

活性维生素D对慢性肾脏疾病微炎症及肾功能疗效的Meta-分析

王晓辉¹, 王元真², 赵汉儒²

1. 枝江市中医医院 肾内科, 湖北 枝江 443200

2. 海南西部中心医院 肾内科, 海南 儋州 571700

摘要: **目的** 探讨活性维生素D用于慢性肾脏疾病的治疗效果。**方法** 检索Ovid Medline、CINAHL、Embase、Cochrane Central Register of Controlled Trials、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库(Wangfang)和维普中文科技期刊数据库(VIP)等数据库, 收集活性维生素D用于慢性肾脏疾病治疗的临床随机对照研究(RCT), 检索年限均为2005年1月—2018年6月。采用Revman 5.3软件进行数据分析。**结果** 共纳入18个RCTs, Jadad量表评分均 ≥ 2 分。治疗后试验组超敏C-反应蛋白(hs-CRP) [MD=-1.10, 95%CI (-1.72, -0.49), $P<0.05$]、白介素6(IL-6) [MD=-23.77, 95%CI (-38.32, -9.22), $P<0.05$] 与肿瘤坏死因子- α (TNF- α) [MD=-120.28, 95%CI (-177.02, -63.54), $P<0.05$] 降低幅度均高于对照组, 两组比较差异显著($P<0.05$); 试验组血肌酐(SCr)、24 h尿蛋白定量与血尿素氮(BUN)降低幅度均高于对照组($P<0.05$)。试验组血清甲状旁腺激素水平 [MD=-10.87, 95%CI (-13.44, 8.30), $P<0.05$] 降低幅度高于对照组。**结论** 活性维生素D可降低CKD患者微炎症, 改善患者肾功能, 预防继发性甲状旁腺功能亢进。

关键词: 活性维生素D; 慢性肾脏疾病; Meta-分析

中图分类号: R977.2, R983

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2019) 07-1434-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.07.034

Meta-analysis of active vitamin D on microinflammation and renal function in patients with chronic kidney disease

WANG Xiaohui¹, WANG Yuanzhen², ZHAO Hanru²

1. Urology Department, Zhijiang Hospital of TCM, Zhijiang 443200, China

2. Urology Department, Hainan West Central Hospital, Danzhou 571700, China

Abstract: **Objective** To investigate the therapeutic effect of active vitamin D on chronic kidney disease. **Methods** Electronic databases, including Ovid Medline, CINAHL, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, CNKI and wanfang were searched, Randomized controlled trials (RCTs) which met the inclusion criteria were collected, search period from January 2005 to June 2018. Indicators of inflammation, renal function, parathyroid hormone (PTH) were extracted. Data analysis was performed using Revman 5.3 software. **Results** A total of 15 18 clinical RCTs were included, of which the Jadad scale scores were ≥ 2 points. After treatment, the reduction of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) [MD=-1.10, 95%CI (-1.72, -0.49), $P<0.05$], interleukin-6 (IL-6) [MD=-23.77, 95%CI (-38.32, -9.22), $P<0.05$] and tumor necrosis factor- α (TNF- α) [MD=-120.28, 95%CI (-177.02, -63.54), $P<0.05$] in the experimental group were higher than those in the control group, and the difference between the two groups was significant ($P<0.05$). Reduction of 24 h urine protein and blood BUN in the experimental group were higher than the control group ($P<0.05$). The reduction of serum PTH [MD=-10.87, 95%CI (-13.44, 8.30), $P<0.05$] in the experimental group was higher than that in the control group. **Conclusion** Active vitamin D can reduce microinflammation in patients with CKD, improve renal function and prevent secondary hyperparathyroidism.

Key words: active vitamin D; chronic kidney disease; Meta-analysis

慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)可累及全身多个系统与器官, 导致严重并发症, 发展

至终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)需要透析或肾移植等替代治疗以维持生命, 且导致严重

收稿日期: 2018-12-13

第一作者: 王晓辉, 女, 副主任医师, 研究方向为肾内科。Tel: (0717)4213324 E-mail: wangfirstday@163.com

心血管事件的发生风险增加。2018年的1项研究显示,我国CKD患病率为12.49%,男性高于女性,造成沉重的经济负担^[1]。如何有效早期发现肾脏病变,通过临床干预与综合管理,延缓疾病进展,减少ESRD发生,是CKD防治的主要目标之一。国内外研究显示CKD患者普遍存在维生素D缺乏症,1,25-二羟维生素D[1,25(OH)2D]合成减少,促进了肾功能下降^[2-3]。近年的部分观察性研究结果显示,低水平的1,25(OH)2D与CKD患者高血压、心脏病及死亡发生相关^[4-5]。营养维生素D和活性维生素D类似物具有抗炎作用,可改善内皮功能障碍,减少肾脏微血管损伤,延缓CKD进展^[6]。

