

新型活性維生素D₂在臨床腎臟病之運用

劉文治¹ 盧國城^{2,3} 詹正雄⁴ 白錫彥^{5,6,7}

衛生福利部嘉義醫院 ¹內科部腎臟科 ⁵內科部心臟內科

²耕莘醫院 腎臟科

³天主教輔仁大學醫學院

⁴國軍桃園總醫院 腎臟科

⁶弘光科技大學

⁷朝陽科技大學

摘要

慢性腎臟病患者相關的骨骼病變其主要原因為鈣、磷、維生素D₃、副甲狀腺素等代謝異常所致；而續發性副甲狀腺素過高或過低及血中鈣、磷的異常所導致的血管鈣化，是造成長期透析病人死亡的重要因素。慢性腎衰竭的病人常使用傳統的活性維生素D₃(1,25(OH)₂D₃; calcitriol)來治療其續發性副甲狀腺素亢進症。但使用 calcitriol 後，常發生副甲狀腺素受到過度抑制，骨骼成無力骨(Adynamic bone disease)的狀態，亦或是血鈣、磷的升高，這些情況均會增加血管鈣化的風險，而增加病人的死亡率。在慢性腎臟病初期階段，由於其腎小管1 α -hydroxylase 仍有活性，且1 α -hydroxylase 為受質依賴性(substrate-dependent)，只要給予足夠量生理性維生素(25(OH)D)，即會有 calcitriol 的產生。另近年來有新型活性維生素D₂的問世，除能有效降低副甲狀腺素亢進，其血鈣、磷的上升只有傳統 calcitriol 的十分之一。另新型活性維生素D₂尚且有骨骼外的益處，如心臟，降蛋白尿，改善免疫，腫瘤等方面均有其益處。本文除探討續發性副甲狀腺亢進治療外，擬將介紹新型活性維生素D₂其在腎臟醫學使用所帶來優點。

關鍵詞：生理性維生素25(OH)D (Calcidiol; 25(OH)D)
 活性維生素D₃ calcitriol (Calcitriol; 1,25(OH)₂D₃)
 新型活性維生素D₂ (Paricalcitol; 19-nor-1,25-(OH)₂ D₂)

前言

在慢性腎臟病的病人，當腎絲球過濾率小於20 ml/min時¹，血磷持續上升，血鈣下降、calcitriol減少、FGF-23和Kloth複合體增多，及代謝性酸中毒等等諸多因素，造成副甲狀腺

素不斷分泌增加及細胞增生，因而導致續發性副甲狀腺機能亢進。對於續發性副甲狀腺機能亢進的治療，目前在臨床上常使用的藥物為 calcitriol。但使用傳統 calcitriol 治療時常會面臨有高血鈣、高血磷及心臟血管鈣化的問題。為克服此等缺點，因而在臨床上有數種的新型維

生素D₂的製劑問世，用來治療續發性副甲狀腺亢進。這些新研發出的維生素D₂的製劑，除能有效降低副甲狀腺素外，且較不易引起高血鈣及高血磷的併發症。本文除介紹維生素D₃的生理作用外，亦將探討新一代活性維生素D₂製劑的優缺點。

一、續發性副甲狀腺亢進對於生理上的影響

一般而言，當腎功能逐漸變差，腎絲球過濾率約在60 ml/min以下時，而副甲狀腺素開始逐漸上升¹。當腎功能更加惡化時，副甲狀腺開始出現結節，副甲狀腺上維生素D受體及鈣離子受體的數目，隨著疾病的進展而越來越少；此時，即使立刻以鈣及維生素D₃來治療副甲狀腺素亢進，但因鈣及維生素D受體數目不足，療效的困難度增加很多。副甲狀腺素亢進對於生理有許多的影響，除了讓骨骼產生腎性骨病變的骨折、骨骼疼痛、骨髓纖維化之外，續發性副甲狀腺素亢進亦會造成全身性的傷害，如心臟血管的疾病、高血壓、發炎、血管鈣化及免疫功能等都會有受到副甲狀腺素升高的影響。

當慢性腎衰竭的病人在接受長期血液透析治療時，造成病人的死亡主要有兩種因素，第一個因素為心臟血管疾病，如心肌梗塞，心臟衰竭。當血中肌酸酐值超過1.5 mg/dl以上，其心臟血管疾病為一般人的二倍以上；而另一易造成死亡的因素為感染。在腎衰竭或血液透析的病人其免疫功能除有降低而增加感染的機會外，另可發現其血中的Cathelicidin (hCAP18)亦有下降，Cathelicidin為一種抗菌勝肽，其血中濃度越低，病人因感染而死亡的機會就大增²。

(一) 副甲狀腺對於心臟血管的影響

在一有4萬多位透析病人的大型研究分析其病人死亡原因，發現心衰竭、感染、貧血、透析不足等都會造成病患死亡。在尿毒症病人，當其鈣磷升高後，容易造成心臟血管的鈣化或骨化。所以鈣、磷、副甲狀腺素的異常，為造成尿毒症死亡的最重要原因³。

(二) 副甲狀腺對於骨質密度的影響

Rix et al研究發現，在慢性腎臟病的第2期至第4期時，其副甲狀腺素越高，骨密度或骨

量越低，並發現骨骼的密度和副甲狀腺呈現負相關⁴。Taal et al的研究結果得知，在慢性腎臟病第五期時，病人骨密度下降越多或骨質越少，其存活率越差；相反的當骨密度越高，病人的存活率越高⁵。

