

肾移植后骨病

朱昆 王俊新

[关键词] 肾移植;骨;综述

中图分类号:R699.2 文献标识码:A 文章编号:1006-9771(2005)08-0638-02

[本文著录格式] 朱昆,王俊新.肾移植后骨病[J].中国康复理论与实践,2005,11(8):638—639.

肾移植是终末期肾衰的最佳治疗手段,但移植后的并发症也不容忽视,如骨病。肾移植成功后骨病的表现有赖于移植前的骨代谢状态,以及移植及其后治疗所带来的新的因素。

1 免疫抑制剂对骨的影响

1.1 糖皮质激素 器官移植后的早期需大剂量应用激素,之后几周逐渐减量并终生维持,总剂量视移植器官种类、排斥反应及移植技术而定。近年,因临床应用环孢素 A、他克莫司、雷帕霉素等新型免疫抑制剂,激素用量有所减少,但仍可导致明显的骨量减少。

糖皮质激素可使骨小梁减少,骨密度降低,即使小剂量应用也可增加骨折发病率,而且可通过抑制成骨细胞复制与分化,缩短其生存周期;抑制 I 型胶原蛋白、骨钙素、胰岛素样生长因子、骨形态发生蛋白及其他骨基质蛋白等的基因表达,从而减少骨形成。相对于对骨形成的影响,糖皮质激素对骨吸收的直接影响较小,但因其可抑制性激素合成,减少肠道和肾脏的钙吸收而引起甲状旁腺功能亢进,间接增加骨吸收^[1]。

1.2 钙调神经素抑制剂 环孢素 A 通过抑制白细胞介素 2、白细胞介素受体和原癌基因 H-ras、c-myc 的表达降低 T 细胞功能,并抑制钙调神经素(一种 T 细胞磷酸酶)。虽然体外研究显示环孢素 A 抑制培养骨的吸收^[2,3],但对骨及体内矿物质代谢均有不利影响,并可导致器官移植后骨丢失。喂服环孢素 A 的大鼠骨吸收和形成速率均增快,骨小梁减少^[4]。环孢素 A 介导的骨丢失与睾酮水平低下有关,而与肾功能无关^[4],并且甲状旁腺切除后可缓解^[5]。雌激素、雷诺昔芬(raloxifene)、降钙素和阿伦膦酸钠(alendronate)等药物可预防环孢素 A 诱导的骨丢失^[4]。环孢素 A 可直接影响破骨细胞钙调素基因表达,间接改变 T 细胞功能而引起骨丢失^[6]。有研究显示,环孢素 A 可通过抑制左旋精氨酸/一氧化氮通路阻碍小鼠骨髓间质干细胞增殖及向成骨细胞分化^[7]。尽管动物实验很多,但环孢素 A 对人体骨骼的影响尚不清楚,有报道肾移植患者接受无激素的环孢素 A 治疗方案后并无骨丢失的表现^[8]。

他克莫司(FK506)可抑制大鼠细胞因子基因表达、T 细胞活化和增殖,并引起骨小梁减少^[4]。评价 FK506 对人体骨骼影响的研究极少。然而,接受 FK506 治疗的肝移植患者 2 年后股骨颈骨密度明显高于接受环孢素治疗的患者^[9],这可能是 FK506 抗排斥方案中使用的糖皮质激素量更小。

1.3 其他免疫抑制剂 有关其他免疫抑制剂对骨密度和骨代谢影响的研究很少。硫唑嘌呤、雷帕霉素、霉酚酸酯并不引起大鼠骨丢失。目前尚无 dacluzimab 和 basilizimab 对骨影响的研究,然而,由于减少了糖皮质激素的用量,这些药物很可能有益

于骨形成。

2 移植后骨折

慢性肾病患者发生骨折的危险性较高,如椎骨骨折发生率高达 21%。骨折危险性增加与老年、女性、透析持续时间、糖尿病、外周血管疾病、甲状旁腺激素水平较低有关^[10]。移植后骨折的危险因素包括移植前血透时间、移植时间、女性(尤其是绝经后妇女)、骨密度较低、糖尿病、移植前骨折史、年龄 > 45 岁等^[10];肥胖似乎可降低骨折危险^[11]。由于研究方法的不同,文献所报道的移植后骨折发生率差异较大,为 5%~44%,移植后时间越长,骨折发生率越高^[12]。移植后骨折可发生于周围骨(足、踝)和中轴骨(肋骨、骨盆、椎骨),但以周围骨多见^[13]。糖尿病患者接受胰肾联合移植后骨折发生率高达 40%~49%^[14],仍以周围骨多见。移植后骨折增加了患者住院的机率,一项 33 479 例受体移植后 3 年内的研究显示,其住院危险率是普通人群的 4.59 倍^[15]。

