

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.08.009

25-羟维生素 D 水平对肺间质纤维化患者弥散功能障碍程度的影响

丁劲瑞¹, 曹佳伟¹, 铁 华¹, 马婷婷², 吴 赓¹, 景丽娟², 李 锋^{2△}

宁夏医科大学总医院:1. 第一临床医学院;2. 医学实验中心, 宁夏银川 750004

摘 要:目的 探讨 25-羟维生素 D[25(OH)D]水平对肺间质纤维化(PF)患者弥散功能障碍程度的影响。方法 选取 2020 年 1 月至 2023 年 6 月宁夏医科大学总医院收治的 81 例诊断为 PF 的患者作为研究对象。根据《成人肺功能诊断规范中国专家共识》将一氧化碳弥散量(DLCO%pred)≥60%的患者纳入正常+轻度弥散功能障碍组(DN 组, 64 例), DLCO%pred<60%的患者纳入中重度弥散功能障碍组(DD 组, 17 例)。收集并比较所有患者的临床资料, 包括:住院时长、住院次数、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞百分比(NEUT)、淋巴细胞百分比(LYM)、单核细胞百分比(M)、红细胞计数(RBC)、血红蛋白(Hb)水平、血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)水平、凝血酶时间(TT)、D-二聚体(D-D)水平、血氧分压(PO₂)、二氧化碳分压(PCO₂)、第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC)、FEV₁/FVC、呼气流量峰值(PEF)、25(OH)D 水平。采用多因素 Logistic 回归分析影响 PF 弥散功能障碍严重的危险因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 25(OH)D、FVC 单独及 2 项指标联合对 PF 弥散功能障碍严重的诊断价值。根据 25(OH)D 与 PF 弥散功能障碍程度的 ROC 曲线中的最佳截断值将患者分为维生素 D 缺乏组与维生素 D 非缺乏组, 进行 Kaplan-Meier 生存曲线分析。结果 DN 组 NEUT、住院时长、WBC、D-D 水平均低于 DD 组, PT 短于 DD 组, FEV₁、FVC、PEF、M、25(OH)D 水平均高于 DD 组, 差异均有统计学意义(P<0.05)。两组 LYM、RBC、PLT、APTT、TT、PO₂、PCO₂、住院次数、FEV₁/FVC、Hb 水平、FIB 水平比较, 差异均无统计学意义(P>0.05)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, FVC 降低、25(OH)D 水平降低、住院时长延长是 PF 患者弥散功能障碍严重的独立危险因素(P<0.05)。25(OH)D 与 FVC 单独诊断 PF 弥散功能障碍严重的曲线下面积(AUC)分别为 0.723、0.828, 均低于 2 项指标联合检测的 0.888(P<0.05)。根据 25(OH)D 与 PF 患者弥散功能障碍程度的 ROC 曲线中最佳截断值进行分组, 将血清 25(OH)D<12.20 nmol/L 的 PF 患者纳入维生素 D 缺乏组(24 例), 血清 25(OH)D≥12.20 nmol/L 的 PF 患者纳入维生素 D 非缺乏组(57 例)。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示, 维生素 D 缺乏组住院时长为 10.77 d, 维生素 D 非缺乏组住院时长为 9.03 d, 两组住院时长比较, 差异有统计学意义(P<0.05)。结论 25(OH)D 可以判断 PF 患者弥散功能障碍程度, 可以成为一种新型治疗 PF 的药物并为临床医生治疗 PF 提供更多的药物选择。

关键词:肺间质纤维化; 25-羟维生素 D; 肺功能; 病例对照研究; 影响因素

中图法分类号:R563.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)08-1063-06

Effect of 25-hydroxyvitamin D levels on the degree of diffusion dysfunction in patients with pulmonary fibrosis

DING Shaorui¹, CAO Jiawei¹, TIE Hua¹, MA Tingting², WU Geng¹, JING Lijuan², LI Feng^{2△}

1. The First Clinical Medical College; 2. Medical Laboratory Center, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China

