

维生素D与肺部感染相关性的研究进展

魏港花, 穆清爽*

新疆医科大学第二附属医院干部一科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年4月21日; 录用日期: 2024年5月14日; 发布日期: 2024年5月23日

摘要

随着新型冠状病毒大流行的发生, 肺部感染(Pulmonary Infection)作为一种高发病率的感染性疾病, 其防治手段的更新受到了广泛的关注。而机体内的维生素D或可通过固有免疫、适应性免疫及其他机制影响肺部感染的发生和发展。深入研究维生素D与肺部感染的相关性及潜在机制, 或可为维生素D辅助治疗肺部感染提供依据。

关键词

维生素D, 肺部感染, 免疫机制

Research Progress on the Correlation between Vitamin D and Pulmonary Infection

Ganghua Wei, Qingshuang Mu*

Cadre Section 1, The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Apr. 21st, 2024; accepted: May 14th, 2024; published: May 23rd, 2024

Abstract

With the outbreak of the novel coronavirus pandemic, pulmonary infection, as a high incidence infectious disease, has received extensive attention to update its prevention and treatment methods. Vitamin D in the body may affect the occurrence and development of lung infection through innate immunity, adaptive immunity and other mechanisms. Further research on the correlation between vitamin D and lung infection and its potential mechanism may provide a basis for vitamin D adjuvant treatment of lung infection.

*通讯作者。

Keywords

Vitamin D, Pulmonary Infection, Immunologic Mechanism

Copyright © 2024 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

肺部感染(Pulmonary Infection)是一种由细菌、病毒、真菌或其他病原微生物所致的终末气道、肺泡和肺间质的炎症, 其中细菌感染是最常见的病因, 但随着新型冠状病毒的流行和呼吸道病毒检测技术的发展, 病毒性感染的发病率也有所提升。在我国, 社区获得性肺炎的发病率约为 7.17 人/1000 人/年[1], 而医院获得性肺炎的发生率约为 1.62% [2], 另外, 肺部感染的耐药问题也不容小觑, 严重危害了人们的健康、给社会造成了极大的负担。

2. 维生素 D 的生物作用

维生素 D 是一种易溶于脂肪和有机溶剂的类固醇衍生物, 其天然形式包括胆钙化醇(Cholecalciferol, D₃)和麦角钙化醇(Ergocalciferol, D₂), 在既往研究中, 维生素 D 常被认为调节体内钙、磷代谢及影响细胞分化的重要化合物。但随着对维生素 D 在人体内作用机制研究的深入, 越来越多的证据表明, 维生素 D 可能参与了人体内的免疫调节, 并在自身免疫性疾病、感染性疾病、癌性疾病中发挥了重要的作用。

皮肤中的 7-脱氢胆固醇经紫外线照射可转变成维生素 D₃, 并与维生素 D 结合蛋白(Vitamin D Binding Protein, DBP)结合而运输, 再经由肝肾各种羟化酶的作用, 生成中间产物 25-OH-D₃ 和具有生物活性的 1,25-(OH)₂-D₃。25-OH-D₃ 常被用作评估体内维生素 D 水平的重要标志物, 而体内的 1,25-(OH)₂-D₃ 可通过与细胞核内维生素 D 受体(Vitamin D Receptor, VDR)结合, 通过自分泌和/或旁分泌作用, 参与钙磷代谢及影响细胞分化。VDR 广泛存在于皮肤、大肠、乳腺、胰岛 β 细胞、单核细胞和活化的 T 和 B 淋巴细胞, 其中单核细胞及淋巴细胞可能是维生素 D 参与体内免疫及调节炎症过程的重要靶细胞。

