

# BMP 联合 PTH 评估血液透析肾性骨病患者的疗效

胡季槐

酒钢医院血液净化中心

DOI:10.12238/bmtr.v6i3.7486

**[摘要]** 目的: 探讨骨形态发生蛋白(BMP)联合甲状旁腺素(PTH)评估血液透析联合血液灌流对血液透析肾性骨病患者疗效的效能。方法: 选取2019年1月至2022年6月本医院收治的160例血液透析肾性骨病患者为研究对象,所有患者均接受血液透析联合血液灌流治疗,根据患者临床治疗效果划分为治疗有效组(n=129)和治疗无效组(n=31)。收集并对比两组患者一般临床资料; 血尿素氮(BUN)、血清肌酐(Scr)、 $\beta$ 2微球蛋白( $\beta$ 2-MG)及尿酸(UA)的表达水平; 血清BMP、PTH的表达水平。通过相关性分析及多因素Logistic回归分析筛选与血液透析肾性骨病患者治疗无效相关的危险因素。结果: 治疗无效组患者治疗前平均BUN、Scr、 $\beta$ 2-MG、UA水平显著高于治疗有效组患者( $P<0.05$ ); 治疗无效组患者治疗前平均BMP2、BMP3、BMP7、BMP9水平显著低于治疗有效组患者,血清PTH水平显著高于治疗有效组患者 ( $P<0.05$ ); Pearson相关性分析表明血液透析肾性骨病患者Scr与BMP7呈负相关性,与PTH呈正相关性 ( $P<0.05$ ); Spearman相关性分析表明BMP2、BMP3、BMP7及BMP9与治疗无效呈负相关性,PTH与治疗无效呈正相关性( $P<0.05$ ); 多因素Logistic回归分析结果显示,BMP3、BMP7水平降低及PTH水平升高均是血液透析肾性骨病患者治疗无效的危险因素( $P<0.05$ )。结论: BMP、PTH是接受血液透析联合血液灌流的肾性骨病患者治疗无效的影响因素,可作为未来监测患者病情发展、评价患者治疗效果的重要生物学标志物。

**[关键词]** 血液透析; 血液灌流; 肾性骨病; 骨形态发生蛋白; 甲状旁腺素

中图分类号: R459.5 文献标识码: A

## BMP combined with PTH to evaluate hemodialysis for the efficacy of patients with renal bone disease

Jihuai Hu

Blood Purification Center of Jisco Hospital

**[Abstract]** Objective To investigate the efficacy of bone morphogenetic protein (BMP) combined with parathyroid hormone (PTH) in evaluating the efficacy of hemodialysis combined with hemoperfusion in patients with renal osteopathy. Methods From January 2019 to June 2022, 160 patients with renal bone disease treated in our hospital were selected as the research objects. All patients received hemodialysis combined with hemoperfusion treatment. They were divided into effective group (n=129) and ineffective group (n=31) according to the clinical treatment effect. Collect and compare the general clinical data of the two groups of patients; Serum urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr),  $\beta$ 2-microglobulin ( $\beta$ 2-MG) and uric acid (UA) were measured. The expression level of BMP and PTH in serum. Correlation analysis and multivariate Logistic regression analysis were carried out to identify the risk factors associated with ineffective treatment in patients with renal bone disease. Results The mean levels of BUN, Scr,  $\beta$ 2-MG and UA in the ineffective group were significantly higher than those in the effective group ( $P<0.05$ ). The average levels of BMP2, BMP3, BMP7, BMP9 in the ineffective group were significantly lower than those in the effective group before treatment, and the serum PTH level was significantly higher than that in the effective group ( $P<0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that Scr was negatively correlated with BMP-7 and positively correlated with PTH ( $P<0.05$ ). Spearman correlation analysis showed that BMP-2, BMP-3, BMP-7 and BMP-9 were negatively correlated with ineffective treatment, and PTH was positively correlated with ineffective treatment ( $P<0.05$ ). Multivariate

Logistic regression analysis results showed that the decreased levels of BMP3 and BMP7 and the increased level of PTH were risk factors for ineffective treatment for hemodialysis patients with renal bone disease ( $P < 0.05$ ). Conclusion BMP and PTH are the factors influencing the inefficacy of hemodialysis combined with hemoperfusion in patients with renal osteopathy, and can be used as important biomarkers to monitor the disease progression and evaluate the therapeutic effect of patients in the future.

