

1,25-二羟维生素 D₃ 治疗糖尿病肾病疗效观察

十堰市人民医院(湖北医药学院附属人民医院) 李艳丽 廖勇敢 郑海燕 李晓雯 黄明炜 陈思思
汪茜 喻雄杰*,十堰 442000

摘要 目的:探讨 1,25-二羟维生素 D₃ 治疗糖尿病肾病(DN)的疗效。方法:将 60 例 DN 患者随机分为试验组和对照组,每组 30 例。2 组患者均接受常规降糖治疗,对照组患者口服厄贝沙坦 150~300 mg/d;试验组患者口服厄贝沙坦 150~300 mg/d,联合口服阿法骨化醇 0.25 μg,1 次/d。记录并比较 2 组患者治疗前、后血糖化血红蛋白、肌酐等水平。结果:治疗 3 个月后试验组肌酐、尿 N-乙酰-β-氨基葡萄糖苷酶、尿蛋白、血转化生长因子 β₁ 均显著低于对照组(均 $P < 0.05$)。结论:1,25-二羟维生素 D₃ 对 DN 患者有肾保护作用。

关键词 1,25-二羟维生素 D₃; 纤维化; 糖尿病肾病

中图分类号 R587.2 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20190108

Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in the treatment of diabetic nephropathy LI Yan-li, LIAO Yong-gan, ZHENG Hai-yan, LI Xiao-wen, HUANG Ming-wei, CHEN Si-si, WANG Qian, YU Xiong-jie*. Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China

Abstract Objective: To study the effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in the treatment of diabetic nephropathy (DN). Methods: Sixty patients with DN were selected and randomly divided into experimental group (EG, $n = 30$) and control group (CG, $n = 30$). All patients were given the routine hypoglycemic treatment. The control group was treated with irbesartan (150 to 300 mg/day). The experimental group was treated with irbesartan (150 to 300 mg/day), combined with oral administration of alfacalcidol (0.25 μg, once every day). The blood HbA_{1c}, serum creatinine (Scr) and other biochemical test results before and after the treatment were recorded. Results: After treatment, the Scr, NAG, UPRO and blood TGF-β₁ in the experimental group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Conclusion: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in the treatment of DN has the role to protect the kidney function.

Key words 1,25-dihydroxyvitamin D₃; Diabetes mellitus; Diabetic nephropathy

临床上肾素-血管紧张素(renin-angiotensin system, RAS)抑制剂被广泛用于糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)的治疗,但疗效不佳^[1]。1,25-二羟维生素 D₃ 不仅可维持钙磷及骨代谢平衡,还可从多种病理途径,如抗炎症反应、抑制 RAS、减少蛋白尿、抑制系膜细胞增殖和足细胞丢失、阻止肾小球肥大、改善肾小球和肾小管间质纤维化等发挥对慢性肾脏病的肾保护作用^[2,3]。本研究探讨 1,25-二羟维生素 D₃ 联合血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)治疗 DN 的疗效。

资料与方法

一般资料 选取 2013 年 1 月~2015 年 9 月湖北医药学院附属人民医院收治的 60 例(男 35,女 25)DN 患者,年龄 32~69 岁,病程 14.3~15.4 个月。入选标准:①符合 2010 年美国糖尿病学会(American Diabetes Association, ADA)诊断标准中 2 型

糖尿病肾病(T2DN)的标准^[4];②尿蛋白 > 300 mg/24h;血肌酐 < 265.2 μmol/L。排除标准:①除 DN 外其他肾病患者;②难以控制的高血压患者;③泌尿系统感染患者;④合并慢性肝功能不全患者;⑤自身免疫性疾病患者;⑥妊娠期及哺乳期妇女。本研究经医院伦理委员会批准。所有入选患者均知晓并签署知情同意书。

治疗 对全部患者实施糖尿病教育、饮食治疗、注射胰岛素或口服降糖药等常规降糖治疗,将血糖控制在空腹 < 7.0 mmol/L,餐后 2 h < 10.0 mmol/L。对照组患者口服厄贝沙坦(海正辉瑞制药有限公司,国药准字 H20040996,规格:0.15g)0.15~0.3 g/d;试验组患者口服厄贝沙坦 0.15~0.3 g/d,联合口服阿法骨化醇(广州白云山星群药业股份有限公司,国药准字 H20020501,规格:0.25 μg)0.25 μg,1 次/d。治疗过程中依据 2 组患者的血压调整厄贝沙坦的剂量,以防出现症状性低血压,将全部患者血压控制在 < 130/80 mmHg,随访 3 个月。

