

# 慢性肾脏病患者继发性甲状旁腺功能亢进的发生机制

黄小妹\*, 湖北武汉 430014

华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院肾内科

**关键词** 慢性肾脏病; 甲状旁腺功能亢进; 继发性

**中图分类号** R582+.1 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20210403

继发性甲状旁腺功能亢进(secondary hyperparathyroidism, SHPT)是慢性肾衰竭(chronic kidney disease, CKD)患者常见的慢性并发症,在血透患者中尤为明显,是慢性肾脏病-骨矿物质代谢疾病(chronic kidney disease-mineral bone disease, CKD-MBD)的一种重要类型,不仅引起骨组织病变,还造成心血管疾病、贫血、营养不良、皮肤损害等。CKD患者SHPT是以甲状旁腺激素(PTH)水平的持续升高,甲状旁腺组织持续增生为特点。其中,除钙、磷、PTH、维生素D代谢紊乱之外,近些年纤维母细胞生长因子-23(fibroblast growth factor 23, FGF23)及Klotho在SHPT发病机制中的作用逐渐得到阐述。随着CKD进展,在出现钙、磷及PTH水平变化之前,FGF23及Klotho就已发生改变,是目前可测得的最早发生改变的生物学标志物。目前认为,这些因子之间存在着复杂的反馈环,相互作用。本文试图从肾-骨-甲状旁腺轴对CKD患者SHPT发病机制予以说明。

## Klotho 基因

Klotho是以古希腊女神命名的基因,据推测与衰老有关。Klotho(-/-)小鼠的病理表现类似于人类CKD-MBD的骨量缺乏及钙化(包括血管钙化及异位钙化),而且表现出寿命缩短,心、肺、胸腺、性腺、皮肤、肌肉、听力以及运动神经元的老化现象<sup>[1]</sup>。人体多种组织表达Klotho,如肾小管、甲状旁腺、脑脉络膜上皮细胞及骨组织等,但肾脏及甲状旁腺是主要表达器官,肾组织中表达水平最高<sup>[1-4]</sup>。在肾脏,Klotho mRNA主要在肾远端小管表达,其次在肾近端小管表达。Klotho蛋白是单通道跨膜蛋白,分子量为130kDa,有分泌型及膜型两种类型<sup>[1]</sup>。

随着CKD进展,Klotho表达减少,而且可能早于FGF23的升高。Hu MC等<sup>[5]</sup>发现,在CKD 1期患者尿液中Klotho水平就开始减少,并随着肾功能进

展进行性降低。Koh N等<sup>[6]</sup>检测10例慢性肾衰竭行透析患者的肾组织,残存的肾组织表达Klotho膜型蛋白的量比正常人少很多,且绝大多数低于5%。

Klotho蛋白是FGF23的特异性协同因子,与FGF受体(FGF receptor, FGFR)形成Klotho-FGFRs共受体复合物,加强FGF23与其受体结合的特异性及结合力<sup>[1-4]</sup>。FGF23在Klotho-FGFRs共受体复合物上发挥多种作用,如降低血磷,抑制PTH分泌及降低体内活性维生素D水平。Klotho蛋白的细胞外部分通过膜蛋白酶如ADAM10或ADAM17以及BACE1剪切,然后分泌进入血、尿或脑脊液中<sup>[1,2]</sup>。分泌型的Klotho蛋白可通过依赖或非依赖FGF23,抑制近端小管上的钠-磷转运子NaPi-II,减少近端小管对磷的重吸收,促进尿磷排泄,参与调节磷的平衡;通过激活阳离子通道TRPV5、TRPV6和ROMK1参与钙平衡的调节<sup>[2]</sup>。分泌型Klotho蛋白,还能不通过FGF23的klotho/FGFRs共受体复合物途径,而是通过与钠/钾ATP酶形成复合物,直接抑制PTH分泌<sup>[7]</sup>。

Klotho不仅参与钙、磷代谢,还可能参与CKD其他病理进程。研究发现用Klotho(-/+ )小鼠做输尿管梗阻模型,在Klotho低表达的小鼠出现更加明显的小管间质纤维化<sup>[1-3]</sup>。另外,有报道称Klotho信号通道与抗氧化应激作用之间有关联,可能参与SHPT进程中的血管内皮细胞损伤及血管钙化<sup>[8]</sup>。例如,在透析患者中检测血清分泌型Klotho蛋白,发现血清Klotho蛋白水平低的患者,更容易发生冠状动脉疾病及左室功能障碍<sup>[9,10]</sup>。动物实验证实,Klotho过表达可以延缓CKD进展降低血磷,缓解血管钙化<sup>[2,3]</sup>。这可能是治疗SHPT血管钙化的新靶点。

