

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.14.012
文章编号: 1005-8982 (2019) 14-0060-05

新进展研究·论著

维生素 D 对慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者焦虑、抑郁及生活质量的影响*

符沙沙¹, 陈宗存², 欧宗兴³, 周晓莉¹, 陈小庄¹

(1. 海南省人民医院呼吸与危重症医学科, 海南海口 570311; 2. 海南医学院第二附属医院内分泌科, 海南海口 570311; 3. 中南大学湘雅医学院附属海口市人民医院呼吸内科, 海南海口 570208)

摘要:目的 探讨血清 25-羟维生素 D[25(OH)D] 与慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并肺动脉高压(PH)患者焦虑、抑郁及生活质量的关系。**方法** 选取 2015 年 1 月—2018 年 3 月海南省人民医院收治的 182 例稳定期 COPD 患者, 收集患者年龄、性别、吸烟、体重指数(BMI)及第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量百分比(FEV1/FVC)等基本情况。采用心脏彩超测肺动脉收缩压(PASP), 根据 PASP \geq 40 mmHg 分为 COPD 伴 PH 组(80 例)和单纯 COPD 组(102 例)。采用酶联免疫吸附法检测两组患者 25(OH)D 水平; 采用汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)及慢性阻塞性肺疾病评估测试问卷(CAT)分别评定两组患者焦虑、抑郁及生活质量情况。**结果** COPD 伴 PH 组 25(OH)D、HAMA、HAMD 及 CAT 评分高于单纯 COPD 组($P < 0.05$)。25(OH)D 缺乏组 HAMA、HAMD 及 CAT 评分高于 25(OH)D 正常组($P < 0.05$)。多元线性回归调整年龄、性别及 BMI 等混杂因素后, 25(OH)D 对 COPD 合并 PH 患者 HAMD 及 CAT 评分有负向影响($P < 0.05$)。**结论** 血清 25(OH)D 水平与 COPD 合并 PH 患者抑郁及生活质量密切相关。

关键词: 肺疾病, 慢性阻塞性; 高血压, 肺性; 焦虑; 抑郁; 生活质量

中图分类号: R563.9

文献标识码: A

Effect of serum vitamin D on anxiety, depression and quality of life in patients with pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease*

Sha-sha Fu¹, Zong-cun Chen², Zong-xing Ou³, Xiao-li Zhou¹, Xiao-zhuang Chen¹

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Hainan General Hospital, Haikou, Hainan 570311, China; 2. Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan 570311, China; 3. Department of Respiratory, the Haikou Hospital Affiliated to Xiangya Medical College, Haikou, Hainan 570208, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] and anxiety, depression and quality of life in patients with pulmonary hypertension (PH) associated with chronic

收稿日期: 2019-01-16

* 基金项目: 海南省自然科学基金 (No: 817386); 海南省医药卫生科研项目 (No: 1301000320A1005); 海南省卫生计生行业科研项目 (No: 16A200071)

[通信作者] 欧宗兴, E-mail: 383054138@qq.com

obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** A total of 182 patients were enrolled in this study. The patients were divided into COPD group (80 cases) and COPD combined with PH group (102 cases) according to pulmonary artery systolic pressure (PASP) ≥ 40 mmHg measured by echocardiography. The age, gender, smoking, body mass index (BMI), forced expiratory volume in the first second accounted for the percentage of forced vital capacity (FEV1/FVC) and so on were collected. Serum levels of 25 (OH) D was measured by ELISA. The Hamilton Anxiety Scale (HAMA), the Hamilton Depression Scale (HAMD) and the chronic obstructive pulmonary disease assessment test questionnaire (CAT) were used to evaluate the anxiety, depression and quality of life of the two groups. **Results** The scores of 25 (OH) D, HAMA, HAMD and CAT in COPD with PH group were higher than those in COPD group ($P < 0.05$). The scores of HAMA, HAMD and CAT in 25 (OH) D deficiency group were higher than those in 25 (OH) D normal group ($P < 0.05$). After adjusting for age, sex and BMI by multiple linear regression, 25 (OH) D had a negative effect on HAMD and CAT scores in COPD patients with PH ($P < 0.05$). **Conclusions** Serum vitamin D was closely related to depression and quality of life in patients with pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease.

