

维生素D水平及其基因多态性与慢性呼吸系统疾病的相关性分析

张晓燕 曹子怡 师 丽

延安市人民医院 陕西延安 716000

摘要:目的: 研究延安地区50岁以上人群维生素D水平、维生素D基因多态性与慢性呼吸系统疾病的相关性。方法: 分析延安市人民医院呼吸与危重症医学科门诊及住院患者和体检科人群208例, 其中慢性组102例, 体检组106例, 收集一般临床资料; 质谱法测定研究对象血清维生素D水平; 提取全血基因组DNA并进行基因多态性分析; 数据分析使用SPSS 19.0软件进行统计分析。结果: 慢性组和体检组血清维生素D水平有显著差异, 说明维生素D水平和维生素D基因多态性与慢性呼吸系统疾病有一定的相关性; 因研究数据有限, 研究结果可能存在一定局限性。结论: 维生素D水平降低, 患慢性呼吸系统疾病的风险升高。
关键词: 维生素D; 基因多态性; 慢性呼吸系统疾病

常见的慢性疾病有: 心脑血管疾病、慢性呼吸道疾病、糖尿病和癌症。四大慢性病占我国疾病负担的70%以上, 是影响我国居民健康的主要疾病^[1]。2021年3月发布的“十四五”规划指出, 要把保障人民健康放在优先发展的战略位置, 坚持预防为主方针, 强化慢性病预防、早期筛查和综合干预, 为人民提供全方位全生命周期健康服务^[2]。慢性呼吸系统疾病是以慢性阻塞性肺疾病、哮喘、肺癌等为代表的一系列疾病。近年来, 由于环境污染加剧、生活方式的改变以及人口老龄化趋势严峻, 慢性呼吸道系统疾病呈现逐年上升的趋势^[3]。

本研究主要通过检测延安地区50岁以上人群维生素D水平和基因多态性, 探究维生素D水平、基因多态性和慢性呼吸系统疾病三者之间的相关性, 以为慢性呼吸系统疾病的预防和治疗提供一定的临床参考依据。

一、资料与方法

1. 一般资料

收集2022年1月至2023年12月于延安市人民医院呼吸与危重症医学科门诊及住院患者进行分析, 慢性病组(102人)和体检对照组(106人), 年龄均在50岁以上。

基金项目: 延安市科技计划项目(2021YF-12)

作者简介: 张晓燕(1980-), 女, 陕西延安人, 副主任医师, 研究方向: 呼吸系统疾病。

***通讯作者:** 师丽(1980-), 女, 陕西延安人, 主管护师, 研究方向: 呼吸系统疾病, 邮箱: 401288369@qq.com。

体检对照组人群来自于本院体检科50岁以上人群, 并排除有慢性呼吸道疾病等会影响检测结果疾病的数据, 慢性病组根据诊断标准确认患有慢性阻塞性肺疾病和哮喘的人群。对入组患者进行维生素D、维生素D基因多态性检测、血常规、影像学检查等检查。调查问卷根据统一设计标准, 完整填写。两组患者入组时对本研究内容知晓明确并签署知情同意书。

2. 方法

(1) 25羟维生素D检测

入院时空腹抽取静脉血4mL, 其中2mL置于黄色促凝管4℃离心, 吸取上层血清, 置于新EP管中。按照25-羟基维生素D检测试剂盒的操作说明书, 使用液相串联质谱仪进行定量检测。

维生素D的生物参考区间: 成人: 维生素D缺乏: <12ng/mL; 维生素D不足: 12~20ng/mL; 维生素D足够: ≥20ng/mL; (特殊人群建议20~30ng/mL或更高)。生物参考区间来源于卫生行业标准WS/T677-2020《人群维生素D缺乏筛查方法》和《维生素D与成年人骨骼健康应用指南》(2014)^[4]。

其余2mL血置于紫色抗凝管用于提取基因组DNA, 以便进行基因多态性检测。

(2) 全血基因组DNA提取及维生素D基因多态性检测

基因组DNA提取: 经典盐析法提取血液基因组DNA。维生素D基因多态性检测采用测序法, 测序仪型号

为ABI 3730XL。VDR基因检测位点信息：Apa I、Bsm I和Fok I。

(3) 统计学方法

数据采用SPSS 19.0软件进行均值、标准差及显著性等统计分析。实验数据用均值 ± 标准差来表示，显著性分析采用P值表示，P < 0.05表示样本间有显著差异，P < 0.01为样本间具有极显著差异。