评价方法 所有患者治疗前与治疗 3 个月后测

* 通信作者:喻雄杰, E-mail: yuxiongjie52@163.com

定尿 N-乙酰-β-氨基葡萄糖苷酶 (urine β-N-Acetyl glucosaminidase, NAG)、尿蛋白 (urine protein PRO, UPRO)、超敏 C 反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、转化生长因子 β₁ (transforming growth factor-β₁, TGFβ₁)、糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c)、空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、餐后 2h 血糖 (2h-postprandial plasma glucose, 2hPPG) 水平。NAG、UPRO、TGFβ₁、Scr、FPG、2hPPG 使用日立 7600 全自动生化分析仪测定,hs-CRP 测定采用免疫浊度法,仪器和试剂均由美国 BECKMAN 公司提供;HbA1c 采用 PRIMUS 亲和层析高压液相检测仪测定。

统计学处理 采用 SPSS 16.0 统计软件包。计数资料采用百分数 (%) 表示,组间比较采用 χ² 检验;计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组独立样本比较行独立 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一般资料 60 例 DN 患者,按照随机数字表法分为对照组和试验组,每组 30 例。对照组 2 例发生 Scr 进行性升高超过基线水平 30%,不能耐受,停用厄贝沙坦后好转,退出观察。试验组 2 例发生高钙血症,停用 1,25-二羟维生素 D₃ 后降至正常;2 例反复高钾血症,以上 4 例均退出观察。最终对照组 28 例,试验组 26 例,2 组患者年龄、性别比例、病程、收缩压、舒张压、Scr、NAG、UPRO、血 TGF-β₁、HbA1c 2 组间差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$),见表 1。

治疗后 2 组患者实验室指标的比较 治疗后试验组的 Scr、NAG、UPRO、血 TGF-β₁ 均显著低于对照组 (均 $P < 0.05$),见表 2。

讨 论

DN 的发病机制复杂,目前认为 RAS 系统活性增强在其发生和发展过程中有重要作用^[5]。糖尿病患者的高血糖状态可刺激血管紧张素 II (Angiotensin II, Ang II) 在肾小球足细胞和系膜细胞中合成,Ang II 作用于肾脏,可升高肾小球内血压,从而加速其纤维化,促进生长因子和炎症因子的作用,刺激细胞增殖和肥大,加速免疫细胞的渗透,破坏足细胞及增加细胞外基质的合成^[6~8]。

厄贝沙坦为选择性 Ang II 受体 (AT1 亚型) 拮抗剂,能阻断血管紧张素受体介导的反应,减轻 Ang II 引起的肾小球跨膜压及内压的升高,缓解糖尿病患者的肾小管间质纤维化、肾小球硬化,改善肾小球基底膜通透性从而增强肾小球的重吸收功能,改善肾血流动力学和肾小球的高滤过状态,从而减少蛋白尿,对延缓肾功能不全的发展有重要作用^[9~11]。有研究表明,在其发挥治疗作用的同时,肾素代偿功能增加,刺激 Ang II 产生而限制了 RAS 系统抑制剂的效果^[12]。维生素 D 类似物为肾素合成抑制剂,能阻断肾素的代偿性增加。

1,25-二羟维生素 D₃ (骨化三醇) 是人体维生素 D₃ 最重要的代谢活性产物之一,人体每日生理合成的 1,25-二羟维生素 D₃ 约为 0.5 ~ 1.0 μg,在骨形成活跃时期 (例如生长或妊娠期),其合成量也略有增加^[13~15]。慢性肾病患者体内其合成量有所下降。维生素 D 受体高表达于肾小球和肾小管,因而肾脏被认为是维生素 D 的基本靶器官。阿法骨化醇能够在肝脏 25 羟化后成 1,25-二羟维生素 D₃,其可抑制多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶产生,调节细胞增生、

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	例	年龄 (岁)	性别 (例)		病程 (月)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)
			男	女			
对照组	28	56.36 ± 8.36	16	12	14.36 ± 3.58	147.87 ± 9.65	82.65 ± 7.98
试验组	26	60.12 ± 9.65	14	12	13.85 ± 3.25	146.53 ± 8.97	84.32 ± 7.88

组别	例	Scr (mol/L)	NAG (μ/L)	UPRO (mg/d)	血 TGF-β ₁ (ng/mL)	HbA1c (%)
对照组	28	114.22 ± 33.68	30.85 ± 6.21	2179.96 ± 615.24	50.56 ± 8.31	8.61 ± 2.34
试验组	26	110.58 ± 33.68	29.04 ± 4.98	2136.81 ± 613.87	48.36 ± 6.32	8.71 ± 2.19

表 2 治疗后 2 组患者检测指标比较

组别	例	Scr (mol/L)	NAG (μ/L)	UPRO (mg/d)	血 TGF-β ₁ (ng/mL)
对照组	28	117.63 ± 28.65	28.76 ± 5.98	1746.94 ± 501.03	50.44 ± 8.36
试验组	26	99.69 ± 26.88 *	24.85 ± 4.73 *	1304.15 ± 408.13 *	45.22 ± 9.65 *

