

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.02.032

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.02.032>

## 维生素 D 与肾病综合征的相关性

冯爱静 综述 吴红赤 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院肾内科, 哈尔滨 150001)

**[摘要]** 维生素D是一种人体必需的脂溶性维生素,也是一种固醇激素,通过其活性形式作用于维生素D受体发挥作用。除经典的调节钙、磷代谢的作用外,近期研究发现维生素D还有调节免疫功能、抑制炎症反应、抑制细胞的增殖、分化等非经典作用。肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)是一种由免疫紊乱引起的常见的肾脏疾病,其病理生理的改变及糖皮质激素的应用可影响维生素D的代谢。因此维生素D水平与NS具有密切相关性。

**[关键词]** 维生素D; 维生素D受体; 肾病综合征

## Correlation between vitamin D and nephrotic syndrome

FENG Aijing, WU Hongchi

(Department of Nephrology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

**Abstract** Vitamin D is a kind of essential fat-soluble vitamins in human body, as well as a kind of steroid hormone. Vitamin D plays a role through its active form acting on a vitamin D receptor. In addition to the role in the regulation of calcium and phosphorus metabolism, recent studies have found that vitamin D also regulate immune function, inhibit inflammatory response, inhibit cell proliferation, differentiation and other non-classical role. Nephrotic syndrome (NS) is a common kidney disease caused by immune disorders. The changes of its pathophysiology and the use of glucocorticoids can affect the metabolism of vitamin D. Vitamin D levels are closely related to NS.

**Keywords** vitamin D; vitamin D receptor; nephrotic syndrome

维生素D属于固醇激素。近期的研究发现:维生素D可降低感染、肿瘤、心血管疾病、神经系统疾病的发生风险,还具有对抗糖尿病、改善免疫功能、抑制炎症反应、调节细胞因子表达等作用。维生素D的免疫调节作用越来越受到人们的关

注。肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)病理生理的改变可影响维生素D的水平,同时维生素D可调节NS患者的免疫功能,具有独立于调节钙磷代谢的保护肾脏的作用。本文就维生素D与NS的相关性作一综述。

收稿日期 (Date of reception): 2017-12-03

通信作者 (Corresponding author): 吴红赤, Email: 2462684173@qq.com

基金项目 (Foundation item): 黑龙江省教育厅科学技术研究项目 (12541264)。This work was supported by Science and Technology Research Project of Heilongjiang Department of Education, China (12541264).

## 1 维生素 D

### 1.1 来源

维生素D是人们在与佝偻病抗争的过程中发现的。人体内维生素D主要有内源性与外源性2个来源。内源性是指肠黏膜内的胆固醇形成7-脱氢胆固醇后,其被转运到皮肤,经紫外线的照射作用转变成维生素D<sup>[1]</sup>;外源性是指来源于食物或维生素D制品。内源性来源是机体获得维生素D的主要方式,且此种方式获得的维生素D在体内的持续时间比外源性长。体内维生素D水平还可受肤色、地域、季节、性别、年龄、饮食及户外活动等方面的影响。

### 1.2 维生素 D 的代谢

无论是内源性或外源性,维生素D均无生物活性,需经体内进一步转化为活性形式后结合维生素D受体才能发挥作用。维生素D首先在肝25-羟化酶的作用下生成25(OH)D<sub>3</sub>,25(OH)D<sub>3</sub>是体内维生素D的主要储存与循环形式,且稳定性较好,易于测量,是目前公认的评估体内维生素D水平的有效指标。血清中大部分的25(OH)D<sub>3</sub>与肝合成的维生素D结合蛋白结合后转运至肾,经肾小管上皮细胞1 $\alpha$ 羟化酶的羟化作用生成1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub><sup>[2]</sup>。1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>是维生素D发挥作用的主要形式,又称活性维生素D<sub>3</sub>。1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>经维生素D结合蛋白转运至靶器官,结合相应的维生素D受体发挥生物学作用。1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>的合成可根据机体的需要进行调节,如受血磷、血钙浓度、甲状旁腺素及降钙素等的调节。低血磷促使1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>合成增加,高血磷则起抑制作用;低血钙通过促进甲状旁腺素的分泌,增加1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>合成;高血钙则促进降钙素的分泌对1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>的合成起抑制作用。

## 2 肾病综合征

NS是一组由多种病理变化所致的具有类似临床表现的肾小球疾病。NS的发病机制主要为异常免疫反应及其所介导的炎症反应引起的肾损伤,治疗以抑制免疫炎症反应为主,基础用药为糖皮质激素。NS患者的病理生理及糖皮质激素的应用可影响血钙、维生素D的水平。维生素D可通过保护肾小球的滤过膜、抑制免疫、炎症反应等延缓NS的进展。

