

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.03.004

论著·临床研究

川崎病患儿 25-羟基维生素 D₃ 水平变化及意义

张远达 李荣敏 冀超玉 张小龙 张瑜 董青伟 马蕾

(保定市儿童医院儿内科, 河北 保定 071000)

[摘要] **目的** 研究川崎病(KD)患儿血清 25-羟基维生素 D₃ [25-(OH)D₃] 水平的变化及意义。**方法** 收集 2012 年 1 月至 2015 年 8 月 242 例 KD 患儿的临床资料, 根据有无冠状动脉损伤(CAL)分为 CAL 组(63 例)和非 CAL 组(NCAL, 179 例), 并且按照 IVIG 治疗效果分为 IVIG 敏感组(219 例)和 IVIG 无反应组(23 例)。选择同期 40 例健康儿童(对照组)和急性上呼吸道感染患儿 40 例(上感组)为对照, 通过酶联免疫法检测各组血清 25-(OH)D₃ 水平。**结果** IVIG 治疗前: 上感组、NCAL 组和 CAL 组 25-(OH)D₃ 水平低于对照组($P<0.05$), 以 CAL 组最低($P<0.05$); 上感组、IVIG 敏感组和 IVIG 无反应组 25-(OH)D₃ 水平均低于对照组($P<0.05$), 以 IVIG 无反应组最低($P<0.05$)。IVIG 治疗后: CAL 组的 25-(OH)D₃ 水平低于 NCAL 组及对照组($P<0.05$); IVIG 无反应组的 25-(OH)D₃ 水平低于 IVIG 敏感组及对照组($P<0.05$), 以 IVIG 无反应组最低($P<0.05$)。**结论** KD 患儿 25-(OH)D₃ 水平下降, 而且降低越明显, 出现 CAL 以及无反应型 KD 的可能性越大。

[中国当代儿科杂志, 2016, 18(3): 211-214]

[关键词] 川崎病; 25-羟基维生素 D₃; 冠状动脉损伤; 儿童

Changes in 25-hydroxyvitamin D₃ level and its significance in children with Kawasaki disease

ZHANG Yuan-Da, LI Rong-Min, JI Chao-Yu, ZHANG Xiao-Long, ZHANG Yu, DONG Qing-Wei, MA Lei. Department of Pediatrics, Baoding Children's Hospital, Baoding, Hebei 071000, China (Email: ydzhang666@163.com)

Abstract: Objective To investigate the changes in the serum level of 25-hydroxyvitamin D₃ [25-(OH)D₃] and its significance in children with Kawasaki disease (KD). **Methods** The clinical data of 242 KD children were collected. According to the presence or absence of coronary artery lesion (CAL), these children were classified into CAL group (63 children) and non-CAL (NCAL) group (179 children). According to the efficacy of intravenous immunoglobulin (IVIG), these children were classified into IVIG-sensitive group (219 children) and no-IVIG-response group (23 children). A total of 40 healthy children (control group) and 40 children with acute upper respiratory tract infection (AURI group) were enrolled as controls. Enzyme-linked immunosorbent assay was applied to measure the serum level of 25-(OH)D₃. **Results** Before IVIG treatment, the AURI, NCAL, and CAL groups had significantly lower serum levels of 25-(OH)D₃ than the control group ($P<0.05$); the CAL group had a significantly lower serum level of 25-(OH)D₃ than the AURI and NCAL groups ($P<0.05$); the AURI, IVIG-sensitive, and no-IVIG-response groups had significantly lower serum levels of 25-(OH)D₃ than the control group ($P<0.05$); the no-IVIG-response group had a significantly lower serum level of 25-(OH)D₃ than the AURI and IVIG-sensitive groups ($P<0.05$). After IVIG treatment, the CAL group had a significantly lower serum level of 25-(OH)D₃ than the NCAL and control groups ($P<0.05$); the no-IVIG-response group had a significantly lower serum level of 25-(OH)D₃ than the IVIG-sensitive and control groups ($P<0.05$). **Conclusions** KD children may experience a reduction in the serum level of 25-(OH)D₃. With a greater reduction in the serum level of 25-(OH)D₃, the possibility of CAL and KD with no response to treatment increases.

