

· 综 述 ·

维生素D缺乏与慢性阻塞性肺疾病

吴 洁, 刘凌琳, 唐利歆, 龙 军, 崔晓蓉, 王笑梅, 司良毅, 李学军*

(第三军医大学西南医院老年病科, 重庆 400038)

【摘 要】维生素D对钙磷代谢具有调节作用, 并对骨骼健康会产生影响。但是维生素D及其代谢物广泛的生理作用远不只是对骨骼的生物学效应, 许多生理过程都直接或间接接受维生素D调节。近年来, 维生素D在骨质代谢和钙调节之外的作用越来越受到重视。慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种进行性呼吸功能减退的呼吸道疾病, 在老年人群中发病率很高。有研究表明, COPD的严重程度与维生素D缺乏相关。本文的主要目的是提高医务工作者对维生素D与COPD相关性的认识, 并评估补充维生素D对减轻COPD患者病情的潜在作用。

【关键词】维生素D; 肺疾病, 慢性阻塞性

【中图分类号】 R977.24; R563.9

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.01.018

Vitamin D deficiency and chronic obstructive pulmonary disease

WU Jie, LIU Ling-Lin, TANG Li-Xin, LONG Jun, CUI Xiao-Rong, WANG Xiao-Mei, SI Liang-Yi, LI Xue-Jun*

(Department of Geriatrics, Southwest Hospital, the Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

【Abstract】 Vitamin D plays a vital role in the regulation of calcium and phosphate metabolism, and exerts essential effects on bone health. However, the wide-spread physiological roles of vitamin D and its metabolites are far beyond these well described effects in skeletal biology. Many physiological processes are directly or indirectly regulated by vitamin D. In recent years, more and more emphasis has been given to the roles of vitamin D in the other aspects besides bone metabolism and calcium homeostasis. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive functional disorder in the respiratory system with high prevalence in the older population. Evidence shows there is a correlation between the severity of COPD and vitamin D deficiency. This article aims to update the knowledge about the association of vitamin D with COPD, as well as to assess the potential role of vitamin D supplements in treatment of the disease.

【Key words】 vitamin D; pulmonary disease, chronic obstructive

The work was supported by the Tackling Project of Science and Technology Research (Applied Technology) of Chongqing (cstc2012gg-yyjs10045).

Corresponding author: LI Xue-Jun, E-mail: lixuejun3@126.com

有证据表明, 维生素D在能量代谢、免疫调节、恶性肿瘤以及心血管系统研究领域均具有潜在的生理和病理调节作用。慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary diseases, COPD)在老年人群中发病率很高, 在目前致死性疾病中排第4位, 估计在2020年将成为第三大致死性疾病。与肺部感染和肺癌的发生一样, COPD的严重程度与维生素D缺乏相关。另外, 维生素D结合蛋白水平及其多态性也与COPD有关。本文的主要目的是

提高医务工作者对维生素D与COPD相关性的认识, 并评估补充维生素D的潜在作用。

1 维生素D缺乏和COPD相关性的流行病学

美国第3次全国健康和营养调查(National Health And Nutrition Examination Survey III, NHANES III)的分析显示出25-羟维生素D[25-hydroxyvitamin D, 25-(OH)D]水平和肺功能状态有重要关联, 特别是1秒钟用力呼气容积(forced

expiratory volume in one second, FEV₁) 和用力肺活量 (forced vital capacity, FVC), 甚至在校正变量 (如年龄、性别、吸烟史、身体质量指数和饮食摄入量) 后, 依旧关系密切^[1,2]。对健康受试者的流行病学研究确定了维生素D水平和肺功能之间的定量关系^[3]。据Black等^[2]报道, 较高的维生素D水平与更好的肺功能相关。94%的COPD患者25-(OH)D水平降低, 且氧饱和度 (SaO₂) < 88%的患者, 维生素D水平较低。

最近一些流行病学研究表明, 25-(OH)D血清浓度低和慢性气道疾病 (如哮喘和COPD) 有显著关系, 可加快肺功能下降的速率^[4]。此外, 一些研究显示, 维生素D能减轻肺部感染和COPD急性加重的症状^[1]。美国和欧洲的老年人群大多存在25-(OH)D缺乏现象, 尤其是患COPD的老年人维生素D缺乏的概率更大^[5,6]。COPD患者维生素D缺乏很可能会在其急性加重时增加肺炎发生的风险^[1]。

