

中华医学会肾脏病学分会  
**慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指导**

**Guidance for Diagnosis and Treatment of Mineral and Bone Disorder  
in Chronic Kidney Disease**

2013 年 9 月

中华医学会肾脏病学分会  
慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指导

工作组

组长：刘志红

成员：王 莉 陈江华 李贵森 梁馨苓

张 凌 蒋 华 蒲 蕾

审阅专家（按姓氏笔划为序）：

丁小强 丁国华 万建新 王 荣 王 莉

王 梅 左 力 史 伟 付 平 邢昌赢

刘必成 刘志红 李 英 李贵森 吴 镡

余学清 张 宏 张 凌 陈江华 陈孟华

陈晓农 陈 崑 陈 楠 郁胜强 胡伟新

侯凡凡 钱 莹 倪兆慧 徐 苓 梅长林

湛贻璞 章海涛 梁馨苓 蔡广研

## 前 言

由慢性肾脏病（CKD）肾功能不全导致的钙磷代谢异常、继发性甲状旁腺功能亢进、骨骼成分与结构的改变和血管及软组织钙化是 CKD 的常见并发症之一，不仅严重影响患者的生活质量，还与其死亡率增加密切相关。目前，国际学术界比较公认地将上述这组病理生理变化称为慢性肾脏病-矿物质和骨异常（CKD-MBD）。在过去的十几年里，一些国际、地区和国家的学术组织相继推出了一系列有关 CKD-MBD 临床实践指南。与发达国家相比，我国 CKD-MBD 防治工作比较滞后，对该病的认知率、治疗率和达标率也比较低，加之我国幅员辽阔，各地区医疗资源和医疗保障水平存在较大差距，因此，有必要加大对 CKD-MBD 知识的普及，制定出指导临床实践的诊治指南，推进 CKD-MBD 诊断和治疗水平的提高。

一部指南的制定需要大量基于临床实践的循证医学研究作为依据，需要相关的基础理论作为支撑。它不

仅能帮助临床医生对疾病做出诊断，制定治疗方案，而且在其制定过程中发现的一些尚未解决的问题对于进一步深化临床研究同样具有指导意义。在这方面，KDOQI（2003）和 KDIGO（2009）制定的 CKD-MBD 临床实践指南比较有代表性，而且在国际上产生了较大的影响。有鉴于目前源于中国的 CKD-MBD 研究很有限，我们比较多地借鉴和引证了国外的指南和文献来讨论中国 CKD-MBD 的诊断和治疗。因此，我们将这项工作定位为“诊治指导”，而不是指南。本诊治指导在制定过程中共引用参考文献 449 篇，其中源于中国的有 39 篇。工作组在完成初稿的基础上，广泛地征求了全国近 40 名专家的意见，几易其稿，最后定稿会通过。需要指出的是，我们在该诊治指导中用了比较大的篇幅来阐述相关依据的来源，以便大家在学习时参考和在临床工作中做出更符合患者情况的判断。

中华医学会肾脏病学分会制定这部《慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指导》旨在普及 CKD-MBD 的一些基本概念和相关知识，并对临床诊断和治疗提出可供参考的意见和建议，促进我国 CKD-MBD 防治水平的提高。在此基础上，希望通过临床实践对该诊治指导进

行验证，针对实际应用中发现的问题开展相关临床研究，在实践中学习，在探索中进步，用我们的努力获得更多、更好的研究数据，为制定基于我国临床研究的诊治指南奠定基础。

刘志红

中华医学会肾脏病学分会 主任委员

2013 年 9 月

## 摘 要

中华医学会肾脏病分会《慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指导》是针对我国慢性肾脏病矿物质和骨异常（CKD-MBD）临床诊断和治疗的现状，借鉴国际学术界现有 CKD-MBD 指南及相关研究结果和临床试验循证依据，结合我国国情及现阶段医疗条件，制定的旨在用于指导肾脏病临床医务工作者进行成人 CKD-MBD 管理的专家指导意见。本诊治指导包括五大部分：（1）CKD-MBD 相关定义和基本概念的阐述；（2）CKD 患者进行矿物质异常、骨病及血管钙化评估的时机，监测指标的选择和意义，以及相关指标监测的频率；（3）CKD-MBD 患者降低高血磷，维持正常血钙，继发性甲状旁腺功能亢进和血管钙化的治疗目标及防治原则；（4）CKD 不同分期患者骨质疏松的评价标准，药物使用指征，以及需要注意的问题；（5）肾移植受者相关骨病的诊治，以及这一特殊人群 CKD-MBD 的评估和处理方法。有鉴于上述诊断和治疗的建议意见大多来源于

国外的一些大型流行病学研究、随机对照临床试验及 meta 分析研究结果，我们在该诊治指导中用了比较大的篇幅来阐述相关依据的来源，以便大家在学习时参考和在临床工作中做出更符合患者情况的判断。

**【关键词】** 诊治指导，慢性肾脏病，矿物质和骨异常，高磷血症，继发性甲状旁腺功能亢进，血管钙化，骨质疏松，透析，肾移植。

# 目 录

|                               |     |
|-------------------------------|-----|
| 第一章 定义与基本概念 .....             | 1   |
| 第二章 慢性肾脏病-矿物质和骨异常的诊断 .....    | 4   |
| 第一节 生化指标的监测-----              | 4   |
| 一、生化指标的监测时机.....              | 4   |
| 二、生化指标的监测频率.....              | 6   |
| 三、需要注意的问题和原则 .....            | 8   |
| 四、各项生化指标的说明.....              | 9   |
| 第二节 骨的评价-----                 | 13  |
| 一、骨活检 .....                   | 13  |
| 二、骨密度测定.....                  | 15  |
| 三、生化指标.....                   | 17  |
| 第三节 血管钙化的诊断和评估-----           | 21  |
| 第三章 慢性肾脏病-矿物质和骨异常的预防和治疗 ..... | 25  |
| 第一节 降低高血磷，维持正常血钙-----         | 25  |
| 一、血清磷及血清钙的目标值 .....           | 26  |
| 二、预防和治疗 .....                 | 31  |
| 第二节 继发性甲状旁腺功能亢进症的治疗-----      | 60  |
| 一、慢性肾脏病患者全段甲状旁腺激素的目标值....     | 60  |
| 二、继发性甲状旁腺功能亢进的治疗.....         | 69  |
| 第三节 慢性肾脏病患者血管钙化的防治-----       | 97  |
| 一、概述.....                     | 97  |
| 二、血管钙化的防治 .....               | 98  |
| 第四章 慢性肾脏病患者骨质疏松治疗.....        | 105 |
| 第一节 慢性肾脏病患者骨质疏松概述-----        | 105 |

|                             |     |
|-----------------------------|-----|
| 第二节 骨质疏松的诊断和评估-----         | 106 |
| 一、生化指标.....                 | 107 |
| 二、骨密度测量.....                | 108 |
| 三、其他骨测量方法.....              | 110 |
| 四、骨质疏松骨折风险预测.....           | 113 |
| 附：风险预测工具.....               | 114 |
| 第三节 慢性肾脏病患者骨质疏松治疗时机-----    | 115 |
| 第四节 基础治疗-----               | 116 |
| 第五节 药物治疗-----               | 117 |
| 一、双膦酸盐.....                 | 117 |
| 二、活性维生素 D 及其类似物.....        | 121 |
| 三、降钙素.....                  | 124 |
| 四、其他药物.....                 | 126 |
| 第五章 肾移植受者相关骨病的诊断和治疗.....    | 131 |
| 第一节 肾移植受者相关骨病的诊断-----       | 131 |
| 第二节 对相关生化指标异常的处理-----       | 136 |
| 第三节 维生素 D 缺乏和不足-----        | 137 |
| 第四节 骨密度过低的处理-----           | 138 |
| 第五节 预防治疗方案-----             | 140 |
| 一、维生素 D.....                | 140 |
| 二、双膦酸盐.....                 | 142 |
| 第六节 长期治疗方案.....             | 143 |
| 一、活性维生素 D 及其类似物.....        | 144 |
| 二、双膦酸盐.....                 | 145 |
| 第七节 肾移植术后甲状旁腺功能亢进的手术治疗----- | 146 |
| 参考文献.....                   | 148 |
| 附录.....                     | 189 |
| 一、钙磷紊乱与甲状旁腺功能亢进症的处理流程-----  | 189 |
| 二、不同食物及食品添加剂的磷含量-----       | 192 |

## 本文所用缩略语

| 缩略语                     | 英文全称                                             | 中文全称          |
|-------------------------|--------------------------------------------------|---------------|
| 1,25(OH) <sub>2</sub> D | 1,25-Dihydroxyvitamin D                          | 1,25-二羟维生素 D  |
| 25(OH)D                 | 25-Hydroxyvitamin D                              | 25-羟维生素 D     |
| ALP                     | Alkaline phosphate                               | 碱性磷酸酶         |
| BMD                     | Bone mineral density                             | 骨密度           |
| BV                      | Bone volume                                      | 骨量            |
| CAC                     | Coronary artery calcification                    | 冠状动脉钙化        |
| CaR                     | Calcium-sensing receptor                         | 钙感受体          |
| CAPD                    | Continuous ambulatory peritoneal dialysis        | 持续非卧床腹膜透析     |
| Ca×P                    | Calcium-phosphorus product                       | 钙磷乘积          |
| CKD                     | Chronic kidney disease                           | 慢性肾脏病         |
| CKD-MBD                 | Chronic kidney disease-mineral and bone disorder | 慢性肾脏病-矿物质和骨异常 |
| CVD                     | Cardiovascular disease                           | 心血管疾病         |
| DAPD                    | Daytime ambulatory peritoneal dialysis           | 日间非卧床腹膜透析     |

|       |                                                 |                 |
|-------|-------------------------------------------------|-----------------|
| DOPPS | Dialysis Outcomes and Practice<br>Pattern Study | 透析预后与实践模式研<br>究 |
| eGFR  | Estimated glomerular filtration<br>rate         | 估计肾小球滤过率        |
| FRAX  | Fracture risk assessment tool                   | 骨折风险评估工具        |
| GFR   | Glomerular filtration rate                      | 肾小球滤过率          |
| HD    | Hemodialysis                                    | 血液透析            |
| HDF   | Hemodiafiltration                               | 血液透析滤过          |
| iPTH  | Intact parathyroid hormone                      | 全段甲状旁腺激素        |
| IU    | International unit                              | 国际单位            |
| IV    | Intravenous                                     | 静脉注射            |
| KDIGO | Kidney Disease: Improving<br>Global Outcomes    | 改善全球肾脏病预后组<br>织 |
| KDOQI | Kidney Disease Outcomes Quality<br>Initiative   | 肾脏病预后治疗倡议       |
| MDRD  | Modification of Diet in Renal<br>Disease        | 肾脏病膳食改良试验       |
| MHD   | Maintenance hemodialysis                        | 维持性血液透析         |
| MRI   | Magnetic resonance imaging                      | 磁共振             |
| OSTA  | Osteoporosis self-assessment tool               | 亚洲人骨质疏松自我筛      |

|        |                                                  |               |
|--------|--------------------------------------------------|---------------|
|        | for Asians                                       | 查工具           |
| PD     | Peritoneal dialysis                              | 腹膜透析          |
| PTH    | Parathyroid hormone                              | 甲状旁腺激素        |
| PTX+AT | Total parathyroidectomy with autotransplantation | 甲状旁腺全切除+自体移植术 |
| PWV    | Pulse wave velocity                              | 脉搏波传导速度       |
| QUS    | Quantitative ultrasound                          | 定量超声          |
| RCT    | Randomized controlled trial                      | 随机对照试验        |
| SHPT   | Secondary hyperparathyroidism                    | 继发性甲状旁腺功能亢进症  |
| sPTX   | Subtotal parathyroidectomy                       | 甲状旁腺次全切除术     |
| tPTX   | Total parathyroidectomy                          | 甲状旁腺全切除术      |
| VDR    | Vitamin D receptor                               | 维生素 D 受体      |
| Vit D  | Vitamin D                                        | 维生素 D         |

## 第一章 定义与基本概念

**慢性肾脏病-矿物质和骨异常 (CKD-MBD):** 是由于慢性肾脏病导致的矿物质及骨代谢异常综合征, 临床上出现以下一项或多项表现: 1) 钙、磷、PTH 或维生素 D 代谢异常; 2) 骨转化、矿化、骨量、骨线性生长或骨强度异常; 3) 血管或其他软组织钙化。

**肾性骨营养不良:** 特指与 CKD 相关的骨病理学改变, 包括纤维性骨炎、骨软化症、无动力性骨病和混合性骨病、轻度骨损害等类型。

**继发性甲状旁腺功能亢进症:** 指由于 CKD 导致的甲状旁腺组织继发性增生/腺瘤形成及血清 PTH 水平升高。钙磷代谢异常、活性维生素 D 缺乏、甲状旁腺细胞钙敏感受体表达减少及骨对 PTH 的抵抗等均是其促发因素。

**高磷血症:** 血清磷水平超过实验室所设定的正常值高限 ( $>1.45\text{mmol/L}$ )。

**低磷血症:** 血清磷水平低于实验室所设定的正常值低限 ( $<0.87\text{mmol/L}$ )。

**高钙血症:** 患者校正的血清总钙水平高于实验室所设定的正常值高限 ( $>2.50\text{mmol/L}$ )。

**低钙血症:** 患者校正的血清总钙水平低于实验室所设定的

正常值低限 ( $<2.10\text{mmol/L}$ )。

**拟钙剂：**拟钙剂 (calcimimetic) 是一种可以模拟钙作用于组织的制剂，通过变构激活人类器官组织中的钙敏感受体，从而增加细胞内钙并能减少 PTH 释放。

**动脉钙化：**动脉钙化 (arterial calcification) 指钙盐沉积在动脉壁组织的一种病理改变。钙化可以发生在动脉的内膜和中膜。内膜钙化多见于非 CKD 的动脉粥样硬化患者，它常引起心肌梗死、心绞痛及脑卒中。中膜钙化是矿物质弥漫沉积在动脉壁的中膜，主要见于 CKD 患者，它常导致动脉僵硬及高血压，增加左心室负荷。此外，还有一种特殊的发生于皮肤小动脉的中膜钙化，它可导致小动脉腔高度狭窄及闭塞，皮肤组织因缺血而出现溃疡及坏疽，称为钙化性尿毒症性小动脉病 (calcific uremic arteriolopathy) 或钙化防御 (calciphylaxis)。

**骨质疏松症：**是一种以骨量下降、骨微结构损坏、骨脆性增加、易发生骨折为特征的全身性骨病。该定义适用于 CKD 1-2 期患者及 CKD 3 期 iPTH 在正常范围伴骨密度降低和/或有骨折高风险的患者。对合并 CKD-MBD 的 CKD 3-5D 期患者伴有骨密度降低和/或脆性骨折的患者，应称为 CKD-MBD 伴低骨密度，治疗前需要进一步行骨活检确定。

(以上定义主要参考 KDIGO 指南)

本文中所采用的 CKD 分期为 K/DOQI 慢性肾脏病临床实践指南 (2002 年) 的分期标准<sup>[1]</sup>，如表 1 所示。

本文中所出现的公制单位与国际单位之间的转换系数如表

2 所示。

表 1 慢性肾脏病(CKD)分期

| CKD 分期 | GFR(ml/(min • 1.73m <sup>2</sup> )) |
|--------|-------------------------------------|
| 1      | ≥90                                 |
| 2      | 60 - 89                             |
| 3      | 30 - 59                             |
| 4      | 15 - 29                             |
| 5      | <15                                 |

注：文中出现的 CKD 5D 期指 CKD 5 期接受透析治疗的患者，CKD 1-5T 期指肾移植患者 CKD 1-5 期。

表 2 公制单位与国际单位间的转换系数

|                               | 公制单位                             | 转换系数   | 国际单位                              |
|-------------------------------|----------------------------------|--------|-----------------------------------|
| 总蛋白                           | g/dl                             | 10     | g/L                               |
| 白蛋白                           | g/dl                             | 10     | g/L                               |
| 肌酐                            | mg/dl                            | 88.4   | μmol/L                            |
| 尿素氮                           | mg/dl                            | 0.357  | mmol/L                            |
| 碳酸氢盐                          | mEq/L                            | 1      | mmol/L                            |
| 总钙                            | mg/dl                            | 0.2495 | mmol/L                            |
| 离子钙                           | mg/dl                            | 0.25   | mmol/L                            |
| 磷（无机磷）                        | mg/dl                            | 0.3229 | mmol/L                            |
| 钙-磷乘积                         | mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> | 0.0807 | mmol <sup>2</sup> /L <sup>2</sup> |
| 全段甲状旁腺激素(iPTH)                | pg/ml                            | 0.106  | pmol/L                            |
| 降钙素                           | pg/ml                            | 1      | ng/L                              |
| 1, 25-(OH) <sub>2</sub> 维生素 D | pg/ml                            | 2.6    | pmol/L                            |
| 25-OH 维生素 D                   | ng/ml                            | 2.496  | nmol/L                            |

## 第二章 慢性肾脏病-矿物质和骨异常的诊断

CKD-MBD的诊断依据主要包括实验室生化指标（血清钙、磷、甲状旁腺激素、碱性磷酸酶活性、25-羟维生素D[25(OH)D]等）的异常、骨骼的异常、对血管或其他软组织钙化的评估等。

### 第一节 生化指标的监测

CKD-MBD相关的生化指标异常在CKD患者中很常见，往往是CKD-MBD诊断的首要标志和治疗的主要依据。

#### 一、生化指标的监测时机

- 对于成人慢性肾脏病（CKD）患者，推荐从CKD 3期开始监测血清钙、磷、全段甲状旁腺激素（iPTH）及碱性磷酸酶（ALP）活性的水平，并建议检测25-羟维生素D [25(OH)D]水平。

#### 依据

CKD患者常伴有血清钙、磷、PTH、维生素D等代谢异常，但这些异常指标的出现时间、程度和变化幅度个体差异很大，诊断CKD-MBD依赖于一个或多个上述生化指标。

指导CKD-MBD诊断的最佳数据是基于人群的流行病学调查结果，但目前大部分数据来源于透析患者资料库。这些数据

表明CKD 5D期患者有明显的生化指标异常。但正常人群和非透析CKD患者的相关资料较缺乏。

CKD 3-5期: Levin 等对北美1800例CKD患者的血清钙、磷和iPTH指标的横断面调查(评估早期肾脏疾病研究)发现,血清钙、磷数值在 $GFR > 40 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 前无明显异常,且在 $GFR > 20 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 前相对稳定。然而,已有12%的患者在 $GFR > 80 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 时iPTH水平接近正常高限,近60%的患者在 $GFR < 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 时有iPTH升高<sup>[2]</sup>。以社区为基础的筛查也发现了类似结果<sup>[3]</sup>。我国的资料也显示从CKD 3期开始,较高比例的患者出现钙、磷和iPTH异常,并且其异常的比例随肾功能下降而增高<sup>[4, 5]</sup>。

CKD 5D期: CHOICE研究是一项针对透析患者的大型前瞻性队列研究。该研究发现,新透析患者开始透析时血钙和血磷浓度分别为9.35 mg/dl和5.23 mg/dl,替代治疗6个月后的平均血钙和血磷浓度分别上升到9.5 mg/dl和5.43 mg/dl<sup>[6]</sup>。DOPPS研究给出了透析患者最为全面和综合性的血清校正钙、磷、iPTH水平调查结果<sup>[7]</sup>。我国单中心流行病学调查也发现透析患者血清钙、磷、iPTH等指标达标率不高<sup>[8, 9]</sup>。

最近有研究发现,血清碱性磷酸酶(ALP)升高可能是CKD 5D期患者死亡风险增加的独立危险因素<sup>[10, 11]</sup>。2006年, Kalantar-Zadeh等在包括58058例血透患者的调查中发现, iPTH、磷等指标与患者死亡率呈U-形或J-形相关,而血清ALP水平与

患者死亡率呈线性相关关系<sup>[12]</sup>。2008年Regidor等对73960例透析患者的研究有相似结论<sup>[10]</sup>。

血清25-羟维生素D [25(OH)D]是评估维生素D水平的最好指标。据最近的统计,上海42.6%的医院已开展了25(OH)D的检测<sup>[13]</sup>。目前的研究表明,CKD 3-4期患者低25(OH)D水平与CKD严重程度相关<sup>[14-16]</sup>。

## 二、生化指标的监测频率

- 对于 CKD 3-5D 期患者,可以根据血清钙、磷、碱性磷酸酶、全段甲状旁腺激素 (iPTH) 和 25(OH)D 水平是否异常及其严重程度,以及 CKD 进展速度来决定监测频率。建议合理的监测频率如下 (参见表 3):

- (1) CKD 3 期患者: 建议每隔 6-12 个月检测血清钙、磷、碱性磷酸酶; 根据 iPTH 基线水平和 CKD 进展情况决定 iPTH 的检查间隔时间;
- (2) CKD 4 期患者: 建议每隔 3-6 个月检测血清钙、磷水平; 每隔 6-12 个月检测 iPTH 水平;
- (3) CKD 5 期及 5D 期患者: 建议每隔 1-3 个月检测血清钙、磷水平; 每隔 3-6 个月检测 iPTH 水平;
- (4) CKD 4-5D 期患者: 建议每隔 6-12 个月检测碱性磷酸酶; 如 iPTH 水平升高, 则可增加检测频率;
- (5) CKD 3-5D 期患者: 建议检测 25(OH)D 的水平, 并根据基线水平和治疗干预措施决定重复检查的频率。

对于接受针对 CKD-MBD 治疗或已经出现血清生化检查异常的 CKD 患者，建议合理增加检测频率，从而监测病情变化趋势、疗效以及药物不良反应。

依据

目前没有数据显示常规检查生化指标对改善CKD-MBD患者预后有帮助。建议可以根据血清钙、磷、ALP、iPTH和25(OH)D检测的异常情况、严重程度以及CKD进展的速度来决定检测频率。已经接受CKD-MBD治疗以及出现上述指标异常的患者，需要根据病情调整检测频率来监测治疗效果和不良反应并调整治疗方案，见表3。

表 3 CKD 各期 MBD 相关生化指标检测频率

| CKD 分期    | 血磷     | 血钙     | ALP                   | iPTH                | 25 (OH) D                                           |
|-----------|--------|--------|-----------------------|---------------------|-----------------------------------------------------|
| CKD 1-2 期 | 6-12 月 | 6-12 月 | 6-12 月                | 根据基线水平和 CKD 进展情况决定。 | 有 条 件 的 情 况 下 检 测 ， 根 据 基 线 水 平 和 治 疗 干 预 措 施 决 定 。 |
| CKD 3 期   | 6-12 月 | 6-12 月 | 6-12 月                | 根据基线水平和 CKD 进展情况决定。 | 根据基线水平和治疗干预措施决定。                                    |
| CKD 4 期   | 3-6 月  | 3-6 月  | 6-12 月，如 iPTH 升高可增加频率 | 6-12 月              | 根据基线水平和治疗干预措施决定。                                    |
| CKD 5 期   | 1-3 月  | 1-3 月  | 6-12 月，如 iPTH 升高可增加频率 | 3-6 月               | 根据基线水平和治疗干预措施决定。                                    |

说明：CKD5 期含 CKD 5 D 期；CKD1-5T 期 参照 CKD 1-5 期。

### 三、需要注意的问题和原则

1. 对于 CKD 3-5D 期患者，需根据生化指标的变化趋势以及对 CKD-MBD 相关评估结果综合考虑而非单个实验室检测结果来制定治疗决策。
2. 对于 CKD 3-5D 期患者，建议分别对血清钙和磷的水平进行评估，指导临床治疗，而不以钙磷乘积( $\text{Ca} \times \text{P}$ )的结果指导临床。
3. 在 CKD 3-5D 期患者的实验室检查报告中，临床实验室应该向临床医师提供关于实际使用的检测方法的信息，并报告在操作规范、样本来源（血浆或血清）以及样本处理细节等方面的任何变更，以协助临床医师对生化检查结果做出合理的解读。

### 依据

生化指标的检测目前还存在很多缺陷。测量值会随着检测方法、检测批次、样本来源(血浆或血清)及操作规范的不同而变化。饮食、昼夜节律和季节性变异等因素也影响检测结果。因此，要根据指标变化趋势而非单个数值决定治疗方案的开始或调整。

血磷受到饮食、昼夜节律的影响，透析患者还受到透析的影响，其波动性高于血钙。因此钙磷乘积主要取决于血磷，其临床实用性不大。建议对个体的血清钙和磷的水平共同评估，来指导临床治疗，而不以钙磷乘积这个数学计算的结果指导临床。

## 四、各项生化指标的说明

### （一）血清钙

临床常规使用自动生化仪比色法检测血清钙水平，测量精确度和重复性好。CKD 患者血钙波动较正常人群大，尤其是透析患者，透析后的血液浓缩对血钙影响很大。此外，血清钙只是体内总钙的 1%左右，大部分钙沉积在骨中。具有生物学活性的血清离子钙通常只占血清总钙的 40%-50%，其余以非离子形式和白蛋白或阴离子结合。低蛋白血症时，血清离子钙相对增加。因此，血清总钙值可能低估了离子钙的浓度。校正钙公式常用于纠正白蛋白的影响。CKD 患者常常伴有低白蛋白血症。当血清白蛋白低于 40 g/L 时，建议采用校正钙。K/DOQI<sup>[17]</sup>和 KDIGO<sup>[18]</sup>均推荐采用下列公式计算校正钙：校正钙(mg/dl)=血清总钙(mg/dl)+0.8×[4-血清白蛋白(g/dl)]。但日本 CKD-MBD 指南推荐采用 Payne 的公式进行校正<sup>[19, 20]</sup>，即：校正钙(mg/dl)=血清总钙(mg/dl)+ [4-血清白蛋白(g/dl)]。最近有研究发现，校正钙对离子钙的预测并不优于未校正钙<sup>[21]</sup>。不同

的白蛋白检测方法也影响校正钙的计算<sup>[22]</sup>。但目前大部分临床数据库使用校正钙的结果，暂不建议弃用校正钙指标。而离子钙检测需要额外的费用，尚未常规开展。

## （二）血清磷

临床常规应用自动生化仪采用比色法检测血清磷水平，测量精确度和重复性好。磷大部分存在于细胞内，pH值和血糖会影响磷在细胞内外的转运。健康人的血磷和尿磷存在昼夜节律<sup>[23, 24]</sup>。高钙尿症和肾结石患者也有类似节律<sup>[25]</sup>，但透析患者在非透析日时没有观察到这种节律<sup>[26]</sup>。透析患者血磷水平和透析相关，透析前血磷较高。

## （三）甲状旁腺激素

甲状旁腺激素（PTH）是一种含84个氨基酸的多肽激素，在血循环中以四种形式存在：全段PTH（1-84 PTH）、氨基端片段PTH、中间段PTH及羧基端片段PTH，后二者无生物学活性。片段PTH的存在使不同的PTH检测方法出现不同的结果。因此，PTH检测的主要困难在于片段PTH的存在，尤其是在CKD患者中。早期使用C-末端或N-末端检测PTH的方法准确性低，已被淘汰。第二代PTH检测技术使用两个有免疫亲和力的抗体，一个结合在氨基端，另一个结合在羧基末端<sup>[27]</sup>。该法曾被认为只检测全段PTH（iPTH），是实验室常规使用的PTH检测方法。

最近有研究显示，iPTH测定包含1-84 PTH和7-84 PTH两种片段<sup>[28]</sup>，而后者有减弱1-84 PTH升高血钙及增加尿磷排泄的作用。动物实验发现，在甲状旁腺切除大鼠中注射1-84 PTH可诱导骨吸收，而7-84 PTH则无这一效应<sup>[29-31]</sup>。第三代PTH检测技术检测真正的1-84氨基酸全长PTH分子（wPTH），称为“全”或“生物活性”PTH检测<sup>[32]</sup>。CKD 5期患者中，1-84 PTH水平比iPTH检测值预测死亡的效果更好<sup>[33]</sup>。CHOICE研究发现，1-84 PTH升高和透析患者死亡率增加有关，而iPTH则无统计学意义<sup>[6]</sup>。但1-84 PTH检测在临床上尚未广泛使用，因此本文中仍然以iPTH作为甲状旁腺激素水平的主要参考指标。由于PTH检测方法多样，影响因素多，需要采用标准化的标本采集、处理和分析方法检测PTH浓度，而PTH的变化趋势比单个数值更有意义。

#### （四） 25-羟维生素 D

高效液相色谱（HPLC）是检测25(OH)D的金标准，但此法步骤复杂，耗时而昂贵，不能常规使用。放射免疫法（RIA）只能检测血清总25(OH)D。液相色谱串联质谱法（LC-MS/MS）可同时检测25(OH)D<sub>2</sub>和25(OH)D<sub>3</sub>及总25(OH)D，是临床常用的25(OH)D检测方法<sup>[34]</sup>，但此法成本较高且需要熟练的技术员操作，影响其推广。25(OH)D<sub>2</sub>和25(OH)D<sub>3</sub>的生物学效应相似，是否需要区分两种25(OH)D仍有争议<sup>[35, 36]</sup>。不同实验室和不同检测方法都可以导致25(OH)D指标的偏差。Binkley等发现使用标

准品可以减少这种差异<sup>[37]</sup>。因此建议临床医师了解评估维生素D状态时采用的检测方法，最好能保证患者在同一实验室检测25(OH)D数值。

1,25(OH)<sub>2</sub>D是维生素D的活性形式，包括1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub>和1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>，半衰期仅4-6小时。高效液相色谱（HPLC）是检测1,25(OH)<sub>2</sub>D的金标准，检测1,25(OH)<sub>2</sub>D的成品试剂盒不多。体内1,25(OH)<sub>2</sub>D浓度受多种因素影响。目前尚无标准化的1,25(OH)<sub>2</sub>D检测方法。由于1,25(OH)<sub>2</sub>D的半衰期短，外源性给予骨化三醇和维生素D类似物可能影响测量结果，且并没有证据表明测量1,25(OH)<sub>2</sub>D有助于指导治疗或预测预后，所以目前不建议常规检测1,25(OH)<sub>2</sub>D浓度。

维生素D缺乏和不足的定義多样，对维生素D充足和维生素D中毒尚无统一定义。25(OH)D低于10~15 ng/ml (25~37 nmol/L)和多种疾病相关<sup>[38, 39]</sup>。正常人群<sup>[40, 41]</sup>和CKD患者<sup>[42]</sup>中，低25(OH)D水平均和死亡率升高相关。建议定义<15 ng/ml为维生素D缺乏，≥15 ng/ml且<30 ng/ml为维生素D不足。临床实践中，需要根据患者的基线水平和治疗方法决定检查的时间和频率。

## （五） 碱性磷酸酶

碱性磷酸酶（ALP）广泛分布于人体各器官，有6种ALP的同工酶。血清的ALP主要来源于肝脏和骨骼。在肝脏疾病和骨骼疾病时都会出现ALP升高。建议将总碱性磷酸酶（t-ALP）

作为CKD-MBD的诊断和评估的辅助手段。若数值偏高，则需进一步查肝功能，以除外肝病对t-ALP的影响。t-ALP检查廉价，可以作为观察治疗反应的常规检查手段。骨特异性碱性磷酸酶（b-ALP）由成骨细胞产生，是反映成骨细胞活性的指标，能准确反映骨形成的状态，用放免法测定。b-ALP和肾性骨病有较好的相关性<sup>[43, 44]</sup>。Drechsler等发现，b-ALP与透析患者死亡率的相关性较t-ALP更强<sup>[45]</sup>。b-ALP检查特异性高但价格昂贵，大多数医院未常规开展，如上海目前仅有18.5%的医院开展b-ALP的检测<sup>[13]</sup>。因此，现阶段可采用t-ALP作为评估碱性磷酸酶水平的指标，建议有条件的情况下，将检测b-ALP作为评估CKD-MBD的指标。

## 第二节 骨的评价

CKD-MBD中骨的异常主要包括转运异常、矿化异常和骨量的异常，表现为骨折、骨痛、身高变矮等。在CKD早期（1-3期）人群，可以用骨活检和生化指标等方法进行评估；但由于临床实际操作困难等问题，以及CKD中晚期（3-5D期）人群的特殊性，骨的评价存在较大的困难。

### 一、骨活检

- **骨活检是诊断CKD-MBD的金标准，但由于临床操作困难，对于有CKD-MBD证据的CKD 3-5期患者，不要求常规**

### 进行骨活检。

对于具备以下指征的患者，在有条件的情况下建议行骨活检，以明确诊断：不明原因的骨折、持续性骨痛、不明原因的高钙血症、不明原因的低磷血症、可能的铝中毒以及使用双膦酸盐治疗 CKD-MBD 之前。

## 依据

骨活检可以明确骨质转化状态，排除骨铝中毒和低转化性骨病等。

Malluche等对630例白人及黑人CKD 5期患者骨活检结果的研究发现，58%的患者存在低转运状态，而过去认为以甲状旁腺机能亢进相关的高转运状态占优势；仅3%的患者存在异常骨矿化，同时存在低骨量的白人患者中73%合并有低转运状态[46]。

骨活检提示骨代谢存在种族差异，目前的研究多集中于黑人与白人的比较，缺乏黄种人的研究数据。我国关于MHD患者骨活检的研究表明，包括iPTH水平在内的一些生化指标，不能准确推测骨病的病理类型，因此，认为骨组织学检查仍是CKD-MBD诊断的金标准<sup>[47]</sup>。

## 二、骨密度测定

- 对于有CKD-MBD证据的CKD 3-5期患者，骨密度(BMD)不能预测CKD 3-5期患者发生骨折的风险，也不能预测肾性骨营养不良的类型。

### 依据

对39000名普通人群的meta分析发现，骨密度（BMD）可以强烈预测骨折发生风险<sup>[48]</sup>。世界卫生组织（WHO）近期提出一种基于BMD和临床危险因素的评估骨折风险的方法。临床危险因素包括：年龄、性别、种族、体重、既往骨折史、父母髌骨骨折史、吸烟史、酗酒、类风湿关节炎病史以及使用糖皮质激素史<sup>[49]</sup>。用于危险评分的公式来自于国际上46340名人群的研究，并在230486名人群中再次验证，这些人群的平均年龄为63岁。危险评分每增加一个标准差，发生髌骨骨折的风险就增加4.2倍<sup>[50]</sup>。这个骨折风险评分适用于CKD 1-3期患者，但是否适用于CKD 4-5期患者尚待相关研究证实。

在CKD 5期患者中，BMD和骨折发生的相关性并没有在普通人群中那么强，13项关于BMD和骨折发生的横断面研究提示了不同的结果。5项研究发现BMD与骨折风险无关<sup>[51-55]</sup>，另外8项研究发现BMD与骨折发生至少在一个部位存在相关性<sup>[56-63]</sup>。

Jamal等的一项包括上述6项研究的meta分析结果提示，长期维持性血透患者，髌骨BMD与髌骨骨折发生无相关性<sup>[64]</sup>。

Lindergard等对71例CKD透析患者的研究发现，桡骨BMD与骨体积分数（BV/TV）无相关性<sup>[65]</sup>。Gerakis等对62例CKD患者的研究也得到类似的结果<sup>[52]</sup>。5项均包含20-30例CKD患者的研究发现，不同类型肾性骨营养不良患者的BMD并没有明显差异<sup>[66-70]</sup>。

但1988-1994年，第三次美国国家健康与营养调查发现，与肾功能正常的人群相比，CKD人群中低BMD者的比例明显增高<sup>[71]</sup>。Jamal等的一项meta分析发现对于CKD 5期患者，前臂BMD预测骨折风险最为敏感<sup>[64]</sup>。对1713名老年人群的一项横断面纵向研究发现eGFR与髌骨BMD存在明显线性关系，骨量丢失与eGFR相关<sup>[72]</sup>。对187名CKD男性患者的研究发现，脊椎BMD每降低1个标准差，就可以使发生脊柱骨折的风险增加2倍<sup>[57]</sup>。Tall等对88例血透患者的研究提示：在CKD患者中，低BMD与死亡率也存在相关性<sup>[73]</sup>。Van Eps等发现双能X线吸收测定法（DXA）低BMD的CKD患者骨活检表现为低骨量<sup>[74]</sup>。

日本的一项研究对485例CKD 5期透析患者进行BMD测定，并随访其发生骨折的情况。随访40个月，共46例患者发生骨折，且这些患者的BMD明显低于未发生骨折者<sup>[75]</sup>。与其他地区的研究相比，这项日本的研究提示BMD与骨折之间存在着更紧密的联系，这可能与骨结构的种族差异有关。

另外需要指出的是,测定BMD的无创性检查主要包括DXA和定量计算机断层照相术(QCT),DXA不能区分皮质骨和松质骨,而QCT的优势是可以分别测定这两者的BMD。区别两者很重要,因为在CKD肾性骨营养不良患者中,皮质骨与松质骨的骨重建是不同的。

Boling等对27例患者的研究发现,应用DXA测定的BMD值在不同骨转运类型的患者中并无差异,但是应用QCT测定脊柱BMD发现,高转运骨病患者的BMD超过平均值的5%,而低转运骨病患者的BMD低于平均值的30%<sup>[70]</sup>。Torres等发现BV/TV与脊柱定量CT结果存在相关性,两者相关系数为0.82<sup>[76]</sup>。

总的结论是,对于CKD 4-5期患者,BMD并不能很好地预测骨折事件的发生。目前还没有很有效的治疗措施可以降低CKD 3-5期且伴有低BMD和CKD-MBD相关生化指标异常患者的骨折风险。

### 三、生化指标

1. 对于 CKD 3-5 期患者,建议使用血清 iPTH 和碱性磷酸酶来评价骨病严重程度,上述指标的显著升高或降低可以预测可能的骨转化类型。
2. 对于 CKD 3-5 期患者,有条件的情况下可检测骨源性胶原代谢转换标记物,来评估骨病的严重程度。

## 依据

几项关于 CKD 5 期患者血清 PTH 和骨折风险相关性的大型前瞻性研究结论不一致。Coco 等对 1272 例患者的研究提示，低 PTH 者有更高的骨折风险<sup>[77]</sup>。Danese 等对 9007 例患者的研究提示，低或者高 PTH 均可导致骨折风险增加<sup>[78]</sup>。Jadoul 等对 12782 例患者的研究则发现，若 PTH 大于 900 pg/ml，两者的相对危险度（RR）为 1.7<sup>[79]</sup>。一项对 40538 例患者的研究提示，PTH 与骨折风险性存在相关性，但较弱<sup>[80]</sup>。另有两项分别对 4952 和 1774 例患者的研究则提示两者无相关性<sup>[81, 82]</sup>。其他一些横断面研究也评估了 PTH 与骨折风险的相关性，但普遍得到阴性结果<sup>[57, 59-63, 83]</sup>。

现有的研究没有发现在 CKD 5 期或者血透腹透的患者中血清 PTH 水平和 BMD 之间存在正相关。多项研究提示两者存在显著负相关或并无显著相关性<sup>[53, 57, 60, 84-86]</sup>。

一项对 51 例 ESRD 患者的研究发现，PTH（1-84）/羧基端 PTH 片段（C-PTH）比值可以预测骨转化。比值大于 1 提示高的或者正常的骨转化（敏感性 100%），比值小于 1 则提示低骨转化的可能性大（敏感性 87.5%）<sup>[33]</sup>。对 79 例未接受透析的 ESRD 患者以及 107 例维持性血透患者的研究发现，在维持性血透患者中，血清 iPTH 作为一项无创性检查用来预测肾性骨病的价值大于非透析患者。并且在非透析患者中，骨组织对 PTH 抵抗更为显著<sup>[87]</sup>。

Blayney 等对来自 12 个国家的 29000 余例血透患者进行的一项前瞻性观察研究提示高血清 ALP 和高住院风险与高死亡率相关, 并且这个相关性独立于血清钙、磷以及 iPTH 水平<sup>[11]</sup>。一项对 1753 例慢性肾衰竭维持性透析患者的前瞻性队列研究发现, 高水平 b-ALP 可以显著影响近期存活率<sup>[45]</sup>。

一项对 42 例成人血透患者的研究发现, b-ALP 大于 20 ng/ml, 提示高转运骨病, 其敏感性和特异性均达 100%, 阳性预测值为 84%, 若结合 iPTH 大于 200 pg/ml, 阳性预测值可达 94%。同时, 结合 iPTH 水平小于 200 pg/ml 和 b-ALP 小于 20 ng/ml 提示正常或低转运骨病的敏感性为 80%, 特异性 100%, 阳性预测值 100%。血浆 b-ALP 和 PTH 有极好的相关性, 但两者并非总是一致。目前多项研究均提示, b-ALP 诊断的敏感性和特异性显著优于 ALP, 甚至优于 iPTH<sup>[88]</sup>。

多数肾性骨营养不良的研究都把焦点集中于骨转运, 但骨体积在骨生理中也是一项重要的因素。

骨体积分数 (BV/TV) 与 iPTH 的相关性, 各项研究的结果并不一致。4 项研究认为两者之间无相关性<sup>[66, 89-91]</sup>。有两项研究认为两者存在相关性, 相关系数分别为: 0.51 以及 0.56<sup>[88, 92]</sup>。

有 3 项研究认为 b-ALP 与骨体积无关<sup>[66, 89, 90]</sup>。一项研究提示两者相关系数为 0.54<sup>[88]</sup>。另有一项研究认为 b-ALP 与 BV/TV 的相关性并不显著, 但在骨量减少的患者中 b-ALP 更低<sup>[91]</sup>。

对于早期的 CKD 患者，部分骨源性胶原代谢转换标记物在预测骨质疏松治疗效果方面表现出较好的前景，但目前并没有足够的证据推荐使用。

一些老年女性（大部分合并早期 CKD）的队列研究提示，血清骨转化生物标志物与骨折相关<sup>[93-95]</sup>。但是这些生物标志物在个体患者中的实用性并不明确，且不被推荐作为绝经后骨质疏松患者的常规检查。

CKD 4-5 期患者，有关血清标志物与骨折风险相关性的文献很有限。Urena 等对 70 例透析患者的研究发现，I 型胶原 C-末端前肽和 b-ALP 在发生骨折及未发生骨折的患者中并无区别<sup>[59]</sup>。近期一项对既往无 CVD 病史的 CKD 1-5 期患者的研究发现，血清抗酒石酸碱性磷酸酶-5B 减少以及 b-ALP 升高均与心血管事件死亡率增加相关<sup>[96]</sup>。对普通老年人群的观察性研究发现，骨转化指标与某个时间点的骨密度无关<sup>[97]</sup>。

Coen 等通过测定 41 例 CKD 5 期患者的 iPTH、骨钙素、b-ALP、抗酒石酸碱性磷酸酶等，发现没有一项指标与 BV/TV 存在相关性<sup>[89]</sup>。Barreto 等对 98 例 CKD 5 期患者的研究发现，低 BV/TV 与血清 iPTH、b-ALP、脱氧吡啶林没有相关性<sup>[66]</sup>。

