

# 维生素D与儿童肺炎支原体肺炎的相关性研究进展

安建鹏<sup>1</sup>, 王继春<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特

<sup>2</sup>内蒙古医科大学附属医院儿科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2022年2月28日; 录用日期: 2022年3月21日; 发布日期: 2022年3月31日

## 摘要

肺炎支原体肺炎是儿科的常见病和多发病, 其发病机制可能与肺炎支原体直接黏附和感染后机体免疫功能紊乱、炎症反应有关, 并可引起多种肺内外并发症。随着肺炎支原体肺炎发病率逐年升高, 耐药现象越来越明显, 且难治性肺炎支原体肺炎(refractory *Mycoplasma pneumoniae pneumonia*, RMPP)及重症肺炎支原体肺炎(severe *Mycoplasma pneumoniae pneumonia*, SMPP)的报道不断增加, 对其早期识别和探索有效的防治措施对预后具有重要意义。近年来, 维生素D的免疫调节作用得到广泛关注, 维生素D缺乏或不足在儿童中呈高发态势, 现就维生素D与儿童肺炎支原体肺炎的相关研究进行归纳、总结。

## 关键词

维生素D, 肺炎支原体肺炎, 儿童, 免疫调节

# Research Progress on the Relationship between Vitamin D and *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children

Jianpeng An<sup>1</sup>, Jichun Wang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Feb. 28<sup>th</sup>, 2022; accepted: Mar. 21<sup>st</sup>, 2022; published: Mar. 31<sup>st</sup>, 2022

## Abstract

*Mycoplasma pneumoniae pneumonia* is a common and frequently-occurring disease in pediatrics.

\*通讯作者。

Its pathogenesis may be related to the direct adhesion of *Mycoplasma pneumoniae*, immune dysfunction and inflammatory response after infection, which can cause a variety of internal and external complications. With the increasing incidence of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia, the phenomenon of drug resistance is becoming more and more obvious, and refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia (RMPP) and severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia (SMPP) are increasing year by year. It seriously damages the physical and mental health of children. Early identification and exploration of effective preventive measures are of great significance to prognosis. In recent years, the nutritional status of vitamin D and its immune regulation in children have received great attention. Vitamin D deficiency or insufficiency is common in children. The related research on vitamin D and MPP in children are summarized.

## Keywords

Vitamin D, *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia, Children, Immune Regulation

Copyright © 2022 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

肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*, MP)属柔膜体纲, 是一种介于细菌和病毒之间的致病微生物。主要通过飞沫接触传播, 可诱发呼吸道感染[1]。肺炎支原体肺炎(*Mycoplasma pneumoniae* pneumonia, MPP)是重要的临床疾病。在非流行期, 约 4%至 8%的社区获得性肺炎由 MP 引起, 然而在流行期间, 这一比例可高达 20%至 40%, 在封闭人群中甚至可达 70% [2]。学龄儿童和青少年是最常见的受感染人群。MPP 全年发生, 秋冬季最常见[2] [3]。机体对 MP 感染的自然免疫短暂, 用于治疗的大环内酯类抗生素是抑菌剂, 不能完全消除病原体, 因此可导致 MP 长时间携带, 甚至反复感染。大多数 MPP 临床自限, 然而近年来 RMPP、SMPP, 甚至死亡病例报道逐渐增多[3]。对其早期识别, 寻求新的防治措施显得尤为重要。维生素 D 作为一种新型的免疫调节剂在感染性疾病及自身免疫性疾病中受到广泛关注, 维生素 D 与 MPP 关系值得深入探讨。

