

维生素 D 缺乏与慢性肾脏病患者 血管内皮细胞功能异常的相关性研究

张庆燕 蒋春明 邵秋媛 汤天凤 冯媛 张苗

【摘要】目的 观察慢性肾脏病(CKD)患者血清 25-羟维生素 D 水平与血管内皮细胞功能异常的相关性。**方法** 选取病情稳定的非透析 CKD 患者为研究对象,以血流介导的血管舒张功能(FMD)作为评价血管内皮细胞功能的指标,观察血清 25-羟维生素 D 水平与 FMD 的相关性。**结果** 符合条件的 139 例患者进入本研究,血清 25-羟维生素 D 缺乏、不足及正常的患者分别为 71 例(51.08%)、58 例(41.73%)和 10 例(7.19%)。25-羟维生素 D 缺乏与不足患者的肱动脉 FMD 低于 25-羟维生素 D 水平正常者,并以缺乏组患者的 FMD 最低。相关分析显示,血清 25-羟维生素 D 与肱动脉 FMD 呈显著正相关($r = 0.623, P < 0.01$),多因素回归分析显示血清 25-羟维生素 D 水平降低是血管内皮细胞损伤的独立危险因素($\beta = 0.418, P < 0.01$)。**结论** 血清 25-羟维生素 D 水平降低是非透析 CKD 患者血管内皮细胞功能异常的独立危险因素,补充 25-羟维生素 D 可能有助于改善患者的内皮细胞功能。

【关键词】 内皮细胞;25-羟维生素 D;慢性肾脏病

Association of vitamin D deficiency and endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease ZHANG Qing-yan, JIANG Chun-ming, SHAO Qiu-yuan, TANG Tian-feng, FENG Yuan, ZHANG Miao. Department of Nephrology, Affiliated Drum Tower Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, China

Corresponding author: ZHANG Miao, E-mail: zhangmiaoglyy@163.com

【Abstract】Objective To investigate the correlation between vitamin D deficiency and endothelial dysfunction in patients with non-dialysis chronic kidney disease (CKD). **Methods** Patients with non-dialysis CKD and a stable clinical state were enrolled in this study. Vitamin D status of the patients was determined using serum 25-hydroxyvitamin D. Endothelial function was assessed by brachial artery flow-mediated dilation (FMD). **Results** Of 139 patients enrolled, there were 71 (51.08%) cases of vitamin D deficiency, 58 (41.73%) cases of vitamin D insufficiency and only 10 had normal vitamin D level. Patients with vitamin D deficiency and insufficiency had lower brachial artery FMD than patients with sufficient vitamin D level with the lowest level observed in vitamin D deficient group. Correlation analysis showed a positive correlation between FMD and 25(OH)D ($r = 0.623, P < 0.01$). The multiple regression analysis revealed vitamin D deficiency was an independent risk factor for endothelial dysfunction ($\beta = 0.418, P < 0.01$). **Conclusions** Vitamin D deficiency was associated with endothelial dysfunction in patients with non-dialysis CKD. Vitamin D supplementation may improve endothelial function in these patients.

【Key words】 Endothelial dysfunction; 25-hydroxyvitamin vitamin D deficiency; Chronic kidney disease; Flow-mediated dilation

心血管疾病是慢性肾脏病(CKD)的常见并发症和主要死亡原因^[1],显著影响患者预后,预防和减少心血管并发症是提高 CKD 患者生活质量、降低病死率的关键。有研究证实,轻度的肾功能损伤即可导致心血管疾病发生率增加^[2-3]。多种传统与非传统因素参与了 CKD 患者心血管疾病的发生。既往研究表明维生素 D 缺乏可增加 CKD 患者心血管疾病的发生率和病死率^[4],是 CKD 患者心血管疾病发生的重要非传统危险因素,然而其具体机制尚不清楚。目前普遍认为,血管内皮细胞功能异常是各种危险因素导致心血管疾病的中枢环节,在心血管疾病的发生过程中起重要作用^[5]。为此,本文以血流介导的血管舒张功能(FMD)作为评价血管内皮细胞功能的指标,观察非透析 CKD 患者血清 25-羟维生素 D 水平与其相关性,旨在证实 CKD 患者 25-羟维生素 D 缺乏与内皮细胞功能异常的关系。

