

3737. DOI:10.1182/blood-2005-07-2933.
- [37] Maggio A, Kattamis A, Felisi M, et al. Evaluation of the efficacy and safety of deferiprone compared with deferasirox in paediatric patients with transfusion-dependent haemoglobinopathies (DEEP-2): a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7(6): e469-e478. DOI:10.1016/S2352-3026(20)30100-9.
- [38] Fraser J, Brook R, He T, et al. Deferasirox-induced liver injury and Fanconi syndrome in a beta-thalassemia major male[J]. *BMJ Case Rep*, 2020, 13(7): e234542. DOI:10.1136/bcr-2020-234542.
- [39] Taher A, El-Beshlawy A, Elalfy MS, et al. Efficacy and safety of deferasirox, an oral iron Chelator, in heavily iron-overloaded patients with beta-thalassaemia: the ESCALATOR study[J]. *Eur J Haematol*, 2009, 82(6): 458-465. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2009.01228.x.
- [40] AlGahtani FH, Stuckey R, Alqahtany FS. Secondary hemosiderosis presented by Porphyria cutanea tarda in a kidney dialysis patient: a case report[J]. *SAGE Open Med Case Rep*, 2020, 8: 2050313X20907815. DOI:10.1177/2050313X20907815.
- [41] Porter JB, Elalfy MS, Taher AT, et al. Efficacy and safety of deferasirox at low and high iron burdens: results from the EPIC magnetic resonance imaging substudy[J]. *Ann Hematol*, 2013, 92(2): 211-219. DOI:10.1007/s00277-012-1588-x.
- (收稿日期:2021-03-24)

肾性骨营养不良的治疗新进展

麻雪洁^{1,2} 张朔凡^{1,2} 汤日宁^{1,2,3} 张晓良² 刘必成²

¹东南大学医学院,南京 210009; ²东南大学附属中大医院肾内科,南京 210009; ³东南大学附属中大医院溧水分院肾内科,南京 210009

通信作者:汤日宁,Email:tangrn77@163.com



开放科学
(资源服务)
标识码(OSID)

【摘要】 肾性骨病是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者的主要并发症之一。肾性骨营养不良(renal osteodystrophy, ROD)是狭义的“肾性骨病”,即与CKD相关的骨组织学异常,是CKD继发的严重骨骼损害,增加了CKD患者发生骨折甚至死亡的风险,其按病理生理学变化可分为高转换型骨病、低转换型骨病和混合型骨病3种类型。随着CKD发病率的升高,ROD的发病率也越来越高,及时有效的治疗对预后影响越发重要。目前临床上对于ROD的治疗主要集中于针对其相关的矿物质及代谢异常,作用靶点单一,缺乏研究证实对后期骨疾病存在较好的疗效,且针对不同类型ROD的药物相关研究较少,临床应用选择中存在较大困难。现研究发现,通过调控参与ROD发病机制的不同分子可干预ROD进展,有望成为ROD治疗的新靶标,提高ROD预后及治疗效果。然而目前关于混合型骨病治疗的相关研究甚少,本文主要对于高转换型和低转换型骨病的治疗新进展做一综述。

【关键词】 慢性肾脏病-矿物质骨代谢异常;肾性骨营养不良;治疗

基金项目:国家自然科学基金(31571186、81770735);江苏省卫计委科教强卫重点医学人才资助(ZDRCA2016079);江苏省卫健委“六个一工程”(LGY2018097)

DOI:10.3969/j.issn.1671-2390.2022.05.011

Recent advances in the treatment of renal osteodystrophy

Ma Xue-jie^{1,2}, Zhang Shuo-fan^{1,2}, Tang Ri-ning^{1,2,3}, Zhang Xiao-liang², Liu Bi-cheng²

¹School of Medicine, Southeast University, Nanjing 210009, China; ²Department of Nephrology, Affiliated Zhongda Hospital, School of Medicine, Southeast University, Nanjing 210009, China; ³Department of Nephrology, Lishui Branch, Affiliated Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 211200, China

Corresponding author: Tang Ri-ning, Email: tangrn77@163.com

【Abstract】 Renal bone disease is one of the main complications of chronic kidney disease (CKD). As a narrower term of "renal bone disease", renal osteodystrophy (ROD) refers to histological ab-

normalities of bone associated with CKD. Such a severe bone damage secondary to CKD boosts the risk of fracture or even death in CKD patients. According to the pathophysiological changes, ROD can be divided into three types of high conversion, low conversion and mixed bone diseases. With a higher incidence of CKD, ROD becomes more and more common. Timely and effective treatment is vital for obtaining a better prognosis. Currently clinical treatment of ROD is targeting its related minerals and metabolic abnormalities. For lacking research evidence of an excellent effect on advanced bone disease, drug-related studies have rarely addressed different types of ROD so that greater difficulties exist in the selection of clinical applications. Manipulating different molecules involved in the pathogenesis of ROD may intervene its progress. A new therapeutic target of ROD is bound to further improve its prognosis and therapeutic efficacy. However, few researches have focused upon the treatment of mixed bone disease. This review summarized the latest treatments of high-conversion and low-conversion bone diseases.

