

# 基于 NHANES 调查分析慢性肾脏病患者血清 25(OH)D 与全因死亡和心血管疾病死亡的相关性

李洛华<sup>1</sup>, 蒋红樱<sup>2</sup>

1. 九江市第一人民医院肾内科, 江西 九江 332000; 2. 昆明医科大学第二附属医院肾内科, 云南 昆明 650000

**摘要:**目的 25(OH)D 缺乏在慢性肾脏病(chronic renal disease, CKD)患者中很常见。我们的目的是验证低 25(OH)D 水平是否会增加 CKD 患者发生全因死亡及心血管死亡的风险。方法 本研究为回顾性队列研究, 基于美国国家健康与营养调查(NHANES)和美国国家死亡指数(NDI) 2007—2018 年数据库。共纳入 2 668 例符合条件的受试者, 并随访至 2019 年 12 月 31 日。采用 Kaplan-Meier 生存曲线、Cox 回归和限制性立方样条分析评估 25(OH)D 和全因死亡率、心血管疾病死亡之间的关系。结果 在 11 715 452 例符合纳入标准的加权人群中, 中位随访 6 年期间, 发生了 665 例全因死亡, 其中 196 例死于心血管原因。在校正协变量后, 较低的 25(OH)D 水平与 CKD 患者的全因死亡 ( $HR=0.85, 95\%CI: 0.77 \sim 0.94$ ) 及心血管疾病死亡 ( $SHR=0.80, 95\%CI: 0.67 \sim 0.94$ ) 风险升高显著相关。当 25(OH)D 作为分类变量(四分位数)进行分析时, 也观察到一致的结果 ( $P$  均  $< 0.05$ )。加权的限制立方样条曲线显示 25(OH)D 水平与全因死亡率呈反“J”型关系 ( $P_{nonlinear} > 0.05$ )。亚组分析(交互作用的  $P > 0.05$ )和敏感性分析 ( $HR=0.85, 95\%CI: 0.77 \sim 0.93$ ) 也显示出相似的结果。结论 无论是作为一个连续变量还是分类变量, 低 25(OH)D 水平都与 CKD 全因死亡和心血管疾病死亡风险增加显著相关, 而且 25(OH)D 与全因死亡和心血管死亡呈反“J”型相关。

**关键词:** 25(OH)D; 心血管疾病; 全因死亡率; NHANES; CKD

中图分类号: R692; R54 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2024)09-1555-07

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202312035

## Analysis of the correlation between serum 25-hydroxyvitamin D and all-cause death and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease based on NHANES

LI Luo-hua\*, JIANG Hong-ying

\*The First People's Hospital of Jiujiang, Jiujiang, Jiangxi 332000, China

**Abstract: Objective** The 25(OH)D deficiency is a prevalent issue among patients with chronic kidney disease (CKD). The aim of our study is to investigate whether low levels of 25(OH)D are associated with increased all-cause and cardiovascular mortality in patients with CKD. **Methods** This retrospective cohort study utilized the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) and the National Death Index (NDI) 2007—2018 database to investigate the association between 25(OH)D levels and all-cause mortality as well as cardiovascular mortality. A total of 2 668 eligible subjects were included in this study, with follow-up conducted until December 31, 2019. Cox proportional hazards regression, restricted cubic spline, Kaplan-Meier survival curves, and competing risk survival analysis were performed to evaluate the associations. Furthermore, subgroup and sensitivity analyses were performed. **Results** During a median follow-up of 6 years in a weighted population of 11 715 452 eligible participants, there were 665 deaths from any cause, including 196 cardiovascular-related deaths. After adjusting for covariates, lower levels of 25(OH)D were significantly associated with increased risks for both all-cause ( $HR=0.85, 95\%CI: 0.77-0.94$ ) and cardiovascular mortality ( $SHR=0.80, 95\%CI: 0.67-0.94$ ). Consistent results were also observed when analyzing 25(OH)D as a categorical variable (quartile) (both  $P < 0.05$ ). Weighted restricted cubic splines revealed an inverse J-shaped association between levels of 25(OH)D and all-cause mortality ( $P_{nonlinear} > 0.05$ ). Subgroup analysis ( $P_{interaction} > 0.05$ ) and sensitivity analysis ( $HR=0.85, 95\%CI: 0.77-0.93$ ) yielded similar findings. **Conclusion** Lower 25(OH)D levels, both as a continuous and categorical variable, are significantly associated with an increased risk of all-cause mortality and cardiovascular disease-related mortality. The 25(OH)D has a negative j-shaped association with all-cause and cardiovascular mortality.

**Keywords:** 25(OH)D; Cardiovascular diseases; All-cause mortality; NHANES; CKD

基金项目: 云南省万人计划“名医”专项资金项目(YNWR-MY-2019-075)

作者简介: 李洛华(1990—), 男, 主治医师, 研究方向: 慢性肾脏病的研究

通信作者: 蒋红樱, E-mail: 1627248965@qq.com

慢性肾脏疾病(chronic renal disease, CKD)是一个重要的全球性公共卫生问题。由于高血压、代谢性疾病、衰老等因素,CKD的发病率明显增加。它影响到世界约 8%~16%的人口,是第 16 大死亡原因<sup>[1]</sup>。25-羟维生素 D[25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D]在人体中发挥着重要作用,它在肾脏中转化为其活性形式,并帮助维持矿物质代谢平衡和调节免疫系统。维生素 D 代谢紊乱在 CKD 患者中常见,并在该人群中进行常规评估和治疗。然而,一些研究表明,较低的维生素 D 浓度与 CKD 患者死亡和心血管并发症风险增加相关<sup>[2-4]</sup>。在最近的一项队列研究中,研究人员通过多因素回归分析发现,基线 25(OH)D 水平与 CKD 结局之间没有显著关联<sup>[5]</sup>。由此可见,CKD 患者维生素 D 缺乏与预后的关系尚存争议。此外,对于 CKD 患者 25-羟基维生素 D 的最佳血清阈值尚无共识。鉴于越来越多的证据表明 25(OH)D 在 CKD 发展中的重要性,研究基线 25(OH)D 水平是否可以作为 CKD 患者死亡率的预测因子是至关重要的。本研究使用 2007—2018 年全国健康与营养调查(NHANES)的数据,探讨美国成人 CKD 患者全因死亡和心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)死亡率与 25(OH)D 水平之间的关系。

