本文引用:缪东军,刘玺,黄晓青. 糖尿病肾病患者血清 1,25-二羟维生素 D_3 水平变化[J]. 新乡医学院学报,2017,34(4):307-309. DOI:10.7683/xxyxyxb.2017.04.016.

【临床研究】

糖尿病肾病患者血清 1,25-二羟维生素 D_3 水平变化

缪东军[1], 刘 玺[2], 黄晓青[1]
(1. 深圳市龙岗中心医院内分泌科,广东 深圳 518116;2. 深圳市龙岗中心医院肾内科,广东 深圳 518116)

摘要: **目的** 观察血清 1,25-二羟维生素 D_3[1,25-$(OH)_2D_3$]水平在糖尿病肾病(DN)进展中的变化。**方法** 选择 2013 年 8 月至 2015 年 5 月深圳市龙岗中心医院收治的 2 型糖尿病患者 157 例,按照 Mogensen 分期标准将患者分为单纯糖尿病(DM)组($n=36$)、早期 DN(EDN)组($n=38$)、临床 DN(CDN)组($n=42$)和 DN 终末期(ESDN)组($n=41$),另选择同期体检健康者 36 例作为对照组。对 5 组受试者的尿白蛋白排泄率(UAER)、肾小球滤过率(GFR)及血清1,25-$(OH)_2D_3$水平进行比较。**结果** 对照组与 DM 组患者 UAER、GFR 比较差异均无统计学意义($P>0.05$);EDN 组、CDN 组和 ESDN 组患者 UAER 显著高于对照组和 DM 组($P<0.05$),EDN 组、CDN 组和 ESDN 组患者 GFR 显著低于对照组和 DM 组($P<0.05$);CDN 组和 ESDN 组患者 UAER 显著高于 EDN 组($P<0.05$),但 CDN 组与 ESDN 组患者 UAER 比较差异无统计学意义($P>0.05$);ESDN 组患者 GFR 显著低于 EDN 组和 CDN 组($P<0.05$),但 EDN 组与 CDN 组患者 GFR 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。DM 组、EDN 组、CDN 组和 ESDN 组患者血清 1,25-$(OH)_2D_3$ 水平显著低于对照组($P<0.05$),EDN 组、CDN 组和 ESDN 组患者血清 1,25-$(OH)_2D_3$ 水平显著低于 DM 组($P<0.05$),CDN 组和 ESDN 组患者血清 1,25-$(OH)_2D_3$ 水平显著低于 EDN 组($P<0.05$),ESDN 组患者血清1,25-$(OH)_2D_3$ 水平显著低于 CDN 组($P<0.05$)。Pearson 相关分析显示,糖尿病患者血清 1,25-$(OH)_2D_3$ 水平与 GFR 呈正相关($r=0.389$,$P<0.001$),与 UAER 呈负相关($r=-0.450$,$P<0.001$)。**结论** DN 患者血清 1,25-$(OH)_2D_3$ 水平显著降低,检测血清 1,25-$(OH)_2D_3$ 水平可能对早期发现 DN 及其病情判断有积极意义。

关键词: 糖尿病肾病;1,25-二羟维生素 D_3;尿微量蛋白
中图分类号: R692 **文献标志码**: A **文章编号**: 1004-7239(2017)04-0307-03

Changes in serum 1,25-dihydroxyvitamin D_3 level in patients with diabetic nephropathy

MIU Dong-jun[1], LIU Xi[2], HUANG Xiao-qing[1]
(*Department of Endocrinology, Longgang Central Hospital of Shenzhen City, Shenzhen* 518116, *Guangdong Province, China*; 2. *Department of Nephrology, Longgang District Central Hospital of Shenzhen City, Shenzhen* 518116, *Guangdong Province, China*)

