

研究论著

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.02.011

支气管扩张症患者维生素 D 缺乏与慢性鼻窦炎的相关性研究

王世雄 陈李清 张昊川 黄河

【摘要】 目的 探讨支气管扩张症(支扩)患者维生素 D 缺乏与慢性鼻窦炎的关系。方法 选择 119 例支扩患者,检测其入院时血清 25-羟维生素 D[25(OH)D]、血清总 IgE、嗜酸性粒细胞比例,并对其进行鼻窦 CT Lund-Mackay 评分。根据患者入院时血清 25(OH)D 是否 <20 ng/mL 分为维生素 D 缺乏组和正常组,比较支扩患者中维生素 D 缺乏组与正常组间的慢性鼻窦炎发生率,以及支扩合并鼻窦炎患者中维生素 D 缺乏组与正常组的 Lund-Mackay 评分,分析支扩合并鼻窦炎患者血清 25(OH)D 水平及与 Lund-Mackay 评分的相关性。结果 119 例支扩患者中,69 例存在维生素 D 缺乏,50 例维生素 D 正常;其中有鼻窦炎的患者 71 例,占 59.7%,48 例患者鼻窦无异常;与维生素 D 正常组相比,维生素 D 缺乏组的慢性鼻窦炎发生率更高($P < 0.05$)。71 例支扩合并慢性鼻窦炎的患者中,维生素 D 缺乏组的 Lund-Mackay 评分高于维生素 D 正常组($P < 0.05$)。支扩合并慢性鼻窦炎患者的血清 25(OH)D 水平与 Lund-Mackay 评分呈负相关($P < 0.05$)。结论 支扩患者的维生素 D 缺乏与其慢性鼻窦炎发生、发展有关。

【关键词】 维生素 D; 支气管扩张症; 鼻窦炎; Lund-Mackay 评分; 联合气道疾病

Study of the correlation between vitamin D deficiency and chronic sinusitis in patients with bronchiectasis Wang Shixiong[△], Chen Liqing, Zhang Haochuan, Huang He. [△]Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Clinical College of Shenzhen Second Hospital of Anhui Medical University/Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen 518035, China
Corresponding author, Huang He, E-mail: 1192952125@qq.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the relationship between vitamin D deficiency and chronic sinusitis in patients with bronchiectasis. **Methods** A total of 119 patients with bronchiectasis were selected. Upon admission, serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D), serum total IgE and the proportion of eosinophil were detected, and sinus CT scan (Lund-Mackay score) was performed. According to whether the serum 25(OH)D level was less than 20 ng/mL, all patients were divided into the vitamin D deficiency group (<20 ng/mL) and normal group (≥ 20 ng/mL). The incidence of chronic sinusitis in patients with bronchiectasis was statistically compared between two groups. Lund-Mackay score in bronchiectasis patients complicated with sinusitis was compared between two groups. Moreover, the correlation between serum 25(OH)D level and Lund-Mackay score in bronchiectasis patients complicated with sinusitis was analyzed. **Results** Among 119 patients with bronchiectasis, 69 cases developed vitamin D deficiency and 50 had normal vitamin D levels; 71 of them were complicated with sinusitis, accounting for 59.7%, and 48 patients had no sinus abnormality. Compared with the normal group, the incidence of chronic sinusitis were significantly higher in the vitamin D deficiency group (both $P < 0.05$). Among 71 bronchiectasis patients complicated with chronic sinusitis, Lund-Mackay score in the vitamin D deficiency group was considerably higher than that in the normal group ($P < 0.05$). In bronchiectasis patients complicated with chronic sinusitis, serum 25(OH)D level was negatively correlated with Lund-Mackay score ($P < 0.05$). **Conclusion** In bronchiectasis patients, vitamin D deficiency is correlated with the incidence and progression of chronic sinusitis.