【Key words】 Chronic kidney disease-mineral and bone disorder; Renal osteodystrophy; Treatment

Fund program: National Natural Science Foundation of China (31571186 & 81770735); Key Medical Talent Support Project of Jiangsu Provincial Health & Family Planning Commission for Strengthening Health through Science & Education (ZDRCA2016079); Six-One Project of Jiangsu Provincial Health Commission (LGY2018097)

DOI:10.3969/j.issn.1671-2390.2022.05.011

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是影响世界 13.4% 人口的公共健康问题,其主要并发症包括尿毒症脑病、胃肠道异常及肾性骨营养不良(renal osteodystrophy, ROD)等。流行病学研究发现 CKD 患者骨折风险是非 CKD 人群的 4.4~14.0 倍。临床上超过 75% 肾小球滤过率 <60 mL/min 的患者,会出现一定程度的骨质疏松^[1]。广义的“肾性骨病”,即慢性肾脏病-矿物质骨代谢异常,包括钙、磷、甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)或维生素 D 代谢异常;骨转换、骨矿化、骨量、骨线性生长或骨强度异常;血管或其他软组织钙化。而狭义的“肾性骨病”指的是与 CKD 相关的骨组织学异常,即 ROD,是慢性肾脏病-矿物质骨代谢异常的一个组成部分。ROD 按病理生理学变化可分为高转换型骨病、低转换型骨病和混合型骨病 3 种类型,骨活检为其鉴别诊断的金标准,临床可表现为骨痛、骨折、骨变形、关节疼痛、皮肤瘙痒、肌无力等。

目前临床上主要针对 CKD 患者矿物质及代谢平衡紊乱来治疗 ROD^[2],通过调节 PTH、血磷和维生素 D 对 ROD 患者进行管理^[3],但并无大型临床研究证明现行的此类治疗方法对 ROD 后期骨组织学异常的纠正有较好的疗效。近年来,随着对 ROD 关注度的不断提高,其发病机制的研究不断深入,发现 RANK 信号通路、骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)、血清成纤维细胞生长因子-23(fibroblast growth factor-23, FGF-23)等在 ROD 疾病进展中发挥重要作用,通过对上述分子等的调控可能干预 ROD 的疾病进展,成为 ROD 治疗的新靶点。由于目前关于混合型骨病治疗的相关研究甚少,本文主要对高转换型和低转换型骨病的治疗新进展做一综述,旨在改善 ROD 的预后并为进一步的临床研究提供新思路。

一、高转换型骨病

高转换型骨病临床上以高磷血症、低钙血症和继发性甲状旁腺功能亢进为主要表现,以成骨细胞、破骨细胞增殖活跃及骨小梁纤维化为特征,骨形成和吸收、骨转换增加。目前试验研究中发现的可用于治疗高转换型骨病的药物主要有以下几种:

(一)靶向 PTH

CKD 患者肾功能下降,钙磷代谢紊乱,导致继发性甲状旁腺功能亢进、骨代谢紊乱。通过调控 PTH 可缓解 ROD 的病程进展,纠正骨组织学异常,改善预后。

1. 磷酸盐转运蛋白 EOS789 EOS789 以非竞争性方式与有助于肠道磷酸盐吸收的几种钠依赖性磷酸盐转运蛋白(NaPi-II b, PiT-1 和 PiT-2)相互作用,抑制磷的吸收,降低 FGF-23 及 PTH 水平,延缓肾脏疾病的恶化^[4]。Tsuboi 等^[4]应用其治疗慢性抗 Thy1.1 肾炎大鼠,抑制了主动脉中钙水平的升高,预防主动脉钙化;治疗期间暂未发现对脑、肺脏等造成损伤。但 EOS789 的结合位点尚未知,处于 1 期试验,给药剂量、确切疗效及安全性仍需进一步确定。

