

慢性肾脏病 3 ~ 5 期非透析患者合并骨密度低下情况及危险因素分析

邓 岱 代文迪 刁宗礼 高 静 刘文虎

摘要 **目的** 分析慢性肾脏病(CKD)3~5期非透析患者合并骨密度(BMD)低下的发生情况及其相关的危险因素,为早期干预CKD伴骨密度低下提供理论依据。**方法** 入选CKD3~5期门诊非透析的患者126例,记录临床特征,实验室指标,并行双能X线吸收骨密度测量法测定腰椎及股骨BMD。根据BMD值将入选患者分为BMD低下组和BMD正常组,比较两组患者的年龄、性别、体重指数(BMI)、是否糖尿病、估计肾小球率过滤(eGFR)、血清钙(Ca)、磷(P)、钙磷乘积(Ca×P)全段甲状旁腺素(iPTH)、碱性磷酸酶(AKP)及25羟维生素D₃[25-(OH)-VitD₃]的差异,对可能影响骨密度的危险因素进行单因素分析和Logistic多因素回归分析。**结果** CKD3~5期患者合并骨密度低下的发生率高达50%,股骨骨密度随肾功能损害进展下降明显;骨密度低下的发生与性别(OR=2.668,P=0.015)、eGFR(OR=0.860,P=0.043)、iPTH(OR=1.015,P=0.020)、25-(OH)-VitD₃(OR=0.824,P=0.001)显著相关,与年龄、BMI、是否糖尿病、Ca、P、Ca×P、AKP无显著相关性(P>0.05)。**结论** CKD3~5期非透析患者合并骨密度低下的发生率高,绝经后老年女性、肾功能损伤越重、血清高iPTH和低25-(OH)-VitD₃水平的患者是其中高危人群。

关键词 慢性肾脏病 骨密度 骨质疏松 危险因素

中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.06.015

Incidence and Risk Factors of Low Bone Mineral Density in Non-dialysis Patients with Stages 3-5 Chronic Kidney Disease. Deng Dai, Dai Wendi, Diao Zongli, et al. Department of Nephrology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Abstract Objective To analyze the incidence of and risk factors for low bone mineral density (BMD) in non-dialysis patients with stages 3-5 chronic kidney disease (CKD). **Methods** Non-dialyzed outpatients with stages 3-5 CKD (n=126) were enrolled and received lumbar and femoral BMD tests using dual-energy X-ray absorptiometry. The patients were divided into low and normal BMD groups, and the age, sex, body mass index (BMI), diabetes mellitus (DM), estimated glomerular filtration rate (eGFR), and the serum levels of Ca, P, Ca×P, intact parathyroid hormone (iPTH), alkaline phosphatase (AKP) and 25-hydroxyvitamin D [25-(OH)-VitD₃] were compared between groups. The results were analyzed using logistic regression analysis to identify the risk factors for low BMD. **Results** Among the 126 enrolled patients, 63 had low BMD (50%). The femoral BMD significantly decreased with the progression of impaired renal function. The multivariate logistic regression analysis showed that sex (OR=2.668, P=0.015), eGFR (OR=0.860, P=0.043), iPTH (OR=1.015, P=0.020), and 25-(OH)-VitD₃ (OR=0.824, P=0.001) were independently related to low BMD, while age, BMI, DM, Ca, P, Ca×P, and AKP were not correlated with low BMD (P>0.05). **Conclusion** The low eGFR, high serum iPTH, and low serum 25-(OH)-VitD₃ are risk factors for low BMD in non-dialysis patients with stages 3-5 CKD.

Key words Chronic kidney disease; Bone mineral density; Osteoporosis; Risk factors

慢性肾脏病出现矿物质和骨异常(chronic kidney disease-mineral and bone disorder, CKD-MBD),是CKD患者的重要并发症,其中伴随肾功能下降而逐步升高的骨折风险严重影响患者的预后和生活质量。随着CKD患者骨质疏松患病率的增加,其骨折

风险也大大增加。2009年KDIGO指南指出,骨质疏松症的定义对于CKD 1~3期成年人是适用的,对于3期以后的CKD患者,骨矿物质密度(BMD)低者应该被称为“CKD-MBD伴低BMD”^[1]。根据世界卫生组织(WHO)推荐的双能X线吸收骨密度检查T值诊断骨质疏松标准^[2]:T值≥-1.0SD为正常,T值<-1.0SD且>-2.5SD为骨量减少,T值≤-2.5SD或合并骨折为骨质疏松,新定义的“CKD-MBD伴低BMD”将对原本CKD骨质疏松的研究产生

