

肾性骨病发病机制研究进展

陈旭^{1△} 杨发奋^{2▲} 古贤君²

1. 右江民族医学院, 广西百色 533000; 2. 右江民族医学院附属医院肾内科, 广西百色 533000

[摘要] 肾性骨病(ROD)是指继发于慢性肾功能下降导致机体矿物质代谢的改变,是一种涉及骨转换、矿化和强度失调的复杂病症,伴有软组织和血管钙化;其具体的发病机制不明。ROD发生发展的主要因素包括钙磷代谢紊乱、继发性甲状旁腺机能亢进、维生素D缺乏、甲状旁腺激素通路、骨形态发生蛋白通路、无翅相关的小鼠乳腺肿瘤病毒整合位点/ β -连环蛋白通路、Klotho-成纤维细胞生长因子23通路、核因子- κ B受体活化因子配体/核因子- κ B受体活化因子/骨保护素通路等信号通路调节异常,发病机制间相互影响。本文综述ROD的发生机制,以期ROD患者的防治提供新方法。

[关键词] 肾性骨病; 代谢异常; 继发性甲状旁腺功能亢进症; 分子通路

[中图分类号] R692; R681 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-0616(2025)05-0037-05

DOI:10.20116/j.issn2095-0616.2025.05.09

Research progress on pathogenesis of renal osteopathy

CHEN Xu¹ YANG Fafen² GU Xianjun²

1. Youjiang Medical University for Nationalities, Guangxi, Baise 533000, China; 2. Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Guangxi, Baise 533000, China

[Abstract] Renal osteopathy (ROD) refers to the change of mineral metabolism secondary to chronic renal function decline, which is a complex disease involving bone transformation, mineralization and intensity imbalance, accompanied by calcification of soft tissues and blood vessels. Its specific pathogenesis is unknown. The main factors contributing to the occurrence and development of ROD include disturbances in calcium and phosphorus metabolism, secondary hyperparathyroidism, vitamin D deficiency, parathyroid hormone pathway, bone morphogenetic protein pathway, wingless mouse breast tumor virus integration site/ β -catenin pathway, Klotho fibroblast growth factor 23 pathway, and abnormal regulation of signaling pathways such as nuclear factor- κ B receptor activator ligand/nuclear factor κ B receptor activator/osteoprotegerin pathway. The pathogenesis is interdependent. The pathogenesis of ROD is summarized in this paper, so as to provide new methods for the prevention and treatment of patients with ROD.

[Key words] Renal osteopathy; Metabolic abnormality; Secondary hyperparathyroidism; Molecular pathway

肾性骨病(renal osteopathy, ROD)是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的常见的远期并发症,其主要是由于慢性肾功能下降使体内钙、磷及维生素D代谢紊乱,出现继发性甲状旁腺功能亢进症,酸碱平衡紊乱等而导致的骨病,该病发病机制复杂多样,与矿物质代谢紊乱、骨钙释放、分子通路调节异常、成骨细胞破坏及破骨细胞生成等多种因素有关^[1-4],尚不完全明确,目前仍然是肾脏病学者的研究热点,现就ROD的发病机制研究进展综述如下。

1 ROD概述

ROD是指继发于慢性肾功能下降导致机体矿

[基金项目] 广西骨与关节退行性疾病基础研究与转化重点实验室(21-220-06)。

[△]右江民族医学院2022级临床医学专业在读硕士研究生

[▲]通讯作者

物质代谢的改变,主要包括钙、磷、维生素D代谢、甲状旁腺功能亢进症、酸碱平衡紊乱等而导致的骨性病^[1-2];涉及骨转换、矿化和强度失调的复杂病症,并伴有软组织和血管钙化。包括高转化型骨病、低转化型骨病、混合型骨病以及 β 2-微球蛋白淀粉样变型骨关节炎;低转化型骨病又包括骨软化和无力性骨病两类。

ROD作为CKD患者常见的远期并发症之一,有研究发现,随着患病时间的延长,慢性肾脏病-矿物质和骨代谢紊乱的发病率呈现增长的趋势^[5]。该病通常在CKD患者早期就出现,尤其是在CKD3期以后常见,但多为无症状;当疾病进展时,ROD患者通常出现骨性疼痛、骨骼畸形、病理性骨折、骨质疏松、脊柱弯曲、胸廓畸形及骨端杵状变等骨骼质量和强度的损害以及假性痛风等;关节外表现为皮肤瘙