(三) 副甲狀腺素亢進對於骨骼的重塑過程的影響

在尿毒症的病人，除副甲狀腺素亢進會影響到骨骼的病變外，血磷升高、鈣減少、維生素D不足、及FGF-23的增加，都會影響到骨骼的重塑。在骨骼的重塑過程中(remodeling)，有兩種因素佔著重要的影響一為calcitriol，另一為副甲狀腺素。骨骼的重塑過程先由成骨細胞開始，成骨細胞合成分泌表現出RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor κ -B ligand)，作用在噬骨細胞的前驅細胞細胞膜上的RANK(Receptor Activator of Nuclear factor κ -B)受體，使其成熟分化成噬骨細胞，以進行骨質的重吸收。把老舊的骨質吸收後，成骨細胞再進行骨頭的生成。當副甲狀腺素亢進時，除加強噬骨細胞的作用外，亦讓身體處在一個發炎的狀態，此發炎的狀況也會刺激巨噬細胞分泌某些發炎激素，進而增加噬骨細胞的作用，如此將使骨質更差。所以在副甲狀腺素亢進時，有必要給予持續低劑量的維生素D₃或間歇性給予維生素D₃，降低副甲狀腺亢進，將使骨密度的增加有所幫助⁶。另外在副甲狀腺素增高時，骨置換率增加，骨密度明顯下降，容易骨折。對於瞭解骨骼重塑的情形，可以分析成骨細胞和噬骨細胞的多寡；但對於骨骼的品質，則須使用HRpQCT (Quantitative Computed tomography)，即定量的電腦斷層來評估骨質的良窳⁷。

(四) 副甲狀腺素和死亡率的關係

Kalantar-Zadeh et al (2006)從5萬多人的研究中發現，副甲狀腺素愈高死亡率越高⁸；同一研究也發現，當副甲狀腺素過低，病人存活率並不見改善。在2010年，KDOQI報告顯示副甲狀腺素和病患死亡率呈現“U-shaped association”，當PTH 越高死亡率越大，而PTH 越低時病人死亡率也是越高；但當病人的PTH超過600以上時，其死亡率反而有下降的趨勢，其原因可能

表一：各種維生素D及衍生物

非活性維生素D	活性維生素D
<ul style="list-style-type: none"> • Ergocalciferol (食用植物性的維生素D₂) • Cholecalciferol (為皮膚經由紫外線照射所產生的維生素D₃，血液循環內，進入肝臟前的衍生物) • Calcidiol (經由肝臟後所形成的25(OH)D) 	I. 1-Hydroxy Vitamin D <ul style="list-style-type: none"> • Alfacalcidol • Doxercalciferol (本身已是可作用的維生素D，也可經由肝臟再活化成1,25-Dihydroxyvitamin D) II. 1,25-Dihydroxyvitamin D ₃ / 1,25(OH) ₂ D ₃ : <ul style="list-style-type: none"> • Calcitriol III. Selective 1,25D (選擇性的維生素D): <ul style="list-style-type: none"> • Paricalcitol (新型活性維生素D₂) • Moxacalcitriol

是這群病人使用了活性維生素D受體的活化劑(VDRA)、活性維生素D類似物(D-mimetics)或擬鈣劑(calcimimetics)等藥物，雖然副甲狀腺素未見下降，但可能因而降低病人的死亡率⁹。所以使用 calcitriol 治療尿毒症的病人，對於病人的預後，有著重要的影響。

二、維生素D及其衍生物的合成及生理作用

維生素D及其衍生物可分為非活性維生素D和活性維生素D見(表一)。

(一) 維生素D的合成

維生素D可由陽光照射皮膚或食物中獲得。在皮膚中的7-dehydrocholesterol 經由陽光的紫外線照射後及溫度上升後會產25(OH)D₃(cholecalciferol)，25(OH)D₃亦可從動物中獲得，如魚油；而從植物中獲得為維生素D₂(ergocalciferol)。在血液中的D₂和D₃均與維生素D的結合蛋白(Vitamin D-binding protein; VDBP)結合後，被運送到肝臟，在肝臟經由CYP27A1(25-hydroxylase)酶水解作用後產生25(OH)D(calcidiol)。Calcidiol和維生素D結合蛋白結合後被送到腎臟近曲小管，透過megalin-mediated的路徑，以胞飲(endocytosis)的方式進入腎小管細胞¹⁰。25(OH)D在腎小管細胞內經由1 α -hydroxylase的作用後形成 calcitriol。calcitriol和維生素D受體(VDR)結合後進入細胞核內。在核內與RXR(Retinoid X receptor)結合形成 heterodimerizes。此 heterodimerizes 和 VDREs (Vitamin D Response Elements)反應，而表現出 calcitriol 的生理作用¹⁰。在 heterodimerizes 與 VDREs 反應時有一些 co-activator 附合在一起，

表二：影響1 α -醇素活性的因素

增強活性	減弱活性
血中磷酸鹽的下降	FGF-23的上升
副甲狀腺素的上升	calcitriol上升
血鈣的下降	血中磷酸鹽的上升
矯正代謝性酸中毒	

而發展出許多 calcitriol 的衍生物，產生出不同 calcitriol 的效果。calcitriol 在腎小管細胞內可被24,25-hydroxylase酶水解後，成為無活性的產物24,25 (OH)₂D₃。至於1 α -hydroxylase的代謝可被一些因素所影響見(表二)。Lu et al的研究發現，慢性腎臟病的病人，大部分都會有代謝性酸中毒，在矯正代謝性酸中毒後，副甲狀腺素就會有很明顯下降¹¹。在慢性腎臟病代謝性酸中毒時，近曲腎小管的1 α -hydroxylase酶會被抑制，矯正其酸中毒後，1 α -hydroxylase的活性增加，製造較多的 calcitriol，抑制副甲狀腺素的產生¹²。越來越多的證據顯示，身體其它組織亦能產生 calcitriol，因為全身細胞大都具有維生素D的結合蛋白(VDR)，CYP27B1及CYP24等酶。因此身體其它細胞能將25(OH)D轉變為 calcitriol。在血液中所循環的25(OH)D約為 calcitriol 的1000倍。因而25(OH)D₃對於很多細胞可以用自分泌(autocrine)或旁分泌(paracrine)的方式產生作用。

(二) 維生素D的生理作用

身上鈣磷等礦物質的代謝，主要是和 calcitriol 作用有關。calcitriol 可在小腸及腎小管上皮細胞經由TRPV5及TRPV6通道吸收鈣¹³。血中副甲狀腺素可刺激1 α -hydroxylase的作用，而提升血