[Key words] hemodialysis; hemoperfusion; renalosteopathy; bone morphogenetic protein; parathyroid hormone

血液透析是慢性肾病发生到一定阶段以后,毒素不能自行排出,需利用半透膜的弥散、渗透、扩散原理将患者体内血毒素排出,再将电解质补充入体实现交换<sup>[1]</sup>。通过血液透析,可以有效提高患者的生活质量以及延长患者的生命周期,也是目前慢性肾病及肾性骨病的主要治疗方式之一<sup>[2]</sup>。血液透析联合血液灌流治疗是临床针对该病常用的医疗手段。早期评估血液透析联合血液灌流治疗后血液透析患者无效风险,尽早实施医疗防治措施,使患者受益最大化成为临床关注焦点<sup>[3]</sup>。有研究指出,骨形态发生蛋白(Bone morphogenetic protein, BMP)升高是肾性骨病的危险因素, BMP会破坏肾功能,最终导致肾性骨病<sup>[4]</sup>。甲状旁腺激素(Parathyroid hormone, PTH)是慢性肾病患者心血管疾病的新型生物标志物, PTH水平升高与血液透析患者肾性骨病发病率和病死率关系密切<sup>[5]</sup>。基于此,本研究将对比不同预后的接受血液透析联合血液灌流治疗的肾性骨病患者BMP、PTH水平特征,并探讨BMP联合PTH对此类患者临床疗效的评估效能。

## 1 材料和方法

### 1.1 研究对象

选取2019年1月至2022年6月本医院收治的160例血液透析肾性骨病患者为研究对象,其中男性88例、女性72例,年龄41~81岁,平均(66.25±11.34)岁。所有患者均接受血液透析联合血液灌流治疗:应用1.5mmol/LCa<sup>2+</sup>的碳酸氢盐、设置血流量为250ml/min进行血液透析,每次透析治疗时间为4小时,每周进行3次;每次联合灌流治疗时间为2小时,停止后单独进行血液透析2小时,依据上述治疗方案连续治疗6个月并持续随访1年。根据患者随访1年后的临床治疗效果划分为治疗有效组(n=129)和治疗无效组(n=31)。其中治疗无效的定义为:患者持续治疗6个月后皮肤瘙痒症状、骨关节疼痛症状及肾功能指标无明显变化或加重。本研究已通过院内伦理委员会审批(批号:201903-005),所有患者或家属均签署知情同意书。

### 1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)患者符合肾性骨病的诊断标准<sup>[6]</sup>;(2)患者均自愿接受血液透析及血液灌流联合治疗;(3)患者均能坚持接受6个月治疗;(4)患者自愿接受本研究制定的治疗方案及随访计划安排。排除标准:(1)患者合并严重凝血功能障碍;(2)患者合并冠心病、脑出血、脑梗死等严重心脑血管疾病;(3)患者合并神经、精神类疾病;(4)无法按治疗计划进行血液透析联合血液灌流治疗;(5)治疗期间因个人原因退出或全因死亡。

### 1.3 方法

1.3.1一般临床资料:通过医院信息系统收集入组患者年龄、性别、体重指数、平均病程、高血压病史、糖尿病病史等一般临床资料。

1.3.2临床检验指标:通过医院信息系统及临床检验系统收集所有患者血尿素氮(Blood urea nitrogen, BUN)、血清肌酐(Serum creatinine, Scr)、β2微球蛋白(β2 micro globulin, β2-MG)及尿酸(Uric acid, UA)的表达水平。

