

维生素与免疫系统健康*

孔维漂¹, 芦鑫荣¹, 侯琳琳², 孙秀发³, 孙桂芹^{4△}, 陈力^{1△}

1. 复旦大学基础医学院 病原生物学系 医学分子病毒学教育部/卫健委/医科院重点实验室(上海 200032);
2. 青岛农业大学动物医学院(青岛 266109); 3. 华中科技大学同济医学院 营养与食品卫生系(武汉 430030);
4. 浙江中医药大学医学技术与信息工程学院(杭州 310053)

【摘要】 维持免疫系统健康是有效的抗感染手段之一。实践证明,除疫苗接种、药物治疗及非药物干预之外,膳食营养及心理健康也是维持免疫系统健康,抗击新发和突发感染的关键因素。维生素作为主要膳食营养素,是免疫应答的调节因子,对人体免疫力的影响至关重要。缺乏维生素会引起体内炎症水平增加,免疫力降低等情况,往往最先发生在口腔组织。补充适当的维生素可以帮助机体改善免疫功能,增强口腔免疫,降低病原体感染对机体的影响,这是一种可行性和有效性皆具的通用抗感染方案。本文重点综述了维生素A、B、C、D和E的免疫调节作用,为突破传统单因子单通路的研究局限,利用组学研究进行全方位的维生素免疫调控及抗感染的基础和应用研究提供方向。

【关键词】 维生素 免疫力 感染

Vitamins and Immune System Health KONG Wei-li¹, LU Xin-rong¹, HOU Lin-lin², SUN Xiu-fa³, SUN Gui-qin^{4△}, CHEN Li^{1△}. 1. Key Laboratory of Medical Molecular Virology (MOE/NHC/CAMS), School of Basic Medical Sciences, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. College of Veterinary Medicine, Qingdao Agricultural University, Qingdao 266109, China; 3. Department of Nutrition and Food Hygiene, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; 4. School of Medical Technology and Information Engineering, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

△ Corresponding author, SUN Gui-qin, E-mail: sunguiqin2001@163.com; CHEN Li, E-mail: lichen_bk@fudan.edu.cn

【Abstract】 Keeping the immune system healthy forms an effective way to fight infections. Past experience has shown that, in addition to effective interventions including vaccination, drug therapy, and non-pharmaceutical intervention (NPI), dietary nutrition and mental health are also key factors in maintaining immune system health and combating emerging and sudden outbreaks of infections. As the main dietary nutrients, vitamins are active regulators of the immune response and exert a critical impact on the immunity of the human body. Vitamin deficiency causes increased levels of inflammation and decreased immunity, which usually starts in the oral tissues. Appropriate vitamin supplementation can help the body optimize immune function, enhance oral immunity, and reduce the negative impact of pathogen infection on the human body, which makes it a feasible, effective, and universally applicable anti-infection solution. This review focuses on the immunomodulatory effects of vitamin A, B, C, D, and E and proposes that an omics-based new systemic approach will lead to a breakthrough of the limitations in traditional single-factor single-pathway research and provide the direction for the basic and applied research of vitamin immune regulation and anti-infection in all aspects.

【Key words】 Vitamin Immunity Infections

感染性疾病是全球人类健康的重大挑战。人体的免疫系统保护身体免受外部感染和内部突变的伤害,是最重要的抗病防疫因子。随着个体年龄的增长,免疫系统经历了发育、成熟和衰退过程,人体对病原体的感染风险和严重程度也随之变化。与普通成年人相比,儿童、老年人和慢性病患者等人群因免疫系统的防御能力较弱,更易受到病原体的侵袭,需要采取更多的措施来提升自身免疫力,抵抗病原体感染^[1]。

微量营养素在免疫反应的每个阶段都起着至关重要

的协同作用^[2]。其中维生素是人和动物维持正常生理功能的一类重要的必需营养素,缺乏维生素会增加机体对病原体感染的易感性和严重程度^[3]。同时严重或反复感染也会导致厌食症和维生素摄入减少,增加营养不良的风险,降低机体的防御能力。在先天免疫方面,维生素主要在维持皮肤黏膜等物理屏障的结构和功能完整性方面起到重要作用^[2]。此外,一些维生素有助于维持中性粒细胞和巨噬细胞的吞噬和灭活能力。维生素缺乏也会影响适应性免疫的过程,特别是T细胞和B细胞的增殖分化^[2]。

补充适量维生素可能是对抗病原体感染的一种成本低、效益高的方法,有助于改善口腔、胃肠道及呼吸道的健康,减轻包括新型冠状病毒感染(COVID-19)在内的

* 国家重点研发计划(No. 2021YFC2700800)资助

△ 通信作者,孙桂芹, E-mail: sunguiqin2001@163.com; 陈力, E-mail: lichen_bk@fudan.edu.cn

全球传染病负担。维生素是个庞大的家族,现阶段所知的维生素有几十种,大致可分为脂溶性和水溶性两大类。本文主要介绍维生素A、B、C、D和E在免疫系统中发挥的作用,并阐述了目前应用现状及未来发展前景。

