

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.031

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.031>

## 25-羟维生素D与糖尿病肾病的相关性研究进展

杨红丽 综述 李素梅 审校

(安徽医科大学附属省立医院内分泌与代谢病科, 合肥 230001)

**[摘要]** 糖尿病肾病是2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)最常见并发症之一, 为微血管损伤引起的肾功能损伤, 其发生发展机制复杂, 维生素D的缺乏与不足可能与糖尿病肾病的发生具有一定的相关性。维生素D作为钙磷调节药在临床上广泛应用, 近年研究表明T2DM合并肾病患者存在严重的维生素D缺乏, 具有活性的维生素D在T2DM发展、糖尿病肾病进展中发挥着保护作用, 这种作用与经典钙磷调节模式不尽相同。

**[关键词]** 25-羟维生素D; 糖尿病肾病; 2型糖尿病

## Advances in research on the relationship between 25-hydroxyvitamin D and diabetic nephropathy

YANG Hongli, LI Sumei

(Department of Endocrinology and Metabolism, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230001, China)

**Abstract** Diabetic nephropathy is one of the most common complications of type 2 diabetes mellitus (T2DM), which is one kind of the damage of renal function caused by microvascular damage, whose occurrence and development mechanism are complex. The deficiency and deficiency of vitamin D may be correlated with the occurrence of diabetic nephropathy. Vitamin D is widely used as calcium phosphate regulator in clinic. In recent years, studies have shown that patients with T2DM with nephropathy exist severe vitamin D deficiency. Having the activity of vitamin D plays a protective role in the development of T2DM and diabetic nephropathy progress. This effect is not the same as the classical calcium phosphate adjustment mode. This paper will make a brief discussion about the study correlation between the 25-hydroxy vitamin D levels and diabetic nephropathy.

**Keywords** 25-hydroxyvitamin D; diabetic nephropathy; type 2 diabetes mellitus

随着经济高速发展, 生活方式改变及老龄化进程的加速, 2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的患病率正呈快速上升的趋势, 成为继心脑血管疾病、肿瘤之后另一种严重威胁人民健康的重要非传染性疾病。糖尿病肾病是T2DM最常见并发

症之一, 因其致残及病死率高, 且肾病终末期患者生活质量受到严重影响, 成为严重威胁健康的公共卫生问题。25-羟维生素D浓度是临床上评估维生素D营养代谢水平的常用指标。近年来, 糖尿病肾病合并25-羟维生素D缺乏, 以及活性维生素D在糖尿

收稿日期 (Date of reception): 2018-10-18

通信作者 (Corresponding author): 李素梅, Email: lisumei0808@126.com

病肾病早期的保护作用逐渐成为热点,现就25-羟维生素D在糖尿病肾病进展中的作用及其临床应用等研究结果作一综述。

## 1 25-羟维生素D概述

维生素D是一类脂溶性维生素,属类固醇化合物,其主要来源于皮肤细胞中的7-脱氢胆固醇在特定波长的阳光紫外线催化下生成,亦可经进食鱼类、鸡蛋、牛肉等食物。经皮肤自身合成和食物源性的维生素D不具备生物活性,经血液循环进入肝,在细胞色素P450酶的作用下转化为25-羟维生素D,进一步在肾小管近端经CYP27B1(一种线粒体p450酶)的催化作用下转化为有活性的1,25-双羟维生素D,且人体内维生素D代谢过程中对底物25-羟维生素D浓度依赖性极高<sup>[1]</sup>,故临床上多以25-羟维生素D评估体内维生素D代谢水平<sup>[2]</sup>。具有活性的维生素D与细胞内特异性维生素D受体结合介导经典途径来发挥生物学效应,在人体内多种组织细胞中调节基因的表达。

