

维生素D与炎症性肠病的研究进展

麻继臣, 张晓岚, 郝礼森, 刘娜

麻继臣, 张晓岚, 郝礼森, 刘娜, 河北医科大学第二医院消化科 河北省石家庄市 050000

麻继臣, 中国人民解放军白求恩国际和平医院 河北省石家庄市 050082

作者贡献分布: 资料分析和论文撰写由麻继臣完成; 文献检索由郝礼森与刘娜完成; 选题和审校由张晓岚完成。

通讯作者: 张晓岚, 050000, 河北省石家庄市, 河北医科大学第二医院消化科, xiaolanzh@126.com

电话: 0311-66002951

收稿日期: 2008-06-11 修回日期: 2008-07-17

接受日期: 2008-07-21 在线出版日期: 2008-08-18

Advances in vitamin D and inflammatory bowel disease

Ji-Chen Ma, Xiao-Lan Zhang, Li-Sen Hao, Na Liu

Ji-Chen Ma, Xiao-Lan Zhang, Li-Sen Hao, Na Liu, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Ji-Chen Ma, Bethune International Peace Hospital of Chinese PLA, Shijiazhuang 050082, Hebei Province, China

Correspondence to: Professor Xiao-Lan Zhang, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. xiaolanzh@126.com

Received: 2008-06-11 Revised: 2008-07-17

Accepted: 2008-07-21 Published online: 2008-08-18

Abstract

In respect of the comprehensive effect in immunologic regulation (on innate immunity and adaptive immunity) and antibacterial activity, vitamin D is in a high profile position in recent years. Despite the uncertain mechanism, it is a common sense that commensal enteric microbiota initiate and perpetuate immune-mediated bowel inflammation. This suggests that there may be a link between vitamin D's function and pathogenesis of inflammatory bowel disease, and vitamin D-associated agents may be prospective for treatment of inflammatory bowel disease.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Vitamin D; Vitamin D receptor; Innate immunity; Adaptive immunity

Ma JC, Zhang XL, Hao LS, Liu N. Advances in vitamin D and inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2008; 16(23): 2637-2643

摘要

由于广泛的免疫调节及抗微生物作用, 维生素D与自身免疫疾病的关系受到越来越多的关注。而对于炎症性肠病, 尽管根本机制不明, 但关于其发病已形成基本共识, 即在一定环境因素下, 由共生菌及其所产生致炎因子作用于免疫缺陷的个体, 产生持续的免疫反应。由于维生素D对固有免疫、适应性免疫的调节作用及其作用方式, 以及其可调控上皮细胞抑菌肽的产生, 参与肠道微生态的平衡, 有理由认为活性维生素D的产生和作用的不足可能参与了炎症性肠病的发病, 同时维生素D可能是很有前景的预防和治疗炎症性肠病的药物。

关键词: 炎症性肠病; 维生素D; 维生素D受体; 固有免疫; 适应性免疫

麻继臣, 张晓岚, 郝礼森, 刘娜. 维生素D与炎症性肠病的研究进展. 世界华人消化杂志 2008; 16(23): 2637-2643

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2637.asp>

0 引言

维生素D以调节钙磷代谢而广为人知, 近年发现他有重要的抗细菌感染和免疫调节作用, 维生素D及其受体(vitamin D receptor, VDR)的变异, 是佝偻病反复感染的原因, 也可能是多种自身免疫性疾病的发病基础。炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是由于机体对肠道菌群缺乏正常防御, 并由细菌成分与免疫系统相互作用造成的慢性炎症。维生素D或其受体功能不足可能参与IBD的形成, 因此, 补充维生素D对IBD的治疗可能有效, 关于维生素D的免疫调节机制及其在IBD发病机制中的作用, 我们就近年的研究进展综述如下。

1 维生素D的来源及代谢

维生素D是动物所必需的营养成分, 天然维生素D包括维生素D2(麦角钙化醇)和维生素D3(胆钙化醇)。维生素D2主要来自植物; 维生素D3主要来源于鱼肝油、蛋黄、动物肝脏、黄油及牛奶等动物性食物。一般认为动物表皮中的7-脱氢胆

■背景资料

哺乳动物的肠道是一个多种菌共生的环境, 炎症性肠病发病机制复杂, 涉及遗传、环境、免疫等多个环节, 是欧美国家的一个多发病。近年我国炎症性肠病发病有快速增高趋势, 然而由于其根本机制不明, 临床治疗手段局限。近年对维生素D的研究显示, 维生素D可调整固有免疫、适应性免疫的平衡, 调控抑菌肽的产生, 涉及炎症性肠病发病机制的多个环节, 有必要对其进行进一步研究。

■同行评议者

潘秀珍, 教授, 福建省立医院消化研究室; 万军, 主任医师, 解放军总医院南楼老年消化科

■ 研发前沿

关于炎症性肠病的发病机制,人们对适应性免疫关注的较多。近两年的研究显示,对于肠道这样一个特殊的带菌环境,固有免疫发挥了至少和适应性免疫同等重要的作用。

固醇经紫外线照射也可自身合成维生素D₃。近年的研究发现单核细胞、上皮细胞也可在特定条件下合成维生素D₃。维生素D的活性形式是1, 25二羟维生素D₃(1, 25(OH)₂D₃)。食物中的维生素D₂、维生素D₃在肠道被吸收后以及皮肤中的7-脱氢胆固醇在紫外线照射下生成的维生素D₃均进入血液,维生素D₃通过血浆中的维生素D结合蛋白(VBP)被运送至肝脏,在肝细胞内被25-羟化酶(25-OHase)作用后形成25-羟基维生素D₃(25-OHD₃),后者与α₂球蛋白结合并转移至肾脏后被1-羟化酶(1-OHase)在1α位上再次羟基化,生成具有生物活性的1, 25(OH)₂D₃。

