

· 论 著 ·

补充维生素 D 对哮喘患者气道炎症反应及免疫功能的影响

万军营, 张铁栓

郑州大学第二附属医院呼吸内科, 河南 郑州 450014

摘要: **目的** 探讨补充维生素 D 对成年哮喘患者免疫功能及炎症反应的影响。**方法** 选择 2013 年 5 月至 2016 年 12 月收治的 104 例哮喘急性发作期成年患者为观察对象, 随机分为观察组和对照组, 各 52 例。对照组采用常规疗法治疗, 观察组在对照组的基础上补充 1,25-二羟维生素 D₃, 疗程均为 2 个月。对比两组患者的临床疗效、治疗前后的血清免疫球蛋白(Ig, 包括 IgA、IgG、IgM)水平、外周血 T 淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)、血清炎症因子[白介素(IL)-4、IL-6、IL-13、肿瘤坏死因子(TNF)-α]水平及不良反应。**结果** 两组胸闷、呼吸困难、肺部哮鸣音消失时间比较无统计学差异($P > 0.05$)。治疗结束后 104 例均获 3 个月随访。随访期间, 观察组哮喘急性发作率显著低于对照组(11.56% vs 26.92%, $P < 0.05$)。疗程结束后同治疗前比, 观察组 IgA、IgG、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 升高, 且高于对照组($P < 0.01$); CD8⁺ 下降, 且低于对照组($P < 0.01$); IgM 水平在两组治疗前后及两组间均无明显改变($P > 0.05$)。治疗后, 两组血清 IL-4、IL-6、IL-13、TNF-α 均降低, 且观察组低于对照组($P < 0.01$)。两组不良反应发生率相近($P > 0.05$)。**结论** 适量补充 1,25-二羟维生素 D₃ 可通过促进成年哮喘患者免疫功能恢复、减少炎症介质产生而在短期减少哮喘的发作。

关键词: 哮喘, 成年; 急性发作期; 维生素 D; 气道炎症; 免疫功能

中图分类号: R 562.2⁺5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)01-0023-04

Effects of vitamin D supplementation on airway inflammatory response and immune function in asthmatic patients

WAN Jun-ying, ZHANG Tie-shuan

Department of Respiratory Medicine, Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450014, China

Corresponding author: ZHANG Tie-shuan, E-mail: huxizhangtieshuan@163.com

Abstract: Objective To explore the effect of vitamin D supplementation on airway inflammatory response and immune function in adult patients with asthma. **Methods** A total of 104 patients with asthma in acute attack stage from May 2013 to December 2016 were selected as research objects and were randomly divided into two groups ($n = 52$ each). Conventional therapy was given in control group, and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ was supplemented on the basis of the conventional therapy in observation group. The course of treatment was two months in both two groups. The clinical efficacy, levels of serum immunoglobulin (Ig) including IgA, IgG and IgM, T lymphocyte subsets proportions in peripheral blood (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ and CD4⁺/CD8⁺), levels of serum inflammatory factors including interleukin (IL)-4, IL-6, IL-13 and tumor necrosis factor (TNF)-α before and after treatment and the adverse reactions were compared between two groups. **Results**

There were no significant differences in the disappearing time of chest tightness, dyspnea and pulmonary wheezing sound between two groups (all $P > 0.05$). After 3 months of treatment, 104 patients were followed up. During the follow-up period, the incidence of asthma acute attack in observation group was significantly lower than that in control group (11.56% vs 26.92%, $P < 0.05$). The levels of IgA, IgG, CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in observation group were higher than those in control group (all $P < 0.05$), while the levels of CD8⁺ were lower than that in control group ($P < 0.05$). There were no significant changes in the level of IgM before and after treatment in each group and between the two groups (all $P > 0.05$). The levels of serum IL-4, IL-6, IL-13 and TNF-α after treatment decreased in both two groups, and they in observation group were significantly lower than those in control group (all $P < 0.01$). The incidence of adverse reactions was similar in both

two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Adequate supplement of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ can reduce asthma attacks in the short term by promoting immune function recovery and reducing produce of the inflammatory mediators in adult asthmatic patients.