中 calcitriol，因而增加鈣的吸收。但 calcitriol 可迴饋抑制副甲狀腺素的產生。在慢性腎臟病的病患，其 calcitriol 的濃度和 25(OH)D 濃度有關。尚未達到末期的慢性腎臟病，腎臟 1 α -hydroxylase 的活性和 25(OH)D 濃度呈現受質依賴 (substrate-dependent) 關係，當維生素D的原料-25(OH)D₃ 濃度越高，1 α -hydroxylase 的活性相對越強；相對的，當 25(OH)D 濃度越低時則 1 α -hydroxylase 的活性相對越弱¹⁴。當使用 calcitriol 時會抑制 1 α -hydroxylase，並且血液中 25(OH)D 濃度也會下降。calcitriol 除能增加血鈣外，尚有其他生理作用，其約 80% 以自分泌或旁分泌作用於心臟血管系統，降低心臟血管的風險。約以 20% 以內分泌的方式作用於小腸、骨骼、副甲狀腺等而調整身體內礦物質的作用¹⁵。

(三) 生理性維生素D的濃度

一般而言，我們所能偵測的血中維生素D為 25(OH)D，且能反應出慢性腎臟病病人其血中的維生素D是否足夠。25(OH)D 在血中的正常濃度為 30-80 ng/ml，若血中 25(OH)D 小於 10 ng/ml 為維生素D的缺乏 (deficiency)，若 25(OH)D 的濃度為 10-30 ng/ml 為維生素D的不足 (insufficiency)。NFK KDOQI (National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) 建議當血中 25(OH)D 小於 30 ng/ml 時，就需要補充 25(OH)D。在補充 25(OH)D 後，由於 1 α -hydroxylase 為受質依賴性，身體內 calcitriol 的受體效率會增加，而增強 calcitriol 的生理作用，但因 24-hydroxylase 活性亦增強，能水解 calcitriol 後，因此 calcitriol 濃度下降¹⁶。由於維生素D的受體也增加，因此不需要過多 calcitriol 即可治療副甲狀腺亢進。

在臨床上有文獻建議對於一般成人或慢性腎臟病的病人其 25(OH)D 應在 20 ng/ml 以上¹⁷，因此在 70 歲以下其 25(OH)D 的攝取量可至 600 IU/天，而 70 歲以上其攝取量可 800 IU/天¹⁵。

三、維生素D對身體各器官的作用

calcitriol 除可抑制副甲狀腺素的作用外，同時由於維生素D受體幾乎存在於所有有核細胞內。除在腎臟外，身體其他許多部位也具有

1 α -hydroxylase，如副甲狀腺等，故副甲狀腺本身可產生 calcitriol，來抑制副甲狀腺的分泌。所以 calcitriol 會影響其他身體組織上的功能，以下將其影響可分成骨骼系統及非骨骼系統分別探討。

(一) 骨骼系統

1. 對於骨骼重塑的作用

Lu et al (2006) 追蹤副甲狀腺素亢進的病人，發現副甲狀腺素越高的病人，其 IL6 亦會跟著上升，病人的發炎情況越嚴重；在給予 calcitriol 治療後發現不僅使細胞發炎激素 (IFN- γ , IL-2, IL-17) 減少，讓發炎情況降低，因而使副甲狀腺素降低。同時研究中發現血清中的發炎激素 IL6, BSAP (Bone specific alkaline phosphatase)，TRAP5b (Tartrate resistance acid phosphatase 5b)，在第 16 周隨著副甲狀腺素的下降而減少，而改善發炎狀況。在續發性副甲狀腺素亢進時，其本身不僅會促進骨骼的重塑作用加快，使成骨細胞，噬骨細胞活性更強，而副甲狀腺素本身並能使發炎反應增強。但使用活性維生素D治療後，骨骼的置換率會變慢，且其發炎狀況會減輕¹⁸。

(二) 非骨骼系統

1. 肌肉系統

對於遺傳性維生素D₃缺乏的孩童(如 CYP27B1 基因的缺陷)，因無法產生活性維生素D，將產生肌肉無力的狀況，但在給予 calcitriol 後，其肌無力的狀況可改善¹⁹。

2. 腫瘤

在 1930 至 1940 年代發現，在緯度越高的地區，其得到腫瘤的機會越大，並發現這群人其血中生理維生素D₃的量均較低下，其可能的原因是因為受到太陽紫外線照射的時間相對較少²⁰。因此在研究中發現維生素D及維生素D衍生物能抑制細胞的增生作用，並且大量的基因受到清楚活化或抑制而產生這種抗腫瘤的效果²¹。

3. 免疫及抗氧化的功能

calcitriol 具有免疫的調節功能，可以讓 T 細胞較能分化成保護性 T 細胞，如：TH2 增加，而 TH1 減少。副甲狀腺素亢進在接受維生素D治療後，T 細胞會傾向分化成 TH2。副甲狀腺素亢

進時細胞內抗氧化能力(Total Antioxidant Status; TAS)會有下降的情況，細胞內CD₄, INF- γ , IL-4有升高跡象。calcitriol治療後，將可發現細胞發炎激素(INF- γ , IL-2, IL-17)減少，使發炎情況減低，因此可調整自體免疫的能力，降低一些免疫疾病發生的機會²²。在Lu et al (2011)另外的實驗，當副甲狀腺素偏高，其發炎指數和氧化壓力指數也偏高，在接受calcitriol治療後的病人，血漿的抗氧化能力(Total Antioxidant Status; TAS)上升、CD₄T淋巴球表現皆會改變。

