

## 论著·临床研究

# 早期补充维生素D对早产儿感染性疾病 IL-2、IL-4及免疫球蛋白的影响\*

刘艳平<sup>1</sup>,张丽萍<sup>2</sup>

(1. 河北省沧州市人民医院新生儿科,河北沧州 061000;2. 沧州医学高等专科学校,河北沧州 061000)

**摘要:**目的 探究早期补充维生素D对感染性疾病早产儿白细胞介素(IL)-2、IL-4及免疫球蛋白水平的影响。**方法** 选择该院收治的66例伴有感染性疾病的早产儿为研究对象,按随机数字表法将其分为观察组(37例)和对照组(29例)。对照组给予常规抗感染治疗的同时采用早产儿奶粉进行喂养,观察组则在此基础上于出生后第3天给予维生素D。对比两组早产儿在治疗期间的血清25-(OH)D、IL-2、IL-4水平和免疫球蛋白水平。**结果** 治疗前,两组早产儿的血清25-(OH)D水平及IL-2、IL-4水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),治疗4、12d后,观察组的血清25-(OH)D及IL-2水平均明显高于对照组,IL-4水平明显低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。而两组早产儿的IgA、IgM和IgG水平在治疗前、治疗4、12d后均未见明显差异( $P>0.05$ )。同时在治疗期间,两组早产儿也均未出现明显不良反应,临床用药安全可靠。**结论** 通过早期补充维生素D能够有效提高伴有感染性疾病早产儿的血清25-(OH)D、IL-2水平,降低IL-4水平,在一定程度上提高其免疫抵抗能力,但对其体液免疫中免疫球蛋白水平的影响尚未得到有效证实。

**关键词:**维生素D; 早产儿; 感染性疾病; 白细胞介素; 免疫球蛋白**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2018.04.011**中图法分类号:**R722.6**文章编号:**1673-4130(2018)04-0422-04**文献标识码:**A

## The effects of early vitamin D supplementation on IL-2, IL-4 and immunoglobulin in premature infants with infectious diseases\*

LIU Yanping<sup>1</sup>, ZHANG Liping<sup>2</sup>

(1. Department of Newborn, People's Hospital of Changzhou, Changzhou, Hebei 061000, China;

2. Changzhou Medical College, Changzhou, Hebei 061000, China)

**Abstract: Objective** To research the effects of early vitamin D supplementation on interleukin-2(IL-2), IL-4 and immunoglobulin in premature infants with infectious diseases. **Methods** A total of 66 patients with infectious diseases in our hospital were selected for this study. According to the random number table method, they were divided into the observation group(37 cases) and the control group(29 cases). Patients in the control group were given conventional anti infection treatment while feeding powdered formulas, on this basis, patients in the observation group were given vitamin D from the third day after birth. Compared the serum levels of 25-(OH) D, IL-2, IL-4 and immunoglobulin between the two groups during the treatment period. **Results** Before treatment, there were no significant differences in serum 25-(OH) D and IL-2, IL-4 levels between the two groups( $P>0.05$ ). After the treatment of 4 d and 12 d, the serum levels of 25-(OH) D and IL-2, in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the IL-4 was significantly lower than that in the control group, the difference was statistically significant( $P<0.05$ ). There were no significant differences in IgA, IgM and IgG levels between the two groups of preterm infants before treatment and after the treatment of 4 d and 12 d( $P>0.05$ ). At the same time, the premature infants in two groups also did not appear obvious adverse reactions during the treatment period, the clinical medication was safe and reliable. **Conclusion** For premature infants with infectious diseases, early vitamin D supplementation could effectively improve the levels of serum 25-(OH) D and IL-2, reduce the level of IL-4, so that the immune resistance has

\* 基金项目:河北省沧州市科技支撑项目(1213139ZD)。

作者简介:刘艳平,女,副主任医师,主要从事新生儿疾病诊治方向研究。

本文引用格式:刘艳平,张丽萍.早期补充维生素D对早产儿感染性疾病的IL-2、IL-4及免疫球蛋白的影响[J].国际检验医学杂志,2018,39(4):422-425.

been significantly improved, to ensure the clinical efficacy of anti infective treatment is very favorable. The early vitamin D supplementation on the humoral immune globulin level has not been effectively confirmed.