Abstract: Objective To investigate the effect of 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] levels on the degree of diffusion dysfunction in patients with pulmonary fibrosis (PF). **Methods** A total of 81 patients diagnosed with PF admitted to the General Hospital of Ningxia Medical University from January 2020 to June 2023 were selected as the research objects. According to the Chinese Expert Consensus on the Diagnostic Criteria of Lung Function in Adults, patients with carbon monoxide diffusion capacity (DLCO%pred) ≥60% were included in the normal + mild diffusion dysfunction group (DN group, 64 cases), and patients with DLCO%pred <60% were included in the moderate to severe diffusion dysfunction group (DD group, 17 cases). The clinical data of all patients were collected and compared, including length of hospital stay, number of hospitalizations, white blood cell count (WBC), neutrophil percentage (NEUT), lymphocyte percentage (LYM), monocyte percentage (M), red blood cell count (RBC), hemoglobin (Hb) level, platelet count (PLT) level, prothrombin time

(PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (FIB) level, thrombin time (TT), D-dimer (D-D) level, partial pressure of oxygen (PO_2), partial pressure of carbon dioxide (PCO_2), forced expiratory volume in one second (FEV_1), forced vital capacity (FVC), FEV_1/FVC , peak expiratory flow (PEF), 25(OH)D, DLCO. Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors affecting the degree of PF diffusion dysfunction. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic value of 25(OH)D, FVC alone and the combination of the two indexes for the severity of PF diffusion dysfunction. The patients were divided into vitamin D deficiency group and vitamin D non-deficiency group according to the optimal cut-off value of ROC curve between 25(OH)D index and the severity of diffusion dysfunction in PF patients, and Kaplan-Meier survival curve analysis was performed. **Results** NEUT, length of hospital stay, WBC, D-D level in DN group were lower than those in DD group, PT was shorter than that in DD group, FEV_1 , FVC, PEF, M, 25(OH)D level in DN group were higher than those in DD group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in LYM, RBC, PLT, APTT, TT, PO_2 , PCO_2 , number of hospitalizations, FEV_1/FVC , Hb level, and FIB between the two groups ($P > 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that decreased FVC, decreased 25(OH)D level, and prolonged length of hospital stay were independent risk factors for severe diffusion dysfunction in PF patients ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of 25(OH)D and FVC alone in the diagnosis of severe PF diffusion dysfunction were 0.723 and 0.828 respectively, which were lower than the 0.888 of the combined detection of the two indicators ($P < 0.05$). According to the optimal cut-off value in ROC curve between serum 25(OH)D level and the degree of diffusion dysfunction in PF patients, PF patients with serum 25(OH)D < 12.20 nmol/L were included in the vitamin D deficiency group (24 cases). PF patients with serum 25(OH)D ≥ 12.20 nmol/L were included in the vitamin D non-deficiency group (57 cases). Kaplan-Meier survival curve analysis showed that the length of hospital stay was 10.77 days in the vitamin D deficiency group and 9.03 days in the non-vitamin d deficiency group, with a statistically significant difference between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** 25(OH)D can be used to determine the degree of diffusion dysfunction in PF patients, and it can be used as a new drug for the treatment of PF and provide clinicians with more drug options.

Key words: pulmonary interstitial fibrosis; 25-hydroxyvitamin D; pulmonary function; case-control study; influencing factor

肺间质纤维化(PF)是一种因反复损伤肺部组织导致肺上皮细胞损伤,进而破坏肺泡-毛细血管基底膜的过程,这个过程导致成纤维细胞浸润,最终肺组织失去功能并进展至死亡^[1]。PF 通常分为 3 个不同的阶段,即损伤、炎症和修复。当炎症占主导地位时,多种引起血管生长、促进炎症反应及导致细胞纤维化的细胞因子、破坏性酶和生长因子均在损伤部位积聚^[2-3],引发致病性纤维化反应。虽然参与 PF 组织病理级联发病的因素尚不清楚^[1],但现有文献表明,其驱动细胞纤维化发生的下游途径可能是相同的^[3]。25-羟维生素 D[25(OH)D]是一种在自然界中广泛存在的维生素 D,是血液中维生素 D 的主要存在形式。维生素 D 缺乏可导致机体出现氧化应激、炎症反应、细胞凋亡等一系列病理变化,进而引起与结缔组织相关的肺间质病变。有研究表明,在 PF 的动物模型中,维生素 D 可抑制 PF,25(OH)D 可减少博来霉素诱导的 PF 大鼠模型中纤维化的发生^[4]。在人 PF 模型

