

肾移植术前患儿生长发育迟缓的影响因素

索敬钧 王志刚 尚文俊

【摘要】 近年来,随着儿童尿毒症发病率的不断升高,在进行临床治疗的同时,患儿的生长发育问题也越来越受到关注。肾移植术前(尿毒症)儿童生长发育迟缓是复杂的多因素综合作用的结果。本文就肾移植术前患儿生长发育迟缓的影响因素进行综述,为临床合理干预、实施个体化治疗、最大程度促进患儿生长发育提供科学依据,同时指出肾移植是解决尿毒症患儿生长发育迟缓问题的根本措施。

【关键词】 儿童;尿毒症;生长发育迟缓;营养不良;贫血;酸中毒;肾性骨病;肾移植;生长激素;微量元素

【中图分类号】 R617, R692.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445(2018)01-0013-05

2014年美国肾脏病数据系统(United States Renal Data System, USRDS)显示,在过去20余年中,儿童终末期肾脏病(end stage renal disease, ESRD)发病率不断升高,2003年达到高峰,虽然从2008年起有缓慢下降的趋势,但发病率依然很高。2012年患儿新发ESRD 1 163例,儿童中发病率为131/10万。截止至2012年12月31日,在所有的ESRD患者中,儿童的患病人数约占1.2%^[1-2]。

生长发育迟缓是指儿童在生长发育过程中没有按正常生长速度生长,出现了生长速度放慢或顺序异常的现象。具体为儿童身高或身长低于同性别及相同年龄的正常健康儿童生长发育曲线第3百分位数,或低于均数的两个标准差^[3]。临床上我们观察到肾移植术前儿童几乎都存在不同程度的生长迟缓现象,有些儿童甚至在患病早期即可出现,主要表现为身高水平或生长速度明显落后于同龄儿童。Fine等^[4]发现肾移植术前儿童的身高Z评分为-2.5分,明显低于正常儿童。是何原因导致其发育迟缓,目前还没有完全探究清楚。本文旨在总结可能影响肾移植术前儿童生长发育的因素,为治疗患儿生长发育迟缓提供科学依据。

1 肾移植术前患儿生长发育迟缓的原因

1.1 生长激素等分泌异常

生长激素是一种由垂体前叶分泌的、具有种属特异性的蛋白激素,可间接促进生长期的骨骺软骨形成、骨及软骨的生长,从而使躯体增高,促进蛋白质合成,增强对钠、钾、

钙、磷、硫等重要元素的摄取与利用,动员储存脂肪及抗胰岛素作用,故具有促进生长发育的功能。传统观点认为生长激素缺乏是尿毒症患儿生长发育迟缓的主要因素,而Akchurin等^[5]发现儿童慢性肾衰竭(chronic renal failure, CRF)时的生长激素并非降低,反而有所增加,并认为CRF时,大量小分子胰岛素样生长因子结合蛋白(insulin-like growth factor binding protein, IGFBP)因清除减少而在机体内蓄积,特异性与胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)结合,并调节其与特异性组织细胞受体结合,抑制IGF的生物活性,而IGF1是生长激素产生生理效应过程中的重要中间物质,具有促进个体生长发育的重要作用,因此这成为CRF患儿生长障碍的原因之一。谭丽玲等^[6]的研究也发现尿毒症患者血清生长激素浓度明显升高,其认为是由于IGF减少,进而造成生长激素的相对缺乏,而外源性生长激素治疗,可以在一定程度上改善患儿生长发育迟缓的问题,患儿成年时甚至可达正常成人身高^[7]。因此,提倡在行常规治疗的同时给予适量的外源性生长激素来促进患儿生长。

1.2 微量元素紊乱

微量元素在人体整个生命活动中起着非常重要的作用,是人类必不可少的物质单元。钙、铁、锌、镁、铜是构成儿童生长发育的基本金属元素,不仅体现在儿童生长发育的过程中,且与儿童的智商及行为有着密切关系^[8]。

