

血清 25-羟维生素 D 与过敏性紫癜发病风险关系的病例对照研究

董显燕, 钟涛, 黄郁波, 易玲, 曾海江, 钟小梅

(江西省赣州市人民医院/南昌大学附属赣州医院儿科 341000)

[摘要] **目的** 探讨人体血清 25-羟维生素 D [25(OH)D] 与过敏性紫癜 (HSP) 发病风险的关系。**方法** 采用酶联免疫吸附法检测 53 例 HSP 患者和 161 例随机对照儿童血清 25(OH)D 水平, 并采用调查问卷收集研究对象基本资料。以 214 例研究对象的 25(OH)D 水平四分位数为依据将其分为 4 个区间, 用 Logistic 回归模型评价各区间血清 25(OH)D 水平与 HSP 发病风险的关联程度。**结果** 病例组血清 25(OH)D 水平中位数为 11.40 ng/mL, 对照组为 15.36 ng/mL, 两组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。以最低浓度组即第 1 区间为参考水平, 第 2、3、4 区间 OR 值及 95% CI 分别为 0.468 (0.341~0.771)、0.442 (0.302~0.627)、0.339 (0.199~0.501)。采用前进法对性别、抽血季节进行校正, 校正后第 2、3、4 区间 OR 值及 95% CI 分别为 0.459 (0.333~0.741)、0.408 (0.317~0.611)、0.387 (0.221~0.517), 25(OH)D 水平的升高与 HSP 发病风险的下降存在线性相关 ($P < 0.05$)。**结论** HSP 发病风险随血清 25(OH)D 水平的增高而降低, 25(OH)D 可能是 HSP 发病的一项保护因素。

[关键词] 紫癜, 过敏性; 25-羟维生素 D; 病例对照研究

[中图分类号] R725.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)08-1076-03

A case-control study on the relationship between serum 25-hydroxy vitamin D and the risk of Henoch-Schonlein purpura

Dong Xianyan, Zhong Tao, Huang Yubo, Yi Ling, Zeng Haijiang, Zhong Xiaomei

(Department of Pediatrics, Ganzhou People's Hospital & the Affiliated Hospital of

Nanchang University, Ganzhou, Jiangxi 341000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the relationship between serum 25-hydroxy vitamin D [25(OH)D] concentrations and the risk of Henoch-Schonlein purpura (HSP). **Methods** A case control study was designed. Serum 25(OH)D concentrations were measured by radioimmunoassay in 214 participants, including 53 HSP patients and 161 status-matched healthy controls. Information concerning demographic data, genetic, background, and environmental exposures was collected using questionnaire. The study participants were divided into four groups according to quartile range of 25(OH)D concentration and logistic regression modeling was used to evaluate the relation with HSP risk by estimating odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI). **Results** The HSP group had a significantly lower concentration of 25(OH)D than the control group (the median in the HSP group was 11.4 ng/mL; controls; 15.36 ng/mL, $P < 0.05$). When the first interval was set as the reference level, the OR (95% CI) of the second, third, and fourth intervals were: 0.468 (0.341-0.771), 0.442 (0.302-0.627), 0.339 (0.199-0.501). After adjusting the analysis for the presence of pathogenic related confounding fact OR, the OR (95% CI) of the second, third, and fourth intervals were: 0.459 (0.333-0.741), 0.408 (0.317-0.611), 0.387 (0.221-0.517). The 25(OH)D level was inversely correlated with the risk of HSP ($P < 0.05$). **Conclusion** The risk of HSP was decreased with the increase of serum 25(OH)D concentration, 25(OH)D may be a protection factor in the pathogenesis of HSP.

