

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.04.017

论著 · 临床研究

维生素 D 含量与幼年特发性关节炎的关系

王颖^{1,2} 卢美萍¹ 滕丽萍¹ 郭莉¹ 徐益萍¹ 邹丽霞¹ 童美琴³

(1. 浙江大学医学院附属儿童医院风湿免疫变态反应科, 浙江 杭州 310003;
2. 杭州市中医院儿科, 浙江 杭州 310007; 3. 浙江大学医学院附属儿童医院消化科, 浙江 杭州 310003)

[摘要] **目的** 25 羟维生素 D₃ [25(OH)D₃] 是维生素 D (VitD) 的主要产物, 可反映体内活性 VitD 的绝对含量。该文检测了幼年特发性关节炎 (JIA) 患儿血清 25 羟维生素 D₃ [25(OH)D₃] 水平的变化, 以了解 VitD 含量与 JIA 发病、疾病活动度等的可能关系。**方法** 收集 2013 年 1 月至 2014 年 3 月确诊为 JIA 的 53 例患儿的血清标本, 采用酶联免疫法检测其血清 25(OH)D₃ 水平, 并与同期 106 例正常体检儿童 (对照组) 血清 25(OH)D₃ 水平作比较。并分析 JIA 患儿 25(OH)D₃ 水平与 JIA 亚型、疾病活动度、外周血超敏 C 反应蛋白、血沉的相关性。**结果** 与对照组比较, JIA 组 25(OH)D₃ 水平明显减低 (中位数 42.6 nmol/L vs 49.9 nmol/L, $P < 0.01$)。JIA 组 VitD 严重缺乏比例明显高于对照组 (17.0% vs 6.6%, $P < 0.05$)。JIA 患儿血清 25(OH)D₃ 水平与 JIA 亚型、疾病活动度、C 反应蛋白、血沉无明显相关性。**结论** JIA 儿童 VitD 含量明显减低, VitD 含量降低可能与 JIA 的发生有关, 但 VitD 含量与 JIA 亚型、疾病严重程度及活动性无关。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(4): 375-378]

[关键词] 25 羟维生素 D₃; 幼年特发性关节炎; 儿童

Association of vitamin D concentrations with juvenile idiopathic arthritis

WANG Ying, LU Mei-Ping, TENG Li-Ping, GUO Li, XU Yi-Ping, ZOU Li-Xia, TONG Mei-Qin. Department of Rheumatology Immunology & Allergy, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China (Lu M-P, Email: meipinglu@126.com)

Abstract: Objective 25-Hydroxyvitamin D₃ [25(OH)D₃] is the main product of vitamin D and can reflect the absolute concentration of active vitamin D in the body. This study examined serum 25(OH)D₃ levels in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) in order to explore the association of vitamin D concentrations with the pathogenesis and disease activity of JIA. **Methods** Serum samples were collected from 53 children confirmed as having JIA between January 2013 and March 2014, as well as 106 healthy children (control group) who underwent physical examination in the same period. Serum concentrations of 25(OH)D₃ were measured using ELISA and compared between the cases and healthy controls. The association of serum 25(OH)D₃ levels with JIA subtypes, ACR Pediatric 30 Score, peripheral blood C-reactive protein (CRP), and erythrocyte sedimentation rate (ESR) were analyzed in children with JIA. **Results** Compared with the control group, the JIA group had significantly reduced serum 25(OH)D₃ levels (median: 42.6 nmol/L vs 49.9 nmol/L; $P < 0.01$). The percentage of subjects with severe deficiency of vitamin D in the JIA group was significantly higher than that in the control group (17.0% vs 6.6%; $P < 0.05$). Serum 25(OH)D₃ showed no significant correlations with JIA subtypes, ACR Pediatric 30 Score, CRP, and ESR in children with JIA. **Conclusions** Vitamin D concentrations are significantly decreased in children with JIA. Decreased vitamin D concentrations may be associated with the pathogenesis of JIA. However, vitamin D concentrations may have no correlations with JIA subtypes, disease severity, and disease activity.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(4): 375-378]