【Key words】 Vitamin D; Bronchiectasis; Sinusitis; Lund-Mackay score; Combined airway disease

支气管扩张症(支扩)是由多种原因导致支气管结构改变,以咳嗽、咳痰及咯血为主要临床表现的一种慢性气道炎症,解剖上属于下呼吸道

疾病。慢性鼻窦炎是鼻腔及其黏膜的一种慢性炎症,属于上呼吸道疾病。国内外已有临床研究显示上下气道疾病常合并发生、相互影响,但其具

基金项目:广东省高水平医院深圳市第二人民医院临床研究项目(20193357024)

作者单位:518035 深圳,安徽医科大学深圳二院临床学院/深圳市第二人民医院呼吸与危重症医学科(王世雄,张昊川,黄河); 518035 深圳,深圳市第二人民医院耳鼻咽喉头颈科(陈李清)

通信作者,黄河, E-mail: 1192952125@qq.com

体机制尚未明确。对于支扩和慢性鼻窦炎两者之间已有“鼻窦支气管综合征”初步概念的提出,有研究显示45%~84%的特发性支扩患者通常患有鼻窦疾病,间接证实了上下联合气道疾病之间联系^[1]。此外,近年来维生素D的免疫调节作用参与慢性气道疾病中发生、发展已得到初步共识^[23]。维生素D的缺乏可增加某些呼吸系统疾病并发症的发生或病情加重的风险^[4]。但是维生素D在支扩与鼻窦炎联合气道疾病之间的联系报道较少,在国内更是鲜有报道。目前临床上以血25-羟维生素D[25(OH)D]反映人体内维生素D的水平。本研究分析支扩患者血清25(OH)D与慢性鼻窦炎的相关性,探讨支扩患者维生素D缺乏与慢性鼻窦炎的发生及严重程度间的关系。

对象与方法

一、研究对象

选择2019年10月至2020年10月在深圳市第二人民医院呼吸与危重症医学科住院治疗的支扩患者。纳入标准:①年龄>18周岁,吸烟史不限;②经高分辨率CT(HRCT)诊断支扩(a.支气管直径大于伴行的支气管动脉;b.支气管沿其走行方向,管径无逐渐缩小的趋势;c.靠近胸膜1cm处仍可见支气管);③近期(至少近2个月)未补充维生素D或钙剂。排除标准:①合并支气管哮喘、COPD或其他原因导致的牵拉性支扩(囊性纤维化及肿瘤牵拉)等;②活动性肺结核;③长期使用肾上腺皮质激素或免疫抑制剂治疗者;④妊娠或哺乳期女性。入组前患者均被告知研究相关事项,并签署知情同意书,该研究方案经深圳市第二人民医院伦理委员会审查通过。

二、研究方法

1. 资料收集

记录患者入院时的年龄、性别、身高、体重,计算BMI。

2. 血清25(OH)D与其他血清学指标测定

入组患者于入院后未开始治疗前空腹状态下抽取静脉血2mL于乙二胺四乙酸(EDTA)管中,暂存于4℃冰箱(≤24h),委托第三方广州金域医学检验中心有限公司通过国际标准串联质谱法进行25(OH)D的定性和定量检测[采用美国AB公司的液相色谱串联质谱仪(API400)];血清总

IgE、嗜酸性粒细胞(EOS)比例测定方法同上,送至我院检验科检测。

3. 鼻窦CT与Lund-Mackay评分

患者入院时至我院影像科行副鼻窦CT检查(飞利浦多层螺旋CT),鼻窦CT阅片由一位影像科医师和一位耳鼻喉科医师共同完成,并对鼻窦CT进行Lund-Mackay评分。Lund-Mackay评分包括鼻窦和鼻窦口复合体2个部分。鼻窦分为左、右两侧,每侧分为上颌窦、额窦、蝶窦、前组筛窦、后组筛窦5个部位进行评分,无异常为0分、部分浑浊为1分、全部浑浊为2分。鼻窦口复合体无阻塞为0分,阻塞为2分。鼻窦部分评分与鼻窦口复合体得分之和为Lund-Mackay评分,总分为0~24分^[5]。Lund-Mackay评分越高表示鼻窦炎越严重,炎症范围越广。

