

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.12.027

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.12.027>

## 维生素 D 与慢性肾脏病的肾脏保护作用及相关机制

史千玉, 杨莎莎 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是一种在人体组织器官中广泛表达的类固醇激素, 与核激素受体维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)结合发挥生物学效应。慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是肾结构和功能的不可逆性改变, CKD患者普遍缺乏维生素D。近年来研究发现缺乏维生素D不仅可以导致钙、磷、甲状旁腺激素代谢紊乱, 也会加速CKD进展, 增加CKD患者心血管疾病、感染、肾性贫血的发生率。

**[关键词]** 维生素D; 慢性肾脏病; 肾脏保护

## Renal protective effect and related mechanism of vitamin D and chronic kidney disease

SHI Qianyu, YANG Shasha, WU Hongchi

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

**Abstract** Vitamin D is a steroid hormone widely expressed in human tissues and organs. It needs to bind to the nuclear hormone receptor vitamin D receptor (VDR) to exert biological effects. Chronic kidney disease (CKD) is an irreversible change in kidney structure and function, and vitamin D deficiency is common in CKD patients. In recent years, studies have found that vitamin D deficiency can not only lead to metabolic disorders of calcium, phosphorus and parathyroid hormone, but also accelerate the progression of CKD and increase the incidence of cardiovascular disease, infection, and renal anemia in patients with CKD.

**Keywords** vitamin D; chronic kidney disease; kidney protection

过去的二十多年间, 全球范围内慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的患病率增加了87%, 病死率增加了98%<sup>[1]</sup>, 因此如何减缓CKD进展及降低CKD患者的病死率一直受到关注。随着研究逐渐深入, 发现维生素D与CKD病情进

展及预后密切相关, 在CKD患者中维生素D不仅可以调节钙、磷、甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)水平, 并且高水平的维生素D可以减少蛋白尿, 抑制炎症反应, 抑制肾系膜细胞增殖分化, 降低CKD患者心血管疾病、感染、肾

收稿日期 (Date of reception): 2018-08-08

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 the Heilongjiang Provincial Department of Education Science and Technology Research Project, China (12541264).

性贫血的发生率, 从而延缓CKD进展, 减少继发相关疾病的发生。

## 1 维生素D的合成与代谢

维生素D是人体内的激素活性物质, 人体内高达90%的维生素D是于皮肤中合成的, 表皮角质形成细胞内7-脱氢胆固醇经紫外线照射形成维生素D<sub>3</sub>前体, 其经温促反应异构成维生素D<sub>3</sub>, 是维生素D的主要来源, 而只有小部分的维生素D是自膳食中获得的, 包括从植物和动物中摄取的维生素D<sub>2</sub>和D<sub>3</sub>。经上述方式获得的维生素D没有生物活性, 需经维生素D结合蛋白(vitamin D-binding protein, DBP)转运至肝, 在25-羟化酶的羟基化作用下转化为25-OH-D<sub>3</sub><sup>[2]</sup>。25-OH-D<sub>3</sub>是人体维生素D最稳定的形式, 不受钙、磷和PTH水平的调节, 是临床评价维生素D营养情况最成熟的指标<sup>[3]</sup>。几乎全部的25-OH-D<sub>3</sub>与DBP结合转运至肾脏被肾小球过滤, 被近曲小管上皮细胞吸收后在近端小管溶酶体中释放出25-OH-D<sub>3</sub>, 转移到线粒体, 在线粒体中被1 $\alpha$ -羟化酶转化为1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>, 作为维生素D的活性形式返回循环。1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>是一种与核激素受体维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)结合的类固醇激素, VDR是一种转录因子, 广泛分布于各种细胞、器官和组织中, 活性维生素D与各靶器官的VDR结合发挥相应的生物学效应<sup>[4]</sup>。

