

本文引用: 左彦波, 贾娟, 王红杰. 慢性肾脏病骨质疏松发病机制的研究进展[J]. 医学研究与教育, 2019, 36(4): 10-18. DOI: 10.3969/j.issn.1674-490X.2019.04.003.

慢性肾脏病骨质疏松发病机制的研究进展

左彦波¹, 贾娟^{1,2}, 王红杰^{1,2,3}

(1. 河北大学医学院, 河北 保定 071000; 2. 河北省慢性肾脏病骨骼代谢生理学重点实验室, 河北 保定 071000; 3. 河北大学附属医院麻醉科, 河北 保定 071000)

摘要: 骨质疏松 (osteoporosis, OP) 是慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 患者骨代谢紊乱常见的并发症之一, 是导致 CKD 患者脆性骨折最主要的骨代谢性疾病, 增加患者的致残率和病死率。因此, 就 CKD 骨质疏松的发病机制进行综述, 以期 CKD 患者骨质疏松症的防治提供思路。

关键词: 慢性肾脏病 (CKD); 骨代谢异常; 骨密度 (BMD); 骨质疏松

DOI: 10.3969/j.issn.1674-490X.2019.04.003

中图分类号: R5 文献标志码: A 文章编号: 1674-490X(2019)04-0010-09

Advances on pathogenesis of osteoporosis in chronic kidney disease

ZUO Yanbo¹, JIA Juan^{1,2}, WANG Hongjie^{1,2,3}

(1. Medical College of Hebei University, Baoding 071000, China; 2. Key Laboratory of Bone Metabolism and Physiology of Chronic Kidney Disease of Hebei Province, Baoding 071000, China; 3. Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000, China)

Abstract: Osteoporosis (OP) is one of the common complications of bone metabolic disorders in patients with chronic kidney disease (CKD), which is the most important bone metabolic disorder leading to fragile fracture in CKD patients, increasing the disability rate and mortality rate. Therefore, the pathogenesis of CKD osteoporosis is reviewed in order to provide ideas for the prevention and treatment of osteoporosis in CKD patients.

Key words: chronic kidney disease (CKD); abnormal bone metabolism; bone mineral density (BMD); osteoporosis

慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 是一种进行性全身性疾病, 随病情的进展而引发多种肾外并发症, 严重危害患者身心健康, 降低生存质量, 同时造成社会和家庭的经济负担, 仍然是人类医学高度重视的公共健康问题。目前, 肾脏替代治疗在临床中得到了广泛的应用, 能够有效地延长 CKD 患者的生存时间, 但是随着肾功能进行性下降, 矿物质内稳态逐渐恶化, 正常血清和组织中钙、磷的平衡受到破坏, 循环中激素水平发生变化, 使骨形成及矿化发生障碍, 致使骨密度 (bone mineral density, BMD) 降低而出现骨质疏松^[1]。

收稿日期: 2019-04-26
基金项目: 河北省自然科学基金重点项目 (H2018201289)
第一作者: 左彦波 (1988—), 男, 河北邢台人, 在读硕士。E-mail: yanbozuo@163.com
通信作者: 王红杰 (1968—), 女, 河北保定人, 主任医师, 教授, 博士, 硕士生导师, 主要从事麻醉与复苏的临床及基础研究。E-mail: hongjiew68@163.com

1 骨质疏松的概念及流行病学

骨质疏松（osteoporosis, OP）是一种隐匿性的健康问题，表现为骨矿盐减少，骨微结构及组成特性改变，致使骨的脆性增加，以易发生骨折为特性的代谢性骨病（WHO, 1994）。骨基质内含有大量的钙盐和磷酸盐的沉积，正常人体内 99% 的钙和 85% 以上的磷存在于骨骼中^[2]，而肾脏对钙、磷具有重要的调节作用，主要通过肾小管对钙的重吸收，并从尿液中排出多余的磷，以维持机体钙磷代谢平衡，成为维持正常 BMD 的重要脏器之一。骨质疏松究其致病因素的异同可归为原发性和继发性 2 类，而继发性骨质疏松最常见的致病因素之一是机体某些原发性疾病。不同的原发性疾病导致骨质疏松的机制及 BMD 下降的程度有所不同，CKD 是骨质疏松强烈而独立的危险因素，早期就会出现 BMD 的下降，且随着肾脏组织损伤程度的进行性加重，BMD 的降低更加显著，骨质疏松症的发生率明显增加^[3]。有学者^[4-5]认为，CKD 相关性骨质疏松是 CKD 患者发生脆性骨折最主要的病因，严重降低患者生存质量，更为严重的是 CKD 终末期患者合并骨折导致病死率的显著增加^[6]。一项队列研究^[7]发现，CKD 合并骨质疏松患者的骨折风险相对于正常肾功能骨质疏松患者明显升高，风险比分别为 2.10 和 1.63；另一项回顾性研究^[8]显示，CKD 5 期患者髌关节骨折的发病率比普通人群高 17 倍。由此可见，骨质疏松及其所致的脆性骨折在 CKD 患者中较为普遍和严重，因此探讨和研究 CKD 骨质疏松的发病机制具有重要意义。

