

## 维生素D<sub>3</sub>辅助治疗儿童重症哮喘的疗效及对血清炎症细胞因子水平影响

郑旭红 方俊梅 蒋向红

**[摘要]** **目的** 探讨维生素D<sub>3</sub>辅助治疗儿童重症哮喘的临床疗效以及对血清炎症因子表达水平的影响。**方法** 选取156例重症哮喘的儿童,随机分为实验组和对照组,每组78例。对照组给予经典治疗方案,实验组在经典治疗方案基础上再加维生素D<sub>3</sub>进行治疗。比较两组患者治疗前后的临床症状与体征消失时间、肺功能变化、Toll样受体4(TLR4)、血清S100β蛋白表达水平的变化。对患者进行1年随访,观察其哮喘复发情况。**结果** 治疗后,两组1秒钟用力呼气量占预计值百分比(FEV1)、1秒钟用力呼气量占用力肺活量比值(FEV1/FVC)、用力呼出25%肺活量的呼气流量(FEF25%)、用力呼出50%肺活量的呼气流量(FEF50%)均高于治疗前,TLR4、血清S100β蛋白表达水平均低于治疗前,差异均有统计学意义( $t$ 分别=140.05、105.54、149.78、446.86、306.35、148.67; 27.97、75.97、51.26、102.86、72.71、309.11,  $P$ 均<0.05);且实验组FEV1、FEV1/FVC、FEF25%、FEF50%高于对照组,TLR4、S100β低于对照组,差异均有统计学意义( $t$ 分别=8.64、6.59、4.71、3.53、12.75、21.08,  $P$ 均<0.05)。随访期间,Kaplan-Meier法生存分析显示,实验组治疗后患者的复发时间明显长于对照组,差异有统计学意义( $z=8.79$ ,  $P<0.05$ )。 **结论** 与常规治疗方案比较,加维生素D<sub>3</sub>辅助治疗儿童重度哮喘急性发作更能够有效恢复患者的肺功能,并降低患者血清TLR4和血清S100β蛋白的表达水平,延长患者的复发时间。

**[关键词]** 维生素D<sub>3</sub>; 儿童重症哮喘; 临床疗效; 血清炎症细胞因子

**Clinical efficacy of vitamin D<sub>3</sub> in the adjuvant treatment of severe asthma in children and its effect on the expression of serum inflammatory factors** ZHENG Xuhong, FANG Junmei, JIANG Xianghong. Department of Pediatrics, Dongyang Maternal and Child Health Hospital, Dongyang 322100, China.

**[Abstract]** **Objective** To investigate the clinical efficacy of vitamin D<sub>3</sub> in the adjuvant treatment of severe asthma in children and its effect on the expression of serum inflammatory factors. **Methods** A total of 156 children with severe asthma were randomly divided into experimental group and control group, with 78 cases in each group. The control group was given the classical treatment scheme, and the experimental group was treated with vitamin D<sub>3</sub> on the basis of the classical treatment scheme. The disappearance time of clinical symptoms and signs, changes of pulmonary function, toll like receptor 4 (TLR4) and serum S100β changes in protein expression levels were compared between the two groups before and after treatment. The patients were followed up for 1 year to observe the recurrence of asthma. **Results** After treatment, the percentage of forced expiratory volume in one second (FEV1), the ratio of forced expiratory volume in one second to forced vital capacity (FEV1/FVC), forced expiratory flow at 25% of FVC exhaled (FEF 25%) and forced expiratory flow at 50% of FVC exhaled (FEF 50%) in the two groups were higher than those before treatment, the protein expression levels of TLR4 and serum S100β were significantly lower than those before treatment ( $t=140.05$ , 105.54, 149.78, 446.86, 306.35, 148.67, 27.97, 75.97, 51.26, 102.86, 72.71, 309.11,  $P<0.05$ ), FEV1, FEV1/FVC, FEF 25% and FEF 50% in the experimental group were higher than those in the control group, TLR4 and S100 β were lower than those in the control group ( $t=8.64$ , 6.59, 4.71, 3.53, 12.75, 21.08,  $P<0.05$ ). During the follow-up period, Kaplan Meier survival analysis showed that the average recurrence time of patients in the experimental group was significantly longer than that in the control group ( $z=8.79$ ,  $P<0.05$ ).

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.001.012

作者单位: 322100 浙江东阳, 东阳市妇幼保健院  
儿科

concluded that the average recurrence time of patients in the experimental group was significantly longer than that in the control group ( $z=8.79$ ,  $P<0.05$ ). **Conclusion** Compared with conventional treatment, vitamin D<sub>3</sub> adjuvant treatment of acute at-

tack of severe asthma in children can more effectively restore lung function, reduce serum TLR4 and S100 $\beta$  protein expression, and prolong the recurrence interval.

