

· 论著 ·

维生素 D 缺乏与糖尿病周围神经病变的相关性研究

范乐平 宋轶莹 邱慧娜 朱杰 林静娜

【摘要】 目的 研究 2 型糖尿病患者维生素 D 缺乏与糖尿病周围神经病变 (DPN) 的相关性。**方法** 选取 2 型糖尿病患者 200 例和正常对照者 100 名,其中 2 型糖尿病患者分为 DPN 组 (109 例) 和无糖尿病周围神经病变 (NDPN) 组 (91 例)。通过 ELISA 法测定 25(OH)D₃ 水平,常规测定肝、肾功能, HbA1c, 血脂, 血钙, 磷, β_2 微球蛋白, 尿微量白蛋白等指标。25(OH)D₃ 与各指标之间进行相关性分析。**结果** 与正常对照组相比, NDPN 组和 DPN 组 25(OH)D₃ 水平降低, DPN 组降低更加明显 ($F = 202.265, P < 0.01$), 且 DPN 组维生素 D 缺乏患者比例 (76.1%) 明显高于 NDPN 组 (47.3%) ($\chi^2 = 17.763, P < 0.01$)。维生素 D 水平与 DPN、病程、年龄、性别、空腹血糖、HbA1c、总胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇、24 h 尿微量白蛋白、 β_2 微球蛋白均呈显著负相关 ($r = -0.315 \sim -0.144, P$ 均 < 0.05), 而与血钙呈正相关 ($r = 0.193, P = 0.006$)。二元 Logistic 回归分析显示, 维生素 D 缺乏是 DPN 的独立危险因素 ($OR = 3.564, 95\% CI: 1.950 \sim 6.511, P < 0.001$)。**结论** 维生素 D 缺乏是 DPN 的独立危险因素, 并可能在 2 型糖尿病及 DPN 的发生、发展中发挥作用。

【关键词】 2 型糖尿病; 维生素 D 缺乏; 周围神经病变

基金项目: 天津市卫生局科技基金项目 (2015KZ058)

The relationship between vitamin D deficiency and diabetic peripheral neuropathy Fan Leping, Song Yixuan, Qiu Huina, Zhu Jie, Lin Jingna. Department of Endocrinology, Tianjin People's Hospital, Tianjin 300121, China

Corresponding author: Lin Jingna, Email: 13207628978@163.com

【Abstract】 Objective To study the association of vitamin D deficiency with diabetic peripheral neuropathy (DPN) in type 2 diabetic patients. **Methods** A total of 200 type 2 diabetic patients and 100 healthy normal people were included in this study. Patients with type 2 diabetes were divided into DPN group ($n = 109$) and non-DPN group (NDPN group, $n = 91$). ELISA was used to measure the level of 25(OH)D₃, and conventional methods were used to determine the functions of liver and renal, glycosylated hemoglobin, blood lipid, serum calcium, phosphorus, beta 2 microglobulin, urinary microalbumin and other indicators. Correlation analysis between 25(OH)D₃ and other indicators were performed. **Results** Compared with normal control group, levels of 25(OH)D₃ in NDPN group and DPN group were lower, especially in DPN group ($F = 202.265, P < 0.01$). Moreover, the percentage of vitamin D deficiency in DPN group (76.1%) was much higher than that of NDPN group (47.3%, $\chi^2 = 17.763, P < 0.001$). Level of vitamin D was negatively related to DPN, diabetic duration, age, gender, fasting blood glucose, HbA1c, total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, 24 urinary microalbumin, beta 2 microglobulin ($r = -0.315$ to -0.144 , all $P < 0.05$), and positively related to blood calcium ($r = 0.193, P = 0.006$). Binary Logistic regression analysis showed that vitamin D deficiency was an independent risk factor for DPN ($OR = 3.564, 95\% CI: 1.950-6.511, P < 0.001$). **Conclusion** Vitamin D deficiency is an independent risk factor for DPN, and may play a role in the occurrence and development of type 2 diabetes and DPN.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Vitamin D deficiency; Peripheral neuropathy