## 2. 维生素 D

VD 是一种机体不可或缺的脂溶性维生素, 主要由皮肤从 7-二氢胆固醇经紫外线照射后合成。VD<sub>3</sub> 经肝脏中细胞色素酶 CYP2R1 和 CYP27A1 羟化后成为 25(OH)D<sub>3</sub>, 初具生物活性。再经肾脏中 CYP27B1 酶羟化形成全活性代谢物 1,25(OH)D<sub>3</sub>。研究发现[4]: 1,25(OH)D<sub>3</sub> 生物作用广泛, 除调节钙磷稳态和控制骨代谢外, 对免疫系统也有重要影响。1,25(OH)D<sub>3</sub> 作为一种类固醇激素可从胞液扩散进入胞核, 与核内 VD 受体(vitamin D receptor, VDR)结合并诱发其发生构象改变, 再与视黄酸类 X 受体(retinoic acid X receptor, RXR)形成异二聚体; 1,25(OH)D<sub>3</sub>-VDR-RXR 复合物通过与目标基因启动子区域的 VD 反应元件(vitamin D response element, VDRE)结合, 进而参与调节靶细胞中的基因表达[5], 如抑制核因子 κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)的 Nfκbia 基因[6]。另外中枢神经系统、造血系统、心、肌肉、胰腺、结肠、前列腺、免疫系统等 30 多种组织器官均表达 VDR [7]; 此外, 单核细胞、巨噬细胞和呼吸道上皮细胞、B 和 T 淋巴细胞等也表达 CYP27B1 等 VD 活化所需的酶[4]。这些组织细胞产生的 1,25(OH)D<sub>3</sub> 具有自分泌和/或旁分泌作用, 可以发挥局部的免疫调节作用。

### 3. MPP 临床特征

MPP 大多临床自限, 一般病程为 14~20 天, 部分病例可发展成为 RMPP 及 SMPP, 甚至出现一些严重并发症[2], 如胸腔积液、坏死性肺炎、支原体肺炎、心肌炎、免疫性溶血性贫血等, 使治疗难度及成本增加。普通型 MPP 发展成为 RMPP 及 SMPP 的机制尚不明确, 目前研究多倾向与免疫紊乱有密切关系[8] [9], 尤其是 T 细胞亚群及细胞因子方面。MP 感染可引起患者 Th1/Th2 细胞比例失衡, 主要表现为 Th1 型细胞因子介导的免疫应答处于相对优势, 而 Th2 型免疫应答受抑制[10]。MPP 中可能存在 Th1 型细胞向 Th2 型细胞转化的过程[11]。MPP 中也存在着 TH17/Treg 细胞失衡, 主要表现为 MPP 患儿中 Th17 细胞比例升高, Treg 细胞比例降低[12] [13] [14]且 TH17/Treg 失衡与 MPP 喘息、肺功能下降[13]、病情严重程度[14] [15]及肺外并发症[16]相关。MPP 中也存在多种细胞因子紊乱, 表现为 MPP 患儿血清促炎因子 IL-6、TNF- $\alpha$ 、抑炎因子 IL-10 水平均有升高, SMPP 患儿高于普通 MPP 患儿且急性期高于恢复期[17], 提示 MPP 中促炎和抑炎都有升高, 二者相互作用, 共同参与致病过程。BALF 中亦存在此种情况, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL6, IL10, IL-8, IL-17 等异常升高, 重症及难治性患儿更为明显, BALF 标本较血浆更能反应疾病严重程度[10] [15]。

### 4. VD 与 MPP

#### 4.1. VD 状态与 MPP 联系

VD 与肺炎支原体肺炎密切相关。VD 缺乏可增加 MPP 的发病风险[18] [19], 研究发现, MPP 患儿血清 VD 含量低于健康儿童[20] [21], 且病情越重 VD 水平下降越明显, VD 水平与病情严重程度负相关[19] [22] [23]。研究发现, 低血清 25(OH)D 水平与 MPP 患儿肺部啰音、呼吸音低、胸腔积液、肺部坏死性炎症[24]、喘息及肺功能下降等发生有关[25]。且 VD 缺乏的 MPP 患儿住院时间长, 咳嗽时间长, 住院费用高[26]。VD 不足或缺乏的 MPP 患儿更易发生肺外脏脏器受累[27]。

研究发现, 25-(OH)D3 是 MPP 的独立影响因素[23] [28], 并可作为早期诊断指标[25], 诊断 MPP 的 ROC 曲线下面积为 0.732, 以 21.09 ng/ml 为截断值, 敏感度为 56.97%, 特异性为 82.86%; 诊断 RMPP 的 ROC 曲线下面积为 0.751, 以 18.57 ng/ml 为截断值, 敏感度为 55.95%, 特异性为 81.66%。检测血清 25(OH)D 水平具有一定临床应用价值。

