

## 1,25(OH)2D3 对变应性鼻炎作用机制的研究进展

檀静怡<sup>1</sup> 刘涛<sup>1△</sup>

[关键词] 鼻炎,变应性;1,25 二羟基维生素 D<sub>3</sub>;树突状细胞;T 细胞;白介素-10

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2017.13.023

[中图分类号] R739.6 [文献标志码] A

### The regulatory mechanisms of 1,25(OH)2D3 in allergic rhinitis

**Summary** Nearly 30 years at home and abroad, the study found that Vitamin D can adjust congenital and acquired immune at the same time. As a result, Vitamin D is expected to be used for prevention and treatment of allergic rhinitis. But about vitamin D supplement to the mechanism of action of allergic disease such as allergic rhinitis is still not clear, there is no consistent conclusion, even some of the result also has certain contradiction, so vitamin D is not routinely used for clinical therapy. This review will help us to understand the mechanism of action of vitamin D for allergic rhinitis in the treatment of thinking in the future.

**Key words** rhinitis, allergy; 1,25(OH)2D<sub>3</sub>; dendritic cell; T cell; interleukin-10

鼻黏膜含大量血管及腺体,又是整个机体黏膜免疫系统——黏膜相关淋巴样组织的主要部位之一,这种特点使其成为一精细、敏感和活跃的终末器官。变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是鼻黏膜的一种变态反应性炎症<sup>[1]</sup>。从免疫学角度来看,AR 是一系列细胞间相互作用,最终导致 Th2 > Th1 反应。“变态反应中的 Th2 假说”认为, Th2 细胞可以释放重要的细胞因子(GM-CSF、IL-4、IL-5、IL-6、IL-13)及趋化因子(巨噬细胞源趋化因子),在 AR 发病机制中起到举足轻重的作用<sup>[2]</sup>。AR 患病率在全世界范围内日益升高,但治疗效果仍不尽人意,它可发生于任何年龄,社会负担巨大。

维生素 D 的活性代谢产物——1,25 二羟基维生素 D<sub>3</sub>[1,25(OH)2D<sub>3</sub>]在人体代谢中扮演着多重角色。首先,它是营养学元素中的重要一员,参与经典的钙和磷酸盐代谢并产生广泛的生物学效应;其次,它是内分泌系统中的重要一员,抑制甲状腺激素分泌同时又促进胰岛素分泌;最后,它是免疫系统中的重要一员,抑制适应性免疫及细胞增殖,同时又促进先天性免疫及刺激细胞分化。不少研究发现,维生素 D 可以促进 Th1 免疫反应,削弱 Th2 免疫反应,从而改善 Th1/Th2 免疫失调。变应性疾病(AR、哮喘、食物过敏等)在全球范围内日益增加,其可能与摄入维生素 D 不足相关<sup>[3]</sup>。Ehlayel 等<sup>[4]</sup>提出,维生素 D 缺乏与儿童 AR、哮喘、特应性皮炎、急性荨麻疹等的发病率增加相关。Wjst 等<sup>[5]</sup>研究发现,在 18 224 例维生素 D 缺乏的成年人中,AR 的患病率增加。但是,由于维生素 D 目前主要应用于经典的钙磷调节,而对于 AR 的

作用机制仍不明确,所以维生素 D 并未列入于治疗 AR 的一线及二线药物中。本文将对 1,25(OH)2D<sub>3</sub> 对 AR 的作用机制进行阐述。

