

· 综述 ·

应重视对新型冠状病毒肺炎患者活性维生素 D 的应用

李红涛¹ 汤绍芳²¹武警天津总队医院内一科 300162; ²天津医科大学总医院内分泌科 300052

通信作者:汤绍芳, Email: shaofang@sina.com

【摘要】 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)在全球快速蔓延,人群普遍易感。目前认为病毒感染后诱发的免疫、炎症反应及其引起的“细胞因子风暴”是造成患者肺损伤,导致病情危重和死亡的重要原因。既往研究发现,肺感染患者往往存在维生素 D 不足和血钙降低。活性维生素 D 除调节钙、磷代谢外,还与机体的防御、炎症反应、免疫调节和修复等病理生理过程密切相关,在预防和治疗肺感染,特别是病毒感染中具有重要作用,且无糖皮质激素的不良反应,不增加病毒复制和继发细菌感染。活性维生素 D 还能预防和治疗 COVID-19 康复中可能出现的骨坏死和肺纤维化等并发症。因此,应重视活性维生素 D 在 COVID-19 临床诊治中的应用。

【关键词】 新型冠状病毒;新型冠状病毒肺炎;维生素 D;免疫;炎症

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200331-03088

The importance of the application of active vitamin D in patients with COVID-19 should be emphasized Li Hongtao¹, Tang Shaofang². ¹Department of The First Internal Medicine, Tianjin Corps Hospital of PAPF, Tianjin 300162, China; ²Department of Endocrinology, The General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Tang Shaofang, Email: shaofang@sina.com

【Abstract】 The COVID-19 is spreading rapidly around the world, and the population is generally easy to be infected. At present, it is believed that the immune, inflammatory reaction and the "cytokine storm" induced by the virus infection are the important causes of the lung damage, which cause patients to get worse and death. Previous studies have found that patients with lung infections often have vitamin D deficiency and low blood calcium. Except regulating of calcium and phosphorus metabolism, the active vitamin D is also closely related to body's defense, inflammatory response, immune regulation and other pathophysiology processes. It plays an important role in the prevention and treatment of lung infections, especially for the virus infection. The side effects of glucocorticoid increase the viral replication and secondary bacterial infection. The active vitamin D can also prevent and treat the complications such as osteonecrosis and pulmonary fibrosis that may occur during COVID-19 rehabilitation. Therefore, the importance of the application of the active vitamin D in patients with COVID-19 should be emphasized.

【Key words】 SARS-CoV-2; COVID-19; Vitamin D; Immune; Inflammation

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200331-03088

截至 2020 年 9 月 23 日,全球新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者已累计超过 3 200 万例,累计死亡接近 100 万例^[1]。作为一种新的病原体和疾病,人们对 2019 新型冠状病毒(SARS-CoV-2)及 COVID-19 的认识普遍不足,有关病毒的起源、感染途径、易感人群,以及 COVID-19 的发病机制、诊治方案、预防措施等仍存在很多空白,对其诊疗方案也在不断修正完善^[2-3]。目前认为病毒感染后的免疫、

炎症反应,及其诱发的“细胞因子风暴”,是引起患者肺损伤,导致病情危重和死亡的重要原因^[4]。抗炎、抗免疫应首选糖皮质激素,但对其应用临床仍有争议^[5]。既往发现,严重肺部感染如重症急性呼吸综合征(SARS)患者常存在低钙血症^[6]。调节机体内钙、磷代谢的主要激素是维生素 D。肺感染患者往往缺乏活性维生素 D,后者是感染的发病基础,还是感染后的临床表现尚未定论^[7]。维生素 D 受体

(VDR)遍布在很多组织和细胞,与维生素 D 结合后除调节钙、磷代谢外,还与机体的防御、炎性反应、免疫调节和修复等病理生理过程密切相关^[8-9]。COVID-19 是否也存在低钙血症和维生素 D 缺乏还未见报道,在诊疗方案中对维生素 D 的应用也未提及。但作为与 SARS 同源的病原体,其致病可能也涉及上述的病理生理过程,因此有必要重视活性维生素 D 在 COVID-19 预防和治疗中的作用。