二、结果

1. 年龄的比较

(1) 延安地区慢性组和体检组维生素D分布情况

102例慢性组中，维生素D缺乏(<12ng/mL)患者37例，占比36.2%，维生素D不足(12~20ng/mL)患者47例，占比46.1%，维生素D足够(≥20ng/mL)患者18例，占比17.6%；106例体检组中，维生素D缺乏(<12ng/mL)患者28例，占比26.4%，维生素D不足(12~20ng/mL)患者37例，占比34.9%，维生素D足够(≥20ng/mL)患者41例，占比38.6%。

表1 慢性组和体检组维生素D水平分布情况

| 组别 | 缺乏例数占比 | 不足例数占比 | 足够例数占比 |
|-----|--------|--------|--------|
| 慢性组 | 36.2% | 46.1% | 17.6% |
| 体检组 | 26.4% | 34.9% | 38.6% |

(2) 延安地区慢性组和体检组维生素D水平分析

102例慢性组血清维生素D含量总体水平为：14.5843 ± 6.3710 ng/mL；106例体检组血清维生素D含量总体水平为：18.5925 ± 8.6945 ng/mL；比较两组间维生素D水平显著性分析P=0.001 (P < 0.01)有显著差异。

表2 慢性组和体检组维生素D水平的比较

| 组别 | 维生素D水平(均值 ± 标准差) | P值 |
|-----|------------------------|-------|
| 慢性组 | 14.5843 ± 6.3710 ng/mL | 0.001 |
| 体检组 | 18.5925 ± 8.6945 ng/mL | |

(3) 延安地区维生素D基因多态性结果分析

根据维生素D基因多态性位点的检测情况，将延安地区50岁以上人群维生素D代谢的风险分为以下六种情况：风险较低、风险一般、风险稍高、风险高、风险很高、风险极高。

结果表明，维生素D受体基因VDR多态性与慢性呼吸系统疾病有相关性，但是关联性和机制不明确，值得进一步深入研究。

二、讨论

维生素D是一种脂溶性维生素，具有抗佝偻病作用，它是一类结构类似的固醇类衍生物的总称，又称抗佝偻

病维生素。维生素D在体内具有很多重要的生理功能，主要是参与人体内钙和磷的代谢，促进钙和磷的吸收。同时，还可以通过调控炎症因子来发挥免疫调节功能^[5]，免疫细胞可以表达维生素D受体，维生素D通过自分泌或旁分泌与维生素D受体结合，从而激活和调节多种细胞通路来调节其生物学效应。维生素D对呼吸系统的影响始于胚胎时期，可以促进胎儿肺表面活性物质蛋白及磷脂的合成，维生素D缺乏及其基因多态性会影响肺泡的发育，从而引发新生儿急性呼吸系统疾病^[6]。在维生素水平与年龄关系的研究中发现，维生素D水平随着年龄的增长而下降，黄馨懿等^[7]通过对北京市朝阳区和丰台区60岁以上1066例老年人进行分析发现，老年人维生素D水平不足和缺乏比例高达95.69%，这说明老年人普遍面临着维生素D水平缺乏和不足的问题，而维生素D水平对于老年人的生命质量来说至关重要，因此要提前筛查，预防疾病的发生。本研究通过检测延安地区50岁以上人群维生素D水平，探究维生素D水平和慢性呼吸系统疾病三者之间的相关性，以为慢性呼吸系统疾病的预防和治疗提供一定的临床参考依据。

既然维生素D有如此多的功能和作用，那么维生素D在体内如何发挥作用。据研究报道维生素D的作用是由维生素D受体(VDR)介导的，VDR的多态性可以显著影响钙吸收效率^[8]。VDR的基因型在不同种族之间分布频率不同，导致个体之间钙营养状况呈现出多态性。维生素D受体基因多态性可以影响维生素D受体基因的功能和表达，并可能导致25-羟维生素D结构异常或影响其水平^[9]。维生素受体VDR基因的检测位点为：Apa I、Bsm I和Fok I，由于基因多态性而导致维生素D受体不同程度的表达，表达量不同导致功能受限，进而影响维生素D的水平与作用。此外，VDR信号通路在免疫、细胞生长和分化过程中也发挥着重要功能。GC基因编码维生素D结合蛋白，在这个基因上的位点突变能够改变VDBP蛋白结合转运维生素D的能力，影响体内维生素D水平。VDR基因具有遗传多样性，其多态性具有地域和民族特异性^[10]；在对育龄期妇女钙吸收和维生素D受体的研究中发现，VDR基因的不同影响育龄期妇女钙吸收能力^[11]；孕妇产前维生素D水平与钙吸收能力基因多态性研究表明，孕妇维生素D水平偏低会增加患子痫的风险，同时FOK I位点的基因型CC也会增加子痫的患病风险^[12]。这些在一定程度上说明了基因多态性会影响不同人群的钙吸收能力，而体内维生素D水平与钙

