

CatK

PTH

莫祖荣, 黄雯静, 谭鹤长

(广西医科大学第四附属医院肾内科, 广西 柳州 545005)

摘要:目的 探讨持续不卧床腹膜透析(CAPD)患者血液中组织蛋白酶 K(CatK)与甲状旁腺激素(PTH)的相关性,寻找预测此类人群慢性肾脏病-矿物质骨代谢异常的新生物标志物。方法 采用单中心横断面研究,选取 2020 年 11 月-2022 年 1 月广西医科大学第四附属医院肾内科血液净化中心透析时间 ≥ 3 个月的 CAPD 患者 114 例作为 CAPD 组,另选 30 名健康志愿者作为对照组,收集一般资料及相关指标,化学发光法检测 PTH,酶联免疫吸附法测定 CatK,腰椎侧位平片评估腹主动脉钙化(AAC)积分。分析 CAPD 组和对照组的基线数据,并根据 CatK、PTH 水平对 CAPD 患者进行分组,观察并比较各组间的基线特征差异。分析 CatK、PTH 与各指标的相关性,多元线性回归分析评估影响 CatK、PTH 的共同因素。通过 ROC 曲线评估 CatK 对 PTH 状态的预测价值。结果 ①CAPD 患者的 PTH、CatK 水平高于对照组 ($P<0.05$)。②CAPD 患者 CatK 与 PTH、BALP、CRP 呈正相关,与活性维生素 D 呈负相关。与 PTH 达标患者相比,PTH 未达标患者 CatK 水平更高($P<0.05$)。③CatK 预测 PTH 未达标患者的曲线下面积(AUC)为 0.77(95%CI:0.67~0.86, $P<0.05$);当 CatK 取 865.56 pg/ml 为预测切点时,灵敏度为 71.90%,特异性为 70.73%。结论 CAPD 患者血清 CatK 与 PTH、BALP、CRP、活性维生素 D 独立相关。血清 CatK 可作为预测 CAPD 患者矿物质骨代谢异常的生物标志物。

关键词:持续不卧床腹膜透析;组织蛋白酶 K;甲状旁腺激素

中图分类号:R692.5

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2025.06.018

文章编号:1006-1959(2025)06-0106-07

Correlation Between CatK and PTH in Continuous Ambulate Peritoneal Dialysis Patients

MO Zurong, HUANG Wenjing, TAN Hezhang

(Department of Nephrology, the Fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Liuzhou 545005, Guangxi, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between blood cathepsin K (CatK) and parathyroid hormone (PTH) in patients with continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD), and to find new biomarkers for predicting chronic kidney disease-mineral bone metabolic abnormalities in this population. **Methods** A single-center cross-sectional study was conducted. A total of 114 CAPD patients with dialysis time ≥ 3 months in the blood purification center of the Department of Nephrology, the Fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University from November 2020 to January 2022 were selected as the CAPD group, and 30 healthy volunteers were selected as the control group. General data and related indicators were collected. PTH was detected by chemiluminescence, CatK was determined by enzyme-linked immunosorbent assay, and abdominal aortic calcification (AAC) score was evaluated by lumbar lateral plain film. The baseline data of CAPD group and control group were analyzed, and CAPD patients were grouped according to CatK and PTH levels, and the baseline characteristics of patients in each group were observed and compared. The correlation between CatK, PTH and each index was analyzed, and the common factors affecting CatK and PTH were evaluated by multiple linear regression analysis. The predictive value of CatK for PTH status was evaluated by ROC curve. **Results** ①The levels of PTH and CatK in CAPD patients were higher than those in the control group ($P<0.05$). ②CatK was positively correlated with PTH, BALP and CRP, and negatively correlated with active vitamin D in CAPD patients. Compared with patients with PTH up to standard, patients with PTH not up to standard had higher CatK level ($P<0.05$). ③The area under the curve (AUC) of CatK in predicting PTH failure was 0.77 (95% CI: 0.67-0.86, $P<0.05$). When CatK was 865.56 pg/ml as the predictive cut-off point, the sensitivity was 71.90% and the specificity was 70.73%. **Conclusion** Serum CatK is independently associated with PTH, BALP, CRP and active vitamin D in CAPD patients. Serum CatK can be used as a biomarker to predict abnormal mineral bone metabolism in CAPD patients.

