

血清维生素D水平与IPAF的相关性分析

万甜甜, 于文成*

青岛大学附属医院, 山东 青岛

收稿日期: 2022年2月18日; 录用日期: 2022年3月11日; 发布日期: 2022年3月22日

摘要

目的: 评估维生素D水平在IPAF患者中的水平。方法: 回顾性分析比较2020年9月至2021年9月期间于青岛大学附属医院呼吸与危重症医学科初诊IPAF的患者共63例。记录入组患者的基本资料、实验室检查数据等, 用 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的水平评估维生素D水平。应用SPSS25.0进行数据分析。结果: 血清25-OH-D水平分别和D二聚体、IL-6、CD4细胞绝对计数、二氧化碳分压、空腹血糖、血钙水平之间无显著相关性($P > 0.05$)。与BMI ($r = 0.265, P < 0.05$)、氧饱和度($r = 0.327, P < 0.01$)、FEV1/FVC ($r = -0.373, P < 0.01$)、TLC ($r = 0.357, P < 0.01$)、肺动脉压($r = -0.367, P < 0.01$)水平之间为弱相关性。与血沉($r = -0.587, P < 0.01$)、氧分压($r = 0.580, P < 0.01$)、六分钟步行距离($r = 0.507, P < 0.01$)、FEV1 ($r = 0.537, P < 0.01$)、FVC ($r = 0.580, P < 0.01$)、mMRC评分($r = 0.588, P < 0.01$)之间为中等程度相关性, 与DLCO ($r = 0.686, P < 0.01$)为强相关性。结论: IPAF患者血清维生素D水平越低, 患者六分钟步行距离、DLCO水平越低, 提示血清维生素D水平与IPAF患者的肺功能损害、疾病严重程度相关。

关键词

自身免疫特征的间质性肺炎, 维生素D, 结缔组织病

Correlation Analysis between Serum Vitamin D Level and IPAF

Tiantian Wan, Wencheng Yu*

The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Feb. 18th, 2022; accepted: Mar. 11th, 2022; published: Mar. 22nd, 2022

Abstract

Objective: To assess the level of vitamin D levels in patients with IPAF. **Methods:** A total of 63 new-

*通讯作者 Email: yuwencheng0@126.com

ly diagnosed IPAF patients in the Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Qingdao University between September 2020 and September 2021 were retrospectively analyzed and compared. The basic data and laboratory data of the patients were recorded, assessed with the level of 1,25(OH)₂D₃. SPSS25.0 was applied for data analysis. Results: There was no significant correlation between serum 25-OH-D levels and D-dimer, IL-6, absolute CD4 cell count, partial pressure of carbon dioxide, lactate, fasting blood glucose, serum calcium, and creatinine levels, respectively ($P > 0.05$). There was a weak correlation with BMI ($r = 0.265, P < 0.05$), oxygen saturation ($r = 0.327, P < 0.01$), FEV1/FVC ($r = -0.373, P < 0.01$), TLC ($r = 0.357, P < 0.01$), and pulmonary arterial pressure ($r = -0.367, P < 0.01$). ESR ($r = -0.587, P < 0.01$), Oxygen partial pressure ($r = 0.580, P < 0.01$), 6-minute walking distance ($r = 0.507, P < 0.01$), FEV1 ($r = 0.537, P < 0.01$), FVC ($r = 0.580, P < 0.01$), mMRC score ($r = 0.588, P < 0.01$) were moderately correlated, and strongly with DLCO ($r = 0.686, P < 0.01$). Conclusion: The lower the serum vitamin D level, the lower the six-minute walk distance and DLCO level in patients with IPAF, suggesting that the serum vitamin D level is related to the pulmonary function impairment and disease severity in patients with IPAF.