[Key words] purpura schoenlein-henoch; 25-hydroxy vitamin D; case-control study

过敏性紫癜 (henoch-Schonlein purpura, HSP) 是以免疫复合物介导的坏死性小血管炎为主要病理改变的全身性疾病^[1]。目前, 儿童 HSP 不仅发病愈来愈多, 而且重症病例也较以往多见, 尽管对 HSP 的研究已有 200 多年的历史, 但其发病机制至今尚不清楚, 因此其病因和发病相关因素受到普遍关注。维生素 D (VitD) 是人体必需的脂溶性维生素, 通过作用于细胞中维生素 D 受体 (VDR) 发挥生物学作用, 25-羟维生素 D [25(OH)D] 是 VitD 的活性形式, 近年来发现其在免疫调节方面新的重要功能。国内外研究表明, 血清 VitD 水平与幼年特发性关节炎^[2]、系统性红斑狼疮 (SLE)^[3]、类风湿性关节炎 (RA) 等自身免疫性疾病的发病率呈负相关, VitD 及其代谢产物与疾病的发生、发展有密切关系。本研究应用病例对照研究探讨 25(OH)D 和 HSP 发病风险的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 9 月至 2014 年 9 月在本科确诊的 HSP 住院患儿 53 例为病例组。所有患儿均符合诊断标准, 诊

断标准参照儿童 HSP 诊疗指南解读^[5]。对照组 161 例为同期无免疫系统疾病的门诊或住院患者。所有病例采用统一的调查问卷收集与本研究相关的信息包括身高、体质量、抽血时间等。本研究获得了医院医学伦理委员会批准且所有患者均签署了知情同意书。两组病例在性别、年龄、身高、体质量、抽血时间等方面差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

1.2 方法 血清 25(OH)D 水平的检测: 病例组在入院当天、对照组在就诊时抽取静脉血 2 mL, 离心 3 min, 收集分离血清置 -70 °C 冰箱保存。两组血清 25(OH)D 水平检测采用罗氏 E170 电化学发光免疫分析仪, 试剂盒均来自罗氏诊断有限公司, 严格按照试剂盒说明书操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件进行统计分析。对于符合正态分布的连续变量, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用独立样本 t 检验; 对于不符合正态分布的定量资料, 描述用中位数和四分位间距, 组间比较用秩和检验; 对于分类变量资料, 组间比较使用 χ^2 检验, 用二分类 Logistic 回归模型评价 25(OH)D 水

平与 HSP 发病的关系,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基本情况 共纳入研究对象 214 例,研究对象 25(OH)D 水平的第 1、4 分位数、第 2、4 分位数、第 3、4 分位数分别为 11.00、13.24、18.48 ng/mL,病例组血清 25(OH)D 水平中位数为 11.4 ng/mL,对照组为 15.36 ng/mL,两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。年龄、性别、体质量、抽血季节的差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 1 两组基本资料比较

项目	病例组(n=53)	对照组(n=161)	P
年龄(岁)			>0.05
<5	13(24.5)	45(27.9)	
5~7	32(60.4)	94(58.4)	
>7	8(15.1)	22(13.7)	
性别			>0.05
男	22(41.5)	47(29.2)	
女	31(58.5)	114(70.8)	

2.2 不同变量中 25(OH)D 水平分布及对比 性别和抽血季节组间 25(OH)D 水平比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);体质量组间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 3。

2.3 25(OH)D 水平与 HSP 发病 Logistic 回归分析 将 25(OH)D 水平按照四分位数从低到高将研究对象分为 1、2、3、4 共 4 个区间,各变量赋值情况见表 3,以最低水平组即第 1 区间为参考水平,第 2、3、4 区间 OR 值及 95%CI 分别 0.468 (0.341~0.771)、0.442 (0.302~0.627)、0.339 (0.199~0.501)。采用前进法对性别、抽血季节进行校正,校正后第 2、3、4 区间 OR 及 95%CI 分别为 0.459(0.333~0.741)、0.408

(0.317~0.611)、0.387(0.221~0.517),25(OH)D 水平的升高与 CD 发病风险的下降存在线性关($P < 0.05$),见表 4、5。