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

抑制炎症反应,减少蛋白尿的排泄,发挥对 DN 患者肾脏的保护作用^[16,17]。

Drechsler 等^[18,19]研究发现 1,25-二羟维生素 D₃ 在微量白蛋白尿的 2 型糖尿病患者体内缺乏,经过骨化三醇治疗 2 个月后,UPRO、HbA1c、舒张压、总胆固醇、低密度脂蛋白水平下降,提示 1,25-二羟维生素 D₃ 对 2 型糖尿病患者有明显的治疗作用。这可能与 1,25-二羟维生素 D₃ 有抑制白介素-1、TNF- α 、白介素-6 的作用从而抑制炎症因子分泌有关,从而能减轻肾小球病理改变,减少 ZO-1、nephrin、Neph-1 的表达,进而减轻肾小管间质纤维化,有效保护肾脏。

参考文献

- 1 周奕菁,徐宏. 1,25-二羟维生素 D₃ 联合 ARB 治疗早期糖尿病肾病疗效观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2013,14(1):60-62.
- 2 Zhang X, Zhou M, Guo Y, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ promotes high glucose-induced M1 macrophage switching to M2 via the VDR-PPAR γ signaling pathway[J]. Biomed Res Int, 2015,20(1):1-14.
- 3 石东英,郑俊全. 1,25-二羟维生素 D₃ 治疗糖尿病肾病的临床研究[J]. 临床和实验医学杂志,2016,15(23):2341-2344.
- 4 Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association; joint position statement executive summary[J]. Diabetes Care, 2010,33(12):2692-2696.
- 5 王静,常保超. 1,25-二羟维生素 D₃ 联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病的临床观察[J]. 国际泌尿系统杂志,2014,34(1):58-60.
- 6 Lee B, Kwon E, Kim Y, et al. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ upregulates HIF-1 and TREM-1 via mTOR signaling[J]. Immunol Lett, 2015,163(1):14-21.
- 7 Wolden-Kirk H, Rondas D, Bugliani M, et al. Discovery of molecular pathways mediating 1,25-dihydroxyvitamin D₃ protection against cytokine-induced inflammation and damage of human and male mouse islets of Langerhans[J]. Endocrinology, 2014,155(3):736-747.
- 8 Lee CT, Wang JY, Chou KY, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ increases testosterone-induced 17 β -estradiol secretion and reverses testosterone-reduced connexin 43 in rat granulosa cells[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2014,12(1):1-12.
- 9 龙凯. 活性维生素 D 联合血管紧张素受体拮抗剂治疗 IgA 肾病的疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2015,24(9):957-959.
- 10 Wang L, Yuan T, Du G, et al. The impact of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on the expression of connective tissue growth factor and transforming growth factor- β 1 in the myocardium of rats with diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2014,104(2):226-233.
- 11 Verouti SN, Tsilibary EC, Fragopoulou E, et al. Vitamin D receptor activators upregulate and rescue podocalyxin expression in high glucose-treated human podocytes[J]. Nephron Exp Nephrol, 2012,122(1-2):36-50.
- 12 周晓春,陈晓. 维生素 D 与 2 型糖尿病关系的研究进展[J]. 中国全科医学,2014,17(14):1577-1580.
- 13 Thrailkill KM, Fowlkes JL. The role of vitamin D in the metabolic homeostasis of diabetic bone[J]. Clin Rev Bone Miner Metab, 2013,11(1):28-37.
- 14 Mann MC, Exner DV, Hemmelgarn BR, et al. The VITAH trial Vitamin D supplementation and cardiac Autonomic tone in Hemodialysis: a blinded, randomized controlled trial[J]. BMC Nephrol, 2014,15(1):1-9.
- 15 董霞,韩睿. 维生素 D 受体基因多态与糖尿病肾病易感性研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2014,8(2):327-330.
- 16 Larsen T, Mose FH, Bech JN, et al. Effect of paricalcitol on renin and albuminuria in non-diabetic stage III-IV chronic kidney disease: a randomized placebo-controlled trial[J]. BMC Nephrol, 2013,14(8):1-11.
- 17 雒华,刘延,贺晓莉. 前列地尔联合依帕司他治疗糖尿病肾病患者临床疗效分析[J]. 内科急危重症杂志,2018,24(4):275-277.
- 18 Drechsler C, Schmiedeke B, Niemann M, et al. Potential role of vitamin D deficiency on Fabry cardiomyopathy[J]. J Inherit Metab Dis, 2014,37(2):289-295.
- 19 王力. 糖尿病肾病患者微炎症状态与营养不良的相关性研究[J]. 内科急危重症杂志,2018,24(3):223-225.

(2017-07-28 收稿 2018-04-25 修回)

《内科急危重症杂志》编辑部重要通知

尊敬的作者和读者:

感谢你们一直以来对本刊的支持和厚爱!

本刊编辑部已采用投稿采编系统平台,不再接受邮箱投稿。

网址:<http://nkjwzzzz.chmed.net>

邮箱:nkjwzzzz@163.com

联系电话:027-69378378

本刊编辑部