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(3): 211-214]

Key words: Kawasaki disease; 25-hydroxyvitamin D₃; Coronary artery lesion; Child

[收稿日期] 2015-11-09; [接受日期] 2016-01-05

[作者简介] 张远达, 男, 学士, 主治医师。

川崎病 (Kawasaki disease, KD) 是一种自身免疫性疾病, 已经成为儿童后天性心脏疾病的主要原因^[1]。目前多认为 KD 是一种自限性疾病, 但也可能出现冠状动脉扩张以及冠状动脉瘤等不良后果^[2-3]。同时在临床工作中发现部分 KD 患儿即便在早期给予静脉丙种球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 治疗, 仍出现了冠状动脉损伤 (coronary artery lesion, CAL), 故早期发现 CAL 是 KD 诊治的重点。另外部分患儿初始 IVIG 治疗无反应, 其原因尚不明确。研究发现, 维生素 D (vitamin, VitD) 可以起到调节免疫功能、抑制炎症反应的作用, 与自身免疫性疾病密切相关^[4], 并且在心血管系统疾病的发病机制中起着重要作用^[5]。目前有关 KD 患儿 25-羟基维生素 D₃[25-(OH)D₃] 水平改变的相关报道较少^[6], 且尚无 VitD 与 KD 患儿 IVIG 治疗反应是否相关的报道。为了解 KD 患儿的 VitD 水平及其与 CAL 和 IVIG 治疗无反应是否相关联, 本研究检测了我院 242 例 KD 患儿的 25-(OH)D₃ 水平, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2012 年 1 月至 2015 年 8 月于保定市儿童医院住院治疗的 242 例 KD 患儿为研究对象, 其中男 138 例、女 104 例, 年龄 10 个月至 6 岁 2 个月, 平均 3.3 ± 1.7 岁。242 例患儿入院时均处于病程的 7 d 以内, 入院前均未给予 IVIG、肾上腺皮质激素及阿司匹林治疗。按照有无 CAL 分为 CAL 组 (63 例) 和非冠状动脉损伤组 (non-CAL, NCAL): 179 例。CAL 组中男 39 例、女 24 例, 年龄 1 岁 1 个月至 5 岁 10 个月, 平均年龄 3.2 ± 1.5 岁; NCAL 组中男 99 例、女 80 例, 年龄 10 个月至 6 岁 2 个月, 平均 3.4 ± 1.7 岁。

另按照 IVIG 治疗效果分为 IVIG 敏感组和 IVIG 无反应组。IVIG 敏感组 219 例, 患儿均在入院后给予首次 IVIG, 36 h 内体温恢复正常并未再复升, 其中男 121 例、女 98 例, 年龄 10 个月至 6 岁 2 个月, 平均年龄 3.3 ± 1.7 岁; IVIG 无反应组 23 例, 首次 IVIG 治疗后无反应, 其中男 17 例、女 6 例, 年龄 1 岁 1 个月至 5 岁 6 个月, 平均年龄 3.2 ± 1.6 岁。

选择同期健康体检儿童 40 例为对照组, 其中男 22 例、女 18 例, 年龄 1 岁至 6 岁 3 个月, 平均年龄 3.3 ± 1.4 岁。另外选择同期诊断为急性上呼吸道感染的患儿 40 例为上感组, 男 23 例、女 17 例, 年龄 1 岁至 6 岁 8 个月, 平均年龄 3.4 ± 1.6 岁。4 组儿童年龄、性别构成上的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

本研究中所有研究对象在近半年内均未使用过维生素 D 及激素, 均除外合并其他疾病且近半月内无感染性疾病病史。

本研究获得医院医学伦理委员会批准及家属书面知情同意。

1.2 诊断标准

KD 诊断标准^[7]: 发热在 5 d 以上, 以下 5 项临床表现中至少符合 4 项者, 并除外其他疾病: (1) 双侧球结合膜充血; (2) 多形性皮疹; (3) 颈部淋巴结肿大; (4) 口唇充血、皲裂, 口腔黏膜弥漫性充血, 草莓舌; (5) 急性期掌跖红斑, 手足硬性水肿; 恢复期指趾末端膜状脱皮。发热在 5 d 以上, 临床表现不足 4 项者, 心脏彩超出现 CAL 改变, 诊断为不完全性 KD。

CAL 判断标准^[7]: (1) 冠状动脉内膜回声增强, (2) 冠状动脉扩张标准: ≤ 3 岁, 冠脉内径 ≥ 2.5 mm; 3 岁 ~, ≥ 3.0 mm; 9~14 岁, ≥ 3.5 mm。

无反应型 KD 的判断标准^[8]: 首次 IVIG 治疗后 36 h 仍发热 (体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$), 或者应用 IVIG 治疗 2~7 d 后 KD 临床症状再现 (发热及至少 1 项其他临床表现), 除外继发感染。

1.3 标本采集

KD 患儿入院后 (发病后 5~7 d), 在予以 IVIG 和阿司匹林治疗前、以及 IVIG 治疗后的恢复期分别采集空腹静脉血 2 mL。健康儿童及急性上呼吸道感染儿童留取清晨空腹静脉血 2 mL, 离心后放置于 -70°C 冰箱中保存备用。

