

• 综 述 •

维生素 D 及其类似物治疗糖尿病肾病的研究进展*

张丰睿, 陈青松 综述, 廖晓辉[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院肾内科, 重庆 400010)

[摘要] 糖尿病肾病(DKD)是导致终末期肾病的主要原因,目前尚无特异性的治疗手段。维生素 D 在人体内代谢后结合细胞上的受体发挥多种生物学效应,临床应用广泛。近年来,临床研究结果显示,维生素 D 及其类似物能有效降低 DKD 患者的蛋白尿水平,且具有较好的安全性,但目前尚缺乏关于其种类、剂量、剂型及疗程的统一推荐方案。同时,基础研究也表明,维生素 D 可能通过多种途径影响 DKD 的发病。该文主要对国内外维生素 D 及其类似物治疗 DKD 的临床应用进展进行综述,并简要总结基础研究成果,以期对未来此类研究的开展及临床应用提供理论依据。

[关键词] 糖尿病肾脏病; 维生素 D; 类似物; 治疗进展

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.09.021

中图法分类号: R246.1; R587.1

文章编号: 1009-5519(2023)09-1539-07

文献标识码: A

Therapeutic advances of vitamin D and its analogues in diabetic kidney disease*ZHANG Fengrui, CHEN Qingsong, LIAO Xiaohui[△]

(Department of Nephrology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing

Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] Diabetic kidney disease (DKD) is the primary cause of end-stage renal disease, however, specific treatments are still lacking at present. Vitamin D exerts various biological effects in the human body through binding to cellular receptors following metabolism, and has broad clinical applications. In recent years, the results of clinical trials have demonstrated the significant reduction of proteinuria level in DKD patients with favorable safety profiles through using vitamin D or its analogs. However, there is still no consensus on the recommended medication type, dosage, administration route, or course of treatment currently. In addition, fundamental research has suggested that vitamin D may exert its effects on the pathogenesis of DKD through multiple pathways. This review comprehensively reviews the clinical applications of vitamin D and its analogs in the treatment of DKD both domestically and internationally, and also briefly summarizing the achievements in basic research, so as to provide theoretical support for future studies and clinical applications of this type.

[Key words] Diabetic kidney disease; Vitamin D; Analogue; Therapeutic advances

糖尿病肾病(DKD)是糖尿病最严重的微血管并发症,也是导致终末期肾病的主要原因。过去 10 余年间,我国的糖尿病患者由 9 000 万例增加至 1.4 亿例,其中 DKD 占 10%~40%,DKD 较单纯糖尿病患者的死亡率增加 3~12 倍^[1],故其防治至关重要。目前,DKD 的防治方案主要包括调整生活方式、控制危险因素,应用各类降糖、降压、降蛋白尿药物等^[2],尚缺乏特异性的治疗手段,因此,迫切需要探索出更多有效的治疗策略。近年来,临床研究和基础研究分别

显示出维生素 D 及其类似物在治疗 DKD 及延缓 DKD 发病中的作用。本文将着重对其治疗 DKD 的疗效、安全性及潜在机制等内容进行综述。

1 维生素 D 与 DKD

1.1 维生素 D 及其类似物 维生素 D 是维持人体生命活动所必需的营养素,可以通过皮肤合成和食物摄取获得。维生素 D 类似物是指与维生素 D 在结构上相似或相关的分子。根据生物学活性,维生素 D 及其类似物可分为普通维生素 D 和活化维生素 D。普通

* 基金项目:重庆市科学技术局技术创新与应用发展面上项目(cstc2019jsex-msxmX0127)。

[△] 通信作者, E-mail: lxh@hospital.cqmu.edu.cn。

维生素 D 主要包含维生素 D₂ (麦角钙化醇) 及维生素 D₃ (胆钙化醇), 它们在人体内需经过肝、肾活化后为骨化三醇后才能发挥作用。活化维生素 D 主要包含骨化三醇、阿法骨化醇和帕立骨化醇等, 其中阿法骨化醇需要经过肝脏的 25-羟化酶活化后才具有生物学活性, 而骨化三醇和帕立骨化醇则具有完全生物学活性。活性维生素 D 可通过与肠道、骨骼、肾脏及甲状旁腺等细胞中分布的维生素 D 受体 (VDR) 结合, 进而发挥生物学效应^[3]。活性维生素 D 临床上常应用于治疗骨质疏松、甲状旁腺功能减退、慢性肾脏病 (CKD) 并发的钙磷代谢紊乱及继发性甲状旁腺功能亢进症。此外, 维生素 D 及其类似物还可通过参与代谢、炎症、免疫、氧化应激和细胞增殖分化等过程, 影响全身多系统的部分功能^[4]。随着研究的不断深入, 维生素 D 在 DKD 中的作用也逐步获取关注。