肾移植术前患儿普遍存在钙磷代谢紊乱和继发性甲状

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2018.01.013

基金项目: 国家自然科学基金(U1304810)

作者单位: 450052 郑州大学第一附属医院肾移植科

作者简介: 索敬钧,男,1990年生,硕士研究生,研究方向为儿童肾移植临床研究,Email: suojingjun0224@163.com

通讯作者: 尚文俊,男,1979年生,博士,副主任医师,研究方向为脑死亡供体供肾功能评估与保护、儿童肾移植临床研究,Email: shangwj111@163.com

旁腺功能异常。肾功能损害导致钙重吸收减少,磷排出降低而出现低血钙、高血磷,而高血磷、低 1,25-二羟维生素 D₃ 及低钙血症、钙感受体表达降低、维生素 D₃ 受体缺失等因素刺激甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 的合成增加,导致继发性甲状旁腺功能亢进 (secondary hyperparathyroidism, SHPT)^[9]。SHPT 又可加重高磷血症、低钙血症和维生素 D₃ 缺乏,形成恶性循环,进一步加剧了钙磷代谢紊乱。改善全球肾脏病预后组织 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) 指南要求,ESRD 的患儿甲状旁腺素目标范围控制在正常的 2~9 倍,约 100~600 ng/L;钙、磷、碱性磷酸酶应在正常范围^[10]。我国儿童钙磷代谢的参考范围为:血钙 2.1~2.6 mmol/L,血磷 1.13~1.78 mmol/L,碱性磷酸酶 20~220 U/L。儿童低血钙、高血磷的诊断标准^[11-12]:血钙 <2.1 mmol/L,血磷 ≥ 2.0 mmol/L。在慢性肾脏疾病 (chronic kidney disease, CKD) 进展过程中,因钙磷代谢紊乱而相关的全身性系统性疾病,可表现为钙、磷、PTH 或维生素 D₃ 代谢异常,骨转化、矿化、骨容量、骨骼线性生长或骨强度的异常及血管或其他软组织钙化^[13]。尤其是尿毒症晚期肾小球和肾小管均有严重损害,钙呈负平衡,且补钙并不能纠正骨矿化障碍,说明体内钙池减少并不是骨矿化障碍的主要原因。Sgambati 等^[14] 发现尿毒症特殊的内环境会使 25-羟维生素 D₃ 无法转变为 1,25-二羟维生素 D₃,导致了活性维生素 D₃ 的缺乏,进而造成骨的生长异常,大量患儿出现 X 型腿、O 型腿等。其机制包括:(1)离子机制,体内钙池及磷池均降低,后者又因继发性甲状旁腺功能亢进而加重。(2)细胞机制,成骨细胞及破骨细胞的活性均下降,控制类骨组织矿化的类骨组织骨细胞 (osteoid osteocytes) 的活性也直接受到 1,25-二羟维生素 D₃ 的影响。外源性维生素 D₃ 对肾移植术前患儿有良好反应,有效剂量仅为 100 U/d。另外,在阻止其发展为尿毒症的过程中,通常会长时间应用大量的肾上腺皮质激素,这也是尿毒症患者普遍存在骨质疏松的一个重要原因。而严重的 SHPT 出现的 PTH 过高会导致生长板结构破坏、长骨干骺端骨折和骨骺错位,引起生长障碍^[15]。此外,钙磷代谢紊乱和继发性甲状旁腺功能异常也是造成患者心脑血管疾病的主要危险因素,而心血管病变是 CKD 患者的主要并发症之一和最常见死因^[16]。近期研究发现,尿毒症患者心血管不良事件及动脉粥样硬化性心血管病的发生率比普通人高约 15~20 倍。儿童正处于心血管系统发育的关键时期,钙磷代谢紊乱严重影响着 CKD 患儿的生存与发育。

