

· 临床研究 ·

血清维生素D与重症手足口病患儿临床表现的关系

苍旻, 谢国锦*, 李松涛, 周晋

南京医科大学附属儿童医院检验科, 江苏 南京 210008

[摘要] 目的:探讨血清25-羟基维生素D[25(OH)D]浓度与重症手足口病(hand-foot-and-mouth disease, HFMD)的关系,评价25(OH)D浓度在HFMD患儿中的临床意义。方法:将126例HFMD患儿分为普通HFMD组(84例)、重症HFMD组(42例)。另选取同期门诊体检的58名健康儿童作为对照组。测定各组血清25(OH)D浓度,按血清25(OH)D浓度分为正常组(≥ 75 nmol/L)、不足组($\geq 50 \sim 75$ nmol/L)和缺乏组(< 50 nmol/L)。对HFMD儿童检测血清钙离子(Ca^{2+})、D-二聚体、乳酸脱氢酶和肌酸激酶-MB水平;用RT-PCR法进行肠道病毒核酸检测和分型鉴定。结果:各组血清25(OH)D浓度普遍较低。重症HFMD组血清25(OH)D浓度(50.0 ± 10.2)nmol/L显著低于健康对照组(73.1 ± 12.3)nmol/L和普通HFMD组(71.2 ± 13.5)nmol/L;病原学分析显示重症HFMD组中人肠道病毒71型(Enterovirus 71, EV71)感染率显著高于普通HFMD组。Logistic回归分析显示血清25(OH)D浓度是影响HFMD患儿预后的独立因素。结论:血清25(OH)D浓度对判断危重HFMD及预测病情进展具有临床价值,但需要进一步验证25(OH)D浓度在HFMD诊断中的临床价值。

[关键词] 手足口病; 25-羟维生素D; 儿童

[中图分类号] R725.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)09-1341-04

doi:10.7655/NYDXBNS20190916

The relationship between serum 25 - hydroxyvitamin D and clinical manifestations in severe hand-foot-and-mouth disease

Cang Min, Xie Guojin*, Li Songtao, Zhou Jin

Department of Clinical Laboratory, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to investigate the relationship between serum 25-hydroxyvitamin [D25(OH)D] concentration and hand-foot-and-mouth disease (HFMD), and to evaluate the clinical significance of 25(OH)D concentrations in children with HFMD. **Methods:** Total 126 children with HFMD were divided into mild HFMD group (84 cases) and severe HFMD group (42 cases). Another 58 healthy children in the same period were selected as control group. Serum 25(OH)D concentrations were measured in all subjects, and all subjects were divided into 25(OH)D normal (≥ 75 nmol/L) group, 25(OH)D insufficiency ($\geq 50 \sim 75$ nmol/L) group and 25(OH)D deficiency (< 50 nmol/L) group according to serum 25(OH)D concentration. Serum calcium, D-dimer, lactate dehydrogenase and creatine kinase-MB levels were also measured in children with HFMD. Enterovirus nucleic acid was detected and typed by RT-PCR. **Results:** Serum 25(OH)D concentrations were generally low in all groups. The average concentration of serum 25(OH)D in severe HFMD group [50.2 ± 10.2] nmol/L was significantly lower than that in healthy control group [73.1 ± 12.3] nmol/L and mild HFMD group [71.2 ± 13.5] nmol/L; EV71 infection rate in severe HFMD group was significantly higher than that in mild HFMD group. Logistic regression analysis showed that serum 25(OH)D concentration was an independent factor affecting the prognosis of HFMD children. **Conclusion:** Serum 25(OH)D concentration has clinical value in judging and predicting the progress of HFMD. Further evidence is needed to demonstrate the clinical value of 25(OH)D in diagnosis of HFMD.

