

· 临床研究 ·

# 慢性肾脏病5期患者碳酸氢盐水平与矿物质和骨代谢异常的相关性分析

邱杰山<sup>1\*</sup> 张文华<sup>1</sup> 周子英<sup>1</sup> 魏金芬<sup>1</sup> 俞兆珍<sup>1</sup> 沈水娟<sup>2</sup>

1. 甘肃省武威肿瘤医院(武威医学科学院)肾脏内科,甘肃 武威 733000

2. 绍兴市人民医院(浙江大学绍兴医院)肾脏内科,浙江 绍兴 312000

中图分类号: R692 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 07-0969-06

**摘要:** 目的 分析未行透析治疗的慢性肾脏病5期(chronic kidney disease 5 period,CKD5)患者血清碳酸氢盐与骨代谢指标的关系,探索终末期肾脏病(end stage renal disease,ESRD)患者代谢性酸中毒与慢性肾脏病的矿物质和骨代谢异常(mineral and bone metabolic abnormalities in chronic kidney disease,CKD-MBD)发生的关系及可能机制。方法 收集2014年8月至2016年10月就诊未行透析治疗的CKD5期患者252例,根据血清标准碳酸氢盐(standard bicarbonate,SB)水平对患者进行分组,SB<22 mmol/L定义为伴有酸中毒组(217例),SB>22 mmol/L定义为不伴有酸中毒组(35例)。收集SB、血肌酐(serum creatinine,Scr)、尿素氮(blood urea nitrogen,BUN)、血白蛋白(blood albumin,Alb)、血钙(Ca)、血磷(P)、甲状旁腺素(parathyroid hormone,PTH)、血 $\beta_2$ -微球蛋白( $\beta_2$ -MG)、I型胶原羧基端肽 $\beta$ 特殊序列( $\beta$ -CTX)及总I型胶原氨基端前肽(TPINP)等指标,计算钙磷乘积( $\text{Ca}\times\text{P}$ )。对两组患者各项参数进行对比分析,并分别与SB作相关性分析。结果 伴有酸中毒组BUN、PTH、P、 $\text{Ca}\times\text{P}$ 、 $\beta_2$ -MG、 $\beta$ -CTX及TPINP等指标均较不伴酸中毒组高,伴有酸中毒组血Ca较不伴酸中毒组低,而两组间Scr及Alb差异无统计学意义。相关性分析显示SB与血Ca呈正相关,相关系数为0.255;与PTH、 $\text{Ca}\times\text{P}$ 、 $\beta_2$ -MG、 $\beta$ -CTX及TPINP呈负相关,相关系数分别为-0.869、-0.656、-0.775、-0.615和-0.720;与血P无明显相关。结论 代谢性酸中毒参与了未行透析治疗CKD5期患者CKD-MBD的发生,其可能机制是代谢性酸中毒诱导了成骨细胞与破骨细胞功能失衡。

**关键词:** 慢性肾脏病;碳酸氢盐;血 $\beta_2$ -微球蛋白;I型胶原羧基端肽 $\beta$ 特殊序列;总I型胶原氨基端前肽;骨代谢

## The correlation between bicarbonate level and mineral and bone metabolism abnormality in patients with stage 5 chronic kidney disease

QIU Jieshan<sup>1\*</sup>, ZHANG Wenhua<sup>1</sup>, ZHOU Ziyang<sup>1</sup>, WEI Jinfen<sup>1</sup>, YU Zhaozhen<sup>1</sup>, SHEN Shuijuan<sup>2</sup>

1. Department of Nephrology, the Wuwei Tumor Hospital of Gansu Province (Wuwei Academy of Medical Sciences), Wuwei 733000

2. Department of Nephrology, Shaoxing People's Hospital (Shaoxing Hospital of Zhejiang University), Shaoxing 312000, China

\* Corresponding author: QIU Jieshan, Email: qiujiesshanww@126.com

**Abstract:** Abstract: Objective To investigate the relationship between serum bicarbonate and bone metabolism index in stage 5 chronic kidney disease (CKD5) patients not on dialysis treatment, and to explore the relationship between metabolic acidosis and the occurrence of mineral and bone metabolic abnormalities in chronic kidney disease (CKD-MBD) in patients with end stage renal disease (ESRD) and the possible mechanism. **Methods** Two hundred and fifty-two patients with CKD stage 5 were collected and were grouped according to serum standard bicarbonate (SB) level. SB<22 mmol/L was defined as acidosis group (217 cases), and SB>22 mmol/L was defined as no acid poisoning group (35 cases). The data including SB, serum creatinine (Scr), urea nitrogen (BUN), blood albumin (Alb), blood calcium (Ca), blood phosphorus (P), parathyroid hormone (PTH), blood  $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ -MG), type I collagen carboxyl end peptide beta special sequence ( $\beta$ -CTX) and total procollagen type I N-terminal propeptide (TPINP) were collected. The product of calcium and phosphorus ( $\text{Ca}\times\text{P}$ ) was calculated. The parameters of the two groups were compared, and the correlation analysis was made with SB respectively. **Results** The indexes of BUN, PTH, P,

