

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

宋鹤^{1,2} 张玉凤² 邓慧玲² 王军² 徐鹏飞² 李亚萍³ 袁娟² 刘瑞清² 唐甜甜²

【摘要】目的 探讨血清25-羟基维生素D[25-(OH)D]水平与肠道病毒71型(EV71)手足口病(HFMD)患儿重症化的关联性。预测25-(OH)D在EV71型HFMD重症化中的临床应用价值。**方法** 选取西安市儿童医院2017年1月至2018年12月收治住院的EV71型HFMD患儿共255例为病例组,根据《手足口病诊疗指南(2018年版)》分为普通型150例(普通组)和重型105例(重型组)。同时随机选择同期儿童保健科体检的健康儿童50例为对照组。采用化学发光法检测血清25-(OH)D水平。收集病例组临床资料,采用回顾性研究方法,设计统一的调查分析表,记录其可能影响因素的资料,对可能影响普通型HFMD转为重症HFMD的相关因素进行单因素和多因素Logistic回归分析,探讨普通EV71型HFMD转为重症EV71型HFMD的危险因素及血清25-(OH)D水平与EV71型HFMD患儿重症化的关联性。**结果** 病例组患儿与对照组25-(OH)D水平[(35.66±11.60) ng/ml vs. (49.63±8.86) ng/ml]差异有统计学意义($t=8.06$ 、 $P<0.001$)。单因素分析显示EV71型HFMD重症组与普通组患儿相比,WBC $>15\times10^9/L$ ($\chi^2=26.616$ 、 $P<0.001$)、血糖 >8.3 mmol/L($\chi^2=26.616$ 、 $P<0.001$)、血清25-(OH)D水平($t=5.551$ 、 $P<0.001$)差异均有统计学意义。多因素Logistic回归分析显示,血糖 >8.3 mmol/L($OR=2.682$ 、 $P=0.028$)、WBC $>15\times10^9/L$ ($OR=2.090$ 、 $P=0.019$)、25-(OH)D <30.88 ng/ml($OR=3.792$ 、 $P<0.001$)均为重症发生的独立危险因素,差异均有统计学意义。**结论** 25-(OH)D <30.88 ng/ml与EV71型HFMD严重程度密切相关,具有重要的预测价值,为EV71型HFMD感染重症化的预警因素。

【关键词】 肠道病毒71型; 手足口病; 25-羟基维生素D; 危险因素

Association of serum 25-(OH) D levels with severe enterovirus 71 related children with hand, foot and mouth disease Song He^{1,2}, Zhang Yufeng², Deng Huiling¹, Wang Jun², Xu Pengfei², Li Yaping³, Yuan Juan², Liu Ruiqing², Tang Tiantian². ¹Xi'an Medical College, Xi'an 710021, China; ²Department of Infectious Diseases, Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710003, China; ³Xi'an Jiaotong University Second Affiliated Hospital, Xi'an 710004, China

Corresponding author: Deng Huiling, Email: denghuiling70@126.com

【Abstract】Objective To investigate the association of serum 25-(OH) D levels with severity of children with enterovirus 71 (EV71) related hand, foot and mouth disease (HFMD) and to predict the clinical value of 25-(OH) D in severe HFMD of type EV71. **Methods** A total of 255 children with EV71 HFMD admitted to Xi'an Children's Hospital from January 2017 to December 2018 were selected as case group, including 150 mild cases (mild group) and 105 severe cases (severe group). Meanwhile, 50 healthy children who were randomly selected for physical examination in the same period were selected as control group. Serum 25-(OH) D levels were measured by chemiluminescence. The clinical data of case groups were collected by a retrospective research method, a unified survey and analysis tables were designed, the data of possible influencing factors were recorded. The univariate and multivariate Logistic regression analysis on factors that may affect the conversion of mild HFMD into severe HFMD were done. The risk factors of mild EV71 type HFMD into severe EV71 type HFMD and the relationship between serum 25-(OH) D level and severe EV71 related HFMD were investigated, respectively.

