

DOI:10.3969/j.issn.1673-5501.2021.04.015

中国儿童慢性肾脏病-矿物质与骨异常诊治循证指南 (2021版)计划书

中国儿童慢性肾脏病-矿物质与骨异常诊治循证指南(2021版)专家组

执笔人 王墨(重庆医科大学附属儿童医院肾脏科)

编者按:近年来,中国临床实践指南制订和发表的数量逐渐增多,但其质量良莠不齐,原因众多。计划书是指南制定的行动纲领和实施计划,一份结构完整、撰写清晰的计划书,对保障指南制订的科学、透明和规范方面发挥着重要作用。在开展临床试验和系统评价之前,撰写与发表相应的计划书,已被研究者广为接受,并且有对应的报告规范可循,但指南的计划书才刚起步。兰州大学 GRADE 中心、宁波诺丁汉 GRADE 中心、北京 GRADE 中心、复旦大学 GRADE 中心联合倡议,指南制定者,基于指南计划书的理念,推广计划书的传播和应用。《中国循证儿科杂志》将连续分期刊发 27 篇具有一定代表性的计划书,供指南制订者参考和借鉴。

1 背景

慢性肾脏病-矿物质和骨异常(CKD-MBD)是由 CKD 引起的系统性矿物质和骨代谢紊乱,包括:①钙、磷、甲状旁腺激素(PTH)和维生素 D 等代谢异常;②骨转化、骨矿化、骨容量、骨线性增长和骨强度的异常;③血管或其他软组织等异位钙化^[1]。CKD 患儿与成年患者一样,普遍存在矿物质代谢和骨结构异常,随着肾功能的下降逐渐出现骨外异位钙化,导致心血管事件发生,甚至死亡。同时,由于儿童处于生长发育过程中,CKD 导致的矿物质和骨代谢紊乱更会早于肾功能衰竭出现^[2]。因此,儿童 CKD-MBD 的管理对于 CKD 的远期预后至关重要。

为指导儿童 CKD-MBD 的管理,欧洲儿科透析工作组(EPDWG)于 2006 年发布了儿童 CKD-MBD 的诊治指南^[3],其年代较为久远,难以对目前儿童 CKD-MBD 管理起到理想效果。2017 年,欧洲儿科学会 CKD-MBD 和透析工作组发布针对 CKD 2~5 期以及透析患儿维生素 D 使用指南^[4],仅聚焦于活性维生素 D 的治疗,对临床医务人员诊治 CKD-MBD 的实际指导作用非常有限。改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)于 2009 年首次颁布了适用于全球所有人群的第一版临

床实践指南^[5],2017 年 7 月进行了更新^[6],但对儿童 CKD-MBD 的诊断和治疗仅形成了部分推荐性意见。上述指南指南均没有纳入以中文发表的研究证据。鉴于儿童 CKD-MBD 诊断与治疗新证据的不断涌现,迫切需要一个针对中国儿童 CKD-MBD 进行临床指导的实践指南,以更好地改善患儿预后,减轻家庭及整个社会的经济负担。中华医学会儿科学分会肾脏学组于 2021 年 4 月发起了“中国儿童 CKD-MBD 诊治循证指南(2021 版)”(以下简称指南)的制订,本文就指南的制订计划进行详细阐述。

2 指南制订方法

2.1 指南制订流程 见图 1,本指南严格遵循 WHO 指南制订手册^[7,8]和临床实践指南制订全面清单 2.0 版^[9,10,11]的要求,设计和实施指南制订的方案,并符合指南研究与评价工具(AGREE II)^[12]的 6 个领域的要求。