2 维生素D受体

维生素D通过与VDR结合发挥作用。VDR是核内生物大分子,为类固醇激素/甲状腺激素受体超家族的成员。人VDR基因位于染色体12q13-14,长约75 kb,由9个外显子、8个内含子组成。VDR分为2大类:核受体(nVDR)和膜受体(mVDR)。前者主要参与钙磷平衡的维持;nVDR则通过影响基因表达,控制相应蛋白质的合成。VDR蛋白质从N端到C段可分为6个功能区(A-E)。其中C区为DNA结合区(DNA-binding domain, DBD),由VDR外显子II、III编码,此区为核受体家族的特异性蛋白质,高度保守,人、大鼠的同源性为98.5%,可识别靶基因上的维生素D反应元件。E区为配体结合区(ligand-binding domain, LBD),由VDR基因外显子V-IX编码。该区是与1, 25-(OH)₂D₃结合的主要部位,与1, 25(OH)₂D₃有较高的亲和力。1, 25(OH)₂D₃与nVDR结合激活nVDR,之后nVDR与视黄醛X受体α(retinoid X receptor α, RXRα)结合形成VDR/RXRα异二聚体,该复合物能够与定位于人和鼠的RelB基因的启动子区域的VDREs特异性地结合,随后引起启动子发生构象改变,从而影响基因表达,调节免疫,促进细胞的增殖与分化。维生素D的免疫调节作用是通过nVDR实现的。现已证实VDR有广泛的组织学基础,不仅存在于经典的靶组织如小肠、肾脏、骨骼、甲状旁腺中,还存在于视网膜、胰腺、垂体、肌肉、睾丸、乳腺、子宫、胎盘、卵巢、脾脏、骨骼、大肠及皮肤等组织中,人的单核细胞、激活的T细胞、B细胞和多种肿瘤细胞也含有VDR。VDR除对钙、磷代谢具有调节作用外,还具有多种重要的生物作用,如影响中枢神经功能等。

3 维生素D与固有免疫

国外早就发现口服维生素D可治疗结核红斑^[1],佝偻病等维生素D缺乏的患者易反复感染是一种普遍的临床现象,提示维生素D可能与感染有关。近两年关于维生素D及其VDR在皮肤黏膜固有免疫调节中的作用有了很大进展, Martineau *et al*^[2]采用随机、双盲、对照试验评价了维生素D的抗结核作用,对伦敦192名接触结核患者的健康人分别每日单次给予1MIU维生素D或安慰剂,发现相较于安慰剂组,所有接受维生素D治疗的接触者,血液都具有明显的抗结核菌增殖的作用^[2]。目前认为固有免疫在机体抗菌反应中起决定作用。维生素D通过固有免疫发挥作用的模式^[3-8]是:单核、巨噬细胞或树突状细胞(dendritic cell, DC)膜表面模式识别受体,主要是Toll-like受体(Toll-like receptors, TLRs),识别多种细菌衍生的配体,即细菌共同表达的特定保守成分,或称病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs),如细菌内毒素/脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、脂阿拉伯甘露聚糖、肽聚糖、脂磷壁酸,包括细菌脂蛋白,而后通过一系列细胞内信号转导途径,使单核、巨噬细胞VDR和维生素D1羟化酶表达增加,并使25羟维生素D(25OHD)转化为活性形式的1, 25(OH)₂D,与细胞内VDR结合,转移入核,与靶基因启动子区域的VDREs特异性地结合,进而诱导表达抗菌肽,内源性抗菌肽被认为是机体在进化过程中为适应环境、求得生存而最早产生的免疫活性分子,从昆虫、低等脊椎动物、哺乳动物直至人类均广泛存在,具有广谱抗微生物活性,如抗病毒、细菌、真菌、螺旋体等作用,有的还具有细胞毒性包括选择性肿瘤细胞毒性。人在带菌环境中不发病,抗菌肽在其中发挥了重要作用,是机体免受肠道菌群感染的物质基础,抗菌肽的表达触发了细胞内直接的抗菌活性^[9-10]。

4 维生素D与适应性免疫

DC是维生素D调节适应性免疫应答反应重要的靶细胞,是目前所知最强的抗原提呈细胞,他不同于其他细胞的最显著的特点是能够刺激初始T细胞增殖,因此,DC是机体适应性免疫应答的始动者。目前已经积累的资料证实DC的异常与系统性红斑狼疮、银屑病、肌炎及甲状腺炎等多种自身免疫性疾病密切相关。DC在不同发育阶段具有不同功能,未成熟DC具有摄取和加工

