

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.07.021

补充维生素 D 预防炎症性肠病患者上呼吸道感染的临床研究

苗云凤¹, 蒲 燕², 刘海霞^{3△}

陕西省汉中市中心医院:1. 急诊医学科;2. 院前急救科;3. 全科医学科, 陕西汉中 723000

摘 要:目的 观察口服补充维生素 D 对炎症性肠病 (IBD) 患者上呼吸道感染的影响。方法 2018 年 10 月至 2019 年 3 月前瞻性收集于该院就诊的 IBD 患者 226 例, 依据随机、对照及双盲的原则分为安慰剂组和维生素 D 组, 每组 113 例。定期随访患者服用补充剂情况, 随访周期为 6 个月。随访内容为上呼吸道感染发生情况。排除失访、临床信息不完整及不符合双盲标准的样本后维生素 D 组实际纳入 98 例, 安慰剂组实际纳入 94 例。比较两组补充剂干预前后血清钙、25 羟维生素 D (25-OH D)、甲状旁腺激素水平, 观察维生素 D 服用后的不良反应发生情况。**结果** 维生素 D 组上呼吸道感染发生率低于安慰剂组 ($P < 0.05$)。两组患者补充剂干预前血钙、25-OH D 及甲状旁腺激素水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 与干预前比较, 维生素 D 组干预后 25-OH D 和甲状旁腺激素均升高, 且均高于安慰剂组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者在服用补充剂后均未见明显不良反应。**结论** 补充维生素 D 可有效降低 IBD 患者上呼吸道感染发生率, 且未见明显不良反应。

关键词: 维生素 D; 炎症性肠病; 上呼吸道感染

中图法分类号: R574.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)07-0957-03

Clinical study of vitamin D supplementation to prevent upper respiratory tract infections in patients with inflammatory bowel disease

MIAO Yunfeng¹, PU Yan², LIU Haixia^{3△}

1. Department of Emergency Medicine; 2. Department of Pre-hospital Emergency; 3. Department of General Practice Medicine, Hanzhong Municipal Central Hospital, Hanzhong, Shaanxi 723000, China

Abstract: **Objective** To observe the effect of oral vitamin D supplementation on the patients with inflammatory bowel disease (IBD) complicating upper respiratory tract infection. **Methods** A total of 226 cases of IBD treated in this hospital from October 2018 to March 2019 were prospectively collected. The patients were divided into the placebo group and vitamin D group according to the randomization, control and double-blind principle, 113 cases in each group. The supplementation situation in the cases were followed up regularly, and the follow-up cycle was 6 months. The follow-up content included the occurrence of upper respiratory tract infections. The vitamin D group practically included 98 cases after excluding the samples of lose follow up, incomplete clinical information and inconformity to the double blind standard. The placebo group practically included 94 cases. The serum calcium, 25 hydroxyvitamin D (25-OH D) and parathyroid hormone (iPTH) levels before and after supplements intervention were compared between the two groups, and the adverse reactions occurrence after taking vitamin D was observed. **Results** The occurrence rate of upper respiratory tract infection in the vitamin D group was lower than that in the placebo group ($P < 0.05$). There were no statistically significant difference in serum calcium, 25-OH D and iPTH levels before supplement intervention between the two groups ($P > 0.05$); compared with before the intervention, the 25-OH D and iPTH levels after intervention in the vitamin D group had statistical difference ($P < 0.05$); moreover the 25-OH D and iPTH levels after intervention in the vitamin D group were higher than those in the placebo group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). No significant adverse reactions in the two groups were observed after taking the supplements. **Conclusion** Vitamin D supplementation could effectively reduce the incidence rate of upper respiratory tract infections in the patients with IBD, and there is no significant adverse reactions.

Key words: vitamin D; inflammatory bowel disease; upper respiratory tract infection

炎症性肠病(IBD)是消化系统常见疾病,包括克罗恩病和溃疡性结肠炎两种,以溃疡性结肠炎较为常见。有研究表明, IBD 患者在临床治疗过程中常伴有维生素 D 的缺乏,可能与 IBD 形成过程中肠道吸收功能障碍和维生素 D 代谢紊乱有关^[1]。亦有研究表明, IBD 患者患上呼吸道感染的概率较高^[2],具体原因尚不十分清楚,是否与维生素 D 的代谢紊乱存在一定的联系尚无明确报道。本研究基于上述研究结果,观察了口服维生素 D 对 IBD 患者上呼吸道感染的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2018 年 10 月至 2019 年 3 月前瞻性收集于本院就诊的 IBD 患者 226 例,依据随机、对照及双盲的原则分为安慰剂组和维生素 D 组,每组 113 例。226 例患者中男 84 例,女 142 例;年龄 24~68 岁,平均(44.28±1.56)岁。纳入标准:(1)均符合

