DOI:10.16016/j.2097-0927.202405072

甲状旁腺全切+自体移植术对肾性继发性甲状旁腺功能亢进患者骨密度的影响

闫军放[1],宗 茜[2],袁 亮[1],黎 淮[1],包 婷[1],许雯婷[1],张丹凤[1],唐 伟[3] 230601 合肥,安徽医科大学第二附属医院:肾脏内科[1],检验科[3];230011 合肥,合肥市第五人民医院血液净化中心[2]

[摘要] **目的** 观察甲状旁腺全切+自体移植术(total parathyroidectomy with autotransplantation, tPTx+AT)对继发性甲状旁腺功能亢进(secondary hyperparathyroidism, SHPT)患者骨密度(bone mineral density,BMD)及血清可溶性 Klotho(soluble Klotho, sKlotho)蛋白的影响。**方法** 选取自 2019 年 6 月至 2022 年 5 月于安徽医科大学第二附属医院行 tPTx+AT 患者 86 例,收集患者术前人口学特征,术前及术后第 5 天、术后 1 个月、术后 3 个月、术后 6 个月、术后 12 个月及术后 24 个月的血清校正钙、磷、全段甲状旁腺激素(intact parathyroid hormone, iPTH)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、成纤维细胞生长因子 23(fibroblast growth factor 23, FGF23)及 sKlotho 蛋白,双能 X 线吸收法测量术前及术后(3 个月、6 个月、12 个月及 24 个月)腰椎 L1-L4 骨密度。观察 tPTx+AT 术前及术后 FGF23、sKlotho 蛋白及骨密度的变化。**结果** 86 例患者均手术成功,术后临床症状如骨痛、皮肤瘙痒等明显改善;术后血钙、磷、iPTH、ALP 及 FGF23 较术前均明显下降。血 sKlotho 在术后第 5 天时较术前显著下降,术后 1 个月时 sKlotho 水平较术前升高约 24.5%,此后 sKlotho 趋于稳定。术后腰椎 L1-L4 骨密度增加,至术后 12 个月最高。进一步分析显示,透析龄、SHPT 持续时间、ALP、iPTH 及 FGF23 与术前腰椎 L1-L4 Z 值呈负相关,sKlotho 与术前腰椎 L1-L4 Z 值呈正相关。**结论** tPTx+AT 可显著改善 SHPT 患者临床症状,调节钙磷代谢平衡,增加 sKlotho、降低 FGF23 水平,是提高骨密度的有效治疗手段。

[关键词] Klotho;FGF23;骨密度;甲状旁腺全切+自体移植术
[中图法分类号] R322.71; R581.1; R643 [文献标志码] A

Effect of total parathyroidectomy with autotransplantation on bone mineral density in patients with renal secondary hyperparathyroidism

YAN Junfang[1], ZONG Qian[2], YUAN Liang[1], LI Huai[1], BAO Ting[1], XU Wenting[1], ZHANG Danfeng[1], TANG Wei[3]
[1]Department of Nephrology, [3]Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui Province, 230601; [2]Center for Blood Purification, Hefei Fifth People's Hospital, Hefei Anhui Province, 230011, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the impact of total parathyroidectomy with autotransplantation (tPTx+AT) on bone mineral density and serum soluble Klotho (sKlotho) level in patients with secondary hyperparathyroidism (SHPT). **Methods** A total of 86 patients undergoing tPTx+AT in the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University from June 2019 to May 2022 were recruited in this study. Their demographic characteristics were collected before surgery, along with serum levels of corrected calcium, phosphorus, intact parathyroid hormone (iPTH), alkaline phosphatase (ALP), fibroblast growth factor 23 (FGF23), and sKlotho before and at 5 d, and 1, 3, 6, 12 and 24 months after surgery. Dual energy X-ray absorptiometry was used to determine the BMD values of the lumbar spine L1-L4 before surgery and at 3, 6, 12 and 24 months after surgery. The changes in BMD and serum FGF23 and sKlotho levels before and after tPTx+AT were observed. **Results** Surgical treatment was successfully completed in all 86 patients, with

