

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.17.020

1 $\alpha$ -羟基维生素 D3 对伴蛋白尿的 IgA 肾病患者肾小管功能的影响\*刘兰香,李六生<sup>△</sup>,林其玲,闫志群

(三峡大学人民医院/湖北省宜昌市第一人民医院肾内科 443000)

**[摘要]** **目的** 观察 1 $\alpha$ -羟基维生素 D3 对伴蛋白尿的 IgA 肾病(IgAN)患者肾小管功能的影响。**方法** 选择符合条件的 48 例 IgAN 患者设为 IgAN 组,再按数字表法随机分为对照组和治疗组,同时选取同一时期健康体检人群 30 例为正常组。治疗组在维持原有双倍剂量肾素血管紧张素系统(RAS)阻断剂不变等常规治疗的基础上,口服 1 $\alpha$ -羟基维生素 D3 胶丸 0.5  $\mu$ g,1 次/天;对照组继续采用原治疗方案,疗程均为 12 周。12 周后比较两组患者治疗前后尿胱抑素 C(Cys-C)、尿  $\alpha$ 1 微球蛋白( $\alpha$ 1-MG)和尿 N-乙酰- $\beta$ -D 氨基葡萄糖苷酶(NAG)、24 h 尿蛋白定量(UTP)、血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、血钙(Ca)、血磷(P)及血全段甲状旁腺激素(iPTH)水平的变化。**结果** 与正常组比较,IgAN 组尿 Cys-C、 $\alpha$ 1-MG 和 NAG 水平均明显升高( $P < 0.01$ )。经过 12 周治疗,治疗组尿 Cys-C、 $\alpha$ 1-MG 和 NAG 水平较治疗前及对照组均有明显下降,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),两组治疗后 UTP 与本组治疗前比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),治疗组较对照组下降更显著( $P < 0.05$ )。两组患者治疗前后 BUN、Scr、Ca、P、iPTH 比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 伴蛋白尿的 IgAN 存在肾小管间质损伤,1 $\alpha$ -羟基维生素 D3 能显著降低 IgAN 患者蛋白尿、改善肾小管功能。

**[关键词]** 1 $\alpha$ -羟基维生素 D3;IgA 肾病;肾小管功能;蛋白尿**[中图分类号]** R692.6**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)17-2369-03Effect of 1 $\alpha$ -hydroxyvitamin D3 on renal tubular function in patients with IgA nephropathy accompanied with proteinuria\*Liu Lanxiang, Li Liusheng<sup>△</sup>, Lin Qiling, Yan Zhiquan

(Department of Nephrology, People's Hospital/Yichang Municipal First People's Hospital,

Three Gorges University, Yichang, Hubei 443000, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the effects of 1 $\alpha$ -hydroxyvitamin D3 on renal tubular function in the patients with IgA nephropathy(IgAN) accompanied with proteinuria. **Methods** Forty-eight eligible patients with IgAN were selected as the IgAN group and divided into the treatment group and control group according to the random number table method, meanwhile 30 healthy adults undergoing healthy physical examination were selected as the normal group. On the routine treatment such as maintaining the double dose of renin-angiotensin system(RAS) blocker, the treatment group took oral 1 $\alpha$ -hydroxyvitamin D3 capsule (0.5  $\mu$ g, once a day); the control group continued to adopt the original treatment scheme. The treatment course lasted for 12 weeks. The changes of urinary cystatin C(Cys-C),  $\alpha$ 1-microglobulin( $\alpha$ 1-MG), N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase(NAG), 24 h urinary total protein (UTP), blood urea nitrogen(BUN), serum creatinine(Scr), serum calcium(Ca), serum phosphorus(P) and intact parathyroid hormone(iPTH) in two groups were respectively compared between before and after treatment. **Results** Compared with the normal group, urinary Cys-C,  $\alpha$ 1-MG and NAG levels in the IgAN group were significantly increased ( $P < 0.01$ ). After 12-week treatment, the levels of Cys-C,  $\alpha$ 1-MG and NAG were obviously declined compared with that before treatment and in the control group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ), meanwhile the UTP level had statistical difference between the two groups after treatment and between before and after treatment in the same group ( $P < 0.05$ ), but the decrease in the treatment group was more significant than that in the control group ( $P < 0.05$ ). There was no statistically significant difference in BUN, Scr, Ca, P and iPTH between the two groups before and after treatment ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** There exists tubulointerstitial injury in IgAN with proteinuria. 1 $\alpha$ -hydroxyvitamin D3 can significantly decrease urine protein and improves the renal tubular function in the patients with IgAN.