Key words: Continuous peritoneal dialysis; Cathepsin-K; Parathyroid hormone

慢性肾脏病-矿物质骨代谢异常(chronic kidney disease mineral and bone disorder, CKD-MBD)是慢

性肾脏病常见的并发症。CKD 合并 CKD-MBD 的发病率高达 55.6%,CKD5 期高达 100%^[1],其住院率、骨折风险是一般人群的 2 倍,心血管事件风险是一般人群的 20~30 倍^[2]。因此,早期识别 CKD-MBD 有助于降低 CKD 患者的骨折、心血管事件和住院率,延长生存期。甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)是评价 CKD-MBD 常用指标之一,能反映

基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(编号:Z20211254)

作者简介:莫祖荣(1994.12-),女,广西罗城县人,硕士,住院医师,主要从事血液净化研究

通讯作者:黄雯静(1982.9-),女,广东番禺县人,本科,主任医师,主要从事血液净化研究

CKD 患者骨矿物质代谢紊乱^[3-5]。近年来,研究发现 PTH 诱导组织蛋白酶 K(Cathepsin-K, CatK)产生^[6-8], CatK 可能是 ESRD 复杂的骨矿物质代谢异常病理生理过程中的一个新的循环因子^[1,9]。因此,本研究探索持续不卧床腹膜透析(continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD)患者 CatK 与 PTH 的相关性,分析其预测 PTH 紊乱水平和矿物质骨代谢异常的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2020 年 11 月-2022 年 1 月广西医科大学第四附属医院血液净化中心接受 CAPD 治疗的患者 114 例。入选标准:①年龄 18 岁以上;②因 ESRD 接受 CAPD 治疗时间≥3 个月。排除标准:①既往有原发甲状旁腺功能异常者;②既往有甲状旁腺手术史者;③既往有恶性肿瘤史者;④全身多脏器功能不全者;⑤近半年来有重大感染、出血、手术、创伤、传染病者;⑥无法配合完成本研究者。所有纳入 CAPD 患者均使用百特公司的规格为 1.5%~4.25% 低钙透析液,每天换液 4~5 次,根据病情以对症治疗。另外选取同期在我院体检的健康志愿者 30 例作为对照组。此项研究经我院伦理委员会批准,所有研究对象按要求签署相关知情同意后开展。

1.2 实验室指标 空腹抽血送医学检验科,全自动生化分析仪检测 ALB、Ca、Pi、CaPi、HDL-C、LDL-C、Hcy、SCr;全自动血细胞仪检测 WBC、HB;免疫比浊法测定 CRP;化学发光法检测 BALP、PTH(我院正常参考值范围为 15.68~67.62 pg/ml);根据 2009 年 KDOQI 指南将透析患者 PTH 目标值定在正常参考值上限 2~9 倍^[9]。高效液相色谱质谱法检测 25(OH)D₃,酶联免疫吸附法测定 FGF23、CatK(试剂盒:上海酶联生物科技有限公司,酶标仪:Rayto RT-6100)。

1.3 腹主动脉钙化检测 腹主动脉钙化采用腰椎侧位 X 线平片评估,检测范围从第一至第四腰椎的腹主动脉。根据 Kauppila 半量积分法评分^[10]分别对应的腹主动脉前壁、后壁钙化情况进行评分:根据相应椎体对应的腹主动脉前、后壁钙化斑块的长度,分别给予 0~3 分(0 分:无钙化;1 分:钙化范围小于 1/3 的动脉壁长度;2 分:钙化范围累及 1/3~2/3 动脉壁;3 分:钙化范围大于 2/3 的动脉壁长度),每个患者的 AACs 总分为 0~24 分。由两位有经验的放射科医师盲法阅片。

1.4 统计学方法 运用 SPSS 25.0 软件统计分析。正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 *t* 检验;非正态分布的计量资料以[M(*P*₂₅, *P*₇₅)]表示,采用 Man-Witney *U* 检验;计数资料以[n(%)]表示,行 χ^2 检验;利用方差分析、Kruskal-wallis *H* 检验、 χ^2 检验分析 CatK 基线数据;Pesrson 或 Spearman 相关系数用于检验两变量间相关性。建立两个独立模型,包括与 CatK 和 PTH 相关的所有因素,进行多元线性回归分析以评估相互独立关系,以偏相关系数(β)和 *P* 表示。通过受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic curve, ROC)评估 CatK 对 PTH 状态的预测价值。以 *P*<0.05(双侧)为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 共纳入 CAPD 患者 114 例,平均透析龄(43.12±28.42)月,年龄(49.46±14.54)岁。CAPD 组与对照组在年龄、性别、BMI、WBC、LDL-C、Ca 方面比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),但两组间 AACs、ALB、SCr、HB、CRP、HDL-C、Hcy、Pi、CaPi、FGF23、PTH、BALP、25(OH)D₃、CatK 比较,差异具有统计学意义(*P*<0.05),且 CAPD 患者 CatK 水平高于对照组(*P*<0.05),见表 1。

