

The Role of Cathelicidin in the Immune Regulation of Vitamin D

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. 9th, 2020; accepted: Apr. 21st, 2020; published: Apr. 28th, 2020

Abstract

Vitamin D has the function of immunoregulation. The active vitamin D formed by twice hydroxylation of vitamin D can promote the production of cathelicidin and increase its antibacterial activity through macrophages and monocyte keratinocytes. It can resist the invasion of virus, bacteria and fungi, and may be helpful to prevent the diseases infected by related pathogens. In order to confirm that vitamin D can prevent these diseases related to pathogen infection, clinicians and nutritionists should further do a large-scale randomized double-blind, placebo-controlled study.

Keywords

Vitamin D, Cathelicidin, Infectious Diseases

抗菌肽在维生素D免疫调节功能中的作用

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9日；录用日期：2020年4月21日；发布日期：2020年4月28日

摘要

维生素D具有免疫调节功能，维生素D两次羟化形成的活性维生素D可以通过巨噬细胞和单核细胞角质形成细胞促进抗菌肽的产生和增加其抗菌活性，能抵抗病毒、细菌和真菌的侵害，可能有助于预防相关病

*通讯作者。

原体感染的疾病。为了证实维生素D确实能够预防这些相关病原体感染的疾病, 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。

关键词

维生素D, 抗菌肽, 感染性疾病

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

研究显示, 维生素 D 具有免疫调节功能[1]。皮肤和膳食来源的维生素 D 在肝脏羟化形成 25(OH)D, 在肾脏和肾外组织(包括免疫细胞)中再次羟化形成 1 α , 25(OH)2D (活性维生素 D), 活性维生素 D 通过巨噬细胞和单核细胞角质形成细胞促进抗菌肽(CAMP)的产生和增加其抗菌活性, 调节先天免疫系统。抗菌肽能抵抗外界病原体(包括病毒、细菌和真菌)的侵害, 可能有助于预防相关病原体感染的疾病[2] [3] [4] [5]。

2. 抗菌肽及其抗病原体的作用机制

抗菌肽是存在于人体和动物体内的小分子多肽, 属于先天免疫的一部分。抗菌肽主要存储在巨噬细胞和多形核白细胞(中性粒细胞)的溶酶体中。维生素 D 受体激活剂能够上调抗菌肽 CAMP 基因的表达, 在人类对侵袭性病毒和细菌感染的先天免疫防御系统中起着至关重要的作用[5]。

主要作用机制: ① 攻击和裂解病原体的细胞膜, 致使病原体细胞内外渗透压发生改变, 导致阳离子尤其是钾离子大量外流, 最后死亡; ② 攻击病原体线粒体, 诱导细胞凋亡; ③ 抑制蛋白及细胞壁合成; ④ 对突变细胞的细胞核染色体和细胞骨架的影响[6]。

3. 维生素 D 免疫调节功能及通过抗菌肽抗病原体的作用机制

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和适应性免疫系统。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 抗菌肽和防御素: 是低分子量的宿主防御肽, 具有针对病原体(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[7]。

无活性的抗菌肽(LL-37)前体(人体抗菌蛋白, hCAP-18)存在于各种上皮细胞、中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞中[3]。病原体与这些细胞表面 TLR 及 1 α 羟化酶(CYP27B1)结合可诱导 25(OH)D 羟化为活性维生素 D 1, 25(OH)2D, 1, 25(OH)2D 随后上调人体抗菌蛋白 mRNA 表达, 产生具有抗感染的活性 LL-37 [8]。

