· 论 著 ·

哮喘和慢性阻塞性肺疾病重叠综合征患者血清维生素 D 水平改变及其临床意义

王丽峰, 张春芳

(陕西省西安高新医院呼吸内科 710061)

摘要:目的 哮喘和慢性阻塞性肺疾病重叠综合征(ACOS)患者血清维生素 D 水平改变及其临床意义研究。方法 连续性收录 22 例哮喘患者、32 例 COPD 患者和 26 例 ACOS 患者,综合分析比较三组患者肺功能情况和血清维生素 D 水平差异。结果 哮喘组和 ACOS 组患者吸入支气管舒张剂后 FEV1 改善值明显高于 COPD 组($P < 0.05$)。COPD 组和 ACOS 组患者 FEV1%pred 水平均明显低于哮喘组($P < 0.05$)。COPD 患者血清 25(OH)D₃ 水平明显低于哮喘组和 ACOS 组患者,而哮喘组明显高于 ACOS 组($P < 0.05$)。三组患者血清维生素 D 水平均与吸烟指数呈负相关(哮喘组: $r = -0.582, P = 0.029$;COPD 组: $r = -0.601, P = 0.022$;ACOS: $r = -0.687, P = 0.015$)。而 ACOS 组患者可见血清维生素 D 水平与 FEV1 改善值($r = 0.620, P = 0.032$)和 FEV1%pred($r = 0.489, P = 0.037$)呈正相关。血清维生素 D 水平用以诊断 ACOS 的 AUC 为 0.643,95%CI 为 0.523-0.678。结论 ACOS 患者中血清维生素 D 水平低于哮喘患者,而高于 COPD 患者,且与肺功能具有一定的相关性。

关键词:哮喘; 慢性阻塞性肺疾病; 血清维生素 D 水平; 临床意义

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.18.024 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2016)18-2619-03

Change and clinical significance of serum vitamin D level in patients with asthma-COPD overlap syndrome

WANG Liefeng, ZHANG Chunfang

(Department of Respiration, Xi'an High Tech Hospital, Xi'an, Shaanxi 710061, China)

Abstract:Objective To investigate the change and clinical significance of serum vitamin D level patients with asthma-chronic obstructive pulmonary disease(COPD) overlap syndrome (ACOS). **Methods** Consecutive 22 cases of asthma, 32 cases of COPD and 26 cases of ACOS were enrolled in this study. The pulmonary function situation and difference of serum vitamin D levels were compared and analyzed among these three groups. **Results** The FEV1 improvement value after inhaling bronchodilators in the asthma group and ACOS group was significantly higher than that in the COPD group($0.46 \pm 0.14L, 0.37 \pm 0.08L$ vs. $0.23 \pm 0.08L, P < 0.05$). The FEV1%pred level in the COPD and ACOS group was significantly lower than that in the asthma group($P < 0.05$). The serum 25(OH)D₃ level in the COPD group was significantly lower than that in the asthma group and ACOS group, while the asthma group was significantly higher than the ACOS group($P < 0.05$). The serum vitamin D level in these three groups was negatively correlated with the smoking index(asthma group: $r = -0.582, P = 0.029$; COPD group: $r = -0.601, P = 0.022$; ACOS group: $r = -0.687, P = 0.015$). The serum vitamin D level in the ACOS group was positively correlated with the FEV1 improvement value and FEV1%pred ($r = 0.620, P = 0.032$; $r = 0.489, P = 0.037$). The area under the roc curve(AUC) of serum vitamin D level for diagnosing ACOS was 0.643(95%CI 0.523-0.678). **Conclusion** The serum vitamin D level in ACOS patients is lower than that in asthmatic patients, but higher than that in COPD patients, moreover which has a certain correlation with pulmonary function.

Key words: asthma; COPD overlap syndrome; serum vitamin D level; clinical significance

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是由包括慢性支气管炎和慢性阻塞性肺气肿等多种原因引起的持续气流受限为特征的疾病。支气管哮喘是由多种细胞和细胞因子共同参与,引起广泛多变的可逆性气流受限,导致气道高反应性的慢性炎症性疾病。无论是 COPD 或是支气管哮喘都是呼吸科常见的慢性疾病。两者存在许多内在的交集,比如对于一些病程较长的哮喘患者,常常合并慢性的气流受限,尤其是有吸烟史的哮喘患者多为不可逆性气流受限的情况。同样,也存在相当一部分 COPD 患者,他们的呼吸功能试验提示气流受限不完全可逆,但对吸入糖皮质激素治疗反应良好,并且支气管舒张试验呈阳性。对于上述患者,同时具备 COPD 和哮喘的病理生理学特点,这可诊断为哮喘和 COPD 重叠综合征(ACOS)。ACOS 可能由 COPD 进展而来,也可以由哮喘进展而来,但 ACOS 并不是 COPD 或是哮喘的必经过程。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之外,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。而对于 ACOS 患者体内维生素 D 水平改变研究较少。因此,本研究以维生素 D 为切入点,以 ACOS 患者为研究对象,探讨维生素 D 水平在 ACOS 患者中改变和临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 连续性收录 2012 年 6 月至 2015 年 6 月于西安高新医院呼吸科住院治疗的哮喘、COPD 和 ACOS 患者共 80 例,根据病情特点,分为哮喘组 22 例, COPD 组 32 例和 ACOS 组 26 例,其中哮喘组收录的均为哮喘急性发作期患者, COPD 组均为 COPD 急性加重期患者。三组患者诊断标准分别参考中华医学会呼吸病学分会哮喘组指定的《支气管哮喘防治指南》(2008 年版)^[1],中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组指定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订