Key words: Asthma, adult; Acute attack stage; Vitamin D; Airway inflammation; Immune function

Fund program: Science and Technology Development Plan of Henan Province (162102310551)

支气管哮喘简称为哮喘,是常见呼吸道疾病,其在我国的发病率约为 1.24%,并且仍在上升,而其在我国的控制率仅约 40%^[1]。有研究指出,哮喘的发生与患者自身免疫功能失衡有关,适量微量元素的补充可通过促使免疫机能的恢复而对患者起到较好的治疗作用^[2]。同样,研究发现,为了调节免疫反应,维生素 D 被认为是治疗哮喘的有用工具,其能有效减少哮喘症状并降低细菌或病毒等病原体急性感染的风险^[3-4]。Wolsk 等^[5]指出,妇女在孕期补充维生素 D 可减少子代哮喘的发生。陈江等^[6]也提出,适量补充维生素 D 有助于提高哮喘患儿的控制水平。在我国,有关补充维生素 D 与成年哮喘患者间关系的研究尚不多见,而气道慢性炎症反应及免疫失衡是造成哮喘发生的重要原因。为此,本文就补充维生素 D 对成年哮喘患者免疫功能及炎症反应的影响进行研究并报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 5 月至 2016 年 12 月我院收治的 104 例哮喘急性发作期患者为观察对象,按随机数字表法分为观察组和对照组,各 52 例。观察组男 31 例,女 21 例;年龄 18~55 (37.08 ± 11.01) 岁;病程 1~15 (5.29 ± 3.03) 年;病情程度轻、中、重度分别为 11、24、17 例。对照组男 34 例,女 18 例;年龄 18~57 (37.73 ± 10.31) 岁;病程 1~14 (5.38 ± 3.25) 年,病情程度轻、中、重度分别为 10、26、16 例。纳入标准:年龄 ≥ 18 岁;符合全球哮喘防治倡议 (GIAN) 支气管哮喘诊断标准,且处于哮喘急性发作期^[7];检验提示血维生素 D 水平低于正常下限;体质指数 18.5~23.9 kg/m²;可以配合治疗;沟通理解能力正常;已签署知情同意书。排除标准:合并其他系统感染;伴高钙血症;近 3 个月曾使用免疫调节剂或钙剂;合并恶性肿瘤;存在严重器质性病变;免疫缺陷患者;对本研究所应用药物过敏者;妊娠或哺乳期妇女。两组患者一般资料、病情严重程度等均均衡 ($P > 0.05$)。本研究经我院伦理委员会审核同意。

1.2 治疗方法 对照组:采用常规治疗,包括根据 GIAN 诊治用药原则给予吸入吸入型糖皮质激素 (ICS) 联合 β₂ 受体激动剂,口服白三烯调节剂等;在

哮喘急性发作时给予硫酸沙丁胺醇气雾剂 (万托林,葛兰素史克制药产品,批准文号:国药准字 J20140104) 吸入,必要时静脉应用糖皮质激素,至患者症状缓解,院外持续雾化吸入低剂量 ICS 至少 2 个月。观察组:在对照组的基础上应用骨化三醇胶丸 (1,25-二羟维生素 D₃ 罗盖全, Roche Pharma Schweiz Ltd. 批准文号: H20140597), 起始剂量 0.25 μg/次, 1 次/d, 监测患者血钙和血肌酐水平, 剂量可根据患者血钙水平调节至最佳适用剂量, 疗程 2 个月。

1.3 临床疗效 统计患者胸闷、呼吸困难和肺部哮鸣音的消失时间及随访期间哮喘急性发作例数。

1.4 免疫学指标检测 在患者入院次日及疗程结束后次日清晨采集其空腹肘静脉血约 5 ml, 离心分离获得血清, -20 ℃ 条件保存待检。采用免疫透射比浊法测定血清免疫球蛋白 (Ig, 包括 IgA、IgG、IgM) 水平, 所用试剂盒由长春汇力生物技术提供。采用德国 Partec 公司生产的流式细胞仪检测全血淋巴细胞亚群 (CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺), 计算 CD4⁺/CD8⁺。

1.5 炎症指标检测 在患者入院次日及疗程结束后次日清晨采集其空腹肘静脉血约 5 ml, 离心分离获得血清, -20 ℃ 条件保存。应用 ELISA 法测定血清白介素 (IL)-4、IL-6、IL-13、肿瘤坏死因子 (TNF)-α 水平, 试剂盒购自上海广锐生物科技。