[Key words] hand-foot-and-mouth disease; 25-hydroxyvitamin D; children

[J Nanjing Med Univ, 2019, 39(09):1341-1344, 1360]

[基金项目] 南京医科大学科技发展基金(NMUB2018075)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 20036225@qq.com

手足口病(hand-foot-and-mouth disease, HFMD)是东亚和东南亚地区一种常见的儿童疾病^[1]。柯萨奇病毒A16(Coxsackie virus A16, Cox A16)和人肠道病毒71型(Enterovirus 71, EV71)是HFMD最常见的病因,两者交替或共同传播。据报道EV71感染与全世界多次HFMD暴发有关,一些严重的HFMD病情发展迅速,特别是EV71感染引起的重症HFMD儿童可能引起脑干脑炎、神经源性肺水肿、肺出血和呼吸循环衰竭等并发症^[2]。大多数重症HFMD导致危重并发症病例发生在幼儿时期。目前EV71引起严重中枢神经系统并发症的机制尚不清楚。研究表明,这可能是病毒直接攻击机体引起病理性免疫应答的结果,目前尚无有效药物,也没有生物标志物可以用作重症HFMD的早期预警。南京及安徽阜阳是重症HFMD的高发区^[3],同时南京地区也是维生素D(vitamin D, VitD)缺乏和不足的高发区^[4]。有研究表明在一些严重和危重疾病中发现了维生素D缺乏^[5],同时我们还发现一些危重HFMD儿童血清25-羟维生素D[25(OH)D]浓度很低。因此推断维生素D的浓度可能与HFMD的严重程度有关。维生素D除了调节钙磷平衡外,还有广泛的生物学作用。特别是它在调节免疫、减轻炎症反应和保护中枢神经系统方面均有作用^[6]。鉴于维生素D在感染性免疫和炎症反应中的调节作用,我们推测维生素D可能参与了重症HFMD的病程进展。本研究测定HFMD患儿25(OH)D浓度,评价25(OH)D浓度的临床意义及对预后的影响,为临床诊断和治疗提供参考。

1 对象和方法

1.1 对象

对南京医科大学附属儿童医院2016年6月—2017年12月收治的HFMD患儿进行了观察研究。研究对象包括传染病病区收治的常见病例和儿科重症监护病房(PICU)收治的重症病例。选择同期接受门诊体检的健康儿童为对照组。本研究经医院伦理委员会批准,所有受试者监护人知情同意。

HFMD的纳入标准:①诊断与临床分型均符合中华人民共和国卫生部制定的《手足口病诊疗指南》(2010年版)^[7];②患儿为儿童(0~14岁)。排除标准:①先前诊断为维生素D缺乏症或目前正在补充维生素D的患者;②最近使用大剂量糖皮质激素或其他影响维生素D代谢药物的患者;③甲状旁腺或免疫障碍患者,慢性疾病、佝偻病、糖尿病、严重

肝肾功能损害或其他影响维生素D代谢的疾病。

1.2 方法

1.2.1 数据采集

采集受试者的血液标本3 mL。标本离心,获得血清,进行25(OH)D的定量分析。同时收集HFMD患儿的血清钙离子(Ca²⁺)、D-二聚体(D-dimer, DD)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶-MB(creatine kinase-MB, CK-MB)数据。

采集HFMD住院患儿入院3 d内的大便标本,将大便标本置于专用无菌便盒,于-80℃冰箱保存。取约1 g大便标本,加入5 mL生理盐水,配制20%的混悬液,充分震荡混匀后,1 500 g离心20 min,用德国Qiagen公司试剂按说明书提取上清RNA,再采用江苏硕世生物技术有限公司的肠道病毒通用型(JC20101)、EV71型(JC20102)和Cox A16型(JC20103)实时荧光定量PCR试剂盒进行肠道病毒核酸检测和分型鉴定。

根据HFMD诊疗指南(2010年版)和卫生部HFMD临床专家组对HFMD进行了临床分期。普通病例:手、足、口、臀部皮疹,伴或不伴发热。重症病例:①重型:出现神经系统受累表现。如:精神差、嗜睡、易惊、谵妄、头痛、呕吐;肢体抖动,肌阵挛、眼球震颤、共济失调、眼球运动障碍;无力或急性弛缓性麻痹;惊厥。体征可见脑膜刺激征,腱反射减弱或消失。②危重型:出现下列情况之一者:频繁抽搐、昏迷、脑疝;呼吸困难、发绀、血性泡沫痰、肺部啰音等;休克等循环功能不全。本文根据以上指南将有神经系统受累表现的HFMD患儿定义为重症病例^[8]。