**[Key words]** vitamin D<sub>3</sub>; severe asthma in children; clinical efficacy; serum inflammatory factors

支气管哮喘是最普遍的慢性呼吸道疾病之一<sup>[1]</sup>,而重症哮喘急性期尤为紧急,可在数小时甚至数分钟内出现呼吸困难,从而造成呼吸衰竭,甚至危及生命<sup>[2]</sup>。有研究指出,支气管哮喘患者的肺功能及哮喘控制情况与血清维生素D<sub>3</sub>的水平呈正相关<sup>[3-6]</sup>。本次研究通过比较重症哮喘儿童使用维生素D<sub>3</sub>辅助治疗前后的症状体征、肺功能指标、复发时间及血清TOLL样受体4(toll-like receptor 4, TLR4)、特异性蛋白100 $\beta$ (specific protein 100 $\beta$ , S100 $\beta$ )表达水平,探讨维生素D<sub>3</sub>辅助治疗儿童重症哮喘的疗效及对血清炎症细胞因子水平的影响,旨在为防治儿童重症哮喘提供新思路。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择2018年1月至2021年7月东阳市妇幼保健院儿科就诊的哮喘重度持续的儿童156例,其中男性77例、女性79例;年龄4~13岁,平均年龄(6.83 $\pm$ 1.84)岁,平均体重指数为(25.67 $\pm$ 5.27)kg/m<sup>2</sup>,平均病程为(4.89 $\pm$ 1.09)月;所有患儿均符合哮喘重度持续的诊断标准<sup>[1]</sup>;年龄在4~14岁,患者家属签署知情同意书。并剔除:①其它阶段哮喘患者,包括间歇状态和轻、中度持续者;②心功能不全、气管肿瘤等其他可能引起喘息的疾病患者;③有维生素D<sub>3</sub>应用禁忌患者:高钙血症、维生素D增多症、高磷血症伴肾性佝偻病。按照随机数字表法分为实验组和对照组,各78例。两组一般资料比较见表1。两组比较,差异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。

**1.2 方法** 所有患者入院后严格遵循《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》进行哮喘管理,均予以持续

表1 两组一般资料比较

组别	性别 (男/女)	年龄/岁	体重指数 /kg/m <sup>2</sup>	病程/月
实验组	37/41	6.75 $\pm$ 1.34	25.89 $\pm$ 4.97	5.03 $\pm$ 1.01
对照组	40/38	7.01 $\pm$ 1.62	26.03 $\pm$ 5.02	4.86 $\pm$ 0.99

性吸氧、止咳、祛痰、平喘及抗感染或解除支气管痉挛等常规治疗。采用支气管舒张剂缓解症状,之后选用糖皮质激素控制气道炎症。期间根据病情控制情况调整治疗方案。实验组在以上治疗基础上予以维生素D<sub>3</sub>(由厦门国药控股星鲨制药有限公司生产)800 U口服,每日一次,连续治疗9 d。当患儿症状明显好转时,可继续使用1~2 d。

**1.3 观察指标** 观察两组患者的临床治疗效果,在治疗前和治疗9 d后检查肺功能指标及血清TLR4、S100 $\beta$ 蛋白水平。患儿肺功能指标包括:1秒钟用力呼气量占预计值百分比(forced expiratory volume in one second, FEV1)、1秒钟用力呼气量占用力肺活量比值(FEV1/forced vital capacity, FEV1/FVC)、用力呼出25%肺活量的呼气流量(forced expiratory flow at 25% of FVC exhaled, FEF25%)、用力呼出50%肺活量的呼气流量(forced expiratory flow at 50% of FVC exhaled, FEF50%)。同时,对患儿每隔1个月进行预后随访,连续1年,记录患儿哮喘复发时间。

**1.4 统计学方法** 采用SPSS 17.0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。计量资料比较采用 $t$ 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)表示,采用秩和检验。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者临床症状与体征消失时间比较**见表2

表2 两组患者临床症状与体征消失时间/d

组别	喘息	气促	胸闷	咳嗽	肺内哮鸣音
实验组	3.59 $\pm$ 1.65	3.66 $\pm$ 1.77	5.79 $\pm$ 2.55	9.02 $\pm$ 2.14	6.46 $\pm$ 1.61
对照组	3.36 $\pm$ 1.61	3.45 $\pm$ 1.58	5.58 $\pm$ 1.89	8.98 $\pm$ 1.98	6.13 $\pm$ 2.14

由表2可见,两组患者的喘息、气促、胸闷、咳嗽、肺内哮鸣音等消失时间比较,差异均无统计学意义( $t$ 分别=0.08、0.78、0.58、0.12、1.09,  $P$ 均 $>$

