

· 短篇论著 ·

老年高血压病患者活性维生素D与尿微量白蛋白及慢性肾脏疾病的关系

冯纛纛 钟远 金俊 朱洁华

【摘要】 目的 探讨老年高血压病患者活性维生素D与尿微量白蛋白(MAU)及慢性肾脏疾病(CKD)的关系。**方法** 采用化学发光法检测196例CKD 1~4期非透析老年高血压病患者的血清25(OH)D水平,分别检测尿MAU、血清肌酐(Cr)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、空腹血糖(FBG)、钙(Ca)、磷(P)、甲状旁腺素(PTH)等指标。**结果** MAU组的尿MAU、血清Cr、TC、TG及FBG水平高于非MAU组,血清25(OH)D水平低于非MAU组($P < 0.05$),CKD 3期组的血清25(OH)D水平低于CKD 1~2期组,尿MAU水平高于CKD 1~2期组,CKD 4期组的血清25(OH)D水平低于CKD 3期组,尿MAU及血清PTH水平高于CKD 3期组($P < 0.05$),血清25(OH)D与估算肾小球滤过率(eGFR)呈正相关,与尿MAU呈负相关($P < 0.05$)。**结论** CKD 1~4期非透析患者存在活性维生素D不足或缺乏,并与eGFR及尿MAU密切相关,应重视活性维生素D在CKD治疗中的重要作用。

【关键词】 骨化三醇; 老年人; 高血压; 尿微量白蛋白; 慢性肾脏疾病

高血压病(hypertension)是发病率最高的心血管疾病^[1],肾脏是其主要受累的靶器官之一,是导致慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)的主要病因。尿微量白蛋白(microalbuminuria, MAU)能反映高血压病早期肾损害^[2]。维生素D是一种脂溶性类固醇衍生物,主要来源于食物及皮肤合成,入血后先在肝脏25羟化酶催化下生成25羟维生素D[25(OH)D],然后在肾脏1 α 羟化酶的作用下生成1,25二羟维生素D[1,25-Dihydroxyvitamin D, 1,25(OH)₂D₃],即活性维生素D,具有广泛的生理作用,除了调节钙磷化代谢外,还具有抗肿瘤、心血管系统调节和免疫调节等作用,同时肾脏保护作用逐渐受到人们的关注。目前认为,活性维生素D能够通过多种途径减少蛋白尿,抑制肾脏纤维化,延缓CKD进展^[3]。这些功能是1,25(OH)₂D₃通过与具有维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)的组织、细胞、腺体等相结合并经过一系列生理、生化过程而起作用的。本研究旨在探讨老年高血压病患者活性维生素D与尿MAU及CKD的关系及临床意义。

一、对象与方法

1. 研究对象:收集2010年6月至2012年2月本院老年科住院的CKD 1~4期非透析老年高血压病患者196例,年龄>60岁,平均(76.2 \pm 11.3)岁,其中男165例,女31例,均符合2010年中国高血压防治指南的高血压诊断标准,确诊为1~3级高血压病,排除肾小球滤过率<15 ml/min的患者,近1个月内服用过维生素D或其类似物者,排除严重心、脑、肝、肾疾病,排除低血压、恶性高血压、严重感染、恶性肿瘤、应用肾损害药物等使肾功能急剧恶化的因素,排除糖尿病肾病、痛风性肾病、慢性肾炎等其他疾病引起的CKD。

2. 研究方法:(1)指标测定:禁食12 h后清晨空腹静脉血清8 ml,在意大利索灵LIAISON全自动化学发光免疫分析仪上,测定25(OH)D,采用化学发光法及配套试剂。在日立7600型全自

动生化分析仪上,测定血肌酐(Cr)、空腹血糖(FBG)、血脂(TG、TC)、血钙(Ca)及血磷(P),采用酶法及配套试剂,在德国罗氏COBAS e601全自动电化学发光免疫分析仪上测定。甲状旁腺素(PTH)测定采用电化学发光法及配套试剂。

留取24 h尿,记录尿量,混匀后留取标本10 ml,在美国德灵BN II型全自动特定蛋白分析仪上,测定尿MAU,采用免疫散射比浊法及配套试剂。尿MAU<30 mg/24 h为正常,30~300 mg/24 h为微量白蛋白尿。

(2)CKD定义及分期:根据美国肾脏病基金会(The United States of America Kidney Foundation, NKF)公布的肾脏病生存质量指导K/DOQI(kidney disease outcome quality initiative)指南推荐的定义及分期^[4]。估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)计算采用肾脏疾病饮食修正(modification of diet in renal disease, MDRD)公式^[5]。

(3)25(OH)D缺乏的诊断标准:根据K/DOQI^[6],25(OH)D \leq 30 ng/ml,但>20 ng/ml为维生素D不足,25(OH)D \leq 20 ng/ml为维生素D缺乏。