1.4 血清 25-(OH)D₃ 水平的检测

采用酶联免疫法, 由专人按试剂盒说明书进行检测。试剂盒购自北京博晖创新光电技术股份有限公司。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析, 计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采

用方差分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IVIG 治疗前各组 25-(OH)D₃ 水平比较

治疗前, 上感组、NCAL 组及 CAL 组患儿 25-(OH)D₃ 水平均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); CAL 组患儿 25-(OH)D₃ 水平低于上感组和 NCAL 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); NCAL 组患儿 25-(OH)D₃ 水平与上感组相比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

表 1 治疗前各组 25-(OH)D₃ 水平分析 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

组别	例数	25-(OH)D ₃
对照组	40	40 $\pm$ 10
上感组	40	22 $\pm$ 5 ^a
NCAL 组	179	22 $\pm$ 5 ^a
CAL 组	63	15 $\pm$ 4 ^{a,b,c}
<i>F</i> 值		211.68
<i>P</i> 值		<0.01

注: a 示与对照组比较, $P<0.05$; b 示与上感组比较, $P<0.05$; c 示与 NCAL 组比较, $P<0.05$ 。

治疗前, 上感组、IVIG 敏感组及 IVIG 无反应组患儿 25-(OH)D₃ 水平均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); IVIG 无反应组患儿 25-(OH)D₃ 水平均低于上感组及 IVIG 敏感组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 但是 IVIG 敏感组 25-(OH)D₃ 水平与上感组比较无统计学意义 ($P=0.31$)。见表 2。

表 2 治疗前各组 25-(OH) D₃ 水平分析 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

组别	例数	25-(OH)D ₃
对照组	40	40 $\pm$ 10
上感组	40	22 $\pm$ 5 ^a
IVIG 敏感组	219	21 $\pm$ 6 ^a
IVIG 无反应组	23	14 $\pm$ 4 ^{a,b,c}
<i>F</i> 值		186.1
<i>P</i> 值		<0.01

注: a 示与对照组比较, $P<0.05$; b 示与上感组比较, $P<0.05$; c 示与 NCAL 组比较, $P<0.05$ 。

2.2 IVIG 治疗后各组 25-(OH)D₃ 水平比较

IVIG 治疗后, CAL 组 25-(OH)D₃ 水平低于 NCAL 组及对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 而 NCAL 组与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

表 3 治疗后各组 25-(OH)D₃ 水平分析 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

组别	例数	25-(OH)D ₃
对照组	40	40 $\pm$ 10
NCAL 组	179	39 $\pm$ 6
CAL 组	63	23 $\pm$ 5 ^{a,b}
<i>F</i> 值		159.58
<i>P</i> 值		<0.01

注: a 示与对照组比较, $P<0.05$; b 示与 NCAL 组比较, $P<0.05$ 。

IVIG 治疗后, IVIG 无反应组 25-(OH)D₃ 水平低于 IVIG 敏感组及对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); IVIG 敏感组 25-(OH)D₃ 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 治疗后各组 25-(OH)D₃ 水平分析 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

组别	例数	25-(OH)D ₃
对照组	40	40 $\pm$ 10
IVIG 敏感组	219	36 $\pm$ 8 ^a
IVIG 无反应组	23	20 $\pm$ 4 ^{a,b}
<i>F</i> 值		53.85
<i>P</i> 值		<0.01

注: a 示与对照组比较, $P<0.05$; b 示与 NCAL 组比较, $P<0.05$ 。

3 讨论

维生素 D 是重要的类固醇激素, 参与了人体内多种病理生理过程, 其水平的改变与多个系统的疾病相关。目前多数临床资料认为 VitD 缺乏会增加心血管疾病的发病率^[9], VitD 缺乏也与儿童风湿性疾病密切相关^[10]。本研究显示, 在 IVIG 治疗前, KD 和上感患儿的 25-(OH)D₃ 水平均低于健康儿童, 合并 CAL 者 25-(OH)D₃ 水平明显低于

NCAL 患儿和急性上感患儿。提示 25-(OH)D₃ 水平下降并非 KD 的特异性改变,但对于 KD 患儿,25-(OH)D₃ 水平下降越明显,则出现 CAL 的可能性越大。

VitD 缺乏与多数慢性炎症有关^[10]。目前认为 KD 患儿在很长时间内存在血管慢性炎症^[11]。本研究显示,在 IVIG 治疗后,CAL 组的 25-(OH)D₃ 水平仍低于对照组和 NCAL 组。IVIG 治疗前后 KD 患儿持续的低 25-(OH)D₃ 水平可能与较长时间的血管慢性炎症有关,甚至部分 KD 患儿在 IVIG 治疗后仍可能出现 CAL。本研究还发现,IVIG 无反应的 KD 患儿 25-(OH)D₃ 水平在 IVIG 治疗前后均明显低于 IVIG 敏感组及健康儿童。提示 25-(OH)D₃ 水平下降越明显,出现 IVIG 治疗无反应的可能性越大。

