

慢性肾脏病患者应重视补充普通维生素 D

张慧玲, 谢忠建

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:81072219,81272973,81471055,81672646)

作者单位: 410011 长沙,中南大学湘雅二医院代谢内分泌科,代谢性骨病学湖南省重点实验室,国家代谢性疾病临床医学研究中心(张慧玲,谢忠建); 414000 湖南,岳阳市第一人民医院内分泌科(张慧玲)

作者简介: 张慧玲(1991-),女,医学硕士,住院医师,研究方向:代谢内分泌疾病的诊治。E-mail:zhanghl8med@126.com

通讯作者: 谢忠建(1962-),男,医学博士,教授,主任医师,研究方向:钙和维生素 D 的代谢和作用。E-mail:zhongjian.xie@outlook.com



谢忠建,临床医学博士,中南大学湘雅二医院代谢内分泌科教授,博士生导师,中南大学代谢内分泌研究所所长。曾在丹麦临床与基础医学中心(CCBR)从事过博士后研究,并先后在美国加州大学旧金山分校(UCSF)任助理教授、副教授和美国北加州研究院(NCIRE)高级研究员。主持多项美国国立卫生研究院(NIH)基金项目及中国国家自然科学基金项目。主要研究领域为维生素 D 和钙的代谢与作用,主要研究成果为发现了 1,25-双羟维生素 D 的自身调节机制以及与钙协同调节细胞分化的机制。曾获得美国骨与矿盐研究学会“Young Investigator”奖和美国皮肤研究学会的“Kligman”奖。现任中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病学

分会委员、中国老年保健医学研究会老年骨质疏松分会副主任委员、湖南省医学会内分泌学专业委员会副主任委员、湖南省医学会内分泌学专业委员会骨质疏松与骨矿盐疾病学组组长、《中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志》编委。

[摘要] 慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)患者常伴有营养性维生素 D 缺乏的情况,虽然活性维生素 D 已被广泛用于 CKD 的治疗,但普通维生素 D 的补充尚未得到足够关注。研究证实普通维生素 D 的补充区别于活性维生素 D 临床意义,充足的 25(OH)D 水平除了能给肾脏尚存的 1 α 羟化酶提供足够的底物以外,还可促进肾外组织在局部产生更多的 1,25(OH)₂D,调节许多组织细胞的增殖和分化。因此,对 CKD 患者来说,除了补充活性维生素 D 外,普通维生素 D 的补充也值得重视。

[关键词] 慢性肾脏病; 维生素 D 缺乏; 普通维生素 D; 活性维生素 D

[中图分类号] R 692 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2018)12-1192-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2018.12.04

Nutritional vitamin D supplementation requires attention to patients with chronic kidney disease ZHANG

Hui-ling, XIE Zhong-jian. Department of Endocrinology and Metabolism, Hunan Provincial Key Laboratory of Metabolic Bone Diseases, National Clinical Research Center for Metabolic Disease, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China

[Abstract] Patients with chronic kidney disease(CKD) are more prone to developing vitamin D deficiency. Although traditional therapies with active vitamin D or vitamin D analogues have been widely used in patients with CKD, nutritional vitamin D supplementation is not paid much attention. There is increasing evidence suggesting that supplementation with plain vitamin D has important clinical benefits distinguishing from active vitamin D. Adequate serum 25(OH)D not only provides renal 1 alpha hydroxylase with sufficient substrate, but also contributes to local production of 1, 25(OH)₂D in the extra-renal tissues. Thus generating their own 1, 25(OH)₂D from circulating 25(OH)D creates pleiotropic effects, including regulation of proliferation and differentiation of many cell types. Therefore, nutritional vitamin D supplementation should be paid sufficient attention in CKD patients with vitamin D deficiency.