痒、软组织及血管钙化^[6]。当肾小球滤过率 $<50\%$ 时,近50%的CKD患者会出现ROD的病理改变,疾病进展到慢性肾脏病终末期时,几乎所有的CKD患者都会出现ROD改变^[7]。研究表明,CKD患者髌关节骨折和非脊椎骨折的骨折风险显著增加;年轻人髌部骨折的相对风险高于老年人,随着肾小球滤过率的下降而逐渐增加^[8]。有学者发现,血液透析患者的骨折发生率很高,并且其风险随着年龄、女性、血清白蛋白的降低以及血管钙化的增加而增加^[9];并且透析患者的髌部骨折风险高于非透析患者和普通人^[3]。因此,ROD的发生大大降低了CKD患者的生活质量并且增加了骨折风险及死亡率。故早期诊断ROD对患者的治疗及预后有着重要的作用。

2 ROD发病机制

2.1 矿物质代谢异常

矿物质异常主要体现在钙磷代谢障碍,钙磷代谢紊乱几乎是CKD的必然结果。当肾功能下降到正常值的20%~25%时,尿磷排泄减少,导致磷酸盐滞留,最终导致高磷血症。钙稳态通过肠道钙吸收、骨钙重塑和肾钙排泄来调节。在CKD患者中钙代谢非常复杂^[10],CKD2~5期的患者,酸中毒或肾小管损伤可导致肾小管钙重吸收减少,1,25双羟维生素D₃[1,25-dihydroxy-vitamin D₃,1,25(OH)₂D₃]合成减少或高磷状态,使肠道钙吸收减少,从而导致低钙血症。研究表明^[11],大部分腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)患者的钙和/或甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)水平与死亡风险有较高相关性,尤其当磷水平较高,可以使1/3的患者死亡风险增加48%~75%。钙磷代谢紊乱在CKD患者的病程中其重要作用,是疾病发生发展的基础,因此临床应该更加关注ROD患者的代谢紊乱情况,从而早期防控、改善预后。

2.2 继发性甲状旁腺功能亢进症

甲状旁腺及肾脏在维持机体内环境稳定中有关键性作用。甲状旁腺可以分泌适量的PTH与血清钙磷、维生素D₃水平相互调节,维持人体内环境的稳定。然而,钙磷代谢紊乱在CKD病程早期就已经出现,随着肾功能下降钙磷代谢紊乱愈发严重^[12];导致PTH的合成和分泌功能增加,并伴有甲状旁腺细胞增生,PTH可以代偿性调节血钙水平,促进骨吸收和骨形成调节骨重塑,代偿能力下降后,骨钙进一步释放,最终出现纤维性骨炎。PTH还可以导致血管缺陷,包括血管舒张、氧化应激减少和前钙化信号,这使CKD患者心血管疾病发病率和病死风险增加^[13]。临床研究发现,PD患者的PTH浓度与病死

风险之间呈U形关联,PTH浓度较低和较高均可以导致PD患者的病死风险增加^[14]。由此可见,PTH异常可以导致骨质改变,并且影响心血管系统,增加了骨折和病死风险。

2.3 维生素D代谢障碍

维生素D在自然界中以麦角钙化醇和胆钙化醇的形式存在,主要是维生素D₂和D₃,可以调节钙、磷及骨代谢。在人体中维生素D₂和D₃发生代谢反应,转化为生物活性的形式,即1,25(OH)₂D₃/骨化三醇^[15]。肾功能衰竭时,1,25(OH)₂D₃合成不足和生成减少,导致甲状旁腺功能亢进继而出现骨性病变更^[16]。此外,维生素D缺乏与高血压,动脉粥样硬化和心力衰竭的风险之间存在关联^[17]。总之,维生素D代谢障碍是ROD的主要因素之一,可增加肾性骨营养不良、骨质疏松、骨折等并发症发生的风险。

