

社区医院应用骨化三醇联合氯沙坦 治疗糖尿病肾病的疗效研究

乌日娜¹, 王蔚¹, 王小冬¹, 陈华¹, 郑春玉¹, 肖峰¹, 徐仲卿²

(1. 上海市长宁区周家桥街道社区卫生服务中心, 200051; 2. 上海市同仁医院全科医学科)

[摘要] **目的** 观察口服补充维生素 D 类药物能否进一步降低糖尿病肾病患者尿蛋白, 减缓肾功能的恶化, 改善糖代谢。**方法** 选取本社区 2 型糖尿病、Ⅲ-Ⅳ期糖尿病肾病(CKD 1-3 期)患者 84 例, 将患者按随机数字表法分为观察组和对照组, 两组在常规治疗基础上, 对照组给予氯沙坦 100 mg/d, 观察组给予骨化三醇 0.25 μg/d + 氯沙坦 100 mg/d, 干预 12 个月, 比较两组治疗后 6 个月、12 个月时的疗效。**结果** 治疗 12 个月后, 观察组与对照组相比, 血磷下降($P=0.019$); 与入组前比较, 观察组舒张压、血清胱抑素 C、血磷、尿微量清蛋白/尿肌酐下降($P=0.041$ 、 $P<0.001$ 、 $P=0.007$ 、 $P=0.008$), 血清 25-(OH)D 升高($P=0.037$); 与入组前比较, 对照组血清 25-(OH)D 升高($P<0.001$), 血清胱抑素 C 下降($P<0.001$)。血清 25-(OH)D 与 FIns 呈正相关($r=0.26$, $P<0.001$), 与空腹血糖、糖化血红蛋白、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇、血磷呈负相关($r=-0.30$ 、 -0.29 、 -0.34 、 -0.26 、 -0.22 , $P<0.001$)。**结论** 小剂量骨化三醇联合氯沙坦能够升高血清 25-(OH)D 浓度、改善糖尿病肾病患者钙磷代谢, 并对肾脏提供一定的保护。

[关键词] 糖尿病肾病; 25-羟维生素 D₂; 骨化三醇

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2019.02.021

Effect of calcitriol combined with losartan on patients with diabetic nephropathy in community Wurina^{*}, Wang Wei, Wang Xiaodong, Chen Hua, Zheng Chunyu, Xiao Feng, Xu Zhongqing(* Zhoujiaqiao Community Health Service Center of Changning District, Shanghai 200051, China)

Corresponding author: Xu Zhongqing, Email: zhongqing_xu@126.com

[Abstract] **Objective** To study and observe whether oral vitamin D supplements can further reduce urine protein excretion of diabetic nephropathy patients, slow down the deterioration of renal function and improve sugar metabolism. **Methods** A total of 84 patients with type 2 diabetes and stage Ⅲ-Ⅳ diabetic nephropathy (CKD 1-3) were selected and divided into observation group and control group in random. On the basis of routine treatment, the control group were given losartan 100 mg/d, the observation group were given calcitriol 0.25 μg/d + losartan 100 mg/d, and intervention was carried out for 12 months. The efficacy of the two groups at 6 months and 12 months after treatment were compared. **Results** After 12 months of treatment, blood phosphorus decreased in the observation group compared with the control group, ($P=0.019$). After the treatment, diastolic blood pressure, serum cystatin C, blood phosphorus, urine albumin/creatinine decreased ($P=0.041$, $P<0.001$, $P=0.007$, $P=0.008$), serum 25-hydroxyvitamin D increased ($P=0.037$) in the observation group. After the treatment, the serum 25-hydroxyvitamin D increased ($P<0.001$) and the serum cystatin C decreased ($P<0.001$) in the control group. Serum 25-(OH)D was positively correlated with FIns ($r=0.26$, $P<0.001$), and negatively correlated with FPG, HbA_{1c}, TG, LDL-C, ($r=-0.30$, -0.29 , -0.34 , -0.26 , -0.22 , $P<0.001$). **Conclusion** Low dose calcitriol combined with losartan can increase serum 25-hydroxyvitamin D concentration, regulate calcium and phosphorus metabolism and provide some reno-protention for patients with DKD.

