

# 探讨慢性阻塞性肺疾病患者血清中 $1\alpha, 25 -$ 二羟维生素 D 水平及其影响因素

蒋加雁 李 雨 卢 岚

**摘要** 目的  $1\alpha, 25 -$ 二羟维生素 D [ $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ] 是维生素 D 信号生物学功能的主要执行者, 其血清水平不仅受其前体 25 - 羟维生素 D [ $25(\text{OH})\text{D}$ ] 水平的调控, 还受体内炎性状态的影响。本研究旨在分析慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 患者中血清  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  水平及其影响因素。**方法** 收集 124 例 COPD 患者和 188 名健康对照者, 采用酶联免疫吸附法检测血清  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  及  $25(\text{OH})\text{D}$  水平, 同期收集 COPD 患者血清 C 反应蛋白 (CRP)、白细胞计数 (WBC)、血红蛋白量 (Hb) 及白蛋白 (Alb) 等实验室资料。**结果** 经两独立样本  $t$  检验, 与对照组相比, COPD 组中血清  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  和  $25(\text{OH})\text{D}$  平均水平明显降低, 分别为:  $28.33 \pm 5.87$  vs  $30.58 \pm 6.48$  pg/ml,  $t = 3.108$ ,  $P = 0.002$ ;  $25.73 \pm 5.44$  vs  $27.14 \pm 5.89$  ng/ml,  $t = 2.128$ ,  $P = 0.034$ 。根据患者病程分层分析, 与稳定期 COPD 相比, 急性加重期患者中血清  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  和  $25(\text{OH})\text{D}$  平均水平亦显著降低, 分别为:  $27.04 \pm 4.67$  vs  $29.17 \pm 5.01$  pg/ml,  $t = 2.377$ ,  $P = 0.019$ ;  $24.31 \pm 4.22$  vs  $26.66 \pm 4.56$  ng/ml,  $t = 2.888$ ,  $P = 0.005$ 。采用 Spearman 相关分析法检验 COPD 组中血清  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  水平的相关影响因素, 纳入的变量包括血清  $25(\text{OH})\text{D}$  水平及 CRP、WBC、Hb、Alb 等血清学指标。结果显示 COPD 组中血清  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  水平与  $25(\text{OH})\text{D}$  和 CRP 呈正相关 ( $r = 0.291$ ,  $P = 0.002$ ;  $r = 0.352$ ,  $P = 0.004$ ), 与 Alb 呈负相关 ( $r = -0.346$ ,  $P = 0.001$ ), 而与 WBC 和 Hb 无关 ( $P > 0.05$ )。**结论** COPD 患者中血清  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  水平与血清  $25(\text{OH})\text{D}$ 、CRP 和 Alb 水平密切相关, 并可能影响患者的病程。

**关键词** 慢性阻塞性肺疾病  $1\alpha, 25 -$ 二羟维生素 D 25 - 羟维生素 D

中图分类号 R563

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.04.029

**Investigation on the Serum  $1\alpha, 25 -$  dihydroxyvitamin D Levels and Its Effect Factors in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease**

Jiang Jiayan. Department of Respiratory Medicine, The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Pingyang Branch, Zhejiang 325405, China

