

· 论 著 ·

慢性阻塞性肺疾病患者血清维生素 D 与炎症因子和肺功能相关性研究

刘秀卿, 李卓成[△], 李延武

(广东省深圳市第二人民医院检验科 518000)

摘要:目的 探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者血清维生素 D 与炎症反应和肺功能的相关性。方法 于 2014 年 5 月至 2015 年 4 月,选择急性加重期 COPD 患者 60 例,稳定期 COPD 患者 50 例,体检健康者 40 例,分析受试对象年龄、身高、体质量、吸烟情况等一般资料,采用 Medisoft 肺功能仪测量 1 秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)及呼气峰流速(PEF)。酶联免疫吸附试验检测血清 25-羟基维生素 D3[25(OH)D3]、白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)。分析各指标的组间差异及各指标间的相关性。结果 急性加重期和稳定期患者 25(OH)D3 水平低于健康者,IL-6、TNF- α 水平高于健康者($P<0.05$)。急性加重期患者 25(OH)D3 水平低于稳定期患者,IL-6、TNF- α 水平高于稳定期患者($P<0.05$)。急性加重期和稳定期 COPD 患者血清 25(OH)D3 水平与 IL-6、TNF- α 呈负相关($P<0.05$),与 FEV1、PEF 呈正相关($P<0.05$)。结论 COPD 患者体内存在明显的维生素 D 缺乏或不足,且与炎症反应和肺功能具有一定的相关性。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 维生素 D; 肺功能; 白细胞介素 6; 肿瘤坏死因子 α

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.13.014 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)13-1781-03

Correlations of serum vitamin D with lung function and inflammatory factors in COPD patients

LIU Xiuqing, LI Zhuocheng[△], LI Yanwu

(Clinical Laboratory, the Second People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen, Guangdong 518000, China)

Abstract: Objective To discuss the relationships between serum vitamin D and inflammatory response and lung function in chronic obstructive pulmonary disease(COPD) patients. **Methods** From May 2014 to April 2015, a total of 60 patients with acute exacerbation COPD(AE COPD), 50 patients with stable period COPD(SP COPD) and 40 healthy subjects were enrolled. Data of age, height, weight, smoking status and other general information were collected. Medisoft analyzer was used to detect forced expiratory volume in one second(FEV1), forced vital capacity(FVC) and peak expiratory flow(PEF). Enzyme linked immunosorbent assay was performed to detect serum levels of 25-dihydroxyvitamin D3[25(OH)D3], interleukin-6(IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α). Differences and correlation between indicators, mentioned above, were analyzed. **Results** Serum levels of 25(OH)D3 in COPD patients were lower, and those of IL-6 and TNF- α were higher than healthy subjects($P<0.05$). The levels of 25(OH)D3 in AE COPD patients were lower, and those of IL-6 and TNF- α were higher than SP COPD patients($P<0.05$). In COPD patients, serum 25(OH)D3 level was significantly negatively correlated with IL-6 and TNF- α ($P<0.05$), and positively correlated with FEV1 and PEF($P<0.05$). **Conclusion** Serum vitamin D levels in patients with COPD could be obvious lack or deficient, and might be correlated with inflammatory response and lung function.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; vitamin D; lung function; interleukin-6; tumor necrosis factor- α

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是呼吸系统常见病、多发病,是多种细胞参与的气道和肺组织慢性炎症性疾病,以不完全可逆的气流受限和肺功能进行性下降为特征,气道过度炎症反应是 COPD 患者病情发生、发展的关键^[1]。抑制炎症反应、减缓病情进展是 COPD 研究的热点和难点。近年来,相关研究表明维生素 D 除了在骨骼钙化和钙稳态中发挥重要作用外,在多种慢性疾病中也发挥重要作用,具有抗炎、调节免疫功能等重要作用^[2]。本研究分析了 COPD 患者血清维生素 D 与炎症指标和肺功能的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2014 年 5 月至 2015 年 4 月于本院住院治疗的急性加重期 COPD 患者 60 例(急性加重期组),于门诊就诊的稳定期 COPD 患者 50 例(稳定期组)。同期体检健康者 40 例纳入对照组。COPD 患者入选和排除标准如下。入选标准:符合 2007 年“COPD 全球倡议(GOLD)”相关诊断标准^[3]。排除标准:(1)合并哮喘、支气管扩张、肺癌、肺结核等肺部疾病;(2)合并与维生素 D 代谢有关的肺外疾病,如甲状旁腺疾病、

