

维生素D缺乏与儿童过敏性疾病相关性研究进展

周甲颖, 何东玲, 张娟利*

西安医学院临床医学院, 陕西 西安

收稿日期: 2023年7月21日; 录用日期: 2023年8月14日; 发布日期: 2023年8月21日

摘要

目前维生素D缺乏已经成为全球普遍的健康问题, 同时有关儿童过敏性疾病的报道也逐年增多, 严重影响着儿童的身心健康。近年来研究发现维生素D水平与生命早期的免疫系统以及儿童过敏性疾病密切相关。本文综述了维生素D水平与儿童呼吸道过敏、食物过敏、皮肤过敏、过敏性结膜炎之间的相关性并对未来治疗儿童过敏性疾病做出展望。

关键词

维生素D, 儿童过敏性疾病, 呼吸道过敏, 食物过敏, 皮肤过敏, 过敏性结膜炎

Research Progress on the Relationship between Vitamin D Deficiency and Allergic Diseases in Children

Jiaying Zhou, Dongling He, Juanli Zhang*

School of Clinical Medicine, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Jul. 21st, 2023; accepted: Aug. 14th, 2023; published: Aug. 21st, 2023

Abstract

At present, vitamin D deficiency has become a common health problem in the world, and the reports of allergic diseases in children are increasing year by year, which seriously affects the physical and mental health of children. Recent studies have found that vitamin D levels are closely re-

*通讯作者。

lated to the immune system in early life and childhood allergic diseases. This article reviews the association between vitamin D levels and respiratory allergies, food allergies, skin allergies, and allergic conjunctivitis in children, and provides an outlook for the future treatment of childhood allergic diseases.

Keywords

Vitamin D, Allergic Diseases in Children, Respiratory Allergies, Food Allergies, Skin Allergies, Allergic Conjunctivitis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

维生素 D 是一种安全又经济的脂溶性维生素, 常见作用是调节钙、磷代谢和骨代谢。目前维生素 D 缺乏在全球范围内普遍存在, 中国国家营养和健康调查(Chinese National Nutrition and Health Survey, CNNHS)将血清 25(OH)D 浓度 < 50 nmol/L 定义为维生素 D 缺乏, < 25 nmol/L 为维生素 D 严重缺乏, 对 1.5 万名儿童和青少年进行了血清 25(OH)D 检测, 发现我国儿童维生素 D 缺乏症患病率高达 53.2% [1]。近年来随着免疫细胞表达维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)的发现, 人们逐渐认识到维生素 D 显著的免疫调控功能, 以及与儿童过敏性疾病密切相关。

2. 维生素 D 缺乏与儿童呼吸道过敏

2.1. 儿童哮喘(Allergic Asthma)

大量研究发现维生素 D 缺乏与哮喘发生密切相关。我国学者修小莹等人[2]对 150 名哮喘患儿和 55 名健康儿童进行研究, 发现哮喘患儿体内血清维生素 D 含量明显低于健康儿童, 且与哮喘的控制水平之间具有一定的相关性。Li 等人[3]评估了 1534 名新生儿, 发现与健康儿童相比, 哮喘儿童血清维生素 D 含量显著降低, 且新生儿血清维生素 D 水平与儿童 3~9 岁之间发生哮喘的风险呈负相关。适量补充维生素 D 对哮喘发作、防治有一定临床意义。一项研究给 6 月龄婴儿持续补充维生素 D, 其 1 岁时哮喘的发生率较对照组降低[4]。Mirzakhani 等人[5]发现孕母妊娠期维生素 D 状态充足且出生时脐带血维生素 D 充足的儿童 3 岁前发生哮喘的风险低于出生时脐带血维生素 D 状态不足的儿童。我国学者鞠婧婧等人[6]用维生素 D 辅助治疗哮喘, 可有效改善哮喘患儿肺功能, 减轻炎性反应, 提高哮喘的控制良好率并降低再入院率。然而, Forno 等人[7]将 192 名患持续性哮喘且维生素 D 水平低的儿童随机分组接受 4000 IU/d 维生素 D 和安慰剂治疗 48 周, 结果显示, 与安慰剂组相比, 补充维生素 D 显著没有改善严重哮喘恶化的时间。