2. 西那卡塞、依替卡肽 拟钙剂通过变构结合机制和激活钙感受体的方式增加了受体对血清钙的反应,降低了 PTH 含量和骨折风险,并且不增加肠道对钙、磷的吸收。

第一代拟钙剂——西那卡塞可提高钙感受体的敏感性,抑制 PTH 合成分泌,促进成骨细胞分化,增加骨形成^[5],降低骨折风险^[6]。但 Bellasi 等^[7]发现该药物可能存在较严重的胃肠道不良反应,且价格昂贵,停药率较高。hung 等^[8]对高 PTH 的血液透析人群给予西那卡塞治疗 6 个月后骨矿物质密度(bone mineral density, BMD)增强,骨形成和成骨活性的标志物—I 型前胶原氨基端前肽(procollagen type I N-

terminal propeptide, PINP)增加,破骨细胞活性的标志物—抗酒石酸酸性磷酸酶 5b (tartrate-resistant acid phosphatase 5b, TRACP-5b)降低。Greeviroj等^[9]对10 031例血液透析患者的RCT研究发现股骨BMD增加、血管钙化减轻、血清FGF-23和骨吸收TRACP-5b循环水平降低;而骨形成标志物—骨碱性磷酸酶和骨钙蛋白无明显变化。

第二代拟钙剂替卡肽是直接的钙感受受体激动剂,具有更优的PTH降低效果^[10],减少了甲状旁腺细胞的增殖。Blkck等^[10]的研究发现,给予血液透析患者药物治疗27周后,骨骼矿物质代谢标记物(骨碱性磷酸酶和1型胶原C末端肽)、FGF-23和骨转换降低,骨矿化缺陷和骨髓纤维化减弱且发生胃肠道和无症状低血钙等不良反应概率较低。但该药物治疗后患者可能出现抽搐、心力衰竭风险提高,仍需进一步明确安全性^[11-12]。

(二)靶向RANK

通过RANK信号通路传导的NF- κ B受体激活蛋白配体(receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL)可促进破骨细胞生成和活化,具体机制尚不明确。地诺单抗是抗RANKL的单克隆抗体^[13],是目前最有效的骨重塑抑制剂^[14],优先降低血清钙、血清磷水平,其次增加维生素D含量^[15],减少了前体细胞向成熟破骨细胞的分化并降低了活化的破骨细胞存活率。由于地诺单抗可能使CKD患者低钙血症加重、继发性甲状旁腺功能亢进反弹,目前仅应用于肾小球滤过率 >30 mL/min或无明显肾脏疾病的绝经后患骨病的妇女。Heimgartner等^[16]给予肾移植患者地诺单抗治疗3~6个月后其BMD升高,骨形成标记物P1NP和骨特异性碱性磷酸酶、骨吸收标记物I型胶原C末端肽的 β -异构体和尿液中的脱氧吡啶并啉/Cr降低,有理由认为其在CKD高转换型骨病中可发挥疗效。

(三)靶向骨

1. 双膦酸盐 FDA批准的用于治疗具有共同基本结构的双膦酸盐有6种,包括唑来膦酸盐、吡啶基双膦酸盐、阿仑膦酸盐等,是焦磷酸盐的结构类似物,常用于CKD1~3期患者^[17-18],其通过肾脏排泄,对骨骼矿物质有较高的亲和力^[13],可诱导破骨细胞凋亡,抑制骨转换,增加骨量,增加骨强度,预防骨丢失,降低骨折风险^[19]。在无动力性骨病患者中禁用,适用于高转换型骨病的患者。

Jokihaara等^[17]通过第二代双膦酸盐—帕米膦酸酯治疗高转换型骨病的慢性肾功能不全大鼠,显著抑制了骨转换(可观察到骨软化大鼠),骨小梁厚度及数目增加,骨间距减少,骨量增加。Ishida等^[19]在针对高转换型ROD大鼠的治疗中,给予第三代双膦酸盐—利塞膦酸盐,可部分减弱小梁骨重塑、皮质骨丢失和机械特性;明显改善小梁骨纤维化;降低成骨基因标志物的表达,抑制成骨细胞活性;抑制FGF23的升高。值得注意的是,在高转换型骨病患者的应用中,由于高浓度双膦酸盐对肾脏的毒性作用,可能过度抑制骨重塑^[2],进而诱发低转换型骨病^[20],仍需精准给药剂量及浓度,避免不良反应的发生。

