

维生素 D 与结缔组织病

齐海宇 段 婷 阴颖宏

摘要 维生素 D 的免疫调节作用已成为目前研究的热点。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 能够调控巨噬细胞、树突状细胞、T 和 B 淋巴细胞的生长和分化,进而发挥免疫调节和抗炎活性。已经证实结缔组织病如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、白塞病、系统性硬化症、混合性结缔组织病等普遍存在维生素 D 水平下降。低水平维生素 D 与结缔组织病的疾病活动性和临床表现有一定关系。提高维生素 D 水平可以减轻结缔组织病患者炎症,改善预后。适当补充维生素 D 对治疗结缔组织病有益,还需要进行前瞻性、设计严谨的大样本研究探讨维生素 D 免疫调节对结缔组织病病情的影响。

关键词 维生素 D $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ $25(\text{OH})\text{D}$ 结缔组织病

[中图分类号] R593

[文献标识码] A

维生素 D 不仅调节钙磷代谢,还具有其他一些广泛、重要的生理功能,其中维生素 D 的免疫调节作用已成为目前研究的热点。低水平维生素 D 与多种自身免疫病(如 1 型糖尿病、多发性硬化)发生有关。而目前已经证实系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、白塞病、系统性硬化症、混合性结缔组织病等结缔组织病在某种程度上与维生素 D 水平下降有关^[1]。本研究就维生素 D 与结缔组织病的相关研究进展综述如下。

一、维生素 D 的代谢和免疫调节活性

维生素 D 有两类,维生素 D₃ 和维生素 D₂。维生素 D 有 40 余种代谢产物,其中发挥生物活性作用的主要是 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 。维生素 D₃ 可以从食物中摄取,但 80% ~ 90% 由皮肤中的 7 - 脱氢胆固醇经紫外线照射异构成无生物学活性的维生素 D₃,再经肝细胞线粒体内的 25 - 羟化酶系羟化形成 25 - (OH) D₃,其可与 α 球蛋白结合,是维生素 D₃ 在血液循环中的主要贮存形式。25 - (OH) D₃ 转运到肾脏后,被近端肾小管上皮细胞线粒体 1 α - 羟化酶羟化,转变为维生素 D₃ 的活性形式,即 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 主要是通过与靶器官组织细胞核上的维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)结合发挥其生物学作用。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的免疫调节活性使其对慢性感染(如结核)、肿瘤(如乳腺癌)和自身免疫性风湿性疾病均具有一定防护作用,原因在于其能通过增强单核 - 吞噬细胞的抗菌活性和抗原递呈作用促进固

有免疫,通过抑制 T 和 B 淋巴细胞的功能而抑制获得性免疫^[2]。

二、维生素 D 与结缔组织病

1. 维生素 D 与类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA):(1)维生素 D 与 RA 疾病活动性:临床研究证实,RA 患者普遍存在维生素 D 水平下降,并且与 RA 疾病活动性有关。Welsh 等^[3]对连续纳入的 170 名 RA 患者进行血 $25(\text{OH})\text{D}$ 水平的测定,39% 存在 $25(\text{OH})\text{D}$ 缺乏($< 15 \text{ ng/ml}$),37% 存在 $25(\text{OH})\text{D}$ 不足($15 \sim 25 \text{ ng/ml}$)。在校正季节性差异后进行多因素分析,仅有血沉($P = 0.003$)和体重指数($P = 0.037$)与 $25(\text{OH})\text{D}$ 水平呈负相关。但也有一些研究认为维生素 D 水平与 RA 疾病活动性及炎症标志物无关。对 499 例活动性 RA 患者(年龄 18 ~ 85 岁)的调查中,将 $25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ ng/ml}$ 定义为维生素 D 缺乏,结果表明维生素 D 缺乏的患者并不具有更高的 DAS28 评分,维生素 D 与 RA 疾病活动性、炎症标志物无关,基线维生素 D 水平与 RA 患者对治疗的反应或影像学进展之间并无联系^[4]。在对 1210 例未罹患 RA 受试者的调查中,抗环瓜氨酸肽抗体阳性或 RF 阳性(指免疫比浊法测定 RF - IgM、RF - IgG、RF - IgA,其中至少两项阳性)者 76 例,与 154 例自身抗体阴性受试者相比,两组之间 $25(\text{OH})\text{D}$ 的浓度并无差异(校正 OR = 1.23,95% CI:0.93 ~ 1.63);提示维生素 D 浓度与 RA 高风险人群中自身抗体产生无关^[5]。(2) $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 抑制 RA 滑膜炎:TNF - α 是 RA 滑膜炎症反应的关键细胞因子,能够通过刺激滑膜成纤维细胞增生、诱导 IL - 6、GM - CSF、趋化因子以及基质金属蛋白酶和前列腺素的产生等机制导