Keywords

Interstitial Pneumonia with Autoimmune Characteristics, Vitamin D, Connective Tissue Disease

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

间质性肺疾病(Interstitial lung disease, ILD)是一系列以肺泡为单位的炎症和间质纤维化为基本病变的异质性非肿瘤性、非感染性的肺部疾病的总称, 病因非常广泛, 包括病因不明的间质性肺病、与自身免疫性疾病和环境暴露有关的间质性肺病等[1]。临床常会遇到在临床表现、血清学和(或)肺形态学表现提示存在潜在的自身免疫系统疾病, 即具有一定自身免疫特征尚不能诊断为某一种确切的结缔组织病间质性肺炎患者, 2015年欧洲呼吸学会和美国胸科协会(ATS/ERS)提出具有自身免疫特征的间质性肺炎(IPAF)一词来描述此类患者[2]。

维生素 D 被认为是一种类固醇激素, 具有免疫调节特性, 也可调节骨骼发育、钙稳态。25-羟基维生素 D₃(25(OH)D)是维生素 D 的最后一种代谢产物。最近的研究表明, 维生素 D 在肺组织重塑、保持肺功能和免疫系统调节中也起着作用。本文将会探讨维生素 D 水平与 IPAF 的相关性。

最近的研究表明, 维生素 D 在肺组织重塑、维持肺功能和免疫系统调节中也起着作用与健康对照患者比, RA、SLE 和未分化结缔组织病(UCTD)患者血清 25(OH)D 较低。但有人认为皮质类固醇的使用通过增加消耗来降低 25(OH)D 水平。少数研究表明, 维生素 D 缺乏与 CTD-ILD 和肺功能降低有关。然而, 目前还没有研究维生素 D 缺乏是否与较短的生存时间有关。

2. 临床资料与方法

本组共纳入 IPAF 患者 63 例, 男性患者 39 例占 62%, 有吸烟史 36 例, 为 IPAF 患者 57%, 年龄为 66.0 (59.0, 80.0)岁。本研究已取得患者的知情同意。

2.1. 纳入与排除标准

2.1.1. 纳入标准

1) 所有患者未行系统性治疗及应用激素; 2) 为初诊 IPAF 的患者, 诊断标准参考(ATS/ERS)制定的分类诊断标准。

2.1.2. 排除标准

1) 排除肿瘤患者; 2) 除外合并慢阻肺、哮喘、肺部感染患者; 3) 除外临床资料不全者。

2.2. 临床资料

收集患者的血清维生素 D 水平、血气分析、风湿四项、ENA 酶谱、抗核抗体及滴度、肺功能检查结果及六分钟步行实验等。

2.3. 统计学处理

使用 SPSS25.0 进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差描述, t 检验分析, 非正态分布的计量资料以中位数四分位数间距描述, 非参数检验分析。采用 Pearson 相关分析血清维生素 D 水平与肺功能、血气分析等相关指标之间的相关关系。

3. 结果

发现在 IPAF 患者血清维生素 D 水平呈缺乏及不足状态, 为 21.3 (16.2, 26.9) ng/ml。其余指标详细结果见表 1。

Table 1. Other related indicators of IPAF group
表 1. IPAF 组其它相关指标

	IPAF
血沉(mm/h)	24.0 \pm 17.7
D 二聚体	413.2 \pm 148.0
IL-6	8.3 \pm 13.4
CD4 细胞绝对计数	562.5 \pm 166.7
动脉血氧分压	78.6 \pm 16.6
动脉血二氧化碳分压	40.35 \pm 4.1
血氧饱和度	95.8 \pm 3.9
FEV1	86.6 \pm 18.5
FVC	77.3 \pm 21.0
FEV1/FVC	106.7 \pm 10.4
TLC	65.7 \pm 20.1
DLCO%	63.79 \pm 23.8
空腹血糖	5.5 \pm 1.4
血钙	2.3 \pm 0.1
肺动脉压	30.4 \pm 5.9