2.2. 过敏性鼻炎(Allergic Rhinitis, AR)

目前大部分研究表明维生素 D 缺乏是患 AR 的危险因素之一。Saad 等人[8]对 120 名 AR 儿童和 100 名健康儿童进行研究, 发现 AR 儿童血清维生素 D 水平显著低于健康组, 且维生素 D 水平与 AR 严重程度呈显著负相关。我国学者赵学玲[9]等人也得出了类似的结论。Hazirolu Okmen 等人[10]研究虽然也发现 AR 患儿血清维生素 D 水平低于健康儿童, 但并未发现血清维生素 D 水平与 AR 严重程度之间的相关性。

Jerzyńska 等人[11]将 38 名 AR 儿童随机分配到补充 1000 IU/d 维生素 D 组和安慰剂组, 进行 5 个月的前瞻性、随机双盲对照试验, 发现与安慰剂组相比, 维生素 D 组 AR 儿童的症状和药物评分都显著降低。Chen 等人[12]报道孕晚期维生素 D 充足对后代 AR 具有保护作用。他研究了 414 对母子, 发现当孕妇妊娠早期维生素 D 不足时, 妊娠晚期维生素 D 充足的母亲所生儿童 3 岁和 6 岁患 AR 的风险低于孕晚期维生素 D 不足的母亲。Darwin 等人[13]调查了 110 名患有过敏性疾病和 110 名没有过敏性疾病的儿童, 发现与非过敏儿童相比, 过敏儿童钙和维生素 D 的摄入量减少, 可能是由于更多的过敏儿童父母对乳制品有消极信念。然而, Litonjua 等人[14]报道孕母补充 4400 IU/d 维生素 D 对 6 岁时儿童 AR 的发生率没有显著影响。对于研究结论的不同, 有研究[8][10][12]指出可能是由于研究设计的差异、所选患者的年龄、AR 临床评估方法的不同、实验室对评估儿童维生素 D 水平的差异、样本量的差异、环境因素的干扰, 尤其是在秋冬季, 上呼吸道感染的病人增加, 部分上呼吸道感染的患者混入 AR 患者中, 影响了研究结果。

3. 维生素 D 与儿童食物过敏(Food Allergies, FA)

目前国内外对维生素 D 与儿童 FA 的关系结论不一致。有动物研究[15]表明, 血清维生素 D 缺乏会加速小鼠对乳清蛋白(Ovalbumin, OVA)致敏并加重由此产生的过敏症状。2018 年, Poole 等人[16]通过维生素 D 对免疫细胞的影响; 微生物组; 遗传和表观遗传调控这些方面阐述了维生素 D 参与 FA 的细胞和分子机制。他们发现维生素 D 状态的改变会影响 T 细胞, 树突状细胞和调节性 T 细胞(Treg)的发育和功能, 这些关键的免疫细胞可通过调节免疫介质(如 IgE 和促炎和抗炎细胞因子)来影响过敏反应; 此外, 维生素 D 可调节 Toll 样受体(TLR)的表达, 进而通过 TLR 途径调节 Tregs 和 IL-10, Treg 是重要的免疫调节剂, 具有抑制炎症反应和促进过敏原耐受性的能力; 他们还指出维生素 D 可能有助于保护肠道黏膜屏障的完整性, 进而维持了肠道微生物群的生态平衡, 从而减少了食物过敏的风险; 在基因水平上, 维生素 D 主要通过其对反应基因的作用来调节免疫活性。下游靶基因通常在启动子区含有维生素 D 反应元件(VDRE), 1,25 二羟基维生素 D 与 VDR 结合后, VDR 复合物和类视黄醇 X 受体的异二聚体与 VDRE 结合并诱导靶基因(如编码抗原受体蛋白 HLA-DRB1 和 HLA-DQA1 的基因)的表达, 这些基因可能参与过敏性疾病的发展; 在表观遗传水平上, 表观遗传调控可能是环境因素与 FA 发展之间关联的关键解释, 其中 DNA 甲基化是最常见的长期表观遗传修饰类型, 维生素 D 会影响某些参与过敏性疾病相关基因 DNA 的甲基化, 这些基因的转录活性直接受到 DNA 甲基化水平的影响。Nowak 等人[17]比较了牛奶蛋白过敏(cow's milk protein allergy, CMPA)和其他 FA 患儿的血清维生素 D, 发现分别有 1/4 和 1/3 的儿童检测到维生素 D 缺乏。一项来自澳大利亚的研究发现[18], VitD 缺乏与 VitD 充足的婴儿相比, 缺乏组鸡蛋过敏的发生率较充足组高 3 倍, 而花生过敏的发生率高出 11 倍。Pereira 等人[19]评估了 79 名 FA 儿童, 发现约一半的患儿检测到维生素 D 缺乏。周刚等人[20]对 50 名 CMPA 儿童和 50 名健康儿童进行研究, 发现 CMPA 患儿血清维生素 D 水平显著低于健康组, 且维生素 D 水平与 CMPA 严重程度呈显著负相关。胡燕等人[21]用维生素 D 辅助治疗 CMPA, 发现治疗效果显著优于单一治疗。与上述结论相反, 有研究[22]发现脐带血维生素 D 非缺乏组 FA 是缺乏组的 2.72 倍。Rosendahl 等人[23]将 975 名婴儿随机分组从 2 周龄开始每天补充 400 IU 或 1200 IU 的维生素 D, 发现大剂量补充维生素 D 并不能预防婴儿一岁患过敏性疾病或喘息, 且随机分配接受更高剂量维生素 D 的婴儿 CMPA 的风险更高。然而, 日本[24]的一项大型队列研究并未发现母体维生素 D 摄入量与 1 岁后代 FA 的发展之间的关系。