基金项目: 浙江省医学会临床科研基金(2011ZYC-A86);浙江省中医药科技计划项目(2013ZA125);武威市科技计划项目(WW180262)

\* 通信作者: 邱杰山, Email: qiujiesshanww@126.com

Ca×P,  $\beta$ 2-MG,  $\beta$ -CTX and TPINP in the acidosis group were higher than those in the non-acidosis group, and the blood Ca in the acidosis group was lower than that in the non-acidosis group, but there were no statistical differences in the levels of Scr and Alb between the two groups. The correlation analysis showed that SB was positively correlated with blood Ca, the correlation coefficient was 0.255, and negatively correlated with PTH, Ca×P,  $\beta$ 2-MG,  $\beta$ -CTX and TPINP, and the correlation coefficients were -0.869, -0.656, -0.775, -0.615 and -0.720, respectively. There was no significant correlation with blood P. **Conclusion** Metabolic acidosis is involved in the occurrence of CKD-MBD in undialysable CKD5 patients, and the possible mechanism is that metabolic acidosis induces the dysfunction of osteoblasts and osteoclasts.

**Key words:** chronic kidney disease; bicarbonate; blood  $\beta$ 2-microglobulin; type I collagen carboxyl end peptide beta special sequence; total procollagen type I N-terminal propeptide; bone metabolism

肾脏是调节机体酸碱平衡重要的器官之一,随着慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的进展,代谢性酸中毒的发生逐渐增多且逐步加重,几乎所有慢性肾脏病5期(chronic kidney disease 5 period, CKD5)患者均发生酸中毒<sup>[1]</sup>。研究发现代谢性酸中毒可导致骨质成分改变,增强破骨细胞活性,破坏钙、磷及甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)的稳态平衡,而纠正代谢性酸中毒可逆转骨病的进展<sup>[2]</sup>。在终末期肾脏病(end stage renal disease, ESRD)患者中,由于内分泌激素、电解质及酸碱平衡失调,易诱发慢性肾脏病的矿物质和骨代谢异常(mineral and bone metabolic abnormalities in chronic kidney disease, CKD-MBD),且越来越受到临床关注<sup>[3]</sup>。有研究显示,ESRD患者代谢性酸中毒与CKD-MBD相关,目前已有关于维持性透析替代治疗患者代谢性酸中毒与骨代谢指标的相关性研究<sup>[4]</sup>,但尚未有CKD5期未行肾脏替代治疗患者代谢性酸中毒与骨代谢指标的临床关系研究。本研究通过分析未行透析治疗的CKD5期患者血清碳酸氢盐与血钙(blood calcium, Ca)、血磷(blood phosphorus, P)、PTH、血 $\beta$ 2微球蛋白(blood  $\beta$ 2-microglobulin,  $\beta$ 2-MG)、I型胶原羧基端肽 $\beta$ 特殊序列(type I collagen carboxyl end peptide beta special sequence,  $\beta$ -CTX)及总I型胶原氨基端前肽(total type I gluto proactive amino terminal propeptide, TPINP)的关系,旨在探索代谢性酸中毒与CKD-MBD发生的关系及可能机制。

## 1 材料和方法

### 1.1 研究对象

收集2014年8月至2016年10月在甘肃省武威肿瘤医院就诊未行透析治疗的CKD5期患者252例。该研究通过甘肃省武威肿瘤医院医学伦理委员会同意,所有患者签署知情同意。

纳入标准:根据KDQI指南<sup>[5]</sup>推荐的估算的肾

小球滤过率(estimate glomerular filtration rate, eGFR), eGFR $\leq 15$  mL/min的患者。eGFR的计算公式为 $eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 186 \times Cr^{-1.154} \times \text{年龄}^{-0.203} (\times 0.742 \text{ 男性})$ 。

