

尿毒症患者桡动脉钙化与骨密度及血清骨代谢指标的关系

闫铁昆 林珊 贾俊亚 薛杨 韦丽 商文雅 王保平
郑振峰 李莉娜 方萍

【摘要】 目的 观察尿毒症患者桡动脉钙化情况并分析其与骨密度及血清骨代谢指标改变的关系。方法 以 67 例尿毒症患者为对象,取内瘘手术切除的桡动脉段, von Kossa 染色及透射电镜检测血管钙化情况;检测 Scr、血钙、磷、甲状旁腺素(iPTH);测定腰椎、股骨颈骨密度(BMD);放射免疫法测定血清 25 羟维生素 D₃(25OHD)、1,25 羟维生素 D₃[1,25(OH)₂D]; ELISA 法测定成纤维生长因子(FGF)23、骨特异性碱性磷酸酶(BAP)、骨钙素(BGP)与 I 型胶原吡啶交联物(ICTP)。以 23 例健康体检者为对照,仅接受血清及骨密度检查。结果 von Kossa 染色见 24 例(35.8%)尿毒症患者桡动脉中膜明显钙沉积;电镜发现中膜平滑肌细胞由收缩型向分泌型转化,胞内有较多含钙囊泡,基质胶原明显增加伴钙磷结晶附着,程度与钙化评分一致。与对照组比较,尿毒症患者血磷、iPTH、FGF23、BGP、ICTP 显著增加(均 $P < 0.05$),血钙、25OHD、1,25(OH)₂D 显著降低(均 $P < 0.01$),腰椎、股骨颈 BMD 也显著降低(均 $P < 0.01$)。相关分析显示,桡动脉钙化与糖尿病、股骨颈及腰椎骨密度 Z 值、ICTP、FGF23 相关($r = 0.62, -0.43, -0.25, 0.34, 0.86, P = 0.000, 0.012, 0.001, 0.018, 0.000$),与 iPTH 无相关($r = -0.08, P = 0.306$)。按 iPTH 水平分层后,低 iPTH (< 150 ng/L)组、高 iPTH (> 300 ng/L)组患者 iPTH 与钙化相关($r = -0.41, 0.31, P = 0.044, 0.023$)。多元回归分析显示,股骨颈骨密度 Z 值、ICTP、FGF23 是桡动脉钙化的独立危险因素($\beta = -0.221, 0.181, 0.260, P = 0.021, 0.024, 0.036$)。结论 尿毒症桡动脉钙化与平滑肌细胞合成和分泌较多的含钙基质有关,骨密度降低、骨转化率异常、骨吸收增加、血清 FGF23 水平增加是其危险因素。

【关键词】 尿毒症; 血管; 钙质沉着症; 骨密度; 血管平滑肌

Association of radial arterial calcification damage with bone mineral density and bone metabolism biomarkers in uremia patients YAN Tie-kun, LIN Shan, JIA Jun-ya, XUE Yang, WEI Li, SHANG Wen-ya, WANG Bao-ping, ZHENG Zhen-feng, LI Li-na, FANG Ping. Department of Nephrology, the General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China
Corresponding author: LIN Shan, Email: linshan@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To investigate the association of radial arterial calcification damage with bone mineral density (BMD) and bone metabolism biomarkers in uremia patients. **Methods** Sixty-seven incident hemodialysis patients were recruited into uremic group. Serum creatinine, calcium, phosphorus, lumbar spine and femoral neck BMD were measured. Parathyroid hormone (iPTH), 25OHD, 1,25(OH)₂D, fibroblast growth factor (FGF) 23, bone specific alkaline phosphates (BAP) and osteocalcin (BGP), type I collagen pyridine crosslinked C-telopeptide (ICTP) were detected. Radial

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2012.12.002

基金项目:国家自然科学基金(30800529);天津市卫生局重点攻关课题(11KG132);天津医科大学总医院重点科室科研基金(2009)

