

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.13.015

检测血浆 25-羟基维生素 D 水平在糖尿病肾病中的应用价值

陈 武, 邹光美[△]

广西壮族自治区玉林市第一人民医院检验科, 广西玉林 537000

摘 要:目的 探讨血浆中 25-羟基维生素 D(25-OH-VD)水平在糖尿病肾病中的应用价值。方法 选取 2017 年 1 月至 2018 年 12 月在该院诊疗的 142 例 2 型糖尿病患者的临床资料,根据尿清蛋白与肌酐比值(UACR)将其分为正常清蛋白尿组(41 例)、微量清蛋白尿组(49 例)、大量清蛋白尿组(52 例)。另选取同期在该院体检的体检健康者 40 例作为对照组。检测各组的 25-OH-VD、血肌酐(CREA)、血尿素氮(BUN)、胱抑素(Cys-C)、尿清蛋白、尿肌酐等项目水平并采取公式计算肾小球滤过率估算值(eGFR),分析 25-OH-VD 与 UACR 的相关性。结果 微量清蛋白尿组、大量清蛋白尿组的 eGFR 水平均显著低于对照组和正常清蛋白尿组,大量清蛋白尿组 eGFR 水平均显著低于微量清蛋白尿组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。微量清蛋白尿组、大量清蛋白尿组的 UACR 水平均显著高于对照组和正常清蛋白尿组,大量清蛋白尿组的 UACR 显著高于微量清蛋白尿组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);微量清蛋白尿组、大量清蛋白尿组 25-OH-VD 水平均显著低于对照组和正常清蛋白尿组,大量清蛋白尿组 25-OH-VD 水平均显著低于微量清蛋白尿组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。糖尿病肾病患者血浆中 25-OH-VD 水平与 UACR 呈负相关($r = -0.574, P < 0.01$)。结论 糖尿病肾病患者血清中 25-OH-VD 水平低于健康人群,25-OH-VD 缺乏与糖尿病肾病严重程度有关,检测其水平对病情的评估有重要作用。

关键词:2 型糖尿病; 糖尿病肾病; 25-羟基维生素 D; 尿清蛋白与肌酐比值; 肾小球滤过率

中图法分类号:R446.6;R587.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)13-1850-04

Application value of plasma 25-hydroxy vitamin D level in diabetic nephropathy

CHEN Wu, ZOU Guangmei[△]

Department of Clinical Laboratory, First People's Hospital of Yulin, Yulin, Guangxi 537000, China

Abstract: Objective To explore the value of 25-hydroxy vitamin D (25-OH-VD) in diabetic nephropathy. **Methods** The clinical data of 142 patients with type 2 diabetes diagnosed and treated in the hospital from January 2017 to December 2018 were enrolled and divided into the normal albuminuria group (41 cases), the microalbuminuria group (49 cases) and the massive albuminuria group (52 cases) according to urinary albumin to creatinine ratio (UACR). Another 40 healthy physical examinees who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. The levels of 25-OH-VD, creatinine (CREA), blood urea nitrogen (BUN), cystatin-C (Cys-C), urinary albumin and urinary creatinine in each group were detected, and the estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated by formula. The correlation between 25-OH-VD and UACR was analyzed. **Results** The eGFR levels of the microalbuminuria group and the massive albuminuria group were significantly lower than those of the control group and the normal albuminuria group, and the eGFR levels of the massive albuminuria group were significantly lower than those of the microalbuminuria group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The UACR levels of the microalbuminuria group and the massive albuminuria group were significantly higher than those of the control group and the normal albuminuria group, and the UACR levels of the massive albuminuria group were significantly higher than that of the normal albuminuria group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The levels of 25-OH-VD in the microalbuminuria group and the massive albuminuria group were significantly lower than those in the control group and the normal albuminuria group, and the levels of 25-OH-VD in the massive albuminuria group were significantly lower than those in the microalbuminuria group, with

作者简介:陈武,男,副主任技师,主要从事疾病发生发展的生化机制及实验诊断方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: zouguaangxiaomei@

statistically significant differences ($P<0.05$). The level of 25-OH-VD in the patients with diabetic nephropathy was negatively correlated with UACR ($r=-0.574, P<0.01$). **Conclusion** The serum level of 25-OH-VD in patients with diabetic nephropathy is lower than that in healthy people. The 25-OH-VD deficiency is related to the severity of diabetic nephropathy and plays an important role in the assessment of the disease.