1 各类维生素与免疫系统的相互作用

维生素既不是构成身体组织的原料,也不是能量的来源,常作为辅酶或辅酶的组成分子,在维持和调节机体正常物质代谢中发挥重要作用。作为一种良好的抗氧化剂,维生素能够清除体内的自由基,减少细胞损伤,具有抗衰老的作用。维生素还参与机体的免疫过程,能够增强机体的免疫功能,有助于抵抗致病因子的侵袭。

1.1 维生素A与免疫

维生素A也被称为视黄醇,是一种脂溶性维生素。20世纪20年代,WOLBACH等^[4]报道了缺乏维生素A的大鼠出现胸腺萎缩和脾脏淋巴细胞减少等病理变化。GREEN等^[5]发现给大鼠喂食不含维生素A的食物,可引起感染和死亡,而喂食含有充足维生素A食物的大鼠则相对健康。这是较早证明维生素A与机体健康密切相关的证据。后期研究发现,机体保持足量的维生素A对防治呼吸道^[6]、消化道^[7]、口腔疾病^[8]和皮肤疾病^[9]等都十分重要。

维生素A在呼吸道中发挥着独特的作用。早期肺部发育、肺泡形成、组织维持和再生过程中需要摄入足够的维生素A^[6]。维生素A缺乏会增加儿童反复呼吸道感染(recurrent respiratory tract infection, RRTIs)的发病率,补充足量的维生素A能够增强患儿的免疫功能,最大限度地减少炎症反应,有助于呼吸道上皮的修复和防止纤维化^[10]。

维生素A缺乏还会导致人体肠道微生物组多样性减少,间接增加胃肠道感染或损伤的易感性^[11]。TIAN等^[12]报道,暂时缺乏维生素A的小鼠盲肠微生物组中拟杆菌门细菌数量显著低于维生素A充足的小鼠。母体膳食维生素A水平可以通过影响胎儿Ⅲ型固有淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILC3),控制成年子代继发淋巴器官的大小和免疫反应的效率^[13]。作为维持肠道免疫的重要细胞,ILC3数量减少或功能缺失会增加小鼠对肠道致病菌的感染^[14]。这些是微量营养素调节肠道免疫的可能机制。

维生素A缺乏可导致唾液腺萎缩,致唾液腺功能减退,降低口腔对感染的防御能力和对菌斑酸的缓冲能力^[15]。另外维生素A的活性形式——全反式维甲酸(all-trans-retinoic acid, ATRA)在急性早幼粒细胞白血病的分化治疗中发挥作用^[16]。ATRA和其他类维生素A也已应用于各种皮肤疾病,如皮肤癌、银屑病、痤疮和鱼鳞病等的治疗中^[9]。

免疫细胞的功能和数量都与维生素A的含量及其代谢物的变化相关^[5]。KINOSHITO等^[17]通过动物实验发现维生素A缺乏的动物在初次受到抗原刺激后产生特异性抗体的能力显著下降,但免疫记忆是完整的,补充足量的维生素A能够恢复抗体的反应。维生素A可通过影响免疫球蛋白A(IgA)分泌、浆细胞发育形成过程中B淋巴细胞及相关细胞因子的合成,从而促进分泌型免疫球蛋白A的合成^[18]。维生素A缺乏降低了由辅助性T细胞(Th)2细胞介导的抗体反应,加强了Th1介导的抗体反应,破坏了Th1/Th2平衡^[19]。

此外,维生素A及其代谢中间产物维甲酸在细胞介导的免疫中发挥着重要作用。维甲酸直接刺激干扰素刺激基因的表达,后者是T细胞激活的重要辅助因子,并影响介导T细胞信号传递的膜受体的表达^[20]。

综上所述,维生素A及其代谢物可通过影响黏膜上皮细胞再生和免疫细胞增殖分化,进而对机体的免疫功能产生影响。当膳食维生素A摄入量长期处于低水平时,可出现一系列相应症状,如视物不清、暗视力能力下降、皮肤粗糙和易发呼吸道感染等,特别是儿童、妊娠期及哺乳期妇女等人群。维生素A缺乏的风险人群,应在医生的指导下补充推荐量的维生素A以维持机体的稳态。过量补充维生素A,反而会增加呼吸道感染的患病风险^[21]。

1.2 维生素B与免疫

维生素B是个庞大的家族,成员同时发挥作用时才能有效地维护人体健康、预防及治疗多种疾病。B族维生素是宿主和肠道微生物代谢途径中不可或缺的辅助因子的合成前体,可调节细胞因子和趋化因子的产生,介导并参与病理生理过程中免疫细胞的相互作用^[22],在维持免疫稳态中发挥着重要作用。