版)》^[2]和 ACOS 诊断标准共识^[3]。排除标准:(1)年龄小于 18 岁或大于 80 岁;(2)合并包括支气管扩张、肺癌、肺栓塞、间质性肺疾病、肺结核等其他肺部疾病;(3)合并伴有肿瘤、甲状旁腺疾病、I 型糖尿病、严重心脏、肝脏、肾脏或全身多脏器功能不全患者;(4)近 6 个月以任何形式进行维生素 D 补充治疗的患者,以及曾服用影响维生素 D 代谢药物(如苯巴比妥、苯妥英钠等)患者。哮喘和 COPD 组均不含 ACOS 患者。所有入选患者均签署知情同意书,经本院医学伦理委员为审批通过。三组患者在平均年龄,性别分布,体质量指数,吸烟指数以及过敏史方面均未见明显统计学差异($P>0.05$),见表 1。

1.2 方法 详细记录所有入组患者的年龄,性别,体重指数,吸烟指数(每日吸烟支数×吸烟年数)。检查肺功能情况以及支气管舒张实验,记录第一秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)及两者的比值(FEV1/FVC)、FEV1 占预计值的百分比(FEV1%pred)。血清维生素 D 检测由本院检验科完成。

1.3 统计学处理 本研究所有数据经 SPSS 20.0 统计学软件综合统计分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。计量资料

正态分布且方差齐时,比较采用 t 检验或单因素方差分析。多组间比较采用单因素方差分析。非正态分布或方差不齐者,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验分析,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,二元资料通过 Fisher's 精确检验分析。利用受试者工作特征曲线(ROC)综合分析维生素 D 水平对 ACOS 患者疾病的早期诊断价值。利用约登指数分析最佳切点维生素 D 数值。应用 Pearson 线性相关分析维生素 D 水平与肺功能各指标间的关系。以 $P<0.05$ 时有统计学意义。

2 结 果

2.1 肺功能比较 在 FEV1、FVC 和 FEV1/FVC 方面,三组患者均未见明显统计学差异($P>0.05$)。哮喘组和 ACOS 组患者吸入支气管舒张剂后 FEV1 改善值明显高于 COPD 组($P<0.05$),但两者间无统计学差异($P>0.05$)。COPD 组和 ACOS 组患者 FEV1% pred 水平均明显低于哮喘组($P<0.05$),但 COPD 组和 ACOS 组两组间未见统计学差异($P>0.05$)。见表 2。

表 1 三组患者一般情况比较

分组	n	平均年龄 (岁)	性别 (男/女)	体质量指数 (kg/m ²)	吸烟指数[n(%)]			过敏史数 [n(%)]
					0	>0~200	>200	
哮喘组	22	55.7±5.1	11/11	27.3±3.1	5(22.7)	11(50.0)	6(27.3)	11(50.0)
COPD 组	32	60.2±8.3	20/12	25.1±3.2	7(21.9)	15(46.9)	10(31.2)	15(46.9)
ACOS 组	26	57.5±7.4	10/16	26.8±1.1	6(23.1)	6(23.1)	14(53.8)	10(38.5)
F		0.532	2.662	2.162	2.698	1.083	0.529	1.133
P		0.466	0.110	0.142	0.101	0.297	0.467	0.289

表 2 三组患者肺功能指标比较

分组	n	FEV1(L)	FEV1 改善值(L)	FEV1%pred(%)	FVC(L)	FEV1/FVC(%)
哮喘组	22	1.86±0.65	0.37±0.14 [#]	74.7±12.6	3.14±0.67	67.9±12.1
COPD 组	32	1.65±0.64	0.23±0.08	63.2±11.2 [*]	2.77±0.82	64.1±11.2
ACOS 组	26	1.96±0.74	0.46±0.08 [#]	52.8±12.1 [*]	2.95±0.41	66.9±7.4
F		1.365	5.465	5.006	2.275	1.823
P		0.243	0.019	0.025	0.133	0.177

