

# 血清 1,25-二羟维生素 D3 水平与慢性肾病患者并发症及肾功能的关系

张水林, 黄卓珍, 钟柳芳

( 广东医学院附属深圳宝安区中心医院 社康科 广东 深圳 518000)

**【摘要】**目的: 研究慢性肾病患者血清 1,25-二羟维生素 D3 水平与患者肾功能及并发症的关系, 为临床运用维生素 D 治疗慢性肾病患者奠定理论基础。方法: 352 例慢性肾病患者根据不同分期分为 CKD I 期组( 56 例)、II 期( 132 例)、III 期( 79 例)、IV 期( 43 例)、V 期( 42 例), 以 45 例健康儿童为对照组; 比较各组患儿血清 1,25-二羟维生素 D3 水平、生化指标; 并根据 1,25-二羟维生素 D3 的检测情况将慢性肾病患者分为正常组( 167 例) 和缺乏组( 185 例), 比较两组并发症的发生情况。结果: V 期患儿 Scr、Hb、Alb、P、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 与对照组、I 期均有统计学差异( *P*<0.05), 慢性肾病患者 1,25-二羟维生素 D3 与 Scr 呈负相关; 与 Hb、Alb 呈正相关, 均具有统计学意义( *P*<0.05), 慢性肾病患者 1,25-二羟维生素 D3 缺乏组贫血、身材矮小、高血压、慢性肾脏病的矿物质和骨代谢异常及高磷血症的发生率均高于正常组, 差异有统计学意义( *P*<0.05)。结论: 对慢性肾病患者合理地使用维生素 D3 能有效延缓肾功能的损伤及并发症的发生。

**【关键词】**1,25-二羟维生素 D3; 慢性肾病; 儿童; 并发症

**【中图分类号】**R 692; R 726.9 **【文献标识码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2016.06.018

## Association of serum 1,25-dihydroxyvitamin D3 levels with complications of CKD and kidney damage in children with chronic kidney disease

ZHANG Shuilin, HUANG Zhuozhen, ZHONG Liufang

Community Health Service Division, Affiliated Baoan District Centre Hospital, Guangdong Medical College, Shenzhen 518000, China

**【Abstract】Objective:** To investigate the associations of 1,25-dihydroxyvitamin D3 [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] levels with renal damage and complications of chronic kidney disease (CKD) in CKD children for clinical evidence in vitamin D therapy of this entity. **Methods:** 352 CKD cases were allocated to group of CKD I (n=56), CKD II (n=132), CKD III (n=79), CKD IV (n=43) and CKD V (n=42) by the disease stage, and another 45 healthy children were recruited as controls. Serum 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> levels and biochemical indicators were determined and compared among groups. Then CKD children were subgrouped into normal level group (n=167) and level deficiency group (n=185) by the measured 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> levels for comparison of the complication prevalence. **Results:** The levels of serum creatinine (Scr), hemoglobin (Hb), albumin (Alb), serum phosphorus (P) and 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> were statistically different in children at CKD stage V from the controls and those at CKD stage I (*P*<0.05). 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> levels were negative correlated with Scr levels, yet positively with Hb and Alb levels in CKD children. The difference was significant (*P*<0.05). CKD children with 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> deficiency had higher incidences of anemia, short stature, hypertension, CKD-mineral and bone disorder as well as hyperphosphatemia than the control group (*P*<0.05). **Conclusion:** Rational supplementation of vitamin D3 in children with CKD may effectively reduce the kidney damage and complications associated with CKD.

**【Key words】**1,25 dihydroxyvitamin D3; kidney disease; child; complications

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)为多因素引起的持续性慢性肾损害造成肾功能不可逆性降低一类疾病,最终可发展为终末期肾病。欧美等发达国家的CKD发病率为6%~16%,我国CKD的发病率为10.8%<sup>[1]</sup>。儿童为CKD患者中的一个特殊人群,其病因多见于先天性和泌尿系统畸形及肾

小球疾病,与成人相比患病率虽然较低,但其并发症可早期出现,尤其生长发育落后为儿童特有的并发症。维生素D3是维持钙磷平衡和骨骼代谢脂溶性类固醇衍生物,其生物活性形式为1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>(1,25-dihydroxy vitamin D3, calcitriol)。研究发现<sup>[2]</sup>: 维生素D3及其衍生物对肾功能有较好的保护作用

基金项目: 深圳市宝安区科技计划项目(2015-157)

收稿日期: 2016-04-01

作者简介: 张水林(1977-),男,主治医师,电话)13430729181,电子信箱)zhangshuilin1@126.com.