Abstract: **Objective** To observe the changes in serum 1,25-dihydroxyvitamin D_3[1,25-$(OH)_2D_3$] level in the progress of diabetic nephropathy(DN). **Methods** A total of 157 patients with type 2 diabetes mellitus were selected from August 2013 to May 2015 in Longgang Central Hospital of Shenzhen City. The patients were divided into diabetes mellitus(DM) group ($n=36$), early DN(EDN) group($n=38$), clinical DN(CDN) group($n=42$) and end stage DN(ESDN) group($n=41$) according to Mogensen staging standards. Another 36 healthy subjects were selected as control group. The urinary albumin excretion rate(UAER), glomerular filtration rate(GFR) and serum 1,25-$(OH)_2D_3$ level were compared in the five groups. **Results** There was no significant difference in UAER and GFR between the control group and DM group($P>0.05$). The UAER in EDN group, CDN group and ESDN group was significantly higher than that in control group and DM group($P<0.05$). The GFR in EDN group, CDN group and ESDN group was significantly lower than that in control group and DM group($P<0.05$). The UAER in CDN group and ESDN group was significantly higher than that in EDN group($P<0.05$), but there was no significant difference in UAER between the CDN group and ESDN group($P>0.05$). The GFR in ESDN group was significantly lower than that in EDN group and CDN group($P<0.05$), but there was no significant difference in GFR between EDN group and CDN group($P>0.05$). The level of serum 1,25-$(OH)_2D_3$ in DM group, EDN group, CDN group and ESDN group was significantly lower than that in control group($P<0.05$). The level of serum 1,25-$(OH)_2D_3$ in EDN group, CDN group and ESDN group was significantly lower than that in DM group($P<0.05$). The level of serum 1,25-$(OH)_2D_3$ in CDN group and ESDN group was significantly lower than that in EDN group($P<0.05$). The level of serum 1,25-$(OH)_2D_3$ in ESDN group was significantly lower than that in CDN group($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that the serum 1,25-$(OH)_2D_3$

DOI:10.7683/xxyxyxb.2017.04.016
收稿日期:2016-07-19
作者简介:缪东军(1973-),男,山东济宁人,学士,副主任医师,研究方向:糖尿病。

level was positively correlated to GFR($r=0.389$, $P<0.001$), and the serum 1,25-$(OH)_2D_3$ level was negatively correlated to UAER($r=-0.450$, $P<0.001$). **Conclusion** The level of serum 1,25-$(OH)_2D_3$ in DN patients decreases obviously. The detection of serum 1,25-$(OH)_2D_3$ may be helpful in the early diagnosis and evaluation of DN.

Key words: diabetic nephropathy; 1,25-dihydroxycholecalciferol D_3; urinary microalbumin