## 2 25-羟维生素D与T2DM

国外流行病学调查表明与正常人相比,T2DM患者具有更高比例的25-羟维生素D缺乏概率,且伴随着糖尿病肾病的发生可有血清25-羟维生素D浓度的进一步下降<sup>[3-4]</sup>。Forouhi等<sup>[5]</sup>的一项前瞻性研究显示25羟维生素D水平可预测糖代谢异常及胰岛素抵抗的发生。一项针对43名糖尿病患者和337名糖尿病前期人群的队列研究<sup>[6]</sup>表明25-羟维生素D与糖尿病发病风险存在相关性。另一项关于横断面及纵向观察的糖尿病前期研究<sup>[7]</sup>证实25羟维生素D浓度与代谢综合征存在负相关,可能与维生素D在体内脂肪组织中的分布、户外活动减少等机制相关。

既往研究<sup>[1,8]</sup>证明:活性维生素D可调节胰岛β细胞内的维生素D受体和维生素D依赖性钙结合蛋白,从而促进胰岛β细胞合成与胰岛素分泌,另外可通过快速非基因效应增加小肠对钙离子的吸收,加速胰岛β细胞钙离子内流,促进胰岛素分泌释放。体外研究<sup>[9]</sup>显示:维生素D是生理条件下葡萄糖刺激胰岛素分泌及维持正常糖耐量的必须物质,维生素D缺乏会削弱糖负荷后引起的胰岛素释放。Borissova等<sup>[10]</sup>的一项临床队列研究表明维生素D对胰岛素早时相分泌及胰岛素外周作用起积极作用。刘宁等<sup>[11]</sup>对初诊治T2DM患者血清维生素D浓度与胰岛β细胞功能的相关研究显示:随着25羟维生素

D水平降低,胰岛β细胞早期相胰岛素分泌和总体胰岛素分泌功能出现进一步下降。上述研究显示25-羟维生素D的缺乏可增加糖耐量调节异常及T2DM的患病风险,因此,早期监测T2DM患者的25-羟维生素D浓度对评估血糖控制,疾病预后有一定的临床意义。

## 3 25-羟维生素D与糖尿病肾病

糖尿病肾病是T2DM最常见并发症之一,为微血管损伤引起的肾功能损伤,其发生发展机制复杂。糖尿病肾病病理表现初始为肾小管、肾小球上皮细胞肥大,继而导致肾小管和肾小球基底膜增厚,最后发展为肾间质纤维化和肾小球硬化,发展为终末期肾病<sup>[12]</sup>。因肾具有强大的代偿功能,在出现临床症状后往往已进入中晚期,出现不可逆性肾功能损害,因此,在肾损害早期予以干预极为重要。Cigolini等<sup>[13]</sup>研究发现:糖尿病肾病患者维生素D缺乏和不足的发生率明显高于非糖尿病患者,提示维生素D的缺乏与不足可能与糖尿病肾病的发生具有相关性。而近期一项大数据分析<sup>[4]</sup>表明在肾功能不全早期25-羟维生素D水平可能在正常范围内,但在肾病晚期(CKD5期)血清25羟维生素D有一个明显下降阶段,且血清25-羟维生素D与尿蛋白量呈反比,与肾小球滤过率呈正比。国外一项关于口服骨化醇治疗尿蛋白患者的随机对照临床试验<sup>[14]</sup>显示口服活性维生素D具有减少蛋白尿的有效性。

### 3.1 抑制肾素-血管紧张素系统

临床研究<sup>[15]</sup>表明T2DM患者尿蛋白肌酐比值与血清肾素、血管紧张素II浓度存在明显相关性,且随着比值增加呈升高趋势。血管紧张素转换酶-2的高表达可促进糖尿病肾损伤,阻断肾组织内肾素合成及RAS活化可保护糖尿病肾病的发生发展<sup>[16]</sup>。而多项动物实验研究<sup>[17-18]</sup>表明活性维生素D可直接降低肾素基因启动子活性,阻断肾素基因启动子上环腺苷酸反应原件,从而抑制肾素基因的转录过程,降低细胞内肾素mRNA水平,减少肾素合成;另外活性维生素D可激活维生素D核受体介导的核因子κB(NF-κB)途径,抑制RAS系统的激活。以上研究证明25-羟维生素D在RAS系统中是一种的负内分泌调节因子,从而在糖尿病肾病进展中起保护作用。