吸收程度又有密切关系。

关于维生素D与慢性呼吸系统疾病的研究也比较多。通常来说,慢性呼吸系统疾病包括支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病等等^[13]。慢性病也称为复杂疾病,其发病受到多种因素的影响,发病机制比较复杂,包括遗传和环境因素。研究表明,遗传因素与慢性阻塞性肺疾病的易感性密切相关,通过全基因关联分析发现遗传因素、基因多态性、细胞凋亡等因素与慢性阻塞性肺疾病相关^[14]。环境因素对人的健康影响重大,张俊磊^[15]等通过研究武汉环境因素对呼吸系统疾病的影响,发现环境因素对居民呼吸系统健康影响明显。除此之外,慢性阻塞性肺疾病会引起一系列并发症,并发抑郁的机制主要包括炎症细胞因子理论、下丘脑-垂体-肾上腺轴功能障碍理论等^[16]。

慢性阻塞性肺疾病是呼吸系统常见的慢性气道异质性疾病,患者表现为持续不可逆气流受限,主要症状为咳嗽、咳痰和进行性加重的呼吸困难^[17],影响生活质量。据报道慢性阻塞性肺疾病患者25-羟维生素D水平降低,并且与血清钙磷、肺功能水平等具有相关性,测定维生素D水平对于慢性阻塞性肺疾病患者的病情评估、评价疗效具有很重要的临床价值^[18]。施睿^[19]等通过给患慢性阻塞性肺疾病的患者补充维生素D,测定1秒用力呼气容积的变化,发现补充维生素D能够改善慢性阻塞性肺疾病患者的肺功能,保护呼吸器官。对于老年性慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者来说,补充维生素D能减低患者白细胞介素水平,改善患者的肺功能^[20]。吴春婷^[21]等通过检测外周血25-羟维生素D₃和维生素D,发现慢性阻塞性肺疾病患者的血清维生素D水平与慢性支气管炎组相比含量较低,血清维生素D的水平与慢性阻塞性肺疾病患者的严重程度、肺功能下降程度呈正相关。2022年发表的慢性阻塞性肺疾病免疫调节专家共识^[22]指出,维生素D可抑制肺部炎症反应,通过维生素D的免疫调节功能,降低血清促炎因子水平,同时在日常饮食中应注意补充维生素D。

支气管哮喘,简称哮喘,是气管慢性炎症性疾病,包括气道慢性炎症、气道高反应性和气道重构^[23]。一项关于3805名儿童的研究通过Meta分析和森林图发现儿童维生素D水平与哮喘患病率相关,维生素D水平缺乏,患哮喘的风险更高^[24]。同时,维生素D₃也可以改善老年哮喘,抑制气道重塑,改善肺功能^[25]。除此之外,研究表明维生素D缺乏会导致肺发育不良的风险增加,呼吸患儿血清维生素D水平与T淋巴细胞亚群正相关,维生

素D可以起到一定的免疫调节作用,不仅可以降低支气管哮喘的发病率和发作的严重程度,还有可能成为辅助治疗支气管哮喘的药物^[26]。在对学龄儿童支气管哮喘治疗过程辅以维生素D的治疗,结果表明在治疗期间服用维生素D能够提高患儿肺功能,较少哮喘发作次数,减轻发病症状,其中维生素D水平与患儿喘息消失时间、咳嗽和哮鸣音消失时间呈显著负相关^[27]。因此,给慢性呼吸系统疾病患者辅以补充维生素D可能成为重要的辅助治疗手段。

本研究表明:延安地区50岁以上人群慢性组和体检组血清维生素D水平有显著差异,说明维生素D水平和维生素D基因多态性与慢性呼吸系统疾病有一定的相关性。维生素D水平降低,患慢性呼吸系统疾病的风险升高。但是具体的关联性和机制不明确,值得进一步深入研究。

参考文献

- [1] 郑伟, 韩笑, 吕有吉. 中国人口慢性病的总体状况与群体差异. 社会科学期刊 [J]. 2022, 3: 139-150.
- [2] 郑栅洁. 国务院关于《中华人民共和国国民经济和社会发展第十四个五年规划和2035年远景目标纲要》实施中期评估报告——2023年12月26日在第十四届全国人民代表大会常务委员会第七次会议 [J]. 中华人民共和国全国人民代表大会常务委员会公报, 2024 (1): 124-136.
- [3] COLLABORATORS G C R D. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017 [J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(6): 585-596. DOI:10.1016/S2213-2600 (20) 30105-3.
- [4] 廖祥鹏, 张增利, 张红红, 朱汉民, 周建烈, 黄琪仁, 汪之项, 王亮, 刘忠厚. 维生素D与成年人骨骼健康应用指南(2014年标准版). 中国骨质疏松杂志 [J]. 2014, 20 (9): 1011-1028.
- [5] 罗四维, 孙波. 维生素D对胎儿与新生儿肺发育的影响及机制研究进展. 中华围产医学杂志 [J]. 2022, 25 (12): 1005-1010.
- [6] 罗四维, 孙波. 维生素D对胎儿与新生儿肺发育的影响及机制研究进展. 中华围产医学杂志 [J]. 2022, 25 (12): 1005-1010.
- [7] 黄馨懿, 章轶立, 孙凯, 刘宁, 齐保玉, 高景华, 谢雁鸣, 魏戎. 社区老年人维生素D水平调查及其与

