

维生素 D 在支气管哮喘中的研究进展

胡丽芳^{1,2} 毛伟^{2*} 王雍立³ 陈文祥³ 刘志聪²

1.浙江大学医学院,浙江杭州 310000;2.浙江大学医学院附属湖州医院呼吸与危重症医学科,浙江湖州 313000;
3.浙江大学医学院附属湖州医院骨科,浙江湖州 313000

[摘要] 支气管哮喘是一种与多种免疫细胞和细胞因子有关的慢性异质性疾病,具有不同的表型及临床特点,且对治疗反应不同。近年来有研究表明,维生素 D 作为一种类固醇激素,可在哮喘中发挥辅助治疗及预防作用。本文通过检索收集大量相关国内外文献,描述并归纳维生素 D 在过敏性哮喘、非过敏性哮喘、成人哮喘和肥胖哮喘四种哮喘临床表型中的作用机制,旨在提高临床医生对支气管哮喘的认知及为其提供新的研究方向,并为以后维生素 D 在哮喘中的功能研究提供线索。

[关键词] 哮喘;维生素 D;作用机制;研究进展

[中图分类号] R562.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-9701(2021)08-0187-06

Research progress of vitamin D in bronchial asthma

HU Lifang^{1,2} MAO Wei² WANG Yongli³ CHEN Wenxiang³ LIU Zhicong²

1.Zhejiang University of Medicine, Hangzhou 310000, China; 2.Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Huzhou Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Huzhou 313000, China; 3.Department of Orthopedics, Huzhou Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Huzhou 313000, China.

[Abstract] Bronchial asthma is a chronic heterogeneous disease related to a variety of immune cells and cytokines, which has different phenotypes, clinical characteristics and different responses to treatment. In recent years, studies have shown that vitamin D, as a steroid hormone, can play an auxiliary role in the treatment and prevention of asthma. In this paper, a large number of related literatures at home and abroad were collected, and the research progress of the mechanism of vitamin D in allergic asthma, non-allergic asthma, adult asthma and obesity asthma was described and summarized, aiming at improving clinicians' cognition of bronchial asthma and providing new treatment directions and clues for future research on the function of vitamin D in asthma.

[Key words] Asthma; Vitamin D; Mechanism of action; Research progress

支气管哮喘(bronchial asthma, BA)是一种常见的、以慢性气道炎症为特征的异质性疾病,具有可变性喘息、气促、胸闷和咳嗽的呼吸道症状病史,伴有可逆性的呼气气流受限,具有不同的表型及症状特点,且对治疗反应不同。糖皮质激素虽为哮喘一线治疗选择,但依然有部分哮喘患者存在治疗反应不佳的情况。维生素 D 作为一种具有生物活性的类固醇激素,可在哮喘中发挥辅助治疗及预防作用,对其作用机制及治疗效果的探索是许多学者所关注的兴趣点。本文将对近年来维生素 D 在过敏性哮喘、非过敏性哮喘、成人哮喘及肥胖哮喘等常见表型中预防及辅助治疗作用中的研究进行综述,以期对未来指导维生素 D 的治疗研究提供线索。

1 流行病学与概述

维生素 D 属于一种开环甾类化合物激素,饮食摄

[基金项目] 浙江省医药卫生科技计划项目(2020ZH042)

