

重点选题“儿童肾脏病”·专题专栏

儿童慢性肾脏病并发内分泌疾病的研究进展

郭松 莫樱*

(中山大学附属第一医院儿科, 广东省广州市 510080)



莫樱, 主任医师, 硕士研究生导师。担任中华医学会儿科学分会肾脏专业学组委员、中国医师协会儿科医师分会肾脏专家委员会委员、中国医师协会儿科医师分会儿童肾脏病理诊断协助组副组长、广东省药学会儿童肾脏病专家委员会副主任委员、广东省泌尿生殖协会小儿泌尿内科学分会副主任委员、广东省医学会儿科学分会免疫学组副组长。主要研究方向为小儿泌尿系统疾病。获广东省科技厅二等奖, 广东省医学科学二等奖。

【摘要】 慢性肾脏病(CKD)患儿可能会出现内分泌激素水平紊乱, 引起甲状旁腺功能亢进、甲状腺功能减退、生长迟缓、青春发育延迟、胰岛素抵抗、贫血、骨骼疾病和心血管疾病等并发症。本文就CKD患儿并发的下丘脑-垂体前叶激素轴不足相关疾病进行综述, 主要包括甲状腺功能减退、生长迟缓、肾上腺皮质功能不全、青春发育延迟等, 以期CKD患儿的全面管理提供参考。

【关键词】 慢性肾脏病; 儿童; 内分泌疾病; 下丘脑-垂体前叶激素轴; 综述

【中图分类号】 R 725.8 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2025)02-0183-09

DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2025.02.05

Research progress on children with chronic kidney disease and concomitant endocrine diseases

GUO Song, MO Ying

(Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China)

【Abstract】 Children with chronic kidney disease (CKD) may have endocrine hormone levels disorders, which may cause complications such as hyperparathyroidism, hypothyroidism, growth retardation, delayed puberty, insulin resistance, anemia, bone diseases, and cardiovascular diseases. This paper reviews CKD and concomitant diseases related to hypothalamic - anterior pituitary hormone axis insufficiency in children, mainly including hypothyroidism, growth retardation, adrenocortical insufficiency, and delayed puberty, etc., aiming at providing a reference for the comprehensive management of children with CKD.

【Key words】 Chronic kidney disease, Children, Endocrine diseases, Hypothalamic-anterior pituitary hormone axis, Review

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是指肾脏结构或功能异常超过3个月的一类疾病。2017年, 全球CKD发病率为9.1%, 近7亿人罹患CKD^[1]。2019年儿童/青少年CKD的年龄标化发病率为34.06/100 000^[2]。CKD患儿可能会出现内分泌激素水平紊乱^[3]。本文

就CKD患儿并发的下丘脑垂体前叶激素轴不足相关疾病(甲状腺功能减退、生长迟缓、肾上腺皮质功能不全、青春发育延迟等)进行综述, 探讨CKD患儿相关垂体前叶来源内分泌激素不足的概况, 以期CKD患儿的全面管理及改善其生活质量提供参考。

第一作者简介: 郭松, 博士, 副主任医师, 研究方向为儿童内分泌代谢疾病。

*莫樱为通信作者。

1 甲状腺功能减退

不同的肾脏疾病所并发的甲状腺疾病类型有所不同。例如,肾病综合征多引起总甲状腺素(thyroxine, T4)水平降低,自身免疫性肾小球疾病可引发甲状腺炎,急性肾损伤则可引发低三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T3)综合征^[4]。CKD患儿并发的甲状腺疾病主要以甲状腺功能减退为主,包括临床甲状腺功能减退症、亚临床甲状腺功能减退症、低T3综合征和低T4综合征。甲状腺功能减退症定义为促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH) >10 mIU/L,伴或不伴游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)降低。亚临床甲状腺功能减退症更多被称为高TSH血症,即孤立的TSH升高(TSH >4.5 mIU/L但 <10 mIU/L),无临床症状、甲状腺抗体、甲状腺肿或相关的甲状腺疾病^[5]。低T3综合征、低T4综合征又被称为正常甲状腺功能病态综合征(euthyroid sick syndrome, ESS),是指急性或慢性全身严重疾病导致机体甲状腺激素紊乱,而并非甲状腺本身疾病所致,仅有T3、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)水平下降,或T4、FT4水平下降,但TSH水平正常。其中,低T3综合征可减少蛋白质的分解代谢,被认为是CKD疾病状态下机体的适应性改变。此外,甲状腺功能亢进症也可发生于CKD患儿,但目前尚无证据表明其与CKD有关^[6],两者多为共病。因此,在CKD患儿中,甲状腺功能亢进症的诊断与治疗同普通儿童。

1.1 CKD患儿的甲状腺功能减退患病率 儿童的甲状腺功能减退症患病率 $<1\%$ ^[7],但目前尚无关于CKD患儿甲状腺功能减退总体患病情况的研究数据,仅有研究表明肾病综合征患儿的甲状腺功能减退患病率达23%~44%^[8-9]。一项中位随访时间为3.4年的研究结果显示,成人CKD患者的甲状腺功能减退(包含亚临床甲状腺功能减退症)总体患病率为10.6%^[10],高于一般人群的患病率(4.6%~8.9%)^[11]。CKD1期、2期、3a期、3b期、4期及以上成人患者的甲状腺功能减退患病率分别为5.4%、10.9%、20.4%、23.0%、23.1%,其中56%的甲状腺功能减退病例为亚临床甲状腺功能减退症^[12]。在CKD成人患者中,估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)每下降10 mL/(min \cdot 1.73 m²),TSH水平升高0.11 IU/mL,发生甲状腺功能减退的风险增加18%^[13]。从针对成人患者的研究结果来看,CKD群体的甲状腺功能减退总体患病率高于一般人群,因此对于CKD患儿,临床上

