

维生素D与儿童脓毒症关系的研究进展



朱立然^{1,2,3}, 夏文文¹, 王 祯¹, 崔 伟¹, 蔡 明⁴, 刘海鹏¹

1. 安徽省儿童医院科研部, 安徽省儿科医学研究所(合肥 230051)
2. 中国科学技术大学研究生院科学岛分院(合肥 230026)
3. 中国科学院合肥物质科学研究院(合肥 230031)
4. 安徽中医药大学第二附属医院药学部(合肥 230061)

【摘要】脓毒症是儿童重症监护病房中常见的危重症,具有高病死率及预后不佳的特点。既往研究证实,维生素D不仅参与钙磷代谢,还能调节全身炎症反应综合征,并增强机体对病原菌的免疫防御能力。近年来多项临床研究表明,儿童脓毒症患者的感染风险及临床结局与体内维生素D水平显著相关。与健康儿童相比,脓毒症患儿中维生素D缺乏或不足的发生率更高,这种状态可能通过诱导机体免疫失衡,进而成为加重脓毒症炎症反应与器官损伤的潜在诱因之一。本文就儿童脓毒症与维生素D水平之间的相关性、潜在免疫调节机制及临床干预前景进行综述,以期临床早期识别高风险患儿及制定个体化治疗方案提供参考。

【关键词】儿童脓毒症; 维生素D; 25-羟基维生素D₃; 免疫调节; 炎症反应; 临床结局

【中图分类号】 R720.597

【文献标识码】 A

Research progress on the relationship between vitamin D and pediatric sepsis

ZHU Liran^{1,2,3}, XIA Wenwen¹, WANG Zhen¹, CUI Wei¹, CAI Ming⁴, LIU Haipeng¹

1. Scientific Research Department of Anhui Provincial Children's Hospital, Anhui Provincial Institute of Pediatric Medicine, Hefei 230051, China

2. Science Island Branch of Graduate School, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China

3. Hefei Institutes of Physical Science, Chinese Academy of Sciences, Hefei 230031, China

4. Department of Pharmacy, Second Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230061, China

Corresponding author: LIU Haipeng, Email: itishaipeng@yeah.net

【Abstract】Sepsis is a common critical illness in pediatric intensive care units, characterized by high mortality and poor prognosis. Previous studies have confirmed that vitamin D not only participates in calcium and phosphorus metabolism, but also regulates systemic inflammatory response syndrome and enhances the body's immune defense against pathogens. In recent years, multiple clinical studies have shown that the infection risk and clinical outcomes of children with sepsis are significantly correlated with their levels of vitamin D. Compared with healthy children, pediatric sepsis

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202502052

基金项目: 安徽省儿童医院青年科研项目(21etyy003); 安徽省临床医学研究转化专项项目(202304295107020067); 安徽省高校中青年教师培养行动项目(YQYB2024030)

通信作者: 刘海鹏, 博士, 研究员, Email: itishaipeng@yeah.net

have a higher incidence of vitamin D deficiency or insufficiency, which may induce immune imbalance and become a potential trigger for exacerbating inflammation response in sepsis and organ damage. This article reviews the correlation between pediatric sepsis and vitamin D levels, potential immune regulatory mechanisms, and clinical intervention prospects, in order to provide theoretical basis for early identification of high-risk children and the development of personalized treatment plans in clinical practice.

【Keywords】 Pediatric sepsis; Vitamin D; 25-hydroxyvitamin D₃; Immune regulation; Inflammatory response; Clinical outcome

脓毒症 (sepsis) 是由细菌、真菌、病毒或支原体感染引起的一种全身性炎症反应, 常伴有炎症、血流动力学、器官功能及组织灌注等指标的病理性变化。脓毒症是导致危重患儿死亡的重要原因之一, 其具体发病机制尚未完全阐明, 可能涉及多方面的因素。近年来的临床研究数据显示, 在危重患者中, 高达 59% 的患者存在血清维生素 D 水平不足或明显缺乏的现象^[1]。低水平的血清维生素 D 水平可能是导致患儿感染风险增加、影响临床预后的一个关键危险因素。进一步研究发现, 重症患儿在入院时普遍存在维生素 D 缺乏, 其发生率可达 47.05%^[2]。因此, 本文就脓毒症患儿中体内维生素 D 水平及其与儿童脓毒症的相关性进行综述, 以期对脓毒症的治疗提供新的思路。

1 维生素D的代谢过程

维生素 D 是一种脂溶性开环固醇类物质, 目前已发现的维生素 D 共有 10 种。在人类健康领域, 关系最为密切的两种维生素 D 类型是来源于植物的维生素 D₂ (麦角钙化醇) 和来源于动物的维生素 D₃ (胆钙化醇)。人体可通过日照, 将皮下储存的 7-脱氢胆固醇在波长为 290~320 nm 的紫外线照射下转化为维生素 D₃ 前体, 随后经热重组作用生成维生素 D₃。

维生素 D 需经过两次羟化过程才能转化为具有生物活性的 1,25-二羟基维生素 D₃ [1,25-(OH)₂-D₃]。首先, 维生素 D 在肝细胞的微粒体中, 由维生素 D-25 羟基化酶 (包括细胞色素 P450 家族成员 CYP2R1 和 CYP27A1) 对其进行催化, 形成 25-羟基维生素 D₃ (25-OH-D₃)。25-OH-D₃ 是维生素 D 在人体内的主要储存形式, 也是体内维生素 D 营养状况的标志性指标。随后, 25-OH-D₃ 在肾脏中进一步羟基化, 在细胞内 CYP27B1 的催化下, 生成维生素 D 的主要活性代谢产物——1,25-(OH)₂-D₃。该活性产物可与维生