Key words: type 2 diabetes mellitus; diabetic nephropathy; 25-hydroxy vitamin D; urinary albumin to creatinine ratio; glomerular filtration rate

糖尿病肾病是由糖尿病引起的微血管病变,是引起终末期肾病的主要原因^[1]。在需要血液透析的终末期肾病患者中,约 40% 的患者与糖尿病肾病相关^[2]。糖尿病肾病的发病机制复杂,与遗传、氧化应激、炎症、代谢以及血流动力学和血管因子等作用有关^[3],其病理特征主要是肾小球硬化及肾小管间质纤维化^[4]。近年来,25-羟基维生素 D(25-OH-VD)在糖尿病肾病中的作用日益受到关注。为探讨 25-OH-VD 水平在糖尿病肾病患者中的应用价值,本研究对 142 例 2 型糖尿病患者血清中 25-OH-VD 及相关指标结果进行分析,为临床预防和治疗该疾病提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2018 年 12 月在本院内分泌科诊疗的 2 型糖尿病患者 142 例作为病例组,均符合中华医学会糖尿病学分会制定的《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》中的相关诊断标准^[5],排除合并心、肝等器官疾病,肿瘤或急慢性感染性疾病,排除长期服用活性维生素 D 及资料不全的患者。根据《中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南》^[6]中患者尿清蛋白与肌酐比值(UACR)的水平,将入选患者分为 3 组:UACR<30 mg/g 为正常清蛋白尿组(41 例)、UACR 30~300 mg/g 为微量清蛋白尿组(49 例)、UACR>300 mg/g 为大量清蛋白尿组(52 例)。另选取同期该院的体检健康者 40 例作为对照组。

1.2 仪器与试剂 25-OH-VD、血肌酐(CREA)、血尿素氮(BUN)、胱抑素(Cys-C)、尿清蛋白、尿肌酐等检测试剂、校准品均由德国罗氏诊断公司提供。其中 25-OH-VD 水平采用罗氏全自动免疫分析仪 E601 进

行检测,其余项目均采用罗氏全自动生化分析仪 Cobas702 进行检测。

1.3 方法 采集两组受试者清晨空腹静脉血 3~5 mL,按 3 000 r/min 离心 10 min。同时收集清洁中段尿 10 mL,3 500 r/min 离心 5 min。取血浆在罗氏全自动免疫分析仪 E601 上采用电化学发光法检测 25-OH-VD,在罗氏全自动生化分析仪 Cobas702 仪器上检测 BUN(比色法)、CREA(苦味酸法)、Cys-C(比浊法)、尿清蛋白(比浊法)及尿肌酐(苦味酸法)等项目。采用 2009 年慢性肾脏病流行病协作(CKD-EPI)公式^[7]估算肾小球滤过率(eGFR)。

1.4 统计学处理 所有数据应用 SPSS20.0 软件进行统计分析。采用 Kolmogorov-Smirnov 检验相关数据检验的正态性,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析;呈偏态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis H 秩和检验;计数资料以百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性采用 Spearman 相关分析;相对危险度采用 Crosstabs 进行分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组临床资料的比较 微量清蛋白尿组、大量清蛋白尿组的 BUN、Cys-C 水平均显著高于对照组和正常清蛋白尿组,而大量清蛋白尿组的 CREA、Cys-C 水平均显著高于其他 3 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。微量清蛋白尿组、大量清蛋白尿组的 eGFR 水平均显著低于对照组和正常清蛋白尿组,大量清蛋白尿组 eGFR 水平均显著低于微量清蛋白尿组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 4 组临床资料的比较