作者单位:300052 天津医科大学总医院肾内科(闫铁昆、林珊、贾俊亚、薛杨、韦丽、商文雅、郑振峰、李莉娜),内分泌科(王保平);武汉大学医学结构生物学研究中心(方萍)

通信作者:林珊, Email: linshan@medmail.com.cn

artery calcification was analyzed by von Kossa staining and transmission electron microscopy. Arterial type I collagen (Col I) expression was examined. Twenty-three healthy cases received serum and BMD examination only as control. **Results** Uremic patients presented higher serum phosphate, iPTH, FGF23, lower serum calcium, 25OHD, 1,25 (OH)₂D (all $P < 0.05$), and lower lumbar spine and femoral neck BMD (all $P < 0.01$) compared to controls. Significant calcium deposit was observed in radial arteries in 24 uremic cases (35.8%), including 10 cases of diabetes. Immunohistochemistic assay confirmed that Col I expression increased around calcification site and electron microscope revealed that more calcium and phosphorus plaque attached among collagen fibers. No correlation was showed between iPTH and radial artery calcification ($r = -0.08$, $P = 0.306$), but after stratified by iPTH levels, correlation of iPTH and calcification was found in low iPTH (< 150 ng/L) group and high iPTH group (> 300 ng/L) ($r = -0.41$, 0.31 , $P = 0.044$, 0.023). Diabetes, lumbar spine and femoral neck BMD, ICTP, FGF23 were correlated with arterial calcification ($r = 0.62$, -0.25 , -0.43 , 0.34 , 0.86 , $P = 0.000$, 0.001 , 0.012 , 0.018 , 0.000). Multiple regression analysis showed femoral neck BMD, ICTP, FGF23 levels were independently associated with radial arterial calcification ($\beta = -0.221$, 0.181 , 0.260 , $P = 0.021$, 0.024 , 0.036). **Conclusion** In uremic patients, reduced BMD, abnormal bone turnover rate, especially accelerated bone reabsorption, and increased serum FGF23 level are independently associated with radial artery calcification.

【Key words】 Uremia; Vessels; Calcinosi s; Bone mineral density; Vascular smooth muscle

尿毒症患者外周中等肌性动脉如桡动脉、股动脉、足动脉等动脉钙化的发生率与冠状动脉钙化类似,并与病死率密切相关,都是尿毒症患者高病死率的重要危险因素^[1-3],但此类研究多来自临床影像学资料,如手足动脉、股动脉 X 线检查等,来自组织病理学的研究较少,而结合组织病理学和超微结构改变来探讨动脉钙化危险因素的研究尚未检索到。本研究观察尿毒症患者桡动脉钙化情况,并分析其与血清钙磷、骨密度(BMD)及血清骨代谢分子水平改变的相关性,探讨影响桡动脉钙化的危险因素。

对象和方法

一、对象

研究对象被分为尿毒症组与对照组。选择 2010 年 1 月至 12 月在天津医科大学总医院肾内科初次行动静脉内瘘术的尿毒症患者为尿毒症组。入选标准:(1)确诊慢性肾衰竭, $eGFR < 15$ $ml \cdot min^{-1} \cdot (1.73 m^2)^{-1}$,病情稳定;(2)透析时间不超过 2 周;(3)初次行动静脉内瘘术;(4)知情同意本研究方案并签知情同意书。排除标准:(1)服用活性维生素 D₃、钙剂、思维拉姆、西那卡塞等药物史者;(2)长期服用抗凝剂者或恶性肿瘤患者;(3)未能按时完成本研究必须的检查者。共入选

67 例,其中男性 38 例,女性 29 例,年龄(55.3 ± 10.1)岁,原发病为慢性肾小球肾炎 30 例,糖尿病肾病 13 例,高血压肾病 10 例,多囊肾病 8 例,其他 6 例。对照组为同期本院体检中心的 20 例健康体检者,男 13 例,女 7 例,年龄(57.1 ± 9.0)岁。本研究经本院伦理委员会同意。所有研究对象均签署知情同意书。

