

维生素D缺乏与感染发生的相关性及其机制研究进展[△]

张晓丹^{1*}, 赵 贝¹, 李光慧¹, 王 斌², 赵永红¹, 黄仲义^{1#}(1.上海市静安区中心医院/复旦大学附属华山医院静安分院药剂科, 上海 200040; 2.复旦大学附属华山医院药剂科, 上海 200040)

中图分类号 R977.24 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)05-0710-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.05.34

摘要 目的:认识维生素D在抗感染方面的作用,了解维生素D参与抗感染作用的可能机制。方法:以“维生素D”“1,25-二羟基维生素D”“25-羟基维生素D”“骨化三醇”“感染”“炎症”“抗菌肽”“防御素”“免疫”“一氧化氮”“LL-37”“Vitamin D”“Calcitriol”“Cholecalciferol”“Calciferol”“25-hydroxyvitamin D”“1, 25-dihydroxyvitamin D”“Infection”“Anti-inflammation”“Cathelicidin”“HBD”“HNP”“Immunity”“Nitric oxide”等为关键词,组合查询1997—2017年在中国知网、PubMed、Web of Science等数据库中的相关文献,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:共检索到相关文献500多篇,其中有效文献46篇。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。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。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。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。

关键词 维生素D;感染;相关性机制;研究进展;综述

- [26] JIANG DW, WANG QR, SHEN XR, et al. Radioprotective effects of cimetidine on rats irradiated by long-term, low-dose-rate neutrons and ⁶⁰Co γ-rays[J]. *Mil Med Res*, 2017. DOI:10.1186/s40779-017-0116-7.
- [27] GIFFORD RRM, VALLERA DA. Cimetidine induced augmentation of cell mediated cytotoxicity following in vitro and in vivo treatment[J]. *Fed Proc*, 1980, 39(3 II): 924.
- [28] MITSUISHI T, LIDA K, KAWANA S. Cimetidine treatment for viral warts enhances IL-2 and IFN-γ expression but not IL-18 expression in lesional skin[J]. *Eur J Dermatol*, 2003, 13(5):445-448.
- [29] HOSSEINIFARD SM, AHMADPOUR A, AMIRI BM, et al. Immunomodulatory effect of cimetidine in common carp (*Cyprinus carpio* L.) [J]. *Fish Physiol Biochem*, 2013, 39(6):1505-1511.
- [30] ARAE K, OBOKI K, OHNO T, et al. Cimetidine enhances antigen-specific IgE and Th2 cytokine production[J]. *Allergol Int*, 2011, 60(3):339-344.
- [31] WANG JP, SU BW, DING Z, et al. Cimetidine enhances immune response of HBV DNA vaccination via impairment of the regulatory function of regulatory T cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 372(3):491-496.
- [32] ZHANG WJ, WANG JP, SU BW, et al. Cimetidine augments Th1/Th2 dual polarized immune responses to recombinant HBV antigens[J]. *Vaccine*, 2011, 29(29/30): 4862-4868.
- [33] 张斌,刘静野,罗迪青.西咪替丁的免疫调节作用[J]. *中国药房*, 2008, 19(1):60-62.
- [34] ADAMS WJ, MORRIS DL. Short-course cimetidine and survival with colorectal cancer[J]. *Lancet*, 1994. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)92907-6.
- [35] SZINCSEK N, HEGYESI H, HUNYADI J, et al. Cimetidine and a tamoxifen derivate reduce tumour formation in SCID mice xenotransplanted with a human melanoma cell line[J]. *Melanoma Res*, 2002, 12(3):231-240.
- [36] CHANG SW, HUANG ZL. Oral cimetidine adjuvant therapy for recalcitrant, diffuse conjunctival papillomatosis[J]. *Cornea*, 2006, 25(6):687-690.
- [37] SAHASRABUDHE DM, MCCUNE CS, O' DONNELL RW, et al. Inhibition of suppressor T lymphocytes (Ts) by cimetidine[J]. *J Immunol*, 1987, 138(9):2760-2763.
- [38] ASAKAGE M, TSUNO NH, KITAYAMA J, et al. The effect of cimetidine mainly increases CD4⁺ cells of peripheral blood T lymphocytes[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2005, 32(11):1576-1577.
- [39] 张俊玲,何颖,王庆蓉,等.西咪替丁对0.7 Gy照射小鼠嗜多染红细胞微核的保护作用[J]. *解放军医学杂志*, 2015, 40(12):950-954.
- [40] 王庆蓉,张俊玲,何颖,等.西咪替丁对急性照射小鼠存活率及造血系统改变的影响[J]. *解放军医学杂志*, 2017, 42(1):61-65.
- [41] MEHTA J, POWLES RL, TRELEAVEN J, et al. Cimetidine-induced myelosuppression after bone marrow transplantation[J]. *Leuk Lymphoma*, 1994, 13(1/2):179-181.

