

儿童哮喘治疗中补充维生素 D 制剂的应用价值

黄丽娟, 董德兴

作者单位: 518052 广东, 深圳市南山区人民医院儿科

作者简介: 黄丽娟(1978-), 女, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 儿科临床相关疾病的诊治。E-mail: yaok2013@163.com

[摘要] **目的** 探讨儿童哮喘治疗中补充维生素 D 制剂的应用价值。**方法** 将 136 例急性发作期哮喘患儿按随机数字表法分为观察组和对照组, 每组 68 例。两组均给予常规治疗, 观察组在常规治疗基础上给予维生素 D 滴剂 800 IU/d 口服。治疗 12 周时, 采用儿童哮喘控制测试量表(C-ACT)评价两组患儿哮喘控制情况; 比较两组患儿治疗前和治疗 12 周时第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV1%)、用力肺活量占预计值百分比(FVC%)以及血清 25-(OH)D、总免疫球蛋白 E(IgE)和嗜酸细胞阳离子(ECP)水平的变化。**结果** 治疗 12 周时, 观察组和对照组哮喘控制率分别为 88.2% 和 75.0%, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 两组患儿 FEV1% 和 FVC% 的改善情况差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组血清总 IgE 和 ECP 水平均较治疗前显著下降($P < 0.01$), 但观察组显著低于对照组($P < 0.05$)。两组患儿均未发现明显的药物相关性不良反应。**结论** 短期小剂量补充维生素 D 制剂在一定程度上可降低哮喘患儿血清 IgE 和 ECP 水平, 有利于提高临床控制率, 且安全性较好。

[关键词] 维生素 D; 支气管哮喘; 儿童; 肺功能; 免疫球蛋白; 嗜酸细胞阳离子

[中图分类号] R 725.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)04-0407-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.04.13

Application value of vitamin D supplement in treatment of childhood asthma HUANG Li-juan, DONG De-xing. Department of Pediatrics, the People's Hospital of Nanshan District of Shenzhen City, Guangdong 518052, China

[Abstract] **Objective** To explore the application value of vitamin D supplement in treatment of childhood asthma. **Methods** One hundred and thirty-six children with acute asthma were randomly divided into observation group ($n=68$) and control group ($n=68$). The children in both groups were given routine treatment of asthma, while the children in the observation group were given vitamin D drops 800 IU/d orally on the basis of the routine treatment. After 12 weeks of treatment, the Children's Asthma Control Test (C-ACT) was used to evaluate asthma control in both groups. The percentages of forced expiratory volume in the first second (FEV1%) and forced vital capacity (FVC%) before and 12 weeks after treatment were compared between the two groups and the changes of serum 25-(OH)D, total IgE and eosinophil cationic protein (ECP) levels were also compared. **Results** After 12 weeks of treatment, the asthma control rate was 88.2% in the observation group and 75.0% in the control group ($P < 0.05$), but there were no significant differences in the improvements of FEV1% and FVC% between the two groups ($P > 0.05$). The levels of serum total IgE and ECP in both groups after treatment were significantly lower than those before treatment ($P < 0.01$), but those in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). No obvious drug-related adverse reactions were found in the two groups. **Conclusion** Short-term and low-dose vitamin D supplement may reduce the serum IgE and ECP levels in asthmatic children to some extent. It is beneficial to improve the clinical control rate and has good safety.

[Key words] Vitamin D; Bronchial asthma; Children; Lung function; Immunoglobulin; Eosinophil cations protein

儿童支气管哮喘(简称哮喘)的发病率在全球范围内持续升高, 虽然学者们开展了大量的基础和临床研究^[1], 但目前哮喘的发病机制仍未知, 临床治疗仍以控制症状和减少发作次数为主。无论疾病本身还是药物的使用均给儿童生长发育带来了不同程度的影响, 因此仍需对本病的发病机制和治疗方

