

- [4] Ozcan UA, Işık U, Dincer A, et al. Identification of fetal precentral gyrus on diffusion weighted MRI[J]. Brain Dev, 2013, 35(1): 4-9.
- [5] Huang H, Vasung L. Gaining insight of fetal brain development with diffusion MRI and histology[J]. Int J Dev Neurosci, 2014(32): 11-22.
- [6] Fogtman M, Seshamani S, Kroenke C, et al. A unified approach to diffusion direction sensitive slice registration and 3-D DTI reconstruction from moving fetal brain anatomy[J]. IEEE Trans Med Imaging, 2014, 33(2): 272-289.
- [7] Chapman T, Matesan M, Weinberger E, et al. Digital atlas of fetal brain MRI[J]. Pediatr Radiol, 2010, 40(2): 153-162.
- [8] Charles-Edwards GD, Jan W, To M, et al. Non-invasive detection and quantification of human foetal brain lactate in utero by magnetic resonance spectroscopy[J]. Prenat Diagn, 2010, 30(3): 260-266.
- [9] Denison FC, Semple SI, Stock SJ, et al. Novel use of proton magnetic resonance spectroscopy (1HMRS) to non-invasively assess placental metabolism[J]. PLoS One, 2012, 7(8): e42926.
- [10] Story L, Damodaram MS, Supramaniam V, et al. Myo-inositol metabolism in appropriately grown and growth-restricted fetuses; a proton magnetic resonance spectroscopy study[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2013, 170(1): 77-81.
- [11] Jardri R, Pins D, Houfflin-Debarge V, et al. Fetal cortical activation to sound at 33 weeks of gestation; A functional MRI study[J]. Neuroimage, 2008, 42(1): 10-18.
- [12] Gholipour A, Estroff JA, Barnewolt CE, et al. Fetal brain volumetry through MRI volumetric reconstruction and segmentation[J]. Int J Comput Assist Radiol Surg, 2011, 6(3): 329-339.
- [13] Gholipour A, Akhondi-Asl A, Estroff J A, et al. Multi-atlas multi-shape segmentation of fetal brain MRI for volumetric and morphometric analysis of ventriculomegaly[J]. Neuroimage, 2012, 60(3): 1819-1831.
- [14] Prayer D, Pugash D, Nemeč U, et al. Fetal MRI of Normal Brain Development [M]//Prayer D. Fetal MRI. Berlin Heidelberg; Springer Berlin Heidelberg, 2011: 147-175.
- [15] Clouchoux C, Guizard N, Evans AC, et al. Normative fetal brain growth by quantitative in vivo magnetic resonance imaging[J]. Am J Obstet Gynecol, 2012, 206(2): 171-173.
- [16] Scott JA, Habas PA, Kim K, et al. Growth trajectories of the human fetal brain tissues estimated from 3D reconstructed in utero MRI[J]. Int J Dev Neurosci, 2011, 29(5): 529-536.
- [17] Schmook MT, Brugger PC, Weber M, et al. Forebrain development in fetal MRI; evaluation of anatomical landmarks before gestational week 27 [J]. Neuroradiology, 2010, 52(6): 495-504.
- [18] Schneider MM, Berman JI, Baumer FM, et al. Normative apparent diffusion coefficient values in the developing fetal brain[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2009, 30(9): 1799-1803.
- [19] Koprivsek KM, Novakov-Mikic AS, Lucic MA, et al. Partial rhombencephalosynapsis; prenatal MR imaging diagnosis and postnatal follow up[J]. Acta Neurol Belg, 2011, 111(2): 157-159.
- [20] Alandete-German S, Meseguer-Ripolles A, Bartoll-Alguacil E, et al. Dandy-Walker syndrome; diagnosis by intrauterine magnetic resonance imaging[J]. Rev Neurol, 2014, 58(6): 284-290.
- [21] Zerem A, Hacoheh Y, Ben-Sira L, et al. Dominantly inherited nonprogressive cerebellar hypoplasia identified in utero[J]. J Child Neurol, 2012, 27(8): 1000-1003.
- [22] Glenn O A, Cuneo A A, Barkovich A J, et al. Malformations of cortical development; diagnostic accuracy of fetal MR imaging[J]. Radiology, 2012, 263(3): 843-855.
- [23] 谢爱兰, 王玉环, 赵雅萍, 等. 单纯性轻度侧脑室扩张胎儿的宫内转归及预后[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(6): 418-421.