3. 统计学分析:用SPSS 13.0软件进行统计分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验进行分析,计数资料采用 χ^2 检验进行分析,相关性采用Pearson相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 高血压病并微量白蛋白尿组(MAU组)与非MAU组临床资料比较:按尿MAU水平分为非MAU组104例,MAU组92例,MAU组的尿MAU、血清Cr、TC、TG及FBG水平高于非MAU组,血清25(OH)D水平低于非MAU组,差异有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

2. CKD各期指标比较:CKD分期参照NKF制订的K/DOQI指南,分为CKD 1~2期组61例, eGFR \geq 60 ml \cdot min⁻¹ \cdot (1.73 m²)⁻¹,CKD 3期组108例, eGFR 30~59 ml \cdot min⁻¹ \cdot (1.73 m²)⁻¹,CKD 4期组27例, eGFR 15~29 ml \cdot min⁻¹ \cdot (1.73 m²)⁻¹,CKD 3期组的血清25(OH)D水平低于CKD 1~2期组,尿MAU水平高于CKD 1~2期组,差异有统计学意义($P <$

表1 高血压病并 MAU 组与非 MAU 组临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MAU (mg/24 h)	25(OH)D (ng/ml)	Cr (μ mol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	FBG (mmol/L)
非 MAU 组	104	22.15 \pm 4.36	24.37 \pm 5.14	113.45 \pm 7.89	4.98 \pm 1.76	1.71 \pm 0.38	5.01 \pm 1.34
MAU 组	92	92.73 \pm 6.58 ^a	17.26 \pm 3.58 ^a	116.03 \pm 7.92 ^a	5.63 \pm 1.87 ^a	1.84 \pm 0.23 ^a	5.64 \pm 2.17 ^a
<i>t</i> 值		87.32	11.34	2.28	2.51	2.93	2.48
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表2 CKD 各期指标比较($\bar{x} \pm s$)

CKD 分期	eGFR [$\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$]	例数	25(OH)D (ng/ml)	MAU (mg/24 h)	Ca (mmol/L)	P (mmol/L)	PTH (ng/L)
CKD 1~2 期	≥ 60	61	24.16 \pm 4.85	19.37 \pm 3.62	2.13 \pm 1.45	1.20 \pm 0.15	63.98 \pm 6.12
CKD 3 期	30~59	108	22.41 \pm 4.35 ^a	29.35 \pm 5.64 ^a	2.15 \pm 1.63	1.19 \pm 0.13	64.35 \pm 6.17
CKD 4 期	15~29	27	13.74 \pm 2.96 ^b	123.47 \pm 8.65 ^b	2.31 \pm 1.59	1.15 \pm 0.11	67.25 \pm 6.34 ^b

注:与 CKD 1~2 期比较,^a*P*<0.05;与 CKD 3 期比较,^b*P*<0.05

0.05),两组的血清 Ca、P、PTH 水平,差异无统计学意义(*P*>0.05),CKD 4 期组的血清 25(OH)D 水平低于 CKD 3 期组,尿 MAU 及血清 PTH 水平高于 CKD 3 期组,差异有统计学意义(*P*<0.05),两组的血清 Ca、P 水平差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 2。

3. 血清 25(OH)D 与 eGFR 及尿 MAU 关系:将 CKD 患者的血清 25(OH)D 与 eGFR 及尿 MAU 作 Pearson 相关分析,血清 25(OH)D 与 eGFR 呈正相关(*r*=0.141,*P*<0.05),与尿 MAU 呈负相关(*r*=-0.139,*P*<0.05)。

三、讨论

目前,已有很多动物实验和体外实验证实,活性维生素 D 有抑制肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)^[7-9],抗炎反应^[10-11],减少蛋白尿,抑制系膜细胞增殖和足细胞丢失而改善肾小球硬化^[10],减轻肾小管间质纤维化^[12]等非钙磷代谢调节的肾脏保护作用。

1,25(OH)₂D₃ 是维生素 D 发挥生物学功能的主要活性形式,但半衰期短,25(OH)D 是维生素 D 在血液循环运输的主要形式,半衰期较长,是临床上用来衡量维生素 D 储存状态的最有效的指标。

活性维生素 D 在 CKD 早期已合成下降,并随着疾病进展而不足。研究证实,活性维生素 D 缺乏是 CKD 患者的明显危险因素,CKD 与活性维生素 D 不足或缺乏的高发生率密切相关,并且以 25(OH)D 水平显著降低为特征^[13]。

CKD 肾脏损伤的重要因素之一是 RAS 系统的过度激活,活性维生素 D 是 RAS 系统的负性调节剂,能够通过 VDR 结合肾素基因启动区直接抑制肾素基因表达,降低 RAS 系统活性,发挥肾脏保护作用。研究发现,VDR 敲除的小鼠更容易因肾小球基底膜增厚而发生严重的蛋白尿,抑制野生型小鼠活性维生素 D 合成导致肾素表达增加。体外实验表明,活性维生素 D 可阻断高糖引起的系膜细胞纤维连接蛋白产生并增加足细胞 nephrin 的表达,高糖和 VDR 缺乏的共同作用导致 RAS 系统激活^[7]。同时,CKD 也可导致维生素 D 缺乏,CKD 时,1 α 羟化酶减少是循环中活性维生素 D 水平降低的主要原因^[8],CKD 时许多蛋白从尿中丢失,包括维生素 D 结合蛋白,也是发生活性维生素 D 缺乏的原因^[9]。