法进行深入探索。近年来, 维生素 D 缺乏与儿童哮喘发作的相关性已获得了大多数学者的认可^[2], 并认为维生素 D 可能通过调节免疫功能来控制或减少哮喘发作。但是, 在常规治疗方案基础上补充维生素 D 制剂是否可以提高儿童哮喘的控制水平还有待进一步研究证实。鉴于此, 本研究采取随机对

照的方法比较补充维生素 D 和未补充维生素 D 哮喘儿童的疾病控制情况,以验证本治疗方法的有效性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016-12 ~ 2017-12 我院儿科收治的急性发作期哮喘患儿 136 例作为研究对象。纳入标准:(1)符合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)》^[3]中哮喘的诊断标准;(2)年龄 4 ~ 11 岁,可良好配合完成相关检查;(3)监护人对本次研究知情同意并签署知情同意书。排除标准:(1)入组前 4 周内发生过急性呼吸道感染或其他感染性疾病;(2)合并呼吸道和胸廓发育畸形;(3)合并佝偻病、先天性心脏病、甲状腺疾病和自身免疫性疾病;(4)入组前长期服用(≥ 1 年)或入组前 3 个月内服用过维生素 D 制剂。将患儿按照随机数字表法分为观察组和对照组,各 68 例。观察组中男 36 例,女 32 例;年龄(8.05 ± 1.94)岁;轻度哮喘 35 例,中度哮喘 21 例,重度哮喘 12 例;血清 25-(OH)D(29.31 ± 4.89)ng/ml,依据《维生素 D 缺乏及维生素 D 缺乏性佝偻病防治建议》^[4]中建议的血清维生素 D 水平适宜范围 20 ~ 100 ng/ml 分为 25-(OH)D < 20 ng/ml 者 27 例,25-(OH)D ≥ 20 ng/ml 者 41 例。对照组中男 35 例,女 33 例;年龄(7.93 ± 1.87)岁;轻度哮喘 40 例,中度哮喘 18 例,重度哮喘 10 例;血清 25-(OH)D (29.01 ± 5.04)ng/ml,25-(OH)D < 20 ng/ml 者 22 例,25-(OH)D ≥ 20 ng/ml 者 46 例。两组患儿性别、年龄、哮喘严重程度和血清 25-(OH)D 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 两组患儿均依据《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)》建议的方案进行治疗:急性发作期给予低流量吸氧,布地奈德混悬液(商品名:普米克令舒,阿斯利康制药有限公司生产,批准文号 H20140475)0.05 mg/kg + 硫酸特布他林雾化液(商品名:博利康尼,AstraZeneca AB 公司生产,批准文号 H20140108)0.1 mg/kg 雾化吸入,2 次/d,疗程为 5 ~ 7 d,出院后给予丙酸氟替卡松气雾剂(商品名:辅舒酮,Glaxo Wellcome S. A. 西班牙公司生产,批准文号 H20130190)持续治疗,轻度哮喘患儿给予 50 μ g/次,2 次/d,中度哮喘患儿给予 100 μ g/次,2 次/d,重度哮喘患儿给予 125 μ g/次,2 次/d,并联合口服孟鲁司特钠咀嚼片(商品名:顺尔宁,Merck Sharp & Dohme Ltd. 英国公司生产,杭州默沙东制药有限公司分装,国药准字 J20130053)4 mg/次,1 次/d,连续服用 12 周后至医院评估疗效。观察组在此基

础上,在急性期治疗开始时就给予维生素 D 滴剂(药品名:星鲨,厦门星鲨制药有限公司生产,国药准字 H35021450)口服,800 IU/d,出院后继续按照此剂量服用,连续服用 12 周后至医院评估疗效。