因此，目前关于骨标志物的应用证据不充分，尚需更多的研究。

### 第三节 血管钙化的诊断和评估

对骨外钙化的评估是诊断 CKD-MBD 的重要内容，包括血管钙化、心瓣膜钙化和软组织钙化等，其中心血管钙化评估对 CKD-MBD 的预后评估最有意义。

1. 建议对于有显著高磷血症需要个体化高剂量磷酸盐结合剂治疗者、等待肾移植患者、CKD 5D 期患者和医生评估后认为需要检测的患者，进行心血管钙化的评估。
2. 对于 CKD 3-5D 期患者，可采用侧位腹部 X 光片检测是否存在血管钙化，并使用超声心动图检测是否存在心脏瓣膜钙化，有条件的情况下可采用电子束 CT 及多层螺旋 CT 评估心血管钙化情况。
3. 建议 6-12 月进行一次心血管钙化的评估。
4. 当 CKD 3-5D 期患者合并存在血管/瓣膜钙化时，建议将其心血管疾病风险列为最高级别，并可据此指导 CKD-MBD 患者的管理。

#### 依据

心血管钙化（CAC）是 CKD-MBD 的一个重要组成部分。动物实验、流行病学调查和观察性研究均发现，血管/瓣膜钙化是 CKD-MBD 患者心血管疾病高发病率和高死亡率的一个可能原因。心血管系统钙化的存在及其严重程度，是心血管事件和死

亡率的强烈预测因子。在 CKD 的患者中冠状动脉及全身其他血管的钙化较普通人群更加普遍和严重，而且已发生钙化的血管其钙化进展的速度较普通人更快。因此，在一些患者中评估血管钙化是必要的。

不同的影像学检查对检测心血管钙化的敏感性和特异性不同。电子束 CT (EBCT) 及多层螺旋 CT (MSCT) 是诊断冠状动脉钙化敏感性和特异性较好的方法。在 CKD 的不同阶段，减轻心血管钙化是否影响患者的预后尚不明确。此外，目前尚无积极治疗钙化可以改善预后的循证医学证据。目前不推荐在 CKD-MBD 患者中未经筛选地检查血管钙化，而是应该作为一个补充的手段。因此，腹部侧位 X 线片、动脉脉搏波速度 (PWV) 及超声心动图(瓣膜钙化)等更加简便经济的方法可作为评估血管钙化的参考。

很多关于 CKD 患者血管钙化的研究使用 CT 为基础的影像学技术 (EBCT 和 MSCT) 进行心血管钙化 (CAC) 评分。EBCT 和 MSCT 敏感性和特异性高，是诊断的金标准。Bellasi 等<sup>[98]</sup>比较了几种影像学检查方法和 EBCT 为基础的 CAC 评分的效果，发现侧位腹部 X 光片检测是否存在血管钙化、超声心动图检测心脏瓣膜钙化与 CAC 评分有良好的相关性。通过文献复习比较脉冲压力、腹主动脉钙化侧位腹部 X 光片检测、超声心动图 (瓣膜钙化)、动脉脉搏波速度 (PWV)、颈动脉内膜中层厚度 (IMT) 和 CT 为基础的 CAC 评分的关系，发现 PWV 和侧位腹部 X 光片检测是相当不错的 CAC 评分的预测因子<sup>[99-104]</sup>。CT

为基础的影像学检查价格昂贵，而侧位腹部 X 光片检测血管钙化、超声心动图检测心脏瓣膜钙化的灵敏度高、价格合理，故推荐 X-射线和超声心动图检查诊断心血管钙化。

在一些 CKD 患者中评估血管钙化是必要的。这些患者包括有显著高磷血症需要个体化的高剂量磷结合剂治疗者、等待肾移植患者和医生评估后认为需要检测的患者。

一项纳入 25 项血管或瓣膜钙化发生率研究的 meta 分析，共包括 4000 多例不同 CKD 分期的患者，其中大部分是 CKD 5 期患者。在成人透析患者中，51%-93% 存在心血管钙化；长期维持性透析患者 CAC 评分高于新入透析者<sup>[18]</sup>。20%-47% 的 CKD 5 期患者存在瓣膜钙化<sup>[18]</sup>。CKD 3-5 期患者中，47%-83% 存在心血管钙化<sup>[18]</sup>。对 653 例伴有动脉粥样硬化的 CKD 3-5 期患者研究发现，瓣膜（主动脉或二尖瓣）钙化的发生率为 20%-25%<sup>[105]</sup>。透析患者中瓣膜钙化更为常见，系列研究发现 32% 的患者存在心脏瓣膜钙化<sup>[106]</sup>。国内小样本的研究也提示一组平均透析龄 2 年左右的透析患者心脏冠状动脉钙化比例达 52.5%，且与透析龄和血磷水平相关<sup>[107]</sup>；另一组平均透析龄半年左右的透析患者腹壁下动脉钙化比例达 26.1%<sup>[108]</sup>。国内也有用半定量的 X 线腰椎侧位片方法，调查维持性血液透析患者腹主动脉钙化患病率，发现 63.63% 患者的侧位平片上可见腹主动脉钙化；28.39% 患者可见严重腹主动脉钙化（钙化累及 3 个节段以上）<sup>[109]</sup>。

一项关于 CKD 患者心血管钙化自然史的分析，包括 8 项前瞻性纵向研究，随访时间为 1 至 3 年，检测方法是 MSCT、EBCT、

X-射线骨盆和腓骨扫描及 IMT。这些研究发现，CKD 患者一旦出现钙化，呈现一个循序渐进的过程，很难逆转。相反地，无钙化的 CKD 患者在随后的数月至数年内不出现心血管钙化的可能性较高。与非 CKD 患者相比，CKD 患者心血管钙化的进展更快。此外，钙化的强度和严重程度与预先存在的冠状动脉疾病相关。

对 10 篇关于心血管钙化和 CKD 患者死亡率关系文章的回顾发现，除一项研究外，心血管钙化或钙化进展都被认为是心血管疾病和全因死亡的独立危险因素。

治疗可以影响心血管钙化的进展。血管钙化与心血管疾病的风险增加相关，其发病机制与 CKD-MBD（生化指标和骨）异常和动脉粥样硬化相关，因此评估和纠正 CKD-MBD 和动脉粥样硬化有利于心血管钙化的治疗。

## 第三章 慢性肾脏病-矿物质和骨异常的预防和治疗

CKD-MBD 是 CKD 患者常见的严重并发症之一。CKD-MBD 患者除表现为继发性甲状旁腺功能亢进、矿物质和骨代谢异常之外，还可以出现心脏瓣膜、血管和软组织等转移性钙化，导致患者全因和心血管死亡率明显增加<sup>[80, 110, 111]</sup>。因此，应当积极预防和治疗 CKD-MBD，主要包括：降低高血磷，维持正常血钙；控制继发性甲旁亢；预防和治疗血管钙化。

### 第一节 降低高血磷，维持正常血钙

维持正常的钙磷平衡，对于保持机体和细胞正常功能非常重要。多种因素会影响机体血钙和血磷水平，包括小肠对钙、磷的吸收和分泌，肾脏对钙、磷的排泄和重吸收，以及钙、磷从骨骼内释放和钙、磷在骨骼内沉积等。甲状旁腺激素、维生素D等均参与钙磷平衡的调节。CKD患者常常并发严重的钙磷代谢紊乱，导致包括骨折、骨质疏松和心脏瓣膜、血管和软组织等钙化、死亡率增加等各种临床不良事件。因此，控制CKD患者钙磷代谢紊乱有非常重要的临床意义。

## 一、血清磷及血清钙的目标值

### （一）血清磷的目标值

CKD患者常伴发高磷血症。肾脏对磷滤过下降导致磷在体内潴留是CKD患者发生高磷血症最根本的原因。GFR低于60 ml/(min·1.73m<sup>2</sup>) (CKD 3期) 时就可以出现尿磷排泄减少, 血磷升高。而高磷血症又促使骨吸收增加, 磷进一步从骨骼释放到细胞外液。此外, 高磷血症还与磷的摄入、应用活性维生素D [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>]及其类似物(增加肠道对磷的吸收, 降低磷与其结合剂的亲和力)等有关。高磷血症广泛存在于CKD 4-5期的患者中, 尤其是维持性透析患者。2012年DOPPS研究显示, 我国血液透析患者的高磷血症患病率为57.4%, 腹膜透析患者高磷血症患病率为47.4%, 而血磷控制的达标率只有38.5%, 与欧美相比还有较大差距<sup>[112]</sup>。大量证据表明, CKD患者长期高磷血症除了会引发继发性甲状旁腺功能亢进、矿物质和骨代谢异常之外, 还是导致心脏瓣膜、血管和软组织等转移性钙化的始动因素, 也是透析患者死亡的独立危险因素<sup>[80, 110, 111]</sup>。新近发表的一项meta分析, 共纳入14项研究109670例CKD患者, 结果显示患者血清磷增高与死亡风险增加相关, 血清磷水平每增加1 mg/dl, 其死亡风险增加18%<sup>[113]</sup>。因此, 我们需要严格监测血清磷达标情况。

1. CKD 3-5 期：建议血清磷维持在正常范围（0.87~1.45 mmol/L）。
2. CKD 5D 期：建议降低升高的血清磷水平，维持血清磷在 1.13-1.78 mmol/L。

## 依据

控制高磷血症是CKD-MBD治疗的关键。合理控制血清磷水平，则能维持血清磷和血清钙之间的正常稳态。流行病学数据显示，血清磷水平高于正常值的上限，可以增加CKD患者的病残率及死亡率。PIRP (Prevenzione Insufficienza Renale Progressiva)研究的资料显示，对1726例CKD 3-5期的患者随访3年发现，血清磷水平 $\geq 1.39$  mmol/L，患者进入透析及死亡的风险增加(HR: 2.04, 尤其是糖尿病患者)<sup>[114]</sup>。MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) 前瞻性队列研究的亚组分析，纳入439例无心血管疾病的CKD患者，95%的患者血清磷在正常范围（0.81-1.45 mmol/L）内，97%的患者为CKD 3期，平均GFR $57$  ml/(min $\cdot$ 1.73m<sup>2</sup>)，研究发现血清磷每升高1 mg/dl，冠状动脉钙化增加21%，胸主动脉钙化增加33%，主动脉瓣钙化增加25%，二尖瓣钙化增加62%<sup>[111]</sup>。一项包含6730例CKD患者的前瞻性队列研究（CKD定义为女性：血肌酐 $\geq 1.2$  mg/dl，男性：血肌酐 $\geq 1.5$  mg/dl），发现血清磷大于1.13 mmol/L，患者的死亡率呈增加的趋势；经过性别、年龄、肾功能水平校正以后，血清磷

每升高1 mmol/L，患者死亡相对危险增高56%；当血清磷超过1.61 mmol/L，死亡的相对危险显著升高<sup>[115]</sup>。上述研究均提示正常血清磷水平与最佳预后相关性。结合KDIGO指南，对于CKD 3~5期非透析患者，建议应维持血清磷在正常范围，即0.87~1.45 mmol/L。

一项队列研究（共22937例血液透析患者，随访2年）结果显示，血清磷控制在K/DOQI推荐的目标值范围内（1.13~1.78 mmol/L），可以降低患者38%的死亡风险<sup>[116]</sup>。美国58349例血液透析患者的队列研究，随访时间2年，血清磷水平大于1.94mmol/L与患者的全因死亡率显著相关<sup>[12]</sup>。2005年DOPPS研究显示，将血清磷水平在4.5~5.5 mg/dl患者的死亡风险设定为1，那么每增加1 mg/dl，患者死亡的风险增加4%<sup>[117]</sup>。2008年DOPPS研究的数据显示，血清磷水平在6.1~7.0 mg/dl和>7.0mg/dl时，患者死亡率可以分别升高5.3%和4.3%，血清磷在1.16~1.61 mmol/L时死亡风险最低<sup>[7]</sup>。对HEMO研究中1846例血液透析患者的回顾性分析显示，血清磷>1.94 mmol/L会增加25%的死亡风险<sup>[118]</sup>。2011年的大型荟萃（主要为接受透析治疗的CKD患者）显示，CKD患者血清磷升高（>1.78 mmol/L）会导致死亡风险显著增加，血清磷每升高1 mg/dl，CKD患者全因死亡风险增加18%，心血管死亡风险增加10%<sup>[113]</sup>。上述结果均提示高血清磷会增加CKD 5D期患者的死亡率。而临床研究发现，积极降磷治疗可以降低患者的死亡率，也证明了高磷血症对CKD患者的危害。例如，一项纳入了10044例血液透析患者

的前瞻性队列研究,比较开始透析的90天内接受磷结合剂治疗与未治疗的1年全因死亡率,研究发现,使用磷结合剂治疗较未使用磷结合剂治疗的患者的死亡率明显降低(136/1000 vs. 235/1000人/年,  $P < 0.0001$ )<sup>[119]</sup>。但是我们也要注意,过低的血清磷同样可能带来临床不利的后果。2008年发表的DOPPS研究发现过低的血清磷也会导致患者病死率升高,血清磷的水平低于0.65 mmol/L,患者的死亡率增加<sup>[7]</sup>。来自欧洲的一项前瞻性队列研究(7970例CKD 5D期的HD患者,随访21个月)发现,血清磷水平低于1.13 mmol/L会增加患者的死亡率<sup>[120]</sup>。

总之,基于上述结果,降低高血清磷可能降低CKD患者的死亡率,并可能减少这些患者的相关并发症。但是由于透析患者通过饮食或药物严格控制血清磷水平存在诸多困难(例如过度严格控制饮食会降低患者的生活质量,通过严格控制蛋白摄入限磷甚至会增加CKD患者的死亡率<sup>[121]</sup>,或应用大剂量肠道磷结合剂带来的相关不良反应),以及增加透析频率控制血清磷会带来的经济负担等影响。因此对于 **CKD 5D 期: 建议降低升高的血清磷水平,维持血清磷在 1.13-1.78 mmol/L。**

## (二) 血清钙的目标值

血清钙异常是CKD-MBD患者常见的临床表现之一。CKD患者由于钙摄入不足,活性维生素D的缺乏影响钙的吸收,以及骨骼对甲状旁腺激素脱钙作用的抵抗,常常出现低钙血症。

低钙血症是导致继发性甲状旁腺功能亢进和肾性骨病的重要因素。而近年来由于含钙磷结合剂、活性维生素 D [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ] 及其类似物的广泛使用,或同时使用高钙透析液,使部分患者出现高钙血症,加重转移性钙化的发生。临床研究显示,血清钙异常同样与临床预后不良相关。所以积极调整 CKD 患者血清钙显得十分重要。

- **CKD 3-5D 期患者,建议血清校正钙维持在正常范围(2.10~2.50 mmol/L)。**

## 依据

已有大量证据证明,低钙血症会使 CKD 患者发生肾性骨病、继发性甲状旁腺功能亢进以及死亡的风险增加<sup>[7, 17, 80]</sup>。例如,纳入了 12 个国家的 25588 例 MHD 患者的 DOPPS 研究,经过 10 年随访观察发现,与正常血清钙(2.15~2.50 mmol/L)水平相比,当血清钙 $\leq 2.13$  mmol/L 时会显著增加长期维持性血液透析(MHD)患者的全因死亡风险<sup>[7]</sup>。低血清钙还可能影响 CKD 患者骨矿化,增加骨质疏松的风险。

同样,研究表明高钙血症也会使 CKD 患者发生转移性钙化、死亡等临床不良事件的风险增加。例如上述 DOPPS 的数据还表明,与正常血清钙水平相比,血清钙 $> 2.50$  mmol/L 时,CKD 患者的全因死亡率和心血管死亡率均显著升高,MHD 患者血清

钙水平在 2.15~2.50 mmol/L 时死亡风险最低<sup>[7]</sup>。一项对 1846 例血液透析患者的回顾性研究提示,血清钙>11 mg/dl 时使透析患者死亡风险增加 60%<sup>[146]</sup>。同时,其他研究也证明,高血清钙不仅增加 CKD 患者的死亡风险,还可以增加患者冠状动脉钙化的发生率,导致更多心血管事件<sup>[122-124]</sup>。

目前存在争论的是 5-5D 期患者血清钙上限水平。一些研究认为,高血清钙会带来血透患者血管钙化风险的增加,应该将 5-5D 期患者的血清钙维持在正常水平的低限为妥<sup>[17, 80, 123]</sup>。但是其他一些研究表明,血清钙上限维持在 2.5 mmol/L 以内并不会增加血管钙化的风险。DOPPS 研究表明,MHD 患者血清钙水平在 8.6~10.0 mg/dl 时死亡风险最低<sup>[7]</sup>。日本 Kimata 等的前瞻性队列研究发现,血清钙>2.6 mmol/L 才会增加心血管事件发生风险<sup>[125]</sup>。Kalantar-Zadeh 等针对 58058 例 MHD 患者的研究发现,血清钙>2.63 mmol/L 才会增加患者死亡的风险<sup>[12]</sup>。一项包含 307 个透析中心、17236 例透析患者的前瞻性队列研究结果提示,血清钙>2.85 mmol/L 才相应增加死亡率及心血管事件发生风险<sup>[117]</sup>。所以对于 CKD 3-5D 期患者,建议血清校正钙水平维持在正常范围即 2.10~2.50 mmol/L 之间。

## 二、预防和治疗

钙磷代谢紊乱是 CKD 患者常见并发症。由于肾功能衰竭引发的维生素 D 缺乏、磷排泄减少等多种机制导致的低钙高磷

血症是 CKD 患者最常见的钙磷紊乱表现，也是导致继发性甲状旁腺功能亢进症（SHPT）、肾性骨病及骨外组织钙化等多个 CKD-MBD 异常组分发生的直接原因，或是其加重因素。因此 CKD-MBD 治疗的中心环节为控制高磷血症，纠正低钙血症，治疗中防止高钙血症，以打破 CKD-MBD 的恶性循环。从饮食中减少磷的摄入，对于 CKD 5D 期患者充分透析，并个体化调整透析方案，合理使用磷结合剂降低磷从胃肠道吸收等方法有助于改善钙磷代谢。CKD 患者血磷控制和血清钙的控制请参见相关的流程图。

### （一） 饮食控制，限制磷的摄入

磷的主要来源是饮食，因此控制饮食中磷的摄入对预防和治疗高磷血症非常重要。限制磷摄入的措施包括：限制摄入蛋白质的总量，选择适当的蛋白质种类与来源，限制含磷的食物添加剂和某些高磷食物的摄入。

- 1. CKD 3-5 期非透析患者，血磷超过正常范围，建议首先限制饮食磷摄入（800~1000 mg/d）。**
- 2. CKD 5D 期患者，血磷超过目标值，建议限制饮食磷摄入（800~1000 mg/d）。**
- 3. 建议选择磷吸收率低、磷/蛋白质比值低的食物，限制摄入含有大量磷酸盐添加剂的食物。**

依据

## 限制摄入蛋白质的总量

由于有机磷主要是与蛋白质结合并分布于细胞内,所以富含蛋白的食物往往含磷也高<sup>[126]</sup>。如附表 1 所示,动物来源的食物如猪肉、家禽和鱼的磷含量都很高。研究发现,饮食中蛋白质和磷的关系可以用以下的方程式进行估算:饮食中的磷(mg)=128(mg)+饮食中的蛋白质摄入量(g)×14(mg/g)<sup>[126]</sup>。当然,我们可以根据食物成分表计算出更准确的食物中磷摄入量。

2008 年一项包含 30075 例 MHD 患者(平均随访 3 年)的研究表明,随着氮出现率蛋白相当量(nPNA)的增加,血磷水平也逐渐增加<sup>[121]</sup>,即饮食中高蛋白摄入往往与高磷摄入密切相关。K/DOQI 指南指出,当确定蛋白质摄入量足够时,摄入磷水平越少越好。由于没有更新的证据,我们遵从 **K/DOQI 指南推荐饮食磷控制在 800~1000 mg/d**<sup>[17]</sup>。

一项纳入 35 例 1 型糖尿病伴糖尿病肾病的患者进行的低磷饮食开放随机对照研究结果显示,与对照组相比,低磷饮食组(500-1000 mg/d)患者尿磷排泄明显减少且营养状态稳定<sup>[127]</sup>。NHANES III 的亚组分析,共纳入 1105 例 GFR 中度降低( $49.3 \pm 9.5$  mL/(min·1.73m<sup>2</sup>))的 CKD 患者,显示在此类患者中饮食磷的摄入量与死亡率无关<sup>[128]</sup>。但是我们需要注意的是,这些患者中,磷摄入量最低的患者与最高的患者相比,尽管磷摄入差别很大( $532 \pm 161$  mg/d vs.  $1478 \pm 378$  mg/d),但是血清磷的水平相似<sup>[128]</sup>。一项 40 例 MHD 患者的单中心自身对照研究显示,低蛋

白 (0.8 g/kg.d)、低磷饮食 (500 mg/d) 加复方  $\alpha$ -酮酸治疗可以有效降低血磷, 患者的营养状况保持稳定<sup>[129]</sup>。另一项 RCT 研究评价了持续低磷饮食对 CKD 患者冠状动脉钙化 (CAC) 的影响, 对无口服磷结合剂用药史的 90 例 CKD 3-5 期非透析患者, 随访 2 年。结果提示, 单纯低磷饮食组及联合碳酸钙组患者 CAC 评分升高, 而饮食限制联合盐酸司维拉姆组钙化无进展<sup>[130]</sup>。还有一项针对 1751 例血液透析 (HD) 患者研究的事后分析 (a post-hoc analysis) 显示, 限磷饮食对改善 HD 患者生存率无益, 甚至严格的限磷可能与患者更高的死亡率相关<sup>[131]</sup>。上述研究表明, 低磷饮食有助于控制高磷血症, 但其对于透析患者冠状动脉钙化和死亡率等的长期影响有待进一步研究。

### 含磷食物种类的选择

植物来源食物中的磷主要以肌醇六磷酸的形式存在, 不易被吸收, 因为人类的肠道缺乏肌醇六磷酸酶, 导致植物中磷的吸收率低<sup>[132-134]</sup>。对 16 例健康人群的自身对照研究显示, 给予不同来源但含磷量相同的饮食, 食用动物来源食物的受试者其尿磷排泄较高<sup>[135]</sup>。Moe 等对 9 例 CKD 3 期患者 (平均 eGFR 32 ml/min), 采用自身交叉对照试验, 分别进食植物蛋白和动物蛋白各 1 周。尽管两类食物所含蛋白质和磷相似, 但 CKD 患者进食植物类食物时, 其血磷水平明显降低, 尿磷排泄降低, 血成纤维细胞生长因子 23 (FGF23) 水平也明显降低<sup>[136]</sup>。因此, 合理搭配不同来源的食物也有助于控制血磷。

K/DOQI 推荐维持性血液透析患者的蛋白摄入量为 1.2 g/kg. d。一项包含 53933 例 MHD 患者的队列研究（随访 2 年）表明,在维持性血液透析患者中 nPNA (nPCR)达到 1.4 g/kg. d 时,其生存率最高<sup>[137]</sup>。一项流行病学研究（30075 例维持性血液透析患者,随访 3 年）显示,蛋白摄入高同时血磷低的患者死亡率最低,通过过度限制饮食中蛋白质摄入的方法来降低血磷可能抵消降磷带来的益处<sup>[121]</sup>。因此,过度限磷会导致营养不良并增加死亡率,蛋白摄入和磷的摄入之间必须达到平衡。

如何实现蛋白质摄入与磷摄入之间的平衡呢?用磷(mg)/蛋白质(g)比值来衡量饮食中磷的负荷更为合适。其优点在于它同时关注了食物蛋白质和磷的水平。应当尽量避免摄入那些磷含量高而蛋白质含量低的食物,多选择磷含量低而蛋白质含量丰富的食物(如鸡蛋清)(详见附表 1)。一项 13 例 MHD 患者的自身对照研究,予以每日 225 g 鸡蛋清作为一餐中的肉类替代品,结果发现受试者血磷明显降低,同时血白蛋白水平明显上升<sup>[138]</sup>。因此,可以通过磷/蛋白质比值来选择合适的食物,以达到既保证营养状况又不增加磷负荷的目的。

### 限制含磷添加剂摄入

食品添加剂在日常生活中广泛使用,磷是食物制品中防腐剂和添加剂的主要成分之一,通常以磷酸盐形式存在<sup>[139]</sup>(常用添加剂详见附表 2)。常见的含无机磷的食物来源包括:某些饮料、加工过的肉制品、速食食物、快餐、速溶食物、谷物、

奶酪以及冷冻的烘烤产品等<sup>[140]</sup>。推荐患者阅读食物成分表并选择含磷添加剂少的食物。

添加剂中的磷是无机磷，未与蛋白质结合，易被肠道上皮吸收。90%的无机磷可被肠道吸收，而动物来源的有机磷吸收率是40%–60%，植物来源的则更低<sup>[134]</sup>。针对健康受试者的研究发现，每日摄入大量含磷添加剂的食品会使每日磷摄入量从979 mg/d 上升到2124 mg/d，升高血磷和尿磷水平，同时降低血钙和尿钙，类似于继发性甲状旁腺机能亢进症的表现<sup>[141]</sup>。最近的一项RCT研究(279例高磷血症HD患者，随访3月)发现，避免摄入含磷添加剂会明显降低血磷水平<sup>[142]</sup>。在日常生活中，需要特别注意各种饮料，因为磷酸盐存在于几乎所有的饮料中，且易于吸收<sup>[140]</sup>（具体含量详见附表3）。由于含磷食物添加剂明显增加磷负荷，因此需要严格限制含磷添加剂的摄入。

## （二）透析治疗方案调整

透析治疗是CKD 5D期患者赖以生存的治疗方式，其不仅帮助患者清除多余水分及各种代谢废物，充分的透析可以使患者达到水及溶质平衡。近年研究发现通过对透析液离子成分的调整及透析处方的改变：如透析时间、频率等，有助于改善患者钙磷代谢紊乱。因此对于CKD 5D期患者在充分透析的基础上进行个体化的透析治疗方案的调整也是治疗其钙磷代谢紊乱的一种措施。

1. 对于 CKD 5D 期常规血液透析（HD）治疗的患者，建议使用钙离子浓度为 1.25~1.50 mmol/L（2.5~3.0 mEq/L）的透析液；CKD 5D 期腹膜透析（PD）治疗的患者，建议使用钙离子浓度为 1.25 mmol/L（2.5 mEq/L）的腹透液。
2. 对于 CKD 5D 期 HD 患者，可以增加透析频率和透析时间，以更有效地清除血磷。

## 依据

在血液透析过程中，钙离子平衡是决定心血管功能和血液动力学稳定性的重要因素<sup>[143]</sup>。对于 MHD 患者，透析液的钙离子浓度影响总钙平衡。合理的透析液钙离子浓度有利于维持患者钙平衡。有研究表明，常规使用的透析液钙离子浓度为 1.75 mmol/L 仅适合透前低血钙的患者，而对于透前血钙水平不低的患者常常造成透后高钙血症及转移性钙化<sup>[144, 145]</sup>。钙离子浓度为 1.25 mmol/L 的透析液可以保证患者透析后的血清钙水平趋于正常范围<sup>[146-148]</sup>。一项对 12 例血钙正常的透析患者分别使用 1.75 mmol/L、1.50 mmol/L 和 1.25 mmol/L 钙离子浓度透析液后进行评价的研究表明：使用钙离子浓度为 1.25 mmol/L 的透析液，体内丢失钙 5.03 mmol，透后血钙与透前相比无变化，iPTH 较前明显升高；使用钙离子浓度为 1.5 mmol/L 的透析液，体内钙蓄积 1.4 mmol，透后血钙增高，25%透后高血钙，PTH 无明显变化。而使用 1.75 mmol/L 的钙离子浓度透析液，透后体内钙蓄积

3.3 mmol/L，透后血钙增高，83.3%发生透后高钙。因此，1.25mmol/L 的钙离子浓度透析液能够明显减轻钙负荷，但长期使用需要检测 iPTH 水平。另有研究认为，1.50mmol/L 的钙离子浓度的透析液，对于透前轻度低血钙或在正常值低限的患者是适用的<sup>[145]</sup>。日本对 3276 例 MHD 患者的资料分析结果显示，使用 1.25mmol/L 钙离子浓度透析液行血液透析的患者，其钙、磷达标率比使用 1.50mmol/L 钙离子浓度透析液者更高<sup>[149]</sup>。有文献分析认为，钙离子浓度为 1.25~1.5mmol/L 透析液降低透析后高钙血症，允许患者服用更大剂量的活性维生素 D 及其类似物和含钙磷结合剂，减少无动力骨病，但有刺激 iPTH 水平增加和增加透析中低血压的可能。钙离子浓度为 1.5 ~ 1.75mmol/L 的透析液增加透析中血液动力学的稳定性，抑制 iPTH，对于夜间长时间透析患者，较高的透析液钙离子浓度有助于骨的保护，然而，其可能限制含钙磷结合剂的使用，增加高钙和血管钙化的风险<sup>[143]</sup>。需要注意的是，透析液钙离子浓度只是影响患者钙平衡的一个方面，患者的其他情况如透前血清钙水平、透析时间的长短和频率、合并用药等均对钙平衡具有重要影响<sup>[150]</sup>，临床应根据患者的具体情况个体化选择透析液的钙离子浓度，以达到更好的骨保护和减少转移性钙化及心血管疾病的目的。

对于腹膜透析，有研究发现使用 1.75mmol/L 标准钙离子浓度的透析液虽然可以补钙降磷以及纠正低钙血症，但透后高钙

血症的发生更为普遍，从而增加转移性钙化及死亡率风险<sup>[151]</sup>。<sup>[152]</sup>一项对 44 例腹膜透析患者的随机对照多中心研究发现，与 1.75mmol/L 钙离子浓度的腹透液相比，1.25mmol/L 钙离子浓度腹透液有助于减少高钙血症的发生率，有利于钙磷乘积的控制，并可改善无动力性骨病<sup>[153]</sup>。我国也有类似的报道<sup>[154]</sup>。西班牙的一项随机对照多中心研究显示，虽然低钙(1.25mmol/L)透析组 iPTH 升高，但骨组织学检查与标准钙组(1.75 mmol/L)相似，也间接证明了低钙腹透液的安全性<sup>[153]</sup>。一项前瞻性对照研究(包括 49 例腹膜透析患者，随访 6 月)的结果提示，使用高钙(1.75mmol/L)透析液腹透组的脉搏波速率较基线时明显增加，而低钙(1.25mmol/L)腹透组没有改变，提示使用高钙腹膜透析液可能增加血管钙化的风险<sup>[155]</sup>。另一项前瞻性对照研究(包括 40 例新入腹膜透析患者，随访 12 月)的结果提示，低钙(1.25mmol/L)腹透液组患者颈动脉内膜中层厚度及新发心血管事件率明显低于标准钙(1.75mmol/L)腹透液组<sup>[156]</sup>。因此，建议 CKD 5D 期常规血液透析患者使用钙离子浓度为 1.25~1.50mmol/L 的透析液；建议 CKD 5D 期腹膜透析患者使用钙离子浓度为 1.25mmol/L 的腹透液。但是在采用低钙透析液治疗的同时应注意血钙水平，若出现低血钙时，可给予口服钙剂补充。

由于磷主要分布于细胞和组织中，从细胞内向细胞外转运速度很慢，往往需要长时间的透析才能达到降磷目的。常规透析结束后 12 小时血磷即可恢复至透析前的 80%，因此常规血

液透析难以持续降低血磷。研究表明透析处方的调整如时间、频率等，有利于改善钙磷代谢。一项前瞻性随机对照研究的结果提示，进行夜间延长性透析（每周 6 次，每次夜间透析 6 小时）较普通血液透析（每周 3 次，每次透析 4 小时）可以显著降低血磷及 iPTH<sup>[157]</sup>。Mucsi 等研究同样证实，即使不使用磷结合剂，延长透析时间和增加透析频率（每周 6 次，每次夜间透析 6-8 小时）也能有效控制血磷<sup>[158]</sup>。Fajardo 等比较每周透析 12 小时的患者和每周透析 21 小时的患者，也发现后者的血磷和血钙水平优于前者<sup>[159]</sup>。Toussaint 等也报道 11 例患者采用每晚 8~9 小时，每周 6 次的夜间透析治疗平均 34.3 月，患者的血磷、血钙水平及钙磷乘积均较传统透析控制更理想<sup>[160]</sup>。近期一项 meta 分析结果提示，长时透析（每次透析 $\geq 5.5$  小时）及长时频繁透析（每次透析 $\geq 5.5$  小时，每周透析 $\geq 5$  次）有利于降低血磷及减少磷结合剂的使用<sup>[161]</sup>。所以增加透析频率和延长透析时间可以更有效地清除血磷，改善钙磷代谢异常。

### （三） 药物治疗

维持钙磷代谢平衡的药物治疗主要是磷结合剂的使用。目前所使用的磷结合剂主要包括含钙磷结合剂、非含钙磷结合剂以及含铝磷结合剂。磷结合剂的选择应基于以下因素：血钙及 PTH 水平，是否存在无动力性骨病和/或血管钙化，药物的作用效果及其不良反应。

含钙磷结合剂

目前含钙磷结合剂主要包括：碳酸钙、醋酸钙等，其元素钙含量及优缺点详见表 4。

表 4 不同含钙磷结合剂特点

| 含钙磷结合剂 | 剂型           | 构成                          | 优点                                   | 缺点                                    |
|--------|--------------|-----------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| 碳酸钙    | 液体，片剂，咀嚼片，胶囊 | 包含 40% 的元素 $\text{Ca}^{2+}$ | 有效，随时可用。                             | 潜在的高钙血症相关风险，包括骨外钙化和 PTH 抑制，存在消化道不良反应。 |
| 醋酸钙    | 胶囊，片剂        | 包含 25% 的元素 $\text{Ca}^{2+}$ | 有效的磷酸盐结合，相比于碳酸钙更有增强磷酸盐结合的潜力，减少对钙的吸收。 | 潜在的高钙血症相关风险，包括骨外钙化和 PTH 抑制，存在消化道不良反应。 |

（摘自 KDIGO 指南<sup>[18]</sup>）

1) 使用指征

1. CKD 3-5 期非透析患者，如果通过限制饮食磷摄入后，血磷水平仍高于目标值，而血钙水平在正常范围或降低，建议使用含钙磷结合剂。
2. CKD 5D 期患者，如果通过限制饮食中磷的摄入和充分透析仍不能控制血磷水平，而血钙水平在正常范围或降低，建议

**使用含钙磷结合剂。**

- 3. CKD 3-5D 期患者合并高磷血症，若高钙血症持续存在或反复发生，不推荐使用含钙磷结合剂；若合并动脉钙化和/或无动力性骨病和/或血清 iPTH 水平持续过低，建议限制含钙磷结合剂的使用。**

## 依据

含钙磷结合剂能有效降低血磷。一项随机、双盲、安慰剂对照研究（110 例 CKD 4-5 期非透析患者，血磷 $> 4.5$  mg/dl），结果显示：与安慰剂组相比，醋酸钙具有显著的降血磷效果，经白蛋白校正后差异更显著<sup>[162]</sup>。2003 年 K/DOQI 对随机对照试验行系统评价，发现目前所用的磷结合剂（包括钙盐、铝盐、镁盐、盐酸司维拉姆、碳酸镧）均能有效降磷<sup>[17]</sup>。一项随机安慰剂对照研究（148 例 CKD 3-4 期患者）的结果显示：与安慰剂组相比，磷结合剂治疗组可有效降低血磷水平<sup>[163]</sup>。两项 meta 分析均表明，含钙磷结合剂与其他磷结合剂相比，降磷效果相似<sup>[164, 165]</sup>。因此，对于合并高磷血症的 CKD 患者，含钙磷结合剂治疗能有效降低高磷血症，且与其他磷结合剂疗效相当。

含钙磷结合剂的使用既能降低血磷，又能补充钙。一项 meta 分析（共纳入 60 项随机对照或类似随机对照研究，7631 例患者）的结果显示，含钙磷结合剂与盐酸司维拉姆相比明显

增加了高钙血症的风险<sup>[165]</sup>。一项欧洲多中心研究纳入 800 例透析患者随机给予碳酸镧或碳酸钙治疗 6 个月后发现，碳酸钙治疗组的高钙血症发生率更高<sup>[166]</sup>。因此，在使用含钙磷结合剂时应根据患者血钙水平选择，对于合并高钙血症的高磷血症患者不推荐使用含钙磷结合剂。

含钙磷结合剂不仅有增加高钙血症的风险，有报道指出，还有加重血管钙化的风险。Russo 等将 90 例 CKD 3-5 期非透析患者分为 3 组，即单纯低磷饮食治疗组、低磷饮食联合碳酸钙治疗组、低磷饮食联合盐酸司维拉姆治疗组，随访 2 年的结果发现，单纯低磷饮食治疗组、低磷饮食联合碳酸钙治疗组的最终钙化评分比初始评分均明显增高，而低磷饮食联合盐酸司维拉姆治疗组没有进展<sup>[130]</sup>。另一项评价血管钙化的“治疗达标”研究，将 200 例透析患者随机给予含钙磷结合剂或盐酸司维拉姆治疗 50 周，结果显示，含钙磷结合剂治疗组冠状动脉与主动脉的钙化评分显著增高，而盐酸司维拉姆治疗组的钙化评分则降低<sup>[167]</sup>。另外，一些研究表明含钙磷结合剂治疗能明显降低 PTH 水平<sup>[162, 164]</sup>。无动力性骨病患者骨骼吸收钙的能力极度低下，含钙的磷结合剂治疗会加重无动力骨病患者的血管钙化<sup>[168-170]</sup>。且由于血清钙对 PTH 存在负反馈抑制，含钙的磷结合剂可能会过度抑制 PTH，诱发或加重无动力骨病。所以，对于有血管钙化和/或持续低 iPTH 和/或无动力性骨病的高磷血症患者，应限制含钙磷结合剂的使用。

但目前在全因死亡率、心血管死亡率、住院率、骨折等

方面，仍没有充分的证据说明一种磷结合剂优于另一种。有研究结果提示，一定范围内使用含钙磷结合剂治疗 CKD 患者的高磷血症是安全的<sup>[18, 171]</sup>。一项系统回顾和 meta 分析（10 项随机对照试验，3079 例患者）结果显示，含钙磷结合剂与司维拉姆相比，在降低全因死亡率、住院率、钙磷乘积方面没有显著性差异；醋酸钙降低生物学指标的效果与碳酸钙相似<sup>[164]</sup>。DCOR 研究发现含钙磷结合剂和司维拉姆对心血管死亡和总死亡率的影响没有差异，仅在亚组分析中发现，对年龄大于 65 岁的患者司维拉姆可降低其死亡风险<sup>[172]</sup>。但是新近发表的 meta 分析（共纳入 11 项研究，4622 例患者）结果表明，与含钙磷结合剂相比，非含钙磷结合剂（包括司维拉姆和碳酸镧）可以使患者死亡风险降低 22%<sup>[173]</sup>。

在卫生经济学方面，2004 年的一项研究估计，在美国，每年仅花费于司维拉姆治疗的费用就近 7.8 亿美元<sup>[174]</sup>。一个模拟队列分析北美透析患者的质量调整生存年（QALY）的研究发现，与碳酸钙相比，使用司维拉姆获得每 QALY 的费用大大增加<sup>[175]</sup>。所以综合分析后指出，司维拉姆在经济上并不是一个有吸引力的治疗方案<sup>[175]</sup>。对于碳酸镧也有同样问题，即费用昂贵。日本专家建议，从医疗成本来讲，与昂贵的司维拉姆、碳酸镧相比，建议优先使用含钙磷结合剂<sup>[171, 176]</sup>。鉴于我国目前的经济状况，且 CKD 患者存在的钙磷代谢紊乱往往是低钙伴高磷血症，对于该类患者，开始使用含钙的磷结合剂还可以提供钙的

补充<sup>[177]</sup>。因此，在能使用含钙磷结合剂的情况下，可考虑优先使用含钙磷结合剂。

## 2). 使用方法及注意事项

4. 建议每日元素钙总量不超过 2000 mg。对于没有接受活性维生素 D 及其类似物治疗、或低钙血症、或正在接受拟钙剂治疗的患者，其钙的摄入量可稍高。
5. 对于每日元素钙摄入量已超过 2000 mg、血钙超过正常范围的患者，降磷治疗建议联合使用非含钙磷结合剂。

## 依据

目前最常用的含钙磷结合剂是碳酸钙和醋酸钙<sup>[178]</sup>。含 1000 mg 元素钙的碳酸钙可结合食物中磷约 110 mg，醋酸钙可结合磷约 170 mg。碳酸钙只溶于酸性环境，但是许多慢性肾衰竭患者往往是胃酸缺乏或长期服用 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂<sup>[179]</sup>，影响其效果。醋酸钙则可溶于酸性和碱性环境。此外，枸橼酸钙、乳酸钙、葡萄糖酸钙、酮酸钙等也有结合磷的作用，但由于疗效不如前两者及不良反应的出现，限制了其临床应用。

除了含钙磷结合剂具有增加高钙血症的风险外，活性维生素 D 及其类似物治疗亦易导致高钙血症。一项随机、安慰剂对照、双盲平行干预的研究，纳入 52 例 CKD 患者（包括非血液透析及血液透析患者），每周给予骨化三醇治疗 8 周的结果发现，

骨化三醇导致血钙明显升高<sup>[180]</sup>。

目前为止仍没有明确的证据指出可摄入元素钙的安全上限剂量。一项横断面研究通过电子束 CT 评价小儿和青年人的血管钙化,发现钙化组患者的钙磷乘积和含钙磷结合剂处方量明显偏高。在钙化组患者中,磷结合剂中元素钙的平均处方量为 6.456 g/d,而无钙化组为 3.325 g/d<sup>[123]</sup>。另一项横断面研究评价了血管钙化(通过超声进行测定)的危险因素,多因素分析发现元素钙的摄入量是钙化危险因素。一项前瞻随机对照研究对 200 例透析患者使用盐酸司维拉姆与含钙磷结合剂进行了对比,结果发现在含钙磷结合剂治疗组高钙血症发生率更高,在有血管钙化的患者中应用含钙磷结合剂治疗者主动脉和冠状动脉钙化程度显著进展,而在司维拉姆治疗组没有进展。在含钙磷结合剂治疗组醋酸钙的平均剂量为 4.6 g/d(相当于元素钙 1183 mg/d),碳酸钙平均剂量为 3.9 g/d(相当于元素钙 1560 mg/d)<sup>[167]</sup>。Malberti 分析发现,在随机对照试验中,用于透析患者降磷的含钙磷结合剂用量常常较大,其元素钙含量平均为 1.2-2.3 g/d,常导致高钙血症<sup>[181]</sup>。基于上述结果, K/DOQI 专家组建议,为了预防钙负荷超标,建议每天从含钙的磷结合剂中摄入元素钙不超过 1500 mg,饮食及含钙磷结合剂总共摄入的元素钙应<2000 mg;对于没有接受活性维生素 D 及其类似物治疗或者低钙血症正在接受拟钙剂治疗的患者,其钙的摄入量可稍高<sup>[17]</sup>。

