

中华医学会肾脏病学分会

# 2013 《慢性肾脏病矿物质 和骨异常诊治指导》

## 亮点解读

**Interpretation:**

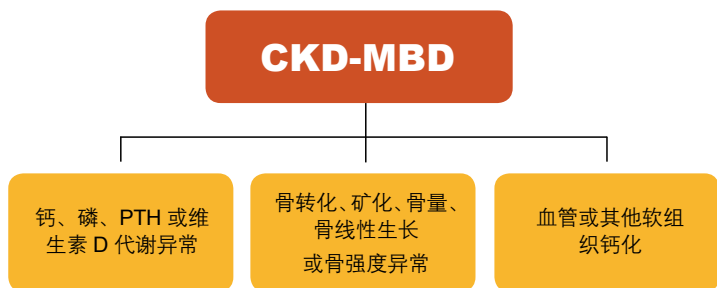
**Guidance for Diagnosis and  
Treatment of Mineral and Bone  
Disorder in Chronic Kidney Disease**

# 目 录

<b>CKD – MBD 的定义</b> .....	1
<b>CKD – MBD 的评估</b> .....	2
生化指标的评估 .....	2
骨的评估 .....	3
慢性肾脏病患者血管钙化的评估 .....	4
<b>CKD – MBD 的防治</b> .....	5
继发性甲状旁腺功能亢进症的治疗 .....	5
血钙、血磷异常的治疗 .....	8
骨异常的治疗 .....	10
慢性肾脏病患者血管钙化的防治 .....	12
肾移植受者相关骨病的诊断和治疗 .....	13
<b>附录 1: 慢性肾脏病患者血磷控制流程图</b> .....	15
<b>附录 2: 慢性肾脏病患者血钙控制流程图</b> .....	16
<b>附录 3: 慢性肾脏病患者甲状旁腺功能亢进症治疗流程图</b> .....	17

# CKD-MBD 的定义

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<sup>1</sup>：



参考文献：

1. 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。2013 年

# CKD-MBD 的评估

## 生化指标的评估

### CKD 各期生化指标检测频率

CKD 分期	血磷、血钙	ALP	iPTH	25(OH)D
CKD1 - 2 期	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	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	6 - 12 月，如 iPTH 升高可增加频率	6 - 12 月	
CKD 5 期	1 - 3 月	6 - 12 月，如 iPTH 升高可增加频率	3 - 6 月	

#### 需要注意的问题和原则

- 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。
- 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 (Ca × P) 的结果指导临床。
- 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。

# 骨的评估

## 骨评估的检测指标

CKD 分期	骨活检	骨密度	生化指标
CKD 3 - 5 期	不要求常规检测	不建议常规检测	建议使用血清 iPTH 和碱性磷酸酶来评价骨病严重程度 有条件的情况下可检测骨源性胶原代谢转换标记物

- 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，不建议常规测定 BMD。
- 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
  - » 使用双膦酸盐治疗 CKD - MBD 之前

## 肾性骨营养不良 (肾性骨病)、骨质疏松症或 CKD-MBD 伴低 BMD 的定义

### 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。

### 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)。

### CKD-MBD 伴低 BMD

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”。

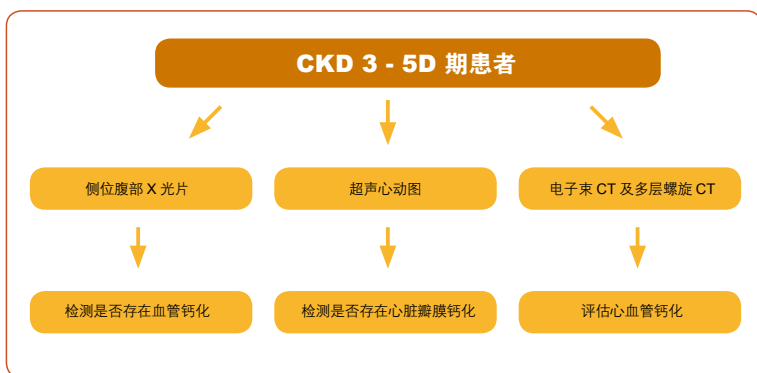
注：肾性骨营养不良 (肾性骨病)、骨质疏松症或 CKD-MBD 伴低 BMD 的治疗方案参见本书第 11 页“慢性肾病骨质疏松治疗方法”。

