

in fixed prosthodontics of the american academy of fixed prosthodontics [J]. J Prosthet Dent, 2015, 113 (2) : 96-107

[15] Zuffetti F, Capelli M, Galli F, et al. Post-extraction implant placement into infected versus non-infected sites: A multicenter retrospective clinical study [J]. Clin Implant Dent Relat Res, 2017, 19(5):833-840

[16] Wentaschek S, Scheller H, Schmidtman IA, et al. Sensitivity and specificity of stability criteria for immediately loaded splinted maxillary implants [J]. Clin Implant Dent Relat Res, 2015, 17(2):E542-E549

[17] 王佐林, 范震. 无牙颌种植修复设计 [J]. 口腔颌面外科杂志, 2013, 23(1):1-7

[18] Abou-Ayash S, Strasding M, Ruecker G, et al. Impact of prosthetic material on mid- and long-term outcome of dental implants supporting single crowns and fixed partial dentures: a systematic review and meta-analysis [J]. Eur J Oral Implantol, 2017, 10(1):47-65

[19] 张磊, 冯海兰. 种植固定修复后机械并发症的预防和处理 [J]. 中华口腔医学杂志, 2016, 51(1):10-14

[20] Cassetta M. Immediate loading of implants inserted in edentulous arches using multiple mucosa-supported stereolithographic surgical templates: a 10-year prospective cohort study [J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2016, 45(4): 526-534

[21] Mangano F, Macchi A, Caprioglio A, et al. Survival and complication rates of fixed restorations supported by locking-taper implants: a prospective study with 1 to 10 years of follow-up [J]. J Prosthodont, 2014, 23(6):434-444

[收稿日期] 2018-05-05

本刊现已启用网上稿件管理系统, 作者登陆
<http://jnm. njmu.edu.cn/>即可在线投稿并查询
 稿件审理情况。

· 儿科学研究 ·

婴幼儿血清维生素D水平与毛细支气管炎严重程度关系及其对肺泡上皮细胞功能的影响

唐慧雅¹,葛许华²,李灼²,赵婧¹,刘勇^{2*}

¹南京医科大学附属江宁医院儿科,江苏 南京 211100;²南京医科大学附属儿童医院急诊/重症医学科,江苏 南京 210008

[摘要] 目的:探讨婴幼儿维生素D(vitamin D, VitD)缺乏与毛细支气管炎发病及其严重性的相关性,并通过体外细胞实验,探讨 VitD 水平与肺泡上皮细胞的应答关系。方法:选取南京医科大学附属江宁医院 2016 年 1 月—2017 年 12 月确诊毛细支气管炎患儿为观察组 80 例,按标准给予严重度评分,另选取 40 例健康婴儿为对照组,分别检测两组血清 25-羟基维生素 D[25-(OH)D]水平,探讨其与毛细支气管炎严重度评分之间的相关性,并检测两组患儿血清组胺、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 水平,探讨其与体内 VitD 水平的关系。体外培养人肺泡上皮细胞 A549,分 A、B、C 3 组, A 组作为对照组始终原培养液培养, B、C 组细胞予以呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)感染 24 h, C 组同时予以骨化三醇处理, 24 h 后比较 3 组培养液上清中组胺、TNF- α 水平及 3 组细胞 VitD 受体(vitamin D receptor, VDR)、25-(OH)D -1 α 羟化酶(CYP27B1)mRNA 表达的差异。结果:观察组患儿体内 25-(OH)D 水平明显低于对照组($P < 0.001$),毛细支气管炎严重度评分与其体内 25-(OH)D 水平呈负相关($R^2=0.5398$)。观察组患儿血清组胺($P < 0.01$)、TNF- α ($P < 0.05$)水平较对照组明显升高。RSV 感染体外培养的细胞后, B 组培养液上清中组胺、TNF- α 水平明显上升(P 均 < 0.001), C 组细胞 VDR、CYP27B1 mRNA 表达明显上升(P 均 < 0.001)。结论:提高婴幼儿体内 VitD 水平可降低婴幼儿毛细支气管炎发病及减轻其严重程度,可能与高 VitD 水平抑制 II 型肺泡上皮细胞释放炎症介质及促进 VitD 活化及利用能力有关。

[关键词] 毛细支气管炎;维生素D;肺上皮细胞;组胺;VDR;CYP27B1

[中图分类号] R725.6

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)03-387-06

doi:10.7655/NYDXBNS20190315

Relationship between serum vitamin D Levels and severity of bronchiolitis in infants and their effects on the function of A549 cells