1 COVID-19 发生的病因和病理生理机制

SARS-CoV-2 为 β 属的新型冠状病毒,其基因组与 SARS、MERS 病毒基因组序列分别有 70% 和 40% 的相似性,仅编码 S 蛋白的 Spike 基因差异较大,编码的 S 蛋白 5 个关键氨基酸有 4 个发生了变化,结合自由能和传染力更强,人群普遍易感^[10]。S 蛋白通过识别和结合血管紧张素转换酶 2 (ACE2) 蛋白来感染人体细胞。ACE2 广泛分布于全身,特别是心、肾及胃肠道,在肺泡上皮也大量存在,故 COVID-19 不是单一器官疾病,而是全身性疾病^[11]。

COVID-19 可能的发病机制是 SARS-CoV-2 通过 S 蛋白与 ACE2 蛋白结合后,下调 ACE2 水平,使 ACE2 和 ACE 失衡,血管紧张素 II 水平升高,激活血管紧张素 II 的 1a 受体 (AT1a),增加肺毛细血管通透性,渗出增多,引发肺水肿。同时病毒可激活机体固有免疫系统、补体、单核巨噬细胞、淋巴细胞及其亚群,造成免疫复合物沉积,细胞因子和炎性因子大量生成,促发炎性反应,诱发细胞凋亡,破坏肺泡上皮细胞,细胞基质崩解,组织缺氧、水肿,引起广泛损伤。机体对病毒的过度免疫反应可引起“细胞因子风暴”,导致急性肺损伤,诱发急性呼吸窘迫综合征 (ARDS),重症患者还可出现“免疫炎性反应凝血级联风暴”,导致肺栓塞和弥漫性血管内凝血 (DIC),造成多个器官损伤、功能衰竭,危及生命^[12-13]。

尸检和病理发现,患者肺脏呈不同程度实变,肺泡腔内可见浆液、纤维蛋白性渗出及透明膜形成,渗出细胞主要为单核巨噬细胞及多核巨细胞。II 型肺泡上皮细胞显著增生,其和巨噬细胞内可见包涵体。肺泡隔血管充血、水肿,可见单核和淋巴细胞浸润及透明血栓形成和出血性梗死,部分肺泡腔渗出物机化和肺间质纤维化。淋巴结的淋巴细胞数量较少,可见坏死。脾脏和淋巴结内 CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞均减少。另外,骨髓、脾、心、肝、肾、脑组织和消化道均存在不同程度损伤和病变^[3, 14]。其发病过程符合“感染-免疫-炎性反应-器官受损-功能障碍”的一般

疾病规律^[15]。

2 维生素 D 的体内代谢和经典生物学作用

维生素 D 是脂溶性维生素,除了少量来自食物外,主要来自自身合成。皮肤中的 7-脱氢胆固醇在紫外光照射下,先转化成维生素 D₃ 原,再经非酶光化学异构作用转化成维生素 D₃,再吸收入淋巴系统进入体循环,在肝脏 25-羟化酶作用下生成 25(OH)D₃,成为维生素 D 在血液循环中的主要形式,其浓度可代表机体维生素 D 的营养状态。约 11 ~ 68 $\mu\text{g/L}$ 的 25(OH)D₃ 可经血入肾,在近曲小管上皮细胞的线粒体内 25(OH)D₃ 经 1 α -羟化酶作用形成 1,25(OH)₂D₃,成为活性维生素 D,才能在体内发挥生理作用,通过肠、骨、肾、甲状旁腺等靶器官发挥其经典的钙、磷代谢调节作用^[16]。

3 维生素 D 的非经典生物学作用

VDR 是配体依赖的转录因子,几乎存在于所有组织和细胞中,包括免疫细胞如 T 细胞、B 细胞、自然杀伤细胞以及单核巨噬细胞、树突状细胞 (DCs) 等。活性维生素 D 与 VDR 结合后,可广泛调节细胞增殖与分化及机体免疫功能,发挥抗肿瘤、抑制感染等重要作用^[17]。