1.2.2 测量方法和参考值范围

采用酶联免疫吸附(ELISA)法分析血清25(OH)D。试剂来自英国IDS公司,具体操作方法参照说明书,为了保证方法的准确性,使用标准物质SRM972(美国标准委员会)来验证25(OH)D检测方法的准确性。按照美国内分泌学会临床实践指南^[9]的定义,血清25(OH)D浓度 ≥ 75 nmol/L为正常, $\geq 50 \sim 75$ nmol/L为不足, < 50 nmol/L为缺乏。

1.3 统计学方法

所有数据使用SPSS20.0软件进行分析,计量数据连续性变量采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,多组间均数比较用方差分析,两两比较采用LSD-*t*检验。计数资料用频数(构成比)进行描述,用卡方检验进行分析。用Logistic单因素回归分析年龄、体重指数(body mass index, BMI)、25(OH)D、LDH、CK-MB、DD、Ca²⁺等指标与HFMD发生风险的关联,单因素分

析的 P 值 <0.1 的变量纳入多因素模型。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义

2 结果

2.1 各组一般情况比较

健康对照组、普通HFMD组、重症HFMD组年龄、性别、BMI比较,各组间差异均无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

表1 各组间性别、年龄、BMI的比较

Table 1 Comparison of gender, age and BMI among 3 groups

组别	例数(男/女)	年龄(月)	BMI(kg/m ²)
健康对照组($n=58$)	58(30/28)	30.4 ± 12.1	16.3 ± 1.7
普通HFMD组($n=84$)	84(44/40)	31.1 ± 11.1	16.4 ± 1.8
重症HFMD组($n=42$)	42(20/22)	27.1 ± 11.2	15.8 ± 2.2
χ^2/F 值	0.27	2.19	0.86
P 值	0.88	0.12	0.43

2.2 各组间25(OH)D浓度和缺乏率的比较

3组血清25(OH)D浓度普遍偏低,25(OH)D缺乏的总发生率为20.6%,其中健康对照组为12.1%,普通HFMD组为10.7%,重症HFMD组为50.0%,重症HFMD组血清25(OH)D浓度显著低于健康对照组、普通HFMD组;重症HFMD组25(OH)D缺乏比例显著高于健康对照组、普通HFMD组($P < 0.05$,表2)。

表2 各组间血清25(OH)D的比较

Table 2 Comparison of serum concentrations of 25(OH)D among 3 groups

组别	25(OH)D (nmol/L)	血清25(OH)D 水平[n(%)]	
		正常或不足	缺乏
健康对照组($n=58$)	73.1 ± 12.3	51(87.9)	7(12.1)
普通HFMD组($n=84$)	71.2 ± 13.5	75(89.3)	9(10.7)
重症HFMD组($n=42$)	50.0 ± 10.2*	21(50.0)	21(50.0)
F/χ^2 值	45.6	30.3	
P 值	<0.01	<0.01	

与健康对照组比较,* $P < 0.01$;与普通HFMD组比较,* $P < 0.01$ 。

2.3 普通HFMD和重症HFMD的病原学分析

对126例HFMD患儿进行核酸检测,其中84例普通HFMD患儿中Cox A16型39例,其他肠道病毒型36例,EV71型9例(10.7%)。42例重症HFMD患儿中EV71型33例(78.6%),Cox A16型6例,其他肠道病毒型3例。说明重症HFMD组EV71感染率显著高于普通HFMD组(表3)。

表3 重症HFMD组和普通HFMD组病原学比较

Table 3 Comparison of pathogen between common HFMD group and severe HFMD group [n(%)]

组别	EV71型	Cox A16型	其他型
普通HFMD组($n=84$)	9(10.7)	39(46.4)	36(42.9)
重症HFMD组($n=42$)	33(78.6)	6(14.3)	3(7.1)