Key words: 25-Hydroxyvitamin D₃; Juvenile idiopathic arthritis; Child

[收稿日期] 2014-09-01; [接受日期] 2014-11-16

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81270067)。

[作者简介] 王颖, 女, 硕士研究生, 主治医师。

[通信作者] 卢美萍, 女, 教授, 主任医师。

幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA)是一组以慢性关节滑膜炎为主要特征的最为常见的儿童风湿性疾病,也是儿童残疾的重要原因之一^[1]。其确切病因至今未明,可能与遗传、免疫紊乱和环境因素相关^[1-3]。近年来发现维生素D(VitD)不仅可调节体内钙磷代谢,还具有免疫调节作用,与多种自身免疫疾病如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等相关^[4]。25羟维生素D₃[25-hydroxyvitamin D₃, 25(OH)D₃]是VitD的主要产物,可反映体内活性VitD的绝对含量^[5]。国外已有VitD参与JIA发病机制的研究报道,关于VitD补充疗法是否对JIA具有治疗作用也是目前临床研究的焦点,但尚存在争议^[6-7]。至今国内未见有关VitD含量与JIA关系的文献。本研究对我院确诊为JIA的53例患儿的临床资料进行回顾性分析,探讨VitD含量与JIA发病、疾病活动度及严重度的关系,旨在为JIA的诊治提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象为2013年1月至2014年3月在我院风湿免疫变态反应科住院并确诊为JIA的53例患儿,收集其临床资料并进行回顾性分析,包括患儿一般信息及添加VitD和钙剂情况、体重指数、JIA发病季节、临床亚型、疾病活动度等。JIA诊断及分型均符合2001年国际风湿病联盟(ILAR)关于JIA诊断及分型标准^[2],并经随访至少6个月确诊。其中JIA全身型27例,类风湿因子(RF)阳性多关节型2例,RF阴性多关节型3例,少关节型12例,与附着点炎症相关型9例。

排除标准^[7]:(1)近3个月使用任何剂量的激素、补充VitD和钙剂;(2)伴有其他疾病(1型糖尿病、炎症性肠病、乳糜泻、免疫缺陷);(3)怀孕;(4)近2周有感染史。

106名同期健康体检儿童作为对照组。对照组儿童与JIA组儿童年龄、性别分布差异无统计学意义(表1)。

1.2 血清25(OH)D₃水平的检测

获研究对象家长知情同意后,JIA组在入院当天、对照组在就诊时抽取静脉血2 mL,离心3 min,收集分离血清置-70℃冰箱保存。两组血

标本采集季节分布差异无统计学意义(表1)。采用酶联免疫法检测血清25(OH)D₃水平,按照说明书进行操作(试剂盒购自英国IDS Ltd公司)。依据血清25(OH)D₃水平评估VitD水平^[8-10]:<25 nmol/L(<10 ng/mL)为严重缺乏;25 nmol/L~(10 ng/mL~)为缺乏;50 nmol/L~(20 ng/mL~)为不足;≥75 nmol/L(≥30 ng/mL)为充足。

表1 JIA组和对照组一般资料的比较

组别	例数	年龄[中位数(范围),岁]	男/女(例)	血标本采集季节(春/夏/秋/冬,例)
对照组	106	8.5(1.1,16.2)	67/39	17/10/21/58
JIA组	53	9.0(1.3,16.0)	29/24	9/5/10/29
χ ² (Z)值		(0.566)	1.065	0.035
P值		0.933	0.302	0.998

1.3 JIA疾病活动度的评价

采用ACR Pediatric 30进行JIA疾病活动度的评价,评价体系包括6个方面:(1)活动性关节炎的关节数目;(2)活动受限的关节数目;(3)医生通过视觉类比量表(Visual Analogue Scale)对患者疾病总体状况的评分;(4)患儿或家长通过视觉类比量表对目前疾病总体状况的自我评价;(5)采用儿童健康问卷调查(Childhood Health Questionnaire)进行功能性能力评价;(6)实验室炎症指标:红细胞沉降率、C反应蛋白^[1-2]。

1.4 统计学分析

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行统计学处理与分析。计数资料用例数和百分率表示,组间比较采用χ²检验;计量资料以中位数和范围表示,组间比较采用非参数检验;多因素分析采用多元线性回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组间血清25(OH)D₃水平及VitD状况的比较

与对照组比较,JIA组患儿血清25(OH)D₃水平明显减低,差异有统计学意义(表2);JIA组VitD严重缺乏儿童比例明显高于对照组,差异有统计学意义(表2)。

表 2 两组血清 25(OH)D₃ 水平及 VitD 状况的比较

组别	例数	25(OH)D ₃ [中位数 (范围), nmol/L]	VitD 状况 [n(%)]		
			严重缺乏	缺乏	不足
对照组	106	49.9(20.7~99.2)	7(6.6)	50(47.2)	40(37.7)
JIA 组	53	42.6(14.8~90.8)	9(17.0)	29(54.7)	13(24.5)
$\chi^2(Z)$ 值		(3.071)	2.064	0.976	1.747
P 值		0.002	0.039	0.329	0.081

2.2 JIA 组各亚型患儿血清 25(OH)D₃ 水平的比较

JIA 各亚型患儿间血清 25(OH)D₃ 水平比较差异无统计学意义 (表 3)。

表 3 JIA 组各亚型血清 25(OH)D₃ 水平的比较

[中位数 (范围), nmol/L]

