

本文引文格式:杨丽娟,方超,李强,等.桂西地区哮喘患儿血清 25-OH-D、VDBP 变化及其与 FeNO 相关性研究[J].右江民族医学院学报,2020,42(5):559-562.

【论著与临床报道】

桂西地区哮喘患儿血清 25-OH-D、VDBP 变化及其与 FeNO 相关性研究

杨丽娟,方超,李强,陈霞静,梁立婷,李东明

(右江民族医学院附属医院儿内科,广西 百色 533000)

摘要:目的 探讨桂西地区哮喘患儿血清 25-羟维生素 D₂ (25-OH-D₂)、25-羟维生素 D₃ (25-OH-D₃)、维生素 D 结合蛋白 (VDBP) 变化及其与呼出气一氧化氮 (FeNO) 的相关性。**方法** 2018 年 7 月—2020 年 2 月在我院儿科就诊支气管哮喘患儿,选取家庭常住广西西部地区的慢性持续期哮喘患儿 98 例为观察组,依据就诊时病情严重程度分为轻度组 45 例、中度组 32 例、重度组 21 例。选择同期在我院门诊进行健康体检的正常儿童 56 例为对照组,比较各组间 25-OH-D₂、25-OH-D₃、VDBP 与 FeNO 水平差异,进一步用 Pearson 相关分析评估各组 25-OH-D₂、25-OH-D₃ 与 VDBP 与 FeNO 的关系。**结果** 观察组 25-OH-D₂、25-OH-D₃ 及 VDBP 均低于与对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.01$),观察组 FeNO 高于对照组 ($P < 0.01$);观察组中的轻、中、重度三组血清 25-OH-D₂、25-OH-D₃、VDBP 及 FeNO 水平比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$),除 25-OH-D₃ 中度与重度组无统计学意义外,其余组间比较均有统计学意义 ($P < 0.01$)。Pearson 相关分析发现,观察组轻中重度患儿血清 25-OH-D₂、25-OH-D₃ 及 VDBP 与 FeNO 无相关性 ($P > 0.05$)。**结论** 桂西地区哮喘患儿 25-OH-D₂、D₃、VDBP 及 FeNO 变化与病情严重程度有关,但维生素 D 与 FeNO 无相关性。

关键词: 25-羟维生素 D; 维生素 D 结合蛋白; 呼出气一氧化氮; 支气管哮喘

中图分类号: R725.6

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2020)05-0559-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2020.05.005

Changes of serum 25-OH-D, VDBP and their correlation with FeNO in asthmatic children in western Guangxi

Yang Lijuan, Fang Chao, Li Qiang, Chen Xiajing, Liang Liting, Li Dongming

(Department of Pediatric Internal Medicine, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To investigate the changes of serum 25-hydroxyvitamin D₂ (25-OH-D₂), 25-hydroxyvitamin D₃ (25-OH-D₃), vitamin D-binding protein (VDBP) and their correlation with fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in asthmatic children in western Guangxi. **Methods** Among the children with bronchial asthma who visited the Pediatric Department of our hospital from July 2018 to February 2020, ninety-eight with chronic persistent asthma from families in western Guangxi were selected as the observation group. According to the severity of the disease at the time of consultation, the patients were divided into the mild group ($n = 45$), the moderate group ($n = 32$), and the severe group ($n = 21$). Fifty-six normal children who took physical examination in the Outpatient Department of our hospital during the same period were selected as the control group. The levels of 25-OH-D₂, 25-OH-D₃, VDBP and FeNO were compared among groups. Pearson correlation analysis was further conducted to evaluate the relations between 25-OH-D₂, 25-OH-D₃, VDBP and FeNO in each group. **Results** The levels of 25-OH-D₂, 25-OH-D₃ and VDBP in the observation group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.01$). The

基金项目: 百色市科学研究与技术开发计划课题(百科计 20183330)

第一作者简介: 杨丽娟(1984—),女,在读硕士研究生,主治医师,研究方向:小儿呼吸系统疾病,E-mail:280851506@qq.com

通讯作者简介: 李强(1962—),男,教授,硕士研究生导师,研究方向:小儿呼吸系统疾病,E-mail:1902432486@qq.com

level of FeNO in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.01$). The serum levels of 25-OH-D₂, 25-OH-D₃, VDBP and FeNO in the mild, moderate and severe groups in the observation group were significantly different ($P < 0.01$). Except for the comparison between the moderate and severe groups, the differences in 25-OH-D₃ between the other groups were statistically significant ($P < 0.01$). Pearson correlation analysis showed that serum 25-OH-D₂, 25-OH-D₃ and VDBP were not correlated with FeNO in mild, moderate and severe asthmatic children in the observation group ($P > 0.05$). **Conclusion** The changes of 25-OH-D₂, D₃, VDBP and FeNO in children with asthma in western Guangxi are related to the severity of the disease, but vitamin D is not associated with FeNO.