## 慢性肾脏病患者血管钙化的评估

建议评估心血管钙化的人群：

- 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
- 医生评估后认为需要检测的患者

### 血管钙化的评估方法



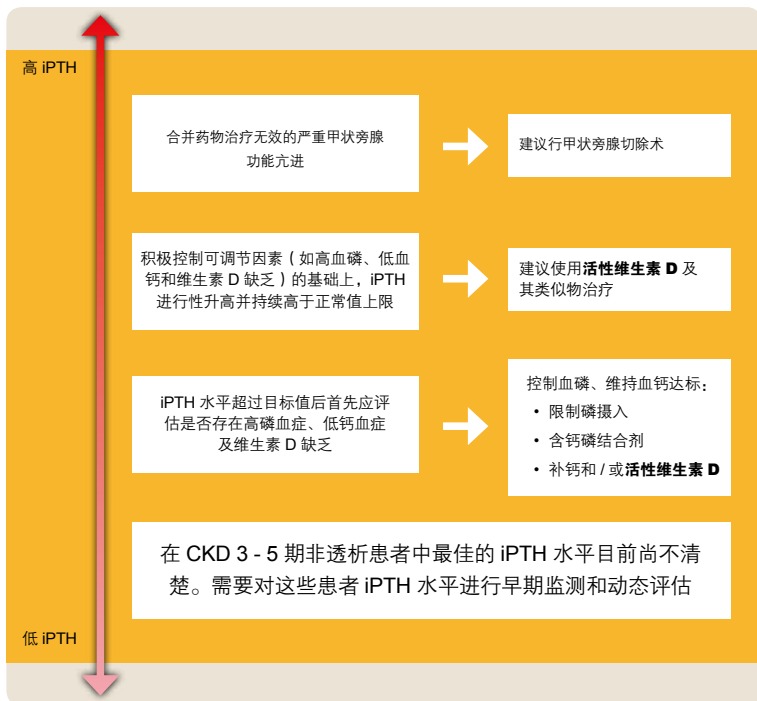
建议 6 - 12 月进行一次心血管钙化的评估

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。

# CKD-MBD 的防治

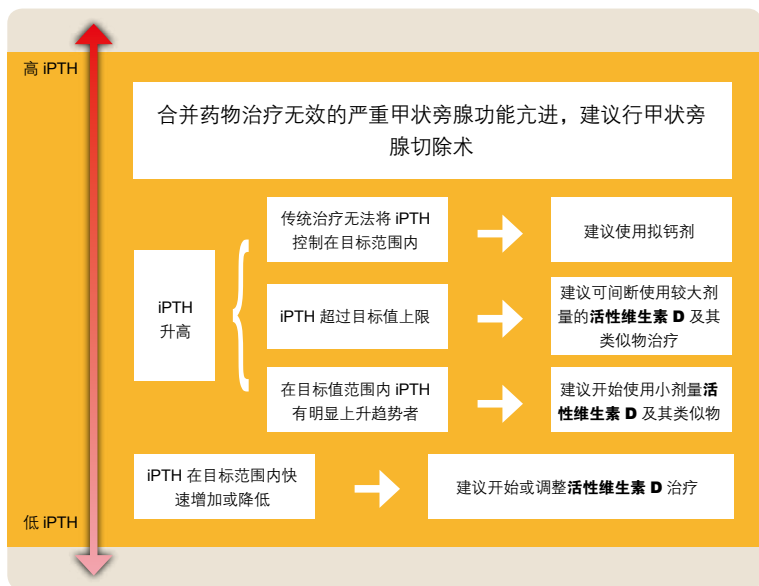
## 继发性甲状旁腺功能亢进症的治疗

### CKD 3-5 期非透析患者



## CKD 5D 期患者

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



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。

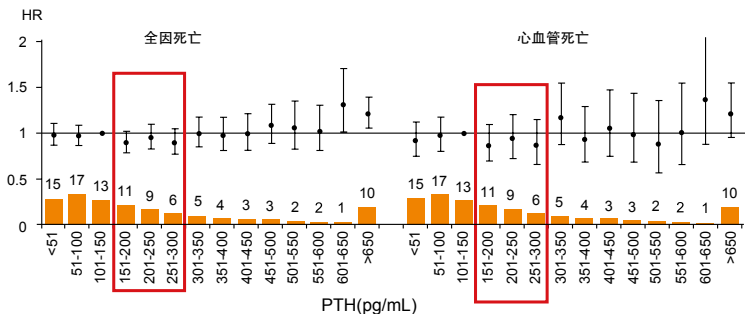
### 活性维生素 D 在治疗继发性甲状旁腺功能亢进中的应用:

