

孕妇维生素D缺乏与婴儿湿疹的关系

王欣雨¹, 邱坤¹, 丁雅洁², 贾丽红²

(中国医科大学公共卫生学院 1. 预防医学专业; 2. 儿少卫生与妇幼保健学教研室, 沈阳 110122)

摘要 维生素D (VD) 是与人体骨骼健康和钙磷代谢密切相关的脂溶性维生素。人体VD缺乏已经成为全球性公共卫生问题, 尤其是孕妇VD缺乏, 不仅影响母体健康, 还影响胎儿的生长发育和婴儿对未来多种疾病的易感性。近年来研究显示, 充足的脐带血VD水平与1岁以下婴儿湿疹发病率降低相关。随着婴儿湿疹发病率的逐年升高, VD营养状况与湿疹的关系受到关注。目前, 孕妇VD水平与婴儿湿疹关系的流行病学研究较少, 且结果不一致。本文总结和分析了孕妇VD水平与婴儿湿疹的关系, 为进一步探寻VD营养状况在婴儿湿疹发病中的作用、采取针对性防治措施提供理论依据。

关键词 维生素D; 孕妇; 婴儿; 湿疹

中图分类号 R173 文献标志码 A 文章编号 0258-4646(2024)09-0853-05

网络出版地址 <https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20240909.1726.020>

DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2024.09.014

Association of maternal vitamin D deficiency and infantile eczema

WANG Xinyu¹, QIU Kun¹, DING Yajie², JIA Lihong²

(1. Preventive Medicine, School of Public Health, China Medical University, Shenyang 110122, China; 2. Department of Child and Adolescent Health, School of Public Health, China Medical University, Shenyang 110122, China)

Abstract Vitamin D (VD) is a fat-soluble vitamin closely related to bone health and calcium and phosphorus metabolism. VD deficiency in humans has become a global public health problem, especially in pregnant women as it affects maternal health and fetal growth, development, and susceptibility to many diseases. Recent studies have shown that adequate cord blood VD levels are associated with a reduced incidence of eczema in infants aged < 1 year. With the increasing annual incidence of eczema in infants, its association with VD nutritional status has begun to receive attention. However, few epidemiological studies have investigated the association between VD levels during pregnancy and infantile eczema, and the results have been inconsistent. Therefore, this study reviews the association between VD nutritional status during pregnancy and infantile eczema, which may provide a theoretical basis for further exploring the role of VD nutritional status in the development of infantile eczema and taking targeted preventive and curative measures.

Keywords vitamin D; pregnant women; infant; eczema

近年来, 维生素D (vitamin D, VD) 与过敏性疾病发病的潜在联系受到越来越多的关注。孕妇VD缺乏可能与婴儿湿疹的发病相关, 但目前相关研究较少, 结果仍有争议。VD是一种与人体骨骼健康和钙磷代谢密切相关的脂溶性维生素, 其缺乏可引起多种疾病。不同人群的VD缺乏程度不同, 其中孕妇是高危人群。由于孕妇激素水平和代谢状况的改变, 以及胎儿骨骼生长和钙的需求, 孕妇对VD的需求量

增加4~5倍, 因此VD缺乏的发生率明显升高。目前, 孕妇VD缺乏已经成为全球性公共卫生问题^[1-4]。

在怀孕期间, 胎儿的VD水平由母亲的VD水平和25-羟维生素D [25-hydroxy vitamin D, 25 (OH) D] 穿过胎盘的能力决定。研究^[2,5]表明, 孕妇VD水平与新生儿脐带血VD水平呈正相关, 这表明孕妇VD缺乏将导致胎儿和婴儿早期VD缺乏的危险性增加。研究^[6-7]提示, VD和过敏性疾病发展间可能存在着潜在联系。然而, 关于二者的关系, 流行病学研究与临床研究的结论不一致。因此, 本文总结和分析了孕妇VD水平与婴儿湿疹发病的关系, 为进一步探寻VD营养状况在婴儿湿疹发病中的作用、采取针对性防治措施提供理论依据。