1.6 随访及不良反应监测 治疗结束后对所有患者随访 3 个月, 根据电话随访、邮件随访或复查的方式收集随访信息。统计所有患者治疗期及随访期间所发生的不良反应, 并进行及时处理。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件处理数据。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 符合正态性时组间和组内比较采用成组 t 检验和配对 t 检验, 不符合正态性时采用秩和检验; 计数资料用率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验。α = 0.05 为检验水准。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 两组患者胸闷、呼吸困难和肺部哮鸣音的消失时间比较无统计学差异 ($P > 0.05$)。104 例均获随访。随访期间, 观察组哮喘急性发作率显著低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组免疫学指标比较 入院时, 两组 IgA、IgG、

IgM 及 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平相当 (P 均 >0.05)。治疗后, 观察组 IgA、IgG、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 较治疗前升高, 且高于对照组 (P 均 <0.01); CD8⁺ 下降, 且低于对照组 ($P < 0.01$)。IgM 水平在两组治疗前后及两组间均无明显改变 (P 均 >0.05)。见表 2。

2.3 两组炎症指标比较 入院时, 两组 IL-4、IL-6、IL-13、TNF- α 水平比较无统计学差异 (P 均 >0.05); 疗程结束后, 两组上述指标均降低, 且观察组低于对照组 (P 均 <0.01)。见表 3。

2.4 不良反应 观察组中 2 例出现头痛, 1 例呕吐; 对照组中 1 例腹痛; 观察组和对照组不良反应发生率相近 (5.77% vs 1.92%, $P > 0.05$)。经休息、暂停用药、予护胃药物等对症支持后, 患者不良反应消失, 未发生严重不良后果。

3 讨论

目前认为, 哮喘的发生与气道慢性炎症、气道高反应性及气道重塑等有关。有研究指出, 体质指数与哮喘发病率呈正相关, 且可增加哮喘急性发作时的严重程度^[8]; 维生素 D 缺乏或不足增加哮喘易感性, 且这些人往往有高体质指数^[9]。临床上, 治疗药物主要是通过抑制炎性细胞的聚集和炎性介质的形成而减轻气道炎症, 激动 β_2 肾上腺素受体、抑制磷酸二酯酶或阻断迷走神经通路以舒张支气管, 缓解患者临床症状。最近有研究指出, 哮喘患者血清 25 羟维生素 D [25(OH)D] 水平较正常成年人低^[10]。也有研

究提出, 哮喘患者血清 25(OH)D 与多项肺功能指标呈正相关^[11], 并且与哮喘控制测试 (ACT) 评分呈正相关^[12]。而在常规治疗基础上适当补充维生素 D 可以提高哮喘的治疗疗效^[13]。然而, 此类研究对象多为儿童, 有关维生素 D 对成年哮喘患者治效影响的研究则较少见。为此, 我们对是否补充维生素 D 治疗成年哮喘的疗效进行了比较。

本研究中, 两组患者哮喘急性发作期临床症状改善情况无统计学差异, 而随访期间, 观察组哮喘急性发作率显著低于对照组, 提示适当补充维生素 D₃ 活性代谢产物骨化三醇对迅速改善哮喘症状无明显作用, 但是长期补充有助于减少哮喘的发作。患者免疫功能检测结果发现, 疗程结束后, 观察组 IgA、IgG、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 较治疗前升高, 观察组高于对照组; CD8⁺ 比较治疗前降低, 观察组低于对照组; 说明治疗后观察组患者免疫功能有所提升。哮喘患者体内维生素 D 水平大多较低, 维生素 D 水平较低时, 可以引发低血钙, 进而导致依赖钙的免疫调节系统受损, 发生免疫功能低下; 同时, 低维生素 D 水平可使表达维生素 D 受体的 T 细胞被抑制, 进而引

表 1 两组临床疗效比较 ($n=52, \bar{x} \pm s$)

组别	胸闷消失时间 (d)	呼吸困难消失时间 (d)	肺部哮鸣音消失时间 (d)	哮喘急性发作 [例 (%)]
观察组	2.08 ± 0.97	2.92 ± 0.90	4.12 ± 1.22	6(11.54)
对照组	2.10 ± 0.98	3.17 ± 1.10	4.38 ± 1.46	14(26.92)
z/χ^2 值	0.110	1.183	0.803	3.962
P 值	0.913	0.237	0.422	0.047

