

· 论 著 · DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.15.004

维生素 D 水平在中老年特发性膜性肾病中的临床意义*

陆作洁, 覃灵燕, 何彦颖, 郑义红, 农 波

广西壮族自治区民族医院检验科, 广西南宁 530001

摘要:目的 探讨维生素 D 水平在中老年特发性膜性肾病(IMN)中的临床意义。方法 选择广西壮族自治区民族医院 2021 年 6 月至 2022 年 6 月收治的 100 例中老年 IMN 患者为观察组,另选取同期 100 例健康体检者为对照组。观察组分别根据病理分期、24 h 尿蛋白(24 h UP)水平及清蛋白(ALB)水平进行分组。比较各组间血清 25-羟基维生素 D[25(OH)D]、胱抑素 C(CysC)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、ALB 及 24 h UP 的水平。结果 观察组血清 25(OH)D 和 ALB 水平显著低于对照组,Cr、CysC、 β_2 -MG 水平显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),但两组 BUN 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。在不同病理分期患者中,I 期组 25(OH)D 水平显著高于 II 期组和 III~IV 期组,II 期组 25(OH)D 水平显著高于 III~IV 期组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);而不同病理分期患者的 Cr、BUN、CysC、 β_2 -MG、24 h UP 及 ALB 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。24 h UP < 3.5 g/24 h 组 25(OH)D 水平显著高于 24 h UP ≥ 3.5 g/24 h 组($P < 0.05$)。ALB < 25 g/L 组 25(OH)D 水平显著低于 ALB ≥ 25 g/L 组($P < 0.05$)。在中老年 IMN 患者中,25(OH)D 水平与 CysC、 β_2 -MG、24 h UP 水平呈负相关($r = -0.398, -0.387, -0.382, P < 0.05$),与 ALB 水平呈正相关($r = 0.463, P < 0.05$)。结论 中老年 IMN 患者维生素 D 水平普遍偏低,维生素 D 对 IMN 病情评估有较高的临床价值。

关键词:特发性膜性肾病; 维生素 D; 尿蛋白; 清蛋白

中图分类号:R692

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)15-2158-04

Clinical value of vitamin D levels in middle-aged and elderly patients with idiopathic membranous nephropathy*

LU Zuojie, QIN Lingyan, HE Yanying, ZHENG Yihong, NONG Bo

Department of Clinical Laboratory, Guangxi Zhuang Autonomous Region Hospital for Nationalities, Nanning, Guangxi 530001, China

Abstract: Objective To investigate the clinical value of vitamin D levels in middle-aged and elderly patients with idiopathic membranous nephropathy (IMN). **Methods** A total of 100 middle-aged and elderly patients with IMN admitted to Guangxi Zhuang Autonomous Region Hospital for Nationalities from June 2021 to June 2022 were selected as observation group and 100 healthy subjects were selected as control group. The observation group was subdivided according to pathological stage, 24 h urinary protein (24 h UP) level and albumin (ALB) level. The serum levels of vitamin D [25 (OH) D], cystatin C (CysC), creatinine (Cr), urea nitrogen (BUN), β_2 microglobulin (β_2 -MG), ALB and 24 h UP were compared among all groups. **Results** Serum 25 (OH) D and ALB levels in the observation group were significantly lower than those in the control group, Cr, CysC, β_2 -MG in the observation group were significantly higher than those in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$), but there was no significant difference in BUN between the two groups ($P > 0.05$). The level of 25 (OH) D in stage I group was significantly higher than that in stage II group and stage III-IV group, the level of 25 (OH) D in stage II group was significantly higher than that in stage III-IV group, and the differences had statistical significance ($P < 0.05$). There were no significant differences in Cr, BUN, CysC, β_2 -MG, 24 h UP and ALB among stage I, II and III-IV groups ($P > 0.05$). The serum 25 (OH) D level in 24 h UP < 3.5 g/24 h group was significantly higher than that in 24 h UP ≥ 3.5 g/24 h group ($P < 0.05$). The 25 (OH) D level in ALB < 25 g/L group was significantly lower than that in ALB ≥ 25 g/L group ($P < 0.05$). The serum 25 (OH) D level was negatively correlated with CysC, β_2 -