#### 1 维生素 D 代谢的机制概述

维生素 D 有 2 个主要来源:饮食摄入和在阳光照射下皮肤合成。饮食摄入可以获得维生素 D<sub>2</sub>。7-脱氢胆骨化醇经日光照射转变为有活性的 7-脱氢胆骨化醇(维生素 D<sub>3</sub>)<sup>[6]</sup>。这 2 种来源的维生素 D 经过 2 个阶段的代谢最终形成生物活性形式:第一阶段代谢在肝脏中,在 CYP2R1(亚型为 CYP27A1、CYP3A4、CYP2J3)以及 25-羟化酶的作用下,形成 25(OH)D,它是用来衡量人体营养健康状况的主要循环代谢产物之一。第二阶段代谢在肾脏中,在 CYP27B1 以及 1 $\alpha$ -羟化酶的作用下形成最有活性的代谢产物——1,25(OH)2D<sub>3</sub><sup>[7-8]</sup>。它与维生素 D 受体(VDR)核受体超家族的一员结合,发挥极为重要的生物学效应。在 T 细胞、树突状细胞、B 细胞、单核/巨噬细胞表面都可表达 VDR<sup>[9]</sup>。基因转录因子可以被 VDR 活化或抑制,从而控制变态反应的发生<sup>[10]</sup>。VDR 还可以与许多配体结合如雌二醇核受体(ER $\alpha$  和 ER $\beta$ )、雄激素受体、孕酮受体(PR)等,发挥其他重要的生物学效应<sup>[11]</sup>。

#### 2 1,25(OH)2D3 对 AR 的作用机制概述

维生素 D 可以对体内多种免疫细胞如树突状细胞(dendritic cells, DCs)、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、单核(巨噬细胞)等进行免疫调节。

##### 2.1 1,25(OH)2D3 对树突状细胞的免疫调节

DCs 在 Th2 细胞免疫应答中起到启动及维持的关键作用。第一阶段——未成熟 DC(imature DC, imDC),它主要摄取和加工抗原;第二阶段——成熟 DC(mature DC, mDC),它迁移到区域淋巴结,转变为功能强大的抗原提呈细胞(antigen

<sup>1</sup>山西医科大学第一临床医学院(太原,030000)

<sup>△</sup>审校者

通信作者:刘涛, E-mail: sylv2009@126.com

presenting cell, APC)<sup>[12]</sup>。那么 1,25(OH)2D3 是如何对 DCs 进行免疫调节的呢?

第一,1,25(OH)2D3 可以抑制 DCs 的分化和成熟:1,25(OH)2D3 可以抑制 mDC 表面共刺激分子的表达,如 CD80、CD83、CD86、CD40,它们是 mDC 成熟的标志<sup>[13]</sup>。第二,1,25(OH)2D3 促进抗炎因子分泌,抑制促炎因子生成:国外研究发现,在 1,25(OH)2D3 刺激下,DCs 可以促进抗炎因子 IL-10 的产生,并且可以抑制多种促炎因子如 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  及 IL-12 的释放<sup>[14-15]</sup>。有学者在小鼠实验中发现,imDC 在 1,25(OH)2D3 和脂多糖(LPS)的刺激下,抑制促炎因子异二聚体白介素-12p70(IL-12p70)的生成<sup>[16]</sup>。第三,1,25(OH)2D3 对趋化因子的调节:髓系 DCs 在 1,25(OH)2D3 刺激下,其分泌的 Th2 型趋化因子 CCL17、CCL22 的趋化作用被削弱<sup>[17]</sup>。此外,在 DCs 表面表达的共刺激分子——OX40 配体(OX40L)引人注目,它受胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)调控。TSLP 是一种上皮细胞的细胞因子,它可以驱动 Th2 细胞的分化。CD11c<sup>+</sup> mDCs 可以表达 TSLP 受体,与 TSLP 结合后,在触发 Th2 变态炎症反应中起到关键作用。Nguyen 等<sup>[18]</sup>发现在维生素 D3 缺乏的小鼠肺部的 CD11c<sup>+</sup> mDCs 高表达 OX40L。若给予维生素 D3 刺激,则可以抑制 OX40L 启动子的活性。这项研究表明,1,25(OH)2D3 可能抑制 OX40L 启动子的生物活性。

