

# 维生素D水平与新型冠状病毒肺炎相关性的研究进展

吴新彤, 赵艺洁

陕西中医药大学, 陕西 咸阳

收稿日期: 2022年10月21日; 录用日期: 2022年11月15日; 发布日期: 2022年11月23日

## 摘要

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)大流行已经持续了两年多, 至今仍然是全世界关注的首要问题。严重急性呼吸窘迫综合征冠状病毒2 (SARS-CoV-2)可导致下呼吸道出现呼吸窘迫, 有时会导致死亡, 大多数人推测增强免疫系统是预防COVID-19的一种措施。维生素D缺乏被认为是一个全球性问题, 有研究表明维生素D缺乏会影响炎症及免疫调节的许多方面, 可能是COVID-19发生的高危因素之一。鉴于维生素D参与了新冠肺炎感染期间发生的各种病理生理机制, 因此维生素D可能是对抗SARS-CoV-2的一种有前景的药剂。本综述旨在对维生素D与新冠肺炎之间的相关性研究进展进行综述。

## 关键词

维生素D, 新型冠状病毒肺炎, 严重急性呼吸窘迫综合征冠状病毒2, 免疫

# Research Progress on the Correlation between Vitamin D Level and Coronavirus Disease 2019

Xintong Wu, Yijie Zhao

Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang Shaanxi

Received: Oct. 21<sup>st</sup>, 2022; accepted: Nov. 15<sup>th</sup>, 2022; published: Nov. 23<sup>rd</sup>, 2022

## Abstract

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has lasted for more than two years, and it is still the top concern of the world. The severe acute respiratory distress syndrome coronavirus 2

(SARS-CoV-2) causes respiratory distress in the lower respiratory tract and sometimes death, and most people speculate that boosting the immune system is a preventive measure against COVID-19. Vitamin D deficiency is considered to be a global problem. Studies have shown that vitamin D deficiency affects many aspects of inflammation and immune regulation, and may be one of the risk factors for COVID-19. Given its involvement in various pathophysiological mechanisms that occur during COVID-19 infection, vitamin D may be a promising agent against SARS-CoV-2. This review aims to summarize the research progress on the correlation between vitamin D and COVID-19.

## Keywords

Vitamin D, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), The Immune

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

2019 年末, SARS-CoV-2 感染的 COVID-19 开始大流行, 新冠肺炎对全世界的社会和卫生保健系统构成了巨大挑战。新冠肺炎的临床特征可能不同, 从无症状或轻微的上呼吸道症状到严重的急性肺损伤, 随后出现全身炎症、多器官衰竭和致命后果。目前, 高龄、男性和其他并发症被证明与严重的新冠肺炎相关; 然而, 这些风险因素都是不可改变的。对潜在的保护性决定因素知之甚少。维生素 D 是一种特殊多能激素, 也是先天性和适应性免疫的重要调节剂, 血清总 25-羟基维生素 D(25(OH)D)通常用于评估个体维生素 D 状态[1]。最近研究表明 25(OH)D 缺乏与 COVID-19 相关结局有关, 补充 25(OH)D 可降低 COVID-19 的发生率。因此, 本文将对新冠肺炎患者维生素 D 状态与疾病之间可能的关联进行综述。

## 2. 研究进展

### 2.1. SARS-CoV-2 的免疫致病性

SARS-CoV-2 的免疫发病机制始于其对呼吸道上皮细胞的攻击, 随后携带至鼻、支气管和粘膜相关淋巴组织进行定植和浸润。新冠肺炎最突出的并发症是由于体内细胞因子含量增加。炎症细胞因子的这种异常释放被称为细胞因子风暴[2]。SARS-CoV-2 病毒蛋白可诱导白细胞介素 17、6、8、1 和 TNF- $\alpha$  的合成[3]。病毒与免疫细胞结合可释放 proIL-1 $\beta$ , 其裂解激活后可引起发烧、纤维化和炎症; 并且可以激活 IL-1 基因转录, 从而导致促炎性 IL-1 $\alpha$  的释放。SARS-CoV-2 也可以诱导 IL-8, 从而创造局部炎症环境并提高炎症反应。