基金项目: 国家自然科学基金 (82073575); 中国医科大学大学生创新创业训练计划 (S202310159049)

作者简介: 王欣雨 (2001-), 女, 本科在读。

通信作者: 贾丽红, E-mail: lhjia@cmu.edu.cn

收稿日期: 2023-11-28

网络出版时间: 2024-09-10 15:08:57

1 VD概述

1.1 VD来源与代谢

VD是人体必需的一种脂溶性维生素,具有多种生物学功能。VD主要包括2种形式:VD₂(麦角钙化醇)和VD₃(胆钙化醇)。人体VD来源主要有内源性¹与外源性²个途径。皮肤通过光照合成是人类内源性VD的主要来源,约占循环血总VD的90%。人体表皮和真皮中的7-脱氢胆固醇经皮肤暴露于波长290~315 nm的紫外线B后,转变为VD₃前体,再通过皮肤的热转换异构化形成VD₃。外源性VD主要从食物中获得,如鱼、鸡蛋和动物内脏等动物性食物,以及强化食品(配方奶粉、牛奶)和含VD的补充剂,动物性食物以VD₃为主,植物性食物以VD₂为主。

VD进入体内后,需要进一步代谢活化才能具有生物活性。经口摄入的VD在小肠与脂肪一起被吸收,大部分与乳糜微粒结合,经淋巴系统入血。在血液中,部分维生素与VD结合蛋白结合,并转运至肝脏。由皮肤形成的VD₃,也与血浆VD结合蛋白结合后转运至肝脏。VD在肝脏中由25-羟化酶催化生成25(OH)D₃并分泌入血,由VD结合蛋白携载运输至肾脏,在25(OH)D₃-1-羟化酶和25(OH)D₃-24-羟化酶的催化下进一步被氧化成1,25(OH)₂D₃。1,25(OH)₂D₃是VD的活性形式,可作用于小肠、肾、骨等靶器官,参与维持细胞内外钙浓度以及钙磷代谢的调节。25(OH)D₃的半衰期较长,一般为2~3周。因此,血清25(OH)D₃是反映VD状态的最佳指标。

1.2 孕妇VD缺乏的流行病学

VD缺乏已成为全人类共同面对的公共卫生问题,由于个体差异,不同人群存在不同程度的VD缺乏,孕妇更容易出现VD缺乏。由于检测方法、种族、地理位置和界定VD缺乏的标准等不同,世界各地报道的孕妇VD缺乏率不同。俄罗斯的一项观察性、多中心、横断面调查^[1]结果显示,1 198名孕妇中VD缺乏[25(OH)D<20 ng/mL]率为46.66%。挪威的一项研究^[8]发现,孕妇VD缺乏率在南亚为84%,中东为79%,撒哈拉以南为75%,东亚(VD缺乏率为43%)和西欧(VD缺乏率为20%)地区孕妇的VD水平高于其他地区。荷兰的一项多种族孕妇及其婴儿队列研究^[9]检测了7 256名孕20周孕妇的血清和5 023名新生儿脐带血中25(OH)D浓度,结果显示,26%的孕妇

和46%的新生儿存在VD缺乏[25(OH)D<10 ng/mL]。在中国,孕妇VD缺乏也广泛存在。上海的一项横断面研究^[10]发现,孕妇VD缺乏率高达72.5%。深圳的一项横断面研究^[11]显示,27 166名孕妇中34.3%VD缺乏[25(OH)D<20 ng/mL]。北京的一项调查^[12]结果显示,15 724名孕妇中VD缺乏率为30.9%。

目前,全球范围内VD缺乏的定义尚未统一,中国2020年发布了《人群VD缺乏筛查方法(WS/T 677-2020)》,其判定标准为血清(或血浆)25(OH)D≥20 ng/mL为VD正常,12~<20 ng/mL为VD不足,<12 ng/mL为VD缺乏。

