

• 临床医学 •

文章编号: 1002-0217( 2016) 04-0333-04

## 慢性肾脏病患者 25( OH) D<sub>3</sub> 的水平及相关指标分析

史伟佳 张道友 汪裕伟 杨沿浪 吴育慧

( 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 肾内科 安徽 芜湖 241001)

**【摘要】**目的: 探讨维生素 D 不足或缺乏的慢性肾脏病患者骨化三醇服用前后 25( OH) D<sub>3</sub> 水平, 分析其相关临床指标。方法: 收集 2014 年 12 月~2015 年 7 月已确诊的 CKD 3~5 期患者 49 例入选, 其中男性 28 例, 女性 21 例, 平均年龄( 52.2±12.4) 岁。给予骨化三醇口服 随访 2~5 个月, 平均随访时间为( 84.9±27.4) d, 分别检测治疗前后 25( OH) D<sub>3</sub>、血清钙、磷、iPTH 的水平。分析其 25( OH) D<sub>3</sub> 与各临床指标的关系。结果: 给予口服骨化三醇 2 月后患者血清 25( OH) D<sub>3</sub> 平均水平较前增加 [( 18.6±4.0) ng/mL] vs. ( 20.0±6.0) ng/mL,  $P<0.05$ 。血磷、iPTH 水平较前差异有统计学意义(  $P<0.001$ ) , 血钙水平无明显变化(  $P>0.05$ ) 。25( OH) D<sub>3</sub> 浓度与 iPTH、血钙、血磷无显著相关性。结论: 口服骨化三醇的慢性肾脏病患者 25( OH) D<sub>3</sub> 水平有所提高, 血钙平稳, 血磷、iPTH 水平下降。

**【关键词】**骨化三醇; 25 羟维生素 D<sub>3</sub>; 慢性肾脏病

**【中图分类号】**R 692 **【文献标识码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2016.04.008

## 25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor density and clinical biochemical indicators in chronic kidney disease patients

SHI Weijia, ZHANG Daoyou, WANG Yuwei, YANG Yanlang, WU Yuhui

Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

**【Abstract】Objective:** To investigate the relationship of deficient or insufficient serum level of 25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> [25( OH) D<sub>3</sub>] and other clinical biochemical indicators in patients with chronic kidney disease (CKD). **Methods:** Forty-nine CKD patients (stage 3 to 5) admitted to our hospital from December 2014 to July 2015 were included. Of the 49 patients, 28 were men and 21 women. The average age was (52.2 ± 12.4) years. All patients were given oral calciferol and followed for 2 months [mean (84.9 ± 27.4) days] and subjected to measurement of serum concentrations of 25( OH) D<sub>3</sub>, calcium, phosphorus and intact parathyroid hormone (iPTH). The relationship of 25( OH) D<sub>3</sub> level and other clinical biochemical indicators were analyzed. **Results:** The mean concentration 25( OH) D<sub>3</sub> was increased after 2 months of oral calciferol compared to pre-medication [(18.6 ± 4.0) ng/mL vs. (20.0 ± 6.0) ng/mL,  $P<0.05$ ]. Although the serum phosphorus and iPTH levels were significantly decreased ( $P<0.001$ ), yet serum Ca levels remained no significant change ( $P>0.05$ ). No correlation was observed between 25( OH) D<sub>3</sub> concentration and iPTH, calcium and phosphorus. **Conclusion:** 25( OH) D<sub>3</sub> density was increased in CKD patients after oral calciferol, and serum phosphorus and iPTH levels were significantly decreased when the serum Ca remains stable.

