

慢性阻塞性肺疾病患者血清 25-羟基维生素 D₃ 水平的变化及其临床意义

东莞市第三人民医院 吴雷*, 东莞 523326

摘要 目的:分析慢性阻塞性肺疾病患者血清 25-羟基维生素 D₃[25(OH)D₃]水平的变化及与炎性指标的相关性。方法:随机选取住院治疗的 COPD 急性加重期患者 120 例为急性加重期组,选择同期门诊就诊的稳定期 COPD 患者 120 例为稳定期组,同时选取体检健康者 120 例为对照组,采用酶联免疫吸附法检测所有受试者血清中 25(OH)D₃、白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF-α)水平、中性粒细胞百分比(N%)和 C 反应蛋白(CRP)水平。结果:FEV₁/FVC 和 FEV₁% 预计值在 3 组之间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。急性加重期组和稳定期组的 25(OH)D₃ 水平低于对照组,IL-6、TNF-α、N%、CRP 水平高于对照组(均 $P < 0.05$)。3 组间 25(OH)D₃、IL-6、TNF-α、N% 和 CRP 水平比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。25(OH)D₃、IL-6、TNF-α、N% 和 CRP 是 COPD 发生的独立影响因素($P < 0.05$)。结论:COPD 患者患病过程中,血清 25(OH)D₃ 水平降低,IL-6、TNF-α、N% 和 CRP 水平升高。

关键词 慢性阻塞性肺疾病; 25-羟基维生素 D₃; 炎性指标

中图分类号 R563 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20180213

Changes and clinical significance of serum 25 (OH) D₃ in patients with chronic obstructive pulmonary disease WU Lei*. Dongguan Third People's Hospital, Dongguan 523326, China

Abstract Objective: To analyze the changes of serum 25 (OH) D₃ levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and the correlation between the levels of serum 25 (OH) D₃ and the levels of inflammatory cytokines. Methods: 120 patients with acute exacerbation of COPD hospitalized in our hospital were randomly selected as acute exacerbation group. 120 stable COPD outpatients at the same period served as stable group, and 120 healthy subjects were selected as control group. Fasting venous blood samples were obtained and enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect serum 25 (OH) D₃, interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor-α (TNF-α) levels, the percentage of neutrophils (N%) and C reactive protein (CRP). Results: The predictive value of FEV₁/FVC and FEV₁% was statistically significant among the three groups ($P < 0.05$). 25 (OH)D₃ levels in acute exacerbation group and stable group were lower, IL-6 and TNF-α levels, N% and CRP were higher than in the control group ($P < 0.05$ for all). There was significant difference in 25 (OH) D₃, IL-6, TNF-α, N% and CRP among three groups ($P < 0.05$ for all). 25 (OH) D₃, IL-6, TNF-α, N% and CRP were independent factors of COPD ($P < 0.05$). Conclusion: In COPD patients, serum 25 (OH) D₃ levels decreased, and IL-6, TNF-α, N% and CRP increased.

Key words Chronic obstructive pulmonary disease; 25-hydroxy vitamin D₃; Inflammatory index

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是呼吸系统常见病、多发病,气道过度炎症反应是 COPD 患者病情发生、发展的关键^[1~3]。有研究表明用于治疗骨骼钙化以及促进钙吸收的维生素 D 同时有抗炎以及调节免疫功能的作用^[4~6]。本文分析 COPD 患者血清 25-羟基维生素 D₃[25(OH)D₃]水平的变化及与炎性指标的关联性。

资料与方法

一般资料 选取 2014 年 7 月~2016 年 7 月在

东莞市第三人民医院住院治疗的 COPD 急性加重期患者 120 例(男 73,女 47)为急性加重期组,平均年龄(67.5 ± 9.6)岁;选择同期门诊就诊的稳定期 COPD 患者 120 例(男 69,女 51)为稳定期组,平均年龄(66.2 ± 8.3)岁;同时选取体检健康者 120 例为对照组(男 71,女 49),平均年龄(65.9 ± 8.9)岁。

纳入标准 COPD 组:①处于 COPD 急性加重期;②处于 COPD 稳定期。健康对照组为同期在我院体检中心做健康查体者,均无呼吸系统疾病及肺功能异常。所有入选者近半年无任何形式的维生素 D 补充治疗史,无影响 25(OH)D₃ 代谢的药物使用史,无糖皮质激素使用史等。

剔除标准 ①患有影响肺功能的其他疾病,如

* 通信作者:吴雷, E-mail:287333174@qq.com

支气管哮喘、支气管扩张、肺结核、重症肺炎等;②有明确的影响 25(OH)D₃ 水平的其他疾病,如甲状腺及甲状旁腺疾病、糖尿病、心血管疾病;③长期全身应用激素的患者,长期口服钙剂、25(OH)D₃ 制剂;合并肝肾功能不全;④全身各系统疾病急性状态的患者。