包括饮食、含钙磷结合剂和透析液在内的总钙摄入，应符合所推荐的成人每日钙摄入量（1000~1500 mg）标准。假设大多数透析患者由于限制饮食中磷的摄入，导致每日摄入的元素钙只有 500 mg，则有 500-1000 mg 的元素钙应该从含钙磷结合剂中得到。然而 K/DOQI 工作组认识到控制血磷水平是极其重要的，如果严格拘泥于每日的钙摄入量，控制血磷的目标就很难通过含钙的磷结合剂来实现<sup>[17]</sup>。基于这一观点和以上资料，且目前尚无更新的有关摄入含钙磷结合剂剂量安全上限的研究数据，所以**仍遵循 K/DOQI 工作组建议，即：含钙的磷结合剂和饮食中提供的钙不应超过 2000 mg/d**。需要注意的是，这一建议并没有充分的循证医学证据，因此临床医生需要将治疗个体化，综合考虑费用、其他心血管病的危险因素以及患者对含钙磷结合剂的耐受性等因素。

**目前建议含钙磷结合剂的用法为：**可从小剂量开始，逐渐加量，元素钙总量一般不超过 1500 mg/d，分 2-3 次口服，直到血磷降至目标水平或出现高钙血症。而含钙磷结合剂在餐中服用可结合饮食中磷且减少游离钙吸收，因此在用于降磷治疗时需在餐中服用<sup>[182]</sup>。相反，如果在两餐之间服用含钙磷结合剂，则只能结合肠道分泌的磷，导致更大程度钙的吸收。另外，需密切监测使用含钙磷结合剂患者的血钙水平，对于透析患者，还因其透析液中钙离子浓度是变化的，可能影响含钙磷结合剂的作用。所以，**在使用含钙磷结合剂的过程中，需密切监测血**

非含钙磷结合剂

目前常用的非含钙磷结合剂主要包括司维拉姆（盐酸司维拉姆及碳酸司维拉姆）及碳酸镧（见表 5）。

表 5 常用的非含钙磷结合剂及特点

| 剂型     |       | 优点                                                           | 缺点                                           |
|--------|-------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 碳酸司维拉姆 | 片剂及粉剂 | 有效降磷；不含钙/金属；不被吸收；与盐酸司维拉姆有相似的作用；可改善酸碱平衡。                      | 费用高；出现低钙血症时需补充钙剂；胃肠道不良反应。                    |
| 盐酸司维拉姆 | 片剂    | 有效降磷；不含钙/金属；不被吸收；一些研究发现较含钙制剂，有减轻冠状动脉或主动脉钙化的作用；降低血浆 LDL-C 水平。 | 费用高；可能降低碳酸氢盐水平；出现低钙血症时需补充钙剂；胃肠道不良反应。         |
| 碳酸镧    | 咀嚼片剂  | 有效降磷；不含钙；咀嚼服用。小样本的临床研究显示，较含钙制剂有减轻主动脉钙化的作用。                   | 费用高；胃肠道不良反应。胃肠道有极微量的吸收（目前尚未发现因镧吸收所致的严重不良反应。） |

（来自 KDIGO 指南<sup>[18]</sup>）

1) 使用指征

我国上市的非含钙磷结合剂的安全性及有效性数据目前仅来自于透析患者，因此推荐仅在 CKD 5D 期患者中使用。现有的证据提示非含钙磷结合剂在某些方面可避免含钙磷结合剂的

不良反应，因此：

**1. 建议当禁忌使用含钙磷结合剂，或需要限制含钙磷结合剂剂量时，非含钙磷结合剂应作为降磷治疗的药物选择：**

**(1) CKD 5D 期患者伴高磷血症，血清校正钙  $> 2.5$  mmol/L 时，建议选择非含钙磷结合剂降磷治疗；**

**(2) CKD 5D 期患者伴高磷血症，血清校正钙  $< 2.5$  mmol/L 时，给予足量含钙磷结合剂后（钙元素量 1500 mg），血磷仍高于目标值，建议根据血钙水平加用或换用非含钙磷结合剂；**

**(3) CKD 5D 期患者伴高磷血症，同时伴血管钙化，和/或 iPTH 持续降低（低于正常上限的 2 倍）和/或低转运骨病，建议选择非含钙磷结合剂进行降磷治疗。**

依据

**对患者预后的影响**

两项系统回顾及 meta 分析结果均提示，司维拉姆、碳酸镧与含钙磷结合剂具有相当的降磷效果<sup>[164, 165]</sup>，但对其影响患者临床终点事件效果的报道并不一致。上述 meta 分析结果提示，与含钙磷结合剂相比，司维拉姆没有显著降低患者全因死亡率<sup>[164, 165]</sup>。另外，DCOR 研究是目前最大的一项以死亡为研究终点的多中心随机平行对照研究，共 1068 例患者完成研究，平均随访 20 月。结果显示，司维拉姆组与含钙磷结合剂组全因死亡

率、心血管疾病相关死亡率及感染相关死亡率均没有差异<sup>[172]</sup>，仅在 $\geq 65$ 岁年龄组司维拉姆治疗的全因死亡率低于含钙磷结合剂组<sup>[172]</sup>。近期一项随机对照非盲法的研究（212例CKD 3~4期患者，观察36个月）则表明，司维拉姆治疗组患者全因死亡率明显低于碳酸钙组<sup>[183]</sup>。另一项RCT研究（466例新入血透患者，观察24个月）结果也提示，司维拉姆治疗组患者心血管疾病死亡率和全因死亡率均明显低于碳酸钙治疗组<sup>[184]</sup>。最新发表的一项meta分析提示，与含钙磷结合剂相比，非含钙磷结合剂（包括了司维拉姆及碳酸镧）明显降低了患者的全因死亡率<sup>[173]</sup>。

但来自法国的ARNOS研究（1347例患者队列研究，进行42个月的前瞻性生存分析）显示，碳酸钙的使用与死亡率降低相关，而使用司维拉姆反而与死亡率增加相关<sup>[185]</sup>。一项回顾性研究（包括1354例透析患者）比较碳酸镧与标准治疗（大多接受含钙制剂治疗）对患者全因死亡的影响，结果提示，与标准治疗相比，碳酸镧没有降低全因死亡率，仅在 $>65$ 岁年龄组，碳酸镧治疗组全因死亡率低于含钙磷结合剂组<sup>[186]</sup>。一项来自欧洲的大型前瞻性队列研究（COSMOS研究，包括了6297例血液透析患者，随访3年）的结果提示，与未使用磷结合剂组相比，无论是单独使用含钙制剂、司维拉姆、碳酸镧还是联合使用其中任意两种磷结合剂，均显著降低患者的全因死亡率<sup>[187]</sup>。

因此，目前有部分证据提示司维拉姆或碳酸镧能够较好地

改善患者的终点预后。

## 对血清生化指标的影响

比较性研究均证实，司维拉姆、碳酸镧与含钙磷结合剂有相当的降磷能力。但对血钙及 PTH 等指标的影响，组间往往存在差异。

**(1) 对血钙的影响：**两项系统性回顾及 meta 分析研究，纳入的研究包括了非透析 CKD 患者、PD 患者及 HD 患者，结果提示，相比含钙制剂，司维拉姆及碳酸镧均可以明显降低发生高钙血症的风险<sup>[164, 165]</sup>。近期两项 RCT 研究也提示，无论是非透析患者<sup>[183]</sup>还是透析患者<sup>[188]</sup>，司维拉姆治疗组血钙水平较治疗前降低，而碳酸钙组较治疗前升高。碳酸镧与碳酸钙的对照研究也提示，治疗后，碳酸钙组平均血钙水平高于碳酸镧组<sup>[189-191]</sup>，且碳酸钙组高钙血症的发生率明显高于碳酸镧组<sup>[189, 190]</sup>。

因此，当患者有高磷血症同时伴高钙血症时，不推荐使用含钙磷结合剂，应使用非含钙磷结合剂。

**(2) 对 PTH 的影响：**目前的结果并不完全一致。早期随机对照研究发现，在含钙制剂组较多患者出现 iPTH 水平低于 150 pg/ml，而司维拉姆组发生率低<sup>[192, 193]</sup>。含钙制剂的治疗常常导致 iPTH 水平的下降，而司维拉姆组 iPTH 较稳定，或反而上升<sup>[194, 195]</sup>。一项 RCT 研究（800 例 HD 患者，治疗 20 周）发现，接受碳酸镧治疗的患者 iPTH 较治疗前有明显升高，而碳酸钙治疗组 iPTH 水平明显降低，平均水平均 <150 pg/ml<sup>[166]</sup>。对 72 例腹膜透析患者的前瞻性随机对照研究发现，碳酸镧组

iPTH 水平无明显改变，但碳酸钙治疗组 iPTH 明显降低<sup>[191]</sup>。

另一项 RCT 研究（259 例 MHD 患者，治疗 8 周）发现，碳酸镧组 iPTH 水平无明显变化，而碳酸钙组 iPTH 明显降低<sup>[190]</sup>。

然而近期的两项研究与上述结果不一致。一项包含 212 例非透析患者的 RCT 研究提示，含钙制剂组 iPTH 水平治疗后较治疗前有明显升高，而司维拉姆组无变化<sup>[183]</sup>。另一项 RCT 研究也以司维拉姆与含钙制剂比较，结果提示含钙制剂及司维拉姆均不影响患者 iPTH 水平<sup>[188]</sup>。比较研究提供的患者基线血磷水平及含钙磷结合剂使用的最终剂量，Iorio 等研究中含钙磷结合剂组患者的基线血磷水平是 4.87 mg/dl，碳酸钙平均剂量约 2950 mg/d<sup>[183]</sup>。而 Chertow 等研究中患者基线血磷水平达到 7.4 mg/dl，碳酸钙平均剂量约 3900 mg/d<sup>[192]</sup>。因此在降磷治疗时，若含钙磷结合剂达到一定剂量可明显降低 PTH，非含钙磷结合剂对 PTH 无抑制作用。

由于 iPTH 持续低于 150 pg/ml 往往提示患者低转运骨病的存在，此时摄入更多的含钙磷结合剂可能造成 iPTH 的进一步下降，因此建议限制含钙磷结合剂使用，选用非含钙磷结合剂降磷治疗。

### 对血管钙化的影响

高磷血症可能通过多种机制促进血管钙化的发生和发展<sup>[110]</sup>。那么，是否降磷治疗能改善或抑制血管钙化的发生？Block 等将 148 例非透析 CKD 患者随机分为安慰剂组、醋酸钙、司

维拉姆及碳酸镧治疗组，9 个月治疗后，治疗组的血磷水平低于安慰剂组，基线无血管钙化的患者，无新发血管钙化出现。但在有血管钙化的患者中，磷结合剂治疗组患者冠状动脉钙化及腹主动脉钙化程度较安慰剂组明显升高，这一作用大多出现在醋酸钙治疗的患者<sup>[163]</sup>。一些比较性研究针对不同磷结合剂对血管钙化的影响进行了观察。碳酸镧对于人血管钙化影响的研究相对较少。一项小样本随机对照研究（30 例 MHD 患者，治疗 18 个月）的结果提示，碳酸镧治疗组主动脉钙化进展程度明显低于碳酸钙治疗组<sup>[196]</sup>。另一项随机对照研究（开放标签，13 例患者）的结果提示，碳酸镧组患者的 CAC 评分较基线时降低，而对照组较基线升高<sup>[197]</sup>。因此，碳酸镧可能与减轻动脉钙化有关。部分比较性研究证实，司维拉姆较含钙制剂能明显延缓血管钙化的进展。一项 RCT 研究（90 例非透析 CKD 患者，治疗 2 年）的结果提示，低磷饮食组以及低磷饮食+碳酸钙组总的钙化积分较基线均有明显升高，而低磷饮食+司维拉姆组钙化积分无明显改变<sup>[130]</sup>。另一项 RCT 研究（212 例非透析 CKD 3-4 期患者，2 年治疗）的结果提示，与碳酸钙相比，司维拉姆治疗使更多有冠状动脉钙化的患者钙化程度减轻，新发冠状动脉钙化的比例也明显减少<sup>[183]</sup>。对血液透析患者的 RCT 研究也提示，与含钙磷结合剂相比，司维拉姆能延缓血管钙化的进展<sup>[188, 198]</sup>。然而也有不一致的报道：BRIC 研究(101 例 MHD 患者，71 例患者完成 RCT 研究，治疗 1 年)发现，司维拉姆组与醋酸钙组在 CAC 进展的绝对和相对变化上无差异。

研究中以透析液钙浓度不同做了亚组分析，仍没有发现 CAC 进展的组间差异<sup>[199]</sup>。KDIGO 工作组认为，该研究为小样本，在大多数患者中使用了 1.75 mmol/L 钙浓度的透析液，且那些基于骨活检的结果，其研究过程中有多种治疗干预，均影响该研究结论<sup>[18]</sup>。CARE-2 研究(203 例血磷 $>5.5$  mg/dl、LDL-C $>80$  mg/dl 及 CACS 在 30~7000U 的 HD 患者，RCT 研究，治疗 12 个月)的结果提示，两组间冠状动脉钙化进展没有差异，两组中 CAC 上升 $>15\%$ 的患者比例也无差异<sup>[195]</sup>。两组失访率分别达 30%及 43%，但研究做了多种敏感度分析，KDIGO 工作组认为其结果仍然有说服力，出现与其他“治疗达标”研究不同的结果，可能因为 CARE-2 研究的人群存在更多的心血管危险因素。

总之，非含钙磷结合剂延缓血管钙化是否影响患者预后，目前的研究尚不能回答这个问题。基于现有的研究结果，我们认为：**对有持续高磷伴血管钙化的患者，建议限制含钙磷结合剂使用，选用非含钙磷结合剂降磷治疗。**

### 对骨形态的影响

骨营养不良是慢性肾功能衰竭患者常见的并发症，与磷、钙、PTH 的代谢异常密切相关。比较性研究也就磷结合剂对骨形态学的影响做了分析。

一项随机开放对照研究纳入 119 例血液透析患者，开始前两组患者的血钙、血磷和 iPTH 都得到很好控制，其中 68 例患

者在治疗前后均进行了骨活检，结果显示司维拉姆组骨样组织形成较治疗前明显增加，骨小梁结构明显改善。治疗结束时，司维拉姆组 3 例患者（9%）转为低转运骨病，碳酸钙组 9 例患者（26%）转为低转运骨病<sup>[200]</sup>。**提示与司维拉姆相比，使用碳酸钙更容易出现低转运骨病。**Shigematsu 等对 15 例血液透析患者 3 年的非对照研究发现，给予碳酸镧治疗 1 年后 2 例无动力性骨病患者骨形成、骨吸收、骨量及骨矿化指标得到明显改善，并维持 3 年<sup>[201]</sup>。**使用碳酸钙也较碳酸镧容易出现低转运骨病。**一项多中心随机对照研究（63 例透析患者获得配对骨活检结果，1 年治疗结束时）结果提示，碳酸镧组仅有 1 例患者（4%）发展为无动力性骨病，而碳酸钙组有 6 例患者（26%）发展为无动力骨病。碳酸镧治疗使骨营养不良的患者数量减少，而含钙磷结合剂治疗反而使骨营养不良的发生增加<sup>[202]</sup>。对同一个资料骨组织学的进一步分析发现，碳酸镧对于骨细胞功能及活性有更好的影响<sup>[203]</sup>。

在少数提供了最终药物使用剂量的临床研究中，我们注意到含钙磷结合剂的使用量往往较高，有研究中最高含钙磷结合剂量达到 9000 mg/d<sup>[166, 202]</sup>。而有研究发现，对无动力性骨病或骨形成低的患者给予过多的含钙磷结合剂摄入，可能与动脉钙化的发生相关<sup>[204, 205]</sup>。

因此对无动力骨病的患者，建议限制钙剂使用，选用非含钙磷结合剂降磷治疗。

## 2) 使用方法及注意事项

2. 建议非含钙磷结合剂使用时应随餐服用。可根据每餐饮食摄入含磷食物的量不同，调整每餐药物剂量。
3. 建议非含钙磷结合剂初始使用时应从小剂量开始，起始用量根据血磷水平决定。剂量滴定期应每 1-2 周监测一次血磷及血钙，直到钙磷水平稳定后，再按常规监测。根据血磷水平调整药物剂量，使血磷维持在目标范围。

## 依据

**司维拉姆：**在我国所使用的是碳酸司维拉姆（Renvela）。碳酸司维拉姆与盐酸司维拉姆具有同样药效学，由于以碳酸作为缓冲剂，相比盐酸司维拉姆可使其血清碳酸氢根浓度明显升高，避免了盐酸司维拉姆可能引起的代谢性酸中毒<sup>[206, 207]</sup>。碳酸司维拉姆的单片剂量为 800 mg，一项碳酸司维拉姆的 3 期临床试验中的使用方法是，碳酸司维拉姆起始剂量为 4.8 g/d，最大剂量用到 12 g/d，平均的最终剂量为 5.5 g/d。以每两周的速度做剂量滴定，每次滴定剂量为 2.4 g/日（800 mg，每日三次）。没有观察到严重不良事件，常见的不良反应主要是轻到中度的胃肠道不良反应<sup>[208]</sup>。推荐的初始使用剂量<sup>[209]</sup>见表 6。

表 6 司维拉姆制剂初始使用剂量

| 血磷水平(mmol/L) | 碳酸司维拉姆       | 盐酸司维拉姆              |
|--------------|--------------|---------------------|
| 1.78<血磷<2.42 | 800 mg, tid  | 800 mg, tid         |
| 2.42≤血磷<2.91 | 1600 mg, tid | 1200 或 1600 mg, tid |
| 血磷≥2.91      | 1600 mg, tid | 1600 mg, tid        |

(根据欧洲说明书总结, 供参考)

**碳酸镧：** 碳酸镧是近期于我国上市使用的一种非含钙磷结合剂。碳酸镧单片剂量有 250 mg、500 mg、750 mg 及 1000 mg 规格。该药在我国大陆及台湾地区均进行了Ⅲ期临床试验。在大陆的一项多中心随机双盲研究, 药物起始剂量为 1500 mg/d, 血液透析患者为每周剂量滴定, 腹膜透析患者为每 2 周剂量滴定, 最大剂量为 3000mg/d, 平均使用剂量为 2000 mg/d。不良反应多发生在剂量滴定期, 以胃肠道不良反应多见<sup>[210]</sup>。台湾地区的研究碳酸镧起始剂量为 750 mg/d, 每周剂量滴定, 滴定期 4 周, 最小剂量为 375 mg/d, 最大剂量为 3000 mg/d。患者对药物耐受性好<sup>[211]</sup>。一项来自日本的研究, 256 例患者分别接受 375 mg/d、750 mg/d、1500 mg/d、2250 mg/d 及 3000 mg/d 和安慰剂对照, 研究发现, 第一周治疗结束时, 所有剂量的碳酸镧均能使血磷明显降低, 但 2250 mg/d 的剂量降磷水平与 3000 mg/d 相当, 且 2250 mg/d 组患者血磷达标率最高, 剂量 2250 mg/d 在大多数的患者可达到最大效果。药物相关不良事件也是剂量依赖的, 在 1500 mg/d 至 2250 mg/d 组不良事件发生率与安慰

剂组相当，而 3000 mg/d 组不良事件发生率明显升高<sup>[212]</sup>。结合临床试验研究方案中患者基线磷水平，及所用初始剂量的效果，我们推荐的初始剂量见表 7。

表 7 碳酸镧初始使用剂量

| 血磷水平(mmol/L)     | 碳酸镧剂量       |
|------------------|-------------|
| 1.78 < 血磷 < 2.42 | 250 mg, tid |
| 血磷 ≥ 2.42        | 500 mg, tid |

（根据临床研究方案总结，供参考）

有对两种药物进行的随机交叉研究发现，司维拉姆与碳酸镧具有同等的降磷作用，药物相关的不良反应发生率相当<sup>[213]</sup>。因此，在使用非含钙磷结合剂时，如因各种原因不能继续使用某种药物，可换用同类型的另一种药物。使用时应注意药物的适用人群及药物不良反应，避免在药物禁忌人群中使用，同时注意药物所影响指标的监测。

### 含铝磷结合剂

- **CKD 3-5D 期的患者，如果患者血磷水平持续 >2.26 mmol/L，可考虑短期（最多 4 周）使用含铝磷结合剂，为避免铝中毒，禁止反复长期使用含铝磷结合剂。**

## 依据

含铝磷结合剂是高效的磷结合剂，含1000 mg元素铝的磷结合剂可结合食物中磷200 mg。但已有大量研究证明，长期使用铝磷结合剂可导致铝在骨骼、神经系统沉积，有诱发骨病和神经毒性的潜在铝中毒危险<sup>[17, 214]</sup>。2009年KDIGO也明确提出，现在有众多非含铝磷结合剂药物可以使用，目前没有证据能确定一个安全的铝剂量，所以应避免长期使用含铝磷结合剂<sup>[18]</sup>。

如果患者血清磷水平持续 $>2.26$  mmol/L，或患者血磷 $>2.26$  mmol/L需快速降磷以开始活性维生素D及其类似物治疗时，才短期使用含铝磷结合剂。K/DOQI指南<sup>[17]</sup>建议当血磷 $>2.26$ mmol/L时，可短时间使用含铝磷结合剂，疗程为2~4周。

## 第二节 继发性甲状旁腺功能亢进症的治疗

### 一、慢性肾脏病患者全段甲状旁腺激素的目标值

继发性甲状旁腺功能亢进症（SPHT）是 CKD 患者常见的严重并发症之一。CKD 患者出现甲状旁腺激素分泌增加，可进一步引起：钙磷代谢紊乱；促进骨转运，骨纤维化和矿化，可形成纤维性骨炎；血管及软组织出现钙化；增加 CKD 患者的心血管死亡率和全因死亡率。一项基于 USRDS 数据纳入 14829 例血透患者的回顾性研究（随访 3 年）的结果显示，iPTH 水平与心血管事件和死亡率相关，当 iPTH 水平大于 480 pg/ml 时，心血管事件和全因死亡风险明显增加<sup>[124]</sup>。对 2097 例原发性甲状旁腺功能亢进症患者随访 7338 人年的结果也显示，iPTH 水平是未经治疗的患者全因死亡的唯一危险因素<sup>[215]</sup>。一项对 663 例普通老年人群随访期长达 7.8 年的研究显示，iPTH 浓度增高和全因死亡风险增加相关，主要原因是致命的心血管事件<sup>[216]</sup>。针对非 CKD 患者的流行病学和基础研究也证实，iPTH 升高除了会影响个体的内皮功能，还可增加左室质量、升高血压以及增加心血管死亡率<sup>[217]</sup>。不论有无基础心脏疾病，多项研究均发现 iPTH 升高与发生心力衰竭、心血管死亡或全因死亡增加相关<sup>[218-220]</sup>。因此，需要充分重视 PTH 升高对 CKD 患者产生的不良后果。

但是对于 CKD 患者，并不是 PTH 越低越好。CKD 患者 PTH 增加是机体的适应性反应，如果治疗导致甲状旁腺过度抑制，则可能出现骨转运功能下降或无动力性骨病，同时不仅不能提高生存率，有研究报道还可能增加死亡风险<sup>[12]</sup>。一项纳入 106760 血透患者的 8 年随访研究发现，过低或过高的 iPTH 水平(iPTH<100 pg/ml 和 iPTH≥800 pg/ml)都与高钙血症相关<sup>[221]</sup>。2012 年发表的基于肾脏早期评估计划（KEEP）队列的研究，对 10823 例 CKD 患者（eGFR<60 ml/(min•1.73m<sup>2</sup>））随访 25794 人年，根据 iPTH 水平将患者分为 5 组，高 iPTH 和低 iPTH 组患者的死亡率和新发 ESRD 均较高，iPTH 为 41~59 ng/L 组，上述指标最低<sup>[222]</sup>。因此，确定 CKD 患者合适 PTH 的目标水平非常重要。

目前，如何确定不同分期 CKD 患者理想的 PTH 目标值还非常困难。K/DOQI 指南将 PTH 作为高转运性骨病和低转运性骨病的预测指标，因此根据不同 CKD 分期确定 PTH 的目标值，例如将 CKD 5 期患者 iPTH 目标确定 150~300 pg/ml<sup>[17]</sup>。而 2009 年发表的 KDIGO 指南，则根据 iPTH 水平与患者临床终点事件（死亡率、心血管原因死亡和骨折）的关系来确定 iPTH 目标值，将 CKD 5 期患者 iPTH 的目标值确定为参考值上限的 2~9 倍<sup>[18]</sup>。由于缺乏大样本长期随访治疗 SPHT 的研究资料，目前有关 CKD 患者 PTH 水平与临床事件关系方面的研究还不足以确定最佳 PTH 目标值。此外由于 PTH 检测方式的不同，不同人群之间存在较大生物学活性的变化，以及未测量的 PTH 片

段作用的不确定性等因素，也导致确定理想的 PTH 目标值更为困难<sup>[223]</sup>。

第二代 PTH 检测方法使用双抗体免疫夹心放免检测法检测 iPTH (intact PTH)，但除了检测 1-84PTH 外，还测出大量 7-84PTH<sup>[28]</sup>。第三代放射免疫法主要检测有生物活性的 1-84PTH (whole PTH 或 bioactive PTH)，但该方法还没有广泛用于临床，且还需要进一步标准化<sup>[223]</sup>。目前绝大多数的临床研究数据均基于第二代的检测方法，因此，本共识仍然推荐第二代检测方法作为 PTH 水平 (iPTH) 的检测方法。

### (一) CKD 3-5 期非透析患者 iPTH 目标值

- 在 CKD 3-5 期非透析患者中最佳的 iPTH 水平目前尚不清楚。需要对这些患者 iPTH 水平进行早期监测和动态评估。

(详见第二章第一节)

## 依据

一项对 157 例 CKD 患者的对照研究发现，当 GFR 低于 60 ml/(min·1.73m<sup>2</sup>)时，PTH 水平开始升高，并会逐步出现骨病<sup>[224]</sup>。一项对 1800 例 CKD 3-5 期非透析患者横断面研究显示，eGFR<30 ml/(min·1.73m<sup>2</sup>)时有 60%的 CKD 患者 iPTH 升高<sup>[2]</sup>。另外一项纳入 2646 例非透析 CKD 患者的横断面研究也提示，

CKD 3 期患者尽管钙磷还处于正常范围，iPTH 已经开始升高，并且 eGFR 越低，iPTH 升高越明显<sup>[3]</sup>。但是对于 CKD 3-5 期的患者，iPTH 水平升高为适应性过程还是病理过程，目前尚没有很好的办法进行区别。基于 KEEP 的队列随访研究，对 CKD 3-5 期患者，采用双位点化学发光 ELISA 检测 iPTH（正常参考范围：12~65 ng/L），结果发现 iPTH 介于 41~59 ng/L 之间的患者死亡率最低，而 iPTH 轻度升高（59~80 ng/L）组患者死亡风险也会明显增高（HR 1.52，95% CI：1.04~2.22）<sup>[222]</sup>。本研究没有对不同 CKD 分期进行区分，尚无法据此确定 iPTH 的目标值。因此，CKD 3-5 期非透析患者中最佳的 iPTH 水平目前尚不清楚。KDIGO 指南建议，如果 CKD 患者血 iPTH 水平超过目标值后首先应评估是否存在高磷血症、低钙血症及维生素 D 缺乏，优先考虑控制血磷和血钙失衡<sup>[18]</sup>。

我国的资料显示，有较高比例的 CKD 3-5 期患者出现明显 iPTH 升高和钙磷代谢紊乱<sup>[4, 5]</sup>。前述的基于原发性甲状旁腺功能亢进症患者<sup>[215]</sup>、非 CKD 老年人<sup>[218, 219]</sup>、接受冠状动脉造影术患者<sup>[220]</sup>以及 CKD 3-5 期患者<sup>[222]</sup>的研究均表明，iPTH 轻度升高甚至正常偏高的范围与其全因死亡和/或心血管死亡的风险增加相关，提示我们需要早期监测 CKD 患者的 iPTH 水平，并动态观察，需要充分重视 CKD 患者 iPTH 轻度升高的临床意义。

## （二）CKD 5D 期患者 iPTH 目标值

- **建议 CKD 5D 期患者的 iPTH 水平应维持于正常值上限的 2-9 倍。**

### 依据

对于 CKD 5D 期患者，K/DOQI 指南将 PTH 作为肾性骨病的预测指标，将 iPTH 目标值确定为 150~300 pg/ml。但对 36 例 CKD 3-4 期患者及 96 例 CKD 5 期患者进行骨组织学改变与 iPTH 对比的研究发现，当 iPTH 水平<150 pg/ml 时对低转运性骨病的诊断敏感性为 50%，特异性为 85%，仅有 83%的阳性预测值。当 iPTH 水平>300 pg/ml 时对高转运性骨病的诊断敏感性为 69%，特异性为 75%，仅有 62%的阳性预测值，iPTH 水平对骨病类型的预测价值有限<sup>[225]</sup>。另外一项研究纳入 97 例 HD 患者，以 iPTH 150~300 pg/ml 为治疗的目标值，随访 1 年，治疗前后进行骨活检，结果发现 iPTH 治疗达标组有 88%为低转运骨病，iPTH<150 pg/ml 对低转运骨病的阳性预测值为 83%，iPTH >300 pg/ml 对高转运性骨病的阳性预测值为 62%<sup>[226]</sup>。另一项对 43 例 HD 患者骨活检研究也表明，iPTH 介于 150~300 pg/ml 之间的患者有 75%表现为无动力骨病<sup>[227]</sup>。同样，表现为无动力性骨病的腹透患者，其 iPTH 水平并不低下<sup>[228]</sup>。所以 K/DOQI 指南建议的 150~300 pg/ml 的 iPTH 目标值，并

不能很好地预测 CKD 5D 期患者的骨组织学改变。

多项研究均发现，iPTH 水平增高与 CKD 5D 期患者的死亡风险和骨折风险增加相关，基于这种相关性来确定 iPTH 的目标值有更重要的临床意义。在 iPTH 与骨折的相关性研究中发现，过高和过低的 iPTH 水平均导致骨折风险增加。DOPPS 研究发现，当 iPTH 水平大于 900 pg/ml 时新发骨折风险明显增加<sup>[79]</sup>。一项纳入 1272 例血透患者、随访 4039 患者年的研究发现，低 iPTH 水平的患者股骨骨折和死亡的风险均高于高 iPTH 组<sup>[77]</sup>。一项研究比较了 29 例存在股骨骨折及 56 例无骨折的 HD 患者，骨折组比非骨折组 iPTH 水平明显降低；并且在骨折的 HD 患者中，iPTH<100 pg/ml 组从骨折到死亡的时间明显短于 iPTH>100 pg/ml 的骨折患者(17 天 vs. 280 天,  $P<0.02$ )<sup>[229]</sup>。因此过高或过低的 iPTH 水平均对骨骼存在不利影响，容易导致骨折发生。

iPTH 水平还与透析患者的死亡风险存在相关性，表现为 U 型曲线。iPTH 无论过高或过低均使死亡风险增加，但不同研究中其范围各不相同。法国 ARNOS 队列研究对 1348 例 HD 患者进行平均 42 个月的随访，发现经过年龄、性别、糖尿病和透析龄校正后，基础 iPTH<50 pg/ml 的患者较 $\geq 50$  pg/ml 的患者死亡风险更高(HR: 1.4 [1.07~1.8],  $P=0.006$ )<sup>[230]</sup>。尽管 2011 年发表的一项 meta 分析没有发现 PTH 每增加 100 pg/ml 会显著增加 CKD 患者的全因死亡和心血管死亡风险<sup>[113]</sup>。但发表的大量关于透析患者的文献均表明，明显升高的 iPTH 水平与这些

患者死亡率增加相关。纳入 25588 例 HD 患者的 DOPPS 研究发现, 当 iPTH>600 pg/ml 时死亡风险明显增加, 而当 iPTH 水平控制在 101~300 pg/ml 时死亡风险降到最低<sup>[7]</sup>。欧洲的一项包含 7970 例 HD 患者的队列研究提示, iPTH 低于 75 pg/ml 时其潜在死亡风险增加 50%, 而高于 600 pg/ml 时死亡风险增加 2 倍<sup>[120]</sup>。CORES 研究对拉丁美洲 16173 例 HD 患者的 iPTH 水平与死亡风险进行相关分析, 发现 iPTH 低于 150 pg/ml 和高于 500 pg/ml 时全因死亡率和心血管死亡率均增加, 尤其当 iPTH 低于 50 pg/ml 和高于 800 pg/ml 时更为明显<sup>[231]</sup>。但是特别要指出的是, 该研究中 iPTH>300 pg/ml 时, 患者心血管死亡的风险就已经明显增加 (HR: 1.42, 95% CI: 1.06~1.91,  $P<0.05$ )<sup>[231]</sup>。其中参加该研究的所有中心均使用了相同的 iPTH 检测试剂盒以避免检测方法偏倚<sup>[231]</sup>。其他一些较大样本所研究报道的有关增加 CKD 患者全因死亡风险的 iPTH 水平分别为>400 pg/ml<sup>[12]</sup> (参考上限值为 42.4 pg/ml)、>480 pg/ml<sup>[117]</sup> (参考上限值为 50.9 pg/ml)、>500 pg/ml<sup>[125]</sup> (参考上限值为 53 pg/ml)、>511 pg/ml<sup>[232]</sup> (参考上限值为 54.2 pg/ml) 和>600 pg/ml<sup>[80]</sup> (参考上限值为 63.6 pg/ml)。上述差异可能与检测方法不同及检测时间有关, 大多数试验未提供检测试剂盒的详情, 但可以看出高死亡风险的 iPTH 水平大致在正常上限的 10 倍左右。综合目前观察性研究结果表明, iPTH 水平低于 2 倍或高于 9 倍正常范围上限时, 患者的死亡风险上升 (表 8)。

表 8 不同研究与透析患者死亡率增加相关的 iPTH 范围

| 研究                                 | 死亡风险增加的 iPTH 值 |            | 参 照 范 围<br>(pg/ml) |
|------------------------------------|----------------|------------|--------------------|
|                                    | 低限 (pg/ml)     | 高限 (pg/ml) |                    |
| Tentori(DOPPS) <sup>[7]</sup>      | <101           | >600       | 无                  |
| Floege <sup>[120]</sup>            | <75            | >600       | 无                  |
| Naves-Diaz(CORES) <sup>[231]</sup> | <150           | >500       | 无                  |
| Kalantar-Zadeh <sup>[12]</sup>     |                | >400       | ~42.4              |
| Young <sup>[117]</sup>             |                | >480       | ~50.9              |
| Kimata <sup>[125]</sup>            |                | >500       | ~53                |
| Block <sup>[232]</sup>             |                | >511       | ~54.2              |
| Block <sup>[80]</sup>              |                | >600       | ~63.6              |

UKRR 回顾性研究分析了 7076 例患者（HD4947 例，PD2129 例），其中 23%~26%的患者达 150~300 pg/ml 的 iPTH 目标值，但观察期间完全达到目标值的患者与未达目标值患者相比死亡率无显著差异，也没有发现与这些患者死亡率增加的 iPTH 的 cut off 值<sup>[233]</sup>。由于目前尚缺乏高质量 RCT 研究来确定 CKD 患者 iPTH 的理想靶目标值，亦无 RCT 研究证实观察到的临床结局与所测量的生物指标（iPTH 等）改变之间的关系是否为因果关系。一项关于 357 例 HD 和 158 例 PD 患者的回顾性研究发现，存在高血钙、高血磷及低 iPTH 的患者较正常血磷、血钙及高 iPTH 患者死亡风险增加，且这些结果还受到透析持续时间的影响<sup>[234]</sup>。因此 iPTH 水平达标的同时也影响了血钙、血磷及其他激素水平，很难评价治疗所获得的益处是否完全基于 iPTH 水平的改变，应综合考虑各生物学指标之间的相互影响。

iPTH 水平还与血管钙化密切相关, iPTH 水平增高或降低均可导致血管钙化的发生。一项纳入 237 例 HD 和 PD 患者的 10 年回顾性研究发现, 与基线水平相比, 当 iPTH 水平大于 300 pg/ml 时主动脉钙化加重<sup>[235]</sup>。而另一项关于 94 例 HD 患者 (iPTH 均<300 pg/ml) 的研究发现, 持续低 iPTH (第 1 年 iPTH 持续小于 150 pg/ml) 也与血管钙化及死亡相关<sup>[236]</sup>。

iPTH 水平与营养状况也存在相关性。2011 年欧洲 HD 患者的研究提示, 当 iPTH 水平低于 75 pg/ml 时, 其血清白蛋白水平较低<sup>[120]</sup>。CORES 研究也发现, iPTH 水平低于 50 pg/ml 组较其他组血清白蛋白水平更低<sup>[231]</sup>。因此, 过低的 iPTH 水平同时可能存在营养不良的风险。

由于 iPTH 的不同试剂盒正常参考的范围不同, 也导致实测值存在差异。有试验专门针对试剂盒间的变异做了对比, 对 190 例血透患者和不存在维生素 D 缺乏的 240 例健康者分别使用 10 种试剂盒进行检测后发现, 以对照组作为正常参照时, 以正常范围上限的 2-9 倍作为目标, 所有试剂盒检测出的 CKD 5D 期患者的 iPTH 达标的吻合度更佳<sup>[237]</sup>。因此 KDIGO 基于不同 iPTH 检测方法的正常范围划定参照标准, 而不对具体数值进行推荐。

由于目前在 KDIGO 指南的基础上, 没有能够改变 CKD 5D 期患者 iPTH 目标值的更强有力的证据, 综合考虑 iPTH 与骨组织学改变、全因死亡和心血管死亡风险、血管钙化以及营养状况等指标的相关性, 结合检测方法之间的变异, 本共识仍然采

用 KDIGO 指南<sup>[18]</sup>建议: CKD 5D 期患者控制 iPTH 水平于正常值上限 2-9 倍范围。

## 二、继发性甲状旁腺功能亢进的治疗

CKD 患者 SHPT 的治疗,可以先控制高磷血症以及维持血钙水平达标。如前所述,一些控制血磷和血钙的措施会降低 CKD 患者的 PTH 水平。通过控制血磷和血钙后,如果 iPTH 仍然没有达到目标值,则可以采用活性维生素 D 及其类似物以及拟钙剂等药物治疗,iPTH 严重升高且不能通过上述措施控制者,需要采用甲状旁腺手术治疗。CKD 患者高 iPTH 的治疗流程请参见相关的流程图。

### (一) 控制高磷血症,维持血钙水平达标

参见第三章第一节。

### (二) 合理使用活性维生素 D 及其类似物

活性维生素 D 及其类似物是目前治疗 SHPT 的常用药物,近年来已有多项研究表明使用活性维生素 D 及其类似物治疗能改善 CKD 患者维生素 D 缺乏、纠正 SHPT,并能降低患者死亡率、改善患者预后。但是,活性维生素 D 及其类似物又会升高血钙、血磷水平,所以使用时要注意监测血钙、血磷等指标。

目前治疗 CKD 患者 SHPT 常用的活性维生素 D 及其类似物有以下几种：骨化三醇[1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>]、阿法骨化醇[25(OH)D<sub>3</sub>]、帕立骨化醇、度骨化醇、氟骨化醇以及马沙骨化醇等。

## 1) 使用指征

1. CKD 3-5 期非透析患者，如果 iPTH 水平超过正常上限，建议首先评估是否存在高磷血症、低钙血症和维生素 D 缺乏。在积极控制可调节因素如高血磷、低血钙和维生素 D 缺乏的基础上，如果 iPTH 进行性升高并持续高于正常值上限，建议使用活性维生素 D 及其类似物治疗。
2. CKD 5D 期患者，如果 iPTH 水平升高超过目标值，建议使用活性维生素 D 及其类似物治疗。如果 iPTH 在目标范围内快速增加或者降低，应开始或调整活性维生素 D 治疗，以避免 iPTH 超出目标范围。

## 依据

肾脏是体内合成1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>的主要场所，CKD患者普遍存在活性维生素D不足（血25(OH)D水平<30 ng/ml）和SHPT。一些研究结果显示，活性维生素D治疗能够从多个方面为CKD患者带来益处。一项前瞻性随访观察研究（1418例非透析CKD患者，平均随访1.9年）发现，口服骨化三醇治疗与降低死亡风险和延缓肾功能进展相关，在随访0.5、1、2年时骨化三醇组的iPTH水平

逐渐下降<sup>[238]</sup>。Cheng等的meta分析（9项研究，832例患者）表明，帕立骨化醇能够有效地抑制CKD2~5期患者的iPTH并降低蛋白尿<sup>[239]</sup>。一项前瞻性随机、双盲、安慰剂对照研究（76例维持性血液透析患者，随访观察5年）发现，与安慰剂比较，骨化三醇能明显降低iPTH水平<sup>[240]</sup>。多项大样本回顾性研究分析均提示，使用骨化三醇及其类似物的CKD患者较未使用者有更低的全因死亡率及心血管死亡率<sup>[241-243]</sup>。近期一项系统性回顾和meta分析（14项临床观察研究，194932例CKD患者）结果显示，1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>和维生素D类似物治疗能改善SHPT，降低全因死亡率，其中有6项研究评价了骨化三醇及其类似物治疗与心血管疾病死亡率之间的关系，发现骨化三醇及其类似物治疗能降低心血管死亡率<sup>[244]</sup>。新近发表的两项meta分析显示，帕立骨化醇能够有效地抑制CKD 2~5期患者的iPTH并降低蛋白尿，在糖尿病肾病患者中更显著<sup>[239, 245]</sup>。有研究还发现，与骨化三醇比较，帕立骨化醇在有效降低CKD患者iPTH的同时，持续高钙和/或高钙磷乘积血症的发生率更低<sup>[246, 247]</sup>。另外有研究表明，对于血透患者的SHPT（iPTH>32 pmol/l），阿法骨化醇（6.9 ug/w）能有效地降低iPTH水平<sup>[248]</sup>。同时，阿法骨化醇的治疗能降低血透患者的全因死亡和心血管死亡<sup>[249, 250]</sup>。对于透析前的CKD患者，阿法骨化醇（0.25-0.5 ug/d）可降低心血管事件发生率<sup>[251]</sup>。故活性维生素D及其类似物治疗能纠正维生素D缺乏、降低iPTH、降低尿蛋白和保护肾功能，并降低透析患者的死亡率。因此，对于CKD 3-5D期的SHPT患者我们建议使用活性维生素D及其类

似物治疗。根据KDIGO工作组意见,CKD 3-5期非透析患者,如果iPTH进行性升高并持续高于正常值上限,建议给予活性维生素D及类似物治疗;CKD 5D期患者即使iPTH水平在目标值范围,如果出现明显变化时应考虑开始或调整活性维生素D及其类似物剂量<sup>[18]</sup>。