**[Key words]** 1 $\alpha$ -hydroxyvitamin D3; IgA nephropathy; renal tubular function; proteinuria

IgA 肾病(IgAN)是最常见的慢性进展性肾小球肾炎,也是导致我国终末期肾病的主要原因之一。既往研究证实,持续性蛋白尿是影响 IgAN 进展的独立危险因素<sup>[1]</sup>,但近年来越来越多的研究表明 IgAN 常伴不同程度的肾小管间质病变,且小管间质损害与 IgAN 的预后、转归有密切关系,随着小管间质损害程度加重,IgAN 病情亦逐渐加重<sup>[2-3]</sup>。1 $\alpha$ -羟基维生素 D3 有抑制炎症、调节免疫功能、降蛋白尿等作用,已作为 IgAN 治

疗新的尝试<sup>[4]</sup>,但能否有效减轻小管间质病变、延缓肾病进展,目前尚缺少临床报道。本研究旨在观察 1 $\alpha$ -羟基维生素 D3 对已应用双倍剂量肾素血管紧张素系统(RAS)阻断剂治疗 3 个月以上、但蛋白尿未降至 0.5 g/24 h 以下的 IgAN 患者肾小管功能的影响,现将结果报道如下。

**1 资料与方法****1.1 一般资料** 选取 2013 年 1 月至 2015 年 7 月在本院住院

\* 基金项目:湖北省宜昌市科技研究与开发项目(A15301-20)。

作者简介:刘兰香(1982-),硕士,主治医师,主要从事慢性肾脏病的诊治方面研究。

<sup>△</sup> 通信作者,Email:Liliusheng120@126.com。

或门诊随访的经肾活检确诊为 IgAN 患者 48 例。纳入标准：(1) IgAN Lee 氏分级小于或等于 III 级；(2) 双倍剂量 RAS 阻断剂治疗时间 3 个月以上，血压小于或等于 130/80 mm Hg；(3) 24 h 尿蛋白定量 0.5~3.0 g，估算肾小球滤过率(MDRD 计算公式)大于 50 mL/(min · 1.73 m<sup>2</sup>)。排除标准：(1) 继发性 IgAN；(2) 1 $\alpha$ -羟基维生素 D3 过敏或不能耐受；(3) 计划妊娠；(4) 使用糖皮质激素或其他免疫抑制剂；(5) 合并严重心、脑、肝等慢性疾病；(6) 高钙血症；(7) 尿路感染；(8) 依从性差不能完成随访。选择符合入选标准的 IgAN 患者 48 例，其中男 27 例，女 21 例，平均年龄(36.1±13.8)岁。按随机数字表分为对照组和治疗组。对照组 24 例，其中男 13 例，女 11 例，年龄 17~54 岁，平均(35.7±13.1)岁，平均病程(11.9±4.6)个月；治疗组 24 例，其中男 14 例，女 10 例，年龄 16~54 岁，平均(35.5±13.6)岁，平均病程(12.5±3.8)个月。两组患者在性别、年龄、病程、血压、尿蛋白、肾功能、肾脏病理及 RAS 阻断剂药物治疗方面比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )，具有可比性。同期选取性别和年龄与患者相匹配的本院健康体检者 30 例为正常组，男 16 例，女 14 例，年龄 18~56 岁，平均(34.9±13.1)岁，无肾脏疾病史。本研究方案经本院医学伦理委员会批准，所有患者或其家属均知情同意且签署知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方案** 对照组继续维持原有双倍剂量 RAS 阻断剂等常规治疗，治疗组在维持原有双倍剂量 RAS 阻断剂基础上口服 1 $\alpha$ -羟基维生素 D3 胶丸(商品名：阿法迪三，中美合资昆明贝克诺顿制药公司生产，批准文号：国药准字 J20130162) 0.5  $\mu$ g，1 次/天，两组疗程均为 12 周。