作用机制: ① 1,25(OH)2D3 能通过巨噬细胞和单核细胞角质形成细胞促进抗菌肽(CAMP)和防御素 2 的产生, 增加其抗菌活性[9] [10] [11]; ② 1,25(OH)2D3 能增加天然免疫细胞的趋化性、自噬和吞噬融合 [12] [13]; ③ 人类单核细胞对病原体的暴露, 能上调 CYP27B1 和 VDR 的表达, 从而增强了在病原体感染部位细胞产生 1,25(OH)2D3 和对 1,25(OH)2D3 的反应; ④ 巨噬细胞是异质性的, 具有不同的功能[14]。白细胞介素(IL)-15 刺激后形成的巨噬细胞能够对维生素 D 刺激的反应和增加其抗病原体的活性, 而用 IL-10 刺激后获得的吞噬巨噬细胞受维生素 D 水平的影响很小, 不管其巨噬细胞有多高吞噬活性[15] [16]。

4. 维生素 D、抗菌肽与疾病相关的证据

2018年张晓丹等[17]检索中文和英文医学数据库,对维生素D与感染相关性的研究现状及维生素D参与增强抗感染作用的可能机制进行综述。结果与结论:①共检索到相关文献500多篇,其中有效文献46篇;②维生素D缺乏的人群更易发生感染,而补充维生素D具有一定的辅助抗感染作用,主要包括急性呼吸道感染、皮肤软组织感染及脓毒血症、细菌性阴道炎等;③维生素D可能通过促进抗菌肽的产生、上调维生素D受体的mRNA表达、影响免疫调节、影响细菌细胞膜通透性来发挥辅助抗感染作用;④目前对维生素D抗感染机制的研究多处于体外试验水平,在体内的研究深入不够;而在维生素D抗感染作用方面,仍缺乏大规模临床研究数据;⑤今后仍需要大规模的临床试验以进一步证实维生素D的抗感染作用,并探寻给药方式及剂量,以期能够作为临床抗感染的辅助治疗或预防用药的手段。

2019年王博玉等[18]选取24例反复上呼吸道感染患儿(实验组)和24例同期健康儿童(对照组)分析人血浆抗菌肽LL-37、25(OH)D3与儿童反复上呼吸道感染的相关性。结果:①实验组患儿血浆25(OH)D3水平(18.37 ± 5.50) ng/ml与血浆抗菌肽LL-37水平(3.45 ± 0.98) ng/ml明显低于健康对照组(29.24 ± 9.04) ng/ml、(8.93 ± 2.23) ng/ml ($P < 0.05$);②实验组患儿血浆25(OH)D3水平、LL-37水平均与上呼吸道感染次数呈负相关($r = -0.645, -0.560, P < 0.05$);③血浆25(OH)D3水平与血浆LL-37水平呈正相关($r = 0.908, P < 0.05$)。结论:维生素D缺乏与反复上呼吸道感染发生有关,反复上呼吸道感染患儿血浆LL-37水平下降,且25(OH)D3缺乏可能是反复上呼吸道感染患儿血浆LL-37水平下降的重要原因。

2019年吴桂辉等[19]对81例单纯肺结核患者(B组)、57例肺结核并发肺外结核患者(C组)、40例结核病并发糖尿病患者(D组)和健康体检的100名医务人员(A组)评价不同类型活动性肺结核患者血清25(OH)D3水平及抗菌肽LL-37表达水平的差异。结果:①B组、C组和D组患者外周血25(OH)D3水平分别为(31.58 ± 11.89) nmol/L、(25.68 ± 13.57) nmol/L和(26.39 ± 10.01) nmol/L,均明显低于A组的(40.57 ± 14.32) nmol/L,差异均有统计学意义($t = 4.61, P = 0.000; t = 6.48, P = 0.000; t = 5.72, P = 0.000$),LL-37水平分别为(26.97 ± 10.29) μ g/L、(30.75 ± 10.16) μ g/L和(31.84 ± 11.36) μ g/L,均明显高于A组的(24.38 ± 4.57) μ g/L,差异均有统计学意义($t = 2.26, P = 0.025; t = 4.48, P = 0.000; t = 4.03, P = 0.000$);②与B组患者相比,C组和D组25(OH)D3水平均明显降低,LL-37水平均明显升高,差异均有统计学意义($t = 2.64, P = 0.008; t = 2.52, P = 0.011$ 和 $t = 2.14, P = 0.032; t = 2.29, P = 0.022$);③79例重症肺结核患者的25(OH)D3和LL-37水平分别为(24.59 ± 12.36) nmol/L和(31.97 ± 11.43) μ g/L,明显低于轻症肺结核患者(99例)的25(OH)D3水平[(33.79 ± 15.47) nmol/L],但高于轻症肺结核患者的LL-37水平[(27.32 ± 10.69) μ g/L],差异均有统计学意义($t = 4.41, P = 0.000; t = 2.77, P = 0.006$)。结论:活动性肺结核患者血清中维生素D水平明显低于健康人群,LL-37水平明显高于健康人群,且不同类型活动性肺结核患者血维生素D及LL-37表达水平存在差异。