## 2 CKD患者的维生素D水平

CKD患者普遍存在维生素D缺乏, 维生素D缺乏被认为是CKD的一个突出特征。倪兆慧等<sup>[5]</sup>研究表明: 约86%的CKD患者存在不同程度的维生素D缺乏, 终末期肾脏病行血液透析治疗的患者维生素D缺乏的发病率为50%~98%, 腹膜透析治疗的患者维生素D缺乏的发病率为86%~100%。LaClair等<sup>[6]</sup>分析了美国不同地理区域的3期和4期CKD(未透析治疗)患者的25-OH-D<sub>3</sub>水平, 发现只有29%和17%的患者具有足够的维生素D状态。Bhan等<sup>[7]</sup>统计908名美国血液透析的CKD患者的维生素D水平, 发现79%的患者25-OH-D<sub>3</sub>水平<30 ng/mL, 且57%的患者25-OH-D<sub>3</sub>水平<20 ng/mL。

## 3 维生素D的肾脏保护作用

CKD患者维生素D水平与肾功能改变之间相互影响。维生素D主要通过抑制肾素-血管紧张素

系统(rennin angiotensin system, RAS)、抗炎症反应、抑制足细胞凋亡、抑制系膜细胞增殖及抑制肾小管纤维化起到肾保护作用, 延缓CKD进展。

### 3.1 抑制肾素-血管紧张素系统

RAS的激活是肾脏损害的重要原因之一, 对CKD病情进展起重要作用。血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)是衡量RAS活性的间接指标, Forman等<sup>[8]</sup>对184位血压正常患者的维生素D及Ang II水平分析发现: 25-OH-D<sub>3</sub>不足和缺乏的患者比正常的患者具有更高的Ang II水平, 并且肾血浆流量对Ang II的反应减弱, 表明维生素D缺乏可以激活RAS。Xu等<sup>[9]</sup>通过给实验大鼠注射骨化三醇证实, 维生素D可以调节RAS, 抑制血管紧张素转换酶、肾素和Ang II的表达。Freundlich等<sup>[10]</sup>将大鼠S/6肾组织切除, 形成肾衰竭残余肾模型并随机分组, 每组分别给予0.1 mg/kg或0.3 mg/kg每周3次的帕立骨化醇(paricalcitol, PC)腹腔注射, 持续8周。发现施用PC后, 蛋白尿逐渐减少, 且经PC处理的大鼠残余肾中肾素、肾素受体、血管紧张素1型受体蛋白质表达降低, 表明维生素D可抑制RAS, 保护残余肾功能。抑制RAS活性对延缓糖尿病肾病的进展也具有重要作用, Eltablawy等<sup>[11]</sup>通过腹腔内注射的方法给予糖尿病肾病模型维生素D制剂, 发现维生素D可以降低肾素和Ang II水平, 减少TGF- $\beta$ 表达和ROS, p38丝裂原活化蛋白激酶和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)的生成, 表明维生素D可抑制RAS活性, 保护肾功能。

### 3.2 抗炎症反应

持续性炎症是CKD的重要组成部分, 抑制炎症反应可延缓CKD进展。Zehnder等<sup>[12]</sup>研究发现: 维生素D水平与肾炎症程度呈反比。Zhao等<sup>[13]</sup>将单侧肾切除小鼠随机分成3组: 对照组、Ang II治疗组和Ang II联合骨化三醇治疗组, 10 d后发现对照组和Ang II组中A20表达较低, 而Ang II联合骨化三醇组中观察到上调的A20, 并证明上调的A20可抑制NF- $\kappa$ B和坏死性通路, 对促炎细胞因子(proinflammatory cytokine, PICs)和ROS起抑制作用, 表明维生素D可减少T淋巴细胞和巨噬细胞的浸润, 减少PICs和ROS的产生, 发挥肾脏保护作用。Alvarez等<sup>[14]</sup>将46名CKD2期和3期患者随机分为胆钙化醇治疗组和安慰剂治疗组, 发现大剂量胆钙化醇可以降低早期CKD患者MCP-1的血清浓度, 体外实验也证明1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>可以减少暴露于细

菌和/或脂多糖的细胞MCP-1的分泌, 提出维生素D在调节炎症和免疫过程中具有重要作用。罗远标等<sup>[15]</sup>研究发现应用罗盖全治疗12周的慢性肾衰维持性血液透析患者的超敏C反应蛋白、IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 明显降低, 证明维生素D可下调炎症因子表达, 改善炎症反应状态, 延缓CKD进展。