### 3.2 减少炎症损伤

临床研究<sup>[19]</sup>提示:糖尿病肾病严重程度与血清促炎因子白介素-6(IL-6),IL-18,IL-27,TNF-α含量

呈正相关,而与IL-11含量呈负相关,说明在糖尿病肾病患者体内存在促炎/抗炎失衡状态。另一项研究<sup>[20]</sup>也证明在糖尿病肾病早期炎症因子超敏CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ 水平增高,且炎症因子增高与蛋白尿水平呈正相关。炎症因子可通过NF- $\kappa$ B信号转导通路和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号转导通路等多种路径、级联反应引起肾内皮细胞受损,足细胞损害<sup>[21]</sup>。而活性维生素D可调节巨噬细胞表型,促使高糖诱导的M1型巨噬细胞向M2型转变,减少IL-12, TNF- $\alpha$ 的表达<sup>[22]</sup>;其次,抑制单核细胞IL-6, TNF- $\alpha$ 等多种炎症细胞因子的产生,降低炎症反应<sup>[23]</sup>。一项骨化三醇胶丸干预研究<sup>[20,24]</sup>显示:25-羟维生素D可进一步促使炎症因子水平明显下降,且尿蛋白也有改善,表明25-羟维生素D在一定程度上从降低炎症因子的表达可以延缓甚至逆转糖尿病肾病进展。

### 3.3 抑制细胞因子途径

高糖状态可激活多种细胞因子,如胰岛素样生长因子、转化生长因子 $\beta$ 及内皮细胞生长因子等<sup>[25]</sup>。在糖尿病肾病发展过程中,多种细胞因子激活是病变的关键诱因,其中对转化生长因子 $\beta$ 的研究众多。既往研究<sup>[26-27]</sup>表明:转化生长因子 $\beta$ 可诱导肾小管上皮细胞自我吞噬并促进肾小管上皮细胞的凋亡,从而引起肾小管上皮细胞损伤,其通过肾小球硬化的分子机制与对盐皮质激素作用的分子机制在糖尿病肾病中共同发挥肥厚和纤维化作用。另外转化生长因子 $\beta$ 是肾小球肥大和细胞外基质堆积的关键因素,不仅能促进胶原纤维连接蛋白的合成与抑制降解ECM成分的酶类合成,还能诱导肾小管上皮细胞转化成转化纤维母细胞,导致纤维化<sup>[28]</sup>;另一方面结缔组织生长因子作为转化生长因子 $\beta$ 的下游调节因子可促使肾间质细胞的纤维化<sup>[29]</sup>。在早期糖尿病肾病大鼠模型<sup>[30]</sup>中,监测转化生长因子 $\beta$ 、结缔组织生长因子在肾小管细胞中的过度表达。另一项实验<sup>[31]</sup>对T2DM肾病组模型大鼠采用25-羟维生素D干预后行多重实时荧光定量PCR技术评估,结果显示:转化生长因子 $\beta$ 、结缔组织生长因子基因转录量较安慰组降低,证明25-羟维生素D可通过调节转化生长因子 $\beta$ 及结缔组织生长因子基因转录过程发挥肾保护作用。因此,在糖尿病慢性并发症早期检测血清转化生长因子为早期诊断糖尿病肾病及判断预后提供指导意义<sup>[32]</sup>。

### 3.4 足细胞保护作用

足细胞裂孔膜是肾小球重要的滤过屏障,既往研究<sup>[33]</sup>表明:在糖尿病肾病发展过程中可出现足细

胞形态及功能的改变,主要表现为足细胞肥大、足突融合、足细胞凋亡、足细胞数量减少等,且足细胞受损与尿蛋白存在密切相关性。柳迎昭等<sup>[34]</sup>对糖尿病肾病早期大鼠模型的研究结果显示:足细胞裂孔膜蛋白表达水平的增加可促进足细胞凋亡脱落,增加尿蛋白排泄,加重肾损害。而临床研究<sup>[35]</sup>也显示:在糖尿病肾损害的患者给予活性维生素D干预后检测尿足细胞裂孔膜蛋白水平较前下降,且24 h尿蛋白、尿蛋白排泄率较治疗前明显好转。

