

老年脓毒症患者不同维生素 D3 水平与免疫炎症指标相关性分析

李从信¹⁾, 岳海东²⁾, 朱鹏熹²⁾, 黄光仙²⁾, 沐领捷²⁾, 彭亚男²⁾, 王怡洁²⁾, 杨洋²⁾

(1)昆明医科大学第一附属医院重症医学科; 2)老年重症医学科, 云南昆明 650032)

[摘要] **目的** 探讨老年脓毒症患者血清维生素 D(vitamin D, VD)水平差异与免疫炎症指标的相关性。**方法** 收集 2020 年 1 月至 2022 年 12 月昆医大附一院 ICU 老年脓毒症患者 103 例(65~99 岁), 按照 VD3 缺乏诊断标准分为两组: VD3 缺乏组($n = 32$ 例), VD3 严重缺乏组($n = 71$)。通过比较入院时血清 25-(OH)-D3(VD3), 免疫功能相关指标(血常规、感染相关蛋白、12 项细胞因子联合检测、淋巴细胞及亚群绝对计数分析、感染相关免疫细胞、免疫球蛋白及补体定量测定)、病情严重程度及预后指标(APACHE-II 评分、SOFA 评分、住 ICU 时间、28 d 死亡率)的差异, 进行相关性分析。**结果** (1)老年脓毒症患者血清 VD3 水平低, VD3 缺乏组(32 例), 无 VD3 正常和不足组患者, VD3 严重缺乏患者 APACHE-II 评分、SOFA 评分及 28 d 死亡率高于 VD3 缺乏患者, 且与血清 VD3 水平均呈负相关($P < 0.001$), 而 ICU 住院时间两组间差异无统计学意义($P > 0.05$); (2)VD3 缺乏组 WBC、PCT、CRP、CD4/CD8 均低于 VD3 严重缺乏组($P < 0.05$), 而 IL-6、IL-10、CD45⁺、CD3⁺CD45⁺、CD19⁺Abs 均高于 VD3 严重缺乏组($P < 0.05$); VD3 缺乏组中 VD3 水平与 CD45⁺呈正相关($P < 0.05$), 而与 IL-6、IL-10、PCT、CRP 均呈负相关($P < 0.05$); 在 VD3 严重缺乏组中存在相关性指标较少且相关性强度不如 VD3 缺乏组。**结论** (1)老年脓毒症患者 VD3 水平普遍较低, 水平越低病情越严重, 预后越差; (2)老年脓毒症中, 与 VD3 严重缺乏患者相比, VD3 缺乏患者的炎症水平低, 而细胞免疫反应更强, 相关性更强, 提示老年脓毒症患者不同的 VD3 水平对免疫炎症反应的影响可能是不同的。

[关键词] 25-羟维生素 D3; 免疫功能; 脓毒症; 老年患者; 预后

[中图分类号] R977 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X(2025)02 - 0051 - 08

Correlation Analysis between Different Vitamin D3 Levels and Immune Inflammatory Indicators in Elderly Patients with Sepsis

LI Congxin¹⁾, YUE Haidong²⁾, ZHU Pengxi²⁾, HUANG Guangxian²⁾, MU Lingjie²⁾,

PENG Yanan²⁾, WANG Yijie²⁾, YANG Yang²⁾

(1) Department of Intensive Care Medicine; 2) Department of Geriatric Intensive Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] **Objective** To explore the correlation between serum vitamin D (VD3) level differences and immune inflammatory markers in elderly sepsis patients. **Methods** A total of 103 elderly patients with sepsis (aged 65-99 years) in the ICU of the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University from January 2020 to December 2022 were collected and divided into two groups according to the diagnostic criteria for VD3 deficiency: VD3 deficiency group ($n = 32$) and VD3 severe deficiency group ($n = 71$). Correlation analysis was conducted by comparing the differences in serum 25-(OH)-D3 (VD3) levels, immune function-related indicators upon

[收稿日期] 2024 - 05 - 26

[基金项目] 国家自然科学基金(82460370, 81960109); 云南省急诊创伤性疾病预防临床医学中心项目; 云南省老年疾病临床医学研究中心-老年共病诊疗及临床转化研究项目(202102AA310069); 云南省代谢相关性脂肪肝病研究创新团队(202305AS350019)