(收稿日期: 2014-10-15 修回日期: 2014-12-11)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.10.045

维生素 D 辅助治疗肺结核的机制及作用

洪炳综述, 段凤英[△]审校

(南昌大学第二附属医院呼吸内科, 江西南昌 330006)

【关键词】 维生素 D; 结核, 肺; 免疫调节; 辅助治疗

【中图分类号】 R521

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-8348(2015)10-1418-03

目前, 肺结核仍是严重危害公众健康的全球性公共卫生问题之一, 为全球传染病第二大死亡疾病。2012 年全球新发肺结核病例数大约 860 万, 约 130 万例死于该病, 同时估计约

3.6% 的新发病例和 20.2% 的老病例为耐多药肺结核。面对肺结核死灰复燃及耐药的严峻形势, 迫使研究者寻找新方法治疗肺结核。大量文献报道, 肺结核患者血清 25-(OH)D₃ 水

平明显降低,并推测维生素 D(Vit D)缺乏会增加患肺结核的风险^[1]。Rathored 等^[2]认为 Vit D 缺乏的肺结核患者可能更易产生耐药结核。在没有抗生素的时代,Vit D 丰富的鱼肝油及光照疗法曾被用于治疗肺结核^[3]。本文就近年来 Vit D 辅助治疗肺结核的研究新进展综述如下。

1 Vit D 的代谢

Vit D 主要由皮肤中的 7-脱氢胆固醇经紫外线照射生成,也可以从食物中获得。Vit D 首先在肝脏经 25-羟化酶羟化生成 25-(OH)₂D₃,它是 Vit D₃ 在血液循环中的主要形式。25-(OH)₂D₃ 转运到肾脏后经近端小管上皮细胞的 1- α -羟化酶羟化生成有生物活性的 1,25(OH)₂D₃,释放入血与 Vit D 受体(vitamin D receptor,VDR)结合作用于靶细胞。肾脏外其他部位的组织细胞内也具有 1- α -羟化酶,局部合成 1,25(OH)₂D₃,可通过旁分泌或自分泌方式作用于邻近组织,此途径合成量相对较少^[4]。1,25(OH)₂D₃ 经典生物作用是调节钙磷代谢,近年来更多关注其非经典生物作用,尤其是在固有免疫(巨噬细胞)和适应性免疫(T 细胞)中的调节作用^[5]。1,25(OH)₂D₃ 或可作为一种新型的免疫手段用于辅助治疗肺结核。

2 1,25(OH)₂D₃ 辅助治疗肺结核的免疫调节机制

2.1 1,25(OH)₂D₃ 对巨噬细胞的免疫调节作用 巨噬细胞具有杀灭结核杆菌的功能,阻止结核杆菌在体内播散,1,25(OH)₂D₃ 可增强巨噬细胞对结核分枝杆菌的杀菌功能^[6]。结核杆菌可激活巨噬细胞的 Toll 样受体(TLR1/2),TLR1/2 激活后能上调单核-巨噬细胞 1- α -羟化酶及 VDR 的表达,使 1,25(OH)₂D₃ 活化增多,促进抗菌肽 LL-37 分泌增多而增强巨噬细胞对结核杆菌的杀菌能力^[7],抗菌肽 LL-37 具有抑制结核分枝杆菌生长及免疫调节的功能^[8]。此外,1,25(OH)₂D₃ 还可促进单核细胞向巨噬细胞转化,使巨噬细胞增多而增强杀菌能力^[9]。

