

碱性磷酸酶在慢性肾脏病合并心血管疾病及矿物质骨异常中的作用研究进展

戚玉莲 杨 敏*

昆明医科大学第二附属医院 云南昆明 650101

摘要: 心血管疾病是慢性肾脏病患者过早死亡的主要原因之一,血清中的碱性磷酸酶是慢性肾脏病患者中全因死亡的独立预测因素,近年来更多的研究将碱性磷酸酶作为心血管疾病的治疗标靶。血清碱性磷酸酶水平可以反映骨转换、心血管钙化程度,预测慢性肾脏病患者骨折及心血管事件风险,本文结合相关研究对碱性磷酸酶与慢性肾脏病患者并发矿物质骨代谢异常、心血管疾病的具体联系和临床研究进展进行综述。

关键词: 碱性磷酸酶;慢性肾脏病;心血管疾病;矿物质和骨异常

引言

慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 定义为任何原因导致的肾脏结构或功能异常 ≥ 3 个月,包括出现肾脏损伤标志物或有肾移植病史,伴或不伴肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 下降,或不明原因引起的GFR下降 ($< 60\text{ml/min}$) ≥ 3 个月^[1]。近年来CKD的发病率呈上升趋势,其防治已经成为重要的公共卫生问题。慢性肾脏病-矿物质和骨代谢紊乱 (chronic kidney disease mineral and bone disorder, CKD-MBD) 是CKD引起的一组综合征,表现为钙、磷、甲状旁腺激素或维生素D代谢异常,进而促进骨病、血管钙化,CKD-MBD相关的血管钙化可能是一系列心血管疾病 (Cardiovascular disease, CVD) 风险增加的关键因素^[2]。碱性磷酸酶 (Alkaline phosphatase, ALP) 是心血管和骨骼相关结局以及全因死亡率的重要危险因素。越来越多的证据表明ALP参与其潜在的病理机制,例如慢性炎症、骨骼矿化、内皮功能障碍和组织纤维化。临床研究表明,降低ALP对相关临床结果有积极作用^[3]。

一、ALP概述

ALP是一组位于细胞膜外层的同工酶,能在最适碱性PH (9-10.5) 值环境中催化大量有机磷酸酯发生水解反应产生磷酸。ALP的组织分布和理化性质不同,但都能催化相同反应^[4]。其同工酶包括肠型ALP (IALP)、胎盘型ALP (PALP)、生殖细胞型ALP (GCALP) 和组织非特异性同工酶 (TNAP),每种同工酶都由不同的基因位点编码,据研究发现所有的人体中的ALP都来源于同

一个祖先基因。血清碱性磷酸酶水平的参考范围为20-140U/L,与年龄、青春期阶段和性别无关^[5-6]。ALP广泛存在于胎盘、肝脏、骨细胞、小肠绒毛上皮细胞与成纤维细胞中。血清中大于80%的ALP来自骨骼和肝脏,还有一部分来自肠道^[7]。

二、ALP与CKD-MBD

CKD会引起生化和全身改变,导致骨脆性增加、骨折风险升高、骨骼外矿化发病率增加和心血管死亡率升高。其复杂的病理生理会导致CKD-MBD,包括肾性营养不良的矿物质和骨骼改变,因此早期诊断对于防止更严重的并发症至关重要。ALP和BALP作为骨重塑过程中的产物,是骨转换率的指标。同时,ALP和BALP是评估CKD患者骨骼异常矿化和血管钙化的重要生物标志物,据报道BALP在骨组织学改变方面具有比ALP更高的灵敏性和特异性,但两者之间具有良好的相关性^[8-9]。

ALP在骨骼中由成骨细胞表达,并通过连接到酶羧基末端的糖基磷脂肌醇键锚定在细胞膜或成骨细胞的基质囊泡上,并通过基质囊泡释放到血清中,所以血清ALP可以作为评估慢性肾病或骨骼疾病的生物标志物^[10]。BALP是骨形成的标志物,与预测动态骨病有极高的相关性,并且与CKD患者的骨折率和死亡率相关^[11]。在骨组织中发现有4种不同的BALP亚型 (B/I、B1x、B1和B2),它们具有相同的蛋白质结构,但在翻译后的糖基化方面有所不同,这些亚型之间的生化和功能差异调节了它们的矿化潜力,因而对心血管和骨骼的相关结局影响不同。其中BALP亚型B/I、B1x、B1存在于健康个体的血清中,B1x仅在一些透析和透析前患者中检测到,在透析患者

中,血清B1x已经被确定为低骨转换的标志物^[12]。

Pan.J等人纳入了139例CKD患者进行logistic回归分析骨折的危险因素得出高血清ALP患者的骨折率明显升高,血清ALP水平是骨折的独立危险因素,可以作为预测CKD透析患者的2年骨折的预测指标^[13]。BALP和血清总ALP水平升高与终末期肾脏病受试者的骨折风险和死亡率升高相关,与PTH水平一起,可以区分骨转换模式,识别低转换或正常转换的受试者,更准确的评估骨状态^[14]。

三、ALP与CVD

血管钙化是由钙-磷酸钙复合物的形成和血管中的矿物质沉积而导致的,炎症介质例如细胞因子、白细胞介素-6也在血管钙化中起作用,同时内皮损伤通过内皮细胞衍生的细胞外囊泡、血管生成调节、机械转导和血流动力学促进血管钙化。心血管钙化是CKD患者常见的并发症,包括心脏瓣膜钙化和血管钙化,心血管钙化常见于维持性血液透析患者,心血管钙化导致CKD患者CVD的发生率及死亡率显著增加,ALP在CKD患者心血管钙化的发生发展中起重要作用^[15]。

