• 临床检验研究论著 •

维生素 D 在慢性阻塞性肺疾病患者治疗中的应用

唐莉歆¹, 张艳², 袁侨英^{1△}

(1. 第三军医大学西南医院老年科, 重庆 400038; 2. 重庆市嘉陵医院, 重庆 400032)

摘要:目的 探讨维生素 D 对慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者肺功能的影响,并探索其可能的机制。方法 将入院治疗的 COPD 患者,随机分成 2 组,第 1 组患者给予常规的 COPD 治疗(对照组,30 例),第 2 组患者(治疗组,30 例)在常规治疗的基础上给予维生素 D 口服。检测 2 组患者的肺功能指标:患者一秒用力呼气容积(FEV1)占预计值百分比,以及一秒用力呼气量与用力肺活量比值(FEV1/FVC)。测定患者血清 C 反应蛋白(CRP)水平,并通过血气分析比较 2 组患者治疗前后动脉血氧分压(PaO₂)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)的变化。结果 与对照组比较,实验组患者的肺功能的改善更为明显,急性发作次数减少($P < 0.05$);同时,实验组 CRP 水平治疗后与治疗前比较明显降低($P < 0.05$),而对照组治疗前后比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 维生素 D 的加用有助于 COPD 患者肺功能的改善,其机制可能与改善患者的炎症反应状态有关。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 肺功能检查; 维生素 D; 血气分析; C 反应蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.17.021

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)17-2317-02

Application of vitamin D in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease

Tang Lixin¹, Zhang Yan², Yuan Qiaoying^{1△}

(1. Department of Geriatrics, Southwest Hospital Affiliated to the Third Military Medical University, Chongqing 400038; 2. Jialing Hospital, Chongqing 400032)

Abstract: Objective To investigate the effect of vitamin D on pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease, and to explore its possible mechanism. Methods Patients with chronic obstructive pulmonary disease admitted in the hospital were randomly divided into 2 groups, one group of patients were given regular COPD treatment (control group, 30 cases), the other group of patients were given vitamin D on the basis of conventional therapy (experimental group, 30 cases). Pulmonary function test and C reaction protein (CRP) determination in the 2 groups were performed, the contents of PaO₂, PaCO₂ were also determined. Results Compared with the control group, lung function improvement in experimental group were more obvious, and the the number of acute attack significantly reduced ($P < 0.05$). The concentration of CRP in experimental group was significantly lower after treatment than before treatment ($P < 0.05$), while the concentration of CRP in control group didn't change significantly ($P > 0.05$). Conclusion Vitamin D contributes to the improvement of pulmonary function in patients with COPD, and its mechanism might relate to the reduction of inflammatory reaction.

Key words: chronic obstructive pulmonary diseases; pulmonary function test; vitamin D; blood gas analysis; C reactive protein

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是影响人类健康的主要疾病之一,随着社会发展、环境变化,发病率和病死率的逐渐增加,如何提高 COPD 的治疗效果,改善患者预后,提高患者的生活质量,减少再入院率是临床医生关注的重点^[1-3]。有研究提示维生素 D 在预防肺部炎症及氧化-抗氧化失衡的过程中都起着重要作用,因此,本课题组研究了维生素 D 的应用对 COPD 患者肺功能的影响及机制,旨在为改善 COPD 患者症状及预后提供新的方法和依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 3 月至 2012 年 3 月于本院诊治并服用维生素 D 的 COPD 患者 30 例(实验组),正规接受 COPD 治疗但未服用维生素 D 的患者 30 例(对照组),其中男性 38 例、女性 22 例,年龄 55~90 岁(中位年龄为 64 岁)。2 组患者在年龄、性别、临床表现等方面具有可比性。COPD 的诊断依据病史、症状、体征和胸部 X 片、肺功能、CT 检查结果来进行,临床同时进行跟踪、治疗、随访。排除标准:肿瘤、冠心病、肺栓塞、甲状旁腺疾病、甲状腺疾病以及本次发病时并发严重全身感染的患者,除此之外,还有明显肝、肾功能不全和严重电解质紊乱者。

