

- [16] AREF S, GODA H. Increased VWF antigen levels and decreased ADAMTS13 activity in preeclampsia[J]. Hematology, 2013, 18(4): 237-241.
- [17] MAKI M, KOBAYASHI T, TERAOKA T, et al. Antithrombin therapy for severe preeclampsia: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. B151. 017 study group [J]. Thromb Haemost, 2000, 84(4): 583-590.
- [18] SHREEVE N E, BARRY J A, DEUTSCH L R, et al. Changes in thromboelastography parameters in pregnancy, labor, and the immediate postpartum period[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2016, 134(3): 290-293.
- [19] KREITZER N P, BONOMO J, KANTER D, et al. Review of thromboelastography in neurocritical care[J]. Neurocrit Care, 2015, 23(3): 427-433.
- [20] 乔磊, 华绍芳. 血栓弹力图在高危妊娠中的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2017, 44(1): 60-63.
- [21] PISANI-CONWAY C, SIMHAN H. 621: does abnormal hemostasis as reflected by a thromboelastogram (TEG) correlate with preeclampsia disease severity [J]. Am J Obstet Gynecol, 2013, 208(1): s264-s265.
- [22] AHMAD A, KOHLI M, MALIK A, et al. Role of thromboelastography versus coagulation screen as a safety predictor in pre-eclampsia/eclampsia patients undergoing lower-segment caesarean section in regional anaesthesia [J]. J Obstet Gynaecol India, 2016, 66(1): 340-346.
- [23] KHONG T Y, MOONEY E E, ARIEL I, et al. Sampling and definitions of placental lesions: amsterdam placental workshop group consensus statement [J]. Arch Pathol Lab Med, 2016, 140(7): 698-713.
- [24] 李娟, 尹燕雪, 赵澄泉, 等. 胎盘炎性病变的分类、病理特征及临床意义 [J]. 中华病理学杂志. 2021, 50(3): 300-304.
- [25] 郑文新, 沈丹华, 郭东辉. 妇产科病理学 [M]. 北京: 科学出版社, 2013: 824-826.
- [26] BLASCO M, GUILLE'N E, QUINTANA L F, et al. Thrombotic microangiopathies assessment: mind the complement [J]. Clin Kidney J, 2020, 14(4): 1055-1066.
- [27] RICHARDS A, KAVANAGH D. Pathogenesis of thrombotic microangiopathy: insights from animal models [J]. Nephron Exp Nephrol, 2009, 113(4): 97-103.
- [28] 闫妍. 先兆子痫模型的建立与 MDSC 在先兆子痫中的作用及机制初探 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2016.

(收稿日期: 2021-01-28 修回日期: 2021-06-09)

• 综述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 21. 036

维生素 D 在自身免疫性疾病中的研究进展 *

张楠¹, 时鹏²综述, 年娣^{3△}审校

1. 蚌埠医学院检验系, 安徽蚌埠 233000; 2. 蚌埠医学院第一附属医院神经内科, 安徽蚌埠 233004;
3. 蚌埠医学院检验系核医学教研室, 安徽蚌埠 233000

关键词: 维生素 D; 自身免疫性疾病; 研究进展

中图分类号: R97

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)21-3197-04

维生素 D 属于类固醇类激素, 主要包括维生素 D₂ (麦角骨化醇) 和维生素 D₃ (胆骨化醇)^[1]。前者主要来源于植物, 后者主要来源于动物, 极少量来源于食物。维生素 D 主要由皮肤中的 7-脱氢胆固醇经紫外线照射后被皮肤吸收 (受纬度、季节、生活方式等影响), 在肝脏由 25-羟化酶、在肾脏由 1 α -羟化酶 2 次羟化后生成活性维生素 D₃, 与转运蛋白结合, 在血液中向全身器官转运。

1 维生素 D 受体 (VDR)

VDR 又称为骨化三醇受体, 是一种亲核蛋白, 属于超家族成员。VDR 分为相对分子质量为 50 $\times 10^3$ 的细胞核受体 (nVDR) 和相对分子质量为 60 $\times 10^3$ 的