基金项目:北京市科学技术委员会科技计划重大项目(D131100004713001)

作者单位:100050 首都医科大学附属北京友谊医院肾内科

通讯作者:刘文虎,电子邮箱:liuwenhu2013@163.com

很大影响。本研究以 CKD 3 ~ 5 期非透析患者为研究对象,观察其 CKD - MBD 伴低 BMD 的发生情况并分析危险因素。

资料与方法

1. 一般资料:选择 2014 年 1 ~ 12 月就诊于首都医科大学附属北京友谊医院肾内科门诊的 CKD 3 ~ 5 期非透析患者研究对象。(1) 纳入标准:① 采用 CKD - EPI 公式估算肾小球率过滤 (eGFR), 根据 2002 年美国肾脏病基金会 (NKF) 肾脏病生存质量指导 (K/DOQI) 指南的 CKD 分期标准,符合 CKD 3 期: GFR 中度下降, 30 ~ 59ml/min; CKD 4 期: GFR 严重下降, 15 ~ 29ml/min; CKD 5 期: 肾衰竭期, GFR < 15ml/min;② 未行肾脏替代治疗;③ 病情稳定, 知情合作的患者。(2) 排除标准:① 合并严重感染、重度营养不良、严重贫血、恶性肿瘤的患者;② 应用大剂量活性维生素 D (剂量 > 0.5 μ g/d)、降磷药物或其他影响骨代谢药物;③ 半年内服用激素、免疫抑制剂治疗的患者。最终入选 126 例患者,其中男性 81 例 (64.3%), 女性 45 例 (35.7%); 患者平均年龄 66 \pm 9 (33 ~ 81) 岁。原发病为慢性肾小球肾炎 43 例 (34.1%)、糖尿病肾病 28 例 (22.2%)、高血压肾病 42 例 (33.3%)、小管间质性肾病 3 例 (2.4%)、其他 10 例 (7.9%)。

2. 方法:(1) 骨密度测定及分组:应用双能 X 线吸收骨密度测量法 (dual energy X - rayabsorptiometry, DXA) 测定腰椎及股骨骨密度 (bone mineral density, BMD), 笔者医院 DXA 骨密度仪 (美国, LUNAR) 检测并记录入组患者第 1 ~ 4 腰椎、股骨颈 T 值, 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。根据 WHO 制定的骨质疏松骨密度测量的诊断标准以及 CKD - MBD 伴低 BMD 的定义, 将股骨颈 T 值 < -1.0 SD 的患者入选 BMD 低下组, 股骨颈 T 值 \geq -1.0 SD 则纳入 BMD 正常组^[1,2]。(2) 生化及骨代谢指标检测:采集患者清晨空腹静脉血,分离血清,血肌酐 (SCr)、血钙 (Ca)、血磷 (P)、碱性磷酸酶 (ALP)、全段甲状旁腺素 (iPTH) 及 25 羟维生素 D [25 - (OH) - VitD₃] 指标。生化指标均由笔者医院检验中心的全自动生化分析仪测定; iPTH 采用化学发光法测定; 25 - (OH) - VitD₃ 采用高效液相色谱法测定。(3) 观察指标:记录患者的一般资料、患病情况, 实验室化验指标, 计算患者体重指数 (BMI)、钙磷乘积 (Ca \times P) 和评估肾小球滤过率 (eGFR) (CKD - EPI 公式), 比较两组患者的年龄、性

别、BMI、糖尿病史、eGFR、Ca、P、Ca \times P、AKP、iPTH 及 25 - (OH) - VitD₃。

3. 统计学方法:应用 SPSS 18.0 统计软件, 数据计量均采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。计量资料组间用 *t* 检验, 计数资料组间采用 χ^2 检验, 采用单因素及多因素 Logistic 回归分析的独立危险因素, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. CKD 3 ~ 5 期不同分期组合并 BMD 低下情况发生率比较:CKD 3 ~ 5 期非透析患者合并 BMD 低下的发生率为 50% (63/126), CKD 3 期组发生率较其他两组低 ($\chi^2 = 2.444$ 和 2.801 , $P = 0.016$ 和 0.010), CKD 4 期与 CKD 5 期组间骨密度低下发生率差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.388$, $P = 0.237$, 表 1)。

