

维生素 D 与儿童社区获得性肺炎发生及预后的相关性研究^{*}

温小兰,潘伟权,邓 琴,邱跃华,李英姿(广东省东莞市企石医院 523500)

【摘要】 目的 探讨儿童血清维生素 D 水平与社区获得性肺炎(CAP)的相关性。**方法** 以 2012 年 4 月至 2014 年 4 月于该院就诊或行健康体检的儿童作为研究对象,其中 CAP 患儿 806 例为 CAP 组,另选取其中年龄匹配的 806 例非 CAP 儿童为非 CAP 组,观察维生素 D 与 CAP 发生的相关性;随后根据维生素 D 水平将 CAP 患儿分成 4 组,观察 CAP 患儿维生素 D 水平与耐药阳性率的相关性;最后将 CAP 患儿分为维生素 D 补充治疗组和对照组,观察补充维生素 D 对 CAP 的疗效及预后。**结果** 各年龄段血清维生素 D 水平差异无统计学意义($P>0.05$);非 CAP 组血清总维生素 D 与维生素 D₃ 水平均明显高于 CAP 组,差异均有统计学意义($P<0.05$);CAP 患儿肺炎克雷伯菌与金黄色葡萄球菌耐药阳性率随着维生素 D 水平的下降而不断上升;给予维生素 D 补充治疗的 CAP 治疗组患儿疗效优于对照组,治疗时间及平均住院时间均明显短于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 维生素 D 缺乏与 CAP 发生、耐药率及预后密切相关。

【关键词】 维生素 D; 儿童社区获得性肺炎; 预后; 相关性

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.24.030 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)24-3457-02

与世界大部分发展中国家类似,小儿肺炎一直是威胁我国儿童健康最常见的疾病之一,其发病率和病死率一直居世界前列。肺炎依据传播来源不同可分为社区获得性肺炎(CAP)和医院获得性肺炎(HAP)。随着病原体检测技术的不断提高及抗菌药物的更新换代,CAP 的预后不断改善。但抗菌药物的滥用也使肺炎耐药率日益升高,寻找新的治疗方向迫在眉睫。维生素 D 具有免疫调节功能,它可通过维生素 D 受体(VDR)使巨噬细胞活化从而提高患者免疫力,尤其对细菌的抵抗力^[2]。本研究通过对现有临床资料的分析,探讨维生素 D 与 CAP 的发生及预后的相关性,希望为今后 CAP 的防治提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以 2012 年 4 月至 2014 年 4 月于本院就诊或行健康体检的 1~8 岁儿童共 3 667 例为研究对象,其中 CAP 患儿 806 例,选取年龄匹配的 806 例非 CAP 儿童为非 CAP 组,两组共 1 612 例。两组平均年龄、性别构成及体质量指数(BMI)等比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 维生素 D 检测 门诊及体检儿童于当天采集血液标本,住院儿童于入院后第 1 天抽取静脉血 5 mL,分离血清,采用 Applied Biosystems 公司高效液相色谱串联质谱(HPLC-MS/MS)仪,进行血清总维生素 D、维生素 D₂(25OHD₂)、维生素 D₃(25OHD₃)检测。该方法较化学发光法具有更强的特异性和灵敏度,并能对 25OHD₂ 和 25OHD₃ 进行定量分析。参考文献[3],结合我国实际情况,将患儿血清总维生素 D 水平分为 4 组,维生素 D 充足组(≥ 30 ng/mL)、维生素 D 不足组($\geq 20\sim 30$ ng/mL)、维生素 D 缺乏组($\geq 10\sim 20$ ng/mL),及维生素 D 严重缺乏组(<10 ng/mL)。

1.3 细菌培养 入院当天,在 CAP 患儿接受抗感染等治疗前,用拭子取鼻咽分泌物,立即送微生物室培养,随后按照美国临床实验室标准化研究所(CLSI)标准对培养出的菌落进行分离、鉴定。如检出为肺炎克雷伯菌或金黄色葡萄球菌则进一步检测其耐药性,并计算耐药百分率。肺炎克雷伯菌耐药阳性率的计算公式为(产 ESBLs 株数/菌落总株数) $\times 100\%$,金黄色葡萄球菌耐药阳性率的计算公式为(MRSA 株数/菌落总株数) $\times 100\%$ 。