### 3.3 抑制足细胞凋亡

足细胞是肾主要的滤过屏障, 足细胞功能异常及其脱落和凋亡是导致蛋白尿, 促进CKD进展的重要原因。Molina等<sup>[16]</sup>招募101名有蛋白尿的CKD非透析患者, 给低维生素D和高PTH水平的患者补充胆钙化醇, 观察6个月发现服用胆钙化醇患者的25-OH-D<sub>3</sub>水平出现明显升高, 尿白蛋白-肌酐比(uACR)明显降低, 且25-OH-D<sub>3</sub>水平的变化与uACR呈显著负相关, 表明补充维生素D可减少蛋白尿。Sonneveld等<sup>[17]</sup>研究发现: 活性维生素D缺乏及1 $\alpha$ -羟化酶基因敲除小鼠, 出现足细胞足突融合和显著蛋白尿, 证明活性维生素D能维持足细胞形态正常化, 起抗蛋白尿的作用。Zou等<sup>[18]</sup>给大鼠注射阿霉素(adriamycin, ADR)促使足细胞凋亡, 发现同时注射相同剂量ADR和1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>大鼠的足细胞数高于单纯注射ADR的大鼠, 并表明1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>可抑制TGF- $\beta$ 信号通路和caspase-3活性, 抑制凋亡相关蛋白和增加抗凋亡蛋白表达, 激活骨形态发生蛋白-7信号通路, 减少足细胞凋亡, 促进足细胞存活。Matsui等<sup>[19]</sup>给嘌呤霉素肾病大鼠注射维生素D制剂发现: 应用高剂量维生素D制剂的大鼠蛋白尿显著减少, 并发现维生素D可恢复嘌呤霉素肾病大鼠nephron蛋白及podocin蛋白的表达, 减少足细胞损伤标志物desmin蛋白的表达, 表明维生素D可保护足细胞足突间的连接蛋白, 抑制足细胞凋亡。

### 3.4 抑制系膜细胞增殖

系膜细胞(mesangial cell, MC)是重要的内源性肾小球细胞, 具有维持肾小球超滤的功能。活性维生素D与多种细胞功能相关, 可诱导细胞周期停滞、抑制细胞分裂及DNA断裂, 具有阻止MC增殖的作用<sup>[20-21]</sup>。Zhang等<sup>[22]</sup>将体外培养的MC随机分为对照组、EGF增殖组、维生素D<sub>3</sub>干预组及增殖干预组, 培养细胞48 h, 与对照相比, EGF组中观察到更多的细胞, 维生素D<sub>3</sub>组则出现细胞凋亡、核膜固缩, 细胞数减少, 增殖干预组与对照组细胞相似。检测各组MC细胞周期及凋亡率发现维生素D<sub>3</sub>组G<sub>1</sub>期细胞明显增多, S期、G<sub>2</sub>/M

期细胞明显减少, 细胞凋亡率显著升高, 并且维生素D<sub>3</sub>组PCNA表达明显降低, 而caspase-3表达显著升高, 表明维生素D可抑制PCNA表达和上调caspase-3表达, 抑制MC增殖和诱导其凋亡。应用活性维生素D的MC其Ki-67表达显著降低, Ki-67蛋白是细胞活跃期广泛存在的细胞增殖标志物, 表明1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>可限制和减少EGF对Ki-67表达的促进作用, 抑制MC增殖<sup>[23]</sup>。