2 婴儿湿疹

湿疹也称为特应性皮炎和特应性湿疹,是最常见的炎症性疾病之一,是由多种内、外因素引起的真皮浅层和表皮炎症。虽然成人也会出现湿疹,但儿童湿疹患病率明显高于成人^[13],尤其是3~6月龄的婴儿是湿疹的高发人群。婴儿湿疹是一种皮肤过敏症,通常是特异性疾病的首要表现^[14]。这种疾病的自然史通常在出生后第1年表现为湿疹,后续可能会发展为过敏性鼻炎和哮喘。因此,婴儿湿疹不仅影响现阶段的身心健康,也是成人期发生过敏性疾病的危险因素,会对儿童生长和发育造成不良的影响,并增加家庭和社会的经济负担。

2.1 婴儿湿疹的流行病学

在高收入国家,湿疹约影响20%的儿童和10%的成年人。最近在18个国家进行的全球调查结果显示,根据国际儿童哮喘和过敏研究诊断标准,全球总人口湿疹患病率为13.5%(以色列)~41.9%(意大利);1岁婴儿湿疹患病率为16.8%~42.2%;6~12岁以下儿童湿疹患病率为11.6%~41.9%;青少年湿疹患病率为12.0%~49.6%,且15%的人群患有严重湿疹^[13]。尽管湿疹的患病率在许多发达国家已经稳定,但在发展中国家仍呈升高趋势。在过去10年里,我国儿童湿疹的发病率呈逐年上升^[15]且低龄化的趋势,出生后6个月内湿疹累计发病率高达51.9%^[15-16]。有研究^[17]对沈阳市儿童湿疹的发病情况进行调查,发现沈阳市0~5岁儿童湿疹检出率为57.9%,女童明显高于男童,0~3月龄是婴儿湿疹高发时期。因此,阐明湿疹的高发原因和发病机制,对采取针对性防治措施以减少儿童湿疹发病具有重要的现实意义。

2.2 婴儿湿疹的临床表现和病因

湿疹发病过程分为3期,包括急性发作期、亚急性期和慢性期。急性发作期起病急,初起时为散发或聚集的小红丘疹或红斑,逐渐增多,并可见小水疱、黄白色鳞屑和痂皮,可有渗出、糜烂和继发感染。亚急性期症状减轻。慢性期反复发作,色素沉着,此时若治疗不当或有一定诱因,将急性复发。皮损程度分为3型,包括脂溢型、渗出型和干燥型。脂溢型多见于1~3个月婴儿,一般在6个月后改善饮食时可以自愈。渗出型多见于3~6个月肥胖婴儿。干燥型多见于6~12个月婴儿,往往合并不同程度的营养不良。在婴儿中,该病通常表现为伸肌表面、脸颊或头皮上的瘙痒、红色、鳞片状和结痂状病变。婴儿湿疹病因较复杂,其发病与多种内外因素有关。常见的诱因包括各种环境刺激,如高温、出汗、焦虑、沮丧和感染。在儿童和青少年(2~16岁)期,湿疹是慢性和复发性皮炎,常见于颈部、手部、肘窝、小腿伸侧等部位,伴有皮肤干燥。

湿疹的发病机制目前尚不清楚,遗传和环境因素相互作用,影响疾病的发生和进展。其中,遗传因素主要影响皮肤的屏障功能和免疫平衡,父母具有过敏史是目前较为公认的婴儿湿疹的高危因素。此外,空气湿度、气候变化、生活方式、地理位置等环境因素也在湿疹的发展过程中起重要作用。在湿度高、温度高和紫外线暴露较多的地区,湿疹的患病率较低。在免疫平衡方面,辅助性T细胞1(T helper 1 cell, Th1)和2(T helper 2 cell, Th2)平衡失调与湿疹的发病密切相关。以Th2细胞为代表的体液免疫增强,会抑制以Th1细胞为代表的细胞免疫。同时, Th2细胞表达增加会促进机体产生更多的免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE),导致湿疹发病。调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)已被确定为预防过敏反应发生的关键因子,它可以抑制Th2细胞分化,抑制IgE产生,从而防止湿疹发病。最近,越来越多的研究聚焦于VD对Treg细胞的调控作用,但目前研究结果并不明确,且存在争议^[18-19]。