资料与方法

一、对象与分组

选择 2014 年 1 月至 7 月在南京大学医学院附属鼓楼医院肾科就诊及随访且病情稳定的非透析 CKD 患者 139 例,其中男 73 例,女 66 例,年龄 20~82 岁,平均年龄(59.6±14.6)岁。将 139 例患者分为维生素 D 缺乏组、维生素 D 不足组、维生素 D 正常组,分别为 71 例、58 例、10 例。纳入标准:①符合 CKD 诊断标准;②年龄≥18 岁;③未行肾脏替代治疗。排除标准:①3 个月内曾使用维生素 D 制剂;②存在活动性感染、严重肝功能异常、恶性肿瘤、糖尿病、未控制的高血压、心血管并发症、自身免疫性疾病及血栓栓塞性疾病;③2 周内使用肾素-血管紧张素系统阻断剂、抗凝剂、他汀类药物、糖皮质激素及免疫抑制剂,1 个月内输血者。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者均知情同意。

二、方法

记录入选患者年龄、性别、体质量指数(BMI),并进行 24h 尿蛋白定量、血肌酐(SCr)、白蛋白(Alb)、胆固醇、三酰甘油、血清 25-羟维生素 D、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)及肱动脉 FMD 测定。肱动脉 FMD 采用高分辨率超声诊断系统测定,在黑暗、安静的 23~26℃室内,受测者清晨空腹,夜间休息良好,在休息和反应性充血时分别测定肱动脉直径,反应性充血时

血管直径增加的最大百分率即为 FMD。血清 25-羟维生素 D 采用电化学发光免疫分析法测定,其余指标均采用常规方法测定。采用简化肾脏病膳食改良试验(MDRD)公式估算肾小球滤过率(eGFR)。

三、相关定义

维生素 D 缺乏定义为血清 25-羟维生素 D 水平<15 ng/ml,血清 25-羟维生素 D 水平在 15~30 ng/ml 间定义为维生素 D 不足,25-羟维生素 D 水平≥30 ng/ml 为维生素 D 水平正常^[6]。CKD 的定义及分期采用肾脏疾病预后质量倡议(KDOQI)临床实践指南标准^[7]。

四、统计学处理

采用 SPSS 13.0 软件包进行统计分析。计量资料以均数±标准差或中位数(25%~75%可信区间)表示,组间比较采用单因素方差分析、*t* 检验或 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料以百分率或构成比表示,组间比较采用卡方检验;Pearson 或 Spearman 秩相关系数评价变量间的相关性;危险因素分析采用多元回归模型,均为双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、入选患者临床特征

139 例患者中,93 例(66.9%)患者存在高血压、18 例(12.9%)吸烟、27 例(19.4%)有尿蛋白≥3.5 g/24h。血清 25-羟维生素 D 的平均水平是(14.7±7.6) ng/ml,维生素 D 缺乏与不足的患者分别为 71 例(51.1%)和 58 例(41.7%),仅 10 例(7.2%)患者水平正常。25-羟维生素 D 缺乏、不足及正常患者在年龄、性别组成、吸烟比例、BMI、血胆固醇及三酰甘油水平方面无统计学差异,但 3 组患者的高血压比例、SCr、eGFR、TNF- α 和 hs-CRP 水平有统计学差异,25-羟维生素 D 缺乏与不足患者的血白蛋白水平明显低于 25-羟维生素 D 水平正常者,而尿蛋白则高于 25-羟维生素 D 水平正常者,差异有统计学意义。(表 1)

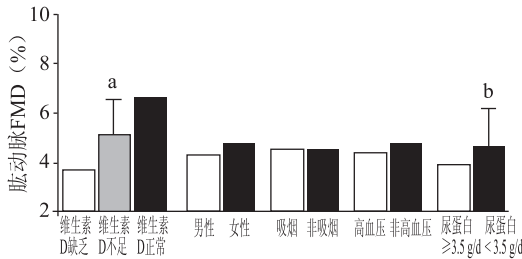
二、不同组间 FMD 水平的比较

入选患者肱动脉 FMD 的平均水平是(4.5±1.5)%,25-羟维生素 D 缺乏[(3.71±0.89)%]与不足患者[(5.17±1.39)%]的 FMD 低于 25-羟维生素 D 水平正常者[(6.61±1.92)%],差异均有统计