## 4 25-羟维生素D在临床中的应用

中国居民膳食营养推荐成人维生素D摄入量为每天400 U(10  $\mu$ g),老年人可适当增加至每天600 U(15  $\mu$ g)<sup>[36]</sup>,针对预防骨质疏松患者推荐每天至少800 U的摄入量<sup>[37]</sup>,而对于T2DM及其相关慢性并发症患者指南推荐缺乏时适量补充<sup>[38]</sup>。《维生素D与成年人骨骼健康(2014版)》临床应用指南建议适合中国人维生素D应用评估的参考值为血清25羟维生素D浓度低于12 ng/mL提示维生素D缺乏,12~20 ng/mL提示维生素D不足,>20 ng/mL提示维生素D充足,人体维生素D“适宜”状态浓度为20~30 ng/mL<sup>[39]</sup>。近期一项Meta分析<sup>[40]</sup>表明:大剂量1 000 U/d( $\geq$ 0.25  $\mu$ g/d)活性维生素D联合ACEI/ARB治疗可减少尿蛋白量,同时改善机体炎症状态,而小剂量活性维生素D(<0.25  $\mu$ g/d)联合ACEI/ARB治疗后上述疗效不明显。另外多项国内临床研究<sup>[41-42]</sup>表明:在糖尿病肾早期口服药物控制血压血糖基础上加用骨化三醇25~50  $\mu$ g/d剂量治疗3~6个月复查尿微量蛋白有明显改善。而在肾病中晚期合并甲状旁腺功能亢进、高甲状旁腺素血症时推荐每日最低剂量2 000 U/d<sup>[43]</sup>。当血清25-羟维生素D持续维持高水平(>60 ng/mL)时,即可能出现潜在毒副作用,持续血清25-羟维生素D高于200 ng/mL时可认为有潜在维生素D中毒,而维生素D中毒多数由于于不适量的大剂量治疗或意外过量口服<sup>[39]</sup>。补充维生素D过程中可能出现恶心呕吐、高钙血症、泌尿系结石等中毒表现,但相关数据荟萃分析<sup>[44]</sup>显示,成年人维生素D每日最大的耐受剂量可达4 000 U/d。

## 5 结语

随着对活性维生素D在T2DM及糖尿病肾病的作用机制研究的深入,临床上可通过检测25-羟维生素D评估维生素D的血清浓度、糖代谢以及糖尿病肾病损伤程度等;通过补充维生素D来维持其一