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是常见的糖尿病严重慢性并发症,属于微血管病变,是糖尿病患者病程终末期肾衰竭的重要原因,患者病死率高,目前,DN 的发病机制尚未完全明确,也无特异性治疗方法[1]。有研究显示,1,25-二羟维生素 D_3[1,25-$(OH)_2D_3$]有抗炎、调节机体免疫功能作用,能有效降低慢性肾脏病患者的蛋白尿水平,对肾脏有保护作用[2]。本研究旨在观察 DN 进展中血清 1,25-$(OH)_2D_3$ 水平的变化,以期为 1,25-$(OH)_2D_3$ 在 DN 的早期诊断与治疗中的应用提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 8 月至 2015 年 5 月深圳市龙岗中心医院收治的 2 型糖尿病患者 157 例。纳入标准:患者病情稳定,未发现急性代谢紊乱;近期无影响肾功能及激素类药物使用史;无维生素 D 及活性维生素 D 药物史;无肝功能不全或肝炎;未合并尿路感染、慢性肾炎或其他肾脏疾病。按照 Mogensen 分期标准将患者分为单纯糖尿病组(DM 组)、早期 DN 组(EDN 组)、临床 DN 组(CDN 组)和 DN 终末期组(ESDN 组)。DM 组 36 例,男 18 例,女 18 例,平均年龄(47.1 ± 12.2)岁;尿白蛋白排泄率(urinary albumin excretion rate, UAER) ≤ 20 $\mu g \cdot min^{-1}$,肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR) >90 $mL \cdot min^{-1} \cdot 1.73\ m^{-2}$,24 h 尿蛋白定量阴性。EDN 组 38 例,男 18 例,女 20 例,平均年龄(50.8 ± 7.5)岁;UAER 20 ~ 200 $\mu g \cdot min^{-1}$, GFR >60 $mL \cdot min^{-1} \cdot 1.73\ m^{-2}$,24 h 尿蛋白 < 0.5 g。CDN 组 42 例,男 19 例,女 23 例,平均年龄(45.8 ± 12.0)岁;UAER >200 $\mu g \cdot min^{-1}$, GFR > 20 $mL \cdot min^{-1} \cdot 1.73\ m^{-2}$。ESDN 组 41 例,男 18 例,女 23 例,平均年龄(47.8 ± 12.2)岁;GFR ≤ 20 $mL \cdot min^{-1} \cdot 1.73\ m^{-2}$,24 h 尿蛋白≥0.5 g。另选择同期体检健康者 36 例作为对照组,其中男 18 例,女 18 例,平均年龄(47.1 ± 11.8)岁。5 组受试者的性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 血清 1,25-$(OH)_2D_3$ 水平检测 受试者禁食 8 ~ 10 h,于清晨抽取肘静脉血 5 mL,3 000 $r \cdot min^{-1}$ 离心 10 min,分离血清,-70 ℃冰箱保存。采用酶联免疫吸附试验测血清 1,25-$(OH)_2D_3$ 水平,试剂盒购自美国 Sigma-aldrich 公司,严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.2 UAER 测定 受试者于当日 7:00 将尿液排空后,以此时刻为起点开始留取尿液样本,于次日 7:00 收集尿液,采用免疫比浊法测定尿微量白蛋白水平(试剂盒购自美国 R&D 公司),然后计算 UAER,计算公式:UAER = 尿白蛋白质量浓度($\mu g \cdot mL^{-1}$) ×每日总尿量(mL) /1 440(min)。

1.2.3 GFR 测定 应用肾脏病膳食改良公式计算 GFR,GFR = 175 × 血肌酐 - 1.234 × 年龄 - 0.179(女性 ×0.79)。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 15.0 软件进行统计学分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两两比较采用 t 检验,采用 Pearson 相关分析对 GFR 和 UAER 与 1,25-$(OH)_2D_3$ 水平的相关性进行分析,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 5 组受试者 UAER、GFR 及血清 1,25-$(OH)_2D_3$ 水平比较 结果见表 1。对照组与 DM 组患者 UAER、GFR 比较差异均无统计学意义($P>0.05$);EDN 组、CDN 组和 ESDN 组患者 UAER 显著高于对照组和 DM 组($P<0.05$),EDN 组、CDN 组和 ESDN 组患者 GFR 显著低于对照组和 DM 组($P<0.05$);CDN 组和 ESDN 组患者 UAER 显著高于 EDN 组($P<0.05$),但 CDN 组与 ESDN 组患者 UAER 比较差异无统计学意义($P>0.05$);ESDN 组患者 GFR 显著低于 EDN 组和 CDN 组($P<0.05$),但 EDN 组与 CDN 组患者 GFR 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。DM 组、EDN 组、CDN 组和 ESDN 组患者血清 1,25-$(OH)_2D_3$ 水平显著低于对照组($P<0.05$),EDN 组、CDN 组和 ESDN 组患者血清 1,25-$(OH)_2D_3$ 水平显著低于 DM 组($P<0.05$),CDN 组和 ESDN 组患者血清 1,25-$(OH)_2D_3$ 水平显著低于 EDN 组($P<0.05$),ESDN 组患者血清 1,25-$(OH)_2D_3$ 水平显著低于 CDN 组($P<0.05$)。

