

肾病综合征患者骨代谢状况及激素的早期影响

李晨祥 郝 丽 王德光 何衡杰 张丹凤 赵 丹

摘要 目的 观察重症原发性肾病综合征(PNS)患者骨矿物质代谢改变及糖皮质激素(GC)治疗的早期影响,探讨血清骨碱性磷酸酶(BALP)、耐酒石酸的酸性磷酸酶(TRAP)、25-羟基维生素D [25(OH)D]在骨代谢改变中的应用价值。方法 选取重症PNS患者35例作为实验组,测定患者GC治疗前和治疗后第1、2、4周血清中BALP、TRAP、25(OH)D的浓度,对其进行动态观察。健康体检者30例作为对照组。结果 ①与对照组相比,实验组治疗前校正钙、血磷(P)、血BALP及TRAP水平升高($P < 0.05$),25(OH)D水平下降($P < 0.01$);②经正规激素治疗4周后,患者24 h尿蛋白(24 hPRU)明显减少($P < 0.01$),血浆白蛋白(ALB)水平明显升高($P < 0.01$);③血总胆固醇(CHO)、尿酸(BUA)、钙、P水平下降($P < 0.05$);④血糖(GLU)、血三酰甘油(TG)、血肌酐(CREA)、血尿素氮(BUN)、二氧化碳结合力(TCO₂)水平与治疗前相比差异无统计学意义;⑤血清BALP、TRAP浓度明显高于治疗前水平($P < 0.01$),25(OH)D浓度治疗前与治疗后期相比差异均无统计学意义。结论 实验组治疗前已存在骨形成和骨吸收功能的异常,GC治疗早期即对骨代谢产生不利影响。血清BALP及TRAP水平可作为监测骨代谢状况的敏感指标。

关键词 原发性肾病综合征;糖皮质激素;骨代谢;骨碱性磷酸酶;耐酒石酸的酸性磷酸酶;25-羟基维生素D

中图分类号 R 692

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)04-0495-05

原发性肾病综合征(primary nephrotic syndrome, PNS)是除继发性肾脏损害以外的一组常见肾小球疾病^[1],可有多种肾脏病理损害。PNS的病理生理改变可导致钙、维生素D、甲状旁腺功能等与骨代谢相关的一系列内分泌功能异常^[2]。作为主要治疗药物的糖皮质激素(glucocorticoid, GC),可抑制成骨细胞的生成和活性,促进破骨细胞的代谢^[3-4],使骨基质形成减少等,加重PNS的骨代谢异常,长期大剂量使用可导致骨质疏松及病理性骨折。该研究通过测定能够较早反应骨代谢改变的血

清骨碱性磷酸酶(bone alkaline phosphatase, BALP)、耐酒石酸的酸性磷酸酶(tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP)及25-羟基维生素D [25-hydroxy vitamin D, 25(OH)D]水平,了解首发重症PNS患者的骨代谢状况及足量GC治疗4周前后血清BALP、TRAP及25(OH)D浓度的动态变化;分析GC治疗早期对骨代谢的影响,探讨BALP、TRAP及25(OH)D在骨代谢改变中的应用价值,为临床早期干预提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取2012年12月~2014年1月安徽医科大学第二附属医院收住入院的首发重症PNS患者35例作为实验组,其中男25例,女10例,年龄16~66(31.1 ± 15.8)岁。所有患者未接受GC及任何免疫抑制剂、钙剂治疗。符合重症PNS诊断标准^[5]: ①24 h尿蛋白(24-hour proteinuria, 24hPRU) > 5 g/d; ②血浆白蛋白(albumin, ALB) < 20 g/L; ③高脂血症,总胆固醇(total cholesterol, CHO) > 1.5倍正常值; ④肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR) < 50 ml/min/1.73 m²; ⑤重度水肿或伴有胸、腹腔积液。满足以上5条中4条及以上,其中①②为必备条件,并除外继发性肾病,如紫癜性肾病、糖尿病肾病、多发性骨髓瘤等。参与实验的患者签署知情同意书。选取安徽医科大学第二附属医院体检中心健康体检者30例作为对照组,其中男20例,女10例,年龄21~65(34.8 ± 11.2)岁,各项生化检查均完全正常。两组年龄、性别比等差异均无统计学意义,具有可比性。