*通讯作者

入及自体皮肤合成维生素 D(D₂ 及 D₃),经维生素 D 结合蛋白转运至肝脏与肾脏,先后在 25-羟化酶、1 α -羟化酶的作用下,转化成活化形式的骨化三醇(1,25-(OH)₂D₃),通过细胞核维生素 D 受体(Nuclear vitamin D receptor, nVDR)及细胞膜维生素 D 受体(Membrane vitamin D receptor, mVDR)介导参与生理代谢活动,发挥调节骨骼生长和钙代谢及组织细胞分化的作用^[1-2]。与通过光照自体皮肤合成相比,饮食同样是维生素 D 主要来源,如儿童饮食摄入维生素 D 是神经系统与骨骼发育的必须要素,也有研究证实^[3-4],在阳光充足的热带、亚热带地区,维生素 D 缺乏普遍存在。在中国,约有 60%成年人存在维生素 D 缺乏。血清 25-羟维生素 D[25-(OH)D]是评价人体维生素 D 水平的最佳指标,针对中国成年人可划分为维生素 D 足够(≥ 50 nmol/L (20 ng/mL)、维生素 D 不足(30~49.9 nmol/L)、维生素 D 缺乏(< 30 nmol/L (12 ng/mL))^[5]。1 项美国的流行病学研究^[6]发现,维生素 D 缺乏的患病率在 2001—2006 年为 72%~76%,在 2007—2010 年下降至 64%~65%;哮喘

患病率从 8.2%(2007—2008 年)下降至 7.4%(2009—2010 年),后续分析表明二者变化呈平行关系,这一现象提示维生素 D 缺乏可能与哮喘的发生发展密切相关。

近年来研究证明,人体及绝大多数免疫细胞,包括气道上皮细胞、抗原提呈细胞及活化 B 细胞和 T 细胞等,能够表达维生素 D 代谢相关酶(1 α -羟化酶),同时表达维生素 D 受体,这促使进一步研究维生素 D 在哮喘等免疫失衡疾病的潜在作用。Rodrigues 等^[7]研究发现,过半数的哮喘患者存在维生素 D 缺乏,且在成人哮喘中,尤其是肥胖、重症哮喘及未控制哮喘患者中维生素 D 缺乏的现象更明显^[8]。有研究^[9-10]证明,维生素 D 水平低下与哮喘患者的症状评分低下、肺功能受损、气道高反应性增高及糖皮质激素敏感性下降密切相关,补充维生素 D 可减轻非过敏性哮喘患者的嗜酸性气道炎症。在儿童人群中,血清中维生素 D 水平低(<30 ng/mL)的患者往往症状更加严重,住院率、急诊就诊率更高,而给予补充维生素 D 能改善哮喘患者病情,包括症状和肺功能^[11-13]。另有研究表明,体内维生素 D 低水平孕妇的后代更易患哮喘或出现喘息症状,且维生素 D 补充剂可降低后代喘息及过敏性疾病的发生率^[14-15]。随着哮喘治疗策略的进一步发展,出现更多的治疗手段,维生素 D 在哮喘治疗中的作用也是一大研究热点。维生素 D 缺乏与哮喘的发生发展密切相关,可能导致哮喘症状进行性加重。综上所述,临床研究结果可以认为,在哮喘治疗中添加维生素 D 能改善哮喘患者的临床症状,而针对哮喘患者有效的用药方式、用药剂量仍需严格的实验进行研究。

2 维生素 D 与哮喘

维生素 D 在皮肤生成后与维生素 D 结合蛋白结合,转运至肝脏中在 25-羟化酶的催化下生成 25-(OH) D_3 ,储存在血浆及肝脏中。不同于经典的肾脏中 1 α -羟化酶的调节方式。研究证实,上皮细胞及免疫细胞同样可以表达 CYP27B1(1 α -羟化酶),在局部组织中生成活性维生素 D[1,25-(OH) $_2D_3$],其表达受到局部炎症因子(如干扰素- γ 、Toll 样受体激动剂等)的作用,但不受甲状旁腺激素、纤维生长因子-23 的调节,从而有可能在哮喘等慢性气道疾病中发挥调控作用^[6]。1,25-(OH) $_2D_3$ 通过与靶组织的核受体(nVDR)结合的基因途径及与膜受体(mVDR)结合的非基因途径发挥生物学效应。一方面维生素 D 在免疫系统中发挥抗炎和维持免疫平衡作用。维生素 D 抑制 p38-MAPK 信号通路减少 IL-6、TNF- α 分泌及上调免疫

