

· 论 著 · DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 16. 019

# 哮喘患儿血清维生素 D 水平与哮喘控制、肺功能及免疫功能的相关性研究

宋荟琴<sup>1</sup>, 路海荣<sup>2△</sup>

1. 铜川矿务局中心医院检验科, 陕西铜川 727000; 2. 咸阳彩虹医院医学检验科, 陕西咸阳 712021

**摘 要:**目的 探讨哮喘患儿血清维生素 D 水平与哮喘控制、肺功能及免疫功能的相关性。方法 选择 360 例哮喘患儿为观察组, 360 例健康儿童为对照组。按血清 25(OH)D 水平将观察组分为维生素 D 正常组、维生素 D 不足组和维生素 D 缺乏组 3 个亚组。检测所有研究对象血清 25(OH)D 与免疫球蛋白水平, 外周血 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞、CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞比例; 对哮喘患儿进行肺功能测定, 分析血清 25(OH)D 水平与肺功能指标的相关性。结果 观察组血清 25(OH)D 水平为 (18.3±5.4) ng/mL, 低于对照组的 (27.2±4.8) ng/mL; Spearman 相关分析发现, 不同血清 25(OH)D 水平患儿的哮喘控制程度不同 ( $P<0.05$ ), 25(OH)D 水平与哮喘控制程度之间存在正相关关系。不同血清 25(OH)D 水平患儿肺功能指标比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。Pearson 相关分析结果显示, 血清 25(OH)D 水平与肺功能指标无相关性 ( $P>0.05$ )。观察组外周血 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞比例低于对照组; 观察组患儿血清 IgA 为 (0.48±0.08) g/L, IgM 为 (0.85±0.14) g/L, IgG 为 (6.49±1.37) g/L, 均低于对照组相应指标 ( $P<0.05$ )。Pearson 相关分析结果显示, 血清 25(OH)D 水平与 IgA ( $r=0.849, P<0.05$ )、IgM ( $r=0.583, P<0.05$ )、IgG ( $r=0.702, P<0.05$ ) 水平均呈正相关关系。结论 哮喘患儿血清维生素 D 水平与病情控制效果、免疫系统功能具有相关性。

**关键词:** 维生素 D; 哮喘; 肺功能; 免疫功能; 儿童

中图分类号: R562.2+5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)16-2335-04

## Correlation between serum vitamin D level with asthma control, lung function and immune function in children with asthma

SONG Huiqin<sup>1</sup>, LU Hairong<sup>2△</sup>

1. Department of Clinical Laboratory, Tongchuan Mining Bureau Central Hospital, Tongchuan, Shaanxi 727000, China; 2. Department of Medical Laboratory, Xianyang Rainbow Hospital, Xianyang, Shaanxi 712021, China

**Abstract: Objective** To investigate the correlation between serum vitamin D level with asthma control, lung function and immune function in children with asthma. **Methods** Three hundreds and sixty children patients with asthma were selected as the observation group and 360 healthy children served as the control group. According to the serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] level, the observation group was divided into the normal group, insufficient group and lacking group of 25(OH)D; serum 25(OH)D and immunoglobulin levels, the ratio of peripheral blood CD4<sup>+</sup>T lymphocytes and CD8<sup>+</sup>T lymphocytes were detected in all the subjects; the pulmonary function was measured in children with asthma. Then the correlations between serum 25(OH)D and the lung function indicators were analyzed. **Results** Serum 25(OH)D level in the observation group was (18.3±5.4) ng/mL, which was lower than (27.2±4.8) ng/mL in the control group. The Spearman correlation analysis found that children patients with different serum 25(OH)D levels had different degrees of asthma control ( $P<0.05$ ). There was a positive correlation between 25(OH)D level and asthma control degree. There were no statistically significant differences in lung function indicators among children patients with different serum 25(OH)D levels. The Pearson correlation analysis results showed that serum 25(OH)D level had no correlation with the lung function indicators. The ratio of peripheral blood CD4<sup>+</sup>T lymphocytes in the observation group was lower than that in the control group; the serum IgA level of the observation group was (0.48±0.08) g/L, the IgM level was (0.85±0.14) g/L, and the IgG level was (6.49±1.37) g/L, which were lower than the corresponding indexes in the control group ( $P<0.05$ ). The Pearson correlation analysis results showed that serum 25(OH)D level had the positive correlation with the levels of IgA ( $r=0.849, P<0.05$ ), IgM ( $r=0.583, P<0.05$ ) and IgG ( $r=0.702, P<0.05$ ). **Conclusion** Serum vitamin D level in children patients with asthma