注:与哮喘组比较,* $P<0.05$;与 COPD 组比较,[#] $P<0.05$ 。

2.2 实验室指标比较 如表 3 所示,哮喘组有 3 例出现维生素 D 缺乏或不足,25 人血清维生素 D 正常;COPD 组 13 人出现维生素 D 充足,19 人维生素 D 缺乏或不足;ACOS 组 7 人出现维生素 D 缺乏或不足,15 人血清维生素 D 正常。哮喘组和 ACOS 组患者血清维生素 D 缺乏或不足例数明显低于 COPD 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。COPD 患者血清 25(OH)D₃ 水平明显低于哮喘组和 ACOS 组患者,而哮喘组明显高于 ACOS 组($P<0.05$)。三组患者在红细胞沉降率和嗜酸粒细胞方面均未见明显统计学差异($P>0.05$)。

2.4 相关性分析 通过 Pearson 相关性分析可见三组患者血清维生素 D 水平均与吸烟指数呈负相关(哮喘组: $r=-0.582, P=0.029$;COPD 组: $r=-0.601, P=0.022$;ACOS 组: $r=-0.687, P=0.015$)。而 ACOS 组患者可见血清维生素 D 水平与 FEV1 改善值($r=0.620, P=0.032$)和 FEV1% pred($r=0.489, P=0.037$)呈正相关。见表 4。

表 3 三组患者血清 25(OH)D₃ 等指标比较

分组	n	血清 25(OH)D ₃ (ng/mL)	维生素 D 缺乏[n(%)]	红细胞沉降率(mm/h)	嗜酸粒细胞($\times 10^9/L$)
哮喘组	22	55.1±11.5 [#]	3(10.7)	18.2±4.1	0.33±0.05
COPD 组	32	26.6±5.8	19(47.5)	16.7±6.1	0.26±0.16
ACOS 组	26	40.2±10.1 [*]	7(31.8)	17.2±6.6	0.25±0.16
F		4.552	5.03	1.838	1.387
P		0.033	0.024	0.175	0.239

注:*与哮喘组比较, $P<0.05$;[#]与 COPD 组比较, $P<0.05$ 。

2.5 ROC 曲线分析 通过 ROC 曲线分析比较血清维生素 D 水平对于区分 ACOS 和非 ACOS 患者(哮喘+COPD)的诊断学价值,结果可见血清维生素 D 的 AUC 为 0.643,95%CI 为 0.523~0.678, cut-off 值为 43.4,灵敏度为 78%,特异度为

75%。

表 4 血清维生素 D 水平与肺功能的相关性研究

分组	统计值	FEV1 (L)	FEV1 改善值(L)	FEV1% pred(%)	FVC (L)	吸烟 指数
哮喘组	<i>r</i>	0.024	0.122	-0.109	-0.012	-0.582
	<i>P</i>	0.325	0.142	0.187	0.243	0.029
COPD 组	<i>r</i>	0.013	0.022	-0.037	0.015	-0.601
	<i>P</i>	0.223	0.089	0.167	0.124	0.022
ACOS 组	<i>r</i>	0.014	0.62	0.489	-0.022	-0.687
	<i>P</i>	0.102	0.032	0.037	0.124	0.015

3 讨 论

从气道受限的角度上看, COPD 患者表现为不完全可逆的气流受限, 而哮喘患者表现为可逆的气道受限。但是 ACOS 患者同时存在 COPD 和哮喘两种疾病的特点^[4]。而对于 ACOS 患者, 狭义上应该为哮喘基础上合并 COPD; 因此也存在一类患者为 COPD 基础上合并哮喘, 即 CAOS。CAOS 是 COPD 的一个亚型, 在临床中常首先诊断为 COPD, 其后出现喘息等症状, 如行支气管舒张试验则呈强阳性; 而 ACOS 可以是哮喘的一个亚型, 这些患者既往无吸烟史, 年轻时即存在哮喘, 在其后的病程中出现不完全可逆性气流受限^[5]。由于对 ACOS 和 CAOS 临床上区别难度较大, 且对本研究结果无明显影响, 故本研究统一称为 ACOS。烟草烟雾的暴露可促进气道重塑的发生, 加重气道炎症反应^[6]。本研究肺功能检测结果可见 ACOS 患者吸入支气管舒张剂后 FEV1 改善值低于哮喘组, 但明显高于 COPD 患者, 提示 ACOS 患者存在一定的支气管平滑肌痉挛情况。