3 孕妇VD缺乏与婴儿湿疹

3.1 孕妇VD与婴儿湿疹的流行病学研究

VD缺乏对骨骼健康的影响众所周知,然而VD营养状况对健康的其他影响已经成为医学领域高

度关注的问题,包括过敏和免疫学。VD与过敏性疾病的发展存在潜在联系^[6-7]。近年来研究^[20]发现,婴儿湿疹发病率升高,低水平脐血VD是婴儿发生湿疹的危险因素。在怀孕期间,胎儿的VD水平由孕妇的VD营养状况和25(OH)D穿过胎盘的能力决定。研究^[5]表明,孕妇VD含量与新生儿脐带血VD含量存在相关关系。因此,孕妇VD水平与婴儿湿疹的关系越来越受到关注。目前,孕妇VD水平与婴儿湿疹关系的研究结果并不一致。德国的一项前瞻性母子队列研究^[21]发现,孕妇VD水平低,会增加婴儿湿疹的发病风险。我国苏州大学开展的一项观察性研究^[22]发现,孕妇VD缺乏[25(OH)D<20 ng/mL]会增加6月龄婴儿湿疹的发病风险。一项包含2 172对母子的前瞻性队列的系统综述^[23]结果显示,孕妇VD缺乏与儿童湿疹相关。另一方面,美国一项包含596对母子的前瞻性队列研究^[24]发现,孕期25(OH)D>75 nmol/L时,会增加9月龄婴儿湿疹的发病风险。此外,国外有研究^[25-26]报道,孕妇VD摄入与儿童过敏或湿疹无关。关于孕妇VD缺乏对新生儿免疫状态和婴儿湿疹发病风险的影响,一直存在争议,需要进行进一步的研究。

3.2 VD缺乏导致婴儿湿疹的可能机制

婴儿湿疹的发病机制涉及免疫系统和皮肤屏障功能失调,VD对二者有调节作用。人体VD主要来源于皮肤的角质细胞,这些细胞不仅具有活化VD的作用,还能促进VD受体基因的表达,使它们能够对其产生的1,25(OH)₂D做出反应。因此,皮肤的许多功能都受1,25(OH)₂D及其受体的调节,这些功能包括抑制增殖,刺激分化,形成渗透性屏障,促进先天免疫和促进毛囊周期。

VD对适应性和先天性免疫系统具有广泛的调节作用。25(OH)D转化为其活性形式1,25(OH)₂D可以发生在具有1 α 羟化酶的免疫系统细胞内,如树突状细胞、巨噬细胞、T细胞和B细胞等。VD对树突状细胞的作用包括增加白细胞介素(interleukin, IL)-10的产生,减少肿瘤坏死因子- α 、 γ 干扰素和IL-12的释放。在VD的刺激下,树突状细胞获得特殊的免疫调节作用和致耐受性^[27]。VD对单核细胞的影响包括下调几种促炎细胞因子的表达和产生,包括肿瘤坏死因子- α 、IL-6和IL-8^[28-30]。