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2020.01.007

基金项目: 西安市科学技术局医疗卫生研究资助项目(No. 2016052 SF/YX08); 西安市科技计划项目[No. 201805098YX6SF32(7)]; 陕西省科技统筹重点产业创新链工程计划资助项目(No. 2016KTZD SF02-04)

作者单位: 710021 西安市, 西安医学院¹; 710003 西安市, 西安市儿童医院感染二科²; 710004 西安市, 西安交通大学第二附属医院感染科³

通信作者: 邓慧玲, Email: denghuiling70@126.com

Results The levels of 25-(OH) D between cases with EV71 HFMD and control group $[(35.66 \pm 11.60) \text{ ng/ml}$ vs. $(49.63 \pm 8.86) \text{ ng/ml}]$ were significantly different ($t = 8.062, P < 0.001$). Univariate analysis showed that compared with the mild group, $\text{WBC} > 15 \times 10^9/\text{L}$ ($\chi^2 = 26.616, P < 0.001$), blood glucose $> 8.3 \text{ mmol/L}$ ($\chi^2 = 26.616, P < 0.001$), serum 25-(OH) D levels ($t = 5.551, P < 0.001$) of cases in severe group were all with significant differences. Multivariate Logistic regression analysis showed that blood glucose $> 8.3 \text{ mmol/L}$ ($OR = 2.682, P = 0.028$), $\text{WBC} > 15 \times 10^9/\text{L}$ ($OR = 2.090, P = 0.019$) and 25-(OH) D $< 30.88 \text{ ng/ml}$ ($OR = 3.792, P < 0.001$) were all independent risk factors for severe illness, with significant differences. **Conclusions** 25-(OH) D $< 30.88 \text{ ng/ml}$ is significantly related to the severity of EV71 HFMD and has important predictive value, which is an early warning factor for severity of EV71 HFMD.

【Key words】 Enterovirus 71; Hand, foot and mouth disease; 25-(OH) D; Risk factor

手足口病(hand foot and mouth disease, HFMD)是由肠道病毒(enterovirus, EV)感染引起的一种儿童常见传染病,5岁以下儿童多发;在近年来丙类传染病中病死率最高,主要由肠道病毒柯萨奇病毒A16(Coxsackievirus A16, Cox A16)、肠道病毒71型(enterovirus 71, EV71)等感染引起,重症及死亡病例多由EV71所致^[1-2]。目前其致病机制和致死原因尚不明确,故早期识别导致EV71型HFMD重症化的危险因素,给予及时干预非常必要。

维生素D是人体必需的一种脂溶性维生素。近年来,研究发现维生素D缺乏与多项疾病相关^[3];包括对骨骼肌肉系统、心血管系统、代谢综合征和恶性肿瘤等^[4],引起临床极大关注,有研究表明:血清25-(OH) D水平与儿童多种感染性疾病有一定的相关性^[5-6],血清25-(OH) D在血中浓度高、稳定、半衰期较长,是反映体内维生素D营养状况的最佳指标^[7]。有研究提示维生素D可维持黏膜屏障完整性并调节机体免疫功能,其不足可增加病毒易感性^[8]。故通过对普通型、重症HFMD病例的临床资料进行回顾性分析,探讨手足口病重症化的危险因素及血清25-(OH) D水平与EV71型手足口病病情严重程度的相关性,为指导EV71型HFMD的临床治疗提供一定依据,现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

选取西安市儿童医院2017年1月至2018年12月收治住院EV71型HFMD患儿共255例为病例组,其中普通型患儿150例(普通组),重型患儿105例(重症组)。普通型和重型患儿性别、年龄和

居住区域(城市/农村)差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),见表1。采用回顾性研究方法收集病例组患儿的临床资料(出生地及家庭地址均为西安市)。所有病例组均符合《手足口病诊疗指南(2018年版)》普通型和重症诊断标准,且外周血肠道病毒EV71-IgM和咽拭子EV71 RNA检测均为阳性。同时随机选择同期儿童保健科体检的健康儿童50例(健康儿童和病例组儿童性别、年龄、居住区域相匹配)为对照组。