排除标准:(1)确诊的原发性骨质疏松症患者;(2)使用糖皮质激素类药物治疗的患者;(3)类风湿性关节炎患者;(4)恶性肿瘤及恶性肿瘤伴有骨转移患者;(5)血液系统肿瘤患者;(6)其他引起钙磷代谢紊乱的疾病如原发及继发性甲状旁腺功能减退、假性甲状旁腺功能减退、甲状腺功能减退、肢端肥大症及家族性间歇性高磷血症等患者;(7)严重心肺部疾病易导致酸碱失衡的患者,如慢性阻塞性肺疾病、肺心病、肺间质纤维化、支气管扩张症及急性心力衰竭等患者。

### 1.2 研究方法

**1.2.1 标本收集及检测:**向患者做相关宣教,夜间至少禁食8 h后留取清晨静脉血标本,检测肌酐(serum creatinine, Scr)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血白蛋白(blood albumin, Alb)、Ca、P、PTH、 $\beta$ 2-MG、 $\beta$ -CTX及TPINP等指标。留取动脉血标本行血气分析,收集血pH值、实际碳酸氢盐(acute bicarbonate, AB)及标准碳酸氢盐(standard bicarbonate, SB)等指标。计算钙磷乘积(Ca×P)。采用日立7600全自动生化仪检测Scr、BUN、Alb、Ca及P。PTH采用Elecsys2010电化学发光全自动免疫分析仪(瑞士罗氏公司)测定。血 $\beta$ 2-MG采用放射免疫测定试剂盒测定(北方免疫试剂研究所),具体操作按说明书进行。 $\beta$ -CTX及TPINP采用全自动电化学发光免疫分析仪(瑞士罗氏公司)检测。血气分析采用罗氏cobas b 221血气分析仪检测。Ca×P计算公式:(Ca×P)=Ca (mmol/L)×P (mmol/L)×12.4。

**1.2.2 分组:**血清碳酸氢盐的测定有AB及SB,SB的测定排除了呼吸因素的影响,因此,SB更能准确地反映代谢性酸碱平衡状态,故本研究选取SB

作为反映碳酸氢盐的指标。根据血清 SB 水平对患者进行分组,SB<22 mmol/L 定义为伴有酸中毒组(217 例),SB $\geq$ 22 mmol/L 定义为不伴有酸中毒组(35 例)。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 16.0 软件统计包进行统计学分析,计数资料用百分比表示,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用方差分析法,两组数据的相关分析采用 Pearson 相关分析, $P<0.05$  为差异有

统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者一般资料比较

对两组患者临床指标对比发现,伴有酸中毒组 BUN、PTH、P、Ca $\times$ P、 $\beta$ 2-MG、 $\beta$ -CTX 及 TPINP 等指标均较不伴酸中毒组高,伴有酸中毒组血 Ca 较不伴酸中毒组低,而两组间 Scr 及 Alb 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者临床指标比较

Table 1 Comparison of the general situation of patients in the two groups at baseline

| 指标                             | 伴有酸中毒( $n=217$ )    | 不伴酸中毒( $n=35$ )     | P 值   |
|--------------------------------|---------------------|---------------------|-------|
| 性别/(男/女)                       | 119/98              | 19/16               | —     |
| 年龄/岁                           | 59.73 $\pm$ 17.14   | 61.25 $\pm$ 18.92   | 0.070 |
| 标准碳酸氢盐/(mmol/L)                | 15.02 $\pm$ 2.83    | 23.05 $\pm$ 0.90    | 0.000 |
| 血肌酐/( $\mu$ mol/L)             | 805.80 $\pm$ 362.57 | 794.53 $\pm$ 335.42 | 0.141 |
| 尿素氮/(mmol/L)                   | 34.73 $\pm$ 15.37   | 23.85 $\pm$ 8.76    | 0.012 |
| 血白蛋白/(g/L)                     | 32.83 $\pm$ 1.86    | 33.05 $\pm$ 2.01    | 0.355 |
| 促甲状腺激素/(pg/mL)                 | 418.43 $\pm$ 70.16  | 336.00 $\pm$ 29.57  | 0.017 |
| 血钙/(mmol/L)                    | 1.92 $\pm$ 0.26     | 2.09 $\pm$ 0.08     | 0.000 |
| 血磷/(mmol/L)                    | 2.15 $\pm$ 0.70     | 1.55 $\pm$ 0.36     | 0.018 |
| 钙磷乘积                           | 50.92 $\pm$ 13.83   | 40.37 $\pm$ 10.25   | 0.021 |
| 血 $\beta$ 2 微球蛋白/(mg/L)        | 25.66 $\pm$ 4.11    | 20.98 $\pm$ 3.75    | 0.016 |
| I 型胶原羧基端肽 $\beta$ 特殊序列/(ng/mL) | 2.71 $\pm$ 1.36     | 1.69 $\pm$ 0.74     | 0.000 |
| 总 I 型胶原氨基端前肽/(ng/mL)           | 302.36 $\pm$ 180.54 | 249.62 $\pm$ 126.33 | 0.000 |