2.2 糖尿病患者 GFR 和 UAER 与 1,25-$(OH)_2D_3$ 水平的相关性 Pearson 相关分析显示,糖尿病患者血清 1,25-$(OH)_2D_3$ 水平与 GFR 呈正相关($r=0.389$, $P<0.05$),与 UAER 呈负相关($r=-0.450$, $P<0.05$)。

表 1　5 组受试者 UAER、GFR 及血清 1,25-$(OH)_2D_3$ 水平比较

Tab. 1　Comparison of UAER, GFR and serum 1, 25-$(OH)_2D_3$ level in the five groups　　$(\bar{x} \pm s)$

组别	n	UAER/($\mu g \cdot min^{-1}$)	GFR/($mL \cdot min^{-1}$)	1,25-$(OH)_2D_3$/($ng \cdot L^{-1}$)
对照组	36	8.79 ± 1.81	91.16 ± 12.15	28.99 ± 10.01
DM 组	36	9.89 ± 2.91	90.10 ± 10.68	11.96 ± 0.85[a]
EDN 组	38	168.18 ± 55.31[ab]	72.90 ± 11.43[ab]	10.65 ± 0.86[ab]
CDN 组	42	692.71 ± 113.48[abc]	70.20 ± 9.17[ab]	8.70 ± 1.20[abc]
ESDN 组	41	673.59 ± 113.51[abc]	9.38 ± 5.33[abcd]	6.16 ± 1.06[abcd]

注:与对照组比较[a]$P < 0.05$;与 DM 组比较[b]$P < 0.05$;与 EDN 组比较[c]$P < 0.05$;与 CDN 组比较[d]$P < 0.05$。

3　讨论

1,25-$(OH)_2D_3$ 具有多种重要的生物学作用[3],近年来研究发现,1,25-$(OH)_2D_3$ 与糖代谢有密切关系,能通过增强患者免疫功能和抑制胰岛 β 细胞凋亡而保护胰岛 β 细胞,使胰岛素分泌增多,对糖尿病的发生和发展有重要意义[4]。1,25-$(OH)_2D_3$ 可通过改善肾小管和肾小球间质纤维化、阻止肾小球肥大、抑制足细胞丢失和系膜细胞增殖、抗炎症反应、减少蛋白尿、抑制肾素-血管紧张素系统等多种途径保护慢性肾脏病患者的肾脏[5]。1,25-$(OH)_2D_3$ 能与机体维生素 D 受体相互作用而实现其多种生物学功能[6-8]。维生素 D 在人体的重要靶器官是肾脏,胰岛 β 细胞上有大量维生素 D 受体,维生素 D 受体在肾脏的髓袢升支粗段、远曲小管和集合管、近曲小管、足细胞、肾小球系膜细胞等选择性高表达[9]。

有研究显示,维生素 D 不足可引起胰岛 β 细胞功能受损并导致糖尿病发生[10]。机体内维生素 D 水平受多因素影响,例如性别、年龄、季节、地域等。居住在高纬度地区的人群缺乏足够的日光照射,维生素 D 的转化合成减少,机体缺乏维生素 D 大大增加了糖尿病的发病率[11]。JUN 等[12]研究显示,1 岁前儿童补充维生素 D_3 能大幅度降低儿童患糖尿病的风险,缺乏维生素 D 的儿童的糖尿病患病率显著增加。本研究结果显示,DM 组、EDN 组、CDN 组和 ESDN 组患者血清 1,25-$(OH)_2D_3$ 水平显著低于对照组,且随着 DN 病情的进展,血清 1,25-$(OH)_2D_3$ 水平明显下降,原因可能在于饮食摄入 1,25-$(OH)_2D_3$ 过少或患者日照时间减少导致 1,25-$(OH)_2D_3$ 合成减少;随着 GFR 的降低,磷排出量明显减少,血钙与过多的血磷发生结合反应生成磷酸钙,降低血钙浓度,并在机体软组织内沉积,抑制 1,25-$(OH)_2D_3$ 在近曲小管的生成;肾功能减退会降低 1α-羟化酶活性,影响 1,25-$(OH)_2D_3$ 的合成,导致血清 1,25-$(OH)_2D_3$ 水平降低,影响甲状旁腺功能并导致钙磷代谢紊乱;尿液丢失了大量蛋白尿和维生素 D 结合蛋白,引起肾近曲小管的 1,25-$(OH)_2D_3$ 重吸收减少并增加丢失[13]。DN 是糖尿病患者常见的微血管并发症,可造成慢性肾衰竭,发病率高,治愈率低,且受多种危险因素影响。DN 起病较隐匿,通过尿蛋白检查结果显示呈阳性时患者肾功能已经严重损伤,即使患者血糖浓度受到控制,也无法阻止或逆转肾病的进展[14]。因此,早期发现糖尿病患者的肾脏损伤对治疗 DN 以及改善预后有积极意义。本研究结果显示,糖尿病患者血清 1,25-$(OH)_2D_3$ 水平与 GFR 呈正相关,与 UAER 呈负相关。检查血清 1,25-$(OH)_2D_3$ 水平对早期发现 DN 肾损伤有重要意义,联合检查这 3 项指标可能对早期诊断 DN 并观察其肾脏病变程度有重要意义。