[Keywords] Diabetic nephropathies; 25-Hydroxyvitamin D₂; Calcitriol

基金项目:上海市长宁区科学技术委员会科研课题(CNKW2015S01)

作者简介:乌日娜, 主治医师, Email: 1106115165@qq.com

通信作者:徐仲卿, 主任医师, Email: zhongqing_xu@126.com

糖尿病肾病是糖尿病常见的并发症,也是慢性肾脏疾病(CKD)的主要病因之一。在发达国家,糖尿病肾病已成为终末期肾病的首要病因,据统计患病率高达 44.5%,在我国约占 15%^[1]。尽管目前许多临床干预,如严格控制血糖、血压,应用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)等在延缓肾功能进展方面起到一定的效果,但大部分患者的肾功能仍在以一定的速度不断丢失。研究发现维生素 D 缺乏是糖尿病肾病的独立危险因素^[2],维生素 D 可能通过影响胰岛 β 细胞功能、胰岛素抵抗、免疫系统、RAS 系统等,而与糖尿病、糖尿病肾病的发生发展密切相关^[3,4]。骨化三醇是体内维生素 D 的最重要代谢活性产物之一。本实验旨在比较分析骨化三醇联合氯沙坦能否有效治疗糖尿病肾病。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2015 年 12 月至 2016 年 12 月期间上海市长宁区周家桥社区 2 型糖尿病、Ⅲ-Ⅳ期糖尿病肾病(CKD 1-3 期)[尿微量清蛋白/尿肌酐(ACR)≥30 mg/g,肾小球滤过率(GFR)≥30 mL/min]患者 84 例。排除符合以下任意一项者:其他继发性肾脏疾病;严重的心、肺、肝、脑部疾病及肿瘤者;骨质疏松患者;低血压者[血压(BP)<90/60 mm Hg];高钙、高磷血症者;对干预用药过敏者。应用随机数字表将患者随机分为观察组、对照组,每组 42 例。观察组男女各 21 例,年龄范围 54~85 岁,年龄(72.86±8.06)岁;对照组男性 17 例,女性 25 例,年龄范围 53~88 岁,年龄(70.79±8.66)岁。两组年龄、性别差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,患者同意并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 所有患者降糖方案不变,血浆糖化血红蛋白控制在 6%~9%,随访过程中血压控制在 130/80 mm Hg 以下,血压控制欠佳者可单独加用氨氯地平片或联合 β 受体阻滞剂降压。对照组口服氯沙坦钾片(默沙东公司生产)100 mg/d,观察组口服骨化三醇(正大海尔制药有限公司生产)0.25 μg/d+氯沙坦钾片(默沙东公司生产)100 mg/d,干预 12 个月,期间定期进行指标监测、随访、健康教育、宣教资料发放。

1.3 观测项目与方法 (1)临床基本资料:记录所有受试者临床基本信息,包括:性别、年龄、身高、体质量、收缩压、舒张压,计算体质指数(BMI)。(2)

生化指标:于治疗前及治疗 6 个月、12 个月分别于清晨空腹(禁食 8~10 h 以上)采取外周静脉血送上海兰卫医学检验所股份有限公司提供各项生化指标检测,包括:空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、血清空腹胰岛素(FIns)、血红蛋白(Hb)、胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、肌酐(Scr)、尿素(BUN)、尿酸、天门冬氨酸转移酶(AST)、谷丙氨酸转移酶(ALT)、碱性磷酸酶(AKP)、血钙(Ca)、血磷(P)、血清胱抑素 C、血清 25-羟维生素 D[25-(OH)D]、尿微量清蛋白/尿肌酐(ACR)。(3)胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)计算公式:FPG(mmol/L)×FIns(μu/mL)/22.5。肾小球滤过率采用 2006 年我国表皮生长因子受体(eGFR)协作组发表的适合我国人群的 GFR 估测公式:eGFR[mL·(min·1.73m⁻²)] = 175 × Scr(mg/dL)^{-1.234} × (年龄)^{-0.179} × (0.79 女性)。(4)记录不良反应。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以 ±S 表示,组内治疗前后及组间比较采用配对 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。部分占整体的比例,以百分数表示。相关性分析使用 Pearson 分析, r 绝对值 >0.2,表示两者具有相关性。主体间效应的检验使用方差分析法。