**1.2.2 观察指标** 患者治疗前及治疗后 12 周血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、血钙(Ca)、血磷(P)、血全段甲状旁腺激

素(iPTH)、24 h 尿蛋白定量(UTP)、尿胱抑素 C(Cys-C)、尿  $\alpha$ 1 微球蛋白( $\alpha$ 1-MG)和尿 N-乙酰- $\beta$ -D 氨基葡萄糖苷酶(NAG)。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS20.0 统计软件进行分析，计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示，同组内治疗前后比较采用配对  $t$  检验，两组间比较采用独立样本  $t$  检验，以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 IgAN 组尿 Cys-C、 $\alpha$ 1-MG 和 NAG 水平** 与正常组比较，IgAN 组患者尿 Cys-C、 $\alpha$ 1-MG 和 NAG 水平明显升高，差异均有统计学意义( $P<0.01$ )，见表 1。

表 1 IgAN 组和正常组尿 Cys-C、 $\alpha$ 1-MG 和 NAG 检测结果比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	Cys-C(mg/L)	$\alpha$ 1-MG(mg/L)	NAG(U/L)
正常组	30	0.15±0.04	10.63±3.51	21.02±11.23
IgAN 组	48	0.47±0.21 <sup>a</sup>	58.36±12.65 <sup>a</sup>	79.54±24.53 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>:  $P<0.01$ ，与正常组比较。

**2.2 两组尿 Cys-C、 $\alpha$ 1-MG、NAG 及 UTP 比较** 两组治疗前尿 Cys-C、 $\alpha$ 1-MG、NAG 及 UTP 水平差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗 12 周后，治疗组尿 Cys-C、 $\alpha$ 1-MG、NAG 及 UTP 水平较本组治疗前及对照组治疗后明显下降，差异均有统计学意义( $P<0.05$ )；而对照组除 UTP 水平较治疗前下降，差异有统计学意义( $P<0.05$ )，见表 2。

**2.3 两组血 BUN、Scr、Ca、P、iPTH 比较** 两组患者治疗前后 BUN、Scr、Ca、P、iPTH 比较，差异均无统计学意义( $P>0.05$ )，见表 3。

表 2 两组尿液 Cys-C、 $\alpha$ 1-MG、NAG 和 UTP 检测结果比较( $n=24$ ， $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	Cys-C(mg/L)	$\alpha$ 1-MG(mg/L)	NAG(U/L)	UTP(g/d)
对照组	24				
治疗前		0.47±0.31	58.25±13.37	79.89±23.76	1.70±0.45
治疗后		0.46±0.21	55.41±12.35	75.25±27.32	1.46±0.37 <sup>a</sup>
治疗组	24				
治疗前		0.47±0.15	58.51±14.16	78.93±24.71	1.69±0.51
治疗后		0.29±0.09 <sup>ab</sup>	28.30±20.93 <sup>ab</sup>	55.13±25.23 <sup>ab</sup>	1.22±0.33 <sup>ab</sup>

<sup>a</sup>:  $P<0.05$ ，与同组治疗前比较；<sup>b</sup>:  $P<0.05$ ，与对照组治疗后比较。

表 3 两组治疗前后 BUN、Scr、Ca、P、iPTH 检测结果( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	BUN(mmol/L)	Scr( $\mu$ mol/L)	Ca(mmol/L)	P(mmol/L)	iPTH(pg/mL)
对照组	24					
治疗前		6.68±1.50	90.5±22.5	2.24±0.13	1.15±0.16	39.4±12.5
治疗后		5.99±1.48	88.9±20.9	2.25±0.15	1.14±0.15	38.9±13.1
治疗组	24					
治疗前		6.41±1.42	90.7±21.8	2.22±0.14	1.16±0.14	39.8±12.9
治疗后		6.32±1.40	89.3±21.2	2.24±0.13	1.17±0.17	38.1±12.7

## 3 讨论

IgAN 是多因素参与的免疫相关性肾小球肾炎，其临床特点是反复发作性血尿和(或)不同程度蛋白尿，但不伴有系统性损伤的肾脏疾病。既往一度认为该病预后较好，但随着肾活检病理技术广泛开展及对该病临床研究的深入，现已明确 IgAN 临床过程轻重不一，有 15%~35% 的 IgAN 患者起病后 10~20 年将不可避免地进展至终末期肾脏病<sup>[5]</sup>。进一步研究表