### 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 本研究纳入了 2007—2018 年 NHANES 中 2 668 名符合条件的参与者,涵盖了所有年龄 ≥18 岁的个体,排除了孕妇和数据资料不完整者,见图 1。生存数据的时间范围从访谈日期至死亡或截至 2019 年 12 月 31 日,死亡率随访数据不合格的个体排除在外。本研究使用的数据来自公开数据库 (<https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.htm>, 于 2023 年 8 月 11 日访问)<sup>[6]</sup>。

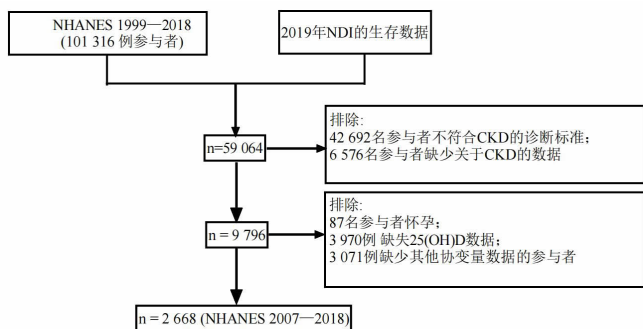


图 1 入组患者流程图

Figure 1 Flow chart of patients enrollment

根据《改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)指南》,CKD 的分期是根据估计的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)和 / 或肾脏损害的证据

来确定的<sup>[7]</sup>。NHANES 研究是由疾病预防控制中心进行的,国家卫生统计中心(NCHS)伦理审查委员会批准了这项研究。所有参与者均提供知情同意<sup>[8]</sup>。

**1.2 研究资料** 研究的变量包括性别、年龄、种族、体重指数(body mass index, BMI)、CVD、高血压、糖尿病、教育程度(高中以下、高中或同等学历、高中以上)。通过标准化访谈收集血红蛋白、丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, Tb)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、白蛋白、肌酐、尿酸、血尿素氮磷、钙、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-c)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-c)、eGFR、UACR、膳食中维生素 D 摄入量、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等实验室数据。由经过培训的医务人员体格检查、实验室检查和问卷调查。

**1.3 死亡结局的确定** 全因死亡的定义为截至 2019 年 12 月 31 日的美国国家死亡索引(National Death Index)记录,随访期间的所有原因导致的死亡。CVD 死亡根据《国际疾病分类》第 10 版的编码 I00-I09、I11、I13、I20-I51、I60-I69 来确定<sup>[9-10]</sup>。

**1.4 统计分析** 考虑到 NHANES 调查的复杂、多阶段、概率抽样设计,对某些平民、非制度化美国亚组人群的代表性参与者进行了过抽样。为了确保结果的可靠性,因此,我们整合了在 NHANES 分析中创建的样本权重,新合并的样本权重即为原始 2 年基础权重除以 6 得到的权重。采用描述性统计分析人群特征和分布<sup>[6]</sup>。符合正态分布连续变量表示为(均数 ± 标准差),偏态分布以  $[M(P_{25}, P_{75})]$  表示。分类变量以频率和百分比表示。25(OH)D 按四分位数进行分类,并确定趋势性 P 值。使用 Kaplan-Meier 生存分析和竞争风险模型对生存率估计值和累积事件发生率进行了比较。经 Schoenfeld 残差法检验 25(OH)D 对生存风险的影响满足 PH 等比例风险假定后,采用 Cox 回归比例风险模型分析 25(OH)D 与全因死亡和 CVD 死亡的关系。此外,本研究还排除了过去 12 个月内接受过透析的参与者后进行了敏感性分析,从而以减少潜在的反向因果偏倚。根据年龄(0~60 岁、>60 岁)、性别(男性、女性)、BMI(0~25 kg/m<sup>2</sup>、>25~30 kg/m<sup>2</sup>、>30 kg/m<sup>2</sup>)、种族、高血压史(是或否)、糖尿病史(是或否)、CVD 史进行分层,探讨 25(OH)D 与全因死亡的相关性。研究 25(OH)D 与不同分层因素之间的潜在交互作用。使用 R 软件(4.3.1 版)进行了所有统计学分析。检验水准 α=0.05。

## 2 结果

**2.1 基线人口与临床特征** 共有 2 668 名参与者

(NHANES 2007—2018 年)符合纳入标准,基于新合并的样本权重加权后共有 11 715 452 名具有全国代表性的参与者。在 16 551 人/年的随访期间,共记录了 665 例死亡,其中 196 例死于心血管原因。死亡病例中女性占 54.69%,平均年龄(55.24 ± 0.46)岁。中位随

访期为 72 月。25(OH)D 的加权后基线数值为(60.7 ± 0.8)nmol/L。根据 25(OH)D 四分位分组的基线特征见表 1。年轻、女性和非西班牙裔白种人的 25(OH)D 水平更低,同时他们高血压、糖尿病或 CVD 史的患病率也更高。

表 1 NHANES 2007—2018 年 25(OH)D 四分位数分组的 CKD 患者基线特征 $[(\bar{x} \pm s), n(\%), M(P_{25}, P_{75})]$