Key words: 25-hydroxyvitamin D; vitamin D-binding protein; fractional exhaled nitric oxide; bronchial asthma

支气管哮喘(简称哮喘)是一种呼吸道的慢性非特异性炎症性疾病,发病年龄以儿童最常见。哮喘发病机制十分复杂,尚未完全清楚,近年来,维生素D轴与哮喘之间关系引起国内外学者高度关注,研究认为维生素D轴的主要成分如25羟维生素D₂与D₃(25-OH-D₂、25-OH-D₃)、1,25二羟维生素D₂与D₃(1,25-OH₂-D₂、1,25-OH₂-D₃)、维生素D结合蛋白(Vitamin D-Binding Protein, VDBP)及维生素D结合受体(vitamin D receptor, VDR)可能在哮喘气道炎症中起重要作用^[1-2]。呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)是气道上皮细胞产生的一种信号因子,其浓度与炎症细胞数目密切相关,可作为气道炎症的主要生物标志物,用于评估哮喘患者气道炎症的严重程度及对皮质激素治疗的反应性。由于患者所处地域、环境及不同民族的生活方式差异,使哮喘患儿维生素D轴变化及其与FeNO相关研究仍有不同结论。本课题通过研究桂西地区哮喘患儿血清25-OH-D₂、25-OH-D₃、VDBP变化及其与FeNO相关性,旨在为该地区哮喘患儿诊疗评估提供理论依据。现将结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2018年7月—2020年2月在我院儿科就诊的哮喘患儿,选取家庭常住广西西部地区、父母民族均为壮族,诊断为慢性持续期哮喘患儿98例为观察组,年龄6~14岁、平均(7.51±1.13)岁,男51例,女47例。观察组按哮喘病情严重程度分为轻度组45例、中度组32例、重度组21例。哮喘的诊断标准、分期与病情严重程度判断根据儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)^[3]。选择同期在我院进行健康体检的正常儿童56例为对照组,年龄6~13岁,平均(7.32±1.62)岁,男31例,女25例。观察组与对照组之间性别、年龄的差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组均排除厌食、佝偻病、营养不良、慢性贫血、心、肝、肾脏疾病,并经本院伦理委员会同意。

1.2 实验方法

1.2.1 25-OH-D₂、25-OH-D₃、VDBP测定 符合纳入标准的哮喘患儿与对照组均在早晨空腹抽取静脉血3 ml,以2000 r/min离心10 min分离血清,采用酶联免疫法(ELISA)进行检测,试剂盒由上海抚生实业有限公司生产,由专业检测人员按说明书对血清25-OH-D₂、25-OH-D₃、VDBP进行检测。

1.2.2 FeNO测定 所有受试者检查前1 h无剧烈体力运动,禁食富含氮的食物(如香肠、动物内脏、莴苣和菠菜等),禁喝咖啡、茶、碳酸和豆浆类饮料。采用无锡市尚沃医疗电子股份有限公司生产的纳库仑呼气分析仪,以在线方式流速50 ml/s模式收集呼出气体,按操作流程步骤参照说明书检测FeNO,检测结果以ppb(十亿分之一)表示。

1.3 统计学方法 通过SPSS 23.0软件对数据进行处理及分析,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,两样本均数比较采用 t 检验,多样本均数比较采用方差分析,组间差异有显著性意义时用 q 检验进行各组间的比较,相关性分析采用Pearson分析。所有检验均为双侧检验,设 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组25-OH-D₂、25-OH-D₃、VDBP与FeNO比较 观察组25-OH-D₂、25-OH-D₃、VDBP均低于对照组,而FeNO高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.001$)。见表1。