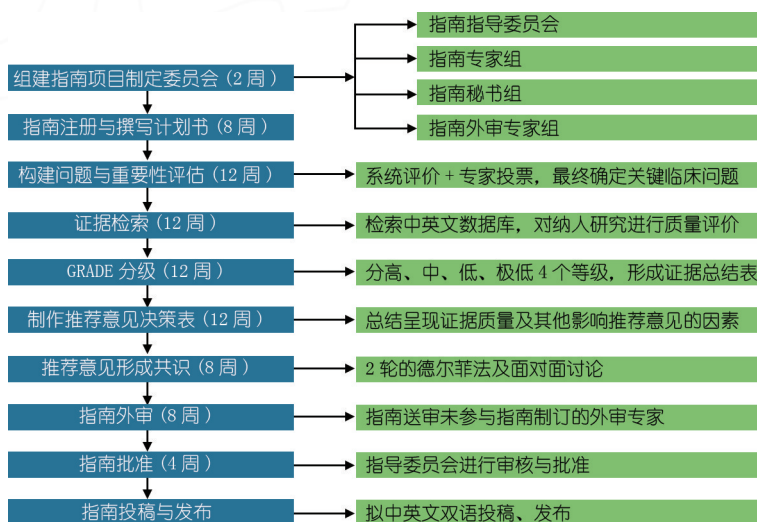


图 1 中国儿童 CKD-MBD 诊治循证指南(2021 版)制订技术路线与进度安排

通讯作者 张爱华, email: zhaihua@njmu.edu.cn; 李秋, email: liqiu809@hotmail.com



计划按照卫生保健实践指南的报告条目(RIGHT)^[13]撰写指南。

2.2 指南制订机构 本指南由中华医学会儿科学分会肾脏学组发起,兰州大学健康数据科学研究院指南与标准研究中心、中华医学杂志社指南与标准研究中心、WHO指南实施与知识转化合作中心、兰州大学GRADE中心、Cochrane兰州大学中心提供方法学支持。

2.3 指南注册 本指南已经在国际实践指南注册平台(IPGRP)完成中英文双语注册(IPGRP-2021CN086)。

2.4 指南制订委员会及其职责

2.4.1 指导委员会 由中华医学会儿科学分会肾脏学组组建成立。其主要职责包括:①确定指南主题和应用范围;②组建专家组、秘书组和外审组;③收集、审核并管理利益冲突;④全面监督指南制订流程;⑤批准指南计划书;⑥批准临床问题;⑦批准最终推荐意见和审定指南全文。指导委员会设立3名主席,其中2名为临床专业主席(张爱华、李秋),1名为方法学主席(陈耀龙),3名主席不存在与指南相关的利益冲突。

2.4.2 专家组 由儿科领域的多学科成员组成,包括肾脏病学、药学、医学影像学 and 指南方法学等学科领域专家。专家组的职责是:①形成儿童CKD-MBD临床问题;②撰写指南制作的计划书;③确定人群(P)、干预措施(I)、对照(C)和结局(O)问题;④对结局指标重要性进行排序;⑤指导秘书组完成证据搜集和评价、证据分级和形成决策表;⑥达成推荐意见共识;⑦修改指南全文初稿并提交指导委员会审核。

2.4.3 秘书组 由具有儿科临床和循证医学研究背景的人员组成。秘书组主要职责为:①完成指南注册;起草指南计划书;②初步调研CKD-MBD相关临床问题,设计临床问题的问卷调查、收集临床问题并对临床问题重要性排序;③完成文献检索和证据分级,撰写证据总结表;④撰写

指南全文初稿;⑤落实指南发布和推广相关事项,并详细记录指南制订全过程。

2.4.4 外审组 由未直接参加指南制订的3~5名儿童肾脏病学和临床流行病学方法学领域的专家组成。外审专家对形成的推荐意见及指南初稿进行审核,提出修改意见和建议。

2.5 利益冲突声明和基金资助 指导委员会、专家组、秘书组的所有成员均需如实填写利益冲突声明表,并对存在利益冲突的成员进行评估和恰当管理。指南没有接受任何医药企业资助。

2.6 指南范围 指南适用于患有CKD的所有儿童;指南的使用人群为临床医师、临床药师和医学检验人员,接诊对象包含儿童的各级医疗机构。指南关注的领域为各期CKD儿童矿物质与骨异常的诊断、评估和治疗。

