

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.17.042

骨化三醇对 IgA 肾病患者血清无机盐离子、肾小管间质损伤尿液生物学标志物及肾小球功能的影响 *

梁秀萍 刘永梅[△] 张灵敏 严洪涛 李 敏

(安徽医科大学附属巢湖医院肾脏内科 安徽 巢湖 238000)

摘要 目的:探讨骨化三醇对 IgA 肾病患者血清无机盐离子、肾小管间质损伤尿液生物学标志物及肾小球功能的影响。**方法:**选取我院收治的 70 例 IgA 肾病患者,根据数字随机分组的方式分为对照组(35 例)和观察组(35 例)。对照组给予厄贝沙坦片,观察组给予厄贝沙坦片和骨化三醇胶丸。比较两组治疗前后血钾(K)、血钙(Ca)、血磷(P)、 $\alpha 1$ 微球蛋白($\alpha 1$ -MG)、N-乙酰- β -D 氨基葡萄糖苷酶(NAG)、尿 $\beta 2$ 微球蛋白($\beta 2$ -MG)及尿微量白蛋白(U-mAlb)水平的变化。**结果:**治疗后,两组血 K、Ca、P 含量与治疗前相比差异均无统计学意义($P>0.05$),且组间比较差异亦不显著($P>0.05$);观察组肾小管间质损伤尿液生物学标志物(血清 $\alpha 1$ -MG、NAG)水平均较治疗前显著降低($P<0.05$),且均明显低于对照组($P<0.05$);两组肾小球功能相关因子(血清 $\beta 2$ -MG、U-mAlb)水平较治疗前均显著降低($P<0.05$),且观察组以上指标均明显低于对照组($P<0.05$)。**结论:**厄贝沙坦联合骨化三醇治疗 IgA 肾病能有效减少肾小管损伤,并改善肾小球功能。

关键词:骨化三醇;IgA 肾病;肾功能

中图分类号:R692 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2019)17-3397-04

Effects of Calcitriol on the Serum Inorganic Salt Ions, Urinary Biomarkers of Renal Tubulointerstitial Injury and Glomerular Function in Patients with IgA Nephropathy*

LIANG Xiu-ping, LIU Yong-mei[△], ZHANG Ling-min, YAN Hong-tao, LI Min

(Department of Renal Medicine, Chaohu Hospital Affiliated to Medical University of Anhui, Chaohu, Anhui, 238000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of calcitriol on the serum inorganic salt ions, urinary biomarkers of renal tubulointerstitial injury and glomerular function in patients with IgA nephropathy were investigated. **Methods:** 70 cases of patients with IgA nephropathy in our hospital were selected and divided into the control group (35 cases) and the observation group (35 cases) according to the number random grouping method. The control group was given Irbesartan Tablets, while the observation group was given Irbesartan Tablets and Calcitriol Capsules. The levels of blood potassium (K), blood calcium (Ca), blood phosphorus (P), serum alpha 1 microglobulin ($\alpha 1$ -MG), N-acetyl-beta-D aminoglucosidase (NAG), urinary beta 2 microglobulin ($\beta 2$ -MG) and urine microalbumin (U-mAlb) levels of two groups were compared before and after treatment. **Results:** After treatment, the levels of blood K, Ca, and P in the two groups showed no significant difference compared with those before treatment ($P>0.05$), and no statistical difference was found between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the urine biomarkers ($\alpha 1$ -MG, NAG) of tubulointerstitial injury in the observation group were significantly lower than those before treatment($P<0.05$), and they were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of glomerular function-related factors ($\beta 2$ -MG, U-mAlb) in the two groups were significantly lower than those before treatment($P<0.05$), and they were significantly lower in the observation group than those of the control group ($P<0.05$). **Conclusions:** Irbesartan combined with calcitriol can effectively reduce renal tubular injury and improve the glomerular function in the treatment of IgA nephropathy.