### 2.2 SB 与钙磷及骨代谢指标的相关性分析

相关性分析显示,SB 与血 Ca( $r=0.255$ , $P=0.029$ )呈正相关;与 PTH( $r=-0.869$ , $P=0.000$ )、Ca $\times$ P( $r=-0.656$ , $P=0.000$ )、 $\beta$ 2-MG( $r=-0.775$ , $P=0.001$ )、 $\beta$ -CTX( $r=-0.615$ , $P=0.003$ )及 TPINP( $r=-0.720$ , $P=0.000$ )呈负相关;与血 P 无明显相关(图 1、表 2)。

## 3 讨论

ESRD 患者由于肾小管重吸收碳酸氢盐的能力降低、分泌氢离子功能受损、健存肾单位减少及肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)降低,致使酸性代谢产物排出减少,易于发生代谢性酸中毒<sup>[6]</sup>。ESRD 患者普遍存在钙磷代谢异常、继发性甲状旁腺功能亢进、骨骼成分与结构的改变以及血管及软组织钙化,即 CKD-MBD<sup>[7]</sup>。研究显示<sup>[8]</sup>,CKD-MBD 患者心脑血管终点事件发生风险增加。代谢性酸中毒是肾功能恶化的独立危险因素,维持性血液透析患者通过口服碳酸氢钠或改变透析液碳酸氢盐浓度来纠正代谢性酸中毒可延缓 CKD-MBD 的进展<sup>[9]</sup>。

有学者<sup>[10]</sup>分别检测 102 例 CKD 患者和 52 名健康成人血清 Scr、BUN、TPINP、 $\beta$ 2-MG、 $\beta$ -CTX、PTH、碱性磷酸酶、Ca、P 及 Ca $\times$ P,结果发现 CKD 患者 Scr、BUN、TPINP、 $\beta$ 2-MG、 $\beta$ -CTX、PTH、ALP、P 及 Ca $\times$ P 均高于对照组,而 Ca 低于对照组。一项回顾性分析显示,血 PTH、 $\beta$ -CTX 及 P 在 CKD1-3 期患者间差异无统计学意义,但在 CKD4 期及 5 期患者中却明显升高<sup>[11]</sup>。提示随肾功能恶化,血 P、Ca $\times$ P、PTH、 $\beta$ -CTX 及 TPINP 均有上升趋势。这主要是由于代谢性酸中毒可抑制 1 $\alpha$ -羟化酶,引起维生素 D 转化障碍,使 1,25-二羟基维生素 D<sub>3</sub> 生成抑制,甲状旁腺激素对钙的敏感性降低,从而增加尿钙排泄,抑制成骨,活化破骨,而骨骼对酸的缓冲和肾脏钙的排泄增加引起了负钙平衡,造成骨骼发育不良<sup>[12]</sup>。此外,代谢性酸中毒可改变骨离子的组成,使骨磷含量锐减,引起血钙、磷等离子水平发生变化<sup>[13]</sup>。血清碳酸氢盐的测定有 AB 及 SB,SB 的测定排除了呼吸因素的影响,因此,SB 更能准确地反映代谢性酸碱平衡状态,故本研究选取 SB 作为反映碳酸氢盐的指标。以 SB<22 mmol/L 定义为伴有酸中毒,SB $\geq$ 22 mmol/L 定义为不伴有酸中毒。本研究显

