

本文引用:肖颖,董化江,王正晖,等.维生素D与慢性肾脏病研究进展[J].新乡医学院学报,2015,32(3):278-281.

【综述】

维生素D与慢性肾脏病研究进展

肖颖¹,董化江²,王正晖²,王增田³,孙奕¹

(1. 武警后勤学院病原生物与免疫学教研室,天津 300309;2. 武警后勤学院人体解剖与组织胚胎学教研室,天津 300309;3. 武警后勤学院临床医学系,天津 300309)

摘要: 我国的慢性肾脏病发病率较高,而维生素D不仅作用于许多靶器官,还可以对肾脏起一定的保护作用。本文就维生素D的生物学效应、不同慢性肾脏病分期患者维生素D的水平及机制、缺乏维生素D的肾脏损伤以及维生素D的肾脏保护作用、维生素D制剂及其临床应用等研究进展予以综述。

关键词: 慢性肾脏病;维生素D;终末期肾脏病

中图分类号: R714.258 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2015)03-0278-04

目前,我国的慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)发病率高达13%^[1],CKD患者存在不同程度的骨化三醇[1,25-(OH)₂D₃]代谢紊乱,其代谢异常与CKD进展具有密切关系。研究发现,活性维生素D不仅可作用于骨、肠、肾脏、甲状旁腺等靶器官,以维持钙磷平衡,还可从其他途径发挥肾脏保护作用^[2-3],如抗炎、降低蛋白尿、抑制系膜细胞增殖和足细胞丢失、抑制肾素-血管紧张素系统(rennin-angiotensin system,RAS)、延缓肾小球、肾小管间质纤维化等。本文就维生素D与CKD研究进展作一综述。

1 维生素D生物学效应

维生素D在体内有2种前体,即经紫外线照射后皮肤生成的胆骨化醇(D₃)和经植物来源的麦角骨化醇(D₂),2种来源的前体均需在肝脏和肾脏修饰,经1,25位羟化修饰转变为1,25-(OH)₂D₃后才能与维生素D受体(vitamin D receptor,VDR)结合,然后发挥生物学效应。肾脏是25-羟维生素D[25-(OH)D₃]转换为1,25-(OH)₂D₃的主要器官,1,25-(OH)₂D₃结合VDR后,可使VDR不被降解,维持靶器官VDR水平^[3],因此,肾功能正常是1,25-(OH)₂D₃/VDR复合物处于正常水平的关键。综合既往研究,调节机体钙磷代谢水平是1,25-(OH)₂D₃的经典生物效应,通过调节靶器官骨、肾、肠吸收及

排泄水平以维持钙磷稳定,包括促使骨细胞脱钙,提高钙、磷在肾小管的重吸收以及提高肠道对钙、磷的吸收水平。另外,1,25-(OH)₂D₃可阻止甲状旁腺增生,抑制甲状旁腺素(parathyroid hormone,PTH)分泌,并上调甲状旁腺上钙受体表达水平,提升Ca²⁺水平,使甲状旁腺对Ca²⁺的敏感性增强。随着研究的深入,1,25-(OH)₂D₃还包括许多非经典效应,例如骨髓、免疫系统、胸腺、皮肤、肌肉、前列腺和肠道等组织的促细胞分化、抗增殖效应。1,25-(OH)₂D₃缺乏与蛋白尿、高血压、心血管疾病、糖耐量异常、自体免疫疾病、肿瘤以及部分传染病等密切相关,对免疫系统、炎症反应以及RAS具有直接或间接的调节作用^[4]。