进行皮尔逊相关性分析发现在 IPAF 患者中血清 25-OH-D 水平分别和 D 二聚体、IL-6、CD4 细胞绝对计数、二氧化碳分压、空腹血糖、血钙水平之间无显著相关性($P > 0.05$)。血清 25-OH-D 水平与 BMI、氧饱和度、FEV1/FVC、TLC、肺动脉压水平之间为弱相关性。血清 25-OH-D 水平与血沉、氧分压、六分钟步行距离、FEV1、FVC、mMRC 评分之间为中等程度相关性, 与 DLCO 为强相关性。见表 2。

Table 2. Correlation analysis of serum 25 hydroxyvitamin D and other indexes in IPAF group

表 2. IPAF 组血清 25 羟维生素 D 与其它指标的相关性分析

	r 值
BMI	0.265*
血沉	-0.587**
D 二聚体	-0.214
白介 6	-0.012
CD4 细胞绝对计数	-0.058
氧分压	0.580
二氧化碳分压	0.21
氧饱和度	0.327**
六分钟步行距离	0.507**
FEV1	0.537**
FVC	0.580**
FEV1/FVC	-0.373**
TLC	0.357**
DLCO	0.686**
空腹血糖	0.094
血钙	0.209
肺动脉压	-0.367**
mMRC 评分	0.588**

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; r 的绝对值在 0~0.2 之间表示变量间极弱相关或无相关; 0.2~0.4 表示弱相关; 0.4~0.6 表示中等程度相关; 0.6~0.8 表示强相关; 在 0.8~1, 表示极强相关。

4. 讨论

结缔组织病(CTD)是一组全身性自身免疫性疾病, 病变累及多种脏器。由于肺和胸膜均富含胶原、血管等结缔组织, 因此结缔组织疾病大多可以损伤肺和胸膜等呼吸系统多个器官, 包括: 呼吸肌、胸膜、肺血管、气道、肺实质和肺间质, 且部分患者呼吸道表现为首发症状。间质性肺病(ILD)是一种常见而严重的肺部病变, 其特点是在高分辨率 CT (HRCT)扫描和肺活检标本上表现为多种类型的炎症和纤维化[3]。当 ILD 具有一些自身免疫反应, 尚不能诊断为 CTD 时, 被定义为具有自身免疫特征的间质性肺炎(IPAF), 这是在 2015 年由 ATS/ERS 所提出。寻找与 ILD 发生、发展相关的生物标志物, 可能在疾病的早期诊断、判断预后、预测治疗反应、监控疾病进展及探索治疗靶点等方面发挥作用, 具有重要临床意义。

维生素 D 的生物活性形式 1,25-(OH)₂D₃ 的免疫调节作用为维生素 D 缺乏在自身免疫性疾病和终末器官功能障碍(如 ILD)的发展中的致病作用提供了生物学合理性。适应性免疫系统的所有细胞都表达 VDR 并对 1,25-(OH)₂D 的作用敏感[4]。高水平的 1,25-(OH)₂D₃ 是树突状细胞成熟的有效抑制剂, 而主要组织相容性复合物 2 类分子的表达、共刺激分子的下调和促炎细胞因子的减少[5] [6]。在一些小鼠模型中, 1,25-(OH)₂D 从 T 辅助细胞(Th)1/Th17 对 Th2 和调节性 T 细胞反应的反应, 表明可能对 Th1 介导的自身免疫的发生和进展产生有益影响[7]。缺乏维生素 D 受体的小鼠的免疫系统基本正常, 但在暴露于易感因素后, 其对自身免疫性疾病(如炎症性肠病或 1 型糖尿病)的敏感性增加[8]。此外, 实验室证据表明维生素 D 可能在调节 B 细胞产生自身抗体、抑制活化 B 细胞的持续增殖和诱导其凋亡方面发挥作用[9]。维生素 D 免疫调节功能的一个共同主题是较高水平的免疫抑制, 这与潜在作用一致用于自身免疫性疾病发病机制中的维生素 D 缺乏症。