1.3.3血清学指标:收集患者外周血5mL,在室温下以2000rpm离心10分钟,分离获得上层血清。通过酶联免疫分析法测定患者血清中BMP2、BMP3、BMP7、BMP9、PTH的表达水平,商品化检测试剂盒均购自上海博尔森生物科技有限公司,货号: BES0256K、BES2FR1388、BES0913K、BES0346K、BES1253K。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS26.0进行统计学分析。年龄、体重指数、平均病程、临床检验指标、血清学指标等计量资料符合正态分布,均采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,2组间比较采用独立样本t检验。高血压病史、糖尿病病史等计数资料以例数(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。采用Pearson相关性检验评价BMP、PTH与临床检验指标的相关性,采用Spearman相关性分析及多因素Logistic回归分析评估影响血液透析肾性骨病患者治疗无效的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 治疗无效组和治疗有效组患者一般临床资料比较

治疗无效组和治疗有效组平均年龄、性别比例、平均体重指数、平均病程、高血压及糖尿病患病率的差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

表1 治疗无效组和治疗有效组一般临床资料比较

指标	治疗无效组(n=31)	治疗有效组(n=129)	t/ $\chi^2$	P
年龄(岁)	64.35±10.33	67.12±10.29	1.340	0.182
性别(男)	17(54.84)	71(55.04)	0.002	0.984
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	22.24±1.14	22.65±1.69	1.288	0.200
病程(年)	4.13±1.02	4.25±1.10	0.546	0.586
高血压	13(41.94)	49(37.98)	0.164	0.685
糖尿病	11(35.48)	42(32.56)	0.097	0.756

### 2.2 治疗无效组和治疗有效组患者临床检验指标比较

治疗无效组患者治疗前平均BUN、Scr、β2-MG、UA水平显著高于治疗有效组患者( $P < 0.05$ ),见表2。

表2 治疗无效组和治疗有效组治疗前临床检验指标比较

分组	BUN (mmol/L)	Scr (μmol/L)	β 2-MG (mg/L)	UA (μmol/L)
治疗无效组(n=31)	33.39±8.68	1055.75±264.01	26.73±6.56	382.60±72.55
治疗有效组(n=129)	31.02±5.05	981.23±144.05	24.22±3.77	356.78±50.61
t	2.006	2.149	2.832	2.328
P	0.047	0.033	0.005	0.021

2.3 治疗无效组和治疗有效组患者临床检验指标比较

治疗无效组患者治疗前平均BMP2、BMP3、BMP7、BMP9水平显著低于治疗有效组患者，血清PTH水平显著高于治疗有效组患者(P<0.05)，见表3。

表3 治疗无效组和治疗有效组治疗前临床检验指标比较

分组	BMP2 (ng/mL)	BMP3 (ng/mL)	BMP7 (ng/mL)	BMP9 (ng/mL)	PTH (ng/L)
治疗无效组(n=31)	0.44±0.10	0.55±0.13	0.47±0.11	0.41±0.07	459.66±57.30
治疗有效组(n=129)	0.49±0.10	0.60±0.11	0.54±0.13	0.45±0.11	432.35±59.22
t	2.484	2.147	2.492	2.114	2.320
P	0.014	0.033	0.014	0.036	0.022

2.4 BMP、PTH与临床检验指标及肾性骨病患者疗效的相关性分析

以血液透析肾性骨病患者临床疗效作为因变量赋值：治疗无效=1、治疗有效=0；以BUN、Scr、β 2-MG、UA原始数值为因变量；以BMP2、BMP3、BMP7、BMP9、PTH的原值作为自变量。Pearson相关性分析表明血液透析肾性骨病患者Scr与BMP7呈负相关性，与PTH呈正相关性(P<0.05)；Spearman相关性分析表明BMP2、BMP3、BMP7及BMP9与治疗无效呈负相关性，PTH与治疗无效呈正相关性(P<0.05)，见表4。