细胞表面抗炎分子 CD200,发挥直接抗炎作用;也可以通过强化固有免疫包括抗菌蛋白生成增多、巨噬细胞及自然杀伤细胞数量增多、功能上调,抑制适应性免疫包括下调树突细胞共刺激因子及 IL-12 表达,上调 IL-10 表达促进免疫耐受效应的调节性 T 细胞(Regulatory T cells, Treg)增多来抑制 Th1 型及 Th2 型细胞免疫^[17-18]。另一方面,气道重塑是哮喘重要的病理特征,Huang 等^[19]动物实验发现,相对于对照组哮喘小鼠,维生素 D 处理的哮喘小鼠 Wnt/ β 联蛋白(β -catenin)信号通路明显下调,显著减轻哮喘小鼠的气道炎症水平及气道重塑。此外,激素抵抗是哮喘治疗的难题,研究发现,哮喘患者的激素抵抗与辅助性 T 细胞 17(Helper 17 cells, Th17)高表达糖皮质激素受体、组蛋白乙酰化低下等密切相关,并且维生素 D 能通过协同增强单核细胞的糖皮质激素抗炎能力、调节 Th17 细胞的功能、促进组蛋白乙酰化等,从而改善哮喘患者的激素抵抗情况^[20-22]。

2.1 过敏性哮喘

过敏性哮喘是一种基因-环境相互作用下携带易感基因的个体在环境过敏原的作用下引起和(或)诱发的一类哮喘,是极为重要的一个哮喘表型。过敏性哮喘的气道炎症主要是接受过敏原刺激后诱发的 2 型变态免疫反应所致,树突细胞、嗜酸性粒细胞、Th2 型细胞及分泌 IgE 的浆细胞和肥大细胞等免疫细胞和肺部结构细胞参与过敏性哮喘的发生^[23]。

James 等^[24]通过动物实验证明,维生素 D 可能诱导调节性 B 细胞(Regulatory B cells, Breg)产生 IL-10,从而抑制 IgE 的分泌。维生素 D 能促使活化 Breg 中的 IL-10 表达增强 3 倍以上,同时高表达的 IL-10 还可进一步诱导免疫耐受^[25-26]。Zhao 等^[27]发现维生素 D(25-(OH) D_3)能够通过抑制 PI3K/Akt/p38MAPK/HIF-1 α 通路从而使肥大细胞减少分泌血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF),从而减轻 IgE 所介导的过敏性症状。Dias 等^[28]使用 1,25-(OH) $_2D_3$ 处理过敏性哮喘患者的离体 T 细胞,与对照组相比,细胞因子 IL-4、IL-5 及 IL-6、IL-17 的表达更低,但过敏性哮喘合并肥胖患者由于瘦素的影响会削弱 1,25-(OH) $_2D_3$ 的抗炎及降低 IgE 水平的作用。另有研究^[29]发现,维生素 D 局部给药(滴鼻)可抑制淋巴结中的未致敏 T 细胞(Naive T cell, Tn)生成 IL-4,从而抑制 Th2 细胞的分化和成熟,同时下调颈部淋巴结中成熟树突细胞(CD11c+MHCIIhigh)的 CD86 表达,抑制 Tn 细胞活化。IgE 等炎症因子是过敏性哮喘的关键因素,维生素 D 不仅能调节免疫细胞(树突细胞、B 细胞、肥大细胞及 T 细胞)分化成熟,减少 IgE、IL-4

等的生成,还能抑制特定通路缓解炎症介导的过敏性炎症。减少危险因素接触是哮喘疾病管理与减少未来恶化加重的重点,维生素 D 能够减轻过敏原、空气污染等对过敏性哮喘患者的负性作用。除此之外,改善生活方式,如减重,能够更好地发挥维生素 D 的作用。

