

· 临床研究 ·

维生素D缺乏与IgA肾病患者肾脏预后的关系

宋丹丹,孙连芹,朱敬凤,黄智敏,袁杨刚,张波,毛慧娟,邢昌赢*

南京医科大学第一附属医院肾内科,江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探讨IgA肾病(IgA nephropathy, IgAN)患者维生素D水平与肾脏预后的关系。方法:回顾性收集和分析2014年1月—2019年3月在南京医科大学第一附属医院经肾活检确诊的IgAN患者的一般临床资料及病理检查结果。将入选者分为25-(OH)D缺乏组和25-(OH)D非缺乏组。研究终点事件定义为肾功能进展,即血清肌酐翻倍或发生终末期肾病。Kaplan-Meier生存曲线法比较两组IgAN患者肾功能进展的差异。采用Cox回归法分析肾脏不良预后的影响因素。结果:共646例IgAN患者入选本研究,25-(OH)D缺乏组485例(75.08%),25-(OH)D非缺乏组161例(24.92%)。与25-(OH)D非缺乏组比较,25-(OH)D缺乏组患者血红蛋白、白蛋白、血IgA、血IgG水平较低(均 $P < 0.05$);总胆固醇、尿蛋白定量较高(均 $P < 0.05$)。Kaplan-Meier生存曲线分析结果显示,25-(OH)D缺乏组患者肾功能进展率高于非缺乏组(log-rank 检验 $\chi^2=4.217, P=0.040$)。多因素Cox回归分析结果显示,25-(OH)D缺乏是肾脏不良预后的独立危险因素(HR=0.976, 95%CI: 0.958~0.995, $P=0.014$)。结论:高水平25-(OH)D对IgAN患者肾脏预后具有独立保护作用,提示低25-(OH)D患者需要补充维生素D。

[关键词] IgA肾病;25-羟维生素D;预后

[中图分类号] R692.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2023)01-053-07

doi: 10.7655/NYDXBNS20230108

Relationship between vitamin D deficiency and renal prognosis in patients with IgA nephropathy

SONG Dandan, SUN Lianqin, ZHU Jingfeng, HUANG Zhimin, YUAN Yanggang, ZHANG Bo, MAO Huijuan, XING Changying*

Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the relationship between vitamin D level and renal prognosis in patients with IgA nephropathy (IgAN). **Methods:** The general clinical data and pathological findings of IgAN patients diagnosed by renal biopsy in the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from January 2014 to March 2019 were collected and analyzed retrospectively. The participants were divided into 25-(OH) D deficiency group and 25-(OH) D non-deficiency group. The end-point event was defined as progression of renal function, a doubling of serum creatinine or the onset of end-stage kidney disease (ESRD). The differences of renal function progression between 25-(OH) D deficiency group and 25-(OH) D non-deficiency group in IgAN patients were compared by Kaplan-Meier survival curve. Cox regression method was used to analyze the influencing factors of poor renal prognosis. **Results:** A total of 646 IgAN patients were enrolled in this study, there were 485 cases in 25-(OH) D deficiency group (75.08%) and 161 cases in 25-(OH) D non-deficiency group (24.92%). Compared with the 25-(OH) D non-deficiency group, the levels of hemoglobin, serum albumin, blood IgA and blood IgG were lower, and the levels of total cholesterol and urinary protein were higher in the 25-(OH) D deficiency group. The results of Kaplan-Meier survival curve analysis showed that the progressive rate of renal function in the 25-(OH) D deficiency group was higher than that in the non-deficiency group (log-rank test $\chi^2=4.217, P=0.040$). The results of multivariate Cox regression analysis showed that 25-(OH) D deficiency was an independent factor affecting poor renal prognosis (HR=0.976, 95%CI: 0.958~0.995, $P=0.014$). **Conclusion:** High level of 25-(OH) D has independent protective effect on renal prognosis in patients with IgAN. It implies that patients with low 25-(OH)D need supplementation of vitamin D.