细胞膜受体 (mVDR)。介导 1, 25-二羟维生素 D₃ [1, 25(OH)₂ D₃] 发挥生物学效应的主要是 nVDR, 其在人体多个靶细胞内存在。1, 25(OH)₂ D₃ 作为配体可以与体内的 nVDR 结合形成一个复杂的异源二聚体 (RXR)^[2]。mVDR 也可介导发生非基因效应, 该效应反应十分快速, 从产生到结束仅需要数小时或数天。

人们对维生素 D 在免疫应答调节中作用的认识, 是基于在几乎所有免疫细胞中均发现了 VDR, 包括活化的 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞、B 细胞、中性粒细胞及抗原呈递细胞 (巨噬细胞和树突状细胞)^[3]。静息状态下的单核细胞和树突状细胞在细胞内表达 VDR, 而静息状态下的 T 细胞和 B 细胞几乎不表达

* 基金项目: 安徽省高校自然科学研究重点项目 (KJ2020A0570、KJ2019A0377); 蚌埠医学院大学生创新创业训练计划项目 (bydc2020022); 蚌埠医学院转化医学项目 (BYTM2019018)。

Δ 通信作者, E-mail: 1439768337@qq.com。

本文引用格式: 张楠, 时鹏, 年娣. 维生素 D 在自身免疫性疾病中的研究进展 [J]. 检验医学与临床, 2021, 18(21): 3197-3200.

VDR。然而, T 细胞中 VDR 的表达在淋巴细胞活化后增加了 5 倍。研究显示树突状细胞为免疫应答的启动子, 是维生素 D 免疫应答和抑制自身免疫的潜在靶点^[4]。1,25(OH)₂D₃ 可以直接与树突状细胞作用从而影响树突状细胞迁移及抑制效应 T 细胞分泌, 促进调节性 T 细胞分泌, 进而微调或抑制免疫反应。

2 维生素 D 与自身免疫性疾病

维生素 D 在适应性免疫反应和先天性免疫反应中有重要作用, 维生素 D 水平不足与免疫耐受的丧失有关。许多自身免疫性疾病的发生与体内维生素 D 的缺乏或者不足有直接关系。适当补充维生素 D, 机体免疫系统可以通过上调 Th2 细胞, 下调 Th1 细胞来减少自身免疫性疾病的发生^[5]。1,25(OH)₂D₃ 与 VDR 相互作用阻止树突状细胞的分化与成熟, 增强免疫耐受状态, 减少致炎细胞因子[白细胞介素(IL)-2、IL-6、IL-12]的分泌, 同时下调肿瘤坏死因子水平, 促进抗致炎细胞因子(IL-4、IL-8、IL-10)的分泌^[6]。骨化三醇可减少表面共刺激分子 CD40、CD80、CD86 的表达, 同时还可抑制 B 细胞分化为浆细胞及产生自身抗体, 从而参与自身免疫性疾病的发生。

2.1 自身免疫性甲状腺疾病(AITD) AITD 是最常见的自身免疫性疾病, 女性发病率高于男性^[7]。研究表明, 维生素 D 水平较低或缺乏与 AITD 之间存在联系^[8], 如均以甲状腺实质的淋巴细胞浸润为主要特点的桥本甲状腺炎和 Graves 病。桥本甲状腺炎的甲状腺功能减退是机体免疫系统产生了攻击甲状腺自身抗体的结果, 如甲状腺过氧化物酶抗体和甲状腺球蛋白抗体^[9]。Graves 病产生的主要原因是促甲状腺激素自身抗体的产生。研究表明维生素 D 水平较低的患者 Graves 病患病率明显增加^[10]。另一项研究对 60 例 AITD 且维生素 D 缺乏的患者进行分组试验, 结果显示给予维生素 D₃ 治疗 12 周的患者, 体内甲状腺过氧化物酶抗体和甲状腺球蛋白抗体水平明显降低^[11]。说明 AITD 患者适量补充维生素 D 可以降低甲状腺激素自身抗体水平, 提示维生素 D 参与了 AITD 的发病机制, 适量补充维生素 D 是可取的。上述研究均表明, 维生素 D 水平较低与甲状腺自身免疫性疾病之间存在相关性。

