

儿童非典型呼吸道病原体感染与维生素 D 水平的相关研究

安娜, 陈曦, 刘运双, 钟帆, 吴茜[△]

(四川省绵阳市中心医院检验科 621000)

[摘要] **目的** 探讨儿童非典型呼吸道病原体感染与维生素 D(VitD)水平之间的关系。**方法** 应用呼吸道十一联检测试剂盒(间接免疫荧光法)对 414 例儿童呼吸道感染患者的血清样本进行 11 项非典型呼吸道病原体的 IgM 抗体检测,包括呼吸道合胞病毒(RSV)、腺病毒(Adv)、流感病毒 A 型(FluA)、流感病毒 B 型(FluB)、副流感病毒(PFlu)、肺炎支原体(MP)、肺炎衣原体(CP)、柯萨奇病毒 B 型(CoxB)、柯萨奇病毒 A 型(CoxA)和嗜肺军团菌(LP)等;同时应用电化学发光法检测血清样本的 VitD 水平。**结果** 414 份标本中共有 214 份检出病原体 IgM(51.69%),检出率居前三位的依次为 FluB、FluA 及 MP,阳性检出率分别为 32.13%、23.19%、13.77%。在 IgM 抗体阳性病例中,17.63% 的患儿发生单一感染,34.06% 的患儿为混合感染。IgM 抗体阳性组的 VitD 水平(中位数 23.60 ng/mL,3.37~71.50 ng/mL)与阴性组(中位数 23.95 ng/mL,3.00~81.70 ng/mL)之间差异无统计学意义($P>0.05$)。VitD 偏低组与 VitD 正常组之间总感染阳性率、单一感染阳性率和混合感染阳性率差异均无统计学意义($P>0.05$)。VitD 偏低组与 VitD 正常组之间 FluB、FluA 及 MP IgM 抗体阳性率差异均无统计学意义($P>0.05$)。非典型呼吸道病原体与 VitD 之间无相关性($r=0.005, P=0.912$)。**结论** 非典型呼吸道病原体感染可能与 VitD 水平降低无关。

[关键词] 儿童;呼吸道病原体;感染;维生素 D

[中图分类号] R562.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)20-2788-03

Correlation between atypical respiratory pathogens infection and vitamin D level in children

An Na, Chen Xi, Liu Yunshuang, Zhong Fan, Wu Qian[△]

(Department of Clinical Laboratory, Mianyang Municipal Central Hospital, Mianyang, Sichuan 621000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between atypical respiratory pathogens infection and serum vitamin D (VitD) level in children. **Methods** Serum IgM antibody levels of 11 atypical respiratory pathogens were detected in 414 serum samples of child respiratory infection by using the respiratory tract 11-items detection reagent kits (indirect immunofluorescence assay), including respiratory syncytial virus(RSV), adenovirus(ADV), influenza A virus(FluA), influenza B virus(FluB), parainfluenzavirus(PFlu), Mycoplasma pneumonia(MP), Chlamydia pneumoniae(CP), Coxsackie virus type B(CoxB), Coxsackie virus type A(CoxA) and legionella pneumophila(LP). At the same time the electrochemiluminescence assay was used to measure serum VitD level. **Results** Among 414 samples, pathogen IgM was detected out in 214 samples (51.69%), the top three places of detection rates were FluB, FluA and Mp, their positive rates were 32.13%, 23.19% and 13.77% respectively; in cases of positive IgM antibody, 17.63% of children developed single infection, 34.06% of children developed 2 kinds of pathogen or more mixed infection; there was no statistical difference in the VitD levels between the IgM antibody positive group (median 23.60 ng/mL, 3.37-71.50 ng/mL) and the IgM antibody negative group (median 23.95 ng/mL, 3.00-81.70 ng/mL). The IgM antibody positive rate, single infection positive rate and mixed infection positive rate had no statistical difference between the VitD reduce group and the VitD normal group ($P>0.05$). The positive rate of FluB, FluA and MP IgM antibody had no statistical difference between the VitD reduce group and the VitD normal group ($P>0.05$). Atypical respiratory pathogens had no correlation with VitD ($r=0.005, P=0.912$). **Conclusion** Atypical respiratory pathogens infection may had no correlation with the VitD level reduce.

