

Vitamin D for Prevention of Influenza

Jianlie Zhou^{1*}, Xingquan Zhang²

¹“Vitamin D Today” Website, Shanghai

²Department of Infectious Diseases, San Diego School of Medicine, University of California, La Jolla USA

Email: jlzhou201@hotmail.com

Received: Apr. 5th, 2020; accepted: Apr. 19th, 2020; published: Apr. 26th, 2020

Abstract

Influenza is a viral upper respiratory disease with strong infectivity and rapid spread. Its complication, viral pneumonia will seriously affect the health of the body. Vitamin D has the effects of bone health and non-bone health, especially immune regulation and prevention of virus infection. The results of epidemiological study, meta-analysis and clinical research show that vitamin D may have the health effect of preventing influenza. In order to determine more evidence that vitamin D can actually prevent influenza, the relevant clinicians and nutritionists should further do a large-scale randomized double-blind, placebo-controlled study. Of course, none of this can replace the usual advice for the prevention of influenza.

Keywords

Vitamin D, Influenza, Virus

维生素D可能预防流行性感冒的研究进展

周建烈^{1*}, 张兴权²

¹《今日维生素D》，上海

²美国加州大学圣地亚哥医学院传染病系，美国 拉荷亚

Email: jlzhou201@hotmail.com

收稿日期：2020年4月5日；录用日期：2020年4月19日；发布日期：2020年4月26日

摘要

流行性感冒是传染性强、传播速度快的上呼吸道疾病，其并发症病毒性肺炎会严重影响身体健康。维生素D具有骨骼健康效应和非骨骼健康效应，特别具有免疫调节作用和预防病毒感染作用。流行病学研究、荟萃分析和临床研究结果显示：维生素D可能具有预防流行性感冒的健康效应。为了收集维生素D确实能

*通讯作者。

够预防流行性感冒的更多证据, 相关的临床医师和营养学家应该进一步做好较大规模的随机双盲、安慰剂对照研究。当然, 所有这些都代替通常预防流行性感冒的建议。

关键词

维生素D, 流行性感冒, 病毒

Copyright © 2020 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

流行性感冒(简称流感)是流感病毒引起的急性呼吸道感染, 也是一种传染性强、传播速度快的疾病。脂溶性维生素 D 是一种甾体类固醇, 除了维持骨骼健康以外, 还有许多非骨骼健康效应。人体大多数细胞中存在能将 25(OH)D 转化为 1,25(OH)2D3 (活性维生素 D)的 1- α 羟化酶以及维生素 D 受体(VDR), 借此维生素 D 发挥出许多重要的其它生理活性, 其中特别是免疫调节和预防病毒感染的作用。研究显示 [1]-[7], 维生素 D 可能具有预防流行性感冒的健康效应。用关键词“Vitamin D influenza”检索 2020 年 4 月 3 日以前美国国家医学图书馆《医学文献资料库》(PubMed), 得到 186 篇相关文献; 用关键词“维生素 D 流行性感冒”检索 1978 年~2020 年 4 月 3 日以前《中国生物医学文献服务系统》(SinoMed)得到 29 篇相关文献。现综述如下。

2. 维生素 D 可能预防流行性感冒的作用机制

2.1. 维生素 D 与先天免疫

维生素 D 通过对巨噬细胞、抗菌肽合成、树突状细胞和抗原呈递发挥作用, 来影响先天免疫系统。

① 巨噬细胞: 巨噬细胞和单核细胞在启动对致病菌或组织损伤的非特异性应答中起关键作用; ② 抗菌肽(AMP)和防御素: 是低分子量的宿主防御肽, 具有针对病毒、细菌和真菌的广谱抗菌活性; ③ 树突状细胞和抗原呈递: 树突状细胞(DC)是最有效的抗原呈递细胞, 机体为了消除病原体和组织碎片而引起树突状细胞产生抗原, 属于适应性免疫细胞[8]。

