

[文章编号] 1007-7669(2024)03-0217-04

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.03.11

维生素 D₂ 注射液对 80 岁以上男性维生素 D 缺乏患者血清 25-羟基维生素 D 和免疫功能的影响

竺晶晶^a, 王菲菲^b, 钱素凤^b, 应奇峰^c, 陈锦平^c, 边平达^b

(浙江省人民医院 / 杭州医学院附属人民医院 a. 临床药学中心 临床试验机构办公室, b. 老年医学中心, c. 骨质疏松诊疗中心, 浙江 杭州 310024)

[关键词] 维生素 D 缺乏; 老年人, 80 以上; 25-羟基维生素 D₂; T 淋巴细胞

[摘要] 目的 研究维生素 D₂ 注射液对 80 岁以上老年男性维生素 D 缺乏患者血清 25-羟基维生素 D [25(OH)D] 和免疫功能的影响。方法 选择 48 例年龄 80 岁以上男性维生素 D 缺乏 [血清 25(OH)D < 20 μg · L⁻¹] 患者, 给予维生素 D₂ 注射液 (60 万单位, 肌内注射, 每月 1 次) 治疗, 直至血清 25(OH)D ≥ 30 μg · L⁻¹ 后停用。检测治疗前后血清 25(OH)D₂、25(OH)D₃, T 淋巴细胞亚群 (包括 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺) 和 CD19⁺ B 细胞、血钙、血磷等水平, 并观察不良反应发生情况。结果 共 40 例患者完成研究, 25(OH)D 达标用时 (6.2 ± 1.4) 个月。与治疗前比较, 治疗后 25(OH)D₂ 升高 (27.42 ± 5.47) μg · L⁻¹, 25(OH)D₃ 降低 (5.25 ± 3.38) μg · L⁻¹, 25(OH)D 升高 (22.45 ± 6.15) μg · L⁻¹, 治疗前后比较均有非常显著差异 (P < 0.01)。CD4⁺ T 细胞升高 (3.71 ± 6.26)%, CD4⁺/CD8⁺ 增高 0.31 ± 0.93, CD19⁺ B 细胞升高 (1.50 ± 3.31)%, 与治疗前比较均有显著差异 (P < 0.05)。血 CD3⁺ T 细胞、丙氨酸转氨酶、血糖、肌酐、血钙、血磷均无显著变化 (P > 0.05), 无严重不良反应发生。结论 维生素 D₂ 注射液可提高 80 岁以上老年男性维生素 D 缺乏患者的 25(OH)D₂ 水平, 并可能调节其免疫功能。

[中图分类号] R977

[文献标志码] A

Influences of vitamin D₂ injection on serum 25-hydroxyvitamin D and immune function in men with vitamin D deficiency aged 80 and over

ZHU Jing-jing^a, WANG Fei-fei^b, QIAN Su-feng^b, YING Qi-feng^c, CHEN Jin-ping^c, BIAN Ping-da^b

(a. Center for Clinical Pharmacy, Clinical Research Institute, b. Geriatric Medicine Center, c. Center for Diagnosis and Treatment of Osteoporosis, Zhejiang Provincial People's Hospital / Affiliated People's Hospital, Hangzhou Medical College, Hangzhou ZHEJIANG 310024, China)

[KEY WORDS] vitamin D deficiency; aged, 80 and over; 25-hydroxyvitamin D₂; T-lymphocytes

[ABSTRACT] AIM To evaluate the influences of vitamin D₂ injection on serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) and immune function in men with vitamin D deficiency aged 80 and over. METHODS A total of 48 men with vitamin D deficiency aged 80 and over were given intramuscular vitamin D₂ 600 000 IU every month until the serum 25(OH)D reached and over 30 μg · L⁻¹. The levels of serum 25(OH)D₂, 25(OH)D₃, T lymphocyte cells (including CD3⁺, CD4⁺,

[收稿日期] 2023-02-09 [接受日期] 2023-09-15

[基金项目] 浙江省卫生健康科技计划项目 (2018KY222, 2019KY015, 2021KY459)

[作者简介] 竺晶晶, 女, 护师, 学士, 主要从事临床药学的研究, E-mail: 2282055197@qq.com。边平达, 男, 主任医师, 硕士生导师, 硕士, 主要从事老年骨质疏松的防治研究工作, E-mail: bianpingda@hotmail.com