2 发病机制

2.1 代谢紊乱

2.1.1 高磷、低钙血症

钙和磷是许多关键生物功能所必需的矿物质，包括细胞信号传导，能量代谢，骨骼的生长和完整性。钙和磷的稳态主要通过肾脏和肠道上皮中的钙和磷酸盐协同转运体来维持，这些过程受到激素的严格调节，包括 1,25 二羟基维生素 D [1,25-(OH)₂D₃]，成纤维细胞生长因子 23（FGF-23）和甲状旁腺激素（PTH）。

FGF-23 和 PTH 是调节磷代谢的重要激素，其中 FGF-23 是由骨细胞和成骨纤维细胞分泌的内源性激素，肾脏是其重要的靶器官，其生理功能主要是通过近端肾小管上皮细胞的钠磷共转运蛋白 NaPi-2a 与 NaPi-2c 的表达来增加磷酸的外泌作用，促进尿磷排泄。有研究^[9]表明，在 CKD 早期，由于肾组织的损伤和肾小球滤过率下降，产生 FGF-23 抵抗，导致 FGF-23 水平明显升高，磷的排出受限使血磷升高。有学者认为，高磷血症是 CKD 患者继发一系列代谢紊乱的最初因素，与 CKD 骨质疏松的发生和进展密切相关^[10]。

CKD 患者血磷水平与肾小球滤过率的降低程度呈正相关，持续性高磷血症一方面可反应性刺激 FGF-23 在肾脏组织中的表达量增高，增高的 FGF-23 不但具有降磷的功能，同时又可通过对 1 α 羟化酶的抑制和促进 24-羟基酶的合成作用使血钙水平进一步降低^[11]。另一方面高磷血症可直接刺激甲状旁腺激素（PTH）的分泌增加，同时在高 FGF-23 和低钙血症的共同联合作用下致使 PTH 分泌亢进^[12]，表现为循环中 PTH 水平明显增高和甲状旁腺组织出现代偿性增生肥大。病理性增生肥大的甲状旁腺组织内对血钙、磷调节的敏感受体表达下调，致使甲状旁腺对高磷低钙血症的刺激发生抵抗，对钙磷反馈性调节作用出现异常而加剧 CKD 患者钙磷代谢紊乱的程度和高水平的 PTH。持续增高的 PTH 使破骨作用增强，引起骨矿物质溶解增加，导致 BMD 降低^[13]。钙磷代谢紊乱在 CKD 骨密度下降中发挥了关键

作用。

2.1.2 活性维生素 D 减少

活性维生素 D [$1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$] 在体内的生理作用体现为 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 与维生素 D 受体 (VDR) 结合以维持矿物质稳态和骨骼完整性, 又被称为骨化三醇, 是一种钙和磷代谢的主要调节激素之一, 对骨的正常生长和矿化至关重要。其经典作用是在 VDR 的介导下调节肠道对钙和磷酸盐的吸收和转运, 增加肾小管对钙的重吸收, 以及调节 PTH 的分泌, 为骨矿化提供基质, 保持骨代谢的正常。同时, 活性维生素 D 可能在骨骼细胞中具有直接作用, 一些研究^[14-15]报道, VDR 在成骨细胞和破骨细胞前体中均具有表达, VDR 在成熟的成骨细胞中仅检测到低水平的表达, 但在成熟的破骨细胞中未检测到 VDR 的表达, 另外有研究^[16]已经证实 VDR 在骨细胞中的表达, 活性维生素 D 可与成骨细胞和骨细胞中 VDR 结合, 促进骨矿化。此外, 有研究^[17]发现, 在转基因成骨细胞特异性 VDR 过表达的小鼠模型中, 小鼠骨强度和骨密度增加, 表明活性维生素 D 在调节骨矿化中的局部作用。

肾脏是将 25-羟基维生素 D (25D) 转化为循环活性维生素 D 的主要部位, 同时也将 25D 从肾小球超滤液中重吸收至循环, 以维持血清 25D 水平^[18]。在 CKD 的进程中, 随着肾功能进行性损伤, 导致 1α -羟化酶活性降低表达减少, 血清活性维生素 D 和内分泌 VDR 活化的逐渐减少是 SHPT 发生发展, BMD 降低的重要因素。同时由 CKD 引起的高 FGF-23 和高磷血症均可抑制维生素 D 羟化, 其共同结果是减少活性维生素 D 的生成, 使骨矿物质动员增加^[19-20]。

一项回顾性研究^[21]发现, 在 CKD 终末期患者中, 当循环中活性维生素 D $<15 \text{ nmol/L}$ 时, 骨形成率和骨小梁矿化表面积均减少。Lee 等^[22]发现, 当 CKD 患者活性维生素 D 缺乏时会导致 BMD 下降出现骨质疏松。另一项研究^[23]显示, 在维持性血液透析的 CKD 患者中, 当活性维生素 D 缺乏时, 可使骨折的发生率明显增加。由此可见, CKD 患者活性维生素 D 的缺乏与骨质疏松的发生密切相关。