组别	n	性别	年龄	Cys-C	BUN	CREA	eGFR
		(男/女, n/n)	(岁, $\bar{x} \pm s$)	[mg/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	[μ mol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	[mL/(min · 1.73 m ²), $M(P_{25}, P_{75})$]
对照组	40	24/16	60.6 ± 6.7	0.86(0.78, 0.92)	4.90(4.35, 5.90)	72.00(58.50, 81.00)	96.15(86.45, 105.00)
正常清蛋白尿组	41	25/16	62.9 ± 7.1	0.93(0.87, 1.00)*	4.92(4.20, 6.30)	60.00(55.00, 73.00)	94.77(91.34, 101.74)
微量清蛋白尿组	49	30/19	62.6 ± 11.4	1.16(0.98, 1.43)*#	6.70(4.80, 8.70)*#	71.00(63.00, 100.00)#	85.72(60.37, 101.10)*#
大量清蛋白尿组	52	32/20	64.0 ± 11.4	1.34(1.16, 1.63)*#△	7.40(5.90, 8.81)*#	96.50(76.00, 124.50)*#△	66.38(48.11, 86.19)*#△
P		>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与正常清蛋白尿组比较,# $P<0.05$;与微量清蛋白尿组比较,△ $P<0.05$ 。

2.2 4 组 UACR、25-OH-VD 水平比较 微量清蛋白尿组、大量清蛋白尿组的 UACR 水平均显著高于对照组和正常清蛋白尿组,大量清蛋白尿组的 UACR 显著高于微量清蛋白尿组,差异均有统计学意义($P<0.05$);微量清蛋白尿组、大量清蛋白尿组 25-OH-VD 水平均显著低于对照组和正常清蛋白尿组,大量清蛋白尿组 25-OH-VD 水平均显著低于微量清蛋白尿组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 4 组 UACR、25-OH-VD 水平比较[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]			
组别	n	UACR(mg/g)	25-OH-VD(nmol/L)
对照组	40	2.60(2.10,3.05)	68.5(58.41,80.45)
正常清蛋白尿组	41	5.60(3.00,9.60)*	53.60(45.47,63.15)*
微量清蛋白尿组	49	63.00(43.10,130.20)*#	43.44(30.59,58.22)*#
大量清蛋白尿组	52	1 215.70(700.10,1 794.60)*#△	28.84(20.33,41.07)*#△
P		<0.05	<0.05

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与正常清蛋白尿组比较,# $P<0.05$;与微量清蛋白尿组比较,△ $P<0.05$ 。

2.3 糖尿病肾病患者 25-OH-VD 相关性分析 Spearman 相关分析结果显示,糖尿病肾病患者血浆 25-OH-VD 水平与 UACR 呈负相关($r=-0.574$, $P<0.01$)。

2.4 相对危险度分析 95 例糖尿病肾病患者中有 79 例(占 83.2%)25-OH-VD 缺乏,47 例糖尿病无肾脏疾病患者有 23 例(占 48.9%)25-OH-VD 缺乏。糖尿病肾病患者与糖尿病无肾脏疾病患者相比,25-OH-VD 缺乏患者肾脏疾病的相对危险度为 1.699(95% CI:1.252~2.307),差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨 论

已有研究证实,糖尿病肾病病变过程与维生素 D 有关^[8]。维生素 D 是一种脂溶性类固醇激素前体,主要由皮肤经光照后产生,维生素 D 本身无生物活性,在肝脏中羟基化为 25-羟维生素 D₃,然后在近端小管中通过 1-羟基化转化为活性形式^[9],这种活性的维生素 D 与靶细胞中的维生素 D 受体结合,通过小肠、骨和肾脏等靶器官来调节血钙和血磷。近年来,维生素 D 对肾脏保护作用受到不少学者关注,它对糖尿病肾脏保护机制如下:维生素 D 具有抑制白细胞介素(IL)-1、IL-6 等炎症因子和肿瘤因子的作用^[10];维生素 D 能提高胰岛素的敏感性,降低糖尿病的发生风险^[11];通过调节肾素-血管紧张素系统(RAS),减少血管紧张素Ⅱ的生成,对高血糖引起的肾损伤具有保护作用^[12];减少肾脏足细胞肥大和丢失从而减轻蛋白尿和肾小球硬化^[13]。因此,维生素 D₃ 在预防糖尿病并发症中起到至关重要的作用。