4. 對於心臟血管系統

當鈣、磷、副甲狀腺素持續增加時，這些血管平滑肌細胞有可能在形態及功能上會轉換為成骨細胞；此外，在嚴重發炎及氧化壓力大的情況下，間質細胞也會被刺激演化為成骨細胞，造成血管鈣化。若給予每天補充營養性維生素D 500u，可降低8%心臟血管的死亡率²³。維生素D在慢性腎臟病對於心臟血管的影響是雙峰性(Biphasic)性的影響，血中維生素D越差越好，但過高亦不佳²⁴。在動物的模式下給予適量的維生素D會減少動脈血管的鈣化，但相反地維生素D給予過高的劑量時，反而會讓動脈鈣化變的很嚴重(1.8 million U/Kg)。

5. 維生素D和感染的相關性

Liu PT et al在，Science提到²⁵，巨噬細胞內Toll-like receptor (TLR)可誘發維生素D殺菌反應，其主要的原由是巨噬細胞中的Toll-like受體被活化後，可提升維生素D受體基因及維生素D的1 α -hydroxylase而誘發殺菌的Cathelicidin肽濃度提升，甚至可消滅細胞內的結核菌。所以當存有TLR2/TLR1及維生素D時，cathelicidin活性就會增加，甚至在維生素D足夠時cathelicidin的mRNA也會成倍數增加。在lipopolysaccharide (LPS)作用於吞噬白血球或單核細胞後，也會經由Toll-like receptor (TLR) TLR2/TLR1特別是TLR2，進而使細胞內Cathelicidin增加，而加強其殺菌能力²⁶。

四、近年來維生素D₃觀察性研究

(一)慢性腎臟病的病人

在慢性腎臟病的病人，約有76%的病人

有維生素D的缺乏或不足；在進入末期腎臟病後，更有高達90%的病人為維生素D的不足²⁷。在第4期及第五期慢性腎臟病的病人有微小蛋白尿時，使用新型活性維生素D₂後微小蛋白尿將可降低27%²⁸。至於慢性腎臟病會造成維生素D₃下降的原因有三：

1. 從尿液中流失維生素D的結合蛋白。
2. 尿毒症患者皮膚的改變，即使是紫外線照射下，仍無法充足的合成有效的25(OH)D，除非是讓病人皮膚上塗特殊藥物或吃特殊藥物，使其增加對光敏感性。
3. 可能是營養攝取量不足或日曬不足²⁹。
4. 腎元的減少。

(二)血液透析病人

在NECOSAD研究發現762位開始接受血液透析的病人，追蹤6個月和3年的結果都是相同，即25(OH)D越低，因心臟血管造成的死亡率或是總死亡率就越高³⁰。另在最近的文獻回顧中發現，在慢性腎臟病的病人其25(OH)D若是較低者，腎功能惡化的速度較快，死亡率較高。所以25(OH)D缺乏的病人，不管是慢性腎臟病或是長期血液透析的病人其預後都較差³¹。

(三)腹膜透析的病人

在病人尚有殘餘腎功能接受腹膜透析時，使用新型活性維生素D₂連續3個月後，副甲狀腺素可從600降至300 pg/ml，蛋白尿的情況也有明顯改善³²。另一研究發現，腹膜透析的病人使用維生素D，不但可降低蛋白尿，腹膜蛋白流失會降低，腹膜脫水能力會增加，續發性副甲狀腺素亢進也會改善³³。

五、選擇性活性維生素D (新型活性維生素D₂; Paricalcitol)

(一)新型活性維生素D₂的基因表現

維生素D₂的受體結合劑(Binding affinities)和轉型活化劑(Transcriptional co-activators)的作用。

新型活性維生素D₂和受體結合後，與反應物質(VDREs)作用在細胞核內基因，造成一連串相關的活化劑發生反應，在不同的組織器官因不同的活化劑(co-activators)會有不同的作

用³⁴。而 calcitriol 和新型活性維生素D₂的活化劑不同，例如：新型活性維生素D₂為GRIP1和RAC3，都作用在相同的維生素D受體，但所產生的臨床效果就不同³⁵。例如在老鼠骨骼培養的實驗裡，當供給各種維生素D時，鈣的釋放都會隨著維生素D的量多而增多；但整體而言，用Doxercalciferol或是 calcitriol後，其所釋放的鈣，比使用新型活性維生素D₂為更多，因各種維生素D的活化劑不同，維生素D受體的親合性而有所不同。

(二) 新型活性維生素D₂對身體的影響

1. 骨骼的影響

有研究指出，動物體內的維生素D₃及植物體內的維生素D₂，二者所形成的生物效應無差異，如：抑制副甲狀腺素、增加鈣磷的吸收，及治療佝僂症。但D₂和 calcitriol 的生物效應卻有所不同，以抑制副甲狀腺素的功能而言，calcitriol是新型活性維生素D₂的3倍，但對鈣、磷的吸收，calcitriol為新型活性維生素D₂的10倍³⁶；所以同樣造成鈣磷吸收的情況下，新型活性維生素D₂相對於抑制副甲狀腺素的功能為 calcitriol 的3倍。在另一研究中發現新型活性維生素D₂能增加骨骼的置換率比起 calcitriol 有較少增加噬骨細胞的能力，而較能增加成骨胞的能力。新型活性維生素D₂對於骨骼的形成效果比 calcitriol 和活性Doxercalciferol更較強，新型活性維生素D₂能讓較多的鈣質進入骨頭而使骨質較好，雖然 calcitriol 和活性Doxercalciferol也有這種效用，但其強度不及新型活性維生素D₂³⁷。

2. 骨骼外的影響

(1) 能降低發炎作用

新型活性維生素D₂在治療糖尿病腎病變的病人後，各種發炎介質的 messenger RNA 指標都會下降，如IL-6, IL8, TNF- α , MCP-1均下降³⁸。另在接受 cisplatin 化療的病人，腎小管易產生的腎毒性，用TUNEL去染色後，可發現其腎小管呈發炎狀況，但用新型活性維生素D₂後，發現其發炎減少，在腎小管上皮細胞凋零比較少，纖維化的情況也減少，細胞增生的機會也降低³⁹。所以新型活性維生素D₂具有保護腎小