4. 分组

根据支扩患者血清25(OH)D水平分为维生素D缺乏[25(OH)D<20ng/mL]组和维生素D正常[25(OH)D≥20ng/mL]组。比较支扩患者中维生素D缺乏组与正常组间的慢性鼻窦炎发生率,以及支扩合并鼻窦炎患者中维生素D缺乏组与正常组的年龄、性别构成、BMI及EOS比例、血清总IgE水平和Lund-Mackay评分。

三、统计学处理

采用SPSS 20.0分析数据,符合正态分布或近似正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 检验,不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。维生素D缺乏组与正常组之间鼻窦炎发生率的比较用 χ^2 检验。因Lund-Mackay评分指标为偏态分布资料,故血清25(OH)D水平与鼻窦Lund-Mackay评分的相关性采用Spearman秩相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、119例支扩患者的总体资料

本研究共纳入119例支扩患者,其中男63例、女56例,年龄为(57.7±2.6)岁,BMI为(21.2±3.3)kg/m²;血清25(OH)D水平为(18.6±3.9)μg/L,总IgE水平为170.6(120.8, 222.0)ng/mL;合并慢性鼻窦炎71例(59.7%),鼻窦无异常的48例(40.3%);维生素D缺乏69

例 (58.0%), 维生素 D 正常为 50 例 (42.0%)。

二、支扩患者中维生素 D 缺乏组与正常组的慢性鼻窦炎发生率比较

维生素 D 缺乏组中慢性鼻窦炎发生率为 69.6% (48/69), 维生素 D 正常组中慢性鼻窦炎发生率为 46.0% (23/50), 即维生素 D 缺乏组患者的慢性鼻窦炎发生率更高 ($\chi^2 = 4.716, P < 0.05$)。

三、支扩合并慢性鼻窦炎患者中维生素 D 缺乏组与正常组的各指标与 Lund-Mackay 评分比较

71 例支扩合并慢性鼻窦炎患者按血清 25(OH)D 水平分组, 维生素 D 缺乏组 48 例、维生素 D 正常组 23 例。2 组患者的年龄、性别构成、BMI、EOS 比例及血清总 IgE 水平比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 维生素 D 缺乏组患者的 Lund-Mackay 评分高于维生素 D 正常组患者 ($P < 0.001$), 见表 1。

四、支扩合并慢性鼻窦炎患者各指标与 Lund-Mackay 评分的相关性分析

Spearman 秩相关分析显示, 71 例支扩合并慢性鼻窦炎患者中血清 25(OH)D 水平与 Lund-Mackay 评分呈负相关关系 ($r_s = -0.680, P < 0.001$), BMI 与 Lund-Mackay 评分亦呈负相关 ($r_s = -0.311, P = 0.006$), 年龄 ($r_s = -0.077, P = 0.503$)、EOS 比例 ($r_s = 0.124, P = 0.197$)、血清总 IgE 水平 ($r_s = 0.285, P = 0.579$) 与 Lund-Mackay 评分均无关。

讨 论

支扩是以不同程度的支气管不可逆性扩张为病理改变的慢性气道疾病, 其本质属于下呼吸道感染性疾病。鼻窦与下呼吸道相邻, 因两者之间的定植病原大致相同, 故认为其病因和病理生理与慢性肺部疾病相似^[67]。此外, 有一种常染色体遗

