

· 综述 ·

# 维生素D与儿童支气管哮喘

陈雪,陈蒙\*

南京医科大学附属儿童医院呼吸科,江苏 南京 210008

**[摘要]** 维生素D对钙吸收及骨代谢起重要作用。越来越多的研究发现,维生素D还参与多种感染、炎症及免疫反应的调节过程。维生素D还对多种细胞有重要的调节作用。维生素D不足和缺乏在世界范围内均很普遍,在支气管哮喘儿童中这一现象更加显著。支气管哮喘的病理生理学表现为慢性炎症、气道高反应性和气道重塑。维生素D可能影响哮喘的发生、发展过程。文章阐述了维生素D与哮喘发病率的相关性、维生素D影响哮喘的发病机制及维生素D辅助治疗儿童支气管哮喘的疗效。

**[关键词]** 儿童;支气管哮喘;维生素D;免疫机制;T细胞

**[中图分类号]** R725.6

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2020)03-454-07

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20200328

## Vitamin D and childhood asthma

CHEN Xue, CHEN Meng\*

*Department of Respiration, the Affiliated Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China*

**[Abstract]** Vitamin D plays an important role in calcium absorption and bone metabolism. More and more studies have found that vitamin D is also involved in the modulation of infection, inflammatory and immune responses. Vitamin D also plays an important role in regulating a variety of cells. Vitamin D insufficiency and deficiency are common worldwide, which is more common in children with bronchial asthma. The pathophysiology of bronchial asthma is chronic inflammation, airway hyperresponsiveness and airway remodeling. Vitamin D may affect the occurrence and development process of asthma. This review summarized the correlation between vitamin D and the morbidity of asthma, the mechanisms of vitamin D affecting asthma, and the clinical effects of vitamin D as an adjuvant therapy for childhood asthma.

**[Key words]** children; bronchial asthma; vitamin D; immune mechanisms; T cells

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(03):454-460]

### 1 维生素D的生理功能及代谢

维生素D是一种脂溶性维生素,属于类固醇衍生物,与人类的生命健康关系密切。在人体内,维生素D多来源于皮肤中7-脱氢胆固醇,经紫外线照射后生成前维生素D<sub>3</sub>,而后经肝脏25 $\alpha$ 羟化酶(CYP27A1、CYP2R1、CYP2J2/3、CYP3A4、CYP2D25和CYP2C11等)作用生成25羟基维生素D<sub>3</sub>[25(OH)D<sub>3</sub>],再经肾脏1 $\alpha$ 羟化酶(CYP27B1等)作用生成具有生物活性的1,25二羟基维生素D<sub>3</sub>[1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>]<sup>[1]</sup>,

**[基金项目]** 南京市医学科技发展项目(YKK161980)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: chenmeng0916@163.com

同时也可通过饮食摄取,如鱼肝油、牛奶和蛋黄等。维生素D的生理功能主要靠1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>作用于靶器官(肠、肾、骨)而提高血浆(清)钙、磷水平,并促进钙磷沉着于骨,调节骨骼的正常发育。25羟基维生素D[25(OH)D]是血循环中的主要存在形式,在血浆含量较多且稳定,可代表机体维生素D的储备,常作为维生素D营养状态的指标。通常认为,25(OH)D 75~<250 nmol/L(30~<100 ng/mL)为正常水平,25(OH)D 50~<75 nmol/L(20~<30 ng/mL)为维生素D不足,25(OH)D <50 nmol/L(20 ng/mL)为维生素D缺乏,25(OH)D  $\geq$  250 nmol/L(100 ng/mL)为维生素D过量,该标准作为评估成人维生素D水平的方法已被广泛接受,而儿童的相关标准仍存在争议,部分地区采

用成人标准,美国儿科学会认为儿童血清25(OH)D>50.0 nmol/L为适宜,25(OH)D>37.5~50.0 nmol/L为维生素D不足,25(OH)D>12.5~37.5 nmol/L为维生素D缺乏,25(OH)D≤12.5 nmol/L为严重缺乏<sup>[2-3]</sup>。维生素D除对维持骨骼和矿物质稳态起重要作用,越来越多的研究表明维生素D还是一种复杂的免疫调节分子,参与如防御、修复、抗炎、抗肿瘤等多种机体病理生理过程。1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>与维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)结合,然后与视黄醇X受体(retinoid X receptor, RXR)形成异二聚体,从而进入细胞核内<sup>[4]</sup>。在细胞核中,与VDR结合的1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>在目标基因的启动子中与维生素D效应元件结合,从而影响基因转录<sup>[4]</sup>。VDR在免疫系统各种细胞中广泛表达,与1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>相互作用后产生各种不同的生物效应。因此,维生素D与包括哮喘在内的各种免疫性疾病的关系引起了越来越多人的关注。

