

维生素D对克隆恩病患者炎症因子及铁调节蛋白的影响

张秋琴¹, 刘懿², 钟颖¹, 徐梅琳¹, 左艳¹

1.上海市宝山区仁和医院消化科, 上海 200431;

2.复旦大学附属华山医院消化科, 上海 200040

【摘要】 目的 探讨维生素D对克隆恩病患者炎症因子及铁调节蛋白的影响。方法 选取上海市宝山区仁和医院消化科和复旦大学附属华山北院消化科2015年7月至2019年10月在门诊治疗的100例克隆恩病患者(每家医院各50例)作为研究对象,选取同期100例健康成年人作为对照,按照随机数表法将克隆恩病患者分为治疗组和常规组,每组50例(每家医院各25例)。常规组给予常规治疗,治疗组在常规治疗的基础上加用维生素D治疗,两组均接受门诊治疗90 d。治疗结束后,比较两组患者的治疗效果以及治疗前后的转铁蛋白、铁蛋白、肠黏膜屏障、血清铁的含量、氧化应激水平及白介素6(IL-6)、白介素1(IL-1)、肿瘤坏死因子(TNF- α)及C反应蛋白(CRP)水平。结果 治疗前,两组患者的TNF- α 、IL-6、IL-1、CRP、转铁蛋白、铁蛋白、血清丙二醛(MAD)、超氧化物歧化酶(SOD)、二胺氧化酶(DAO)、血清铁及D-乳酸水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗组患者的治疗总有效率为80.0%,明显高于常规组的48.0%,差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后,治疗组患者的铁蛋白、转铁蛋白、MAD、D-乳酸、TNF- α 、DAO及IL-1、IL-6和CRP水平明显低于常规组,血清铁、SOD明显高于常规组,差异均具有统计学意义($P<0.05$);健康成年人血25(OH)D₃为(42.52 \pm 9.35) ng/mL,明显高于克隆恩病患者的(16.12 \pm 3.38) ng/mL,差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论 克隆恩病患者存在明显的维生素D缺乏,及时补充维生素D可以调节患者的铁调节蛋白及炎症因子水平,促进患者的康复。

【关键词】 克隆恩病;维生素D;炎症因子;铁调节蛋白;肠黏膜屏障;氧化应激

【中图分类号】 R574 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)19-2480-04

Effect of vitamin D on inflammatory factors and iron regulatory protein in patients with Crohn's disease. ZHANG Qiu-qin¹, LIU Ye², ZHONG Ying¹, XU Mei-lin¹, ZUO Yan¹. 1. Department of Gastroenterology, Baoshan District Renhe Hospital of Shanghai City, Shanghai 200431, CHINA; 2. Department of Gastroenterology, the Affiliated Huashan Hospital of Fudan University, Shanghai 200040, CHINA

【Abstract】 **Objective** To explore the effects of vitamin D on inflammatory factors and iron regulatory proteins in patients with Crohn's disease. **Methods** A total of 100 patients (50 cases in each hospital) with Crohn's disease, admitted to the Outpatient Department of Gastroenterology, Baoshan District Renhe Hospital of Shanghai City and the Affiliated Huashan Hospital of Fudan University from July 2015 to October 2019, were selected as the research objects. During the same period, 100 healthy adults were enrolled into the control group. According to random number table method, the patients with Crohn's disease were divided into the treatment group ($n=50$) and the conventional group ($n=50$), each with 25 patients from each hospital. The conventional group was given conventional treatment, and the treatment group was treated with vitamin D on the basis of conventional treatment. Both groups received 90 days of outpatient treatment. After the treatment, the treatment effects of the two groups and the transferrin, ferritin, intestinal mucosal barrier, serum iron content, oxidative stress level, and interleukin 6 (IL-6), interleukin 1 (IL-1), tumor necrosis factor (TNF- α), and C-reactive protein (CRP) content before and after treatment were compared. **Results** Before treatment, there were no statistically significant differences in the levels of oxidase (DAO), serum iron, and D-lactic acid, TNF- α , IL-6, IL-1, CRP, transferrin, ferritin, serum malondialdehyde (MAD), superoxide dismutase (SOD), diamine (all $P>0.05$); the total effective rate of patients in the treatment group was 80.0%, which was significantly higher than 48.0% of patients in the conventional group ($P<0.05$); after treatment, ferritin, transferrin, MAD, D-lactic acid, TNF- α , DAO and IL-1, IL-6 and CRP of patients in the treatment group was significantly lower than those of the conventional group, while serum iron and SOD of patients in the treatment group was significantly higher than those in the conventional group (all $P<0.05$); blood 25(OH)D₃ of healthy adult was (42.52 \pm 9.35) ng/mL, which was significantly higher than (16.12 \pm 3.38) ng/mL in Crohn's disease group patients ($P<0.05$). **Conclusion** Patients with Crohn's disease have a significant deficiency of vitamin D, and timely supplementation of vitamin D can adjust the levels of iron regulatory proteins and inflammatory factors in patients, and promote patient recovery.