2.2 类风湿关节炎(RA) RA 是一种累积于手、足等小关节的慢性、全身性、侵蚀性、对称性多关节炎的自身免疫性疾病^[12], 是导致残疾和丧失劳动力的主要原因之一。多发于 30~60 岁人群, 其中女性发病率是男性的两倍。遗传和环境因素是 RA 发病的主要因素, 吸烟是一个强烈的环境影响因素, 其他的潜在影响因素包括机体维生素 D 状态等。基本病理变化为自身免疫系统攻击关节周围结缔组织, 并释放细胞因子等化学物质导致滑膜炎。关节积液使关节肿

胀、疼痛, 关节间隙狭窄、强直同时可能伴有强制性融合或生长, 从而使关节移动困难。一项荟萃分析研究表明 RA 患者血清维生素 D 水平明显低于体检健康者, 同时体内维生素 D 水平较低可能会增加 RA 的患病风险^[13]。吴晓丹等^[14]将 150 例 RA 患者作为病例组及 100 名健康群体作为对照组, 同时根据 DAS28 评分系统又将 RA 患者分为缓进组、低度组、中度组及重度组。结果发现 RA 患者体内血清维生素 D 水平普遍偏低, 在 DAS28 分组中 1,25(OH)₂D₃ 水平呈降低趋势, 即维生素 D 水平可以作为 RA 病情活动的监测指标。另一项研究显示维生素 D 水平不足和缺乏的患病率分别为 85%、45%^[15]。RA 患者的骨密度相对较低, 因此骨质疏松和骨折的风险也更高。所以维持正常的维生素 D 水平对于预防 RA 相关并发症(骨质疏松症)有重要意义, 建议 RA 患者纠正维生素 D 缺乏的状态。

2.3 多发性硬化症(MS) MS 是由于髓神经纤维鞘进行性丢失导致传导速度减慢, 甚至完全中断的一类自身免疫性疾病。多发于 20~40 岁的女性, 其特点为多发病灶、反复发作, 患者表现为感觉丧失甚至瘫痪。其确切病因尚不明确, 但病毒感染、维生素 D 缺乏、吸烟、免疫系统病变等均可增加 MS 的患病风险。AMIRINEJAD 等^[16]研究发现补充维生素 D 可改变复发缓解型 MS 患者外周血单个核细胞中 DNA 修复基因 MYH、OGG1、MTH1 的表达, 提示维生素 D 对 MS 的影响可能是通过提高 DNA 修复效率实现的。刘金泉^[17]在 MS 患者中随机选取 82 例作为研究对象, 分为对照组(41 例)和治疗组(41 例)。对照组按照常规方法治疗, 先静脉滴注甲泼尼龙 3 d, 然后口服甲泼尼龙片(用药量逐渐递减直至停药)。治疗组在常规治疗的基础上加用维生素 D。结果显示治疗组疗效、生活质量评分等明显高于对照组, 复发率较对照组低。有研究结果也显示补充维生素 D 后, MS 患者的复发率降低^[18]。MCLAUGHLIN 等^[19]调查治疗性维生素 D 在 MS 患者中的作用, 结果显示维生素 D 可能对 MS 患者有治疗作用, 但是目前最适治疗剂量不能确定, 存在高剂量可能导致相反作用的结果(复发率增加), 还需进一步随机扩大范围研究。WAGNER 等^[20]建议 MS 患者(包括孕妇在内)可以口服中等剂量的维生素 D。中等剂量的维生素 D 补充对身体无害并且可以预防骨质疏松、减轻感染等, 并且这种补充可能对疾病的炎症成分产生有益影响。所以在获得更多信息之前, 建议 MS 患者补充维生素 D, 使用中等剂量, 从根本上纠正维生素 D 不足。

