

维生素 D 对反复呼吸道感染患儿体液免疫功能的改善效果^{*}

李微娜¹, 郝恒瑞¹, 刘霞¹, 任全², 安红^{1*}

(1. 邢台市人民医院 儿二科, 河北 邢台 054001; 2. 邢台县医院 检验科, 河北 邢台 054001)

[摘要] 目的: 探讨维生素 D 对反复呼吸道感染(RRTI)患儿体液免疫功能的改善效果。方法: 将 116 例 RRTI 患儿均分为治疗组和对照组, 对照组采用常规治疗, 治疗组在对照组治疗的基础上联合使用阿尔法骨化醇(维生素 D 前体药物)治疗, 治疗 3 个月后随访 12 个月; 比较两组患儿咳嗽消失时间、喘息消失时间、肺部啰音消失时间、退热时间及随访期内呼吸道感染次数, 采用速率散射比浊法测定血清免疫球蛋白(Ig) A、IgM 及 IgG 水平, 采用 25-(OH) D₃ 试剂盒测定血清 25-(OH) D₃ 含量; 比较随访结束时两组患儿的治疗效果。结果: 治疗组患儿咳嗽、喘息、肺部啰音消失时间及退热时间显著短于对照组($P < 0.05$); 治疗后两组患儿呼吸道每年感染次数均较治疗前减少, 且治疗组显著少于对照组($P < 0.05$); 治疗后治疗组血清 IgA、IgM、IgG 及 25-(OH) D₃ 水平较治疗前显著升高, 且较对照组升高更明显($P < 0.05$); 治疗组总有效率、治愈率显著高于对照组($P < 0.05$)。结论: 维生素 D 可有效改善 RRTI 患儿临床症状, 减少感染次数, 增强体液免疫功能, 疗效显著。

[关键词] 呼吸道感染, 反复; 维生素 D; 免疫, 体液; 治疗结果; 儿童

[中图分类号] R725.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2019)04-0470-04

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2019.04.018

Improvement of Humoral Immune Function in Children with Recurrent Respiratory Tract Infection by Vitamin D

LI Weina¹, HAO Hengrui¹, LIU Xia¹, REN Quan², AN Hong¹

(1. Second Department of Pediatrics, Xingtai People's Hospital, Xingtai 054001, Hebei, China;

2. Department of laboratory, Xingtai County Hospital, Xingtai 054001, Hebei, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the effect of improvement of humoral immune function in children (RRTI) with recurrent respiratory tract infection by vitamin D. **Methods:** A total of 116 children with RRTI were divided into two groups: treatment group and control group. The control group was treated with routine therapy, and the treatment group was treated with alpha ossification alcohol (vitamin D precursor) on the basis of the control group. The treatment group was followed up for 12 months after 3 months of treatment. The cough disappearance time, wheezing disappearance time, lung rale disappearance time, antipyretic time and respiratory tract infection times during the follow-up period were compared between the two groups. The serum levels of (Ig) A, IgM and IgG were measured by rate scattering turbidimetry. The content of 25-(OH) D₃ serum was determined by 25-(OH) D₃ kit, and the therapeutic effects of the two groups at the end of follow-up were compared. **Results:** In the treatment group, the cough, the wheezing, the disappearance time of the lung and the time of the fever were significantly shorter than that of the control group ($P < 0.05$). The number of respiratory infections was reduced in the two groups after treatment, and the treatment group was significantly less than

*[基金项目] 河北省科学技术厅河北省重点研发计划(172777187)

** 通信作者 E-mail: bing_email@163.com

网络出版时间: 2019-04-26 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20190425.2120.018.html>

that in the control group($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum IgA, IgM, IgG and 25-(OH) D₃ in the treatment group were significantly higher than those before treatment, and were more obvious in the treatment group than in the control group($P < 0.05$). The total effective rate and the cure rate of the treatment group are obviously higher than that of the control($P < 0.05$). **Conclusion:** Vitamin D can effectively improve the clinical symptoms, reduce the number of infections, and enhance humoral immune function in children with RRTI.

[**Key words**] respiratory tract infection, repeatedly; vitamin D; immune; body fluid; therapeutic outcome; children

