

## 儿童慢性肾脏病矿物质和骨异常的研究进展

孙良忠\* 魏海霞

(南方医科大学南方医院儿科, 广东省广州市 510515)



孙良忠, 主任医师, 博士生(后)导师, 住院医师规范化培训基地主任, 英国谢菲尔德大学肾脏所访问学者, 荣获“岭南名医”“羊城好医生”称号。现任中华医学会儿科分会免疫学组委员、中国医师协会儿科风湿免疫专业委员会委员、世界华人儿科医师协会委员、广东省医学会儿科分会副主任委员、广东省本科高校临床医学类专业教学指导委员会儿科分委会委员、广东省药学会儿童肾脏病专家委员会主任委员、广州市医学会儿科分会副主任委员。主要研究方向为儿童肾脏病及风湿免疫疾病, 重点研究儿童遗传性肾病, 尤其是儿童肾单位肾痹; 在国内外首次成功构建具有肾脏表型的肾单位肾痹小鼠模型, 报告中国最大病例数经典型肾单位肾痹患者队列等, 为儿童遗传性肾病的诊治提供重要的临床实践经验和科学价值。担任《中国当代儿科杂志》编委, *Pediatric Nephrology*, *Frontiers in Genetics* 和《中华肾脏病杂志》特邀审稿专家。以第一/通信作者发表论文 50 余篇, 其中 SCI 论文 20 余篇(单篇最高影响因子 11.6 分); 主编著作 1 本, 副主编儿科学教材 1 本; 主持国家自然科学基金面上项目 2 项和省级科研项目多项。

**【提要】** 慢性肾脏病矿物质和骨异常(CKD-MBD)是影响慢性肾脏病患儿预后的重要并发症之一, 主要表现为钙磷代谢紊乱、骨代谢异常、继发性甲状旁腺亢进症、血管钙化、生长障碍等, 可严重影响患儿的生活质量, 增加其病死率。了解并掌握CKD-MBD的发生和发展机制, 并进行规范诊治, 对于改善慢性肾脏病患儿预后具有重要意义。本文通过文献复习, 总结儿童CKD-MBD的研究进展, 旨在提高临床医生对儿童CKD-MBD的认识。

**【关键词】** 慢性肾脏病; 矿物质和骨异常; 儿童; 研究进展; 综述

**【中图分类号】** R 72 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2025)02-0177-06

**DOI:** 10.11675/j.issn.0253-4304.2025.02.04

### Research progress on chronic kidney disease mineral and bone disorder in children

SUN Liangzhong, WEI Haixia

(Department of Pediatrics, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China)

**【Abstract】** Chronic kidney disease mineral and bone disorder (CKD-MBD) is one of the important complications affecting the prognosis of children with chronic kidney disease, mainly manifested as calcium and phosphorus metabolism disorders, bone metabolism disorder, secondary hyperparathyroidism, vascular calcification, growth disorders, etc., which can seriously affect the quality of life in children and increase their fatality rate. It is of great significance to understand the occurrence and development mechanism of CKD-MBD and standardize the diagnosis and treatment of CKD-MBD for improving the prognosis of children with chronic kidney disease. Through literature review, this paper summarizes the research progress of CKD-MBD in children, aiming at improving clinicians' understanding of CKD-MBD in children.

