

综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.12.003

补充维生素 D 在新型冠状病毒肺炎辅助治疗中的作用研究进展

欢迎扫码观看
文章视频简介

雷艳 詹世淮 施小华 王水良 赵猛 张胜行

【摘要】 新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 引起的大流行给全球公共卫生健康带来了严峻的挑战。维生素 D 作为免疫调节剂, 在增强免疫、抗呼吸道感染方面具有重要作用。研究表明维生素 D 可通过影响血管紧张素转换酶 2/血管紧张素 (1-7)/Mas 受体轴信号通路, 抑制肾素-血管紧张素系统信号的过度激活而抗严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2) 感染和抑制炎症因子风暴产生, 从而减少 COVID-19 患者 ARDS、心源性梗阻的发生和血栓的形成。该文对维生素 D 在 SARS-CoV-2 感染及临床表现中的作用机制进行综述, 推测维生素 D 在预防或辅助治疗 COVID-19、减轻 COVID-19 患者临床症状方面发挥重要作用。

【关键词】 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2; 新型冠状病毒肺炎; 维生素 D; 细胞因子风暴; 肺炎

Research progress on the role of vitamin D supplementation in adjuvant therapy for COVID-19 Lei Yan[△], Zhan Shihuai, Shi Xiaohua, Wang Shuiliang, Zhao Meng, Zhang Shenghang. [△]Department of Clinical Laboratory, Fujian Key Laboratory of Aptamer Technology, the 900th Hospital of Joint Logistics Support Force, Fuzhou 350025, China
Corresponding author, Zhang Shenghang, E-mail: Fzzyyzsh@126.com

【Abstract】 The pandemic caused by coronavirus disease of 2019 (COVID-19) has brought severe challenges to public health all over the world. Vitamin D plays an important role in immune regulation and anti-respiratory virus infection as an immune enhancer. Several studies have demonstrated that vitamin D can regulate the angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin (1-7)/Mas receptor axis signaling pathway, inhibit the over-activation of renin-angiotensin system signal, fight against SARS-CoV-2 infection and suppress the production of inflammatory cytokine storm, thereby reducing the risk of pneumonia infection and improving acute respiratory distress syndrome, cardiogenic obstruction and thrombosis in COVID-19 patients. In this article, the mechanism of vitamin D in reducing the risk of SARS-CoV-2 infection and mitigating clinical symptoms was reviewed. It is hypothesized that vitamin D plays a critical role in the prevention or adjuvant therapy for novel coronavirus pneumonia and alleviating clinical manifestations in COVID-19 patients.

【Key words】 SARS-CoV-2; COVID-19; Vitamin D; Cytokine storm; Pneumonia

严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2) 感染引起的新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 大流行给全球人类健康、医疗系统、公共卫生防疫和经济带来严重的威胁。维生素 D 作为免疫调节剂、抗感染剂在增强机体免疫应答、预防呼吸道疾病及抗多种病毒感染方面发挥重要作用^[1-5]。维生素 D 的严重缺乏与呼吸道疾病的进展和患者病死率增加密切相关, 补充维生素 D 可能是预防 COVID-19 感染的有效措施。本文综述了维生素 D 在抗

SARS-CoV-2 感染中的作用机制及其对 COVID-19 患者的临床改善, 旨在为 COVID-19 的防治提供参考依据。

一、维生素 D 的来源与分类

维生素 D 有两种来源, 一种是通过紫外线辐射将 7-脱氢胆固醇前体合成胆钙化醇 D₃, 另一种是通过饮食合成胆钙化醇 D₃ 或麦角钙化醇 D₂, 在肝酶 CYP2R1 和 CYP27A1 催化下转化为

基金项目: 联勤保障部队第九〇〇医院院内课题杰出青年培育专项 (2020Q07); 联勤保障部队第九〇〇医院社会基金 (2017YNJY)
作者单位: 350025 福州, 中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院检验科 福建省适配技术重点实验室 (雷艳, 施小华, 王水良, 赵猛, 张胜行), 基础医学实验室 (詹世淮)
通信作者, 张胜行, E-mail: Fzzyyzsh@126.com