处理抗原的功能, 但刺激初始T细胞的能力很弱. 成熟DC可表达第一和第二信号, 直接激活T细胞, 间接激活B细胞. 1, 25(OH)₂D及其1羟化类似物对DC的作用^[11-17]有: (1)具有诱导骨髓细胞分化为巨噬细胞系的潜能^[18], 从而减少DC的数目, 降低由其诱发的适应性免疫应答而引起的炎症反应; (2)增加巨噬细胞的数目, 增强局部固有免疫抗菌反应; (3)抑制DC的成熟, 只有成熟的DC才具有激活初始T细胞的功能, 因此, DC数目的减少最终引起T细胞介导的免疫应答下调. 此外维生素D改善免疫细胞能量代谢, 维持其微环境中钙、锌、硒等重要离子的稳定^[19-20], 调节局部细胞因子的构成, 维生素D诱导DC表达和分泌IL-10^[21], 维生素D缺乏会使局部IL-2、IFN、IL-1β、TNF-α及IL-12表达上调^[22-23], IL-10诱导CD4⁺ T细胞分化为Th2细胞. IL-2、IL-12、IFN则诱导CD4⁺ T细胞分化为Th1细胞, 维生素D抑制细胞免疫^[24-27]. 维生素D缺乏使免疫耐受遭到破坏, 引起自身反应的细胞毒性T细胞激活^[28-30].

5 维生素D发挥作用的方式

维生素D功能的实现可能是通过以下两条途径: (1)VDR表达的量及是否变异: 近年研究发现VDR存在基因变异^[31], VDR变异必然导致其与维生素D结合及功能发挥的异常, 已证实VDR特定位点的多态性与多种自身免疫病相关^[32-33]. (2)调节内生活性维生素D-1, 25(OH)₂D₃的产量: 维生素D发挥功能, 需达到一定浓度, 人1, 25(OH)₂D₃正常循环浓度为26-70 ng/L^[34], 而其作用浓度往往是正常循环浓度的数倍, 1, 25(OH)₂D₃在局部如何达到高浓度, 是其发挥作用的另一关键因素. 1α羟化酶是重要的维生素D羟化酶, 可使25OHD做为酶底物产生活性1, 25(OH)₂D₃, 达到作用部位高浓度, 通过一种内分泌、自分泌、旁分泌的方式发挥作用^[10,35]. 比如人巨噬细胞发挥抗结核分支杆菌的作用浓度接近4 μg/mL, 当结核分支杆菌PAMPs和巨噬细胞表面TLR2/1二聚物结合, 则募集MyD88接头蛋白, 经一系列的细胞内信号转导途径, 触发1α羟化酶编码的CYP27B1和VDR表达上调, 同时巨噬细胞内吞细胞外液中的25OHD, 使细胞内25OHD升高, 在1α羟化酶作用下, 产生活性1, 25(OH)₂D₃, 1, 25(OH)₂D₃和VDR可在细胞内自由作用. 结合配体的VDR最终与细胞核特定部位结合, 与NF-κB相互作用, 最终结果是清除抗原和启动T或B细胞介导的适应性免疫反应. 实验表明, 1α羟化酶

基因敲除的1-α(OH)ase KO鼠、CD4和CD8淋巴细胞阳性率显著低于野生型小鼠. 与野生型小鼠相比, 其腹腔巨噬细胞吞噬功能和脾脏淋巴细胞增殖能力也显著下降, 说明局部形成活性维生素D是其发挥作用的重要条件^[36]. CYP27B1存在于巨噬细胞和树突状细胞, 特异性抑制CYP27B1或加入VDR对抗物, TLR2/1L对抑菌肽mRNA的抑制超过80%, 而且抗菌活性大约降低了70%^[10]. 实验证实影响羟化酶上游蛋白可改变维生素D作用^[37]. 提示我们可通过调控维生素D羟化酶, 或改变其与VDR的结合来调控局部抗菌强度.

6 维生素D对IBD的影响

关于IBD的发病机制已形成共识, 即遗传易感性为基础^[38-39]、环境因素参与, 黏膜免疫系统对肠腔内抗原物质的异常免疫应答造成肠道损伤. 而且其抗原很可能就是共生菌. 简而言之就是由细菌成分引发机体自身免疫, 感染和免疫是IBD发病的关键. 而正常情况下, 肠道上皮细胞和细胞之间的连接组成一道完整的黏膜屏障, 阻止微生物及毒性大分子通过, 肠上皮细胞及潘氏细胞可表达抗菌肽, 分布于肠黏膜表层, 调整黏膜表层菌群, 保持微生态平衡, 如果黏膜屏障受损, 菌群失常, 则可能使细菌黏附于上皮细胞顶层, 进而定植于黏膜表层, 或通过上皮层, 发生细菌移位, 如再不能被巨噬细胞等吞噬, 则诱发机体免疫反应, 形成慢性炎症.

维生素D对感染、免疫的广泛作用, 说明其具备影响IBD发病的理论基础. 维生素D与感染的关系是近年临床感染基础研究的一个热点, 维生素D具有明确的抗感染作用^[2,40-43], 可调控抑菌肽的表达, 维生素D缺乏可使呼吸道、鼻腔、消化道等黏膜组成的部位感染风险明显增高. 除已深入研究的抗结核作用外, 近年发现维生素D在成人肺炎、新生儿感染的发病中具有重要作用, 目前认为人体存在一条依赖维生素D的抗感染途径. 维生素D与免疫系统的关系如前所述, 可通过对种免疫细胞和细胞因子调控固有免疫和适应性免疫应答反应. 维生素D对免疫系统的作用在多种自身免疫病得到证实, 因广泛的免疫调节作用及其在结核中显现的明确抗菌作用而受到关注. 临床大量证据表明补充维生素D可抑制多种自身免疫病, 如脑脊髓膜炎、甲状腺炎、1型糖尿病、系统性红斑狼疮以及胶原导致的关节炎和莱姆关节炎^[44-50].