[Key words] children; respiratory pathogens; infections; vitamin D

急性呼吸道感染是儿童的常见病、多发病,据世界卫生组织(WHO)资料,每年约有 400 万 5 岁以下儿童死于急性呼吸道感染。其中非细菌性病原体引起的儿童呼吸道的感染占 80% 以上^[1]。维生素 D(Vitamin D, VitD)是一种脂溶性维生素,主要的生理功能是维持血液中钙和磷的正常浓度,研究发现,细胞内感染的细菌会干扰 VitD 对免疫系统的调控,导致持续性感染和慢性炎症,与多种感染性疾病相关,本研究对 0~14 岁人群进行了非典型呼吸道病原体感染情况和 VitD 水平的检测,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2015 年 1~12 月本院就诊儿童共 414 例,其中男 254 例,女 160 例,年龄为 0~14 岁,排除正在使用 VitD 制剂治疗者。

1.2 试剂和仪器 血清非典型呼吸道病原体 IgM 的试剂由

欧蒙公司提供;VitD 的试剂由罗氏公司提供。罗氏公司 E601 全自动电化学发光免疫分析仪, Olympus BX51 显微镜。

1.3 方法

1.3.1 非典型呼吸道病原体 IgM 抗体测定 采用间接免疫荧光法检测,严格按说明书进行操作。11 项呼吸道病原体为呼吸道合胞病毒(RSV)、腺病毒(Adv)、流感病毒 A 型(FluA)、流感病毒 B 型(FluB)、副流感病毒(PFlu)、肺炎支原体(MP)、肺炎衣原体(CP)、柯萨奇病毒 B 型(CoxB)、柯萨奇病毒 A 型(CoxA)和嗜肺军团菌(LP)等。

1.3.2 VitD 测定 采用电化学发光法测定血清 VitD 水平,并按照要求进行定标和质控。VitD 水平 30~149 ng/mL 定义为 VitD 正常组, <30 ng/mL 定义为 VitD 偏低组。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析。血清 VitD 水平呈偏态分布,用中位数和范围表示,组间比较采用

表 1 不同 VitD 水平感染情况比较

VitD 水平	n	总感染			单一感染			混合感染		
		阴性(n)	阳性(n)	阳性率(%)	阴性(n)	阳性(n)	阳性率(%)	阴性(n)	阳性(n)	阳性率(%)
正常	118	61	57	48.31	101	17	14.41	78	40	33.90
偏低	296	139	157	53.04	240	56	18.92	195	101	34.12

表 2 FluB、FluA 及 MP 的 IgM 抗体检测结果

VitD 水平	n	FluB			FluA			MP		
		阴性(n)	阳性(n)	阳性率(%)	阴性(n)	阳性(n)	阳性率(%)	阴性(n)	阳性(n)	阳性率(%)
正常	118	78	40	33.90	91	27	22.88	104	14	11.86
偏低	296	203	93	31.42	227	69	23.31	253	43	14.53

非参数 Mann-Whitney U 检验;计数资料用百分数(%)表示,采用 χ^2 检验,采用非参进行 Spearman 相关性分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 非典型呼吸道病原体 IgM 抗体感染情况 非典型呼吸道病原体 IgM 抗体阳性 214 例,阴性 200 例,阳性率 51.69%。检出率居前三位的依次为 FluB、FluA 及 MP,阳性检出率分别为 32.13%、23.19%、13.77%。在 IgM 阳性病例中,17.63% 的患儿发生单一感染,34.06% 的患儿发生 2 种及以上病原体混合感染,主要以 FluB 和 FluA 合并感染为主。