但是,Klotho的作用机制还有很多问题没有解决。例如CKD进展时Klotho表达下降的机制;分泌型Klotho如何运输并作用到靶组织、靶器官;肾钙、

\* 通信作者:黄小妹,E-mail:m18062421823@163.com,湖北省武汉市江岸区胜利街26号

磷的重吸收主要在近端小管,钠-磷转运子 NaPi- II 及阳离子通道 TRPV5、TRPV6,及 ROMK1 也主要在近端小管表达,而 Klotho 主要在远端小管表达,Klotho 的作用是通过旁分泌还是自分泌途径起作用的。

## FGF23 蛋白

FGF-23 主要由骨细胞分泌,分子量 32kDa<sup>[11]</sup>,主要生理功能是与 FGFRs/Klotho 受体复合物结合,以降低血磷,抑制 PTH 分泌,降低 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 水平,其经典靶器官是甲状旁腺及肾脏。在肾脏,FGF-23 通过降低近端小管的钠-磷转运子 NaPi-II 的表达,促进磷从尿液排泄<sup>[7,11,12]</sup>。FGF23 通过抑制 1- $\alpha$  羟化酶活性,或者激活 24-羟化酶(在近端小管中将 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 转化为无活性的代谢产物)这两个途径,降低活性维生素 D 水平<sup>[13,14]</sup>。在远端小管,FGF-23 可以通过增强肾小管上皮细胞表达钙通道 TRPV5 以及钠-氯共同转运子而增强钙、钠的重吸收。在甲状旁腺,FGF23 调节 PTH 的机制还不明确。研究显示 FGF23 可能通过 Klotho 或非 Klotho 依赖的途径抑制 PTH 分泌<sup>[2,15]</sup>。FGF23 可激活 MAP 激酶抑制 PTH 的分泌及合成,此为 Klotho 依赖性的 ERK 介导的途径<sup>[2]</sup>。FGF23 抑制 PTH 的另一个可能途径是非 klotho 依赖性的钙调磷酸酶介导的 NFAT 途径。在选择性 Klotho 缺陷的小鼠甲状旁腺,即使没有 klotho 作为 FGF23 的共受体,FGF23 仍可抑制 PTH 的合成及分泌,而钙调磷酸酶抑制剂可反转 FGF23 对 PTH 的抑制作用<sup>[15]</sup>。在骨组织,FGF23 协助将磷提交给骨骼,参与骨的矿化与重塑,影响钙和磷从骨骼的流出与流入。体外研究提示 FGF23 直接抑制成骨细胞分化,并提供矿化的基质环境<sup>[11,16]</sup>。

随着 CKD 进展,Klotho 表达下降,FGF23 在 CKD 2 期即开始升高。此时,血钙、磷、PTH 及 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 仍然在正常范围。目前还不能明确 FGF23 升高的始动因素。但 FGF23 升高可能是人体对 CKD 的一种适应性反应,通过促进尿磷排泄、尿钙重吸收而维持 CKD 早期血钙、磷及 PTH 水平在正常范围内。研究提示早期 FGF23 升高是由于 FGFR 膜共受体 klotho 缺乏引起<sup>[12,17]</sup>。或者 CKD 状态下骨细胞生物特性改变而直接刺激 FGF23 持续性分泌增加<sup>[11,16,18]</sup>。也有可能 FGF23 发展出新的具有亲和力的 FGFRs,而不需要 klotho 作为共受体(如心脏中的 FGFR4,从而产生脱靶效应<sup>[19]</sup>。

在 CKD 进展期患者,肾脏及甲状旁腺对 FGF23 的反应降低,称为 FGF23 抵抗。例如,在尿毒症大鼠,FGF23 通过激活 MAP 激酶而抑制 PTH 的作用是失常的。甲状旁腺 FGFR1 或者 Klotho 表达的下调可能导致对 FGF23 抵抗<sup>[15]</sup>。FGF23 的持续性升高导致甲状旁腺细胞增殖及 PTH 水平升高。而 PTH 能促进 FGF23 进一步升高,形成恶性循环。