■相关报道

Froicu用VDR KO小鼠进行的实验揭示了在DSS诱导小鼠实验性结肠炎模型中, 维生素D直接影响模型能否建立成功以及病变严重程度; 而Simmons *et al*进行的基因多态性分析, 提供了有力的遗传学证据.

■创新盘点

主要从3个方面揭示维生素D对IBD发病的影响: (1)调控抑菌肽产生从而调节黏膜表面菌群失常; (2)调节固有免疫及适应性免疫应答; (3)维持黏膜屏障完整。

遗传学证据及动物实验表明维生素D和IBD之间有紧密联系。人类基因组图谱筛选显示VDR基因与IBD相关, VDR基因可能是IBD候选易感基因。Simmons *et al*^[51]对VDR单核苷酸多态性进行了连锁分析, 发现用*Taq* I内切酶酶切CD患者VDR基因, 在352密码子8外显子部位, 相对于正常人, CD患者“tt”基因型的频率显著增高, 证实CD易感性和VDR候选区域存在基因联系。同时动物实验支持维生素D对IBD发病起关键作用。Cantorna^[52]研究发现维生素D和VDR的作用决定小鼠是否能形成实验性IBD, 去除维生素D或阻断VDR可使T细胞自发激活, 加入维生素D则T细胞的异常反应被修复, 自身免疫得以避免, 认为其机制是维生素D直接或间接的调节T细胞发育和功能。Cantorna *et al*^[53]对IL-10 KO小鼠研究发现, 当维生素D缺乏时, 小鼠很快自发出现便血、消耗等结肠炎症状, 伴随很高的死亡率。给予足量的vitamin D或1, 25(OH)₂D₃不会缓解症状, 显示维生素D与IBD的发病相关。Froicu *et al*^[9,23,54]的系列实验更有说服力, 由于目前维生素D所有已知功能均通过VDR发挥作用, 敲除VDR则可阻断维生素D的作用, 他们建立了VDR KO小鼠模型, 研究发现1, 25(OH)₂D₃抑制包括IBD在内的自身免疫疾病动物模型建立, VDR KO可导致严重的IBD, VDR/IL-10双基因敲除小鼠在第8周100%死亡, VDR KO小鼠对右旋糖酐硫酸酯钠(DSS)极其敏感, 病变严重程度增加, 去除DSS VDR KO小鼠结肠炎症状不能缓解, 野生型小鼠在去除DSS 5 d后恢复。0.5%的DSS就引起VDR KO小鼠出血、溃疡和体重减轻, 在对野生型小鼠仅产生轻微症状的DSS剂量可使VDR KO小鼠死亡率增加。伴随结肠的TNF- α 、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-12、IFN- γ 、IL-10, 单核细胞趋化因子-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)高表达。给予1, 25(OH)₂D₃可减低DSS诱导的野生型小鼠肠道炎症程度和范围。进一步研究发现DSS小鼠的早期死亡原因是由于肠穿孔和内毒素血症, 而且VDR KO小鼠对外生性注射LPS高敏感, DSS处理的VDR KO濒死小鼠的腹膜渗液细菌培养阳性。表明VDR KO小鼠免疫功能异常, 抗菌功能低下, 认为VDR在调节胃肠道炎症, 控制结肠先天免疫和对化学损伤方面起关键作用。

