

维生素D与儿童支气管哮喘

班文利

乌兰察布市中心医院儿科，内蒙古 乌兰察布

收稿日期：2025年1月11日；录用日期：2025年2月4日；发布日期：2025年2月12日

摘要

支气管哮喘是一种好发于儿童的常见慢性呼吸道疾病，其患病率和致死率近年呈上升趋势，该病严重影响患儿的身心健康及其家庭生活质量。研究显示，哮喘发生或与维生素D水平不足或缺乏有关。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 是人体内维生素D的重要活性代谢产物，该产物除可调控钙磷平衡和骨代谢外，还在支气管哮喘的发病过程中发挥一定作用。现有研究提示我们，对哮喘患儿进行治疗时，补充维生素D，有望成为治疗哮喘的重要辅助方法之一。本文对以哮喘患儿为研究对象，以血清维生素D在支气管哮喘发病机制中的作用为主题的国内外文献进行综述分析，总结已取得的研究成果，分析现有的研究结论，为儿童支气管哮喘发病机制的研究和分析提供借鉴和参考，并为临床辅助治疗提供新思路。

关键词

儿童，支气管哮喘，维生素D，发病机制

Vitamin D and Childhood Bronchial Asthma

Wenli Ban

Pediatrics Department of Ulanqab Central Hospital, Ulanqab Inner Mongolia

Received: Jan. 11th, 2025; accepted: Feb. 4th, 2025; published: Feb. 12th, 2025

Abstract

Bronchial asthma is a common chronic respiratory disease that frequently occurs in children, with its incidence and mortality rates showing an increasing trend in recent years. This disease severely affects the physical and mental health of affected children and the quality of life of their families. Studies have shown that the occurrence of asthma may be related to insufficient or deficient levels of vitamin D. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ is an important active metabolite of vitamin D in the human body, which, in addition to regulating calcium and phosphorus balance and bone metabolism, also plays a certain role in the pathogenesis of bronchial asthma. Current research suggests that supplementing vitamin D in the treatment of asthmatic children may become one of the important auxiliary methods for

treating asthma. This article reviews and analyzes domestic and international literature with asthmatic children as the research subjects and the role of serum vitamin D in the pathogenesis of bronchial asthma as the theme. It summarizes the research achievements, analyzes the existing research conclusions, and provides references and insights for the study and analysis of the pathogenesis of childhood bronchial asthma, as well as offering new ideas for clinical adjunctive treatment.

Keywords

Children, Bronchial Asthma, Vitamin D, Pathogenesis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

支气管哮喘(bronchial asthma, BA), 又称儿童支气管哮喘, 是临床上常见且好发于儿童的呼吸道变态反应性疾病。哮喘是多种细胞和细胞组分共同参与的气道慢性炎症性疾病, 这种慢性炎症导致气道反应性的增加, 引起反复发作性的喘息、气促、胸闷或咳嗽等症状, 常在夜间和(或)凌晨发作或加剧。综上, 儿童哮喘的主要特点即呼吸道症状的具体表现形式和严重程度随时间而变化, 且常出现广泛多变的可逆性气流受限。研究显示, 全世界约 3 亿哮喘患者, 近 20 年来儿童和成人的哮喘患病率及病死率均呈持续递增趋势[1]。我国从 1990 年开始启动了全国性城市儿童哮喘流行病学调查(每 10 年 1 次), 2010 年第 3 次调查的结果显示, 0~14 岁主要城区儿童哮喘总患病率为 3.02% [2]。书文等通过 Meta 分析了 1989~2015 年间覆盖 26 个省份的研究中国儿童哮喘患病率的相关文献, 分析结果也显示儿童哮喘的发病率呈逐年上升趋势, 且男女童的患病率存在一定差异性[3] [4]。我国支气管哮喘患者中约有 30% 为 12 岁以下的儿童。儿童哮喘可能是其住院、医院急诊、缺课的一个潜在原因[5]。儿童哮喘如不及时治疗, 随病程延长会导致气道不可逆性狭窄及气道重塑[6]。哮喘发作引起的急性缺氧会对患儿的认知功能、智力造成影响[7] [8], 严重时可引起窒息甚至死亡, 对患儿的生活质量及身心健康[9]均可产生不良影响。目前, 临床上仍以吸入性糖皮质激素(inhaled corticosteroids, ICS)作为哮喘首选的长期治疗方案, 但长期使用糖皮质激素会引发抑制个体生长发育、降低机体免疫力、引起骨质疏松和库欣综合征等诸多不良反应。此外还存在部分哮喘患儿需使用大剂量 ICS 才能控制症状的特殊情况, 患儿一旦减量或停药病情就会复发。由于单独使用 ICS 治疗存在诸多副作用, 近年来对儿童哮喘的辅助治疗方案研究较多, 随着大量研究者对维生素 D 与儿童支气管哮喘之间关系的深入研究, 发现维生素 D 水平低下会影响患儿免疫功能, 导致气道炎症反应加剧, 进而影响呼吸器官功能状态, 故可考虑使用维生素 D 辅助治疗儿童哮喘[10]。本文拟对近年来哮喘的发病机制研究和维生素 D 在呼吸系统的相关机制及其与儿童哮喘之间的关系进行总结, 现综述如下。