## 2 支气管哮喘

支气管哮喘(哮喘)是一种以慢性气道炎症和气道高反应性(airway hyper reactivity, AHR)为特征的异质性疾病,临床表现主要为反复发作的喘息、咳嗽、气促、胸闷,常在夜间和(或)凌晨发作或加剧。呼吸道症状的具体表现形式和严重程度具有随时间而变化的特点,并常伴有可逆的呼气气流受限。其主要病理生理机制是气道慢性炎症和气道重塑,目前哮喘的发病机制尚未完全明确。哮喘的长期治疗方案首选吸入糖皮质激素(inhaled corticosteroid, ICS)的方法,但是长期使用糖皮质激素具有抑制生长发育、降低机体免疫力、引起骨质疏松和库欣综合征等不良反应,Kelly等<sup>[5]</sup>在1993—1995年就哮喘治疗的疗效及安全性进行了一项双盲、安慰剂对照试验,结果表明,接受糖皮质激素治疗的儿童,成年后平均身高较对照组低1.2 cm。而且,ICS只是对症治疗方法,一部分哮喘患者即使使用ICS仍然不能完全控制哮喘症状,或者需要较大剂量ICS才能维持良好控制,一旦减量就会出现复发。鉴于使用ICS的这些弊端,研究哮喘的发病机制,寻找其他有效而不良反应少的药物仍然非常重要。

## 3 儿童维生素D缺乏的流行病学研究现状及其与哮喘的相关性

目前,全球人群普遍存在维生素D水平低下的问题。中国国家营养和健康调查(Chinese National Nutrition and Health Survey, CNHS)将血清25(OH)D

浓度<50 nmol/L定义为维生素D缺乏,<25 nmol/L为维生素D严重缺乏。对1.5万名儿童和青少年进行了血清维生素D[25(OH)D]的检测,最终纳入14 473病例进行分析,其平均血清25(OH)D浓度为48.2(35.4~63.4) nmol/L,维生素D缺乏患病率为53.2%<sup>[6]</sup>。毛春婷等<sup>[7]</sup>调查了中国南京市及周边地区2 266名0~16岁儿童血清维生素D水平,结果显示,其临床缺乏(29.70%)和不足(56.71%)率达86.41%。在哮喘患儿中这一现象更加显著,多项研究表明哮喘儿童的血清维生素D水平明显低于正常儿童<sup>[8-9]</sup>,维生素D水平与哮喘的严重程度及急性发作频率等存在相关性,有研究调查发现,儿童早期血清25(OH)D缺乏与持续性哮喘风险增加有关,同时与湿疹、过敏存在正相关性<sup>[10]</sup>。一项关于维生素D缺乏与哮喘诊断关系的系统回顾纳入了3项大规模的队列研究,分别对989、372、3 323名儿童进行8、5、6年的随访研究,其中前两项研究结果表明,儿童时期较低的维生素D水平与哮喘的发病有关,而第三项研究发现,儿童时期维生素D<sub>2</sub>或D<sub>3</sub>水平与哮喘的发病均无关联<sup>[11]</sup>。综上所述,目前大部分研究表明,维生素D的不足或缺乏与儿童哮喘的发生具有相关性。

## 4 维生素D影响哮喘的可能机制

VDR在大部分免疫器官及组织中均有表达,如T细胞、B细胞、巨噬细胞和树突状细胞(dendritic cell, DC)等<sup>[12-13]</sup>,在局部1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>的介导下,免疫细胞与各种生物活性因子相互作用,可能对哮喘的免疫调节起重要作用<sup>[14]</sup>。

### 4.1 维生素D作用于Th2介导的哮喘

在T细胞受体(T cell receptor, TCR)受到不同细胞因子及环境刺激后,原始CD4<sup>+</sup>T细胞分化成不同的细胞亚群,包括Th1、Th2、Th9、Th17以及调节性T淋巴细胞(regulatory T cells, Treg)。Th2介导的B细胞分泌IgE,活化肥大细胞脱颗粒,是哮喘的主要发病机制,其分泌的细胞因子IL-4、IL-5和IL-13参与了疾病的发生发展。各类细胞因子产生不同的病理生理作用,如IL-4促进过敏和IgE的产生,IL-5延长嗜酸性粒细胞寿命,IL-13对肺部产生多种作用,包括引起AHR和气道重塑<sup>[15]</sup>,研究表明,在体外分化的过程中,1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>可以抑制初始Th2细胞释放IL-4<sup>[16]</sup>;在体外实验中,1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>增加了IL-10的表达<sup>[17]</sup>,减少了外周血B细胞IgE的释放,使细胞向具有调节作用的表型分化<sup>[18]</sup>。多项研究表

