

论著·实验研究

不同剂量 1,25-(OH)₂D₃ 对哮喘小鼠肺内高迁移率族蛋白 B1 及 IL-17 表达的影响

李彦玲 栾斌 乔俊英 张丽敏

(郑州大学第三附属医院儿科, 河南 郑州 450052)

[摘要] **目的** 观察不同剂量 1,25-二羟基维生素 D₃[1,25-(OH)₂D₃] 对哮喘小鼠肺内高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 及 IL-17 表达的影响。**方法** 将 50 只 BALB/c 小鼠随机分为对照组、哮喘组、低剂量组、中剂量组和高剂量组, 每组 10 只。卵清蛋白混合液致敏并雾化吸入建立哮喘小鼠模型, 低、中、高剂量组在每次激发前分别按 1、4、10 μg/kg 给予腹腔注射 1,25-(OH)₂D₃ 混合液, 对照组和哮喘组以生理盐水替代。采用苏木精-伊红染色观察小鼠气道结构变化; 免疫组化染色观察 HMGB1、IL-17 蛋白表达的变化, RT-PCR 检测 HMGB1 及 IL-17 mRNA 水平的表达变化。**结果** 哮喘组气道壁厚度、HMGB1 和 IL-17 的 mRNA 及蛋白表达水平均明显高于对照组 ($P<0.05$); 低、中剂量组气道壁厚度、HMGB1 和 IL-17 的 mRNA 及蛋白表达水平均明显低于哮喘组, 且上述指标在中剂量组均明显低于低剂量组 ($P<0.05$); 但高剂量组中气道壁厚度、HMGB1 和 IL-17 的 mRNA 及蛋白表达水平均高于哮喘组 ($P<0.05$)。**结论** HMGB1 及 IL-17 可能参与哮喘气道重塑过程; 适量 1,25-(OH)₂D₃ 能改善哮喘小鼠气道重塑, 大剂量 1,25-(OH)₂D₃ 可加重气道重塑。 [中国当代儿科杂志, 2015, 17(2): 190-195]

[关键词] 1,25-(OH)₂D₃; 哮喘; 高迁移率族蛋白 B1; IL-17; 小鼠

Effects of different doses of 1,25-(OH)₂D₃ on expression of HMGB1 and IL-17 in the lungs of asthmatic mice

LI Yan-Ling, LUAN Bin, QIAO Jun-Ying, ZHANG Li-Min. Department of Pediatrics, Third Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China (Luan B, Email: luanbp117@163.com)

Abstract: Objective To study the effects of 1,25-(OH)₂D₃ on airway remodeling and expression of high mobility group box 1 (HMGB1) and IL-17 in asthmatic mice. **Methods** Fifty female mice were randomly divided into 5 groups: control, asthma, low-dose, middle-dose, and high-dose intervention groups ($n=10$ each). Asthma was induced by intraperitoneal injections of ovalbumin (OVA) and aerosol inhalation of OVA solution. The low-dose, middle-dose, and high-dose intervention groups were administered with 1,25-(OH)₂D₃ solution at the dosage of 1, 4 and 10 μg/kg respectively by intraperitoneal injections before asthma challenge. The airway structural changes were assessed by hematoxylin and eosin staining. mRNA expression levels of HMGB1 and IL-17 in the lung tissues were evaluated by RT-PCR. The protein levels of HMGB1 and IL-17 in the lung tissues were observed by immunohistochemistry. **Results** The airway wall thickness, protein and mRNA expression levels of HMGB1 and IL-17 were higher in the untreated asthma group than in the control group ($P<0.05$). The airway wall thickness, protein and mRNA expression levels of HMGB1 and IL-17 were lower in the middle-dose and low-dose intervention groups than in the untreated asthma group, and the middle-dose intervention group demonstrated lower airway wall thickness, protein and mRNA expression levels of HMGB1 and IL-17 than in the low-dose intervention group ($P<0.05$). However, the airway wall thickness, protein and mRNA expression levels of HMGB1 and IL-17 in the high-dose intervention group were higher than in the untreated asthma group ($P<0.05$). **Conclusions** HMGB1 and IL-17 may be involved in the airway remodeling process in asthmatic mice. A moderate amount of HMGB1 and IL-17 may be involved in the airway remodeling process in asthmatic mice. A moderate amount of 1,25-(OH)₂D₃ can improve the airway remodeling, but a higher dose of 1,25-(OH)₂D₃ may affect adversely the airway remodeling process. [Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(2): 190-195]