维生素D如何影响IBD的发病呢? 正常人肠道菌株数目约为10万亿到100万亿之间^[55-56], 是

人体细胞总数的10倍, 肠黏膜肠道菌群直接接触, 而不被感染一直都是胃肠学家感兴趣的课题, 也是IBD发病的关键^[57]。正常情况下, 致病菌和益生菌, 以及其代谢产物之间保持平衡, 如果致病菌及其代谢产物增多, 作用于肠道内皮细胞则会引发肠道炎症。抑菌肽在维持肠道菌群平衡中, 保护肠道免受感染中发挥着关键的作用, 抑菌肽可通过与黏膜表面细菌相互作用, 使内皮细胞等免受细菌侵害, 由于VDR激活是内皮细胞表达抑菌肽的先决条件, 因而维生素D在维持肠道菌群平衡中具有重要作用; 细菌及其产生的抗原物质发挥作用必须首先与内皮细胞发生黏附。Martinesi *et al*^[58]以IBD患者外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)为对象, 通过检测凋亡及ICAM-1, 进一步研究了维生素D及其衍生物对黏附功能的影响。发现在PBMC培养液中加入LPS或TNF- α 后细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)水平显著升高, 加入1, 25(OH)₂D₃后ICAM-1水平显著下降。1, 25(OH)₂D₃具有与TNF- α 单抗相似的作用, 可使聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶[Poly(ADP-ribose)polymerase, PARP]和Caspase-3激活, 抑制CD患者PBMC增殖, 诱导PBMC凋亡, 使ICAM-1降低; 致病菌及其抗原成分仅仅与内皮细胞黏附并不能致病, 他必需侵入黏膜屏障, 发生细菌易位。肠黏膜屏障完整性决定细菌是否能够入侵及移位, 细胞间的紧密连接(tight junction, TJ)是细胞间的重要连接方式, 对维持黏膜屏障的完整起决定作用, 其功能是只允许小分子离子通过, 微生物及大分子不能通过。IBD上皮细胞通透性增高, 允许细菌进入上皮下层, 从而导致IBD的发生, 维生素D可维持表皮屏障的完整^[59-60], 近年对他是否对黏膜屏障有类似作用开始受到关注^[61-66]。跨膜蛋白、胞质附着蛋白及细胞骨架蛋白共同组成了TJ, 连接黏附分子(junction adhesion molecule, JAM)是重要的跨膜蛋白。Murphy *et al*^[62]用Caco-2单层细胞模型发现维生素D可影响JAM的表达, 修复肠黏膜通透性^[67]。细胞间的紧密连接和其微环境中的钙关系密切, 细胞外钙减少可激活细胞内肌球蛋白激酶活性, 周围连接肌动蛋白和肌球蛋白的纤维向心性收缩, 使紧密连接破坏, 其作用依赖于Ca²⁺, E-钙粘连素结合, 介导紧密连接的开启和闭合, 其作用同样依赖于Ca²⁺, Fujita *et al*应用RNA干扰及过表达策略^[65], 通过活体

及离体实验证实¹, 25(OH)₂D₃使肠黏膜上皮细胞紧密连接蛋白Claudin-2和Claudin-12表达上调, 认为上皮细胞存在维生素D依赖性的钙通道, 对维持肠上皮屏障的功能具有重要作用. Kong *et al*^[68]也就VDR维持肠黏膜屏障完整性的作用及机制进行了研究, 发现VDR KO小鼠结肠黏膜显示严重的溃疡, 伤口愈合不良, 肠黏膜单层细胞电阻显著降低, 细胞培养显示1, 25(OH)₂D₃可刺激上皮细胞迁移, 提高连接蛋白的表达和单层细胞电阻, 显著提高由Caco-2单层细胞建立的紧密连接, 维持结构完整性, 加入VDR的小干扰RNA则降低Caco-2单层细胞的连接蛋白水平和单层细胞电阻, 提示VDR通过在黏膜屏障平衡中扮演关键角色, VD缺乏可能危害黏膜屏障, 导致黏膜损伤及产生IBD的风险加大. 一旦抗原成分侵入机体, 维生素D通过抑制细胞免疫^[27], 及自身反应的细胞毒性T细胞激活来调整免疫反应^[29]. 由此可见维生素D可调节黏膜表面菌群, 抑制肠腔细菌黏附, 调整紧密连接蛋白, 维持黏膜屏障完整, 抑制致病菌入侵及移位, 调整免疫反应等结肠炎发病的各个环节均发挥重要作用.

另外, Zhu *et al*^[69]在对维生素D的研究中发现, 钙可能与维生素D具有协同作用. 食物中去除钙, 可加重IL-10 KO小鼠IBD的严重程度; 给予钙或1, 25(OH)₂D₃使IBD一定程度缓解; 当同时给予钙和1, 25(OH)₂D₃则IBD程度及其轻微. 并认为钙或1, 25(OH)₂D₃可减少刀豆蛋白-A刺激的脾细胞分泌TNF- α 、抑制TNF- α 相关基因表达, 对免疫干细胞分化具有作用.

7 结论

同卵双胞胎IBD同时发病的机率最高为50%, 给遗传学带来了困惑, 同时也为控制IBD的发病带来了希望, 预防细菌侵入及其保守成分造成的免疫损伤, 防止疾病的反复发作, 是控制IBD的关键. 但由于IBD病因及发病机制不明确, 临床治疗进展缓慢. 维生素D在抗结核研究方面的效果鼓舞人心, 且其作用机制契合我们对IBD有限的了解, 同时由于肠道黏膜不能接触到紫外线, 局部维生素D羟化酶可能发挥更大的作用, 况且国外的统计数据表明大约32%-77% IBD患者有骨密度减低, 而且维生素D可通过抑制细胞增殖周期及血管生成具有抗癌作用^[70], VDR的基因多态性可能参与了结肠癌的发病^[71], 维生素D可能对降低IBD患者癌症的风险具有作用. 可以预见维生素D对于IBD有很大应用前景, 并可能是

一种的辅助治疗预防复发的有效有效措施, 我们期待着更多关于维生素D对IBD的治疗循证医学的证据, 特别是中心协作进行随机、双盲、对照的前瞻性研究.