2. 维生素 D 及其受体

2.1. 维生素 D 的生理功能及代谢

维生素 D 是一种环戊烷多氢菲类化合物, 是人体营养所必需的一组脂溶性维生素, 主要从食物中获取, 也可通过皮肤的 7-脱氧胆固醇经紫外线照射异构而成, 经肝脏和肾脏羟化后转化为 25(OH)D₃, 后者与维生素 D 受体结合后具有广泛的生理活性, 可促进小肠黏膜细胞对钙磷的吸收, 从而提升血液中钙与

磷的浓度,有利于新骨的生成与钙化[11][12]。儿童摄入维生素 D 有助于促进骨骼发育,预防佝偻病。 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 反映了人体内由膳食摄入的维生素 D 和阳光维生素 D 的总量,可在血液中稳定存在,是评估机体维生素 D 水平的主要指标[13]。维生素 D 作为一种免疫调节剂既可调节先天免疫又可调节获得性免疫应答[14],与感染、自身免疫性疾病、2 型糖尿病、癌症等疾病的发病有关[15]-[18],近年来亦成为心血管疾病、过敏性疾病发生发展及病程控制的研究对象[19]。

2.2. 维生素 D 受体(VDR)

作为一种类固醇激素, $25(\text{OH})\text{D}_3$ 的生理功能由受体介导的活动决定。因此 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 可以穿过细胞膜并与靶细胞细胞质和/或细胞核中存在的维生素 D 受体(Vitamin D receptors, VDR)结合。研究表明,免疫组织中如吞噬细胞、树突状细胞、T 细胞、B 细胞及气道上皮细胞均存在大量 VDR, $25(\text{OH})\text{D}_3$ 可与 VDR 特异性结合,形成受体激素复合物,其与类视黄醇 X 受体结合,形成三聚体,可特异性识别 DNA 上的维生素 D 受体应答元件,使其构象改变,从而介导转录,最终发挥调节免疫的作用。

