

维生素 D 干预对支气管哮喘患儿影响的可能作用机制

蔡金龙 综述, 曲书强 审校

哈尔滨医科大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨 150000

摘要: 维生素 D 缺乏易引起哮喘患儿喘息发作, 并且发现血浆维生素 D 水平与肺功能成正相关, 人们开始研究补充维生素 D 对哮喘患儿的影响, 尤其免疫调节, 炎症反应, 气道重塑。现对维生素 D 干预对哮喘患儿影响的可能作用机制作一综述。

关键词: 维生素 D; 支气管哮喘; 作用机制

中图分类号: R725.6 **文献标识码:** B **文章编号:** 1008-6579(2014)04-0390-03 **doi:** 10.11852/zgetbjzz2014-22-04-16

目前儿童支气管哮喘的发病机制尚未清楚, 临床治疗以控制症状和减少发作次数为主, 随着反复喘息, 气道重构加重。而大部分药物如激素, 对于减轻或者改善气道重塑作用不大^[1]。随着人们对 1, 25-(OH)₂D₃ 的结构与功能的深入研究, 并发现血清维生素 D 水平与哮喘发病有关^[2], 并且血清维生素 D 水平越低, 哮喘症状越倾向于严重, 喘息症状越易反复, 因此很多人在研究补充维生素 D 对哮喘患儿的症状及病理生理影响, 现对维生素 D 干预对哮喘患儿影响的可能作用机制作一综述。

1 维生素 D 作用的基本途径

非基因途径: 维生素 D 与细胞膜表面的维生素 D 受体结合后, 产生第二信号信使如: 环磷腺苷, 磷脂酶 A₂, 磷脂酶 C, 蛋白激酶 C, 磷脂酰肌醇。第二信使通过各种途径引起十二指肠吸收钙离子, 氯离子通道开放, 胰腺细胞分泌胰岛素, 血管平滑肌平移^[3]。基因途径: 维生素 D 进入细胞核与细胞核内维生素 D 受体结合形成复合物, 结合到 DNA 序列上的维生素 D 受体结合因子, 促进或者抑制基因表达或者转录。

2 维生素 D 缺乏促进哮喘发生

很多研究证实: 维生素 D 缺乏促进哮喘发生。A Gupta 等^[4]通过测量哮喘患儿、正常儿童的血浆中维生素 D 水平, 发现哮喘患儿血清中维生素 D 水平明显低于正常儿童。而且部分哮喘患儿血浆维生素 D 含量低于 50nmol/L。对于这些哮喘患儿进行支气管气道活检显示: 血浆中维生素 D 水平与平均体积的气道平滑肌细胞数关系不大, 而与气道重塑指标如: 网状基质厚度, 上皮细胞脱落数, 气道平滑肌细胞增殖有关。这项研究暗示: 维生素 D 缺乏有

助于气道重塑。洪建国等^[5]给予生后小鼠补充维生素 D, 并且同时用卵清蛋白建立哮喘模型, 然后测定肺泡灌洗液及做肺组织病理, 发现: 补充维生素 D 组比低剂量维生素 D 组和对照组的肺泡灌洗液中细胞总数及嗜酸细胞、肺组织病理改变程度轻。从这些研究中可以推测: 维生素 D 缺乏可以促进哮喘发生。

3 维生素 D 干预对哮喘影响的潜在作用机制

许多体外实验提出: 维生素 D 干预可以改善哮喘患儿的喘息症状的可能的作用机制。尤其注重维生素 D 对激素抵抗、气道重塑、炎症反应的影响。现把可能的作用机制整理如下:

3.1 维生素 D 调节免疫细胞 IL-10 是一个关键的免疫抑制因子, 它可以调节淋巴细胞和单核细胞对激素的敏感性。一项关于激素敏感和激素抵抗的哮喘患者研究显示: 用地塞米松治疗可以诱发 CD₄⁺T 细胞产生 IL-10, 而激素敏感性患者产生 IL-10 的水平明显高于激素不敏感患者的水平, 支持 IL-10 在哮喘患者中的重要作用, 张玉彩等^[6]研究哮喘儿血清 1, 25-(OH)₂D₃ 与 IL-10 水平及肺功的相关性的实验中, 发现哮喘患儿的 IL-10 水平较健康儿童低, 也说明 IL-10 在哮喘患者中的有着重要的作用, 在一项体外实验中, 从哮喘患者中分离的外周单核细胞, 分别给予地塞米松或者地塞米松加维生素 D, 通过测定促蛋白激酶磷酸酶的 mRNA 和 IL-10 的基因表达来评价激素的调节作用、抗炎作用及免疫抑制作用^[7]。结果显示: 给予激素加维生素 D 组比只用地塞米松组 IL-10 及促蛋白激酶磷酸酶的 mRNA 高表达^[7]。这些数据显示: 维生素 D 可以通过 IL-10 来增加激素的免疫抑制作用。进一步可以推测出: 激素不敏感患者可以通过补充维生素 D 调节 CD₄⁺T 细胞产生 IL-10, 进一步增加免疫抑制作用。周新等^[8]研究维生素 D 对哮喘大鼠调节性 T

【作者简介】 蔡金龙(1986-), 男, 山东人, 在读硕士研究生, 主要研究方向为小儿呼吸系统疾病。

【通信作者】 曲书强, E-mail: qsq1962@aliyun.com

淋巴细胞的影响的实验中,分组为单独给予地塞米松组,地塞米松加维生素 D 组,给予维生素 D 组,然后在分别测定大鼠中支气管肺泡灌洗液中 IL-10 和 IL-4 水平,肺组织中的 IL-10mRNA 和 Foxp3mRNA 表达,及外周血和脾脏单个核细胞中的 Treg 与 CD₄⁺T 细胞的比值,结果显示:维生素 D 加地塞米松组和地塞米松组明显的 IL-10 和 IL-10mRNA、Foxp3mRNA 表达增加,外周血和脾脏的 Treg 比例增高,而 IL-4 水平降低。总之,这些实验可以推测:补充维生素 D 可以增加地塞米松对哮喘患者的免疫调节作用。

另一个可能的机制是维生素 D 通过上调 Treg 细胞表达 Foxp3 有助于激素不敏感哮喘患者治疗。Foxp3 是转录因子家族中的一个成员,被认为是调节性 T 细胞(Treg)的标志性分子。Foxp3 作为一个转录调控因子,通过直接调控多种基因来调节 Treg 的活性。P Majak 等^[9]研究显示:血浆维生素 D 水平与 Foxp3 产生有一定关系。并且上面提到的周新等^[8]的研究,补充维生素 D 后,外周血和脾脏的 Treg 比例增高及 Foxp3mRNA 表达增加,从这些数据可以推测:维生素 D 缺乏可以阻止 T 细胞(Treg)表达 Foxp3,减少 IL-10 水平,进一步减轻激素的抗炎效应。从 IL-10 与维生素 D、激素敏感性之间关系,可以得出维生素 D 缺乏者可以减少免疫系统产生能分泌 IL-10 的 T 细胞,进一步减轻细胞对激素的敏感性。

3.2 维生素 D 抑制平滑肌细胞增殖,气道重塑与炎症反应 现在认为气道平滑肌细胞(ASMCs)增殖是气道重塑的重要结构基础,ASMCs 是平滑肌层主要组成部分,作为气道重塑的关键参与细胞及效应细胞,并且维生素 D 可以抑制平滑肌细胞增殖^[1]。一项关于人气道平滑肌细胞的体外实验中,哮喘患者的平滑肌细胞比正常人的平滑肌细胞明显增多,给予补充维生素 D 的哮喘患者的平滑肌细胞数比哮喘患者的平滑肌数少^[10]。另一项关于人气道平滑肌细胞体外实验发现,哮喘患者的平滑肌细胞处于细胞周期的 S 期是正常人的 2 倍,宋颖芳等^[10]研究维生素 D 抑制被动致敏的人气道平滑肌细胞的增殖实验中得到:维生素 D 可以明显抑制人平滑肌细胞由 G0/G1 向 S 期的转化。