2 不同CKD分期患者维生素D水平及机制

2.1 不同CKD分期患者维生素D水平 CKD患者体内维生素D存在不同程度的降低^[5]。孙晶等^[5]研究发现,CKD 1~5期患者1,25-(OH)₂D₃水平显著低于正常值,CKD 1~2期、CKD 3期、CKD 4期1,25-(OH)₂D₃水平依次降低,且均低于正常值。于媛等^[6]发现,CKD 3~5期非透析患者存在1,25-(OH)₂D₃不足或缺乏现象,而且1,25-(OH)₂D₃水平与25-(OH)D₃水平呈正相关,后者是影响1,25-(OH)₂D₃水平的主要因素之一。国外研究发现,约32% CKD 3期患者以及60%以上CKD 4期、CKD 5期患者透析前存在1,25-(OH)₂D₃水平下降^[7]。彭燕等^[8]进一步研究证实,CKD 1~3期患者体内1,25-(OH)₂D₃水平已开始下降,随着病程进展,在CKD 4~5期时1,25-(OH)₂D₃水平显著降低。有研究发现,CKD患者维生素D缺乏的发病率高达80%^[9],因此,维生素D对CKD患者疾病

DOI:10.7683/xyxyxb.2015.03.024

收稿日期:2014-11-08

基金项目:武警后勤学院青年基金(编号:WHQ201302);武警后勤学院基础研究项目(编号:WHJ201405)

作者简介:肖颖(1979-),女,河北深泽人,硕士,助理实验师,研究方向:免疫学实验。

通信作者:孙奕(1958-),女,蒙古族,辽宁法库人,博士,教授,研究方向:分子免疫学;E-mail:drsunyi@163.com。王增田(1970-),男,天津人,学士,副教授,研究方向:病原生物学与卫生事业管理;E-mail:wzt022@126.com。

进展以及病死率的影响更大,维生素D对预测CKD患者疾病进展为终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)以及死亡风险的价值高于血清 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 。维生素D缺乏而 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 正常患者出现死亡的风险较高,可能与非肾脏细胞 $25-(\text{OH})\text{D}_3$ 转换率降低,引起 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平降低有关,因此,仅补充维生素D不能改善VDR缺乏,难以纠正血清 $25-(\text{OH})\text{D}_3$ 的低水平状态。但也有学者认为,与肾功能正常的人群相比, 1α -羟化酶的活性在CKD患者中发挥更大的作用^[10], Kendrick等^[11]观察随访男性晚期CKD患者,发现患者病死率增高与血浆低 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平有关,与 $25-(\text{OH})\text{D}_3$ 水平无关。

2.2 CKD患者维生素D水平降低机制 CKD患者维生素D水平降低的机制主要有以下几个方面:(1)肾脏是清除PTH片段的主要部位,去除N末端的PTH可降低 1α -羟化酶活性,随着CKD进展以及肾小球滤过率逐渐降低,该片段不断堆积使 1α -羟化酶活性降低, $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 生成减少。(2)CKD 2期患者可出现血磷升高,CKD 4期患者多合并高磷血症,抑制了 1α -羟化酶活性,引起 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 合成减少。另外,高磷血症可负反馈促进PTH分泌,刺激细胞内PTH-mRNA合成,引起甲状旁腺细胞增殖,加重低钙、高磷血症以及 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平降低。(3)CKD患者随着病程进展会出现肾间质纤维化等病理变化,引起间质细胞分泌的 1α -羟化酶降低,而且肾小球滤过率降低也会影响 1α -羟化酶与 $25-(\text{OH})\text{D}_3$ 的结合,继而造成 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 降低^[12]。(4)CKD患者肾脏的megalin(糖蛋白330)蛋白表达水平降低,而megalin蛋白可调节维生素D结合蛋白(vitamin D binding protein, VDBP)活性,影响VDBP与 $25-(\text{OH})\text{D}_3$ 在肾近曲小管重吸收。(5)VDBP是 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的主要转运蛋白,与血清白蛋白(serum albumin, Alb)水平密切相关,研究发现, $25-(\text{OH})\text{D}_3$ 与Alb呈正相关^[13],大量蛋白尿造成VDBP水平降低,影响了肾近曲小管重吸收,也导致 $25-(\text{OH})\text{D}_3$ 丢失增加。(6)成纤维细胞生长因子23(fibroblast growth factor 23, FGF-23)可直接抑制体内 1α -羟化酶表达活性,有学者认为,FGF-23表达水平是影响晚期CKD患者残余肾脏产生 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的主要因素^[14], $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 降低与FGF-23升高在高磷血症出现前就已存在,而且FGF-23升高可作为 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 降低的独立预测指标,不受体内血磷、 $25-(\text{OH})\text{D}_3$ 水平以及残余肾功能的影响。另外,FGF-23还可上调 24 -羟化酶