有研究发现,对CKD 3-4期患者使用维生素D<sub>2</sub>、维生素D<sub>3</sub>可以改善SHPT。一项纳入46例早期CKD患者的双盲、随机、安慰剂对照研究结果发现,CKD2-3期患者使用大剂量维生素D<sub>3</sub>(每周50000 u,持续12周,之后隔周50000 u持续至第40周)1年后,患者的维生素D缺乏得以纠正,有继发性甲状旁腺功能亢进患者的iPTH水平较基线下降<sup>[252]</sup>。另有一项纳入55例维生素D缺乏的CKD 3-4期患者的前瞻性、随机、单盲对照研究,结果发现维生素D<sub>3</sub>和维生素D类似物度骨化醇降低iPTH的能力相当<sup>[253]</sup>,且维生素D<sub>3</sub>治疗可使患者维生素D水平明显升高,而度骨化醇组患者维生素D水平无改变<sup>[253]</sup>。另一项纳入80例CKD 3-4期患者的随机对照研究比较了维生素D<sub>2</sub>和帕立骨化醇降低iPTH的程度,结果发现使用帕立骨化醇患者iPTH水平明显下降,维生素D<sub>2</sub>组的iPTH水平虽然下降程度不明显,但却没有继续上升,表明维生素D<sub>2</sub>可以抑制iPTH水平的升高<sup>[254]</sup>。并且每天补充100 u维生素D<sub>2</sub>可升高血25(OH)D水平0.7 ng/ml。考虑到肾脏是25(OH)D羟化成1,25(OH)<sub>2</sub>D的主要场所,在较严重的肾功能衰竭时这一作用会变弱或消失,但对于CKD早期患者,存在维生素D缺乏时,

可以考虑使用维生素 D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub> 治疗，治疗 6 个月若 iPTH 水平仍持续上升，再使用小剂量活性维生素 D 或其类似物治疗。

维生素D受体活性减低普遍存在于CKD患者中，由于CKD-MBD存在维生素D的缺乏和VDR活性减低，从而导致血钙降低，同时因肾功能障碍磷排泄减少所致血磷升高，最终使iPTH升高。帕立骨化醇、度骨化醇均是一种选择性维生素D受体（VDR）激动剂，对甲状旁腺亲和力高于肠道，因而对肠道吸收钙的影响更小。2005年FDA已批准活性维生素D类似物帕立骨化醇（paricalcitol）胶囊剂用于预防和治疗SHPT。meta分析（包括9项RCT研究,共832例CKD2-5期患者）结果提示，与安慰剂相比，帕立骨化醇能明显降低CKD2-5期患者血清iPTH<sup>[239]</sup>。另一项前瞻性队列研究（纳入7731例患者）提示，帕立骨化醇、度骨化醇和骨化三醇降PTH的能力相似，且三组患者死亡率相似<sup>[241]</sup>。也有研究认为帕立骨化醇对于血液透析患者有更好的影响，一项队列研究对29021例接受帕立骨化醇治疗的长期血透患者和38378例接受骨化三醇治疗的血透患者36个月的生存率作比较，结果显示，帕立骨化醇治疗组比骨化三醇治疗组生存率增加16%<sup>[250]</sup>。近期的基础科学和人体研究表明，VDR激动剂有独立于降PTH之外的影响死亡率的作用。一些观察性研究也支持新的VDR激动剂（帕立骨化醇和度骨化醇）比传统的骨化三醇有更好的治疗效果<sup>[255]</sup>。

## 2) 使用方法

3. CKD 3-5 期非透析患者，建议首次使用活性维生素 D 及其类似物时从小剂量开始。
4. CKD 5D 期患者，在目标值范围内 iPTH 有明显上升趋势者，建议开始使用小剂量活性维生素 D 及其类似物，如果 iPTH 超过目标值上限，建议可间断使用较大剂量的活性维生素 D 及其类似物治疗。
5. 建议根据 iPTH、血钙、血磷水平对活性维生素 D 及其类似物进行剂量调整。

## 依据

既往的一些临床研究认为，间断脉冲式静脉给予骨化三醇效果优于口服给药<sup>[256]</sup>。但其后的一些研究发现两种途径的疗效没有明显差别，例如一项随机对照研究比较了19例维持性血透患者静脉和口服骨化三醇在疗效和不良反应方面的差别（2 μg tid或每次血透后给予4 μg，随访观察36周），结果发现口服和静脉骨化三醇治疗在纠正维生素D缺乏和降低iPTH水平方面没有差别，两者的高钙和高磷血症发生情况基本相同<sup>[257]</sup>。同样的，Levine等比较了16例血液透析患者使用静脉和口服骨化三醇（2 μg iv或po）后其药代动力学的差别，结果发现，使用两种方法给药后48h内不同时间点骨化三醇的血药浓度和生物活性并没有明显差别，而且两种给药途径均能有效改善SHPT<sup>[258]</sup>。故治疗慢性肾脏疾病的继发性甲状旁腺功能亢进，静脉和口服骨

化三醇两种给药途径均可选择。

一项随机对照、双盲研究（30 例 CKD 非透析患者，治疗 8 月）发现，给予骨化三醇 $\leq 0.5 \mu\text{g/d}$  治疗，患者的 PTH 水平下降，表明能抑制甲状旁腺功能亢进<sup>[259]</sup>。一项前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照研究（16 例 CKD 3-4 期患者）发现，骨化三醇  $0.25\text{-}0.5 \mu\text{g/d}$  能够较好地控制 SHPT<sup>[260]</sup>。针对 MHD 患者的前瞻性随机双盲安慰剂对照研究（76 例 MHD 患者，随访观察 5 年）也发现，与安慰剂比较，骨化三醇（ $0.25\text{-}0.5 \mu\text{g/d}$ ）能降低 iPTH 水平<sup>[240]</sup>。Fukagawa 等前瞻性随访观察骨化三醇（4 ug，每周 2 次）治疗 HD 患者 SHPT，12 周后患者 iPTH 水平从基线的  $1018\pm 130.1 \text{ pg/ml}$  下降至  $415.8\pm 78.3 \text{ pg/ml}$ <sup>[261]</sup>。Levine 等对 18 例维持性血液透析患者使用骨化三醇（2 ug，tiw）24 周后 iPTH 水平从  $510\pm 252 \text{ pg/ml}$  下降到  $153\pm 88 \text{ pg/ml}$ <sup>[258]</sup>。我国有学者使用大剂量静脉骨化三醇治疗 MHD 患者 SHPT（iPTH  $600\text{-}1000 \text{ pg/ml}$ ，4  $\mu\text{g/w}$ ；iPTH $>1000 \text{ pg/ml}$ ，6  $\mu\text{g/w}$ ），8 周后 iPTH 水平从基线的  $1218\pm 295 \text{ pg/ml}$  下降到  $437\pm 152 \text{ pg/ml}$ <sup>[262]</sup>。一项回顾性研究分析发现，儿童 ESRD 患者的钙质沉积与活性维生素 D 的剂量呈独立相关<sup>[263]</sup>。另一项对血透患者的回顾性分析也发现维生素 D 浓度与血管钙化的进展呈正相关关系<sup>[264]</sup>。所以，有学者建议间断使用骨化三醇治疗的最大剂量最好不要超过 7-8 ug/w<sup>[265, 266]</sup>。

帕立骨化醇可口服，也可静脉给药。FDA 批准口服帕立骨化醇用于治疗 SHPT。口服给药的初始剂量应根据基础 iPTH 水

平而定，有两种给药方案：（1）每日一次给药：iPTH 轻度升高时，初始剂量 1  $\mu\text{g}$ ，每日一次；iPTH 明显升高时，初始剂量 2  $\mu\text{g}$ ，每日一次。（2）每周 3 次给药：基础 iPTH 轻度升高，则初始剂量为 2  $\mu\text{g}$ ，tiw；如基础 iPTH 中重度升高则初始剂量为 4  $\mu\text{g}$ ，tiw。一般服药后间隔 2-4 周调整剂量。Abboud 等对针对 CKD 3、4 期患者的三项前瞻性随机对照双盲试验（共 220 例患者）进行再分析，发现每周三次（iPTH $\leq$ 500 pg/ml，2 $\mu\text{g}$ ，tiw；iPTH $>$ 500 pg/ml，4 $\mu\text{g}$ ，tiw），和每日一次（iPTH $\leq$ 500 pg/ml，1  $\mu\text{g}$ ，qd；iPTH $>$ 500 pg/ml，2 $\mu\text{g}$ ，qd）的帕立骨化醇治疗在临床疗效方面相似，同时对血钙磷水平的影响也无明显差异<sup>[267]</sup>。静脉给药推荐的初始剂量是一次 0.04~0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，静脉弹丸式注射，根据 iPTH 水平每 2-4 周调整剂量。

### 3) 使用注意事项

#### 6. 建议使用活性维生素 D 及其类似物治疗前后定期监测患者血钙、血磷水平。

（1）CKD 3-5 期非透析患者，建议开始使用活性维生素 D 及其类似物后要监测血钙、血磷。开始使用的前三月至少每月监测一次，以后每三月一次。血 iPTH 水平监测在开始使用前 6 月至少每三月一次，以后每三月一次；

（2）CKD 5D 期初始或大剂量使用活性维生素 D 及其

- 类似物患者，建议第一月至少每 2 周监测一次血钙、血磷水平，以后每月一次。血 iPTH 水平每月监测一次至少持续 3 个月，以后每三月一次；
- (3) 如果 iPTH 水平低于正常上限的 2 倍，或出现高钙、高磷血症时，建议活性维生素 D 及其类似物减量或停用。

## 依据

活性维生素D治疗可能会导致高钙、高磷血症的发生，尤其是高钙血症，而高血钙、高血磷的发生会导致或加重血管钙化。Nordal等对于透析前期的CKD患者使用骨化三醇 $\leq 0.5 \mu\text{g/d}$ 治疗8个月后比较基线和终点的血钙、iPTH水平，结果发现与安慰剂组相比，骨化三醇组iPTH水平下降更多的同时，血钙水平也有所升高<sup>[259]</sup>。其他多项研究均报道骨化三醇治疗过程中发生高钙血症和高磷血症<sup>[238, 256, 268]</sup>。对18例CAPD患者的前瞻性研究也有类似的发现，间断口服（3  $\mu\text{g}$ , tiw）和每日口服（0.75  $\mu\text{g}$ , qd）骨化三醇的高钙发生率和程度基本相同<sup>[269]</sup>。所以，鉴于活性维生素D及其类似物对血钙、血磷的影响，使用活性维生素D及其类似物治疗后监测血钙、血磷和PTH水平是必要的。这里我们借鉴K/DOQI的监测建议，对于CKD3-5期非透析患者，开始使用活性维生素D及其类似物后要监测血钙、血磷，开始使用的前3个月至少每月一次，以后每三个月监测一次，如果

出现高钙、高磷血症，建议活性维生素D及其类似物减量或停用。血PTH水平在开始使用前6个月至少每三月监测一次，以后每三个月监测一次。对于CKD5D期开始使用或使用大剂量活性维生素D及其类似物患者，第一月至少每半月监测血钙、血磷水平，以后每月一次，如果出现高钙、高磷血症，建议活性维生素D及其类似物减量或停用。血PTH水平每月监测一次至少持续3个月，以后每三月一次。

与骨化三醇和阿法骨化醇相比，帕立骨化醇降低PTH的疗效与其相似。一项随机对照试验（66例血透合并SHPT患者）的结果显示，帕立骨化醇和骨化三醇两组治疗期间iPTH水平均无差异，两组中均有16.7%的患者发生过至少一次高钙血症<sup>[270]</sup>。帕立骨化醇的III期临床研究比较了帕立骨化醇的疗效和安全性。这个研究中患者血磷没有明显改变，帕立骨化醇治疗组血钙虽较前有明显增高，但仍在正常范围内<sup>[271]</sup>。安慰剂对照研究发现，帕立骨化醇治疗组高钙血症的发生率与安慰剂组无统计学差异。但帕立骨化醇组平均血钙、血磷水平在治疗结束时均高于基线水平（无统计学差异）<sup>[272, 273]</sup>。因此，尽管有研究显示帕立骨化醇对血清钙磷水平影响小，但仍可能引起血钙及血磷的升高，治疗期间也应定期监测钙磷水平，可适当延长监测间期。

### （三） 拟钙剂的使用

拟钙剂（calcimimetic）是一种可以模拟钙作用于组织的制

剂，通过变构激活人类器官组织中的钙敏感受体，从而增加细胞内钙并能减少 PTH 释放。该类药物不会增加肠道对钙、磷的吸收。

## 1) 使用指征

- 在使用传统治疗方法(纠正低血钙\控制高血磷以及使用活性维生素 D 及其类似物治疗)无法将 iPTH 控制在目标范围时，建议 CKD 5D 期患者可选择性使用拟钙剂。

## 依据

目前关于拟钙剂在非血液透析患者中使用的临床研究证据很少。仅有一项较大样本的对 404 例 CKD 3-4 期患者的多中心随机、双盲、安慰剂对照研究<sup>[336]</sup>（III 期临床试验）的结果提示，虽然拟钙剂西那卡塞可降低 iPTH，但更容易出现低血钙（ $<8.4 \text{ mg/dl}$ ），且有升高血磷的风险。由于针对性研究有限，没有关于拟钙剂对非透析 CKD 患者预后影响的终点研究，我国也没有关于非透析患者使用拟钙剂的临床研究，因此，目前不建议拟钙剂在 CKD 非透析患者中应用。对于腹膜透析患者应用拟钙剂的研究也较少，一项多中心、随机、双盲安慰剂对照研究（包括 HD 与 PD 患者共 395 例，其中 PD 46 例）的结果提示<sup>[337]</sup>，每日一次西那卡塞可以快速有效安全降低腹膜透析患者 PTH、血钙、血磷、钙磷乘积。

大量关于拟钙剂使用对CKD患者生化指标、预后以及骨折等并发症影响的临床研究均来自对血液透析患者。

### 拟钙剂对血液透析患者生化指标的影响

拟钙剂有肯定的降低PTH以及改善CKD患者其他矿物质骨代谢异常的血生化指标（包括血钙、血磷及钙磷乘积）的疗效。Block等研究提示（RCT，741例血液透析患者，随访26周）<sup>[274]</sup>，与安慰剂组相比，西那卡塞组更容易达到研究终点（iPTH<250 pg/ml）（43% vs. 5%,  $P<0.001$ ），且降低了钙磷乘积。Moe等的一项RCT研究，包括1136例iPTH>300 pg/ml的血液透析患者<sup>[275]</sup>，以 K/DOQI指南标准为目标值，与传统治疗方法（包括维生素D类似物、磷结合剂及口服钙剂）加安慰剂相比，传统治疗方法加西那卡塞组各项生化指标（iPTH、血钙、血磷）的达标率较高。2013年的一项meta分析<sup>[276]</sup>包含了2012年之前的6项RCT（共2548例患者），使用K/DOQI关于CKD-MBD的血液生化目标值，对比了西那卡塞与传统治疗组的差别，结果提示西那卡塞组在iPTH、血钙、血磷以及钙磷乘积达标上均有明显的优势，iPTH及钙磷乘积同时达标方面也是如此，西那卡塞组低钙血症发生率相对较高，但仅为轻度到中度，提示与传统治疗组相比，西那卡塞可作为SHPT有效安全的治疗选择。另外一项meta分析<sup>[277]</sup>纳入了2012前的15项临床研究（共3387例透析患者），与对照组（大多为安慰剂组）比较，西那卡塞可有效降低iPTH、血钙及血磷水平，而不增加患者全因死亡率及心血管不良事件，但

低钙血症的发生率较高。因此，在传统治疗方法无法控制iPTH在目标范围，无低钙血症时，建议选用拟钙剂治疗。

MBD-5D研究<sup>[278]</sup>（一项日本纳入1716例血液透析患者的队列研究）提示，骨化三醇联合西那卡塞比单独使用骨化三醇在控制SHPT方面更有优势（包括PTH的下降，以及血钙、血磷的达标）。一项研究<sup>[279]</sup>（开放标签的RCT，纳入309例透析患者）结果提示，西那卡塞联合小剂量维生素D与单用维生素D相比，在SHPT控制上效果更佳。支持的研究还有ECHO<sup>[280]</sup>（485例透析患者，部分回顾性研究）。ACHIEVE研究<sup>[281]</sup>（173例血液透析患者入组，RCT，以K/DOQI目标值为准）结果提示，西那卡塞组联合小剂量维生素D较动态调整维生素D组iPTH下降大于30%的比例或者iPTH达标率均较高。有研究<sup>[282]</sup>（前瞻性纵向研究，92例HD患者入组）提示从活性维生素D类似物改为西那卡塞联合活性维生素D类似物作为一线治疗，iPTH达标没有改善，但血磷指标获得改善。IMPACT SHPT<sup>[283]</sup>研究（12个国家多中心RCT，272例HD患者入组）则提示，帕立骨化醇与西那卡塞相比在iPTH控制方面更优，且高钙血症发生率并不高。前文中提到的证据表明，联合使用西那卡塞及维生素D可以增加MBD生化指标的达标率，并可能降低低钙血症发生的风险。因此在控制磷的基础上，如果iPTH无法控制在目标范围之内，单独使用西那卡塞或者维生素D任一药物效果仍然欠佳者，在无禁忌的条件下，可二者联合使用。

一般来说，当血清iPTH高于目标值，血磷高，经降磷治疗效果欠佳，血钙 $>2.5\text{ mmol/L}$ ，建议单用拟钙剂；当血清iPTH

高于目标值，血磷正常，血钙 $>2.5\text{ mmol/L}$ ，建议单用拟钙剂；当血清iPTH高于目标范围，血磷、血钙正常，建议选择拟钙剂，或者联合活性维生素D及其类似物；单用拟钙剂效果欠佳，且不存在高磷/高钙时，可加用骨化三醇或其类似物，反之，单用活性维生素D效果欠佳，在无低钙血症时，可加用拟钙剂。

### 拟钙剂对血液透析患者预后的影响

Block等<sup>[284]</sup>发现，接受静脉维生素D治疗的19186例血液透析伴继发性甲旁亢患者中，5976例患者加用西那卡塞，随访26月，发现西那卡塞组全因及心血管死亡率较低。而最近的EVOLVE<sup>[285]</sup>研究（RCT，意向性分析）得出了不同的结论，该研究将3883例HD伴中到重度SHPT患者（中位iPTH为693 pg/ml）随机分配到西那卡塞或安慰剂组，所有患者接受传统治疗（包括磷结合剂和/或维生素D），随访时间64月。主要终点是死亡、心肌梗塞、以及由于不稳定心绞痛、心力衰竭或外周血管事件而导致的住院。结果显示，西那卡塞组及安慰剂组主要复合终点事件无明显差异。西那卡塞组低钙血症及胃肠道不良事件发生率较高。提示西那卡塞并没有降低或减少中重度继发性甲旁亢血液透析患者的死亡风险或主要心血管事件。

虽然如此，但在很多基础研究中发现，西那卡塞除了通过抑制PTH之外，还具有松弛血管<sup>[286]</sup>、降低血压<sup>[287]</sup>、<sup>[288]</sup>调节肾素等作用，可能是支持其取得心血管保护的依据。

## 拟钙剂对血液透析患者其他临床指标的影响

西那卡塞对其他临床指标的影响也有初步的报道：包括对骨密度的影响<sup>[289]</sup>(25例HD患者，队列研究)，减少骨折<sup>[290]</sup>（联合分析4项RCT，1184例ESRD）；降低促红素用量<sup>[291]</sup>（回顾性分析）；联合小剂量维生素D可改善血液透析症状（包括肌肉骨关节症状，皮肤症状，记忆障碍，口渴等）<sup>[292]</sup>（调查问卷，567例）；减少了甲状旁腺切除率及心血管住院率<sup>[290]</sup>（联合分析4项RCT，1184例ESRD）。

综上，结合KDIGO指南，对于CKD 5D期患者的继发性甲状旁腺功能亢进症，在使用传统治疗方法（纠正低血钙，控制高血磷以及使用活性维生素D及其类似物治疗）无法将iPTH控制在目标范围时，建议可选择性使用拟钙剂。

## 2) 使用方法及注意事项

现有的临床研究都是从低剂量开始使用西那卡塞，欧美等为30 mg qd起始，日本及国内的研究（Ⅲ期）则以25 mg qd起始。虽然西那卡塞药物浓度与iPTH水平呈负相关，且在较低剂量时效果可能欠佳，但基于其可能引起低钙及QT延长的风险，仍然建议从小剂量开始。临床试验报道的增量间隔一般在2~4周；国内Ⅲ期临床试验的增量间隔为2周，但考虑到低钙的风险，增量的间隔至少在3周以上。由于该药物可以增加低钙血症的风险，参考药品说明中的注意事项，建议给药初期每周测定一次

血钙，维持期可2周测定一次血钙。

西那卡塞的不良反应主要是胃肠道反应、低钙血症、上呼吸道感染<sup>[277]</sup>，国内临床试验发现主要严重不良事件包括：低钙血症、QT 延长、消化道出血、意识水平降低及猝死，但研究表明：其不良反应可耐受<sup>[276]</sup>。ECHO<sup>[280]</sup>研究（包括 485 例法国 HD 患者）提示，西那卡塞+部分维生素 D/磷结合剂，不良反应较低。在诱发肿瘤方面，虽然 EVOLVE<sup>[285]</sup>研究提示稍有增加，但差异无统计学意义。低钙可能引起癫痫发作及 QT 延长<sup>[293]</sup>。Dopps 研究<sup>[7]</sup>提示基线血钙水平低于 8.5 mg/dl 时，患者全因死亡风险增加。由于没有更多的证据支持新的血液透析患者 iPTH 的最佳水平，根据 KDIGO 指南，仍然**建议在 iPTH 水平低于正常值上限 2 倍时，拟钙剂减量或停用。**

#### （四） 甲状旁腺切除术

##### 1) 甲状旁腺切除术概述

目前我国对 SHPT 的认知率及治疗率远低于发达国家。2012 年发表的我国一项大样本横断面研究<sup>[112]</sup>调查了我国九省市 2074 例维持性血液透析患者，显示普遍存在矿物质和骨代谢紊乱，其中 iPTH 水平达标率（150~300 pg/ml）仅为 26.5%，明显低于透析预后与实践模式的国际研究 DOPPS-3 的 31.4%和 DOPPS-4 的 32.1%。

难治性 SHPT（refractory HPT）指药物治疗无效，主要指

活性维生素 D 药物治疗抵抗，持续高磷或高钙血症、持续高 PTH，通常需要行甲状旁腺切除术（parathyroidectomy, PTX）。PTX 可以有效降低 PTH、血钙和血磷，改善患者生存质量。

在拟钙剂上市之前，透析患者接受 PTX 的比例在全球不断增加<sup>[117, 294]</sup>，甚至日本一个单中心的 PTX 患者可达 2000 例以上<sup>[295]</sup>。虽然还没有多中心、大样本评估 PTX 术降低死亡率、住院率、骨折和心血管事件的 RCT 研究，但较多单中心研究都显示 PTX 术后可以有效缓解骨痛、肌无力、瘙痒等症状，减少骨折风险，改善血清生化指标异常，以及改善心率变异性，提高生活质量<sup>[296-298]</sup>。Sharma 等<sup>[299]</sup>研究了 150 例 PTX 与 1044 例规律血液透析患者比较，发现 PTX 术后平均 3.6 年（0.1 月-13 年）的随访中，全因死亡风险可降低 33%，心血管死亡风险降低 37%。

目前也没有 PTX 和活性维生素 D、拟钙剂等药物治疗比较的 RCT 研究以及不同 PTX 术式的 RCT 比较研究，多数文献推荐甲状旁腺全切除+自体移植或甲状旁腺次全切除术，也有主张由于尿毒症环境容易促进 SHPT 发展，建议只要不计划行肾移植者可以接受甲状旁腺全切除手术治疗<sup>[300]</sup>。国内开展此项工作的力度和广度还落后于发达国家<sup>[301]</sup>，我国接受 PTX 的 SHPT 患者多数病情严重，甚至发生退缩人等严重骨骼畸形<sup>[302, 303]</sup>，虽然给 PTX 治疗后的管理带来挑战，但经验丰富的外科操作者手术总体成功率可达 97%，也证实 PTX 是一种安全有效的手术<sup>[304, 305]</sup>。因为 PTX 与药物治疗相比具有更经济、更快速起效的

优势，因此应该积极在全国推广。国内资料也证实患者在 PTX 术后短期内骨痛、肌无力、瘙痒等临床症状、实验室指标、营养状态及生活质量等都得到快速、显著改善<sup>[306]</sup>。

## 2) 甲状旁腺切除指征

**1. 甲状旁腺切除术指征：CKD 3-5D 期合并药物治疗无效的严重甲状旁腺功能亢进，建议行甲状旁腺切除术。**

**2. 当出现下列情况，建议择期行甲状旁腺切除术：**

- (1) iPTH 持续大于 800 pg / ml(正常值 16~62 pg / ml)；**
- (2) 药物治疗无效的持续性高钙和/或高磷血症；**
- (3) 具备至少一枚甲状旁腺增大的影像学证据，如高频彩色超声显示甲状旁腺增大，直径大于 1 cm 并且有丰富的血流；**
- (4) 以往对活性维生素 D 及其类似物药物治疗抵抗。**

## 依据

目前有较强的循证医学证据支持对 CKD 3-5 期合并药物不能控制的难治性 SHPT 患者，应该进行 PTX 手术，总体原则为：难治性 SHPT 患者并且有影像学甲状旁腺明显增大的证据都可以接受 PTX 手术治疗，当已经发生骨骼畸形或心血管钙化再进行甲状旁腺手术仅能停止病变发展，而已经发生的骨骼畸形和

血管钙化难以逆转。2003 年 K/DOQI 指南建议: 患者有严重 SHPT (血 iPTH >800 pg/ml) 并且有高血磷和/或高血钙症, 对药物治疗抵抗, 应该行 PTX<sup>[17]</sup>。2013 年日本透析医学会 (Japanese Society for Dialysis Therapy, JSTD) 发布的指南主张较早手术, 建议 iPTH >500 pg/ml 就应该行 PTX<sup>[19]</sup>, 甚至指出, iPTH <500 pg/ml 的病例, 通过超声检查怀疑存在结节性甲状旁腺增生, 如果高钙血症、高磷血症无法进行管理也需考虑 PTX<sup>[19]</sup>。2009 年 KDIGO 关于 CKD-MBD 的临床实践指南<sup>[18]</sup>也建议, 存在药物治疗无效的重度 SHPT 患者, 应该进行甲状旁腺切除术, 虽然还没有可靠证据证明其对达到硬终点的影响。多数文献支持 PTX 的指征是 iPTH >800 pg/ml, 因此, 这一数据经常被引用作为开始手术治疗的指征。虽然目前没有得到强循证医学证据的 CKD 5D 期最佳 iPTH 目标值, 但控制 iPTH 在 600 pg/ml 以下还是必要的。

甲状旁腺的大小和结节也可以作为甲状旁腺切除的指征。当机体处于 PTH 长时间过度分泌状态下, 甲状旁腺组织学的改变是从弥漫性增生发展为结节性增生, 此时的甲状旁腺细胞增殖能力强, 维生素 D 受体和钙敏感受体表达下调, 表现为对活性维生素 D 以及拟钙剂治疗抵抗, 甲状旁腺腺体的体积超过 500 mm<sup>3</sup>, 重量大于 500 mg, 超声检查显示直径超过 1 cm, 常伴随着丰富的血流信号。Tominaga 等<sup>[307]</sup>证明 PTX 切除的甲状旁腺腺体中, 超过 85% 重量大于 500 mg。肾移植伴三发性甲状旁腺功能亢进 (Tertiary Hyperparathyroidism, THPT) 的患者,

甲状旁腺结节性或腺瘤性增生的腺体基本上不可能恢复，也应该考虑行 PTX。

日本的观察研究报告<sup>[149]</sup>发现，iPTH 超过 500 pg/ml 时，血清钙、磷的管理难度增大，而 PTX 具有改善管理难度的优势。因此，即使 PTH 值低于该数值，当高磷血症、高钙血症持续发生时，也要考虑实施 PTX。除了以上 PTX 实施标准之外，当存在（1）不明原因的骨痛、瘙痒等症状；（2）高转运骨病证据（ALP 持续上升等）；（3）X 线检查发现的骨骼典型 SHPT 表现，如头颅骨的胡椒加盐征、椎体的橄榄球衫征、掌骨骨膜下吸收相等；（4）进行性发展的不同部位的钙化（血管、心脏瓣膜、关节的肿瘤状钙化）时，都是积极考虑实施 PTX 的依据。

### 3) 甲状旁腺切除术前评估

**甲状旁腺切除术前评估包括：**① 患者一般情况、基础病史、心肺功能、抗凝药物应用情况、颈部手术史；② 术前检验：血常规、血型、肝肾功能、血脂、甲状腺功能、凝血功能、病毒学指标、甲状旁腺激素；③ 术前检查：甲状腺和甲状旁腺超声检查，99mTc-MIBI 甲状旁腺双时相显像，X 线检查包括胸部正侧位相、颅骨正位相、双手放大相、骨盆正位相、腹部侧位相，心电图，超声心动图，必要时做肺功能检查；④ 术前麻醉评估，签署知情同意书。

高频彩超和 99mTc-MIBI 双时相显像是 SHPT 术前影像学定位诊断的主要方法，高频彩超兼具形态结构学和血流动力学的检

测功能，可用来估计甲状旁腺体积的大小，是作为诊断甲状旁腺疾病的首选可靠的方法。 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI双时相显像属功能显像，MIBI进入甲状旁腺的机制主要是主动运输与被动扩散，只有功能亢进的甲状旁腺组织才会显影，分为初始相和延迟相影像，延迟相甲状旁腺对MIBI的摄取与其体积和iPTH水平正相关，所以可以估测甲状旁腺体积及其功能亢进程度。

也有人认为，在SHPT首次手术前不需要做影像学检查来进行甲状旁腺定位，术前影像学检查对于发现异位的甲状旁腺和再次进行手术的患者意义更大。研究表明，应用高频彩超和 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI双时相显像不可能发现全部的甲状旁腺。最近的研究显示高频彩超和 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI双时相显像定位诊断敏感性分别为55%和62%； $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI双时相显像对异位甲状旁腺的检出率为78%，而高频彩超却几乎难以发现异位的甲状旁腺<sup>[308]</sup>。

CT和MRI在甲状旁腺直径大于1cm者才能显示，不建议常规用于SHPT的定位诊断。CT检查主要用于怀疑甲状旁腺癌或合并甲状腺癌时，局部淋巴结转移可同时显示<sup>[304]</sup>。难治性SHPT合并甲状腺癌在近年有上升趋势<sup>[309]</sup>，国外报告发生率为3.2%，建议PTX术前应该重视甲状腺癌的筛查，SHPT患者行甲状旁腺超声检查时应常规检查甲状腺，当发现甲状腺微小钙化常常提示甲状腺癌可能，需要进一步进行细针穿刺细胞学检查，在PTX的同时切除甲状腺结节或占位病变。术中冰冻病理检查能够确定甲状腺癌诊断，以决定甲状腺手术切除范围，术后需要按照甲状腺癌术后常规随访。

甲状旁腺切除手术时的麻醉方式可根据医院和患者情况选择，可以选择全身麻醉、颈丛麻醉或局部麻醉。

#### 4) 甲状旁腺切除手术方法

- 3. 甲状旁腺切除手术方式主要有三种：甲状旁腺全切除+自体移植术 (PTX+AT)、甲状旁腺次全切除术 (sPTX) 和甲状旁腺全切除术 (tPTX)。**

### 依据

目前没有对三种手术方式比较的 RCT 研究，尚没有足够的数据显示哪一种方式更好。但任何一种甲状旁腺切除的手术方式都可以有效治疗 SHPT，使术后对 CKD 患者钙、磷紊乱的管理更为容易。多数作者推荐 PTX+AT，部分作者不建议行 tPTX 不加自体移植，主要是基于对下述问题的关注：出现动力缺失性骨病及难治性骨软化症；永久性甲状旁腺功能减退；由于 PTH 缺乏使骨愈合作用受损；需要长期使用钙及维生素 D 制剂。

甲状旁腺全切除+自体移植术 (PTX+AT)，指切除所有甲状旁腺腺体 (通常为 4 枚以上)，同时即刻自体移植部分甲状旁腺组织。1968 年 PTX+AT 术式应用于临床，是目前手术治疗难治性 SHPT 的常见推荐术式，方法是术中选取最小的、相对正常外观的甲状旁腺腺体或快速冰冻病理证实为弥漫性增生的组织，保存于冰冻的林格氏液或生理盐水中，待切除 4 枚以上甲状旁

腺腺体后，将待移植的甲状旁腺腺体种植在患者非透析瘘管侧的前臂皮下或肌肉内或胸锁乳突肌。前臂较胸锁乳突肌移植的优点是可以通过同时测量双臂的 iPTH 水平来检测甲状旁腺移植物的功能，并方便再次手术切除。Dotzenrath<sup>[310]</sup>认为 PTX+AT 术式最适合难治性 SHPT 患者，既能有效缓解 SHPT 的症状，又能避免顽固的术后低钙血症，而且复发的移植物可以仅在局麻下切取，创伤小，手术简单易行，患者易于接受。Tominaga<sup>[295]</sup>等回顾性分析了 1980~2009 年接受 PTX+AT 手术的 2660 例患者，发现首次手术 10 年后 SHPT 复发率为 17.4%，低于 sPTX 术式，其中有 248 例即 9.3% 的患者需要接受移植物取出术，53 例患者接受了 2 次以上的多次移植物取出手术，再次手术切取的增生甲状旁腺组织的平均重量为 1583.7 mg，但是他们仍然认为再次手术简单易行，手术创伤小，术后疗效好。

甲状旁腺次全切除术，也称甲状旁腺部分切除术（sPTX），即探查并发现全部增大的甲状旁腺腺体和正常腺体（通常为 4 枚），切除三枚半腺体，仅在原位保留相对增生程度轻、最小腺体的 1/2 或者 1/3；

1960 年就有 sPTX 治疗 SHPT 的报道，此术式的传统标准为：两侧颈区探查后，选择最小的甲状旁腺腺体原位保留 1/2 或 1/3，其余增大的甲状旁腺全部切除。该术式有手术时间短、患者损伤小、术后低钙情况易于纠正的优点。缺点是术中往往无法准确判断欲保留部分的甲状旁腺组织有无结节增生，日后复发再次手术时局部粘连增加手术难度，容易损伤喉返神经等并发症

风险增加。再次复发的 SHPT 主要是因为残存的甲状旁腺组织，所以为了再次手术的简单易行，避免颈部的再次手术，可以选择 PTX+AT。

甲状旁腺全切除术 (tPTX)，即甲状旁腺全切除但不作自体移植。SHPT 患者术后复发或持续性 SHPT 现象的高发促使一些外科医生选择 tPTX，指将术中发现的所有甲状旁腺及可疑甲状旁腺全部切除，不做移植处理。这种术式仅限于 SHPT 患者，不主张用于原发性甲状旁腺功能亢进患者。Shih 等<sup>[311]</sup>的一项前瞻性研究显示，tPTX 有更低的复发率、手术时间短、手术损伤少、术后并发症少、住院时间短等优点，因此认为 tPTX 是 CKD 并发 SHPT 患者最合适的手术方式。但是，此种术式的患者在术后可能会发生顽固性低钙血症，需要更长时间的补充钙剂和骨化三醇。术后长期的低 PTH 对患者的影响还不十分清楚，但现有的文献支持 CKD 患者即使不是 PTX 手术后患者，存在低 PTH 时，总体死亡率可能会增加。

任何一种甲状旁腺手术方式在治疗难治性 SHPT 时都是有效手段，但在临床实践中选择哪种术式仍有不同观点，因为目前尚缺乏针对这三种手术方式的前瞻随机对照研究。由于不同的外科医生技术和经验的不同，实际很难比较和评价不同术式的疗效，但是第一次手术中需要彻底找到所有甲状旁腺腺体，防止残留隐匿的甲状旁腺腺体是最重要的，这对外科医生的技术、经验和耐心提出了较高要求。

腔镜下甲状旁腺手术有外形美观的优势，但由于价格过高、

腺体寻找不利等原因并不被推荐。基于荧光标记的术中甲状旁腺定位以及术中甲状旁腺激素水平的监测等技术有利于术中找到所有甲状旁腺，防止术后持续 SHPT，但有术中反复抽血的繁琐、检验等设备支持要求高及手术时间延长的缺点也未被普遍接受。

随着对心血管钙化研究的深入，越来越多的作者认为 PTX 术后长期低 PTH 有带来无动力骨病和加重血管钙化的风险，认为 PTX 术后保持 PTH>60 pg/ml 水平最为合理，也有外科医生改良 sPTX 术式，保留更少甲状旁腺腺体，称为近乎甲状旁腺全切除术 (Near-tPTX)<sup>[299]</sup>，术后可以保持 iPTH 在 600 pg/ml 以下，适当应用骨化三醇和/或西那卡塞配合，控制血钙、磷长期达到靶目标范围，长期观察远期生存率明显高于血液透析非 PTX 患者。

拟钙剂-西那卡塞的出现使很多患者免除了 PTX 的风险，由于拟钙剂具有类似于 PTX 的快速降低血钙、降低 PTH 效果，所以也有药物性甲状旁腺切除术之称，同时，西那卡塞由于也具有逆转血管钙化作用而倍受推崇。一项来自德国的研究<sup>[312]</sup>表明 PTX 手术治疗在疗效/费用比上要优于西那卡塞治疗，这些研究显示了 SHPT 外科治疗所具有的社会经济效益，PTX 的显著疗效和优越效价比对于我国经济欠发达地区患者尤其更为适用。

## 5) 甲状旁腺切除术后处理

甲状旁腺切除术后处理包括：① 外科处理：将所有切除

的甲状旁腺及周围组织按照部位标识，送病理组织学检查，明确切除的数量和病理类型。手术切口缝合并放置引流条，床头备用气管切开包。通常手术前后不常规应用抗生素。② **内科处理：**补钙方案：术后即刻化验血钙值，同时每小时补钙1-2 mg/kg（10%葡萄糖酸钙10 ml含90 mg元素钙），根据血钙值调整补钙剂量，术后次日口服碳酸钙1.5 g，每日3次，餐前服用；如血钙持续降低，可加用骨化三醇0.5-2  $\mu$ g/d，分为每日2-3次口服；术后可使用1.75-2.25 mmol/L钙离子浓度的透析液；鼓励术后进食高钙、高磷饮食（如脱脂牛奶、豆制品、坚果类、肉类、海产品等），预防低磷血症。

手术切除的所有可能是甲状旁腺的组织都应该得到病理组织学确认，如果不做移植的甲状旁腺全切除术，如有可能应该将切除的甲状旁腺组织做深低温处理长期保存，以备日后出现持续甲状旁腺功能低下或顽固性低钙血症时再次移植。甲状旁腺切除术属于无菌手术，不建议常规应用抗生素，术后并发症发生率低，主要是出血，严重时可压迫气管导致窒息，故术后24小时内应该密切观察并在床头预备气管切开包。

术后由于PTH快速下降，肠道钙吸收减少，但是骨骼仍处于高转运状态，大量吸收血钙、磷，以增加骨矿物质成分，会发生低钙血症，也称为“骨饥饿”现象。临床表现为PTX术后几个小时内，尤其是术后第1周，血钙明显降低，神经肌肉兴奋性增高，出现手足麻木及抽搐，严重时可出现心律失常或支气管痉挛发生窒息，故术后需要严密监测血钙值。术后至少3周监

测血清钙，尤其在术后第1周内，每日测血清钙1-2次，1周后每周监测1次，1月后每月监测1次，根据血钙值调整补钙方案，保持血钙 $>1.8 \text{ mmol/L}$  ( $7.2 \text{ mg/dl}$ )；在监测血钙同时，也应该监测血磷，通过开放饮食保持血磷 $>1.0 \text{ mmol/L}$  ( $3.2 \text{ mg/dl}$ )，避免长期低磷血症对骨病的影响；监测术后血iPTH可以判定PTX切除的甲状旁腺是否在理想范围，分别在术后第1天及术后第1周，1周后每月监测1次，3月后隔3月监测1次，前臂甲状旁腺移植患者可同时在双上肢抽血测定iPTH，以判定移植物是否存活。

## 6) 甲状旁腺切除术后并发症及处理

甲状旁腺切除术后外科并发症有切口感染、出血，术后喉返神经损伤致声音嘶哑、呛咳、呼吸困难。强调由经验丰富的外科医生操作手术，以降低外科并发症发生。

经验丰富的术者主持的PTX，伤口并发症和喉返神经损伤非常少见<sup>[301, 305]</sup>，尽管如此，也有术后近期死亡率3.1%的风险<sup>[313]</sup>。一过性的低钙血症是PTX最常见的并发症，也是手术成功的标志，通常需要积极的钙替代治疗，如静脉和口服钙剂、口服活性维生素D、使用高钙透析液。术前补充钙剂和活性维生素D也有利于预防术后低钙血症的发生<sup>[304]</sup>。

持续性甲状旁腺功能亢进及术后复发的处理包括：①持续性甲状旁腺功能亢进：指术后 iPTH 最低值 $>100 \text{ pg/ml}$ ，通常是因未能切除所有的甲状旁腺或存在隐匿或异位的甲状旁腺；②复发性甲状旁腺功能亢进：指术后 iPTH 恢复正常，但以后又

逐渐上升，复发的原因主要是移植或种植的甲状旁腺腺体又发生增生。术中可以发生周围组织中甲状旁腺种植，前臂等部位甲状旁腺移植物常常会再发生亢进。难治性和复发性甲状旁腺功能亢进的发生率为 0-10%，应建立患者术后档案长期随访，追踪血清钙、磷、ALP、iPTH 改变，若 iPTH 升高应该及时行超声等甲状旁腺影像学检查，治疗可首选活性维生素 D 冲击疗法。若术后经甲状旁腺 B 超或甲状旁腺核素扫描发现有残留腺体或者残余组织增生，持续性和复发性甲状旁腺功能亢进患者可以于首次手术半年后再次接受 PTX。拟钙剂亦能快速控制上述情况，有条件可列为首选治疗。

肾移植术后甲状旁腺功能亢进的外科治疗见第五章第七节。

## 第三节 慢性肾脏病患者血管钙化的防治

### 一、概述

血管钙化是CKD-MBD的组成部分,其在CKD患者中有较高的患病率。临床上采用不同的方法对CKD患者进行血管钙化的评估包括病理组织学或影像学手段如CT、X片及心脏超声,都证实CKD患者血管钙化的现象非常普遍<sup>[314-319]</sup>,长期接受血液透析的患者,冠状动脉钙化发生率高达90%<sup>[319]</sup>。血管钙化包括内膜钙化、动脉中层钙化以及瓣膜钙化。内膜钙化主要发生在大中动脉,常合并动脉粥样硬化,引起血管狭窄、血流减少,导致心绞痛、心肌梗塞和卒中发生。中层的钙化则通常发生在远端动脉,和CKD患者钙磷代谢紊乱、甲状旁腺功能亢进密切相关,使血管顺应性降低,脉压差增大<sup>[320, 321]</sup>,导致左心室肥厚、心功能不全、心衰。而心脏瓣膜钙化则可加重心衰<sup>[18]</sup>。较多的临床研究表明,血管钙化增加CKD患者的病残率及死亡率<sup>[316, 322-324]</sup>。其中也包括了国内相应的一些研究结果。一项包括333例维持性血液透析患者随访50 ± 15个月的研究发现,主动脉弓钙化与全因死亡率增加有关;另一项包括217例维持性血液透析患者随访29个月的研究,应用包括骨盆平片、腰椎侧位片及双手正位片评价血管钙化并计算钙化积分,结果发现,血管钙化积分越高,患者的全因及心血管死亡风险越大。

