

维生素 D 对免疫细胞影响的研究进展

任丹丹, 朱晓冬

(牡丹江医学院 免疫学教研室, 牡丹江 157000)

摘要: 维生素 D 属固醇类衍生物, 是维持人体生命稳定的一种营养素。活性维生素 D 通过与维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)结合而发挥生物学效应。自 VDR 和 1 α -羟化酶(cytochrome P450 27B1, CYP27B1)在免疫细胞中被发现以来, 维生素 D 的免疫调节作用便引起了人们极大关注。研究表明, 维生素 D 通过下调相关分子表达, 抑制 DC 分化成熟。活性维生素 D 预处理可调控巨噬细胞极化, 从而缓解自身免疫性疾病的病程进展。此外, 活化的 T、B 细胞中均存在 VDR, 提示维生素 D 可对 T、B 细胞发挥直接调控作用。因此, 该文就维生素 D 对免疫细胞影响的研究作一综述。

关键词: 维生素 D; 免疫调节; 免疫细胞

中图分类号: R392.11

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2021)02-0170-04

维生素 D 的经典作用是调节钙、磷稳态及骨代谢。维生素 D 缺乏可增加骨转换, 降低骨密度, 并与骨折风险增加密切相关。由于维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)和维生素 D 活化酶——1 α -羟化酶(cytochrome P450 27B1, CYP27B1)在多种组织和细胞中表达, 如肠道、血小板、胰腺和前列腺^[1]等, 进一步证实了维生素 D 的骨骼外作用。一些免疫活性细胞也表达 VDR 和 CYP27B1, 提示维生素 D 能够在不同程度上调控免疫功能。

1 概述

1.1 维生素 D 的合成与代谢 维生素 D 是维生素家族中的一员, 本质上是激素, 属于类固醇激素, 是维持人体生命稳定所必需的维生素。体内的维生素 D 主要来源于 2 种形式: 一是从食物中摄取; 二是在体内通过紫外线照射皮肤产生。然而, 从膳食中获得的维生素 D 非常有限, 绝大部分需要通过日光照射或外源性补充而获得。天然维生素 D 包括维生素 D₂ 和维生素 D₃, 均无活性, 只有在人体内经过 2 次羟化作用后才能发挥生物效应。在肝脏中, 维生素 D 被 25-羟化酶羟基化, 形成 25-羟维生素 D₃[25-hydroxyvitamin D₃, 25(OH)D₃], 也是维生素 D 的主要循环形式, 常用于检测人体维生素 D 水平。维生素 D 结合蛋白进一步将 25(OH)D₃ 转运至

肾脏, 在肾脏中经 CYP27B1 介导第 2 次羟基化, 最终形成生物活性形式 1,25-二羟维生素 D₃[1,25-dihydroxyvitamin D₃, 1,25(OH)₂D₃]。甲状旁腺激素和成纤维细胞生长因子 23 (fibroblast growth factor 23, FGF-23) 可调控 CYP27B1 的合成和活性。肾脏负反馈机制也可调控 1,25(OH)₂D₃ 合成, 即 1,25(OH)₂D₃ 和 FGF-23 升高可抑制 CYP27B1 表达, 并诱导 24-羟化酶(cytochrome P450 24A1, CYP24A1)产生, 将 1,25(OH)₂D₃ 转化为非活性形式 24-羟维生素 D₃^[2]。除肾脏外, 免疫细胞同样也表达 CYP27B1, 这些细胞通过自分泌或旁分泌合成 1,25(OH)₂D₃, 从而达到免疫调节作用。

1.2 VDR 1,25(OH)₂D₃ 通过与 VDR 结合而发挥生理作用。VDR 是一类受配体调节的转录因子, 也是核受体超家族成员之一。VDR 广泛表达于几乎机体所有组织和细胞中, 包括免疫细胞^[3]。VDR 与配体结合后, 与维甲酸 X 受体(retinoid X receptor, RXR)形成异源二聚体。这种 1,25(OH)₂D₃-VDR-RXR 复合物能够与靶基因启动子区域维生素 D 效应元件(vitamin D response elements, VDRE)特异性结合, 从而招募共调节蛋白激活或抑制基因转录^[4]。目前, 已有超过 250 种共调节蛋白被证实, 但其明确的功能及与 VDR DNA 结合后的相互作用仍不十分清楚^[5]。

