

特应性皮炎患儿 25-羟基维生素 D 缺乏与食物过敏的相关研究

张卫涛¹, 周鹏军¹, 连莉阳¹, 孙丽萍¹, 王用峰¹, 秦 龙^{2△}

(1. 陕西中医药大学附属医院皮肤科, 陕西咸阳 712000; 2. 陕西省咸阳市疾病预防控制中心 712000)

[摘要] **目的** 本研究旨在检测特应性皮炎(AD) 患儿血清 25-羟基维生素 D[25-(OH) VitD]水平, 探讨其与食物过敏(FA)的相关性。**方法** 收集 60 例 AD 患儿, 抽取清晨空腹静脉血, 检测血清 25-(OH) VitD 水平, 并检测 6 种普通食物的特异性免疫球蛋白 E(IgE)水平, 调整潜在风险和混杂因素, 多元回归分析检验血清 25-(OH) VitD 水平与 FA 之间的关系。**结果** 在 60 例 AD 患儿中, 67.4% 伴有 FA, 其中对牛奶过敏的患儿居多(86.84%), 未发现小麦过敏者。AD 患儿 25-(OH) VitD 水平与年龄呈正相关关系($r=0.46, P<0.01$), 但与总 IgE 水平未发现统计学相关性($P>0.05$)。25-(OH) VitD 缺乏可能显著增大导致 FA 的风险($OR=11.20, 95\%CI:1.35\sim73.66, P=0.023$)。**结论** 婴幼儿 AD 患者的血清 25-(OH) VitD 水平的降低与 FA 相关, 并且 25-(OH) VitD 缺乏可能是增大 FA 的风险因素。

[关键词] 特应性皮炎; 25-羟基维生素 D; 食物过敏

[中图分类号] R758.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)17-2316-03

Study on the relationship between 25- hydroxyl vitamin D deficiency and food allergy in children with atopic dermatitis

ZHANG Weitao¹, ZHOU Pengjun¹, LIAN Liyang¹, SUN Liping¹, WANG Yongfeng¹, QIN Long^{2△}

(1. Department of Dermatology, the Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 712000, China; 2. Center for Disease Control and Prevention of Xianyang City, Xianyang, Shaanxi, 712000, China)

[Abstract] **Objective** The purpose of this study was to detect serum 25-hydroxyvitamin D [25-(OH) VitD] levels in children with atopic dermatitis (AD) and to explore its association with food allergy (FA). **Methods** Sixty cases of infant patients with AD have been collected. The morning fasting venous blood were obtained to check the 25-(OH) VitD level in serum. Moreover, IgE in 6 kinds of common food was also tested. Multiple regression analysis was used to analyze the relation between 25-(OH) VitD level in serum and FA. The potential risks and confounding factors were adjusted. **Results** Among the 60 AD children, 67.4% of them had FA, and the majority of them had milk allergy (86.84%), no wheat allergy was found. There was a positive correlation between 25-(OH) VitD levels and age ($r=0.46, P<0.01$), but no statistical correlation with total IgE levels ($P>0.05$). 25-(OH) VitD deficiency may significantly increase the risk of suffering from FA ($OR=11.20, 95\%CI:1.35-73.66, P=0.023$). **Conclusion** The decrease of the 25-(OH) VitD level in infant patients with AD is associated with FA. What's more, 25-(OH) VitD deficiency may be a risk factor for increasing FA.

[Key words] dermatitis, atopic; 25-(OH) VitD; food allergy

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是一种以复发性皮肤剧烈瘙痒为特点的慢性炎症性皮肤病^[1]。AD好发于婴幼儿,在西方国家儿童发病率约为10%~20%,我国发病率逐年上升^[2]。AD的发病机制并不明确,近年来对食物过敏(food allergy, FA)相关过敏原的免疫反应机制逐渐被重视^[3]。FA是指食物进入人体后,机体对之产生异常免疫反应。研究表

明,婴幼儿FA可有湿疹和手足血管神经性水肿等皮肤黏膜病变^[4],严重者会合并AD或生长发育受限^[5]。有研究认为25-羟基维生素D[25-(OH) VitD]对免疫球蛋白E(IgE)介导的食物过敏导致的过敏性疾病通过免疫调节产生保护作用,并且25-(OH) VitD缺乏可能与AD的严重程度有关^[6]。意大利的一项随机对照研究发现^[7],通过人为补充维生素D,患儿