组别	例数	25(OH)D ₃
JIA 全身型	27	43.9(14.8~90.8)
RF 阳性多关节型	2	25.4(21.6~29.1)
RF 阴性多关节型	3	38.6(22.6~46.7)
少关节型	12	47.6(17.8~59.8)
与附着点炎症相关型	9	31.8(23.4~60.5)
Z 值		4.872
P 值		0.301

2.3 JIA 患儿血清 25(OH)D₃ 水平的影响因素

将 JIA 组患儿的性别、年龄、C 反应蛋白、血沉、医生评分、病人评分、活动性关节炎个数、活动受限关节个数、JIA 亚型、季节因素纳入, 进行多元线性回归分析, 模型筛选采用逐步回归法, 最后无一个因素进入回归方程 (表 4)。

表 4 JIA 组患儿血清 25(OH)D₃ 水平影响因素的多元线性回归分析

指标	b	S _b	b'	t	P
常量	51.841	16.503		3.141	0.003
性别	3.982	5.015	0.116	0.794	0.433
年龄	-1.277	0.688	-0.291	1.856	0.072
C 反应蛋白	0.101	0.069	0.353	1.472	0.150
血沉	-0.031	0.104	-0.068	0.300	0.766
医生评分	-3.064	2.948	-0.228	1.039	0.306
病人评分	0.545	3.579	0.034	0.152	0.880
活动性关节炎个数	-1.275	1.328	-0.169	0.960	0.344
活动受限关节个数	0.031	2.422	0.002	0.013	0.990
JIA 亚型	0.882	1.299	0.123	0.679	0.502
季节	4.381	2.493	0.304	1.757	0.088

3 讨论

本研究显示, 与对照组比较, JIA 组儿童血清 25(OH)D₃ 水平明显减低, JIA 组 VitD 严重缺乏儿童比例明显高于对照组。儿童是 VitD 缺乏的高危人群, VitD 缺乏可致骨性和非骨性并发症。近年研究发现 VitD 不仅影响钙磷代谢, 而且具有广泛的生理作用, 是维持人体健康发育必不可少的物质^[4-5,10-12]。VitD 影响免疫炎症, 参与免疫性疾病致非骨性并发症, 如 VitD 抑制多发性硬化相关自身免疫反应, 骨化三醇预防给药可以使大鼠实验性自身免疫性脑脊髓炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 发病高峰延迟, 出现症状后给药则能减轻 EAE 病情, 其作用可能通过改变共刺激分子表达、增加调节性 T 细胞 (Treg) 的比例以及增强 IL-4 的分泌能力等实现^[13]。还有研究发现, VitD 可影响多种免疫细胞及细胞因子, 尤其是减少 Th17 细胞产生细胞因子, 阻止 Th1, 促进 Th2 细胞因子产生, 促进 Th1 向 Th2 转化; 阻止 B 细胞的增殖分化来增加凋亡等, 进而可能与类风湿性关节炎的发生发展相关^[14-17]。关于儿童 JIA 与 VitD 水平相关性研究相对较少, 二者的相关性至今尚无统一结论。尽管 Munekata 等^[18]的研究结果未能显示 JIA 患儿存在血清 25(OH)D₃ 水平下降, 但是, Nisar 等^[6]对 19 篇文献的 JIA 患儿血清 25(OH)D₃ 水平进行 Meta 分析, 显示 82% 患儿存在 VitD 不足。Pelajo 等^[8]对 154 例 JIA 儿童研究发现其中 VitD 缺乏为 13%, VitD 不足为 42%。Bouaddi 等^[19]的研究也显示, JIA 患儿血清 25(OH)D₃ 水平低于正常儿童, VitD 缺乏占 30%, VitD 不足占 45%。

全身型、多关节型 (RF 阳性或阴性)、少关节型和与附着点炎症相关型是 JIA 常见亚型, 关于 VitD 水平与 JIA 各亚型之间的差异, Nisar 等^[6]显示 VitD 水平以全身型 JIA 最低, 多关节型与少关节型之间差异无统计学意义。Szymanska 等^[7]研究发现 VitD 与 JIA 亚型无相关性。本研究结果显示, 血清 25(OH)D₃ 水平从低到高依次为 RF 阳性多关节型、与附着点炎症相关型、RF 阴性多关节型、全身型、少关节型, 但各型之间差异无统计学意义。Gibson 等^[20]研究显示 VitD 结合蛋白 (vitamin D binding protein isoforms) 可作为预测儿童关节炎