管的作用。

另在其他研究中發現，新型活性維生素D₂有二種方式可以預防 gentamycin 造成的腎臟傷害：第一是新型活性維生素D₂能中斷NF-kB/ERK signaling pathway，減少腎臟的發炎及纖維化破壞；第二是抑制上皮細胞轉變成間質細胞(Epithelial-to-Menchymal transition; EMT)的過程，讓腎小管細胞不易受傷⁴⁰。

(2) 降低血管鈣化的風險

在維生素D較多的情形下，可使平滑肌細胞變成成骨細胞，但在使用新型活性維生素D₂後可以發現血管比較不容易鈣化，另可發現使用新型活性維生素D₂後成骨細胞的骨骼標誌，如：RUNX2, Osteocalcin，都會降低⁴¹。新型活性維生素D₂減少血管鈣化的原因有二：第一、造成血鈣、磷上升較少，第二，讓血管平滑肌分化成成骨細胞的機會減少。至於血管鈣化的機轉，主要是在高血磷的狀況下，誘發Wnt/beta-Catenin的活化⁴²。若在此時給予 calcitriol，血管鈣化會比較厲害；但用新型活性維生素D₂後，血管鈣化相對較輕微，也可發現成骨細胞的標誌(BMP-2)變得較低。所以當高血磷誘發Wnt/Beta Catenin，可用新型活性維生素D₂降低其血管鈣化的程度。甚至在臨床上，發現可使用新型活性維生素D₂改善嚴重的 Calciphylaxis⁴³。

另在透析病人若其副甲狀腺素低於150 pg/ml時，除其骨骼呈無力骨狀態並且亦會增加血管鈣化的風險，因此將增加病人的死亡率⁴⁴。但在這些病人使用新型活性維生素D₂後其存活率將比使用傳統 calcitriol 或不接受維生素D治療的病人更佳⁴⁵。

(3) 糖尿病腎病變的影響

在一和糖尿病有關重要的研究，發現糖尿病的內皮細胞(HUVEC)以葡萄糖和AGE-HSA來做細胞培養，當細胞碰到較為高的葡萄糖時，血管內皮細胞會釋放出Thioredoxin interactivity protein (TXNIP)，而TXNIP會讓Thioredoxin (TRX)減少；TRX本身為一種抗氧化蛋白，可抗細胞凋零，因此TXNIP會造成細胞凋零增快。然而，在使用新型活性維生素D₂

後，經由高血糖所誘發出的TXNIP下降，細胞凋零減緩，但傳統的calcitriol卻無此效果⁴⁶。在尿毒症的老鼠，其血中的腎素上升TGF- β ，血管內皮細胞生長因子基因的作用增加，但在使用新型活性維生素D₂後，腎素的受體和AT1的受體都有下降的情形⁴⁷。另新型活性維生素D₂可增強腎小管上皮細胞及podocyte的功能，降低蛋白尿的產生。新型活性維生素D₂有中止尿毒症proliferating cell nuclear antigen (PCNA)的作用⁴⁸。

(4)對心臟血壓的影響

在尿毒症的老鼠，其血中的腎素上升，血管內皮細胞生長因子基因的作用增加，但在使用新型活性維生素D₂後，腎素的受體和AT1的受體都有下降的情形⁴⁷。因此研究發現維生素D和高血壓有相當程度的關聯，當25(OH)D的量不足時，血壓明顯增加，此作用機轉和腎素-血管張力素-留鹽激素系統有相關，所以在使用降血壓藥物前，可考慮合併用維生素D的時機。使用新型活性維生素D₂後，就如同使用腎素-血管張力素-留鹽激素系統的降壓藥(如：ACEI或ARB)一般⁴⁹。

新型活性維生素D₂除可降壓外，在心肌的效果上，可調整鈣的通透性及心臟的收縮性⁵⁰，亦可抑制腎素的分泌，及可調整細胞外基質的置換，對於血管的影響，有抗血管粥狀硬化的效果，可抑制血管鈣化，改善血管內皮細胞的功用。因此很多觀察性研究發現新型活性維生素D₂對於心臟血管的保護作用會優於傳統calcitriol⁵¹。

新型活性維生素D₂於血管周圍纖維化，亦有改善。在另一個研究中發現，把老鼠主動脈縮小，造成心臟衰竭，使用新型活性維生素D₂後，左心室心肌量沒有差異，但可發現心肌發炎的狀況減輕，很明顯的改善了纖維化⁵²。所以新型活性維生素D₂對心臟血管系統的心肌和血管都有保護的作用，對心肌的影響：減少過度增生、調整細胞膜鈣離子的通透性和心肌細胞的收縮、抑制腎素的分泌、調整細胞外基質(matrix)的置換率；對血管的影響：抗血管粥狀硬化、抑制血管鈣化、改善血管內皮細胞功能⁵⁰。

(5)降低致癌的風險

維生素D對抵抗癌症也有效果，韓國的實驗呈現，維生素D對於腸胃道癌細胞凋亡相關的蛋白質有所影響，實驗時給予足夠的新型活性維生素D₂，癌細胞會進行凋亡的路線⁵³。利用腸細胞對於細胞凋亡的影響，給予足夠的新型活性維生素D₂後細胞會進行凋亡的路線。

(6)維生素D對於維生素D受體的影響

在較早研究就已發現，給予維生素D後，維生素D的受體會增多，鈣的受體也會增多⁵⁴，在給予新型活性維生素D₂後，副甲狀腺上的維生素D受體的數目會增加，鈣的受體數目也會增加；因而在使用新型活性維生素D₂後，不需太多的維生素D，甚至不需多量的鈣⁵⁵。另外，在心臟肌肉方面，因尿毒症造成心肌上維生素D的受體減少，但使用新型活性維生素D₂後，維生素D受體的數目有增加的趨勢⁴⁸。