2.4 ROD的通路调节

2.4.1 肾-PTH通路 PTH由甲状旁腺分泌的一种多肽类激素,其与PTH受体结合,调节机体骨钙和血清钙的平衡^[18]。肾功能的下降可导致机体处于低血钙、低1,25(OH)₂D₃、高血磷状态,使甲状旁腺代偿性增生,异常分泌PTH,导致PTH通路失衡;表现为破骨细胞代偿性增加,成骨细胞代偿性下降,释放骨钙入血,骨钙释放入血,不仅会引起骨矿物质代谢异常,也会引起骨转化、矿化、容量、线性生长和强度异常以及血管或软组织异位钙化^[16,19]。肾-甲状旁腺通路是骨骼和肾脏产生矿物质的储存库和中心通路,可以保证骨骼的正常生长、发育;当肾-PTH分子通路调节异常时,将影响CKD患者的生活质量,缩短生存时间。

2.4.2 骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins, BMP)通路 BMP是体内诱导骨和软骨形成的主要因子。BMP家族已有43个成员,其中血清BMP-2和BMP-7都是骨形成蛋白,对成人的肾损伤或疾病有保护作用^[20]。BMP-7在肾发育中有重要作用,主要在肾、骨组织中高度表达,主要在肾集合管、远端小管中表达,可诱导肾间充质细胞的分化及增殖,促进成骨细胞分化,最终促进骨形成;李大勇等^[21]研究发现,维持性血液透析患者中鸢尾素、BMP-7水平与血管钙化、钙磷代谢及PTH水平呈负相关,鸢尾素、BMP-7表达骨形成过程中的保护因素。由此可见,BMP的表达对肾脏病变及骨代谢有重要影响,其水平升高可以减少钙磷代谢紊乱、继发性甲状旁腺功能亢进症和血管钙化的发生,以保护肾脏^[22]。

2.4.3 无翅相关的小鼠乳腺肿瘤病毒整合位点/ β -连环蛋白(wingless related mouse mamary

tumor virus integration site/ β -catenin, Wnt/ β -catenin) Wnt/ β -catenin 信号是 Wnt 经典信号传导通路,激活后可以稳定细胞内转录因子 β -catenin,进一步刺激核转录因子 2 (Runx2) 和成骨细胞特异性转录因子 (Osterix) 等成骨因子的产生,从而增加骨细胞的数量、减少破骨细胞的数量,增加骨形成、阻碍成骨细胞和骨细胞凋亡^[3-4]。Nemoto 等^[23]研究发现, Wnt3a 可诱导 Runx2 的转录活性以及 osterix 在基因和 / 或蛋白质水平上的表达;使用 osterix- 小干扰 RNA 处理可在基因和蛋白质水平上显著抑制 Wnt3a 诱导的碱性磷酸酶表达;这说明促进 Wnt/ β -catenin 的表达可促进成骨细胞活化,并且该信号可通过调节成骨和破骨细胞,使骨重建从而改善 ROD。另一研究也表明,当该信号通路被抑制时,成骨细胞活性下降而破骨细胞增生,导致 ROD 进一步进展^[24]。硬化蛋白由骨细胞分泌的硬化蛋白基因 e 蛋白,可抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的传递;在 56 例 CKD3 ~ 4 期患者研究中:大多数患者骨组织学异常,其中低转化型骨病是 ROD 的主要形式,低转化型骨病的患者硬化蛋白高表达,头蛋白 -1 (dickkopf-1, DKK1) 和核因子 - κ B 配体低表达,硬化蛋白和 DKK1 水平与低周转骨病独立相关^[25]。硬化蛋白和 DKK1 的循环水平可预测尚未接受透析患者的低转化型骨病转换率。综上, Wnt/ β -catenin 信号通路激活时骨形成和骨量增加,当通路被抑制时则反之,其激活与抑制反映着 ROD 的病程; Wnt/ β -catenin 信号通路对于维持正常的骨形成和骨代谢平衡具有重要意义。

2.4.4 Klotho-成纤维细胞生长因子 23 (fibroblast growth factor-23, FGF23) 通路 Klotho 蛋白为 Klotho 基因编码的抑制 I 型单次跨膜蛋白-Klotho 蛋白,主要在肾脏中表达,具有维持骨矿物质代谢平衡的作用,可以通过抑制氧化应激及炎症反应对肾脏起保护作用。在 CKD 小鼠模型中,敲除 Klotho 基因,消除了二氢青蒿素在单侧输尿管梗阻小鼠中对肾脏保护作用^[26];且临床研究中显示,CKD 患者血清中的 Klotho 表达低于健康人群^[27]。FGF23,主要由骨骼中的骨细胞产生,其主要的功能是抑制肾磷酸盐重吸收,减少 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 生成及 PTH 的合成和分泌,可维持早期 CKD 患者钙磷代谢稳定^[28-29],在 ROD 中发挥核心作用。Klotho 与 FGF 受体 1 结合,使 FGF23 具有生物活性,从而抑制 PTH、调节钙磷代谢;在 CKD 早期 FGF23 对 PTH 的抑制作用下降,加重钙磷代谢紊乱,与肾脏疾病的严重程度呈负相关^[30]。所以, Klotho-FGF23 通路对肾脏有保护作