2 结果

2.1 入组时患者的血清 25-(OH)D 水平 入组的所有糖尿病肾病患者多数存在维生素 D 不足(占总人数的 88.10%),其中维生素 D 严重缺乏 30.95%,维生素 D 缺乏 41.67%,维生素 D 不足 15.48%,维生素 D 充足者仅为 11.9%。所有入组的糖尿病肾病患者在未进行维生素 D 药物干预之前的血清 25-(OH)D 为(16.414±10.376)μg/L。见表 1。

表 1 84 例患者的血清 25-(OH)D 水平

25-(OH)D (μg/L)	例数	百分构成比
<10 (严重缺乏)	26	30.95
10~20 (缺乏)	35	41.67
>20~30 (不足)	13	15.48
>30 (充足)	10	11.90

注:25-(OH)D 为 25-羟维生素 D,下表同

2.2 两组治疗 6 个月前后各项指标 治疗 6 个月,与对照组相比,观察组血钙(Ca)升高($P=0.039$)、血磷(P)下降($P=0.038$);与入组时比较,

观察组 FIns 和 HOMA-IR 显著升高 ($P < 0.001, P = 0.007$)、舒张压和血清胱抑素 C 显著下降 ($P = 0.004, P < 0.001$)、Scr 升高 ($P = 0.045$)、ACR 下降 ($P = 0.044$)；与入组时比较,对照组血清胱抑素 C 显著下降 ($P < 0.001$)、血清 25(OH)D 和血 Ca 显著升高 ($P = 0.006, 0.005$)。见表 2。

2.3 两组治疗 12 个月前后各项指标 治疗 12 个月 后,与对照组相比,观察组 Hb 和血 P 下降 ($P = 0.02, 0.019$)；与入组时比较,观察组 FPG 和血清 25-(OH)D 升高 ($P = 0.03, 0.037$)，舒张压下降

($P = 0.041$)，血清胱抑素 C、血 P 和 ACR 显著下降 ($P < 0.001, P = 0.007, P = 0.008$)；与入组时比较, 对照组血清 25-(OH)D 显著升高 ($P < 0.001$)，血清 胱抑素 C 显著下降 ($P < 0.001$)。见表 3。

2.4 血清 25(OH)D 与各变量的 Pearson 相关性分析 血清 25(OH)D 与 FIns 呈正相关,与 FPG、HbA_{1c}、TG、LDL-C、P 呈负相关,与血清胱抑素 C 无 明显相关性(见表 4)。治疗组血清 25(OH)D 的升 高、血清胱抑素 C 的下降、ACR 的下降,与口服骨化 三醇无关。