Key words: Calcitriol; IgA nephropathy; Renal function

Chinese Library Classification(CLC): R692 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)17-3397-04

前言

IgA 肾病(Immunoglobulin A nephropathy, IgAN 是目前比

较普遍的肾小球疾病之一^[1],属于免疫复合物相关疾病,通过识别半乳糖缺失的免疫球蛋白 A1 形成肾小球系膜区免疫复合物引起肾损伤^[2,3]。IgAN 研究多集中于儿童和成年人群,随着我

* 基金项目:安徽省卫生厅科研基金项目(15B1369)

作者简介:梁秀萍(1982-),本科,主治医师,主要从事肾内科方面的疾病诊治工作,电话:13965690709, E-mail: lxp3268@163.com

[△] 通讯作者:刘永梅(1965-),本科,主任医师,主要从事肾内科方面的疾病诊治工作

(收稿日期:2019-01-28 接受日期:2019-02-23)

国人口老龄化进程的加快以及肾活检技术的广泛应用,中老年人群 IgAN 的检出率及发生率也在不断增加^[4],研究的热点也逐渐转向于如何有效缓解 IgAN 患者肾功能恶化。研究表明骨化三醇(活性维生素 D)能够调节血液磷钙代谢及免疫系统,对肾脏具有保护作用^[5-7],且活性维生素 D 联合血管紧张素受体拮抗剂治疗 IgA 肾病具有较好的疗效^[8]。本研究主要探讨了骨化三醇对 IgA 肾病患者血清无机盐离子、肾小管间质损伤尿液生物学标志物及肾小球功能的影响,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取我院收治的 70 例 IgA 肾病患者作为研究对象,其中男性患者 37 例,女性患者 33 例,年龄 20-70 岁,平均年龄(45.32± 9.56)岁,所有患者均经肾活检确诊。按照随机数字表法将 70 例患者分为两组,对照组 35 例,男性 18 例,女性 17 例,平均(47.82± 10.33)岁,平均病程(17.38± 0.82)月;观察组 35 例,男性 19 例,女性 16 例,平均(45.64± 8.37)岁,平均病程(18.53± 1.27)月。两组患者年龄、性别、病程等临床资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已获医院伦理委员会讨论通过,参与本研究的所有患者均是于自愿条件下签署的知情同意书。

纳入标准:① IgA 肾病患者经肾穿刺确诊;② 尿蛋白范围为 500~3000 mg/24 h,肌酐清除率(Creatinine clearance rate, Ccr)≥ 30 mL/(min·1.73 m²)。排除标准:患者肝功能异常;胃肠切除手术史;心绞痛、心肌梗死、充血性心力衰竭;高血压脑病、恶性高血压;精神异常者。

1.2 治疗方法

两组患者均给予低脂、低盐、优质蛋白饮食等常规治疗。对照组给予口服厄贝沙坦片(安博维,杭州赛诺菲安万特民生制药有限公司,批号:国药准字 J20171089),150 mg/d,1 次/d。观察组在对照组基础上加用口服骨化三醇(活性维生素 D),用量:骨化三醇胶丸(生产企业:R.P.Scherer GmbH&Co.KG(德国),批号:国药准字 J20150011)0.25 μg/次,1 次/d。每组均治疗 12 周。

1.3 检测方法

治疗前后,常规抽取参与本研究中所有患者的空腹静脉血 5 mL,并收集其新鲜晨尿 10 mL,采用全自动生化分析仪(日本奥林巴斯 UA5421)检测血中 K、Ca、P 水平;酶联免疫法检测 α1-微球蛋白(α1-microglobulin, α1-MG)、尿 β2 微球蛋白(β2-microglobulin, β2-MG)水平;免疫透射比浊法检测尿微量白蛋白(Urinary microalbumin, U-mAlb)水平;对硝基苯酚(P-nitrophenol, PNP)比色法检测尿 N-乙酰-β-D 氨基葡萄糖苷酶(N-acetyl-β-D glucosaminidase, NAG)水平。