中,25(OH)D 可抑制 $\alpha 1,6$ -二磷酸果糖诱导的胶原沉积和转化生长因子(TGF)- $\beta 1$ 诱导的基质金属蛋白酶 9 表达。此外,25(OH)D 还可抑制慢性炎症并减轻 PF。本研究就 PF 患者血清 25(OH)D 水平与其他指标进行了差异性分析,旨在探讨 25(OH)D 对 PF 患者病情进展的影响,以期为 PF 的治疗提供新思路,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2023 年 6 月本院收治的 81 例诊断为 PF 的患者作为研究对象。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)明确诊断为 PF。排除标准:(1)合并影响血气分析、肺功能等指标的其他肺部疾病者;(2)服用各种药物致使维生素 D 水平发生改变者,包括抗惊厥药物和治疗艾滋病/艾滋病毒感染的药物的患者及慢性肉芽肿形成性疾病、躯体淋巴瘤和原发性甲状旁腺功能亢进症的患者;(3)临床资料不完全者,如缺少肺功能、血气分析等。根据《成人肺

功能诊断规范中国专家共识》^[5]将一氧化碳弥散量(DLCO%pred)≥60%的患者纳入正常+轻度弥散功能障碍组(DN组,64例),将DLCO%pred<60%的患者纳入中重度弥散功能障碍组(DD组,17例)。DN组中男15例,女49例;年龄20~78岁,平均(55±11)岁。DD组中男7例,女10例,年龄35~78岁,平均(57±12)岁。两组年龄、性别比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有患者及家属均知情同意并签署知情同意书,且本研究通过本院医学伦理委员会审核批准(KYLL-2023-0513)。

1.2 方法 采集两组空腹静脉血2 mL,3 000 r/min离心10 min分离血清。应用瑞士巴塞尔罗氏公司cobas 8000全自动电化学发光免疫分析系统检测两组血清25(OH)D水平,试剂盒为仪器配套的25(OH)D试剂盒,整个试验步骤均严格按照试剂说明书进行操作。收集所有患者的临床资料,包括:住院时长、住院次数、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞百分比(Neut)、淋巴细胞百分比(LYM)、单核细胞百分比(M)、红细胞计数(RBC)、血红蛋白(Hb)水平、血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)水平、凝血酶时间(TT)、D-二聚体(D-D)水平、血氧分压(PO_2)、二氧化碳分压(PCO_2)、第1秒用力呼气容积(FEV_1)、用力肺活量(FVC)、 FEV_1 /FVC、呼气流量峰值(PEF)、25(OH)D水平等。

1.3 统计学处理 采用SPSS25.0统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分

布的计量资料以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析影响 PF 弥散功能障碍严重的危险因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 25(OH)D、FVC 单独及 2 项指标联合检测对 PF 弥散功能障碍严重的诊断价值。根据 25(OH)D 指标与 PF 弥散功能障碍程度的 ROC 曲线中的最佳截断值将患者分为维生素 D 缺乏组与维生素 D 非缺乏组,并进行 Kaplan-Meier 生存曲线分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床资料及各项指标比较 DN 组 NEUT、住院时长、WBC、D-D 水平均低于 DD 组,PT 短于 DD 组, FEV_1 、FVC、PEF、M、25(OH)D 水平均高于 DD 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组 LYM、RBC、PLT、APTT、TT、 PO_2 、 PCO_2 、住院次数、 FEV_1 /FVC、Hb 水平、FIB 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 影响 PF 弥散功能障碍严重的多因素 Logistic 回归分析 以是否为重度弥散功能障碍作为因变量(赋值:是=1,否=0),以表 1 中差异有统计学意义且与 PF 弥散功能障碍程度相关的指标[赋值:FVC≥76.00 L=1,FVC<76.00 L=0;25(OH)D≥12.20 ng/mL=1,25(OH)D<12.20 ng/mL=0;住院时长≥13.50 d=1,住院时长<13.50 d=0]作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,FVC 降低、25(OH)D 水平降低、住院时长延长是 PF 患者弥散功能障碍严重的独立危险因素($P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组临床资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

