

本文引用格式:刘煜清,张媛,管燕华,等.重症龋患儿血清VDBP、VDR表达及临床意义[J].安徽医学,2023,44(6):650-654.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.06.006

重症龋患儿血清VDBP、VDR表达及临床意义

刘煜清 张媛 管燕华 王育新

[摘要] **目的** 探讨重症龋患儿血清维生素D结合蛋白(VDBP)、维生素D受体(VDR)表达及临床意义。**方法** 选取2020年6月至2022年6月在南京大学医学院附属口腔医院接受治疗的113例龋齿患儿作为研究对象,根据龋齿严重程度,分为非重症组($n=72$)和重症组($n=41$)。采用酶联免疫吸附法检测血清VDBP、VDR水平。采用Pearson相关分析探讨龋齿患儿血清VDBP、VDR水平与龋失补指数(DMFT)的关系,采用受试者工作特性曲线评估血清VDBP、VDR对重症龋的诊断价值,多因素logistic回归分析探讨影响重症龋发生的危险因素。**结果** 非重症组患儿血清VDBP、VDR水平高于重症组,DMFT低于重症组($P<0.05$)。Pearson相关分析显示,龋齿患儿血清VDBP、VDR水平与DMFT呈负相关($r=-0.713$ 、 -0.604 ,均 $P<0.05$)。血清VDBP、VDR诊断重症龋的曲线下面积(AUC)分别为0.871、0.829,截断值分别为11.01 ng/mL、16.76 ng/mL,特异度分别为67.52%、53.20%,敏感度分别为93.12%、93.12%,二者联合诊断的AUC为0.908,特异度为85.21%,敏感度为86.25%。两组患儿每天刷牙次数、定期去口腔科检查、吃甜食频率、家长口腔健康意识比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素logistic回归分析显示,没有定期去口腔科检查、吃甜食频率 ≥ 2 次/天、VDBP ≤ 11.01 ng/mL、VDR ≤ 16.76 ng/mL均是发生重症龋的危险因素($P<0.05$)。**结论** 血清VDBP、VDR水平在重症龋患儿中明显降低,VDBP联合VDR检测对临床诊断重症龋发生具有重要意义。

[关键词] 重症龋;维生素D结合蛋白;维生素D受体;龋失补指数

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.06.006

Expression and clinical significance of serum VDBP and VDR in children with severe caries

LIU Yuqing, ZHANG Yuan, GUAN Yanhua, WANG Yuxin

Department of Child Dental Medicine, Affiliated Stomatological Hospital, Nanjing University School of Medicine, Nanjing 210008, China

Funding project: Nanjing Science and Technology Bureau (No. BE2021609)

[Abstract] **Objective** To explore the expression and clinical significance of serum vitamin D binding protein(VDBP) and vitamin D receptor(VDR) in children with severe caries. **Methods** A total of 113 children with dental caries who received treatment in Dental Hospital of Affiliated Hospital of Nanjing University School of Medicine from June 2020 to June 2022 were selected as the research objects, and were divided into non-severe group ($n=72$) and severe group ($n=41$) according to the severity of dental caries. Enzyme-linked immunosorbent assay was employed to detect the serum VDBP and VDR levels. Pearson correlation analysis was used to investigate the relationship between serum VDBP and VDR levels and caries loss and complement index(DMFT) in children with dental caries. ROC was used to evaluate the diagnostic value of serum VDBP and VDR for severe caries. Multivariate logistic regression was applied to explore the risk factors affecting the occurrence of severe caries. **Results** The serum VDBP and VDR levels in the non-severe group were higher than those in the severe group, and DMFT was lower than that in the severe group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum VDBP and VDR levels were negatively correlated with DMFT in children with dental caries ($r=-0.713$, -0.604 , both $P<0.05$). The AUC(95%CI) of serum VDBP and VDR for the diagnosis of severe caries was 0.871(0.821 ~ 0.921) and 0.829(0.779 ~ 0.879), respectively, the cut-off values were 11.01 ng/mL, 16.76 ng/mL, the specificity was 67.52%, 53.20%, respectively, and the sensitivity was 93.12%, 93.12%. The AUC of the combined diagnosis was 0.908, the specificity was 85.21%, and the sensitivity was 86.25%. There were significant differences in the number of times of daily brushing, regular visits to the dental department, frequency of eating sweets, and parents' oral health awareness in the non-severe group and the severe group ($P<0.05$). No regular dental checkups ($OR=2.375$, 95%CI: 1.586 ~ 3.556), frequency of eating sweets ≥ 2 times/d ($OR=2.568$, 95%CI: 1.685 ~ 3.913), VDBP ≤ 11.01 ng/mL ($OR=3.343$, 95%CI: 2.044 ~ 5.468) and VDR ≤ 16.76 ng/mL ($OR=2.762$, 95%CI: 1.781 ~ 4.285) were risk factors for severe caries ($P<0.05$). **Conclusions** Serum VDBP and VDR levels are significantly lower in children with severe caries. The detection of VDBP combined with VDR is of great significance for the clinical diagnosis of severe caries.

