

25羟维生素D₃在维持性血液透析患者中的水平及相关因素分析

单 婧, 王永翠, 高 卓, 陈 丁, 李晓梅, 刘 东

[摘要] 目的 分析维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者25羟维生素D₃[25 hydroxy vitamin D, 25(OH)D₃]水平及相关影响因素。方法 选取2017年1月—2019年1月在空军特色医学中心血液净化中心接受血液透析治疗的尿毒症患者90例, 根据其25(OH)D₃水平分为25(OH)D₃低下组(缺乏+不足)、正常组, 并化验血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血磷(P)、血钙(Ca)、全段甲状旁腺激素(intact parathyroid hormone, iPTH)、白蛋白(albumin, Alb)、血清碱性磷酸酶(serum alkaline phosphatase, ALP)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)等指标。结果 本组患者共发生25(OH)D₃水平低下64例, 发生率71.1%(64/90)。25(OH)D₃低下组在身高、性别、Hb、TG、HDL水平与正常组差异有统计学意义($P < 0.05$); Pearson相关分析表明, 身高、Hb、HDL与25(OH)D₃水平相关; 多因素回归分析表明显示, Hb、HDL是影响维持性血液透析患者25(OH)D₃水平的独立影响因素。结论 维持性血液透析患者存在25(OH)D₃水平低下, Hb、HDL对维持性血液透析患者25(OH)D₃水平发挥重要作用。

[关键词] 尿毒症; 25羟维生素D₃; 血液透析

[中图分类号] R692.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-3402 (2021) 02-145-04

DOI: 10.3969/j.issn.2095-3402.2021.02.015

25-hydroxy vitamin D₃ levels and related factors among maintenance hemodialysis patients

SHAN Jing*, WANG Yongcui, GAO Zhuo, CHEN Ding, LI Xiaomei, LIU Dong. *Department of Nephrology, Air Force Medical Center, Beijing 100142, China

Corresponding author: LIU Dong, E-mail: 2758206850@qq.com

[Abstract] Objective To analyze the level of 25 hydroxy vitamin D₃[25 hydroxy vitamin D, 25(OH)D₃] and related factors in maintenance hemodialysis (MHD) patients. **Methods** Between January 2017 and January 2019, 90 uremic patients received hemodialysis in the Blood Purification Center of Air Force Medical Center. According to their 25(OH)D₃ levels, they were divided into the low vitamin D group (deficiency group + insufficient group) and the normal group. Levels of hemoglobin (Hb), blood phosphorus (P), blood calcium (Ca), intact parathyroid hormone (iPTH), albumin (Alb), serum alkaline phosphatase (ALP), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein (HDL) and low density lipoprotein (LDL) were detected. **Results** A total of 64 patients with low levels of 25(OH)D₃ were detected, so the incidence rate was 71.1% (64/90). There was statistically significant difference in height, gender, Hb, TG and HDL between the low vitamin D group and the normal group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that height, Hb and HDL were correlated with 25(OH)D₃ levels, while multivariate regression analysis suggested that Hb and HDL were independent influencing factors of 25(OH)D₃ levels in maintenance hemodialysis patients. **Conclusion** 25(OH)D₃ deficiency is common in maintenance hemodialysis patients. Hb and HDL are critical to the level of 25(OH)D₃ in these patients.

[Key words] uremia; 25 hydroxy vitamin D₃; hemodialysis

基金项目: 国家军用标准研究项目基金 (BKJ20B047)

作者单位: 100142 北京, 空军特色医学中心肾脏病科(单婧、高卓、陈丁、刘东), 风湿免疫科(李晓梅); 810008 西宁, 中国科学院西北高原生物研究所(王永翠)