1.3 观察指标 治疗 12 周时,采用儿童哮喘控制测试量表(C-ACT)^[3](适用于 4 ~ 11 岁)评价两组患儿哮喘控制情况。治疗前和治疗 12 周时分别采用德国 Jaeger 公司生产的 Master Screen Paed 型肺功能仪检测两组儿童的肺功能,所有患儿取侧卧位,鼓励其积极配合检测,并反复接受 3 次以上测量,变异率 $\leq 5\%$,取最佳值作为观察数据,计算第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV1%)和用力肺活量占预计值百分比(FVC%)。治疗前和治疗 12 周时分别采集所有患儿肘静脉血约 5 ml,37 $^{\circ}$ C 下凝血 1 h,以 3 000 r/min 离心 10 min,共 2 次,离心完毕后分离血清于 -70 $^{\circ}$ C 保存,应用全自动酶联免疫吸附分析仪检测 25-(OH)D 水平,采用荧光酶联免疫法检测总免疫球蛋白 E(IgE)和嗜酸细胞阳离子(ECP)水平,所有操作均由专人严格按照试剂盒说明书的操作步骤进行。治疗 12 周期间,每 4 周通过电话对家长进行随访一次,了解两组患儿出现的药物相关性不良反应。C-ACT(适用于 4 ~ 11 岁)共包括 4 个孩子回答的问题:①今天你的哮喘怎么样?②当你在跑步、锻炼或运动的时候,哮喘是个多大问题?③你会因哮喘而咳嗽吗?④你会因哮喘夜里醒来吗?3 个家长回答的问题:①在过去的 4 周里,您的孩子有多少天日间有哮喘症状?②在过去的 4 周里,您的孩子有多少天因为哮喘在白天出现喘息声?③在过去的 4 周里,您的孩子有多少天因为哮喘而在夜里醒来?总评分 ≤ 19 分表明哮喘可能并没有得到最妥善的控制, ≥ 20 分则表明哮喘可能在控制之中。

1.4 统计学方法 应用 SPSS19.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内治疗前后比较采用配对 t 检验,组间比较采用成组 t 检验,计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿治疗 12 周时哮喘控制情况比较 观察组哮喘控制率显著高于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患儿治疗 12 周时哮喘控制情况比较[n(%)]

组别	例数	控制	未控制
观察组	68	60(88.2)	8(11.8)
对照组	68	51(75.0)	17(25.0)

注: $\chi^2 = 3.970, P = 0.046$

2.2 两组患儿治疗前后肺功能比较 两组患儿治疗前 FEV1% 和 FVC% 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),

治疗 12 周时均较治疗前显著改善($P < 0.01$),但两组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患儿治疗前后肺功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FEV1%		t	P	FVC%		t	P
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	68	73.85 ± 10.32	89.42 ± 8.30	9.695	0.000	72.23 ± 11.04	85.44 ± 10.35	7.198	0.000
对照组	68	73.50 ± 11.39	89.10 ± 9.34	8.733	0.000	72.41 ± 12.31	84.90 ± 12.19	5.940	0.000
t	-	0.188	0.409	-	-	0.090	0.279	-	-
P	-	0.804	0.675	-	-	0.943	0.784	-	-

2.3 两组患儿治疗前后血清学指标比较 两组患儿治疗前血清 25-(OH)D、总 IgE 和 ECP 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 12 周时,观察组 25-(OH)D 水平较治疗前显著上升($P < 0.01$),

对照组治疗前后 25-(OH)D 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗 12 周时两组总 IgE 和 ECP 水平均较治疗前显著下降($P < 0.01$),但观察组显著低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患儿治疗前后血清学指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	25-(OH)D (ng/ml)		t	P	总 IgE (IU/ml)		t	P	ECP (μg/L)		t	P
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	68	29.31 ± 4.89	31.40 ± 4.11	2.698	0.004	534.23 ± 60.53	300.12 ± 59.32	22.779	0.000	20.14 ± 2.31	7.62 ± 1.45	37.854	0.000
对照组	68	29.01 ± 5.04	29.12 ± 5.90	0.117	0.901	529.52 ± 79.63	354.20 ± 56.42	14.814	0.000	20.42 ± 3.10	8.20 ± 1.46	29.408	0.000
t	-	0.352	2.615	-	-	0.388	5.447	-	-	0.597	2.324	-	-
P	-	0.696	0.046	-	-	0.675	0.000	-	-	0.554	0.048	-	-