致滑膜增殖、软骨侵蚀和全身性的炎症反应。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 对外周血单核细胞分泌的 TNF- α 无作用, 其仅能通过作用于记忆 T 细胞进而限制 TNF- α 的生成^[6], 而 RA 滑膜内 T 细胞多携带记忆 T 细胞的表型。短期(4 个月)应用 TNF- α 阻断剂治疗, 虽然能够明显改善患者 DAS28 评分, 却并不能提高外周血中 $25(\text{OH})\text{D}$ 水平^[3]。研究已经证实 Th17 细胞参与介导了 RA 滑膜炎的发生发展, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 能够影响小鼠 Th17 细胞因子的表达和功能^[7]。而对于健康人 T 细胞, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 能够抑制 IL17A 和 IFN- γ 生成, 促进 IL-4 和 IL-10 产生; 对于早期 RA 患者, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 还能直接作用于其记忆 T 细胞, 减少 Th17 细胞相关细胞因子^[6]。并且, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 能够显著抑制 RA 滑膜成纤维细胞自分泌 IL-17A 和滑膜组织增殖, 与单一治疗相比, 联合应用 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 和 TNF- α 阻断剂能够产生明显叠加作用, 既能抑制 Th17 细胞活性, 又能抑制滑膜炎症^[8]。提示 VDR 信号活化对 TNF 中和作用可能使活性维生素 D 在治疗 RA 等一些 Th17 介导的炎症性疾病方面发挥潜力。

2. 维生素 D 与系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE): (1) 维生素 D 与 SLE 疾病活动性:SLE 患者普遍存在维生素 D 水平下降。关于低水平维生素 D 对 SLE 患者生理和临床表现的影响尚不完全清楚, 有关这方面的前瞻性研究也很有限。但大部分横断面研究认为 $25(\text{OH})\text{D}$ 水平与 SLE 疾病活动性呈负相关。Sakthiswary 等^[9] 对 2000~2012 年以英文发表的 SLE 与维生素 D 研究的系统综述中, 总共纳入 22 项研究, 大多数为观察性研究(95.5%)和横断面研究(90.9%), 其中 15 项研究观察了维生素 D 与 SLE 疾病活动性之间的关系, 10 项研究(包括 3 项规模最大的研究)均认为二者存在负相关。在我国对 290 例 SLE 患者的横断面研究中, 94% 为女性, 患者年龄 38.9 ± 13.1 岁, 病程 7.7 ± 6.7 年, 其中 78% 患者有临床或血清学狼疮活动表现^[10]。277 例(96%)患者存在维生素 D 不足 [$25(\text{OH})\text{D} < 30\text{ng/ml}$], 77 例(27%)患者存在维生素 D 缺乏 [$25(\text{OH})\text{D} < 15\text{ ng/ml}$]。 $25(\text{OH})\text{D}$ 水平与 SLE 疾病活动度评分(SLEDAI) ($\beta = -0.19, P = 0.003$) 呈负相关。Ben-Zvi 等^[11] 研究中连续纳入 198 例 SLE 患者, 同样证实维生素 D 缺乏的程度与疾病活动度呈负相关 ($r = -0.234, P = 0.002$)。Abou-Raya 等^[12] 对 267 例 SLE 的调查中, 基线时维生素 D 不足 [$25(\text{OH})\text{D}$ 在

$10 \sim 30\text{ng/ml}$ 范围内] 和维生素 D 缺乏 [$25(\text{OH})\text{D} < 10\text{ng/ml}$] 者分别占 69% 和 39%, 且 $25(\text{OH})\text{D}$ 水平更低的患者具有更高的 SLEDAI。