表 1 两组一般资料比较[$\bar{x}\pm s$, M(*P*₂₅, *P*₇₅)]

项目	CAPD 组(<i>n</i> =114)	对照组(<i>n</i> =30)	统计值	<i>P</i>
年龄(岁)	49.46±14.54	52.70±12.62	<i>t</i> =1.246	0.257
男性[n(%)]	57(50.00)	15(50.00)	χ^2 =0.000	1.000
BMI(kg/m ²)	23.62(20.62, 26.21)	23.20(20.93, 26.23)	<i>Z</i> =-0.180	0.858
AACS	4.26(2.00, 6.00)	0.07(0.00, 0.00)	<i>Z</i> =-7.434	0.000
ALB(g/L)	37.39±4.59	43.65±4.20	<i>t</i> =45.747	0.000
SCr(μmol/L)	1055.10±305.48	46.78±28.05	<i>t</i> =315.661	0.000
HB(g/L)	104.75±16.53	134.30±16.62	<i>t</i> =75.769	0.001

表 1(续)

项目	CAPD 组($n=114$)	对照组($n=30$)	统计值	P
WBC($\times 10^9/L$)	6.40 \pm 2.24	6.70 \pm 1.89	$t=0.003$	0.344
CRP(mg/L)	10.53(1.10, 12.23)	1.4(0.63, 2.57)	$Z=-3.247$	0.001
HDL-C(mmol/L)	1.12 \pm 0.36	1.30 \pm 0.37	$t=5.415$	0.001
LDL-C(mmol/L)	2.79(2.20, 3.31)	2.86(2.27, 3.40)	$Z=-0.652$	0.515
Hcy(μ mol/L)	33.65(19.98, 36.53)	8.40(6.98, 12.85)	$Z=-6.789$	0.000
Ca(mmol/L)	2.26 \pm 0.24	2.33 \pm 0.95	$t=2.702$	0.102
Pi(mmol/L)	1.61 \pm 0.48	1.10 \pm 0.21	$t=33.173$	0.000
CaPi(mg ² /d)	44.57 \pm 13.18	35.11 \pm 19.80	$t=9.732$	0.002
FGF23(pg/ml)	366.18 \pm 122.10	78.15 \pm 22.88	$t=168.432$	0.000
PTH(pg/ml)	456.28(193.85, 674.25)	39.77(25.71, 55.23)	$Z=-7.556$	0.000
BALP(μ g/L)	16.54(11.11, 25.37)	13.29(9.25, 17.95)	$Z=-2.268$	0.008
25(OH)D ₃ (ng/ml)	24.56 \pm 10.55	36.35 \pm 5.02	$t=35.203$	0.000
CatK(pg/ml)	836.06(339.56, 1059.21)	296.32(252.91, 374.99)	$Z=-8.249$	0.000

2.2 不同 CatK 水平 CAPD 患者一般资料、骨矿物质代谢及腹主动脉钙化指标比较 根据 CatK 水平将 CAPD 患者分为 CatK 低水平(CatK<363.52 pg/ml)、中水平(363.52 pg/ml<CatK<950.99 pg/ml)、高水平(CatK>950.99 pg/ml)三组,结果显示,CatK 水平受

年龄、AACS、活性维生素 D、CRP、HDL-C、PTH、BALP 水平影响($P<0.05$),三组间性别比例、BMI、透析龄、含钙磷结合剂、非含钙磷结合剂、ALB、SCr、HB、WBC、LDL-C、Hcy、Ca、Pi、CaPi、FGF23、25(OH)D₃比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 不同 CatK 水平 CAPD 患者一般资料、骨矿物质代谢及腹主动脉钙化指标比较[$\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75})$]