通信作者: 刘东, E-mail: 2758206850@qq.com

在血液净化技术及医疗水平日益发展的今天,维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者的生活及生存质量,也有了明显的提高,但透析患者相关并发症的防治仍是重中之重。自改善全球肾脏病预后组织(K/DIGO)指南对慢性肾脏病-矿物质和骨异常(chronic kidney disease-mineral and bone disorder, CKD-MBD)的不断更新,临床上对慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者骨代谢相关指标也越加重视。而在CKD-MBD发生机制中,维生素D代谢异常也是其关键环节。近年来国内外多项研究表明,维生素D不仅具有经典的维持钙磷代谢、调节骨代谢、抑制甲状旁腺激素分泌等作用,还具有多种非经典作用,如免疫调节功能、糖代谢的改善、对局部肾素-血管紧张素系统的抑制等^[1]。现对空军特色医学中心维持性血液透析患者25羟维生素D₃[25 hydroxy vitamin D₃, 25(OH)D₃]水平进行测定,同时对其相关影响因素进行分析。

1 对象与方法

1.1 对象 选取2017年1月—2019年1月在我中心血液净化中心确诊为终末期肾脏病(ESRD)接受MHD治疗患者90例,男54例,女36例,年龄32~90岁,平均(59.94±14.97)岁。原发病为慢性肾小球肾炎的17例,糖尿病肾病29例,高血压肾损害21例,肾小管间质性肾病9例,多囊肾3例,肾肿瘤2例,酒精性肝硬化1例,多发性骨髓瘤1例,其他7例。排除标准:①近3个月出现严重的心脑血管意外;②各种明确的急、慢性感染;③因消化、泌尿等系统出血所致的急慢性失血引起的贫血;④严重的营养不良;⑤恶性肿瘤、手术创伤;⑥1个月内摄入维生素D。

1.2 研究方法 纳入的血液透析患者透析3次/周,4 h/次,透析龄超过6个月,均用碳酸氢盐透析液,使用威高聚砜膜透析器(山东威高血液净化制品股份有限公司,中国),贝朗透析机[贝朗爱敦(上海)贸易有限公司,中国],透析液流量500 ml/min,血流速度220~260 ml/min。抽血前禁食8 h以上,清晨空腹抽血,0.5~2 h内离心,取上清,采用放射免疫测定试剂盒ADVIA Centaur XPT检测25(OH)D₃^[2],7060全自动生化分析仪(日立公司,日本)测定血磷(P)、血钙(Ca)、血白蛋白(albumin, Alb)、血清碱性磷酸酶(serum alkaline phosphatase, ALP)、胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白

(high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL),美国罗氏公司CO-BAS601全自动免疫化学发光分析仪测定全段甲状旁腺激素(intact parathyroid hormone, iPTH),血细胞分析仪测定血红蛋白(hemoglobin, Hb)。

1.3 评估标准 VitD缺乏:<20 ng/ml; VitD不足:20~30 ng/ml; VitD正常:30~100 ng/ml; VitD过量:>100 ng/ml^[2]。

1.4 统计学处理 所有数据录入Excel表格,应用SPSS 17.0软件数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本t检验。计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。不符合正态分布的以中位数表示。多元回归分析影响25(OH)D₃水平的危险因素。所有统计均采用双侧检验,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 维持性血液透析患者25(OH)D₃水平情况 90例中血清25(OH)D₃平均水平为(29.48±22.05)ng/ml,低下者(缺乏+不足)占71.1%(64/90),正常者占28.9%(26/90)。

2.2 一般资料的比较 2组年龄、性别、身高、Hb、TG、HDL差异有统计学意义(P<0.05)(表1)。

表1 25(OH)D₃低下组和正常组各项指标比较

一般资料	25(OH)D ₃ 低下组	正常组	t/U值	P值
年龄(岁)	61.96±15.76	54.96±11.64	2.048	0.023
性别[例(%)]			5.4109	0.020
男	33(61.1)	21(38.9)		
女	31(86.1)	5(13.9)		
身高(m)	1.63±0.08	1.70±0.09	-2.375	0.026
体质量(kg)	63.81±14.44	66.44±12.31	-0.816	0.386
BMI(kg/m ²)	23.25±4.39	22.83±3.07	0.436	0.614
透析时间(个月)	71.37±53.77	88.50±42.72	-1.439	0.116
P(mmol/L)	1.85±0.46	1.86±0.54	-0.115	0.915
Ca(mmol/L)	2.15±0.19	2.18±0.17	-0.603	0.534
Hb(g/L)	100.61±14.37	108.61±15.05	-2.456	0.013
iPTH(pmol/L)	25.98(12.58~38.49)	14.7(8.48~30.11)	1.525	0.117
Alb(g/L)	42.34±4.13	43.37±4.10	-1.256	0.307
ALP(U/L)	77.05±38.71	73.76±36.23	0.646	0.715
TC(mmol/L)	3.99±0.70	3.81±0.96	1.776	0.459
TG(mmol/L)	1.53±1.01	1.03±0.26	0.882	0.014
HDL(mmol/L)	1.19±0.29	1.43±0.38	-0.210	0.044
LDL(mmol/L)	2.21±0.65	2.11±0.57	0.668	0.484

