

- [33] MATSUO Y, ONODERA H, SHIGA Y, et al. Correlation between myeloperoxidase-quantified neutrophil accumulation and ischemic brain injury in the rat; effects of neutrophil depletion[J]. *Stroke*, 1994, 25(7): 1469-1475.
- [34] FORGHANI R, KIM H J, WOJTKIEWICZ G R, et al. Myeloperoxidase propagates damage and is a potential therapeutic target for subacute stroke[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35(3): 485-493.
- [35] KIM H J, WEI Y, WOJTKIEWICZ G R, et al. Reducing myeloperoxidase activity decreases inflammation and increases cellular protection in ischemic stroke[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2019, 39(9): 1864-1877.
- [36] KIM H, WEI Y, LEE J Y, et al. Myeloperoxidase inhibition increases neurogenesis after ischemic stroke[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2016, 359(2): 262-272.
- [37] ZHENG G R, CHEN B, SHEN J, et al. Serum myeloperoxidase concentrations for outcome prediction in acute intracerebral hemorrhage[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 487: 330-336.
- [38] PALM F, PUSSINEN P J, SAFER A, et al. Serum matrix metalloproteinase-8, tissue inhibitor of metalloproteinase and myeloperoxidase in ischemic stroke[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 271: 9-14.
- [39] HOY A, LEININGER-MULLER B, POIRIER O, et al. Myeloperoxidase polymorphisms in brain infarction; association with infarct size and functional outcome[J]. *Atherosclerosis*, 2003, 167(2): 223-230.
- [40] PHUAH C L, DAVE T, MALIK R, et al. International stroke genetics consortium, genetic variants influencing elevated myeloperoxidase levels increase risk of stroke[J]. *Brain*, 2017, 140(10): 2663-2672.
- [41] WRIGHT C B, MOON Y, PAIK M C, et al. Inflammatory biomarkers of vascular risk as correlates of leukoariorosis[J]. *Stroke*, 2009, 40(11): 3466-3471.
- [42] GANZ P, AMARENCO P, GOLDSTEIN L B, et al. Association of osteopontin, neopterin, and myeloperoxidase with stroke risk in patients with prior stroke or transient ischemic attacks results of an analysis of 13 biomarkers from the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels trial[J]. *Stroke*, 2017, 48(12): 3223-3231.
- [43] COJOCARU I M, COJOCARU M, ILIESCU I, et al. Plasma myeloperoxidase levels in patients with acute ischemic stroke[J]. *Rom J Intern Med*, 2010, 48(1): 101-104.
- [44] TAY A, TAMAM Y, YOKUS B, et al. Serum myeloperoxidase levels in predicting the severity of stroke and mortality in acute ischemic stroke patients[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(11): 1983-1988.

(收稿日期:2019-11-30 修回日期:2020-02-02)

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.14.052

维生素 D 与儿童感染性疾病研究进展

朱行美, 黄红建 综述, 徐其忠[△] 审校

广西壮族自治区贺州市妇幼保健院, 广西贺州 542899

关键词: 维生素 D 缺乏; 感染性疾病; 儿童

中图分类号: R446.1; R725.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)14-2100-03

维生素 D 是一种类固醇激素, 是人体必需的营养素, 通过维生素 D 受体(VDR)介导发挥多种激素样的生物活性, 例如: 调节并稳定体内钙、磷代谢水平。近年来人们对维生素 D 的认识进一步提高, 除了钙、磷代谢的调节之外, 维生素 D 在维持人体健康、细胞生长和发育方面发挥着重要作用。儿童是维生素 D 缺乏的高危人群, 长期缺乏维生素 D 会导致佝偻病, 引起生长发育迟缓和骨骼畸形。此外, 由于免疫系统发育尚未完善, 儿童对感染性疾病的抵抗力较弱, 极易受病原体侵袭而患病。研究还发现维生素 D 与癌症、自身免疫性疾病、内分泌代谢疾病等密切相关^[1-3]。

1 维生素 D 的来源及流行病学研究

儿童体内维生素 D 可由阳光照射及食物摄取获得, 其中光照是人体维生素 D 的主要来源, 可占人体维生素 D 来源的 50% 左右^[4], 另一部分维生素 D 可