方法 通过调查问卷的方式收集所有受试者一般资料,如年龄、性别、病史、吸烟史、身高、体重等。

抽取受试者空腹外周静脉血 3 mL,2 h 内分离血清,静置于 -70℃ 保存。采用酶联免疫吸附法(ELISA)(艾恩斯生物科技有限公司)测定血清 25(OH)D₃、白细胞介素 6(IL-6)和肿瘤坏死因子(TNF-α)水平。采集受试者空腹外周静脉采血 3 mL,采用美国贝克曼血细胞分析仪(LH780),使用激光散射技术测定中性粒细胞百分比(N%)。采集受试者空腹静脉血 3 mL,室温下静置 30 min,3 000 r/min 离心 10 min,取上清液,保留至 -70℃ 冰箱备用,采用免疫散射比浊法检测 C 反应蛋白(CRP)水平。所有血样均重复检测 3 次,取平均值。

观察 3 组第一秒用力呼气流量(forced expiratory volume in one second, FEV₁)占预计值的百分比(FEV₁% 预计值),FEV₁/用力肺活量[FEV₁/(forced vital capacity, FVC)]。

统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计软件,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验;2 组间比较采用独立样本 *t* 检验或者采用秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

基本资料 3 组在性别、平均年龄、体重指数和吸烟与否等指标比较差异均无统计学意义(均 $P >$

0.05),见表 1。

25(OH)D₃、炎症因子水平及肺功能 3 组间 25(OH)D₃、IL-6、TNF-α、N% 和 CRP 水平比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。3 组间 FEV₁/FVC 和 FEV₁% 预计值比较差异均有统计学差异(均 $P < 0.05$),见表 2。

多因素分析 通过将 240 例患者的 25(OH)D₃、IL-6、TNF-α、N% 和 CRP 等 5 项数据进行 logistics 多因素回归分析,结果显示:25(OH)D₃、IL-6、TNF-α、N% 和 CRP 是 COPD 发生的独立影响因素($P < 0.05$),见表 3。

讨 论

Polkey 等^[7]对 NHANESIII 公布的数据进行研究发现,通过校正混杂变量之后,25(OH)D₃ 水平和肺功能之间的关系非常密切。COPD 的患者中大多数人患有维生素 D 缺乏症,并且与 COPD 严重程度呈正相关^[8]。COPD 导致的 25(OH)D₃ 缺乏,不是因为缺乏 25(OH)D₃ 而发生 COPD,现在还没有一个统一的说法证明在发生 COPD 的过程中 25(OH)D₃ 的作用^[9]。作为人体发育生长必备的维生素,维生素 D 能够在肝肾进行两次羟化催化之后变成 1,25-二羟基维生素 D₃[1,25(OH)2D₃],具有活性并能够和对应的受体产生生物学反应^[10]。研究证明,不仅光照不足、肝肾功能不全、肠胃不好等会影响到维生素 D 的含量,慢性肺部疾病也会导致维生素 D 缺乏,使用维生素 D 治疗炎症以及提高免疫力已经慢慢被关注^[11]。而报道也指出维生素 D 含量在肺功能不好的患者比正常人少得多^[12]。

COPD 患者肠胃功能减退,对营养物质的吸收效率不高,正常情况下,肠道组织能够吸收脂溶性维

表 1 3 组基本资料比较

组别	例	性别(例)		年龄(岁)	体重指数(kg/m ²)	吸烟/不吸烟(例)
		男	女			
急性加重期组	120	73	47	67.5 ± 9.6	23.2 ± 2.6	93/27
稳定期组	120	69	51	66.2 ± 8.3	23.7 ± 3.3	89/31
对照组	120	71	49	65.9 ± 8.9	22.9 ± 3.1	87/33

表 2 3 组 25(OH)D₃、炎症因子水平及肺功能的比较

组别	例	25(OH)D ₃ (ng/mL)	IL-6(mg/L)	TNF-α(ng/mL)	N%	CRP(mg/L)	FEV ₁ /FVC	FEV ₁ % 预计值
急性加重期组	120	21.78 ± 11.93 ^{*△}	288.43 ± 44.54 ^{*△}	37.31 ± 14.16 ^{*△}	63.82 ± 47.25 [*]	0.73 ± 0.05 ^{*△}	0.990 ^{*△}	0.869 ^{*△}
稳定期组	120	31.04 ± 14.45 [*]	215.27 ± 37.64 [*]	27.33 ± 10.12 [*]	45.17 ± 50.46 [*]	0.56 ± 0.04 [*]	0.964 [*]	0.775 [*]
对照组	120	46.27 ± 17.42	109.25 ± 28.76	17.43 ± 10.36	12.59 ± 34.72	0.44 ± 0.06	0.632	0.708

注:与对照组比较,^{*} $P < 0.05$;与稳定期组比较,[△] $P < 0.05$

表 3 多因素分析情况

指标	B	SE	Wald	Df	Sig	Exp(B)
25(OH)D ₃	-1.537	0.913	5.791	1	0.024	0.527
IL-6	1.467	0.657	6.273	1	0.014	3.993
TNF- α	0.984	0.495	5.273	1	0.036	2.506
N%	0.104	0.046	7.112	1	0.009	1.208
CRP	-5.753	1.917	9.646	1	0.003	0.005

