

· 综述 ·

维生素 D 在慢性阻塞性肺疾病防治中作用的研究进展

杭燕萍¹, 赵明明^{1*}, 张希龙²

(¹ 南京市高淳人民医院呼吸与危重症医学科, 南京 211300; ² 南京医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科, 南京 210029)

【摘要】 维生素 D 缺乏和慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺)均为世界公认的健康问题。慢阻肺是全球范围内第 4 大死因, 其发病率和死亡率逐年上升。近年来, 大量动物实验研究和临床观察研究均表明维生素 D 缺乏与慢阻肺相关。本文对维生素 D 在慢阻肺中的作用进行综述, 旨在为慢阻肺的防治提供参考。

【关键词】 维生素 D; 慢性阻塞性肺疾病

【中图分类号】 R563 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.01.017

Research progress of role of vitamin D in prevention and treatment of chronic obstructive pulmonary disease

HANG Yan-Ping¹, ZHAO Ming-Ming^{1*}, ZHANG Xi-Long²

(¹Department of Respiratory & Critical Care Medicine, Gaochun People's Hospital, Nanjing 211300, China; ²Department of Respiratory & Critical Care Medicine, First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

【Abstract】 Both vitamin D deficiency and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are worldwide health problems. COPD ranks the fourth leading cause of death worldwide, with its prevalence and mortality rates increasing year by year. In recent years, a large number of basic animal studies and clinical observational studies have demonstrated that vitamin D deficiency is associated with COPD. In this article, we review the role of vitamin D in pathogenesis of COPD so as to provide evidence for the prevention and treatment of the disease.

【Key words】 vitamin D; chronic obstructive pulmonary disease

This work was supported by the Project of Clinical Medical Science and Technology Development of Jiangsu University (JLY20180237)

Corresponding author: ZHAO Ming-Ming, E-mail: 517571660@qq.com

维生素 D 是人体必需的营养元素, 它既可通过日常饮食获得, 也可由皮肤中的 7-脱氧胆固醇经紫外线照射后合成^[1]。维生素 D 在体内与维生素 D 结合蛋白(vitamin D binding protein, VDBP)相结合, 经过肝脏及肾脏两次羟基化代谢作用后, 转化为活性形式的 1,25 二羟维生素 D, 最终通过与维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)结合而发挥作用。1,25 二羟维生素 D 与 VDR 结合形成激素-受体复合物, 该复合物再与细胞核的维生素 D 反应元件结合后, 激活或抑制含有维生素 D 反应元件的基因, 调控下游基因的转录表达, 从而发挥其生物学效应^[2]。近年来发现, VDR 除分布于骨骼、肾脏、肠道、甲状旁腺等与钙磷代谢有关的组织和细胞外,

也在全身其他组织细胞广泛分布, 包括: 血管内皮细胞、血管平滑肌细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、抗原呈递细胞、肿瘤细胞、脂肪细胞和肌细胞等^[3]。

维生素 D 缺乏是世界性的健康问题, 25 羟维生素 D[25 hydroxyvitamin D, 25(OH)D]是评价维生素 D 水平的最佳指标。美国内分泌学会将维生素 D 缺乏定义为血清 25(OH)D 水平 < 20 ng/ml, 而当 25(OH)D 水平在 21~29 ng/ml 时, 诊断为维生素 D 不足, 30 ng/ml 为正常水平。在没有足够阳光照射的情况下, 每天至少需要 800~1000 IU 的维生素 D 才能维持 30 ng/ml 的正常血清维生素 D 水平^[4]。慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺)患者由于吸烟、食物摄入减少以及吸收不良、体力活动及室外活动减

收稿日期: 2020-02-06; 接受日期: 2020-03-15

基金项目: 江苏大学临床医学科技发展基金(JLY20180237)

通信作者: 赵明明, E-mail: 517571660@qq.com

少、糖皮质激素的使用、肌肉或脂肪组织储存能力降低等原因,导致维生素 D 缺乏在此类患者中相当普遍^[5]。许多动物学研究和大量的人类观察性研究表明,维生素 D 对 II 型肺泡上皮细胞、成纤维细胞增生、肺泡表面活性物质的合成及肺泡化过程均有显著影响^[6],可能参与了许多呼吸道疾病的病理生理机制^[7]。