[基金项目] 安徽省自然科学基金项目(2308085QH255)
[通信作者] 闫军放,E-mail:yanjunfanggood@163.com

2097-0927/Copyright © 2024, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

their clinical symptoms such as bone pain and skin itching significantly improved postoperatively, and markedly decreased serum calcium, phosphorus, iPTH, ALP and FGF23 levels. The sKlotho level was significantly lower at 5 d postoperatively than that preoperatively, with that at 1 month after surgery increased by approximately 24.5% than the preoperative level, and then the level was in a stable trend. The BMD values at the lumbar spine L1-L4 were increased postoperatively, and reached the highest levels at 12 months postoperatively. Further analyses showed that dialysis vintage, duration of SHPT, and ALP, iPTH and FGF23 levels were negatively correlated with the Z-scores of the lumbar spine L1-L4, while sKlotho level was positively correlated with the Z-scores. **Conclusion** tPTx+AT can significantly improve the clinical symptoms of SHPT patients, regulate the balance of calcium and phosphorus metabolism, increase sKlotho level and reduce FGF23 level. It is an effective method to improve BMD.

[**Key words**] Klotho; fibroblast growth factor 23; bone mineral density; parathyroidectomy with autotransplantation

Supported by the Natural Science Foundation of Anhui Province (2308085QH255). Corresponding author: YAN Junfang, E-mail: yanjunfanggood@163.com

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)已成为我国乃至全世界范围内的公共健康问题,CKD 及其并发症严重危害人类健康,增加社会及经济负担。因 CKD 及其并发症导致的死亡风险逐年上升,在过去的 20 年间,终末期肾脏病(end-stage renal disease,ESRD)已成为增长速度最快的死亡原因之一[1]。

肾性继发性甲状旁腺功能亢进症(secondary hyperparathyroidism, SHPT)是 ESRD 尤其是维持性血液透析(maintenance hemodialysis,MHD)患者常见并发症,临床表现为血清全段甲状旁腺激素(intact parathyroid hormone, iPTH)升高、钙磷代谢紊乱,患者可出现皮肤瘙痒、骨痛、骨骼畸形甚至骨折,严重患者可表现为退缩人综合征、Sagliker 综合征。如病情持续发展至难治性 SHPT,药物治疗往往无效,需行甲状旁腺切除术。目前甲状旁腺全切+自体移植术(total parathyroidectomy with autotransplantation, tPTx+AT)是主要的手术方式,其能短期内快速缓解包括骨痛在内的诸多临床症状,改善生活质量。此外,骨密度(bone mineral density,BMD)降低在 MHD 患者中较为常见,如同时合并 SHPT,骨密度减少将进一步加重[2-3]。既往关于 tPTx+AT 的研究,多为术后短期内患者临床症状及血生化指标的变化为主,对术后 BMD 的研究较少。而 Klotho 作为骨代谢的调控因子[4],tPTx+AT 术后其在体内如何变化尚不明了。因此,本研究旨在观察 tPTx+AT 手术前后患者腰椎 L1-L4 BMD 及血清生物学指标如可溶性 Klotho(soluble Klotho, sKlotho)等的变化,分析 tPTx+AT 对 MHD 患者 BMD 及 sKlotho 的影响。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