1.4 维生素 D 补充及预后评估 CAP 中大于 2 岁的患儿,从入院当晚开始服用骨化三醇软胶囊(每粒 0.25 μ g,国药准字 J20100056,上海罗氏制药有限公司),每次 1 粒,每日 2 次,疗程为 9 d。共有 479 例患儿接受维生素 D 补充治疗,即治疗组;剩余 327 例患者未接受维生素 D 补充治疗,即对照组。治疗 9 d 后对治疗组与对照组进行评定,参考《儿科疾病治疗标准》:治愈即咳嗽、喘憋的症状消失,肺部哮鸣音及啰音消失;好转即咳嗽、喘憋症状减轻;无效即咳嗽、喘憋症状无改善。同时观察治愈时间及平均住院时间。

1.5 统计学处理 采用 SPSS15.0 统计学软件进行数据分析,采用柯尔莫诺夫-斯米尔诺夫检验(K-S 检验)行正态性检验,符合正态分布的数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验及单因素方差分析,有序多分类资料比较采用秩和检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 儿童血清维生素 D 水平 共检测东莞市企石地区 1~8 岁儿童 3 667 名,其血清总维生素 D 平均水平为(29.12 $\pm$ 4.03)ng/mL,接近充足水平;25OHD₂ 平均水平为(5.97 $\pm$ 3.72)ng/mL;25OHD₃ 平均水平为(22.49 $\pm$ 2.97)ng/mL,占总维生素 D 中的大部分。各年龄段之间各血清维生素 D 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 东莞市企石地区儿童维生素 D 水平 (ng/mL, $\bar{x}\pm s$)

年龄(岁)	25OHD ₂	25OHD ₃	总维生素 D
1~2	6.10 $\pm$ 4.21	23.58 $\pm$ 3.90	30.23 $\pm$ 4.12
3~4	5.92 $\pm$ 3.64	22.37 $\pm$ 2.47	28.84 $\pm$ 3.87
5~6	5.89 $\pm$ 3.76	23.34 $\pm$ 2.81	29.38 $\pm$ 3.56
7~8	6.01 $\pm$ 3.69	22.47 $\pm$ 2.57	28.90 $\pm$ 4.05
P	>0.05	>0.05	>0.05

2.2 维生素 D 水平与 CAP 发病的相关性 CAP 组与非 CAP 组儿童血清 25OHD₂ 水平比较,差异无统计学意义($P>$

^{*} 基金项目:广东省东莞市医疗卫生单位科技计划项目(201210515012134)。

0.05);非 CAP 组血清总维生素 D 与 25OHD3 水平均明显高于 CAP 组,比较差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 CAP 组与对照组血清维生素 D 水平比较(ng/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	25OHD2	25OHD3	总维生素 D
非 CAP 组	806	6.22±4.21	28.58±5.90	36.06±4.67
CAP 组	806	5.29±4.04	21.97±1.77	26.84±2.08
<i>P</i>		>0.05	<0.05	<0.05

2.3 CAP 患儿血清维生素 D 水平与耐药率的关系 维生素 D 充足组肺炎克雷伯菌及金黄色葡萄球菌耐药菌阳性率均明显低于其余 3 组,差异均有统计学意义($P<0.05$);维生素 D 不足组耐药菌阳性率亦明显低于维生素 D 缺乏组及维生素 D 严重缺乏组,差异有统计学意义($P<0.05$)。随着 CAP 患者维生素 D 水平的下降,肺炎克雷伯菌及金黄色葡萄球菌的耐药率不断上升。见表 3。

表 3 各不同血清维生素 D 水平组 CAP 主要耐药菌的阳性率比较[*n*/*n*(%)]

组别	<i>n</i>	肺炎克雷伯菌	金黄色葡萄球菌
维生素 D 充足组	201	17/121(14.0) ^a	32/174(18.4) ^a
维生素 D 不足组	195	31/132(23.5) ^b	43/171(25.1) ^b
维生素 D 缺乏组	208	45/148(30.4)	59/168(35.1)
维生素 D 严重缺乏组	202	48/151(31.8)	73/178(41.0)

注:与维生素 D 不足组、维生素 D 缺乏组、维生素 D 严重缺乏组比较,^a $P<0.05$;与维生素 D 充足组、维生素 D 缺乏组、维生素 D 严重缺乏组比较,^b $P<0.05$ 。

2.4 维生素 D 补充治疗与 CAP 预后 接受维生素 D 补充治疗组患儿的治愈 423 例,好转 51 例,无效 5 例,明显优于对照组(治愈 216 例,好转 55 例,无效 11 例),差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗组治愈时间[(4.51±2.12) d]与平均住院时间[(7.56±2.78) d]均比对照组[(6.52±3.03) d 及 (10.01±3.31) d]明显缩短,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨 论

