

维生素D对呼吸系统相关病毒阳性者血清学指标及康复效果研究

盛建平¹, 陈钊颖², 马启航³, 王万鹏⁴, 王俐洁¹, 杨林¹, 柳林^{2*}

¹山东第二医科大学, 第一临床医学院, 山东 潍坊

²山东第二医科大学第一附属医院(潍坊市人民医院), 内分泌科, 山东 潍坊

³山东第二医科大学第一附属医院(潍坊市人民医院), 代谢病与体重管理科, 山东 潍坊

⁴山东第二医科大学第一附属医院(潍坊市人民医院), 传染科, 山东 潍坊

收稿日期: 2025年11月12日; 录用日期: 2025年12月6日; 发布日期: 2025年12月16日

摘要

目的: 本研究旨在探究维生素D对呼吸系统相关病毒肺炎(COVID-19)患者血清学及病原学指标、影像学变化等相关指标的影响, 探索分析呼吸系统相关病毒肺炎的防治新思路。方法: 本研究为病例对照研究, 纳入2022年1月至2023年3月就诊于我市公共卫生中心及我院的呼吸系统相关病毒肺炎患者共300例, 根据是否应用维生素D治疗分为标准治疗组(150例)和维生素D组(150例)。评估两种治疗方式的临床缓解情况及血清学、病原学、影像学改善情况。结果: 1) 两组患者的性别、年龄及治疗前白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEUT)、淋巴细胞计数(LYMF)、白细胞介素6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、25(OH)D、血钙水平差异无统计学意义($P > 0.05$), 且两组患者的25(OH)D水平均明显低于正常参考值。2) 维生素D组治疗后25(OH)D水平明显升高, 血钙水平亦升高; 标准治疗组25(OH)D仅轻度升高、血钙水平则无差异。两组患者治疗后WBC、NEUT、IL-6、CRP、PCT降低, LYMF升高。比较两组患者治疗前后各指标变化发现, 维生素D组LYMF、25(OH)D、血钙水平比标准治疗组升高趋势更为显著($P < 0.05$), IL-6、CRP水平下降更为明显($P < 0.05$); 而WBC、NEUT、PCT变化差值较标准治疗组无明显差异($P > 0.05$)。维生素D组的症状好转时间、核酸转阴时间均短于标准治疗组($P < 0.05$), 且影像学改善更为显著($P < 0.05$)。结论: 在标准治疗的基础上补充维生素D可改善呼吸系统相关病毒肺炎患者的炎症指标, 缩短COVID-19病程, 减轻肺部炎症。

关键词

维生素D, 呼吸系统相关病毒肺炎, 炎症, 治疗效果

Study on Serological Parameters and Recovery Outcomes of Vitamin D in Respiratory Viral Pneumonia Patients

*通讯作者。

文章引用: 盛建平, 陈钊颖, 马启航, 王万鹏, 王俐洁, 杨林, 柳林. 维生素D对呼吸系统相关病毒阳性者血清学指标及康复效果研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(12): 2072-2081. DOI: 10.12677/acm.2025.15123628

Jianping Sheng¹, Zhaoying Chen², Qihang Ma³, Wanpeng Wang⁴, Lijie Wang¹, Lin Yang¹, Lin Liu^{2*}

¹First Clinical Medical College, Shandong Second Medical University, Weifang Shandong

²Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Shandong Second Medical University (Weifang People's Hospital), Weifang Shandong

³Department of Metabolic Diseases and Weight Management, The First Affiliated Hospital of Shandong Second Medical University (Weifang People's Hospital), Weifang Shandong

⁴Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Shandong Second Medical University (Weifang People's Hospital), Weifang Shandong

Received: November 12, 2025; accepted: December 6, 2025; published: December 16, 2025

Abstract

Objective: This study aimed to investigate the effects of vitamin D on serological, etiological, and imaging indicators in patients with respiratory viral pneumonia, exploring new strategies for its prevention and treatment. **Methods:** This case-control study included 300 respiratory viral pneumonia patients admitted to the city's public health center and our hospital between January 2022 and March 2023. Patients were divided into a standard treatment group ($n = 150$) and a vitamin D group ($n = 150$) based on whether they received vitamin D supplementation. Clinical remission, along with improvements in serological, etiological, and imaging parameters, was evaluated. **Results:** There were no significant differences ($P > 0.05$) in gender, age, or pre-treatment levels of white blood cell count (WBC), neutrophil count (NEUT), lymphocyte count (LYMF), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D], or serum calcium between the two groups. Notably, 25(OH)D levels in both groups were significantly lower than the normal reference range. In post-treatment, the vitamin D group showed significantly increased 25(OH)D and serum calcium levels, while the standard treatment group exhibited only a mild increase in 25(OH)D and no change in serum calcium. Both groups demonstrated decreased WBC, NEUT, IL-6, CRP, and PCT, and increased LYMF after treatment. Comparing the changes between groups revealed that the vitamin D group had significantly greater increases in LYMF, 25(OH)D, and serum calcium ($P < 0.05$), and significantly greater decreases in IL-6 and CRP ($P < 0.05$) than the standard treatment group. However, the changes in WBC, NEUT, and PCT did not differ significantly between groups ($P > 0.05$). Symptom resolution time and nucleic acid negative conversion time were significantly shorter in the vitamin D group compared to the standard treatment group ($P < 0.05$), and imaging improvement was also significantly more pronounced ($P < 0.05$). **Conclusion:** Supplementation with vitamin D, in addition to standard treatment, can improve inflammatory markers, shorten the clinical course, and reduce lung inflammation in respiratory viral pneumonia patients.