**Abstract Objective**  $1\alpha, 25 -$  dihydroxyvitamin D [ $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ] is the main performer of biological functions of vitamin D signal. It has been suggested that the serum  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  levels were affected by its precursor levels, 25 - hydroxylvitamin D [ $25(\text{OH})\text{D}$ ], and the status of microenvironmental inflammatory. Our study aimed to analyze the serum  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  levels and their influencing factors in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** After recruiting 124 COPD patients and 188 healthy controls, we examined the serum levels of  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  and  $25(\text{OH})\text{D}$  using enzyme - linked immunosorbent assay (ELISA). The laboratory data, such as C - reaction protein (CRP), white blood cells (WBC), hemoglobin (Hb) and albumin (Alb), were collected during the corresponding time. **Results** Average serum levels of  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  and  $25(\text{OH})\text{D}$  in COPD patients were lower than those in the controls ( $28.33 \pm 5.87$  vs  $30.58 \pm 6.48$  pg/ml,  $t = 3.108$ ,  $P = 0.002$ ;  $25.73 \pm 5.44$  vs  $27.14 \pm 5.89$  ng/ml,  $t = 2.128$ ,  $P = 0.034$ , respectively). In the stratified analysis for the course of disease in COPD patients, average serum levels of  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  and  $25(\text{OH})\text{D}$  in patients with acute exacerbation were shown to be significantly lower than in those with stable phase ( $27.04 \pm 4.67$  vs  $29.17 \pm 5.01$  pg/ml,  $t = 2.377$ ,  $P = 0.019$ ;  $24.31 \pm 4.22$  vs  $26.66 \pm 4.56$  ng/ml,  $t = 2.888$ ,  $P = 0.005$ , respectively). Subsequently, the Spearman rank correlation analysis was performed to evaluate the correlative factors influencing the serum levels of  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  in patients with COPD. The variables included serum levels of  $25(\text{OH})\text{D}$  and inflammatory related indicators, such as CRP, WBC, Hb and Alb. In result, serum levels of  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  in COPD patients were shown to be positively related with serum levels of  $25(\text{OH})\text{D}$  and CRP ( $r = 0.291$ ,  $P = 0.002$ ;  $r = 0.352$ ,  $P = 0.004$ , respectively), and negatively correlated with Alb ( $r = -0.346$ ,  $P = 0.000$ ), whereas not linked to WBC and Hb ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Serum  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  levels in patients with COPD were closely related with the levels of  $25(\text{OH})\text{D}$ , CRP and Alb, and may influence the course of disease.

**Key words** Chronic obstructive pulmonary disease;  $1\alpha, 25 -$  dihydroxyvitamin D; 25 - hydroxylvitamin D

作者单位: 325405 温州医科大学附属第二医院平阳院区呼吸内科

通讯作者: 蒋加雁, 电子信箱: jyy203203@sina.com

维生素 D 主要由 7-脱氢胆固醇在皮肤中经紫外线(290~315nm 波长)照射后转化生成,在肝细胞微粒体 25-羟化酶作用下形成无功能活性的前体 25-羟维生素 D [25(OH)D],后者再经 1 $\alpha$ -羟化酶(CYP27B1)的作用转换生成 1 $\alpha$ ,25-二羟维生素 D [1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$ ],即活性维生素 D。作为维生素 D 信号的主要功能执行者,1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$  与维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)结合后,作用于靶基因上的维生素 D 应答元件,最终在转录水平调控靶基因的表达。研究证实在中性粒细胞、单核-吞噬细胞、树突状细胞、淋巴细胞等免疫细胞上几乎都存在 VDR 和维生素 D 代谢关键酶如 CYP27B1 的表达。据此有研究者认为维生素 D 可能以自分泌或旁分泌方式来调节机体的先天及后天免疫功能,并且在维持气道免疫稳态中发挥重要作用。例如,有研究曾报道 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$  能诱导气道黏膜分泌抗菌肽,并增强呼吸道抗菌能力<sup>[1]</sup>。目前来自人体和动物模型的研究表明 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$ /VDR 信号与包括支气管哮喘、肺结核在内的多种肺部疾病密切相关。

研究证实血清 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$  水平是调控 VDR 信号生物学功能的关键因素之一,在体内主要受血清 25(OH)D 水平及维生素 D 代谢酶如维生素 D 结合蛋白(vitamin D binding protein, DBP)、CYP27B1、1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$ -24-羟化酶(CYP24A1)等蛋白的影响。另据报道,组织微环境中炎性细胞因子或细菌脂肽也能诱导组织局部合成 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$ ,后者释放入血,参与体内血清 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$  水平的调控<sup>[2]</sup>。Liu 等<sup>[3]</sup>在离体细胞研究中证实巨噬细胞表面 TLR1/2 在结核分枝杆菌脂多糖的刺激下能诱导细胞内 CYP27B1 的表达,增加局部 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$  的合成,后者通过自分泌或旁分泌方式调节周围免疫细胞的功能。此外,上皮黏膜中 IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$  等促炎细胞因子也能上调单核-吞噬细胞 CYP27B1 的表达<sup>[3]</sup>。

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种以持续气流受限为特征的气道和肺组织慢性炎症性疾病,其中炎性细胞和致炎因子介导的慢性炎症反应以及气道重构被认为是 COPD 发病的关键环节。研究显示维生素 D 与 COPD 密切相关,并且 COPD 患者中血清 25(OH)D 水平显著降低<sup>[4]</sup>。近年来,Wagner 等<sup>[5]</sup>报道显示人体血清 25(OH)D 与结肠组织中 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$  水平无关。Abreu 等研究发现克罗恩病(Crohn's disease, CD)患