Fund program: Science and Technology Fund Project of Tianjin Municipal Health Bureau (2015KZ058)

糖尿病周围神经病变(DPN)是糖尿病主要的慢性并发症之一,可严重降低糖尿病患者的生存质量,也是糖尿病晚期致残、致死的主要原因之一,在2型糖尿病(T2DM)患者中的患病率高达50%以上^[1]。DPN的发病机制尚未完全明了,近年来有研究显示DPN与维生素D缺乏有关^[2]。本研究旨在调查T2DM伴/不伴DPN患者中维生素D缺乏情况,研究维生素D缺乏与DPN的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

1.1.1 分组 所采集病例均来自于2014年12月至2015年2月在天津市人民医院内分泌科住院的T2DM患者,共200例,其中男性109例,女性91例,平均年龄(59.71 ± 10.72)岁,平均病程(79.61 ± 86.50)个月。根据其是否存在DPN分为两组:T2DM伴DPN组(DPN组),共109例,其中男性56例,女性53例,平均年龄(62.60 ± 10.65)岁;T2DM不伴DPN组(NDPN组),共91例,其中男性53名,女性38名,平均年龄(56.24 ± 9.79)岁。选择同期本院查体中心健康体检者100名作为正常对照组,其中男性56名,女性44名,平均年龄(57.54 ± 5.73)岁。

1.1.2 纳入及排除标准 所有T2DM患者均符合1999年世界卫生组织糖尿病专家委员会提出的糖尿病诊断标准,DPN患者均符合2013年中国T2DM防治指南提出的DPN诊断标准,即有明确的糖尿病病史,在诊断糖尿病时或之后出现与DPN表现相符的临床症状和体征,有临床症状(疼痛、麻木、感觉异常等)者,5项检查(踝反射、针刺痛觉、震动觉、压力觉、温度觉)中任1项异常;无临床症状者任2项异常则临床诊断为DPN。排除颈、腰椎疾病,脑梗死,格林-巴利综合征,严重动、静脉血管性病变(静脉栓塞、淋巴管炎),药物尤其是化学治疗药物引起的神经毒性作用,严重的肝、肾功能不全,炎症反应,自身免疫性疾病或骨质疏松症,甲状旁腺功能异常,恶性肿瘤,近两个月每日补充维生素D治疗者。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料收集 对所有研究对象进行详细的病史采集、体格检查,收集性别、年龄、病程、身高、体重、体重指数、10 g尼龙丝压力觉和128 Hz音叉震动觉等资料(正常对照组省去)。

1.2.2 检测指标 采用ARCHITECT c16000全自动生化分析仪测定空腹血糖、总胆固醇、甘油三酯、

低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、血尿素氮、血尿酸、血肌酐、血钙、血磷、24 h尿微量白蛋白(24 hUMA)及 β_2 微球蛋白(β_2 MG)。采用高压液相法测定HbA1c(HA-8180型全自动糖化血红蛋白分析仪)。

1.2.3 维生素D测定 清晨空腹取肘正中静脉血5 ml,EDTA抗凝至冰壶中,于4 h内分离血浆,3 000 r/min($r = 13$ cm)离心8 min,取上层血清置于-80℃医用冰箱内保存,用于维生素D测定。采用ELISA法测定25(OH) D_3 (奥地利TECAN SUNRISE酶标仪)。所用25(OH) D_3 试剂盒(英国艾狄斯,产品标准编号:YZB/UK4271-2011)的生物参考利用区间为47.7~144.0 nmol/L(19.08~57.60 μ g/L)。目前多推荐血清25(OH) D_3 的正常水平是30~60 μ g/L(75~150 nmol/L);<20 μ g/L(50 nmol/L)定义为维生素D缺乏;20~30 μ g/L(50~75 nmol/L)定义为维生素D相对不足^[3]。