[Key words] IgA nephropathy; 25-hydroxy vitamin D; prognosis

[J Nanjing Med Univ, 2023, 43(01):053-059]

[基金项目] 江苏省医学创新团队(CXTDA2017011)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: cyxing62@126.com

IgA 肾病(IgA nephropathy, IgAN)是世界范围内最常见的肾小球肾炎^[1],特别是在亚洲,是终末期肾病(end stage of renal disease, ESRD)的主要原因之一。早发性,镜下持续血尿、高血压、蛋白尿、诊断时出现肾功能不全、肾脏病变的某些组织学特征已被认为是其进展的重要危险因素^[2]。1, 25-二羟基维生素D₃[1, 25(OH)₂D]是维生素D的活性代谢物,来源于维生素D的初级循环形式,25-羟维生素D₃[25-(OH)D]用于确定维生素D的状态^[3]。最近的观察表明,维生素D缺乏[定义为25-(OH)D \leq 50 nmol/L]在慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的短预期寿命中发挥作用^[4-5]。在第三次全国健康和营养调查(NHANES III)队列中,尽管对CKD分期和潜在混杂因素进行了调整,但25-(OH)D \leq 50 nmol/L个体有更高的全因死亡风险^[6]。因此,维生素D水平低被认为是肾脏疾病预后不良的新危险因素。然而,迄今为止,研究血25-(OH)D水平与IgAN进展之间关系的研究很少,因此我们对这方面进行了研究。

1 对象和方法

1.1 对象

本研究为单中心、回顾性队列研究。研究对象来自2014年1月—2019年3月在南京医科大学第一附属医院肾内科住院并经肾活检确诊的IgAN患者;纳入标准:年龄 \geq 18周岁;肾活检诊断为IgAN患者;肾小球滤过率估计值(estimated glomerular filtration rate, eGFR) $>$ 15 mL/(min \cdot 1.73 m²)。排除标准:年龄 $<$ 18周岁;急性肾损伤;肝硬化失代偿期;急性心衰;慢性肾脏病5期;肾脏替代治疗如血液透析、腹膜透析、肾移植;血流感染;入院前使用免疫抑制剂、维生素D补充剂及糖皮质激素;合并其他严重疾病或恶性肿瘤;合并严重烧伤,以及随访时间小于6个月。本研究已通过南京医科大学第一附属医院伦理委员会批准(2021-SR-398)。

1.2 方法

1.2.1 分组

维生素D缺乏标准参照文献,即维生素D缺乏的定义是25-(OH)D \leq 50 nmol/L^[5]。按照上述诊断标准将入选者分为25-(OH)D缺乏组与25-(OH)D非缺乏组。入院患者在首次维生素D治疗前进行肾活检时采集血液样本,采用电化学发光免疫法测定血清25-(OH)D。

1.2.2 临床资料

收集入选者年龄、性别、收缩压、舒张压、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、体重指数(body mass index, BMI)、血红蛋白、血白蛋白、总胆固醇、甘油三酯、血肌酐、24 h尿蛋白定量等检测指标的结果。采用慢性肾脏疾病流行病学协作(CKD-EPI)方程计算eGFR^[7]。记录用药史,包括肾活检后6个月内及随访期间使用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素II受体阻断剂(ARB)、糖皮质激素以及免疫抑制剂。