4. 维生素 D 与皮肤过敏

4.1. 特应性皮炎(Atopic Dermatitis, AD)

近年来, 儿童患 AD 的发病率逐渐上升, 有研究[25]发现 AD 患儿维生素 D 水平不足会增加患其他

过敏性疾病的风险。许多研究报道维生素 D 缺乏在 AD 发展中的潜在作用。Dogru 等人[26]对 69 名 AD 儿童和 70 名健康儿童进行研究,发现与健康儿童相比,AD 儿童血清维生素 D 水平显著降低,且维生素 D 水平与 AD 严重程度呈显著负相关。我国张幸等人[27]也得出了类似的结论。Lee 等人[28]研究虽然也发现维生素 D 水平与 AD 严重程度呈负相关关系,但其并未发现病例组与对照组血清维生素 D 水平之间的差异。何素妮等人[29]对 283 名母亲孕期血清维生素 D 浓度测定,并分析产后婴儿 AD 的发生率,发现孕母血清维生素 D 水平越低,婴儿 AD 的发生率越高,程度越重。Mansour 等人[30]将 86 名患儿随机分组分别接受 1600 IU/d 维生素 D 和安慰剂治疗,结果显示补充维生素 D 的儿童临床效果显著优于分配安慰剂的儿童。Raj 等人[31]给缺乏维生素 D 的 AD 患者补充 1000 IU/d 的维生素 D,三个月后发现重度 AD 患儿补充维生素 D 的临床效果最好,而轻度 AD 患儿的临床效果最差。然而, Yang 等人[32]运用队列研究的方法,纳入 4378 名儿童,发现儿童 2 岁时低维生素 D 水平不会增加 3 岁时患 AD 的风险。

4.2. 过敏性紫癜(Henoch-Schonlein Purpura, HSP)

HSP 是一种复发率较高的疾病,且临床症状复杂,常合并有紫癜性肾炎(Henoch-Schonlein purpura nephritis, HSPN)和其他临床症状。有动物研究[33]表明缺乏 VDR 的大鼠更容易引起肾损伤,且维生素 D 可通过抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统来保护肾脏。Zhu 等人[34]将 260 名 HSP 儿童和 60 名健康儿童进行研究,发现与健康儿童相比,HSP 儿童血清维生素 D 水平显著降低,且维生素 D 水平与 HSP 严重程度呈显著负相关。王华盛等人[35]也得出了类似的结论,并且他们发现与中、低危组儿童相比,高危组儿童(LTB4 > 27.82 pg/mL 和 25-(OH)D3 ≤ 22.10 ng/mL)住院时间更长,6 个月内复发比例更高。唐雨珊等人[36]对 85 名 HSP 儿童和 80 名健康儿童进行研究,发现 HSP 患儿血清维生素 D 水平显著低于健康组,且血清维生素 D 水平低的 HSP 患儿合并肾损害的风险更高。Fu 等人[37]将 200 名 HSP 患儿随机分配到观察组和对照组,对照组使用常规疗法治疗,观察组用阿法骨化醇(钙调节剂)辅助治疗,结果显示与对照组相比,观察组儿童血清维生素 D 显著升高,且 HSP 的复发率和 HSPN 的发生率降低。张向勇等人[38]用同样的实验方法也发现了用维生素 D 辅助治疗 HSP,可改善患儿的预后。