2.7 临床问题提出、收集、确定及重要性评价 表1显示,经专家组讨论,指导委员会审定通过的临床问题。

表1 中国儿童慢性肾脏病-矿物质与骨异常诊治循证指南(2021版) 纳入的临床问题一览表

临床问题	重要性评分		
	1分	2分	3分
1 诊断			
1.1 什么时间进行儿童CKD-MBD的监测?(监测时机)		5%	95%
1.2 应该如何选择儿童CKD-MBD的生化监测指标?			100%
1.3 (1)儿童CKD-MBD骨病变的影像学检查手段及其诊断能力如何?	5%		95%
(2)儿童CKD-MBD骨病变化检测指标有哪些?监测频率如何设定?	5%		95%
1.4 儿童CKD-MBD血管钙化的检测方法有哪些?其监测频率如何设定?	5%	15%	80%
2 治疗			
2.1 (1)CKD G3a-G5D各期年龄对应的血钙参考值应该如何设定?		15%	85%
(2)CKD G3a-G5D各期儿童每日钙摄入量应该是多少?	10%	15%	75%
(3)低钙血症时,儿童钙剂如何补充?	5%	15%	80%
(4)低钙血症时,儿童维生素D制剂如何补充?			100%
2.2 (1)CKD G3a-G5D各期年龄对应的血磷参考值为多少?		15%	85%
(2)CKD G3a-G5D各期的每日磷摄入量应该如何设定?	5%	15%	80%
(3)儿童高磷血症的降磷药物如何进行选择?药物不良反应有哪些?		10%	90%
(4)儿童CKD G5D持续高磷血症时,透析方案如何调整?		25%	75%
2.3 (1)CKD G3a-G5D各期的iPTH参考范围如何确定?		5%	95%
(2)CKD G3a-G5期SHPT活性维生素D的启动时机如何确定?			100%
(3)CKD G3a-G5期SHPT活性维生素D的治疗方案如何确定?如何监测?		5%	95%
(4)CKD G3a-G5期SHPT维生素D类似物的治疗方案如何确定?如何监测?		10%	90%
(5)CKD G3a-G5期SHPT的拟钙剂的治疗方案如何确定?如何监测?		5%	95%
(6)儿童SHPT药物治疗失败时治疗方案如何选择?	5%	5%	90%

注 1分:不重要,2分:不确定,3分:很重要;SHPT:继发性甲状旁腺功能亢进

秘书组针对国内外儿童CKD-MBD的相关指南及共识,运用AGREE II对其进行评价,初步产生CKD-MBD相关临床问题,整理出临床问题清单,形成初始临床问题列表,交由指导委员会讨论;指导委员会召集专家组,对临床问题列表讨论,并对其进行去重、合并和拆解。最后基于这些临床问题形成“CKD-MBD诊治相

关临床问题重要性评价问卷调查表”；秘书组将问卷调查表发送到指南专家组成员，按照 GRADE 推荐的方法进行重要性打分。使用李克特 3 级量表 (3-point Likert scale) 设计问卷调查及重要性评估^[14,15]。3 分表示对决策和推荐至关重要，应该纳入指南；2 分表示不确定；1 分表示不太重要。75% 的 3 分问题：大多数专家认为该问题的重要性很高，是指南需纳入的临床问题；75% 的 1 分问题：大多数专家认为该问题的重要性不高，不是纳入指南的临床问题；50%~75% 的 2 分问题：进行第二轮意见收集。最终纳入指南的临床问题将基于专家问卷调查结果形成。

2.8 证据检索 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library 和 Web of Science、中国生物医学文献服务系统、中国知网 (CNKI)、万方数据库 (WanFang) 等中英文数据库及国际指南联盟 (GIN)、英国国家临床医学研究所 (NICE)、KDIGO 官网。以“慢性肾脏病”、“矿物质和骨代谢异常”、“诊断”、“治疗”为中英文检索词，以逻辑符号组合相关检索式。语种限制为中文或英文，研究类型为系统评价或 Meta 分析、RCT、队列研究、病例对照研究等。同时，对 CKD-MBD 相关指南、纳入研究的参考文献和灰色文献 (即非公开出版的文献，如非公开出版的学位论文等) 进行手动补充检索。检索时间为从建库到 2021 年 5 月。

2.9 证据筛选及数据提取 分为 3 个独立的小组对检索到的文献，根据题目、摘要和全文顺序逐级进行筛选。每篇文献的筛选和信息提取工作均由 2 人背靠背独立完成，若存在分歧，则共同讨论解决或咨询第 3 位指导委员会成员。根据预先设计的资料提取表，汇总筛选结果，提取纳入研究的信息。