1.2 观察指标

1.2.1 临床指标 浮肿、骨痛、肌无力程度、肢体麻木、手足搐搦及临床缓解情况。

1.2.2 监测项目及标本留取 激素治疗前及治疗第1、2、4周,分别抽取清晨空腹血检测血浆ALB、血糖(glucose, GLU)、血脂、血钙、血磷(phosphate, P)、血肌酐(creatinine, CREA)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、尿酸(blood uric acid, BUA)、二氧化碳结合力(carbon dioxide combining power, TCO₂),并留取当天的24 h尿检测蛋白含量;取清晨空腹静

2015-01-12 接收

基金项目:安徽省卫生厅临床医学应用技术项目(编号:06B112)

作者单位:安徽医科大学第二附属医院肾脏内科,合肥 230601

作者简介:李晨祥,女,硕士研究生;

郝 丽,女,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-

mail: haoliqilin@163.com

脉血 3 ml,室温下静置 3 h,待血液充分凝固后置入离心机以 3 500 r/min 离心 5 min,分离血清并置于 - 80 °C 冰箱保存,待测血清 BALP、TRAP 及 25 (OH)D 浓度。

1.2.3 测定方法 血浆 ALB、GLU、血脂、血钙、P、CREA、BUN、BUA、TCO₂ 及 24 h PRU 水平均采用 DXC800 全自动生化分析仪测定,血清 BALP、TRAP 及 25 (OH)D 浓度采用(试剂盒购于武汉华美生物工程公司) ELISA 法测定。

1.3 治疗与疗效

1.3.1 治疗方案 氢化泼尼松 40 ~ 80 mg/d 静滴 14 d 后改为口服,参照强的松 1.0 ~ 1.5 mg/(kg · d) 剂量,辅用抗凝、抗血小板、利尿、调脂等治疗。14 d 未缓解者,加用其他免疫抑制剂治疗。

1.3.2 疗效判断^[6] ① 完全缓解:治疗后血浆 ALB > 35 g/L,肾功能完全恢复正常,24 h PRU < 0.3 g/d,且水肿完全消退;② 部分缓解:治疗后血浆 ALB 有所改善,但未达到 35 g/L,24 h PRU 减少 50% 以上,水肿基本消失,肾功能有所好转;③ 无效:治疗后血浆 ALB 水平无改善,24 h PRU 减少 50% 以下,且仍有明显水肿,肾功能无好转。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 16.0 软件进行分析,各项指标浓度以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组均数的比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,性别比采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 疗效判断 实验组经足量 GC 及免疫抑制剂治疗 4 周后,完全缓解 15 例,部分缓解 13 例,无效 7 例,总缓解率达 80%。所有患者治疗前后无骨痛、肌无力、肢体麻木及手足搐搦症状。

2.2 实验组与对照组相关化验指标 与对照组相比,实验组 GC 治疗前的校正钙、P、BALP、TRAP 水平有所升高 ($P < 0.01$),25 (OH)D 水平较之明显下降 ($P < 0.01$);CHO、三酰甘油 (triglyceride, TG)、BUN、TCO₂ 水平均明显升高 ($P < 0.05, P < 0.01$),血浆 ALB、GLU 的水平有所降低 ($P < 0.01$),CREA、BUA 水平差异均无统计学意义。见表 1、图 1。

表 1 实验组 GC 治疗前与对照组实验室指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组	实验组治疗前
ALB(g/L)	46.88 ± 3.29	15.06 ± 5.60**
GLU(mmol/L)	5.44 ± 0.32	4.76 ± 0.89**
CHO(mmol/L)	4.59 ± 0.73	9.25 ± 3.44**
TG(mmol/L)	1.16 ± 0.46	2.41 ± 2.02**
CREA(μmol/L)	73.57 ± 14.90	102.23 ± 97.58
BUN(mmol/L)	5.15 ± 1.12	6.80 ± 4.21*
BUA(μmol/L)	317.13 ± 79.16	360.31 ± 98.39
TCO ₂ (mmol/L)	23.12 ± 2.30	25.72 ± 4.50**

与对照组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.3 实验组生化指标 治疗后第 4 周的实验室化验指标血浆 ALB 水平与治疗前相比明显升高 ($P < 0.01$),24 h PRU、CHO、BUA 水平较治疗前有所下降 ($P < 0.05, P < 0.01$);GLU、TG、CREA、BUN、TCO₂ 水平与治疗前相比差异无统计学意义。见表 2。