表达,增加 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的分解过程。(7)非肾性因素如维生素D摄入减少,缺乏日照或胃肠道吸收不良等。

3 缺乏维生素D的肾脏损伤及维生素D的肾脏保护作用

3.1 维生素D缺乏对肾脏的损伤 RAS过度激活是造成CKD患者肾脏持续损伤的重要原因之一,研究发现,抑制野生型小鼠 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 合成过程可引起肾素水平升高,激活RAS系统。敲除VDR的小鼠会引起肾小球基底膜增厚并出现大量蛋白尿,还可出现细胞外基质增加,纤维连结蛋白高表达,血管紧张素II 1型受体表达增加,激活RAS系统^[15]。 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 是RAS的负性调节剂,通过VDR降低肾素基因的表达水平,从而抑制RAS系统活性,减轻肾脏滤过压、足细胞损伤,改善肾小球硬化以及肾小管功能,延缓纤维化过程,降低蛋白尿,保护肾脏^[15]。

基础及临床研究发现,维生素D制剂可降低蛋白尿,保护足细胞,抑制系膜细胞增殖,减少细胞外基质沉积,抑制小管细胞上皮-间充质细胞转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT),控制高血压等功能,从而改善肾脏纤维化^[16]。结节性多动脉炎肾炎鼠Nephrin糖蛋白表达降低,服用活性维生素D治疗后Nephrin、Podocin等糖蛋白表达增加,Desmin水平降低。结合VDR的小鼠足细胞与活性维生素D共培养,可增加Nephrin mRNA表达水平,减少足细胞丢失,抑制足细胞肥大,改善其超微结构^[17]。另外,EMT在小管间质纤维化中具有重要作用,阻断EMT可显著延缓肾纤维化进展,活性维生素D可抑制间充质标志物Fibronectin、平滑肌肌动蛋白- α 等细胞因子表达,上调肾小管上皮细胞标志物E-Cadherin的表达水平,直接抑制转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)诱导的EMT过程,同时还可抑制炎症因子局部浸润,减少炎症反应引起小管间质损伤等抗炎作用^[18]。在单侧输尿管梗阻大鼠模型中发现, $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 可改善肾功能并延缓单侧输尿管梗阻的肾间质纤维化进程^[19]; Patel等^[20]研究发现,活性维生素D可与肌成纤维细胞VDR结合,后者与肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)作用上调HGF表达水平,从而抑制TGF- β_1 /Smad信号传导,抑制纤维化进展。

糖尿病肾病患者均存在不同程度的维生素D缺乏^[21],特别是 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 较 $25-(\text{OH})\text{D}_3$ 缺乏更明显^[22]。晚期糖尿病肾病患者体内多种炎性细胞活化,例如巨噬细胞、 $\text{CD}4^+$ 、 $\text{CD}8^+$ 、 $\text{CD}20^+$ T细胞等,同时引起促炎因子、促纤维化因子及抗血管生成因子等炎性因子水平升高,例如肿瘤坏死因子- α 、白

细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1)、IL-6、TGF- β 、血小板衍生因子等,引起大量蛋白尿^[23]。