1.2.3 肾脏病理

所有肾组织标本均经皮肾穿刺活检,并采用光镜、免疫荧光检查。所有组织学切片均由有经验的肾脏病理学家进行评估。根据Lee氏分级及牛津分型标准判断IgAN病理改变和分级。肾脏病理改变分为系膜增生(M)、毛细血管内增生(E)、节段性硬化(S)、肾小管萎缩/间质纤维化(T)、新月体比例(C)及IgA、IgM、C3沉积等。Lee氏分级标准:I级,肾小球基本正常,偶见局灶节段性系膜细胞轻微增生,肾小管和肾间质基本正常;II级, $<$ 50%的肾小球系膜细胞和基质局灶节段性轻度增生,节段性中度加重或硬化,或可见小新月体,肾小管和肾间质基本正常;III级,肾小球系膜细胞和基质弥漫性轻至中度增生,局灶节段性加重,偶见球囊粘连和小新月体,肾小管局灶性萎缩,肾间质局灶性单个核细胞浸润;IV级,肾小球系膜细胞和基质弥漫中重度增生, $<$ 45%的肾小球可见新月体和硬化,肾小管多灶状萎缩,肾间质多灶状单个核细胞浸润伴纤维化;V级,肾小球病变与IV级相似,但更严重,或 $>$ 45%的肾小球可见新月体,肾小管和肾间质病变与IV级相似,但更严重。IgAN牛津分型标准:①系膜细胞增生(M0/1):系膜增殖积分 \leq 0.5为M0,系膜增殖积分 $>$ 0.5为M1;②内皮细胞增生(E0/1):无或有;③节段性硬化或粘连(S0/1):无或有;④肾小管萎缩或肾间质纤维化(T0/1/2): \leq 25%为T0,26%~50%为T1, $>$ 50%为T2;⑤细胞或纤维细胞新月体(C0/1/2):无新月体为C0, \leq 25%为C1, $>$ 25%为C2。

1.2.4 随访

将复合肾脏终点定义为血清肌酐比基线值加倍升高或发生ESRD,作为主要结局。ESRD定义为发生eGFR $<$ 15 mL/(min \cdot 1.73 m²)或肾移植或维持透析。当患者未达到终点时,记录其最后一次随访数据。生存时间是从入组到事件发生或最后一次随访的时间。

1.3 统计学方法

所有统计数据都在SPSS 26.0中进行分析。服从正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验或 t' 检验;不服从正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,非正态变量的比较采用Kruskal-Wallis或Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数(%)表示,两组间比较采用卡方检验。肾脏生存期用log-rank检验进行比较,并采用Kaplan-Meier生存曲线进行评估。单因素及多因素Cox分析评估预后的独立危险因素。采用Spearman相关检验评估血清25-(OH)D与临床参数之间的相关性。双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

研究人群在肾活检时的临床特征见表1。646例中,男313例(48.5%),女333例(51.5%),平均年龄(40.03 ± 12.83)岁。平均动脉压为(100.00 ± 24.57)mmHg,平均BMI为(24.25 ± 3.65)kg/m²。25-(OH)D ≤ 50 nmol/L者485例(75.08%),25-(OH)D > 50 nmol/L者161例(24.92%)。CKD各分期中,25-(OH)D ≤ 50 nmol/L者1期占75.7%(283/374),2期占70.7%(99/140),3期占78.6%(81/103),4期占75.9%(22/29)。共有543例(84.1%)患者在肾活检后接受过ACEI/ARB治疗,255例(39.5%)患者在肾活检后接受过激素治疗,267例(41.3%)患者在肾活检后接受过免疫抑制治疗。

2.2 25-(OH)D与临床的相关性

与25-(OH)D非缺乏组相比,25-(OH)D缺乏组患者血红蛋白、白蛋白、血IgA、血IgG水平低;总胆固醇、24 h尿蛋白定量水平较高。BMI、平均动脉压、尿酸等指标在两组患者之间无统计学差异