CKD 进程中的磷负荷,PTH 升高及 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 下降是 FGF23 合成的主要调节因子。然而,其他的因子,包括钙、RAAS、氧化应激压力、铁代谢、炎症反应等也参与调节 FGF23 的产生与分泌<sup>[12,20]</sup>。FGF23 在超生理水平情况下,对 CKD 患者的多种组织及器官发生影响。除了对骨代谢影响,还影响心血管功能<sup>[4,21~23]</sup>。如 FGF23 直接导致左室肥大<sup>[12]</sup>,并独立于其他传统的或者尿毒症毒素对心血管事件的影响。

## 维生素 D 系统

人体维生素 D 的获取,有两种主要途径:饮食及皮肤。VitD<sub>2</sub> 及 VitD<sub>3</sub> 都是从食物中吸收而来<sup>[24]</sup>。VitD<sub>3</sub> 可以从皮肤中 7-脱氢胆固醇(维生素 D<sub>3</sub> 前体)合成。CKD 患者饮食摄入及皮肤合成维生素 D 均有所减少。而且,随着 CKD 进展,正常肾组织减少,FGF23 高水平及高磷均降低 1- $\alpha$  羟化酶水平及其活性,在 CKD(肌酐清除率接近 70ml/min 时),1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 水平即下降<sup>[13,14,24,25]</sup>。其他下调因素包括 CKD 进程中代酸、25(OH)D 降低,高磷,以及尿毒症毒素<sup>[25~27]</sup>。另外 CKD 病因不同,如肾病综合征及腹膜透析患者,维生素 D 结合蛋白丢失过多,也加重 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 的缺乏。而且 CKD 状态下,骨及甲状旁腺组织维生素 D 受体(vitamin D receptor,VDR)及钙敏感受体(Calcium-sensing receptor,CaSR)表达均下降<sup>[27,28]</sup>。甲状旁腺腺体 VDR 的表达下降常常与细胞循环抑制因子 P21 及 P27 的低水平表达相关<sup>[15,29]</sup>。通过表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)介导的 TGF- $\alpha$  信号转导也牵涉到 VDR 表达下调中<sup>[15]</sup>。

CaSR 是双膜受体,VDR 是核受体。当结合到其激活子的时候,发挥转录子作用。1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 通过 VDR 发挥作用。甲状旁腺细胞表达高水平的 VDR,1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 与 VDR 及维甲酸形成复合物(vitamin D receptor-retinoic X receptor,VDR-RXR),与 PTH 基因的维生素 D 阴性反应元件结合,抑制 PTH 基因转录及激素的合成<sup>[27~29]</sup>。随着 CKD 进

展,该机制失去控制矿物质代谢的灵敏性。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 作为 VDR 配体水平下降,导致 PTH 转录合成增加。而且 VDR 表达下降,低  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  水平也难以与 VDR-RXR 复合物结合,导致  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  对 PTH 直接抑制作用的失效。CaSR、VDR 及 FGFR/Klotho 表达明显下降,导致甲状旁腺对钙、VDR 激活剂、FGF23 反应下降。甲状旁腺由弥漫增生向结节样增生转变<sup>[30]</sup>。

## 钙、磷代谢紊乱

人体钙、磷的平衡,主要取决于 3 个方面:饮食的摄入,肠道的吸收与排泄,肾脏重吸收及排泄。钙、磷及  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  通过 CaSR 及 VDR 发挥作用并调节其表达水平<sup>[15,26,31]</sup>。CaSR 感受细胞外钙离子微小的变化。当钙离子下降时,在数秒或数分钟内释放储存的 PTH,如果刺激相反,则减少 PTH 的释放。如果钙离子升高持续数小时或数天,则 PTH 合成增加,这是在后转录水平修改 mRNA 的稳定性<sup>[29,32,33]</sup>。磷的作用途径类似,但效果相反<sup>[31,32,34]</sup>。PTH 作用到肾脏的 PTHR 上,促进钙的重吸收,作用到骨骼 PTHR 上,促进骨的再吸收。PTH 还作用到肾脏,促进肾  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  分泌,后者作用到胃肠道 VDR 上,促进胃肠道钙的吸收,作用到甲状旁腺,抑制 PTH。血清离子钙下降,可能也直接作用到肾脏 CaSR,促进钙的重吸收,增强 PTH 的作用。随着血钙升高,这个作用反过来<sup>[35]</sup>。但在 CKD 状态下,钙、磷稳态被打破。