诸多危险因素参与血管钙化的发生和发展，包括传统的心血管危险因素如高龄<sup>[325]</sup>、高血压<sup>[326]</sup>、糖尿病<sup>[327]</sup>、高脂血症、贫血、营养不良、肥胖、吸烟等<sup>[328]</sup>；但无法解释 CKD 患者特别是血液透析患者血管钙化的发生及发展。因此，更为重要的是与 CKD 相关的多种因素参与血管钙化，如透析龄、高磷血症、高钙血症/含钙磷结合剂的不当使用、大剂量活性维生素 D、过低的骨化三醇水平、甲状旁腺功能亢进或低下、炎症反应、氧化应激以及尿毒症毒素等<sup>[328]</sup>，其中钙磷代谢紊乱是参与血管钙化非常重要的因素<sup>[123, 329, 330]</sup>。

## 二、血管钙化的防治

防止血管钙化应从控制或纠正血管钙化发生以及发展的危险因素入手。除了控制高血压、糖尿病、高脂血症、贫血、营养不良、肥胖、吸烟等，尤其应从慢性肾脏病相关的危险因素入手。

### （一）防治高磷血症

1. 建议控制 CKD 患者的高磷血症以降低血管钙化风险，防治措施包括控制磷的摄入，选择性使用磷结合剂以及增加血液透析治疗频率和时间。

## 依据

**血磷过高会增加血管钙化的风险。**MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) 前瞻性队列研究的亚组分析 (纳入439例无心血管疾病的CKD患者) 研究发现, 血磷每升高1mg/dl, 冠状动脉钙化增加21%, 胸主动脉钙化增加33%, 主动脉瓣钙化增加25%, 二尖瓣钙化增加62%<sup>[111]</sup>。目前对血磷的控制主要是低磷饮食、磷结合剂的使用以及延长透析。

适当限制饮食中的蛋白、选择磷/蛋白比值较低的饮食、减少或避免摄入含磷的加工食品, 会有助于高磷血症的控制。一项RCT研究评价了持续低磷饮食对CKD 3-5期非透析患者冠状动脉钙化(CAC)的影响, 随访2年的结果提示, 单纯低磷饮食组CAC评分升高最为明显, 其次是低磷饮食及联合碳酸钙组患者, 而饮食限制联合盐酸司维拉姆组钙化无进展<sup>[130]</sup>。**单纯低磷饮食有助于控制高磷血症, 但其对于冠状动脉钙化等的长期影响有待进一步研究。**

此外, **增加血液透析时间有助于磷的清除** (参考第三章第一节), 也有部分报道表明可减轻血管钙化<sup>[74]</sup>。因此, 对于饮食控制及药物治疗仍无法控制的高磷血症患者, 条件允许可考虑增加透析频率或延长透析时间。

## 2. 对合并血管钙化的高磷血症患者, 建议使用非含钙磷结合剂。

## 依据

磷结合剂当中，非含钙磷结合剂在减轻血管钙化方面优于含钙磷结合剂。长期使用含钙的磷结合剂有加重钙负荷，增加冠状动脉和主动脉钙化的风险，尤其是当矿物质代谢异常没有得到很好的控制时。在血液透析患者当中，司维拉姆治疗后 CAC 无明显进展或者改变较小，而使用含钙磷结合剂后 CAC 明显升高<sup>[331, 332]</sup>。对 200 例血液透析患者药物降磷的研究发现，相比不含钙的磷结合剂，使用碳酸钙或醋酸钙降磷，冠状动脉和主动脉钙化的进展更快<sup>[167]</sup>；虽然也有研究显示含钙磷结合剂与非含钙磷结合剂相比并不显著增加血管钙化<sup>[195, 333]</sup>，但在血钙较高的时候应避免使用含钙磷结合剂，血钙过高也可能增加 ESRD 患者的死亡率<sup>[80]</sup>。一项大型的临床对照研究 (Treat-to-Goal) 将 200 例维持性血透患者随机分为司维拉姆治疗组和含钙结合剂治疗组，治疗时间持续 52 周，测定基线和结束时的血钙、血磷和血 iPTH 水平，用 EBCT 测定 0、6、12 月的冠状动脉、胸主动脉钙化评分，结果发现试验结束时虽然两组的血磷控制情况相似，但含钙结合剂治疗组有更高的高钙血症、低 iPTH 水平 (<150 pg/ml) 发生率，而且冠状动脉、胸主动脉钙化评分也明显高于司维拉姆组<sup>[334]</sup>。一项单中心 RCT 研究观察了血液透析患者使用碳酸镧或碳酸钙对血管钙化的影响，30 例患者完成 18 个月的随访，结果发现，碳酸镧组患者主动脉钙化的进展较轻<sup>[196]</sup>。最新发表的 meta 分析结果提示与含钙磷结合剂相比，非含钙磷结合剂（司维拉姆及碳酸镧）可减轻 CKD 患者冠状动脉钙化的进展，并可能因此降低了患者的全因

死亡风险<sup>[173]</sup>。司维拉姆还可能通过降低血脂，减轻炎症来改善血管钙化<sup>[334]</sup>。

因此，对合并血管钙化的高磷血症患者，建议使用非含钙磷结合剂。

## （二）防止高钙血症

- **建议避免 CKD 患者高钙血症以降低血管钙化风险。对于高钙血症持续存在患者，不建议使用含钙磷结合剂，避免增加血管钙化风险。（详见第三章第一节）**

### 依据

钙摄入过多可增加血管钙化的风险。2000 年发表于《新英格兰医学杂志》的一项研究纳入 39 例终末期肾脏病接受透析的患者，发现存在冠状动脉钙化的患者通过口服摄入的钙明显高于无冠状动脉钙化的患者，其血清钙的水平也较高<sup>[123]</sup>。在血液透析患者当中，司维拉姆治疗后 CAC 无明显进展或者改变较小，而使用含钙磷结合剂后 CAC 明显升高<sup>[376, 377]</sup>。对 200 例血液透析患者药物降磷的研究发现，相比不含钙的磷结合剂，使用碳酸钡或醋酸钙降磷，冠状动脉和主动脉钙化的进展更快<sup>[200]</sup>。有研究表明，透析过程中血钙的增加也与血管钙化有关<sup>[335]</sup>。然而一项 meta 分析则提示，使用钙浓度在 1.5mmol/L 及以上的透析

液进行延长透析或者频繁的延长透析有利于防止 PTH 的升高，但没有证实其增加血管钙化的风险<sup>[161]</sup>。尽管如此，血钙过高也可能增加 ESRD 患者的死亡率<sup>[80]</sup>。因此**建议防止高钙血症以降低血管钙化风险**，措施包括防止饮食或药物中钙元素的过度摄入以及使用低钙透析液。对于高钙血症持续存在或反复发作的患者，不推荐使用含钙磷结合剂，避免增加血管钙化风险（参考第三章第一节）。

### （三）防治继发性甲状旁腺功能亢进

- **建议治疗继发性甲状旁腺功能亢进**，措施包括给予活性维生素D及其类似物、拟钙剂或实施甲状旁腺切除手术。但应避免长期过大剂量使用活性维生素D及其类似物，引起体内维生素D水平过高和过度抑制iPTH水平。使用活性维生素D及其类似物过程中应监测血钙和血磷水平，避免高钙血症和高磷血症发生。（详见第三章第二节）

### 依据

控制继发性甲状旁腺功能亢进，维持合理的iPTH水平有助于防治血管钙化。iPTH水平与血管钙化密切相关，iPTH水平增高或降低均可导致血管钙化的发生。Marlies Noordzij等随访384例透析患者后发现，基线iPTH>300 pg/ml的患者血管钙化指

数上升明显，两者有相关性<sup>[235]</sup>；另一项包括85例HD患者的研究表明，高iPTH的患者3年后血管钙化的进展比率高<sup>[336]</sup>。同时，**应避免过低iPTH水平**。对94例血液透析患者随访46.9月的研究发现，持续低iPTH组主动脉弓钙化的风险明显增加<sup>[236]</sup>。但维持iPTH水平在何种范围血管钙化的风险最低，国内外并没有明确的证据可参考。目前血管钙化发生率最低的iPTH阈值还不清楚。

**活性维生素D**是目前临床最常使用治疗继发性甲状旁腺功能亢进的药物，CKD尤其是透析患者体内骨化三醇降低非常普遍，有许多研究发现骨化三醇的缺乏与血管钙化有关<sup>[337, 338]</sup>。因此，在治疗继发性甲状旁腺功能亢进、预防血管钙化中，合理使用骨化三醇非常重要。补充骨化三醇的不足对于血管钙化的防治可能有利，有研究表明使用骨化三醇可减轻血管钙化的进展<sup>[337, 339]</sup>。虽然并没有足够的循证医学证据表明长期大剂量使用骨化三醇本身可直接增加血管钙化的风险，但过度使用骨化三醇可导致血钙、血磷的升高，并增加CKD患者血管钙化的风险<sup>[264, 340]</sup>，体内过高的骨化三醇水平也会增加血管钙化的风险<sup>[337]</sup>。因此，**治疗继发性甲状旁腺功能亢进时，应避免长期过大剂量给予活性维生素D及其类似物，避免体内活性维生素D过高。**（药物使用方法参考第三章第二节）

**拟钙剂**在降低PTH的同时不升高血钙及血磷，可有效治疗继发性甲状旁腺功能亢进，并且使钙磷达标的比例增加。此外，ADVANCE 研究显示小剂量骨化三醇联合西那卡塞与单独较大剂量的骨化三醇相比，冠状动脉钙化进展较缓；主动脉、主动脉

瓣、二尖瓣等钙化也较轻<sup>[341, 342]</sup>。虽然如此，但研究表明拟钙剂（西那卡塞）并没有降低或减少中重度继发性甲旁亢血液透析患者的死亡风险或主要心血管事件<sup>[285]</sup>。西拉卡塞能否作为血管钙化防治的药物还有待更多的临床研究。（药物使用方法参考第三章第二节）

当上述药物治疗无效或者在治疗过程中出现不能控制的矿物质代谢异常，则要考虑手术切除甲状旁腺。一项对10名行甲状旁腺切除患者的随访观察发现，甲状旁腺次全切能降低钙化或延缓钙化进展<sup>[343]</sup>，另一项研究显示，血液透析伴继发性甲状旁腺功能亢进者在甲状旁腺切除术后血管钙化的进展减轻<sup>[264]</sup>。其他改善血管钙化的措施包括降脂治疗、改善微炎症状态<sup>[331]</sup>。对于有条件的终末期肾病者，进行肾移植也可以逆转或减轻血管钙化<sup>[344, 345]</sup>。

## 第四章 慢性肾脏病患者骨质疏松治疗

### 第一节 慢性肾脏病患者骨质疏松概述

肾脏是人体最重要的矿物质调节器官,CKD 由于多种因素,如蛋白等营养物质丢失、皮质类固醇药物的使用、活性维生素 D 产生不足、继发性甲状旁腺功能亢进等,会造成明显的矿物质代谢紊乱,从而引起骨代谢异常,包括骨结构和骨生长异常。CKD 患者肾功能分期不同,对矿物质代谢的影响也有很大差异。在 CKD1-2 期的患者,肾脏对矿物质的调节能力接近正常,此时患者的骨代谢异常更多是由于药物使用(如糖皮质激素)或患者年龄、原发病(如类风湿性关节炎)等造成的;CKD3-5 期患者肾脏调节矿物质的能力下降,因此普遍存在骨代谢异常。

骨质疏松是 CKD 的并发症之一。此外,糖尿病、高血压、动脉粥样硬化等疾病造成 CKD 患者人数逐年增多,这些患者更是骨质疏松的高危人群。骨质疏松会导致患者出现骨骼或关节疼痛,骨折风险增加,病残率和死亡率的增加。因此早期发现、积极防治骨质疏松,及时预测骨折风险并采取规范的防治措施非常重要。同时需要注意,在治疗患者的骨质疏松时,如果不加监测,长程使用活性维生素 D 及其类似物及钙片等药物,在 CKD3-5 期患者会导致异位钙化的风险增加、加重低转化骨

病。因此需要根据患者的肾功能及骨病情况制定个体化的治疗方案，监测治疗效果，定期评估疗效，及时调整方案，避免医源性的矫枉过正。

防治 CKD 患者骨质疏松，除了合理膳食、适度运动、增加日光照射、纠正不良习惯（如酗酒、长期大量饮用含咖啡因的饮料）、补充钙片外，药物和手术治疗也是非常重要的手段。

## 第二节 骨质疏松的诊断和评估

骨质疏松症是一种以骨量低下，骨微结构破坏，导致脆性增加，易发生骨折为特征的全身性骨病（世界卫生组织，WHO，1994）。严格地说，这个定义仅仅适用于绝经后的白人女性，后经过逐渐扩展，目前也适用于成年男性。但 WHO 的骨质疏松症定义未涉及 CKD 患者。

2009 年 KDIGO CKD-MBD 指南指出：**骨质疏松症的定义对于 CKD 1-3 期成年人是适用的，对于 3 期以后的 CKD 患者，BMD 低者应该被称为“CKD-MBD 伴低 BMD”。**

我国上海的调查结果表明：60 岁以上的老年患者中骨质疏松的发生率，男性为 14.6%，女性为 61.8%，女性远远高于男性，其中女性骨折的发生率为 19.6%。目前我国还缺乏 CKD 合并骨质疏松的流行病学调查数据。但 1988-1994 年，第三次美国国家健康与营养调查对 13831 名 20 岁以上的成年人测定 BMD 和血清肌酐（采用 Cockcroft-Gault 公式）的研究发现，

23%CKD 3-4 期的成年女性患者合并有 BMD 下降。与肾功能正常的人群相比，CKD 人群中低 BMD 者的比例明显增高<sup>[71]</sup>。

## 一、生化指标

### ● 生化指标的建议监测频率：

- (1) 每隔 6-12 个月检查血清钙、磷、碱性磷酸酶水平；
- (2) 根据 iPTH 基线水平和 CKD 进展情况决定 iPTH 的检查间隔时间；
- (3) 有条件的情况下建议检测 25(OH)D 的水平，并根据基线水平和治疗干预措施决定重复检测的频率。

## 依据

原发性骨质疏松症及 CKD 1-3 期患者通常血钙、磷、碱性磷酸酶值在正常范围。合并 CKD 的骨质疏松症患者还需检查 25(OH)D、甲状旁腺素等。

目前缺乏 CKD 骨质疏松患者血清钙、磷、iPTH、ALP 监测相关的文献，监测频率建议参照 CKD 3 期的要求；2010 年加拿大骨质疏松实践指南建议血清 25(OH)D 在足量补充后 3-4 个月复查<sup>[346]</sup>。

## 二、骨密度测量

- **建议对于 CKD 1-2 期的患者同时测定腰椎及髋关节骨密度，并定期复查。**

### 依据

因目前缺乏较为理想的骨强度直接测量或评估方法，临床上采用 BMD 测量作为诊断骨质疏松、预测骨质疏松性骨折风险、监测自然病程以及评价药物干预疗效的最佳定量指标。BMD 指单位体积（体积密度）或是单位面积（面积密度）的骨量。常用测定方法包括双能 X 线吸收测定法（DXA）、外周双能 X 线吸收测定法（pDXA）、定量计算机断层照相术（QCT）。其中 DXA 测量值是目前国际学术界公认的骨质疏松症诊断的金标准。

BMD 通常用 T-Score（T 值）表示， $T \text{ 值} = (\text{测定值} - \text{骨峰值}) / \text{正常成人 BMD 标准差}$ 。BMD 值低于同性别、同种族正常成人的骨峰值  $< 1$  个标准差为正常；降低 1-2.5 个标准差之间为骨量减少；降低程度  $\geq 2.5$  个标准差为骨质疏松。

除了在普通人群中应用 DXA 诊断骨质疏松症标准里适用的 T 值外，另外一种 BMD 的分析方法为比较同年龄、同性别的人群的 BMD 值，即 Z 值。 $Z \text{ 值} = (\text{测定值} - \text{同龄人 BMD 均值}) / \text{同龄人 BMD 标准差}$ 。Z 值被证实适用于一些并没有正常参考

值的人群，如儿童和 CKD 患者<sup>[347-349]</sup>。

2011 年希腊骨质疏松诊治指南指出：BMD 的测定部位主要为腰椎(L1-L4)和髋关节，强烈推荐同时测定两处的 BMD，若存在甲状旁腺功能亢进，则需测定前臂 BMD<sup>[350]</sup>。Jamal 等的一项 meta 分析发现，测定前臂 BMD 对预测 CKD 5 期患者骨折风险最为敏感<sup>[64]</sup>。我们建议，对于 CKD 1-2 期患者同时测定腰椎及髋关节 BMD。

流行病学调查提示在普通人群中，BMD 可以预测多达 70% 的骨折风险，并且 BMD 值每降低一个标准偏差(SD)则会增加两倍的骨折风险<sup>[351]</sup>。但是 BMD 和骨折风险良好的相关性并不适用于 CKD 人群，特别是在较晚期的 CKD 患者中 BMD 用于预测骨折风险的局限性更加明显。因为在 CKD 患者中，除了 BMD，还有其他很多因素共同决定了骨强度和骨折的风险等级<sup>[352]</sup>。

pDXA 可以用于预测绝经后妇女的骨折风险，但是在预测男性骨折风险方面缺乏充分的证据。美国骨质疏松基金会(NOF)指出，pDXA 并不适合作为治疗后监测 BMD 改变的手段。

QCT 目前的常规测量部位为腰椎椎体，外周的 QCT(pQCT)可以测量前臂或者胫骨。QCT 可以分别评估皮质骨和松质骨的 BMD，观测骨矿变化，对反映骨丢失和治疗反应更为敏感。缺点是放射量大，测量受椎体脂肪影响，测得的 BMD 值比实际要低。目前并没有 QCT 对骨质疏松症的统一诊断标准，故并未

广泛使用。且与 DXA 或者 pDXA 相比, QCT 及 pQCT 意味着更多的放射线接触。

不管是 DXA 还是 QCT, 都不足以区分骨小梁等细微结构, 且不能评估骨的矿化程度, 高分辨率磁共振 (HRMRI) 可以对骨质进行“虚拟活检”, 并有足够高的分辨率去监测不同时期骨小梁的动态变化<sup>[353]</sup>。

目前尚无评估重复测定 BMD 对降低骨折风险的直接作用的随机对照研究<sup>[346]</sup>。

一项对骨质疏松治疗反应评价的研究提示, 治疗后 BMD 的改变是缓慢且轻微的, 因此并不主张初始治疗的 12 个月内就复查 BMD。该文提出 18-24 个月复查 BMD 是比较合适的<sup>[354]</sup>。

对于在接受药物治疗的患者, 2010 年加拿大骨质疏松实践指南建议对于骨质疏松中危人群, 起始复查 BMD 可在治疗后 1 至 3 年进行。如果治疗有效, 患者 BMD 值升高或者维持稳定, 则复查的间隔可以再延长。对于骨折的低危人群或者是那些没有可能导致骨量快速丢失的人群来说, 建议间隔 5-10 年测定 BMD 即可<sup>[355]</sup>。

### 三、其他骨测量方法

#### (一) 定量超声骨测量

定量超声骨测量 (QUS) 目前最常见的测量部位为跟骨,

其他测量部位包括胫骨和指骨等。QUS 的操作简单易行，无辐射损伤，适合于孕妇及儿童，重复精度较高，且用时短、价格便宜、便于移动普查。QUS 的缺点为只能测量皮质骨，不能测量松质骨，且目前尚无统一的诊断标准。

## （二）X 线摄片法

X 线摄片可观察不同部位骨骼的密度、形状、骨小梁数量及分布，但主要是医生根据 X 线片的感光强度主观判断是否存在骨质疏松，检查受人为因素和曝光条件等影响较大，且只有当骨量丢失至少达 30%-50% 时，X 线才能看到脱钙现象。WHO 对其评价为“对骨质疏松诊断无特异性，只能确定骨量减少”，目前 X 线摄片法在骨质疏松症中的诊断价值，主要在于判断是否合并骨折。单纯普通的 X 线检查，对早期诊断骨质疏松症意义不大<sup>[356]</sup>。

## （三）磁共振

高分辨率磁共振（HRMRI）主要用于诊断骨质疏松骨折<sup>[346, 357, 358]</sup>。MRI 对人体无创伤，是一项具有前景的检查方式。但目前 HRMRI 检查的图像分析过程、参数阈值尚未统一，且尚无研究证实 HRMRI 可以预测骨质疏松患者未来发生骨折的风险。

## （四）骨标志物

骨转换生化标志物，简称骨标志物，分为骨形成标志物和骨吸收标志物，前者代表成骨细胞活动及骨形成时的代谢产物，后者代表破骨细胞活动及骨吸收时的代谢产物。骨标志物的测定有助于判断骨转换类型、骨丢失速率、骨折风险评估、了解病情进展、干预措施的选择以及疗效监测。

骨形成标志物包括：血清碱性磷酸酶(ALP)、骨钙素(OC)、骨碱性磷酸酶(b-ALP)、I型胶原C-端前肽(PICP)、I型胶原N-端前肽(PINP)。骨吸收标志物包括：空腹2小时的尿钙/肌酐比值、血清抗酒石酸碱性磷酸酶(TRACP)、血清I型胶原交联C-末端肽(S-CTX)、尿吡啶啉(Pyr)、尿脱氧吡啶啉(D-Pyr)、尿I型胶原交联C-末端肽(U-CTX)、尿I型胶原交联N-末端肽(U-NTX)。在以上诸多指标中，国际骨质疏松基金会(IOF)推荐I型胶原N-端前肽(PINP)和血清I型胶原交联C-末端肽(S-CTX)是敏感性相对较好的两个骨转换生化标志物。

肾功能下降将导致OC及其他通过肾脏排泄和(或)代谢的标志物(Pyr交联物及相关肽)升高，当CCr下降至30 ml/min以下时应注意对这些骨标志物的解释<sup>[359]</sup>。

部分研究提示骨转化标志物在起始治疗后3-6个月即有明显变化，并建议治疗后3个月复查骨吸收标志物，治疗后6个月复查骨形成标志物<sup>[360, 361]</sup>。但在采用镥盐治疗的患者中，骨

标志物的改变并不明显，因此骨标志物是否可以用来作为锇盐疗效的监测指标并不明确。

与监测 BMD 相比，监测治疗后骨转化标志物可以更好地预测骨折降低的风险<sup>[362, 363]</sup>。

## （五）骨活检

骨活检是诊断骨转运状态的金标准，但作为一项有创的检查，骨活检极少被用于骨质疏松症的诊断，在诸多骨质疏松门诊记录中，仅有 0.003% 的患者接受这项操作<sup>[364]</sup>。

## 四、骨质疏松骨折风险预测

- **建议对 CKD 1-3 期的患者进行骨质疏松骨折风险预测。预测方法较为常用的是亚洲人骨质疏松自我筛查工具（OSTA）和 WHO 骨折风险预测简易工具（FRAX）。**

### 依据

WHO 推荐对于没有发生过骨折又有低骨量的人群采用 FRAX 工具用于计算 10 年髋部骨折及任何重要的骨质疏松性骨折发生几率。FRAX 工具中明确的骨折常见危险因素包括：年龄、性别、低 BMD、低体重指数、既往脆性骨折史（尤其

是髌部、尺桡骨远端及椎体骨折史)、父母髌骨骨折史、接受糖皮质激素治疗(任何剂量,口服3个月或更长时间)、吸烟、过量饮酒、合并其他引起继发性骨质疏松的疾病、类风湿关节炎。

2009年KDIGO CKD-MBD指南指出,这个预测工具适用于CKD1-3期患者,但是否适用于CKD4-5期患者尚待相关研究证实。

## 附: 风险预测工具

### 1. 亚洲人骨质疏松自我筛查工具(OSTA)

此工具基于亚洲8个国家和地区绝经后妇女的研究,从11个骨质疏松风险因素中得出敏感度和特异度最好的2项简易指标,即年龄和体重<sup>[365]</sup>。

**OSTA 指数 = [ 体重(kg) - 年龄(岁) ] × 0.2**

**表9 亚洲人骨质疏松自我筛查工具(OSTA)结果判定标准**

| 风险级别 | OSTA 指数 |
|------|---------|
| 低    | > -1    |
| 中    | -1 ~ -4 |
| 高    | < -4    |

### 2. WHO 骨折风险预测简易工具(FRAX)

根据WHO推荐的骨折风险预测简易工具(FRAX)可计算10年发生髌部骨折和任何重要的骨质疏松性骨折发生几率<sup>[366, 367]</sup>。

登陆网站：<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>，在右上角语言栏选择“简体中文”，在随后出现的界面上方点击“测评工具”，选择“亚洲 中国”，则可见中文的 FRAX 显示界面。在各信息栏中输入患者的相应信息，即可计算出该患者 10 年发生主要骨质疏松骨折的几率和髌部骨折的几率。

### 第三节 慢性肾脏病患者骨质疏松治疗时机

- 具备以下情况之一者，需考虑药物治疗<sup>[368]</sup>：
  - (1) 确诊骨质疏松者（BMD：T≤-2.5），无论是否有过骨折；
  - (2) 骨量低下患者（BMD：-2.5<T 值≤-1.0），并且存在一项以上骨质疏松危险因素，无论是否有过骨折；
  - (3) 无 BMD 测定条件时，具备以下情况之一者，也需考虑药物治疗：
    - 已发生过脆性骨折；
    - OSTA 筛查为高风险；
    - FRAX 工具计算出髌部骨折几率≥3%，或任何重要部位的骨质疏松性骨折发生几率≥20%。

## 依据

对于 CKD 1-2 期患者，如果出现骨质疏松和/或骨折危险，建议按照普通人群的治疗方案进行治疗。对于 CKD 3 期患者，如果出现骨质疏松和/或骨折危险，但甲状旁腺激素水平在正常范围，建议按照普通人群的治疗方案进行治疗；如果矿物质和骨生化检查出现异常、BMD 降低和/或脆性骨折，建议根据生化指标改变幅度以及 CKD 进展情况来制定治疗方案，同时考虑进行骨活检。对于 CKD 4-5 期患者，如果矿物质和骨生化检查出现异常、BMD 降低和/或脆性骨折，建议在使用抗骨吸收药物治疗前进行骨活检。

## 第四节 基础治疗

对于骨质疏松的患者，基础治疗是非常重要的。生活方式的调整对疾病的预防和治疗有重要意义<sup>[368]</sup>，其中包括：

1. 均衡膳食：富含钙质、低盐、适当的蛋白质。
2. 合理运动：适当的户外锻炼及增加日照有助于骨质健康及骨折后的康复治疗。
3. 避免嗜烟、酗酒，慎用影响骨代谢药物。
4. 骨折高风险患者要防止跌倒，慎用增加跌倒危险的药物，及时控制容易跌倒的疾病。
5. 加强自身和环境的保护措施（包括使用各种关节保护器等）。

## 第五节 药物治疗

### 一、双膦酸盐

#### (一) 使用指征

**CKD患者双膦酸盐使用指征<sup>[18, 369]</sup>：**

- (1) 对于 CKD 1-2 期患者,如果出现骨质疏松和/或高骨折风险,建议按照普通人群治疗方案使用双膦酸盐;**
- (2) 对于 CKD 3 期患者,如果 iPTH 水平在正常范围且出现骨质疏松和/或高骨折风险,建议按照普通人群的治疗方案使用双膦酸盐;**
- (3) 对于 CKD 3 期患者,如果出现 CKD-MBD 的生化检查异常以及低 BMD 和/或脆性骨折,则建议根据生化指标改变的幅度和可逆性以及 CKD 的进展情况使用双膦酸盐,同时考虑进行骨活检;**
- (4) 对于 CKD 4-5D 期患者,如果出现了 CKD-MBD 特异性的生化指标异常、低 BMD 和/或脆性骨折,则建议在使用双膦酸盐前进行骨活检。**

#### (二) 使用方法

建议使用方法如下：

- (1) 第一代双膦酸盐以氯屈膦酸盐为代表,口服 400 mg/d;

依替膦酸钠口服 200 mg/次，每日 2 次；

(2) 第二代双膦酸盐目前最常用，以阿仑膦酸钠、帕米膦酸二钠为代表。阿仑膦酸钠，口服 75 mg，每周 1 次；帕米膦酸二钠，口服 150 mg/d，或静脉滴注 30-90 mg/d，每 3-4 周 1 次，静脉滴注时间不少于 2 小时；

(3) 第三代双膦酸盐以唑来膦酸钠、伊班膦酸钠、利塞膦酸为代表。唑来膦酸钠，5 mg/d，静脉滴注，每年 1 次，连续用 3 年；伊班膦酸钠，2 mg/d，每 3 个月 1 次，两种药物静脉滴注时间均不少于 15 分钟。利塞膦酸钠，口服 5 mg/d 或 35 mg/w。

### (三) 使用注意事项

**CKD患者双膦酸盐使用注意事项包括：**

(1) 低动力性骨病是使用双膦酸盐的禁忌证，因此使用双膦酸盐前应考虑骨活检或临床及生化检查指标排除低动力性骨病。

(2) 双膦酸盐主要经肾排泄，CKD1-3 期患者无需调整剂量，但  $eGFR < 35 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$  时不推荐使用唑来膦酸钠。 $eGFR < 30 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$  时，需适当调整剂量并短期使用。如  $eGFR < 15 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$  时，可口服双膦酸盐，优先选择利塞膦酸钠 35 mg，隔周 1 次，使用不超过 3 年。如患者不能耐受口服双膦酸盐，可考虑使用静脉制剂，但需要注意水化。

(3) 双膦酸盐药物口服安全性良好，但药物存在明显的食道和胃肠道刺激，因此服药后需要多行走，体位直立 30~60 min，避免平躺。下颌骨坏死和肾毒性是此类药物较严重的不良反应。

建议使用双膦酸盐前动态监测血肌酐水平，同时在使用过程中定期查尿蛋白。

双膦酸盐在原发性骨质疏松的治疗属于一线用药，但在防治CKD 3-5期骨质疏松患者中的证据有限，其主要研究结果源于大规模普通人群骨质疏松的RCT研究二次分析的结果<sup>[370-373]</sup>。骨折干预试验研究的二次分析评估了阿仑膦酸盐治疗包括9.9%的GFR<45 ml/min的6400例患者，结果显示，GFR>45 ml/min和GFR<45 ml/min两组在疗效或安全性上没有差异。随访4年后，椎骨骨折发生率下降46%<sup>[371]</sup>。在包括了9项利塞膦酸钠III期临床试验（9887例女性患者）的meta分析中，7%女性患者GFR在15-30 ml/min，45%在30-50ml/min，结果提示双膦酸盐治疗的疗效和安全性在CKD各期相似<sup>[372]</sup>。Horizon试验评估了唑来膦酸钠的有效性，结果显示BMD增加和骨折下降率在GFR>60 ml/min组（4222例）和GFR< 60 ml/min组（3514例）相似<sup>[373]</sup>。上述三项研究提示，双膦酸盐在CKD 1-3期人群的安全性或有效性与普通人群无差异。由于CKD 1-3期患者通常没有明显的高磷血症或继发性甲旁亢，双膦酸盐治疗CKD骨质疏松可参考普通人群。需要注意的是，上述研究中的患者GFR是根据Cockcroft-Gault公式计算得出的，有些患者eGFR的下降与高龄相关，并非真正意义上的CKD。双膦酸盐在CKD 4-5期及透析人群中缺乏证据。由于CKD 4-5期患者存在CKD-MBD，其机制更为复杂，双膦酸盐的使用需要评估风险，其疗效及安全性均有待证实<sup>[374]</sup>。自2009年KDIGO推出CKD-MBD指南以来，双膦

酸盐在CKD人群的新证据仍然匮乏。2012年有学者回顾性分析了双膦酸盐对减少CKD 3-4期的女性患者全因死亡与心血管死亡的影响,结果发现双膦酸盐的使用与减少全因死亡风险相关,但与心血管事件的风险无关<sup>[375]</sup>。但该研究为回顾性分析,总的来说目前在CKD人群使用双膦酸盐的证据非常少。

双膦酸盐是焦磷酸盐分子的稳定类似物,在体内与体外均与骨羟磷灰石有很强的亲合力,可以抑制破骨细胞的成熟,诱导其凋亡,抑制破骨细胞介导的骨吸收作用。而低动力性骨病时破骨细胞活性低下,双膦酸盐可加重低动力性骨病。由于骨活检是诊断低动力性骨病的最精确手段,而且低动力性骨病是使用双膦酸盐的禁忌证,因此使用双膦酸盐前建议考虑骨活检<sup>[18, 376, 377]</sup>。

口服双膦酸盐的生物利用度很低,吸收率往往仅为口服剂量的1%-3%,并受食物、钙剂、咖啡、茶和橙汁的影响。双膦酸盐迅速从血浆中清除,约50%沉积于骨,在骨中的半衰期长达10年以上,其余的经肾排泄。

由于双膦酸盐主要经肾排泄,肾功能不全时需适当调整剂量。对于 $GFR > 30 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 的患者无需调整剂量; $GFR$ 在 $15-30 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 时,可按常规剂量口服2-3年或常规剂量缓慢静注( $>30\text{min}$ ); $GFR < 15 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 时,剂量减半口服2-3年;静脉制剂使用半量,缓慢静注至少60 min以上<sup>[376, 378]</sup>。

双膦酸盐药物的主要不良反应为下颌骨坏死和肾毒性,肾

毒性包括引起急性肾小管坏死和局灶节段性肾小球硬化症，常与静脉使用双膦酸盐、双膦酸盐使用的剂量及时间有关<sup>[379, 380]</sup>。为了将静脉途径引起急性肾小管坏死的肾毒性最小化，最好的策略并非调整剂量，而是持续注射更长时间（45-60min），保持水化，动态监测血肌酐水平，同时在使用过程中定期查尿蛋白；肾功能不全者宜短期使用，并根据肌酐清除率调整剂量<sup>[381]</sup>。口服双膦酸盐安全性良好，并不引起急性肾损伤<sup>[382]</sup>。

## 二、活性维生素 D 及其类似物

### （一）使用指征和方法

- 对于CKD患者，如果合并骨质疏松和/或高骨折风险，可以给予活性维生素D及其类似物和钙剂治疗。
  - (1) 对于 CKD 1-2 期患者，合并骨质疏松和/或高骨折风险，参照普通人群的治疗方案，在补充钙剂的基础上，补充活性维生素 D 及其类似物；
  - (2) 对于 CKD 3-5 期且未接受透析合并低 BMD 和/或高骨折风险的患者，如果 iPTH 水平在正常范围，可以补充活性维生素 D 及其类似物；
  - (3) 对于 CKD 3-5 期且未接受透析合并低 BMD 和/或高骨折风险的患者，如果 iPTH 进行性升高并且在纠正了可调节因素后仍持续高于正常值上限，建议使用活性维生素 D 及其类似物进行治疗；

**(4) 对于 CKD 5D 期伴低 BMD 和/或高骨折风险的患者，  
请参照第三章第二节活性维生素 D 及其类似物的使用  
方法。**

对于 CKD 1-2 期合并骨质疏松和/或高骨折风险的患者，活性维生素 D 及其类似物的使用方法和剂量参照普通人群方法<sup>[368]</sup>。对于 CKD 3-5 期 iPTH 正常、合并低 BMD 和/或高骨折风险的非透析患者，活性维生素 D 的推荐剂量为每天 0.25~0.5  $\mu$ g 一次或分二次口服。对于 CKD 3-5 期且未接受透析合并低 BMD 和/或高骨折风险的患者，如果 iPTH 进行性升高并且在纠正了可调节因素后仍持续高于正常值上限，建议使用活性维生素 D 及其类似物进行治疗。选择最小的起始剂量间歇或持续给药，维持 iPTH 在正常范围。对于 CKD 5D 期伴低 BMD 和/或高骨折风险的患者，请参照第三章第二节活性维生素 D 及其类似物的使用方法。

## **(二) 使用注意事项**

过度使用活性维生素 D 及其类似物可使 PTH 过度抑制，可能导致低转化型骨病的发生。使用过程中需严密监测血钙、磷、iPTH 及钙磷乘积水平。若发生高磷血症，首先应当积极降磷，建议活性维生素 D 及其类似物减量或停用。若发生高钙血症，建议活性维生素 D 及其类似物减量或停用。若 iPTH 水平低于正常值上限的 2 倍时，建议活性维生素 D 及其类似物减

量或停用。CKD 5D 期患者口服活性维生素 D 及其类似物时，应在夜间睡眠前肠道钙负荷最低时给药。

活性维生素 D 是维持骨健康的重要元素，它能促进肠道和骨对钙的吸收，增加肾小管对钙的重吸收，从而维持血清的钙稳态，并能抑制 PTH 分泌，降低血清 PTH 水平，有助于维持肌力、降低骨折风险。在 CKD 早期就会出现血清中维生素 D 的浓度下降，最早甚至会出现 GFR 刚刚低于  $90 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  时，并随着肾功能的下降逐渐加重<sup>[383, 384]</sup>。在 CKD 3-5 期的患者中普遍存在维生素 D 缺乏。研究发现，90% 50 岁以上的成年人不能从食物中获得足够的活性维生素 D。维生素 D 缺乏会增加骨折的风险，尤其是髌部骨折。骨质疏松的女性因髌部骨折的人中，50% 以上体内缺乏维生素 D。人体肌肉存在维生素 D 受体，可以维持肌张力和肌肉稳定性，维生素 D 的缺乏使肌张力下降，容易发生跌倒<sup>[385]</sup>。研究发现维生素 D 浓度下降是老年人跌倒的独立危险因素，会造成骨折风险增高<sup>[386]</sup>。补充维生素 D 可以改善骨骼肌的功能，降低老年女性 65% 的跌倒风险<sup>[387]</sup>。在补充钙剂的基础上补充维生素 D，可以降低髌部骨折的老年女性跌倒风险，增加 BMD<sup>[388]</sup>。对近 30 年的研究进行 meta 分析发现，补充活性维生素 D 及其类似物，可以降低绝经后女性 37% 椎体骨折的风险<sup>[389]</sup>。每天补充 700-800U 维生素 D 可以降低 26% 髌部骨折风险，23% 非椎体部位的骨折风险<sup>[390]</sup>。

### 三、降钙素

#### （一）使用指征

1. 对高转化型骨质疏松、老年骨质疏松、绝经后骨质疏松、皮质类固醇药物引起的骨质疏松造成骨折、骨质疏松、肿瘤转移等引起的骨痛，建议在补充钙剂和维生素D的同时使用降钙素。
2. CKD患者伴有严重的高钙血症，建议使用降钙素。

#### （二）使用方法

鲑鱼降钙素鼻喷剂 200 IU/d；注射剂 50 IU/d，皮下或缓慢肌肉注射，根据病情每周 2~7 次。

鳗鱼降钙素 20 IU/w，缓慢肌肉注射。

#### （三）注意事项

(1) 对于 CKD-MBD 合并骨质疏松，目前无论国内还是国外都无大规模循证医学证据来证实降钙素作用，仅有一些小型病例对照研究显示降钙素对于 CKD-MBD 合并骨质疏松可能有益。

(2) 对于 CKD 1-2 期绝经期女性，如果出现骨质疏松和/或骨折危险，可考虑予以降钙素治疗。对于 CKD 3 期绝经期女性，如果 iPTH 在正常范围，同时出现骨质疏松和/或骨折危险，可考虑予以降钙素治疗。对于 CKD 3-5 期患者，如果出现

CKD-MBD 的生化检查异常，不建议常规使用降钙素；如确需使用，则需在使用前行骨活检进行评估。

(3) 部分患者长时间使用可能出现药物失效(“逃逸现象”),其原因可能与受体饱和、受体下调以及产生降钙素抗体,治疗中断一段时间后治疗反应可恢复。

降钙素是由甲状腺 C 细胞分泌的多肽类激素,其受体主要分布于骨、肾、脑、外周淋巴细胞等组织器官<sup>[391]</sup>。降钙素主要作用于破骨细胞,通过抑制破骨细胞胞浆内钙浓度升高,导致细胞骨架蛋白重排,细胞皱褶减少,与骨基质的接触减少,细胞凋亡,骨吸收减少<sup>[392, 393]</sup>。另外降钙素还可以:促进成骨细胞的增殖和分化,促进骨矿化,同时抑制肾小管钙磷重吸收,促进钙磷排泄;抑制  $1\alpha$ -羟化酶,阻碍活性维生素  $D_3$  合成,间接影响钙磷吸收。由于降钙素为多肽,在胃肠道内会被降解,因此不能口服给药。降钙素静脉给药后可马上发挥作用,持续时间为 0.5~12h;而肌注或皮下注射后 15min 显效,最大作用时间 4h,作用持续时间 8~24h。该药 95%经肾排泄,其中 2%是原型排出。肾功能不全患者以及接受透析患者(血液透析及腹膜透析)无需剂量调整。

在 CKD 患者使用降钙素治疗骨质疏松的研究很少。国内小样本的研究发现在维持性透析患者使用降钙素可以增加腰椎和股骨颈 BMD,降低 iPTH 水平,且不增加血钙浓度<sup>[394, 395]</sup>。多数降钙素对骨质疏松疗效的观察是在老年人群或绝经后的女性中进行的,结果提示降钙素治疗对绝经后骨质疏松有确切疗

效，能够显著降低椎体骨折风险，在绝经后早期使用，可以稳定 BMD<sup>[396]</sup>。一项多中心随机对照研究对 1255 例绝经后骨质疏松的女性进行了为期 5 年的随访观察，平均年龄 69 岁，大多数患者有 1-5 个椎体骨折和腰椎 BMD 降低，结果发现在接受 1000mg 元素钙和 400 IU 维生素 D 治疗的基础上，使用鲑降钙素喷鼻剂 200 IU/d，在 3-5 年随访中新发椎体骨折的风险降低 33%，有骨折病史者则风险降低 36%，增加降钙素的剂量至 400 IU/d，并未见到进一步的临床获益<sup>[397]</sup>。对原发性骨质疏松的男性进行研究也发现，在维生素 D 联合钙剂治疗的基础上每天加用鲑降钙素喷鼻剂 200 IU，可有效增加男性骨质疏松患者腰椎和股骨颈 BMD，耐受性良好<sup>[398]</sup>。小样本的研究证明其对使用糖皮质激素的患者能够减少骨丢失<sup>[399]</sup>。所有研究均发现在改善骨痛症状方面，降钙素疗效明显<sup>[400]</sup>。