表 1 CKD 3 ~ 5 期不同分期组合并 BMD 低下情况发生率 [n (%)]

组别	BMD 低下	BMD 正常	合计
CKD 3 期组	33 (39.8)	50 (60.2)	83
CKD 4 期组	22 (64.7)	12 (35.3)	34
CKD 5 期组	8 (88.9)	1 (11.1)	9
合计	63	63	126

2. CKD 3 ~ 5 期不同分期组各部位骨密度 T 值比较:肾功能分期组间腰椎及股骨骨密度值比较结果见表 2, 3 组患者腰椎骨密度 T 值之间无差异 ($P = 0.100$); 但是随着肾功能损伤的进展, 股骨骨密度呈下降趋势 ($P = 0.002$), CKD 4 期组和 CKD 5 期组的股骨颈 T 值均低于 CKD 3 期组 ($P = 0.016$ 和 0.025), CKD 4 期组和 CKD 5 期组之间比较差异无统计学意义 ($P = 1.000$)。

3. CKD 3 ~ 5 期合并 BMD 低下组与 BMD 正常组单因素分析结果: BMD 低下组与 BMD 正常组单因素比较分析, 结果见表 3, 两组患者在性别、eGFR、iPTH 和 25 - (OH) - VitD₃ 方面差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。而与年龄、BMI、是否糖尿病、Ca、P、Ca \times P、ALP 无显著相关性 ($P > 0.05$)。

表 2 CKD 3 ~ 5 期不同分期组各部位骨密度 T 值比较

组别	股骨	腰椎
CKD 3 期组 ($n = 83$)	-0.36 \pm 1.34	-0.27 \pm 1.51
CKD 4 期组 ($n = 34$)	-1.09 \pm 1.14	-0.49 \pm 1.22
CKD 5 期组 ($n = 9$)	-1.56 \pm 1.09	-0.81 \pm 1.58
<i>F</i>	6.535	0.184
<i>P</i>	0.002	0.100

表3 BMD低下组与BMD正常组的单因素分析 ($\bar{x} \pm s$)

项目	BMD 低下组 (n = 63)	BMD 正常组 (n = 63)	t/χ^2	P
年龄(岁)	66 ± 8	65 ± 9	0.810	0.420
性别(男性/女性)	35/28	46/17	4.183	0.041
BMI(kg/m ²)	25.5 ± 3.7	26.8 ± 3.3	-3.654	0.059
糖尿病(是/否)	28/35	25/38	0.293	0.588
eGFR[ml/(min·1.73m ²)]	32.7 ± 14.2	44.0 ± 12.9	-4.682	0.000
Ca(mmol/L)	2.32 ± 0.15	2.27 ± 0.13	1.829	0.070
P(mmol/L)	1.23 ± 0.25	1.21 ± 0.22	0.661	0.510
Ca × P(mg ² /dl ²)	35.48 ± 7.44	33.99 ± 6.02	1.237	0.219
iPTH(pg/ml)	133.6 ± 89.8	62.9 ± 34.6	4.992	0.000
AKP(U/L)	79.5 ± 18.4	76.7 ± 14.3	0.951	0.344
25-(OH)-VitD ₃ (ng/ml)	17.1 ± 10.7	24.6 ± 12.6	-5.056	0.000

表4 CKD 3~5期患者合并BMD低下的多因素 Logistic 回归分析

项目	回归系数 B	标准误	Wald 值	P	OR	95% CI
性别* (男性/女性)	0.003	0.053	0.210	0.015	2.668	1.014 ~ 4.897
eGFR[ml/(min·1.73m ²)]	-0.041	0.021	3.732	0.043	0.860	0.915 ~ 0.991
iPTH(pg/ml)	0.014	0.006	5.437	0.020	1.015	1.005 ~ 1.027
25-(OH)-VitD ₃ (ng/ml)	-0.079	0.023	12.175	0.001	0.824	0.881 ~ 0.965

*以男性作为参考

用,而对于3期以后的CKD患者,矿物质代谢紊乱与BMD减低密切相关,指南将其定义为“CKD-MBD伴低BMD”^[1]。虽然指南并不推荐CKD 3~5期患者常规进行DXA检查评估BMD,证据等级较低(2B),而近年的前瞻性队列研究显示,无论是未行肾脏替代治疗的CKD患者、ESRD透析患者还是肾移植患者,由DXA测量得到的前臂和髌部BMD降低可预测骨折风险,同时指出T值在-2.5~-1.0的骨质减少或骨质疏松,预测CKD骨折风险增高^[4-6]。其他研究也显示低BMD与骨折相关,提高BMD可降低骨折风险^[7-11]。