Key words: 1,25-(OH)₂D₃; Asthma; High mobility group box 1; IL-17; Mice

[收稿日期] 2014-08-15; [接受日期] 2014-10-11

[作者简介] 李彦玲, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 栾斌, 男, 主任医师。

支气管哮喘(以下简称哮喘)为常见的慢性肺部疾患,经典理论认为Th1/Th2应答反应失衡是哮喘发病的关键机制,但并不能完全解释部分哮喘患者症状持续存在、甚至恶化的原因,且近年来世界各地哮喘的发病率、死亡率有逐渐增高的趋势^[1-2],故对其发病机制的新认识具有很重要的意义。高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1, HMGB1)是一种高度保守的普遍存在的核蛋白,作为一种新型的炎性细胞因子,参与了多种免疫性疾病的发生和发展^[3]。Th17细胞亚群是最近发现的一种效应性Th细胞亚群,在慢性炎症性疾病和自身免疫性疾病的发生发展中发挥了重要的作用^[4]。因此HMGB1和IL-17可能参与哮喘的发生发展。

1,25-(OH)₂D₃是体内最重要的维生素D活性形式,可以通过与各种免疫细胞上的维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)结合,对免疫系统进行调节。我国儿童每日维生素D的推荐摄入量是400IU。既往研究证明,1,25-(OH)₂D₃能有效改善哮喘气道重塑,且有剂量依赖性,但对于在何种剂量发挥作用,国内外鲜有报道。本实验通过建立小鼠哮喘模型,用不同剂量1,25-(OH)₂D₃进行干预,观察其对小鼠气道重塑、HMGB1及IL-17表达的影响,以探求维生素D影响哮喘的机制及合适治疗剂量。

1 材料与方法

1.1 动物及主要试剂

50只SPF级健康BALB/c雌性小鼠,6~8周龄,体重20±2g,购于河南省实验动物中心。1,25-(OH)₂D₃和鸡卵清蛋白(ovalbumin, OVA)购于Sigma公司,免疫组化一抗购于北京博奥森生物技术有限公司,二抗及显色剂购于北京中杉金桥生物技术有限公司,Trizol、反转录试剂盒和PCR试剂购于Transgene公司。

1.2 动物分组和哮喘小鼠模型的制备

参照文献并加以改进制备动物模型^[5]:适应性饲养1周后,按随机原则将50只BALB/c小鼠随机分为对照组、哮喘组、低剂量组、中剂量组和高剂量组,每组10只。在第1、8、15天哮喘组、低剂量组、中剂量组和高剂量组小鼠腹腔内

注射抗原混合液0.2mL(含10%氢氧化铝0.15mL、OVA 50μg和生理盐水0.05mL)致敏,对照组给予0.2mL生理盐水腹腔注射。第22天开始,将哮喘组、低剂量组、中剂量组和高剂量组小鼠置于自制的透明密闭容器内,由雾化器提供雾化动力,以1%OVA进行雾化吸入激发,每日1次,每次30min,持续至第35天。低剂量组、中剂量组、高剂量组在每次激发前30min分别按1、4、10μg/kg给予腹腔注射1,25-(OH)₂D₃混合液0.02mL[含1,25-(OH)₂D₃ 0.02μg、无水乙醇0.5μL和生理盐水0.02mL]、0.08mL[含1,25-(OH)₂D₃ 0.08μg、无水乙醇2.0μL和生理盐水0.08mL]、0.2mL[含1,25-(OH)₂D₃ 0.2μg、无水乙醇5.0μL和生理盐水0.2mL];哮喘组每次雾化激发前30min给予腹腔注射生理盐水0.08mL;对照组雾化前30min腹腔注射和雾化激发均用生理盐水替代。

