

维生素D与儿童重症手足口病关联性的研究进展

龙文英

四川大学华西第二医院 四川成都 610041

摘要: 重症手足口病(HFMD)病情进展快、病死率高,严重威胁儿童的健康。维生素D是一种脂溶性维生素,主要作用是调节人体的钙磷代谢,其缺乏与HFMD病情严重程度具有相关性。通过维生素D及其相关受体改变与儿童HFMD关联性的研究进展进行综述。本文的结果提示儿童VD与手足口病重症化相关,希望这能成为临床工作者认识儿童手足口病的补充和参考。

关键词: 重症手足口病; 维生素D; 相关性

引言:

手足口病(HFMD)是5岁以下儿童中常见的较温和的自限性传染性疾病,病原主要为A组肠道病毒(EV-A)中的CV-A2-8, 10, 12, 14, 16, EV-A71, 76, 89-92等型别,偶有B组肠道病毒(EV-B)报道。临床以伴或不伴发热,手、足、口、臀等部位丘疹或斑丘疹,口腔疱疹为主要表现。如无并发症,多数患者几天后即自愈,少数病例会迅速进展为神经系统并发症,如脑脊髓炎、无菌性脑膜炎、急性弛缓性麻痹,甚至是脑干脑炎,部分危重症患者会因自主性神经失调、肺水肿及心肌损伤而死亡。

一、维生素D的生物学特性

维生素D是一种脂溶性的维生素,在紫外线辐射的作用下,可以在皮肤上合成。在肝脏中,维生素D经过第一次羟基化后会生成25羟维生素D₂[25(OH)D], 25(OH)D生物活性稳定。因此25(OH)D也是目前临床上最常见的一种检测指标。在肾脏中,维生素D发生二次羟基化,生成1, 25(OH)₂D, 2, 25(OH)₂D。维D是一种能反应孩子的营养状态的指示剂,过去常被用于评价孩子的骨骼生长发育,但最近的研究表明Vitamin D的缺乏与孩子的各种传染性疾病密切相关。此外,维D具有维护粘膜屏障完整和调控免疫功能的作用,维D缺乏会使机体更容易受到病毒感染。

二、维生素D缺乏能够作为重症HFMD的危险因素

维生素D是儿童生长发育必不可少的一种维生素,其缺乏对儿童各系统发育、病毒感染和病毒感染均有显著影响。一项对轻、重及危重症HFMD患儿进行的前瞻性观察研究,共纳入89例HFMD患儿(52例重症,37例危重症),以及59名正常儿童,结果显示,与轻症及危重症患儿相比,危重症HFMD患儿体内的维生素D含量显著低于轻症及危重症患儿($P<0.05$),维生素D含量越低,说明疾病的严重程度及死亡的危险就越高,更有可能出现脑炎、肺水肿、循环衰竭等并发症。Logistic回

归分析显示,在重度HFMD儿童中,维生素D的缺乏是其14天死亡的一个独立风险因子。近年多项相关研究表明,在HFMD危重儿童中,维生素D含量显著下降,且与病情严重程度和预后成反比。一些学者用对206例HFMD儿童和94例健康儿童维生素D、血清循环DNA(cfDNA)、心肌酶谱水平变化及心电图检查,计算出QT间期离散度(QTcd),并对其与心肌损害之间的关系进行分析。结果发现,维生素D水平与cfDNA、心肌酶学指标及QTcd都呈现出负相关($P<0.05$),可以将维生素D水平作为对重度HFMD儿童继发心肌损害预警机制的补充,为临床诊断、病情评估及治疗提供参考^[1]。维生素D水平可以将轻症、双重度HFMD儿童区分开来,这也是导致心肌损伤、脑炎、肺水肿等严重并发症发生的高危因素,可以帮助临床医生对儿童进行早期监测和干预,减少危重症的发生率和儿童病死率。已有研究显示,在肝炎的治疗中,补充维生素D可以显著地减少病毒的含量,但其能否防治HFMD尚不清楚。因此,迫切需要对同一类型的儿童人群进行维生素D补充,以治疗严重的HFMD。

三、维生素D和VDR参与HFMD的机制

低龄是重症HFMD发生的危险因素之一,主要原因可能与以下几个因素有关:①小于1岁的儿童主要是母乳喂养,母乳包含免疫物质、免疫调节因子、炎性因子以及母体来源的抗体,母乳能促进婴儿及低龄儿童的肠道系统抵抗外来病毒的入侵,既往有研究表明母乳对于抵抗HFMD的进展是保护性因素;②大龄儿童参与户外或室内聚集活动较多,增加了暴露或感染的机会,导致发病率升高;③3岁以下儿童免疫系统功能不成熟,显性感染及进展为重症的机会增加。此外,相关研究还发现男性重症占比高,与本研究结果一致,可能与本病有性别倾向性密切相关。但另有研究显示女性是发展为重症的独立风险因素。随后本研究对手足口病患儿的家庭特征进行了初步分析^[2]。重症入院时最常见的临床症状为反复高热、恶心、呕吐、易惊、精神不振、肢体抖动,