项目	CatK 低水平组($n=38$)	CatK 中水平组($n=38$)	CatK 高水平组($n=38$)	统计值	P
年龄(岁)	45.34 \pm 15.72	53.37 \pm 11.82	49.68 \pm 14.98	$F=3.475$	0.034
男性[$n(\%)$]	19(50.00)	18(47.37)	20(52.63)	$\chi^2=0.043$	0.900
BMI(kg/m ²)	23.53(20.52, 27.19)	24.14(21.78, 25.87)	23.19(19.43, 26.41)	$Z=1.280$	0.350
AACS	2.61(1.00, 4.00)	3.97(2.00, 5.00)	6.21(3.75, 8.00)	$Z=10.274$	0.000
透析龄(月)	39.79 \pm 28.10	41.97 \pm 27.36	44.50 \pm 25.47	$F=0.300$	0.742
含钙磷结合剂	18(47.37)	9(23.68)	11(28.95)	$\chi^2=0.211$	0.071
非含钙磷结合剂	15(39.47)	11(28.95)	26(68.42)	$\chi^2=0.175$	0.263
活性维生素 D	13(34.21)	21(55.26)	22(57.89)	$\chi^2=0.276$	0.009
ALB(g/L)	37.78 \pm 4.97	37.84 \pm 4.09	36.56 \pm 4.65	$F=1.005$	0.369
SCr(μ mol/l)	1064.79 \pm 290.00	1043.63 \pm 275.03	1056.87 \pm 353.58	$F=0.092$	0.156
HB(g/L)	102.13 \pm 14.73	106.32 \pm 16.63	105.79 \pm 16.11	$F=0.812$	0.447
WBC($\times 10^9/L$)	6.21 \pm 1.76	6.24 \pm 2.17	6.73 \pm 2.71	$F=0.631$	0.534
CRP(mg/L)	5.92(0.8, 9.18)	12.97(1.46, 14.46)	16.69(1.34, 13.21)	$Z=5.040$	0.044
HDL-C(mmol/L)	1.28 \pm 0.39	1.05 \pm 0.28	1.15 \pm 0.40	$F=0.085$	0.046
LDL-C(mmol/L)	2.64(2.08, 3.12)	2.73(2.28, 3.08)	2.99(2.36, 3.54)	$Z=2.721$	0.815
Hcy(μ mol/L)	33.08(18.9, 39.03)	32.68(19.63, 34.90)	35.18(20.55, 39.65)	$Z=0.016$	0.203
Ca(mmol/L)	2.27 \pm 0.25	2.24 \pm 0.24	2.25 \pm 0.23	$F=0.190$	0.827
Pi(mmol/L)	1.53 \pm 0.44	1.62 \pm 0.56	1.70 \pm 0.42	$F=1.213$	0.301
CaPi(mg ² /d)	42.90 \pm 12.08	44.38 \pm 14.0	46.42 \pm 13.51	$F=0.738$	0.480
FGF23(pg/ml)	369.67 \pm 126.42	359.88 \pm 125.52	369.00 \pm 117.19	$F=0.022$	0.978
PTH(pg/ml)	275.48(177.93, 333.89)	472.86(188.11, 614.51)	620.50(257.58, 869.12)	$Z=16.669$	0.000
BALP(μ g/L)	16.68(10.00, 20.34)	20.63(10.00, 26.79)	23.03(12.03, 29.39)	$Z=5.802$	0.043
25(OH)D ₃ (ng/ml)	24.69 \pm 9.34	24.50 \pm 12.13	24.48 \pm 10.29	$F=0.004$	0.996
CatK(pg/ml)	292.38(258.31, 341.06)	752.28(646.71, 870.31)	1463.52(1058.30, 1881.50)	$Z=100.453$	0.000

2.3 不同 PTH 水平 CAPD 患者一般资料、骨矿物质代谢及腹主动脉钙化指标比较 将 $135.24\text{ pg/ml} \leq \text{PTH} \leq 608.58\text{ pg/ml}$ 的患者纳入 PTH 达标组, 将 $\text{PTH} > 608.58\text{ pg/ml}$ 的患者纳入 PTH 未达标组。两组 AACS、透析龄、Pi、CaPi、FGF23、BALP、CatK 比较, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 CAPD 患者 PTH 水平的影响因素分析 以 Log PTH 作为因变量, 年龄、性别、AACS、Log BMI、透析龄、含钙磷结合剂、非含钙磷结合剂、活性维生素 D、

ALB、SCr、HB、WBC、Log CRP、HDL-C、Log LDL-C、Log Hcy、Ca、Pi、CaPi、FGF23、Log BALP、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 和 Log CatK 为自变量的相关性分析, 结果示 Log PTH 水平与 Log BALP、Log CatK、Ca、Pi、AACS、透析龄呈正相关, 见表 4。以 Log PTH 作为因变量, 多重线性回归分析, 结果示 BALP、CatK、Pi、AACS、透析龄是 PTH 升高的危险因素, Ca 是 PTH 的保护性因素, 见表 5。

表 3 不同 PTH 水平 CAPD 患者一般资料、骨矿物质代谢及腹主动脉钙化指标比较 [$\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})$]