2.2 1,25(OH)₂D₃ 对 T 细胞的免疫调节作用 T 细胞主要分为辅助性 T 细胞(Th)和调节性 T 细胞(Treg)。Th 包括 Th1 和 Th2,Th1 为促炎性细胞因子,主要分泌 IL-2、IFN- γ 和 TNF- α ,介导细胞免疫,诱导免疫排斥,可增强杀菌能力;Th2 为抗炎细胞因子,主要分泌 IL-4、IL-5、IL-6 和 IL-10,介导体液免疫,诱导免疫耐受,Th1 和 Th2 是互为抑制性的 T 细胞。有研究认为 Th1 产生的免疫应答在控制肺结核感染中的作用大于 Th2,目前认为 Th1 和 Th2 免疫反应达到平衡时更有利于结核感染的控制。无论 Th1 或 Th2 增多,都不利于结核杆菌感染的控制并会增加机体组织免疫损伤^[10]。Vit D 缺乏或 VDR 传递信号减弱时,Th1 活动增强,Th2 活动减弱,诱导出 Th1 优势免疫应答^[11]。1,25(OH)₂D₃ 能抑制 Th1 免疫应答,增强 Th2 的免疫应答,并促使 T 细胞分化向 Th2 转化,即调控 Th1/Th2 免疫偏移,从而抑制因 Th1 引起的过强免疫反应造成的组织损伤^[12]。Prabhu 等^[13]也发现 1,25(OH)₂D₃ 能抑制 Th1 的免疫应答,使 IFN- γ 和 TNF- α 生成减少从而减轻感染部位的炎症反应。1,25(OH)₂D₃ 调节 T 细胞的功能显示了其在维持机体免疫应答平衡中的重要作用,使机体在免疫损伤最小情况下清除结核杆菌^[14]。

3 Vit D 在肺结核中的临床作用

3.1 Vit D 辅助治疗肺结核有利于疾病的恢复 流行病学显示,血清 25(OH)D 水平偏低会增加患肺结核的风险,同时临床研究表明约 50%以上的肺结核患者存在 Vit D 缺乏。Desai 等^[15]通过检测 85 例肺结核患者血清 25(OH)D 和 7-脱氢胆固醇,发现 97%的患者存在 Vit D 缺乏。Friis 等^[16]也发现痰涂

片阳性患者的血清 25(OH)D 比阴性患者更低。Vit D 能否用于标准抗结核治疗(异烟肼+利福平+吡嗪酰胺+乙胺丁醇)患者的辅助治疗以提高治疗效果近年来进行了调查和研究。Salahuddin 等^[17]将 259 例痰涂片阳性且 HIV 阴性的肺结核患者随机分为干预组(共肌内注射 2 次 600 000 IU 的 Vit D₃,期间间隔 1 个月)和对照组。结果显示补充高剂量 Vit D 可显著使肺结核患者临床症状和影像学得到改善,并能增强 25-(OH)D 缺乏患者的免疫应答。Sato 等^[18]选取 38 例痰涂片和培养阳性且 HIV 阴性的患者,其中 87%的患者有 Vit D 缺乏。结果显示血浆 25(OH)D 水平和痰转阴时间有明显负相关性。尽管治疗方案相同,但血浆 25(OH)D 水平低的患者痰转阴时间延长。因此推测低水平的血浆 25(OH)D 可能不但会加快活动性肺结核的进展,也与其治疗效果差有关。Sato 等^[18]认为 Vit D 缺乏的肺结核患者可能会延长活动性肺结核治疗的临床病程和痰转阴时间。Coussens 等^[19]也对 95 例肺结核患者随机分入干预组(间隔给予 4 次 100 000 IU 的 Vit D₃)和对照组。结果显示干预组炎症指标下降更快,同时分枝杆菌能更快的清除,因此认为肺结核患者抗结核治疗的同时补充 Vit D 辅助治疗可加快痰涂片转阴,并能减轻炎症反应。