选取自 2019 年 6 月至 2022 年 5 月于安徽医科大学第二附属医院行 tPTx+AT 手术并规律随访的患者。纳入标准:①透析龄>3 个月;②透析充分性 Kt/V>1.2;③行 tPTx+AT 术并规律随访 2 年、资料齐全。排除标准:①凝血功能障碍;②严重肝脏疾病;③严重营养不良;④合并多发性骨髓瘤、骨肿瘤及其他肿瘤;⑤半年内发生急性心脑血管事件;⑥使用影响骨代谢药物如双膦酸盐、糖皮质激素等。本研究已通过我院伦理委员会批准(批件号:PJ-YX2020-006),所有患者自愿签署研究知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 收集患者的一般资料 收集性别、年龄、原发病、透析龄、iPTH 持续>正常上限 9 倍(约 600 pg/mL)的时间等一般资料。完善术前评估,如甲状旁腺彩超、心肺功能,排除手术禁忌。所有患者术中找到 4 枚甲状旁腺腺体,完全切除后,于最小的甲状旁腺上取 30 mg 正常或接近正常的组织,切成 1 mm × 1 mm × 1 mm 颗粒种植于大腿肌肉内;术后即刻予 10%葡萄糖酸钙静脉补钙,每 4~6 h 监测血钙,依据血钙水平,调整补钙剂量及速度;待可口服后,加用碳酸钙、骨化三醇,维持血钙水平>1.8 mmol/L。

1.2.2 手术效果判定 手术成功定义为术后 24 h iPTH < 150 pg/mL,如术后 6 个月内 iPTH 持续 > 300 pg/mL 认为是持续性 SHPT;如术后 iPTH < 150 pg/mL,后缓慢升至 300 pg/mL 以上,定义为复发[5-7]。

1.2.3 生化指标及血清 FGF23、sKlotho 水平的监测 于手术前、术后第 5 天、术后 1 个月、术后 3 个月、术后 6 个月、术后 12 个月及术后 24 个月的透析前的清晨空腹采集外周血。常规检测血钙(正常范围 2.11~2.52 mmol/L)、磷(正常范围 0.85~1.51 mmol/L)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP,正常范围 35~

135 U/L)、iPTH(正常范围 10.0~69.0 pg/mL),酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)测定血清成纤维细胞生长因子 23(fibroblast growth factor 23, FGF23)及 sKlotho 水平。

1.2.4 BMD 的测定 使用双能 X 线吸收仪于手术前、术后 3 个月、术后 6 个月、术后 12 个月及术后 24 个月测定患者腰椎 L1-L4 的 BMD 及 Z 值。

1.3 统计学方法

使用 SPSS 25.0 软件进行统计分析,计量资料呈正态分布的采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料采用百分比或构成比表示。配对 t 检验用于手术前、手术后计量资料的比较,Pearson 线性相关性分析检验 BMD 及 Z 值与各因素之间的相关性。$P<0.05$ 定义为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料及术前、术后临床症状变化

本研究共纳入 SHPT 并 tPTx+AT 患者 86 例,其中男性 46 例,女性 40 例,平均年龄(49.3±11.5)岁。平均透析龄(98.7±43.5)月,iPTH 持续>正常上限 9 倍(约 600 pg/mL)的时间(以下简称 SHPT 持续时间)平均为(35.1±15.6)月。术前平均血白蛋白为(38.5±4.3)g/L,血红蛋白为(112.1±25.4)g/L。在原发病构成上,慢性肾小球肾炎 48 例,高血压性肾病 22 例,2 型糖尿病性肾病 6 例,多囊肾 3 例,痛风性肾病 2 例,病因不详 5 例。

术前 37 例患者有较为明显的骨及关节疼痛,术后多数患者疼痛明显减轻甚至消失,仅 5 例患者疼痛改善不明显。术前通过影像学检查发现 6 例患者存在骨折,术后随访未见新增骨折事件。13 例患者有身高缩短、畸形,术后无新增身高缩短及畸形患者,且原有的身高缩短、畸形的患者未见进一步加重。术前 29 例患者皮肤瘙痒明显,术后仅 4 例患者仍有不同程度的瘙痒。术前不宁腿综合征患者 17 例,术后有 14 例不宁腿综合征症状明显缓解。