1.4 统计学方法

采用 SPSS13.0 统计软件对数据进行分析,计量数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,当 $P<0.05$ 时,认为差异存在统计学意义。

2 结果

2.1 各组治疗前后血 K、Ca、P 含量的比较

两组治疗前后血 K、Ca、P 含量差异均无统计学意义($P>0.05$),且治疗后,观察组的血 K、Ca、P 含量与对照组相比差异也无统计学意义($P>0.05$)(见表 1)。

表 1 各组治疗前后血 K、Ca、P 含量的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the blood K, blood Ca and blood P between two group before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	Cases(n)	Time	K(mmol/L)	Ca(mmol/L)	P(mmol/L)
Observation group	35	Before treatment	4.24± 0.51	2.27± 0.12	1.21± 0.36
		After treatment	4.02± 0.50	2.25± 0.17	1.36± 0.29
Control group	35	Before treatment	4.03± 0.54	2.31± 0.20	1.25± 0.25
		After treatment	4.10± 0.50	2.36± 0.10	1.30± 0.37

2.2 两组治疗前后肾小管间质损伤尿液生物学标志物水平的比较

观察组治疗后 α1-MG、NAG 水平较治疗前明显下降 ($P<$

0.05), 对照组治疗前后 α1-MG、NAG 水平比较差异不均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组的 α1-MG、NAG 水平显著低于对照组($P<0.05$)(见表 2)。

表 2 两组治疗前后肾小管间质损伤尿液生物学标志物水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the urinary biomarkers of renal tubulointerstitial injury between two group before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Amount(n)	Time	α1-MG(mg/L)	NAG(U/L)
Observation group	35	Before treatment	60.83± 13.11	78.79± 18.67
		After treatment	28.18± 11.63**	60.35± 20.45**
Control group	35	Before treatment	58.10± 14.23	80.90± 22.15
		After treatment	55.34± 9.33	79.00± 23.14

Note: *: $P<0.05$, compared with the same group before treatment; **: $P<0.05$, compared with the control group after treatment.

2.3 两组治疗前后肾小球功能指标含量的比较

两组治疗后 β2-MG、U-mAlb 水平均较治疗前明显下降

($P<0.05$), 且观察组治疗后 β2-MG、U-mAlb 水平明显低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)(见表 3)。

表 3 两组治疗前后肾小球功能指标含量的比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of the glomerular function between two group before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Amount(n)	Time	$\beta 2$ -MG(mg/L)	U-mAlb(mg/L)
Observation group	35	Before treatment	1.35 $\pm$ 0.41	177.38 $\pm$ 15.19
		After treatment	0.71 $\pm$ 0.25* [#]	118.82 $\pm$ 13.39* [#]
Control group	35	Before treatment	1.36 $\pm$ 0.51	179.59 $\pm$ 12.98
		After treatment	1.01 $\pm$ 0.44*	157.19 $\pm$ 11.01*

Note: *: $P < 0.05$, compared with the same group before treatment; [#]: $P < 0.05$, compared with the control group after treatment.

3 讨论

原发性 IgAN 是最常见的终末期肾脏疾病^[9],常以中青年为主,且初期症状不明显,病程较长。根据既往报道,原发性 IgAN 患者在 50 岁以上的概率已经从 2.3%增加至 18.3%,原因可能与老年人肾活检的接受度提高有关^[4]。导致 IgA 肾病进展的临床危险因素很多,主要包括蛋白尿、高血压、肾功能受损以及起病时肾脏病理损伤程度^[10]。目前,IgAN 出现的几率越来越高,但其发病机制尚不清晰,临床缺乏有效的治疗措施,研究认为在治疗 IgAN 时需要控制血压,减少蛋白尿以及延缓 IgAN 进展^[11],临床多采用血管紧张素受体拮抗类药物,必要时增加免疫抑制剂进行治疗^[12],但是 IgAN 患者多数合并有心脑血管疾病,代谢性疾病如糖尿病、高脂血症、骨质疏松等,激素和免疫抑制剂的治疗存在较大的局限性和风险性^[13],其长期应用容易导致多种不良反应(如重症感染、骨质疏松以及骨髓抑制等)。因此,寻求一种安全有效的免疫调节剂已迫在眉睫。