### 2.2. 维生素 D 及其缺乏与新冠肺炎发病风险相关性

维生素 D 是一种免疫调节物质, 通常通过阳光照射和一些食物获得[4]。维生素 D 是非活性的, 必须进行转换; 当通过阳光照射后, 首先是生成的钙三醇[25(OH)D], 然后生成骨化三醇[1,25(OH) $_2$ D]。由于不同的地理位置、职业和社会经济背景, 不同的人口群体吸收的维生素 D 水平不同。鱼和肉等食品也含有这一成分两种主要形式, 即 D2 (麦角钙化醇)和 D3 (胆钙化醇)。维生素 D 水平通常通过血清 25(OH)D 浓度来测量。维生素 D 除保持骨骼健康外, 也会影响许多其他健康状况[5], 包括呼吸健康。维生素 D 缺

乏与肺功能下降有关。此外, 据报道, 维生素 D 缺乏也会增加呼吸道感染甲型流感和结核分枝杆菌的风险[6]。

维生素 D 缺乏与新冠肺炎发病具有相关性, 确诊新冠的病人维生素 D 水平明显低于非新型冠状病毒肺炎病人。Pizzini 等发现[7]维生素 D 缺乏症在新型冠状病毒肺炎病人中很常见, 并证明了维生素 D 缺乏与新冠肺炎严重程度之间的关系, 强调了对 SARS-CoV-2 感染者补充维生素 D 进行干预性研究的必要性。印度的 R. Pal 等发现[8]补充维生素 D 可显著的降低患者进入 ICU 概率/死亡率(OR 0.41, 95% CI: 0.20, 0.81,  $P = 0.01$ ,  $I^2 = 66\%$ )。

### 2.3. 维生素 D 防治 COVID-19 的生理病理学机制

#### 2.3.1. 维持组织完整性

维生素 D 有助于保持细胞间连接牢固, 例如紧密连接、间隙连接和粘附连接。已知一些病毒会干扰连接完整性, 增加病毒和其他微生物的感染[9]。通过细胞连接形成的强大物理屏障是人体抵御病原体的第一道防线[10]。此外, 保持紧密连接对于防止免疫细胞渗入肺部和其他呼吸组织是必要的[11]; 因此, 维生素 D 可能会预防新冠肺炎发展为重症肺炎和急性呼吸窘迫综合症。

#### 2.3.2. 刺激抗菌肽和防御素的合成

维生素 D 与 toll 样受体结合, 这些物质具有抗菌活性, 例如杀死细菌细胞和减少病毒复制[9]。例如, 抗菌肽对乙型肝炎病毒、流感、呼吸道合胞病毒以及 SARS-CoV-2 等包膜病毒具有直接抗病毒活性[11]。LL-37 来源于抗菌肽的裂解, 是一种阳离子肽, 其与目标微生物结合后, 在易受攻击的微生物中形成一个孔, 可以破坏冠状病毒家族等包膜病毒的包膜[12]。LL-37 是人类中唯一鉴定的由呼吸道上皮细胞表达的组织蛋白酶家族成员[13]。研究表明, 在病毒感染期间, 肺泡上皮细胞中由骨化三醇产生的抗菌肽基因增加[14]。

