

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.22.025

# 维生素 D 辅助治疗在儿童过敏性哮喘患儿中的效果及对肠道菌群、免疫功能的影响\*

马歆花 杨艳娥 李兆坤 耿宝宝 齐雪<sup>△</sup>

(西安医学院第二附属医院儿科 陕西 西安 710038)

**摘要 目的:**探讨维生素 D 辅助治疗在儿童过敏性哮喘患儿中的效果及对肠道菌群、免疫功能的影响。**方法:**选择 2021 年 1 月至 2023 年 12 月来我院诊治的儿童过敏性哮喘患儿 120 例,分为对照组与联合组,对照组患儿行常规治疗,联合组在对照组基础上口服维生素 D3,两组均治疗 6 个月。对比两组患儿相关指标。**结果:**治疗后,两组患儿症状、用药积分降低,免疫功能指标改善,肠道菌群改善,联合组优于对照组( $P<0.05$ ),联合组不良反应发生率较对照组无差异( $P>0.05$ )。**结论:**维生素 D 辅助治疗可明显改善儿童过敏性哮喘的临床疗效,可能与其改善患儿的免疫功能、肠道菌群有关。

**关键词:**维生素 D;儿童过敏性哮喘;免疫功能;肠道菌群

**中图分类号:**R562.25;R725.6 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)22-4288-03

## Effects of Vitamin D Adjuvant Therapy on Intestinal Flora and Immune Function in Children with Allergic Asthma\*

MA Xin-hua, YANG Yan-e, LI Zhao-kun, GENG Bao-bao, QI Xue<sup>△</sup>

(Department of Pediatrics, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China)

**ABSTRACT Objective:** To explore the effect of vitamin D adjuvant therapy in children with allergic asthma and its effects on intestinal flora and immune function. **Methods:** 120 children with allergic asthma in our hospital from January 2021 to December 2023 were divided into control group and combination group with oral vitamin D3 in the control group, and both groups were treated for 6 months. Compare the two groups of children. **Results:** After treatment, the symptoms and medication points of the two groups were reduced, the immune function index was improved, the intestinal flora was improved, and the combination group was better than the control group ( $P<0.05$ ), and the incidence of adverse reactions in the combination group was no different than that in the control group ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** The adjuvant therapy with vitamin D can significantly improve the clinical effects of allergic asthma in children, which may be related to the improvement of the immune function and intestinal flora of the children.

**Key words:** Vitamin D; Allergic asthma in children; Immune function; Intestinal flora

**Chinese Library Classification(CLC):** R562.25; R725.6 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2024)22-4288-03

### 前言

过敏性哮喘是慢性呼吸系统疾病,特点为气道炎症和高反应性,导致呼吸困难等症状,影响患儿健康<sup>[1]</sup>。哮喘受环境、遗传等因素影响,夜间或凌晨易发作,感染、过敏原、运动可触发,肺功能表现为气道反应性增加和呼气受限<sup>[2]</sup>。儿童期哮喘若未得到控制,可能发展为不可逆的气道重塑,长期损害肺功能,延续至成年后增加慢性阻塞性肺疾病的风险,因此哮喘的早期预防和治疗至关重要<sup>[3]</sup>。儿童过敏性哮喘主要依赖药物治疗,如 $\beta$ 受体激动剂和糖皮质激素,以减轻症状。维生素 D 缺乏可能对免疫系统和气道炎症产生不良影响,与过敏性疾病的发展有关<sup>[4]</sup>。因此本研究拟通过给予儿童过敏性哮喘患儿维生素 D 辅助治疗,分析其作用效果。

### 1 资料与方法

#### 1.1 病例资料

选择 2021 年 1 月至 2023 年 10 月来我院诊治的儿童过敏性哮喘患儿 120 例为研究对象。

**纳入标准:**所有患儿均符合儿童过敏性哮喘的诊断标准<sup>[5]</sup>,年龄在 6~14 岁,体重范围在 21~35 kg,总 IgE 在 30~1500 IU/mL 间,皮肤点刺阳性(使用变应原 15 种行皮肤点刺,15 min 后用 SI 值进行判定。其中 ++++:SI>2.0,+++:SI 在 0~2 间,++:SI 在 0.5~1.0 间,+:SI<0.5,阴性:SI=0<sup>[6]</sup>),点刺结果为 ++ 及以上患儿。