据报道, 维生素D不足与慢性呼吸道感染的发病率增加有关^[7]。也有研究表明, 血清25-(OH)D水平低与上下呼吸道感染均有关, COPD患者血清中维生素D水平显著低于对照组^[3,6,7]。对有18 883例参与者的横断面研究发现, 维生素D缺乏与COPD有很强的相关性^[3]。疱疹病毒感染常常在COPD患者中发生, 这也与维生素D水平低而导致免疫低下有关^[8]。

横断面研究发现, 与年龄和性别匹配的对照组相比, COPD患者骨量流失的患病率很高 (36%~56%)^[1]。两项研究报道了糖皮质激素暴露的患者脊柱骨折和骨量丢失的关系^[7,9]。在气道阻塞较轻的患者中, 主要发生骨皮质变薄; 而在COPD患者中, 即使是FEV₁大于预计值的50% (GOLD I 和 II) 患者, 被诊断为骨质疏松症的患者比例仍高于对照组, 并且那些更严重的气道阻塞骨质疏松严重程度与气道阻塞严重程度相关^[10]。总体而言, 在这些研究中, 骨质疏松的患病率为32%。很可能在COPD人群中, 还有大量骨质疏松症患者未被检测出来。

Franco等^[11]对未长期使用全身性糖皮质激素的COPD患者进行的横断面研究发现, 51%的患者存在骨质疏松症, 并且骨矿物质密度 (bone mineral density, BMD) 与疾病的严重程度呈负相关。另有研究表明, 即使是未长期使用全身性糖皮质激素的COPD患者, 也存在骨质疏松症风险增加和维生素D水平降低, 这也与相关疾病的严重程度有关^[12]。因此, 我们建议, COPD患者无论有无使用糖皮质激素史, 均应常规进行骨密度测定。

2 维生素D缺乏和COPD相关性的可能机制

虽然维生素D缺乏和COPD之间的关系受到关注, 但是维生素D缺乏与COPD相关的机制尚不清楚。COPD的病理包括肺部炎症、氧化剂-抗氧化剂失衡、蛋白酶-抗蛋白酶失衡、先天性免疫和获得性免疫调节受损^[13]。维生素D有多种表观遗传学效应, 包括诱导组织蛋白H4乙酰化、维生素D受体与其他转录共活化剂及核受体之间的相互作用、调节炎症反应、类固醇抵抗、细胞周期和抗微生物的基因表达, 所有这些都涉及COPD的发病机制^[14]。维生素D同时具有免疫调节和抗炎特性。事实上, 1,25-二羟维生素D除了激活先天免疫和获得性免疫, 还可以调节骨矿化和钙平衡^[1]。

维生素D的生物学效应是通过激活维生素D受体实现的^[14]。维生素D和维生素D受体是肺部炎症重要的调节剂。虽然尚未发现COPD患者25-(OH)D水平与股四头肌功能的直接联系, 但是维生素D受体的基因多态性确实与股四头肌的肌力有关^[15,16]。其分子机制可能是维生素D或维生素D受体缺乏会产生肺部炎症, 并通过蛋白酶/抗蛋白酶失衡改变肺功能。

一些研究者还把维生素D缺乏与运动能力受损、较高的退出肺康复训练的风险和COPD患者从康复训练中获益减少联系起来^[17]。维生素D受体在多种炎症和结构细胞上有表达, 并且调节核激素受体, 包括炎症、宿主防御和伤口愈合, 所有这些都是COPD发病机制的一部分。维生素D不足导致更严重的COPD急性加重, 是先天性免疫受损向获得性免疫应答过度、引起炎性细胞因子增加和气道炎症增加的结果^[1]。从COPD患者肺部维生素D受体蛋白含量减少可以推测, 维生素D受体缺乏的小鼠肺表型异常归因于应急信号的差别性调节和免疫功能紊乱, 进一步导致肺泡腔扩大和肺功能改变^[18]。研究发现, 由于炎症、免疫失调、肺组织破坏, 鼠肺部维生素D受体缺乏, 可早期诱发肺气肿或COPD^[18]。