Keywords

Vitamin D, Respiratory Viral Pneumonia, Inflammation, Therapeutic Efficacy

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

呼吸系统相关病毒肺炎主要表现为呼吸道症状，具有极强的异质性，轻症患者可仅表现为发热、乏

力、干咳等,严重者可表现为急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒和出血功能障碍。在疾病初期,COVID-19 传染性极强,致死率极高,威胁到了全球健康,迫切需要采取公共卫生措施来降低感染风险、疾病严重程度和死亡风险。

维生素 D 是一种类固醇激素,可由人体皮肤中的 7-脱氢胆固醇经紫外线照射转化而来,也可从食物、补剂中外源性获得。维生素 D 不仅参与机体钙磷调节,还具有抗感染、抗炎、调节免疫等作用。维生素 D 缺乏是一个公共卫生问题,困扰着全球超 10 亿的儿童及成人。研究显示,维生素 D 缺乏与多种急、慢性疾病有关,包括传染病、自身免疫性疾病、2 型糖尿病、癌症、心血管疾病和神经系统疾病等[1] [2]。老年人、吸烟、肥胖、糖尿病和高血压等慢性病患者及非裔美国人更易出现维生素 D 缺乏,而这些人群与 COVID-19 不良结局的高危人群高度吻合[3]。中国湖北武汉进行的一项回顾性横断面研究发现 COVID-19 患者血清维生素 D 平均水平显著低于对照组,且维生素 D 水平与 COVID-19 患者的严重程度呈负相关[4],这提示维生素 D 缺乏可能是 COVID-19 的重要风险因素。国外的大部分研究结果显示补充维生素 D 可降低 COVID-19 的感染风险,减轻疾病严重程度,延缓疾病进程,降低 COVID-19 死亡率。但这一观点并未达成一致,也有部分研究认为,应用维生素 D 治疗 COVID-19 对改善其不良结局无明显益处。迄今为止,维生素 D 干预研究尚无明确定论,且国内尚未发表有关维生素 D 补充治疗 COVID-19 的相关研究。本研究收集整理了在疫情防控一线收治的 COVID-19 患者的相关数据,观察在标准治疗基础上加用维生素 D 对 COVID-19 患者的症状好转时间、新冠病毒核酸转阴时间以及病原学与血清学、影像学变化等相关指标的影响,通过比较上述指标的变化情况,进一步验证维生素 D 对 COVID-19 的治疗效果,探讨维生素 D 治疗 COVID-19 的机制,为中国 COVID-19 防治提供相关数据支持和理论依据。

2. 对象与方法

2.1. 研究对象

收集 2022 年 1 月至 2023 年 3 月就诊于我市公共卫生中心及山东第二医科大学第一附属医院(潍坊市人民医院)的 COVID-19 患者,剔除资料不全及失访病例后共纳入 300 例患者,包括 174 例男性患者,126 例女性患者。本研究已通过潍坊市人民医院医学伦理委员会审查通过(KYLL20231101-14)。

2.2. 纳排标准

2.2.1. 纳入标准

符合《新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)》[5]诊断标准的 COVID-19 患者:(1) 具有新冠病毒感染的相关临床表现;(2) 新冠病毒核酸检测或新冠病毒抗原检测阳性。

2.2.2. 排除标准

(1) 符合《新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)》重型/危重型临床分型标准的重症 COVID-19 患者:如出现气促、呼吸困难、影像学明显进展、意识障碍、其他脏器功能衰竭、ARDS 等。

(2) 存在维生素 D 补充治疗禁忌者:如高钙血症、维生素 D 增多症、高磷血症伴肾性佝偻病等。

2.3. 研究方法

2.3.1. 临床资料

收集研究对象的姓名、性别、年龄、既往病史等个人信息并详细询问患者的发病情况:起病时间、症状及体征、诊疗经过及症状好转时间(体温恢复至正常范围,精神、体力恢复,咽痛、咳嗽等症状消失的最晚时间,如遇症状反复病例,以最后一次症状消失时间为准)。