- 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
- 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



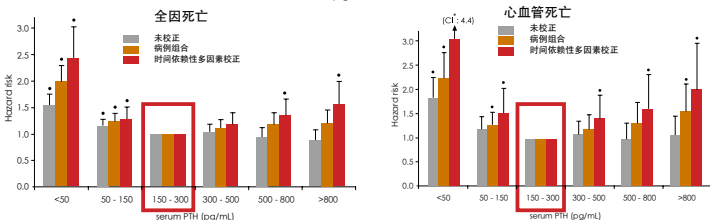
## iPTH 值的理想范围探讨

- 在 KDIGO 指南提出后, 多项研究提示 9 倍的 iPTH 上限过于宽泛, 更为严格的 iPTH 上限能带来更好的患者预后。
  - » DOPPS (25588 例 HD 患者) 研究<sup>2</sup>发现, 当 iPTH>600 pg/ml 时死亡风险明显增加, 而当 iPTH 在 150 - 300pg/ml 时死亡风险最低。



**研究设计:** DOPPS 研究是一项队列研究, 共 25,588 例血透终末期肾病患者。该研究分为 3 期, DOPPS I (1996-2001), 17,034 例患者; DOPPS II (2002-2004), 12,839 例患者; DOPPS III (2005-2007) 9000 例患者。DOPPS 随访 10 年, 评估血磷、血钙、PTH 与全因死亡和心血管死亡风险的相关性。

- » CORES (16173 例 HD 患者) 研究<sup>3</sup>发现, iPTH 低于 150 pg/ml 和高于 500 pg/ml 时全因死亡率 and 心血管死亡率均增加, 当 iPTH 为 150 - 300 pg/ml 时, 死亡风险最低。



**研究设计:** CORES 研究是一项队列研究, 入选 16,173 例血透患者, 平均随访时间为 1.65 年。评估血钙、血磷和 PTH 与全因死亡和心血管死亡风险的相关性。

\* P < 0.05 与对照组相比

- 150-300pg/ml 可能是 PTH 较为理想的达标范围。

参考文献:

- 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 - 30
- Naves-Díaz 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 - 47

# 血钙、血磷异常的治疗

## 血磷和血钙的目标值

CKD 分期	血磷	血钙
3-5ND 期	0.87~1.45 mmol/L	2.10~2.50 mmol/L
5D 期	1.13-1.78 mmol/L	

## 血钙和血磷异常的处理原则

### 饮食控制

- 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
- 血磷超过正常范围，建议首先限制饮食磷摄入(800~1000mg/d)

### 透析治疗方案调整

- 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
- 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

### 药物治疗

- 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
- 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

## 血钙和血磷异常的药物治疗原则

CKD 分期		药物治疗		
		含钙磷结合剂	非含钙磷结合剂	含铝磷结合剂
3 - 5ND 期	合并高磷血症, 若高钙血症持续存在或反复发生	不推荐		
	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	限制使用		
	血磷水平持续 >2.26 mmol/L			短期(最多4周), 禁止长期使用
5D 期	伴高磷血症, 血清校正钙 > 2.5 mmol/L		建议使用	
	伴高磷血症, 血清校正钙 < 2.5 mmol/L, 给予足量含钙磷结合剂后(钙元素量 1500mg), 血磷仍高于目标值		根据血钙水平加用或换用	
	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		建议使用	

### 含钙磷结合剂使用方法及注意事项

- 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。
- 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。

### 非含钙磷结合剂使用方法及注意事项

- 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。
- 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。

## 骨异常的治疗

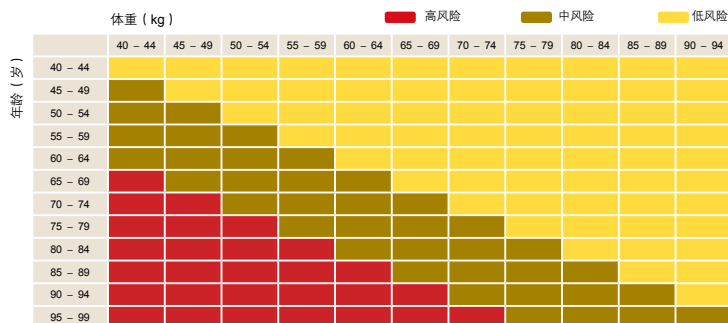
### 慢性肾病骨质疏松骨折风险预测

- 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) (中文网址如下: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/?lang=chs>)。
- OSTA 指数 = [ 体重 (kg) - 年龄 (岁) ] × 0.2