表1 IgAN患者基线特征

Table 1 Baseline characteristics of the IgAN patients

项目	结果
男/女(n)	313/333
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	40.03 ± 12.83
体重(kg, $\bar{x} \pm s$)	67.36 ± 12.80
身高(m, $\bar{x} \pm s$)	1.66 ± 0.10
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.25 ± 3.65
平均动脉压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	100.00 ± 24.57
血糖[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	4.83(4.50, 5.29)
血红蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$)	131.91 ± 20.01
总胆固醇[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	4.59(3.93, 5.43)
甘油三酯[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	1.25(0.98, 1.83)
白蛋白[g/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	39.00(35.50, 42.90)
尿素氮[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	5.36(4.30, 6.79)
尿酸[μ mol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	355.50(287.00, 440.53)
校正后血钙[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	2.24(2.17, 2.32)
尿红细胞[个/ μ L, $M(P_{25}, P_{75})$]	90.40(33.08, 260.03)
血IgA[mg/dL, $M(P_{25}, P_{75})$]	290(231, 362)
血IgG[mg/dL, $M(P_{25}, P_{75})$]	1 120(931, 1 330)
血C3[(mg/dL, $M(P_{25}, P_{75})$)]	104(91, 117)
血C4[mg/dL, $M(P_{25}, P_{75})$]	24.60(20.00, 29.10)
24 h尿蛋白定量[mg/24 h, $M(P_{25}, P_{75})$]	800(313, 1 867)
既往史[n (%)]	
高血压病	224(34.7)
2型糖尿病	32(5.0)
应用药物[n (%)]	
ACEI/ARB	543(84.1)
糖皮质激素	255(39.5)
免疫抑制剂	267(41.3)

(表2)。25-(OH)D水平与血红蛋白值呈正相关($r = 0.154, P < 0.05$)。24 h尿蛋白定量与25-(OH)D水平呈负相关($r = -0.356, P < 0.05$)。尿红细胞个数、平均动脉压与25-(OH)D水平无相关性(表3)。

表2 25-(OH)D缺乏组和25-(OH)D非缺乏组患者临床指标比较

Table 2 Comparison of clinical characteristics between 25-(OH) D deficiency group and 25-(OH) D non-deficiency group

项目	25-(OH)D缺乏组	25-(OH)D非缺乏组	$t/Z/\chi^2$ 值	P 值
男/女(n)	213/272	100/61	16.021	< 0.001
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	38.96 ± 12.79	43.24 ± 12.43	-3.697	< 0.001
体重(kg, $\bar{x} \pm s$)	67.18 ± 12.87	67.89 ± 12.62	-0.927	0.354
身高(m, $\bar{x} \pm s$)	1.66 ± 0.11	1.67 ± 0.08	-1.437	0.151
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.27 ± 3.74	24.18 ± 3.37	-0.172	0.863
平均动脉压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	100.39 ± 27.52	98.81 ± 11.91	1.011	0.312
血糖[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	4.80(4.48, 5.25)	4.94(4.56, 5.31)	-1.696	0.090
血红蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$)	130.57 ± 20.60	135.96 ± 17.57	-3.223	0.001

(续表2)

