

24 张 尧,李永坤,蔡乾昆,等. 颈动脉支架置入术后过度灌注综合征的危险因素分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2013,15(2):115-118.

25 Takeuchi K, Shimizu K. Hypogenesis of bilateral internal carotid arteries[J]. No To Shinkei,1957,9(1):37-43.

26 Gross BA, Thomas AJ, Frerichs KU. Endovascular treatment of symptomatic moyamoya[J]. Neurosurg Rev,2014,37(4):579-583.

[收稿日期 2016-05-19][本文编辑 谭 毅 刘京虹]

新进展综述

维生素 D 缺乏与支气管哮喘发病关系的研究进展

程鹏岭, 宋颖芳(综述), 赖国祥(审校)

作者单位: 350122 福州,福建中医药大学(程鹏岭,赖国祥); 350025 福建,南京军区福州总医院呼吸科(宋颖芳,赖国祥)

作者简介: 程鹏岭(1990-),女,在读硕士研究生,研究方向:呼吸系统疾病的诊治。E-mail:pengling_2014@163.com

通讯作者: 赖国祥(1964-),男,医学博士,博士生导师,主任医师,研究方向:呼吸系统疾病的诊治。E-mail:laiguoxiang2007@163.com

[摘要] 越来越多的证据表明,维生素 D 与支气管哮喘(简称“哮喘”)密切相关,该文从维生素 D 影响哮喘的免疫机制、维生素 D 与哮喘的关系以及维生素 D 对哮喘急性发作的影响等方面进行综述。

[关键词] 哮喘; 维生素 D; 免疫; 抗炎

[中图分类号] R 562.2⁺5 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2016)10-0947-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2016.10.34

Research progress of the relationship between vitamin D deficiency and asthma CHENG Peng-ling, SONG Ying-fang, LAI Guo-xiang. Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China

[Abstract] Emerging evidence suggests that vitamin D might be implicated in asthma pathophysiology. In this paper, we review the current experimental and clinical evidence of the association between vitamin D and asthma or the immune system, including the effect of vitamin D on the severity of asthma.

[Key words] Asthma; Vitamin D; Immunity; Anti-inflammatory action

支气管哮喘(简称“哮喘”)是由多种细胞(包括肥大细胞、嗜酸性粒细胞和 T 淋巴细胞)参与的以慢性气道炎症、气道高反应和气道可逆性阻塞为特征的慢性疾病,也是一种由遗传和环境因素共同作用的复杂多基因遗传病。目前哮喘发病率日益增高^[1,2],已成为当今世界威胁公共健康最常见的慢性肺部疾病之一。维生素 D 是人体必需的营养元素,与钙磷代谢无关的组织和细胞上发现有维生素 D 受体(VDR),越来越多的人认为维生素 D 不仅仅是一种微量元素,也是一种激素,也可能是一种重要的免疫调节剂^[3]。

1 维生素 D 代谢及缺乏的现状

维生素 D 的新陈代谢受多种因素的影响^[4],1,25 二羟维生素 D₃ 是一种具有多种生物效应的激素

前体,它通过与 VDR 结合后调节靶基因转录,通过靶基因上游的维生素 D 反应元件(VDRE)来调控下游靶基因的表达,从而发挥其生理效应。美国国家科学院医学研究所专家最新定义维生素 D 缺乏的标准是 25(OH)D₃(25-羟维生素 D₃)<20 ng/ml^[5],但是,在未患骨骼肌肉疾病的人群中维生素 D 的水平划分标准并没有达成共识^[6]。在过去的几十年维生素 D 缺乏或不足的数值标准有可能在逐渐升高,因为人们的行为方式(比如更少的户外活动)和饮食发生了改变^[6]。近年来,越来越多的证据发现人体维生素 D 水平与非骨骼疾病(如感染性疾病、肿瘤、I 型糖尿病和自身免疫病等)关系密切^[7]。

