

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.09.015

❖ 临床研究 ❖

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患儿血清 25-羟基维生素 D₃ 和 C 反应蛋白水平变化及临床意义

王雪颖, 单玉霞, 迟磊

(大连妇女儿童医疗中心集团呼吸科, 辽宁 大连 116011)

【摘要】目的: 探讨阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)患儿血清 25-羟基维生素 D₃[25(OH)D₃]、C 反应蛋白(CRP)水平变化及临床意义。**方法:** 选取 140 例 OSAS 患儿作为观察组。根据呼吸暂停低通气指数(AHI)将其分为轻度组(5 ≤ AHI ≤ 15 次/h, n = 81)、中度组(16 ≤ AHI ≤ 30 次/h, n = 35)和重度组(AHI ≥ 31 次/h, n = 24);另选取同期体检的 140 名健康儿童作为对照组。比较其血清 25(OH)D₃、CRP 水平的差异。采用多元 Logistic 回归和受试者工作特征曲线(ROC)综合评估 25(OH)D₃ 和 CRP 对 OSAS 的诊断价值;采用 Pearson 相关分析探讨二者与 AHI 的关系。**结果:** 与对照组相比,观察组患儿血清 25(OH)D₃ 水平降低(P < 0.001),CRP 水平升高(P < 0.001)。多元 Logistic 回归分析显示,25(OH)D₃ 和 CRP 是 OSAS 发病的独立影响因素(OR = 0.285、2.143, P < 0.05)。ROC 曲线显示,25(OH)D₃ 和 CRP 对 OSAS 均有诊断价值(AUC = 0.926、0.890, P < 0.001)。各组 25(OH)D₃ 水平比较:重度组 < 中度组 < 轻度组(P < 0.05);各组 CRP 水平比较:重度组 > 中度组 > 轻度组(P < 0.05)。Pearson 相关分析显示,血清 25(OH)D₃ 水平与 AHI 负相关(r = -0.636, P < 0.001),CRP 水平与 AHI 正相关(r = 0.487, P < 0.001)。**结论:** OSAS 患儿血清 25(OH)D₃ 水平降低,CRP 水平升高,二者对 OSAS 有一定诊断价值,可用于评估病情严重程度。

【关键词】 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征;25-羟基维生素 D₃;C 反应蛋白;儿童

【中图分类号】 R767.13 **【文献标志码】** A

Changes and clinical significance of serum 25(OH)D₃, CRP levels in children with obstructive sleep apnea syndrome

WANG Xue-ying, SHAN Yu-xia, CHI Lei

(Department of Respiratory, Dalian Women and Children's Medical Group, Dalian 116011, Liaoning, China)

【Abstract】Objective: To investigate the changes and clinical significance of serum 25-hydroxyvitamin D₃[25(OH)D₃], C-reactive protein (CRP) levels in children with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). **Methods:** A total of 140 children with OSAS were selected as the observation group. According to the apnea hypopnea index (AHI), they were divided into mild group (5 times/h ≤ AHI ≤ 15 times/h, n = 81), moderate group (16 times/h ≤ AHI ≤ 30 times/h, n = 35) and severe group (AHI ≥ 31 times/h, n = 24). Another 140 healthy children who underwent physical examination during the same period were selected as the control group. The basic data of all participants were recorded, the levels of serum 25(OH)D₃ and CRP were measured, and the differences between the groups were compared. Multivariate Logistic regression and receiver operating characteristic (ROC) curve were used to comprehensively evaluate the value of each serum index in the diagnosis of OSAS, and Pearson correlation analysis was used to explore its relationship with AHI. **Results:** Compared with the control group, the level of serum 25(OH)D₃ in the observation group was decreased (P < 0.05), while the levels of CRP were increased (P < 0.05). Multivariate Logistic regression analysis showed that 25(OH)D₃ and CRP were independent influencing factors of OSAS (OR = 0.285, 2.143, P < 0.05). ROC curve analysis showed that 25(OH)D₃ and CRP had diagnostic value for OSAS (AUC = 0.926, 0.890, P < 0.001). The level of 25(OH)D₃ in severe group was lower than that in mild group and moderate group (P < 0.05), and the levels of CRP was higher than those in mild group and moderate group (P < 0.05). The level of 25(OH)D₃ in the moderate group was lower than that in the mild group (P < 0.05), and the levels of CRP was higher than those in the mild group (P < 0.05). Pearson correlation analysis showed that serum 25(OH)D₃ level was negatively correlated with AHI (r = -0.636, P < 0.001), while CRP levels was positively correlated with AHI (r = 0.487, P < 0.001). **Conclusion:** The decrease of serum 25(OH)D₃ level and the increase of CRP levels in children with OSAS may be involved in the occurrence