2.2 手术前及手术后血清生化指标、FGF23 及 sKlotho 的变化

86 例患者均手术成功。术后均出现程度不等的低钙血症,部分患者需持续性口服补钙至 3~6 个月,才足以维持血钙在安全范围。术后血磷水平明显下降,随访 24 个月内血磷均明显低于术前水平。iPTH 术后明显降低,随访期间所有患者未出现 SHPT 复发。ALP 在术后 1 个月时明显下降,术后 6 个月时降至最低水平,此后 ALP 趋于稳定。术后 FGF23 较术前明显下降,术后 1 个月时至最低水平。sKlotho 在术后第 5 天时较术前明显下降,但术后 1 个月时较术前升高约 24.5%,此后趋于稳定。见表 1。

2.3 术后腰椎 L1-L4 BMD 值、Z 值的变化

患者腰椎 L1-L4 BMD 及 Z 值较术前均有升高,至术后 12 个月时 BMD 及 Z 值达最高(与术前比较,P 值分别为 0.007、0.003)。见表 2。

2.4 术前骨密度与各因素及血清学指标的相关性分析

以术前腰椎 L1-L4 Z 值为因变量,年龄、透析龄、SHPT 持续时间、术前 ALP、校正钙、磷、iPTH、FGF23 及 sKlotho 为自变量,Pearson 线性相关性分析显示,透析龄、SHPT 持续时间、ALP、iPTH 及 FGF23 与腰椎 L1-L4 Z 值呈负相关,sKlotho 与腰椎 L1-L4 Z 值呈正相关。见表 3。

表 1 患者血生化、FGF23 及 sKlotho 术前、术后的变化($\bar{x}\pm s$)

项目	术前	术后第 5 天	术后 1 个月	术后 3 个月	术后 6 个月	术后 12 个月	术后 24 个月
校正钙/(mmol/L)	2.43±0.28	2.03±0.34[b]	2.05±0.22[b]	2.17±0.13[b]	2.20±0.15[a]	2.21±0.11[a]	2.24±0.13[a]
磷/(mmol/L)	2.08±0.43	1.04±0.37[b]	1.32±0.44[b]	1.41±0.28[b]	1.59±0.22[b]	1.62±0.21[b]	1.72±0.23[a]
iPTH/(pg/mL)	1 602±670	2.3±3.2[b]	5.7±4.9[b]	15.1±20.3[b]	28.7±26.1[b]	48.1±32.5[b]	76.2±51.7[b]
ALP/(U/L)	331±255	288±260	207±131[b]	161±95[b]	117±51[b]	125±44[b]	130±61[b]
FGF23/(pg/mL)	7 602±1 655	5 631±1 320[a]	2 951±745[b]	3 302±752[b]	3 422±676[b]	3 604±657[b]	3 918±778[b]
sKlotho/(pg/mL)	402±79	327±67[a]	501±78[b]	490±75[b]	481±68[b]	470±72[b]	459±66[a]

a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,与术前比较

表 2 患者术前及术后腰椎 L1-L4 骨密度变化

项目	术前	术后 3 个月	术后 6 个月	术后 12 个月	术后 24 个月
骨密度/(g/cm^2)	0.791±0.082	0.820±0.085	0.848±0.067[a]	0.901±0.051[b]	0.892±0.062[b]
Z 值	−1.760±0.520	−1.710±0.410	−1.560±0.380	−1.240±0.400[b]	−1.300±0.440[b]

a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,与术前比较

表 3 术前腰椎 L1-L4 Z 值与各因素间的相关性

项目	*r*	*P*
年龄	−0.322	0.055
透析龄	−0.404	0.038
SHPT 持续时间	−0.259	0.021
校正钙	−0.064	0.260
磷	−0.381	0.213
ALP	−0.401	0.027
iPTH	−0.277	0.024
FGF23	−0.386	0.002
sKlotho	0.566	<0.001

3 讨论

MHD 患者继发甲状旁腺功能亢进临床可表现为顽固性皮肤瘙痒、骨痛、骨折、骨骼畸形、身高缩短等。由于难以控制的高钙血症、高磷血症,患者血管钙化持续进展,致心脑血管事件高发,严重影响患者预后。临床实践及诸多研究表明,tPTx+AT 可快速缓解患者临床症状,改善血清生化指标,减少骨不良事件的发生,提高生活质量。本研究也观察到术后患者 iPTH 迅速下降,临床症状得到显著改善。术后伴随 iPTH 明显下降,血磷、钙、ALP 均明显下降,并且在术后不同的时间节点趋于稳定。在随访的 24 个月内,未出现 SHPT 复发,说明 tPTx+AT 治疗难治性 SHPT 效果显著。