小儿反复呼吸道感染(respiratory tract infection, RRTI)是儿科常见疾病,其发病与小儿维生素缺乏、免疫功能低下及病原微生物感染等内外部因素相关,具有易反复、迁延难愈等特点,极易引发哮喘、心肌炎、肾炎等相关疾病,给患儿的生长发育及心理健康造成了严重的影响^[1-2]。由于家长对 RRTI 的认知有限,一旦小儿出现鼻塞流涕、发热及咳嗽等症状时,家长会主动给患儿口服抗生素,治疗效果不佳时频繁更换抗生素,进而导致患儿出现细菌耐药性,疾病反复发作,难以彻底痊愈。滥用抗菌药物会破坏机体的有益菌群,造成患儿菌群失调^[3-4],如何有效调节 RRTI 患儿免疫功能、以提高其抵御病原体侵袭能力成为疾病的治疗方向。有研究表明,维生素 D 可提高机体免疫功能,25 羟维生素 D₃ [25 hydroxyvitamin D₃, 25-(OH) D₃] 作为其前提药物,可通过调节抗菌肽的表达、趋化因子及细胞因子的分泌来调节免疫细胞的分化,在慢性气道炎症和哮喘的免疫应答方面有着重要的调控作用^[5]。因此,本研究旨在探讨维生素 D 对 RRTI 患儿体液免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 2 月~2017 年 10 月收治的 3~6 岁 RRTI 患儿 116 例,均符合儿童慢性咳嗽与反复呼吸道感染学术研讨会中 RRTI 诊断标准^[6],患儿家属对本研究内容知情同意。排除近期接受免疫调节剂、维生素 D 治疗者,排除有免疫功能缺陷性疾病、不能遵医嘱用药、影响疗效判定、有先天性呼吸道畸形、心脏病或哮喘者,排除合并有心、肝、肾等功能异常及造血系统疾病者等。按随机数字表法将患儿分为对照组和治疗组,每组 58 例;对照组男 33 例、女 25 例,平均(4.53 ± 1.02)岁,平均病程

(1.14 ± 0.42) 年,1 年内平均感染次数(5.94 ± 1.25)次;治疗组男 31 例、女 27 例,平均(4.37 ± 0.96)岁,平均病程(1.20 ± 0.44)年,1 年内平均感染次数(6.07 ± 1.31)次。两组患儿一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经医院医学伦理委员会审评同意。

1.2 治疗方法

对照组给予常规抗病毒、抗感染等对症治疗,治疗组在常规治疗基础上,联合阿尔法骨化醇胶囊(华润双鹤药业股份有限公司,国药准字 H20074109,0.25 μg/粒)治疗,1 粒/次,3 次/周。两组均连续治疗 3 个月后随访 12 个月。

1.3 观察指标

(1)记录两组患儿咳嗽消失时间、喘息消失时间、肺部啰音消失时间、退热时间及随访期内呼吸道感染次数,(2)分别采集两组患儿治疗前后空腹静脉血 4 mL,经 3 500 r/min 离心 15 min 取血清待测,采用速率散射比浊法测定血清免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白 M (immunoglobulin M, IgM) 及免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG) 水平,采用 25-(OH) D₃ 试剂盒(英国 IDS 公司提供)测定 25-(OH) D₃ 含量;(3)参考文献[7]评估两组患儿临床疗效,疗效评价标准:随访 12 个月内患儿呼吸不畅、咳嗽喘息等各类临床症状恢复正常,肺部无哮鸣音或细湿音,精神状态良好,呼吸道感染未出现复发情况为治愈;随访 12 个月内患儿呼吸不畅、咳嗽喘息等各类临床症状基本恢复,精神状态基本正常,呼吸道感染发作次数有所减少(减少的次数在 2/3 以上)为显效;随访 12 个月内患儿呼吸不畅、咳嗽喘息等各类临床症状有所缓解,呼吸道感染发作次数有一定的减少(减少的次数在 1/2 以上)为有效;随访 12 个月内患儿呼吸不畅、咳嗽喘息等各类临床症状变化不明显,呼吸道感染次数未减少、甚至增加为无效。总有效率 = 治愈率 + 显效率 + 有效率。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件做数据统计,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,数据比较采用 t 检验;计数资料用率(%)表示,数据比较采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床症状

与对照组比较,治疗组咳嗽消失时间、喘息消失时间、肺部啰音消失时间及退热时间均显著缩短,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 治疗前后两组 RRTI 患儿相关临床症状比较($\bar{x} \pm s, d$)

Tab. 1 Comparison of clinical symptoms between two groups before and after treatment

组别	咳嗽消失时间	喘息消失时间	肺部啰音消失时间	退热时间
治疗组	4.32 ± 0.86	3.73 ± 0.97	3.95 ± 1.18	2.76 ± 0.62
对照组	5.41 ± 1.21	5.61 ± 1.55	5.85 ± 1.49	4.01 ± 0.78
t	5.592	7.830	7.613	9.554
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 治疗前后两组 RRTI 患儿血清 IgA、IgM、IgG 及 25-(OH)D₃ 水平($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 The level of serum IgA, IgM, IgG and 25-(OH)D₃ in two groups before and after treatment