1.3 肺组织标本制备

各组小鼠于末次雾化激发结束后24h内以乙醚吸入麻醉,开胸,结扎左肺门,取出左肺,冻存于液氮中,用于RT-PCR检测;经右心室插管至肺动脉,用生理盐水快速冲洗至无血液流出,肺叶颜色呈白色后,换4%甲醛溶液冲洗,进行内固定,取出右肺,置于4%甲醛溶液中进行外固定72h,酒精梯度脱水,采用连续切片,3μm厚度切片,每隔3张切片选取1张,用于苏木精-伊红(HE)染色及免疫组织化学染色。

1.4 HE染色及免疫组化染色观察

每个标本随机取3张切片,每张切片随机选取5个以上高倍镜视野;HE染色下,观察支气管壁的形态学改变,测定相同级别支气管横断面气道壁厚度;免疫组化染色下,应用实验室图像分析系统在高倍镜视野(10×40)下观察HMGB1及IL-17的表达。

1.5 RT-PCR检测HMGB1及IL-17 mRNA表达

采用Trizol提取左肺组织总RNA,使用逆转录试剂盒合成cDNA,设计引物,扩增目的基因。HMGB1序列:上游5'-GAAGAGGAGGAAGAAGAGGA-3',下游5'-GCAAGGTTAGTGCTATTGA-3',产物长度270bp;IL-17序列:上游5'-GAGAAGATGCTGGTGGGTGT-3',下游:5'-TTTCATTGTGGAGGCAGAC-3',产物长度208bp;内参GAPDH序列:上游5'-GAGCCCGGTGCTGAGTATGT-3',下

游 5'-GGTGAAGAGTGGGAGTTGCT-3'，产物长度 618 bp。反应条件：94℃预变性 2 min；94℃变性 30 s，55℃退火 30 s，72℃延伸 2 min，共 35 个循环；72℃再延伸 6 min。扩增产物在 2% 琼脂糖凝胶上进行电泳，并采用凝胶电泳成像系统观察目的基因，目的基因 mRNA 的表达量以目的基因的 DNA 条带与内参基因的 DNA 条带灰度值的比值表示。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行统计学分析，计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，多个样本均数间的比较采用单因素方差分析，组间数据的两两比较采用 SNK-*q* 检验；两个变量的相关分析采用 Pearson 相关分析。*P* < 0.05 为差异有统

计学意义。

2 结果

2.1 小鼠肺组织病理形态学观察

在普通光学高倍显微镜 (10×40) 下观察小鼠肺组织病理形态学变化。与对照组相比，哮喘组气道壁明显增厚 (*P* < 0.05)，上皮细胞排列紊乱、脱落，气道周围有大量炎性细胞浸润；低剂量组和中剂量组的气道壁厚度明显低于哮喘组 (*P* < 0.05)，且中剂量组气道壁厚度明显低于低剂量组 (*P* < 0.05)；但高剂量组的气道壁厚度均明显高于其他 4 组 (均 *P* < 0.05)。见图 1，表 1。