[△] 基金项目:上海医院药学科研项目(No.2017-YY-02-03)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:021-61578133。

E-mail: zyp0083@163.com

通信作者:主任药师,教授。研究方向:临床药学、医院药学。

电话:021-61578128。E-mail: huangzhy@shtel.net.cn

(收稿日期:2017-11-19 修回日期:2018-01-15)

(编辑:余庆华)

维生素D是人体必需的一种常见维生素,它是一类化合物的总称而并非一种物质。人体的维生素D主要通过两种方式获得:一部分通过紫外线B照射皮肤自身合成维生素D₃,是人体的主要来源;另一部分是从食物中获得。食物中有两种形式的维生素D:维生素D₂和维生素D₃,在肠道中维生素D₃比维生素D₂能更有效地被吸收。通常所说维生素D包含维生素D₂和维生素D₃。得到活性维生素D需经两次羟化,维生素D首先在肝被25-羟化酶催化成无活性的25-羟基维生素D[25(OH)D],是维生素D的主要储备形式,在血液循环中较为稳定;进而在肾经1 α -羟化酶(CYP27B1)催化成1,25-二羟基维生素D[1,25(OH)₂D]发挥活性作用。人们对维生素D的作用认识常常只是局限于其对钙磷代谢、骨骼代谢的影响。有明显的骨代谢异常者才会考虑到补充维生素D。早在20世纪70年代,在经典的抗结核药问世之前,口服鱼肝油是当时辅助抗结核的主要手段之一,从而启示维生素D的抗结核杆菌感染作用。事实上,有许多报道指出世界范围内很多人都存在25(OH)D平均血清水平偏低^[1-2],印度、美国及欧洲部分地区甚至约半数人口都存在维生素D不足的现象^[2]。尤其是在危重患者,有研究表明约80%的危重患者存在维生素D的缺乏,从而可能导致罹患脓毒血症或死亡的风险增加^[3]。近年来已有大量研究显示,维生素D除调节钙磷代谢以外,还具有其他作用,如降低儿童发生哮喘的风险、降低糖尿病发生率、预防神经退行性疾病以及作用于骨骼肌肉系统、自身免疫系统、心血管系统等^[4-7]。流行病学研究显示,低25(OH)D水平(<25 nmol/L)的人群,患直肠癌、胰腺癌、胃癌等发生率更高^[8],而保证充足的维生素D可防治各种肿瘤包括白血病^[9]、皮肤肿瘤^[9]、乳房肿瘤等^[10]。在维生素D与感染相关性研究方面,越来越多的临床研究显示,维生素D缺乏的人群感染发生率越高,而补充维生素D具有降低感染发生率的作用^[11-13]。笔者以“维生素D”“1,25-二羟基维生素D”“25-羟基维生素D”“骨化三醇”“感染”“炎症”“抗菌肽”“防御素”“免疫”“一氧化氮”“LL-37”“Vitamin D”“Calcitriol”“Cholecalciferol”“Calciferol”“25-hydroxyvitamin D”“1,25-dihydroxyvitamin D”“Infection”“Anti-inflammation”“Cathelicidin”“HBD”“HNP”“Immunity”“Nitric oxide”等为关键词,组合查询1997—2017年在中国知网、PubMed、Web of Science等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献500多篇,其中有效文献46篇。现对维生素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,以认识维生素D在抗感染方面的作用,了解维生素D参与抗感染作用的可能机制。

1 维生素D缺乏与感染发生的相关性的临床研究

Ginde AA等^[14]研究显示,维生素D缺乏会增加上呼吸道感染的风 险。Anty R等^[15]研究发现,血清低25(OH)D水平(<25 nmol/L)是肝硬化患者细菌感染的独立危险