者中血清 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$  水平显著高于对照组,而血清 25(OH)D 水平在两组之间差异无统计学意义<sup>[6]</sup>。至今国内外有关血清 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$  水平与 COPD 的相关性研究少见,因此本研究拟在浙江汉族人群中同时检测 COPD 患者中血清 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$  和 25(OH)D 水平,并进一步分析 COPD 患者体内 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$  与血清 25(OH)D 水平及炎性相关指标的关系,为深入阐明维生素 D 通路及 COPD 的关系提供理论依据。

## 对象与方法

1. 研究对象:自 2010 年 12 月~2013 年 12 月收集温州医科大学附属第二医院和温州医科大学附属第二医院平阳院区呼吸内科住院或门诊确诊的 COPD 患者 124 例,其中男性 84 例,女性 40 例,患者平均年龄 62.13 $\pm$ 13.25 岁;急性加重期患者 49 例,稳定期患者 75 例。COPD 的诊断符合中华医学会呼吸病学分会制定的相关诊断标准<sup>[7]</sup>,排除合并支气管哮喘、支气管扩张症、充血性心力衰竭、肺结核、闭塞性细支气管炎、弥漫性泛细支气管炎等疾病。所有入选的 COPD 患者均详细记录血清 C 反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、白细胞计数(white blood cells, WBC)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、白蛋白(albumin, Alb)等实验室资料。对照组均为笔者医院同期健康体检者,共 186 例,其中男性 130 例,女性 56 例,患者平均年龄 61.95 $\pm$ 13.79 岁。纳入前经各项临床检查排除心血管疾病、肿瘤、1 型糖尿病、甲状旁腺相关性疾病及自身免疫性疾病等可能影响维生素 D 水平的其他疾病。COPD 组和对照组在平均年龄及性别构成比上无统计学差异( $P$ 均 $>$ 0.05)。以上研究对象均为无血缘关系的浙江籍汉族人群,近 6 个月未接受任何形式的维生素 D 补充治疗,无苯巴比妥、苯妥英钠等影响维生素 D 代谢的药物使用史。所有入选对象均签署知情同意书,本研究取得笔者医院伦理委员会批准。

2. 血清 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$  和 25(OH)D 的测定:取外周空腹静脉血 4 ml,置于无抗凝剂试管中,常温静置 30min 后,离心分离血清(3000r/min $\times$ 15min),置于-80 $^{\circ}$ C 冰箱冻存。采用酶联免疫吸附法(ELISA),严格按照试剂盒(上海研卉生物科技有限公司)说明书检测血清 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$  和 25(OH)D 水平。

3. 统计学方法:计数资料如性别等采用 $\chi^2$ 检验;计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )或中位数(四分位数间距)表示,血清 25(OH)D 平均水平比较采用两独立样本的  $t$  检验。采用 Spearman 相关分析法检测 COPD 患者中血清 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$  水平与血清 25(OH)D、CRP、WBC、Hb、Alb 水平的相关性。以上数据均输入 SPSS 18.0 统计软件包处理,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 血清 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$  及 25(OH)D 水平与 COPD 的关系:与对照组相比较,COPD 患者中血清

$1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  和  $25(\text{OH})\text{D}$  平均水平均明显降低, 分别为:  $28.33 \pm 5.87$  vs  $30.58 \pm 6.48\text{pg/ml}$ ,  $t = 3.108$ ,  $P = 0.002$ ;  $25.73 \pm 5.44$  vs  $27.14 \pm 5.89\text{ng/ml}$ ,  $t = 2.128$ ,  $P = 0.034$ 。根据患者病程对 COPD 进行分层分析, 与病情稳定期 COPD 患者相比, 急性加重期患者血清  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  和  $25(\text{OH})\text{D}$  水平亦显著降低, 分别为:  $27.04 \pm 4.67$  vs  $29.17 \pm 5.01\text{pg/ml}$ ,  $t = 2.377$ ,  $P = 0.019$ ;  $24.31 \pm 4.22$  vs  $26.66 \pm 4.56\text{ng/ml}$ ,  $t = 2.888$ ,  $P = 0.005$ , 详见图 1、图 2。