据世界卫生组织(WHO)的统计,全世界每年死于肺炎的儿童有近 2~4 百万,治疗需要大笔医疗开支,给家庭和社会带来巨大的经济负担。我国 CAP 同样高发,是儿童的第一杀手,平均每年夺去 30 万小于 5 岁的儿童生命。

人体中一羟维生素 D 稳定、浓度高、半衰期长,是合成具有活性的二羟维生素 D 的主要原料,后者也是各种维生素 D 水平监测的主要指标^[4]。维生素 D 是人体重要的营养素,与人体骨钙代谢密切相关。其中 25OHD3 是最具活性的维生素 D,可与人体众多细胞上的 VDR 相结合,从而对人体产生各种积极作用。单核细胞、T 淋巴细胞、自然杀伤细胞(NK 淋巴细胞)以及巨噬细胞等人体免疫细胞表面均有 VDR 表达,受维生素 D 所激活,起着重要的免疫调节作用,更为重要的是维生素 D 还能激活呼吸道上皮细胞产生抗微生物多肽,在预防微生物引起的各种肺部感染中起着重要作用^[5-6]。

维生素 D 不足可引起儿童体内 VDR 受体表达减少,导致呼吸道上皮细胞细菌清除能力的下降,使炎症反应迁延不愈,最终导致肺炎反复,甚至引发哮喘等过敏性疾病。重症 CAP 患儿即使氧供应足够,亦很难纠正低氧血症,当维生素 D 充足后,VDR 表达增加,气道的清除能力增强,有助于 CAP 的恢复^[7]。在体外试验中,也得出了类似的试验结果^[8]。本研究结

果证实了儿童血清维生素 D 水平与 CAP 发病风险相关,而且与耐药发生率有关,随血清维生素 D 水平下降,耐药率升高。与此同时,给予患儿规范补充骨化三醇(活性维生素 D3)后,患儿预后有所改善,可能与免疫系统功能增强有关,与文献^[9]相一致。

美国食品药品监督管理局近期一项研究显示,如新生儿血清维生素 D 水平过低,1 岁前发生肺部感染的概率将大幅增加^[10-11]。本研究的对象为 1~8 岁儿童,同样有类似的结果。总之,无论是新生儿还是儿童阶段,定期监测维生素 D 水平,充分评估维生素 D 不足者是否有足够的户外活动及饮食结构是否合理,对经调整后维生素 D 水平仍未改善者,给予适当的口服维生素 D 补充,对我国儿童体质提高有一定益处。

参考文献

[1] Mandell LA,Wunderink RG,Anzueto A,et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumo-nia in adults [J]. Clin Infect Dis,2007,44(Suppl2):27-72.

[2] 杨本付,韩长磊. 维生素 D 受体基因多态性与肺结核关系的 Meta 分析[J]. 中国热带医学,2006,6(8):1347-1349.

[3] Wanger CL,Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Peidiatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents [J]. Pediatrics,2008,122(5):1142-1152.

[4] Pletz MW,Terkamp C,Schumacher U,et al. Vitamin D deficiency in community-acquired pneumonia;low levels of 1,25(OH)2 D are associated with disease severity[J]. Respir Res,2014,15(11):53.

[5] Holick MF. Vitamin D deficiency[J]. N Engl J Med,2007,357(3):266-281.

[6] Yim S,Dawan P,Ragunath C,et al. Induction of cathelici-din in normal and CF bronchial epithelial cells by 1,25-di-hydroxyvitamin D(3)[J]. J Cyst Fibros,2007,6(6):403-410.

[7] 王涛,蒋波,李庆. 儿童反复呼吸道感染与淋巴细胞亚群、血清维生素 D3 水平的关系[J]. 山东医药,2010,50(29):70-71.

[8] 任静,孙斌,廖珀,等. 血清维生素 D 水平与幼龄儿童社区获得性肺炎严重程度及危险因素的相关性研究[J]. 中国当代儿科杂志,2013,15(7):519-521.

[9] Liu PT,Stenger S,Tang DH,et al. Cutting edge:vitamin D-mediated human antimicrobial activity against Myco-bacterium tuberculosis is dependent on the induction of cathelicidin[J]. J Immunol,2007,179(4):2060-2063.

[10] 康旭丽. 儿童反复呼吸道感染相关因素分析[J]. 现代医学,2009,37(5):324-325.

[11] Van den Bruel A,Haj-Hassan T,Thompson M. et al. Di-agnostic value of clinical features at presentation to iden-tify serious infection inchildren in developed countries;a systematic review [J]. Lancet,2010,375(10):834-845.