2.4 实验组骨代谢指标 患者治疗后第 4 周的 Ca、P 水平较治疗前有所下降 ($F = 35.796, 6.492, P < 0.05$)。治疗前的血清 BALP、TRAP 浓度分别与治疗后第 1 周、第 2 周相比差异无统计学意义,但与第 4 周相比均有明显升高 ($F = 3.668, 6.202, P < 0.05$);而 25 (OH)D 治疗前的浓度与治疗后第 1 周、第 2 周、第 4 周相比差异均无统计学意义 ($F = 1.725$)。见图 2。

表 2 实验组 GC 治疗前与治疗后各期的实验室化验指标 ($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗前	治疗后第 1 周	治疗后第 2 周	治疗后第 4 周	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
ALB(g/L)	15.06 ± 5.60	17.24 ± 5.65*	21.94 ± 7.21**	30.36 ± 9.33**	59.354	0.000
GLU(mmol/L)	4.76 ± 0.89	4.31 ± 0.67*	4.23 ± 0.71*	4.90 ± 1.46	4.918	0.012
CHO(mmol/L)	9.25 ± 3.44	8.67 ± 2.44	7.69 ± 1.90*	6.57 ± 2.18**	16.233	0.000
TG(mmol/L)	2.41 ± 2.02	2.39 ± 1.29	2.45 ± 1.68	2.07 ± 1.43	1.302	0.279
CREA(μmol/L)	102.23 ± 97.58	94.74 ± 58.52	87.49 ± 58.63	79.57 ± 42.18	2.264	0.131
BUN(mmol/L)	6.80 ± 4.21	6.48 ± 4.63	5.61 ± 3.76*	5.95 ± 3.13	1.581	0.203
BUA(μmol/L)	360.31 ± 98.39	354.83 ± 119.58	298.50 ± 94.30**	296.49 ± 87.57*	8.272	0.007
TCO ₂ (mmol/L)	25.72 ± 4.50	24.86 ± 3.86	26.15 ± 3.96	25.34 ± 3.97	0.783	0.506
24 h PRU(g/d)	9.12 ± 5.56	5.23 ± 4.29**	2.67 ± 2.92**	2.18 ± 3.33**	35.563	0.000

与治疗前比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

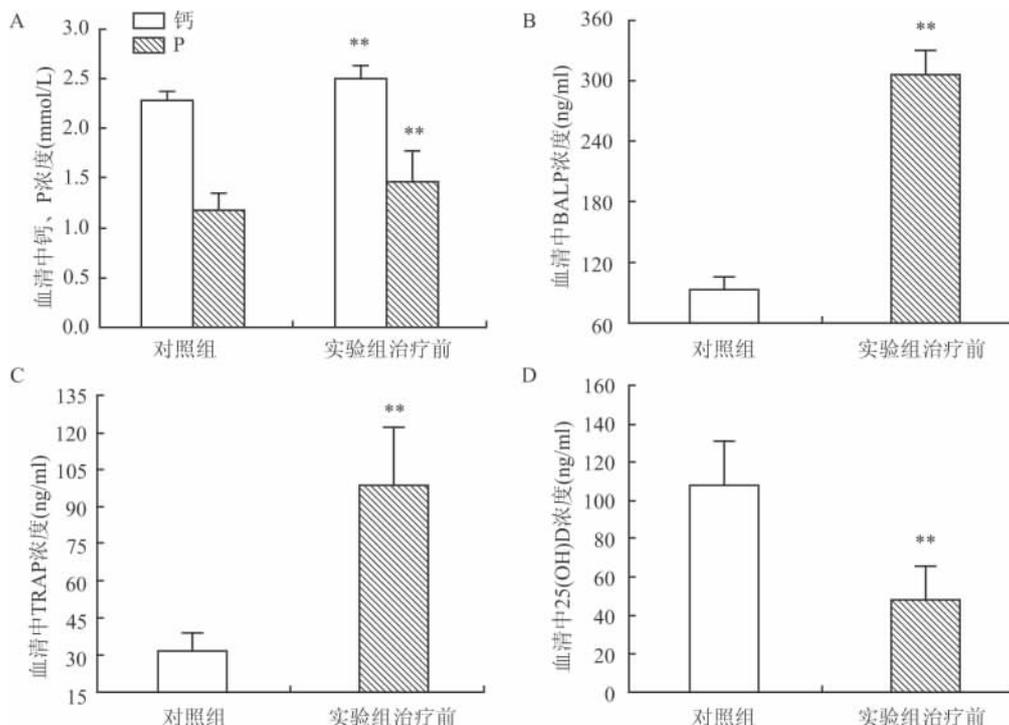


图1 实验组 GC 治疗前与对照组骨代谢指标的比较

A: 钙、P 水平的比较 (对照组中为血清钙, 实验组治疗前中为校正钙); B: BALP 水平的比较; C: TRAP 水平的比较; D: 25(OH)D 水平的比较; 与对照组比较: ** $P < 0.01$