因素之一。研究发现,社区获得性肺炎患者的疾病严重程度与血清1,25(OH)₂D的水平呈负相关关系^[16]。Parekh D等^[17]研究表明,重度脓毒血症患者较轻度患者及较健康人血清25-羟基维生素D₃[25(OH)D₃]水平显著降低,分别为15.7、49.5、66.7 nmol/L,差异具有统计学意义($P<0.0001$);革兰氏阳性菌感染的患者血清25(OH)D₃水平较革兰氏阴性菌感染患者显著降低,分别为16.5、35.5 nmol/L,差异具有统计学意义($P=0.023$);血清25(OH)D₃水平<20 nmol/L的重度缺乏的脓毒血症患者,30 d内死亡率显著升高[相对风险系数(RR)4.71;95%置信区间(CI)1.089~20.42; $P=0.02$]。2014年de Haan K等^[18]纳入5项成熟研究共计1967例的Meta分析结果显示,维生素D缺乏的患者感染发生率更高[合并风险系数(SRR)为1.49;95%CI 1.12~1.99; $P=0.007$];2014年de Haan K等^[18]纳入7项研究共计3844例患者的Meta分析结果显示,维生素D缺乏者更易发生脓毒血症(SRR为1.46;95%CI 1.27~1.68; $P<0.001$)。2015年Upala S等^[19]纳入10项研究的Meta分析结果显示,与对照[25(OH)D>75 nmol/L]比较,维生素D缺乏者[25(OH)D<50 nmol/L]更易发生脓毒血症(SRR为1.78;95%CI 1.55~2.03; $P<0.0001$)。而一项在2009—2010年秋冬季以198名健康成年人为对象的调查显示,维持血清25(OH)D水平高于95 nmol/L可使急性病毒性呼吸道感染发病率降低2倍($P<0.0001$)^[11]。这些研究都证实了维生素D与感染发生的相关性,维生素D缺乏患者可能更易发生感染。

2 维生素D的抗感染作用机制

1,25(OH)₂D功能主要是作为配体与维生素D受体(VDR)结合而发挥作用。VDR分为膜受体(mVDR)和核受体(nVDR)^[20]。1,25(OH)₂D与mVDR结合,通过诱导磷酸肌酸激酶3(PI3K)信号通路活化引起快速反应^[20]。相反,结合于nVDR的1,25(OH)₂D激活配体依赖的转录因子复合体,VDR与维甲酸X受体(RXR)形成异质二聚体,形成的维生素D反应元件(VDRE)是900多种基因和微小RNA(miRNA)表达、调控的启动子^[20]。因此,1,25(OH)₂D可以调控众多细胞功能^[20]。

2.1 抗菌肽的产生

VDR-RXR转录因子复合体介导Cathelicidin抗菌肽基因的表达是维生素D抗菌活性的主要机制^[20]。维生素D可通过Toll样受体(TLR)通路介导宿主表达抗菌肽可以清除病原体侵入并推进免疫应答^[21-22]。目前研究表明,受维生素D作用介导的抗菌肽主要包括人Cathelicidin—LL-37以及 β -防御素(HBD)。

2.1.1 LL-37 LL-37是一种人体内唯一的Cathelicidin抗菌肽,因含有37个氨基酸残基,N端前两个氨基酸残基为亮氨酸(L)而得名,具有抗细菌、真菌、病毒、寄生虫等各种微生物的作用^[23]。LL-37以无活性形式前体——人体抗菌蛋白(Hcap-18)存在于各种上皮细胞及固有免

疫细胞(包括中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞等)中^[23]。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转换为活性形式1,25(OH)₂D,1,25(OH)₂D随后上调人体抗菌蛋白(hCAP-18)mRNA表达,产生LL-37^[23]。大量研究已证实,LL-37具有抗感染作用。Guo Y等^[24]研究发现,LL-37及其类似物均有抑制生长及快速杀灭泛耐药鲍曼不动杆菌(PDRAB)的作用,并且可抑制PDRAB生物膜的形成,从而找到抵抗多重耐药菌感染的新思路。而Mishra B等^[25]从LL-37中分离出的肽Mericidin,在实验室条件下可以破坏金黄色葡萄球菌US300的生物膜,并预测如果将Mericidin与现有抗生素联合使用可能会破坏之前形成的生物膜。Wang G等^[26]研究发现,耐糜蛋白酶的LL-37经修饰后得到肽段17BIPHE2,具有抗“ESCAPE”耐药菌的活性,在体外可以干扰细菌细胞膜形成并与DNA结合,而在导管相关感染的模型大鼠体内则可抑制金黄色葡萄球菌生物膜形成。Nair P等^[27]的研究表明,300 000 IU肌肉注射补充维生素D₃可以导致早期Cathelicidin显著升高,从而提示补充维生素D诱导抗菌多效性的可能机制。因此,提高体内LL-37水平对感染患者具有积极的意义。