也应密切观察有无甲状腺功能减退的表现,必要时可监测甲状腺功能。

1.2 CKD引发甲状腺功能减退的机制 CKD引发甲状腺功能减退的机制涉及多个方面:(1)机体中超过99%的甲状腺激素与载体蛋白(甲状腺结合球蛋白或白蛋白)结合而被运输或发挥作用,CKD引发的严重尿蛋白丢失可能导致与载体蛋白结合的T3和T4经肾排出增加^[14],进而出现甲状腺激素的失衡,而蛋白尿好转后,甲状腺功能减退亦随之好转^[15]。有学者发现,在肾病综合征患儿中,尿液T4、T3、甲状腺素结合蛋白水平与24 h尿蛋白含量呈正相关,血清TSH水平与血清白蛋白水平呈负相关^[16]。甲状腺素结合蛋白减少导致的低T4综合征多发生在CKD 4~5期,约占甲状腺功能减退的23%^[17]。(2)用于治疗CKD的类固醇激素不仅可抑制下丘脑-垂体激素轴分泌功能,还可能影响TSH的负反馈,同时TSH的清除率降低和半衰期延长可导致TSH对促甲状腺激素释放激素的反应延迟,上述情况可引起中枢性甲状腺功能减退^[8]。(3)靶器官甲状腺主要分泌T4,T4在肾脏中可由T4-5'-脱碘酶的异构体介导的局部脱碘作用转化为更活跃的T3。随着CKD的发生与病情进展,患者可出现贫血、炎性状态、营养不良等表现,这可导致T4-5'-脱碘酶活性降低,T4向T3的转化减少。同时,肾脏对碘的处理受损会增加血清碘水平,导致长期的Wolff-Chaikoff效应。上述情况均可引发低T3综合征^[18],低T3综合征是并发甲状腺功能减退的CKD患者中最早出现也是最主要的类型,占比达57%,其还被认为具有预测疾病危重性和提示CKD进展的价值^[19]。

1.3 甲状腺功能减退与CKD进展的关系 甲状腺功能减退是否导致CKD进展,目前尚无定论。研究发现,甲状腺功能减退可能诱导肾脏功能和结构的改变。例如,甲状腺功能减退可导致肾小管上皮细胞的离子转运体(位于Henle环的Na⁺-K⁺-2Cl⁻共转运蛋白、近端小管的Na⁺-H⁺交换体等)的活性受损,进而增加Na⁺和Cl⁻在远端小管的转运,从而导致管-球反馈增加,收缩入球小动脉并舒张出球小动脉,最终使肾小球滤过率降低^[20]。另外,甲状腺功能减退还可造成一氧化氮合成的减少。肾素-血管紧张素-醛固酮系统各组分的表达、分泌增加,影响肾血管自调节功能,从而影响eGFR^[21],最终导致Na⁺、Cl⁻、水的重吸收减少。甲状腺功能减退还可导致低渗性抗利尿激素增加,集合管水通道蛋白合成增加,抑制水负荷的排

泄^[22]。以上因素均可导致低钠血症的发生风险,加剧水肿症状。甲状腺激素还参与脂代谢,甲状腺功能减退可加重高脂血症^[23],增加CKD并发症的发生风险。除影响肾脏功能外,甲状腺功能低下还常导致肾单位结构改变。Rodríguez-Gómez等^[24]发现,青春期早期甲状腺功能减退症模型大鼠的肾小球基底膜增厚或肾小球毛细血管通透性增加,并且肾脏质量降低。在先天性甲状腺功能减退症患儿中肾脏畸形的发病率也有所增加^[25],这也提示甲状腺功能与肾脏发育存在潜在关联。可见,甲状腺功能减退有可能通过影响肾脏功能和结构而导致CKD的进展。

CKD患儿出现甲状腺功能减退时,除了表现为TSH水平升高、FT3或FT4水平降低,血清肌酐水平升高、半胱氨酸蛋白酶抑制物水平降低(细胞代谢减少)、24h尿蛋白定量升高、水排泄减少及低钠血症等表现也较为显著,其中低钠血症在肌酐升高的CKD患者中发生率较高^[26]。

1.4 CKD患儿并发甲状腺功能减退时的治疗与监测 CKD患儿的甲状腺功能监测同普通儿童,通常推荐检测TSH和FT4水平。有研究报告少数需透析的CKD成人患者存在TSH代谢受损的情况,此时TSH的筛查价值受到影响,但在大多数CKD患儿中,垂体-甲状腺负反馈通路仍正常^[27]。因此,TSH是评价并发无症状甲状腺功能减退的CKD患儿甲状腺功能的可靠参数。此外,甲状腺球蛋白水平升高常提示甲状腺功能减退是可逆的,限制碘摄入、进行肾移植或血液透析治疗后可好转^[28]。

目前缺少有关CKD患儿并发甲状腺功能减退时治疗的研究,但针对成人患者的研究结果可为儿童患者的治疗提供重要参考。有学者发现,并发临床甲状腺功能减退症及亚临床甲状腺功能减退症的CKD患者接受甲状腺疾病相关治疗后,有13.5%的患者的eGFR可恢复正常^[29]。国内一项多中心研究结果显示,并发甲状腺功能减退可增加CKD患者发生肾功能衰竭的风险,而甲状腺素替代治疗则可降低其风险^[30]。目前,对于并发临床甲状腺功能减退症的患者,推荐给予对症治疗^[29],而亚临床甲状腺功能减退症是否需要治疗,仍有待更多的随机对照试验研究提供确切的依据。甲状腺素替代治疗在儿童CKD患者中的应用研究有限,而针对成人患者的研究显示,对于并发临床甲状腺功能减退的肾病综合征患者,补充左旋甲状腺素是目前的标准治