来源于食物摄取, 在肝脏中经 25-羟化酶羟化成 25 羟维生素 D[25(OH)D], 而后者通常被认为是评价维生素 D 营养状况的重要指标。研究显示, 即使是健康的儿童也存在轻度的维生素 D 缺乏^[5]。世界范围内维生素 D 缺乏的现象较为常见, 欧美等地针对儿童的调查研究显示, 维生素 D 缺乏率从 6%~46% 不等^[6-8]; 我国近几年维生素 D 缺乏的地域差异较大, 总体上与地区生活水平、经纬度等有明显相关性, 国内约 44 万例针对 14 岁以下儿童维生素 D 的大样本数据调查显示, 维生素 D 缺乏率达 25.14%^[9]。

2 维生素 D 缺乏的分类及诊断标准

目前, 各地区对维生素 D 缺乏的诊断标准仍存在争议, 美国医师协会曾于 2011 年提出将 25(OH)D 小于 15 ng/mL 设定为维生素 D 缺乏, 而美国内科协会则主张将缺乏的临界值定为 20 ng/mL。我国儿科协

[△] 通信作者, E-mail: zhu20050313@163.com。

会也于 2010 年提出了儿童微量营养素缺乏的防治建议,主张应根据年龄的不同划分维生素 D 缺乏的临界值,即成人的 25(OH)D 缺乏的水平界定为 20 ng/mL,儿童的 25(OH)D 缺乏参考值则相应提高至 15 ng/mL。由于儿童和成人甲状旁腺激素水平、肠道吸收能力的不同,将维生素 D 缺乏标准分开设定被认为是必要的^[9]。此外来自世界 11 个国际组织不同领域的专家将 12~20 ng/mL 定义为不足, <12 ng/mL 为缺乏,与美国儿科学会所倡导的标准不同的是增加了 >100 ng/mL 为维生素 D 中毒的标准。目前我国临床工作者参照的维生素 D 诊断标准多为中华医学会儿科分会所定义的,即血清 25(OH)D > 20 ng/mL 为足够, 15~20 ng/mL 为不足, <15 ng/mL 为缺乏。尽管维生素 D 缺乏较为普遍,但儿童补充维生素 D 并不需要将 25(OH)D 的水平提高到较高水平,根据 25(OH)D 水平诊断维生素 D 缺乏时不应仅将某一时点的测量值作为诊断依据,因为局限的测量时机并不能完全反映体内维生素 D 水平。

3 维生素 D 缺乏与儿童感染性疾病

3.1 维生素 D 的转化及调节机制 维生素 D 在体内并无生物活性,由光照合成或食物摄取的维生素 D 主要通过与维生素 D 结合蛋白(DBP)结合并转运至肝脏中,经羟化酶作用转化为 25(OH)D 后在肾脏转化为 1,25-二羟维生素 D[1,25(OH)2D],此即为维生素 D 的主要活性形式。通常检测的维生素 D 并非其活性形式,而是血液循环中水平较为稳定的 25(OH)D,其半衰期达 20 d,被认为是评价体内维生素 D 状况的重要指标。维生素 D 需要通过与 VDR 结合方能发挥其生物学功能,VDR 普遍存在于全身细胞中,如甲状旁腺、肝、肾、心、骨骼及皮肤等^[10],因而维生素 D 具有类似于细胞因子的免疫调节等多种功能,这一特性是基于转化过程中的 1 α -羟化酶及 VDR 可由免疫细胞表达并合成的特点决定。研究证实,维生素 D 参与固有免疫和适应性免疫调节并发挥着重要作用^[11]。维生素 D 通过抑制单核细胞来源的树突状细胞(DCs)的活化蛋白激酶信号途径,进而调控白细胞介素(IL)的分泌,从而使生成的 DCs 具有诱导和维持免疫耐受的功能^[12],而 DCs 是目前已知功能最强的抗原提呈细胞。维生素 D 还具有抑制 DCs 成熟、分化等功能,缺乏时会导致抗原特异性的 T 细胞数量下降,活性下调或无反应,对单核细胞来源 DCs 的研究成果间接验证了这一观点^[13]。此外,维生素 D 对单核-巨噬细胞、T 细胞及 B 细胞同样具有不同程度的调节作用,1,25(OH)2D 可通过与单核-巨噬细胞中的 VDR 结合而发挥破坏病原体的作用,还可通过抑制单核细胞表面的 TOLL 样受体的表达,间接或直接改变了 VDR 的表达,减少病原体致病性细胞因子的产生,并防止感染后炎症的发生^[14]。维生素 D 对 T、B 细胞的作用还体现在改变 T 细胞表型及功能或抑制 B 细胞的分化、增殖等方面。此外,活化的 T 细

