

• 论 著 •

慢性肾病患者血 1,25-二羟基维生素 D₃ 水平变化乔维洲, 徐维家[△], 王 青, 薛邦禄, 刘 毅
(辽宁省大连市中心医院检验科 116033)

摘 要:目的 研究慢性肾病(CKD)患者血 1,25-二羟基维生素 D₃(维生素 D₃)水平异常与肾功能受累程度的关系。方法 研究对象包括 150 例健康对照者和 101 例 CKD 患者,检测其血维生素 D₃、甲状旁腺素、钙、磷、肌酐、清蛋白及尿素氮水平,计算肾小球滤过率(GFR)。结果 与对照组相比,第 4~5 期患者的血维生素 D₃ 水平显著降低($P<0.05$),第 3~5 期患者的血甲状旁腺素(PTH)、肌酐及尿素氮(BUN)水平显著升高($P<0.05$),第 4~5 期患者的血磷水平显著升高($P<0.05$),各期 CKD 患者的清蛋白水平均显著降低($P<0.05$),仅第 5 期 CKD 患者的血钙浓度显著降低($P<0.05$)。血维生素 D₃ 水平与血 PTH、尿素氮及肌酐水平呈负线性相关关系,与血钙、清蛋白及 GFR 水平呈正线性相关关系。结论 第 4~5 期 CKD 患者缺乏维生素 D₃,说明只有当肾功能受损严重时,CKD 患者血维生素 D₃ 水平才会出现明显异常。此外,本研究还表明 CKD 患者血维生素 D₃ 水平与其他肾功能相关生化指标存在一定的相关性。

关键词:肾疾病; 矿物质; 甲状旁腺功能亢进症; 骨代谢紊乱; 1,25-二羟基维生素 D₃

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.01.004

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)01-0010-03

Changes of blood 1,25-dihydroxyvitamin D₃ level in patients with chronic kidney disease*Qiao Weizhou, Xu Weijia[△], Wang Qing, Xue Banglu, Liu Yi

(Clinical Laboratory, Dalian Municipal Central Hospital, Dalian 116033, China)

Abstract:Objective To understand the relationship between blood 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (vitamin D₃) level and renal impairment in patients with chronic kidney disease (CKD). **Methods** 150 cases of healthy controls(control group) and 101 cases of CKD patients were enrolled and blood level of vitamin D₃, parathyroid hormone (PTH), calcium, phosphorus, creatinine, albumin and blood urea nitrogen (BUN) were determined. Meanwhile, glomerular filtration rate (GFR) was calculated. **Results** Compared with control group, the blood vitamin D₃ level of CKD patients at stages 4—5, albumin level of CKD patients at all stages and calcium level of only patients at stage 5 were significantly decreased ($P<0.05$), but blood phosphorus level of patients at stage 4—5 and the PTH, creatinine and BUN levels of CKD patients at stages 3—5 were increased ($P<0.05$). Significantly negative correlations between blood vitamin D₃ level and blood PTH, creatinine and BUN levels and positive correlations between blood vitamin D₃ level and blood calcium, albumin and GFR level were confirmed ($P<0.05$). **Conclusion** CKD patients at stages 4—5 might be deficient with vitamin D₃, indicating that there could be obvious abnormality of blood vitamin D₃ level in CDK patients, only when the renal impairment was severe. Meanwhile, the present study also shows that there are some relationships between blood vitamin D₃ level and other biochemical indicators of renal function in CKD patients.

Key words: kidney diseases; minerals; hyperparathyroidism; bone disorder; 1,25-dihydroxyvitamin D₃

慢性肾病(CKD)是重要的公共健康问题,在中国,约有1.3亿人患有这种疾病^[1]。近年来,研究者开始评价 CKD 患者的各种临床生化指标与肾功能受损程度的相关性,以期为临床治疗提供指导,并能准确地判断疾病的发展趋势和转归。杨志娜等^[2]发现,血同型半胱氨酸水平可以作为监测慢性肾功能不全发生、发展的一个重要指标。研究显示,大多数 CKD 患者血 1,25-二羟基维生素 D₃(维生素 D₃)水平在第 3~5 期时降到正常水平以下^[3]。维生素 D₃ 缺乏可引起健康人或 CKD 患者的甲状旁腺功能亢进^[4]。甲状旁腺素(PTH)及维生素 D₃ 水平的异常会导致骨及血管疾病的发展^[5]。近年来,越来越多的流行病学调查数据表明,维生素 D₃ 的缺乏与 CKD 患者的发病率及死亡率相关。因此,监控 CKD 患者血维生素 D₃ 水平,对判断 CKD 患者疾病的发展趋势和转归意义重大。本研究检测了健康人群和不同阶段 CKD 患者的血维生素 D₃ 水平,并研究维生素 D₃ 水平与其他生化代谢指标之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究的 CKD 患者均采用美国肾脏基金会