2.1.3 继发性 PTH 升高

PTH 是含有 84 个氨基酸的单链多肽激素, 主要由甲状旁腺主细胞合成, 其分泌受游离钙离子浓度的严格调节。PTH 主要通过作用于肾脏和骨骼来调节血钙、磷浓度并维持骨的动态平衡, 其主要调节途径为: (1) 增强肾脏组织中 1α -羟化酶的活性, 使活性维生素 D 生成增多, 促进小肠对钙的吸收和转运; (2) 增加肾脏近曲小管和远曲小管对钙的重吸收, 促进肾小管对磷的排出; (3) 使破骨细胞活性增强或使破骨细胞存活时间延长, 增加骨溶解。

CKD 肾功能损伤时, 对血浆中 PTH 的清除减少, 出现蓄积, 同时由于肾功能损伤导致的高磷低钙血症和低活性维生素 D, 导致继发性甲状旁腺功能亢进, PTH 升高。PTH 在维持骨的形成与吸收动态平衡的过程中起重要作用, 一项临床研究^[24]发现, CKD 患者继发甲状旁腺功能亢进, 经甲状旁腺切除治疗后, 发现在血清 PTH 水平降低的同时伴有 BMD 的升高。CKD 患者超生理剂量的 PTH 既能促进骨形成, 又能促进骨吸收, 但以骨吸收破骨作用占优势^[25]。循环中高浓度的 PTH 直接在成骨细胞表达^[26], 使细胞核因子 κB ($\text{NF-}\kappa\text{B}$) 受体活化因子配体 (RANKL) /骨保护素 (OPG) 比值增加^[27], 在 OPG/RANKL/RANK 系统传导的作用下, 致使破骨细胞增生活跃, 骨溶解作用增强, 促进钙磷从骨中释放。此外, 持续暴露于高水平 PTH 会导致单核细胞趋化蛋白-1 (另一种骨吸收介质) 的持续上调, 导致骨代谢异常。

2.1.4 代谢性酸中毒

人体在一般饮食条件下, 可生成大量的酸性代谢产物和小量的碱性代谢产物, 而肾脏在调节机体酸碱平衡中发挥重要功能, 主要通过肾小管的泌氢和碳酸氢根的重吸收完成。当 CKD 时, 肾小球滤过率进行性降低, 同时肾小管的泌氢作用减弱, 使得酸性代谢产物蓄积导致代谢性酸中毒。长时间代谢

性酸中毒时，一方面使循环碳酸氢盐含量减少，致使骨盐逐渐溶解增加^[28]，另一方面血清 pH 值降低直接影响 1α -羟化酶的活性，使 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的合成减少，间接抑制胃肠道和肾小管对钙离子的重吸收，引发低钙血症，致使骨密度下降出现骨质疏松^[29]。

2.2 分子机制

2.2.1 FGF-23 增高、Klotho 蛋白表达降低

FGF-23 是一种骨衍生的循环肽，由骨细胞和骨纤维细胞分泌，主要作用于肾脏以调节磷酸盐和维生素 D 的体内平衡。FGF-23 抑制肾小管磷酸盐协同转运体以诱导磷酸尿症并降低血清磷的浓度。FGF-23 通过抑制肾脏 1α -羟化酶 mRNA 和蛋白表达并刺激 24-羟化酶 mRNA 表达来抑制 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的产生而降低血钙浓度^[30]。FGF-23 生物效能的完成需通过 FGF 受体 (FGFR) 而介导，但由于缺乏硫酸乙酰肝素结合域，需要跨膜型 Klotho 蛋白 (α -Klotho) 将 FGFR 转化为具有特异性高亲和力受体，形成 FGFR-Klotho 复合物，可显著增加 FGF-23 的生物学效应^[31]。因此， α -Klotho 是 FGF-23 与其受体结合的必需共同受体。

循环中 FGF-23 一方面通过激活肾近端和远端肾小管中的 FGFR-Klotho 复合物，抑制肾小管钠磷转运体以调节肾磷酸盐的排泄。另一方面 FGF-23 通过近端肾小管中的 Klotho 依赖性信号传导机制抑制肾 1α -羟化酶表达，致使 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 合成减少，间接抑制了肠道对钙磷的重吸收^[32]。

Klotho 最初被描述为抗衰老基因，其主要在近端和远端肾小管的细胞膜表面表达，在正常生理条件下，肾脏是维持 Klotho 水平的主要调节因子。有研究^[33]发现，在患有 CKD 的个体或动物模型中，Klotho 表达水平下降并伴有肾功能不全，限制了其对 FGF-23 产生的调节，致使高血磷成为调节 FGF-23 分泌的主要因子，刺激 FGF-23 的表达增高间接引起和加重低钙血症，进一步使 PTH 升高，FGF-23 与 PTH 共同联合作用，使骨吸收增强致使骨质疏松^[34]。并有研究^[35]表明，FGF-23 可通过增加 Wnt 通路的抑制剂比例而抑制成骨作用导致骨质疏松，提示 FGF-23 过高表达可抑制骨形成。