项目	PTH 达标组($n=82$)	PTH 未达标组($n=32$)	统计值	P
年龄(岁)	49.65 ± 14.04	49.00 ± 15.92	$t=0.045$	0.832
男性[$n(\%)$]	42(51.22)	15(46.88)	$\chi^2=0.174$	0.835
BMI(kg/m^2)	23.62(20.61, 26.21)	23.49(20.84, 25.70)	$Z=0.002$	0.962
AACS	3.80(2.00, 5.00)	5.38(2.25, 7.75)	$Z=13.511$	0.019
透析龄(月)	36.55 ± 25.35	56.28 ± 25.59	$t=13.872$	0.000
含钙磷结合剂	27(32.93)	11(34.38)	$\chi^2=0.220$	0.883
非含钙磷结合剂	33(40.24)	19(59.38)	$\chi^2=3.396$	0.065
活性维生素 D	36(43.90)	20(62.50)	$\chi^2=3.185$	0.074
ALB(g/L)	37.61 ± 4.21	36.84 ± 5.46	$t=0.634$	0.428
SCr($\mu\text{mol/L}$)	1028.67 ± 299.00	1120.25 ± 316.96	$t=2.042$	0.156
HB(g/L)	105.49 ± 17.37	102.84 ± 14.22	$t=0.587$	0.445
WBC($\times 10^9/\text{L}$)	6.49 ± 2.04	6.16 ± 2.71	$t=0.509$	0.287
CRP(mg/L)	10.53(1.10, 12.23)	11.35(1.61, 15.90)	$Z=1.136$	0.477
HDL-C(mmol/L)	1.14 ± 0.38	1.09 ± 0.31	$t=0.400$	0.258
LDL-C(mmol/L)	2.79(2.20, 3.30)	2.73(1.90, 3.37)	$Z=0.054$	0.815
Hcy($\mu\text{mol/L}$)	33.64(19.98, 36.53)	37.70(20.45, 45.58)	$Z=1.623$	0.203
Ca(mmol/L)	2.25 ± 0.25	2.27 ± 0.20	$t=0.060$	0.806
Pi(mmol/L)	1.49 ± 0.43	1.93 ± 0.47	$t=22.883$	0.000
CaPi(mg^2/d)	40.94 ± 11.83	53.88 ± 11.98	$t=27.364$	0.000
FGF23(pg/ml)	357.54 ± 127.13	498.32 ± 106.83	$t=1.468$	0.030
PTH(pg/ml)	352.75(225.25, 351.69)	977.84(786.46, 1144.08)	$Z=68.453$	0.000
BALP($\mu\text{g/L}$)	20.11(11.11, 25.37)	32.23(19.33, 42.44)	$Z=33.294$	0.000
$25(\text{OH})\text{D}_3(\text{ng/ml})$	23.95 ± 9.61	26.11 ± 12.70	$t=0.970$	0.327
CatK(pg/ml)	659.31(233.64, 940.24)	1027.91(664.91, 1804.53)	$Z=16.570$	0.000

表 4 Log PTH 与各临床指标的相关性分析

指标	r	P
Log BALP($\mu\text{g/L}$)	0.535	0.000
Log CatK(pg/ml)	0.424	0.000
Ca(mol/L)	0.282	0.002
Pi(mol/L)	0.414	0.000
AACS	0.304	0.000
透析龄(月)	0.242	0.009

表 5 Log PTH 与各临床指标多元线性回归分析

指标	r	P
Log BALP($\mu\text{g/L}$)	0.254	0.000
Log CatK(pg/ml)	0.202	0.001
Ca(mol/L)	-0.301	0.000
Pi(mol/L)	0.301	0.000
AACS	0.151	0.009
透析龄(月)	0.274	0.000

2.5 CAPD 患者 CatK 水平的影响因素分析 以 Log CatK 作为因变量, 年龄、性别、AACS、Log BMI、透析

龄、含钙磷结合剂、非含钙磷结合剂、活性维生素 D、ALB、SCr、HB、WBC、Log CRP、HDL-C、Log LDL-C、

Log Hcy、Ca、Pi、CaPi、FGF23、Log BALP、25 (OH)D₃ 和 Log PTH 为自变量的相关性分析, 结果示 Log CatK 与 Log BALP、Log PTH、Log CRP、AACS、活性维生素 D 成正相关, 见表 6。在以 Log CatK 为因变量的多元线性回归分析, 与 Log BALP、Log PTH、Log CRP、活性维生素 D 独立相关, 见表 7。

表 6 Log CatK 与各临床指标的相关性分析

指标	r/r_s	P
Log BALP($\mu\text{g/L}$)	0.247	0.008
Log PTH(pg/mL)	0.424	0.000
Log CRP(mg/L)	0.259	0.006
AACS	0.441	0.000
活性维生素 D	0.248	0.008