3. 维生素 D 影响儿童支气管哮喘的机制

3.1. 维生素 D 与免疫机制

哮喘的发病机制复杂,涉及多种免疫细胞、细胞因子及炎症介质共同参与的免疫反应。目前的研究认为 Th1/Th2 比例失衡为其发生的主要机制之一,即 Th1 细胞功能受到抑制,而 Th2 细胞功能相对亢进,受不同环境因素的影响 Th0 向 Th2 分化。成熟的 T 细胞按表面标识物不同,分为 CD4+和 CD8+T 细胞,其中 CD4+ T 细胞依据细胞分泌因子的不同,又可分化为 Th0 和 Th3 细胞,Th0 细胞进一步分化为 Th1 和 Th2 细胞,Th1 和 Th2 细胞水平位于动态平衡,机体可发挥正常的体液和细胞免疫功能。机体受到异常抗原刺激就会打破平衡状态,免疫应答也随之出现异常[20][21]。Th1 细胞主要分泌的 $\text{IFN-}\gamma$ 、IL-12 和 IL-2 等因子,能够活化巨噬细胞,诱导机体的细胞免疫,在 IV 型变态反应中发挥重要作用;Th2 细胞主要分泌 IL-4、IL-5、GM-CSF 等因子,其中 IL-4 因子可诱导 IgE 合成、刺激肥大细胞以及促进细胞间黏附分子的表达等多种机制参与哮喘的发病[22]。当 Th2 细胞过度活化,其分泌的细胞因子会诱导 B 细胞活化产生大量 IgE,促进嗜酸性粒细胞向气道趋化,从而形成气道慢性炎症和气道高反应,重者可引起气道重塑。Th1 细胞可介导巨噬细胞活化产生 $\text{INF-}\gamma$,是 IL-4 合成的拮抗剂,通过抑制嗜酸性粒细胞募集及活化,从而减少局部炎症细胞浸润,B 细胞过度合成 IgE 能力降低,同时能抑制 Th2 细胞增生,促进 IgG 产生。因 IgG 能把气道中的抗原中和,有助于抗原捕捉及肺泡巨噬细胞的抗原递呈,进一步刺激 $\text{INF-}\gamma$ 的分泌,使 Th1/Th2 恢复动态平衡[23][24]。维生素 D 有重要的免疫调节作用,作用于 T 细胞可双向调节 Th1 和 Th2 细胞,使 Th2 细胞增殖受抑制,降低总 IgE 水平,从而抑制哮喘的发病[25]-[27]。另有研究表明,哮喘患儿体内缺乏维生素 D 可造成肺泡嗜酸性粒细胞浸润程度下降和气道高反应性,肺部抗感染能力降低致使儿童呼吸道反复感染,最终诱发哮喘。此外, $25(\text{OH})\text{D}_3$ 可影响气道平滑肌细胞增殖的正常周期,通过影响平滑肌细胞分泌去化因子量,使平滑肌细胞增殖受到抑制,从而预防气道重构和气道高反应性,最终降低哮喘发生风险[28][29]。

3.2. 维生素 D 与气道炎症

临床研究发现哮喘的发生发展与气道炎性反应关系密切。可由淋巴细胞、中性粒细胞、肥大细胞及嗜酸性粒细胞等多种细胞及细胞组分共同作用,直接或间接影响免疫球蛋白 E (IgE)的合成,其可使嗜酸性粒细胞在气道上皮黏附,形成气道慢性炎症。研究显示,嗜酸性粒细胞是哮喘患儿体内最重要的气道炎症细胞,可作为评估病情严重程度的重要指标[30]。呼吸道感染是诱发儿童哮喘的常见病因。受到

病毒或其他病原菌感染的呼吸道上皮细胞分泌和释放出如 $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-6、IL-12、IL-1 β 等炎性细胞因子,参与炎性细胞分泌、发育、分化等工作,进而加剧气道炎症反应,造成血管通透性增强,急性期蛋白合成增多,破坏机体正常的免疫功能[31] [32]。IL-10 主要由单核巨噬细胞及部分淋巴细胞产生,除可抑制 IgE 的产生,还能抑制嗜酸性粒细胞在气道上聚集,对气道炎症的评估与检测具有重要意义[33]。马磊琳等[34]的研究表明,维生素 D 可通过抑制 T 细胞和 B 细胞的增殖与分化,从而减少免疫球蛋白(IgE)的分泌和表达,对气道的高反应具有一定的改善作用。同时,维生素 D 还有助于 IL-10 的诱导合成,进而抑制 IL-1、IL-6 和 $\text{TNF-}\alpha$ 的合成与释放。维生素 D 的代谢产物 25(OH)D₃ 也具有抑制炎性细胞因子分泌,影响 B 细胞分化成熟的功能,可发挥良好的抗炎效果,提高支气管哮喘患儿的免疫功能,降低呼吸道感染发生率[35] [36]。