(7)維生素D和白血球的關係

由於25(OH)D為受質依賴型(substrate-dependent)，在尿毒症的患者，若給予高劑量25(OH)D(50000U BIW)，測得血清中25(OH)D會增加4倍，白血球中的維生素D受體會增加3倍，所以此時就不需要太多的活性維生素D，因此它同時可降低1 α -hydroxylase的活性。事實上，在給予高劑量的25(OH)D後，不僅是25(OH)D或calcitriol，24-hydroxylase等的濃度會上升，維生素D受體、吞噬細胞的激素，如：TLR2及Cathelicidin也都會增加⁵⁶。

六、目前新型活性維生素D₂的研究發展

在德國的大型研究，以新型活性維生素D₂治療副甲狀腺超過800的病人，又以磷大於8.06 mg/dl或磷小於8.06 mg/dl將病人分成二組，可發現在使用新型活性維生素D₂治療6個月後，副甲狀腺下降63%，且磷大於8.06 mg/dl的血中磷會慢慢下降；可知calcitriol使用後造成血磷上升的副作用，不會出現於使用新型活性維生素D₂的患者⁵⁷。因此可發現使用calcitriol的病人血中鈣、磷較高，其鈣磷乘積也較高⁵⁸。

IMPACT SHPT (Improved Management of iPTH with Paricalcitol-centered Therapy versus

Cinacalcet Therapy with Low-dose Vitamin D in Hemodialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism)的研究，在比較單獨使用新型活性維生素D₂或是合併使用擬鈣劑和低劑量維生素D的效果，28週後發現，使用新型活性維生素D₂的患者其副甲狀腺素明顯有意義的下降，達到治療效果，且不易造成低血鈣。至於治療方式，靜脈注射效果比口服好⁵⁹。另在PRIMO (Paricalcitol Capsules Benefits in Renal Failure Induced Cardiac Morbidity in Subjects With Chronic Kidney Disease Stage 3/4) 研究中發現新型活性維生素D₂不會改善左心室的心肌指標(mass index)，也不會改善舒張期的心衰竭功能。但可降低慢性腎臟病的病人在其因心血管疾病的住院率，並且能改善心衰竭的BNP指數。新型活性維生素D₂對於心功能指標，大都有明顯改善⁶⁰。所以選擇性活性維生素D₂對於慢性腎臟病-礦物骨病變，左心室肥大高血壓，蛋白尿均有改善的效果⁶¹。新型活性維生素D₂的優點見(表三)。

研究中發現使用Paricalcitol index (使用Paricalcitol劑量/serum PTH)當使用劑量越大時，病人死亡率越低⁶²。

結論

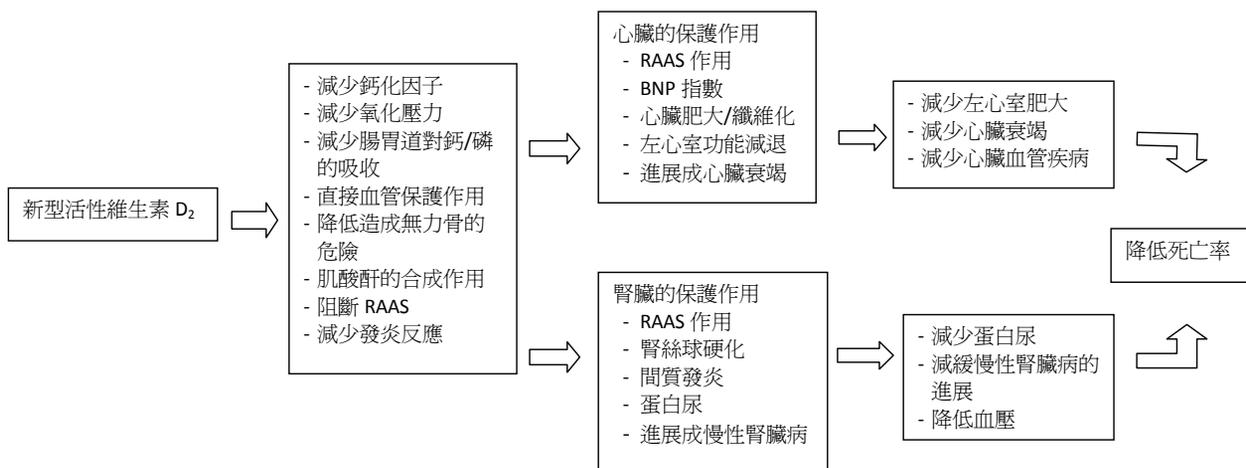
慢性腎臟病初期階段，由於其1 α -hydroxylase仍有活性，因此仍有calcitriol的產生。故在

第3期及第4期慢性腎臟病的病人，當其血中25(OH)D在30 ng/ml以下即需補充，如此較少發生副甲狀腺機能亢進。至於維生素D在透析前的慢性腎臟病的病人應盡量維持25(OH)D的濃度在30 ng/ml以上，可給予每天2000U的生理性維生素D。而選擇性活性維生素D₂為一種具選擇性維生素D受體的活化劑，其功用除在骨骼系統外，尚有降低氧化壓力、降低發炎作用、調降心臟和腎臟腎素的表現、並直接有血管的保護效果。選擇性活性維生素D₂從實驗及臨床的研究上發現，其能降低心血管鈣化的風險，降低發炎反應，降低蛋白尿，因而對於腎臟及心臟的保護作用均優於傳統calcitriol (圖

表三：選擇性活性維生素D₂的特色

- 能快速有效抑制副甲狀腺機能亢進
- 比較少有高血鈣及高血磷的風險
- 能促進骨礦物質代謝和骨骼的健康
- 對於calcitriol有阻抗性者，仍有效果
- 結合新型活性維生素D₂和25(OH)D效果會更好
- 慢性腎臟病的病人能保護腎絲球的過濾率，且能避免25(OH)D的不足
- 能降低或減少住院率及死亡率
- 明顯具有心臟血管的保護作用
- 能預防動脈粥狀硬化的進展及血管的硬化
- 能降低蛋白尿及降低RAA系統及降低腎小管的纖維化
- 能增強抗發炎反應
- 對糖尿病腎病變所引起蛋白尿有保護內皮細胞的功用
- 在慢性腎臟病的病人、腹膜透析的病人、血液透析的病人治療副甲狀腺素的效果都不錯
- 細胞凋亡機會減少

註解：RAA系統：Renin-Angiotensin-Aldosterone system.