[作者简介] 李从信(1997~), 男, 云南玉溪人, 医学硕士, 住院医师, 主要从事重症消化系统疾病及多器官功能保护临床工作。

[通信作者] 王怡洁, E-mail: 81543505@qq.com

admission (blood routine, infection-related proteins, combined detection of 12 cytokines, absolute count analysis of lymphocytes and subgroups, quantitative determination of infection-related immune cells, immunoglobulin, and complement), illness severity, and prognostic indicators (APACHE-II score, SOFA score, duration of ICU stay, and 28-day mortality rate). **Result** (1) Serum VD3 levels were lower in elderly patients with sepsis. No patient was in the VD3 normal or insufficient group. Patients with severe VD3 deficiency had higher APACHE-II scores, SOFA scores, and 28-day mortality rates than those with VD3 deficiency, and these scores were negatively correlated with serum VD3 levels ($P < 0.001$), while the difference in ICU stay duration between the two groups was not statistically significant ($P > 0.05$); (2) WBC, PCT, CRP, and CD4/CD8 in the VD3 deficiency group were all lower than those in the VD3 severe deficiency group ($P < 0.05$), while IL-6, IL-10, CD45⁺, CD3⁺/CD45⁺, and CD19+Abs were all higher than those in the VD3 severe deficiency group ($P < 0.05$); In the VD3 deficiency group, VD3 levels were positively correlated with CD45⁺ ($P < 0.05$ for all), while negatively correlated with IL-6, IL-10, PCT, and CRP ($P < 0.05$ for all); In the VD3 severe deficiency group, there were fewer correlation indicators and the correlation strength was not as strong as that in the VD3 deficiency group. **Conclusion** (1) Elderly patients with sepsis generally have lower levels of VD3, with lower levels associated with more severe illness and poorer prognosis; (2) In elderly sepsis patients, compared to patients with severe VD3 deficiency, patients with VD3 deficiency have lower levels of inflammation, stronger cellular immune response, and stronger correlation, suggesting that the effects of different VD3 levels on immune inflammatory responses may vary in elderly sepsis patients.

[**Key words**] 25-hydroxyvitamin D3; Immune function; Sepsis; Elderly patients; Prognosis

脓毒症(Sepsis)是感染引起宿主反应失调导致的危及生命的器官功能障碍的一种综合征,常引起多器官功能损害导致病情持续加重,死亡率增高^[1]。老年人作为特殊群体更容易感染^[2],其本身就存在器官功能衰老,免疫细胞储备普遍不足,机体感染后更容易诱发免疫抑制,导致病情重,死亡率增加^[3],因此寻求更多的治疗手段改善老年脓毒症患者免疫功能至关重要。

免疫功能障碍是脓毒症进展及器官功能障碍的重要病理机制,严重者出现免疫抑制或麻痹^[4],而脓毒症造成免疫功能损害时间较长,即使脓毒症得以控制,免疫细胞短时间内难以恢复至正常水平,从而增加了二次感染风险,随着对维生素D的研究进一步深入,血清维生素D(vitamin D, VD)在脓毒症所致机体免疫失衡中的潜在价值逐步被发掘,VD在调节机体矿盐平衡的同时还调动全身细胞水平的各种机制发挥免疫调节作用^[5];有研究^[6]发现接受VD治疗的人群可抑制促炎细胞因子反应,单核细胞可在1,25(OH)₂-D₃诱导下进一步转化成巨噬细胞,炎性细胞因子诱导活化的巨噬细胞和单核细胞强烈表达CYP27B1,可将25(OH)D₃(下文简称VD₃)转化为活性维生素D₃(1,25(OH)₂-D₃),活化的维生素D₃不仅通过VDR-RXR信号通路增强巨噬细胞、单核细胞的抗菌活性^[2],影响树突状细胞的分化、成熟、免疫刺激而建立免疫耐受,减少CD4和CD25T

淋巴细胞分泌的IFN- γ , IL-17和IL-21和促进Ts表达Tc细胞^[7],增强免疫细胞对感染部位的趋化性^[8],在病原体的清除和维持促炎与抗炎反应动态平衡方面发挥重要作用,高水平VD有利于患者感染的控制^[9],但大部分的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究发现补充VD并不能改善患者的临床结局^[10]。

因此,本研究以老年脓毒症患者为对象,就VD水平差异与免疫炎症相关指标及预后相关性展开研究,旨在为老年脓毒症患者免疫功能改善寻找新的治疗靶点提供理论基础。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集2020年1月至2022年12月昆明医科大学第一附属医院ICU老年脓毒症患者临床资料共103例。按VD₃缺乏诊断标准^[9]:VD₃浓度介于25~50 nmol/L为VD₃缺乏组、小于25 nmol/L为VD₃严重缺乏组,分为两组。

纳入标准:(1)符合“国际脓毒症/脓毒性休克诊治指南(2020年)”诊断标准^[1];(2)入住ICU超过24 h患者。

排除标准:(1)近期使用糖皮质激素或补充维生素D患者,或3个月内服用过其他影响维生素D、钙代谢药物者;(2)妊娠妇女;(3)甲状旁腺

疾病或近期行甲状旁腺手术患者; (4)有自身免疫性疾病或免疫缺陷疾病患者; (5)入院24 h内死亡患者。本研究属于回顾性观察性研究可不进行临床研究伦理审查。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料 患者性别、年龄、ICU住院时间, 28 d死亡率, 急性生理功能与慢性健康状况评分系统 II (acute physiology and chronic health evaluation -II, APACHE-II) 评分和器官功能衰竭评分 (sequential organ failure assessment, SOFA)。