有实验研究^[36]发现，Klotho 蛋白表达缺陷是 CKD 小鼠模型发生肾脏损伤和 BMD 显著降低的关键因素。并有研究^[37]发现，当小鼠 Klotho 基因敲除后，其骨母细胞分化为骨细胞出现异常，但已分化成熟破骨细胞仍具有破骨活性，使小鼠出现骨质疏松的病理改变，提示 Klotho 蛋白同时参与骨代谢调节过程。因此，Klotho 蛋白的表达降低在 CKD 骨质疏松的发病机制中具有十分重要的作用^[38]。

2.2.2 骨形态发生蛋白-7 (BMP-7) 减少

骨形态发生蛋白 (BMP) 是转化生长因子 β 家族中的一员，是在 1988 年通过从能够刺激头骨形成的骨外植体中分离蛋白质而发现的，研究揭示了肾脏中 BMP 的重要作用。目前已经发现了近 20 种 BMP 蛋白，并且它们的信号传导途径涉及在许多器官系统中，在促进发育、维持组织稳态和疾病进展的细胞过程中发挥重要作用。虽然 BMP 分布广泛而重要，但在肾脏中作用最突出的被归因于 BMP-7，其表达并存在于肾小管和肾小球上皮细胞中。BMP-7 在骨骼发育中最重要的生物学功能归因于其在诱导成骨细胞分化的过程当中，并经过膜内成骨和软骨内化骨 2 种形式诱导成骨^[39]。一项实验研究^[40]证实，在 CKD 发生肾损伤时，BMP-7 的表达会明显下降，使前成骨细胞分化为成骨细胞发生障碍，导致骨骼成骨异常。另一项实验研究^[41]，通过向股骨缺损的大鼠注射包被有 BMP-7 的壳聚糖微粒，在微粒周围观察到健康的骨形成，并经过微型 CT 分析发现骨表面密度和骨密度增加，这表明 BMP-7 在骨再生过程中具有重要作用。总体而言，这些发现认为 BMP-7 是维持骨骼发育过程中的重要信号分子。

2.2.3 炎症因子

全身炎症是晚期 CKD 患者的一个独特特征，随肾小球有效滤过率进行性下降，致使代谢毒性产物清除受限，机体的氧化应激反应增强，产生大量的炎症因子，使机体长期处于微炎症状态^[42]。有研

究^[43]表明,CKD患者全身性炎症可能会加速骨质丢失,增加这些患者的骨折风险。在CKD患者循环炎症性细胞因子中,肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素-1、6 (IL-1、6)在骨重建中起着至关重要的作用,这些细胞因子不仅可以相互协同的方式诱导RANKL的表达刺激破骨细胞生成^[44],还可以直接作用于破骨细胞及其前体^[45]。

TNF- α 是一种主要由活化的巨噬细胞产生的多功能细胞因子,其可通过2种类型的细胞表面受体而发挥生物学作用,其受体TNFR I (p55)和TNFR II (p75),在多种细胞类型上表达,且与多种细胞信号系统有关,其中TNFR I介导TNF- α 的大部分生物学特性,例如程序性细胞死亡和NF- κ B的活化。有研究^[46]已经证明,TNF- α 直接作用于破骨细胞前体TNFR I以加强RANKL诱导的破骨细胞生成,即使在RANKL低表达的情况下也是如此。除此之外,TNF- α 还通过促进成骨细胞特异性转录因子Runx2的降解而直接抑制成骨细胞功能^[47]。IL-1是一种多效细胞因子,可诱导多种促炎分子的表达^[48],如TNF- α 和IL-6,与TNF- α 类似,IL-1与其受体结合形成复合物而启动信号级联反应,最终激活NF- κ B,使破骨细胞形成基因的转录增多,导致破骨细胞生成增加。IL-6对骨的主要活性是其对破骨细胞生成和骨吸收的影响^[49],且与IL-1和TNF- α 的作用相互关联,据研究^[50]报道,破骨细胞表面有IL-6受体的表达,IL-6与受体结合产生的效应物,可以旁分泌的方式直接激活破骨细胞活性,或以自分泌方式起作用,进一步增加成骨细胞RANKL的表达。TNF- α 、IL-1和IL-6可以独立地或与RANKL协同作用,它们还通过成骨细胞刺激RANKL产生,从而刺激破骨细胞活化使骨吸收增强。