**Key words:** vitamin D; premature; infectious disease; interleukin; immunoglobulin

早产儿通常是指胎龄小于 37 周的新生儿,临床研究发现,多数早产儿由于母体提供的维生素 D 有限,其出生后严重缺乏维生素 D<sup>[1-2]</sup>,机体免疫力较差,加上各系统器官发育并不健全完善,出生后极易出现感染性疾病,对其早期的生长发育造成严重影响,严重时甚至会危及生命<sup>[3]</sup>。针对这一情况,本院在抗感染治疗伴有感染性疾病早产儿的基础上,及时补充维生素 D,取得了较为满意的临床效果。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 以 2014 年 2 月至 2016 年 11 月在沧州市人民医院新生儿科进行住院治疗的 66 例伴有感染性疾病的早产儿为研究对象,所有早产儿的胎龄均小于 37 周,均于出生 3 d 内出现感染性疾病,其中上呼吸道感染 28 例,肺部感染 21 例,皮肤感染 10 例,其他类型感染 7 例,排除伴有先天性或代谢性疾病者。本研究得到本院伦理委员会审核批准,以及所有早产儿家属知情同意后开始进行,按随机数字表法将其分为观察组(37 例)和对照组(29 例),其中观察组中男性早产儿 20 例,女性 17 例,胎龄为 30~37 周,平均胎龄为(32.48±4.21)周,出生体质量为 1 143~2 417 g,平均出生体质量为(1 764.42±346.27)g;而在对照组中,男、女比例为 14:15,胎龄 29~37 周,平均胎龄为(32.29±4.06)周,出生体质量为 1 204~2 389 g,平均出生体质量为(1 748.29±331.78)g。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 对照组早产儿给予常规抗感染治疗,同时给予早产儿奶粉(由美国雅培公司生产)进行喂养。观察组则在上述基础上于出生后第 3 天开始口服维生素 D,批准文号为国药准字 H35021450,生产企业为国药控股星鲨制药(厦门)有限公司,规格为每粒 400 U,每日 1 粒,连续服用 12 d。期间对两组早产儿进行密切观察,重点观察是否有中毒、水肿、皮肤瘙痒、发热、头痛、呕吐、腹泻、便秘等症状出现,对于出现上述症状者,立即给予对症处理。

**1.2.2 检测方法** 于治疗前(出生后第 2 天)、治疗 4 d 后(出生后第 6 天)及治疗 12 d 后(出生后第 14 天)3 个时间点对两组早产儿的血清 25-(OH) D、血清细胞白细胞介素(IL)水平(包括 IL-2、IL-4)和免疫球蛋白(主要是 IgA、IgM 和 IgG)进行检测。抽取各组早产儿的空腹静脉血 5 mL,室温环境下放置 2~4 h,待其充分凝血析出血清后,3 000 r/min 离心 5 min 分离血清,之后将分离出的血清标本放置于-20 ℃的环境

下保存待测。采用酶联免疫分析法对血清标本的 25-(OH) D、IL-2 和 IL-4 水平进行测定,血清 25-(OH) D 检测试剂盒由美国 IDS LTD 公司提供,IL-2、IL-4 检测试剂盒由美国 BD 公司提供,酶标仪型号为 EL×800 型酶标仪,由美国 BIO-TEK 公司提供。同时通过测定肝功能获得血清球蛋白总量,采用免疫比浊法对血清 IgA、IgM 和 IgG 进行测定,试剂盒由上海科华生物工程股份有限公司提供。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS20.0 统计学软件进行数据处理及统计学分析,呈正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 两组早产儿血清 25-(OH) D 水平变化** 治疗前,两组早产儿的血清 25-(OH) D 水平比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。治疗 4 d 后和治疗 12 d 后,观察组的血清 25-(OH) D 水平逐渐上升,均明显高于治疗前,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。观察组在治疗 4 d 后和治疗 12 d 后的血清 25-(OH) D 水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义(*P* < 0.05),见表 1。

表 1 两组早产儿的血清 25-(OH) D 水平比较( $\bar{x} \pm s$ , nmol/L)

| 组别       | <i>n</i> | 治疗前        | 治疗 4 d 后    | 治疗 12 d 后   |
|----------|----------|------------|-------------|-------------|
| 观察组      | 37       | 23.74±4.19 | 29.41±6.11* | 33.47±7.26* |
| 对照组      | 29       | 23.67±4.24 | 24.04±4.56  | 23.92±4.68  |
| <i>t</i> |          | 0.067 0    | 3.946 8     | 6.147 8     |
| <i>P</i> |          | 0.946 8    | 0.000 2     | 0.000 0     |