素 D 受体 (vitamin D receptors, VDR) 结合, 促进体内钙和磷的吸收, 有利于骨骼矿化^[3]。VDR 广泛存在于全身多种组织细胞中, 包括心脑肾、肠道和骨骼细胞。1,25-(OH)₂-D₃ 作用于这些组织细胞上的 VDR 后, 通过细胞信号传导进入细胞核, 激活特定基因表达, 从而对全身组织细胞发挥广泛的调节作用^[4]。

2 维生素D缺乏与儿童脓毒症的相关性研究

2.1 维生素D缺乏对儿童脓毒症发病率的影响

根据美国内分泌学会的标准, 血清中 25-OH-D 浓度低于 20 μg/L 即维生素 D 缺乏, 介于 21~29 μg/L 之间则被视为维生素 D 水平不足^[5]。维生素 D 缺乏已成为全球性的健康问题。在重症监护病房中, 脓毒症患儿的维生素 D 水平明显低于健康儿童。一项多中心的前瞻性调查研究显示, 脓毒症患儿维生素 D 缺乏率高达 77.8%, 其中重度缺乏率占 50.5%^[6]。在印度北部地区的一项研究中, 高达 50.8% 的脓毒症重症患儿存在维生素 D 缺乏 (<20 μg/L)^[7]。与成年人相比, 儿童对于维生素 D 缺乏更为敏感, 尤其是在婴幼儿时期更容易出现缺乏, 这也意味着儿童能够更高效地利用维生素 D 参与免疫调控, 从而降低脓毒症的发病率^[8]。

2.2 维生素D缺乏对儿童脓毒症预后的影响

维生素 D 缺乏的儿童危重症的发生率远超普通儿童。在河北省儿童医院儿童重症监护室, 2021 年 12 月至 2022 年 11 月期间收治的 63 例患儿中, 脓毒症患儿的维生素 D 水平显著低于非脓毒症患儿, 且其维生素 D 水平与多种免疫指标呈正相关。这些结果提示, 血清维生素 D 水平是预测脓毒症患儿 28 d 死亡的独立危险因素^[9]。此外, 针对不同儿童医院重症监护病房的脓毒症患儿与维生素 D 缺乏之间关联的分析也表明, 入院时存

在重度维生素 D 缺乏的患者，出院时的病死率显著增加^[6]。当脓毒症患儿体内维生素 D 缺乏时，体内的炎症因子表达也迅速升高^[10]。也有证据显示，血清 25-OH-D 浓度低于 7 μg/L 可作为预测脓毒症患者死亡率的一个独立因素，提示 25-OH-D 水平有望成为预测脓毒症患者死亡风险的生物标志物^[11]。脓毒症易诱发一系列疾病，如肺损伤、尿道炎感染等，而补充维生素 D 对脓毒症及其诱发的相关感染性疾病具有显著作用。

目前，在临床实践中越来越重视外源性补充维生素 D 对学龄儿童生长及青春期发育的影响，同时关于外源性补充维生素 D 治疗脓毒症的临床效果的研究也在进行中^[12-13]。临床研究表明，维生素 D 缺乏会加重感染风险。一项纳入 136 例严重脓毒症患儿的对照研究显示，将维生素 D 与小剂量糖皮质激素联合使用，可有效改善炎症指标，降低病死率^[14]。另一项评估高剂量维生素 D 对脓毒症患者预后影响的随机对照试验也证实，早期给予高剂量维生素 D 可降低患者血清中血管

紧张素 II (angiotensin II, Ang-II)、白细胞介素 (interleukin, IL)-6 和 TNF-α 浓度，改善序贯器官衰竭评估 (Sequential Organ Failure Assessment, SOFA) 评分，并降低感染性休克的病死率^[15]。由此可见，脓毒症患者体内血清维生素 D 水平对疾病的发展进程及预后具有重要影响，未来维生素 D 制剂有望成为治疗脓毒症的潜在药物。维生素 D 在脓毒症及相关疾病中的作用具体见表 1。

3 维生素D与儿童脓毒症相关性的可能作用机制

基于维生素 D 的生物多效性，研究发现大多数免疫细胞以及血管内皮细胞均有 25-OH-D-1-α 羟化酶 (1-α-hydroxylase, 1-α-OHase)，该酶可在局部将 25-OH-D 转化为其活性化合物 1,25-(OH)₂-D₃。此外，大多数免疫细胞，包括 B 细胞、活化的 T 细胞、中性粒细胞及树突状细胞，对 VDR 均有表达，通过 VDR 来调控免疫反应^[19]，具体见图 1。

表1 维生素D在脓毒症及相关疾病中的作用

Table 1. The role of vitamin D in sepsis and related diseases

疾病名称	动物/细胞	药物作用	作用机制	参考文献
脓毒症诱发急性肺损伤	C57BL/6小鼠	减弱肺水肿，改善肺组织的形态，减轻中性粒细胞的浸润	增强miRNA-149-5P的表达靶向ATF6，改善内质网应激	[16]
脓毒症	临床标本/体外实验	临床结果显示脓毒症患者体内维生素D ₃ 含量更低	降低巨噬细胞释放的促炎细胞因子，提高细胞的抗菌活性	[17]
脓毒症	人类单核细胞	免疫调节	参与TNF信号传导，金属蛋白酶产生，在IFN途径上具有重要调节作用	[18]