2.10 文献偏倚风险评价 系统评价或 Meta 分析使用系统评价评估量表 (AMSTAR)^[16]，RCT 采用 Cochrane

偏倚风险评估量表^[17]，队列研究或病例对照研究用纽卡斯尔-渥太华量表^[18]。评价过程由 2 人独立完成，若存在分歧，则共同讨论解决或咨询第 3 位指导委员会成员。

2.11 文献纳入标准 若针对某一 PICO 问题，近 5 年以内已有系统评价，且 AMSTAR 在 9~11 分，为偏倚风险小^[19]。如果发现多个 5 年内发表的系统评价均 ≥9 分，且结论一致时，按照系统评价发表的年份、纳入文献的数量、质量、关键条目、与相应 PICOS 的契合程度、全面性等进行评价；如果结论不一致，则着重探讨系统评价异质性的原因，并同时呈现不同的结论。若 AMSTAR 评分结果显示 0~4 分，为偏倚风险大，或者筛选之后发现没有系统评价时，则选择高质量的 RCT，如果发现多个 RCT 结论不一致时，则行系统评价和 Meta 分析。若 AMSTAR 评分在 5~8 分，为偏倚风险中等，可进一步寻找有无高质量的 RCT。若无系统评价或 RCT，则纳入观察性研究。

2.12 证据质量分级 采用 GRADE 方法评价各临床问题证据体的质量，将证据质量分为高、中、低、极低 4 个等级。RCT 起始评价为高质量证据，观察性研究起始评价为低质量证据。在证据分级过程中，局限性、不精确性、不一致性、间接性以及发表偏倚等 5 个为降级因素，而效应量大、剂量反应关系以及可能的混杂因素等 3 个为升级因素。秘书组最后将形成证据总结表呈现证据。

2.13 形成推荐意见及达成共识 专家组根据证据质量、价值观、经济学分析、利弊平衡、药物可及性等因素，基于 GRADE 决策表^[20] 形成初步推荐意见；由秘书组将指南 19 个问题讨论形成的初步推荐意见发给专家组，通过 2 轮德尔菲法调查，及面对面进一步讨论，就推荐意见达成共识。达成共识的规则如下：参与共识投票的专家若超过 2/3 同意该条推荐意见，则达成共识；对于未达成共识的推荐意见，根据专家意见进行修改后进行第二轮专家共识，直到达成共识。推荐意见达成共识后，交由指导委员会审定通过。

2.14 推荐意见外审及批准 推荐意见在提交指导委员会审批之前，需交由外审组审阅，专家组根据其反馈意见进行完善后提交。

2.15 指南的撰写、发布与更新 推荐意见批准通过后，专家组将参考国际指南 RIGHT^[13] 的报告标准撰写指南，并再次提交指导委员会批准。指南拟发布中英文双语版本，中文版预计在 2022 年于国内核心期刊发布，并计划在 3~5 年后基于相关的新证据对指南进行更新。

2.16 指南的推广、实施与评价 指南正式发布以后，在儿童肾脏相关学术会议以及杂志官方网站进行指南推广；并开展与其相关的流行病学调查及临床研究，评价指南实施后对我国儿童慢性肾脏疾病管理现状的影响，并且评价指南实施的效果。

3 本指南制定计划书的核心内容 (表 2)

表 2 中国儿童慢性肾脏病-矿物质与骨异常诊治循证指南 (2021 版) 计划书核心内容

主题	内容	负责人
目标人群	患有慢性肾脏疾病的儿童	GSC/GCEG
使用人群	临床医师、临床药师和医学检验人员、接诊对象包含儿童的各级医疗机构	GSC/GCEG
	指导委员会	GSC
人员组成	专家组	GCEG
	秘书组	GSS
	外审组	GPRG
形成关键问题	背景问题、关键的问题、关键和重要的结局	GSC/GCEG