* 基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会计划课题项目(Z20211232)。

作者简介:陆作洁,女,副主任技师,主要从事血液学方面的研究。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1167.R.20230711.2006.002.html\(2023-07-12\)](https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1167.R.20230711.2006.002.html(2023-07-12))

MG and 24 h UP ($r = -0.398, -0.387, -0.382, P < 0.05$), and positively correlated with ALB ($r = 0.463, P < 0.05$). **Conclusion** Vitamin D levels are generally low in middle-aged and elderly IMN patients, and vitamin D has high clinical value for IMN condition assessment

Key words: idiopathic membranous nephropathy; vitamin D; urine protein; albumin

膜性肾病(MN)是一种由免疫复合物沉积的常见的肾小球疾病,其发病率仅次于免疫球蛋白 A 肾病。特发性 MN(IMN)是 MN 的一种形式^[1],近年来,IMN 的发病率逐年上升,且呈年轻化趋势,但仍以中老年群体为主^[2]。患有糖尿病、高血压、肥胖症和慢性肾病等慢性病的老年人出现维生素 D 缺乏,是世界范围内的公共卫生问题^[3]。维生素 D 在体内发挥多效作用,在钙磷稳态、甲状旁腺激素、骨代谢、心血管疾病和免疫系统的调节中发挥重要作用^[4]。近年来关于维生素 D 用于 IMN 患者的研究报道相对较少,因此本研究分析了中老年 IMN 患者在不同病理分期、24 h 蛋白尿(24 h UP)及清蛋白(ALB)水平分组中维生素 D 的水平,探讨了维生素 D 在 IMN 诊治中的临床价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集广西壮族自治区民族医院 2021 年 6 月至 2022 年 6 月收治并确诊的中老年 IMN 患者 100 例为观察组,其中男 69 例、女 31 例,平均年龄(56.12 ± 8.31)岁。另选择同期健康体检者 100 例为对照组,其中男 61 例、女 39 例,平均年龄(58.35 ± 9.54)岁。纳入标准:经组织学、免疫病理学和超微病理等检查确诊为 IMN;在肾脏病理活检之前,未使用环磷酰胺、他克莫司等免疫抑制剂;年龄 ≥ 50 岁。排除标准:由自身免疫性疾病(系统性红斑狼疮等)、感染(肝炎病毒、HIV 感染等)、恶性肿瘤、代谢性疾病(糖尿病等)、家族遗传性等因素引起的继发性 MN;病史及临床资料不完整。本研究通过广西壮族自治区民族医院伦理委员会批准。所有研究对象知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本采集及检测 采集所有受试者的静脉血,静置 20 min 后,离心提取血清,用罗氏 Cobase 6000 电化学发光免疫分析仪检测血清 25-羟基维生素

D[25(OH)D]水平。用日立 HITACHI7600 全自动生化分析仪检测胱抑素 C(CysC)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、ALB、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)水平。收集观察组患者 24 h 的尿液,用博士泰 BA400 特定蛋白仪检测 24 h UP 水平。所有检测项目均采用原厂配套试剂检测。

1.2.2 分组 根据 2011 年美国内分泌学会标准^[5]: 25(OH)D < 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。根据 Ehrenreich-Churg 分期法^[6]进行病理分期,分为 I 期组、II 期组和 III~IV 期组。根据 24 h UP 水平分为 24 h UP < 3.5 g/24 h 组和 24 h UP ≥ 3.5 g/24 h 组。根据 ALB 水平分为 ALB < 25 g/L 组和 ALB ≥ 25 g/L 组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析;采用 Pearson 相关进行相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组和对对照组 25(OH)D、ALB、Cr、CysC、 β_2 -MG、BUN 水平比较 观察组 25(OH)D、ALB 水平显著低于对照组,Cr、CysC、 β_2 -MG 显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),但两组 BUN 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 不同病理分期患者 25(OH)D、ALB、Cr、CysC、 β_2 -MG、BUN、24 h UP 水平比较 I 期组 25(OH)D 水平显著高于 II 期组和 III~IV 期组,II 期组 25(OH)D 水平显著高于 III~IV 期组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。不同病理分期组 Cr、BUN、CysC、 β_2 -MG、24 h UP 及 ALB 水平比较,差异均无统计意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 观察组和对对照组 25(OH)D、ALB、Cr、CysC、 β_2 -MG、BUN、24 h UP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	25(OH)D (ng/mL)	Cr (μ mol/L)	BUN (mmol/L)	CysC (mg/L)	β_2 -MG (mg/L)	24 h UP (g/24 h)	ALB (g/L)
观察组	100	12.81 \pm 3.45	91.98 \pm 30.47	5.96 \pm 1.25	1.15 \pm 0.32	3.39 \pm 1.03	3.69 \pm 1.21	25.76 \pm 5.34
对照组	100	24.67 \pm 7.89	72.89 \pm 19.78	4.89 \pm 1.45	0.74 \pm 0.22	2.16 \pm 0.71	—	47.78 \pm 6.65
<i>t</i>		-3.46	3.16	1.18	6.12	4.12	—	7.67
<i>P</i>		< 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05	—	< 0.05