2.2 非过敏性哮喘

非过敏性哮喘发病与过敏无关,临床上多表现为气道中性粒细胞、嗜酸性粒细胞或仅有少量炎症细胞(寡粒细胞)浸润,对激素治疗多不敏感。在非过敏性哮喘中,固有淋巴细胞(Innate lymphoid cells, ILCs)是其发病的关键,尤其是 1 型固有淋巴细胞(Type 1 innate lymphoid cells, ILC1)与 3 型固有淋巴细胞(Type 3 innate lymphoid cells, ILC3),其中具体机制仍有待更多研究进行阐明。ILC1 能分泌干扰素- γ ,尤其在激素不敏感哮喘及重症哮喘患者痰液里水平更高^[30-31]。ILC3 在转录因子维甲酸孤儿核受体- γ t(Retinoid-related orphan receptor - γ t, ROR- γ t)调控下,由 IL-1 β 、芳香烃受体等活化后产生干扰素- γ 、IL-17,参与非过敏性哮喘的发病。

维生素 D 具有抑制哮喘的病理性固有免疫及调节 Th1/Th2 免疫平衡的作用。Haghmorad 等^[32]利用自身免疫性脑脊髓炎小鼠发现,与对照组相比,治疗组予以中高剂量维生素 D 处理可降低 ROR- γ t 表达。Sun 等^[33]证实 1,25-(OH) $_2$ D $_3$ 可阻止核转录因子(Nuclear factor kappa-B, NF- κ B)向细胞核内转移,从而抑制 ROR- γ t 表达,意味着维生素 D 能够通过基因途径抑制 Th17/ILC3 炎症。此外,Ruiter 等^[34]通过体外培养证实,维生素 D 能抑制 ILC1、ILC3 中表达干扰素- γ 及整合素 α 4 β 7,减轻哮喘的气道炎症及炎症细胞浸润。Zhang 等^[35]通过哮喘小鼠实验证实,1,25-(OH) $_2$ D $_3$ 能通过 HGMB1/TLR4/NF- κ B 信号通路降低肺部 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 的表达。Liu 等^[36]对哮喘患者肺组织分离发现,维生素 D 抑制 IL-1 β 诱导的微粒体前列腺素 E 合成酶 2(Microsomal prostaglandin E synthase type 1, mPGES-1)的表达,并刺激 15-(OH)PG 脱氢酶降解前列腺素 E $_2$ (Prostaglandin E $_2$, PGE $_2$),从而抑制成纤维细胞的形成。此外维生素 D 可通过维生素 D 受体作用于 IL-17 启动子,减少 IL-17A 的转录,已有文献提示,维生素 D 可减轻中性粒细胞哮喘小鼠模型的气道炎症^[37]。通过动物模型的结论,推测维生素 D 治疗中性粒细胞性哮喘具有广阔的应用前景。上述研究结果证实,维生素 D 一方面能减少肺部免疫细胞 TNF- γ 、IL-1 β 等的表达,另一方面影响 TNF- α 与 NF- κ B 信号通路抑制 ROR- γ t 表达,且能抑制 IL-1 β 诱导

的气道重塑。因此针对相关通路与炎症因子的治疗是维生素 D 预防非过敏性哮喘发生、抑制非过敏性哮喘气道重塑、改善激素不敏感机制的关键,也为维生素 D 成为非过敏性哮喘治疗的奠定理论基础。

2.3 维生素 D 与成人哮喘

成人哮喘又称晚发哮喘,成年后首次出现哮喘症状,女性多发且病情更重。嗜酸性粒细胞炎症是最常见的表型,以激素不敏感及严重症状包括肺功能快速下降为特征,环境因素相对于遗传因素而言在其发病中占据更重要的位置^[38-39]。既往研究^[40]发现,环境污染暴露、吸烟、雌激素、上气道疾病、阿司匹林及上呼吸道感染是成人哮喘的重要诱因。