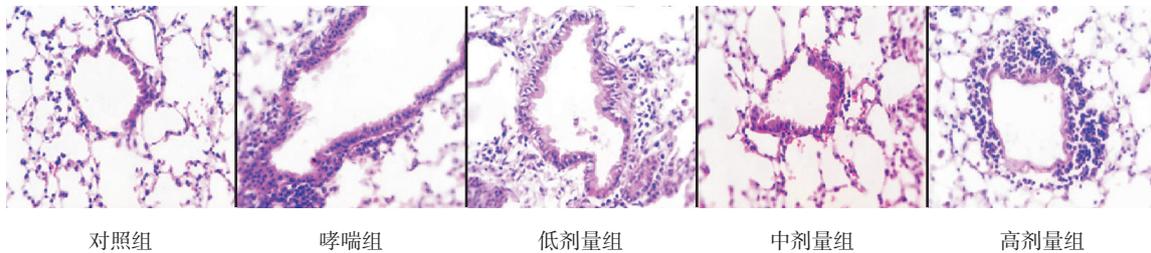


图 1 各组小鼠肺组织病理形态学变化 (苏木精-伊红染色, ×400) 对照组小鼠支气管壁结构完整光滑, 上皮细胞排列整齐, 气道壁厚度适中, 少量炎性细胞浸润; 哮喘组小鼠支气管壁增厚受损、管腔狭窄, 上皮细胞排列紊乱、脱落, 支气管周围较多炎性细胞浸润; 低剂量组小鼠支气管可见上皮细胞和平滑肌轻度增生, 基底膜稍增厚, 支气管周围可见少量炎性细胞浸润; 中剂量组小鼠管壁增厚不明显, 支气管周围可见较少的炎性细胞浸润; 高剂量组可见支气管出现管壁明显增厚受损, 上皮细胞紊乱, 周围大量炎性细胞浸润。

表 1 各组小鼠气道壁厚度 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

组别	鼠数	气道壁厚度
对照组	10	19.9 ± 1.4
哮喘组	10	41.7 ± 4.6 ^a
低剂量组	10	38.0 ± 2.5 ^b
中剂量组	10	26.6 ± 1.5 ^{b,c}
高剂量组	10	51.3 ± 4.9 ^{a,b,c,d}
<i>F</i> 值		140.283
<i>P</i> 值		<0.05

注: a 示与对照组比较, *P* < 0.05; b 示与哮喘组比较, *P* < 0.05; c 示与低剂量组比较, *P* < 0.05; d 示与中剂量组比较, *P* < 0.05。

2.2 各组小鼠 HMGB1 和 IL-17 免疫组化结果

HMGB1 和 IL-17 蛋白均主要表达于炎症细胞及上皮细胞的细胞核、胞浆。HMGB1、IL-17

在哮喘组的表达明显高于对照组 (*P* < 0.05)；HMGB1、IL-17 在低剂量组、中剂量组的表达明显低于哮喘组 (*P* < 0.05)，且中剂量组 HMGB1、IL-17 的表达明显低于低剂量组 (*P* < 0.05)；但高剂量组中 HMGB1、IL-17 的表达均高于其他 4 组 (均 *P* < 0.05)。见图 2，表 2。

2.3 各组小鼠肺内 HMGB1 及 IL-17 mRNA 检测结果

RT-PCR 检测结果显示: HMGB1 和 IL-17 mRNA 在哮喘组的表达明显高于对照组 (*P* < 0.05)；HMGB1 和 IL-17 mRNA 在低剂量组、中剂量组的表达明显低于哮喘组 (*P* < 0.05)，且中剂量组 HMGB1 和 IL-17 mRNA 的表达明显低于低剂量组 (*P* < 0.05)；但在高剂量组中 HMGB1 和 IL-17 mRNA 的表达均高于其他 4 组 (均 *P* < 0.05)。见图 3、表 3。