1.2 维生素 D 与 DKD 的相关性 2007 年, LEVIN 等^[5]在对 1 814 例 CKD 患者进行的横断面研究中发现, 低血清骨化三醇水平与糖尿病的发生、低肾小球滤过率 (eGFR) 和高尿白蛋白/肌酐比值有显著关联, 提示维生素 D 缺乏可能和糖尿病及 CKD 的进展相关。2009 年, DIAZ 等^[6]对 1 216 例糖尿病患者进行了一项横断面研究, 结果表明, 维生素 D 缺乏与 DKD 的发生存在相关性 [比值比 (OR) = 1.85, 95% 置信区间 (95% CI): 1.06~3.23]。随后, 2012 年, CAI 等^[7]在对 937 例 2 型糖尿病患者的观察性研究中发现, 血

清骨化三醇水平与 2 型糖尿病患者出现尿微量白蛋白的风险存在显著负相关 (OR = 0.982, 95% CI: 0.967~0.997); 2016 年, FELÍCIO 等^[8]在对 370 例 1 型糖尿病患者的观察性研究中发现, 低维生素 D 水平可能也与 1 型糖尿病肾病 (T1DKD) 的发生及严重程度有关。随着 DKD 和维生素 D 之间关联的确立, 研究者对使用维生素 D 及其类似物治疗 DKD 的临床疗效开始了广泛的探索。

2 维生素 D 及其类似物治疗 DKD 的研究进展

2.1 维生素 D 及其类似物治疗 DKD 的概况 10 余年来, 国内外陆续开展了大量以随机对照试验 (RCT) 为主的临床研究, 旨在评估维生素 D 及其类似物治疗 DKD 的疗效。这些研究主要选取 CKD 2~3 期的 2 型糖尿病患者作为研究对象。总体而言, 国外研究对研究对象定义较宽泛, 部分研究包括了糖尿病合并蛋白尿或糖尿病合并 CKD 的人群, 并未严格排除非 DKD 患者。相较之下, 国内研究更为严格地限定了研究对象。这些临床研究的干预药物包括维生素 D₂、维生素 D₃、骨化三醇、阿法骨化醇和帕立骨化醇。其中, 国外研究常用的干预药物为维生素 D₃ 和骨化三醇, 而国内则主要采用骨化三醇和阿法骨化醇。研究的给药方式包括口服、肌内注射和静脉注射, 疗程 2 周至 5 年, 大多数集中在 8~24 周, 具体见表 1, 主要观察指标涵盖了蛋白尿、肾功能、糖脂代谢、钙磷代谢及炎症免疫等多个方面。

表 1 维生素 D 及其类似物治疗 DKD 的临床研究方案概况

药物种类	糖尿病类型	疗程范围	口服	肌内注射	静脉注射
维生素 D ₂	2 型	6 月至 1 年 ^[9-10]	—	400 000 IU, qm ^[9] ; 5 000 IU/kg, qow ^[10]	—
维生素 D ₃	1 型 ^[11] 、2 型	8 周至 5 年 ^[12-13]	800~10 000 IU, qd ^[11,14] ; 50 000~60 000 IU, qw ^[12,15]	50 000 IU, qm ^[15] ; 300 000 IU, qow ^[16]	—
骨化三醇	2 型	4~48 周 ^[17-18]	0.25~1.00 μg, qd ^[17-18]	—	—
阿法骨化醇	2 型	8~24 周 ^[19-20]	0.25~0.50 μg, qd ^[19-20]	—	—
帕立骨化醇	1 型 ^[21] 、2 型	2~24 周 ^[22-23]	1~2 μg, qd ^[23]	—	0.04 μg/kg, qd ^[24] ; 0.04~0.10 μg/kg, qod ^[22]

注: qd 为每天 1 次; qod 为隔天 1 次; qw 为每周 1 次; qow 为隔周 1 次; qm 为每月 1 次; — 表示无此项。

2.2 维生素 D₂ 与维生素 D₃ 治疗 DKD 的疗效 目前, 关于维生素 D₂ 治疗 DKD 的研究较少。国内 SHI 等^[10]的研究纳入了 340 例 DKD IV 期 (参照 Mogensen 对 DKD 的分期标准) 患者, 其中干预组 (n = 170) 在持续 1 年的时间内每 2 周接受 1 次肌内注射维生素 D₂ 的治疗, 治疗剂量为 5 000 IU/kg。该研究结果表明, 相较于对照组, 干预组的尿白蛋白排泄率 (UAER)、CD4、免疫球蛋白 A (IgA)、IgG 及 IgM 水

