

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.04.010

论著·临床研究

脐血 25 羟基维生素 D₃ 对早期婴儿 特应性皮炎的预测作用

李敏敏 陆春燕 王小明

(复旦大学附属上海市第五人民医院儿科, 上海 200240)

[摘要] **目的** 探讨脐血 25 羟基维生素 D₃ [25(OH)D₃] 对婴儿特应性皮炎的预测价值, 为婴儿早期特应性皮炎的一级预防提供参考指征。**方法** 选择 2015 年 7~9 月期间出生的新生儿, 于生后立即采集脐血并检测脐血 25(OH)D₃ 水平。所有婴儿分别于生后 6 周、3 个月、6 个月时进行门诊随访, 记录特应性皮炎的发生情况。**结果** 最终有 67 例婴儿全部完成了为期 6 个月的随访过程, 纳入本研究。有 23 例 (34%) 出现特应性皮炎, 其中 91% (21/23) 的婴儿特应性皮炎出现在生后的第 1 个月。根据特应性皮炎的发生情况将婴儿分为特应性皮炎组 ($n=23$) 和健康对照组 ($n=44$), 特应性皮炎组脐血 25(OH)D₃ 水平低于正常组 ($P<0.05$)。根据脐血 25(OH)D₃ 水平分为 <30 nmol/L ($n=21$) 和 ≥ 30 nmol/L 组 ($n=46$), <30 nmol/L 组婴儿特应性皮炎发病率高于 ≥ 30 nmol/L 组 ($P<0.05$)。ROC 分析结果显示: 曲线下面积 (AUC) 为 0.648, 标准误为 0.075, 95%CI 为 0.502~0.795, 灵敏度为 52.2%, 特异度为 79.5%, 阳性预测值为 57.1%, 阴性预测值为 76.1%, 故脐血 25(OH)D₃ 对 AD 的诊断价值较低。Logistic 回归分析结果显示: 低脐血 25(OH)D₃ 水平、母孕期喜食海鲜、特应性家族史阳性、混合喂养 4 个因素是影响特应性皮炎发生的危险因素 ($P<0.05$)。**结论** 脐血 25(OH)D₃ 水平与特应性皮炎的发病风险呈现负性相关关系, 但是对特应性皮炎的诊断价值较低。

[中国当代儿科杂志, 2018, 20(4): 303-307]

[关键词] 脐血; 25 羟基维生素 D₃; 特应性皮炎; 婴儿

Predictive value of cord blood 25(OH)D₃ for early infantile atopic dermatitis

LI Min-Min, LU Chun-Yan, WANG Xiao-Ming. Department of Pediatrics, Shanghai Fifth People's Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200240, China (Email: liminminfeiyang@126.com)

Abstract: Objective To explore the predictive value of cord blood 25(OH)D₃ [25(OH)D₃] for infantile atopic dermatitis (AD), and to provide a reference for primary prevention of early infantile AD. **Methods** The neonates born from July to September, 2015 were enrolled. The cord blood samples were collected at birth to measure the level of 25(OH)D₃. Outpatient follow-up was conducted for all the infants at 6 weeks, 3 months, and 6 months after birth. A survey was performed to investigate the incidence of AD. **Results** A total of 67 neonates completed a 6-month follow-up. The incidence of AD was 34% (23/67), and 91% (21/23) of these cases occurred in the first month after birth. The 23 AD children had a significantly lower cord 25(OH)D₃ level than those without AD ($P<0.05$). The children with a cord 25(OH)D₃ level <30 nmol/L showed a significantly higher incidence of AD than those with a cord 25(OH)D₃ level ≥ 30 nmol/L ($P<0.05$). The receiver operating characteristic (ROC) analysis showed that the area under the ROC curve of cord 25(OH)D₃ in predicting AD was 0.648 (standard error: 0.075; 95%CI: 0.502-0.795). Its sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value were 52.2%, 79.5%, 57.1%, and 76.1%, respectively. Logistic regression analysis showed that low cord 25(OH)D₃ level, preference for seafood during pregnancy, atopic family history, and mixed feeding were risk factors for infantile AD ($P<0.05$). **Conclusions** Cord 25(OH)D₃ level is inversely associated with the risk of infantile AD, but it has a low diagnostic value for this disease.