### 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

### 年龄、体重与风险级别<sup>4</sup>



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:

- 确诊骨质疏松者 (BMD:  $T \leq -2.5$ ), 无论是否有过骨折;
- 骨量低下患者 (BMD:  $-2.5 < T \text{ 值} \leq -1.0$ ), 并且存在一项以上骨质疏松危险因素, 无论是否有过骨折;
- 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  $\geq 3\%$ , 或任何重要部位的骨质疏松性骨折发生几率  $\geq 20\%$ 。

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

参考文献:

4. 原发性骨质疏松症诊治指南 (2011 年)。中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志。20011; 4 (1): 2-17

## 慢性肾病骨质疏松治疗方法

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。

### 慢性肾病骨质疏松的药物治疗方法

分期	1 - 2 期	3 - 5ND 期		5D 期	
风险	合并骨质疏松和 / 或高骨折风险	合并低 BMD 和 / 或高骨折风险的患者		伴低 BMD 和 / 或高骨折风险的患者	
		如果 iPTH 水平在正常范围	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	在目标值范围内 iPTH 有明显上升趋势者	如果 iPTH 超过目标值上限
活性维生素 D	参照普通骨质疏松人群治疗方案，在补充钙剂的基础上，补充活性维生素 D 及其类似物	以升高 BMD、预防骨折为目的，补充活性维生素 D 及其类似物	以治疗 SHPT 为目的，建议使用活性维生素 D 及其类似物进行治疗	以治疗 SHPT 为目的，建议开始使用小剂量活性维生素 D 及其类似物	以治疗 SHPT 为目的，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
分期	1 - 2 期	3 期		4 - 5D 期	
风险	如果出现骨质疏松和 / 或高骨折风险	如果 iPTH 水平在正常范围且出现骨质疏松和 / 或高骨折风险	如果出现 CKD-MBD 的生化检查异常以及低 BMD 和 / 或脆性骨折	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	
双膦酸盐	建议按照普通人群治疗方案使用双膦酸盐	建议按照普通人群的治疗方案使用双膦酸盐	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	建议在使用双膦酸盐前进行骨活检	
降钙素	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 CKD 患者伴有严重的高钙血症，建议使用降钙素				

#### 使用活性维生素 D 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。

## 慢性肾脏病患者血管钙化的防治

### 防治高磷血症

- 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。
- 对合并血管钙化的高磷血症患者，建议使用非含磷结合剂。

### 防治高钙血症

- 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，不建议使用含磷结合剂，避免增加血管钙化风险。

### 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。

# 肾移植受者相关骨病的诊断和治疗

## 肾移植手术后初期和初期过后生化指标检测频率

CKD 分期	肾移植后初期	肾移植后初期过后			25(OH)D	BMD
	血钙、血磷	血钙、血磷	iPTH	碱性磷酸酶		
1 - 3T 期		6 - 12 个月	第一次检测 iPTH 后根据基线水平和 CKD 进展情况而定	6 - 12 个月		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
4T 期	每周检测	3 - 6 个月	6 - 12 个月	6 - 12 个月，如果 iPTH 水平升高，则可增加检测频率	建议检测，根据基线值和治疗措施决定重复检测的频率	不建议检测
5T 期		1 - 3 个月	3 - 6 个月	6 - 12 个月，如果 iPTH 水平升高，则可增加检测频率		不建议检测

## 肾移植受者指标异常处理

肾移植受者		处理建议
生化指标异常		建议根据 CKD 3 - 5 期患者的处理方案执行
维生素 D 缺乏和不足		建议针对参照 CKD 相应分期人群的治疗策略加以纠正
骨密度过低	术后 12 个月内，eGFR 超过 30ml/min · 1.73 m <sup>2</sup>	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
	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