平均有明显下降, 而估计 eGFR 和 CD8 水平则明显提高。杨雪等^[9]在对 50 例 2 型糖尿病肾病 (T2DKD) 患者研究中发现, 对干预组 (n = 25) 给予每月 400 000 IU 的维生素 D₂ 肌内注射治疗, 6 个月后, 干预组患者尿白蛋白/肌酐比值的下降水平显著高于对照组, 而胰岛素抵抗指数、总胆固醇、甘油三酯 (TG) 及白细胞介素 1 (IL-1) 水平均显著低于对照组。以上研究提示维生素 D₂ 可能对 DKD 患者起到降低蛋白尿、改善肾

功能、调节糖脂代谢和炎症免疫的作用。

多项研究表明,维生素 D₃ 在 DKD 患者中具有降低蛋白尿水平的作用,并可能参与调节脂代谢与炎症水平。然而,其在改善糖代谢及保护肾功能方面的作用或许并不明显。2011 年, KIM 等^[25] 在研究中发现,对接受肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂(RA-SI)治疗的 49 例 T2DKD 患者额外给予每周或每月口服 40 000 IU 的维生素 D₃ 补充 4 个月后,他们的尿蛋白/肌酐比值明显下降。随后的队列研究^[14] 和 RCT 研究也证实,维生素 D₃ 可显著降低 DKD 患者的蛋白尿水平。其中, LIYANGGE 等^[26] 的研究结果表明,每月肌内注射 50 000 IU 的维生素 D₃ 可明显提高 T2DKD 患者的高密度脂蛋白(HDL)水平; ES-FANDIARI 等^[12] 的研究结果提示,每周口服 50 000 IU 维生素 D₃ 可显著降低 DKD 患者的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 IL-6 水平;而 MOMENI 等^[27] 的研究结果则显示,每周口服 50 000 IU 的维生素 D₃ 对 DKD 患者的空腹血糖(FBG)和糖化血红蛋白(HbA1c)无明显降低作用。2019 年, DE BOER 等^[13] 发表了一项针对 1 312 例 2 型糖尿病伴 DKD 患者的大型跨种族 RCT 的结果。该试验历时长达 5 年,在最终完成试验的患者中,口服剂量为 2 000 IU/d 的维生素 D₃ 干预组($n=496$)与对照组($n=438$)相比,治疗后的 eGFR 没有显著的改变,此结果不支持使用维生素 D₃ 补充剂来保护 2 型糖尿病伴 DKD 患者的肾功能。

2.3 骨化三醇治疗 DKD 的疗效 过去 10 年的研究表明,对于 DKD 患者,骨化三醇降低蛋白尿水平和调节炎症的作用明显,而改善肾功能及调节糖代谢的作用或许并不显著。2017 年,一项纳入 23 篇 RCT、涉及 1 732 例 DKD 患者的荟萃分析^[28] 结果显示,骨化三醇联合 RASI 较单用 RASI 更能降低患者的 24 小时尿蛋白定量(24h-UTP)和尿微量白蛋白水平($P<0.000 01$);随后另一项荟萃分析进一步显示,口服 0.25~0.50 $\mu\text{g}/\text{d}$ 的骨化三醇联合 RASI 可显著降低 DKD 患者的超敏 C 反应蛋白,而对血清肌酐(Scr)、eGFR、HbA1c 无显著影响^[29]。

骨化三醇在调节 DKD 患者的免疫及脂代谢上可能也发挥了潜在作用。2013 年,倪杰等^[30] 的研究纳入了 60 例 DKD IV 期的患者,其干预组($n=30$)在接受 0.25 $\mu\text{g}/\text{d}$ 的骨化三醇治疗 4 周后, CD4⁺/CD8⁺ 的水平较对照组显著降低,提示骨化三醇可能通过调节免疫系统来产生对 DKD 患者的保护作用。此外, JIANG 等^[31] 的研究通过对治疗后骨化三醇组($n=30$)与对照组在总胆固醇、TG、低密度脂蛋白(LDL)、