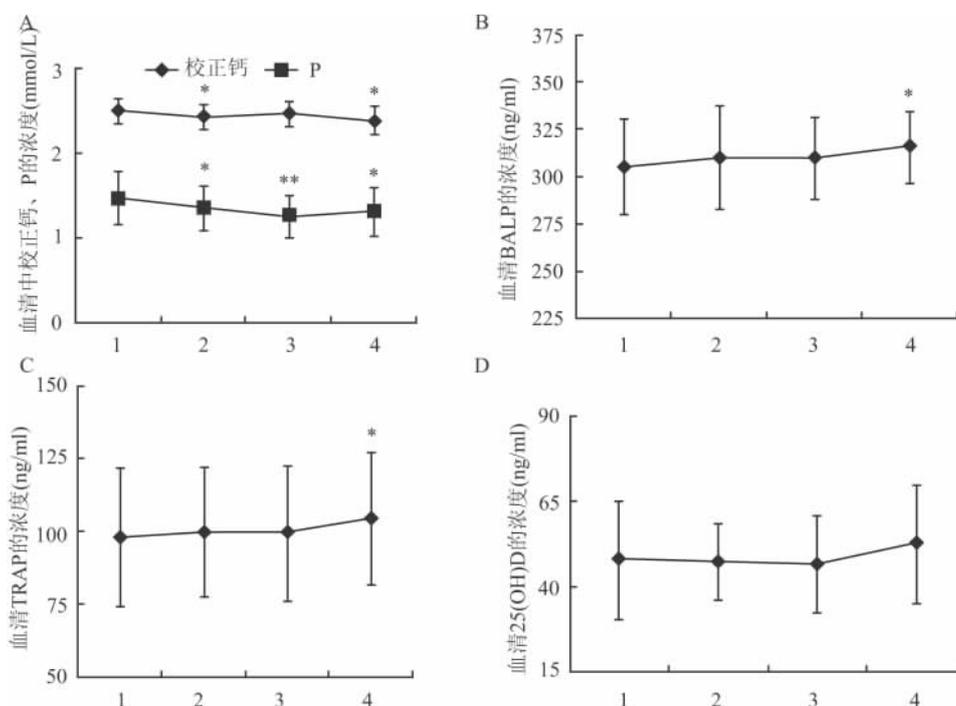


图2 实验组 GC 治疗前与治疗后各期骨代谢指标

1: 实验组 GC 治疗前; 2: 治疗后第 1 周; 3: 治疗后第 2 周; 4: 治疗后第 4 周; A: 校正钙、P 水平的比较; B: BALP 水平的比较; C: TRAP 水平的比较; D: 25(OH)D 水平的比较; 与治疗前比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

3 讨论

PNS 是一种常见的全身性疾病,容易发生骨代谢及生化指标的改变。PNS 病理生理主要改变是肾小球毛细血管壁通透性增加,导致血浆 ALB 及与蛋白结合的复合物大量丢失,包括 25(OH)D₃、1,25(OH)₂D₃ 与特异性转运蛋白结合后的复合物,从而导致血清 25(OH)D₃ 和 1,25(OH)₂D₃ 水平下降;而且肾脏可产生 1-α 羟化酶,是将 25(OH)D₃ 转化为 1,25(OH)₂D₃ 的必需酶,但 PNS 的肾间质及肾小管发生不同程度的病变,使该酶活性减低,进而引起血清 1,25(OH)₂D₃ 水平的降低,最终导致继发性甲状旁腺功能亢进^[7]和增加骨转换。本实验中实验组患者治疗前的校正钙、P、BALP 及 TRAP 水平较对照组明显升高,25(OH)D 水平明显下降,提示实验组患者病程早期即出现骨代谢的紊乱,即重症 PNS 本身即存在骨代谢的异常。但有研究^[8]表明 PNS 患者在接受 GC 治疗的早期过程中甲状旁腺激素差异并无统计学变化,提示 25(OH)D 水平亦无显著下降。在本研究中 25(OH)D 治疗后各期浓度与治疗前相比差异均无统计学意义,但较对照组均明显下降,提示 25(OH)D 水平仍是重症 PNS 早期骨代谢改变的指标之一,但 GC 对其影响较小。