2.3 信号通路

正常人体的骨骼,通过不断的自我更新和修复而保持其一定的强度和结构的完整性,这个过程又被称为骨的重塑,骨重塑动态平衡的实质是成骨细胞骨形成与破骨细胞骨吸收之间紧密协调的结果。当某些原因使成骨细胞/破骨细胞活化数量比例失调减少,使骨的重塑过程失衡导致骨量丢失增加和骨强度降低,引发骨质疏松,其机制过程主要涉及OPG/RANKL/RANK系统和 β -catenin途径对骨重建和矿化的调节。

2.3.1 OPG/RANKL/RANK系统

OPG/RANKL/RANK系统是破骨作用活化调节的重要途径,在CKD骨质疏松的发病机制中起重要作用。该信号通路的激活可受体内激素(如PTH、雌激素及糖皮质激素)、细胞因子及炎症介质等因素的影响。由于CKD患者长期处于矿物质代谢紊乱和微炎症状态的内环境中,OPG/RANKL/RANK途径在CKD骨质疏松的形成过程中尤为重要。

OPG作为TNF受体超家族中的一员,主要由成骨细胞谱系的各种细胞分泌,成骨细胞的活化数目的增多使其表达增高,当前被认为是破骨细胞的唯一抑制性因子。OPG的生物学作用是作为RANKL的诱饵受体对骨密度的调节发挥作用,与RANKL竞争性与前破骨细胞表达的RANK(NF- κ B受体活化因子)结合,从而降低形成破骨细胞的数量和活性,阻碍骨的吸收并阻止骨质发生丢失^[51]。RANKL是一种凋亡调节基因,被确定为是影响并控制骨再生和重塑的关键因子,并表达于成骨细胞表面,主要与破骨细胞表面的特异性受体RANK结合,将NF- κ B转移至细胞核内,使破骨细胞形成基因的转录增多,导致破骨细胞数量增加,活性增强和生存时间延长,使骨溶解增加,出现骨质疏松改变^[52]。

CKD所引发的SHPT通过高负荷PTH作用于成骨细胞,提高RANKL的表达与减少成骨细胞产生OPG,从而达到刺激破骨细胞的作用^[53-54],骨吸收增加导致BMD下降。同时,CKD患者在微炎症内环境下,IL-1、6及TNF- α 增加,促进成骨细胞RANKL的表达量,增加与RANK的结合率,导致骨矿盐溶解增加,成骨作用减弱形成骨质疏松。

2.3.2 Wnt/ β -catenin信号通路

近年来研究表明,Wnt/ β -catenin途径在CKD骨代谢中发挥潜在和有益的作用,因为该途径的激活

可增强成骨细胞增殖、活化,被认为是骨形成的主要调节途径。该途径发挥作用的关键是 Wnt 配体从细胞外环境结合到 2 种跨膜蛋白受体上,活化和稳定胞质 β -catenin。 β -catenin 是一种转录因子,可刺激成骨细胞转录因子如 Runt 相关转录因子 2 (Runx2) 和转录因子 Sp7 (osterix) 的产生,并自由地转移到细胞核,与 DNA 上的 T 细胞因子/淋巴增强因子 (TCF/LEF) 元件相互作用,启动参与成骨细胞分化的基因转录,因此增加矿化成骨细胞的数量并增加骨形成的速率^[55]。除了对骨形成的作用外,有实验研究^[56]发现,成骨细胞中 Wnt/ β -catenin 通路的激活也与 RANKL 水平降低和 OPG 水平升高有关,导致小鼠骨吸收受抑制。相反,当有 Wnt 抑制剂存在的作用下,可使 β -catenin 磷酸化增加,导致 Wnt/ β -catenin 途径活化减少,使骨形成速率减慢。

当前有研究^[57-58]证明,随着 CKD 的进展,硬化蛋白 (sclerostin, SOST)、Dickkopf 相关蛋白 1 (Dkk1) 水平逐渐增高。SOST 和 Dkk1 是 Wnt 途径的已知抑制剂,在继发 CKD 骨质疏松中发挥重要作用,通过竞争性结合 Wnt 受体或与 Wnt 配体的结合抑制骨形成^[59]。但到目前为止,Wnt 抑制剂在 CKD 中升高的原因尚不清楚,而与 CKD 相关的某些代谢性因素可能会影响其水平。有研究^[60]显示,血清 SOST 和 DKK1 水平与 CKD 患者的血清磷水平呈正相关,高磷血症可能是增加 Wnt 抑制剂的第一原因。因此,CKD 患者血清 Wnt 抑制剂的增多可能是促使骨吸收的另一种方式。

3 小结

骨量丢失和骨折增加是 CKD 患者的常见并发症,严重影响患者生活质量,深入探讨其发病机制有助于研发针对治疗 CKD 骨质疏松的药物,改善预后。综合目前对 CKD 骨质疏松发病机制的研究进展来看,引起 CKD 骨密度下降的机制繁多且复杂,但每一种机制并不独立于其他,而是相互联系经过多种通路引起 BMD 下降。其中,高磷血症认为是 CKD 骨质疏松的始动因子;持续性高 PTH 和 FGF-23 在 CKD 骨质疏松的发生发展中起到核心关键的作用,与其他机制途径相互联系和影响;RANKL/OPG 比率被认为是骨量和骨骼完整性的主要决定因素。但 CKD 骨质疏松的具体机制还未清楚,有待做进一步的研究。