1.2 方法

1.2.1 分组及治疗 (1)对照组:除给予吸氧及按需吸入 M 受体阻断剂、激素等药物以缓解症状外,无其他药物的使用。(2)治疗组:在对照组用药的基础上加用维生素 D 进行治疗。口服阿法骨化醇(上海罗氏制药,每粒 0.25 μg,批号为 J20100056)0.5 μg/d 进行干预。急性加重期的患者可以根据病情短期使用抗菌药物、抗胆碱能药物、以及全身使用激素。服用维生素 D 的实验组治疗时间为 2 个月。

1.2.2 肺功能检测 采用肺功能仪进行检测,为避免主观差异,全部病例由同一人操作。观察治疗前、后患者一秒用力呼气容积(FEV1)占预计值百分比,以及一秒用力呼气量与用力肺活量比值(FEV1/FVC)的变化。

1.2.3 血清 C 反应蛋白(CRP)、动脉血氧分压(PaO₂)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)的测定 血清标本留取方法:纳入研究者空腹 12 h,采集其静脉血。实验组和对照组均取 2 mL 血液待凝固后分离血清,−20 °C 保存待测。PaO₂、PaCO₂ 用全自动血气分析仪按照说明进行操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS.13 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异

有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者血清 CRP 水平的测定与比较 对照组治疗前的血清 CRP 水平为(12.2±3.1)mg/dL, 实验组治疗前的血清 CRP 水平为(13.5±2.8)mg/dL。对照组治疗前后的 CRP 水平进行比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 实验组治疗前后的 CRP 水平进行比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后实验组患者的急性发作次数减少($P<0.05$)。

2.2 2 组 COPD 患者治疗前后 PaO₂、PaCO₂ 的比较 治疗前的对照组 PaO₂、PaCO₂ 水平分别为(60±13)mm Hg、(45±8)mm Hg; 治疗前的实验组 PaO₂、PaCO₂ 水平分别为(61±12)mm Hg、(46±9)mm Hg。2 组患者治疗后的 PaO₂、PaCO₂ 水平均有不同程度的改善, 实验组 PaCO₂ 水平的差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组 COPD 经治疗后血清 CRP 水平、PaO₂、PaCO₂ 的测定 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CRP (mg/dL)	PaO ₂ (mm Hg)	PaCO ₂ (mm Hg)
实验组	治疗前	13.5±2.8	61±12	46±9
	治疗后	10.3±2.0	64±14	40±7
对照组	治疗前	12.2±3.1	60±13	45±8
	治疗后	11.5±2.4	61±15	44±7

2.3 两组肺功能指标比较发现 对照组治疗后 FEV1 占预计值百分比、FEV1/FVC 与治疗前比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。实验组治疗后 FEV1 占预计值百分比、FEV1/FVC 与治疗前比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者治疗 3 个月后肺功能改善情况 (% , $\bar{x}\pm s$)

组别	n	FEV1 占预计值百分比		FEV1/FVC	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组	30	63±16	66±16	61±16	63±18
对照组	30	64±15	65±17	60±17	60±15

3 讨 论

COPD 以气流受限不完全可逆为特征, 进行性发展, 逐渐加重, 并发症多, 严重威胁人类健康。COPD 是一种累及多器官、组织的综合征, 常伴有骨质疏松、心血管损伤, 以及维生素 D 缺乏、少肌症等, 从不同角度影响患者的生活质量。因此, 笔者在常规治疗 COPD 的基础上, 探索了新的治疗方法, 以改善患者肺功能、提高其生活质量。

