

## 维持性血液透析患者的 25( OH )D 水平及相关分析\*

【作者】 卞维静 张凌 李文歌

卫生部中日友好医院肾内科 (北京 100029)

【摘要】 **目的** 了解血液透析患者血清 25( OH )D 的水平及相关因素。 **方法** 选择维持性血液透析治疗 >1 年、未进行维生素 D 制剂治疗的患者,对血清 25 羟维生素 D [25( OH )D]、全段甲状旁腺激素 (iPTH)、骨特异碱性磷酸酶 (BAP)、总钙 (校正钙, Ca)、磷 (P)、白蛋白 (Alb) 及二氧化碳结合力 (CO<sub>2</sub>CP) 进行检测及相关分析。 **结果** 共入选 48 例患者,男性 30 例、女性 18 例;平均年龄  $58.7 \pm 12.4$  岁;平均透析龄  $40.4 \pm 50.7$  个月。25( OH )D 的平均水平为  $41.23 \pm 16.41 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 低于正常值  $47.7 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$  的患者占 70.8% (34/48)。单因素分析显示,25( OH )D 的水平与 Alb 的水平呈显著的正相关 ( $P < 0.05$ ); 与年龄、透析龄、iPTH、BAP、Ca、P 及 CO<sub>2</sub>CP 皆无相关性。 **结论** 25( OH )D 在大多数血液透析患者是低下的,与 Alb 的水平相关;与年龄、iPTH、BAP、Ca 及 CO<sub>2</sub>CP 无相关性。

【关键词】 25( OH )D; 血液透析; 全段甲状旁腺激素; 骨特异碱性磷酸酶; 慢性肾脏病

【中图分类号】 R692.5; R977.24

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384 (2012) -01-0008-04

## Level of Vitamin D of maintainance hemodialysis patients

【Writers】 Bian Wei-jing Zhang Ling Li Wen-ge

【Abstract】 **Objective** To evaluate the value of 25( OH )vitaminD [25( OH )D] in hemodialysis patients. **Methods** 48 cases of maintainance hemodialysis patients who haven't received therapy of vitamin D ( Vit D ) were enrolled in this clinical trial. Cross-section analysis of serum 25( OH )D, intact PTH ( iPTH ), bone specific alkaline phosphatase ( BAP ), calcium ( Ca ), phosphorus ( P ), albumin ( Alb ) and CO<sub>2</sub>CP were performed. **Results** 48 patients including 30 males and 18 females, average age was  $58.7 \pm 12.4$  years, average dialysis treatment period was  $40.4 \pm 50.7$  monthes, the level of 25( OH )D was  $41.23 \pm 16.41 \text{ nmol/L}$ , there were 34 cases ( 70.8% of all patients ) whose 25( OH )D level were  $\leq 47.7 \text{ nmol/L}$ . single correlated analysis showed that 25( OH )D was only positive related with Alb (  $P < 0.05$  ); however it had no significant related with age, dialysis time, iPTH, BAP, Ca, P and CO<sub>2</sub>CP. **Conclusion** The level of 25( OH )D is rather lower in most hemodialysis patients. It has only significant correlation with Alb, and no correlation with age, iPTH, BAP, Ca 及 CO<sub>2</sub>CP.

许多研究报道<sup>[1-2]</sup>,血清维生素 D ( vitamin D, VitD )水平在慢性肾脏病 ( chronic kidney disease, CKD ) 3 ~ 5 期的大多数患者都是低下的,并且  $< 50 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$  或  $> 100 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$  易导致低转运骨病。但美国肾脏基金会临床实践指南 ( NKF - K/DOQI )<sup>[3]</sup>认为,骨活检是诊断 CKD 骨病的金指标,以及全段甲状

旁腺激素 ( intact Parathyroid Hormone, iPTH )在一定范围内能较好地预测肾性骨病的类型,还没有证据显示血清 VitD 能界定肾性骨病的类型。已知血清 [ 25( OH )D ] 是衡量机体储存 VitD 的指标,即使在 CKD 患者<sup>[4]</sup>。所以我们拟在 CKD 5 期进行维持性血液透析治疗的患者中,通过对血清 25( OH )D、iPTH、骨

\* 基金项目:北京市首都医学发展科研基金研究资助项目(项目编号:2009-3023)