**排除标准:**自身免疫系统疾病患儿、其他呼吸系统疾病患儿、免疫系统疾病患儿、严重肝肾功能障碍患儿、对本研究使用

\* 基金项目:陕西省重点研发计划项目(S2020-YF-YBSF-0597)

作者简介:马歆花(1987-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:儿童呼吸及内分泌,E-mail:huahua\_198701@163.com

<sup>△</sup> 通讯作者:齐雪(1991-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:儿童呼吸内分泌,E-mail:386439606@qq.com

(收稿日期:2024-04-28 接受日期:2024-05-30)

药物过敏者等；

剔除标准：未执行研究药物给药程序或未使用研究药物、失随访及无任何记录患儿；

终止标准：治疗中患儿出现危及生命或严重影响患儿，需终止试验。

120 例患儿中男 70 例，女 50 例，平均年龄在 9.31± 2.56

岁，平均体重 31.78± 4.89 kg，哮喘病程 1~6 年，致敏原种类：1 种 20 例，2 种 69 例，3 种 31 例，皮肤点刺：++63 例，+++57 例。根据随机数字表法，将 120 例患儿分为对照组与联合组，两组性别、年龄、体重、哮喘病程、致敏原种类、皮肤点刺等资料对比无统计学意义， $P>0.05$ 。本研究所有患儿家长知情同意且符合医学伦理。

表 1 两组患儿一般资料对比

Table 1 Comparison of general data between the two groups

Groups	n	Genge (Male/Femal)	Age(Year)	Weight(kg)	Asthma course (Year)	Species of allergens (One/Two/Three)	Skin prick (+/+/+++)
Combined group	60	37/23	9.28± 2.18	31.23± 4.10	2.78± 0.56	11/38/11	33/27
Control gorup	60	33/27	9.45± 2.67	32.34± 5.23	2.89± 0.63	9/31/20	30/30
$\chi^2/t/Z$		0.549	-0.382	-1.294	-1.011	-0.134	0.301
$P$		0.459	-0.703	0.198	0.314	0.893	0.583

### 1.2 方法

对照组患儿行常规治疗。根据患儿病情需要、症状，合并使用短效支气管扩张剂、吸入激素药物；若症状积分低于 4 分，不用药，不可合并使用抗白三烯类药物、长效抗组胺药物。联合组在对照组基础上口服维生素 D3, 800IU/d, 两组均治疗 6 个月。

### 1.3 观察指标

1.3.1 对比两组患儿治疗前后的症状积分、用药积分 症状积分：根据 Eifan 方法，根据轻重分为 0~3 分。总分为 0~12 分<sup>[7]</sup>。用药积分：参考 Eifan 作为用药积分法。其中 3 分口服泼尼松 1 片，2 分给予 ICS, 1 分吸入  $\beta_2$  受体激动剂或抗组胺药<sup>[8]</sup>。

1.3.2 对比两组患儿治疗前后免疫功能指标 使用流式细胞仪检测 CD4<sup>+</sup>T IFN- $\gamma$ 、IL-4 水平，计算 IFN- $\gamma$ /IL-4 水平。使用全自动生化分析检测两组患儿治疗前后的血清 IgE、EOS 水平。

1.3.3 治疗两组患儿治疗前后的肠道菌群 采集患儿湿粪便

3 g，离心洗涤后检测双歧杆菌、大肠埃希菌、乳杆菌菌落数。

1.3.4 对比两组患儿治疗期间不良反应发生情况 不良反应包括：头晕，口干，嗜睡，口舌发麻等。

### 1.4 统计学方法

SPSS23.0 软件，计数资料频数或百分比表示，卡方检验分析，符合正态分布的计量资料  $\bar{x} \pm s$  表示，独立、配对 t 检验分析，不符合正态分布的计量资料用四分位法表示，非参数秩和检验分析，等级资料使用非参数秩和检验分析， $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 对比症状积分、用药积分

两组患儿治疗后症状、用药积分降低，且联合组与对照组比较有差异 ( $P<0.05$ )。

表 2 对比症状积分、用药积分 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

Table 2 Symptom score and medication score were compared ( $\bar{x} \pm s$ , score)

Groups	n	Symptom score		Medication score	
		Before treatment	Post-treatment	Before treatment	Post-treatment
Combined group	60	3[1,5]	1[0,2]*	2[1,3]	1[1,1]*
Control gorup	60	3[1,6]	2[0,4]*	2[1,3]	1[1,2]*
t/Z	-	1.098	5.123	1.345	4.897
$P$	-	0.786	0.000	0.634	0.000

Note: Compared with before treatment, \* $P<0.05$ , same below.