2 维生素 D 影响哮喘的免疫机制

CD4⁺ T 细胞(Th)细胞在哮喘气道炎症中扮演

着重要角色。Th2 优势分化的 Th1/Th2 失衡是哮喘发病的一个重要的免疫学机制。维生素 D 对免疫系统(包含肺内免疫)的作用主要依靠 VDR 的表达,还与巨噬细胞或树突状细胞(dendritic cell, DC)的抗原提呈密切相关^[8]。有学者在研究中发现,维生素 D 能下调 CD4⁺ T 细胞产生炎症介质,抑制 Th1 细胞因子^[9]。与此相反,维生素 D 却能促进 Th2 细胞因子的产生(这可能是靶细胞类型不同、时间控制差异或者维生素量不同的原因)。动物学研究发现,维生素 D 和中波紫外线均能有效抑制肺组织及肺泡灌洗液中嗜酸粒细胞的聚集,显著改善哮喘的气道炎症反应。将野生型小鼠与 VDR 基因敲除小鼠对比,基因敲除的小鼠气道炎症反应更弱,这说明 VDR 基因是肺部炎症的重要调节因子^[10]。进一步的细胞学研究还发现,维生素 D 对哮喘的 DC、调节性 T 细胞均发挥重要的免疫调节作用:它能抑制 DC 的分化和成熟,下调共刺激分子 CD40 和主要组织相容性复合体(MHC)Ⅱ类分子的表达,抑制白细胞介素-12(IL-12)而促进白细胞介素-10(IL-10)的产生,由此抑制 DC 的抗原提呈能力,诱导 DC 发挥免疫耐受作用^[11,12],它还能提高 CD4⁺ T 细胞在地塞米松作用下分泌 IL-10 的能力,并诱导原始 T 细胞分化为能分泌 IL-10 的具有免疫抑制作用的 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞,使 Th2 优势反应得以平衡。可见,维生素 D 在肺内免疫中发挥了重要作用,可能与肺部免疫性疾病及炎症性疾病(包含哮喘)的发生、发展有密切关系。

3 维生素 D 与哮喘的关系

Devereux 等^[13]在对英国成人的病例对照研究中发现,哮喘与维生素 D 并无关联。Freishtat 等^[14]在针对非裔美国儿童及成人的病例对照研究却发现,维生素 D 缺乏与哮喘发病之间存在相关性。这两项研究都缺少被研究者早期维生素 D 水平的检测数据和存在可能的选择偏倚。出生队列研究也是分析暴露因素与疾病之间关系的重要手段。Bunyanich 等^[15]在针对美国 1 248 名妊娠妇女的出生队列研究发现,妊娠中晚期摄入维生素 D 的量与学龄期儿童喘息的发生关联并不大。而与之不同的是,Litonjua 等^[16]针对 810 名可能生出哮喘患儿的孕妇进行随机临床试验发现,补充 4 400 IU/d 水平的维生素 D 的孕妇与补充 400 IU/d 维生素 D 的孕妇相比,在她们的后代 3 岁时患哮喘或者喘息的概率减少了 6.1%。加拿大 Carroll 等^[17]和芬兰 Erkkola^[18]的研究表明妊娠期母体增加维生素 D 的摄入可减

少母体和儿童早期患哮喘的风险。这似乎说明了维生素 D 可能是哮喘的一个保护性因素,但是这个结果的说服力并不大,后期临床随访仍然很重要。总之,仍没有足够的证据去说明维生素 D 与哮喘的因果关系。已有的研究设计方案、样本量大小以及对维生素 D 量的评估的方法均不同,这可能是导致结果互相矛盾的原因。

4 维生素 D 与哮喘急性发作的关系

除了对哮喘可能的保护作用,更多的学者开始猜测维生素 D 是否可以防止或减少哮喘的急性发作。哮喘是一种慢性变态反应性气道炎症,糖皮质激素的抗炎作用使它成为目前哮喘治疗的一线用药。而 1,25-(OH)₂D₃(1,25 二羟维生素 D₃)是维生素 D 在体内转化成的高代谢活性产物,它在人体许多组织中具有抗炎作用,并且可以增加糖皮质激素的抗炎效应^[3]。动物学研究证实,用肿瘤坏死因子(TNF-α)或 γ 干扰素(INF-γ)刺激气道平滑肌细胞来模拟急性哮喘反应,然后逐渐增加 1,25-(OH)₂D₃和激素的剂量,可以发现,炎症细胞因子的产生与之有剂量依赖关系,随着维生素 D 剂量的增加,受激活调节正常 T 细胞表达和分泌因子(包含单核细胞趋化因子、嗜酸性粒细胞和 T 淋巴细胞)和干扰素诱导蛋白 10(包含活化 T 细胞介质、自然杀伤细胞和肥大细胞)均显著减少^[19]。Hansdotter 等^[20]的临床研究也发现,在呼吸道合胞病毒感染的儿童中,维生素 D 水平与气道炎症反应程度呈剂量依赖关系,未提前使用维生素 D 的儿童气道上皮炎症反应更严重。可以推断,既然维生素 D 可以降低气道炎症反应程度,那么它也有可能可以缓解急性炎症导致的哮喘发作。在对哥斯达黎加 616 例哮喘儿童的研究发现,28% 的儿童有维生素 D 缺乏或不足[1,25-(OH)₂D₃ < 30 ng/ml],哮喘患儿维生素 D 水平与哮喘的控制程度、肺功能及对激素治疗的反应性呈正相关,而与哮喘发病率、急性加重的程度、频率及气道高反应呈负相关^[21]。还有学者针对意大利哮喘儿童的两项横断面研究显示,维生素 D 水平与哮喘控制程度呈正相关^[22],与运动诱发的哮喘发作次数呈负相关^[23]。然而,维生素 D 与哮喘的因果关系仍然不能建立在上述的横断面研究上。基于上述的研究结果,Brehm 等^[24]随后进行了一项针对 1 024 例患有轻到中度哮喘的北美儿童的纵向研究,测定血清维生素 D 水平与哮喘急性发作(界定在至少住院一次或就诊急诊科一次)的关系。随后在 4 年的随访中得出结论,维生素 D 的缺乏或不足[1,