基金项目:南京市科学技术局(编号:BE2021609)

作者单位:210008 江苏南京 南京大学医学院附属口腔医院,南京市口腔医院儿童齿科

[Key words] Severe caries; Vitamin D-binding protein; Vitamin D receptor; Caries depletion index

龋齿是一种好发于儿童的口腔疾病,容易对牙体组织造成进行性的破坏,而重症龋常累及多个牙位,可引起广泛牙髓病,诱发牙髓炎、颌骨炎等并发症^[1]。重症龋会影响患儿的美观、咀嚼功能、恒压发育等,病情严重者会造成感染,导致进食困难,严重影响患儿的生长发育和生活质量^[2]。维生素D结合蛋白(Vitamin D-binding protein, VDBP)是一种重要的转运蛋白,具有结合和转运维生素D(Vitamin D, VitD)、清除肌动蛋白、活化巨噬细胞等作用^[3]。研究^[4]发现,VDBP与危重症患儿的疾病严重程度、治疗效果及预后有关。维生素D受体(Vitamin D receptor, VDR)是类固醇激素/甲状腺激素受体超家族的一员,能够与活性VitD结合,激活靶基因,进而介导其生物学作用^[5]。既往研究^[6]发现,血清VDR表达异常能够增加系统性红斑狼疮的发生风险,且与疾病活动度有关。目前关于血清VDBP、VDR与重症龋的相关报道尚少。基于此,本研究主要探讨重症龋患儿血清VDBP、VDR表达及临床意义。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年6月至2022年6月在南京大学医学院附属口腔医院接受治疗的113例龋齿患儿作为研究对象,根据龋齿严重程度,分为非重症组($n=72$)和重症组($n=41$)。非重症组:男患儿33例,女患儿39例;年龄3~7岁,平均(4.13±1.14)岁;身体质量指数(body mass index, BMI)18~24 kg/m²,平均(19.12±2.13)kg/m²。重症组:男患儿17例,女患儿24例;年龄3~7岁,平均(4.09±1.12)岁;BMI18~24 kg/m²,平均(19.43±2.16)kg/m²。纳入标准:①符合龋齿^[7]诊断标准者;②年龄3~7岁者;③身体状况良好,未有全身性疾病者;④患儿家属知情同意。排除标准:①合并氟斑牙、颌面部畸形等其他口腔疾病者;②佩戴牙齿矫正器者;③近期内接受过抗生素治疗者;④不能配合本次研究者。

1.2 方法 采用横断面研究方法收集患儿的血清标本,检测血清VDBP、VDR水平,同时评估患儿龋齿严重程度。

1.2.1 血清指标检测 采集龋齿患儿4 mL清晨空腹外周静脉血,转速3 000 r/min,离心半径10 cm,离心10 min后,留取上层清液,放置于-20℃冰箱保存备用。采用酶联免疫吸附法检测血清VDBP、VDR水平,试剂盒购于上海初态生物科技有限公司,操作方法严格按照使用说明书进行。

1.2.2 龋齿严重程度 龋失补指数(decayed-missing-filled teeth, DMFT)是指口腔中发生龋病的牙数或者牙面数,DMFT=龋坏牙(Decayed)+失牙数(Missing)+因龋填充牙齿(Filled),其中DMFT=0为无龋齿,DMFT<4为非重症龋齿,DMFT≥4为重症龋齿。

1.3 统计学方法 应用SPSS 25.0软件对数据进行统计分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较采用 t 检验;计数资料以例数和百分比表示,采用 χ^2 检验;采用Pearson相关法分析探讨龋齿患儿血清VDBP、VDR水平与DMFT的相关性,采用受试者工作特性曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)评估血清VDBP、VDR对重症龋的诊断价值,采用多因素logistic逐步回归分析($\alpha_{入}=0.05$ 、 $\alpha_{出}=0.10$)探讨影响重症龋发生的相关因素。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿血清VDBP、VDR水平及DMFT比较 非重症组患儿血清VDBP、VDR水平高于重症组,DMFT低于重症组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组患儿血清VDBP、VDR水平及DMFT比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	VDBP(ng/mL)	VDR(ng/mL)	DMFT
非重症组	72	15.28±5.13	21.34±7.22	2.57±0.72
重症组	41	6.74±2.43	12.19±4.05	8.49±1.34
t 值		10.024	7.464	30.426
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:VDBP为维生素D结合蛋白,VDR为维生素D受体,DMFT为龋失补指数。