疗方案,但需要低剂量给药缓慢调整剂量,可从1.5~2.0 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 、1次/d的剂量开始口服,随后根据TSH水平调整药物剂量,每次调整12.5~25.0 μg ^[31]。食物可能会影响左旋甲状腺素的吸收,故在成人患者中要求空腹服用,但考虑儿童的依从性,对儿童患者并不要求空腹服用。服药1个月后复查血TSH、FT3和FT4水平,以TSH水平正常作为替代治疗充分性的标志,避免过度治疗^[25],后期每3~6个月复查一次甲状腺功能。有学者发现补充T3并不能降低成人危症患者的死亡率^[32],也不能增加肾移植患者的移植物存活率^[33]。因此,目前针对ESS是否给予T3/T4补充治疗,仍持谨慎态度。CKD所致甲状腺功能减退的成年患者,特别是低T4综合征者,如接受肾移植其甲状腺功能受损表现可在移植后数月内好转^[34]。

2 生长迟缓

生长迟缓被定义为在相似生活环境下,同种族、同性别和同年龄的个人身高低于正常人群平均身高的2个标准差(standard deviation, SD)或低于第3百分位数者;当儿童身高标准差积分(height standard deviation score, Ht SDS) $<$ 遗传靶身高标准差积分 -1.6 时,即女童Ht SDS $<$ (遗传靶身高 -160.6)/5.4 -1.6 ;男童Ht SDS $<$ (遗传靶身高 -172.7)/6.0 -1.6 时考虑为偏离家族遗传背景的身材矮小(遗传靶身高=父母身高平均值 ± 6.5 ,男孩为“+”,女孩为“-”)^[35]。生长迟缓可发生在CKD的任何阶段^[36]。研究表明,约1/3 CKD患儿的Ht SDS ≤ -1.88 (即低于正常同性别同年龄儿童身高的第3百分位数);在所有年龄的CKD儿童中,只有17%的儿童Ht SDS为 >0 ^[37]。另有研究结果显示,40%~60%的CKD患儿成年时未能达到遗传身高^[38]。

2.1 CKD导致生长迟缓的机制 影响CKD患儿生长的风险因素包括CKD的起病年龄(婴儿期起病时对生长影响最大)、CKD病因、CKD的并发症[营养和热量摄入减少、高血压、维生素D缺乏和甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)升高相关的矿物质和骨代谢紊乱、青春发育延迟、代谢性酸中毒、贫血和炎症]、遗传身高、CKD所用治疗(类固醇激素等)^[39]。研究发现,终末期肾脏病(end stage kidney disease, ESKD)患儿生长激素分泌峰值升高、半衰期延长,提示生长激素抵抗和胰岛素样生长因子1的生物活性降低,这可能与肝脏和其他靶器官的生长激素受体表达减少

有关^[40]。有学者发现,在CKD幼年大鼠模型的胫骨生长板中血管内皮生长因子表达水平下降,从而导致生长板肥大细胞带增宽、骨化中心的血管形成减少^[41],而胫骨生长板中生长激素信号通路的抑制因子——细胞因子信号抑制因子2的表达增加,提示CKD通过影响生长激素信号通路的表达来抑制儿童线性生长^[41]。在CKD大鼠模型中,生长激素治疗可加快纵向生长速度,刺激软骨细胞的增殖和体积增大,且高剂量的生长激素可改善受损的生长板软骨细胞^[42],这为应用生长激素治疗并发生长迟缓的CKD患儿提供了理论依据。此外,CKD患儿的性腺功能减退和青春发育延迟均可影响成年身高^[43]。

2.2 风险因素的管理 在CKD患儿生长随访中,应多维度获取生长数据^[44],纵向Ht SDS的改变 >0.25 SD/年一般不能用波动解释,常意味着生长衰减或追赶生长。在随访过程中,不仅需要监测生长,还应针对影响CKD患儿线性生长的因素进行管理。(1)延缓CKD的进展,减少尿蛋白丢失,改善高血压。(2)在CKD 2~5期患儿中,营养管理是保证线性生长的重要策略,应根据相关膳食摄入量建议保障热卡和蛋白质供给[基于年龄(或身高的年龄)、体能活动水平提供相应的热卡和蛋白质的需求量]^[45]。(3)CKD相关的矿物质和骨代谢紊乱可在CKD进展早期即影响儿童生长^[46]。通过补充活性维生素D、钙剂、含钙磷结合剂,从而维持钙、磷、PTH、碱性磷酸酶、25羟维生素D在相应年龄、性别、CKD分期人群的正常范围内,这是保障CKD患儿线性生长的重要治疗手段^[47-48]。为避免生长衰竭,一项大型研究推荐PTH应控制在正常上限值的1.7~3.0倍范围内^[49]。(4)应维持水、电解质及酸碱平衡,例如,通过口服碳酸氢盐制剂纠正代谢性酸中毒,以维持 HCO_3^- 水平 ≥ 22 mmol/L^[50]。(5)使用类固醇最低剂量的免疫抑制方案,对ESKD患儿进行优先肾移植治疗,青春期前特别是6岁内完成肾移植后追赶生长最显著。一项前瞻性随机对照研究显示,即使使用低于 4 mg/($\text{m}^2 \cdot \text{d}$)的类固醇激素,仍对肾移植患儿的生长产生影响,特别在青春期的生长高峰期^[51]。(6)纠正甲状腺功能疾病^[52]。