自身免疫性疾病等;(3)近 6 个月口服或静脉使用维生素 D 或服用影响维生素 D 代谢的药物,如激素、苯巴比妥等。

1.2 方法 收集所有受试者年龄、身高、体质量、吸烟情况等一般资料。采用 Medisoft 肺功能仪测试 COPD 患者肺功能,测量指标包括 1 秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)及呼气峰流速(PEF)。采集所有受试者晨起空腹静脉血,采用酶联免疫吸附法检测血清 25-羟基维生素 D3[25(OH)D3]、白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 线性相关分析,分析参数为相关系数(r)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 急性加重期组、稳定期组和对照组一般资料比较见表 1。年龄、性别和吸烟情况组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),3 组间具有可比性。

表 1 各研究组一般资料比较					
组别	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	性别(<i>n</i>)		吸烟(<i>n</i>)	
		男	女	是	否
急性加重期组	68.64±10.68	42	18	38	22
稳定期组	65.58±9.45	36	14	35	15
对照组	64.75±8.79	30	10	26	14
<i>F</i> 或 χ^2	1.956	0.378		1.365	
<i>P</i>	0.146	0.865		0.643	

2.2 25(OH)D3、IL-6 和 TNF-α 水平比较 急性加重期组检出 25(OH)D3 缺乏或不足 36 例, 25(OH)D3 水平正常 24 例。稳定期组检出 25(OH)D3 水平正常 38 例, 检出 25(OH)D3 缺乏或不足 12 例。对照组检出 25(OH)D3 缺乏或不足 14 例, 25(OH)D3 水平正常 26。急性加重期组和稳定期组血清 25(OH)D3 缺乏或不足例数明显多于对照组 ($P<0.05$), 急性加重期组血清 25(OH)D3 缺乏或不足例数明显多于稳定期组 ($P<0.05$)。急性加重期组和稳定期组 25(OH)D3 水平明显低于对照组, IL-6、TNF-α 水平明显高于对照组 ($P<0.05$)。急性加重期组 25(OH)D3 水平明显低于稳定期组, IL-6、TNF-α 水平明显高于稳定期组 ($P<0.05$)。各研究组间血清 25(OH)D3、IL-6 和 TNF-α 水平比较见表 2。

表 2 各研究组间血清 25(OH)D3、IL-6 和 TNF-α 水平比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	<i>n</i>	25(OH)D3 (ng/mL)	IL-6 (mg/L)	TNF-α (ng/mL)	
急性加重期组	60	22.89±13.04 [▲]	289.54±45.65 [▲]	38.42±15.27 [▲]	
稳定期组	50	32.15±15.56 [△]	216.38±38.75 [△]	28.44±11.21 [△]	
对照组	40	47.38±18.53	110.36±29.87	18.54±11.47	

注:与对照组比较,△ $P<0.05$;与稳定期组比较,▲ $P<0.05$ 。

2.3 25(OH)D3 与炎性指标相关性 急性加重期和稳定期患者血清 25(OH)D3 水平与 IL-6 呈负相关(r 分别为 -0.325 、 -0.376 , $P<0.05$), 与 TNF-α 也呈明显负相关(r 分别为 -0.412 、 -0.390 , $P<0.05$)。

2.4 25(OH)D3 与肺功能的相关性 血清 25(OH)D3 和 COPD 患者肺功能相关性研究结果见表 3。急性加重期患者血清 25(OH)D3 水平与 PEF 呈正相关($P<0.05$), 稳定期患者血清 25(OH)D3 水平与 FEV1、PEF 水平呈正相关($P<0.05$)。

