

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.05.003

血清 25-(OH)D₃ 水平与儿童腹泻及免疫功能的相关性研究*

孙春涛, 盛优静, 杨霞, 王雪娟

北京大学第一医院宁夏妇女儿童医院/宁夏回族自治区妇幼保健院检验科, 宁夏银川 750002

摘要:目的 探讨血清 25-羟维生素 D₃ [25-(OH)D₃] 水平与儿童腹泻及免疫功能的相关性。方法 选取 2021 年 11 月至 2023 年 11 月在该院儿科门诊就诊的 323 例腹泻患儿作为病例组, 另选取同期该院 300 例健康体检儿童作为对照组。检测并比较 2 组血清 25-(OH)D₃、急性期炎症反应相关指标 [白细胞计数 (WBC)、C 反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT)]、体液免疫指标 [免疫球蛋白 (IgA)、IgG、IgM]、细胞免疫指标 [CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、CD19⁺B 细胞、CD16⁺NK 细胞/CD56⁺NK 细胞比值 (CD16/CD56 比值)]、炎症细胞因子 [肿瘤坏死因子- α 、干扰素 (INF)- γ 、白细胞介素 (IL)-2、IL-4、IL-6、IL-10] 水平的差异。采用 Pearson 相关分析腹泻患儿血清 25-(OH)D₃ 水平与急性期炎症反应相关指标、炎症细胞因子、体液免疫指标、细胞免疫指标水平的相关性。**结果** 病例组血清 25-(OH)D₃、IgA、IgG、IgM、IL-4、IL-10 水平及 CD16/CD56 比值均明显低于对照组, WBC、CRP、PCT、INF- γ 、IL-2 水平均明显高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示, 腹泻患儿血清 25-(OH)D₃ 水平与 IgA、IgG、IgM、IL-4、IL-10 水平及 CD16/CD56 比值均呈正相关 ($r = 0.121, 0.600, 0.357, 0.925, 0.333, 0.276, P < 0.05$), 与 WBC、CRP、PCT、INF- γ 、IL-2 水平均呈负相关 ($r = -0.359, -0.410, -0.610, -0.639, -0.286, P < 0.05$)。**结论** 血清 25-(OH)D₃ 水平降低可影响患儿的正常免疫功能, 增加儿童腹泻发生率, 检测血清 25-(OH)D₃ 水平对儿童腹泻的诊治有重要意义。

关键词: 儿童腹泻; 25-羟维生素 D₃; 免疫球蛋白; 细胞因子; 炎症反应

中图法分类号: R725.7; R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2025)05-0587-04

Correlation of serum 25-(OH)D₃ level with diarrhea and immune function in children*

SUN Chuntao, SHENG Youjing, YANG Xia, WANG Xuejuan

Department of Clinical Laboratory, Ningxia Women and Children's Hospital, Peking University First Hospital/Ningxia Hui Autonomous Region Maternal and Child Health Hospital, Yinchuan, Ningxia 750002, China

Abstract: Objective To investigate the correlation of serum 25-hydroxyvitamin D₃ [25-(OH)D₃] level with diarrhea and immune function in children. **Methods** A total of 323 children with diarrhea who visited the hospital from November 2021 to November 2023 were selected as the case group, and 300 healthy children who underwent physical examination during the same period were selected as the control group. The differences in the levels of serum 25-(OH)D₃, acute inflammatory response related indicators [white blood cell count (WBC), C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT)], humoral immune indicators [immunoglobulin (IgA), IgG, IgM], cellular immune indicators [the population of CD4⁺T cell, CD8⁺T cell, CD19⁺B cell, CD16⁺NK cell/CD56⁺NK cell ratio (CD16/CD56 ratio)] and inflammatory cytokines (tumor necrosis factor - α , interferon (INF)- γ , interleukin (IL) -2, IL-4, IL-6, IL-10) were detected and compared. Pearson correlation was used to analyze the correlation between serum 25-(OH)D₃ level and the levels of inflammatory response related indicators, inflammatory cytokines, humoral immune indicators, and cellular immune indicators in the acute phase of inflammation in children with diarrhea. **Results** The levels of serum 25-(OH)D₃, IgA, IgG, IgM, IL-4 and IL-10, CD16/CD56 ratio in the case group were significantly lower than those in the control group, and the levels of WBC, CRP, PCT, INF- γ and IL-2 in the case group were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation a-