生素 D, 故肠胃功能正常的人不会缺乏维生素 D^[13~15]。本研究显示, 25(OH)D₃、IL-6、TNF- α 、N% 和 CRP 是 COPD 发生的独立影响因素 ($P < 0.05$), 这表明 25(OH)D₃ 和 COPD 之间的关系可能是: ①缺乏 25(OH)D₃ 导致骨质疏松, 严重时出现椎体或者肋骨骨折, 引起肺功能下降。有学者对 50 岁以上的 3030 位 COPD 患者进行研究统计, 发现病情越严重的患者发生脊椎骨折的概率越大, 骨折会导致患者痛苦增加, 同时脊柱后凸胸廓面积变小, 通气不足导致肺功能下降, 因为胸肌的改变导致呼吸功能受到影响, 所以慢慢发展成 COPD^[16]。②气管上皮细胞在缺乏 25(OH)D₃ 的情况下, 上面的抗菌肽表达降低, 机体的抵抗能力随之下降, 之后就更容易感染细菌造成细菌繁殖。众所周知, COPD 急性加重是导致肺功能进行性下降的主要原因, 其中直接原因就是病毒、细菌或者其他非典型病原体的感染^[17]。超过半数的 COPD 急性加重的患者痰中找到细菌性病原体。Fanning 等^[18]发现, COPD 稳定期并发细菌感染的患者血清 25(OH)D₃ 水平明显下降, 提示维生素 D 缺乏的患者更容易发生呼吸道感染。③维生素 D 在肺组织细胞外通过影响金属蛋白酶保持基质平衡, 维生素 D 缺乏时, 基质金属蛋白酶活性增加, 影响基质平衡, 破坏肺功能抑制免疫功能, 进而逐渐发展成为 COPD。

参 考 文 献

- Morais SA, Oliveira HM, de Almeida JR, et al. Giant high-pressure pulmonary artery aneurysm in an elderly patient with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Rev Port Cardiol, 2016, 35(3):183. e1-183. e6.
- Jiang Z, Zhu L. Update on molecular mechanisms of corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2016, 16(3):1257-1263.
- Shawon MS, Perret JL, Senaratna CV, et al. Current evidence on prevalence and clinical outcomes of co-morbid obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review[J]. Sleep Med Rev, 2016, 14(2):834-841.
- Giorgio C, Anna G, Marco C, et al. Pulmonary nocardiosis in chronic obstructive pulmonary disease: a new clinical challenge[J]. Respir Med Case Rep, 2016, 12(1):2654-2661.
- 邓燕, 谢晨, 潘月影, 等. 按柠檬肠溶胶囊治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病疗效观察[J]. 内科急危重症杂志, 2016, 22(5):352-354.
- Kuwano K, Araya J, Hara H, et al. Cellular senescence and autophagy in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)[J]. Respir Investig, 2016, 54(6):397-406.
- Polkey MI. Chronic obstructive pulmonary disease: aetiology, pathology, physiology and outcome[J]. Medicine, 2016, 21(1):445-453.
- Russell R, Norcliffe J, Bafadhel M. Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic disease[J]. Medicine, 2016, 23(2):445-456.
- Zhou M, Fan C, Tian N. The effect of $\alpha 1$ -antitrypsin deficiency combined with increased bacterial loads on chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy: A prospective, parallel, controlled pilot study[J]. JAR, 2016, 28(2):1367-1374.
- Modlińska A, Buss T, Lichodziejewskanierko M. Palliative care in chronic obstructive pulmonary disease. [J]. Pneumonol Alergol Pol, 2016, 26(3):35-42.
- Torres-Duque CA, García-Rodríguez MC, González-García M. Is chronic obstructive pulmonary disease caused by wood smoke a different phenotype or a different entity[J]? Arch Bronconeumol, 2016, 41(2):2536-2542.
- Montuschi P, Malerba M, Macis G, et al. Triple inhaled therapy for chronic obstructive pulmonary disease[J]. Drug Discov Today, 2016, 26(2):318-324.
- Bos LD, Sterk PJ, Fowler SJ. Breathomics in the setting of asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 15(3):3216-3222.
- Passey SL, Hansen MJ, Bozinovski S, et al. Emerging therapies for the treatment of skeletal muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Pharmacol Ther, 2016, 13(2):166-172.
- 田攀文, 文富强. β 受体阻滞剂应用于慢性阻塞性肺疾病: 进展与挑战[J]. 内科急危重症杂志, 2016, 22(5):321-323.
- 崔立伟, 谢梦双, 肖伟. 慢性阻塞性肺疾病小气道病变的检测[J]. 内科急危重症杂志, 2016, 22(5):324-328.
- Nakken N, Janssen DJ, van den Bogaart EH, et al. An observational, longitudinal study on the home environment of people with chronic obstructive pulmonary disease: the research protocol of the Home Sweet Home study. [J]. BMJ Open, 2014, 20(1):411-417.
- Fanning M, McKean M, Seymour K, et al. Adherence to guideline-based antibiotic treatment for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in an Australian tertiary hospital[J]. Intern Med J, 2014, 13(1):449-456.

(2016-10-21 收稿 2017-12-22 修回)