铁参与血红蛋白、肌红蛋白、细胞色素、过氧化物酶等多种蛋白与酶的合成,还与多种酶的活性有关,尿毒症患者血铁降低,降低程度与尿毒症严重程度密切相关。长期铁吸收不良、慢性失血是造成血铁降低的主要原因。对于维持性血液透析患者,其血清铁降低主要与每次血液透析中部分血丢失及化验用血有关。在服铁剂同时血液透析 1 个月的患者中,血铁明显升高,但仍未达到健康人水平,

可能与尿毒症时肠道吸收铁障碍有关。若在透析液中加入一定铁剂,可有效改善尿毒症的低铁状态。缺铁时中性粒细胞的杀菌能力下降,造成患儿容易发生各种感染,机体处于一个高消耗的状态,进而影响儿童的正常生长发育^[17]。因此,在行肾脏替代治疗的同时,应及时、多途径补铁。

铜参与多种酶及蛋白质的合成,在铁离子的氧化、运输、利用方面发挥重要作用,并可催化血红蛋白的合成,缺铜会导致铁的运转吸收减少,骨髓对铁利用障碍,使细胞内血红蛋白的合成受抑制,引起小细胞低色素性贫血。马艳侠等^[18] 报道尿毒症患者无论透析与否,血铜均增高,这可能与尿毒症特殊的内环境有关,虽然机体血铜水平较高,但是却无法起作用。

锌参与 DNA 和 RNA 聚合酶等 90 多种酶的合成,与胸腺嘧啶核苷酸激酶等 200 多种酶的活性密切相关,促进核酸、氨基酸、蛋白质的合成。更重要的是锌能与细胞膜上类脂质中的磷酸根和蛋白质中的巯基结合,维持细胞膜的稳定性^[8]。尿毒症时血锌下降,其下降程度与尿毒症严重程度呈一致性改变。血液透析后血锌较血液透析前降低,血液透析不能纠正低锌。有学者观察在血液透析的同时口服锌剂,虽然与对照组相比,实验组的血锌会增高,但仍未达到健康人的血锌水平。这与胃肠道吸收障碍有关,在透析液中直接加入一定的锌,可能是纠正尿毒症低锌的有效方法。严重缺锌还会导致智力发育迟缓,身高的正常生长也会受到很大的影响^[19]。

镁是机体代谢酶的重要辅酶之一。尿毒症患者因饮食摄入不足,消化道吸收不良可导致低血镁。因此,建议动态监测患儿微量元素的变化,及时对症处理,尽可能保证其能够正常发育。

1.3 慢性肾功能不全病理状态

在进展为尿毒症的过程中,患儿往往接受过大剂量、长期的肾上腺皮质激素治疗,而肾上腺皮质激素可显著影响患儿生长发育:对下丘脑-垂体轴的负反馈抑制作用影响生长激素释放激素的分泌;肾上腺皮质激素抑制骨基质中胶原的合成、促进钙磷排泄、拮抗维生素 D₃。长疗程大剂量肾上腺皮质激素的使用抑制成骨细胞的活性、促进成骨细胞的凋亡以及促进破骨细胞的生成,可导致骨质疏松、生长迟缓^[20]。

尿毒症是一种全身性疾病,体内积累的大量毒素即使进行透析治疗也无法彻底清除,使得处于 4~5 期的 CKD 患儿几乎都存在恶心、呕吐、食欲差等胃肠症状,导致营养素摄入减少,蛋白质分解代谢增加而合成代谢降低。腹膜透析的患儿因透析液会改变肠道微环境,造成肠道功能紊乱、肠蠕动缓慢、消化不良、腹胀、便秘等,导致患儿厌食、食欲不振^[21-24]。Kahvecioglu 等^[25] 研究发现维持性血液透析患儿其胃肠道症状发生率约在 80% 左右,这均会导致患儿的营养摄取不足。由于认知不成熟而出现焦虑、抑郁等心理不适感也可增加透析患儿胃肠道症状的发生率^[26]。此外,尿毒症患者由于需要限盐限水,加之患儿挑食、