### 3.5 抑制肾小管间质纤维化

肾小管间质纤维化(tubulointerstitial fibrosis, TIF)是CKD的标志, 可导致肾单位丢失和终末期肾脏病, 许多细胞类型均有助于TIF进展, 包括肾小管上皮细胞、肌成纤维细胞、内皮细胞和炎性细胞<sup>[24]</sup>。活性维生素D可阻断肾小管上皮-间质转化(epithelial mesenchymal transitions, EMT)<sup>[25]</sup>。TGF- $\beta$ 1是包括CKD在内的多种纤维化疾病的关键介质, Nolan等<sup>[26]</sup>体外培养人近端小管上皮细胞(human kidney epithelial, HK-2), 并用PC刺激细胞发现: PC可减弱TGF- $\beta$ 1驱动的纤维化反应, 显著减弱TGF- $\beta$ 1诱导的Notch途径配体Jag-1,  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白、结缔组织生长因子和血小板反应蛋白-1(thrombospondin-1, TSP-1)的表达, 并防止TGF- $\beta$ 1诱导的钙黏蛋白的缺失, 证明维生素D具有抑制肌成纤维细胞活化和基质产生的作用, 并发现PC可维持缺氧微环境中低氧诱导因子的稳定, 改善缺氧环境引起的上皮损伤和TIF。Li等<sup>[27]</sup>研究发现: 钙三醇可上调肾间质成纤维细胞的抗纤维化HGF基因表达, 阻断间质成纤维细胞活化, 抑制I型胶原和TSP-1的表达。Xiong等<sup>[28]</sup>发现在单侧输尿管梗阻模型VDR减少的状态下, 给予HK-2细胞不同剂量的TNF治疗, 发现TNF可抑制VDR表达, 并使HK-2细胞更易在TGF- $\beta$ 1诱导下形成EMT, 并表明维生素D可阻断EMT, 恢复VDR和改善肾纤维化。

## 4 维生素D与CKD继发相关疾病

### 4.1 继发性甲状旁腺功能亢进

维生素D和PTH之间的相互作用主要依靠钙/磷代谢的影响。肾是25-OH-D<sub>3</sub>羟基化为1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>的主要脏器, 肾功能损害时, 此阶段代谢过程受到影响, 导致活性维生素D缺乏, 血清中钙离子的吸收和利用受到影响, 使血钙降低、血磷升高, 出现钙磷代谢失衡<sup>[29]</sup>, 并且1 $\alpha$ -羟化酶可受高磷血症的影响致其活性降低, 又拮抗

了活性维生素D对PTH的抑制作用, 因此继发性甲状旁腺功能亢进是活性维生素D缺乏的主要并发症<sup>[30]</sup>。

#### 4.2 骨质疏松

维生素D水平降低也可引起骨矿物质代谢疾病。美国预防服务工作组<sup>[31]</sup>提出: 维生素D对人体钙吸收、骨骼健康、骨折的发生率均有重要影响。维生素D水平影响骨骼的合成和分解代谢<sup>[32]</sup>。活性维生素D具有控制成骨细胞和破骨细胞的分化和成熟、骨吸收和骨矿化的能力<sup>[33]</sup>。维生素D水平与髌部骨密度之间存在关系<sup>[34]</sup>。25-OH-D<sub>3</sub> ≤ 30 nmol/L时, 补充维生素D对脊柱和髌部骨质均有明显治疗效果, 但对25-OH-D<sub>3</sub>高于此水平的患者无明显效果, 因此补充维生素D时应关注25-OH-D<sub>3</sub>浓度在此范围内的个体<sup>[35]</sup>。

#### 4.3 心血管疾病

心血管疾病的发病率和病死率在CKD患者中处于较高水平。补充维生素可降低CKD患者心血管疾病风险<sup>[36]</sup>。VDR广泛分布在心肌细胞、成纤维细胞, 血管平滑肌和内皮细胞中, 活性维生素D可作用于相应的VDR, 在心血管功能方面发挥相应作用<sup>[37]</sup>。维生素D水平可影响细胞外钙稳态, 间接改变细胞内钙水平, 从而影响心肌细胞收缩力<sup>[38]</sup>。活性维生素D可通过调节组织基质的表达, 阻止动脉粥样硬化的发展<sup>[39]</sup>。维生素D缺乏和过多可促进血管钙化, 维生素D对血管钙化具有双相影响<sup>[40]</sup>。高水平维生素D对血压的控制、心脏结构及功能均有益处<sup>[41]</sup>。