3. 维生素 D 缺乏与肺炎的相关性

维生素 D 在婴幼儿和儿童肺部感染的发生和发展过程可能起到了重要的免疫调节作用。既往研究提示, 肺部感染患儿的维生素 D 水平较健康儿童偏低, 提示低 25-OH-D₃ 可能增加患儿的肺部感染的风险[3] [4] [5] [6] [7], 可能与婴幼儿肺部感染后反复呼吸到感染有相关性[8] [9]。同时, 更低的 25-OH-D₃ 水平可能与肺部感染患儿的病情严重程度、炎症指标的升高程度有明显的相关性[10] [11] [12], 也与婴幼儿喘憋性肺炎的发生存在一定的相关性[13], 提示 25-OH-D₃ 可能通过免疫调节影响肺部感染患儿的病情进展。国内部分研究也证实了, 补充维生素 D 可以预防和减少儿童肺部感染的发生[14]、降低患儿的炎症因子水平[15]、改善肺部感染患儿的临床症状、增强肺功能[3] [16]。而在成人肺部感染相关研究中, 也有相似的结论。在 Villasis-Keever 等人[17]的研究中, 在高暴露个体中补充维生素可以有效预防新型冠状病毒感染, 而对于新型冠状病毒肺炎患者而言, 维生素 D 可作为肺部感染的辅助治疗方法, 降低患者急性呼吸窘迫综合征的发生率、改善患者结局[18] [19]。上述研究提示维生素 D 缺乏可能与肺部感染的发生及发展存在密切相关性, 而补充维生素 D 或可作为预防或辅助治疗肺部感染的重要手段。

4. 维生素 D 影响肺部感染的相关机制

4.1. 固有免疫

人体呼吸系统防御机制相对复杂, 通常涉及呼吸系统的物理防御(如粘液纤毛运输系统)、化学防御功能(如溶菌酶、超氧化物歧化酶等)、细胞吞噬以及 T 细胞免疫反应。当各种原因导致呼吸道防御功能下降时, 若同时存在致病病原微生物, 就可能导致呼吸系统的损伤和病变。维生素 D 可能参与到呼吸系统的物理防御的过程中, 进而影响肺部感染的发生及发展。

4.1.1. 维生素 D 与呼吸道上皮的相关性

Zheng S 等人采用不同剂量的 1,25-(OH)₂-D₃ 预孵育 16-HBE14o-细胞后, 再以呼吸道合胞病毒感染细胞株, 对比不同预孵育条件下的细胞株的上皮间电阻、葡聚糖渗透试验等, 提示 1,25-(OH)₂-D₃ 预孵育可以保持细胞的完整性, 即保护气道上皮细胞的结构免受呼吸道合胞病毒破坏, 且该现象可能通过保护气道上皮细胞间的紧密连接和粘附连接发挥作用[20]。Sheng Xing Zheng 等人的研究也提示, 在细胞和动物水平上, 外源性的维生素 D 可能通过刺激肺泡 II 型细胞的增殖和迁移, 减少上皮细胞的凋亡、抑制 TGF-β 诱导的上皮间充质转化来减轻肺损伤, 提示 VD 在治疗 ARDS 的潜在作用。另外, 也有研究提示, 骨化三醇可以通过 AMPK-mTOR 信号通路抑制内质网应激诱导的凋亡, 从而保护人鼻病毒感染的人鼻黏膜上皮细胞。上述研究提示, VD 可能通过影响细胞间连接、呼吸道上皮转化、抑制细胞凋亡等途径保护气道屏障功能, 减轻肺部感染的严重程度, 进而改善预后。

4.1.2. 维生素 D 与纤毛运动的相关性

在孟凡超等人的研究中, 维生素 D 联合布地奈德喷鼻剂治疗慢性鼻-鼻窦炎后, 观察组的鼻腔黏膜纤毛排列及柱状细胞排列比对照组的更浓密整齐, 考虑维生素 D 联合布地奈德治疗可能有助于修复鼻腔黏膜的超微结构[21]。另外, 也有研究提示, 在支气管扩张的患者常合并维生素 D 缺乏, 且维生素 D 缺乏者黏液纤毛的清除明显下降[22] [23]。上述研究提示, 维生素 D 可能通过某种通路间接参与到呼吸道黏液纤毛运输系统的运动调节中, 高水平的维生素 D 可能促进鼻腔或下呼吸道的黏膜超微结构的修复、增强纤毛运动, 进而减少呼吸道有害物质或病原体对呼吸道的损伤。

4.1.3. 维生素 D 与溶菌酶的相关性

既往研究中, 1,25-(OH)₂-D₃ 在体外试验中, 可诱导循环单核细胞分化为巨噬上皮样细胞和多核巨细胞, 提高单核/巨噬细胞系细胞溶菌酶的合成速度[24], 进而可能增加对具有细胞壁的病源体的杀灭效率。在一项针对寨卡病毒的研究中, 有着相似的结果, 维生素 D 可以增加溶菌酶、防御素等的基因表达, 参与寨卡病毒的抗病毒机制中[25], 而另一项动物试验也指出, 维生素 D 可能导致肠道细胞溶菌酶 mRNA 的表达下降[26]。维生素 D 可能参与上调溶菌酶基因的表达, 调节溶菌酶的合成, 进而参与到呼吸道物理防御的机制中。