## 四、其他药物

### （一）重组人甲状旁腺激素（rhPTH）

对有骨折高风险的绝经后骨质疏松妇女、男性原发性或性功能减退性骨质疏松症及糖皮质激素诱导性骨质疏松症，建议使用 rhPTH 进行治疗。

使用注射制剂，一般剂量为 20 μg/d，皮下注射。但需要注意高钙血症和甲状旁腺功能亢进者禁用，用药期间应监测血钙

水平,防止高钙血症的发生。至今仍缺乏 rhPTH(1-34)对肾功能不全患者的临床研究资料,因此目前这些患者禁用此药,需要更多相关的临床研究评估其安全性。

PTH 作用的主要靶器官是骨和肾脏。PTH 可动员骨钙入血,促进肾小管对钙离子( $\text{Ca}^{2+}$ )的重吸收和磷酸盐的排泄,使血钙浓度增加和血磷浓度下降。此外,PTH 还间接促进肠道对  $\text{Ca}^{2+}$  的吸收。PTH 间断用药可增加成骨细胞的数量,增加骨的形成。rhPTH (1-34) 是 PTH N 末端的 34 个氨基酸的短肽,具有 PTH 全部代谢活性,静脉注射半衰期为 5 min,皮下注射后广泛吸收,半衰期约 1h,通过肝脏代谢,主要经肾脏排泄<sup>[401]</sup>。对 1637 例绝经后女性骨折干预研究发现,当患者 eGFR (C-G 公式计算)轻(50-79ml/min)到中度(30-49ml/min)下降,iPTH 在正常范围,随机分为特里帕泰 20  $\mu\text{g}$ 、40 $\mu\text{g}$  或安慰剂组,结果发现使用特里帕泰能够增加 BMD,降低骨折风险,且呈剂量依赖性<sup>[402]</sup>。对 437 例男性骨质疏松患者的研究也得到了类似的结果<sup>[403]</sup>。对 428 例使用糖皮质激素的患者进行特里帕泰和双膦酸盐的对照研究发现,使用 20  $\mu\text{g}/\text{d}$  的特里帕泰较 10 mg/隔日的双膦酸盐能够更好地增加腰椎 BMD,降低新发骨折的风险(0.6% vs. 6.1%)<sup>[404]</sup>。

## (二) 雌激素类药物

对 CKD1-2 期考虑合并性激素减少相关骨质疏松患者,如

60 岁以前围绝经和绝经后妇女，特别是有绝经症状（如潮热、出汗等）及泌尿生殖道萎缩症状的妇女，可以使用雌激素类药物治疗骨质疏松。

通常使用结合雌激素 0.625 mg/d，炔雌醇 10~25 ug/d，戊酸雌二醇和微粒化雌二醇 1~2 mg/d。需要注意的是对于 CKD 1-2 期患者，根据 KDIGO 关于 CKD-MBD 指南，建议按照普通人群的治疗方案进行管理；具体治疗方案可参照 2011 年原发性骨质疏松诊治指南。而 CKD 3-5 期（含非透析及已行腹透或血透）患者，虽然有小样本研究证实雌激素受体调节剂对 CKD 患者的骨质疏松有效，但目前仍无大型 RCT 研究证实其疗效及安全性。CKD 患者骨质疏松发生主要与 CKD 钙磷代谢紊乱、继发性甲状旁腺功能亢进等因素相关，故该类人群慎用雌激素类药物。对此类药物过敏、已有或疑有怀孕、雌激素依赖性肿瘤（乳腺癌、子宫内膜癌）、血栓性疾病、不明原因生殖道出血、活动性肝病及结缔组织病为绝对禁忌证，低钙血症、子宫内膜异位症、乳腺癌家族史、胆囊疾病、垂体泌乳素瘤、中-重度肾功能不全者慎用。

雌激素对于女性骨骼系统有非常明显的影响，并且越来越多的证据表明其在男性骨转化中也有重要作用<sup>[405, 406]</sup>。高龄及低雌激素水平与骨质疏松及骨质丢失具有明显相关性。绝经后的女性补充雌激素可以增加骨量，降低骨折风险，在各国指南中均被明确列入预防和治疗绝经妇女骨质疏松的一线治疗药物<sup>[407]</sup>。雌激素可以增加血清中的活性维生素 D 水平，降低血磷，

可能是雌激素增加了肾脏对 PTH 敏感性,导致肾小管重吸收磷减少所致<sup>[408]</sup>。CKD5 期的绝经前女性,因为下丘脑对促性腺激素调节障碍,导致雌二醇水平下降,出现过早停经。低雌二醇水平与 BMD 下降和骨吸收标记物升高相关。对于维持性血液透析、绝经前、持续停经的女性补充雌激素可以稳定或增加 BMD,但由于药代动力学变化,药物剂量需要减少<sup>[409, 410]</sup>。但补充雌激素会导致乳腺癌、心血管疾病、卒中风险增加,尤其是 60 岁以上的女性,骨折风险的降低不能抵消这些不良反应,因此使用时需要个体化,并严格掌握适应证<sup>[411-413]</sup>。

### (三) 雌激素受体调节剂

对 CKD1-2 期患者明确的绝经后骨质疏松,可以使用雌激素受体调节剂治疗骨质疏松。目前使用雷洛昔芬 60 mg/d 口服治疗。需要注意药物可能会引起明显的潮热症状及下肢痉挛,潮热症状严重的围绝经期的妇女暂不宜用。

雌激素受体调节剂可以选择性地作用于雌激素靶器官,与不同的雌激素受体结合后,发生不同的生物效应。目前上市的雷洛昔芬在骨骼上与雌激素受体结合,可以抑制骨吸收。而在乳腺和子宫上,则表现为抗雌激素的活性,因而不刺激乳腺和子宫,不增加乳腺癌及子宫内膜癌的发病率。

雷洛昔芬仅少量经肾排泄。但在肾功能下降的男性患者(平均肌酐清除率  $33 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ , 范围为  $24\text{-}51 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ ) 仍然可见药物排泄减少,血药浓度增加<sup>[414]</sup>。

对已经有椎体骨折的患者，雷洛昔芬可以降低 30% 新发骨折的风险，而没有椎体骨折的患者，可降低约 50%<sup>[415]</sup>。对一个临床研究进行回顾性分析发现，绝经后女性存在年龄相关的肾功能下降， $\text{eGFR} < 45 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$  的患者使用药物的不良反应明显低于  $\text{eGFR} > 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$  的患者，基线的  $\text{eGFR}$  越低，股骨颈 BMD 增加越显著<sup>[416]</sup>。对维持性血液透析伴有低骨量或骨质疏松的绝经后女性使用雷洛昔芬 60mg/d 治疗 1 年，可以见到腰椎 BMD 明显增高，骨吸收标记物水平下降，尽管随着药物的使用，出现凝血风险增加，但没有患者出现血管栓塞或透析器堵塞<sup>[417]</sup>。

## 第五章 肾移植受者相关骨病的诊断和治疗

肾移植受者也常常出现矿物质和骨异常，原因主要包括移植前就存在 CKD-MBD，移植后肾功能本就处于慢性肾病阶段，移植后激素等药物治疗的影响。移植后 MBD 是影响肾移植受者预后的重要因素。

对于肾移植受者相关骨病的药物治疗与其他 CKD-MBD 患者的处理原则基本一致；但对于肾功能基本正常的甲状旁腺功能亢进的患者来说，手术方式选择应当与 CKD 5D 期的患者有所区别。

### 第一节 肾移植受者相关骨病的诊断

1. 在肾移植术后初期内，建议至少每周测定血清钙、磷水平，直至二者达到稳定。

#### 依据

部分患者会出现持续低血磷 ( $<3.1\text{mg/dl}$  或者  $1\text{mmol/L}$ )，这部分患者应该考虑给予磷酸盐的补充治疗。但是给予磷酸盐治疗可能会加重甲状旁腺功能亢进，因此需要最小的剂量。术前有严重甲旁亢的患者在术后仍然会过度的分泌 PTH，可能会

促进肾脏对钙的吸收而出现高钙血症，肾小管的磷的重吸收也会减少，因此术后初期，钙、磷的水平会出现较大范围的波动，因此需要频繁的监测血钙、磷水平。

**2. 在肾移植术后初期过后，建议血清钙、磷以及iPTH 水平的监测频率取决于以上生化指标的异常程度以及CKD 的进展速度。**

**建议的检测间隔为：**

- (1) CKD 1-3T 期患者：每隔 6-12 个月检查血清钙、磷水平；在第一次检测 iPTH 之后根据 iPTH 基线水平和 CKD 进展情况决定 iPTH 的检查间隔；**
- (2) CKD 4T 期患者：每隔 3-6 个月检查血清钙、磷水平；每隔 6-12 个月检查 iPTH 水平；**
- (3) CKD 5T 期患者：每隔 1-3 个月检查血清钙、磷水平；每隔 3-6 个月检查 iPTH 水平；**
- (4) CKD 3-5T 期患者：每隔 6-12 个月检查碱性磷酸酶活性；如存在 iPTH 水平升高，则可增加检测频率。**

**对于接受 CKD-MBD 治疗的 CKD 患者或出现生化指标异常的患者，可以合理地增加检测的频率，以监测疗效和药物不良反应。**

## 依据

没有临床对照试验的证据来明确规定慢性移植肾病患者相关骨病指标的监测频率，对肾移植术后生化异常的处理常常需要参考非移植的慢性肾病患者。

美国有一项关于 303 例肾移植患者的研究发现，在术后 1 年内 11%-25% 的患者有血钙和钙磷乘积的异常，术后 1 年时 eGFR 在 40-60 ml/min 的患者中有 24% 的患者 iPTH 大于 130 pg/ml (13.8 pmol/L) <sup>[418]</sup>。

英国的一项研究评估了 244 例肾移植患者，在手术未超过 1 年的 104 例患者中，40% 发现了高钙血症，而在手术超过 1 年的 140 例患者中，高钙血症的比率为 25% <sup>[419]</sup>。

低磷血症在术后初期很常见，但大部分会在 1 年内恢复正常 <sup>[420]</sup>。

瑞士的一项大型队列研究 <sup>[421]</sup> 评估了 823 例平均术后 7 年的肾移植患者，发现只有 27% 的患者 PTH 在正常范围 (15-65 pg/ml, 1.6-6.9 pmol/L)，70% 有甲旁亢 (PTH > 65 pg/ml, 6.9 pmol/L)，2.8% 的患者有甲状旁腺功能低下 (PTH < 15 pg/ml, 1.6 pmol/L)，74% 的患者血磷水平在正常范围 (0.85-1.45 mmol/l)，只有 3.6% 的患者血磷升高，85.9% 的患者血钙水平在正常范围，低钙血症和高钙血症的比例分别为 2.8% 和 11.3%。因此，矿物质代谢紊乱会持续肾移植术后很多年。

对肾移植患者 CKD-MBD 生化指标的异常与死亡率之间关

系的研究资料很缺乏。奥地利的一项关于 773 例肾移植患者的研究认为，血钙、磷、PTH 的水平和死亡率无关联，但发现血磷和血钙最高的 1/5 患者移植肾失功的风险增高<sup>[422]</sup>。另外的研究发现，高钙血症患者移植肾失功、死亡的风险均增高<sup>[418]</sup>。

### 3. 对于CKD 1-5T 期患者，建议测定25(OH)D水平，并根据基线值和治疗措施决定重复检测的频率。

#### 依据

有研究对 244 例肾移植患者的 25(OH)D 水平进行了测定，在 104 例肾移植术后 1 年内的患者中，29%的患者存在维生素 D 不足（(15–30 ng/ml 或 40–75 nmol/l)，56%的患者存在维生素 D 缺乏（4.8–15.6 ng/ml 或 12–39 nmol/l），12%的患者存在严重缺乏（<4.8 ng/ml 或 12 nmol/l），而在 140 例术后超过 1 年的患者中，上述各项比例分别为 43%、46%和 5%。因此，肾移植术后维生素 D 缺乏很常见，需要早期评估<sup>[419]</sup>。

### 4. 在接受肾移植后的3 个月内,对于估算肾小球滤过率(eGFR) 超过30 ml/ (min•1.73m<sup>2</sup>) 的患者，如果服用激素或具有与普通人群相似的发生骨质疏松的风险，则应检测其BMD。

- CKD 4-5T 期患者，与普通人群情况不同，BMD 不能预测患者发生骨折的风险，也不能预测肾移植受者

## 相关性骨病的类型。

### 依据

肾移植后骨病是一个复杂的疾病，它从 BMD 的轻微改变开始逐渐进展。它包括系统性的和局部的骨和矿物质代谢紊乱，这些都可以检测并恰当地治疗处理。肾移植术后骨病的处理应该关注其病理生理学，特别应该关注三个不同的阶段：①移植术前的合理治疗；②术后 1 年内骨病的预防；③术后 1 年之后 BMD 下降的治疗。

目前尚无肾移植术后 CKD-MBD 相关的骨折预防、住院或死亡率的研究。目前只有一项研究发现通过 DXA 测定的低 BMD 是能预测骨折发生的危险因子<sup>[423]</sup>。该项研究对 238 例处于 CKD 1-5T 期的肾移植患者进行了 670 次髌部 DXABMD 测定，而骨折的信息是通过问卷调查的形式获得。髌部骨质减少和绝对 BMD 低于  $0.9 \text{ g/cm}^2$  被认为会增加骨折发生风险。但是 KDIGO 工作组认为该项研究的 DXA 检查结果并不能作为骨折发生的强有力预测因子，而不推荐其作为常规的检查项目。在对女性绝经后、男性接受糖皮质激素治疗后以及心、肝移植受者的骨质疏松的研究中，BMD 下降在骨折发生率升高中无任何价值。

肾移植术后肾性骨病的发生很可能与术前透析阶段 CKD-MBD 本身以及术后 CKD-MBD 的进展有关。因此，对普

通人群及其他实体器官移植人群的研究结果不完全适用于肾移植人群。KDIGO 工作组认为, DXA 适用于高危人群, 包括接受大剂量糖皮质激素的患者, 或存在骨质疏松风险的普通人群。因此, DXA 被推荐仅适用于移植肾功能尚好的患者 (CKD 1-3T)。

在 CKD-4-5T 的患者中, 随着 CKD-MBD 潜在的骨异常越严重, 应用 DXA 来判断骨异常严重程度的利用价值越低, 所以不建议常规应用 DXA 检测。

Grotz 等的研究评价了 100 例肾移植患者术后 5 年腰椎和股骨颈 BMD 和骨折发生情况<sup>[424]</sup>, 有 11 名患者发生了周围性骨折, 骨折发生率较移植前增加了 3 倍, 有 3 名发生了腰椎骨折, 但结果也显示发生骨折的患者中只有 20% 患者的 BMD 低于骨折阈值。这一结果也被其他研究证实<sup>[425]</sup>。

Durieux 等对 59 名肾移植术后 8 年的患者进行分析<sup>[426]</sup>, 骨质疏松发生率为 53%, 骨折发生率为 44%, 研究者并不能分清骨折发生的特异危险因素, 因为骨质疏松和非骨质疏松的患者骨折发生的比例都非常高。这和 Grotz 等的研究结果一样, DXA 检查 BMD 并不能区分出骨折发生的高危人群<sup>[424]</sup>。

## 第二节 对相关生化指标异常的处理

- 对生化指标出现异常患者的处理, 包括出现钙、磷、iPTH 水平等异常, 建议根据 CKD 3-5 期患者的处理方案执行。

## 依据

从治疗的角度来看，需要参考非移植患者的治疗策略，因为肾移植患者这方面的研究甚少。高钙血症往往继发于术前就已经存在的甲状旁腺功能亢进，往往在术后持续存在数年。移植肾功能恢复至正常后，非抑制性的结节性甲状旁腺增生会导致持续的高 PTH，进而导致持续高水平的骨转化。30%-50%的肾移植患者会持续有异常的 PTH 高分泌，其导致高钙血症时，需要考虑是否行甲状旁腺切除<sup>[427-430]</sup>。对 CKD 3-5 期 MBD 患者的治疗原则同样适用于 CKD 3-5T 期 MBD 的肾移植患者。

## 第三节 维生素 D 缺乏和不足

- 对于肾移植患者中出现的维生素D 缺乏和不足，建议参照 CKD相应分期人群的治疗策略加以纠正。

## 依据

维生素 D 缺乏或不足与心血管疾病、自身免疫性疾病、肿瘤、骨病和骨骼肌肉系统损害、胰岛素抵抗相关<sup>[431]</sup>。鉴于维生素 D 缺乏与各种疾病的相关性，有理由对维生素 D 缺乏根据其严重程度给予补充治疗，如麦角沉钙醇或活性维生素 D3，但是

目前并没有最佳的治疗方案<sup>[432]</sup>,也没有对 25(OH)D 补充到何种水平有明确定义(见第二章第一节)。此外,阳光是维生素 D 最主要的来源,但是阳光照射可能会增加肾移植患者皮肤癌的发生风险,因此,口服的维生素 D 可能需要进一步增加<sup>[433]</sup>。

## 第四节 骨密度过低的处理

**1. 对于接受肾移植术后12 个月内,估算肾小球滤过率(eGFR)超过30ml/ (min•1.73m<sup>2</sup>),且BMD 过低的患者,建议使用维生素D、活性维生素D及其类似物、或双膦酸盐进行治疗。**

- (1) 选择治疗药物时应该考虑是否存在 CKD-MBD;**
- (2) 可以考虑进行骨活检对治疗加以指导,特别是在使用双膦酸盐进行治疗之前,因为这一治疗中无动力性骨病的发病率较高;**
- (3) 目前尚无足够的数据对肾移植术后 12 个月后的治疗进行指导。**

### 依据

目前认为在肾移植当时,腰椎和股骨颈的平均 BMD 水平已经低于正常。没有预防性治疗的话,矿物质含量会在术后迅速下降并影响骨小梁和骨皮质的 BMD。1990 年后的研究 80%

以上认为如果没有对骨保护性治疗时，腰椎 BMD 会有下降，下降的程度在术后 6 月时约为 0.05%-14.5%。84%的研究认为术后 6 月股骨的 BMD 下降约为 0.01%-7.9%，术后 12 月下降约 0.8%-9%，但也有少数研究发现术后 BMD 较术前会有上升<sup>[434]</sup>。

目前尚没有使用骨保护性药物对患者预后的研究，特别是对骨折、住院和死亡是否存在有益或有害的作用。有研究检测了 25(OH)D 或维生素 D 类似物对肾移植患者骨病的预防作用，发现其能改善 BMD 而没有其他骨的不良反应<sup>[435-438]</sup>。也有研究认为双膦酸盐能改善肾移植患者的 BMD<sup>[439, 440]</sup>，但有可能导致骨组织学异常、增加无动力性骨病发生的风险<sup>[440]</sup>。目前仅有一些矛盾的或低质量的数据表明，维生素 D、25(OH)D、维生素 D 类似物或双膦酸盐对已经确定的移植后骨病的 BMD 有改善作用<sup>[441, 442]</sup>。BMD 不作为肾移植患者预测骨折发生风险的替代性标志（甚至不能作为普通人群药物治疗的终点事件）。因此上述建议的作用强度有限。因此，临床医生应该考虑到移植后骨病的复杂性和异质性，并考虑利用骨活检和其他 CKD-MBD 生化指标的异常来指导治疗方案的选择，而不是仅仅关注 DXA。

## 2. 对于BMD 减低的CKD 4-5T 期患者，建议的治疗方案与CKD 4-5 期且未行透析的患者类似。

依据

虽然不建议在 CKD 4-5T 患者中常规进行 DXA 检测,但是患者可能仍然已经接受过这方面的评估。DXA 显示低 BMD,患者应该和未移植的患者一样接受全面评估和治疗。比较重要的一点是,这些患者应该是低 BMD,而不是骨质疏松。而双膦酸盐会减低骨转化进而会加重无动力性骨病。双膦酸盐还会在骨中逐年积累,因此患者在使用前进行骨活检。

## 第五节 预防治疗方案

### 一、维生素 D

- **肾移植术后应用维生素D（含活性维生素D）可能对预防患者BMD降低有益处。**

#### 依据

每一项临床研究中,使用维生素 D（活性维生素 D）作为预防用药都将 BMD 的变化作为初始终点。

目前没有研究来评价维生素 D 对肾移植受者的作用,但是 1999 年的一项 meta 分析显示维生素 D 能改善使用激素患者的腰椎 BMD<sup>[435]</sup>。这项 meta 分析比较了所有至少持续 6 个月的随机对照研究,研究中患者均口服糖皮质激素和维生素 D。该研究发现维生素联合钙剂相比于不治疗或单独使用钙剂获得了

中等益处 ( $P<0.0001$ )。而维生素 D 和其他的骨质疏松治疗方案相比, 双膦酸盐比维生素 D 更有效。因此, 低 BMD 的患者补充维生素 D 是合理和安全的。

有 3 项关于肾移植患者的研究证明了骨化三醇和阿法骨化醇相比于不治疗或安慰剂对 BMD 有改善作用<sup>[402, 438, 443]</sup>, 在这些研究中没有关于骨折数据的记录, 有临床意义的预后指标如死亡率、住院或骨折均没有评价, 只有 BMD 作为骨折的一个替代指标。这些研究的结果总体上是低质量的。报道中没有严重的不良事件, 除了一项研究中提到了高钙血症。研究中没有观察到药物对移植肾功能的损害。

Berczi 等的研究中治疗组每天服用钙 1.5-3 g, 发现腰椎 BMD 在术后 6 月提高了 4%, 术后 12 月提高了 13%<sup>[444]</sup>。

Josephson 等的研究中治疗组每天服用钙 1 g, 发现腰椎 BMD 在术后 6 月提高了 5.6%, 术后 12 月提高了 3.6%<sup>[438]</sup>。

Armando 等的研究评价了间歇性骨化三醇联合钙剂对肾移植患者的作用, 这项双盲、随机对照、前瞻性研究共纳入 45 例肾移植患者作为治疗组 (术后 3 月内 0.5 ug 骨化三醇/48h+ 术后 1 年 0.5 g 钙剂/d), 41 例患者纳入安慰剂组。结果显示, 治疗组在术后 3 月及术后 12 月 iPTH 水平均较安慰剂组低, 治疗组在术后 3 月及术后 13 月髌骨 BMD 水平明显优于安慰剂组。该研究认为术后 1 年低剂量钙剂联合术后 3 月间歇性的骨化三醇的治疗方案是安全的, 能更快地降低 iPTH 水平, 并预防骨质减少<sup>[437]</sup>。

## 二、双膦酸盐

目前还不能确定应用双膦酸盐对预防肾移植受者相关骨病是否有益处。

有 2 项研究评价了共 152 例肾移植患者双膦酸盐作为预防治疗方案的作用。两项研究的方案是不同的，因此没有全面的比较。Coco 等的研究中，患者在移植基线及移植后 1、2、3 和 6 个月静脉注射氨羟二磷酸二钠，这预防了腰椎 BMD 的快速下降，但对髌部的 BMD 无影响。术后 1 年各治疗组骨折发生数量无差异。Grotz 等的研究中，患者在移植基线及移植后 3、6 和 9 月静脉注射伊班膦酸钠，通过测定 BMD，发现这一方案也防止了骨皮质和骨小梁的减少。X 线检查发现伊班膦酸钠组的脊柱变形发生更少。研究中也未发现不良反应或移植肾 GFR 的下降。

在 Coco 等的研究中<sup>[440]</sup>，21 例肾移植患者在移植时做了骨活检，14 例患者在移植后 6 月做了骨活检，6 例为氨羟二磷酸二钠组，8 例为对照组。氨羟二磷酸二钠组在移植后 6 月的平均活化频率较对照组患者显著更低。氨羟二磷酸二钠组的所有患者在移植后 6 月的骨活检均发现有无动力性骨病；原先有甲状旁腺功能亢进的 4 例患者，1 例有混合型尿毒症性骨营养不良的患者均发展为无动力性骨病。对照组中的 8 例患者，有 3 例发现了无动力性骨病，其余为混合型。对照组的 8 例患者中有 5 例（62%）患者的骨转化得到了改善，而氨羟二磷酸二钠

组没有患者得到改善。对照组中有 1 例（12%）患者骨活检的情况较前恶化，而在氨羟二磷酸二钠组中这一数字为 5 例（83%）。第一次骨活检无法确定矿化延迟时间。第二次骨活检，有 3 例存在矿化时间延迟，提示骨软化或四环素极少摄取。对照组中，所有的骨活检均没有类骨质厚度的增加，尽管有部分患者存在矿化时间延迟。提供的这些数据并不能给出矿化的清楚解释。两组的平均骨容量均为正常。氨羟二磷酸二钠组，骨容量较基线水平无改变。对照组中平均骨容量从 28.6 下降至 25.7（10%），但下降后无显著性差异。总之，组织学显示这些患者发生了无动力性骨病，但是这些结果都是在小样本及短时间的随访中得到的。目前也不能肯定保存骨容量及骨折减少所带来的潜在益处是否超过了骨形成减少及延迟矿化所带来的害处。

总之，预防性使用双膦酸盐的研究质量被评级为中等。部分研究提供了有限的骨折数据和/或骨活检的信息。Coco 等的观察研究显示患者部分进展成无动力性骨病，这需要引起我们的注意，不能不加选择地在肾移植患者中使用双膦酸盐类药物。

## 第六节 长期治疗方案

因相关研究和证据较少，对肾移植受者相关骨病的药物长期治疗方案无法提供指导意见，以下例举了少量的研究结果供参考。

## 一、活性维生素 D 及其类似物

只有一项研究评价了骨化三醇联合碳酸钙在肾移植患者（移植 12 月）的作用<sup>[441]</sup>。该项研究共纳入 45 例患者，只有 30 例完成了研究。该项研究符合我们的纳入标准，因为其将骨活检作为一项评价的终点事件。治疗组的平均移植时间为 118.7 月，而对照组为 133 月。尽管治疗组治疗 1 年后 BMD 有显著改善，但是治疗组和未治疗组之间无显著差异。没有骨折的数据报道。因此，总体上所提供的事实证据质量为低级。治疗 1 年，治疗组相比于未治疗组血 iPTH 下降、血钙升高（但在正常范围）。骨活检的结果显示，对照组中 43% 的骨转化改善，28% 的患者骨转化下降，而在治疗组中，12% 的患者骨转化改善，50% 的患者骨转化下降。该研究也将破骨细胞表面的下降作为骨转化的继发性指标。因此，如果破骨细胞表面的下降伴随着骨形成率减少至无动力性范围，则总体的骨转化更差。

没有关于血钙、血磷或 iPTH 改变的不良事件记录，也没有患者因为不良事件退出。对照组和治疗组通过肌酐清除率评价的 GFR 均逐渐下降。

也有研究认为骨化三醇对移植肾功能有保护作用。该研究回顾性分析了使用和不使用骨化三醇对移植肾功能及 iPTH 的影响，骨化三醇使用时间平均在术后 24 月，随访观察 3 年，发现使用后 1 年两组间移植肾功能及 iPTH 无显著差异，而使用

后 3 年,使用骨化三醇组的患者移植肾功能及 iPTH 水平较未使用骨化三醇组有显著改善<sup>[445]</sup>。

除了对骨代谢有改善作用外,也有研究发现 1,25-[OH]<sub>2</sub> D<sub>3</sub> 对移植肾免疫调节也有作用,其能降低排异的发生并改善移植肾长期预后<sup>[446]</sup>。

## 二、双膦酸盐

只有一项研究评价了双膦酸盐对明确有骨质减少或骨质疏松的长期肾移植患者的作用。Jeffery 等评估了 117 例 BMD 下降 (T 值 ≤ -1) 的患者。患者被随机分配至每天口服阿屈膦酸盐联合钙剂或骨化三醇联合钙剂<sup>[442]</sup>。90 例患者完成了 1 年的研究。两个治疗组的腰椎和股骨的 BMD 均有明显上升,两组间没有显著差别。未完成整个研究的患者的信息,没有严重的不良事件或肾功能改变的报道。这项研究的事实证据分级为中等或低等。

Conley 等开展的另一项非随机队列研究回顾性分析了 554 例肾移植患者的情况,这些患者至少接受过两次 BMD 测定。服用双膦酸盐的患者在术后一年有 BMD 的改善,但与未服用双膦酸盐的患者相比,这并没有减少骨折的发生率<sup>[447]</sup>。

因此,不对长期治疗方案提出任何建议。

## 第七节 肾移植术后甲状旁腺功能亢进的手术

### 治疗

1. 建议在肾移植术后12个月以上，而且发生高钙血症时再考虑进行甲状旁腺切除术。
2. 对于肾功能稳定，暂不需要透析的患者，不建议甲状旁腺全切+自体移植术，而建议仅切除甲状旁腺腺瘤或腺瘤样增生的组织。

### 依据

肾移植术后甲状旁腺功能亢进非常常见，透析期间继发性甲状旁腺功能亢进在肾移植术后 PTH 水平仍然会升高。增大的腺体需要数月或数年才会慢慢变小，这也是为什么甲状旁腺切除术往往不在术后 1 年内，而且仅仅发生高钙血症 ( $>3 \text{ mg/dl}$ ) 时进行。甲状旁腺功能亢进是肾移植术后增加骨转化和 BMD 下降的危险因素，特别是合并高钙血症时。但是，甲状旁腺功能亢进和骨折发生似乎无关，另一方面，术前进行的甲状旁腺切除术是术后骨折发生的危险因素。血清学上 PTH 水平的升高并不一定意味着形态学的改变。高 PTH 水平对成骨细胞增生有促进作用，并对破骨细胞有抑制作用。有研究也认为肾移植术

后甲状旁腺全切除,不自体移植可以保持血钙、钙磷乘积及 iPTH 水平的稳定<sup>[448]</sup>。

甲状旁腺全切,或即使自体移植术,仍存在甲状旁腺功能低下,长期低钙的风险。因此对于肾功能稳定暂不需要透析的患者,不推荐甲状旁腺全切+自体移植术,而建议采切除甲状旁腺腺瘤或腺瘤样增生的组织,保留相对正常的腺体。

## 参考文献

1. National Kidney, Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(2 Suppl 1):S1-266.
2. Levin A, Bakris GL, Molitch M, *et al*. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int*, 2007, 71(1):31-38.
3. Vassalotti JA, Uribarri J, Chen SC, *et al*. Trends in mineral metabolism: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis*, 2008, 51(4 Suppl 2):S56-68.
4. 姜鸿, 徐志宏, 张凌, 等。慢性肾脏病 3~5 期透析前患者矿物质及骨代谢紊乱的调查分析. *中国血液净化杂志*, 2012, 11(7):360-364.
5. 廖常志, 张静, 何强, 等。慢性肾脏病患者血清 iPTH 及钙磷异常的发生率. *四川医学*, 2011, 32(9):1338-1340.
6. Melamed ML, Eustace JA, Plantinga LC, *et al*. Third-generation parathyroid hormone assays and all-cause mortality in incident dialysis patients: the CHOICE study. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(5):1650-1658.
7. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, *et al*. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*, 2008, 52(3):519-530.
8. 鞠小妍, 刘雨秋, 徐岩。血液透析患者肾性骨病单中心横断面研究. *中国血液净化*, 2010, 9(4):193-197.
9. 颜佳毅, 张敏芳, 倪兆慧, 等。慢性肾脏病中、晚期患者矿物质和骨代谢紊乱的知晓率、治疗率和控制率. *中华肾脏病杂志*, 2012, 28(1):10-15.
10. Regidor DL, Kovesdy CP, Mehrotra R, *et al*. Serum alkaline phosphatase predicts mortality among maintenance hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 2008,

- 19(11):2193-2203.
11. Blayney MJ, Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, *et al.* High alkaline phosphatase levels in hemodialysis patients are associated with higher risk of hospitalization and death. *Kidney Int*, 2008, 74(5):655-663.
  12. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, *et al.* Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2006, 70(4):771-780.
  13. 陈晓农, 陈孜瑾, 郝传明, 等。改善全球肾脏病预后组织慢性肾脏病矿物质和骨异常指南上海市调查问卷分析。上海医学, 2012, 35(9):734-739。
  14. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, *et al.* What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ*, 2008, 336(7651):995-998.
  15. Gonzalez EA, Sachdeva A, Oliver DA, *et al.* Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J Nephrol*, 2004, 24(5):503-510.
  16. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL, *et al.* Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis*, 2005, 45(6):1026-1033.
  17. National Kidney F. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42(4 Suppl 3):S1-201.
  18. Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 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). *Kidney Int Suppl*, 2009(113):S1-130.
  19. Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, *et al.* Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Ther Apher Dial*, 2013, 17(3):247-288.
  20. Payne RB, Little AJ, Williams RB, *et al.* Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. *Br Med J*, 1973, 4(5893):643-646.
  21. Gauci C, Moranne O, Fouqueray B, *et al.* Pitfalls of measuring total blood calcium in patients with CKD. *J Am*

- Soc Nephrol, 2008, 19(8):1592-1598.
22. Labriola L, Wallemacq P, Gulbis B, *et al.* The impact of the assay for measuring albumin on corrected ('adjusted') calcium concentrations. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(6):1834-1838.
  23. Portale AA, Halloran BP, Morris RC, Jr. Dietary intake of phosphorus modulates the circadian rhythm in serum concentration of phosphorus. Implications for the renal production of 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Clin Invest*, 1987, 80(4):1147-1154.
  24. de Boer IH, Rue TC, Kestenbaum B. Serum phosphorus concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis*, 2009, 53(3):399-407.
  25. Worcester EM, Gillen DL, Evan AP, *et al.* Evidence that postprandial reduction of renal calcium reabsorption mediates hypercalciuria of patients with calcium nephrolithiasis. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007, 292(1):F66-75.
  26. Trivedi H, Moore H, Atalla J. Lack of significant circadian and post-prandial variation in phosphate levels in subjects receiving chronic hemodialysis therapy. *J Nephrol*, 2005, 18(4):417-422.
  27. Endres DB, Villanueva R, Sharp CF, Jr., *et al.* Measurement of parathyroid hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1989, 18(3):611-629.
  28. Gao P, D'Amour P. Evolution of the parathyroid hormone (PTH) assay--importance of circulating PTH immunoheterogeneity and of its regulation. *Clin Lab*, 2005, 51(1-2):21-29.
  29. Slatopolsky E, Finch J, Clay P, *et al.* A novel mechanism for skeletal resistance in uremia. *Kidney Int*, 2000, 58(2):753-761.
  30. Malluche HH, Mawad H, Trueba D, *et al.* Parathyroid hormone assays--evolution and revolutions in the care of dialysis patients. *Clin Nephrol*, 2003, 59(5):313-318.
  31. Huan J, Olgaard K, Nielsen LB, *et al.* Parathyroid hormone 7-84 induces hypocalcemia and inhibits the parathyroid hormone 1-84 secretory response to hypocalcemia in rats with intact parathyroid glands. *J Am Soc Nephrol*, 2006,

- 17(7):1923-1930.
32. 郭云珊, 袁伟杰, 张国兆. 上海甲状旁腺激素的不同检测方法及其在肾性骨病诊断中的价值. 中华肾脏病杂志, 2006, 22(3):187-190.
33. Monier-Faugere MC, Geng Z, Mawad H, *et al.* Improved assessment of bone turnover by the PTH-(1-84)/large C-PTH fragments ratio in ESRD patients. *Kidney Int*, 2001, 60(4):1460-1468.
34. Hollis BW. Assessment of vitamin D status and definition of a normal circulating range of 25-hydroxyvitamin D. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2008, 15(6):489-494.
35. Hollis BW. Editorial: The determination of circulating 25-hydroxyvitamin D: no easy task. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(7):3149-3151.
36. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, *et al.* Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(3):677-681.
37. Binkley N, Krueger D, Gemar D, *et al.* Correlation among 25-hydroxy-vitamin D assays. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(5):1804-1808.
38. Holick MF. Vitamin D for health and in chronic kidney disease. *Semin Dial*, 2005, 18(4):266-275.
39. Hollis BW, Wagner CL. Normal serum vitamin D levels. *N Engl J Med*, 2005, 352(5):515-516; author reply 515-516.
40. Giovannucci E. Vitamin D status and cancer incidence and mortality. *Adv Exp Med Biol*, 2008, 624:31-42.
41. Simon JA. Review: vitamin D supplementation decreases all-cause mortality in adults and older people. *Evid Based Med*, 2008, 13(2):47.
42. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, *et al.* Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2007, 72(8):1004-1013.
43. 钟慧, 付平. 骨碱性磷酸酶与肾性骨病. 中国实验诊断学, 2008, 12(2):280-281.
44. 胡守亮, 程骏章, 卢宏柱, 等. 慢性肾脏病患者指骨骨密度与相关生化指标的关系. 广东医学, 2010, 31(22):2910-2913.
45. Drechsler C, Verduijn M, Pilz S, *et al.* Bone alkaline

- phosphatase and mortality in dialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(7):1752-1759.
46. Malluche HH, Mawad HW, Monier-Faugere MC. Renal osteodystrophy in the first decade of the new millennium: analysis of 630 bone biopsies in black and white patients. J Bone Miner Res, 2011, 26(6):1368-1376.
47. 朱萍, 吴佳君, 汪关煜, 等。肾性骨营养不良的组织学检查及非侵入性检测的临床意义. 中华肾脏病杂志, 2008, 24(5):309-314。
48. Johnell O, Kanis JA, Oden A, *et al.* Predictive value of BMD for hip and other fractures. J Bone Miner Res, 2005, 20(7):1185-1194.
49. Kanis JA, Johnell O, Oden A, *et al.* FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporos Int, 2008, 19(4):385-397.
50. Kanis JA, Oden A, Johnell O, *et al.* The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. Osteoporos Int, 2007, 18(8):1033-1046.
51. Piraino B, Chen T, Cooperstein L, *et al.* Fractures and vertebral bone mineral density in patients with renal osteodystrophy. Clin Nephrol, 1988, 30(2):57-62.
52. Gerakis A, Hadjidakis D, Kokkinakis E, *et al.* Correlation of bone mineral density with the histological findings of renal osteodystrophy in patients on hemodialysis. J Nephrol, 2000, 13(6):437-443.
53. Ersoy FF, Passadakakis SP, Tam P, *et al.* Bone mineral density and its correlation with clinical and laboratory factors in chronic peritoneal dialysis patients. J Bone Miner Metab, 2006, 24(1):79-86.
54. Jamal SA, Chase C, Goh YI, *et al.* Bone density and heel ultrasound testing do not identify patients with dialysis-dependent renal failure who have had fractures. Am J Kidney Dis, 2002, 39(4):843-849.
55. Negri AL, Barone R, Quiroga MA, *et al.* Bone mineral density: serum markers of bone turnover and their relationships in peritoneal dialysis. Perit Dial Int, 2004, 24(2):163-168.
56. Yamaguchi T, Kanno E, Tsubota J, *et al.* Retrospective study on the usefulness of radius and lumbar bone density in the

- separation of hemodialysis patients with fractures from those without fractures. *Bone*, 1996, 19(5):549-555.
57. Atsumi K, Kushida K, Yamazaki K, *et al.* Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis*, 1999, 33(2):287-293.
58. Kaji H, Suzuki M, Yano S, *et al.* Risk factors for hip fracture in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*, 2002, 22(4):325-331.
59. Urena P, Bernard-Poenaru O, Ostertag A, *et al.* Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18(11):2325-2331.
60. Elder GJ, Mackun K. 25-Hydroxyvitamin D deficiency and diabetes predict reduced BMD in patients with chronic kidney disease. *J Bone Miner Res*, 2006, 21(11):1778-1784.
61. Fontaine MA, Albert A, Dubois B, *et al.* Fracture and bone mineral density in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*, 2000, 54(3):218-226.
62. Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, *et al.* Increased incidence of vertebral fracture in older female hemodialyzed patients with type 2 diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int*, 2005, 76(4):256-260.
63. Jamal SA, Gilbert J, Gordon C, *et al.* Cortical pQCT measures are associated with fractures in dialysis patients. *J Bone Miner Res*, 2006, 21(4):543-548.
64. Jamal SA, Hayden JA, Beyene J. Low bone mineral density and fractures in long-term hemodialysis patients: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 2007, 49(5):674-681.
65. Lindergard B, Johnell O, Nilsson BE, *et al.* Studies of bone morphology, bone densitometry and laboratory data in patients on maintenance hemodialysis treatment. *Nephron*, 1985, 39(2):122-129.
66. Hutchison AJ, Whitehouse RW, Boulton HF, *et al.* Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D3, and radiology in end-stage renal disease. *Kidney Int*, 1993, 44(5):1071-1077.
67. Haas M, Leko-Mohr Z, Roschger P, *et al.* Osteoprotegerin and parathyroid hormone as markers of high-turnover osteodystrophy and decreased bone mineralization in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2002,

- 39(3):580-586.
68. DeVita MV, Rasenas LL, Bansal M, *et al.* Assessment of renal osteodystrophy in hemodialysis patients. *Medicine* (Baltimore), 1992, 71(5):284-290.
  69. Schober HC, Han ZH, Foldes AJ, *et al.* Mineralized bone loss at different sites in dialysis patients: implications for prevention. *J Am Soc Nephrol*, 1998, 9(7):1225-1233.
  70. Boling EP, Primavera C, Friedman G, *et al.* Non-invasive measurements of bone mass in adult renal osteodystrophy. *Bone*, 1993, 14(3):409-413.
  71. Klawansky S, Komaroff E, Cavanaugh PF, Jr., *et al.* Relationship between age, renal function and bone mineral density in the US population. *Osteoporos Int*, 2003, 14(7):570-576.
  72. Jassal SK, von Muhlen D, Barrett-Connor E. Measures of renal function, BMD, bone loss, and osteoporotic fracture in older adults: the Rancho Bernardo study. *J Bone Miner Res*, 2007, 22(2):203-210.
  73. Taal MW, Roe S, Masud T, *et al.* Total hip bone mass predicts survival in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2003, 63(3):1116-1120.
  74. Van Eps CL, Jeffries JK, Anderson JA, *et al.* Mineral metabolism, bone histomorphometry and vascular calcification in alternate night nocturnal haemodialysis. *Nephrology* (Carlton), 2007, 12(3):224-233.
  75. Iimori S, Mori Y, Akita W, *et al.* Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients--a single-center cohort study. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(1):345-351.
  76. Torres A, Lorenzo V, Gonzalez-Posada JM. Comparison of histomorphometry and computerized tomography of the spine in quantitating trabecular bone in renal osteodystrophy. *Nephron*, 1986, 44(4):282-287.
  77. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis*, 2000, 36(6):1115-1121.
  78. Danese MD, Kim J, Doan QV, *et al.* PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. *Am J Kidney Dis*, 2006, 47(1):149-156.