1.2.2 实验室指标 (1)入院后24 h内血清 VD3; (2)血常规: 白细胞(WBC)、中性粒细胞绝对值(NEUT)、淋巴细胞绝对值(LYMPH); (3)感染相关蛋白: C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT); (4)12项细胞因子: 白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-2(IL-2)、白介素-4(IL-4)、白介素-5(IL-5)、白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8)、白介素-10(IL-10)、白介素-17(IL-17)、白介素-12P10(IL-12P10)、干扰素- γ (IFN- γ)、干扰素- α (IFN- α)、肿瘤坏死因子(TNF- α); (5)淋巴细胞及亚群绝对值计数分析: 淋巴细胞绝对值(CD45⁺)、T淋巴细胞绝对值(CD3⁺/CD45⁺)、B淋巴细胞绝对

值(CD19⁺Abs)、辅助性T细胞绝对值(CD3⁺CD4⁺/CD45⁺)、CD4/CD8(Th/Ts); (6)感染相关免疫细胞: CD64(CD64 index)、单核细胞HLA-DR% (mHLA-DR%); (7)免疫球蛋白定量测定: IgA、IgG和IgM。

1.3 统计学分析

采用SPSS 27.0软件进行数据统计, 两独立样本符合正态分布运用 *T* 检验, 非正态分布运用秩和检验比较差异; 计数资料以 *n*(%)表示, 采用 χ^2 检验, 比较组间统计指标的差异; 符合正态分布运用 Pearson、非正态分布运用 spearman 进行 VD3 与免疫炎症指标的相关性分析, 以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料比较

根据纳入标准, 纳入103例老年脓毒症患者中 VD3 严重缺乏患者 APACHE-II 评分、SOFA 评分及 28 d 死亡率高于 VD3 缺乏患者 (*P* < 0.05), 而老年脓毒症患者性别及 ICU 住院时间差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 见表 1。

表 1 VD3 严重缺乏组和 VD3 缺乏组患者一般资料比较 [$(\bar{x} \pm s)/n$ (%)]

Tab. 1 Comparison of general information between VD3 severe deficiency group and VD3 deficiency group [$(\bar{x} \pm s)/n$ (%)]

项目	缺乏组	严重缺乏组	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
性别(男/女)	23/9(71.9/28.1)	54/17(76.1/23.9)	0.169	0.827
APACHE-II评分(分)	19.19 \pm 1.46	28.35 \pm 0.92	4.336	0.002*
SOFA评分(分)	13.41 \pm 1.97	22.39 \pm 1.36	3.147	0.014*
ICU住院时间(d)	13.07 \pm 3.70	15.12 \pm 2.15	0.826	0.410
结局(存活/死亡)	22/10(68.8/31.2)	33/38(46.5/53.5)	4.524	<0.001*

**P* < 0.05。

2.2 老年患者 VD3 水平与 APACHE-II 评分、SOFA 评分、住 ICU 时间的相关性分析

103 例老年脓毒症患者 VD3 与入院时 APACHE-II 评分和 SOFA 评分存在相关性 (*P* < 0.05), 与 ICU 住院时间无关 (*P* > 0.05), 见表 2。

2.3 老年患者 VD3 与免疫炎症指标相关性分析

VD3 与 LYMPH、CD45⁺、CD3⁺/CD45⁺ 存在正相关 (*P* < 0.05), 而与 PCT、CRP、IL-6、IL-8、IL-10、CD64 存在负相关 (*P* < 0.05), 余下指标与 VD3 无相关性 (*P* > 0.05), 见表 3。

2.4 老年患者 VD3 不同水平与免疫炎症指标差异分析

VD3 缺乏患者中 WBC、NEUT、PCT、CRP、

CD4/CD8 均低于 VD3 严重缺乏患者 (*P* < 0.05), IL-6、IL-10, CD45⁺、CD3⁺/CD45⁺、CD19⁺Abs 均高于 VD3 严重缺乏患者 (*P* < 0.05), 余下指标均无差异 (*P* > 0.05), 见表 4。

2.5 老年患者 VD 不同水平组间免疫炎症指标相关性分析

VD3 缺乏组: 血清 VD3 水平与 WBC、CD45⁺、CD3⁺/CD45⁺、CD19⁺Abs 呈正相关, 而与 IL-6、IL-8、IL-10、PCT、CRP、CD64 均呈负相关 (*P* < 0.05); 其余指标均无相关性 (*P* > 0.05); VD3 严重缺乏组: 血清 VD3 水平与 CRP、CD64 呈负相关, 与 CD4/CD8 呈正相关, (*P* < 0.05); 其余指标均无相关性 (*P* > 0.05)。见表 5。