2.2 非典型呼吸道病原体 IgM 抗体阳性组与阴性组 VitD 水平比较 非典型呼吸道病原体 IgM 抗体阳性组的 VitD 水平(中位数 23.60 ng/mL, 3.37~71.50 ng/mL) 低于阴性组(中位数 23.95 ng/mL, 3.00~81.70 ng/mL), 差异无统计学意义 ($U = -0.110, P = 0.912$)。IgM 抗体阳性组中,单一感染的 VitD 水平(中位数 23.80 ng/mL, 4.00~71.50 ng/mL) 与混合感染的 VitD 水平(中位数 23.50 ng/mL, 3.37~69.90 ng/mL) 差异无统计学意义 ($U = -0.149, P = 0.882$)。

2.3 不同 VitD 水平的非典型呼吸道病原体 IgM 抗体检测比较 VitD 偏低组与 VitD 正常组之间总感染阳性率、单一感染阳性率和混合感染阳性率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。VitD 偏低组与 VitD 正常组之间 FluB、FluA 及 MP IgM 抗体阳性率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1、2。

2.4 非典型呼吸道病原体与 VitD 的相关性分析 采用非参进行 Spearman 相关性分析,结果显示非典型呼吸道病原体与 VitD 无相关性 ($r = 0.005, P = 0.912$)。

3 讨 论

呼吸道疾病非常普遍,大多数人几乎每年都会感染一次。呼吸道感染发生机制多与细菌病毒感染有关,病情具有潜伏期短、起病急的特点,而且一种病原体往往可引起多种呼吸道疾病,一种呼吸道感染性疾病亦可由多种病原体引起,并常常混合感染^[2]。近年来,随着抗生素的广泛使用,由常见细菌病毒引起的呼吸道感染疾病有所降低,而呼吸道非典型病原体感染日趋严重,危害患者的身体健康^[3]。本研究采用间接免疫荧光法,能简便快速、灵敏特异的检测 11 种呼吸道病原体,适合临床筛查。

本研究非典型呼吸道病原体 IgM 抗体阳性 214 例,阳性率 51.69%, 高于廖兵等^[4]报道的重庆北部地区 38.42% 的阳性率,但低于吴泽刚等^[5]报道的武汉患儿 60.24% 的阳性率,儿童呼吸道病原体检出率各地区表现的差异,可能与所处地区采用的检测方法和病原体种类不同有关。本研究中检出率居前三位的依次为 FluB、FluA 及 MP, 阳性检出率分别为 32.13%、23.19%、13.77%, 符合儿童呼吸道感染的病原学特

征^[6-7],但病原体检出率的顺序在各地均不一致,如在重庆北部地区的主要病原体为 MP 和 FluB。在本研究的 IgM 阳性病例中,17.63% 的患儿发生单一感染,34.06% 的患儿发生混合感染,主要以 FluB 和 FluA 合并感染为主。而国外研究显示,呼吸道常见病原体间协同感染率一般为 0.60%~27.00%^[8],本研究中的合并感染率较高,应采取科学、合理的治疗措施及早治疗。

人体 VitD 的来源主要有两条途径:(1)充分的阳光照射让皮肤中的 7 脱氢胆固醇转变为骨化三醇即内源性 VitD;(2)从食物及药物中获得的 VitD 即外源性 VitD。除此之外人体 VitD 水平还与下列因素相关:户外活动、其他病原体感染和其他因素。本研究结果显示,非典型呼吸道病原体 IgM 抗体阳性组 VitD 水平与阴性组差异无统计学意义,单一感染与混合感染 VitD 水平之间的差异无统计学意义。提示非典型呼吸道病原体感染可能不会影响 VitD 水平。