2.3.2. 生化指标测定及影像学检查

经医院 HIS 系统查询并记录 COVID-19 患者新冠病毒核酸初次检测为阳性及转阴时间(如遇测定转阴后复测阳性病例,以最后一次转阴时间为准)以计算新冠病毒转阴所需天数,及治疗前、治疗 5 天后的 WBC、NEUT、LYMF、IL-6、CRP、PCT、血钙水平,治疗前、治疗 1 月后的 25(OH)D 水平;经影像平台查询 COVID-19 患者治疗前、治疗 5 天后胸部(肺)CT 变化,根据病灶变化情况分为无变化、好转及加重。所有实验室检测均在我院检验科完成,所用检测方法及正常参考范围如下:(1)血常规指标:WBC: $3.5 \sim 9.5 \times 10^9/L$, NEUT: $1.8 \sim 6.3 \times 10^9/L$, LYMF: $1.1 \sim 3.2 \times 10^9/L$ 。(2)感染指标:IL-6: $0 \sim 7 \text{ pg/mL}$, PCT: $0 \sim 0.5 \text{ ng/mL}$, CRP: $0 \sim 6 \text{ mg/L}$ 。(3)电解质:钙: $2.11 \sim 2.58 \text{ mmol/L}$ 。(4)维生素 D: 25(OH)D: $>30 \text{ ng/mL}$ 为充足; $20 \sim 30 \text{ ng/mL}$ 为不足; $<20 \text{ ng/mL}$ 为缺乏。

2.3.3. 治疗方案

患者分组依据为是否在标准治疗基础上加用维生素 D2 注射液。分组过程由临床医生根据患者意愿、临床判断及药物可及性决定,非随机分配。所有患者均签署知情同意书。将新型冠状病毒肺炎患者,根据是否加用维生素 D 治疗分为维生素 D 组和标准治疗组,两组患者的治疗方案均由市级公共卫生中心专家组共识意见制定。为评估两组患者在标准治疗方面的一致性,我们对两组患者使用的关键药物(包括糖皮质激素、抗病毒药物、抗生素及钙剂)的使用频率和剂量进行了记录与比较。结果显示,两组在标准治疗药物的使用上无显著差异($P > 0.05$),提示标准治疗并非本研究中两组结果差异的主要混杂因素。

(1) 标准治疗组应用头孢哌酮舒巴坦、哌拉西林他唑巴坦等抗生素抗感染、甲泼尼龙抗炎、奥司他韦抗病毒等对症治疗方案;

(2) 维生素 D 组在标准治疗的基础上给予维生素 D2 注射液(江西赣南海欣药业股份有限公司) 15 mg 肌肉注射 1 次。

两组患者均根据其电解质水平给予补充钙剂。

2.3.4. 统计学方法

本研究数据采用 SPSS 27.0 统计软件进行分析。符合正态分布的计量资料,以均数 $\pm$ 标准差(Mean $\pm$ SD)表示,进行独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料,采用中位数(四分位间距)[M(Q1, Q3)]表示,进行非参数检验。计数资料用率(%)表示,采用卡方检验。 $P < 0.05$ 被视为有统计学意义。

3. 结果

3.1. 维生素 D 组与标准治疗组基线资料比较

本研究共纳入了 300 例新型冠状病毒肺炎患者,根据是否应用加用维生素 D 治疗分为标准治疗组和维生素 D 组。标准治疗组 150 例,男、女分别为(89/61 例),分别占(59.3%/40.7%);维生素 D 组 150 例,男、女分别为(85/65 例),分别占(56.7%/43.3%);两组患者的性别、年龄及治疗前 WBC、NEUT、LYMF、IL-6、CRP、PCT、25(OH)D、血钙水平不存在差异($P > 0.05$),且两组患者的 25(OH)D 总体水平均明显低于正常下限(见表 1)。

3.2. 维生素 D 组、标准治疗组治疗前后血清学指标的比较

与治疗前相比,维生素 D 组治疗后 25(OH)D、血钙水平均升高($P < 0.05$),而标准治疗组 25(OH)D 较治疗前略升高($P < 0.05$)、血钙水平则无显著差异($P > 0.05$)。与治疗前相比,两组患者治疗后 WBC、NEUT 均降低,LYMF 水平均升高($P < 0.05$)。此外,与治疗前相比,两组患者治疗后的 IL-6、CRP、PCT 水平均明显下降($P < 0.05$) (表 2)。

Table 1. Baseline characteristics comparison of the standard treatment group versus the Vitamin D group prior to treatment
表 1. 标准治疗组与维生素 D 组治疗前基线资料的比较

	标准治疗组	维生素 D 组	<i>P</i>
性别(男/女)	89/61	85/65	0.640
年龄(岁)	51.50 (40.00, 65.00)	55.00 (43.75, 66.25)	0.296
WBC ($\times 10^9/L$)	7.75 ± 2.03	8.22 ± 3.02	0.119
NEUT ($\times 10^9/L$)	6.76 ± 2.16	7.31 ± 3.40	0.099
LYMF ($\times 10^9/L$)	1.23 ± 0.41	1.18 ± 0.49	0.369
IL-6 (pg/mL)	25.39 ± 6.79	27.52 ± 13.87	0.092
CRP (mg/L)	51.18 ± 9.39	54.25 ± 20.05	0.090
PCT (ng/mL)	0.68 ± 0.31	0.72 ± 0.36	0.254
25(OH)D (ng/mL)	12.89 ± 3.05	13.81 ± 5.33	0.066
血钙(mmol/L)	2.17 ± 0.08	2.15 ± 0.15	0.065