2 型糖尿病患者在糖尿病患者中的所占比例较

高,占 90%以上^[14],胰岛 β 细胞功能下降和数量减少以及胰岛素抵抗是其主要发病机制。2 型糖尿病可引起多种微血管并发症,其中糖尿病肾病是糖尿病最严重的并发症之一,是慢性肾衰竭的主要病因。有研究发现,2 型糖尿病容易缺乏维生素 D,血糖控制效果不理想和病程较长的患者表现得更为明显^[15-16]。糖尿病肾病患者随着尿清蛋白排泄增加,25-OH-VD 随之降低^[17]。原因在于除了摄入 1,25-二羟维生素 D₃[1,25(OH)₂D₃]过少或者患者日照不足造成维生素 D 合成减少外,可能还与随着肾功能下降,患者出现蛋白尿,导致大量蛋白和维生素 D 结合蛋白丢失,近端肾小管对 25-OH-VD 的重吸收减少有关^[18]。同时,1α-羟化酶活性降低,导致 25-OH-VD 合成减少^[19]。本研究与 HODA 等^[20]的研究结果一致,随着糖尿病肾病的进展,eGFR 下降,肾功能受损加重,25-OH-VD 的水平逐渐降低,与 UACR 呈负相关。表明血清中 25-OH-VD 的水平与糖尿病肾病的严重程度具有一定相关性。提示检测 25-OH-VD 水平对早期糖尿病肾病的诊断有一定的意义。

糖尿病肾病一旦发展终末期肾病,心血管风险增加,肾脏替代治疗或移植都导致生活质量下降以及医疗成本的增加。WANG 等^[21]研究表明 1,25(OH)₂D₃ 可在体内外抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR),通过 DDIT4/TSC2/mTOR 通路改善糖尿病肾病。TIRYAKI 等^[22]研究发现,通过给予糖尿病肾病早期患者维生素 D₃ 治疗,清蛋白尿明显减少。因此,在糖尿病肾病早期检测 25-OH-VD 水平并及时补充维生素 D₃,对保护肾脏,延缓糖尿病肾病进展具有重要意义。

综上所述,糖尿病肾病患者血清中 25-OH-VD 水平低于健康人群,25-OH-VD 缺乏与糖尿病肾病严重程度有关,检测其水平对评估早期糖尿病肾病的病情具有重要的意义。

参考文献

[1] DENG X,CHENG J,SHEN M. Vitamin D improves diabetic nephropathy in rats by inhibiting renin and relieving oxidative stress[J]. J Endocrinol Invest,2016,39(6):657-666.

[2] MARYAM A,LEILA R Z,YOSHIO N H,et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes,1988—2014[J]. JAMA,2016,316(6):602-610.

[3] CHOKHANDRE M K,MAHMOUD M I,HAKAMI T, et al. Vitamin D & its analogues in type 2 diabetic nephropathy:a systematic review[J]. J Diabetes Metab Disord,2015,14:58.

[4] CHEN D P,MA Y P,ZHUO L,et al. 1,25-Dihydroxyvi-

tamin D3 inhibits the proliferation of rat mesangial cells induced by high glucose via DDIT4[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(1):418-427.

[5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1):4-67.

[6] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南[J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(1):15-28.

[7] LEVEY A S, STEVENS L A, SCHMID C H, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(9):604-612.

[8] HUMALDA J K, GOLDSMITH D J, THADHANI R, et al. Vitamin D analogues to target residual proteinuria: potential impact on cardiorenal outcomes[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(12):1988-1994.

[9] XIAO X, WANG Y, HOU Y, et al. Vitamin D deficiency and related risk factors in patients with diabetic nephropathy[J]. *J Int Med Res*, 2016, 44(3):673-684.