#### 4.4 感染

近年来, 维生素D与感染的关系逐渐受到关注。维生素D是Toll样受体激活、白细胞积聚、局部炎症和先天免疫的抗菌反应之间的重要联系, 并且维生素D缺乏是重症患者脓毒症的重要预测指标<sup>[42]</sup>。Greulich等<sup>[43]</sup>通过体外实验发现: 维生素D可降低巨噬细胞促炎细胞因子的释放, 并增强巨噬细胞的抗菌活性, 也可上调内源性抗菌肽LL-37水平, 从而调节抗感染的炎症反应。活性维生素D可抑制T细胞增殖, 减少促炎细胞因子和增加抗炎细胞因子释放, 发挥抗感染作用<sup>[44-45]</sup>。

#### 4.5 肾性贫血

熟知的肾性贫血原因包括促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)产生不足, 铁、叶酸、维

生素B12缺乏及尿毒症毒素干扰红细胞的生成和代谢。近年来研究<sup>[46]</sup>发现: 维生素D与肾性贫血也具有相关性。活性维生素D可促进前体红细胞的增殖, 增加红细胞对EPO的敏感性, 增加细胞内钙离子浓度, 从而对红细胞的增殖产生影响<sup>[47]</sup>。维生素D缺乏会刺激PTH分泌, 引起继发性甲状旁腺功能亢进, 诱导骨髓纤维化并抑制红细胞及EPO产生<sup>[48]</sup>。活性维生素D可干扰巨噬细胞的铁调素与细胞膜的膜铁转运蛋白结合, 促进铁の利用, 间接促进红细胞的生成<sup>[49]</sup>。维生素D缺乏可引起CKD患者对EPO治疗的低反应性<sup>[50]</sup>。Naini等<sup>[51]</sup>发现终末期肾病患者补充维生素D可以减少血液透析过程中所需的EPO剂量。

## 5 结语

随着对CKD患者维生素D作用的逐渐而深入的研究, 维生素D不仅具有调节钙、磷、甲状旁腺激素及骨代谢水平的传统作用, 维生素D的肾脏保护作用, 以及对心血管疾病、感染、肾性贫血的影响也逐渐被证实。维生素D缺乏不仅加重肾脏病的进展, 也增加了CKD患者继发相关疾病的发生率, 影响患者生存质量和预后。因此, 关注维生素D水平对临床CKD的治疗具有重要意义。

## 参考文献

1. Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016[J]. *Kidney Int*, 2018, 94(3): 567-581.
2. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, et al. Vitamin D: metabolism[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2010, 39(2): 243-253.
3. Caccamo D, Ricca S, Curro M, et al. Health risks of hypovitaminosis D: A review of new molecular insights[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3): 892.
4. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications[J]. *Chem Biol*, 2014, 21(3): 319-329.
5. 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.  
NI Zhaohui, JIN Haijiao. Vitamin D level and patient prognosis[J]. *Chinese Journal of Blood Purification*, 2016, 15(5): 257-259.
6. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL, et al. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States[J]. *Am J Kidney Dis*, 2005, 45(6): 1026-1033.
7. Bhan I, Burnett-Bowie SA, Ye J, et al. Clinical measures identify vitamin