[责任作者] 边平达

CD8⁺), B lymphocyte cells (CD19⁺), and blood calcium and phosphorus were detected before and after treatment. And adverse reactions were observed. RESULTS A total of 40 patients completed the study. It took (6.2 ± 1.4) months for 25 (OH) D to reach targeted serum concentration. Compared with those before treatment, the serum levels of 25 (OH) D₂ after the treatment increased by (27.42 ± 5.47) μg · L⁻¹, 25 (OH) D₃ decreased by (5.25 ± 3.38) μg · L⁻¹, and the total 25 (OH) D increased by (22.45 ± 6.15) μg · L⁻¹ (all *P* < 0.01). And the serum levels of CD4⁺ T cells increased by (3.71 ± 6.26) %, CD4⁺/CD8⁺ increased 0.31 ± 0.93, and CD19⁺ B cell increased by (1.50 ± 3.31) % (all *P* < 0.05). There were no significant differences in serum CD3⁺ T cells, alanine aminotransferase, blood glucose, creatinine, calcium, and phosphorus before and after the treatment (*P* > 0.05). No severe adverse drug reactions occurred during the treatment. CONCLUSION Vitamin D₂ injection is helpful for increasing serum 25 (OH) D₂ levels and regulating immune function in men with vitamin D deficiency aged 80 and over.

老年男性由于皮肤中的 7-脱氢胆固醇含量下降、外出活动减少, 容易出现维生素 D 缺乏^[1], 从而减少钙的吸收, 诱发骨质疏松, 并会降低机体免疫功能, 诱发肺部感染、恶性肿瘤等疾病^[2,3]。已有研究表明, 维生素 D₂ 注射液能提高 80 岁以上老年男性维生素 D 缺乏患者的血清 25-羟基维生素 D [25-hydroxyvitamin D, 25 (OH) D] 水平^[4], 笔者进一步观察其对患者血清 25 (OH) D₂、25 (OH) D₃ 水平和免疫功能的影响, 以期为临床使用提供参考。

资料与方法

病例选择 选择 2022 年 1 月来本院就医的男性患者, 年龄 ≥ 80 岁, 血清 25 (OH) D < 20 μg · L⁻¹ (1 μg · L⁻¹ = 2.5 nmol · L⁻¹), 能接受维生素 D 注射液每月 1 次肌肉注射 (肌注) 和定期随访。排除有自身免疫性疾病、重度感染、恶性肿瘤晚期、慢性肾功能不全 (肌酐清除率 ≤ 30 mL · min⁻¹) 者, 以及曾接受过维生素 D₂ 注射液或维生素 D 软胶囊治疗的患者。研究经本院伦理委员会审核通过 (2021KT017), 患者均知情同意。共纳入患者 48 例, 年龄 (89.3 ± 3.0) 岁, 80~97 岁, 其中合并原发性高血压 38 例、慢性阻塞性肺疾病 21 例、2 型糖尿病 17 例、慢性胃炎 11 例。

给药方法 给予维生素 D₂ 注射液 (规格为每支 20 万单位, 批号为 20121401, 江西赣南海欣药业股份有限公司) 60 万单位, 肌注, 每月 1 次, 连续给药至患者血清 25 (OH) D ≥ 30 μg · L⁻¹。所有患者在测定血清 25 (OH) D、血生化和免疫功能后, 接受维生素 D₂ 注射液肌注。

观察指标 从 2022 年 1 月至 2022 年 9 月, 观察每位患者肌注维生素 D₂ 注射液后, 血清 25 (OH) D、血生化指标、淋巴细胞水平和不良反应。每次注射维生素 D₂ 注射液前 1 日的清晨 6:30~7:30 抽取空腹肘静脉血。(1) 25 (OH) D: 采用液相色谱-串联质谱法 (以下简称质谱法, 美国 AB SCIEX 4500MD 液相质谱

联用仪) 检测血清 25 (OH) D₂ 和 25 (OH) D₃, 合计为 25 (OH) D 量。(2) 血生化指标: 采用日本日立 7080 全自动生化分析仪测定血丙氨酸转氨酶 (ALT)、血糖、肌酐、血钙、血磷水平。(3) 淋巴细胞: 采用流式细胞术 (美国 Beckman Coulter Navios 流式细胞仪) 测量 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 细胞亚群和 CD19⁺ B 细胞, 计算 CD4⁺/CD8⁺。(4) 不良反应: 观察有无头晕、疲乏、胃纳下降、便秘、腹泻和皮下硬结等发生。

