

• 综 述 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 08. 026

维生素 D 与儿童重症手足口病关联性的研究进展^{*}

曾 倩 综述, 吕 欣[△]审校

山东大学附属儿童医院检验科, 山东济南 250022

摘 要:重症手足口病(HFMD)病情进展快、病死率高,严重威胁儿童的健康。维生素 D 是一种脂溶性维生素,主要作用是调节人体的钙磷代谢,其缺乏与 HFMD 病情严重程度具有相关性。该文就维生素 D 及其相关受体改变与儿童 HFMD 关联性的研究进展进行综述。

关键词:手足口病; 维生素 D; 维生素 D 受体; 儿童

中图法分类号:R512. 5; R729

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)08-1136-04

Research progress on the association between vitamin D and severe hand-foot-and-mouth disease in children^{*}

ZENG Qian, LYU Xin

Department of Clinical Laboratory, Children's Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan, Shandong 250022, China

Abstract: Severe hand-foot-and-mouth disease (HFMD) progresses rapidly and causes high mortality, which is a serious threat to children's health. Vitamin D (VitD) is a fat-soluble vitamin which can regulate the metabolism of calcium and phosphorus in the body. Some studies have found that deficiency of VitD is associated with the severity of HFMD. This article reviews the research progress on the association between changes in vitamin D and its related receptors and HFMD in children.

Key words: hand-foot-and-mouth disease; vitamin D; vitamin D receptor; children

手足口病(HFMD)是一种由肠道病毒引起的常见儿童传染病,多发生于 5 岁以下儿童,临床主要表现为发热、手、足、臀部皮疹及口腔疱疹。多数患儿预后良好,少数患儿可并发无菌性脑膜炎、神经肺源性水肿和心肌炎等,发展为重症 HFMD。重症 HFMD 病情进展快、病死率高,严重威胁儿童健康,早期发现重症 HFMD 对降低儿童 HFMD 病死率有重大价值,但是目前临床仍然没有重症 HFMD 的早期理想标志物^[1-3]。目前,有研究发现,维生素 D 水平及其相关受体改变与重症 HFMD 的发生和发展密切相关^[3],现将其研究进展综述如下。

1 维生素 D 的生物学特性

维生素 D 是一种脂溶性维生素,主要由人体皮肤经紫外线照射后合成。肝脏中维生素 D 被第 1 次羟基化形成 25 羟维生素 D[25(OH)D],25(OH)D 生物活性稳定,是实验室确定维生素 D 水平的常用检测指标;肾脏中维生素 D 经历第 2 次羟基化,形成具有生物活性的 1,25 二羟维生素 D[1,25(OH)2D],其能够与维生素 D 受体(VDR)结合发挥生物作用^[4]。

维生素 D 是反映儿童营养状况的指标,既往用来评估骨骼生长发育情况,近年来有研究发现,维生素

D 缺乏与儿童多种感染性疾病具有相关性,且维生素 D 可维持黏膜屏障完整性并参与调节机体免疫功能,其缺乏可导致机体对病毒的易感性增加^[5-8]。

2 维生素 D 缺乏能够作为重症 HFMD 的危险因素

维生素 D 是儿童生长发育所必需的维生素,其缺乏不仅影响儿童各个系统的发育,还是病毒性疾病的重要危险因素,并且与疾病的严重程度具有相关性。一项关于轻、重及危重症 HFMD 患儿的前瞻性观察研究[共纳入 89 例 HFMD 患儿(52 例重症,37 例危重症)和 59 例健康儿童]发现,危重症 HFMD 患儿维生素 D 水平较轻症和重症患儿均明显降低($P < 0.05$),维生素 D 水平越低表明病情严重程度和死亡风险越高,更容易出现脑炎、肺水肿、循环衰竭等并发症^[9];Logistic 回归分析表明,维生素 D 缺乏是影响重症 HFMD 患儿 14 d 病死率的独立危险因素^[9]。

近几年有大量相关研究均证实,危重症 HFMD 患儿维生素 D 水平明显降低,与 HFMD 的严重程度及预后均呈负相关^[10-16]。有学者通过观察 206 例 HFMD 患儿和 94 例健康儿童维生素 D、血清循环 DNA(cfDNA)、心肌酶谱水平变化及心电图检查计算 QT 间期离散度(QTcd)共同分析其与心肌损害的关系