**【Key words】** Chronic kidney disease, Mineral and bone disorder, Children, Research progress, Review

\*孙良忠为本文第一作者及通信作者。

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是指肾脏损伤持续时间超过3个月,可伴有或不伴有肾小球滤过率异常<sup>[1]</sup>。CKD已成为全球性公共卫生问题,至2017年,CKD确诊病例数已达到6.975亿,全球患病率约为9.1%<sup>[1]</sup>。儿童CKD发病率为(3.0~17.5)/100万<sup>[2]</sup>。慢性肾脏病矿物质和骨异常(chronic kidney disease-mineral and bone disorder, CKD-MBD)是影响CKD患者预后的重要并发症之一。儿童CKD患者同样会出现矿物质和骨异常,并具有特殊性。肾脏病全球预后改善组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)于2005年针对肾性骨病(又称代谢性骨病)的分类和定义举行共识争议会<sup>[3]</sup>,并于2009年发布CKD-MBD和骨质疏松的临床实践诊治指南,提出具备以下1项或多项表现即可诊断为CKD-MBD:(1)钙、磷、甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)或维生素D代谢异常;(2)骨矿化、骨转换、骨线性增长或骨强度异常;(3)血管或其他软组织钙化<sup>[4]</sup>。2017年, KDIGO对该指南进行了更新<sup>[5]</sup>并沿用至今。目前尚无针对儿童CKD-MBD患者的诊断分类标准,其诊断也参照上述标准。近年来,越来越多学者开展CKD-MBD研究,其中有关儿童CKD-MBD的研究亦不少。本文通过复习近年发布的有关CKD-MBD的主要诊治指南/专家共识及其他相关研究,阐述CKD-MBD的发病机制、临床表现和治疗进展,旨在提高临床医生对儿童CKD-MBD的认识,从而更好地改善患儿预后和生活质量。

## 1 CKD-MBD的发病机制

钙和磷是人体关键生物功能所需的基本矿物质,包括细胞信号、能量代谢、骨骼生长等。矿物质稳态主要通过调节肠道吸收、肾脏重吸收和骨矿化来维持。肾脏和肠道上皮细胞对钙和磷酸盐的转运是机体矿物质平衡的主要决定因素,并受到1,25-二羟基维生素D[1,25-dihydroxyvitamin D, 1,25(OH)<sub>2</sub>D]、PTH和成纤维细胞生长因子23(fibroblast growth factor 23, FGF23)的严格调节<sup>[6]</sup>。PTH在钙磷调节中扮演重要角色,其通过动员骨钙入血、促进肾小管和肠道对钙离子的吸收、促进尿磷排泄、激活肾脏1 $\alpha$ -羟化酶、调节骨转换等多种机制调节钙磷代谢。FGF23是一种由骨细胞和成骨细胞合成和分泌的多肽,作用于肾脏、甲状旁腺等靶器官,通过与成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)和辅助因子Klotho结合而形成FGF23-FGFR-Klotho复合物,从而激活细胞信号转导途径,抑制磷的重吸收和1,25(OH)<sub>2</sub>D的合成<sup>[7-8]</sup>。

随着CKD的进展,肾单位逐渐丧失,肾脏对磷的排泄逐渐减少,体内磷滞留增加,刺激骨细胞和成骨细胞分泌FGF23。FGF23水平的升高可抑制肾小管1 $\alpha$ -羟化酶活性<sup>[9]</sup>,减少1,25(OH)<sub>2</sub>D的合成,导致钙重吸收减少、血钙水平下降,进而引发的高磷和低钙均可刺激PTH分泌。上述因素的持续存在将导致甲状旁腺组织增生和继发性甲状旁腺亢进症(secondary hyperparathyroidism, SHPT)。在CKD早期,机体通过增加FGF23和PTH分泌来维持血磷钙水平。当肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)<60 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)时,机体代偿能力不足以维持正常血磷水平,血磷水平开始升高、血钙水平开始降低,进而出现骨骼代谢、骨矿化异常<sup>[10]</sup>。

在CKD中,FGF23水平升高是最早能观察到的矿物质骨代谢异常表现<sup>[11]</sup>。在成人CKD患者中,血浆FGF23水平随着GFR的下降而逐渐升高<sup>[12]</sup>,在儿童患者中亦是如此<sup>[13-14]</sup>。一项纳入464例CKD患儿的研究结果显示,67%患儿的血浆FGF23水平升高要早于血清PTH和血磷水平的升高,而血清全段甲状旁腺素(intact parathyroid hormone, iPTH)水平的变化早于血钙和血磷水平的变化。即使GFR相似,肾小球疾病患儿的血浆FGF23水平也比非肾小球疾病患儿高34%<sup>[14]</sup>。但由于FGF23检测费用高昂且临床应用较少,目前临床上主要通过检测血清中的iPTH、钙、磷、碱性磷酸酶等指标来评估CKD患儿钙磷代谢情况。