0.05)。

**2.2 两组患者治疗前后肺功能及TLR4、S100 $\beta$ 水平比较**见表3

表3 两组患者治疗前后肺功能及TLR4、S100β水平比较

组别	FEV1/L	FEV1/FVC	FEF25%	FEF50%	TLR4	S100β/mg/ml
实验组 治疗前	1.19 ± 0.42	45.76 ± 5.30	49.53 ± 15.52	40.83 ± 16.01	58.36 ± 6.97	1.43 ± 0.02
实验组 治疗后	2.30 ± 0.49*#	72.29 ± 7.52*#	70.39 ± 16.75*#	77.26 ± 16.73*#	24.02 ± 5.98*#	0.42 ± 0.08*#
对照组 治疗前	0.86 ± 0.56	50.52 ± 4.20	49.93 ± 14.43	37.63 ± 17.01	60.01 ± 8.04	1.39 ± 0.10
对照组 治疗后	1.48 ± 0.68*	65.23 ± 5.91*	58.10 ± 16.01*	66.97 ± 19.53*	41.24 ± 10.32*	0.69 ± 0.08*

注:\*:与治疗前比较, $P<0.05$ ;#:与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

由表3可见,治疗前,实验组与对照组患者肺功能指标FEV1、FEV1/FVC、FEF25%、FEF50%,以及TLR4、S100β水平比较,差异均无统计学意义( $t$ 分别=0.13、0.11、0.84、0.37、0.61、0.47, $P$ 均 $>0.05$ )。治疗后,两组FEV1、FEV1/FVC、FEF25%、FEF50%均高于治疗前( $t$ 分别=140.05、105.54、149.78、446.86、306.35、148.67、27.97、75.97, $P$ 均 $<0.05$ ),TLR4和S100β水平均低于治疗前( $t$ 分别=51.26、102.86、72.71、309.11, $P$ 均 $<0.05$ ),且实验组治疗后的FEV1、FEV1/FVC、FEF25%、FEF50%均高于对照组,TLR4和S100β均低于对照组,差异均有统计学意义( $t$ 分别=8.64、6.59、4.71、3.53、12.75、21.08, $P$ 均 $<0.05$ )。

### 2.3 两组患者哮喘复发时间比较见图1

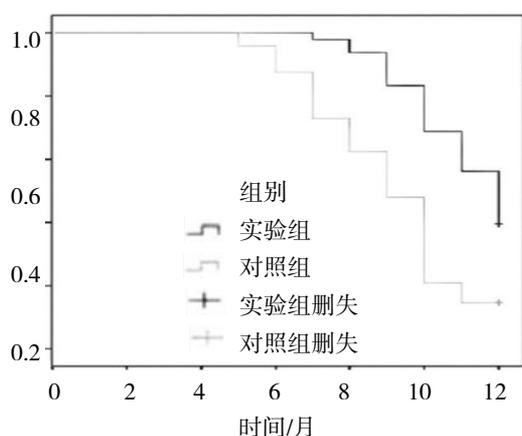


图1 两组患者哮喘复发时间的比较

由图1可见,Kaplan-Meier法生存分析显示,实验组患者哮喘复发时间(11个月)长于对照组(9个月),差异有统计学意义( $\chi^2=8.79$ , $P<0.05$ )。

### 3 讨论

支气管哮喘是一种气道的慢性炎症性疾病。患有支气管哮喘的患儿需要接受长期治疗,且病情反复,对患儿的健康造成极大的威胁。目前尚无有效的治疗方案。有研究表明,哮喘患儿血清中维生素D的含量与哮喘的控制水平、肺功能和免疫功能

都存在明显的联系<sup>[7]</sup>。本次研究共纳入156例患重症哮喘的儿童,随机对哮喘患儿进行经典治疗和联合维生素D<sub>3</sub>治疗。两组患儿在治疗过程中,临床症状与体征消失时间、喘息、气促、胸闷、咳嗽、肺内哮鸣音等平均消失时间无明显差异( $P$ 均 $>0.05$ )。表明在治疗过程中,重症哮喘患儿的临床症状与体征消失时间与维生素D<sub>3</sub>无关。

肺功能的测定是判断气道阻塞的客观指标,而FEV1、FEV1/FVC、FEF25%、FEF50%是反应气道堵塞的观察指标,临床上用来反映支气管哮喘发作的严重程度<sup>[8]</sup>。本次研究结果显示,在治疗后,两组患者肺功能的各项指标都较治疗前明显升高( $P$ 均 $<0.05$ );治疗后,联合维生素D<sub>3</sub>治疗的患儿肺功能四项指标明显优于经典治疗方法的患儿( $P$ 均 $<0.05$ ),表明给重症哮喘儿童摄入维生素D<sub>3</sub>能降低气道的高反应性,改善小气道功能,从而有效缓解重症哮喘患儿的症状,提高治疗的疗效。与潘秀花等<sup>[9]</sup>研究结果一致。