维生素D对COPD患者气道结构细胞 (上皮细胞、肥大细胞或气道平滑肌细胞) 也有很重要的影响^[19]。研究表明, 维生素D刺激气道平滑肌的基因表达, 其中涉及平滑肌收缩和糖皮质激素活化, 维生素D对体外气道平滑肌具有抗增殖作用, 并可以阻碍平滑肌由G₁期向S期分化。气道平滑肌分泌炎性介质, 并执行关键的免疫调节功能, 激发气道炎症反应。气道平滑肌有维生素D受体表达, 因此维生素D可以调节气道平滑肌的合成。

有证据表明,趋化因子是COPD炎性反应的关键介质, COPD患者气道平滑肌可增加趋化因子IP-10的分泌水平^[19]。在不同的细胞株中, 维生素D调节趋化因子表达不同。在人的内皮细胞中, 维生素D完全抑制LPS诱导的趋化因子RANTES分泌并适度地抑制IL-8的分泌^[18]。在人的真皮成纤维细胞及表皮角质细胞中, 维生素D抑制RANTES和IL-8的分泌。多重分子机制调节气道平滑肌肥大和增生, 包括细胞蛋白质合成、DNA复制、细胞有丝分裂周期、细胞迁移、线粒体复制和细胞凋亡等过程^[3,19]。

维生素D受体存在基因多态性, 并且这些多态性影响维生素D受体蛋白功能对免疫反应的调节^[11]。尽管活化的25-(OH)D与维生素D受体结合可以调节病毒性下呼吸道疾病, 但目前尚未明确COPD患者的气道感染与维生素D受体基因多态性的关系^[20]。

3 COPD患者维生素D补充的评价

多数COPD患者存在维生素D缺乏, 因此, 推荐COPD患者补充维生素D, 尤其应当强调足量口服补充维生素D在老年群体中的作用^[21]。维生素D中毒最常见的症状与原发性肾功能衰竭导致的高钙血症有关^[22]。所有的报告均显示, 只有25-(OH)D水平一直>375~500nmol/L才会发生高钙血症^[23], 这需要每天摄入40000IU维生素D才能达到。因此, 有必要进行持续观察, 以保证针对最可能获益的个体维生素D的摄入量达到推荐量, 同时降低脆弱的亚群维生素D的血药浓度过高的风险^[21]。

COPD患者的维生素D补充在剂量和疗程方面存在很大的异质性。最近一项针对182名COPD患者的试验研究表明, COPD急性加重患者补充维生素D对COPD进程没有影响, 但同时也观察到部分严重缺乏维生素D的患者的急性加重有所减轻。目前正在进行一项大型干预研究, 探讨补充维生素D对疾病的治疗作用, 以及对产妇和婴幼儿进行补充后, 对肺部疾病的干预效果。尽管给药方式和对治疗有反应的特定人群仍需进一步阐明, 维生素D治疗COPD仍显示出了良好的前景^[22]。

研究还表明, 达到严重维生素D缺乏基线的COPD患者, 补充维生素D可能会减少其未来病程的急性加重^[24]。同时, 这些结果预示着维生素D摄入可能影响肺功能和肺部疾病的进程, 并可能减缓肺功能的下降趋势。强调炎症和氧化应激对肺功能的重要性, 特别是在肺功能受损的情况下, 营养物质的直接效应是抗氧化和抗炎作用^[22]。

目前的数据支持这一假设, 补充维生素D可增强肌无力和运动能力降低患者的训练效果。不同的干预研究表明, 当维生素D降低未达到基线水平时, 补充维生素D可能仅仅增强肌肉的力量, 但奇怪的是, 很少有研究探讨恢复肌力训练的内容^[24]。最后, 维生素D可能在抗氧化治疗中扮演了重要角色, 不仅显著改善肺功能测定值, 而且还被推荐作为治疗COPD患者恶病质和少肌症的一种新方法^[21,22]。