[Key words] Chronic kidney disease(CKD); Vitamin D deficiency; Nutritional vitamin D; Active vitamin D

慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)患者常伴有钙磷代谢紊乱,包括血钙、血磷、甲状旁腺激素(parathyroid hormone,PTH)、成纤维细胞生长因子23(fibroblast growth factor 23,FGF23)、25羟维生素D[25-hydroxyvitamin D,25(OH)D]和1,25双羟维生素D[1,25-dihydroxyvitamin D,1,25(OH)₂D]等水平的改变。其中,维生素D缺乏越来越受到关注,尽管活性维生素D已被广泛用于治疗CKD患者的继发性甲状旁腺功能亢进(secondary hyperparathyroidism,SHPT)症,但越来越多的证据显示维生素D对CKD的发展有重要影响。本文主要讨论维生素D缺乏对CKD患者的影响以及维生素D补充治疗在CKD治疗中的地位。

1 维生素D概述

维生素D分为维生素D₂和维生素D₃,前者来源于植物性食物,后者来源于动物性食品和人体皮肤自身的合成。维生素D由肝脏25羟化酶羟化后生成25(OH)D₂和25(OH)D₃,二者统称为25(OH)D,血液循环中的绝大部分25(OH)D与维生素D结合蛋白(vitamin D binding protein,DBP)结合,以这种结合形式存在于血液循环中。25(OH)D在肾或肾外组织(皮肤、甲状旁腺、骨组织、血管内皮、免疫系统、心肌、胎盘滋养层等)中的1 α 羟化酶作用下转变为1,25(OH)₂D(骨化三醇,又名活性维生素D)^[1]。1,25(OH)₂D与维生素D受体(vitamin D receptor,VDR)结合从而调节靶基因的转录,细胞内的1,25(OH)₂D还可经24羟化酶羟化为1,24,25(OH)₃D而失活。

2 维生素D缺乏的定义

临床上将血25(OH)D作为评估人体内维生素D代谢状态的最佳指标。因为1,25(OH)₂D受机体其他因子调控,当维生素D缺乏程度较轻时,机体可通过调节PTH、FGF23使1,25(OH)₂D维持在正常范围,所以1,25(OH)₂D不能真实反映维生素D营养状况。根据血清25(OH)D水平定义维生素D缺乏为25(OH)D水平<20 ng/ml(1 ng/ml=2.5 nmol/L),20~29 ng/ml为不足, \geq 30 ng/ml为充足。当25(OH)D水平在30 ng/ml以上才能使维生素D发挥更大的作用,对各种组织的功能进行调节。

3 普通人群和CKD患者维生素D的营养状态

维生素D缺乏在个人群中都较为普遍。美国国家健康和营养调查研究(National Health and Nutrition Examination Survey,NHANES)^[2]显示46.1%的成年人有维生素D缺乏(\leq 20 ng/ml),其中黑人(82.1%)概率最高,其次是西班牙裔(69.2%)。2016年基于北京

朝阳医院居民体检的一项横断面研究^[3]显示,87.1%居民存在维生素D缺乏(\leq 20 ng/ml或50 nmol/L),10%居民存在维生素D不足(20~30 ng/ml或50~75 nmol/L)。即便是在光照充足的国家,维生素D缺乏的情况也是严重的,柬埔寨2014年人口健康调查^[4]显示,妇女群体中维生素D<30 ng/ml(75 nmol/L)的比例占到64.6%,儿童群体则占到34.8%。CKD患者因食欲减退、阳光照射过少、尿毒素和代谢性酸中毒等毒性代谢产物影响肠道功能等因素导致维生素D缺乏,而蛋白尿或者腹膜透析使得维生素D/DBP复合物流失增加,导致CKD患者血25(OH)D水平较普通人群更低,维生素D缺乏情况也更严重。美国第三次NHANES调查^[5]发现肾小球滤过率估算值(eGFR)<60 ml/min/1.73 m²人群中25(OH)D水平<30 ng/ml(75 nmol/L)和<20 ng/ml(50 nmol/L)的比例分别是76.5%和35.4%,而在eGFR \geq 60 ml/min/1.73 m²人群中的比例分别是70.5%和30.3%。González等^[6]收集有关医院肾病门诊患者资料显示86%的CKD 1~4期患者血清25(OH)D<30 ng/ml(75 nmol/L),而维持性血液透析患者中维生素D不足的比例高达97%。