1.3 统计学处理 采用SPSS17.0统计软件进行数据分析。计量资料符合正态分布者以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较用单因素方差分析;不服从正态分布者用四分位数表示,组间比较采用非参数检验(Kruskal-Wallis秩和检验)。计数资料用频数及百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。DPN及维生素D水平与各指标之间的关系用Pearson相关分析分析其是否具有相关性。通过Logistic回归分析DPN的影响因素; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者临床资料比较 各组性别、尿素氮、肌酐、尿酸、谷丙转氨酶、谷草转氨酶间比较无统计学意义(P 均>0.05)。NDPN组与正常对照组相比,体重指数、空腹血糖、HbA1c、总胆固醇、甘油三酯、LDL-C、 β_2 MG水平均明显升高,钙、磷水平明显降低(P 均<0.05)。DPN组年龄、病程、 β_2 MG、24 hUMA水平均高于NDPN组(P 均<0.01),而在体重指数、空腹血糖、HbA1c、总胆固醇、甘油三酯、LDL-C、钙、磷水平等差异均无统计学意义(P 均>0.05),见表1。正常对照组25(OH) D_3 水平[(72.48 ± 10.35) nmol/L]正常,NDPN组25(OH) D_3 水平[(50.08 ± 12.46) nmol/L]显著降低,而DPN组25(OH) D_3 水平[(42.53 ± 10.39) nmol/L]进一步降低($F = 202.265, P < 0.01$),见图1。DPN组维生素D缺乏患者比例明显高于NDPN组($\chi^2 = 17.763, P < 0.001$),见表2。

2.2 维生素D与各指标的相关性分析 Pearson相

关分析结果表明 25(OH)D₃ 与 DPN、病程、年龄、总胆固醇、LDL-C、24 hUMA、β₂MG 及 HbA1c 均显著相关(P 均 <0.05), 而与体重指数、尿素氮、肌酐、尿酸、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、甘油三酯无明显相关性(P 均 >0.05), 见表 3。

2.3 维生素 D 缺乏与 DPN 的关系 二元 Logistic

回归分析结果表明, 维生素 D 缺乏与糖尿病病程、年龄、24 hUMA、β₂MG 均是 DPN 的危险因素且可作为 DPN 的独立危险因子。而性别、HbA1c、总胆固醇、LDL-C、钙、空腹血糖和维生素 D 相关, 可以作为 DPN 的危险因素, 但和 DPN 之间没有明显的线性关系, 见表 4。

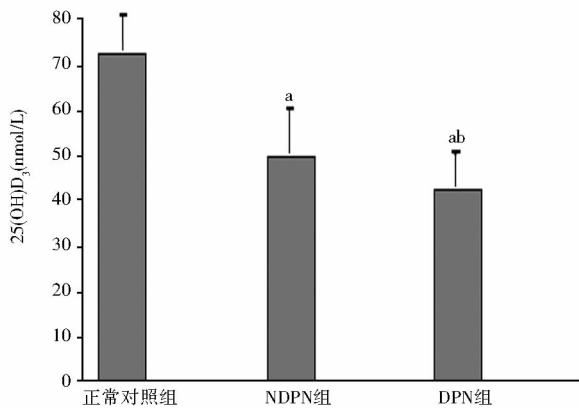
表 1 3 组患者临床资料比较

组别	例数	年龄(岁)	性别(男/女)	病程(月)	BMI(kg/m ²)	25(OH)D ₃ (nmol/L)	FPG(mmol/L)
正常对照组	100	57.54 ± 5.73	56/44		24.20 ± 2.03	72.48 ± 10.35	4.77 ± 0.34
NDPN 组	91	56.24 ± 9.79	53/38	32.25 ± 40.60	26.21 ± 3.67 ^a	50.08 ± 12.46 ^a	7.83 ± 2.39 ^a
DPN 组	109	62.60 ± 10.65 ^{ab}	56/53	119.15 ± 94.59 ^b	25.75 ± 3.82 ^a	42.53 ± 10.39 ^{ab}	7.92 ± 2.92 ^a
F/t 值		14.259	0.499	8.681	10.064	202.265	66.272
P 值		<0.01	0.608	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