MHD 患者往往伴发骨丢失,SHPT 导致的骨病多表现为高转运型骨病,又称 SHPT 骨病,此时破骨细胞活性增强,骨骼病变以骨吸收为主,骨量减低,骨脆性增加。目前,骨活检仍旧是骨异常诊断的金标准,但因其创伤性等原因,国内鲜有单位常规开展。国内外研究显示,MHD 患者骨质疏松发生率为 23%~41%,骨量减少发生率为 16.7%~45%[8-10];如合并 SHPT,骨质疏松及骨量减少的发生率将进一步升高。其发生率在不同种族间亦有一定差异[11]。双能 X 线吸收法广泛应用于 BMD 的测定,能较好地反映骨量异常,是诊断骨质疏松的金标准。本研究中,SHPT 患者骨质疏松发生率为 32.6%,骨量减少发生率为 41.9%,高于国内赵丹丹等[10]和白成丽等[12]的报道,这可能与本研究纳入的均为 SHPT 患者有关。脆性骨折是骨丢失的严重后果,低 BMD 与骨折发生的风险密切相关[13-14]。本研究有骨折患者 6 例,均发生在骨质疏松患者中(占比 21.4%),其中腰椎骨折 3 例、胸椎骨折 1 例、肋骨骨折 2 例,患者均否认有外伤、跌倒及骨折史,上述骨折是在完善术前检查时才被发现,这表明骨质疏松患者骨折的发生往往隐匿。本研究发现 tPTx+AT 术后短时间内,绝大部分患者的骨痛、皮肤瘙痒、不宁腿等临床症状即可出现明显改善甚至消失,且可维持较长时间,随访中上述症状未见快速复现或加重;5 例术前因骨痛需借助轮椅的患者,术后可下地行走;术前 13 例身高缩短、畸形的患者,在随访的 24 个月内身高缩短和畸形未见进一步加重;4 例表现为 Sagliker 综合征的患者,术后面部畸形未进一步加重,且较术前有所恢复。由于 tPTx+AT 术后缺少 iPTH 刺激,破骨细胞活性减弱,成骨细胞活跃,血钙入骨,机体骨量开始增加[15],这是术后患者骨丢失改善的主要原因。因此,有学者认为,骨密度可作为反映 SHPT 患者治疗效果的临床观察指标[16]。本研究证实,术后患者的腰椎 BMD 及 Z 值均较术前增加,且在术后 12 个月时达最高。这说明,对于 SHPT 伴骨量下降、骨质疏松的患者,tPTx+AT 是提高骨密度的有效手段,进一步肯定了 tPTx+AT 对 SHPT 的治疗效果。

研究表明,Klotho/FGF23 轴与 MHD 患者骨质疏松的发生发展有着密切联系[17-18]。FGF23 是由骨细胞及成骨细胞合成和分泌的一种循环型激素,除作为调磷因子外,还具有抑制破骨细胞活性、促进生骨细胞生成的作用,但其与受体 FGFR 发挥生物学活性往往需要 Klotho 的参与。Klotho 是一种与衰老相关的跨膜蛋白,具有多种生物学作用,主要在肾脏、脉络丛和甲状旁腺中表达,其他如小肠及骨中亦有少量表达;被水解后分泌至循环中形成可溶性 Klotho(sKlotho),是循环中功能性 Klotho 的主要形式。Klotho 作为 FGF23 的共受体,形成 Klotho/FGF23 轴,可明显增加 FGF23 与 FGFR 的亲和力,从而调节钙磷代谢、延缓骨量丢失[19]。随着肾功能下降,CKD 尤其是 MHD 患者 Klotho 生成减少,而 Klotho 的缺失,显著影响着骨骼的形态以及骨代谢[4,20];与此同时,因高血磷刺激,循环中 FGF23 水平升高,但由于 Klotho 的下调,FGF23 生物学活性下降,导致 CKD 患者出现“FGF23 抵抗”,Klotho/FGF23 轴功能失衡,最终促进了骨质疏松的发生发展[21-22]。本研究显示术前腰椎 L1-L4 Z 值与 FGF23 呈负相关,与 sKlotho 呈正相关。这表明 FGF23 的升高、sKlotho 的下降直接参与了 SHPT 患者骨密度的减少。这与先前的研究结果基本一致[23-25]。