【Key words】 Crohn's disease; Vitamin D; Inflammatory factors; Iron regulatory protein; Intestinal mucosal barrier; Oxidative stress

克隆恩病是一种可能由遗传和环境等多因素共同导致的,肠道细菌和免疫系统介导的反复发作的

肠道疾病^[1]。有研究发现约50%的克隆恩病患者存在维生素D和铁的缺乏^[2],口服维生素D₃可以降低克

通讯作者:刘懿, E-mail: Hsliuyi0205@163.com

隆恩病的发生率^[3]。WANG等^[4]的动物实验发现,维生素D缺乏的大鼠结肠炎发病率较高,而及时补充维生素D可降低大鼠结肠炎发生风险。本研究通过比较克隆恩病患者和健康成年人的25(OH)D₃水平,并给予克隆恩病患者口服维生素D治疗,旨在探讨研究维生素D对克隆恩病患者炎症因子及铁调节蛋白的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取上海市宝山区仁和医院消化科和复旦大学附属华山北院消化科2015年7月至2019年10月门诊治疗的克隆恩病(轻、中度)患者100例(每家医院各50例)。纳入标准:①符合《炎症性肠病的诊断与治疗的共识》中克隆恩病的诊断标准^[5];②初诊初治者。排除标准:①过去1年内使用过维生素D、钙或存在其他肠道疾病者;②存在严重的心肝肾等并发症者。③重度CD患者及对水杨酸过敏者。按照随机数表法分为治疗组和常规组,每组50例。治疗组患者中男性28例,女性22例;年龄33~52岁,平均(42.61±4.14)岁;疾病分型中回结肠型22例,结肠型18例,回肠末端型10例。常规组患者中男性26例,女性24例;年龄32~50岁,平均(42.05±4.19)岁;疾病分型中,回结肠型21例,结肠型19例,回肠末端型10例。选取同期健康成年人100例作为正常对照,其中男性50例,女性50例;年龄32~52岁,平均(42.15±4.79)岁。三组受检者的性别和年龄比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医学伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 常规组给予常规的水杨酸制剂抗炎及对症治疗,治疗组在常规治疗基础上给予维生素D治疗,即维生素D(国药准字:H35021450,规格:400 U,国药控股星鲨制药(厦门)有限公司)每天一次,每次400 U,碳酸钙D₃片(国药准字:H20093675,规格:0.5:200 U,北京康远制药有限公司)每次1片,2次/d。两组患者均接受门诊治疗90 d。治疗90 d后复查肠镜评估疗效。

1.3 观察指标与检测方法 比较两组患者治疗前后的转铁蛋白、铁蛋白、肠黏膜屏障、血清铁的含

量、氧化应激水平及白介素6(IL-6)、白介素1(IL-1)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)及C反应蛋白(CRP)水平。清晨抽取两组患者治疗前(健康对照者为体检时)空腹12 h的肘中静脉血,治疗90 d次日清晨再次抽取两组患者空腹12 h的肘中静脉血,采用免疫比浊法测定两组患者治疗前后IL-6、TNF- α 、CRP及IL-1等炎症因子的含量。采用ELISA的方法检测两组患者治疗前后的铁蛋白、血清铁、转铁蛋白等铁调节蛋白含量。运用全自动免疫生化分析仪测定克隆恩病患者和健康成年人25(OH)D₃的含量。记录两组患者治疗前后血清丙二醛(MAD)、超氧化物歧化酶(SOD)、二胺氧化酶(DAO)、D-乳酸水平。

1.4 疗效评价标准 采用克罗恩病活动指数(Crohn's disease activity index, CDAI)进行疗效评价^[5]。采用BEST等^[6]的CDAI算法:临床缓解,CDAI<150分;显效,CDAI下降 ≥ 100 分;无效,CDAI评分无明显改善。总有效率=(临床缓解+显效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法 应用SPSS22.0统计学软件进行数据分析,计数资料比较采用 χ^2 检验;计量资料符合正态分布,以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床治疗效果比较 治疗组患者的治疗总有效率80.0%,明显高于常规组的48.0%,差异具有统计学意义($\chi^2=9.77, P<0.05$),见表1。

表1 两组患者的治疗效果比较(例)