Tang Huiya¹, Ge Xuhua², Li Zhuo², Zhao Jin¹, Liu Yong^{2*}

¹Department of Pediatrics, Jiangning Hospital Affiliated to NMU, Nanjing 211100; ²Department of Emergency/Department of Intensive Care Unit, the Affiliated Children's Hospital of NMU, Nanjing 210008, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the association between vitamin D (VitD) deficiency and the incidence and severity of bronchiolitis in infants and young children, and the relationship between VitD level and response of alveolar epithelial cells *in vitro*. **Methods:** A total of 80 children with bronchiolitis diagnosed during the period from January 2016 to December 2017 in Jiangning Hospital Affiliated to NMU were selected. Severity scores were given according to the standard. Forty healthy infants were selected as the control group. The level of 25-(OH)D was explored in relation to the severity score of bronchiolitis, and the levels of histamine and TNF- α in the two groups of children were examined to investigate the relationship between the level of VitD and *in vivo* VitD levels. Human alveolar epithelial cells A549 were cultured in groups A, B, and C. Group A served as the control group and were cultured in the original culture medium. Group B/C were infected with respiratory syncytial virus (RSV) for 24 hours. Group C was treated with calcitriol at the same time for 24 h. The levels of histamine and TNF- α in the culture supernatant and the differences of VitD receptor (VDR) and CYP27B1 mRNA expression in the cells of three groups were measured separately after 24 h. **Results:** The 25-(OH)D level in the bronchiolitis group was significantly lower than that in the healthy control group ($P < 0.001$). The severity score of

[基金项目] 世界健康基金会 AFINS(AFINS-HOPE-2012-06)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 1726409878@qq.com

bronchiolitis was negatively correlated with the 25-(OH)D level *in vivo* ($R^2=0.5398$). The levels of serum histamine ($P < 0.01$) and TNF- α ($P < 0.05$) in the bronchiolitis group were significantly higher than those in the control group. After RSV infected cells *in vitro*, the levels of histamine and TNF- α in the culture supernatant of group B increased significantly (both $P < 0.001$). The expression of VDR and CYP27B1 mRNA in group C increased significantly (both $P < 0.001$). **Conclusion:** Increasing the VitD level in infants and young children can reduce the incidence and severity of bronchiolitis, which may be related to inhibiting inflammatory mediators released by type II alveolar epithelial cells and promoting VitD activation and utilization.

[Key words] bronchiolitis; vitamin D; alveolar epithelial cells; histamine; VDR; CYP27B1

[Acta Univ Med Nanjing, 2019, 39(03):387-392]

毛细支气管炎是一种在婴幼儿中以咳嗽、喘憋、气促及三凹征为特点的较为常见的下呼吸道感染性疾病,发生在2岁以下小儿,尤以1~6个月内婴儿多见。毛细支气管炎可由多种病原感染所致,其中最常见的是呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV);此外,副流感病毒、腺病毒、流感病毒及近年来感染率不断上升的支原体等,均可引起毛细支气管炎^[1-2]。2岁前,约90%的婴幼儿感染RSV,但仅有10%的患儿可发展至严重下呼吸道感染^[3]。关于RSV导致婴幼儿严重下呼吸道感染的原因有很多研究,但其主要原因目前尚无定论。

维生素D(vitamin D, VitD)在体内主要具有调节机体钙、磷代谢平衡的作用,此外还参与机体免疫系统的调节和分化^[2]。对于婴幼儿, VitD缺乏不仅使儿童易患佝偻病,还与毛细支气管炎、肺炎、肺结核、支气管哮喘等下呼吸道疾病密切相关。因25-羟基维生素D[25-(OH)D]含量在血中浓度最高,半衰期最长,故常通过其含量测定来反映体内VitD状况^[4]。但是关于婴幼儿体内25-(OH)D水平与毛细支气管炎及其严重程度的具体联系及相关机制,目前尚缺乏系统性的研究。

本研究发现VitD缺乏与婴幼儿毛细支气管炎发病及其严重性有关,并通过体外细胞实验,探讨VitD水平与人II型肺泡上皮细胞A549在RSV感染后的应答关系,为婴幼儿毛细支气管炎的防治提供新方向。