用,但受 PTH、钙磷代谢影响,其表达下降在 CKD 早期出现,因此应注意防治钙磷代谢紊乱及 PTH 异常。

2.4.5 核因子 - κ B 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL) / 核因子 - κ B 受体活化因子 (receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK) / 骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 通路 RANK 是肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 受体超家族的一员,是一种 I 型跨膜蛋白;在人体多种组织和细胞中表达,主要在破骨祖细胞、成熟破骨细胞、软骨细胞、树突状细胞中表达,与骨吸收、免疫反应有关^[31]。RANKL 是 TNF 配体超家族的一员,为 II 型跨膜蛋白,主要由骨组织中的成骨细胞和基质细胞分泌,在骨和骨髓中呈高表达。破骨细胞主要负责骨吸收, RANKL 可以影响其活化^[32]。在骨中,骨细胞和成骨细胞都通过 RANKL 的产生及其与破骨细胞、RANK 的结合来刺激破骨细胞的成熟^[33]。OPG 也是 TNF 受体超家族中的一员,与 RANK 受体竞争,和 RANKL 结合,可以阻碍 RANKL 与 RANK 的结合,他们结合后可抑制破骨细胞的生成,从而干扰骨的吸收^[34];并且在动物实验中 OPG 缺陷的小鼠会过早出现骨质疏松症^[35]。综上所述, RANKL/RANK/OPG 通路可影响骨骼质量,当平衡紊乱时显著影响破骨细胞的成熟、存活和活性,导致骨重塑周期紊乱,使机体出现骨质疏松。