表 2 两组基本情况比较

项目	病例组(n=53)	对照组(n=161)	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	7.37 ± 1.52	8.24 ± 1.38	>0.05
体质量指数($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	20.04 ± 3.27	20.46 ± 2.29	>0.05
性别(n)			>0.05
男	22	47	
女	31	114	
抽血季节			>0.05
3~9 月	6	17	
9~次年 3 月	47	144	
25(OH)D(ng/mL)	11.4	15.36	<0.05

表 3 25(OH)D 水平在不同变量中的分布 (ng/mL)

项目	第 2 区间	第 3 区间	第 4 区间	P
总体	11.00	13.24	18.48	
体质量指数(kg/m ²)				>0.05
<20	11.24	13.92	18.60	
20~25	10.92	13.48	16.76	
>25	7.80	5.76	10.48	
性别				<0.05
男	11.80	15.64	23.24	
女	11.00	13.24	18.48	
抽血季节				<0.05
3~9 月	20.72	24.32	28.56	
9~次年 3 月	10.00	12.56	17.08	

表 4 Logistic 回归模型中各变量赋值情况

模型	变量	变量含义	变量赋值情况
调整前	Y	研究对象分组	0=对照组;1=病例组
	X	25(OH)D 水平四分位分组	1=第 1 分位;2=第 2 分位; 3=第 3 分位;4=第 4 分位
调整后	Y	研究对象分组	0=对照组;1=病例组
	X ₁	25(OH)D 水平四分位分组	1=第 1 分位;2=第 2 分位; 3=第 3 分位;4=第 4 分位
	X ₂	性别	0=女性;1=男性
	X ₃	抽血季节	0=9~3 月;1=3~9 月

Y:因变量;X:自变量。

表 5 校正后 25(OH)D 水平与 HSP 发病风险 Logistic 回归分析

模型类型	变量	偏回归系数	标准误	Wald χ^2	P	OR	95%CI
校正前	截距	-0.641	0.091	9.324	<0.001	0.491	
	第 2 分位	-0.742	0.207	12.104	<0.001	0.468	0.341~0.771
	第 3 分位	-0.761	0.214	15.159	<0.001	0.442	0.302~0.627
	第 4 分位	-0.842	0.228	19.159	<0.001	0.339	0.199~0.501
校正后	截距	-0.641	0.091	89.174	<0.001	0.481	
	第 2 分位	-0.628	0.237	9.527	<0.001	0.459	0.333~0.741
	第 3 分位	-0.651	0.261	2.755	<0.001	0.408	0.317~0.611
	第 4 分位	-0.923	0.291	19.103	<0.001	0.387	0.221~0.517

3 讨 论

HSP 是儿童时期最常见、发病率最高的一种自身免疫性血管炎,多发于学龄期儿童,临床特征以非血小板减少性紫癜、关节炎/关节痛、腹痛、胃肠道出血及肾损害为主^[5]。目前对 HSP 的主要致病机制研究已取得一定进展,但其确切的发病机制仍不明,认为病因可能涉及感染、免疫紊乱、遗传等因素,其发病机制以 IgA 介导的体液免疫异常为主,IgA 沉积于小血管壁引起的自身炎症反应和组织损伤在 HSP 发病中起重要作用,细胞功能改变、细胞因子和炎症介质的参与、凝血与纤溶机制紊乱、易感基因等因素在 HSP 发病中也起着重要作用^[6]。VitD 是一类脂溶性维生素,属固醇类衍生物,是包括人类在内的高等动物生命必需的重要营养素,是维持人体健康发育必不可少的物质^[7-8]。VitD 受体广泛存在于多种组织细胞中,如骨骼肌细胞、血管内皮细胞、免疫细胞等,表明 VitD 除参与骨骼代谢外,还有其他更为广泛的骨外生物学效应,如调节免疫。研究表明,VitD 被广泛关注,正是由于其在一些慢性疾病中的重要作用,尤其是自身免疫性疾病^[9]。焦卓敏等^[10]研究发现 VitD 通过改变和刺激分子表达、增加调节性 T 细胞(Treg)的比例以及增强 IL-4 的分泌能力抑制多发性硬化相关自身免疫反应。进一步研究表明,VitD 通过调节被激活的 T 淋巴细胞向 Th2 细胞分化并产生细胞因子、抑制 T 淋巴细胞凋亡^[11]。HSP 患儿存在免疫调节异常,包括 T 淋巴细胞亚群、炎症因子和趋化因子比例失调等,HSP 血管炎症可能与 VitD 及其相关分子有密切关系^[12]。