VD可以影响淋巴细胞,尤其是Treg细胞。VD

缺乏会使Treg细胞的标志分子叉状头转录因子3表达下调,而使调控IL-17的转录因子维A酸相关孤儿受体 γ t表达上调,引起CD4⁺T淋巴细胞向辅助性T细胞17(T helper 17 cell, Th17)分化,促进炎症的发生。Treg细胞已被确定为预防变态反应发生的关键因子。动物研究^[31]发现,母体VD缺乏可降低子代血清25(OH)D水平,并通过降低Treg细胞反应,诱导后代过敏性气道炎症的发生。一项观察性研究^[18]发现,孕妇VD水平与孕妇体内Treg/Th17比例呈正相关,即VD缺乏会导致Treg细胞数量减少。另一方面,德国的一项母子队列研究^[21]发现,孕妇VD水平与脐带血VD水平呈正相关,且脐带血25(OH)D₃水平与Treg细胞数量呈负相关,但未发现孕妇VD水平与Treg细胞数量相关。然而,只有有限的证据表明孕妇VD缺乏对婴儿的Treg细胞有影响,但其机制并不清楚。最近的研究^[32-33]发现,VD抑制PI3K/AKT信号通路。VD通过PI3K/AKT信号通路,抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR),增强脂质氧化,干扰T细胞分化和效应功能^[34],mTOR信号增强会抑制Treg细胞的比值^[35]。因此,孕妇VD缺乏可能通过影响PI3K/AKT/mTOR信号通路,抑制Treg细胞的产生,从而导致婴儿湿疹发病。

3.3 VD补充与婴儿湿疹

孕妇VD水平与婴儿湿疹关联的观察性研究结果并不一致。因此,近年来有研究对孕妇VD摄入与婴儿湿疹的关系进行随机对照试验。日本的一项研究^[36]发现,孕期日常饮食中VD摄入量 $\geq 4.309 \mu\text{g}/\text{d}$,可使其后代在16~24月龄时的湿疹发病风险显著下降。英国的一项干预试验^[37]调查了子宫内VD暴露对后代过敏性疾病发生风险的影响,将180例孕27周的孕妇随机分为每日补充800 IU VD直至分娩组、单次口服大剂量200 000 IU VD组和未补充VD组(对照组),发现孕妇补充VD与湿疹发病风险无关。以上研究提示,孕妇补充VD对婴儿湿疹发病的影响并不一致。

4 展望

综上所述,孕妇VD缺乏已经成为全球性公共卫生问题,VD缺乏不仅会影响孕妇的身体健康,同时会影响后代的健康。关于孕妇VD不足是否与婴儿湿疹发生有关,目前研究报道较少,且结果存在争议,

同时相关机制尚不清楚,需进行进一步的研究。因此,深入研究婴儿湿疹发生的原因和机制,采取针对性预防措施,对指导孕妇改善VD水平、保障婴儿健康成长具有重要指导意义。

参考文献:

- [1] PLATONOVA NM, RYBAKOVA AA, NIKANKINA LV, et al. Vitamin D and pregnancy: current state of the problem in the central regions of the Russian Federation [J]. *Probl Endokrinol (Mosk)*, 2020, 66(6): 81-87. DOI: 10.14341/probl12693.
- [2] VAN DER PLIGT P, WILLCOX J, SZYMLEK-GAY EA, et al. Associations of maternal vitamin D deficiency with pregnancy and neonatal complications in developing countries: a systematic review [J]. *Nutrients*, 2018, 10(5): 640. DOI: 10.3390/nu10050640.
- [3] KIELY ME, ZHANG JY, KINSELLA M, et al. Vitamin D status is associated with uteroplacental dysfunction indicated by pre-eclampsia and small-for-gestational-age birth in a large prospective pregnancy cohort in Ireland with low vitamin D status [J]. *Am J Clin Nutr*, 2016, 104(2): 354-361. DOI: 10.3945/ajcn.116.130419.
- [4] CHOI R, KIM S, YOO H, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant Korean women: the first trimester and the winter season as risk factors for vitamin D deficiency [J]. *Nutrients*, 2015, 7(5): 3427-3448. DOI: 10.3390/nu7053427.
- [5] RABBANI S, AFAQ S, FAZID S, et al. Correlation between maternal and neonatal blood vitamin D level: study from Pakistan [J]. *Matern Child Nutr*, 2021, 17(1): e13028. DOI: 10.1111/men.13028.
- [6] NG JC, YEW YW. Effect of vitamin D serum levels and supplementation on atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2022, 23(3): 267-275. DOI: 10.1007/s40257-022-00677-0.
- [7] LOMBARDI C, PASSALACQUA G, ITALIAN VITAMIN D ALLERGY GROUP. Vitamin D levels and allergic diseases. An Italian cross-sectional multicenter survey [J]. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2017, 49(2): 75-79.
- [8] EGGEMOEN ÅR, FALK RS, KNUTSEN KV, et al. Vitamin D deficiency and supplementation in pregnancy in a multiethnic population-based cohort [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2016, 16: 7. DOI: 10.1186/s12884-016-0796-0.
- [9] VINKHUYZEN AAE, EYLES DW, BURNE TH, et al. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency based on maternal mid-gestation and neonatal cord bloods: the Generation R Study [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2016, 164: 161-167. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2015.09.018.
- [10] YANG C, JING W, GE S, et al. Vitamin D status and vitamin D deficiency risk factors among pregnancy of Shanghai in China [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2021, 21(1): 431. DOI: 10.1186/s12884-021-03889-0.
- [11] ZHAO L, CHEN R, NONG B, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in Shenzhen pregnant women [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022, 35(25): 6278-6285. DOI: 10.1080/14767058.2021.1910667.
- [12] LIU Z, MENG T, LIU J, et al. The individual and joint effects of maternal 25(OH)D deficiency and gestational diabetes on infant birth size [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2020, 30(12): 2398-2405. DOI: 10.1016/j.numecd.2020.07.046.
- [13] SILVERBERG JI, BARBAROT S, GADKARI A, et al. Atopic der-