Table 2. Comparison of study indicators before and after treatment in the Vitamin D and standard treatment groups
表 2. 维生素 D 组、标准治疗组治疗前后各指标的比较

	标准治疗组		维生素 D 组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
WBC ($\times 10^9/L$)	7.75 ± 2.03	$7.16 \pm 2.07^*$	8.22 ± 3.02	$7.50 \pm 2.07^*$
NEUT ($\times 10^9/L$)	6.76 ± 2.16	$6.06 \pm 3.32^*$	7.31 ± 3.40	$6.43 \pm 3.42^*$
LYMF ($\times 10^9/L$)	1.23 ± 0.41	$1.39 \pm 0.48^*$	1.18 ± 0.49	$1.51 \pm 0.61^*$
IL-6 (pg/mL)	25.39 ± 6.79	$7.97 \pm 5.60^*$	27.52 ± 13.87	$7.42 \pm 6.62^*$
CRP (mg/L)	51.18 ± 9.39	$18.48 \pm 6.55^*$	54.25 ± 20.05	$16.40 \pm 6.66^*$
PCT (ng/mL)	0.68 ± 0.31	$0.24 \pm 0.17^*$	0.72 ± 0.36	$0.25 \pm 0.17^*$
25(OH)D (ng/mL)	12.89 ± 3.05	$13.16 \pm 3.03^*$	13.81 ± 5.33	$16.70 \pm 4.86^*$
血钙(mmol/L)	2.18 ± 0.08	2.17 ± 0.07	2.15 ± 0.15	$2.19 \pm 0.14^*$

注：*同组治疗前后比较 $P < 0.05$ 。

3.3. 维生素 D 组、标准治疗组组间差异比较

3.3.1. 两组间血清学指标变化差值比较

与标准治疗组相比，维生素 D 组 LYMF、25(OH)D、血钙水平升高趋势更为显著($P < 0.05$)，IL-6、CRP 水平下降更为明显($P < 0.05$)；WBC、NEUT、PCT 变化差值较标准治疗组无明显差异($P > 0.05$) (表 3)。

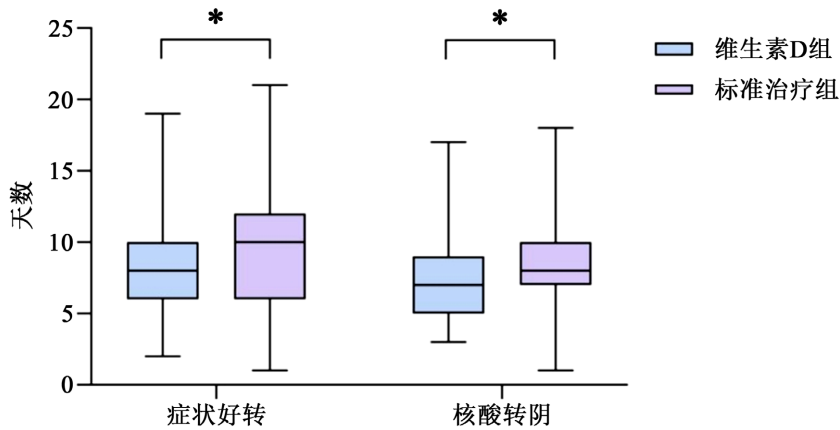
3.3.2. 两组间症状好转时间、核酸转阴时间比较

维生素 D 组平均症状好转时间为 7.00 天，平均核酸转阴时间为 7.00 天；标准治疗组平均症状好转时间为 10.00 天，平均核酸转阴时间为 8.00 天；维生素 D 组的平均症状好转时间、平均核酸转阴时间均短于标准治疗组($P < 0.05$) (图 1)。

Table 3. Comparison of changes in indicators before and after treatment between the Vitamin D and standard treatment groups
表 3. 维生素 D 组与标准治疗组治疗前后变化差值比较

	标准治疗组	维生素 D 组	<i>P</i>
WBC (×10 ⁹ /L)	0.59 ± 2.97	0.72 ± 2.30	0.716
NEUT (×10 ⁹ /L)	0.70 ± 4.22	0.87 ± 3.87	0.719
LYMF (×10 ⁹ /L)	-0.16 ± 0.61	-0.33 ± 0.59	0.017*
IL-6 (pg/mL)	17.42 ± 8.43	20.11 ± 11.70	0.023*
CRP (mg/L)	32.70 ± 10.54	37.86 ± 18.28	0.003*
PCT (ng/mL)	0.43 ± 0.38	0.48 ± 0.28	0.242
25(OH)D (ng/mL)	-0.27 ± 0.74	-2.89 ± 1.07	<0.001*
血钙(mmol/L)	0.01 ± 0.07	-0.04 ± 0.15	<0.001*

注：*代表 *P* < 0.05。



注：维生素 D 组治疗后，COVID-19 患者症状好转时间、核酸转阴时间较标准治疗组短，*两组间比较 *P* < 0.05。

Figure 1. Comparison of symptom improvement time and viral clearance time between the two groups