3.2 维生素 D 的肾脏保护作用 动物实验证实,给予 VDR 激动剂治疗,可降低糖尿病肾病模型大鼠蛋白尿水平,并上调足细胞相关蛋白 Nephin、Podocin 等表达水平,同时下调 Desmin 表达,减少足细胞损伤^[24]。Cheng 等^[25]对 CKD 2~5 期 832 例患者应用 Jadad 评分法进行分析,与安慰剂组相比,帕立骨化醇可抑制血清 iPTH 素并显著减少蛋白尿,不良事件发生的风险没有增加。Deb 等^[3]应用芯片扫描技术及电泳迁移率试验检测鼠 nephrin 基因 6 kb 5-prime 上游区域可能的维生素 D 作用元件(vitamin D response element, VDRE),证实了 VDRE 在 -312 (a DR4-type VDRE) 可能会被 VDR/RXR 结合。Wang 等^[26]将人维生素 D 受体(human vitamin D receptor, hVDR)转基因于 DBA/2J 小鼠足细胞启动子,然后将小鼠诱导为糖尿病肾病,结果提示转基因小鼠蛋白尿水平显著低于野生组。

4 维生素 D 制剂及其临床应用

4.1 维生素 D 制剂在 ESRD 中的临床应用 维生素 D 类似物的分子结构同维生素 D 相似,目前临床上使用较多的包括帕立骨化醇、钙三醇以及度骨化醇,度骨化醇、帕立骨化醇需经过肝脏羟基化修饰作用激活而产生药理效应。CKD 患者最终会发展为 ESRD,随着 1 α -羟化酶降低,持续高 PTH 血症,1,25-(OH)₂D₃ 水平降低,可引起心血管疾病、慢性肾脏病矿物质及骨代谢异常(chronic kidney disease-mineral bone disorder, CKD-MBD)及免疫功能紊乱。既往研究证实,CKD 患者血清 25-(OH)D₃ 和 1,25-(OH)₂D₃ 水平降低,不仅对肾脏本身有影响,而且可影响骨骼系统和心血管系统^[27],上述因素是导致 CKD 患者高病死率的主要原因。补充活性维生素 D 可抑制 RAS 系统、调节足细胞 TGF- β ₁、骨形态发生蛋白通路失衡、阻断足细胞 Wnt/ β -actenin 通路、调控足细胞表面结构蛋白表达,并改善其胰岛素抵抗,从而保护足细胞,降低蛋白尿,延缓肾功能受损^[28]。临床试验证实活性维生素 D 制剂可调节血清钙、磷平衡,降低高 PTH 血症,延缓心血管病变进展,改善 ESRD 患者的预后^[29]。

4.2 维生素 D 制剂在 CKD-MBD 综合征中的临床应用 CKD-MBD 综合征包括骨转换、骨容积、骨矿化、骨线性生长或强度异常,钙、磷、PTH、1,25-(OH)₂D₃ 代谢异常,并可有血管或软组织钙化。CKD-MBD 综合征在晚期 CKD 患者较常见,与心血管钙化、动脉舒缩功能障碍、死亡风险上升等均密切相关。CKD-MBD 综合征也是影响患者生活质量的重要原因,依据骨重建转化状态可分为高转化、低转

化和混合型。因继发性甲状旁腺功能亢进(secondary hyperparathyroidism, SHPT)引起的高转化型骨病(纤维性骨炎)是常见类型。研究发现相对于常规疗法,冲击疗法可显著降低血清 PTH、碱性磷酸酶水平,迅速缓解骨痛等症状,但同时冲击治疗易引起高钙、高磷血症等不良反应,导致心血管危险性增加,帕立骨化醇是选择性维生素 D 受体激动剂,保护维生素 D 受体信号途径并不会引起高磷或高钙血症,González 等^[30]研究发现帕立骨化醇可降低长期血液透析患者的 PTH 水平,改善 SHPT,而且临床使用安全性较高,只轻微增加血清钙水平。

4.3 维生素 D 在 ESRD 透析患者中的应用 临床研究发现,活性维生素 D 可改善 ESRD 透析患者的预后,延长其生存时间^[31]。Boudville 等^[32]发现维生素 D 对 ESRD 患者出现心血管疾病及预后均有重要作用,25-(OH)D₃ 水平与 ESRD 透析治疗患者的心血管病发生率及总病死率相关,口服阿法骨化醇的患者出现心血管意外死亡的风险显著降低,提示活性维生素 D 可减少 ESRD 透析患者的心血管病病死率。有研究者在大样本长期血液透析患者生存率方面研究发现,应用帕立骨化醇可降低患者总病死危险率,应用维生素 D 制剂可延长 ESRD 透析患者的生存时间^[33]。Mizobuchi 等^[34]研究发现,给尿毒症大鼠口服帕立骨化醇可以增加其心肌细胞 VDR 表达,抑制心肌细胞间质炎症反应和延缓纤维化进展。