25(OH)D, 经CYP27B1催化为 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 。这两种代谢物25(OH)D和 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 都是通过载体维生素D结合蛋白(DBP)在血液中运输。25(OH)D水平被公认为反映体内维生素D状态的最合理指标。目前国内外专家认为:血清25(OH)D水平10~12 ng/mL(25~30 nmol/L)为维生素D严重缺乏,13~20 ng/mL(31~49 nmol/L)为维生素D缺乏,21~24 ng/mL(50~75 nmol/L)为维生素D不足。25~50 ng/mL(75~125 nmol/L)为维生素D水平充足。有报道指,我国高达86%的人群存在维生素D水平缺乏或不足^[6]。

二、COVID-19患者的病情与维生素D缺乏的关系

多项观察性和回顾性研究显示, $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平与COVID-19发病率和病死率存在相关性。Ilie等^[7]研究显示,欧洲20个国家人群的维生素D水平与COVID-19病例数呈负相关,且维生素D水平与COVID-19导致的死亡人数也呈负相关,老年人群的维生素D水平最低,75%的患者为维生素D严重缺乏。COVID-19患者的 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 平均水平为6.2 ng/mL,97%患者表现为维生素D缺乏;而无症状感染者的 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 平均水平为27.9 ng/mL,其中33%表现为维生素D缺乏^[8]。老年人群最容易感染COVID-19,该人群也是维生素D水平最为缺乏的人群,前述研究建议患者根据COVID-19症状的轻重进行维生素D水平的纠正。

导致COVID-19患者体内维生素D水平下降的机制包括诱导产生抑制病毒复制的抗菌肽和防御素、降低产生炎症和损伤肺内膜导致肺炎的促炎因子水平,以及患者机体对维生素D的需求更高^[9]。D'Avolio等^[10]在对COVID-19患者的回顾性研究中发现,核酸阳性患者体内25(OH)D的平均水平为11.1 ng/mL,低于核酸阴性患者体内的24.6 ng/mL。维生素D缺乏的患者,核酸扩增PCR检测SARS-CoV-2阳性率比维生素D正常者高出1.8倍^[11]。

三、COVID-19与炎症因子风暴

SARS-CoV-2在感染呼吸道上皮后快速复制,并伴有病毒诱导的I型IFN(IFN- α 、IFN- β)的延迟表达,随后增加促炎细胞的募集,包括中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞在内的炎症细胞大量流入,感染的气道上皮细胞分泌大量促

炎细胞因子/趋化因子^[12]。临床研究表明,严重的COVID-19可引起细胞因子风暴,患者体内IL-1RA、IL-1B、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、IFN- γ 、巨噬细胞炎性蛋白1 α (MIP1A)、血小板源性生长因子(PDGF)、单核细胞趋化蛋白(MCP1)和TNF- α 水平均升高^[13-14]。其次,COVID-19患者T淋巴细胞凋亡敏感性增加,清除病毒所需的CD8⁺T淋巴细胞反应性减弱,抑制细胞因子风暴的作用减弱^[15]。

COVID-19患者炎症因子风暴的产生受肾素-血管紧张素系统(RAS)信号通路调节^[15]。RAS系统包括2条通路,血管紧张素转化酶(ACE)/血管紧张素II(Ang II)/血管紧张素受体1型(AT1)信号通路(ACE/Ang II/AT1)及ACE2/Ang(1~7)/Mas受体[ACE2/Ang(1~7)/Mas]信号通路。这2种途径具有相反的作用,ACE/Ang II/AT1信号通路的活性与组织损伤、炎症和纤维化有关。相反,ACE2/Ang(1~7)/Mas信号通路的活性发挥抗炎和抗纤维化的作用,人体中ACE2/ACE和Ang II/Ang(1~7)处于动态平衡。