## 3 维生素 D 与 肾病综合征

### 3.1 维生素 D 与尿蛋白

NS最主要的临床特征为大量蛋白尿。梁慧开<sup>[3]</sup>等研究证实:大量蛋白尿可导致维生素D的缺乏。Fiscella等<sup>[4]</sup>发现:血清25(OH)D<sub>3</sub>水平与尿蛋白呈负相关。NS患者肾脏的主要病理改变是肾小球滤过膜通透性增加,孔径增大<sup>[5]</sup>,25(OH)D<sub>3</sub>和1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>与维生素D结合蛋白结合后的复合物能通过增大的滤过膜孔径,可随尿液丢失,导致血清中25(OH)D<sub>3</sub>和1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>的水平降低。

肾素-血管紧张素系统是损伤肾小球滤过屏障的重要原因之一,肾小球系膜细胞内AngII生成增多引起的血流动力学改变可使肾小球内皮细胞压力增大,加速其肥大、凋亡<sup>[6]</sup>,加重尿蛋白的排出。活性维生素D可通过NF- $\kappa$ B信号途径等来抑制肾素-血管紧张素系统<sup>[7]</sup>,从而保护肾小球的功能,减轻尿蛋白。

足细胞是导致NS患者肾组织病变的主要受损靶细胞,足细胞的损伤、凋亡或足突的病变可破坏肾小球基底膜的机械屏障或电荷屏障,使血浆中带负电荷的蛋白从肾小球滤过膜的滤出增加。Nephrin是足细胞相关蛋白分子,对维持肾小球滤过膜的完整性具有重要作用。李殷等<sup>[8]</sup>研究显示:尿Nephrin与尿蛋白呈正相关;李萍华等<sup>[9]</sup>研究表明:维生素D可减少Nephrin丢失和尿蛋白排出。维生素D也可抑制肾素-血管紧张素系统,减轻其对足细胞的损伤,减轻尿蛋白。

### 3.2 维生素 D 与低蛋白血症

研究<sup>[10]</sup>证实:维生素D水平与血清白蛋白呈正相关。白蛋白是维生素D缺乏的独立危险因素,白蛋白的水平越低,维生素D缺乏的发生率越高。25(OH)D<sub>3</sub>向肾转运需与维生素D结合蛋白相结合,而维生素D结合蛋白实际上是肝合成的 $\alpha$ 球蛋白,与血浆白蛋白的水平密切相关。NS患者低蛋白血症导致25(OH)D<sub>3</sub>转运不足,从而使体内1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>的水平降低。

### 3.3 维生素 D 与血脂

机体血脂水平与维生素D存在相关性,但结论尚不统一。Jungert等<sup>[11]</sup>研究发现:血清维生素D的水平与高密度脂蛋白胆固醇呈正相关,与TC, TG及LDL-C呈负相关。Sun等<sup>[12]</sup>研究发现:血清维生素D的水平与TG及LDL-C呈负相关,并未得出与

TC与高密度脂蛋白胆固醇的相关性。维生素D的缺乏与NS患者的血脂代谢紊乱密切相关, 其具体相关性有待进一步研究证实。

### 3.4 维生素D与免疫、炎症

目前认为原发性NS的病因是由于自身免疫功能紊乱, 血液中的免疫复合物沉积于肾小球基底膜或系膜区并激活补体系统而产生的免疫炎症反应。继发性NS中较为常见的有狼疮性肾炎、过敏性紫癜性肾炎、血管炎相关性肾病、乙肝相关性肾病、糖尿病肾病等。狼疮性肾炎、紫癜性肾炎、血管炎相关性肾病及乙型肝炎病毒相关性肾炎因免疫复合物损伤肾脏而造成肾脏损伤, 且糖尿病肾病也存在免疫功能紊乱, 因此抑制免疫反应是原发性和继发性NS患者治疗的重要环节。维生素D是一种新型的免疫调节激素, 作用于维生素D受体后通过调节巨噬细胞、树突细胞及T、B淋巴细胞等免疫细胞的增殖、分化<sup>[13]</sup>, 减少炎症因子的分泌, 延缓病情的进展。

### 3.5 维生素D与血栓栓塞

血栓栓塞是NS的并发症之一。研究<sup>[14]</sup>证实: 25(OH)D<sub>3</sub>生成增多, 静脉血栓栓塞的发病风险降低; 25(OH)D<sub>3</sub>水平降低, 静脉血栓栓塞的发病率随之升高。NS患者高脂血症可增加血液的粘稠度, 减慢血流速度, 促使血小板聚集, 而维生素D可影响血脂水平减少NS患者血栓栓塞的形成。血栓栓塞的形成往往存在肾素-血管紧张素系统的激活, 25(OH)D<sub>3</sub>可通过影响肾素-血管紧张素系统<sup>[7]</sup>的激活抑制血栓的形成。维生素D还可通过抑制凝血因子活性<sup>[15]</sup>, 增加血栓调节素表达, 从而降低血栓栓塞的发生风险。

