

• 论 著 •

非透析男性慢性肾功能不全患者血清胰岛素样生长因子 1、内皮素 1 与骨代谢指标的相关性研究*

张雪冰¹, 康 省², 荀靖琼³

临沂市兰陵县人民医院:1. 肾内科;2. 内分泌科, 山东临沂 277700;

3. 桂林医学院附属医院内分泌科, 广西桂林 541000

摘 要:**目的** 探讨非透析男性慢性肾功能不全患者血清胰岛素样生长因子 1(IGF-1)、内皮素 1(ET-1)与骨代谢指标的变化及相关性。**方法** 选取 2016 年 2 月至 2019 年 12 月在临沂市兰陵县人民医院住院治疗的 106 例非透析慢性肾功能不全患者,根据骨密度(BMD)测定结果及骨质疏松诊断标准分为慢性肾功能不全不伴骨质疏松组(对照组,50 例)和慢性肾功能不全伴骨质疏松组(观察组,56 例),另选取同期体检健康者 30 例为健康对照组。采用生化分析仪检测肌肝(Cr)、尿素氮(BUN)、胱抑素 C(Cys C)、尿微量清蛋白/肌酐比值(ACR)水平。采用酶联免疫吸附试验法检测所有患者的血清 IGF-1、ET-1、骨钙素(BGP)、抗酒石酸酸性磷酸酶-5b(TRACP-5b)水平。采用 Pearson 相关分析 IGF、ET-1 与骨代谢指标、血生化指标、BMD 的相关性。采用多元线性逐步回归分析与 BMD 相关的影响因素。**结果** 与健康对照组比较,观察组和对照组患者的 Cr、BUN、Cys C、ACR 水平升高,且观察组较对照组升高更明显,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组和对照组 IGF-1、BMD、BGP 水平均降低,且观察组较对照组降低更明显,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组和对照组 ET-1、TRACP-5b 水平均升高,且观察组较对照组升高更明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。慢性肾功能不全伴骨质疏松患者 IGF-1 与 TRACP-5b、Cys C、Cr、BUN、ACR 呈负相关($r=-0.795$ 、 -0.793 、 -0.722 、 -0.750 、 -0.822 ,均 $P<0.001$),与 BMD、BGP 呈正相关($r=0.851$ 、 0.778 ,均 $P<0.001$)。慢性肾功能不全伴骨质疏松患者 ET-1 与 BMD、BGP 呈负相关($r=-0.838$ 、 -0.748 ,均 $P<0.001$),与 TRACP-5b、Cys C、Cr、BUN、ACR 呈正相关($r=0.822$ 、 0.742 、 0.763 、 0.676 、 0.770 ,均 $P<0.001$)。多元线性逐步回归分析结果显示,与 BMD 水平密切相关的影响因素为 IGF-1、ET-1、BGP、TRACP-5b、Cys C($P<0.05$)。**结论** IGF-1、ET-1 水平变化与非透析男性慢性肾功能不全性骨质疏松的发生、发展密切相关,可能是导致骨质疏松的危险因素。

关键词:慢性肾功能不全; 胰岛素样生长因子 1; 内皮素 1; 骨代谢

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.09.003 **中图法分类号:**R692

文章编号:1673-4130(2021)09-1033-04

文献标志码:A

Correlation between serum insulin-like growth factor 1, endothelin 1 and bone metabolism in non-dialysis male patients with chronic renal dysfunction*

ZHANG Xuebing¹, KANG Sheng², XUN Jingqiong³

1. Department of Nephrology; 2. Department of Endocrinology, Lanling County People's Hospital, Linyi, Shandong 277700, China; 3. Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin, Guangxi 541000, China

Abstract: Objective To explore the changes and correlations of serum insulin-like growth factor 1 (IGF-1), endothelin 1 (ET-1) and bone metabolism in non-dialysis male patients with chronic renal dysfunction. **Methods** A total of 106 non-dialysis patients with chronic renal dysfunction in Lanling County People's Hospital from February 2016 to December 2019 were selected. According to the measurement results of bone mineral density (BMD) and the diagnostic criteria of osteoporosis, they were divided into chronic renal dysfunction without osteoporosis group (control group, 50 cases) and chronic renal dysfunction with osteoporosis