2.5 其他

除上述发病机制以外,还有铝中毒、代谢性酸中毒、炎症状态及氧化应激反应、雌激素通路、谷氨酸通路、肠-肾轴通路等,均与 ROD 的发生发展有关。

3 小结

综上所述, ROD 作为 CKD 患者的重要并发症之一,近年来随着医疗技术的发展, CKD 患者的生存率逐渐延长, CKD 患者骨折风险日益增加,它的发生发展对全身各器官都有至关重要的影响,是终末期肾脏病患者致残率和病死率增加的重要原因;故而掌握诱导 ROD 发生、发展的相关因素和积极寻找预防及治疗措施对提高患者生存质量有着重要意义。ROD 的主要机制是肾功能下降引起机体内矿物质代谢异常、PTH、维生素 D 缺乏以及信号调节通路异常导致的骨形成及吸收失衡;除本文中提到的发病机制外,还有炎症及氧化应激反应、代谢性酸中毒、雌激素通路、谷氨酸通路等。ROD 的发病机制复杂多样,且发病机制间相互联系不独立,故应积极探索 ROD 分子通路调控,这对于 ROD 的临床治疗及改善疾病预后具有重要意义。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] 黄健芳, 石钰, 彭红梅, 等. 终末期肾病患者骨折影响因素的 Meta 分析[J]. 临床肾脏病杂志, 2023, 23(6): 480-486.
- [2] 程海涛, 张晓暄, 李银辉. 肾性骨病发病机制研究及进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(10): 1550-1554.
- [3] Iseri K, Dai L, Chen Z, et al. Bone mineral density and mortality in end-stage renal disease patients[J]. Clin Kidney J, 2020, 13(3): 307-321.
- [4] Bisson SK, Ung RV, Mac-Way F. Role of the Wnt/ β -Catenin Pathway in Renal Osteodystrophy[J]. Int J Endocrinol, 2018, 2018(1): 5893514.
- [5] 陈思敏, 王圣治. 慢性肾脏病-矿物质和骨代谢紊乱的研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(12): 221-224.
- [6] Izzo C, Secondulfo C, Bilancio G, et al. Chronic Kidney Disease with Mineral Bone Disorder and Vascular Calcification: An Overview[J]. Life, 2024, 14(3): 418.
- [7] 程旭, 李永军, 徐兆强, 等. ^{99m}Tc -MDP 全身骨扫描在肾性骨病中的显像特点探讨[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2014, 34(9): 1260-1263.
- [8] Vilaca T, Salam S, Schini M, et al. Risks of hip and nonvertebral fractures in patients with CKD G3a-G5D: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Kidney Dis, 2020, 76(4): 521-532.
- [9] Matias PJ, Laranjinha I, Azevedo A, et al. Bone fracture risk factors in prevalent hemodialysis patients[J]. J Bone Miner Metab, 2020, 38(2): 205-212.
- [10] Hao J, Tang J, Zhang L, et al. The crosstalk between calcium ions and aldosterone contributes to inflammation, apoptosis, and calcification of VSMC via the AIF-1/NF- κ B pathway in uremia[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020(1): 3431597.
- [11] Nitta K, Bieber B, Karaboyas A, et al. International variations in serum PTH and calcium levels and their mortality associations in peritoneal dialysis patients: Results from PDOPPS[J]. Perit Dial Int, 2024, 8968608241235516.
- [12] Vincent B, Markus K. Vitamin D and Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease: A Critical Appraisal of the Past, Present and the Future[J]. Nutrients, 2022, 14(15): 3009.
- [13] Rodríguez-Ortiz ME, Rodríguez M. Recent advances in understanding and managing secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease[J]. F1000Res, 2020, 9: F1000 Faculty Rev-1077.
- [14] Rhee CM, Molnar MZ, Lau WL, et al. Comparative Mortality-Predictability Using Alkaline Phosphatase and Parathyroid Hormone in Patients on Peritoneal Dialysis and Hemodialysis[J]. Perit Dial Int, 2014, 34(7): 732-748.
- [15] Mária J, Ingrid Ž. The effects of vitamin D on different types of cells[J]. Steroids, 2024, 202: 109350.
- [16] Morgan EF, Gerstenfeld LC. The bone organ system: form and function[M]. Marcus and Feldman's Osteoporosis: Academic Press, 2021: 15-35.
- [17] Latic N, Erben RG. Vitamin D and cardiovascular disease, with emphasis on hypertension, atherosclerosis and heart failure[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(18): 6483.
- [18] 朱代玉, 黄建峰, 杨年红, 等. 成骨细胞功能调控网络的研究进展[J]. 骨科, 2024, 15(4): 379-384.
- [19] 刘宪莉, 刘学东, 张洪玲, 等. 肾性骨病中西医结合治疗研究进展[J]. 医学研究杂志, 2007, 36(1): 97-98.
- [20] Nishinakamura R, Sakaguchi M. BMP signaling and its modifiers in kidney development[J]. Pediatr Nephrol, 2014, 29: 681-686.
- [21] 李大勇, 袁新科, 刘冠兰, 等. 维持性血液透析患者血清 Irisin、BMP-7 水平与血管钙化及钙磷代谢指标的相关性研究[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(15): 41-46.
- [22] 李月娟, 童红霞, 侯敬涛. 碳酸司维拉姆联合血液透析对尿毒症后肾性骨病患者的影响[J]. 中国医学创新, 2024, 21(7): 67-70.
- [23] Nemoto E, Sakisaka Y, Tsuchiya M, et al. Wnt3a signaling induces murine dental follicle cells to differentiate into cementoblastic/osteoblastic cells via an osterix-dependent pathway[J]. J Periodontol Res, 2016, 51(2): 164-174.
- [24] Sabbagh Y, Gracioli FG, O'Brien S, et al. Repression of osteocyte Wnt/ β -catenin signaling is an early event in the progression of renal osteodystrophy[J]. J Bone Miner Res, 2012, 27(8): 1757-1772.
- [25] Neto R, Pereira L, Magalhães J, et al. Sclerostin and DKK1 circulating levels associate with low bone turnover in patients with chronic kidney disease Stages 3 and 4[J]. Clinical Kidney Journal, 2021, 14(11): 2401-2408.