注: BMI: 体质质量指数; P: 血磷; Ca: 血钙; Hb: 血红蛋白; iPTH: 全段甲状旁腺激素; Alb: 白蛋白; ALP: 血清碱性磷酸酶; TC: 总胆固醇; TG: 三酰甘油; HDL: 高密度脂蛋白; LDL: 低密度脂蛋白

2.3 维持性血液透析患者25(OH)D₃水平的多因素回归分析 以单因素分析差异有统计学意义的因素(身高、Hb、LDH)为自变量,以维持性血液透析患者25(OH)D₃水平为因变量,进行多因素回归分析,结果

显示Hb、HDL是影响维持性血液透析患者25(OH)D₃水平的独立影响因素(表2)。

表2 25(OH)D₃影响因素的多因素回归分析

影响因素	OR值	95% CI	P值
Hb (g/L)	0.322	0.009~0.636	0.044
HDL (mmol/L)	1.07	2.243~4.383	0.035

注: Hb: 血红蛋白; HDL: 高密度脂蛋白

2.4 维持性血液透析患者25(OH)D₃水平的相关性因素分析 Pearson相关性分析显示, 维持性血液透析患者25(OH)D₃水平和身高 ($r=0.261$, $P=0.045$)、Hb ($r=0.219$, $P=0.016$)、LDH ($r=0.376$, $P=0.01$) 相关。

3 讨论

维生素D并非一种维生素, 而是一种在皮肤中由光化学作用产生的激素, 其分子结构与传统的类固醇激素密切相关。当人体接受阳光紫外线照射后, 来源于体内的7-脱羟胆固醇, 通过光化学作用, 在皮肤合成了维生素D₃, 血浆运输蛋白-维生素D结合蛋白(DBP)提取维生素D₃, 并将其与许多维生素D的代谢产物结合起来, 一起传递到维生素D的内分泌系统中^[3]。维生素D₃先通过第一站的肝脏, 由25-羟化酶转变成成为25(OH)D₃、再经过肾近曲小管1- α -羟化酶羟化后转化为1,25-(OH)₂D₃, 成为体内真正起生物作用的激素形式。25(OH)D₃是主要的循环维生素D₃的代谢产物, 其血浆浓度在临床上, 常用来衡量体内维生素D的状态^[4]。近年来国际上多采用放射免疫法测定^[2], 本研究检测方法与之一致。

维生素D作为生物活性物质, 具有多种作用, 由于维生素D及其代谢产物可促进钙和磷在肠道中吸收, 同时可抑制甲状旁腺激素的释放, 因此可以调节机体的钙、磷代谢平衡。流行病学资料表明我国人群中普遍存在维生素D缺乏^[5], 随着现代生活压力的增加, 生活方式有了一定的变化, 使得户外时间明显减少, 因此维生素D缺乏已经成为全球性的公共健康问题^[6]。而对于慢性肾脏病患者, 由于肾功能逐渐丧失, 肾单位减少, 肾脏1- α -羟化酶缺乏引起1, 25(OH)₂D₃生成减少, 从而导致活性维生素D缺乏, 引起低钙血症。根据肾脏病/透析临床实践指南, 25羟维生素D₃水平在维持性透析的患者中, 与没有肾脏病的患者比较, 易出现低水平^[7]。有研究报道, 超过70%的CKD患者存在维生素D缺乏和不足, 甚至其发生率可高达97%^[8]。维生素D不足或缺乏是CKD患者众多不良事件的危险