值得一提的是,sKlotho 在术后第 5 天水平较术前明显下降;术后 1 个月时较术前明显升高,升高幅度达 24.5%,此后 sKlotho 水平趋于稳定,这与 TAKAHASHI 等[26]的研究结果基本一致。Klotho 主要在肾脏表达,其次为甲状旁腺、脉络丛等组织;手术切除甲状旁腺,势必造成 sKlotho 来源减少。故本研究在术后第 5 天时 sKlotho 较术前明显减少。之后 sKlotho 增加,但其原因目前尚不清楚。本研究中所有患者在甲状旁腺全

切的同期行自体移植术,术后 1 个月时 iPTH 仍处于极低水平,这表明此时自体移植的甲状旁腺仍未能有效存活,因此该途径无法解释术后 1 个月时 sKlotho 水平的增加。笔者推测这种增加可能的解释是由其他途径产生的 sKlotho 增加,比如 Klotho 基因直接编码的增多,其他部位如脉络丛、小肠及骨细胞 Klotho 表达的上调。研究表明,Klotho 在骨细胞中亦有表达,但与在肾脏中相比,其表达能力较低[27]。尽管表达水平低,Klotho 在骨细胞中的存在在骨形成中发挥重要作用[4,28]。是否存在这种可能性:甲状旁腺切除术后,患者骨量逐渐增加,骨细胞表达 Klotho 增加,导致循环中 sKlotho 水平的增加,并最终随着骨量的稳定而 sKlotho 表达亦趋于稳定。本研究观察到:sKlotho 在术后快速下降,其后的变化趋势与腰椎 BMD 的变化趋势基本一致。亦或者是:sKlotho 水平增加的主要原因并非来源于骨细胞上 Klotho 的表达,而是术后患者临床症状及相关指标的改善、生活的质量提高导致基因直接编码 sKlotho 的增加和/或其他部位产生 sKlotho 的增加。而增加的 sKlotho 又进一步活跃成骨细胞,导致骨密度的增加。由于条件限制,上述假设的可能性在本研究中无法得到验证,笔者后续拟从基因表达等角度进一步深入探讨。

此外,本研究具有一定的局限性:①样本量相对偏小;②研究对象来自不同的血液透析中心,在透析质控上可能存在差异,这些混杂因素可能会对研究数据产生一定影响;③本研究随访至 24 个月,此后各项指标如何变化,仍需要继续跟踪随访。

综上所述,tPTx+AT 可快速缓解 SHPT 患者的临床症状、改善血生化指标、增加患者骨密度,是提高难治性继发性甲状旁腺功能亢进患者生活质量、降低脆性骨折风险的有效治疗手段。术后血清 FGF23 下降、sKlotho 升高伴随骨密度升高出现,但其在骨代谢中的具体机制还有待进一步研究。

参考文献:

[1] GBD CHRONIC KIDNEY DISEASE COLLABORATION. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet, 2020, 395(10225): 709-733. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3.

[2] DI IORGI N, MARUCA K, PATTI G, *et al*. Update on bone density measurements and their interpretation in children and adolescents[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2018, 32(4): 477-498. DOI: 10.1016/j.beem.2018.06.002.

[3] SATO M, INABA M, YAMADA S, *et al*. Efficacy of romosozumab in patients with osteoporosis on maintenance hemodialysis in Japan; an observational study[J]. J Bone Miner Metab, 2021, 39(6): 1082-1090. DOI: 10.1007/s00774-021-01253-y.