4 维生素D缺乏的危害

维生素D缺乏与骨质疏松、骨软化、骨骼肌肌力减弱都有密切关系。德国一项研究^[7]收集了意外事故受害者骨组织,通过活检及免疫组化发现25(OH)D水平与骨软化相关,且在25(OH)D>30 ng/ml(75 nmol/L)人群中完全没有骨软化迹象。美国第三次NHANES调查^[5]提示25(OH)D水平<12 ng/ml的全因死亡率在eGFR<60 ml/min/1.73 m²的人群中是24~30 ng/ml组的1.41倍,在eGFR \geq 60 ml/min/1.73 m²人群中则是1.32倍。维生素D缺乏还与慢性心功能衰竭^[8]、自身免疫性疾病^[9]、糖尿病^[10]、肿瘤^[11]、喘息性疾病^[12]、精神分裂症^[13]、抑郁症^[14]等疾病有密切关系。

5 普通人群维生素D的补充

普通人通过皮肤暴露于阳光、饮食摄入和服用维生素D补充制剂等多种途径可补充维生素D。植物性食物,如受紫外线照射过的蘑菇;动物性食物,如深海多脂质鱼、添加维生素D的强化牛奶等,都是含维生素D相对丰富的食物。至于补充剂量,美国医学研究院^[15]建议19~70岁人群补充600 IU/d,70岁以上800 IU/d,该剂量主要针对健康人群。2011年版美国内分泌学会所推荐的补充剂量为1500~2000 IU/d,主要针对的是非健康人群。我国的2017年版《原发性骨质疏松症诊疗指南》推荐维生素D用于骨质疏松的防治时,补充剂量可为800~1200 IU/d。

6 CKD 患者活性维生素 D 的补充

对 CKD3 期及以上的患者来说,随着 eGFR 降低,有效肾单位减少,1 α 羟化酶减少,以及高 FGF23 对 1 α 羟化酶的抑制等情况会导致自身不能合成足够 1,25(OH)₂D。补充外源性 1,25(OH)₂D 或其类似物可以维持正常的钙磷平衡、降低血 PTH 水平、改善心血管病变,从而达到降低 CKD 患者心血管事件的风险。

7 CKD 患者补充普通维生素 D 的必要性

肾外组织 1 α 羟化酶和 VDR 存在广泛的表达,这提示许多细胞需要一定浓度的 1,25(OH)₂D 调节靶基因并发挥其生理效应。肾外组织 1,25(OH)₂D 的自分泌及旁分泌独立于肾脏 1 α 羟化酶,不受 PTH 的调节,因此,自分泌及旁分泌主要依赖循环血中 25(OH)D 浓度,外源性补充活性维生素 D 并不能改善循环血中 25(OH)D 低水平状态,只有对各期 CKD 患者补充普通维生素 D 才有利于肾外组织自身合成足够的 1,25(OH)₂D。Saab 等^[16]对长期透析患者进行回顾性研究发现,曾经使用过活性维生素 D 患者的 25(OH)D 基线水平[(15.62 ± 6.56)ng/ml]甚至比未服用任何活性维生素 D 患者的基线水平[(21.36 ± 12.43)ng/ml]还要低。这说明即使补充了活性维生素 D,长期血透患者的 25(OH)D 水平仍处于缺乏状态。普通维生素 D 补充治疗不仅增加血透患者肾外组织 1,25(OH)₂D 的产生,还能降低 PTH 水平。法国研究者们^[17]为了证实肾外 1 α 羟化酶对循环 1,25(OH)₂D 的贡献,对近 6 个月未接受过任何维生素 D 衍生物或拟钙剂并且存在维生素 D 缺乏的血透患者每天给予口服维生素 D₃ 400 ~ 1 200 IU(根据维生素 D 缺乏的程度来决定具体剂量),连续干预 6 个月后,25(OH)D 水平从(27.8 ± 18)nmol/L 升高到(118 ± 34)nmol/L($P < 0.001$),1,25(OH)₂D 水平从(7.7 ± 5)pmol/L 升高到(30.5 ± 15)pmol/L($P < 0.001$),PTH 从(144 ± 108)pg/ml 下降至(108 ± 63)pg/ml($P = 0.05$)。Ritter 等^[18]抑制牛甲状旁腺细胞的 1 α 羟化酶后,25(OH)D 仍然可以抑制 PTH,这说明 25(OH)D 可直接调节 PTH,与 1,25(OH)₂D 对 PTH 的抑制作用无关。堪萨斯医学中心一项研究^[19]纳入 7 例维生素 D 缺乏[25(OH)D < 25 ng/ml]并长期接受维持性血透的终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)患者,检测其在服用普通维生素 D₃ 前、服用普通维生素 D₃ 8 周后改为口服帕立骨化醇 2 周后(共 3 次)的循环血单核细胞的 VDR、CYP27B1、CYP24A1、Toll 样受体 2、抗菌肽和