COVID-19患者炎症因子风暴产生的可能机制包括:①当SARS-CoV-2刺突蛋白通过TMPRSS2与肺泡上皮细胞上的ACE2受体结合入侵机体时,大量消耗ACE2导致ACE2急剧减少,ACE2/Ang(1~7)/Mas信号通路抗炎和抗纤维化的作用降低,同时也会通过信号反馈过度激活RAS系统导致细胞因子风暴。临床研究显示ACE2在严重COVID-19患者的心、肺、肾等重要组织中的表达降低,而儿童和青年肺上皮细胞ACE2受体水平升高对COVID-19导致的严重临床表现有保护作用,ACE2表达水平与COVID-19死亡呈负相关^[16]。②RAS在机体对SARS-CoV-2的免疫反应中起着核心作用,T淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞表达AT1受体,过度的单核细胞和巨噬细胞激活可能是导致COVID-19细胞因子风暴的原因^[17]。

四、维生素D辅助治疗COVID-19的机制

维生素D可能通过以下机制降低预防SARS-CoV-2感染或减轻COVID-19患者病情:①通过影响ACE2/Ang(1~7)/MasR轴信号通路,增强ACE2的表达,抑制RAS信号通路的过度激活,降低促炎细胞因子的表达^[15]。②通过上调MAPK信号通路和抑制p38 MAPK激酶的活化,减少炎症因

子的释放,并促使巨噬细胞释放抗炎细胞因子^[18]。
③维生素D诱导产生抗菌肽和防御素,降低促炎因子水平,避免肺炎的发生。

COVID-19患者补充维生素D,抑制活性氧簇过量产生,增加细胞内谷胱甘肽水平,抑制NF- κ B和p38 MAPK激酶的表达以抑制促炎因子,如TNF- α 、IL-6、单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)、IL-12 β 、IL-12、IL-17、IL-18、IL-33和G-CSF在免疫细胞中的表达,从而减缓RAS过度激活造成的炎症因子风暴^[19]。Ilie等^[7]研究显示,服用维生素D可减少19种促炎细胞因子的表达,并增加巨噬细胞对抗炎细胞因子的表达。Izcovich等^[20]研究显示,补充维生素D可降低CRP水平,但维生素D的补充并没有降低脓毒血症成人患者的病死率,因为大多数脓毒血症患者血清25(OH)D < 20 ng/mL。

五、补充维生素D对COVID-19患者临床症状的改善作用

SARS-CoV-2感染可引起轻中度或重度的呼吸道炎症。当25(OH)D水平 < 15 ng/mL时,急性呼吸道感染的风险增加;与低25(OH)D水平的个体相比,25(OH)D水平 > 38 ng/mL的个体急性病毒性呼吸道感染的风险降低了2倍,且恢复得更快^[21]。II型肺泡细胞是冠状病毒的主要靶点,COVID-19患者II型肺泡细胞功能受损,肺泡细胞表面活性剂水平降低,表面张力增加。补充维生素D可刺激肺泡II型细胞合成表面活性剂,促进维生素D受体与表面活性剂相关蛋白B结合,提高肺表面活性脂质相关蛋白的表达,降低COVID-19患者的肺泡表面张力,从而减轻COVID-19患者的呼吸窘迫症状^[22]。ARDS的发生风险随着患者年龄的增长(>70岁)和慢性疾病的增加而升高,两者均与较低的25(OH)D水平有关,70岁以上的SARS-CoV-2阳性患者体内25(OH)D水平为9.3 ng/mL,明显低于阴性患者的23.1 ng/mL,表明维生素D缺乏是ARDS的原因^[23]。

据报道,有20%~30%的COVID-19住院患者患有心肌损伤;7%~33%的COVID-19危重症患者患有心脏病;44%的COVID-19 ICU患者会出现心律失常^[15]。临床证据表明,维生素D不仅能抑制巨噬细胞向泡沫细胞的转化和增加胆固醇的外流来预防动脉粥样硬化,而且能诱导血管平滑肌细胞产生血管内皮生长因子,促进血管内皮修复,还能上调内皮细胞和巨噬细胞中血栓调节蛋白的