人体充足水平的维生素 D 能去除环境颗粒物引起的树突细胞过表达 Th17 等炎症因子,维持免疫平衡^[41]。对于已经诱导的哮喘小鼠,适量补充维生素 D 能减少小鼠肺部的 Th2/Th17 细胞数量,并减缓交通相关的颗粒物引起的气道高反应的发展,减轻哮喘患者的症状^[42]。1 项大型队列研究^[43]表明,低水平的血清维生素 D 与成人哮喘患者(尤其是未使用吸入性糖皮质激素及从不吸烟的患者)肺功能 FEV $_1$ 的降低密切相关,提示维生素 D 在成人哮喘初始治疗时对肺功能具有一定的保护作用。Schlosser 等^[44]分析鼻窦的慢性鼻窦炎患者与真菌性鼻窦炎患者血液与局部组织样本发现,两类患者鼻窦 1 α -羟化酶与 1,25-(OH) $_2$ D $_3$ 水平均降低。对慢性鼻窦炎细胞体外予以 1,25-(OH) $_2$ D $_3$ 处理能减少嗜酸性粒细胞趋化因子,且激素联合 1,25-(OH) $_2$ D $_3$ 比单用激素有更好的治疗效果^[45],提示可局部使用维生素 D 用于成人哮喘患者的慢性鼻窦炎辅助治疗,以减少其成人哮喘的症状恶化、提高生活质量。此外,Greiller 等^[46]发现 1,25-(OH) $_2$ D $_3$ 能在上皮细胞抑制鼻病毒通过 NF- κ B 基因诱导的细胞黏附分子和血小板活化因子受体的表达,提示维生素 D 能增强上皮细胞对病毒的抵抗能力及降低继发病原菌感染的风险,减少成人哮喘患者疾病恶化的风险。糖皮质激素是哮喘的治疗基石,使用维生素 D 作为辅助治疗来改善激素不敏感状况是值得研究的方向。维生素 D 能减少空气污染等环境因素及共患病对成人哮喘疾病的负性影响,提高气道的抗病毒能力、减少远期疾病恶化的风险。因此,维持维生素 D 水平能改善成人哮喘气道的炎症细胞浸润及激素反应,缓解成人哮喘对环境等危险因素的抵抗能力,从而改善成人哮喘的症状和生活质量。

2.4 维生素 D 与肥胖型哮喘

肥胖患者机体处于持续性低水平炎症状态,肥胖型哮喘作为一种重要的哮喘临床表型,临床症状重、

炎症水平高且对糖皮质激素反应差。其中巨噬细胞功能失调(M1极化)在其发病中有重要作用,脂肪细胞导致炎症偏移至 Th1、Th17、CD8⁺T 细胞,且炎症细胞过度/异常分泌的细胞因子激活 NF- κ B 通路,诱导 IL-6、TNF- α 等促炎因子过度表达^[47-48]。脂肪细胞因子(瘦素/脂联素/抵抗素)失调进入循环系统发挥作用同样是导致肥胖型哮喘发病的重要原因。

长期以来,脂肪组织一直被认为是维生素 D 的主要储存场所,维生素 D 可通过抑制 NF- κ B 通路信号减少细胞因子的释放和脂肪组织炎症,且可调节脂联素、瘦素等脂肪因子的表达^[2]。肥胖型哮喘患者体内维生素 D 水平普遍处于缺乏状态,该状态会破坏 Th1/Th2 平衡,使之呈现 Th1 型气道炎症,El-Fakhri 等^[49]实验证实,维生素 D 能抑制 Th0 细胞向 Th1 细胞分化、降低 Th1 型细胞因子(减少干扰素- γ 、IL-2 等)的分泌,并能够诱导 Th0 细胞向 Th2 细胞方向分化,并上调了 IL-4 等 Th2 型细胞因子的表达,提示补充适量的维生素 D 能通过调节 Th1/Th2 平衡进而改善哮喘炎症水平及激素敏感性。此外,Abbas^[2]利用动物实验发现,维生素 D 能显著减少脂肪组织的单核巨噬细胞浸润(脂肪组织巨噬细胞),并抑制巨噬细胞分泌 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 等细胞因子,从而降低肥胖患者的脂肪组织炎症状态,提示维生素 D 在脂肪组织炎症反应中发挥巨大作用。补充足够的维生素 D 能通过改变脂肪细胞因子的浓度及分泌的因子调节脂肪组织的免疫反应,抑制脂联素的合成,并增加瘦素的合成^[50-52]。此外,尤其对于肥胖女性,减肥能提高循环维生素 D 水平,降低肥胖型哮喘的风险^[53]。对于肥胖型哮喘而言,通过生活方式的管理减轻体重的重要性不言而喻。然而通过补充维生素 D 来恢复体内的维生素 D 水平不仅能从总体缓解局部与全身的慢性炎症状态、抑制脂肪因子的表达,还能够改善哮喘患者体内 Th1/Th2 平衡,抑制巨噬细胞极化,缓解局部组织的巨噬细胞炎症浸润水平。这些研究都间接提示,维生素 D 是一种理想的肥胖型哮喘辅助治疗药物,未来还需要进行维生素 D 与肥胖型哮喘机制的基础与临床研究以探索维生素 D 的价值。