2.3 生长激素治疗 一项临床对照试验结果显示,在并发生长迟缓的CKD患儿中,应用生长激素治疗52周患儿的Ht SDS增加值为 0.75 ± 0.47 ,明显高于未治疗组的Ht SDS增加值(0.17 ± 0.47)^[53]。另一项研究结果亦显示,接受生长激素治疗后,CKD患儿的成年

终Ht SDS也较治疗前增加1.4,而未治疗的CKD患儿则降低0.6^[54]。一项随访时间长达5年的研究证实了GH治疗不会促进CKD患儿的疾病进展^[55]。以上研究均表明生长激素在并发生长迟缓的CKD患儿治疗中的有效性及安全性。

目前专家共识推荐,对于6月龄以上的CKD 3~5期患儿或透析治疗6个月以上的CKD患儿,身高低于同性别同年龄儿童身高的第3百分位(或Ht SDS <-1.88),或生长速度低于第25百分位(婴儿超过3个月,儿童超过6个月)时,在其他影响生长的风险因素得到解决后,可开始给予生长激素治疗;肾移植后仍无追赶生长,1年后可考虑开始生长激素治疗^[52]。值得注意的是,骨骺已闭合、对生长激素制剂过敏、未获得患儿或其家人同意、严重继发性甲状旁腺功能亢进症(PTH >500 pg/mL)、增生性或重度非增生性糖尿病视网膜病变、急性危重症、活动性恶性肿瘤、糖尿病为生长激素使用禁忌证^[52]。不论患儿的年龄,生长激素治疗的剂量为 $0.045 \sim 0.050$ mg/($\text{kg} \cdot \text{d}$),并定期根据体重调整剂量,目标是使成人身高“正常化”,治疗终点可以是达到患儿的个体遗传目标身高或正常成人身高(同性别同年龄人群身高的第3百分位以上)^[52]。

3 肾上腺皮质功能不全

3.1 CKD患儿的皮质醇水平变化 CKD患儿的下丘脑-垂体-肾上腺轴与正常儿童有所不同:由于机体处于慢性炎症状态,CKD 3~5期患儿的促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)和皮质醇水平升高,但昼夜节律大致同正常儿童,这可能是因为CKD可引起 11β -羟基类固醇脱氢酶活性降低,而 11β -羟基类固醇脱氢酶可使皮质醇失活^[56]。这一变化是CKD患儿出现高血压的始发因素之一。

3.2 CKD引发肾上腺皮质功能不全的机制 肾上腺皮质功能不全可发生于CKD,最常见原因可能是既往使用外源性类固醇激素治疗,可抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴1年以上,这一类型属于三发性肾上腺功能皮质不全。感染或抗凝治疗并发双侧肾上腺出血也是较为常见的原因之一,两者可导致原发性肾上腺皮质功能不全,其中后者常被忽略^[57]。糖皮质激素与CYP3A4抑制剂(唑类抗真菌药物等)合用可延长糖皮质激素的生物半衰期,增强糖皮质激素抑制肾上腺皮质功能的作用^[58],因此停用CYP3A4抑制剂后发

生肾上腺皮质功能不全的风险增加。

3.3 CKD患儿并发肾上腺皮质功能不全的临床表现及诊断 在使用糖皮质激素治疗的CKD患儿中,识别肾上腺皮质功能不全极具挑战性,其体征和症状常隐匿且具有非特异性,通常与原发病或当前应激状态的体征和症状重叠,严重程度与当前的应激程度有关。儿童肾上腺皮质功能不全的典型临床表现为疲乏、纳差、呕吐、腹痛等胃肠道症状,低血糖症状,头痛,生长迟缓(轻微),体重减轻,低血压,头晕,昏厥(体位性),以及难以解释的持续疾病状态^[59]。在三发性或继发性肾上腺皮质功能不全的患儿中,由于ACTH被抑制,盐皮质激素受影响较小,高钾血症不常发生,但在CKD后期,肾脏原发病可能会引发高钾血症,因此会影响CKD患儿肾上腺皮质功能不全的诊断。肾上腺皮质功能不全患儿发生应激后可发生肾上腺危象。此外,长期应用糖皮质激素后突然停药或不恰当减量也可引发肾上腺危象。肾上腺危象诱发因素还包括呕吐和/或腹泻、感染、外科手术、外伤、严重过敏反应、糖尿病并发严重低血糖等。临床表现为脱水、低血压、低钠血症、高钾血症、高热、腹痛、呕吐、低血糖、疲乏甚至昏迷等^[59]。

目前,8:00 AM血皮质醇(基础值) <165 nmol/L可作为肾上腺功能不全的初步筛查标准;氢化可的松停药后24 h(其他糖皮质激素视药物半衰期计划停药时间)的8:00 AM血ACTH >22 pmol/L则可确诊为肾上腺皮质功能不全,如ACTH未升高提示三发性或继发性肾上腺皮质功能不全。在病情和条件允许的情况下,建议行ACTH激发试验进行确证^[59],ACTH激发试验还有助于预测肾上腺皮质功能不全恢复的时间^[60]。

3.4 CKD患儿并发肾上腺皮质功能不全及肾上腺危象的治疗及预后 虽然应用糖皮质激素时间越长,剂量越大,CKD患儿发生肾上腺皮质功能不全的风险越高,但是目前尚无明确的证据表明可以根据糖皮质激素的使用类型、剂型、剂量、用药时长及原发病类型来评价肾上腺皮质功能不全的发生风险^[61]。使用糖皮质激素2周以上即有发生肾上腺皮质功能不全的风险,但强的松的剂量 >3 mg/($m^2 \cdot d$)时可满足非应激状态下机体对皮质醇的需求,发生肾上腺皮质功能不全的风险较低。因此,当强的松减量至较低剂量时,如考虑并发肾上腺皮质功能不全,应进行全面评估,同时使用氢化可的松替代治疗^[62]。应用氢化可的松替代治疗时,应根据体表面积计算剂量,生理替