1 对象和方法

1.1 对象

本研究纳入南京医科大学附属江宁医院2016年1月—2017年12月80例3个月~2周岁的毛细支气管炎、且病程 ≤ 5 d(出现咳嗽或发热症状)的患儿作为观察组,剔除了早产(孕周 < 37 周)、低出生体重、中重度营养不良,有慢性肺疾病、先天性心脏病、免

疫功能缺陷、重症感染性疾病、化疗期肿瘤等病例。根据中华医学会儿科学分会呼吸学组《2014年关于毛细支气管炎的诊断、治疗、预防专家共识》^[1],记录患儿以下临床症状:喂养量、呼吸频率、胸壁吸气性三凹征、鼻翼扇动或呻吟、血氧饱和度、精神状况等。将毛细支气管炎病情按照症状的严重程度进行轻、中、重度分级,并按照轻度症状每项得1分,中度症状每项得2分,重度症状每项得3分,相加后计总分,按照得分1~6分、7~12分、13~18分成轻度、中度、重度3组。本研究中26例为重度组,31例为中度组,其余23例为轻度组。另外选取40例正常婴儿作为对照组,分别检测各组血清25-(OH)D水平。两组患儿在月龄、性别等基线资料方面差异无统计学意义,有可比性($P > 0.05$,表1)。

表1 两组一般资料

项目	对照组(n=80)	观察组(n=40)
男性(%)	56	61
月龄(月)	15.3 \pm 8.7	16.2 \pm 9.1
身高(cm)	81.2 \pm 11.0	79.8 \pm 10.5
体重(kg)	11.5 \pm 5.7	10.9 \pm 5.1

1.2 方法

1.2.1 ELISA检测方法

病例诊断后次日晨空腹(空腹时间 ≥ 4 h)抽取静脉血2 mL,室温3 000 r/min离心5 min取血清。根据ELISA试剂盒说明书进行操作,测定血清25-(OH)D水平及血清、细胞培养液上清中组胺及肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平。

1.2.2 细胞培养与处理

人肺泡上皮细胞A549(获赠于南京医科大学附属儿童医院呼吸科刘峰教授),以 1×10^4 个/cm²密度接种于6孔板,培养基为RPMI1640+10% FBS+1%青霉素/链霉素(P/S),置入37 $^{\circ}$ C、5% CO₂培养箱中培

养。细胞密度达60%时,移除培养液,PBS冲洗2遍,给予RPMI1640+1%(P/S)无血清饥饿培养6h后,A组为对照组继续原完全培养基培养,2 mL/孔;B、C组相同体积完全培养基中按照感染复数(multiplicity of infection, MOI)=1加入RSV病毒株感染细胞,C组培养液中同时加入10 nmol/L骨化三醇(Sigma-Aldrich公司,美国),24 h后收集每孔中的培养液,再以PBS冲洗细胞2遍,予1 mL/孔0.05% Trypsin + EDTA消化3 min后,2 mL上述完全培养基中和,吹打收集细胞,常温下1 200 r/min离心5 min,收集细胞。

1.2.3 实时荧光定量-PCR法检测 VitD 受体(vitamin D receptor, VDR)、25-(OH)D-1 α 羟化酶(CYP27B1)mRNA 的表达

用TRIzol(Invitrogen公司,美国)一步法提取总RNA,测定 $D(260\text{ nm})/D(280\text{ nm})$ 为1.8~2.0,定量后取总RNA,予SuperScript III First-Strand Synthesis System(Invitrogen公司,美国)进行逆转录反应合成cDNA,反应体系10 μL 。取cDNA为底物,用SYBR Green(ABI公司,美国)进行实时荧光定量-PCR(qRT-PCR)扩增,取GAPDH为内参,反应体系12 μL ,循环40次,数据采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法进行分析。其中引物设计如下:GAPDH上游5'-TGTTGCCATCAATGACCCCTT-3',下游5'-CTCCACGACGTACTCAGCG-3';VDR上游5'-GGCTTTCACCTCAATGCTATG-3',下游5'-TGCTTCGCCTGAAGAAGCC-3';CYP27B1上游:5'-GAAGTGCTAAGACTGTACCCTGT-3',下游5'-CCTTGAAGTGGCATAAGTGACAC-3'。

1.3 统计学方法

采用Graphpad Prism7.0软件分析本研究数据及图表绘制,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较行独立样本 t 检验;3组间两两比较行Tukey多重比较one-way ANOVA检验;以线性回归(linear regression)行双变量相关分析, $P \leq 0.05$ 为差