传性疾病——原发性纤毛不动综合征, 其特征为鼻窦疾病与肺部炎症同时发生, 故支扩与慢性鼻窦炎之间可能存在一定的关系^[8]。Handley 等^[9]的系统综述表明成人支扩患者中约 62% 合并有慢性鼻窦炎。国内学者研究 125 例 COPD 患者 (与支扩同属慢性气道疾病) 中, 有 67 例患者 (约 54%) 合并慢性鼻窦炎^[10]。本研究中, 119 例支扩患者中 71 例合并慢性鼻窦炎, 占 59.7%, 该结果基本与国内外文献报道一致。本研究还显示, 支扩患者中 58.0% 存在维生素 D 缺乏, 亦与国内外文献报道数据相似^[11]。但维生素 D 缺乏组与正常组间性别构成相近, 这与既往报道的 60 岁以上女性支扩患者维生素 D 缺乏程度会更高不同^[12]。猜测可能由于本研究对象的年龄为 (57.7 ± 2.6) 岁, 部分未达到 60 岁, 加上人种不同或由于样本量不足影响其结果, 考虑日后在加大样本量后, 增设维生素 D 分组, 以减少误差, 提高结果可靠性。另外, 已有研究证实维生素 D 可通过增强转化生长因子- β 增殖, 产生调节性 T 淋巴细胞, 促进巨噬细胞的吞噬活性进一步增强肺泡免疫功能, 具有抗菌和消炎作用^[13-14]。本研究显示, 支扩患者中维生素 D 缺乏组与正常组的慢性鼻窦炎的发生率存在差异, 即维生素 D 缺乏者发生慢性鼻窦炎的可能性大。本研究进一步将 71 例支扩合并慢性鼻窦炎分为维生素 D 缺乏组与正常组进行比较, 结果显示维生素 D 缺乏组的 Lund-Mackay 评分更高, 且其血清 25(OH)D 水平与鼻窦 Lund-Mackay 评分呈负相关, 提示支扩合并慢性鼻窦炎患者维生素 D 越缺乏, 其鼻窦病变范围越大、严重程度更高, 这与国外关于维生素 D 与慢性鼻窦炎严重程度 (Lund-Mackay 评分) 最新研究结果类似, 但国外研究提示其相关程度均未达理想状态, r_s 分别为 -0.23 和 0.66, 可能由于真实世界研究的影响因素较多, 暂未排除其他因素干扰, 这需要今后加大样本后进一步探究和探索^[15-16]。

既往报道中支扩患者容易合并慢性鼻窦炎, 大部分支扩会有不同程度维生素 D 丢失, 而在国

表 1 支扩合并慢性鼻窦炎患者中维生素 D 缺乏组与正常组的各指标 Lund-Mackay 评分比较

组 别	例数	年龄 / 岁	性别 / (例, 男 / 女)	BMI / (kg/m ²)	EOS 比例 / %	血清总 IgE / (ng/mL)	Lund-Mackay 评分 / 分
维生素 D 缺乏组	48	54.8 ± 2.1	21/27	21.8 ± 3.6	3.0 (2.1, 3.2)	278.3 (179.6, 310.3)	12 (10, 14)
维生素 D 正常组	23	58.1 ± 3.7	14/9	20.4 ± 3.1	2.5 (1.7, 3.8)	242.4 (191.3, 358.7)	6 (4, 6)
$t/\chi^2/Z$ 值		1.350	0.395	-1.341	-0.572	-0.622	-4.720
P 值		0.181	0.530	0.184	0.306	0.463	<0.001

内外报道多为维生素 D 与单纯鼻窦炎患者的关系,因此本研究将支扩与慢性鼻窦炎联系起来,但本次研究仅初步探索支扩患者中维生素 D 缺乏与慢性鼻窦炎的关系,支扩、维生素 D、鼻窦炎三者之间是因果关系还是相互促进关系,目前还未有明确的报道,其具体机制的探究可作为热点在今后探讨,这同时也是我们在此后研究中的重点。

最后,无论支扩还是慢性鼻窦炎患者,当前临床上仍以控制症状为主,还未有根本性的治疗方案。我国学者观察到维生素 D₃ 能够促进呼吸道黏膜的修复,减少炎症反应和组织损伤^[15]。对于慢性鼻窦炎和某些下呼吸道疾病,适量补充维生素 D 可以改善相关症状^[16-17]。因此,在不久的将来,维生素 D 可能会作为一种免疫制剂,在慢性气道炎症性疾病(包括上下呼吸道疾病)中发挥作用。