### 2.2 对比免疫功能指标

治疗后，两组免疫功能指标有明显改善，且联合组与对照组比较有差异， $P<0.05$ 。

### 2.3 治疗肠道菌群

治疗后，两组大肠埃希菌降低，双歧杆菌、乳杆菌升高，且联合组与对照组比较有差异， $P<0.05$ 。

### 2.4 对比不良反应

联合组不良反应发生率 10%(6/60)较对照组 6.67%(4/60)

比较无差异， $P>0.05$ 。

## 3 讨论

近年来，过敏性疾病发病率上升，可能与过早暴露于微生物环境及空气污染加重有关<sup>[9]</sup>。维生素 D 除维持钙平衡、骨代谢外，还调节免疫功能，抗肿瘤、防自身免疫病、提免疫力，关联脑发育、哮喘、精神疾病<sup>[10]</sup>。因此本研究拟通过给予过敏性哮喘患儿维生素 D，改善患儿的治疗效果。

表 3 对比免疫功能指标( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 3 The immune function indexes were compared ( $\bar{x} \pm s$ )

Indexes	Times	Combined group	Control gorup	t/Z	P
IFN- $\gamma$ (%)	Before treatment	15.45 $\pm$ 3.14	15.12 $\pm$ 4.12	0.493	0.623
	Post-treatment	18.98 $\pm$ 3.89*	16.99 $\pm$ 3.56*	2.923	0.004
IL-4(%)	Before treatment	4.78 $\pm$ 0.89	4.84 $\pm$ 0.95	-0.357	0.722
	Post-treatment	3.45 $\pm$ 0.74*	4.10 $\pm$ 0.89*	-4.350	0.000
IFN- $\gamma$ /IL-4(%)	Before treatment	3.67 $\pm$ 0.67	3.74 $\pm$ 0.74	-0.543	0.588
	Post-treatment	5.43 $\pm$ 1.04*	4.34 $\pm$ 0.89*	6.168	0.000
IgE( $\mu$ g/L)	Before treatment	194.56 $\pm$ 28.89	196.71 $\pm$ 31.23	-0.391	0.696
	Post-treatment	113.89 $\pm$ 21.09*	154.34 $\pm$ 25.97*	-9.366	0.000
EOS( $\times 10^9$ )	Before treatment	0.51 $\pm$ 0.12	0.54 $\pm$ 0.11	-1.427	0.156
	Post-treatment	0.31 $\pm$ 0.07*	0.42 $\pm$ 0.11*	-6.535	0.000

表 4 对比肠道菌群( $\bar{x} \pm s, cfu \cdot g$ )  
Table 4 The intestinal flora were compared ( $\bar{x} \pm s, cfu \cdot g$ )

Groups	n	<i>E. coli</i>		<i>Bifidobacterium</i>		<i>Lactobacillus</i>	
		Before treatment	Post-treatment	Before treatment	Post-treatment	Before treatment	Post-treatment
Combined group	60	7.13 $\pm$ 1.56	5.89 $\pm$ 0.89*	7.26 $\pm$ 1.34	8.34 $\pm$ 1.89*	7.05 $\pm$ 0.99	8.98 $\pm$ 1.45*
Control gorup	60	7.20 $\pm$ 1.64	6.45 $\pm$ 1.23*	7.34 $\pm$ 1.38	7.34 $\pm$ 1.45*	7.09 $\pm$ 1.23	7.99 $\pm$ 0.99*
t/Z	-	-0.240	-2.857	-0.322	3.252	-0.196	4.368
P	-	0.811	0.005	0.748	0.001	0.845	0.000