8 参考文献

- 1 Dowling GB. The present status of vitamin D₂ in the treatment of lupus vulgaris. *Dermatologica* 1957; 115: 491-495
- 2 Martineau AR, Wilkinson RJ, Wilkinson KA, Newton SM, Kampmann B, Hall BM, Packe GE, Davidson RN, Eldridge SM, Maunsell ZJ, Rainbow SJ, Berry JL, Griffiths CJ. A single dose of vitamin D enhances immunity to mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 208-213
- 3 White JH. Vitamin D signaling, infectious diseases and regulation of innate immunity. *Infect Immun* 2008 May 27. [Epub ahead of print]
- 4 Do JE, Kwon SY, Park S, Lee ES. Effects of vitamin D on expression of Toll-like receptors of monocytes from patients with Behcet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 840-848
- 5 Enioutina EY, Bareyan D, Daynes RA. TLR ligands that stimulate the metabolism of vitamin D₃ in activated murine dendritic cells can function as effective mucosal adjuvants to subcutaneously administered vaccines. *Vaccine* 2008; 26: 601-613
- 6 Li A, He M, Wang H, Qiao B, Chen P, Gu H, Zhang M, He S. All-trans retinoic acid negatively regulates cytotoxic activities of nature killer cell line 92. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 352: 42-47
- 7 Maggini S, Wintergerst ES, Beveridge S, Hornig DH. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. *Br J Nutr* 2007; 98 Suppl 1: S29-S35
- 8 McCurry KR, Colvin BL, Zahorchak AF, Thomson AW. Regulatory dendritic cell therapy in organ transplantation. *Transpl Int* 2006; 19: 525-538
- 9 Froicu M, Cantorna MT. Vitamin D and the vitamin D receptor are critical for control of the innate immune response to colonic injury. *BMC Immunol* 2007; 8: 5
- 10 Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, Ochoa MT, Schaubert J, Wu K, Meinken C, Kamen DL, Wagner M, Bals R, Steinmeyer A, Zügel U, Gallo RL, Eisenberg D, Hewison M, Hollis BW, Adams JS, Bloom BR, Modlin RL. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311: 1770-1773
- 11 Adorini L, Penna G, Giarratana N, Roncari A, Amuchastegui S, Daniel KC, Uskokovic M. Dendritic cells as key targets for immunomodulation by Vitamin D receptor ligands. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90: 437-441
- 12 Enioutina EY, Bareyan D, Daynes RA. Vitamin D₃-mediated alterations to myeloid dendritic cell trafficking in vivo expand the scope of their antigen presenting properties. *Vaccine* 2007; 25: 1236-1249
- 13 Dong X, Lutz W, Schroeder TM, Bachman LA, Westendorf JJ, Kumar R, Griffin MD. Regulation of relB in dendritic cells by means of modulated association of vitamin D receptor and histone deacetylase 3 with the promoter. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 16007-16012
- 14 Lyakh LA, Sanford M, Chekol S, Young HA,

■应用要点

通过维生素D对免疫系统、抗微生物的作用, 预测维生素D缺乏可能参与了IBD的发病, 其可能会成为IBD治疗及预防恶变的药物.

■名词解释

抗菌肽:是生物体内经诱导产生的一类具有生物活性的小分子多肽,存在于多种生物体中,是宿主免疫防御系统的一个重要组成部分。这些抗菌肽能作用于G⁻、G⁺、真菌、寄生虫、癌细胞甚至是包膜病毒,而绝大多数抗菌肽对哺乳动物正常细胞无害,并且其杀菌机制与传统抗生素完全不同,被学者们认为是一种天然抗生素而备受青睐。