表 2 老年脓毒症患者 VD3 与 APACHE-II 评分、SOFA 评分、住院时间相关性分析

Tab. 2 Correlation analysis of VD3 with APACHE-II score, SOFA score, and duration of hospitalization in elderly sepsis patients

指标	老年组(n=103)	
	r	P
APACHE-II评分	-0.780	< 0.001*
SOFA评分	-0.551	< 0.001*
ICU住院时间	-0.216	0.437

* $P < 0.05$ 。

表 3 老年患者 VD3 与免疫炎症指标相关性分析

Tab. 3 Correlation analysis between VD3 and immune inflammatory indicators in elderly sepsis patients

实验室资料	r	P
WBC	0.288	0.101
NEUT	0.055	0.443
LYMPH	0.369	0.017*
PCT(ng/mL)	-0.463	0.021*
HS-CRP(mg/L)	-0.398	0.037*
IL-1 β (pg/mL)	-0.265	0.109
IL-2(pg/mL)	-0.195	0.244
IL-4(pg/mL)	-0.206	0.241
IL-5(pg/mL)	-0.117	0.302
IL-6(pg/mL)	-0.437	0.011*
IL-8(pg/mL)	-0.301	0.041*
IL-10(pg/mL)	-0.641	0.002*
IL-12P10(pg/mL)	-0.118	0.145
IL-17(pg/mL)	-0.235	0.294
IFN- α (pg/mL)	-0.194	0.056
IFN- γ (pg/mL)	0.002	0.982
TNF- α (pg/mL)	-0.219	0.413
CD45 ⁺ (个/ μ L)	0.803	0.041*
CD3 ⁺ /CD45 ⁺ (个/ μ L)	0.514	0.013*
CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD45(个/ μ L)	0.195	0.064
(CD19+Abs)(个/ μ L)	0.125	0.079
CD4/CD8	-0.017	0.814
CD64	-0.390	0.029*
mHLA-DR%	-0.228	0.051
IgG(g/L)	0.085	0.303
IgA(g/L)	-0.061	0.396
IgM(g/L)	-0.121	0.191

* $P < 0.05$ 。

3 讨论

3.1 老年脓毒症患者 VD3 水平存在差异

全球的流行病学调查研究发现不同国家及不

同年龄段人群中都存在不同程度的 VD3 缺乏^[11]，大多数美国成年人的 VD3 水平不足，即使规范训练的运动员也存在 VD 缺乏症^[12]，此外在婴幼儿中观察到 VD3 水平整体较高，但成年后逐步达到稳定，和年龄相关性不大^[13]。不同疾病、不同严重程度，VD3 水平也呈现出不同的变化，因此对于血清 VD3 在不同人群的最佳水平仍存在争议。本研究发现：老年脓毒症患者 VD3 水平整体低，处于缺乏甚至严重缺乏水平，究其原因可能与老年患者户外活动逐渐减少，日光照射时间相对较短有关，同时在笔者后续的研究中发现中青年患者在脓毒症起病初期仍然存在 VD3 不足乃至严重缺乏，可能与 VD3 水平处于动态变化且影响因素较多，如：饮食结构、皮肤色素、性别差异等影响 VD3 代谢和合成有关，另外脓毒症疾病本身对 VD3 的消耗也是重要原因之一；因此进一步了解地区人群 VD3 基线水平以及脓毒症与 VD3 相互作用的病理生理过程需要更多的合理可行的实验研究去探索，以此寻找 VD3 治疗脓毒症的最佳切入点。

3.2 VD3 与老年脓毒症患者病情严重程度及预后

VD3 的生理作用涉及机体多个器官功能^[11]，当机体发生脓毒症导致免疫失调引起全身炎症反应，容易出现序贯性器官功能障碍，临床上常用 SOFA 评分和 APACHE-II 评分对脓毒症患者早期器官功能和病情严重程度及预后进行评估。本研究证实老年脓毒症患者 VD3 水平与 APACHE-II 评分、SOFA 评分呈负相关，VD3 越低病情越重，预后越差，这与已有研究相一致^[14]；2022 年一项最新的纳入 502316 名患者的研究也表明 VD3 缺乏与全因死亡风险存在因果关联^[15]，尤其当 VD3 水平低于 50 nmol/L 时患者感染率及住院死亡明显增加^[16]，同时低 VD3 与住院时间、不良预后发生率增加有关。当然已有的研究结果也存在局限性，大多是针对欧洲白人群体，争对不同种族人群仍有待考察^[16]；因此，低 VD3^[17]对脓毒症严重程度的评估可能是有限的，疾病本身的严重程度也可导致 VD3 缺乏^[18]。

3.3 VD3 与老年脓毒症患者适应性免疫

VD 作为免疫调节剂，通过复杂生理过程活化成活性维生素 D 即骨化三醇(1, 25-(OH)-D3)作用于免疫细胞表面维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)发挥作用，VDR 主要分布于 T、B 淋巴细胞、巨噬细胞等相关免疫细胞，且与 T 和 B 淋巴细胞数目成正相关^[19]，免疫细胞通过 VDR 表达启动相关分子机制调节局部免疫反应^[8]，如