1 维生素 D 影响慢阻肺患者的免疫防御机制

慢阻肺是一种以慢性气道炎症为重要特征的疾病,多种炎症细胞、炎症介质参与其发病过程;其致病因素及发病机制主要包括慢性炎症反应、蛋白酶/抗蛋白酶失衡、氧化应激和上皮细胞凋亡等因素,肺泡巨噬细胞在疾病的发生发展过程中扮演着重要的作用^[8]。维生素 D 可通过抑制抗蛋白酶活性、释放抗菌肽和防御素、增加转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 的释放^[9] 以及作用于核因子 E2 相关因子 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 这种大多数抗氧化基因的转录调节器以调控下游抗氧化蛋白和氧化酶,抑制核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 和磷酸化 p38 核丝裂原活化蛋白激酶 (p38 nuclear mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK) 信号通路以及减少炎症细胞因子分泌释放 (包括白细胞介素-1、白细胞介素-6、白细胞介素-8、肿瘤坏死因子- α 和单核细胞趋化蛋白-1 等)^[10] 来减轻氧化应激反应。维生素 D 对 Nrf2 通路的影响也可能与改善肺泡巨噬细胞的吞噬功能、减轻肺泡巨噬细胞的炎症反应以及改善慢阻肺的激素耐受性有关^[11]。1,25 二羟维生素 D 还可以通过上调某些基因转录,促使单核细胞向巨噬细胞的分化和成熟,从而促进抗菌肽和 β 2 防御素的产生,发挥预防感染的作用^[12, 13]。抗菌肽和 β 2 防御素对革兰阳性和阴性耐药菌株,如假单胞菌和金黄色葡萄球菌以及多种病毒均有很好的杀灭作用^[14],从而缓解气道炎症反应和减轻感染的严重程度^[15]。Berg 等^[16]发现,血清 25-羟基维生素 D 水平低与计算机断层扫描定义的肺气肿的严重程度有关,这可能是因为维生素 D 在组织修复和气道平滑肌重塑中起着重要作用;1,25-二羟基维生素 D 对单核细胞和肺泡巨噬细胞中几种基质金属蛋白酶的表达、小鼠成纤维细胞的增殖和活化以及这些成纤维细胞的细胞外基质蛋白表达具有潜在的抑制作用^[17, 18]。

2 维生素 D 与慢阻肺患者肺功能的关系

一些横断面和纵向研究表明,慢阻肺患者维生

素 D 水平与肺功能呈正相关^[19-22]。有关维生素 D 缺乏与肺功能之间相关性的最有力证据来自基于一项在 14 091 例 20 岁以上人群中进行的横断面研究^[19],该研究表明,在对年龄、性别、身高、体质指数 (body mass index, BMI)、种族和吸烟史等因素进行校正后,血清维生素 D 水平与 1 秒钟内用力呼气流量 (forced expiratory volume in the first second, FEV1) 和用力肺活量 (forced expiratory volume in the first second, FVC) 之间存在着密切的相关性,维生素 D 水平最低和最高的五分之一患者的平均 FEV1 和 FVC 分别存在 126 和 172 ml 的差值。在进一步校正了体力活动量、牛奶和抗氧化剂摄入量和膳食摄入量后,二者间的差值减小,但仍有显著性差异,分别为 106 和 142 ml。另一项基于 18 507 例受试者的大规模前瞻性队列研究结果显示,血清 25 (OH) D 水平低与 FEV1 下降较快相关^[20]。有学者在对 626 例老年男性进行了为期 20 年的社区抽样调查,横断面及纵向分析结果也显示吸烟和维生素 D 缺乏与肺功能差及肺功能快速下降显著相关^[21]。Persson 等^[22]对挪威 426 例慢阻肺患者进行了为期 3 年的随访,研究结果亦表明维生素 D 严重缺乏患者 (<10 ng/ml) FEV1 下降幅度大于其他患者。而在一项纵向病例对照研究中,Kunisaki 等^[23]对 196 例持续吸烟的慢阻肺患者进行了为期 6 年的随访,比较了肺功能快速和缓慢下降者的基线 25 (OH) D 水平,发现 FEV1 快速下降和缓慢下降的患者在基线 25 (OH) D 水平方面没有显著差异,并分析未得出阳性结果的可能原因是研究中的一些患者已经在基线时服用维生素 D。