表1 两组25-OH-D₂、25-OH-D₃、VDBP与FeNO水平比较

组别	<i>n</i>	25-OH-D ₂ /(ng·ml ⁻¹)	25-OH-D ₃ /(ng·ml ⁻¹)	VDBP /(ng·ml ⁻¹)	FeNO /ppb
观察组	98	26.41±8.73	13.41±4.83	227.56±35.17	29.64±4.92
对照组	56	48.24±7.35	21.39±7.11	278.12±45.94	18.44±6.13
<i>t</i>		15.782	8.270	7.659	12.406
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示。

2.2 观察组不同严重程度25-OH-D₂、25-OH-D₃、VDBP与FeNO比较 哮喘病情越重,其血清25-OH-

D₂、25-OH-D₃、VDBP 越低,FeNO 越高。除中、重度组间 25-OH-D₃ 差异无统计学意义外($P > 0.05$),其余均有统计学意义($P < 0.001$)。见表 2。

表 2 观察组病情严重程度 25-OH-D₂、25-OH-D₃、VDBP 与 FeNO 比较

组别	n	25-OH-D ₂	25-OH-D ₃	VDBP	FeNO
		/(ng·ml ⁻¹)	/(ng·ml ⁻¹)	/(ng·ml ⁻¹)	/ppb
重度	21	16.38±3.21 ^{ab}	9.46±4.01 ^a	188.96±18.18 ^{ab}	32.52±4.19 ^{ab}
中度	32	24.33±5.92 ^a	11.34±2.87 ^a	225.03±30.91 ^a	24.66±4.64 ^a
轻度	45	32.58±6.97	17.23±3.60	247.36±28.05	20.51±3.56
F		54.900	46.220	32.940	62.310
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:①表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示;②与轻度组比较,a: $P < 0.01$,与中度组比较,b: $P < 0.01$ 。

2.3 观察组血清 25-OH-D₂、25-OH-D₃、VDBP 与 FeNO 相关性分析 对于轻、中、重度哮喘患儿,其 FeNO 值与 25-OH-D₂、25-OH-D₃、VDBP 间均未呈现出相关性($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 观察组 25-OH-D₂、25-OH-D₃、VDBP 与 FeNO 相关性分析

组别	n	25-OH-D ₂		25-OH-D ₃		VDBP	
		r	P	r	P	r	P
重度	21	0.421	0.057	0.001	0.997	-0.059	0.799
中度	32	0.064	0.727	0.066	0.720	0.056	0.759
轻度	45	-0.024	0.874	-0.173	0.255	0.029	0.848

3 讨论

哮喘是一种儿童时期常见的慢性呼吸道疾病,以气道慢性炎症及高反应性为特征,临床表现为反复发作性咳嗽、喘息、气促及呼气性呼吸困难。哮喘给患者心理、生理、智力以及生活学习带来严重的影响,已成为全球性的主要公共卫生问题之一。既往研究认为机体免疫紊乱在哮喘发病机制占有重要地位,然而,近年来发现 Th1/Th2 细胞失衡机制并不能完全阐明哮喘的发生,越来越多的研究证实哮喘是异质性疾病,哮喘表型与居住环境、生活方式、卫生保健和城乡差异有关^[4-5]。

维生素 D 属于重要的营养物质,其保持骨骼代谢所起的作用已被人们认识。同时,维生素 D 又作为一种激素前体,在发挥免疫调节作用方面也备受关注,已有研究表明维生素 D 及其代谢产物与呼吸系统疾病、心血管疾病、胃肠道疾病、自身免疫性疾病等关系密切^[6-8]。维生素 D 参与机体免疫调节的机制十分复杂,目前尚未完全阐明。研究发现维生素 D 能抑制树突状细胞的成熟,抑制浆细胞生成,减少免疫球蛋白产

生^[9]。同时维生素 D 促进 CD4⁺T 细胞分化为 Th2 和调节性 T(Treg)细胞,并减少 Th1 和 Th17 细胞的产生,降低 Th1/Th2 的比率。此外,维生素 D 也影响细胞因子的产生,刺激免疫细胞释放 IL-4、IL-10 等抗炎细胞因子,降低 IL-17、IL-22 等促炎细胞因子的产生^[10]。维生素 D 这些免疫调节作用提示其可能在降低哮喘的风险和减轻病情进程中起重要作用。国内外研究证实维生素 D 缺乏是儿童哮喘的一个危险因素,陈江等^[11]研究发现哮喘组患儿血清维生素 D 水平显著低于对照组,多元 logistic 回归分析显示维生素 D 缺乏是儿童哮喘发病的独立危险因素。Brustad N 等^[12]通过对 29 例轻度和 30 例中度持续性哮喘以及 38 例健康对照组研究,证实轻度和中度持续性哮喘组维生素 D 水平低于对照组。修小莹等^[13]通过病例对照研究,发现与正常儿童相比,哮喘患儿血清 25-OH-D 水平显著下降,且血清 25-OH-D 水平与哮喘控制水平相关。本研究发现桂西地区慢性持续期哮喘患儿血清 25-OH-D₂、D₃ 水平比正常儿童低,按哮喘病情轻、中、重度分组,疾病严重程度越重,25-OH-D₂ 与 D₃ 水平降低更明显。这与国内相关研究结果一致^[14]。提示维生素 D 在儿童哮喘发生及进展过程中发挥重要作用。