## 2 儿童CKD-MBD的临床表现

**2.1 高磷血症与心血管损害** 高磷血症是CKD尤其是需要接受透析治疗的终末期肾病患者的常见并发症,超过血磷水平的正常上限值4.5 mg/dL(1.45 mmol/L),即可诊断为高磷血症<sup>[15]</sup>。高磷血症早期可能无明显症状,随着病情进展,可出现皮肤瘙痒、骨痛、骨折等表现,严重者可出现心血管钙化、心律失常等心血管并发症。对于成人及儿童CKD患者,首要的死亡原因是心血管疾病,而CKD-MBD是心血管疾病的重要风险因素<sup>[16]</sup>。血磷水平升高是CKD-MBD的始动因素,同时心血管疾病的进展风险与血磷水平之间存在线性关系,尤其是血管钙化的进展风险<sup>[17]</sup>。磷滞留促进血管钙化的机制可能有以下三个方面:一是磷滞留促进活性氧簇产生,导致血管内膜氧化性损伤和内皮功能障碍,从而直接损害血管;二是磷滞留会增加钙磷沉积,促进细胞外基质矿化的形成<sup>[18-19]</sup>;三是磷滞留还通过Ⅲ型钠磷协同转运子PiT-1促进血管平滑肌细胞向成骨细胞样细胞的转化<sup>[20-21]</sup>。

2.2 SHPT与代谢性骨病 在CKD中,持续血磷水平升高、1,25(OH)<sub>2</sub>D水平和血钙水平降低,促进PTH分泌增加、甲状旁腺组织增生,最终导致SHPT<sup>[22]</sup>。SHPT早期症状不明显,可表现为皮肤瘙痒、血生化指标异常(PTH升高、低血钙和高血磷等),随着病情的发展,可能出现严重的骨病和心血管并发症,如血管钙化、心肌梗死、心力衰竭和脑卒中等。

PTH、FGF23和血磷水平的持续升高,以及血钙水平的下降,导致骨代谢异常,继而引起骨转运障碍、骨矿化不足、骨容量和质量下降,最终出现骨痛、骨皮质破损、骨质疏松、骨折等代谢性骨病表现。一项纳入537例CKD患儿的前瞻性队列研究结果显示,16%的CKD患儿有骨折史,其发生率比一般人群的发生率高2~3倍<sup>[23]</sup>。依据骨组织学的骨转运、骨矿化和骨容量3个指标进行分类,代谢性骨病可分为高转运性骨病(高PTH水平)、低转运性骨病(低PTH水平)和混合型骨病<sup>[3,24]</sup>,其中低转运性骨病包括骨软化症和动力缺失型骨病。高转运性骨病的病理表现通常为纤维性骨炎。高转运性骨病和混合型骨病以骨转化增加为特征,但高转运性骨病表现为正常的骨矿化,而混合型骨病表现为异常的骨矿化。骨软化症和动力缺失型骨病以骨转换减少为特征,但骨软化症表现为骨矿化异常,而动力缺失型骨病则表现为正常的骨矿化,前者与低PTH水平或机体对PTH反应较差有关<sup>[6]</sup>。骨活检是评估骨转换和骨矿化的金标准,但骨质量更适合通过影像学检查进行评估。对于成人,可通过使用双能X射线吸收仪(dual-energy X-ray absorptiometry, DXA)来评估骨矿物质密度,然而对于儿童,DXA扫描并不能评估骨小梁微结构<sup>[25]</sup>。KDIGO指南并不推荐将DXA用于儿童的骨质量评估。由于缺乏骨活检数据和有效的放射学方法来评估骨形态,因此很难充分评估儿童肾性骨营养不良。近年来,有学者发现高分辨率MRI、高分辨率外周定量计算机断层扫描在骨强度、骨结构的量化和评估中具有较好的应用潜力,这些影像学检查联合血清学标志物有望成为转运性骨病的无创性诊断手段<sup>[26]</sup>。

2.3 生长障碍 生长是儿童重要的健康标志之一,也是重要的临床结果衡量指标之一。由于继发性代谢性酸中毒和代谢性骨病,部分CKD患儿可出现生长障碍。一项纳入5 615例CKD患儿的横断面研究结果显示,33%的患儿身材矮小<sup>[27]</sup>。

### 3 儿童CKD-MBD的治疗

儿童CKD-MBD的治疗需要采取综合疗法,旨在最大限度地调节钙磷平衡,维持骨骼健康,减少骨骼生长并发症,并防止骨外软组织钙化。除了针对CKD的原发病治疗,目前的治疗方法集中于高磷血症和SHPT的治疗。