注：ATF6：激活转录因子6 (activating transcription factor 6)；TNF：肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor)；IFN：干扰素 (interferon)。

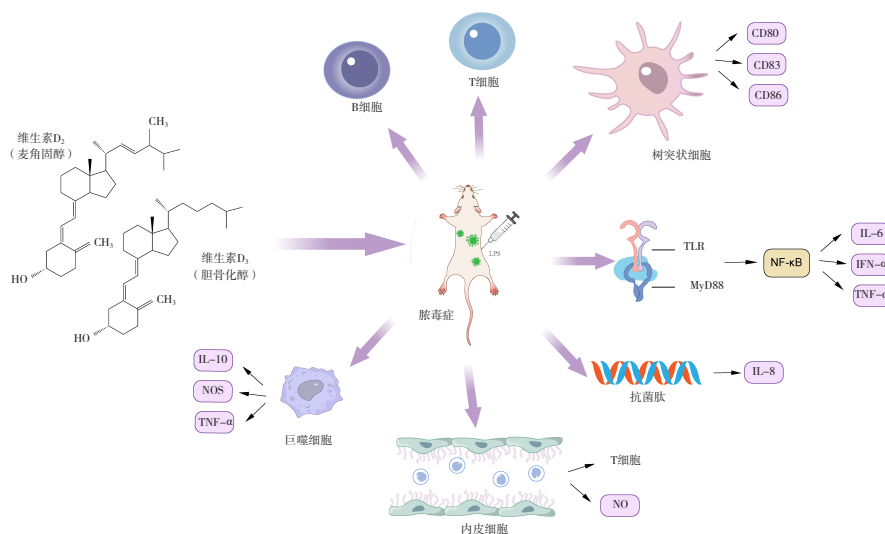


图1 维生素D对脓毒症治疗的可能作用机制

Figure 1. The possible mechanism of action of vitamin D in the treatment of sepsis

注：NO：一氧化氮 (nitric oxide)；NOS：一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase)；TLR：Toll 样受体 (Toll-like receptor)；MyD88：髓样分化因子 88 (myeloid differentiation primary response protein 88)；NF-κB：核因子κB (nuclear factor kappa-B)。

3.1 增强抗菌肽的表达

抗菌肽是机体在受到感染或炎症刺激时，由特定基因编码产生的一系列生物分子，包括但不限于人 α -防御素（human α -defensin）、人 β -防御素（human β -defensin）和环形h-防御素（cyclic h-defensins）。抗菌肽能够诱导产生IL-8等多种趋化因子，聚集单核细胞、中性粒细胞等白细胞至感染部位，从而发挥抗感染免疫作用。其还能够促进巨噬细胞、树突状细胞的分化，抑制炎症因子、炎性细胞和炎症通路的激活，从而减轻脓毒症相关的组织器官损伤。对于婴幼儿来说，其适应性免疫尚未发育成熟，因此上调抗菌肽可发挥先天免疫的作用，从而增强对细菌的清除^[20]。维生素D能直接或间接诱导机体自身产生内源性抗菌肽，通过抗菌肽影响细胞因子的表达和分泌来调节固有免疫反应和适应性免疫^[21]。

3.2 改善代谢紊乱

脓毒症常伴有严重的代谢紊乱，进而引发器官功能障碍或衰竭。其中，糖代谢紊乱是最常见的内分泌代谢问题，脓毒症引发的高血糖症严重时可能会危及生命^[22]。此外，脓毒症可诱发组织缺氧，导致高乳酸血症，从而引起婴幼儿产生代谢性酸中毒^[23-24]。维生素D能在一定程度上缓解这类代谢问题。维生素D可通过与VDR相互作用，调节脂肪组织和胰腺 β 细胞的代谢途径，提高细胞活力，并可与药物的联合使用，进一步改善血糖和脂质状况，抑制自由基形成，维持血管稳定^[25]。在组织缺氧的情况下，维生素D还能诱导细胞自噬，防止细胞坏死^[26]。此外，补充维生素D对于早产儿钙、磷等元素的代谢密切相关，有助于调节脂质代谢，防止脂滴积累，维持细胞活性^[27-28]。

3.3 保护内皮细胞

血管内皮细胞是血管内壁上一层连续的扁平细胞，在血液和组织液之间起屏障作用，同时也是血管收缩和扩张的重要调节因子。其还能分泌NO、内皮素等生物活性物质，影响血管功能。此外，血管内皮细胞还参与了免疫反应和炎症过程。内皮细胞的功能改变是脓毒症的重要病理生理机制之一。当机体发生感染时，病原微生物会释放出一系列毒素和代谢产物，刺激内皮细胞产生大量炎性介质，这些炎性介质又可以进一步激活单