2.4 两组不良反应情况比较 两组患儿在治疗 12 周期间均未发现明显的药物相关性不良反应。

3 讨论

3.1 近年来的研究^[5]发现,维生素 D 除了经典的钙磷调节作用外,还具有调节心血管系统、呼吸系统、内分泌与代谢系统、免疫系统,以及降低肿瘤风险等一系列非经典作用。维生素 D 本身在人体内并不能发挥生理作用,而是以维生素 D₂ 和维生素 D₃ 等化合物的活性形式存在于血液和组织器官中。其中维生素 D₃ 是与人类健康最为相关的化合物之一,其随血液循环进入肝脏,在相关酶的作用下转化为 1,25 羟基维生素 D₃ [1,25-(OH)D₃],发挥相关生物学作用。但该物质半衰期较短,在血液中的稳定性较差,特异度较低,且检验过程十分复杂,因此,目前国际上普遍采用稳定性较好、半衰期长且检测简便的 25-(OH)D 作为评估机体维生素 D 代谢的指标。

3.2 大多数研究^[6,7]已证实,包括哮喘在内的呼吸系统疾病与维生素 D 缺乏具有显著的相关性,而维生素 D 受体属于超家族成员中的一员,可与 1,25-(OH)D₃ 结合形成激素-受体复合物,发挥激活基因表达、调节靶基因转录等作用,从而调节气道免疫功能,抑制气道炎症反应,改善组织纤维化等,有效减轻肺部疾病给机体带来的损伤。研究^[8]发现,哮喘儿童血清 25-(OH)D 水平存在不足的现象,且病情越重,血清 25-(OH)D 水平越低。本研究中两组患儿血清 25-(OH)D 的均值 > 20 ng/ml,可能与本研究纳入对象大部分

为轻中度哮喘患儿,重度哮喘患儿的比例较低,出现维生素 D 缺乏患儿的比例亦较低所致。还有研究^[9]发现,哮喘儿童血清 25-(OH)D 水平与总 IgE 和嗜酸性粒细胞计数呈显著负相关,说明维生素 D 可能参与了哮喘儿童气道高反应性的形成过程,其血清含量不足可能诱发或加重支气管哮喘。这为提高儿童哮喘的控制水平提供了新思路,一些学者已就此展开了相关试验和临床研究来讨论补充维生素 D 制剂是否有利于哮喘的控制^[10,11],但是目前并未获得统一的结论,这些研究所采用的剂型、剂量和疗程等均有所差异。本研究纳入的是 4 ~ 11 岁的哮喘儿童,在常规哮喘治疗基础上联合应用维生素 D 滴剂 800 IU/d 口服的方法。结果显示,治疗 12 周时,观察组血清 25-(OH)D 水平较治疗前显著上升,对照组治疗前后 25-(OH)D 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),说明连续 12 周补充维生素 D 制剂可提高血清 25-(OH)D 水平,而观察组哮喘控制率显著高于对照组,说明血清 25-(OH)D 水平的提高可能有利于哮喘症状的改善。两组患儿肺功能的改善情况差异无统计学意义,说明短期内补充维生素 D 制剂仍无法显著进一步改善气道阻塞和气流受限的情况。本研究还对两组患儿血清总 IgE 和 ECP 水平进行了分析,这两项指标可较好地反映哮喘患者气道炎症性和气道高反应性程度。结果显示,治疗 12 周时,两组总 IgE 和 ECP 水平均较治疗前显著下降,且观察组显著低于对照组,说明补充维生素 D 制剂

可能有利于哮喘患儿气道炎症性和气道高反应性的减轻,但这一作用机制还有待今后采取进一步试验和临床研究加以证实。在安全性方面,两组患儿均未发现明显的药物相关性不良反应,说明短期内补充维生素 D 制剂安全性较好,可以保证服药的依从性。