明：IgAN 的转归和预后既与肾小球本身病变有关，同时又取决于受累肾小管间质病变的严重程度<sup>[6]</sup>。肾小管间质组织不仅在空间上占整个肾脏体积的 80%，而且在肾脏局部免疫反应活化、多种细胞因子释放、细胞外基质成分重塑和肾单位进行性丢失等方面均起着主导作用<sup>[7]</sup>。一项涉及 1 026 例 IgAN 患者的多中心研究报道指出，肾小管间质损害在 IgAN 患者中有更高的肾脏复合终点事件<sup>[8]</sup>。因此，减轻肾小管间质损伤对

于阻止及延缓 IgAN 进展将起到积极的作用。

近年研究表明尿 Cys-C、 $\alpha$ 1-MG 和 NAG 是反映肾小管间质损害敏感和特异的指标<sup>[9]</sup>,联合检测上述指标有利于准确反映肾小管间质病变。Cys-C、 $\alpha$ 1-MG 是低分子量蛋白,正常情况下可经肾小球滤过膜自由滤过,在近曲小管被完全重吸收并完全分解代谢,不再回到血液循环中,当肾小管功能减退出现重吸收和降解减弱时,尿中 Cys-C、 $\alpha$ 1-MG 含量均增加。NAG 是广泛存在各种组织器官中的一种高分子量溶酶体水解酶,肾脏内主要存在于近端肾小管溶酶体内,正常情况下血清中的 NAG 不能通过肾小球滤过膜,且尿中 NAG 排出量恒定,若出现肾小管上皮细胞损伤,细胞溶解释放 NAG,使得尿中 NAG 排出增加。肾小管间质损害越重,上述指标升高越明显,其水平高低可间接反映肾小管间质病变程度<sup>[10]</sup>。

临床上  $1\alpha$ -羟基维生素 D3 主要用于骨质疏松、甲状旁腺功能亢进、维生素 D 缺乏症和肾性骨病等。近期的研究发现活性维生素 D3 具有抑制 RAS 系统激活、调节免疫功能,可以通过 Toll 样受体 4 路径抑制肾脏局部炎症反应<sup>[11-12]</sup>。维生素 D 类似物还可通过抑制系膜细胞增殖及足细胞丢失、抗纤维化、调节细胞凋亡等作用保护肾脏。在众多关于慢性肾脏病的研究中,He 等<sup>[13]</sup>认为活性维生素 D3 在阿霉素诱导的肾病模型中具有足细胞保护作用,能明显减低蛋白尿和减轻肾小球硬化。何珊等<sup>[14]</sup>从实验的角度证实活性维生素 D3 可有效抑制进展性肾炎模型大鼠肾组织生长因子的表达,减轻肾脏间质纤维化损伤程度。目前有关活性维生素 D3 的研究主要针对降低蛋白尿,尚缺少对肾小管保护方面的相关临床研究。

本研究在已使用双倍剂量 RAS 阻断剂治疗 3 个月以上、但尿蛋白水平未降至 0.5 g/24 h 以下的 IgAN 患者中,采用  $1\alpha$ -羟基维生素 D3 治疗观察其对 IgAN 患者肾小管功能的影响,结果显示:与正常组比较,IgAN 组尿 Cys-C、 $\alpha$ 1-MG 和 NAG 水平均明显升高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示伴蛋白尿的 IgAN 患者早期即存在明显的肾小管功能损害,与吴立平等<sup>[15]</sup>报道相符,可能涉及的机制包括:蛋白尿对肾小管的损伤、局部 RAS 系统激活、免疫炎症作用等。本研究结果显示:经 12 周治疗后,两组患者 UTP 均明显降低( $P < 0.05$ ),但治疗组下降更明显,组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),表明加用  $1\alpha$ -羟基维生素 D3 治疗后,治疗组降蛋白尿效果优于对照组,与既往研究结果一致<sup>[16]</sup>,进一步验证了  $1\alpha$ -羟基维生素 D3 的肾小球保护作用。同时本研究还发现,治疗组患者尿 Cys-C、 $\alpha$ 1-MG 和 NAG 水平较治疗前及对照组治疗后均明显下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示  $1\alpha$ -羟基维生素 D3 尚具有对肾小管间质损伤的保护作用,推测其原因可能与以下方面有关: $1\alpha$ -羟基维生素 D3 通过减少蛋白尿滤出从而减轻肾小管上皮细胞损伤;调节凋亡蛋白的表达、减少肾小管上皮细胞的凋亡;抗氧化应激、抗间质纤维化等。有研究指出  $1\alpha$ -羟基维生素 D3 有较低的对钙代谢的作用<sup>[17]</sup>,可减少患者高钙血症的发生率,本研究中两组患者均未出现钙磷代谢紊乱。