表达,减少血栓形成^[24]。

六、结 语

恢复患者体内的免疫平衡、防止免疫失调是COVID-19合理、有效的治疗策略。维生素D可通过增强机体的免疫力,影响ACE2/Ang(1~7)/MasR轴信号通路,抑制RAS信号的过度激活预防SAR-CoV-2感染或减轻COVID-19患者的病情,并可通过抑制炎症因子风暴来减轻COVID-19引起的ARDS。考虑到维生素D在COVID-19的预防或病情控制中的安全性和易用性,建议大流行期间存在COVID-19感染风险的人群,服用10 000 IU/d的维生素D,持续数周以迅速提高体内25(OH)D水平,1个月后剂量可降低到5000 IU/d,将体内25(OH)D水平维持在40~60 ng/mL,尤其是在25(OH)D水平最低的冬季^[22]。但维生素D对COVID-19患者临床表现和预后改善中的作用机制研究还很有限,仍需要更多的临床证据支持维生素D在COVID-19患者辅助治疗中的作用。

参 考 文 献

- [1] Xu Y, Baylink D J, Chen C S, et al. The importance of vitamin D metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 322.
- [2] Charoenngam N, Shirvani A, Holick M F. Vitamin D and its potential benefit for the COVID-19 pandemic. *Endocr Pract*, 2021, 27(5): 484-493.
- [3] Zhou Y F, Luo B A, Qin L L. The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia: a meta-analysis of observational studies. *Medicine*, 2019, 98(38): e17252.
- [4] Martineau A R, Jolliffe D A, Greenberg L, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess*, 2019, 23(2): 1-44.
- [5] 胡焯超, 苟运浩. 维生素D缺乏在慢性HBV感染中的研究进展. *新医学*, 2019, 50(12): 886-889.
- [6] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 维生素D及其类似物临床应用共识. *协和医学杂志*, 2018, 9(2): 127-143.
- [7] Ilie P C, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res*, 2020, 32(7): 1195-1198.
- [8] Hutchings N, Babalyan V, Baghdasaryan S, et al. Patients hospitalized with COVID-19 have low levels of 25-hydroxyvitamin D. *Endocrine*, 2021, 71(2): 267-269.
- [9] Grant W B, Lahore H, McDonnell S L, et al. Evidence that

- vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*, 2020, 12 (4): E988.
- [10] D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, et al. 25-hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients*, 2020, 12 (5): E1359.
- [11] Meltzer D O, Best T J, Zhang H, et al. Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. *JAMA Netw Open*, 2020, 3 (9): e2019722.
- [12] Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol*, 2021, 93 (1): 250-256.
- [13] Zhang W, Zhao Y, Zhang F, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol*, 2020, 214: 108393.
- [14] Conti P, Ronconi G, Caraffa A, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVID-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2020, 34 (2): 327-331.
- [15] Meftahi G H, Jangravi Z, Sahraei H, et al. The possible pathophysiology mechanism of cytokine storm in elderly adults with COVID-19 infection: the contribution of "inflammation-aging". *Inflamm Res*, 2020, 69 (9): 825-839.
- [16] Cao Y, Li L, Feng Z, et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov*, 2020, 6: 11.
- [17] Kai H, Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors: lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertens Res*, 2020, 43 (7): 648-654.
- [18] Laird E, Rhodes J, Kenny R A. Vitamin D and inflammation: potential implications for severity of COVID-19. *Ir Med J*, 2020, 113 (5): 81.
- [19] Mohan M, Cherian J J, Sharma A. Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. *PLoS Pathog*, 2020, 16 (9): e1008874.
- [20] Izcovich A, Ragusa M A, Tortosa F, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: a systematic review. *PLoS One*, 2020, 15 (11): e0241955.
- [21] Grant W B, Baggerly C A, Lahore H. Reply: "vitamin D supplementation in influenza and COVID-19 infections. comment on: evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths *Nutrients* 2020, 12 (4), 988". *Nutrients*, 2020, 12 (6): E1620.
- [22] Ebadi M, Montano-Loza A J. Perspective: improving vitamin D status in the management of COVID-19. *Eur J Clin Nutr*, 2020, 74 (6): 856-859.
- [23] Bombardini T, Picano E. Angiotensin-converting enzyme 2 as the molecular bridge between epidemiologic and clinical features of COVID-19. *Can J Cardiol*, 2020, 36 (5): 784.e1-784.e2.
- [24] Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*, 2020, 5 (7): 811-818.

(收稿日期: 2022-03-14)

(本文编辑: 林燕薇)