治疗后, 两组的 IFN- $\gamma$ 、IFN- $\gamma$ /IL-4 明显升高, IL-4、IgE、EOS 明显降低, 且联合组明显较对照组变化幅度高, 表明联合组的免疫功能指标明显改善, 可能是由于维生素 D 缺乏时, 机体调节 T 细胞的功能会降低, 打破 Th1/Th2 平衡, 导致机体出现过敏性哮喘<sup>[1]</sup>。维生素 D3 抑制 T1 细胞分化, 减少 IL-4 产生, 尤其在 Th1 分化初期, 抑制气道嗜酸性粒细胞和 Th1 细胞分化, 进而强烈抑制 IL-4<sup>[2]</sup>。过敏性疾病标志为 IgE、EOS 升高, IL-4 诱导其产生。维生素 D 辅助治疗儿童哮喘可能通过降低 IL-4, 改善免疫功能, 从而降低 IgE。治疗后, 两组大肠埃希菌明显降低, 双歧杆菌、乳杆菌明显升高, 且联合组变化幅度明显较对照组高, 双歧杆菌、乳杆菌调节 Th1/Th2 平衡, 抑制 CD4<sup>+</sup>T 细胞, 减少 INF- $\gamma$ 、IL-4, 通过 Toll 样受体促 IL-10 产生, 调节 T 细胞分化, 维持免疫平衡<sup>[3]</sup>。双歧杆菌及其肽聚糖影响树突状细胞成熟, 促其分泌细胞因子, 改变 Th2 优势, 纠正免疫平衡<sup>[4]</sup>。维生素 D 维持肠道稳态, 其活性促进有益菌如乳杆菌、双歧杆菌增长, 抑制大肠埃希菌等致病菌<sup>[5]</sup>, 从而进一步改善患儿的机体免疫功能, 促进患儿临床症状的改善。本文发现, 治疗后, 两组患儿症状、用药积分降低, 且联合组与对照组比较有差异, 表明加入维生素 D 后, 过敏性哮喘患儿的临床症状得到了明显改善, 可能是加用维生素 D 可改善免疫、肠道菌群, 缓解患儿症状。它还能抑制 TGF- $\beta$ /Smad 通路, 减少气道成纤维细胞蛋白表达, 抑制气道重塑。联合组不良反应发生率较对照组无差异, 表明加用维生素 D 后未明显增加不良反应, 可用于过敏性哮喘患儿的治疗。

总之, 维生素 D 辅助治疗可明显改善儿童过敏性哮喘的临床疗效, 可能与其改善患儿的免疫功能、肠道菌群有关。

#### 参考文献 (References)

- [1] Caminati M, Buhl R, Corren J, et al. Tezepelumab in patients with allergic and eosinophilic asthma[J]. Allergy, 2024, 79(5): 1134-1145.
- [2] Kelly G, Idubor OI, Binney S, et al. The Impact of Climate Change on Asthma and Allergic-Immunologic Disease [J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2023, 23(8): 453-461.
- [3] Qiu YY, Tu LQ, Chen M. Prevalence of asthma and allergic rhinitis in children exposed to pets: a meta-analysis [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2024, 281(4): 1651-1657.
- [4] Licari A, Magri P, De Silvestri A, et al. Epidemiology of Allergic Rhinitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2023, 11(8): 2547-2556.
- [5] 吴嘉婴, 洪建国. 儿童支气管哮喘诊断和防治指南(2016 年版)更新要点[J]. 世界临床药物, 2018, 39(8): 512-517.
- [6] 皇惠杰, 向莉, 侯晓玲, 等. 奥马珠单抗治疗儿童过敏性哮喘的临床疗效观察[J]. 北京医学, 2023, 45(1): 47-51.
- [7] 钟志娟, 王灵, 冯小伟, 等. 奥马珠单抗对儿童难治性过敏性哮喘伴鼻窦炎的疗效及其外周血 tIgE 和 EOS 计数的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(4): 469-473.
- [8] 杨瑾禹, 丁圣刚, 张素丽, 等. 标准化变应原皮下特异性免疫治疗对单一与多重过敏性哮喘儿童的疗效对比 [J]. 安徽医科大学学报, 2023, 058(7): 1200-1204.
- [9] Cardenas A, Fadadu RP, Koppelman GH. Epigenome-wide association studies of allergic disease and the environment [J]. J Allergy Clin Immunol, 2023, 152(3): 582-590. (下转第 4323 页)