4.3. 湿疹(Eczema)

近年来,有研究指出维生素 D 水平与儿童湿疹的发生有关。Tromp 等人[39]评估了 3815 名儿童的血清维生素 D 浓度,发现低水平的血清维生素 D 浓度会增加儿童患湿疹的风险。我国学者王毅红等人[40]对 98 名湿疹儿童和 50 名健康儿童进行研究,发现湿疹患儿血清维生素 D 水平显著低于健康儿童,且维生素 D 水平与湿疹严重程度呈负相关。El-Heis 等人[41]将 703 名孕母随机分组接受 1000 IU/d 维生素 D 和安慰剂补充,结果显示接受维生素 D 补充的孕母孕晚期血清维生素 D 水平高于安慰剂组,且与安慰剂组相比,接受维生素 D 补充的孕母所生儿童 1 岁时患湿疹的风险降低,这种保护作用仅在母乳喂养 > 1 个月的儿童中显著。然而 Woon 等人[42]测定了 380 名孕晚期妇女血清维生素 D 浓度,并在 3、6、12 个月评估其所生婴儿的过敏结局,发现与非缺乏组相比,孕晚期母亲缺乏维生素 D 与任何过敏结局无关。Rueter 等人[43]将 195 名出生时维生素 D 状态充足的“高风险”婴儿随机分配到补充 400 IU/d 维生素 D 组和安慰剂组,在儿童 1 岁和 2.5 岁时接受湿疹、哮喘和食物过敏的评估,结果显示补充维生素 D 组和安慰剂组在 1 岁和 2.5 岁时过敏性疾病的发生率没有统计学差异。

5. 维生素 D 与儿童过敏性结膜炎(Allergic Conjunctivitis)

国外有研究发现儿童体内维生素 D 水平与春季角结膜炎(vernal keratoconjunctivitis, VKC)的发生有关。Ghiglioni 等人[44]调查了 71 例接受免疫调节剂治疗的 VKC 儿童,在春秋两季检测他们血清维生素 D 水

平,发现有81%的儿童血清维生素D水平不足,33%的儿童血清维生素D水平缺乏,治疗后,患儿血清维生素D水平显著改善,其中接受环孢素治疗但需要在夏季给予类固醇以控制症状的儿童与不需要类固醇治疗的儿童相比,前者血清维生素D水平有更大的改善。受角膜缘VKC影响的儿童与受睑骨VKC影响的儿童相比,前者血清维生素D水平改善更明显,可能是由于角膜缘VKC的症状比睑骨或混合VKC形式少。Bozkurt等人[45]对29名VKC儿童和62名健康儿童进行研究,发现VKC患儿血清维生素D水平显著低于健康组。国内对于血清维生素D与过敏性结膜炎之间关系的研究不多,王虹等人[46]对50名过敏性结膜炎患儿和50名健康儿童进行研究,发现过敏性结膜炎患儿血清维生素D水平显著低于健康组,且过敏性结膜炎患儿治疗后血清维生素D水平较治疗前有改善。

6. 小结

近年来,越来越多的研究表明维生素D与过敏性疾病之间的相关性,对过敏性疾病的治疗和预防有一定的临床意义,但目前仍有许多问题还未攻克,如:目前,我们仍无法评估出用于治疗过敏性疾病的最佳维生素D水平;其次,众所周知,血清维生素D水平受很多因素的影响,如季节、饮食结构等,目前大部分的研究都只在研究某一时点上维生素D的水平,因此,通过补充维生素D改善这些疾病的疗效还有待进一步验证。