特异碱性磷酸酶( bone specific alkaline phosphatase, BAP)、总钙( 矫正钙, Ca)、磷( P)、Alb 及 CO<sub>2</sub>CP 等指标的检测, 了解单一血液透析中心血清 VitD 的水平及其与 iPTH、BAP、Alb 等的相关性, 并评估其能否有肾性骨病的诊断和治疗的临床意义。

1 资料与方法

1.1 资料

选择维持性血液透析治疗 > 1 年、未进行维生素 D 制剂治疗的 48 例患者进行研究, 男性 30 例、女性 18 例; 年龄 34 ~ 78 岁, 平均 58.7 ± 12.4 岁; 透析龄 12 ~ 192 个月, 平均 40.4 ± 50.7 个月。原发病为糖尿病肾病 8 例、慢性肾小球肾炎 19 例、慢性间质性肾炎 8 例、肾血管疾病 7 例、先天性多囊肾 1 例、原因不明 5 例。患者皆以 Ca<sup>2+</sup> 1.5 mmol · L<sup>-1</sup> 的碳酸盐透析液进行透析, 每周 2 ~ 3 次、每次 4h。所有患者都在口服碳酸钙, 平均剂量为 0.83 ± 0.36 g · d<sup>-1</sup>。

1.2 方法

1.2.1 标本的采集 选择在 2008 年 7 月进行研究, 所有的血标本是在患者的最长间隔透析前于静脉抽取, 立即置于 2 ~ 8℃ 环境下放置, < 1h 再以每分钟 3000 转的速度离心 10min, 留取上层血清标本直接检测或在 -80℃ 环境贮藏待检测。

1.2.2 25( OH )D 和 iPTH 的检测 美国伯乐公司 550 分析仪、ELISA 法[ 天津浩年医疗产品公司提供的英国 IDS 公司的 25( OH )D 药盒 ]。

1.2.3 BAP 检测 美国伯乐公司 550 分析仪, ELISA 法( 天津浩年医疗产品公司提供的美国 MetraBiosystems 公司的 BAP 药盒 )。

1.2.4 常规指标的检测 血生化自动分析仪( 日立 7600 型, 日本 ), Ca、P 采用比色法; 血清肌酐( Cr )采用苦味酸法; 血清尿素氮( BUN )、碱性磷酸酶( ALP )、CO<sub>2</sub>CP 采用酶法; Alb 采用溴甲酚氯法测定。

矫正 Ca = 血清总钙 + 0.8 × [ 40 - 血清白蛋白浓度( g · L<sup>-1</sup> ) ]。

1.3 统计学分析

应用 SAS8.0 软件系统进行统计学的处理,

P < 0.05 为有统计学意义。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用 *t* 检验; 计数资料采用  $\chi^2$  检验。部分资料采用相关分析。

2 结果

2.1 患者的生化指标

48 例患者的生化指标见表 1。

表 1 患者 25( OH )D、iPTH、BAP 和常规生化指标( *n* = 48 )

项目	正常范围	测定值	$\bar{x} \pm s$
25( OH )D/ nmol · L <sup>-1</sup>	47.7 ~ 144	14 ~ 108.8	42.37 ± 16.20
iPTH/pg · mL <sup>-1</sup>	16 ~ 62	1 ~ 2004	438.26 ± 471.52
BAP/U · L <sup>-1</sup>	14.2 ~ 42.7	12.6 ~ 140	43.30 ± 28.25
ALP/U · L <sup>-1</sup>	40 ~ 150	35 ~ 936	104.88 ± 121.94
Alb/g · L <sup>-1</sup>	35 ~ 55	26 ~ 45	38.57 ± 3.44
Ca/mmol · L <sup>-1</sup>	2.00 ~ 2.75	1 ~ 5.19	2.63 ± 0.75
P/mmol · L <sup>-1</sup>	0.81 ~ 1.78	0.66 ~ 3.66	1.90 ± 0.68
BUN/mmol · L <sup>-1</sup>	2.78 ~ 7.85	16.46 ~ 44.86	26.65 ± 5.26
Cr/μmol · L <sup>-1</sup>	35 ~ 106	388 ~ 1529	950.12 ± 262.57
CO <sub>2</sub> CP/mmol · L <sup>-1</sup>	21 ~ 35	11.8 ~ 34.7	22.32 ± 4.96