图 1. 两组症状好转时间、核酸转阴时间比较

3.3.3. 两组间影像学变化情况比较

将好转视为治疗有效，无变化及加重视为治疗无效。与标准治疗组相比，维生素 D 组影像学改善更为显著(*P* < 0.05) (表 4)。

Table 4. Comparison of imaging improvement between the Vitamin D and standard treatment groups

表 4. 维生素 D 组与标准治疗组影像学改善情况比较

	例数	好转(%)	无变化(%)	加重(%)	有效(%)
标准治疗组	150	15 (10.0)	115 (76.7)	20 (15.0)	15 (10.0)
维生素 D 组	150	73 (48.7)	67 (44.7)	10 (6.7)	73 (48.7)
<i>c</i> ²					54.22
<i>P</i>					<0.001*

4. 讨论

冠状病毒是一种约 30 kb 的包膜、正义、单链 RNA 病毒,感染动物后冠状病毒可以发生突变和适应,造成冠状病毒的共同进化,导致新的人类冠状病毒出现[6],如由 SARS-CoV-2 在 2019 年引起的新型冠状病毒肺炎。研究显示,COVID-19 患者血浆细胞因子及趋化因子 IL-1B、IL-1RA、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、粒细胞集落刺激因子(GCSF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GMCSF)、干扰素(IFN) γ 、10 kDa 等浓度均高于健康成人,且需入住重症监护病房的 COVID-19 患者血浆 IP10、GCSF、MCP1、MIP1A 和 TNF- α 、IL-2、IL-7、IL-10 浓度高于非重症患者[7],表明 COVID-19 发病与机体炎症反应相关,且细胞因子风暴与疾病严重程度相关。Wu 等[8]的研究结果进一步分析了淋巴细胞谱,发现 COVID-19 患者外周血中 CD3⁺T 淋巴细胞、CD3⁺CD4⁺T 淋巴细胞、CD3⁺CD8⁺T 淋巴细胞、CD19⁺B 淋巴细胞和 CD16⁺CD56⁺NK 细胞计数明显降低,且除 CD16⁺CD56⁺NK 细胞外,这些淋巴细胞亚群的百分比增加,提示 COVID-19 患者外周血 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和 NK 细胞均减少,其中 NK 细胞数量减少更为显著;且与轻度 COVID-19 患者相比,重症 COVID-19 患者的外周 CD3⁺T 淋巴细胞计数、CD3⁺CD4⁺T 淋巴细胞、CD3⁺CD8⁺T 淋巴细胞和 CD16⁺CD56⁺NK 细胞计数降低,表明淋巴细胞减少是 COVID-19 患者的常见特征,可能是与疾病严重程度和死亡率相关的关键因素。以上研究证据表明,COVID-19 的致病机制与机体免疫失调、炎症因子过度释放引起的炎症因子风暴有关。

几项回顾性研究从不同角度证实维生素 D 水平与 COVID-19 感染风险之间存在关联。Avolio 等[9]的研究发现,COVID-19 患者的 25(OH)D 水平明显低于阴性对照组。另一项研究显示,与维生素 D 充足的患者相比,维生素 D 缺乏患者的 COVID-19 感染风险更高。此外,Merzon 等[10]的多变量分析表明,低 25(OH)D 水平与 COVID-19 感染风险增加之间存在关联,在单变量分析中,低 25(OH)D 水平与 COVID-19 住院率增加相关,提示低 25(OH)D 水平是 COVID-19 感染和住院的独立危险因素。此外,维生素 D 受体基因多态性与 COVID-19 的易感性及其不良结局有关。一项病例对照研究结果显示,VDR FokI 的多态性可能会影响个体对 COVID-19 的易感性[11]。Apaydin 等[12]的研究发现,FokI(rs2228570)多态性的 FF 亚型多见于中重度 COVID-19 患者,FF 亚型多见于预后较好的 COVID-19 患者;TaqI(rs731236)多态性的 TT 亚型与入住重症监护病房的不良结局有关,而 Tt 亚型可减少重症监护病房入住风险;Apal(rs7975232)多态性的 aa 亚型多见于死亡患者,与 COVID-19 患者死亡率升高相关。

有文献报道表明 COVID-19 患者的 WBC、中性粒细胞百分比和 NEUT、CRP、PCT、IL-6 升高,RBC、血红蛋白、淋巴细胞百分比、嗜酸性粒细胞百分比、淋巴细胞计数、嗜酸性粒细胞计数、血小板降低[13]。本研究结果显示,两组患者治疗前淋巴细胞计数总体偏低,白细胞、NEUT、PCT 总体水平无明显升高,考虑是病毒感染早期,尚未合并细菌感染。CRP 是病原体感染后机体炎症反应的指标,提示 COVID-19 患者机体存在强烈的炎症反应,IL-6 可能在引发 COVID-19 患者的炎症风暴中发挥关键作用。本研究中,两组患者的 IL-6、CRP 总体水平均高于正常参考上限。此外,本研究发现,两组患者的 25(OH)D 总体水平均低于正常下限,进一步验证了维生素 D 水平与 COVID-19 存在密切关联,而炎症反应可能在两者之间扮演了重要角色。

