

维生素 D 制剂干预对单纯性肥胖学龄前儿童免疫功能及血清脂肪因子水平的影响

徐玉娟, 李芬, 李胜涛, 谭潭

南华大学附属郴州市第一人民医院检验科, 湖南 郴州 423000

摘要: **目的** 探讨维生素 D 制剂干预对单纯性肥胖学龄前儿童血清免疫球蛋白、T 淋巴细胞亚群及脂肪因子(网膜素-1、趋化素、内脂素)水平的影响。**方法** 选取 2018 年 2 月至 2019 年 2 月诊治的单纯性肥胖学龄前儿童 80 例作为研究对象,均在饮食及运动干预基础上于每日早餐后口服维生素 D 制剂,连续服用 6 个月。观察干预前后体重指数(BMI)及 BMI 标准差积分(BMISDS),使用化学发光法检测血清 25-羟维生素 D₃[25-(OH)D₃]、网膜素-1、趋化素及内脂素水平,使用免疫散射比浊法检测血清免疫球蛋白(Ig)A、IgG、IgM 水平,使用流式细胞仪检测血清 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺绝对计数,用 MRFlow 分析软件计算 CD4⁺/CD8⁺。**结果** 干预后单纯性肥胖学龄前儿童,其 BMI、BMISDS 显著低于干预前,血清 25-(OH)D₃ 水平明显高于干预前($P < 0.01$);血清 IgA、IgG 水平显著高于干预前,IgM 水平明显低于干预前($P < 0.01$);CD3⁺、CD4⁺ 水平及 CD4⁺/CD8⁺ 显著高于干预前,CD8⁺ 水平明显低于干预前($P < 0.01$);血清网膜素-1 水平显著高于干预前,趋化素、内脂素水平明显低于干预前($P < 0.01$)。单纯性肥胖学龄前儿童 BMI、BMISDS 与血清 IgM、CD8⁺、趋化素及内脂素水平分别呈正相关关系,与血清 IgA、IgG、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、网膜素-1 水平分别呈负相关关系($P < 0.05$, $P < 0.01$);血清 25-(OH)D₃ 水平与血清 IgA、IgG、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、网膜素-1 水平分别呈正相关关系,与血清 IgM、CD8⁺、趋化素及内脂素水平分别呈负相关关系($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 适量补充维生素 D 可明显改善单纯性肥胖学龄前儿童免疫功能,提高血清网膜素-1 水平,降低血清趋化素、内脂素水平。

关键词: 单纯性肥胖, 儿童; 维生素 D; 免疫功能; 网膜素-1; 趋化素; 内脂素

中图分类号: R153.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2021)01-0061-04

Effect of vitamin D preparation on the immune function and serum fat factors in preschool children with simple obesity

XU Yu-juan, LI Fen, LI Sheng-tao, TAN Tan

Department of Laboratory, Chenzhou First People's Hospital Affiliated to University of South China, Chenzhou, Hunan 423000, China

Corresponding author: TAN Tan, E-mail: nanhuadaxuetantan@163.com

Abstract: Objective To investigate the effects of vitamin D preparation on serum immunoglobulin and the levels of T lymphocyte subsets and adipokines(Omentin-1, Chemerin, Visfatin) in preschool children with simple obesity. **Methods** Eighty preschool children with simple obese admitted to hospital from February 2018 to February 2019 were selected as the research subjects. On the basis of diet and exercise intervention, they took vitamin D preparations orally after breakfast every day for 6 months. Before and after the intervention, body mass index (BMI) and BMI standard deviation score (BMISDS) were observed. The chemiluminescence method was used to detect the levels of serum 25 hydroxyvitamin D₃ [25-(OH)D₃], Omentin-1, Chemerin and Visfatin; immunoturbidimetric method was used to detect the serum levels of IgA, IgG and IgM; flow cytometry was used to detect the levels of T lymphocyte subsets (the absolute counts of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺) and CD4⁺/CD8⁺ were calculated by MRFlow analysis software. **Results** After intervention, BMI and BMISDS were significantly lower than those before intervention, and serum 25-(OH)D₃ level was significantly higher than that before intervention (all $P < 0.01$). Compared with those before intervention, the levels of serum IgA, IgG, CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/

CD8⁺ and Omentin-1 significantly increased, and the levels of serum IgM, CD8⁺, Chemerin and Visfatin significantly decreased (all $P < 0.01$). BMI and BMISDS were positively correlated with serum levels of IgM, CD8⁺, Chemerin and Visfatin and were negatively correlated with serum levels of IgA, IgG, CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ and Omentin-1 ($P < 0.05, P < 0.01$); serum 25-(OH)D₃ level was positively correlated with serum levels of IgA, IgG, CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ and Omentin-1 and was negatively correlated with serum levels of IgM, CD8⁺, Chemerin and Visfatin, respectively ($P < 0.05, P < 0.01$). **Conclusion** In preschool children with simple obese, appropriate vitamin D supplementation can significantly improve the immune function, increase the level of serum Omentin-1 and reduce the levels of serum Chemerin and Visfatin.