Table 1 Baseline characteristics of patients with CKD grouped according to 25(OH)D quartile in NHANES, 2007—2018

| 25(OH)D (nmol/L)                     | [( $\bar{x} \pm s$ ), n(%), M( $P_{25}, P_{75}$ )] |                              |                                   |                                   |                           | F/H $\chi^2$ 值 | P 值    |
|--------------------------------------|--|------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|----------------|--------|
|                                      | 总数<br>(n=2 668)                                    | Q1<br>(0 ~ 45.90)<br>(n=670) | Q2<br>(>45.90 ~ 58.50)<br>(n=667) | Q3<br>(>58.50 ~ 78.60)<br>(n=670) | Q4<br>(>78.60)<br>(n=661) |                |        |
| 加权                                   | 11 715 452   | 2 616 264                    | 2 943 814                         | 2 999 357                         | 3 156 017                 |                |        |
| 年龄(岁)                                | 55.24 ± 0.46                                       | 54.93 ± 0.90                 | 54.05 ± 0.77                      | 55.08 ± 0.91                      | 56.76 ± 0.80              | 21.348         | <0.001 |
| 性别                                   |  |                              |                                   |                                   |                           | 24.352         | <0.001 |
| 女                                    | 1 394(54.69)                                       | 384(59.97)                   | 364(58.48)                        | 352(55.47)                        | 294(45.84)                |                |        |
| 男                                    | 1 274(45.31)                                       | 286(40.03)                   | 303(41.52)                        | 318(44.53)                        | 367(54.16)                |                |        |
| 种族                                   |  |                              |                                   |                                   |                           | 161.595        | <0.001 |
| 墨西哥裔美国人                              | 496(13.17)   | 118(13.86)                   | 136(14.27)                        | 130(13.58)                        | 112(11.27)                |                |        |
| 非西班牙裔的黑人                             | 830(20.61)   | 299(35.29)                   | 241(23.95)                        | 160(14.63)                        | 130(11.18)                |                |        |
| 非西班牙裔白人                              | 823(51.83)   | 137(37.76)                   | 173(48.71)                        | 226(54.16)                        | 286(63.89)                |                |        |
| 其他拉美裔                                | 266(6.57)  | 64(6.22)                     | 53(5.08)                          | 86(8.94)                          | 63(6.01)                  |                |        |
| 其他种族                                 | 253(7.82)  | 52(6.87)                     | 64(7.99)                          | 68(8.69)                          | 70(7.64)                  |                |        |
| 公民身份                                 |  |                              |                                   |                                   |                           | 2.486          | 0.220  |
| 非美国公民                                | 377(11.11)   | 74(8.96)                     | 103(12.36)                        | 104(12.63)                        | 96(10.45)                 |                |        |
| 美籍公民                                 | 2 283(88.64)                                       | 594(91.04)                   | 562(87.64)                        | 562(87.37)                        | 564(89.55)                |                |        |
| 婚姻                                   |  |                              |                                   |                                   |                           | 9.675          | 0.020  |
| 离婚                                   | 340(12.95)   | 87(13.01)                    | 85(12.32)                         | 81(13.71)                         | 87(14.13)                 |                |        |
| 与伴侣同住                                | 163(6.80)  | 43(6.20)                     | 35(6.98)                          | 47(9.04)                          | 38(5.70)                  |                |        |
| 已婚                                   | 1 185(47.59)                                       | 251(42.47)                   | 303(48.33)                        | 298(47.90)                        | 332(55.31)                |                |        |
| 未婚                                   | 351(13.83)   | 125(19.35)                   | 88(14.73)                         | 82(12.70)                         | 56(10.94)                 |                |        |
| 分居                                   | 120(3.46)  | 42(5.71)                     | 29(3.53)                          | 27(3.17)                          | 22(2.17)                  |                |        |
| 丧偶                                   | 417(12.77)   | 95(13.27)                    | 107(14.11)                        | 110(13.49)                        | 105(11.75)                |                |        |
| 高血压                                  |  |                              |                                   |                                   |                           | 8.805          | 0.010  |
| 否                                    | 856(36.35)   | 189(29.55)                   | 211(34.83)                        | 239(40.25)                        | 217(39.85)                |                |        |
| 是                                    | 1 812(63.65)                                       | 480(70.45)                   | 456(65.17)                        | 431(59.75)                        | 444(60.15)                |                |        |
| 糖尿病                                  |  |                              |                                   |                                   |                           | 4.687          | 0.080  |
| 否                                    | 1 482(58.99)                                       | 351(54.17)                   | 367(56.94)                        | 378(60.80)                        | 385(62.96)                |                |        |
| 是                                    | 1 186(41.01)                                       | 318(45.83)                   | 300(43.06)                        | 292(39.20)                        | 276(37.04)                |                |        |
| CVD 史                                |  |                              |                                   |                                   |                           | 2.667          | 0.180  |
| 否                                    | 1 925(75.19)                                       | 467(72.80)                   | 492(78.74)                        | 491(79.27)                        | 475(77.69)                |                |        |
| 是                                    | 653(22.25)   | 176(27.20)                   | 156(21.26)                        | 156(20.73)                        | 164(22.31)                |                |        |
| 教育程度                                 |  |                              |                                   |                                   |                           | 10.427         | 0.040  |
| 高中以下                                 | 444(11.02)   | 93(8.98)                     | 107(10.81)                        | 128(12.21)                        | 116(11.88)                |                |        |
| 高中                                   | 512(16.33)   | 155(21.21)                   | 127(15.96)                        | 111(15.41)                        | 119(13.70)                |                |        |
| 高中以上                                 | 1 707(72.51)                                       | 421(69.81)                   | 430(73.23)                        | 430(72.38)                        | 425(74.42)                |                |        |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )             | 31.55 ± 0.24                                       | 32.37 ± 0.40                 | 31.92 ± 0.52                      | 31.60 ± 0.54                      | 30.50 ± 0.42              | 11.650         | 0.010  |
| 随访时间(月)                              | 72.75 ± 1.27                                       | 73.28 ± 2.40                 | 72.50 ± 2.46                      | 74.01 ± 1.81                      | 71.70 ± 2.53              | 2.400          | 0.740  |
| 白细胞(10 <sup>9</sup> /L)              | 7.73 ± 0.10  | 7.53 ± 0.10                  | 8.05 ± 0.32                       | 7.62 ± 0.10                       | 7.70 ± 0.11               | 11.777         | <0.001 |
| 血红蛋白(g/dl)                           | 13.81 ± 0.05                                       | 13.42 ± 0.10                 | 13.82 ± 0.09                      | 13.82 ± 0.06                      | 14.13 ± 0.10              | 12.814         | <0.001 |
| ALT (U/L)                            | 25.66 ± 0.79                                       | 27.78 ± 3.12                 | 26.50 ± 1.33                      | 24.61 ± 0.81                      | 24.17 ± 0.58              | 8.446          | <0.001 |
| AST (U/L)                            | 26.70 ± 0.61                                       | 30.16 ± 2.41                 | 27.33 ± 1.15                      | 25.14 ± 0.53                      | 24.78 ± 0.45              | 10.232         | <0.001 |
| Tb (μmol/L)                          | 11.24 ± 0.13                                       | 11.52 ± 0.32                 | 11.17 ± 0.27                      | 10.77 ± 0.23                      | 11.55 ± 0.27              | 7.165          | <0.001 |
| ALP (mmol/L)                         | 76.54 ± 0.76                                       | 79.21 ± 1.36                 | 76.91 ± 1.44                      | 78.48 ± 2.22                      | 72.17 ± 1.06              | 45.016         | <0.001 |
| 白蛋白(g/L)                             | 41.17 ± 0.10                                       | 40.12 ± 0.20                 | 41.25 ± 0.20                      | 41.37 ± 0.16                      | 41.93 ± 0.17              | 8.696          | <0.001 |
| 肌酐(μmol/L)                           | 95.55 ± 2.36                                       | 96.96 ± 3.20                 | 96.83 ± 5.04                      | 92.39 ± 2.83                      | 95.90 ± 4.49              | 8.433          | <0.001 |
| 尿酸(μmol/L)                           | 350.54 ± 2.71                                      | 357.45 ± 4.42                | 347.67 ± 6.10                     | 346.19 ± 4.74                     | 351.86 ± 5.16             | 14.431         | <0.001 |
| 尿素(mmol/L)                           | 5.81 ± 0.08  | 5.77 ± 0.19                  | 5.72 ± 0.17                       | 5.68 ± 0.13                       | 6.01 ± 0.16               | 9.465          | <0.001 |
| 磷(mmol/L)                            | 1.21 ± 0.01  | 1.20 ± 0.01                  | 1.22 ± 0.01                       | 1.20 ± 0.01                       | 1.19 ± 0.01               | 25.402         | <0.001 |
| 钙(mmol/L)                            | 2.34 ± 0.00  | 2.32 ± 0.01                  | 2.34 ± 0.01                       | 2.34 ± 0.01                       | 2.35 ± 0.00               | 7.550          | <0.001 |
| HDL-c (mmol/L)                       | 1.29 ± 0.01  | 1.36 ± 0.03                  | 1.28 ± 0.02                       | 1.27 ± 0.02                       | 1.27 ± 0.02               | 7.021          | <0.001 |
| LDL-c (mmol/L)                       | 2.83 ± 0.03  | 2.87 ± 0.07                  | 2.76 ± 0.07                       | 2.92 ± 0.07                       | 2.79 ± 0.06               | 11.346         | 0.008  |
| eGFR [ml/(min·1.73 m <sup>2</sup> )] | 82.98 ± 0.92                                       | 83.60 ± 1.73                 | 85.00 ± 1.64                      | 83.09 ± 1.72                      | 80.75 ± 1.61              | 15.903         | <0.001 |
| UACR (mg/g)                          | 268.95 ± 25.59                                     | 415.36 ± 78.13               | 294.51 ± 51.41                    | 223.74 ± 32.35                    | 171.50 ± 22.90            | 11.777         | 0.004  |
| 膳食维生素 D(mcg)                         | 8.50 ± 0.28  | 6.43 ± 0.34                  | 8.26 ± 0.51                       | 9.07 ± 0.57                       | 9.67 ± 0.57               | 13.330         | <0.001 |
| CRP(mg/L)                            | 0.28(0.12,0.67)                                    | 0.37(0.13,0.75)              | 0.29(0.14,0.66)                   | 0.23(0.12,0.57)                   | 0.27(0.13,0.64)           | 1.060          | 0.210  |