组别	<i>n</i>	FVC(L)	FEV_1 (L)	PEF(L/s)	NEUT(%)	LYM(%)
DN 组	64	94.18±19.93	87.34±19.48	96.23±20.09	60.79±12.93	27.19±10.22
DD 组	17	70.12±16.23	66.47±18.10	84.59±24.37	68.32±10.18	21.87±8.43
<i>t/Z</i>		0.829	0.034	1.110	-0.288	0.528
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.045	0.029	0.052

组别	<i>n</i>	M(%)	RBC(×10 ¹² /L)	PLT(×10 ⁹ /L)	APTT(s)	TT(s)	PO_2 (mmHg)
DN 组	64	8.28±2.54	4.31±0.54	255.04±94.92	31.46±3.31	15.08±1.98	70.56±10.60
DD 组	17	7.14±1.34	4.20±0.74	278.41±92.89	31.99±5.22	16.05±1.98	67.44±9.79
<i>t/Z</i>		5.647	4.250	-0.009	-4.840	-0.013	0.207
<i>P</i>		0.008	0.550	0.368	0.695	0.078	0.311

组别	<i>n</i>	PCO_2 (mmHg)	25(OH)D (ng/mL)	住院时长(d)	住院次数(次)	FEV_1 /FVC(%)
DN 组	64	39.12±4.01	14.92(12.27,19.10)	8.00(7.00,11.00)	1.00(1.00,2.00)	79.53(74.36,82.28)
DD 组	17	38.92±5.35	9.72(8.11,15.15)	11.00(9.00,17.00)	2.00(1.00,2.50)	81.00(77.67,83.47)
<i>t/Z</i>		2.792	2.820	-2.996	-1.428	-0.864
<i>P</i>		0.874	0.005	0.003	0.153	0.388

续表 1 两组临床资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	WBC($\times 10^9/L$)	Hb(g/L)	PT(s)	FIB(g/L)	D-D($\mu g/mL$)
DN 组	64	6.65(5.04,8.52)	130.00(121.00,139.00)	11.40(10.90,12.30)	3.03(2.45,3.71)	0.65(0.26,1.42)
DD 组	17	8.62(6.07,10.79)	126.00(105.00,143.00)	12.90(11.45,13.25)	3.54(2.91,4.40)	0.94(0.58,2.50)
<i>t/Z</i>		−0.820	0.627	−2.932	−1.705	−2.046
<i>P</i>		0.037	0.531	0.003	0.088	0.041

表 2 影响 PF 弥散功能障碍程度的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR(95%CI)
FVC	−0.082	0.025	10.402	0.001	0.921(0.887~0.968)
25(OH)D	−0.258	0.097	7.110	0.008	0.772(0.639~0.934)
住院时长	0.271	0.110	6.087	0.014	1.311(1.057~1.626)

2.3 25(OH)D、FVC 单独及 2 项指标联合检测对 PF 弥散功能障碍严重的诊断价值 25(OH)D 与 FVC 单独诊断 PF 弥散功能障碍严重的曲线下面积(AUC)分别为 0.723、0.828,均小于 2 项指标联合检测的 0.888($P<0.05$)。见表 3、图 1。

表 3 25(OH)D、FVC 单独及 2 项指标联合检测对 PF 弥散功能障碍严重的诊断价值

项目	AUC(95%CI)	最佳截断值	约登指数	灵敏度	特异度
25(OH)D	0.723(0.590~0.856)	12.20 ng/mL	0.416	0.760	0.647
FVC	0.828(0.731~0.924)	76.00 L	0.552	0.846	0.706
2 项联合	0.888(0.817~0.959)	—	0.723	1.000	0.723