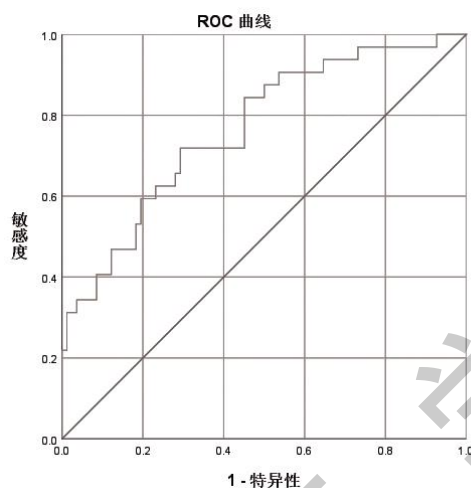


图 1 CatK 与 PTH 状态的 ROC 曲线分析

3 讨论

CatK 是一种溶酶体蛋白酶, 位于人类基因组 1q21 染色体上, 其在骨代谢中有重要作用^[11,12]。CatK 主要表达于破骨细胞, 并受 RANKL-RANK 信号通路调节^[13]。RANKL 配体通过与 RANK 受体结合刺激破骨细胞前反式作用因子 NFATc1 启动, 从而调节 CatK 的转录。在骨吸收过程中, 成熟的破骨细胞将 CatK 释放到封闭区, 对由羟基磷灰石和 I 型胶原组成的骨基质进行降解, CatK 在此过程发挥着不可或缺的作用^[14,15]。研究发现^[14], 血液透析患者切除甲状旁腺后, 其 CatK 水平显著下降。PTH 通过与靶细胞膜上 I 型 PTH 受体结合, 激活 cAMP/PKA、PLC/PKC、non PLC/PKC 三条信号通路^[16-18], 从而促进骨钙素 mRNA 的表达^[19]。骨钙素由成骨细胞和破骨细胞分泌并存储在骨胞外基质中, 通过破骨细胞激活

2.6 血液中 CatK 对 PTH 未达标患者的预测价值 建立 ROC 分析模型, 检测 CatK 对 PTH 未达标患者的预测价值。结果示曲线下面积(AUC)为 0.77(95% CI: 0.67~0.86), ROC 的最佳切割值为 865.56 pg/mL , 灵敏度为 71.90%, 特异度为 70.73%。见图 1。

表 7 Log CatK 与各临床指标多元线性回归分析

指标	r/r_s	P
Log BALP($\mu\text{g/L}$)	0.276	0.048
Log PTH(pg/mL)	0.274	0.001
Log CRP(mg/L)	0.285	0.005
AACS	0.095	0.063
活性维生素 D	-0.454	0.000

释放入血液中, 并对破骨细胞产生抑制性调节。而破骨细胞的刷状缘又是 CatK 的主要分布场所, CatK 参与破骨细胞对骨基质的降解过程, 从而促进骨吸收, 以上提示 PTH 可能参与 CatK 的合成和排出过程。本研究观察到 CAPD 患者的 CatK 与 PTH 独立相关, 其血清 CatK 中位水平是 836.06 pg/mL , 高于健康人的 296.32 pg/mL , 提示 CAPD 患者可能存在破骨细胞活跃, 使 CatK 水平升高; 亦或者这些患者的早期 PTH 升高激活破骨细胞使 CatK 水平升高。

近年来, 一些研究报道 CatK 可能参与 CKD 患者糖脂代谢障碍、肥胖、血管钙化和心肌细胞肥大等病理生理过程。有研究发现^[20], CKD 非糖尿病患者 CatK 水平与冠脉钙化、心脑血管疾病显著相关, 且 CatK 水平高的患者更易发生心脑血管事件。另有学者报道^[21] CatK、CatS 和 CatV 对血管弹性蛋白的降解直接促进了弹性蛋白的矿化, 矿化后的不溶性弹性蛋白纤维对 CatK、CatS 和 CatV 的抗性提高了 25%~30%, 同时由组织蛋白酶分泌的弹性蛋白肽可以通过 ERK1/2 途径促进血管平滑肌细胞发生钙化。也有研究表明, CatK 通过调节脂质代谢相关酶的生物活性、血管重塑、细胞迁移和侵袭以及蛋白基质重构参与动脉粥样硬化的病理生理过程^[22,23], 且在不稳定斑块中表达更强^[24-27]。本研究中, CAPD 患者的 Log CatK 与 AACS 呈中度正相关($r=0.441$), 与既往研究结果一致, 表明血清 CatK 水平升高的 PD 患者, 可能存在血管平滑肌细胞钙化; 多重线性回归提示 CAPD 患者 Log CatK 每升高 1 个单位, AACS 的发生率增加 0.095, 表明血清 CatK 水平可预测 AACS