统计学分析 应用 SPSS 17.0 统计软件进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 治疗前后比较选用配对样本 *t* 检验, *P* < 0.05 为差异有显著意义。

结果

一般资料 至 2022 年 9 月观察结束。48 例患者中, 有 7 例未按时随访, 另有 1 例因为出现注射处皮下硬结而拒绝继续用药, 共 40 例患者完成研究。

血清 25 (OH) D 和血生化指标 40 例患者 25 (OH) D 达标用时 (6.2 ± 1.4) 个月, 4~9 个月。其中 4 个月达标 3 例、5 个月 4 例、6 个月 27 例、7 个月 3 例、8 个月 2 例、9 个月 1 例, 其中 27 例 6 个月达标患者每月 25 (OH) D 变化情况见图 1。

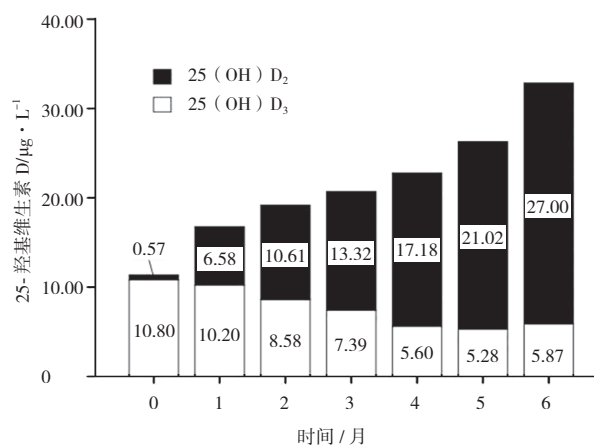


图 1 27 例患者治疗 6 个月内血清 25-羟基维生素 D 的变化

与治疗前相比, 40 例患者治疗后 25 (OH) D₂、25 (OH) D₃ 上升, 而 25 (OH) D₃ 下降, 差异均有非常显著意义 ($P < 0.01$), 而 ALT、血糖、肌酐、血钙、血磷均无明显变化 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 治疗前后各项指标的变化 $n=40, \bar{x} \pm s$

指标	治疗前	治疗后	差值
25-羟基维生素 D ₂ /μg·L ⁻¹	11.68 ± 2.61	34.13 ± 5.41	22.45 ± 6.15 ^c
25-羟基维生素 D ₃ /μg·L ⁻¹	0.62 ± 1.44	28.05 ± 5.60	27.42 ± 5.47 ^c
25-羟基维生素 D ₃ /μg·L ⁻¹	11.06 ± 2.67	5.82 ± 3.23	-5.25 ± 3.38 ^c
丙氨酸转氨酶 /U·L ⁻¹	17.95 ± 10.32	17.53 ± 10.00	-0.42 ± 9.16 ^a
血糖 /mmol·L ⁻¹	5.70 ± 2.14	5.53 ± 1.13	-0.17 ± 1.94 ^a
肌酐 /μmol·L ⁻¹	105.92 ± 23.70	109.68 ± 25.01	3.76 ± 11.86 ^a
血钙 /mmol·L ⁻¹	2.30 ± 0.16	2.31 ± 0.14	0.01 ± 0.12 ^a
血磷 /mmol·L ⁻¹	0.95 ± 0.13	0.95 ± 0.13	-0.00 ± 0.11 ^a
T 细胞亚群			
CD3 ⁺ %	67.23 ± 11.27	66.76 ± 11.68	-0.47 ± 6.13 ^a
CD4 ⁺ %	40.22 ± 10.35	43.92 ± 10.46	3.71 ± 6.26 ^c
CD8 ⁺ %	24.78 ± 11.83	22.19 ± 9.50	-2.59 ± 5.52 ^c
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	2.30 ± 1.91	2.61 ± 1.95	0.31 ± 0.93 ^b
CD19 ⁺ B 细胞 /%	6.30 ± 4.00	7.80 ± 5.39	1.50 ± 3.31 ^c

治疗前后比较, 经 *t* 检验: ^a $P > 0.05$, ^b $P < 0.05$, ^c $P < 0.01$

淋巴细胞水平 与治疗前比较, 治疗后 CD4⁺ T 细胞、CD4⁺/CD8⁺ 和 CD19⁺ B 细胞增加, CD8⁺ T 细胞下降, 差异均有显著意义 ($P < 0.05$), 而 CD3⁺ T 细胞在治疗前后差异无显著意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

