1.23	3.91 $\pm$ 2.01 <sup>a</sup>	4.97 $\pm$ 2.32 <sup>b</sup>

注: 与对照组比较 a  $P < 0.05$ ; b  $P < 0.01$ 。

**2.3 CKD 患者新型骨代谢标志物与传统骨代谢标志物的相关性分析 (表 2)** CKD 患者新型骨代谢标志物 25(OH)D、N-MID、 $\beta$ -CTX、tPINP、CT 分别与传统骨代谢标志物 Ca、P、ALP、iPTH 行相关分析, 结果表明 25(OH)D 与 Ca、ALP 呈正相关 ( $r$  分别为 0.297 和 0.458,  $P$  均  $< 0.01$ ), N-MID 分别与 P、

iPTH 呈正相关 ( $r$  分别为 0.561 和 0.797,  $P$  均  $< 0.01$ ),  $\beta$ -CTX 分别与 P、iPTH 呈正相关 ( $r$  分别为 0.609 和 0.801,  $P$  均  $< 0.01$ ), CT 分别与 P、iPTH 呈正相关 ( $r$  分别为 0.259 和 0.179,  $P$  均  $< 0.01$ ), tPINP 与 Ca 呈正相关 ( $r = 0.818$ ,  $P < 0.01$ ), CT 与 Ca 呈负相关 ( $r = -0.141$ ,  $P < 0.05$ )。

表 2 CKD 患者新型骨代谢标志物与传统骨代谢标志物的相关性分析

标志物	Ca		P		ALP		iPTH	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
25(OH)D	0.297	0.001	0.017	0.855	0.458	0.000	0.115	0.088
tPINP	0.818	0.000	0.334	0.551	0.298	0.486	0.609	0.171
N-MID	0.781	0.298	0.561	0.000	0.121	0.079	0.797	0.001
$\beta$ -CTX	-0.029	0.679	0.609	0.001	0.047	0.443	0.801	0.000
CT	-0.141	0.031	0.259	0.000	0.097	0.225	0.179	0.005

### 3 讨 论

血清 25 羟维生素 D [25(OH)D] 不仅在骨骼代谢中发挥作用, 也参与各种免疫细胞增殖和分化等机体免疫调节<sup>[5]</sup>。25(OH)D 是衡量人体内维生素 D 水平的理想指标<sup>[6]</sup>, 其参与骨和钙磷代谢。25(OH)D 是 CKD 患者疾病进展和死亡的危险因素<sup>[7]</sup>。CKD1-5 期患者血清中 25(OH)D 与对照组比较, 均减少; CKD-2 期和 CKD-4~5 期减少的更加明显。本研究结果提示, CKD 患者血清 25(OH)D 水平较健康人群减低, 并且随着肾功能下降有逐渐降低的趋势, 此与 Pilz 等<sup>[8]</sup>研究结果相吻合。

骨钙素可以反映体内骨组织和成骨细胞代谢的变化<sup>[9]</sup>, 是临床骨质疏松药物疗效判断的参考指标, 同时也是评价骨转化特异性指标之一<sup>[10]</sup>。N-MID 片断是骨钙素的降解产物, 其稳定性和灵敏度均较好。Mesquita 等<sup>[11]</sup>发现, 骨钙素对早期发现 CKD 患者冠状动脉钙化有预警作用, 可以用来评估 CKD 患者死亡率。本研究结果显示, 血清中 N-MID 与 P 及 iPTH 均呈正相关。CKD 4~5 期患者 N-MID 明显上升, 这表明 CKD 患者随着病情的恶化, 成骨细胞的活性较之前逐渐增强, 骨转换速度明显加快。

骨基质主要由 90% 以上的 I 型胶原组成, I 型胶原在骨形成过程中逐渐聚合成为胶原纤维, 其中 N 端肽和 C 端肽分别为 PINP 和 PICP。PICP 的降解产物为  $\beta$ -CTX, 它是骨组织特有的代谢标志物之一。临床上常将 tPINP 用来检测骨形成指标。PINP 是骨形成的重要标志物, 它的浓度变化反映新合成的 I 型胶原的变化<sup>[12]</sup>。PINP 这种骨形成标志物不受机体激素水平的影响, 比 N-MID 更为敏感和特异<sup>[13]</sup>。本研究显示, CKD-5 期患者血清 tPINP、 $\beta$ -CTX 水平较健康对照组明显升高, 这表明 I 型胶原的合成和转化率在 CKD-5 期的患者中均较高,  $\beta$ -CTX 的含量也逐渐增加, 骨转换程度逐渐加强, 成骨细胞合成逐渐增多。研究结果提示观察 CKD 患者血清中 PINP、 $\beta$ -CTX 浓度的变化对判断 CKD-MBD 病情有一定的临床意义, 可为 CKD 患者的病情评估提供一定的参考。

### 参考文献

- [1] Bello AK, Levin A, Tonelli M, et al. Assessment of global kidney health care status[J]. *JAMA*, 2017, 317(18): 1864–1881.
- [2] Levin A, Tonelli M, Bonventre J, et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy[J]. *Lancet*, 2017, 390(10105): 1888–1917.
- [3] 高翔, 梅长林. 慢性肾脏病筛查诊断及防治指南[J]. 中国实用内科杂志, 2017(1): 28–34.
- [4] Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(2 Suppl 1): S1–266.
- [5] Krishnamoorthy E, Umapathy D, Viswanathan V. BSMI single nucleotide polymorphism in vitamin D receptor gene is associated with decreased circulating levels of serum 25-hydroxyvitamin D among micro and macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus[J]. *Int Biol Macromol*, 2018, 116: 346–353.
- [6] Satoh M, Ishige T, Ogawa S, et al. Development and validation of the simultaneous measurement of four vitamin D metabolites in serum by LC-MS/MS for clinical laboratory applications[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2016, 408(27): 7617–7627.
- [7] Nykjaer A, Dragun D, Walther D, et al. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D3[J]. *Cell*, 1999, 96(4): 507–515.
- [8] Pilz S, Tomaschitz A, Friedl C, et al. Vitamin D status and mortality in chronic kidney disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(11): 3603–3609.
- [9] Ciria-Recasens M, Blanch-Rubió J, Coll-Batet M, et al. Comparison of the effects of os-sein-hydroxyapatite complex and calcium carbonate on bone metabolism in women with senile osteoporosis: a randomized open-label, parallel-group, controlled, prospective study[J]. *Clin Drug Investig*, 2011, 31(12): 817–824.
- [10] Ingh S, Kumar D, Lal AK. Serum osteocalcin as a diagnostic biomarker for primary osteoporosis in women[J]. *J Clin Diagn Res*, 2015, 9(8): RC04–7.
- [11] Mesquita M, Demulder ADN, Mélot C, et al. Plasma osteoprotegerin is an independent risk factor for mortality and an early biomarker of coronary vascular calcification in chronic kidney disease[J]. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2009, 47(3): 339–346.
- [12] Wheeler G, Elshahaly M, Tuck SP, et al. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis[J]. *J Transl Med*, 2013, 11: 201–201.
- [13] Hernandez MV, Guanabens N, Alvarez L, et al. Immunocytochemical evidence on the effects of glucocorticoids on type I collagen synthesis in human osteoblastic cells[J]. *Calcif Tissue Int*, 2004, 74(3): 284–293.

收稿日期: 2019-02-25

(吴少慧编校)