表 1 139 例入选患者临床特征

项目	总体(n=139)	25-羟维生素 D 缺乏(n=71)	25-羟维生素 D 不足(n=58)	25-羟维生素 D 正常(n=10)
年龄(岁)	59.6 ± 14.6	58.6 ± 13.9	61.7 ± 15.5	53.4 ± 12.8
男/女(例)	73/66	39/32	30/28	4/6
吸烟[例(%)]	18(12.9)	9(12.7)	8(13.8)	1(10.0)
高血压[例(%)]	93(66.9)	52(73.2)	39(67.2)	2(20) ^{ab}
高血压分级(1级/2级/3级)	5/16/72	2/7/43	2/8/29	1/1/0 ^{ab}
BMI(kg/m ²)	22.6 ± 2.2	22.7 ± 2.0	22.8 ± 2.5	21.1 ± 1.1
尿蛋白(g/24h)	1.30(0.57~3.20)	1.65(0.79~3.27)	1.35(0.57~3.40)	0.47(0.37~0.53) ^{ab}
血肌酐(μmol/L)	241.7 ± 177.0	326.8 ± 193.5	168.8 ± 98.4 ^a	60.9 ± 18.1 ^{ab}
eGFR[ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹]	43.0 ± 37.2	26.9 ± 26.0	51.7 ± 36.5 ^a	106.9 ± 21.7 ^{ab}
白蛋白(g/L)	35.7 ± 6.1	35.3 ± 6.2	35.0 ± 5.7	42.2 ± 2.7 ^{ab}
胆固醇(mmol/L)	4.83 ± 1.30	4.77 ± 1.31	4.94 ± 1.39	4.68 ± 0.63
三酰甘油(mmol/L)	1.63(1.07~2.38)	1.45(1.02~2.92)	1.71(1.06~2.30)	1.36(1.10~1.68)
血 25-羟维生素 D(ng/ml)	14.7 ± 7.6	9.1 ± 3.7	18.1 ± 2.0 ^a	34.5 ± 2.1 ^{ab}
TNF-α(ng/L)	8.9 ± 2.0	10.1 ± 1.8	7.9 ± 1.1 ^a	5.9 ± 1.1 ^{ab}
hs-CRP(mg/L)	2.5(2.0~4.8)	3.2(2.1~5.4)	2.7(1.6~4.8)	2.0(1.6~2.2) ^{ab}

注:与 25-羟维生素 D 缺乏组比较,^aP<0.05;与 25-羟维生素 D 不足比较,^bP<0.05



注:与维生素 D 缺乏和正常组比较,^aP<0.01;与尿蛋白 ≥ 3.5 g/d 比较,^bP<0.05

图 1 不同亚组患者肱动脉 FMD 水平的比较

学意义($P < 0.05$),其中又以 25-羟维生素 D 缺乏组的 FMD 最低。FMD 水平在男性[(4.32 ± 1.54)%]与女性[(4.76 ± 1.44)%]、高血压[(4.41 ± 1.38)%]与非高血压[(4.77 ± 1.73)%]、吸烟[(4.53 ± 1.49)%]与不吸烟患者[(4.53 ± 1.52)%]中均无统计学差异($P > 0.05$)。尿蛋白 ≥ 3.5 g/24h 患者的肱动脉 FMD[(3.90 ± 1.40)%]低于蛋白尿 < 3.5 g/24h 组[(4.68 ± 1.50)%]($P < 0.05$)。(图 1)

三、25-羟维生素 D 水平与血管内皮细胞功能的相关性

相关分析显示肱动脉 FMD 与 eGFR、血 Alb、25-羟维生素 D 水平呈正相关,与尿蛋白、SCr、胆固醇、hs-CRP 和 TNF-α 呈负相关。将年龄、性别、BMI、吸烟状态、是否存在高血压及相关分析中具有统计学差异的上述指标纳入多因素回归分析,结果显示血清 25-羟维生素 D 水平与肱动脉 FMD 独立相关。(表 2~3)

表 2 139 例患者肱动脉 FMD 与其他临床指标的相关性

指标	FMD	
	r 值	P 值
年龄	-0.026	0.762
BMI	-0.084	0.327
尿蛋白	-0.383	<0.01
SCr	-0.440	<0.01
eGFR	0.495	<0.01
Alb	0.359	<0.01
胆固醇	-0.216	0.011
三酰甘油	-0.125	0.142
血 25-羟维生素 D	0.623	<0.01
TNF-α	-0.535	<0.01
hs-CRP	-0.291	0.001

表 3 肱动脉 FMD 与其他临床指标的多元回归模型(n=139)

指标	β 系数	P 值
尿蛋白	-0.213	0.002
TNF-α	-0.208	0.026
血 25-羟维生素 D	0.418	<0.01

注:校正 R² = 0.449

讨 论

CKD 的发病率逐年升高,据报道美国人群 CKD 的患病率由 1988~1994 年的 10% 增加到了 1999~2004 年的 13%^[8];我国 CKD 的患病率也呈明显上升趋势;2000~2001 年亚洲心血管疾病国际合作研究的数据表明 35~74 岁国人 CKD 的患病率为 2.53%^[9],而 2004~2005 年及 2006~2007 年的两项研究中 CKD 的发病率均超过了 10%^[10-11],最近的一项大型流行病学调查的数据则显示我国