Keywords: Simple obesity; children; Vitamin D; Immune function; Omentin-1; Chemerin; Visfatin

Fund program: Hospital Level Scientific Research Project of Chenzhou First People's Hospital (N2019-032)

儿童单纯性肥胖是一种由遗传、环境等多种因素引起的慢性代谢性疾病,若不能及时进行干预,可能会导致糖脂代谢性疾病的发生,从而增加成年后糖尿病、高血压等代谢性疾病的发生风险^[1]。研究发现各年龄段中,学龄前儿童单纯性肥胖患病率最高,且发展速度最快^[2]。因此早期防治学龄前儿童单纯性肥胖至关重要。维生素D是一种脂溶性维生素,主要作用是调节体内钙、磷代谢,还影响机体免疫、内分泌等功能^[3-4]。相关研究发现,维生素D缺乏与单纯性肥胖发生、发展关系密切,可能是影响单纯性肥胖免疫功能紊乱和糖脂代谢异常的危险因素^[5-6],但维生素D缺乏与学龄前儿童单纯性肥胖免疫功能及糖脂代谢的关系尚不十分明确。鉴于此,本研究通过观察维生素D制剂干预前后单纯性肥胖学龄前儿童血清免疫球蛋白(Ig)A、IgG、IgM水平,T淋巴细胞亚群CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平,及血清脂肪因子网膜素-1(Omentin-1)、趋化素(Chemerin)、内脂素(Visfatin)水平的变化,以期对学龄前儿童单纯性肥胖的早期防治提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年2月至2019年2月本院儿科诊治的单纯性肥胖学龄前儿童80例作为研究对象,其中男47例,女33例;年龄0~6(3.86 ± 1.15)岁。纳入标准:(1)均符合单纯性肥胖的相关诊断标准^[7];(2)入组前未服用过维生素D制剂;(3)入组后均接受维生素D制剂干预;(4)临床资料齐全。排除标准:(1)继发性肥胖儿童;(2)严重营养不良儿童;(3)入组前接受过药物、饮食或运动干预的儿童;(4)无法配合研究儿童。本研究经医院伦理委员会批准,且家属或监护人均知情同意。

1.2 干预方法 所有儿童均在专业医生指导下进行饮食及运动干预,并在家长监督、鼓励下规范进行。在此基础上所有儿童于每日早餐后口服维生素D制

剂(生产厂家为山东达因海洋生物制药,批准文号为国药准字H20183354,每粒含维生素D₃400单位),每次1粒。均连续服用6个月。

1.3 观察指标 分别于干预前后由同一组医生测量儿童身高、体重,计算体质指数(BMI)及BMI标准差积分(BMISDS); $BMISDS = [(BMI/M) - 1] / (L \times S)$ ^[8],其中M为中位数,L为偏度,S为变异系数。

1.4 检测指标 分别于干预前后抽取儿童清晨空腹静脉血,各5ml,离心后提取血清。采用化学发光法检测血清25-羟维生素D₃[25-(OH)D₃],试剂盒购自深圳亚辉龙生物科技;网膜素-1、趋化素及内脂素试剂盒均购自南京安培化工科技;检测方法按照人25-(OH)D₃、网膜素-1、趋化素及内脂素试剂盒说明书进行。采用免疫散射比浊法检测血清IgA、IgG、IgM水平,试剂盒购自西班牙Biosystem公司。采用深圳迈瑞公司生产的流式细胞仪检测血清T淋巴细胞亚群CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺,并用MRFlow流式细胞分析软件自动获得CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺绝对计数,计算CD4⁺/CD8⁺。