3 骨密度

慢性肾病患者多见椎骨、股骨、桡骨远端骨密度降低,其危险因素包括女性、闭经、低体重、血甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)水平增高、血透时间、肾移植史等;移植后骨密度降低的危险因素包括服用糖皮质激素总量、移植前透析时间、移植后时间等^[16]。肾或胰肾联合移植后受体很快出现骨丢失,双能 X 线吸收扫描发现移植后 3~6 个月即出现骨密度降低。Almond 等发现,男性受体移植后 3 个月股骨颈骨密度下降 3.93%^[17];Julian 等观察到,移植后 6 个月腰椎骨密度下降 6.8%^[18]。另一些研究未显示移植后骨密度降低,可能归因于免疫抑制剂的不同效应或维生素 D 受体 bb 基因型的影响^[19]。还有研究显示,移植后第 1 年骨密度有所改善,但持续观察 12 年受体骨密度仍较低^[20]。

4 骨的生化标记物

绝大多数研究结论是移植后血 PTH 水平下降。在 13 项研究中,有 8 项提示血 PTH 水平下降,但仍高于正常范围;5 项研究显示血骨钙素水平随时间推移逐渐下降,但也有升高或正常者。几项研究显示,骨钙素和 PTH 之间有相关性,骨密度降低和骨钙素相关。关于移植后骨特异性碱性磷酸酶的变化,各项研究结论并不一致,可增高、下降或无变化^[10]。目前还不清楚碱性磷酸酶是否可预测骨丢失危险性。有报道称碱性磷酸酶和腰椎骨丢失之间有联系^[21],但也有研究显示碱性磷酸酶水平增高与股骨颈骨密度降低有关^[22]。徐浩等观察了 7 例确诊有骨质疏松的肾移植患者,其血清特异性骨碱性磷酸酶、骨钙素、I 型前胶原蛋白羧基末端前肽、I 型胶原交联羧基末端肽均高于正常对照组,而 PTH 和 25-羟维生素 D 水平正常^[23],提示成骨细胞和破骨细胞活性增高。有研究显示,尿交联胶原和血 PTH 与碱性磷酸酶水平有关^[24];Cruz 等发现,尿交联胶原和血清骨钙素水平增高与骨密度降低相关^[25]。

5 骨组织学变化

作者单位:1. 130062 吉林长春市,解放军第 208 医院肾内科(朱昆);2. 130062 吉林长春市,解放军第 208 医院信息科(王俊新)。作者简介:朱昆(1971-),男,黑龙江海伦市人,博士研究生,主治医师,主要研究方向:肾性骨病,糖尿病肾病。

临床上很少行移植后骨活检,而无创性检查又不能预测骨组织形态。373 例肾移植受体骨活检结果显示,骨损伤程度变化很大^[10]。Sanchez 等对移植后儿童和青少年进行活检发现,66%受体骨组织正常^[26]。其他骨活检研究显示,肾移植受体有低转运骨病或高转运骨病^[27]。Juliai 等对移植受体间隔 6 个月行重复骨活检,发现 PTH 水平降低与骨转运指数降低相关^[18],但另一项研究并没有发现两者有相关性^[28]。尽管 Cruz 等发现生化指标提示高转运状态的患者确实存在骨丢失^[25],但并没有单个或组合的生化指标可明确区分骨组织学改变^[27]。