也有研究认为 $25(\text{OH})\text{D}$ 水平与 SLE 疾病活动性无关。巴西一项对 159 例 SLE 患者的横断面研究中, 维生素 D 不足 [$25(\text{OH})\text{D} < 30\text{ng/ml}$] 和维生素 D 缺乏 [$(25(\text{OH})\text{D} < 20\text{ng/ml})$] 的比例分别为 37.7% 和 8.2%, $25(\text{OH})\text{D}$ 与 SLE 疾病活动性评分、病程、日照、维生素 D 补充剂或应用糖皮质激素无关^[13]。对儿童 SLE 的研究显示, 低水平的 $25(\text{OH})\text{D}$ 与 SLE 患儿的蛋白尿和尿维生素 D 结合蛋白有关, 而排除有蛋白尿的受试者, 发现血 $25(\text{OH})\text{D}$ 水平与 SLE 疾病活动性无关^[14]。羟基氯喹能够治疗维生素 D 不足, 维生素 D 不足与疲劳程度有关, 但与 SLE 病情严重度无关^[15]。(2) $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 对 SLE 的免疫调节作用: 树突状细胞(dendritic cells, DCs) 是 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 发挥免疫调节作用的主要靶点。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 能够抑制 DC 分化和成熟, 下调主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)-Ⅱ类分子、共刺激信号分子(如 CD40、CD80、CD86) 的表达, 减少 DCs 分泌 IL-12, 刺激 IL-10 生成, 促使 DCs 凋亡, 进而抑制 T 细胞活化。临床研究证实, 补充维生素 D 能抑制 DCs 细胞的成熟和活化, 有助于重建 SLE 患者的免疫稳态^[11]。

维生素 D 对 B 淋巴细胞及免疫球蛋白产生具有调节作用, 在 SLE 发病和自身抗体生成过程中发挥重要作用。最近研究表明, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 能够对 B 细胞平衡发挥直接作用。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 能够抑制活化的 B 细胞增殖, 诱导其凋亡。对 32 名美国女性 SLE 患者血清标本检测发现, 与 ANA 阴性对照组相比, 维生素 D 缺乏 [$25(\text{OH})\text{D} < 20\text{ng/ml}$] 在 SLE 患者中更普遍^[16]。与 B 细胞低度活化者相比 ($24.2 \pm 3.9\text{ng/ml}$), B 细胞高度活化患者血 $25(\text{OH})\text{D}$ 水平更低 [$(17.2 \pm 5.1)\text{ng/ml}, P = 0.009$]。与维生素 D 水平正常患者相比, 低水平维生素 D 患者血清 IFN- α 活力更高。

3. 维生素 D 与其他结缔组织病:(1) 系统性硬化症(systemic scleroderma, SSc): SSc 患者皮肤组织纤维化与维生素 D 水平有关。欧洲一项研究中对 327 例 SSc 患者和 141 例正常对照组的血清标本进行检测, SSc 患者维生素 D 浓度 ($13.5 \pm 9.0\text{ng/ml}$) 明显低于正常对照组 ($21.6 \pm 9.7\text{ng/ml}, P < 0.001$)^[17]。皮肤受累与维生素 D 浓度呈负相关, Rodnan 皮肤评

分在 10 分及以下患者(11 例)维生素 D 浓度为 $17.7 \pm 10.4 \text{ ng/ml}$, 而 10 分以上患者(28 例)维生素 D 浓度为 $8 \pm 10.1 \text{ ng/ml}$ 。(2)原发干燥综合征 (primary sjogren syndrome, pSS): 低水平维生素 D 可能与 pSS 患者罹患周围神经病变和淋巴瘤有关。Agmon - Levin 等^[18]的调查显示, 176 例 pSS 患者和 163 例正常对照组的维生素 D 水平分别为 $21.2 \pm 9.4 \text{ ng/ml}$ 和 $22.4 \pm 10 \text{ ng/ml}$, 其中 23% 的 SS 患者诊断为周围神经病, 与未患周围神经病者相比($22.6 \pm 8 \text{ ng/ml}$), 这些患者维生素 D 水平较低($18.6 \pm 5.5 \text{ ng/ml}$, $P = 0.040$)。4.3% pSS 患者被诊断为淋巴瘤, 与未患淋巴瘤患者相比($22 \pm 8 \text{ ng/ml}$), pSS 合并淋巴瘤患者的维生素 D 水平更低($13.2 \pm 6.25 \text{ ng/ml}$, $P = 0.030$)。(3)白塞病 (Behcet's disease, BD): 维生素 D 是调节 BD 患者 T 淋巴细胞的重要因素。在活动期 BD 患者中, 维生素 D 水平与 CRP 和 ESR 相关, 25(OH)D 水平与 Treg 细胞数目呈明显正相关 ($r = 0.640$, $P = 0.002$), 而与 IFN - α /IL - 4 (Th1/Th2) 比值呈负相关 ($r = -0.599$, $P = 0.005$), 这提示低水平的维生素 D 与 Treg 细胞减少有关, 并使 Th1/Th2 平衡偏向 Th1 细胞^[19]。(4)混合性结缔组织病 (multiple connective tissue disease, MCTD): 维生素 D 水平降低同样也存在于 MCTD 患者中, 并且与 MCTD 心血管事件有关。Hajas 等对 125 名女性 MCTD 患者以及 48 名与其年龄和性别匹配的健康对照组维生素 D 水平进行比较, MCTD 组维生素 D 水平明显($26.16 \pm 13.50 \text{ ng/ml}$)低于正常对照组 ($34.92 \pm 9.64 \text{ ng/ml}$, $P < 0.001$)。并且维生素 D 水平与血清中 IL - 6 ($P < 0.001$)、IL - 23 ($P = 0.011$)、IL - 10 ($P = 0.033$)、血栓调节蛋白 ($P = 0.001$) 和内皮素 ($P = 0.033$) 呈负相关。低水平的维生素 D 与颈动脉内膜厚度 ($P < 0.001$)、纤维蛋白原 ($P = 0.010$)、总胆固醇 ($P = 0.042$) 和载脂蛋白 ApoA1 ($P = 0.004$) 显著相关。在各种临床症状中, MCTD 心血管系统受累与维生素 D 呈显著负相关 ($P < 0.001$)。该研究结果提示低水平维生素 D 与炎症指标和脂代谢异常可能共同引发了心血管事件的发生。