#### 3.1 高磷血症的治疗

3.1.1 限磷饮食及血磷水平监测:在儿童中,血磷正常范围随年龄增长而发生。对于血磷水平高于相应年龄段正常范围的CKD患儿,需要限制其饮食中的磷摄入。对于CKD 2~3期患儿,需要每6~12个月检测1次血磷水平;对于CKD 4期患儿,需要每3~6个月检测1次血磷水平;对于CKD 5期患儿,则需要每1~3个月检测1次血磷水平<sup>[28-29]</sup>。

3.1.2 磷酸盐结合剂:可使用磷酸盐结合剂治疗持续的高磷血症。磷酸盐结合剂目前主要分为含钙磷结合剂和非含钙磷结合剂两大类。含钙磷结合剂主要有碳酸钙和醋酸钙,因价格低廉而被广泛应用,但其有可能增加高钙血症、血管钙化的发生风险<sup>[30]</sup>。因此,需要注意磷酸盐结合剂中的钙和膳食中的钙的总摄入量,建议控制钙总摄入量,保持血钙水平在相应年龄段的正常范围内<sup>[7,31]</sup>。非含钙磷结合剂又分为含其他金属磷结合剂和非钙非金属磷结合剂,含其他金属磷结合剂包括含铝磷结合剂、含镁磷结合剂、含铁磷结合剂(蔗糖基羟基氧化铁、柠檬酸铁)和碳酸镧<sup>[32-34]</sup>,非钙非金属磷结合剂包括司维拉姆、考来替兰、比洛沙姆、替纳帕诺<sup>[35-39]</sup>等。最早应用的是含铝的磷结合剂,但由于铝在体内蓄积具有中枢神经和骨骼的毒性作用,目前已很少应用。近年来,使用较多的是不含钙和铝的新型磷结合剂。常见磷酸盐结合剂的特点见表1。

此外,钠磷协同转运体抑制剂也逐渐受到关注。该抑制剂在调节肠道磷酸盐的吸收是通过钠依赖性和非钠依赖性机制完成的,其中大部分钠依赖性吸收是通过钠依赖性磷酸转运蛋白2b(sodium-dependent phosphate transport protein 2b, NPT II b)进行。研究发现,烟酸及烟酰胺可以抑制NPT II b的表达<sup>[40]</sup>。一项研究使用磷酸盐结合剂单独或联合烟酰胺治疗60例CKD患儿的高磷血症,结果显示,与磷酸盐结合剂相比,磷酸盐结合剂联合烟酰胺可显著降低CKD患儿的血磷水平<sup>[41]</sup>。但目前相关的研究较少,且研究的样本量较小,其疗效及安全性还有待进一步确定。

3.1.3 透析治疗:对于接受维持性透析的患儿而言,

优化透析方案可以确保透析患儿达到推荐的 Kt/V 目标,从而优化体内磷酸盐的清除效果。常规每次 4 h 的血液透析能清除 800~1 000 mg 的磷,对于难以控制

