

# 维生素 D 与结核病相关性的研究进展

王肇华, 袁瑛, 邱青, 郑宏, 明湘虹, 施军卫

南通市第六人民医院结核病诊疗中心, 江苏 南通 226011

**关键词:** 结核病; 维生素 D; 维生素 D 受体; 1, 25-二羟维生素 D<sub>3</sub>; 细胞免疫; 免疫调节

**中图分类号:** R 52 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2015)04-0532-03

长期以来,结核病严重威胁着人类的健康与生命,始终是一个困扰全球的公共卫生问题。世界卫生组织发布的数据表明,2012 年全球新增的结核病人约 860 万,2012 年全球因结核病死亡的人数达 130 万。即便在欧洲,2011 年的结核病治疗成功率也仅有 72%<sup>[1]</sup>。随着耐药结核、耐多药结核、广泛耐药结核以及 HIV 感染的日益增多,结核病防控形势更是严峻<sup>[1-3]</sup>。仅靠目前的抗结核药物及治疗方式似乎难以控制疫情,探索结核病防治的新型药物、疫苗以及新方案具有重要的现实意义。通过调节免疫系统,减少结核杆菌的感染与结核病的发病、促进结核病的治愈,有望为结核病疫情的控制提供新的思路。近年来,结核病的易感性与维生素 D 缺乏的相关性及 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub>[1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>]的免疫调节作用受到越来越多的关注。本文对其相关研究进展概述如下。

## 1 结核病

结核分枝杆菌是结核病感染的病原体,属细胞内寄生的病原微生物。一般认为人群中约有 1/3 会感染结核菌,但无症状且没有传染性,是潜伏感染者。这些人中仅有 1/10 会发生潜伏感染的再活化,发生活动性结核病,出现临床症状,提示结核的感染与发病存在明显的个体差异<sup>[4-5]</sup>。结核潜伏感染的再活化与机体免疫反应密切相关<sup>[6-7]</sup>,肾上腺皮质激素应用者、HIV 感染者、老年人、糖尿病患者的结核病发病率显著升高即是证明。

近年来的研究表明,应用维生素 D 可通过调节结核病患者的免疫系统,提高机体抵抗结核菌的能力,作为辅助方案,可能降低结核菌的感染率与结核病的发病率,促进痰菌转阴及结核治愈<sup>[8-10]</sup>,有望成为控制结核病的重要治疗方法。

## 2 维生素 D 代谢

人体内维生素 D 来源于两种途径:一是从食物中摄取;二是在紫外线照射下,存在于皮肤中的维生素 D 原经光化学反应转化为维生素 D<sub>3</sub>。维生素 D<sub>3</sub> 在人体内不能直接发挥其生物学效应,而需经过 2 次羟基化作用后转变为活性形式的维生素 D 即 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>,然后与维生素 D 受体(VDR)结合,从而发挥生物学效应<sup>[11-13]</sup>。

皮肤中的维生素 D 原即 7-脱氢胆固醇在紫外线照射下转化为维生素 D<sub>3</sub>,经维生素 D 结合蛋白(VDBP)转运到肝脏,通过肝脏线粒体和微粒体中的 25-羟化酶转化为 25-羟维生素 D<sub>3</sub>,这是维生素 D 在体内循环的主要形态。25-羟维生素 D<sub>3</sub> 在 1 $\alpha$ 羟化酶的作用下转化为 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>,与 VDR 结合后发挥其生物学效应。1 $\alpha$ 羟化酶主要存在于肾脏,由细胞色素 P450-CYP27B1 编码。但在肾外,如多种组织的上皮细胞、免疫细胞、骨和甲状旁腺中也存在 CYP27B1<sup>[14]</sup>。

## 3 维生素 D 的免疫调节作用

免疫细胞如巨噬细胞、树突状细胞(DCs)都能高水平表达 CYP27B1,可以编码维生素 D 的活化酶 1 $\alpha$ 羟化酶,也就是说,这些免疫细胞可以生成具备生物学活性的 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>,与 VDR 结合并促进转录调控,产生细胞免疫应答。