基金项目: 辽宁省大连市医学科学研究计划项目(1911066)

作者简介: 王雪颖(1986-),女,硕士,副主任医师。E-mail:wangxueying122@126.com

通讯作者: 迟磊。E-mail:chilei00070@163.com

and development of OSAS. The three have certain clinical application value in the diagnosis and severity assessment of OSAS.

[Key words] Obstructive sleep apnea syndrome; 25-hydroxyvitamin D₃; C-reactive protein; Children

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) 是一种常见的睡眠呼吸障碍,其主要特征是在睡眠期间发生反复的上呼吸道阻塞和/或塌陷,导致呼吸暂停或通气不足^[1]。OSAS 在儿童中尤为常见,其临床症状包括夜间打鼾、睡眠质量差、白天嗜睡及行为和学习问题,不仅会影响儿童的生活质量,还可能对其生长发育和认知功能造成不良影响^[2]。目前,临床诊断 OSAS 的主要手段是多导睡眠监测,但其费用高昂、操作复杂,限制了其在临床实践中的普及。因此,寻找一种简便、有效的辅助诊断方法,对于 OSAS 的早期诊断、治疗和预后判断有重要意义。近年来,人们对于 OSAS 的认识逐渐深入,发现其病理生理机制涉及多个方面,包括神经-肌肉控制、咽部解剖结构、遗传因素等^[3-5]。此外,一些研究^[6-7]表明,上气道炎症反应也可能在 OSAS 的发生和发展中起到重要作用。C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 是常见的炎症标志物,其水平的升高已与多种炎症性疾病以及心血管疾病的发生发展相关联。维生素 D 在免疫调节中也扮演着重要角色。维生素 D 的主要生物活性形式为 25-羟基维生素 D₃ [25(OH)D₃], 其与炎症过程存在着复杂的相互作用。研究^[8]发现,维生素 D 缺乏与多种炎症性疾病的发生和发展密切相关,而补充维生素 D 则可能对炎症过程产生积极影响。尽管已有研究探讨了血清 25(OH)D₃、CRP 水平与 OSAS 的关系,但是目前对于这些指标在 OSAS 患儿中的水平变化及临床意义尚未有明确的结论。因此,本研究旨在探究血清 25(OH)D₃、CRP 水平在 OSAS 患儿中的变化情况,分析其与病情严重程度的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 1 月至 2022 年 9 月在大连妇女儿童医疗中心集团收治的 140 例 OSAS 患儿作为观察组,其中,男性 95 例,女性 45 例;年龄 (6.86 ± 0.63) 岁;体质指数 (BMI) (16.04 ± 2.09) kg/m²。并根据呼吸暂停低通气指数 (apnea hypopnea index, AHI) 将其分为轻度组 (5 ≤ AHI ≤ 15 次/h, n = 81)、中度组 (16 ≤ AHI ≤ 30 次/h, n = 35) 和重度组 (AHI ≥ 31 次/h, n = 24)。纳入标准:(1) 诊断符合《中国儿童阻塞性睡眠呼吸暂停诊断与治疗指南》^[9];(2) 患儿有夜间打鼾伴呼吸停顿,白日嗜睡症状;(3) 年龄 1 ~ 15 岁;(4) 首次确诊 OSAS 并接受治疗;(5)

监护人知情同意并接受儿童进行相关抽血和睡眠监测检查。排除标准:(1) 近期使用过可能影响 25(OH)D₃ 水平的药物;(2) 有扁桃体和(或)腺样体切除史;(3) 合并鼻腔肿瘤、鼻腔囊肿和鼻息肉等疾病;(4) 存在遗传代谢性疾病;(5) 存在其他呼吸系统、免疫系统、内分泌系统疾病。另选取同期体检的 140 名健康儿童作为对照组。其中男性 86 名,女性 54 名;年龄 (6.77 ± 0.56) 岁;BMI (15.62 ± 2.17) kg/m²。观察组与对照组一般资料比较,差异无统计学意义 (P > 0.05)。本研究已获得医院伦理委员会批准,所有患儿监护人已签署知情同意书。