排除标准:①病例组患病近3个月内使用肾上腺皮质激素、免疫调节剂及维生素D制剂等,有严重肝肾功能不全、心血管疾病、呼吸系统疾病、血液及循环系统疾病等基础疾病者。②选择病例组应属同区域,避免区域影响。③病例资料不完整者不纳入分析。

二、研究方法

1. 取病例组患儿清晨空腹静脉血2 ml,同期健康体检的儿童空腹抽血2 ml,静置30 min后送至检验科,并采用化学发光法检测两组患儿血清25-(OH) D水平。检测仪器为美国Bio-Bad全自动酶标仪,配套试剂盒购自罗氏检测公司。

2. 收集普通组+重症组患儿临床资料,采用临床特点、实验室检查等相关指标,对可能影响普通组EV71型HFMD进展为重症组的因素设计统一的调查分析表,记录其可能为影响因素的资料;若单因素分析有统计学意义者,则进一步行多因素Logistic回归分析。

3. 观察指标:(1)血清维生素D分级:参考罗氏601公司分级标准:①缺乏:血清25-(OH) D $< 20 \text{ ng/ml}$;②不足: $20 \text{ ng/ml} \leq 25-(OH) D < 30 \text{ ng/ml}$;③正常: $30 \text{ ng/ml} \leq 25-(OH) D < 60 \text{ ng/ml}$;④过量: $25-(OH) D > 60 \text{ ng/ml}$ 。记录病例组患儿与对照组的维生素D水平。

(2) 收集研究对象临床资料包括性别、年龄、居住区域、是否母乳喂养、体温、热程、有无合并呼吸道感染、辅助检查(外周血象白细胞、随机血糖、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、乳酸脱氢酶、丙氨酸氨基转移酶)、降钙素原、EB病毒、支原体、衣原体、呼吸道合胞病毒、C-反应蛋白、超敏C-反应蛋白、体液免疫IgG、IgM、IgA, 维生素D水平、头颅MRI、脑电图资料。

四、统计学处理

采用SPSS 20.0软件进行统计学分析, 其中(年龄、体温、热程、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、乳酸脱氢酶、肝功能、降钙素原、C-反应蛋白、超敏C-反应蛋白、体液免疫IgG、IgM、IgA, 维生素D水平、维生素A水平)等为计量资料且呈正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组比较采用成组设计资料的 t 检验。其余资料(性别、年龄段例数、居住区域、喂养方式、皮疹形态、合并呼吸道感染、WBC计数、血糖水平、合并EBV感染、合并衣原体感染、合并支原体感染、头颅MRI异常例数)为计数资料, 统计分析采用(Pearson) χ^2 检验。相关性以比值比(odds ratio, OR)和95%可信区间(confidence interval, CI)表示。采用单因素分析找出重症组的相关因素, 比较两组患儿临床表现、辅助检查结果的差异, 探讨普通EV71型HFMD进展为重症的危险因素, 若 $P < 0.05$ 则进一步行多因素Logistic回归分析重症病例发生的高危因素。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、病例组和对照组的一般资料和25-(OH) D水平

255例病例组(普通型+重症型)患儿中男141例、女114例, 平均年龄(2.29 ± 1.26)岁。50例对照组儿童中男24例、女26例, 平均年龄(1.95 ± 1.26)岁, 两组年龄和性别差异均无统计学意义($P < 0.05$), 具有可比性。病例组患儿血清

25-(OH) D水平为(35.66 ± 11.60) ng/ml, 健康儿童血清25-(OH) D水平为(49.63 ± 8.86) ng/ml, 差异有统计学意义($t = 8.062$, $P < 0.001$), 见表1。