4.1.4. 维生素 D 与超氧化物歧化酶的相关性

维生素 D 缺乏者体内的超氧化物歧化酶水平较正常人低[27], 而补充维生素 D 或可通过 VDR, 上调 PKD1-MnSOD 线粒体抗氧化通路[28], 或 p53~p21 通路[29], 提高超氧化物歧化酶的水平[30] [31], 促进细胞自噬、抑制细胞凋亡。上述研究提示, 维生素 D 可以通过多种途径提高超氧化物歧化酶的水平, 减少氧化应激的出现, 进而在肺部感染早期减少对周围组织细胞的损害。

4.2. 适应性免疫

在接受抗原刺激后, 体内的抗原特异性 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞通过活化、增殖、分化等过程产生

效应细胞, 即 B 细胞介导的体液免疫应答和 T 细胞介导的细胞免疫应答, 统称为适应性免疫应答, 而维生素 D 可能参与到了细胞免疫和体液免疫应答的过程中。

目前有多项研究提示, 在肺部感染的患者体内 25-OH-D₃ 的水平与 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺呈正相关[32] [33] [34] [35] [36], 而 CD3⁺、CD4⁺和 CD8⁺作为细胞免疫中最重要的 T 淋巴细胞, 提示维生素 D 可能通过一定的途径影响肺部感染时机体的细胞免疫水平。同时, 也有研究证实, 1,25-(OH)₂-D₃ 可以调节 CD3⁺亚类的分化, 进而一致肿瘤坏死因子- α 、 γ 干扰素等细胞因子的分泌, 调节机体在肺部感染过程中的炎症状态[37]。可见维生素 D 可能影响机体应对感染时的细胞免疫过程。

体液免疫过程中, B 淋巴细胞在受到抗原刺激后经活化增殖等过程生成包括 IgA、IgM、IgG 等在内的抗体[38]。在既往的研究中, 当机体内维生素 D 水平较低时, B 淋巴细胞的分化、增殖过程受阻, 导致感染性疾病的发生概率升高, 同时, 也有国内研究提示, 肺部感染患者体内血清 25-OH-D₃ 水平与 IgA、IgM、IgG 呈正相关[33]。考虑维生素 D 在肺部感染时, 可能参与了机体的体液免疫过程。

4.3. 其他机制

随着对肺部菌群研究的深入, 在一项针对医院获得性肺炎患者的肺部微生物群的荟萃分析中发现, 危重患者的肺部微生物群的相对丰度低于健康对照组, 其中, 急性呼吸窘迫综合征患者的致病菌水平更高[39], 提示肺部微生物群的失调可能与肺部感染性疾病的严重程度存在一定的相关性。另外, LPS 诱导的急性肺损伤的小鼠支气管肺泡灌洗液中啮齿类细菌属的相对丰度增加, 但短期补充维生素 D 可以有效缓解这种变化, 提示单次补充维生素 D 可以调节小鼠肺部微生物群的丰度、辅助肺部急性炎症的治疗[40]。上述研究提示, 维生素 D 或可通过调节肺部微生物, 减轻肺部炎症、改善肺部感染患者的预后。

5. 总结与展望

现有研究提示, 维生素 D 缺乏与肺炎的感染、重症肺炎的发生可能存在密切关联, 而这一现象可能与维生素 D 通过多种途径参与呼吸道系统的固有免疫、适应性免疫、肺部菌群调节等有关。补充维生素 D 或可作为预防肺炎及重症肺炎的重要的辅助治疗方法, 但目前维生素 D 的补充方式及治疗目标仍需进一步研究明确。