2.4 系统性红斑狼疮(SLE) SLE 是一种累积多脏器的全身性自身免疫性疾病, 多发于 20~40 岁的青年女性, 男女比例可高达 1:9。SLE 的发病机制十分

复杂,目前尚未明确阐明。可能与在紫外线、感染、药物、基因、环境因素等作用下引起 T 细胞减少,从而抑制 B 细胞的功能减弱,B 细胞异常活化增生,产生大量自身抗体有关^[21]。同时维生素 D 也可对成骨细胞和破骨细胞起到调节作用,从而使 SLE 患者的骨质疏松症发病率降低。有研究显示全球约 2/3 的 SLE 患者存在维生素 D 缺乏^[22]。唐莼等^[23]的研究表明 SLE 患者血清中 $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$ 与 IL-17 水平呈负相关。IL-17 是 T 细胞诱导炎症反应的早期因素,在 SLE 患者炎症的发生发展中起重要作用。WATAD 等^[24]发现在 SLE 患者的治疗方案中补充维生素 D 对患者是有益的,维生素 D 水平不足与 SLE 活动、炎症标志物和临床表现形式等有关。CHEW 等^[25]研究显示维生素 D 缺乏与 SLE 患者代谢综合征和胰岛素抵抗有关,补充维生素 D 可通过控制代谢综合征等因素而改善 SLE 患者的长期预后。但另一项的研究则表明补充维生素 D 对 SLE 病情进展没有影响^[26]。也有学者认为长期应用糖皮质激素可上调细胞色素 P450 家族成员 24A1 活性而增强维生素 D 分解代谢或影响维生素 D 肠吸收,推测 SLE 患者维生素 D 缺乏可能与糖皮质激素的应用有关^[27]。

2.5 原发性干燥综合征(PSS) PSS 是侵犯外分泌腺体(唾液腺、泪腺)的自身免疫性疾病,起病较慢,临床上常表现为口干、眼干,严重时影响肺、肝、甲状腺等功能^[28]。研究表明维生素 D 缺乏与干眼症和 PSS 的严重程度有关^[29],即在维生素 D 缺乏的患者中更容易出现严重的干眼症。有研究表明在 PSS 患者中维生素 D 水平较体检健康者低^[30-32]。赵韵琦^[33]将 80 例 PSS 患者按照维生素 D 水平分组,对抗体水平、病情活动程度等结果进行观察分析,结果表明 PSS 患者维生素 D 水平低于体检健康者,同时可以根据检测患者体内血清维生素 D 水平,评估患者的病情活动程度。

2.6 格林-巴利综合征(GBS) GBS 是由免疫介导的周围神经急性炎症性脱髓鞘反应^[34]。病因和发病机制至今不明。根据其病理表现(周围神经脱髓鞘和小血管周围巨噬细胞及淋巴细胞的浸润)推测 GBS 发病与 T 细胞介导的细胞免疫有关,T 细胞亚群平衡失调产生炎症因子并攻击周围神经髓鞘,从而导致发病。有研究显示,GBS 患者脑脊液中维生素 D 结合蛋白水平高于体检健康者^[35]。ELF 等^[36]同样发现 GBS 患者外周血 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 水平低于体检健康者,且维生素 D 补充治疗 6 个月对外周血 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 水平无影响。但年娣等^[37]发现维生素 D 可减轻自身免疫性神经炎大鼠坐骨神经脱髓鞘和炎症细胞浸润,推测活性维生素 D_3 通过结合叉头框蛋白 P3 基因 VDRE 序列刺激叉头框蛋白 P3 表达,进而调节 ROR γ t 表达,抑