VDBP 是一种与维生素 D 结合并转运的血清球蛋白,当 VDBP 去糖基化作用下能够转化形成一种强效的巨噬细胞激活因子,可清除肌动蛋白、激活巨噬细胞、增强中性粒细胞趋化、激活破骨细胞^[15]。因此,VDBP 作用除了维生素 D 代谢物的载体蛋白外,其免疫调节作用推测可能也与哮喘的发病相关。但目前 VDBP 与哮喘关系的研究还比较少,得出结论也不相同。Gupta A 等^[16]研究显示,与非哮喘对照组和中度哮喘儿童相比,虽然重度哮喘儿童血清中 VDBP 差异不明显,但其肺泡灌洗液中 VDBP 水平显著升高,同时进一步研究显示,肺泡灌洗液中的 VDBP 浓度与哮喘控制状态和肺功能的第一秒用力呼气量成负相关,与吸入性糖皮质激素量成正关联。尹相府等^[17]通过 ELISA 检测哮喘患儿血清 25-OH-D₃ 与 VDBP,结果只是发现哮喘组 25-OH-D₃ 水平低于健康组,而两组间 VDBP 水平差异无统计学意义,血清 25-OH-D₃ 和 VDBP 水平无明显相关性。Arikoglu T 等^[18]研究也发现急性哮喘组和对照组血清 VDBP 水平方面没有差异。本研究结果表明,哮喘患儿血清 VDBP 水平低于健康对照组,且病情越重,VDBP 降低越明显,研究结论与上述文献报道不一致,分析原因可能与哮喘是异质性疾病,存在区域、生活方式不同有关。

FeNO 是评估哮喘患儿气道炎症程度及对激素治疗反应的生物标志物^[19]。目前哮喘患儿维生素 D 与

FeNO 的相关性研究屡见报道,得出结论也不相同,多数研究结论是维生素 D 的水平与哮喘患儿的气道炎症水平即 FeNO 呈负相关^[20-21]。虽然本研究发现哮喘组 FeNO 高于对照组,哮喘病情越重其 FeNO 越高,研究结果与国内文献报道一致^[22-24]。但本研究未发现 25-OH-D₂、D₃、VDBP 与 FeNO 存在相关性,这与国外 Dabbah 等的研究结论基本一致^[25]。

综上所述,哮喘患儿血清 25-OH-D 水平降低与哮喘恶化风险增高相关,研究结果提示补充维生素 D 对防止哮喘病情的恶化可能是有效的,但还需要有循证医学证据的支持。同时,哮喘 VDBP 变化及 25-OH-D 与气道炎症严重程度相关性还存在不同结论,有待今后多中心的进一步研究。

参考文献:

[1] Hall SC, Agrawal DK. Vitamin D and Bronchial Asthma: An Overview of Data From the Past 5 Years[J]. Clin Ther, 2017, 39(5): 917-929.

[2] Turkeli A, Ayaz O, Uncu A, et al. Effects of vitamin D levels on asthma control and severity in pre-school children[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(1): 26-36.

[3] 鲍一笑, 陈爱欢, 符州, 等. 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.

[4] 郑涛, 赵顺英. 哮喘发病机制的新认识[J]. 中国循证儿科杂志, 2010, 5(3): 161-163.

[5] Kutzora S, Weber A, Heinze S, et al. Asthmatic/wheezing phenotypes in preschool children: Influential factors, health care and urban-rural differences. [J]. Int J Hyg Environ Health, 2018, 221(2): 293-299.

[6] 黄海, 农凯, 林娜, 等. 维生素 D 对儿童反复呼吸道感染免疫调节作用的研究[J]. 右江民族医学院学报, 2014, 36(2): 167-169.