2018年纪永佳等[20]采集149例新生儿静脉血,其中76例败血症新生儿为败血症组,73例无败血症新生儿为对照组,检测两组新生儿25(OH)D水平及抗菌肽(LL-37)水平,评价新生儿败血症患儿血清25(OH)D与抗菌肽的相关性及新生儿25(OH)D的影响因素,为临床治疗新生儿败血症及补充维生素D提供依据。结果:①败血症组患儿血清25(OH)D水平、抗菌肽LL-37水平均低于对照组($P = 0.00$);②败血症组新生儿血清25(OH)D和LL-37呈正相关($r = 0.323, P = 0.000$);对照组新生儿25(OH)D和LL-37无相关性($r = 0.206, P = 0.080$);③单因素分析显示,不同民族、胎龄、出生体重、母亲年龄、母亲学历、孕期补充维生素D情况以及出生季节的25(OH)D水平差异均有统计学意义(P 均 < 0.05);④多因素回归分析表明,新生儿25(OH)D水平与出生季节、母亲孕期补充维生素D情况以及胎龄相关($P < 0.05$)。结论:新生儿败血症患儿血清25(OH)D水平和LL-37水平均降低,且两者呈正相关。影响新生儿25(OH)D水平的因素为出生季节、母亲孕期补充维生素D情况以及出生胎龄。

2016年罗光燕等[21]选择46例连续3年就诊的上呼吸道感染患者和15例人作为对照组,探讨25(OH)D3与抗菌肽在反复上呼吸道感染的作用。结果:①反复上呼吸道感染患者外周血清25(OH)D3水平低于对照组($P < 0.05$),并且反复上呼吸道感染患者诱导痰上清液人抗菌肽LL-37水平低于对照组($P < 0.05$);②上呼吸道感染平均次数与上呼吸道感染患者外周血清25(OH)D3水平呈负相关($r = -0.54, P < 0.05$),上呼吸道感染平均次数与诱导痰上清液抗菌肽LL-37水平呈负相关($r = -0.65, P < 0.05$),上呼吸道感染患者外周血清25(OH)D3水平和诱导痰上清液抗菌肽LL-37水平呈正相关($r = 0.59, P < 0.05$);③体外细胞实验显示,25(OH)D3能上调上皮细胞抗菌肽LL-37表达。结论:25(OH)D3的缺乏可能是上呼吸道感染反复感染抗菌肽LL-37的表达下调的重要原因。

2016年刘钢铁等[22]选择102例毛细支气管炎患儿(轻症组40例、重症组62例)90例正常同龄儿(对照组),探讨不同病情毛细支气管炎患儿血清25(OH)D3、抗菌肽37(LL-37)水平变化及意义。结果:①对照组、轻症组和重症组血清25(OH)D3水平缺乏或严重缺乏情况逐渐加重(P 均 < 0.05);②轻症组、重症组血清25(OH)D3水平明显低于对照组,且重症组低于轻症组(P 均 < 0.05);③重症组血清LL-37水平明显低于对照组、轻症组(P 均 < 0.05),而对照组、轻症组比较无统计学差异;④Pearson相关分析显示,毛细支气管炎患儿血清25(OH)D3和LL-37水平无相关性($r = 0.16, P > 0.05$),重症组血清25(OH)D3和LL-37水平亦无相关性($r = 0.48, P > 0.05$);⑤重症组PRISM-III评分为(5.0 ± 2.3)分,与血清25(OH)D3水平呈负相关($r = -0.33, P < 0.05$),与LL-37水平无相关性($r = -0.18, P > 0.05$)。结论:血清25(OH)D3、LL-37水平降低可能与毛细支气管炎患儿病情加重有关。