核细胞、中性粒细胞等免疫细胞，从而形成炎症瀑布式连锁反应，导致血管通透性增加、血小板聚集及血栓形成，进而引起组织缺血缺氧和器官功能受损，加重脓毒症的进展。

一项来自韩国的队列研究证实，维生素D缺乏与严重慢性肾脏病（chronic kidney disease, CKD）阶段的风险显著增加有关，并与肾脏不良事件的风险相关^[29]。补充维生素D可增强肾脏血管舒张功能，降低可溶性血管细胞黏附分子-1（soluble vascular cell adhesion molecule-1, sVCAM-1）和可溶性E选择素（soluble E-selectin, sE-selectin）水平，从而改善CKD患者的内皮功能障碍^[30]。维生素D对血管内皮具有直接而积极的作用，能有效防止内皮过度激活，抑制炎症反应加剧，诱导内皮细胞NO生成增加，维持线粒体功能，从而保护血管内皮的完整结构与正常功能，显著减轻炎症反应^[31-32]。此外，维生素D还能增强血管内皮细胞对血管收缩物质的敏感性，有助于抑制脓毒症病情的进一步恶化。因此，保护内皮屏障功能或将成为脓症患者治疗的重要研究方向。

3.4 抗炎及免疫调节作用

TLR是免疫系统中的关键模式识别受体，可识别病原相关分子模式和损伤相关分子模式，由免疫细胞表达以识别微生物的特定分子结构。这些受体广泛分布于各类免疫细胞表面，对维持免疫反应的平衡至关重要。TLRs信号通路的异常激活是脓毒症发生发展的关键因素，尤其是TLR4/NF- κ B信号通路，一旦过度激活，不仅会引发体内大量炎症因子的释放，还可能导致血管内皮细胞受损以及血小板聚集等，进一步加重脓毒症的病情。维生素D可通过结合并激活TLR4/髓样分化蛋白-2（myeloid differentiation protein-2, MD-2）复合物，调控MyD88的表达，从而抑制转录因子NF- κ B信号通路的异常激活，降低IL-6、IL-8等炎症因子的表达，发挥对机体的保护作用^[33-34]。此外，维生素D还能促进单核细胞表面共刺激因子和趋化因子的表达，增强巨噬细胞吞噬功能和迁移能力，从而加强机体对病原微生物的清除能力，发挥保护作用^[35]。一项关于补充维生素D对患者体内TLR-2和TLR-4水平影响的随机对照试验发现，外源性补充维生素D可增加TLR-2和TLR-4的表达。TLR-2的信号

激活有利于宿主防御入侵的病原体；TLR4 则可识别病原相关分子模式并诱导 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和 IFN- γ 等炎性细胞因子的释放，并减少 TLR2 刺激的 TNF α 、IL-6 和 IFN- α 的促炎细胞因子的产生，进而可降低机体的炎症反应^[36]。由此可见，维生素 D 通过调节 TLRs 的表达及其信号通路，对免疫系统发挥重要的调节作用，既能抑制过度的炎症反应，又能增强机体对病原体的防御能力。

机体感染时，单核细胞是机体抵御病原微生物入侵的重要防线环节之一。在脓毒症状态下，机体单核细胞 人类白细胞抗原-DR (human leukocyte antigen-DR, HLA-DR) 表达水平下降，抗原呈递能力减弱，促炎细胞因子分泌减少。维

生素 D 可通过多种途径调节单核细胞的功能和活性，包括：增强单核细胞的吞噬功能，通过阻碍炎性因子的产生来增强中性粒细胞的吞噬作用，从而有效抵御病原微生物，减轻机体的免疫损伤；此外，维生素 D 还调节分泌功能。线粒体源性 ROS (mitochondrial reactive oxygen species, mtROS) 可影响 NF- κ B、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 等免疫信号通路的激活，对细胞免疫因子的产生和释放增强氧化应激效应及发挥重要作用，而维生素 D 可能通过线粒体代谢和 mtROS 的生成，调节免疫细胞因子的产生，具体见表 2。

表2 维生素D治疗儿童脓毒症免疫调节作用机制

Table 2. The immunomodulatory mechanism of vitamin D treatment in pediatric sepsis

作用受体及细胞	生物作用	可能的作用机制	参考文献
TLR	被免疫细胞表达以识别微生物的特定分子结构	维生素D结合并激活TLR4/MD-2复合物，调控MyD88的表达，从而抑制NF- κ B信号通路的异常激活	[34]
巨噬细胞	分化为巨噬细胞或树突状细胞，参与免疫防御和组织修复	增强单核细胞的功能和活性，能够抑制巨噬细胞极化	[37]
树突状细胞	抗原呈递细胞，启动适应性免疫	抑制树突状细胞分化成熟，减少CD86、CD83的表达，控制免疫过度反应	[38]
T细胞	介导细胞免疫反应	CD4 ⁺ 和CD8 ⁺ T细胞具有较强的抗炎作用，在体内抑制TH1和TH2细胞因子的产生，减轻过度炎症	[39]
B细胞	介导体液免疫反应	维生素D可抑制B细胞中IL-10的表达，减少效应B细胞的产生	[40]

巨噬细胞是体内的多功能细胞，而维生素 D 能够抑制其极化，促进其修复分化和清除功能的表达，上调 IL-10、TNF- α 和 NOS 的表达，改善肺炎患者的病理情况^[41]。此外，在巨噬细胞的培养模型中，发现维生素 D 可减弱 p38 激活，阻断 NF- κ B 激活，并下调基质金属蛋白酶浓度。1,25-(OH)₂-D₃ 还能抑制 NF- κ B 抑制蛋白 α (NF- κ B inhibitory protein α , I κ B α) 磷酸化和随后的 NF- κ B 和 p38MAPK 转位进入细胞核，进而对炎症过程产生影响。