VitD 的活性形式是 1,25-二羟维生素 D₃[1,25(OH)₂D₃ 或骨化三醇],由两个连续的羟基反应形成,第一个反应发生在肝中,形成 25-羟基维生素 D[25(OH)D],它代表着体内 VitD 的水平状态,第二反应经过肾脏和靶器官酶的作用形成骨化三醇^[9]。目前有部分研究认为 VitD 水平与急性上呼吸道感染存在负相关关系^[10-11],通过结合 VitD 受体(Vitamin D receptor, VDR),骨化三醇诱导单核细胞、中性粒细胞和上皮细胞产生抗菌肽,它能抑制感染的细菌、病毒和真菌;除了其在先天免疫的作用,骨化三醇还能抑制促炎性细胞因子,以及上调抗炎细胞因子如 IL-10^[9]。但本研究中,VitD 偏低组与 VitD 正常组之间非典型呼吸道病原体总感染、单一感染及混合感染 IgM 抗体的阳性率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。FluB、FluA 及 MP 的 IgM 抗体阳性率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。提示 VitD 减低可能不会导致非典型呼吸道病原体易感。另有一些研究结果亦不支持 VitD 的抗感染作用,他们发现补充 VitD 后,呼吸道感染和肺炎的发病率并没有显著变化^[12-13]。VitD 在成年人慢性肺疾病的功效还不太清楚。怀孕期间 VitD 干预并未减少后代中呼吸道感染或哮喘的风险^[9]。VitD 虽然已被证明能增加抗菌肽的表达,然而这些抗菌肽在体外或体内对流感的作用效果并没有得到检验^[14]。另一方面,循环 25(OH)D 水平可能不能够准确反映 VitD 的状况,在一些自身免疫性疾病或慢性炎症综合征中 1,25(OH)₂D₃ 可能升高,而 25(OH)D 却降低。本研究采用非参进行 Spearman 相关性分析,结果显示非典型呼吸道病原体与 VitD 无相关性,这与 Khakshour 等^[15]的研究结果一致。非典型呼吸道病原体与 VitD 之间相关性研究结果的差异可能受到样本大小和地域的限制,需要做更大样本量的研究。

参考文献

- [1] 李璐,史伟峰,董文. 儿童急性呼吸道感染 9 种病原体检测和流行病学调查[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(6): 684-685.
- [2] Johnstone J, Majumdar SR, Fox JD, et al. Viral infection in adults hospitalized with community-acquired pneumonia: prevalence, pathogens, and presentation [J]. Chest, 2008,134(6):1141-1148.
- [3] Capelastegui A, España PP, Bilbao A, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in a population-based study: Link between etiology and patients characteristics, process-of-care, clinical evolution and outcomes[J]. BMC Infect Dis, 2012,12(1):134-137.
- [4] 廖兵,张双庆,徐育云. 9 种病原体所致儿童呼吸道感染的流行病学分析[J]. 检验医学与临床, 2014,11(14):1918-1920.
- [5] 吴泽刚,李艳,顾剑. 儿童急性呼吸道感染病毒和非典型病原体的检测[J]. 国际检验医学杂志, 2014,35(18): 2432-2434.
- [6] 张新星,季伟,顾文婧,等. 2005 年至 2014 年苏州地区儿童呼吸道肺炎支原体感染流行病学分析[J]. 中华传染病杂志, 2015,33(10):594-598.
- [7] 朱益飞,张晨美,周招美. 小儿急性上呼吸道病毒感染病原学与临床特征研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015,25(23):5473-5474.
- [8] Cilla G, Oñate E, Perez-Yarza EG, et al. Viruses in community-acquired pneumonia in children aged less than 3 years old: High rate of viral coinfection[J]. J Med Virol, 2008,80(10):1843-1849.