#### 4.2. VD 与免疫指标联系

VD 水平与 Th17/Treg 平衡关系密切, 研究发现: MPP 患儿 25(OH)D 与 IL-17 水平呈负相关, 与 IL-10 呈[20]正相关, MPP 伴喘息患儿的 25(OH)D3、Foxp3 [13]表达、IL-10 的水平低于不伴喘息[26]者, 而 ROR $\gamma$ t 表达及 IL-17 水平增加, 提示 VD 可能通过影响 Th17 与 Treg 细胞平衡与参与 MPP 疾病过程[13]。此外, MPP 患儿体内存在 IL-6/STAT3 信号通路激活, IL-2/STAT5 信号通路活性下调[29], IL-6/STAT3 通路活化可促进 T 细胞向 Th17 转化, 而 IL-2/STAT5 通路活化可促进 T 细胞向 Treg 转化[30], 引发 Th17/Treg 失衡。

VD 水平与体液免疫关系尚不明确, 研究发现, MPP 组患儿的血清 25-(OH)D3、IgM、IgA、IgG、补体 C3、补体 C4 水平均低于健康儿童, 而 SMPP 组患儿上述指标均低于轻症组[24], 另有研究[23] [29]发现 SMPP 患儿 25-(OH)D3、IgA、IgG 水平显著低于 nSMPP 和健康儿童, 而 IgM 水平无差异; 且 25-(OH)D3 与 IgA 正相关, 与 IgG 负相关, 而与 IgM 未发现相关性。VD 与免疫球蛋白尚需进一步研究。

#### 4.3. VD 辅助治疗 MPP

目前小样本量研究提示 VD 辅助治疗 MPP 具有一定效果, 叶明仪等[31]研究发现维生素 D 治疗组患

儿咳嗽消失时间、退热时间、肺部啰音消失时间以及住院时间少于常规治疗组; 不良反应(恶心、呕吐、腹痛及腹泻)率低于常规治疗组; 且随访一年后, MPP 再发生率少于常规治疗组。提示维生素 D 佐治 MPP 具有一定应用价值。章淑敏等[32]研究发现, MPP 经治疗后, 两组免疫指标 CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>较治疗前上升、而 CD8<sup>+</sup>、CRP、IL-6、IL-10 较治疗前显著下调; 且维生素 D 联合阿奇霉素治疗组免疫指标 CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>显著高于阿奇霉素治疗组, 而 CD8<sup>+</sup>、CRP、IL-6、IL-10 显著低于阿奇霉素治疗组。两组间不良反应发生率无差异。提示维生素 D 联合阿奇霉素治疗具有免疫调节及降低炎症反应的作用, 具有临床推广意义。关于 VD 辅助治疗 MPP 的应用剂量及时机、有效性、不良反应发生情况等尚需要进一步研究。

#### 4.4. VD 治疗 MPP 可能机制

VD 对固有免疫及适应性免疫均具有一定的免疫调节作用, VD 通过增加组织蛋白酶抑制素抗菌肽(cathelicidin antimicrobial peptide, CAMP)和多种防御素(defensins)的生成而增强杀菌功能[33]。充足的 VD 可能通过提高固有免疫屏障能力参与 MP 致病过程。