二、EV71型HFMD普通组和重症组患儿的一般资料

EV71型HFMD普通组和重症组患儿的一般临床资料(性别、年龄、居住区域和喂养方式等)差异均无统计学意义($P > 0.05$), 见表2。

三、EV71型HFMD普通组和重症组患儿的实验室指标

EV71型HFMD普通组和重症组患儿WBC $> 15 \times 10^9/L$ ($\chi^2 = 26.616$, $P < 0.001$)、血糖 $> 8.3 \text{ mmol/L}$ ($\chi^2 = 26.616$, $P < 0.001$)、血清25-(OH) D水平($t = 5.551$, $P < 0.001$)差异均有统计学意义, 见表3。

三、EV71型手足口病血清25-(OH) D水平的受试者ROC曲线

基于Youden指数统计方法对受试者ROC曲线分析, 计算出血清25-(OH) D曲线下的面积为0.715, 当血清25-(OH) D的浓度为30.88 ng/ml时的约登指数最大, 根据25-(OH) D临界值30.88 ng/ml将255例患儿分成低25-(OH) D组[25-(OH) D $< 30.88 \text{ ng/ml}$]和高25-(OH) D组[25-(OH) D $\geq 30.88 \text{ ng/ml}$]。低25-(OH) D组HFMD患儿重症化的风险显著高于高25-(OH) D组($\chi^2 = 24.732$, $P < 0.001$), 见图1。

四、血清25-(OH) D与EV71型HFMD严重程度的相关性

将单因素分析中有统计学意义($P < 0.05$)的临床指标: 25-(OH) D $< 30.88 \text{ ng/ml}$ 、WBC $> 15 \times 10^9/L$ 、血糖 $> 8.3 \text{ mmol/L}$ 采用多因素Logistic回归分析(除外体液免疫IgG水平, 差异考虑与重症患儿输注人免疫球蛋白相关), 发现血糖 $> 8.3 \text{ mmol/L}$ ($OR = 2.682$, $P = 0.028$)、WBC $> 15 \times 10^9/L$ ($OR = 2.090$, $P = 0.019$)、25-(OH) D $< 30.88 \text{ ng/ml}$ ($OR = 3.792$, $P < 0.001$)均为重症发生的独立危

表1 病例组和对照组儿童的一般资料

组别	例数	男/女(例)	平均年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	25-(OH) D($\bar{x} \pm s$, ng/ml)
病例组	255	141/114	2.29 ± 1.26	35.66 ± 11.60
对照组	50	24/26	1.95 ± 1.26	49.63 ± 8.86
统计量		$\chi^2 = 0.896$	$t = -1.744$	$t = 8.062$
P值		0.356	0.082	< 0.001

表2 EV71 型 HFMD 普通组和重症组患儿的一般资料

临床特征	普通组 (150例)	重症组 (105例)	统计量	P值
男/女 (例)	84/66	57/48	$\chi^2 = 0.073$	0.786
年龄 ≤ 3 岁 [例 (%)]	119 (79.30)	75 (71.40)	$\chi^2 = 2.121$	0.145
城市/农村 (例)	84/66	55/50	$\chi^2 = 0.326$	0.568
母乳喂养[例 (%)]	36 (24.00)	33 (31.40)	$\chi^2 = 1.727$	0.189
体温 ($\bar{x} \pm s$, $^{\circ}\text{C}$)	39.21 ± 0.47	39.25 ± 0.54	$t = -0.627$	0.531
热程 ($\bar{x} \pm s$, d)	3.53 ± 1.39	3.89 ± 1.52	$t = -1.917$	0.056
皮疹形态 (大疱样皮疹) [例 (%)]	6 (4.00)	3 (2.90)	$\chi^2 = 0.237$	0.626
烦躁哭闹 [例 (%)]	0 (0.00)	51 (48.60)	—	—
合并呼吸道感染 [例 (%)]	85 (56.70)	71 (67.60)	$\chi^2 = 3.119$	0.077