维生素 D 可促使单核细胞分化为巨噬细胞,而巨噬细胞又含有 1 $\alpha$ 羟化酶可促进局部生成 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>,二者相互协同。维生素 D 抑制细胞因子合成,减少细胞表面 MHC-II 类分子,降低巨噬细胞对淋巴细胞抗原的特异性活性,抑制 Th2 细胞、IL-2、IL-6 的产生和 T 细胞增生,抑制集落刺激因子(GM-CSF)、 $\gamma$ 干扰素的产生和细胞毒性及自然杀伤细胞、T 细胞的活性。风湿性关节炎动物模型应用维生素 D 后能减少 IL-1、IL-6、IL-12、肿瘤坏死因子的合成,可抑制疾病的活动性<sup>[15]</sup>。

维生素 D 可以影响 DCs 的活化,抑制其成熟,表现为抑制 DCs 的 MHC-II 类分子和共刺激分子的表达,阻碍 IL1 $\alpha$ / $\beta$ 、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 和 IL12 等炎症因子释放。维生素 D 还影响淋巴细胞的活化与增殖,主要包括对辅助 T 细胞的抑制作用、对 B 细胞抗体产生功能的影响<sup>[16]</sup>。

## 4 维生素 D 与结核病

更多的研究表明维生素的活性成分 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> 具备激素样作用,可对机体的免疫功能进行调节,是调控机体的免疫平衡及影响自身免疫性疾病发病的关键分子<sup>[17]</sup>。1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> 可通过刺激细胞免疫和激活单核细胞抑制结核杆菌的生长<sup>[18-19]</sup>。维生素 D 缺乏与结核病发病具有密切的相关性<sup>[20-23]</sup>。

西方国家在亚非裔移民中开展了多项针对维生素 D 与结核病相关性的研究。澳大利亚的一项研究发现 375 例非洲移

民中,78%有结核病史或现症结核病人中伴有中重度维生素 D 缺乏症,维生素 D 水平低者发生结核病的危险性明显高于维生素 D 水平正常者<sup>[24]</sup>。一项针对移居英国的亚洲古吉拉特人的研究也得出相似的结果<sup>[25]</sup>。

亚洲的一些研究同样证实维生素 D 与结核病的相关性。Kim 等<sup>[26]</sup>在印度尼西亚的研究证明血清维生素 D 低下是结核病发病的独立危险因素。Ho-Pham 等<sup>[27]</sup>在越南观察了 166 例结核病人,发现 10%的结核病人血清维生素 D 水平低于对照组,对于男性来说,维生素 D 缺乏是结核病发病的危险因子,女性则否。Koo 等<sup>[28]</sup>的研究表明,在韩国人中维生素 D 的水平与结核病的发病无相关性,但在结核病的治疗过程中血液 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> 的浓度是下降的。

国内针对结核病患者血清维生素 D 水平检测的研究极少。近年的有关研究侧重于维生素 D 受体基因多态性与结核易感性方面,但由于同基因不同位点之间、同人种不同基因以及同基因不同人种之间的差异可表现为结核易感性的不同;同时,多基因之间及基因和环境因素之间的交互作用均可使 VDR 基因多态性与结核易感性和治疗反应的关系变得特别复杂,无法得出肯定性的结论<sup>[29-31]</sup>,需要进行更多的更深入的临床和基础研究。

## 5 结 论

维生素 D 有很多功能,不仅在钙盐代谢和维持骨内稳态,还有免疫调节、机体防御、感染、细胞增殖方面的作用。维生素 D 缺乏与许多肺部疾病有关,与肺结核的相关性尚无结论性的证据。但现有的研究结果提示其在结核病的发病与治疗中具有重要作用,值得进一步研究。

## 参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2013[R]. Geneva; WHO, 2013.
- [2] Mathema B, Kurepina NE, Bifani PJ, et al. Molecular epidemiology of tuberculosis: current insights[J]. Clin Microbiol Rev, 2006, 19(4): 658-685.
- [3] World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: Fourth Global Report[R]. Geneva; WHO, 2008.
- [4] Dye C, Scheele S, Dolin P, et al. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project[J]. JAMA, 1999, 282(7): 677-686.
- [5] Comstock GW. Epidemiology of tuberculosis[J]. Am Rev Respir Dis, 1982, 125(3 Pt 2): 8-15.
- [6] Shoenfeld Y, Isenberg DA. Mycobacteria and autoimmunity[J]. Immunol Today, 1988, 9(6): 178-182.
- [7] Elkayam O, Caspi D, Lidgi M, et al. Auto-antibody profiles in patients with active pulmonary tuberculosis[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2007, 11(3): 306-310.
- [8] Martineau AR, Timms PM, Bothamley GH, et al. High-dose vitamin D (3) during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial[J]. Lancet,