骨化三醇(维生素 D)不仅是脂溶性维生素,而且还是一种激素,临床主要用于治疗骨质疏松、维生素 D 缺乏症、甲状旁腺功能低下等疾病^[8]。维生素 D 不仅能够通过调节 T 细胞增殖,分泌细胞因子,发挥免疫调节作用^[14],还能通过炎症反应,抑制肾素-血管紧张素系统(Renin angiotensin system, RAS)、降低系膜细胞增殖数量,防止足细胞丢失、改善肾小球和肾小管间质纤维化等多种途径以达到保护肾脏的目的^[8,15,16]。除了与平衡功能、肌力、细胞增殖与分化、免疫系统以及其他内分泌腺体之间有重要联系外^[17],维生素 D 还对钙、磷代谢和骨代谢有经典作用。本研究结果显示观察组治疗前后无机盐离子(K、Ca、P)水平较对照组没有发生明显变化,提示维生素 D 的使用不会引起患者无机盐离子代谢紊乱,考虑可能是因为入组患者血肌酐水平正常,小剂量活性维生素 D 或者 ARB 对其不会产生显著影响。

有研究证实维生素 D 联合血管紧张素受体拮抗剂(Angiotensin receptor blocker, ARB)治疗 IgAN 能够抑制多种炎症反应,发挥免疫调节作用,修复血管内皮功能,改善动脉粥样硬化、抑制系膜细胞增殖与肾素的产生、改善肾小球滤过膜分子屏障以及降低肾小管间质纤维化等作用^[7]。且近年研究表明检测尿 $\alpha 1$ -MG、NAG 水平的变化可反映肾小管间质损伤情况^[18]。 $\alpha 1$ -MG 是低分子量蛋白,能够在不受任何因素影响下自由滤过肾小球滤过膜且被完全重吸收并完全分解代谢,当近端小管功能出现异常时,会降低重吸收效率,增加 $\alpha 1$ -MG 排泄量^[19]。NAG 是一种存在于多种组织器官中的高分子量溶酶体水解

酶,在肾脏内则多见于近端肾小管溶酶体,一般不能通过肾小球滤过膜,仅通过肾小管上皮少量分泌,在尿液中的含量极少,当自身组织受损,特别是近曲小管上皮细胞受损时,尿中 NAG 活性显著增高,其含量随肾小管上皮的损伤程度增加^[20],能够用于评价早期肾脏病近曲小管上皮细胞是否存在损害情况,一定程度上反映肾小管损害的敏感特异性,可用于指导预后和判断疗效^[21]。当肾小管功能减退出现重吸收和降解减弱或是肾小管上皮细胞损伤时,尿中 $\alpha 1$ -MG 及 NAG 的水平会增加,且肾小管间质损害越严重,以上指标升高越显著^[22]。本研究结果显示相较于治疗前及对照组治疗后,观察组 $\alpha 1$ -MG 及 NAG 的水平明显降低,提示维生素 D 能够在一定程度上保护肾小管间质,可能与肾小管上皮细胞凋亡的减少或是抗氧化应激等原因有关。