目前认为 KD 患儿出现 CAL 与炎症反应以及血管内皮功能障碍有关。VitD 可以通过对 T、B 细胞、巨噬细胞、树突状细胞的调节起到减少 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 分泌的作用^[12-14]。而 VitD 缺乏可能导致血管内皮功能障碍^[15]。因此,KD 急性期的血清 VitD 水平下降可以使其抑炎作用明显下降,炎性因子大量产生,出现明显的炎症反应;同时由于血清 VitD 水平的下降导致血管内皮功能障碍,因而出现冠状动脉损伤。

因此,研究川崎病患者血清 25-(OH)D₃ 水平的变化对于预测川崎病是否合并 CAL 及静脉丙球治疗反应有一定临床意义。而予以补充维生素 D 是否可能改善川崎病患者血管内皮功能^[16]、减轻炎症反应^[17]、因而降低 CAL 发生以及静脉丙球治疗无反应的几率,尚需要大量的临床研究来证明。

[参 考 文 献]

- [1] Matsunaga A, Harita Y, Shibagaki Y, et al. Identification of 4-trimethylaminobutyraldehyde dehydrogenase (TMABA-DH) as a candidate serum autoantibody target for Kawasaki Disease[J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0128189.
- [2] Alhammadi AH, Hendaus MA. Comorbidity of Kawasaki disease and group A streptococcal pleural effusion in a healthy child: a case report[J]. Int J Gen Med, 2013, 6: 613-616.
- [3] Bal AK, Prasad D, Pamintuan MAU, et al. Timing of intravenous immunoglobulin treatment and risk of coronary artery abnormalities in children with Kawasaki disease[J]. Pediatr Neonatol, 2014, 55(5): 387-392.
- [4] Jeffery LE, Qureshi OS, Gardner D, et al. Vitamin D antagonises the suppressive effect of inflammatory cytokines on CTLA-4 expression and regulatory function[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0131539.
- [5] Mozos I, Marginean O. Links between Vitamin D deficiency and cardiovascular diseases[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 109275.
- [6] Stagi S, Rigante D, Lepri G, et al. Severe vitamin D deficiency in patients with Kawasaki disease: a potential role in the risk to develop heart vascular abnormalities[J]. Clin Rheumatol, 2015: 1-8.
- [7] Newburger JW, Takahashi M, Gerber MH, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association[J]. Pediatrics, 2004, 114(6): 1708-1733.
- [8] 《中华儿科杂志》编辑委员会,中华医学会儿科学分会心血管学组,中华医学会儿科学分会免疫学组. 川崎病专题讨论会纪要[J]. 中华儿科杂志, 2007, 45(11): 826-830.
- [9] 王新风,邓秀玲,汪南平. 维生素 D 在心血管疾病中的作用[J]. 生理科学进展, 2013, 44(3): 223-226.
- [10] Vojinovic J, Cimaz R. Vitamin D-update for the pediatric rheumatologists[J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2015, 13: 18.
- [11] Nakamura Y. Epidemiology of Kawasaki disease[J]. Nihon Rinsho, 2014, 72(9): 1536-1541.
- [12] Liefwaard MC, Ligthart S, Vitezova A, et al. Vitamin D and c-reactive protein: a mendelian randomization study[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0131740.
- [13] Sommer A, Fabri M. Vitamin D regulates cytokine patterns secreted by dendritic cells to promote differentiation of IL-22-producing T Cells[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0130395.
- [14] Hashemi SM, Mokhtari SM, Sadeqi M, et al. Effect of vitamin D therapy on endothelial function in ischemic heart disease female patients with vitamin D deficiency or insufficiency: a primary report[J]. ARYA Atheroscler, 2015, 11(1): 54-59.
- [15] 高卫卫,李培,施毅. 维生素 D 对免疫系统的调节作用[J]. 中华哮喘杂志(电子版), 2013, 7(4): 43-46.
- [16] Alyami A, Soares MJ, Sherrieff JL, et al. A systematic review protocol examining the effect of vitamin D supplementation on endothelial function[J]. BMJ Open, 2015, 5(6): e006835.
- [17] Kudo K, Hasegawa S, Suzuki Y, et al. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D(3) inhibits vascular cellular adhesion molecule-1 expression and interleukin-8 production in human coronary arterial endothelial cells[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2012, 132(s 3-5): 290-294.

(本文编辑: 王庆红)