维生素 D 是人体生长发育所必需的一种维生素, 其进入体内先后经过肝、肾两次羟化酶的羟化后生成具有活性的 1, 25(OH)₂D₃ 进而与相应的受体结合而发挥生物学效应^[7]。近年来研究显示维生素 D 缺乏除了光照不足、胃肠吸收障碍或肝肾功能不全等常见原因相关之外, 还与空气中有害颗粒所致的慢性肺部疾病相关^[4]。相关研究也证实了肺功能低下的患者存在明显的维生素 D 缺乏或不足^[8]。维生素 D 可通过激活维生素 D 相关受体上调被动致敏气道平滑肌细胞中核因子 κB 的表达抑制细胞内该信号通路, 进而改善气道痉挛情况^[9]。本研究发现 ACOS 患者血清维生素 D 水平明显高于 COPD 组, 而低于哮喘组, 提示 ACOS 患者体内存在一定程度的维生素 D 缺乏情况。ROC 曲线分析提示血清维生素 D 水平具有一定的早期 ACOS 诊断价值。呼吸困难是 COPD 患者的主要临床症状, 改善肺功能, 缓解临床症状是治疗的主要目的。FEV1、FVC 及 PEF 是临床上评估患者肺功能情况的灵敏指标, 血清 25(OH)₂D₃ 水平与 FEV1 改善值等存在正相关性表明了补充维生素 D 水平有可能会改善患者的肺功能情况, 这与现有的一些研究也相符合^[10]。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, 但是维生素 D 缺乏可诱导其产生 IL-6、TNF-α 等炎症因子, 也能降低角蛋白细胞 TNF-α 诱导的基质金属蛋白酶例如 MMP-9 的上调^[11]。而动物实验也发现补充维生素 D 后可以通过抑制肥大细胞释

放包括类胰蛋白酶在内的一系列炎症因子, 进而明显改善哮喘豚鼠肺部炎症情况, 降低气道阻力^[12]。上述研究均为实验研究, 很对哮喘或是 COPD 患者, 但对于 ACOS 患者维生素 D 的研究报道较少, 本研究结果是对上述研究的补充。

综上所述, 本研究结果提示了 ACOS 患者中血清维生素 D 水平低于哮喘患者, 而高于 COPD 患者, 且与肺功能具有一定的相关性, 有可能成为治疗和诊断 ACOS 患者新的切入点, 但具体的作用机制尚未完全阐明, 仍有待于进一步研究。

参考文献

- [1] Ganguly A, Das AK, Roy A, et al. Study of proper use of inhalational devices by bronchial asthma or COPD patients attending a tertiary care hospital[J]. J Clin Diagn Res, 2014, 8(10): HC04-HC07.
- [2] Harkness LM, Kanabar V, Sharma HS, et al. Pulmonary vascular changes in asthma and COPD[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2014, 29(2): 144-155.
- [3] Bateman ED, Reddel HK, Van Zyl-Smit RN, et al. The asthma-COPD overlap syndrome: towards a revised taxonomy of chronic airways diseases? [J]. Lancet Respir Med, 2015, 3(9): 719-728.
- [4] Gelb AF, Yamamoto A, Verbeken EK, et al. Unraveling the pathophysiology of the Asthma-COPD overlap syndrome: unsuspected mild centrilobular emphysema is responsible for loss of lung elastic recoil in never smokers with asthma with persistent expiratory airflow limitation [J]. Chest, 2015, 148(2): 313-320.
- [5] 牟向东, 陈亚红. 哮喘-慢阻肺重叠综合征还是慢阻肺-哮喘重叠综合征? [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(12): 964.
- [6] Bujarski S, Parulekar AD, Sharafkhaneh A, et al. The asthma COPD overlap syndrome (ACOS) [J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2015, 15(3): 509.
- [7] 吴奎, 任立红. 维生素 D 在哮喘发病机制中的作用[J]. 国际免疫学杂志, 2013, 36(6): 437-441.
- [8] 江巍, 高凤荣. 维生素 D 缺乏相关性研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(3): 331-337.
- [9] 宋颖芳, 赖国祥, 柳德灵, 等. 1, 25-二羟维生素 D₃ 负性调控被动致敏气道平滑肌细胞中的 NF-κB 信号通路[J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(11): 2044-2048.
- [10] 马晓峰, 刘晓菊, 曾晓丽. 维生素 D 对慢性阻塞性肺疾病的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(11): 3207-3210.
- [11] 张学青. 支气管哮喘患者血清 25-羟维生素 D 水平与肺功能的相关性[J]. 中国综合临床, 2014, 30(7): 709-711.
- [12] 夏维, 石敦义, 张桂蓉. 1, 25-二羟维生素 D₃ 对哮喘豚鼠肥大细胞类胰蛋白酶释放的影响[J]. 重庆医学, 2014, 43(19): 2446-2448.

(收稿日期: 2016-01-26 修回日期: 2016-03-29)