因此,1,25(OH)2D3 可以通过对 DCs、促炎因子、抗炎因子、趋化因子、共刺激分子等一系列细胞与因子间的相互促进及抑制,最终削弱 Th2 免疫反应,这可能对 AR 免疫失衡起到一定的改善作用。

## 2.2 1,25(OH)2D3 对 T 细胞的免疫调节

T 细胞在机体受到外界侵害时起到举足轻重的防御作用,许多变应性疾病的发生归因于 T 细胞免疫调节异常。有学者早在 1983 年就提出,维生素 D 在 T 细胞分化及 T 细胞所分泌的某些细胞因子中起到一定的抑制作用<sup>[19]</sup>。那么 1,25(OH)2D3 是怎样对 T 细胞进行免疫调节的呢?

第一,CD8<sup>+</sup>T 细胞及 iNKT 细胞都是维生素 D 的目标,对其都产生一定的抑制作用。体外研究发现,1,25(OH)2D3 可以抑制 CD8<sup>+</sup>T 细胞。而且在没有抗原的刺激下,VDR 基因敲除的 CD8<sup>+</sup>T 细胞增殖,多是由于 IL-2 过量合成导致的<sup>[20]</sup>。此外,Bruce 等<sup>[21]</sup>发现,在 1,25(OH)2D3 的作用下,表面表达 CD8 $\alpha\alpha$ /TCR $\alpha\beta$  的 T 细胞对消化系统尤其是胃肠道的内环境稳态起到重要作用。iNKT 细胞的生成及功能都依赖于 1,25(OH)2D3 及 VDR。Waddell 等<sup>[22]</sup>研究发现,在 IL-5、IL-17 的作用下,1,25(OH)2D3 可以抑制 iNKT 细胞的生

成。iNKT 细胞在胸腺中的发育成熟也需要 VDR。除此之外,1,25(OH)2D3 还可以对 iNKT 细胞的细胞因子产生影响<sup>[23]</sup>。第二,维生素 D 可以直接或间接对 T 细胞分泌的细胞因子进行免疫调节。1,25(OH)2D3 可以直接抑制促炎因子 IFN- $\gamma$  的转录<sup>[19]</sup>。而且,它还可以通过 Th17 细胞,间接抑制促炎因子 IL-17 的分泌<sup>[24]</sup>。1,25(OH)2D3 对抗炎因子 IL-4 具有争议性,Azizieh 等<sup>[25]</sup>研究发现,1,25(OH)2D3 对 IL-4 的转录有促进作用;Faraji 等<sup>[26]</sup>在小鼠实验中发现 1,25(OH)2D3 对 IL-4 的生成几乎无明显影响。Korf 等<sup>[27]</sup>在体外实验中发现,1,25(OH)2D3 可以诱导抗炎因子 IL-10 和 Treg 细胞的生成。此外,Khoo 等<sup>[28]</sup>发现,1,25(OH)2D3 还可以增强 T 细胞的肠道归巢受体 CCR4、CCR6、CCR7、CCR9 基因的表达。

因此,1,25(OH)2D3 可通过对 T 细胞、T 细胞分泌的细胞因子进行免疫调节,最终纠正 Th1/Th2 失衡,可能对 AR 的免疫学方面也起到一定程度上的改善。

## 2.3 1,25(OH)2D3、IL-10 与 AR 之间的联系

IL-10 在 Th2 细胞免疫应答中的首要任务是作为一个有效的免疫抑制因子,限制并终结免疫炎症反应,它抑制 Th2 细胞分泌细胞因子,调节 IgG4:IgE 的比例,还可以抑制抗原提呈及趋化因子的产生。研究发现,T 细胞及单核/巨噬细胞在一定的刺激作用下,可以通过不同的作用机制表达 IL-10 基因<sup>[29]</sup>。