**【Key words】** calciferol; 25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>; chronic kidney disease

在慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)中, 肾性骨病非常常见, 其发病机制复杂, 但与活性维生素 D 的绝对或相对缺乏直接相关。CKD 3~4 期伴有甲状旁腺功能亢进及 25( OH) D<sub>3</sub> 水平 < 30 ng/mL 患者应补充维生素 D。但给予 CKD 3~5 期口服维生素 D 补充剂的具体用法较少研究。本研究通过给予 CKD 3~5 患者骨化三醇, 分析患者治疗前后 25( OH) D<sub>3</sub> 水平及相关临床指标, 为慢性肾脏

病患者活性维生素 D<sub>3</sub> 治疗奠定临床基础。

### 1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2014 年 12 月~2015 年 7 月, 我科住院明确诊断为 CKD, 未使用活性维生素 D<sub>3</sub> 治疗的患者。CKD 的诊断标准按 2005 年 K/DOQI 指南<sup>[1]</sup>: ①肾损害超过 3 个月, 肾损害指肾脏结构或功能异常, 伴或不伴肾小球滤过率(GFR)降低, 表

收稿日期: 2015-09-06

作者简介: 史伟佳(1989-), 女, 2013 级硕士研究生, (电话) 15033108646, (电子信箱) 1028485487@qq.com;

张道友, 男, 主任医师, 教授, 硕士生导师, (电子信箱) yjszhangdaoyou@sina.com, 通信作者。

现为: 病理异常、有肾损害指标( 包括血或尿成分异常) 或影像学检查异常。②GFR<60 mL/( min · 1.73 m<sup>2</sup>) ≥3 个月, 有或无肾损害。排除标准: 25( OH) D<sub>3</sub>>30 ng/mL; 近期接受过维生素 D 补充剂治疗; 高钙血症( 血钙≥55 mmol/L); 严重的高磷血症( 血磷≥2 mmol/L); 严重的皮肤病; 任何原因所致的肝功能损伤; 原发性骨质疏松症; 近 3 个月使用激素或免疫抑制剂; 合并肿瘤、慢性感染、持续腹泻及自身免疫性疾病等。200 例患者入选, 最终 49 例患者纳入本研究, 其中 28 例( 57.1%) 男性, 21 例( 42.9%) 女性。平均年龄( 52.2±12.4) 岁, 平均随访时间( 84.9±27.4) d。4 例患者有糖尿病, 在随访期间血糖控制可; 40 例患者有高血压病。49 例患者按治疗方案不同分为血液透析组( 22 例)、腹膜透析组( 19 例) 及非肾脏替代治疗组( 8 例)。

1.2 方法 抽取透析前清晨空腹静脉血。酶联免疫法检测 25( OH) D<sub>3</sub> 浓度, 免疫化学发光法检测全段甲状旁腺激素( intact parathyroid hormone, iPTH), 全自动生化仪检测血钙、磷、白蛋白等生化指标。

1.3 治疗方案 每晚口服骨化三醇( 商品名: 罗盖

全, 0.25 μg/粒) 0.25 μg, 患者每月门诊至少随访 1 次。最短随访时间为 2 个月, 随访中患者未出现高钙血症及高磷血症。维生素 D 水平的诊断标准: 25( OH) D<sub>3</sub><20 ng/mL 为维生素 D 缺乏, 20~30 ng/mL 为维生素 D 不足, >30 ng/mL 为维生素 D 充足。

1.4 数据处理 K/DOQI 建议校正的总钙公式: 校正的总钙( mg/dL) = 总钙( mg/dL) + 0.8 × [4 - 血清白蛋白( g/dL) ]<sup>[2]</sup>。总钙: 1 mg/dL = 0.2495 mmol/L。

1.5 统计方法 计量资料均采用均数±标准差表示。治疗前后采用配对 t 检验, P< 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般指标 49 例患者中 13 例( 26.5%) 有高血压病, 血压监测情况见表 1; 4 例( 8%) 有糖尿病, 在随访期间血糖控制可。患者口服骨化三醇前后的基本资料如表 1, 且体质量、白细胞、白蛋白、胱抑素 C、低密度脂蛋白、甘油三酯、血钙水平在服用骨化三醇前后比较差异无统计学意义( P>0.05)。