$\chi^2=58.3, P < 0.01$ 。

2.4 25(OH)D对HFMD预后影响的Logistic回归分析

对126例HFMD患者年龄、BMI、25(OH)D、LDH、CK-MB、DD、Ca²⁺等指标进行Logistic回归分析,以确定影响HFMD患儿预后的独立因素。结果表明25(OH)D、DD是影响普通HFMD儿童转为重症HFMD,并发脑干脑炎、神经性肺水肿等神经系统损伤的独立因素($P < 0.05$,表4)。其中25(OH)D是保护性因素,DD是危险因素。

表4 影响HFMD预后因素的Logistic回归分析

Table 4 Factors affecting prognosis of HFMD by logistic regression analysis

因素	单因素		多因素	
	OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)	P 值
年龄	0.67(0.45~1.02)	0.07	0.88(0.47~1.03)	0.08
BMI	0.47(0.14~1.48)	0.18		
25(OH)D	0.53(0.17~0.94)	0.04	0.49(0.12~0.88)	0.02
LDH	1.03(1.00~1.09)	0.07	1.05(1.00~1.12)	0.08
CK-MB	1.26(0.80~2.00)	0.31		
DD	1.50(1.14~2.94)	0.04	1.76(1.21~3.20)	0.02
Ca ²⁺	1.71(0.65~3.71)	0.17		

3 讨论

HFMD好发于5岁以下的婴幼儿和儿童,是一种主要由肠道病毒引发的急性传染病。普通的HFMD临床症状较轻,主要表现为发热,口腔、手足疱疹,病程往往具有自限性。少数儿童可迅速发展为重症HFMD,并伴有神经系统严重的并发症^[2]。一旦病情危急,病死率会显著升高。年龄较小的儿童HFMD发病率相对较高,这可能与自身免疫系统发育不良有关^[10]。重症HFMD的发病机制主要涉及病毒感染引起无法控制的炎症反应、以及导致神经系统和心肺功能损害的自身免疫反应^[11]。

25(OH)D除了稳定钙磷平衡外,还具有广泛的骨外生物效应。大多数人的维生素D是源于皮肤照射紫外线生成胆钙化醇,在肝脏中转化为无生物活性的25(OH)D,其半衰期较长,使得它成为评估维生素D水平的最佳指标。最后通过肾脏的

25(OH)D 1- α 羟化酶转化为具有生物活性的 1, 25-(OH)₂D^[12-13]。

本研究分析了 HFMD 患儿的病原学,提示重症 HFMD 儿童主要以 EV71 感染为主,与文献报道一致^[14];还分析了 HFMD 患儿的 25(OH)D、LDH、CK-MB、DD 和 Ca²⁺ 水平。结果表明重症 HFMD 组 25(OH)D 浓度显著低于普通 HFMD 组。这表明血清 25(OH)D 与 HFMD 儿童的病程进展可能存在高度相关性。有研究证明,维生素 D 是机体一种新的神经免疫调节激素,由于激活的淋巴细胞、单核细胞等免疫细胞均有维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)的表达,当维生素 D 缺乏时,抑制表达 VDR 细胞的增殖,外周血 T 淋巴细胞总数及 T 辅助细胞百分比明显下降,从而导致 CD4⁺/CD8⁺ 比值下降和细胞免疫功能降低,亦使 B 细胞分化和成熟障碍,导致低免疫球蛋白血症和体液免疫功能降低^[15],这有可能加重了 HFMD 患者的病情进展。最近研究表明,在 ICU 儿童中,血清维生素 D 缺乏是患儿死亡的独立危险因素^[16]。

有研究表明,维生素 D 缺乏影响儿茶酚胺系统,并加剧心血管系统的不稳定性^[17]。此外 Lee 等^[18]还表明,由于维生素 D 缺乏导致重症监护病房危重儿童死亡率增加,因此维生素 D 参与了脓毒症的发病机制,具有临床价值^[19]。最近 1 项对 568 例脓毒症儿童的多中心研究表明,维生素 D 缺乏是儿童出现脓毒症的重要预测因子,并且维生素 D 缺乏可增加脓毒症儿童的死亡风险^[20]。重症 HFMD 的病程进展与体内由病毒激活引起的炎症因子风暴和自身免疫紊乱有关,这与严重脓毒症一致。