注:—表示无数据。

表 2 不同病理分期患者 25(OH)D、ALB、Cr、CysC、β₂-MG、BUN、24 h UP 水平比较(̄x±s)

病理分期	n	25(OH)D (ng/mL)	Cr (μmol/L)	BUN (mmol/L)	CysC (mg/L)	β ₂ -MG (mg/L)	24 h UP (g/24 h)	ALB (g/L)
I 期组	12	14.35±4.34	79.08±18.78	5.95±1.91	1.03±0.33	3.67±1.08	3.68±1.21	26.18±6.68
II 期组	61	9.82±2.45 ^a	83.94±23.78	5.84±1.75	1.07±0.29	3.96±1.02	3.75±1.17	26.08±5.48
III~IV 期组	27	7.78±2.36 ^{ab}	101.13±28.02	6.44±2.08	1.26±0.36	4.27±1.28	3.29±1.04	26.32±7.37
F		6.56	1.78	0.24	0.11	1.04	0.67	2.16
P		<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:与 I 期组比较,^aP<0.05;与 II 期组比较,^bP<0.05。

2.3 不同 24 h UP 水平 IMN 患者 25(OH)D 水平比较 24 h UP<3.5 g/24 h 组 25(OH)D 水平 [(11.82±3.83)ng/mL]显著高于 24 h UP≥3.5 g/24 h 组 [(7.49±2.29)ng/mL],差异有统计学意义 (P<0.05)。

2.4 不同 ALB 水平 IMN 患者 25(OH)D 水平比较 ALB<25 g/L 组 25(OH)D 水平 [(8.42±2.64)ng/mL]显著低于 ALB≥25 g/L 组 [(13.71±4.29)ng/mL],差异有统计学意义 (P<0.05)。

2.5 IMN 患者 25(OH)D 水平与 Cys C、β₂-MG、24 h UP、Cr、ALB 水平的相关性分析 25(OH)D 水平与 Cys C、β₂-MG、24 h UP 水平呈负相关 (r = -0.398、-0.387、-0.382, P<0.05),与 ALB 水平呈正相关 (r=0.463, P<0.05)。

3 讨论

IMN 是一种自身免疫性疾病,是已知的肾病综合征的主要病因^[7]。据报道,75.00%~85.00%的 IMN 患者出现蛋白尿,可能有 40.00%~60.00%的 IMN 患者在 5~15 年进展为终末期肾病^[8]。IMN 患者因自身免疫反应使其抗体和靶抗原形成免疫复合物沉积在足细胞和基底膜间隙,导致足细胞破坏、基底膜增厚、肾小球滤过屏障损伤,出现蛋白尿和低清蛋白血症^[9]。

维生素 D 是一种脂溶性维生素,也是一种具有广谱效应的激素,它不仅可以从食物和补充剂中摄取,还可以在人体内产生^[10]。维生素 D 通常参与维持骨骼和钙的稳态,有研究表明维生素 D 在细胞增殖、分化、伤口愈合、修复、调节、宿主防御、免疫和炎症等方面起重要作用^[11]。有研究报道 IMN 患者的 25(OH)D 水平偏低^[12-13],本研究发现观察组的 25(OH)D 水平显著低于对照组,因此中老年 IMN 患者也普遍存在 25(OH)D 水平低的状态。

IMN 是根据病理结果诊断出来的疾病,其病理表现为肾小球基底膜上皮细胞内免疫复合物的形成和肾小球基底膜的弥漫性增厚^[14]。本研究结果发现, I 期组 25(OH)D 水平显著高于 II 期组和 III~IV 期组, II 期组 25(OH)D 水平显著高于 III~IV 期组,差异均