组别	例数	HbA1c(%)	BUN(mmol/L)	SCr(μmol/L)	UA(μmol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	TC(mmol/L)
正常对照组	100	4.99 ± 0.11	5.04 ± 0.85	57.43 ± 6.63	291.42 ± 51.41	25.23 ± 4.53	21.20 ± 3.79	4.32 ± 0.56
NDPN 组	91	9.08 ± 2.27 ^a	4.97 ± 1.46	57.77 ± 13.21	273.85 ± 79.69	29.78 ± 35.17	21.41 ± 14.30	5.06 ± 1.08 ^a
DPN 组	109	8.78 ± 2.15 ^a	5.54 ± 2.64	68.50 ± 54.80 ^a	291.42 ± 78.19	26.44 ± 24.99	20.70 ± 14.64	4.99 ± 1.31 ^a
F/t 值		158.250	2.962	3.567	1.947	1.146	0.095	15.001
P 值		<0.01	0.053	0.029	0.144	0.319	0.909	<0.01

组别	例数	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	24 hUMA(mg/24 h)	β ₂ MG(mg/L)	Ca(mmol/L)	P(mmol/L)
正常对照组	100	1.39 ± 0.30	2.51 ± 0.21	8.99 ± 2.01	1.49 ± 0.39	2.31 ± 0.06	1.28 ± 0.08
NDPN 组	91	1.92 ± 1.60 ^a	3.02 ± 0.67 ^a	50.10 ± 95.27	2.38 ± 0.71 ^a	2.24 ± 0.09 ^a	1.16 ± 0.18 ^a
DPN 组	109	1.83 ± 1.37 ^a	3.01 ± 0.85 ^a	163.03 ± 294.41 ^{ab}	3.05 ± 1.60 ^{ab}	2.23 ± 0.10 ^a	1.16 ± 0.17 ^a
F/t 值		5.258	20.508	21.190	55.591	27.686	23.651
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:NDPN 组:2 型糖尿病不伴周围神经病变组;DPN 组:2 型糖尿病伴周围神经病变组;BMI:体重指数;FPG:空腹血糖;BUN:尿素氮;SCr:血肌酐;UA:尿酸;ALT:谷丙转氨酶;AST:谷草转氨酶;TC:总胆固醇;TG:甘油三酯;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;24 hUMA:24 h 尿微量白蛋白;β₂MG:β₂ 微球蛋白;Ca:钙;P:磷;与正常对照组相比,^a $P < 0.05$;与 NDPN 组相比,^b $P < 0.05$



注:NDPN 组:2 型糖尿病不伴周围神经病变组;DPN 组:2 型糖尿病伴周围神经病变组;与正常对照组相比,^a $P < 0.01$;与 NDPN 组相比,^b $P < 0.01$

图 1 3 组患者 25(OH)D₃ 水平比较

表 2 DPN 与 NDPN 组维生素 D 水平分层[n(%)]

组别	例数	维生素 D 缺乏	维生素 D 不足	维生素 D 正常
NDPN 组	91	43(47.3)	45(49.5)	3(3.2)
DPN 组	109	83(76.1)	26(23.9)	0(0)
χ^2 值		17.763	15.723	
P 值		<0.001	<0.001	