3.3. 维生素 D 与气道重塑

近年来,国内外学者对哮喘病患儿气道黏膜研究发现,多数哮喘病患儿气管中除了存在明显的炎症细胞浸润外,其气管壁结构也存在不同程度的变化,包括基底膜增厚、平滑肌细胞肥大或增生、胶原纤维增生、弹性组织破坏、黏膜化生和血管生成等,即出现气道重塑。学者指出,气道重塑是发生气道梗阻的重要病理基础之一,且哮喘病患儿也易因为气道重塑导致气道高反应性的持续存在。气道重塑是哮喘长期发展的结果,影响哮喘患者的肺功能,并且目前现有的治疗无法有效缓解这一病理现象。上皮下纤维化是哮喘气道重塑的特征性标志。转化生长因子 β (Transforming growth factor β , TGF- β)作为纤维化的关键调节因子,可通过诱导上皮间质转化完成上皮细胞气道重塑。已有研究证实,在支气管上皮细胞中 25(OH)D₃ 可以抑制 TGF- β ,影响上皮间质转化相关蛋白的表达,如波形蛋白、E-钙粘蛋白[37]。基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinase, MMP)-9、解整合素-金属蛋白酶 33 在气道平滑肌中的表达增加也与哮喘气道重塑有关。Song 等发现,在体外致敏的人支气管平滑肌细胞中,25(OH)D₃ 具有抑制作用,包括抑制细胞增殖和 MMP-9 及解整合素-金属蛋白酶 33 的表达[38]。近期研究证实 25(OH)D₃ 对肌成纤维细胞标志物 ACTA2 具有抑制作用,影响气道重塑[39]。程培培等在常规治疗哮喘的基础上加用维生素 D 治疗,结果与对照组相比,加用维生素 D 可以有效减弱 BA 患儿气道高反应性及机体变态反应[40] [41],气体交换受限症状得以缓解。研究表示,加用 1,25(OH)₂-D₃ 干预可明显降低哮喘小鼠肺组织中 MMP-9 蛋白及 mRNA 的表达量,减轻哮喘小鼠气道重塑[42]。给予不同程度的支气管哮喘患儿补充 1,25(OH)₂-D₃,结果显示,观察组患儿治疗后血清 MMP-9 水平明显降低,肺部体征好转,说明 1,25(OH)₂-D₃ 可以抑制 MMP-9 表达,改善哮喘患儿气道重塑,提升肺功能[43]。

3.4. 维生素 D 与肺功能

机体血清中 VitD 水平除与哮喘的发生发展有关,还与哮喘患儿的肺功能相关联。不同严重程度的哮喘患儿其肺功能的损害程度存在差异。肺功能是评价气道阻塞情况的一项重要指标,是哮喘诊断和病情评估的重要依据[44] [45],同时也是评估支气管哮喘未来发病风险的重要指征。维生素 D 在肺的早期发育和成熟中起重要作用,研究表明血清维生素 D 水平与哮喘患者的肺功能呈正相关[46] [47],此外体内高水平的维生素 D 可显著增强部分呼吸道黏膜体液免疫功能,利于病菌清除,改善气道高反应性。维生素 D 缺乏会导致肺组织功能降低,哮喘急性发作频率显著升高。其机理为机体免疫紊乱加剧,引起气道嗜酸性粒细胞大量聚集,引发气道高反应性,发作时出现气道收缩[48],尤其是细小气道口径缩小及气道狭窄,气道阻力增大,通气功能受阻严重,研究证实适量补充维生素 D 可有效抑制气道炎症反应,降低肺功能下降的风险[49],促进肺部功能恢复[50]。一次最大吸气后,尽力尽快呼气所能呼出的最大气体量称为用力肺活量(FVC),第 1s 的用力肺活量称为 FEV1,二者均是评价肺功能的常用指标,其水平与肺