采用活性维生素D(骨化三醇、帕立骨化醇)可改善患者肾功能,减少死亡率,但目前研究中因为CKD患者的致病原因不同,所处的疾病分期也不同,疗效及机制也未形成统一的结论。近年研究显示CKD患者肾脏损伤可能与持久的微炎症状态有关,主要表现为炎症因子升高,其可引发血管内皮的慢性损伤^[6]。本文将通过Meta-分析的方法,回顾活性维生素D用于CKD治疗相关的国内外研究,为临床应用该药及早治疗CKD、防止病情恶化提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究类型 临床随机对照组研究,组间基线特征具有可比性,包括疾病分期、年龄、性别等。

1.1.2 研究对象 成年CKD患者,年龄均≥18岁。

1.1.3 干预措施 除活性维生素D外,试验组与对照组的对症支持治疗方案一致。试验组采用活性维生素D治疗,包括骨化三醇与帕立骨化醇;对照组未采用活性维生素D治疗,但可采用普通维生素D治疗。

1.1.4 结局指标 至少包括以下3个指标之一:①炎症指标:包括白介素6(IL-6)、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)与肿瘤坏死因子- α (TNF- α);②肾功能指标:包括24 h尿蛋白定量、血清肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN);③血清甲状旁腺素(PTH)。

1.2 文献排除标准

(1)除了常规治疗以及对症支持治疗,加用其他辅助治疗;(2)动物实验;(3)综述文章;(4)研究对象包括精神疾病患者等。

1.3 文献检索

检索数据库包括英文和中文两类数据库。英文数据库包括Ovid Medline、CINAHL、Embase、

Cochrane Central Register of Controlled Trials,中文数据库包括中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库(Wangfang)和维普中文科技期刊数据库(VIP)。检索策略的制定依据前期预检索策略进行。英文检索词为chronic kidney disease、kidney disease、kidney failure、Calcitriol、1,25(OH)2D3、active vitamin D、paricalcitol、randomized controlled trials,中文检索词为慢性肾脏疾病、肾病、肾衰竭、骨化三醇、1,25(OH)2D3、活性维生素D、帕立骨化醇、随机对照试验。检索时限为2005年1月—2018年6月。

1.4 文献筛选和质量评价

1.4.1 数据提取 数据的提取由两位独立的评鉴人员进行。包括:(1)第一作者以及发表年;(2)作者的国籍;(3)样本量;(4)活性维生素D治疗药物及剂量;(5)干预期限及随访方式;(6)研究方案,盲法、随机方式等;(7)结局指标(①炎症指标、②肾功能指标、③PTH)。

1.4.2 偏倚评价 包括是否存在选择性偏倚,是否存在实施者的偏倚,是否存在结局指标的检测者偏倚,是否存在脱落失访的偏倚以及是否存在报道的相关偏倚。两位独立的评价者分别标记“L”“U”以及“H”分别代表低偏倚、偏倚度不确定和高偏倚。两位评鉴者打分出现不一致的情况,首先由2位评鉴者自行商讨,再由第3位评鉴者定夺。

1.4.3 文献质量评价 采用Jadad量表对纳入的RCT进行质量评价^[7]。评分标准包括:具体描述了随机序列产生方法2分,提及随机方法但未具体描述随机序列的产生方法1分,未采用随机化为0分。描述了双盲且盲法恰当,并采用了安慰剂为2分,仅提及双盲为1分,采用盲法不恰当或未设盲为0分。对退出与释放病例及退出原因进行了描述为2分,未提及者2分。其中≥2分视为高质量文献,最高5分。

1.5 统计学处理

本次Meta-分析采用RevMan 5.3统计软件。计数资料采用优势比(odds ratio, OR),计量资料采用均数差(mean difference, MD)作为效应指标,两者均用95%置信区间(95%CI)表示。对纳入研究进行异质性检验,若 $P>0.10$ 、 $I^2\leq 50\%$,则各研究结果间无统计学异质性,采用固定效应模型进行Meta-分析;反之,则采用随机效应模型进行分析。发表偏倚采用倒漏斗图表示^[8]。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

检索得到321篇相关文献,排除回顾性研究120篇,排除对照设置不符合要求的研究65篇,排除指

标评价不符合的研究88篇,排除重复研究16篇,排除低质量文献78篇,最终纳入18个RCTs^[9-26],其中8篇为英文文献,10篇为中文文献,文献Jadad量表评分均2分以上。纳入文献基本特征见表1。