在不同研究中, 尽管定义维生素 D 缺乏或不足的标准不尽相同, 但均证实与正常人群相比, 结缔组织病患者普遍存在维生素 D 水平下降。对于结缔组织病患者, 适当补充维生素 D 是有益的, 其临床意义不仅在于改善骨代谢, 还可能发挥免疫调节作用。一项 SLE 随机安慰剂对照研究中, 维生素 D₃ 治疗组

(口服骨化三醇, 2000 U/d , 治疗 12 个月) 炎症标志物和 SLEDAI 明显改善, 提高维生素 D 水平可以减轻炎症, 改善 SLE 临床预后^[12]。

低水平维生素 D 对结缔组织病特别是 SLE 和 RA 临床表现包括疾病活动性、自身抗体生成及炎症标志物水平的影响, 目前的研究结果也不完全一致, 这可能与不同研究纳入的人群特征、维生素 D 测定方法和判定标准等因素存在差异有关, 例如, 一项对 SLE 的大规模队列研究显示, 25(OH)D 水平与种族、季节、血肌酐和糖皮质激素使用量均有关, 部分研究还认为 SLE 的心血管危险因素如胰岛素抵抗、高血压、高胆固醇血症均与维生素 D 水平下降有关^[9]。但还需要进行前瞻性、设计严谨的大样本研究探讨维生素 D 对结缔组织病病情的影响, 为维生素 D 治疗结缔组织病进一步提供循证医学证据。

参考文献

- 1 Pelajo CF, Lopez - Benitez JM, Miller LC. Vitamin D and autoimmune rheumatologic disorders [J]. Autoimmun Rev, 2010, 9(7):507 - 510
- 2 Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic diseases [J]. Autoimmun Rev, 2011, 11(2):84 - 87
- 3 Welsh P, Peters MJ, McInnes IB, et al. Vitamin D deficiency is common in patients with RA and linked to disease activity, but circulating levels are unaffected by TNF alpha blockade: results from a prospective cohort study [J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70(6):1165 - 1167
- 4 Baker JF, Baker DG, Toedter G, et al. Associations between vitamin D, disease activity, and clinical response to therapy in rheumatoid arthritis [J]. Clin Exp Rheumatol, 2012, 30(5):658 - 664
- 5 Feser M, Derber LA, Deane KD, et al. Plasma 25, OH vitamin D concentrations are not associated with rheumatoid arthritis (RA) - related autoantibodies in individuals at elevated risk for RA [J]. J Rheumatol, 2009, 36(5):943 - 946
- 6 Colin EM, Asmawidjaja PS, van Hamburg JP, et al. 1, 25 - dihydroxyvitamin D3 modulates Th17 polarization and interleukin - 22 expression by memory T cells from patients with early rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(1):132 - 142
- 7 Tang J, Zhou R, Luger D, et al. Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response [J]. J Immunol, 2009, 182(8):4624 - 4632
- 8 van Hamburg JP, Asmawidjaja PS, Davelaar N, et al. TNF blockade requires 1,25(OH)2D3 to control human Th17 - mediated synovial inflammation [J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71(4):606 - 612
- 9 Sakthiswary R, Raymond AA. The clinical significance of vitamin d in systemic lupus erythematosus: a systematic review [J]. PLoS One, 2013, 8(1):e55275
- 10 Mok CC, Birmingham DJ, Leung HW, et al. Vitamin D levels in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: relationship with