表 3 血清 25(OH)D3 和 COPD 患者肺功能相关性				
肺功能指标	急性加重期组(<i>n</i> =60)		稳定期组(<i>n</i> =50)	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
FEV1	0.317	0.061	0.334	0.041
FVC	0.209	0.292	0.229	0.201
PEF	0.338	0.020	0.391	0.011

3 讨 论

COPD 具有发病率高、病死率高的特点, 严重危害人类生命健康。COPD 发病以气流受限为特征, 呈进行性发展, 病理改变主要表现为慢性支气管炎及肺气肿。有研究证实, COPD

是一种免疫介导的炎性疾病, 慢性炎症涉及各级支气管及肺泡, 因此控制慢性炎性反应是治疗 COPD 和缓解病情的关键^[4]。目前 COPD 治疗方法主要包括糖皮质激素、支气管舒张药物等的应用, 但控制慢性炎性反应效果欠佳。维生素 D 是人体生长发育所必需的一种维生素。维生素 D 进入体内后经过在肝、肾经 2 次羟化酶催化后, 生成具有活性的 1,25-二羟基维生素 D3[1,25(OH)₂D₃], 进而结合相应的受体而发挥生物学效应。有研究显示, 维生素 D 缺乏除了与光照不足、胃肠吸收障碍或肝肾功能不全等因素相关之外, 还与空气中有害颗粒所致的慢性肺部疾病相关^[5]。维生素 D 的抗炎和免疫调节作用逐渐成为各领域研究的热点, 相关研究也证实肺功能低下患者存在维生素 D 缺乏或不足^[6]。本研究主要分析了 COPD 患者体内维生素 D 水平与炎症和肺功能的相关性。

本研究结果显示, 急性加重期和稳定期 COPD 患者 25(OH)D3 水平低于健康者、25(OH)D3 缺乏或不足者例数多于健康者, 且急性加重期患者 25(OH)D3 水平明显低于稳定期患者、25(OH)D3 缺乏或不足者例数多于稳定期患者 ($P<0.05$), 说明不同病情 COPD 患者间存在明显的维生素 D 水平差异, 且 COPD 患者较健康者更易出现维生素 D 缺乏或不足。维生素 D 水平与 COPD 患者肺功能损伤严重程度相关, 可能因为 COPD 患者随着肺功能下降, 外出活动频率及时间随之降低, 接受光照的时间和频率也逐步降低。COPD 患者常常伴有胃肠功能减退, 导致维生素等营养物质吸收障碍, 但维生素 D 属于脂溶性维生素, 易被肠道组织吸收, 因此正常饮食情况下通常不会出现维生素 D 缺乏。急性加重期和稳定期 COPD 患者 IL-6、TNF-α 水平高于健康者, 且急性加重期患者明显高于稳定期患者 ($P<0.05$), 进一步证实炎性反应参与了 COPD 发生、发展过程。相关性分析显示, COPD 患者血清维生素 D 水平与 IL-6、TNF-α 呈负相关, 证实 COPD 患者体内炎性反应与维生素 D 缺乏或不足存在一定相关性。血清维生素 D 与肺功能指标的相关性研究结果显示, 急性加重期和稳定期 COPD 患者血清 25(OH)D3 水平与 FEV1、PEF 呈正相关 ($P<0.05$)。呼吸困难是 COPD 主要临床症状, 改善肺功能、缓解临床症状是治疗 COPD 的主要目的。FEV1、PEF 是评估患者肺功能的灵敏指标, 血清 25(OH)D3 水平与 FEV1、PEF 呈正相关, 说明补充维生素 D 可能是辅助治疗 COPD 的有效方法, 与类似研究报道相符, 但仍需大样本量的临床研究和实验室研究证实^[7]。本研究表明维生素 D 与 COPD 患者肺功能存在相关性的原因可能与维生素 D 的抗炎作用有关。COPD 发病机制涉及多种炎性细胞, 以及炎性因子介导的调控网络, 其中最主要的炎性因子包括 IL-6、TNF-α^[8-9]。维生素 D 作为一种类固醇激素, 在肺部被活化而发挥作用; 在固有免疫反应中, 维生素 D 可作用于单核巨噬细胞, 增强宿主防御功能。维生素 D 缺乏可诱导单核巨噬细胞分泌 IL-6、TNF-α 等炎性因子, 也能抑制 TNF-α 对角蛋白细胞分泌基质金属蛋白酶的诱导作用^[10]。也有研究者认为, 维生素 D 缺乏引起的骨质疏松症可导致患者脊柱后凸, 使胸廓变形而影响呼吸功能, 降低 FEV1、FVC 水平^[11]。此外, 维生素 D 缺乏可导致单核巨噬细胞产生抗菌肽减少, 影响宿主防御功能, 使非正常菌群增加, 进而促发肺部炎症反应^[12]。