活性维生素 D 除了对上述指标有影响外,还可降低 $\beta 2$ -MG、U-mAlb 含量,进而有效保护和恢复肾小球功能。 $\beta 2$ -MG 是一种小分子蛋白质,由肾小球自由滤过,经肾小管重吸收并降解为氨基酸,仅通过肾脏排泄,在体内的产生速率也相对恒定,不会因为性别、年龄或是机体肌肉组织的多少而改变^[23]。正常情况下, $\beta 2$ -MG 尿液排量很少^[24],其含量的增加提示肾小球滤过率下降^[25,26],对于评价肾脏功能具有灵敏性^[23]。U-mAlb 属于肾小球性蛋白,能够反映肾小球筛网及电荷选择性屏障损伤,判断肾小球受损程度,其排出量由于肾小球滤过膜电荷选择性降低,滤孔孔径的逐渐增大,会出现不同程度的增高,通过检测尿微量白蛋白的含量可判定肾小球功能的受损情况^[27,28]。本研究结果显示观察组 $\beta 2$ -MG、U-mAlb 含量较对照组明显降低,提示骨化三醇胶囊能够有效改善 IgA 肾病患者肾小球功能损伤。

综上,应用骨化三醇胶囊(活性维生素 D)联合厄贝沙坦(ARB)治疗 IgA 患者能显著改善其肾小管及肾小球功能,且安全性较高。

参考文献(References)

- [1] Wyatt RJ, Julian BA. 19A Nephropathy [J]. N Engl J Med, 2013, 368 (25): 2402-2414
- [2] 贾利敏,赵春秀,马新. IgA 肾病预后因素的 Cox 回归分析[J]. 国际泌尿系统杂志, 2014, 34(4): 530-533
- [3] 卢连元,苗素云,刘岩,等. IgA 肾病与巨噬细胞移动抑制因子[J]. 实用老年医学, 2018, 32(5): 497-500
- [4] 刘林林,王娟,朱林波,等. 老年人原发性 IgA 肾病临床病理及预后分析[J]. 临床肾脏病杂志, 2017, 17(4): 200-204
- [5] 李光. 免疫化学发光法、酶联免疫吸附法测定 25 羟维生素 D 在骨质疏松诊断中的应用[J]. 实用老年医学, 2016, 13(10): 865-866

- [6] Meng H, Zhang L, E X, et al. Application of Oxford classification and overexpression of transforming growth factor- β 1 and immunoglobulins in immunoglobulin A nephropathy: Correlation with World Health Organization classification of immunoglobulin A nephropathy in a Chinese patient cohort[J]. Transl Res, 2014, 163(1): 8-18
- [7] 王宗谦, 尹丽, 杨琦, 等. 活性维生素 D 联合血管紧张素受体拮抗剂治疗 IgA 肾病 120 例疗效观察 [J]. 广东医学, 2013, 34(18): 2866-2868
- [8] 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
- [9] 张莉莉, 陈洪宇. 174 例 IgA 肾病病程中出现肉眼血尿的临床分析 [J]. 陕西中医药大学学报, 2014, 37(3): 45-49
- [10] 夏芳, 潘小梅, 郑启刚, 等. 骨化三醇用于血压正常的 IgA 肾病的疗效及安全性观察 [J]. 实用医院临床杂志, 2015, 12(5): 150-153
- [11] 王海燕. 肾脏病临床概览 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2010: 141-147
- [12] 朱洪涛, 茹凉, 郭艳芳. TGF- β 1 在儿童原发性 IgA 肾病肾损害中的临床意义[J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(7): 749-753
- [13] 伍秋霞, 叶琨, 熊礼佳, 等. 雷公藤多甙联合活性维生素 D3 治疗中老年 IgA 肾病[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(3): 483-485
- [14] Huang H, Peng Y, Long X D, et al. Tonsillar CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells from IgA nephropathy patients have decreased immunosuppressive activity in experimental IgA nephropathy rats [J]. American Journal of Nephrology, 2013, 37(5): 472-480
- [15] 吴琼皎. 缬沙坦联合活性维生素 D 治疗 IgA 肾病蛋白尿的安全性与疗效观察[J]. 社区医学杂志, 2014, 12(18): 9-10
- [16] 石东英, 郑俊全. 1,25-二羟维生素 D3 治疗糖尿病肾病的临床研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(23): 2341-2344
- [17] 王静, 常保超. 1,25-二羟维生素 D3 联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病的临床观察[J]. 国际泌尿系统杂志, 2014, 34(1): 58-60
- [18] 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): 3932-3935
- [19] 刘俊鹏, 刘勇. 微量蛋白测定在儿童 IgA 肾病早期肾损伤中的意义[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(18): 2982-2983
- [20] 李晓晓, 刘玉龙, 崔尖, 等. 尿视黄醇结合蛋白和 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶联合检测对 2 型糖尿病肾病的诊断价值[J]. 实用医技杂志, 2016, 23(9): 936-938
- [21] 尹晓丽, 张继强. 尿视黄醇结合蛋白、N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶及尿蛋白检测在 IgA 肾病患者肾小管间质损害中的临床意义 [J]. 临床内科杂志, 2013, 30(9): 604-606
- [22] 刘兰香, 李六生, 林其玲, 等. 1 α -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[J]. 重庆医学, 2017, 46(17): 25-28
- [23] 陈琰, 郑淑蓓, 叶菡洋, 等. 血 β 2-微球蛋白在 IgA 肾病病情评估的价值[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(1): 57-58
- [24] 董祥翠, 赵明玉, 马小芊, 等. β 2-微球蛋白对 IgA 肾病肾小管间质损伤的评价作用[J]. 蚌埠医学院学报, 2016, 41(10): 1296-1298
- [25] 陈桂媛, 高鹏霞, 林涛. 血清胱抑素 C 和血尿 β 2-微球蛋白对 2 型糖尿病早期肾损伤的诊断价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2013, 20(4): 231-233
- [26] 沈文超, 舒桂琴. 五苓胶囊联合骨化三醇对早期糖尿病肾病尿标记性蛋白的影响[J]. 中国药师, 2015, 18(11): 1899-1901
- [27] 李霞. 微量白蛋白检验在诊断肾小球疾病方面的临床价值分析[J]. 当代医药论丛, 2014, 12(6): 36-37
- [28] 李婷, 张婷, 方绕红, 等. UmALB、血清 CysC、Cr 和 BUN 水平对 GDM 早期肾损伤的诊断价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 25(3): 385-386