表1 纳入文献基本特征

Table 1 Basic characteristics of included literature

第一作者及发表年	组别	分型	平均年龄/岁	n/例	用药方案	Jadad评分	结局指标
张巨发 ^[9]	试验	CKD1-2	49.8±13.9	39	骨化三醇0.5 μg/d(12周)+百令胶囊+钙离子拮抗剂	2	①②③
2012	对照		48.4±11.7	39	百令胶囊+钙离子拮抗剂		
Alborzi ^[10]	试验	CKD3-4	72.6±9.1	8	口服骨化三醇2 μg/d(6周)	4	①
2008	对照		68.4±12.4	8	安慰剂(6周)		
丁红 ^[11]	试验	CKD1-3	34±15.48	25	骨化三醇0.5 μg/d(6个月)+钙离子拮抗剂	2	①②
2012	对照		37±12.34	25	钙离子拮抗剂		
杨海波 ^[12]	试验	CKD2-3	55.92±5.57	72	骨化三醇0.5 μg/d(12周)+吡格列酮+血糖控制	2	①②
2018	对照		56.12±6.01	72	吡格列酮+血糖控制		
龙凯 ^[13]	试验	CKD1-3	32.5±1.6	30	骨化三醇0.25 μg/d(3个月)+血管紧张素受体拮抗剂	2	①
2015	对照		33.6±2.2	30	血管紧张素受体拮抗剂		
叶琨 ^[14]	试验	CKD3-4	39.9±5.1	15	骨化三醇0.25 μg/d(12周)+厄贝沙坦+血糖控制	4	①②
2013	对照		38.2±11.0	15	厄贝沙坦+血糖控制		
Ruslinda ^[15]	试验	CKD2-4	52.0±12.0	25	骨化三醇0.5 μg(12周)	4	①②③
2014	对照		55.0±9.5	25	安慰剂(12周)		
王思箭 ^[16]	试验	慢性肾衰	55.2±8.4	137	骨化三醇0.25~0.5 μg/d(12个月)+透析+对症支持	4	①
2015	对照		54.9±8.7	126	透析+对症支持		
Mao ^[17]	试验	CKD4-5	23.95±5.21	21	骨化三醇0.25 μg/d(6个月)	4	①②③
2014	对照		24.86±7.01	7	血压及血糖控制		
朱晗玉 ^[18]	试验	CKD1-2	—	69	骨化三醇0.25 μg/d(12周)+血压及血糖控制	2	①
2012	对照		—	69	血压及血糖控制		
刘春秋 ^[19]	试验	血液透析	54.2±14.9	30	骨化三醇0.5 μg/d(12周)+透析+对症支持	2	①
2013	对照		55.6±13.7	30	透析+对症支持		
Jessica ^[20]	试验	CKD	59±12	57	骨化三醇0.5 μg/d(6个月)	5	①
2017	对照		58±13	58	安慰剂(6月)		
李艳红	试验	糖尿病	42.9±5.5	30	骨化三醇0.25 μg/d(3个月)+甘精胰岛素	2	②
2016 ^[21]	对照		49.2±4.1	30	甘精胰岛素		
Fishbane ^[22]	试验	CKD2-4	55.0±13.9	28	帕立骨化醇1 μg/d(6个月)	5	②
2009	对照		60.8±12.2	27	安慰剂(6个月)		
Rucker ^[23]	试验	CKD3-5	52.5±11.2	65	活性维生素D 1 000 IU/d(12周)	2	③
2009	对照		56.2±15.1	63	普通维生素D 1 000 IU/d(12周)		
Alvarez ^[24]	试验	CKD1-2	62.3±10.5	17	活性维生素D 5 000 IU/周(52周)	5	②③
2012	对照		62.6±8.9	20	普通维生素D 5 000 IU/周(52周)		
祝胜郎 ^[25]	试验	CKD3-4	34.7±15.4	100	骨化三醇0.25 μg/d(1年)+ACEI和(或)ARB和(或)钙通道拮抗剂以及抗血小板	2	②③
2011	对照		33.8±14.9	100	ACEI和(或)ARB和(或)钙通道拮抗剂以及抗血小板		
Levin ^[26]	试验	CKD	66.4±13.5	66	骨化三醇0.5 μg/d或帕立骨化醇5000 IU/周(6周)	5	①②③
2017	对照		64.5±12.2	35	安慰剂(6周)		

ACEI-血管紧张素转换酶抑制剂; ARB-血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂

ACEI-angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB-angiotensin receptor blocker

2.2 Meta-分析结果

2.2.1 炎症指标 11 篇文献^[9,13,15-20]报告了 hs-CRP 水平,7 篇文献^[9,15-20]报告了 IL-6 水平,3 篇文献^[9,17,19]报告了 TNF- α 水平。在排除了临床异质性后,3 个指标均为 $P < 0.1$ 、 $I^2 > 50\%$,均选取随机效应模型进行分析,见图 1~3。结果显示,相对于对照组,试验组 hs-CRP 水平[MD=-1.10, 95%CI(-1.72, -0.49), $P < 0.001$]、IL-6 水平[MD=-23.77, 95%CI(-38.32, -9.22), $P = 0.001$]、TNF- α 水平[MD=-120.28, 95%CI(-177.02, -63.54), $P < 0.001$]降低比较显著,两组比较有显著差异。