另外, VD 可调节 T 细胞的优势转化: 对于 Th1/Th2 细胞而言, 实验模型中, 下调 Th1 细胞介导的免疫反应, 抑制促炎细胞因子的产生, 如 IFN- $\gamma$ 、IL-6、IL-2 和 TNF- $\alpha$  等[34]。大多数评估 VD 对 Th2 影响的体外研究表明, 1,25(OH)D<sub>3</sub> 上调 Th2 细胞活性。1,25(OH)D<sub>3</sub> 通过 JAK/STAT 通路[35]抑制 Th1 细胞分化和细胞因子的产生, 另一方面促进 Th2 增殖, 增强体液免疫。对于 Th17/Treg 细胞而言, 一方面, VD 通过阻断 T 细胞的核因子(NFAT)活化, 隔离 RUNT 相关转录因子 1 (RUNX1)与 IL-17 启动子结合; 抑制 IL-17 的转录因子 RAR 相关孤儿受体  $\gamma$ t (ROR $\gamma$ t)表达, 从而抑制 Th17 的形成和活性[4]; 另一方面, VD 通过诱导 Treg 细胞表面表达 CD25<sup>+</sup>并增加其转录因子 Foxp3 的表达[4]; VD 通过加快 IKAROS 家族锌指蛋白 2 (Helios, Ikzf2)和甜菜碱-同型半胱氨酸甲基转移酶 1 (Bhmt1)的基因转录, 增加 BHMT1 的酶活性, 将同型半胱氨酸循环转化为蛋氨酸, 降低同型半胱氨酸毒性, 并且维持 DNA 甲基化, 稳定 CD4<sup>+</sup>Helios<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg 细胞优势[36], 促进 T 细胞向 Treg 细胞转化, 从而调节 Th17/Treg 细胞平衡。临床研究[37]发现其可能通过升高 IL-10 水平及 Treg 细胞比率, 降低 IL-17 水平及 Th17 细胞比率, 改善患儿 Th17/Treg 失衡, 从而缩短咳嗽及喘息时间, 具有一定疗效。此外, VD 可降低促炎因子 IL-6、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  的表达, 促进抗炎因子 IL-10、可能通过升高抗菌肽 LL-37 的水平增强其抗菌作用, 并调节抑制核因子  $\kappa$ B 蛋白- $\alpha$  的表达抑制其炎性通路佐治儿童 MPP [38]。

综上, VD 可能通过增加抗菌肽产生, 抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路及调节 T 细胞优势转化等参与 MPP 病程演变。

## 5. 展望

近年来人群 VD 缺乏和不足呈现出高发现象。我国儿童 VD 水平不容乐观, 一项 Meta 分析显示, 健康儿童 VD 不足率、缺乏率及严重缺乏率分别为 28.71%、21.57%、2.46% [39]。另一项 Meta 分析显示, 纳入的 133,441 例健康儿童青少年平均血清 25(OH)D 水平为(29.62  $\pm$  12.45) ng/ml, 低于正常值水平[40]。此类儿童通过合理补充 VD 是有益的, 可在一定程度上降低肺部感染的可能性。但关于 VD 的补充剂量、补充时间尚无定论, 其免疫调节功能临床应用还有待深入的研究。

## 参考文献

- [1] 余丽丽, 赵德育. 肺炎支原体肺炎发病机制研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(3): 234-238.
- [2] Waites, K.B., Xiao, L., Liu, Y., Balish, M.F. and Atkinson, T.P. (2017) *Mycoplasma pneumoniae* from the Respiratory Tract and beyond. *Clinical Microbiology and Research*, **30**, 747-809. <https://doi.org/10.1128/cmr.00114-16>