1.5 统计学方法 运用SPSS 19.0统计学软件处理数据。计数资料用构成比(%)表述,行 χ^2 检验;计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较行配对t检验。采用Pearson线性相关法分析BMI、BMISDS、25-(OH)D₃与血清免疫球蛋白、T淋巴细胞亚群、脂肪因子水平的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 干预前后BMI、BMISDS及血清25-(OH)D₃水平比较 干预后单纯性肥胖学龄前儿童BMI、BMISDS均低于干预前($P < 0.01$),血清25-(OH)D₃水平高于干预前($P < 0.01$)。见表1。

2.2 干预前后血清免疫球蛋白水平比较 干预后单纯性肥胖学龄前儿童血清IgA、IgG水平均高于干预前($P < 0.01$),血清IgM水平低于干预前($P <$

0.01)。见表2。

2.3 干预前后血清T淋巴细胞亚群水平比较 干预后单纯性肥胖学龄前儿童血清CD3⁺、CD4⁺水平及CD4⁺/CD8⁺均高于干预前(P<0.05, P<0.01),血清CD8⁺水平低于干预前(P<0.01)。见表3。

2.4 干预前后血清脂肪因子水平比较 干预后单纯性肥胖学龄前儿童血清网膜素-1水平高于干预前(P<0.01),血清趋化素、内脂素水平均低于干预前(P<0.01)。见表4。

2.5 BMI、BMISDS、25-(OH)D₃与血清免疫球蛋白、T淋巴细胞亚群、脂肪因子水平的关系 单纯性肥胖学龄前儿童BMI、BMISDS与血清IgM、CD8⁺、趋化素及内脂素水平分别呈正相关,与血清IgA、IgG、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、网膜素-1水平分别呈负相关(P<0.05, P<0.01);血清25-(OH)D₃水平与血清IgA、IgG、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、网膜素-1水平分别呈正相关,与血清IgM、CD8⁺、趋化素及内脂素水平分别呈负相关(P<0.05, P<0.01)。见表5。

表1 干预前后单纯性肥胖学龄前儿童BMI、BMISDS及血清25-(OH)D₃水平比较 (n=80, $\bar{x} \pm s$)

时间	BMI (kg/m ²)	BMISDS	25-(OH)D ₃ (nmol/L)
干预前	27.46 ± 2.95	1.79 ± 0.30	52.09 ± 11.64
干预后	23.05 ± 4.18	1.32 ± 0.26	69.88 ± 13.75
t值	7.710	10.589	8.832
P值	<0.001	<0.001	<0.001

表2 干预前后单纯性肥胖学龄前儿童血清免疫球蛋白水平比较 (n=80, g/L, $\bar{x} \pm s$)

时间	IgA	IgG	IgM
干预前	0.74 ± 0.18	8.35 ± 2.12	1.44 ± 0.37
干预后	1.09 ± 0.29	11.06 ± 2.84	0.98 ± 0.26
t值	9.172	6.839	9.098
P值	<0.001	<0.001	<0.001

表3 干预前后单纯性肥胖学龄前儿童血清T淋巴细胞亚群水平比较 (n=80, $\bar{x} \pm s$)

时间	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
干预前	60.14 ± 14.75	31.35 ± 8.40	28.89 ± 7.32	1.11 ± 0.27
干预后	65.02 ± 15.38	39.22 ± 9.46	25.60 ± 6.57	1.45 ± 0.38
t值	2.048	5.564	2.992	6.524
P值	0.042	<0.001	0.003	<0.001

表4 干预前后单纯性肥胖学龄前儿童血清脂肪因子水平比较 (n=80, μg/L, $\bar{x} \pm s$)

时间	网膜素-1	趋化素	内脂素
干预前	215.60 ± 58.22	76.34 ± 25.01	55.21 ± 14.68
干预后	287.43 ± 79.65	59.28 ± 16.47	41.09 ± 12.05
t值	6.512	5.095	6.650
P值	<0.001	<0.001	<0.001

表5 单纯性肥胖学龄前儿童BMI、BMISDS、25-(OH)D₃与血清免疫球蛋白、T淋巴细胞亚群、脂肪因子水平的关系

变量	BMI		BMISDS		25-(OH)D ₃	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值
IgA	-0.379	0.033	-0.563	<0.001	0.390	0.026
IgG	-0.637	<0.001	-0.479	<0.001	0.503	<0.001
IgM	0.537	<0.001	0.609	<0.001	-0.6001	<0.001
CD3 ⁺	-0.411	0.017	-0.551	<0.001	0.493	<0.001
CD4 ⁺	-0.633	<0.001	-0.386	0.028	0.507	<0.001
CD8 ⁺	0.574	<0.001	0.522	<0.001	-0.649	<0.001
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	-0.398	0.025	-0.625	<0.001	0.485	<0.001
网膜素-1	-0.546	<0.001	-0.594	<0.001	0.516	<0.001
趋化素	0.618	<0.001	0.460	0.001	-0.580	<0.001
内脂素	0.448	0.008	0.651	<0.001	-0.432	0.012