经 GC 治疗 4 周后,患者的血浆 ALB 水平较治疗前明显升高,CHO、TG 及 24 hPRU 水平明显降低,提示 GC 治疗效果明显,是重症 PNS 的有效治疗药物。GC 可加重 PNS 患者的骨代谢紊乱,这与 GC 引起成骨细胞的骨形成减少有密切联系,其一方面促进骨细胞和成骨细胞的凋亡;另一方面增加骨保护素配体与骨保护素的比例,导致破骨细胞的骨吸收增加。GC 也能间接影响骨代谢,抑制 1-α 羟化酶的活性,使 1,25(OH)₂D₃ 的水平降低,从而减少肠道吸收钙的功能;并能抑制肾小管对钙、磷的重吸收,增加尿钙、尿磷的排泄^[9]。Bak et al^[10]发现 PNS 患者使用血 ALB 校正钙水平在正常范围,本研究中,校正钙水平亦均在正常范围,这可能是患者均无低钙血症临床表现的原因之一。随着 GC 使用时间的延长,校正钙水平呈持续下降,这与 GC 治疗过程中患者的尿钙排泄持续存在有关,但大量的尿钙的排泄较少导致继发性甲状旁腺功能亢进的发生^[9]。

虽然骨密度测定是诊断骨代谢改变的金标准,但对早期的诊断意义不大,而骨代谢的某些生化指标对于评价骨转换状态和骨代谢早期改变具有重要价值^[11]。骨代谢生化指标主要分为骨形成和骨吸

收两大类。研究^[12]显示血清 BALP 可作为骨形成的特异性生化指标,由成骨细胞分泌,其性质稳定、敏感度高,且 BALP 不受肝脏、肾脏及胃肠道疾病的影响。另一项研究^[13]表明 TRAP-5b 可作为第 2 代骨吸收标记物,是具有特异性和高敏感度的骨吸收指标,由破骨细胞分泌,Shidara et al^[14]认为该指标不易受昼夜变化、肝肾疾病的影响。血清 BALP 水平在 NS 患者中的变化趋势仍存在很多争议,有文献^[15]报道是持续不变的,也有较 GC 治疗前是下降的^[8];这也许是多方面因素所致。本研究中,实验组患者血清 BALP、TRAP 水平与对照组相比明显升高,在治疗过程中均呈上升趋势。这种变化情况提示重症 PNS 本身的骨代谢已经十分活跃,而 GC 可加重这种变化。

综上所述,通过对重症 PNS 患者使用 GC 治疗早期的血清 BALP、TRAP 及 25(OH)D 水平的动态监测,更明确的了解到重症 PNS 患者的骨代谢平衡在 GC 治疗前即受到破坏,而 GC 的治疗则加重了骨代谢的紊乱程度;血清 BALP 及 TRAP 水平能很好的反映 GC 治疗早期所致的骨损伤情况,并可作为早期检测指标。本研究对在临床上早期发现、早期干预骨代谢异常有重要意义,而补充钙剂及骨化三醇可能有望预防或减少骨损伤的发生、发展。

参考文献

- [1] 王海燕. 肾脏病学[M]. 第 3 版. 北京:人民卫生出版社,2008: 940-54.
- [2] Olgaard K, Storm T, van Wouern N, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis in the lumbar spine, forearm, and mandible of nephrotic patients: a double-blind study on the high-dose, long-term effects of prednisone versus deflazacort[J]. *Calcif Tissue Int*, 1992, 50(6): 490-7.
- [3] Weinstein R S, O'Brien C A, Almeida M, et al. Osteoprotegerin prevents glucocorticoid-induced osteocyte apoptosis in mice[J]. *Endocrinology*, 2011, 152(9): 3323-31.
- [4] Buehring B, Viswanathan R, Binkley N, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update on effects and management[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(5): 1019-30.
- [5] Kühn K, Haas-Wöhrle A, Lutz-Vorderbrügge A, et al. Treatment of severe nephrotic syndrome[J]. *Kidney Int Suppl*, 1998(64): S50-3.
- [6] 王海燕, 郑法雷, 刘玉春, 等. 原发性肾小球疾病分型与治疗及诊断标准专题座谈会纪要[J]. *中华内科杂志*, 1993, 32(2): 131.
- [7] Rodriguez M, Munoz-Castaneda J R, Almaden Y. Therapeutic use of calcitriol[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2014, 12(2): 294-9.
- [8] Biyikli N K, Emre S, Sirin A, et al. Biochemical bone markers in