[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(4): 303-307]

Key words: Cord blood; 25(OH)D₃; Atopic dermatitis; Infant

[收稿日期] 2017-12-05; [接受日期] 2018-02-12

[作者简介] 李敏敏, 女, 硕士, 住院医师。

特应性皮炎 (atopic dermatitis, AD) 是一种与遗传相关的慢性、复发性、炎症性的皮肤病^[1], 其发病率呈现逐年上升趋势^[2], 严重影响患儿及其家庭的生活质量, 甚至还是未来出现食物过敏、过敏性鼻炎和哮喘的危险因素^[3], 因此有效预测和积极预防 AD 的发生成为近年来的研究热点。

既往研究显示, 维生素 D 除了经典的调节钙磷平衡的作用外, 还具有调节免疫功能的作用^[4]。近年来的研究显示 25 羟基维生素 D₃ [25(OH)D₃] 水平与新生儿免疫、败血症、支气管肺发育不良和急性下呼吸道感染等密切相关^[5-8]。然而, 目前国内尚未见 25(OH)D₃ 水平与 AD 关系的报道。本研究通过检测脐血 25(OH)D₃ 水平, 探讨其与婴儿早期 AD 的相关性, 为 AD 的一级预防提供参考指征, 继而早期预防和治疗 AD。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2015 年 7~9 月在复旦大学附属上海市第五人民医院产科由健康孕妇生产的正常单胎足月新生儿为研究对象, 随访至生后 6 个月。所有入选对象均由监护人签署知情同意书。

1.2 脐血标本的采集

在严格的无菌操作下, 于新生儿娩出后 2 min 内迅速抽取脐静脉血 5 mL, 室温放置 2~4 h, 然后 3000 r/min 离心 10 min, 将分离血清置于 1.5 mL EP 管中收集, 贴上标签, 置于 -20℃ 冰箱保存, 直至检测。

1.3 脐血 25(OH)D₃ 水平检测

采用德国西门子 Centaur XP 全自动电化学发光免疫分析仪检测脐血 25(OH)D₃ 水平。将脐血 25(OH)D₃ <30 nmol/L 定义为诊断试验阳性。

1.4 临床资料随访

在婴儿出生后 6 周、3 个月、6 个月时, 进行门诊随访, 记录 AD 的发生情况, 诊断标准采用 Williams 标准^[9]。以问卷方式采集婴儿的一般情况。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件包对数据进行统计学分析。计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 *t* 检验; 计数资料采用百分率 (%) 表示, 两组间比较采用 χ^2 检验; 采用受试者工作特征曲线 (ROC) 法评估脐血 25(OH)D₃ 对 AD 的诊断价值; 采用 logistic 逐步回归分析 AD 发生的危险因素。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

最终有 67 例婴儿全部完成了为期 6 个月的随访过程, 纳入本研究, 其中男 36 例 (54%), 女 31 例 (46%); 胎龄 37~42 周, 平均胎龄 279 ± 7 d; 出生体重 2.56~4.63 kg, 平均出生体重 3.5 ± 0.4 kg。出生时产妇的年龄为 17~38 岁, 平均年龄为 27 ± 4 岁。

根据 Williams 标准, 有 23 例婴儿被诊断为 AD, 发病率为 34% (23/67), 其中 21 例 (91%) 出现在生后的第 1 个月。我们将 67 例婴儿分为 AD 组 (*n* = 23) 和健康对照组 (*n* = 44), 两组在胎龄、性别、出生体重、出生季节、有无兄弟姐妹、有无被动吸烟史、母亲年龄、母亲学历及母孕期是否高蛋白饮食等方面比较差异均无统计学意义 (*P* > 0.05), 而在有无特应性家族史、居住地、喂养方式、母孕期是否喜食海鲜或辛辣食物、脐血 25(OH)D₃ 水平等方面比较差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 1。