**2.2 25(OH)D 与 CKD 预后的关系** Kaplan-Meier 生存分析和竞争风险模型显示,与 25(OH)D 水平较高的患者相比,25(OH)D 水平较低的患者全因死亡和 CVD 死亡风险显著增加,见图 2、3。加权后多变量 Cox 回归分析显示,在校正年龄、性别、种族、BMI、种族、慢性病史和实验室指标后,低 25(OH)D 水平与全因死亡率和 CVD 死亡率的增加显著相关。如表 2

所示,从最低到最高 25 (OH)D 类别 (0~45.9、>45.9~58.5、>58.5~78.6 和 >78.6),多变量调整的全因死亡风险成逐渐下降趋势(趋势性  $P$  值 <0.05)。表 3 结果显示,CVD 死亡风险同样呈下降趋势(趋势性  $P$  值 <0.05)。此外,25(OH)D 水平每增加一个标准差,CKD 患者的全因死亡风险就会降低 15%,CVD 死亡风险就会降低 20%。

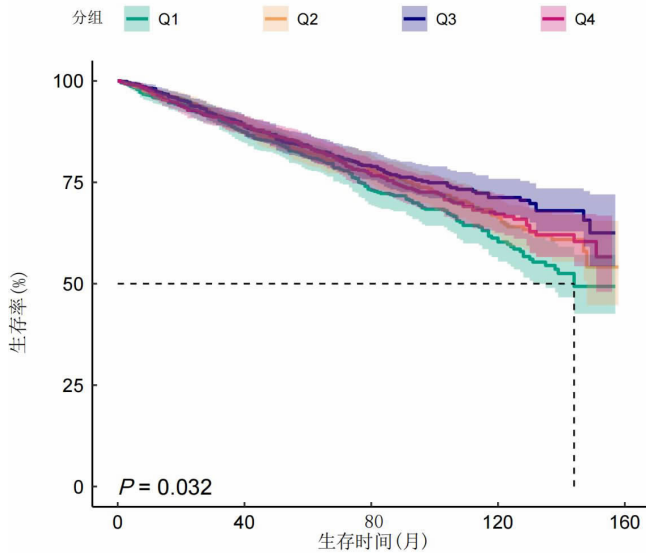


图 2 Kaplan-Meier 分析 25(OH)D 四分位数分组全因死亡率  
Figure 2 Kaplan-Meier analysis of all-cause death based on 25 (OH)D quartiles