来自美国流行病学调查数据显示,23%CKD 3~4期的成年女性患者合并有BMD下降^[12]。血液透析患者并发的骨质疏松或骨量低下使病死率分别增加3.3和4.3倍,目前我国还缺乏CKD合并BMD低下的流行病学调查数据^[13]。本研究为国内首次对CKD合并BMD低下情况进行的横断面研究,结果显示,CKD 3~5期非透析患者BMD低下发生率高达50%,高于同类研究骨质疏松的发生率^[14,15]。目前对于CKD3期患者BMD下降的认识是根据矿物质、骨代谢指标等的正常与否其归于普通骨质疏松症的定义或CKD-MBD伴低BMD并指导治疗,笔者的研究发现CKD 4、5期患者伴BMD低下发生率确实高

4. Logistic 回归分析:将单因素分析中有显著差异的变量[性别、eGFR、iPTH和25-(OH)-VitD₃]赋值,并作为协变量,以有无BMD低下(1为有,0为无)为因变量,进行多因素Logistic回归分析,结果如表4所示。BMD低下的发生与性别(OR = 2.668, P = 0.015)、eGFR(OR = 0.960, P = 0.043)、iPTH(OR = 1.015, P = 0.020)、25-(OH)-VitD₃(OR = 0.924, P = 0.001)相关。

讨 论

骨质疏松症是以骨量减少,骨质量受损及骨强度降低,导致骨脆性增加、易发生骨折为特征的全身性骨病^[3]。这一定义对于CKD 1~3期成年人仍然适

于CKD 3期,与国外研究结果近似^[16]。随肾功能减低股骨骨密度T值呈负值增加趋势,提示肾功能减退加重了骨密度异常的病理表现,并且eGFR下降也与BMD低下呈正相关,eGFR每增加一个单位,发生BMD低下的可能性降低0.140倍。

目前年龄、性别对BMD的影响已被多数研究者公认,笔者发现女性CKD患者发生BMD低下的风险是男性的1.668倍,结合研究群体女性患者多为绝经后妇女,风险增加可能与此有关。然而,本研究结果中年龄与BMD降低无相关性,可能与群体的平均年龄已达66±9岁、65岁以上老年占63.1%有关。

矿物质及骨代谢指标分析显示,iPTH与CKD 3~5期患者BMD低下相关且为危险因素。iPTH是目前公认的反映骨转化的重要临床指标之一,通常在CKD 3~5期病程中升高,它可促进骨小梁合成和松质骨分解,与高转运性骨病密切相关^[17]。但鉴于DXA无法区别具体的骨骼微结构,也有研究显示iPTH与骨质疏松无相关,并且iPTH对BMD的作用受很多其他因素影响,提示iPTH可能不是决定BMD的主要危险因素,iPTH水平结合BMD变化可能更好地评估CKD-MBD的病情^[18]。CKD 3~5期患者活性维生素D水平通常降低,补充活性维生素D是治疗骨质疏松的重要手段^[19]。目前临床多检测患者血清

25 - (OH) - VitD₃ 以评价活性维生素 D 水平,本研究分析结果显示,而 25 - (OH) - VitD₃ 作为保护因素,血清水平每升高 1 个单位,BMD 低下发生可能性降低 0.176 倍,提示维持血清 25 - (OH) - VitD₃ 正常水平可能增加骨密度从而减少骨折风险。

综上所述,CKD 3 ~ 5 期患者中 CKD - MBD 伴低 BMD 的发生率高达 50%,且以股骨 BMD 随肾功能损伤进展而下降最为明显,绝经后老年女性、肾功能损伤越重、血清高 iPTH 和低 25 - (OH) - VitD₃ 水平的患者是其中高危人群。早期干预、密切观察 CKD 中晚期患者的 BMD 降低,合理应用钙剂、活性维生素 D 及阿伦膦酸盐药物,对防治 CKD - MBD 具有重要意义。