^{*} 基金项目:济南市卫生健康委员会科技计划项目(2020-4-87)。

[△] 通信作者, E-mail: kokoxin25@163. com。

系发现,维生素 D 水平与 cfDNA、心肌酶学指标及 QTcd 均呈负相关($P < 0.05$),可作为完善重症 HFMD 患儿继发心肌损害预警机制的补充,为临床诊断、病情评估及治疗提供参考^[17]。李雪红等^[18]检测 HFMD 合并脑炎患儿(45 例)和单纯 HFMD 患儿(45 例)的血清维生素 D 水平并探讨其与神经损伤的关系结果显示,合并脑炎患儿血清维生素 D 水平明显下调($P < 0.05$),Pearson 相关分析结果提示,维生素 D 水平与神经损伤的重要指标 C 反应蛋白、S100 蛋白及神经特异性烯醇化酶水平平均呈负相关,相关系数分别为 -0.306 、 -0.342 、 -0.467 ,为 HFMD 合并脑炎的早期发现提供了重要预警信息。

维生素 D 水平能够较好地地区分轻症双重症 HFMD 患儿,是心肌损伤、脑炎、肺水肿等严重并发症发生的高危因素,可指导临床医生对患儿进行早期监测及干预治疗,从而降低危重症发生率及患儿病死率。有研究表明,补充维生素 D 对治疗肝炎效果有重大影响,可明显降低病毒载量,但补充维生素 D 是否能够预防 HFMD 还缺乏相关研究,亟须开展关于儿童同质群体补充维生素 D 在治疗重症 HFMD 效果的相关临床试验^[19]。

3 VDR 与重症 HFMD

VDR 是一种配体诱导转录因子,属于核受体超家族成员,通过与维生素 D 活性代谢产物 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 结合而被激活。VDR 表达分布非常广泛,包括皮肤、骨骼、肾脏、胃肠道等经典靶器官,也涉及单核/巨噬细胞、树突状细胞和淋巴细胞等多种免疫细胞,因而维生素 D 能够参与机体钙磷调节、炎症反应及免疫应答等重要过程^[20-21]。VDR 基因变异会改变 VDR 蛋白的表达并影响维生素 D 水平,是维生素 D 缺乏的关键性因素。

鉴于上述原因,LI 等^[22]学者展开病例对照研究,评估编码 VDR 基因的单核苷酸多态性(SNP)及肠道病毒 71 型(EV71)相关 HFMD 严重程度的关系,以及与维生素 D 水平的关系,结果显示,在 VDR 基因 3'-UTR 区的 rs11574129(G vs. A; $OR = 0.343$, $P = 0.002$)和 rs739837 SNP(T vs. G; $OR = 0.558$, $P = 0.025$)会降低重症 EV71 相关 HFMD 风险;基因型 AA(rs11574129)和基因型 GG(rs739837)与血清维生素 D 水平降低具有显著相关性($P < 0.05$)。其还对另一常见导致 HFMD 的肠道病毒柯萨奇病毒 A16 型(CA16)进行了相似的病例对照研究,VDR 基因 rs11574129 多态性与 CA16 相关 HFMD 病例存在显著相关性(GA vs. GG; $OR = 0.068$, $P = 0.023$; GA+AA vs. GG; $OR = 0.322$, $P = 0.047$),GG 基因型的血清维生素 D 水平 $[(20.01 \pm 1.24) \text{ ng/mL}]$ 相对于 GA 基因型 $[(29.55 \pm 8.14) \text{ ng/mL}]$ 和 AA 基因型 $[(29.04 \pm 8.25) \text{ ng/mL}]$ 明显降低^[23]。表明 VDR rs11574129 可能影响 CA16 相关 HFMD 的遗传易

感性。

为了探讨 VDR 参与 HFMD 的发病机制,LI 等^[22]对重症 HFMD 患儿进行 VDR 启动子甲基化检测用以评价 VDR 基因的表观遗传调控状态,结果显示,重症 HFMD 患儿 VDR 启动子 DNA 甲基化水平明显低于健康对照组和轻症患儿($P < 0.05$),VDR 启动子甲基化与病毒感染的进展相关;受试者工作特征曲线分析结果显示,56、68、42、66 4 个 VDR 中的 CpG 位点在区分重症和轻症 HFMD 方面具有良好的诊断潜力,曲线下面积(AUC)分别为 0.730、0.699、0.694、0.693。提示确定 VDR 启动子的状态可能有助于临床医生采用适当的策略预防和治疗重症 HFMD^[24]。体外细胞研究证实,HFMD 病毒感染后 VDR mRNA 和蛋白表达均明显降低($P < 0.01$),而过表达 VDR 可逆转病毒感染导致的细胞死亡、凋亡或线粒体膜破裂^[25]。表明维生素 D 水平和 VDR 可能与重症 HFMD 的发病机制有关。