项目	25-(OH)D缺乏组	25-(OH)D非缺乏组	<i>t</i> / <i>Z</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
总胆固醇[mmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	4.64(3.96, 5.53)	4.46(3.91, 5.13)	-2.125	0.034
甘油三酯[mmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	1.26(0.88, 1.93)	1.22(0.94, 1.76)	-0.284	0.776
白蛋白[(g/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	38.40(34.85, 41.90)	41.00(37.45, 44.80)	-5.426	< 0.001
尿酸[μ mol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	350.00(283.00, 437.50)	379.00(301.00, 446.50)	-1.684	0.092
校正后血钙[mmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	2.24(2.17, 2.31)	2.25(2.18, 2.32)	-0.262	0.793
eGFR[mL/(min·1.73 m ² , <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	97.87(65.65, 112.98)	95.59(67.73, 108.21)	-0.656	0.512
尿红细胞[个/ μ L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	92.00(33.35, 92.00)	84.20(30.35, 254.45)	-0.498	0.618
血IgA[mg/dL, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	283(223, 353)	317(257, 392)	-3.367	0.001
血IgG[mg/dL, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	1 090(909, 1 290)	1 220(1 040, 1 445)	-5.488	< 0.001
血C3[mg/dL, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	104(91, 116)	104(92, 117)	-0.027	0.978
血C4[mg/dL, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	24.6(20.0, 29.2)	24.8(20.1, 29.1)	-0.028	0.978
24 h尿蛋白定量[mg/24 h, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	1 000(380, 2 304)	454(210, 964)	-6.072	< 0.001
CKD分期[<i>n</i> (%)]			2.203	0.531
G1	283(58.4)	91(56.5)		
G2	99(20.4)	41(25.5)		
G3	81(16.7)	22(13.7)		
G4	22(4.5)	7(4.3)		
既往史[<i>n</i> (%)]				
高血压病	159(32.8)	65(40.4)	3.073	0.080
2型糖尿病	25(5.2)	7(4.3)	0.167	0.683
应用药物[<i>n</i> (%)]				
ACEI/ARB	405(83.5)	138(85.7)	0.440	0.507
糖皮质激素	211(43.5)	44(27.3)	13.238	< 0.001
免疫抑制剂	200(41.2)	67(41.6)	0.007	0.933
系膜细胞增生[<i>n</i> (%)]			2.218	0.136
M0	404(83.3)	142(88.2)		
M1	81(16.7)	19(11.8)		
节段性硬化[<i>n</i> (%)]			0.348	0.555
S0	95(19.6)	35(21.7)		
S1	390(80.4)	126(78.3)		
毛细血管内增生[<i>n</i> (%)]			0.093	1.000
E0	474(97.7)	158(98.1)		
E1	11(2.3)	3(1.9)		
肾小管萎缩/间质纤维化[<i>n</i> (%)]			1.620	0.435
T0	421(86.8)	138(85.7)		
T1	51(10.5)	21(13.1)		
T2	13(2.7)	2(1.2)		
新月体[<i>n</i> (%)]			0.172	0.918
C0	288(59.4)	98(60.9)		
C1	150(30.9)	47(29.2)		
C2	47(9.7)	16(9.9)		
Lee式分级[<i>n</i> (%)]			5.709	0.222
I	21(4.3)	8(5.0)		
II	181(37.3)	51(31.7)		
III	209(43.1)	84(52.2)		
IV	58(12.0)	12(7.4)		
V	16(3.3)	6(3.7)		

表3 IgAN患者25-(OH)D水平与临床参数的相关性
Table 3 Correlations between 25-(OH)D and clinical parameters in IgAN patients

项目	r值	P值
eGFR	0.028	0.481
血红蛋白	0.154	< 0.001
总胆固醇	-0.149	< 0.001
甘油三酯	-0.060	0.128
白蛋白	0.327	< 0.001
24 h尿蛋白	-0.356	< 0.001
尿红细胞	-0.022	0.582
MAP	-0.035	0.368

2.3 肾功能进展的生存分析

Kaplan-Meier生存曲线分析结果显示,25-(OH)D非缺乏组患者肾脏复合终点事件的发生率较25-(OH)D缺乏组患者低(log-rank 检验 $\chi^2=4.217$, $P=0.040$,图1)。

2.4 肾脏不良预后的影响因素分析

本研究中位随访时间为1 339 d,646例IgAN患者中有24例进入ESRD期,其发生率为3.72%;21例患者肌酐翻倍,其发生率为3.25%。单因素Cox回归分析结果显示,低水平25-(OH)D患者发生肾功能进展风险高(HR=0.972,95%CI:0.954~0.990, $P=0.003$)。单因素Cox回归分析结果显示肾小球滤过率、血红蛋白、白蛋白、血尿酸、24 h尿蛋白定量、肾小球节段性硬化或粘连、肾小管萎缩/间质纤维化与肾功能进展有关(均 $P < 0.05$);而年龄、性别、BMI、血总胆固醇、甘油三酯、系膜细胞增生、内皮细胞增生、新月体比例均与肾功能进展无关(均 $P > 0.05$)。多因素Cox比例风险回归分析显示,在校正了eGFR、24 h尿蛋白、尿红细胞、肾小管萎缩/间质纤维化程度、RAS抑制剂使用等因素后,25-(OH)D缺乏是肾脏进展的独立危险因素(HR=0.976,95%CI:0.958~0.995, $P=0.014$,表4)。