1.2.1 维生素B₁ 维生素B₁又称硫胺素。硫胺素摄入减少大约四周后,体内储存的硫胺素会耗尽并出现涉及神经、心血管和免疫系统的相关症状^[22]。

维生素B₁在参与免疫细胞能量途径中作为辅助因子发挥重要作用。不同的免疫细胞有不同的能量代谢特点及糖酵解和三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)平衡^[23]。调节性T细胞(Tregs)、静息巨噬细胞(M0)和初始T、B细胞(Naïve B)主要通过TCA循环产生能量,而活化巨噬细胞(M1)、B细胞、Th1、Th2和Th17细胞将平衡转向糖酵解^[24]。有研究发现,在喂食缺乏维生素B₁饮食的小鼠中,TCA循环活性降低,Peyer斑中Naïve B细胞的数量减少,但肠固有层中产生IgA的浆细胞的数量几乎没有变化^[16]。对中性粒细胞的研究发现硫胺素可以保护细胞表面的巯基,有抗氧化作用^[25]。在巨噬细胞中,硫胺素与巨

噬细胞的活性有关, 它可抑制氧化应激诱导的核转录因子 κ B(NF- κ B)的激活和促炎细胞因子的释放, 具有一定的抗炎特性^[25]。

中国居民中常以精米和精磨谷物为主要食物, 很容易导致维生素B₁缺乏; 慢性酗酒患者也是维生素B₁缺乏风险人群。随着机体能量消耗的增加, 体内维生素B₁的含量也会减少, 维生素B₁缺乏的风险人群, 应在医生的协助下补充推荐量的维生素B₁以维持机体的稳态。

1.2.2 维生素B₂ 维生素B₂又称核黄素, 人体无法合成。这种维生素广泛存在于动物源和植物源食物中, 一些细菌(如嗜酸乳杆菌、结核分枝杆菌和鼠伤寒沙门氏菌等)可以产生维生素B₂中间体, 该中间体可以与抗原呈递细胞上的主要组织相容性复合物I类相关基因蛋白结合, 引起黏膜相关不变T细胞产生细胞因子, 如 γ 干扰素(IFN- γ)和IL-17等, 有助于宿主防御病原体^[26]。维生素B₂可以刺激中性粒细胞和单核细胞增殖以及巨噬细胞激活的能力, 增强宿主对细菌感染的抗性^[27]。维生素B₂还可以抑制脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生, 导致NF- κ B活化, 白细胞介素(IL)-1、IL-1 β 、IL-6、IFN- γ 和NO等炎症细胞因子产生减少, 降低了LPS诱导的败血性休克的病死率^[27]。

1.2.3 维生素B₃ 维生素B₃又称烟酸(nicotinic acid, NA)。在高脂肪饲料喂养的小鼠中, 补充NA可以通过降低单核细胞趋化蛋白(MCP)-1、IL-1 β 等促炎因子的表达和增加脂联素及抗炎细胞因子, 从而减轻肥胖诱导的脂肪组织炎症^[28]。当使用LPS处理细胞时, NA可减少炎症细胞因子TNF- α 、IL-6和MCP-1的分泌, 抑制NF- κ B活化^[29]。帕金森病患者服用低剂量NA可以增加M2巨噬细胞, M1促炎巨噬细胞减少^[30]。

NA、烟酰胺(NAM)和烟酰胺单核苷酸(NMN)是辅酶I(NAD⁺)和辅酶II(NADP⁺)的前体。NAD⁺及其还原形式NADH是细胞新陈代谢、氧化还原、蛋白质转录重要的活性物, 高水平的NAD⁺可抑制ROS的产生。有研究发现, 衰老诱导的炎症促进CD38⁺在免疫细胞中的积累, 阻断CD38的酶活性可以通过NMN依赖的途径增加NAD⁺的含量^[31]。由于NAD⁺是大分子物质, 没有办法被人体直接吸收, 所以补充NAD⁺的前体物质提升NAD⁺含量在减少机体DNA损伤、氧化应激、炎症反应、神经元损伤和增强线粒体能量产生等过程中发挥重要作用^[26]。

1.2.4 维生素B₅ 维生素B₅又称泛酸, 是辅酶A(CoA)合成的前体。CoA分解代谢产生的泛酰巯基乙胺与泛酰巯基乙胺酶相互作用产生泛酸盐和半胱胺。半胱胺作为氧化应激产生ROS的主要来源, 可导致炎症反应的加剧。动

物实验发现缺乏泛酰巯基乙胺酶的小鼠对氧化组织损伤具有抗性, 具有抗炎表型^[32]。维生素B₅和CoA有助于CD8⁺T细胞分化为产生IL-22的Tc22细胞, 在抗肿瘤免疫中起到重要作用^[33]。

1.2.5 维生素B₆ 维生素B₆又称吡哆素, 其包括吡哆醇(pyridoxine, PN)、吡哆醛(pyridoxal, PL)及吡哆胺(pyridoxamine, PM)三种衍生物, 其中PL和PM主要以其磷酸化形式(PLP和PMP)存在于动物性食品中, PN主要存在于植物性食品中。足量的PLP可以有效地清除体内产生的过量ROS, 具有一定的抗炎作用, 在慢性疾病如糖尿病等疾病的进展中发挥关键作用^[34]。

在对动物和人类免疫系统的研究中发现, 缺乏维生素B₆的小鼠淋巴细胞增殖减少, 对T细胞介导的细胞毒性、细胞因子和趋化因子的产生、延迟型超敏反应和同种异体移植排斥反应的改变均有影响^[35]。补充维生素B₆可以有效地改善免疫应答。淋巴细胞增殖随维生素B₆摄入量的增加而呈剂量依赖性, 摄入高于当前的人体每日摄取推荐量的维生素B₆, 可以产生最大的体外淋巴细胞有丝分裂原反应。