2.2.2 肾功能指标 9 篇文献^[9,11-16,21,25]报告了 SCr 水平,8 篇文献^[9,13,22,24-25]报告 24 h 尿蛋白定量,5 篇文献^[9,12,16,21,25]报告了血 BUN 水平,13 篇文献^[9,11-17,19-20,22,25-26]报告了血清 Ca^{2+} 水平。SCr 水平、24

h 尿蛋白定量、血 BUN 水平及血清 Ca^{2+} 水平 4 个指标均为 $P < 0.1$ 、 $I^2 > 50\%$,在排除了临床异质性后,4 个指标均选取随机效应模型进行分析,见图 4~7。结果显示,相对于对照组,试验组 SCr 降低更为显著[MD=-4.87, 95%CI(-9.56, -0.18), $P = 0.040$];24 h 尿蛋白定量降低值更高[MD=-0.35, 95%CI(-0.53, -0.17), $P < 0.001$];BUN 降低幅度较高[MD=-0.50, 95%CI(-0.92, -0.08), $P = 0.020$];血清 Ca^{2+} 上升水平更为显著[MD=0.27, 95%CI(0.15, 0.38), $P < 0.001$]。

2.2.3 PTH 10 篇文献^[9,12,17,19-20,22-26]报告了血清 PTH 水平。异质性分析结果显示 $I^2 = 100\%$ 、 $P < 0.001$,所以选取随机效应模型进行分析,见图 8。Meta-分析结果显示试验组血清 PTH 的降低幅度高于对照组[MD=-10.87, 95%CI(-13.44, -8.30), $P <$