CKD 早期 klotho 表达降低,FGF23 水平升高,PTH 增加。FGF23 和 PTH 都通过降低肾小管刷状缘膜表面的磷转运子 NaPi-II 表达来减少磷的重吸收,促进尿磷排泄。因此,CKD 早期血磷并不升高,但随着肾功能进展,Klotho 表达持续下降,FGF23 上升,PTH 升高, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  下降,最终 CKD 第 4~5 期,血磷升高;而过高的 PTH 及不恰当的钙剂及维生素 D 的补充,使 CKD 早期并不升高的血钙水平开始升高。钙、磷平衡失控。

在磷、PTH 和 FGF23 之间的负反馈环在调节中,磷的平衡非常重要<sup>[33,34]</sup>。磷可以直接刺激甲状旁腺 PTH 分泌增多,并参与 PTH 转录后的调节。此作用不依赖于血钙及  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  浓度。临床上不含钙的磷结合剂抑制 PTH 水平,且不影响血钙浓

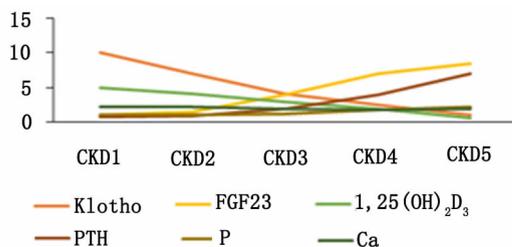
度,也说明磷对 PTH 的影响。磷感受器在甲状旁腺中的作用还需要进一步研究。

高磷导致成骨细胞凋亡,上调硬化蛋白,降低骨形成、抑制骨吸收<sup>[18,31]</sup>。磷可抑制  $1-\alpha$  羟化酶活性,导致骨化三醇缺陷。在血液透析(hemodialysis, HD)患者中,循环中骨硬化蛋白水平与骨形成中的组织形态学相关。高磷血症还导致 CKD 患者的血管钙化<sup>[32]</sup>。有两种病理生理截然不同的血管钙化:一种是在血管内膜粥样斑块的钙化,另一种发生在血管中膜<sup>[36,37]</sup>。CKD 患者中后者更具有特异性。在 HD 患者中,高磷血症预先设置了钙、磷结晶形成,而透析清除了焦磷酸盐,通过上调碱性磷酸酶的活性使 HD 患者焦磷酸盐的肾代谢额外增加。这预设了血管钙化进程。而且透析后的碱血症,对上述两种钙化过程都有利。

## 其他

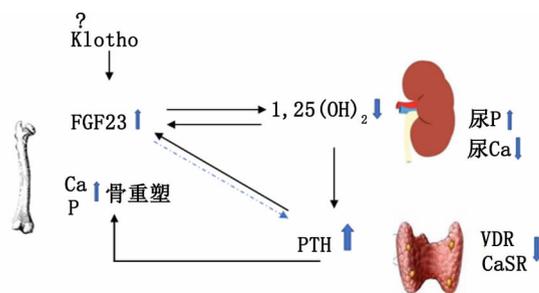
骨骼对 PTH 的抵抗被认为是 CKD 继发性甲状旁腺增生的原因之一。尿毒症毒素,如硫酸吡啶酚、对甲酚硫酸盐抑制成骨细胞 PTHR 的表达,与骨骼对 PTH 的抵抗相关<sup>[18]</sup>。在 CKD 患者,70%~90% 的 PTH 是被氧化的<sup>[15]</sup>,因此 PTH 的生理功能是被抑制的,现行的 PTH 检测(iPTH)包含氧化及非氧化的 PTH。而 iPTH 与氧化 PTH 明显相关,于非氧化 PTH 无明显关联,因此,iPTH 反映氧化应激状态,比反映其生理功能更确切。另外,硬骨素、DKK1 及 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通道在尿毒症状态下涉及骨形成及骨吸收等骨代谢中的作用以及血管钙化中作用受到重视<sup>[14,32,36,37]</sup>,但其准确功能还不完全清楚。激活素 A 可降低肾小管 Klotho 基因表达;激活素 A 是成骨细胞及破骨细胞合成的配体,与 RANKL 协同,促进破骨细胞的功能,影响 CKD 的血管钙化<sup>[20,37]</sup>。近期还认为尿毒症患者的高尿酸血症与 CKD-MBD 有关,例如,高尿酸血症与低维生素 D 水平有一定关系,还可能与 SHPT 的血管钙化有关<sup>[38,39]</sup>。