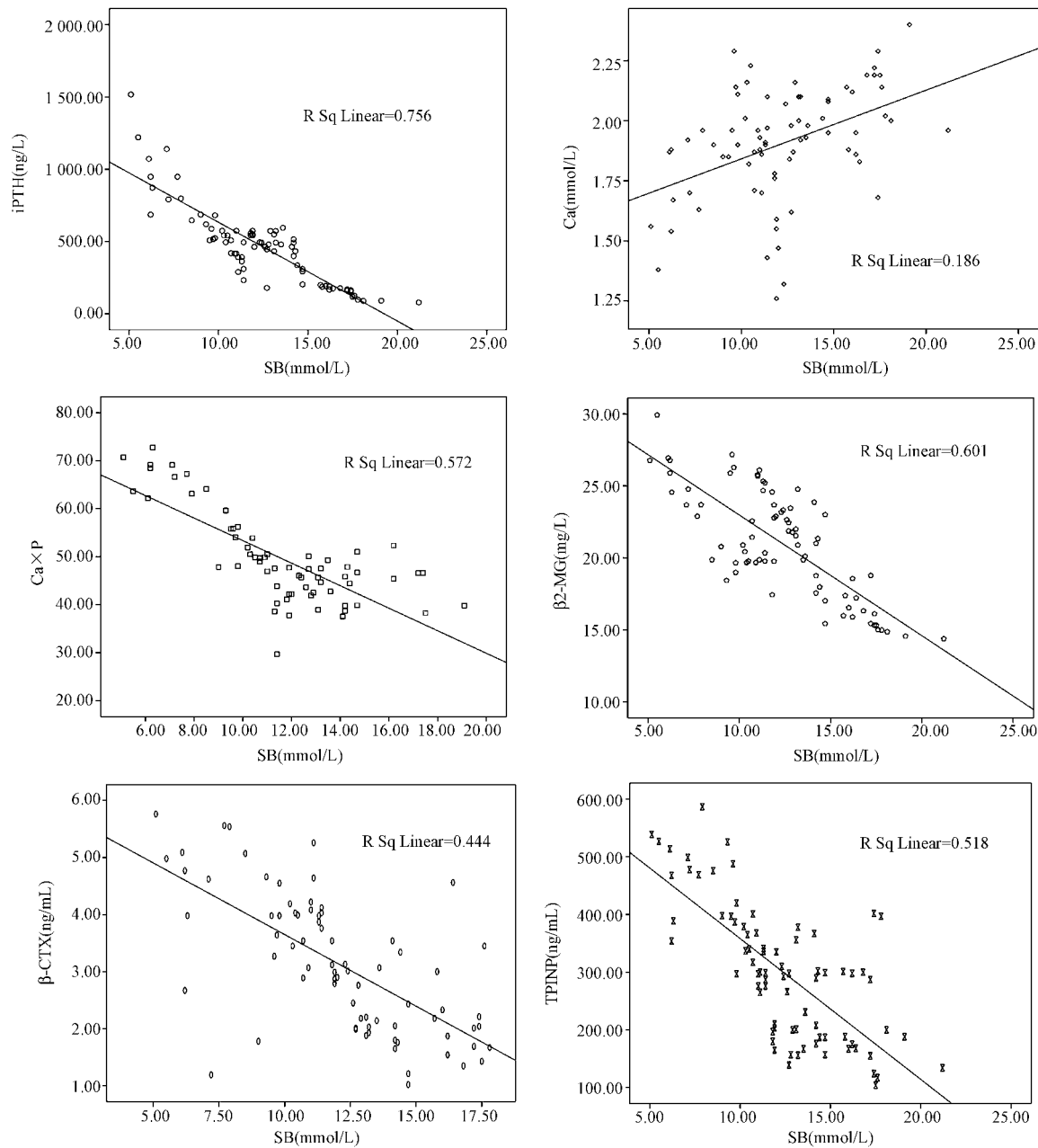


图 1 伴有代谢性酸中毒患者 SB 与钙磷代谢及骨转换指标的相关性分析

Fig.1 Correlation analysis between SB and calcium and phosphorus metabolism and bone turnover markers in patients with metabolic acidosis

表 2 伴有代谢性酸中毒患者 SB 与钙磷及骨代谢指标的相关性分析

Table 2 Correlation analysis between SB and calcium and phosphorus metabolism and bone turnover markers in patients with metabolic acidosis

| 相关系数 | PTH/<br>(pg/mL) | Ca/<br>(mmol/L) | P/<br>(mmol/L) | Ca×P   | β2-MG/<br>(mg/L) | β-CTX/<br>(ng/mL) | TPINP/<br>(ng/mL) |
|------|-----------------|-----------------|----------------|--------|------------------|-------------------|-------------------|
| r 值  | -0.869          | 0.255           | -0.109         | -0.656 | -0.775           | -0.615            | -0.720            |
| P 值  | 0.000           | 0.029           | 0.354          | 0.000  | 0.001            | 0.003             | 0.000             |