注: “—”: 未行统计学分析

表3 EV71 型 HFMD 普通组和重症组患儿的实验室指标

实验室指标	普通组 (150例)	重症组 (105例)	统计量	P值
WBC $> 15 \times 10^9/\text{L}$ [例 (%)]	21 (14.00)	58 (55.20)	$\chi^2 = 26.616$	< 0.001
血糖 $> 8.3 \text{ mmol/L}$ [例 (%)]	7 (4.00)	12 (34.30)	$\chi^2 = 14.644$	< 0.001
CK ($\bar{x} \pm s$, U/L)	77.76 ± 27.40	85.94 ± 56.28	$t = -1.380$	0.170
CKMB ($\bar{x} \pm s$, U/L)	25.29 ± 8.60	27.80 ± 12.38	$t = -1.799$	0.074
ALT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	18.52 ± 14.62	15.83 ± 9.19	$t = 1.670$	0.096
LDH ($\bar{x} \pm s$, U/L)	260.98 ± 82.63	283.21 ± 108.50	$t = -1.771$	0.078
PCT ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)	0.15 ± 1.76	0.15 ± 0.25	$t = 0.056$	0.955
EBV阳性 [例 (%)]	25 (16.70)	36 (24.80)	$\chi^2 = 2.530$	0.112
支原体阳性 [例 (%)]	15 (10.00)	15 (14.30)	$\chi^2 = 1.093$	0.296
衣原体阳性 [例 (%)]	0 (0.00)	9 (8.60)	—	—
呼吸道病毒阳性 [例 (%)]	0 (0.00)	3 (2.90)	—	—
CRP ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	9.72 ± 11.43	9.59 ± 11.04	$t = 0.088$	0.930
hsCRP ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	2.87 ± 1.91	2.92 ± 1.92	$t = -0.208$	0.835
头颅MRI异常 [例 (%)]	11 (7.30)	15 (14.30)	$\chi^2 = 3.260$	0.071
异常脑电图 [例 (%)]	0 (0.00)	15 (14.30)	—	—
体液免疫IgG ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	8.00 ± 2.62	14.06 ± 9.06	$t = -6.664$	< 0.001
体液免疫IgM ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	1.25 ± 0.64	1.33 ± 0.58	$t = -1.029$	0.304
体液免疫IgA ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	0.56 ± 0.54	0.60 ± 0.37	$t = -0.750$	0.454
25- (OH) D ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)	38.85 ± 10.83	31.10 ± 11.78	$t = 5.551$	< 0.001
25- (OH) D $< 30.88 \text{ ng/ml}$	69 (46)	81 (77.10)	$\chi^2 = 24.732$	< 0.001

注: “—”: 未行统计学分析; WBC: 白细胞, CK: 肌酸激酶, CKMB: 肌酸激酶同工酶, ALT: 丙氨酸氨基转移酶, LDH: 乳酸脱氢酶, PCT: 降钙素原, EBV: EB 病毒, CRP: C- 反应蛋白, hsCRP: 超敏 C- 反应蛋白

表4 血清 25- (OH) D 水平与 EV71 型 HFMD 重症化的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	B值	P值	OR值	95%CI
WBC $> 15 \times 10^9/\text{L}$	0.737	0.019	2.090	1.120~4.072
血糖 $> 8.3 \text{ mmol/L}$	0.987	0.028	2.682	1.428~8.436
25- (OH) D $< 30.88 \text{ ng/ml}$	1.333	< 0.001	3.792	2.141~7.384

