

补充维生素 D 对 COPD 患者骨密度及炎症因子的影响

张添威 付海卫 毛立群 黄茂

台州市第一人民医院 呼吸内科 (浙江 台州 318020)

【摘要】 目的: 探讨补充维生素 D 对慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 患者骨密度及炎症因子的影响。方法: 将维生素 D 缺乏的 COPD 患者随机分成观察组 175 例和对照组 175 例, 两组常规治疗相同, 观察组加用骨化三醇胶丸 ($0.25 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$) 治疗, 比较两组治疗 3 个月后骨密度、炎症因子及肺功能的差别。结果: ①治疗后, 观察组血钙、25 (OH) D、骨密度和 T 值均显著高于对照组, 血磷、TNF- α 和 IL-6 均显著低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。②治疗后, 观察组第 1 秒用力呼气容积 (FEV1)、第 1 秒用力呼气容积 / 肺功能包括用力肺活量 (FEV1/FVC)、单位肺泡一氧化氮弥散量 (DLCO/VA) 均显著高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 补充维生素 D 可提高 COPD 患者骨密度, 降低炎症因子水平, 并改善肺功能。

【关键词】 维生素 D; 慢性阻塞性肺疾病; 骨密度; 炎症因子; 肺功能

【中图分类号】 R977.24

【文献标识码】 A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2014.03.006

Effect of Vitamin D Supplement on Bone Mineral Density and Inflammatory Factors in Patients with COPD

ZHANG Tian-wei, FU Hai-wei, MAO Li-qun, HUANG Mao. Department of respiration, The First People's Hospital of Taizhou, Taizhou 318020, China

【Abstract】 Objective: To explore the effect of vitamin D supplement on bone mineral density and inflammatory factors in patients with COPD. **Methods:** 350 patients COPD were randomly divided into the observation group ($n=175$) and the control group ($n=175$). They all received the conventional treatment, but the patients in the observed group were given the treatment of Calcitriol Soft Capsules ($0.25 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$). The difference of the bone mineral density, inflammatory cytokines and pulmonary function were compared between the two group after treatment for 3 months. **Results:** ① After treatment, the levels of 25 (OH) D, serum calcium, bone mineral density and T values in the observation group were significantly higher than those of the control group, while the levels of serum phosphorus, TNF- α and IL-6 in the observation group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). ② After the treatment, the FEV1, FEV1/FVC and DLCO/VA in the observation group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Vitamin D supplement could improve bone mineral density, decrease the level of inflammatory factors, and improve lung function in patients with COPD.

【Keywords】 vitamin D; chronic obstructive pulmonary disease; bone mineral density; inflammatory factor; lung function

维生素 D 是人体必需的脂溶性维生素之一, 它是在人们与佝偻病的抗争中被发现的, 故一直认为其主要用于组成和维持骨骼的强壮^[1]。近年来研究发现, 维生素 D 与慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)

关系密切^[2]。越来越多研究发现, 很多 COPD 患者存在维生素 D 缺乏, 且维生素 D 含量与骨质疏松、肺功能、炎症因子水平及其预后密切相关^[3-6]。然而, 目前使用活性维生素 D 对 COPD 患者进行干预的研究尚不多, 且基本针

对 COPD 伴骨质疏松患者, 对于存在维生素 D 缺乏而未达到骨质疏松的患者, 补充维生素 D 对 COPD 患者是否获益仍不清楚。本试验以 COPD 伴维生素 D 缺乏的患者为研究对象, 探讨补充维生素 D 对其骨密度、炎症因子及肺功能的影响, 为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2012 年 3 月-2013 年 3 月在台州市第一人民医院就诊的 COPD 稳定期患者为研究对象。纳入标准: ①符合中华医学会呼吸病学分会 2007 年《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》的 COPD 诊断标准; ②根据国内大型临床调查^[7], 本试验维生素 D 缺乏标准定义为: 25-羟维生素 D(25-hydroxy vitamin D, 25-OHD) 水平 $<15\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; ③未达到骨质疏松标准; ④男性; ⑤签署知情同意书。排除标准: ① COPD 急性发作; ②已达骨质疏松程度; ③女性; ③合并肿瘤、糖尿病或曾使用糖皮质激素治疗者; ④半年内曾服用钙剂和(或)含有活性维生素 D 药物者; ⑤不签署知情同意书者。