近年来,多项国际随机对照试验(RCT)对维生素 D 在 COVID-19 治疗中的作用进行了探讨,但结果存在不一致性。例如,Murai 等人[14]的研究显示,单次大剂量维生素 D3 并未显著改善住院患者的临床结局;而另一项由 Entrenas Castillo 等人[15]进行的 RCT 则表明,补充骨化二醇可显著降低 COVID-19 患者转入重症监护室的风险。本研究结果与后者更为接近,提示维生素 D 可能对改善 COVID-19 炎症状态和临床病程具有积极作用。造成研究结果差异的原因可能包括:研究人群的种族差异、基线维生素 D 水平、补充剂型(D2 vs D3)、给药剂量与时机(如单次大剂量 vs 分次补充)以及患者合并症等因素。未来应

开展更多针对中国人群的多中心、大样本 RCT，以明确维生素 D 在不同病情阶段的适宜补充策略。

Oristrell 等[16]的一项队列研究结果显示，与未补充维生素 D 的 25(OH)D 缺乏患者相比，接受胆钙化醇治疗使 25(OH)D 水平升至 ≥ 30 ng/ml 的患者感染 SARS-CoV2 的风险较低，患严重 COVID-19 的风险较低，死亡率较低；且与每日口服胆钙化醇治疗的患者相比，接受推注胆钙化醇的 COVID-19 患者死亡率较低。法国疗养院的一项准实验研究结果表明，老年人群在 COVID-19 患病期间补充维生素 D，其病情的严重程度较低、存活率较高[17]，表明补充维生素 D 可为 COVID-19 患者带来潜在获益。本研究应用维生素 D2 注射液来提高 COVID-19 患者的血清维生素 D 浓度，而维生素 D2 短期内对 25(OH)D 的测定结果无明显影响，我们监测患者的血钙水平以评估维生素 D 补充治疗的短期效果。结果表明，维生素 D 组患者的血钙水平较治疗前明显改善，标准治疗组治疗前后血钙水平无明显变化；治疗 1 月后复查患者的 25(OH)D 水平，发现维生素 D 组患者的 25(OH)D 水平较治疗前明显改善，而标准治疗组的 25(OH)D 水平也较治疗前有所上升。进一步比较两组间 25(OH)D 改善情况发现维生素 D 组的 25(OH)D 水平升高更为显著，表明维生素 D 补充治疗有效，考虑标准治疗组 25(OH)D 水平轻度升高可能与患者院外膳食补充、晒太阳等因素有关。在此基础上，本研究比较了两组患者治疗前后各项指标的改善情况，结果显示两组患者治疗前后血常规及感染指标均有明显改善；进一步比较两组间各指标变化情况发现，两组患者的 WBC、NEUT、PCT 水平治疗前后改善情况无明显差异，而维生素 D 组患者的 LYMF、IL-6、CRP 水平变化更为显著，症状持续时间及核酸转阴所需的时间更短，影像学转归更倾向于好转，表明补充维生素 D 可改善 COVID-19 患者的炎症，具有抗炎、抗病毒作用。

维生素 D 对调节免疫反应发挥重要作用，可通过调节先天免疫反应及适应性免疫反应影响 COVID-19 的发生及进展。1,25(OH)₂D 与维生素 D 受体-维生素 D 反应元件结合，通过诱导维持细胞连接的蛋白表达维持屏障完整性[16]，保护机体免受病原体入侵。抗菌肽(camp)和防御素 $\beta 2$ 基因的启动子中存在维生素 D 反应元件，维生素 D 可在分离的人角质形成细胞、单核细胞和中性粒细胞以及人细胞系中诱导抗菌肽基因表达，从而促进 camp 和 defB2 生成，发挥其抗菌、抗病毒作用及其免疫调节作用。维生素 D 与抗菌和抗病毒机制相关的另一个特性是促进自噬[18]。自噬是一种基本的生物过程，它通过细胞内膜包被受损的细胞器、错误折叠的蛋白质及病毒颗粒，并与溶酶体融合形成自噬溶酶体，降解所包裹的内容物，以清除病原体、维持细胞稳态。25(OH)D 和 1,25(OH)₂D 与 VDR 结合，都会增强自噬标志蛋白 LC3 的表达[18]。

1,25(OH)₂D 可以抑制主要组织相容性复合体(MHC)II 分子和共刺激分子 40、80、86 的表达，并抑制 DC 的成熟、分化、存活以及抗原呈递功能，导致抗原呈递和 T 细胞活化降低，继而抑制适应性免疫反应。1,25(OH)₂D 还通过抑制 IL-12 和 IL-23 的释放来调节 DC 衍生的细胞因子表达[19]。此外，1,25(OH)₂D 可直接影响不同 T 细胞亚型的功能，导致机体从促炎免疫状态转变为免疫耐受状态。1,25(OH)₂D 可抑制 Th1 和 17 的增殖及促炎细胞因子的异常释放，介导 Th2 细胞分化及其抗炎细胞因子的释放[20] [21]，并通过调节 DC 直接靶向作用于 T 细胞来促进 Treg 的分化，促进 Th1/Th17 表型转变为 Th2/Treg 细胞表型[22]，防止免疫反应过度激活引起免疫失衡。