表 1 骨化三醇治疗前后相关指标比较

项目	治疗前	治疗后	$\bar{d} \pm s_d$	配对 t 值	P 值
体质量/kg	59.5±10.6	58.9±10.1	0.602±3.776	1.116	>0.05
收缩压/mmHg	156.9±25.8	142.5±25.8	14.367±30.078	3.344	<0.05
舒张压/mmHg	94.9±18.6	88.1±8.4	6.857±18.589	2.582	<0.05
白细胞/( 10 <sup>12</sup> /L)	7.0±2.6	6.5±2.4	0.487±3.060	1.115	>0.05
血红蛋白/( g/L)	78.9±21.3	88.2±23.2	10.306±23.534	3.065	<0.05
白蛋白/( g/L)	33.1±5.9	34.2±7.6	1.178±8.038	1.026	>0.05
尿素氮/( mmol/L)	32.5±12.4	25.3±8.6	7.186±12.703	3.960	<0.01
肌酐/( μmol/L)	1008.7±395.0	819.8±336.8	188.986±357.797	3.697	<0.01
尿酸/( μmol/L)	502.1±167.4	451.4±139.0	50.616±171.984	2.060	<0.05
胱抑素 C/( mg/L)	8.5±2.3	8.1±2.8	0.420±3.195	0.921	>0.05
胆固醇/( mmol/L)	3.7±1.0	3.6±1.0	0.076±0.680	0.556	>0.05
甘油三酯/( mmol/L)	1.5±0.8	1.6±0.8	0.074±0.680	0.765	>0.05
HDL/( mmol/L)	1.3±0.3	1.5±0.4	0.235±0.385	4.276	<0.01
LDL( mmol/L)	2.2±0.7	2.1±0.7	0.027±0.529	0.357	>0.05
血钙/( mmol/L)	2.4±0.3	2.4±0.3	0.127±0.289	0.307	>0.05
血磷/( mmol/L)	2.0±0.5	1.7±0.4	0.257±0.427	4.210	<0.01
iPTH/( pg/mL)	636.6±447.9	363.7±230.1	236.896±226.803	7.237	<0.01
25( OH) D <sub>3</sub> /( ng/mL)	18.6±4.0	20.0±6.0	1.365±4.154	2.301	<0.05

2.2 维生素 D 及相关指标 如表 1 所示, 纳入研究的 49 例患者都处于维生素 D 缺乏或不足的状态。骨化三醇治疗后, 31 例( 63.3%) 患者 25( OH) D<sub>3</sub> 水

平有所增加, 2 例( 4%) 患者水平达到正常( >30 ng/mL)。

22 例( 44.9%) 血液透析患者在口服骨化三醇

后 25(OH) D<sub>3</sub> 水平有所升高 [(19.4±4.2) ng/mL vs. (21.9±6.6) ng/mL,  $P < 0.05$ ]; 19 例 (38.7%) 腹膜透析患者 25(OH) D<sub>3</sub> 升高无统计学意义 [(17.8±3.9) ng/mL vs. (18.4±4.8) ng/mL,  $P = 0.48$ ]; 非肾脏替代治疗患者 8 例 (16.3%), 治疗前后血清 25(OH) D<sub>3</sub> 无明显升高 [(18.5±3.6) ng/mL vs. (18.4±6.3) ng/mL,  $P = 0.99$ ])。患者治疗前后血压、尿素氮、肌酐、尿酸、低密度脂蛋白的水平较前有所下降, 血红蛋白有所升高, 高密度脂蛋白显著升高, 血磷和 iPTH 显著下降, 见表 1。

### 3 讨论

CKD 患者普遍存在维生素 D 不足和缺乏, 尤其是行肾脏替代治疗的患者。本研究中所有患者维生素 D 均缺乏, 与之前报道的 80%~100% 相符<sup>[3]</sup>。近期研究显示, 低水平维生素 D 是慢性肾脏病危险因素之一<sup>[4]</sup>, 提高维生素 D 水平可减少患者的病死率, 减少心脏不良事件发生<sup>[5-7]</sup>。