二、方法

1. 一般资料:记录年龄、性别、原发病等临床资料。每周透析前测血压 3 次,取后 2 次的均值。清晨空腹取静脉血,测定血常规、血糖、血钙、血磷、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、C 反应蛋白(CRP)、肝肾功能等。改良 MDRD 公式计算肾小球滤过率($eGFR$)。电化学发光法测定甲状旁腺素(iPTH),放射免疫法测定 25 羟维生素 D₃(25OHD)、1,25 羟维生素 D₃[1,25(OH)₂D], ELISA 法测定成纤维生长因子 23(FGF23, 武汉 Cusabio)、骨形成分子骨特异性碱性磷酸酶(BAP)、骨钙素(BGP)、骨吸收分子 I 型胶原吡啶交联物(ICTP)水平。

2. 双能 X 线法测定 BMD:使用 GE Lunar Prodigy 型双能 X 线吸收骨密度检测仪检测腰椎、股骨颈 BMD,所有操作由同一人完成。应用中华医学会提供的中国人骨密度数据库进行数据处理分析并给出骨密度 T 值、Z 值。结果判断:T 值

> -1.0 SD (SD 为标准差) 为正常, -1.0 SD ~ -2.5 SD 为骨量减少; T 值 < -2.5 SD 为骨质疏松。Z 值以受试者骨密度与同年龄同性别健康人骨密度的比值表示。诊断时综合两部位检测结果, 以较小值为依据。

3. 桡动脉 von Kossa 染色及超微结构检测: 于左(右)上肢内瘘成形术中, 采取桡动脉-头静脉端端吻合术式, 术中留取远心断端桡动脉约 0.5 cm。血管组织于 10% 中性甲醛固定, 石蜡包埋, 切片, 行 HE、Masson 染色观察组织学改变, von Kossa (硝酸银) 钙染色观察血管壁钙盐沉积情况。取约 1 mm 长正切的桡动脉段, 于 2.5% 戊二醛固定, 待 von Kossa 结果报告后, 随机选择 0 ~ 4 分各分值患者各 3 例, 沿血管腔正切片剖开为 4 等份, 编号后经 1% OsO₄ 后固定, 脱水, 浸透, 包埋, 切片, 300 目铜网捞片, 醋酸双氧铀、枸橼酸铅染色后透射电镜(日立 H-600) 观察、摄片。

4. 图像分析: (1) von Kossa 染色片观察钙盐沉积: von Kossa 染色片黑色为阳性钙盐沉积, 参照文献[3]评定为 0 ~ 4 分: 0 分: 无钙盐沉积; 1 分: 点状沉积; 2 分: 单个片状沉积; 3 分: 多个片状沉积; 4 分: 弥漫性围绕管腔的沉积。(2) 超微结构改变: 观察中膜平滑肌细胞表型, 收缩型与合成型细胞鉴别参见文献[4]。根据细胞外基质数量及钙磷结晶含量进行半定量评分: 0 分: 不增加; 1 分: 基质宽度增加, 但不超过中膜平滑肌细胞; 2 分: 明显增加, 超过观察区域一半以上。由同一名不知晓 von Kossa 染色结果的观察者计分, 同一血管样本取不同观察点分值的均值。

5. 统计学处理: 应用 SPSS 11.5 统计软件进行数据分析。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示; 非正态分布时以中位数(全距)表示; 方差齐且正态分布计量资料的组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 *q* 检验; 非正态分布者采用秩和检验。计数资料采用 χ^2 检验。变量之间的相关性描述及推断采用 Pearson 相关或 Spearman 相关及多元逐步回归分析。

结 果

1. 一般资料与生化指标的比较: 对照组、尿毒症组 eGFR 分别为 $(81.11 \pm 13.27) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 、 $(12.22 \pm 4.06) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 。两组间性