2015年Quraishi等[23]对30例24h内新发严重脓毒症或脓毒性休克的患者进行单中心随机安慰剂对照的临床试验,随机分配到安慰剂组(10例)、20万IU维生素D3组(10例)和40万IU维生素D3组(10例),比较其一次性补充维生素D3与安慰剂对脓毒症患者血浆25(OH)D水平和血浆抗菌肽(LL-37)水平变化的影响。结果:①两个维生素D3组的基线血浆25(OH)D水平中位数(IQR)为17(13-22)ng/mL,在一次性补充的第5天达到峰值;②血浆25(OH)D水平:与基线比较,在第5天安慰剂组、20万IU维生素D3组和40万IU维生素D3组的中位数变化分别为:总25(OH)D水平:3(-3-8)%、49(30-82)%和69(55-106)%($P < 0.001$);生物可利用25(OH)D水平:4(-8-7)%、45(40-70)%和96(58-136)%($P < 0.01$);③血浆抗菌肽(LL-37)水平:与基线比较,在第5天安慰剂组、20万IU维生素D3组和40万IU维生素D3组的中位数变化为:LL-37:-17(-9-23)%、4(-10-14)%、和30(23-48)%、($P = 0.04$);④生物利用度25(OH)D水平与LL-37水平呈正相关(Spearman's $\rho = 0.44, P = 0.03$),但与总25(OH)D和LL-37无相关性。结论:大剂量维生素D3一次性补充能迅速、安全地改善严重脓毒症或感染性休克患者的25(OH)D和生物可利用的25(OH)D水平。生物可利用性25(OH)D水平的变化与循环中LL-37水平的增加有关。

5. 结论

综上所述,大量研究显示,维生素D具有免疫调节功能,维生素D两次羟化形成的活性维生素D可以通过巨噬细胞和单核细胞角质形成细胞促进抗菌肽(CAMP)的产生和增加其抗菌活性,能抵抗病毒、细菌和真菌的侵害,可能有助于预防相关病原体感染的疾病。但是,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,确定维生素D确实能够预防这些相关病原体感染的疾病。

参考文献

- [1] 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>
- [2] Jones, G. (2012) Vitamin D Safety: Its Mechanisms and Application. *Standardy Medyczne, Pediatria*, **9**, 605-609.
- [3] Kim, D. (2017) The Role of Vitamin D in Thyroid Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, 1949.