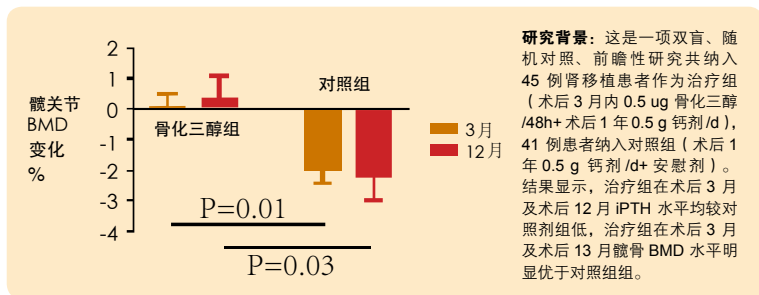
## 肾移植受者相关骨病的预防和治疗

- 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
- 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

## 骨化三醇在肾移植相关骨病中的应用

- Armando 等研究<sup>5</sup>评价了间歇性骨化三醇联合钙剂对肾移植患者的作用。结果显示术后 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。

## 肾移植后 3、12 个月骨化三醇组和对照组髌关节 BMD 变化



## 肾移植术后甲状旁腺功能亢进的手术治疗

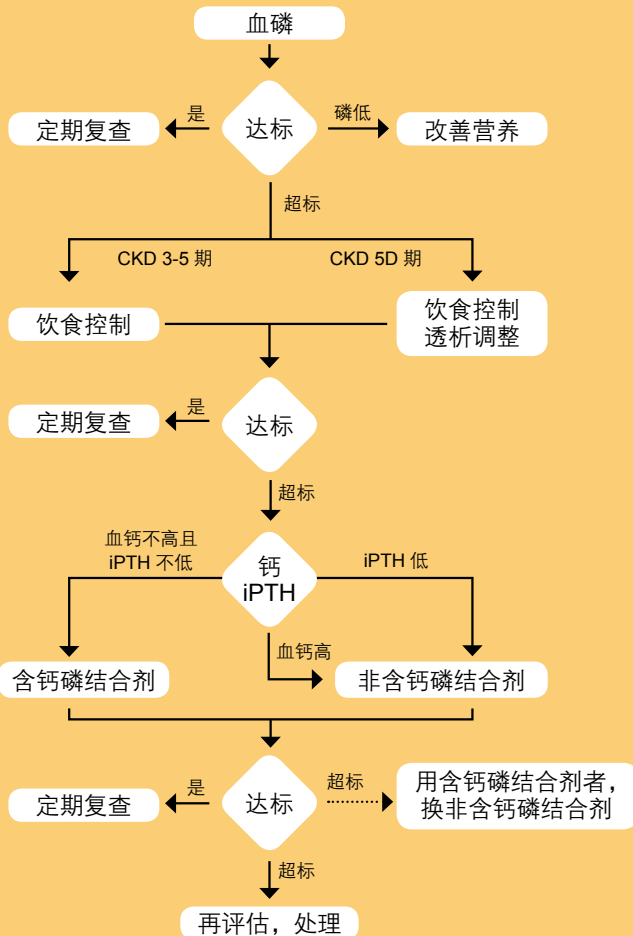
- 建议在肾移植术后 12 个月以上，而且发生高钙血症时再考虑进行甲状旁腺切除术。
- 对于肾功能稳定，暂不需要透析的患者，不建议甲状旁腺全切+自体移植术，而建议仅切除甲状旁腺腺瘤或腺瘤样增生的组织。