6 移植后骨病的治疗

移植后应尽早开始预防性治疗,以防止骨丢失和骨折。对移植后骨病治疗的研究多集中在其他实质脏器移植受体,而对肾移植的研究较少,研究的药物主要包括维生素 D 代谢物和抗吸收药物,尤其是二膦酸盐。维生素 D 代谢物可通过逆转糖皮质激素诱发的肠道钙吸收减少,及减轻继发性甲状旁腺功能亢进,减少移植后骨丢失^[29]。从理论上讲,维生素 D 代谢物可发挥免疫调节作用,从而减少糖皮质激素的用量^[29]。但一项前瞻性研究显示,6 名肾移植患者服用 500 mg 钙剂和 50 μg 25-(OH)D₃ 1 年后,股骨及腰椎的骨密度并未增加^[30]。极少数研究者观察了钙三醇预防和治疗肾移植后骨病的效果,结果不尽一致。Cueto-Manzano 等给予平均移植后 119 个月的患者服用钙三醇及钙剂,但未能防止骨丢失^[28]。而另一项研究显示,钙三醇及钙剂治疗 12 个月,股骨颈、腰椎、桡骨的骨密度增加^[31]。

多数研究显示,二膦酸盐对防治肾移植后骨丢失是有益的。间断静脉应用帕米膦酸盐(pamidronate)可防止移植后 1 年内腰椎、近端股骨的骨丢失^[32],移植后间断给予阿伦膦酸钠同样可防止腰椎、股骨骨密度降低^[33],联合应用阿伦膦酸钠、碳酸钙、钙三醇可在移植后 6 个月内使腰椎骨密度增加 6.3%^[34]。Haas 等对 7 例口服 zoledronic acid 的移植患者行骨活检,发现高转换骨病好转,骨小梁钙化改善^[35]。然而,争论仍然存在,如肾损害达何等程度时禁用二膦酸盐、低转换骨病患者应用的安全性、儿童移植患者应用的安全性等等。

肾功能减退是慢性肾脏病常见并发症,可在肾移植后持续存在。因此,关于雌激素或睾酮替代治疗,需慎重权衡利弊。

[参考文献]

- [1] Rubin MR, Bilezikian JP. Clinical review 151. The role of parathyroid hormone in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis. A re-examination[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87: 4033—4041.
- [2] Stewart PJ, Stern PH. Cyclosporines, correlation of immunosuppressive activity and inhibition of bone resorption[J]. Calcif Tissue Int, 1989, 45: 222—226.
- [3] Stewart PJ, Stern PH. Interaction of cyclosporine A and calcitonin on bone resorption in vitro[J]. Horm Metab Res, 1989, 21: 194.
- [4] Epstein S. Post-transplantation bone disease. The role of immunosuppressive agents and the skeleton[J]. J Bone Miner Res, 1996, 11: 1—7.
- [5] Epstein S, Dissanayake IR, Goodman GR, et al. Effect of the interaction of parathyroid hormone and cyclosporine a on bone mineral metabolism in the rat[J]. Calcif Tissue Int, 2001, 68: 246—247.
- [6] Buchinsky FJ, Ma Y, Mann GN, et al. T lymphocytes play a critical role in the development of cyclosporine A-induced osteopenia[J]. Endocrinology, 1996, 137: 2278—2285.
- [7] 宋丽华,肖洲生,潘玮,等.环孢素 A 对成骨细胞分化的影响[J].中华器官移植杂志,2003,24(4):236—238.
- [8] Ponticelli C, Aroldi A. Osteoporosis after organ transplantation[J]. Lancet, 2001, 357: 1623.
- [9] Monegal A, Navasa M, Guanabens N, et al. Bone mass and mineral metabolism in live transplant patients treated with FK506 or cyclosporine A[J]. Calcif Tissue Int, 2001, 68: 83—86.
- [10] Sprague SM, Josephson MA. Bone disease after kidney transplantation[J]. Semin Nephrol, 2004, 24(1): 82—90.
- [11] Grotz WH, Mundinger FA, Gugel B, et al. Bone fracture and osteodensitometry with dual energy X-ray absorptiometry in kidney