AD 的严重程度下降并且 Th1 和 Th2 等细胞分泌的免疫因子趋于正常水平。AD 小鼠模型实验发现维生素 D 能通过调节皮肤抗菌肽的表达从而影响小鼠的固有免疫系统^[8]。但有些研究并不支持上述结果,甚至得出相反的结论^[9]。本研究将通过检测 AD 患儿过敏原情况和 25-(OH) VitD 水平,探讨 FA、25-(OH) VitD 和 AD 患儿的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究在陕西中医药大学附属医院皮肤科展开。自愿参与研究的患儿父母均签署知情同意书,收集的量表数据均做了完全的匿名化处理。本研究得到了陕西中医药大学附属医院伦理委员会的批准。自 2016 年 2 月到 2017 年 2 月,对陕西中医药大学附属医院皮肤科门诊患者进行招募,同时在体检中心招募健康体检儿童为健康对照组。患儿入组标准为:(1) 2 岁以下的 AD 患儿,AD 的诊断满足 2014 年中华医学会皮肤性病学分会免疫组及 AD 协作研究中心发布的诊疗指南^[1],且患儿父母均自愿参与;(2) 近半年未接受免疫制剂、维生素补充剂和糖皮质激素治疗,未服用抗组胺类药物。患者排除标准为:(1) 合并其他疾病需紧急治疗;(2) 合并其他瘙痒性皮肤病;(3) 有感染史、输血史或血液病史。为了验证纳入和排除标准,笔者采用盲法让 2 名在皮肤病诊断和治疗方面有丰富经验的专家进行独立的临床评估,排除诊断有异议的患儿。

1.2 食物过敏原检测 常规抽取清晨空腹静脉血 3 mL,通过荧光酶免疫分析法(Fluorescent Enzyme Immunoassay, FEIA)对血清特异性 IgE 进行检测。本研究检测的食物过敏原包括牛奶、大豆、花生、小麦及鸡蛋清,并检测血清总 IgE 水平。结果判定标准以特异性 IgE \geq 0.35 IU/mL 为阳性, IgE $<$ 0.35 IU/mL 为阴性^[10]。

1.3 25-(OH) VitD 常规抽取清晨空腹静脉血 2 mL,通过酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)对血清 25-(OH) VitD 水平进行检测。结果判定标准为血清 25-(OH) VitD $<$ 50 mmol/L 为维生素 D 缺乏,血清 25-(OH) VitD 50~250 mmol/L 为维生素 D 正常,血清 25-(OH) VitD $>$ 250 mmol/L 为维生素 D 过量^[11]。

1.4 统计学处理 本研究根据是否伴有 FA 将 AD 患儿分为 FA 阳性组和 FA 阴性组。将常规数据转换为 SPSS 文件,并使用 SPSS18.0 进行评估。计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验、Person 相关分析法进行分析。采用多元线性回归分析 FA 与 25-(OH) VitD 的相关性,对年龄和性别进行校正。本研究所有分析均为双侧检验,以 $P<0.05$

为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般人口学分布 本研究共有 60 名 AD 患儿纳入研究,其中男 42 例,女 18 例。经过敏原检测,共有 38 例患儿(63.33%)出现不同程度的 FA 表现,其中,对牛奶过敏的患儿居多(86.84%),其次是鸡蛋清过敏(68.42%),未发现小麦过敏者。经 t 检验,两组患儿在 25-(OH) VitD 及总 IgE 水平差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 纳入 AD 患儿人口学分布特征

项目	食物过敏组 ($n=38$)	健康对照组 ($n=22$)
年龄($\bar{x}\pm s$,月)	14.71 \pm 5.38	12.35 \pm 6.62
性别(n)		
男	24	13
女	14	9
体质量($\bar{x}\pm s$,kg)	10.33 \pm 2.06	9.51 \pm 2.49
25-(OH) VitD($\bar{x}\pm s$,mmol/L) ^a	52.90 \pm 14.33	55.07 \pm 17.82
log 总 IgE($\bar{x}\pm s$) ^b	1.62 \pm 0.38	1.16 \pm 0.35
过敏原[n (%)]		
牛奶	33(86.84)	0
鸡蛋清	26(68.42)	0
大豆	18(47.37)	0
花生	6(15.79)	0
小麦	0	0

a: $P<0.05$, b: $P<0.01$

2.2 AD 患儿 25-(OH) VitD 水平与年龄、IgE 水平的相关性分析 经 Persm 相关分析,25-(OH) VitD 水平与年龄呈正相关关系($r=0.46$, $P<0.01$),但与总 IgE 水平未发现统计学相关性($r=0.08$, $P>0.05$),见表 2。