* 基金项目:山东省基层卫生科技创新计划(JCK1943);山东省临沂市科技创新发展计划(201919077);广西卫生和计划生育委员会科研课题(Z20180408)。

作者简介:张雪冰,男,副主任医师,主要从事代谢性疾病及其慢性并发症的研究。

本文引用格式:张雪冰,康省,荀靖琼.非透析男性慢性肾功能不全患者血清胰岛素样生长因子 1、内皮素 1 与骨代谢指标的相关性研究[J].国际检验医学杂志,2021,42(9):1033-1036.

group (observation group, 56 cases). Another 30 healthy people in the same period were selected as healthy control group. Creatinine (Cr), urea nitrogen (BUN), Cystatin C (Cys C) and urinary microalbumin/creatinine ratio (ACR) were detected by biochemical analyzer. Enzyme-linked immunoassay was used to detect the IGF-1, ET-1, osteocalcin (BGP), and tartrate-resistant acid phosphatase-5b (TRACP-5b) in all patients. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between IGF-1, ET-1 and bone metabolism, blood biochemical indexes, BMD. Multiple linear stepwise regression was used to analyze the influencing factors related to BMD. **Results** Compared with the healthy control group, the levels of Cr, BUN, Cys C, and ACR in the observation group and the control group increased, and the observation group increased more significantly than the control group ($P < 0.05$); the levels of IGF-1, BMD, and BGP in the observation group and the control group were significantly reduced, and the degree of reduction in the observation group was more significant than in the control group ($P < 0.05$); the levels of ET-1 and TRACP-5b in the observation group and the control group were significantly increased, and the observation group was significantly higher than the control group ($P < 0.05$). In patients with chronic renal dysfunction with osteoporosis, IGF-1 was negatively correlated with TRACP-5b, Cys C, Cr, BUN, ACR ($r = -0.795, -0.793, -0.722, -0.750, -0.822$; all $P < 0.001$), and positively correlated with BMD and BGP ($r = 0.851, 0.778$; all $P < 0.001$). ET-1 was negatively correlated with BMD and BGP ($r = -0.838, -0.748$; all $P < 0.001$), and positively correlated with TRACP-5b, Cys C, Cr, BUN and ACR ($r = 0.822, 0.742, 0.763, 0.676, 0.770$; all $P < 0.001$). Multiple linear stepwise regression analysis showed that IGF-1, ET-1, BGP, TRACP-5b and Cys C were closely related to BMD level ($P < 0.05$). **Conclusion** The changes of IGF-1 and ET-1 levels are closely related to the occurrence and development of chronic renal dysfunction osteoporosis in non-dialysis men, which is the risk factor that may lead to osteoporosis.

Key words: chronic renal dysfunction; insulin-like growth factor 1; endothelin 1; bone metabolism

慢性肾功能不全患者普遍存在骨代谢紊乱,随着病程的进展可能引起肾性骨病等并发症,严重影响患者的生活质量。国外有学者研究显示,胰岛素样生长因子(IGF-1)与骨密度(BMD)密切相关^[1]。内皮素 1(ET-1)在骨代谢、骨重塑及多种骨疾病的发病机制中起重要作用,参与调节导致骨代谢异常的多种细胞因子及激素水平^[2-3]。本研究主要检测非透析男性慢性肾功能不全患者血清 IGF-1、ET-1、骨钙素(BGP)、抗酒石酸酸性磷酸酶-5b (TRACP-5b) 水平,探讨 IGF-1、ET-1 与骨代谢指标的变化及相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 2 月至 2019 年 12 月在临沂市兰陵县人民医院住院治疗的非透析男性慢性肾功能不全患者 106 例作为研究对象,所有患者均符合美国肾脏病基金会(NKF)/肾脏病预后质量倡议(DOQI)工作组制订的相关诊断标准。慢性肾功能不全病因:糖尿病肾病 32 例,高血压肾病 40 例,膜性肾病 8 例,慢性肾小球肾炎等其他原因肾病 26 例。排除标准:急性肾损伤、已行肾脏替代治疗、使用激素或影响骨代谢的药物、原发性甲状旁腺功能亢进、甲状腺疾病、肿瘤患者。所有患者根据 BMD 测定结果分为慢性肾功能不全伴骨质疏松组(对照组,50 例)和慢性肾功能不全伴骨质疏松组(观察组,56 例),所有骨质疏松患者符合骨质疏松诊断标准^[4],半年内未服