3 维生素 D 与慢阻肺急性加重的关系

维生素 D 在慢阻肺急性加重中的作用仍存在争议。Kunisaki 等^[23]在对存在慢阻肺急性加重风险的患者进行的前瞻性队列研究中进行了二次分析,并未发现基线维生素 D 水平与随后的急性加重风险之间存在关联;来自初级保健机构^[24]和来自伦敦的有关慢阻肺和维生素 D 缺乏相关性的研究项目中^[25]也均报告了阴性结果。有学者考虑,其原因可能是大多数研究中的部分患者已在基线时服用了维生素,故在除外那些服用维生素 D 补充剂的患者再对 Kunisaki 等的研究进行二次分析后发现,维生素 D 水平 <10 ng/ml 的患者慢阻肺首次发作时间最短,并且急性发作次数最多^[26]。意大利研究人员对 97 例慢阻肺患者进行的一项研究同样观察到维生素 D 严重缺乏与疾病的频繁恶化相关^[27]。一项有

关维生素 D 与慢阻肺急性加重相关性的荟萃分析显示,维生素 D 缺乏与慢阻肺严重程度相关;与稳定期慢阻肺患者相比,急性加重期慢阻肺患者的血清维生素 D 水平较低,然而,维生素 D 缺乏与慢阻肺急性加重风险增加之间不存在相关性^[28]。一项有关维生素 D 水平和慢阻肺严重程度及急性加重相关性的横断面调查研究显示,慢阻肺患者中有 37% 存在维生素 D 缺乏 (<20 ng/ml),29% 存在维生素 D 不足 (20~29 ng/ml),Pearson 相关分析显示,维生素 D 缺乏与慢阻肺的严重程度以及疾病的频繁恶化相关^[29]。

4 补充维生素 D 治疗慢阻肺

近年来,维生素 D 添加剂在慢阻肺的疾病控制方面显现出一定的治疗效果。Lehouck 等^[30] 针对 182 例近期有急性加重史的中重度慢阻肺患者进行了为期 1 年的随机双盲临床试验,每 4 周补充 10 万 IU 维生素 D 或安慰剂。结果发现,2 组在首次急性加重的中位时间、恶化率、FEV1、住院时间、生活质量和死亡方面均无显著差异;但在对其中 30 例维生素 D 严重缺乏(血清维生素 D 水平<10 ng/ml)的受试者进行的事后分析却显示,维生素 D 补充组的急性加重次数明显减少。在一项随机、双盲、多中心的病例对照研究中也获得了类似结果:来自自伦敦多家医疗机构的 240 例慢阻肺患者随机分为维生素 D 添加组和安慰剂组;1 年后经对比研究发现,维生素 D 并未影响 2 组患者至首次中度或重度加重的时间,但补充维生素 D 能够降低基线 25-羟基维生素 D 水平<50 nmol/L(即 30 ng/mL)慢阻肺患者发生中重度急性加重的风险^[31]。Zendedel 等^[32] 进行的一项随机双盲安慰剂对照临床试验中,88 例重度及极重度慢阻肺患者在补充维生素 D 后,慢阻肺急性加重期次数减少,并且肺功能出现显著改善。Jolliffe 等^[33] 近期进行的一项临床荟萃分析结果也证实,补充维生素 D 虽未降低基线 25-羟基维生素 D 水平较高患者发生中重度慢阻肺加重的风险,但却有效地降低了基线 25-羟基维生素 D 水平<25 nmol/L 患者发生中重度慢阻肺急性加重的风险。