据报道,在肝移植术后的患者中,肝巨噬细胞在短期内可以大量释放 IL-10<sup>[29]</sup>。另一项令人鼓舞的研究发现,IL-10 与 AR 及哮喘的患病率呈负相关。虽然绝大部分 AR 及哮喘患者对吸入性糖皮质激素非常有效,但仍有一部分重症患者在服用糖皮质激素后临床症状并未改善,把这一类患者称为“糖皮质激素抵抗型”。所以,糖皮质激素并没有提高此类患者 CD4<sup>+</sup>Treg 细胞分泌 IL-10。实验发现,在糖皮质激素抵抗型患者的 CD4<sup>+</sup>Treg 细胞培养液中加入地塞米松和 1,25(OH)2D3,可以明显提高 IL-10 的合成。这表明,1,25(OH)2D3 可能增强糖皮质激素抵抗型患者对糖皮质激素的反应能力。因此,1,25(OH)2D3 可以通过提高体内 IL-10 水平,可能对 AR 患者起到潜在的治疗作用<sup>[30]</sup>。

## 3 展望

维生素 D 在细胞增殖、分化、凋亡等方面都扮演着重要角色<sup>[31]</sup>。对于变应性疾病来说,维生素 D 作用的核心可能是促进 Th1 免疫反应,抑制 Th2 免疫反应,纠正免疫失衡状态,这可能在 AR 的免疫学方面有一定的改善。然而,维生素 D 受

到摄取剂量及方式、日照时间长短、季节变化、年龄、性别等诸多因素的影响<sup>[32-34]</sup>,所以在人体复杂而精细的代谢中,其作用机制及结论还存在一些矛盾性<sup>[35]</sup>。这需要更周密及大量的临床与基础研究,从而为 AR 的预防及治疗提供一条新的途径。