膳食中维生素B₆的摄入减少已被发现是患癌症的危险因素之一^[36]。胰腺癌、胃腺癌、前列腺癌、口腔癌/咽癌、肺癌和结肠癌等疾病的发生与维生素B₆或血清PLP水平呈负相关。

1.2.6 维生素B₇ 维生素B₇又称生物素。维生素B₇通过结合(生物素化)组蛋白, 抑制基因NF- κ B的表达, 减少促炎细胞因子(如TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8)的产生。当维生素B₇缺乏时, NF- κ B的核转录被激活, 增强促炎细胞因子的分泌而引起炎症反应^[37]。另外, 部分肠道菌群也可以产生维生素B₇, 如脆弱拟杆菌、普雷沃氏菌、梭杆菌和弯曲杆菌均有合成B₇的途径^[38]。因此, 影响肠道菌群的组成也可能会间接影响宿主免疫系统。

1.2.7 维生素B₉ 维生素B₉又称叶酸。维生素B₉缺乏可将CD8⁺T细胞周期阻滞在S期, 增加DNA损伤抑制增殖, 但对CD4⁺T细胞无影响^[39]。Tregs表达高水平的维生素B₉受体(FR4), 使用抗FR4抗体会导致Treg细胞数量的特异性减少, 表明维生素B₉-FR4轴是Tregs必需的^[40]。叶酸缺乏也可以影响树突状细胞的成熟及功能。维生素B₉缺乏时, 细胞在LPS刺激下产生的IL-2、TNF- α 、IL-6和IL-1减少, 这些变化与CD4⁺T细胞分化减少, Th1和Tregs细胞数量减少相关^[40]。

1.2.8 维生素B₁₂ 维生素B₁₂又称钴胺素。维生素B₁₂可以帮助平衡免疫反应, 更好地对抗病毒感染。维生素B₁₂缺乏与NK细胞活性的下降以及CD8⁺T细胞的减少有关,

COVID-19患者适当补充维生素B₁₂可以显著提高持续病毒应答率,减轻骨骼肌-肠道-大脑轴相关症状^[41]。

B族维生素由多个成员共同组成,作为辅助因子一起参与了大量必需酶学反应和细胞活动,对细胞功能和内稳态具有重要意义。如何把握不同人群中补充维生素B的剂量、化学形式、补充时间和给药途径,以对抗感染,是我们面临的机会和挑战。

1.3 维生素C

1.3.1 维生素C与免疫 维生素C又称抗坏血酸。当维生素C被吸收时,它在生理pH值下解离形成抗坏血酸,这是维生素C在细胞中最常见的氧化还原状态。水溶性维生素很难在体内滞留,若连续一周的饮食摄入不足,体内维生素C的水平会迅速耗尽。

维生素C广泛参与先天性和适应性免疫系统的反应。作为一种有效的抗氧化剂,它可以维护上皮免疫屏障功能以对抗病原体,潜在地保护其免受环境氧化应激。维生素C可以在吞噬细胞中积累,在免疫反应的早期阶段有助于保护中性粒细胞免受氧化应激的作用,增强趋化性、吞噬作用并产生ROS来破坏抗原^[42]。有研究发现,严重感染的患者往往血液中维生素C浓度较低(< 50 μmol/L),存在嗜中性粒细胞趋化性受损的现象,若每天摄入250 mg的维生素C可以使中性粒细胞的迁移能力增加20%,但在血液维生素C含量正常的人群中,中性粒细胞的流动性并不受维生素C补充的调控^[43]。除了对中性粒细胞的保护,维生素C还可以保护淋巴细胞免受氧化损伤,增强淋巴细胞的增殖,改善趋化性。维生素C可以以剂量依赖的方式刺激T细胞的发育和成熟,还可以影响Th1/Th2的平衡,并影响抗体的产生。维生素C正常生理水平的维持是NK细胞发育和功能发挥的条件。维生素C缺乏的小鼠,NK的细胞毒活性明显降低^[44]。

此外,维生素C通过调节NF-κB降低白细胞来源的促炎细胞因子(如TNF-α和IL-6等)的分泌,抑制ROS相关信号,减少炎症的产生。维生素C作为酶的辅助因子,对免疫功能的影响也可以通过增加表观遗传酶的活性发挥重要作用^[45]。研究显示,维生素C在肿瘤免疫中发挥着积极的作用:在小鼠癌症模型中,维生素C增强了机体对癌细胞的适应性免疫反应,并增强免疫检查点抑制剂在小鼠肿瘤模型中的有效性,损害或延缓小鼠肿瘤的发展^[46]。

1.3.2 维生素C与呼吸系统疾病 自从1933年首次合成后,维生素C就被认为是治疗呼吸道感染的一种药物^[47]。20世纪70年代,诺贝尔奖得主Linus Pauling从早期的随机对照试验中发现维生素C可以预防和缓解普通感冒,随后维生素C被广泛应用于感冒的防治中。然而,近期的研究