参 考 文 献

- [1] Bush A, Floto R A. Pathophysiology, causes and genetics of paediatric and adult bronchiectasis. *Respirology*, 2019, 24 (11): 1053-1062.
- [2] Sehgal I S, Dhooria S, Prasad K T, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in treatment-naïve subjects with chronic pulmonary aspergillosis. *JoF*, 2020, 6 (4): 202.
- [3] Bartley J, Garrett J, Camargo C A Jr, et al. Vitamin D₃ supplementation in adults with bronchiectasis: a pilot study. *Chron Respir Dis*, 2018, 15 (4): 384-392.
- [4] Schrupf J A, van der Does A M, Hiemstra P S. Impact of the local inflammatory environment on mucosal vitamin D metabolism and signaling in chronic inflammatory lung diseases. *Front Immunol*, 2020, 11 : 1433.
- [5] Cikriki S, Erkan E, Agdas F. Association between septoplasty, Lund-Mackay score and Lund-Kennedy score with endoscopic dacryocystorhinostomy results. *Orbit*, 2021, 40 (4): 274-280.
- [6] Kirst M E, Baker D, Li E, et al. Upper versus lower airway microbiome and metagenome in children with cystic fibrosis and their correlation with lung inflammation. *PLoS One*, 2019, 14 (9): e0222323.
- [7] Passarelli Mantovani R, Sandri A, Boaretti M, et al. Longitudinal monitoring of sinonasal and oral bacterial reservoirs to prevent chronic lung infection in people with cystic fibrosis. *ERJ Open Res*, 2020, 6 (3): 115-2020.
- [8] Kuek L E, Griffin P, Martinello P, et al. Identification of an immortalized human airway epithelial cell line with dyskinetic cilia. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2018, 59 (3): 375-382.
- [9] Handley E, Nicolson C H, Hew M, et al. Prevalence and clinical implications of chronic rhinosinusitis in people with bronchiectasis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7 (6): 2004-2012.e1.
- [10] 曾美娥, 叶水芬, 邓小媛. 慢性鼻窦炎对 COPD 影响相关分析. *新医学*, 2016, 47 (11): 747-751.
- [11] Ferri S, Crimi C, Heffler E, et al. Vitamin D and disease severity in bronchiectasis. *Respir Med*, 2019, 148 : 1-5.
- [12] Andreozzi P, Verrusio W, Viscogliosi G, et al. Relationship between vitamin D and body fat distribution evaluated by DXA in postmenopausal women. *Nutrition*, 2016, 32 (6): 687-692.
- [13] Hu S, Dai J, Chen X. Vitamin D reduces autophagy by regulating NF- κ B resistance to *Aspergillus fumigatus* infection. *Gene*, 2020, 753 : 144819.
- [14] El-Sharkawy A, Malki A. Vitamin D signaling in inflammation and cancer: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Molecules*, 2020, 25 (14): 3219.
- [15] Zhang M, Jin F. 1 α , 25-dihydroxy vitamin D₃ ameliorates seawater aspiration-induced lung injury by inhibiting the translocation of NF- κ B and RhoA. *Inflammation*, 2017, 40 (3): 832-839.
- [16] Baruah B, Gupta A, Kumar A, et al. The role of oral vitamin D₃ supplementation in the treatment of chronic rhinosinusitis in adults with vitamin D deficiency. *J Family Med Prim Care*, 2020, 9 (6): 2877-2879.
- [17] Forno E, Bacharier L B, Phipatanakul W, et al. Effect of vitamin D₃ supplementation on severe asthma exacerbations in children with asthma and low vitamin D levels: the VDKA randomized clinical trial. *JAMA*, 2020, 324 (8): 752-760.

(收稿日期: 2021-06-22)

(本文编辑: 林燕薇)