注:—表示无数据。

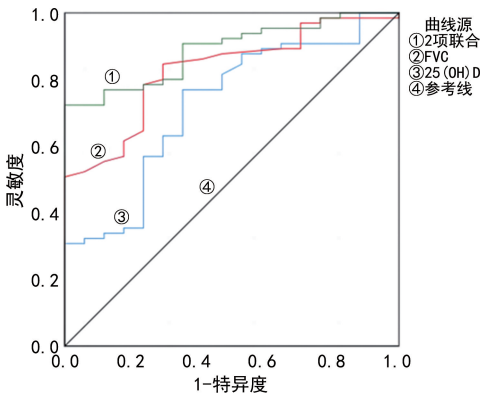


图 1 25(OH)D、FVC 单独及 2 项指标联合检测对 PF 弥散功能障碍严重诊断价值的 ROC 曲线

2.4 25(OH)D 水平与住院时长的 Kaplan-Meier 生存曲线分析 根据 25(OH)D 与 PF 弥散功能障碍程度的 ROC 曲线中最佳截断值进行分组,将血清 25(OH)D<12.20 nmol/L 的 PF 患者纳入维生素 D 缺乏组(24 例),血清 25(OH)D $\geq$ 12.20 nmol/L 的 PF 患者纳入维生素 D 非缺乏组(57 例),进行 Kaplan-Meier 生存曲线分析。结果显示,维生素 D 缺乏

组住院时长为 10.77 d,维生素 D 非缺乏组住院时长为 9.03 d,两组住院时长比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见图 2。

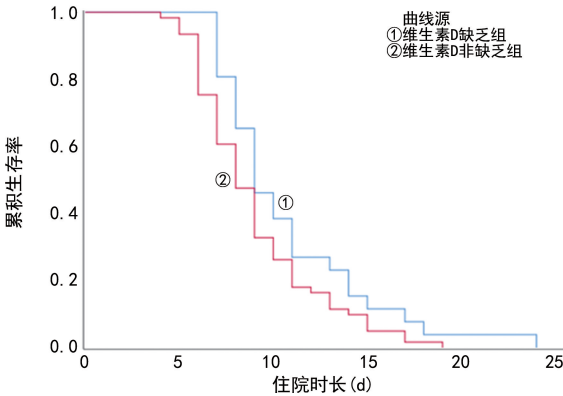


图 2 维生素 D 缺乏组与维生素 D 非缺乏组 Kaplan-Meier 生存曲线

3 讨 论

PF 是由肺部炎症导致的一种病理性创伤修复过程,病变过程中,瘢痕组织替代了正常的肺组织使肺难以通气,造成严重的缺氧,严重时可导致患者死亡。据文献统计,每 10 万人中约有 30 人受特发性肺间质纤维化(IPF)的影响^[6],且每年有 34 000 例新发病例^[7]。此外,还有许多其他 PF 疾病,包括尘肺病、囊性纤维化、硬皮病、放疗及化疗引起的纤维化、肉芽肿性肺疾病、结节病等,这些纤维化疾病往往易导致患者死亡,大多数 PF 患者的生存期只有 2~5 年^[8]。

本研究结果显示,DN 组 NEUT、住院时长、WBC、D-D 水平均低于 DD 组,PT 短于 DD 组,FEV₁、FVC、PEF、M、25(OH)D 水平均高于 DD 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。其中,WBC、NEUT 及 M 均为炎症指标,当机体内有炎症发生时,上述 3 项指标均升高。有研究表明,PF 与炎症指标高度相关^[9],O'DWYER 等^[10]开展的前瞻性研究发现,肺部菌群改变与纤维化进程密切相关,且肺部菌群异常升高与 PF 密切相关,并观察到肺部微生态失衡与纤维化进程的时序关系,发现其在 PF 形成的早期就已出现紊乱。WOOTTON 等^[11]的研究发现炎症与纤维化具有相关性,其通过对 43 例 IPF 急性发作期患者的肺泡灌洗液进行病毒核酸分析发现,19 例患者的肺泡灌洗液中均检出病毒,而稳定期的 IPF 患者的肺泡灌洗液中均无病毒。有研究表明,凝血功能