定的血清浓度,对保护胰岛细胞功能、降低糖尿病患病风险、协助血糖控制、预防糖尿病肾病发生发展等方面有一定指导意义。

## 参考文献

1. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(1): 26-34.
2. Malmstroem S, Rejnmark L, Imboden JB, et al. Current assays to determine free 25-hydroxyvitamin D in serum[J]. *J AOAC Int*, 2017, 100(5): 1323-1327.
3. Yoho RM, Frerichs J, Dodson NB, et al. A comparison of vitamin D levels in nondiabetic and diabetic patient populations[J]. *J Am Podiatr Med Assoc*, 2009, 99(1): 35-41.
4. Chung S, Kim M, Koh ES, et al. Serum 1, 25-dihydroxyvitamin D better reflects renal parameters than 25-hydroxyvitamin D in patients with glomerular diseases[J]. *Int J Med Sci*, 2017, 14(11): 1080-1087.
5. Forouhi NG, Luan J, Cooper A, et al. Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the medical research council Ely prospective study 1990-2000[J]. *Diabetes*, 2008, 57(10): 2619-2625.
6. Park SK, Garland CF, Gorham ED, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of type 2 diabetes and pre-diabetes: 12-year cohort study[J]. *PLoS One*, 2018, 13(4): e0193070.
7. Ceglia L, Nelson J, Ware J, et al. Association between body weight and composition and plasma 25-hydroxyvitamin D level in the diabetes prevention program[J]. *Eur J Nutr*, 2017, 56(1): 161-170.
8. Danescu LG, Levy S, Levy J. Vitamin D and diabetes mellitus[J]. *Endocrine*, 2009, 35(1): 11-17.
9. Palomer X, González-Clemente JM, Blanco-Vaca F, et al. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10(3): 185-197.
10. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, et al. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients[J]. *Int J Clin Pract*, 2003, 57(4): 258-261.
11. 刘宁, 叶小珍, 卢斌, 等. 初诊2型糖尿病患者血清25-羟维生素D水平与胰岛 $\alpha$ 细胞及 $\beta$ 细胞功能的相关性[J]. *医学研究生学报*, 2016, 29(1): 57-61.  
LIU Ning, YE Xiaozhen, LU Bin, et al. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and islet  $\alpha$ -cell and  $\beta$ -cell function in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus[J]. *Bulletin of Medical Postgraduate*, 2016, 29(1): 57-61.
12. Kanwar YS, Wada J, Sun L, et al. Diabetic nephropathy: mechanisms of renal disease progression[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2008, 233(1): 4-11.
13. Cigolini M, Iagulli MP, Miconi V, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes care*, 2006, 29(3): 722-724.
14. Alborzi P, Patel NA, Peterson C, et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial[J]. *Hypertension*, 2008, 52(2): 249-255.
15. 何建秋, 王艳新. 2型糖尿病肾病患者血尿酸与肾素-血管紧张素-醛固酮系统的相关性研究[J]. *重庆医学*, 2017, 46(35): 5014-5015.  
HE Jianqiu, WANG Yanxin. Relationship between serum uric acid and renin-angiotensin-aldosterone system in patients with type 2 diabetic nephropathy[J]. *Chongqing Medical Journal*, 2017, 46(35): 5014-5015.
16. Lo CS, Liu F, Shi Y, et al. Dual RAS blockade normalizes angiotensin-converting enzyme-2 expression and prevents hypertension and tubular apoptosis in Akita angiotensinogen-transgenic mice[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011, 302(7): F840-F852.
17. Li YC, Kong J, Wei M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system[J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(2): 229-238.
18. Deb DK, Chen Y, Zhang Z, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses high glucose-induced angiotensinogen expression in kidney cells by blocking the NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009, 296(5): F1212-F1218.
19. 孙晓兰, 陈敏. 炎症损伤和氧化应激损伤对糖尿病肾病患者尿微量白蛋白/肌酐、24h尿微量白蛋白的影响[J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(5): 623-626.  
SUN Xiaolan, CHEN Min. Effects of inflammatory injury and oxidative stress on urinary microalbumin/creatinine and 24h urine microalbumin in patients with diabetic nephropathy[J]. *Journal of Hainan Medical College*, 2017, 23(5): 623-626.
20. 朱晗玉, 张冬, 耿文佳, 等. 1,25-二羟维生素D3治疗对早期糖尿病肾病相关炎症因子的影响[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2012, 26(1): 12-14.  
ZHU Hanyu, ZHANG Dong, GENG Wenjia, et al. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on inflammatory factors related to early diabetic nephropathy[J]. *Chinese Journal of Practical Diagnosis and Therapy*, 2012, 26(1): 12-14.
21. 张晓东, 耿文佳, 魏日胞. 炎症信号通路在糖尿病肾病中的研究进展[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2011, 12(2): 177-179.  
ZHANG Xiaodong, GENG Wenjia, WEI Ribao. Research progress of inflammatory signaling pathway in diabetic nephropathy[J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Nephrology*, 2011, 12(2): 177-179.
22. 周敏. 1,25-二羟维生素D3通过VDR-PPAR $\gamma$ 通路促使高糖诱导的M1型巨噬细胞向M2型转换[D]. 南京: 东南大学, 2015.