Da Won Kim等人研究发现血管钙化和高ALP的联合作用与CVD和死亡风险相关,血清ALP浓度越高,患者的血管钙化风险越高^[16]。一项多中心回顾性研究指出动脉粥样硬化风险随ALP水平的增加而增加,当ALP>83.00U/L时,ALP与动脉粥样硬化的相关性明显增加,这种相关性在炎症状态下更显著,并且存在性别、年龄差异^[17-18]。郭静等人的一项多因素线性回归分析显示:血清ALP是唯一与心血管钙化显著相关的骨源性生物标志物,ALP>232U/L是心血管钙化的可靠预测因子,与全球心脏钙化评分系统(GCCS)≥1的可能性相关^[19]。这些研究表明ALP是CKD患者心血管疾病的一个有前途的干预靶点,可作为早期识别CKD并发症的独立、可靠标志物,监测ALP水平可能有助于改善对CVD高风险人群的早期筛查。

结论

CKD是一项全球性的健康挑战,其患病率逐年上升,具有多样化特征、合并严重的并发症,迫切需要制定综合策略来解决这一公共卫生问题。ALP及其同工酶在CKD的发生发展中起重要作用,有助于CKD患者肾性骨病的诊断、骨折风险的预测及骨折预后判断,以及在CVD风险预测、死亡风险预测等方面均有作用,可作

为监测CKD-MBD更精确的指标,有望成为CKD患者并发CVD治疗的新靶标。

参考文献

- [1]Rupinder K, Ravinder S .Mechanistic insights into CKD-MBD-related vascular calcification and its clinical implications.[J].Life sciences, 2022, 311(PB): 121148-121148.
- [2]Fusaro M, Barbuto S, Gallieni M, et al.Real-world usage of Chronic Kidney Disease - Mineral Bone Disorder (CKD-MBD) biomarkers in nephrology practices.[J].Clinical kidney journal, 2024, 17(1): sfad290-sfad290.
- [3]Mathias H, Giuseppe C, Simona B, et al.Alkaline Phosphatase: An Old Friend as Treatment Target for Cardiovascular and Mineral Bone Disorders in Chronic Kidney Disease[J].Nutrients, 2022, 14(10): 2124-2124.
- [4]Lowe D, Sanvictores T, Zubair M, John S. Alkaline Phosphatase. [M].2023 Oct 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls . 2024 Jan:
- [5]Ujjawal S, Deeksha P, Rajendra P .Alkaline phosphatase: an overview.[J].Indian journal of clinical biochemistry : IJCB, 2014, 29(3): 269-78.
- [6]Harris H. The harvey lectures: series 76. [N] New York: Academic; 1986.pp.95-123.
- [7]Vimalraj S .Alkaline phosphatase: Structure, expression and its function in bone mineralization[J].Gene, 2020, 754144855.
- [8]Shu J, Tan A, Li Y, Huang H, Yang J. The correlation between serum total alkaline phosphatase and bone mineral density in young adults. BMC Musculoskelet Disord. [J].2022 May 18;23(1): 467-474.
- [9]Annelie B, Rashid A Q, Mathias H, et al.Total and bone-specific alkaline phosphatase are associated with bone mineral density over time in end-stage renal disease patients starting dialysis.[J].Journal of nephrology, 2017, 30(2): 255-262.
- [10]Sana A, Keita I, Sandra H .Alkaline Phosphatase Activity of Serum Affects Osteogenic Differentiation Cultures. [J].ACS omega, 2022, 7(15): 12724-12733.
- [11]Cherie C .The use of bone turnover markers in chronic kidney disease-mineral and bone disorders.[J].Nephrology (Carlton, Vic.), 2017, 22 Suppl 211-13.
- [12]Mathias H, Anders F, Rashid A Q, et al.The Novel

Bone Alkaline Phosphatase Isoform B1x Is Associated with Improved 5-Year Survival in Chronic Kidney Disease[J]. *Nutrients*, 2021, 13(12): 4402–4402.

[13]Jianyi P, Haitang H, Wei Z, et al.[Value of serum alkaline phosphatase for predicting 2-year fracture in patients with chronic kidney disease on dialysis].[J].*Nan fang yi ke da xue xue bao = Journal of Southern Medical University*, 2018, 38(9): 1095–1099.

[14]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–

[15]伍金秋, 钟清.血清碱性磷酸酶与慢性肾脏病患者心血管钙化的相关性研究[C]//中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会.中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会2018年学术年会论文摘要汇编.重庆医科大学附属第一医院, 2018: 1.

[16]Kim W D, Hwang Y S, Nam J Y, et al.The

combined prognostic significance of alkaline phosphatase and vascular calcification in patients with end-stage kidney disease[J].*Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2020, 30(9): 1476–1483.

[17]Kang L, Yanqiu Y, Yu Y, et al.Elevated Levels of Serum Alkaline Phosphatase are Associated with Increased Risk of Cardiovascular Disease: A Prospective Cohort Study. [J].*Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 2022, advpub(0):

[18]Ziqin L, Yijia L, Mengnan H, et al.Associations Between Atherosclerosis and Elevated Serum Alkaline Phosphatase in Patients With Coronary Artery Disease in an Inflammatory State.[J].*Heart, lung & circulation*, 2023, 32(9): 1096–1106.

[19]Jing G, Ming Z, Yanjuan Z, et al.Serum Alkaline Phosphatase Level Predicts Cardiac Valve Calcification in Maintenance Hemodialysis Patients.[J].*Blood purification*, 2020, 49(5): 1–10.