2.2.2 25( OH )D 以 IDS® 25( OH )D 检测试剂进行 ELISA 法测定的正常值低限 47.7 nmol · L<sup>-1</sup> 为标准, 25( OH )D 的水平低于正常值的患者有 34 例, 占 70.8%。如果以 K/DOQI 的建议, 即 37.5 nmol · L<sup>-1</sup> < 25( OH )D 水平 ≤ 75 nmol · L<sup>-1</sup> 为 VitD 不足, 25( OH )D 水平 ≤ 37.5 nmol · L<sup>-1</sup> 为 VitD 缺乏; 则本研究中 VitD 不足的患者占 50% ( 24/48 ), VitD 缺乏的患者占 47.9% ( 23/48 ), VitD 充足的患者仅有 1 例。因此, 我们无法根据 K/DOQI 的建议将 25( OH )D 水平 < 75 nmol · L<sup>-1</sup> 组的患者与 ≥ 75 nmol · L<sup>-1</sup> 组的患者进行相关指标的比较, 只能将 25( OH )D 水平 ≤ 47.7 nmol · L<sup>-1</sup> 组的患者( *n* = 34 )与 > 47.7 nmol · L<sup>-1</sup> 组的患者( *n* = 14 )进行比较, 在 25( OH )D 水平 ≤ 47.7 nmol · L<sup>-1</sup> 组, 只有 Alb 的水平明显降低, 而年龄、透析龄、iPTH、BAP、Ca 及 CO<sub>2</sub>CP 水平在两组间皆无显著性差异( 表 2 )。单因素分析显示, 25( OH )D 的水平仅与 Alb 水平呈显著的正相关( 图 1 ), 而与年龄、透析龄、iPTH、BAP、ALP、Ca、P 及 CO<sub>2</sub>CP 水平皆无显著性相关性。

表 2 25( OH )D 水平 ≤47.7nmol · L<sup>-1</sup> 组与 >47.7nmol · L<sup>-1</sup> 组相关指标的比较

项目	25( OH )D ≤ 47.7 nmol · L <sup>-1</sup> ( n = 34 )	25( OH )D > 47.7 nmol · L <sup>-1</sup> ( n = 14 )
年龄/岁	58.94 ± 12.94	58.14 ± 11.52
男/女	21/13	9/5
透析龄/月	55.94 ± 45.79	82.79 ± 58.64
糖尿病/非糖尿病	6/34	2/14
iPTH/pg · L <sup>-1</sup>	481.44 ± 521.52	534.57 ± 578.16
BAP/U · L <sup>-1</sup>	38.61 ± 16.48	48.94 ± 26.01
Ca/mmol · L <sup>-1</sup>	2.69 ± 0.87	2.33 ± 0.47
P/mmol · L <sup>-1</sup>	1.94 ± 0.81	2.03 ± 0.65
Alb/g · L <sup>-1</sup>	38.06 ± 3.98 *	39.93 ± 2.30
CO <sub>2</sub> CP/mmol · L <sup>-1</sup>	22.19 ± 5.26	21.96 ± 5.90
BUN/mmol · L <sup>-1</sup>	26.16 ± 5.18	27.76 ± 4.31
Cr/μmol · L <sup>-1</sup>	976.21 ± 305.71	974.57 ± 229.28

\* P < 0.05

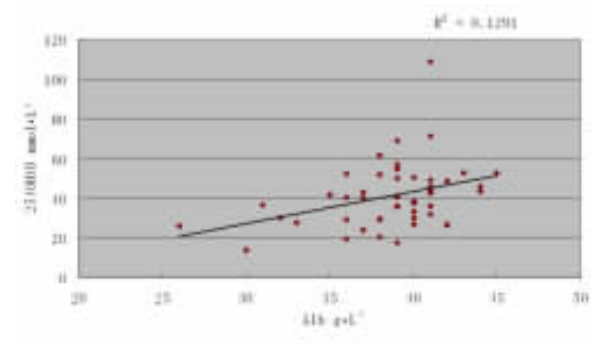


图 1 25( OH )D 与 Alb 的相关性

3 讨论

在正常人群,VitD 的不足或缺乏常见于高龄、住院卧床及缺少日光照射的群体。在 CKD 患者,VitD 的不足或缺乏是广泛存在的<sup>[1-2]</sup>,其原因还不完全清楚。主要考虑与肾损害造成的 1α 羟化酶的生成减少有关。也有研究发现<sup>[5]</sup>,VitD 的不足或缺乏往往发生在低蛋白血症的患者;我们也观察到 VitD 的不足或缺乏和低蛋白血症有关。推测可能与 CKD 的大量蛋白尿、限制患者蛋白质和磷的摄入有关。