紊乱与 PF 密切相关,即凝血活性升高,抗凝活性降低,从而引起肺部炎性损伤和纤维蛋白沉积,导致成纤维细胞黏附,肺组织重构,形成纤维化^[12-13]。

本研究结果显示,DD 组 25(OH)D 水平明显低于 DN 组,且 25(OH)D 水平降低是 PF 患者弥散功能障碍严重的独立危险因素。在 PF 中所有适应性免疫系统的细胞均可表达 25(OH)D 受体,且对 25(OH)D 的作用敏感。25(OH)D 不仅可以直接作用于免疫细胞,还可以通过抑制炎症反应促进免疫多肽生成,起到一定的免疫调节作用,且可促进肺中白细胞介素(IL)-10、IL-1 β 和 IL-6 等溶菌性细胞因子的表达和分泌,并在感染时提高单核细胞中溶菌性信号分子组织金属蛋白酶抑制剂的水平^[14-16]。25(OH)D 主要在肺、皮肤、骨骼、心脏和血管系统中发挥作用,其通过激活钙离子信号传导通路来激活钙离子依赖的蛋白激酶 C 信号传导通路。在 PF 患者中,环磷酸腺苷信号传导通路的激活引起细胞因子和趋化因子产生 25(OH)D,导致肺组织纤维化程度加深。25(OH)D 可以通过调节钙离子信号传导通路来改善 PF,但由于炎症反应和氧化应激的作用,肺组织中出现大量的氧自由基,进一步导致细胞损伤和产生炎症反应。

目前,临床上主要依赖于肺部影像学检查和肺活检诊断 PF,影像学检查在该疾病诊断中有重要地位。胸部 X 线片检查是临床上 PF 影像学检查的首选方法。高分辨 CT 是一种更灵敏的影像学检查方法,目前已成为 PF 的核心检测手段,但仍存在一定的局限性,其检查价格昂贵且需要医护人员之间的密切配合。目前由于影像学检查技术水平有限而无法准确评估 PF 程度,导致不能及时对 PF 患者进行治疗的情况普遍存在,因此,对于严重的 PF 患者,需要通过肺活检进行诊断。由于确诊患者的生存时间与诊断和介入性治疗的时间高度相关,早期诊断弥散功能障碍程度对改善 PF 患者的存活率和生存质量有重要意义,因此,临床工作中需要一种更加简便、灵敏度更高的 PF 诊断方法。

本研究结果显示,25(OH)D、FVC 单独诊断 PF 弥散功能障碍严重的 AUC 分别为 0.723、0.828,当血清中 25(OH)D 水平低于 12.20 nmol/L 时,可以认为 PF 患者存在中重度弥散功能障碍程度。25(OH)D 与 FVC 联合检测诊断 PF 弥散功能障碍严重的 AUC 为 0.888,表明 2 项指标联合检测能更便捷、灵敏地诊断 PF 患者弥散功能障碍程度。维生素 D 非缺乏组预后情况好于维生素 D 缺乏组,与既往文献结论相符^[16]。有文献以 PF 患者血清 25(OH)D 水平中位数为截断值,将患者分为高 25(OH)D 水平组和低 25(OH)D 水平组,结果表明,高 25(OH)D 水平组中位生存期明显长于低 25(OH)D 水平组^[17]。