注:NDPN 组:2 型糖尿病不伴周围神经病变组;DPN 组:2 型糖尿病伴周围神经病变组

表 3 25(OH)D₃ 与各指标相关性分析

变量	r 值	P 值
DPN	-0.315 ^b	<0.01
病程	-0.241 ^b	0.001
年龄	-0.236 ^b	0.001
性别	-0.144 ^a	0.043
BMI	-0.111	0.116
FPG	-0.164 ^a	0.020
HbA1c	-0.146 ^a	0.040
BUN	-0.058	0.417
SCr	0.002	0.973
UA	0.055	0.439
ALT	-0.026	0.717
AST	-0.030	0.676
TC	-0.159 ^a	0.025
TG	-0.026	0.715
LDL-C	-0.144 ^a	0.041
24hUMA	-0.145 ^a	0.041
β ₂ MG	-0.147 ^a	0.026
Ca	0.193 ^b	0.006
P	0.098	0.169

注:DPN:糖尿病周围神经病变;BMI:体重指数;FPG:空腹血糖;BUN:尿素氮;SCr:血肌酐;UA:尿酸;ALT:谷丙转氨酶;AST:谷草转氨酶;TC:总胆固醇;TG:甘油三酯;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;24 hUMA:24 h 尿微量白蛋白;β₂MG:β₂ 微球蛋白;Ca:钙;P:磷;^a表示 25(OH)D₃与比较因素在 0.05 水平(双侧)上显著相关;^b表示 25(OH)D₃与比较因素在 0.01 水平(双侧)上显著相关

表 4 二元 Logistic 回归分析 DPN 相关危险因素

变量	B 值	S. E	Walds 值	OR 值	95% CI	P 值
25(OH)D ₃ (<50nmol/L)	1.271	0.308	17.070	3.564	1.950 ~ 6.511	<0.001
年龄 (>50 岁)	1.103	0.399	7.638	3.013	1.378 ~ 6.588	0.006
病程 (>10 年)	2.989	0.619	23.331	19.856	5.905 ~ 66.766	<0.001
性别	-0.278	0.286	0.941	0.758	0.432 ~ 1.327	0.332
FPG (mmol/L)	-0.013	0.053	0.056	0.998	0.890 ~ 1.096	0.814
HbA1c (%)	0.061	0.065	0.888	1.063	0.936 ~ 1.206	0.346
TC (mmol/L)	0.045	0.118	0.147	1.046	0.830 ~ 1.319	0.701
LDL-C (mmol/L)	0.026	0.185	0.020	1.026	0.715 ~ 1.474	0.888
24 hUMA (mg/24h)	1.664	0.361	21.273	5.280	2.603 ~ 10.708	<0.001
β ₂ MG (mg/L)	-0.642	0.176	13.388	4.099	0.224 ~ 74.912	<0.001
Ca (mmol/L)	1.411	1.482	0.906	4.099	0.224 ~ 74.912	0.341

注:FPG:空腹血糖;TC:总胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;24 hUMA:24 h 尿微量白蛋白;β₂MG:β₂ 微球蛋白;DPN:糖尿病周围神经病变

3 讨论

维生素 D 除了作为经典的钙、磷代谢调节剂参与骨代谢相关疾病外,其缺乏还与许多其他疾病如肿瘤、感染性疾病、多发性硬化、高血压、糖尿病及其并发症有关^[4-5]。Skalli 等^[2]研究纳入 111 例 T2DM 患者,其中 DPN 组 25(OH)D₃ 水平明显低于 NDPN 组($P < 0.001$)。DPN 组维生素 D 缺乏者为 95%,而 NDPN 组为 79.5% ($P < 0.05$)。Shehab 等^[6]研究 210 例 T2DM 患者,其中 DPN 患者中维生素 D 缺乏比例为 81.5%,而 NDPN 患者中维生素 D 缺乏比例为 60.4% ($P = 0.005$),且 DPN 组维生素 D 水平明显低于 NDPN 组 ($P = 0.001$),二元 Logistic 回归分析表明 T2DM 中维生素 D 缺乏与 DPN 显著相关,且维生素 D 缺乏可作为 DPN 发病的独立危险因素。Ahmadieh 等^[7]研究显示,T2DM 患者中 DPN 组平均 25(OH)D₃ 水平低于 NDPN 组,25(OH)D₃ 水平 < 20 μg/L 组 DPN 发病率明显高于 25(OH)D₃ 水平 ≥ 20 μg/L 组人群,且 25(OH)D₃ 与 DPN 具有显著相关性,可作为 DPN 的预测因子。