素的一个主要限速酶,前列腺素会导致血管强烈收缩,引起痛经,因此推测子宫腺肌病患者的血清 COX-2 水平明显升高; TGF- $\beta$ 1 在子宫内膜上表达明显升高,活化机体的血管内皮生长因子,形成子宫腺肌病<sup>[12]</sup>。ROC 曲线表明,EMI 平均厚度、形态、TGF- $\beta$ 1、COX-2、血流指数及以上指标联合对子宫腺肌病均有较好的诊断价值,但指标联合对子宫腺肌病的 AUC 面积较其他指标大,可用于子宫腺肌病诊断。本研究仍有一定局限性,本研究为回顾性分析,研究对象筛选中可能存在一定偏倚,希望未来可通过前瞻性、多中心研究分析获取更为完整、全面的 EMI 参数,为子宫腺肌病检查提供更为具体、详细的方案。

总之,EMI 超声参数联合血清 TGF- $\beta$ 1、COX-2 可诊断子宫腺肌病。

#### 参考文献(References)

- [1] Moldassarina RS. Modern view on the diagnostics and treatment of adenomyosis[J]. Arch Gynecol Obstet, 2023, 308(1): 171-181.
- [2] Habiba M, Guo SW, Benagiano G. Are Adenomyosis and Endometriosis Phenotypes of the Same Disease Process? [J]. Biomolecules, 2023, 14(1): 32.
- [3] Liu Z, Guo Y, Pan X, et al. Histopathological characteristics of adenomyosis: structure and microstructure [J]. Histol Histopathol, 2023, 38(10): 1099-1107.
- [4] Komatsu H, Taniguchi F, Harada T. Impact of adenomyosis on perinatal outcomes: a large cohort study (JSOG database)[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2023, 23(1): 579.
- [5] 张晓颖,何源哈达,王静媛,等.子宫腺肌病患者子宫内膜组织中环氧合酶 2 和 $\beta$ - 连环蛋白表达水平及其与痛经的关系[J].吉林大学学报(医学版), 2023, 49(6): 1539-1546.
- [6] 张慧鹏,崔秀红,张丽,等.子宫腺肌病患者血清糖类抗原 125、转化生长因子 - $\beta$ 1 变化及意义 [J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50(10): 1225-1228.
- [7] 冷金花.子宫腺肌病诊治中国专家共识[J].中华妇产科杂志, 2020, 55(6): 376-383.
- [8] Duong V, Muruganandan S. Ultrasound Elastography as a Promising New Approach to Optimize Diagnostic Yield of Pleural Biopsy[J]. Ann Am Thorac Soc, 2023, 20(9): 1233-1234.
- [9] Moawad G, Youssef Y, Fruscalzo A, et al. The Present and the Future of Medical Therapies for Adenomyosis: A Narrative Review[J]. J Clin Med, 2023, 12(19): 6130.
- [10] 王小兰,李梅,冒韵东.三维阴道超声子宫内膜-肌层交界区指标预测子宫腺肌病辅助生殖妊娠结局效果 [J]. 中国计划生育学杂志, 2023, 31(9): 2142-2146.
- [11] Ren Q, Yuan M, Wang G. Role of ultrasonography in the evaluation of disease severity and treatment efficacy in adenomyosis [J]. Arch Gynecol Obstet, 2024, 309(2): 363-371.
- [12] Zhai J, Vannuccini S, Petraglia F, et al. Adenomyosis: Mechanisms and Pathogenesis[J]. Semin Reprod Med, 2020, 38(2-03): 129-143.
- [10] Carlberg C, Raczky M, Zawrotna N. Vitamin D: A master example of nutrigenomics. Redox Biol, 2023, 62: 102695.
- [11] Kim M, Brustad N, Ali M, et al. Maternal vitamin D-related metabolome and offspring risk of asthma outcomes[J]. J Allergy Clin Immunol, 2023, 152(6): 1646-1657.
- [12] Sharma S, Garg M. Investigating the role of vitamin D in asthma[J]. Elife, 2024, 13: e97031.
- [13] Zhang Q, Zhao Q, Li T, et al. Lactobacillus plantarum-derived indole-3-lactic acid ameliorates colorectal tumorigenesis via epigenetic regulation of CD8<sup>+</sup>T cell immunity [J]. Cell Metab, 2023, 35(6): 943-960.
- [14] Gavzy SJ, Kensiski A, Lee ZL, et al. Bifidobacterium mechanisms of immune modulation and tolerance [J]. Gut Microbes, 2023, 15 (2): 2291164.
- [15] 黄丽云,苏志红,陈秋香.婴儿早期补充维生素 D 对生长发育及肠道菌群构成的影响[J].临床医学工程, 2023, 30(9): 1229-1230.

(上接第 4290 页)