除了影响平滑肌细胞的细胞周期,维生素 D 也可以调节人气道平滑肌细胞与气道重塑有关的基因转录。哮喘者的气道平滑肌细胞比正常人的及维生素 D 补充者有较高的 MMP9 和 ADAM33 表达^[11-12]。因为 ADAM33 蛋白表达与气道重塑关

系^[12],维生素 D 可以减少 ADAM33 蛋白表达,进一步减轻气道重塑。宋颖芳等^[11]研究维生素 D 对慢性哮喘小鼠气道重塑中的 MMP-9 及 NF- κ B 表达实验中,得出:维生素 D 能通过抑制 NF- κ B 活化来下调哮喘肺组织中的 MMP-9 的表达,从而减轻气道重塑。

研究证实:维生素 D 可以抑制 IL-5,IL-6 和 IL-17 分泌,这些抗炎效应是通过抑制输入蛋白 3(importin α -3)表达和 RelA 从细胞质进入细胞核内的转运来调节的^[13]。输入蛋白 3 对于细胞核内 p50-RelA 复合体转运非常重要,并且 p50-RelA 复合体易导致严重的气道炎症。补充维生素 D 可以增加人气道平滑肌细胞的维生素 D 受体的表达,也可以减少 importin α -3 表达,而且减少 RelA 的转运^[13]。因此可以推测维生素 D 缺乏促进气道炎症加重,是因为不能控制 RelA 转运。总结:维生素 D 可以通过调节细胞周期及参与气道炎症有关物质的基因表达,来促进对平滑肌细胞的抑制作用和抗炎作用,从而改善哮喘的气道重塑。

3.3 维生素 D 抑制成纤维细胞分泌成纤维 在上皮细胞下面的成纤维细胞可以分泌多种细胞外基质蛋白、蛋白水解酶、蛋白酶抑制剂。研究表明:哮喘患儿气道的成纤维细胞数比正常儿童多,并且与第 1 秒用力呼气肺活量有关^[2]。在一项小鼠肺动物实验中,提示维生素 D 可以抑制 TGF- β 1 处理过的成纤维细胞的增殖及减少纤维基质蛋白的分泌。 α -SMA 是成纤维细胞和平滑肌细胞向成肌纤维细胞转化和活化的表型标志,而活化的成肌纤维细胞正是纤维化中最主要的效应细胞,因此 α -SMA 的含量还可以反应上皮纤维化的程度^[10]。有研究发现,维生素 D 能从基因及蛋白水平下调哮喘小鼠肺组织中 α -SMA 的表达,进一步佐证维生素 D 可以抑制成纤维细胞增殖,从而对哮喘气道重塑的改善作用^[10]。

3.4 维生素 D 对病毒感染导致的哮喘加重的影响

反复的哮喘加重大多认为是病毒感染引起的。当病毒感染时,人产生免疫反应如:产生转录因子,细胞因子、趋化因子,从而气道聚集炎症细胞,甚至促进哮喘急性发作。呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)是儿童时期呼吸道感染的主要病原之一,研究表明:7.2%的哮喘患儿住院跟 RSV 感染有关。一项关于气道上皮细胞的体外实验研究:先用 RSV 处理后再补充维生素 D 组的 I κ B α 的基因表达大于只用 RSV 处理组。有实验也证实:维生素 D 可以促进上皮细胞表达 I κ B α 增加,并且减

少细胞核内 Kappa β 细胞因子产生,而 Kappa β 细胞因子可以抑制 IFN- β 表达^[11]。进一步说明补充维生素 D 可以提高 I κ B α 水平,并不减少 IFN- β 的表达。因此维生素 D 再改气道重塑的同时,并没有减轻 IFN- β 的抗病毒作用。这些体外实验可以推测到:维生素 D 可以通过抑制细胞核内 Kappa β 细胞因子,从而减少 RSV 引起的炎症反应,并且不影响对病毒的清除作用。在体内维生素 D 是否也能通过上述途径对 RSV 感染起作用有待于进一步实验证实。