的高磷血症,可适当增加日间透析次数或夜间透析时长以增加磷的清除<sup>[28,42]</sup>。

表 1 常见磷酸盐结合剂的特点

药物名称	剂型及规格	上市时间	作用机制	优点	缺点
盐酸司维拉姆	片剂,400 mg/片和 800 mg/片	2007年7月	作为多价阳离子交换树脂发挥作用	有效降磷,不被吸收,还可降低 LDL 水平	磷结合力较弱,片剂负荷高,可加重代谢性酸中毒
碳酸司维拉姆	片剂,800 mg/片	2007年10月	作为多价阳离子交换树脂发挥作用	与盐酸司维拉姆相同,但对碳酸氢盐影响小	价格昂贵,可引起胃肠道反应
	混悬剂,0.8 g/袋和 2.4 g/袋	2009年2月			
碳酸镧	咀嚼片,500 mg/片、750 mg/片和 1 g/片	2005年11月	作为重金属镧离子化合物发挥作用	磷结合力强,片剂负荷低,延缓钙化	因胃肠道吸收而可能导致镧蓄积,且费用较高
	颗粒剂,750 mg/袋和 1 g/袋	2014年9月			
比洛沙姆	胶囊,250 mg/粒	2012年3月	作为胺基磷结合剂发挥作用	经口服后不吸收,降磷作用与盐酸司维拉姆相当	便秘为常见的不良反应,目前尚未引入中国
考来替兰	片剂,1 g/片;颗粒剂,2 g/袋	2013年2月	作为阴离子交换树脂发挥作用	经口服后不吸收,可有效降磷,不仅不影响血钙的水平,还可降低 LDL 水平	胃肠道症状为常见的不良反应,包括便秘,目前尚未引入中国
蔗糖基羟基氧化铁	咀嚼片,500 mg/片	2013年11月	作为铁基-非钙磷结合剂发挥作用	磷结合能力强,片剂负荷低,服用方便,符合儿童生理特征	可引起胃肠道反应、铁过载
柠檬酸铁	片剂,210 mg/片	2014年9月	作为铁基磷酸盐结合剂发挥作用	有效降磷的同时可以补充少量铁	价格昂贵,可能会增加铝的吸收
替纳帕诺	片剂,10 mg/片、20 mg/片、30 mg/片	2019年9月	作为磷酸盐吸收抑制剂发挥作用	直接抑制磷酸盐的吸收,降磷效果显著,药片负担小,可改善便秘,患者耐受性好。	腹泻是最常见的不良事件

### 3.2 SHPT 的治疗

3.2.1 活性维生素 D 类似物:骨化三醇是维生素 D 的活性形式,活性维生素 D 类似物主要有骨化三醇和阿法骨化三醇。二者被广泛应用于临床,但长期使用可产生一定的耐药性,主要是因为靶器官的钙感受受体 (calcium-sensing receptor, CaSR) 和维生素 D 受体表达减少<sup>[43]</sup>。此类药物的不良反应为高钙血症和高钙尿症。新一代的选择性维生素 D 受体激动剂,如帕立骨化醇、马沙骨化醇、度骨化醇、氟骨化醇等,对钙磷的影响小,但对 PTH 抑制作用较强,高钙血症发生率较低<sup>[44-47]</sup>。此外,新一代的选择性维生素 D 受体激动剂是否适用于儿童患者,目前尚缺乏高质量的临床循证证据。

3.2.2 CaSR 激动剂:CaSR 激动剂又称拟钙剂,可模拟钙的效应,通过直接激活甲状旁腺细胞 CaSR 来促进细胞内钙释放,可抑制 PTH 分泌来降低 PTH 水平,并抑制甲状旁腺增生<sup>[48]</sup>。对于接受透析治疗的 CKD

患者, CaSR 激动剂是近年治疗 SHPT 的首选药物<sup>[43]</sup>。目前全球范围内上市的 CaSR 激动剂有西那卡塞、伊特卡肽和伊维卡塞<sup>[49-51]</sup>,其中西那卡塞是首个获批的口服 CaSR 激动剂;伊特卡肽属于长效制剂,作用机制与西那卡塞相似;伊维卡塞是最新批准上市的 CaSR 激动剂,其降低 PTH 水平的有效性与西那卡塞相似,但伊维卡塞引起的胃肠道反应较少,而两者在低钙血症发生率上无明显差异。

3.2.3 甲状旁腺次全切除术:对于口服药物治疗无效的持续性 SHPT,可考虑手术治疗。

## 4 小 结

儿童 CKD-MBD 是一个多因素、多机制的复杂问题,需要综合管理以减少其对 CKD 患儿的影响。早期识别 CKD-MBD 非常重要,且重在预防,应在 CKD 早期定期监测患儿血清中的钙、磷和 PTH 水平,及时