制促炎性 Th17 反应性而减弱炎症反应,从而发挥治疗作用。

3 结论与展望

综上所述,维生素 D 可能在免疫调节活动中有一定作用,但自身免疫性疾病患者是否需要补充维生素 D,何时给药、给予剂量等还需进一步扩大研究加以证实。维生素 D 水平的不足或缺乏与某些自身免疫性疾病的发生、发展有关,在自身免疫性疾病流行病学中,维生素 D 缺乏患者患病率更高,多种类型自身免疫性疾病患者补充维生素 D 后均产生了有益的结果,但要注意给药时机、把握补充的剂量。因此补充维生素 D 未来可能成为辅助治疗这类疾病的一种方式,但在这之前需要大量的临床试验数据加以证实。

参考文献

- [1] NETTORE I C, ALBANO L, UNGARO P, et al. Sunshine vitamin and thyroid[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2017,18(3):347-354.
- [2] 张爱飞,冯正平. 维生素 D 免疫调节的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2019,25(4):564-569.
- [3] BIZZARO G, ANTICO A, FORTUNATO A, et al. Vitamin D and autoimmune diseases: is vitamin D receptor (VDR) polymorphism the culprit[J]. Isr Med Assoc J, 2017,19(7):438-443.
- [4] BSCHEIDER M, BUTCHER E C. Vitamin D immunoregulation through dendritic cells[J]. Immunology, 2016, 148(3):227-236.
- [5] 孙凌云. 自身免疫性疾病的治疗进展[J]. 药学进展, 2019,43(4):241-248.
- [6] ILLESCAS-MONTES R, MELGUIZO-RODRÍGUEZ L, RUIZ C, et al. Vitamin D and autoimmune diseases[J]. Life Sci, 2019,233:116744-116752.
- [7] MELE C, CAPUTO M, BISCEGLIA A, et al. Immunomodulatory effects of vitamin D in thyroid diseases[J]. Nutrients, 2020,12(5):1444-1464.
- [8] KIM D. The role of vitamin d in thyroid diseases[J]. Mol Sci, 2017,18(9):1949-1968.
- [9] BELLAN M, ANDREOLI L, MELE C, et al. Pathophysiological role and therapeutic implications of vitamin D in autoimmunity: focus on chronic autoimmune diseases[J]. Nutrients, 2020,12(3):789-818.
- [10] WIERSINGA W M. Clinical relevance of environmental factors in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease[J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2016,31(2):213-222.
- [11] 何静,张春辉,李慧,等. 维生素 D 缺乏治疗对自身免疫性甲状腺疾病影响的研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2020, 41(9):1117-1118.
- [12] 赖兰敏,彭梭平,陈曲波,等. $1,25$ 二羟维生素 D_3 的免疫调节及其在自身免疫性疾病中的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2019,35(17):2169-2173.