(上接第 3329 页)

- [23] Zahidova K K. Selection of Optimal Therapy at Correction of the Anemic Syndrome in Patients With Chronic Heart Failure [J]. Kardiologia, 2018, 17(1): 25
- [24] Abazid R M, Khalaf H H, Sakr H I, et al. Effects of Ramadan fasting on the symptoms of chronic heart failure [J]. Saudi Medical Journal, 2018, 39(4): 395-400
- [25] Bolam H, Morton G, Kalra P R. Drug therapies in chronic heart failure: a focus on reduced ejection fraction [J]. Clinical Medicine, 2018, 18(2): 138-145
- [26] Garcapinilla J M, Farrero M T, Gonzalezvilchez F, et al. Selection of the Best of 2017 in Acute and Chronic Heart Failure[J]. Revista Espanola De Cardiologia, 2018, 40(1): 114-122
- [27] Kane P M, Murtagh F E, Ryan K R, et al. Strategies to address the shortcomings of commonly used advanced chronic heart failure descriptors to improve recruitment in palliative care research: A parallel mixed-methods feasibility study[J]. Palliative Medicine, 2018, 32(2): 517-524
- [28] Hu G F, Tian J H, Yang J, et al. Sarcopenia and long-term prognosis of patients with chronic heart failure in patients aged 70 years and over[J]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2018, 57(3): 212-215
- [29] Larina V N, Leonova M V, Chukaeva I I, et al. Specific Features of Pharmacotherapy of Patients With Chronic Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction [J]. Kardiologia, 2018, 17(3): 84-93
- [30] None. Corrigendum to: Risk of stroke in chronic heart failure patients with preserved ejection fraction, but without atrial fibrillation: analysis of the CHARM-Preserved and I-Preserve trials[J]. European Heart Journal, 2018, 39(16): 1403-1403