2.2 龋齿患儿血清VDBP、VDR水平与DMFT相关性分析 Pearson相关分析显示,龋齿患儿血清VDBP、VDR水平与DMFT呈负相关($r=-0.713$ 、 -0.604 , $P<0.001$)。

2.3 血清VDBP、VDR对重症龋的诊断价值 以血清中VDBP、VDR单独及联合诊断作为检验变量,以龋齿患儿是否重症(否=0,是=1)作为状态变量绘制ROC曲线,结果显示,血清VDBP、VDR诊断重症龋的曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为0.871、0.829,二者联合预测的AUC为0.908。见表2、图1。

2.4 发生重症龋的单因素分析 两组患儿年龄、性别、BMI、开始刷牙时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患儿每天刷牙次数、定期去口腔科检查、吃

表 2 血清 VDBP、VDR 对重症龋的诊断价值

检测指标	AUC	95%CI	截断值	特异度(%)	敏感度(%)
VDBP	0.871	0.821~0.921	11.01 ng/mL	67.52	93.12
VDR	0.829	0.779~0.879	16.76 ng/mL	53.20	93.12
VDBP+VDR	0.908	0.858~0.958		85.21	86.25

注:VDBP 为维生素 D 结合蛋白,VDR 为维生素 D 受体,AUC 为曲线下面积。

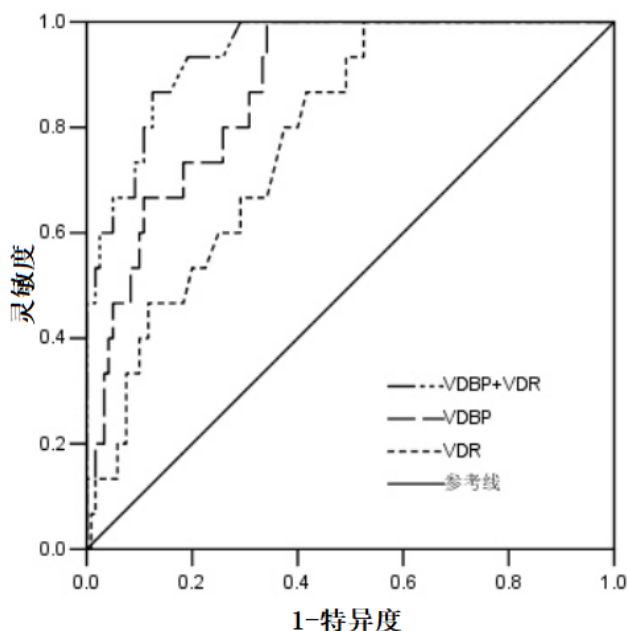


图 1 血清 VDBP、VDR 对重症龋的诊断 ROC 曲线

甜食频率、家长口腔健康意识比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.5 发生重症龋的多因素 logistic 回归分析 将发生重症龋作为因变量(非重症=0、重症=1),单因素分析有意义的指标和血清 VDBP、VDR 作为自变量,采用逐步法进行多因素 logistic 回归分析,结果显示,未定期去口腔科检查、吃甜食频率 ≥ 2 次/天、VDBP ≤ 11.01 ng/mL、VDR ≤ 16.76 ng/mL 是发生重症龋的危险因素($P<0.05$)。见表 4。

3 讨论

龋齿是影响我国儿童口腔健康的常见高发病,其发病与不良口腔卫生习惯、饮食习惯等有关,其中 3~5 岁儿童的发病率约为 62.5%^[8-9]。重症龋可导致牙齿脱落和牙齿功能丧失,病情严重者甚至会引起败血症,严重影响患儿的身心健康^[10-11]。既往在探讨龋齿患儿的血常规结果发现,多项实验室指标表达异常与龋齿的发生有关^[12]。因此,寻找与重症龋发病有关的血清标记物是现阶段研究的热点,可指导临床治疗。