- disease activity, vascular risk factors and atherosclerosis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2012, 51(4):644–652
- 11 Ben-Zvi I, Aranow C, Mackay M, et al. The impact of vitamin D on dendritic cell function in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *PLOS ONE*, 2010, 5(2):e9193
- 12 Abou-Raya AAS, Helmii M. The effect of vitamin D supplementation on inflammatory and hemostatic markers and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus: a randomized placebo-controlled trial [J]. *J Rheumatol*, 2013, 40(3):265–272
- 13 Souto M, Coelho A, Guo C, et al. Vitamin D insufficiency in Brazilian patients with SLE: prevalence, associated factors, and relationship with activity [J]. *Lupus*, 2011, 20(10):1019–1026
- 14 Robinson AB, Thierry-Palmer M, Gibson KL, et al. Disease activity, proteinuria, and vitamin D status in children with systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis [J]. *J Pediatr*, 2012, 160(2):297–302
- 15 Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47(6):920–923
- 16 Ritterhouse LL, Crowe SR, Niewold TB, et al. Vitamin D deficiency is associated with an increased autoimmune response in healthy individuals and in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(9):1569–1574
- 17 Arnon Y, Amital H, Agmon-Levin N, et al. Serum 25-OH vitamin D concentrations are linked with various clinical aspects in patients with systemic sclerosis: a retrospective cohort study and review of the literature [J]. *Autoimmun Rev*, 2011, 10(8):490–494
- 18 Agmon-Levin N, Kivity S, Tzioufas AG, et al. Low levels of vitamin-D are associated with neuropathy and lymphoma among patients with Sjogren's syndrome [J]. *J Autoimmun*, 2012, 39(3):234–239
- 19 Hamzaoui K, Ben DI, Karray E, et al. Vitamin D modulates peripheral immunity in patients with Behcet's disease [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2010, 28(4 Suppl 60):S50–S57

(收稿日期:2013-07-03)

(修回日期:2013-09-06)

SpO₂/FiO₂ 替代 PaO₂/FiO₂ 评价 ARDS 的研究进展

张丹 祝振忠

摘要 氧合指数(PaO₂/FiO₂)是用来评价急性呼吸窘迫综合征(ARDS)公认的金标准指标。但由于其检测需要血气分析仪器,多数基层医院不具备该设备,并且反复采血气分析会引起患者及家属的心理负担甚至是反对,因此会对 ARDS 的诊断、治疗产生延误。SpO₂ 与 PaO₂ 之间存在相关性,所以探讨 SpO₂/FiO₂ 替代氧合指数作为评价 ARDS 的诊疗指标具有重要作用。

关键词 氧合指数 经皮血氧饱和度 急性呼吸窘迫综合征

[中图分类号] R563

[文献标识码] A

PaO₂/FiO₂ 即氧合指数,是用来评价 ARDS 公认的金标准指标。由于其检测需要血气分析仪器,而我国基层医院大多数不具备条件,因此会对 ARDS 的早期诊断和治疗产生延误;另外,加之部分人士抵触频繁采血,甚至产生纠纷,因此探讨一种能够替代氧合指数的指标来作为评价 ARDS 的诊疗指标就变得越来越重要。SpO₂ 与 PaO₂ 之间的相关性有明确的理论依据并已部分得到临床验证^[1,2]。因此探讨 SpO₂/FiO₂(以下简称 S/F) 替代 PaO₂/FiO₂(以下简称 P/F) 亦成为一项可期待的有重要意义的课题。目前,国内外学者已经做了一些研究,现综述如下。

一、SpO₂/FiO₂ 替代 PaO₂/FiO₂ 的理论依据

1. PO₂ 与 SaO₂ 的关系:PaO₂ 即动脉血氧分压,

是指以物理状态存在溶解于动脉中的氧气所产生的分压力。而 PaO₂ 的变化则直接影响 SaO₂(即动脉血氧饱和度),它们之间的关系就是氧解离曲线(O-D-C)。O-D-C 的特殊 S 形态十分有利于呼吸生理,当 PaO₂ ≥ 60mmHg 时,Hb 即可达 90% 氧饱和度,反之,当 PaO₂ < 60mmHg 时,O-D-C 处于陡直段,此时 PaO₂ 较小的变化就可引起 SaO₂ 很大的变化,使 HbO₂ 释放更多的氧供给组织。因此,O-D-C 使 SaO₂ 不能作为轻度缺氧的指标,其作为中度缺氧的评价指标更有意义,而 PaO₂ 则比 SaO₂ 能够更为敏感地反映轻度缺氧^[1,2]。

2. SpO₂ 与 SaO₂ 的关系:SpO₂ 的监测是利用光电比色的原理(即通过血红蛋白对不同光线频谱的吸收差异)而完成的^[3,4]。正常人血液中主要含有氧合血红蛋白(HbO₂)和还原血红蛋白(Hb)。两种 Hb