表 2 两组治疗 6 个月前后各项指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	观察组($n = 42$)			对照组($n = 42$)			入组时组 间比较	6 个月后组 间比较
	治疗前	6 个月	t 值/ P 值	治疗前	6 个月	t 值/ P 值		
FPG(mmol/L)	7.05 ± 1.80	7.32 ± 1.98	-1.00/0.32	7.15 ± 1.36	7.29 ± 1.49	-0.73/0.47	-0.30/0.77	0.07/0.94
HbA _{1c} (%)	7.08 ± 1.09	7.23 ± 1.65	-0.72/0.48	7.35 ± 1.33	7.21 ± 0.82	0.96/0.34	-1.04/0.30	0.07/0.95
FIns(μU/mL)	20.55 ± 28.03	23.50 ± 30.59	-4.88/ <0.001	16.60 ± 23.93	16.08 ± 19.44	0.35/0.73	0.67/0.51	1.30/0.20
HOMA-IR	6.11 ± 7.42	7.60 ± 9.83	-2.82/0.007	5.34 ± 7.56	5.09 ± 4.98	0.48/0.63	0.45/0.65	1.47/0.15
收缩压(mm Hg)	129.95 ± 12.42	129.60 ± 9.34	-0.18/0.86	129.48 ± 10.77	130.21 ± 9.64	-0.46/0.65	0.18/0.86	-0.28/0.78
舒张压(mm Hg)	78.67 ± 7.62	75.55 ± 7.70	3.03/0.004	76.21 ± 8.28	76.52 ± 8.36	-0.29/0.77	1.19/0.24	-0.55/0.58
BMI(kg/m ²)	23.845 ± 4.40	24.33 ± 2.80	-0.90/0.37	24.42 ± 2.77	24.80 ± 3.38	-0.52/0.61	-1.07/0.29	-0.64/0.53
Hb(g/L)	133.93 ± 13.38	132.79 ± 12.24	0.85/0.40	137.31 ± 15.82	138.99 ± 13.89	-1.24/0.22	-0.93/0.36	-1.94/0.06
TC(mmol/L)	5.05 ± 1.11	4.92 ± 1.15	0.94/0.35	4.83 ± 1.11	4.82 ± 1.02	0.06/0.96	1.08/0.29	0.48/0.64
TG(mmol/L)	1.70 ± 1.14	1.61 ± 0.94	1.08/0.29	1.88 ± 0.81	1.95 ± 0.83	-0.77/0.45	-0.84/0.41	-1.83/0.07
HDL-C(mmol/L)	1.44 ± 0.52	1.47 ± 0.51	-0.53/0.60	1.40 ± 0.50	1.45 ± 0.47	-0.99/0.33	0.35/0.73	0.29/0.77
LDL-C(mmol/L)	3.09 ± 0.93	2.99 ± 0.96	0.74/0.46	2.96 ± 0.97	2.99 ± 0.86	-0.20/0.84	0.74/0.47	0.024/0.98
血清胱抑素 C(mg/L)	1.02 ± 0.04	0.93 ± 0.04	7.109/ <0.001	1.07 ± 0.04	1.01 ± 0.03	4.54/0.00	-0.89/0.38	-1.49/0.14
Scr(μmol/L)	72.71 ± 19.62	76.05 ± 26.35	-2.07/0.045	80.59 ± 20.40	83.40 ± 19.75	-1.39/0.17	-1.73/0.09	-1.43/0.16
BUN(mmol/L)	6.26 ± 1.68	6.59 ± 1.98	-1.77/0.09	6.20 ± 1.56	6.38 ± 1.50	-1.18/0.244	0.19/0.85	0.57/0.58
尿酸(μmol/L)	329.21 ± 75.67	331.64 ± 68.57	-0.40/0.69	341.60 ± 79.82	340.86 ± 77.16	0.086/0.93	-0.69/0.49	-0.64/0.53
25-(OH)D(μg/L)	17.63 ± 11.81	19.30 ± 11.29	-1.72/0.09	15.20 ± 8.68	16.45 ± 9.09	-2.87/0.006	1.05/0.30	1.27/0.21
Ca(mmol/L)	2.37 ± 0.10	2.41 ± 0.10	-1.991/0.053	2.29 ± 0.17	2.33 ± 0.19	-2.98/0.005	2.81/0.008	2.14/0.039
P(mmol/L)	1.15 ± 0.15	1.11 ± 0.17	1.66/0.11	1.23 ± 0.28	1.21 ± 0.23	0.47/0.64	-1.49/0.14	-2.14/0.038
eGFR	96.60 ± 23.91	94.62 ± 28.63	1.03/0.31	84.48 ± 20.04	83.93 ± 23.29	0.31/0.76	2.59/0.013	1.91/0.064
ACR(mg/g)	228.47 ± 460.99	128.37 ± 319.88	2.11/0.044	83.73 ± 166.77	106.20 ± 303.21	-0.65/0.52	1.58/0.12	0.25/0.81

注:FPG 为空腹血糖;HbA_{1c} 为糖化血红蛋白;FIns 空腹胰岛素;HOMA-IR 为胰岛素抵抗指数;BMI 为体质指数;Hb 为血红蛋白;TC 为胆固醇;TG 为三酰甘油;HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇;Scr 为肌酐;BUN 为尿素;25-(OH)D 为 25-羟维生素 D ;Ca 为钙;P 为磷;eGFR 为表皮生长因子受体;ACR 为尿微量白蛋白/尿肌酐;下表同