### 3.6 维生素D与急性肾损伤

急性肾损伤是NS的并发症之一。急性肾损伤患者血清维生素D的水平降低, 其降低的程度与病情加重成正比<sup>[16]</sup>。具有生物学活性的维生素D由近端肾小管上皮细胞经1 $\alpha$ -羟化酶的羟化作用生成<sup>[2]</sup>。急性肾损伤时, 肾小管发生缺血、坏死, 位于肾小管上皮细胞内的1 $\alpha$ -羟化酶的数量减少或功能损伤, 从而使1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>生成减少。

### 3.7 维生素D与糖皮质激素

糖皮质激素具有良好的抑制免疫反应、抗炎及修复肾小球滤过膜等作用, 是治疗NS患者的首选药物。研究<sup>[17]</sup>表明: 小剂量糖皮质激素的短期

应用可升高维生素D水平, 但仍低于正常范围; 大剂量糖皮质激素的短期应用可升高维生素D水平, 长期大剂量应用可降低维生素D的水平。糖皮质激素通过与糖皮质激素受体相结合, 作用于糖皮质激素反应元件, 调节靶基因表达。糖皮质激素受体和维生素D受体均属于核受体, 有相似的分子结构。研究<sup>[18]</sup>发现: 多种核受体间存在相互调节的作用。维生素D受体上含有糖皮质激素反应元件, 糖皮质激素可增加维生素D受体的转录, 促进1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>发挥生物学作用。同时, 糖皮质激素又可抑制糖皮质激素受体。随着糖皮质激素应用时间延长或剂量增加, 可产生激素抵抗, 并影响维生素D受体的转录, 进而影响维生素D的水平。但也有研究<sup>[19]</sup>表明: 糖皮质激素可抑制小肠黏膜细胞及肾小管上皮细胞对钙的吸收, 降低维生素D的水平。另有研究<sup>[20]</sup>表明: 长期大剂量的激素治疗可使维生素D的半衰期明显缩短。总之, 长期糖皮质激素的应用可干扰血钙、降低维生素D的水平, 出现骨量丢失、骨质疏松或骨折等不良反应。而维生素D在调节钙、磷代谢, 促进骨矿化中起到关键性作用。对于长期应用糖皮质激素的患者应合理补充维生素D以预防和治疗上述不良反应的发生。

## 4 结语

NS患者大量尿蛋白与糖皮质激素的使用等可导致维生素D水平减少或缺乏。而维生素D作为一种新型的内分泌-免疫调节激素, 在调节免疫炎症反应、抑制肾素-血管紧张素系统、保护足细胞、降低尿蛋白、抑制某些并发症等方面对NS患者有广阔的应用前景。目前仍需要进一步研究维生素D对NS患者的临床应用及其最佳有效剂量。

## 参考文献

1. 王婧涵. 402例慢性HBV感染不同阶段患者体内维生素D<sub>3</sub>代谢的横断面研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2014.  
WANG Jinghan. A cross-sectional study of vitamin D<sub>3</sub> metabolism in 402 patients with chronic HBV infection at different stages[D]. Tianjin: Medical University of Tianjin, 2014.
2. El-Khoury JM, Reineks EZ, Wang S. Progress of liquid chromatography-mass spectrometry in measurement of vitamin D metabolites and analogues[J]. Clin Biochem, 2011, 44(1): 66-76.
3. 梁慧开, 周建华, 仇丽茹, 等. 肾病综合征患儿血清25-羟维生素D