别、年龄差异无统计学意义。与对照组比较, 尿毒症患者收缩压、脉压、血磷、iPTH、钙磷乘积、碱性磷酸酶、C 反应蛋白等显著增高(均 $P < 0.05$), 血钙显著降低($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组受试者一般资料及生化指标($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组	尿毒症组	P 值
男/女	12/8	38/29	>0.05
年龄(岁)	57.1±9.0	55.3±10.1	>0.05
收缩压(mm Hg)	116.2±17.8	149.1±28.5	<0.05
舒张压(mm Hg)	79.8±10.4	85.2±17.3	>0.05
脉压(mm Hg)	46.4±10.2	60.7±20.3	<0.05
iPTH(pm/L)	4.06±1.33	43.76±31.71	<0.01
P(mmol/L)	1.36±0.28	2.08±0.16	<0.05
Ca(mmol/L)	2.39±0.38	1.88±0.33	<0.05
CaxP(mmol/L) ²	3.1±1.2	4.9±0.9	<0.05
ALK(U/L)	50.4±20.2	169.1±77.0	<0.05
CRP(mg/L)	0.15±0.26	0.55±0.61	<0.05
TC(mmol/L)	4.60±0.89	5.39±1.77	>0.05
TG(mmol/L)	1.59±0.22	1.90±0.46	>0.05
股骨颈 T 值	0.44±1.07 SD	-1.47±1.90 SD	0.023
股骨颈 Z 值	0.46±1.20 SD	-1.33±0.54 SD	0.006
腰椎 T 值	0.65±0.27 SD	-1.79±2.23 SD	>0.05
腰椎 Z 值	0.82±0.91 SD	-0.87±0.74 SD	0.030

2. 股骨颈、腰椎骨密度比较: 与对照组比较, 尿毒症患者股骨颈 T 值显著降低, 腰椎 T 值也有减少, 但差异无统计学意义。尿毒症患者股骨颈、腰椎 Z 值均较对照组显著降低, 见表 1。根据 T 值判断, 尿毒症组正常骨密度 33 例(49.3%), 骨量减少 27 例(40.3%), 骨质疏松 7 例(10.4%), 对照组正常骨密度 17 例(85.0%), 骨量减少 2 例(10.0%), 骨质疏松 1 例(5.0%)。与对照组比较, 尿毒症组骨量减少与骨质疏松的患者所占比率显著增加(均 $P = 0.001$)。

3. 血清骨代谢指标比较: 与对照组比较, 尿毒症组血清 iPTH 显著升高($P < 0.01$), 见表 1; 尿毒症组 25OHD、1, 25(OH)₂D 显著降低(均 $P < 0.05$), FGF23 水平显著增加($P < 0.01$), BGP、ICTP 均显著增加(均 $P < 0.05$)。BAP 水平与对照组差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 2。

4. 尿毒症患者桡动脉钙化及超微结构改变: 桡动脉 von Kossa 染色评分 0、1、2、3、4 分的患者分别为 36、7、9、11、4 例, 明显钙沉积(评分 > 1 分, 片状沉积)者 24 例(35.8%), 其中糖尿病 10 例, 占

表 2 两组受试者血清骨代谢指标[$\bar{x} \pm s$ 或 M (全距)]

组别	例数	25OHD($\mu\text{g/L}$)	1,25(OH) ₂ D(ng/L)	FGF23(ng/L)	BAP(U/L)	BGP($\mu\text{g/L}$)	ICTP($\mu\text{g/L}$)
对照组	20	31.2(4.2~84.2)	22.1(12.4~79.9)	46.4±40.2	16.51±20.66	1.21±0.23	0.59±0.36
尿毒症组	67	19.8(1.0~63.4) ^a	10.7(1.0~65.3) ^a	260.7±220.3 ^b	27.27±25.81	2.38±1.98 ^a	4.20±2.92 ^a