炎症因子的表达,发现普通维生素 D₃ 可以降低循环血中炎症因子的水平,而改为口服帕立骨化醇后,炎症因子仍然保持在低水平或回到基线水平,这些数据提示 ESRD 患者补充普通维生素 D 对循环血中的单核细胞和炎症标志物有良性生物效应。除了对抗外源性抗原,25(OH)D 还能降低自身免疫反应。瑞典一项研究^[20]调查了母亲孕期维生素 D 的补充情况,并在婴儿 1 岁时测量血抗谷氨酸脱羧酶抗体和抗胰岛抗原-2 抗体,发现母亲孕期有补充维生素 D 的子女 1 岁时的两种抗体水平均低于对照组。总之,25(OH)D 具有降低 PTH,产生抗菌肽,降低炎症因子,提供免疫监视,抑制自身免疫和改善 CKD 患者整体死亡率等多种作用,因此合理补充普通维生素 D 在 CKD 的治疗中具有重要的价值。

8 CKD 患者补充普通维生素 D 的剂型和剂量

尽管有研究发现长期补充维生素 D₃ 比维生素 D₂ 更能有效地维持正常的 25(OH)D 水平^[21],但目前临床指南多认为维生素 D₂ 和维生素 D₃ 的效率没有明显差异。2017 年 CKD-MBD 指南建议 CKD 患者普通维生素 D 的补充策略和目标水平与普通人群相同。

9 结语

活性维生素 D 在 CKD 治疗中的应用相当广泛,但越来越多的研究证实普通维生素 D 的补充同样具有重要价值。普通维生素 D 的补充不仅可以为肾 1 α 羟化酶提供充足的底物,还可以促进肾外组织在局部合成 1,25(OH)₂D,以调节局部组织细胞的功能,降低心血管事件的发生风险。因此,对 CKD 患者来说,普通维生素 D 和活性维生素 D 的联合值得重视。

参考文献

- 1 Nykjaer A, Dragun D, Walther D, et al. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D₃[J]. Cell,1999,96(4):507-515.
- 2 Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults[J]. Nutr Res,2011,31(1):48-54.
- 3 Ning Z, Song S, Miao L, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in urban health checkup population[J]. Clin Nutr,2016,35(4):859-863.
- 4 Smith G, Wimalawansa SJ, Lailou A, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in cambodian women: a common deficiency in a sunny country[J]. Nutrients,2016,8(5), pii: E290.
- 5 Kramer H, Sempos C, Cao G, et al. Mortality rates across 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels among adults with and without estimated glomerular filtration rate < 60 ml/min/1.73 m²: the third national health and nutrition examination survey [J]. PLoS One, 2012,7(10):e47458.