2. 色氨酸羟化酶-1抑制剂 激素、生长因子等多种因子共同调节成骨和破骨细胞活性,影响骨代谢。肠源性血清素是控制成骨细胞增殖的关键信号分子之一,LP533401为合成该信号分子的酶—色氨酸羟化酶-1的小分子抑制剂,Pawlak等^[21]在骨质疏松模型中应用LP533401可减少骨损失;在5/6肾切除的Wistar雄性大鼠治疗中,其血清磷水平降低,逆转了骨矿物质状态、微结构和强度的损害。以上研究得出的结论可作为ROD的新治疗方向。

3. micro-RNA micro-RNA是新型内源性非编码RNA,其中miR-155和miR-223是破骨细胞形成的重要调节剂。miR-155可通过靶向调节细胞因子信号传导抑制蛋白1和小眼畸形相关转录因子抑制破骨细胞分化;miR-223可参与破骨细胞形成,下调miR-223可调节骨吸收作用^[22],通过利用micro-RNA的不同特性缓解骨病进展,目前相关研究较少,治疗方案尚未确定,可能成为ROD治疗的潜在靶标。

4. 降钙素 甲状腺滤泡旁细胞分泌的降钙素是参与骨代谢的多肽类激素之一,可调节骨吸收作用^[23]。人工合成的鲑鱼降钙素密钙息有效抑制了破骨细胞的活性和数目,抑制骨吸收,促进骨矿化,进而促进骨形成,降低骨损失,降低骨转换,是治疗骨质疏松的理想药物;同时与PTH、维生素D共同纠正体内钙磷代谢紊乱,抑制肾小管对磷的重吸收,降低血清磷含量^[24]。缓解ROD患者存在的骨痛、高磷及骨质疏松等问题。

(四)多靶点治疗

Neven等^[25]应用二甲双胍对CKD大鼠进行治疗,纠正了大鼠的钙磷代谢紊乱,同时降低了PTH和RANKL,刺激骨保护素表达,促进成骨细胞分化,抑制破骨细胞分化,减少骨损失,纠正骨代谢紊乱,抑制了血管钙化的发展,可能在高转换型骨病患者中发挥积极作用但可能存在代谢性酸中毒等不良反应^[25]。

二、低转换型骨病

低转换型骨病多与高钙血症、25羟基维生素D过度抑制PTH分泌及合并糖尿病等因素有关,主要表现为骨形成和骨吸收降低,骨转换降低,成骨细胞和破骨细胞数目和活性降低,类骨质增加,骨密度降低。目前研究发现的具有低转换型骨病治疗前景的药物主要可分为以下几种。

(一)靶向FGF-23

FGF-23是骨源性的磷酸盐稳态内分泌调节剂^[26],作用于肾脏近端小管的钠磷共转运体^[27],可反映矿物质沉积和PTH升高的程度,降低骨钙化水平,促进骨溶解,调节成骨细胞的增殖和成熟,干扰骨细胞分化和基质钙化,在ROD患者中表达显著升高^[26]。

来源于中枢神经组织的骨生长的正调节剂C型利钠肽,同时存在于血管内皮细胞、心脏、肾脏、骨骼及生殖系统,刺激成骨细胞增殖和分化,有效调节软骨内骨生长。Zhang等^[26]证实,在终末期肾病患者中,C型利钠肽可能抑制FGF-23/MAPK信号传导,FGF-23水平下降,PTH及血钙水平升高,尿肌酐水平升高,骨小梁厚度增加,成骨细胞数量增多,

增加了骨转换。但FGF-23在ROD的发病机制中的相关试验较少,仍需进一步确定二者作用机制,以期应用于ROD患者的未来治疗。

褐藻的天然化合物褐藻糖胶是海昆肾喜胶囊的有效成分,可在海带中提取。Liu等^[28]通过动物和细胞实验发现褐藻糖胶可通过FGF-23/Klotho信号通路对肾脏产生保护作用,减轻肾小管间质区胶原沉积,纠正钙磷代谢紊乱,逆转股骨病理改变,增加骨体积及厚度,在ROD患者中发挥疗效。