调整干预方案,在限磷饮食的基础上,应及时加用药物治疗持续的高磷血症和SHPT。

### 参 考 文 献

- [1] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2024, 105(4S):S117-S314.
- [2] 石鑫森,刘贝妮,钟旭辉,等.儿童慢性肾脏病流行病学研究进展[J].*中华儿科杂志*, 2019, 57(9):721-724.
- [3] Moe S, Drüeke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)[J]. *Kidney Int*, 2006, 69(11):1945-1953.
- [4] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD)[J]. *Kidney Int Suppl*, 2009, 76(Suppl 113):S1-S130.
- [5] 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 Int Suppl* (2011), 2017, 7(1):1-59.
- [6] Kumar J, Perwad F. Adverse consequences of chronic kidney disease on bone health in children[J]. *Semin Nephrol*, 2021, 41(5):439-445.
- [7] Hanudel MR, Salusky IB. Treatment of pediatric chronic kidney disease-mineral and bone disorder[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2017, 15(3):198-206.
- [8] Sawires HK, Essam RM, Morgan MF, et al. Serum Klotho: relation to fibroblast growth factor-23 and other regulators of phosphate metabolism in children with chronic kidney disease[J]. *Nephron*, 2015, 129(4):293-299.
- [9] Shimada TKH, Hasegawa H, Yamazaki Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis[J]. *J Bone Miner Res*, 2004, 19(3):429-435.
- [10] Moorthi RN, Moe SM. CKD -mineral and bone disorder: core curriculum 2011[J]. *Am J Kidney Dis*, 2011, 58(6):1022-1036.
- [11] Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2011, 79(12):1370-1378.
- [12] Isakova T, Xie HL, Yang W, et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease[J]. *JAMA*, 2011, 305(23):2432-2439.
- [13] Balmukhanova A, Kabulbayev K, Alpay H, et al. FGF-23 and phosphate in children with chronic kidney disease: a cross-sectional study in Kazakhstan[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2020, 57(1):15.
- [14] Portale AA, Wolf M, Jüppner H, et al. Disordered FGF23 and mineral metabolism in children with CKD [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(2):344-353.
- [15] 陈孟华,余学清.慢性肾脏疾病非透析患者高磷血症的管理[J].*中华肾脏病杂志*, 2020, 36(2):154-159.
- [16] Kusumi K, Kremersdorf R, Kakajiwala A, et al. Pediatric mineral and bone disorder of chronic kidney disease and cardiovascular disease[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2022, 29(3):275-282.
- [17] Shang D, Xie QH, Ge XL, et al. Hyperphosphatemia as an independent risk factor for coronary artery calcification progression in peritoneal dialysis patients [J]. *BMC Nephrol*, 2015, 16:107.
- [18] Zhou C, Shi Z, Ouyang N, et al. Hyperphosphatemia and cardiovascular D[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 9:644363.
- [19] 黄辉,张爱华,陈靖,等.血管钙化研究进展和临床实践的共识与争议[J].*生理学报*, 2022, 74(6):859-884.
- [20] Jono S, McKee MD, Murry CE, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification [J]. *Circ Res*, 2000, 87(7):E10-E17.
- [21] Liu YW, Shanahan CM. Signalling pathways and vascular calcification[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2011, 16(4):1302-1314.
- [22] Komaba H, Fukagawa M. FGF23-parathyroid interaction: implications in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2010, 77(4):292-298.
- [23] Denburg MR, Kumar J, Jemielita T, et al. Fracture burden and risk factors in childhood CKD: results from the CKiD cohort study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(2):543-550.
- [24] Sprague SM, Bellorin-Font E, Jorgetti V, et al. Diagnostic accuracy of bone turnover markers and bone histology in patients with CKD treated by dialysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67(4):559-566.
- [25] Weber LT, Mehls O. Limitations of dual X-ray absorptiometry in children with chronic kidney disease [J]. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25(1):3-5.
- [26] Sharma AK, Masterson R, Holt SG, et al. Emerging role of high-resolution imaging in the detection of renal osteodystrophy[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2016, 21(10):801-811.