有统计学意义 (P<0.05)。提示中老年 IMN 患者病理分期越高 25(OH)D 水平越低。病理分期越高一般患病时间较长,患者可能长时间出现蛋白尿,导致 25(OH)D 水平下降。观察组 Cr、CysC、β₂-MG 水平显著高于对照组 (P<0.05),但不同病理分期患者 Cr、BUN、CysC、β₂-MG、24 h UP 及 ALB 水平比较,差异均无统计意义 (P>0.05),因此 Cr、CysC、β₂-MG 可作为评价 IMN 病情的临床检验指标,但肾脏病理的受损程度不能仅根据临床指标的水平进行判断,这可能与本研究样本量少有关,后续将加大样本量继续研究。

本研究观察组根据 24 h UP 及血清 ALB 水平分组显示,观察组中 24 h UP 水平越高或血清 ALB 水平越低,25(OH)D 水平就越低。在相关性分析中 25(OH)D 水平与 CysC、β₂-MG、24 h UP 水平呈负相关 (P<0.05),与 ALB 水平呈正相关 (P<0.05),提示维生素 D 水平可以反映 IMN 患者的病情严重程度。IMN 患者足细胞上的抗磷脂酶 A2 受体可与血液中的抗磷脂酶 A2 受体抗体结合,形成循环免疫复合物,导致足细胞损伤和大量蛋白尿^[15]。维生素 D 主要通过抑制足细胞损伤,降低尿蛋白的产生,抑制肾小球硬化、肾小管间质纤维化、炎症反应及阻滞肾素-血管紧张素系统激活,以减少对肾脏的损伤,延迟患者病情进展,实现对肾脏的潜在保护作用^[16]。机体大量蛋白从尿液中丢失,以及蛋白合成系统无法代偿性合成导致出现低蛋白血症。许静等^[17]研究表明 MN 患者的血浆清蛋白是 25(OH)D 水平的独立影响因素,低蛋白血症会引起维生素 D 缺乏或不足,通过改善 IMN 患者的低蛋白血症,可以改善维生素 D 不足的状态。由于中老年 IMN 患者机体自然衰老,而且多合并高血压、冠心病等基础疾病,因此容易出现更严重的低蛋白血症,常合并血尿,累及肾脏,继而病情进展迅速。增加维生素 D 水平对减轻中老年 IMN 患者低蛋白血症有一定作用。

综上所述,中老年 IMN 患者维生素 D 水平较低,病理分期越高维生素 D 水平越低。维生素 D 水平与 CysC、β₂-MG、24 h UP 和血清 ALB 相关。维生素 D 对 IMN 病情评估有较高的价值,通过改善中老年

IMN 患者的维生素 D 水平对于延缓病情的进展有很大帮助。

参考文献

[1] LI S S, TANG D E, DAI Y. Advances in antigens associated with Idiopathic membranous nephropathy[J]. J Formos Med Assoc, 2021, 120(11): 1941-1948.

[2] AYALON R, BECK L H. Membranous nephropathy; not just a disease for adults[J]. Pediatric Nephrol, 2015, 30(1): 31-39.

[3] FARID N, ROLA N, KOCH E A T, et al. Active vitamin D supplementation and COVID-19 infections; review[J]. Ir J Med Sci, 2021, 190(4): 1271-1274.

[4] ZIEMIŃSKA M, SIEKLUCKA B, PAWLAK K. Vitamin K and D supplementation and bone health in chronic kidney disease-apart or together? [J]. Nutrients, 2021, 13(3): 809.

[5] HOLICK M F, GORDON C M. The hormone foundation's: patient guide to vitamin D deficiency[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(7): 1-2.

[6] NACHMAN P H, JENNETTE J C, FALK R J. Membranous glomerulopathy[M]. 9th ed. Boston: Saunders, 2012: 1121-1131.

[7] BOSE B, CHUNG E Y M, HONG R, et al. Immunosuppression therapy for idiopathic membranous nephropathy: systematic review with network meta-analysis [J]. J Nephrol, 2022, 35(4): 1159-1170.