2.1.2 HBD 人单核细胞产生的HBD-2是1,25(OH)₂D的又一个靶点。1,25(OH)₂D可与细胞内模式识别受体(PRR)核苷酸结合寡聚化域蛋白2(NOD2)结合,识别细菌细胞壁的裂解产物胞壁酰二肽,导致核转录因子 κ B(NF- κ B)的转录和随后的环腺苷酸(cAMP)和HBD-2基因表达。骨化三醇是维生素D最重要的活性代谢产物之一,通常在肾由25(OH)D₃转化而成。因此,骨化三醇可以调节NOD2/HBD-2/cAMP固有免疫信号通路^[28]。而HBD-2对杀灭革兰氏阴性的大肠埃希菌及酵母菌十分有效,但对革兰氏阳性菌只有抑菌作用^[29]。Huang FC^[30]研究也发现,在肠道上皮细胞1,25(OH)₂D可上调NOD2表达,间接上调HBD-2,从而杀灭沙门氏菌。在人单核及上皮细胞中同样如此^[31]。de Filippis A等^[32]研究发现,对卟啉单胞菌感染后的人牙龈上皮细胞及牙周韧带细胞,若感染前12 h经10⁻⁸ mol/L维生素D₃处理,可使细胞内HBD-3水平提高。HBD-3较HBD-1和HBD-2保持了抗金黄色葡萄球菌及万古霉素耐药的肠球菌的活性^[33],并且是抑制宿主细胞表达肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-8及IL-12细胞因子的关键因素^[34]。事实上,目前发现有31种人HBD及43种鼠HBD,除了最主要的HBD-1~HBD-4具有抗菌活性外,其中许多HBD包括HBD-6、HBD-26、HBD-27、HBD-28和DEFB114在体外都具有抗菌活性^[29]。

2.1.3 α -防御素(HNP) Thijs W等^[33]研究表明,补充1,25(OH)₂D₃的哮喘患者和健康人,较安慰剂组均可以引起HNP-1~HNP-3的明显升高,差异具有统计学意义($P=0.04$)。而在体外试验中,对从人外周血中分离出的中性粒细胞,维生素D通过增加中性粒细胞防御素

HNP-1~HNP-3的转录和释放从而促进了中性粒细胞对肺炎链球菌的杀菌作用^[34]。除了抗菌作用,HNPs也有中和细菌毒素的能力,如炭疽杆菌毒素B和肺炎双球菌胆固醇依赖的溶血素^[35]。Cardot-Martin E等^[35]研究发现,HNPs可部分保护人类中性粒细胞抵御葡萄球菌产生的潘顿-瓦伦丁杀白细胞毒素(PVL)。PVL是由葡萄球菌产生的一种细胞打孔毒素,对中性粒细胞具有溶解作用。HNPs可与PVL组成部分结合,从而抑制孔道形成和中性粒细胞溶解。因此,HNPs可保护中性粒细胞对抗PVL的细胞毒性作用。

2.2 维生素D可上调VDR的mRNA表达,从而促进一氧化氮合成

Siswanto S等^[36]研究表明,结核杆菌诱导的人单核细胞中VDR的mRNA表达及一氧化氮(NO)和抗菌肽的产生增多,可能是细胞抗结核杆菌的重要防御作用。在1,25(OH)₂D处理的巨噬细胞系HL60,NO产生显著增多,结核杆菌计数显著降低^[37]。NO对宿主抵御各种病原体侵入起到重要作用。Margel D等^[38]利用NO充气的导尿管设置抗感染屏障,在体外试验中,即使与抗生素涂层导管及临床常用的镀银导尿管比较,NO充气的导尿管能更有效地抑制大肠埃希菌繁殖及阻碍管腔及表面的细菌生物膜形成。