本研究结果表明,血清 25(OH)D 浓度是影响 HFMD 患儿病程的独立因素。血清 25(OH)D 减少可加重 HFMD 患者的病情并增加神经系统并发症的风险,从而影响 HFMD 儿童的预后。另外根据本研究,结合血清 25(OH)D 浓度与其他指标,如 LDH、CK-MB 和 DD,可能有助于评估 HFMD 病情。监测 HFMD 儿童的血清 25(OH)D 浓度有助于确定疾病的进展和预后,但这只是一个小型的回顾性研究;确定维生素 D 在 HFMD 中的具体作用之前,需要更大的样本和更详细的后续研究,以提供更多证据。本研究样本量小,研究周期短,缺乏动态监测,同时血清 25(OH)D 浓度在体内变化较大,因此有必要扩大样本量,延长研究时间,进一步阐明 25(OH)D 缺乏和 HFMD 进展的机制,并确定维生素 D 补充剂是否能减缓重症 HFMD 的进展。

[参考文献]

- [1] Koh WM, Bogich T, Siegel K, et al. The epidemiology of hand, foot and mouth disease in Asia: A systematic review and analysis [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2016, 35 (10) : e285-e300
- [2] Li J, Sun Y, Du Y, et al. Characterization of coxsackievirus A6- and enterovirus 71: associated hand foot and mouth disease in Beijing, China, from 2013 to 2015 [J]. *Front Microbiol*, 2016, 7(30):391
- [3] 马婉婉, 吴家兵, 孙良, 等. 阜阳市 2008—2016 年手足口病流行病学及病原学特征分析 [J]. *安徽医科大学学报*, 2018, 53(12):1898-1902
- [4] 叶莉莉, 高玲娟, 顾平清, 等. 南京市 2 812 例 0~6 岁婴幼儿 25-羟维生素 D 检测分析 [J]. *国际检验医学杂志*, 2012, 33(16):1979-1980
- [5] Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2017, 18(2):153-165
- [6] 蔡心怡, 李靓雯, 郑玉灿, 等. 感染后肝功能损害患儿维生素 D 水平及其与丙氨酸氨基转移酶的相关性分析 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(6):723-727
- [7] 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南(2010 年版) [J]. *国际呼吸杂志*, 2010, 30(24):1473-1475
- [8] 卫生部手足口病临床专家组. 肠道病毒 71 型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识 [J]. *中华儿科杂志*, 2011, 49(3):675-678
- [9] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(7):1911-1930
- [10] Azrielant S, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmune diseases [J]. *J Rheumatol*, 2017, 12(14):219-222
- [11] 谢国锦, 谢芳艺, 张国锋, 等. 人肠道病毒 71 型和科萨奇病毒 A 组 16 型所致手足口病的主要临床表现和预后 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2011, 31(10):1436-1439
- [12] 王晓波, 杜潘艳, 赵玉萍, 等. 手足口病重症患儿营养水平与病情的相关性分析 [J]. *中国免疫学杂志*, 2016, 3(3):414-416
- [13] 袁雪雯, 杨瑞雪, 刘倩琦, 等. 新诊断 1 型糖尿病儿童血清 25-羟维生素 D 水平与临床分析 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(3):398-401
- [14] 孙立波, 朱友荣, 金丹群, 等. 重症手足口病治疗的多中心临床流行病学调查 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 6(33):447-452
- [15] 余丽, 吴远桥. 手足口病患儿血清 25-羟维生素 D 水

(下转第 1360 页)