Palomer 等^[8]研究表明,维生素 D 是刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素及维持糖耐量正常的必需物质。活化的维生素 D 可激活胰岛 β 细胞上的 L 型钙离子通道,促进胰岛素的释放和胰岛素受体底物的酪氨酸磷酸化,启动胰岛素信号转导。维生素 D 缺乏使钙离子通道关闭,或使其胰岛素受体底物磷酸化受阻,从而影响胰岛素信号转导,直接减少胰岛素的合成和分泌,损害胰岛 β 细胞功能,导致糖尿病的发生、发展^[9]。肌肉及胰岛 β 细胞上可以表达维生素 D 受体,胰岛细胞本身具有一定分泌 1α-羟化酶的能力,可激活 1,25(OH)₂D₃,与维生素 D 受体结合,直接促进胰岛素分泌^[10]。本研究结果显示,与正常对照组相比,T2DM 组(包括 DPN 组及 NDPN 组)25(OH)D₃ 水平明显降低,且 25(OH)D₃ 与糖尿病病程、空腹血糖、HbA1c、体重指数、总胆固醇、

LDL-C 等指标显著相关,提示维生素 D 缺乏可能与 T2DM 及其易感因素肥胖、高脂血症等均有关。

本研究结果显示维生素 D 缺乏与总胆固醇及 LDL-C 呈显著负相关。而总胆固醇及 LDL-C 是动脉粥样硬化发生、发展的重要因素。已有研究发现,维生素 D 与其受体结合,通过免疫调节作用可抑制血管形成和血管平滑肌细胞增殖,减少动脉钙化和动脉粥样硬化的发生^[11-12]。维生素 D 缺乏可使体内急性反应蛋白增加,而这种急性反应蛋白可促进血管内慢性炎症反应的发展^[13]。血管内炎症反应的增加和氧化应激可促进晚期糖基化终末产物生成,加速动脉粥样硬化发展,而动脉粥样硬化可进一步造成神经营养血管管壁僵硬、管腔狭窄,从而造成神经缺血、缺氧,促进 DPN 发展^[14]。

本研究结果还显示 24 hUMA、β₂MG 与维生素 D 水平呈显著负相关,且可作为 DPN 的独立危险因素。24 hUMA、β₂MG 可作为早期糖尿病肾病(DN)的诊断指标之一,已有研究表明 DN 患者维生素 D 缺乏和不足的发生率明显高于非 DN 者,维生素 D 缺乏和不足与 DN 的发生相关^[15]。而 DN 与 DPN 同属糖尿病微血管并发症且常合并出现。活性维生素 D 是肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的负性调节剂。维生素 D 缺乏时可激活 RAAS,而血管紧张素 II 的增加是引起 DN 的关键环节,同时 RAAS 激活引起的血压升高也促进了动脉粥样硬化的发展。

25(OH)D₃ 能够作用于神经系统的各种细胞,调节神经营养因子的合成,并通过调节神经元细胞内钙稳态,发挥神经保护作用,避免神经退行性变。维生素 D 可通过对钙结合蛋白及钙缓冲蛋白的调节,实现对神经系统发育及损伤的调控。动物实验表明,维生素 D 可调节神经营养因子和钙离子的平衡,而二者均是维持神经功能正常的重要因素。神经营养因子,尤其是神经生长因子和钙离子的降低