综上所述, $1\alpha$ -羟基维生素 D3 能减少 IgAN 患者蛋白尿,对 IgAN 肾小管功能具有显著的改善作用。当然,本研究纳入的样本量偏少,随访时间较短, $1\alpha$ -羟基维生素 D3 对 IgAN 肾脏保护作用亟需临床多中心、大样本、长时间随访进一步验证。

## 参考文献

[1] Le W, Liang S, Hu Y, et al. Long-term renal survival and

related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(4): 1479-1485.

- [2] Cravedi P, Remuzzi G. Pathophysiology of proteinuria and its value as an outcome measure in chronic kidney disease[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 76(4): 516-523.
- [3] 邢丽,柏林,禹程远,等. 氯沙坦在大鼠 IgA 肾病小管间质损伤中的保护作用[J]. *临床肾脏病杂志*, 2011, 11(1): 38-40.
- [4] Liu LJ, Lv JC, Shi SF, et al. Oral calcitriol for reduction of proteinuria in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial[J]. *Am J Kid Dis*, 2012, 59(1): 67-74.
- [5] Moriyama T, Tanaka K, Iwasaki C, et al. Prognosis in IgA nephropathy: 30-year analysis of 1,012 patients at a single center in Japan[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e91756.
- [6] 杨军,刘云,郭明好,等. 肾小管间质损伤在 IgA 肾病中的临床价值[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(1): 56-58.
- [7] 卢思广,刘健胜,于艳辉. 肾小管间质纤维化发病机制的研究进展[J]. *实用儿科临床杂志*, 2011, 26(17): 1311-1314.
- [8] Zeng CH, Le W, Ni Z, et al. A multicenter application and evaluation of the Oxford classification of IgA nephropathy in adult Chinese patients[J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 60(5): 812-820.
- [9] 刘竹枫,张碧丽. 肾小管间质损伤尿液生物学标志物的研究进展[J]. *医学综述*, 2015, 21(21): 3932-3934.
- [10] 熊佩华,陈爱平,张玲,等. IgA 肾病小管间质病变的肾小管标志蛋白[J]. *江苏医药*, 2004, 30(12): 917-918.
- [11] 王纓,汪国平,李弼民. 活性维生素 D 复合物对 IgA 肾病大鼠肾组织中 Toll 样受体 4 表达的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(25): 25-29.
- [12] Zhang Y, Kong J, Deb DK, et al. Vitamin D receptor attenuates renal fibrosis by suppressing the renin-angiotensin system[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(6): 966-973.
- [13] He W, Kang YS, Dai C, et al. Blockade of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling by paricalcitol ameliorates proteinuria and kidney injury[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(1): 90-103.
- [14] 何珊,黄劲松,沈燕,等. 活性维生素 D3 对进展性肾炎大鼠肾小管间质损伤的干预作用[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 35(6): 1618-1620.
- [15] 吴立平,叶琨. IgA 肾病蛋白尿与肾小管间质病理改变的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2005, 15(16): 2530-2532.
- [16] 叶琨,彭小梅,韦俏宇,等. 活性维生素 D 联合厄贝沙坦治疗 IgA 肾病的疗效及其对 T 细胞亚群的影响:随机对照试验[J]. *中国全科医学*, 2013, 16(20): 2327-2330.
- [17] 李雁,袁利,陈永华,等. 不同活性维生素 D 治疗慢性肾脏病-矿物质和骨异常比较[J]. *山东医药*, 2012, 52(24): 80-82.

(收稿日期:2017-01-16 修回日期:2017-03-20)