也许所有COPD患者都需要补充维生素D, 特别是SaO₂ < 88%的患者^[2]。未来的研究需要常规筛查骨密度以及评估维生素D补充后COPD患者骨折的长期风险^[22]。今后, 需要设计更加严格的干预试验来确认它们的相关性, 并确定补充维生素D是否能有效地预防和治疗肺损伤。

【参考文献】

- [1] Janssens W, Mathieu C, Boonen S, *et al.* Vitamin D deficiency and chronic obstructive pulmonary disease: a vicious circle[J]. *Vitam Horm*, 2011, 86: 379-399.
- [2] Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxy vitamin D and pulmonary function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey[J]. *Chest*, 2005, 128(6): 3792-3798.
- [3] Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25-hydroxy vitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey[J]. *Arch Intern Med*, 2009, 169(4): 384-390.
- [4] Kjensli A, Mowinckel P, Ryg MS, *et al.* Low bone mineral density is related to severity of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Bone*, 2007, 40(2): 493-497.
- [5] Lang PO, Samaras D, Samaras N. Does vitamin D deficiency contribute to further impinge the state of vulnerability to infections of aging and aged adults[J]? *Eur Geriatr Med*, 2013, 4(1), 59.
- [6] Berry DJ, Hesketh K, Power C. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults[J]. *Br J Nutr*, 2011, 106(9): 1433-1440.
- [7] Kunisaki KM, Rector TS. Vitamin D and responses to inhaled fluticasone in severe chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2011, 6: 29-34.
- [8] Jørgensen NR, Schwarz P. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2008, 14(2): 122-127.
- [9] Lehoucq A, Boonen S, Decramer M, *et al.* COPD, bone metabolism, and osteoporosis[J]. *Chest*, 2011, 139(3),

- 648-657.
- [10] Janssens W, Lehouck A, Carremans C, *et al.* Vitamin D beyond bones in chronic obstructive pulmonary disease: time to act[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179(8): 630-636.
- [11] Franco CB, Paz-Filho G, Gomes PE, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease is associated with osteoporosis and low levels of vitamin D[J]. *Osteoporos Int*, 2009, 20(11): 1881-1887.
- [12] Kjensli A, Mowinckel P, Ryg MS, *et al.* Low bone mineral density is related to severity of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Bone*, 2007, 40(2): 493-497.
- [13] Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms[J]. *Eur Respir J*, 2003, 22(4): 672-688.
- [14] Makariou S, Liberopoulos EN, Elisaf M, *et al.* Novel roles of vitamin D in disease: what is new in 2011[J]? *Eur J Intern Med*, 2011, 22(4): 355-362.
- [15] Wu S, Liao AP, Xia Y, *et al.* Vitamin D receptor negatively regulates bacterial-stimulated NF-kappa B activity in intestine[J]. *Am J Pathol*, 2010, 177(2): 686-697.
- [16] Hopkinson NS, Li KW, Kehoe A, *et al.* Vitamin D receptor genotypes influence quadriceps strength in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 87(2): 385-390.
- [17] Arunachalam G, Sundar IK, Hwang JW, *et al.* Emphysema is associated with increased inflammation in lungs of atherosclerosis-prone mice by cigarette smoke: implications in comorbidities of COPD[J]. *J Inflamm (Lond)*, 2010, 7: 34.
- [18] Sundar IK, Hwang JW, Wu S, *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] Banerjee A, Panettieri R Jr. Vitamin D modulates airway smooth muscle function in COPD[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2012, 12(3): 266-274.
- [20] Agrawal T, Gupta GK, Agrawal DK. Vitamin D deficiency decreases the expression of VDR and prohibitin in the lungs of mice with allergic airway inflammation[J]. *Exp Mol Pathol*, 2012, 93(1): 74-81.
- [21] Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167(16): 1730-1737.
- [22] Gueli N, Verrusio W, Linguanti A, *et al.* Vitamin D: drug of the future. A new therapeutic approach[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2012, 54(1): 222-227.
- [23] Glade MJ. A 21st Century evaluation of the safety of oral vitamin D[J]. *Nutrition*, 2012, 28(4): 344-356.
- [24] Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D[J]. *J Nutr*, 2005, 135(2): 317-322.

(编辑: 李菁竹)