- [13] LEE Y H, BAE S C. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis[J]. Clin Exp Rheumatol, 2016, 34(5): 827-833.
- [14] 吴晓丹, 沈洪远, 涂爽, 等. 类风湿性关节炎患者血清 1,25-二羟基维生素 D₃ 水平及其临床意义[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(12): 3116-3120.
- [15] ZHENG Z H, GAO C C, WU Z Z, et al. High prevalence of hypovitaminosis D of patients with autoimmune rheumatic diseases in China[J]. Am J Clin Exp Immunol, 2016, 5(3): 48-54.
- [16] AMIRINEJAD R, SHIRVANI-FARSANI Z, GARGARI B N, et al. Vitamin D changes expression of DNA repair genes in the patients with multiple sclerosis[J]. Gene, 2021, 12: 145488.
- [17] 刘金泉. 维生素 D 辅助治疗对多发性硬化患者生存状况的影响[J]. 山西大同大学学报(自然科学版), 2019, 35(3): 56-57.
- [18] PIERROT-DESEILLIGNY C, SOUBERBIELE J C. Vitamin D and multiple sclerosis: an update[J]. Mult Scler Relat Disord, 2017, 14: 35-45.
- [19] MCLAUGHLIN L, CLARKE L, KHALILIDEHKORDI E, et al. Vitamin D for the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis[J]. J Neurol, 2018, 265(12): 2893-2905.
- [20] WAGNER C L, HOLLIS B W, KOTSA K, et al. Vitamin D administration during pregnancy as prevention for pregnancy[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2017, 18(3): 307-322.
- [21] DALL'ARA F, CUTOLO M, ANDREOLI L, et al. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: a review of immunological and clinical aspects[J]. Clin Exp Rheumatol, 2018, 36(1): 153-162.
- [22] 吴金琼, 何梓凤, 罗敏怡. 维生素 D 与系统性红斑狼疮相关性的研究进展[J]. 风湿病与关节炎, 2021, 10(1): 75-80.
- [23] 唐蕊, 林小军, 余纳, 等. 系统性红斑狼疮患者血清维生素 D 和白介素-17 水平变化及其临床意义[J]. 广州医药, 2017, 48(3): 12-16.
- [24] WATAD A, NEUMANN S G, SORIANO A, et al. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: myth or reality[J]. Isr Med Assoc J, 2016, 18(3/4): 177-182.
- [25] CHEW C, REYNOLDS J A, LERTRATANAKUL A, et al. Lower vitamin D is associated with metabolic syndrome and insulin resistance in systemic lupus: data from an international inception cohort[J]. Rheumatology (Oxford), 2021, 60(10): 4737-4747.
- [26] KARIMZADEH H, SHIRZADI M, KARIMIFAR M. The effect of vitamin D supplementation in disease activity of systemic lupus erythematosus patients with Vitamin D deficiency: a randomized clinical trial[J]. J Res Med Sci, 2017, 22: 4.
- [27] SHOENFELD Y, GIACOMELLI R, AZRIELANT S, et al. Vitamin D and systemic lupus erythematosus-the hype and the hope[J]. Autoimmun Rev, 2018, 17(1): 19-23.
- [28] 赖兰敏, 彭校平, 陈曲波. 1,25 二羟维生素 D₃ 的免疫调节及其在自身免疫性疾病中的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(17): 2169-2173.
- [29] KUO C Y, HUANG Y C, LIN K J, et al. Vitamin D deficiency is associated with severity of dry eye symptoms and primary sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo), 2020, 66(4): 386-388.
- [30] GARCIA-CARRASCO M, JIMÉNEZ-HERRERA E A, GÁLVEZ-ROMERO J L, et al. Vitamin D and sjögren syndrome[J]. Autoimmun Rev, 2017, 16(6): 587-593.
- [31] 刘鑫颖, 房成, 张勇. 外周血维生素 D₃ 在原发性干燥综合征患者中的表达及与病情程度的关系[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(9): 1387-1390.
- [32] LEE S J, OH H J, CHOI B Y, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D₃ and BAFF levels are associated with disease activity in primary sjögren's syndrome[J]. J Immunol Res, 2016, 2016: 5781070.
- [33] 赵韵琦. 血清 25-羟维生素 D₃ 水平与原发干燥综合征的临床相关性研究[D]. 蚌埠: 蚌埠医学院, 2020.
- [34] SHEIKH A B, CHOURASIA P K, JAVED N, et al. Association of guillain-barre syndrome with COVID-19 infection: an updated systematic review[J]. J Neuroimmunol, 2021, 355: 577577.
- [35] D'AGUANO S, FRANCIOTTA D, LUPISELLA S, et al. Protein profiling of guillain-barré syndrome cerebrospinal fluid by two-dimensional electrophoresis and mass spectrometry[J]. Neurosci Lett, 2010, 485(1): 49-54.
- [36] ELF K, ASKMARK H, NYGREN I, et al. Vitamin D deficiency in patients with primary immune-mediated peripheral neuropathies[J]. J Neurol Sci, 2014, 345(1/2): 184-188.
- [37] 年娣, 李卓含, 孙俊杰, 等. 1,25(OH)₂D₃ 对实验性自身免疫性神经炎的治疗作用研究[J]. 赣南医学院学报, 2020, 40(1): 7-13.

(收稿日期: 2021-02-24 修回日期: 2021-07-12)