* 基金项目: 宁夏回族自治区卫生健康系统科研课题项目 (2022-NWKY-035)。

作者简介: 孙春涛, 女, 副主任技师, 主要从事临床医学检验方面的研究。

analysis showed that the serum 25-(OH)D₃ level in children with diarrhea was positively correlated with IgA, IgG, IgM, IL-4, IL-10 levels and CD161/CD56 ratio ($r=0.121, 0.600, 0.357, 0.925, 0.333, 0.276, P<0.05$), and negatively correlated with WBC, CRP, PCT, INF- γ and IL-2 levels ($r=-0.359, -0.410, -0.610, -0.639, -0.286, P<0.05$). **Conclusion** The decrease of serum 25-(OH)D₃ level can affect the normal immune function of children and increase the incidence of diarrhea in children. Detection of serum 25-(OH)D₃ level is of great significance for the diagnosis and treatment of diarrhea in children.

Key words: diarrhea in children; 25-hydroxyvitamin D₃; immunoglobulin; cytokines; inflammation

腹泻是儿童营养不良的主要原因,世界范围内约有 25 亿 5 岁以下儿童发生腹泻,每年导致 180 万人死亡,是 5 岁以下儿童死亡的第二大原因^[1]。尽管近年来腹泻发病率有所下降,但与复发性肠道疾病相关的疾病负担仍然是一个巨大的公共卫生问题,给儿童健康造成极大威胁^[2]。为了对抗腹泻,世界卫生组织(WHO)建议改善儿童营养和补充微量元素^[3]。由于维生素 D 独特的免疫学特性,其可能在预防儿童腹泻方面发挥作用。近年来有关于维生素 D 在胃肠道黏膜保护屏障中关键作用的研究,支持维生素 D 在结肠上皮完整性和修复中的作用^[4]。此外,维生素 D₃ 能有效完善肠黏膜的正常结构,增强胃肠道的防御功能^[5]。关于血清 25-羟维生素 D₃ [25-(OH)D₃] 在儿童腹泻的发生及诊断中的作用尚不清楚,为此,本研究对腹泻患儿血清 25-(OH)D₃ 水平及其免疫功能状况进行了分析,进一步探讨了血清 25-(OH)D₃ 与腹泻患儿免疫功能的相关性,旨在为临床医生对儿童腹泻的诊治提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 11 月至 2023 年 11 月在本院儿科门诊就诊的 323 例腹泻患儿作为病例组,另选取同期本院 300 例健康体检儿童作为对照组。纳入标准:(1)年龄 3~15 岁。(2)病例组临床诊断为急性感染性腹泻,符合急性腹泻的诊断标准^[6];每天排出 3 次或 3 次以上的疏松或液体样大便;通过粪便涂片鉴定为致病微生物,可以确定腹泻的原因。(3)病历资料完整。排除标准:(1)有生长问题;(2)相关的胃肠道外感染或持续时间超过 2 周的腹泻患儿;(3)有严重的器质性疾病或其他急、慢性感染者。病例组中男 185 例,女 138 例;平均年龄(5.68±1.76)岁。对照组中男 173 例,女 127 例;平均年龄(5.71±1.68)岁。2 组性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有儿童父母或其监护人均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(422328)。

1.2 方法 采集病例组就诊后 2 h、对照组健康体检当天静脉血 4 mL,以 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清并置于-20℃冰箱保存待检。血清 25-(OH)D₃

水平采用化学发光分析仪检测;急性期炎症反应相关指标:白细胞计数(WBC)采用 Sysmex500i 全自动血液分析仪定量检测,C 反应蛋白(CRP)采用免疫比浊法检测,降钙素原(PCT)采用循环增强免疫法检测;体液免疫指标[免疫球蛋白(Ig) A、IgG、IgM]水平采用免疫比浊法检测;细胞免疫指标[CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、CD19⁺B 细胞、CD16⁺NK 细胞/CD56⁺NK 细胞比值(CD16/CD56 比值)]水平采用贝克曼 DXFLEX 流式细胞仪进行细胞分选,计算各种类型细胞所占比例;炎症细胞因子[肿瘤坏死因子(TNF)- α 、干扰素(INF)- γ 、白细胞介素(IL)-2、IL-4、IL-6、IL-10]水平采用酶联免疫吸附试验检测。