has the correlation with the disease control effect and immune systematic function.

**Key words:** vitamin D; asthma; lung function; immune function; children

哮喘是以气道慢性炎症及气道高反应性为主要特征的一种异质性疾病<sup>[1]</sup>,多见于儿童,其发病机制尚不十分明确,目前多认为该病为环境与遗传因素综合作用的、牵涉多基因的一种遗传性疾病。该病治疗多以降低气道高反应性和舒张支气管为主。近年来,哮喘的治疗手段与日常管理模式进步显著,但儿童哮喘控制率尚未见明显提高<sup>[2]</sup>。作为一种脂溶性维生素,维生素 D 在临床上应用较广,其不仅可以维持钙磷平衡、调控身体脂代谢,还可以在宿主的免疫应答过程中起重要作用。有报道指出,维生素 D 与哮喘发生、病情严重程度及药物反应密切相关<sup>[3]</sup>。研究表明,哮喘患儿血清维生素 D 水平显著低于健康儿童,而且维生素 D 水平与患儿肺功能受损、气道高反应性及激素耐药相关<sup>[4]</sup>。目前较少见维生素 D 与儿童哮喘控制及肺功能的相关性研究。本文通过探讨哮喘患儿病情控制、肺功能及免疫功能与血清 25-羟维生素 D[25(OH)D]水平的关系,以期为儿童哮喘的有效控制提供依据。

1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2016 年 1 月至 2018 年 6 月铜川矿务局中心医院儿科收治的 360 例哮喘患儿纳入观察组。观察组纳入标准:(1)年龄 4~12 岁;(2)就诊前 6 个月内无维生素 D 摄入史。观察组排除标准:合并有甲状腺疾病、自身免疫性疾病、肝肾功能异常、活动性佝偻病后遗症、免疫缺陷性疾病及恶性肿瘤者。哮喘的诊断标准取自《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 版)》。选取同期该院体检中心常规体检的 360 例健康儿童纳入对照组。对照组纳入标准:(1)年龄 4~12 岁;(2)无哮喘家族史;(3)体检前 6 个月内无维生素 D 摄入史。观察组 360 例患儿中男 294 例,女 66 例;平均年龄(5.5±1.1)岁。对照组 360 例儿童中男 276 例,女 84 例;平均年龄(5.5±1.3)岁。两组儿童性别、年龄比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。两组儿童及监护人均知情同意,并签署知情同意书,获得该院伦理委员会的批准后,纳入本研究。

1.2 方法

**1.2.1 测定 25(OH)D 水平** 血清 25(OH)D 水平在罗氏 E-411 电化学发光仪上进行检测,观察组患儿和对照组儿童均在当日空腹状态下抽取 3 mL 静脉血,检测时严格做好当日室内质控。25(OH)D 水平分类根据美国内分泌协会 2011 年发布的维生素 D 缺乏和防治指南评定:<20 ng/mL 为缺乏,20~30 ng/mL 为不足,>30 ng/mL 为正常。

**1.2.2 检测肺功能** 检测肺功能应于抽血检测 25(OH)D 之前进行,检测设备为 Master Screen 肺功

能仪,购自德国 Jaeger 公司。具体指标包括:第 1 秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)、呼气流量峰值(PEF),每例儿童平均测定 3~5 次,取最大数值作为检测结果。