代剂量约为 8 mg/($m^2 \cdot d$),分两次服用,其中早上服用总量的 $1/2 \sim 3/4$ ^[62],还需要根据应激发生的情况(拔牙、感染、发热等),适当加量(2~4倍的生理替代剂量)。当发生肾上腺危象时可给予氢化可的松治疗,首次剂量为 50 mg/ m^2 ,也可以按照年龄设定首次剂量,即婴儿、学龄前儿童和学龄期儿童的首次剂量分别 25 mg、 50 mg和 100 mg,而后给药剂量为 $50 \sim 100$ mg/($m^2 \cdot d$),分4次给药(每6 h一次),并给予对症支持治疗,病情好转后可将氢化可的松渐减至生理替代量^[63]。评价肾上腺皮质功能是否恢复的时机一般为干预后6~12个月,最短可为3个月,但具体的时机仍未达成共识。有学者对110例糖皮质激素治疗相关的成人肾上腺功能不全患者进行重复ACTH激发试验,发现初始ACTH激发试验的皮质醇差值(激发后30 min的皮质醇浓度与基线的差值)是否 >100 nmol/L是未来肾上腺功能恢复的最佳预测指标。初始ACTH激发试验的皮质醇差值结合1年后检测的随机皮质醇水平,可增加预测未来肾上腺功能恢复能力,其中初始ACTH激发试验的皮质醇差值 <100 nmol/L且随机皮质醇 <200 nmol/L的患者在4年内几乎不能恢复肾上腺功能^[60]。这一研究结果或可为并发肾上腺皮质功能不全的儿童CKD患者的预后评估提供参考。

4 青春发育延迟

4.1 CKD引发青春发育延迟的机制 下丘脑-垂体-性腺轴启动后脉冲性分泌促性腺激素分泌激素、卵泡刺激激素、黄体生成素、性激素,随着上述激素分泌增加,卵巢或睾丸增大,出现第二性征并伴随身高突增,这一过程称为青春期发育,是儿童到成人的过渡阶段。男孩青春发育延迟的定义为14岁时睾丸容积仍 <4 mL^[64];女孩青春发育延迟定义为13岁无第二性征发育,或有第二性征发育但15岁仍无初潮,或乳房发育后5年仍无初潮^[65]。青春期的启动和青春期身高突增期极易受到CKD、糖皮质激素^[43]及性腺毒性药物(环磷酰胺等)的影响^[66]。青春发育延迟及青春期身高突增期受损是CKD尤其是ESKD患儿的特征性表现,可能与促性腺激素分泌激素的脉冲性分泌被抑制、性激素水平或比例不适宜、靶器官对激素反应的改变有关^[43,52],其中,长期糖皮质激素治疗也会抑制下丘脑-垂体脉冲性分泌生长激素。性激素(雌激素和睾酮)通过促进胰岛素样生长因子1的合成和分泌,在青春期的身

高突增中起着重要作用^[67]。有学者发现,规律(每周3次)透析治疗的CKD 5期患儿的睾酮和雌二醇浓度低于健康同龄儿^[68],但其他类型CKD患儿的卵泡刺激素、黄体生成素、雌二醇或睾酮浓度与健康同龄儿无显著差异。可见,透析治疗有可能通过影响性激素浓度导致CKD患者发生青春发育延迟。有专家提出,如果女孩在11岁前没有乳房发育,男孩在13岁时没有青春期的迹象,医生应该评估CKD儿童是否可能发生青春发育延迟^[67]。然而,当CKD患儿出现青春发育延迟,临床不应该完全归因于CKD,其他可能导致青春发育延迟且累及肾脏的综合征也应被关注,例如,Turner综合征、与Wilms肿瘤基因突变相关的综合征(Denys-Drash综合征、Frasier综合征和肾病型胱氨酸病)等^[43,69]。

4.2 CKD患儿并发青春发育延迟的临床表现 有研究结果显示,中国城市女童乳房发育的中位年龄是9.20岁,平均初潮年龄为12.27岁^[70];男童睾丸容积达4 mL的中位年龄是10.1岁^[71];男孩青春期身高突增期年龄为(12.7±0.8)岁,女孩为(10.9±0.9)岁^[72]。慢性肾功能衰竭的男童和女童青春期启动和身高突增期年龄均延迟2.5岁,青春期时长缩短,身高突增期生长速度减损^[73],最终导致成年终身高减损。相较于未透析的CKD患儿,接受透析治疗的CKD患儿青春发育受影响更为明显^[43]。另外,在正常儿童中,如发生青春期延迟,骨骺的成熟也相应延迟;但在CKD患儿中,虽然青春期启动延迟,但骨骺的成熟即骨龄仍增加,这也导致青春期获得的身高增长较正常儿童少^[43]。然而,CKD儿童如在青春前期即完成肾移植,其青春期的启动及过程则可与正常儿童无明显差异^[74],且成年终身高与移植的年龄呈明显负相关性^[75],这从侧面证实了CKD对儿童青春期启动及完成正常青春发育进程的影响。在肾功能衰竭导致的长期异常内环境和营养不足情况下,机体主要保障核心部位生长,而四肢长骨生长受影响更为明显,这不仅导致身高受限,也会引起身材比例不匀称,表现为坐高/身高明显增加,该情况在CKD 4期及以上且青春前期即出现肾功能衰竭者中更为显著,而生长激素治疗可改善这种比例不匀称表现^[76]。