Keywords: pulmonary disease, chronic obstructive; hypertension, pulmonary; anxiety; depression; quality of life

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary, COPD) 是严重危害人类健康的呼吸系统疾病之一。我国 ≥ 40 岁人群中 COPD 患病率高达 9.3%^[1]。肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH) 是 COPD 的常见并发症, 在 COPD 患者中患病率达 55.4%, 如不及时诊治最终可发展为肺源性心脏病^[2]。COPD 患者常伴有焦虑、抑郁, 抑郁症发生率高达 19% ~ 50%, 而 COPD 合并 PH 患者的抑郁、焦虑及生活质量情况如何尚少有报道^[3]。近年来研究显示, 维生素 D 可能和呼吸系统疾病的发生及转归有关, 但其与 COPD 合并 PH 患者抑郁、焦虑及生活质量的关系报道较少^[4]。本研究探讨 25 羟 - 维生素 D [25 (OH) D] 对 COPD 合并 PH 患者焦虑、抑郁及生活质量的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月—2018 年 3 月海南省人民医院呼吸内科、老年病科住院的稳定期 COPD 患者 182 例。其中, 男性 110 例, 女性 72 例; 平均年龄 (65.23 ± 8.04) 岁。根据患病情况, 将患者分为 COPD 伴 PH 组和单纯 COPD 组, 分别为 80 例和 102 例。根据 25 (OH) D 是否缺乏, COPD 伴 PH 组分为 25 (OH) D 缺乏组和 25 (OH) D 正常组, 分别为 35 和 45 例。纳入标准: ①年龄 51 ~ 90 岁; ②符合中华医学会制定的 COPD 诊断标准: 存在慢性咳

嗽、咳痰, 进行性加重的呼吸困难及有 COPD 危险因素接触史, 使用支气管扩张剂后第 1 秒用力呼吸容积占用力肺活量百分比 (forced expiratory volume in the first second accounted for the percentage of forced vital capacity, FEV1/FVC) $< 70\%$ 。且 ≥ 1 个月咳嗽、咳痰、喘息等呼吸道症状稳定^[5]。排除标准: ①精神病或其他原因不能配合检查; ②患有临床甲状腺及甲状旁腺功能异常; ③严重肝、肾功能受损; ④患有血液系统及风湿免疫系统疾病、严重心功能不全及恶性肿瘤; ⑤近 3 个月内服用过含维生素 D 药物及影响维生素 D 代谢相关药物如糖皮质激素、苯巴比妥等; ⑥ COPD 急性期、其他呼吸系统疾病, 如支气管扩张、哮喘、肺栓塞等。本研究通过医院伦理委员会批准。

1.2 资料收集

收集患者年龄、性别、体重指数 (BMI)、血压、吸烟及 FEV1/FVC 等基本资料。所有患者清晨空腹抽取肘静脉血 3 ml, 室温环境下 3 000 r/min 离心 20 min, 用 EP 管收集离心所得血清, 置于 -80°C 超低温冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测血清 25 (OH) D。试剂盒购自武汉拜意尔生物科技有限公司, 由专人严格按试剂盒说明书操作。25 (OH) D < 50 nmol/L (20 ng/ml) 定义为维生素 D 缺乏^[6-7]。

1.3 肺动脉收缩压

由深资的超声科医生采用三尖瓣压差法估测患者安静状态下的肺动脉收缩压 (pulmonary artery

systolic pressure, PASP)^[8]。根据 2007 年中华医学会心血管分会发布的专家共识, PASP ≥ 40 mmHg 定义为 PH^[8]。

1.4 评分标准

采用汉密尔顿焦虑量表 (Hamilton anxiety scale, HAMA) 评估焦虑: 得分 >10 分存在焦虑障碍, 评分越高, 焦虑越严重^[9]。采用汉密尔顿抑郁量表 (hamilton depression scale, HAMD) 评估抑郁: 得分 >8 分存在抑郁, 评分越高, 抑郁越严重^[9]。量表由经过专业培训的医师完成。采用慢性阻塞性肺疾病评估测试问卷 (chronic obstructive pulmonary assessment test, CAT) 评估生活质量: 总分 0 ~ 40 分, 分值越高表示生活质量越差。问卷由患者独立完成并现场回收^[7]。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验; 计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验; 影响因素的分析采用多元线性回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般情况比较