- <https://doi.org/10.3390/jjms18091949>
- [4] Beard, J.A., Bearde, A. and Striker, R. (2011) Vitamin D and the Anti-Viral State. *Journal of Clinical Virology*, **50**, 194-200. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2010.12.006>
- [5] 钟康华, 邹燕桃, 陈羲, 等. 人类抗菌肽 CAMP 基因的转录调控[J]. 广东医学, 2018, 39(8): 1249-1251.
- [6] 郝丽梅, 吴金辉, 田涛, 等. 抗菌肽在生物防护领域中的应用[J]. 中华预防医学杂志, 2009, 43(3): 245-247.
- [7] Sassi, F., Tamone, C. and D'Amelio, P. (2018) Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients*, **10**, E1656. <https://doi.org/10.3390/nu10111656>
- [8] Xhindoli, D., Pacor, S., Benincasa, M. et al. (2016) The Human Cathelicidin LL-37-A Pore-Forming Antibacterial Peptide and Host-Cell Modulator. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1858**, 546-566. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2015.11.003>
- [9] Wang, T.T., Nestel, F.P., Bourdeau, V., et al. (2004) Cutting Edge: 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Is a Direct Inducer of Antimicrobial Peptide Gene Expression. *Journal of Immunology*, **173**, 2909-2912. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.5.2909>
- [10] Gombart, A.F., Borregaard, N. and Koeffler, H.P. (2005) Human Cathelicidin Antimicrobial Peptide (CAMP) Gene Is Adirect Target of the Vitamin D Receptor and Is Strongly up-Regulated in Myeloid Cells by 1,25-Dihydroxyvitamin D3. *The FASEB Journal*, **19**, 1067-1077. <https://doi.org/10.1096/fj.04-3284com>
- [11] Dai, X., Sayama, K., Tohyama, M., et al. (2010) PPAR Mediates Innate Immunity by Regulating the 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 Induced hBD-3 and Cathelicidin in Human Keratinocytes. *Journal of Dermatological Science*, **60**, 179-186. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2010.09.008>
- [12] Liu, P.T., Stenger, S., Tang, D.H., et al. (2007) Cutting Edge: Vitamin D-Mediated Human Antimicrobial Activity against Mycobacterium Tuberculosis Is Dependent on the Induction of Cathelicidin. *Journal of Immunology*, **179**, 2060-2063. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.4.2060>
- [13] White, J.H. (2010) Vitamin D as an Inducer of Cathelicidin Antimicrobial Peptide Expression: Past, Present and Future. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **121**, 234-238. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.03.034>
- [14] Bursucker, I. and Goldman, R. (1983) On the Origin of Macrophage Heterogeneity: A Hypothesis. *Journal of the Reticuloendothelial Society*, **33**, 207-220.
- [15] Krutzik, S.R., Hewison, M., Liu, P.T., et al. (2008) IL-15 Links TLR2/1-Induced Macrophage Differentiation to the Vitamin D-Dependent Antimicrobial Pathway. *Journal of Immunology*, **181**, 7115-7120. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.10.7115>
- [16] Kim, E.W., Teles, R.M.B., Haile, S., et al. (2018) Vitamin D Status Contributes to the Antimicrobial Activity of Macrophages against Mycobacterium Leprae. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **12**, e0006608. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006608>
- [17] 张晓丹, 赵贝, 李光慧, 等. 维生素 D 缺乏与感染发生的相关性及其机制研究进展[J]. 中国药房, 2018, 29(5): 710-715.
- [18] 王博玉, 柏金秀, 贾浩, 等. 儿童反复上呼吸道感染与血浆抗菌肽 LL-37 及维生素 D 水平的相关性研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2019, (8): 913-916.
- [19] 吴桂辉, 黄涛, 罗霖, 等. 不同类型肺结核患者外周血维生素 D 与抗菌肽 LL-37 表达水平的研究[J]. 中国防痨杂志, 2019, 41(2): 190-194.
- [20] 纪永佳, 黄列, 白华, 等. 新生儿败血症血清中 25-羟基维生素 D 与抗菌肽-37 的水平及 25-羟基维生素 D 的影响因素[J]. 宁夏医科大学学报, 2018, 40(5): 542-545+551.
- [21] 罗光燕, 杨小琼, 张芸, 等. 25 羟维生素 D3 与抗菌肽在反复上呼吸道感染中的作用研究及相关性分析[J]. 重庆医学, 2016, 45(29): 4053-4055+4058.
- [22] 刘钢铁, 薛月玲, 杨爱青, 等. 毛细支气管炎患儿血清 25-(OH)D3、LL-37 水平变化及意义[J]. 山东医药, 2016, 56(8): 75-77.
- [23] Quraishi, S.A., Pascale, G.D., Needleman, J.S., et al. (2015) Effect of Cholecalciferol Supplementation on Vitamin D Status and Cathelicidin Levels in Sepsis: A Randomized, Placebo Controlled Trial. *Critical Care Medicine*, **43**, 1928-1937. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001148>