IBD 的诊断标准^[3];(2)均为首诊患者;(3)入院时均未发现其他系统疾病;(4)意识清晰,无神经、精神症状。排除标准:(1)存在肠道手术史者;(2)长期吸烟者、肝肾功能异常者以及妊娠期女性;(3)过去 6 个月内使用过激素、钙剂或维生素 D 治疗者;(4)过去 1 个月内服用过非甾体类药物者;(5)对维生素 D 过敏者。本研究经本院伦理委员会审批(201809103),患者及家属均知情同意,并签署知情同意书。排除不符合条件的样本后维生素 D 组实际纳入 98 例(失访 7 例、临床信息不完整 6 例及不符合双盲标准 2 例),安慰剂组实际纳入 94 例(失访 14 例、临床信息不完整 2 例及不符合双盲标准 3 例)。两组患者治疗前在年龄、性别、IBD 类型、吸烟史、体质量指数(BMI)方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	n	年龄	性别[n(%)]		IBD 类型[n(%)]		吸烟史[n(%)]		BMI
		($\bar{x}\pm s$,岁)	男	女	克罗恩病	溃疡性结肠炎	有	无	($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)
维生素 D 组	98	44.78±1.82	39(39.80)	59(60.20)	60(61.22)	38(38.78)	72(73.47)	26(26.53)	22.47±2.92
安慰剂组	94	45.01±1.57	35(37.23)	59(62.77)	58(61.70)	36(38.30)	66(70.21)	28(29.79)	22.38±2.91
t/χ ²		−0.936	0.133		0.005		0.252		0.214
P		0.351	0.715		0.946		0.616		0.831

1.2 方法

1.2.1 补充剂服用方法 将补充剂预先包装在瓶中,并根据随机化时间表对每例患者进行连续编号。将编号的瓶子对应患者进行分发(6 个月的剂量标准)。维生素 D 组给予维生素 D 500 IU/d,安慰剂组给予同等剂量的淀粉,服用过程与临床随访过程分开。

1.2.2 随访 所有患者均在服用补充剂后 6 个月进行随访,随访方式包括电话、微信、门诊接诊等。随访内容包括有无上呼吸道感染症状;若存在上述症状,嘱咐患者来院由专业的临床医师进行诊断。

1.2.3 实验室指标监测 干预前后对所有患者外周血钙、磷、C 反应蛋白、甲状旁腺激素、25 羟维生素 D(25-OH D)进行检测。并观察两组患者出现的不良反应,包括呕吐、腹泻或便秘、头痛、骨关节疼痛、口渴、发热、口唇干裂、肿胀、乏力、食欲不振、心动过速等。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行统计处理和分析。计数资料采用百分率或例数表示,组间比较采用 χ² 检验;计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本的 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组上呼吸道感染发生率比较 维生素 D 组上呼吸道感染发生率低于安慰剂组($\chi^2=4.462, P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组上呼吸道感染发生率比较[n(%)]

组别	n	发生	未发生
维生素 D 组	98	10(10.20)	88(89.80)
安慰剂组	94	20(21.28)	74(78.72)

2.2 血清 25-OH D、血钙及甲状旁腺激素水平比较 两组补充剂干预前血钙、25-OH D 及甲状旁腺激素水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);与干预前比较,维生素 D 组干预后 25-OH D 和甲状旁腺激素水平均升高,且高于安慰剂组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组干预前后血钙、血清 25-OH D 及甲状旁腺激素水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	血钙 (mg/dL)	25-OH D (ng/mL)	甲状旁腺激素 (pg/mL)
维生素 D 组	98	干预前	9.52±0.41	23.25±10.02	37.78±8.58
		干预后	9.51±0.40	33.18±11.05*	39.25±8.71*

续表 3 两组干预前后血钙、血清 25-OH D 及甲状旁腺激素水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	血钙 (mg/dL)	25-OH D (ng/mL)	甲状旁腺激素 (pg/mL)
t			0.171	-6.528	4.800
P			0.864	<0.001	<0.001
安慰剂组	94	干预前	9.49±0.40	23.44±10.13	38.72±8.63
		干预后	9.50±0.41	22.92±9.93	32.15±7.62
t			-0.171	0.359	-0.423
P			0.864	0.720	0.672