3 讨论

本回顾性研究结果显示,IgAN患者25-(OH)D水平与血红蛋白、血总胆固醇、血白蛋白、血IgA、血IgG、24 h尿蛋白定量等相关。与25-(OH)D非缺乏组相比,25-(OH)D缺乏组患者血红蛋白、血白蛋白水平更低;血总胆固醇、24 h尿蛋白量更高,肾脏预后较差。提示血25-(OH)D水平可以作为IgAN肾脏不良预后的指标。

维生素D缺乏或不足在慢性肾脏病患者中非常

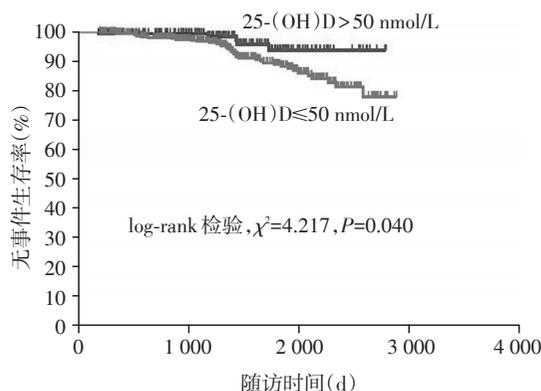


图1 Kaplan-Meier生存曲线比较25-(OH)D缺乏组及非缺乏组患者肾功能进展情况

Figure 1 Comparison of renal progression between 25-(OH)D deficiency group and 25-(OH)D non-deficiency group by Kaplan-Meier survival curve

普遍。一系列研究表明维生素D缺乏在慢性肾脏病的短预期寿命中起作用。Ravani等^[8]的种族同质性队列结果显示,25-(OH)D缺乏或不足可使慢性肾脏病的患病率从第二阶段的25%上升到第五阶段的56%。累积证据表明,低25-(OH)D水平与肾脏损害相关的临床参数有关。蛋白尿已被证明是IgAN的不良预后因素^[9]。Li等^[10]发现25-(OH)D水平与24 h蛋白尿之间存在负相关。本研究观察结果与之前的研究是一致的。Szeto等^[11]报道称,在接受骨化三醇治疗后,IgAN患者的尿蛋白/肌酐比值从1.98 g/g逐渐下降到1.48 g/g。Liu等^[12]也同时证明了骨化三醇治疗的IgAN患者与对照组相比,蛋白尿明显减少。最近有研究对所有使用内源性活性维生素D(骨化三醇)或其合成类似物作为抗蛋白尿干预的随机对照实验进行了系统回顾。在随访期间,与对照治疗组的患者相比,使用活性维生素D类似物患者平均减少了16%的尿蛋白^[13]。动物研究表明,维生素D类似物可介导蛋白尿的减少,并减缓肾脏损伤的进展^[14]。维生素D缺乏上调肾素-血管紧张素系统和NF- κ B途径,刺激肾素转录,降低血管内皮细胞一氧化氮合酶转录,增加炎症和氧化应激,因此是慢性肾脏病进展的危险因素^[15]。先前研究证实维生素D通过上调MKP-1来抑制内毒素诱导的细胞因子的产生,从而减弱p38的激活^[16]。最新研究表明,维生素D类似物的抗炎作用依赖于TRAF3的调节和随后对NF- κ B2途径的抑制,从而确定了维生素D类似物作用的新机制。循环TRAF3水平可能是与炎症状态相关的肾脏损害的

表4 IgAN患者肾脏不良预后的影响因素分析(Cox回归方程)

Table 4 Risk factors for renal progression by Cox regression analysis in patients with IgAN