表4 各差异指标与危重症急性肾损伤老年患者不良转归的相关性分析

组别		BMP2	BMP3	BMP7	BMP9	PTH
治疗无效	r	-0.194	-0.168	-0.194	-0.166	0.181
	P	0.014	0.033	0.014	0.036	0.022
BUN	r	0.086	-0.128	-0.071	0.084	0.101
	P	0.281	0.108	0.374	0.293	0.204
Scr	r	-0.010	-0.044	-0.183	0.025	0.158
	P	0.904	0.584	0.021	0.758	0.045
β 2-MG	r	0.048	0.032	0.007	-0.068	0.105
	P	0.548	0.686	0.929	0.390	0.188
UA	r	0.031	-0.070	0.057	-0.026	-0.098
	P	0.694	0.380	0.473	0.748	0.218

2.5 肾性骨病患者治疗无效的影响因素分析

多因素Logistic回归分析结果显示，BMP3、BMP7水平降低及PTH水平升高均是血液透析肾性骨病患者治疗无效的危险因素(P<0.05)，见表5。

表5 肾性骨病患者治疗无效的影响因素分析

指标	β值	标准误	Wald值	P值	OR值	95%CI下限	95%CI上限
BMP2	-4.337	2.282	3.614	0.057	0.013	0.006	1.144
BMP3	-4.226	1.930	4.795	0.029	0.015	0.007	0.642
BMP7	-3.873	1.802	4.618	0.032	0.021	0.010	0.711
BMP9	-4.054	2.353	2.968	0.085	0.017	0.011	1.747
PTH	0.407	0.004	3.204	0.043	1.107	1.004	1.854

3 讨论

肾性骨病是由钙、磷和维生素D的缺乏导致的新陈代谢障碍，可引发营养不良和甲状旁腺功能亢进等问题甚至发展为不可逆的骨骼疾病<sup>[7]</sup>。肾性骨病会对患者的骨骼发育和心肺功能产生不良影响，导致心肺功能紊乱并严重影响患者的生活质量<sup>[8]</sup>。先天性肾畸形患者是肾性骨病的主要患病人群，会出现继发的甲状旁腺功能亢进和酸碱平衡失调<sup>[9]</sup>。血液透析是治疗慢性肾功能衰竭的重要方法，通过透析液与患者体内血液进行物质交换，清除代谢废物，维持电解质和酸碱平衡，从而减缓肾功能的衰退<sup>[10]</sup>。但是血液透析对患者来说是一项身心负担较大的治疗方式，严重影响患者的治疗愿望和心理健康。因此，血液透析对肾性骨病患者的治疗效果有限，特别是对于大分子毒素的清除能力较弱。随着技术的进步，多采用血液透析联合血液灌流治疗。相比于血液透析，血液灌流可辅助去除中、大分子量蛋白结合毒素，提高透析治疗效果，因此逐渐成为肾性骨病的临床血液透析治疗重点<sup>[11,12]</sup>。

尽管应用联合血液透析方法能够在一定程度上提高肾性骨病患者的治疗效果，但仍然存在治疗无效的情况，其中部分患者的肾功能持续下降并且病情持续恶化。过去的研究表明，在常规血液透析治疗的基础上增加血液灌流治疗不仅可以提高血清钙水平，降低血清磷和全段PTH水平，还可以降低血清β 2-MG、BUN、Scr等肾功能指标和骨代谢指标<sup>[13-15]</sup>。因此，通过监测这些指标来评估肾性骨病患者的病情具有重要意义。除了PTH作为反映患者钙磷代谢及骨代谢的常见指标外，在胚胎骨骼形成和发育过程中，BMP起着极其关键的作用，并且与骨组织病理过程密切相关，因此BMP在评价肾性骨病患者治疗效果方面可能也具备一定价值<sup>[16,17]</sup>。

在本研究中，我们发现治疗无效组患者治疗前平均BUN、Scr、β 2-MG、UA、PTH水平显著高于治疗有效组患者，平均BMP2、BMP3、BMP7、BMP9水平显著低于治疗有效组患者。进一步通过Pearson相关性分析表明血液透析肾性骨病患者Scr与BMP7呈负相关性，与PTH呈正相关性，而Spearman相关性分析则表明BMP2、BMP3、BMP7及BMP9与治疗无效呈负相关性，PTH与治疗无效呈正相关性。而基于相关性分析结果进行多因素Logistic回归分析则发现BMP3、BMP7水平降低及PTH水平升高均是血液透析肾性骨病患者治疗无效的危险因素。分析原因，BMP家族主要反映患者骨代谢水平，而PTH与患者体内钙磷代谢水平相关。在使用血液