表 2 AD 患儿 25-(OH) VitD 水平与年龄、IgE 水平的相关性分析

项目	r	P
年龄	0.46	<0.01
总 IgE	0.08	0.21
牛奶特异性 IgE	-0.14	0.09
鸡蛋清特异性 IgE	-0.09	0.17
大豆特异性 IgE	-0.05	0.35
花生特异性 IgE	-0.01	0.67

2.3 AD 患儿 25-(OH) VitD 缺乏与 FA 的相关性 对 25-(OH) VitD $<$ 50 mmol/L 的 AD 患儿指标行回归分析,发现 25-(OH) VitD 缺乏会显著增加患 FA 的风险($OR=3.48$, 95% $CI:1.22\sim 11.57$, $P=0.039$)。

对年龄和性别因素进行调节后,25-(OH)VitD 缺乏导致 FA 的风险差异仍有统计学意义($OR=11.20,95\%CI:1.35\sim 73.66,P=0.023$),见表 3。

表 3 AD 患儿 25-(OH)VitD 缺乏与食物过敏的相关性

项目	OR(95% CI)	P	调节 OR 值(95%CI)	P
食物过敏	3.48(1.22~11.57)	0.039	11.20(1.35~73.66)	0.023
IgE(≥ 100 IU/ml)	1.29(0.59~6.48)	0.054	3.93(0.15~27.92)	0.137

调节因素为年龄、性别

3 讨论

近年来,婴幼儿 FA 与 AD 的相关研究得到国内外学者的关注。FIOCCHI 等^[12]研究认为,FA 在婴幼儿皮炎中起到一定的作用,新生儿 FA 主要是牛奶蛋白过敏,这与本研究结果一致。目前研究认为牛奶蛋白引起的 AD 是由 IgE 介导产生的免疫反应,但也有研究认为与 IgE 无关^[6]。

本研究发现对于 2 岁以下的 AD 患儿,血清 25-(OH)VitD 缺乏会增加 FA 的风险。既往研究已发现高纬度国家地区的过敏性疾病包括 AD 发病率升高,提示维生素 D 水平可能与 AD 的发生发展有关^[13]。2014 年韩国 1 项大样本研究发现,AD 患者血清 25-(OH)VitD 水平显著低于健康人群^[14]。来自土耳其的 1 项研究发现^[15],在 FA 组中,中、重度 AD 患者的维生素 D 水平显著低于轻度患者,而在非 FA 组中,维生素 D 水平在轻、中、重度 AD 患者差异无统计学意义,这与本研究结果相似。BEAK 等^[16]研究也支持以上结果,即维生素 D 缺乏症会增加 FA 的风险,AD 在维生素 D 缺乏症的婴儿中可能更为严重。

影响 FA 的 25-(OH)VitD 免疫机制可能与免疫耐受性和皮肤屏障功能有关,外源性或内源性产生的 25-(OH)VitD 能够自主调节激活维生素 D 受体(vitamin D receptor,VDR),重新编码树突状细胞以诱导免疫耐受性。另外,25-(OH)VitD 能够抑制 Th1 和 Th2 细胞功能及所产生的细胞因子作用,促进调节性 T 细胞(regulatory T cells,Tregs)的分化,以诱导产生抗炎作用^[17]。还有研究表明,内源性 25-(OH)VitD 能够导致维生素 D 衍生物^[18], 1α -羟化酶和主要的表皮脂质合成酶及抗菌肽(anti-microbial peptide,AMP)表达升高,从而使皮肤屏障功能得以加强。因此,本研究认为 25-(OH)VitD 的缺乏会导致对食物抗原的免疫耐受性降低并削弱皮肤屏障功能,从而增大 FA 的可能性。

本研究的意义在于,本研究认为婴幼儿 AD 患者的血清 25-(OH)VitD 水平的降低与 FA 具有相关性,并且 25-(OH)VitD 缺乏可能是增大 FA 的风险因素。本研究的主要局限性有以下 2 点:(1)纳入研究的患

者数量有限,而且没有对 AD 的病情严重程度进行区分;(2)本研究为横断面研究,不能确认因果关系。因此,需要以后的研究者进行前瞻性大样本研究以进一步验证以上发现。