4.3 CKD并发青春发育延迟的治疗 针对CKD的治疗,如改善营养、尽早停用类固醇激素、优先移植等,是恢复青春发育进程的关键措施。有学者尝试

对4例男性CKD患儿应用睾酮治疗,虽然其第二性征发育良好,生长速度明显增加,但骨龄进展明显增快,最终成年终身高并无改善^[77],这可能与生长板对替代的性激素极为敏感有关。一项研究纳入伴有青春发育延迟的CKD 3~5期女童患儿并给予其雌激素补充治疗,雌二醇的起始口服剂量为5 μg/d,每3~6个月加倍剂量,在骨骺闭合时达到最大量(500 μg/d),雌激素补充治疗启动年龄包括11岁、13岁及15岁,纵向随访至达到成年终身高,结果显示,11岁开始雌激素补充治疗的患儿最终成年身高最高^[78]。在该研究中,CKD患儿接受的雌激素剂量远低于性腺功能减退女童的性激素替代治疗方案[5 μg/(kg·d)起始,最大剂量4 mg/d,后续加用孕激素建立人工周期]。以上研究结果也提示CKD患儿的青春发育延迟治疗有其特殊性,笔者认为,CKD并发青春发育延迟的治疗原则可能在于补充治疗而非替代治疗,例如补充促性腺激素分泌激素而非性激素等但该推论仍需更多研究进一步证实。此外,治疗前应全面评价患儿的发育状态及性腺激素轴潜能。

5 小结

CKD患儿可并发一系列下丘脑-垂体前叶-激素轴分泌不足性内分泌疾病。延缓CKD进展、改善CKD患儿营养状况及内环境、治疗贫血及骨代谢紊乱等相关并发症、优先移植及适当的激素替代治疗是保障CKD患儿正常生长与发育的重要措施。CKD患儿不同于其他多垂体激素缺乏患儿,由于其原发病、CKD分期及危重程度不同,针对该群体的管理和治疗方案的制订仍需要更多的大样本纵向临床研究提供依据。

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] Zhao WM, Li XL, Shi R, et al. Global, regional and national burden of CKD in children and adolescents from 1990 to 2019[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2024, 39(8): 1268-1278.

- [3] Kaka N, Sethi Y, Patel N, et al. Endocrine manifestations of chronic kidney disease and their evolving management: a systematic review[J]. *Dis Mon*, 2022, 68(12): 101466.
- [4] Iglesias P, Bajo MA, Selgas R, et al. Thyroid dysfunction and kidney disease: an update[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2017, 18(1): 131-144.
- [5] Niranjana U, Wright NP. Should we treat subclinical hypothyroidism in obese children?[J]. *BMJ*, 2016, 352: i941.
- [6] Ramirez G, O'Neill W Jr, Jubiz W, et al. Thyroid dysfunction in uremia: evidence for thyroid and hypophyseal abnormalities[J]. *Ann Intern Med*, 1976, 84(6): 672-676.
- [7] Lazar L, Frumkin RBD, Battat E, et al. Natural history of thyroid function tests over 5 years in a large pediatric cohort[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(5): 1678-1682.
- [8] Tumwesige M, Rujumba J, Piloya T, et al. Hypothyroidism among children and adolescents with nephrotic syndrome in Mulago National Referral Hospital, Kampala, Uganda; a cross-sectional study[J]. *BMC Pediatr*, 2024, 24(1): 132.
- [9] Guo QY, Zhu QJ, Liu YF, et al. Steroids combined with levothyroxine to treat children with idiopathic nephrotic syndrome: a retrospective single-center study[J]. *Pediatr Nephrol*, 2014, 29(6): 1033-1038.
- [10] Rhee CM, You AS, Narasaki Y, et al. Development and validation of a prediction model for incident hypothyroidism in a national chronic kidney disease cohort[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108(11): e1374-e1383.
- [11] Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association[J]. *Endocr Pract*, 2012, 18(6): 988-1028.
- [12] Lo JC, Chertow GM, Go AS, et al. Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2005, 67(3): 1047-1052.
- [13] Rhee CM, Kalantar-Zadeh K, Streja E, et al. The relationship between thyroid function and estimated glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(2): 282-287.
- [14] Benido SV, Pereira MT, Moreira CL, et al. Nephrotic syndrome as a cause of transient clinical hypothyroidism[J]. *Case Rep Endocrinol*, 2021, 2021: 5523929.
- [15] Chandurkar V, Shik J, Randell E. Exacerbation of underlying hypothyroidism caused by proteinuria and induction of urinary thyroxine loss: case report and subsequent investigation[J]. *Endocr Pract*, 2008, 14(1): 97-103.
- [16] Afroz S, Khan AH, Roy DK. Thyroid function in children with nephrotic syndrome[J]. *Mymensingh Med J*, 2011, 20(3): 407-411.
- [17] Ansari I, Kumar S, Acharya S, et al. Thyroid dysfunction at different stages of chronic kidney disease: a cross-sectional study at a rural teaching college in central India[J]. *Cureus*, 2023, 15(7): e42130.
- [18] 陈相宏, 郭莹, 杨媛洁, 等. 合并正常甲状腺功能病态综合征的危重患儿血清甲状腺激素水平与预后的关系分析[J]. *中国小儿急救医学*, 2022, 29(11): 886-890.
- [19] Ansari I, Kumar S, Acharya S, et al. Thyroid dysfunction at different stages of chronic kidney disease: a cross-sectional study at a rural teaching college in central India[J]. *Cureus*, 2023, 15(7): e42130.
- [20] Schmitt R, Klusmann E, Kahl T, et al. Renal expression of sodium transporters and aquaporin-2 in hypothyroid rats[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2003, 284(5): F1097-F1104.
- [21] Vargas F, Rodríguez-Gómez I, Vargas-Tendero P, et al. The renin-angiotensin system in thyroid disorders and its role in cardiovascular and renal manifestations[J]. *J Endocrinol*, 2012, 213(1): 25-36.
- [22] Chen YC, Cadnapaphornchai MA, Yang JH, et al. Nonosmotic release of vasopressin and renal aquaporins in impaired urinary dilution in hypothyroidism[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005, 289(4): F672-F678.
- [23] Gaitonde DY, Rowley KD, Sweeney LB. Hypothyroidism: an update[J]. *Am Fam Physician*, 2012, 86(3): 244-251.
- [24] Rodríguez-Gómez I, Banegas I, Wangenstein R, et al. Influence of thyroid state on cardiac and renal capillary density and glomerular morphology in rats[J]. *J Endocrinol*, 2013, 216(1): 43-51.
- [25] van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, et al. Congenital hypothyroidism: a 2020-2021 consensus guidelines update-an ENDO-European reference network initiative endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology[J]. *Thyroid*, 2021, 31(3): 387-419.
- [26] Basu G, Mohapatra A. Interactions between thyroid disorders and kidney disease[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2012, 16(2): 204-213.
- [27] Rhee CM. Thyroid disease in end-stage renal disease[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2019, 28(6): 621-630.
- [28] Sanai T, Okamura K, Rikitake S, et al. The high prevalence of reversible subclinical hypothyroidism with elevated serum thyroglobulin levels in chronic kidney disease patients[J]. *Clin Nephrol*, 2017, 87(2017)(5): 237-244.