5 结语

维生素 D 具有抗炎、抗感染以及免疫调节作用,目前对维生素 D 在肺部疾病中作用的研究表明,维生素 D 可能通过调节肺蛋白酶/抗蛋白酶失衡、氧化应激反应、气道炎症、气道重塑等功能而在慢阻肺的发生和发展中发挥作用。现有的研究资料

已提供了足够的证据表明维生素 D 可以缓解维生素 D 严重缺乏的慢阻肺患者肺功能快速下降以及减少急性加重次数等,提示其在慢阻肺防治中的潜在应用前景,为今后慢阻肺的个体化治疗提供依据。

【参考文献】

- [1] Rosen CJ. Vitamin D insufficiency[J]. N Engl J Med,2011,364(3): 248–254. DOI:10.4065/mcp.2010.0567.
- [2] Mizwicki MT, Menegaz D, Yaghmaei S, *et al.* A molecular description of ligand binding to the two overlapping binding pockets of the nuclear vitamin D receptor (VDR): structure-function implications[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2010, 121: 98–105. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2010.04.005.
- [3] Khammissa RAG,Fourie J,Motswaledi MH, *et al.* The biological activities of vitamin D and its receptor in relation to calcium and bone homeostasis,cancer,immune and cardiovascular systems,skin biology,and oral health [J]. Biomed Res Int,2018,2018:9276380.
- [4] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, *et al.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrin Society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011,96:1911–1930. DOI: 10.1210/jc.2011-0385.
- [5] 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. DOI: 10.1164/rocm.200810-1576PP.
- [6] Lykkedegn S, Sorensen GL, Beck-Nielsen SS, *et al.* The impact of vitamin D on fetal and neonatal lung maturation: a systematic review[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2015,308(7):587–602. DOI: 10.1152/ajplung.00117.2014.
- [7] Heulens N, Korf H, Janssens W. Innate immune modulation in chronic obstructive pulmonary disease: moving closer toward vitamin D therapy[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2015,353(2):360–368. DOI: 10.1124/jpet.115.223032.
- [8] Gerlach K, Kohler-Bachmann S, Jungck D, *et al.* Endothelin receptor-antagonists suppress lipopolysaccharide-induced cytokine release from alveolar macrophages of non-smokers, smokers and COPD subjects [J]. Eur J Pharmacol, 2015, 768: 123–130. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.10.040.
- [9] Kirkham PA, Barnes PJ. Oxidative stress in COPD[J]. Chest, 2013,144:266–273. DOI: 10.1378/chest.12-2664.
- [10] Tsatsanis C, Androulidaki A, Venihaki M, *et al.* Signalling networks regulating cyclooxygenase-2 [J]. Int J Biochem Cell Biol,2006,38(10):1654–1661. DOI: 10.1016/j.biocel.2006.03.021.
- [11] 陈启宪,刘朝晖,梁志科. Nrf2-ARE 途径调控慢性阻塞性肺疾病肺泡巨噬细胞功能的研究进展[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2018,17(2):210–213.
Chen QX, Liu CH, Liang ZK. Research progress of Nrf2-ARE pathway regulates alveolar macrophage function in COPD [J]. Chin J Resp Crit Care Med,2018,17(2):210–213.
- [12] Ohta M, Okabe T, Ozawa K, *et al.* 1 alpha,25-dihydroxyvitamin