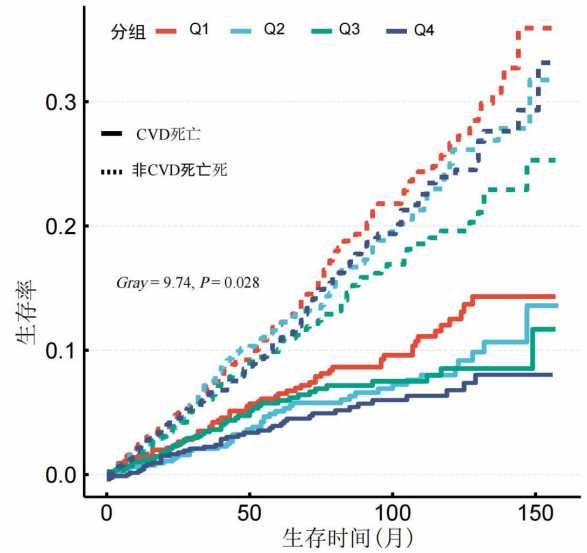


图 3 CVD 死亡累积发生率的竞争风险分析  
Figure 3 Cumulative incidence of CVD deaths based on the competing risks analysis

表 2 25(OH)D 与全因死亡率的相关性(Cox 回归模型)( $n=2\ 668$ )

Table 2 Association of 25(OH)D with all-cause mortality (Cox regression model) ( $n=2\ 668$ )

| 25(OH)D  | 未校正模型              |       | 模型 1               |        | 模型 2               |       |
|----------|--------------------|-------|--------------------|--------|--------------------|-------|
|          | HR(95%CI)          | P 值   | HR(95%CI)          | P 值    | HR(95%CI)          | P 值   |
| 每增加一个标准差 | 0.92 (0.85 ~ 0.99) | 0.022 | 0.82 (0.76 ~ 0.89) | <0.001 | 0.85 (0.77 ~ 0.94) | 0.001 |
| 分类       |                    |       |                    |        |                    |       |
| Q1       | 参照                 |       | 参照                 |        | 参照                 |       |
| Q2       | 0.83 (0.68 ~ 1.02) | 0.084 | 0.84 (0.68 ~ 1.04) | 0.116  | 0.9 (0.7 ~ 1.16)   | 0.423 |
| Q3       | 0.73 (0.59 ~ 0.9)  | 0.004 | 0.63 (0.5 ~ 0.79)  | <0.001 | 0.71 (0.54 ~ 0.93) | 0.013 |
| Q4       | 0.83 (0.67 ~ 1.02) | 0.080 | 0.64 (0.51 ~ 0.79) | <0.001 | 0.72 (0.55 ~ 0.94) | 0.014 |
| 趋势性 P 值  |                    | 0.036 |                    | <0.001 |                    | 0.006 |

注:未校正模型表示没有调整变量;模型 1 根据性别、年龄、种族、BMI、CVD、高血压和糖尿病进行调整;模型 2 调整性别、年龄、种族、BMI、吸烟、CVD、高血压、糖尿病、血红蛋白、ALT、AST、Tb、ALP、白蛋白、肌酐、尿酸、尿素、磷、钙、HDL-c、LDL-c、eGFR、UACR、膳食维生素 D、CRP。

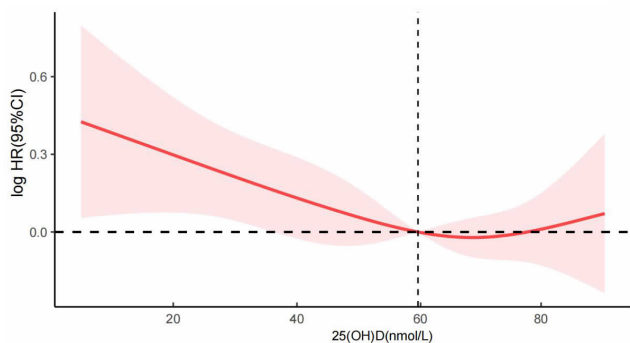
表 3 25(OH)D 与 CVD 死亡率的关系(竞争风险模型)

Table 3 Association of 25(OH)D with CVD mortality (competing-risk model)

| 25(OH)D  | 未校正模型              |       | 模型 1               |       | 模型 2                |       |
|----------|--------------------|-------|--------------------|-------|---------------------|-------|
|          | SHR(95%CI)         | P 值   | SHR(95%CI)         | P 值   | SHR(95%CI)          | P 值   |
| 每增加一个标准差 | 0.79 (0.68 ~ 0.92) | 0.003 | 0.80 (0.69 ~ 0.92) | 0.002 | 0.80 (0.67 ~ 0.94)  | 0.005 |
| 分类       |                    |       |                    |       |                     |       |
| Q1       | 参照                 |       | 参照                 |       | 参照                  |       |
| Q2       | 0.68 (0.45 ~ 1.02) | 0.060 | 0.69 (0.47 ~ 1.01) | 0.057 | 0.67 (0.33 ~ 1.35)  | 0.260 |
| Q3       | 0.66 (0.44 ~ 1)    | 0.051 | 0.65 (0.44 ~ 0.96) | 0.029 | 0.52 (0.25 ~ 1.07)  | 0.076 |
| Q4       | 0.52 (0.34 ~ 0.79) | 0.002 | 0.55 (0.37 ~ 0.82) | 0.003 | 0.470 (0.22 ~ 0.98) | 0.044 |
| 趋势性 P 值  |                    | 0.003 |                    | 0.004 |                     | 0.055 |

注:同表 2。

**2.3 25(OH)D 与 CKD 死亡率之间的剂量反应关系**  
 如图 4 所示, 加权后的限制性立方样条曲线显示, 在对几个潜在混杂因素进行校正后, 25(OH)D 与全因死亡率之间的非线性关联无统计学意义 ( $P_{\text{Nonlinear}} > 0.05$ )。此外, 25(OH)D 水平与全因死亡率呈负相关。