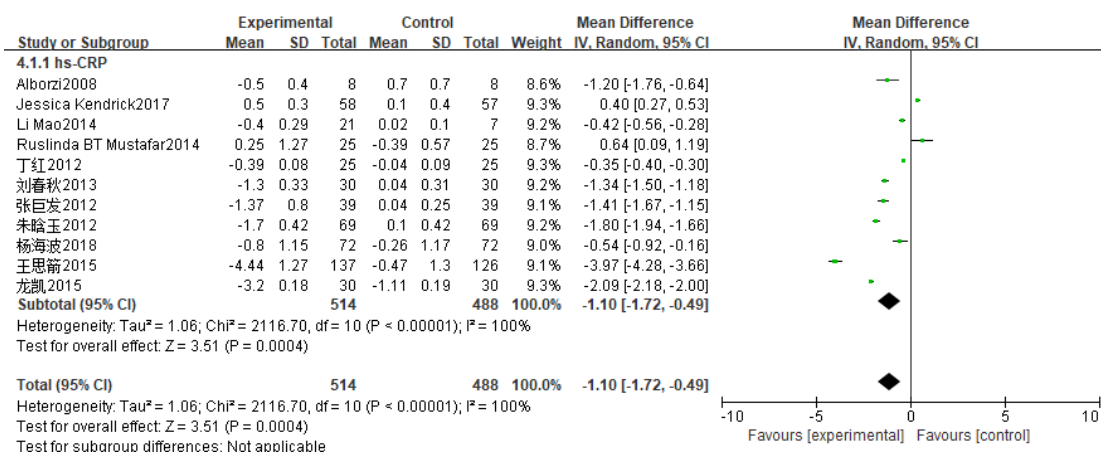


图1 hs-CRP的Meta-分析森林图

Fig. 1 Meta-analysis of forest plot for hs-CRP

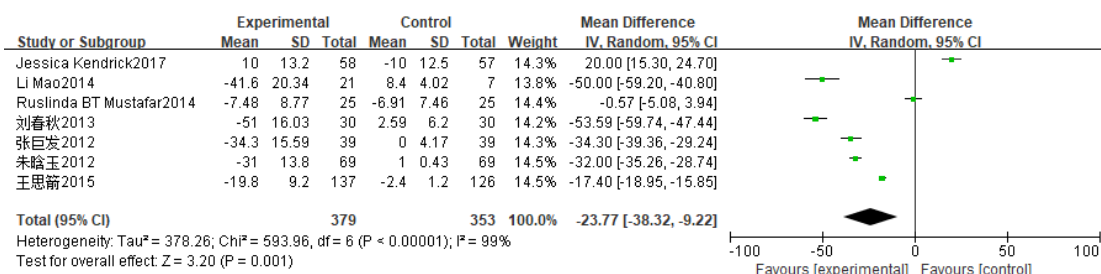


图2 IL-6的Meta-分析森林图

Fig. 2 Meta-analysis of forest plot for IL-6

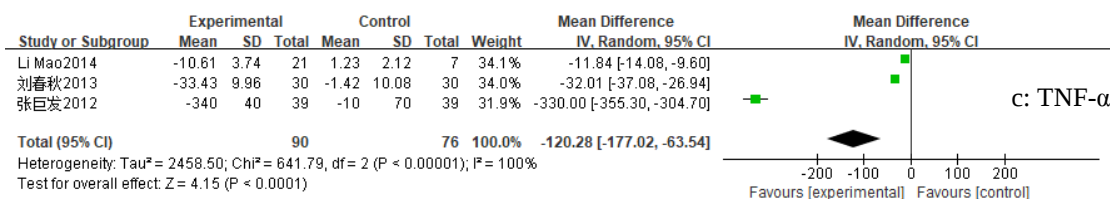


图3 TNF- α 的Meta-分析森林图

Fig. 3 Meta-analysis of forest plot for TNF- α

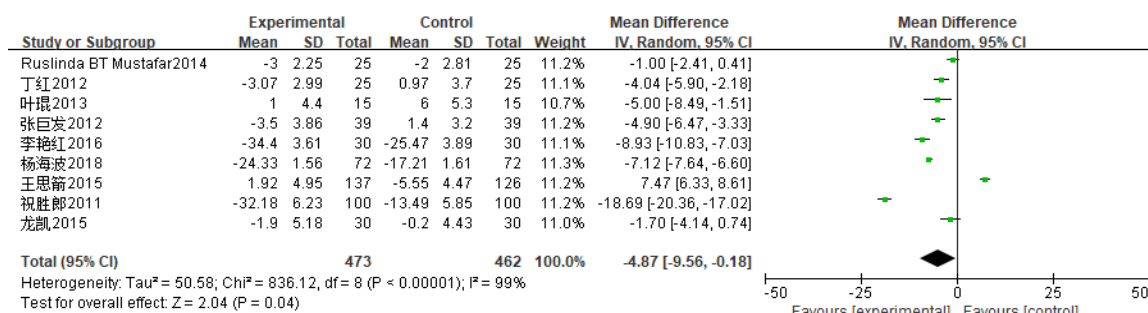


图4 SCr的Meta-分析森林图
 Fig. 4 Meta-analysis of forest plot for SCr

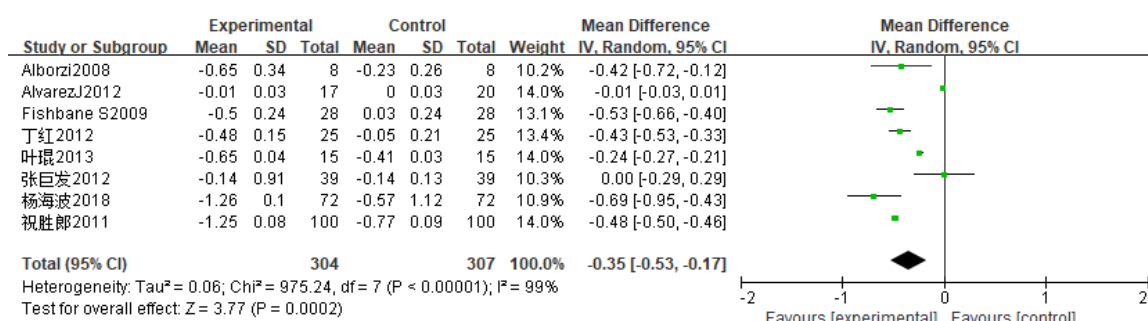


图5 24 h尿蛋白定量的Meta-分析森林图
 Fig. 5 Meta-analysis of forest plot for 24-hour urinary protein quantity

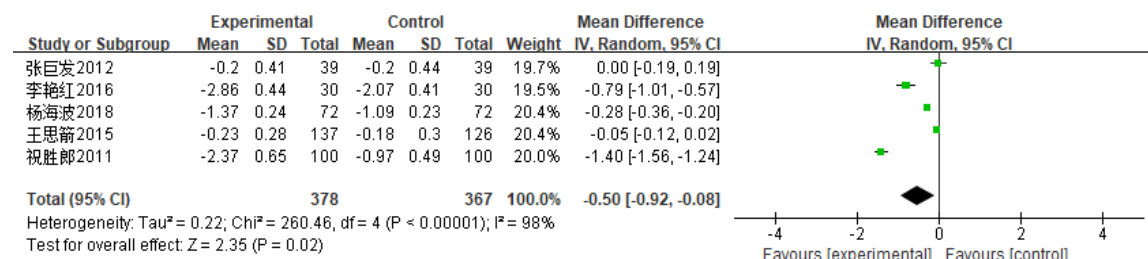


图6 BUN的Meta-分析森林图
 Fig. 6 Meta-analysis of forest plot for BUN

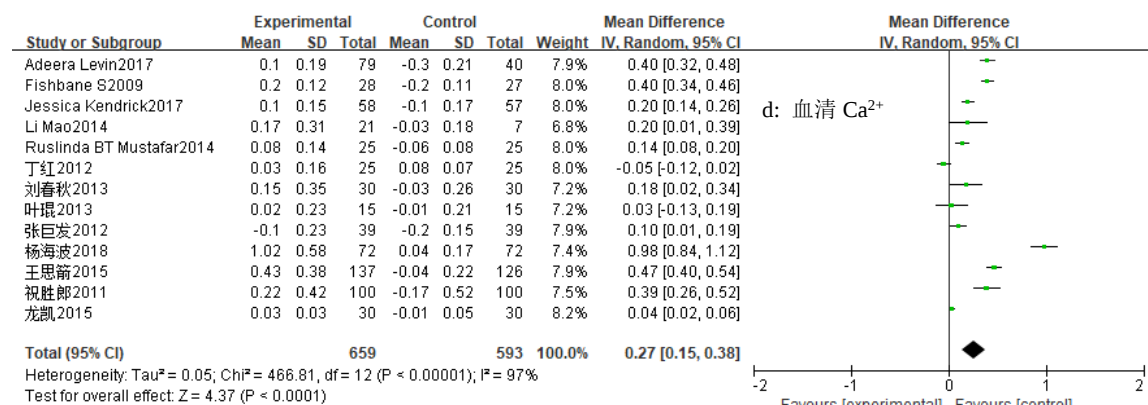


图7 24 h血清 Ca^{2+} 的Meta-分析森林图
 Fig. 7 Meta-analysis of forest plot for 24-hour serum Ca^{2+}