树突状细胞作为体内最高效的抗原呈递细胞，在启动适应性免疫的过程中发挥着至关重要的初始作用。树突状细胞犹如高效的抗原处理工厂，能够高效地摄取、加工和呈递抗原。成熟的树突状细胞具备激活初始T细胞的能力，从而激发免疫应答。通过释放或增强免疫原性或耐受信号（如细胞因子或表面共刺激分子等），树突状细胞能够激活T细胞的增殖，从而发

挥强大的免疫效应。在最近的一项实验中^[42]，研究人员将人外周血单个核细胞在体外培养并诱导分化为树突状细胞，实验组的细胞中加入 1 nmol/L 的 1,25-(OH)₂-D₃ 培养 9 d，对照组的细胞中加入相同体积的无水乙醇。使用流式细胞仪检测树突状细胞表面共刺激因子 (CD80、CD83、CD86) 的表达水平，结果显示实验组树突状细胞表面 CD80、CD83、CD86 的表达水平均低于对照组，且差异有统计学意义。这表明 1,25-(OH)₂-D₃ 可通过 VDR 的信号传递，抑制树突状细胞的成熟过程，使其保持在未成熟状态，从而抑制其激活 T 淋巴细胞产生免疫反应的能力，减少对异体 T 淋巴细胞的免疫反应，促进免疫耐受的形成。因此，除固有免疫外，维生素 D 可能通过调节树突状细胞的功能来发挥免疫调节作用，有望成为一种新的免疫调节治疗方法，用于治疗自身免疫性疾病、过敏反应等疾病。

早期研究证实, T 细胞中存在维生素 D 激活酶和 VDR 的表达, 高剂量补充维生素 D 可导致 CD3⁺ 和 CD4⁺ T 细胞增加, 为维生素 D 对免疫细胞的有益作用提供了直接证据^[43-44]。T 细胞的增殖需要细胞因子 IL-2, IL-2 通过自分泌和旁分泌的方式与 T 细胞上的 IL-2 受体结合, 从而诱导 T 细胞增殖。维生素 D 可改变树突状细胞的表型, 有利于诱导型调节性 T 细胞 (induced regulatory T cells, iTreg) 细胞的分化, 促进 VDR 上调。研究表明, VDR 的表达可抑制 IL-2 基因的转录, 因此维生素 D 激活所导致的 VDR 上调可能是一种控制免疫系统过度反应的负反馈机制。

CD4⁺ 效应 T 细胞有两个细胞亚群是辅助性 T 细胞 (T helper cell, Th) 1 和 2, 分别与细胞免疫及体液免疫相关。体外实验广泛证实, 维生素 D 可促进 Th1 向 Th2 转移。维生素 D 能增加 iTreg 细胞分泌 IL-10 及表达 TLR9, 同时通过上调趋化因子受体 10, 促进 T 细胞向皮肤的归巢, 可以抑制与 Th1 (IFN- γ) 和 Th2 (IL-4) 相关的细胞因子, 增加 T 细胞的免疫耐受, 减轻过度炎症反应, 缓解组织损伤^[39]。

此外, B 细胞在免疫系统也扮演着非常重要的角色, 主要介导体液免疫。B 细胞可分化为浆细胞, 进而大量合成和分泌特异性抗体, 参与炎症反应应答; 同时, B 细胞还能释放多种细胞因子以减轻身体的炎症反应。此外, B 细胞通过生成特定的自身抗体, 在自身免疫性疾病的发生与发展过程中起到关键作用。B 细胞中也表达 VDR 和 CYP27B1, 提示维生素 D 可能在调节自身抗体产生中发挥作用。研究证实, 1- α -羟化酶、24- α -羟化酶和 VDR 的表达均受 1,25-(OH)₂-D₃ 的调节^[40], 能够显著抑制浆细胞和记忆 B 细胞的产生, 同时抑制 B 细胞进一步增殖和分化, 减少效应 B 细胞的生成。此外, 维生素 D 可能对活化和静止状态的 B 细胞产生不同的影响, 且体内维生素 D 血清水平含量不同的个体, 其对 B 细胞的影响也可能存在差异。

3.5 抗氧化作用

当机体发生严重感染并处于脓毒症状态时, 活性氧物质的产生增加, 可导致机体进一步损伤。维生素 D 可通过抑制 NF- κ B 等信号通路来减弱氧化应激反应^[45-46]。Luo 等^[47]的研究证实, 接受低剂量或高剂量维生素 D 治疗的肝硬化大鼠, 其氧化应激

标志物含量均降低, 同时在分子水平上, 组织中的 TLR4、MyD88 和 p-NF- κ B 表达亦有所下降, 表明维生素 D 在抑制氧化应激方面具有有效性。

4 结语

脓毒症是一种严重的感染性疾病, 其发病机制和病理生理过程十分复杂。维生素 D 可通过调节机体免疫, 防止过度免疫应答对机体造成损伤。维生素 D 缺乏或不足所导致的免疫应答失调, 可能是重症患儿发生脓毒症的重要原因之一。此外, 血清维生素 D 水平与脓毒症患儿的病情变化及预后密切相关。采用准确的个体化方案补充外源性维生素 D, 可能会改善脓毒症患儿的临床结局。目前已报道的基础及临床研究支持维生素 D 在脓毒症预防和治疗中的积极作用, 但由于缺乏大规模临床对照试验, 目前关于血清维生素 D 发挥有效免疫调节作用的最佳补充时间、安全剂量, 以及不同形式的维生素 D 及其类似物是否具有相同作用, 仍存在争议。因此, 未来需要开展大样本、多中心的临床试验研究及流行病学调查, 为维生素 D 的免疫治疗提供临床依据。