续表 2

方法学质量评价	系统评价/Meta 分析采用 AMSTAR 量表	GSS
	RCT 采用 Cochrane 偏倚风险评估量表	GSS
	队列研究或病例对照研究采用纽卡斯尔-渥太华量表	GSS
证据向推荐意见转化的方法	GRADE 方法	GCEG/GSS
	纳入的考虑因素	GCEG/GSS
	2 轮德尔菲方法调查与面对面讨论	GSC/GCEG/GSS
撰写指南	推荐意见达成共识, 秘书组起草指南初稿, 专家组进行完善	GCEG/GSS
指南外审	3~5 位外审专家审阅	GPRG
指南批准	专家组根据外审专家反馈完善推荐意见, 最后交由指导委员会批准	GSC
指南实施和评价	推广、实施与评价	GSC/GCEG
指南更新	预计 3~5 年后更新	GSC/GCEG

注 GSC: 指导委员会; GCEG: 专家组; GSS: 秘书组; GPRG: 外审组

4 讨论

CKD 是跨越种族、国家、地区的公共健康问题, 其全球发病率 8% ~ 16%^[21,22,23], 并且有逐年增加的趋势, 而且随着社会的进步、医学技术的提高和透析治疗的普及, CKD 患者的生存年限被极大的延长, 由此对 CKD 的综合管理提出了新的挑战。有研究表明, CKD 成人和儿童发生心血管疾病 (CVD) 的风险均显著增高, 并且成为终末期肾脏疾病 (ESRD) 的首要死因^[24,25,26]。自 2006 年 KDIGO 首次提出 CKD-MBD 的概念以来, 临床医生更加意识到, CKD 患者的矿物质和骨代谢紊乱不仅表现为肾性骨营养不良, 而且由于骨外钙化的形成导致的异位血管钙化已经成为 CKD 出现 CVD 最重要的危险因素^[27,28,29]。CKD 患儿同成年患者一样, 不仅普遍存在矿物质代谢和骨结构异常, 约 60% 的 ESRD 患儿出现骨外钙化, 以血管、肺、肾脏、心脏和冠状动脉常见^[27,30], 且 ESRD 患儿成年后冠状动脉钙化的发生率也显著高于其他同龄人^[27]。来自美国心脏病协会的研究表明, CKD 儿童在所有同龄人中 CVD 的发病风险最高^[31], 并且有上升趋势^[32], 与 CKD 儿童的心血管事件发生及死亡密切相关, 导致合并 CVD 的 CKD 患儿的死亡风险是正常儿童的 700 倍左右^[33]。虽然近年来, 有一些 CKD-MBD 指南共识发布, 但儿童 CKD 有其诊断及治疗的特殊性, 已有指南的覆盖范围尚不足以实现儿童 CKD-MBD 早期预防、合理监测、规范诊治的目的。

CKD-MBD 的诊断包括矿物质和钙磷代谢紊乱的监测、骨病变监测及骨外的异位钙化检测三个方面^[1,5,6]。儿童和青少年处于生长阶段, CKD 儿童较成人患者更早出现矿物质和钙磷代谢紊乱的表现^[2], 且有异于成人的生长障碍^[34]和骨骼畸形的特殊骨病变^[35,36]及不同肾性骨营养不良常见类型^[37,38], 而且 CKD-MBD 进展隐匿, 早期干预意义重大, 故 KDIGO 建议儿童从 CKD II 期开始进行 CKD-MBD 的监测^[1,5,6]。例如, 在 CKD-MBD 早期, 成纤维细胞生长因子 23 (FGF23) 增高^[39], 其是否具有儿童 CKD II 期预测 MBD 发生的价值, 以及其他骨转换标志物的潜在作用和骨活检在儿童骨病变监测中的必要性^[37,38]等, 都需要在新的证据下进行评估, 选择儿童特异、敏感的 CKD-MBD 评价指标及诊断标准, 以早期预防、早期诊断 CKD-MBD。此外, 在治疗方面, 儿童 CKD-MBD 也存在极大的困惑。虽然 2017 年 KDIGO^[5] 的新版指南中提出了维持正常血钙、降低过高血磷和对重度进展性的 SHPT 进行治疗的原则, 并对低钙血症、高磷血症、SHPT 的药物治疗进行了推荐, 但是由于药物可及性, 药物不良反应, CKD 儿童的药物治疗选择受限; 既往儿童小样本、单中心证实有效的一些新型 SHPT 治疗药物是否有新的高质量研究结果^[40], 以改变儿童 CKD-MBD 药物治疗的策略, 无从得知。同时, 新版的指南强调限制饮食磷摄入时不能影响足够的蛋白质摄入, 在建议限制 CKD G3a