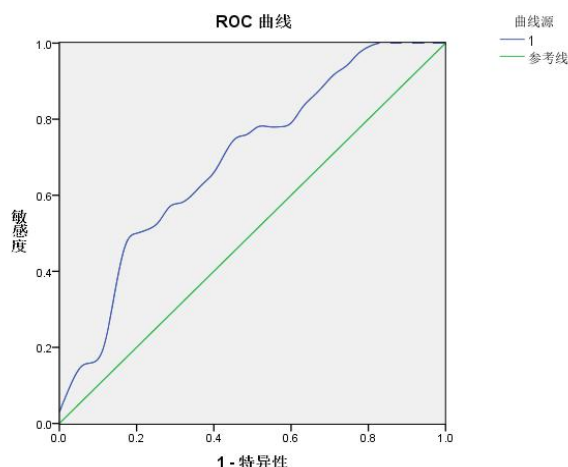


图1 EV71型HFMD患儿血清25-(OH)D水平预测重症化的受试者工作曲线

险因素, 差异均有统计学意义, 见表4。

讨 论

手足口病是一种儿童常见急性传染病, 常见病原学主要为Coxsackievirus A16和EV71, 多数患儿预后良好, 少数可累及神经系统如脑干脑炎、脑脊髓炎、脑膜炎、急性迟缓性瘫痪及肺水肿、循环障碍致死, 是目前丙类传染病中病死率最高的疾病^[9], 在亚太地区造成了沉重的经济和社会负担^[10]。EV71是一种单链阳性RNA病毒, 是重型手足口病的主要病原体, 目前尚无有效的抗病毒治疗方法^[11]。有学者认为EV71型手足口病的发病机制可能与感染EV71后机体出现免疫功能失衡与紊乱相关^[12-15]。符青松等^[16]研究表明重症组患儿外周血T细胞亚群CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺百分数较对照组及普通组显著降低, CD4⁺/CD8⁺比值低于普通组和对照组, 差异均有统计学意义。王军等^[17]研究表明EV71型手足口病患儿存在细胞免疫功能紊乱和炎症因子失调, 淋巴细胞亚群失衡可能为手足口病重症化的重要因素之一, 与陈黄等^[18-19]研究结果一致。以上研究均表明重症手足口病可能与细胞免疫功能降低密切相关。

维生素D属于类固醇衍生物, 包括5种化合物, 与健康关系较为密切的是维生素D2(麦角钙化醇)和维生素D3(胆钙化醇)^[20], 是一种人体必需的脂溶性维生素。维生素D的缺乏引起世界各国的广泛关注, 但仅少数食物天然富含维生素D^[21], 学者们发现维生素D缺乏与多种疾病相关。对骨骼肌肉系统的影响^[22], 包括营养性佝偻病、软骨病等。对肿

瘤病死率^[23]、心血管病病死率^[24]、糖尿病^[25-26]、恶性肿瘤^[27]、炎症性肠病^[28]、感染性疾病的影响等。同时, 国内外多项研究表明维生素D水平不足与儿童感染性疾病密切相关。苏乐等^[29]研究发现, 不同维生素D水平组肺外脏器受累发生率差异有统计学意义; 维生素D不足或缺乏均为肺外脏器受累的独立危险因素。Babar等^[30]研究表明, 维生素D的补充有助于哮喘患者肺功能的改善。章晓英等^[31]研究表明, 维生素D水平引发反复感染的发生, 故笔者推测EV71型手足口病的发生发展可能与维生素D水平直接相关。

本研究通过对EV71型手足口病患儿与正常儿童25-(OH)D水平进行对比, 发现EV71型HFMD患儿维生素D水平显著低于正常儿童, 提示低维生素D水平与手足口病发生有关。单因素及多因素Logistic回归分析各相关因素与手足口病患儿重症化及临床结局的相关性, 发现白细胞计数、血糖水平以及25-(OH)D < 30.88 ng/ml均为EV71型HFMD普通病例进展为重症的危险因素, 提示血清25-(OH)D水平对EV71感染后临床结局有直接影响, 补充维生素D可能成为阻止EV71型HFMD病情进展的保护因素。本研究发现重症患儿免疫球蛋白IgG升高, 考虑与患儿输注免疫球蛋白有关, 这与前期研究结果^[34]相符合。而WBC计数升高、血糖升高可致EV71型HFMD重症化与邓慧玲等^[35]报道一致。目前25-(OH)D水平差异与EV71型手足口病的相关性尚少有报道。