明血清 25(OH)D 水平与总 Ig E 呈负相关<sup>[19-20]</sup>。

Th2 介导哮喘的另一个方式是嗜酸性粒细胞诱导的炎症通路,嗜酸性粒细胞分泌促炎细胞因子、趋化因子、白三烯和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP),这些炎症因子是导致哮喘发作的重要因素。有研究表明补充维生素 D 可以减轻非特异性哮喘合并严重嗜酸性粒细胞气道炎症患者的气道炎症<sup>[21]</sup>。维生素 D 缺乏的哮喘模型大鼠支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中嗜酸性粒细胞计数明显增多<sup>[22]</sup>,卵白蛋白(ovalbumin, OVA)致敏小鼠局部应用 1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>后, BALF 中嗜酸性粒细胞计数明显减少<sup>[23]</sup>。另外有研究表明 1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>可通过上调嗜酸性粒细胞上 CXCR4 趋化性细胞因子受体 4(CXCR4)的表达,使嗜酸性粒细胞转移至非炎症部位<sup>[24]</sup>。

#### 4.2 维生素 D 作用于 Treg 细胞

调节性 T 淋巴细胞在抑制过度免疫反应中发挥着关键作用,但有研究发现在哮喘患者中 Treg 细胞群受损,并且 Treg 细胞群受损与血清维生素 D 水平低下直接相关<sup>[25]</sup>。越来越多的研究表明, Treg 细胞分化不足和功能缺陷是导致 Th2 反应增强和哮喘发病的关键原因<sup>[26]</sup>。在给予局部 1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>治疗或紫外线 B(UVB)辐射的小鼠中, CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg 细胞明显增加,并且其体内外的免疫抑制作用较对照组小鼠更强<sup>[27]</sup>。在接受特异性免疫治疗的人群中,血清 25(OH)D 与 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg 细胞高表达的逆转录因子 FoxP3 的表达呈正相关<sup>[28-29]</sup>,用 1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>处理 CD4<sup>+</sup> T 细胞可增加 IL-10<sup>+</sup>T 细胞和 FoxP3<sup>+</sup>T 细胞的比例。

严重耐药哮喘患儿的 BALF 中抗炎细胞因子 IL-10 水平降低<sup>[30]</sup>。有研究发现血清 25(OH)D 与 IL-10 水平呈正相关<sup>[31]</sup>。Ramos-Martinez 等<sup>[32]</sup>研究发现,在哮喘正规治疗的同时加用维生素 D 治疗,血清 IL-10 水平较对照组显著增高。此外,在小鼠和人 CD4<sup>+</sup> T 细胞培养中, 1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>均上调了它们 IL-10 的基因和蛋白表达水平<sup>[33-35]</sup>,提示维生素 D 可能有促进 IL-10 分泌的作用。

1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>能促进髓样 DC 产生 Treg 细胞趋化因子 CCL22,增加 Treg 细胞的活化<sup>[36]</sup>。

#### 4.3 维生素 D 作用于 Th17 细胞介导的哮喘

许多患有重度哮喘并对激素抵抗的患者属于中性粒细胞类型哮喘,这种类型与 IL-17A 水平升高有关<sup>[37-38]</sup>。IL-17A 在抗细菌和真菌黏膜感染方面起着关键作用,但较高水平的 IL-17A 与哮喘等免疫介

导的疾病有关。IL-17A 通过促进 AHR、气道重塑和中性粒细胞及促炎性细胞因子的产生而导致哮喘加重<sup>[39]</sup>。Nanzer 等<sup>[40]</sup>研究发现,地塞米松不能抑制体外培养的哮喘患者的单核细胞分泌 IL-17A,但是加入维生素 D 可以显著减少 IL-17A 和 IL-22。免疫细胞对糖皮质激素无应答的其他可能机制包括非配体结合性糖皮质激素受体β亚型(GRβ)的表达增加,组蛋白乙酰化改变和/或维生素 D 缺乏<sup>[41]</sup>。