功能呈正比。研究表明,哮喘儿童体内维生素 D 水平与 FEV1、FEV1/FVC 等呈正相关[51]。通过提升哮喘儿童体内维生素 D 水平,能降低哮喘急性发作次数及住院频次,减轻发作时疾病的严重程度[52]。

由上述可见,维生素 D 具有调控 Th1/Th2 动态平衡的作用,可通过抑制 IL-4、促进 IL-10 等细胞因子的合成、分泌,抑制 B 细胞大量合成, IgE 分泌减少,进而减弱支气管肺泡中的嗜酸粒细胞向气道趋化,实现对炎症反应的抑制,缓解哮喘慢性气道炎症。与此同时,维生素 D 可以抑制气道平滑肌细胞和成纤维细胞中 MMP-9 的表达和活性,抑制其对气道基底膜和细胞外基质的降解,减弱了增生引发的气道狭窄,从而减轻哮喘气道重塑的病理改变。有效增加呼吸道的气流通过量,使患儿肺功能得到改善,降低哮喘发作的严重程度。

当然,也存在与之相悖的结论,有研究认为补充维生素 D 对预防及治疗哮喘无作用,世界过敏组织 2016 年一项报告指出,补充维生素 D 能降低儿童过敏性疾病风险的证据尚不足,不建议孕妇、哺乳期母亲或健康婴儿盲目补充维生素 D。美国的一项队列研究,通过监测产前队列中未被选择用于任何疾病调查的母亲和儿童的维生素 D 暴露情况,观察到孕期维生素 D 摄入量与产前、围生期和儿童期血清维生素 D 水平之间的关联并不大[53]。Hansen 等[54]通过对 850 例孕期补充维生素 D 的母亲及其后代进行为期 25 年的随访调查研究,发现孕期母体维生素 D 水平过高,其后代因哮喘住院风险明显增加,出现此种结果可能与多种因素干扰有关,如目前临床样本量小,维生素 D 检测及评价标准不同、实验采用单一维生素 D 暴露量的方法、个体、地域和民族差异等情况相关,还需进行大量临床试验来验证。

4. 总结

综上所述,维生素 D 作为一种免疫调节剂,主要通过影响机体免疫功能、肺功能、气道功能来参与支气管哮喘的发生发展。越来越多的研究表明补充维生素 D 在哮喘的发生、发展中均能起到一定治疗作用,且相对安全有效。通过改善哮喘患儿肺功能,可降低哮喘发作的严重程度。结合近年来儿童支气管哮喘的患儿中维生素 D 水平普遍偏低的现象,笔者认为对儿童支气管哮喘的患儿早期监测维生素 D 水平是必要的。

参考文献

- [1] Thomas, B., Chay, O.M., Allen, J.C., Chiang, A.S.X., Pugalenth, A., Goh, A., *et al.* (2016) Concordance between Bronchial Hyperresponsiveness, Fractional Exhaled Nitric Oxide, and Asthma Control in Children. *Pediatric Pulmonology*, **51**, 1004-1009. <https://doi.org/10.1002/ppul.23426>
- [2] 全国儿科哮喘协作组, 中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所. 第三次中国城市儿童哮喘流行病学调查[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 729-735.
- [3] 书文, 李梦龙, 李子昂, 等. 中国哮喘监测城市 0~14 岁儿童哮喘患病率 Meta 分析[J]. 中华预防医学杂志, 2020, 54(8): 875-883.
- [4] O'Byrne, P.M., FitzGerald, J.M., Bateman, E.D., Barnes, P.J., Zhong, N., Keen, C., *et al.* (2018) Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *New England Journal of Medicine*, **378**, 1865-1876. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1715274>
- [5] Kutu, B.P. and Kutu, D.K. (2020) Relationship between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Inflammatory Cytokines in Nigerian Children with Asthma. *Journal of Asthma*, **58**, 604-613. <https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1712726>
- [6] 杨晓兰, 张洪, 杨训永, 等. 支气管哮喘患儿血清 sICAM-1、MMP-9 水平与气道炎症、重塑的关系探讨[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(7): 1146-1150.
- [7] 谭力, 张泉, 吴澄清, 等. 儿童哮喘控制水平的影响因素和评估指标分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(9): 812-816.
- [8] 顾秋千, 韩一平, 宋丽娟, 等. 上海某社区儿童支气管哮喘现状分析及社区干预效果调查[J]. 中国全科医学, 2018, 21(S2): 49-52.
- [9] 谢翠翠, 刘志钟, 刘威. 3~6 岁儿童支气管哮喘的临床特征及影响因素分析[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(7): 1026-1029.