1.2 方法

1.2.1 分组及治疗方法 采用随机数字表法将符合纳入标准患者随机分成观察组和对照组。2 组均给予戒烟、支气管扩张剂、祛痰剂等基础治疗。观察组在上述治疗基础上给予骨化三醇胶丸(上海罗氏制药有限公司生产, 批号: J20050021, 用法: 每次 $0.25\mu\text{g}$, qd; 规格: 每片 $0.25\mu\text{g}$) 治疗。观察时间为 3 个月。

1.2.2 观察指标及监测方法 血钙、血磷由全自动生化仪自动检测。25-OHD 采用同位素稀释串联液相质谱分析法检测(美国 Applied 生物系统公司); 骨密度由双能 X 线骨密度仪(HOLOGIC 公司)检测, 检测部位为髌部(股骨颈大转子股骨体)。血清 TNF- α 和 IL-6 采用放射免疫分析法检测(北方免疫试剂研究所)。肺功能包括用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积(FEV1)、FEV1/FVC、单位肺泡一氧化

碳弥散量(DLCO/VA), 采用 6200 型体积描记仪(美国, Sensor Medics)测定。

1.3 统计学方法

采用 SPSS18.0 软件进行数据处理, 计量资料用($\bar{x} \pm s$)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 基线数据

观察组 175 例, 均为男性; 年龄 40 岁~74 岁, 平均 (66.42 ± 7.20) 岁; COPD 病程 3~10 年, 平均 (4.63 ± 0.45) 年; COPD 分级: I 级 90 例, II 级 70 例, III 级 15 例, IV 级 0 例; 对照组 175 例, 均为男性; 年龄 41 岁~75 岁, 平均 (66.38 ± 7.15) 岁; COPD 病程 3~9 年, 平均 (4.61 ± 0.42) 年; COPD 分级: I 级 95 例, II 级 63 例, III 级 17 例, IV 级 0 例; 两组性别、年龄、COPD 病程和 COPD 分级比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组资料基线情况比较. $n=175$, $\bar{x} \pm s$

组别	年龄	病程	COPD 分级			
			I 级	II 级	III 级	IV 级
观察组	66.42 ± 7.20	4.63 ± 0.45	90	70	15	0
对照组	66.38 ± 7.15	4.61 ± 0.42	95	63	17	0
t/χ^2	0.052	0.430			0.629	
P	0.958	0.668			0.730	

2.2 两组治疗前后骨密度及炎症因子比较

观察组治疗后血磷、TNF- α 和 IL-6 均较治疗前显著下降, 血钙、25-OHD、骨密度和 T 值均较治疗前显著上升, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 对照组治疗后 25-OHD 较治疗前显著下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 观察组血钙、25-OHD、骨密度和 T 值均显著高于对照组, 血磷、TNF- α 和 IL-6 均显著低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组治疗前后肺功能比较

两组治疗后 FEV1、FEV1/FVC、DLCO/VA 均显著高于同组治疗前, 差异均有统计学意

表 2 两组治疗前后骨密度及炎症因子比较. $n=175$, $\bar{x} \pm s$

组别		血钙/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	血磷/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	25-OHD/ $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	骨密度/ $\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$	t 值	TNF- α / $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	IL-6 ($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)
观察组	治疗前	1.76 \pm 0.53	1.88 \pm 0.65	13.60 \pm 1.41	0.64 \pm 0.08	-1.75 \pm 0.36	2.13 \pm 0.42	22.45 \pm 3.25
	治疗后	2.08 \pm 0.71 ¹⁾²⁾	1.71 \pm 0.52 ¹⁾²⁾	15.43 \pm 1.51 ¹⁾²⁾	0.71 \pm 0.13 ¹⁾²⁾	-1.64 \pm 0.30 ¹⁾²⁾	1.75 \pm 0.34 ¹⁾²⁾	17.58 \pm 2.53 ¹⁾²⁾ Δ
对照组	治疗前	1.79 \pm 0.61	1.85 \pm 0.62	13.63 \pm 1.44	0.65 \pm 0.10	-1.73 \pm 0.34	2.11 \pm 0.40	22.39 \pm 3.19
	治疗后	1.76 \pm 0.58 ²⁾	1.87 \pm 0.67	12.43 \pm 1.33 ¹⁾	0.67 \pm 0.11	-1.76 \pm 0.39	2.14 \pm 0.45	22.52 \pm 3.23