目前所知的涉及 CKD-MBD 发病机制中的钙、磷、PTH、FGF23 及 Klotho 等水平变化的先后示意图,见图 1。这些因素中,相互作用复杂,既有正反馈机制,也有负反馈机制,见图 2。新的研究成果不断涌现,SHPT 的发病机制还会有更新。新的治疗方法也会随之出现。



注:Klotho 在 CKD 1 期即开始下降,FGF23 在 CKD 2 期开始升高,1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 在 CKD 2 期降低,PTH 在 CKD 3 期逐渐升高,而血钙及血磷在 CKD 4-5 期开始变化

图1 CKD1-5期患者血各指标变化趋势图



注:实线表示促进,虚线表示初为抑制,后期对 FGF23 抵抗

图2 CKD-MBD 发病机制示意图

参考文献

- 1 Kuro-o M. Phosphate and Klotho [J]. *Kidney Int*, 2011, 79 (Suppl 121) :20-23.
- 2 Tsuchiya K, Nagano N, Nitta K. Klotho/FGF23 Axis in CKD [J]. *Contrib Nephrol*, 2015, 185:56-65.
- 3 O'Brien SP, Boulanger JH, Liu S et al. Decline in Klotho expression precedes FGF23 and PTH induction in the Jck mouse, a progressive genetic model of CKD-MBD [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20:54A.
- 4 Seiler S, Wen M, Roth HJ, et al. Plasma Klotho is not related to kidney function and does not predict adverse outcome in patients with chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2013, 83 (1) :121-128.
- 5 Hu MC, Shi M, Zhang J, et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22 (1) :124-136.
- 6 Koh N, Fujimori T, Nishiguchi S et al. Severely reduced production of klotho in human chronic renal failure kidney [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 280; 1015-1020.
- 7 Hofman-Bang J, Martuseviciene G, Santini MA, et al. Increased parathyroid expression of klotho in uremic rats [J]. *Kidney Int*, 2010, 78; 1119-1127.
- 8 Brandenburg VM, Kleber ME, Vervloet MG, et al. Soluble klotho and mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 242 (2) :483-489.
- 9 Marçais C, Maucoort-Boulch D, Drai J, et al. Circulating klotho associates with cardiovascular morbidity and mortality during hemodialysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102 (9) :3154-3161.
- 10 Nowak A, Friedrich B, Artunc F, et al. Prognostic value and link to atrial fibrillation of soluble Klotho and FGF23 in hemodialysis patients [J]. *PLoS One*, 2014; 9(7) :e100688.
- 11 Diniz H, Frazão JM. The role of fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease-mineral and bone disorder [J]. *Nefrologia*, 2013, 33 (6) :835-844.
- 12 Grabner A, Mazzaferro S, Cianciolo G, et al. Fibroblast growth factor 23: mineral metabolism and beyond [J]. *Contrib Nephrol*, 2017, 190 (1) :83-95.
- 13 Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Vitamin D in chronic kidney disease and dialysis patients [J]. *Nutrients*, 2017, 9(4) :328.
- 14 Molina P, Carrero JJ, Bover J, et al. Vitamin D, a modulator of musculoskeletal health in chronic kidney disease [J]. *J Cach Sarcop Musc*,