HDL 等指标上的比较,作者认为口服 0.25 $\mu\text{g}/\text{d}$ 剂量的骨化三醇可改善 DKD 患者的脂代谢,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 阿法骨化醇治疗 DKD 的疗效 与骨化三醇类似,阿法骨化醇在 DKD 患者中也显示出降低尿蛋白水平和调节炎症的效果。2010 年,徐鹏等^[32] 的 RCT 将 120 例 DKD 患者随机分为阿法骨化醇组($n=40$)、贝那普利组($n=40$),以及阿法骨化醇和贝那普利联合组($n=40$),其中,阿法骨化醇的口服剂量为 0.5 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。经过 12 周的治疗,联合组的 24h-UTP 水平相比其他 2 组显著降低。罗忠明等^[33] 的研究通过对干预组($n=30$)和对照组间超敏 C 反应蛋白、IL-6、TNF- α 等指标的观察对比,表明口服 0.5 $\mu\text{g}/\text{d}$ 的阿法骨化醇可降低 DKD 患者的炎症水平($P<0.01$)。后续的一些 RCT 显示,口服 0.25 $\mu\text{g}/\text{d}$ 剂量的阿法骨化醇同样具有显著的降蛋白尿及抗炎效果^[34-36]。

与骨化三醇不同,阿法骨化醇可能还对 DKD 患者的肾功能改善起一定作用。目前有 3 项研究表明,阿法骨化醇能明显降低 DKD 患者的 Scr^[19,37-38]。其中,梁志丽等^[19] 对干预组($n=30$)给予 8 周、0.25 $\mu\text{g}/\text{d}$ 的阿法骨化醇口服,结果进一步显示,该组的 TG、LDL、FBG、HbA1c 水平相较于对照组显著下降,而 HDL、胰岛素抵抗指数则显著升高。这提示阿法骨化醇可能对 DKD 患者存在潜在的脂代谢调节作用,但无法明确其能否调节糖代谢紊乱。

2.5 帕立骨化醇治疗 DKD 的疗效 帕立骨化醇在 DKD 患者中具有显著的降低尿蛋白水平的作用。国外的相关研究中,具有代表性的是 2010 年公布的“VITAL 试验^[23]”。这是一项跨国、跨种族的三臂 RCT,该试验将 281 例 T2DKD 患者随机分为口服安慰剂($n=93$)、1 $\mu\text{g}/\text{d}$ 帕立骨化醇($n=93$)和 2 $\mu\text{g}/\text{d}$ 帕立骨化醇($n=95$)3 组,通过 24 周的治疗后发现,与对照组相比,2 $\mu\text{g}/\text{d}$ 帕立骨化醇组的 24h-UTP 水平显著降低,而 1 $\mu\text{g}/\text{d}$ 剂量组无明显差异。此外,2015 年 JOERGENSEN 等^[21] 的交叉 RCT 表明,口服 1~2 $\mu\text{g}/\text{d}$ 的帕立骨化醇可显著降低 T1DKD 患者的 UAER。

国内两项帕立骨化醇治疗 DKD 患者的 RCT 结果分别于 2020 年^[24] 和 2022 年发表^[22],给药方式均为静脉滴注。其中,周雪红等^[24] 研究发现,每天给予 0.04 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的帕立骨化醇干预组($n=60$)患者的 24h-UTP、UAER、Scr、血尿素氮、FBG、胰岛素抵抗指数、IL-6、IL-10 和 TNF- α 水平均较对照组显著降低;而刘倩等^[22] 的研究结果显示,隔天给予 0.04~0.10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的帕立骨化醇治疗 3 个月,可明显降低患者的

LDL 水平,升高其 HDL 水平。上述研究提示除降低尿白蛋白水平外,帕立骨化醇或许还有助于改善 DKD 患者的肾功能,调节其糖脂代谢及炎症水平。

2.6 维生素 D 及其类似物治疗 DKD 的疗效总结 在普通维生素 D 中,维生素 D₂ 在改善 DKD 患者的蛋白尿和肾功能、调节血糖、血脂、炎症和免疫等多个层面均显示出一定的作用,但现有研究数量极少,结论尚缺乏更多的证据支持;尽管维生素 D₃ 治疗 DKD 的相关研究数量较多,但各研究间治疗方案的差别较大,研究总体结果显示,维生素 D₃ 在降低尿白蛋白水平、调节脂代谢及炎症方面展现出优越性,但改善肾功能和调节糖代谢作用似乎不明显。活化维生素 D 中,关于骨化三醇及阿法骨化醇治疗 DKD 的研究数量充足,且给药方式和剂量均相同的研究较多,结果更为可靠。其中,循证证据表明口服 0.25~0.50 μg/d 的骨化三醇在降低尿白蛋白水平及调节炎症方面作用显著,而在改善肾功能和调节糖代谢方面的作用可能不明显;同时,也有少量研究显示其在调节脂代谢和免疫功能上可能存在一定作用。多项研究结果表明,口服剂量仅为 0.25 μg/d 时阿法骨化醇即可展现出显著地降低尿白蛋白水平、保护肾功能和调节炎症的效果^[20,34-38]。此外,阿法骨化醇对糖脂代谢的作用仍需进一步探讨,其在免疫调节方面的影响尚缺乏研究。无论口服还是静脉注射,帕立骨化醇在 DKD 患者中均表现出显著的降低尿白蛋白水平作用。其中,国外研究提示口服更高剂量(2 μg/d)的帕立骨化醇降低尿白蛋白水平效果更明显^[23];国内研究进一步提示静脉注射帕立骨化醇可能有改善肾功能、调节糖脂代谢及炎症反应的作用^[22,24],但尚需更多研究来进一步证明这些结论。