Mann 等<sup>[42]</sup>研究发现,当 DC 经地塞米松处理后, 1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>可抑制城市空气颗粒诱导的 DC 活化及 IL-17 的产生,同时不影响抗炎因子 IL-10 的合成。通过小鼠模型及人的研究均表明, 1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>通过作用于 VDR 通路减少 IL-17A 的产生<sup>[23, 43-46]</sup>,并且证明了在重症哮喘患者体内 1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>可以抑制 IL-17A 的产生<sup>[46]</sup>。有文献表明 IL-22 可以抑制哮喘患者体内 INF-γ 诱导的肺部炎症<sup>[47]</sup>。

经 1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>处理的小鼠,其 CD4<sup>+</sup> T 细胞的转录组分析显示,除 IL-17A 和 IL-22 外, TH17 相关基因如 IL-23R、IL-17F 和主转录因子 RORγt 的 mRNA 表达均降低<sup>[35]</sup>。1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>减少 TH17 细胞数量的机制之一是通过限制转录因子 RORγt、Runt 相关转录因子 1(Runt-related transcription factor 1, RUNX1)、活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T cell, NFAT)以及细胞因子 IL-6 的表达,这些因子参与并促进 TH17 细胞的分化和稳定性<sup>[48-49]</sup>。

#### 4.4 维生素 D 影响糖皮质激素的敏感性

在一项成人哮喘体外试验中,低维生素 D 水平与糖皮质激素反应性降低有关<sup>[50]</sup>。在另一项研究中,哮喘儿童血清维生素 D 水平与每日吸入皮质类固醇剂量呈显著负相关,但在成人试验中无明显相关性<sup>[51]</sup>。Xystrakis 等<sup>[52]</sup>研究表明,在体外地塞米松作用的情况下,激素敏感型哮喘患者和健康对照组外周血 CD4<sup>+</sup> T 细胞分泌的抗炎因子 IL-10 水平均明显升高,而激素抵抗型哮喘患者细胞的 IL-10 水平无明显升高。在培养基中添加 1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>,或连续 7 d 每天加用 0.5 g 1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>,可恢复地塞米松对 IL-10 的诱导作用,其机制可能是 1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>可以减少地塞米松对糖皮质激素受体的抑制作用<sup>[52]</sup>。

#### 4.5 维生素 D 减少呼吸道感染

呼吸道感染是诱发哮喘的重要因素,维生素 D 可以抑制病毒复制、减轻炎症反应,从而减少呼吸道感染。有研究表明维生素 D 的摄入降低了急性呼吸道感染引起的哮喘急性发作率<sup>[53]</sup>。Hansdotir 等<sup>[54]</sup>研究发现,维生素 D 可以诱导气道上皮细胞产

生核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)抑制剂 $\alpha$ (I $\kappa$ B $\alpha$ ), I $\kappa$ B $\alpha$ 可以通过抑制NF- $\kappa$ B,减少呼吸道合胞病毒感染引起的IFN- $\gamma$ 和CXCL10的产生,从而减轻炎症反应。维生素D还可以抑制鼻病毒的复制与释放,促进鼻病毒诱导产生干扰素刺激基因及抗菌肽<sup>[55]</sup>。Urashima等<sup>[56]</sup>研究发现,每日口服1 200 U维生素D 2个月后,可减少冬季甲型流感的发病率,并且显著减少哮喘患儿的哮喘发作。

#### 4.6 维生素D作用于气道重塑

气道重塑是在哮喘进展中,气道在慢性炎症的刺激下,出现上皮细胞损伤、上皮细胞下的增厚和纤维化、杯状细胞增生和气道平滑肌(airway smooth muscle, ASM)细胞增生和肥大、新生血管形成等一系列病理生理变化,主要表现为不可逆转的肺功能损害,目前尚无有效的控制方法<sup>[57]</sup>。许多研究证实NF- $\kappa$ B在哮喘患者中被过度激活,并且参与气道重塑的过程,如调节细胞外基质重塑、ASM细胞表型和胶原合成等,在哮喘小鼠模型中,维生素D治疗减少了OVA诱导的气道重塑,减轻了气道的结构改变,包括上皮下胶原沉积、杯状细胞增生和气道平滑肌质量增加,抑制NF- $\kappa$ B p65的核转位,同时通过诱导增加I $\kappa$ B $\alpha$  mRNA水平和减少I $\kappa$ B $\alpha$ 磷酸化以增加I $\kappa$ B $\alpha$ 蛋白水平<sup>[58]</sup>。Gupta等<sup>[59]</sup>研究发现哮喘患儿低水平血清维生素D与ASM质量(即ASM细胞的增生与肥大)增加存在相关性,在体外人气道平滑肌培养基中加入1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>,可通过抑制视网膜母细胞瘤蛋白(Rb)和细胞周期监测点激酶1(Chk1)的磷酸化,从而减少血小板源生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)诱导的平滑肌细胞增殖<sup>[60]</sup>。解整合素-金属蛋白酶33(adistintegrin and metalloproteinase 33, ADAM33)和基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)在气道重塑中发挥重要作用,1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>可显著下调致敏人气道平滑肌细胞(human airway smooth muscle cell, HASMC)上MMP9和ADAM33的表达及其mRNA水平,并有效抑制HASMC的增殖<sup>[61]</sup>。