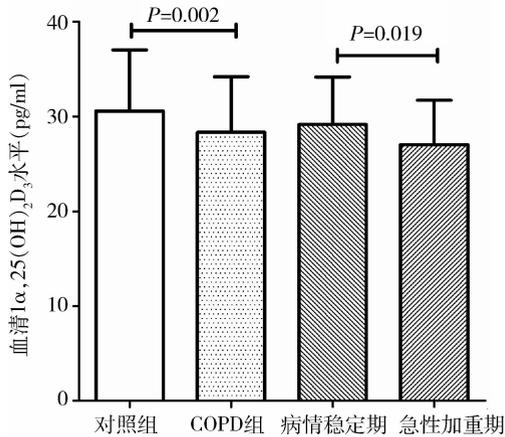


图 1 血清  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  水平与 COPD 的关系

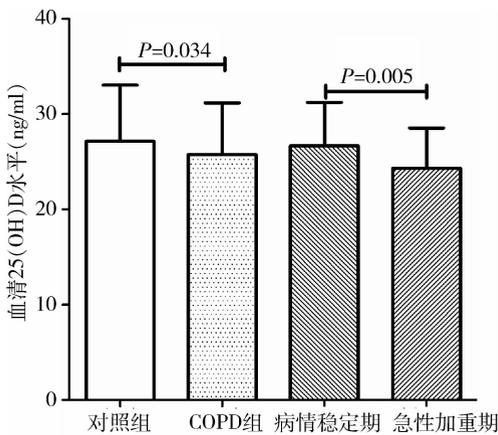


图 2 血清  $25(\text{OH})\text{D}$  水平与 COPD 的关系

2. 影响 COPD 患者中血清  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  水平的相关影响因素分析: COPD 患者中纳入相关性分析的血清学指标如下: CRP  $15.91(5.30 \sim 27.90)\text{mg/L}$ , WBC  $(8.72 \pm 1.98) \times 10^9/\text{L}$ , Hb  $120.20 \pm 18.40\text{g/L}$ , Alb  $30.92 \pm 6.20\text{g/L}$ 。采用 Spearman 相关分析法检验 COPD 患者中血清  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  水平与血清  $25(\text{OH})_2\text{D}$ 、CRP、WBC、Hb 及 Alb 水平的相关性, 结果显示血清  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  与血清  $25(\text{OH})\text{D}$  和 CRP

水平呈正相关 ( $r = 0.291$ ,  $P = 0.002$ ;  $r = 0.352$ ,  $P = 0.004$ ), 与 Alb 呈负相关 ( $r = -0.346$ ,  $P = 0.000$ ), 而与 WBC 及 Hb 水平无关 ( $P$  均  $> 0.05$ )。

讨 论

本研究首先发现 COPD 患者中血清  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  水平显著降低, 并且与稳定期患者相比, 急性加重期患者血清  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  水平亦显著降低。线性相关结果显示血清  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  水平与 CRP 水平呈正相关, 与 Alb 呈负相关, 而与 WBC 和 Hb 无关。临床上, CRP、Alb 等实验室指标常作为评估机体炎症程度的重要依据, 在一定程度上可以反映组织慢性炎症状态。另据报道, 组织微环境中炎症细胞因子或细菌脂肽通过诱导组织局部合成  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , 后者释放入血, 参与体内血清  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  水平的调控<sup>[2]</sup>。据此, 笔者推测气道慢性炎症组织中 IFN- $\gamma$  等促炎细胞因子的过度表达可能上调单核-吞噬细胞内 CYP27B1, 进而影响血清  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  水平。理论上,  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  能诱导呼吸道上皮细胞和巨噬细胞分泌抗菌肽, 因而可能影响呼吸道菌群构成及分布。另有研究显示  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  还能诱导树突状细胞发生免疫耐受, 抑制细胞表面分子 CD80、CD86、MHC II 和 CD1a 的表达, 同时上调 ILT3、IL-10 等抑制性分子表达, 降低树突状细胞递呈抗原及活化幼稚 T 细胞的功能<sup>[1]</sup>。此外,  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  还可以促进 Th0 向 Th2 细胞分化, 并且在 Th17 和 Treg 细胞平衡中发挥重要作用。另据报道,  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  调节 TGF- $\beta$ 、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 和纤溶酶原激活物等炎症分子表达, 可能参与肺组织细胞外基质的动态平衡以及肺组织重建<sup>[8]</sup>。目前多数研究者认为  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  是一种免疫调节剂, 可能参与体内先天和后天免疫调节。因此, 笔者推测血清  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  水平异常可能影响 COPD 的发生, 并与疾病病程相关。