参考文献:

- [1] HOU Y C, LU C L, LU K C. Mineral bone disorders in chronic kidney disease[J]. Nephrology, 2018, 23(4): 88-94. DOI: 10.1111/nep.13457.
- [2] 黄雯. 钙磷代谢及肾脏对钙磷平衡的调节[J]. 中国血液净化, 2004(4): 7-9. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2004.04.001.
- [3] KONG X, TANG L, MA X, et al. Relationship between mild-to-moderate chronic kidney disease and decreased bone mineral density in Chinese adult population[J]. Int Urol Nephrol, 2015, 47(9): 1547. DOI: 10.1007/s11255-015-1082-1.
- [4] HANUDEL M R, FROCH L, GALES B, et al. Fractures and osteomalacia in a patient treated with frequent home hemodialysis[J]. AJKD, 2017, 70(3): 445-448. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.03.015.
- [5] JAMES J. Chronic kidney disease and fragility fracture[J]. Clin Exp Nephrol, 2017, 21(Supple 1): 46-52. DOI: 10.1007/s10157-016-1368-3.
- [6] 洪汉利, 陈统清, 林敏娃, 等. 单中心血液透析患者骨质疏松患病情况及生活质量分析[J]. 中华肾脏病杂志, 2014, 30(2): 149-150. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2014.02.014.
- [7] YENCHEK R H, IX J H, SHLIPAK M G, et al. Bone mineral density and fracture risk in older individuals with CKD[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2012, 7(7): 1130-1136. DOI: 10.2215/CJN.12871211.
- [8] COCO M, RUSH H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone[J]. AJKD, 2012, 60(5): 775-781. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.03.015.

- 2000, 36(6): 1115-1121. DOI: 10.1053/ajkd.2000.19812.
- [9] FANG Y, GINSBERG C, SEIFERT M, et al. CKD-induced wingless/integration1 inhibitors and phosphorus cause the CKD-mineral and bone disorder[J]. J Am Soc Nephrol, 2014, 25: 1760-1773. DOI: 10.1681/ASN.2013080818.
- [10] SLATOPOLSKY E, MOE S. 50 years of research and discovery in chronic kidney disease and mineral and bone disorder: the central role of phosphate[J]. Kidney Int, 2011, 79121: S1-S2. DOI: 10.1038/ki.2011.22.
- [11] MARTIN A. Bone and heart health in chronic kidney disease: role of dentin matrix protein 1[J]. Curr Opin Nephrol Hy, 2019, 28: 297-303. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000512.
- [12] 田艳. 慢性肾脏病-矿物质和骨异常的发病机制与治疗进展[J]. 国际移植与血液净化杂志, 2015, 13(5): 7-10. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4238.2015.05.003.
- [13] WEBSTER A C, NAGLER E V, MORTON R L, et al. Chronic kidney disease[J]. Lancet, 2017, 389(10075): 1238-1252. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5.
- [14] ZAREI A, MOROVAT A, JAVAID K, et al. Vitamin D receptor expression in human bone tissue and dose-dependent activation in resorbing osteoclasts[J]. Bone Res, 2016, 4: 16030. DOI: 10.1038/boneres.2016.30.
- [15] WANG Y, ZHU J, DELUCA H F. Identification of the vitamin D receptor in osteoblasts and chondrocytes but not osteoclasts in mouse bone[J]. J Bone Miner Res, 2014, 29(3): 685-692. DOI: 10.1002/jbmr.2081.
- [16] LANSKE B, DENSMORE M J, ERBEN R G. Vitamin D endocrine system and osteocytes[J]. Bonekey Rep, 2014, 3: 494. DOI: 10.1038/bonekey.2013.228.
- [17] GARDINER E M, BALDOCK P A, THOMAS G P, et al. Increased formation and decreased resorption of bone in mice with elevated vitamin D receptor in mature cells of the osteoblastic lineage[J]. FASEB J, 2000, 14(13): 1908-1916. DOI: 10.1096/fj.99-1075com.
- [18] KEUNG L, PERWAD F. Vitamin D and kidney disease[J]. Bone Rep 2018, 9: 93-100. DOI: 10.1016/j.bonr.2018.07.002.
- [19] 陈浩, 杨帆, 贾璞, 等. 骨化三醇对骨质疏松家兔血清和骨组织维生素 D 水平影响的研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(1): 1-3. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2016.01.001.
- [20] HRUSKA K A, MATHEW S, LUND R, et al. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease[J]. Kidney Int, 2008, 74(2): 148-157. DOI: 10.1038/ki.2008.130.
- [21] COEN G, MANTELLA D, MANNI M, et al. 25-hydroxyvitamin D levels and bone histomorphometry in hemodialysis renal osteodystrophy[J]. Kidney Int, 2005, 68(4): 1840-1848. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00603.x.
- [22] LEE Y H, KIM J E, ROH Y H, et al. The combination of vitamin d deficiency and mild to moderate chronic kidney disease is associated with low bone mineral density and deteriorated femoral microarchitecture: results from the KNHANES 2008 - 2011[J]. J Clin Endocr Metab, 2014, 99(10): 3879-3888. DOI: 10.1210/jc.2013-3764.
- [23] AMBRUS C, ALMASI C, BERTA K, et al. Vitamin D insufficiency and bone fractures in patients on maintenance hemodialysis[J]. Int Urol Nephrol, 2011, 43(2): 475-82. DOI: 10.1007/s11255-010-9723-x.
- [24] PATRICIA P, NATALIE D, LOUIS-GEORGES S M, et al. Teriparatide and bone turnover and formation in a hemodialysis patient with low-turnover bone disease: a case report[J]. AJKD, 2015, 65(6): 933-936. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.01.025.
- [25] 张坤英, 刘惠兰, 段晓峰, 等. 血液透析患者血清骨调素和甲状旁腺素水平的相关性[J]. 中华肾脏病杂志, 2013, 29(11): 812-817. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2013.11.004.
- [26] BYON C H, SUN Y, CHEN J, et al. Runx2-upregulated receptor activator of nuclear factor κ B ligand in calcifying smooth muscle cells promotes migration and osteoclastic differentiation of macrophages[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31(6): 1387-1396. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.222547.
- [27] SHALHOUB V, SHATZEN E M, WARD S C, et al. FGF23 neutralization improves chronic kidney disease-associated hyperparathyroidism yet increases mortality[J]. J Clin Invest, 2012, 122(7): 2543-2553. DOI: 10.1172/JCI61405.