参考文献

- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease [J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42 (Suppl 3): S1 - S201
- Lewiecki EM, Watts NB. New guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis [J]. *South Med J*, 2009, 102: 175 - 179
- 中国老年学学会骨质疏松委员会. 中国人骨质疏松症诊断标准专家共识 (第 3 稿 · 2014 版) [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20 (9): 1007 - 1010
- Yenchek RH, Ix JH, Shlipak MG, *et al.* Bone mineral density and fracture risk in older individuals with CKD [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7 (7): 1130 - 1136
- Iimori S, Mori Y, Akita W, *et al.* Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients—a single - center cohort study [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27 (1): 345 - 351
- Akaber S, Simonsen O, Lindergard B, *et al.* Can DXA predict fractures in renal transplant patients? [J]. *Am J Transplant*, 2008, 8 (12): 2647 - 2651
- Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE, *et al.* Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the fracture intervention trial [J]. *J Bone Miner Res*, 2007, 22 (4): 503 - 508

- Miller PD, Roux C, Boonen S, *et al.* Safety and efficacy of risdrionate in patients with age - related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: a pooled analysis of nine clinical trials [J]. *J Bone Miner Res*, 2005, 20 (12): 2105 - 2115
- Ishani A, Blackwell T, Jamal SA, *et al.* The effect of raloxifene treatment in postmenopausal women with CKD [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19 (7): 1430 - 1438
- Miller PD, Schwartz EN, Chen P, *et al.* Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment [J]. *Osteoporos Int*, 2007, 18 (1): 59 - 68
- Jamal SA, Ljunggren O, Stehman - Breen C, *et al.* Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function [J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26 (8): 1829 - 1835
- Klawansky S, Komaroff E, Cavanaugh PF, *et al.* Relationship between age, renal function and bone mineral density in the US population [J]. *Osteoporos Int*, 2003, 14 (7): 570 - 576
- Taal MW, Roe S, Masud T, *et al.* Total hip bone mass predicts survival in chronic hemodialysis patients [J]. *Kidney Int*, 2003, 63 (3): 1116 - 1120
- 陈翌阳, 李新民, 李灼嬗, 等. 老年慢性肾脏病患者骨质疏松发生情况与危险因素 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2014, 13 (17): 1411 - 1413
- 徐秀兰, 魏莉莉, 梁昭红. 慢性肾脏病骨矿盐代谢及骨密度检测分析 [J]. *中国医师进修杂志*, 2013, 36 (18): 4 - 6
- Bucur RC, Panjwani DD, Turner L, *et al.* Low bone mineral density and fractures in stages 3 - 5 CKD: an updated systematic review and meta - analysis [J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26 (2): 449 - 458
- Duan Y, De Luca V, Seeman E. Parathyroid hormone efficiency and excess: similar effects on trabecular bone but differing effects on cortical bone [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84 (2): 718 - 722
- 姜林森, 冯胜, 卢颖, 等. 尿毒症腹膜透析患者骨质疏松及危险因素 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21 (6): 715 - 718
- Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, *et al.* Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis [J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25 (10): 2359 - 2381

(收稿日期: 2015 - 11 - 18)

(修回日期: 2015 - 12 - 10)

(上接第 58 页)

- Donadee C, Raat NJ, Kaniyas T, *et al.* Nitric oxide scavenging by red blood cell microparticles and cell - free hemoglobin as a mechanism for the red cell storage lesion [J]. *Circulation*, 2011, 124: 465 - 476
- Liu C, Zhao W. Nitric oxide scavenging by red cell microparticles [J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 65C: 1164 - 1173
- Owens AP, Mackman N. Microparticles in hemostasis and thrombosis [J]. *Circ Res*, 2011, 108 (10): 1284 - 1297
- Maly M, Hrachovinova I, Tomasov P, *et al.* Patients with acute coronary syndromes have low tissue factor activity and microparticle count,

but normal concentration of tissue factor antigen in platelet free plasma: a pilot study [J]. *Eur Haematol*, 2009, 82 (2): 148 - 153

- Leroyer AS, Isobe H, Leseche G, *et al.* Cellular origins of thrombogenic activity of microparticles isolated from human atherosclerotic plaques [J]. *Am Coll Cardiol*, 2007, 49 (5): 772 - 777
- Giannopoulos G, Oudatzis G. Red blood cell and platelet microparticles in myocardial infarction patients treated with primary angioplasty [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 176 (8): 145 - 150

(收稿日期: 2015 - 11 - 19)

(修回日期: 2015 - 12 - 20)