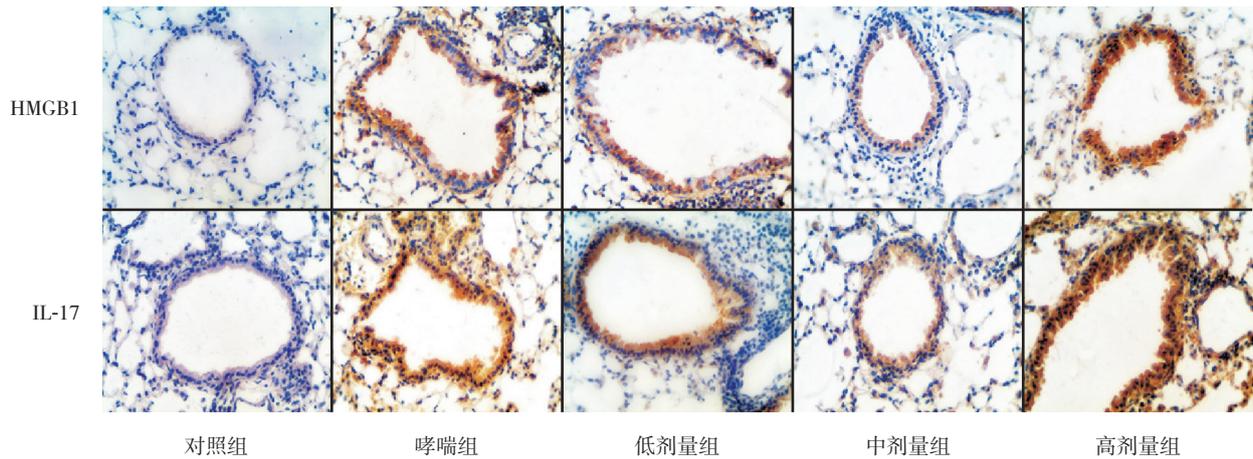


图2 各组小鼠 HMGB1 和 IL-17 在肺组织内的表达 (免疫组织化学染色, ×400) 深棕黄色为 HMGB1 和 IL-17 表达阳性细胞。对照组 HMGB1 和 IL-17 表达最弱;哮喘组 HMGB1 和 IL-17 呈强阳性表达;低剂量组 HMGB1 和 IL-17 表达较哮喘组降低;中剂量组 HMGB1 和 IL-17 表达较低剂量组降低;高剂量组 HMGB1 和 IL-17 表达较哮喘组升高。

表2 各组小鼠 HMGB1 及 IL-17 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	HMGB(IOD)	IL-17(IOD)
对照组	10	15.7 ± 1.6	8.5 ± 0.5
哮喘组	10	91.5 ± 8.9 ^a	48.0 ± 2.4 ^a
低剂量组	10	54.2 ± 4.2 ^b	32.4 ± 2.2 ^b
中剂量组	10	37.1 ± 2.1 ^{b,c}	12.5 ± 0.8 ^{b,c}
高剂量组	10	115.2 ± 7.0 ^{a,b,c,d}	71.5 ± 5.9 ^{a,b,c,d}
F 值		532.593	738.899
P 值		<0.05	<0.05

注: a 示与对照组比较, $P < 0.05$; b 示与哮喘组比较, $P < 0.05$; c 示与低剂量组比较, $P < 0.05$; d 示与中剂量组比较, $P < 0.05$ 。

表3 各组小鼠 HMGB1 及 IL-17 mRNA 表达 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	HMGB1 mRNA	IL-17 mRNA
对照组	10	0.135 ± 0.008	0.104 ± 0.004
哮喘组	10	0.650 ± 0.035 ^a	0.512 ± 0.048 ^a
低剂量组	10	0.427 ± 0.018 ^b	0.372 ± 0.040 ^b
中剂量组	10	0.346 ± 0.014 ^{b,c}	0.294 ± 0.012 ^{b,c}
高剂量组	10	0.790 ± 0.050 ^{a,b,c,d}	0.649 ± 0.067 ^{a,b,c,d}
F 值		766.023	251.939
P 值		<0.05	<0.05

注: a 示与对照组比较, $P < 0.05$; b 示与哮喘组比较, $P < 0.05$; c 示与低剂量组比较, $P < 0.05$; d 示与中剂量组比较, $P < 0.05$ 。

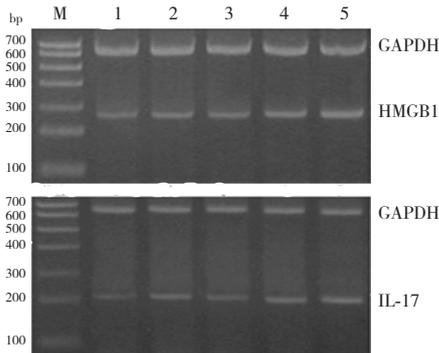


图3 各组小鼠肺组织 HMGB1 及 IL-17 mRNA 的表达 注: M: Marker; 1: 对照组; 2: 低剂量组; 3: 中剂量组; 4: 哮喘组; 5: 高剂量组。

2.4 相关性分析

肺组织内 HMGB1 蛋白的表达与气道壁厚度呈正相关 ($r=0.924, P < 0.01$), 肺组织内 IL-17 蛋白的表达与气道壁厚度亦呈正相关 ($r=0.954, P < 0.01$); 肺组织内 HMGB1 蛋白与 IL-17 蛋白