两组患者 25 (OH) D 缺乏、HAMA 评分、HAMD 评分及 CAT 评分比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); COPD 伴 PH 组高于单纯 COPD 组。两组患者年龄、性别、吸烟、BMI、收缩压、舒张压、空腹血糖、血脂及 FEV1/FVC 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	男 / 女 / 例	吸烟例 (%)	BMI / (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	收缩压 / (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	舒张压 / (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	空腹血糖 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
COPD 伴 PH 组	80	66.99 \pm 8.54	49/31	25 (31.3)	22.13 \pm 1.81	121.76 \pm 11.28	70.29 \pm 7.26	4.51 \pm 0.69
单纯 COPD 组	102	64.63 \pm 7.60	61/41	28 (27.5)	21.93 \pm 1.73	118.84 \pm 10.80	69.03 \pm 6.49	4.61 \pm 0.59
χ^2/t 值		1.134	0.039	0.314	0.743	1.775	1.231	-0.978
<i>P</i> 值		0.258	0.843	0.576	0.459	0.078	0.220	0.330

组别	<i>n</i>	总胆固醇 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	FEV1/FVC / (% , $\bar{x} \pm s$)	25 (OH) D / (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)	25 (OH) D 缺乏例 (%)	HAMA 评分 / ($\bar{x} \pm s$)	HAMD 评分 / ($\bar{x} \pm s$)	CAT 评分 / ($\bar{x} \pm s$)
COPD 伴 PH 组	80	4.45 \pm 0.84	62.53 \pm 7.16	22.62 \pm 5.33	35 (43.8)	18.91 \pm 5.53	23.47 \pm 5.31	17.37 \pm 4.12
单纯 COPD 组	102	4.47 \pm 0.81	64.38 \pm 7.52	26.30 \pm 6.89	30 (29.4)	15.15 \pm 4.73	21.24 \pm 6.49	12.85 \pm 5.61
χ^2/t 值		-0.087	-1.683	-4.058	4.015	4.930	2.485	6.263
<i>P</i> 值		0.931	0.094	0.000	0.045	0.000	0.014	0.000

2.2 25 (OH) D 是否缺乏患者 HAMA、HAMD 及 CAT 评分比较

25 (OH) D 缺乏组与 25 (OH) D 正常组 HAMA、HAMD 及 CAT 评分比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 25 (OH) D 缺乏组高于 25 (OH) D 正常组。见表 2。

2.3 25 (OH) D 与 HAMA、HAMD 及 CAT 评分的多元线性回归分析

多重线性回归调整年龄、性别及 BMI 等混杂因素后, 25 (OH) D 对 COPD 合并 PH 患者的 HAMD 及 CAT 评分有负向影响 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 25 (OH) D 是否缺乏患者 HAMA、HAMD 及 CAT 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	HAMA 评分	HAMD 评分	CAT 评分
25 (OH) D 缺乏组	35	20.32 \pm 5.46	25.10 \pm 5.77	18.54 \pm 4.58
25 (OH) D 正常组	45	17.80 \pm 5.38	22.21 \pm 4.59	16.45 \pm 3.52
<i>t</i> 值		2.064	2.490	2.312
<i>P</i> 值		0.042	0.015	0.023

表 3 25(OH)D 与 HAMA、HAMD 及 CAT 评分的多元线性回归分析参数

因素	b	S _e	t 值	P 值	95% CI	
					下限	上限
HAMA 评分	-0.189	0.124	-1.526	0.132	-0.437	0.058
HAMD 评分	-0.246	0.113	-2.172	0.033	-0.472	-0.020
CAT 评分	-0.180	0.087	-2.072	0.042	-0.353	-0.007