- [10] 刘彦民, 吴焕婷, 贺华宁, 等. 维生素 D 辅助布地奈德治疗小儿支气管哮喘的疗效[J]. 中国合理用药探索, 2019, 16(11): 144-146.
- [11] 尚伟光, 徐浩. 维生素 D3 联合布地奈德治疗咳嗽变异性哮喘患儿的临床疗效及对免疫球蛋白、T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 中国药物经济学, 2022, 17(1): 39-43.
- [12] 尹冰如, 钱素云. 维生素 D 免疫调节作用及其与脓毒症的关系[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(14): 1104-1106.
- [13] Kuti, B.P. and Kuti, D.K. (2020) Relationship between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Inflammatory Cytokines in Nigerian Children with Asthma. *Journal of Asthma*, **58**, 604-613. <https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1712726>
- [14] 钱素云. 维生素 D 缺乏与儿童脓毒症[J]. 国际儿科学杂志, 2014, 41(3): 324-330.
- [15] 李明. 维生素 D 与系统性红斑狼疮的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2015, 42(3): 324-330.
- [16] Khan, H., Kunutsor, S., Franco, O.H. and Chowdhury, R. (2012) Vitamin D, Type 2 Diabetes and Other Metabolic Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *Proceedings of the Nutrition Society*, **72**, 89-97. <https://doi.org/10.1017/s0029665112002765>
- [17] Cutolo, M. (2012) The Challenges of Using Vitamin D in Cancer Prevention and Prognosis. *The Israel Medical Association Journal*, **14**, 637-639.
- [18] 冯琴, 唐川婷, 侯小燕, 等. 缓解期支气管哮喘患儿血清 NLR、IgE 及 25-(OH)D₃ 水平与肺功能的相关性[J]. 贵州医科大学学报, 2021, 46(5): 573-577.
- [19] 李佳璐, 杨俊, 朱晓萍, 等. 肺炎支原体肺炎合并喘息患儿血清 25(OH)D₃ 水平与肺功能的相关性及其影响因素分析[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(11): 2143-2147.
- [20] 闫怀莲, 秦凌阳, 张晓艳. 布地奈德联合特布他林在儿童支气管哮喘中的临床应用研究[J]. 现代医药卫生, 2019, 35(8): 1215-1217.
- [21] 黄纯, 周林英, 谭丽琴, 等. 儿童支气管哮喘发病机制及相关治疗新进展[J]. 中国社区医师, 2019, 5(32): 6-8.
- [22] Leite-de-Moraes, M., Belo, R., Dietrich, C., Soussan, D., Aubier, M. and Pretolani, M. (2020) Circulating IL-4, IFN γ and IL-17 Conventional and Innate-Like T-Cell Producers in Adult Asthma. *Allergy*, **75**, 3283-3286. <https://doi.org/10.1111/all.14474>
- [23] 李敏, 杨国建, 蓬青梅. 不同时期哮喘儿童血清维生素 D 水平及 T 淋巴细胞免疫变化的研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2021, 29(3): 335-338.