注:与观察组治疗前比较,\* *P* < 0.05

**2.2 两组早产儿的血清 IL 水平** 治疗前,两组早产儿的 IL-2、IL-4 水平差异无统计学意义(*P* > 0.05)。在治疗 4、12 d 后,观察组的 IL-2 水平均明显高于治疗前,IL-4 水平均明显低于治疗前,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。观察组在治疗 4、12 d 后的 IL-2、IL-4 水平与对照组比较,差异有统计学意义(*P* < 0.05),见表 2。

**2.3 两组早产儿的免疫球蛋白水平** 治疗前、治疗 4 d 后和治疗 12 d 后,两组早产儿的 IgA、IgM 和 IgG 水平比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 3。

**2.4 治疗期间早产儿的用药安全性分析** 治疗期间,仅在观察组中有 1 例早产儿出现便秘,经对症处理后症状明显缓解。两组早产儿均未见肝肾功能异

常、血液系统病变及明显药物不良反应,临床用药较

为安全。

表2 两组早产儿的IL-2、IL-4水平对比( $\bar{x} \pm s$ , pg/L)

| 组别  | n  | IL-2      |            |            | IL-4       |             |             |
|-----|----|-----------|------------|------------|------------|-------------|-------------|
|     |    | 治疗前       | 治疗4 d后     | 治疗12 d后    | 治疗前        | 治疗4 d后      | 治疗12 d后     |
| 观察组 | 37 | 3.12±0.83 | 3.94±1.15* | 4.88±1.32* | 27.12±3.85 | 23.83±3.14* | 18.42±2.29* |
| 对照组 | 29 | 3.14±0.79 | 3.21±0.81  | 3.37±0.88  | 27.33±3.49 | 27.81±3.38  | 27.54±3.31  |
| t   |    | 0.099 2   | 2.898 9    | 5.301 5    | 0.229 0    | 4.942 0     | 13.214 9    |
| P   |    | 0.921 3   | 0.005 1    | 0.000 0    | 0.819 6    | 0.000 0     | 0.000 0     |

注:与治疗前比较,\*  $P < 0.05$

表3 两组早产儿的免疫球蛋白水平比较( $\bar{x} \pm s$ , g/L)

| 组别  | n  | IgA         |             |             | IgM         |             |             | IgG         |             |             |
|-----|----|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|     |    | 治疗前         | 治疗4 d后      | 治疗12 d后     | 治疗前         | 治疗4 d后      | 治疗12 d后     | 治疗前         | 治疗4 d后      | 治疗12 d后     |
| 观察组 | 37 | 0.059±0.013 | 0.065±0.014 | 0.068±0.015 | 0.213±0.037 | 0.228±0.041 | 0.234±0.043 | 7.683±1.274 | 7.725±1.349 | 7.736±1.311 |
| 对照组 | 29 | 0.056±0.011 | 0.063±0.009 | 0.066±0.012 | 0.219±0.034 | 0.224±0.035 | 0.226±0.037 | 7.697±1.258 | 7.708±1.284 | 7.711±1.276 |
| t   |    | 0.994 3     | 0.668 1     | 0.585 7     | 0.677 3     | 0.419 0     | 0.7968      | 0.044 6     | 0.051 9     | 0.077 8     |
| P   |    | 0.323 8     | 0.506 5     | 0.560 1     | 0.500 7     | 0.676 6     | 0.4285      | 0.964 6     | 0.958 8     | 0.077 8     |

### 3 讨 论

维生素D作为维持人体健康的必要物质之一,除了能对钙磷代谢进行调节以外,还能够对多种细胞的生长和分化起到积极作用<sup>[4-6]</sup>,在机体代谢和免疫调节中发挥着重要作用。早产儿由于在母体内时间明显短于足月儿,其接受母体提供的营养物质并不充足,母体为其提供的维生素D有限<sup>[7]</sup>,在出生后往往会出现维生素D严重匮乏,造成其机体免疫抵抗能力较差,同时由于各系统器官并未发育健全等因素,出生后极易出现感染性疾病,严重影响其早期的生长发育<sup>[8-9]</sup>。