- Roberts AB. TGF-beta and vitamin D3 utilize distinct pathways to suppress IL-12 production and modulate rapid differentiation of human monocytes into CD83+ dendritic cells. *J Immunol* 2005; 174: 2061-2070
- 15 Meindl S, Rot A, Hoetzenecker W, Kato S, Cross HS, Elbe-Bürger A. Vitamin D receptor ablation alters skin architecture and homeostasis of dendritic epidermal T cells. *Br J Dermatol* 2005; 152: 231-241
- 16 Penna G, Amuchastegui S, Laverny G, Adorini L. Vitamin D receptor agonists in the treatment of autoimmune diseases: selective targeting of myeloid but not plasmacytoid dendritic cells. *J Bone Miner Res* 2007; 22 Suppl 2: V69-V73
- 17 Rescigno M, Urbano M, Valzasina B, Francolini M, Rotta G, Bonasio R, Granucci F, Kraehenbuhl JP, Ricciardi-Castagnoli P. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat Immunol* 2001; 2: 361-367
- 18 Grande A, Montanari M, Tagliafico E, Manfredini R, Marani TZ, Siena M, Tenedini E, Gallinelli A, Ferrari S. Physiological levels of 1alpha, 25 dihydroxyvitamin D3 induce the monocytic commitment of CD34+ hematopoietic progenitors. *J Leukoc Biol* 2002; 71: 641-651
- 19 Long KZ, Nanthakumar N. Energetic and nutritional regulation of the adaptive immune response and trade-offs in ecological immunology. *Am J Hum Biol* 2004; 16: 499-507
- 20 Hance KW, Rogers CJ, Hursting SD, Greiner JW. Combination of physical activity, nutrition, or other metabolic factors and vaccine response. *Front Biosci* 2007; 12: 4997-5029
- 21 朱可建, 劳力民, 茅晓红. 维生素D3及其类似物对树突细胞表达和分泌白介素10的作用. *中华皮肤科杂志* 2004; 37: 512-514
- 22 Dharajiya N, Choudhury BK, Bacsí A, Boldogh I, Alam R, Sur S. Inhibiting pollen reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase-induced signal by intrapulmonary administration of antioxidants blocks allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 646-653
- 23 Froicu M, Zhu Y, Cantorna MT. Vitamin D receptor is required to control gastrointestinal immunity in IL-10 knockout mice. *Immunology* 2006; 117: 310-318
- 24 Du X, Tabeta K, Mann N, Crozat K, Mudd S, Beutler B. An essential role for R α in the development of Th2 responses. *Eur J Immunol* 2005; 35: 3414-3423
- 25 Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann Nutr Metab* 2007; 51: 301-323
- 26 Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001; 167: 4974-4980
- 27 O'Kelly J, Hisatake J, Hisatake Y, Bishop J, Norman A, Koeffler HP. Normal myelopoiesis but abnormal T lymphocyte responses in vitamin D receptor knockout mice. *J Clin Invest* 2002; 109: 1091-1099
- 28 Mathieu C, Jafari M. Immunomodulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: therapeutic implications in hemodialysis and renal transplantation. *Clin Nephrol* 2006; 66: 275-283
- 29 Matsuzaki J, Tsuji T, Zhang Y, Wakita D, Imazeki I, Sakai T, Ikeda H, Nishimura T. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 downmodulates the functional differentiation of Th1 cytokine-conditioned bone marrow-derived dendritic cells beneficial for cytotoxic T lymphocyte generation. *Cancer Sci* 2006; 97: 139-147
- 30 Mathonnet M, Fermeaux V. [Colon cancer in pregnancy] *J Chir (Paris)* 2003; 140: 221-224
- 31 Liberman UA. Vitamin D-resistant diseases. *J Bone Miner Res* 2007; 22 Suppl 2: V105-V107
- 32 Kaneko A, Urnaa V, Nakamura K, Kizuki M, Seino K, Inose T, Takano T. Vitamin D receptor polymorphism among rickets children in Mongolia. *J Epidemiol* 2007; 17: 25-29
- 33 石艳军, 沈轶, 蔡立清, 胡峰, 杨艳燕. 维生素D受体基因多态性与糖尿病的相关性. *中国糖尿病杂志* 2007; 15: 219-221
- 34 Crowle AJ, Ross EJ, May MH. Inhibition by 1,25(OH)2-vitamin D3 of the multiplication of virulent tubercle bacilli in cultured human macrophages. *Infect Immun* 1987; 55: 2945-2950
- 35 Liu N, Nguyen L, Chun RF, Lagishetty V, Ren S, Wu S, Hollis B, Deluca HF, Adams JS, Hewison M. Altered endocrine and autocrine metabolism of vitamin D in a mouse model of gastrointestinal inflammation. *Endocrinology* 2008 Jun 5. [Epub ahead of print]
- 36 张增利, 李冰燕, 童建. 利用基因敲除小鼠研究维生素D在免疫功能发育中的作用. *中华微生物学和免疫学杂志* 2007; 27: 260-263
- 37 Christakos S, Dhawan P, Peng X, Obukhov AG, Nowycky MC, Benn BS, Zhong Y, Liu Y, Shen Q. New insights into the function and regulation of vitamin D target proteins. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 405-410
- 38 Weersma RK, van Dullemen HM, van der Steege G, Nolte IM, Kleibeuker JH, Dijkstra G. Review article: Inflammatory bowel disease and genetics. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26 Suppl 2: 57-65
- 39 Noble C, Nimmo E, Gaya D, Russell RK, Satsangi J. Novel susceptibility genes in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1991-1999
- 40 Liu PT, Stenger S, Tang DH, Modlin RL. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against Mycobacterium tuberculosis is dependent on the induction of cathelicidin. *J Immunol* 2007; 179: 2060-2063
- 41 Lynch S. Influence of infection/inflammation, thalassemia and nutritional status on iron absorption. *Int J Vitam Nutr Res* 2007; 77: 217-223
- 42 Sita-Lumsden A, Lapthorn G, Swaminathan R, Milburn HJ. Reactivation of tuberculosis and vitamin D deficiency: the contribution of diet and exposure to sunlight. *Thorax* 2007; 62: 1003-1007
- 43 Babb C, van der Merwe L, Beyers N, Pfeiffer C, Walzl G, Duncan K, van Helden P, Hoal EG. Vitamin D receptor gene polymorphisms and sputum conversion time in pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis (Edinb)* 2007; 87: 295-302
- 44 Kerekes G, Szekanecz Z, Dér H, Sándor Z, Lakos G, Muszbek L, Csipö I, Sipka S, Seres I, Paragh G, Kappelmayer J, Szomják E, Veres K, Szegedi G, Shoenfeld Y, Soltész P. Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity. *J Rheumatol* 2008; 35: 398-406
- 45 Ginanjar E, Sumariyono, Setiati S, Setiyohadi B.