偏食,更加重了营养失衡。营养不良与 CKD 患儿的病死率密切相关,还与炎症和动脉粥样硬化一起组成营养不良-炎症-动脉粥样硬化(malnutrition-inflammation-atherosclerosis, MIA)综合征,严重影响患儿的生存与生活质量^[27]。尿毒症与营养不良的作用是相互的。儿童患病一方面会影响儿童食欲使食物摄入减少,另一方面疾病本身对营养素的消耗和利用增加,从而加重营养不良。因营养不良导致的免疫力下降和某些营养素的缺乏又会使儿童易感染各种疾病,进而形成恶性循环。因此,尿毒症患者在保证充分透析的同时,也应均衡营养,改善机体营养不良状况,促进患儿进一步生长发育。

贫血是尿毒症患者的主要并发症之一,主要原因是肾脏分泌的促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)明显减少,故临床上常应用重组人 EPO 来进行治疗^[28]。然而有部分患者的治疗效果并不理想。丁小强等^[29]发现尿毒症患者血清中的尿毒症中分子物质(middle molecular substances, MMS)能抑制骨髓红系祖细胞生长,并能抑制正常人红细胞膜钙泵活性,使细胞内钙增多,脆性增大,寿命缩短。而腹膜透析患者的血清 MMS 显著低于未透析者和血液透析患者,故其贫血程度也显著较轻,Leber 等^[30]也证实了这一观点。此外,PTH 与尿毒症贫血之间的关系也引起了人们的注意。在原发性甲状旁腺功能亢进以及尿毒症并发 SHPT 的患者中,切除甲状旁腺后贫血明显减轻^[31]。不同程度的营养不良导致了造血原料的缺乏,维持性血液透析也会持续丢失一部分血红蛋白,以及红细胞寿命缩短均是尿毒症贫血的原因^[32]。长期的贫血状态影响心肺功能及智力发育,也导致患儿生长发育迟缓。

正常成人每日经食物代谢可产生约 1 mmol/kg 的酸性物质,其中 20% 与碳酸氢根离子(HCO_3^-)结合,另外 80% 主要经肾脏排泄。肾脏通过肾小管分泌氢离子和重收 HCO_3^- 来维持血 HCO_3^- 正常水平(平均值为 24 ~ 25 mmol/L)。当肾功能出现损害时,肾小管的泌酸和保碱功能亦随之减退,血 HCO_3^- 呈不同程度的下降,当血 $\text{HCO}_3^- < 22$ mmol/L 时即出现代谢性酸中毒。对于尿毒症患者而言,代谢性酸中毒是其最常见的并发症,并影响 CKD 患者的预后。吴文慧等^[33]研究表明酸中毒会增加蛋白质的降解,减少白蛋白的合成。Chiu 等^[34]证实纠正代谢性酸中毒后可减轻 CKD 患者的蛋白质降解。机体生长发育有赖于蛋白质的不断合成,而蛋白质的合成减少及降解增多导致患儿长期处于负氮平衡,生长发育及代谢所需要的必需蛋白质不能有效合成,导致患儿生长发育迟缓。此外,长期代谢性酸中毒可直接促进破骨细胞介导的骨质吸收,抑制成骨细胞介导的骨质形成;增加胰岛素抵抗,活化泛素蛋白酶系统,增加肌肉蛋白的降解;加速肾脏病的进展等^[35]。因此,对于肾移植术前患儿来说,纠正酸中毒不仅仅是为了维护内环境稳定,更关系到其正常发育。