25-(OH)₂D₃ < 30 ng/ml] 会增加急性哮喘发作的风险。动物学研究、观察性研究以及临床研究均一致表明,维生素 D 很有可能可以减少哮喘的急性发作。但是由于人种、年龄、性别、个人的生活和行为方式等多种因素影响以及研究固有的无法排除混杂因素的局限性,使得上述研究结果仍不能确立,有待进一步广泛开展维生素 D 干预性随机对照研究来明确二者间的关系。

5 结语

哮喘是一种有明确治疗方案的常见慢性肺疾病。回顾关于维生素 D 在肺部疾病中作用机制的最新文献,表明维生素 D 很可能对哮喘患者有益。现有的研究资料已经提供了足够的证据说明维生素 D 可以缓解急性哮喘的严重程度,减少哮喘发作次数,并且能显著减轻哮喘气道重塑已形成的各种结构改变^[25,26]。由于维生素 D 固有的抗炎、抗感染以及免疫调节作用,临床上可把它作为控制哮喘的辅助治疗药物。上述研究资料均说明维生素 D 在哮喘复杂发病机制中发挥多重调控的作用,提示了其在哮喘治疗中的潜在应用前景。

参考文献

- Huang C, Liu W, Hu Y, et al. Updated prevalences of asthma, allergy, and airway symptoms, and a systematic review of trends over time for childhood asthma in Shanghai, China[J]. *PloS One*, 2015, 10(4):e0121577.
- Confino-Cohen R, Brufman I, Goldberg A, et al. Vitamin D, asthma prevalence and asthma exacerbations: a large adult population-based study[J]. *Allergy*, 2014, 69(12):1673–1680.
- Mann EH, Chambers ES, Pfeffer PE, et al. Immunoregulatory mechanisms of vitamin D relevant to respiratory health and asthma[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2014, 1317:57–69.
- Bose S, Breyse PN, McCormack MC, et al. Outdoor exposure and vitamin D levels in urban children with asthma[J]. *Nutr J*, 2013, 12:81.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(1):53–58.
- Litonjua AA. Vitamin D deficiency as a risk factor for childhood allergic disease and asthma[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2012, 12(2):179–185.
- García de Tena J, El Hachem Delek A, Hernández Gutiérrez C, et al. The role of vitamin D in chronic obstructive pulmonary disease, asthma and other respiratory diseases [J]. *Arch Bronconeumol*, 2014, 50(5):179–184.
- Brown SD, Calvert HH, Fitzpatrick AM. Vitamin D and asthma[J]. *Dermatoendocrinol*, 2012, 4(2):137–145.

- Zhong H, Zhou XJ, Hong JG. The effects of vitamin D on allergen-induced expression of interleukin-13 and interleukin-17 in cord blood CD4⁺ T cells[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2014, 13(2):93–97.
- McGlade JP, Gorman S, Zosky GR, et al. Suppression of the asthmatic phenotype by ultraviolet B-induced, antigen-specific regulatory cells[J]. *Clin Exp Allergy*, 2007, 37(9):1267–1276.
- Hewison M. An update on vitamin D and human immunity[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 76(3):315–325.
- Lloyd CM, Saglani S. T cells in asthma: influences of genetics, environment, and T-cell plasticity[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(5):1267–1274.
- Devereux G, Wilson A, Avenell A, et al. A case-control study of vitamin D status and asthma in adults[J]. *Allergy*, 2010, 65(5):666–667.
- Freishtat RJ, Iqbal SF, Pillai DK, et al. High prevalence of vitamin D deficiency among inner-city African American youth with asthma in Washington, DC[J]. *J Pediatr*, 2010, 156(6):948–952.
- Bunyavanich S, Rifas-Shiman SL, Platts-Mills TA, et al. Prenatal, perinatal, and childhood vitamin D exposure and their association with childhood allergic rhinitis and allergic sensitization[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(4):1063–1070.
- Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, et al. Effect of prenatal supplementation with vitamin D on asthma or recurrent wheezing in offspring by age 3 years: the VDAART randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2016, 315(4):362–370.
- Carroll KN, Gebretsadik T, Larkin EK, et al. Relationship of maternal vitamin D level with maternal and infant respiratory disease [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 205(3):215.e1–e7.
- Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children[J]. *Clini Exp Allergy*, 2009, 39(6):875–882.
- Banerjee A, Damera G, Bhandare R, et al. Vitamin D and glucocorticoids differentially modulate chemokine expression in human airway smooth muscle cells[J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 155(1):84–92.
- Hansdottir S, Monick MM, Lovan N, et al. Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF-kappa B-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state[J]. *J Immunol*, 2010, 184(2):965–974.
- Montero-Arias F, Sedó-Mejía G, Ramos-Esquivel A. Vitamin D insufficiency and asthma severity in adults from costa rica[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2013, 5(5):283–288.
- Chinellato I, Piazza M, Sandri M, et al. Vitamin D serum levels and markers of asthma control in Italian children[J]. *J Pediatr*, 2011, 158(3):437–441.
- Chinellato I, Piazza M, Sandri M, et al. Serum vitamin D levels and exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma [J]. *Eur Respir J*, 2011, 37(6):1366–1370.
- Brehm JM, Schuermann B, Fuhlbrigge AL, et al. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma

- Management Program study[J]. J Allergy Clin Immunol, 2010,126(1):52-58. e5.
- 25 Lai G, Wu C, Hong J, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3)(1,25-(OH)(2)D(3)) attenuates airway remodeling in a murine model of chronic asthma[J]. J Asthma, 2013,50(2):133-140.
- 26 宋颖芳, 赖国祥, 戚好文, 等. 1,25-二羟维生素 D3 对被动致敏人气道平滑肌细胞的抑制作用[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011,34(6):438-441.
- [收稿日期 2016-06-07][本文编辑 谭毅 吕文娟]

新进展综述

miRNA 在非小细胞肺癌诊断及靶向治疗中作用的研究进展

韦思尊, 冯洁(综述), 周继红(审校)

作者单位: 530011 南宁, 广西中医药大学附属瑞康医院呼吸内科

作者简介: 韦思尊(1965-), 男, 在读博士, 副主任医师, 研究方向: 生物医学工程。E-mail:463224249@qq.com

[摘要] 非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是病死率最高的恶性肿瘤。微小核糖核酸(micro-ribonucleic acid, miRNA)是一种由18~23个碱基组成的非编码单链小分子RNA, 其独特的生物学特性可能使之成为NSCLC的分子诊断和治疗新靶点。该文就miRNA在NSCLC诊断与治疗中的研究概况进行综述。

[关键词] 微小核糖核酸; 非小细胞肺癌; 诊断; 治疗

[中图分类号] R 734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2016)10-0950-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2016.10.35

Research progress of miRNA in the diagnosis and targeted therapy of non-small cell lung cancer WEI Si-zun, FENG Jie, ZHOU Ji-hong. Department of Respiratory Medicine, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, China

[Abstract] Non-small cell lung cancer(NSCLC) is one of the malignant tumors with the highest mortality. Micro-ribonucleic acid(miRNA) is a non-coding single-stranded small RNA comprised of 18 to 23 bases. With the unique biological features, it may become a new target for the diagnosis and therapy of NSCLC. The research progress of miRNAs in the diagnosis and targeted therapy of NSCLC is reviewed in this paper.

[Key words] Micro-ribonucleic acid(miRNA); Non-small cell lung cancer(NSCLC); Diagnosis; Therapy

肺癌是发病率与病死率在世界范围内均居首位的恶性肿瘤, 世界卫生组织国际癌症研究署(international agency for research on cancer, IARC)2013年发布的GLOBOCAN 2012癌症报告显示, 2012年全球诊断为肺癌的人数是180万, 占有恶性肿瘤人数的13%。肿瘤患者中约160万人死于肺癌, 占有肿瘤死亡人数的19.4%; 男性肿瘤发病首位是肺癌(23.6%); 肺癌总的5年生存率仅为5.8%, 远低于女性发病首位的乳腺癌(36.4%), 肺癌也是所有癌症中病死率最高的(19.4%)^[1]。微小核糖核酸(micro-ribonucleic acid, miRNA)可作为肺癌早期

诊断的潜在标志物, 在治疗研究方面也取得了初步结果, 现就miRNA在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)诊断与治疗中的研究概况作一综述。

1 NSCLC 诊断治疗的现状

在所有肺癌病例中, 约85%是NSCLC, 其发病率呈逐年上升趋势。因为缺乏早期有效的诊断方法, 大部分NSCLC患者在确诊时已处于中晚期, 失去最佳的治疗时机, NSCLC的病死率非常高, 大多数国家男性患者5年生存率不到14%, 女性不到18%, 诊断治疗难度相当大^[2]。目前, 诊断NSCLC