注: 与同组治疗前比较, ¹⁾ $P<0.05$; 与对照组治疗后比较, ²⁾ $P<0.05$ 。

表 3 两组治疗前后肺功能比较. $n=175$, $\bar{x} \pm s$

组别		FEV1/%	FEV1/FVC/%	DLCO/VA
观察组	治疗前	46.08 \pm 4.68	46.46 \pm 4.78	57.83 \pm 6.65
	治疗后	54.96 \pm 5.76 ¹⁾²⁾	53.53 \pm 6.26 ¹⁾²⁾	65.76 \pm 7.39 ¹⁾²⁾
对照组	治疗前	46.12 \pm 4.73	46.50 \pm 4.81	57.86 \pm 6.67
	治疗后	49.26 \pm 5.21 ¹⁾	50.26 \pm 6.14 ¹⁾	60.91 \pm 7.22 ¹⁾

注: 与同组治疗前比较, ¹⁾ $P<0.05$; 与对照组治疗后比较, ²⁾ $P<0.05$

义 ($P<0.05$) ; 治疗后, 观察组 FEV1、FEV1/FVC、DLCO/VA 均显著高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

3 讨论

维生素 D 缺乏在 COPD 患者中患病率非常高, 比利时学者 Janssens 等^[8]对 414 例 COPD 患者进行调查发现, 在 COPD III 级和 IV 级的患者中维生素 D 缺乏患病率分别为 60% 和 77%。国内学者张平等^[9]对 36 例 COPD 急性加重患者和 38 例 COPD 稳定期患者进行调查发现, 维生素 D 缺乏患病率分别为 52.78% 和 39.47%, 总患病率为 45.95%。COPD 患者维生素 D 缺乏主要原因包括^[3,4,8]: ①摄入不足: COPD 患者多存在食欲较差; ②阳光照射不足: COPD 患者多在室内, 很少在室外活动, 缺少阳光照射, 而阳光照射是维生素 D 合成的必需条件; ③药物原因: 如糖皮质激素的使用可导致维生素 D 的过度流失。可见, COPD 患者维生素 D 缺乏相当普遍、原因较多。然而, 补充维生素 D 治疗 COPD 患者是否获益, 尚缺乏研究。

血浆 25-OHD 是反映机体维生素 D 的储备的公认指标^[10], 根据我国大型临床研究^[7]数据, 本研究将 25-OHD $<15\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 作为维生素 D 缺乏的诊断标准。从本研究治疗前的数据不难发现, COPD 伴有维生素 D 缺乏患者血钙、

25-OHD、骨密度和 T 值均较低, 而炎症因子 TNF- α 和 IL-6 均较高, 这与既往研究^[4, 9, 11]结果相似。对于 COPD 患者来说, 一般临床上只有对伴有骨质疏松的维生素 D 缺乏患者才会补充维生素 D, 但对于不伴有骨质疏松的维生素 D 缺乏患者是否应该使用维生素 D 治疗尚缺乏研究支持。本试验发现, 经过 3 个月治疗后, 观察组不仅 25-OHD 显著高于治疗前和对照组治疗后, 且骨密度、 t 值及血钙均有较为明显的改善, 提示对伴有维生素 D 缺乏而不伴有骨质疏松的患者补充维生素 D 有利于改善骨密度, 降低骨质疏松风险。施睿等^[12]研究对 72 例 COPD 稳定期患者给予活性维生素 D (阿法骨化醇) 治疗 3 个月可显著改善其维生素 D 水平, 本研究与其结果相似, 但本研究为排除绝经后女性骨质疏松对试验数据的干扰只纳入了男性患者, 研究对象与其不同, 且本研究结果发现补充维生素 D 可改善维生素 D 缺乏的 COPD 患者的骨密度。国外研究^[13]发现, COPD 患者的维生素 D 水平与其骨密度显著负相关, 但尚未见补充维生素 D 对 COPD 患者骨密度影响的相关报道。

众所周知, COPD 患者存在较为显著的炎症因子代谢紊乱, 这也是导致其肺功能下降、骨质疏松、预后不佳的重要原因^[11]。补充维生素 D 的观察组治疗后炎症因子 TNF- α 和 IL-6 水平显著下降, 且显著低于对照组治疗后, 提示补充维生素 D 可有效改善 COPD 患者的炎症因子水平。研究^[14, 15]发现, COPD 患者 TNF- α 等炎症因子直接或间接参与 OPG/RANK/RANKL 信号通路影响破骨细胞活动, 进而干扰骨代谢过程水平与骨密度呈显著负相关。可见, 本研究观察组骨密度改善可能与炎症因子下降有关。

