

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.06.006

论著·临床研究

4~12岁哮喘儿童维生素D水平与哮喘控制及肺功能的关系

修小莹¹ 崔玉霞² 黄玉瑛² 范丽² 袁军² 田朱利²

(1. 贵州医科大学, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州省人民医院儿科, 贵州 贵阳 550002)

[摘要] **目的** 探讨哮喘儿童血清维生素D水平与哮喘控制及肺功能的关系。**方法** 纳入150例哮喘患儿为观察组, 55例健康儿童为对照组。按哮喘控制水平分级标准将观察组分为良好控制组、部分控制组和未控制组。采用化学发光微粒子免疫检测法检测各组血清25羟维生素D[25(OH)D]水平。根据25(OH)D的水平将哮喘儿童分为维生素D正常组、维生素D不足组和维生素D缺乏组, 并对哮喘儿童进行肺功能测定。**结果** 观察组血清25(OH)D水平显著低于对照组(25 ± 7 ng/mL vs 29 ± 4 ng/mL, $P < 0.05$)。维生素D正常组、维生素D不足组、维生素D缺乏组哮喘控制率依次降低($P < 0.05$), 但3组肺功能的比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 哮喘儿童血清25(OH)D水平较正常儿童降低, 且与哮喘控制水平有关, 但与肺功能无相关性。

[中国当代儿科杂志, 2018, 20(6): 461-464]

[关键词] 维生素D; 哮喘; 肺功能; 儿童

Association of vitamin D level with asthma control and pulmonary function in asthmatic children aged 4-12 years

XIU Xiao-Ying, CUI Yu-Xia, HUANG Yu-Ying, FAN Li, YUAN Jun, TIAN Zhu-Li. Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China (Cui Y-X, Email: cuiyuxia1969@163.com)

Abstract: Objective To study the association of vitamin D level with asthma control and pulmonary function in children with asthma. **Methods** A total of 150 children with asthma were enrolled as observation group, and 55 healthy children were enrolled as control group. According to the level of asthma control, the children were divided into good control group, partial control group, and non-control group. Chemiluminescence microparticle immunoassay was used to measure the serum level of 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] for all groups. According to the level of 25(OH)D, the asthmatic children were divided into normal vitamin D group, vitamin D insufficiency group, and vitamin D deficiency group. Pulmonary function was measured for all asthmatic children. **Results** The observation group had a significantly lower serum level of 25(OH)D than the control group (25 ± 7 ng/mL vs 29 ± 4 ng/mL; $P < 0.05$). The normal vitamin D group had the highest asthma control rate, followed by the vitamin D insufficiency group and the vitamin D deficiency group ($P < 0.05$). There was no significant difference in pulmonary function among the three groups ($P > 0.05$). **Conclusions** Asthmatic children have a lower serum level of 25(OH)D than healthy children. The serum level of 25(OH)D is associated with the level of asthma control and has no association with pulmonary function.

[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(6): 461-464]

Key words: Vitamin D; Asthma; Pulmonary function; Child

[收稿日期] 2018-01-26; [接受日期] 2018-03-27

[基金项目] 贵州省科学技术基金项目[黔科合J字(2015)2092号]; 贵阳市科技计划项目(20151001)。

[作者简介] 修小莹, 女, 硕士研究生, 住院医师。

[通信作者] 崔玉霞, 女, 主任医师, 教授。

哮喘是一种儿童时期最常见的以慢性气道炎症和气道高反应性为特征的异质性疾病,同时也是一种由遗传和环境因素共同作用的多基因遗传性疾病。目前哮喘的治疗手段及管理模式日益进步,但哮喘控制率仍未见明显提高。维生素D是一种脂溶性维生素,除具有调控骨代谢及维持钙磷平衡的作用外,还参与了宿主的免疫应答,并在哮喘的发生、严重程度、药物反应等方面有一定的作用^[1]。近年来,多项临床研究显示哮喘儿童维生素D水平明显低于健康儿童^[2-3],此外维生素D不足或缺乏与肺功能受损、气道高反应性增加及激素耐药有关^[4]。至今,有关维生素D与儿童哮喘控制水平及肺功能的关系还不明确。本研究旨在探讨哮喘患儿血清25-羟维生素D[25(OH)D]水平与哮喘儿童病情控制程度及肺功能的关系,为提高儿童哮喘的临床控制水平提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入2016年11月至2017年11月于贵州省人民医院就诊的150例哮喘患儿为观察组。哮喘的诊断符合2016年版《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》^[5]。纳入55例同期于我院儿童保健门诊体检的健康儿童作为对照组。观察组纳入标准:

(1)年龄4~12岁;(2)研究前6个月无摄入维生素D者;(3)排除合并有肝肾功能异常、甲状腺疾病、活动性佝偻病后遗症、自身免疫缺陷性疾病、恶性肿瘤者。对照组纳入标准:(1)年龄在4~12岁之间的健康儿童;(2)无哮喘家族史;(3)研究前6个月无摄入维生素D者。两组儿童的父母对纳入研究均知情同意。

1.2 血清维生素D水平测定

采用化学发光微粒子免疫检测法检测血清中25(OH)D的水平,检测试剂盒由美国雅培公司提供。观察组于就诊当日或第二天清晨在空腹状态下抽取静脉血2 mL,标本送至我院检验科,由专业人员严格按照说明书操作完成。根据2011年美国内分泌协会发布的维生素D缺乏和防治指南将25(OH)D分为以下3个水平:(1)维生素D缺乏:25(OH)D<20 ng/mL;(2)维生素D不足:20 ng/mL ≤ 25(OH)D ≤ 30 ng/mL;(3)维生素D

正常:25(OH)D>30 ng/mL^[6]。

1.3 肺功能检测

应用德国Jaeger公司生产的Master Screen肺功能仪对观察组患儿进行肺功能检查,根据实际情况测定3~5次,并取最佳值作为参数记录。主要检测参数:第一秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)、一秒用力呼气量占用力肺活量比值(FEV1/FVC)、呼气流量峰值(PEF)。肺功能检查于抽血检测25(OH)D之前进行。

1.4 哮喘控制水平分级

参考2016年版《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》^[5],对观察组患儿进行哮喘症状控制水平分级。≥6岁患儿评估项目:(1)日间症状>2次/周;(2)夜间因哮喘憋醒;(3)应急缓解药物使用>2次/周;(4)因哮喘出现活动受限。若近4周患儿均无上述症状,评估为良好控制;存在上述1~2项评估为部分控制;存在3~4项为未控制。

<6岁患儿评估项目:(1)持续至少数分钟的日间症状>1次/周;(2)夜间因哮喘憋醒或咳嗽;(3)应急缓解药物使用>1次/周;(4)因哮喘而出现活动受限(较其他儿童跑步/玩耍减少,步行/玩耍时容易疲劳)。若近4周患儿均无上述情况,评估为良好控制;存在上述1~2项评估为部分控制;存在3~4项评估为未控制。

1.5 统计学分析

采用SPSS 20.0统计软件对所有数据进行分析。计量资料采用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间差异比较采用独立样本 t 检验,多组间的差异比较采用单因素方差分析;计数资料采用率(%)表示,组间差异比较采用卡方检验;双向有序R×C表数据资料分析采用Spearman等级相关分析法;两个计量资料间的相关性分析采用Pearson相关分析法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

观察组150例患儿中,男性101例,女性49例;平均年龄为 6.5 ± 2.4 岁。55例对照组儿童中,男性37例,女性18例;平均年龄为 7.2 ± 2.5 岁。两组在平均年龄和性别分布上差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 观察组与对照组血清 25(OH)D 水平的比较

观察组血清 25(OH)D 水平明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组血清 25(OH)D 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	例数	25(OH)D
对照组	55	29 ± 4
观察组	150	25 ± 7
t 值		3.706
P 值		<0.001

2.3 不同血清维生素 25(OH)D 水平患儿病情控制程度分布

哮喘控制率在维生素 D 正常组、维生素 D 不足组、维生素 D 缺乏组依次降低。Spearman 相关分析显示, 不同血清 25(OH)D 水平的哮喘控制程度比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.915$, $P < 0.05$), 维生素 D 水平和哮喘控制程度之间呈显著相关关系 ($r_s = 0.206$, $P = 0.011$), 见表 2。

表 2 不同血清 25(OH)D 水平患儿的哮喘控制率 [$n(\%)$]

组别	例数	良好控制	部分控制	未控制
维生素 D 正常组	35	11(31)	12(34)	12(34)
维生素 D 不足组	82	16(20)	30(37)	36(44)
维生素 D 缺乏组	33	2(6)	12(36)	19(58)
χ^2 值		6.915		
P 值		0.009		