2.3 维生素D通过多种途径影响免疫调节,从而抑制炎症应答

2.3.1 1,25(OH)₂D通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)及NF- κ B信号途径抑制炎症应答 1,25(OH)₂D通过与VDR结合作用于丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶1(MKP-1)启动子的VDRE,增强组蛋白H4乙酰化作用,上调MKP-1表达进而抑制脂多糖诱导的p38磷酸化,抑制TNF- α 及IL-6的产生^[39]。1,25(OH)₂D同样可通过增加NF- κ B抑制蛋白(I κ B)的mRNA稳定性及降低其磷酸化(I κ B降解的第一步)提高I κ B水平,从而减少NF- κ B核转位,降低其活性^[40]。在细菌或病毒感染情况下,维生素D可通过抑制NF- κ B途径调节炎症因子IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-12p40、IL-23、 γ 干扰素、TNF- α 及单核细胞来源的巨噬细胞和树突细胞^[20],表明维生素D可通过减少全身炎症反应来降低感染的严重程度。Chen Y等^[41]发现,在人类和大鼠巨噬细胞,维生素D信号通路下调基因转录阻遏NF- κ B活化,导致miRNA-155的产生,使细胞因子信号转导抑制因子1(SOC1)转录的增加,因此增强了炎症反应的负反馈作用。另一研究数据显示,在对肺炎链球菌的应答中,维生素D上调了中性粒细胞SOC1和SOC3表达,导致肿瘤坏死因子受体相关因子6表达下调及NF- κ B核转位的抑制,从而限制了过多的炎症因子的产生^[33]。

2.3.2 通过Toll样受体诱导PI3K信号通路活化,引起抗微生物感染的免疫应答快速反应,从而抑制炎症应答 在人工培育的Crohn's病患者上皮单核细胞及来源于树突

细胞的单核细胞,维生素D通过NOD2和TLR相关细胞因子产生不同作用。Toll样受体(TLR)-5介导胞内PI3K/蛋白激酶B(Akt)活化从而下调鞭毛蛋白介导的促炎基因表达,降低IL-6和IL-8。TLR-2介导PI3K/Akt诱导的抗凋亡作用,通过调节上皮屏障功能控制黏膜炎症反应^[30]。

2.3.3 维持树突细胞未成熟状态,减少T细胞促炎反应 维生素D信号通路可以维持树突细胞的未成熟状态,有利于耐受原的功能。单核细胞性树突细胞经1,25(OH)₂D处理后不利于诱导炎症效应T细胞(Th1、Th17和CTL)增殖,反而有利于耐受性的调节性T细胞(Treg)产生。骨化三醇可通过树突细胞降低炎症T细胞活化的关键因子IL-12分泌,从而诱导产生抗炎因子IL-10。另外,维生素D信号通路降低树突细胞中协同刺激分子CD80和CD86以及主要组织相容性复合体II类的表达。通过下调树突细胞相关的这3种T细胞活化因素(细胞因子、协同刺激因子及抗原呈递),维生素D信号通路显著降低T细胞促炎反应^[28]。

由此可知,活性维生素D可通过多种途径调节免疫应答,抑制炎症因子的释放或减少获得性免疫T细胞促炎反应,从而保护宿主减少炎症反应所带来的损伤。

2.4 影响细菌外排泵功能

Tintino SR等^[42]研究发现,维生素D₃通过影响细菌排出泵系统,显著增强四环素抗金黄色葡萄球菌的活性。揭示维生素的特殊抗菌机制依赖于细菌种类的不同和维生素的分子结构,维生素D₃可以发展成为新型抗金黄色葡萄球菌耐药菌株的药物。

尽管关于维生素D与感染或炎症的研究众多,但许多研究结果来源于体外试验,存在一定局限性。目前认为最主要的作用机制仍是抗菌肽的产生,而LL-37是目前研究相对成熟且被认为抗菌作用较强的抗菌肽,是维生素D具备抗感染作用的最主要因素。

3 补充维生素D的抗感染作用及其特点

3.1 补充维生素D具有一定的抗感染作用,为抗感染治疗提供新思路

Parekh D等^[17]研究首次证明,在相关小鼠模型中维生素D缺乏[1,25(OH)₂D<50 nmol/L]是脓毒症的预兆,并且降低了巨噬细胞的吞噬作用,从而假设维生素D缺乏在触发脓毒症中的重要作用,并且提出纠正维生素D缺乏可能是有效的治疗手段。Parekh D等^[17]发现在气道内灌注脂多糖的模型小鼠,若在损伤前6h给予维生素D₃1500 IU皮下注射可以有效降低细胞炎症的扩展、肺泡上皮损伤并且减少组织缺氧,证明维生素D可减少炎症时的组织损伤。Taheri M等^[13]以安慰剂为对照的临床试验调查结果显示,大多数(211/218)育龄妇女存在维生素D缺乏[血清25(OH)D水平<75 nmol/L],而每日口服补充2000 IU维生素D₃滴剂维持15周是治疗维生素D缺乏的育龄妇女无症状细菌性阴道病的有效治疗手