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

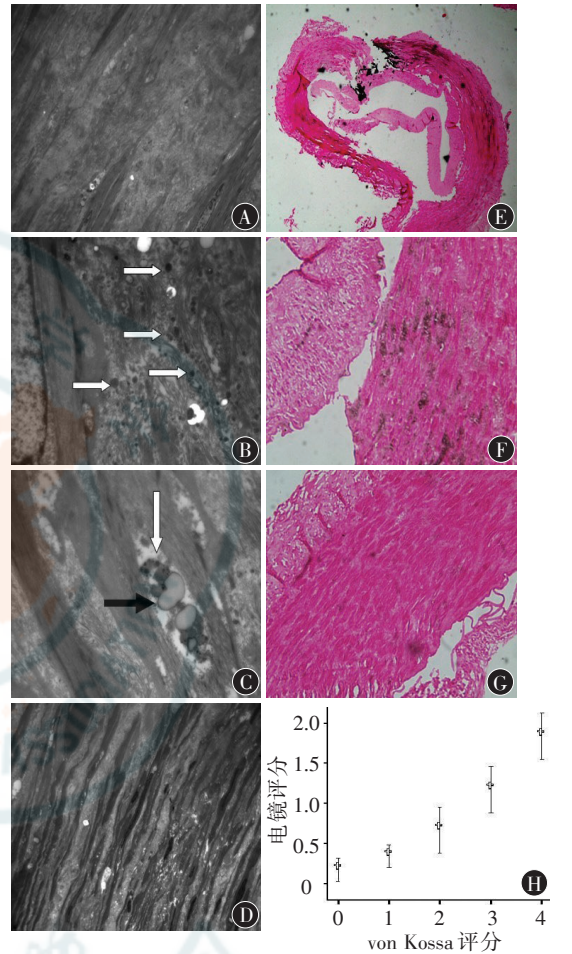
入组糖尿病患者的 76.9%。血管钙化多为密集的点、片状,灶状分布于中膜,严重时呈环状。电镜检查发现,在 von Kossa 示明显钙沉积的患者,部分中膜平滑肌细胞存在由收缩型向分泌型转化的现象,细胞内有较多囊泡及钙颗粒,细胞外基质中胶原纤维明显增加,并有钙磷结晶斑块附着。虽然同一血管组织不同取样位置的病变程度有所差异,但其均值与 von Kossa 钙化评分明显相关($r = 0.93, P = 0.000$)。在 von Kossa 评分 < 1 的血管壁中,平滑肌细胞表型转化及细胞外基质 I 型胶原聚集、钙磷结晶沉积等改变并不明显。见图 1。

5. 各因素与桡动脉 von Kossa 评分的相关性:相关分析结果显示,桡动脉钙化与糖尿病、腰椎及股骨颈骨密度 Z 值、ICTP、FGF23 相关($r = 0.62, -0.25, -0.43, 0.34, 0.86, P = 0.000, 0.001, 0.012, 0.018, 0.000$)。桡动脉钙化与 iPTH 无相关($r = -0.08, P = 0.306$);但按 iPTH 水平分层后,低 iPTH ($< 150 \text{ ng/L}$)组、高 iPTH ($> 300 \text{ ng/L}$)患者 iPTH 与钙化则相关($r = -0.41, 0.31, P = 0.044, 0.023$)。以桡动脉 von Kossa 评分作为因变量,进行多元线性回归分析发现,股骨颈骨密度 Z 值、ICTP、FGF23 是桡动脉钙化的独立危险因素($\beta = -0.221, 0.181, 0.260, P = 0.021, 0.024, 0.036$)。

讨 论

本研究发现尿毒症桡动脉组织学的钙化损伤(中膜钙盐大量沉积)与超微结构观察到的平滑肌细胞合成和分泌较多的含钙基质有关,同时发现骨密度降低、骨转化率异常、骨吸收增加、血清 FGF23 水平增加是尿毒症桡动脉钙化的重要危险因素。