异有统计学意义。

2 结果

2.1 VitD水平与毛细支气管炎发病及严重度相关

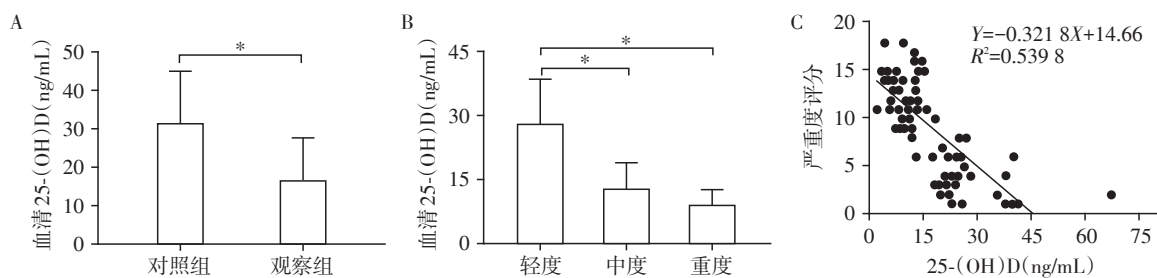
对照组血清25-(OH)D为(30.98 \pm 14.37)ng/mL,观察组为(16.50 \pm 11.08)ng/mL,两组间差异有统计学意义($P < 0.001$,图1A)。进一步将观察组分程度、中度、重度3组,3组间血清25-(OH)D水平分别为(27.80 \pm 11.11)ng/mL、(12.58 \pm 6.32)ng/mL、(9.01 \pm 3.86)ng/mL,与轻度组比较,中、重度组血清25-(OH)D水平明显下降,差异有统计学意义(P 均 < 0.001);中、重度组间相比,差异无统计学意义($P = 0.071$,图1B)。将观察组患儿的严重度评分与血清25-(OH)D水平进行相关性分析,发现两者呈负相关,相关度 $R^2 = 0.5398$ (图1C)。

2.2 毛细支气管炎患儿血清中炎症介质水平升高

对部分观察组患儿血清中组胺、TNF- α 进行检测,观察组血清组胺(16.67 \pm 5.72)ng/mL明显高于对照组(10.39 \pm 4.09)ng/mL,两组差异有统计学意义($P < 0.01$);观察组血清TNF- α (216.30 \pm 56.27)ng/mL明显高于对照组(173.40 \pm 42.63)ng/mL,两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 骨化三醇抑制A549细胞RSV感染后组胺、TNF- α 分泌

ELISA检测A549细胞培养液上清组胺及TNF- α 水平,3组间进行比较。A组组胺(9.71 \pm 1.91)ng/mL,B组(34.21 \pm 4.19)ng/mL,C组(14.04 \pm 3.60)ng/mL,B组与A组、C组比较,组胺水平明显升高,差异有统计学意义($P < 0.001$,图2A),C组与A组比较,组胺水平明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$,图2A)。A组TNF- α (45.18 \pm 12.73)pg/mL,B组(270.60 \pm 63.05)pg/mL,C组(91.0 \pm 20.34)pg/mL,B组与A组、C组比较,TNF- α 水平明显升高,差异有统计学

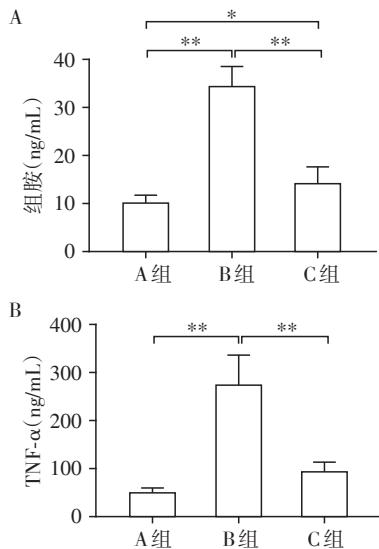


A:与对照组相比,观察组患儿体内25-(OH)D水平显著降低;B:中、重度毛细支气管炎患儿体内的25-(OH)D水平与轻度组比,显著下降;C:毛细支气管炎的严重度与血清25-(OH)D水平呈负相关。两组比较,* $P < 0.001$ 。