此外，维生素 D 可以上调 NF- κ B 信号通路抑制蛋白的表达，导致 IFN- β 的生成减少，干扰素刺激基因 mRNA 表达下调[23]，从而抑制炎症反应。丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶(MKP)可使活化的丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)的苏氨酸和酪氨酸残基去磷酸化，导致 MAPK 失活。Zhang 等[24]的研究发现，维生素 D 通过上调 MKP-1 的表达，从而抑制 MAPKs P38 信号通路，减少促炎细胞因子的生成。而 IL-6 与 SARS-CoV-2 肺炎感染患者的严重不良结局有关，且在 COVID-19 细胞因子风暴中起着关键作用[25]，以上研究表明维生素 D 可通过减少 IL-6 等促炎因子的释放，改善 COVID-19 患者的炎症反应，这与本研究结果一致。

COVID-19 自 2019 年爆发以来, 迅速席卷全球, 影响了全年龄段人群的健康, 到目前为止, COVID-19 在秋冬季节仍有小规模流行, 如何预防 COVID-19 感染并减轻其严重程度成为公共热点问题。维生素 D 缺乏与 COVID-19 易感性及疾病严重程度有关, 国外研究显示, 补充维生素 D 可减轻 COVID-19 的易感性并改善其不良结局, 但由于其纳入人群在种族、维生素 D 补充方式及剂量等方面存在较大差异, 其结果尚未达成一致。目前国内尚没有有关应用维生素 D 补充治疗 COVID-19 的研究, 本研究收取了汉族 COVID-19 患者治疗前后的感染指标, 比较其应用维生素 D 补充治疗后 COVID-19 感染指标的好转情况, 希望在 COVID-19 的治疗及预防方面提供一定参考。

本研究存在一些局限性。首先, 本研究为病例对照设计, 非随机分组可能导致选择偏倚和混杂因素的干扰。尽管两组基线资料在统计学上无显著差异, 但潜在的未测量混杂因素(如营养状况、生活习惯、合并用药等)仍可能影响结果的解释。其次, 研究对象仅限于维生素 D 不足/缺乏的轻症 COVID-19 患者, 未涵盖重症/危重症患者及维生素 D 充足者, 限制了研究结论的普适性。此外, 本研究仅评估了单次肌注维生素 D₂(15mg)的短期疗效, 未比较不同补充方式、剂量或评估长期效果。最后, 本研究是一项特定时期的横断面研究, 长期应用维生素 D 对 COVID-19 患者的改善效果仍需进一步研究。

利益冲突

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明

盛建平: 研究实施, 数据分析, 论文撰写; 陈钊颖: 数据分析, 论文撰写; 马启航: 研究实施, 数据分析; 王万鹏: 研究实施; 王丽洁: 研究实施, 数据分析; 杨林: 研究实施, 数据分析; 柳林: 实验设计, 论文指导及审阅, 经费支持。

基金项目

潍坊市新冠病毒疫情防控专项课题(2022ZJ1054)。

参考文献

- [1] Holick, M.F. (2017) The Vitamin D Deficiency Pandemic: Approaches for Diagnosis, Treatment and Prevention. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, **18**, 153-165. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>
- [2] Merzon, E., Tworowski, D., Gorohovski, A., Vinker, S., Golan Cohen, A., Green, I., *et al.* (2020) Low Plasma 25(OH) Vitamin D Level Is Associated with Increased Risk of COVID-19 Infection: An Israeli Population-Based Study. *The FEBS Journal*, **287**, 3693-3702. <https://doi.org/10.1111/febs.15495>
- [3] Hall, K.S., Samari, G., Garbers, S., Casey, S.E., Diallo, D.D., Orcutt, M., *et al.* (2020) Centering Sexual and Reproductive Health and Justice in the Global COVID-19 Response. *The Lancet*, **395**, 1175-1177. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30801-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30801-1)
- [4] Dramé, M., Cofais, C., Hentzien, M., Proye, E., Coulibaly, P.S., Demoustier-Tampère, D., *et al.* (2021) Relation between Vitamin D and COVID-19 in Aged People: A Systematic Review. *Nutrients*, **13**, Article No. 1339. <https://doi.org/10.3390/nu13041339>
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)[J]. 中国医药, 2023, 18(2): 161-166.
- [6] Ye, Z., Yuan, S., Yuen, K., Fung, S., Chan, C. and Jin, D. (2020) Zoonotic Origins of Human Coronaviruses. *International Journal of Biological Sciences*, **16**, 1686-1697. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45472>
- [7] Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., *et al.* (2020) Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, **395**, 497-506. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5)
- [8] Wu, Y., Huang, X., Sun, J., Xie, T., Lei, Y., Muhammad, J., *et al.* (2020) Clinical Characteristics and Immune Injury Mechanisms in 71 Patients with Covid-19. *mSphere*, **5**, e00362-20. <https://doi.org/10.1128/msphere.00362-20>