表 3 两组治疗 12 个月前后各项指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	观察组 (n = 42)			对照组 (n = 42)			12 个月后组间比较
	治疗前	12 个月	t 值/P 值	治疗前	12 个月	t 值/P 值	
FPG (mmol/L)	7.05 ± 1.80	7.71 ± 2.62	-2.25/0.03	7.15 ± 1.36	7.74 ± 2.46	-1.59/0.12	-0.055/0.96
HbA _{1c} (%)	7.08 ± 1.09	7.25 ± 1.41	-1.02/0.31	7.35 ± 1.33	7.31 ± 1.25	0.29/0.78	-0.22/0.82
FIns (μU/mL)	20.52 ± 8.03	21.18 ± 24.34	-5.36/0.60	16.60 ± 23.93	14.98 ± 19.17	0.97/0.34	1.23/0.23
HOMA-IR	6.11 ± 7.42	7.07 ± 6.95	-1.56/0.13	5.34 ± 7.56	5.06 ± 5.25	0.41/0.69	1.39/0.17
收缩压 (mm Hg)	129.95 ± 12.42	124.83 ± 18.95	1.599/0.12	129.48 ± 10.77	130.10 ± 11.85	-0.29/0.78	-1.56/0.12
舒张压 (mmHg)	78.67 ± 7.62	76.36 ± 6.75	2.11/0.04	76.21 ± 8.28	74.86 ± 7.98	1.08/0.29	0.89/0.38
BMI (kg/m ²)	23.84 ± 4.40	24.41 ± 2.78	-1.07/0.29	24.80 ± 3.38	25.13 ± 3.52	-1.36/0.18	-0.97/0.34
Hb (g/L)	133.93 ± 13.38	132.88 ± 14.03	0.77/0.45	137.31 ± 15.82	140.71 ± 13.34	-2.14/0.04	-2.39/0.02
TC (mmol/L)	5.05 ± 1.11	4.83 ± 1.09	1.88/0.07	4.83 ± 1.11	4.78 ± 0.89	0.41/0.69	0.28/0.78
TG (mmol/L)	1.70 ± 1.14	1.61 ± 0.78	0.57/0.57	1.88 ± 0.81	1.89 ± 0.73	-0.11/0.92	-1.67/0.10
HDL-C (mmol/L)	1.44 ± 0.52	1.42 ± 0.48	0.48/0.63	1.40 ± 0.50	1.42 ± 0.47	-0.48/0.63	-0.05/0.96
LDL-C (mmol/L)	3.09 ± 0.93	2.90 ± 1.01	1.34/0.19	2.96 ± 0.97	2.98 ± 0.77	-0.16/0.87	-0.45/0.65
血清胱抑素 C (mg/L)	1.02 ± 0.04	0.82 ± 0.03	12.75/ <0.001	1.07 ± 0.04	0.89 ± 0.03	9.26/ <0.001	-1.48/0.15
Scr (μmol/L)	72.71 ± 19.62	74.81 ± 20.75	-0.97/0.34	80.59 ± 20.40	82.29 ± 20.27	-0.69/0.50	-1.65/0.11
BUN (mmol/L)	6.26 ± 1.68	6.58 ± 1.44	-1.83/0.07	6.20 ± 1.56	6.38 ± 1.44	-1.24/0.22	0.69/0.50
尿酸 (μmol/L)	329.21 ± 75.67	323.41 ± 69.90	0.56/0.58	341.60 ± 79.82	333.19 ± 83.09	0.83/0.41	-0.66/0.52
25-(OH)D (μg/L)	17.63 ± 11.81	19.73 ± 11.72	-2.16/0.04	15.19 ± 8.68	17.57 ± 9.49	-4.44/ <0.001	0.91/0.37
Ca (mmol/L)	2.37 ± 0.10	2.36 ± 0.11	0.52/0.61	2.29 ± 0.17	2.33 ± 0.20	-2.14/0.04	0.73/0.47
P (mmol/L)	1.15 ± 0.15	1.06 ± 0.16	2.86/0.01	1.23 ± 0.28	1.1 ± 0.26	1.11/0.27	-2.45/0.02
eGFR	96.60 ± 23.91	93.15 ± 22.36	1.23/0.23	84.48 ± 20.04	85.43 ± 21.3	-0.50/0.62	1.65/0.11
ACR (mg/g)	228.47 ± 460.99	121.77 ± 316.35	2.85/0.01	83.73 ± 166.77	46.37 ± 94.38	1.41/0.17	1.23/0.23