- [29] Uchiyama-Matsuoka N, Tsuji K, Uchida HA, et al. Masked CKD in hyperthyroidism and reversible CKD status in hypothyroidism [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1048863.
- [30] Cheng Y, Hu H, Li W, et al. Chronic kidney disease and thyroid hormones [J/OL]. *J Clin Endocrinol Metab*, (2024-11-09) [2025-01-10]. <https://academic.oup.com/jcem/advance-article-abstract/doi/10.1210/clinem/dgae841/7919650?redirectedFrom=fulltext&login=true>.
- [31] Mario FD, Pofi R, Gigante A, et al. Hypothyroidism and nephrotic syndrome: why, when and how to treat [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2017, 15(5): 398-403.
- [32] Kovacevic M, Adam VN, Causevic S. Triiodothyronine hormone supplementation therapy in septic shock patients with euthyroid sick syndrome: two pilot, placebo-controlled, randomized trials [J]. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2024, 43(2): 101336.
- [33] Acker CG, Flick R, Shapiro R, et al. Thyroid hormone in the treatment of post-transplant acute tubular necrosis (ATN) [J]. *Am J Transplant*, 2002, 2(1): 57-61.
- [34] Junik R, Wlodarczyk Z, Masztalerz M, et al. Function, structure, and volume of thyroid gland following allogenic kidney transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2003, 35(6): 2224-2226.
- [35] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中国医师协会青春期健康与医学专业委员会, 福棠儿童医学发展研究中心, 等. 儿童特发性矮身材诊断与治疗中国专家共识 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2023, 38(11): 801-813.
- [36] Janjua HS, Mahan JD. Growth in chronic kidney disease [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2011, 18(5): 324-331.
- [37] Todisco T, Ubertini GM, Bizzarri C, et al. Chronic kidney disease and growth failure in children [J]. *Children (Basel)*, 2024, 11(7): 808.
- [38] Ingulli EG, Mak RH. Growth in children with chronic kidney disease: role of nutrition, growth hormone, dialysis, and steroids [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2014, 26(2): 187-192.
- [39] Melo VB, Silva D, Soeiro MD, et al. Growth in children with chronic kidney disease and associated risk factors for short stature [J]. *J Bras Nefrol*, 2024, 46(4): e20230203.
- [40] Tönshoff B, Veldhuis JD, Heinrich U, et al. Deconvolution analysis of spontaneous nocturnal growth hormone secretion in prepubertal children with preterminal chronic renal failure and with end-stage renal disease [J]. *Pediatr Res*, 1995, 37(1): 86-93.
- [41] Troib A, Landau D, Kachko L, et al. Epiphyseal growth plate growth hormone receptor signaling is decreased in chronic kidney disease related growth retardation [J]. *Kidney Int*, 2013, 84(5): 940-949.
- [42] Claramunt D, Gil-Peña H, Fuente R, et al. Effects of growth hormone treatment on growth plate, bone, and mineral metabolism of young rats with uremia induced by adenine [J]. *Pediatr Res*, 2017, 82(1): 148-154.
- [43] Haffner D, Zivicnjak M. Pubertal development in children with chronic kidney disease [J]. *Pediatr Nephrol*, 2017, 32(6): 949-964.
- [44] 杜敏联, 傅君芬. 对生长迟缓和生长追赶的再认识 [J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(3): 173-176.
- [45] Shaw V, Polderman N, Renken-Terhaerd J, et al. Energy and protein requirements for children with CKD stages 2-5 and on dialysis-clinical practice recommendations from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce [J]. *Pediatr Nephrol*, 2020, 35(3): 519-531.
- [46] Todisco T, Ubertini GM, Bizzarri C, et al. Chronic kidney disease and growth failure in children [J]. *Children (Basel)*, 2024, 11(7): 808.
- [47] 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.
- [48] Bacchetta J, Schmitt CP, Bakkaloglu SA, et al. Diagnosis and management of mineral and bone disorders in infants with CKD: clinical practice points from the ESPN CKD-MBD and dialysis working groups and the pediatric renal nutrition taskforce [J]. *Pediatr Nephrol*, 2023, 38(9): 3163-3181.
- [49] Haffner D, Schaefer F. Searching the optimal PTH target range in children undergoing peritoneal dialysis: new insights from international cohort studies [J]. *Pediatr Nephrol*, 2013, 28(4): 537-545.
- [50] Haffner D. Strategies for optimizing growth in children with chronic kidney disease [J]. *Front Pediatr*, 2020, 8: 399.
- [51] Höcker B, Weber LT, Feneberg R, et al. Improved growth and cardiovascular risk after late steroid withdrawal: 2-year results of a prospective, randomised trial in paediatric renal transplantation [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(2): 617-624.
- [52] Drube J, Wan M, Bonthuis M, et al. Clinical practice recommendations for growth hormone treatment in children with chronic kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(9): 577-589.
- [53] Tang XS, Chen QX, Chen J, et al. Growth hormone treatment in pre-pubertal short Chinese children with chronic kidney disease prior to transplantation [J]. *Pediatr Res*, 2023, 94(1): 268-274.