2.2. 维生素 D 与适应性免疫

适应性免疫系统显示抗原特异性免疫应答和通过 T 细胞和 B 细胞介导适应性免疫的作用。维生素 D 对适应性免疫系统的不同组分的影响: ① T 淋巴细胞: 未激活的 T 细胞检测不到 VDR 表达, 而 VDR 表达可增加 T 细胞激活。T 淋巴细胞包括 CD4⁺ T 细胞(T 辅助细胞, Th)、CD8⁺ T 细胞(细胞毒性 T 细胞)、调节性 T 细胞(Treg)和自然杀伤 T 细胞(NKT); ② B 淋巴细胞: 免疫系统分泌抗体的细胞[8]。

流行性感冒流感病毒(RNA 病毒)引起。维生素 D 能够通过诱导抗菌肽和防御素杀死流感病毒, 通过先天免疫系统减少促炎细胞因子的产生, 从而降低引起流感的细胞因子风暴。

3. 维生素 D 可能预防流行性感冒的研究证据

3.1. 流行病学研究

第三次美国健康和营养调查的 18,883 例 12 岁及以上人群回顾性分析[1]结果显示, ① 平均血清

25(OH)D 水平 29 ng/ml (21~37 nmol/l), 有 19% (95%CI, 18%~20%)参与者报告最近发生上呼吸道感染 (URTI); ② 血清 25(OH)D 水平与上呼吸道感染风险增加有关: <10 ng/mL 者有 24%、10~30 ng 者有 20%、>30 ng/mL 者有 17%报告最近发生上呼吸道感染($P < 0.001$); ③ 与 ≥ 30 ng/mL 者比较, <10 ng/mL 者近期 URTI 的风险增加, 其 OR 为 1.36 (95%CI, 1.01~1.84), 10~30 ng/mL 者其 OR 为 1.24 (95%CI, 1.07~1.43); ④ 这种关联在哮喘患者和慢性阻塞性肺疾病患者中似乎更为强烈(OR 分别为 5.67 和 2.26)。结论: 血清 25(OH)D 水平与近期上呼吸道感染发生率呈负相关关系。这个关系与原来有呼吸道疾病患者可能更强烈。需要随机对照研究来验证。

2011 年 Berry 等[2]使用 1958 年英国全国出生队列中 6789 名参与者的横断面数据, 测量血清 25(OH)D、肺功能(1 s 内的用力呼气容积(FEV1)和用力肺活量(FVC))以及 45 岁时的呼吸道感染。结果: ① 呼吸道感染的流行有强烈的季节性, 与 25(OH)D 浓度的模式相反; ② 25(OH)D 浓度每增加 10 nmol/l, 在调整肥胖、生活方式和社会经济因素后, 呼吸道感染风险降低 7% (95%CI 3%~11%); ③ 对于 FEV1 和 FVC, 在控制协变量后, 25(OH)D 浓度每增加 10 nmol/l, 分别与呼气容积增加 8 (95%CI 3, 13) ml 和用力肺活量增加 13 (95%CI 7, 20) ml 相关; ④ 25(OH)D 浓度与 FEV1 和 FVC 的相关性在进一步调整感染和其他呼吸系统疾病后仅轻微减弱。结论: 维生素 D 水平与呼吸道感染和肺功能呈线性关系。随机对照试验有必要调查维生素 D 补充对呼吸健康的作用, 并建立潜在的机制。

3.2. 荟萃分析

2019 年 Zhou 等[3]对维生素 D 与社区获得性肺炎之间的关系采用随机效应或固定效应荟萃分析, 并进行敏感性分析, 探讨潜在因素。结果: ① 共 8 项观察研究, 涉及 20,966 名受试者; ② 维生素 D 缺乏(血清 25(OH)D 水平<20 ng/mL)患者发生社区获得性肺炎的风险显著增加, 其比值比(OR)为 1.64 (95%CI: 1.00, 2.67); ③ 社区获得性肺炎患者血清 25(OH)D 水平明显下降-5.63 ng/mL (95% CI: -9.11, -2.14); ④ 敏感性分析显示, 排除任何一项单独的研究并没有实质性地改变总体的联合效应。结论: 维生素 D 缺乏与社区获得性肺炎发生风险增加之间存在关联。然而, 要确定补充维生素 D 具有明显效果, 需要精心设计的试验。