基金项目

2020年度西安医学院教育教学改革研究项目编号:2020JG_19。

参考文献

- [1] Hu, Y.C., Chen, J., Wang, R., et al. (2017) Vitamin D Nutritional Status and Its Related Factors for Chinese Children and Adolescents in 2010-2012. *Nutrients*, **9**, 1024-1024. <https://doi.org/10.3390/nu9091024>
- [2] 修小莹, 崔玉霞, 黄玉瑛, 等. 4-12岁哮喘儿童维生素D水平与哮喘控制及肺功能的关系[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(6): 461-464.
- [3] Li, W., Zhou, J., Liu, S., et al. (2021) The Correlation between Neonatal Vitamin D Levels and the Risk of Childhood Asthma Attacks. *Translational Pediatrics*, **10**, 914-920. <https://doi.org/10.21037/tp-21-92>
- [4] Hibbs, A.M., Ross, K., Kerns, L.A., et al. (2018) Effect of Vitamin D Supplementation on Recurrent Wheezing in Black Infants Who Were Born Preterm: The D-Wheeze Randomized Clinical Trial [Published Correction Appears in JAMA. 2018 Aug 14, 320(6): 605]. *JAMA*, **319**, 2086-2094. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.5729>
- [5] Mirzakhani, H., Carey, V.J., Zeiger, R., et al. (2019) Impact of Parental Asthma, Prenatal Maternal Asthma Control, and Vitamin D Status on Risk of Asthma and Recurrent Wheeze in 3-Year-Old Children. *Clinical & Experimental Allergy*, **49**, 419-429. <https://doi.org/10.1111/cea.13320>
- [6] 鞠婧婧, 李亚南, 赵宇蕾, 等. 血浆维生素D水平与儿童哮喘的相关性及布地奈德、异丙托溴铵雾化吸入联合维生素D的治疗效果[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(11): 93-97.
- [7] Forno, E., Bacharier, L.B., Phipatanakul, W., et al. (2020) Effect of Vitamin D3 Supplementation on Severe Asthma Exacerbations in Children with Asthma and Low Vitamin D Levels: The VDKA Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **324**, 752-760. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12384>
- [8] Saad, K., Abdelmoghny, A., Aboul-Khair, M.D., et al. (2020) Vitamin D Status in Egyptian Children with Allergic Rhinitis. *Ear, Nose & Throat Journal*, **99**, 508-512. <https://doi.org/10.1177/0145561319850814>
- [9] 赵学玲, 郑昕, 徐化梅, 等. 过敏性鼻炎患儿血清25(OH)D、特异性IgE水平与VAS评分的相关性[J]. 检验医学, 2021, 36(6): 615-617.
- [10] Haziroglu, O.Z., Celiksoy, M.H. and Topal, E. (2021) The Effect of Serum Vitamin D Level on Allergic Rhinitis Symptoms in Children. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology*, **34**, 132-140. <https://doi.org/10.1089/ped.2021.0161>
- [11] Jerzyńska, J., Stelmach, W., Rychlik, B., et al. (2018) Clinical and Immunological Effects of Vitamin D Supplementation during the Pollen Season in Children with Allergic Rhinitis. *Archives of Medical Science*, **14**, 122-131. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.61978>