(二)靶向PTH

重组PTH相关肽类似物特立帕肽和阿巴洛派肽主要通过促进成骨细胞的增殖和破骨细胞的凋亡来刺激骨形成^[2]。

特立帕肽是第一个FDA批准的被用于治疗骨质疏松和预防脆性骨折的骨代谢剂^[13],降低了60%~70%椎骨骨折风险^[14]。Peugh等^[29]统计了30例给予特立帕肽治疗8至24个月疗程不等的无动力性骨病患者的相关指标,血清骨转换标志物和BMD增加,血清磷水平显著下降,血清钙水平无明显变化;腰椎BMD显著增加,但股骨颈BMD变化不大。综上所述,特立帕肽适用于低转换型骨病的治疗。但由于特立帕肽价格较为昂贵,且有发生高尿酸血症、低血压及骨肉瘤(动物实验)的风险,并不能认为是低转换型骨病治疗的最佳选择^[13,15]。

le Henaff等^[30]通过动物实验证实PTH相关蛋白(PTHrP 1-34)类似物——阿巴洛派肽在BMD、PINP、骨形成速率增加水平及骨吸收改变与特立帕肽相似,且应用于肾功能不全患者治疗的安全性无明显差异^[31]。此外阿巴洛派肽有更高的合成代谢性^[13];在针对绝经后妇女特定人群的3期临床试验中骨折发生率更低^[14](但也有学者认为是由于性激素分泌减少,基础骨吸收水平较高掩盖了阿巴洛派肽的部分骨吸收作用^[30]);治疗肾功能正常的骨质疏松患者后发生高尿酸血症、高钙血症和进一步加重钙磷代谢紊乱的风险的概率较低^[2]。

2017年批准的特立帕肽首批生物仿制药产品RGB-10^[32],通过对比其与特立帕肽在绝经后妇女临床3期试验疗效和安全性相当,可作为特立帕肽的低成本替代药物。

(三)靶向Wnt/ β -catenin

Wnt/ β -catenin是维持骨稳态所必需的通路。首个开发用于治疗骨质疏松的单克隆抗体——人源性骨硬化蛋白抑制剂罗莫珠单抗,可以特异性结合硬化蛋白阻断其活性,增加Wnt信号的传导和骨形成,减少骨吸收^[33]。针对骨质疏松患者的前瞻性多中心队列研究发现经罗莫珠单抗治疗后患者的BMD升高、PINP显著升高,TRACP-5b显著降低,骨折发生率降低^[33]。治疗过程中发生了心血管不良事件及疼痛、注射部位红肿等其他较轻微的不良反应并且目前在肾功能降低患者中应用的相关药代动力学数据缺乏需后续研究验证。

抗硬化蛋白抗体布洛珠单抗与罗莫珠单抗有相似的治疗效果,2期临床试验中未发现严重不良事件^[34],但不良反应的发生率更高,肾功能不全患者的相关临床研究较少,治疗前景存疑。

(四)靶向骨

胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)是成骨细胞释放的最重要生长因子之一,促进成骨细胞分化,调节骨骼BMD^[35]。过量IGF-1可刺激骨吸收影响骨重塑^[35]。Elis等^[40]发现IGF-1升高有增强PTH合成的协同作用。可能在低转换型骨病患者中存在应用前景,但缺乏试验证实。

生长激素(growth hormone, GH)促进骨骼生长。其缺乏可导致骨面积和皮质骨厚度减少,BMD减少,骨折风险增加^[35-36]。GH作用破骨细胞影响骨吸收同时促进成骨细胞形成^[35],是IGF-1的重要调节剂^[36]。其生理作用表明在ROD患者中有潜在应用价值,目前尚无相关针对性试验研究。

(五)靶向BMP

BMP可促进骨形成,与骨组织的多种病理过程密切相关。

1. BMP-2 BMP-2是目前较为认可的促进骨形成的有效生长因子,促进成骨细胞和软骨形成。Nguyen等^[37]发现骨髓细胞可抑制BMP-2诱导的成骨作用。紫草素有减轻骨关节炎引起的关节肿胀和软骨破坏的功效,作用于BMP-2/Smad5信号通路促进MC3T3-E1细胞的增殖和分化,发挥了骨骼保护作用^[38]。同时紫草素可抑制RANKL介导的破骨细胞分化标记基因,抑制破骨细胞分化和核因子 κ B信号通路,未来有望在确定与肾脏相互作用后作为骨相关治疗的新靶标。

2. BMP-7 BMP-7是与ROD最相关的分子,Zeisberg等^[42]发现BMP-7可以诱导成纤维细胞中上皮细胞的转化,增强肾脏的修复。此外,BMP-7有增加成骨细胞活性,预防血管内膜钙沉积等作用。研究发现,BMP7过表达可增强Smad和MAPK信号激活,促进成骨细胞分化,可作为骨合成代谢治疗的新靶标^[39]。

但值得注意的是,BMP信号可上调Wnt途径抑制物——硬化蛋白和DKK1等的表达,间接负反馈抑制骨形成^[37]。仍需深入研究确定BMP具体分子机制,确定BMP相关负性作用的发生机制。