图1 VitD水平与毛细支气管炎发病及严重度的相关性

Figure 1 Correlation between infantile VitD levels and the incidence and severity of bronchiolitis

意义 ($P < 0.001$, 图2B), C组与A组比较, TNF- α 水平升高, 但差异无统计学意义 ($P = 0.058$, 图2B)。



A: 3组组胺水平比较; B: 3组 TNF- α 水平比较。两组比较, $^*P < 0.05$, $^{**}P < 0.001$ 。

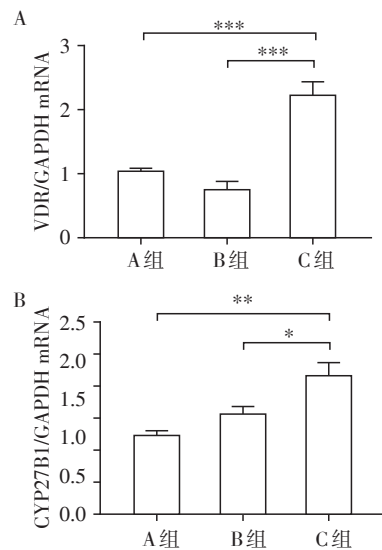
图2 骨化三醇抑制 A549 细胞 RSV 感染后组胺、TNF- α 分泌
Figure 2 Calcitriol treatment inhibits the secretion of histamine and TNF- α after RSV infection in A549 cells

2.4 骨化三醇促进 A549 细胞 RSV 感染后 VDR 和 CYP27B1 mRNA 表达

相对于内参 GAPDH, B组、C组 VDR mRNA 相对表达水平分别为 0.74 ± 0.12 、 2.20 ± 0.23 , C组与A组、B组比较, VDR mRNA 表达水平明显升高, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.001 , 图3A), B组与A组比较, VDR 表达差异无统计学意义 ($P = 0.17$, 图3A)。相对于内参 GAPDH, B组、C组 CYP27B1 mRNA 相对表达水平分别为 1.30 ± 0.10 、 1.77 ± 0.20 , C组与A组、B组比较, CYP27B1 表达水平明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 图3B), B组与A组比较, CYP27B1 表达差异无统计学意义 ($P = 0.08$, 图3B)。

3 讨论

毛细支气管炎是2岁以下儿童的常见下呼吸道感染性疾病, 主要是由 RSV 感染所致。美国调查发现, RSV 所致的婴幼儿严重下呼吸道感染, 每年导致约 125 000 例住院治疗, 250 例死亡^[5]。我国目前尚无类似的研究报道。发生严重毛细支气管炎的危险因素包括: 早产、低出生体重、年龄小于 12 周龄、有慢性肺疾病、囊性纤维化、先天性气道畸形、吞咽功能不协调、左向右分流型心脏病、神经肌肉



A: 3组 VDRmRNA 表达水平比较; B: 3组 CYP27B1mRNA 表达水平比较。两组比较, $^*P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$, $^{***}P < 0.001$ 。

图3 骨化三醇提高 A549 细胞 RSV 感染后 VDR 和 CYP27B1 mRNA 表达

Figure 3 Calcitriol treatment increases VDR and CYP27B1 mRNA expression of A549 cells after RSV infection

疾病、免疫功能低下、Downs 综合征等具有先天性疾病或出生缺陷的因素^[1,6], 对于无明确既往病史、发育正常的健康儿童, 发生严重毛细支气管炎的主要因素尚不明确。

VitD 属于类固醇物质, 是一种脂溶性维生素。皮肤中 7 脱氢胆固醇在紫外线作用下可转化为胆钙化醇 (VitD3), 经肝脏 25-羟化酶作用后形成 25-(OH)D, 再由肾脏 1 α -羟化酶 (CYP27B1) 代谢转化为 1, 25-(OH)₂D^[7]。近年来, 很多证据表明 VitD 不仅在其经典的稳定体内钙磷代谢方面发挥功能, 而且在对感染性疾病的免疫调节过程中也起重要作用。动物实验证明, VitD 缺乏加重哮喘大鼠气道炎症病变程度^[8]。在 1 个涉及 2 399 例重症监护病房患者的多中心观察性研究中发现, VitD 不足和缺乏组的总体病死率明显升高, 而且血清 VitD 水平降低与血培养阳性率升高之间存在显著相关性^[9]。另一项研究显示, 纳入的 483 例哮喘儿童中 68.1% 的哮喘儿童存在 VitD 缺乏, 血清 VitD 水平较健康儿童显著降低, 并据此提出 VitD 缺乏可作为儿童哮喘发病的重要因素^[10]。哮喘儿童每日补充 500 U VitD 可降低因呼吸道感染导致哮喘加重的风险^[11]。另有研究报道, 母孕期适当补充 VitD, 可降低儿童出生后的哮喘发生率^[12]。综上认为提升儿童体内 VitD 水平可