示,伴有酸中毒组 BUN、PTH、P、Ca×P、β2-MG、β-CTX 及 TPINP 等指标均较不伴酸中毒组高,伴有酸

中毒组血 Ca 较不伴酸中毒组低,而两组间 Scr 及 Alb 差异无统计学意义,与上述研究结果相似。提

示 ESRD 患者代谢性酸中毒可引起血 Ca、P 及骨转换标志物的异常。

骨是新陈代谢非常活跃的组织,这种代谢活动的主要标志就是在全身组织的不同部位时刻进行骨吸收和骨形成的代谢偶联,即为骨转换,在骨转换过程中会产生一些代谢标志物。目前,国内外的研究均在围绕探索非侵入性指标对早期诊断 CKD-MBD 的诊断<sup>[14]</sup>。血  $\beta$ 2-MG 是一种内源性低分子量血清蛋白质,由淋巴细胞和其他大多数的有核细胞分泌。血清  $\beta$ 2-MG 极易通过肾小球滤过膜,滤过的  $\beta$ 2-MG 中 99.9% 被近曲小管重吸收和降解,不再返流入血,从而使其在血液中的含量保持稳定水平<sup>[15]</sup>。研究发现, $\beta$ 2-MG 可通过增加白细胞介素-6 的释放与表达以及增强成骨细胞的增殖等途径诱导骨矿物质溶解,从而导致骨代谢障碍<sup>[16]</sup>。其还与骨钙素及类骨质表面活性物呈显著性正相关,推测  $\beta$ 2-MG 在肾性骨病过程中可能起一定的作用<sup>[17]</sup>。在骨基质有机成分中,I 型胶原含量超过 90%,I 型胶原蛋白在成骨细胞中合成,其 N 端、C 端延长部分在转化过程中被特殊的蛋白酶除去,形成骨基质。 $\beta$ -CTX 是 I 型胶原在骨代谢过程中的降解产物,I 型胶原降解片段的 C 端肽时,在骨吸收过程中 C 端肽的  $\alpha$ -天冬氨酸转变成  $\beta$ -型,此 C 端肽的同分异构体是 I 型胶原降解特异的,故  $\beta$ -CTX 是评估骨吸收具有较高的特异度和敏感度,对骨代谢疾病和转移性疾病诊断和疗效评价具有重要参考意义。而 I 型胶原蛋白的 N 端部分即为 TPINP,当成骨细胞活性增强时,前胶原合成增多,TPINP 在血液中浓度增高。TPINP 在血清中的含量反映成骨细胞合成骨胶原的能力<sup>[18-19]</sup>,所以  $\beta$ -CTX 和 TPINP 是分别反映骨吸收和骨合成的指标。研究表明,伴有骨质疏松的绝经后女性血清  $\beta$ -CTX 较不伴骨质疏松者高<sup>[20]</sup>,而 CKD 伴骨质疏松症患者经利塞膦酸钠治疗后随骨密度的改善,TPINP 及  $\beta$ -CTX 水平显著下降<sup>[21]</sup>。有学者<sup>[11]</sup>回顾性分析了非透析慢性肾脏病患者 558 例,检测 PTH、 $\beta$ -CTX、Ca、P、ALP、Scr、Alb 等指标,单因素相关分析显示,GFR 与 PTH、 $\beta$ -CTX、P 及 Ca 水平相关。另有学者<sup>[10]</sup>发现,CKD 患者血清 TPINP、 $\beta$ -CTX、PTH 3 项指标与血 P、Ca $\times$ P、Scr、BUN 及  $\beta$ 2-MG 均呈正相关,而与 Ca 呈负相关,提示检测 TPINP、 $\beta$ -CTX、PTH 及  $\beta$ 2-MG 有助于早期发现 CKD 患者钙磷代谢紊乱及肾性骨营养不良。为了进一步探索代谢性酸中毒引起 CKD-MBD 的可能机制,本研究将 SB 分别与 Ca、P、Ca $\times$ P、PTH、 $\beta$ 2-MG、

$\beta$ -CTX 及 TPINP 作相关性分析,结果发现,SB 与血 Ca ( $r = 0.255, P = 0.029$ ) 呈正相关;与 PTH ( $r = -0.869, P = 0.000$ )、Ca $\times$ P ( $r = -0.656, P = 0.000$ )、 $\beta$ 2-MG ( $r = -0.775, P = 0.001$ )、 $\beta$ -CTX ( $r = -0.615, P = 0.003$ ) 及 TPINP ( $r = -0.720, P = 0.000$ ) 均呈负相关。提示代谢性酸中毒通过诱导血 PTH、 $\beta$ 2-MG、 $\beta$ -CTX 及 TPINP 等骨转换指标的异常而诱发了 ESRD 患者 CKD-MBD 的发生。