#### 5 维生素D补充治疗对哮喘的影响

在常规治疗方案上加用维生素D可以显著改善肺功能,减少哮喘急性发作次数,减轻疾病严重程度、减少糖皮质激素的使用<sup>[62-64]</sup>。临床研究表明维生素D辅助脱敏治疗比单纯脱敏治疗具有更低的哮喘症状评分<sup>[62]</sup>。Yadav等<sup>[63]</sup>研究发现给中-重度支气管哮喘儿童在常规治疗基础上每月补充60 000 U

维生素D<sub>3</sub>,6个月后哮喘急性发作次数显著减少,呼气峰流速显著增加,激素使用量和急诊就诊率显著减少。Tachimoto等<sup>[65]</sup>在一个随机对照试验中发现,每天口服800 U维生素D补充2个月后,根据全球哮喘防治倡议(GINA)指南及儿童哮喘控制测试(childhood asthma control test, CACT)评估的哮喘控制水平显著改善,而且在停止补充维生素D 4个月后,这种效果仍然存在。有研究进行meta分析发现补充维生素D总体上降低了需要使用糖皮质激素全身治疗患者的哮喘急性发作频率<sup>[64]</sup>。Hibbs等<sup>[66]</sup>在一项随机临床试验中发现,早产儿每天持续补充400 U维生素D,可以降低12月龄时复发性喘息的发生风险。Kerley等<sup>[67]</sup>一项双盲随机对照试验发现,每天口服2 000 U维生素D,补充15周后,因为哮喘请假的时间减少。

#### 6 结 论

多项流行病学研究表明,维生素D不足和缺乏在许多国家与地区均普遍,维生素D缺乏与哮喘等其他免疫性疾病存在关联。多项体外和体内研究表明维生素D可能参与哮喘的发病机制并影响哮喘的治疗效果。维生素D还可以改善哮喘儿童对糖皮质激素的反应性,减少控制哮喘所需糖皮质激素的剂量,从而减少糖皮质激素的不良反应,维生素D还可能辅助其他的哮喘治疗措施,如过敏原免疫疗法等。但也有一些临床试验表明,补充维生素D对改善哮喘患儿的症状或哮喘发作无明显作用。导致临床结果不一致的原因可能与维生素D补充剂量、研究样本量、研究地点的纬度及人种等不同有关。

#### 7 展 望

维生素D缺乏与儿童支气管哮喘的关系仍需要更多基础机制及临床应用等方面的研究。维生素D补充治疗在轻型、重型及激素抵抗型等不同哮喘表型中疗效不同,其参与免疫调节、对激素的反应性及气道重塑等。维生素D补充治疗的剂量、疗程及不良反应监测等都需要更严谨、更多样本的前瞻性研究来进一步确定。

#### [参考文献]

- [1] CHRISTAKOS S, LI S, CRUZ J D L, et al. New developments in our understanding of vitamin metabolism, action and treatment[J]. *Metabolism*, 2019, 98(1): 112-120
- [2] 郑双双,詹建英,朱冰泉,等. 中国儿童维生素D营养状况流行病学研究进展[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(3):