- [28] MYONG J P, KIM H R, KOO J W, et al. Relationship between bone mineral density and moderate to severe chronic kidney disease among general population in Korea[J]. J Korean Med Sci, 2013, 28(4): 569-574. DOI: 10.3346/jkms.2013.28.4.569.
- [29] OSSAREH S. Clinical and economic aspects of sevelamer therapy in end-stage renal disease patients[J]. Int J Nephrol Renovasc Dis, 2014, 7: 161-168. DOI: 10.2147/IJNRD.S41626.
- [30] GOETZ R, BEENKEN A, IBRAHIMI O A, et al. Molecular insights into the Klotho-dependent, endocrine mode of action of fibroblast growth factor 19 subfamily members[J]. Mol Cell Biol, 2007, 27(9): 3417-3428. DOI: 10.1128/MCB.02249-06.
- [31] KURO-O M. Overview of the FGF23-Klotho axis[J]. Pediatr Nephrol, 2010, 25(4): 583-590. DOI: 10.1007/s00467-009-1260-4.
- [32] ERBEN R G, ANDRUKHOVA O. FGF23-Klotho signaling axis in the kidney[J]. Bone, 2017, 100: 62-68. DOI: 10.1016/j.bone.2016.09.010.
- [33] HRUSKA K A, SUGATANI T, AGAPOVA O, et al. The chronic kidney disease-mineral bone disorder (CKD-MBD): advances in pathophysiology[J]. Bone, 2017, 100: 80-86. DOI: 10.1016/j.bone.2017.01.023.
- [34] CEJKA D, HERBERTH J, BRANSCUM A J, et al. Sclerostin and Dickkopf-1 in renal osteodystrophy[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(4): 877-882. DOI: 10.2215/CJN.06550810.
- [35] CARRILLO-LÓPEZ N, PANIZO S, ALONSO-MONTES C, et al. Direct inhibition of osteoblastic Wnt pathway by fibroblast growth factor 23 contributes to bone loss in chronic kidney disease[J]. Kidney Int, 2016, 90(1): 77-89. DOI: 10.1016/j.kint.2016.01.024.
- [36] LIN W, LI Y, CHEN F, et al. Klotho preservation via histone deacetylase inhibition attenuates chronic kidney disease-associated bone injury in mice[J]. Sci Rep, 2017, 7: 46195. DOI: 10.1038/srep46195.
- [37] YUAN Q, SATO M, DENSMORE H, et al. Deletion of PTH rescues skeletal abnormalities and high osteopontin levels in Klotho^{-/-} mice[J]. PLoS Genetics, 2012, 8(5): e1002726. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002726.
- [38] KOMABA H, LANSKE B. Role of Klotho in bone and implication for CKD[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens., 2018, 27: 298-304. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000423.
- [39] 陈雅娟, 张彦定. 骨形态发生蛋白的骨诱导活性及其应用研究现状[J]. 中国药物与临床, 2003, 3(4): 277-280. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2560.2003.04.001.
- [40] SIMON M, FÉLIERS D, ARAR M, et al. Cloning of the 5'-flanking region of the murine bone morphogenetic protein-7 gene[J]. Mol Cell Biochem, 2002, 233(1-2): 31-37. DOI: 10.1023/a:1015546615027.
- [41] MANTRIPRAGADA V P, JAYASURIYA A C. Bone regeneration using injectable BMP-7 loaded chitosan microparticles in rat femoral defect[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2016, 63: 596-608. DOI: 10.1016/j.msec.2016.02.080.
- [42] VIANNA H R, SOARES C M, SILVEIRA K D, et al. Cytokines in chronic kidney disease: potential link of MCP-1 and dyslipidemia in glomerular diseases[J]. Pediatr Nephrol, 2013, 28(3): 463-469. DOI: 10.1007/s00467-012-2363-x.
- [43] PANUCCIO V, ENIA G, TRIPEPI R, et al. Pro-inflammatory cytokines and bone fractures in CKD patients. An exploratory single centre study[J]. BMC Nephrol, 2012, 13(1): 134. DOI: 10.1186/1471-2369-13-134.
- [44] RACHNER T D, KHOSLA S, HOFBAUER L C. Osteoporosis: now and the future[J]. Lancet, 2011, 377(9773): 1276-1287. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62349-5.
- [45] RAGAB A A, NALEPKA J L, BI Y, et al. Cytokines synergistically induce osteoclast differentiation: Support by immortalized or normal calvarial cells[J]. Am J Physiol-Cell Ph, 2002, 283(3): C679-C687. DOI: 10.1152/ajpcell.00421.2001.
- [46] LAM J, TAKESHITA S, BARKER J E, et al. TNF-alpha induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand[J]. J Clin Invest, 2000, 106(12): 1481-1488. DOI: 10.1172/JCI11176.
- [47] LI Y, LI A, STRAIT K, et al. Endogenous TNFalpha lowers maximum peak bone mass and inhibits osteoblastic Smad activation through NF-kappaB[J]. J Bone Miner Res, 2007, 22(5): 646-655. DOI: 10.1359/jbmr.070121.