的发生。

TNF- α 、白细胞介素、维生素 D 和 PTH 可刺激 CatK 在破骨细胞中表达,并通过 E3 泛素连接酶 Cbl 和 PI3K 的相互作用来调节破骨细胞 CatK 的分泌^[28]。Bolognani D 等^[19]发现 85 例维持血液透析患者的 CatK 与 PTH、CRP 独立正相关。研究表明^[27],约 30%~50%的腹膜透析患者的 CRP 升高。血液透析患者的 CRP 与骨转换标志物呈负相关,提示持续性微炎症状态对骨转换起到负面作用^[29]。本研究中,CAPD 患者 CatK 水平与 CRP 独立正相关,虽然相关系数低($r=0.259$),但也提示 CAPD 患者存在微炎症状态时,炎症因子促进 CatK 的合成和释放,这与在血液透析患者中观察的结果一致^[30]。由此,推测终末期肾病接受肾替代治疗的患者,血液中 CatK 水平的变化可能反映其体内“矿物质骨病-炎症-心血管疾病”之间的联系。

本研究中 CatK 预测 CAPD 患者 PTH 未达标患者的 AUC 为 0.77 (95% CI:0.67~0.86, $P<0.05$),当 CatK 截点值为 865.56 pg/ml 时,CatK 预测 PTH 超标的灵敏度为 71.90%,特异性为 70.73%。KDIGO 指南指出慢性肾脏病患者 PTH 控制到正常范围的 2~9 倍为达标。因此,本研究将 CAPD 患者 PTH 水平高于 608.58 pg/ml 纳入 PTH 未达标组,135.24 pg/ml \leq PTH \leq 608.58 pg/ml 的患者纳入 PTH 达标组,结果发现 28.1%的 PTH 未达患者的血清 CatK 水平高于 PTH 达标患者;CatK 水平超过阈值 865.56 pg/ml 时,能较准确的预测患者 PTH 达标状态。因此,推测 CatK 可能作为预测 CAPD 患者骨矿物质代谢的生物标志物。

本研究存在一定局限性。首先,本研究样本量小,对象来源单一,无法排除选择偏倚。其次,只选择部分骨代谢标志物、炎症因子作为研究指标,缺乏关于骨密度、组织学数据等其它骨矿物质代谢指标。今后将扩大检测样本,纳入骨活检和甲状旁腺组织中 CatK 含量等,对比 CatK 在预测血液透析和腹膜透析患者的骨矿物质代谢异常的应用价值。

参考文献:

[1]Bolognani D,Greco M,Arcidiacono V,et al.Increased circulating Cathepsin -K levels reflect PTH control in chronic hemodialysis patients[J].J Nephrol,2021,34(2):451-458.
[2]代菁,钱航,陈俊,等.同型半胱氨酸水平与维持性血透患者心血管及全因死亡的关系研究[J].湖北医药学院学报,2024,43(1):33-38.

[3]胡志娟,史亚男,刘琼,等.成纤维细胞生长因子-23 与慢性肾脏病患者矿物质代谢紊乱的相关性研究[J].中国现代医学杂志,2019,29(21):95-99.
[4]程小莉,李开鹏,崔琼.终末期肾脏病患者骨密度与血清维生素 D、尿酸、钙磷乘积、全段甲状旁腺激素的相关性研究[J].中国医药导报,2024,21(6):90-93.
[5]彭燕,张威,郝静,等.慢性肾脏病患者成纤维细胞生长因子 23 与肾功能及钙磷代谢的关系[J].中华肾脏病杂志,2010,26(2):81-85.
[6]Carrillo -Lopez N,Panizo S,Alonso -Montes C,et al.Direct inhibition of osteoblastic Wnt pathway by fibroblast growth factor 23 contributes to bone loss in chronic kidney disease[J].Kidney Int,2016,90(1):77-89.
[7]Rodrigues RV,Giannini M,Pascon FM,et al.Effect of conditioning solutions containing ferric chloride on dentin bond strength and collagen degradation [J].Dental materials,2017,33(10):1093-1102.
[8]Kidney Disease:Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD -MBD Update Work Group.KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)[J].Kidney International Supplements,2017,7(1):1-59.
[9]Sit D,Kadiroglu AK,Kayabasi H,et al.Relationship between bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in hemodialysis patients[J].Advances in Therapy,2007,24(5):987-995.
[10]陈天浩,黄正,万华,等.慢性肾脏病 3~5 期患者血清维生素 K2 与腹主动脉钙化的相关性[J].中国血液净化,2024,23(3):181-185.
[11]Janiszewski T,Kolt S,Ciastoń I,et al.Investigation of osteoclast cathepsin K activity in osteoclastogenesis and bone loss using a set of chemical reagents[J].Cell Chem Biol,2023,30(2):159-174.
[12]Jules J,Wang S,Shi Z,et al.The IVVY Motif and Tumor Necrosis Factor Receptor-associated Factor (TRAF) Sites in the Cytoplasmic Domain of the Receptor Activator of Nuclear Factor kappaB (RANK) Cooperate to Induce Osteoclastogenesis [J].J Biol Chem,2015,290(39):23738-23750.
[13]Kawai R,Sugisaki R,Miyamoto Y,et al.Cathepsin K degrades osteoprotegerin to promote osteoclastogenesis in vitro[J].In Vitro Cell Dev Biol Anim,2023,59(1):10-18.
[14]Coppolino G, Marta G, Giuseppe L, et al. Altered cathepsin-k levels reflect severity of mineral bone disease and inflammation in chronic hemodialysis patients [J].Nephrology Dialysis Transplantation,2020,35(142):1417.
[15]Bonnet N,Douni E,Perréard Lopreno G,et al.RANKL -Induced Increase in Cathepsin K Levels Restricts Cortical Expansion