- [24] 鄢程程, 徐哲, 梁秦, 等. 血清 IL-4、INF- γ 及 1, 25-(OH)₂D₃ 在婴幼儿哮喘检测中的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(15): 2216-2219.
- [25] Uysalol, M., Mutlu, L.C., Saracoglu, G.V., Karasu, E., Guzel, S., Kayaoglu, S., *et al.* (2013) Childhood Asthma and Vitamin D Deficiency in Turkey: Is There Cause and Effect Relationship between Them? *Italian Journal of Pediatrics*, **39**, Article No. 78. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-39-78>
- [26] Chambers, E.S. and Hawrylowicz, C.M. (2010) The Impact of Vitamin D on Regulatory T Cells. *Current Allergy and Asthma Reports*, **11**, 29-36. <https://doi.org/10.1007/s11882-010-0161-8>
- [27] Ginde, A.A., Mansbach, J.M. and Camargo, C.A. (2008) Vitamin D, Respiratory Infections, and Asthma. *Current Allergy and Asthma Reports*, **9**, 81-87. <https://doi.org/10.1007/s11882-009-0012-7>
- [28] 山晓茵, 靳秀宏. 支气管哮喘患者气道炎症与肺炎支原体感染的相关性研究[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2019, 16(1): 175-178.
- [29] Hall, S.C. and Agrawal, D.K. (2017) Vitamin D and Bronchial Asthma: An Overview of Data from the Past 5 Years. *Clinical Therapeutics*, **39**, 917-929. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.04.002>
- [30] 谭力, 吴澄清, 张泉, 等. 支气管哮喘患儿血清 25-羟维生素 D₃ 水平及其与肺功能、呼出气一氧化氮的关系[J]. 中国小儿急救医学, 2016, 23(9): 613-615, 630.
- [31] Beyhan-Sagmen, S., Baykan, O., Balcan, B. and Ceyhan, B. (2017) Asociación del déficit grave de vitamina D con la función pulmonar y el control del asma. *Archivos de Bronconeumología*, **53**, 186-191. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2016.09.010>
- [32] 朱湘芸, 王洵, 赵弘卿. 支气管哮喘患儿血清 TNF- α 、IgE 水平变化及其与肺炎支原体感染的关系[J]. 山东医药, 2017, 57(1): 79-80.
- [33] 鲁玉敏. 支气管哮喘急性发作期儿童 25-羟维生素 D₃ 水平与细胞免疫功能的关系[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(4): 843-845.
- [34] 马磊琳, 杨士广, 樊倩倩, 等. 血清维生素 D 水平在反复呼吸道感染患儿中的变化及其与免疫功能的关系[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(2): 162-164.