2.7 维生素 D 及其类似物治疗 DKD 的安全性 目前有关维生素 D 及其类似物治疗 DKD 的研究中,报道的不良反应包括食欲下降、恶心、呕吐、腹胀、便秘、头晕、头痛、皮疹、高钙血症、肾结石等^[13,21-22,39]。所有研究结果均显示,维生素 D 或其类似物干预组的不良反应发生率与对照组相比,差异无显著统计学意义($P > 0.05$),表明其在治疗 DKD 方面具有较高的安全性。

值得注意的是,较高剂量的维生素 D 及其类似物补充可能对钙磷代谢产生潜在影响。有关维生素 D₃ 的研究表明,相较于对照组,每周口服 60 000 IU 剂量可能升高 DKD 患者的血钙和血磷水平,但并未导致高钙和高磷血症^[15],而每月肌肉注射 50 000 IU 剂量则未对钙磷代谢产生明显影响^[26]。此外,关于帕立骨化醇的研究显示,口服 2 μg/d 的剂量可能会引起 DKD 患者血磷水平小幅度短暂升高,而这种变化在

治疗的前 12 周最为明显,随后逐渐恢复到基线水平,口服 1 μg/d 剂量组和安慰剂组在治疗过程中均未观察到血磷水平的显著变化^[40]。有关骨化三醇和阿法骨化醇治疗 DKD 的研究尚未观察到治疗前后血钙和血磷的明显变化。

2.8 维生素 D 及其类似物治疗 DKD 的适用范围及注意事项 目前研究的目标人群主要为 CKD 2~3 期的 2 型糖尿病患者,研究结果显示使用维生素 D 或其类似物均可以在 RASI 基础上额外降低尿白蛋白水平,而且具有较高的安全性^[13,21-22,25,28,32,39]。因此,对于肾功能尚未明显下降的 DKD 患者,维生素 D 及其类似物的补充可能是适用且有效的。其中,普通维生素 D(维生素 D₂、D₃)需要经过肝、肾活化,因此可能更适用于肝、肾功相对正常的 DKD 患者;而活化维生素 D(骨化三醇、阿法骨化醇、帕立骨化醇)不需要经过肾脏活化,因此可能更适用于肾功能已有轻微损害的患者。尽管相关研究表明,相较于对照组,维生素 D 及其类似物均未引起明显的高钙、高磷血症和甲状旁腺功能紊乱,但仍需注意较高剂量的药物补充可能对钙磷代谢产生的潜在影响,因此,需要定期检测血钙、血磷、甲状旁腺激素和骨化二醇水平。参考中国医师协会肾脏内科医师分会维生素 D 实践方案专家协作组对 CKD 患者的建议,可于应用维生素 D 或其类似物后 3~6 个月检测骨化二醇,每 6~12 个月检测血钙、血磷和甲状旁腺激素,并根据检测结果调整用药剂量。在使用期间,应注意控制血钙、血磷、血脂和血压,合并动脉硬化、心功能不全、高胆固醇血症、高钙血症、高磷血症和对维生素 D 高度敏感的患者应慎用。同时,还需尽量避免将维生素 D 或其类似物与含镁制剂、利尿剂和洋地黄类药物合用,以免引起高镁、高钙血症,诱发心律失常^[41]。

3 维生素 D 治疗 DKD 的潜在机制

在维生素 D 治疗 DKD 的临床研究广泛开展的同时,基础研究也在不断深入。DKD 的发病机制复杂,是基因、表观遗传学与环境因素相互作用导致的结果,其发生与代谢紊乱、肾脏血流动力学异常、RAAS 激活、氧化应激、炎症等因素有关。近 10 余年,许多基础研究提示,维生素 D 可针对这些因素,通过多种途径发挥对 DKD 患者的肾脏保护作用,主要包括以下几个方面。(1)改善胰岛素抵抗:活性维生素 D 可通过激活胰岛素转录基因来促进胰岛素分泌,通过调节胰岛素受体来提高胰岛素敏感性,通过抑制聚腺苷二磷酸核糖聚合酶及减少炎症因子来减少胰岛 β 细胞的凋亡,还可通过调节 Ca²⁺ 稳态来调节葡萄糖转运及脂质代谢方式,进而促进胰岛细胞功能^[42]。(2)