灌流治疗肾性骨病的过程中,灌流器中的高效吸附剂主要采用合成树脂材料制成,这种材料具有网状三维结构和强大吸附能力。这些大分子物质能够进入吸附剂的网络结构中,从而有效清除 $\beta$ 2-MG、PTH、骨代谢物等大分子物质。肾性骨病患者的PTH异常与血清钙降低和血清磷升高有关。通过降低体内的PTH水平,我们可以减轻甲状旁腺的过度激活状态,从而促进肾性骨病患者的病情控制和缓解。

综上所述,本研究认为BMP、PTH是接受血液透析联合血液灌流的肾性骨病患者治疗无效的影响因素,可作为未来监测患者病情发展、评价患者治疗效果的重要生物学标志物。

#### [参考文献]

[1]崔颖.血液透析联合灌流在终末期肾病中的护理进展[J].中国城乡企业卫生,2022,37(07):31-33.

[2]方佳,崔曼丽,周瑶.肾性骨病的临床与实验研究进展[J].云南中医学院学报,2022,45(06):93-97.

[3]陈育青,Bernard Canaud.血液透析滤过的技术及应用现状[J].中国血液净化,2021,20(10):649-653.

[4]伍子贤,戴如璋,林少豪.肾性骨病相关分子通路的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(01):146-151.

[5]Reichel H, Esser A, Roth HJ, et al. Influence of PTH assay methodology on differential diagnosis of renal bone disease[J].Nephrol Dial Transplant.2003;18(4):759-768.

[6]欧三桃,熊琳.肾性骨病的诊断现状与研究进展述评[J].西部医学,2022,34(02):157-160+167.

[7]Sprague SM.Renal bone disease[J].Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.2010,17(6):535-539.

[8]Bellorin-Font E, Rojas E, Martin KJ. Bone Disease in Chronic Kidney Disease and Kidney Transplant[J]. Nutrients. 2022;15(1):167.

[9]Imel EA. Enthesopathy, Osteoarthritis, and Mobility in X-linked Hypophosphatemia1[J].J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105(7):dgaa242.

[10]钱惠艳.慢性肾衰竭患者血液透析护理研究进展[J].透析与人工器官,2020,31(04):65-67+70.

[11]吴卿霞,徐敏,沈培培.血液透析与血液灌流联合治疗老年维持性透析肾性骨病患者的疗效[J].中外医疗,2023,42(08):28-31.

[12]杨洋.费森4008S血液透析机联合一次性血液灌流器治疗老年维持性透析合并肾性骨病的疗效观察[J].中国医疗器械信息,2022,28(22):24-26.

[13]Nakagawa Y,Komaba H,Hamano N,etal.Interrelationships Between Sclerostin, Secondary Hyperparathyroidism, and Bone Metabolism in Patients on Hemodialysis[J]. J Clin Endocrinol Metab.2022;107(1):e95-e105.

[14]Xie L,Hu X,Li W,etal.A retrospective study of end-stage kidney disease patients on maintenance hemodialysis with renal osteodystrophy-associated fragility fractures[J]. BMC Nephrol.2021;22(1):23.

[15]MengY,FuM,GuoJ,etal.Characteristicsandcomplications of fracture in older adults with chronic kidney disease: a cross-sectional study[J].J Orthop Surg Res.2022;17(1):377.

[16]伍晓辉,尤海岩,胡蓉.肾衰营养胶囊对肾性骨病大鼠骨代谢及股骨组织BMP-2表达的影响[J].天津医药,2020,48(02):91-95.

[17]Khan MP,Khan K,Yadav PS,et al. BMP signaling is required for adult skeletal homeostasis and mediates bone anabolic action of parathyroid hormone[J].Bone.2016,92:132-144.