自变量	多因素分析	
	HR(95%CI)	P值
eGFR	0.965(0.953~0.978)	< 0.001
血红蛋白	0.981(0.966~0.997)	0.016
25-(OH)D	0.976(0.958~0.995)	0.014
24 h尿蛋白	1.000(1.000~1.000)	0.969
ACEI/ARB	0.434(0.201~0.934)	0.033
肾小管萎缩/间质纤维化T1-2 vs. T0	1.403(0.651~3.023)	0.388

生物标志物^[17]。

在本研究中发现维生素D状态与血红蛋白浓度有关。维生素D缺乏是肾性贫血的一个因素,它的受体(VDR)存在于骨髓中,包括基质细胞和辅助细胞^[18],血浆25-(OH)D水平和血红蛋白(Hb)浓度与疾病的发生存在显著关系^[19-20]。对骨髓红细胞前体的“体外”研究表明,25-(OH)D可增加EPO受体的表达,并与EPO一起协同抗氧化、抗细胞凋亡,对肾脏损伤起保护作用^[21]。此外,维生素D表现出抗炎特性,通过减少铁调素和促炎细胞因子来提高组织对EPO的反应性,其浓度在骨髓中维生素D缺乏时增加,并损害红细胞生成;相反,维生素D受体激活上调淋巴细胞释放抗炎白介素(interleukin, IL)-10,从而对红系祖细胞产生增殖作用^[22]。Arabi等^[23]的荟萃分析发现补充维生素D可有效改善慢性肾脏病患者的贫血状况。越来越多的证据表明,血25-(OH)D水平可作为各种肾脏疾病肾功能恶化的指标。在一项针对慢性肾脏病透析前患者队列的前瞻性研究中,Nakano等^[24]认为,确定血清25-(OH)D浓度是血清肌酐翻倍和终末期肾病的肾脏综合结局的显著预测因子。在同一人群的研究中,Hamano等^[25]发现血清25-(OH)D浓度与肾功能每年下降之间存在显著的非线性正相关。Navaneethan等^[26]的回顾性队列研究指出25-(OH)D水平缺乏与慢性肾脏病3~4期患者的全因死亡率独立相关。而本研究表明,诊断时测定的血25-(OH)D水平可预测IgAN进展。

本研究尚存在一些局限性。首先,本研究是单中心、回顾性队列研究,虽进行了多因素校正,但仍残留有混杂因素,且回顾性研究中未能关注部分潜在的混杂因素,如生活方式相关的变量;其次,本研究仅收集了患者基线血25-(OH)D资料,并未

动态观察患者25-(OH)D治疗情况及随访过程中血25-(OH)D的变化。

综上所述,25-(OH)D对IgAN患者肾脏预后具有独立保护作用,血25-(OH)D浓度高时,发生肾脏不良预后的风险较小。IgAN患者中合并血25-(OH)D缺乏者较非缺乏者的肾脏存活率低。

[参考文献]

- [1] LAI K N, TANG S C, SCHENA F P, et al. IgA nephropathy[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16001
- [2] CHEN T, LI X, LI Y, et al. Prediction and risk stratification of kidney outcomes in IgA nephropathy [J]. Am J Kidney Dis, 2019, 74(3): 300-309
- [3] CHUNG S, KIM M, KOH E S, 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
- [4] 彭慧, 李岫森, 邢红霞, 等. 血清维生素D结合蛋白与慢性肾脏病发生的相关性[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2021, 41(5): 690-695
- [5] HOLICK M F. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention [J]. Rev Endocr Metab Disord, 2017, 18(2): 153-165
- [6] DE BOER I H, IOANNOU G N, KESTENBAUM B, et al. 25-hydroxyvitamin D levels and albuminuria in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) [J]. Am J Kidney Dis, 2007, 50(1): 69-77
- [7] 严陈燕, 邬步云, 徐琳, 等. 慢性肾脏病患者不同eGFR公式的结果差异研究[J]. 中华肾脏病杂志, 2017, 33(4): 249-257
- [8] RAVANI P, MALBERTI F, TRIPEPI G, et al. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease [J]. Kidney Int, 2009, 75(1): 88-95
- [9] CANNEY M, BARBOUR S J, ZHENG Y, et al. Quantifying duration of proteinuria remission and association with clinical outcome in IgA nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol, 2021, 32(2): 436-447
- [10] LI X H, HUANG X P, PAN L, et al. Vitamin D deficiency may predict a poorer outcome of IgA nephropathy [J]. BMC Nephrol, 2016, 17(1): 164
- [11] SZETO C C, CHOW K M, KWAN B C, et al. Oral calcitriol for the treatment of persistent proteinuria in immunoglobulin A nephropathy: an uncontrolled trial [J]. Am J Kidney Dis, 2008, 51(5): 724-731
- [12] LIU L J, LV J C, SHI S F, et al. Oral calcitriol for reduction of proteinuria in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial [J]. Am J Kidney Dis, 2012, 59(1): 67-74