但也有学者认为,帕立骨化醇长期治疗会增加并发症发生率,de Zeeuw 等^[35]发现,糖尿病肾病患者口服帕立骨化醇联合血管紧张素转化酶抑制剂治疗可减少蛋白尿,但呈剂量依赖性,而且高剂量帕立骨化醇治疗增加了不良反应发生率。获得活性维生素 D 治疗最佳效益的是低剂量组^[36],活性维生素 D 通过减轻肾间质炎症,抑制 RAS,减少蛋白尿^[37]等途径保护肾脏,但 CKD 晚期采用大剂量活性维生素 D 治疗可能对维生素 D/VDR 复合物产生负性效应。因此,维生素 D 及其类似物延长 ESRD 患者生存率的作用机制以及维生素 D/VDR 对 ESRD 患者心血管疾病的作用还需进一步研究。

参考文献:

- [1] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey [J]. *Lancet*, 2012, 379 (9818): 815-822.
- [2] 刘丹, 吕林莉, 刘必成. 活性维生素 D 在慢性肾脏病中的作用研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2011, 31(5): 591-593.
- [3] Deb D K, Wang Y, Zhang Z, et al. Molecular mechanism underlying 1,25-dihydroxyvitamin D regulation of nephrin gene expression [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(37): 32011-32017.
- [4] de Boer I H, Ioannou G N, Kestenbaum B, et al. 25-hydroxyvitamin D levels and albuminuria in the Third National Health and Nutri-