调节 RAAS,改善肾脏血流动力学:活性维生素 D 与 VDR 结合后,可通过抑制肾素基因启动子活性降低肾素表达,通过阻断核因子- κ B(NF- κ B)信号通路抑制高糖诱导的血管紧张素原表达,从而对抗长期使用 RASI 后可能导致的局部肾素代偿性升高^[43],进一步改善肾脏血流动力学。(3)抗氧化应激:活性维生素 D 可通过抑制 NF- κ B 和还原型辅酶 II 氧化酶的活性,减少活性氧的产生,通过刺激 VDR 的表达降低丙二醛、超氧化物歧化酶等活性氧清除剂的含量^[44],减少它们在清除活性氧过程中对细胞膜的损害,从而实现对抗氧化应激的目的。(4)调节炎症免疫反应:活性维生素 D 可通过激活 VDR,抑制肾小管和系膜细胞中 NF- κ B 的激活,并参与淋巴细胞的增殖分化和抗原呈递细胞的功能调节,进而影响 IL-6、TNF- α 等炎症因子的分泌,还可直接抑制 IL-12、编码 IL-2 和 γ -干扰素,从而调节炎症及免疫反应^[45-46]。(5)保护足细胞:活性维生素 D 可以促进足细胞膜上 nephrin 蛋白的表达,并通过以下途径进一步发挥其对足细胞的保护作用,通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路减少足细胞上皮-间质转化,通过靶向激活 NF- κ B 通路、抑制 p38 活性、抑制细胞外调节蛋白激酶的磷酸化、抑制 RAAS 的过度激活及调控 B 细胞淋巴瘤-2 家族成员等方式拮抗高糖诱导的足细胞凋亡。(6)延缓肾脏纤维化:活性维生素 D 可以通过减少胶原蛋白和其他关键促纤维化因子的表达、增加抗纤维化因子的表达来改善肾脏纤维化,其与 VDR 结合后,还可通过抑制高糖后的系膜细胞纤维连接蛋白产生和转化生长因子- β 激活来延缓 DKD 纤维化的进展^[47]。

4 小 结

在基础研究领域,维生素 D 已被发现可能通过改善胰岛素抵抗、调节 RAAS、抗氧化应激、调节炎症免疫反应、保护足细胞、延缓肾脏纤维化等多种途径延缓 DKD 的进展。本综述首次对各种给药方案中具有代表性的临床研究进行汇总,结果表明,维生素 D 及其类似物在治疗 DKD 时均显示出在应用 RASI 基础之上额外的降低尿白蛋白水平的效果。其中,骨化三醇和阿法骨化醇在调节炎症方面均作用显著,后者还具备明显的保护肾功能效果;而维生素 D₂、D₃、帕立骨化醇在降低尿白蛋白水平之外的其他疗效仍需进一步探索。尽管各种维生素 D 及其类似物治疗 DKD 的安全性较高,但考虑到此类药物潜在的致钙磷代谢紊乱风险,仍建议在使用过程中定期检测血钙、血磷、甲状旁腺激素、骨化二醇等相关指标。遗憾的是,由于缺乏对不同种药物之间、同种药物不同剂量和给药途径之间疗效的直接及间接比较的研究,目前尚无法

确定补充何种类型、何种剂量及剂型的维生素 D 及其类似物对于 DKD 患者疗效更佳。未来或许可通过网络荟萃分析及更多高质量、大样本的 RCT 来全面评估维生素 D 及其类似物在 DKD 领域的治疗效果及安全性,以期探索出最优的治疗方案。