能够影响维生素 D 水平的除 VDR 外,CYP2R1、CYP27B1、CYP24A1 和 GC 基因也是维生素 D 代谢、转运和发挥功能的关键基因,它们发生基因变异及表观遗传学改变能够影响维生素 D 水平。有研究发现上述基因的 SNP 改变不但与维生素 D 水平具有明显相关性,而且还能够参与疾病的诊断和治疗过程^[26]。目前,虽然缺乏对于这些基因在 HFMD 患儿预防、诊断中的应用研究,但这些能够影响维生素 D 水平的基因一定与 HFMD 的发生和发展具有关联性,仍需进行精密、科学的验证。

4 维生素 D 和 VDR 参与 HFMD 的机制探讨

HFMD 病毒进入机体后首先与受体结合进入细胞,感染初期病毒在患儿口咽及肠道等部位的淋巴结大量复制繁殖,产生一定数量后释放入血液,病毒经血液循环侵犯患儿各个靶器官(皮肤、黏膜、心脏、肝脏等)并引起相应的临床症状。在此过程中患儿免疫系统发挥重要作用,外周血辅助性 T 淋巴细胞亚群 Th1/Th2 和 Th17/Treg 比值升高,引起机体免疫功能失调,血清白细胞介素(IL)-4、IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子- α 、干扰素- γ 等细胞因子水平均明显升高,且随着病情进展细胞因子水平越来越高,重症 HFMD 患儿存在病毒感染导致的免疫功能失衡和异常炎症反应^[27-28]。由此表明免疫调节失衡及炎症细胞因子在重症 HFMD 的发生和发展中扮演着重要的角色。

维生素 D 是一种人体必需的一类固醇衍生物,其活性形式通过与 VDR 结合被激活,VDR 在各种免疫细胞中表达,包括单核细胞、巨噬细胞、B 淋巴细胞、T 淋巴细胞及树突状细胞,表明维生素 D 是重要免疫调节剂中的一员,它能够调节先天和适应性免疫反应并在炎症级联反应中发挥重要作用^[29-30]。VDR 的遗传多态性及甲基化修饰均可影响维生素 D 的状态,被认为是维生素 D 缺乏的关键因素^[31]。维生素 D 水平、

VDR 表达和 VDR 活性降低均与 HFMD 严重程度具有明显的关联性,均可作为导致重症 HFMD 的高危因子。

5 小 结

维生素 D 水平、VDR 表达和 VDR 活性降低均为重症 HFMD 的危险因素,其与重症 HFMD 的发生和发展密切相关,本文仅对维生素 D 参与 HFMD 的机制进行了初步探讨。但是对于维生素 D 与重症 HFMD 的具体发病机制仍然有很多问题急需解决,为此需要进行更大规模精心设计的基础及临床研究进一步阐明维生素 D 与重症 HFMD 的关系,并进行补充维生素 D 对于重症 HFMD 的预防及疗效的相关研究,为重症 HFMD 的早期诊断、治疗和预防提供新思路。