[4] KOMABA H, KALUDJEROVIC J, HU D Z, *et al*. Klotho expression in osteocytes regulates bone metabolism and controls bone formation[J]. Kidney Int, 2017, 92(3): 599-611. DOI: 10.1016/j.kint.2017.02.014.

[5] 贺青卿, 田文. 慢性肾脏病继发甲状旁腺功能亢进外科临床实践中国专家共识(2021 版)[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(8): 841-848. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.08.01.
HE Q Q, TIAN W. Chinese expert consensus on surgical practice of hyperthyroidism in patients with chronic kidney disease(2021 edition)[J]. Chin J Pract Surg, 2021, 41(8): 841-848. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.08.01.

[6] CHÁVEZ K V, MÁRQUEZ-GONZÁLEZ H, CHAVEZ-TOSTADO M. The usefulness of intraoperative PTH as a predictor for successful parathyroidectomy in secondary hyperparathyroidism[J]. Front Surg, 2021, 8: 696469. DOI: 10.3389/fsurg.2021.696469.

[7] ZHANG L N, XING C Y, SHEN C, *et al*. Diagnostic accuracy study of intraoperative and perioperative serum intact PTH level for successful parathyroidectomy in 501 secondary hyperparathyroidism patients[J]. Sci Rep, 2016, 6: 26841. DOI: 10.1038/srep26841.

[8] SLOUMA M, SAHLI H, BAHLOUS A, *et al*. Mineral bone disorder and osteoporosis in hemodialysis patients[J]. Adv Rheumatol, 2020, 60(1): 15. DOI: 10.1186/s42358-020-0118-0.

[9] HASHIMOTO H, SHIKUMA S, MANDAI S, *et al*. Calcium-based phosphate binder use is associated with lower risk of osteoporosis in hemodialysis patients[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 1648. DOI: 10.1038/s41598-021-81287-4.

[10] 赵丹丹, 戴仲方, 孙嘉遥, 等. 维持性血液透析患者血清鸢尾素水平与腰椎骨密度的相关性[J]. 中国血液净化, 2022, 21(11): 808-812. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2022.11.005.
ZHAO D D, DAI Z F, SUN J Y, *et al*. Correlation between serum irisin level and lumbar bone mineral density in maintenance hemodialysis[J]. Chin J Blood Purif, 2022, 21(11): 808-812. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2022.11.005.

[11] MALLUCHE H H, MAWAD H W, MONIER-FAUGERE M C. Renal osteodystrophy in the first decade of the new millennium: analysis of 630 bone biopsies in black and white patients[J]. J Bone Miner Res, 2011, 26(6): 1368-1376. DOI: 10.1002/jbmr.309.

[12] 白成丽, 杨洁. 维持性血液透析患者甲状旁腺素与腰椎

骨密度的关联[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(6): 1378-1382.
BAI C L, YANG J. Correlation between parathyroid hormone and lumbar bone mineral density in maintenance hemodialysispatients[J]. Chin J Gerontol, 2024, 44(6): 1378-1382.

[13] 中华医学会放射学分会骨关节学组, 中国医师协会放射医师分会肌骨学组, 中华医学会骨科学分会骨质疏松学组, 等. 骨质疏松的影像学与骨密度诊断专家共识[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(9):1249-1256. DOI:10.3969/j.issn.1006-7108.2020.09.001.
Bone and Joint Group of Chinese Society of Radiology, Chinese Medical Association, Musculoskeletal Radiology Society of Chinese MedicalDoctOrs Association, Osteoporosis Group of Chinese orthopedic Association, Chinese Medical Association, *et al*. Consensus on the diagnosis of osteoporosis by imaging and bone mineral density measurement[J]. Chin J Osteoporos, 2020, 26(9): 1249-1256. DOI:10.3969/j.issn.1006-7108.2020.09.001.