肾脏慢性炎症是 CKD 发生、发展的另一重要因素,尿单核

细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 主要功能是趋化和激活单核巨噬细胞,介导单核巨噬细胞浸润,是炎症标志物之一,核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B) 是一种重要的核转录因子,可以调节多种细胞因子、化学因子、黏附分子和生长因子的基因表达,在急性、慢性炎症中均起重要作用。研究证实,尿 MCP-1 水平和肾脏巨噬细胞浸润程度均与活性维生素 D 水平呈明显负相关^[10],活性维生素 D 可以通过增加 VDR 的表达从而抑制 NF- κ B 途径发挥抗炎作用^[11]。

本研究提示 CKD 3 期组的血清 25(OH)D 水平低于 CKD 1~2 期组,尿 MAU 水平高于 CKD 1~2 期组,CKD 4 期组的血清 25(OH)D 水平低于 CKD 3 期组,尿 MAU 及血清 PTH 水平高于 CKD 3 期组,CKD 患者的血清 25(OH)D 与 eGFR 呈正相关,进一步表明了活性维生素 D 与 CKD 的关系。

K/DOQI 指南强调高血压患者需要每年进行尿 MAU 检测,MAU 不仅是检测肾小球早期损伤的敏感指标,而且可反映血管内皮细胞功能受伤,可作为 CKD 预后乃至死亡的独立预测因子^[14]。本研究显示,MAU 组的血清 25(OH)D 水平低于非 MAU 组,CKD 患者的血清 25(OH)D 与尿 MAU 呈负相关,说明活性维生素 D 能够降低蛋白尿,改善肾小球硬化和肾小管功能。其机制可能是减少肾脏炎症反应,降低 RAS 系统活性,减轻肾小球滤过压,抑制系膜细胞增殖和足细胞丢失,减轻肾脏损伤,减少蛋白尿。

综上所述,本研究结果验证了 CKD 的发生可以导致维生素 D 的缺乏,而维生素 D 的缺乏又通过激活 RAS 系统及炎症反应等机制导致肾脏损伤的加重,形成恶性循环,活性维生素 D 在 CKD 的治疗中具有重要作用,可减缓肾功能不全进展和肾脏纤维化损伤,对肾脏起到保护作用。

参 考 文 献

- [1] Sciarretta S, Pontremoli R, Rosei EA, et al. Independent association of ECG abnormalities with microalbuminuria and renal damage in hypertensive patients without overt cardiovascular disease: data from Italy-Developing Education and awareness on MicroAlbuminuria in patients with hypertensive Disease study. *J Hypertens*, 2009, 27: 410-417.
- [2] Konta T, Hao Z, Abiko H, et al. Prevalence and risk factor analysis of microalbuminuria in Japanese general population: the Takahata study. *Kidney Int*, 2006, 70: 751-756.
- [3] Weir MR. Is activated vitamin D supplementation renoprotective? *Hy-*

- pertension, 2008, 52:211-212.
- [4] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39: S1-S266.
- [5] Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*, 1999, 130: 461-470.
- [6] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42: S1-201.
- [7] Zou MS, Yu J, Nie GM, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 decreases adriamycin-induced podocyte apoptosis and loss. *Int J Med Sci*, 2010, 7: 290-299.
- [8] Andress DL. Vitamin D in chronic kidney disease: a systemic role for selective vitamin D receptor activation. *Kidney Int*, 2006, 69: 33-43.
- [9] Matsui I, Hamano T, Tomida K, et al. Active vitamin D and its analogue, 22-oxacalcitriol, ameliorate puromycin aminonucleoside-induced nephrosis in rats. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24: 2354-2361.
- [10] Zehnder D, Quinkler M, Eardley KS, et al. Reduction of the vitamin D hormonal system in kidney disease is associated with increased renal inflammation. *Kidney Int*, 2008, 74: 1343-1353.
- [11] Tan XY, Wen XY, Liu YH. Paricalcitol inhibits renal inflammation by promoting vitamin D receptor-mediated sequestration of NF- κ B signaling. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19: 1741-1752.
- [12] Zeisberg EM, Potenta SE, Sugimoto H, et al. Fibroblasts in kidney fibrosis emerge via endothelial to mesenchymal transition. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19: 2282-2287.
- [13] Al-Badr W, Martin KJ. Vitamin D and kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3: 1555-1560.
- [14] Barzilay JI, Peterson D, Cushman M, et al. The relationship of cardiovascular risk factors to microalbuminuria in older adults with or without diabetes mellitus or hypertension: the cardiovascular health study. *Am J Kidney Dis*, 2004, 44: 25-34.

(收稿日期: 2012-06-18)

(本文编辑: 张志巍)

冯纓纓, 钟远, 金俊, 等. 老年高血压病患者活性维生素 D 与尿微量白蛋白及慢性肾脏疾病的关系 [J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2012, 6 (24): 8309-8311.