[7] Nakhl S, Sleilaty G, Chouery E, et al. FokI vitamin D receptor gene polymorphism and serum 25-hydroxyvitamin D in patients with cardiovascular risk[J]. Arch Med Sci Atheroscler Dis, 2019, 31(4): e298-e303.

[8] 黄思婧, 黄文森. 维生素 D 与肠易激综合征患者胃肠症状严重程度的相关性研究[J]. 右江民族医学院学报, 2019, 41(4): 387-390, 395.

[9] Ferreira GB, Vanherwegen AS, Eelen G, et al. Vitamin D₃ induces tolerance in human dendritic cells by activation of intracellular metabolic pathways[J]. Cell Rep, 2015, 10(5): 711-725.

[10] Piantoni S, Andreoli L, Scarsi M, et al. Phenotype modifications of T-cells and their shift toward a Th2 response in patients with systemic lupus erythematosus supplemented with different monthly regimens of vitamin D

[J]. Lupus, 2015, 24(4-5): 490-498.

[11] 陈江, 任翼, 何娜, 等. 维生素 D 缺乏与儿童哮喘的关系[J]. 广西医学, 2017, 39(10): 1471-1473.

[12] Brustad N, Eliassen AU, Stokholm J, et al. High-Dose Vitamin D Supplementation During Pregnancy and Asthma in Offspring at the Age of 6 Years[J]. JAMA, 2019, 321(10): 1003-1005.

[13] 修小莹, 崔玉霞, 黄玉瑛, 等. 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[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(6): 461-464.

[14] 王淑清, 李小平, 赵昕, 等. 25(OH)D₃ 水平对儿童哮喘严重程度及预后的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2019, 35(6): 1098-1100.

[15] Chun RF, Shieh A, Gottlieb C, et al. Vitamin D binding protein and the biological activity of vitamin D[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 24(10): 718.

[16] Gupta A, Dimeloe S, Richards DF, et al. Vitamin d binding protein and asthma severity in children[J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 129(6): 1669-1671.

[17] 尹相府, 林荣军, 胡素娟. 哮喘病儿血清 25-(OH)D₃ 与 VDBP 水平变化[J]. 青岛大学医学院学报, 2015, 51(4): 488-490.

[18] Arikoglu T, Kuyucu S, Karaismailoglu E, et al. The association of vitamin D, cathelicidin, and vitamin D binding protein with acute asthma attacks in children[J]. Allergy Asthma Proc, 2015, 36(4): 51-58.

[19] Alvarez PMJ, Aroabarren AE, Corcuera GA, et al. Blood Eosinophils, Fraction of Exhaled Nitric Oxide, and Serum Eosinophil Cationic Protein as Surrogate Markers for Sputum Eosinophils in Asthma: Influence of Treatment With Inhaled Corticosteroids[J]. J Investig Allergol Clin Immunol, 2018, 28(3): 210-212.

[20] 谭力, 吴澄清, 张泉. 支气管哮喘患儿血清 25-羟维生素 D₃ 水平及其与肺功能、呼出气一氧化氮的关系[J]. 中国小儿急救医学, 2016, 23(9): 613-615, 630.

[21] 魏杰男, 刘兰, 韩芳. 支气管哮喘患儿血清 25-羟基维生素 D₃ 水平变化及其与血清 IgE 和 FeNO 的相关性[J]. 医学临床研究, 2018, 35(3): 512-515.

[22] 缙梦帆, 刘娟. 呼出气一氧化氮浓度检测对儿童哮喘的诊断价值[J]. 实用临床医学, 2017, 18(2): 69-71.

[23] 刘莎, 龚财惠, 符州. 呼出气一氧化氮在儿童哮喘缓解期的应用价值[J]. 重庆医学, 2015, 44(8): 1085-1090.

[24] 田文秋, 安淑华, 李金英. 1~3 岁哮喘患儿呼出气一氧化氮水平与外周嗜酸性粒细胞计数及肺功能的相关性[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(4): 317-320.

[25] Dabbah H, Yoseph RB, Livnat G, et al. Bronchial Reactivity, Inflammatory and Allergic Parameters, and Vitamin D Levels in Children With Asthma[J]. Respir Care, 2015, 60(8): 1157-1163.

收稿日期: 2020-06-28; 修回日期: 2020-08-24