参考文献

- [1] Sun, Y., Li, H., Pei, Z., et al. (2020) Incidence of Community-Acquired Pneumonia in Urban China: A National Population-Based Study. *Vaccine*, **38**, 8362-8370. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.11.004>
- [2] 杨薇, 陈萍, 刘丁. 医院获得性肺炎发病情况与危险因素动态研究[J]. 中国感染控制杂志, 2007, 6(6): 390-392.
- [3] 吴志杰, 陈清华, 褚保凤. 维生素 D 与儿童肺炎支原体肺炎的相关性及辅助治疗效果[J]. 中国食物与营养, 2023, 29(11): 63-66.
- [4] 余必信, 龚成林, 何平. 血清 25-羟维生素 D 和免疫球蛋白水平与婴幼儿肺炎的发生及病情的相关性[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(2): 310-313.
- [5] 赵晓芬, 杨米凤, 赵朋娜, 等. 血清 25-羟基维生素 D 水平与新生儿感染性肺炎风险的相关性[J]. 中国医药导刊, 2022, 24(12): 1190-1193.
- [6] 田新新. 儿童支气管肺炎与血清维生素 A、D 水平的相关性分析[J]. 中国医药导刊, 2019, 21(1): 17-20.
- [7] 刘梁, 宋红, 周川, 等. 血清 25 羟维生素 D 与新生儿感染性肺炎的关系研究[J]. 中国全科医学, 2018, 21(19): 2330-2334.
- [8] 胡世杰, 李栋, 郭莉君, 等. 维生素 A、D 水平与早产儿呼吸道感染肺炎后反复呼吸道感染相关性[J]. 临床军医杂志, 2023, 51(1): 92-94, 99.
- [9] 李楠, 荆科. 肺炎婴幼儿维生素 A、维生素 D 水平及与肺炎后反复呼吸道感染关系的研究[J]. 国际儿科学杂志, 2020, 47(6): 441-444.

- [10] 陈喻, 温友利, 余建洪, 等. 血清 25-羟维生素 D 和白细胞介素-22 对急性肺炎患儿病情的诊断价值[J]. 安徽医学, 2023, 44(9): 1051-1054.
- [11] 姚丛月, 石祥奎, 李华, 等. 血清维生素 D 水平与婴幼儿社区获得性肺炎严重程度及免疫功能的相关性研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28(1): 26-28.
- [12] 吕艳关, 张其刚, 林小飞, 等. 血清 25-羟维生素 D₃、抗菌肽 LL-37 及白细胞介素-6 与毛细支气管炎患儿疾病严重程度的相关性分析[J]. 中国医药导报, 2023, 20(36): 95-98.
- [13] 李琳霞, 李艳红, 吴洁, 等. 喘憋性肺炎婴幼儿血清维生素 A、D 与肺功能的相关性[J]. 昆明医科大学学报, 2022, 43(1): 63-66.
- [14] 石小霞, 柳德学, 贾玉珍, 等. 维生素 D2 预防儿童社区获得性肺炎的效果[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2017, 11(5): 517-520.
- [15] 俞海飞, 刘利英. 新生儿维生素 D 水平与肺炎炎症指标水平的相关性[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(4): 812-817.
- [16] 蒋芹, 国志, 郭苗苗, 等. 维生素 A、D 辅助肺炎支原体肺炎患儿及对血清 T 细胞亚群、IL-13、CysLTs 的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(23): 2547-2550.
- [17] Villasis-Keever, M.A., López-Alarcón, M.G., Miranda-Novales, G., et al. (2022) Efficacy and Safety of Vitamin D Supplementation to Prevent COVID-19 in Frontline Healthcare Workers. A Randomized Clinical Trial. *Archives of Medical Research*, **53**, 423-430. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2022.04.003>
- [18] De Niet, S., Trémège, M., Coffiner, M., et al. (2022) Positive Effects of Vitamin D Supplementation in Patients Hospitalized for COVID-19: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*, **14**, Article 3048. <https://doi.org/10.3390/nu14153048>
- [19] Grant, W.B., Lahore, H., McDonnell, S.L., et al. (2020) Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*, **12**, Article 988. <https://doi.org/10.3390/nu12040988>
- [20] Zheng, S., Yang, J., Hu, X., et al. (2020) Vitamin D Attenuates Lung Injury via Stimulating Epithelial Repair, Reducing Epithelial Cell Apoptosis and Inhibits TGF- β Induced Epithelial to Mesenchymal Transition. *Biochemical Pharmacology*, **177**, Article 113955. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113955>
- [21] 孟凡超, 褚静元, 于向阳. 维生素 D 联合布地奈德喷鼻剂对慢性鼻-鼻窦炎患者术后治疗的效果[J]. 实用临床医学, 2021, 22(2): 34-36+78+108.
- [22] 武莉莉, 刘春丽, 黄河, 等. 维生素 D 缺乏对支气管扩张患者气道细菌定植及病情严重程度的影响[J]. 海南医学, 2019, 30(5): 575-579.
- [23] 武莉莉, 黄河, 刘春丽. 支气管扩张患者维生素 D 缺乏与黏液纤毛清除功能的关系[J]. 广东医学, 2017, 38(2): 267-268, 272.
- [24] Ohta, M., Okabe, T., Ozawa, K., et al. (1986) *In vitro* Formation of Macrophage-Epithelioid Cells and Multinucleated Giant Cells by 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D₃ from Human Circulating Monocytes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **465**, 211-220. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1986.tb18497.x>
- [25] Fernandez, G.J., Ramírez-Mejía, J.M., Castillo, J.A., et al. (2023) Vitamin D Modulates Expression of Antimicrobial Peptides and Proinflammatory Cytokines to Restrict Zika Virus Infection in Macrophages. *International Immunopharmacology*, **119**, Article 110232. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110232>
- [26] Filipe, R.L., Petersen, P.P., Görtz, L.F., et al. (2023) Vitamin A- and D-Deficient Diets Disrupt Intestinal Antimicrobial Peptide Defense Involving Wnt and STAT5 Signaling Pathways in Mice. *Nutrients*, **15**, Article 376. <https://doi.org/10.3390/nu15020376>
- [27] 王伟, 韩卫星, 胡华青, 等. 维生素 D 不足或缺乏的高血压患者血清 SOD 活性、MDA 含量变化及其意义[J]. 山东医药, 2016, 56(31): 61-63.
- [28] 倪娜, 刘乃国, 高海洋, 等. 活性维生素 D3 对大鼠肺纤维化中蛋白激酶 D1 介导的抗氧化通路的影响[J]. 解剖学杂志, 2016, 39(5): 534-538, 567.
- [29] 刘媛媛. 活性维生素 D 通过调控 P53-P21 通路减少细胞衰老改善非酒精性脂肪肝病的机制研究[D]: [博士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2020.
- [30] 沈哲, 蓝涛, 郭伟壮. 1,25(OH)₂D₃ 调控维生素 D 受体表达对 H₂O₂ 诱导的髓核细胞氧化应激损伤的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(3): 373-377.
- [31] 刘军, 韩世坤, 马艳, 等. 有氧运动联合维生素 D 干预改善 db/db 小鼠糖、脂代谢及肝脏炎症与氧化应激紊乱[J]. 中国运动医学杂志, 2021, 40(8): 629-637.
- [32] 李革, 余怡如, 陈放, 等. NLR、25-(OH)D₃、IL-6、PCT 与重症肺炎支原体肺炎患儿免疫功能和预后不良的关系