- 6 González EA, Sachdeva A, Oliver DA, et al. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study[J]. *Am J Nephrol*,2004,24(5):503-510.
- 7 Priemel M, von Domarus C, Klatte TO, et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients[J]. *J Bone Miner Res*,2010,25(2):305-312.
- 8 Zittermann A, Schleithoff SS, Götting C, et al. Poor outcome in end-stage heart failure patients with low circulating calcitriol levels[J]. *Eur J Heart Fail*,2008,10(3):321-327.
- 9 Smolders J, Thewissen M, Peelen E, et al. Vitamin D status is positively correlated with regulatory T cell function in patients with multiple sclerosis[J]. *PLoS One*,2009,4(8):e6635.
- 10 Gorham ED, Garland CF, Burgi AA, et al. Lower prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D concentration is associated with higher risk of insulin-requiring diabetes: a nested case-control study[J]. *Diabetologia*,2012,55(12):3224-3227.
- 11 Pilz S, Dobnig H, Winklhofer-Roob B, et al. Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D predict fatal cancer in patients referred to coronary angiography[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*,2008,17(5):1228-1233.
- 12 Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, et al. Dairy food, calcium and vitamin D intake in pregnancy, and wheeze and eczema in infants[J]. *Eur Respir J*,2010,35(6):1228-1234.
- 13 Doğan Bulut S, Bulut S, Gökem Atalan D, et al. The relationship between symptom severity and low vitamin D levels in patients with schizophrenia[J]. *PLoS One*,2016,11(10):e165284.
- 14 Jhee JH, Kim H, Park S, et al. Vitamin D deficiency is significantly associated with depression in patients with chronic kidney disease [J]. *PLoS One*,2017,12(2):e171009.
- 15 Pramyothin P, Holick MF. Vitamin D supplementation: guidelines and evidence for subclinical deficiency[J]. *Curr Opin Gastroenterol*,2012,28(2):139-150.
- 16 Saab G, Young DO, Gincheran Y, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and the safety and effectiveness of monthly ergocalciferol in hemodialysis patients[J]. *Nephron Clin Pract*,2007,105(3):c132-c138.
- 17 Jean G, Terrat JC, Vanel T, et al. Evidence for persistent vitamin D 1-alpha-hydroxylation in hemodialysis patients: evolution of serum 1,25-dihydroxycholecalciferol after 6 months of 25-hydroxycholecalciferol treatment[J]. *Nephron Clin Pract*,2008,110(1):c58-c65.
- 18 Ritter CS, Armbrrecht HJ, Slatopolsky E, et al. 25-Hydroxyvitamin D(3) suppresses PTH synthesis and secretion by bovine parathyroid cells[J]. *Kidney Int*,2006,70(4):654-659.
- 19 Stubbs JR, Idiculla A, Slusser J, et al. Cholecalciferol supplementation alters calcitriol-responsive monocyte proteins and decreases inflammatory cytokines in ESRD[J]. *J Am Soc Nephrol*,2010,21(2):353-361.
- 20 Brekke HK, Ludvigsson J. Vitamin D supplementation and diabetes-related autoimmunity in the ABIS study[J]. *Pediatr Diabetes*,2007,8(1):11-14.
- 21 Logan VF, Gray AR, Peddie MC, et al. Long-term vitamin D3 supplementation is more effective than vitamin D2 in maintaining serum 25-hydroxyvitamin D status over the winter months[J]. *Br J Nutr*,2013,109(6):1082-1088.

[收稿日期 2018-09-03][本文编辑 谭毅]

《中国临床新医学》杂志投稿须知

凡投本刊的稿件,除按学术论文格式要求书写外,务请完善以下内容与项目:

1. 中文摘要、关键词(按规范格式书写)。
2. 英文题目,作者(汉拼),英文单位名称,英文摘要和关键词(按规范格式书写)。
3. 论文的统计学处理方法。
4. 单位投稿介绍信。
5. 作者简介(姓名、出生年、性别、学历、学位、职称、研究方向)。
6. 第一作者联系地址、邮编、电话和 E-mail。

· 本刊编辑部 ·