指标	对照组		治疗组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IgA(g/L)	0.50 ± 0.14 ⁽¹⁾	0.54 ± 0.18 ⁽¹⁾	0.49 ± 0.16 ⁽¹⁾	1.33 ± 0.34
IgM(g/L)	0.84 ± 0.15 ⁽¹⁾	0.88 ± 0.17 ⁽¹⁾	0.83 ± 0.13 ⁽¹⁾	1.56 ± 0.37
IgG(g/L)	6.54 ± 1.16 ⁽¹⁾	6.63 ± 1.19 ⁽¹⁾	6.51 ± 1.14 ⁽¹⁾	12.45 ± 2.76
25-(OH)D ₃ (nmol/L)	24.95 ± 6.01 ⁽¹⁾	26.31 ± 6.37 ⁽¹⁾	24.87 ± 5.92 ⁽¹⁾	49.76 ± 8.03

⁽¹⁾与治疗组治疗后比较, $P < 0.05$

2.4 治疗效果

治疗后治疗组治愈 23 例、显效 17 例、有效 14 例及无效 4 例,对照组治愈 13 例、显效 21 例、有效 9 例及无效 15 例;治疗组总有效率与治愈率分别为 93.10% 和 39.66%,显著高于对照组的 74.14% 和 22.41% ($P < 0.05$)。

3 讨论

RRTI 多与免疫功能紊乱、维生素缺乏、微量元素缺乏、先天性疾病等密切相关,患儿常伴有夜哭、烦躁、多汗、夜惊等症状,其免疫细胞活性降低,不能有效清除抗原,病情反复发作,迁延难愈,严重影响身心健康^[8]。目前临床上常采用对症药物治

2.2 呼吸道感染次数

治疗前,两组患儿呼吸道感染次数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患儿呼吸道感染次数较治疗前显著减少,治疗组较对照组减少更显著($P < 0.05$),见表 2。

表 2 治疗前后两组 RRTI 患儿呼吸道感染次数比较($\bar{x} \pm s$,次/年)

Tab. 2 Comparison of respiratory tract infection frequency between two groups before and after treatment

组别	治疗前	治疗后	t	P
治疗组	5.94 ± 1.25	2.50 ± 0.59	18.953	<0.05
对照组	6.07 ± 1.31	4.26 ± 0.71	9.251	<0.05
t	0.547	14.520		
P	>0.05	<0.05		

2.3 血清 IgA、IgM、IgG 及 25-(OH)D₃ 含量
治疗前,两组患儿血清 IgA、IgM、IgG 及 25-(OH)D₃ 含量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,治疗组血清 IgA、IgM、IgG 及 25-(OH)D₃ 水平显著高于治疗前及对照组($P < 0.05$)。见表 3。

疗,但长期服用会使患儿的胃肠道菌群失调,严重者会出现腹泻症状,进而损伤患儿的消化系统^[9]。有研究发现,维生素 D 缺乏是 RRTI 发病的主要原因之一,引起小儿免疫功能降低,加速患儿病情进展^[10]。

维生素 D 缺乏会使患儿对钙剂吸收存在障碍,使其支气管、气管的纤毛运动降低,并削弱患儿呼吸道的清除功能,而使呼吸道对病原体的抵御功能降低,导致病情迁延难愈^[11]。血清 25-(OH)D₃ 能对钙磷代谢进行有效调节,可调控哮喘、慢性气道炎症等疾病中的免疫应答;而本研究所用维生素 D 的前体药物阿法骨化醇,其通过肝细胞内质网 VD₃-25 羟化酶可羟化为 1,25-(OH)₂D₃,1,25-

(OH)₂D₃ 不稳定在体内分解为 25-(OH)D₃,进而发挥调节机体免疫功能的作用^[12-13]。有研究表明,机体维生素 D 含量的敏感指标是通过 25-(OH)D₃ 来反映的^[14]。本研究经阿法骨化醇治疗后患儿 25-(OH)D₃ 含量显著升高,而常规治疗患儿 25-(OH)D₃ 含量无明显变化,说明维生素 D 可有效调节 RRTI 患儿的 25-(OH)D₃ 含量。有学者在对 RRTI 患儿采用免疫比浊法检测其血清中 IgA、IgG 及 IgM 含量时发现上述各指标水平均低于对照组^[15]。RRTI 患儿体液免疫发育不完善,免疫球蛋白是体液免疫重要的效应分子,其中 IgA 是黏膜局部免疫的重要因素;IgG 可中和游离的外毒素,又能调节吞噬细胞的吞噬功能,是抵抗机体感染中的关键分子,在体液免疫中起主要作用;IgM 通过使补体活化进而激活免疫系统,发挥免疫防御作用,进而杀死病毒或者细菌,是近期感染的标志性分子^[16-17]。维生素 D 可调节机体树突状细胞,下调树突状细胞的成熟程度,降低机体中相容性抗原-II 的表达量;还可以抑制多种炎性因子,譬如白细胞介素-2(IL-2)及 IL-6 等,间接的起到免疫调节的作用。方智等^[18]研究发现,对于 RRTI 患儿补充维生素 D 可缩短其病程,减轻临床症状,增强机体的抵抗力。本研究发现,治疗组各临床症状消失时间显著短于对照组,每年呼吸道感染次数明显减少,且治疗组显著少于对照组;治疗后治疗组血清 IgA、IgM 及 IgG 较治疗前均有所提高,且高于对照组;治疗组总有效率、治愈率显著高于对照组;说明维生素 D 可有效改善 RRTI 患儿各临床症状,降低感染次数,增强体液免疫,疗效显著。