- [35] 侯凌云, 葛丹丹, 吴谨淮. 儿童下气道菌群多样性及其对支气管哮喘辅助性 T 细胞分化机制影响研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(9): 726-730.
- [36] 刘文君, 王亚亭, 毕良学, 等. 维生素 D₃ 辅助治疗儿童重症哮喘可降低血清 TLR4、S100 β 蛋白水平以及延缓哮喘复发[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(9): 1382-1386.
- [37] Fischer, K.D. and Agrawal, D.K. (2015) Erratum To: Vitamin D Regulating TGF- β Induced Epithelial-Mesenchymal Transition. *Respiratory Research*, **16**, Article No. 139. <https://doi.org/10.1186/s12931-015-0301-8>
- [38] Song, Y., Qi, H. and Wu, C. (2007) Effect of 1,25-(OH)₂D₃ (a Vitamin D Analogue) on Passively Sensitized Human Airway Smooth Muscle Cells. *Respirology*, **12**, 486-494. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2007.01099.x>
- [39] Sobczak, M. and Pawliczak, R. (2022) Does Vitamin D Work Synergistically with Anti-Asthmatic Drugs in Airway Remodeling? *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 12798. <https://doi.org/10.3390/ijms232112798>
- [40] 蓝文坪, 张建秋, 王挺, 等. 老年支气管哮喘患者 Th17、IL-17 水平与气道重塑的关系研究[J]. 中华保健医学杂志, 2021, 23(4): 346-348.
- [41] 吕社生. 辛伐他汀对支气管哮喘合并 COPD 患者外周血 IL-20 水平、Th 免疫应答和气道重塑的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2018, 15(6): 103-106.
- [42] 查干, 刘旭, 武小杰, 等. 1,25(OH)₂D₃ 对哮喘小鼠气道炎症及肺组织 HMGB1 及 MMP-9 表达的影响[J]. 武汉大学学报(医学版), 2024, 45(12): 1544-1550.
- [43] 熊慧华, 温艳, 李玉华, 等. 支气管哮喘儿童血清 1,25-(OH)₂D₃ 与 MMP-9 的相关性研究[J]. 河北医学, 2015, 21(7): 1131-1134.
- [44] 曾靖, 胡琦, 钟世民, 等. 学龄前儿童呼出一氧化氮及气道高反应性与哮喘控制的相关性研究[J]. 重庆医学, 2017, 46(25): 3529-3531, 3535.
- [45] 张惠琴, 张静静, 陶小娟, 等. 潮气呼吸肺功能与呼出气一氧化氮检测对 2~5 岁哮喘患儿临床价值研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(3): 229-232.
- [46] Liu, J., Dong, Y., Yin, J., Yao, J., Shen, J., Sheng, G., *et al.* (2019) Meta-Analysis of Vitamin D and Lung Function in Patients with Asthma. *Respiratory Research*, **20**, Article No. 161. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1072-4>
- [47] 段效军, 陈艳萍. 3 岁以下哮喘患儿血清维生素 D 水平及其与肺功能的关系[J]. 医学临床研究, 2012, 29(2): 306-308.
- [48] Gold, D.R., Litonjua, A.A., Carey, V.J., Manson, J.E., Buring, J.E., Lee, I., *et al.* (2016) Lung VITAL: Rationale, Design, and Baseline Characteristics of an Ancillary Study Evaluating the Effects of Vitamin D and/or Marine Omega-3 Fatty Acid Supplements on Acute Exacerbations of Chronic Respiratory Disease, Asthma Control, Pneumonia and Lung Function in Adults. *Contemporary Clinical Trials*, **47**, 185-195. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2016.01.003>
- [49] 毛莉莉, 叶建东. 哮喘儿童血清 25-羟维生素 D₃ 水平与哮喘控制程度和免疫功能的相关性分析[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(20): 4745-4748.
- [50] 邱玲, 程志, 朱云怡, 等. 儿童支气管哮喘血清 25-羟维生素 D 及肺功能检测分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2022, 19(1): 98-101.
- [51] 史萌, 李静. 不同控制程度哮喘患儿维生素 A 25-羟维生素 D₃ 与肺功能水平相关性分析[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(20): 3700-3703.
- [52] 程培培, 周启立, 任磊, 等. 支气管哮喘患儿血清 25-羟维生素 D₃ 水平变化及补充维生素 D 治疗对患儿发病、预后的影响研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(3): 323-326.
- [53] Bunyavanich, S., Rifas-Shiman, S.L., Platts-Mills, T.A., Workman, L., Sordillo, J.E., Camargo, C.A., *et al.* (2016) Prenatal, Perinatal, and Childhood Vitamin D Exposure and Their Association with Childhood Allergic Rhinitis and Allergic Sensitization. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **137**, 1063-1070.E2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.11.031>
- [54] Hansen, S., Maslova, E., Ström, M., Linneberg, A., Halldorsson, T.I., Granström, C., *et al.* (2015) The Long-Term Programming Effect of Maternal 25-Hydroxyvitamin D in Pregnancy on Allergic Airway Disease and Lung Function in Offspring after 20 to 25 Years of Follow-up. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **136**, 169-176.E2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.12.1924>