0.001],说明试验组患者PTH控制的效果优于对照组。

2.3 发表偏倚

采用Stata软件Egger's test检验发表偏倚,结果

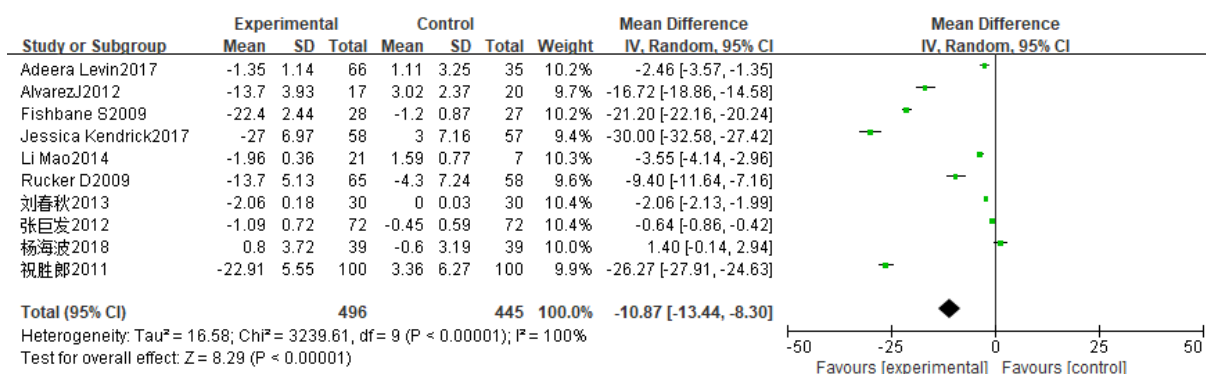


图8 PTH的Meta-分析的森林图

Fig. 8 Meta-analysis of forest plot for PTH

显示各指标均 $P>0.05$,说明不存在发表偏倚。以hs-CRP及PTH绘制倒漏斗图,图形基本对称,说明纳入的研究无明显的发表偏倚,见图9、10。

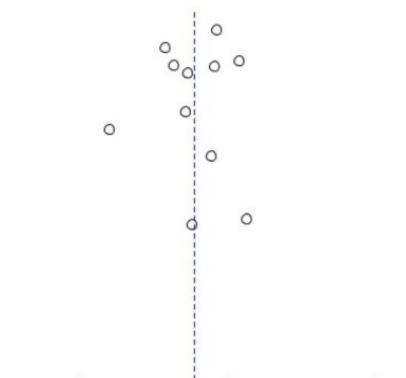


图9 hs-CRP的倒漏斗图

Fig. 9 Funnel plot of hs-CRP

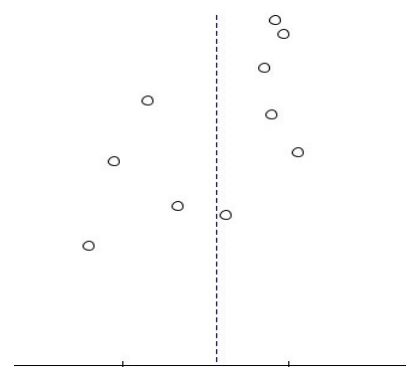


图10 PTH的倒漏斗图

Fig. 10 Funnel plot of PTH

3 讨论

3.1 活性维生素D可降低CKD患者微炎症反应

CKD患者由于 1α -羟化酶缺乏,更容易出现维生素D缺乏,且随着疾病进展而加重。Cullough等^[27]对1026例CKD患者的横断面研究显示25-羟基维生素D缺乏与肾小球滤过率(GFR)呈负相关,

且与血清甲状旁腺激素及 Ca^{2+} 、P代谢相关。另有研究显示CKD1期患者血清25-羟基维生素D3水平<15 ng/mL的占比为9%,而3期患者占比达到14%^[28]。微炎症状态是CKD发生及进展的主要机制之一^[29],缓解炎症状态可有效延缓终末期肾病发生,降低患者死亡率。目前,用于评价CKD患者微炎症的主要指标包括hsCRP、IL-6和TNF- α 等,其中TNF- α 多用于科研,在临床应用相对局限。