- 232-234
- [3] HOSSEIN - NEZHAD A, HOLICK M F. Vitamin D for health: a global perspective[J]. Mayo Clin Proc, 2013, 88(7): 720-755
- [4] MANN E H, CHAMBERS E S, PFEFFER P E, et al. Immunoregulatory mechanisms of vitamin D relevant to respiratory health and asthma[J]. Ann N Y Acad Sci, 2014, 1317(1): 57-69
- [5] KELLY H W, STERNBERG A L, LESCHER R, et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height[J]. N Engl J Med, 2012, 367(10): 904-912
- [6] HU Y, CHEN J, WANG R, et al. Vitamin D nutritional status and its related factors for Chinese children and adolescents in 2010-2012[J]. Nutrients, 2017, 9(9): 1024
- [7] 毛春婷, 施圣云, 张阳, 等. 2 266例0~16岁儿童维生素D营养状况调查与分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2014, 22(11): 1188-1191
- [8] BENER A, EHLAYEL M S, BENER H Z, et al. The impact of vitamin D deficiency on asthma, allergic rhinitis and wheezing in children: an emerging public health problem[J]. J Family Community Med, 2014, 21(3): 154-161
- [9] CHECKLEY W, ROBINSON C L, BAUMANN L M, et al. 25-hydroxy vitamin D levels are associated with childhood asthma in a population-based study in Peru[J]. Clin Exp Allergy, 2015, 45(1): 273-282
- [10] HOLLAMS E M, TEO S M, KUSEL M, et al. Vitamin D over the first decade and susceptibility to childhood allergy and asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 139(2): 472-481
- [11] RAJABBIK M H, LOTFI T, ALKHALED L, et al. Association between low vitamin D levels and the diagnosis of asthma in children: a systematic review of cohort studies[J]. Allergy Asthma Cl Im, 2014, 10(1): 31-31
- [12] SCHEDEL M, JIA Y, MICHEL S, et al. 1, 25D3 prevents CD8 (+) Tc2 skewing and asthma development through VDR binding changes to the Cyp11a1 promoter[J]. Nat Commun, 2016, 7: 10213
- [13] BOOTH D R, DING N, PARNELL G P, et al. Cistronic and genetic evidence that the vitamin D receptor mediates susceptibility to latitude-dependent autoimmune diseases[J]. Genes Immun, 2016, 17(4): 213-219
- [14] VANHERWEGEN A S, GYSEMANS C, MATHIEU C. Regulation of immune function by vitamin D and its use in diseases of immunity[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2017, 46(4): 1061-1094
- [15] WILLS-KARP M, LUYIMBAZI J, XU X, et al. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma[J]. Science, 1998, 282(5397): 2258-2261
- [16] STAEVA - VIEIRA T P, FREEDMAN L P. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits IFN-gamma and IL-4 levels during *in vitro* polarization of primary murine CD4+T cells[J]. J Immunol, 2002, 168(3): 1181-1189
- [17] HEINE G, NIESNER U, CHANG H D, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D(3) promotes IL-10 production in human B cells[J]. Eur J Immunol, 2008, 38(8): 2210-2218
- [18] HARTMANN B, HEINE G, BABINA M, et al. Targeting the vitamin D receptor inhibits the B cell-dependent allergic immune response[J]. Allergy, 2011, 66(4): 540-548
- [19] 王晓静, 刘燕春, 孔继昌, 等. 血清25-羟维生素D及总IgE水平与儿童哮喘急性发作的严重程度的关系[J]. 中国医药导报, 2016, 13(29): 63-66
- [20] KANG Q, ZHANG X, LIU S, et al. Correlation between the vitamin D levels and asthma attacks in children: Evaluation of the effects of combination therapy of atomization inhalation of budesonide, albuterol and vitamin D supplementation on asthmatic patients[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(1): 727-732
- [21] DE GROOT J C, VAN ROON E N, STORM H, et al. Vitamin D reduces eosinophilic airway inflammation in non-atopic asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 135(3): 670-675
- [22] 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
- [23] 郭欣, 洪建国, 周小建. 细菌溶解产物和1, 25-二羟维生素D3对支气管哮喘小鼠呼吸道炎症的影响[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(12): 936-939
- [24] HIRAGUCHI Y, TANIDA H, SUGIMOTO M, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 upregulates functional C-x-C chemokine receptor type 4 expression in human eosinophils[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2012, 158(Suppl.1): 51-57
- [25] CHARY A V, HEMALATHA R, MURALI M V, et al. Association of T-regulatory cells and CD23/CD21 expression with vitamin D in children with asthma[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2016, 116(5): 447-454 e442
- [26] ZHAO S T, WANG C Z. Regulatory T cells and asthma[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2018, 19(9): 663-673
- [27] FARIAS A S, SPAGNOL G S, BORDEAUX-REGO P, et al. Vitamin D3 induces IDO+tolerogenic DCs and enhances Treg, reducing the severity of EAE[J]. CNS Neurosci Ther, 2013, 19(4): 269-277
- [28] MAJAK P, JERZYNSKA J, SMEJDA K, et al. Correlation of vitamin D with Foxp3 induction and steroid-sparing effect of immunotherapy in asthmatic children[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2012, 109(5): 329-335
- [29] MAALMI H, BERRAIES A, TANGOUR E, et al. The impact of vitamin D deficiency on immune T cells in asthmatic children: a case-control study[J]. J Asthma Aller-