在固有免疫调节方面,活性维生素 D 的作用主要是通过 Toll 样受体途径对上皮细胞、DCs 和单核巨噬细胞的调节,促进单核巨噬细胞分化,抑制其增殖,并参与 T 细胞分泌各种细胞因子。单核巨噬细胞系统可识别、吞噬和消化病原微生物,还可将抗原提呈给 T 细胞来参与免疫反应。活性维生素 D 还能阻碍和减弱单核细胞向 DCs 的分化及 DCs 的抗原提呈作用,增强机体的免疫耐受。CD8⁺T 细胞可能是活性维生素 D 的主要作用靶点。1 α -羟化酶在肺泡上皮细胞高表达,使活性维生素 D 的合成增多,增加抗菌肽、Toll 样受体及 CD14 的表达,增强机体抗感染能力。维生素 D 缺乏个体免疫系统功能异常,VDR 基因敲除动物除严重的低血钙外,还会有白细胞增多、淋巴细胞亚群分布异常、脾细胞对抗 CD3 刺激的反应低下和巨噬细胞的趋化受损^[18]。

在获得性免疫调节方面,活性维生素 D 可促使 CD4⁺T 细胞从辅助性 T 细胞 (Th) 1 向 Th2 转变。Th1 介导细胞免疫,诱导免疫排斥;Th2 介导体液免疫,诱导免疫耐受。活性维生素 D 能够调控 Th1/Th2 免疫偏移,抑制 Th1 介导的过度免疫反应所造成的机体损伤。另外活性维生素 D 还可调节 B 细胞生成免疫球蛋白^[19]。

4 维生素 D 对 COVID-19 的治疗作用

COVID-19 患者的白细胞正常或减少,淋巴细胞减少,病毒特异性 IgM 抗体阳性,IgG 抗体滴度增高。重型和危重型患者外周血淋巴细胞进行性下降,炎性因子白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 、干扰素- γ 、C 反应蛋白进行性升高。发生“细胞因子风暴”时,患者病情可急剧恶化甚至死亡^[13]。病理检测提示,患者存在全身多器官损伤,特别是免疫异常所致损伤^[14]。因此,在常规治疗基础上应用活性维生素 D,发挥其免疫调节作用,也一样至关重要。

活性维生素 D 对机体的免疫调节,特别是对单核巨噬细胞的调节,是治疗 COVID-19 的基础。严重肺炎感染患者的低钙血症,与体内活性维生素 D 水平不足密切相关,这在 SARS 患者中已得到证实^[6]。而 SARS-CoV-2 与 SARS 的病原体同为冠状病毒,因此 COVID-19 患者同样可能存在活性维生素 D 水平低下,补充活性维生素 D 能发挥有效治疗作用,其可能原因是:(1)冬春季日照相对较短,维生素 D 合成不足,致使患者抵御感染的能力降低,COVID-19 易发病。(2)普通人群尤其是老年人群,摄入富含维生素 D 的食物比例普遍偏低,很难从膳食中获得足够的维生素 D,总体维生素 D 的水平偏低,而 COVID-19 的危重和死亡患者多为老年人^[20]。(3)儿童普遍存在维生素 D 不足,且随年龄增长不足程度加剧,在冬季更为突出,维生素 D 缺乏的佝偻病患儿童易罹患肺炎,且死亡率较高^[21]。而 COVID-19 在儿童甚至婴儿也有发病。(4)慢性阻塞性肺病的病理生理过程与 COVID-19 有部分类似,维生素 D 可改善慢性阻塞性肺病大鼠免疫功能,减少炎症细胞生成与炎症因子表达,减轻气道炎症反应,其水平与病情程度呈负相关^[22]。(5)社区获得性肺炎包括病毒性肺炎,其严重程度与维生素 D 水平呈负相关,水平低下可致其 ICU 住院率增加,补充后症状可有效改善^[23]。(6)维生素 D 缺乏可使 Th 功能下降,Th1/Th2 免疫偏移,IgE 合成增加,炎症因子释放增多,气道高反应发生支气管痉挛,诱发哮喘^[24]。COVID-19 患者同样存在“细胞因子风暴”,因细胞因子的大量合成和释放,诱发气道高反应和支气管痉挛,血氧饱和度下降,氧分压降低,甚至呼吸衰竭^[3]。补充活性维生素 D 可抑制 Th1 介导的过度免疫反应,减少 IgE 合成和炎症因子的释放,降低气道高反应,缓解支气管痉挛,从而有效改善症状^[19]。(7)活性维生素 D 增加抗菌肽、Toll 样受体及 CD14