参考文献

- 1 Chen KW, Chen CW, Yuan KC, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and associated factors in critically ill patients: a multicenter observational study[J]. *Front Nutr*, 2021, 8: 768804. DOI: 10.3389/fnut.2021.768804.
- 2 Loni R, Zameer S, Hasan FA, et al. Vitamin-D status and clinical outcomes in critically ill children[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2023, 27(7): 503-509. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-24486.
- 3 Small AG, Harvey S, Kaur J, et al. Vitamin D upregulates the macrophage complement receptor immunoglobulin in innate immunity to microbial pathogens[J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 401. DOI: 10.1038/s42003-021-01943-3.
- 4 Hahn J, Cook NR, Alexander EK, et al. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial[J]. *BMJ*, 2022, 376: e066452. DOI: 10.1136/bmj-2021-06645.
- 5 Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(7): 1911-1930. DOI: 10.1210/jc.2011-0385.
- 6 尹冰如, 钱素云, 成怡冰, 等. 脓毒症/严重脓毒症患儿维生素 D 水平与预后 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 25(6): 709-713. [Yin BR, Qian SY, Cheng YB, et al. Relationship of vitamin D in children with sepsis/severe sepsis and outcomes in PICU][J].

- Chinese Journal of Emergency Medicine, 2016, 25(6): 709–713.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.06.004](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.06.004).
- 7 Angurana SK, Angurana RS, Mahajan G, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in apparently healthy children in north India[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2014, 27(11–12): 1151–1156. DOI: [10.1515/jpem-2013-0387](https://doi.org/10.1515/jpem-2013-0387).
 - 8 Cairncross CT, Stonehouse W, Conlon CA, et al. Predictors of vitamin D status in New Zealand preschool children[J]. *Matern Child Nutr*, 2017, 13(3): e12340. DOI: [10.1111/mcn.12340](https://doi.org/10.1111/mcn.12340).
 - 9 刘亚平, 徐梅先, 高蕾, 等. 维生素 D 与儿童脓毒症免疫及预后的相关性分析 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2024, 35(4): 90–96. [Liu YP, Xu MX, Gao L, et al. Analysis of relationships of vitamin D with immunity and prognosis of children with sepsis[J]. *Chinese Journal of Woman and Child Health Research*, 2024, 35(4): 90–96.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-5293.2024.04.014](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5293.2024.04.014).
 - 10 侯婷婷, 侯惺, 李远, 等. 血清 25-羟维生素 D 水平与脓毒症患儿凝血功能、炎症因子及预后的关系 [J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(1): 141–144, 170. [Hou TT, Hou X, Li Y, et al. The relationship between serum 25-hydroxyvitamin D level and coagulation function, in flammatory factors and prognosis in children with sepsis[J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2019, 19(1): 141–144, 170.] DOI: [10.13241/j.cnki.pmb.2019.01.031](https://doi.org/10.13241/j.cnki.pmb.2019.01.031).
 - 11 De Pascale G, Vallecoccia MS, Schiattarella A, et al. Clinical and microbiological outcome in septic patients with extremely low 25-hydroxyvitamin D levels at initiation of critical care[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22(5): 456.e7–456.e13. DOI: [10.1016/j.cmi.2015.12.015](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.12.015).
 - 12 Ganmaa D, Bromage S, Khudyakov P, et al. Influence of vitamin D supplementation on growth, body composition, and pubertal development among school-aged children in an area with a high prevalence of Vitamin D deficiency[J]. *JAMA Pediatr*, 2023, 177(1): 32–41.] DOI: [10.1001/jamapediatrics.2022.4581](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.4581).
 - 13 Crowe FL, Mughal MZ, Maroof Z, et al. Vitamin D for growth and rickets in stunted children: a randomized trial[J]. *Pediatrics*, 2021, 147(1): e20200815. DOI: [10.1542/peds.2020-0815](https://doi.org/10.1542/peds.2020-0815).
 - 14 魏海燕, 朱小新, 齐共健, 等. 维生素 D 联合小剂量糖皮质激素辅助治疗严重脓毒症患儿的效果观察 [J]. *中国急救医学*, 2017, 37(12): 1105–1108. [Wei HY, Zhu XX, Qi GJ, et al. Effect observation of vitamin D combined with low dose glucocorticoid in the treatment of children with severe sepsis[J]. *Chinese Journal of Critical Care Medicine*, 2017, 37(12): 1105–1108.] DOI: [10.3969/j.issn.1002-1949.2017.12.008](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-1949.2017.12.008).