79. Jadoul M, Albert JM, Akiba T, *et al.* Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*, 2006, 70(7):1358-1366.
80. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, *et al.* Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(8):2208-2218.
81. Stehman-Breen C, Anderson G, Gibson D, *et al.* Pharmacokinetics of oral micronized beta-estradiol in postmenopausal women receiving maintenance hemodialysis. *Kidney Int*, 2003, 64(1):290-294.
82. Mitterbauer C, Kramar R, Oberbauer R. Age and sex are sufficient for predicting fractures occurring within 1 year of hemodialysis treatment. *Bone*, 2007, 40(2):516-521.
83. Ersoy FF. Osteoporosis in the elderly with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*, 2007, 39(1):321-331.
84. Kokado Y, Takahara S, Ichimaru N, *et al.* Factors influencing vertebral bone density after renal transplantation. *Transpl Int*, 2000, 13 Suppl 1:S431-435.
85. Ueda M, Inaba M, Okuno S, *et al.* Clinical usefulness of the serum N-terminal propeptide of type I collagen as a marker of bone formation in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2002, 40(4):802-809.
86. Nakashima A, Yorioka N, Doi S, *et al.* Osteoprotegerin and bone mineral density in hemodialysis patients. *Osteoporos Int*, 2006, 17(6):841-846.
87. Coen G, Ballanti P, Bonucci E, *et al.* Renal osteodystrophy in predialysis and hemodialysis patients: comparison of histologic patterns and diagnostic predictivity of intact PTH. *Nephron*, 2002, 91(1):103-111.
88. Urena P, Hruby M, Ferreira A, *et al.* Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 1996, 7(3):506-512.
89. Coen G, Ballanti P, Bonucci E, *et al.* Bone markers in the diagnosis of low turnover osteodystrophy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, 13(9):2294-2302.
90. Barreto FC, Barreto DV, Moyses RM, *et al.* Osteoporosis in hemodialysis patients revisited by bone histomorphometry: a new insight into an old problem. *Kidney Int*, 2006,

- 69(10):1852-1857.
91. Jehle PM, Ostertag A, Schulten K, *et al.* Insulin-like growth factor system components in hyperparathyroidism and renal osteodystrophy. *Kidney Int*, 2000, 57(2):423-436.
  92. Quarles LD, Lobaugh B, Murphy G. Intact parathyroid hormone overestimates the presence and severity of parathyroid-mediated osseous abnormalities in uremia. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992, 75(1):145-150.
  93. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, *et al.* Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res*, 2000, 15(8):1526-1536.
  94. Johnell O, Oden A, De Laet C, *et al.* Biochemical indices of bone turnover and the assessment of fracture probability. *Osteoporos Int*, 2002, 13(7):523-526.
  95. Gerdhem P, Ivaska KK, Alatalo SL, *et al.* Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. *J Bone Miner Res*, 2004, 19(3):386-393.
  96. Fahrleitner-Pammer A, Herberth J, Browning SR, *et al.* Bone markers predict cardiovascular events in chronic kidney disease. *J Bone Miner Res*, 2008, 23(11):1850-1858.
  97. Looker AC, Bauer DC, Chesnut CH, 3rd, *et al.* Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future directions. *Osteoporos Int*, 2000, 11(6):467-480.
  98. Bellasi A, Ferramosca E, Muntner P, *et al.* Correlation of simple imaging tests and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2006, 70(9):1623-1628.
  99. Haydar AA, Covic A, Colhoun H, *et al.* Coronary artery calcification and aortic pulse wave velocity in chronic kidney disease patients. *Kidney Int*, 2004, 65(5):1790-1794.
  100. Nitta K, Akiba T, Suzuki K, *et al.* Assessment of coronary artery calcification in hemodialysis patients using multi-detector spiral CT scan. *Hypertens Res*, 2004, 27(8):527-533.
  101. Sigrist M, Bungay P, Taal MW, *et al.* Vascular calcification and cardiovascular function in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(3):707-714.
  102. Stompot T, Rajzer M, Pasowicz M, *et al.* Coronary artery calcification, common carotid artery intima-media thickness

- and aortic pulse wave velocity in patients on peritoneal dialysis. *Int J Artif Organs*, 2006, 29(8):736-744.
103. Raggi P, Bellasi A, Ferramosca E, *et al.* Association of pulse wave velocity with vascular and valvular calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2007, 71(8):802-807.
104. Shroff RC, Donald AE, Hiorns MP, *et al.* Mineral metabolism and vascular damage in children on dialysis. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(11):2996-3003.
105. Ix JH, Shlipak MG, Katz R, *et al.* Kidney function and aortic valve and mitral annular calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis*, 2007, 50(3):412-420.
106. Wang AY, Wang M, Woo J, *et al.* Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(1):159-168.
107. 张萍, 陈江华, 彭文翰, 等。血液透析者冠状动脉钙化的定量及相关因素分析. *浙江预防医学*, 2004, 16(6):69-70。
108. 张萍, 陈江华, 蒋华, 等。尿毒症患者血管中膜钙化和骨特异性蛋白的表达. *中华肾脏病杂志*, 2005, 21(2):69-71。
109. 陈孜瑾, 陈晓农, 马晓波, 等。应用腰椎侧位片评价血液透析患者腹主动脉钙化. *中华肾脏病杂志*, 2012, 28(8):606-610。
110. Kendrick J, Chonchol M. The role of phosphorus in the development and progression of vascular calcification. *Am J Kidney Dis*, 2011, 58(5):826-834.
111. Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, *et al.* Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(2):381-387.
112. Kong X, Zhang L, Zhang L, *et al.* Mineral and bone disorder in Chinese dialysis patients: a multicenter study. *BMC Nephrol*, 2012, 13:116.
113. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, *et al.* Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2011, 305(11):1119-1127.
114. Bellasi A, Mandreoli M, Baldrati L, *et al.* Chronic kidney

- disease progression and outcome according to serum phosphorus in mild-to-moderate kidney dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(4):883-891.
115. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, *et al.* Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(2):520-528.
116. Danese MD, Belozeroff V, Smirnakis K, *et al.* Consistent control of mineral and bone disorder in incident hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(5):1423-1429.
117. Young EW, Albert JM, Satayathum S, *et al.* Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*, 2005, 67(3):1179-1187.
118. Wald R, Sarnak MJ, Tighiouart H, *et al.* Disordered mineral metabolism in hemodialysis patients: an analysis of cumulative effects in the Hemodialysis (HEMO) Study. *Am J Kidney Dis*, 2008, 52(3):531-540.
119. Isakova T, Gutierrez OM, Chang Y, *et al.* Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(2):388-396.
120. Floege J, Kim J, Ireland E, *et al.* Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(6):1948-1955.
121. Shinaberger CS, Greenland S, Kopple JD, *et al.* Is controlling phosphorus by decreasing dietary protein intake beneficial or harmful in persons with chronic kidney disease? *Am J Clin Nutr*, 2008, 88(6):1511-1518.
122. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, *et al.* Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension*, 2001, 38(4):938-942.
123. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, *et al.* Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med*, 2000, 342(20):1478-1483.
124. Slinin Y, Foley RN, Collins AJ. Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis patients: the USRDS waves 1, 3, and 4 study. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(6):1788-1793.

125. Kimata N, Albert JM, Akiba T, *et al.* Association of mineral metabolism factors with all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients: the Japan dialysis outcomes and practice patterns study. *Hemodial Int*, 2007, 11(3):340-348.
126. Boaz M, Smetana S. Regression equation predicts dietary phosphorus intake from estimate of dietary protein intake. *J Am Diet Assoc*, 1996, 96(12):1268-1270.
127. Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, *et al.* Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1991, 324(2):78-84.
128. Murtaugh MA, Filipowicz R, Baird BC, *et al.* Dietary phosphorus intake and mortality in moderate chronic kidney disease: NHANES III. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(3):990-996.
129. Li H, Long Q, Shao C, *et al.* Effect of short-term low-protein diet supplemented with keto acids on hyperphosphatemia in maintenance hemodialysis patients. *Blood Purif*, 2011, 31(1-3):33-40.
130. Russo D, Miranda I, Ruocco C, *et al.* The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer. *Kidney Int*, 2007, 72(10):1255-1261.
131. Lynch KE, Lynch R, Curhan GC, *et al.* Prescribed dietary phosphate restriction and survival among hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(3):620-629.
132. Uribarri J, Calvo MS. Hidden sources of phosphorus in the typical American diet: does it matter in nephrology? *Semin Dial*, 2003, 16(3):186-188.
133. Lei XG, Porres JM. Phytase enzymology, applications, and biotechnology. *Biotechnol Lett*, 2003, 25(21):1787-1794.
134. Sullivan CM, Leon JB, Sehgal AR. Phosphorus-containing food additives and the accuracy of nutrient databases: implications for renal patients. *J Ren Nutr*, 2007, 17(5):350-354.
135. Karp HJ, Vahia KP, Karkkainen MU, *et al.* Acute effects of different phosphorus sources on calcium and bone metabolism in young women: a whole-foods approach. *Calcif Tissue Int*, 2007, 80(4):251-258.

136. Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA, *et al.* Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(2):257-264.
137. Shinaberger CS, Kilpatrick RD, Regidor DL, *et al.* Longitudinal associations between dietary protein intake and survival in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2006, 48(1):37-49.
138. Taylor LM, Kalantar-Zadeh K, Markewich T, *et al.* Dietary egg whites for phosphorus control in maintenance haemodialysis patients: a pilot study. *J Ren Care*, 2011, 37(1):16-24.
139. Sherman RA. Dietary phosphate restriction and protein intake in dialysis patients: a misdirected focus. *Semin Dial*, 2007, 20(1):16-18.
140. Murphy-Gutekunst L. Hidden phosphorus in popular beverages. *Nephrol Nurs J*, 2005, 32(4):443-445.
141. Bell RR, Draper HH, Tzeng DY, *et al.* Physiological responses of human adults to foods containing phosphate additives. *J Nutr*, 1977, 107(1):42-50.
142. Sullivan C, Sayre SS, Leon JB, *et al.* Effect of food additives on hyperphosphatemia among patients with end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2009, 301(6):629-635.
143. Toussaint N, Cooney P, Kerr PG. Review of dialysate calcium concentration in hemodialysis. *Hemodial Int*, 2006, 10(4):326-337.
144. Castaigne C, Martin P, Blocklet D. Lung, gastric, and soft tissue uptake of Tc-99m MDP and Ga-67 citrate associated with hypercalcemia. *Clin Nucl Med*, 2003, 28(6):467-471.
145. 孙鲁英, 左力, 王梅。不同钙离子浓度透析液对血液透析患者钙平衡及甲状旁腺素的影响. *中华肾脏病杂志*, 2004, 20:4。
146. Hou SH, Zhao J, Ellman CF, *et al.* Calcium and phosphorus fluxes during hemodialysis with low calcium dialysate. *Am J Kidney Dis*, 1991, 18(2):217-224.
147. Argiles A, Kerr PG, Canaud B, *et al.* Calcium kinetics and the long-term effects of lowering dialysate calcium concentration. *Kidney Int*, 1993, 43(3):630-640.
148. 夏芳, 王莉, 陈秀铃, 等。不同钙浓度透析液加口服钙剂

- 对血液透析患者高磷血症的影响. 中国血液净化, 2008, 7(3):2。
149. Fukagawa M, Komaba H, Onishi Y, *et al.* Mineral metabolism management in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism in Japan: baseline data from the MBD-5D. *Am J Nephrol*, 2011, 33(5):427-437.
150. McIntyre CW. Calcium balance during hemodialysis. *Semin Dial*, 2008, 21(1):38-42.
151. Richard J Johnson JF, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Philadelphia: Hachett Publishers, 2000:11.
152. 张炯, 俞雨生, 胡伟新, 等。不同腹膜透析液对钙磷代谢的影响. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2007, 16(4):7。
153. Sanchez C, Lopez-Barea F, Sanchez-Cabezudo J, *et al.* Low vs standard calcium dialysate in peritoneal dialysis: differences in treatment, biochemistry and bone histomorphometry. A randomized multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19(6):1587-1593.
154. 林爱武, 钱家麒, 庞慧华, 等。长期使用低钙透析液对腹膜透析患者钙磷代谢的影响. 中华肾脏病杂志, 2005, 21(12):3。
155. Demirci MS, Ozkahya M, Asci G, *et al.* The influence of dialysate calcium on progression of arterial stiffness in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*, 2009, 29 Suppl 2:S15-17.
156. Liang J, Wang Z, Liu G, *et al.* Association of dialysate calcium concentration with fetuin A level and carotid intima-media thickness in peritoneal dialysis patients. *Ren Fail*, 2013.
157. Culeton BF, Walsh M, Klarenbach SW, *et al.* Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2007, 298(11):1291-1299.
158. Mucsi I, Hercz G, Uldall R, *et al.* Control of serum phosphate without any phosphate binders in patients treated with nocturnal hemodialysis. *Kidney Int*, 1998, 53(5):1399-1404.
159. Fajardo L, Campistru N, Rios P, *et al.* Evolution of serum phosphate in long intermittent hemodialysis. *Kidney Int Suppl*, 2003(85):S66-68.

160. Toussaint N, Boddington J, Simmonds R, *et al.* Calcium phosphate metabolism and bone mineral density with nocturnal hemodialysis. *Hemodial Int*, 2006, 10(3):280-286.
161. Zimmerman DL, Nesrallah GE, Chan CT, *et al.* Dialysate Calcium Concentration and Mineral Metabolism in Long and Long-Frequent Hemodialysis: A Systematic Review and Meta-analysis for a Canadian Society of Nephrology Clinical Practice Guideline. *Am J Kidney Dis*, 2013, 62(1):97-111.
162. Qunibi W, Winkelmayer WC, Solomon R, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of calcium acetate on serum phosphorus concentrations in patients with advanced non-dialysis-dependent chronic kidney disease. *BMC Nephrol*, 2011, 12:9.
163. Block GA, Wheeler DC, Persky MS, *et al.* Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(8):1407-1415.
164. Navaneethan SD, Palmer SC, Craig JC, *et al.* Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*, 2009, 54(4):619-637.
165. Navaneethan SD, Palmer SC, Vecchio M, *et al.* Phosphate binders for preventing and treating bone disease in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(2):CD006023.
166. Hutchison AJ, Maes B, Vanwalleghem J, *et al.* Efficacy, tolerability, and safety of lanthanum carbonate in hyperphosphatemia: a 6-month, randomized, comparative trial versus calcium carbonate. *Nephron Clin Pract*, 2005, 100(1):c8-19.
167. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2002, 62(1):245-252.
168. Kestenbaum B. Phosphate metabolism in the setting of chronic kidney disease: significance and recommendations for treatment. *Semin Dial*, 2007, 20(4):286-294.
169. Kurz P, Monier-Faugere MC, Bognar B, *et al.* Evidence for abnormal calcium homeostasis in patients with adynamic bone disease. *Kidney Int*, 1994, 46(3):855-861.
170. Frazao JM, Martins P. Adynamic bone disease: clinical and therapeutic implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2009,

- 18(4):303-307.
171. Cozzolino M, Rizzo MA, Stucchi A, *et al.* Sevelamer for hyperphosphataemia in kidney failure: controversy and perspective. *Ther Adv Chronic Dis*, 2012, 3(2):59-68.
172. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, *et al.* Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2007, 72(9):1130-1137.
173. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, *et al.* Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2013.
174. Manns B, Stevens L, Miskulin D, *et al.* A systematic review of sevelamer in ESRD and an analysis of its potential economic impact in Canada and the United States. *Kidney Int*, 2004, 66(3):1239-1247.
175. Manns B, Klarenbach S, Lee H, *et al.* Economic evaluation of sevelamer in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22(10):2867-2878.
176. Hamano T. [Kidney and bone update : the 5-year history and future of CKD-MBD. *Pharmacoeconomics in the field of CKD-MBD*]. *Clin Calcium*, 2012, 22(7):1043-1049.
177. Evenepoel P, Selgas R, Caputo F, *et al.* Efficacy and safety of sevelamer hydrochloride and calcium acetate in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(1):278-285.
178. Delmez JA, Tindira CA, Windus DW, *et al.* Calcium acetate as a phosphorus binder in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 1992, 3(1):96-102.
179. Slatopolsky E, Weerts C, Norwood K, *et al.* Long-term effects of calcium carbonate and 2.5 mEq/liter calcium dialysate on mineral metabolism. *Kidney Int*, 1989, 36(5):897-903.
180. Marckmann P, Agerskov H, Thineshkumar S, *et al.* Randomized controlled trial of cholecalciferol supplementation in chronic kidney disease patients with hypovitaminosis D. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(9):3523-3531.
181. Malberti F. Hyperphosphataemia: treatment options. *Drugs*, 2013, 73(7):673-688.
182. Schiller LR, Santa Ana CA, Sheikh MS, *et al.* Effect of the

- time of administration of calcium acetate on phosphorus binding. *N Engl J Med*, 1989, 320(17):1110-1113.
183. Di Iorio B, Bellasi A, Russo D, *et al.* Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7(3):487-493.
184. Di Iorio B, Molony D, Bell C, *et al.* Sevelamer Versus Calcium Carbonate in Incident Hemodialysis Patients: Results of an Open-Label 24-Month Randomized Clinical Trial. *Am J Kidney Dis*, 2013.
185. Jean G, Lataillade D, Genet L, *et al.* Calcium carbonate, but not sevelamer, is associated with better outcomes in hemodialysis patients: results from the French ARNOS study. *Hemodial Int*, 2011, 15(4):485-492.
186. Wilson R, Zhang P, Smyth M, *et al.* Assessment of survival in a 2-year comparative study of lanthanum carbonate versus standard therapy. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25(12):3021-3028.
187. Cannata-Andia JB, Fernandez-Martin JL, Locatelli F, *et al.* Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. *Kidney Int*, 2013.
188. Kakuta T, Tanaka R, Hyodo T, *et al.* Effect of sevelamer and calcium-based phosphate binders on coronary artery calcification and accumulation of circulating advanced glycation end products in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2011, 57(3):422-431.
189. Toida T, Fukudome K, Fujimoto S, *et al.* Effect of lanthanum carbonate vs. calcium carbonate on serum calcium in hemodialysis patients: a crossover study. *Clinical Nephrology*, 2012.
190. Shigematsu T, Group LC. Multicenter prospective randomized, double-blind comparative study between lanthanum carbonate and calcium carbonate as phosphate binders in Japanese hemodialysis patients with hyperphosphatemia. *Clin Nephrol*, 2008, 70(5):404-410.
191. Lee YK, Choi HY, Shin SK, *et al.* Effect of lanthanum carbonate on phosphate control in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients in Korea: a randomized prospective study. *Clin Nephrol*, 2013, 79(2):136-142.
192. Chertow GM, Burke SK, Raggi P, *et al.* Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in

- hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2002, 62(1):245-252.
193. Braun J, Asmus HG, Holzer H, *et al.* Long-term comparison of a calcium-free phosphate binder and calcium carbonate--phosphorus metabolism and cardiovascular calcification. *Clin Nephrol*, 2004, 62(2):104-115.
194. Asmus HG, Braun J, Krause R, *et al.* Two year comparison of sevelamer and calcium carbonate effects on cardiovascular calcification and bone density. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(8):1653-1661.
195. Qunibi W, Moustafa M, Muenz LR, *et al.* A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: the Calcium Acetate Renagel Evaluation-2 (CARE-2) study. *Am J Kidney Dis*, 2008, 51(6):952-965.
196. Toussaint ND, Lau KK, Polkinghorne KR, *et al.* Attenuation of aortic calcification with lanthanum carbonate versus calcium-based phosphate binders in haemodialysis: A pilot randomized controlled trial. *Nephrology (Carlton)*, 2011, 16(3):290-298.
197. Kalil RS, Flanigan M, Stanford W, *et al.* Dissociation between progression of coronary artery calcification and endothelial function in hemodialysis patients: a prospective pilot study. *Clin Nephrol*, 2012, 78(1):1-9.
198. Takei T, Otsubo S, Uchida K, *et al.* Effects of sevelamer on the progression of vascular calcification in patients on chronic haemodialysis. *Nephron Clin Pract*, 2008, 108(4):c278-283.
199. Barreto DV, Barreto Fde C, de Carvalho AB, *et al.* Phosphate binder impact on bone remodeling and coronary calcification--results from the BRiC study. *Nephron Clin Pract*, 2008, 110(4):c273-283.
200. Ferreira A, Frazao JM, Monier-Faugere MC, *et al.* Effects of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate on renal osteodystrophy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(2):405-412.
201. Shigematsu T, Tokumoto A, Nakaoka A, *et al.* Effect of lanthanum carbonate treatment on bone in Japanese dialysis patients with hyperphosphatemia. *Ther Apher Dial*, 2011, 15(2):176-184.

202. D'Haese PC, Spasovski GB, Sikole A, *et al.* A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int Suppl*, 2003(85):S73-78.
203. Freemont AJ, Hoyland JA, Denton J, *et al.* The effects of lanthanum carbonate and calcium carbonate on bone abnormalities in patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol*, 2005, 64(6):428-437.
204. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, *et al.* Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(9):1827-1835.
205. Barreto DV, Barreto Fde C, Carvalho AB, *et al.* Association of changes in bone remodeling and coronary calcification in hemodialysis patients: a prospective study. *Am J Kidney Dis*, 2008, 52(6):1139-1150.
206. Fan S, Ross C, Mitra S, *et al.* A randomized, crossover design study of sevelamer carbonate powder and sevelamer hydrochloride tablets in chronic kidney disease patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(12):3794-3799.
207. Delmez J, Block G, Robertson J, *et al.* A randomized, double-blind, crossover design study of sevelamer hydrochloride and sevelamer carbonate in patients on hemodialysis. *Clin Nephrol*, 2007, 68(6):386-391.
208. Ketteler M, Rix M, Fan S, *et al.* Efficacy and tolerability of sevelamer carbonate in hyperphosphatemic patients who have chronic kidney disease and are not on dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(4):1125-1130.
209. Checherita IA, Smarandache D, David C, *et al.* Vascular calcifications in chronic kidney disease--clinical management. *Rom J Morphol Embryol*, 2012, 53(1):7-13.
210. Xu J, Zhang YX, Yu XQ, *et al.* Lanthanum carbonate for the treatment of hyperphosphatemia in CKD 5D: multicenter, double blind, randomized, controlled trial in mainland China. *BMC Nephrol*, 2013, 14:29.
211. Chiang SS, Chen JB, Yang WC. Lanthanum carbonate (Fosrenol) efficacy and tolerability in the treatment of hyperphosphatemic patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol*, 2005, 63(6):461-470.
212. Shigematsu T, Lanthanum Carbonate Research G.

- Lanthanum carbonate effectively controls serum phosphate without affecting serum calcium levels in patients undergoing hemodialysis. *Ther Apher Dial*, 2008, 12(1):55-61.
213. Kasai S, Sato K, Murata Y, *et al.* Randomized crossover study of the efficacy and safety of sevelamer hydrochloride and lanthanum carbonate in Japanese patients undergoing hemodialysis. *Ther Apher Dial*, 2012, 16(4):341-349.
214. Savica V, Calo LA, Monardo P, *et al.* Phosphate binders and management of hyperphosphataemia in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(8):2065-2068.
215. Yu N, Leese GP, Donnan PT. What predicts adverse outcomes in untreated primary hyperparathyroidism? The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013.
216. van Ballegooijen AJ, Reinders I, Visser M, *et al.* Serum parathyroid hormone in relation to all-cause and cardiovascular mortality: the Hoorn study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(4):E638-645.
217. Fitzpatrick LA, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Parathyroid hormone and the cardiovascular system. *Curr Osteoporos Rep*, 2008, 6(2):77-83.
218. Kritchevsky SB, Tooze JA, Neiberg RH, *et al.* 25-Hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, and mortality in black and white older adults: the health ABC study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(11):4156-4165.
219. Kestenbaum B, Katz R, de Boer I, *et al.* Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(14):1433-1441.
220. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, *et al.* Parathyroid hormone level is associated with mortality and cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography. *Eur Heart J*, 2010, 31(13):1591-1598.
221. Li J, Molnar MZ, Zaritsky JJ, *et al.* Correlates of parathyroid hormone concentration in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(6):1516-1525.
222. Saab G, Bomback AS, McFarlane SI, *et al.* The association of parathyroid hormone with ESRD and pre-ESRD mortality in the Kidney Early Evaluation Program. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(12):4414-4421.
223. Sturgeon CM, Sprague SM, Metcalfe W. Variation in

- parathyroid hormone immunoassay results--a critical governance issue in the management of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(11):3440-3445.
224. Martinez I, Saracho R, Montenegro J, *et al.* The importance of dietary calcium and phosphorous in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. *Am J Kidney Dis*, 1997, 29(4):496-502.
225. Lehmann G, Ott U, Kaemmerer D, *et al.* Bone histomorphometry and biochemical markers of bone turnover in patients with chronic kidney disease Stages 3 - 5. *Clin Nephrol*, 2008, 70(4):296-305.
226. Barreto FC, Barreto DV, Moyses RM, *et al.* K/DOQI-recommended intact PTH levels do not prevent low-turnover bone disease in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2008, 73(6):771-777.
227. Moore C, Yee J, Malluche H, *et al.* Relationship between bone histology and markers of bone and mineral metabolism in African-American hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4(9):1484-1493.
228. Carmen Sanchez M, Auxiliadora Bajo M, Selgas R, *et al.* Parathormone secretion in peritoneal dialysis patients with adynamic bone disease. *Am J Kidney Dis*, 2000, 36(5):953-961.
229. Al Helal B, Su WS, Churchill DN, *et al.* Relative hypoparathyroidism and hypoalbuminemia are associated with hip fracture in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*, 2010, 73(2):88-93.
230. Jean G, Lataillade D, Genet L, *et al.* Association between very low PTH levels and poor survival rates in haemodialysis patients: results from the French ARNOS cohort. *Nephron Clin Pract*, 2011, 118(2):c211-216.
231. Naves-Diaz M, Passlick-Deetjen J, Guinsburg A, *et al.* Calcium, phosphorus, PTH and death rates in a large sample of dialysis patients from Latin America. The CORES Study. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(6):1938-1947.
232. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, *et al.* Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis*, 1998, 31(4):607-617.
233. Tangri N, Wagner M, Griffith JL, *et al.* Effect of bone

- mineral guideline target achievement on mortality in incident dialysis patients: an analysis of the United Kingdom Renal Registry. *Am J Kidney Dis*, 2011, 57(3):415-421.
234. Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S, *et al.* Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(3):770-779.
235. Noordzij M, Cranenburg EM, Engelsman LF, *et al.* Progression of aortic calcification is associated with disorders of mineral metabolism and mortality in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(5):1662-1669.
236. Rhee H, Song SH, Kwak IS, *et al.* Persistently low intact parathyroid hormone levels predict a progression of aortic arch calcification in incident hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol*, 2012, 16(3):433-441.
237. Souberbielle JC, Boutten A, Carlier MC, *et al.* Inter-method variability in PTH measurement: implication for the care of CKD patients. *Kidney Int*, 2006, 70(2):345-350.
238. Shoben AB, Rudser KD, de Boer IH, *et al.* Association of oral calcitriol with improved survival in nondialyzed CKD. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(8):1613-1619.
239. Cheng J, Zhang W, Zhang X, *et al.* Efficacy and safety of paricalcitol therapy for chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7(3):391-400.
240. Baker LR, Muir JW, Sharman VL, *et al.* Controlled trial of calcitriol in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*, 1986, 26(4):185-191.
241. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, *et al.* Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int*, 2006, 70(10):1858-1865.
242. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, *et al.* Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(4):1115-1125.
243. Naves-Diaz M, Alvarez-Hernandez D, Passlick-Deetjen J, *et al.* Oral active vitamin D is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2008, 74(8):1070-1078.
244. Duranton F, Rodriguez-Ortiz ME, Duny Y, *et al.* Vitamin D

- Treatment and Mortality in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Nephrol*, 2013, 37(3):239-248.
245. Han T, Rong G, Quan D, *et al.* Meta-analysis: the efficacy and safety of paricalcitol for the treatment of secondary hyperparathyroidism and proteinuria in chronic kidney disease. *Biomed Res Int*, 2013, 2013:320560.
246. Sprague SM, Llach F, Amdahl M, *et al.* Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*, 2003, 63(4):1483-1490.
247. Coyne DW, Andress DL, Amdahl MJ, *et al.* Effects of paricalcitol on calcium and phosphate metabolism and markers of bone health in patients with diabetic nephropathy: results of the VITAL study. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(9):2260-2268.
248. Kiattisunthorn K, Wutyam K, Indranoi A, *et al.* Randomized trial comparing pulse calcitriol and alfacalcidol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)*, 2011, 16(3):277-284.
249. Ogawa M, Ogawa T, Inoue T, *et al.* Effect of alfacalcidol therapy on the survival of chronic hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*, 2012, 16(3):248-253.
250. Teng M, Wolf M, Lowrie E, *et al.* Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med*, 2003, 349(5):446-456.
251. Sugiura S, Inaguma D, Kitagawa A, *et al.* Administration of alfacalcidol for patients with predialysis chronic kidney disease may reduce cardiovascular disease events. *Clin Exp Nephrol*, 2010, 14(1):43-50.
252. Alvarez JA, Law J, Coakley KE, *et al.* High-dose cholecalciferol reduces parathyroid hormone in patients with early chronic kidney disease: a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*, 2012, 96(3):672-679.
253. Moe SM, Saifullah A, LaClair RE, *et al.* A randomized trial of cholecalciferol versus doxercalciferol for lowering parathyroid hormone in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(2):299-306.
254. Kovesdy CP, Lu JL, Malakauskas SM, *et al.* Paricalcitol versus ergocalciferol for secondary hyperparathyroidism in

- CKD stages 3 and 4: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*, 2012, 59(1):58-66.
255. Patel TV, Singh AK. Role of vitamin D in chronic kidney disease. *Semin Nephrol*, 2009, 29(2):113-121.
256. Gallieni M, Brancaccio D, Padovese P, *et al.* Low-dose intravenous calcitriol treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. Italian Group for the Study of Intravenous Calcitriol. *Kidney Int*, 1992, 42(5):1191-1198.
257. Quarles LD, Yohay DA, Carroll BA, *et al.* Prospective trial of pulse oral versus intravenous calcitriol treatment of hyperparathyroidism in ESRD. *Kidney Int*, 1994, 45(6):1710-1721.
258. Levine BS, Song M. Pharmacokinetics and efficacy of pulse oral versus intravenous calcitriol in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 1996, 7(3):488-496.
259. Nordal KP, Dahl E. Low dose calcitriol versus placebo in patients with predialysis chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988, 67(5):929-936.
260. Baker LR, Abrams L, Roe CJ, *et al.* 1,25(OH)2D3 administration in moderate renal failure: a prospective double-blind trial. *Kidney Int*, 1989, 35(2):661-669.
261. Fukagawa M, Okazaki R, Takano K, *et al.* Regression of parathyroid hyperplasia by calcitriol-pulse therapy in patients on long-term dialysis. *N Engl J Med*, 1990, 323(6):421-422.
262. 陈今, 余毅, 孙淑清, 等。骨化三醇治疗血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进症的临床观察。 *中国血液净化杂志*, 2011, 10(9):497-499。
263. Milliner DS, Zinsmeister AR, Lieberman E, *et al.* Soft tissue calcification in pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*, 1990, 38(5):931-936.
264. Goldsmith DJ, Covic A, Sambrook PA, *et al.* Vascular calcification in long-term haemodialysis patients in a single unit: a retrospective analysis. *Nephron*, 1997, 77(1):37-43.
265. Quarles LD, Davidai GA, Schwab SJ, *et al.* Oral calcitriol and calcium: efficient therapy for uremic hyperparathyroidism. *Kidney Int*, 1988, 34(6):840-844.
266. Sheikh MS, Maguire JA, Emmett M, *et al.* Reduction of dietary phosphorus absorption by phosphorus binders. A theoretical, in vitro, and in vivo study. *J Clin Invest*, 1989,

- 83(1):66-73.
267. Abboud H, Coyne D, Smolenski O, *et al.* A comparison of dosing regimens of paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in CKD stages 3 and 4. *Am J Nephrol*, 2006, 26(1):105-114.
268. Hayashi M, Tsuchiya Y, Itaya Y, *et al.* Comparison of the effects of calcitriol and maxacalcitol on secondary hyperparathyroidism in patients on chronic haemodialysis: a randomized prospective multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19(8):2067-2073.
269. Moe SM, Kraus MA, Gassensmith CM, *et al.* Safety and efficacy of pulse and daily calcitriol in patients on CAPD: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, 13(5):1234-1241.
270. Ong LM, Narayanan P, Goh HK, *et al.* Randomized controlled trial to compare the efficacy and safety of oral paricalcitol with oral calcitriol in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrology (Carlton)*, 2013, 18(3):194-200.
271. Martin KJ, Gonzalez EA, Gellens M, *et al.* 19-Nor-1-alpha-25-dihydroxyvitamin D2 (Paricalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*, 1998, 9(8):1427-1432.
272. Coyne D, Acharya M, Qiu P, *et al.* Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. *Am J Kidney Dis*, 2006, 47(2):263-276.
273. Ross EA, Tian J, Abboud H, *et al.* Oral paricalcitol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients on hemodialysis or peritoneal dialysis. *Am J Nephrol*, 2008, 28(1):97-106.
274. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, *et al.* Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med*, 2004, 350(15):1516-1525.
275. Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, *et al.* Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int*, 2005, 67(2):760-771.
276. Li D, Shao L, Zhou H, *et al.* The efficacy of cinacalcet combined with conventional therapy on bone and mineral metabolism in dialysis patients with secondary

- hyperparathyroidism: a meta-analysis. *Endocrine*, 2013, 43(1):68-77.
277. Zhang Q, Li M, You L, *et al.* Effects and safety of calcimimetics in end stage renal disease patients with secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *PLoS One*, 2012, 7(10):e48070.
278. Fukagawa M, Fukuma S, Onishi Y, *et al.* Prescription patterns and mineral metabolism abnormalities in the cinacalcet era: results from the MBD-5D study. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7(9):1473-1480.
279. Urena-Torres P, Bridges I, Christiano C, *et al.* Efficacy of cinacalcet with low-dose vitamin D in incident haemodialysis subjects with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*, 2013.
280. Urena P, Fouque D, Brunet P, *et al.* [Cinacalcet treatment for secondary hyperparathyroidism in dialysis patients in real-world clinical practice - the ECHO observational study: French experience]. *Nephrol Ther*, 2012, 8(7):527-533.
281. Fishbane S, Shapiro WB, Corry DB, *et al.* Cinacalcet HCl and concurrent low-dose vitamin D improves treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients compared with vitamin D alone: the ACHIEVE study results. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(6):1718-1725.
282. Spiegel DM, McPhatter L, Allison A, *et al.* A computerized treatment algorithm trial to optimize mineral metabolism in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7(4):632-639.
283. Ketteler M, Martin KJ, Wolf M, *et al.* Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: results of the IMPACT SHPT study. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(8):3270-3278.
284. Block GA, Zaun D, Smits G, *et al.* Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2010, 78(6):578-589.
285. Investigators ET, Chertow GM, Block GA, *et al.* Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med*, 2012, 367(26):2482-2494.
286. Thakore P, Ho WS. Vascular actions of calcimimetics: role of Ca(2)(+) -sensing receptors versus Ca(2)(+) influx through

- L-type  $\text{Ca}^{2+}$  channels. *Br J Pharmacol*, 2011, 162(3):749-762.
287. Smajilovic S, Yano S, Jabbari R, *et al.* The calcium-sensing receptor and calcimimetics in blood pressure modulation. *Br J Pharmacol*, 2011, 164(3):884-893.
288. Maillard MP, Tedjani A, Perregaux C, *et al.* Calcium-sensing receptors modulate renin release in vivo and in vitro in the rat. *J Hypertens*, 2009, 27(10):1980-1987.
289. Tsuruta Y, Okano K, Kikuchi K, *et al.* Effects of cinacalcet on **bone mineral density** and bone markers in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Exp Nephrol*, 2013, 17(1):120-126.
290. Cunningham J, Danese M, Olson K, *et al.* Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*, 2005, 68(4):1793-1800.
291. Fusaro M, D'Angelo A, Naso A, *et al.* Treatment with calcimimetic (cinacalcet) alters epoetin dosage requirements in dialysis patients: preliminary report. *Ren Fail*, 2011, 33(7):732-735.
292. Chertow GM, Lu ZJ, Xu X, *et al.* Self-reported symptoms in patients on hemodialysis with moderate to severe secondary hyperparathyroidism receiving combined therapy with cinacalcet and low-dose vitamin D sterols. *Hemodial Int*, 2012, 16(2):188-197.
293. Amgen Sensipar label prepares for off-label use in pre-dialysis population. *Pharmaceutical Approvals Monthly*, 2004, 9:28.
294. Foley RN, Li S, Liu J, *et al.* The fall and rise of parathyroidectomy in U.S. hemodialysis patients, 1992 to 2002. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(1):210-218.
295. Tominaga Y, Matsuoka S, Uno N, *et al.* Removal of autografted parathyroid tissue for recurrent renal hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *World J Surg*, 2010, 34(6):1312-1317.
296. Lishmanov A, Dorairajan S, Pak Y, *et al.* Elevated serum parathyroid hormone is a cardiovascular risk factor in moderate chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*, 2012, 44(2):541-547.
297. Chou FF, Chen JB, Lee CH, *et al.* Parathyroidectomy can

- improve bone mineral density in patients with symptomatic secondary hyperparathyroidism. *Arch Surg*, 2001, 136(9):1064-1068.
298. Zhang J, Yu X, Sun B, *et al.* Parathyroidectomy and Heart Rate Variability in Patients with Stage 5 CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(8):1378-1387.
299. Sharma J, Raggi P, Kutner N, *et al.* Improved long-term survival of dialysis patients after near-total parathyroidectomy. *J Am Coll Surg*, 2012, 214(4):400-407; discussion 407-408.
300. Puccini M, Carpi A, Cupisti A, *et al.* Total parathyroidectomy without autotransplantation for the treatment of secondary hyperparathyroidism associated with chronic kidney disease: clinical and laboratory long-term follow-up. *Biomed Pharmacother*, 2010, 64(5):359-362.
301. 胡建明, 吴宏飞, 王笑云, 等。肾性甲状旁腺功能亢进症甲状旁腺全切加前臂移植 31 例临床分析. *中华内科杂志*, 2006, 45(9):714-716。
302. 张凌, 姚力, 花瞻, 等。甲状旁腺全切除术治疗 10 例 Sagliker 综合征疗效评估. *中华内科杂志*, 2011, 50(7):562-567。
303. Zhang L, Yao L, Bian WJ, *et al.* Severe uremic leontiasis ossea ameliorated by total parathyroidectomy. *Kidney Int*, 2009, 76(10):1118.
304. 张建荣, 张凌: 慢性肾脏病继发性甲旁亢: 人民军医出版社; 2010。
305. 姚力, 张凌, 刘鹏, 等。甲状旁腺切除术治疗难治性甲状旁腺功能亢进症 89 例疗效评价. *中国血液净化*, 2009, 8(8):431-433。
306. 赵文燕, 张凌, 谢亚平, 等。甲状旁腺切除术改善继发性甲状旁腺功能亢进维持性血液透析患者生存质量. *中国血液净化*, 2011, 5(10):250-253。
307. Tominaga Y, Numano M, Tanaka Y, *et al.* Surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Semin Surg Oncol*, 1997, 13(2):87-96.
308. Vulpio C, Bossola M, De Gaetano A, *et al.* Usefulness of the combination of ultrasonography and <sup>99m</sup>Tc-sestamibi scintigraphy in the preoperative evaluation of uremic

- secondary hyperparathyroidism. *Head Neck*, 2010, 32(9):1226-1235.
309. 姚力, 王怡, 张凌, 等。规律血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进症合并甲状腺癌 1 例. *中国血液净化*, 2012, 11(7):402-404.
310. Dotzenrath C, Cupisti K, Goretzki E, *et al*. Operative treatment of renal autonomous hyperparathyroidism: cause of persistent or recurrent disease in 304 patients. *Langenbecks Arch Surg*, 2003, 387(9-10):348-354.
311. Shih ML, Duh QY, Hsieh CB, *et al*. Total parathyroidectomy without autotransplantation for secondary hyperparathyroidism. *World J Surg*, 2009, 33(2):248-254.
312. Schneider R, Kolios G, Koch BM, *et al*. An economic comparison of surgical and medical therapy in patients with secondary hyperparathyroidism--the German perspective. *Surgery*, 2010, 148(6):1091-1099.
313. Trombetti A, Stoermann C, Robert JH, *et al*. Survival after parathyroidectomy in patients with end-stage renal disease and severe hyperparathyroidism. *World J Surg*, 2007, 31(5):1014-1021.
314. Kuzela DC, Huffer WE, Conger JD, *et al*. Soft tissue calcification in chronic dialysis patients. *Am J Pathol*, 1977, 86(2):403-424.
315. Meema HE, Oreopoulos DG, deVeber GA. Arterial calcifications in severe chronic renal disease and their relationship to dialysis treatment, renal transplant, and parathyroidectomy. *Radiology*, 1976, 121(2):315-321.
316. Hong D, Wu S, Pu L, *et al*. Abdominal aortic calcification is not superior over other vascular calcification in predicting mortality in hemodialysis patients: a retrospective observational study. *BMC Nephrol*, 2013, 14(1):120.
317. Volkov MM, Smirnov AV, Dobronravov VA, *et al*. [Heart valve calcification in patients with chronic kidney disease]. *Klin Med (Mosk)*, 2009, 87(6):31-35.
318. Adragao T, Pires A, Lucas C, *et al*. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19(6):1480-1488.
319. Ketteler M, Biggar PH. Review article: Getting the balance right: assessing causes and extent of vascular calcification in

- chronic kidney disease. *Nephrology* (Carlton), 2009, 14(4):389-394.
320. Sage AP, Tintut Y, Demer LL. Regulatory mechanisms in vascular calcification. *Nat Rev Cardiol*, 2010, 7(9):528-536.
321. Covic A, Kanbay M, Voroneanu L, *et al.* Vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin Sci (Lond)*, 2010, 119(3):111-121.
322. Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, *et al.* Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*, 2004, 164(12):1285-1292.
323. Wilson PW, Kauppila LI, O'Donnell CJ, *et al.* Abdominal aortic calcific deposits are an important predictor of vascular morbidity and mortality. *Circulation*, 2001, 103(11):1529-1534.
324. Liu S, Zhang DL, Guo W, *et al.* Left ventricular mass index and aortic arch calcification score are independent mortality predictors of maintenance hemodialysis patients. *Hemodial Int*, 2012, 16(4):504-511.
325. Honkanen E, Kauppila L, Wikstrom B, *et al.* Abdominal aortic calcification in dialysis patients: results of the CORD study. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(12):4009-4015.
326. Oyama N, Gona P, Salton CJ, *et al.* Differential impact of age, sex, and hypertension on aortic atherosclerosis: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(1):155-159.
327. Schurgin S, Rich S, Mazzone T. Increased prevalence of significant coronary artery calcification in patients with diabetes. *Diabetes Care*, 2001, 24(2):335-338.
328. Mizobuchi M, Towler D, Slatopolsky E. Vascular calcification: the killer of patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(7):1453-1464.
329. London GM, Marchais SJ, Metivier F, *et al.* Cardiovascular risk in end-stage renal disease: vascular aspects. *Nephrol Dial Transplant*, 2000, 15 Suppl 5:97-104.
330. Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, *et al.* Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate. *Circ Res*, 2011, 109(6):697-711.
331. Ferramosca E, Burke S, Chasan-Taber S, *et al.* Potential antiatherogenic and anti-inflammatory properties of

- sevelamer in maintenance hemodialysis patients. *Am Heart J*, 2005, 149(5):820-825.
332. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, *et al*. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int*, 2005, 68(4):1815-1824.
333. Jamal SA, Fitchett D, Lok CE, *et al*. The effects of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality among patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(10):3168-3174.
334. Nikolov IG, Joki N, Maizel J, *et al*. Pleiotropic effects of the non-calcium phosphate binder sevelamer. *Kidney Int Suppl*, 2006(105):S16-23.
335. Yamada K, Fujimoto S, Nishiura R, *et al*. Risk factors of the progression of abdominal aortic calcification in patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22(7):2032-2037.
336. Jean G, Bresson E, Lorriaux C, *et al*. Increased levels of serum parathyroid hormone and fibroblast growth factor-23 are the main factors associated with the progression of vascular calcification in long-hour hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(3):c132-138.
337. Shroff R, Egerton M, Bridel M, *et al*. A bimodal association of vitamin D levels and vascular disease in children on dialysis. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(6):1239-1246.
338. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Vitamin D and vascular calcification. *Curr Opin Lipidol*, 2007, 18(1):41-46.
339. Ogawa T, Ishida H, Akamatsu M, *et al*. Relation of oral 1alpha-hydroxy vitamin D3 to the progression of aortic arch calcification in hemodialysis patients. *Heart Vessels*, 2010, 25(1):1-6.
340. Drueke TB, Massy ZA. Role of vitamin D in vascular calcification: bad guy or good guy? *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(5):1704-1707.
341. Urena-Torres PA, Floege J, Hawley CM, *et al*. Protocol adherence and the progression of cardiovascular calcification in the ADVANCE study. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(1):146-152.
342. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, *et al*. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of

- cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(4):1327-1339.
343. Bleyer AJ, Burkart J, Piazza M, *et al.* Changes in cardiovascular calcification after parathyroidectomy in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis*, 2005, 46(3):464-469.
344. Oschatz E, Benesch T, Kodras K, *et al.* Changes of coronary calcification after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*, 2006, 48(2):307-313.
345. Moe SM, O'Neill KD, Reslerova M, *et al.* Natural history of vascular calcification in dialysis and transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19(9):2387-2393.
346. Lewiecki EM, Watts NB. Assessing response to osteoporosis therapy. *Osteoporos Int*, 2008, 19(10):1363-1368.
347. Cunningham J, Sprague SM, Cannata-Andia J, *et al.* Osteoporosis in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 2004, 43(3):566-571.
348. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, *et al.* International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions. *Bone*, 2008, 43(6):1115-1121.
349. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 1994, 843:1-129.
350. Makras P, Vaipopoulos G, Lyritis GP, *et al.* 2011 guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporosis in Greece. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2012, 12(1):38-42.
351. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*, 1996, 312(7041):1254-1259.
352. Ott SM. Review article: Bone density in patients with chronic kidney disease stages 4-5. *Nephrology (Carlton)*, 2009, 14(4):395-403.
353. Zhang XH, Liu XS, Vasilic B, *et al.* In vivo microMRI-based finite element and morphological analyses of tibial trabecular bone in eugonadal and hypogonadal men before and after testosterone treatment. *J Bone Miner Res*, 2008, 23(9):1426-1434.
354. Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis in postmenopausal women and older men (RACGP) (updated on Feb 2010)

- <http://www.racgp.org.au/guidelines/musculoskeletaldiseases/osteoporosis>>. 2010.
355. Frost SA, Nguyen ND, Center JR, *et al.* Timing of repeat BMD measurements: development of an absolute risk-based prognostic model. *J Bone Miner Res*, 2009, 24(11):1800-1807.
356. 郭世绂, 张兆琪, 邱敬清, 等。老年性骨质疏松的诊断及脊柱压缩性骨折. *中华骨科杂志*, 1993。
357. Boutry N, Cortet B, Dubois P, *et al.* Trabecular bone structure of the calcaneus: preliminary in vivo MR imaging assessment in men with osteoporosis. *Radiology*, 2003, 227(3):708-717.
358. Krug R, Banerjee S, Han ET, *et al.* Feasibility of in vivo structural analysis of high-resolution magnetic resonance images of the proximal femur. *Osteoporos Int*, 2005, 16(11):1307-1314.
359. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, *et al.* The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*, 2000, 11 Suppl 6:S2-17.
360. Chung S, Kim T, Lee H. Relationship between Vitamin D level and bone mineral density in postmenopausal women from Bucheon area. *J Korean Society Osteoporos*, 2009, 7:198-202.
361. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, *et al.* The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 2004, 350(5):459-468.
362. Delmas PD, Seeman E. Changes in bone mineral density explain little of the reduction in vertebral or nonvertebral fracture risk with anti-resorptive therapy. *Bone*, 2004, 34(4):599-604.
363. Delmas PD. Markers of bone turnover for monitoring treatment of osteoporosis with antiresorptive drugs. *Osteoporos Int*, 2000, 11 Suppl 6:S66-76.
364. Kann PH, Pfutzner A, Delling G, *et al.* Transiliac bone biopsy in osteoporosis: frequency, indications, consequences and complications. An evaluation of 99 consecutive cases over a period of 14 years. *Clin Rheumatol*, 2006,

- 25(1):30-34.
365. Koh LK, Sedrine WB, Torralba TP, *et al.* A simple tool to identify asian women at increased risk of osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2001, 12(8):699-705.
366. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, *et al.* Development and use of FRAX in osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2010, 21 Suppl 2:S407-413.
367. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, *et al.* Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int*, 2005, 16(6):581-589.
368. 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会。原发性骨质疏松症诊治指南。中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4:2-17。
369. Cesini J, Cheriet S, Breuil V, *et al.* Osteoporosis: chronic kidney disease in rheumatology practice. *Joint Bone Spine*, 2012, 79 Suppl 2:S104-109.
370. Cannata-Andia JB, Rodriguez Garcia M, Gomez Alonso C. Osteoporosis and adynamic bone in chronic kidney disease. *J Nephrol*, 2013, 26(1):73-80.
371. Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE, *et al.* Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res*, 2007, 22(4):503-508.
372. Miller PD, Roux C, Boonen S, *et al.* Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: a pooled analysis of nine clinical trials. *J Bone Miner Res*, 2005, 20(12):2105-2115.
373. Boonen S, Black D, Sellmeyer D, *et al.* The skeletal response to zoledronic acid is not affected by mild to moderate renal impairment. *Calcif Tissue Int*, 2008, 82(suppl 1):S214.
374. Toussaint ND, Elder GJ, Kerr PG. Bisphosphonates in chronic kidney disease; balancing potential benefits and adverse effects on bone and soft tissue. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4(1):221-233.
375. Hartle JE, Tang X, Kirchner HL, *et al.* Bisphosphonate therapy, death, and cardiovascular events among female patients with CKD: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis*, 2012, 59(5):636-644.
376. Gordon PL, Frassetto LA. Management of osteoporosis in CKD Stages 3 to 5. *Am J Kidney Dis*, 2010, 55(5):941-956.