用糖皮质激素、维生素 D、钙剂等药物。选取同期体检健康的男性 30 例作为健康对照组。年龄、体质量指数(BMI)在 3 组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。本研究经临沂市兰陵县人民医院伦理委员会批准,研究对象签署知情同意书。

1.2 观察指标

1.2.1 一般血生化指标 肌酐(Cr, 苦味酸法)、尿素氮(BUN, 酶法)、胱抑素 C(Cys C)、尿微量清蛋白/肌酐比值(ACR)采用美国贝克曼库尔特 AU5800 全自动生化分析仪检测。于清晨 8:00 采集所有受试者空腹静脉血 5 mL,离心取上清液冻存于 -70°C 超低温冰箱备检。采用酶联免疫吸附试验法检测 IGF-1、ET-1、BGP、TRACP-5b 水平,试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司,严格按照试剂盒说明书操作。

1.2.2 BMD 测定 采用美国 NORLAND 双能 X 线骨密度仪测定腰椎(L2~4)处的 BMD。

1.3 统计学处理 所有资料采用 SPSS17.0 统计软件进行处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD- t 检验;相关性分析采用 Pearson 相关;以 BMD 为因变量进行多元线性逐步回归分析;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血生化指标比较 与健康对照组比较,观察组和对照组患者的 Cr、BUN、Cys C、ACR 水平升高,

且观察组较对照组升高更明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 3 组 IGF-1、ET-1 及骨代谢指标比较 与健康对照组比较,观察组和对照组 IGF-1、BMD、BGP 水平均明显降低,且观察组较对照降低更明显,差异有统

计学意义($P<0.05$)。与健康对照组比较,观察组和对照组 ET-1、TRACP-5b 水平均明显升高,且观察组较对照组升高更明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 3 组一般资料与血生化指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	Cr (μmol/L)	BUN (mmol/L)	Cys C (mg/L)	ACR (mg/g)
健康对照组	57.03±5.33	24.73±2.49	61.52±8.14	2.15±0.78	0.51±0.16	6.62±1.67
对照组	56.49±9.57	24.98±1.96	165.14±32.02 ^a	9.24±1.67 ^a	3.21±0.20 ^a	163.72±27.99 ^a
观察组	55.78±9.43	24.63±1.98	274.22±67.38 ^{ab}	9.24±1.71 ^{ab}	5.10±1.22 ^{ab}	282.61±55.42 ^{ab}

注:与健康对照组比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$ 。

表 2 3 组 IGF-1、ET-1 及骨代谢指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	IGF-1 (ng/mL)	ET-1 (pg/mL)	BMD (g/cm ²)	BGP (pg/mL)	TRACP-5b (mIU/mL)
健康对照组	258.87±30.52	41.77±4.91	1.19±0.29	6.59±0.83	4.38±0.35
对照组	195.21±9.52 ^a	55.17±5.13 ^a	0.99±0.47 ^a	4.35±0.51 ^a	6.32±0.59 ^a
观察组	170.86±13.74 ^{ab}	67.07±6.01 ^{ab}	0.90±0.35 ^{ab}	3.26±0.62 ^{ab}	8.14±0.57 ^{ab}

注:与健康对照组比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 慢性肾功能不全伴骨质疏松患者 IGF-1、ET-1 与骨代谢指标、血生化指标、BMD 的相关性 Pearson 相关分析结果显示,慢性肾功能不全伴骨质疏松患者 IGF-1 与 TRACP-5b、Cys C、Cr、BUN、ACR 呈负相关($r=-0.795$ 、 -0.793 、 -0.722 、 -0.750 、 -0.822 ,均 $P<0.001$),与 BMD、BGP 呈正相关($r=0.851$ 、 0.778 ,均 $P<0.001$)。慢性肾功能不全伴骨质疏松患者 ET-1 与 BMD、BGP 呈负相关($r=-0.838$ 、 -0.748 ,均 $P<0.001$),与 TRACP-5b、Cys C、Cr、BUN、ACR 呈正相关($r=0.822$ 、 0.742 、 0.763 、 0.676 、 0.770 ,均 $P<0.001$)。见表 3。