阳光(紫外线 B 波段)照射皮肤后促进人体的维生素 D₃ 的合成。其次, 维生素 D 来源于鱼类、蛋类和强化奶制品等食物的摄入, 在体内合成维生素 D₂ 或 D₃。目前的研究尚不明确, 哪一类维生素 D 是人群需要额外补充的维生素 D, 对于 COPD 是否需要常规补充维生素 D 尚无定论。有研究显示, 血清 25 羟维生素 D₃[25(OH)D₃]水平与上呼吸道感染率呈显著负相关^[4], 并且血清 25(OH)D₃ 水平每升高 10 nmol/L, 呼吸道感染风险降低 7%, FEV1 每升高 8 mL, FVC 升高 13 mL^[5]。季节性流感和上呼吸道感染的发病与冬季人体维生素 D 的低水平有关^[6-7]。而且维生素 D 在不同的医院均可广泛运用, 可在不同的医院及病患群体推广。

本研究发现, 2 组患者在每天补充活性维生素 D 0.5 μg, 持续治疗 2 个月后, 实验组治疗后 FEV1 占预计值百分比、FEV1/FVC 的改善比对照组更为明显。与常规治疗的患者相比, 加用维生素 D 患者的肺功能获得进一步的改善, 尤其是

FEV1 占预计值百分比改善更明显, 说明维生素 D 治疗后可以改善 COPD 的预后。这可能与其改善肺外呼吸功能, 增加机体免疫功能, 增加内源性抗微生物肽, 抑制呼吸道感染和气道细菌定植, 最终减少急性发作次数, 延缓肺功能下降等综合作用有关^[8-9]。

CRP 是细胞因子、自由基等诱导人体肝脏合成的炎症急性反应蛋白, 在健康者血清中其水平极低, 但在各种炎症反应和组织损伤后可明显升高, 可以在一定程度上反映患者体内炎症的病理生理过程^[8]。CRP 合成增加会加重肺组织的损伤, 引起缺氧。笔者在研究中发现, 实验组 CRP 水平有所降低, 推测维生素 D 可通过改善炎症反应状态, 改善低维生素 D 造成的骨质疏松、椎体骨折, 提高肌肉收缩能力, 改善呼吸肌做功, 增加 COPD 患者的肺通气、换气功能, 进而改善机体的缺血、缺氧状态^[7-10]。

总之, 在常规 COPD 药物治疗的基础上, 联合维生素 D 能够对 COPD 稳定期患者肺功能及临床症状有所改善。本研究只是维生素 D 在心肺疾病治疗中的应用研究的第一步, 总的研究例数较少, 没有检测不同剂量、不同疗程维生素 D 对不同分级的 COPD 患者肺功能的影响, 也没有研究不同治疗时间对 CRP 表达水平的动态影响。若要让维生素 D 用于 COPD 患者的治疗, 尚有大量研究工作需要开展, 在以后的研究中还要进一步扩大研究样本的数量和延长研究的随访时间。

参考文献

- Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease[J]. N Engl J Med, 2007, 356(8): 775-789.
- 白春学. 老年慢性阻塞性肺病诊治进展[J]. 中国社区医学, 2003, 9(1): 35-37.
- Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF, et al. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD[J]. Chest, 2003, 124(2): 459-467.
- Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Sanchez PR, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Thorax, 2005, 60(11): 925-931.
- O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, et al. State of the Art Compendium: Canadian Thoracic Society recommendations for the management of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Can Respir J, 2004, 11(Suppl B): 7-59.
- Obert J, Burgel PR. Burgel Pneumococcal infections: association with asthma and COPD[J]. Med Mal Infect, 2012, 42(5): 188-192.
- Janssens W, Lehouck A, Carremans C, et al. Vitamin D beyond bones in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 179(8): 630-636.
- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences[J]. Am J Clin Nutr, 2008, 87(4): 1080-1086.
- Janssens W, Bouillon R, Claes B, et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene[J]. Thorax, 2010, 65(3): 215-220.
- FitzGerald JM, Haddon JM, Bradly-Kennedy C, et al. Resource use study in COPD (RUSIC): a prospective study to quantify the effects of COPD exacerbations on health care resource use among COPD patients[J]. Can Respir J, 2007, 14(3): 145-152.