- transplant recipients[J]. Transplantation, 1994, 58: 912—915.
- [12] Nam JH, Moon JL, Chung SS, et al. Prevalence and risk factors for vertebral fractures in renal transplants[J]. Transplant Proc, 2000, 32: 1887.
- [13] Arlen DJ, Lambert K, Ioannidis G, et al. Treatment of established bone loss after renal transplantation with etidronate[J]. Transplantation, 2001, 71: 669—673.
- [14] Nisbeth U, Lindh E, Ljunghall S, et al. Increased fracture rate in diabetes mellitus and females after renal transplantation[J]. Transplantation, 1999, 67: 1218—1222.
- [15] Abbott KC, Oglesby RJ, Hypolite IO, et al. Hospitalizations for fractures after renal transplantation in the United States[J]. Ann Epidemiol, 2001, 11: 450—457.
- [16] Patel S, Kwan JTC, McCloskey E, et al. Prevalence and causes of low bone density and fractures in kidney transplant patients[J]. J Bone Miner Res, 2001, 16: 1863—1870.
- [17] Almond MK, Kwan JT, Evans K, et al. Loss of regional bone mineral density in the first 12 months following renal transplantation[J]. Nephron, 1994, 66: 52—57.
- [18] Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, et al. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation[J]. N Engl J Med, 1991, 325: 544—550.
- [19] Torres A, Machado M, Concepcion MT, et al. Influence of vitamin D receptor genotype on bone mass changes after renal transplantation[J]. Kidney Int, 1996, 50: 1726—1733.
- [20] Grotz WH, Mundinger FA, Gugel B, et al. Bone mineral density after kidney transplantation. A cross-sectional study in 190 graft recipients up to 20 years after transplantation[J]. Transplantation, 1995, 59: 982—986.
- [21] Kim H, Chang K, Lee T, et al. Bone mineral density after renal transplantation[J]. Transplant Proc, 1998, 30: 3029—3030.
- [22] D'Angelo A, Calo L, Giannini S, et al. Parathyroid hormone and bone metabolism in kidney-transplanted patients[J]. Clin Nephrol, 2000, 53: 19—22.
- [23] 徐浩.肾移植后伴骨质疏松症患者血清骨代谢指标的变化[J].暨南大学学报, 1996, 17(4): 82—90.
- [24] Withold W, Degenhardt S, Heins M, et al. Monitoring of bone resorption after renal transplantation by measuring the urinary excretion of pyridinium cross-links[J]. Eur J Clin Chem Clin Biochem, 1995, 33: 15—21.
- [25] Cruz D, Wysolmerski JJ, Brickel H, et al. Parameters of high bone-turnover predict bone loss in renal transplant patients. A longitudinal study[J]. Transplantation, 2001, 72: 83—88.
- [26] Sanchez CP, Salusky IB, Kuizon BD, et al. Bone disease in children and adolescents undergoing successful renal transplantation[J]. Kidney Int, 1998, 53: 1358—1364.
- [27] Parker CR, Blackwell PJ, Freemont AJ, et al. Biochemical measurements in the prediction of histologic subtype of renal transplant bone disease in women[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 40: 385—396.
- [28] Cueto-Manzano AM, Konel S, Freemont AJ, et al. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and calcium carbonate on bone loss associated with long-term renal transplantation[J]. Am J Kidney Dis, 2000, 35: 227—236.
- [29] Sambrook P. Alfacalcidol and calcitriol in the prevention of bone loss after organ transplantation[J]. Calcif Tissue Int, 1999, 65: 341.
- [30] Lippuner K, Haller B, Casez JP, et al. Effect of disodium monofluorophosphate, calcium and vitamin D supplementation on bone mineral density in patients chronically treated with glucocorticosteroids. A prospective, randomized, double-blind study[J]. Miner Electrolyte Metab, 1996, 22: 207—213.
- [31] Josephson MA, Schumm LP, Chiu MY, et al. Calcium and calcitriol prophylaxis against post-transplant bone loss[J]. J Am Soc Nephrol, 2000, 11: 720 A.
- [32] Fan SLS, Almond MK, Ball E, et al. Pamidronate therapy as prevention of bone loss following renal transplantation[J]. Kidney Int, 2000, 57: 684—690.
- [33] Grotz WH, Mundinger FA, Gugel B, et al. Effect of ibandronate on bone loss and renal function after kidney transplantation[J]. Transplantation, 1995, 59: 982—986.
- [34] Kovac D, Lindic J, Kandus A, et al. Prevention of bone loss in kidney graft recipients[J]. Transplant Proc, 2001, 33: 1144—1145.
- [35] Haas M, Leko-Mohr Z, Roschger P, et al. Zoledronic acid to prevent bone loss in the first 6 months after renal transplantation[J]. Kidney Int, 2003, 63: 1130—1136.

(收稿日期:2005-01-19)