胞通过增加 VDR 和 1 α -羟化酶(CYP27B1)的表达,使 25(OH)D 被转化为具有活性的 1,25(OH)2D,从而调节其效应的功能。对于 B 细胞,维生素 D 可以诱导其低反应性或抑制其增殖分化,减少免疫球蛋白的产生并直接导致细胞凋亡^[15-16]。

3.2 维生素 D 与上呼吸道感染 呼吸道感染是儿童最常见、社会关注度较高的医学问题,由此引起的抗菌药物滥用、细菌耐药现象日益严重,这与儿童自身免疫力低下有关,维生素 D 缺乏被认为是儿童易发生呼吸道感染的原因之一。研究发现,维生素 D 可通过增强人体固有免疫,起到抵御呼吸道病原体侵袭的作用,同时维生素 D 与上呼吸道感染的关系密切,血清中 25(OH)D 与发病率呈负相关^[17]。BERRY 等^[18]的研究结果也证明了同样的结论,即当 25(OH)D 水平每升高 4 ng/mL 时,呼吸道感染风险相应降低 7%^[18]。对维生素 D 缺乏儿童采用口服维生素 D 添加剂或增加光照可有助于提高机体免疫力,这可能是防治呼吸道感染的重要手段。

3.3 维生素 D 应用于肺炎辅助治疗 除了上呼吸道感染,肺炎也是儿童常见、多发的呼吸系统疾病,全球每年新发的肺炎病例高达 1.5 亿,死亡人数达数百万人,严重危害儿童健康。目前普遍认为肺炎的高发生率与儿童免疫防御功能不全有关,而维生素 D 应用于肺炎辅助治疗的研究也逐渐增多。国内外针对肺炎治疗的随机对照试验表明,维生素 D 治疗组治疗肺炎的有效率较高,3 岁以下的肺炎儿童病例实行单次大剂量口服维生素 D3(100 000 IU)后 3 个月内不易重复感染^[19-20]。

3.4 维生素 D 与肺结核 维生素 D 对肺结核的影响早有研究,可能与 VDR 的基因多态性与结核易感性有关^[21]。流行病学调查显示,78% 的肺结核患者存在维生素 D 缺乏现象,提示了维生素 D 与肺结核患病风险具有相关性。血清 25(OH)D 水平偏低时,活动性肺结核患病风险也随之增加,当结核患者的血清 25(OH)D 水平维持在正常水平时,抗结核治疗的疗效也随之增高。

3.5 维生素 D 与肠道感染 肠道是人体内最重要的免疫器官,当肠道内抗原呈递细胞与微生物发生不当的免疫反应时,易导致相关的肠道感染性疾病。维生素 D 可以保护儿童肠黏膜上皮细胞功能,起到保护肠道黏膜的屏障作用,炎症性肠病、腹泻等胃肠道疾病与之密切相关。相关研究结果^[22]显示,急性腹泻儿童的 25(OH)D 缺乏时,炎症细胞因子 IL-2、IL-5、肿瘤坏死因子(TNF)- α 和干扰素(IFN)- γ 均异常升高,提示这可能是导致急性腹泻的原因之一。另有针对腹泻儿童的治疗研究认为,补充维生素 D 对病情具有积极的治疗效果^[23]。迄今为止,维生素 D 对腹泻的临床研究仅仅停留在对照试验阶段,仍需进一步研究。相比腹泻,维生素 D 缺乏与炎症性肠病发生机制的研究已较为成熟,国内外不同学者的研究结果均提

示维生素 D 与炎症性肠病的发生与发展密切相关,此外,动物模型研究也证实了补充维生素 D 对炎症性肠病有治疗作用^[24-25]。

4 结 语

维生素 D 的生理作用不仅仅局限于钙、磷代谢,还具有广泛的免疫调节功能,对于感染性疾病的治疗和预防也有积极作用,但对于维生素 D 的潜在作用机制,目前仍有争议。感染性疾病是目前影响儿童身心健康的重要因素,研究并揭示维生素 D 的作用机制对了解疾病的发生和预防及治疗具有重大意义,对于维生素 D 缺乏与感染性疾病之间的研究,目前仍需进一步明确其具体的作用机制。