透析是肾移植前重要的替代疗法,是延长尿毒症患者生命的重要途径,而透析不充分是导致这些患者存活率低

下和生活质量差的主要原因^[36]。因此,应制定个体化透析方案,以保证能够充分透析。然而,维持性透析本身也存在着不少的并发症,包括感染(肺部感染和腹膜炎)、营养不良、严重贫血、顽固性高血压、严重水钠潴留、心脏增大、心肌缺血和心律失常等,其中心血管系统疾病是导致腹膜透析患者死亡最常见的因素。因此保证充分透析的同时,也应密切关注患儿的身体状况,发现问题及时干预。

2 肾移植术前患儿生长发育迟缓的防治要点

对于尿毒症儿童这一特殊人群来说,其生长发育迟缓甚至在尿毒症发病早期即可出现,这也体现着尿毒症的早期诊断的重要性。及时发现,合理干预,做到早期进行有目的地治疗。在治疗的过程中,合理用药,尽可能避免高剂量的肾上腺皮质激素暴露,有目的地纠正内环境的紊乱、调节电解质平衡、纠正酸中毒,维持内环境的平衡,给患儿生长发育提供一个稳态的内环境。适当地补铁、锌和维生素,动态监测患儿体内活性维生素 D_3 的水平,维持血清 25-羟维生素 $\text{D}_3 > 30$ mg/L 为佳^[20]。给予重组人 EPO 等措施来纠正贫血,外源性应用生长激素以促进机体的生长发育以及智力发育。充分透析尽可能地将代谢毒素及水分排出体外,减轻毒素对机体的损害、减轻心脏负担,也有利于控制患儿高血压。此外,合理的营养干预也是重要的一项,由于尿毒症患儿的特殊状态,限制性饮食及厌食是导致患儿营养不良的重要原因,对于这样的孩子,家长仍应创造良好的后天外部条件,促使生长潜力最大限度地发挥。合理营养、全面均衡饮食,培养良好的饮食习惯,促进食欲。适当地对尿毒症患者进行饮食干预,不仅仅可以改善患儿的营养水平,提高生存质量,也有助于临床治疗。

大多数患儿在移植后可以得到改善,甚至可以出现追赶性生长^[37-39]。因此,现代观点认为在确诊为 ESRD,排除手术禁忌证后,不论患儿年龄大小,1 年内施行肾移植手术为佳^[40-42]。Dharmidharka 等^[43]研究发现肾移植术后避免使用或早期撤除肾上腺皮质激素,以及应用重组人生长激素可以进一步改善肾移植术后儿童的生长发育,甚至可以达到正常水平。

3 小结

儿童生长发育是一个遗传、营养、吸收、内环境等因素综合作用的结果,其正常生长发育对一个家庭甚至对于整个社会都至关重要。身材矮小会导致其成年后教育水平低、就业机会低、结婚率低、社会机遇少。然而,对于尿毒症患者来说,不管何种手段干预,都只能起到缓解作用,肾移植是解决生长发育迟缓的根本性措施。

参考文献:

- [1] SARAN R, LI Y, ROBINSON B, et al. US renal data system 2014 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States[J]. Am J Kidney Dis, 2015, 66(1 Suppl 1):Svii, S1-S305. DOI:10.1053/j.ajkd.2015.05.001.