本研究通过比较伴有代谢性酸中毒及不伴代谢性酸中毒的 CKD5 期未行肾脏替代治疗患者 Ca、P、Ca $\times$ P、PTH、 $\beta$ 2-MG、 $\beta$ -CTX 及 TPINP 等指标,并将 SB 分别与上述指标作相关性分析,结果发现 SB 与血 Ca 呈正相关,与 PTH、Ca $\times$ P、 $\beta$ 2-MG、 $\beta$ -CTX 及 TPINP 呈负相关。提示代谢性酸中毒参与了未行透析治疗 CKD5 期患者 CKD-MBD 的发生,而其可能机制是代谢性酸中毒诱导了成骨细胞与破骨细胞功能失衡。本研究由于研究病例数有限,希望有更大规模循证医学的研究。

#### 【参 考 文 献】

- [1] Kanda E, Ai M, Yoshida M, et al. High serum bicarbonate level within the normal range prevents the progression of chronic kidney disease in elderly chronic kidney disease patients [J]. BMC Nephrology, 2013, 14(4): 1471-2369.
- [2] Vashistha T, Kalantar Z, Molnar MZ, et al. Dialysis modality and correction of uremic metabolic acidosis: relationship with all cause and cause-specific mortality [J]. Clin J Am Nephrol, 2013, 8(2): 254-264.
- [3] Watson EL, Kosmadakis GC, Smith AC, et al. Combined walking exercise and alkali therapy in patients with CKD4-5 regulates intramuscular free amino acid pools and ubiquitin E3 ligase expression [J]. Eur J Appl Physiol, 2013, 113(4): 2111-2124.
- [4] Liu CT, Lin YC, Lin YC, et al. Roles of serum calcium, phosphorus, PTH and ALP on mortality in peritoneal dialysis patients: A nationwide, population-based longitudinal study using TWRDS 2005-2012 [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 33-38.
- [5] National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease [J]. Am J Kidney Dis, 2007, 49: 12-154.
- [6] Goraya N, Simoni J, Jo CH, et al. A comparison of treating metabolic acidosis in CKD stage 4 hypertensive kidney disease with fruits and vegetables or sodium bicarbonate [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2013, 8(3): 371-381.
- [7] Pauling M, Lee JC, Serpell JW, et al. Severe hyperkalaemia complicating parathyroidectomy in patients with end-stage renal disease [J]. Anaesth Intensive Care, 2017, 45(3): 365-368.
- [8] Bellasi A, Mangano M, Galassi A, et al. CKD-MBD, cardiovascular involvement and prognosis [J]. G Ital Nefrol, 2017, 34 (Suppl 69): 150-161.
- [9] Galassi A, Giovannina ME, Galbiati E, et al. Phosphate binders in

- renal patients: a point estimate from rationale, through evidences to the real world setting[J]. *G Ital Nefrol*, 2016, 33(4):33-41.
- [10] 范光磊, 薄静莉, 陈杰敏, 等. 慢性肾脏病患者肾性骨营养不良与骨转换生化标志物变化及相关因素分析[J]. *苏州大学学报(医学版)*, 2012, 32(1):112-115.
- [11] 黄燕萍, 毛佩菊, 奚敏慧, 等. 558例非透析慢性肾脏病患者骨代谢指标的分析[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2013, 19(11):1135-1138.
- [12] Isozaki Y, Komaba H. Treatment of CKD-MBD targeting the parathyroid gland[J]. *Clin Calcium*, 2016, 26(6):895-903.
- [13] Salam SN, Khwaja A, Wilkie ME. Pharmacological management of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease[J]. *Drugs*, 2016, 76(8):841-852.
- [14] Chiang C. The use of bone turnover markers in chronic kidney disease-mineral and bone disorders[J]. *Nephrology*, 2017, 22(Suppl 2):11-13.
- [15] Sun YP, Yang WJ, Li SH, et al. Clinical epidemiology of mineral bone disorder markers in prevalent hemodialysis patients in the Xinjiang Uyghur Autonomous Region in China[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017(8):251-256.
- [16] Mauer J, Denson JL, Bruning JC. Versatile functions for IL-6 in metabolism and cancer[J]. *Trends Immunol*, 2015, 36(2):92-101.
- [17] Topciu-Shufta V, Miftari R, Haxhibeqiri V, et al. Association of beta-2 microglobulin with inflammation and dislipidemia in high-flux membrane hemodialysis patients[J]. *Med ARCH*, 2016, 70(5):348-350.
- [18] Tan SJ, Cai MM. Is there a role for newer biomarkers in chronic kidney disease-mineral and bone disorder management? [J]. *Nephrology*, 2017, 22(Suppl 2):14-18.
- [19] Li D, Zhang L, Zuo L, et al. Association of CKD-MBD markers with all-cause mortality in prevalent hemodialysis patients: a cohort study in Beijing[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1):e0168537.
- [20] 阙全娥, 杨慧慧. 绝经后2型糖尿病患者骨密度与骨代谢标志物的相关分析[J]. *中华老年医学杂志*, 2013, 32(11):1206-1208.
- [21] 刘锋, 周广宇, 王雪婷, 等. 利塞膦酸钠治疗老年慢性肾脏病伴骨质疏松的疗效与安全性评价[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(6):735-740.