**1.2.3 哮喘控制水平分级** 观察组患儿哮喘控制水平分级标准根据《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 版)》而定。6 岁及以上儿童评估内容包括:(1)日间症状>2 次/周;(2)急性症状缓解药物使用次数>2 次/周;(3)夜间睡眠后可因哮喘憋醒;(4)出现哮喘后引起活动受限。如患儿 4 周内未出现上述症状,可见 1~2 项,3~4 项分别计为控制良好、部分控制及未控制。小于 6 岁儿童评估内容:(1)日间症状>1 次/周,持续至少数分钟;(2)夜间因哮喘憋醒;(3)急性症状缓解药物使用频率超过 1 次/周;(4)发病后活动受限。评价标准同上文。

**1.2.4 检测免疫功能** 两组儿童于空腹状态下,采集外周静脉血行外周血 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞比例、CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞比例及免疫球蛋白(IgA、IgM、IgG)进行检测。外周血 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞、CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞比例通过流式细胞仪进行检测。免疫球蛋白采用免疫透射比浊法检测,试剂盒购自四川新健康成生物技术有限公司。本研究所有的检测步骤和方法均严格按照相关仪器和试剂的说明书进行操作。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS17.0 统计软件进行处理和分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验或单因素方差分析;计数资料以率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验; $R \times C$  表比较采用 Spearman 法;计量资料的相关性分析采用 Pearson 法。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

**2.1 两组儿童血清 25(OH)D 水平比较** 观察组血清 25(OH)D 水平为(18.3±5.4)ng/mL,低于对照组的(27.2±4.8)ng/mL,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

**2.2 不同血清 25(OH)D 水平患儿哮喘控制程度比较** 根据血清 25(OH)D 水平,将患儿分为维生素 D 正常组、维生素 D 不足组、维生素 D 缺乏组。Spearman 相关分析发现,不同血清 25(OH)D 水平患儿的哮喘控制程度不同( $P<0.05$ ),25(OH)D 水平与哮喘控制效果具有正相关关系( $r=0.197, P<0.013$ )。见表 1。

表 1 不同血清 25(OH)D 水平患儿哮喘控制程度比较(n)

| 组别        | n   | 控制良好 | 部分控制 | 未控制 |
|-----------|-----|------|------|-----|
| 维生素 D 正常组 | 84  | 24   | 30   | 30  |
| 维生素 D 不足组 | 201 | 36   | 75   | 90  |
| 维生素 D 缺乏组 | 75  | 6    | 27   | 42  |

**2.3 不同血清 25(OH)D 水平患儿肺功能结果比较** 3 组的肺功能指标比较,差异无统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

| 表 2 3 组肺功能检测结果比较( $\bar{x}\pm s$ ) |          |            |           |           |
|------------------------------------|----------|------------|-----------|-----------|
| 组别                                 | <i>n</i> | FVC(%)     | PEF(L/s)  | FEV1(L)   |
| 维生素 D 正常组                          | 84       | 75.61±4.34 | 1.83±0.32 | 1.67±0.34 |
| 维生素 D 不足组                          | 201      | 76.87±9.80 | 1.89±0.86 | 1.89±0.67 |
| 维生素 D 缺乏组                          | 75       | 78.20±7.42 | 1.99±0.62 | 1.55±0.41 |
| <i>F</i>                           |          | 1.238      | 0.738     | 0.093     |
| <i>P</i>                           |          | 0.241      | 0.475     | 0.823     |

**2.4 血清 25(OH)D 水平与肺功能的相关性分析** Pearson 相关分析结果显示,血清 25(OH)D 水平与肺功能指标无相关性( $P>0.05$ )。见表 3。

| 表 3 血清 25(OH)D 水平与肺功能的相关性分析 |               |          |
|-----------------------------|---------------|----------|
| 肺功能指标                       | 血清 25(OH)D 水平 |          |
|                             | <i>r</i>      | <i>P</i> |
| FEV1                        | 0.035         | 0.686    |
| FVC                         | 0.027         | 0.813    |
| PEF                         | 0.055         | 0.573    |