1.2 临床资料

在儿童入院后 24 h 内完成相关记录,包括性别、年龄、BMI、扁桃体肿大分级和马氏分级。采集儿童静脉血 3 mL,离心取血清,采用酶联免疫吸附法检测血清 25(OH)D₃ 和 CRP 水平。

1.3 统计学分析

使用 SPSS 24.0 统计学软件进行数据处理。计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用 *F* 检验,两两比较采用 LSD-*t* 法;计数资料以 [n(%)] 表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。采用多元 Logistic 回归和受试者工作特征曲线 (ROC) 综合评估各指标在 OSAS 诊断中的价值,并采用 Pearson 相关分析探讨其与病情严重程度的关系。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿血清指标比较

与对照组相比,观察组的血清 25(OH)D₃ 水平降低 (P < 0.001), CRP 水平升高 (P < 0.001)。见表 1。

表 1 观察组与对照组血清指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	25(OH)D ₃ (nmol/L)	CRP (mg/L)
观察组 (n = 140)	47.34 ± 11.52	4.25 ± 1.07
对照组 (n = 140)	72.21 ± 15.18	2.86 ± 0.54
<i>t</i> 值	15.324	13.722
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001

2.2 OSAS 的影响因素分析

多元 Logistic 回归分析显示,25(OH)D₃ 和 CRP 是 OSAS 发病的独立影响因素 (OR = 0.285、2.143, P < 0.05)。见表 2。

表 2 OSAS 的影响因素分析

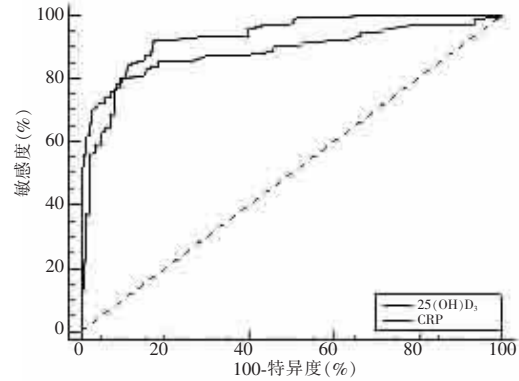
因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
25(OH)D ₃	-1.254	0.487	6.630	0.010	0.285	0.110~0.741
CRP	0.762	0.338	5.082	0.025	2.143	1.105~4.156

2.3 血清 25(OH)D₃ 和 CRP 对 OSAS 的诊断价值

ROC 曲线显示,25(OH)D₃ 和 CRP 诊断 OSAS 的曲线下面积(AUC)分别为 0.926、0.890。见表 3 及图 1。

表 3 血清 25(OH)D₃、CRP 对 OSAS 的诊断价值

项目	截断值	AUC 值	P 值	95% CI	敏感度(%)	特异度(%)
25(OH)D ₃	60.62 nmol/L	0.926	<0.001	0.889~0.954	91.43	82.86
CRP	3.48 mg/L	0.890	<0.001	0.847~0.924	80.00	90.00

图 1 血清 25(OH)D₃、CRP 诊断 OSAS 的 ROC 曲线

2.4 不同病情程度患儿一般资料比较

OSAS 患儿轻度组、中度组、重度组及对照组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 不同病情患儿组间一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	性别(例)		年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	扁桃体肿大分级(例)				马氏分级(例)			
	男	女			0	I 度	II 度	III 度	I	II	III	IV
轻度组($n=81$)	57	24	6.77 ± 0.62	16.13 ± 2.08	2	43	19	17	26	32	23	0
中度组($n=35$)	26	9	6.98 ± 0.70	16.08 ± 2.20	1	10	16	8	9	11	14	1
重度组($n=24$)	13	11	6.84 ± 0.59	15.94 ± 1.91	1	7	8	8	2	8	13	1
对照组($n=140$)	86	54	6.77 ± 0.56	15.62 ± 2.17								
$\chi^2/F/Z$ 值	4.376		7.532	6.836	10.095				11.079			
P 值	0.224		0.061	0.089	0.121				0.086			

2.5 不同病情患儿组间血清指标比较

25(OH)D₃ 水平比较:重度组 < 中度组 < 轻度组 < 对照组($P < 0.05$),CRP 水平比较:重度组 > 中度组 > 轻度组 > 对照组($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 不同病情组间血清指标比较($\bar{x} \pm s$)