以往观点认为尿毒症血管钙化主要是血清钙磷代谢紊乱导致的钙磷在血管壁的被动沉积^[5]。然而,近期研究发现,血管平滑肌细胞可通过钠磷转运子 Pit-1 主动摄取细胞外液中的磷,在高



注: A-D:透射电镜; E-G: von Kossa 染色; A、B、C、E、F: von Kossa 评 4 分的尿毒症患者桡动脉; B、C: 白箭示细胞外、细胞内钙盐沉积,黑箭示细胞内含钙的囊泡; D、G: von Kossa 评 0 分的尿毒症患者桡动脉; A-C: $\times 10\ 000$; D: $\times 12000$; E: $\times 40$; F: $\times 400$; G: $\times 400$; H: 两种评分的分布关系

图 1 尿毒症患者桡动脉组织学及超微结构改变

磷、高钙条件下,其摄取能力增强^[6-8]。Shroff 等^[9]用透射电镜观察到在体外培养的平滑肌细胞中,高磷培养液促进磷在细胞内线粒体中聚集。本研究进一步在尿毒症患者中观察到这一现象,并发现细胞器中钙盐与囊泡位置相连,且这种现象大量存在于 von Kossa 评分较高的血管壁中,提示囊泡转运是钙盐分泌的重要途径。另外,在 von Kossa 评分 < 1 的血管壁中,平滑肌细胞表型转化及基体体积、成分改变并不明显,这提示以上形态学

改变可能并非尿毒症血管钙化损伤的早期事件。

本研究结果显示,桡动脉钙化与糖尿病、股骨颈及腰椎 BMD、ICTP、FGF23 相关,股骨颈 BMD、ICTP、FGF23 是桡动脉钙化的独立危险因素,提示骨密度降低、骨转化率异常、骨吸收增加、磷负荷加重是尿毒症桡动脉钙化的重要危险因素。来自 58 例透析患者骨活检的研究证实,低骨转化性改变与严重的动脉钙化相关^[10]。Adragao 等^[11]进一步证实,低骨量与冠状动脉钙化相关。本研究发现,股骨颈 BMD 与桡动脉钙化负相关,提示骨量减少不但是冠状动脉钙化的危险因素,而且是桡动脉钙化的危险因素;ICTP 水平是桡动脉钙化的危险因素,提示骨吸收所造成的骨钙磷释放在血管钙化过程中的意义更大。这与上述报道相符。

由于 iPTH 是血清重要的骨转化标志,我们也研究了 iPTH 与血管钙化的关系。虽然总透析人群中 iPTH 水平与桡动脉钙化无相关,但在 < 150 ng/L 与 > 300 ng/L 两个亚组中, iPTH 水平与血管钙化分别呈负相关、正相关,这提示 iPTH 与血管钙化可能是“U”型曲线关系,在透析患者中维持适当的 iPTH 水平对于阻止或延缓血管钙化有重要意义。虽然 FGF23 与桡动脉钙化明显相关,但并未观察到高磷与桡动脉钙化的相关性,考虑这可能与透析患者血磷水平受到多种因素影响有关^[12]。尽管我们已限定了采血时间并采取了标准化的检测方法,但仍未能排除患者营养状态、饮食情况、透析方式与效果等混杂因素对血磷的影响。FGF23 是调节磷代谢的重要激素,除受血磷影响外,它还被活性维生素 D、瘦素及氧化应激等因素所调节,目前认为它是反映长期磷负荷的较好指标^[13]。FGF23 水平还可直接反映 CKD 患者心肌损害^[14]。本研究中,FGF23 与桡动脉钙化的相关性强,提示它可能也是反映周围中等肌性动脉钙化的重要生物学标志。

糖尿病是桡动脉钙化的重要危险因素。在明显钙沉积的 24 例患者中,糖尿病占 10 例,达入组糖尿病患者的 76.9%。这可能与高糖促进平滑肌细胞或骨髓源性细胞在血管壁局部向成骨细胞转分化有关^[15-16]。糖尿病除导致中膜钙化外,更常导致内膜钙化,这常发生于冠状动脉、颈动脉等大动脉,本研究中少见桡动脉内膜的钙化。另外,目前活性维生素 D 与血管钙化的关系尚未明