邢晓莉等<sup>[9]</sup>研究发现急性加重期 COPD 患者中血清  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  水平与肺功能指标 FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC 指数呈正相关。宋颖芳等<sup>[10]</sup>针对哮喘的研究表明  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  能增加肺组织中 I- $\kappa\text{B}\alpha$  mRNA 的表达并减少其磷酸化水平, 抑制 NF- $\kappa\text{B}$  的生物学功能, 最终可能影响肺组织重构。至今多数研究结果显示结节病 (sarcoidosis) 患者体内血清  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  水平显著升高。Kavathia 等<sup>[11]</sup>研究发现血清  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  水平升高的结节病患者对治疗的

需要更为迫切。Stern 等<sup>[12]</sup> 研究显示结节病患者体内血清  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  水平明显升高, 并且与疾病的病情活动程度呈正相关; 泼尼松治疗在缓解组织炎症程度的同时, 也降低血清  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  水平。并且他们研究还发现与对照组相比较, 补充维生素  $\text{D}_2$  能显著升高结节病患者体内  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  水平, 提示结节病患者体内维生素 D 代谢可能存在异常。此外, Bosch 等<sup>[13]</sup> 在 CD 患者中也有类似的发现。笔者的研究结果与上述结论有所差异, 其原因可能是由于  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  在不同疾病中发挥作用的不同所致。

笔者研究还发现 COPD 患者中血清  $25(\text{OH})\text{D}$  平均水平较对照组显著降低, 并且与患者病程密切相关, 与 Persson 等<sup>[14]</sup> 研究结论基本相符。Riancho 等<sup>[15]</sup> 报道显示未使用糖皮质激素治疗的 COPD 患者中血清  $25(\text{OH})\text{D}$  水平较对照者显著降低。Janssens 等<sup>[16]</sup> 也发现 COPD 患者血清  $25(\text{OH})\text{D}$  水平显著降低, 并且下降程度与疾病严重度相关。张平等<sup>[17]</sup> 研究表明稳定期 COPD 患者中血清  $25(\text{OH})\text{D}$  与  $\text{MMP}-9$  水平呈显著负相关。李晓晨等<sup>[18]</sup> 报道显示有吸烟史的 COPD 患者中血清  $25(\text{OH})\text{D}$  水平明显降低, 并且  $25(\text{OH})\text{D}$  水平与患者气流受限程度显著相关。美国一项大型前瞻性研究表明 COPD 患者中血浆  $25(\text{OH})\text{D}$  水平显著降低, 并且可能影响患者的一秒钟用力呼气量 (forced expiratory volume in one second,  $\text{FEV}_1$ ) 和用力肺活量 (forced vital capacity,  $\text{FVC}$ )<sup>[4]</sup>。Black 等通过对美国第 3 次国家健康和营养调查 (NHANES III) 数据进行分析, 结果也发现血清  $25(\text{OH})\text{D}$  水平与肺功能尤其是  $\text{FEV}_1$  和  $\text{FVC}$  之间存在显著正相关。

另据报道, 补充维生素 D 可能对改善 COPD 患者肺功能有效, 并对预防 COPD 急性加重也有益处<sup>[19]</sup>。此外, 高波等研究显示稳定期 COPD 患者中血清  $25(\text{OH})\text{D}$  水平与 COPD 患者肺功能及下呼吸道细菌定植密切相关。在随后的线性相关性分析中, 笔者发现血清  $25(\text{OH})\text{D}$  与  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  水平呈正相关。临床上 COPD 患者中  $25(\text{OH})\text{D}$  水平并非受单一因素影响, 往往是多种因素的综合效果, 如饮食摄入不足, 胃肠道及肾功能下降; 老年人皮肤老化, 并且由于活动能力下降导致户外运动减少, 加之怕受凉而皮肤暴露不足, 综合导致有效日光照射不足。此外, 使用糖皮质激素等药物也可以影响维生素 D 合成和代谢。而这些因素往往伴随着 COPD 患者病情程度及

体内炎性状态改变而变化, 最终可能导致体内  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  水平降低。笔者的结果将为临床以补充  $25(\text{OH})\text{D}$  水平来提高血清  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  水平以及后续的免疫失衡治疗提供了一定的理论依据。