- Vitamin D and autoimmune disease. *Acta Med Indones* 2007; 39: 133-141
- 46 Varghese B, Haase N, Low PS. Depletion of folate-receptor-positive macrophages leads to alleviation of symptoms and prolonged survival in two murine models of systemic lupus erythematosus. *Mol Pharm* 2007; 4: 679-685
 - 47 Taddei S, Caraccio N, Virdis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, Ferrannini E, Salvetti A, Monzani F. Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 5076-5082
 - 48 Shuster EA. Hormonal influences in multiple sclerosis. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008; 318: 267-311
 - 49 Sherr J, Sosenko J, Skyler JS, Herold KC. Prevention of type 1 diabetes: the time has come. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 334-343
 - 50 Niino M, Fukazawa T, Kikuchi S, Sasaki H. Therapeutic potential of vitamin D for multiple sclerosis. *Curr Med Chem* 2008; 15: 499-505
 - 51 Simmons JD, Mullighan C, Welsh KI, Jewell DP. Vitamin D receptor gene polymorphism: association with Crohn's disease susceptibility. *Gut* 2000; 47: 211-214
 - 52 Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 60-64
 - 53 Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BD. 1,25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *J Nutr* 2000; 130: 2648-2652
 - 54 Froicu M, Weaver V, Wynn TA, McDowell MA, Welsh JE, Cantorna MT. A crucial role for the vitamin D receptor in experimental inflammatory bowel diseases. *Mol Endocrinol* 2003; 17: 2386-2392
 - 55 Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, Gordon JI, Relman DA, Fraser-Liggett CM, Nelson KE. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006; 312: 1355-1359
 - 56 Reid G, Sanders ME, Gaskins HR, Gibson GR, Mercenier A, Rastall R, Roberfroid M, Rowland I, Cherbut C, Klaenhammer TR. New scientific paradigms for probiotics and prebiotics. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 105-118
 - 57 Strober W, Fuss I, Mannon P. The fundamental basis of inflammatory bowel disease. *J Clin Invest* 2007; 117: 514-521
 - 58 Martinesi M, Treves C, d'Albasio G, Bagnoli S, Bonanomi AG, Stio M. Vitamin D derivatives induce apoptosis and downregulate ICAM-1 levels in peripheral blood mononuclear cells of inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 597-604
 - 59 Zouboulis CC, Baron JM, Bohm M, Kippenberger S, Kurzen H, Reichrath J, Thielitz A. Frontiers in sebaceous gland biology and pathology. *Exp Dermatol* 2008; 17: 542-551
 - 60 Michalik L, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in skin health, repair and disease. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1771: 991-998
 - 61 Osanai M, Murata M, Nishikiori N, Chiba H, Kojima T, Sawada N. Epigenetic silencing of occludin promotes tumorigenic and metastatic properties of cancer cells via modulations of unique sets of apoptosis-associated genes. *Cancer Res* 2006; 66: 9125-9133
 - 62 Murphy EF, Jewell C, Hooiveld GJ, Muller M, Cashman KD. Conjugated linoleic acid enhances transepithelial calcium transport in human intestinal-like Caco-2 cells: an insight into molecular changes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006; 74: 295-301
 - 63 Kutuzova GD, Deluca HF. Gene expression profiles in rat intestine identify pathways for 1,25-dihydroxyvitamin D(3) stimulated calcium absorption and clarify its immunomodulatory properties. *Arch Biochem Biophys* 2004; 432: 152-166
 - 64 Jeong JY, Kwon HB, Ahn JC, Kang D, Kwon SH, Park JA, Kim KW. Functional and developmental analysis of the blood-brain barrier in zebrafish. *Brain Res Bull* 2008; 75: 619-628
 - 65 Fujita H, Sugimoto K, Inatomi S, Maeda T, Osanai M, Uchiyama Y, Yamamoto Y, Wada T, Kojima T, Yokozaki H, Yamashita T, Kato S, Sawada N, Chiba H. Tight Junction Proteins Claudin-2 and -12 Are Critical for Vitamin D-dependent Ca²⁺ Absorption between Enterocytes. *Mol Biol Cell* 2008; 19: 1912-1921
 - 66 Ara C, Devirgiliis LC, Massimi M. Influence of retinoic acid on adhesion complexes in human hepatoma cells: a clue to its antiproliferative effects. *Cell Commun Adhes* 2004; 11: 13-23
 - 67 Hong SP, Kim MJ, Jung MY, Jeon H, Goo J, Ahn SK, Lee SH, Elias PM, Choi EH. Biopositive Effects of Low-Dose UVB on Epidermis: Coordinate Upregulation of Antimicrobial Peptides and Permeability Barrier Reinforcement. *J Invest Dermatol* 2008 Jun 26. [Epub ahead of print]
 - 68 Kong J, Zhang Z, Musch MW, Ning G, Sun J, Hart J, Bissonnette M, Li YC. Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G208-G216
 - 69 Zhu Y, Mahon BD, Froicu M, Cantorna MT. Calcium and 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 target the TNF-alpha pathway to suppress experimental inflammatory bowel disease. *Eur J Immunol* 2005; 35: 217-224
 - 70 Ali MM, Vaidya V. Vitamin D and cancer. *J Cancer Res Ther* 2007; 3: 225-230
 - 71 Parisi E, Reñé JM, Cardús A, Valcheva P, Piñol-Felis C, Valdivielso JM, Fernández E. Vitamin D receptor levels in colorectal cancer Possible role of BsmI polymorphism. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008 May 23. [Epub ahead of print]

■同行评价

本文系综述性文章, 研究内容简单, 技术难度不大, 但研究立题有依据, 综述的内容集中, 观点明确, 条理性颇强, 参考文献适当, 结果对IBD的临床有参考意义。

编辑 李军亮 电编 何基才