- [48] DINARELLO C A. The interleukin-1 family: 10 years of discovery[J]. *Faseb J*, 1994, 8(15): 1314-1325. DOI: 10.1096/fasebj.8.15.8001745.
- [49] KOTAKE S, SATO K, KIM K J, et al. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation[J]. *J Bone Miner Res*, 1996, 11: 88-95. DOI: 10.1002/jbmr.5650110113.
- [50] KWAN T S, PADRINES M, THÉOLEYRE S, et al. IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2004, 15: 49-60. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2003.10.005.
- [51] ROMAS E, GILLESPIE M T, MARTIN T J. Involvement of receptor activator of NFκB ligand and tumor necrosis factor-α in bone destruction in rheumatoid arthritis[J]. *Bone*, 2002, 30(2): 340-346. DOI: 10.1016/s8756-3282(01)00682-2.
- [52] BOYCE B F, XING L. The RANKL/RANK/OPG pathway[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2007, 5(3): 98-104. DOI: 10.1007/s11914-007-0024-y.
- [53] BOYCE B F, XING L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2008, 473(2): 139-146. DOI: 10.1016/j.abb.2008.03.018.
- [54] SECK T, DIEL I, BISMAR H, et al. Serum parathyroid hormone, but not menopausal status, is associated with the expression of osteoprotegerin and RANKL mRNA in human bone samples[J]. *Eur J Endocrinol*, 2001, 145(2): 199-205. DOI: 10.1530/eje.0.1450199.
- [55] FAHRLEITNER-PAMMER A, DOBNIG H, DIMAI H P, et al. The effect of RANKL and OPG on bone mineral density in pre-dialysis chronic renal failure[J]. *Clin Nephrol*, 2009, 71(6): 652-659. DOI: 10.5414/CNP71652.
- [56] BARON R, KNEISSEL M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments[J]. *Nat Med*, 2013, 19(2): 179-192. DOI: 10.1038/nm.3074.
- [57] TU X, DELGADO-CALLE J, CONDON K W, et al. Osteocytes mediate the anabolic actions of canonical Wnt/β-catenin signaling in bone[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(5): E478-E486. DOI: 10.1073/pnas.1409857112.
- [58] SABBAGH Y, GRACIOLLI F G, O'BRIEN S, et al. Repression of osteocyte Wnt/β-catenin signaling is an early event in the progression of renal osteodystrophy[J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(8): 1757-1772. DOI: 10.1002/jbmr.1630.
- [59] DELANAYE P, CAVALIER E, BOUQUEGNEAU A, et al. Sclerostin levels in CKD patients: an important, but not definitive, step on the way to clinical use[J]. *Kidney Int*, 2015, 88(6): 1221-1223. DOI: 10.1038/ki.2015.258.
- [60] PELLETIER S, DUBOURG L, CARLIER M C, et al. The relation between renal function and serum sclerostin in adult patients with CKD[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(5): 819-823. DOI: 10.2215/CJN.07670712.

(责任编辑: 高艳华)