(六)多靶点治疗

成骨抑制剂Fap是成骨生长因子Ostelectin的相互作用蛋白,在注射Fap抑制剂(FAPi)(Ac-Gly-BoroPro)的动物实验中,FAPi可刺激Wnt信号通路相关基因上调,促进骨形成;抑制巨噬细胞向破骨细胞分化,下调核因子 κ B信号通路相关基因,抑制骨吸收^[41]。有理由相信Fap可作为骨相关合成代谢药物治疗的新靶标。目前FAPi具体分子作用机制、用药途径、剂量、稳定性及肾脏影响尚不明确,仍需进一步试验确定。

三、总结

通过临床观察与临床治疗发现,当前临床治疗大部分药物单纯针对PTH,作用靶点单一或仅纠正PTH通路异常所引发的微量元素紊乱,此类用药更多用于早期ROD的预防与治疗上,对于ROD后期所导致的骨疾病尚且无较好的治

疗效果。本文对具有不同类型 ROD 治疗前景的药物进行区分,以期在临床治疗的药物选择中提供一定参考。在当前临床研究及应用中,拟钙剂、双膦酸盐、重组 PTH 相关肽类似物等药物在临床中已有初步应用,临床试验结果及疗效等证据较多,仍需根据各个药物特性制定最佳治疗方案。在其他新型生物制剂中,骨靶向治疗及多靶点联合治疗可通过病理生理机制、信号通路精准调控相关分子,可能具有较优治疗疗效,可期待其未来应用前景。未来的研究中仍需寻找更新、更精准的生物制剂制定个体化的治疗方案,提高预后效果,同时兼顾 ROD 后期导致的骨疾病,改善患者的临床疗效。