- gy,2012,5(5):11-19
- [30] GUPTA A, DIMELOE S, RICHARDS D F, et al. Defective IL-10 expression and *in vitro* steroid-induced IL-17A in paediatric severe therapy-resistant asthma[J]. Thorax, 2014,69(6):508-515
- [31] CHEN Y, XU T. Association of vitamin D receptor expression with inflammatory changes and prognosis of asthma [J]. Exp Ther Med,2018,16(6):5096-5102
- [32] RAMOS-MARTINEZ E, LOPEZ-VANCELL M R, FERNANDEZ DE CORDOVA-AGUIRRE J C, et al. Reduction of respiratory infections in asthma patients supplemented with vitamin D is related to increased serum IL-10 and IFN $\gamma$  levels and cathelicidin expression [J]. Cytokine,2018,108:239-246
- [33] URRY Z, CHAMBERS E S, XYSTRAKIS E, et al. The role of 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and cytokines in the promotion of distinct Foxp3<sup>+</sup> and IL-10<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T cells [J]. Eur J Immunol,2012,42(10):2697-2708
- [34] ZHANG H, YANG N, WANG T, et al. Vitamin D reduces inflammatory response in asthmatic mice through HMGB1/TLR4/NF $\kappa$ B signaling pathway [J]. Mol Med Rep,2018,17(2):2915-2920
- [35] PALMER M T, LEE Y K, MAYNARD C L, et al. Lineage-specific effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on the development of effector CD4 T cells [J]. J Biol Chem,2011,286(2):997-1004
- [36] PENNA G, AMUCHASTEGUI S, GIARRATANA N, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> selectively modulates tolerogenic properties in myeloid but not plasmacytoid dendritic cells [J]. J Immunol,2007,178(1):145-153
- [37] HASEGAWA T, UGA H, MORI A, et al. Increased serum IL-17A and Th2 cytokine levels in patients with severe uncontrolled asthma [J]. Eur Cytokine Netw, 2017, 28(1):8-18
- [38] DIMITROVA D, YOUROUKOVA V, IVANOVA-TODOROVA E, et al. Serum levels of IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 and IL-17A in pre-defined groups of adult patients with moderate and severe bronchial asthma [J]. Respir Med, 2019,154:144-154
- [39] ZHAO J, LLOYD C M, NOBLE A. Th17 responses in chronic allergic airway inflammation abrogate regulatory T-cell-mediated tolerance and contribute to airway remodeling [J]. Mucosal Immunol,2013,6(2):335-346
- [40] NANZER A M, CHAMBERS E S, RYANNA K, et al. Enhanced production of IL-17A in patients with severe asthma is inhibited by 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in a glucocorticoid-independent fashion [J]. J Allergy Clin Immunol,2013,132(2):297-304 e293
- [41] BARNES P J, ADCOCK I M. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases [J]. Lancet, 2009, 373(9678):1905-1917
- [42] MANN E H, HO T R, PFEFFER P E, et al. Vitamin D counteracts an IL-23-dependent IL-17A(+)IFN- $\gamma$ (+) response driven by urban particulate matter [J]. Am J Respir Cell Mol Biol,2017,57(3):355-366
- [43] QIU Y Y, ZHOU X Y, QIAN X F, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> reduces mouse airway inflammation of neutrophilic asthma by transcriptional modulation of interleukin-17A [J]. Am J Transl Res,2017,9(12):5411-5421
- [44] VAN H P, ASMAWIDJAJA P S, DAVELAAR N, et al. Vitamin D suppresses the pathogenic behaviour of primary Th17 cells from patients with early rheumatoid arthritis [J]. Ann Rheum Dis,2011,70(2):A47-A47
- [45] HAMZAOUI A, BERRAIES A, HAMDI B, et al. Vitamin D reduces the differentiation and expansion of Th17 cells in young asthmatic children [J]. Immunobiology, 2014, 219(11):873-879
- [46] FLETCHER J M, LONERGAN R, COSTELLOE L, et al. CD39 + Foxp3 + regulatory T cells suppress pathogenic Th17 cells and are impaired in multiple sclerosis [J]. J Immunol,2009,183(11):7602-7610
- [47] PENNINO D, BHAVSAR P K, EFFNER R, et al. IL-22 suppresses IFN- $\gamma$ -mediated lung inflammation in asthmatic patients [J]. J Allergy Clin Immunol,2013,131(2):562-570
- [48] ZHANG H, SHIH D Q, ZHANG X. Mechanisms underlying effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on the Th17 cells [J]. Eur J Microbiol Immunol(Bp),2013,3(4):237-240
- [49] JOSHI S, PANTALENA L C, LIU X K, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of interleukin-17A [J]. Mol Cell Biol,2011,31(17):3653-3669
- [50] SUTHERLAND E R, GOLEVA E, JACKSON L P, et al. Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma [J]. Am J Respir Crit Care Med,2010,181(7):699-704
- [51] GOLEVA E, SEARING D A, JACKSON L P, et al. Steroid requirements and immune associations with vitamin D are stronger in children than adults with asthma [J]. J Allergy Clin Immunol,2012,129(5):1243-1251
- [52] XYSTRAKIS E, KUSUMAKAR S, BOSWELL S, et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients [J]. J Clin Invest,2006,116(1):146-155
- [53] 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