参考文献

- CHRISTAKOS S, DELUCA H F. Minireview: vitamin D: is there a role in extraskeletal health[J]. *Endocrinology*, 2011, 152(8): 2930-2936.
- HOYER-HANSEN M, NORDBRANDT P, JAATTELA M. Autophagy as a basis for the health-promoting effects of vitamin D[J]. *Trends Mol Med*, 2010, 16(7): 295-302.
- MUSCOGIURI G, TIRABASSI G, BIZZARO G, et al. Vitamin D and thyroid disease: to D or not to D[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2015, 69(3): 291-296.
- LEE J Y, SO T Y, THACKRAY J. A review on vitamin D deficiency treatment in pediatric patients[J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2013, 18(4): 277-291.
- ATAPATTU N, SHAW N, HOGLER W. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in the search for a biochemical definition of vitamin D deficiency in children[J]. *Pediatr Res*, 2013, 74(5): 552-556.
- MANSBACH J M, GINDE A A, CAMARGO C A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years; do children need more vitamin D[J]. *Pediatrics*, 2009, 124(5): 1404-1410.
- MAGUIRE J L, BIRKEN C S, KHOVRATOVICH M, et al. Modifiable determinants of serum 25-hydroxyvitamin D status in early childhood: opportunities for prevention[J]. *JAMA Pediatr*, 2013, 167(3): 230-235.
- VIERUCCI F, DEL PISTOIA M, FANOS M, et al. Vitamin D status and predictors of hypovitaminosis D in Italian children and adolescents: a cross-sectional study[J]. *Eur J Pediatr*, 2013, 172(12): 1607-1617.
- 中华医学会儿科学分会儿童保健学组.《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童微量营养素缺乏防治建议[J]. *中华儿科杂志*, 2010, 48(7): 502-509.
- WANG Y, BECKLUND B R, DELUCA H F. Identification of a highly specific and versatile vitamin D receptor antibody[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2010, 494(2): 166-177.
- ROSEN Y, DAICH J, SOLIMAN I, et al. Vitamin D and autoimmunity[J]. *Scand J Rheumatol*, 2016, 45(6): 439-447.
- FERREIRA G B, KLEIJWEGT F S, WAELEKENS E, et al. Differential protein pathways in 1, 25-dihydroxyvitamin D3 and dexamethasone modulated tolerogenic human dendritic cells[J]. *J Proteome Res*, 2012, 11(2): 941-971.
- CORRIPIO MIYAR Y, MELLANBY R J, MORRISON K, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 modulates the phenotype and function of monocyte derived dendritic cells in cattle[J]. *BMC Vet Res*, 2017, 13(1): 390.
- GOIS P H F, FERREIRA D, OLENSKI S, et al. Vitamin D and infectious diseases: simple bystander or contributing factor[J]. *Nutrients*, 2017, 9(7): 651.
- VANHERWEGEN A S, GYSEMANS C, MATHIEU C. Vitamin D endocrinology on the cross road between immunity and metabolism[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 453(1): 52-67.
- CHUN R F, LIU P T, MODLIN R L, et al. Impact of vitamin D on immune function: lessons learned from genome-wide analysis[J]. *Front Physiol*, 2014, 5: 151.
- GINDE A A, MANSBACH J M, CAMARGO C A. 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.
- BERRY D J, HESKETH K, POWER C, et al. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults[J]. *Br J Nutr*, 2011, 106(9): 1433-1440.
- MANASEKI-HOLLAND S, QADER G, ISAQ MASH-ER M, et al. Effects of vitamin D supplementation to children diagnosed with pneumonia in Kabul: a randomised controlled trial[J]. *Trop Med Int Health*, 2010, 15(10): 1148-1155.
- 丁玲, 李温慈, 张宇. 维生素 D 对婴幼儿肺炎的临床价值探讨[J]. *儿科药理学杂志*, 2017, 23(3): 18-21.
- WILLIAMS B, WILLIAMS A J, ANDERSON S T. Vitamin D deficiency and insufficiency in children with tuberculosis[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2008, 27(10): 941-942.
- 卢灵莉, 张伟锋, 陈华林. 小儿腹泻与 T 淋巴细胞亚群、血清维生素 D3 水平的关系[J]. *临床医学工程*, 2016, 23(3): 331-332.
- 黄伟, 夏明月, 李明丽, 等. 急性腹泻患儿血清 25-羟维生素 D 与炎症细胞因子水平的关系[J]. *山东医药*, 2017, 57(10): 58-59.
- VERLINDEN L, LEYSSENS C, BEULLENS I, et al. The vitamin D analog TX527 ameliorates disease symptoms in a chemically induced model of inflammatory bowel disease[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2013, 136: 107-111.
- WEI Z, YOSHIHARA E. Vitamin D switches BAF complexes to protect β cells[J]. *Cell*, 2018, 173(5): 1135-1149.