表4 老年脓毒症患者 VD3 与免疫炎症指标比较 [$\bar{x} \pm s/M(P_{25}, P_{75})$]Tab. 4 Comparison of VD3 with immune inflammatory markers in elderly sepsis patients [$\bar{x} \pm s/M(P_{25}, P_{75})$]

实验室资料	缺乏组	严重缺乏组	t/z	P
WBC ($\times 10^9/L$)	12.04 \pm 4.03	20.12 \pm 6.03	-2.757	< 0.001*
NEUT ($\times 10^9/L$)	10.97 \pm 1.76	14.19 \pm 2.99	0.416	0.211
LYMPH ($\times 10^9/L$)	0.91 \pm 0.36	0.72 \pm 0.29	0.114	0.102
PCT (ng/mL)	69.12 \pm 21.05	112.05 \pm 18.56	-0.647	0.021*
HS-CRP (mg/L)	65.24 \pm 14.23	198.12 \pm 66.35	-1.410	0.002*
IL-1 β (pg/mL)	5.36 \pm 1.23	4.78 \pm 1.69	-1.253	0.562
IL-2 (pg/mL)	2.24 \pm 1.05	3.25 \pm 2.04	-0.952	0.254
IL-4 (pg/mL)	0.98 \pm 0.44	1.14 \pm 0.95	-0.452	0.698
IL-5 (pg/mL)	1.05 (0.63-10.17)	2.11 (0.52-12.03)	-0.145	0.317
IL-6 (pg/mL)	982.12 \pm 123.04	652.98 \pm 45.15	1.159	0.027*
IL-8 (pg/mL)	41.25 \pm 12.41	39.28 \pm 11.85	-0.518	0.605
IL-10 (pg/mL)	47.11 \pm 13.14	34.56 \pm 9.15	0.724	0.019*
IL-12P10 (pg/mL)	1.75 \pm 0.98	1.99 \pm 1.25	-0.581	0.336
IL-17 (pg/mL)	8.69 \pm 2.37	6.98 \pm 1.69	0.124	0.258
IFN- α (pg/mL)	2.01 \pm 1.36	1.85 \pm 0.93	-0.119	0.906
IFN- γ (pg/mL)	2.94 (1.69-5.37)	3.18 (2.27-4.85)	-1.789	0.074
TNF- α (pg/mL)	3.76 \pm 1.32	3.97 \pm 1.50	-0.811	0.994
CD45 ⁺ (个/ μ L)	996.05 \pm 220.26	603.36 \pm 110.45	0.875	0.033*
CD3 ⁺ /CD45 ⁺ (个/ μ L)	699.01 \pm 90.25	498.35 \pm 132.01	0.727	0.033*
CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD45 (个/ μ L)	71.23 \pm 26.35	69.32 \pm 13.06	0.532	0.106
CD19 ⁺ Abs (个/ μ L)	156.69 \pm 32.01	94.36 \pm 24.16	0.862	0.019*
CD4/CD8	1.96 \pm 0.45	0.77 \pm 0.45	0.741	0.032*
CD64	34.25 \pm 15.26	29.25 \pm 10.14	-0.262	0.793
mHLA-DR (%)	47.62 \pm 12.06	54.92 \pm 15.15	-0.527	0.605
IgG (g/L)	14.5 (5.83-18.72)	8.71 (6.38-15.29)	-1.757	0.439
IgA (g/L)	3.25 (1.26-5.15)	2.55 (1.50-4.90)	-0.774	0.271
IgM (g/L)	0.60 (0.51-0.97)	0.66 (0.52-0.85)	-1.185	0.159

* $P < 0.05$ 。

表5 老年患者 VD3 不同水平组间免疫炎症指标相关性分析(1)

Tab. 5 Correlation analysis of immune inflammatory indicators between different levels of VD3 in elderly sepsis patients(1)

实验室资料	缺乏组		严重缺乏组	
	r	P	r	P
WBC	-0.822	0.011*	0.170	0.164
NEUT	-0.036	0.766	0.146	0.230
LYMPH#	0.331	0.120	0.184	0.131
PCT (ng/mL)	-0.516	0.049*	-0.276	0.137
HS-CRP (mg/L)	-0.573	0.014*	-0.397	0.037*
IL-1 β (pg/mL)	-0.254	0.259	-0.165	0.359
IL-2 (pg/mL)	-0.158	0.301	-0.224	0.125
IL-4 (pg/mL)	-0.369	0.189	-0.301	0.241
IL-5 (pg/mL)	-0.228	0.164	-0.356	0.131
IL-6 (pg/mL)	-0.486	0.011*	-0.109	0.091
IL-8 (pg/mL)	-0.358	0.023*	-0.141	0.094

