

慢性肾脏病患者血清 25-羟维生素 D 水平及其影响因素分析

王菊¹, 王海燕¹, 张桂霞¹, 朱福海², 王雪荣¹, 袁亮¹, 王德光¹, 何衡杰¹, 刘桂凌¹, 郝丽¹

摘要 目的 了解慢性肾脏病 (CKD) 患者血清 25-羟维生素 D [25(OH)D] 缺乏的发生率, 分析 25(OH)D 缺乏的影响因素。方法 纳入 CKD 患者 213 例, 176 例健康成年人作为对照组, 收集研究对象人口学资料、临床及实验室资料, 分析 CKD 组和对照组 25(OH)D 水平、缺乏率之间的差异, 并分析影响 CKD 患者 25(OH)D 缺乏的因素。结果 CKD 组 25(OH)D 水平低于对照组 [(10.8 ± 8.3) ng/ml vs (14.7 ± 6.5) ng/ml, $P < 0.01$], CKD 组 25(OH)D 缺乏率高于对照组 (77.9% vs 54.6%, $P < 0.01$)。单因素相关分析显示 25(OH)D 与血红蛋白 (Hb)、白蛋白 (Alb)、全段甲状旁腺激素 (iPTH)、碱性磷酸酶 (ALP)、估算肾小球率过滤 (eGFR) 呈正相关性 ($P < 0.05$), 与收缩压 (SBP)、总胆固醇 (TC) 呈负相关性 ($P < 0.05$)。多元线性回归分析显示 Alb 与 ALP 水平的下降以及 TC 水平的增加是 25(OH)D 缺乏的独立影响因素 ($\beta = 0.273$, $P < 0.01$; $\beta = 0.335$, $P < 0.05$; $\beta = -0.209$, $P < 0.05$)。结论 CKD 患者及健康者普遍存在 25(OH)D 缺乏, CKD 患者较健康者更为严重。改善患者的营养状态、骨代谢紊乱和脂质代谢紊乱可能会纠正 25(OH)D 缺乏状态, 延缓慢性肾脏病进展, 而能否降低 CKD 患者死亡率则有待于进一步研究。

关键词 慢性肾脏病; 25-羟维生素 D; 骨代谢紊乱

中图分类号 R 692.5

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2016)01-0106-04

我国健康者及慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 患者普遍存在 25-羟维生素 D [25-hydroxyvitamin D 25(OH)D] 缺乏, 随着对 25(OH)D 研究的不断深入, 发现其与恶性肿瘤、自身免疫性疾病、高血压、哮喘、代谢综合征等关系密切^[1]。此外, 25(OH)D 缺乏是 CKD 进展和死亡的独立预测因子^[2], 该研究旨在了解 CKD 患者 25(OH)D 缺乏率及其影响因素, 为提高 CKD 患者的生活质量, 延缓 CKD 的进展提供理论依据。

2015-09-30 接收

基金项目: 安徽高校省级自然科学基金项目 (编号: KJ2013Z155); 安徽医科大学临床科学研究项目 (编号: 2015xkj110)

作者单位: 安徽医科大学第二附属医院¹ 肾脏内科、² 体检中心, 合肥 230601

作者简介: 王菊, 女, 硕士研究生;

王德光, 男, 副教授, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: wangdeguang@ahmu.edu.cn

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集安徽医科大学第二附属医院肾内科住院的 CKD 患者 213 例, 在体检中心行健康体检无肾脏疾病史的 176 例成年人作为对照组, 排除标准: 急性感染期、恶性肿瘤、急性肝功能衰竭、急性肾功能衰竭、已行甲状旁腺切除术等。

1.2 临床及实验室指标 记录研究对象性别、年龄、血压、糖尿病病史、高血压病史、吸烟饮酒史、体重指数 (body mass index, BMI)。所有 CKD 患者于入院后第 2 天清晨抽取空腹静脉血, 进行血常规、白蛋白、总胆固醇、血肌酐、尿素氮、血钙、血磷、全段甲状旁腺激素 (intact parathyroid hormone, iPTH)、25(OH)D 等实验室检查, 根据肾脏病饮食改良 MDRD 简化公式计算估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR)。

1.3 仪器 血常规检测采用 Sysmex XE-2100 (日本东亚公司), 生化检测采用 Dimension RxL MAX (德国西门子公司), iPTH 检测采用 IMMULIFE 2000 (德国西门子公司), 25(OH)D 检测采用 Roche Cobas E411 (美国罗氏公司)。