的表达,增强机体抗感染能力,抵御继发细菌感染,避免病情进一步加重^[25]。

因此,活性维生素 D 具有与糖皮质激素类似的抗炎和调节免疫作用,可用于 COVID-19 的治疗,且不会引起病毒复制增加和扩散,也不会诱发二重细菌感染,还无骨坏死、肺纤维化等不良反应。结合人群维生素 D 水平普遍不足的实际情况,应加强 COVID-19 治疗中活性维生素 D 的应用。

5 维生素 D 对 COVID-19 并发症的预防

SARS 疫情后部分患者出现股骨头坏死、肺纤维化、精神障碍等并发症,严重影响生活质量^[26-27]。同为冠状病毒感染,COVID-19 从出现首例至今仅 8 个多月,其并发症还未完全显现。但可以推测部分重症患者在后期同样可能会出现疾病本身或治疗药物不良反应导致的骨坏死,以及肺损伤修复的纤维化。因此,从确诊起就应关注患者将来发生并发症的可能,并采取相应干预措施。

部分重型及危重型 COVID-19 患者因老龄合并骨质疏松,治疗中可能用到的糖皮质激素会加重骨质疏松,疾病本身也可造成股骨头的缺血、缺氧,最后引起坏死。活性维生素 D 的钙、磷代谢调节作用,可增加钙、磷吸收,促进骨的正常代谢,缓解骨质疏松,对骨坏死起到有效的预防和治疗作用,避免 COVID-19 后股骨头坏死的发生,应在疾病的初期使用^[28]。

肺组织炎症反应的修复中,如调节失控、重建异常,可出现肺泡上皮细胞缺损、成纤维细胞增生和细胞外基质 (ECM) 沉积等,导致肺纤维化,COVID-19 患者也不应例外^[29]。补充 25(OH) D_3 可明显改善肺囊性纤维化患者的肺功能,活性维生素 D 能够抑制转化生长因子 $\beta 1$,通过 Wnt 通路改善小鼠的肺纤维化^[30]。活性维生素 D 还可降低特发性肺纤维化大鼠肺泡 II 型上皮细胞内 Ca^{2+} 的浓度,抑制磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路,或促进 miRNA-29a 的表达,抑制肺纤维化的发生和发展^[31]。因此,活性维生素 D 对预防 COVID-19 可能并发的肺纤维化有重要作用,有必要在治疗早期应用。

6 维生素 D 对 COVID-19 易感人群的保护

冬春季日照不足,宿主维生素 D 缺乏使上皮防御反应性降低。COVID-19 也在冬春季爆发,与人群体内维生素 D 水平较低密切相关。对绝经后妇女、老年人补充维生素 D 可显著降低呼吸道疾病的发

病率;严重的维生素 D 缺乏与慢性阻塞性肺病患者的病情加重和住院增加密切相关^[32]。

阻断 SARS-CoV-2 传播要在积极收治确诊病例的同时,对密切接触者和疑似病例封控隔离至少 14 d,切断其传播途径。隔离均需在单独封闭的房间,限制室外自由活动。长达 2 周缺少日照更会加剧体内维生素 D 水平的缺乏,使得这些高危人群更易患病。因此对密切接触者和疑似病例补充维生素 D,既能满足其日常生理的需要,更对预防 COVID-19 的发生,阻止疑似患者转为确诊患者具有重要的作用。