- D deficiency in dialysis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(3): 460-467.
8. 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.
  9. Xu J, Yang J, Chen J, et al. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5): 7432-7438.
  10. Freundlich M, Quiroz Y, Zhang Z, et al. Suppression of renin-angiotensin gene expression in the kidney by paricalcitol[J]. *Kidney Int*, 2008, 74(11): 1394-1402.
  11. Eltablawy N, Ashour H, Rashed LA, et al. Vitamin D protection from rat diabetic nephropathy is partly mediated through Klotho expression and renin-angiotensin inhibition[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2018, 124(5): 461-467.
  12. Zehnder D, Quinkler M, Eardley KS, et al. Reduction of the vitamin D hormonal system in kidney disease is associated with increased renal inflammation[J]. *Kidney Int*, 2008, 74(10): 1343-1353.
  13. Zhao H, Xia Y, Gan H. Calcitriol Ameliorates angiotensinII-induced renal injury partly via upregulating A20[J]. *Inflammation*, 2017, 40(6): 1884-1893.
  14. Alvarez JA, Zughair SM, Law J, et al. Effects of high-dose cholecalciferol on serum markers of inflammation and immunity in patients with early chronic kidney disease[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2013, 67(3): 264-269.
  15. 罗远标, 曾蕾, 黄少珍. 活性维生素D3对维持性血液透析患者微炎症状态的影响[J]. *中外医学研究*, 2013, 11(22): 4-5.  
LUO Yuanbiao, ZENG Lei, HUANG Shaozhen. Effect of active vitamin D3 on microinflammation in maintenance hemodialysis patients[J]. *Chinese and foreign Medical Research*, 2013, 11(22): 4-5.
  16. Molina P, Górriz JL, Molina MD, et al. The effect of cholecalciferol for lowering albuminuria in chronic kidney disease: a prospective controlled study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(1): 97-109.
  17. Sonneveld R, Hoenderop JG, Stavenuiter AW, et al. 1,25-vitamin D3 deficiency induces albuminuria[J]. *Am J Pathol*, 2016, 186(4): 794-804.
  18. Zou MS, Yu J, Nie GM, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 decreases adriamycin -induced podocyte apoptosis and loss[J]. *Int J Med Sci*, 2010, 7(5): 290-299.
  19. Matsui I, Hamano T, Tomida K, et al. Active Vitamin D and its analogue, 22-oxcalcitriol, ameliorate puromycin aminonucleoside-induced nephrosis in rats[J]. *Neohrol Dial Transplant*, 2009, 24(8): 2354-2361.
  20. Liaudat AC, Bohl LP, Tolosa de Talamoni NG, et al. Oxidative stress, cell cycle arrest and differentiation contribute toward the antiproliferative action of BSO and calcitriol on Caco-2 cells[J]. *Anticancer Drugs*, 2014, 25(7): 810-818.
  21. Ramos-Martínez E, Villaseñor-Cardoso MI, López-Vancell MR, et al. Effect of 1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> on BALB/c mice infected with *Leishmania Mexicana*[J]. *Exp Parasitol*, 2013, 134(4): 413-421.
  22. Zhang CJ, Zhao D, Yin X, et al. Effects of 1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> on proliferation and apoptosis of human glomerular mesangial cells[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(6): 2659-2666.
  23. Zhao D, Zhang CJ, Yang R, et al. Effect of 1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> on the proliferation of human mesangial cells and their expression of Ki67[J]. *Genet Mol Res*, 2017, 16(2): gmr16029191.
  24. Gewin LS. Renal fibrosis: primacy of the proximal tubule[J]. *Matrix Biol*, 2018, 68-69: 248-262.
  25. Chung S, Kim S, Kim M, et al. Treatment combining aliskiren with paricalcitol is effective against progressive renal tubulointerstitial fibrosis via dual blockade of intrarenal renin[J]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0181757.
  26. Nolan KA, Brennan EP, Scholz CC, et al. Paricalcitol protects against TGF-β1-induced fibrotic responses in hypoxia and stabilises HIF-1α in renal epithelia[J]. *Exp Cell Res*, 2015, 330(2): 371-381.
  27. Li Y, Spataro BC, Yang J, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits renal interstitial myofibroblast activation by inducing hepatocyte growth factor expression[J]. *Kidney Int*, 2005, 68(4): 1500-1510.
  28. Xiong M, Gong J, Liu Y, et al. Loss of vitamin D receptor in chronic kidney disease: a potential mechanism linking inflammation to epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 303(7): 1107-1115.
  29. Yun NK, Ananthakrishnan S, Campbell MJ. Hyperparathyroidism of renal disease[J]. *Perm J*, 2016, 20(3): 78-83.
  30. Cipriani C, Pepe J, Colangelo L, et al. Vitamin D and secondary hyperparathyroid states[J]. *Front Horm Res*, 2018, 50: 138-148.
  31. US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, et al. Vitamin D, calcium, or combined supplementation for the primary prevention of fractures in community-dwelling adults: US preventive services task force recommendation statement[J]. *JAMA*, 2018, 319(15): 1592-1599.
  32. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf L, et al. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects[J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(1): 365-408.
  33. Schwetz V, Trummer C, Pandis M, et al. Effects of vitamin D supplementation on bone turnover markers: a randomized controlled trial[J]. *Nutrients*, 2017, 9(5): E432.
  34. Giustina A, Bilezikian JP. Vitamin D in clinical medicine[J]. *Front Horm Res*, 2018, 50: 138-148.
  35. Macdonald HM, Reid IR, Gamble GD, et al. 25-hydroxyvitamin D threshold for the effects of vitamin D supplements on bone density: secondary analysis of a randomized controlled trial[J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(8): 1464-1469.