25(OH)D 既能用来诊断 PF 患者的弥散功能障碍程度,又能改善 PF 患者预后,在诊疗 PF 患者疾病的过程中起到至关重要的作用,但目前 25(OH)D 是如何作用于肺部的机制还不明确。25(OH)D 是一种重要的抗炎因子,在多种炎症反应中发挥重要作用。有研究表明,25(OH)D 可以抑制转化生长因子 β 通路,降低转化生长因子 β 对成纤维细胞的增殖^[17]。亦有研究表明,25(OH)D 可抑制多种基质金属蛋白酶在单核/巨噬细胞中的表达,从而参与慢性阻塞性肺疾病气道重构^[18-19]。因此,临床医生应重视 25(OH)D 在诊断和治疗 PF 中的应用价值。有学者指出,吡非尼酮和尼达尼布对 PF 患者均有较好的疗效^[20],吡非尼酮是一种新型的口服抗纤维药物,能通过调控成纤维细胞和促炎性细胞因子形成的级联反应,从而减少成纤维细胞的增生和胶原蛋白的生成^[21],降低 PF 患者 FVC 的下降程度,延缓疾病的进展,进而降低 PF 患者的病死率。尼达尼布是酪氨酸激酶抑制剂,能延缓 PF 患者肺功能的严重程度,抑制病情发展,一定程度上能减少 PF 急性加重,但对降低患者的病死率没有明显作用。目前这两种药物只适用于治疗轻至中度 PF 患者,不推荐有严重肺功能损伤及合并严重疾病的 PF 患者使用。

本研究存在一定局限性,如部分健康人群的 25(OH)D 同样处于较低水平,故缺少健康人群与 PF 患者的血清 25(OH)D 水平的对照研究。且本实验样本来源单一,实验结果只能反映局部地区的情况,为了得到更客观普遍的结论,未来应进行多中心、多地区随机抽样的进一步研究。

综上所述,25(OH)D 可以判断 PF 患者疾病的严重程度,可以成为一种新型治疗 PF 的药物,为临床医生治疗 PF 提供更多的药物选择。

参考文献

- [1] WUYTS W A, AGOSTINI C, ANTONIOU K M, et al. The pathogenesis of pulmonary fibrosis; a moving target [J]. Eur Respir J, 2013, 41(5): 1207-1218.
- [2] WYNN T A. Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases[J]. J Clin Invest, 2007, 117(3): 524-529.
- [3] TOMASEK J J, GABBIANI G, HINZ B, et al. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2002, 3(5): 349-363.
- [4] HOLICK M F, BINKLEY N C, BISCHOFF-FERRARI H A, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(7): 1911-1930.
- [5] 朱蕾, 陈荣昌. 成人肺功能诊断规范中国专家共识[J]. 临床肺科杂志, 2022, 27(7): 973-981.
- [6] PARDO A, SELMAN M. Matrix metalloproteases in ab-

errant fibrotic tissue remodeling[J]. Proc Am Thorac Soc, 2006, 3(4): 383-388.

[7] RAGHU G, WEYCKER D, EDELSBERG J, et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 174(7): 810-816.

[8] MANOLESCU D, DAVIDESCU L, TRAILA D, et al. The reliability of lung ultrasound in assessment of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Clin Interv Aging, 2018, 13: 437-449.

[9] LUPPI F, SEBASTIANI M, SALVARANI C, et al. Acute exacerbation of interstitial lung disease associated with rheumatic disease[J]. Nat Rev Rheumatol, 2022, 18(2): 85-96.

[10] O'DWYER D N, ASHLEY S L, GURCZYNSKI S J, et al. Lung microbiota contribute to pulmonary inflammation and disease progression in pulmonary fibrosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 199(9): 1127-1138.

[11] WOOTTON S C, KIM D S, KONDOH Y, et al. Viral infection in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(12): 1698-1702.

[12] WILSON E C F, SHULGINA L, CAHN A P, et al. Treating idiopathic pulmonary fibrosis with the addition of cotrimoxazole: an economic evaluation alongside a randomised controlled trial[J]. Pharmacoeconomics, 2014, 32(1): 87-99.

[13] 韩昆鹏, 潘文森. 特发性肺纤维化的发病机制及凝血指标与肺功能关系的研究[J]. 贵州医药, 2014, 38(12): 1070-1072.

[14] WEI R, CHRISTAKOS S. Mechanisms underlying the regulation of innate and adaptive immunity by vitamin D[J]. Nutrients, 2015, 7(10): 8251-8260.