- [3] Kumar, S. (2018) *Mycoplasma pneumoniae*: A Significant but Underrated Pathogen in Paediatric Community-Acquired Lower Respiratory Tract Infections. *The Indian Journal of Medical Research*, **147**, 23-31. [https://doi.org/10.4103/ijmr.ijmr\\_1582\\_16](https://doi.org/10.4103/ijmr.ijmr_1582_16)
- [4] Sassi, F., Tamone, C. and D'Amelio, P. (2018) Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients*, **10**, Article No. 1656. <https://doi.org/10.3390/nu10111656>
- [5] Carlberg, C. and Campbell, M.J. (2013) Vitamin D Receptor Signaling Mechanisms: Integrated Actions of a Well-Defined Transcription Factor. *Steroids*, **78**, 127-136. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2012.10.019>
- [6] Wei, Z., Yoshihara, E., He, N., Hah, N., Fan, W., Pinto, A.F.M., et al. (2018) Vitamin D Switches BAF Complexes to Protect  $\beta$  Cells. *Cell*, **173**, 1135-1149.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.04.013>
- [7] Zhang, Y.G., Wu, S. and Sun, J. (2013) Vitamin D, Vitamin D Receptor, and Tissue Barriers. *Tissue Barriers*, **1**, Article ID: e23118. <https://doi.org/10.4161/tisb.23118>
- [8] 张巧, 符州, 田代印. 儿童难治性肺炎支原体肺炎发病机制及治疗研究进展[J]. 儿科药理学杂志, 2019, 25(6): 61-63.
- [9] 窦寅茵. 重症肺炎支原体肺炎患儿的免疫功能变化研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2020, 47(7): 457-459.
- [10] Yang, M., Meng, F., Gao, M., Cheng, G. and Wang, X. (2019) Cytokine Signatures Associate with Disease Severity in Children with *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 17853. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54313-9>
- [11] 庄华东, 李威, 王春艳, 卢瑞华, 刘君辉, 孟繁峥. 二代测序法分析儿童肺炎支原体肺炎肺泡灌洗液中 Th1/Th2 的平衡[J]. 中国生物制品学杂志, 2018, 31(2): 200-204+209.
- [12] 屠昌明, 田园. 支原体肺炎患儿外周血 Th17, Treg 细胞亚群和细胞因子表达及 CRP, PCT 水平的研究[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(4): 108-111.
- [13] 李志萍, 陈惠军, 常绍鸿, 姜莹, 韩子明. 儿童支原体肺炎的 Th17/Treg 细胞平衡变化及 Notch 信号通路作用研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(7): 1048-1052.
- [14] Guo, H., He, Z., Li, M., Wang, T. and Zhang, L. (2016) Imbalance of Peripheral Blood Th17 and Treg Responses in Children with Refractory *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia. *Journal of Infection and Chemotherapy*, **22**, 162-166. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2015.12.006>
- [15] Fan, H., Lu, B., Yang, D., Zhang, D., Shi, T. and Lu, G. (2019) Distribution and Expression of IL-17 and Related Cytokines in Children with *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, **72**, 387-393. <https://doi.org/10.7883/yoken.ijid.2019.113>
- [16] Wang, X., Chen, X., Tang, H., Zhu, J., Zhou, S., Xu, Z., et al. (2016) Increased Frequency of Th17 Cells in Children with *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **30**, 1214-1219. <https://doi.org/10.1002/jcla.22005>
- [17] 李欣, 王关涛, 吴振起. 炎症因子对肺炎支原体肺炎患儿影响的 Meta 分析[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(24): 1878-1885+1892.
- [18] 王字举, 闫丹丹, 王红, 尹艳秋, 赵学良. 儿童肺炎支原体肺炎血清 25-(OH)D<sub>3</sub> 水平的研究[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(7): 1148-1150.
- [19] 曹正. 肺炎支原体肺炎患儿外周血中 25 羟维生素 D、IL-17 及 IL-10 的表达和意义[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2020.
- [20] 傅卓, 付俊鲜, 杨光路. 儿童肺炎支原体肺炎外周血血清维生素 A、D、E 的变化及相关性[J]. 内蒙古医科大学学报, 2020, 42(5): 495-496+519.
- [21] 刘金, 闫虹, 陈小庚, 程菲. 儿童血清维生素 A、D、E 水平与肺炎支原体肺炎相关性的临床研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2018, 26(1): 97-99.
- [22] Meng, F., Chen, P., Guo, X., Li, X., Wu, Y., Liu, W., et al. (2021) Correlations between Serum P2X7, Vitamin A, 25-hydroxy Vitamin D, and *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **35**, Article ID: e23760. <https://doi.org/10.1002/jcla.23760>
- [23] 张娟, 田伟, 代宝春, 张俊民, 王雅坤, 刘秀珍. 肺炎支原体肺炎患儿血清维生素 D 水平及其对免疫功能的影响[J]. 儿科药理学杂志, 2020, 26(1): 4-6.
- [24] 任彦红, 陈丹, 张广超, 郭青, 沈照波, 孙晓敏. 血清 25 羟维生素 D、YKL-40 检测在诊治儿童难治性支原体肺炎中的临床意义[J]. 医学研究杂志, 2019, 48(2): 121-126.
- [25] 叶晓蕾, 郇银芳, 殷佩玲. 肺炎支原体肺炎伴喘息儿童血清 25(OH)D<sub>3</sub> 水平与血清 IL-10、VEGF 水平及肺功能的相关性[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(10): 1108-1111.