1.4 诊断标准

1.4.1 CKD 诊断、分期 据美国肾脏病基金会肾脏病预后质量指南 (The National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative, NKF K/DOQI) 有下列表述之一即可诊断为 CKD: ① 肾脏病理异常, 或血液、尿液检查异常, 或影像学检查异常, 伴或不伴肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 下降超过 3 个月; ② $GFR < 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 超过 3 个月, 伴或不伴肾损害。根据 MDRD 公式计算 eGFR [$\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$] = $186 \times (\text{血肌酐}/88.4)^{-1.154} \times \text{年龄}^{-0.203} \times \text{性别系数}$ (男性为 1.0, 女性为 0.742), 血肌酐单位为 $\mu\text{mol}/\text{L}$, 年龄单位为岁。依据 K/DOQI 指南进行 CKD 分期。

1.4.2 校正钙、BMI 公式 依据 K/DOQI 指南对血清白蛋白浓度 $< 40 \text{ g}/\text{L}$ 者采用校正血钙值: 校正钙 (mmol/L) = 血清总钙 (mmol/L) + $[4 - \text{血清白蛋白浓度}(\text{g}/\text{L})/10] \times 0.2$ 。BMI = 体重 (kg) / 身高 (m^2)。

1.4.3 25(OH)D不足、缺乏的诊断依据 根据K/DOQI指南:25(OH)D \leq 15 ng/ml表示缺乏;16~30 ng/ml表示不足;>30 ng/ml表示充足。根据入选研究对象25(OH)D水平将其分为非缺乏组(>15 ng/ml)和缺乏组(\leq 15 ng/ml)。

1.5 统计学处理 采用SPSS 17.0统计软件包进行分析,计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示;两组间比较采用独立样本 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验;25(OH)D与其他因素的相关性分析用Pearson相关性分析,用多元线性回归分析25(OH)D的影响因素。

2 结果

2.1 一般资料 213例CKD患者中男122例,女91例,年龄16~88岁。原发病:慢性肾小球肾炎101例(47.4%);高血压肾病46例(21.6%);糖尿病肾病29例(13.6%);多囊肾16例(7.5%);尿酸性肾病10例(4.7%);梗阻性肾病4例(1.9%);狼疮性肾炎2例(0.9%);过敏性紫癜2例(0.9%);其他3例(1.4%)。缺乏组和非缺乏组25(OH)D水平分别为(6.5 \pm 3.1)、(21.9 \pm 7.3) ng/ml,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与非缺乏组比较,缺乏组血红蛋白(hemoglobin, Hb)、白蛋白(albumin, Alb)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)显著降低;总胆固醇(total cholesterol, TC)、收缩压(systolic pressure, SBP)显著增加,差异有统计学意义($P < 0.05$)。而eGFR、血清钙磷和iPTH水平差异无统计学意义,见表1。

2.2 CKD组与对照组25(OH)D的比较 CKD组25(OH)D水平低于对照组[(10.8 \pm 8.3) ng/ml vs (14.7 \pm 6.5) ng/ml, $P < 0.01$];CKD组25(OH)D缺乏率高于对照组(77.9% vs 54.6%, $P < 0.01$)。

2.3 CKD不同分期25(OH)D的比较 CKD 3~4期25(OH)D水平高于CKD 5期[(13.2 \pm 6.9) ng/ml vs (10.2 \pm 8.5) ng/ml, $P < 0.05$];CKD 3~4期25(OH)D缺乏率显著低于CKD 5期(68.3% vs 80.2%, $P < 0.01$)。

2.4 分析25(OH)D影响因素 单因素相关分析显示25(OH)D与Hb、Alb、iPTH、ALP、eGFR呈正相关性[$r = 0.220$, $P < 0.01$; $r = 0.295$, $P < 0.01$; $r = 0.161$, $P < 0.05$; $r = 0.257$, $P < 0.01$; $r = 0.164$, $P < 0.05$]与SBP、TC呈负相关性[$r = -0.141$, $P < 0.05$; $r = -0.197$, $P < 0.01$]。