- 2011, 377(9761): 242-250.
- [9] Kota SK, Jammula S, Kota SK, et al. Effect of vitamin D supplementation in type 2 diabetes patients with pulmonary tuberculosis[J]. Diabetes Metab Syndr, 2011, 5(2): 85-89.
- [10] Nursyam EW, Amin Z, Rumende CM. The effects of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculosis lesion[J]. Acta Medica Indones, 2006, 38(1): 3-5.
- [11] Lagishetty V, Liu NQ, Hewison M. Vitamin D metabolism and innate immunity[J]. Mol Cell Endocrinol, 2011, 347(1-2): 97-105.
- [12] Tostmann A, Wielders JP, Kibiki GS, et al. Serum 25-hydroxy-vitamin D3 concentrations increase during tuberculosis treatment in Tanzania[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2010, 14(9): 1147-1152.
- [13] Baeke F, Takishi T, Korf H, et al. Vitamin D: modulator of the immune system[J]. Curr Opin Pharmacol, 2010, 10(4): 482-496.
- [14] Hewison M, Burke F, Evans KN, et al. Extra renal 25 hydroxyvitamin D3-lalpha-hydroxylase in human health and disease[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2007, 103(3-5): 316-321.
- [15] Baeke F, van Etten E, Gysemans C, et al. Vitamin D signaling in immune-mediated disorders: Evolving insights and therapeutic opportunities[J]. Mol Aspects Med, 2008, 29(6): 376-387.
- [16] Van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25 dihydroxyvitamin D3: basic concepts[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2005, 97(1-2): 93-101.
- [17] Hughes DA, Norton R. Vitamin D and respiratory health[J]. Clin Exp Immunol, 2009, 158(1): 20-25.
- [18] Liu PT, Stenger S, Tang DH, et al. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against Mycobacterium tuberculosis is dependent on the induction of cathelicidin[J]. J Immunol, 2007, 179(4): 2060-2063.
- [19] Hughes DA, Norton R. Vitamin D and respiratory health[J]. Clin Exp Immunol, 2009, 158(1): 20-25.
- [20] Chocano-Bedoya P, Ronnenberg AG. Vitamin D and tuberculosis[J]. Nutr Rev, 2009, 67(5): 289-293.
- [21] Chan TY. Vitamin D deficiency and susceptibility to tuberculosis[J]. Calcif Tissue Int, 2000, 66(6): 476-478.
- [22] Wilkinson RJ, Lange C. Vitamin d and tuberculosis: new light on a potent biologic therapy? [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 179(9): 740-742.
- [23] Holick MF. Vitamin D deficiency[J]. N Engl J Med, 2007, 357(3): 266-281.
- [24] Glibney KB, Mac Gregor L, Leder K, et al. Vitamin D deficiency is associated with tuberculosis and latent tuberculosis infection in immigrants from sub-Saharan Africa[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(3): 443-446.
- [25] Wilkinson RJ, Llewellyn M, Toossi Z, et al. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study[J]. Lancet, 2000, 355(9204): 618-621.
- [26] Kim JH, Park JS, Cho YJ, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D level: an independent risk factor for tuberculosis? [J]. Clin Nutr, 2014, 33(6): 1081-1086.