2 维生素 D 对免疫细胞的影响

VDR 和维生素 D 代谢酶广泛表达于巨噬细胞、DC 和活化的 T 和 B 细胞, 进一步证实 1,25(OH)₂D₃ 的免疫调节作用。与肾脏细胞不

收稿日期: 2019-08-26

基金项目: 牡丹江医学院研究生创新科研项目(2018YJSCX-04MY)

作者简介: 任丹丹(1989-), 女, 硕士生, 主要从事炎症免疫学方向研究

通信作者: 朱晓冬(E-mail: xiaodongzhu@126.com)

同, CYP27B1 在巨噬细胞和 DC 中不受甲状旁腺素、钙和 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 调节, 主要受 IFN- γ 和 LPS 影响。炎症细胞因子 IFN- γ 和细菌 LPS 可刺激巨噬细胞表达 CYP27B1, 使得其局部产生活性代谢产物 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ^[6]。近年来大量研究证实, 维生素 D 无论是对固有免疫还是适应性免疫均发挥重要作用^[7]。

2.1 维生素 D 与 DC DC 是功能最强的 APC, 主要功能是处理抗原并以 MHC-抗原肽分子复合物的形式将抗原提呈给 T 细胞。DC 主要以未成熟状态存在于外周组织中。当外来抗原入侵时, 它们成熟并迁移到淋巴组织以刺激抗原特异性 T 细胞。根据 DC 分泌的细胞因子, 将 T 细胞分化为具有促炎或抗炎特性的效应细胞^[8]。维生素 D 通过下调 MHC II 分子、共刺激分子及 IL-12 表达抑制 DC 分化和成熟^[9], 最终阻断 T 细胞活化。CD31 分子属于 Ig 超家族成员, 是一种新的抑制细胞诱导亚群的表面标志。研究证实, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 可上调小鼠及人类 DC 中 CD31 表达, 并通过破坏稳定的细胞间接触而减弱 DC 启动 CD4^+ T 细胞的能力^[10]。

2.2 维生素 D 与单核/巨噬细胞 巨噬细胞是体内最重要的吞噬细胞和 APC, 能够增强机体对病原体的防御能力。巨噬细胞可分为两类: M1 和 M2 型巨噬细胞。M1 型巨噬细胞主要产生促炎因子 TNF- α 、IL-23、IL-12 和 IL-1 β , 从而促进炎症反应。M2 巨噬细胞产生抗炎因子 IL-10, 促进伤口修复和保持组织稳态。已有研究证实, 在多种自身免疫性疾病中, 巨噬细胞异常活化并产生大量促炎细胞因子, M1 和 M2 细胞比例明显失衡^[11]。维生素 D 在巨噬细胞分化和活化过程中具有双重作用。在感染早期, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 刺激单核细胞分化为巨噬细胞并增强其抗菌活性。然而, 如果维生素 D 水平不足则不会诱导该途径^[12]。此外, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 通过抑制巨噬细胞中 miR-155 表达, 刺激细胞因子信号转导抑制蛋白 1(suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1)表达, 进而调控 TLR 信号通路, 以此减弱炎症反应^[13]。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 可减少共刺激分子 CD80 和 CD86 表达以及促炎因子 IL-12 产生, 从而减弱巨噬细胞的 T 细胞刺激能力。吸烟可引起人类气道炎症反应并减弱呼吸道防御能力, Heulens 等^[14]分离吸烟者肺泡巨噬细胞与维生素 D 共同培养, 结果发现 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 能够减少 M1 型巨噬细胞相关促炎因子及趋化因子产生, 从而减轻吸烟对呼吸道造成的炎症反应, 增强气道防御能力。还有研究证实, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 可下调 miR-125b 表达, 并促使 M1 型巨噬细胞向 M2 型极化; 同时, 给予实验性 UC 模

型小鼠 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 预处理可恢复肠黏膜固有层单个核细胞中巨噬细胞比例, 以此缓解肠炎病情^[15]。

2.3 维生素 D 对 T 细胞的影响 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 能够通过 APC 表型和功能的影响以间接方式调节 T 细胞行为。然而, 活化 T 细胞中存在 VDR, 提示活性维生素 D 可对 T 细胞发挥直接调控作用。