用,能提高慢性肾脏病患者的生存率。回顾性分析我院 352 例慢性肾病患者儿的临床资料,旨在研究慢性肾病患者儿血清 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 水平与患者肾功能及并发症的关系,为临床运用维生素 D 治疗慢性肾病患者儿奠定理论基础。

### 1 资料及方法

1.1 临床资料 以 2009 年 9 月~2016 年 1 月我院肾内科 352 例临床确诊的慢性肾病患者儿为研究对象,按肾小球滤过率(eGFR)分组,CKD I 期组 56 例:男 26 例,女 30 例,平均年龄(9.4±3.2)岁;II 期 132 例:男 59 例,女 73 例,平均年龄(9.1±3.5)岁;III 期 79 例:男 35 例,女 44 例,平均年龄(9.2±3.4)岁;IV 期 43 例:男 20 例,女 23 例,平均年龄(9.0±3.3)岁;V 期 42 例:男 18 例,女 24 例,平均年龄(9.2±3.3)岁。另选健康同龄体检儿童 45 例为对照组,男 20 例,女 25 例,平均年龄(9.4±3.6)岁;各组性别、年龄构成无统计学差异( $P>0.05$ ),具有可比性。

1.2 诊断及纳入标准 参照美国肾脏病基金会,肾脏病预后质量指南(K/DOQI)推荐的肾脏病饮食调整(MDRD)方程估算肾小球滤过率(eGFR),CKD I 期:eGFR $\geq 90$  mL/(min $\cdot 1.73m^2$ ),但已有肾损害;II 期:eGFR 60~89 mL/(min $\cdot 1.73m^2$ );III 期:eGFR 30~59 mL/(min $\cdot 1.73m^2$ );IV 期:eGFR 15~29 mL/(min $\cdot 1.73m^2$ );V 期:eGFR $< 15$  mL/(min $\cdot 1.73m^2$ );所有研究对象 6 月内均未应用过活性维生素 D、激素及类似药物;排除免疫性疾病患儿及行甲状腺切除术患儿,所有研究对象均未进行过透析治疗(V 期 42 例患儿就诊时已属终末期肾病)。

1.3 实验室设计 收集患儿年龄、身高、体质量、病史等一般情况,对受试者进行详细的身体检查,清晨空腹取血,检测受试者肌酐(Scr)、血红蛋白(Hb)、白蛋白(Alb)、血磷(P)以及血清 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 水平,比较各组上述指标情况以及并发症的发生情况。全自动生化分析仪为 HITACH7600,试剂为宁波美康,血细胞分析仪为 SYSTEM2000,使用厂家配套试剂,1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 采用酶联免疫吸附法,试剂由 Blue Gene 公司提供。严格按试剂说明进行操作,1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 正常范围 20~30 nmol/L,并根据 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 的检测情况将慢性肾病患者儿分为正常组(167 例)和缺乏组(185 例),比较两组几种常见的并发症的发生情况,具体包括贫血、身材矮小、高血压、慢性肾脏病的矿物质和骨代谢异常(CKD-MBD)及高磷血症( $P>1.45$  mmol/L)。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 17.0 进行统计学分析,多组均值比较采用方差分析,组间两两比较采用 SNK 法,率、构成比比较采用卡方检验,相关性分析采用直线相关性分析,以  $P<0.05$  具有统计学意义。

### 2 结果

2.1 各组 Scr、Hb、Alb、P 及 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 比较 各组 Scr、Hb、Alb、P 及 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 经方差分析均有统计学差异( $P<0.05$ );组间两两比较结果详见表 1,V 期患儿 Scr、Hb、Alb、P 和 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 与对照组、I 期比较均有统计学差异( $P<0.05$ )。