表 4 血清 25 (OH) D 与相关指标的 Pearson 相关性分析

统计学结果	FPG	HbA _{1c}	FIns	TC	TG	LDL-C	血清胱抑素 C	ACR	P
r 值	-0.30	-0.29	0.26	-0.19	-0.34	-0.26	0.01	-0.21	-0.22
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	>0.05	<0.001	<0.001

2.5 不良反应 两组患者均未出现严重不良反应。

3 讨论

维生素 D 缺乏已经成为全球性的健康问题。Lu 等^[5] 在中国上海地区调查结果显示, 冬季有 84% 的男性和 89% 的女性存在维生素 D 缺乏。国外大样本临床研究表明, 糖尿病患者维生素 D 水平明显低于非糖尿病患者, 老年 2 型糖尿病患者维生素 D 缺乏更加严重^[6]。缺乏维生素 D 是 CKD 的重要特征, Diaz 等^[7] 随访了 1216 例糖尿病患者 6 年, 其中 30.7% 有糖尿病肾病, 48.9% 患者维生素 D 缺乏, 36.6% 患者维生素 D 不足。研究表明糖尿病患者肾脏内肾素、血管紧张素水平较高^[8]。1,25 二羟基维生素 D₃ 是 RAS 系统的负性调节剂, 可以抑制肾素的生物合成。维生素 D 则可以通过激活维生素 D 受体介导的核因子 κB (NF-κB) 途径, 从而抑制

高糖诱导的血管紧张素的表达。高糖促进与血管紧张素基因启动子上 -1734 位点的 NF-κB 结合的 p65/p50 表达增加, 而维生素 D 通过稳定 IκBα 蛋白而抑制这种结合, 从而抑制血管紧张素的表达^[9]。因此, 认为维生素 D 及类似物可以通过抑制 RAS 而阻止糖尿病肾病肾脏损害。维生素 D 还可以抑制转化生长因子 β (TGF-β)、单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1) 的产生, 从而减少肾小球硬化的发生^[10]。另外, 维生素 D 还有抗炎作用, 包括促进前列腺素的合成、抑制内源性免疫系统等。维生素 D 缺乏可引起 C 反应蛋白升高, VITAL 研究显示经帕立骨化醇治疗后系统炎症指标, 包括 CRP 和 TNF-α 均下降^[11]。既往研究提示在 3-4 期 CKD 伴有 2 型糖尿病的患者中血清 25 羟维生素 D 浓度每下降 10 nmol/L 就会伴随 0.2% 的糖化血红蛋白值的升

高^[12],而骨化三醇辅助治疗老年 2 型糖尿病可发挥调节血糖、血脂、血压、降低 C 反应蛋白^[13]。

本研究再次证明糖尿病肾病患者多数存在维生素 D 不足(占观察总人数的 88.10%)。小剂量维生素 D 补充并没有使观察组血清 25(OH)D 浓度与对照组相比差异有统计学意义(P 均 >0.05);而对照组虽未进行口服维生素 D 补充,仅通过定期实验室指标监测、随访、健康教育讲座、宣教资料发放,其血清 25(OH)D 浓度与治疗前相比却发生显著性升高(6 个月时 $P=0.006$,12 个月时 $P<0.001$)。分析其原因:人体内的 25(OH)D 水平,很大程度与日光照射、户外活动、合理膳食等因素相关,通过定期监测、随访和健康教育,入组人群均关注了糖尿病肾病与维生素 D 的相关性,采用了更加健康的生活方式(增加日光照射时间、合理膳食),因此所有入组患者的血清 25(OH)D 水平在 12 个月与各自入组时相比均有显著升高(观察组 $P=0.037$,对照组 $P<0.001$),且两组的血清胱抑素 C 与各自入组时相比均有显著下降(两组 P 均 <0.001 ,而两组间差异无统计学意义。观察组 ACR 治疗 6 个月、12 个月时与治疗前相比均有下降($P=0.044,0.008$),证实补充维生素 D 可明显减少尿蛋白的排泄,但与对照组差异无统计学意义($P>0.05$)。