**2.5 两组外周血 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞、CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞比例比较** 观察组外周血 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞比例低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 4。

| 表 4 两组外周血 CD4 <sup>+</sup> T 淋巴细胞、CD8 <sup>+</sup> T 淋巴细胞比例比较( $\bar{x}\pm s, \%$ ) |          |                           |                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------------------------|---------------------------|
| 组别                                                                                  | <i>n</i> | CD4 <sup>+</sup> T 淋巴细胞比例 | CD8 <sup>+</sup> T 淋巴细胞比例 |
| 观察组                                                                                 | 360      | 27.49±4.16                | 33.12±4.68                |
| 对照组                                                                                 | 360      | 36.52±4.45                | 33.51±4.18                |
| <i>t</i>                                                                            |          | 11.211                    | 0.168                     |
| <i>P</i>                                                                            |          | <0.001                    | 0.866                     |

**2.6 两组免疫球蛋白检测结果比较** 观察组患儿血清 IgA、IgM、IgG 水平低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 5。

| 表 5 两组免疫球蛋白检测结果比较( $\bar{x}\pm s, g/L$ ) |          |           |           |            |
|------------------------------------------|----------|-----------|-----------|------------|
| 组别                                       | <i>n</i> | IgA       | IgM       | IgG        |
| 观察组                                      | 360      | 0.48±0.08 | 0.85±0.14 | 6.49±1.37  |
| 对照组                                      | 360      | 1.37±0.27 | 1.55±0.36 | 12.50±2.61 |
| <i>t</i>                                 |          | 13.441    | 7.648     | 8.125      |
| <i>P</i>                                 |          | <0.01     | <0.01     | <0.01      |

**2.7 观察组患儿治疗前后血清 25(OH)D 水平与免疫球蛋白变化值的相关性分析** Pearson 相关分析结果显示,血清 25(OH)D 水平与 IgA( $r=0.849, P<$

$0.05$ )、IgM( $r=0.583, P<0.05$ )、IgG( $r=0.702, P<0.05$ )水平均呈正相关关系。

3 讨 论

维生素 D 缺乏性佝偻病是哮喘发病的重要高危因素。而哮喘患儿发生多发性抽动症等维生素 D 缺乏症相关临床表现的风险显著升高。因此,关于维生素 D 缺乏与儿童哮喘发病关系的研究受到关注<sup>[5-7]</sup>。维生素 D 具有潜在的生物活性,可发挥良好的免疫调节、抗炎及促进支气管和肺发育作用,并能够进一步影响哮喘发生、发展<sup>[8]</sup>。本研究通过对哮喘患儿和健康儿童血清 25(OH)D 水平进行测定,发现哮喘患儿血清 25(OH)D 水平明显偏低,提示血清维生素 D 水平与哮喘关系密切。分析二者之间存在相关性的原因可能为:(1)哮喘患儿因存在哮喘病因,很少外出活动,日光照射时间不足,从而引起维生素 D 合成量降低;(2)少部分患者因过敏体质导致多种食物无法摄入,进而诱发维生素 D 不足。

此外,临床治疗中,评估哮喘病情和控制程度的主要依据之一是肺功能监测。本研究中哮喘患儿血清 25(OH)D 水平与肺功能指标之间无相关性,与文献<sup>[9]</sup>报道结果一致。分析原因可能有以下 3 点:(1)哮喘患者以小气道受损多见;(2)维生素 D 具有潜在的生物活性,能通过调节抑炎因子和促炎因子的释放来调节炎性反应;(3)维生素 D 可影响平滑肌细胞的收缩,从而引起气道重塑。本研究还发现,维生素 D 水平高的患儿哮喘控制情况较好,说明维生素 D 水平与哮喘病情的控制率有密切关系,这可能与以下原因有关:(1)维生素 D 能促进肺泡上皮细胞的 DNA 合成,有利于支气管和肺发育,促进肺成熟<sup>[10]</sup>;(2)维生素 D 能调节释放炎症因子和抗炎因子,诱导免疫耐受,从而减轻炎性反应;(3)维生素 D 能调节 IgE、白细胞介素(IL)-12、IL-10 及 IL-4 的分泌,从而减轻气道炎性反应。