参考文献

- [1] LEVIN A, TONELLI M, BONVENTRE J, et al. Global kidney health 2017 and beyond[J]. Lancet, 2017, 390(10105):1888-1917.
- [2] ROSSING P, CARAMORI M L, CHAN J C N, et al. Executive summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: An update based on rapidly emerging new evidence[J]. Kidney Int, 2022, 102(5):990-999.
- [3] WAZIRI B, DUARTE R, NAICKER S. Chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD): Current perspectives[J]. Int J Nephrol Renovasc Dis, 2019, 12:263-276.
- [4] BILEZIKIAN J P, FORMENTI A M, ADLER R A, et al. Vitamin D: Dosing, levels, form, and route of administration; Does one approach fit all? [J]. Rev Endocr Metab Disord, 2021, 22(4):1201-1218.
- [5] LEVIN A, BAKRIS G L, MOLITCH M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: Results of the study to evaluate early kidney disease[J]. Kidney Int, 2007, 71(1):31-38.
- [6] DIAZ V A, MAINOUS A G, CAREK P J, et al. The association of vitamin D deficiency and insufficiency with diabetic nephropathy: Implications for health disparities[J]. J Am Board Fam Med, 2009, 22(5):521-527.
- [7] CAI X, HU Z, HAN X. The correlational study of 25-(OH) VD and diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients CAI[J]. Chin J Osteoporos, 2012, 18(10):875-879.
- [8] FELÍCIO J S, LUZ R M, CUNHA-DE MELO F M, et al. Vitamin D on early stages of diabetic kidney disease: A cross-sectional study in patients with type 1 diabetes mellitus[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2016, 7:149.

- [9] 杨雪,路华,杨雪花. 25-羟维生素 D 治疗 2 型糖尿病患者早期肾损害的有效性分析[J]. 中外医疗, 2021, 40(31): 29-32.
- [10] SHI X, LIU D, ZHENG Y, et al. Effect of vitamin D₂ injection on urinary protein and immune index in stage IV diabetic nephropathy patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2019, 35: 12-13.
- [11] FELÍCIO J S, DE OLIVEIRA A F, PEIXOTO A S, et al. Albuminuria reduction after high dose of vitamin D in patients with type 1 diabetes mellitus: A pilot study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2017, 8: 199.
- [12] ESFANDIARI A, POURGHASSEM GARGARI B, NOSHAD H, et al. The effects of vitamin D₃ supplementation on some metabolic and inflammatory markers in diabetic nephropathy patients with marginal status of vitamin D: A randomized double blind placebo controlled clinical trial[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(1): 278-283.
- [13] DE BOER I H, ZELNICK L R, RUZINSKI J, et al. Effect of vitamin D and Omega-3 Fatty Acid supplementation on kidney function in patients with type 2 diabetes: A randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2019, 322(19): 1899-1909.
- [14] HUANG Y, YU H Y, LU J X, et al. Oral supplementation with cholecalciferol 800 IU ameliorates albuminuria in Chinese type 2 diabetic patients with nephropathy [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e50510.
- [15] DAS S, SELVARAJAN S, KAMALANATHAN S, et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial evaluating the efficacy of oral cholecalciferol in improving renal and vascular functions in vitamin D-deficient patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Dietary Suppl*, 2023, 20(1): 44-54.
- [16] 孟秀瑾,代永红,江志辉. 25-羟维生素 D₃ 治疗 2 型糖尿病患者早期肾损害的临床观察[J]. 山西医药杂志, 2016, 45(4): 386-389.
- [17] 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.
- [18] KARALLIEDDE J, FOUNTOULAKIS N, CORCILLO A, et al. Effect of calcitriol treatment on arterial stiffness in people with type 2 diabetes and stage 3 chronic kidney disease[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2023, 89(1): 279-289.
- [19] 梁志丽,肖金朋,罗忠明,等. 阿法骨化醇治疗早期糖尿病肾病的临床研究[J]. 中外医疗, 2020, 39(5): 80-82.
- [20] 黄朦. 阿法骨化醇联合厄贝沙坦治疗 2 型糖尿病肾病(Ⅲ-Ⅳ期)对 MCP-1、TGF-β1 影响的临床研究[D]. 衡阳: 南华大学, 2018.
- [21] JOERGENSEN C, TARNOW L, GOETZE J P, et al. Vitamin D analogue therapy, cardiovascular risk and kidney function in people with Type 1 diabetes mellitus and diabetic nephropathy: a randomized trial[J]. *Diabet Med*, 2015, 32(3): 374-381.
- [22] 刘俏,王娅琴,冯萍. 贝那普利联合帕立骨化醇对糖尿病肾病患者尿微量蛋白、尿白蛋白排泄率水平的影响[J]. 中国现代医生, 2022, 60(32): 70-73.
- [23] DE ZEEUW D, AGARWAL R, AMDAHL M, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes(VITAL study): A randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9752): 1543-1551.
- [24] 周雪红,刘曙艳,李勇峰,等. 维生素 D 受体激活剂治疗早期糖尿病肾病及对尿 orosomucoid 水平的影响[J]. 广东医学, 2020, 41(24): 2502-2505.
- [25] KIM MJ, FRANKEL AH, DONALDSON M, et al. Oral cholecalciferol decreases albuminuria and urinary TGF-β1 in patients with type 2 diabetic nephropathy on established renin-angiotensin-aldosterone system inhibition[J]. *Kidney Int*, 2011, 80(8): 851-860.
- [26] LIYANAGE G C, LEKAMWASAM S, WEERARATHNA T P, et al. Effects of high-dose parenteral vitamin D therapy on lipid profile and blood pressure in patients with diabetic nephropathy: A randomized double-blind clinical trial[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2017, 11 Suppl 2: S767-S770.
- [27] MOMENI A, MIRHOSSEINI M, KABIRI M, et al. Effect of vitamin D on proteinuria in type 2 diabetic patients[J]. *J Nephropathol*, 2017, 6