发现,补充维生素C与降低健康成人和儿童感冒的发病率没有显著的相关性,但可以减少感冒持续时间^[48]。KIM等^[49]对1 444名韩国士兵中进行了一项大型随机、双盲、安慰剂对照试验,其中695人服用6 g/d的维生素C,为期30 d,与安慰剂组相比,维生素C实验组患普通感冒的风险降低。上述研究提示^[48-49],尽管在一般人群中每日高剂量地补充维生素C似乎并不能预防病毒感染,但对剧烈运动的人(如运动员或军人)有用。这可能是由于剧烈运动会产生严重的组织损伤和炎症反应,导致ROS显著增加并引起上呼吸道的组织损伤和炎症反应。与普通人相比,长期运动的人可能需要更高的抗氧化剂摄入量。

在剧烈运动、感染风险增加期间(如出国旅行)和感染风险高的人群中(如肥胖、糖尿病、老年人等),补充维生素C(0.25 ~ 1.0 g/d)调节炎症反应,预防上呼吸道感染,是一种简单有效的方式^[50]。

1.4 维生素D与免疫

维生素D是一种脂溶性类固醇分子,可通过刺激抗菌肽类(如抗菌肽和防御素)的表达来增强呼吸道黏膜的先天防御功能。维生素D-cathelicidin轴在调节人体免疫中起重要作用。维生素D还能通过抑制Th1细胞功能和减少促炎细胞因子如IL-2、IL-6和INF-γ的产生来调节适应性免疫应答。维生素D还通过Th2细胞促进抗炎细胞因子的产生,间接抑制Th1细胞,将促炎细胞转移到抗炎表型,并刺激抑制性调节性T细胞^[51]。有研究发现血清中维生素D含量较高的COVID-19患者体内的促炎细胞因子浓度相对较低^[52]。上述研究表明维生素D在维持机体免疫应答和减轻炎症反应中发挥重要作用。

调节NF-κB通路的活性是维生素D的其他免疫调节功能之一。有研究人员通过体外模型研究了维生素D对呼吸道合胞病毒感染的气道上皮细胞的影响,发现局部产生的活性形式的维生素D可以诱导气道上皮中的NF-κB抑制剂——IκBα的产生,降低NF-κB驱动基因的表达,以应对病毒感染^[53]。

1.5 维生素E与免疫

维生素E是一种脂溶性抗氧化剂,膳食干预补充维生素E可以增强细胞和体液免疫反应^[54]。补充维生素E可增加淋巴细胞增殖、免疫球蛋白水平、抗体反应、NK细胞活性和IL-2的产生,降低IL-6的产生^[55]。在过敏性疾病的动物实验中,母体补充维生素E可以通过影响树突状细胞亚群的发育,有效降低过敏母体后代的过敏反应^[56]。在败血症、感染性休克和急性呼吸窘迫综合征等感染性疾病的临床观察中发现,危重患者维生素E水平与C反应蛋白呈负相关。有研究发现补充维生素E可以降低吸烟者

发生肺炎和患普通感冒的概率^[57]。另外,维生素E缺乏会增加氧自由基损害,影响细胞膜稳定性,引起其坏死脱落、阻塞,破坏呼吸道正常屏障及平衡,在儿童RRTIs中是重要的发病因素。维生素E与维生素A协同作用,可以有效地降低RRTIs的发病率^[58]。这些证据在一定程度上表明维生素E对免疫功能有刺激作用,可以提高机体对感染的抵抗力。

2 展望

维生素是一类特殊的系统调控因子,其作为一个整体,参与细胞及个体所有的代谢活动。免疫系统是体内最活跃最重要也是分化程度最高的功能系统,维生素对免疫系统特别是免疫代谢及免疫分化的调控及应用,是独立于疫苗防控、药物干预、行为干预、行政干预及心理干预的有效抗疫手段。

维生素缺乏与否与人群基因结构和膳食结构密切相关,不同人群对营养物质的吸收和代谢方式也不同,例如亚洲人接受光照程度较少,很容易缺乏维生素D;亚洲人与欧美人相比主要通过植物来源的食物获得维生素A(β 胡萝卜素),与动物源食物维生素A相比,需要转化获得,因此很容易缺乏维生素A;长期食用精磨谷物的人群会更容易缺乏维生素B₁。与有天然牙齿的人群相比,无牙人群通过饮食获取维生素的量显著减少。因此,采用补充维生素的方式增强免疫力时应根据不同人群制定不同的方案。例如,感染高危人群(如老年人、患有基础疾病者等)可以在医生和专业人士指导下适当补充大剂量维生素C;有营养缺乏口腔表现的患者,应该有针对性地进行筛查、预防和治疗,可以每天摄入充足的天然抗氧化剂,如复合维生素等。针对不同人群的科学合理的用量还需要有更多的临床研究,才可以更科学有效和安全地发挥维生素的作用。