2.5 影响25(OH)D的多因素回归分析 将25(OH)D作为因变量,Hb、SBP、Alb、TC、iPTH、ALP、

eGFR作为自变量进行多元线性回归分析,结果表明Alb、TC和ALP是25(OH)D的独立影响因素,见表2。

表1 CKD患者缺乏组与非缺乏组的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	非缺乏组 (n=59)	缺乏组 (n=154)	t/χ^2 值	P值
男性[n(%)]	36(61.0)	86(55.8)	0.466	0.495
年龄(岁)	53.6 \pm 16.3	53.8 \pm 15.5	0.074	0.941
BMI(kg/m ²)	22.9 \pm 5.2	22.1 \pm 5.1	0.889	0.329
吸烟[n(%)]	12(20.3)	25(16.2)	0.501	0.479
饮酒[n(%)]	10(17.2)	13(8.7)	3.066	0.080
糖尿病[n(%)]	6(10.2)	30(19.6)	2.691	0.101
高血压[n(%)]	42(72.4)	112(75.2)	0.166	0.368
CKD分期[n(%)]			8.811	0.003
3~4期	19(46.3)	22(53.6)		
5期	40(23.2)	132(76.7)		
Hb(g/L)	102.2 \pm 26.7	86.2 \pm 23.3	-2.762	0.006
SBP(kPa)	18.3 \pm 2.8	19.4 \pm 3.1	2.237	0.026
Alb(g/L)	36.2 \pm 4.6	33.1 \pm 6.7	-3.490	0.001
校正钙(mmol/L)	2.2 \pm 0.4	2.2 \pm 0.3	-0.954	0.341
血磷(mmol/L)	1.4 \pm 0.5	1.6 \pm 0.7	1.698	0.091
尿酸(μ mol/L)	442.5 \pm 142.9	431.2 \pm 130.7	-0.552	0.581
TC(mmol/L)	3.9 \pm 0.9	4.2 \pm 1.2	1.988	0.049
iPTH(pg/ml)	472.7 \pm 728.8	339.8 \pm 439.3	-1.613	0.108
ALP(U/L)	273.1 \pm 429.7	143.7 \pm 204.7	-2.410	0.017
eGFR(ml/min/1.73 m ²)	12.6 \pm 11.7	10.5 \pm 9.5	-1.318	0.189
25(OH)D(ng/ml)	21.9 \pm 7.3	6.5 \pm 3.1	-21.570	<0.001

表2 影响25(OH)D水平的多元线性回归

指标	β	95% CI	t 值	P值
Hb	0.084	-0.032~0.090	0.933	0.353
SBP	-0.121	-0.726~0.097	-1.514	0.133
Alb	0.273	0.140~0.585	3.225	0.002
TC	-0.209	-2.718~-0.372	-2.608	0.010
iPTH	-0.098	-0.005~0.002	-0.757	0.450
ALP	0.335	0.002~0.016	2.598	0.011
eGFR	0.123	-0.031~0.249	1.548	0.124

3 讨论

维生素D是人体内重要的脂溶性维生素,又称为“阳光维生素”,主要来源于自身合成。在紫外线照射下,皮肤中的7-脱氢胆固醇转化为维生素D,维生素D入血与维生素D结合蛋白结合并转运至肝脏,经肝内25-羟化酶的作用生成25(OH)D,再经过肾脏1 α -羟化酶的作用生成1,25-二羟维生素D,即活性维生素D。25(OH)D在循环中浓度高、半衰期长,因此被认为是反映维生素D存储状态的良好指标。

本研究表明健康者与CKD患者25(OH)D缺乏率分别为54.6%、77.9%,与相关研究^[3-4]相似,表明健康者及CKD患者普遍存在25(OH)D缺乏,CKD患者25(OH)D缺乏更为严重。其可能的原因

是 CKD 患者进行户外活动的时 间少于健康者 ,导致 25(OH) D 来源的减少。于媛 等^[4] 的研究显示 25(OH) D 缺乏率为 81. 3% ,高于本研究的 77. 9% ; 可能与样本的选择、不同地域光照时间的差异、户外 活动时间的差异以及饮食差异有关。

维生素 D 缺乏与 CKD 分期具有一定的相关性 , 本研究中 CKD5 期 25(OH) D 缺乏率高于 CKD 3 ~ 4 期 ,但差异无统计学意义。本研究的多元线性回归 分析显示 eGFR 并非影响 25(OH) D 水平的独立因 素。与 Satirapoj et al^[5] 的研究不同 ,本研究表明 ,随 着 CKD 进展 ,25(OH) D 缺乏率逐渐增加。引起该 差别的可能原因为本研究样本量较小; 活性维生素 D 的广泛使用 ,尤其是肾功能严重减退的患者可能 更多的使用活性维生素 D; 肾功能损害严重的患者 往往 1 α 羟化酶活性更低 ,致使 25(OH) D 转化为 1 , 25-二羟维生素 D 受阻 ,25(OH) D 代偿性增多。