377. Amerling R, Harbord NB, Pullman J, *et al.* Bisphosphonate use in chronic kidney disease: association with adynamic bone disease in a bone histology series. *Blood Purif*, 2010, 29(3):293-299.
378. Miller PD. The kidney and bisphosphonates. *Bone*, 2011, 49(1):77-81.
379. Lafage-Proust MH. Once-yearly intravenous zoledronate does not impair renal function in postmenopausal women. *Kidney Int*, 2008, 74(5):557-559.
380. Perazella MA, Markowitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int*, 2008, 74(11):1385-1393.
381. Ott SM. Bisphosphonate safety and efficacy in chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2012, 82(8):833-835.
382. Shih AW, Weir MA, Clemens KK, *et al.* Oral bisphosphonate use in the elderly is not associated with acute kidney injury. *Kidney Int*, 2012, 82(8):903-908.
383. Rucker D, Tonelli M, Coles MG, *et al.* Vitamin D insufficiency and treatment with oral vitamin D3 in northern-dwelling patients with chronic kidney disease. *J Nephrol*, 2009, 22(1):75-82.
384. Ishimura E, Nishizawa Y, Inaba M, *et al.* Serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D, 24,25-dihydroxyvitamin D, and 25-hydroxyvitamin D in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Kidney Int*, 1999, 55(3):1019-1027.
385. Snijder MB, van Schoor NM, Pluijm SM, *et al.* Vitamin D status in relation to one-year risk of recurrent falling in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(8):2980-2985.
386. Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, *et al.* Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res*, 2003, 18(2):343-351.
387. Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women: a 3-year randomized controlled trial. *Arch Intern Med*, 2006, 166(4):424-430.
388. Harwood RH, Sahota O, Gaynor K, *et al.* A randomised, controlled comparison of different calcium and vitamin D supplementation regimens in elderly women after hip fracture: The Nottingham Neck of Femur (NONOF) Study. *Age Ageing*, 2004, 33(1):45-51.

389. Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, *et al.* Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VIII: Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev*, 2002, 23(4):560-569.
390. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, *et al.* Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 2005, 293(18):2257-2264.
391. Silverman SL. Calcitonin. *Rheum Dis Clin North Am*, 2001, 27(1):187-196.
392. Civitelli R, Gonnelli S, Zacchei F, *et al.* Bone turnover in postmenopausal osteoporosis. Effect of calcitonin treatment. *J Clin Invest*, 1988, 82(4):1268-1274.
393. Chesnut CH, 3rd, Majumdar S, Newitt DC, *et al.* Effects of salmon calcitonin on trabecular microarchitecture as determined by magnetic resonance imaging: results from the QUEST study. *J Bone Miner Res*, 2005, 20(9):1548-1561.
394. 王世相, 李寒. 鲑鱼降钙素治疗维持性透析患者骨质疏松的临床研究. *中华医学杂志*, 2008, 88(6):387-390.
395. 石书梅, 赵学智, 陆烈, 等. 降钙素及二膦酸盐治疗血液透析患者肾性骨病的长期疗效. *中华肾脏病杂志*, 2009, 25(5):341-344.
396. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, *et al.* Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VI. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev*, 2002, 23(4):540-551.
397. Chesnut CH, 3rd, Silverman S, Andriano K, *et al.* A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med*, 2000, 109(4):267-276.
398. Toth E, Csopor E, Meszaros S, *et al.* The effect of intranasal salmon calcitonin therapy on bone mineral density in idiopathic male osteoporosis without vertebral fractures--an open label study. *Bone*, 2005, 36(1):47-51.
399. Cranney A, Welch V, Adachi JD, *et al.* Calcitonin for the treatment and prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000(2):CD001983.

400. Chesnut CH, 3rd, Azria M, Silverman S, *et al.* Salmon calcitonin: a review of current and future therapeutic indications. *Osteoporos Int*, 2008, 19(4):479-491.
401. Leaffer D, Sweeney M, Kellerman LA, *et al.* Modulation of osteogenic cell ultrastructure by RS-23581, an analog of human parathyroid hormone (PTH)-related peptide-(1-34), and bovine PTH-(1-34). *Endocrinology*, 1995, 136(8):3624-3631.
402. Miller PD, Schwartz EN, Chen P, *et al.* Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment. *Osteoporos Int*, 2007, 18(1):59-68.
403. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, *et al.* The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 2003, 18(1):9-17.
404. Saag KG, Shane E, Boonen S, *et al.* Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*, 2007, 357(20):2028-2039.
405. Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ, *et al.* Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest*, 2000, 106(12):1553-1560.
406. Szulc P, Munoz F, Claustrat B, *et al.* Bioavailable estradiol may be an important determinant of osteoporosis in men: the MINOS study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(1):192-199.
407. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, *et al.* Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*, 2003, 290(13):1729-1738.
408. Weisinger JR, Gonzalez L, Alvarez H, *et al.* Role of persistent amenorrhea in bone mineral metabolism of young hemodialyzed women. *Kidney Int*, 2000, 58(1):331-335.
409. Matuszkiewicz-Rowinska J, Skorzewska K, Radowicki S, *et al.* The benefits of hormone replacement therapy in pre-menopausal women with oestrogen deficiency on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 1999, 14(5):1238-1243.
410. Anderson GD, Odegard PS. Pharmacokinetics of estrogen

- and progesterone in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2004, 11(4):357-360.
411. Hulley S, Grady D, Bush T, *et al.* Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*, 1998, 280(7):605-613.
412. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 2002, 288(3):321-333.
413. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, *et al.* Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, 291(14):1701-1712.
414. Czock D, Keller F, Heringa M, *et al.* Raloxifene pharmacokinetics in males with normal and impaired renal function. *Br J Clin Pharmacol*, 2005, 59(4):479-482.
415. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, *et al.* Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA*, 1999, 282(7):637-645.
416. Ishani A, Blackwell T, Jamal SA, *et al.* The effect of raloxifene treatment in postmenopausal women with CKD. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(7):1430-1438.
417. Weisinger JR, Heilberg IP, Hernandez E, *et al.* Selective estrogen receptor modulators in chronic renal failure. *Kidney Int Suppl*, 2003(85):S62-65.
418. Egbuna OI, Taylor JG, Bushinsky DA, *et al.* Elevated calcium phosphate product after renal transplantation is a risk factor for graft failure. *Clin Transplant*, 2007, 21(4):558-566.
419. Stavroulopoulos A, Cassidy MJ, Porter CJ, *et al.* Vitamin D status in renal transplant recipients. *Am J Transplant*, 2007, 7(11):2546-2552.
420. Ghanekar H, Welch BJ, Moe OW, *et al.* Post-renal transplantation hypophosphatemia: a review and novel insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2006, 15(2):97-104.
421. Yakupoglu HY, Corsenca A, Wahl P, *et al.* Posttransplant

- acidosis and associated disorders of mineral metabolism in patients with a renal graft. *Transplantation*, 2007, 84(9):1151-1157.
422. Schaeffner ES, Fodinger M, Kramar R, *et al.* Prognostic associations of serum calcium, phosphate and calcium phosphate concentration product with outcomes in kidney transplant recipients. *Transpl Int*, 2007, 20(3):247-255.
423. Akaberi S, Simonsen O, Lindergard B, *et al.* Can DXA predict fractures in renal transplant patients? *Am J Transplant*, 2008, 8(12):2647-2651.
424. Grotz WH, Mundinger FA, Gugel B, *et al.* Bone fracture and osteodensitometry with dual energy X-ray absorptiometry in kidney transplant recipients. *Transplantation*, 1994, 58(8):912-915.
425. Giannini S, D'Angelo A, Carraro G, *et al.* Persistently increased bone turnover and low bone density in long-term survivors to kidney transplantation. *Clin Nephrol*, 2001, 56(5):353-363.
426. Durieux S, Mercadal L, Orcel P, *et al.* Bone mineral density and fracture prevalence in long-term kidney graft recipients. *Transplantation*, 2002, 74(4):496-500.
427. Torres A, Rodriguez AP, Concepcion MT, *et al.* Parathyroid function in long-term renal transplant patients: importance of pre-transplant PTH concentrations. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, 13 Suppl 3:94-97.
428. Schmid T, Muller P, Spelsberg F. Parathyroidectomy after renal transplantation: a retrospective analysis of long-term outcome. *Nephrol Dial Transplant*, 1997, 12(11):2393-2396.
429. Heaf J, Tvedegaard E, Kanstrup IL, *et al.* Hyperparathyroidism and long-term bone loss after renal transplantation. *Clin Transplant*, 2003, 17(3):268-274.
430. Dumoulin G, Hory B, Nguyen NU, *et al.* No trend toward a spontaneous improvement of hyperparathyroidism and high bone turnover in normocalcemic long-term renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis*, 1997, 29(5):746-753.
431. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 2007, 357(3):266-281.
432. Cannell JJ, Hollis BW, Zasloff M, *et al.* Diagnosis and treatment of vitamin D deficiency. *Expert Opin Pharmacother*, 2008, 9(1):107-118.

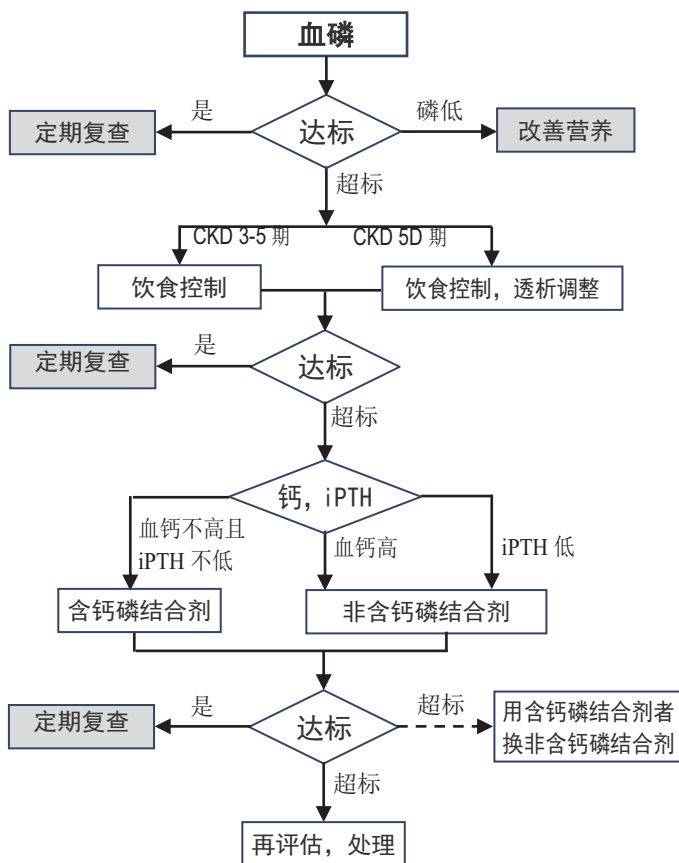
433. Reichrath J, Nurnberg B. Solar UV-radiation, vitamin D and skin cancer surveillance in organ transplant recipients (OTRs). *Adv Exp Med Biol*, 2008, 624:203-214.
434. Kodras K, Haas M. Effect of kidney transplantation on bone. *Eur J Clin Invest*, 2006, 36 Suppl 2:63-75.
435. Amin S, LaValley MP, Simms RW, *et al.* The role of vitamin D in corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analytic approach. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(8):1740-1751.
436. De Sevaux RG, Hoitsma AJ, Corstens FH, *et al.* Treatment with vitamin D and calcium reduces bone loss after renal transplantation: a randomized study. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(6):1608-1614.
437. Torres A, Garcia S, Gomez A, *et al.* Treatment with intermittent calcitriol and calcium reduces bone loss after renal transplantation. *Kidney Int*, 2004, 65(2):705-712.
438. Josephson MA, Schumm LP, Chiu MY, *et al.* Calcium and calcitriol prophylaxis attenuates posttransplant bone loss. *Transplantation*, 2004, 78(8):1233-1236.
439. Grotz W, Nagel C, Poeschel D, *et al.* Effect of ibandronate on bone loss and renal function after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12(7):1530-1537.
440. Coco M, Glicklich D, Faugere MC, *et al.* Prevention of bone loss in renal transplant recipients: a prospective, randomized trial of intravenous pamidronate. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(10):2669-2676.
441. Cueto-Manzano AM, Konel S, Freemont AJ, *et al.* Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and calcium carbonate on bone loss associated with long-term renal transplantation. *Am J Kidney Dis*, 2000, 35(2):227-236.
442. Jeffery JR, Leslie WD, Karpinski ME, *et al.* Prevalence and treatment of decreased bone density in renal transplant recipients: a randomized prospective trial of calcitriol versus alendronate. *Transplantation*, 2003, 76(10):1498-1502.
443. Wissing KM, Broeders N, Moreno-Reyes R, *et al.* A controlled study of vitamin D3 to prevent bone loss in renal-transplant patients receiving low doses of steroids. *Transplantation*, 2005, 79(1):108-115.
444. Berczi C, Asztalos L, Kincses Z, *et al.* Comparison of calcium and alfacalcidol supplement in the prevention of osteopenia after kidney transplantation. *Osteoporos Int*, 2003,

- 14(5):412-417.
445. Uyar M, Sezer S, Arat Z, *et al.* 1,25-dihydroxyvitamin D(3) therapy is protective for renal function and prevents hyperparathyroidism in renal allograft recipients. *Transplant Proc*, 2006, 38(7):2069-2073.
446. Tanaci N, Karakose H, Guvener N, *et al.* Influence of 1,25-dihydroxyvitamin D3 as an immunomodulator in renal transplant recipients: a retrospective cohort study. *Transplant Proc*, 2003, 35(8):2885-2887.
447. Conley E, Muth B, Samaniego M, *et al.* Bisphosphonates and bone fractures in long-term kidney transplant recipients. *Transplantation*, 2008, 86(2):231-237.
448. Sadideen HM, Taylor JD, Goldsmith DJ. Total parathyroidectomy without autotransplantation after renal transplantation for tertiary hyperparathyroidism: long-term follow-up. *Int Urol Nephrol*, 2012, 44(1):275-281.
449. Kalantar-Zadeh K, Gutekunst L, Mehrotra R, *et al.* Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(3):519-530.

## 附录

## 一、钙磷紊乱与甲状旁腺功能亢进症的处理流程

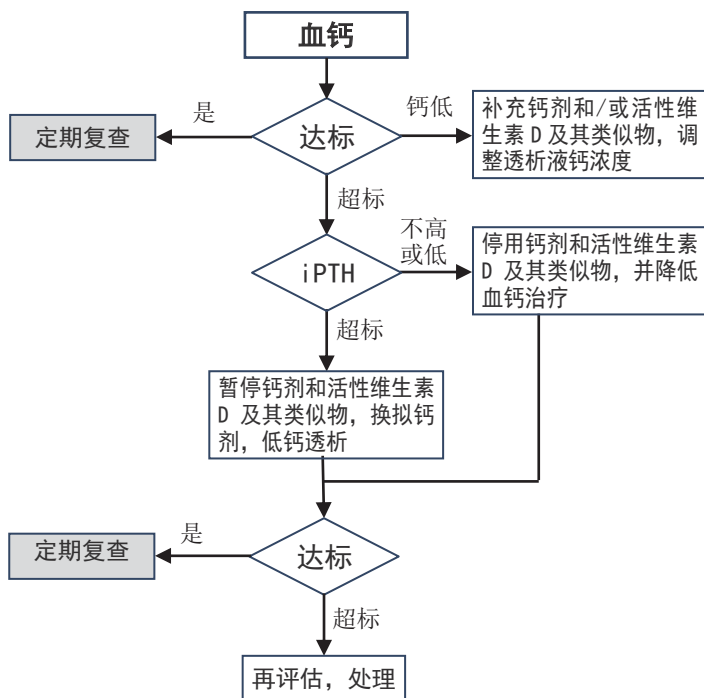
## 1、慢性肾脏病患者血磷控制流程图



流程 1 慢性肾脏病患者的血磷控制

注：iPTH, 全段甲状旁腺激素。CKD 3-5 期患者血磷的目标值为  $0.87 \sim 1.45 \text{ mmol/L}$ ，CKD 5D 期患者血磷的目标值为  $1.13 \sim 1.78 \text{ mmol/L}$ 。虚线箭头表示可选。

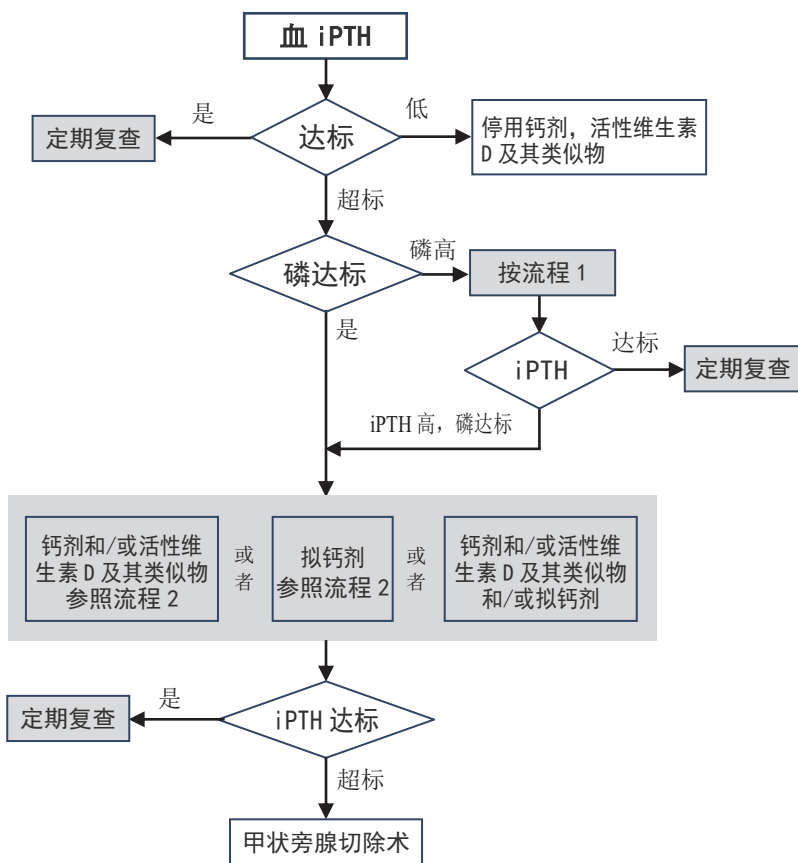
## 2、慢性肾脏病患者血钙控制流程图



流程 2 慢性肾脏病患者的血钙控制

注：CKD 患者血清校正钙的目标值为  $2.10 \sim 2.50 \text{ mmol/L}$ 。

## 3、慢性肾脏病患者甲状旁腺功能亢进症治疗的流程图



流程 3 慢性肾脏病患者甲状旁腺功能亢进症的治疗流程

注：iPTH，全段甲状旁腺激素。

## 二、不同食物及食品添加剂的磷含量

附表 1. 不同食物磷/蛋白比值

|                            | 容量     | 磷 (mg)  | 蛋白 (g) | 磷 / 蛋白<br>(mg/g) |
|----------------------------|--------|---------|--------|------------------|
| <b>磷/蛋白&lt;5mg/g</b>       |        |         |        |                  |
| 鸡蛋蛋白 <sup>a</sup>          | 1 个, 大 | 5       | 3.60   | 1.4              |
| 猪皮                         | 100g   | 84.66   | 61.38  | 1.4              |
| 海参                         | 100g   | 28      | 16.5   | 1.7              |
| 罗非鱼                        | 100g   | 102.29  | 22.57  | 4.5              |
| <b>磷/蛋白 5-10mg/g</b>       |        |         |        |                  |
| 火腿                         | 100g   | 90      | 16     | 5.6              |
| 水面筋                        | 100g   | 133     | 23.5   | 5.7              |
| 黄油                         | 100g   | 8       | 1.4    | 5.7              |
| 鸭胸脯肉                       | 100g   | 86      | 15     | 5.7              |
| 羊羔肉                        | 100g   | ~199.88 | ~31.75 | 6.3              |
| 金枪鱼, 清水罐头                  | 100g   | 139     | 25.51  | 6.4              |
| 火鸡 (除去内脏)                  | 100g   | ~211.64 | ~28.22 | 7.5              |
| 牛肉酱                        | 100g   | 194.00  | 25.75  | 7.5              |
| 金华火腿                       | 100g   | 125     | 16.4   | 7.6              |
| 羊肉(肥瘦)(均值)                 | 100g   | 146     | 19     | 7.7              |
| 木耳(水发)[黑木耳, 云耳]            | 100g   | 12      | 1.5    | 8.0              |
| 鸡(均值)                      | 100g   | 156     | 19.3   | 8.1              |
| 黄鳍金枪鱼                      | 100g   | 244.56  | 29.98  | 8.2              |
| 香肠                         | 100g   | 198     | 24.1   | 8.2              |
| 方便面                        | 100g   | 80      | 9.5    | 8.4              |
| 牛肉(肥瘦)(均值)                 | 100g   | 168     | 19.9   | 8.4              |
| Nepro 配方 (66) 雅培<br>肾病营养配方 | 306.8g | 165     | 19.10  | 8.6              |
| 猪肉肠                        | 2 根    | 44      | 5.10   | 8.6              |
| 牛肉(前腱)                     | 100g   | 181     | 20.3   | 8.9              |
| 龙虾                         | 100g   | 184.60  | 20.46  | 9.0              |
| 雪糕                         | 100g   | 21      | 2.3    | 9.1              |
| 热狗, 快餐 <sup>b</sup>        | 1 个    | 97      | 10.40  | 9.3              |
| 猪肉(瘦)                      | 100g   | 189     | 20.3   | 9.3              |

|                          | 容量     | 磷 (mg) | 蛋白 (g) | 磷 / 蛋白<br>(mg/g) |
|--------------------------|--------|--------|--------|------------------|
| 鳕鱼                       | 100g   | 223.40 | 22.93  | 9.7              |
| 苏打饼干                     | 100g   | 82     | 8.4    | 9.8              |
| <b>磷/蛋白 10-15mg/g</b>    |        |        |        |                  |
| 粉皮                       | 100g   | 2      | 0.2    | 10.0             |
| 鲑鱼, 红鲑鱼                  | 100g   | 276.31 | 27.28  | 10.1             |
| 蓝蟹                       | 100g   | 205.76 | 20.22  | 10.2             |
| 面包圈 (4") <sup>c</sup>    | 1 个    | 89     | 8.70   | 10.2             |
| 曲奇饼                      | 100g   | 67     | 6.5    | 10.3             |
| 豆角                       | 100g   | 26     | 2.5    | 10.4             |
| 奶酪汉堡包, 快餐 <sup>b,e</sup> | 1 个    | 162    | 15.40  | 10.5             |
| 黄鱼 (小黄花鱼)                | 100g   | 188    | 17.9   | 10.5             |
| 大比目鱼                     | 100g   | 284.54 | 26.69  | 10.7             |
| 金枪鱼, 油罐头                 | 100g   | 311.58 | 29.16  | 10.7             |
| 鸡腿                       | 100g   | 172    | 16     | 10.8             |
| 带鱼 (白带鱼, 刀鱼)             | 100g   | 191    | 17.7   | 10.8             |
| 虹鳟鱼                      | 100g   | 398.59 | 36.33  | 11.0             |
| 鸡胸脯肉                     | 100g   | 214    | 19.4   | 11.0             |
| 河虾                       | 100g   | 186    | 16.4   | 11.3             |
| 豆腐 (内酯)                  | 100g   | 57     | 5      | 11.4             |
| 草鱼 (白鲢, 草包鱼)             | 100g   | 203    | 16.6   | 12.2             |
| 对虾                       | 100g   | 228    | 18.6   | 12.3             |
| 猪肉 (肥瘦) (均值)             | 100g   | 162    | 13.2   | 12.3             |
| 乌鳢 (黑鱼, 石斑鱼, 生鱼)         | 100g   | 232    | 18.5   | 12.5             |
| 面包(均值)                   | 100g   | 107    | 8.3    | 12.9             |
| 豆腐(北)                    | 100g   | 158    | 12.2   | 13.0             |
| 花生酱                      | 100g   | 90     | 6.9    | 13.0             |
| 旗鱼                       | 100g   | 336.27 | 25.40  | 13.2             |
| 黄豆 (大豆)                  | 100g   | 465    | 35     | 13.3             |
| 整个鸡蛋                     | 1 个, 大 | 84     | 6.30   | 13.3             |
| 火腿肠                      | 100g   | 187    | 14     | 13.4             |
| 冬笋                       | 100g   | 56     | 4.1    | 13.7             |
| 甜面酱                      | 100g   | 76     | 5.5    | 13.8             |
| 黑豆 (黑大豆)                 | 100g   | 500    | 36     | 13.9             |
| 明虾                       | 100g   | 189    | 13.4   | 14.1             |
| 粳米 (标准) (机米)             | 100g   | 112    | 7.9    | 14.2             |

|                       | 容量          | 磷 (mg) | 蛋白 (g) | 磷 / 蛋白<br>(mg/g) |
|-----------------------|-------------|--------|--------|------------------|
| 豆奶 (豆乳)               | 100g        | 35     | 2.4    | 14.6             |
| 稻米 (均值)               | 100g        | 110    | 7.4    | 14.9             |
| <b>磷/蛋白 15-20mg/g</b> | <b>100g</b> |        |        |                  |
| 西瓜(均值)                | 100g        | 9      | 0.6    | 15.0             |
| 花生(炒)                 | 100g        | 326    | 21.7   | 15.0             |
| 花生 <sup>c</sup>       | 100g        | 356.26 | 23.63  | 15.1             |
| 蛋糕(均值)                | 100g        | 130    | 8.6    | 15.1             |
| 虾米 (海米, 虾仁)           | 100g        | 666    | 43.7   | 15.2             |
| 馒头(均值)                | 100g        | 107    | 7      | 15.3             |
| 绿豆                    | 100g        | 337    | 21.6   | 15.6             |
| 油饼                    | 100g        | 124    | 7.9    | 15.7             |
| 黄豆芽                   | 100g        | 74     | 4.5    | 16.4             |
| 鸡肝                    | 1 个         | 79     | 4.80   | 16.5             |
| 豆浆                    | 100g        | 30     | 1.8    | 16.7             |
| 团粉 (芡粉)               | 100g        | 25     | 1.5    | 16.7             |
| 奶油乳酪 <sup>d</sup>     | 1 汤勺        | 15     | 0.90   | 16.7             |
| 小麦粉 (标准粉)             | 100g        | 188    | 11.2   | 16.8             |
| 豆腐干(均值)               | 100g        | 273    | 16.2   | 16.9             |
| 马铃薯粉                  | 100g        | 123    | 7.2    | 17.1             |
| 西兰花 (绿菜花)             | 100g        | 72     | 4.1    | 17.6             |
| 芥蓝(甘蓝菜, 盖蓝菜)          | 100g        | 50     | 2.8    | 17.9             |
| 山药 (薯蓣, 大薯)           | 100g        | 34     | 1.9    | 17.9             |
| 叉烧肉                   | 100g        | 430    | 23.8   | 18.1             |
| 虾皮                    | 100g        | 582    | 30.7   | 19.0             |
| 燕麦片                   | 100g        | 291    | 15     | 19.4             |
| 面条(均值)                | 100g        | 162    | 8.3    | 19.5             |
| <b>磷/蛋白 20-25mg/g</b> |             |        |        |                  |
| 粉丝                    | 100g        | 16     | 0.8    | 20.0             |
| 可乐                    | 100g        | 4      | 0.2    | 20.0             |
| 马铃薯 (土豆, 洋芋)          | 100g        | 40     | 2      | 20.0             |
| 香蕉 (甘蕉)               | 100g        | 28     | 1.4    | 20.0             |
| 马苏里拉奶酪 <sup>d</sup>   | 100g        | 525.57 | 26.10  | 20.1             |
| 西式蛋糕                  | 100g        | 160    | 7.8    | 20.5             |
| 玉米淀粉                  | 100g        | 25     | 1.2    | 20.8             |
| 茄子 (均值)               | 100g        | 23     | 1.1    | 20.9             |
| 瑞士奶酪 <sup>d</sup>     | 100g        | 567.90 | 26.81  | 21.2             |

|                                 | 容量               | 磷 (mg) | 蛋白 (g) | 磷 / 蛋白<br>(mg/g) |
|---------------------------------|------------------|--------|--------|------------------|
| 西葫芦                             | 100g             | 17     | 0.8    | 21.3             |
| 葫芦 (长瓜, 蒲瓜, 瓠瓜)                 | 100g             | 15     | 0.7    | 21.4             |
| 油菜                              | 100g             | 39     | 1.8    | 21.7             |
| 豇豆                              | 100g             | 63     | 2.9    | 21.7             |
| 桃 (均值)                          | 100g             | 20     | 0.9    | 22.2             |
| 蚕豆                              | 100g             | 200    | 8.8    | 22.7             |
| 鸡蛋蛋黄 <sup>a</sup>               | 1 个, 大           | 65     | 2.60   | 22.8             |
| 杏仁 <sup>c</sup>                 | 24 个             | 137    | 6.00   | 23.0             |
| 西瓜子 (炒)                         | 100g             | 765    | 32.7   | 23.4             |
| 米饭 (蒸) (均值)                     | 100g             | 62     | 2.6    | 23.8             |
| 小白菜                             | 100g             | 36     | 1.5    | 24.0             |
| 鲜香菇 (香蕈, 冬菇)                    | 100g             | 53     | 2.2    | 24.1             |
| 牛乳 (均值)                         | 100g             | 73     | 3      | 24.3             |
| <b>磷/蛋白&gt;25mg/g</b>           |                  |        |        |                  |
| 芋头 (芋艿, 毛芋)                     | 100g             | 55     | 2.2    | 25.0             |
| 小米                              | 100g             | 229    | 9      | 25.4             |
| 四季豆 (菜豆)                        | 100g             | 51     | 2      | 25.5             |
| 柑桔 (均值)                         | 100g             | 18     | 0.7    | 25.7             |
| 巧克力                             | 100g             | 114    | 4.3    | 26.5             |
| 橙                               | 100g             | 22     | 0.8    | 27.5             |
| 饼干, 鸡蛋、香肠, 三明治, 快餐 <sup>b</sup> | 1 个              | 562    | 20.00  | 28.1             |
| 牛奶, 低脂 (2%)                     | 1 液盎司<br>29.57ml | 229    | 8.10   | 28.3             |
| 海带(干) (江白菜, 昆布)                 | 100g             | 52     | 1.8    | 28.9             |
| 丝瓜                              | 100g             | 29     | 1      | 29.0             |
| 啤酒 (均值)                         | 100g             | 12     | 0.4    | 30.0             |
| 葡萄酒 (均值)                        | 100g             | 3      | 0.1    | 30.0             |
| 腰果                              | 100g             | 490.30 | 15.17  | 32.3             |
| 中华猕猴桃 (毛叶猕猴桃)                   | 100g             | 26     | 0.8    | 32.5             |
| 杏干                              | 100g             | 89     | 2.7    | 33.0             |
| 酸奶 (均值)                         | 100g             | 85     | 2.5    | 34.0             |
| 蘑菇 (鲜蘑)                         | 100g             | 94     | 2.7    | 34.8             |
| 梨 (均值)                          | 100g             | 14     | 0.4    | 35.0             |
| 酱油 (均值)                         | 100g             | 204    | 5.6    | 36.4             |
| 银耳(干) (白木耳)                     | 100g             | 369    | 10     | 36.9             |

|                     | 容量   | 磷 (mg) | 蛋白 (g) | 磷 / 蛋白<br>(mg/g) |
|---------------------|------|--------|--------|------------------|
| 芝麻酱                 | 2 汤勺 | 220    | 5.10   | 43.1             |
| 葵花籽                 | 3 汤勺 | 370    | 6.20   | 59.7             |
| 液体无脂奶粉 <sup>b</sup> | 100g | 67.02  | 1.06   | 63.3             |

**资料来源:**

根据美国 USDA 营养学标准及中国食物成分修订。

a: 磷/蛋白比值在鸡蛋里面分别为: 整个鸡蛋 13.4, 蛋黄 24.7, 蛋白 1.4mg/g

b: 产品包含磷添加剂

c: 来源于坚果、种子及谷物的磷生物价≤其他来源

d: 不同乳酪之间食物添加剂不同

e: 快餐中不同乳酪之间食物添加剂不同

附表 2. 含磷的食物添加剂种类

| 磷酸盐   | 分子量     | 目的                                                 | 在以下食物中含有                                                                                                                     |
|-------|---------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 磷酸氢钙  | 172. 09 | 钙磷添加物，<br>面团改良剂                                    | 面包类，发酵类烘焙产品，谷类，干粉配方饮料，面粉                                                                                                     |
| 磷酸氢二钠 | 141. 96 | 螯合剂，乳化剂，<br>缓冲剂，吸水剂，<br>PH 调节剂，蛋白变性剂，<br>碱化剂，稳定剂   | 婴儿食品，奶饮料，复合维生素片，酸奶<br>早餐谷物，乳酪，浓缩牛奶，奶油，淡奶，调味乳粉<br>明胶，混合啤酒，冰淇淋，仿干酪，婴儿食品，新鲜乳酪蛋糕<br>新鲜布丁，等渗饮料，脱脂奶粉，意面，宠物食品<br>加工奶酪，淀粉，维他命胶囊，植脂奶油 |
| 磷酸二氢钠 | 119. 98 | 酸化剂，缓冲剂，<br>乳化剂，膨化剂，<br>蛋白变性剂，螯合剂<br>凝胶            | 可乐类饮料，干粉配方饮料，鸡蛋黄，明胶，新鲜乳酪蛋糕<br>新鲜布丁，等渗饮料，加工奶酪，奶油布丁<br>非烘烤类芝士蛋糕                                                                |
| 磷酸    | 98. 0   | 酸化剂，PH 调节剂，<br>缓冲剂，增味剂，<br>调味剂，螯合剂，<br>稳定剂，增稠剂，增效剂 | 可口可乐饮料，碳酸及非碳酸饮料                                                                                                              |
| 六偏磷酸钠 | 611. 77 | 螯合剂，固化剂，面团强化剂<br>乳化剂，硬化剂，增味剂                       | 肉类，海鲜，家禽，蔬菜，奶油，混合啤酒，<br>冰淇淋，乳清，加工奶酪，鸡蛋，食用糖浆                                                                                  |

|       | 营养补充剂  | 糕点上的装饰配料                                                                                                                                                                                                                      |
|-------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 三聚磷酸钠 | 367.86 | <p>调味剂, 保湿剂, 加工助剂, 稳定剂, 增稠剂, 表面活性剂, 螯合剂, pH 调节剂, 乳化剂, 碱化物, 缓冲剂, 凝固剂, 分散剂, 蛋白变性剂, 抗氧化剂, 固化剂, 增味剂, 保湿剂, 增稠剂, 稳定剂, 纹理化剂</p> <p>缓冲剂, pH 调节剂, 碱化物, 分散剂, 蛋白变性剂, 凝固剂, 螯合剂, 乳化剂, 色彩稳定剂</p> <p>缓冲液, 乳化剂, 稳定剂, 蛋白变性剂, pH 调节值, 色彩稳定剂</p> |
| 焦磷酸钠  | 265.9  | <p>加工肉类, 家禽, 海鲜, 加工奶酪, 土豆制品, 冰淇淋, 冷冻甜点</p>                                                                                                                                                                                    |
| 磷酸三钠  | 163.94 | <p>加工干酪, 奶酪产品, 仿干酪, 等渗饮料, 熟早餐谷物</p>                                                                                                                                                                                           |

资料来源: ICL 加工食物 LP, St. Louis, MO 63141; <http://www.performanceclp.com>

附表 3. 饮料含磷量

| 商品                    | 具体口味                              | 含磷量 (mg) |
|-----------------------|-----------------------------------|----------|
| <b>&lt;10mg/355ml</b> |                                   |          |
| 七喜                    | 全部口味                              | <10      |
| dasani 纯净水            | 全部口味                              | <10      |
| 芬达                    | 大部分口味                             | <10      |
| 立顿纯叶茶                 | 全部口味                              | <10      |
| 美汁源                   | 果汁喷趣酒                             | <10      |
| 私酿威士忌                 | 大部分口味                             | <10      |
| 雀巢茶                   | 柠檬甜                               | <10      |
| 百事自然                  | 百事甜                               | <10      |
| 雪碧                    | 全部口味                              | <10      |
| <b>&gt;10mg/355ml</b> |                                   |          |
| 可口可乐                  | 各种                                | 62       |
| 健怡可乐(可口可乐)            | 各种                                | 27       |
| 芬达                    | 橙味及红桔味                            | 11       |
| 佳得乐 (G2)              | 全部口味                              | 36       |
| 立顿茶                   | 绿茶, 柠檬, 覆盆子, 甜茶, 无热量柠檬            | 98-189   |
| 立顿冰茶 (塑料盒)            | 各种口味                              | 98-114   |
| 私酿威士忌                 | 红                                 | 53       |
| 雀巢茶                   | 低热量柠檬, 绿茶柑橘, 低热量绿茶柑橘, 红茶, 石榴, 覆盆子 | 47-71    |
| 百事                    | 大部分可乐 (除外百事自然)                    | 54       |
| 健怡百事                  | 全部口味                              | 41-68    |

资料来源: 产品说明书及参考文献<sup>[449]</sup>。