### 参考文献：

5. 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

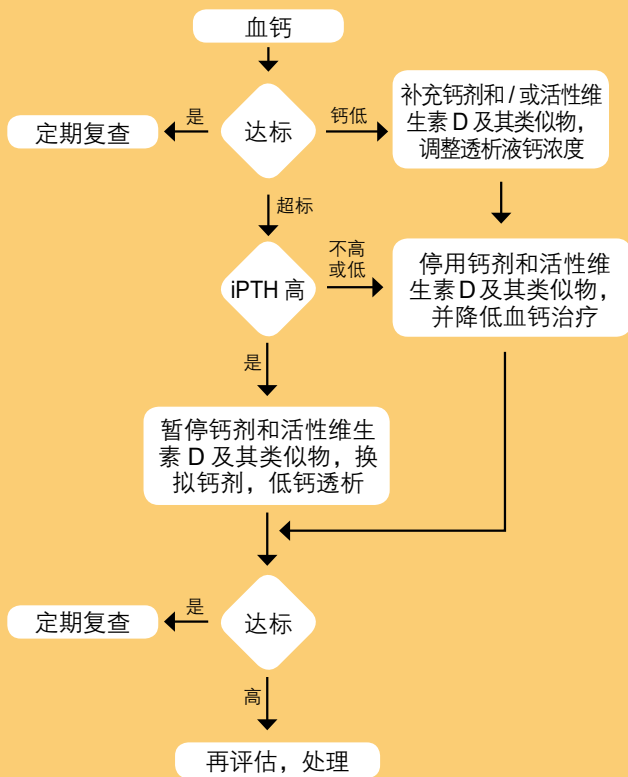


附录 1: 慢性肾脏病患者血磷控制流程图



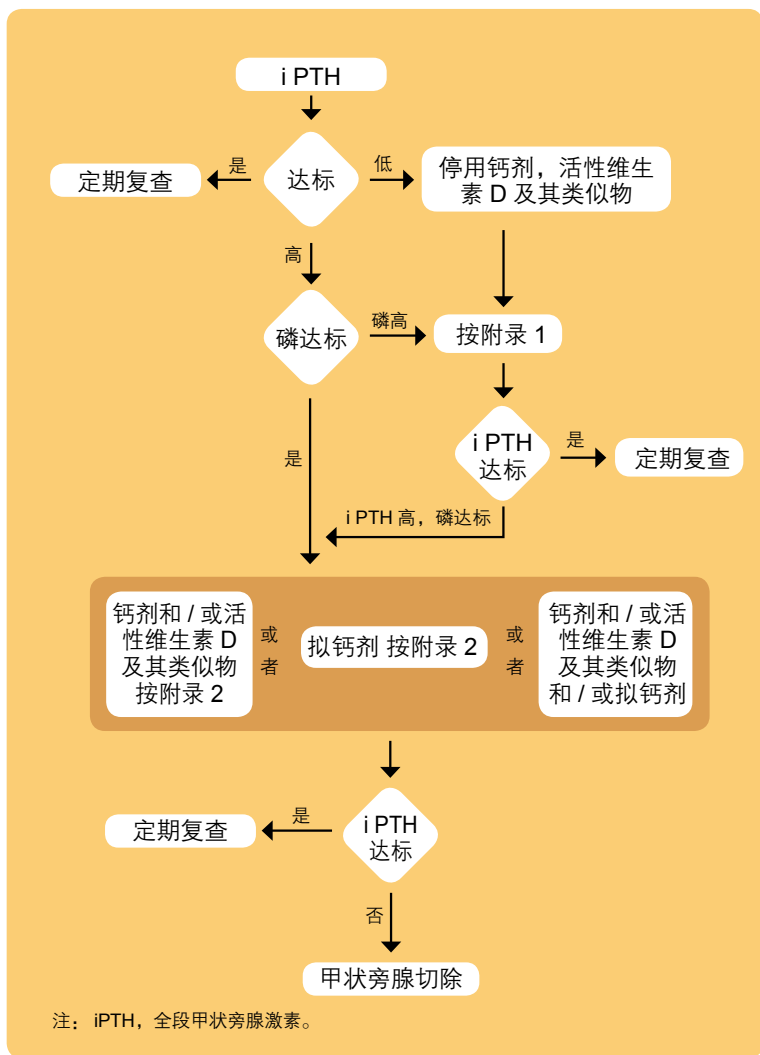
注: CKD 3 - 5 期患者血磷的目标值为 0.87 ~ 1.45mmol/L, CKD 5D 期患者血磷的目标值为 1.13 ~ 1.78mmol/L。虚线箭头表示可选。

## 附录 2：慢性肾脏病患者血钙控制流程图



注：CKD 患者血清校正钙的目标值为 2.10 ~ 2.50mmol/L。

## 附录 3: 慢性肾脏病患者甲状旁腺功能亢进症治疗流程图



本资料仅以学术交流为目的，内容中可能涉及未在中国批准的临床适应症。处方请参考国家食品药品监督管理总局批准的药品说明书。罗盖全<sup>®</sup>在中国的适应症为：

1. 绝经后骨质疏松；
2. 慢性肾功能衰竭尤其是接受血液透析患者之肾性骨营养不良症；
3. 术后甲状旁腺功能低下；
4. 特发性甲状旁腺功能低下；
5. 假性甲状旁腺功能低下；
6. 维生素 D 依赖性佝偻病；
7. 低血磷性维生素 D 抵抗型佝偻病等。

专业资料，仅供医药卫生专业人士参考