注:与安慰剂组干预后比较,* $P<0.05$ 。

2.3 两组不良反应发生情况比较 两组服用补充剂后均未见明显不良反应。

3 讨 论

有研究表明,IBD 患者并发肺炎的概率较非 IBD 患者更高,出现这一情况可能与患者服用诸如皮质醇类药物有关^[4]。欧洲克罗恩病与结肠炎协会曾呼吁广大医务工作者高度警惕 IBD 患者感染流感病毒,因为这类患者长期服用免疫抑制剂,并且常规流感病毒疫苗的研发难度大,病毒变异周期短,频率快。目前对于 IBD 合并上呼吸道感染患者的治疗以对症治疗为主,尚缺乏研究证实 IBD 患者更易合并上呼吸道感染。维生素 D 是一种固醇类衍生物,具有增强免疫功能的作用^[5]。本研究观察了口服维生素 D 对 IBD 患者上呼吸道感染的影响。

本研究结果显示,两组患者治疗前年龄、性别、IBD 类型、吸烟史、BMI、血清钙及 25-OH D 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),提示两组患者的临床资料具有可比性。维生素 D 组上呼吸道感染发生率低于安慰剂组($P<0.05$),表明口服维生素 D 对于上呼吸道感染的预防具有较好的效果。其原因可能是 25-OH D 通过维生素 D 受体调节人体的固有免疫,促进抗菌肽 LL-37 的表达,而抗菌肽 LL-37 在肠道、气道、皮肤等处表达形成抵抗细菌的第 1 道防线,从而增强机体的抗感染能力^[6]。张琪等^[7]发现,25-OH D 在提高儿童免疫功能和预防反复呼吸道感染方面效果较好。刘晓敏等^[8]亦发现,25-OH D 是甲型流感病毒感染的保护因素,与本研究结果大致相同。

此外,本研究发现,两组患者在补充剂干预前血钙、25-OH D 及甲状旁腺激素水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);与干预前比较,维生素 D 组干预后 25-OH D 和甲状旁腺激素水平均升高,且高于安慰剂组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。这表明口服维生素 D 未能改变血清钙水平,这对于维持机体电解质的稳定具有较好的作用。25-OH D 和甲状旁

腺激素水平的显著增加对于机体应激能力和免疫能力的提升具有一定的帮助,与既往文献报道关于维生素 D 提升机体免疫状态的研究结果较为一致^[9]。然而本研究维生素 D 组仍有少量 IBD 部分患者发生了上呼吸道感染,可能是 IBD 作为自身免疫性疾病,患者的免疫系统存在缺陷,即使 25-OH D 水平提高,亦有发生感染的可能。最后,本研究发现,两组患者在服用补充剂后均未见明显不良反应,说明补充维生素 D 安全、可靠。

综上所述,补充维生素 D 可有效降低 IBD 患者上呼吸道感染发生率,且未见明显不良反应。

参考文献

[1] SEYEDIAN S S, NOKHOSTIN F, MALAMIR M D. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease[J]. J Med Life, 2019, 12(2):113-122.

[2] ARIHIRO S, NAKASHIMA A, MATSUOKA M, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza and upper respiratory infection in patients with inflammatory bowel disease [J]. Inflamm Bowel Dis, 2019, 25(6):1088-1095.

[3] LAMB C A, KENNEDY N A, RAINE T, et al. British society of gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults[J]. Gut, 2019, 68(3):S1-S106.

[4] NGUYEN G C, DU L, CHONG R Y, et al. Hypoalbuminaemia and postoperative outcomes in inflammatory bowel disease: the nsqip surgical cohort[J]. J Crohns Colitis, 2019, 13(11):1433-1438.

[5] COHEN-MEKELBURG S, ROSENBLATT R, WALL ACE B, et al. Inflammatory bowel disease readmissions are associated with utilization and comorbidity[J]. Am J Manag Care, 2019, 25(10):474-481.

[6] CHANG S W, LEE H C. Vitamin D and health-the missing vitamin in humans[J]. Pediatr Neonatol, 2019, 60(3):237-244.

[7] 张琪, 邓芳, 毕良学, 等. 血清 25-羟维生素 D 水平与儿童免疫功能和反复呼吸道感染的关联性分析[J]. 中国全科医学, 2020, 23(9):1112-1116.

[8] 刘晓敏, 赵明奇, 陈海洋, 等. 25-羟基维生素 D 对儿童甲型流感病毒感染的免疫调节作用[J]. 热带医学杂志, 2022, 22(2):251-255.

[9] MISSAILIDIS C, SØRENSEN N, ASHENAFI S, et al. Vitamin D and phenylbutyrate supplementation does not modulate gut derived immune activation in HIV-1 [J]. Nutrients, 2019, 11(7):1675-1687.