能对降低儿童下呼吸道感染以及由此引起的喘息性疾病有益。

美国儿科学会^[13]和美国内分泌学会^[14]认为,血清25-(OH)D水平 ≥ 30 ng/mL定义为正常浓度,20~30 ng/mL为VitD不足,<20 ng/mL为VitD缺乏,<10 ng/mL则为极度缺乏。本研究纳入的40例健康对照组儿童,血清25-(OH)D水平与金春华等^[15]的调查结果相似。本研究显示毛细支气管炎儿童血清25-(OH)D水平明显降低,且通过相关性分析发现,随着血清25-(OH)D水平降低,患儿毛细支气管炎的严重程度呈现加重趋势。但在中等及重度毛细支气管炎组间,VitD水平无明显差异。由此证明,婴幼儿体内VitD水平与毛细支气管炎的发病相关,并与所患毛细支气管炎的严重程度密切相关。

呼吸道上皮细胞作为一种物理屏障,能够防御有害吸入物和病原微生物,且在气道炎症性疾病的发生机制中也起到关键作用。已有研究显示,RSV感染可以显著增加气道上皮细胞的炎症介质释放,并显著增强其功能^[16],上皮细胞活化与哮喘发生密切相关^[17]。因此,上皮细胞可能在RSV感染并导致患儿严重喘息状态、甚至在后来导致哮喘的过程中发挥了重要作用。组胺和TNF- α 是呼吸道上皮细胞参与上述过程并发挥作用的重要介质。本研究与对照组比较,观察组患儿血清组胺及TNF- α 水平明显升高,提示肺上皮细胞及其释放的组胺及TNF- α 与毛细支气管炎的发生及加重相关。已有研究发现,在VitD缺乏的环境中,肺上皮细胞可以自动活化,释放大量TNF- α 等物质^[18]。本研究中正常培养的A549细胞饥饿6 h后,予以10 nmol/L骨化三醇处理,提高A549细胞所处环境中的VitD水平,结果发现,相对于未经处理的对照组,细胞培养上清液中,组胺和TNF- α 水平明显降低,表明VitD可以通过抑制组胺和TNF- α ,显著降低A549细胞活化,这也可能是血清VitD水平较高的儿童毛细支气管炎患病率较低、且即便发病严重程度也明显偏低的原因之一。

VDR是介导VitD发挥生物效应的核内生物大分子,人体许多组织中如胸腺、骨髓、B细胞、T细胞和肺泡细胞等,都存在不同数量的VDR,VitD的活化形式1,25-(OH)-VD₃与VDR结合产生生物学功能,主要是介导VitD的细胞作用。在动物实验中,Liu等^[18]分别给予卵清蛋白联合霍乱毒素致敏的小鼠VitD缺乏和补充的饲料,喂养1周发现,缺乏VitD饮食小鼠,VDR基因表达明显降低,补充VitD喂养的小鼠,其VDR基因表达明显上调。本研究也发

现,对于体外培养的A549细胞,给予骨化三醇刺激后,其VDR基因表达明显上升。提示高VitD水平可以上调VDR基因表达,从而进一步增强VitD的作用,发挥生物功能。

VitD的代谢过程中需要多种羟化酶,其中CYP27B1是关键酶之一。25-(OH)D需通过CYP27B1转化为1,25-(OH)D发挥活性作用。肾脏是产生CYP27B1的主要来源,其他如肺、皮肤、乳腺等的上皮组织及免疫细胞也表达CYP27B1^[19]。动物实验中,给予高钙饮食后,肾脏CYP27B1表达下调^[20];不同于肾脏的是,肾外组织的CYP27B1表达恰恰相反,当加入25-(OH)D后,巨噬细胞VDR和CYP27B1的表达增加^[21]。本研究发现,体外培养的A549细胞予以骨化三醇刺激后,收集细胞行qRT-PCR检测,显示CYP27B1表达明显上调。由此表明,高VitD水平可能上调CYP27B1的表达水平,促进25-(OH)D转化为其活性形式1,25-(OH)D,提高了VitD在体内包括免疫调节作用的生物活性。