(收稿日期: 2018-08-29; 修回日期: 2018-09-09)

(上接第904页)

## 【参考文献】

- [1] 吴秀华, 王骁萌, 黄志平, 等. 生酮饮食导致小鼠骨质疏松的显微骨结构和生物力学研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(3):322-327.
- [2] 郭超凡, 周剑, 吴晓亮, 等. 生酮饮食治疗急性脊髓损伤的安全性和可行性[J]. *南方医科大学学报*, 2014, 34(4):571-575.
- [3] Hahn TJ, Halstead LR, Devivo DC. Disordered mineral metabolism produced by ketogenic diet therapy[J]. *Calcif Tissue Int*, 1979, 28(1):17-22.
- [4] Bergqvist AG, Schall JI, Stallings VA, et al. Progressive bone mineral content loss in children with intractable epilepsy treated with the ketogenic diet[J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 88(6):1678-1684.
- [5] Wu X, Huang Z, Wang X, et al. Ketogenic Diet Compromises Both Cancellous and Cortical Bone Mass in Mice[J]. *Calcified Tissue International*, 2017, 101(4):412-421.
- [6] Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins[J]. *Science*, 1999, 286(5446):1946-1949.
- [7] Montagnani A, Gonnelli S, Cepollaro C, et al. Effect of simvastatin treatment on bone mineral density and bone turnover in hypercholesterolemic postmenopausal women: a 1-year longitudinal study[J]. *Bone*, 2003, 32(4):427-433.
- [8] Wang JW, Xu SW, Yang DS, et al. Locally applied simvastatin promotes fracture healing in ovariectomized rat[J]. *Osteoporos Int*, 2007, 18(12):1641-1650.
- [9] 山发明. 辛伐他汀对大鼠骨质疏松性骨折及BMSCs成骨分化的影响[D]. 河北医科大学, 2011.
- [10] Monteiro LO, Macedo AP, Shimano RC, et al. Effect of treatment with simvastatin on bone microarchitecture of the femoral head in an osteoporosis animal model[J]. *Microsc Res Techniq*, 2016, 79(8):684-690.
- [11] Muller R, Rueggsegger P. Three-dimensional finite element modelling of non-invasively assessed trabecular bone structures[J]. *Med Eng Phys*, 1995, 17(2):126-133.
- [12] Paoli A, Rubini A, Volek JS, et al. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2013, 67(8):789-796.
- [13] 谢尔鹏. 唑来膦酸对骨质疏松模型大鼠骨密度及骨代谢的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(8):1893-1895.
- [14] Tella SH, Gallagher JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. *J Steroid Biochem Molec Biol*, 2014, 142:155-170.
- [15] Sun F, Duan W, Zhang Y, et al. Simvastatin alleviates cardiac fibrosis induced by infarction via up-regulation of TGF- $\beta$  receptor III expression[J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(15):3779-3792.
- [16] Maeda T, Matsunuma A, Kawane T, et al. Simvastatin promotes osteoblast differentiation and mineralization in MC3T3-E1 cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 280(3):874-877.
- [17] Maeda T, Matsunuma A, Kurahashi I, et al. Induction of osteoblast differentiation indices by statins in MC3T3-E1 cells[J]. *J Cell Biochem*, 2004, 92(3):458-471.
- [18] Woo JT, Kasai S, Stern PH, et al. Compactin suppresses bone resorption by inhibiting the fusion of pre-fusion osteoclasts and disrupting the actin ring in osteoclasts[J]. *J Bone Miner Res*, 2000, 15(4):650-662.
- [19] Takahashi N, Yamana H, Yoshiki S, et al. Osteoclast-like cell formation and its regulation by osteotropic hormones in mouse bone marrow cultures[J]. *Endocrinol*, 1988, 122(4):1373-1382.

(收稿日期: 2018-06-22; 修回日期: 2018-09-11)