段。一项长达一年的双盲的随机对照试验(RCT)研究显示,每日口服补充维生素D₃4000 IU较口服安慰剂可以抵御呼吸道感染,从而减少抗生素的消耗,尤其是在低蛋白血症患者或是反复呼吸感染的患者,从而减轻了这些患者的治疗负担^[43]。

3.2 维生素D水平越低,补充维生素D的抗感染作用越明显

Kundu R等^[44]发现,只有在25(OH)D水平<25 nmol/L时,补充维生素D才能增加单核细胞通过MAPK途径天然免疫的激活,提示可能只有在维生素D缺乏较严重的患者补充维生素D才能起到调节天然免疫信号通路的作用。与此一致的是,Martineau AR等^[45]纳入6项研究共234例受试者的Meta分析结果显示,血清水平25(OH)D<25 nmol/L的人群较缺乏程度较轻的人群每日或每周规律服用维生素D可以更有效地降低急性呼吸道感染发生率[比值比(OR)为0.30,95%CI=0.17~0.53;P<0.001]。因此,推断对维生素D严重缺乏的人较基线水平相对较高者,补充维生素D带来的抗急性呼吸道感染的作用更为明显。

3.3 大剂量补充维生素D安全、有效,单剂量一次给药无作用

美国一家医学研究机构认为,在无医师监管下患者每日口服补充4000 IU以上的维生素D₃,这一剂量是安全的,并且大多数人每日口服补充10000 IU维生素D₃没有出现副作用的情况^[46]。而在一项随机双盲的II期对照试验中,对日常补充维生素D400~1000 IU/d且25(OH)D水平低于100 nmol/L的长期居住于保健中心的老年人,分别予补充高剂量维生素D₃(3000~4000 IU/d)和补充标准剂量维生素D₃(400~1000 IU/d),高剂量组急性呼吸道感染风险低于标准剂量组[发病率比值(IRR)为0.6,95%CI=0.38~0.94,P=0.02];高剂量组上呼吸道感染发病率低于标准剂量组(IRR为0.52,95%CI=0.31~0.90,P=0.02);高剂量组皮肤软组织感染发生率低于标准剂量组(IRR为0.32,95%CI=0.13~0.80,P=0.02),且两组均无维生素D相关的安全性问题^[12]。这些临床研究均提示了在维生素D缺乏感染患者补充维生素D,且为高剂量维生素D所带来的获益。而Martineau AR等^[45]纳入多项RCT研究的荟萃分析显示,维生素D的补充降低了至少一种急性呼吸道感染性疾病的风险,但研究者认为单剂量补充维生素D对急性呼吸道感染无效,原因可能是单剂量补充并不能维持循环中25(OH)D的浓度。

4 结语

综上所述,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。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。对于维生素D抗感染机制的研究多是在体外试验水平,在体内的研究仍不十分深入;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。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。