组别	例数	临床缓解	显效	无效	总有效率(%)
治疗组	50	18	22	10	80.0
常规组	50	10	14	26	48.0

2.2 两组患者治疗前后的铁调节蛋白含量比较 治疗前,两组患者的转铁蛋白、铁蛋白、血清铁比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的转铁蛋白、铁蛋白明显低于治疗前,血清铁明显高于治疗前,且治疗组患者的转铁蛋白、铁蛋白、血清铁明显低于常规组,差异均具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组患者治疗前后的铁调节蛋白含量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	转铁蛋白(g/L)		血清铁($\mu\text{mol/L}$)		铁蛋白($\mu\text{g/L}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规组	50	2.83 \pm 0.65	2.11 \pm 0.60*	30.28 \pm 4.24	35.19 \pm 4.08*	27.84 \pm 5.38	21.67 \pm 4.78*
治疗组	50	2.72 \pm 0.74	1.63 \pm 0.58*	29.50 \pm 4.37	37.77 \pm 3.26*	27.16 \pm 5.26	16.75 \pm 4.18*
t 值		0.79	4.07	0.91	3.49	0.64	5.48
P 值		0.43	<0.05	0.37	<0.05	0.52	<0.05

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.3 克隆恩病患者和健康成年人血25(OH)D₃水平比较 健康成年人血25(OH)D₃为(42.52 \pm 9.35) ng/mL,明显高于克隆恩病患者的(16.12 \pm 3.38) ng/mL,差异具有统计学意义($t=18.78, P<0.05$)。

2.4 两组患者治疗前后肠黏膜屏障和氧化应激水平比较 治疗前,两组患者的SOD、MAD、DAO及D-乳酸等水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的SOD明显高于治疗前,MAD、

DAO及D-乳酸明显低于治疗前,且治疗组患者的SOD明显高于常规组,MAD、DAO及D-乳酸明显低于常规组,差异均具有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.5 两组患者治疗前后的炎症因子比较 治疗

表3 两组患者治疗前后的肠黏膜屏障和氧化应激水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	D-乳酸(mmol/mL)		SOD (U/mL)		MAD (nmol/mL)		DAO (U/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规组	50	6.26±1.39	4.84±0.92 ^a	73.22±11.36	87.66±13.45 ^a	3.92±0.88	2.12±0.68 ^a	8.02±1.60	6.14±1.18 ^a
治疗组	50	6.37±1.40	3.67±0.83 ^a	71.82±12.48	98.19±14.25 ^a	3.82±0.79	1.35±0.52 ^a	7.94±1.58	4.78±0.95 ^a
<i>t</i> 值		0.39	6.68	0.59	3.80	0.60	6.36	0.25	6.35
<i>P</i> 值		0.69	<0.05	0.56	<0.05	0.55	<0.05	0.80	<0.05

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表4 两组患者治疗前后的炎症因子比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CRP (mg/L)		TNF- α (ng/L)		MAD (nmol/mL)		IL-1 (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规组	50	7.99±1.03	7.02±0.95 ^a	36.49±5.35	31.27±7.41 ^a	22.01±2.01	19.89±2.41 ^a	16.03±1.16	14.73±1.12 ^a
治疗组	50	7.96±1.03	5.55±1.11 ^a	36.53±5.35	23.51±6.88 ^a	22.33±2.02	15.33±2.27 ^a	15.93±1.59	9.77±0.94 ^a
<i>t</i> 值		0.15	7.11	0.04	5.43	0.79	9.74	0.36	23.99
<i>P</i> 值		0.86	<0.05	0.97	<0.05	0.43	<0.05	0.72	<0.05

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨论

相关研究表明,炎症性肠病在我国的发病率逐年上升^[7]。肠道慢性炎症降低患者肠道的吸收功能,影响患者的免疫力,增加患者感染和骨质疏松发生风险,降低患者的生活质量。研究表明,克隆恩病患者缺乏维生素D的程度与疾病的严重程度存在正相关^[8-9]。近年研究发现,维生素D既可以调节机体的钙磷代谢,又可调节铁调节蛋白和炎症因子^[10-11]。