CKD 的总患病率为 10.8%，在北方及西南地区甚至高达 15% 以上，由此预计的国人 CKD 患者数量约为 1.195 亿^[12]。所以，CKD 已成为影响人类健康的重大公共卫生问题。心血管疾病是 CKD 的主要并发症和死亡原因，预防和减少心血管并发症是提高 CKD 患者生活质量、降低病死率的关键。因此，寻找 CKD 并发心血管疾病的危险因素并进行干预具有重要意义。在弗雷明汉研究中，25-羟维生素 D 水平 < 15 ng/ml 患者心血管疾病的发生风险是 25-羟维生素 D 水平 ≥ 15 ng/ml 患者的 1.62 倍^[13]。普通人群中 25-羟维生素 D 缺乏者的心血管疾病发生率是 25-羟维生素 D 水平正常者的近 2 倍，50 岁以上人群中，中重度 25-羟维生素 D 缺乏不仅增加心血管疾病发生率，还与病死率升高、生存时间缩短存在明显相关性^[14]。针对 CKD 患者的研究也表明 25-羟维生素 D 水平降低可增加心血管疾病的发病率和病死率^[4,15]。所以，25-羟维生素 D 水平异常是导致心血管疾病的重要非传统危险因素。

由于 1 α -羟化酶的减少、24-羟化酶(维生素 D 降解酶)活性的增强以及体内蓄积的尿毒症毒素对维生素 D 光合成的影响，CKD 患者比普通人群更易出现 25-羟维生素 D 缺乏或不足，国外报道 40%~86% 的非透析 CKD 患者存在 25-羟维生素 D 不足或缺乏^[16-17]，国人非透析 CKD 患者中 25-羟维生素 D 不足者占 25.3%~48.6%，而 39.7%~73.8% 的患者存在 25-羟维生素 D 缺乏^[18-19]。在一项包含血液透析患者的研究中，CKD 患者 25-羟维生素 D 缺乏的发生率为 82.6%^[20]。本研究发现国人非透析 CKD 患者 25-羟维生素 D 缺乏或不足的发生率超过 90%，高于既往报道，可能与研究集中于日光照射相对较少的冬春季节且排除了接受维生素 D 制剂治疗的患者有关。

25-羟维生素 D 缺乏导致心血管疾病发生的具体机制尚不清楚，一些研究认为维生素 D 可以抑制肾素-血管紧张素系统，从而减轻心脏肥大^[21-22]，也有证据表明维生素 D 具有抗炎效应，从而可以防止血管内皮细胞损伤^[23]。鉴于血管内皮细胞损伤是各种危险因素导致心血管疾病的中枢环节，维生素 D 缺乏可能通过影响血管内皮功能来介导心血管疾病。近期国外研究证实无症状个体中维生素 D 降低与 FMD 降低有关，补充维生素 D 可升高 FMD，改善内皮细胞功能^[24-25]。维生素 D 缺乏的 2 型糖

尿病及系统性红斑狼疮患者补充维生素 D 后，其 FMD 也明显升高，同时内皮细胞活化标志物 E-选择素降低^[26-27]。针对 CKD 患者维生素 D 缺乏与血管内皮细胞功能异常关系的研究较少，最近国外的研究表明，在非透析及血液透析的 CKD 患者中维生素 D 缺乏与 FMD 降低有关^[28-29]，补充维生素 D 可改善患者的内皮细胞功能，提高 FMD^[30-31]。本研究以病情稳定的非透析 CKD 患者为研究对象，观察了血清 25-羟维生素 D 与血管内皮细胞功能标志物肱动脉 FMD 的关系，并证实低维生素 D 水平与 FMD 降低有关，与既往研究结果一致。在通过多元回归分析排除 eGFR、高血压、肾病综合征状态、吸烟及炎症因子等影响因素后，这种相关性仍然有显著意义，提示维生素 D 缺乏是非透析 CKD 患者血管内皮细胞功能异常的重要危险因素，并可能进而增加心血管并发症发生率。

综上所述，本研究证实非透析 CKD 患者普遍存在维生素 D 缺乏或不足并与血管内皮细胞功能异常有关，补充 25-羟维生素 D 可能有助于改善此类患者的内皮细胞功能状态，从而减少心血管并发症，提高长期生存率。