参考文献

- [1] G R, GUPTA A. Vitamin D deficiency in India: prevalence, causalities and interventions[J]. *Nutrients*, 2014, 6 (2) : 729-775.
- [2] HOLICK MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health[J]. *Mayo Clin Proc*, 2006, 81 (3):353-373.
- [3] ARNISON Y, GRINGAUZ I, ITZHAKY D, et al. Vitamin D deficiency is associated with poor outcomes and increased mortality in severely ill patients[J]. *QJM*, 2012, 105(7):633-639.
- [4] ESFANDIAR N, ALAEI F, FALLAH S, et al. Vitamin D deficiency and its impact on asthma severity in asthmatic children[J]. *Ital J Pediatr*, 2016.DOI: 10.1186/s13052-016-0300-5.
- [5] FENG L, HU Z, WANG Q. Dietary calcium and serum 25 (OH) D protect Chinese women from type 2 diabetes [J]. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 2017, 63(4) :222-227.
- [6] KODUAH P, PAUL F, DÖRR JM. Vitamin D in the prevention, prediction and treatment of neurodegenerative and neuroinflammatory diseases[J]. *EPMA J*, 2017, 8 (4) : 313-325.
- [7] PLUDOWSKI P, HOLICK MF, PILZ S, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality: a review of recent evidence[J]. *Autoimmun Rev*, 2013, 12(10):976-989.
- [8] GIOVANNUCCI E, LIU Y, RIMM EB, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2006, 98(7) :451-459.
- [9] BIKLE DD, TEICHERT A, ARNOLD LA, et al. Differential regulation of epidermal function by VDR coactivators [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2010, 121 (1/2) : 308-313.
- [10] MATTHEWS D, LAPORTA E, ZINSER GM, et al. Genomic vitamin D signaling in breast cancer: insights from animal models and human cells[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2010, 121(1/2):362-367.
- [11] SABETTA JR, DEPETRILLO P, CIPRIANI RJ, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults[J]. *PLoS One*, 2010, 5(6):e11088.
- [12] GINDE AA, BLATCHFORD P, BREESE K, et al. High-dose monthly vitamin D for prevention of acute respiratory infection in older long-term care residents: a randomized clinical trial[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2017, 65(3) :496-503.
- [13] TAHERI M, BAHEIRAEI A, FOROUSHANI AR, et al. Treatment of vitamin D deficiency is an effective method in the elimination of asymptomatic bacterial vaginosis: a placebo-controlled randomized clinical trial[J]. *Indian J Med Res*, 2015, 141(6) :799-806.
- [14] GINDE AA, MANSBACH JM, CAMARGO CA. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey[J]. *Arch Intern Med*, 2009, 169(4):384-390.
- [15] ANTY R, TONOHOUAN M, FERRARI-PANAIA P, et al. Low levels of 25-hydroxy vitamin D are independently associated with the risk of bacterial infection in cirrhotic patients[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2014.DOI: 10.1038/ctg.2014.6.
- [16] PLETZ MW, TERKAMP C, SCHUMACHER U, et al. Vitamin D deficiency in community-acquired pneumonia: low levels of 1, 25(OH)₂D are associated with disease severity[J]. *Respir Res*, 2014.DOI: 10.1186/1465-9921-15-53.
- [17] PAREKH D, PATEL JM, SCOTT A, et al. Vitamin D deficiency in human and murine sepsis[J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(2) :282-289.
- [18] DE HAAN K, GROENEVELD AB, DE GEUS HR, et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for infection, sepsis and mortality in the critically ill: systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care*, 2014.DOI: 10.1186/s13054-014-0660-4.
- [19] UPALA S, SANGUANKEO A, PERMPALUNG N. Significant association between vitamin D deficiency and sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Anesthesiol*, 2015.DOI:10.1186/s12871-015-0063-3.
- [20] ABHIMANYU, COUSSENS AK. The role of UV radiation and vitamin D in the seasonality and outcomes of infectious disease[J]. *Photochem Photobiol Sci*, 2017, 16 (3) :314-338.
- [21] LIU PT, STENGER S, LI H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response[J]. *Science*, 2006.DOI:10.1126/science.1123933.
- [22] BAEKE F, KORF H, OVERBERGH L, et al. The vitamin D analog, TX527, promotes a human CD4⁺CD25^{high}CD-127^{low} regulatory T cell profile and induces a migratory signature specific for homing to sites of inflammation[J]. *J Immunol*, 2011, 186(1) :132-142.
- [23] XHINDOLI D, PACOR S, BENINCASA M, et al. The human cathelicidin LL-37-A pore-forming antibacterial peptide and host-cell modulator[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1858(3) :546-566.