7 维生素 D 在 COVID-19 防治中的应用

维生素 D 可分为普通维生素 D 和活性维生素 D 及其类似物。普通维生素 D 是一种营养素,用于预防骨质疏松;活性维生素 D 及其类似物是有效治疗的药物。具体剂型有 25(OH)₂D₃ (α-骨化醇)、1,25(OH)₂D₃ (骨化三醇)、帕立骨化醇和卡泊三醇。帕立骨化醇常经血液透析通路用于肾功能衰竭患者,卡泊三醇多外用于治疗银屑病。α-骨化醇和骨化三醇是快速提高体内活性维生素 D 水平的药物。鉴于 SARS-CoV-2 感染后潜伏期短,COVID-19 发病快,需对易感人群用活性维生素 D 尽快提高其体内水平,以预防和对抗病毒感染;对 COVID-19 确诊患者,大剂量活性维生素 D 可对抗免疫和炎症反应,以及可能发生的“细胞因子风暴”,抑制继发的细菌感染,发挥治疗作用;对于 COVID-19 康复患者,活性维生素 D 可用于预防肺纤维化和骨坏死等并发症。

维生素 D 缺乏高危人群的推荐剂量见表 1。建议妊娠和哺乳期妇女需补充维生素 D 1 500 ~ 2 000 IU/d;具有维生素 D 缺乏的高风险者可耐受上限是 10 000 IU/d;肥胖儿童和成人及用糖皮质激素、抗真菌药和抗 HIV 药物的儿童和成人维生素 D 用量至少是同年龄段 2 ~ 3 倍。骨化三醇的常用剂量为 0.25 ~ 2.0 μg/d,用于 COVID-19 治疗,建议加大剂量到 0.75 μg/d 以上,因其半衰期短应分次服用,其停药后 2 ~ 3 d 作用可消失。用于 COVID-19 的预防或康复可适当减小剂量到 0.25 ~ 0.75 μg/d。α-骨化醇的常用剂量为 0.5 ~ 4.0 μg/d,较骨化三醇作用相对较弱,半衰期相对较长,可每日 1 次服用,停药后约 1 周作用消失^[33]。

维生素 D 安全剂量范围很大,极少会因摄入过量中毒。只有剂量超过 30 000 IU/d、且时间较长才可能中毒。典型的中毒通常为高血钙相关症状如烦

表 1 维生素 D 缺乏高危人群的维生素 D 补充推荐

年龄	建议补充剂量 (IU/d)	年龄	可耐受摄入量上限 (IU/d)
0 ~ 1 岁	400 ~ 1 000	0 ~ 6 个月	1 000
> 1 ~ 18 岁	600 ~ 1 000	> 6 个月 ~ 1 岁	1 500
18 ~ 50 岁	1 500 ~ 2 000	> 1 ~ 3 岁	2 500
> 50 ~ 70 岁	1 600 ~ 2 000	> 3 ~ 8 岁	3 000
70 岁以上	1 600 ~ 2 000	18 岁以上	4 000

渴、多尿、呕吐、食欲下降、肾结石等。因尿钙水平的影响因素较多,故不能用来判定维生素 D 是否过量,而要以血清 25(OH)D₃ 水平来判断。血清 25(OH)D₃ 在 224 μg/L (560 nmol/L) 以上时,才可出现毒性反应^[34]。为避免高血钙和高尿钙,对应用活性维生素 D 的 COVID-19 患者不联用钙剂,嘱多饮水。对于老龄合并基础疾病的 COVID-19 患者,活性维生素 D 也不增加心脑血管事件风险,甚至还有保护作用。

8 总结

维生素 D 也是一种激素,除调节钙、磷代谢之外,在感染性疾病特别是肺感染防治中的作用日益受到重视。针对 COVID-19 目前还无能够预防的疫苗。人群体内维生素 D 水平普遍偏低,在 COVID-19 的预防、治疗和康复中,维生素 D 具有抗炎、调节和增强免疫的重要作用,而我国各版诊疗方案还未体现,因此有必要加强对 COVID-19 患者活性维生素 D 的使用。