参考文献:

[1] FENGAO L, PING L, XIN Z, *et al*. 1,25-$(OH)_2D_3$-mediated amelioration of aortic injury in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Inflammation*, 2013, 36(6): 1334-1343.

[2] 周丽华. 血清 25-羟维生素 D_3 水平与老年 2 型糖尿病患者周围神经病变的相关性[J]. 新乡医学院学报, 2017, 34(2): 136-138.

[3] 王剑清, 刘艳明. 维生素 D 调控儿童肥胖、胰岛素抵抗及其机制的研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(20): 1598-1600.

[4] JIAO Z Z, LI Y, FAN P, *et al*. 1,25-$(OH)_2D_3$ prolongs islet graft survival by inflammatory inhibition[J]. *Transplant Proc*, 2014, 46(5): 1615-1620.

[5] 段晓星, 常永丽, 智淑清, 等. 早期糖尿病肾病患者 1,25-$(OH)_2D_3$ 及炎性因子的变化及骨化三醇胶丸的干预作用[J]. 疑难病杂志, 2014, 13(4): 378-380.

[6] 郭欣, 洪建国, 周小建. 细菌溶解产物和 1,25-二羟维生素 D_3 对支气管哮喘小鼠呼吸道炎症的影响[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(12): 936-939.

[7] 胡小俊. 1,25-二羟维生素 D_3 对糖尿病肾病的保护作用研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2014, 27(6): 526-528.

[8] 王成, 罗雪梅, 李介民. 维生素 D 与心脏自主神经功能[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(1): 6-9.

[9] 吴欣, 蒋文勇, 刘倩, 等. 1,25-二羟维生素 D_3 对高糖诱导的肾小管上皮细胞转分化的影响[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(13): 2159-2161.

[10] 杨萍, 孙书明. 血清 25 羟维生素 D_3 水平与 2 型糖尿病视网膜病变的关系研究[J]. 眼科新进展, 2014, 34(6): 583-585.

[11] 沙立萍, 梁海艳, 雷红. 血清 25-羟维生素 D 水平与 2 型糖尿病的相关性分析[J]. 宁夏医学杂志, 2015, 37(3): 244-245.

[12] JUN W, HIROFUMI M. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. *Clin Sci*, 2013, 124(3): 139-152.

[13] PAPALE M, DI PAOLO S, VOCINO G, *et al*. Proteomics and diabetic nephropathy: what have we learned from a decade of clinical proteomics studies[J]. *J Nephrol*, 2014, 27(3): 221-228.

[14] ZHANG W, WEIMIN Y U, REN X, *et al*. Inflammation in diabetic nephropathy[J]. *Mediat Inflamm*, 2014, 2012(5): 146-154.

(本文编辑:徐自超　英文编辑:徐自超)