维生素对免疫系统的调控,是全局和全方位的。目前,基于生活观察的循证研究及基于单一维生素的细胞分子生物学研究是最常用的研究方法。近年来,随着基因组学、蛋白组学、代谢组学及糖组学等领域的进步,研究者已可以用多组学的方法和手段,对包括抗感染在内的各种维生素生理调节功能,开展全面系统的研究。以质谱为代表的代谢/物质组学分析技术,以单细胞分离分析为代表的细胞组学分析技术,以及以单细胞拉曼光谱技术为代表的实时活体代谢分析,已进入基础研究和临床应用。

与内源性的蛋白因子不同,于个体而言,内生及外源维生素是一类重要的系统调控因子。维生素可以同时作

用于多个分子靶点,在基因、蛋白、细胞及组织等不同层面和维度上发挥调节和协调作用。今后也可以借助AI手段,收集更多更丰富的健康功能信息,用于真实世界的维生素抗感染分析。我们相信,维生素系统生物医学研究将打破传统维生素经验性及单一性的研究局限,为全方位的维生素免疫调控及抗感染的基础和应用研究提供方向。

* * *

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] SADIGHI A A. Aging and the immune system: an overview. *J Immunol Methods*, 2018, 463: 21–26. doi: 10.1016/j.jim.2018.08.005.
- [2] MAGGINI S, PIERRE A, CALDER P C. Immune function and micronutrient requirements change over the life course. *Nutrients*, 2018, 10(10): 1531. doi: 10.3390/nu10101531.
- [3] CARR A C, MAGGINI S. Vitamin C and immune function. *Nutrients*, 2017, 9(11): 1211. doi: 10.3390/nu9111211.
- [4] WOLBACH S B, HOWE P R. Tissue changes following deprivation of fat-soluble a vitamin. *J Exp Med*, 1925, 42(6): 753–777. doi: 10.1084/jem.42.6.753.
- [5] GREEN H N, MELLANBY E. Vitamin A as an anti-infective agent. *Br Med J*, 1928, 2(3537): 691–696. doi: 10.1136/bmj.2.3537.691.
- [6] TIMONEDA J, RODRÍGUEZ-FERNÁNDEZ L, ZARAGOZÁ R, *et al.* Vitamin A Deficiency and the lung. *Nutrients*, 2018, 10(9): 1132. doi: 10.3390/nu10091132.
- [7] CANTORNA M T, SNYDER L, ARORA J. Vitamin A and vitamin D regulate the microbial complexity, barrier function, and the mucosal immune responses to ensure intestinal homeostasis. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2019, 54(2): 184–192. doi: 10.1080/10409238.2019.1611734.
- [8] GUTIERREZ G A, MARTINEZ-MIER E A. Chapter 6: vitamins and oral health. *Monogr Oral Sci*, 2020, 28: 59–67. doi: 10.1159/000455372.
- [9] SZYMANSKI L, SKOPEK R, PALUSINSKA M, *et al.* Retinoic acid and its derivatives in skin. *Cells*, 2020, 9(12): 2660. doi: 10.3390/cells9122660.
- [10] 陈凤潇, 李廷玉. 维生素A缺乏与儿童反复呼吸道感染的研究进展. *儿科药理学杂志*, 2022, 28(5): 56–59. doi: 10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.05.015.
- [11] CHENG R Z. Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Med Drug Discov*, 2020, 5: 100028. doi: 10.1016/j.medidd.2020.100028.
- [12] TIAN Y, NICHOLS R G, CAI J, *et al.* Vitamin A deficiency in mice alters host and gut microbial metabolism leading to altered energy homeostasis. *J Nutr Biochem*, 2018, 54: 28–34. doi: 10.1016/j.jnutbio.2017.10.011.
- [13] Van De PAVERT S A, FERREIRA M, DOMINGUES R G, *et al.* Maternal retinoids control type 3 innate lymphoid cells and set the offspring immunity. *Nature*, 2014, 508(7494): 123–127. doi: 10.1038/