分组	25(OH)D ₃ (nmol/L)	CRP(mg/L)
轻度组($n=81$)	51.68 ± 12.32	3.42 ± 0.73
中度组($n=35$)	44.27 ± 10.55*	4.01 ± 0.97*
重度组($n=24$)	37.14 ± 10.19*#	4.59 ± 1.18*#
对照组($n=140$)	72.21 ± 15.18*#Δ	2.86 ± 0.54*#Δ
F 值	226.712	268.024
P 值	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$,与轻度组比较;# $P < 0.05$,与中度组比较;Δ $P < 0.05$,与重度组比较。

2.6 25(OH)D₃、CRP 与 AHI 的相关性

Pearson 相关系数分析显示,血清 25(OH)D₃ 水平与 AHI 负相关($r = -0.636, P < 0.001$),CRP 水平与 AHI 正相关($r = 0.487, P < 0.001$)。

3 讨论

OSAS 在儿童中的患病率逐年增加,儿童期的 OSAS 不仅会导致睡眠质量下降,影响学习和行为,还会增加心血管和代谢性疾病的风险^[10]。研究^[11]

显示,儿童患 OSAS 的主要原因在于腺样体肥大伴/不伴扁桃体肥大、反复上气道炎症、鼻腔阻塞性病变、咽部解剖结构异常等。维生素 D 是人体不可缺少的营养素之一,对于骨骼和牙齿的正常生长和发育、提高对某些疾病(如心血管疾病、代谢综合征、免疫性疾病、感染等)的抵抗力尤为重要^[12]。25(OH)D₃ 是维生素 D 在体内的循环形式,其浓度可以反映维生素 D 的总体代谢水平。维生素 D 不仅参与钙和磷的代谢调节,还具有抗炎和免疫调节作用。人体内很多细胞因子具有抗炎作用,而维生素 D 则可以使这些细胞因子水平提高,从而进一步增强人体抗病能力;与此同时,维生素 D 能够诱导固有免疫细胞表达抗菌肽,抗菌肽具有抗细菌和抗病毒活性,故维生素 D 也具有调节免疫功能的作用^[13]。据报道^[14],与健康儿童相比,反复呼吸道感染患儿血清 25(OH)D₃ 水平明显下降,补充维生素 D 可以减少反复呼吸道感染的发生。本研究发现,OSAS 患儿的血清 25(OH)D₃ 水平普遍较低,提示患儿体内缺乏维生素 D。维生素 D 不足可导致机体防御反应降低,这可能是诱发儿童 OSAS 的原因之一。CRP 是一种急性期蛋白,其水平的升高反映了机体的炎症反应程度。本研究发现,CRP 水平在 OSAS 患儿中明显升高,反映了 OSA 患儿体内的炎

症状态,这可能在 OSAS 的发病机制中发挥了重要作用。OSAS 患儿往往伴随有慢性炎症的发生,而 CRP 的升高可能是机体对反复发作的低氧血症和睡眠紊乱所做出的炎症反应。这些结果表明,血清 25(OH)D₃、CRP 水平的检测可能有助于 OSAS 的早期诊断和治疗监测。本研究进一步分析发现,低水平 25(OH)D₃、高水平 CRP 是 OSAS 发病的危险因素。ROC 曲线显示,两者对 OSAS 均有较高的诊断价值,可以作为 OSAS 患儿的潜在生物标志物。

此外,本研究分析了血清 25(OH)D₃、CRP 水平与 OSAS 患儿病情严重程度关系。结果显示,血清 25(OH)D₃ 水平与病情严重程度负相关,而 CRP 水平与病情严重程度正相关。有相关研究^[15]指出,25(OH)D₃ 能够通过调节咽部肌肉张力、影响氧化应激反应、促进抗炎因子释放等途径,参与调节 OSAS 的发生和发展过程。一些临床研究^[16-17]也显示,维生素 D 补充治疗能够改善 OSAS 患者的睡眠质量和临床症状,提示 25(OH)D₃ 在 OSAS 的治疗中具有潜在的临床应用价值。CRP 可能通过促进血管内皮功能障碍、诱导血管内皮细胞凋亡、增加血栓形成等机制参与 OSAS 的病理生理过程^[18]。CRP 还可以激活炎症途径、增加氧化应激反应,进而影响 OSAS 患者的睡眠质量和临床结局^[19-20]。因此,25(OH)D₃ 和 CRP 有可能作为评估 OSAS 儿童病情和预后的重要指标。然而,目前对于这些生物标志物在 OSAS 儿童中的临床意义尚需进一步的研究和验证。

综上,血清 25(OH)D₃、CRP 水平在 OSAS 患儿中具有重要的诊断价值,并与病情严重程度密切相关。

参考文献

[1] Gasimov E, Yılmaz B, Benbir Şenel G, et al. Analysis of QRS complex morphology in children and adolescents with obstructive sleep apnea syndrome [J]. *European Journal of Pediatrics*, 2024, 183(3):1199-1207.