综上所述, 本研究结果表明血清  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  及其前体  $25(\text{OH})\text{D}$  水平在 COPD 患者中明显降低, 并且可能影响疾病病程。血清  $25(\text{OH})\text{D}$ 、CRP 和 Alb 水平可能是影响 COPD 患者血清  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  水平的重要因素。由于本研究存在受试群体种族单一、地域局限、样本量有限等不足, 研究结果仍需要大型多中心试验来进一步研究验证。

#### 参考文献

- Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2010, 39(2): 365 - 379
- Hewison M. Vitamin D and the intracrinology of innate immunity[J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2010, 321(2): 103 - 111
- Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll - like receptor triggering of a vitamin D - mediated human antimicrobial response [J]. *Science*, 2006, 311(5768): 1770 - 1773
- Afzal S, Lange P, Bojesen SE, et al. Plasma 25 - hydroxyvitamin D, lung function and risk of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Thorax*, 2014, 69(1): 24 - 31
- Wagner D, Dias AG, Schnabl K, et al. Determination of 1, 25 - dihydroxyvitamin D concentrations in human colon tissues and matched serum samples[J]. *Anticancer Research*, 2012, 32(1): 259 - 263
- Abreu MT, Kantorovich V, Vasilias EA, et al. Measurement of vitamin D levels in inflammatory bowel disease patients reveals a subset of Crohn's disease patients with elevated 1, 25 - dihydroxyvitamin D and low bone mineral density[J]. *Gut*, 2004, 53(8): 1129 - 1136
- 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(4): 255 - 264
- Boyan BD, Wong KL, Fang M, et al.  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  is an autocrine regulator of extracellular matrix turnover and growth factor release via ERp60-activated matrix vesicle metalloproteinases[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2007, 103: 467 - 472
- 邢晓莉, 王燕. 血清  $1, 25 - (\text{OH})_2\text{VitD}_3$  与钙磷水平在 COPD 中的临床意义[J]. *天津医科大学学报*, 2009, 15: 225 - 228
- 宋颖芳, 赖国祥, 柳德灵, 等.  $1, 25 - \text{二羟维生素 D}_3$  对支气管哮喘小鼠气道重塑的影响及其机制[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(2): 119 - 120
- Kavathia D, Buckley JD, Rao D, et al. Elevated 1, 25 - dihydroxyvitamin D levels are associated with protracted treatment in sarcoidosis[J]. *Respiratory Medicine*, 2010, 104(4): 564 - 570
- Stern PH, De Olazabal J, Bell NH. Evidence for abnormal regulation of circulating 1 alpha, 25 - dihydroxyvitamin D in patients with sarcoidosis and normal calcium metabolism[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 1980, 66(4): 852 - 855

(下转第 113 页)

放化疗患者的营养状况,从而降低放化疗毒性不良反应,提高抗癌治疗的耐受性,已成为肿瘤患者放化疗期间的重要辅助治疗手段<sup>[9-11]</sup>。然而,对于原发性肝癌患者术后营养支持治疗的方式的选择目前没有统一标准。研究表明,低热量肠内营养支持治疗法较肠外营养具有明显的优越性主要体现在:首先,肝癌切除术患者胃肠道完整,低热量肠内营养支持治疗时,营养物质经肠道吸收,通过门静脉进入肝脏,有利于内脏蛋白的合成与代谢<sup>[12]</sup>。其次,肠内营养为黏膜细胞提供丰富的营养物质,可维持肠黏膜屏障,防止细菌异位,并且肿瘤细胞不能利用其吸收的脂肪酸<sup>[13]</sup>。

本研究总结分析了笔者医院接受肝切除术或肝局部切除术的患者 120 例,其中 60 例患者术后早期接受低热量肠内营养支持治疗,60 例患者术后接受肠外营养支持治疗,结果显示手术后第 7 天,与低热量肠外营养组相比,低热量肠内营养组患者 TBIL、ALT、AST 明显较低,低热量肠内营养组患者 ALB、PCHE、PA 明显较高,低热量肠内营养组患者的 CD4<sup>+</sup> T 细胞、CD8<sup>+</sup> T 细胞、CD4<sup>+</sup> T 细胞/CD8<sup>+</sup> T 细胞比值均明显较高,低热量肠内营养组患者的胃肠道功能恢复情况、并发症发生率以及住院期间营养支持费用等均优于低热量肠外营养组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。说明术后给予低热量肠内营养支持可帮助患者尽快使患者的肝脏功能和胃肠道功能及早的得到恢复,同时能够降低术后并发症、提高患者的免疫功能、改善患者术后的生活质量。