 - 15 Wang Y, Yang Z, Gao L et al. Effects of a single dose of vitamin D in septic children: a randomized, double-blinded, controlled trial[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(6): 300060520926890. DOI: [10.1177/0300060520926890](https://doi.org/10.1177/0300060520926890).
 - 16 Ahmad S, Zaki A, Manda K, et al. Vitamin-D ameliorates sepsis-induced acute lung injury via augmenting miR-149-5p and downregulating ER stress[J]. *J Nutr Biochem*, 2022, 110: 109130. DOI: [10.1016/j.jnutbio.2022.109130](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2022.109130).
 - 17 Greulich T, Regner W, Branscheidt M, et al. Altered blood levels of vitamin D, cathelicidin and parathyroid hormone in patients with sepsis—a pilot study[J]. *Anaesth Intensive Care*, 2017, 45(1): 36–45. DOI: [10.1177/0310057x1704500106](https://doi.org/10.1177/0310057x1704500106).
 - 18 Klassert TE, Bräuer J, Hölzer M, et al. Differential effects of vitamins A and D on the transcriptional landscape of human monocytes during infection[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40599. DOI: [10.1038/srep40599](https://doi.org/10.1038/srep40599).
 - 19 Hanel A, Bendik I, Carlberg C. Transcriptome-wide profile of 25-hydroxyvitamin D₃ in primary immune cells from human peripheral blood[J]. *Nutrients*, 2021, 13(11): 4100. DOI: [10.3390/nu13114100](https://doi.org/10.3390/nu13114100).
 - 20 Ciulla MG, Gelain F. Structure-activity relationships of antibacterial peptides[J]. *Microb Biotechnol*, 2023, 16(4): 757–777. DOI: [10.1111/1751-7915.14213](https://doi.org/10.1111/1751-7915.14213).
 - 21 Love JF, Tran-Winkler HJ, Wessels MR. Vitamin D and the human antimicrobial peptide LL-37 enhance group streptococcus resistance to killing by human cells[J]. *mBio*, 2012, 3(5): e00394–12. DOI: [10.1128/mBio.00394-12](https://doi.org/10.1128/mBio.00394-12).
 - 22 Ingels C, Gunst J, Van den Berghe G. Endocrine and metabolic alterations in sepsis and implications for treatment[J]. *Crit Care Clin*, 2018, 34(1): 81–96. DOI: [10.1016/j.ccc.2017.08.006](https://doi.org/10.1016/j.ccc.2017.08.006).
 - 23 Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Sepsis-associated hyperlactatemia[J]. *Crit Care*, 2014, 18(5): 503. DOI: [10.1186/s13054-014-0503-3](https://doi.org/10.1186/s13054-014-0503-3).
 - 24 Shafique M, Nizam R, Shaheen A, et al. Frequency of metabolic acidosis in early onset sepsis in neonates presenting to tertiary care hospital[J]. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2024, 36(3): 522–525. DOI: [10.55519/jamc-03-13106](https://doi.org/10.55519/jamc-03-13106).
 - 25 Hamouda HA, Mansour SM, Elyamany MF. Vitamin D combined with pioglitazone mitigates type-2 diabetes-induced hepatic injury through targeting inflammation, apoptosis, and oxidative stress[J]. *Inflammation*, 2022, 45(1): 156–171. DOI: [10.1007/s10753-021-01535-7](https://doi.org/10.1007/s10753-021-01535-7).
 - 26 Kurihara M, Mukudai Y, Watanabe H, et al. Autophagy prevents osteocyte cell death under hypoxic conditions[J]. *Cells Tissues Organs*, 2021, 210(5–6): 326–338. DOI: [10.1159/000519086](https://doi.org/10.1159/000519086).
 - 27 Christmann V, de Grauw AM, Visser R, et al. Early postnatal calcium and phosphorus metabolism in preterm infants[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 58(4): 398–403. DOI: [10.1097/mpg.0000000000000251](https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000000251).
 - 28 Scrimieri R, Cazzaniga A, Castiglioni S, et al. Vitamin D prevents high glucose-induced lipid droplets accumulation in cultured endothelial cells: the role of thioredoxin interacting protein[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(12): 1874. DOI: [10.3390/biomedicines9121874](https://doi.org/10.3390/biomedicines9121874).
 - 29 Lee J, Bae EH, Kim SW, et al. The association between vitamin D deficiency and risk of renal event: results from the Korean cohort study for outcomes in patients with chronic kidney disease (KNOW-CKD)[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10: 1017459. DOI: [10.3389/fmed.2023.1017459](https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1017459).
 - 30 Zhang Q, Zhang M, Wang H, et al. Vitamin D supplementation