#### 2.3.3. 调节特异性免疫和炎症, 并能减缓“细胞因子风暴”

维生素 D 通过主要抑制炎症性细胞因子 IL-2 和干扰素  $\gamma$ ; 还促进 T 辅助型 2 (Th2) 细胞产生细胞因子, 这有助于通过多种细胞类型介导的作用补充 Th1 细胞的间接抑制; 并且还促进 T 调节细胞的诱导从而抑制炎症过程[9]。细胞因子风暴可由感染性疾病、风湿性疾病和肿瘤免疫疗法触发, 通常表现为全身炎症和多器官衰竭[15]。众所周知, 细胞因子风暴[16]是严重新冠肺炎患者肺部和其他器官严重受损的主要机制之一。细胞因子风暴的特征是各种促炎细胞因子和趋化因子的不受控制的释放, 例如白细胞介素 (IL)-1 $\beta$ 、IL-6、IL-1RA、TNF- $\alpha$ 、IL-17、单核细胞趋化蛋白-1 等, 随后血清铁蛋白水平升高、自然杀伤 (NK) 细胞计数降低和 NK 功能减轻。这些促炎细胞因子和趋化因子都会导致健康细胞受损、血管渗漏、肺泡上皮细胞严重脱落、肺泡间隔扩大和损伤、水肿和炎性细胞浸润, 最终导致肺功能障碍和缺氧, 以及高凝性、血栓形成和多器官损伤。维生素 D 被认为有助于预防和治疗细胞因子风暴, 它可通过减少各种促炎细胞因子的合成和分泌以及增加某些抗炎细胞因子的生成。

#### 2.3.4. 刺激抗氧化过程

众所周知, 活性氧的产生在各种炎症疾病中增加, 活性氧的释放增加也可能导致许多器官和组织的损伤。因此, 维生素 D 也可降低炎症的强度, 有助于对抗氧化应激。此外, 研究表明, 维生素 D 可能直接刺激活性氧的产生。维生素 D 还增加了抗氧化酶的基因表达[17]。

#### 2.3.5. 调节肾素 - 血管紧张素系统活性并增加血管紧张素转换酶 2 受体表达

肾素 - 血管紧张素系统(RAS), 也称为肾素 - 紧张素 - 醛固酮系统, 是人体许多活动的重要调节器,

如血管张力、利尿和血压。然而,在某些疾病中,RAS的过度活性会导致血管紧张素 II 的生成增加,并可能导致不良反应,如血管收缩时间延长、动脉高血压、促炎性细胞因子的生成增加、血栓形成、纤维化(如肺)、胰岛素抵抗和肝功能障碍[18]。一些与 SARS-CoV-2 相关的新冠肺炎症状和病理过程,如肺动脉高压、凝血病、腹泻、嗅觉缺失、衰老、皮炎、中枢神经系统自身免疫性炎症以及肺、心脏、肾脏和睾丸等各种器官的损伤,可能与 SARS-CoV-1 感染者的 RAS 过度反应有关[19]。VitD 可以减少保留肾脏中肾素的合成,维生素 D 缺乏可能有助于 RAS 活性的增加[18]。维生素 D 还可以增加肺组织中血管紧张素转换酶 2 受体(ACE2)的表达,这可以减轻某些感染时的肺损伤[20]。

### 2.3.6. 调节凝血系统

在严重的新冠肺炎病例中,发生凝血病的风险很高,尤其是血栓形成的风险,包括肺部微血管血栓形成[21]。维生素 D 缺乏症与血栓形成风险的增加密切相关[22]。已证明维生素 D 或其类似物可降低组织因子以及血栓前纤溶酶原激活物抑制物-1 的表达。保留血栓反应蛋白-1 的所有权利,并上调血栓调节蛋白的表达[23]。因此,恢复正常的维生素 D 状态可能有助于降低血栓形成的风险。