表1 AD组和健康对照组婴儿一般情况比较

一般情况	健康对照组 (n=44)	AD组 (n=23)	$\chi^2(t)$ 值	P 值
胎龄 ($\bar{x} \pm s$, d)	279 $\pm$ 6	280 $\pm$ 7	(0.3479)	0.729
性别 [例 (%)]				
男	25(57)	11(48)	0.4913	0.483
女	19(43)	12(52)		
出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	3476 $\pm$ 467	3516 $\pm$ 314	(0.3697)	0.713
出生季节 [例 (%)]				
夏季	15(34)	12(52)	2.0529	0.152
秋季	29(66)	11(48)		
兄弟姐妹 [例 (%)]				
有	14(32)	6(26)	0.2369	0.626
无	30(68)	17(74)		
特异性家族史 [例 (%)]				
有	8(18)	10(43)	4.9193	0.027
无	36(82)	13(57)		
居住地 [例 (%)]				
城市	20(45)	18(78)	6.6220	0.010
农村	24(55)	5(22)		
被动吸烟史 [例 (%)]				
有	20(45)	12(52)	0.2733	0.601
无	24(55)	11(48)		
喂养方式 [例 (%)]				
母乳喂养	36(82)	13(57)	4.9193	0.027
混合喂养	8(18)	10(43)		
母亲年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	27 $\pm$ 4	26 $\pm$ 3	(-1.3390)	0.185
母亲学历 [例 (%)]				
中专	22(50)	8(35)	1.4145	0.234
大专及以上	22(50)	15(65)		
母孕期喜食海鲜 [例 (%)]				
有	12(27)	12(52)	4.0739	0.044
无	32(73)	11(48)		
母孕期喜食辛辣 [例 (%)]				
有	13(30)	14(61)	6.1601	0.013
无	31(70)	9(39)		
母孕期高蛋白饮食 [例 (%)]				
有	39(89)	21(91)	0.1149	0.735
无	5(11)	2(9)		
脐血 25(OH)D ₃ ($\bar{x} \pm s$, nmol/L)	42 $\pm$ 16	34 $\pm$ 17	(-1.9810)	0.047

2.2 脐血 25(OH)D₃ 水平对 AD 的诊断价值分析

67例婴儿中,脐血 25(OH)D₃<30 nmol/L 21例,发生 AD 12例(57%),脐血 25(OH)D₃ ≥ 30 nmol/L 46例,发生 AD 11例(24%),不同水平脐血 25(OH)D₃ 婴儿在 AD 发病率方面比较差异有统计学意义($\chi^2=7.062$, $P=0.008$)。ROC 分析结果显

示:曲线下面积(AUC)为0.648,标准误为0.075,95%CI为0.502~0.795,灵敏度为52.2%,特异度为79.5%,阳性预测值为57.1%,阴性预测值为76.1%,故脐血 25(OH)D₃ 对 AD 的诊断价值较低。见图1。

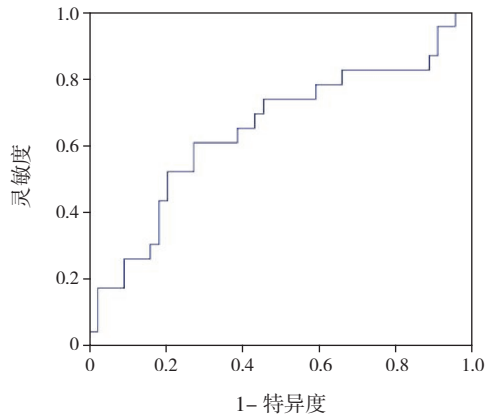


图1 脐血 25(OH)D₃ 对婴儿 AD 诊断价值的 ROC 曲线

2.3 影响 AD 的危险因素

由表1可知,在有无特异性家族史、喂养方式、居住地、母孕期是否喜食海鲜或辛辣食物、脐血 25(OH)D₃ 水平方面,AD 组和健康对照组间比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。将以上6个影响 AD 的因素作为自变量进行 logistic 逐步回归分析,结果显示,居住地为城市和母孕期喜食辛辣食物两个因素不进入回归方程 ($P>0.05$),低脐血 25(OH)D₃ 水平、母孕期喜食海鲜、特异性家族史阳性、混合喂养4个因素是影响 AD 发生的危险因素 ($P<0.05$)。见表2。