~G5D 期成人患者含钙磷结合剂的同时, 提出对于 G3a~G5D 期儿童患者应依据血钙水平合理选择降磷治疗药物, 显示出儿童 CKD-MBD 有不同于成人患者的治疗目标, 需要制定个体化方案平衡治疗与儿童生长发育的需求^[41]。这些均体现出发育期的儿童和青少年 CKD-MBD 诊断和治疗上的难度及特殊性。

本指南将遵循儿童 CKD-MBD 的疾病特点, 推荐儿童 CKD-MBD 的监测指标、评价标准, 提供准确、可及的诊断策略, 以早期诊断儿童 CKD-MBD; 将基于新的证据, 在满足生长需求的同时, 推荐儿童 CKD-MBD 的各种适宜干预措施, 包括饮食、药物, 以早期纠正矿物质代谢紊乱与骨异常, 延缓减少 CKD-MBD 的进展, 减少异位血管钙化导致心血管事件发生, 提高儿童 CKD 的管理水平及治疗现状。此外, 儿童不是缩小版的成人, 因此 CKD-MBD 的管理还要兼顾儿童发育的特点, 指南将基于不同年龄对钙、磷等的需求, 推荐更有针对性的治疗目标。CKD 儿童还处于生长发育的关键时期, CKD-MBD 带来的骨骼及心血管系统的改变, 对患儿的生活质量、未来 CKD 的进程、CKD 的最终结局都有极其重要的影响, 本指南的制订对做好 CKD 的全生命周期管理意义重大。

当然, 儿童 CKD-MBD 的管理面临着很大的挑战, 包括药物选择的局限、高质量临床研究的数量有限、新型治疗药物在儿童中的使用经验不足等, 因此, 有些重要的问题尚且不能够找到高质量的证据支持, 本指南也将基于现有的证据情况, 对未来值得开展研究的领域提供意见和方向, 鼓励开展相应的临床研究, 用以指导未来的临床实践。随着对 CKD-MBD 病理生理认识的不断加深, 在新的研究证据下, 本指南也将不断更新, 为儿童 CKD-MBD 的诊断和治疗提供新的选择。