表 5 老年患者 VD3 不同水平组间免疫炎症指标相关性分析(2)

Tab. 5 Correlation analysis of immune inflammatory indicators between different levels of VD3 in elderly sepsis patients(2)

实验室资料	缺乏组		严重缺乏组	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
IL-10(pg/mL)	-0.697	0.013*	-0.086	0.986
IL-12P10(pg/mL)	-0.214	0.159	-0.226	0.225
IL-17(pg/mL)	-0.257	0.214	-0.159	0.156
IFN- α (pg/mL)	-0.055	0.651	0.026	0.883
IFN- γ (pg/mL)	-0.174	0.154	-0.224	0.064
TNF- α (pg/mL)	-0.156	0.243	-0.117	0.249
CD45 ⁺ (个/ μ L)	0.753	0.043*	0.178	0.527
CD3 ⁺ /CD45 ⁺ (个/ μ L)	0.641	0.048*	0.167	0.586
CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD4(个/ μ L)	-0.292	0.098	0.144	0.346
CD19 ⁺ Abs(个/ μ L)	0.563	0.039*	0.109	0.372
CD4/CD8	0.041	0.742	0.210	0.047*
CD64	-0.491	0.021*	-0.293	0.032*
mHLA-DR(%)	-0.099	0.465	-0.053	0.702
IgG(g/L)	0.126	0.352	-0.116	0.334
IgA(g/L)	0.002	0.985	-0.008	0.948
IgM(g/L)	-0.159	0.191	-0.045	0.715

* $P < 0.05$ 。

VD3 作用于树突状细胞和 T 细胞受体介导增加 IL-10 的表达^[20] 参与机体炎症反应。基于 VDR 广泛存在于免疫细胞表面^[21], VD3 与获得性免疫紧密联系起来, B 淋巴细胞主要分化为浆细胞分泌免疫球蛋白参与体液免疫, 还可以在抗原刺激下分泌 IL-6、IL-10 作用于相关免疫细胞参与感染引起的免疫反应过程, 发挥促炎及抗炎双重功效^[22], 细胞因子 IL-6、IL-10 也能协助 B 淋巴细胞及浆细胞分泌免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM 共同参与体液免疫^[22], 维护免疫功能稳定; 而 VD 对细胞免疫作用主要体现在对 T 淋巴细胞的影响^[21], VD3 可识别 CD4⁺T 细胞亚群中 TH1 细胞表面受体, 促进 T 淋巴细胞亚型 Th-1 细胞表型向 Th-2 细胞表型转换^[8], 减少 IL-2、IFN- γ 、肿瘤坏死因子等细胞因子表达^[23], 降低 Th-1 分泌相应促炎因子进一步损伤, 促进 TH2 细胞分泌产生 IL-10, 在感染过程中发挥抗炎作用, 抑制单核细胞、巨噬细胞和 NK 细胞。由此可见, 抗炎细胞因子不仅在应对机体感染时发挥作用, 其生成失控时也可能造成自身组织细胞损害^[24]; 此外有研究报道^[25] VD3 可对 B 淋巴细胞实时监测, 防止其过度分泌免疫球蛋白导致机体发生过度免疫反应, 如某些免疫性疾病发生可能和未活化 B 淋巴细胞未检测到 VDR 相关, 因为只有 VD3 活化为 1, 25(OH)2D3 才可刺激 B 淋巴细胞中表达相应受体; 因此不同状态下的 B 淋巴细胞可能对于不同水平 VD3

敏感性不同, 同时 VD3 还能趋化淋巴细胞易位至某些组织维持器官局部免疫功能。

当 VD3 水平适当时对机体免疫力有益, 有研究表明补充 VD 治疗后检测 VD 水平与 CD4⁺T 细胞数量和功能恢复呈正相关^[26]; VD3 缺乏会导致外周血 T 淋巴细胞总数和 Th 细胞百分比显著下降^[27], CD4/CD8 比值下降^[28] 进而导致免疫麻痹, 形成机会性感染, 当该比值小于一定值时进入免疫抑制^[21] 状态, 过高时则免疫过度活跃, 适宜的 VD3 水平在维持机体免疫稳态方面作用日益凸显; 本研究发现老年脓毒症 VD3 缺乏组患者中, VD3 水平与淋巴细胞总数、T 淋巴细胞总数、B 淋巴细胞数存在正相关, 即该水平段内 VD3 缺乏状态, 可能严重影响了机体正常细胞免疫功能, 外源性补充 VD3 参与调节机体免疫对这类人群可能有效。而对于老年脓毒症 VD3 严重缺乏患者 VD3 水平仅与 CD4/CD8 比值存在正相关, 这可能与老年脓毒症患者在 VD3 严重缺乏时机体处于免疫功能耗竭期、免疫细胞失去对机体刺激产生相应的反应能力有关。