VDBP 是 VitD 重要的转载体,其基因位于人 4q12-q13,与 VitD 结合后经过两次羟化作用后形成具

有生物活性的 1,25-羟维生素 D₃[1,25-(OH)₂D₃]^[13]。VDBP 可与表面受体结合,发挥抗血管形成、促细胞凋亡等作用,同时与免疫细胞表面的球蛋白结合,参与机体的免疫反应^[14-15]。本研究结果发现,非重症组患儿血清 VDBP 水平高于重症组,龋齿患儿血清 VDBP 水平与 DMFT 呈负相关。表明血清 VDBP 水平在重症龋患儿中降低,且与龋齿累及的牙位数或严重程度有关。原因是,VDBP 能够调控 VitD 转化为活性状态的过程,血清 VDBP 水平降低导致 1,25-(OH)₂D₃ 含量减少,进而影响牙体细胞的代谢过程,造成口腔骨组织、牙本质、牙釉质形成不良,引起牙齿表面龋坏,形成龋洞,VDBP 水平越低,牙齿龋坏越严重,发生重症龋风险越高^[16]。

VDR 属于依赖配体的核转录因子,其基因位于人 12q13.11,与活性 VitD 结合,能够调控机体的钙磷代谢,加速破骨细胞和骨细胞的增殖与分化^[17-18]。同时 VDR 可参与抗原呈递细胞的生长与分化,发挥免疫调控和抗炎作用^[19]。陈媛等^[20]研究发现,VDR 表达水平在肠道病毒 71 型手足口病患儿中明显降低,且与病情加重相关。本研究结果发现,非重症组患儿血清 VDR 水平高于重症组,龋齿患儿血清 VDR 水平与 DMFT 呈负相关。表明血清 VDBP 水平在重症龋患儿中降低,且与龋齿累及的牙位数或严重程度有关。原因是,血清 VDR 水平降低后,对活性 VitD 的反应性降低,机体的钙磷代谢紊乱,骨形成及矿化过程受阻,导致牙齿局部脱矿,形成龋齿;同时促炎因子生成增多,大量的病原微生物在口腔定植,其酸性代谢产物堆积,导致牙釉质脱矿,致龋作用增强。本研究结果显示,血清 VDBP、VDR 诊断重症龋的 AUC 分别为 0.871、0.829,二者联合预测的 AUC 为 0.908。表明血清 VDBP、VDR 能够作为诊断重症龋发生的实验室指标,且二者联合预测效能更高。多因素回归分析显示,未定期去口腔科检查、吃甜食频率高、VDBP 低表达、VDR 低表达是发生重症龋的危险因素。提示应该重视龋齿的防治工作,鼓励患儿定期去口腔科检查,减少吃甜食频率,加强口腔健康知识的宣教,进而减少重症龋的发生。

综上所述,血清 VDBP、VDR 水平在重症龋患儿中明显降低,VDBP 联合 VDR 检测对临床诊断重症龋发生具有重要意义,二者有望作为预测重症龋发生的实

表3 发生重症龋的单因素分析

因素	非重症组(n=72)	重症组(n=41)	t/χ^2 值	P值
年龄(岁)	4.13±1.14	4.09±1.12	0.181	0.857
性别[例(%)]			0.202	0.653
男性	33(45.83)	17(41.46)		
女性	39(54.17)	24(58.54)		
BMI(kg/m ²)	19.12±2.13	19.43±2.16	0.740	0.461
开始刷牙时间[例(%)]			2.028	0.154
<3岁	23(31.94)	8(19.51)		
≥3岁	49(68.06)	33(80.49)		
每天刷牙次数[例(%)]			11.161	<0.001
<2次	41(56.94)	36(87.80)		
≥2次	31(43.06)	5(12.20)		
定期去口腔科检查[例(%)]			12.938	<0.001
是	37(51.39)	7(17.07)		
否	35(48.61)	34(82.93)		
吃甜食频率[例(%)]			15.440	<0.001
<2次/天	33(45.83)	4(9.76)		
≥2次/天	39(54.17)	37(90.24)		
家长口腔健康意识[例(%)]			10.286	<0.001
良好	40(55.56)	10(24.39)		
差	32(44.44)	31(75.61)		

注: BMI为身体质量指数。

表4 发生重症龋的多因素 logistic 回归分析

因素	回归系数	标准误	Wald/ χ^2 值	P值	OR值(95%CI)
常数项	-2.702	0.813	11.046	0.001	0.067(0.014~0.330)
定期去口腔科检查(参考组=是)	0.865	0.206	17.632	<0.001	2.375(1.586~3.556)
吃甜食频率(参考组<2次/天)	0.943	0.215	19.237	<0.001	2.568(1.685~3.913)
每天刷牙次数(参考组为≥2次/天)	0.747	0.402	3.453	0.063	2.111(0.960~4.641)
家长口腔健康意识(参考组=良好)	0.739	0.421	3.081	0.079	2.094(0.917~4.779)
VDBP(参考组>11.01 ng/mL)	1.207	0.251	23.124	<0.001	3.343(2.044~5.468)
VDR(参考组>16.76 ng/mL)	1.016	0.224	20.573	<0.001	2.762(1.781~4.285)