- [2] Bosch X, Guilbert A, Miquel R, et al. Enigmatic Kikuchi-Fujimoto disease: a comprehensive review [J]. *Am J Clin Pathol*, 2004, 122(1):141-152
- [3] 周春, 周建桥, 詹维伟, 等. Kikuchi-Fujimoto病的超声与病理对照研究[J]. *中华超声影像学杂志*, 2007, 16(11):982-985
- [4] 周伟, 周建桥, 周春, 等. 超声评估 Kikuchi-Fujimoto 病患者的浅表淋巴结[J]. *中国医学影像技术*, 2012, 28(7):1303-1306
- [5] 王新方, 叶新华, 洪练青, 等. Kikuchi-Fujimoto病超声诊断价值探讨[J]. *医学影像学杂志*, 2011, 21(8):1258-1260
- [6] 王新方, 叶新华, 孟凡荣, 等. Kikuchi-Fujimoto病高频超声诊断研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2013, 33(11):1620-1622
- [7] 于天琢, 郑哲岚. 超声造影在 Kikuchi-Fujimoto 病的应用价值[J]. *中国超声医学杂志*, 2017, 33(12):1112-1114
- [8] Dumas G, Prendki V, Haroche J, et al. Kikuchi-Fujimoto disease retrospective study of 91 cases and review of the literature[J]. *Medicine*, 2014, 93(24):372-382
- [9] Tariq H, Gaduputi V, Rafiq A, et al. The enigmatic Kikuchi-Fujimoto disease: a cases report and review. [J]. *Case Rep Hematol*, 2014, 4:648, 136
- [10] Fiorella ML, Gelardi M, Marzullo A, et al. Kikuchi-Fujimoto disease: an uncommon cases of neck swelling [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017, 274(3):1761-1764
- [11] Vu D, Reddy S, Day L, et al. Kikuchi-Fujimoto disease: unusual presentation of rare disease [J]. *Clin Pract*, 2015, 6(1):828
- [12] Youk JH, Kim EK, Ko KH, et al. Sonographic features of axillary lymphadenopathy caused by Kikuchi disease [J]. *J Ultrasound Med*, 2008, 27(6):847-853
- [13] Pepe F, Disma S, Teodoro C, et al. Kikuchi-Fujimoto disease: a clinicopathologic update [J]. *Pathologica*, 2016, 108(3):120-129
- [14] Nishiwaki M, Hagiya H, Kamiya T. Kikuchi-Fujimoto disease complicated with reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Acta Med Okayama*, 2016, 70(5):383-388
- [15] 严友德, 刑益平. 组织细胞坏死性淋巴结炎临床分析 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2014, 34(11):1592-1594
- [16] Sopena B, Rivera A, Chamorro A, et al. Clinical association between Kikuchi's disease and systemic lupus erythematosus: A systematic literature review [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2017, 47(1):46-52
- [17] 栗翠英, 巩海燕, 凌立君, 等. 超声造影联合常规超声检查在乳腺病变中的诊断价值 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(12):1800-1805
- [18] 江虹虹, 李安华. 肿瘤血管生成与超声造影成像相关性研究进展 [J]. *中国医学影像技术*, 2007, 23(3):466-468

[收稿日期] 2019-01-07

(上接第 1344 页)

- 平探讨[J]. *中国卫生检验杂志*, 2017, 27(11):1580-1581
- [16] Chun RF, Hernandez I, Pereira R, et al. Differential responses to vitamin D2 and vitamin D3 are associated with variations in free 25-hydroxyvitamin D [J]. *Endocrinology*, 2016, 157(9):3420-3430
- [17] Sommer I, Griebler U, Kien C, et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Geriatr*, 2017, 17(16):1471-1479
- [18] Lee P, Nair P, Eisman JA, et al. Vitamin D deficiency in the intensive care unit: an invisible accomplice to morbidity and mortality? [J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35(12):2028-2032
- [19] Osmancevic A, Gillstedt M, Landin-Wilhelmsen K, et al. Size of the exposed body surface area, skin erythema and body mass index predict skin production of vitamin D [J]. *J Photochem Photobiol B*, 2015, 149(2):224-229
- [20] Moromizato T, Litonjua AA, Braun AB, et al. Association of low serum 25-hydroxy vitamin D levels and sepsis in the critically ill [J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(1):97-107

[收稿日期] 2018-12-26