- [24] GUO YJ, WANG L, LEI J, et al. Antimicrobial and antibiofilm activity of human cationic antibacterial peptide (LL-37) and its analogs against pan-drug-resistant acinetobacter baumannii[J]. *Jundishapur J Microbiol*, 2017. DOI:10.5812/jjm.35857.
- [25] MISHRA B, REILING S, ZARENA D, et al. Host defense antimicrobial peptides as antibiotics: design and application strategies[J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2017. DOI: 10.1016/j.cbpa.2017.03.014.
- [26] WANG G, HANKE ML, MISHRA B, et al. Transformation of human cathelicidin LL-37 into selective, stable, and potent antimicrobial compounds[J]. *ACS Chem Biol*, 2014, 9(9):1997–2002.
- [27] NAIR P, VENKATESH B, LEE P, et al. A randomized study of a single dose of intramuscular cholecalciferol in critically ill adults[J]. *Crit Care Med*, 2015, 43 (11) : 2313–2320.
- [28] DIMITROV V, WHITE JH. Vitamin D signaling in intestinal innate immunity and homeostasis[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017. DOI: 10.1016/j.mce.2017.04.010.
- [29] WANG G. Human antimicrobial peptides and proteins[J]. *Pharmaceuticals(Basel)*, 2014, 7(5):545–594.
- [30] HUANG FC. The differential effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ on Salmonella-induced interleukin-8 and human beta-defensin-2 in intestinal epithelial cells[J]. *Clin Exp Immunol*, 2016, 185(1):98–106.
- [31] WANG TT, DABBAS B, LAPERRIERE D, et al. Direct and indirect induction by 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ of the NOD2/CARD15-defensin beta2 innate immune pathway defective in Crohn disease[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285 (4):2227–2231.
- [32] DE FILIPPIS A, FIORENTINO M, GUIDA L, et al. Vitamin D reduces the inflammatory response by Porphyromonas gingivalis infection by modulating human β-defensin-3 in human gingival epithelium and periodontal ligament cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.03.021.
- [33] THIJIS W, JANSSEN K, VAN SCHADEWIJK AM, et al. Nasal levels of antimicrobial peptides in allergic asthma patients and healthy controls; differences and effect of a short 1, 25 (OH)₂ vitamin D₃ treatment[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11):e0140986.
- [34] SUBRAMANIAN K, BERGMAN P, HENRIQUES-NORMARK B. Vitamin D promotes pneumococcal killing and modulates inflammatory responses in primary human neutrophils[J]. *J Innate Immun*, 2017, 9(4):375–386.
- [35] CARDOT-MARTIN E, CASALEGNO JS, BADIOU C, et al. α-Defensins partially protect human neutrophils against Pantone-Valentine leukocidin produced by Staphylococcus aureus[J]. *Lett Appl Microbiol*, 2015, 61 (2) : 158–164.
- [36] SISWANTO S, ZUHRIYAH L, HANDONO K, et al. Mycobacterium tuberculosis DNA increases vitamin D receptor mRNA expression and the production of nitric oxide and cathelicidin in human monocytes[J]. *Malays J Med Sci*, 2015, 22(3):18–24.
- [37] ROCKETT KA, BROOKES R, UDALOVA I, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D₃ induces nitric oxide synthase and suppresses growth of mycobacterium tuberculosis in a human macrophage-like cell line[J]. *Infect Immun*, 1998, 66 (11):5314–5321.
- [38] MARGEL D, MIZRAHI M, REGEV-SHOSHANI G, et al. Nitric oxide charged catheters as a potential strategy for prevention of hospital acquired infections[J]. *PLoS One*, 2017, 12(4):e0174443.
- [39] ZHANG Y, LEUNG DY, RICHERS BN, et al. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1[J]. *J Immunol*, 2012, 188(5):2127–2135.
- [40] COHEN-LAHAV M, SHANY S, TOBVIN D, et al. Vitamin D decreases NFκB activity by increasing IkappaBα levels[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21 (4):889–897.
- [41] CHEN Y, LIU W, SUN T, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D promotes negative feedback regulation of TLR signaling via targeting microRNA-155-SOCS1 in macrophages[J]. *J Immunol*, 2013, 190(7):3687–3695.
- [42] TINTINO SR, MORAIS-TINTINO CD, CAMPINA FF, et al. Action of cholecalciferol and alpha-tocopherol on Staphylococcus aureus efflux pumps[J]. *Excli J*, 2016. DOI:10.17179/excli2016-277.
- [43] BERGMAN P, NORLIN AC, HANSEN S, et al. Vitamin D₃ supplementation in patients with frequent respiratory tract infections: a randomised and double-blind intervention study[J]. *BMJ Open*, 2012, 2(6):e001663.
- [44] KUNDU R, THEODORAKI A, HAAS CT, et al. Cell-type-specific modulation of innate immune signalling by vitamin D in human mononuclear phagocytes[J]. *Immunology*, 2017, 150(1):55–63.
- [45] MARTINEAU AR, JOLLIFFE DA, HOOPER RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data[J]. *BMJ*, 2017. DOI: 10.1136/bmj.i6583.
- [46] ROSS AC, MANSON JE, ABRAMS SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(1) : 53–58.

(收稿日期:2017-07-17 修回日期:2018-01-23)
(编辑:余庆华)