- matitis in the pediatric population: a cross-sectional, international epidemiologic study [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2021, 126 (4): 417-428.e2. DOI: 10.1016/j.anai.2020.12.020.
- [14] DING YJ, LI XN, XIAO Z, et al. Low vitamin D during pregnancy is associated with infantile eczema by up-regulation of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway and affecting FOXP3 expression: a bidirectional cohort study [J]. *J Nutr Biochem*, 2024, 124: 109516. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2023.109516.
- [15] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组, 特异性皮炎协作研究中心. 中国特异性皮炎诊疗指南(2020版)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2020, 53(2): 81-88. DOI: 10.35541/cjd.20191000.
- [16] ZENG J, WU W, TANG N, et al. Maternal dietary protein patterns during pregnancy and the risk of infant eczema: a cohort study [J]. *Front Nutr*, 2021, 8: 608972. DOI: 10.3389/fnut.2021.608972.
- [17] 郭鑫, 张玲, 张洪远, 等. 沈阳市某幼儿园0~5岁儿童湿疹及相关因素的回溯性调查[J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28(35): 5863-5865. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2013.35.46.
- [18] JI J, ZHAI H, ZHOU H, et al. The role and mechanism of vitamin D-mediated regulation of Treg/Th17 balance in recurrent pregnancy loss [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2019, 81(6): e13112. DOI: 10.1111/aji.13112.
- [19] FAKHOURY HMA, KVIETYS PR, ALKATTAN W, et al. Vitamin D and intestinal homeostasis: barrier, microbiota, and immune modulation [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2020, 200: 105663. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2020.105663.
- [20] 唐学武, 王文革. 脐血维生素D与婴儿早期湿疹的相关性研究[J]. *空军医学杂志*, 2021, 37(1): 59-62. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3402.2021.01.017.
- [21] WEISSE K, WINKLER S, HIRCHE F, et al. Maternal and newborn vitamin D status and its impact on food allergy development in the German LINA cohort study [J]. *Allergy*, 2013, 68(2): 220-228. DOI: 10.1111/all.12081.
- [22] 黄金美. 孕晚期维生素D水平和相关影响因素及其与婴儿湿疹的关系[D]. 苏州: 苏州大学, 2014.
- [23] WEI Z, ZHANG J, YU X. Maternal vitamin D status and childhood asthma, wheeze, and eczema: a systematic review and meta-analysis [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2016, 27(6): 612-619. DOI: 10.1111/pai.12593.
- [24] GALE CR, ROBINSON SM, HARVEY NC, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2008, 62(1): 68-77. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602680.
- [25] WOON FC, CHIN YS, ISMAIL IH, et al. Maternal vitamin D levels during late pregnancy and risk of allergic diseases and sensitization during the first year of life—a birth cohort study [J]. *Nutrients*, 2020, 12(8): 2418. DOI: 10.3390/nu12082418.
- [26] LOO EXL, THAM EH, PHANG KW, et al. Associations between maternal vitamin D levels during pregnancy and allergic outcomes in the offspring in the first 5 years of life [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2019, 30(1): 117-122. DOI: 10.1111/pai.12995.
- [27] HENNESSY Á, HOURIHANE JO, MALVISI L, et al. Antenatal vitamin D exposure and childhood eczema, food allergy, asthma and allergic rhinitis at 2 and 5 years of age in the atopic disease-specific Cork BASELINE Birth Cohort Study [J]. *Allergy*, 2018, 73(11): 2182-2191. DOI: 10.1111/all.13590.
- [28] BOYLE VT, THORSTENSEN EB, THOMPSON JMD, et al. The relationship between maternal 25-hydroxyvitamin D status in pregnancy and childhood adiposity and allergy: an observational study [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2017, 41(12): 1755-1760. DOI: 10.1038/ijo.2017.182.
- [29] BARRAGAN M, GOOD M, KOLLS JK. Regulation of dendritic cell function by vitamin D [J]. *Nutrients*, 2015, 7(9): 8127-8151. DOI: 10.3390/nu7095383.
- [30] NEVE A, CORRADO A, CANTATORE FP. Immunomodulatory effects of vitamin D in peripheral blood monocyte-derived macrophages from patients with rheumatoid arthritis [J]. *Clin Exp Med*, 2014, 14(3): 275-283. DOI: 10.1007/s10238-013-0249-2.
- [31] HUANG F, JU YH, WANG HB, et al. Maternal vitamin D deficiency impairs Treg and Breg responses in offspring mice and deteriorates allergic airway inflammation [J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2020, 16: 89. DOI: 10.1186/s13223-020-00487-1.
- [32] ZHAO JW, PING JD, WANG YF, et al. Vitamin D suppress the production of vascular endothelial growth factor in mast cell by inhibiting PI3K/Akt/p38 MAPK/HIF-1 α pathway in chronic spontaneous urticaria [J]. *Clin Immunol*, 2020, 215: 108444. DOI: 10.1016/j.jclim.2020.108444.
- [33] SONGYANG Y, SONG T, SHI Z, et al. Effect of vitamin D on malignant behavior of non-small cell lung cancer cells [J]. *Gene*, 2021, 768: 145309. DOI: 10.1016/j.gene.2020.145309.
- [34] DUAN W, DING Y, YU X, et al. Metformin mitigates autoimmune insulinitis by inhibiting Th1 and Th17 responses while promoting Treg production [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(4): 2393-2402.
- [35] LIU J, GUO Z, ZHANG Y, et al. LCK inhibitor attenuates atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice via regulating T cell differentiation and reverse cholesterol transport [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 139: 87-97. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2020.01.003.
- [36] MIYAKE Y, SASAKI S, TANAKA K, et al. Dairy food, calcium and vitamin D intake in pregnancy, and wheeze and eczema in infants [J]. *Eur Respir J*, 2010, 35(6): 1228-1234. DOI: 10.1183/09031936.00100609.
- [37] GOLDRING ST, GRIFFITHS CJ, MARTINEAU AR, et al. Prenatal vitamin d supplementation and child respiratory health: a randomised controlled trial [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e66627. DOI: 10.1371/journal.pone.0066627.

(编辑 陈 姜)