- [26] 刘艳芹, 王玉珍, 高翠云. 肺炎支原体肺炎患儿血清维生素 A、维生素 D 水平变化及临床意义[J]. 中国临床研究, 2020, 33(5): 669-671+675.
- [27] 苏乐, 梅玲华, 贺巧峰. 肺炎支原体肺炎患儿血清维生素 D 水平与肺外脏器受累的相关性研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2019, 27(7): 782-785.
- [28] 刘冬妹, 吴红丽, 李兰, 王秀明, 韩颖. 肺炎支原体肺炎患儿血清腺嘌呤核苷酸离子通道型 7、维生素 D 表达水平与疾病严重程度的关系[J]. 中国医刊, 2020, 55(4): 446-449.
- [29] 王亚洲, 何鹏, 王丹虹, 林秋玉, 罗海伶. 儿童支原体肺炎感染 Th17/Treg 平衡及 IL-6/ STAT3、IL-2/STAT5 通路影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(7): 1043-1047.
- [30] Zhu, J. (2018) T Helper Cell Differentiation, Heterogeneity, and Plasticity. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **10**, Article ID: a030338. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030338>
- [31] 叶明仪, 陈伟忠, 王宇. 维生素 D 联合阿奇霉素佐治支原体肺炎疗效分析[J]. 中国医药科学, 2017, 7(10): 31-34.
- [32] 章淑敏, 王红. 维生素 D 联合阿奇霉素治疗儿童支原体肺炎的效果、安全性分析及对免疫炎症的影响[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(10): 1846-1849.
- [33] 陈燕媚, 周继昌. 维生素 D 对免疫系统作用机制的研究进展[J]. 营养学报, 2020, 42(3): 301-307.
- [34] Carvalho, J.T.G., Schneider, M., Cuppari, L., Grabulosa, C.C., Aoike, D.T., Redublo, B.M.Q., *et al.* (2017) Cholecalciferol Decreases Inflammation and Improves Vitamin D Regulatory Enzymes in Lymphocytes in the Uremic Environment: A Randomized Controlled Pilot Trial. *PLoS ONE*, **12**, Article ID: e0179540. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179540>
- [35] Zhang, Z., Chen, F., Li, J., Luo, F., Hou, T., Xu, J., *et al.* (2018) 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> Suppresses Proinflammatory Responses by Inhibiting Th1 Cell Differentiation and Cytokine Production through the JAK/STAT Pathway. *American Journal of Translational Research*, **10**, 2737-2746.
- [36] Moore, J.R., Hubler, S.L., Nelson, C.D., Nashold, F.E., Spanier, J.A. and Hayes, C.E. (2018) 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> Increases the Methionine Cycle, CD4<sup>+</sup> T Cell DNA Methylation and Helios<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> T Regulatory Cells to Reverse Autoimmune Neurodegenerative Disease. *Journal of Neuroimmunology*, **324**, 100-114. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.09.008>
- [37] 曹正, 余蓉, 薛冰, 王建荣. 骨化三醇对肺炎支原体肺炎患儿 Th17/Treg 失衡的干预作用[J]. 医学研究杂志, 2019, 48(12): 111-114.
- [38] 张惠敏. 维生素 D 联合阿奇霉素佐治儿童肺炎支原体肺炎的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 遵义: 遵义医科大学, 2020.
- [39] 安娜, 赵宜乐, 张古英, 安志华. 2010-2020 年中国健康儿童维生素 D 水平的 Meta 分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2021, 29(10): 1109-1114.
- [40] 苏晶莹, 陈先睿, 林刚曦. 中国大陆儿童维生素 D 营养状况的 Meta 分析[J]. 中国全科医学, 2021, 24(32): 4126-4136.