4 维生素 D 在治疗哮喘的可能药理作用

维生素 D 可以通过基因途径或者非基因途径,增加 CD₄⁺ T 细胞分泌 IL-10,从而促进淋巴细胞和单核细胞对激素的敏感性,可以抑制成纤维细胞增殖,并且减轻细胞外基质蛋白的分泌,可以减少气道平滑肌细胞的增殖和炎症细胞因子的分泌,也可以减轻对 RSV 病毒感染引起的炎症反应,因此补充维生素 D 对支气管哮喘患者预防急性发作及其气道重塑有重要作用。

哮喘患儿尽管给予积极的治疗方法,仍经常反复急性哮喘发作。他们可能是由于气道重塑引起不可逆性气道阻力产生。现在大部分药物如激素,主要用于控制喘息症状,对于减轻或者改善气道重塑作用不大^[2]。最新的流行病学研究表明:血清维生素 D 水平与哮喘的严重程度、气道平滑肌细胞数量、哮喘急性发作次数、激素使用量具有相关性^[14]。从体外实验可以推测出:补充维生素 D 可以减轻严重哮喘的发生,可以改善气道重塑。建议哮喘患儿特别是激素抵抗性哮喘者有必要使用适量维生素 D 作为辅助治疗手段。

参考文献

- [1] Sheharyar RD, Ravi KV, William WB. What effect does sthma treatment have on airway remodeling? Current perspectives[J]. *Journal of Allergy and Cincinal Immunology*, 2011, 128(3):439-448.
- [2] 徐祝菲,刘恩梅,邓昱.血清维生素 D 水平与儿童支气管哮喘的相关性及其可能机制[J]. *实用儿科临床杂志*, 2012, 27(9):715-717.
- [3] Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer; potential for anticancer therapeutics[J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(9):684-700.
- [4] 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, 184:1342-1349.
- [5] 张巧玲,周小建,洪建国.大鼠生命早期补充维生素 D 对气道高反应性及炎症的影响[J]. *临床儿科杂志*, 2009, 27(5):476-483.
- [6] 张玉彩,费艳,张林.哮喘儿血清 1,25-二羟维生素 D₃ 与 IL-10 水平及肺功的相关性研究[J]. *成都医学院学报*, 2013, 8(3):333-335.
- [7] Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, et al. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(5):995-1000.
- [8] 周妍,周新,王笑秋.1,25-二羟维生素 D₃ 对哮喘大鼠调节性 T 细胞和气道炎症的影响[J]. *上海交通大学学报:医学版*, 2008, 28(7):858-862.
- [9] 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, 109:329-335.
- [10] 宋颖芳,赖国祥,吴昌归,等.1,25-二羟维生素 D₃ 抑制被动致敏人气道平滑肌细胞的增殖[J]. *中国病理生理杂志*, 2011, 27(9):1828-1831.
- [11] 宋颖芳,洪景芳,赖国祥,等.1,25-二羟维生素 D₃ 对慢性哮喘小鼠气道重塑中 MMP-9 及 NF- κ B 表达的影响[J]. *中国呼吸及危重监护杂志*, 2013, 12(1):36-40.
- [12] 刘肖君,乔红梅.解整合素-金属蛋白酶 33 与哮喘发病关系研究进展[J]. *中国实用儿科杂志*, 2012, 27(3):223-225.
- [13] Tanuprly A, Gaurav KG, Devendra KA. Calcitriol decreases expression of importin α 3 and attenuates relA translocation in human bronchial amooth muscle cells[J]. *J Clin Immunol*, 2012, 32(9):1093-1103.
- [14] Bozzetto S, Carraro S, Giordano G, et al. Asthma, Allergy and respiratory infections; the vitamin D hypothesis[J]. *Allergy*, 2012, 67:10-17.

收稿日期:2013-10-25

本刊网址:www.cjchc.net

声 明

为适应我国信息化建设,扩大本刊及作者知识信息交流渠道,本刊已被 CNKI 中国期刊全文数据库收录,其作者文章著作权使用费与本刊稿酬一次性给付(已经抵扣稿件处理费),不再另付。如作者不同意文章被收录,请在来稿时向本刊声明,本刊将做适当处理。

《中国儿童保健杂志》编辑部