1.3 儿童维生素 D 缺乏判定标准 血清 25-(OH)D₃<30 nmol/L 为维生素 D 缺乏,30~50 nmol/L 为维生素 D 不足,>50 nmol/L 为维生素 D 适宜^[7]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析处理。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验。采用 Pearson 相关分析腹泻患儿血清 25-(OH)D₃ 水平与炎症细胞因子、体液免疫指标、细胞免疫指标、急性期炎症反应相关指标水平的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 25-(OH)D₃ 适宜、不足、缺乏分布情况比较 病例组血清 25-(OH)D₃ 不足、缺乏患儿占比均高于对照组,适宜患儿占比低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组血清 25-(OH)D₃ 适宜、不足、缺乏分布情况比较[n(%)]

组别	n	适宜	不足	缺乏
病例组	323	172(53.25)	83(25.70)	68(21.05)
对照组	300	263(87.67)	28(9.33)	9(3.00)
χ^2		87.43	28.44	46.80
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 2 组血清 25-(OH)D₃、急性期炎症反应相关指标水平比较 病例组血清 25-(OH)D₃ 水平明显低于

对照组, WBC、CRP、PCT 水平均明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组体液免疫指标、细胞免疫指标、炎症细胞因子水平比较 病例组 IgA、IgG、IgM、IL-4、IL-10 水平及 CD16/CD56 比值均明显低于对照组, INF- γ 、IL-2 水平均明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 腹泻患儿血清 25-(OH)D₃ 水平与急性期炎症反应相关指标、体液免疫指标、细胞免疫指标、炎症细胞因子水平的相关性 Pearson 相关分析结果显示, 腹泻患儿血清 25-(OH)D₃ 水平与 IgA、IgG、IgM、IL-4、IL-10 水平及 CD16/CD56 比值均呈正相关($r =$

0.121、0.600、0.357、0.925、0.333、0.276, $P < 0.05$), 与 WBC、CRP、PCT、INF- γ 、IL-2 水平均呈负相关($r = -0.359$ 、 -0.410 、 -0.610 、 -0.639 、 -0.286 , $P < 0.05$)。

表 2 2 组血清 25-(OH)D₃、急性期炎症反应相关指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	25-(OH)D ₃ (nmol/L)	WBC ($\times 10^9/L$)	CRP (mg/L)	PCT (ng/mL)
病例组	323	37.62 \pm 9.06	8.32 \pm 0.87	10.46 \pm 1.05	0.27 \pm 0.06
对照组	300	52.36 \pm 8.27	6.35 \pm 0.69	2.82 \pm 0.72	0.06 \pm 0.03
<i>t</i>		-21.16	23.34	33.41	29.61
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 2 组体液免疫指标、细胞免疫指标和炎症细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	体液免疫指标(g/L)			细胞免疫指标			
		IgA	IgG	IgM	CD4 ⁺ T 细胞(%)	CD8 ⁺ T 细胞(%)	CD19 ⁺ B 细胞(%)	CD16/CD56 比值
病例组	323	0.78 \pm 0.08	7.14 \pm 1.21	0.48 \pm 0.06	38.78 \pm 3.59	15.98 \pm 2.27	11.03 \pm 1.98	12.14 \pm 3.21
对照组	300	3.32 \pm 0.71	10.60 \pm 1.45	1.70 \pm 0.52	38.46 \pm 3.46	16.31 \pm 2.05	10.79 \pm 2.14	12.67 \pm 3.16
<i>t</i>		-30.860	-23.860	-26.960	1.130	-1.900	1.450	-2.070
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.258	0.058	0.146	0.038

组别	<i>n</i>	炎症细胞因子					
		TNF- α (ng/mL)	INF- γ (pg/mL)	IL-2(pg/mL)	IL-4(pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-10(ng/mL)
病例组	323	0.76 \pm 0.19	12.49 \pm 1.26	7.13 \pm 1.14	2.21 \pm 0.76	8.61 \pm 1.24	0.85 \pm 0.02
对照组	300	0.74 \pm 0.15	3.70 \pm 1.02	3.40 \pm 1.13	4.15 \pm 1.22	8.42 \pm 1.32	0.90 \pm 0.03
<i>t</i>		1.450	33.050	26.720	-19.840	1.850	-24.290
<i>P</i>		0.147	<0.001	<0.001	<0.001	0.064	<0.001