- (1):10-14.
- [28] 李悦达,李洪军. 骨化三醇治疗糖尿病肾病的 Meta 分析[D]. 长春:吉林大学,2017.
- [29] 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.
- [30] 倪杰,徐鹏,张均,等. 骨化三醇联合福辛普利治疗 2 型糖尿病肾病的临床观察[J]. 实用老年医学, 2013,27(2):119-122.
- [31] JIANG W J, ZHANG J A. Calcitriol reduces proteinuria and improves bone mineral density in patients with diabetic nephropathy: A prospective randomized controlled study[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2017,10(9):13194-13200.
- [32] 徐鹏,陈星华. 贝那普利和阿法骨化醇联合治疗糖尿病肾病的疗效研究[J]. 中国全科医学, 2010,13(29):3268-3270.
- [33] 罗忠明,梁志丽,周伟谦,等. 阿法骨化醇辅助治疗早期糖尿病肾病对微炎症指标及尿微量白蛋白的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2020,13(17): 13-15.
- [34] 罗成,张琴,张辉,等. 活性维生素 D 对糖尿病肾病 3 期患者炎症因子及蛋白尿的影响[J]. 临床肾脏病杂志, 2015,15(12):744-748.
- [35] 杨杰,沈丰平,周全荣. 阿法骨化醇联合氯沙坦治疗早期糖尿病肾病疗效观察[J]. 浙江临床医学, 2016,18(12):2298-2299.
- [36] 林永强,赵润英,姜益,等. 阿法骨化醇联合氯沙坦钾片治疗早期糖尿病肾病疗效分析[J]. 中国基层医药, 2017,24(3):391-395.
- [37] 简树财,刘毅. 阿法骨化醇联合缬沙坦治疗早期糖尿病肾病的临床疗效[J]. 医药前沿, 2016,6(36):88-89.
- [38] 李艳丽,廖勇敢,郑海燕,等. 1,25-二羟维生素 D₃ 治疗糖尿病肾病疗效观察[J]. 内科急危重症杂志, 2019,25(1):26-28.
- [39] 周彬,赵燕. 骨化三醇联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病的效果[J]. 中国医药导报, 2013,10(24): 86-88.
- [40] COYNE D W, ANDRESS D L, AMDAHL M J, et al. Effects of paricalcitol on calcium and phosphate metabolism and markers of bone health in patients with diabetic nephropathy: Results of the VITAL study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013,28(9):2260-2268.
- [41] 中国医师协会肾脏内科医师分会维生素 D 实践方案专家协作组. 维生素 D 及其类似物在慢性肾脏病患者中应用的中国实践方案(2019 版)[J]. 中华内科杂志, 2020,59(2):104-112.
- [42] SZYMCAK-PAJOR I, DRZEWOSKI J, SLIWINSKA A. The molecular mechanisms by which vitamin D prevents insulin resistance and associated disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(18):6644.
- [43] LI Y C. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system[J]. *Cell Biochem*. 2003, 88(2):327-331.
- [44] NAKAI K, FUJII H. Vitamin D activates the Nrf2-Keap1 antioxidant pathway and ameliorates nephropathy in diabetic rats[J]. *Am J Hypertens*, 2014,27(4):586-595.
- [45] CANTORNA M T, ZHU Y, FROICU M, et al. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D₃, and the immune system[J]. *Am J Clin Nutr*, 2004,80(6Suppl):1717S-1720S.
- [46] GUILLOT X, SEMERANO L, SAIDENBERG-KERMANACH N, et al. Vitamin D and inflammation[J]. *Joint Bone Spine*, 2010,77(6):552-557.
- [47] LEI M, LIU Z, GUO J. The emerging role of vitamin D and vitamin D receptor in diabetic nephropathy[J]. *Biomed Res Int*, 2020,2020: 4137268.

(收稿日期:2023-03-08 修回日期:2023-04-06)