制定的慢性肾脏病临床实践指南(K/DOQI)进行确诊和分期^[6]。101 例患者中包括 47 例男性和 54 例女性,年龄 21~81 岁[(57.45±13.23)岁],根据肾小球滤过率(GFR)水平分为 5 组。CKD 患者的分期情况及各项基本检测指标见表 1。各组个体之间年龄比较,差异无统计学意义。患者均为新诊病例,凡接受了皮质醇类药物、非固醇类抗炎药物、抗凝血药物、抗癫痫药物、雄激素类药物以及任何形式的维生素 D 及其类似物、钙补充剂、磷结合剂,以及具有重要并发症史、感染史或 6 个月内发生骨折的患者均被排除于本研究。本院体检的健康同龄志愿者 150 例作为对照。

1.2 方法 所有检测均重复 3 次。血维生素 D₃ 及 PTH 均采用化学发光法检测;血钙采用偶氮肿Ⅲ法检测;血磷采用紫外法检测;血肌酐及血尿素氮采用酶法检测;血清蛋白采用溴甲酚绿法检测;GFR 采用修正的 MDRD 公式计算^[7]。

1.3 维生素 D₃ 水平分组 维生素 D₃ 缺乏或不足评定标准参照美国肾脏基金会制定的 K/DOQI^[8]。依据这一标准,血维生素 D₃>30 ng/mL 为正常水平;>15~≤30 ng/mL 为维生

[△] 通讯作者, E-mail:304258566@qq.com。

素 D₃ 不足;≤15 ng/mL 为维生素 D₃ 缺乏,并可进一步分为轻度缺乏和重度缺乏。

表 1 CKD 患者及健康自愿者的特征及检测指标

项目	对照组	1 期 CKD	2 期 CKD	3 期 CKD	4 期 CKD	5 期 CKD
例数(<i>n</i>)	150	13	19	17	28	24
年龄(岁)	56.36±8.87	55.19±8.83	55.53±6.74	57.05±12.96	60.55±13.76	62.13±13.78
男:女	74:76	3:10	9:10	8:9	16:12	11:13
GFR[mL/(min·1.73 m ²)]	151.53±39.85	102.72±9.68*	73.27±9.00*	39.60±8.21*	22.94±4.65*	9.13±3.23*
维生素 D ₃ (ng/mL)	20.58±4.78	21.13±13.36	23.83±11.73	17.49±6.28	11.65±7.03*	11.64±5.83*
甲状旁腺素(pg/mL)	34.98±8.67	45.91±16.33	49.95±21.71	77.64±47.96*	158.05±125.97*	303.87±207.19*
血肌酐(μmol/L)	57.81±13.49	59.85±9.15	83.05±13.24	137.89±25.50*	241.62±74.93*	611.75±302.79*
血钙(mmol/L)	2.24±0.15	2.20±0.11	2.23±0.18	2.20±0.12	2.22±0.17	2.10±0.30*
血磷(mmol/L)	1.23±0.16	1.20±0.26	1.11±0.19	1.18±0.22	1.41±0.31*	1.72±0.47*
清蛋白(g/L)	41.69±4.03	36.77±5.00*	36.25±7.28*	34.92±4.84*	35.90±5.26*	34.32±5.59*
血尿素氮(mmol/L)	4.45±0.82	5.13±1.09	7.05±1.88	9.85±2.80*	13.41±4.44*	25.18±20.81*

*: *P*<0.05,与对照组相比。

1.4 统计学处理 数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,各组变量的均值采用方差分析(ANOVA)中的最小显著差法(LSD)进行比较,采用线性相关分析评价各组变量间的相关性比较。统计结果 *P*<0.05被认为差异有统计学意义。所有的统计学计算均采用 SPSS15.0 软件进行处理。

2 结 果

如表 1 所示,对照组 150 例的血维生素 D₃ 平均水平(20.58±4.79)ng/mL。不同阶段 CKD 患者的血维生素 D₃ 水平存在一定差别,但仅第 4~5 期患者的血维生素 D₃ 水平与对照组相比差异有统计学意义(*P*<0.05)。患者的血 PTH、血肌酐及血尿素氮水平随 CKD 的加重而升高,但仅第 3~5 期患者的上述指标与对照组相比差异有统计学意义(*P*<0.05)。与对照组相比,任何阶段 CKD 患者的血清蛋白水平均显著降低(*P*<0.05)。相比之下,第 4~5 期 CKD 患者血磷水平显著高于对照组(*P*<0.05),而 5 期 CKD 患者的血钙水平显著低于对照组(*P*<0.05)。