3 讨论

近年来研究表明, 25(OH)D 和呼吸系统疾病密切相关^[10]。本研究显示, 单纯 COPD 患者 25(OH)D 缺乏率为 29.4%, 低于 COPD 合并 PH 患者(43.8%), 提示 COPD 并发 PH 后 25(OH)D 缺乏加重。其可能的原因包括: ① PH 患者往往较单纯 COPD 患者病程长、病情重、食欲减退及胃肠吸收减少, 25(OH)D 摄入不足; ② 皮肤老化、肝肾功能减退更明显, 25(OH)D 合成能力下降; ③ 合并 PH 后, 运动耐力下降, 户外活动减少、光照不足, 皮肤合成的 25(OH)D 减少^[6]。

COPD 患者多数存在不同程度的抑郁、焦虑情况^[9]。本研究提示 COPD 合并 PH 患者抑郁、焦虑较单纯 COPD 患者更明显, 而且生活质量更差, 这可能和 COPD 合并 PH 患者病情更严重有关。有研究表明, 不同程度的抑郁症患者有血清维生素浓度降低, 且重度抑郁症患者的 25(OH)D 缺乏更明显^[11]。25(OH)D 缺乏的儿童焦虑评分较高^[12]。25(OH)D 缺乏和 COPD 患者的生活质量下降有关^[7]。本研究显示, COPD 合并 PH 患者中 25(OH)D 缺乏者抑郁、焦虑更明显, 生活质量更差。调整年龄、性别等混杂因素后, 多元线性回归分析表明, 25(OH)D 缺乏对 COPD 合并 PH 患者的抑郁和生活质量有影响。25(OH)D 受体存在于大脑海马回、扣带回、下丘脑及黑质等部位的神经元和神经胶质中, 参与调节单胺类神经递质的合成^[13]。25(OH)D 通过调节酪氨酸羟化酶基因的表达, 催化酪氨酸生成多巴胺^[14-15]。同时, 25(OH)D 缺乏和氧化应激损伤有关^[16], 而补充 25(OH)D 通过其抗氧化活性保护神经因子, 促进神经递质的合成^[14]。因此, 25(OH)D 缺乏可能通过这些生物学机制影响患者抑郁情绪的表达。而生活质量下降可能的原因有: ① 25(OH)D 水平低下可影响下肢肌力, 导致运动不协调, 跌倒风险增加^[17]; ② 25(OH)D 水平低下患者 6 min 步行距离缩短, 活动能力下降^[6]; ③ 25(OH)D 缺乏还增加呼吸道感染概率, 影响肺功

能。其机制可能为: ① 25(OH)D 缺乏时气道上皮免疫细胞诱导的抗菌肽表达减少, 对细菌、病毒的防御能力下降^[7]; ② 25(OH)D 可以调节肺泡上皮细胞、巨噬细胞相关的肺部固有免疫, ③ 同时调节 T 和 B 淋巴细胞相关的获得性免疫^[18]; ③ 25(OH)D 缺乏导致呼吸道免疫炎症反应失调, 而补充 25(OH)D 后小鼠的肺组织炎症介质减少^[19]; ④ 动物研究发现, 母鼠 25(OH)D 缺乏会抑制子鼠肺的发育, 导致肺泡表面活性物质减少^[20]; ⑤ 25(OH)D 缺乏和 COPD 反复发作和住院有关, 而反复发作会加剧肺功能下降^[21]; ⑥ 抑郁影响患者治疗的依从性及效果, 可能也和生活质量下降有关。因此, 本研究提示 COPD 合并 PH 患者适当补充 25(OH)D 可能会改善其抑郁情绪及提高生活质量。本研究多因素分析时未发现 HAMA 评分对 25(OH)D 有影响, 不排除样本量不大的影响, 也可能 25(OH)D 不是焦虑的独立危险因素, 有待进一步研究。

综上所述, COPD 合并 PH 发病率较高, 可严重影响右心功能, 但目前临床对其认识不足, 治疗效果不一, 应引起重视。本研究为 COPD 合并 PH 患者补充 25(OH)D 提供一定的理论依据, 具有重要的临床意义。但由于样本量相对较小, 为横断面研究, 具有一定局限性, 今后需要多中心、大样本、前瞻性研究进一步验证。

参 考 文 献:

- [1] 唐文芳, 刘日辉, 于雅琴, 等. 2000-2014 年中国 40 岁以上成人慢性阻塞性肺疾病患病率的 Meta 分析[J]. 吉林大学学报(医学版), 2015, 41(5): 961-968.
- [2] WANG T, MAO Y, SUN Y, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: clinical characteristics and risk factors[J]. Chin J Intern Med, 2015, 54(12): 1037-1040.
- [3] 郑丽梅, 李田. 抗抑郁剂治疗对伴有抑郁和焦虑症状的慢性阻塞性肺疾病患者肺功能的影响[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2018, 38(2): 247-250.