3 结语

维生素 D 是一种重要的人体必需营养素,除了调节并稳定体内钙磷电解质水平,其在维持人体健康、细胞生长和发育方面发挥着极其重要的作用。最新的进展见证了维生素 D 在免疫调节和哮喘中复杂的调控机制,表明维生素 D 与哮喘密切相关。综上所述,维生素 D 是一种值得期待的哮喘辅助治疗药物,

然而因目前临床试验的局限性,仍需要更大样本量、更长随访时间的随机对照试验以提供维生素 D 和哮喘的因果关系证据,这也将有助于确定补充维生素 D 的适当途径、剂量及安全性,并确定对维生素 D 补充剂有潜在反应的特定哮喘表型。

[参考文献]

- [1] Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, hormone, and immunomodulator [J]. *Nutrients*, 2018, 10 (11): 1656.
- [2] Abbas MA. Physiological functions of vitamin D in adipose tissue [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017, 165 (Pt B): 369-381.
- [3] Kimlin M, Harrison S, Nowak M, et al. Does a high UV environment ensure adequate vitamin D status? [J]. *J Photochem Photobiol B*, 2007, 89 (2-3): 139-147.
- [4] Pilz S, Marz W, Cashman KD, et al. Rationale and plan for vitamin D food fortification: A review and guidance paper [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 373.
- [5] 廖祥鹏, 张增利, 张红红, 等. 维生素 D 与成年人骨骼健康应用指南 (2014 年标准版) [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20 (9): 1011-1030.
- [6] Han YY, Forno E, Celedon JC. Vitamin D insufficiency and asthma in a US nationwide study [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017, 5 (3): 790-796.
- [7] Rodrigues Simoes TM, da Silva R, Bianco B, et al. Vitamin D levels, frequency of vitamin D receptor gene polymorphisms, and associations with overweight and asthma in Brazilian schoolchildren [J]. *Ann Nutr Metab*, 2019, 75 (4): 238-245.
- [8] Korn S, Hubner M, Jung M, et al. Severe and uncontrolled adult asthma is associated with vitamin D insufficiency and deficiency [J]. *Respir Res*, 2013, 14: 25.
- [9] Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP, 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.
- [10] de Groot JC, van Roon EN, Storm H, et al. Vitamin D reduces eosinophilic airway inflammation in nonatopic asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135 (3): 670-675.
- [11] Ozturk Thomas G, Tutar E, Tokuc G, et al. 25-hydroxy vitamin D levels in pediatric asthma patients and its link with asthma severity [J]. *Cureus*, 2019, 11 (3): e4302.
- [12] Sharif A, Haddad KH, Sharif MR. Association of 25-hydroxy vitamin D with asthma and its severity in children: A case-control study [J]. *Clin Mol Allergy*, 2020, 18: 7.