- ZHOU Min. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 promotes high glucose-induced conversion of M1 macrophages to M2 through the VDR-PPAR $\gamma$  pathway[D]. Nanjing: Southeast University, 2015.
23. van Halteren AG, Tysma OM, van Etten E, et al. 1 $\alpha$ , 25-Dihydroxyvitamin D3 or analogue treated dendritic cells modulate human autoreactive T cells via the selective induction of apoptosis[J]. *J Autoimmun*, 2004, 23(3): 233-239.
  24. 段晓星, 常永丽, 智淑清. 早期糖尿病肾病患者 1, 25-(OH) 2D3 及炎性因子的变化及骨化三醇胶丸的干预作用[J]. *疑难病杂志*, 2014, 13(4): 378-380.  
DUAN Xiaoxing, CHANG Yongli, ZHI Shuqing. Changes of 1,25-(OH) 2D3 and inflammatory factors in patients with early diabetic nephropathy and the intervention of calcitriol capsules[J]. *Journal of Difficult and Complicated Diseases*, 2014, 13(4): 378-380.
  25. 张舒媛, 王东超, 李博, 等. 糖尿病肾病研究进展[J]. *世界中医药*, 2015, 10(10): 1621-1625.  
ZHANG Shuyuan, WANG Dongchao, LI Bo, et al. Research progress in diabetic nephropathy[J]. *World Chinese Medicine*, 2015, 10(10): 1621-1625.
  26. Xu Y, Yang S, Huang J, et al. TGF- $\beta$ 1 induces autophagy and promotes apoptosis in renal tubular epithelial cells[J]. *Int J Mol Med*, 2012, 29(5): 781-790.
  27. Chang AS, Hathaway CK, Smithies O, et al. Transforming growth factor- $\beta$ 1 and diabetic nephropathy[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2015, 310(8): F689-F696.
  28. 赵龙, 关广聚. 糖尿病肾病发病机制研究进展[J]. *中华肾脏病杂志*, 2013, 29(7): 554-558.  
ZHAO Long, GUAN Guangju. Progress in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. *Chinese Journal of Nephrology*, 2013, 29(7): 554-558.
  29. Wang S, Denichilo M, Brubaker C, et al. Connective tissue growth factor in tubulointerstitial injury of diabetic nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2001, 60(1): 96-105.
  30. 张亚莉, 冯婕, 姜莎莎, 等. 单核细胞趋化蛋白-1和转化生长因子 $\beta$ 1及结缔组织生长因子在2型糖尿病肾病大鼠肾脏组织中的表达[J]. *中国全科医学*, 2013, 16(21): 2473-2476.  
ZHANG Yali, FENG Jie, JIANG Shasha, et al. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 and transforming growth factor  $\beta$ 1 and connective tissue growth factor in renal tissues of type 2 diabetic nephropathy rats[J]. *Chinese General Practice*, 2013, 16(21): 2473-2476.
  31. 田燕燕, 杨焯, 张园园, 等. 维生素D对2型糖尿病肾病大鼠肾脏中转化生长因子- $\beta$ 1、重组人胶原蛋白-1和结缔组织生长因子表达的影响[J]. *中国医药导报*, 2014, 11(17): 8-12.  
TIAN Yanyan, YANG Ye, ZHANG Yuanyuan, et al. Effects of vitamin D on the expression of transforming growth factor- $\beta$ 1, recombinant human collagen-1 and connective tissue growth factor in kidney of type 2 diabetic nephropathy rats[J]. *China Medical Herald*, 2014, 11(17): 8-12.
  32. 陈娟娟. 血清转化生长因子- $\beta$ 1和层黏连蛋白在2型糖尿病肾病早期诊断中的应用价值[J]. *中国全科医学*, 2010, 13(18): 1989-1991.  
CHEN Juanjuan. Application value of serum transforming growth factor- $\beta$ 1 and laminin in early diagnosis of type 2 diabetic nephropathy[J]. *Chinese General Practice*, 2010, 13(18): 1989-1991.
  33. 石格, 毛志敏, 万毅刚, 等. 糖尿病肾病足细胞损伤的病理机制及中药的干预作用[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(13): 2416-2421.  
SHI Ge, MAO Zhimin, WAN Yigang, et al. Pathological mechanism of podocyte injury in diabetic nephropathy and intervention of traditional Chinese medicine[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2016, 41(13): 2416-2421.
  34. 柳迎昭, 吴晨光, 宋丽敏, 等. 糖尿病大鼠尿nephelin的检测及意义[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2008, 18(2): 115-117.  
LIU Yingzhao, WU Chenguang, SONG Limin, et al. Detection and significance of urinary nephrin in diabetic rats[J]. *Journal of Jiangsu University. Medicine Edition*, 2008, 18(2): 115-117.
  35. 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, 18(7): 740-742.  
LI Pinghua, PAN Fulin, LIU Weili, et al. Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on podocyte shedding and oxidative stress in patients with diabetic nephropathy[J]. *Chronic Pathematology Journal*, 2017, 18(7): 740-742.
  36. 姚滢秋. 中国营养学会发布《中国居民膳食营养素参考摄入量》2013年修订版[J]. *营养学报*, 2014, 36(4): F0002.  
YAO Yingqiu. The Chinese Nutrition Society released the revised reference edition of *Dietary Nutrients for Chinese Residents* in 2013[J]. *Journal of Nutrition*, 2014, 36(4): F0002.
  37. 周建烈, 刘忠厚. 补充钙和维生素D防治骨质疏松症的全球临床指南进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(3): 371-380.  
ZHOU Jianlie, LIU Zhonghou. Progress in global clinical guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis with calcium and vitamin D[J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2017, 23(3): 371-380.
  38. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(4): 292-344.  
Guidelines for the prevention and treatment of type 2 diabetes in China (2017 edition)[J]. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine*, 2018, 38(4): 292-344.
  39. 廖祥鹏, 张增利, 张红红, 等. 维生素D与成年人骨骼健康应用指南(2014年标准版)[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(9): 1011-1030.  
LIAO Xiangpeng, ZHANG Zengli, ZHANG Honghong, et al.