可使神经细胞在高血糖等毒素的刺激下加速神经病变发展^[16]。因此维生素 D 缺乏可导致神经系统发育障碍、神经损伤及神经退行性病变。本研究结果显示,DPN 组与 NDPN 组及正常对照组相比,25(OH)D₃水平明显降低($P < 0.01$)。维生素 D 缺乏与 DPN 显著相关,是 DPN 的独立危险因素。

综上所述,维生素 D 缺乏参与了 T2DM 及 DPN 的发生、发展,可作为 DPN 的独立危险因素。目前已有证据表明,维生素 D 制剂可减轻 DPN 患者肢端麻木及疼痛症状,改善患者生活质量且耐受性良好,从而为 DPN 的治疗提供新的方法及理论依据^[17]。但 DPN 发病机制复杂,维生素 D 治疗的利弊仍需深入探讨。

参 考 文 献

- [1] Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications [J]. *Phys Ther*, 2008, 88(11):1254-1264. DOI:10.2522/ptj.20080020.
- [2] Skalli S, Muller M, Pradines S, et al. Vitamin D deficiency and peripheral diabetic neuropathy [J]. *Eur J Intern Med*, 2012, 23(2):e67-e68. DOI: 10.1016/j.ejim.2011.11.008.
- [3] Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D [J]. *J Clin Endocr Metab*, 2010, 95(2): 471-478. DOI:10.1210/jc.2009-1773.
- [4] Hewison M. Vitamin D and the intracrinology of innate immunity [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 321(2): 103-111. DOI: 10.1016/j.mce.2010.02.013.
- [5] Makariou S, Liberopoulos EN, Elisaf M, et al. Novel roles of vitamin D in disease; what is new in 2011 [J]. *Eur J Intern Med*, 2011, 22(4): 355-362. DOI:10.1016/j.ejim.2011.04.012.
- [6] Shehab D, Al-Jarallah K, Mojiminiyi O, et al. Does vitamin D deficiency play a role in peripheral neuropathy in type 2 diabetes? [J]. *Diabetic Med*, 2012, 29(1): 43-49. DOI:10.1111/j.1464-5491.2011.03510.x.
- [7] Ahmadi H, Azar ST, Lakkis N, et al. Hypovitaminosis D in patients with type 2 diabetes mellitus: a relation to disease control and complications [J]. *ISRN Endocrinol*, 2013, 2013. DOI: 10.1155/2013/641098.
- [8] Palomer X, González-Clemente J, Blanco-Vaca F, et al. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10(3): 185-197. DOI:10.1111/j.1463-1326.2007.00710.x.
- [9] Moreira TS, Hamadeh MJ. The role of vitamin D deficiency in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus [J]. *e-SPEN, Euro e-J Clin Nutr Metab*, 2010, 5(4): e155-e165. DOI:10.1016/j.eclnm.2010.05.001.
- [10] Choi M, Ozeki J, Hashizume M, et al. Vitamin D receptor activation induces peptide YY transcription in pancreatic islets [J]. *Endocrinology*, 2012, 153(11): 5188-5199. DOI:10.1210/en.2012-1396.
- [11] Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ analogs as immunomodulatory agents [J]. *Trends Mol Med*, 2002, 8(4): 174-179. DOI: 10.1016/S1471-4914(02)02294-3.
- [12] Li AC, Glass CK. The macrophage foam cell as a large for therapeutic intervention [J]. *Nat Med*, 2002, 8(11): 1235-1242. DOI:10.1038/nm1102-1235.
- [13] McCarty MF. Secondary hyperparathyroidism promotes the acute phase response—a rationale for supplemental vitamin D in prevention of vascular events in the elderly [J]. *Med Hypotheses*, 2005, 64(5): 1022-1026. DOI: 10.1016/j.mehy.2004.03.041.
- [14] Boulton AJ, Malik RA. Diabetic neuropathy [J]. *Med Clin North Am*, 1998, 82(4): 909-929. DOI: 10.1016/S0025-7125(05)70029-8.
- [15] Riaz S, Malcangio M, Miller M, et al. A vitamin D₃ derivative (CB1093) induces nerve growth factor and prevents neurotrophic deficits in streptozotocin-diabetic rats [J]. *Diabetologia*, 1999, 42: 1308-1313. DOI:10.1007/s001250051443.
- [16] Gursoy G, Cimcik A, Kirnap NG, et al. Relation of serum 25 hydroxy vitamin D₃ levels with nephropathy in type 2 diabetic patients [J]. *Türkiye Klinikleri Endokrinoloji Dergisi*, 2013, 8(2): 47-51. DOI:10.2337/dc14-0180.
- [17] Trivedi JR, Silvestri NJ, Wolfe GI. Treatment of painful peripheral neuropathy [J]. *Neurol Clin*, 2013, 31(2): 377-403. DOI: 10.1016/j.ncl.2013.01.003.