的表达呈正相关 ($r=0.967, P < 0.01$), 肺组织内 HMGB1 mRNA 与 IL-17 mRNA 的表达亦呈正相关 ($r=0.975, P < 0.01$)。见图 4~7。

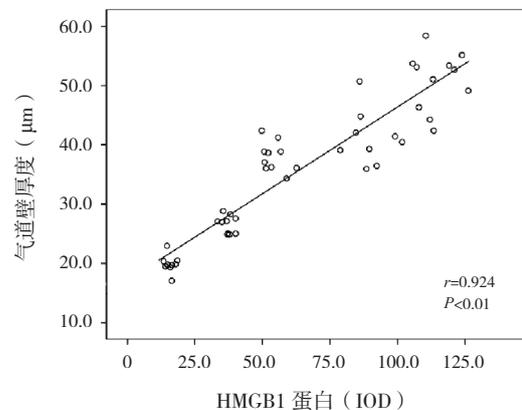


图4 小鼠肺组织内 HMGB1 蛋白表达与气道壁厚度关系的散点图

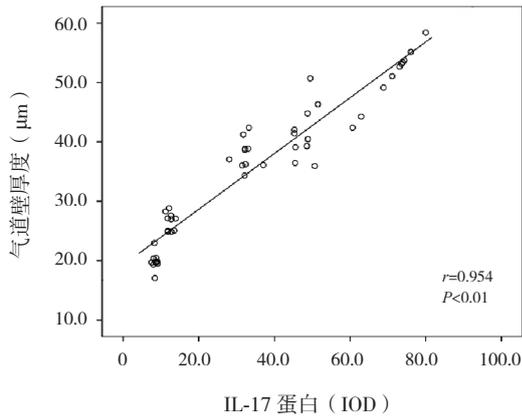


图5 小鼠肺组织内 IL-17 蛋白表达与气道壁厚度关系的散点图

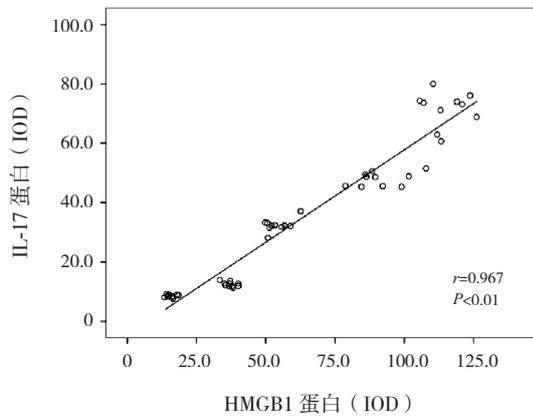


图6 小鼠肺组织内 HMGB1 蛋白与 IL-17 蛋白表达关系的散点图

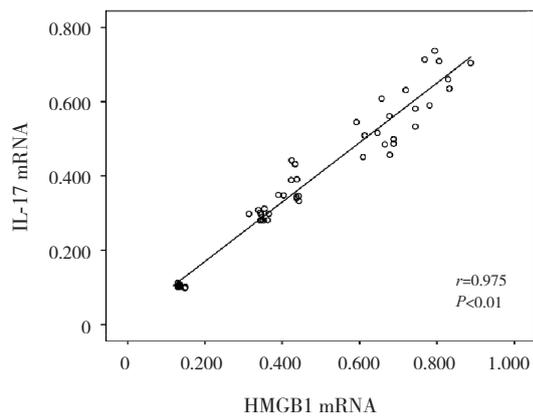


图7 小鼠肺组织内 HMGB1 mRNA 与 IL-17 mRNA 表达关系的散点图

3 讨论

哮喘是一种由免疫异常而导致反复发作的变态反应性疾病, 已经证明 Th17 细胞及其细胞因子

参与了气道炎症、气道重塑及气道高反应性, 在哮喘中发挥着重要作用^[6]。而 IL-17 作为一种强大的招募中性粒细胞因子, 其在哮喘中的作用也相应逐渐受到重视。IL-17 为 Th17 细胞的主要功能因子, 由激活的 T 细胞产生, 在中性粒细胞的募集、活化和迁移过程中发挥重要作用, 诱导 T 细胞介导的慢性炎症反应。本研究发现哮喘组小鼠支气管及血管周围炎性细胞浸润显著增多, IL-17 的表达明显高于对照组, 提示 IL-17 可能参与了哮喘的发病过程。