[2] Yılmaz Yegit C, Erdem Eralp E, Gokdemir Y, et al. Night-to-night variability of polygraphy in children with sleep disordered breathing symptoms [J]. *Pediatric Pulmonology*, 2023, 58(7):1875-1881.

[3] 张洋,付勇. 儿童阻塞性睡眠呼吸暂停治疗进展 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2021, 35(8):756-760.

[4] Laganà F, Arcuri F, Spinzia A, et al. Maxillomandibular advancement for obstructive sleep apnea syndrome: long-term results of respiratory function and reverse face-lift [J]. *The Journal of Craniofacial Surgery*, 2023, 34(6):1760-1765.

[5] 郑佳佳,李萍,平芬,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征遗传性的研究进展 [J]. *中国临床保健杂志*, 2023, 26(3):

425-429.

[6] 赵莎,雷璇,熊佳敏,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与炎症相关性研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2022, 32(11):101-106.

[7] 周倩兰,李森. 哮喘儿童睡眠障碍的机制及研究进展 [J]. *国际儿科学杂志*, 2021, 48(10):682-685.

[8] 吴依然,张敏,崔明明,等. 维生素 D 与儿童感染性疾病相关性及其抗感染机制研究 [J]. *中国感染控制杂志*, 2020, 19(11):1037-1041.

[9] 中国儿童 OSA 诊断与治疗指南制订工作组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会小儿学组,中华医学会儿科学分会呼吸学组,等. 中国儿童阻塞性睡眠呼吸暂停综合征诊断与治疗指南 (2020) [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020, 55(8):729-747.

[10] Giorè F, Arturi F, Ventura M, et al. p418 cardiometabolic alterations in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome [J]. *European Heart Journal Supplements*, 2022, 24(Supplement_C):suac012.403.

[11] 梁灏,那飞扬,秦梦瑶,等. 儿童支气管哮喘合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的临床特征及影响因素研究 [J]. *中国全科医学*, 2023, 26(33):4225-4230.

[12] 肖培,赵小元,洪伟,等. 儿童维生素 D 营养状况与心血管代谢异常关系的前瞻性队列研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(12):2059-2065.

[13] Mulligan JK, Nord D, Villanueva MV, et al. Role of C3a as a novel regulator of 25(OH)D₃ to 1α,25-dihydroxyvitamin D₃ metabolism in upper airway epithelial cells [J]. *Journal of Immunology (Baltimore, Md; 1950)*, 2022, 209(2):262-269.

[14] 朱莉,许宏苑,王蕊,等. 维生素 D 缺乏与儿童反复呼吸道感染的相关性研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35(24):4745-4747.

[15] Kotsiou OS, Siachpazidou DI, Pastaka C, et al. Association between Interleukin-6 and vitamin D serum levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome and impact of long-term continuous positive airway pressure therapy on biomarker levels [J]. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 2022, 296:103806.

[16] 丁颖,吴蓓蓉,顾浩翔,等. 血清维生素 D3 水平检测在儿童阻塞性睡眠呼吸暂停的应用价值 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2023, 38(12):918-923.

[17] 王开. 血清 25 羟维生素 D 与儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的相关性分析 [D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学,2021.

[18] 许志飞,张风杰,葛文彤,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患儿的血管内皮细胞功能研究 [J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(1):13-18.

[19] Vgontzas AN, Puzino K, Fernandez-Mendoza J, et al. 0585 C-reactive protein improves the ability to detect cardiometabolic risk in mild-to-moderate sleep apnea [J]. *Sleep*, 2020, 43(Supplement_1):A224.

[20] Pejovic S, Vgontzas A, Fernandez-Mendoza J, et al. 0452 C-reactive protein is associated with hypertension in mild-to-moderate obstructive sleep apnea: age effect [J]. *SLEEP*, 2024, 47(Supplement_1):A194-A195.

(收稿日期:2024-04-04

修回日期:2024-06-19)