充足的 VD 能调节免疫细胞减少促炎因子 IL-6 和增加抗炎因子 IL-10 的分泌^[29], 减轻炎症反应对机体带来的损伤, 通过补充 VD3 治疗新冠病毒感染患者能降低 IL-6 水平, 减轻炎症^[30], 但具体机制不明; 而过高的 IL-10 被认为与感染严重程度相关, 重度感染会出现免疫抑制^[30-31]。本

研究显示: 老年脓毒症患者 VD3 浓度介于 25 ~ 50 nmol/L 时, IL-6、IL-10 与之呈现负相关关系, 可能是 VD 水平降低时失去 IL-6 的抑制而反应性升高^[27], 一定水平的 VD3 可能通过调节 IL-6、IL-10 水平参与机体炎症反应, 但是当 VD 低于 25 nmol/L 时相关性却不大, 提示对于老年患者多器官功能退化, 反应性减低, 当 VD3 过低时免疫细胞无法启动应答调节 IL-6 合成, 也有可能是老年脓毒症特殊的病理生理变化导致无法激活免疫细胞信号通路产生免疫应答, 即使补充 VD3 可能也未必能从中获益。

急性感染时肝脏细胞合成 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 与淋巴细胞结合参与免疫调节^[30], 补充 VD3 可以降低呼吸机相关性肺炎合并 VD3 缺乏症患者降钙素原和 CRP 水平^[32]; 而高剂量补充 VD3 导致 CRP 和中性粒细胞降低^[33], 使炎症得以控制。但孟德尔随机化研究指出缺乏 CRP 在 VD3 不足中的负相关性的证据^[34], 当 VD3 浓度达 50 nmol/L 后 CRP 浓度下调的变化不大。本研究也显示 CRP 和降钙素原在老年脓毒症 VD3 缺乏患者均存在负相关性, 但并非水平越低相关性越强; 机体在脓毒症状态下会存在多脏器功能受损, 影响 CRP、PCT 的生成和代谢^[30], 老年脓毒症患者存在基础脏器功能的退化, 免疫、肝、肾等脏器功能不全都会影响 CRP、PCT 的水平, 因此该指标可能不适用于进行该研究的评估。

综上所述, 通过本研究笔者发现老年脓毒症患者整体 VD3 水平更低, 处于缺乏至严重缺乏水平, 随着 VD3 水平降低, 老年脓毒症患者病情更重, 死亡率更高; 老年脓毒症患者不同 VD3 缺乏程度对机体免疫炎症反应的影响可能是不同的, 为 VD3 在治疗脓毒症中的临床运用提供新的分层治疗思路; 当然, 由于脓毒症复杂的病理生理过程以及老年患者这一特殊群体, 关于老年脓毒症患者补充 VD 改善免疫功能的临床应用, 未来有待更大规模和更完善的临床研究去证实, 以期能为老年脓毒症患者免疫功能调节提供治疗新思路。

[参考文献]

- [1] Huang M, Cai S, Su J. The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(21): 109–337.
- [2] 廖云海, 卢静, 肖章武, 等. 维生素 D 水平与脓毒症免疫功能相关性的临床研究 [J]. *创伤与急诊电子杂志*, 2021, 9(1): 15–18.
- [3] Liu P T, STenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 311(57): 1770–1773.
- [4] Flynn L, Zimmerman L H, McNorton K, et al. Effects of vitamin D deficiency in critically ill surgical patients[J]. *American Journal of Surgery*, 2022, 203(3): 379–382.
- [5] Yang X, Ru J, Li Z, et al. Lower vitamin D levels and VDR FokI variants are associated with susceptibility to sepsis: A hospital-based case-control study[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 27(2): 188–195.
- [6] Keum N, Lee D H, Greenwood D C, et al. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Annals of Oncology : Official Journal of The European Society for Medical Oncology*, 2019, 30(5): 733–743.
- [7] Caccamo D, Ricca S, Currò M, et al. Health risks of hypovitaminosis D: A review of new molecular insights[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(3): 101–105.
- [8] Sutherland J P, Zhou A, Hyppönen E. Vitamin D deficiency increases mortality risk in the UK biobank: A non-linear mendelian randomization study[J]. *Annals of Internal Medicine*, 2022, 175(11): 1552–1559.
- [9] Sikora-Klak J, Narvy S J, Yang J, et al. The effect of abnormal vitamin D levels in athletes[J]. *The Permanente Journal*, 2018, 22(9): 17–21.
- [10] Charoenngam N, Holick M F. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease[J]. *Nutrients*, 2020, 12(7): 214–218.
- [11] Gunville C F, Mourani P M, Ginde A A. The role of vitamin D in prevention and treatment of infection[J]. *Inflammation & Allergy Drug Targets*, 2018, 12(4): 239–245.
- [12] Sutherland J P, Zhou A, Hyppönen E. Vitamin D deficiency increases mortality risk in the UK biobank: A non-linear mendelian randomization study[J]. *Annals of Internal Medicine*, 2022, 175(11): 1552–1559.
- [13] Su L X, Jiang Z X, Cao L C, et al. Significance of low serum vitamin D for infection risk disease severity and mortality in critically ill patients[J]. *Chinese Medical Journal*, 2017, 126(14): 2725–2730.
- [14] Sanaie S, Mahmoodpoor A, Hamishehkar H, et al. The relationship of serum vitamin D level with the outcome in surgical intensive care unit patients[J]. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 2019, 18(2): 1052–1059.