注: 对性别、年龄、种族、BMI、吸烟、CVD、高血压、糖尿病、血红蛋白、ALT、AST、Tb、ALP、白蛋白、肌酐、尿酸、尿素、磷、钙、HDL-c、LDL-c、eGFR、UACR、膳食维生素 D、CRP 校正后的加权限制性立方样条模型。

图 4 25(OH)D 与全因死亡率的限制立方样条图

Figure 4 Restricted cubic spline model for the associations between 25(OH)D and all-cause mortality

**2.4 亚组及敏感性分析** 如图 5 所示, 我们进行了亚组分析, 以调查人口统计学特征和合并症是否可以影响 25(OH)D 和全因死亡率之间的相关性。结果显示不同年龄(0 ~ 60 岁、>60 岁)、性别(男性、女性)、BMI (0 ~ 25 kg/m<sup>2</sup>, >25 ~ 30 kg/m<sup>2</sup>, >30 kg/m<sup>2</sup>)、种族、高血压史(是或否)、糖尿病史(是或否)和 CVD 史(有或无)的亚组中保持一致, 与 25(OH)D 无明显的交互作用(交互作用的  $P$  值均为  $>0.05$ )。值得注意的是, 25

(OH)D 与全因死亡率之间的相关性在 BMI 为 0 ~ 25 kg/m<sup>2</sup>、其他种族及无高血压的患者中均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。排除过去 12 月曾透析的参与者后, 敏感性分析仍得到了与之相似的结果, 这更增加了我们研究结果的稳健性, 见表 4。

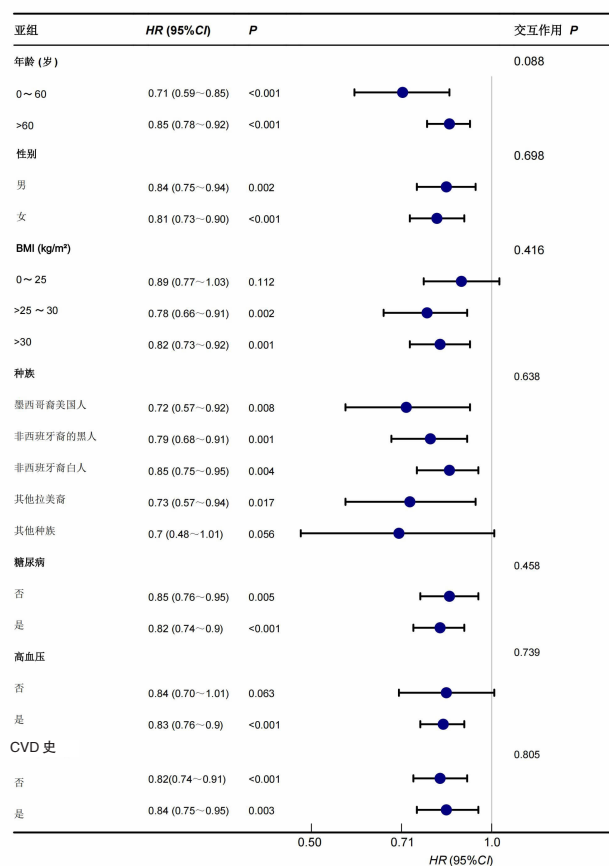


图 5 亚组分析 25(OH)D 与全因死亡率之间的关系

Figure 5 Forest plot for subgroup analysis of association between 25(OH)D and all-cause mortality

表 4 排除过去 12 个月内接受透析的 CKD 患者后 25(OH)D 与全因死亡率的关系 ( $n=2\ 621$ )

Table 4 Association between 25(OH)D and all-cause mortality after exclusion of CKD patients who underwent dialysis in the past 12 months ( $n=2\ 621$ )

| 25(OH)D 分类 | 未校正模型              |       | 模型 1               |        | 模型 2               |       |
|------------|--------------------|-------|--------------------|--------|--------------------|-------|
|            | HR(95%CI)          | P 值   | HR(95%CI)          | P 值    | HR(95%CI)          | P 值   |
| 每增加一个标准差   | 0.91 (0.84 ~ 0.98) | 0.012 | 0.80 (0.74 ~ 0.87) | <0.001 | 0.85 (0.77 ~ 0.93) | 0.001 |
| Q1         | 参照                 |       | 参照                 |        | 参照                 |       |
| Q2         | 0.82 (0.66 ~ 1.01) | 0.066 | 0.79 (0.63 ~ 0.98) | 0.035  | 0.9 (0.7 ~ 1.16)   | 0.414 |
| Q3         | 0.81 (0.66 ~ 1.01) | 0.057 | 0.61 (0.48 ~ 0.76) | <0.001 | 0.71 (0.54 ~ 0.93) | 0.014 |
| Q4         | 0.71 (0.57 ~ 0.89) | 0.002 | 0.59 (0.47 ~ 0.74) | <0.001 | 0.7 (0.54 ~ 0.91)  | 0.008 |
| 趋势性 P 值    | 0.024              |       | <0.001             |        | 0.003              |       |

注: 同表 2。

### 3 讨论

在这项具有全国代表性的横断面研究中, 本研究观察到 25(OH)D 水平与全因死亡和 CVD 死亡显著相关。这些结果在各种分层和敏感性分析中保持一致。限制性立方样条分析显示, 25(OH)D 水平与全因

死亡风险呈线性关系, 较低的 25(OH)D 水平与较高的全因死亡风险相关。值得注意的是, 关于 25(OH)D 与 CKD 患者死亡率之间关系的纵向数据很少。然而, 一项纳入 168 例 CKD 患者的小型观察性研究表明, 25(OH)D 可预测死亡和肾脏病进展<sup>[11]</sup>。观察性研究表

明,较低的 25(OH)D 水平与肾脏疾病进展显著相关<sup>[12-13]</sup>,维生素 D 缺乏被认为是 CKD 进展和死亡的预后因素。少量的队列研究表明,透析前 CKD 患者循环中 25(OH)D 水平降低提示全因死亡风险增加<sup>[14-15]</sup>。这些发现与本研究观察到的结果基本一致。