表2 AD 影响因素的多因素 logistic 分析

影响因素	β	OR	P	95%CI
脐血 25(OH)D ₃ 水平	-0.069	0.93	0.006	0.89~0.98
母孕期喜食海鲜	1.715	5.56	0.021	1.30~23.77
特异性家族史阳性	1.885	6.58	0.021	1.33~32.57
混合喂养	1.728	5.63	0.024	1.26~25.11

3 讨论

AD 是西方发达国家儿童最常见的疾病之一,其发病率呈现逐年上升的趋势,在发展中国家也是如此^[10]。AD 常常出现于生后的第1年,瘙痒是主要表现,夜间明显,患儿常常由于抓挠影响睡眠,进而影响患儿及其家庭的生活质量,此外,AD 的慢性和复发性还会给家庭和社会带来巨大的经济负担。有研究显示,AD 可发生于新生儿早期,提示在母体子宫内已经启动了致敏过程^[11]。因此,寻找 AD 的早期监测指标,从而早期发现,及时干

预,减少或预防婴儿 AD 的发生就显得尤为重要。

AD 的发病机制包括免疫调节功能异常,皮肤屏障功能受损和对病原菌易感性增加^[12],而维生素 D 对这些异常具有一定的调节作用^[13]。维生素 D 的活化形式 1,25(OH)₂D₃ 可以促进巨噬细胞产生抗菌肽,可以减少树突状细胞的增殖和迁移,还可以促进 CD4⁺ T 细胞分化为调节性 T 细胞,进而调节 Th1/Th2 的平衡,抑制 Th2 反应,减少 IL-4 的产生,使 B 细胞合成的 IgE 减少,降低特异性疾病的发生风险^[14]。因此,早期维生素 D 缺乏是导致 AD 发生的重要因素。这些生物学效应与既往观察性研究结果是一致的,进一步说明了维生素 D 水平与 AD 的关系,包括维生素 D 水平越低,AD 发病率越高以及症状越严重^[14]。

在本研究的 67 例婴儿中,脐血 25(OH)D₃ 水平为 7.5~98.57 nmol/L,脐血 25(OH)D₃<30 nmol/L 的有 21 例,占 31%,其中有 12 例 (57%) 出现 AD,而脐血 25(OH)D₃ ≥ 30 nmol/L 的 46 例婴儿中,仅有 11 例 (24%) 出现 AD,经统计学分析发现,两组 AD 的发病率比较差异有统计学意义,说明脐血 25(OH)D₃ 水平越低,其 AD 的发病率越高,这与 Baiz 等^[15]、Jones 等^[16]的研究结果是一致的。本研究 ROC 结果显示灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和 AUC 分别为 52.2%、79.5%、57.1%、76.1%、0.648,因此,脐血 25(OH)D₃ 水平对 AD 的预测能力不高,尚不能作为一级预防的参考指征。

综上所述,脐血 25(OH)D₃ 水平与 AD 间呈现负性相关关系,但其对 AD 的预测能力较低。本研究由于时间限制,样本量太小、随访时间较短,以及实验设计等方面存在缺陷,其结果有待进一步确定。

[参 考 文 献]

- [1] Wallach D, Taieb A. Atopic dermatitis/atopic eczema[J]. Chem Immunol Allergy, 2014, 100: 81-96.
- [2] Bieber T. Atopic dermatitis[J]. Ann Dermatol, 2010, 22(2): 125-137.
- [3] Halken S, Host A, Hansen LG, et al. Effect of an allergy prevention programme on incidence of atopic symptoms in infancy. A prospective study of 159 "high-risk" infants[J]. Allergy, 1992, 47(5): 545-553.
- [4] White JH. Vitamin D signaling, infectious diseases, and regulation of innate immunity[J]. Infect Immun, 2008, 76(9):