- [15] Martineau A R, Jolliffe D A, Hooper R L, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data[J]. *Clinical Research*, 2017, 35(6): 65–83.
- [16] Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti F, et al. Vitamin D3: A helpful immuno-modulator[J]. *Immunology*, 2021, 134(2): 123–139.
- [17] Khashim Alswailmi F, Shah S I A, Nawaz H, et al. Molecular mechanisms of vitamin D-mediated immunomodulation[J]. *Galen Medical Journal*, 2021, 10(3): 20–34.
- [18] Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme[J]. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2021, 39(2): 365–379.
- [19] Zhou Q, Qin S, Zhang J, et al. 1, 25(OH)(2)D(3) induces regulatory T cell differentiation by influencing the VDR/PLC- γ 1/TGF- β 1 pathway[J]. *Molecular Immunology*, 2017, 91(5): 156–164.
- [20] Daulibaev N, Herscovitch K, Das M, et al. Down-regulation of IL-8 by high-dose vitamin D is specific to hyperinflammatory macrophages and involves mechanisms beyond up-regulation of DUSP1[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2019, 172(19): 4757–4771.
- [21] Bivona G, Agnello L, Ciaccio M. Vitamin D and immunomodulation: Is it time to change the reference values[J]. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 2017, 47(4): 508–510.
- [22] Chauss D, Freiwald T, McGregor R, et al. Autocrine vitamin D signaling switches off pro-inflammatory programs of T cells[J]. *Nature Immunology*, 2022, 23(1): 62–74.
- [23] Miroliaee A E, Salamzadeh J, Shokouhi S, et al. Effect of vitamin D supplementation on procalcitonin as prognostic biomarker in patients with ventilator associated pneumonia complicated with vitamin D deficiency[J]. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 2019, 16(3): 1254–1263.
- [24] Eckard A R, O'Riordan M A, Rosebush J C, et al. Vitamin D supplementation decreases immune activation and exhaustion in HIV-1-infected youth[J]. *Antiviral Therapy*, 2020, 23(4): 315–324.
- [25] Jaroslawska J, Ghosh DasTidar R, Carlberg C. In vivo vitamin D target genes interconnect key signaling pathways of innate immunity[J]. *Plos one*, 2024, 19(7): 30–44.
- [26] SilbersTein M. Correlation between premorbid IL-6 levels and COVID-19 mortality: Potential role for vitamin D[J]. *International Immunopharmacology*, 2020, 88(6): 106–109.
- [27] Wimalawansa S J. Infections and autoimmunity—the immune system and vitamin D: A systematic review[J]. *Nutrients*, 2023, 15(17): 224–235.
- [28] Lemire J M, Adams J S, Kermani-Arab V, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses human T helper/inducer lymphocyte activity in vitro[J]. *International Immunopharmacology*, 2018, 134(5): 3032–3035.
- [29] Hur S, Kim J, RaTnam L, et al. Lymphatic intervention, the frontline of modern lymphatic medicine: Part I. history, anatomy, physiology, and diagnostic imaging of the lymphatic system[J]. *Korean Journal of Radiology*, 2023, 24(2): 95–103.
- [30] White J H. Regulation of intracrine production of 1, 25-dihydroxyvitamin D and its role in innate immune defense against infection[J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2019, 523(1): 58–63.
- [31] Yazdchi R, Gargari B P, Asghari-Jafarabadi M, et al. Effects of vitamin D supplementation on metabolic indices and hs-CRP levels in gestational diabetes mellitus patients: A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial[J]. *Nutrition Research and Practice*, 2016, 10(3): 328–335.
- [32] TabaTabaeizadeh S A, Avan A, Bahrami A, et al. High dose supplementation of vitamin D affects measures of systemic inflammation: Reductions in high sensitivity C-reactive protein level and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) distribution[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2017, 118(12): 4317–4322.
- [33] Zhou A, Hyppönen E. Vitamin D deficiency and C-reactive protein: A bidirectional mendelian randomization study[J]. *International Journal of Epidemiology*, 2023, 52(1): 260–271.
- [34] Reinhart K. Recognizing sepsis as a global health priority – A WHO Resolution[J]. *Annals of Internal Medicine*, 2017, 377(9): 414–417.