本研究表明,对于原发性肝癌术后患者,肠内和肠外营养支持疗法均有显著的疗效,但与肠外营养疗法相比,低热量肠内营养支持疗法有着显著优势,临床疗效更佳,值得临床推广应用。

参考文献

1 Ni CY, Yang Y, Chang YQ, et al. Fast-track surgery improves post-

operative recovery in patients undergoing partial hepatectomy for primary liver cancer: A prospective randomized controlled trial[J]. Eur J Surg Oncol, 2013, 39(6): 542

2 Shi HY, Lee KT, Lee HH, et al. Comparison of artificial neural network and logistic regression models for predicting inhospital mortality after primary liver cancer surgery [J]. PLoS One, 2012, 7(4): e35781

3 黄家丽, 王伟娜, 葛勇胜, 等. 原发性肝癌肝叶切除患者肠外营养支持的不安全因素及护理对策[J]. 实用肝脏病杂志, 2011, 14(1): 50-51

4 Iyer KR. Parenteral nutrition - associated liver disease - watch the fat [J]. J Parenter Enteral Nutr, 2011, 35(5): 560-562

5 郑洁, 徐玉梅, 瞿茹怡, 等. 营养风险筛查及肠内营养支持对老年患者营养状况和感染性并发症的影响[J]. 现代生物医学进展, 2013, 33: 6572-6574

6 赵建军, 毕新宇, 黄振, 等. 不同营养支持治疗方式对肝癌术后恢复的前瞻性对照研究[J]. 医学研究杂志, 2014, 43(4): 75-79

7 Bozzetti F, Arends J. ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: non-surgical oncology[J]. Clinical Nutrition, 2009, 28(4): 445-454

8 刘智明, 曹金红, 徐亮, 等. 不同疾病危重患者肠内营养的耐受性研究[J]. 中国全科医学, 2013, 16(1): 178

9 于康, 周晓容, 郭亚芳. 恶性肿瘤住院患者营养风险和营养不足发生率及营养支持应用现况调查[J]. 肿瘤学杂志, 2011, 17(6): 408-411

10 方玉, 辛晓伟, 王艳莉, 等. 胃肠肿瘤外科患者营养风险及营养支持调查[J]. 中华临床营养杂志, 2011, 19(6): 368-371

11 Assenat E, Latournerie M. A prospective phase II study evaluating the efficacy of oral immune modulating formulae on acute oral mucositis during radiochemotherapy in head and neck neoplasms [J]. The European e - Journal of Clinical Nutrition and Metabolism, 2011, 6(4): 171-177

12 Jie B, Jiang ZM, Nolan MT, et al. Impact of preoperative nutritional support on clinical outcome in abdominal surgical patients at nutritional risk [J]. Nutritiology, 2012, 28(10): 41-43

13 徐国辉, 吕赛平, 解长估, 等. 老年肝癌患者肝癌切除术后早期肠内营养支持治疗的临床价值[J]. 实用癌症杂志, 2013, 28(6): 722-724 (收稿日期: 2014-08-06) (修回日期: 2014-10-09)

(上接第 110 页)

13 Bosch X. Hypercalcemia due to endogenous overproduction of 1, 25-dihydroxyvitamin D in Crohn's disease [J]. Gastroenterology, 1998, 114(5): 1061-1065

14 Persson LJ, Aanerud M, Hiemstra PS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with low levels of vitamin D [J]. PLoS One, 2012, 7(6): e38934

15 Riancho JA, González Macías J, Del Arco C, et al. Vertebral compression fractures and mineral metabolism in chronic obstructive lung disease [J]. Thorax, 1987, 42(12): 962-966

16 Janssens W, Bouillon R, Claes B, et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D

-binding gene [J]. Thorax, 2010, 65(3): 215-220

17 张平, 朱应群, 李喆, 等. 维生素 D 与基质金属蛋白酶-9 在慢性阻塞性肺疾病中的表达及相关性分析 [J]. 国际呼吸杂志, 2014, 9(34): 649-651

18 李晓晨, 刘先胜, 徐永健, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者血维生素 D 水平及其维生素 D 结合蛋白基因多态性的相关性研究 [J]. 中华内科杂志, 2014, 53(4): 303-307

19 Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, et al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial [J]. Annals of Internal Medicine, 2012, 156(2): 105-114 (收稿日期: 2014-08-20) (修回日期: 2014-09-28)