3.2 HIV 阳性肺结核患者及不缺乏 Vit D 的个体不宜补充 Vit D Vit D 辅助治疗肺结核虽然有利于患者临床症状的好转,但对于 HIV 阳性的肺结核患者予 Vit D 辅助治疗可能使病情恶化,同时不缺乏 Vit D 的个体补充 Vit D 会增加患结核的风险。Wejse 等^[20]认为对 HIV 阴性和 Vit D 缺乏的肺结核患者补充 Vit D 有积极作用,但对 HIV 阳性肺结核患者补充 Vit D 会增加病死率。Nevado 等^[21]认为对 HIV 阳性患者补充 Vit D 会激活 HIV-1 长末端重复序列,应进行逆转录病毒治疗或病毒负荷监测。过高的 25(OH)D 浓度可刺激 24-羟化酶生成增多,使 1,25(OH)₂D₃ 降解为无活性形式,而低 1,25(OH)₂D₃ 可使肺结核感染风险增加,同时高 1,25(OH)₂D₃ 水平可导致 VDR 表达下调造成 VDR 信号缺失^[22]。Nielsen 等^[23]认为不缺乏 Vit D 的个体补充 Vit D,反而会增加患肺结核的风险,对于缺乏的个体,补充 Vit D 将有益。

3.3 Vit D 辅助治疗肺结核的疗效受 VDR 基因多态性的影响 VDR 基因目前研究较多的主要为 Apa I、Bsm I、Fok I 和 Taq I 4 类,VDR 基因多态性可能影响 Vit D 辅助治疗肺结核的治疗效果。Martineau 等^[24]对 146 例痰涂片阳性的肺结核患者随机分入干预组(在抗结核治疗前,治疗后第 14、28、42 天共 4 次给予 100 000 IU Vit D₃)和对照组。患者中 VDR 基因类型有 Taq I 和 Fok I,结果显示 Vit D 辅助治疗虽然对整个研究对象的痰培养转阴时间无影响,但可使 Taq I 的 tt 基因型患者痰培养转阴时间明显缩短,说明 VDR 基因多态性可能与 Vit D 辅助治疗肺结核的疗效有关。Ralph 等^[25]对 200 例肺结核患者予精氨酸 6.0 g、Vit D 50 000 IU 辅助治疗,结果显示各干预组痰培养和临床症状严重程度评分无差别,作者分析可能为样本量过小及 Vit D 剂量使用不足有关,认为今后研究活动性肺结核应给予更高剂量的 Vit D,同时推测 VDR 基因多态性可能会影响 Vit D 辅助治疗的效果。

3.4 Vit D 对潜伏性结核感染的预防作用 Vit D 对肺结核预防作用的研究目前较少。Vieth^[26]认为在 Vit D 治疗肺结核时忽略了预防问题,推测补充 Vit D 可能对潜伏性结核感染者更有益而非活动性肺结核。目前研究往往侧重治疗,忽略了研究 Vit D 在预防潜伏性结核感染变成活动性肺结核中的作用。由于需要确切的证据,使得这一简单而安全的措施不能用于潜

伏期低 Vit D 肺结核患者的预防。

4 展 望

大量研究表明, Vit D 用于结核患者的辅助治疗可能有益^[27]。因此, Vit D 缺乏且 HIV 阴性肺结核患者在抗结核治疗的同时, 补充 Vit D 可能有益。但其机制及疗效仍不太清楚, 需要更大规模的临床研究来证明 Vit D 辅助免疫治疗结核病的安全性及有效性, 或可为肺结核的治疗提供新的思路及手段。