依据 K/DOQI 标准^[8],患者组及对照组的维生素 D₃ 水平分布情况,见表 2。从表 2 可见,仅有 6.38% 的对照组及

7.92%CKD 患者的血维生素 D₃ 水平为正常水平。在 CKD 患者中,38.61% 的个体为维生素 D₃ 不足,47.52% 的个体为维生素 D₃ 轻度缺乏,5.94% 的个体为维生素 D₃ 重度缺乏。相比之下,89.36% 的对照人群为维生素 D₃ 不足,而仅有 4.26% 为维生素 D₃ 轻度缺乏。

表 2 对照组及 CKD 患者组的维生素 D₃ 水平分布(%)

指标	正常	不足	轻度缺乏	重度缺乏
对照组	6.38	89.36	4.26	0.00
CKD 患者组	7.92	38.61	47.52	5.94

血维生素 D₃ 水平与其他相关生化指标间的相关性,见表 3。从表 3 可见,血维生素 D₃ 水平与血 PTH、血尿素氮以及血肌酐水平呈显著性负线性相关关系,相关系数(*r*)分别为 -0.279、-0.295 和 -0.315;与血钙、血清蛋白及 GFR 水平呈正线性相关关系,相关系数(*r*)分别为 0.291、0.330 和 0.448;与血磷水平无线性相关关系。

表 3 CKD 患者各个检测指标间的相关系数(*r*)

组别	维生素 D ₃	PTH	钙	磷	血尿素氮	血肌酐	清蛋白	GFR
维生素 D ₃	1.000	-0.279*	0.291*	-0.177	-0.295*	-0.315*	0.330*	0.448*
PTH	-0.279*	1.000	-0.276*	0.322*	0.510*	0.420*	-0.007	-0.530*
钙	0.291*	-0.276*	1.000	-0.010	-0.132	-0.010	0.528*	0.141
磷	-0.177	0.322*	-0.010	1.000	0.303*	0.583*	-0.035	-0.465*
血尿素氮	-0.295*	0.510*	-0.132	0.303*	1.000	0.454*	-0.032	-0.485*
血肌酐	-0.315*	0.420*	-0.010	0.583*	0.454*	1.000	-0.113	-0.654*
清蛋白	0.330*	-0.007	0.528*	-0.035	-0.032	-0.113	1.000	0.146
GFR	0.448*	-0.530*	0.141	-0.465*	-0.485*	-0.654*	0.146	1.000

*: *P*<0.05,相关性显著。

3 讨 论

按照美国肾脏基金会制定的 K/DOQI^[8],93.62% 的对照者为维生素 D₃ 不足或缺乏,说明国外制定的标准并不太适合中国人群,应及时确定中国健康人群血维生素 D₃ 参考范围。

在本研究中,4~5 期 CKD 患者的维生素 D₃ 水平与对照组相比显著降低(*P*<0.05),这与参考文献[3]报道的结果一致。CKD 患者缺乏维生素 D₃ 的主要原因可能是肾质量降低导致催化维生素 D₃ 第二步活化反应的 1α-羟化酶产生量降低,使

维生素 D₃ 在近曲小管细胞中的合成减少^[9]。此外,高磷血症以及其他尚未确定的尿毒症也会抑制 1 α -羟化酶活性以及维生素 D₃ 的合成^[10]。

有研究表明,维生素 D₃ 缺乏可导致 CKD 患者的甲状旁腺功能亢进^[4]。本研究也显示,第 1~5 期 CKD 患者的血甲状旁腺素水平与血维生素 D₃ 水平呈负线性相关关系。血液循环中的维生素 D₃ 水平降低可以通过钙敏感受器上调甲状旁腺素的合成,并刺激甲状旁腺细胞的增生^[11]。因此,绝对或相对的维生素 D₃ 缺乏可能是 CKD 患者继发性甲状旁腺功能亢进的危险因素之一。

CKD 患者经常出现钙-磷紊乱,可损害肾功能并降低存活率。在本研究中,4~5 期 CKD 患者的血磷水平显著升高,而 5 期 CKD 患者的血钙水平显著降低。肾功能的损失、维生素 D₃ 的减少及甲状旁腺素的增加共同破坏了钙-磷平衡^[12]。

在本研究中,1~3 期 CKD 患者血维生素 D₃ 水平与对照组相比差异无统计学意义,但 4~5 期 CKD 患者的维生素 D₃ 水平与对照组相比显著降低,说明只有当肾功能受累严重时,CKD 患者血维生素 D₃ 水平才会出现明显异常。此外,本研究还表明 CKD 患者血维生素 D₃ 缺乏程度与其他肾功能相关生化指标存在一定的相关性。鉴于维生素 D₃ 在钙-磷平衡及骨代谢中的重要作用,对 CKD 患者的维生素 D₃ 水平进行监控并针对其缺乏进行早期治疗意义重大。

参考文献

- [1] Zhang LX, Wang HY. Chronic kidney disease epidemic: cost and health care implications in China[J]. *Semin Nephrol*, 2009, 29(5): 483-486.
- [2] 杨志娜,田卫东,崔征,等.血清同型半胱氨酸水平与慢性肾功能不全分期的相关性分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(5): 605-609.
- [3] Pitts TO, Piraino BH, Mitro R, et al. Hyperparathyroidism and 1, 25-dihydroxyvitamin D deficiency in mild, moderate, and severe re-

nal failure[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988, 67(5): 876-881.