圖一：新型活性維生素D₂ (Paricalcitol) 保護心臟和腎臟的作用機轉。

一)。即使在透析病人副甲狀腺素小於 150 pg/ml 或高血磷仍能降低心血管所引發的死亡率。

參考文獻

- Levin A, Bakris GL, 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. *Kidney Int* 2007; 71: 31-8.
- Gombart AF, Bhan I, Borregaard N, et al. Low plasma level of cathelicidin antimicrobial peptide (hCAP18) predicts increased infectious disease mortality in patients undergoing hemodialysis. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 418-24.
- Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2208-18.
- Rix M, Andreassen H, Eskildsen P, et al. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 56: 1084-93.
- Taal MW, Roe S, Masud T, et al. Total hip bone mass predicts survival in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63: 1116-20.
- Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science* 2000; 289: 1504-1508.
- West SL, Jamal SA. Determination of bone architecture and strength in men and women with stage 5 chronic kidney disease. *Semin Dial* 2012; 25: 397-402.
- Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 70: 771-80.
- Kalantar-Zadeh K, Shah A, Duong U, et al. Kidney bone disease and mortality in CKD: revisiting the role of vitamin D, calcimimetics, alkaline phosphatase, and minerals. *Kidney Int* 2010; 117: S10-21.
- Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F8-28.
- Lu KC, Shieh SD, Li BL, et al. Rapid correction of metabolic acidosis in chronic renal failure: effect on parathyroid hormone activity. *Nephron* 1994; 67: 419-24.
- Kronenberg HM. NPT2a--the key to phosphate homeostasis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1022-24.
- Boros S, Bindels RJ, Hoenderop JG. Active Ca(2+) reabsorption in the connecting tubule. *Pflugers Arch* 2009; 458: 99-109.
- Ishimura E, Nishizawa Y, Inaba M, et al. Serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D, 24,25-dihydroxyvitamin D, and 25-hydroxyvitamin D in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 1019-27.
- Gonzalez-Parra E, Rojas-Rivera J, Tunon J, et al. Vitamin D receptor activation and cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27 (Suppl 4): iv17-21.
- Vieth R, Milojevic S, Peltekova V. Improved cholecalciferol nutrition in rats is noncalcemic, suppresses parathyroid hormone and increases responsiveness to 1,25-dihydroxycholecalciferol. *J Nutr* 2000; 130: 578-84.
- Rosen CJ, Gallagher JC. The 2011 IOM report on vitamin D and calcium requirements for north america: clinical implications for providers treating patients with low bone mineral density. *J Clin Densitom* 2011; 14: 79-84.
- Lu KC, Tseng CF, Wu CC, et al. Effects of calcitriol on type 5b tartrate-resistant acid phosphatase and interleukin-6 in secondary hyperparathyroidism. *Blood Purif* 2006; 24: 423-30.
- Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008; 29: 726-76.
- Garland CF, Comstock GW, Garland FC, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. *Lancet* 1989; 2: 1176-8.
- Bouillon R, Eelen G, Verlinden L, et al. Vitamin D and cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006; 102: 156-62.
- Verstuyf A, Carmeliet G, Bouillon R, et al. Vitamin D: a pleiotropic hormone. *Kidney Int* 2010; 78: 140-45.
- Wolf M, Shah A, Gutierrez O, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72: 1004-13.
- Mizobuchi M, Towler D, Slatopolsky E. Vascular calcification: the killer of patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1453-64.
- Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311: 1770-3.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.
- Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, et al. Vitamin D affects survival independently of vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1128-35.
- Li Cavoli G, Schillaci O, Zagarrigo C, et al. Comment on "Haemodialysis using high cut-off dialysers for treating acute renal failure in multiple myeloma". *Nefrologia* 2012; 32: 396.
- Melamed ML, Thadhani RI. Vitamin D therapy in chronic kidney disease and end stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 358-65.
- Drechsler C, Verduijn M, Pilz S, et al. Vitamin D status and clinical outcomes in incident dialysis patients: results from the NECOSAD study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1024-32.
- Nigwekar SU, Bhan I, Thadhani R. Ergocalciferol and cholecalciferol in CKD. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 139-56.
- Coronel F, Rodriguez-Cubillo B, Cigarran S, Gomis A. Effects of oral paricalcitol on hyperparathyroidism and proteinuria in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2011; 27: 130-3.
- Coronel F, Cigarran S, Gomis A, et al. Changes in peritoneal membrane permeability and proteinuria in patients on peritoneal dialysis after treatment with paricalcitol - a preliminary study. *Clin Nephrol* 2012; 78: 93-9.
- Sjoberg S, Shi GP. Cysteine Protease Cathepsins in Atherosclerosis and Abdominal Aortic Aneurysm. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2011; 9: 138-47.