- 健康相关生命质量的相关性研究.中国全科医学[J].2022, 25(36): 4515-4521.
- [8]黄振武,董杰,朴建华,田园,李卫东,许洁,杨晓光.育龄妇女钙吸收与维生素D受体基因多态性.中国公共卫生[J].2006, 22(9): 1058-1059.
- [9]杨默,孙雪榕,付雪梅.子痫前期孕妇血清维生素D与钙吸收能力基因多态性的相关性分析.中国妇幼保健[J].2024, 39(7): 1184-1187.
- [10]陈怡颖,杨涵,龙丹丹,陈怡蓉,苏洪,戴欢欢,张亚勤.云南普洱地区佤族和汉族维生素D受体基因多态性分析.现代医药卫生[J].2023, 39(17): 2909-2912.
- [11]黄振武,董杰,朴建华,田园,李卫东,许洁,杨晓光.育龄妇女钙吸收与维生素D受体基因多态性.中国公共卫生.2006, 22(9): 1058-1059.
- [12]杨默,孙雪榕,付雪梅.子痫前期孕妇血清维生素D与钙吸收能力基因多态性的相关性分析.中国妇幼保健.2024, 39(7): 1184-1187.
- [13]李为民,罗汶鑫.我国慢性呼吸系统疾病的防治现状.西部医学[J].2020, 32(1): 1-4.
- [14]YUAN C H, CHANG D, LU G M, et al.Xiaowei Deng. Genetic polymorphism and chronic obstructive pulmonary disease. Dovepress[J]. 2017, 12:1385-1393.
- [15]张俊磊,程世丹,李欣,李永高.武汉市建成环境对慢性呼吸系统疾病的影响研究.现代城市研究[J].2023, 02: 22-31.
- [16]黄庆晖,胡锐宁,袁良.呼吸系统疾病并发抑郁症的分子机制研究进展.国际检验医学杂志[J].2020, 41(6): 739-742.
- [17]巫建康,陈燕.慢性阻塞性肺疾病的新定义及临床诊疗建议--基于2022年《柳叶刀》文件解读.2023, 26(2): 127-133.
- [18]瞿香坤,曹利芳,夏静,唐超.25羟维生素D测定在慢性阻塞性肺疾病中的研究.临床肺科杂志[J].2019, 24(7): 1221-1224.
- [19]施睿,黄河,方智野,王建,高波.补充维生素D对慢性阻塞性肺疾病患者血清25(OH)D和FEV1的影响.临床和实验医学杂志[J].2012, 11(23): 1849-1852.
- [20]刘恋,潘钰婷,陈紫怡,张玉环.口服维生素D辅助治疗老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期25羟维生素D缺乏的临床效果.中国当代医药[J].2023, 30(2): 59-65.
- [21]吴春婷,赵佳晖,肖瑶,张颖,张文美,宋曼,朱光发.慢性阻塞性肺疾病患者血清维生素D水平与肺功能的相关性研究.心肺血管病杂志[J].2018, 37(5): 410-414.
- [22]慢性阻塞性肺疾病免疫调节治疗专家共识.中国全科医学[J].2022, 25(24): 2947-2959.
- [23]吴盈,曾惠清,黄秋芬,王洛辉,余慧莲.维生素D与呼吸系统疾病关系的研究进展.临床肺科杂志[J].2020, 25(6): 958-961.
- [24]杜梦思,宋露露,李星,于斐,王艺琳.血清维生素D水平与儿童哮喘的meta分析.河南医学研究[J].2023, 32(12): 2134-2139.
- [25]陈敏.孟鲁司特钠联合维生素D3改善老年哮喘气道重塑的疗效.中国老年学杂志[J].2022, 42: 5484-5487.
- [26]王琦,陈宏.维生素D在支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病治疗中的应用进展.临床荟萃[J].2024, 39(1): 88-91.
- [27]孙磊,管国涛.维生素D辅助治疗学龄前儿童支气管哮喘的临床效果及作用机制.现代免疫学[J].2021, 41(4): 325-329.