参考文献

- [1] MOE S, DRÜEKE T, CUNNINGHAM J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*, 2006, 69(11): 1945-1953.
- [2] 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.
- [3] KLAUS G, WATSON A, EDEFONTI A, et al. Prevention and treatment of renal osteodystrophy in children on chronic renal failure: European guidelines. *Pediatr Nephrol*, 2006, 21(2): 151-159.
- [4] SHROFF R, WAN M, NAGLER E V, et al. Clinical practice recommendations for native vitamin D therapy in children with chronic kidney disease Stages 2-5 and on dialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(7): 1098-1113.
- [5] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*, 2009, (113): S1-130.
- [6] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011), 2017, 7(1): 1-59.
- [7] WHO. Handbook for guideline development. 2014. Available at: http://www.who.int/publications/guidelines/handbook_2nd_ed.
- [8] 杨克虎, 主译. 世界卫生组织指南制定手册. 兰州大学出版社. 2013年12月第1版.
- [9] SCHÜNEMANN H J, WIERCIOCH W, ETXEANDIA I, et al. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. *CMAJ*, 2014, 186(3): E123-142.
- [10] HOLGER J. Schünemann, Wojtek Wiercioch, Itziar Etxeandia, et al. 指南 2.0: 为成功制定指南而系统研发的全面清单. *中国循证医学杂志*, 2014, 14(9): 1135-1149.
- [11] 陈耀龙, 罗旭飞. 临床实践指南的制定方法与步骤. *中华传染病杂志*, 2019, 37(9): 523-526.
- [12] BROUWERS M C, KHO M E, BROWMAN G P, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *J Clin Epidemiol*, 2010, 63(12): 1308-1311.
- [13] CHEN Y, YANG K, MARUŠIĆ A, et al. A Reporting Tool for Practice Guidelines in Health Care: The RIGHT Statement. *Ann Intern Med*, 2017, 166(2): 128-132.
- [14] 吴永泽, 王文娟. 不同应答等级对 likert 式量表特性的影响. *中国慢性病预防与控制*, 2010, 18(2): 215-217.
- [15] JACOBY J, MATELL M S. Three-Point Likert Scales Are Good Enough. *Journal of Marketing Research*, 1971, 8(4): 495.
- [16] SHEA B J, GRIMSHAW J M, WELLS G A, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*, 2007, 7: 10.
- [17] HIGGINS J P, ALTMAN D G, GØTZSCHE P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 2011, 343: d5928.
- [18] WELLS GA, SHEA B, O'CONNELL D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm.
- [19] 徐俊峰, 安妮, 周为文, 等. «中国循证医学杂志»发表的干预类系统评价/Meta 分析方法学质量评价. *中国循证医学杂志*, 2013, 13(5): 605-611.
- [20] JAESCHKE R, GUYATT G H, DELLINGER P, et al. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ*, 2008, 337: a744.
- [21] JHA V, GARCIA-GARCIA G, ISEKI K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*, 2013, 382(9888): 260-272.
- [22] ZHANG L, WANG F, WANG L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey. *Lancet*, 2012, 379(9818): 815-822.
- [23] ECKARDT K U, CORESH J, DEVUYST O, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet*, 2013, 382(9887): 158-169.
- [24] MITSNEFES M M. Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(4): 578-585.
- [25] ROMAGNANI P, REMUZZI G, GLASSOCK R, et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17088.
- [26] THOMAS B, MATSUSHITA K, ABATE K H, et al. Global Cardiovascular and Renal Outcomes of Reduced GFR. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(7): 2167-2179.
- [27] GOODMAN W G, GOLDIN J, KUIZON B D, 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.
- [28] SHROFF R, LONG D A, SHANAHAN C. Mechanistic insights into vascular calcification in CKD. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(2): 179-189.
- [29] SHROFF R C, MCNAIR R, SKEPPER J N, et al. Chronic mineral dysregulation promotes vascular smooth muscle cell adaptation and extracellular matrix calcification. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(1): 103-112.
- [30] MILLINER D S, ZINSMEISTER A R, LIEBERMAN E, et al. Soft tissue calcification in pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*, 1990, 38(5): 931-936.
- [31] KAVEY RE, ALLADA V, DANIELS SR, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science, the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease, and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*, 2006, 114(24): 2710-2738.
- [32] COLLINS A J, FOLEY R N, CHAVERS B, et al. United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis*, 2012, 59(1 Suppl 1): A7, e1-420.
- [33] LILLEN M R, GROOTHOFF J W. Cardiovascular disease in children with CKD or ESRD. *Nat Rev Nephrol*, 2009, 5(4): 229-235.
- [34] DRUBE J, WAN M, BONTHUIS M, et al. Clinical practice recommendations for growth hormone treatment in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(9): 577-589.
- [35] DENBURG M R, KUMAR J, JEMIELITA T, et al. Fracture Burden and Risk Factors in Childhood CKD: Results from the CKiD Cohort Study. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(2): 543-550.
- [36] KREMPIEN B, MEHLS O, RITZ E. Morphological studies on pathogenesis of epiphyseal slipping in uremic children. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*, 1974, 362(2): 129-143.

- [37] WESSELING-PERRY K, PEREIRA R C, TSENG C H, et al. Early skeletal and biochemical alterations in pediatric chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7(1): 146-152.
- [38] WALLER S, SHROFF R, FREEMONT A J, et al. Bone histomorphometry in children prior to commencing renal replacement therapy. *Pediatr Nephrol*, 2008, 23(9): 1523-1529.
- [39] PORTALE A A, WOLF M, JÜPPNER H, et al. Disordered FGF23 and mineral metabolism in children with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(2): 344-353.
- [40] ALHARTHI A A, KAMAL N M, ABUKHATWAH M W, et al. Cinacalcet in pediatric and adolescent chronic kidney disease: a single-center experience. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(2): e401.
- [41] KDOQI Work Group. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 update. Executive summary, *Am J Kidney Dis*, 2009, 53(3 Suppl 2): S11-104.

(收稿日期: 2021-07-20 修回日期: 2021-8-20)
(本文编辑: 张崇凡)