- [13] Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, 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.
- [14] Venter C, Agostoni C, Arshad SH, et al. Dietary factors during pregnancy and atopic outcomes in childhood: A systematic review from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2020, 31(8): 13-303.
- [15] Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, et al. Dairy food, calcium and vitamin D intake in pregnancy, and wheeze and eczema in infants[J]. *Eur Respir J*, 2010, 35(6): 1228-1234.
- [16] Bikle DD, Patzek S, Wang Y. Physiologic and pathophysiologic roles of extra renal CYP27b1: Case report and review[J]. *Bone Rep*, 2018, 8: 255-267.
- [17] Adorini L. Tolerogenic dendritic cells induced by vitamin D receptor ligands enhance regulatory T cells inhibiting autoimmune diabetes[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2003, 987: 258-261.
- [18] Cook-Mills JM, Avila PC. Vitamin E and D regulation of allergic asthma immunopathogenesis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 23(1): 364-372.
- [19] Huang Y, Wang L, Jia XX, et al. Vitamin D alleviates airway remodeling in asthma by down-regulating the activity of Wnt/beta-catenin signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 68: 88-94.
- [20] Cosmi L, Liotta F, Annunziato F. Th17 regulating lower airway disease[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2016, 16(1): 1-6.
- [21] Zhang Y, Leung DY, Goleva E. Vitamin D enhances glucocorticoid action in human monocytes: Involvement of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and mediator complex subunit 14[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(20): 14 544-14 553.
- [22] Zhang Y, Leung DY, Goleva E. Anti-inflammatory and corticosteroid-enhancing actions of vitamin D in monocytes of patients with steroid-resistant and those with steroid-sensitive asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(6): 1744-1752.
- [23] Foster PS, Maltby S, Rosenberg HF, et al. Modeling TH 2 responses and airway inflammation to understand fundamental mechanisms regulating the pathogenesis of asthma[J]. *Immunol Rev*, 2017, 278(1): 20-40.
- [24] James J, Weaver V, Cantorna MT. Control of circulating IgE by the vitamin D receptor in vivo involves B cell intrinsic and extrinsic mechanisms[J]. *J Immunol*, 2017, 198(3): 1164-1171.
- [25] Bohm L, Maxeiner J, Meyer-Martin H, et al. IL-10 and regulatory T cells cooperate in allergen-specific immunotherapy to ameliorate allergic asthma[J]. *J Immunol*, 2015, 194(3): 887-897.
- [26] Heine G, Niesner U, Chang HD, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) promotes IL-10 production in human B cells[J]. *Eur J Immunol*, 2008, 38(8): 2210-2218.
- [27] Zhao JW, Ping JD, Wang YF, et al. Vitamin D suppresses the production of vascular endothelial growth factor in mast cells by inhibiting PI3K/Akt/p38 MAPK/HIF-1alpha pathway in chronic spontaneous urticaria[J]. *Clin Immunol*, 2020, 215: 108 444.
- [28] Dias ASO, Santos ICL, Delphim L, et al. Serum leptin levels correlate negatively with the capacity of vitamin D to modulate the in vitro cytokines production by CD4(+) T cells in asthmatic patients[J]. *Clin Immunol*, 2019, 205: 93-105.
- [29] Cho SW, Zhang YL, Ko YK, et al. Intranasal treatment with 1,25-Dihydroxyvitamin D3 alleviates allergic rhinitis symptoms in a mouse model[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2019, 11(2): 267-279.
- [30] Truyen E, Coteur L, Dilissen E, et al. Evaluation of airway inflammation by quantitative Th1/Th2 cytokine mRNA measurement in sputum of asthma patients[J]. *Thorax*, 2006, 61(3): 202-208.
- [31] Chambers ES, Nanzer AM, Pfeffer PE, et al. Distinct endotypes of steroid-resistant asthma characterized by IL-17A (high) and IFN-gamma (high) immunophenotypes: Potential benefits of calcitriol[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(3): 628-637.
- [32] Haghmorad D, Yazdanpanah E, Jadid Tavaf M, et al. Prevention and treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis induced mice with 1,25-dihydroxyvitamin D3[J]. *Neurol Res*, 2019, 41(10): 943-957.
- [33] Sun D, Luo F, Xing JC, et al. 1,25(OH)₂D₃ inhibited Th17 cells differentiation via regulating the NF-kappaB activity and expression of IL-17[J]. *Cell Prolif*, 2018, 51(5): e12 461.
- [34] Ruiter B, Patil SU, Shreffler WG. Vitamins A and D have antagonistic effects on expression of effector cytokines and gut-homing integrin in human innate lymphoid cells[J]. *Clin Exp Allergy*, 2015, 45(7): 1214-1225.
- [35] Zhang H, Yang N, Wang T, et al. Vitamin D reduces inflammatory response in asthmatic mice through HMGB1/TLR4/NFkappaB signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(2): 2915-2920.