进展的指标。

关于 VitD 水平是否与 JIA 严重度及疾病活动性相关,虽然也是研究者关注的热点,但至今尚无统一论。Bouaddi 等^[19]研究显示 VitD 水平与多关节型及单关节型患儿 DAS28 评分呈负相关。Pelajo 等^[8]对 154 例 JIA 患儿研究采用 JADAS-27 评价,发现 VitD 水平与 JADAS-27 无相关性。本研究采用多元线性回归分析,未发现 VitD 水平与 JIA 分型、严重度及疾病活动性等相关。由于相关文献较少,病例数有限,而且评价标准不同,故结论尚有待统一标准进一步临床研究、尤其是临床多中心研究。

综上所述,JIA 患儿存在 VitD 水平缺乏或不足,低水平 VitD 与 JIA 的发生有一定相关性,推测 VitD 补充可能有助于疾病的恢复。VitD 含量的检测可能有助于 JIA 的诊断,但与 JIA 亚型、疾病严重度及活动性无相关性。

【参 考 文 献】

- [1] 郭莉,卢美萍,汤永民,等.新发活动期全身型幼年特发性关节炎血清细胞因子水平分析[J].中国当代儿科杂志,2014,16(12): 1241-1244.
- [2] Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001[J]. J Rheumatol, 2004, 31(2): 390-392.
- [3] 中华医学会儿科学分会免疫学组,《中华儿科杂志》编辑委员会.幼年特发性关节炎(多/少关节型)诊疗建议[J].中华儿科杂志,2012,50(1): 20-26.
- [4] Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations[J]. Ann Rheum Dis, 2007, 66(6): 1137-1142.
- [5] Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations[J]. Pediatrics, 2008, 122(2): 398-417.
- [6] Nisar MK, Masood F, Cookson P, et al. What do we know about juvenile idiopathic arthritis and vitamin D? A systematic literature review and meta-analysis of current evidence[J]. Clin Rheumatol, 2013, 32(6): 729-734.
- [7] Szymanska KJ, Biernacka ZM, Stanczyk J. Vitamin D level in children with juvenile idiopathic arthritis and its correlation with clinical picture of the disease[J]. Reumatologia, 2013, 51(4): 271-276.
- [8] Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Kent DM, et al. 25-Hydroxyvitamin D levels and juvenile idiopathic arthritis: Is there an association with disease activity?[J]. Rheumatol Int, 2012, 32(12): 3923-3929.
- [9] Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, et al. Estimates of optimal vitamin D status[J]. Osteoporos Int, 2005, 16(7): 713-716.
- [10] Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets[J]. J Clin Invest, 2006, 116(8): 2062-2072.
- [11] Holick MF. Vitamin D deficiency[J]. N Engl, 2007, 357(3): 266-281.
- [12] 王晓燕,金春华,吴建新,等.血清 25-羟维生素 D 在佝偻病诊断中的应用价值[J].中国当代儿科杂志,2012,14(10): 767-770.
- [13] 焦卓敏,富羽弘,张凤,等.1,25 二羟基维生素 D₃ 缓解急性实验性自身免疫性脑脊髓炎的机制[J].中华神经科杂志,2008,41(33): 2350-2354.
- [14] Dankers W, van Hamburg JP, Mus AM, et al. 1,25(OH)₂D₃ inhibits Th17 cytokine production and ROR gamma t expression through GATA3/IL4-dependent and -independent mechanisms[J]. Arthr Rheumat, 2013, 65(10): S302-S302.
- [15] Ranganathan P, Khalatbari S, Yalavarthi S, et al. Vitamin D deficiency, interleukin 17, and vascular function in rheumatoid arthritis[J]. J Rheumatol, 2013, 40(9): 1529-1534.
- [16] Reed A, Haugen M, Pachman LM. Abnormalities in serum osteocalcin values in children with chronic rheumatic disease[J]. J Pediatr, 1990, 116(4): 574-580.
- [17] Drozdenko G, Heine G, Worm M. Oral vitamin D increases the frequencies of CD38⁺ human B cells and ameliorates IL-17-producing T cells[J]. Exp Dermatol, 2014, 23(2): 107-112.
- [18] Munekata RV, Terreri MT, Peracchi OA, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and biochemical markers of bone metabolism in patients with juvenile idiopathic arthritis[J]. Braz J Med Biol Res, 2013, 46(1): 98-102.
- [19] Bouaddi I, Rostom S, El Badri D, et al. Vitamin D concentrations and disease activity in Moroccan children with juvenile idiopathic arthritis[J]. BMC Musculoskel Dis, 2014, 15: 115.
- [20] Gibson DS, Newell K, Evans AN, et al. Vitamin D binding protein isoforms as candidate predictors of disease extension in childhood arthritis[J]. J Proteomics, 2012, 75(17): 5479-5492.

(本文编辑: 邓芳明)