- D3 (calcitriol) stimulates proliferation of human circulating monocytes *in vitro* [J]. FEBS Lett, 1985 (1), 185: 9–13. DOI: 10.1016/0014-5793(85)80730-4.
- [13] Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, *et al.* Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression [J]. J Immunol, 2004, 173 (5): 2909–2912. DOI: 10.4049/jimmunol.173.10.6490-c.
- [14] Tjabringa GS, Ninaber dK, Drijfhout JW, *et al.* Human cathelicidin LL-37 is a chemoattractant for eosinophils and neutrophils that acts *via* formyl-peptide receptors [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2006, 140 (2): 103–112. DOI: 10.4049/jimmunol.171.12.6690.
- [15] Korf H, Decallonne B, Mathieu C. Vitamin D for infections [J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2014, 21: 4316. DOI: 10.1097/MED.000000000000108.
- [16] Berg I, Hanson C, Sayles H, *et al.* Vitamin D, vitamin D binding protein, lung function and structure in COPD [J]. Respir Med, 2013, 107: 1578–1588. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.05.010.
- [17] Berraies A, Hamzaoui K, Hamzaoui A. Link between vitamin D and airway remodeling [J]. J Asthma Allergy, 2014, 7: 23–30. DOI: 10.2147/JAA.S46944.
- [18] Banerjee A, Panettieri R. Vitamin D modulates airways smooth muscle function in COPD [J]. Curr Opin Pharmacol, 2012, 12: 266–274. DOI: 10.1016/j.coph.2012.01.014.
- [19] Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey [J]. Chest, 2005, 128 (6): 3792–3798. DOI: 10.1378/chest.128.6.3792.
- [20] Afzal S, Lange P, Bojesen SE, *et al.* Plasma 25-hydroxy vitamin D, lung function and risk of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Thorax, 2014, 69 (1): 24–31. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203682.
- [21] Lange NE, Sparrow D, Vokonas P, *et al.* Vitamin D deficiency, smoking, and lung function in the Normative Aging Study [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 186 (7): 616–621. DOI: 10.1164/rccm.201110-1868oc.
- [22] Persson LJ, Aanerud M, Hiemstra PS, *et al.* Vitamin D, vitamin D binding protein, and longitudinal outcomes in COPD [J]. PLoS One, 2015, 10 (3): e0121622. DOI: 10.1371/journal.pone.0121622.
- [23] Kunisaki KM, Niewoehner DE, Singh RJ, *et al.* Vitamin D status and longitudinal lung function decline in the Lung Health Study [J]. Eur Respir J, 2011, 37: 238–243. DOI: 10.1183/09031936.00146509.
- [24] Puhan MA, Siebeling L, Frei A, *et al.* No association of 25-hydroxyvitamin D with exacerbations in primary care patients with COPD [J]. Chest, 2014, 145 (1): 37–43. DOI: 10.1378/chest.13-1296.
- [25] Quint JK, Donaldson GC, Wasef N, *et al.* 25-hydroxyvitamin D deficiency, exacerbation frequency and human rhinovirus exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease [J]. BMC Pulm Med, 2012, 12: 28. DOI: 10.1186/1471-2466-12-28.
- [26] Heulens N, Decramer M, Janssens W. Severe vitamin D deficiency: a biomarker of exacerbation risk? [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187 (2): 214–215. DOI: 10.1164/ajrccm.187.2.214a.
- [27] Malinovschi A, Masoero M, Bellocchia M, *et al.* Severe vitamin D deficiency is associated with frequent exacerbations and hospitalization in COPD patients [J]. Respir Res, 2014, 15: 131. DOI: 10.1186/s12931-014-0131-0.
- [28] Zhu M, Wang T, Wang C, *et al.* The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: an updated systematic review and meta-analysis [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2016, 11: 2597–2607. DOI: 10.2147/COPD.S101382.
- [29] Islam S, Sarkar NK, Mujahid AA, *et al.* Association of serum vitamin D (25-OHD) level with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Mymensingh Med J, 2019, 28 (2): 441–448.
- [30] Lehouck A, Mathieu A, 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. DOI: 10.7326/0003-4819-156-2-201201170-00004.
- [31] Martineau AR, James WY, Hooper RL, *et al.* Vitamin D3 supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ViDiCO): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial [J]. Lancet Respir Med, 2015, 3 (2): 120–130. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70255-3.
- [32] Zendedel A, Gholami M, Anbari K, *et al.* Effects of vitamin D intake on FEV1 and COPD exacerbation: a randomized clinical trial study [J]. Glob J Health Sci, 2015, 7 (4): 243–248. DOI: 10.5539/gjhs.v7n4p243.
- [33] Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, *et al.* Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials [J]. Thorax, 2019, 74 (4): 337–345.

(编辑: 兆瑞臻)