- improves endothelial dysfunction in patients with non-dialysis chronic kidney disease[J]. *Int Urol Nephrol*, 2018, 50(5): 923–927. DOI: [10.1007/s11255-018-1829-6](https://doi.org/10.1007/s11255-018-1829-6).
- 31 Molinari C, Uberti F, Grossini E, et al. $1\alpha, 25$ -dihydroxycholecalciferol induces nitric oxide production in cultured endothelial cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2011, 27(6): 661–668. DOI: [10.1159/000330075](https://doi.org/10.1159/000330075).
- 32 Uberti F, Lattuada D, Morsanuto V, et al. Vitamin D protects human endothelial cells from oxidative stress through the autophagic and survival pathways[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(4): 1367–1374. DOI: [10.1210/jc.2013-2103](https://doi.org/10.1210/jc.2013-2103).
- 33 王丹, 罗纯齐, 孟玲玲, 等. 维生素 D₃ 对溃疡性结肠炎大鼠肠道微生态及血清炎症因子水平的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(2): 261–265. [Wang D, Luo CQ, Meng LL, et al. Effects of vitamin D₃ on intestinal microecology and serum inflammatory factors levels in ulcerative colitis rats[J]. *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2023, 39(2): 261–265.] DOI: [10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.02.023](https://doi.org/10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.02.023).
- 34 陈文妹, 邝继孙, 邱敏霞, 等. 基于 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路观察维生素 D₃ 对大鼠炎症性肠病的改善作用 [J]. *免疫学杂志*, 2022, 38(7): 581–589. [Chen WM, Kuang JS, Qiu MX, et al. Effect of vitamin D₃ on inflammatory bowel disease in rats based on TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway[J]. *Immunological Journal*, 2022, 38(7): 581–589. DOI: [10.13431/j.cnki.immunol.j.20220080](https://doi.org/10.13431/j.cnki.immunol.j.20220080).
- 35 Zheng G, Wen N, Pan M, et al. Biologically active 1,25-dihydroxyvitamin D₃ protects against experimental sepsis by negatively regulating the Toll-like receptor 4/myeloid differentiation primary response gene 88/Toll-IL-1 resistance-domain-containing adapter-inducing interferon- β signaling pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(3): 1151–1160. DOI: [10.3892/ijmm.2019.4266](https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4266).
- 36 Arifin J, Massi MN, Biakto KT, et al. Randomized controlled trial of vitamin d supplementation on toll-like receptor-2 (TLR-2) and toll-like receptor-4 (TLR-4) in tuberculosis spondylitis patients[J]. *J Orthop Surg Res*, 2023, 18(1): 983. DOI: [10.1186/s13018-023-04445-6](https://doi.org/10.1186/s13018-023-04445-6).
- 37 Zhen H, Hu H, Rong G, et al. VitA or vitD ameliorates bronchopulmonary dysplasia by regulating the balance between M1 and M2 macrophages[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 141: 111836. DOI: [10.1016/j.biopha.2021.111836](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111836).
- 38 Fakhoury HMA, Kvietyts PR, AlKattan W, et al. Vitamin D and intestinal homeostasis: barrier, microbiota, and immune modulation[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2020, 200: 105663. DOI: [10.1016/j.jsbmb.2020.105663](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105663).
- 39 Schardey J, Globig AM, Janssen C, et al. Vitamin D inhibits pro-inflammatory t cell function in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Journal of Crohn's & colitis*, 2019, 13(12): 1546–1557. DOI: [10.1093/ecco-jcc/ijz090](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/ijz090).
- 40 Wang W, Fu L, Li S, et al. Vitamin D insufficiency correlates with peripheral B10 cells in patients with pituitary tumours[J]. *Cell Biochem Funct*, 2017, 35(5): 254–259. DOI: [10.1002/cbf.3270](https://doi.org/10.1002/cbf.3270).
- 41 Liu J, Li N, Zhu Z, et al. Vitamin D enhances hematoma clearance and neurologic recovery in intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2022, 53(6): 2058–2068. DOI: [10.1161/strokeaha.121.037769](https://doi.org/10.1161/strokeaha.121.037769).
- 42 彭静, 曹祥山, 邱国强, 等. 1,25(OH)₂ 维生素 D₃ 对人树突状细胞成熟及其介导免疫耐受的影响 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2012, 20(3): 736–739. [Peng J, Cao XS, Qiu GQ, et al. Influence of 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ on maturation of human dendritic cells and DC-mediated immune tolerance[J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2012, 20(3): 736–739. DOI: [CNKI:SUN:XYSY.0.2012-03-047](https://doi.org/CNKI:SUN:XYSY.0.2012-03-047).
- 43 Dong Y, Chen L, Huang Y, et al. Sixteen-week vitamin D₃ supplementation increases peripheral t cells in overweight black individuals: post hoc analysis of a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial[J]. *Nutrients*, 2022, 14(19): 3922. DOI: [10.3390/nu14193922](https://doi.org/10.3390/nu14193922).
- 44 Postlethwaite AE, Tuckey RC, Kim TK, et al. 20S-hydroxyvitamin D₃, a secosteroid produced in humans, is anti-inflammatory and inhibits murine autoimmune arthritis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 678487. DOI: [10.3389/fimmu.2021.678487](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.678487).
- 45 Jia R, Liang L, Yin Y, et al. Vitamin D supplementation could enhance the effectiveness of glibenclamide in treating type 2 diabetes by improving the function of pancreatic β -cells through the NF- κ B pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 733: 150596. DOI: [10.1016/j.bbrc.2024.150596](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2024.150596).
- 46 Zhang H, Liu Y, Fang X, et al. Vitamin D₃ protects mice from diquat-induced oxidative stress through the NF- κ B/Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6776956. DOI: [10.1155/2021/6776956](https://doi.org/10.1155/2021/6776956).
- 47 Luo M, Xu Y, Li J, et al. Vitamin D protects intestines from liver cirrhosis-induced inflammation and oxidative stress by inhibiting the TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway[J]. *Open Med (Wars)*, 2023, 18(1): 20230714. DOI: [10.1515/med-2023-0714](https://doi.org/10.1515/med-2023-0714).

收稿日期: 2025 年 02 月 18 日 修回日期: 2025 年 05 月 12 日
本文编辑: 钟巧妮 李 阳