表 3 慢性肾功能不全伴骨质疏松患者 IGF-1、ET-1 与骨代谢指标、血生化指标、BMD 的相关性分析

指标	IGF-1		ET-1	
	r	P	r	P
BMD	0.851	<0.001	-0.838	<0.001
BGP	0.778	<0.001	-0.748	<0.001
TRACP-5b	-0.795	<0.001	0.822	<0.001
Cys C	-0.793	<0.001	0.742	<0.001
Cr	-0.722	<0.001	0.763	<0.001
BUN	-0.750	<0.001	0.676	<0.001
ACR	-0.822	<0.001	0.770	<0.001

2.4 多元线性逐步回归分析 以 BMD 为因变量,以 IGF-1、ET-1 骨代谢、血生化结果等指标为自变量,进行多元线性逐步回归分析,结果显示,与 BMD 水平密

切相关的影响因素为 IGF-1、ET-1、BGP、TRACP-5b、Cys C($P<0.05$)。见表 4。

表 4 影响 BMD 的多元线性逐步回归分析

变量	B	SE	β	t	P	95%CI
常量	1.043	0.067	—	15.619	0.001	0.911~1.175
IGF-1	0.001	0.000	0.239	4.432	0.001	0.000~0.001
ET-1	-0.002	0.001	-0.227	-4.180	0.001	-0.004~-0.001
BGP	0.017	0.005	0.206	3.315	0.001	0.007~0.027
TRACP-5b	-0.015	0.005	-0.201	-2.877	0.005	-0.026~-0.005
Cys C	-0.010	0.004	-0.159	-2.541	0.012	-0.017~-0.002

注:—表示此项无数据。

3 讨 论

肾脏是机体调节骨代谢的重要器官之一,研究表明,慢性肾脏病在中国患病人数高达 1.195 亿,患病率为 10.8%^[4-5],慢性肾脏病患者逐渐进展为终末期肾病,肾功能的恶化可引起骨代谢异常,包括骨强度、骨合成、骨转化、骨吸收等,骨代谢异常又受各种因素的影响,如细胞因子、炎症因子分泌异常,维生素 D 分泌不足等,进一步导致 BMD 降低,引起骨质疏松、病理性骨折等肾性骨病,严重影响患者的身体健康^[6]。

IGF-1 是一种多肽蛋白,可促进成骨细胞增殖、分化等,与成骨细胞上的 IGF 受体结合,参与软骨基质的合成、软骨细胞的增殖及机体成骨细胞分化,且抑制成骨细胞的凋亡,从而增加骨生成^[7]。有研究显示,IGF-1 与骨折风险密切相关^[8]。ET-1 可以引起肾脏血管的收缩,减少肾血液循环量,使肾小球滤过率

下降,是一种作用效果很强的血管收缩剂,加速肾间质纤维化、肾小球硬化,从而引起肾组织缺血、缺氧,恶化肾功能^[9]。孙建等^[10]研究显示,ET-1 与 BMD 和骨代谢指标密切相关,可能参与了骨质疏松的发病过程。因此,测定非透析男性慢性肾功能不全患者机体内 IGF-1、ET-1 与骨代谢水平,将有助于预测非透析慢性肾功能不全患者的骨质疏松情况。本研究结果显示,与健康对照组比较,观察组和对照组患者 Cr、BUN、Cys C、ACR 水平升高,且观察组较对照组升高更明显;观察组和对照组 IGF-1、BMD、BGP 水平均降低,且观察组较对照降低更明显;观察组和对照组 ET-1、TRACP-5b 水平均升高,且观察组较对照组升高更明显。提示 IGF-1、ET-1 水平变化与慢性肾功能不全伴骨质疏松导致的骨代谢水平变化密切相关。本研究结果还发现,非透析慢性肾功能不全伴骨质疏松患者 IGF-1 与 TRACP-5b、Cys C、Cr、BUN、ACR 呈负相关,与 BMD、BGP 呈正相关;ET-1 与 BMD、BGP 呈负相关,与 TRACP-5b、Cys C、Cr、BUN、ACR 呈正相关。多元线性逐步回归分析结果显示,与 BMD 水平密切相关的影响因素为 IGF-1、ET-1、BGP、TRACP-5b、Cys C。表明非透析男性慢性肾功能不全患者机体内 IGF-1、ET-1 水平发生紊乱,进一步加重患者机体骨代谢异常而导致骨质疏松病变的发生,本文研究结果与崔利文等^[11]研究结果基本一致,IGF-I 水平降低与 BMD 和 BGP 呈正相关,提示 IGF-1 参与患者的骨代谢异常。日本学者研究结果表明,血清 IGF-I 水平高往往具有较高的骨矿物质获取量^[12],而 ET-1 可以通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路来减少聚集蛋白聚糖和 SOX9 的水平,降低软骨终板细胞胶原 II,可能导致椎间盘软骨端变性,发生椎间盘退变,导致骨质疏松^[13]。有研究显示,补充维生素 D 可以改善骨代谢异常,使 IGF-1 消耗减少,甲状旁腺激素和 C 反应蛋白水平明显降低^[14]。因此,监测机体 IGF-1、ET-1 及骨代谢指标可以预测非透析慢性肾功能不全患者发生骨质疏松的可能,有利于患者早期骨质疏松的诊断与治疗。