影响人体维生素 D 状态的因素有许多, 包括摄入少、疾病和因疾病导致的低阳光暴露。这些因素在慢性肾脏病患者尤为显著<sup>[8]</sup>。本研究中给予患者骨化三醇 0.25 μg 每晚一粒口服, 无其他维生素 D 补充剂, 随访 2 个月监测血清 25(OH) D<sub>3</sub> 水平, 这是因为尽管维生素 D 的活性形式是 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 但是其半衰期较短 (4~6 h), 而 25(OH) D<sub>3</sub> 半衰期是数天, 故 25(OH) D<sub>3</sub> 可以更准确地评估维生素 D 水平。

本组患者治疗后血清 25(OH) D<sub>3</sub> 水平较前略升高, 与 Dierkes J 等<sup>[9]</sup> 研究结果相类似, 但血清 25(OH) D<sub>3</sub> 升高幅度较低, 大多未达到目标水平 (>30 ng/mL)。考虑为: ①体外给予活性维生素 D 抑制了体内组织细胞合成 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub><sup>[10]</sup>。②本研究的剂量是结合患者血钙、磷及 iPTH 水平来调整每日活性维生素 D 剂量, 且未使用其他维生素 D 制剂, 使得患者血清 25(OH) D<sub>3</sub> 很难在随访的短时间内恢复至正常水平。故建议联合应用不升高血钙或升高血钙作用少的维生素 D 类似物, 这样可使得血清维生素 D 水平在短时间内无副作用达到目标水平。

分析各组数据, 可初步发现血透治疗组患者治疗前后患者血清 25(OH) D<sub>3</sub> 水平较前升高明显, 腹透组略有升高, 而非肾脏替代治疗组在本研究中未见明显改变。各组治疗前维生素 D 水平无统计学意义上的差异, 而治疗后血透患者维生素 D 水平显著升高, 与若干研究相似。首先血液透析患者由于生活习惯、维生素 D 合成不足使得维生素 D 长期处

于较低水平, 给予维生素 D 补充剂后维生素 D 水平上升较明显。而后两组患者由于上段所述原因维生素 D 上升不明显, 当然, 本文因样本较小不能很好观察维生素 D 在不同治疗方案下反应, 期待进一步大样本随机对照研究。随访中当患者出现继发性甲状旁腺功能亢进时, 根据我国 2013 年慢性肾脏病矿物质与骨异常诊治指导, 给予每日小剂量或大剂量间歇疗法来抑制 PTH 分泌。研究结果显示在给予活性维生素 D 补充剂后血磷及 iPTH 水平显著下降及甲状旁腺功能亢进情况得到改善。相较之血磷及 iPTH 的较前下降, 血钙无明显改变。血钙水平在给予骨化三醇前后未见明显变化, 但都处于较高水平, 也并未达到高钙血症 (2.54 mmol/L), 可能与骨化三醇最大的升高血钙的副作用有关。故建议患者出现高血钙后改用致高血钙副作用少的维生素 D 类似物, 如帕里骨化醇、度骨化醇、氟骨化醇、马沙骨化醇等。

许多研究报道维生素 D 重要的非传统的作用有: 先天免疫的保护作用、抗动脉粥样硬化的作用、调节增殖与分化和限制免疫反应。维生素 D 通过直接影响红细胞前体的增殖来增加红细胞的生成, 最低限度地控制继发性甲状旁腺功能亢进<sup>[11]</sup>。本组中高密度脂蛋白、血红蛋白较前有显著升高, 说明维生素 D 在抗动脉粥样硬化及增加红细胞增殖分化方面有一定的作用。本文为小样本研究, 且随访时间较短, 无法很好纵向评估骨化三醇治疗效果, 期待大样本随机对照研究。