## 2.4. 维生素 D 作为新冠肺炎患者的潜在药物补充

印度的 R. Pal 等的研究发现补充维生素 D 与改善新冠肺炎的临床结果相关,尤其是在诊断为新冠肺炎的患者服用维生素 D 后;因此,维生素 D 补充可能被视为新冠肺炎患者的潜在治疗辅助手段。Petre 等人的研究发现维生素 D 缺乏状态增加了新冠肺炎的风险和死亡率[20]。Jain 等[24]人分析了无症状和危重新冠肺炎患者的维生素 D 水平,并研究了其与炎症标志物的相关性;他们表明,严重新冠肺炎患者的维生素 D 水平明显较低。人们还注意到,缺乏维生素 D 的新冠肺炎患者具有较高的炎症反应。这一切都促进了维生素 D 缺乏的新冠肺炎患者的死亡率增加。Rastogi A 等[25]发现维生素 D 缺乏的 SARS-CoV-2 感染者中,有更大比例的人在高剂量补充胆钙化醇后,SARS-CoV-2 RNA 呈阴性,纤维蛋白原显著降低。因此,应该考虑为所有具有潜在致命性新冠肺炎结局高风险的个人补充维生素 D。

## 3. 总结及展望

总之,维生素 D 缺乏与新冠肺炎病毒感染是有关的。且大量数据推测,在新冠肺炎感染方面,较大剂量的维生素 D 对大多数患者是安全的,并且可能有益。然而,由于在维生素 D 对冠状病毒患者的影响方面缺乏广泛的研究,尚不清楚维生素 D 在多大程度上控制了疾病的发病机制;且广泛接受的维生素 D 剂量指南仍在制定中,因此对 SARS-CoV-2 感染者补充维生素 D 的前瞻性随机对照研究是非常有必要的。

## 参考文献

- [1] 夏维波,章振林,林华,等. 维生素 D 及其类似物临床应用共识[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2018, 11(1): 1-19.
- [2] Fiorino, S., Gallo, C., Zippi, M., *et al.* (2020) Cytokine Storm in Aged People with CoV-2: Possible Role of Vitamins as Therapy or Preventive Strategy. *Aging Clinical and Experimental Research*, **32**, 2115-2131. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01669-y>
- [3] Mohan, M., Cherian, J.J. and Sharma, A. (2020) Exploring Links between Vitamin D Deficiency and COVID-19. *PLOS Pathogens*, **16**, e1008874. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008874>
- [4] Carlberg, C. (2014) The Physiology of Vitamin D—Far More than Calcium and Bone. *Frontiers in Physiology*, **5**, Article 335. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00335>
- [5] Khazai, N., Judd, S.E. and Tangpricha, V. (2008) Calcium and Vitamin D: Skeletal and Extraskelatal Health. *Current Rheumatology Reports*, **10**, 110-117. <https://doi.org/10.1007/s11926-008-0020-y>
- [6] Finklea, J.D., Grossmann, R.E. and Tangpricha, V. (2011) Vitamin D and Chronic Lung Disease: A Review of Molecular Mechanisms and Clinical Studies. *Advances in Nutrition*, **2**, 244-253. <https://doi.org/10.3945/an.111.000398>