36. Kumar V, Yadav AK, Lal A, et al. A randomized trial of vitamin D supplementation on vascular function in CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(10): 3100-3108.
37. Christakos S, Hewison M, Gardner DG, et al. Vitamin D: beyond bone[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2013, 1287(1): 45-58.
38. Weber KT, Simpson RU, Carbone LD. Vitamin D and calcium dyshomeostasis-associated heart failure[J]. *Heart*, 2008, 94(5): 540-541.
39. Timms PM, Mannan N, Hitman GA, et al. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: Mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders?[J]. *QJM*, 2002, 95(12): 787-796.
40. Wang J, Zhou JJ, Robertson GR, et al. Vitamin D in vascular calcification: a double-edged sword?[J]. *Nutrients*, 2018, 10(5): E652.
41. Kheiri B, Abdalla A, Osman M, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: a narrative review[J]. *Clin Hypertens*, 2018, 24: 9.
42. Moromizato T, Litonjua AA, Braun AB, et al. Association of low serum 25-hydroxyvitamin d levels and sepsis in the critically ill[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(1): 97-107.
43. Greulich T, Regner W, Branscheidt M, et al. Altered blood levels of vitamin D, cathelicidin and parathyroid hormone in patients with sepsis-a pilot study[J]. *Anaesth Intensive Care*, 2017, 45(1): 36-45.
44. Calton EK, Keane KN, Newsholme P, et al. The impact of vitamin D levels on inflammatory status: a systematic review of immune cell studies[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0141770.
45. Cantorna MT, Snyder L, Lin YD, et al. Vitamin D and 1, 25(OH)2D regulation of T cells[J]. *Nutrients*, 2015, 7(4): 3011-3021.
46. Kim YL, Kim H, Kwon YE, et al. Association between vitamin D deficiency and anemia in patients with end-stage renal disease: a cross-sectional study[J]. *Yonsei Med J*, 2016, 57(5): 1159-1164.
47. Aucella F, Scalzulli RP, Gatta G, et al. Calcitriol increases burst-forming unit-erythroid proliferation in chronic renal failure[J]. *Nephron Clin Pract*, 2003, 95(4): c121-c127.
48. Brancaccio D, Cozzolino M, Gallieni M. Hyperparathyroidism and anemia in uremic subjects: a combined therapeutic approach[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(1): 21-24.
49. Zughaiier SM, Alvarez JA, Sloan JH, et al. The role of vitamin D in regulating the iron-hepcidin-ferroportin axis in monocytes[J]. *Clin Transl Endocrinol*, 2014, 1(1): 19-25.
50. Nand N, Mittal R. Evaluation of effect of vitamin D deficiency on anemia and erythropoietin hyporesponsiveness in patients of chronic kidney disease[J]. *J Assoc Physicians India*, 2017, 65(2): 38-42.
51. Naini AE, Hedaiaati ZP, Gholami D, et al. The effect of vitamin D administration on treatment of anemia in end-stage renal disease patients with vitamin D deficiency on hemodialysis: a placebo-controlled, double-blind clinical trial[J]. *J Res Med Sci*, 2015, 20(8): 745-750.

本文引用: 史千玉, 杨莎莎, 吴红赤. 维生素D与慢性肾脏病的肾脏保护作用及相关机制[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(12): 2680-2685. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.12.027

**Cite this article as:** SHI Qianyu, YANG Shasha, WU Hongchi. Renal protective effect and related mechanism of vitamin D and chronic kidney disease[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(12): 2680-2685. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.12.027