[14] YENCHEK R H, IX J H, SHLIPAK M G, *et al*. Bone mineral density and fracture risk in older individuals with CKD[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2012, 7(7): 1130-1136. DOI: 10.2215/CJN.12871211.

[15] YAJIMA A, OGAWA Y, TAKAHASHI H E, *et al*. Changes of bone remodeling immediately after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism[J]. Am J Kidney Dis, 2003, 42(4): 729-738. DOI: 10.1016/s0272-6386(03)00909-0.

[16] YAMANOUCHI M, UBARA Y, HAYAMI N, *et al*. Bone mineral density 5 years after parathyroidectomy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism[J]. Clin Nephrol, 2013, 79(5): 380-386. DOI: 10.5414/CN107661.

[17] SUZUKI H, AMIZUKA N, ODA K, *et al*. Histological and elemental analyses of impaired bone mineralization in klotho-deficient mice[J]. J Anat, 2008, 212(3): 275-285. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2008.00859.x.

[18] SHIMADA T, KAKITANI M, YAMAZAKI Y, *et al*. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism[J]. 2004, 113(4): 561-568. DOI: 10.1172/JCI19081.

[19] MILOVANOVA L Y, LYSENKO KOZLOVSKAYA L V, MILOVANOVA S Y, *et al*. Low serum Klotho level as a predictor of calcification of the heart and blood vessels in patients with CKD stages 2-5D[J]. Ter Arkh, 2020, 92(6): 37-45. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000670.

[20] WEI X, HUANG X Y, LIU N, *et al*. Understanding the stony bridge between osteoporosis and vascular calcification: impact of the FGF23/klotho axis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 7536614. DOI: 10.1155/2021/7536614.

[21] YAMASHITA T, YOSHITAKE H, TSUJI K, *et al*. Retardation in bone resorption after bone marrow ablation in klotho mutant mice[J]. Endocrinology, 2000, 141(1): 438-445. DOI: 10.1210/endo.141.1.7252.

[22] AHMADI R, HAJIALILO M, GHORBANIHAGHJO A, *et al*. FGF-23, klotho and vitamin D levels in *Scleroderma*[J]. Iran J Public Health, 2017, 46(4): 530-536.

[23] ZHENG S B, CHEN Y, ZHENG Y, *et al*. Correlation of serum levels of fibroblast growth factor 23 and Klotho protein levels with bone mineral density in maintenance hemodialysis patients[J]. Eur J Med Res, 2018, 23(1): 18. DOI: 10.1186/s40001-018-0315-z.

[24] 陶永亮. 血清 FGF-23 和 Klotho 蛋白水平与尿毒症患者骨密度的相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(9): 1244-1247, 1256. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2019.09.009.
TAO Y L. Correlation between serum FGF-23 andKlotho protein levels and bone mineral density in uremic patients[J]. Chin J Osteoporos, 2019, 25(9): 1244-1247, 1256. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2019.09.009.

[25] HU M C, SHI M J, MOE O W. Role of αKlotho and FGF23 in regulation of type II Na-dependent phosphate co-transporters[J]. Pflugers Arch, 2019, 471(1): 99-108. DOI: 10.1007/s00424-018-2238-5.

[26] TAKAHASHI H, KOMABA H, TAKAHASHI Y, *et al*. Impact of parathyroidectomy on serum FGF23 and soluble Klotho in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism[J]. 2014, 99(4): E652-E658. DOI: 10.1210/jc.2013-4050.

[27] RHEE Y, BIVI N, FARROW E, *et al*. Parathyroid hormone receptor signaling in osteocytes increases the expression of fibroblast growth factor-23 *in vitro* and *in vivo*[J]. Bone, 2011, 49(4): 636-643. DOI: 10.1016/j.bone.2011.06.025.

[28] KOMABA H, LANSKE B. Role ofKlotho in bone and implication for CKD[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2018, 27(4): 298-304. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000423.

(**收稿**:2024-05-20;**修回**:2024-07-30)
(编辑 刘秋池)