目前研究主要在探讨维生素 D 水平与 CTD-ILD (结缔组织病相关性肺疾病)之间的关系。在 CTD-ILD 中维生素 D 水平与患者的肺功能呈正相关, 且与疾病的预后相关[10] [11]。本文章主要探讨在 IPAF 患者中维生素 D 水平与肺功能的关系。本研究发现患者的血清维生素 D 水平与 DLCO%预测值、六分钟步行距离呈正相关, $P < 0.05$, 提示血清维生素 D 水平与 IPAF 患者的肺功能损害、疾病严重程度相关。本研究发现维生素 D 水平与血沉呈负相关, 血沉可提示疾病活动度及炎症反应等, 进一步可说明维生素 D 在自身免疫疾病中的可能发挥作用。由于本研究是单中心, 回顾性研究, 病例数较少, 具有一定的局限性, 未来需更多大样本。前瞻性研究进一步证实维生素 D 水平与 IPAF 患者肺功能及疾病严重程度的相关性。

5. 结论

IPAF 患者血清维生素 D 水平越低, 患者六分钟步行距离、DLCO 水平越低, 提示血清维生素 D 水平与 IPAF 患者的肺功能损害、疾病严重程度相关。

参考文献

- [1] 黄慧. 间质性肺疾病临床诊疗年度进展 2021 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(1): 95-99.
- [2] 黄慧, 胡立星, 徐作军. 及诊断标准(摘译)——欧洲呼吸病学会和美国胸科学会官方共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(6): 433-437.
- [3] Castellino, F.V. and Moua, T. (2021) Detection and Management of Interstitial Lung Diseases Associated with Connective Tissue Diseases. *ACR Open Rheumatology*, 3, 295-304. <https://doi.org/10.1002/acr2.11253>
- [4] Bellan, M., Sainaghi, P.P. and Pirisi, M. (2017) Role of Vitamin D in Rheumatoid Arthritis. In: Ahmad S., Ed., *Ultra-violet Light in Human Health, Diseases and Environment. Advances in Experimental Medicine and Biology*, Vol. 996, Springer, Cham, 155-168. https://doi.org/10.1007/978-3-319-56017-5_13
- [5] Chang, J.J., et al. (2021) Vitamin D Suppresses Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis by Targeting the Local Renin-Angiotensin System in the Lung. *Scientific Reports*, 11, Article No. 16525. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96152-7>
- [6] Tzilas, V., et al. (2019) Vitamin D Prevents Experimental Lung Fibrosis and Predicts Survival in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 55, 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2019.01.003>
- [7] Galea, R., et al. (2019) PD-L1- and Calcitriol-Dependent Liposomal Antigen-Specific Regulation of Systemic Inflammatory Autoimmune Disease. *JCI Insight*, 4, e126025. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.126025>
- [8] Arson, Y., Amital, H. and Shoenfeld, Y. (2007) Vitamin D and Autoimmunity: New Aetiological and Therapeutic Considerations. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 66, 1137-1142. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.069831>
- [9] Carlberg, C. and Campbell, M.J. (2013) Vitamin D Receptor Signaling Mechanisms: Integrated Actions of a Well-Defined Transcription Factor. *Steroids*, 78, 127-136. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2012.10.019>

- [10] Finklea, J.D., Grossmann, R.E. and Tangpricha, V. (2011) Vitamin D and Chronic Lung Disease: A Review of Molecular Mechanisms and Clinical Studies. *Advances in Nutrition*, **2**, 244-253. <https://doi.org/10.3945/an.111.000398>
- [11] Gao, Y.J., *et al.* (2020) Vitamin D Levels Are Prognostic Factors for Connective Tissue Disease Associated Interstitial Lung Disease (CTD-ILD). *Aging*, **12**, 4371-4378. <https://doi.org/10.18632/aging.102890>