贫血和蛋白尿是 CKD 患者常见的临床表现之 一 ,与患者的生存质量和预后关系密切。Kendrick et al^[6] 发现 ,25(OH) D 缺乏与贫血的发生密切相 关。本研究显示缺乏组 Hb、Alb 低于非缺乏组 ,单 因素相关分析显示 25(OH) D 与 Hb、Alb 呈正相关 性 ,但多元线性回归分析显示仅低 Alb 是 25(OH) D 缺乏的独立影响因素。本研究为横断面研究 ,不能 确定低水平 Alb 与 25(OH) D 水平降低的因果关 系。由于低 Alb 往往意味着较差的营养状况、较少 的室外活动 ,推测这可能与较低的 25(OH) D 水平 相关。改善患者营养状况可能有利于改善 25(OH) D 缺乏状态 ,而补充活性维生素 D 是否有利 于 CKD 患者营养状况改善则不得而知 ,值得进一步 研究。

心血管疾病是 CKD 患者最常见的死亡原因 ,本 研究显示 25(OH) D 与 SBP 呈负相关性 ,Pekkanen et al^[7] 发现 25(OH) D 缺乏是 SBP 升高的独立危险 因素 ,可能与活性维生素 D 具有抑制肾素 - 血管紧 张素 - 醛固酮系统相关。CKD 患者更容易出现脂 代谢紊乱 ,进而影响患者的生存质量及预后。本研 究中缺乏组 TC、SBP 高于非缺乏组 ,单因素相关分 析显示 25(OH) D 与 TC、SBP 呈负相关性 ,但多元线 性回归分析显示仅高水平 TC 是维生素 D 缺乏的独 立影响因素。积极的补充活性维生素 D ,控制血脂、 血压 ,可能会降低心血管疾病的发生率、死亡率 ,对 难以控制的高脂血症患者提供充足的活性维生素 D 或许会取得不错的效果。

矿物质和骨代谢紊乱严重影响 CKD 患者的生

活质量 ,增加致残率 ,CKD 患者长期低钙、高磷以及 活性维生素 D 的减少均可引起继发性甲状旁腺功 能亢进(SHPT) 。本研究显示: 缺乏组 iPTH、ALP 均 低于非缺乏组 ,25(OH) D 与 iPTH、ALP 呈正相关 性 ,低水平 ALP 为 25(OH) D 缺乏的独立影响因素。 而国内外多项研究^[8-9] 表明 25(OH) D 与 iPTH 呈 负相关性 ,可能与本研究所纳入部分研究对象为难 治性 SHPT^[10] 有关 ,多数难治性 SHPT 服用过活性 维生素 D ,ALP 可以反映骨转运情况 ,一般与 iPTH 相伴行 ,高 iPTH 时破骨细胞活性超过成骨 ,引起骨 质疏松。

综上所述 ,CKD 患者及健康者普遍存在 25(OH) D 缺乏 ,CKD 患者较健康者更为严重。改善患者的营 养状态、骨代谢紊乱和脂质代谢紊乱可能会纠正 25 (OH) D 缺乏状态 ,延缓慢性肾脏病进展 ,而能否降 低 CKD 患者死亡率则有待于进一步研究。

参考文献

- [1] 江 巍 ,高凤荣. 维生素 D 缺乏相关性疾病研究进展[J]. 中 国骨质疏松杂志 2014 ,20(3) : 331 - 7.
- [2] Ravani P ,Malberti F ,Tripepi G ,et al. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease[J]. Kidney Int 2009 ,75(1) : 88 - 95.
- [3] Hussain A N ,Alkhenizan A H ,El Shaker M ,et al. Increasing trends and significance of hypovitaminosis D: a population-based study in the Kingdom of Saudi Arabia[J]. Arch Osteoporos 2014 , 9: 190 - 4.
- [4] 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 - 4.
- [5] Satirapoj B ,Limwannata P ,Chaiprasert A ,et al. Vitamin D insuffi- ciency and deficiency with stages of chronic kidney disease in an Asian population[J]. BMC Nephrol 2013 ,14: 206 - 10.
- [6] Kendrick J ,Targher G ,Smits G ,et al. 25-Hydroxyvitamin D defi- ciency and inflammation and their association with hemoglobin lev- els in chronic kidney disease[J]. Am J Nephrol 2009 ,30(1) : 64 - 72.
- [7] Pekkanen M P ,Ukkola O ,Hedberg P ,et al. Serum 25- hydroxyvitamin D is associated with major cardiovascular risk fac- tors and cardiac structure and function in patients with coronary ar- tery disease [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2015 ,25(5) : 471 - 8.
- [8] 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 - 4.
- [9] Metzger M ,Houillier P ,Gauci C ,et al. Relation between circulating levels of 25(OH) vitamin D and parathyroid hormone in chronic kidney disease: quest for a threshold [J]. J Clin Endocrinol Metab 2013 ,98(7) : 2922 - 8.
- [10] 李 铎 ,宋韩明 ,李文歌 ,等. 难治性继发性甲状旁腺功能亢 进的相关因素分析[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志 ,2012 ,21 (2) : 115 - 9.