本研究结果证实, COPD 患者体内存在明显的维生素 D 缺乏或不足, 且与炎性反应和肺功能具有一定的相关性。补充维生素 D 可能有助于 COPD 的治疗, 但具体的作用机制尚未阐明, 有待于进一步研究。 (下转第 1785 页)

在很多因素共同作用的情况下就很容易产生动脉粥样硬化,本研究证实高 Hcy 血症是动脉粥样硬化发生的独立危险因素,与之前的研究报道一致^[1]。Hcy 水平升高患者一般会患有高血压,这样的患者动脉更容易导致动脉粥样斑块的形成^[6-7]。有研究发现血浆中 Hcy 水平与血压以及脑梗死的发生密切相关^[8-9]。本研究发现,动脉中有斑块组的患者血浆 Hcy 水平显著高于无斑块组患者,对各种因素进行校正之后,血浆中 Hcy 水平仍然是动脉粥样斑块形成的独立危险因素。Hcy 代谢的关键酶是 MTHFR,研究发现该酶的基因突变,尤其是 C677 位点突变为 T 之后,可使酶的活性下降 70% 左右,进而使得血浆中 Hcy 水平发生显著变化^[10]。本研究结果发现,血浆 Hcy 水平升高最明显的是 C677 突变的纯合子 TT 患者,而且患者 T 位点发生突变后血浆 Hcy 明显升高。这表明血浆 Hcy 水平的高低与 T 位点突变相关。这些结果提示 Hcy 对血管损害的程度与 MTHFR C677 位点 C 向 T 的突变的程度相关。携带 MTHFR C677TT 基因型的人群发生动脉粥样硬化的风险高于 CT 杂合型及 CC 野生型人群,这将会成为动脉粥样硬化初级预防以及早期治疗的新思路^[11-12]。

本研究表明,MTHFR C677 位点 C 向 T 突变可能是动脉粥样硬化形成的遗传性易感因子,该突变通过影响血浆中 Hcy 水平使得高血压患者动脉粥样斑块形成的风险明显增加。

参考文献

[1] 林小慧,陈梅玲,李清华,等. 脑梗死患者颈动脉斑块与血浆同型半胱氨酸水平及亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性的关系[J]. 中国动脉硬化杂志,2011,19(9):761-764.

[2] 张俊,郭富强. 高同型半胱氨酸血症与缺血性脑卒中的研究进展[J]. 实用医院临床杂志,2013,10(2):151-154.

[3] Yang B, Liu Y, Li Y, et al. Geographical distribution of MTHFR C677T, A1298C and MTRR A66G gene polymorphisms in China: findings from 15357 adults of Han nationality[J]. PLoS One, 2013, 8(3): e57917.

(上接第 1782 页)

参考文献

[1] 刘正会,李丽. 炎症因子的变化在慢性阻塞性肺疾病病程发展中的应用探讨[J]. 临床肺科杂志,2013,18(9):1565-1567.