研究表明,免疫功能低下、维生素等营养元素的缺乏与儿童哮喘密切相关。其中,部分哮喘患儿有 IgA 和(或)IgG 亚类缺乏。儿童哮喘多由机体免疫功能低下、遗传、居住环境等因素而诱发<sup>[11]</sup>。儿童哮喘急性期主要采取抗感染和对症治疗,而缓解期患儿则通常以改善营养状态、加强免疫功能为主要治疗手段。针对患儿对症治疗的同时常需联合维生素治疗,应用最多的为维生素 A、D。其中,维生素 D 主要用于调节机体的钙磷代谢。有研究表明,维生素 D 还与机体免疫功能的调节有关<sup>[12]</sup>。维生素 D 可活化 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞等多种免疫细胞,调节机体的免疫功能<sup>[9]</sup>。同时,活性维生素 D3 还可通过激活中性粒细胞、呼吸道上皮细胞等,上调抗微生物多肽的表达水平,提高呼吸道对病原微生物侵袭的抵御能力<sup>[10]</sup>。其可能作用机制:维生素 D 能够促进巨噬细胞和中性粒细胞的吞噬作用,激活自然杀伤细胞活性;促进淋

巴细胞增殖,纠正辅助性 T 淋巴细胞(CD4<sup>+</sup>)与抑制性 T 淋巴细胞(CD8<sup>+</sup>)比例失衡;同时其还能够刺激 IL-2 和  $\gamma$ -干扰素表达,增强机体细胞免疫反应<sup>[13]</sup>。因此,维生素 D 通过刺激和调节细胞介导的免疫反应达到调节免疫功能的目的,具有较高的免疫调节作用。本研究中观察组患儿外周血 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞比例低于对照组,IgA、IgM 与 IgG 水平均低于对照组,与以上研究报道相符。

综上所述,哮喘患儿血清维生素 D 水平低于健康儿童,维生素 D 水平与哮喘病情控制情况及免疫功能存在相关性。

参考文献

[1] 姚英英,袁琛.沙美特罗替卡松粉吸入剂辅助治疗儿童哮喘的疗效及对血清基质金属蛋白酶表达的影响[J].现代实用医学,2018,30(1):65-66.  
[2] 于艳艳,张玉红,施庆喜,等.一体化管理模式对儿童哮喘控制水平的影响[J].重庆医学,2018,47(1):90-92.  
[3] 于彦琳.氨溴索联合特布他林雾化吸入治疗儿童哮喘的效果分析[J].中国医药指南,2018,16(6):52.  
[4] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会.儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)[J].中华儿科杂志,2016,54(3):167-181.  
[5] 李晓娅,王小妮,陆小霞.维生素 D 与儿童哮喘相关性的 Meta 分析[J].中国儿童保健杂志,2016,24(12):1290-