sion in a Periostin-Dependent Fashion: A Potential New Mechanism of Bone Fragility [J]. *J Bone Miner Res*, 2021, 36(8): 1636-1645.

[16] 黄雯, 杨启, 王兴纯, 等. BALP、PTH 联合 IGF-1 检测在肾性骨病早期诊断中的临床意义[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(7): 1221-1224.

[17] Armando A, Laia G, Pablo U, et al. Pathophysiology of bone disease in chronic kidney disease: from basics to renal osteodys-trophy and osteoporosis [J]. *Frontiers in Physiology*, 2023, 14: 1177829.

[18] Ross DS, Graichen R. Increased rat femur osteocalcin mRNA concentrations following in vivo administration of thyroid hor-mone[J]. *Journal of Endocrinological Investigation*, 1991, 14 (9): 763-766.

[19] Bolignano D, Greco M, Arcidiacono V, et al. Cathepsin-K is a potential cardiovascular risk biomarker in prevalent hemodialysis patients[J]. *Int Urol Nephrol*, 2021, 53(1): 171-175.

[20] Izumi Y, Hayashi M, Morimoto R, et al. Impact of circulating cathepsin K on the coronary calcification and the clinical out-come in chronic kidney disease patients[J]. *Heart Vessels*, 2016, 31(1): 6-14.

[21] Andrault P, Panwar P, Mackenzie NCW, et al. Elastolytic ac-tivity of cysteine cathepsins K, S, and V promotes vascular calci-fication[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 9613-9682.

[22] 梁群娣, 吴文军, 余子瑜. 颈动脉粥样硬化斑块患者淋巴细胞功能相关抗原-1、可溶性 CD40、组织蛋白酶 K 水平分析

[J]. *心脑血管病防治*, 2021, 21(1): 93-94, 98.

[23] Fang F, Feng T, Li J, et al. Cathepsin K contributed to disturbed flow-induced atherosclerosis is dependent on integrin-actin cy-toskeleton-NF- κ B pathway[J]. *Genes Dis*, 2023, 10(2): 583-595.

[24] 许品品, 朱丹, 姚希. 组织蛋白酶 K 升高是维持性血液透析患者心血管疾病死亡的危险因素[J]. *中国血液净化*, 2021, 20(10): 661-664.

[25] 李波, 杨明, 鞠东辉. 声动力疗法通过下调组织蛋白酶 K 表-达改善动脉粥样硬化[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2021, 26(9): 447-450.

[26] 郑婧, 林燕珊, 张健, 等. 老年人血清组织蛋白酶 K 与冠心病的相关性研究[J]. *实用老年医学*, 2019, 33(10): 1000-1003.

[27] Vizovisek M, Vidak E, Javorsek U, et al. Cysteine cathepsins as therapeutic targets in inflammatory diseases[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2020, 24(6): 573-588.

[28] Romas E, Gillespie MT, Martin TJ. Involvement of receptor activator of NF κ B ligand and tumor necrosis factor- α in bone destruction in rheumatoid arthritis[J]. *Bone*, 2002, 30(2): 340-346.

[29] 周欢, 欧三桃, 曾光, 等. 维持性血液透析患者指骨骨密度与相关指标的关系[J]. *医学综述*, 2020, 26(6): 1228-1232.

[30] Vizovisek M, Vidak E, Javorsek U, et al. Cysteine cathepsins as therapeutic targets in inflammatory diseases[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2020, 24(6): 573-588.

收稿日期: 2024-02-27; 修回日期: 2024-03-28

编辑/成森