- [12] Chen, Y.S., Mirzakhani, H., Lu, M., *et al.* (2021) The Association of Prenatal Vitamin D Sufficiency with Aeroallergen Sensitization and Allergic Rhinitis in Early Childhood. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **9**, 3788-3796.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.06.009>
- [13] Darwin, A.H., Carroll, M.P., Galvis Noda, S.D., *et al.* (2021) Calcium and Vitamin D Intake in Allergic versus Non-Allergic Children and Corresponding Parental Attitudes towards Dairy Products. *World Allergy Organization Journal*, **14**, Article ID: 100579. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100579>
- [14] Litonjua, A.A., Carey, V.J., Laranjo, N., *et al.* (2020) Six-Year Follow-Up of a Trial of Antenatal Vitamin D for Asthma Reduction. *The New England Journal of Medicine*, **382**, 525-533. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1906137>
- [15] Matsui, T., Yamashita, H., Saneyasu, K.I., *et al.* (2018) Vitamin D Deficiency Exacerbates Sensitization and Allergic Diarrhea in a Murine Food Allergy Model. *Allergology International*, **67**, 289-291. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.08.010>
- [16] Poole, A., Song, Y., Brown, H., *et al.* (2018) Cellular and Molecular Mechanisms of Vitamin D in Food Allergy. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **22**, 3270-3277. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13607>
- [17] Nowak, S., Wang, H., Schmidt, B., *et al.* (2021) Vitamin D and Iron Status in Children with Food Allergy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, **127**, 57-63. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.02.027>
- [18] Allen, K.J., Koplin, J.J., Ponsonby, A.L., Gurrin, L.C., Wake, M., Vuillermine, P., *et al.* (2013) Vitamin D Insufficiency Is Associated with Challenge-Proven Food Allergy in Infants. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **131**, 1109-1116.e1-6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.01.017>
- [19] Pereira, A.P.D.S., Mendonça, R.B., Fonseca, F.L.A., *et al.* (2022) Vitamin D Deficiency in Children and Adolescents with Food Allergy: Association with Number of Allergens, Sun Exposure and Nutritional Status. *Allergologia et Immunopathologia (Madr)*, **50**, 10-16. <https://doi.org/10.15586/aei.v50i6.571>
- [20] 周刚, 彭哲, 莫运波, 等. 维生素 D 水平与牛奶蛋白过敏患儿的相关性研究[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(20): 3911-3914+3896.
- [21] 胡艳, 李传应, 吴成. 辅助性维生素 D 联合游离氨基酸治疗牛奶蛋白过敏患儿的临床疗效[J]. 安徽医学, 2021, 42(2): 129-132.
- [22] He, C., Xiao, G., Liu, S., *et al.* (2021) A Prospective Cohort Study of Cord Blood 25(OH)D3 and Food Allergies in 6-Month-Old Chinese Infants. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, **39**, 258-265.
- [23] Rosendahl, J., Pelkonen, A.S., Helve, O., *et al.* (2019) High-Dose Vitamin D Supplementation Does Not Prevent Allergic Sensitization of Infants. *The Journal of Pediatrics*, **209**, 139-145.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.02.021>
- [24] Shimizu, M., Kato, T., Adachi, Y., *et al.* (2022) Association between Maternal Vitamin D Intake and Infant Allergies: The Japan Environment and Children's Study. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology (Tokyo)*, **68**, 375-382. <https://doi.org/10.3177/jnsv.68.375>
- [25] Tran, M.M., Lefebvre, D.L., Dharma, C., *et al.* (2018) Predicting the Atopic March: Results from the Canadian Healthy Infant Longitudinal Development Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **141**, 601-607.e8.
- [26] Dogru, M. (2018) Is Vitamin D Level Associated with the natural course of Atopic Dermatitis? *Allergologia et Immunopathologia (Madr)*, **46**, 546-551. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2017.12.004>
- [27] 张幸, 陈信, 吕曹华. 儿童特应性皮炎的严重程度与血清 25-羟维生素 D 和总 IgE 的相关性[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(1): 81-83.
- [28] Lee, Y.W., Choon, S.E. and Izham, S. (2019) Serum 25-Hydroxyvitamin D Deficiency in Malaysian Children with Severe Atopic Dermatitis. *Medical Journal of Malaysia*, **74**, 259-265.
- [29] 何素妮, 周晓红, 苏婵, 等. 妊娠晚期孕妇维生素 D 水平与婴儿特应性皮炎的相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(9): 2045-2046.
- [30] Mansour, N.O., Mohamed, A.A., Hussein, M., *et al.* (2020) The Impact of Vitamin D Supplementation as an Adjuvant Therapy on Clinical Outcomes in Patients with Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Controlled Trial. *Pharmacology Research & Perspectives*, **8**, e00679. <https://doi.org/10.1002/prp2.679>
- [31] Raj, K.A.P., Handa, S., Narang, T., *et al.* (2022) Correlation of Serum Vitamin D Levels with Severity of Pediatric Atopic Dermatitis and the Impact of Vitamin D Supplementation on Treatment Outcomes. *Journal of Dermatological Treatment*, **33**, 1397-1400. <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1818677>
- [32] Yang, L., Sato, M., Saito-Abe, M., *et al.* (2021) Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and Atopic Dermatitis in Early Childhood: Findings from the Japan Environment and Children's Study. *Nutrients*, **13**, Article No. 2761. <https://doi.org/10.3390/nu13082761>
- [33] Eltablawy, N., Ashour, H., Rashed, L.A., *et al.* (2018) Vitamin D Protection from Rat Diabetic Nephropathy Is Partly Mediated through Klotho Expression and Renin-Angiotensin Inhibition. *Archives of Physiology and Biochemistry*, **124**,