参 考 文 献

- [1] 新型冠状病毒肺炎疫情实时动态追踪 [EB/OL]. https://voice.baidu.com/act/newpneumonia/newpneumonia/from=osari_pc_3#tab4.
- [2] Swerdlow DL, Finelli L. Preparation for possible sustained transmission of 2019 novel coronavirus: lessons from previous epidemics [J]. JAMA, 2020, 323 (12): 1129-1130. DOI: 10.1001/jama.2020.1960.
- [3] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第七版) 的通知 [EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [4] 王馨语, 廖静, 陈俊. 新型冠状病毒肺炎免疫学特征及免疫治疗策略的研究进展 [J/OL]. 热带医学杂志: 1-9 [2020-03-23]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1503.R.20200304.1632.002.html>.
- [5] Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury [J]. Lancet, 2020, 395 (10223): 473-475. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2.
- [6] 何庆, 郑宝忠, 逢崇杰, 等. SARS 患者的低钙血症 [J]. 中华

- 内分泌代谢杂志, 2004, 20 (1) : 11-12. DOI: 10. 3760/j. issn. 1000-6699. 2004. 01. 005.
- [7] Foong RE, Zosky GR. Vitamin D deficiency and the lung: disease initiator or disease modifier? [J]. *Nutrients*, 2013, 5 (8) : 2880-2900. DOI: 10. 3390/nu5082880.
 - [8] Gorman S, Buckley AG, Ling KM, et al. Vitamin D supplementation of initially vitamin D-deficient mice diminishes lung inflammation with limited effects on pulmonary epithelial integrity [J]. *Physiol Rep*, 2017, 5 (15) : e13371. DOI: 10. 14814/phy2. 13371.
 - [9] Dastan F, Salamzadeh J, Pourrashid MH, et al. Effects of high-dose vitamin D replacement on the serum levels of systemic inflammatory biomarkers in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *COPD*, 2019, 16 (3-4) : 278-283. DOI: 10. 1080/15412555. 2019. 1666812.
 - [10] Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan; an analysis based on decade-long structural studies of SARS [J/OL]. *J Virol*, 2020, 94 (7) : e00127-20. DOI: 10. 1128/JVI. 00127-20.
 - [11] Cao Y, Li L, Feng Z, et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations [J]. *Cell Discov*, 2020, 6 : 11. DOI: 10. 1038/s41421-020-0147-1.
 - [12] 唐子健, 李树仁, 许文华, 等. 从 2019-nCoV 和 SARS-CoV 的侵袭靶点血管紧张素转化酶 2 寻找新型冠状病毒肺炎的救治策略 [J]. *中国全科医学*, 2020, 23 (9) : 1071-1077.
 - [13] Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses [J]. *J Med Virol*, 2020, 92 (4) : 424-432. DOI: 10. 1002/jmv. 25685.
 - [14] 丁彦青, 卞修武. 从 SARS 尸体解剖发现, 浅析冠状病毒感染疾病-19 (COVID-19) 的若干问题 [J]. *中华病理学杂志*, 2020, 49 (4) : 291-293. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112151-20200211.
 - [15] 高桦, 邱明才. 应加强对部分 2 型糖尿病患者多器官免疫损伤的研究 [J]. *中华医学杂志*, 2005, 85 (12) : 793-795. DOI: 10. 3760/j. issn. 0376-2491. 2005. 12. 001
 - [16] Hanel A, Carlberg C. Vitamin D and evolution: pharmacologic implications [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 173 (3) : 113595. DOI: 10. 1016/j. bcp. 2019. 07. 024.
 - [17] Zendejdel A, Arefi M. Molecular evidence of role of vitamin D deficiency in various extraskeletal diseases [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120 (6) : 8829-8840. DOI: 10. 1002/jcb. 28185.
 - [18] Damoiseaux J, Smolders J. The engagement between vitamin D and the immune system: is consolidation by a marriage to be expected? [J]. *EBioMedicine*, 2018, 31 : 9-10. DOI: 10. 1016/j. ebiom. 2018. 04. 013.
 - [19] White JH. Vitamin D metabolism and signaling in the immune system [J]. *Rev Endoc Metab Disord*, 2012, 13 (1) : 21-29. DOI: 10. 1007/s11154-011-9195-z.