本次研究显示:尽管不同研究在活性维生素D的治疗剂量及周期不同,但纳入的大部分研究显示活性维生素D显著降低了hsCRP、IL-6和TNF- α 血清水平,降低幅度高于对照组;Meta-分析结果显示采用活性维生素D治疗的试验组hsCRP、IL-6和TNF- α 水平较基线的降低水平显著高于对照组。提示活性维生素D可减少CKD患者体内微炎症强度,延缓炎症反应导致的组织损伤与心血管病变。抗原提呈细胞、活化的淋巴细胞及树突状细胞均可表达维生素D受体,1,25(OH) $_2$ D $_3$ 与维生素D受体结合,作用于树突状细胞与T淋巴细胞,诱导调节性T淋巴细胞,减少炎症因子,实现免疫调控^[30],进而减少血管内皮损伤、氧化应激及肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活,减少肾脏损伤及心血管疾病。此外,炎症因子可加速血清蛋白分解,加重营养不良,微炎症的抑制可改善低蛋白血症。本研究结果与上述理论分析一致,采用活性维生素D治疗的CKD患者治疗后24 h尿蛋白较基线的减少幅度显著优于对照组。

本次循证研究显示活性维生素D对肾功能的保护作用肯定的,除24 h尿蛋白外,在血清肌酐、血清BUN及血清 Ca^{2+} 水平变化特征均得到了验证。除炎症机制外,活性维生素D对肾功能的保护作用还可能与以下机制相关:(1)维生素D可修补 Ca^{2+} 依赖的 K^+ 通道功能受损,减少维生素D缺乏所致的肾

小管局部血管紧张素 II 上升,减少其导致的肾间质增生^[31]。越来越多的研究者认为维生素 D 可能为肾素-血管紧张素负性调节因子,其可减少肾素-血管紧张素所致的早期肾脏损伤^[32]。(2)近年研究认为维生素 D 缺乏可加速动脉粥样硬化,而骨化三醇等活性维生素 D 可抑制巨噬细胞吞噬胆固醇,减少泡沫细胞形成,延缓肾脏早期缺血性病变与损伤^[33]。

3.2 活性维生素 D 调节 PTH 水平,预防 SHPT 发生

继发性甲状旁腺功能亢进症(Secondary hyperparathyroidism, SHPT)是 CKD 患者常见并发症,维生素 D 代谢异常是 SHPT 主要原因之一,患者出现血清甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)上升,造成自主神经功能损伤与心率变异性下降^[34],并导致心脏结构及功能异常,是引发心血管事件的重要原因。积极治疗 SHPT 可改善 CKD 患者自主神经功能,进而改善患者预后。活性维生素 D 可直接抑制甲状旁腺活性,增加钙离子对甲状旁腺作用敏感性,纠正患者甲状旁腺钙定点异常偏移;此外,活性维生素 D 可抑制甲状旁腺细胞前甲状旁腺素原的信使 RNA 产生,实现 PTH 调节^[35]。本研究进一步证实了活性维生素 D 对 PTH 调节作用,试验组 PTH 较基线的降低水平显著高于对照组,提示活性维生素 D 对 CKD 患者 SHPT 具有预防与治疗效果。

3.3 本研究的局限

目前,临床上仅推荐 CKD3 期 PTH>70 pg/mL, CDK4 期 PTH>110 pg/mL 的患者在维生素 D 缺乏时补充活性维生素 D。但 CDK 早期患者即出现维生素 D 的缺乏,本研究也显示维生素 D 在早期微炎症阶段具有较为确切的治疗效果,现有的维生素 D 补充方案是否合理还有待进一步研究。

然而,本研究也存在一定的局限性,对研究结果可能产生一些影响。一是纳入的研究数量较少,说服力不够充分;二是不同研究存在剂量及给药方式的差异,研究对象 CKD 分期也存在不同,由于研究数量有限,无法进行亚组分析,无法说明不同给药方式的效果差异。未来随着临床研究数量增多,将进一步纳入新的研究,得出更具说服力的结论。

参考文献

[1] 王善志,朱永俊,李国铨,等. 中国成人慢性肾脏病患者率的 Meta 分析结果及对比[J]. 中华肾脏病杂志, 2018, 34(8): 579-586.

[2] Agarwal R, Georgianos P I. Nutritional vitamin D replacement in chronic kidney disease and end-stage

renal disease [J]. Nephrol Dial Transpl, 2016, 31(5): 706-713.