综上,维生素 D 可有效改善 RRTI 患儿各临床症状,降低感染次数,调节血清 25-(OH)D₃ 水平,增强患儿体液免疫,疗效显著。

4 参考文献

[1] ŞİŞMANLAR T, ASLAN A T, ÖZLEM GÜLBAHAR, et al. The effect of vitamin D on lower respiratory tract infections in children[J]. Turk Pediatri Arsivi, 2016, 51(2): 94-99.

[2] RADHAKRISHNAN R, GEORGE S K, KUMAR S, et al. Maintenance of Immunological Homeostasis by Indukantha Ghrita in Patients with Recurrent Upper Respiratory Tract Infections-A Pilot Study[J]. Phytother Res, 2014, 28(8): 1252-1259.

[3] 韩红霞, 李江全. 小儿反复呼吸道感染的治疗经验[J]. 国际中医中药杂志, 2017, 39(5): 470-471.

[4] 方国兴, 胡国华. 维生素 D 联合布拉氏酵母菌治疗小儿反复呼吸道感染的临床疗效研究[J]. 中国全科医学, 2017, 20(34): 4284-4288.

[5] JAVADINIA S, NOORBAKHSH S, IZADI A, et al. Vitamin A, D and zinc serum levels in children with and without acute respiratory tract infection in two university hospitals[J]. Tehran Univ Med J, 2014, 71(12): 794-799.

[6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 反复呼吸道感染的临床概念和处理原则[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(2): 105.

[7] 陈楚群, 赖伟强, 黄春生, 等. 反复呼吸道感染患儿血清维生素 D 水平变化及其与骨密度的关系[J]. 海南医学, 2017, 28(7): 1051-1052.

[8] 钱钻好, 王荧荧, 傅元凤. 玉屏风颗粒联合葡萄糖酸锌治疗小儿反复呼吸道感染的临床效果[J]. 世界中医药, 2018, 13(9): 2233-2236.

[9] 杨海军. 维生素 D 营养状态对反复呼吸道感染儿童免疫功能的影响[J]. 山东医药, 2016, 56(1): 62-63.

[10] SAKKA A S E, IMAM S S, AMER H A, et al. Vitamin D deficiency and low hemoglobin level as risk factors for severity of acute lower respiratory tract infections in Egyptian children: A case-control study[J]. Gaz Egypt Paediatr Assoc, 2014, 62(1): 1-7.

[11] 龚宝先. 维生素 D 在反复呼吸道感染患儿治疗中的应用效果及机制[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(11): 205-206.

[12] 张健, 高聪慧, 寇永妹. 反复呼吸道感染(RRI)患儿血清 25-羟维生素 D₃ [25-(OH)D₃] 及免疫水平研究[J]. 中国医药导刊, 2017, 19(2): 122-123.

[13] 丘柳萍, 阳文景, 韦桂芬, 等. 口服维生素 D 对反复呼吸道感染矮身材儿童的骨代谢变化[J]. 临床检验杂志(电子版), 2018, 7(1): 109-110.

[14] RAFIQ R, ALEVA F E, SCHRUMPF J A, et al. Prevention of exacerbations in patients with COPD and vitamin D deficiency through vitamin D supplementation (PRECOVID): a study protocol[J]. BMC Pulm Med, 2015, 15(1): 106-115.

[15] 黄翔, 罗兆清. 维生素 D 对反复呼吸道感染患儿血清 25-羟维生素 D₃ 及免疫球蛋白水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(21): 5344-5346.

[16] 袁友云, 刘小莉. 早期维生素 D 干预治疗对儿童反复呼吸道感染的影响[J]. 江苏医药, 2017, 43(18): 1359-1360.

[17] ESPOSITO S, LELII M. Vitamin D and respiratory tract infections in childhood[J]. BMC Pulm Med, 2015, 15(1): 487-497.

[18] 方智, 任翼, 石霖. 维生素 D 对患儿 RRI 的血清 25-(OH)D₃、免疫球蛋白水平变化分析[J]. 中国地方病防治杂志, 2017, 32(4): 443-445.

(2019-01-25 收稿, 2019-03-25 修回)
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 乐 萍