- nature13158.
- [14] ZHOU W, ZHOU L, ZHOU J, *et al.* ZBTB46 defines and regulates ILC3s that protect the intestine. *Nature*, 2022, 609(7925): 159–165. doi: 10.1038/s41586-022-04934-4.
 - [15] BLAKELEY M, SOBCZYNSKA-MALEFORA A, CARPENTER G. The origins of salivary vitamin A, vitamin B(12) and vitamin D-binding proteins. *Nutrients*, 2020, 12(12): 3838. doi: 10.3390/nu12123838.
 - [16] LEHMANN-CHE J, BALLY C, LETOUZE E, *et al.* Dual origin of relapses in retinoic-acid resistant acute promyelocytic leukemia. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2047. doi: 10.1038/s41467-018-04384-5.
 - [17] KINOSHITA M, PASATIEMPO A M, TAYLOR C E, *et al.* Immunological memory to tetanus toxoid is established and maintained in the vitamin A-depleted rat. *FASEB J*, 1991, 5(10): 2473–2481. doi: 10.1096/fasebj.5.10.2065894.
 - [18] TURRUBIATES-HERNANDEZ F J, HERNANDEZ-BELLO J, OREGON-ROMERO E, *et al.* The involvement of vitamin A in the production of secretory IgA in the respiratory epithelium for potential protection against SARS-CoV-2 infection. *Rev Alerg Mex*, 2021, 68(3): 185–197. doi: 10.29262/ram.v68i3.977.
 - [19] TANG D, LIU S, SUN H, *et al.* All-trans-retinoic acid shifts Th1 towards Th2 cell differentiation by targeting NFAT1 signalling to ameliorate immune-mediated aplastic anaemia. *Br J Haematol*, 2020, 191(5): 906–919. doi: 10.1111/bjh.16871.
 - [20] SCHOLZ J, KUHAU J, HEINRICH F, *et al.* Vitamin A controls the allergic response through T follicular helper cell as well as plasmablast differentiation. *Allergy*, 2021, 76(4): 1109–1122. doi: 10.1111/all.14581.
 - [21] ZHANG Y, LU Y, WANG S, *et al.* Excessive vitamin A supplementation increased the incidence of acute respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 2021, 13(12): 4251. doi: 10.3390/nu13124251.
 - [22] SPINAS E, SAGGINI A, KRITAS S K, *et al.* Crosstalk between vitamin b and immunity. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2015, 29(2): 283–288.
 - [23] DOMINGUEZ-ANDRES J, JOOSTEN L A, NETEA M G. Induction of innate immune memory: the role of cellular metabolism. *Curr Opin Immunol*, 2019, 56: 10–16. doi: 10.1016/j.coi.2018.09.001.
 - [24] BUCK M D, SOWELL R T, KAECH S M, *et al.* Metabolic instruction of immunity. *Cell*, 2017, 169(4): 570–586. doi: 10.1016/j.cell.2017.04.004.
 - [25] SMITH T J, JOHNSON C R, KOSHY R, *et al.* Thiamine deficiency disorders: a clinical perspective. *Ann N Y Acad Sci*, 2021, 1498(1): 9–28. doi: 10.1111/nyas.14536.
 - [26] PETERSON C T, RODIONOV D A, OSTERMAN A L, *et al.* B vitamins and their role in immune regulation and cancer. *Nutrients*, 2020, 12(11): 3380. doi: 10.3390/nu12113380.
 - [27] SUWANNASOM N, KAO I, PRUSS A, *et al.* Riboflavin: the health benefits of a forgotten natural vitamin. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 950. doi: 10.3390/ijms21030950.
 - [28] GRAFF E C, FANG H, WANDERS D, *et al.* The absence of adiponectin alters niacin's effects on adipose tissue inflammation in mice. *Nutrients*, 2020, 12(8): 2427. doi: 10.3390/nu12082427.
 - [29] MCREYNOLDS M R, CHELLAPPA K, CHILES E, *et al.* NAD(+) flux is maintained in aged mice despite lower tissue concentrations. *Cell Syst*, 2021, 12(12): 1160–1172. doi: 10.1016/j.cels.2021.09.001.
 - [30] WAKADE C, GIRI B, MALIK A, *et al.* Niacin modulates macrophage polarization in Parkinson's disease. *J Neuroimmunol*, 2018, 320: 76–79. doi: 10.1016/j.jneuroim.2018.05.002.
 - [31] CHINI C, PECLAT T R, WARNER G M, *et al.* CD38 ecto-enzyme in immune cells is induced during aging and regulates NAD(+) and NMN levels. *Nat Metab*, 2020, 2(11): 1284–1304. doi: 10.1038/s42255-020-00298-z.
 - [32] BARTUCCI R, SALVATI A, OLINGA P, *et al.* Vanin 1: its physiological function and role in diseases. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(16): 3891. doi: 10.3390/ijms20163891.
 - [33] BOURGIN M, KEPP O, KROEMER G. Immunostimulatory effects of vitamin B5 improve anticancer immunotherapy. *Oncoimmunology*, 2022, 11(1): 2031500. doi: 10.1080/2162402X.2022.2031500.
 - [34] MASCOLO E, VERNI F. Vitamin B6 and diabetes: relationship and molecular mechanisms. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10): 3669. doi: 10.3390/ijms21103669.
 - [35] UELAND P M, MCCANN A, MIDTTUN O, *et al.* Inflammation, vitamin B6 and related pathways. *Mol Aspects Med*, 2017, 53: 10–27. doi: 10.1016/j.mam.2016.08.001.
 - [36] BIRD R P. The emerging role of vitamin B6 in inflammation and carcinogenesis. *Adv Food Nutr Res*, 2018, 83: 151–194. doi: 10.1016/bs.afnr.2017.11.004.
 - [37] HARTMEIER P R, KOSANOVICH J L, VELANKAR K Y, *et al.* Immune cells activating biotin-decorated PLGA protein carrier. *Mol Pharm*, 2022, 19(7): 2638–2650. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.2c00343.
 - [38] MAGNUSDOTTIR S, RAVCHEEV D, De CRECY-LAGARD V, *et al.* Systematic genome assessment of B-vitamin biosynthesis suggests co-operation among gut microbes. *Front Genet*, 2015, 6: 148. doi: 10.3389/fgene.2015.00148.
 - [39] NAWAZ F Z, KIPREOS E T. Emerging roles for folate receptor FOLR1 in signaling and cancer. *Trends Endocrinol Metab*, 2022, 33(3): 159–174. doi: 10.1016/j.tem.2021.12.003.
 - [40] De CANDIA P, MATARESE G. The folate way to T cell fate. *Immunity*, 2022, 55(1): 1–3. doi: 10.1016/j.immuni.2021.12.009.
 - [41] BATISTA K S, CINTRA V M, LUCENA P, *et al.* The role of vitamin B12 in viral infections: a comprehensive review of its relationship with the muscle-gut-brain axis and implications for SARS-CoV-2 infection. *Nutr Rev*, 2022, 80(3): 561–578. doi: 10.1093/nutrit/nuab092.
 - [42] DOSEDEL M, JIRKOVSKY E, MACAKOVA K, *et al.* Vitamin C-sources, physiological role, kinetics, deficiency, use, toxicity, and determination. *Nutrients*, 2021, 13(2): 615. doi: 10.3390/nu13020615.
 - [43] BOZONET S M, CARR A C. The role of physiological vitamin C concentrations on key functions of neutrophils isolated from healthy individuals. *Nutrients*, 2019, 11(6): 1363. doi: 10.3390/nu11061363.
 - [44] Van GORKOM G, KLEIN W R, Van ELSEN C, *et al.* Influence of