补充维生素 D 的观察组治疗后肺功能改善程度显著大于对照组,提示补充维生素 D 可有助于 COPD 患者肺功能的改善。既往研究^[4]已经发现, COPD 患者维生素 D 水平与其肺功能显著相关,施睿等^[12]对 72 例 COPD 患者补充维生素 D 治疗,发现可显著改善其 FEV1,本试验与其结果相似。既往研究已经证实, COPD 患者的炎症因子水平与其肺功能相关,发现观察组炎症因子改善程度较大,这也可能为观察组肺功能明显改善的重要原因。Lehouck 等^[16]对 COPD 患者使用大剂量维生素 D (每周 100 000U) 长达 1 年,发现可以阻止 COPD 加重。但 Bjerk 等^[17]使用小剂量维生素 D (每周 2 000U) 治疗 6 周未发现可以改善 COPD 患者的肺功能。可见,补充维生素 D 对肺功能的影响尚存争议。

综上所述,本研究发现补充维生素 D 可有效改善 COPD 伴有维生素 D 缺乏患者的骨密度、炎症因子和肺功能。然而,本研究为单中心研究,病例数不多,随访时间较短,尚存不足。仍需多中心、大样本、长期随访的大型临床研究进一步探讨。

【参考文献】

- [1] Choudhury S, Jebasingh KF, Ranabir S, et al. Familial vitamin D resistant rickets: End-organ resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2013, 17(1): 224-227.
- [2] Bjerk SM, Edgington BD, Rector TS, et al. Supplemental vitamin D and physical performance in COPD: a pilot randomized trial[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2013, 8(4):97-104.
- [3] 甘莉. 慢性阻塞性肺疾病患者合并骨质疏松的病因分析 [J]. 中国医药导刊, 2013, 15(3): 388-390.
- [4] 王天立, 杨泽刚, 裴文军. 慢性阻塞性肺疾病患者血清维生素 D 水平与肺功能的相关性研究 [J]. 医学临床研究, 2012, 29(10): 1935-1937.
- [5] 金明华, 徐国鹏, 徐利浩. COPD 患者血清 25 羟维生素 D 及 CRP 浓度与 CAT 评价的关系 [J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(11): 2050-2051.
- [6] Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, et al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial[J]. Ann Intern Med, 2012, 156(2):105-114.
- [7] 朱汉民, 程群, 甘洁民, 等. 上海地区人群维生素 D 状态研究 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2010, 3 (3): 157-163.
- [8] 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.
- [9] 张平, 罗红, 朱应群. 维生素 D 缺乏在慢性阻塞性肺疾病患者中患病率及对患者生活质量的影响 [J]. 中南大学学报 (医学版), 2012, 37(8): 802-806.
- [10] Krishnamoorthy G, Nair R, Sundar U, et al. Early predisposition to osteomalacia in Indian adults on phenytoin or valproate monotherapy and effective prophylaxis by simultaneous supplementation with calcium and 25-hydroxy vitamin D at recommended daily allowance dosage: a prospective study[J]. Neurol India, 2010 58(2):213-219.
- [11] 赵庆琪, 姚加平. COPD 患者血清 IL-6、IL-8、hs-CRP 和 IL-18 检测的临床意义 [J]. 放射免疫学杂志, 2012, 25(4): 405-406.
- [12] 施睿, 黄河, 方智野, 等. 补充维生素 D 对慢性阻塞性肺疾病患者血清 25(OH) D 和 FEV1 的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(23): 1849-1852.
- [13] Romme EA, Rutten EP, Smeenk FW, et al. Vitamin D status is associated with bone mineral density and functional exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Ann Med, 2013, 45(1): 91-96.
- [14] 黄燕, 韩文铭, 倪娜. COPD 患者骨密度与肿瘤坏死因子 - α 的关系 [J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(7): 1034-1036.
- [15] Lorenzo J, Horowitz M, Choi Y. Osteoimmunology: interactions of the bone and immune system[J]. Endocr Rev, 2010, 29(4): 403-440.
- [16] Lehouck A1, Mathieu C, Carremans C, et al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial[J]. Ann Intern Med, 2012, 156(2): 105-114.
- [17] Bjerk SM1, Edgington BD, Rector TS, et al. Supplemental vitamin D and physical performance in COPD: a pilot randomized trial[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2013, 8(1): 97-104.