[15] AHMAD S, ARORA S, KHAN S, et al. Vitamin D and its therapeutic relevance in pulmonary diseases[J]. J Nutr Biochem, 2021, 90: 108571.

[16] SMALL A G, HARVEY S, KAUR J, et al. Vitamin D upregulates the macrophage complement receptor immunoglobulin in innate immunity to microbial pathogens[J]. Commun Biol, 2021, 4(1): 401.

[17] GAO Y J, ZHAO Q, QIU X H, et al. Vitamin D levels are prognostic factors for connective tissue disease associated interstitial lung disease (CTD-ILD)[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(5): 4371-4378.

[18] SUNDAR I K, HWANG J W, WU S P, et al. Deletion of vitamin D receptor leads to premature emphysema/COPD by increased matrix metalloproteinases and lymphoid aggregates formation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 406(1): 127-133.

[19] RAMIREZ A M, WONGTRAKOOL C, WELCH T, et al. Vitamin D inhibition of pro-fibrotic effects of transforming growth factor beta1 in lung fibroblasts and epithelial cells[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2010, 118(3): 142-150.

[20] 范碧君, 蒋捍东. 2015 版特发性肺纤维化治疗指南解读[J]. 世界临床药物, 2016, 37(7): 453-456.

[21] 耿艳艳, 周植星, 胡倩倩, 等. 特发性肺纤维化治疗靶点及药物研究进展[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(1): 46-51.

(收稿日期: 2023-10-10 修回日期: 2024-01-17)

(上接第 1062 页)

[9] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 5-20.

[10] 杨韬滔, 肖兵, 唐方朋. HBP、陷窝蛋白-1 及 PCT 在鉴别诊断脑膜炎患儿疾病类型及预后中的价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(18): 1987-1991.

[11] AKSAMIT A J. Treatment of viral encephalitis[J]. Neurol Clin, 2021, 39(1): 197-207.

[12] 冉沁宸, 严卫平, 刘珊, 等. 小儿病毒性脑膜炎主要影响因素分析及临床预测模型构建[J]. 现代预防医学, 2020, 47(19): 3626-3629.

[13] 孙建伟, 马连学, 史殿志, 等. 脑脊液细胞学检查在病毒性脑炎诊断中的应用[J]. 中国医药指南, 2020, 18(2): 56.

[14] 吴小柯, 臧玉萍, 徐静. 动态脑电图和常规脑电图在病毒性脑炎患儿诊断中的价值对比[J]. 现代诊断与治疗, 2021, 32(3): 438-439.

[15] MAMISHI S, MAHMOUDI S, BANAR M, et al. Diagnostic accuracy of interferon (IFN)- γ inducible protein 10 (IP-10) as a biomarker for the discrimination of active and latent tuberculosis[J]. Mol Biol Rep, 2019, 46(6): 6263-6269.

[16] 张新玉, 王艳辉, 肖建平. 艾滋病合并肺结核患者 IL-6、hs-CRP、TNF- α 水平和危险因素分析[J]. 中国热带医学, 2022, 22(3): 262-265.

[17] 赵东肖, 宋良月. 蛛网膜下腔出血术后并发脑膜炎患者脑脊液 CXCL13、IP-10 水平表达及临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(6): 101-105.

[18] 王红霞, 王晓怀, 梁炯芳. 脑脊液降钙素原白介素-6 及肿瘤坏死因子- α 水平检测对儿童病毒性脑炎的诊断价值[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(9): 2059-2062.

[19] 洪丽, 张春秀, 石红蕾. CRP、TNF- α 和 NO 在病毒性脑炎患儿脑脊液中的表达及临床意义[J]. 河北医药, 2019, 41(9): 1404-1409.

[20] 孙艳, 高小倩, 赵兰欣, 等. 不同中枢神经系统感染患儿血清和脑脊液炎症标记物及 MMP-9 水平及临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(23): 4538-4542.

(收稿日期: 2023-09-11 修回日期: 2024-01-08)