- tion Examination Survey (NHANES III) [J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 50(1): 69-77.
- [5] 孙晶,程劲,张金元. 慢性肾脏病患者血清 1,25(OH)₂D 水平与蛋白尿及尿炎症细胞因子相关性研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(4): 311-314.
- [6] 于媛,王宓,王梅. 慢性肾脏病 3~5 期非透析患者 25(OH)D 与 1,25(OH)₂D 水平的相关性及影响因素[J]. 中国血液净化, 2011, 10(6): 310-314.
- [7] Levin A, Bakris G L, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2007, 71(1): 31-38.
- [8] 彭燕,张威,郝静,等. 慢性肾脏病患者成纤维细胞生长因子 23 与肾功能及钙磷代谢的关系[J]. 中华肾病杂志, 2010, 26(2): 81-85.
- [9] Al-Badr W, Martin K J. Vitamin D and kidney disease[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(5): 1555-1560.
- [10] Fukagawa M, Komaba H, Hamano T. Vitamin D supplementation in renal disease: is calcitriol all that is needed[J]. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 2012, 243: 120-123.
- [11] Kendrick J, Cheung A K, Kaufman J S, et al. Associations of plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations with death and progression to maintenance dialysis in patients with advanced kidney disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 60(4): 567-575.
- [12] Dusso A S, Tokumoto M. Defective renal maintenance of the vitamin D endocrine system impairs vitamin D renoprotection: a downward spiral in kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2011, 79(7): 715-729.
- [13] 王瑞,李旻,李婷,等. 慢性肾脏病患者活性维生素 D₃ 缺乏及其原因探讨[J]. 中国医药导报, 2011, 8(12): 14-17.
- [14] Dardenne O, Prud'homme J, Arabian A, et al. Targeted inactivation of the 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase gene (CYP27B1) creates an animal model of pseudovitamin D-deficiency rickets[J]. *Endocrinology*, 2001, 142(7): 3135-3141.
- [15] Zou M S, Yu J, Nie G M, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ decreases adriamycin-induced podocyte apoptosis and loss[J]. *Int J Med Sci*, 2010, 7(5): 290-299.
- [16] 孟晓华. 活性维生素 D₃ 在大鼠肾间质纤维化中的保护作用[J]. 华南国防医学杂志, 2014, 28(4): 309-311.
- [17] Agarwal R, Acharya M, Tian J, et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2005, 68(6): 2823-2828.
- [18] Zehnder D, Quinkler M, Eardley K S, 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.
- [19] 朱冬燕,孙奕,孙楠,等. 活性维生素 D₃ 抑制 UUO 模型大鼠肾间质纤维化作用的实验研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(3): 207-211.
- [20] Patel T V, Singh A K. Role of vitamin D in chronic kidney disease[J]. *Semin Nephrol*, 2009, 29(2): 113-121.
- [21] 薛婧,孙铸兴. 维生素 D 与糖尿病肾病的研究进展[J]. 医学综述, 2012, 18(9): 1391-1393.
- [22] Levin A, Le Barbier M, Er L, et al. Incident isolated 1, 25(OH)₂D₃ deficiency is more common than 25(OH)D₃ deficiency in CKD[J]. *J Nephrol*, 2012, 25(2): 204-210.
- [23] Moon J Y, Jeong K H, Lee T W, et al. Aberrant recruitment and activation of T cells in diabetic nephropathy[J]. *Am J Nephrol*, 2012, 35(2): 164-174.
- [24] Lydia A, Asanuma K, Nonaka K, et al. Effects of 22-oxa-calcitriol on podocyte injury in adriamycin-induced nephrosis[J]. *Am J Nephrol*, 2012, 35(1): 58-68.
- [25] Cheng J, Zhang W, Zhang X, et al. Efficacy and safety of paricalcitol therapy for chronic kidney disease: a meta-analysis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7(3): 391-400.
- [26] Wang Y, Deb D K, Zhang Z, et al. Vitamin D receptor signaling in podocytes protects against diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(12): 1977-1986.
- [27] Kaseda R, Hosojima M, Sato H, et al. Role of megalin and cubilin in the metabolism of vitamin D₃ [J]. *Ther Apher Dial*, 2011, 15(1): 14-17.
- [28] 邹敏书,余健. 活性维生素 D 及其类似物对足细胞的保护作用[J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(1): 93-96.
- [29] 王婷,毕伟红. 大剂量骨化三醇冲击疗法治疗终末期肾病并发继发性甲状旁腺功能亢进[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(17): 29-32.
- [30] González M T, Torregrosa J V, Colomé E, et al. Efficacy of intravenous alfacalcidol in the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients on hemodialysis[J]. *Nephron Clin Pract*, 2008, 108(2): c141-c147.
- [31] 张文文,石永兵. 连续性腹膜透析患者维生素 D 水平检测及临床相关因素分析[J]. 江苏医药, 2014, 40(14): 1662-1664.
- [32] Boudville N, Inderjeeth C, Elder G J, et al. Association between 25-hydroxyvitamin D, somatic muscle weakness and falls risk in end-stage renal failure[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010, 73(3): 299-304.
- [33] Sugiura S, Inaguma D, Kitagawa A, et al. Administration of alfacalcidol for patients with predialysis chronic kidney disease may reduce cardiovascular disease events[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2010, 14(1): 43-50.
- [34] Mizobuchi M, Nakamura H, Tokumoto M, et al. Myocardial effects of VDR activators in renal failure[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2010, 121(1/2): 188-192.
- [35] de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9752): 1543-1551.
- [36] Naves-Díaz M, Alvarez-Hernández D, Passlick-Deetjen J, et al. Oral active vitamin D is associated with improved survival in hemodialysis patients[J]. *Kidney Int*, 2008, 74(8): 1070-1078.
- [37] Andress D L. Vitamin D in chronic kidney disease: a systemic role for selective vitamin D receptor activation[J]. *Kidney Int*, 2006, 69(1): 33-43.

(本文编辑:徐刚珍)