(下转第 88 页)

- TOPSIS 法和数据挖掘综合评价新型抑酸药伏诺拉生临床应用的合理性[J].实用医学杂志, 2022, 38(12): 1541-1547.
- [9] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组.2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南[J].中华消化杂志, 2022, 42(11): 745-756.
- [10] Lu L, Wang Y, Ye J, et al.Quadruple therapy with vonoprazan 20 mg daily as a first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection: a single-center, open-label, noninferiority, randomized controlled trial[J].Helicobacter, 2023, 28(1): e12940.
- [11] Lima JJ, Thomas CD, Barbarino J, et al.Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guideline for CYP2C19 and proton pump inhibitor dosing[J].Clin Pharmacol Ther, 2021, 109(6): 1417-1423.
- [12] Ansari S, Yamaoka Y.*Helicobacter pylori* infection, its laboratory diagnosis, and antimicrobial resistance: a perspective of clinical relevance[J].Clin Microbiol Rev, 2022, 35(3): e0025821.
- [13] Ke H, Li J, Lu B, et al.The appropriate cutoff gastric pH value for *Helicobacter pylori* eradication with bismuth-based quadruple therapy[J].Helicobacter, 2021, 26(1): e12768.
- [14] Sue S, Maeda S.Is a potassium-competitive acid blocker truly superior to proton pump inhibitors in terms of *Helicobacter pylori* eradication?[J].Gut Liver, 2021, 15(6): 799-810.
- [15] Chey WD, Mégraud F, Laine L, et al.Vonoprazan triple and dual therapy for *Helicobacter pylori* infection in the United States and Europe: randomized clinical trial[J].Gastroenterology, 2022, 163(3): 608-619.
- [16] Ierardi E, Losurdo G, Fortezza RF, et al.Optimizing proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* treatment: old and new tricks to improve effectiveness[J].World J Gastroenterol, 2019, 25(34): 5097-5104.
- [17] Kim JI, Park SH, Kim JK, et al.The effects of nocturnal acid breakthrough on *Helicobacter pylori* eradication[J].Helicobacter, 2002, 7(6): 331-336.
- [18] 罗小昆, 孙丽.幽门螺旋杆菌对不同种抗菌药物耐药问题及不良反应发生情况[J].海峡药学, 2020, 32(3): 159-162.
- [19] Yang C, Li S, Huang T, et al.Effectiveness and safety of vonoprazan-based regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis of randomized clinical trials[J].J Clin Pharm Ther, 2022, 47(7): 897-904.

(收稿日期: 2024-07-02)

(上接第 40 页)

- [26] Zhou W, Chen M, Liu H, et al.Dihydroartemisinin suppresses renal fibrosis in mice by inhibiting DNA-methyltransferase 1 and increasing Klotho[J].Acta Pharmacol Sin, 2022, 43(10): 2609-2623.
- [27] 张冬, 李宗英, 高原, 等.二苯乙烯苷调控 Klotho 蛋白抑制 CKD 小鼠肾纤维化[J].生物技术, 2024, 34(4): 497-503.
- [28] 王左钰, 周阳, 熊明霞, 等.成骨细胞代谢重编程与早期肾性骨病发生发展的研究进展[J].中国全科医学, 2024, 27(15): 1904-1910.
- [29] Moysés RMA, Dusso A.Is osteocyte Klotho bad for bone health?[J].Kidney International, 2017, 92(3): 540-543.
- [30] Tomša AM, Alexa AL, Răchișan AL, et al.Skeletal manifestations in end-stage renal disease patients and relation to FGF23 and Klotho[J].Balneo Research Journal, 2020, 11(3): 274-278.
- [31] Carrillo-López N, Martínez-Arias L, Fernández-Villabrille S, et al.Role of the RANK/RANKL/OPG and Wnt/ β -catenin systems in CKD bone and cardiovascular disorders[J].Calcif Tissue Int, 2021, 108: 439-451.
- [32] Noriko T, Hyunsoo K, Yongwon C.RANKL biology[J].Bone, 2022(159): 116353.
- [33] Mbundi L, Meikle ST, Busquets R, et al.Gadolinium tagged osteoprotegerin-mimicking peptide: a novel magnetic resonance imaging biospecific contrast agent for the inhibition of osteoclastogenesis and osteoclast activity[J].Nanomaterials, 2018, 8(6): 399.
- [34] 陈婧, 王春艳, 苏培培, 等.RANK/RANKL/OPG 系统在慢性肾脏病血管钙化中的作用[J].世界最新医学信息文摘, 2020, 20(76): 42-44.
- [35] Evenepoel P, Opdebeeck B, David K, et al.Bone-vascular axis in chronic kidney disease[J].Adv Chronic Kidney Dis, 2019, 26(6): 472-483.

(收稿日期: 2024-07-18)