- [9] Gigante A, Torcianti M, Boldrini E, et al. Vitamin K and D association stimulates in vitro osteoblast differentiation of fracture site derived human mesenchymal stem cells [J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2008,22(1):35-44.
- [10] Dominique J, Edward A, Kenneth B, et al. Christopher Vitamin D Status and Acute Respiratory Infection: Cross Sectional Results from the United States National Health and Nutrition Examination Survey, 2001-2006 [J]. Nutrients, 2015,7:1933-1944.
- [11] Zittermann A, Pilz S, Hoffmann H, et al. Vitamin D and airway infections: a European perspective [J]. Eur J Med Res, 2016,21:14.
- [12] Choudhary N, Gupta P. Vitamin D supplementation for severe pneumonia—a randomized controlled trial [J]. Indian Pediatr, 2012,49(6):449-454.
- [13] Manaseki-Holland S, Maroof Z, Bruce J, et al. Effect on the incidence of pneumonia of vitamin D supplementation by quarterly bolus dose to infants in Kabul: a randomised controlled superiority trial [J]. Lancet, 2012,379(9824): 1419-1427.
- [14] Bruce D, Ooi JH, Yu S, et al. Vitamin D and host resistance to infection Putting the cart in front of the horse [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2010,235(8):921-927.
- [15] Khakshour A, Farhat AS, Mohammadzadeh A, et al. The association between 25-dehydroxy vitamin D and lower respiratory infection in children aged less than “5” years in Imam Reza hospital, Bojnurd, Iran [J]. J Pak Med Assoc, 2015,65(11):1153-1155.

(收稿日期:2017-01-14 修回日期:2017-03-18)

(上接第 2787 页)

显示早期早产儿组在使用 PS 联合无创辅助通气治疗后,治疗 RDS 成功率极高,而晚期早产儿组 PS 平均使用量更大,重复给药例数更多,但后氧合指数改善情况不如早期早产儿组理想,且无创辅助通气治疗失败率明显高于早期早产儿组,有高达 65.98% 的患儿需使用机械通气治疗。晚期早产儿机械通气率高,通气时间长,分析原因可能为晚期早产儿组剖宫产患儿肺液较多,感染等因素导致 PS 消耗增加,使用 PS 及辅助通气治疗时间较晚和转诊至本院的患儿病情相对较重有关。

晚期早产儿发生 PPHN 比例明显高于早期早产儿 ($P < 0.01$)。PPHN 发生原因主要为低氧血症及酸中毒,多数晚期早产儿上机时间较晚,低氧血症改善不及时可能是晚期早产儿发生 PPHN 的原因,而呼吸机相关并发症如气胸、颅内出血等晚期早产儿组发生率并不高于早期早产儿组,笔者认为晚期早产儿 RDS 应用机械通气治疗应更为积极一些。

综上所述,晚期早产儿 RDS 以产程未发动的剖宫产为主,宫内感染可能为其高危因素,PS 应用有效,但效果较早期早产儿差;虽然晚期早产儿的机械通气率较高,但总体而言,预后较早期早产儿好。

参考文献

- [1] Shapiro-Mendoza CK, Lackritz EM. Epidemiology of late and moderate preterm birth [J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2012,17(3):120-125.
- [2] Cheong JL, Doyle LW. Increasing rates of prematurity and

epidemiology of late preterm birth [J]. J Paediatr Child Health, 2012,48(9):784-788.

- [3] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 中国住院新生儿流行病学调查 [J]. 中国当代儿科杂志, 2009,11(1):15-20.
- [4] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学 [M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社, 2011:416-422.
- [5] Sweet DC, Carnielli V, Greisen G, et al. 欧洲新生儿呼吸窘迫综合征防治指南-2010 版 [J]. 中华儿科杂志, 2011,49:27-33.
- [6] 杜立中. 选择性剖宫产与足月儿或晚期早产儿呼吸问题 [J]. 中华围产医学杂志, 2008,11(4):235.
- [7] Lee J, Oh KJ, Park CW, et al. The presence of funisitis is associated with a decreased risk for the development of neonatal respiratory distress syndrome [J]. Placenta, 2011,32(3):235-240.
- [8] 张文瑛,朱梅英. 绒毛膜羊膜炎与早产儿并发症的关系探讨 [J]. 中国新生儿科杂志, 2012,27(6):390-393.
- [9] Lee IJ, Kim EK, Kim IIS, et al. chorioamnionitis, respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infant [J]. J Perinatol, 2011,31:166-170.
- [10] Galinsky R, Polglase GR, Hooper SB, et al. The Consequences of chorioamnionitis, preterm birth and effects on development [J]. J Pregnancy, 2013,2013:412831.

(收稿日期:2017-01-16 修回日期:2017-03-20)