- 的影响因素分析[J]. 中国循证儿科杂志, 2014, 9(3): 201-205.
- LIANG Huikai, ZHOU Jianhua, QIU Liru, et al. Factors influencing serum 25-hydroxyvitamin D in children with nephrotic syndrome[J]. Chinese Journal of Evidence Based Pediatrics, 2014, 9(3): 201-205.
4. Fiscella KA, Winters PC, Ogedegbe G. Vitamin D and racial disparity in albuminuria: NHANES 2001-2006[J]. Am J Hypertens, 2011, 24(10): 1114-1120.
  5. 王花, 俞敏, 吴丽华, 等. 原发性肾小球疾病患者血清25(OH)D的变化[J]. 宁夏医学杂志, 2017, 39(2): 155-156.  
WANG Hua, YU Min, WU Lihua, et al. Changes in serum 25 (OH) D in patients with primary glomerular disease[J]. Ningxia Medical Journal, 2017, 39(2): 155-156.
  6. 吴育红. 厄贝沙坦联合黄葵胶囊治疗2型糖尿病肾病的疗效观察[J]. 糖尿病新世界, 2016, 19(24): 31-32.  
WU Yuhong. To observe the curative effect of Irbesartan combined with Huangkui capsule in the treatment of diabetic nephropathy in type 2 diabetes[J]. Diabetes New World, 2016, 19(24): 31-32.
  7. 李俊超, 崔仲华. 维生素D与动脉粥样硬化相关性研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(12): 1637-1640.  
LI Junchao, CUI Zhonghua. Research progress on the relationship between vitamin D and atherosclerosis[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2016, 22(12): 1637-1640.
  8. 李殷, 卢宏柱. 尿 Nephryn 水平检测对肾脏疾病诊断价值的研究进展[J]. 中国全科医学, 2016, 19(11): 1358-1360.  
LI Yin, LU Hongzhu. Research progress of the value of urine Nephryn level in the diagnosis of kidney disease[J]. Chinese General Practice, 2016, 19(11): 1358-1360.
  9. 李萍华, 潘富林, 刘伟莉, 等. 1,25-二羟维生素D3对糖尿病肾病患者足细胞脱落及氧化应激状态的影响[J]. 慢性病学杂志, 2017(7): 740-742.  
LI Pinghua, PAN Fulin, LIU Weili, et al. Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on podocyte shedding and oxidative stress in diabetic nephropathy[J]. Chronic Pathematology Journal, 2017(7): 740-742.
  10. 许贺文. 肾小球疾病患者血清25(OH)D水平对激素致糖代谢异常的影响[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2014.  
XU Hewen. The effect of serum 25 (OH) D level on glucocorticoid induced glycometabolism abnormality in Patients with glomerular disease[D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2014.
  11. Jungert A, Roth HJ, Neuhäuser-Berthold M. Associations of serum 25-hydroxycholecalciferol and parathyroid hormone with serum lipids differ by sex and vitamin D status[J]. Public Health Nutr, 2015, 18(9): 1684-1691.
  12. Sun X, Cao ZB, Tanisawa K, et al. Associations between the serum 25(OH)D concentration and lipid profiles in Japanese men[J]. J Atheroscler Thromb, 2015, 22(4): 355-362.
  13. 刘艾然, 杨毅. 维生素D:重症患者新的治疗靶点?[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(19): 1441-1443.  
LIU Airan, YANG Yi. The new target of treatment for severe vitamin D: patients?[J]. National Medical Journal of China, 2015, 95(19): 1441-1443.
  14. Hovsepian S, Amini M, Aminorroaya A, et al. Prevalence of vitamin D deficiency among adult population of Isfahan City, Iran[J]. J Health Popul Nutr, 2011, 29(2): 149-155.
  15. 孙振杰, 于锦萍, 黄金玮, 等. 2型糖尿病患者血清25-羟维生素D水平与颈动脉内-中膜厚度的相关性分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(3): 199-203.  
SUN Zhenjie, YU Jinping, HUANG Jinwei, et al. Association between serum 25-hydroxy vitamin D level and carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes[J]. Chinese Journal of Diabetes, 2017, 25(3): 199-203.
  16. 钱璟. 维生素D系统对医院获得性急性肾损伤预后的影响[D]. 上海: 复旦大学, 2012.  
QIAN Jing. The effect of vitamin D system on the prognosis of hospital acquired acute renal injury[D]. Shanghai: Fudan University, 2012.
  17. 马中书. 糖皮质激素对维生素D和骨代谢影响的临床和基础研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2005.  
MA Zhongshu. The clinical and basic study of the effects of glucocorticoid on vitamin D and bone metabolism[D]. Tianjin: Medical University of Tianjin, 2005.
  18. Bagamasbad P, Denver RJ. Mechanisms and significance of nuclear receptor auto- and cross-regulation[J]. Gen Comp Endocrinol, 2011, 170(1): 3-17.
  19. 武艳. 糖皮质激素对肾病综合征患儿钙磷代谢的影响[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2016.  
WU Yan. Effect of glucocorticoid on calcium and phosphorus metabolism in children with nephrotic syndrome[D]. Kunming: Kunming Medical University, 2016.
  20. 付辉, 李小亚, 吴小磊, 等. 泼尼松不同减量方案治疗肾病综合征的疗效观察[J]. 中国临床医生杂志, 2016, 44(3): 92-95.  
FU Hui, LI Xiaoya, WU Xiaolei, et al. The therapeutic effect of prednisone on the treatment of nephrotic syndrome[J]. Journal of Chinese Physician, 2016, 44(3): 92-95.

本文引用: 冯爱静, 吴红赤. 维生素D与肾病综合征的相关性[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(2): 429-432. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.02.032

Cite this article as: FENG Aijing, WU Hongchi. Correlation between vitamin D and nephrotic syndrome[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(2): 429-432. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.02.032