3 讨论

维生素D是一类具有广泛生物活性的脂溶性类固醇衍生物,可经血液循环进入机体肾脏、肝脏等多个脏器,并经肝微粒体单加氧酶系统的作用转变为25-(OH)D₃,为机体所用。研究发现25-(OH)D₃在T细胞、B细胞等免疫细胞中大量存在,且可影响脂肪因子的产生,具有调节体内脂肪生成的作用^[9]。吕高峰等^[10]报道,重度肥胖组儿童BMI、BMISDS最高,其次为轻中度肥胖组儿童,健康儿童的BMI、BMISDS最低,而血清25-(OH)D₃水平由高到低依次为健康组、轻中度肥胖组、重度肥胖组儿童。本研究发现,干预后单纯性肥胖学龄前儿童BMI、BMISDS均远低于干预前,血清25-(OH)D₃水平远高于干预前,与吕高峰等^[10]研究结果类似,提示血清25-(OH)D₃水平降低可能是促进单纯性肥胖学龄前儿童BMI、BMISDS升高的重要因素。但血清25-(OH)D₃水平变化与单纯性肥胖学龄前儿童免疫功能及血清脂肪因子的关系尚不十分清楚。因此,本研究分析维生素D制剂干预前后单纯性肥胖学龄前儿童免疫功能及血清脂肪因子水平的变化。

近年研究发现,维生素D在调节免疫功能方面具有至关重要的作用,主要表现为对T淋巴细胞、单核/巨噬细胞功能的影响等^[11-12]。维生素D对CD4⁺有抑制作用,当维生素D缺乏时,外周血T淋巴细胞总数及辅助T细胞数显著减少,导致CD4⁺/CD8⁺比值明显下降^[13]。而辅助T细胞主要用于诱导和增强巨噬细胞及T细胞的免疫应答,其数量减少可致免疫功能降低。Drori等^[14]研究结果发现,肥胖小鼠维生素D干预与细胞免疫功能相关。刘建平等^[15]报道,单纯性肥胖儿童在饮食、运动、心理干预基础上服用维生素D滴剂治疗后,BMI明显低于治疗前,血清IgG及CD4⁺水平显著高于治疗前。本研

究结果发现,干预后单纯性肥胖学龄前儿童血清 IgA、IgG 和 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均远高于干预前,血清 IgM 和 CD8⁺ 水平远低于干预前,与刘建平^[15] 研究相似,提示维生素 D 制剂干预可在一定程度上改善单纯性肥胖学龄前儿童免疫功能。

脂肪组织既是机体脂肪的储存库,又是一种内分泌器官,在机体代谢调节中发挥重要作用^[16]。其能分泌多种脂肪激素,如网膜素-1、趋化素、内脂素等脂肪因子,参与并维持机体能量代谢平衡。网膜素-1 是对胰岛素受体底物 1 具有活化效应的脂肪因子,其水平变化与糖脂代谢有关;趋化素在炎症反应、胰岛素抵抗及肥胖中起重要作用,而内脂素可诱导许多炎症因子表达,均与心血管疾病、胰岛素抵抗等密切相关。蒋秀琳^[17] 研究发现,单纯性肥胖儿童血清网膜素-1 水平明显低于健康儿童,血清趋化素水平显著高于健康儿童。李清红等^[18] 报道,肥胖 2 型糖尿病患者经治疗后,血清趋化素、内脂素水平明显降低。本研究中,干预后单纯性肥胖学龄前儿童血清网膜素-1 水平远高于干预前,血清趋化素、内脂素水平均远低于干预前,与蒋秀琳、李清红等研究类似,提示维生素 D 制剂干预对提高单纯性肥胖学龄前儿童血清脂肪因子水平有一定影响。Pearson 相关分析发现,单纯性肥胖学龄前儿童 BMI、BMISDS、25-(OH)D₃ 与血清免疫球蛋白、T 淋巴细胞亚群、脂肪因子水平分别呈正相关或负相关,进一步提示维生素 D 制剂干预与单纯性肥胖学龄前儿童免疫功能及血清脂肪因子水平变化关系密切。

综上所述,维生素 D 制剂干预对控制学龄前儿童单纯性肥胖具有积极作用,适量补充维生素 D 后血清 25-(OH)D₃ 水平明显升高,并与儿童免疫功能及脂肪因子有一定关系,可为临床治疗学龄前儿童单纯性肥胖提供帮助。本研究未纳入对照组与维生素 D 制剂干预组儿童进行比较,有待进一步研究。

参考文献

[1] 吕瑞利,卢小蕴. 儿童单纯性肥胖与血脂、血糖及内分泌激素水平的相关性分析[J]. 中国妇幼保健,2018,33(2):347-349.