本研究仅选取本社区小样本进行观察,观察时间相对较短,补充活性维生素 D 能够减少糖尿病肾病患者的尿微量清蛋白,但对 eGFR 的影响可能因样本数较少,或影响因素过多,没有发现明显差异,国内外有关维生素 D 对糖尿病肾病治疗尚无统一结论,有待进一步大样本量、长期的临床研究证实。

参考文献

- [1] 陈灏珠,林果为.实用内科学[M].13 版.北京:人民卫生出版社,2009:1054-1055.
- [2] FERNÁNDEZ-JUÁREZ G,LUÑO J,BARRIO V,et al. 25(OH) vitamin D levels and renal disease progression in patients with type 2 diabetic nephropathy and blockade of the renin-angiotensin system[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2013,22(8):1870-1876.
- [3] CARDOSO-SÁNCHEZ L I,COMEZ-DFAZ R A,WACHER N H. Vitamin D intake associates with insulin resistance in type 2 diabetes, but not in latent autoimmune diabetes in adults[J]. Nutr Res, 2015,35(8):689-699.
- [4] PRIETL B, TREIBER G, MADER J K, et al. High-dose cholecalciferol supplementation significantly increases peripheral CD4⁺ Tregs in healthy Adults without negatively affecting the frequency of other immune cells[J]. Eur J Nutr, 2014,53(3):751-759.
- [5] LU H K, ZHANG Z, KE Y H, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in China: relationship with the level of parathyroid hormone and makers of bone turnover[J]. Plos One, 2012,7(11):e47264 [2018-08-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23144810>. DOI: 10.1371/journal.pone.0047264.
- [6] HIRANI V, CUMMING R G, LE COUTEUR D G, et al. Low levels of 25-hydroxy vitamin D and active 1,25-dihydroxyvitamin D independently associated with type 2 diabetes mellitus in older Australian men: the concord health and ageing in men project[J]. J Am Geriatr Soc, 2014,62(9):1741-1747.
- [7] DIAZ V A, MAINOUS AG 3RD, CAREK P J, et al. The association of vita-minD deficiency and insufficiency with diabetic nephropathy: implications for health disparities[J]. J Am Board Fam Med, 2009,22(5):521-527.
- [8] ZIMPELMANN J, KUMAR D, LEVINE D Z, et al. Early diabetes mellitus stimulates proximal tubulorenin mRNA expression in the rat[J]. Kidney Int, 2000,58(6):2320-2330.
- [9] ZHANG Z, YUAN W, SUN L, et al. 1,25-Dihydroxy vitamin D3 targeting of NF-kappa B suppresses high glucose-induced MCP-1 expression in mesangial cells[J]. Kidney Int, 2007,72(2):193-201.
- [10] THOMAS M C, COOPER M E. Into the light diabetic nephropathy and vitamin D[J]. Lancet, 2010,376(9752):1521-1522.
- [11] GAL-MOSCOVICI A, SPRAGUE S M. Use of vitamin D in chronic kidney disease patients[J]. Kidney Int, 2010,78(2):146-151.
- [12] LIM L L, NG Y M, KANG P S, et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and glycated hemoglobin levels in type 2 diabetes patients with chronic kidney disease[J]. J Diabetes Investig, 2018,9(2):375-382.
- [13] 李文静, 秦爱平, 陈凯, 等. 骨化三醇辅助老年 2 型糖尿病患者的疗效及其对血清炎性因子的影响[J]. 疑难病杂志, 2017,16(7):682-685.

(收稿日期:2018-12-02)