不良反应 48 例患者中仅 1 例出现臀部注射处皮下硬结, 经热敷后硬结消失, 未发现头晕、疲乏、胃纳下降等不良反应。

讨 论

本研究结果表明, 在每月肌注维生素 D₂ 60 万单位后, 患者血清 25 (OH) D₂ 水平明显增高, 这是由于肌肉中维生素 D₂ 缓慢吸收, 在肝脏 25-羟化酶的作用下转变为 25 (OH) D₂ 后释放入血, 从而增高血清 25 (OH) D₂ 水平^[4]。肌注维生素 D₂ 后, 患者体内 25 (OH) D₃ 水平明显下降, 这是因为维生素 D₂ 在肝脏与维生素 D₃ 竞争 25-羟化酶, 从而导致体内维生素 D₃ 转化为 25 (OH) D₃ 减少^[5]。此外, 本研究采用了质谱法检测, 发现 80 岁以上老年男性血清 25 (OH) D 平均水平从 11.68 μg·L⁻¹ 到达标平均用时 6 个月, 明显低于化学发光免疫法 (以下简称免疫法) 检测所用时间 (平均 12 个月)^[6]。考虑原因为质谱法是通过物质不同的质荷比来区分并检测 25 (OH) D₂、25 (OH) D₃, 然后再合计出 25 (OH) D 的总量, 而免疫法是通过抗原抗体反应来间接检测 25 (OH) D, 且对 25 (OH) D₂ 检出能力不足^[5], 因而质谱法检测 25 (OH) D 比免

疫法更加精准^[7]。

CD4⁺ T 细胞能辅助 CD8⁺ T 细胞靶向杀伤病毒等, CD8⁺ T 细胞增多时, 机体易患类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等自身免疫病, 而 CD4⁺/CD8⁺ 降低时, 机体易患病毒感染、恶性肿瘤等疾病^[8]。本研究中 80 岁以上老年男性维生素 D 缺乏患者血清维生素 D 补充达标后, 虽然总 T 细胞 (CD3⁺) 数未见显著增高, 但是 CD4⁺ T 细胞数、CD4⁺/CD8⁺ 显著增高, CD8⁺ T 细胞数显著降低, 说明补充维生素 D 可能调节患者的细胞免疫功能。此外, 维生素 D 补充达标后, 患者 B 细胞 (CD19⁺) 数也出现明显增高, 提示维生素 D₂ 注射液还可能提高患者的体液免疫功能^[9]。

本研究发现, 80 岁以上老年男性维生素 D 缺乏患者在肌注维生素 D₂ 后, 血 ALT、血糖、肌酐、血钙、血磷无明显变化, 且仅 1 例患者出现注射处皮下硬结, 未出现头晕、疲乏、胃纳下降、便秘、腹泻等不适, 说明维生素 D₂ 注射液肌注较安全。此外, 维生素 D₂ 注射液是国家基本药物, 医保甲类, 费用低廉, 且使用方便 (每月只需注射 1 次), 因而是维生素 D 缺乏患者的理想治疗药物。

综上所述, 维生素 D₂ 注射液在提高患者血清 25 (OH) D₂ 水平的同时, 可能改善其机体细胞免疫和体液免疫功能, 值得临床推荐使用。另外, 患者在接受维生素 D₂ 注射液治疗时, 建议选择质谱法来检测指标、判断疗效。但本研究样本量较小, 且未设立对照组, 因而有待进一步扩大样本, 并制定更严密的试验设计, 来分析维生素 D₂ 注射液在 80 岁以上老年男性维生素 D 缺乏患者中的疗效。

[参考文献]

- [1] 张晨阳, 边平达, 寿张轩, 等. 老年人维生素 D 缺乏的现状和对策 [J]. 中国新药与临床杂志, 2019, 38 (6): 328-332. ZHANG CY, BIAN PD, SHOU ZX, et al. Status of vitamin D deficiency in elderly and strategies [J]. Chin J New Drugs Clin Rem, 2019, 38 (6): 328-332.
- [2] KUWABARA A, TSUGAWA N, AO M, et al. Vitamin D deficiency as the risk of respiratory tract infections in the institutionalized elderly: a prospective 1-year cohort study [J]. Clin Nutr ESPEN, 2020, 40 (2): 309-313.
- [3] VIRTANEN JK, NURMI T, ARO A, et al. Vitamin D supplementation and prevention of cardiovascular disease and cancer in the Finnish vitamin D trial: a randomized controlled trial [J]. Am J Clin Nutr, 2022, 115 (5): 1300-1310.
- [4] 潘林雅, 钱素凤, 边平达, 等. 春季肌肉注射维生素 D₂ 针对高龄男性血清 25-羟基维生素 D 的影响 [J]. 浙江医学, 2018, 40 (15): 1730-1732.