[8] LIN B, LIU J, ZHANG Y, et al. Urinary peptidomics reveals proteases involved in idiopathic membranous nephropathy[J]. BMC Genomics, 2021, 22(1): 852.

[9] ZHAO Q, DAI H, LIU X, et al. Helper T cells in idiopathic membranous nephropathy [J]. Front Immunol, 2021, 12: 665629.

[10] ZHANG S, MILLER D D, LI W. Non-musculoskeletal benefits of vitamin d beyond the musculoskeletal system [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 2128.

[11] AHMAD S, ARORA S, KHAN S, et al. Vitamin D and its therapeutic relevance in pulmonary diseases[J]. J Nutr Biochem, 2021, 90: 108571.

[12] 叶琨, 吕霞, 伍秋霞. 特发性膜性肾病患者血清 25(OH)D 水平的相关因素分析[J]. 中国临床新医学, 2019, 12(7): 720-724.

[13] 何洪斌, 张正秀, 张颖娟, 等. 血清维生素 D 水平对特发性膜性肾病患者的诊断价值及其相关影响因素调查研究[J]. 中国医药科学, 2018, 8(19): 20-23.

[14] 廖雪玲, 尹友生, 欧俊, 等. 326 例特发性膜性肾病的临床和病理特点及预后分析[J]. 华夏医学, 2020, 33(5): 155-160.

[15] CHEBOTAREVA N, VINOGRADOV A, MCDONNELL V, et al. Urinary protein and peptide markers in chronic kidney disease[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(22): 12123.

[16] CHUNG S, KIM M, KOH E S, et al. Serum 1, 25-dihydroxyvitamin D better reflects renal parameters than 25-hydroxyvitamin D in patients with glomerular diseases [J]. Int J Med Sci, 2017, 14(11): 1080-1087.

[17] 许静, 牛文明, 聂丽敏, 等. 维生素 D 在膜性肾病患者中的水平及与蛋白尿的相关性[J]. 中国综合临床, 2019, 36(6): 485-489.

(收稿日期: 2022-11-02 修回日期: 2023-04-10)

(上接第 2157 页)

[6] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(10): 721-728.

[7] 张雪, 刘凯波, 刘凤洁, 等. 妊娠期高血压综合征对围产儿不良妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(22): 5132-5134.

[8] 刘佩琳, 马丽丽, 高万里. 血清 PLGF、PAPP-A、β-HCG 与妊娠期高血压疾病的相关性及预测不良妊娠结局价值[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(5): 1154-1158.

[9] 陈园园, 李红梅. VEGF 和 vWF 与妊娠期高血压疾病发病机制的相关性探讨[J]. 西南国防医药, 2014, 24(8): 917-919.

[10] 李丰悦, 陶恬阔. 高龄经产妇妊娠并发症、不良妊娠结局情况及其影响因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(13): 2389-2392.

[11] 李姗姗, 张琛, 颜景玲. 妊娠期高血压疾病患者血清 LRRFIP1 水平与血小板功能的关系[J]. 中国医药导报, 2019, 16(33): 92-95.

[12] 刘森, 孔明, 常爱琰, 等. 妊娠期高血压疾病患者血清

LXRα、SREBP-1c 的表达和意义[J]. 中国临床研究, 2021, 34(2): 159-163.

[13] 石丹, 冯文, 张毅, 等. 血清 FGF23、Apelin 及尿 β₂-MG 与妊娠期高血压疾病的相关性[J]. 西部医学, 2021, 33(5): 709-713.

[14] 吴怡, 代维栋, 符乔珊. LRRFIP1 在妊娠期高血压疾病患者血清中的表达及临床意义[J]. 中国妇幼健康研究, 2018, 29(5): 625-628.

[15] 李建华, 缪雪钦, 胡继芬, 等. 子痫前期患者胎盘中肝 X 受体 α 与胆固醇调节元件结合蛋白-1c 表达及其意义[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2014, 30(7): 538-542.

[16] 张文霞, 刘兆玮, 牛立松. 孕早期血清学指标与不良妊娠关系的临床研究[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(增刊 2): 263-264.

[17] 李晓燕, 于姗姗, 王富荣, 等. 妊娠期高血压疾病患者影响因素分析及对妊娠结局和生命质量的影响[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(8): 1557-1561.

(收稿日期: 2022-09-10 修回日期: 2023-03-10)