HMGB1 作为一种晚期炎症因子, 参与多种细胞因子、血管黏附分子、促炎细胞趋化等相互作用引起的炎症反应及信号转导过程^[3]。有研究表明, 哮喘患者痰中的 HMGB1 浓度明显升高^[7], 本研究也发现 HMGB1 在哮喘组中的表达显著升高。HMGB1 能诱导树突细胞成熟并分泌多种促炎细胞因子^[8], Anti-HMGB1 中和抗体可通过抑制树突状细胞介导 Th17 极化改善中性气道炎症^[9], 提示 HMGB1 可作为炎症因子, 直接参与哮喘的发病过程或作用于树突细胞, 介导 Th17 细胞分化, 间接参与哮喘的发病过程。He 等^[10]研究发现 HMGB1 通过对 TLR2 和 IL-23 表达的影响, 参与 Th17 细胞分化。本研究发现, 肺组织内 HMGB1 与 IL-17 表达呈正相关, 提示 HMGB1 还可通过与 Toll 样受体 (TLRs) 等受体结合, 介导 IL-17 的产生, 参与哮喘气道炎症及气道重塑。

1,25-(OH)₂D₃ 除发挥调节机体钙、磷代谢的生理功能外, 还可通过与 VDR 结合, 参与多种细胞的增殖和分化, 参与免疫调节作用及多种肿瘤的发生过程^[11]。VDR 广泛分布于全身各处^[12], 几乎表达于所有免疫细胞, 包括活化的 CD4⁺、CD8⁺、T 细胞、B 细胞、单核细胞、中性粒细胞和抗原递呈细胞^[13]。有研究证明 HMGB1 参与 Th17 细胞分化, 介导 IL-17 的产生, 1,25-(OH)₂D₃ 也可直接调节 Th17 细胞的分化, 抑制 IL-17 等细胞因子表达^[14-15], 提示 1,25-(OH)₂D₃ 可通过与 VDR 结合直接或间接参与对哮喘的调节作用^[16]。本文研究发现, HMGB1、IL-17 在哮喘组的表达明显高于对照组, 而在低剂量组、高剂量组中的表达明显低于哮喘组。研究还发现肺组织内 HMGB1 与 IL-17 表达呈正相关, 提示 1,25-(OH)₂D₃ 可能通过降低哮喘小鼠肺内 HMGB1 的表达或阻断 HMGB1-IL-17 通路或

直接下调 Th17 的数量和功能,减轻哮喘小鼠气道炎症。

研究证明^[11,17], 1,25-(OH)₂D₃ 不仅能通过抑制 HMGB1、TLR4 及转化生长因子 β1 表达,还能通过直接抑制气道平滑肌细胞的增殖,减轻哮喘气道重塑。本研究发现,低剂量组、中剂量组的气道壁厚度明显低于哮喘组,说明 1,25-(OH)₂D₃ 还可通过直接抑制气道平滑肌增殖,减轻气道重塑。Matheu 等^[18]研究发现,过量补充维生素 D 能促进 IL-4、IL-13 等细胞因子产生,加重气道重塑。本研究也发现高剂量组的气道壁厚度明显高于哮喘组,中剂量组气道壁厚度明显低于低剂量组,提示适量补充 1,25-(OH)₂D₃ 可有效改善气道重塑,过量 1,25-(OH)₂D₃ 可能加重气道重塑。

本次试验研究表明, HMGB1 及 IL-17 可能参与了哮喘气道重塑过程,不同剂量 1,25-(OH)₂D₃ 能影响哮喘小鼠气道重塑,适量补充 1,25-(OH)₂D₃ 不仅能通过降低哮喘小鼠肺内 HMGB1 的表达或阻断 HMGB1-IL-17 通路或直接下调 Th17 的数量和功能,还能直接抑制气道平滑肌细胞的增殖,减轻哮喘小鼠气道重塑,过量 1,25-(OH)₂D₃ 能加重气道重塑,为进一步对哮喘发病机制的研究以及哮喘的治疗提供了新的认识。