因素, 包括终末期肾脏病的进展、肾性贫血、心血管事件, 乃至死亡^[9]。同时, CKD患者出现的多种并发症, 与维生素D的缺乏也密切相关, 如顽固性高血压、骨、矿物质代谢异常等^[10]。

MHD患者维生素D水平的低下, 除上述原因外, 还包括以下因素: ①透析不充分导致毒素蓄积, 引起食欲差, 加之透析患者需要控制饮食, 部分患者因原有消化系统等基础疾病, 进食较少, 这些因素均可导致富含维生素D的食物摄入或吸收减少; ②MHD患者因身体素质下降, 体能减弱, 不能耐受长时间的户外活动, 平均日照时间较短, 导致维生素D在皮肤的合成减少; ③伴有大量蛋白尿的肾功能不全患者, 25羟维生素D结合蛋白从尿中丢失^[11]。然而, 随着透析患者残余肾功能的逐渐减少, 患者尿量也逐日减少至无尿。故前两条原因相比25(OH)D₃结合蛋白从尿中丢失, 显得更为主要。

Wang等^[12]研究结果发现维生素D受体激活可降低三酰甘油及胆固醇累积, 降低脂质合成酶表达。Lupton等^[13]对美国成年人调查发现, 血清维生素D缺乏与高TG及低HDL显著相关。本研究结果提示, 25羟维生素D₃与HDL相关, 血清HDL水平低于维生素D正常者。但未发现维生素D缺乏, 与胆固醇及三酰甘油的相关性, 还需大量样本来证实。

MHD患者经常合并贫血的并发症, 其主要原因是由肾脏分泌的促红细胞生成素减少, 导致其缺乏, 从而引起肾性贫血。而Patel等^[14]研究发现, CKD患者的25(OH)D₃及1, 25(OH)₂D₃均与贫血严重程度有关, CKD患者中维生素D缺乏与贫血存在某种内在联系。本研究结果与该报道结论一致, 显示25(OH)D₃水平与Hb水平呈正相关, 25(OH)D₃缺乏是贫血的危险因素之一。

在一项横断面研究中发现, 维生素D与血红蛋白浓度呈线性关系, 在多变量分析中, 随着维生素D浓度的降低, 血红蛋白浓度逐步下降, 贫血患病率逐步增加^[15]。Kiss等^[16]研究发现血清维生素D水平与血红蛋白值以及ESAs/Hb指数显著相关, CKD透析的患者, 其维生素D与红细胞生成刺激剂(erythropoiesis-stimulating agents, ESAs)反应性独立相关。

CKD患者随残肾功能的减少, 导致尿磷排泄减少, 因此出现高磷血症, 而磷潴留, 可以影响维生素D受体及钙感受体的活性下降, 随着肾单位的减少, 1 α -羟化酶活性减低, 导致维生素D缺乏, 引起低钙血症, 而低钙高磷的综合因素, 最终导致iPTH的增高, 引起继发性甲状旁腺功能亢进。而iPTH能直接抑制

红系祖细胞、促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)的合成并缩短红细胞寿命^[17],还可能间接导致骨髓纤维化,从而对促红素分泌本来就减少的肾性贫血来说,进一步加重了CKD患者的贫血。故有报道认为,通过补充维生素D,有效改善了CKD患者的肾性贫血,而且与降低了高水平的甲状旁腺激素有关^[18]。

而另有研究认为,不能单一用高水平的甲状旁腺激素来解释25(OH)D₃缺乏伴随的贫血,可能还存在其他的机制:①营养不良:低水平的25(OH)D₃间接提示机体存在营养不良,由于透析患者透析的不充分、饮食控制等原因,是导致其营养不良的原因之一,而营养不良又是CKD患者导致贫血的原因之一。②微炎症状态:近几年来,有研究报道,尿毒症患者存在微炎症状态,而微炎症状态成为该类群体发生贫血的重要原因之一^[19]。③造血原料的缺乏:MHD患者存在相对或绝对的铁缺乏。本研究虽证实25(OH)D₃缺乏与贫血存在着内在联系,但并未发现25(OH)D₃水平与血清白蛋白相关,因此25(OH)D₃缺乏引起贫血是否还存在其他机制,有待于进一步研究发现。