- [9] Meltzer, D.O., Best, T.J., Zhang, H., Vokes, T., Arora, V. and Solway, J. (2020) Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics with COVID-19 Test Results. *JAMA Network Open*, **3**, e2019722. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19722>
- [10] Jafarpoor, A., Jazayeri, S.M., Bokharaci-Salim, F., Ataie-Pirkooh, A., Ghaziasadi, A., Soltani, S., *et al.* (2022) VDR Gene Polymorphisms Are Associated with the Increased Susceptibility to COVID-19 among Iranian Population: A Case-control Study. *International Journal of Immunogenetics*, **49**, 243-253. <https://doi.org/10.1111/iji.12585>
- [11] Apaydin, T., Polat, H., Dincer Yazan, C., Ilgin, C., Elbasan, O., Dashdamirova, S., *et al.* (2021) Effects of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms on the Prognosis of Covid-19. *Clinical Endocrinology*, **96**, 819-830. <https://doi.org/10.1111/cen.14664>
- [12] Oristrell, J., Oliva, J.C., Casado, E., Subirana, I., Domínguez, D., Toloba, A., *et al.* (2021) Vitamin D Supplementation and COVID-19 Risk: A Population-Based, Cohort Study. *Journal of Endocrinological Investigation*, **45**, 167-179. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01639-9>
- [13] Annweiler, C., Hanotte, B., Grandin de l'Eprevier, C., Sabatier, J., Lafaie, L. and Célarier, T. (2020) Vitamin D and Survival in COVID-19 Patients: A Quasi-Experimental Study. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **204**, Article ID: 105771. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105771>
- [14] Murai, I.H., Fernandes, A.L., Sales, L.P., Pinto, A.J., Goessler, K.F., Duran, C.S.C., *et al.* (2021) Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients with Moderate to Severe Covid-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **325**, 1053-1060. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.26848>
- [15] Entrenas Castillo, M., Entrenas Costa, L.M., Vaquero Barrios, J.M., Alcalá Díaz, J.F., López Miranda, J., Bouillon, R., *et al.* (2020) Effect of Calcifediol Treatment and Best Available Therapy versus Best Available Therapy on Intensive Care Unit Admission and Mortality among Patients Hospitalized for COVID-19: A Pilot Randomized Clinical Study. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **203**, Article ID: 105751. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105751>
- [16] Wang, T., Nestel, F.P., Bourdeau, V., Nagai, Y., Wang, Q., Liao, J., *et al.* (2004) Cutting Edge: 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Is a Direct Inducer of Antimicrobial Peptide Gene Expression. *The Journal of Immunology*, **173**, 2909-2912. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.5.2909>
- [17] Ismailova, A. and White, J.H. (2021) Vitamin D, Infections and Immunity. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, **23**, 265-277. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09679-5>
- [18] Lan, T., Shen, Z., Hu, Z. and Yan, B. (2022) Vitamin D/VDR in the Pathogenesis of Intervertebral Disc Degeneration: Does Autophagy Play a Role? *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **148**, Article ID: 112739. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112739>
- [19] Penna, G. and Adorini, L. (2000) 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 Inhibits Differentiation, Maturation, Activation, and Survival of Dendritic Cells Leading to Impaired Alloreactive T Cell Activation. *The Journal of Immunology*, **164**, 2405-2411. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.5.2405>
- [20] Khoo, A.L., Chai, L.Y., Koenen, H.J., *et al.* (2011) Vitamin D(3) Down-Regulates Proinflammatory Cytokine Response to *Mycobacterium tuberculosis* through Pattern Recognition Receptors While Inducing Protective Cathelicidin Production. *Cytokine*, **55**, 294-300.
- [21] Xu, Y., Baylink, D.J., Chen, C., Reeves, M.E., Xiao, J., Lacy, C., *et al.* (2020) The Importance of Vitamin D Metabolism as a Potential Prophylactic, Immunoregulatory and Neuroprotective Treatment for Covid-19. *Journal of Translational Medicine*, **18**, Article No. 322. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02488-5>
- [22] Mele, C., Caputo, M., Bisceglia, A., Samà, M.T., Zavattaro, M., Aimaretti, G., *et al.* (2020) Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Thyroid Diseases. *Nutrients*, **12**, Article No. 1444. <https://doi.org/10.3390/nu12051444>
- [23] Hansdottir, S., Monick, M.M., Lovan, N., Powers, L., Gerke, A. and Hunninghake, G.W. (2009) Vitamin D Decreases Respiratory Syncytial Virus Induction of NF-kappaB-Linked Chemokines and Cytokines in Airway Epithelium While Maintaining the Antiviral State. *The Journal of Immunology*, **184**, 965-974. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902840>
- [24] Zhang, Y., Leung, D.Y.M., Richers, B.N., Liu, Y., Remigio, L.K., Riches, D.W., *et al.* (2012) Vitamin D Inhibits Monocyte/Macrophage Proinflammatory Cytokine Production by Targeting MAPK Phosphatase-1. *The Journal of Immunology*, **188**, 2127-2135. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1102412>
- [25] Vabret, N., Britton, G.J., Gruber, C., Hegde, S., Kim, J., Kuksin, M., *et al.* (2020) Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*, **52**, 910-941. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>