- vitamin C on lymphocytes: an overview. *Antioxidants* (Basel), 2018, 7(3): 41. doi: 10.3390/antiox7030041.
- [45] YOUNG J I, ZUCHNER S, WANG G. Regulation of the epigenome by vitamin C. *Annu Rev Nutr*, 2015, 35: 545–564. doi: 10.1146/annurev-nutr-071714-034228.
- [46] MAGRI A, GERMANO G, LORENZATO A, *et al.* High-dose vitamin C enhances cancer immunotherapy. *Sci Transl Med*, 2020, 12(532): eaay8707. doi: 10.1126/scitranslmed.aay8707.
- [47] HIRST E L. Ascorbic acid as the antiscorbutic factor. *Biochem J*, 1933, 27(4): 1271–1278. doi: 10.1042/bj0271271.
- [48] GOMEZ E, QUIDEL S, BRAVO-SOTO G, *et al.* Does vitamin C prevent the common cold? *Medwave*, 2018, 18(4): e7235. doi: 10.5867/medwave.2018.04.7236.
- [49] KIM T K, LIM H R, BYUN J S. Vitamin C supplementation reduces the odds of developing a common cold in Republic of Korea Army recruits: randomised controlled trial. *BMJ Mil Health*, 2022, 168(2): 117–123. doi: 10.1136/bmjilitary-2019-001384.
- [50] RIGHI N C, SCHUCH F B, De NARDI A T, *et al.* Effects of vitamin C on oxidative stress, inflammation, muscle soreness, and strength following acute exercise: meta-analyses of randomized clinical trials. *Eur J Nutr*, 2020, 59(7): 2827–2839. doi: 10.1007/s00394-020-02215-2.
- [51] BILEZIKIAN J P, BIKLE D, HEWISON M, *et al.* Mechanisms in endocrinology: vitamin D and COVID-19. *Eur J Endocrinol*, 2020, 183(5): R133–R147. doi: 10.1530/EJE-20-0665.
- [52] MCELVANEY O J, MCEVOY N L, MCELVANEY O F, *et al.* Characterization of the inflammatory response to Severe COVID-19 illness. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202(6): 812–821. doi: 10.1164/rccm.202005-1583OC.
- [53] JIANG S, ZHANG H, LI X, *et al.* Vitamin D/VDR attenuate cisplatin-induced AKI by down-regulating NLRP3/Caspase-1/GSDMD pyroptosis pathway. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2021, 206: 105789. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105789.
- [54] DALIA A M, LOH T C, SAZILI A Q, *et al.* Effects of vitamin E, inorganic selenium, bacterial organic selenium, and their combinations on immunity response in broiler chickens. *BMC Vet Res*, 2018, 14(1): 249. doi: 10.1186/s12917-018-1578-x.
- [55] LEE G Y, HAN S N. The role of vitamin E in immunity. *Nutrients*, 2018, 10(11): 1614. doi: 10.3390/nu10111614.
- [56] ABDALA-VALENCIA H, BERDNIKOVS S, SOVEG F W, *et al.* Alpha-tocopherol supplementation of allergic female mice inhibits development of CD11c+CD11b+ dendritic cells in utero and allergic inflammation in neonates. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 307(6): L482–L496. doi: 10.1152/ajplung.00132.2014.
- [57] HEMILA H. Vitamin E administration may decrease the incidence of pneumonia in elderly males. *Clin Interv Aging*, 2016, 11: 1379–1385. doi: 10.2147/CIA.S114515.
- [58] 郭正红, 李合云, 陈启斌, 等. 血清维生素A、E水平及细胞免疫指标与儿童反复呼吸道感染相关性研究. *河北医药*, 2021, 43(24): 3762–3765. doi: 10.3969/j.issn.1002-7386.2021.24.020.

(2022-08-14收稿, 2022-12-31修回)

编辑 余琳