本研究应用采用酶联免疫吸附法检测患儿外周血 25(OH)D 水平,发现与健康儿童相比,HSP 患儿 25(OH)D 水平明显减低。郭桂梅等^[13]通过对 HSP 患儿趋化因子的研究发现 HSP 患儿存在单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)和 IL-8 的过量表达。同时通过对 VitD 的研究发现 VitD 可下调 Toll 样受体 4 信号,抑制其下游炎症因子及趋化因子的表达^[14]。由此笔者认为,引起血管壁炎症性破坏的原因是由于 25(OH)D 合成减少,趋化因子及其受体表达增加,引起下游炎症介质的释放。

本研究还发现,HSP 男性患儿与 HSP 女性患儿相比较,HSP 男性患儿 25(OH)D 水平明显减低,二者比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。这与方湘玲等^[15]对 236 例 HSP 患儿的临床分析一致,其发现 HSP 男性儿童患病率较女性儿童患病率高。这与儿童生长发育规律有关,女性儿童发育较男性儿童较早,对 25(OH)D 的吸收及转运较男性儿童好,更不容易引起 VitD 缺乏。试验组与对照组性别比例对试验结果的影响有待进一步收集实验组大样本研究。

VitD 主要来源为通过日光照射,皮肤 7-脱氢胆固醇转化而来,故 VitD 的缺乏与季节及地理位置有关^[16-17]。在本研究中,冬春季节患儿 25(OH)D 水平显著低于夏秋季节,进一步证实了这一点。究其原因,冬季或处于较高纬度时,人体暴露在阳光下的时间减少,从而使 VitD 的合成减少^[19]。对 HSP 进行流行病学调查结果也显示 HSP 发病季节以当年 9 月至次年 3 月为发病高峰。对 HSP 发病和 25(OH)D 水平进行 Logistic 回归分析,将性别、抽血季节等状况进行校正,各区间 OR 均小于 1,拟合优度检验结果显示该模型拟合效果较好,趋势性检验结果显示 HSP 发病风险与 25(OH)D 浓度存在线性相关关系,说明随着体内 25(OH)D 水平的增高,人群发病风险降低,25(OH)D 水平可能是 HSP 发生的保护因素。本研究也存在不足之处,首先病例对照研究固有的缺陷使本研究不能阐明 HSP 发病与 25(OH)D 水平的因果关系,其次对于 HSP 行

种亚型与 25(OH)D 之间的关系尚有待进一步研究。

综上所述,HSP 患儿存在 25(OH)D 水平缺乏或不足,低水平 25(OH)D 与 HSP 的发生有一定相关性,推测补充 VitD 可能有助于疾病的预防及恢复。鉴于本研究是 HSP 发病相关因素的探索性研究,所得结论是否适用于其他地区和不同人群,以及年龄层次对结果是否有影响,均尚有待进行大样本多中心的研究。