- 研究[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(3): 461-465, 528.
- [33] 代宝春, 景素敬, 王雅坤, 等. 社区获得性肺炎患儿血清 25 羟维生素 D 与炎性因子、免疫指标的相关性研究[J]. 河北医药, 2022, 44(1): 90-92, 96.
- [34] 林丽. 社区获得性肺炎婴幼儿 T 淋巴细胞亚群和 25-羟维生素 D 水平分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2021, 31(18): 2271-2273, 2291.
- [35] 王婷婷, 周建, 陈红芳, 等. 新生儿社区获得性肺炎与血清 25 羟维生素 D、淋巴细胞亚群关系分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2020, 28(4): 479-481, 485.
- [36] 代树栋, 李金涛. 支原体肺炎合并哮喘患儿血清维生素 D 水平与 T 淋巴细胞亚群及肺功能的相关性研究[J]. 现代医学, 2019, 47(6): 640-645.
- [37] Charoenngam, N. and Holick, M.F. (2020) Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*, **12**, Article 2097. <https://doi.org/10.3390/nu12072097>
- [38] Seifert, M. and Küppers, R. (2016) Human Memory B Cells. *Leukemia*, **30**, 2283-2292. <https://doi.org/10.1038/leu.2016.226>
- [39] Montassier, E., Kitsios, G.D., Radder, J.E., *et al.* (2023) Robust Airway Microbiome Signatures in Acute Respiratory Failure and Hospital-Acquired Pneumonia. *Nature Medicine*, **29**, 2793-2804. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02617-9>
- [40] Jin, A., Zhao, Y., Yuan, Y., *et al.* (2022) Single Treatment of Vitamin D3 Ameliorates LPS-Induced Acute Lung Injury through Changing Lung *Rodentibacter* Abundance. *Molecular Nutrition & Food Research*, **66**, e2100952. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202100952>