- [2] 中华医学会器官移植学分会, 中国医师协会器官移植医师分会. 中国儿童肾移植临床诊疗指南(2015版)[J/CD]. 中华移植杂志(电子版), 2016, 10(1): 12-23. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2016.01.003. Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association, Branch of Organ Transplant Physicians of Chinese Medical Doctor Association. Guidelines for clinical diagnosis and treatment of pediatric renal transplantation in China(2015 Version)[J/CD]. Chin J Transplant(Electr Edit), 2016, 10(1): 12-23. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2016.01.003.
- [3] 黎海燕, 毛萌. 儿童保健学 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 81-86.
- [4] FINE RN. Etiology and treatment of growth retardation in children with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a historical perspective[J]. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25(4): 725-732. DOI: 10.1007/s00467-009-1409-1.
- [5] AKCHURIN OM, KOGON AJ, KUMAR J, et al. Approach to growth hormone therapy in children with chronic kidney disease varies across North America: the Midwest Pediatric Nephrology Consortium report[J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1): 181. DOI: 10.1186/s12882-017-0599-1.
- [6] 谭丽玲, 贾龙梅, 刁卫民, 等. 肾病综合征、尿毒症患者血清生长激素水平检测及其意义 [J]. 江西医学院学报(医学版), 2006, 46(3): 100-101. DOI: 10.3969/j.issn.1000-2294.2006.03.033. TAN LL, JIA LM, XI WM, et al. Detection and significance of serum growth hormone in patients with nephrotic syndrome and uremia[J]. *Acta Acad Med Jiangxi (Med Sci)*, 2006, 46(3): 100-101. DOI: 10.3969/j.issn.1000-2294.2006.03.033.
- [7] MAHESH S, KASKEL F. Growth hormone axis in chronic kidney disease[J]. *Pediatr Nephrol*, 2008, 23(1): 41-48. DOI: 10.1007/s00467-007-0527-x.
- [8] 叶瑞珍. 微量元素在儿童生长发育过程中作用的探讨 [J]. 继续医学教育, 2012, 26(3): 54-55. DOI: 10.3969/J.ISSN.1004-6763.2012.03.019. YE RZ. The study on the role of trace elements in children's growth and development [J]. *Contin Med Educ*, 2012, 26 (3): 54-55. DOI: 10.3969/J.ISSN.1004-6763.2012.03.019.
- [9] COLOMB-LIPPA D, KLINGLER A. Hyperparathyroidism[J]. *JAAPA*, 2009, 22(9): 53.
- [10] UHLIG K, BERNS JS, KESTENBAUM B, et al. KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of CKD-mineral and bone disorder (CKD-MBD)[J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 55(5): 773-799. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.02.340.
- [11] 邵洁. 儿童维生素 D、钙营养与骨健康: 儿童维生素 D、钙营养与营养性维生素 D 缺乏性佝偻病判定与评价现状 [J]. 中国实用儿科杂志, 2012, 27(3): 161-165. SHAO J. Children's vitamin D, calcium nutrition and bone health: children's vitamin D, calcium nutrition and nutritional status of vitamin D deficiency rickets evaluation and evaluation [J]. *Chin J Prac Pediatr*, 2012, 27(3): 161-165.
- [12] 王平, 黄文彦. 儿童慢性肾脏病钙磷代谢问题 [J]. 中国实用儿科杂志, 2011, 26(6): 411-414. WANG P, HUANG WY. Metabolic problems of calcium and phosphorus in children with chronic kidney disease[J]. *Chin J Pract Pediatr*, 2011, 26(6): 411-414.
- [13] 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)[J]. *Kidney Int*, 2006, 69(11): 1945-1953. DOI: 10.1038/sj.ki.5000414.
- [14] SGAMBAT K, MOUDGIL A. Optimization of bone health in children before and after renal transplantation: current perspectives and future directions[J]. *Front Pediatr*, 2014, 2:13. DOI: 10.3389/fped.2014.00013.