[54] HANSDOTTIR S, MONICK M M, LOVAN N, et al. Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF-kappaB-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state [J]. *J Immunol*, 2010, 184(2): 965-974

[55] TELCIAN A G, ZDRENGHEA M T, EDWARDS M R, et al. Vitamin D increases the antiviral activity of bronchial epithelial cells *in vitro* [J]. *Antiviral Res*, 2017, 137: 93-101

[56] URASHIMA M, SEGAWA T, OKAZAKI M, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren [J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 91(5): 1255-1260

[57] DURRANI S R, VISWANATHAN R K, BUSSE W W. What effect does asthma treatment have on airway remodeling? Current perspectives [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128(3): 439-448

[58] LAI G, WU C, HONG J, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D (3)(1, 25-(OH)(2)D(3)) attenuates airway remodeling in a murine model of chronic asthma [J]. *J Asthma*, 2013, 50(2): 133-140

[59] GUPTA A, SJOUKES A, RICHARDS D, et al. Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with asthma [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(12): 1342-1349

[60] DAMERA G, FOGLE H W, LIM P, et al. Vitamin D inhibits growth of human airway smooth muscle cells through growth factor-induced phosphorylation of retinoblastoma protein and checkpoint kinase 1 [J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 158(6): 1429-1441

[61] SONG Y, QI H, WU C. Effect of 1, 25-(OH)2D3(a vitamin D analogue) on passively sensitized human airway smooth muscle cells [J]. *Respirology*, 2007, 12(4): 486-494

[62] BARIS S, KIYKIM A, OZEN A, et al. Vitamin D as an adjunct to subcutaneous allergen immunotherapy in asthmatic children sensitized to house dust mite [J]. *Allergy*, 2014, 69(2): 246-253

[63] YADAV M, MITTAL K. Effect of vitamin D supplementation on moderate to severe bronchial asthma [J]. *Indian J Pediatr*, 2014, 81(7): 650-654

[64] JOLLIFFE D A, GREENBERG L, HOOPER R L, et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data [J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(11): 881-890

[65] TACHIMOTO H, MEZAWA H, SEGAWA T, et al. Improved control of childhood asthma with low-dose, short-term vitamin D supplementation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Allergy*, 2016, 71(7): 1001-1009

[66] HIBBS A M, ROSS K, KERNS L A, et al. Effect of vitamin D supplementation on recurrent wheezing in black infants who were born preterm: the D-wheeze randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2018, 319(20): 2086-2094

[67] KERLEY C P, HUTCHINSON K, CORMICAN L, et al. Vitamin D3 for uncontrolled childhood asthma: A pilot study [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2016, 27(4): 404-412

[收稿日期] 2019-08-12

(上接第446页)  
673-684

[17] JIANG W, WU C, XIANG J, et al. Dynamic neuromagnetic network changes of seizure termination in absence epilepsy: a magnetoencephalography study [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 703

[18] DOUW L, DE GROOT M, VAN DELLEN E, et al. Functional connectivity is a sensitive predictor of epilepsy diagnosis after the first seizure [J]. *PLoS One*, 2010, 5(5): e10839

[19] STAM C J, JONES B F, MANSHANDEN I, et al. Magnetoencephalographic evaluation of resting-state functional connectivity in Alzheimer's disease [J]. *Neuroimage*, 2006, 32(3): 1335-1344

[20] BOSBOOM J, STOFFERS D, WOLTERS E C, et al. MEG resting state functional connectivity in Parkinson's disease related dementia [J]. *J Neural Transm*, 2009, 116(2): 193-202

[21] BAI X, GUO J, KILLORY B, et al. Resting functional connectivity between the hemispheres in childhood absence epilepsy [J]. *Neurology*, 2011, 76(23): 1960-1967

[收稿日期] 2019-08-28