- Guidelines for the application of vitamin D and adult bone health (2014 standard edition)[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2014, 20(9): 1011-1030.
40. 石天闻, 周迪夷, 牟新. 不同剂量的活性维生素D治疗糖尿病肾病疗效的系统评价[J]. 浙江医学, 2018, 40(1): 54-60.
- SHI Tianwen, ZHOU Diyi, MOU Xin. Systematic evaluation of the efficacy of different doses of active vitamin D in the treatment of diabetic nephropathy[J]. Zhejiang Medical Journal, 2018, 40(1): 54-60.
41. 杨海波, 方晓琳, 杨玉, 等. 不同剂量骨化三醇联合盐酸吡格列酮对糖尿病肾病患者的疗效[J]. 广西医学, 2018, 40(13): 1419-1423.
- YANG Haibo, FANG Xiaolin, YANG Yu, et al. Efficacy of different doses of calcitriol combined with pioglitazone hydrochloride in patients with diabetic nephropathy[J]. Guangxi Medical Journal, 2018, 40(13): 1419-1423.
42. 何立芳, 李青科, 张秀香, 等. 骨化三醇对糖尿病肾病患者尿白蛋白排泄率影响的研究[J]. 河北医科大学学报, 2017, 38(2): 142-145.
- HE Lifang, LI Qingke, ZHANG Xiuxiang, et al. Study on the effect of calcitriol on urinary albumin excretion rate in patients with diabetic nephropathy[J]. Journal of Hebei Medical University, 2017, 38(2): 142-145.
43. Hou YC, Liu WC, Zheng CM, et al. Role of vitamin D in uremic vascular calcification[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 2803579.
44. Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, et al. The effect of improved serum 25-hydroxyvitamin D status on glycemic control in diabetic patients: a meta-analysis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(9): 3097-3110.

**本文引用:** 杨红丽, 李素梅. 25-羟维生素D与糖尿病肾病的相关性研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(3): 646-651. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.031

**Cite this article as:** YANG Hongli, LI Sumei. Advances in research on the relationship between 25-hydroxyvitamin D and diabetic nephropathy[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(3): 646-651. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.031