炎症因子在支气管哮喘发作中也起着关键的作用,而炎症因子中的TLR4的表达可引发和调节气道炎症,在支气管哮喘患者的发病与转归中发挥着重大的作用<sup>[10,11]</sup>。有研究显示,血清TLR4与气道炎症情况呈正相关<sup>[12]</sup>。S100β蛋白是神经系统损伤的重要标志物,在促进哮喘中起一定的作用<sup>[13,14]</sup>,血清S100β蛋白和细胞炎症因子与慢性阻塞性肺疾病急性加重期与物理损伤性炎症、氧化应激反应性炎症及急性炎症反应具有相关性。本次研究结果显示,联合维生素D<sub>3</sub>辅助治疗的患儿,血清中炎症因子相关指标TLR4和S100β含量均明显降低( $P$ 均 $<0.05$ ),表明联合维生素D<sub>3</sub>辅助治疗可显著降低患儿血液中炎症因子的水平,改善患儿的炎症反应。另外,本次研究结果还显示,两组重症哮喘患者经治疗后,观察其1年内的复发情况,发现经维生素D<sub>3</sub>治疗的患者哮喘平均复发时间为11个月,长于接受经典治疗患者9个月( $P<0.05$ ),表明维生素D<sub>3</sub>的水平

和患儿哮喘水平的严重程度显著相关,维生素D<sub>3</sub>辅助治疗可明显减少哮喘复发。与许瑾等<sup>[15]</sup>研究结论类似。

综上所述,维生素D<sub>3</sub>辅助治疗儿童重症哮喘可以改善患者的肺功能,降低血清炎症因子的表达水平,同时还能延缓哮喘的复发时间,为防治儿童重症哮喘提供新思路。本次研究存在局限性,仅讨论了维生素D<sub>3</sub>辅助治疗儿童重症哮喘的临床效果,未研究其对轻、中度持续患儿及间歇期患儿使用疗效。

#### 参考文献

- 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)[S].中华儿科杂志,2016,54(3):167-181.
- Fuhlbrigge AL.Challenges in childhood asthma mortality persist despite advances in care[J].J Allergy Clin Immunol Pract,2018,6(3):1037-1038.
- Lan N,Luo G,Yang X,et al.25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-deficiency enhances oxidative stress and corticosteroid resistance in severe asthma exacerbation[J].PLoS One,2014,9(11):10.
- Michetti F,Gazzolo D.S100β protein in biological fluids: A tool for perinatal medicine[J].Clin Chem,2002,48(12):2097-2104.
- Majak P,Olszowiec-Chlebna M,Smejda K,et al.Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection[J].J Allergy Clin Immunol,2011,127(5):1294-1296.
- Tachimoto H,Mezawa H,Segawa T,et al.Improved control of childhood asthma with low-dose, short-term vitamin D supplementation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J].Allergy,2016,71(7):1001-1009.
- Brehm JM.Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the childhood asthma management program study[J].J Allergy Clin Immunol,2010,126(1):52-58.
- Weehuizen TA,Prior JL,van der Vaart TW,et al.Differential toll-like receptor-signalling of burkholderiapseudomallei lipopolysaccharide in murine and human models[J].PLoS One,2015,10(12):e145397.
- 潘秀花,李小妹,黄子殷,等.儿童血清25-羟基维生素D<sub>3</sub>水平及其与支气管哮喘的关系[J].广西医学,2018,40(10):1149-1151.
- Perez-Pardo P,Dodiya HB,Engen PA,et al.Role of TLR4 in the gut-brain axis in Parkinson's disease: A translational study from men to mice[J].Gut,2019,68(5):829-843.
- De Stoppelaar SF,Claushuis TA,Schaap MC,et al.Toll-like receptor signalling is not involved in platelet response to streptococcus pneumoniae in vitro or in vivo [J].PLoS One,2016,11(6):e156977.
- 胡德玉,尚迎春,滕玉凤.固本平喘膏联合布地奈德和沙丁胺醇治疗小儿支气管哮喘的临床疗效及机制[J].中南医学科学杂志,2020,48(4):422-424.
- Burgueño JF,Abreu MT.Epithelial Toll-like receptors and their role in gut homeostasis and disease[J].Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2020,17(5):263-278.
- Wu C,Su Z,Lin M,et al.NLRP11 attenuates Toll-like receptor signalling by targeting TRAF6 for degradation via the ubiquitin ligase RNF19A[J].Nat Commun,2017,8(1):1977.
- 许瑾.哮喘患儿血清25-二羟维生素D<sub>3</sub>水平与哮喘严重程度及控制的关系[J].中国医药科学,2018,8(20):64-67.

(收稿日期 2021-05-07)

(本文编辑 高金莲)