确^[17],本研究并未发现 25OHD、1,25(OH)₂D 水平与桡动脉钙化相关。同样,年龄是影响动脉钙化最主要的因素之一,但本研究并未发现年龄与桡动脉钙化相关,这可能与老龄化导致的动脉钙化也好发于大动脉有关,但尚不能除外样本例数较少导致的偏倚,有待日后扩大样本进行观察。

参 考 文 献

- [1] Mizobuchi M, Towler D, Slatopolsky E. Vascular calcification: the killer of patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20: 1453-1464.
- [2] Adragao T, Pires A, Branco P, et al. Ankle-brachial index, vascular calcifications and mortality in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27: 318-325.
- [3] 闫铁昆, 林珊, 贾俊亚, 等. 尿毒症患者桡动脉盐皮质激素受体表达与血管钙化的关系. *中华肾脏病杂志*, 2010, 26: 181-186.
- [4] Xu H, Shi D, Chen K. Inhibition of vascular remodelling in a porcine coronary injury model by herbal extract XS0601. *Chin Med*, 2006, 23: 1-2.
- [5] Cozzolino M, Dusso AS, Slatopolsky E. Role of calcium-phosphate product and bone-associated proteins on vascular calcification in renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12: 2511-2516.
- [6] Mizobuchi M, Ogata H, Hatamura I, et al. Up-regulation of Cbfa1 and Pit-1 in calcified artery of uraemic rats with severe hyperphosphataemia and secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21: 911-916.
- [7] Li X, Yang HY, Giachelli CM. Role of the sodium-dependent phosphate cotransporter, Pit-1, in vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res*, 2006, 98: 905-912.
- [8] Molostvov G, James S, Fletcher S, et al. Extracellular calcium-sensing receptor is functionally expressed in human artery. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007, 293: F946-F955.
- [9] Shroff RC, McNair R, Skepper JN, et al. Chronic mineral dysregulation promotes vascular smooth muscle cell adaptation and extracellular matrix calcification. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21: 103-112.
- [10] London GM, Marty C, Marchais SJ, et al. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15: 1943-1951.
- [11] Adragao T, Herberth J, Monier-Faugere MC, et al. Low bone volume—a risk factor for coronary calcifications in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4: 450-455.
- [12] Kendrick J, Chonchol M. The role of phosphorus in the development and progression of vascular calcification. *Am J Kidney Dis*, 2011, 58: 826-834.
- [13] Zoppellaro G, Faggini E, Puato M, et al. Fibroblast growth factor 23 and the bone-vascular axis: lessons learned from

- animal studies. Am J Kidney Dis, 2012, 59: 135-144.
- [14] Ford ML, Smith ER, Tomlinson LA, et al. FGF - 23 and osteoprotegerin are independently associated with myocardial damage in chronic kidney disease stages 3 and 4. Another link between chronic kidney disease-mineral bone disorder and the heart. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27: 727-733.
- [15] Chen NX, Duan D, O'Neill KD, et al. High glucose increases the expression of Cbfa1 and BMP - 2 and enhances the calcification of vascular smooth muscle cells. Nephrol Dial Transplant, 2006, 21: 3435-3442.

- [16] Fadini GP, Albiero M, Menegazzo L, et al. Widespread increase in myeloid calcifying cells contributes to ectopic vascular calcification in type 2 diabetes. Circ Res, 2011, 108: 1112-1121.
- [17] Razzaque MS. The dualistic role of vitamin D in vascular calcifications. Kidney Int, 2011, 79: 708-714.