- [36] Liu X, Nelson A, Wang X, et al. Vitamin D modulates prostaglandin E2 synthesis and degradation in human lung fibroblasts[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2014, 50(1): 40-50.
- [37] Qiu YY, Zhou XY, Qian XF, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 reduces mouse airway inflammation of neutrophilic asthma by transcriptional modulation of interleukin-17A[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(12): 5411-5421.
- [38] Amelink M, de Groot JC, de Nijs SB, et al. Severe adult-onset asthma: A distinct phenotype[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(2): 336-341.
- [39] Cherrie MPC, Sarran C, Osborne NJ. Association between serum 25-Hydroxy vitamin D levels and the prevalence of adult-onset asthma[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15(6): 1103.
- [40] de Nijs SB, Venekamp LN, Bel EH. Adult-onset asthma: Is it really different?[J]. *Eur Respir Rev*, 2013, 22(127): 44-52.
- [41] Mann EH, Ho TR, Pfeffer PE, 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.
- [42] Bolcas PE, Brandt EB, Zhang Z, et al. Vitamin D supplementation attenuates asthma development following traffic-related particulate matter exposure[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(1): 386-394.
- [43] Brumpton BM, Langhammer A, Henriksen AH, et al. Vitamin D and lung function decline in adults with asthma: The HUNT study[J]. *Am J Epidemiol*, 2016, 183(8): 739-746.
- [44] Schlosser RJ, Carroll WW, Soler ZM, et al. Reduced sinonasal levels of 1alpha-hydroxylase are associated with worse quality of life in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2016, 6(1): 58-65.
- [45] Wang LF, Chien CY, Tai CF, et al. Vitamin D decreases the secretion of eotaxin and RANTES in nasal polyp fibroblasts derived from Taiwanese patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2015, 31(2): 63-69.
- [46] Greiller CL, Suri R, Jolliffe DA, et al. Vitamin D attenuates rhinovirus-induced expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and platelet-activating factor receptor (PAFR) in respiratory epithelial cells[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2019, 187: 152-159.
- [47] Periyalil HA, Wood LG, Wright TA, et al. Obese asthmatics are characterized by altered adipose tissue macrophage activation[J]. *Clin Exp Allergy*, 2018, 48(6): 641-649.
- [48] Lumeng CN, Deyoung SM, Bodzin JL, et al. Increased inflammatory properties of adipose tissue macrophages recruited during diet-induced obesity[J]. *Diabetes*, 2007, 56(1): 16-23.
- [49] El-Fakhri N, McDevitt H, Shaikh MG, et al. Vitamin D and its effects on glucose homeostasis, cardiovascular function and immune function[J]. *Horm Res Paediatr*, 2014, 81(6): 363-378.
- [50] Ding C, Gao D, Wilding J, et al. Vitamin D signalling in adipose tissue[J]. *Br J Nutr*, 2012, 108(11): 1915-1923.
- [51] Lorente-Cebrian S, Eriksson A, Dunlop T, et al. Differential effects of 1alpha,25-dihydroxycholecalciferol on MCP-1 and adiponectin production in human white adipocytes[J]. *Eur J Nutr*, 2012, 51(3): 335-342.
- [52] Mousa A, Naderpoor N, Teede H, et al. Vitamin D supplementation for improvement of chronic low-grade inflammation in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Nutr Rev*, 2018, 76(5): 380-394.
- [53] Mason C, Xiao L, Imayama I, et al. Effects of weight loss on serum vitamin D in postmenopausal women[J]. *Am J Clin Nutr*, 2011, 94(1): 95-103.

(收稿日期:2020-07-31)