[参 考 文 献]

[1] Braman S. The global burden of asthma[J]. Chest, 2006, 130(1 Suppl): 4S-12S.
[2] Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease[J]. Lancet, 2008, 372(9643): 1107-1119.
[3] 张婷,夏敏. 高迁移率族蛋白 B1 信号转导通路的研究进展[J]. 医学综述, 2011, 17(2): 195-198.
[4] 王晨宇,王星,王琳,等. Th17 细胞分化调节机制及与自身免疫性疾病关系研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2014, 30(6): 660-662.
[5] 王亚哲,栾斌,张艳丽,等. 1,25-(OH)₂D₃ 对哮喘小鼠肺内 TIM-4 表达的影响[J]. 中国当代儿科学杂志, 2013, 15(1): 68-70.
[6] Heelings PW, Kasran A, Liu Z, et al. Interleukin-17 orchestrates

the granulocyte influx into airways after allergen inhalation in a mouse model of allergic asthma[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2003, 28(1): 42-50.
[7] Zhang F, Huang G, Hu B, et al. Anti-HMGB1 neutralizing antibody ameliorates neutrophilic airway inflammation by suppressing dendritic cell-mediated Th17 polarization[J]. Mediators Inflamm, 2014, 2014: 257930.
[8] Wang YH, Liu YJ. The IL-17 cytokine family and their role in allergic inflammation[J]. Curr Opin Immunol, 2008, 20(6): 697-702.
[9] Shim EJ, Chun E, Lee HS, et al. The role of high-mobility group box-1 (HMGB1) in the pathogenesis of asthma[J]. Clin Exp Allergy, 2012, 42(6): 958-965.
[10] He Z, Shotorbani SS, Jiao Z, et al. HMGB1 promotes the differentiation of Th17 via up-regulating TLR2 and IL-23 of CD14⁺ monocytes from patients with rheumatoid arthritis[J]. Scand J Immunol, 2012, 76(5): 483-490.
[11] 谷惠如,栾斌,乔俊英,等. 1,25-(OH)₂D₃ 对哮喘小鼠肺内高迁移率族蛋白 B1 及 Toll 样受体 4 表达的影响[J]. 中国当代儿科学杂志, 2014, 16(3): 301-305.
[12] Hewison M. Vitamin D and immune function: an overview[J]. Proc Nutr Soc, 2012, 71(1): 50-61.
[13] Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences[J]. Am J Clin Nutr, 2008, 87(4): 1080S-1086S.
[14] Ryz NR, Patterson SJ, Zhang Y, et al. Active vitamin D (1,25-dihydroxyvitamin D₃) increases host susceptibility to citrobacter rodentium by suppressing mucosal Th17 responses[J]. Am J Physiol, 2012, 303(12): 1299-1311.
[15] Colin EM, Asmawidjaja PS, van Hamburg JP, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ modulates Th17 polarization and interleukin-22 expression by memory T cells from patients with early rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(1): 132-142.
[16] Giarratana N, Penna G, Amuchastegui S, et al. A vitamin D analog down-regulates proinflammatory chemokine production by pancreatic islets inhibiting T cell recruitment and type 1 diabetes development[J]. J Immunol, 2004, 173(4): 2280-2287.
[17] 宋颖芳,赖国祥,柳德灵,等. 1,25-二羟基维生素 D₃ 抑制慢性哮喘模型小鼠肺组织 α-平滑肌肌动蛋白的表达及气道重塑[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(21): 3517-3520.
[18] Matheu V, Back O, Mondoc E, et al. Dual effects of vitamin D-induced alteration of TH1/TH2 cytokine expression: Enhancing IgE production and decreasing airway eosinophilia in murine allergic airway disease[J]. J Allergy Clin Immunol, 2003, 112(3): 585-592.

(本文编辑: 周勇)