- [15] WALLER SC, RIDOUT D, CANTOR T, et al. Parathyroid hormone and growth in children with chronic renal failure[J]. *Kidney Int*, 2005, 67(6):2338-2345. DOI:10.1111/j.1523-1755.2005.00339.x.
- [16] CHAVERS BM, SOLID CA, SINAIKO A, et al. Diagnosis of cardiac disease in pediatric end-stage renal disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(5): 1640-1645. DOI: 10.1093/ndt/gfq591.
- [17] DE-REGIL LM, JEFFERDS ME, SYLVETSKY AC, et al. Intermittent iron supplementation for improving nutrition and development in children under 12 years of age[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(12): CD009085. DOI: 10.1002/14651858.CD009085.pub2.
- [18] 马艳侠, 黄艳萍. 慢性肾衰竭患者全血微量元素的变化 [J]. 临床和实验医学杂志, 2009, 8(10):91-92. DOI:10.3969/j.issn.1671-4695.2009.10.053. MA YX, HUANG YP. The changes of blood trace elements in patients with chronic renal failure [J]. *J Clin Exp Med*, 2009, 8(10): 91-92. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2009.10.053.
- [19] 李峰, 于洪领, 王月霞, 等. 微量元素锌与儿童生长发育关系的研究 [J]. 中国妇幼保健, 2009, 24(15): 2081-2082. LI F, YU HL, WANG YX, et al. Study on the relationship between zinc and growth and development of children[J]. *Matern Child Health Care Chin*, 2009, 24 (15): 2081-2082.
- [20] 张妙. 儿童肾病综合征相关生长迟缓及防治进展 [J]. 国际儿科学杂志, 2017, 44(1): 24-27. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2017.01.006. ZHANG M. Progress on prevention and treatment on growth retardation in children with nephrotic syndrome[J]. *Int J Pediatr*, 2017, 44(1) 24-27. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2017.01. 006.
- [21] CANO AE, NEIL AK, KANG JY, et al. Gastrointestinal symptoms in patients with end-stage renal disease undergoing treatment by hemodialysis or peritoneal dialysis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(9): 1990-1997. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01321.x.
- [22] DONG R, GUO ZY, DING JR, et al. Gastrointestinal symptoms: a comparison between patients undergoing peritoneal dialysis and hemodialysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(32): 11370-11375. DOI: 10.3748/wjg.v20.i32.11370.
- [23] FIDERKIEWICZ B, RYDZEWSKA-ROSOŁOWSKA A, MYŚLIWIEC M, et al. Factors associated with irritable bowel syndrome symptoms in hemodialysis patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(15): 1976-1981. DOI: 10.3748/wjg.v17.i15.1976.
- [24] CHONG VH, TAN J. Prevalence of gastrointestinal and psychosomatic symptoms among Asian patients undergoing regular hemodialysis[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2013, 18(2): 97-103. DOI: 10.1111/nep.12000.
- [25] KAHVECIOGLU S, AKDAG I, KIYICI M, et al. High prevalence of irritable bowel syndrome and upper gastrointestinal symptoms in patients with chronic renal failure[J]. *J Nephrol*, 2005, 18(1): 61-66.
- [26] BOSSOLA M, LUCIANI G, ROSA F, et al. Appetite and gastrointestinal symptoms in chronic hemodialysis patients[J]. *J Ren Nutr*, 2011, 21(6): 448-454. DOI: 10.1053/j.jrn.2010.09.003.
- [27] 周建华. 慢性肾脏病对儿童生长发育的影响 [J]. 中国实用儿科杂志, 2011, 26(6): 422-424. ZHOU JH. Effects of chronic kidney disease on growth and development of children[J]. *Chin J Prac Pediatr*, 2011, 26 (6): 422-424.
- [28] 曾聪. 透析患者贫血治疗的最新进展 [J]. 中国血液净化, 2017,