通常利用25(OH)D₃来反映其体内维生素D的水平。本研究发现,健康成年人体内25(OH)D₃水平显著高于克隆恩病的患者,说明克隆恩病患者体内维生素D含量较低,经过维生素D治疗后,治疗组的总有效率显著升高,提示维生素D对于缓解克隆恩病患者临床症状及改善肠黏膜具有积极作用。ANANTHAKRISHNAN等^[12]研究发现,高水平的25(OH)D₃可有效降低炎症性肠病的发生风险,印证了本研究结果。克隆恩病患者大多伴有缺铁性贫血,随着治疗的进展,患者的肠道吸收功能逐渐恢复,缺铁性贫血得到改善,血中转铁蛋白、铁蛋白下降,血清铁升高。本研究中,治疗前,两组患者的铁蛋白、血清铁及转铁蛋白、比较无统计学意义,治疗组患者经过系统治疗后,转铁蛋白、转铁蛋白等显著低于常规组,血清铁高于常规组,说明维生素D可有效调节体内转铁蛋白、血清铁、转铁蛋白的水平。正常情况下,机体可清除体内多余的自由基,保持氧化应激反应处于动态平衡中。SOD是清除自由基的氧化酶,MAD是脂质的过氧化代谢产物,可反应体内氧化应激程度。克隆恩病患者SOD水平较低,而MAD水平较高,导致大量的自由基蓄积,损伤肠黏膜屏障,激活核因子- κ B通路,增加肠道炎症的发生^[13]风险。本研究

前,两组患者的TNF- α 、IL-6、IL-1及CRP等炎症因子水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的TNF- α 、IL-6、IL-1及CRP等炎症因子水平明显低于治疗前,且治疗组明显低于常规组,差异均具有统计学意义($P<0.05$),见表4。

中治疗组患者体内高水平的SOD,可清除体内过多的自由基,减轻炎症反应。D-乳酸和DAO是评价肠道黏膜屏障的间接指标,肠道受损时,肠黏膜的通透性增加,绒毛细胞中的D-乳酸和DAO进入血液,导致其含量增加。本研究中,治疗组患者D-乳酸和DAO含量明显降低,表明维生素D可修复肠道黏膜屏障,减轻肠道炎症。本研究中治疗组患者IL-6、IL-1炎症因子水平显著降低,维生素D可通过影响树突细胞和T细胞降低炎症因子水平,避免过度免疫应答。这与ZHU等^[14]研究结果具有一致性。TNF- α 参与克隆恩病的发生发展,巨噬细胞在受到抗原的刺激后,产生丝裂原活化激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs),而这是TNF- α 等炎症因子产生的关键。本研究中,治疗组患者CRP和TNF- α 明显降低,说明维生素D可减轻克隆恩病患者炎症反应。

综上所述,克隆恩病的患者较健康成年人缺乏维生素D,及时的补充维生素D可以降低患者的铁调节蛋白和炎症因子的水平,有助于缓解克隆恩病患者临床症状及改善肠黏膜的屏障功能,值得推广应用。

参考文献

- BURISCH J, MUNKHOLM P. Inflammatory bowel disease epidemiology [J]. Curr Opin Gastroenterol, 2013, 29(4): 357-362.
- NI J, WU GD, ALBENBERG L, et al. Gut microbiota and IBD: causation or correlation [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(10): 573-584.
- 田山,董卫国. 维生素D与炎症性肠病[J]. 中华临床营养杂志, 2016, 24(4): 251-256.
- WANG F, JOHNSON RL, DESMET ML, et al. Vitamin D Receptor-Dependent Signaling Protects Mice From Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis [J]. Endocrinology, 2017, 158(6): 1951-1963.
- 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗共识意见(2018,北京)[J]. 中华消化杂志, 2018, 38(5): 292-311.

北京地区性传播疾病常见病原体感染现状分析

张立丽, 赵艳明, 佟瑄, 赵艳, 于艳华, 娄金丽

首都医科大学附属北京佑安医院临检中心, 北京 100069

【摘要】 目的 了解北京地区性传播疾病常见病原体的感染现状, 为临床诊疗及优生优育提供流行病学依据。**方法** 收集 2017 年 1 月至 2019 年 3 月北京佑安医院皮肤性病门诊 1 927 例样本的沙眼衣原体(CT)、解脲脲原体(UU)、淋病奈瑟菌(NG)、单纯疱疹病毒 2 型(HSV2)的核酸检测结果, 并进行统计分析。**结果** 1 927 份样本, 阳性率最高为 UU (39.0%), 其次为 CT (11.3%)、NG (5.0%), HSV2 最低(2.4%); 混合感染主要类型有 CT+UU (5.1%)、UU+NG (1.3%)、CT+NG (1.1%); 女性 UU 阳性率高于男性, 男性 NG 阳性率高于女性, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 女性患者 CT、UU 以 ≤ 30 岁阳性率最高, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 不同临床诊断组的 CT、UU 和 NG 阳性率比较差异均有统计学意义($P<0.05$); 梅毒、尖锐湿疣、HPV 感染、阴道炎患者中 UU 与 CT 是主要病原体, 尿道炎患者 UU 与 NG 为主要病原体; 阴道炎患者 ≤ 30 岁 CT 感染率最高; UU 阳性组 CT 阳性率明显高于 UU 阴性组, NG 阳性率则明显低于 UU 阴性组, 而 CT 阳性组 UU、NG 阳性率明显高于 CT 阴性组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 性病者 UU 检出率最高, 有健康携带, 治疗需结合临床; CT 的检出率高于 NG, 女性 CT 与 UU 感染率呈年轻化; CT 与 UU、CT 与 NG 易共感染, 临床应进行多种病原联合检测, 以防漏检, 并加大筛查力度, 防止无症状携带人群传播。