2017 年 Martineau 等[4]对补充维生素 D3 与急性呼吸道感染危险性的随机双盲、安慰剂对照试验进行系统综述和荟萃分析。结果: ① 25 项符合条件的随机对照试验(共 11321 例 0~95 岁受试者, 获得其中 10,933 例(96.6%)数据); ② 所有受试者补充维生素 D 可降低急性呼吸道感染风险, 其校正的比值比为 0.88 (95%CI 0.81~0.96; 异质性 $P < 0.001$); ③ 亚组分析发现, 每日或每周服用维生素 D 而不额外大剂量补充的受试者降低急性呼吸道感染风险更大, 其校正比值比为 0.81 (95%CI 0.72~0.91), 但那些接受一次或多次大剂量补充的受试者风险却稍微升高, 其校正比值比为 0.97 (95%CI 0.86~1.10; $P_{交互作用} = 0.05$); ④ 在每天或每周服用维生素 D 受试者中, 基线 25(OH)D 水平<25 nmol/L 者保护作用更强, 其风险的校正比值比为 0.30 (95%CI 0.17~0.53), 而基线 25(OH)D 水平 ≥ 25 nmol/L 者保护作用稍差一点, 其风险的校正比值比为 0.75 (95%CI 0.60~0.95; $P_{交互作用} = 0.006$); ⑤ 维生素 D 不影响至少经历过一次严重不良事件的参与者比例, 其校正比值比为 0.98 (95%CI 0.80~1.20, $P = 0.83$)。结论: 荟萃分析的 25 项随机对照试验是高质量的。补充维生素 D 预防急性呼吸道感染是安全的和有保护作用的, 特别是维生素 D 缺乏的患者或者没有接受大剂量给药经历的患者获得益处最多。

2012 年 Charan 等[5]从各种电子数据库中检索“维生素 D 在预防呼吸道感染中的作用”。结果: ① 五项临床试验适合纳入; ② 维生素 D 组的呼吸道感染发生率明显低于对照组[比值比 = 0.582 (0.417 - 0.812) $P = 0.001$]; ③ 在对涉及儿童和成人组的临床试验进行单独分析时, 根据固定模型观察到维生素 D 的有益作用[比值比 = 0.579 (0.416 - 0.805), $P = 0.001$, 奇数比 = 0.653 (分别为 0.472 - 0.9040, $P =$

0.010]。在使用随机模型时, 有益效果在儿童组持续存在, 而在成人组不显著[比值比分别为 0.579(0.416-0.805), $P = 0.001$ 和奇数比分别为 0.544(0.278 - 1.063), $P = 0.075$]。结论: 补充维生素 D 可减少与呼吸道感染有关的事件。有必要进行更多良好的临床试验, 以得出确定的结论。

3.3. 临床研究

2019 年 Arihiro 等[6]对 223 例炎症性肠病(IBD)患者进行随机双盲、安慰剂对照试验, 评估在冬季和早春期间口服维生素 D 是否能降低 IBD 患者的流感和上呼吸道感染发病率。随机分为两组: 维生素 D 组($n = 108$)补充维生素 D(500 IU/d)和对照组($n = 115$)补充安慰剂。结果: ① 与对照组比较, 维生素 D 组上呼吸道感染发生率风险降低, 其相对危险度[RR]为 0.59(95%CI, 0.35~0.98; $P = 0.042$), 低血清 25(OH)D 水平亚组, 补充维生素 D 效应更强, 其 RR 为 0.36(95%CI, 0.14~0.90; $P = 0.02$); ② 两组之间流感发病率没有差别; ③ 不良事件: 维生素 D 组 Lichtiger 临床活动指数得分显著更差($P = 0.002$), 仅在血清 25(OH)D 水平高的亚组中显著。结论: IBD 患者补充维生素 D 可预防上呼吸道感染发生, 但可能加重溃疡性结肠炎的症状。