- 3837-3843.
- [5] Sava F, Treszl A, Hajdú J, et al. Plasma vitamin D levels at birth and immune status of preterm infants[J]. Immunobiology, 2016, 221(11): 1289-1292.
- [6] Cizmeci MN, Kanburoglu MK, Akelma AZ, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of early-onset neonatal sepsis: a case-control study from a tertiary care center in Turkey[J]. Eur J Pediatr, 2015, 174(6): 809-815.
- [7] Çetinkaya M, Çekmez F, Erener-Ercan T, et al. Maternal/neonatal vitamin D deficiency: a risk factor for bronchopulmonary dysplasia in preterms?[J]. J Perinatol, 2015, 35(10): 813-817.
- [8] Dinlen N, Zenciroglu A, Beken S, et al. Association of vitamin D deficiency with acute lower respiratory tract infections in newborns[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016, 29(6): 928-932.
- [9] Williams HC, Burney PG, Hay RJ, et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis[J]. Br J Dermatol, 1994, 131(3): 383-396.
- [10] Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys[J]. Lancet, 2006, 368(9537): 733-743.
- [11] Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis—a prospective follow-up to 7 years of age[J]. Allergy, 2000, 55(3): 240-245.
- [12] Sugarman JL. The epidermal barrier in atopic dermatitis[J]. Semin Cutan Med Surg, 2008, 27(2): 108-114.
- [13] Bikle DD. Vitamin D metabolism and function in the skin[J]. Mol Cell Endocrinol, 2011, 347(1-2): 80-89.
- [14] Wang SS, Hon KL, Kong AP, et al. Vitamin D deficiency is associated with diagnosis and severity of childhood atopic dermatitis[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2014, 25(1): 30-35.
- [15] Baiz N, Dargent-Molina P, Wark JD, et al. Cord serum 25-hydroxyvitamin D and risk of early childhood transient wheezing and atopic dermatitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 133(1): 147-153.
- [16] Jones AP, Palmer D, Zhang G, et al. Cord blood 25-hydroxyvitamin D3 and allergic disease during infancy[J]. Pediatrics, 2012, 130(5): e1128-e1135.

(本文编辑: 万静)

· 消息 ·

关于举办第六届南方早产儿论坛暨新生儿脑损伤高峰论坛的通知

由《中国当代儿科杂志》编辑部、广东省医师协会新生儿科医师分会神经医学专业组、广东省医师协会儿科医师分会心肺重症专业组联合主办, 复旦大学附属儿科医院、中国医科大学附属盛京医院、南方医科大学南方医院承办的国家级继续教育项目“第六届南方早产儿论坛暨新生儿脑损伤高峰论坛”〔国家级项目编号: 2018-06-03-047(国)〕定于2018年5月31日至6月3日在广州举办, 会议将邀请国内知名专家、教授进行新生儿脑损伤诊治新进展、振幅整合脑电图技术演示等专题讲座和学术交流。欢迎广大儿科神经医学专业、新生儿专业的医务骨干踊跃参加。现将会议有关事项通知如下:

一、会议时间: 2018年5月31日~6月3日, 31日全日报到。

二、会议地点: 广州市珠江宾馆(广州市寺右一马路2号)。

三、会议注册: 会议会务费800元/人, 研究生(凭学生证)300元/人。住宿单人间460元/间/天(含一份早餐); 双人间230元/床/天。食宿由大会统一安排, 费用按规定凭发票回单位报销。

四、学分授予: 注册学员可获授予国家级继续医学教育学分I类8分或省级继续医学教育学分II类8分。

五、会议报名: 请意向参会代表于5月20日前将注册回执通过邮件或短信形式发至秘书处, 收到注册表后向您发出“注册确认函”, 以保证食宿安排。

秘书处联系人: 李菡邮箱: 13439968225@126.com, 手机: 13439968225; 陈红武邮箱: 13682257393@163.com, 手机: 13682257393; 唐丽君邮箱: tanglijun123923@126.com, 手机: 13202068106

《中国当代儿科杂志》编辑部
广东省医师协会新生儿科医师分会神经医学专业组
广东省医师协会儿科医师分会心肺重症专业组
2018年3月22日