维生素 D 缺乏在 CKD 患者中很常见,甚至在早期阶段,而且比一般人群更明显。这可能是由于几个因素,包括由于肾单位减少和肾小管功能障碍导致的  $1\alpha$ -羟化酶活性降低<sup>[16-17]</sup>。关于 25(OH)D 缺乏与 CKD 患者预后相关的机制有多种,包括调节细胞增殖<sup>[17]</sup>、分化、免疫调节、骨代谢、通过肾素调节控制血压<sup>[18]</sup>,以及改变与动脉粥样硬化相关的炎症反应<sup>[19]</sup>。在肾脏中,维生素 D 信号与足细胞形态相关,通过保护足细胞减少肾脏疾病的进展。此外,维生素 D 及其类似物还通过免疫调节、抗炎和抑制 RAS 等机制改善肾小球硬化和间质纤维化<sup>[20]</sup>。

本研究发现,25(OH)D 缺乏同样增加 CVD 死亡率。可能的机制如下:25(OH)D 缺乏可能与成纤维细胞生长因子 23 (fibroblast growth factor 23,FGF23)有关,FGF23 的血清水平随着肾功能损害显著升高,FGF23 的上调直接导致  $1-\alpha$ -羟化酶活性降低,促使肾小管对磷的再吸收减少,并抑制 1,25-二羟基维生素 D 的产生。高浓度的 FGF23 与 CKD 患者的左心室肥厚、CVD 死亡和肾病进展相关<sup>[21]</sup>。

此外,本研究显示低 25(OH)D 水平与蛋白尿之间存在关联,这也可能是导致 25(OH)D 下降的原因之一<sup>[22]</sup>。正如有研究显示蛋白尿是 CKD 患者发生 CVD 和死亡的独立危险因素<sup>[23]</sup>。观察性研究报告,维生素 D 缺乏与蛋白尿、肾小球滤过率降低和 CKD 的快速进展有关<sup>[24]</sup>。在本研究中,Q1 组的 UACR 明显高于其他组,这更支持维生素 D 缺乏与更高的蛋白尿发生率相关的观点。此外,动物研究表明,维生素 D 对多种肾病模型的蛋白尿、肾小球结构维持和体液调节有有益作用<sup>[25]</sup>。

尽管本研究结果表明低 25(OH)D 是 CKD 患者死亡的危险因素,但关于 25(OH)D 在 CKD 中的作用及其最佳阈值仍缺乏文献共识。维持较高的血清 25(OH)D 水平对 CKD 患者预防骨质疏松和 CVD 以及保护免疫系统功能至关重要。多项研究表明,维生素 D 治疗不仅可以改善而且可以逆转足细胞损伤,尤其是在 1,25-(OH) d3 缺乏的动物模型中<sup>[26]</sup>。肾功能受损可导致维生素 D 代谢和活化受损,使血清 25(OH)D 水平进一步降低。因此,维持充足的血清 25(OH)D 对 CKD 患者的预后至关重要<sup>[27]</sup>。

本研究还发现非裔美国人/黑人总体上比其他种族患维生素 D 缺乏症的比例更高,这与已有的研

究不谋而合<sup>[28-29]</sup>。这也可以解释许多心脏代谢疾病在非裔美国人中也不成比例的高发病率也与维生素 D 的水平较低有关<sup>[28]</sup>。值得注意的是,维生素 D 代谢物的种族差异得到了充分的证明<sup>[22]</sup>。黑皮肤的 25(OH)D 水平较低,因为富含黑色素的皮肤减少了对合成维生素 D 所需的紫外线 B 的吸收,但我们没有注意到 25(OH)D 的种族与研究结果之间的显著交互作用。此外,与欧裔美国人相比,非裔美国人的全因死亡和与 CKD 相关的 CVD 风险更高<sup>[30]</sup>。这是一种独立的效应,与维生素 D 氧化应激/炎症相互作用有关,还是由于其他原因,目前尚不清楚。

本研究存在一些优势和局限性。本研究使用具有全国代表性的大型样本进行了分析,并针对人口统计学、检查和实验室协变量以及膳食中维生素 D 摄入量进行了校正,这使我们能够可靠地评估 25(OH)D 水平与研究结果之间的关系。敏感性和亚组分析进一步证实了我们结果的稳健性,获得了相似的结果。当然本研究也存在某些局限性。首先,观察性研究设计无法建立真正的因果关系,但我们在敏感性分析中排除了过去 12 个月内透析的参与者。其次,本研究仅校正了维生素 D 饮食摄入量,没有校正关于营养维生素 D 补充剂、活性维生素 D 类似物的使用信息。另外,由于信息是患者自我报告的,无法避免可能的测量误差。而且我们无法评估全因死亡及 CVD 死亡访视期间 25(OH)D 变化的影响,因为 25(OH)D 在本研究中只测量了一次,NHANES 2007—2018 仅收集基线时的 25(OH)D 信息,这可能低估了两者之间的联系。最后,虽然本研究已经调整了大范围的混杂因素,但仍可能存在残余或未测量的混杂因素。此外,未来的研究希望能进一步探索最佳的维生素 D 阈值水平以及探讨有效的治疗策略,以更加全面的改善 CKD 患者的预后。

总之,本研究发现 25(OH)D 与全因死亡率和 CVD 死亡率呈反“J”型关系,较低的 25(OH)D 与全因死亡和 CVD 死亡风险升高呈线性相关。这些结果支持 25(OH)D 对 CKD 死亡的独立预后价值。建议在当前对包括 ESRD 之内的所有 CKD 患者常规检测 25(OH)D,用于识别 CKD 死亡的高危人群,以帮助从预防性治疗中获益的高危个体。

**利益冲突声明** 本研究不存在任何利益冲突

#### 参考文献

- [1] Dharmarajan SH, Bragg-Gresham JL, Morgenstern H, et al. State-Level awareness of chronic kidney disease in the US [J]. American Journal of Preventive Medicine, 2017, 53(3): 300-307.
- [2] Kaneko K, Soty M, Zitoun C, et al. The role of kidney in the inter-organ coordination of endogenous glucose production during