35. Issa LL, Leong GM, Sutherland RL, Eisman JA. Vitamin D analogue-specific recruitment of vitamin D receptor coactivators. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 879-90.
36. Finch JL, Tokumoto M, Nakamura H, et al. Effect of paricalcitol and cinacalcet on serum phosphate, FGF-23, and bone in rats with chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298: F1315-22.
37. Nakane M, Fey TA, Dixon DB, et al. Differential effects of Vitamin D analogs on bone formation and resorption. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006; 98: 72-7.
38. Sanchez-Nino MD, Bozic M, Cordoba-Lanus E, et al. Beyond proteinuria: VDR activation reduces renal inflammation in experimental diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012; 302: F647-57.
39. Park JW, Cho JW, Joo SY, et al. Paricalcitol prevents cisplatin-induced renal injury by suppressing apoptosis and proliferation. *Eur J Pharmacol* 2012; 683: 301-09.
40. Park JW, Bae EH, Kim IJ, et al. Renoprotective effects of paricalcitol on gentamicin-induced kidney injury in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298: F301-13.
41. Verdellen CW, Hoogduin CA, Keijsers GP. Tic suppression in the treatment of Tourette's syndrome with exposure therapy: the rebound phenomenon reconsidered. *Movement disorders : Mov Disord* 2007; 22: 1601-6.
42. Martinez-Moreno JM, Munoz-Castaneda JR, Herencia C, et al. In vascular smooth muscle cells paricalcitol prevents phosphate-induced Wnt/beta-catenin activation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012; 303: F1136-44.
43. Vargemezis V, Liakopoulos V, Kriki P, et al. Pivotal role of paricalcitol in the treatment of calcific uremic arteriopathy in the presence of a parathyroid adenoma. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 144-47.
44. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, et al. Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1827-35.
45. Cozzolino M, Brancaccio D, Cannella G, et al. VDRA therapy is associated with improved survival in dialysis patients with serum intact PTH \leq 150 pg/mL: results of the Italian FARO Survey. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3588-94.
46. Zitman-Gal T, Golan E, Green J, et al. Vitamin D receptor activation in a diabetic-like environment: potential role in the activity of the endothelial pro-inflammatory and thioredoxin pathways. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2012; 132: 1-7.
47. Freundlich M, Quiroz Y, Zhang Z, et al. Suppression of renin-angiotensin gene expression in the kidney by paricalcitol. *Kidney Int* 2008; 74: 1394-402.
48. Mizobuchi M, Nakamura H, Tokumoto M, et al. Myocardial effects of VDR activators in renal failure. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121: 188-92.
49. Tamez H, Thadhani RI. Vitamin D and hypertension: an update and review. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21: 492-9.
50. Cozzolino M, Stucchi A, Rizzo MA, et al. Vitamin D receptor activation and prevention of arterial ageing. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22: 547-52.
51. Teng M, Wolf M, Lowrie E, et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003; 349: 446-56.
52. Meems LM, Cannon MV, Mahmud H, et al. The vitamin D receptor activator paricalcitol prevents fibrosis and diastolic dysfunction in a murine model of pressure overload. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2012; 132: 282-9.
53. Park MR, Lee JH, Park MS, et al. Suppressive effect of 19-nor-1alpha-25-dihydroxyvitamin D₂ on gastric cancer cells and peritoneal metastasis model. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 1037-43.
54. Carrillo-Lopez N, Alvarez-Hernandez D, Gonzalez-Suarez I, et al. Simultaneous changes in the calcium-sensing receptor and the vitamin D receptor under the influence of calcium and calcitriol. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3479-84.
55. Wu-Wong JR, Nakane M, Gagne GD, et al. Comparison of the pharmacological effects of paricalcitol and doxercalciferol on the factors involved in mineral homeostasis. *Int J Endocrinol* 2010; 2010: 621687.
56. Stubbs JR, Idiculla A, Slusser J, et al. Cholecalciferol supplementation alters calcitriol-responsive monocyte proteins and decreases inflammatory cytokines in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 353-61.
57. Mekhail T, Kaur H, Ganapathi R, et al. Phase 1 trial of Anvirzel in patients with refractory solid tumors. *Invest New Drugs* 2006; 24: 423-7.
58. Mittman N, Desiraju B, Meyer KB, et al. Treatment of secondary hyperparathyroidism in ESRD: a 2-year, single-center crossover study. *Kidney Int* 2010; 117: S33-6.
59. Ketteler M, Martin KJ, Wolf M, et al. Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: results of the IMPACT SHPT study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3270-78.
60. Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, et al. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 674-84.
61. Cozzolino M, Bruschetta E, Stucchi A, Ronco C, Cusi D. Role of vitamin d receptor activators in cardio-renal syndromes. *Semin Dial* 2012; 32: 63-9.
62. Shinaberger CS, Kopple JD, Kovesdy CP, et al. Ratio of paricalcitol dosage to serum parathyroid hormone level and survival in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1769-76.

The Application of New Active Vitamin D₂ in Clinical Renal Medicine

Wen-Chih Liu¹, Kuo-Cheng Lu^{2,3}, Jenq-shyong Chan⁴, and His-Yen Pai^{5,6,7}

¹Department of Internal Medicine, ⁵Cardiology, Internal Medicine, Department of Health, Ministry of Health and Welfare, Chia-Yi Hospital;

²Division of Nephrology, Cardinal Tien Hospital;

³School of Medicine, Fu-Jen Catholic University, New Taipei City, Taiwan;

⁴Division of Nephrology, Taoyuan Armed Forces General Hospital;

⁶Hung Kung University;

⁷Chaoyang University of Technology

The main problem of chronic kidney disease – mineral bone disorder (CKD-MBD) is the metabolic abnormalities of calcium, phosphate, vitamin D and parathyroid hormone. Then, vessel calcification, mostly caused by secondary hyperparathyroidism, hypoparathyroidism, or abnormal serum calcium and phosphate level, is the major cause of death for long term dialysis patients. Usually, CKD patients receive active vitamin D₃ to treat secondary hyperparathyroidism. However, active vitamin D₃ may over suppress parathyroid to induce adynamic bone disorder, and brings hypercalcemia, or hyperphosphatemia problems. These may further increase the risks of vessel calcification and mortality. In early CKD, renal tubular 1 α -hydroxylase is still active and is substrate-dependent. Therefore, the enough amount of native vitamin D can produce active vitamin D₃ by the patient himself as needed. Recently, the new active vitamin D₂ not only efficiently decreases hyperparathyroidism but also has less increase in serum calcium and phosphate than traditional active vitamin D₃. In addition, new active Vitamin D₂ has extra-skeletal benefits, such as heart disease, proteinuria, immune, cancer etc. This review article will discuss the treatment of hyperparathyroidism and the other advantages of new active vitamin D₂ in clinical practice. (J Intern Med Taiwan 2013; 24: 288-298)