注: VDBP为维生素D结合蛋白, VDR为维生素D受体。

验室指标之一。但 VDBP、VDR 的具体作用机制尚未研究清楚, 后续本研究将进一步扩大样本来源单位以提高临床诊断的准确性, 并深入研究 VDBP、VDR 在重症龋病中的具体作用机制。

参考文献

[1] 姚瑶,何柳婷.重症婴幼儿龋患者口腔念珠菌与菌群的关系[J].上海口腔医学,2021,30(2):156-161.
[2] 由力,韩冰.大连地区学龄前儿童龋齿发生状况调查及相关因素分析[J].中国妇幼保健,2021,36(8):1841-1844.
[3] 杨骏杰,张岩,李晨光,等.维生素D结合蛋白及其基因多态性的研究进展[J].上海医学,2019,42(5):308-313.
[4] 黄邀,吴惠兰,阮奕.危重症患儿血清25-(OH)D₃、维生素D结合蛋白的检测指标水平及临床意义分析[J].中国卫生检

验杂志,2020,30(9):1110-1113.

[5] 刘思思,孙振杰,冯文.维生素D及其受体与子宫内膜癌的相关研究进展[J].国际妇产科学杂志,2020,47(2):129-133.
[6] 黄雨茜,张浩,张双,等.维生素D受体与MCP-1在系统性红斑狼疮患者中的表达及意义[J].南方医科大学学报,2020,40(1):99-103.
[7] 陈卫民,朱声荣,毛靖.口腔疾病诊疗指南[J].科学出版社,2005:192-196.
[8] PITTS N B,TWETMAN S,FISHER J,et al.Understanding dental caries as a non-communicable disease[J].Br Dent J,2021,231(12):749-753.
[9] 王兴.第四次全国口腔健康流行病学调查报告[M].北京:人民卫生出版社,2018:12-44.
[10] 翟浩,张惠芳,王丽娜,等.25-羟维生素D在不同程度儿童

- 龋齿中的变化及与病情程度的相关性[J]. 临床误诊误治, 2022,35(5):126-128.
- [11] SHEN A, BERNABÉ E, SABBAB W. Severe dental caries is associated with incidence of thinness and overweight among preschool Chinese children[J]. *Acta Odontol Scand*, 2020, 78(3):203-209.
- [12] 顾宁, 张晓旻, 王琛, 等. 10 岁及以下龋病患儿血常规结果分析[J]. *广东医学*, 2021, 42(5):558-561.
- [13] 邓秉权, 李岫森, 邢红霞, 等. 维生素 D 结合蛋白研究新进展[J]. *中国血液净化*, 2020, 19(9):634-636.
- [14] 韩晓艳. 危重症患儿血清 25(OH)-D3、VDBP 的检测指标水平分析[J]. *罕少疾病杂志*, 2022, 29(8):108-109.
- [15] LISOWSKA-MYJAK B, JÓŹWIAK-KISIELEWSKA A, ŁUKASZKIEWICZ J, et al. Vitamin D-binding protein as a biomarker to confirm specific clinical diagnoses[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2020, 20(1):49-56.
- [16] RIVERA-PAREDEZ B, HIDALGO-BRAVO A, LEÓN-REYES G, et al. Association of gc variants with bone mineral density and serum VDBP concentrations in mexican population[J]. *Genes(Basel)*, 2021, 12(8):1176.
- [17] 史铁伟, 武迎澳, 崔今玲, 等. 维生素 D 受体在消化系统肿瘤中研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(7):1752-1759.
- [18] PROTYUSHA G B, SUNDHARAM B S. Analysis of the association between polymorphisms in vitamin D receptor gene and dental caries[J]. *Indian J Dent Res*, 2021, 32(1):3-7.
- [19] BARBOSA M C F, LIMA D C, REIS C L B, et al. Vitamin D receptor FokI and BglI genetic polymorphisms, dental caries, and gingivitis[J]. *Int J Paediatr Dent*, 2020, 30(5):642-649.
- [20] 陈媛, 李亚萍, 张玉凤, 等. 维生素 D 受体在手足口病患儿中的表达及其临床意义[J]. *中国小儿急救医学*, 2022, 29(1):55-59.

(2022-11-18 收稿)
(本文编校:周雪春, 张迪)