血清25-(OH)D水平作为维生素D的活性代谢产物,通过测定血清25-(OH)D水平,能够比较直观地体现维生素D的营养状况<sup>[10]</sup>。本研究结果发现,治疗前,两组早产儿的血清25-(OH)D水平明显偏低,而随着维生素D的及时补充,早产儿的血清25-(OH)D水平呈逐渐上升趋势,而未给予维生素D补充的早产儿,其血清25-(OH)D水平则并未见明显变化。这一结果表明,早期维生素D的补充,能够明显提高其血清25-(OH)D水平。

IL-2在机体内能够介导特异性免疫应答,在一定程度上体现了机体免疫的应答能力<sup>[11]</sup>。而IL-4是介导机体自主免疫的细胞因子和重要的炎性递质之一,能够在一定程度上诱导T细胞和B细胞的活化增殖<sup>[12]</sup>,促进感染和相关炎症反应的发生,且与感染严重程度呈正相关。对于伴有感染性疾病的早产儿,其机体免疫功能较为混乱,临床表现为IL-2水平偏低,IL-4异常升高,导致早产儿的T细胞及自然杀伤

(NK)细胞的增殖和活性受到抑制,B细胞抗体分泌明显减少,从而使其机体免疫功能大幅度降低,形成恶性循环<sup>[13-15]</sup>。相关研究结果显示,通过补充维生素D,进入机体后转化为25-(OH)D,参与到免疫调节过程中,对单核/巨噬细胞或调节被激活的T细胞进行刺激<sup>[16]</sup>,促进IL-2的分泌和产生,并在一定程度上抑制了IL-4的分泌,对于IL-2、IL-4水平具有一定的调节作用<sup>[17]</sup>。本研究显示,在未给予维生素D之前,两组早产儿的IL-2、IL-4水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),随着维生素D的补充,给予维生素D的早产儿IL-2水平明显升高,IL-4水平明显降低,两组早产儿在治疗4、12 d后的IL-2、IL-4水平差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。综合上述结果,早期维生素D的补充,能够提高其血清25-(OH)D水平,促使其IL-2、IL-4水平逐渐恢复正常。

此外,研究结果还显示,在治疗前、治疗4、12 d后,给予维生素D的早产儿和未给予维生素D的早产儿,其IgA、IgM和IgG水平并未见明显差异。分析原因,可能是由于维生素D主要是对细胞免疫造成影响,而B细胞内未见维生素受体,因此对体液免疫的影响较小<sup>[18-19]</sup>。加之早产儿机体免疫功能低下,免疫球蛋白水平受众多因素影响,仅通过早期短时间补充维生素D难以对其实体液免疫功能进行调节<sup>[20]</sup>。因此,针对维生素D对伴有感染性疾病早产儿的影响,有必要进行进一步的深入探究。