表 1 各组肾功能、Hb、Ca、P 及 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	Scr /(mmol/L)	Hb /(g/L)	Alb /(g/L)	P /(mmol/L)	1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> /(nmol/L)
对照组	45	32.6±12.2	127.3±15.2	38.6±5.4	1.18±0.21	20.8±5.2
I 期	56	38.3±15.7	131.3±17.2	39.2±5.1	1.15±0.26	22.2±6.7
II 期	132	69.6±22.2	124.2±16.9	37.6±5.0	1.26±0.31	18.2±5.6
III 期	79	92.6±35.1	117.6±17.6	36.6±5.3	1.21±0.29	16.7±5.2
IV 期	43	187.6±65.2 <sup>a</sup>	103.5±19.5 <sup>ab</sup>	32.6±6.7 <sup>b</sup>	1.31±0.29	12.6±3.8 <sup>a</sup>
V 期	42	430.6±114.2 <sup>ab</sup>	87.3±15.2 <sup>abc</sup>	30.6±4.2 <sup>ab</sup>	1.46±0.41 <sup>ab</sup>	11.2±3.5 <sup>ab</sup>
F		468.47	52.84	20.89	6.77	32.31
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与对照组比较 a  $P<0.05$ ;与 I 期比较 b  $P<0.05$ ;与 II 期比较 c  $P<0.05$ 。

2.2 慢性肾病患者儿 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 与 Scr、Hb、Alb、P 的相关性 经直线相关性分析慢性肾病患者儿 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 与 Scr 呈负相关( $r = -0.463, P<0.05$ );与 Hb ( $r = 0.596, P<0.05$ )、Alb 呈正相关( $r = 0.325, P<0.05$ ),均具有统计学意义。

1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 与 P 无相关性( $r = -0.153, P>0.05$ )。

2.3 慢性肾病患者儿 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 正常组与缺乏组并发症发生情况 慢性肾病患者儿 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 正常组与缺乏组并发症经卡方检验分析

比较,缺乏组贫血、身材矮小、高血压、慢性肾脏病的矿物质和骨代谢异常及高磷血症的发生率均高于正常组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表2 慢性肾病患者1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>正常组与缺乏组并发症发生情况

组别	例数	贫血	身材矮小	高血压	CKD-MBD	高磷血症
正常组	167	36(21.6)	24(14.3)	17(10.2)	28(16.8)	12(7.2)
缺乏组	185	96(51.9)	69(37.3)	33(17.8)	83(44.9)	37(20.0)
$\chi^2$		34.46	23.73	4.22	32.09	12.07
$P$		0.000	0.000	0.028	0.000	0.003

### 3 讨论

慢性肾病为儿童常见病种,致病因素较为复杂,起病隐匿,病情多迁延难愈,其最终可发展为终末期肾病(ESRD)。终末期肾病需行肾脏替代治疗,费用昂贵,病死率一直居高不下,对患儿身心健康造成严重的影响,也给患儿家庭造成了沉重的负担。慢性肾病已成为严重的公共卫生问题。维生素D<sub>3</sub>为脂溶性类固醇衍生物,其在肝脏及肾脏通过羟化酶的作用形成1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>,而后者为机体内活性最强的维生素D形式,可通过细胞内特异性维生素D受体介导发挥生物学效应,主要维持机体钙、磷平衡,参与骨骼代谢。维生素D<sub>3</sub>与人类的健康息息相关,有研究显示<sup>[3]</sup>:在慢性肾病患者中维生素D<sub>3</sub>及其衍生物可有效减少蛋白尿,尤其对于维生素D缺乏患者作用显著。低血清1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>为慢性肾病进展及死亡的独立危险因素<sup>[4]</sup>,临床也提倡在慢性肾病的治疗中应用维生素D<sub>3</sub>。