1291.  
[6] 陈玉雯,吴少娇,吉训琦,等.哮喘儿童血清 25 羟维生素 D 检测及肺功能相关因素分析[J].海南医学,2011,22(5):17-18.  
[7] 童智洪,蔡小芬.健康教育在儿童哮喘护理中的应用效果观察[J].基层医学论坛,2018,22(18):2565-2566.  
[8] 缪玲霞.综合护理在布地奈德雾化吸入治疗儿童哮喘急性发作中的应用[J].中国当代医药,2018,25(1):186-188.  
[9] OZKAN H,ATLIHAN F,GENEL F,et al. IgA and/or IgG subclass deficiency in children with recurrent respiratory infections and its relationship with chronic pulmonary damage[J]. J Investig Allergol Clin Immunol,2015,15(1):69-74.  
[10] BENETTI G P,ILLEN M T,PASSERA A,et al. Ex vivo evaluation of pidotimod activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Arzneimittelforschung,1994,44(12):1503-1505.  
[11] 吴萍.肺功能检查在小儿哮喘和咳嗽变异性哮喘中的临床应用价值[J].河北医学,2015,21(12):2019-2021.  
[12] 袁北芳,任立红.维生素 D 及其受体的免疫调节作用研究进展[J].国际免疫学杂志,2014,37(1):52-56.  
[13] 林春雨.肺功能检测在小儿哮喘和咳嗽变异性哮喘中的临床应用[J].临床肺科杂志,2014,19(5):923-925.

(收稿日期:2018-12-26 修回日期:2019-02-28)

(上接第 2334 页)

参考文献

[1] 李卉,黄阿莉,宋天一.几种生化指标在老年性糖尿病患者合并甲状腺功能减退中的临床意义[J].中国地方病防治杂志,2017,12(7):761-762.  
[2] 胡鲜云,韩晓菲,阚芳芳,等.老年住院男性 2 型糖尿病患者并发症发生情况的调查研究[J].中国糖尿病杂志,2016,24(6):486-489.  
[3] 杨颖博,田小燕,黄一茜,等.利拉鲁肽联合胰岛素和格列吡嗪治疗二甲减合并 2 型糖尿病老年患者的临床研究[J].中国药房,2017,28(14):1958-1961.  
[4] VELTRI F,ROCHA F O,WILLEMS D,et al. Prevalence of thyroid dysfunction and autoimmunity in the older population and implications of age-specific reference ranges[J]. Acta Clin Belg,2017,465(1):34-39.  
[5] SEFTEL A D. Re;Self-reported sitting time and prevalence of erectile dysfunction in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus; the Dogo study comment[J]. J Urol,2017,197(6):1534-1568.  
[6] 胡颖辉,陈宏,杨锐,等.广东省超重肥胖 2 型糖尿病患者糖尿病肾病的患病率及危险因素分析[J].中国现代医学杂志,2016,26(23):89-94.  
[7] SAYED K M,MAHMOUD A A. Heat shock protein-70 and hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , in type 2 diabetes mellitus patients complicated with retinopathy[J]. Acta Oph-

thalmol (Copenh),2016,1(10):22-23.  
[8] 崔丽梅,刘翠平,傅汉菁,等.初诊 2 型糖尿病病人血清维生素 D 浓度与甲状腺功能及临床指标的关系[J].首都医科大学学报,2017,38(2):167-171.  
[9] SONG F,BAO C,DENG M,et al. The prevalence and determinants of hypothyroidism in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Endocrine,2017,55(1):179-185.  
[10] 邹海东,徐嫻,贺江南,等.上海市北新泾社区 2 型糖尿病患者轻度视力损伤的患病率及影响因素分析[J].中华医学杂志,2016,96(3):210-215.  
[11] 曹惠红,李昀昊,陈海冰,等.2 型糖尿病合并高血压患者血糖波动与血压昼夜节律变异的相关性[J].中华糖尿病杂志,2017,9(1):46-49.  
[12] 吴琛,肖建中,赵文惠,等.文化程度与北京社区 2 型糖尿病患者心血管病危险因素达标率及微血管并发症患病率的相关性研究[J].中国糖尿病杂志,2016,24(9):782-786.  
[13] 刘微.健康体检人群甲状腺疾病检出率分析[J].中国社区医师,2018,34(26):126-127.  
[14] FURUKAWA S,SAKAI T,NIIYA T,et al. Alcohol consumption and prevalence of erectile dysfunction in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus;baseline data from the dogo study[J]. Alcohol,2016,55(15):17-22.

(收稿日期:2018-12-20 修回日期:2019-04-12)