参考文献

- [1] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组、特应性皮炎协作研究中心. 中国特应性皮炎诊疗指南(2014 版)[J]. 全科医学临床与教育,2014,12(6):603-606,615.
- [2] MITTERMANN I,WIKBERG G,JOHANSSON C,et al. IgE sensitization profiles differ between adult patients with severe and moderate atopic dermatitis [J]. PLoS One,2016,11(5):e0156077.
- [3] SHEN C,LIU L,JIANG Z,et al. Four genetic variants interact to confer susceptibility to atopic dermatitis in Chinese Han population[J]. Mol Genet Genomics,2015,290(4):1493-1498.
- [4] 刘玲,李在玲. 新生儿食物过敏[J]. 中国当代儿科杂志,2015,17(4):408-413.
- [5] 阿日贡高娃,王红云. 118 例 0~3 个月纯母乳喂养婴儿蛋白过敏临床特点[J]. 疾病监测与控制,2016,10(8):673-675.
- [6] 崔健,陈虹,黄秉仁. 维生素 D 受体最新研究进展[J]. 生理科学进展,2011,42(2):95-99.
- [7] DI FILIPPO P,SCAPARROTTA A,RAPINO D,et al. Vitamin D supplementation modulates the immune system and improves atopic dermatitis in children[J]. Int Arch Allergy Immunol,2015,166(2):91-96.
- [8] MUEHLEISEN B,BIKLE D D,AGUILERA C,et al. PTH/PTHrP and vitamin D control antimicrobial peptide expression and susceptibility to bacterial skin infection [J]. Sci Transl Med,2012,4(135):135ra66.
- [9] SAMOCHOCKI Z,BOGACZEWICZ J,JEZIORKOWSKA R,et al. Vitamin D effects in atopic dermatitis[J]. J Am Acad Dermatol,2013,69(2):238-244.
- [10] 楼洁,张克军,王斌全,等. 生物共振与血清 sIgE 检测过敏原对比分析[J]. 中国医药科学,2014,4(1):24-26,36.
- [11] 夏黎,崔昆伟,王玉,等. 南京地区 0~5 岁儿童 25-羟维生素 D 水平及其与季节的关系[J]. 中华实用儿科临床杂志,2015,30(19):1470-1472.
- [12] FIOCCHI A,BROZEK J,SCHÜNEMANN H,et al. World allergy organization(WAO) diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy(DRACMA) guidelines[J]. World Allergy Organ J,2010,3(4):57-161.
- [13] 向娟,王华. 特应性皮炎与维生素 D[J]. 中国医学文摘(皮肤科学),2016(2):133-137.
- [14] CHENG H M,KIM S,PARK G H,et al. Low vitamin D levels are associated with atopic dermatitis,but not allergic rhinitis,asthma,or IgE sensitization,in the adult Korean population[J]. J Allergy Clin Immunol,2014,133(4):1048-1055.

到临床需求,尤其是提高胰腺癌早期诊断能力仍然是目前临床迫切而具有挑战的难题。CA199 作为目前应用较为广泛的一种肿瘤标志物,其敏感度和特异度欠佳;miR-21 是新近发现的一种标志物,其诊断价值优于 CA199,两者联合应用有助于提高对胰腺癌的诊断鉴别能力。