- [7] Pizzini, A., Aichner, M., Sahanic, S., *et al.* (2020) Impact of Vitamin D Deficiency on COVID-19—A Prospective Analysis from the CovILD Registry. *Nutrients*, **12**, Article No. 2775. <https://doi.org/10.3390/nu12092775>
- [8] Pal, R., Banerjee, M., Bhadada, S.K., *et al.* (2022) Vitamin D Supplementation and Clinical Outcomes in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Endocrinological Investigation*, **45**, 53-68. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01614-4>
- [9] 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 No. 988. <https://doi.org/10.3390/nu12040988>
- [10] Hribar, C.A., Cobbold, P.H. and Church, F.C. (2020) Potential Role of Vitamin D in the Elderly to Resist COVID-19 and to Slow Progression of Parkinson's Disease. *Brain Sciences*, **10**, Article No. 284. <https://doi.org/10.3390/brainsci10050284>
- [11] Martín Giménez, V.M., Inserra, F., Tajer, C.D., *et al.* (2020) Lungs as Target of COVID-19 Infection: Protective Common Molecular Mechanisms of Vitamin D and Melatonin as a New Potential Synergistic Treatment. *Life Sciences*, **254**, Article ID: 117808. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117808>
- [12] Crane-Godreau, M.A., Clem, K.J., Payne, P. and Fiering, S. (2020) Vitamin D Deficiency and Air Pollution Exacerbate COVID-19 through Suppression of Antiviral Peptide LL37. *Frontiers in Public Health*, **8**, Article 232. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00232>
- [13] Hadizadeh, F. (2021) Supplementation with Vitamin D in the COVID-19 Pandemic? *Nutrition Reviews*, **79**, 200-208. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa081>
- [14] Aygun, H. (2020) Vitamin D Can Prevent COVID-19 Infection-Induced Multiple Organ Damage. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **393**, 1157-1160. <https://doi.org/10.1007/s00210-020-01911-4>
- [15] de Lucena, T.M.C., da Silva Santos, A.F., de Lima, B.R., *et al.* (2020) Mechanism of Inflammatory Response in Associated Comorbidities in COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, **14**, 597-600. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.025>
- [16] Bleizgys, A. (2021) Vitamin D and COVID-19: It Is Time to Act. *International Journal of Clinical Practice*, **75**, e13748. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13748>
- [17] Sanz, R., Mazzei, L., Santino, N., Ingrasia, M. and Manucha, W. (2020) Vitamin D-Mitochondria Cross-Talk Could Modulate the Signaling Pathway Involved in Hypertension Development: A Translational Integrative Overview. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis (English Edition)*, **32**, 144-155. <https://doi.org/10.1016/j.artere.2020.02.003>
- [18] Annweiler, C., Cao, Z., Wu, Y., Faucon, E., *et al.* (2020) Counter-Regulatory “Renin-Angiotensin” System-Based Candidate Drugs to Treat COVID-19 Diseases in SARS-CoV-2-Infected Patients. *Infectious Disorders-Drug Targets*, **20**, 407-408. <https://doi.org/10.2174/22123989MTA2cNzllw>
- [19] La Vignera, S., Cannarella, R., Condorelli, R.A., *et al.* (2020) Sex-Specific SARS-CoV-2 Mortality: Among Hormone-Modulated ACE2 Expression, Risk of Venous Thromboembolism and Hypovitaminosis D. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 2948. <https://doi.org/10.3390/ijms21082948>
- [20] Ilie, P.C., Stefanescu, S. and Smith, L. (2020) The Role of Vitamin D in the Prevention of Coronavirus Disease 2019 Infection and Mortality. *Aging Clinical and Experimental Research*, **32**, 1195-1198. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01570-8>
- [21] Bilezikian, J.P., Bikle, D., Hewison, M., *et al.* (2020) Mechanisms in Endocrinology: Vitamin D and COVID-19. *European Journal of Endocrinology*, **183**, 133-R147. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0665>
- [22] Tian, Y. and Rong, L. (2020) Letter: Covid-19, and Vitamin D. Authors' Reply. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **51**, 95-996. <https://doi.org/10.1111/apt.15764>
- [23] Quesada-Gomez, J.M., Entrenas-Castillo, M. and Bouillon, R. (2020) Vitamin D Receptor Stimulation to Reduce Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in Patients with Coronavirus SARS-CoV-2 Infections: Revised Ms SBMB 2020\_166. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **202**, Article ID: 105719. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105719>
- [24] Jain, A., Chaurasia, R., Sengar, N.S., *et al.* (2020) Analysis of Vitamin D Level among Asymptomatic and Critically Ill COVID-19 Patients and Its Correlation with Inflammatory Markers. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 20191. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77093-z>
- [25] Rastogi, A., Bhansali, A., Khare, N., *et al.* (2022) Short Term, High-Dose Vitamin D Supplementation for COVID-19 Disease: A Randomised, Placebo-Controlled, Study (SHADE Study). *Postgraduate Medical Journal*, **98**, 87-90.