参考文献

- [1] 丁云峰,李志辉,吴天慧,等. 儿童过敏性紫癜伴胰腺损害的临床特征[J]. 中华实用儿科临床杂志,2013,28(7):525-527.
- [2] 王颖,卢美萍等. 维生素 D 含量与幼年特发性关节炎的关系[J]. 中国当代儿科杂志,2015,17(4):375-378.
- [3] Iruretagoyena M, Hirigoyen D, Naves R, et al. Immune response modulation by Vitamin D: role in systemic lupus erythematosus[J]. Front Immunol,2015,12(6):513-520.
- [4] 黎书,王峥. 儿童过敏性紫癜诊疗指南解读[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版),2014,10(6):733-736.
- [5] Kawasaki Y. The pathogenesis and treatment of pediatric Henoch-schonlein purpurnephritis[J]. Clin Exp Nephrol,2011,15(5):648-657.
- [6] Lau KK, Suzuki H, Novak J, et al. Pathogenesis of henoch. SchSnleinpurpura nephritis [J]. Pediatr Nephrol,2010(25):19-26.
- [7] Nisar MK, Masood F, Cookson P, et al. What do we know about juvenile idiopathic arthritis and vitamin D? A systematic literature review and meta-analysis of current evidence[J]. Clin Rheumatol,2013,32(6):729-734.
- [8] 王晓燕,金春华,吴建新,等. 血清 25-羟维生素 D 在佝偻病诊断中的应用价值[J]. 中国当代儿科杂志,2012,14(10):767-770.
- [9] Cutolo M. Further emergent evidence for the vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic disease risk and prognosis[J]. Ann Rheum Dis,2013,72(4):473-475.
- [10] 焦卓敏,富羽弘,张凤,等. 1,25 二羟基维生素 D3 缓解急性实验性自身免疫性脑脊髓炎的机制[J]. 中华神经科杂志,2008,41(33):2350-2354.
- [11] Guo J, Ma Z, Ma Q, et al. 1,25(OH)D Inhibits hepatocellular carcinoma development through reducing secretion of inflammatory cytokines from immunocytes [J]. Curr Med Chem,2013,20(33):4131-4141.
- [12] 姜乃可,何红翠,岑岭,等. 过敏性紫癜急性期血清中 IL-6、IL-8、VEGF 水平变化及意义[J]. 实用临床医药杂志,2013,17(11):116,121.
- [13] 郭桂梅,何威逊,刘冰,等. 紫癜性肾炎患儿单核细胞趋化蛋白-1 表达的研究[J]. 临床儿科杂志,2008,26(8):686-689.
- [14] Gambhir V, Kim J, Siddiqui S, et al. Influence of 1,25-dihydroxy vitaminD3 on TLR4 induced activation of antigen presenting cells is dependent on the order of receptor engagement [J]. Immunobiology,2011,216(9):988-996.
- [15] 方湘玲,易署文,党西鼎,等. 儿童过敏性(下转第 1081 页)

各组的病死率随着 MELD 分值的增加而升高,依次为 31.58%、66.67%、85.71%、100.00%。

以纳入后 2 周内的最差状态进行临床分期,其中早、中、晚期的 3 个月病死率依次为 0、50%、95%。由此可见分期对 HBV-ACLF 慢加急性肝衰竭的短期预后判断价值优于单纯的 MELD,该结果与刘晓燕等^[11]的研究结论一致。其中早期患者的生存特异度及晚期患者的死亡特异度已经较高,已经能够达到较好的预测效果。但是对于临床分期为中期的患者,灵敏度和特异度都不高,需要联合其他的指标来综合判断。本研究将中期患者分为生存组和死亡组,比较两组入组时的 MELD,结果两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。有研究显示,动态监测预后评估系统积分的变化,可能更有助于疾病进展和生存期的判断,因此笔者纳入了 Δ MELD 这一变量^[15]。将中期患者分为 Δ MELD < 0 分和 Δ MELD > 0 分两组,其中 Δ MELD > 0 分时,病死率高达 85.71%,而小于 0 分的患者,病死率为 41.18%,这一点与 Kumar 等^[16]研究结果相似。

综上所述,该研究提示肝衰竭早期患者生存概率大,而肝衰竭晚期和 Δ MELD > 0 分的中期患者 3 个月死亡风险高。本研究的优点在于判断方法简单,且给出了切实可行的判断路径,不足之处在于对于肝衰竭中期且 Δ MELD < 0 分的患者的预后判断效果仍然不佳,另外,该研究结果也需要更大样本量的研究来进一步证实。

参考文献

- [1] Chamuleau RA. Bioartificial liver support anno2001[J]. *Metab Brain Dis*,2002(17):485-491.
- [2] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组. 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南(2012 年版)[J]. *中华临床感染病杂志*,2012,5(6):321-326.
- [3] Wang ZX, Yan LN, Wang WT, et al. Impact of pretransplant MELD score on posttransplant outcome in orthotopic liver transplantation for patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure[J]. *Transplant Proc*,2007,39(5):1501-1504.
- [4] Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers[J]. *Gastroenterology*,2003,124(1):91-96.
- [5] Bajaj JS, Saeian K. MELD score does not discriminate against patients with hepatic encephalopathy[J]. *Dig Dis Sci*,

2005,50(4):753-756.