受环境和社会因素影响, 维生素D缺乏分布于各个年龄段, 同时也与多种疾病相关, 近年来维生素D缺乏与感染性疾病的研究更受到广泛关注, 也成为良好的预测及预防指标。临床工作中建议将维生素D水平与白细胞计数、血糖、神经系统症状等综合考虑, 以利于更好的预测重症HFMD, 进行及时、有效的预防及治疗。

综上, 本研究结果显示25-(OH)D水平是EV71型HFMD重症化的危险因素之一, 具有预测价值。但因样本量有限, 未对重症、危重症患儿进行明确分组, 故在今后研究中需扩大样本量, 提高评估方法, 以有效精准研究25-(OH)D对重症EV71型HFMD的预测。

参 考 文 献

- [1] 手足口病诊疗指南(2018年版)[J]. 传染病信息, 2018, 31(3): 193-198.
- [2] Bai JJ, Chen XX, Liu QQ, et al. Characteristics of enterovirus

- 71-induced cell death and genome scanning to identify viral genes involved in virus-induced cell apoptosis[J]. *Virus Res*,2019,265(5):104-114.
- [3] D'Ortenzio L, Ribot I, Kahlon B, et al. The rachitic tooth: The use of radiographs as a screening technique[J]. *Int J Paleopathol*,2018,23(12):32-42.
- [4] 江巍, 高凤荣. 维生素D缺乏相关性疾病研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*,2014,20(3):331-337.
- [5] 章晓英, 李超雄, 欧仲爱, 等. 轻度轮状病毒肠炎伴良性惊厥患儿血清维生素D, 钙, 磷, 甲状旁腺激素水平分析[J]. *中国儿童保健杂志*,2019,27(6):684-686.
- [6] 陈益明, 卢莎, 王忠平, 等. 血清25-羟维生素D水平与儿童呼吸道感染的相关性[J]. *中国妇幼保健*,2018,33(19):117-119.
- [7] Seamans KM, Cashman KD. Existing and potentially novel functional markers of vitamin D status: A systematic review 1-5[J]. *Am J Clin Nutr*,2009,89(6):1997S.
- [8] 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.
- [9] 李言飞, 张业武, 王晓凤, 等. 2005-2017年全国法定传染病重复报告卡大数据分析与应用[J]. *疾病监测*,2019,34(5):468-472.
- [10] Wang Z, Lv H, Zhu W, et al. Epidemiologic features of enterovirus 71-associated hand-foot-and-mouth disease from 2009 to 2013 in Zhejiang, China[J]. *Int J Environ Res Public Health*,2016,14(1): E33.
- [11] Wang HQ, Zhong M, Li YP, et al. APOBEC3G is a restriction factor of EV71 and mediator of IMB-Z antiviral activity[J]. *Antiviral Res*,2019,165(5):23-33.
- [12] Bennett MS, Round JL, Leung DT. Innate-like lymphocytes in intestinal infections[J]. *Curr Opin Infect Dis*,2015,28(5):457-463.
- [13] 姜涛, 欧阳文献, 谭艳芳, 等. EV71手足口病患儿CD8⁺ T, NK细胞穿孔素和颗粒酶B的变化[J]. *中国感染控制杂志*,2018,17(12):1079-1082.
- [14] 颜于博, 应亚萍. 不同病情程度EV71感染手足口病患儿血清T淋巴细胞亚群, 免疫球蛋白水平变化及临床意义[J]. *中国地方病防治杂志*,2019,34(5):586-588.
- [15] Zhao MQ, Wang LH, Lian GW et al. Characterization of lymphocyte subsets in peripheral blood cells of children with EV71 infection[J]. *J Microbiol Immunol Infect*,2019. [Epub ahead of print].
- [16] 符青松, 黄循斌. 外周血T淋巴细胞亚群在EV71型手足口病患者病情判断中的价值[J]. *中国医药导报*,2016,13(4):113-116.
- [17] 王军, 邓慧玲, 袁娟, 等. 淋巴细胞亚群失衡与EV71型手足口病重症化的相关性[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2017,11(2):156-161.
- [18] 陈星, 戢敏, 喻雪琴, 等. 手足口病患儿细胞免疫功能与相关细胞因子水平变化的临床研究[J]. *中国现代医学杂志*,2019,29(22):58-62.