#### 参考文献

- [1] 孔维佳,周梁,许庚,等.耳鼻咽喉头颈外科学[M].北京:人民卫生出版社,2005:288-294.
- [2] ROMAGNANI S. The role of lymphocytes in allergic disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*,2000,105:399-408.
- [3] DI ROSA M, MALAGUARNERA M, NICOLETTI F, et al. Vitamin D<sub>3</sub>: a helpful immuno-modulator[J]. *Immunology*,2011,134:123-139.
- [4] EHLAYEL M S, BENER A, SABBAAH A. Is high prevalence of vitaminD deficiency evidence for asthma and allergy risks[J]? *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2011,43:81-88.
- [5] WJST M, HYPPÖNEN E. Vitamin D serum levels and allergic rhinitis[J]. *Allergy*, 2007, 62: 1085-1086.
- [6] WEI R, CHRISTAKOS S. Mechanisms underlying the regulation of innate and adaptive immunity by VitaminD[J]. *Nutrients*,2015,7:8251-8260.
- [7] WHITE J H. Vitamin D metabolism and signaling in the immune system[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2012, 13: 21-29.
- [8] NISSEN J, VOGEL U, RAVN-HAREN G, et al. Common variants in CYP2R1 and GC genes are both determinants of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations after UVB irradiation and after consumption of vitamin D<sub>3</sub>-fortified bread and milk during winter in Denmark[J]. *Am J Clin Nutr*, 2015, 101: 218-227.
- [9] HAUSSLER M R, WHITFIELD G K, KANEKO L, et al. Molecular mechanisms of vitamin D action[J]. *Calcif Tissue Int*,2013,92:77-98.
- [10] RYYNANEN J, CARLBERG C. Primary 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> response of the interleukin 8 gene cluster in human monocyte- and macrophage-like cells[J]. *PLoS One*,2013, 8:e78170-e78170.
- [11] CARLBERG C, CAMPBELL M J. Vitamin D receptor signaling mechanisms;integrated actions of a well-defined transcription factor[J]. *Steroids*, 2013, 78: 127-136.
- [12] CAO P P, SHI L L, XU K, et al. Dendritic cells in inflammatory sinonasal diseases[J]. *Clin Exp Allergy*, 2016,46:894-906.
- [13] PENNA G, AMUCHASTEGUI S, GIARRATANA N, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> selectively modulates tolerogenic properties in myeloid but not plasmacytoid dendritic cells[J]. *J Immunol*, 2007, 178: 145-153.
- [14] CANTORNA M T, SNYDER L, LIN Y D, et al. Vitamin D and 1,25(OH)<sub>2</sub>D regulation of T cells[J]. *Nutrients*, 2015, 7:3011-3021.
- [15] BARTELS L E, JORGENSEN S P, AGNHOLT J, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and dexamethasone increase interleukin-10 production in CD4<sup>+</sup> T cells from patients with Crohn's disease[J]. *Int Immunopharmacol*,2007, 7:1755-1764.
- [15] SOCHOROVA K, BUDINSKY V, ROZKOVA D, et al. paricalcitol (19-nor-1, 25-dihydrovitamin D<sub>2</sub>) and calcitriol (19-nor-1, 25-dihydrovitamin D<sub>3</sub>) exert potent immunomodulatory effects on dendritic cells and inhibit induction of antigen-specific T cells[J]. *Clin Immunol*,2009,133:69-77.
- [16] SOCHOROVA K, BUDINSKY V, ROZKOVA D, et al. Paricalcitol (19-nor-1, 25-dihydrovitamin D<sub>2</sub>) and calcitriol (19-nor-1, 25-dihydrovitamin D<sub>3</sub>) exert potent immunomodulatory effects on dendritic cells and inhibit induction of antigen-specific T cells[J]. *Clin Immunol*,2009,133:69-77.
- [17] PENNA G, AMUCHASTEGUI S, LAVERNY G, et al. Vitamin D receptor agonists in the treatment of autoimmune diseases: selective targeting of myeloid but not plasmacytoid dendritic cells[J]. *J Bone Miner Res*,2007, 2:V69-V73.
- [18] NGUYEN N L, CHEN K, MCALEER J, et al. Vitamin D regulation of OX40 ligand in immune responses to *Aspergillus fumigatus*[J]. *Infect Immun*,2013, 81: 1510-1519.
- [19] PROVVEDINI D M, TSOUKAS C D, DEFTOS L J, et al. 1,25-dihydroxyvitamin d<sub>3</sub> receptors in human leukocytes[J]. *Science*, 1983, 221:1181-1183.
- [20] CHEN J, BRUCE D, CANTORNA M T. Vitamin d receptor expression controls proliferation of naive cd8 + t cells and development of cd8 mediated gastrointestinal inflammation[J]. *BMC Immunol*, 2014,2172: 15-16.
- [21] BRUCE D, CANTORNA M T. Intrinsic requirement for the vitaminD receptor in the development of CD8 $\alpha$ -expressing T cells[J]. *Immune*, 2011, 185: 2819-2825.
- [22] WADDELL A, ZHAO J, CANTORNA M T. NKT cells can help mediate the protective effects of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in experimental autoimmune encephalomyelitis in mice[J]. *Int Immunol*, 2015, 27: 237-244.
- [23] YU S, CANTORNA M T. Epigenetic reduction in invariant nkt cells following in utero vitamin d deficiency in mice[J]. *J Immunol*, 2011, 186: 1384-1390.
- [24] PALMER M T, LEE Y K, MAYNARD C L, et al. Lineage-specific effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D (3) on the development of effector CD4 T cells[J]. *J Boil Chem*, 2011, 286:997-1004.