参考文献

- [1] 张静,李秀惠,李丽,等.手足口病病原学和流行病学研究进展[J].中华流行病学杂志,2022,43(5):771-783.
- [2] 任敏睿,崔金朝,聂陶然,等.2008—2018 年中国手足口病重症病例流行病学特征分析[J].中华流行病学杂志,2020,41(11):1802-1807.
- [3] 朱琳,宋春兰,崔亚杰,等.手足口病患者血清脂联素和胰岛素样生长因子-1 水平变化及其临床意义[J].中国临床新医学,2020,13(4):381-385.
- [4] DANKERS W, COLIN E M, VAN HAMBURG J P, et al. Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential[J]. Front Immunol, 2017, 7: 697.
- [5] MOHAN M, CHERIAN J J, SHARMA A. Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19 [J]. PLoS Pathog, 2020, 16(9): e1008874.
- [6] YISAK H, EWUNETEI A, KEFALE B, et al. Effects of Vitamin D on COVID-19 infection and prognosis: a systematic review[J]. Risk Manag Healthc Policy, 2021, 14: 31-38.
- [7] LANG P O, ASPINALL R. Vitamin D status and the host resistance to infections: what it is currently (not) understood[J]. Clin Ther, 2017, 39(5): 930-945.
- [8] MURAYAMA A, KATO T. Inhibition of hepatitis C virus by vitamin D[J]. Vitamins and Hormones, 2021, 117: 227-238.
- [9] DANG H X, LIU C J, LI J, et al. Clinical significance and prognostic effect of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in critical and severe hand, foot and mouth disease[J]. Nutrients, 2017, 9(5): 478.
- [10] 宋鹤,张玉凤,邓慧玲,等.血清 25-羟基维生素 D 水平与肠道病毒 71 型手足口病患者重症化的关联性[J/CD].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2020,14(1):40-45.
- [11] 李存桂,姚彦莉,陈果,等.手足口病患者血清 25-羟基维生素 D 浓度与疾病严重程度及预后的关系[J].热带医学杂志,2019,19(5):637-640.
- [12] 苍旻,谢国锦,李松涛,等.血清维生素 D 与重症手足口病患儿临床表现的关系[J].南京医科大学学报(自然科学版),2019,39(9):1341-1344.
- [13] 曲美玲,夏治群,孙美慧.手足口病患者血清维生素 D 的检测结果研究[J/CD].国际感染杂志(电子版),2020,9(1):99.
- [14] 吉才润,邱成英,邓颖云,等.手足口病患者血清 25-羟基维生素 D 水平的临床意义及预后影响[J].中国实验诊断学,2019,23(10):1688-1692.
- [15] 夏金星,段达荣,邹金艳.手足口病患者血清 25-羟基维生素 D 的检测结果分析[J].中国卫生检验杂志,2019,29(6):734-736.
- [16] 邓慧玲,张玉凤,宋鹤,等.维生素 A、维生素 D 水平与柯萨奇病毒 A6 型手足口病重症化的关联性研究[J].中华实用儿科临床杂志,2020,35(18):1394-1397.
- [17] 张维娜,张雪娇,王建国.手足口病患者血清 cfDNA、25(OH)D 水平变化及其与心肌损害的关系[J].山东医药,2020,60(35):57-59.
- [18] 李雪红,宋春兰,郭彩丽,等.维生素 D 水平与重症手足口病患者脑神经损伤的关系[J].中国实用神经疾病杂志,2020,23(2):135-139.
- [19] HU Y C, WANG W W, JIANG W Y, et al. Low vitamin D levels are associated with high viral loads in patients with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC gastroenterology, 2019, 19(1): 84.
- [20] 陈媛,李亚萍,张玉凤,等.维生素 D 受体在手足口病患者中的表达及其临床意义[J].中国小儿急救医学,2022,29(1):55-59.
- [21] KIANI A, MOHAMADI-NORI E, VAISI-RAYGANI A, et al. Vitamin D-binding protein and vitamin D receptor genotypes and 25-hydroxyvitamin D levels are associated with development of aortic and mitral valve calcification and coronary artery diseases[J]. Mol Biol Rep, 2019, 46(5):5225-5236.
- [22] LI Y P, DENG H L, XU L H, et al. Association of polymorphisms in the vitamin D receptor gene with severity of hand, foot, and mouth disease caused by enterovirus 71 [J]. J Med Virol, 2019, 91(4):598-605.
- [23] LI Y P, WANG M Q, DENG H L, et al. Association of polymorphisms in the vitamin D receptor gene with susceptibility to and severity of hand, foot, and mouth disease caused by coxsackievirus A16 [J]. J Med Virol, 2020, 92(3):271-288.
- [24] LI Y P, DENG H L, WANG W J, et al. Vitamin D receptor gene methylation in patients with hand, foot, and mouth disease caused by enterovirus 71 [J]. Arch Virol, 2020, 165(9):1979-1985.
- [25] QU M, DI S, ZHANG S, et al. Vitamin D receptor protects glioblastoma A172 cells against Coxsackievirus A16 infection induced cell death in the pathogenesis of hand, foot, and mouth disease[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 493(2):952-956.
- [26] RAHMAN K L, AKHTER Q S, RAHMAN M S, et al. Genetic variations of CYP2R1 (rs10741657) in Bangladeshi adults with low serum 25(OH)D level-A pilot study

[J]. PloS One, 2021, 16(11): e0260298.