- 16(1): 60-64. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2017.01.015.
- ZENG C. The latest development of anemia treatment for patients with dialysis[J]. *Chin J Blood Purif*, 2017, 16(1): 60-64. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2017.01.015.
- [29] 丁小强, 廖履坦, 吴兆龙, 等. 尿毒症贫血与红细胞生成素及有关影响因素的研究[J]. *中华肾脏病杂志*, 1995, 11(4): 194-196,254.
- DING XQ, LIAO LT, WU ZL, et al. A study on the effects of uremia anemia and erythropoietin and related factors [J]. *Chin J Nephrol*, 1995, 11(4): 194-196, 254.
- [30] LEBER HW, DEBUS E, GRULICH U, et al. Potential role of middle molecular compounds in the development of uremic anemia[J]. *Artif Organs*, 1981, 4 (Suppl): 63-67.
- [31] 葛益飞, 任海滨, 刘佳, 等. 甲状旁腺全切除加前臂移植术治疗尿毒症继发性甲状旁腺功能亢进症[J]. *中华肾脏病杂志*, 2013, 29(1): 16-20. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2013.01.004.
- GE YF, REN HB, LIU J, et al. Total parathyroidectomy with forearm autograft in the treatment of uremic patients with secondary hyperparathyroidism [J]. *Chin J Nephrol*, 2013, 29(1): 16-20. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2013.01.004.
- [32] ERTAN NZ, BOZFAKIOGLU S, UGUREL E, et al. Alterations of erythrocyte rheology and cellular susceptibility in end stage renal disease: effects of peritoneal dialysis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0171371. DOI: 10.1371/journal.pone.0171371.
- [33] 吴文慧, 叶红, 杨俊伟. 维持性血液透析患者代谢性酸中毒的研究进展[J]. *医学综述*, 2014, 20(21): 3913-3915. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2014.21.028.
- WU WH, YE H, YANG JW. Research progress of metabolic acidosis in maintenance hemodialysis patients [J]. *Med Recap*, 2014, 20(21): 3913-3915. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2014.21.028.
- [34] CHIU YW, KOPPLE JD, MEHROTRA R. Correction of metabolic acidosis to ameliorate wasting in chronic kidney disease: goals and strategies[J]. *Semin Nephrol*, 2009, 29(1): 67-74. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2008.10.009.
- [35] KRIEGER NS, SESSLER NE, BUSHINSKY DA. Acidosis inhibits osteoblastic and stimulates osteoclastic activity in vitro[J]. *Am J Physiol*, 1992, 262(3 Pt 2): F442-F448.
- [36] MAPES DL, LOPES AA, SATAYATHUM S, et al. Health-related quality of life as a predictor of mortality and hospitalization: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)[J]. *Kidney Int*, 2003, 64(1): 339-349. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00072.x.
- [37] TESAR V. The past, the present and the future of renal replacement therapy[J]. *Vnitr Lek*, 2011, 57(7/8): 603-606.
- [38] 吴卫真, 叶礼燕, 谭建明, 等. 儿童肾移植 21 例报告[J]. *中华儿科杂志*, 2003, 41(11): 804-807. DOI: 10.3760/j.issn.0578-1310.2003.11.002.
- WU WZ, YE LY, TAN JM, et al. Renal transplantation in children, report of 21 cases [J]. *Chin J Pediatr*, 2003, 41(11): 804-807. DOI: 10.3760/j.issn.0578-1310.2003.11.002.
- [39] FINE RN. Etiology and treatment of growth retardation in children with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a historical perspective[J]. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25(4): 725-732. DOI: 10.1007/s00467-009-1409-1.
- [40] 王长希. 抓住机遇发展我国儿童肾移植[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(9): 644-646. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.09.003.
- WANG CX. To seize the opportunity for developing pediatric renal transplantation in China[J]. *Chin J Pediatr*, 2015, 53(9): 644-646. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.09.003.
- [41] HUMAR A, ARRAZOLA L, MAUER M, et al. Kidney transplantation in young children: should there be a minimum age?[J]. *Pediatr Nephrol*, 2001, 16(12): 941-945. DOI: 10.1007/s004670100000.
- [42] SEKI T, KOYANAGI T, CHIKARAISHI T, et al. Clinical experience of pediatric kidney transplantation: what is the benefit?[J]. *Transplant Proc*, 2000, 32(7): 1822-1823.
- [43] DHARNIDHARKA VR, FIORINA P, HARMON WE. Kidney transplantation in children[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(6):549-558. DOI:10.1056/NEJMr1314376.

(收稿日期: 2017-10-21)
(本文编辑: 邬加佳 吴秋玲)