- [4] KHAN D M, ULLAH A, RANDHAWA F A, et al. Role of Vitamin D in reducing number of acute exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients[J]. *Pak J Med Sci*, 2017, 33(3): 610-614.
- [5] 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]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2014, 6(2): 67-80.
- [6] 李启明, 罗红辉, 李佳, 等. 维生素 D 与慢性阻塞性肺疾病患病率及患者生活质量的相关性分析[J]. *广州医科大学学报*, 2016, 44(5): 65-67.
- [7] 苏洁, 马君, 郭晓慧, 等. 血清维生素 D 对慢性阻塞性肺疾病患者生活质量的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(3): 685-686.
- [8] 李雪英, 胡苏萍, 陈国忠, 等. 炎症反应与慢性阻塞性肺疾病相关肺动脉高压及其血液高凝状态的关系[J]. *山东医药*, 2017, 57(1): 71-73.
- [9] 龚峰, 陈显静, 张晓调. 帕罗西汀治疗慢性阻塞性肺疾病患者焦虑和抑郁的疗效分析[J]. *中国全科医学*, 2017, 20(S1): 239-241.
- [10] KOKTURK N, BAHAA A, OH Y, et al. Vitamin D deficiency: what does it mean for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) a comprehensive review for pulmonologists[J]. *Clin Respir J*, 2018, 12(2): 382-397.
- [11] 胡瑶, 毛旭东, 刘晓华, 等. 中重度抑郁症患者血清维生素 D₂/D₃ 水平分析[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2017, 37(3): 359-362.
- [12] 欧阳秋星, 李万乐. 儿童注意缺陷多动障碍与血清 25 羟基维生素 D 水平的关系[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(14): 3228-3230.
- [13] STOKES C S, GRUNHAGE F, BAUS C, et al. Vitamin D supplementation reduces depressive symptoms in patients with chronic liver disease[J]. *Clin Nutr*, 2016, 35(4): 950-957.
- [14] 金川云, 胡建德. 重型抑郁症患者血清维生素 D 水平的研究[J]. *中国健康心理学杂志*, 2017, 25(11): 1601-1604.
- [15] LUAN W, HAMMOND L A, COTTER E, et al. Developmental vitamin D (DVD) deficiency reduces nurr1 and th expression in post-mitotic dopamine neurons in rat mesencephalon[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(3): 2443-2453.
- [16] 汤沂, 刘晶, 谢亮, 等. 维生素 D 缺乏对小鼠心肌氧化应激水平的影响及机制研究[J]. *医学研究生学报*, 2016 (10): 1050-1054.
- [17] JACKSON A S, SHRIKRISHNA D, KELLY J L, et al. Vitamin D and skeletal muscle strength and endurance in COPD[J]. *Eur Respir J*, 2013, 41(2): 309-316.
- [18] CHANDLER P D, SCOTT J B, DRAKE B F, et al. Impact of vitamin D supplementation on inflammatory markers in African Americans: results of a four-arm, randomized, placebocontrolled trial[J]. *Cancer Prev Res*, 2014, 7(2): 218-225.
- [19] HEULENS N, KORF H, CIELEN N, et al. Vitamin D deficiency exacerbates COPD-like characteristics in the lungs of cigarette smoke-exposed mice[J]. *Respir Res*, 2015, 16: 110.
- [20] 郭笔君, 孙萍, 张伦静, 等. 生命早期 VitD 缺乏及干预对大鼠肺发育及肺 SP-C 表达的影响[J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2016, 56(6): 16-19.
- [21] 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.

(唐勇 编辑)