[10] KASSI E, CHRISTOS A, BASDRA E K, et al. Role of vitamin D in atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2013, 128: 2517-2531.

[11] NIROOMAND M, FOTOUHI A, IRANNEJAD N, et al. Does high-dose vitamin D supplementation impact insulin resistance and risk of development of diabetes in patients with pre-diabetes? A double-blind randomized clinical trial[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 148:1-9.

[12] HU X F, LIU W L, YAN Y L, et al. Vitamin D protects against diabetic nephropathy: evidence-based effectiveness and mechanism[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 845:91-98.

[13] 宋志霞, 郭银凤, 周敏, 等. 活性维生素 D₃ 通过 PI3K/p-Akt 信号通路抑制高糖诱导的足细胞损伤[J]. *中华肾脏病杂志*, 2016, 32(5):358-364.

[14] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(10): 893-942.

[15] UCAK S, SEVIM E, ERSOY D, et al. Evaluation of the relationship between microalbuminuria and 25-(OH) vitamin D levels in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Aging Male*, 2019, 22(2):116-120.

[16] ALI M I, FAWAZ L A, SEDIK E E, et al. Vitamin D status in diabetic patients (type 2) and its relation to glyce-mic control & diabetic nephropathy[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(3):1971-1973.

[17] HOFFMANN M R, SENIOR P A, JACKSON S T, et al. Vitamin D status, body composition and glycemic control in an ambulatory population with diabetes and chronic kidney disease[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2016, 7(6):743-749.

[18] KONDO M, TOYODA M, MIYTAKE H, et al. The prevalence of 25-hydroxy vitamin D deficiency in Japanese patients with diabetic nephropathy[J]. *Intern Med*, 2016, 55(18):2555-2562.

[19] GEMBILLO G, CERNARO V, SALVO A, et al. Role of vitamin D status in diabetic patients with renal disease [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(6):273.

[20] HODA D, SAKINEH S B, SPEAKMAN J R, et al. Vitamin D and diabetic nephropathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Nutrition*, 2015, 31(10):1189-1194.

[21] WANG H, WANG J M, QU H, et al. In vitro and in vivo inhibition of mTOR by 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ to improve early diabetic nephropathy via the DDIT4/TSC2/mTOR pathway[J]. *Endocrine*, 2016, 54(2):348-359.

[22] TIRYAKI Ö, USALAN C, SAYINER Z A. Vitamin D receptor activation with calcitriol for reducing urinary angiotensinogen in patients with type 2 diabetic chronic kidney disease[J]. *Ren Fail*, 2016, 38(2):222-227.

(收稿日期:2019-09-18 修回日期:2020-04-07)

(上接第 1849 页)

[4] CASSINI A, HÖGBERG L D. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(1):55-56.

[5] 曾宪炳, 刘军. 鲍曼不动杆菌临床流行病学特点及耐亚胺培南鲍曼不动杆菌感染的危险因素研究[J]. *临床急诊杂志*, 2018, 19(1):1-5.

[6] 李耘, 吕媛. 中国细菌耐药监测研究 2015—2016 革兰氏阴性菌监测报告[J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(23):2521-2541.

[7] 钟南山, 张宗久. 中国抗菌药物管理和细菌耐药现状报告 (2018)[R]. 北京: 国家卫生健康委员会, 2018.

[8] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing Twentieth Informational Supplement: M100-S20 [S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2018.

[9] 穆鹏, 胡芳芳. 鲍曼不动杆菌抗生素耐药机制研究进展[J]. *中国医药导报*, 2019, 16(8):47-50.

[10] 杨培洪, 凌保东. 多重 PCR 技术在检测鲍曼不动杆菌 β-内酰胺酶基因中的应用[J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(2):145-149.

[11] LOPES B S, AL-AGAMY M H, ISMAIL M A, et al. The transferability of blaOXA-23 gene in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from Saudi Arabia and Egypt[J]. *Int J Med Microbiol*, 2015, 305(6):581-588.

(收稿日期:2019-09-02 修回日期:2020-05-05)