[27] 何媛, 周小娟, 何巍巍, 等. 手足口病患儿 Th17/Treg 及其相关细胞因子的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(15): 84-86.

[28] ZHANG X, SHI J, YE X, et al. Coxsackievirus A16 utilizes cell surface heparan sulfate glycosaminoglycans as its attachment receptor[J]. Emerg Microbes Infect, 2017, 6(7): e65.

[29] BATTISTINI C, BALLAN R, HERKENHOFF M E, et al. Vitamin D modulates intestinal microbiota in inflammatory bowel diseases[J]. Int J Mol Sci, 2020, 22(1): 362.

[30] CZAJA A J, MONTANO-LOZA A J. Evolving Role of Vitamin D in Immune-Mediated Disease and Its Implications in Autoimmune Hepatitis[J]. Dig Dis Sci, 2019, 64(2): 324-344.

[31] BOOTH D R, DING N, PARNELL G P, et al. Cistromic and genetic evidence that the vitamin D receptor mediates susceptibility to latitude-dependent autoimmune diseases[J]. Genes Immun, 2016, 17(4): 213-219.

(收稿日期: 2022-09-23 修回日期: 2022-12-31)

• 综 述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 08. 027

C 反应蛋白检测与应用的研究进展*

陈 曦¹, 崔丽丽¹, 张 然², 何太平¹, 顾大勇³综述, 李华文^{1△} 审校
1. 广东医科大学公共卫生学院, 广东东莞 523808; 2. 深圳国际旅行保健中心深圳海关口岸门诊部, 广东深圳 518033; 3. 深圳市第二人民医院/深圳大学第一附属医院检验科, 广东深圳 518035

摘 要: C 反应蛋白(CRP)作为一种炎症反应的标志物, 自发现以来受到了广泛关注, 其在炎症反应中的生理功能逐渐被研究证实, 其水平变化与人体健康状况密切相关, 已在临床广泛应用。临床需要多种检测 CRP 水平的方法。随着检测技术的发展, 更具灵敏度的检测方法被应用于检验工作, 使 CRP 检测在临床应用中发挥更加充分的作用。该文就 CRP 的生理功能、检测方法及临床应用等方面的最新研究进展综述如下。
关键词: C 反应蛋白; 超敏 C 反应蛋白; 心血管疾病
中图法分类号: R446. 1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2023)08-1139-04

Research progress in detection and application of C reactive protein*
CHEN Xi¹, CUI Lili¹, ZHANG Ran², HE Taiping¹, GU Dayong³, LI Huawen^{1△}
1. School of Public Health, Guangdong Medical University, Dongguan, Guangdong 523808, China ;
2. Department of Outpatient, Shenzhen International Travel Health Center of Shenzhen Customs Port, Shenzhen, Guangdong 518033, China ; 3. Department of Clinical Laboratory, Shenzhen Second People's Hospital/First Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen, Guangdong 518035, China
Abstract: C reactive protein (CRP), as a marker of inflammation, has been widely studied since its discovery. Its physiological function in inflammation has been gradually confirmed by studies. The change of CRP level is closely related to the health status of human body, and it has been widely used in clinic. A variety of CRP level detection methods have been developed for clinical needs. With the development of detection technology, more sensitive detection methods have been applied to test work, making CRP detection play a more full role in clinical application. This article reviews the latest research progress in the physiological function, detection methods and clinical application of CRP.

Key words: C reactive protein; hypersensitivity C reactive protein; cardiovascular disease
C 反应蛋白(CRP)是一种人类典型的急性时相反应蛋白, 最初在肺炎链球菌感染患者血液中被发现, 因其在钙离子(Ca²⁺)存在的情况下可以与肺炎链球菌荚膜 C-多糖的磷酸胆碱残基(Pch)发生反应而得名。健康人血液 CRP 水平通常极低, 一般低于 5 μg/mL, 在受到急性炎症反应刺激后 CRP 的血浆水平可明显升高至正常水平的 100~1 000 倍。随着检测技术的发展与临床检验的需要, CRP 检测的灵敏度逐渐提升, 目前检验工作中常用的胶乳增强透射免疫比浊法、速率散射免疫比浊法等均可以快速检测低水平超

* 基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金项目(2021A1515220084); 深圳市科技计划项目(ZDSYS20210623092001003、GJHZ20200731095604013)。
△ 通信作者, E-mail: chineseli@163. com。