综上所述,通过早期补充维生素D能够有效提高伴有感染性疾病早产儿的血清25-(OH)D、IL-2水平,降低IL-4水平,在一定程度上提高其免疫抵抗能

力,补充维生素 D 能够保证对伴有感染性疾病早产儿抗感染的疗效,预防感染再次发生,但对其体液免疫中免疫球蛋白水平的影响尚未得到有效证实,需进一步深入研究。

## 参考文献

- [1] 曲建平,仰曙芬,陈桂梅,等. 小儿反复呼吸道感染与维生素 D 缺乏亚临床状态的关系研究[J]. 中国实用医药, 2016, 11(24): 85-86.
- [2] 王晨,禹松林,王丹华. 新生儿维生素 D 水平及其相关因素[J]. 中国新生儿科杂志, 2015, 30(4): 241-245.
- [3] 徐颂周. 105 例早产儿早期补充维生素 D 对 IL-2 和免疫球蛋白的影响[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(3): 379-381.
- [4] FINKEN M J, SCHREVEL M, HOUWING-DUISTERMAAT J J, et al. Vitamin D receptor polymorphisms and growth until adulthood after very premature birth[J]. J Bone Miner Metab, 2016, 34(5): 564-570.
- [5] 张环,马晓花,陈彤,等. 口服维生素 D 对早产儿 IL-2 及 IgG, IgA, IgM 水平的影响[J]. 海南医学, 2015, 26(17): 2533-2535.
- [6] 滕志丽,贾艳芳,蒋艳纯,等. 185 例新生儿血清钙、磷、碱性磷酸酶与维生素 D 状况研究[J]. 重庆医学, 2017, 46(3): 387-389.
- [7] 张华,詹海梁. 小儿反复呼吸道感染与体内维生素 D 营养水平的关系[J]. 当代临床医刊, 2016, 29(1): 1889.
- [8] 余志婉,徐碧红,薛立军,等. 维生素 D 对反复呼吸道感染儿童的免疫调节作用[J]. 儿科药学杂志, 2014, 23(1): 24-27.
- [9] HANSON C, LYDEN E, NELSON A, et al. Response of vitamin D binding protein and free vitamin D concentrations to vitamin D supplementation in hospitalized premature infants[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2015, 28(9/10): 1107-1114.
- [10] 缪美华,邵雪君,朱宏,等. 婴儿血清 25 羟维生素 D 水平与呼吸道病原易感关系研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2014, 29(3): 226-230.
- [11] 尹成敏,时庆康. 早期补充维生素 D 对早产儿免疫球蛋白和 IL-2 的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(9): 157-159.
- [12] 么焕新,柴颖,张永敬,等. 维生素 D 治疗对 2 型糖尿病合并呼吸道感染患者细胞免疫功能的影响研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 20(1): 30-32.
- [13] SARAF R, MORTON S M, CAMARGO C A, et al. Global summary of maternal and newborn vitamin D status-a systematic review[J]. Matern Child Nutr, 2016, 12(4): 647-668.
- [14] 杨海红,刘艳,罗列芳,等. 婴幼儿期反复呼吸道感染与维生素 D 缺乏性佝偻病的关系研究[J]. 吉林医学, 2016, 37(8): 1978-1980.
- [15] ONWUNEME C, DIYA B, UDUMA O, et al. Correction of vitamin D deficiency in a cohort of newborn infants using daily 200 IU vitamin D supplementation[J]. Ir J Med Sci, 2016, 185(3): 683-687.
- [16] 刘颖,翟岩,郭金和,等. 早产儿维生素 D 补充效果及骨代谢指标的随访研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19(7): 790-793.
- [17] 蓝紫萍,周方明,李美鸿,等. 下呼吸道感染儿童血清 25 羟基维生素 D 水平的变化及意义[J]. 吉林医学, 2016, 37(7): 1667-1668.
- [18] 张丽萍,任建立,张秀芬,等. 早期补充维生素 D 对 158 例早产儿 IL-2 和免疫球蛋白的影响[J]. 中国儿童保健杂志, 2014, 22(5): 473-475.
- [19] HANSON C, JONES G, LYDEN E, et al. Vitamin D metabolism in the premature newborn: a randomized trial[J]. Clin Nutr, 2016, 35(4): 835-841.
- [20] 李红,肖义峰,曾俊杰,等. 早期补充维生素 D 对早产儿钙磷代谢及白细胞介素 2 的影响[J]. 中国新生儿科杂志, 2016, 31(1): 36-39.

(收稿日期:2017-08-11 修回日期:2017-10-17)

(上接第 421 页)

- [8] 杨旭,何薇,王清. 某三甲综合医院多重耐药菌分布及耐药性分析[J]. 国际医学检验杂志, 2015, 36(20): 2958-2960.
- [9] 白永凤,祝进,陆军. 耐碳青霉烯类肠杆菌科耐药基因及同源性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(10): 2176-2178.
- [10] 李鹏,李轶,张付华. 耐碳青霉烯类肠杆菌医院感染风险分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(11): 2417-2419.
- [11] 雷曦兵,黄微,陈丽萍. 某三级甲等综合医院 2013—2015 年多重耐药菌监测情况分析[J]. 华西医学, 2017, 32(3): 336-340.
- [12] 贾琴妹,尹家丽. 多重耐药菌感染的分析及预防控制对策[J]. 国际医学检验杂志, 2015, 36(15): 2183-2186.

- [13] 姜梅杰,张志军,赵书平. 某院多重耐药鲍曼不动杆菌同源性研究[J]. 中华临床医师杂志, 2016, 10(3): 437-439.
- [14] 张冀霞,刘颖梅,陈红斌. 我国产碳青霉烯类肠杆菌科细菌的基因型及流行病学研究[J]. 中华内科杂志, 2014, 53(8): 116-120.
- [15] 胡继华,梁振纲,郭主生. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的现状研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(4): 725-728.
- [16] 张芳芳,王晓丽,瞿洪平. 肠杆菌科细菌产碳青霉烯酶的主要类型及流行病学分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(6): 521-525.

(收稿日期:2017-08-18 修回日期:2017-10-24)