本研究中我们对不同阶段的慢性肾病患者进行了1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>及各种生化指标的比较,数据显示:随着慢性肾病严重程度的加深,患儿1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>血清浓度水平出现了降低,与之相应各种生化指标均出现不同的变化,肌酐、血磷出现升高,血红蛋白、白蛋白出现降低,相关性分析提示慢性肾病患者1,25-二羟维生素D<sub>3</sub>血清浓度与Scr呈负相关;与Hb、Alb呈正相关,国外有研究显示<sup>[5]</sup>:在慢性肾病患者中1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>与肾小球滤过率有良好的相关性。肾病患者1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>降低的原因与多种因素相关<sup>[6-8]</sup>,首先患者摄入减少日晒不足,来源减少;肾病患者的低钙可促进1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>的降解引起半衰期的缩短;同时肾功能降低引起1,25-二羟维生素D<sub>3</sub>合成减少;肾小球毛细血管通透性的增强也可导致维生素D结合蛋白的丢失增加。维生素D具有抗炎作用<sup>[9]</sup>,调节抗原递呈细胞的分化、淋巴细胞的增殖及细胞因子的分泌,对肾功能有

保护作用,可抑制肾脏系膜细胞增殖与足细胞的丢失,抑制肾小管间质纤维化,改善肾小球的滤过功能,能有效减少降低蛋白尿,延缓患者慢性肾损伤的进程<sup>[10-12]</sup>。我们的数据支持上述观点,随着肾功能的降低,1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>呈现进行性下降,白蛋白丢失加剧,患儿肾性贫血增多,肌酐上升,钙磷代谢紊乱。

慢性肾病患者机体维生素D<sub>3</sub>缺乏与并发症的关系目前临床研究较为少见,在慢性肾病患者研究对象中,我们根据1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>的检测情况分为正常组与缺乏组,统计数据显示缺乏组贫血、身材矮小、高血压、CKD-MBD及高磷血症的发生率均远高于正常组,统计学差异显著,尤其贫血与CKD-MBD在慢性肾病患者中较为普遍,发生率均在40%以上。肾功能降低,生成1 $\alpha$ 羟化酶减少,导致1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>合成降低;而维生素D的主要功能是调节钙代谢、促进钙吸收和骨组织形成,防止氨基酸通过肾脏损失<sup>[13]</sup>。患儿表现为生长发育迟缓,身材矮小,骨转化、矿化、容量的异常,造成血管或其他软组织的钙化,导致CKD-MBD的发生。磷的排泄主要依靠肾排泄,高磷血症则主要与肾功能降低有关。同时1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>也是肾素-血管紧张素系统的重要调节因子,1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>的缺失会导致患儿血压的增高。

综上所述,慢性肾病患者1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>的缺失较为常见,在此类患者中合理地使用维生素D<sub>3</sub>能有效延缓肾功能的损伤及并发症的发生。

### 【参考文献】

- [1] 赵红娟,陆晨,岳华,等.乌鲁木齐市天山区35岁以上成人慢性肾脏病流行病学调查及相关因素分析[J].中华肾脏病杂志,2010,26(6):409-415.
- [2] 吕轶伦,林颖,史浩,等.慢性肾脏病患者维生素D不足与缺乏[J].中华肾脏病杂志,2009,25(9):668-672.
- [3] ADAMS JS, HEWISON M. Update in vitamin D[J]. Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(2):471-478.
- [4] WILLIAMS DM, FRASER A, SAYER A *et al.* Associations of 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> and D<sub>3</sub> with cardiovascular risk factors in childhood: cross-sectional findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(5):1563-1571.
- [5] ANAND VAIDYA, JONATHAN S WILLIAMS. The relationship between vitamin D and the renin-angiotensin system in the pathophysiology of hypertension, kidney disease, and diabetes[J]. Metabolism, 2012, 61(4):450-458.
- [6] ZUGHAIER SM, ALVAREZ JA, SLOAN JH *et al.* The role of vitamin D in regulating the iron-hepcidin-ferroportin axis in monocytes[J]. J Clin Transl Endocrinol, 2014, 1(1):19-25.