2018 年李艳红等[7]测定 523 例 6 月~5 岁住院呼吸道感染患儿(男 291 例, 女 232 例)血清 25(OH)D 水平, 采用直接免疫荧光抗体法检测呼吸道合胞病毒, 流感病毒 A、B, 副流感病毒 1、2、3, 腺病毒, 肺炎支原体; 用问卷调查呼吸道感染及维生素 D 营养相关因素。结果: ① 25(OH)D 水平为(27.3 ± 12.1) ng/mL, 其中 5 例(0.9%)维生素 D 缺乏[25(OH)D < 10 ng/mL], 320 例(61.2%)维生素 D 不足[25(OH)D 10~30 ng/mL], 198 例(37.9%)维生素 D 充足[25(OH)D 30~100 ng/mL], 无维生素 D 过量, 维生素 D 缺乏及不足总计达 62.1%; ② 523 例呼吸道感染患儿维生素 D 缺乏及不全率在性别、季节分布上差异无统计学意义($P > 0.05$), 不同年龄段 25(OH)D 水平、维生素 D 缺乏及不全率差异有统计学意义($P = 0.01$), 随年龄增大, 维生素 D 营养状况越差; ③ 25(OH)D 水平、维生素 D 缺乏及不全率与呼吸道病毒感染、反复上呼吸道感染、肺炎严重程度有关。结论: 昆明地区 6 月~5 岁呼吸道感染儿童维生素 D 营养状况有待进一步改善, 2 岁以上儿童是维生素 D 缺乏或不足高危人群, 建议昆明地区 6 月~5 岁儿童加强维生素 D 制剂补充, 提高维生素 D 营养状况, 可能有利于该年龄段儿童呼吸道感染的防治。

4. 结语

综上所述, 维生素 D 两次羟化, 形成活性维生素 D 1,25(OH)₂D, 再与维生素 D 受体(VDR)结合, 触发了先天性免疫反应, 可能预防流行性感冒。为了收集维生素 D 确实能够预防流行性感冒的更多证据, 相关的临床医师和营养学家应该进一步做好较大规模的随机双盲、安慰剂对照研究。当然, 所有这些都代替通常预防流行性感冒的建议。

参考文献

- [1] Ginde, A.A., Mansbach, J.M. and Camargo Jr., C.A. (2009) Association between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Upper Respiratory Tract Infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of Internal Medicine*, **169**, 384-390. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.560>
- [2] Berry, D.J., Hesketh, K., Power, C., et al. (2011) Vitamin D Status Has a Linear Association with Seasonal Infections and Lung Function in British Adults. *British Journal of Nutrition*, **106**, 1433-1440. <https://doi.org/10.1017/S0007114511001991>
- [3] Zhou, Y.F., Luo, B.A. and Qin, L.L. (2019) The Association between Vitamin D Deficiency and Community-Acquired Pneumonia: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*, **98**, e17252. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017252>
- [4] Martineau, A.R., Jolliffe, D.A., Hooper, R.L., et al. (2017) Vitamin D Supplementation to Prevent Acute Respiratory Tract Infections: Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data. *BMJ*, **356**, i6583.

-
- [5] Charan, J., Goyal, J.P., Saxena, D., *et al.* (2012) Vitamin D for Prevention of Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*, **3**, 300-303. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.103685>
- [6] Arihiro, S., Nakashima, A., Matsuoka, M., *et al.* (2019) Randomized Trial of Vitamin D Supplementation to Prevent Seasonal Influenza and Upper Respiratory Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, **25**, 1088-1095. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy346>
- [7] 李艳红, 张娴, 张俊涛, 等. 昆明市呼吸道感染儿童维生素 D 营养状况[J]. 昆明医科大学学报, 2018, 39(11): 67-73.
- [8] Gruber-Bzura, B.M. (2018) Vitamin D and Influenza-Prevention or Therapy? *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, E2419. <https://doi.org/10.3390/ijms19082419>