实验室检查可有WBC升高、血糖高。发热超过3d为病情恶化的风险因素, 温度超过37.5℃是重症手足口的危险因素。

有研究结果显示: 重症患儿平均发热天数为4.51d, 平均最高温度39.11℃, 单因素回归分析, 热程长、高热是进展为重症的风险因素。另外, 临床上对于疱疹首发部位的确定是本病诊断的一个重要依据。口首发为重症的危险因素, 可能口首发较隐匿, 不容易被发现, 导致病情延误。轻症常见疱疹及混合型出疹, 重症病例出疹少及口腔疱疹, 出疹通常为斑丘疹。本研究显示: 不论轻症还是重症, 均以斑丘疹为主, 其次为混合疹, 单纯的水泡疹占比则极低, 可能是因病例数较少, 存在误差, 导致结果与之前研究并不一致, 斑丘疹则与病情进展明显相关, 然而对进展到第3期及第4期的重症病例显示, 皮疹增多对于病情进展是保护性因素^[3]。有研究指出, HFV感染宿主后, 通过与宿主咽喉和小肠上皮细胞上的受体结合, 在宿主细胞中进行装配和增殖, 并将其释放到血液中, 传播至神经、呼吸、循环等多个系统, 引起相关组织、脏器的炎症反应。HFMD是一种严重危害人类健康的严重疾病, 其发病机理与病理性免疫反应及炎症因子风暴密切相关。VD是一种重要的免疫性疾病, VD与其下游的受体在机体免疫系统中起着非常关键的调控作用。

研究结果发现, 重症患儿多发生于低教育家庭, 孩子数量较多, 患儿由祖父母照顾, 照看者受教育年限不超过9年, 易出现病情延误, 错过早期阻断脑炎进展的时机, 导致死亡。对于重症及死亡病例, 照顾者的受教育年限过低是手足口病重症的危险因素。患儿由父母照顾, 照看者受教育年限大于9年是保护性因素^[4]。2008~2012年, 我国监测数据显示, HFMD病原学主要为EV-A71 (40%) 及CV-A16 (40%), 其中超过90%的重症及死亡病例由EV-A71引起, 10%由其他类型肠道病毒引起。2012年后, 甚至更早, 我国部分地区及其他国家CV-A6及CV-A10超越EV-A71及CV-A16成为肠道病毒的优势毒株, 引起HFMD轻、重及死亡病例。本研究中17例重症病例均于2009~2017年间收集, EV-A71占比(70.6%)最高。2016年, 我国开始推广EV-A71灭活疫苗, EV-A71感染病例及重症病例数大幅下降, 同时公众对HFMD警觉性增加, 使该病在早期阶段即被发现并治疗, 重症病例数锐减^[5]。有研究指出, 2019年采集的病例病原学检测均为EV-A16, 与当年流行株一致, 2020年受公共卫生事件影响, 人群聚集、流动性减少, 全民戴口罩, 勤洗手, 显著降低了手足口病的发病率, 同时早发现、早治疗, 重症病例数锐减, 因此未收集到病例。

HFMD病毒在进入人体之后, 会与其受体结合, 然后进入到细胞中。在感染的早期, 病毒会在儿童的口腔和肠道等部位的淋巴结中进行大量的复制和增殖, 当它

达到一定的数量之后, 就会被释放到血液中。病毒会通过血液循环来侵袭儿童的各个靶器官(皮肤、粘膜、心脏)。肝等)而导致相应的临床表现。我们前期研究发现, HFMD患儿外周血中Th1/Th2、Th17/Treg亚群比例增高, 免疫紊乱, 血清中IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 、IFN- γ 等细胞因子显著增高, 并随疾病进展逐渐增高, 提示HFMDs患者可能存在免疫失衡及与病毒感染相关的炎症反应。因此, 我们推测, 在重度HFMD发病过程中, 免疫调控系统的失调与炎症因子的释放可能起到了关键作用。维生素D是人类必须的甾类化合物, 它的活化形式可与多种免疫细胞(如单核, 巨噬, B淋巴细胞)上的VDR结合而活化; T淋巴细胞、树突状细胞等, 其中维生素D作为一种重要的免疫调节因子, 可调控天然免疫和获得性免疫, 在炎症反应中起到关键的调控作用^[6]。研究表明, VDR基因多态性和DNA甲基化改变都会对维生素D水平产生影响, 是导致维生素D缺乏的重要原因。维生素D水平、VDR蛋白表达及活性的下降与HFMD的病情密切相关, 是引起HFMD的一个危险因素。

维生素D(VDR)水平、VDR表达及活性下降是严重HFMD的重要危险因素, 但VDR在其中的作用及机制尚不清楚。然而, VitaminD在严重HFMD中的作用机理尚不明确, 亟待开展更大规模的基础和临床试验, 明确VitaminD与严重HFMD的相关性, 开展VitaminD在严重HFMD中的防治作用和作用的研究, 为其早期诊治和预防提供新的思路。

参考文献:

- [1]曲美玲, 夏洽群, 孙美慧.手足口病患儿中血清维生素D的检测研究[J].International Infections Diseases (ElectronicEdition), 2020, 9 (01): 99.
- [2]宋鹤, 张玉凤, 邓慧玲, 王军, 徐鹏飞, 李亚萍, 袁娟, 刘瑞清, 唐甜甜.血清25-羟基维生素D水平与肠道病毒71型手足口病患儿重症化的关联性[J].中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2020, 14 (01): 40-45.
- [3]黄树平.重症手足口病患儿血清1, 25双羟维生素D表达变化及其临床价值探讨[J].中国卫生检验杂志, 2019, 29 (24): 3000-3002.
- [4]卢小蕴, 夏巧湘, 陈冰蓉, 季鲜丽.血清细胞因子及维生素D水平对手足口病患儿临床预后的影响分析[J].中国地方病防治杂志, 2019, 34 (06): 699-700.
- [5]吉才润, 邱成英, 邓颖云, 匡晓玲, 吉晓理, 蔡祥, 雷智贤.手足口病患儿血清25-羟维生素D水平的临床意义及预后影响[J].中国实验诊断学, 2019, 23 (10): 1688-1692.
- [6]李雪红, 宋春兰, 郭彩丽, 单照茜, 李利平, 成怡冰.维生素D水平与重症手足口病患儿脑神经损伤的关系[J].中国实用神经疾病杂志, 2020, 23 (02): 135-139.