参考文献

- [1] Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis; a systematic review and meta-analyses[J]. *Int J Epidemiol*, 2008, 37(1): 113-119.
- [2] Rathored J, Sharma SK, Singh B, et al. Risk and outcome of multidrug-resistant tuberculosis: vitamin D receptor polymorphisms and serum 25(OH)D[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012, 16(11): 1522-1528.
- [3] Martineau AR, Honecker FU, Wilkinson RJ, et al. Vitamin D in the treatment of pulmonary tuberculosis[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2007, 103(3): 793-798.
- [4] Zehnder D, Bland R, Williams MC, et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(2): 888-894.
- [5] Maruotti N, Cantatore FP. Vitamin D and the immune system[J]. *Rheumatology*, 2010, 37(3): 491-495.
- [6] Liu PT, Modlin RL. Human macrophage host defense against *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *Curr Opin Immunol*, 2008, 20(4): 371-376.
- [7] Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response[J]. *Science*, 2006, 311(5768): 1770-1773.
- [8] 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]. *Immunology*, 2007, 179(4): 2060-2063.
- [9] 姜彬. 1,25 二羟维生素 D₃ 的免疫学作用及其临床应用[J]. *现代免疫学*, 2010, 30(1): 85-88.
- [10] Lin PL, Flynn JL. Understanding latent tuberculosis: a moving target[J]. *Immunology*, 2010, 185(1): 15-22.
- [11] 叶琨. 1,25-二羟维生素 D₃ 的免疫调节机理及其应用进展[J]. *中国临床新医学*, 2011, 4(3): 285-288.
- [12] 滕爱兰, 麻瑞芹, 黄国英, 等. 维生素 D 与免疫的关系[J]. *中国临床研究*, 2013, 26(6): 606-608.
- [13] Prabhu Anand S, Selvaraj P, Narayanan PR. Effect of 1, 25 dihydroxyvitamin D₃ on intracellular IFN-gamma and TNF-alpha positive T cell subsets in pulmonary tuberculosis[J]. *Cytokine*, 2009, 45(2): 105-110.
- [14] Chun RF, Adams JS, Hewison M. Immunomodulation by vitamin D: implications for TB[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2011, 4(5): 583-591.
- [15] Desai SN, Tukvadze N, Frediani JK, et al. Effects of sunlight and diet on vitamin D status of pulmonary tuberculosis patients in Tbilisi, Georgia[J]. *Nutrition*, 2012, 28(4): 362-366.
- [16] Friis H, Range N, Pedersen ML, et al. Hypovitaminosis D Is Common among pulmonary tuberculosis patients in Tanzania but is not explained by the acute phase response [J]. *J Nutr*, 2008, 138(12): 2474-2480.
- [17] Salahuddin N, Ali F, Hasan Z, et al. Vitamin D accelerates clinical recovery from tuberculosis; results of the SUC-CINCT study. a randomized, placebo-controlled, clinical trial of vitamin D supplementation in patients with pulmonary tuberculosis[J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13(22): 1-11.
- [18] Sato S, Tanino Y, Saito J, et al. The relationship between 25-hydroxyvitamin D levels and treatment course of pulmonary tuberculosis[J]. *Respir Investig*, 2012, 50(2): 40-45.
- [19] Coussens AK, Wilkinson RJ, Hanfia Y, et al. Vitamin D accelerates resolution of inflammatory responses during tuberculosis treatment[J]. *PNAS*, 2012, 109(38): 15449-15454.
- [20] Wejse C, Gomes VF, Rabna P, et al. Vitamin D as supplementary treatment for tuberculosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179(9): 843-850.
- [21] Nevado J, Tenbaum SP, Castillo AL, et al. Activation of the human immunodeficiency virus type I long terminal repeat by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ [J]. *Mol Endocrinol*, 2007, 38(6): 587-601.
- [22] Selvaraj P, Prabhu Anand S, Harishankar M, et al. Plasma 1,25 dihydroxy vitamin D₃ level and expression of vitamin D receptor and cathelicidin in pulmonary tuberculosis[J]. *Clin Immunol*, 2009, 29(4): 470-478.
- [23] Nielsen NO, Skifte T, Andersson M, et al. Both high and low serum vitamin D concentrations are associated with tuberculosis; a case-control study in Greenland[J]. *British J Nutrition*, 2010, 104(10): 1487-1491.
- [24] Martineau AR, Timms PM, Bothamley GH, et al. High-dose vitamin D₃ during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis; a double-blind randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2011, 377(9761): 242-250.
- [25] Ralph AP, Waramori G, Pontororing GJ, et al. L-arginine and vitamin D adjunctive therapies in pulmonary tuberculosis; a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Plos One*, 2013, 8(8): 1-12.
- [26] Vieth R. Vitamin D nutrient to treat TB begs the prevention question[J]. *Lancet*, 2011, 377(9761): 189-190.
- [27] Finklea JD, Grossmann RE, Tangpricha V. Vitamin D and chronic lung disease: a review of molecular mechanisms and clinical studies[J]. *Adv Nutr*, 2011, 2(3): 244-253.