表 2 两组免疫球蛋白和淋巴细胞亚群水平指标比较 ($n=52, \bar{x} \pm s$)

组别	CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	51.73 ± 7.41	58.49 ± 6.37*	35.20 ± 6.80	38.70 ± 5.30*	29.70 ± 4.55	23.22 ± 4.68*	1.15 ± 0.23	1.64 ± 0.36*
对照组	52.65 ± 8.26	52.21 ± 5.54	34.30 ± 7.50	34.60 ± 6.50	28.92 ± 5.16	27.81 ± 5.21	1.18 ± 0.20	1.22 ± 0.25
t/z 值	0.598 ^①	5.364 ^①	0.641 ^①	3.525 ^①	0.818 ^①	4.726 ^①	0.710 ^①	6.910 ^①
P 值	0.551	0.000	0.523	0.001	0.415	0.000	0.479	0.000

组别	IgA (g/L)		IgG (g/L)		IgM (g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	1.92 ± 0.48	2.39 ± 0.55*	11.42 ± 2.04	12.79 ± 2.53*	1.36 ± 0.53	1.39 ± 0.58
对照组	2.02 ± 0.65	2.06 ± 0.67	11.32 ± 2.06	11.33 ± 1.70	1.26 ± 0.36	1.27 ± 0.33
t/z 值	0.959 ^①	2.777 ^①	0.248 ^①	3.377 ^②	0.410 ^②	0.601 ^②
P 值	0.340	0.007	0.805	0.001	0.682	0.548

注: 与治疗前相比, * $P < 0.05$; ^① 表示为 t 值; ^② 表示为 z 值。

表 3 两组炎症指标比较 ($n=52, \text{ng/L}, \bar{x} \pm s$)

组别	治疗前				治疗后			
	IL-4	IL-6	IL-13	TNF- α	IL-4	IL-6	IL-13	TNF- α
观察组	231.25 ± 18.74	105.75 ± 17.28	72.52 ± 11.56	142.15 ± 12.54	125.13 ± 21.63*	74.10 ± 12.97*	35.40 ± 9.79*	96.50 ± 19.17*
对照组	228.63 ± 17.66	103.65 ± 16.47	69.77 ± 11.48	140.58 ± 14.58	153.31 ± 29.28*	83.27 ± 17.27*	46.37 ± 11.89*	115.29 ± 15.64*
t 值	0.732	0.633	1.217	0.591	5.581	3.062	5.132	5.475
P 值	0.466	0.528	0.226	0.556	0.000	0.003	0.000	0.000

注: 与本组治疗前相比, * $P < 0.05$ 。

起 CD4⁺/CD8⁺ 水平的下降^[14]。骨化三醇的活性成分为 1,25-二羟维生素 D₃, 其口服可提升患者体内活性维生素 D 水平, 上调 Toll 样受体和抗菌肽的表达, 强化呼吸道黏膜固有免疫, 并使低维生素 D 水平对机体免疫功能的抑制作用变弱, 上调免疫球蛋白的表达水平。Babar 等^[15] 提出, 补充维生素 D 可以改善哮喘患者的肺功能, 提示维生素 D 的应用有助于哮喘的治疗。本研究结果与其一致。

IL-4 由活化的辅助性 Th2 细胞产生, 可激活 B 淋巴细胞, 参与变态反应, 引起气道黏液的分泌和平滑肌的收缩; IL-6 可通过诱导 Th2 细胞分化而参与气道炎症反应, 可诱导气道慢性炎症反应和气道重塑^[16]; IL-13 经 Th2 细胞产生, 又可反作用于 Th2 细胞, 增加其生存时间; TNF- α 同样可通过诱导炎症细胞的聚集而参与气道慢性炎症反应, TNF- α 水平越高, 病情越重^[17]。本研究中, 治疗后两组 IL-4、IL-6、IL-13、TNF- α 均降低, 且观察组治疗后低于对照组。一项动物实验表明, 适量 1,25-二羟维生素 D₃ 的补充可通过调节 Th1/Th2 细胞平衡而改善气道炎症^[18]。1,25-二羟维生素 D₃ 可以使 Toll 样受体在单核细胞中的表达下降, 从而使 TNF- α 等因子的产生量减少; Th2 细胞在诱导哮喘发生中具有重要作用, 而 Th1/Th2 失衡是引起哮喘发生的核心机制之一, 1,25-二羟维生素 D₃ 可通过下调 Th1 和 Th2 细胞因子的表达而减轻气道炎症, 促进 Th1/Th2 平衡的恢复, 并引起参与该过程的 IL-4 等炎性介质的减少, 进而促进机体自身免疫功能的恢复, 这也进一步解释了 1,25-二羟维生素 D₃ 对哮喘患者免疫失衡的调节作用。