综上所述,VitD在婴幼儿的生长发育过程中,除了经典的调节钙磷代谢作用之外,还在免疫调节方面发挥着重要影响。本研究发现,VitD缺乏的婴幼儿毛细支气管炎的患病水平明显升高,且严重程度随着VitD水平降低而增加,两者呈现负相关。毛细支气管炎患儿血清组胺、TNF- α 水平明显升高,提示感染后肺上皮细胞活化可能,且与患儿体内的VitD水平有关。体外实验证明,提高A549细胞培养液中的VitD水平,可以明显降低RSV感染后组胺及TNF- α 的释放,促进A549细胞VDR以及CYP27B1的表达,促进VitD的活化与利用,这也可能是提高婴幼儿体内VitD水平可以降低毛细支气管炎的发病,并减轻其严重程度的原因之一。

[参考文献]

- [1] 《中华儿科杂志》编辑委员会,中华医学会儿科分会呼吸学组.毛细支气管炎诊断、治疗与预防专家共识(2014年版)[J].中华儿科杂志,2015,53(3):168-171
- [2] Zerofsky M, Ryder M, Bhatia S, et al. Effects of early vitamin D deficiency rickets on bone and dental health, growth and immunity [J]. *Matern Child Nutr*, 2016, 12(4):898-907
- [3] Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink BA, et al. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis [J]. *Pediatrics*, 2011, 127(6): E1513-E1520
- [4] Maxwell CS, Carbone. And wood RJ. Better newborn vitamin D status lowers RSV-associated bronchiolitis in in-

- fants[J]. *Nutr Rev*, 2012, 70(9):548-552
- [5] Piedimonte G, Perez MK. Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis[J]. *Pediatr Rev*, 2014, 35(12):519-530
- [6] Ricart S, Angeles Marcos M, Sarda M, et al. Clinical risk factors are more relevant than respiratory viruses in predicting bronchiolitis severity[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2013, 48(5):456-463
- [7] Reichrath J, Zouboulis CC, Vogt T, et al. Targeting the vitamin D endocrine system (VDES) for the management of inflammatory and malignant skin diseases: an historical view and outlook[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2016, 17(3):405-417
- [8] 顾海燕, 赵德育. 维生素D缺乏对大鼠哮喘模型气道炎症的影响[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2015, 35(10):1369-1371
- [9] Braun A, Chang D, Mahadevappa K, et al. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in the critically ill[J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(4):671-677
- [10] Bener A, Ehlayel MS, Tulic MK, et al. Vitamin D deficiency as a strong predictor of asthma in children [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012, 157(2):168-175
- [11] Majak P, Olszowiec-Chlebna M, Smejda K, et al. Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(5):1294-1296
- [12] Lai SH, Liao SL, Tsai MH, et al. Low cord-serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with poor lung function performance and increased respiratory infection in infancy[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3):e0173268
- [13] Wagner CL, Greer FR, Sect B, et al. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents[J]. *Pediatrics*, 2008, 122(5):1142-1152
- [14] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(7):1911-1930
- [15] 金春华, 王晓燕, 张丽丽, 等. 健康儿童脂溶性维生素A, D, E现状分析[J]. *中华临床营养杂志*, 2016, 24(6):349-353
- [16] Russell CD, Unger SA, Walton M, et al. The human immune response to respiratory syncytial virus infection[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2017, 30(2):481-502
- [17] 中华医学会儿科学会呼吸学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南[J]. *中华儿科杂志*, 2008, 46(10):745-753
- [18] Liu ZQ, Li XX, Qiu SQ, et al. Vitamin D contributes to mast cell stabilization [J]. *Allergy*, 2017, 72(8):1184-1192
- [19] Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications [J]. *Chem Biol*, 2014, 21(3):319-329
- [20] Kaufmann M, Lee SM, Pike TW, et al. A high-calcium and phosphate rescue diet and VDR-expressing transgenes normalize serum vitamin D metabolite profiles and renal Cyp27b1 and Cyp24a1 expression VDR null mice [J]. *Endocrinology*, 2015, 156(12):4388-4397
- [21] Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response [J]. *Science*, 2006, 311(5768):1770-1773

[收稿日期] 2018-06-22