- [13] DE BORST M H, HAJHOSSEINY R, TAMEZ H, et al. Active vitamin D treatment for reduction of residual proteinuria: a systematic review [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013,24(11):1863-1871
- [14] LIM J H, YOOK J M, OH S H, et al. Paricalcitol improves hypoxia-induced and TGF- β 1-induced injury in kidney pericytes[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18):9751
- [15] TAN X, WEN X, LIU Y. Paricalcitol inhibits renal inflammation by promoting vitamin D receptor-mediated sequestration of NF-kappaB signaling [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(9):1741-1752
- [16] ZHANG Y, LEUNG D Y, RICHERS B N, et al. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1 [J]. *J Immunol*, 2012, 188(5):2127-2135
- [17] RAYEGO - MATEOS S, MORGADO - PASCUAL J L, VALDIVIELSO J M, et al. TRAF3 modulation: novel mechanism for the anti-inflammatory effects of the vitamin D receptor agonist paricalcitol in renal disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(9):2026-2042
- [18] DUSSO A, GONZÁLEZ E A, MARTIN K J. Vitamin D in chronic kidney disease [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2011, 25(4):647-655
- [19] 陈晓洁,许日聪,胡豪飞,等. 血红蛋白水平与IgA肾病患者肾脏预后的关系[J]. *中华肾脏病杂志*, 2021, 37(9):730-738
- [20] SMITH E M, JONES J L, HAN J E, et al. High-dose vitamin D3 administration is associated with increases in hemoglobin concentrations in mechanically ventilated critically ill adults: a pilot double-blind, randomized, placebo-controlled trial [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2018, 42(1):87-94
- [21] GOLMOHAMMADI M G, BANAEI S, NEJATI K, et al. Vitamin D3 and erythropoietin protect against renal ischemia-reperfusion injury via heat shock protein 70 and microRNA-21 expression [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):20906
- [22] KENDRICK J, TARGHER G, SMITS G, et al. 25-Hydroxyvitamin D deficiency and inflammation and their association with hemoglobin levels in chronic kidney disease [J]. *Am J Nephrol*, 2009, 30(1):64-72
- [23] ARABI S M, RANJBAR G, BAHRAMI L S, et al. The effect of vitamin D supplementation on hemoglobin concentration: a systematic review and meta-analysis [J]. *Nutr J*, 2020, 19(1):11
- [24] NAKANO C, HAMANO T, FUJII N, et al. Combined use of vitamin D status and FGF23 for risk stratification of renal outcome [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7(5):810-819
- [25] HAMANO T, NAKANO C, OBI Y, et al. Fibroblast growth factor 23 and 25-hydroxyvitamin D levels are associated with estimated glomerular filtration rate decline [J]. *Kidney Int Suppl*, 2013, 3(5):469-475
- [26] NAVANEETHAN S D, SCHOLD J D, ARRIGAIN S, et al. Low 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in non-dialysis-dependent CKD [J]. *Am J Kidney Dis*, 2011, 58(4):536-543

[收稿日期] 2022-04-30

(责任编辑:蒋莉)