(收稿日期:2012-06-15)

(本文编辑:王欣)

· 经验交流 ·

小剂量他克莫司治疗四例儿童激素抵抗型肾病综合征的临床观察

夏永辉 金霞 毛建华 傅海东 王霞 刘爱民 顾伟忠 汤宏峰

钙调磷酸酶抑制剂(CNI)的肾毒性是临床极为关注的问题。近来我们对4例应用小剂量他克莫司(TAC)治疗的激素抵抗型肾病综合征患儿进行了重复肾活检,以评估其肾毒性,报道如下。

一、对象及方法

1. 对象: 4例自2008年3月以来在我院诊断为激素抵抗型肾病综合征,应用TAC治疗后接受重复肾活检的患儿。

2. 治疗方案: TAC初始剂量为 $0.1 \sim 0.15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,有效浓度 $5 \sim 12 \mu\text{g/L}$,据此调整剂量。一般在12个月后逐渐减量,总疗程18~24个月,根据病情疗程可适当延长。

3. 肾活检: 4例均在B超引导下经皮肾活检术,间隔时间2.6~3.4年。

二、结果

1. 近期疗效及急性肾毒性: 4例均获完全缓解,显效时间12~64 d,未出现尿量减少、Scr上升等急性肾毒性。

2. 远期疗效: 例1在使用33个月内均未复发,但减量后复发,在当地口服中草药后Scr升至 $250 \mu\text{mol/L}$,停用中草药后肾功能逐渐恢复,后改用激素及来氟米特治疗。例2服用TAC 41个月内共反复5次,经休息、抗感染及适当调整药物剂量后均能及时缓解。例3使用35个月之内

每年反复1~3次,经加用环磷酰胺治疗后病情能及时缓解,但复发情况仍存在。例4使用31个月内从未复发,但减量为 $16.7 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 后出现第1次复发。

3. 慢性肾毒性: 例1再次肾活检病理显示9/19小球呈球性硬化,部分小球内系膜细胞增生,系膜基质增多;小管细胞浊肿、泡沫状空泡变性,小管灶性萎缩;间质水肿,散在淋巴单核细胞、中性粒细胞浸润,未见明显纤维化;间质少量小血管壁略增厚,未见玻璃样变,坏死等现象。例2初次肾活检病理即存在轻度小管萎缩,再次肾活检未见加重。例3、例4再次肾活检均未发现条索状小管萎缩及间质纤维化。4例均未发现间质小血管坏死、玻璃样变。

讨论 慢性肾毒性是目前CNI主要的治疗瓶颈,由于目前还缺乏方便、可靠的检测方法,不少学者建议有必要每隔2~3年进行重复肾活检。本研究3例患儿重复肾活检未发现CNI相关慢性肾毒性。例1患儿发现近50%小球球性硬化,较初次肾活检病理有显著进展,但未发现典型的小管间质及小动脉病变,说明患儿的肾小球硬化与TAC使用无直接联系;同时,该患儿2.8年间病情控制好,疾病本身进展所致的可能性也不大。联系到本次住院前患儿有急性肾损伤(AKI)表现,以及病前在当地自行服用草药的历史,我们推测,该患儿的小球硬化或许与自行服用草药并导致AKI有关,并非自身病情进展,也与TAC的使用无相关。由此可见,在密切随访血药浓度、GFR、小管性蛋白尿等基础上,小剂量使用他克莫司是安全的,似乎没有必要每隔2~3年重复肾活检。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2012.12.003

基金项目: 国家自然科学基金(30971365, 81070561, 81170664, 81270792); 浙江省自然科学基金(LY12H050037); 浙江省医药卫生重大科技计划(WKJ2010-2-014); 浙江省医药卫生科技计划项目(2012KYA119); 浙江省卫生高层次创新人才培养对象资助项目

作者单位: 310006 杭州, 浙江大学医学院附属儿童医院肾内科(夏永辉、金霞、毛建华、傅海东、王霞、刘爱民), 病理科(顾伟忠、汤宏峰)

(收稿日期:2012-07-15)

(本文编辑:李耀荣)