- [19] 石娟娟, 王文俊, 高宁, 等. 肠道病毒71型衣壳蛋白VP1特异性识别和激活手足口病患儿CD4⁺ T细胞免疫活化[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2018,12(5):427-433.
- [20] Szymczak TA, Krela-KI, Kaczmarek RM, et al. Vitamin D receptor (VDR) TaqI polymorphism, vitamin D and bone mineral density in patients with inflammatory bowel diseases[J]. *Adv Clin Exp Med*,2019,28(7):955-960.
- [21] Yin L, Grandi N, Raum E, et al. Meta-analysis: longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2009,30(2):113-125.
- [22] 仰曙芬, 吴光驰. 维生素D缺乏及维生素D缺乏性佝偻病防治建议[J]. *中国儿童保健杂志*,2015,23(7):781-782.
- [23] Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, et al. Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium[J]. *PLoS One*,2017,12:e0170791.
- [24] Semba RD, Houston DK, Bandinelli S, et al. Relationship of 25-hydroxyvitamin D with all-cause and cardiovascular disease mortality in older community-dwelling adults[J]. *Eur J Clin Nutr*,2009,64(2):203-209.
- [25] Sultan M, Twito O, Tohami T, et al. Vitamin D diminishes the high platelet aggregation of type 2 diabetes mellitus patients[J]. *Platelets*,2019,30(1):120-125.
- [26] Heath AK, Williamson EJ, Hodge AM, et al. Vitamin D status and the risk of type 2 diabetes: the Melbourne Collaborative Cohort Study[J]. *Diabetes Res Clin Pract*,2019,149(5):179-187.
- [27] Kerley C, Hutchinson K, Faul J, et al. Vitamin D receptor variants and uncontrolled asthma[J]. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*,2018,50(3):108-116.
- [28] Guo J, Lovegrove JA, Givens DI. A narrative review of the role of foods as dietary sources of vitamin D of ethnic minority populations with darker skin: the underestimated challenge[J]. *Nutrients*,2019,11(1):E81.
- [29] 苏乐, 梅玲华, 贺巧峰. 肺炎支原体肺炎患儿血清维生素D水平与肺外脏器受累的相关性研究[J]. *中国儿童保健杂志*,2019,27(7):782-785.
- [30] Majeed BZ, Hussain M, Abdul MS. Vitamin D supplementation improves FEV1 in patients of Bronchial Asthma[J]. *Pak J Med Sci*,2017,33(5):1144-1147.
- [31] 章晓英, 李超雄, 欧仲爱, 等. 川崎病患儿血清中25-羟基维生素D水平的变化及临床意义[J]. *中国当代医药*,2019,26(5):98-100, 104.
- [32] 余丽, 吴远桥. 手足口病患儿血清25-羟基维生素D水平探讨[J]. *中国卫生检验杂志*,2017(11):69-70, 74.
- [33] Giudice MMD, Indolfi C, Strisciuglio C. Vitamin D: immunomodulatory aspects[J]. *J Clin Gastroenterol*,2018,52(Suppl 1):S86-S88.
- [34] 邓慧玲, 张玉凤, 张瑜, 等. 小剂量短疗程糖皮质激素治疗重症手足口病的疗效观察[J]. *中国临床医生杂志*,2018,46(8):985-988.
- [35] 邓慧玲, 张玉凤. 肠道病毒71型感染致重症手足口病新认识[J]. *中华实用儿科临床杂志*,2016,31(10):736-743.

(收稿日期: 2019-05-29)

(本文编辑: 孙荣华)

宋鹤, 张玉凤, 邓慧玲, 等. 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/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2020,14(1):40-45.