2.3.1 CD4^+ T 细胞 CD4^+ T 细胞包括具有促炎特性 Th1 和具有抗炎特性 Th2 等亚类。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 抑制 Th1 的增殖和分化, 并增强免疫抑制分子 PD-1、PD-L1 和 CTLA4 的表达。此外, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 抑制 Th1 介导的促炎因子的产生, 减少 IL-2、IL-6、IFN- γ 、IL-17 和 IL-22 的分泌^[6]。另一方面, 维生素 D 能增强 Th2 介导的免疫反应活性, 促进 IL-3、IL-4、IL-5、IL-10、IL-13 的分泌。研究表明, 维生素 D 促进 Th2 免疫应答, 抑制 Th1 的免疫活性^[16]。

Th17 被认为与大多数自身免疫性疾病发病密切相关。Th17 分泌 IL-17A、IL-17F、TNF- α 、GM-CSF 以及转录因子维甲酸相关孤儿受体 2(retinoic acid-related orphan receptor variant 2, RORC2)。在 RA 和 SLE 患者的外周血和滑膜液中, Th17 水平明显升高并且与疾病活动程度相关。还有研究证实, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 可减少 EAE 模型小鼠中 Th1 及 Th17 比例, 增加 Th2 及 Treg 比例, 并减缓疾病进展^[17]。维生素 D 能够抑制 Th17 分化及其活性。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 可体外抑制初始 CD4^+ T 细胞向 Th17 分化, 下调 Th17 相关的细胞因子 IL-17A、IL-17F 及转录因子 RORC、CCR6 表达^[18]。

Treg 主要抑制免疫应答。Treg 表达叉头转录因子 Foxp3, 其在一些动物模型中已被证实为预防自身免疫性疾病的重要因子。此外, Treg 分泌抗炎细胞因子 IL-10、IL-35、转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)、抑制性共受体 CTLA4 和高水平的 CD25^[18]。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 促进抗炎因子 TGF- β 1 分泌, 抑制促炎因子 IL-17 产生^[19]。

2.3.2 CD8^+ T 细胞 CD8^+ T 细胞活化后迅速增殖并通过诱导凋亡杀死感染细胞。此外, 细胞毒 T 细胞可分泌穿孔素、颗粒酶 B、IFN- γ 和 TNF- α 等细胞因子^[20]。 CD8^+ T 细胞高表达 VDR, 提示 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 能够对其发挥直接调控作用。将 VDR 敲除的 CD8^+ T 细胞转移至重组活基因敲除小鼠中易引起结肠炎, 表明 VDR 缺失可导致致病性 CD8^+ T 细胞产生。此外, 敲除 CD8^+ T 细胞中 VDR 表达后, 细胞增殖明显增加, 提示 VDR 信号通路依赖 CD8^+ T 细胞静止而发挥作用^[21]。其他研究表明, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 类似物之一的卡泊三醇可

降低银屑病皮肤病变中 CD8⁺IL-17⁺T 细胞数量^[22]。肠上皮内淋巴细胞群中含有大量的 CD8 α ⁺T 细胞以保持肠道耐受, VDR 敲除小鼠的 CD8 α ⁺T 细胞数量明显减少, 导致功能性细胞比例降低, 可能引起 VDR 敲除小鼠胃肠道过度炎症^[23]。

2.4 维生素 D 与 B 细胞 B 细胞表达不同的膜型 Ig 受体, 能够识别特异性抗原表位。其功能包括产生自身抗体、形成具有生发中心活性的 B 细胞滤泡、抗原提呈、分泌促炎因子以及免疫调节活性。B 细胞活化可上调 VDR 及 CYP27B1 表达, 1,25(OH)₂D₃也可增加 VDR 表达^[24]。有趣的是, 1,25(OH)₂D₃可上调人 B 细胞中 CYP24A1 表达, 提示维生素 D 还可通过活性分子的降解途径影响 B 细胞行为^[25]。此外, 1,25(OH)₂D₃还可以体外诱导细胞凋亡, 抑制记忆性 B 细胞的形成, 并阻止 B 细胞分化为产生 Ig 的浆细胞。尽管 1,25(OH)₂D₃在体内对 Ig 产生的抑制作用尚未得到证实, 但已证实其可影响抗原特异性抗体的产生^[26]。利用 1,25(OH)₂D₃预处理 B 细胞证实其可以减少共刺激分子 CD40L 活化, 进而减少 T 细胞来源的促炎因子的产生^[27]。此外, 1,25(OH)₂D₃也能诱导初始 B 细胞产生 IL-10, 并增加人 B 细胞上 CCR10 的表达。