3 讨 论

维生素 D 是儿童生长发育必不可缺的类固醇脂溶性维生素, 经肝、肾代谢羟基化为有活性的 25-(OH)D₃, 25-(OH)D₃ 在血清中稳定存在^[8]。维生素 D 受体(VDR)广泛分布于大多数组织细胞中, 在肠上皮细胞和免疫细胞中的水平与机体免疫系统和微生物组成密切相关^[9]。血清 25-(OH)D₃ 除调控钙、磷代谢外, 还参与细胞分化、免疫调节等^[10-12]。有研究发现, 补充维生素 D 可有效提高急性腹泻患儿的疗效, 并推测补充维生素 D 可能与改善血清 25-(OH)D₃ 水平和炎症反应状态有关^[13-14]。已有研究针对低水平血清 25-(OH)D₃ 引起相应疾病的研究, 但由于样本量较小, 研究周期较短, 缺乏动态观察数据等, 因此有必要扩大样本量, 延长研究时间和深度, 以明确血清 25-(OH)D₃ 在儿童相关疾病中的作用, 为临床早期诊治提供一定的理论参考依据^[13-14]。

本研究结果显示, 与健康儿童比较, 腹泻患儿血清 25-(OH)D₃ 水平明显降低, 且血清 25-(OH)D₃ 不足和缺乏患儿占比较高, 与前期研究儿童轮状病毒腹

泻与维生素 D 的水平结果一致^[15-16]。维生素 D 缺乏导致腹泻增多的原因可能与以下因素有关: 一方面, 临床有研究发现维生素 D 可上调黏膜上皮细胞紧密连接蛋白的表达, 增强肠上皮细胞的黏附能力和屏障功能, 减少细菌和毒素入侵, 炎症细胞浸润程度降低, 可减轻肠道黏膜损伤^[17]; 另一方面, 维生素 D 可抑制肠道平滑肌收缩及肠蠕动, 从而减少腹泻和腹痛等, 维生素 D 缺乏时肠蠕动加快、肠吸收能力下降, 进一步导致维生素 D 及其他营养素吸收减少, 影响患者预后^[18]; 此外, 维生素 D 影响肠道菌群的组成和多样性, 维生素 D 缺乏可导致肠道菌群失衡, 破坏肠道稳态^[19]。

本研究发现, 腹泻患儿免疫功能较低, 表现为 IgA、IgG、IgM、IL-4、IL-10 水平及 CD16/CD56 比值均明显降低, WBC、CRP、PCT、INF- γ 、IL-2 水平均明显升高, 并且急性期炎症反应相关指标、体液免疫指标、细胞免疫指标、炎症细胞因子水平与血清 25-(OH)D₃ 水平均存在一定相关性。维生素 D 缺乏导致患儿免疫功能低下及炎症细胞因子水平升高的原

因可能有以下几点:(1)维生素 D 可促进 T、B 淋巴细胞的分化与成熟,进而增强机体免疫功能,当其缺乏时免疫细胞的分化和成熟过程受阻,导致免疫细胞数量减少,免疫功能减弱,影响机体适应性免疫功能发挥^[20];(2)维生素 D 通过抑制 TNF- α 、INF- γ 的产生和释放,减轻炎症反应的强度和程度^[21];(3)维生素 D 水平降低可能导致 VDR 的表达或活性下降^[22],其主要功能是促进隐窝和绒毛基部未成熟肠细胞的分化^[23],导致肠道抵御外界病原体入侵的能力降低,肠道炎症细胞因子水平升高。

综上所述,急性腹泻患儿血清 25-(OH)D₃ 水平和免疫功能较低,且二者存在一定相关性,血清 25-(OH)D₃ 水平降低可影响患儿的正常免疫功能,增加儿童腹泻发生率。对于急性腹泻患儿可在其他常用检测指标的基础上密切关注维生素 D 水平,及时给予补充,以改善患儿临床症状,提高腹泻治愈率。