(收稿日期:2016-07-06)

(上接第 95 页)

参 考 文 献

- [1] Stanton RC. Clinical challenges in diagnosis and management of diabetic kidney disease [J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 63(2 Suppl 2): S3-S21. DOI:10.1053/j.ajkd.2013.10.050.
- [2] Xu Y, Xie Y, Shao X, et al. L-FABP: a novel biomarker of kidney disease [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 445: 85-90. DOI:10.1016/j.cca.2015.03.017.
- [3] Tu Y, Wang H, Sun R, et al. Urinary netrin-1 and KIM-1 as early biomarkers for septic acute kidney injury [J]. *Ren Fail*, 2014, 36(10): 1559-1563. DOI:10.3109/0886022X.2014.949764.
- [4] Antonucci E, Lippi G, Ticinesi A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a promising biomarker for the early diagnosis of acute kidney injury (AKI) [J]. *Acta Biomed*, 2014, 85(3): 289-294.
- [5] Murty MS, Sharma UK, Pandey VB, et al. Serum cystatin C as a marker of renal function in detection of early acute kidney injury [J]. *Indian J Nephrol*, 2013, 23(3): 180-183. DOI: 10.4103/0971-4065.111840.
- [6] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey [J]. *Lancet*, 2012, 379(9818): 815-822. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60033-60036.
- [8] Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Kimura K. L-type fatty acid binding protein (L-FABP) and kidney disease [J]. *Rinsho Byori*, 2014, 62(2): 163-170.
- [9] von Eynatten M, Baumann M, Heemann U, et al. Urinary L-FABP and anaemia: distinct roles of urinary markers in type 2 diabetes [J]. *Eur J Clin Invest*, 2010, 40(2): 95-102. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02220.x.
- [10] Weinert LS, Prates AB, do Amaral FB, et al. Gender does not influence cystatin C concentrations in healthy volunteers [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2010, 48(3): 405-408. DOI: 10.1515/CCLM.2010.068.
- [11] Cruz DN, Goh CY, Haase-Fielitz A, et al. Early biomarkers of renal injury [J]. *Congest Heart Fail*, 2010, (Suppl 1): S25-S31. DOI: 10.1111/j.1751-7133.2010.00163.x.
- [12] Vaidya VS, Niewczasz MA, Ficociello LH, et al. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes is associated with lower levels of urinary tubular injury biomarkers, kidney injury molecule-1, and N-acetyl-β-D-glucosaminidase [J]. *Kidney Int*, 2011, 79(4): 464-470. DOI: 10.1038/ki.2010.404.
- [13] 张虹, 童俊容, 王寅, 等. 中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白与 IgA 肾病早期诊断及病理分级的关系 [J]. *中国全科医学*, 2012, 15(3): 868.
- [14] Kuwabara T, Mori K, Mukoyama M, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflect damage to glomeruli, proximal tubules, and distal nephrons [J]. *Kidney Int*, 2009, 75(3): 285-294. DOI: 10.1038/ki.2008.499.

(收稿日期:2016-07-12)