维生素 D<sub>3</sub> 在慢性肾脏病患者体内普遍缺乏和不足, 可应用其补充剂来纠正。建议在监测血钙、血磷和 iPTH 水平的情况下, 应用活性维生素 D<sub>3</sub> 或不升高血钙或升高血钙少的维生素 D 类似物, 已有报道显示, 钙磷浓度增高与 CKD 患者高病死率相关。CKD 伴有甲状旁腺功能亢进的患者更适宜应用活性维生素 D<sub>3</sub>, 但需要大样本随机对照长期研究来证实如何合理应用维生素 D 类似物。

### 【参考文献】

- [1] K/DOQI. Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children With Chronic Kidney Disease [J]. American Journal of Kidney Diseases, 2005, 46(4): 1-121.
- [2] CLASE CM, NORMAN GL, BEECROFT ML, et al. Albumin-corrected calcium and ionized calcium in stable haemodialysis patients [J]. Nephrol Dial Transplant, 2000, 15: 1841-1846.
- [3] JONES G. Why dialysis patients need combination therapy with both cholecalciferol and a calcitriol analogs [J]. Semin Dial, 2010, 23(3): 239-243.
- [4] KENSUKE I, TOSHIHARU N, MASA HARU N, et al. Serum 1,25-

Dihydroxyvitamin D and the Development of Kidney Dysfunction in a Japanese Community [J]. *Circulation Journal* ,2014 ,78( 3) : 732-737.

[5] ZHENG HENFENG ,SHI HUILAN ,JIA JUNYA ,*et al.* Vitamin D supplementation and mortality risk in chronic kidney disease: a meta-analysis of 20 observational studies [J]. *BMC Nephrology* , 2013 ,14: 199.

[6] WANG L ,MANSON JE ,SONG Y *et al.* Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events [J]. *Ann Intern Med* ,2010 ,152( 5) : 315-323.

[7] PITTAS AG ,CHUNG M ,TRIKALINOS T *et al.* Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes [J]. *Ann Intern Med* , 2010 ,152( 5) : 307-314.

[8] CHEN TC ,CHIMEH F ,LU Z *et al.* Factors that influence the cuta-

neous synthesis and dietary sources of vitamin D [J]. *Arch Biochem Biophys* ,2007 ,460( 2) : 213-217.

[9] DIERKES J ,KROPF S ,MACHLITT P ,*et al.* Vitamin D supplementation and mortality in patients with end stage renal disease [J]. *Ann Nutr Metab* ,2011 ,58( 3) : 326.

[10] PATRÍCIA JOAÕ MATIAS ,CRISTINA JORGE ,CARINA FERREIRA ,*et al.* Cholecalciferol Supplementation in haemodialysis Patients: Effects on Mineral Metabolism ,Inflammation ,and Cardiac Dimension Parameters [J]. *Clin J Am Soc Nephrol* ,2010 ,5( 5) : 905-911.

[11] ICARDI A1 ,PAOLETTI E ,DE NICOLA L ,*et al.* Renal anaemia and EPO hyporesponsiveness associated with vitamin D deficiency: the potential role of inflammation [J]. *Nephrol Dial Transplant* , 2013 ,28( 7) : 1672-1679.

(上接第 326 页)