- [27] Seikaly MG, Salhab N, Gipson D, et al. Stature in children with chronic kidney disease: analysis of NAPRTCS database [J]. *Pediatr Nephrol*, 2006, 21(6): 793–799.
- [28] Rastogi A, Bhatt N, Rossetti S, et al. Management of hyperphosphatemia in end-stage renal disease: a new paradigm [J]. *J Ren Nutr*, 2021, 31(1): 21–34.
- [29] NICE. Chronic kidney disease: assessment and management [M]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2021: 6–67.
- [30] Ruospo M, Palmer SC, Natale P, et al. Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD - MBD) [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 8(8): CD006023.
- [31] Evenepoel P, Jørgensen HS, Bover J, et al. Recommended calcium intake in adults and children with chronic kidney disease—a European Consensus Statement [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2024, 39(2): 341–366.
- [32] Greenbaum LA, Jeck N, Klaus G, et al. Safety and efficacy of sucroferric oxyhydroxide in pediatric patients with chronic kidney disease [J]. *Pediatr Nephrol*, 2021, 36(5): 1233–1244.
- [33] Choi YJ, Noh Y, Shin S. Ferric citrate in the management of hyperphosphataemia and iron deficiency anaemia: a meta-analysis in patients with chronic kidney disease [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(2): 414–426.
- [34] Zhao L, Liu A, Xu G. Safety and effectiveness of lanthanum carbonate for hyperphosphatemia in chronic kidney disease (CKD) patients: a meta-analysis [J]. *Ren Fail*, 2021, 43(1): 1378–1393.
- [35] Patel L, Bernard LM, Elder GJ. Sevelamer versus calcium-based binders for treatment of hyperphosphatemia in CKD: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(2): 232–244.
- [36] Locatelli F, Dimkovic N, Spasovski G. Evaluation of colestilan in chronic kidney disease dialysis patients with hyperphosphataemia and dyslipidaemia: a randomized, placebo-controlled, multiple fixed-dose trial [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(7): 1874–1888.
- [37] Locatelli F, Spasovski G, Dimkovic N, et al. Long-term evaluation of colestilan in chronic kidney disease stage 5 dialysis patients with hyperphosphataemia [J]. *Blood Purif*, 2016, 41(4): 247–253.
- [38] Akizawa T, Tsukada J, Kameoka C, et al. Long-term safety and efficacy of bixalomer in hyperphosphatemic patients with chronic kidney disease not on dialysis [J]. *Ther Apher Dial*, 2017, 21(2): 173–179.
- [39] Silva AL, Chertow GM, Hernandez GT, et al. Tenapanor improves long-term control of hyperphosphatemia in patients receiving maintenance dialysis: the NORMALIZE study [J]. *Kidney360*, 2023, 4(11): 1580–1589.
- [40] Ginsberg C, Ix JH. Nicotinamide and phosphate homeostasis in chronic kidney disease [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2016, 25(4): 285–291.
- [41] El Borolossy R, El Wakeel LM, El Hakim I, et al. Efficacy and safety of nicotinamide in the management of hyperphosphatemia in pediatric patients on regular hemodialysis [J]. *Pediatr Nephrol*, 2016, 31(2): 289–296.
- [42] Sherman RA. Hyperphosphatemia in dialysis patients: beyond nonadherence to diet and binders [J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67(2): 182–186.
- [43] Nakagawa YSE, Komaba H. Roles of parathyroid hormone and fibroblast growth factor 23 in advanced chronic kidney disease [J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2024, 39(3): 407–415.
- [44] Brandenburg V, Ketteler M. 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.
- [45] Menezes FGD, Abreu RM, Itria A. Cost-effectiveness analysis of paricalcitol versus calcitriol for the treatment of SHPT in dialytic patients from the SUS perspective [J]. *J Bras Nefrol*, 2016, 38(3): 313–319.
- [46] Akizawa T, Akiba T, Hirakata H, et al. Comparison of paricalcitol with maxacalcitol injection in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism [J]. *Ther Apher Dial*, 2015, 19(3): 225–234.
- [47] Dennis VC, Albertson GL. Doxercalciferol treatment of secondary hyperparathyroidism [J]. *Ann Pharmacother*, 2006, 40(11): 1955–1965.
- [48] Komaba H, Nakanishi S, Fujimori A, et al. Cinacalcet effectively reduces parathyroid hormone secretion and gland volume regardless of pretreatment gland size in patients with secondary hyperparathyroidism [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(12): 2305–2314.
- [49] Warady BA, Iles JN, Ariceta GM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of cinacalcet in pediatric patients with chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism receiving dialysis [J]. *Pediatr Nephrol*, 2019, 34(3): 475–486.
- [50] 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.
- [51] Ni Z, Liang X, Wu C, et al. Comparison of the oral calcimimetics evocalcet and cinacalcet in East Asian patients on hemodialysis with secondary hyperparathyroidism [J]. *Kidney Int Rep*, 2023, 8(11): 22942306.

(收稿日期:2024-11-12 修回日期:2025-01-17)