- [4] Passeri G, Pini G, Troiano L, et al. Low vitamin D status, high bone turnover, and bone fractures in centenarians[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(11): 5109-5115.
- [5] Gal-Moscovici A, Sprague SM. Role of vitamin D deficiency in chronic kidney disease[J]. *J Bone Miner Res*, 2007, 22(S2): 91-94.
- [6] National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(2): 266.
- [7] 陈莺,改良 MDRD 公式、血清肌酐、肌酐清除率、胱抑素 C 及尿微量白蛋白在慢性肾病早期诊断中的应用[J]. *国际检验医学杂志*, 2009, 30(5): 433-436.
- [8] Eknayan G, Levin A, Levin NW. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease [J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42(4): 201.
- [9] Zehnder D, Quinkler M, Eardley KS, et al. Reduction of the vitamin D hormonal system in kidney disease is associated with increased renal inflammation[J]. *Kidney Int*, 2008, 74(10): 1343-1353.
- [10] Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, et al. Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1, 25-dihydroxy-cholecalciferol in uremic patients[J]. *J Clin Invest*, 1984, 74(6): 2136-2140.
- [11] Cozzolino M, Gallieni M, Brancaccio D, et al. Vitamin D retains an important role in the pathogenesis and management of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure[J]. *J Nephrol*, 2006, 19(5): 566-577.
- [12] Cortadellas O, Fernández del Palacio MJ, Talavera J, et al. Calcium and phosphorus homeostasis in dogs with spontaneous chronic kidney disease at different stages of severity[J]. *J Vet Intern Med*, 2010, 24(1): 73-79.

(收稿日期: 2011-11-01)

(上接第 9 页)

参考文献

- [1] Chapman JA, Bernstein IL, Lee RE, et al. Food allergy: a practice parameter[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2006, 96(3 Suppl 2): S1-68.
- [2] Poulos LM, Bmedsc H, Waters AM, et al. Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema, and urticaria in Australia, 1993-1994 to 2004-2005[J]. *Allergy Clin Immunol*, 2007, 120(4): 878-884.
- [3] Lin RY, Anderson AS, Shah SN, et al. Increasing anaphylaxis hospitalizations in the first 2 decades of life: New York State, 1990-2006[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2008, 101(4): 387-393.
- [4] 王蒙. 食物中常见过敏原及其过敏特性[J]. *中国食物与营养*, 2008, 11(11): 62-64.
- [5] 谢志贤. 食物不耐受与相关疾病[J]. *中华内科杂志*, 2006, 45(2): 150-151.
- [6] 王秀丽, 乔海灵, 杨文斌. 特异性抗体与过敏反应[J]. *医学综述*, 2008, 14(24): 3699-3701.
- [7] 陈雪珍, 李红. 食物不耐受的临床研究进展[J]. *全科护理*, 2010, 8(4): 906-908.

- [8] 杨静, 乔海灵. IgG 抗体及其亚类在超敏反应中的作用[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2008, 22(3): 233-236.
- [9] 唐绍生, 郑学毅, 孙广政. 慢性荨麻疹患者过敏原特异性 IgE 与特异性 IgG 分析[J]. *实验与检验医学*, 2009, 27(2): 121-122.
- [10] 李卫平, 任之洁, 许文杰, 等. 食物特异性 IgG 抗体检测在慢性腹泻中的临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2008, 29(4): 375-377.
- [11] Langeland T. A clinical and immunological study of allergy to hen's egg white IV: specific IgE-antibodies to individual allergens in hen's egg white related to clinical and immunological parameters in egg allergic patients[J]. *Allergy*, 1983, 38(7): 493-500.
- [12] Poms RE, Klein CL, Anklam E. Methods for allergen analysis in food: a review[J]. *Food Addit Contam*, 2004, 21(1): 1-31.
- [13] Poulsen LK, Hansen TK, Norgaard A, et al. Allergens from fish and egg[J]. *Allergy*, 2001, 56(Suppl 67): 39-42.
- [14] 张晓云, 王建美, 朱敬先. 食物过敏原特异性 IgG 检测在慢性荨麻疹中的临床意义[J]. *山西医科大学学报*, 2008, 39(9): 782-784.
- [15] 方娴静, 郑岚, 徐翀, 等. 儿童体外过敏原的检测及其结果分析[J]. *检验医学*, 2009, 24(10): 708-710.

(收稿日期: 2011-10-11)