本研究中,两组手术均达到了减压椎管和神经根<sup>[8]</sup>的目的。术后椎体前缘压缩率、脊柱后凸角和椎体前缘高度矫正均满意,疼痛缓解明显。长节段组椎旁肌肉剥离范围广,固定节段多,远期容易发生术后邻近节段退变<sup>[9]</sup>、顽固性腰痛。但是可以保证坚强的内固定。从生物应力学角度看,复位后的椎体如果前柱没有支撑很容易发生椎体前缘高度和后凸角矫正的丢失<sup>[10]</sup>。短节段组术后内固定强度稍弱于长节段。目前长节段和短节段内固定术式的选择存在争议。在为期 1 年随访中发现两组患者椎体前缘高度、脊柱 Cobb 角以及椎体压缩率矫正指标有所丢失,且短节段丢失更明显,这与苏伟坤<sup>[11]</sup>的研究相似。从 X 线上看椎体高度已经复位,但 CT 上椎体内部呈中空蛋壳状<sup>[12]</sup>改变,这种复位容易产生椎体前缘高度和脊柱 Cobb 角的丢失。为此广大学者经过艰辛探索,已发现经椎弓根植骨能有效地增加椎体骨量,夯实椎体内骨密度,可一定程度上预防术后矫正的丢失<sup>[13]</sup>。

综上所述,对于胸腰段骨折治疗,长节段和短节段内固定中期效果相似。短节段有着创伤小、出血少、手术时间短等优点,但内固定强度不如长节段。长节段也因有内固定术后患者腰椎活动度下降和脊柱生物力学的改变而导致的邻近节段退变等缺点,困扰着广大医务工作者。因此,我们在临床工作中手术方案的选择还需要结合病人自身情况来决定。

【参考文献】

[1] 张国友. 脊柱长节段固定对腰部影响的生物力学及临床研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2012.

[2] 沃佩斌, 李增炎. 后路治疗胸腰椎爆裂骨折的研究进展 [J]. *中国医药指南* ,2012 ,10( 19) : 93-95.

[3] TEZEREN G ,KURU I. Posterior fixation of thoracolumbar burst fracture: short-segment pedicle fixation versus long-segment instrumentation [J]. *Journal of spinal disorders & techniques* ,2005 ,18( 6) : 485-488.

[4] DEFINO HL ,CANTO FR. Low thoracic and lumbar burst fractures: radiographic and functional outcomes [J]. *European Spine Journal* , 2007 ,16( 11) : 1934-1943.

[5] DENIS F. The three column spine and its significance in the classification of acute thoracolumbar spinal injuries [J]. *Spine* ,1983 ,8( 8) : 817-831.

[6] MCCORMACK T ,KARAIKOVIC E ,GAINES RW. The load sharing classification of spine fractures [J]. *Spine* ,1994 ,19( 15) : 1741-1744.

[7] JOAQUIM AF ,FERNANDES YB ,CAVALCANTE RA *et al.* Evaluation of the thoracolumbar injury classification system in thoracic and lumbar spinal trauma [J]. *Spine* ,2011 ,36( 1) : 33-36.

[8] GNANENTHIRAN SR ,ADIE S ,HARRIS IA. Nonoperative versus operative treatment for thoracolumbar burst fractures without neurologic deficit: a meta-analysis [J]. *Clinical Orthopaedics and Related Research* ,2012 ,470( 2) : 567-577.

[9] 王凌挺, 徐宏光, 王弘. 单节段与多节段腰椎融合术后邻近节段退变的临床观察 [J]. *皖南医学院学报* ,2014 ,33( 4) : 311-313.

[10] DAHDALEH NS ,SMITH ZA ,HITCHON PW. Percutaneous pedicle screw fixation for thoracolumbar fractures [J]. *Neurosurgery Clinics of North America* ,2014 ,25( 2) : 337-346.

[11] WEIKUN S ,SHAOTENG Y. 短节段与长节段椎弓根螺钉置入修复胸腰椎骨折比较: 椎体压缩率 1 年随访 [J]. *中国组织工程研究* ,2015 ,19( 13) : 2040-2044.

[12] 姜猛. 胸腰椎骨折去除内固定后“蛋壳样椎体”与椎体矫正度丢失关系的有限元分析 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2014.

[13] 刘平, 徐宏光, 王弘, 等. 短节段椎弓根钉置入内固定结合自体颗粒骨椎体成形治疗胸腰椎爆裂骨折: 33 例随访结果评价 [J]. *中国组织工程研究* ,2010 ,14( 26) : 4911-4914.