综上所述, 适量补充 1,25-二羟维生素 D₃ 可减少短期哮喘的发作, 促进患者免疫功能恢复, 减少炎症介质的产生, 值得更深一步研究。

参考文献

- [1] 沈志鸿, 鄞孟洁, 邱晨. 支气管哮喘与焦虑抑郁关系的研究进展 [J]. 山东医药, 2018, 58(6): 97-100.
- [2] 蔡东黎, 王雅丽, 龚敏莉. 支气管哮喘反复呼吸道感染患儿补锌治疗的临床疗效评价 [J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(16): 3819-3820, 3823.
- [3] Ramos-Martínez E, López-Vancell MR, Fernández de Córdova-Aguirre JC, et al. Reduction of respiratory infections in asthma patients

supplemented with vitamin D is related to increased serum IL-10 and IFN γ levels and cathelicidin expression [J]. Cytokine, 2018, 108: 239-246.

- [4] Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data [J]. BMJ, 2017, 356 Suppl 3: i6583.
- [5] Wolsk HM, Harshfield BJ, Laranjo N, et al. Vitamin D supplementation in pregnancy, prenatal 25(OH)D levels, race, and subsequent asthma or recurrent wheeze in offspring: secondary analyses from the Vitamin D antenatal asthma reduction trial [J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 140(5): 1423-1429.
- [6] 陈江, 任翼, 何娜, 等. 维生素 D₃ 的补充对儿童哮喘控制的随机对照研究 [J]. 重庆医学, 2017, 46(32): 4505-4507, 4510.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南 (2016 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(9): 675.
- [8] Blüher M. Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2013, 27(2): 163-177.
- [9] 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.
- [10] 徐丹丹, 徐赫男, 苏洁, 等. 血清维生素 D 与哮喘患者病情控制程度及肺功能的关系 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(10): 2487-2489.
- [11] Rafiq R, Thijs W, Prein R, et al. Associations of serum 25(OH)D concentrations with lung function, airway inflammation and common cold in the general population [J]. Nutrients, 2018, 10(1): E35.
- [12] 刘飒, 戈艳蕾, 王红阳, 等. 维生素 D 治疗支气管哮喘患者临床疗效探讨 [J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(32): 80-82.
- [13] 刘瑶琦, 赵海金, 蔡绍曦. 补充维生素 D: 哮喘治疗新手段? [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2016, 15(3): 305-309.
- [14] Hutchinson K, Kerley CP, Faul J, et al. Vitamin D receptor variants and uncontrolled asthma [J]. Eur Ann Allergy Clin Immunol, 2018, 50(3): 108-116.
- [15] Babar MZM, Hussain M, Majeed SA. Vitamin D supplementation improves FEV1 in patients of bronchial asthma [J]. Pak J Med Sci, 2017, 33(5): 1144-1147.
- [16] Tagaya E, Kondo M, Kirishi S, et al. Effects of regular treatment with combination of salmeterol/fluticasone propionate and salmeterol alone in cough variant asthma [J]. J Asthma, 2015, 52(5): 512.
- [17] 梁文华, 周兆山, 吉中强, 等. TNF- α 及 IL-13 基因的多态性与哮喘的相关性研究 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2015, 32(5): 707.
- [18] 乔俊英, 张艳丽, 宋丽, 等. 高迁移率族蛋白 B1 和 Toll 样受体 4 与哮喘气道炎症的关系及维生素 D 的作用 [J]. 西安交通大学学报 (医学版), 2017, 38(4): 529-535.

收稿日期: 2018-07-15 修回日期: 2018-08-02 编辑: 石嘉莹