- [6] Asrani SK, Kim WR. Model for end-stage liver disease: end of the first decade[J]. *Clin Liver Dis*,2011,15(4):685-698.
- [7] 陈瑞玲,罗瑞虹,崇雨田,等. MELD 评分对慢性重型乙型肝炎病毒性肝炎患者短期预后评价的价值[J]. *中山大学学报(医学科学版)*,2006,27(5):594-596.
- [8] Xia Q, Dai X, Zhang Y, et al. A modified MELD model for Chinese pre-ACLF and ACLF patients and it reveals poor prognosis in pre-ACLF patients[J]. *PLoS One*,2013,8(6):e64379.
- [9] Jalan R, Gines P, Olson JC, et al. Acute-on chronic liver failure[J]. *J Hepatol*,2012,57(6):1336-1348.
- [10] 刘晓慧,李铭,郭海清,等. 动态 MELD 评分有助于预测 HBV 相关慢加急性肝衰竭预后[J]. *传染病信息*,2014,27(2):78-81.
- [11] 刘晓燕,辛绍杰,陈婧,等. 肝衰竭分期对 HBV 感染慢加急性肝衰竭预后判断的意义[J]. *解放军医学院学报*,2014,35(6):521-524,544.
- [12] Katoonizadeh A, Laleman W, Verslype C, et al. Early features of acute-on-chronic alcoholic liver failure: a prospective cohort study[J]. *Gut*,2010,59(11):1561-1569.
- [13] Jha AK, Nijhawan S, Rai RR, et al. Etiology, clinical profile, and inhospital mortality of acute-on-chronic liver failure: a prospective study[J]. *Indian J Gastroenterol*,2013,32(2):108-114.
- [14] 赵振刚,韩涛,高英堂,等. 乙型肝炎患者并发慢加急性肝衰竭诱因及转归分析 289 例[J]. *世界华人消化杂志*,2009,17(31):3269-3272.
- [15] Zheng YB, Huang ZL, Wu ZB, et al. Dynamic changes of clinical features that predict the prognosis of acute-on-chronic hepatitis B liver failure: a retrospective cohort study[J]. *Int J Med Sci*,2013,10(12):1658-1664.
- [16] Kumar R, Krishnamoorthy TL, Tan HK, et al. Change in model for end-stage liver disease score at two weeks, as an indicator of mortality or liver transplantation at 60 days in acute-on-chronic liver failure[J]. *Gastroenterol Report*,2015,3(2):122-127.

(收稿日期:2016-09-13 修回日期:2016-11-23)

(上接第 1078 页)

- 紫癜 236 例临床分析[J]. *临床儿科杂志*,2006,24(1):46-49.
- [16] Ulitsky A, Ananthakrishnan AN, Naik A, et al. Vitamin D deficiency in patients with inflammatory bowel disease: association with disease activity and quality of life[J]. *J Parenter Enteral Nutr*,2011,35(3):308-316.
- [17] El-Matary W, Sikora S, Spady D. Bone mineral density, vitamin D, and disease activity in children newly diag-

nosed with inflammatory bowel disease[J]. *Dig Dis Sci*,2011,56(3):825-829.

- [18] Laakso S, Valta H, Verkasalo M, et al. Impaired bone health in inflammatory bowel disease a case. Control study in 80 pediatric patients[J]. *Caleif Tissue Int*,2012,91(2):121-130.

(收稿日期:2016-09-22 修回日期:2016-12-02)