参 考 文 献

- [1] Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease[J]. J Am Soc Nephrol, 1998, 9(12 Suppl): S16-S23.
- [2] Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization[J]. N Engl J Med, 2004, 351(13): 1296-1305.
- [3] Henry RM, Kostense PJ, Bos G, et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study[J]. Kidney Int, 2002, 62(4): 1402-1407.
- [4] Levin A, Li YC. Vitamin D and its analogues: do they protect against cardiovascular disease in patients with kidney disease? [J]. Kidney Int, 2005, 68(5): 1973-1981.
- [5] Amann K, Wanner C, Ritz E. Cross-talk between the kidney and the cardiovascular system[J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(8): 2112-2119.
- [6] Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification[J]. Pediatrics, 2003, 111(6 Pt 1): 1416-1421.
- [7] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(2 Suppl 1): S1-

- S266.
- [8] Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States[J]. *JAMA*, 2007, 298(17): 2038-2047.
- [9] Chen J, Wildman RP, Gu D, et al. Prevalence of decreased kidney function in Chinese adults aged 35 to 74 years[J]. *Kidney Int*, 2005, 68(6): 2837-2845.
- [10] Jiang L, Liang Y, Qiu B, et al. Prevalence of chronic kidney disease in a rural Chinese adult population; the Handan Eye Study[J]. *Nephron Clin Pract*, 2010, 114(4): c295-302.
- [11] Liu BC, Wu XC, Wang YL, et al. Investigation of the prevalence of CKD in 13,383 Chinese hospitalised adult patients [J]. *Clin Chim Acta*, 2008, 387(1-2): 128-132.
- [12] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. *Lancet*, 2012, 379(9818): 815-822.
- [13] Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease[J]. *Circulation*, 2008, 117(4): 503-511.
- [14] Anderson JL, May HT, Horne BD, et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106(7): 963-968.
- [15] Wolf M, Shah A, Gutierrez O, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients[J]. *Kidney Int*, 2007, 72(8): 1004-1013.
- [16] 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.
- [17] Cuppari L, Carvalho AB, Draibe SA. Vitamin D status of chronic kidney disease patients living in a sunny country[J]. *J Ren Nutr*, 2008, 18(5): 408-414.
- [18] 张锁建, 石永兵, 冯胜. 慢性肾脏病非透析患者 25-羟维生素 D₃ 水平及其影响因素[J]. *江苏医药*, 2013, 39(5): 551-553.
- [19] 王宓, 邵苗, 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.
- [20] 刘书馨, 常明, 邹婷婷, 等. 慢性肾脏病患者 25-羟维生素 D₃ 检测及其临床相关因素分析[J]. *中国实用内科杂志*, 2010, 30(5): 447-449.
- [21] Carrara D, Bruno RM, Bacca A, et al. Cholecalciferol treatment downregulates renin-angiotensin system and improves endothelial function in essential hypertensive patients with hypovitaminosis D[J]. *J Hypertens*, 2016, 34(11): 2199-2205.
- [22] Forman JP, Williams JS, Fisher ND. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans[J]. *Hypertension*, 2010, 55(5): 1283-1288.
- [23] Martinesi M, Bruni S, Stio M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits tumor necrosis factor-alpha-induced adhesion molecule expression in endothelial cells[J]. *Cell Biol Int*, 2006, 30(4): 365-375.
- [24] Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B, et al. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(10): 4023-4030.
- [25] Jablonski KL, Chonchol M, Pierce GL, et al. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults [J]. *Hypertension*, 2011, 57(1): 63-69.
- [26] Shab-Bidar S, Neyestani TR, Djazayeri A, et al. Regular consumption of vitamin D-fortified yogurt drink (Doogh) improved endothelial biomarkers in subjects with type 2 diabetes: a randomized double-blind clinical trial[J]. *BMC Med*, 2011, 9: 125.
- [27] Sugden JA, Davies JI, Witham MD, et al. Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels[J]. *Diabet Med*, 2008, 25(3): 320-325.
- [28] Chitalia N, Recio-Mayoral A, Kaski JC, et al. Vitamin D deficiency and endothelial dysfunction in non-dialysis chronic kidney disease patients[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 220(1): 265-268.
- [29] London GM, Guérin AP, Verbeke FH, et al. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(2): 613-620.
- [30] Karakas Y, Sahin G, Urfali FE, et al. Effect of vitamin D supplementation on endothelial dysfunction in hemodialysis patients[J]. *Hemodial Int*, 2017, 21(1): 97-106.
- [31] Chitalia N, Ismail T, Tooth L, et al. Impact of vitamin D supplementation on arterial vasomotion, stiffness and endothelial biomarkers in chronic kidney disease patients[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e91363.

(收稿日期:2017-09-28 修回日期:2018-02-27)