 - [20] 肖玲, 徐玉兵, 程雅婷, 等. 10696 例 60 岁以上老年人群血清 25-羟基维生素 D 水平调查 [J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41 (5) : 578-582. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2020. 05. 015.
 - [21] Şişmanlar T, Aslan AT, Gülbahar Ö, et al. The effect of vitamin D on lower respiratory tract infections in children [J]. *Turk Pediatri* Ars, 2016, 51 (2) : 94-99. DOI: 10. 5152/TurkPediatriArs. 2016. 3383.
 - [22] Keita H, Toshihiro S, Yuya S, et al. Comparison of the association between circulating vitamin D₃ levels and clinical outcomes in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a prospective observational study [J]. *Biol Pharm Bull*, 2019, 42 (11) : 1861-1866. DOI: 10. 1248/ bpb. b19-00385.
 - [23] Pletz MW, Terkamp C, Schumacher U, et al. Vitamin D deficiency in community-acquired pneumonia: low levels of 1, 25 (OH)₂ D₃ are associated with disease severity [J]. *Respir Res*, 2014, 15 (1) : 53. DOI: 10. 1186/1465-9921- 15-53.
 - [24] Iraj M, Sorena D, Durdi Q, et al. Association of serum 25-OH vitamin D₃ with serum IgE and the Pediatric Asthma Severity Score in patients with pediatric asthma [J]. *Allergy Asthma Proc*, 2020, 41 (2) : 126-133. DOI: 10. 2500/aap. 2020. 41. 190025.
 - [25] Ashenafi S, Mazurek J, Rehn A, et al. Vitamin D status and the association with human cathelicidin expression in patients with different clinical forms of active tuberculosis [J]. *Nutrients*, 2018, 10 (6) : 721. DOI: 10. 3390/nu1006 0721.
 - [26] 李小明, 王世鑫, 高宏生, 等. 严重急性呼吸综合征患者康复期股骨头缺血性坏死和骨质疏松的影响因素 [J]. *中华医学杂志*, 2004, 84 (16) : 1348-1353. DOI: 10. 3760/j. issn. 0376-2491. 2004. 16. 014.
 - [27] 彭堃, 庞宝森, 危天倪, 等. 严重急性呼吸综合征的临床特点及遗留肺纤维化相关因素分析 [J]. *首都医科大学学报*, 2006 (01) : 43-47. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-7795. 2006. 01. 012.
 - [28] Yu J, Yajun L, Xu J, et al. Glucocorticoids induce osteoporosis mediated by glucocorticoid receptor-dependent and-independent pathways [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125 : 109979. DOI: 10. 1016/j. biopha. 2020. 109979.
 - [29] 边亚倩, 马婧, 任越, 等. 基于 VEGFR, FGFR 探讨中药方剂对 COVID-19 后遗症肺纤维化的干预作用 [J/OL]. *中国中药杂志* : 1-8 [2020-04-26]. [https://doi.org/10. 19540/j. cnki. cjcmm. 20 200315. 401](https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20200315.401).
 - [30] Ma D, Peng L. Vitamin D and pulmonary fibrosis: a review of molecular mechanisms [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12 (9) : 3171-3178.
 - [31] Zhang Z, Yu X, Fang X, et al. Preventive effects of vitamin D treatment on bleomycin-induced pulmonary fibrosis [J]. *Sci Rep*, 2015, 5 : 17638. DOI: 10. 1038/srep 17638.
 - [32] Rafiq R, Thijs W, Prein R, et al. Associations of serum 25 (OH) D concentrations with lung function, airway inflammation and common cold in the general population [J]. *Nutrients*, 2018, 10 (1) : 35. DOI: 10. 3390/nu10010035.
 - [33] 夏维波, 章振林, 林华, 等. 维生素 D 及其类似物临床应用共识 [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2018, 11 (1) : 6-24.
 - [34] Hawkes CP, Schnellbacher S, Singh RJ, et al. 25-Hydroxyvitamin D can interfere with a common assay for 1, 25-dihydroxyvitamin D in vitamin D intoxication [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100 (8) : 2883-2889. DOI: 10. 1210/jc. 2015-2206.

(收稿日期: 2020-03-31)

(本文编辑: 饶颖)