[2] Ali H, Hussein S. Serum magnesium and not vitamin D is associated with better QoL in COPD: A cross-sectional study[J]. Respir Med, 2015, 109(6): 727-733.

[3] 邱川,李明才,武燕,等. 慢性阻塞性肺疾病气道炎症的研究进展[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2011,10(2):196-199.

[4] 袁义,杨刚. 慢性阻塞性肺疾病评估测试在急性加重期的研究[J]. 临床肺科杂志,2014,19(5):807-809.

[5] Jung JY, SK Young, KK Se, et al. Relationship of vitamin D status with lung function and exercise capacity in COPD[J]. Respirology, 2015, 20(5): 782-789.

[6] Zendedel A, Gholami M, Anbari K, et al. Effects of vitamin D intake on FEV1 and COPD exacerbation: A randomized clinical trial study[J]. Glob J Health Sci, 2015, 7(4): 243-248.

[4] 尹春琳,徐东,魏嘉平,等. 急性冠状动脉综合征患者同型半胱氨酸与亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性及其与冠心病其他危险因素的相关分析[J]. 中国循环杂志,2013, 28(4): 254-257.

[5] 潘琦,郭立新,初明峰,等. 糖尿病患者同型半胱氨酸及其代谢相关酶基因多态性与颈动脉内膜——中膜厚度的关系[J]. 中国动脉硬化杂志,2005,13(2):195-198.

[6] 张树琛,鲁炳怀,朱凤霞. 原发性高血压患者血浆同型半胱氨酸水平的研究[J]. 实用医技杂志,2008,15(25): 3353-3354.

[7] 方理刚,朱文玲,朱广瑾,等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性、同型半胱氨酸和叶酸与冠脉病变支数的关系[J]. 中国医学科学院学报,2003,25(2):128.

[8] Linnebank M, Moskau S, Semmler A, et al. A possible genetic link between MTHFR genotype and smoking behavior[J]. PLoS One, 2012, 7(12): e53322.

[9] Hotoleanu C, Chouky E. Hyperhomocysteinemia and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism in a patient with coronary artery disease and repetitive miscarriages[J]. Rom J Intern Med, 2012, 50(4): 313-316.

[10] 王克义,李保华,冷建杭,等. 血浆同型半胱氨酸水平与脑梗死的相关性研究[J]. 中国临床神经科学,2013,14(2): 95-96.

[11] 程红兵,陈云霞,武延隼,等. 老年人群血浆 HCY 水平与 MTHFR C677T 基因多态性[J]. 长治医学院学报,2012, 26(6): 401-403.

[12] 陈路明,王若丹,帅杰. 血中同型半胱氨酸和亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 基因多态性与脑血管狭窄的关系[J]. 中国脑血管病杂志,2013,10(3):119-124.

(收稿日期:2016-02-12 修回日期:2016-04-16)

[7] Pollard SL, Lima JJ, Checkley W. Vitamin D and COPD: who benefits from supplementation [J]. Lancet Respir Med, 2015, 3(2): 89-91.

[8] 陆晶晶,郑永华,尹琦,等. 白介素 6、白介素 17 与慢性阻塞性肺疾病相关性研究[J]. 临床肺科杂志,2010,15(7): 940-941.

[9] 张永,程德云,王慧,等. 慢性阻塞性肺疾病大鼠肺内白细胞介素-8 和肿瘤坏死因子- α 与气道炎症的关系研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2003,2(6):335-339.

[10] Persson LJ, Aanerud M, Hiemstra PS, et al. Vitamin D, vitamin D binding protein, and longitudinal outcomes in COPD[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0121622.

[11] Malinovschi A, Masoero M, Bellocchia M, et al. Severe vitamin D deficiency is associated with frequent exacerbations and hospitalization in COPD patients [J]. Respir Res, 2014, 15(1): 131.

[12] Mekov E, Slavova Y, Tsakova A, et al. Vitamin D deficiency and insufficiency in hospitalized COPD patients [J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0129080.

(收稿日期:2016-01-28 修回日期:2016-04-03)