2.4 不同血清 25(OH)D 水平患儿肺功能检测情况

不同血清 25(OH)D 水平患儿肺功能 FEV1%、FVC%、FEV1/FVC%、PEF% 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 3 不同血清 25(OH)D 水平患儿肺功能检测情况 ($\bar{x} \pm s$)

组别	FEV1%	FVC%	FEV1/FVC%	PEF%
维生素 D 正常组	98 ± 19	97 ± 16	98 ± 19	90 ± 22
维生素 D 不足组	98 ± 18	96 ± 15	97 ± 21	87 ± 19
维生素 D 缺乏组	92 ± 16	93 ± 14	98 ± 8	83 ± 23
F 值	1.366	0.667	0.078	0.876
P 值	0.259	0.515	0.925	0.419

注: [FEV1%] 第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比; [FVC%] 用力肺活量占预计值百分比; [FEV1/FVC%] 1 秒率占预计值百分比; [PEF%] 呼气流量峰值占预计值百分比。

2.5 血清 25(OH)D 水平与肺功能的相关性

Pearson 相关分析显示, 观察组血清 25(OH)D 水平与肺功能指标 FEV1%、FVC%、FEV1/FVC%、PEF% 的相关性无统计学意义, 见表 4。

表 4 血清 25(OH)D 水平与肺功能的相关性

肺功能指标	25(OH)D 水平	
	r 值	P 值
FEV1%	0.070	0.403
FVC%	0.055	0.511
FEV1/FVC%	-0.003	0.974
PEF%	0.054	0.512

注: [FEV1%] 第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比; [FVC%] 用力肺活量占预计值百分比; [FEV1/FVC%] 1 秒率占预计值百分比; [PEF%] 呼气流量峰值占预计值百分比。

3 讨论

近年来儿童哮喘的发病率及患病率在全球范围内逐年上升。维生素 D 是一组具有生物活性的脂溶性维生素^[7], 具有促进支气管肺发育、调节免疫、抗炎等作用, 在哮喘的发生、发展中起着复杂的调控作用^[8-10]。

本研究采用化学发光微粒子免疫分析法检测 150 例哮喘患儿和 55 例健康儿童血清中 25(OH)D 的水平, 发现哮喘患儿血清 25(OH)D 水平明显低于对照组。这与国内外研究结果相似: 李晓娅等^[11]对维生素 D 与儿童哮喘相关性进行 Meta 分析显示, 哮喘儿童维生素 D 水平明显低于正常儿童; Goleva 等^[12]对 103 名哮喘儿童的横断面调查研究表明, 维生素 D 水平不足者达 47.6%, 提示血清维生素 D 水平与哮喘有密切关系。针对哮喘患儿维生素 D 水平下降, 考虑原因主要有: (1) 哮喘患儿因哮喘疾病原因, 户外活动量较少, 接受日光照射时间少, 维生素 D 合成减少; (2) 部分哮喘患儿对乳类、肉类、蛋类等食物过敏, 造成饮食摄入维生素 D 不足。

肺功能检测是评估哮喘病情严重程度和控制水平的重要依据之一。本研究对 150 名哮喘患儿进行肺功能检测, 发现血清 25(OH)D 水平与肺功能指标 FEV1%、FVC%、FEV1/FVC%、PEF% 无相关性。国内陈玉雯等^[13]研究显示, 哮喘患儿血清 25(OH)D 浓度与大气道通气功能指标 FEV1%、

FVC、FEV1/FVC% 无相关性。国外也有研究表明,哮喘患儿维生素 D 水平与肺功能无相关性^[14]。本研究结果与上述报道一致。曾晶等^[15]研究发现,哮喘儿童维生素 D 水平与大气道的各项通气指标无相关性,但与小气道通气指标(用力呼气 25% 及 50% 流量)显著相关。分析以上结果的原因: (1) 哮喘儿童以小气道受损为主; (2) 维生素 D 通过影响平滑肌细胞的收缩,抑制基质金属蛋白酶和成纤维细胞的增殖,影响气道重塑^[16-17]; (3) 维生素 D 通过调节抑炎因子及促炎因子的释放调节炎症反应。本研究未对小气道各项通气指标进行分析,后期需要更大样本及更详细的观察。

本研究显示维生素 D 水平越高,哮喘控制率越高,这些结果提示血清 25(OH)D 与哮喘病情控制情况密切相关。血清 25(OH)D 水平与哮喘患儿病情控制情况的相关性机制不甚明确,可能的原因是:

(1) 维生素 D 促进支气管肺发育,体外实验发现维生素 D 可促进 II 型肺泡上皮细胞的 DNA 合成,进而促进肺成熟^[8]; (2) 维生素 D 可通过调节炎症细胞因子及趋化因子的释放,诱导免疫耐受、减轻炎症反应; (3) 维生素 D 可改善 Th1/Th2 的平衡,促进 IL-12、IL-10 分泌,抑制炎症反应,抑制 IL-4 分泌减轻哮喘慢性气道炎症,此外维生素 D 能够降低哮喘患者气道的嗜酸粒细胞、肥大细胞的浸润,降低血清 IgE 含量^[18-19]。

综上所述,哮喘患儿血清维生素 D 水平低于正常儿童,且与哮喘控制程度存在相关性,补充维生素 D 或许能成为治疗儿童哮喘的辅助方式之一。目前有关维生素 D 水平与肺功能的关系观点不一,本研究未发现两者之间的相关性,今后有待于大样本、多中心的临床研究加以探索。

[参 考 文 献]

- [1] Paul G, Brehm JM, Alcorn JF, et al. Vitamin D and asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(2): 124-132.
- [2] Hatami G, Ghasemi K, Motamed N, et al. Relationship between Vitamin D and childhood asthma: a case-control study[J]. *Iran J Pediatr*, 2014, 24(6): 710-714.
- [3] 袁春雷, 官燕飞, 叶贵诚, 等. 血清 1,25-二羟维生素 D3 水平与儿童支气管哮喘的相关性研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(24): 3535-3536.
- [4] Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP, et al. Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181(7): 699-704.
- [5] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)[J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(3): 167-181.
- [6] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(7): 1911-1930.
- [7] 张萍萍, 叶慧清, 李晓峰, 等. 广州市婴儿血清 25-羟维生素 D 测定结果分析[J]. *中国热带医学*, 2014, 14(10): 1206-1209.
- [8] Rehan VK, Torday JS, Peleg S, et al. 1 α ,25-dihydroxy-3-epi-vitamin D3, a natural metabolite of 1 α ,25-dihydroxy vitamin D3: production and biological activity studies in pulmonary alveolar type II cells[J]. *Mol Genet Metab*, 2002, 76(1): 46-56.
- [9] Hewison M. An update on vitamin D and human immunity[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 76(3): 315-325.
- [10] Lloyd CM, Saglani S. T cells in asthma: influences of genetics, environment, and T-cell plasticity[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(5): 1267-1274.
- [11] 李晓娅, 王小妮, 陆小霞. 维生素 D 与儿童哮喘相关性的 Meta 分析[J]. *中国儿童保健杂志*, 2016, 24(12): 1290-1291.
- [12] Goleva E, Searing DA, Jackson LP, et al. Steroid requirements and immune associations with vitamin D are stronger in children than adults with asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129(5): 1243-1251.
- [13] 陈玉雯, 吴少娇, 吉训琦, 等. 哮喘儿童血清 25 羟维生素 D 检测及肺功能相关因素分析[J]. *海南医学*, 2011, 22(5): 17-18.
- [14] Kerley CP, Hutchinson K, Cormican L, et al. Vitamin D3 for uncontrolled childhood asthma: A pilot study[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2016, 27(4): 404-412.
- [15] 曾晶, 闫凤, 谢冠恩. 血清维生素 D 水平与儿童哮喘的相关性研究[J]. *中国儿童保健杂志*, 2014, 22(2): 175-177.
- [16] Damera G, Fogle HW, Lim P, et al. Vitamin D inhibits growth of human airway smooth muscle cells through growth factor-induced phosphorylation of retinoblastoma protein and checkpoint kinase 1[J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 158(6): 1429-1441.
- [17] Banerjee A, Damera G, Bhandare R, et al. Vitamin D and glucocorticoids differentially modulate chemokine expression in human airway smooth muscle cells[J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 155(1): 84-92.
- [18] 王学亮, 周传麟, 王丽娜, 等. 维生素 D 对支气管哮喘患者 Th1/Th2 平衡的调节作用及 IL-17 的影响[J]. *国际呼吸杂志*, 2015, 35(1): 9-11.
- [19] Khoo AL, Joosten I, Michels M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits proliferation but not the suppressive function of regulatory T cells in the absence of antigen-presenting cells[J]. *Immunology*, 2011, 134(4): 459-468.

(本文编辑: 邓芳明)