在肾功能正常的人群中,VitD 的不足或缺乏通过刺激甲状旁腺细胞增生以分泌大量的 PTH 来弥补其减少,从而导致甲状旁腺功能的亢进以及骨软化的形成<sup>[6]</sup>。而在 CKD 患者,骨病的致病因素是多

重复杂的<sup>[7]</sup>。K/DOQI 将 CKD 患者骨病以骨组织形态学的改变,分为高转运骨病、混合性骨病和低转运或无动力骨病。证据显示,iPTH 与骨组织形态学相关性好<sup>[3]</sup>。研究报道<sup>[8]</sup>,iPTH > 300pg · mL<sup>-1</sup>,主要表现为高转运骨病;而 iPTH < 100pg · mL<sup>-1</sup>,往往表现为低转运骨病。但 25( OH )D 与骨组织形态学的相关性还不完全清楚。Goen 等<sup>[2]</sup>报道,血清 25( OH )D 水平 < 50nmol · L<sup>-1</sup>或 > 100nmol · L<sup>-1</sup>易导致低转运骨病;但在许多血液透析人群中的研究却发现,25( OH )D 与 iPTH 呈显著的负相关<sup>[4,9]</sup>。也有许多研究并未发现 25( OH )D 与 iPTH 的相关性,如 González 等<sup>[10]</sup>对 103 例血液透析患者的研究就未发现 25( OH )D 与 iPTH 的相关性;郭凤琴等<sup>[7]</sup>也有相同的报道。也未发现 25( OH )D 与 iPTH 的相关性。所以,单以 25( OH )D 水平低下来推断低转运骨病的存在,甚或盲目补充 VitD 制剂都是不合适的。

K/DOQI 建议<sup>[3]</sup>,仅在 CKD 3、4 期的患者,当 iPTH 水平高于靶目标时,需要测定血清 25( OH )D 水平;如果 < 75nmol · L<sup>-1</sup>,再补充维生素 D 制剂。而在 CKD 5 期,当 iPTH 水平 > 300pg · mL<sup>-1</sup>,才可以使用活性 VitD 治疗。只是临床上由于各种原因造成的 Vit D 制剂滥用,过度地抑制了 PTH 的活性,目前已导致了低转运骨病的上升。Ureña 等<sup>[11]</sup>在 1996 年报道的 42 例维持性血液透析患者中,经过骨活检证实的低转运骨病仅占 23.8%,而 Gal - Moscovici 等<sup>[12]</sup>在 2005 年对 96 例维持性血液透析治疗患者进行研究时,骨活检发现低转运骨病的发病率上升到 60%,并且在低转运骨病的人群中 iPTH 水平大多数在 0 ~ 150 pg · mL<sup>-1</sup>。所以,Goen 等<sup>[2]</sup>建议,应防止血清 25( OH )D 水平 < 50nmol · L<sup>-1</sup>或 > 100nmol · L<sup>-1</sup>,以避免低转运骨病的形成。Ghazali 等<sup>[4]</sup>研究发现,在 25( OH )D 水平 < 100nmol · L<sup>-1</sup>时,iPTH 有异常的升高;所以,建议 25( OH )D 的水平最好维持在正常值上限。