- [54] Haffner D, Schaefer F, Nissel R, et al. Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. German Study Group for growth hormone treatment in chronic renal failure [J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(13): 923-930.
- [55] Mehls O, Lindberg A, Haffner D, et al. Long-term growth hormone treatment in short children with CKD does not accelerate decline of renal function: results from the KIGS registry and ESCAPE trial [J]. *Pediatr Nephrol*, 2015, 30(12): 2145-2151.
- [56] Mongia A, Vecker R, George M, et al. Role of 11 β HSD type 2 enzyme activity in essential hypertension and children with chronic kidney disease (CKD) [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(10): 3622-3629.
- [57] Huang W, Molitch ME. Prolactin and other pituitary disorders in kidney disease [J]. *Semin Nephrol*, 2021, 41(2): 156-167.
- [58] Gordijn MS, Rensen N, Gemke RJB, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis suppression after treatment with glucocorticoid therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 11(8): CD008727.
- [59] 马华梅. 儿童肾上腺皮质功能减退症诊治进展 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30(8): 574-579.
- [60] Pofi R, Feliciano C, Sbardella E, et al. The short synacthen (corticotropin) test can be used to predict recovery of hypothalamo-pituitary-adrenal axis function [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(8): 3050-3059.
- [61] Broersen LHA, Pereira AM, Jørgensen JOL, et al. Adrenal insufficiency in corticosteroids use: systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(6): 2171-2180.
- [62] Mushtaq T, Ali SR, Boulos N, et al. Emergency and perioperative management of adrenal insufficiency in children and young people: British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes consensus guidance [J]. *Arch Dis Child*, 2023, 108(11): 871-878.
- [63] Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(2): 364-389.
- [64] 中华医学会男科学分会生殖内分泌学组. 男性青春期发育延迟诊治专家共识 [J]. *中华男科学杂志*, 2021, 27(8): 753-758.
- [65] 中华医学会妇产科学分会妇科内分泌学组. 闭经诊断与治疗指南(2023版) [J]. *中华妇产科杂志*, 2024, 59(1): 5-13.
- [66] Korhonen M, Jahnukainen K, Koskela M. Longitudinal trends in testicular volume Z scores from puberty to adulthood, sperm quality, and paternity outcomes after childhood cancer [J]. *Cancer*, 2025, 131(1): e35623.
- [67] Amirkashani D, Madani S. Revision of sex hormone replacement therapy for CKD Pediatric cases [J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2023, 22(1): 897-898.
- [68] Soliman ASA, Kamal NM, Abukhatwah MW, et al. Sexual maturity of children on regular hemodialysis: role of testosterone and estradiol, a tertiary multicenter experience [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(6): e28689.
- [69] Nordenström A, Ahmed SF, van den Akker E, et al. Pubertal induction and transition to adult sex hormone replacement in patients with congenital pituitary or gonadal reproductive hormone deficiency: an Endo-ERN clinical practice guideline [J]. *Eur J Endocrinol*, 2022, 186(6): G9-G49.
- [70] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组青春发育调查研究协作组. 中国九大城市女孩第二性征发育和初潮年龄调查 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2010, 26(8): 669-675.
- [71] 王立, 苏喆, 王强, 等. 深圳市6~16岁儿童青春期内发育现状调查 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2020, 28(4): 456-459.
- [72] Li YH, Gao D, Liu JY, et al. Prepubertal BMI, pubertal growth patterns, and long-term BMI: results from a longitudinal analysis in Chinese children and adolescents from 2005 to 2016 [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2022, 76(10): 1432-1439.
- [73] Schaefer F, Seidel C, Binding A, et al. Pubertal growth in chronic renal failure [J]. *Pediatr Res*, 1990, 28(1): 5-10.
- [74] Tainio J, Qvist E, Vehmas R, et al. Pubertal development is normal in adolescents after renal transplantation in childhood [J]. *Transplantation*, 2011, 92(4): 404-409.
- [75] Nissel R, Brúzda I, Feneberg R, et al. Effect of renal transplantation in childhood on longitudinal growth and adult height [J]. *Kidney Int*, 2004, 66(2): 792-800.
- [76] Zivicnjak M, Franke D, Ehrlich JH, et al. Does growth hormone therapy harmonize distorted morphology and body composition in chronic renal failure? [J]. *Pediatr Nephrol*, 2000, 15(3/4): 229-235.
- [77] Van Steenberg MW, Wit JM, Donckerwolcke RAMG. Testosterone esters advance skeletal maturation more than growth in short boys with chronic renal failure and delayed puberty [J]. *Eur J Pediatr*, 1991, 150(9): 676-680.
- [78] Amirkashani D, Rohani F, Khodadost M, et al. Estrogen replacement therapy: effects of starting age on final height of girls with chronic kidney disease and short stature [J]. *BMC Pediatr*, 2022, 22(1): 355.

(收稿日期:2024-11-10 修回日期:2025-01-14)