综上所述,短期小剂量补充维生素 D 制剂可能有利于提高哮喘患儿的临床控制率,且安全性较好,这一作用可能是通过抑制气道炎症性和气道高反应性来实现的。但本研究样本量和随访时间尚显不足,今后将进一步开展大样本、多中心的临床研究,并针对维生素 D 的剂型、剂量和疗程等与临床疗效的相关性进行深入探索,以期获得更为科学的数据。

参考文献

- 1 Latzin P, Fuchs O. Asthma diagnosis in children: more evidence needed[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2017, 1(2): 83-85.
- 2 Dabbah H, Bar Yoseph R, 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.
- 3 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. 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 全国佝偻病防治科研协作组,中国优生科学协会小儿营养专业

- 委员会. 维生素 D 缺乏及维生素 D 缺乏性佝偻病防治建议[J]. *中国儿童保健杂志*, 2015, 23(7): 781-782.
- 5 Shieh A, Chun RF, Ma C, et al. Effects of high-dose vitamin D2 versus D3 on total and free 25-hydroxyvitamin D and markers of calcium balance[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(8): 3070-3078.
- 6 Jiao J, Castro M. Vitamin D and asthma: current perspectives[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2015, 15(4): 375-382.
- 7 程鹏岭, 宋颖芳. 维生素 D 缺乏与支气管哮喘发病关系的研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2016, 9(10): 947-950.
- 8 蒋华芳, 李丽, 韩文宁, 等. 哮喘儿童血清维生素 D 水平与肺功能相关性分析[J]. *中国儿童保健杂志*, 2018, 26(1): 109-111.
- 9 王建荣, 吕既寿, 多力坤·木扎帕尔. ADAM33 基因 F+1 多态性、IgE、维生素 D 与乌鲁木齐地区维吾尔族、汉族哮喘儿童的相关性研究[J]. *新疆医科大学学报*, 2017, 40(1): 62-65.
- 10 Riverin BD, Maguire JL, Li P. Vitamin D supplementation for childhood asthma: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0136841.
- 11 Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data[J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(11): 881-890.

[收稿日期 2018-09-07][本文编辑 韦颖 韦所苏]

博硕论坛·论著

经皮穿刺椎体后凸成形术治疗老年胸腰椎压缩性骨折的临床疗效分析

谷艳超, 胡胜利, 谢维, 严浩, 陈旺

作者单位: 430000 武汉,湖北 672 中西医结合骨科医院脊柱一科

作者简介: 谷艳超(1988-),男,医学硕士,住院医师,研究方向:脊柱外科疾病的诊治。E-mail:770552435@qq.com

通讯作者: 胡胜利(1965-),男,大学本科,教授,主任医师,研究方向:脊柱外科疾病的诊治。E-mail:893367491@qq.com

[摘要] 目的 分析经皮穿刺椎体后凸成形术(PKP)治疗老年胸腰椎压缩性骨折(OVCF)的临床疗效。

方法 回顾分析该院 2015-06~2018-01 经 PKP 治疗的 216 例 OVCF 患者的临床资料,所有患者均采用 PKP 进行治疗,通过测评术前术后 Cobb 角、椎体丢失高度、视觉模拟评分(VAS)以及术后侧漏发生率,评价手术效果。结果 随访(15±9)个月,患者疼痛均明显减轻或消失,术前 Cobb 角(30.1±3.8)°,椎体高度丢失(12.1±1.0)mm,VAS(8.58±1.22)分,术后末次随访 Cobb 角(15.5±3.8)°,椎体高度丢失(3.2±0.8)mm,VAS(2.6±0.7)分。术后发生侧漏 13 例,其中 10 例无明显症状,3 例出现神经刺激症状,对症治疗后好转,侧漏发生率为 6.0%。结论 PKP 手术时间短、微创,有效重建椎体高度,缓解疼痛,是治疗老年性 OVCF 的有效方法,值得临床推广。

[关键词] 经皮穿刺椎体后凸成形术; 胸椎骨折; 腰椎骨折; 老年; 骨质疏松

[中图分类号] R 683.2 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2019)04-0410-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.04.14