从我们的研究可以看到,25( OH )D 的水平在大多数的血液透析患者都是低下的,未见其与 iPTH、BAP 的相关性,目前还不能确定 25( OH )D

在肾性骨病诊断中的价值,但对于 25( OH )D 缺乏患者应给予补充活性维生素 D 制剂。

## 【参考文献】

- [ 1 ] Blair D, Byham - Gray L, Lewis E, et al. Prevalence of vitamin D[ 25( OH )D ] deficiency and effects of supplementation with ergocalciferol ( vitamin D2 ) in stage 5 chronic kidney disease patients[ J ]. J Ren Nutr, 2008, 18: 375- 382.
- [ 2 ] Goen G, Mantella D, Manni M, et al. 25-hydroxyvitamin D levels and bone histomorphometry in hemodialysis renal osteodystrophy[ J ]. Kidney Int, 2005, 68: 1840- 1848.
- [ 3 ] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease[ J ]. Am J Kidney dis, 2003, 42: S1- S202.
- [ 4 ] Ghazali A, Fardellone P, Pruna A, et al. Is low plasma 25( OH ) vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism and Looser's zones independent of calcitriol[ J ]. Kidney Int, 1999, 55: 2169- 2177.
- [ 5 ] Saha H. Calcium and vitamin D homeostasis in patients with heavy proteinuria[ J ]. Clin Nephrol, 1994, 41: 290- 296.
- [ 6 ] Yumita S, Suzuki M, Akiba T, et al. Levels of serum 1, 25( OH )2D3 in patients with pre-dialysis chronic renal failure[ J ]. Tohoku J Exp Med, 1996, 180: 45- 56.
- [ 7 ] 张凌. 慢性肾脏病与代谢性骨病// 张建荣, 张凌. 慢性肾脏病继发性甲旁亢[ M ]. 北京: 人民军医出版社, 2010: 4- 7.
- [ 8 ] 郭凤琴, 张春丽, 王荣福, 等. 肾性骨营养不良患者骨组织形态学变化与血生化指标的关系[ J ]. 中国临床康复, 2005, 9: 100- 101.
- [ 9 ] Mucsi I, Almási C, Deák G, et al. Serum 25( OH )-vitamin D levels and bone metabolism in patients on maintenance hemodialysis[ J ]. Clin Nephrol, 2005, 64: 288- 294.
- [ 10 ] 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: 503- 510.
- [ 11 ] Ureña P, Hruby M, Ferreira A, et al. Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients[ J ]. J Am Soc Nephrol, 1996, 7: 1- 7.
- [ 12 ] Gal-Moscovici A, Popovtzer MM. New worldwide trends in presentation of renal osteodystrophy and its relationship to parathyroid hormone levels[ J ]. Clin Nephrol, 2005, 63: 284- 289.

## “2012 年紫禁城国际药师论坛”征文通知

"2012 紫禁城国际药师论坛"将于 2012 年 5 月 11 - 14 日在北京国际会议中心召开,本届论坛由中日医学科技交流协会、日本病院药剂师协会、美国卫生系统药师协会及《药品评价》杂志社共同发起,坚持以"携手实践"为核心主题,围绕"安全用药风险、管理与实践"展开研讨。大会组委会诚邀您莅临会议并提交论文。

**征文主题** 1. 安全用药风险、管理与实践;2. 抗感染药物的风险与管理;3. 信息化与用药风险管理;4. TDM、基因组学与个体化用药;5. 合理用药科普教育;6. 注射剂安全用药与风险管理;7. 药学院教育、继续教育及评估工具;8. 人文话题:沟通 & 伦理;9. 慢性病用药安全与管理;10. 药物安全性评价与风险管理。

**征文要求** 1. 论文应包含 500 - 800 字的中英文摘要;2. 每篇字数控制在 3000 - 5000 字以内,统一采用 Word 文档编辑,文责自负;同时需提交中文和英文版个人简历;3. 经专家评选出的论文将推荐用于大会报告和壁报交流,其他论文将作为会议光盘资料;4. 请务必填写通信作者邮箱、办公室电话和手机号码。6. 征稿邮箱:fcpf2012@163.com;7. 截止日期:2012 年 03 月 02 日。

**报名须知** 1. 可通过电话、短信、传真、E-mail 或邮寄方式均可报名;2. 报名短信内容:姓名、性别、单位及科室、交费方式、住宿情况、到会时间(例:张三 男 北京医院药剂科 提前电汇 住亚运村宾馆 2 天 5 月 12 日到会);3. 药学工具网(www.yxgj.net)注册会员,并在网上提交参会报名申请可再享受 200 元优惠。

**交费说明** 以到款时间为准,2011 年 12 月 31 日前交费,800 元/人;2012 年 3 月 31 日前交费,1000 元/人;2012 年 4 月 1 日后交费,1200 元/人。

**联系人** 杜兆华;电话:010-5710 8106;网址:www.cjpif.org。

**地址** 北京市宣武区广安门内大街 208 号信恒大厦 B 座 319 室(100053)。