3 结语

维生素 D 可调控多种免疫细胞功能并与多种自身免疫性疾病发生与发展密切相关。尽管体外研究表明维生素 D 及其代谢产物在调节免疫细胞表型和功能中起着至关重要的作用, 动物实验也为其缓解自身免疫性疾病和感染性疾病病情提供了实质性依据, 但维生素 D 的应用仍需大量临床数据加以证实。此外, 能够维持骨骼健康的维生素 D 剂量却不足以进行免疫调节, 提示应避免维生素 D 毒性。最后, 由于研究表明循环中维生素 D 过高与广泛的组织钙化呈正相关。因此, 如何安全使用非钙化类似物将是进一步探究维生素 D 治疗潜力可能的研究方向。

参考文献

- [1] D'Amelio P, Cristofaro MA, de vivo E, *et al.* Platelet vitamin D receptor is reduced in osteoporotic patients[J]. *Panminerva Med*, 2012, 54(3): 225-231.
- [2] Borel P, Caillaud D, Cano NJ. Vitamin D bioavailability: state of the art[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2015, 55(9): 1193-1205.
- [3] Anderson PH, Lam NN, Turner AG, *et al.* The pleiotropic effects of vitamin D in bone[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2013, 136: 190-194.
- [4] Carlberg C, Campbell MJ. Vitamin D receptor signaling mechanisms: integrated actions of a well-defined transcription factor[J]. *Steroids*, 2013, 78(2): 127-136.
- [5] Lonard DM, O'Malley BW. Nuclear receptor coregulators: modulators of pathology and therapeutic targets[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8(10): 598-604.
- [6] Korf H, Wenes M, Stijlemans B, *et al.* 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ curtails the inflammatory and T cell stimulatory capacity of macrophages through an IL-10-dependent mechanism[J]. *Immunobiology*, 2012, 217(12): 1292-1300.
- [7] Rosen Y, Daich J, Soliman I, *et al.* Vitamin D and autoimmunity[J]. *Scand J Rheumatol*, 2016, 45(6): 439-447.
- [8] Tai Y, Wang Q, Korner H, *et al.* Molecular mechanisms of T cells activation by dendritic cells in autoimmune diseases[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 642.
- [9] Aranow C. Vitamin D and the immune system[J]. *J Investig Med*, 2011, 59(6): 881-886.
- [10] Ji M, Liu L, Hou Y, *et al.* 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ restrains stem cell-like properties of ovarian cancer cells by enhancing vitamin D receptor and suppressing CD44[J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(6): 3393-3403.
- [11] Dankers W, Colin EM, van Hamburg JP, *et al.* Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential[J]. *Front Immunol*, 2017, 7: 697.
- [12] Kim EW, Teles RMB, Haile S, *et al.* Vitamin D status contributes to the antimicrobial activity of macrophages against *Mycobacterium leprae* [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2018, 12(7): e0006608.
- [13] Chen Y, Liu W, Sun T, *et al.* 1,25-Dihydroxyvitamin D promotes negative feedback regulation of TLR signaling via targeting microRNA-155-SOCS1 in macrophages [J]. *J Immunol*, 2013, 190(7): 3687-3695.
- [14] Heulens N, Korf H, Mathyssen C, *et al.* 1,25-Dihydroxyvitamin D modulates antibacterial and inflammatory response in human cigarette smoke-exposed macrophages[J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0160482.
- [15] Zhu X, Zhu Y, Li C, *et al.* 1,25-Dihydroxyvitamin D regulates macrophage polarization and ameliorates experimental inflammatory bowel disease by suppressing miR-125b[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 67: 106-118.
- [16] Sheikh V, Kasapoglu P, Zamani A, *et al.* Vitamin D₃ inhibits the proliferation of T helper cells, downregulate CD4⁺T cell cytokines and upregulate inhibitory markers[J]. *Hum Immunol*, 2018, 79(6): 439-445.
- [17] Haghmorad D, Yazdanpanah E, Jadid Tavaf M, *et al.* Prevention and treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis induced mice with 1, 25-dihydroxyvitamin D₃[J]. *Neurol Res*, 2019, 41(10): 943-957.
- [18] Sintzel MB, Rametta M, Reder AT. Vitamin D and multiple sclerosis: a comprehensive review[J]. *Neurol Ther*, 2018, 7(1): 59-85.
- [19] Xie Z, Chen J, Zheng C, *et al.* 1,25-Dihydroxyvitamin D₃-induced dendritic cells suppress experimental autoimmune encephalomyelitis by increasing proportions of the regulatory lymphocytes and reducing T helper type 1 and type 17 cells [J]. *Immunology*, 2017, 152(3): 414-424.