利益冲突 所有作者均声明没有利益冲突

参 考 文 献

- [1] 倪利华,宋凯云,汪晓晨,等. 甲状旁腺素通过 Wnt/ β -catenin 信号通路诱导内皮细胞发生内皮-脂肪细胞转分化[J]. 中华肾脏病杂志, 2019, 35(6): 432-440. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2019.06.006.
- [2] Ni LH, Song KY, Wang XC, et al. Parathyroid hormone induces endothelial-to-adipocyte transition in endothelial cells by Wnt/ β -catenin pathway[J]. Chin J Nephrol, 2019, 35(6): 432-440. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2019.06.006.
- [3] Khairallah P, Nickolas TL. Updates in CKD-associated osteoporosis[J]. Curr Osteoporos Rep, 2018, 16(6): 712-723. DOI: 10.1007/s11914-018-0491-3.
- [4] Pimentel A, Ureña-Torres P, Zillikens MC, et al. Fractures in patients with CKD-diagnosis, treatment, and prevention; a review by members of the European Calcified Tissue Society and the European Renal Association of Nephrology Dialysis and Transplantation[J]. Kidney Int, 2017, 92(6): 1343-1355. DOI: 10.1016/j.kint.2017.07.021.
- [5] Tsuboi Y, Ohtomo S, Ichida Y, et al. EOS789, a novel pan-phosphate transporter inhibitor, is effective for the treatment of chronic kidney disease-mineral bone disorder[J]. Kidney Int, 2020, 98(2): 343-354. DOI: 10.1016/j.kint.2020.02.040.
- [6] Zheng CM, Hsu YH, Wu CC, et al. Osteoclast-released wnt-10b underlies cinacalcet related bone improvement in chronic kidney disease[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(11): 2800. DOI: 10.3390/ijms20112800.
- [7] Ni LH, Yuan C, Song KY, et al. Efficacy and safety of cinacalcet and active vitamin D in the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease: a network meta-analysis[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(14): 322. DOI: 10.21037/atm.2019.05.84.
- [8] Bellasi A, Cozzolino M, Malberti F, et al. New scenarios in secondary hyperparathyroidism: etelcalcetide. Position paper of working group on CKD-MBD of the Italian Society of Nephrology[J]. J Nephrol, 2020, 33(2): 211-221. DOI: 10.1007/s40620-019-00677-0.
- [9] Hung KC, Chang JF, Hsu YH, et al. Therapeutic effect of calcimimetics on osteoclast-osteoblast crosslink in chronic kidney disease and mineral bone disease[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(22): 8712. DOI: 10.3390/ijms21228712.
- [10] Greeviroj P, Kitrunghpaiboon T, Katavetin P, et al. Cinacalcet for treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Nephron, 2018, 139(3): 197-210. DOI: 10.1159/000487546.
- [11] Block GA, Bushinsky DA, Cheng SF, et al. Effect of etelcalcetide vs cinacalcet on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2017, 317(2): 156-164. DOI: 10.1001/jama.2016.19468.
- [12] Bellasi A, Cozzolino M, Malberti F, et al. New scenarios in secondary hyperparathyroidism: etelcalcetide. Position paper of working group on CKD-MBD of the Italian Society of Nephrology[J]. J Nephrol, 2020, 33(2): 211-221. DOI: 10.1007/s40620-019-00677-0.
- [13] Li XD, Yu LC, Asuncion F, et al. Etelcalcetide (AMG 416), a peptide agonist of the calcium-sensing receptor, preserved cortical bone structure and bone strength in subtotal nephrectomized rats with established secondary hyperparathyroidism[J]. Bone, 2017, 105: 163-172. DOI: 10.1016/j.bone.2017.08.026.
- [14] Khairallah P, Nickolas TL. Management of osteoporosis in CKD[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2018, 13(6): 962-969. DOI: 10.2215/CJN.11031017.
- [15] Ramchand SK, Seeman E. Reduced bone modeling and unbalanced bone remodeling: targets for antiresorptive and anabolic therapy[J]. Handb Exp Pharmacol, 2020, 262: 423-450. DOI: 10.1007/164_2020_354.
- [16] Tartaglione L, Pasquali M, Rotondi S, et al. Positioning novel biologicals in CKD-mineral and bone disorders[J]. J Nephrol, 2017, 30(5): 689-699. DOI: 10.1007/s40620-017-0410-1.
- [17] Heimgartner N, Graf N, Frey D, et al. Predictive power of bone turnover biomarkers to estimate bone mineral density after kidney transplantation with or without denosumab: a post hoc analysis of the POSTOP study[J]. Kidney Blood Press Res, 2020, 45(5): 758-767. DOI: 10.1159/000510565.
- [18] Allen MR, Aref MW. What animal models have taught us about the safety and efficacy of bisphosphonates in chronic kidney disease[J]. Curr Osteoporos Rep, 2017, 15(3): 171-177. DOI: 10.1007/s11914-017-0361-4.
- [19] Damasiewicz MJ, Nickolas TL. Bisphosphonate therapy in CKD: the current state of affairs[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2020, 29(2): 221-226. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000585.
- [20] Bilezikian JP, Hattersley G, Mitlak BH, et al. Abaloparatide in patients with mild or moderate renal impairment: results from the ACTIVE phase 3 trial[J]. Curr Med Res Opin, 2019, 35(12): 2097-2102. DOI: 10.1080/03007995.2019.1656955.
- [21] Marques IDB, Araújo MJCLN, Gracioli FG, et al. A randomized trial of zoledronic acid to prevent bone loss in the first year after kidney transplantation[J]. J Am Soc Nephrol, 2019, 30(2): 355-365. DOI: 10.1681/ASN.2018060656.
- [22] Pawlak D, Domaniewski T, Sieklucka B, et al. Inhibition of peripheral serotonin synthesis by LP533401 and disturbances in calcitropic hormones attenuated excessive osteoblastogenesis with simultaneous improvement of bone mineral status in 5/6 nephrectomized rats[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2019, 1865(11): 165528. DOI: 10.1016/j.bbadis.2019.08.004.
- [23] Dixit M, Poudel SB, Yakar S. Effects of GH/IGF axis on bone and cartilage[J]. Mol Cell Endocrinol, 2021, 519: 111052. DOI:

- 10.1016/j.mce.2020.111052.
- [23] Liu YP, Yu P, Peng X, et al. Hexapeptide-conjugated calcitonin for targeted therapy of osteoporosis[J]. *J Control Release*, 2019, 304:39-50. DOI:10.1016/j.jconrel.2019.04.042.
- [24] Naot D, Musson DS, Cornish J. The activity of peptides of the calcitonin family in bone[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(1):781-805. DOI:10.1152/physrev.00066.2017.
- [25] Neven E, Vervaet B, Brand K, et al. Metformin prevents the development of severe chronic kidney disease and its associated mineral and bone disorder[J]. *Kidney Int*, 2018, 94(1):102-113. DOI:10.1016/j.kint.2018.01.027.
- [26] Zhang DD, Wu YF, Chen WX, et al. C-type natriuretic peptide attenuates renal osteodystrophy through inhibition of FGF-23/MAPK signaling[J]. *Exp Mol Med*, 2019, 51(7):1-18. DOI:10.1038/s12276-019-0265-8.
- [27] 倪利华,刘必成,汤日宁. 从整合医学角度探讨CKD骨-血管轴病变的综合管理[J]. *中华肾脏病杂志*, 2018, 34(12):947-950. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2018.12.014.
- Ni LH, Liu BC, Tang RN. Management of bone-vascular axis in chronic kidney disease by the way of integrated medicine[J]. *Chin J Nephrol*, 2018, 34(12):947-950. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2018.12.014.
- [28] Liu BH, Chong FL, Yuan CC, et al. Fucoidan ameliorates renal injury-related calcium-phosphorus metabolic disorder and bone abnormality in the CKD-MBD model rats by targeting FGF23-klotho signaling axis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11:586725. DOI:10.3389/fphar.2020.586725.
- [29] Peugh J, Khalil A, Chan MR, et al. Teriparatide treatment for hypercalcemia associated with adynamic bone disease[J]. *JBM Plus*, 2019, 3(7):e10176. DOI:10.1002/jbm4.10176.
- [30] le Henaff C, Ricarte F, Finnie B, et al. Abaloparatide at the same dose has the same effects on bone as PTH (1-34) in mice [J]. *J Bone Miner Res*, 2020, 35(4):714-724. DOI:10.1002/jbmr.3930.
- [31] Bilezikian JP, Hattersley G, Mitlak BH, et al. Abaloparatide in patients with mild or moderate renal impairment: results from the ACTIVE phase 3 trial[J]. *Curr Med Res Opin*, 2019, 35(12):2097-2102. DOI:10.1080/03007995.2019.1656955.
- [32] Kovács P, Schäfer T, Háda V, et al. Comparative physicochemical and biological characterisation of the similar biological medicinal product teriparatide and its reference medicinal product [J]. *BioDrugs*, 2020, 34(1):65-75. DOI:10.1007/s40259-019-00386-x.
- [33] Kobayakawa T, Suzuki T, Nakano M, et al. Real-world effects and adverse events of romosozumab in Japanese osteoporotic patients: a prospective cohort study[J]. *Bone Rep*, 2021, 14:101068. DOI:10.1016/j.bonr.2021.101068.
- [34] Kersch-Schindl K. Romosozumab: a novel bone anabolic treatment option for osteoporosis?[J]. *Wien Med Wochenschr*, 2020, 170(5/6):124-131. DOI:10.1007/s10354-019-00721-5.
- [35] Dixit M, Poudel SB, Yakar S. Effects of GH/IGF axis on bone and cartilage[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2021, 519:111052. DOI:10.1016/j.mce.2020.111052.
- [36] Yakar S, Werner H, Rosen CJ. Insulin-like growth factors: actions on the skeleton[J]. *J Mol Endocrinol*. 2018 61(1):T115-T137. DOI:10.1530/JME-17-0298.
- [37] Nguyen HT, Ono M, Oida Y, et al. Bone Marrow Cells Inhibit BMP-2-Induced Osteoblast Activity in the Marrow Environment[J]. *J Bone Miner Res*. 2019, 34(2):327-332. DOI:10.1002/jbmr.3598.
- [38] Chen Y, Xie Z, Zhang YY, et al. Shikonin relieves osteoporosis of ovariectomized mice by inhibiting RANKL-induced NF- κ B and NFAT pathways[J]. *Exp Cell Res*, 2020, 394(1):112115. DOI:10.1016/j.yexcr.2020.112115.
- [39] Chen F, Bi D, Cheng C, et al. Bone morphogenetic protein 7 enhances the osteogenic differentiation of human dermal-derived CD105⁺ fibroblast cells through the Smad and MAPK pathways[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(1):37-46. DOI:10.3892/ijmm.2018.3938.
- [40] Elis S, Courtland HW, Wu Y, et al. Elevated serum IGF-1 levels synergize PTH action on the skeleton only when the tissue IGF-1 axis is intact[J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(9):2051-2058. DOI:10.1002/jbmr.100.
- [41] Wei HJ, Xu YH, Wang YB, et al. Identification of fibroblast activation protein as an osteogenic suppressor and anti-osteoporosis drug target[J]. *Cell Rep*, 2020, 33(2):108252. DOI:10.1016/j.celrep.2020.108252.
- [42] Zeisberg M, Shah AA, Kalluri R. Bone morphogenetic protein-7 induces mesenchymal to epithelial transition in adult renal fibroblasts and facilitates regeneration of injured kidney[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(9):8094-8100. DOI:10.1074/jbc.M413102200.

(收稿日期:2021-03-30)