• 临床医学 •

文章编号: 1002-0217( 2016) 06-0575-04

# 非血缘脐血辅助亲缘单倍体异基因造血干细胞移植治疗急性髓系白血病的临床分析

韦中玲 戴 艳 黄来全 蒋艺枝 黄东平

( 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 血液科 安徽 芜湖 241001)

**【摘要】**目的: 探讨非血缘脐血辅助亲缘单倍体异基因造血干细胞移植治疗急性髓系白血病的安全性和疗效。方法: 回顾性分析 2014 年 5 月~2015 年 11 月在我科行脐血辅助亲缘单倍体异基因造血干细胞移植治疗 4 例急性髓系白血病的临床资料, 并复习相关文献。结果: 4 例患者移植后造血全部重建, 中性粒细胞植入中位时间为 13 d, 血小板植入中位时间为 15 d, 移植后 14 d 外周血 STR-PCR 检测为 100% 供者; 3 例患者发生急性移植物抗宿主反应( aGVHD), 其中 2 例发生 II 度 aGVHD, 1 例发生 IV 度 aGVHD, 随访至 2016 年 4 月, 1 例患者于移植后 106 d 死亡; 3 例患者存活。结论: 非血缘脐血辅助亲缘单倍体异基因造血干细胞移植治疗急性髓系白血病临床安全, 造血重建快, 但 aGVHD 发生率较高, 有待探索更有效的方法控制 aGVHD 的发生。

**【关键词】**单倍体造血干细胞移植; 脐血; aGVHD; 急性髓系白血病

**【中图分类号】**R 733.7 **【文献标识码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2016.06.019

## Clinical analysis on combined allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with unrelated cord blood for acute myeloid leukemia

WEI Zhongling, DAI Yan, HUANG Laiquan, JIANG Yizhi, HUANG Dongping

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

**【Abstract】Objective:** To investigate the efficacy and safety of combined allogeneic hematopoietic stem cell transplantation( allo-HSCT) with unrelated umbilical cord blood in the treatment of acute myeloid leukemia. **Methods:** The clinical data were retrospectively analyzed in 4 patients with acute myeloid leukemia undergone allo-HSCT with umbilical cord blood in our department between May 2014 and November 2015, and related literatures were reviewed. **Results:** The hematopoietic function was restored in the 4 patients. The median time of neutrophil engraftment was 13 days and platelet engraftment, 15 days. PCR analysis of the short tandem repeat( STR) 14 days after transplantation indicated that peripheral blood chimerism was 100% of donor's. Acute

基金项目: 安徽高校省级自然科学基金项目( KJ2016SD58)

收稿日期: 2016-05-12

作者简介: 韦中玲( 1979-), 女, 主治医师( 电话) 13965181847( 电子信箱) liuwu66@sohu.com.

黄东平, 男, 主任医师, 硕士生导师( 电子信箱) hdp\_9713@163.com 通信作者.

[7] PATRICK PA, VISINTAINER PF, SHI Q *et al.* Vitamin D and retinopathy in adults with diabetes mellitus [J]. Arch Ophthalmol, 2012, 130( 6) : p.756-760.

[8] LU JH, MARNELL LL, MARJON KD *et al.* Structural recognition and functional activation of FcγR by innate pentraxins [J]. Nature, 2008, 456( 7224) : 989-992.

[9] 祝胜郎, 陈结慧, 蒋莹, 等. 活性维生素 D3 对透析前慢性肾脏病患者肾脏保护作用研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12( 7) : 620-624.

[10] 崔立文, 温志谦. 原发性肾病综合征患者骨代谢变化情况及其临床指标研究 [J]. 中国全科医学, 2012, 15( 28) : 3258-3260.

[11] STUBBS JR, DICALLA A, SLUSSER J *et al.* Cholecalciferol supplementation alters calcitriol-responsive monocyte proteins and decreases inflammatory cytokines in ESRD [J]. Am Soc Nephrol, 2010, 21( 2) : 353-361.

[12] FREDERIKSEN BN, KROEHL LM, FINGERLIN TE *et al.* Association between vitamin D metabolism gene polymorphisms and risk of islet autoimmunity and progression to type 1 diabetes: the diabetes autoimmunity study in the young ( DAISY) [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98( 11) : p.E1845-1851.

[13] CORRADO A, NEVE A, MACCHIAROLA A *et al.* RANKL/OPG ratio and DKK-1 expression in primary osteoblastic cultures from osteoarthritic and osteoporotic subjects [J]. The Journal Of rheumatology, 2013, 40( 5) : 684-694.