- Chlamydia pneumoniae infection: limitations and perspectives [J]. *J Med Microbiol*, 2010, 59 (Pt 11): 1267 - 1274.
- [22] 陈愉, 李澎, 赵立. 第一届中日非典型肺炎学术研讨会会议纪要 [J]. *中国实用内科杂志*, 2010, 30 (10): 964.
- [23] Hugosson A, Hjorth M, Bernander S, et al. A community outbreak of Legionnaires' disease from an industrial cooling tower; assessment of clinical features and diagnostic procedures [J]. *Scand J Infect Dis*, 2007, 39 (3): 217 - 224.
- [24] 中华医学会呼吸病学分会. 社区获得性肺炎诊断和治疗指南 [J]. *中国实用乡村医生杂志*, 2013, 20 (2): 11 - 15.
- [25] 北京协和医院. 感染性疾病诊疗常规 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 234.
- [26] Rokosz N, Rastawicki W, Zasada AA, et al. Microbiological diagnosis of respiratory infections caused by Legionella pneumophila [J]. *Pneumonol Alergol Pol*, 2010, 78 (1): 54 - 59.
- [27] Javed S, Chaudhry R, Passi K, et al. Sero diagnosis of Legionella infection in community acquired pneumonia [J]. *Indian J Med Res*, 2010, 131: 92 - 96.
- [28] Takayanagi N, Ishiguro T, Matsushita A, et al. Severe complications and their outcomes in 65 patients with Legionella pneumonia [J]. *Nihon Kokyoku Gakkai Zasshi*, 2009, 47 (7): 558 - 568.
- [29] 郭秀荣, 杨阳, 宋敬华, 等. 痰热清或热毒宁联合奥司他韦治疗流感样病例疗效分析 [J]. *中国中医药科技*, 2014, 21 (3): 336 - 337.
- [30] Xu YD, Jiang M, Chen RC, et al. Evaluation of the efficacy and safety of corticosteroid in the treatment of severe SARS in Guangdong province with multi-factor regression analysis [J]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2008, 20 (2): 84 - 87.
- [31] Prabakaran P, Zhu Z, Xiao X, et al. Potent human monoclonal antibodies against SARS CoV, Nipah and Hendra viruses [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2009, 9 (3): 355 - 368.
- [32] de Wilde AH, Zevenhoven-Dobbe JC, van der Meer Y, et al. Cyclosporin A inhibits the replication of diverse coronaviruses [J]. *J Gen Virol*, 2011, 92 (Pt 11): 2542 - 2548.
- [33] Morozumi M, Takahashi T, Ubukata K. Macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae; characteristics of isolates and clinical aspects of community-acquired pneumonia [J]. *J Infect Chemother*, 2010, 16 (2): 78 - 86.
- [34] Miyashita N, Maruyama T, Kobayashi T, et al. Community-acquired macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae pneumonia in patients more than 18 years of age [J]. *J Infect Chemother*, 2011, 17 (1): 114 - 118.
- [35] Cao B, Zhao CJ, Yin YD, et al. High prevalence of macrolide resistance in Mycoplasma pneumoniae isolates from adult and adolescent patients with respiratory tract infection in China [J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 51 (2): 189 - 194.
- [36] Dumke R, von Baum H, Lück PC, et al. Occurrence of macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae strains in Germany [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2010, 16 (6): 613 - 616.
- [37] Basarab M, Macrae MB, Curtis CM. Atypical pneumonia [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2014, 20 (3): 247 - 251.
- [38] Lee PI, Wu MH, Huang LM, et al. An open, randomized, comparative study of clarithromycin and erythromycin in the treatment of children with community-acquired pneumonia [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2008, 41 (1): 54 - 61.

收稿日期: 2014 - 12 - 02 修回日期: 2014 - 12 - 21 编辑: 石嘉莹

(上接第 533 页)

- [27] Ho-Pham LT, Nguyen ND, Nguyen TT, et al. Association between vitamin D insufficiency and tuberculosis in a Vietnamese population [J]. *BMC Infect Dis*, 2010, 10: 306.
- [28] Koo HK, Lee JS, Jeong YJ, et al. Vitamin D deficiency and changes in serum vitamin D levels with treatment among tuberculosis patients in South Korea [J]. *Respirology*, 2012, 17 (5): 808 - 813.
- [29] 牟金金, 杨敏, 徐珽. 维生素 D 受体基因多态性与结核易感性和治疗反应的关系 [J]. *世界临床药物*, 2012, 33 (1): 50 - 53.
- [30] 陈雪融, 冯玉麟, 唐晓燕, 等. 维生素 D 受体基因多态性对中国藏族肺结核病人排菌情况的影响 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2006, 5 (1): 42 - 45.
- [31] 杨本付, 韩长磊. 维生素 D 受体基因多态性与肺结核关系的 Meta 分析 [J]. *中国热带医学*, 2006, 6 (8): 1347 - 1349.

收稿日期: 2014 - 12 - 26 编辑: 王国品