- 461-467. <https://doi.org/10.1080/13813455.2018.1423624>
- [34] Zhu, L., Zhang, C., Xiang, R., *et al.* (2022) Correlations of Leukotriene B4 and 25-Hydroxyvitamin D3 Levels with Disease Severity in Children with Henoch-Schonlein Purpura. *Clinical Laboratory*, **68**. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2021.211030>
- [35] 王华胜, 许超. 过敏性紫癜患儿白三烯 B4 和 25-羟基维生素 D3 水平与疾病严重程度的相关性研究[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2021, 20(5): 437-442.
- [36] 唐雨珊, 李喜莲, 柏金秀, 等. 血清维生素 A 和 25(OH)D 水平与儿童过敏性紫癜的相关性[J]. 河北医药, 2021, 43(16): 2467-2470.
- [37] Fu, Q., Shi, M.F. and Chen, Y. (2021) Clinical Effect of Alfacalcidol in Children with Henoch-Schönlein Purpura: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, **23**, 797-801.
- [38] 张向勇, 江德琴, 刘蓉, 等. 维生素 D 对小儿过敏性紫癜的疗效及对免疫机制的影响[J]. 药学服务与研究, 2019, 19(3): 192-195.
- [39] Tromp, I.I.M., Franco, O.H., van den Hooven, E.H., *et al.* (2018) 25-Hydroxyvitamin D Concentrations, Asthma and Eczema in Childhood: The Generation R Study. *Clinical Nutrition*, **37**, 169-176. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.11.019>
- [40] 王毅红, 孙晓峰, 赵红纪. 维生素 D 缺乏与儿童湿疹严重程度及丁酸氢化可的松治疗效果分析[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2021, 20(2): 189-191.
- [41] El-Heis, S., D'Angelo, S., Curtis, E.M., *et al.* (2022) Maternal Antenatal Vitamin D Supplementation and Offspring Risk of Atopic Eczema in the First 4 Years of Life: Evidence from a Randomized Controlled Trial. *British Journal of Dermatology*, **187**, 659-666. <https://doi.org/10.1111/bjd.21721>
- [42] Woon, F.C., Chin, Y.S., Ismail, I.H., *et al.* (2020) Maternal Vitamin D Levels during Late Pregnancy and Risk of Allergic Diseases and Sensitization during the First Year of Life—A Birth Cohort Study. *Nutrients*, **12**, Article No. 2418. <https://doi.org/10.3390/nu12082418>
- [43] Rueter, K., Jones, A.P., Siafarikas, A., *et al.* (2020) In “High-Risk” Infants with Sufficient Vitamin D Status at Birth, Infant Vitamin D Supplementation Had No Effect on Allergy Outcomes: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, **12**, Article No. 1747. <https://doi.org/10.3390/nu12061747>
- [44] Ghigliani, D.G., Bruschi, G., Gandini, S., *et al.* (2019) Vitamin D Serum Levels in Children with Vernal Keratoconjunctivitis and Disease Control. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, **33**. <https://doi.org/10.1177/2058738419833468>
- [45] Bozkurt, B., Artac, H., Ozdemir, H., *et al.* (2018) Serum Vitamin D Levels in Children with Vernal Keratoconjunctivitis. *Ocular Immunology and Inflammation*, **26**, 435-439. <https://doi.org/10.1080/09273948.2016.1235714>
- [46] 王虹, 王冬兰, 吉雷, 等. 儿童过敏性结膜炎与血清维生素 D3 水平相关性研究[J]. 黑龙江医药科学, 2020, 43(6): 28-29.