- 2017, 8;686-701.
- 15 Mizobuchi M, Ogata H, Koiwa F. Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis and Latest Treatment [J]. *Ther Apher Dial*. 2019, 23 (4) :309-318.
- 16 Elias RM, Dalboni MA, Coelho ACE, et al. CKD-MBD: from the Pathogenesis to the Identification and Development of Potential Novel Therapeutic Targets [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2018, 16(6) :693-702.
- 17 Stremke ER, Hill Gallant KM. Intestinal phosphorus absorption in chronic kidney disease [J]. *Nutrients*, 2018, 10, 1364: doi:10.3390/nu10101364.
- 18 Hsu CY, Chen LR, Chen KH. Osteoporosis in patients with chronic kidney diseases: a systemic review [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (18) :6846.
- 19 Lunyera J, MSc MC, Scialla JJ, et al. Update on chronic kidney disease mineral and bone disorder in cardiovascular disease [J]. *Semin Nephrol*, 2018, 38(6) :542-558.
- 20 Ott SM. Renal insufficiency and bone loss [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2019, 31(4) :394-399.
- 21 Seiler S, Rogacev KS, Roth HJ, et al. Associations of FGF-23 and Klotho with cardiovascular outcomes among patients with CKD stages 2-4 [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(6) :1049-1058.
- 22 Eddington H, Kalra PA. The association of chronic kidney disease-mineral bone disorder and cardiovascular risk [J]. *J Ren Care*, 2010, 36 Suppl 1:61-67.
- 23 Staude H, Jeske S, Schmitz K, et al. Cardiovascular risk and mineral bone disorder in patients with chronic kidney disease [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2013, 37(1) :68-83.
- 24 Bellasi A, Galassi A, Mangano M, et al. Vitamin D metabolism and potential effects of vitamin D receptor modulation in chronic kidney disease [J]. *Curr Drug Metab*, 2017, 18(7) :680-688.
- 25 Bover J, Egido J, Fernández-Giráldez E, et al. Vitamin D, vitamin D receptor and the importance of its activation in patients with chronic kidney disease [J]. *Nefrologia*, 2015, 35(1) :28-41.
- 26 Hendy GN, Hruska KA, Mathew S, et al. New insights into mineral and skeletal regulation by active forms of vitamin D [J]. *Kidney Int*, 2006, 69:218-223.
- 27 Melamed ML, Chonchol M, Gutiérrez OM, et al. The role of vitamin D in CKD stages 3 to 4: report of a scientific workshop sponsored by the national kidney foundation [J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 72(6) : 834-845.
- 28 Hou YC, Lu CL, Lu KC. Mineral bone disorders in chronic kidney disease [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2018, 23 (Suppl 4) :88-94.
- 29 Cannata-Andía JB, Martín-Carro B, Martín-Vírgala J et al. Chronic kidney disease-mineral and bone disorders: pathogenesis and management [J]. *Calcif Tissue Int*, 2020, 15; doi: 10.1007/s00223-020-00777-1. Online ahead of print.
- 30 Fukagawa M, Hamada Y, Nakanishi S, et al. The kidney and bone metabolism: Nephrologists' point of view [J]. *J Bone Miner Metab*, 2006, 24 (6) :434-438.
- 31 Fusaro M, Holden R, Lok C, et al. Phosphate and bone fracture risk in chronic kidney disease patients [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 36(3) :405-412.
- 32 Kalantar-Zadeh K, Shah A, Duong U, et al. Kidney bone disease and mortality in CKD: revisiting the role of vitamin D, calcimimetics, alkaline phosphatase, and minerals [J]. *Kidney Int Suppl*, 2010, (117) :S10-21.
- 33 Glenn DA, Denburg MR. Bone Health in Glomerular Kidney Disease [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2019, 17(6) :570-579.
- 34 Román-García P, Carrillo-López N, Cannata-Andía JB. Pathogenesis of bone and mineral related disorders in chronic kidney disease: key role of hyperphosphatemia [J]. *J Ren Care*, 2009, 35 (Suppl 1) :34-38.
- 35 Peacock M. Calcium Metabolism in Health and Disease [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5; S23-S30.
- 36 Sanchis P, Ho CY, Liu YW, et al. Arterial "inflammaging" drives vascular calcification in children on dialysis [J]. *Kidney Int*, 2019, 95(4) : 958-972.
- 37 Kakani E, Elyamny M, Ayach T, et al. Pathogenesis and management of vascular calcification in CKD and dialysis patients [J]. *Semin Dial*, 2019, 32(6) :553-561.
- 38 Afsar B, Sag AA, Oztosun C, et al. The role of uric acid in mineral bone disorders in chronic kidney disease [J]. *J Nephrol*, 2019, 32 (5) :709-717.
- 39 PanB-L, LokeS-S (2018). Chronic kidney disease associated with decreased bone mineral density, uric acid and metabolic syndrome. *PLoS One*, 13 (1) : e0190985. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190985>.