- nephrotic children[J]. *Pediatr Nephrol* 2004 ,19(8) : 869 –73.
- [9] Koşan C ,Ayar G ,Orbak Z. Effects of steroid treatment on bone mineral metabolism in children with glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome[J]. *West Indian Med J* 2012 61(6) :627 –30.
- [10] Bak M ,Serdaroglu E ,Guclu R. Prophylactic calcium and vitamin D treatments in steroid-treated children with nephrotic syndrome [J]. *Pediatr Nephrol* 2006 21(3) : 350 –4.
- [11] Cao Y ,Liu X ,Xu H ,et al. Utility of serum tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b ,bone alkaline phosphatase and osteocalcin in osteoporotic fractures in Chinese patients[J]. *Clin Lab* 2012 58(7 –8) :845 –50.
- [12] Biver E ,Chopin F ,Coiffier G , et al. Bone turnover markers for osteoporotic status assessment? A systematic review of their diagnosis value at baseline in osteoporosis [J]. *Joint Bone Spine* ,2012 ,79(1) :20 –5.
- [13] Yao N S ,Wu Y Y ,Janckila A J , et al. Serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRACP5b) activity as a biomarker for bone metastasis in non-small cell lung cancer patients [J]. *Clin Chim Acta* 2011 412(1 –2) : 181 –5.
- [14] Shidara K ,Inaba M. Bone metabolic marker for osteoporosis [J]. *Nihon Rinsho* 2009 67(5) :927 –31.
- [15] Lems W F ,Gerrits M I ,Jacobs J W , et al. Changes in (markers of) bone metabolism during high dose corticosteroid pulse treatment in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis* , 1996 55(5) :288 –93.

Effects of steroid treatment prophase on bone mineral metabolism in serious primary nephrotic syndrome

Li Chenxiang , Hao Li , Wang Deguang , et al

(Dept of Nephrology ,The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University ,Hefei 230601)

Abstract Objective This study was aimed to observe the effect of steroids on bone mineralization in serious primary nephrotic syndrome (PNS) of early phase. To explore the clinical application of the change of the serum levels of bone-specific alkaline phosphatase (BALP) , tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) and 25-hydroxy vitamin D [25(OH)D] in serious PNS. **Methods** Thirty-five patients who were first diagnosed as serious PNS received glucocorticoid (GC) therapy for four weeks. Before treatment , at the 1th , 2th , and 4th week of initial therapy , the serum levels of BALP , TRAP and 25(OH)D were detected by ELISA method. Thirty healthy people served as controls. **Results** ① The serious PNS patients revealed a significantly higher adjusted serum calcium for hypoalbuminaemia , phosphate (P) , BALP and TRAP levels ($P < 0.05$) and a significantly lower serum 25(OH)D levels ($P < 0.01$) that before treatment than controls. ② At the 4th week of treatment , mean value of 24-hour proteinuria (24 hPRU) was significantly lower ($P < 0.01$) and mean serum albumin (ALB) levels were significantly increased ($P < 0.01$) in comparison to the beginning of therapy. ③ Mean serum total cholesterol (CHO) , blood uric acid (BUA) , P and Ca levels were found to be significantly lower than those at the beginning of the therapy ($P < 0.05$). ④ Mean serum glucose (GLU) , triglyceride (TG) , creatinine (CREA) , urea nitrogen (BUN) and carbon dioxide combining power (TCO₂) were not statistically significant between the beginning of treatment and the posttreatment. ⑤ Mean serum BALP and TRAP levels were significantly increased in comparison to the beginning of therapy ($P < 0.01$). The expression levels of 25(OH)D was not statistically significant between the beginning of treatment and the posttreatment. **Conclusion** Bone formation and resorption were abnormal in patients with serious PNS of before treatment. Bone mineralization is negatively affected by steroid treatment prophase in serious PNS. Serum BALP and TRAP levels are sensitive and specific indicators to reflect the bone metabolism.

Key words bone mineral metabolism; glucocorticoid; nephrotic syndrome; bone-specific alkaline phosphatase; tartrate-resistant acid phosphatase; 25-hydroxy vitamin D