- [5] LI LS, ZENG Q, YUAN JJ, *et al.* Performance evaluation of two immunoassays for 25-hydroxyvitamin D [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2016, 58 (3): 186–192.
- [6] 边平达, 李建英, 吴惠英, 等. 维生素 D₂ 注射液对维生素 D 缺乏高龄男性患者血清甲状旁腺激素的影响 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2021, 40 (7): 520–523. BIAN PD, LI JY, WU HY, *et al.* Influences of intramuscular injection of vitamin D₂ on serum parathyroid hormone in very elderly men with vitamin D deficiency [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*, 2021, 40 (7): 520–523.
- [7] 岳 华, 张克勤, 章振林. 维生素 D 缺乏及其危险因素 [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2018, 11 (1): 34–37. YUE H, ZHANG KQ, ZHANG ZL. Risk factor of vitamin D deficiency [J]. *Chin J Osteoporosis & Bone Miner Res*, 2018, 11 (1): 34–37.
- [8] THORSEN SU, COLLIER F, PEZIC A, *et al.* Maternal and cord blood 25-hydroxyvitamin D₃ are associated with increased cord blood and naive and activated regulatory T cells: the Barwon infant study [J]. *J Immunol*, 2021, 206 (4): 874–882.
- [9] KO WS, YANG YP, SHEN FP, *et al.* The study of correlation between serum vitamin D₃ concentrations and HBV DNA levels and immune response in chronic hepatitis patients [J]. *Nutrients*, 2020, 12 (4): 1114.

[文章编号] 1007-7669 (2024) 03-0220-09

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.03.12

托法替布治疗类风湿关节炎发生呼吸道疾病风险的 Meta 分析

黄洁柔^a, 陈 亮^b, 饶 慧^a

(湖南省人民医院 / 湖南师范大学附属第一医院 a. 风湿免疫科, b. 感染科, 湖南 长沙 410005)

[关键词] 托法替布; 关节炎, 类风湿; 呼吸道疾病; Meta 分析

[摘要] 目的 评估接受托法替布治疗的类风湿关节炎 (RA) 患者发生呼吸道疾病的风险。方法 检索 PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library 数据库, 搜索关于托法替布在 RA 患者中的双盲随机对照试验 (RCT), 检索时限为建库至 2022 年 9 月。使用 Cochrane 偏倚风险工具来评估纳入试验的质量, 采用 RevMan 5.3 软件进行统计学分析, 使用 Mantel-Haenszel 固定效应方法进行相对风险比较以评估结果。结果 共纳入 14 项双盲 RCT, 合计 6 372 例 RA 患者。Meta 分析结果显示, 与对照组相比, 托法替布组下呼吸道感染风险显著升高 (RR=2.32, 95% CI: 1.27~4.24, P=0.006), 肺栓塞风险显著降低 (RR=0.16, 95% CI: 0.03~0.94, P=0.04)。托法替布组上呼吸道感染、流感、肺炎、机会性呼吸道感染和其他非感染性呼吸道不良事件的发生风险与对照组相比差异无显著意义 (P>0.05)。结论 托法替布治疗 RA 会增加下呼吸道感染的发生风险, 但与其他呼吸道疾病的发生风险无关。

[中图分类号] R979.5

[文献标志码] A

Risk of respiratory tract disease in rheumatoid arthritis treated with tofacitinib: a meta-analysis

HUANG Jie-rou^a, CHEN Liang^b, RAO Hui^a

(a. Department of Rheumatology and Immunology, b. Department of Infectious Diseases, Hunan Provincial People's Hospital / the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha HU-NAN 410005, China)

[收稿日期] 2022-09-07 [接受日期] 2023-08-14

[作者简介] 黄洁柔, 女, 主治医师, 博士在读, 主要从事风湿免疫疾病及风湿免疫相关呼吸疾病的研究, E-mail: huangjierou@hunnu.edu.cn

[责任作者] 饶 慧, E-mail: raohui0869@163.com