【关键词】 北京地区; 性传播疾病; 沙眼衣原体; 解脲脲原体; 淋病奈瑟菌; 单纯疱疹病毒 2 型

【中图分类号】 R51 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2020)19—2483—04

Pathogen infection status of patients with sexually transmitted diseases in Beijing. ZHANG Li-li, ZHAO Yan-ming, TONG Xuan, ZHAO Yan, YU Yan-hua, LUO Jin-li. Clinical Laboratory Center, Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the infection status of common pathogens in patients with sexually transmitted diseases in Beijing, and to provide epidemiological evidence for clinical diagnosis and treatment. **Methods** *Chlamydia trachomatis* (CT), *Ureaplasma urealyticum* (UU), *Neisseria gonorrhoeae* (NG), Herpes simplex virus type 2(HSV2) nucleic acid test results of 1 927 patients in the STD clinic of Beijing You'an Hospital from January 2017 to March 2019 were retrospectively analyzed. **Results** In 1927 cases, the positive rate of UU was the highest (39.0%), followed by CT (11.3%), NG (5%) and HSV2 (2.4%). CT+UU (5.1%), UU+NG (1.3%), CT+NG (1.1%) were prone to coinfection. UU positive rate in females was higher than that of males ($P<0.05$), NG positive rate in males was higher than that of females ($P<0.05$), and CT, UU positive rate was the highest in female patients ≤ 30 years old ($P<0.05$). Patients with different clinical symptoms were grouped, and the differences of positive rates of CT, UU and NG in different clinical symptom groups were statistically significant ($P<0.05$). UU and CT were the main pathogens in patients with syphilis, condyloma acuminatum, HPV infection, vaginitis. UU and NG were the main pathogens in urethritis. CT infection rate was highest in vaginitis patients ≤ 30 years old. The CT positive rate of the UU positive group was significantly higher than that of the UU negative group ($P<0.05$), while the NG positive rate was significantly lower than that of the UU negative group ($P<0.05$). The positive rate of UU and NG in the CT positive group was significantly higher than that in the

通讯作者:张立丽, E-mail:412829610@qq.com

[6] BEST WR, BECKTEL JM, SINGLETON JW, et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study [J]. Gastroenterology, 1976, 70(3): 439-444.

[7] 范圣先, 王剑, 李幼生. 短肠综合征患者维生素 D 缺乏的研究进展 [J]. 医学研究生学报, 2018, 31(10): 1096-1099.

[8] ULITSKY A, ANANTHAKRISHNAN AN, NAIK A, et al. Vitamin D deficiency in patients with inflammatory bowel disease: association with disease activity and quality of life [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2011, 35(3): 308-316.

[9] 张惠霞, 李蔚, 牛正先, 等. 炎症性肠病患者的维生素 D 水平及骨密度变化 [J]. 中华内科杂志, 2012, 51(1): 51-52.

[10] DAWSON-HUGHES B, HEANEY RP, HOLICK MF, et al. Vitamin D deficiency [J]. N Engl J Med, 2007, 357(3): 266-281.

[11] RAMAN M, MILESTONE AN, WALTERS JR. Vitamin D and gastrointestinal diseases: inflammatory bowel disease and colorectal cancer [J]. Therap Adv Gastroenterol, 2011, 4(1): 49-62.

[12] ANANTHAKRISHNAN AN, KHALILI H, HIGUCHI LM, et al. Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease [J]. Gastroenterology, 2012, 142(3): 482-489.

[13] 马涛. 溃疡性结肠炎组织中 NOX1、NOX2 表达量与肠黏膜氧化应激反应、屏障功能损伤的相关性 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(19): 2638-2641.

[14] ZHU J, BING C, WILDING JPH. 1,25(OH)₂D₃ attenuates IL-6 and IL-1-mediated inflammatory responses in macrophage conditioned medium-stimulated human white preadipocytes by modulating p44/42 MAPK and NF- κ B signaling pathways [J]. Diabetol Metab Syndr, 2019, 11(1): 9.

(收稿日期:2020-03-27)