综上所述,维持性血液透析患者普遍存在维生素D水平低下,Hb、HDL影响维生素D₃水平。随着透析时间的延长,MHD患者并发症的防治仍是临床关注的焦点,对于维生素D水平低下的患者,维生素D何时开始应用,会让患者更大获益,还需在今后的临床工作中不断探索,从而让患者减少并发症,提高生存质量。

【参考文献】

- [1] Wolf M, Thadhani R. Beyond minerals and parathyroid hormone:role of active vitamin D in end-stage renal disease[J]. *Semin Dial*, 2005, 18 (4) : 302-306.
- [2] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency:an endocrine society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96 (7) : 1 911-1 930.
- [3] Bouillon R, Okamura WH, Norman AW. Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system[J]. *Endocr Rev*, 1995, 16 (2) : 200-257.
- [4] 李洪. 维生素D及其类似物在慢性肾病作用的新进展[J]. *国际移植与血液净化杂志*, 2012, 10 (4) : 20-23.
- [5] Chen J, Yun C, He Y, et al. Vitamin D status among the elderly Chinese population:a cross-sectional analysis of the 2010-2013 China National Nutrition and Health Survey (CNNHS) [J]. *Nutr J*, 2017, 16: 3.
- [6] Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency:a worldwide problem with health consequences[J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 87: 1 080-1 086.
- [7] 国家肾脏基金会. 慢性肾脏病及透析的临床实践指南-指南7对慢性肾脏病患者维生素D缺乏与不足预防的治疗[J]. *中国血液净化*, 2006, 5 (4) : 225-227.
- [8] 王宓, 邵茁, 王梅. 慢性肾脏病229例25羟基维生素D浓度及影响因素分析[J]. *中国实用内科杂志*, 2012, 32 (2) : 138-141.
- [9] 倪兆慧, 金海蛟. 维生素D水平与患者预后[J]. *中国血液净化*, 2016, 15 (5) : 257-259.
- [10] 滕兰波, 常明, 刘书馨, 等. 维持性血液透析患者血25羟维生素D₃缺乏对肾性贫血的影响[J]. *中国老年杂志*, 2012, 32 (10) : 4 554-4 555.
- [11] 王嘉琳, 袁伟杰. 活性维生素D与营养性维生素D在慢性肾脏病治疗中的临床地位[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2011, 20 (2) : 173-175.
- [12] Wang XX, Jiang T, Shen Y, et al. Vitamin D receptor agonist doxercalciferol modulates dietary fat-induced renal disease and renal lipid metabolism[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011, 300 (3) : F801-F810.
- [13] Lupton JR, Faridi KF, Martin SS, et al. Deficient serum 25-hydroxyvitamin D is associated with an atherogenic lipid profile: The Very Large Database of Lipids (VLDL-3) [J]. *J Clin Lipidol*, 2016, 10 (1) : 78-81.
- [14] Patel NM, Gutierrez DM, Andress DL, et al. Vitamin D deficiency and anemia in early chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2010, 77 (8) : 715-720.
- [15] Neha M, Orlando M, ennis L, et al. Vitamin D deficiency and anemia in early chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2010, 77 (8) : 715-720.
- [16] Kiss Z, Ambrus C, Almasi C, et al. Serum 25 (OH) -cholecalciferol concentration is associated with hemoglobin level and erythropoietin resistance in patients on maintenance hemodialysis[J]. *Nephron Clin Pract*, 2011, 117 (4) : 373-378.
- [17] Brancaccio D, Cozzolino M, Gallieni M. Hyperparathyroidism and anemia in uremic subjects; a combined therapeutic approach[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15 (Suppl 1) : S21-S24.
- [18] 王芳, 王莉, 何强, 等. 维生素D₃治疗继发性甲状旁腺功能亢进症纠正肾性贫血效果观察[J]. *实用医院临床杂志*, 2007, 4 (5) : 38-39.
- [19] 何正宏, 陈西北, 白云凯, 等. 终末期肾脏病维持性血液透析患者微炎症与贫血、营养不良及左心室功能的关系[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2008, 9 (12) : 1 072-1 075.

[2020-08-07 收稿 2020-11-27 修回]