- [3] London G M, Gue'rin A P, Verbeke F H, et al. Mineral Metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: Potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency [J]. J Am Soc Nephrol, 2007, 18(2): 613-620.
- [4] Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality [J]. Arch Intern Med, 2008, 168 (12): 1340-1349.
- [5] Gruson D, Ferracin B, Ahn S A, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D to PTH(1 - 84) ratios strongly predict cardiovascular death in heart failure [J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0135427.
- [6] Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: A Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Arch Intern Med, 2007, 167(16): 1730-1737.
- [7] 马捷,刘莹,钟来平,等. Jadad 量表与 Cochrane 偏倚风险评估工具在随机对照试验质量评价中的应用与比较 [J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2012, 10(5): 417-422.
- [8] Sterne J A, Sutton A J, Ioannidis J P, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in Meta-analyses of randomized controlled trials [J]. BMJ, 2011, 7(343): 4002-4009.
- [9] 张巨发,朱燕妮. 骨化三醇对 1~2 期慢性肾脏病患者微炎症状态的影响 [J]. 中国全科医学, 2012, 15(22): 2525-2527.
- [10] Alborzi P, Patel N A, Peterson C, et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: A randomized double-blind pilot trial [J]. Hypertension, 2008, 8(1): 249-255.
- [11] 丁红,朱艳丽,王宗谦. 骨化三醇对 CKD 患者蛋白尿及超敏 C 反应蛋白的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(4): 341-343.
- [12] 杨海波,方晓琳,杨玉,等. 不同剂量骨化三醇联合盐酸吡格列酮对糖尿病肾病患者的疗效 [J]. 广西医学, 2018, 40(13): 1419-1423.
- [13] 龙凯. 活性维生素 D 联合血管紧张素受体拮抗剂治疗 IgA 肾病的疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(9): 957-959.
- [14] 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.
- [15] Ruslinda M, Rozita M, Norazizah A M, et al. The effects of calcitriol with calcium carbonate supplementation on inflammatory biomarkers in chronic kidney disease patients' with low vitamin D [J]. Cent Eur J Immunol, 2014, 39(2): 236-242.

- [16] 王思箭, 庄雪梅. 骨化三醇对慢性肾衰患者微炎症状态和促红细胞生成素反应指数的影响 [J]. 中国药房, 2015, 26(17): 2388-2390.
- [17] Mao L, Ji F, Zhang W, et al. Calcitriol plays a protective role in diabetic nephropathy through anti-inflammatory effects [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(12): 5437-5444.
- [18] 朱晗玉, 张 冬, 耿文佳, 等. 1,25-二羟维生素D₃治疗对早期糖尿病肾病相关炎症因子的影响 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2012, 26(1): 12-14.
- [19] 刘春秋, 刘 雷, 李良志, 等. 骨化三醇对维持性血液透析患者微炎症及氧化性应激状态的影响研究 [J]. 中国全科医学, 2013, 16(5): 516-519.
- [20] Kendrick J, Andrews E, You Z, et al. Cholecalciferol, calcitriol, and vascular function in CKD: A randomized, double-blind trial [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(9): 1438-1446.
- [21] 李艳红, 黎 艳, 李 莉, 等. 骨化三醇联合盐酸吡格列酮对早期糖尿病肾病患者相关指标的影响 [J]. 中国药房, 2016, 27(9): 1170-1172.
- [22] Fishbane S, Chittineni H, Packman M, et al. Oral paricalcitol in the treatment of patients with CKD and proteinuria: a randomized trial [J]. *Am J Kidney Dis*, 2009, 54(4): 647-652.
- [23] Rucker D, Tonelli M, McMahon A, et al. Vitamin D insufficiency and treatment with oral vitamin D₃ in northern-dwelling patients with chronic kidney disease [J]. *J Nephrol*, 2009, 22(1): 75-82.
- [24] Alvarez J, Law J, Coakley K, et al. High-dose cholecalciferol reduces parathyroid hormone in patients with early chronic kidney disease: A pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Am J Clin Nutr*, 2012, 96(3): 672-679.
- [25] 祝胜郎, 陈结慧, 蒋 莹, 等. 活性维生素D₃对透析前慢性肾脏病患者肾脏保护作用研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(7): 620-623.
- [26] Levin A, Tang M, Perry T, et al. Randomized controlled trial for the effect of vitamin D supplementation on vascular stiffness in CKD [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(9): 1447-1460.
- [27] Mc Cullough K, Sharma P, Ali T, et al. Measuring the population burden of chronic kidney disease: a systematic literature review of the estimated prevalence of impaired kidney function [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(5): 1812-1821.
- [28] de Boer I H, Sachs M C, Chonchol M, et al. Estimated GFR and circulating 24, 25-dihydroxyvitamin D₃ concentration: A participant-level analysis of 5 cohort studies and clinical trials [J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 64(2): 187-197.
- [29] Okyay G U, Inal S, Oneç K, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in patients with chronic kidney disease [J]. *Ren Fail*, 2013, 35(1): 29-36.
- [30] Wada J, Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2013, 124(3): 139-152.
- [31] Wu-Wong J R. Potential for vitamin D receptor agonists in the treatment of cardiovascular disease [J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 158(2): 395-412.
- [32] Mizuiri S, Hemmi H, Arita M, et al. Increased ACE and decreased ACE2 expression in kidneys from patients with IgA nephropathy [J]. *Nephron Clin Pract*, 2011, 117(1): 57-66.
- [33] Ma H, Lin H, Hu Y, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with carotid atherosclerosis in normotensive and euglycemic Chinese postmenopausal women: the Shanghai Changfeng study [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014, 14(1): 197-205.
- [34] Poulikakos D, Malik M, Banerjee D. Parathyroid hormone and heart rate variability in haemodialysis patients [J]. *Nephron Clin Pract*, 2014, 126(3): 110-115.
- [35] 张雪琴, 陆 晨. 帕立骨化醇与骨化三醇治疗继发性甲状旁腺功能亢进症进展 [J]. 临床肾脏病杂志, 2017, 17(12): 761-764.