参考文献

- [1] HARTMAN R M, COHEN A L, ANTONI S, et al. Risk factors for mortality among children younger than age 5 years with severe diarrhea in low-and middle-income countries: findings from the world health organization-coordinated global rotavirus and pediatric diarrhea surveillance networks[J]. *Clin Infect Dis*, 2023, 76(3): 183.
- [2] BLACK R, FONTAINE O, LAMBERTI L, et al. Drivers of the reduction in childhood diarrhea mortality 1980 – 2015 and interventions to eliminate preventable diarrhea deaths by 2030[J]. *J Glob Health*, 2019, 9(2): 020801.
- [3] TUNCALP Ö, ROGERS L M, LAWRIE T A, et al. WHO recommendations on antenatal nutrition; an update on multiple micronutrient supplements[J]. *BMJ Glob Health*, 2020, 5(7): e003375.
- [4] GUBATAN J, MEHIGAN G A, VILLEGAS F, et al. Cathelicidin mediates a protective role of vitamin D in ulcerative colitis and human colonic epithelial cells[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2020, 26(6): 885-897.
- [5] HASSANSHAHI M, ANDERSON P H, SYLVESTER C L, et al. Current evidence for vitamin D in intestinal function and disease[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2019, 244(12): 1040-1052.
- [6] 中华医学会儿科学分会消化学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 中国儿童急性感染性腹泻病临床实践指南[J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(7): 483-488.
- [7] MUNNS C F, SHAW N, KIELY M, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(2): 394-415.
- [8] 张成明, 宋凯, 姜艳, 等. 25-羟基维生素 D₃ 研究进展[J]. *山东化工*, 2023, 52(8): 114-116.
- [9] BELLASI A, GALASSI A, MANGANO M C A, et al. Vitamin D metabolism and potential effects of vitamin D receptor modulation in chronic kidney disease [J]. *Curr Drug Metab*, 2017, 18(7): 680-688.
- [10] 宋建刚, 庞随军, 赵力芳. 血清 25-羟维生素 D 与儿童免疫功能、钙磷代谢及呼吸道感染的关系[J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(10): 1323-1325.
- [11] 邢娜, 任立红. 儿童血清维生素 D 水平、自噬、免疫调节及机体各系统疾病的相关性综述[J]. *中国儿童保健杂志*, 2020, 28(3): 288-291.
- [12] 邹玮. 感染性腹泻患儿血清 25 羟维生素 D 表达与免疫功能的关系[J]. *中国临床医生杂志*, 2021, 50(2): 235-238.
- [13] 季松茂, 谢月娟, 徐振兴. 维生素 D 对急性腹泻患儿血清 25(OH)D 与炎症因子水平的影响[J]. *中国热带医学*, 2017, 17(11): 1138-1140.
- [14] 吕飞, 史俊奇, 蔡鑫君. 维生素 D 对急性腹泻患儿血清 25(OH)D 与炎症因子水平的影响[J]. *全科医学临床与教育*, 2017, 15(5): 506-508.
- [15] 马娟, 张艳虹, 李天如, 等. 青海省儿童轮状病毒腹泻与维生素 A、D、E 水平研究[J]. *国际病毒学杂志*, 2021, 28(3): 254-256.
- [16] 马浩杰, 侯瑞英. 0~59 月龄儿童轮状病毒性腹泻流行病学及影响因素分析[J]. *中国临床医生杂志*, 2023, 51(5): 605-608.
- [17] MALAGUARNERA L. Vitamin D and microbiota: two sides of the same coin in the immunomodulatory aspects [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 79: 106112.
- [18] 王兴国. 维生素 D 新知[J]. *健康*, 2012, 33(7): 17.
- [19] BASHIR M, PRIETL B, TAUSCHMANN M, et al. Effects of high doses of vitamin D₃ on mucosa-associated gut microbiome vary between regions of the human gastrointestinal tract[J]. *Eur J Nutr*, 2016, 55(4): 1479-1489.
- [20] 常虹, 杨暉, 张军, 等. 维生素 D 在炎症性肠病中对细胞因子的影响[J]. *河北医学*, 2023, 29(4): 698-702.
- [21] LINDFORS K, CIACCI C, KURPPA K, et al. Coeliac disease[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 3.
- [22] AYDEMIR Y, ERDOGAN B, TÜRKELI A. Vitamin D deficiency negatively affects both the intestinal epithelial integrity and bone metabolism in children with celiac disease[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2021, 45(4): 101523.
- [23] LI Y C, CHEN Y Z, DU J. Critical roles of intestinal epithelial vitamin D receptor signaling in controlling gut mucosal inflammation[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2015, 148: 179-183.