- fasting[J]. *Molecular Metabolism*, 2018, 16: 203–212.
- [ 3 ] Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, et al. Revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and chronic kidney disease: Everolimus–Eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2015, 66(11): 1209–1220.
- [ 4 ] Burt MG, Mangelsdorf BL, Stranks SN, et al. Relationship between Vitamin D Status and Autonomic Nervous System Activity [J]. *Nutrients*, 2016, 8(9): 565.
- [ 5 ] De boer IH, Zelnick LR, 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 : the Journal of the American Medical Association*, 2019, 322 (19): 1899–1909.
- [ 6 ] Hong CL, Zhu HP, Zhou XD, et al. Association of blood Urea Nitrogen with cardiovascular diseases and All–Cause mortality in USA adults: results from NHANES 1999–2006 [J]. *Nutrients*, 2023, 15(2): 461.
- [ 7 ] Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease' [J]. *Kidney International*, 2013, 84(3): 622–623.
- [ 8 ] Zhang JL, Zhang AH. Relationships between serum Klotho concentrations and cognitive performance among older chronic kidney disease patients with albuminuria in NHANES 2011–2014 [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2023, 14: 1215977.
- [ 9 ] Cao Y, Li PX, Zhang Y, et al. Association of systemic immune inflammatory index with all–cause and cause–specific mortality in hypertensive individuals: Results from NHANES [J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14: 1087345.
- [ 10 ] Li RG, Li Y, Fan ZC, et al. L–shaped association of serum 25–hydroxyvitamin D with all–cause and cardiovascular mortality in older People with chronic kidney disease: results from the NHANES database prospective cohort study [J]. *BMC Public Health*, 2023, 23 (1): 1260.
- [ 11 ] Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Vitamin D in chronic kidney disease and dialysis patients[J]. *Nutrients*, 2017, 9(4): 328.
- [ 12 ] Kempker JA, Panwar B, Judd SE, et al. Plasma 25–Hydroxyvitamin D and the longitudinal risk of sepsis in the REGARDS cohort[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2019, 68(11): 1926–1931.
- [ 13 ] Duan SY, Lu F, Wu BY, et al. Association of serum 25 (OH) vitamin D with chronic kidney disease progression in type 2 diabetes [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2022, 13: 929598.
- [ 14 ] Fan YX, Ding L, Zhang YL, et al. Vitamin D status and All–Cause mortality in patients with type 2 diabetes in China [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2022, 13: 794947.
- [ 15 ] Dudenkov DV, Mara KC, Petterson TM, et al. Serum 25–Hydroxyvitamin D values and risk of All–Cause and Cause–Specific mortality: a Population–Based cohort study [J]. *Mayo Clinic Proceedings*. Mayo Clinic, 2018, 93(6): 721–730.
- [ 16 ] Hiemstra TF, Lim K, Thadhani R, et al. Vitamin D and atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2019, 104(9): 4033–4050.
- [ 17 ] Povaliaeva A, Bogdanov V, Pigarova E, et al. Impaired vitamin D metabolism in hospitalized COVID–19 patients [J]. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 2022, 15(8): 906.
- [ 18 ] Manson JE, Bassuk SS, Cook NR, et al. Vitamin D, Marine n–3 fatty acids, and primary prevention of cardiovascular disease current evidence[J]. *Circulation Research*, 2020, 126(1): 112–128.
- [ 19 ] Chew C, Reynolds JA, Lertratanakul A, et al. Lower vitamin D is associated with metabolic syndrome and insulin resistance in systemic lupus: data from an international inception cohort [J]. *Rheumatology (Oxford, England)*, 2021, 60(10): 4737–4747.
- [ 20 ] Arai Y, Kanda E, Iimori S, et al. The use of vitamin D analogs is independently associated with the favorable renal prognosis in chronic kidney disease stages 4–5: the CKD–ROUTE study [J]. *Clinical and Experimental Nephrology*, 2017, 21(3): 481–487.
- [ 21 ] Block GA, Pergola PE, Fishbane S, et al. Effect of ferric citrate on serum phosphate and fibroblast growth factor 23 among patients with nondialysis–dependent chronic kidney disease: path analyses [J]. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association*, 2019, 34(7): 1115–1124.
- [ 22 ] Bansal N, Katz R, Appel L, et al. Vitamin D metabolic ratio and risks of death and CKD progression [J]. *Kidney Int Rep*, 2019, 4 (11): 1598–1607.
- [ 23 ] Zhuo M, Jiang MY, Song R, et al. High prevalence and low awareness of albuminuria in the community setting in the KDSAP[J]. *Kidney Int Rep*, 2020, 5(4): 475–484.
- [ 24 ] Kendrick J, Andrews E, You ZY, et al. Cholecalciferol, calcitriol, and vascular function in CKD: A randomized, Double–Blind trial [J]. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2017, 12(9): 1438–1446.
- [ 25 ] Dos santos MS, Canale DNE, Bernardo DRD, et al. The restoration of vitamin D levels slows the progression of renal ischemic injury in rats previously deficient in vitamin D[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 625647.
- [ 26 ] Sonneveld R, Hoenderop JGJ, Stavenuiter AWD, et al. 1,25–Vitamin D3 deficiency induces albuminuria [J]. *American Journal of Pathology*, 2016, 186(4): 794–804.
- [ 27 ] Hsu S, Zelnick LR, Lin YS, et al. Differences in 25–Hydroxyvitamin D clearance by eGFR and race: a pharmacokinetic study [J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2021, 32(1): 188–198.
- [ 28 ] Albert CM, Cook NR, Pester J, et al. Effect of Marine omega–3 fatty acid and vitamin D supplementation on incident atrial fibrillation: a randomized clinical trial [J]. *The Journal of the American Medical Association*, 2021, 325(11): 1061–1073.
- [ 29 ] Ahmed JH, Makonnen E, Fotoohi A, et al. Vitamin D status and association of VDR genetic polymorphism to risk of breast cancer in Ethiopia[J]. *Nutrients*, 2019, 11(2): 289.
- [ 30 ] Chen TK, Appel LJ, Grams ME, et al. APOL1 risk variants and cardiovascular disease: results from the AASK (African American study of kidney disease and hypertension) [J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2017, 37(9): 1765–1769.