[2] 郭敬民,林华川,欧萍. 福州市学龄前儿童单纯性肥胖患病率调查及高危因素分析[J]. 中国当代儿科杂志,2018,20(11):934-938.

[3] Obispo Entrenas A, Legupin Tubio D, Lucena Navarro F, et al. Relationship between vitamin D deficiency and the components of metabolic syndrome in patients with morbid obesity, before and 1 year after laparoscopic roux-en-Y gastric bypass or sleeve gastrectomy[J].

Obes Surg,2017,27(5):1222-1228.

[4] 林祥泉,陈虹. 血清 25-羟基维生素 D 水平与骨密度变化在肥胖患儿中的临床意义[J]. 检验医学,2018,33(8):669-673.

[5] 门建华,张雪松,王国栋,等. 应用尿负荷实验对北京 268 例单纯性肥胖者维生素营养状况的评价[J]. 卫生研究,2016,45(1):114-116.

[6] 葛秋霞,蒋理,唐未名,等. 血清 25-羟基维生素 D₃ 水平与肥胖的相关性研究[J]. 国际免疫学杂志,2019,42(1):32-37.

[7] 中国肥胖问题工作组. 中国学龄儿童青少年超重、肥胖筛查体重指数数值分类标准[J]. 中华流行病学杂志,2004,25(2):97-102.

[8] 李辉,季成叶,宗心南,等. 中国 0~18 岁儿童、青少年体块指数的生长曲线[J]. 中华儿科杂志,2009,47(7):493-498.

[9] Kocot J, Dziemidok P, Kielczykowska M, et al. Is there any relationship between plasma 25-hydroxyvitamin D₃, adipokine profiles and excessive body weight in type 2 diabetic patients? [J]. Int J Environ Res Public Heal,2017,15(1):19.

[10] 吕高峰,唐仕华,邹渝. 单纯性肥胖儿童血清 25-羟基维生素 D 水平及意义[J]. 中国妇幼健康研究,2019,30(2):203-206.

[11] Bogdanou D, Penna-Martinez M, Filmann N, et al. T-lymphocyte and glycemic status after vitamin D treatment in type 1 diabetes: a randomized controlled trial with sequential crossover [J]. Diabetes Metab Res Rev,2017,33(3):e2865.

[12] 袁林,卓志强,肖秀香,等. 毛细支气管炎婴幼儿外周血 25-羟基维生素 D₃ 与辅助性 T 淋巴细胞 17/调节性 T 淋巴细胞水平表达的意义[J]. 中华实用儿科临床杂志,2019,34(9):703-705.

[13] Wang Z, Wang Y, Xu B, et al. Vitamin D improves immune function in immunosuppressant mice induced by glucocorticoid [J]. Biomed Rep,2017,6(1):120-124.

[14] Drori A, Rotnemer-Golinkin D, Avni S, et al. Attenuating the rate of total body fat accumulation and alleviating liver damage by oral administration of vitamin D-enriched edible mushrooms in a diet-induced obesity murine model is mediated by an anti-inflammatory paradigm shift [J]. BMC Gastroenterol,2017,17(1):1-10.

[15] 刘建平,黄路圣,叶林华. 肥胖干预联合维生素 D 制剂对单纯性肥胖儿童糖脂代谢和免疫功能的影响[J]. 实用临床医药杂志,2017,21(24):112-114.

[16] Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: a cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis [J]. Ageing Res Rev,2017,35:200-221.

[17] 蒋秀琳. 肥胖儿童血清上皮型脂肪酸结合蛋白与体内糖脂代谢、微炎症反应的相关性研究[J]. 海南医学院学报,2019,25(3):233-236.

[18] 李清红,王红心,冀晓燕,等. GLP-1 类似物联合精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液对肥胖 2 型糖尿病患者体质量及血清 Chemerin、Visfatin 水平的影响[J]. 中国地方病防治杂志,2018,33(4):462.