综上所述,IGF-1、ET-1 水平变化与非透析男性慢性肾功能不全患者骨质疏松的发生、发展密切相关,低水平的 IGF-1 和高水平的 ET-1 可以导致骨代谢异常,可能是导致骨质疏松的危险因素。临床工作应加强 IGF-1、ET-1 的监测,对于低水平 IGF-1 和高水平 ET-1 的非透析慢性肾功能不全患者应该引起足够重视,采取必要的干预措施预防骨质疏松的发生。

参考文献

[1] FAZELI P K,FAJE A T,MEENAGHAN E,et al. IGF-1 is associated with estimated bone strength in anorexia

nervosa[J]. *Osteop Int*,2020,31(2):259-265.

[2] GULHAN I,KEBAPCILAR L,AHMET A,et al. Postmenopausal women with osteoporosis may be associated with high endothelin-1[J]. *Gynecol Endocrinol*,2009,25(10):674-678.

[3] HASAN H M,LEVENT Ç,ONUR H,et al. Comparison of plasma endothelin levels between osteoporotic, osteopenic and normal subjects[J]. *BMC Musculoskelet Disord*,2005,6(1):49-58.

[4] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊治指南(2011 年)[J]. *柳州医学*,2012,25(3):188-199.

[5] ZHANG L,WANG F,WANG L,et al. Prevalence of chronic kidney disease in China:a cross-sectional survey[J]. *Lancet*,2012,379(9818):815-822.

[6] 丁超. 老年性骨质疏松症相关问题研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*,2016,22(3):372-375.

[7] 栗麟,李双蕾,陈文辉,等. 壮骨方对糖尿病大鼠骨质疏松的防治及其对血清 IGF-1、TNF- α 水平的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*,2016,22(4):428-432.

[8] LI F,XING W H,YANG X J,et al. Influence of polymorphisms in insulin-like growth factor-1 on the risk of osteoporosis in a Chinese postmenopausal female population[J]. *Int J Clin Exp Pathol*,2015,8(5):5727-5732.

[9] GRUBB A,HORIO M,HANSSON L O,et al. Generation of a new cystatin C-based estimating equation for glomerular filtration rate by use of 7 assays standardized to the international calibrator[J]. *Clin Chem*,2014,60(7):974-986.

[10] 孙建,房义辉,柳达. 老年女性骨质疏松患者血清 IGF-1 和 ET-1 水平变化的意义[J]. *临床骨科杂志*,2017,20(1):42-44.

[11] 崔利文,温志谦. 原发性肾病综合征患者骨代谢变化情况及其临床指标研究[J]. *中国全科医学*,2012,15(28):3258-3260.

[12] KOUUDA K,IKI M,OHARA K,et al. Associations between serum levels of insulin-like growth factor-1 and bone mineral acquisition in pubertal children;a 3-year follow-up study in Hamamatsu, Japan[J]. *J Physiol Anthropol*,2019,38(1):16-24.

[13] WEI Y,LI Z X,ZHAO C L,et al. Attenuation of the degenerative effects of endothelin-1 on cartilaginous end plate cells by the endothelin receptor antagonist BQ-123 via the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Spine J*,2018,18(9):1669-1677.

[14] AMINA T,FAIZA Z,MESSAOUD S,et al. Effects of oral vitamin D3 supplementation in stage 3 chronic kidney disease subjects:insulin resistance syndrome and hormonal disturb interactions[J]. *Ann Biol Clin (Paris)*,2018,76(3):313-325.