网络出版时间: 2015-12-30 14:38 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20151230.1438.052.html>

趾臂指数与体脂在糖尿病下肢血管病变的研究

石静琳^{1,2}, 史琳涛³, 张 美³, 刘彦君^{2,3}, 范 明¹

摘要 目的 通过分析 2 型糖尿病患者趾臂指数(TBI)与体脂之间的关系,了解体脂对 2 型糖尿病患者 TBI 的影响,探讨 TBI 及体脂在糖尿病下肢血管病风险评估中的意义。方法 选择收集踝肱指数(ABI)及 TBI 均在正常范围内的 2 型糖尿病患者 123 例,收集患者一般资料、临床生化指标,应用人体成分分析仪定量测量身体不同部分的主要成分。将 TBI 按百分位数 P50 分为 2 组,TBI 较高组: $0.82 \leq TBI < 1.12$; TBI 较低组: $0.60 < TBI < 0.82$ 。将各组间身体成分进行比较,分析体脂成分与 TBI 之间的关系。结果 TBI 较低组患者的 2 型糖尿病病程、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)、餐后血糖(PBG)、胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、

高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)均无明显差异。而 TBI 较低组与 TBI 较高组相比,卧位收缩压、卧位血压差、体脂百分比(PBF)、身体年龄、内脏脂肪、躯干肌肉、上肢脂肪/上肢肌肉、下肢脂肪/下肢肌肉均升高。多元逐步回归分析提示身体年龄、立位压差、PBF 为 TBI 降低的独立危险因素。结论 在 ABI 正常的 2 型糖尿病患者中,TBI 越低,体脂含量越多,身体年龄及脉压差越大,体脂含量增多与身体年龄及脉压差增大均为 TBI 降低的独立危险因素。重视 TBI 及体脂检测对于 2 型糖尿病患者下肢血管病变风险早发现及早干预有积极的作用。

关键词 2 型糖尿病; 趾臂指数; 体脂; 糖尿病下肢血管病变
中图分类号 R 587.1; R 589.2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2016)01-0109-05

2015-10-13 接收

基金项目: 国家科技重大专项子课题(编号: 2011ZX09307-001)

作者单位: ¹安徽医科大学军事医学科学院基础医学研究所,北京 100850

²安徽医科大学解放军第 306 临床学院, ³解放军第 306 医院内分泌科,北京 100101

作者简介: 石静琳,女,硕士研究生;

刘彦君,女,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-mail: yanjunl@yeah.net;

范 明,男,教授,研究员,博士生导师,责任作者,E-mail: fanming@nic.bmi.ac.cn

糖尿病足病的发生是下肢缺血、神经病变及感染等多种危险因素共同作用的结果,主要原因之一是糖尿病下肢血管病变^[1]。据流行病学调查显示,糖尿病患者发生下肢血管病变的危险性是非糖尿病患者的 2 倍^[2]。踝肱指数(toe-brachial index ABI)是一项简单、非创伤性诊断糖尿病下肢血管病变、评估下肢血供的检查,但是由于血管壁钙化会使踝动

The level of serum 25-hydroxyvitamin D and its related factors in patients with chronic kidney disease

Wang Ju, Wang Haiyan, Zhang Guixia, et al

(Dept of Nephrology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601)

Abstract **Objective** To detect the deficiency of 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] and its related factors in patients with chronic kidney disease (CKD). **Methods** 213 patients with CKD and 176 healthy adults were recruited. Their clinical examinations were collected for statistical analysis. **Results** The level of 25(OH)D in CKD patients was lower than healthy adults [10.79 ± 8.32 ng/ml vs (14.65 ± 6.50) ng/ml, $P < 0.01$]; the prevalence of 25(OH)D deficiency in CKD patients was higher than healthy adults (77.93% vs 54.55%, $P < 0.01$). 25(OH)D was positively correlated with Hb, Alb, iPTH, ALP and eGFR. 25(OH)D was negatively correlated with SBP, TC. Alb, ALP and TC were the independent factors to influence serum 25(OH)D. **Conclusion** The prevalence of 25(OH)D deficiency is high in CKD and healthy adults, especially in CKD patients. Improving nutritional status, bone metabolic disorder and disorder of lipid metabolism may improve 25(OH)D deficiency, delay CKD progress, whether reduce the mortality is subject to further study.

Key word chronic kidney disease; 25-hydroxyvitaminD; bone metabolism disorder