参考文献

- [1] 刘鹏飞,张剑青. 循环 miRNAs 与胰腺癌早期诊断的研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2017,25(4):638-640.
- [2] 钟志惟,殷香保. 胰腺癌的分子靶向治疗研究进展[J]. 中国普通外科杂志,2016,25(9):1351-1356.
- [3] WANG P, ZHUANG L P, ZHANG J, et al. The serum miR-21 level serves as a predictor for the chemosensitivity of advanced pancreatic cancer, and miR-21 expression confers chemoresistance by targeting FasL[J]. *Mol Oncol*,2013,7(3):334-345.
- [4] 陈文举,陈美芳,王攀,等. 血清 miR-210 和 CA199 联合检测在胰腺癌诊断中的应用[J]. 中国卫生检验杂志,2015,26(20):3481-3483.
- [5] KHURUM K, DAVID C, CLARE P, et al. miR-21 expression and clinical outcome in locally advanced pancreatic cancer: exploratory analysis of the pancreatic cancer erbitux, radiotherapy and UFT (Peru) trial[J]. *Oncotarget*,2016,7(11):12672-12681.
- [6] SZAJDA S D, WASZKIEWICZ N, CHOJNOWSKA S, et al. Carbohydrate markers of pancreatic cancer[J]. *Biochem Soc Trans*,2011,39(1):340-343.
- [7] 陈俊华,赵美芳,李雪芬,等. 胰腺癌肿瘤标志物的研究进展[J]. 国际检验医学杂志,2009,30(2):141-143,146.
- [8] SLOTWINSKI R, SLOTWINSKA S M. Diagnostic value of selected markers and apoptotic pathways for pancreatic cancer[J]. *Cent Eur J Immunol*,2016,41(4):392-403.
- [9] 吴阳,黄李雅,王佐正,等. MicroRNA 在胰腺癌血浆中的表达及临床意义[J]. 宁夏医科大学学报,2016,38(6):620-623.
- [10] 杨柳,闫欢,石燕,等. 晚期胰腺癌患者血清 CA125,CA199 水平与肝转移的关系[J]. 中国实验诊断学,2017,21(5):770-773.
- [11] 李翠芬. 胰腺癌血清肿瘤标志物联合检测的意义及中医治疗对肿瘤标记物的影响[J]. 辽宁中医杂志,2015(10):1917-1919.
- [12] 杨鹏,赵建勇,江建新. 血清 Try-2 CA 199 CA125 与胰腺癌的相关性研究[J]. 河北医学,2015,21(9):1413-1415.
- [13] 林文科,吴吉芳,郑志昂. 多种肿瘤标志物在胰腺癌中的诊断价值及相关性研究[J]. 中国免疫学杂志,2017,33(1):120-125.
- [14] 朱成林,余安,黄强. 用于胰头癌可切除性判断的术前血清标志物筛选[J]. 中国普通外科杂志,2017,26(3):265-270.
- [15] 赵欣,尤胜义. miRNA 在胰腺癌发生发展及临床应用中的研究进展[J]. 山东医药,2015,59(24):101-103.
- [16] 王熠,熊龙辉,贺德. 微 RNA 与胰腺癌研究进展[J]. 医学综述,2016,22(11):2124-2127.
- [17] YUAN W, TANG W, XIE Y, et al. New combined microRNA and protein plasmatic biomarker panel for pancreatic cancer[J]. *Oncotarget*,2016,7(48):80033-80045.
- [18] KARAMITOPOULOU E, HAEMMIG S, BAUMGARTNER U A, et al. MicroRNA dysregulation in the tumor microenvironment influences the phenotype of pancreatic cancer[J]. *Modern Pathology*,2017,30(8):1116-1125.
- [19] 潘文征. 与胰腺癌诊断相关血浆 miRNA 的研究[D]. 济南:山东大学,2014.
- [20] 郭学青,高宏伟,李晓阳. 血清 miR-21 与 CA199 联合检测对胰腺癌诊断的临床意义[J]. 中华检验医学杂志,2017,40(5):400-403.
- [21] 刘建强,高军,任艳,等. 血浆 miR-21 对胰腺癌的诊断价值[J]. 世界华人消化杂志,2011(8):860-863.
- [22] 刘书中,李子全,李政垚,等. 外周血 miR-21 检测在胰腺癌中的意义研究进展[J]. 中国实验诊断学,2016,20(6):1038-1042.

(收稿日期:2017-12-26 修回日期:2018-03-15)

(上接第 2318 页)

- [15] AKAN A, AZKUR D, GINIS T, et al. Vitamin D level in children is correlated with severity of atopic dermatitis but only in patients with allergic sensitizations[J]. *Pediatr Dermatol*,2013,30(3):359-363.
- [16] BAEK J H, SHIN Y H, CHUNG I H, et al. The Link between serum vitamin D level, sensitization to food allergens, and the severity of atopic dermatitis in infancy[J]. *J Pediatr*,2014,165(4):849-854. e1.
- [17] DIMELOE S, NANZER A, RYANNA K, et al. Regulator

ry T cells, inflammation and the allergic response-The role of glucocorticoids and Vitamin D[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*,2010,120(2/3):86-95.

- [18] BOUTRAND L B, THÉPOT A, MUTHER C, et al. Repeated short climatic change affects the epidermal differentiation program and leads to matrix remodeling in a human organotypic skin model[J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*,2017,10(13):43-50.

(收稿日期:2017-12-25 修回日期:2018-03-07)