- [25] AZIZIEH F, ALYAHYA K O, RAGHUPATHY R. Association between levels of vitamin D and inflammatory markers in healthy women [J]. *J Inflamm Res*, 2016, 9: 51–57.
- [26] FARAJI F, RASTIN M, ARAB F L, et al. Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on IL-17/IL-23 axis, IFN- $\gamma$  and IL-4 expression in systemic lupus erythematosus induced mice model [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2016, 19: 374–380.
- [27] KORF H, WENES M, STIJLEMANS B, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) curtails the inflammatory and T cell stimulatory capacity of macrophages through an IL-10-dependent mechanism [J]. *Immunobiology*, 2012, 217: 1292–1300.
- [28] KHOO A L, KOENEN H J, CHAI L Y, et al. Seasonal variation in vitamin D<sub>3</sub> levels is paralleled by changes in the peripheral blood human T cell compartment [J]. *PLoS One*, 2012, 7: e29250–e29250.
- [29] MOORE K W, WAAL MALEFYT R, COOFFMAN R L, et al. Interleukin-10 and interleukin-10 receptor [J]. *Ann Rev Immunol*, 2001, 19: 683–765.
- [30] XYSTRAKIS E, KUSUMAKAR S, BOSWELL S, et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116: 146–155.
- [31] IAN H Q, CHENG L. The role of vitamin D in allergic rhinitis [J]. *Asia Pac Allergy*, 2017, 7: 65–73.
- [32] LAMBERG-ALLARDT C, BRUSTAD M, MEYER H E, et al. Vitamin D—a systematic literature review for the 5th edition of the Nordic Nutrition Recommendations [J]. *Food Nutr Res*, 2013, 57: 22671–22671.
- [33] SPIRO A, BUTTRISS J L. Vitamin D: an overview of vitamin D status and intake in Europe [J]. *Nutr Bull*, 2014, 39: 322–350.
- [34] VANDEVIJVERE S, AMSALKHIR S, VAN OYEN H, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant women: a national cross-sectional survey [J]. *PLoS One*, 2012, 7: e43868–e43868.
- [35] DOGUR M, SULEYMAN A. Serum 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> levels in children with allergic or nonallergic rhinitis [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2016, 80: 39–42.

(收稿日期: 2017-05-16)

## 头颈鳞状细胞癌的免疫治疗

严晓菊<sup>1</sup> 徐开伦<sup>1△</sup> 张欣欣<sup>2△</sup>

[关键词] 头颈鳞状细胞癌; 免疫逃逸; 细胞因子; 免疫检查点抑制剂; 肿瘤疫苗

doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2017.13.024

[中图分类号] R739.6 [文献标志码] A

### Immunotherapies for head and neck squamous cell carcinoma

**Summary** The Head and neck squamous cell carcinoma(HNSCC) is a group of heterogeneous diseases. Patients with HNSCC demonstrate poor prognosis and survival time with standard therapy, especially in patients with advanced HNSCC. Recurrence and metastasis have not yet been effectively controlled. The immune profile in HNSCC, whether caused by carcinogen exposure or human papillomavirus(HPV), showed significantly immunosuppression. With the understanding of the complex interaction between tumor and immune system and immune escape mechanism of HNSCC, new immunotherapies have been generating. This article will summarize the immunological mechanism and immune therapy of HNSCC currently.

**Key words** head and neck squamous cell carcinoma; immune escape; cell factor; immunotherapy cytokines; tumor vaccine

头颈鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)包括鼻咽、口咽、下咽、喉

的鳞状细胞癌,位居全世界常见恶性肿瘤的第6位,据统计,全球年发病数高达60万,死亡率约50%<sup>[1]</sup>。目前,早期HNSCC采用手术或(和)放疗,疗效较好,但大多数患者就诊时已属于晚期。针对晚期患者,尽管采用了手术、放疗以及分子靶向等综合治疗方式,5年生存率仍然较低,相关报道为40%~60%<sup>[2]</sup>。对复发转移的患者,采用以细胞毒性药物为基础的化疗,姑息化疗后中位生

<sup>1</sup>川北医学院附属广元市中心医院耳鼻咽喉头颈外科(四川广元,628000)

<sup>2</sup>解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科

△审校者

通信作者:徐开伦,E-mail:gyxukailun@163.com;张欣欣,E-mail:xinxinzhang66@hotmail.com