

• 综 述 •

维生素 D 在脓毒症中的作用及临床研究进展*

张 洁¹, 郝 东^{2△}

(1. 滨州医学院, 山东 滨州 256603; 2. 滨州医学院附属医院重症医学科, 山东 滨州 256603)

[摘 要] 脓毒症是一种由感染引发的系统性炎症反应综合征,其发病机制中免疫紊乱具有关键作用。近年来,有研究发现,维生素 D 不仅调节钙磷代谢,还具有明显的免疫调节和抗感染功能。该文综述了维生素 D 在脓毒症中的潜在作用机制,包括其对先天免疫与适应性免疫的调控、抗炎与促进抗菌肽的表达,以及对相关器官损伤的保护作用等。多项临床研究表明,维生素 D 缺乏与脓毒症的严重程度和死亡率密切相关,补充维生素 D 可能改善患者预后。

[关键词] 维生素 D; 脓毒症; 免疫调节; 抗感染; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2026.01.029 **中图法分类号:**R453.3;R977.2+4

文章编号:1009-5519(2026)01-0153-06 **文献标识码:**A

The role of vitamin D in sepsis and its clinical research progress*

ZHANG Jie¹, HAO Dong^{2△}

(1. Binzhou Medical University, Binzhou, Shandong 256603, China; 2. Department of Critical Care Medicine, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou, Shandong 256603, China)

[Abstract] Sepsis is a systemic inflammatory response syndrome caused by infection, and immune disorders play a key role in its pathogenesis. In recent years, studies have found that vitamin D not only regulates calcium and phosphorus metabolism, but also has obvious Immunomodulation and anti-infection functions. This article reviews the potential mechanisms of vitamin D in sepsis, including its regulation of innate and adaptive immunity, anti-inflammatory and promotion of antimicrobial peptide expression, and protective effects on related organ damage. A number of clinical studies have shown that vitamin D deficiency is closely related to the severity and mortality of sepsis, and vitamin D supplementation may improve the prognosis of patients.

[Key words] Vitamin D; Sepsis; Immunomodulation; Anti-infection; Review

脓毒症是一种由感染引发免疫反应失衡导致的危及生命的器官功能障碍^[1],每年影响约 5 000 万人,并导致 1 100 余万人死亡^[2]。免疫功能障碍是其发生和发展的核心机制,患者常同时呈现免疫过度激活与免疫抑制^[3]。脓毒症相关的免疫抑制主要源于免疫稳态紊乱,如抗炎因子上调、效应细胞凋亡、免疫抑制细胞扩增和免疫检查点激活^[4]。在免疫调节机制研究中,维生素 D 作为一种具有非经典生物学功能的脂溶性维生素受到广泛关注。人体内维生素 D 经肝、肾 2 步羟化转化为其活性形式——1,25-双羟基维生素 D₃[1,25-(OH)₂D₃],除调节钙磷代谢等经典功能外还具备调控免疫系统、调节肾素-血管紧张素系统、改善胰岛素敏感性与肌肉功能等非经典作用。研究表明,维生素 D 通过免疫调节与抗感染机制在脓毒症中可能发挥重要保护作用。现将维生素 D 在脓毒症中的免疫调节与抗感染机制综述如下,探讨其与疾病严重程度及预后的关联,并评估其作为潜在治疗辅助因

子的研究进展。

1 维生素 D 的免疫调节作用

1.1 维生素 D 在脓毒症中的免疫调节机制 维生素 D 在脓毒症中的作用通过维生素 D 受体(VDR)在免疫系统中发挥至关重要的调节作用,尤其是在脓毒症的免疫失调阶段。维生素 D 不仅通过 VDR 调节免疫细胞功能,还通过调节多个关键信号通路,深刻影响脓毒症的免疫反应和病理过程。在自噬调节方面,维生素 D 通过 VDR 与自噬通路的相互作用,调节脓毒症引起的免疫抑制。阿托伐醌作为一种抗疟药物已被证明通过增强 VDR 与自噬相关基因 ATG16L1 的转录作用提升自噬活性,从而增强免疫细胞对病原体的清除能力。这一机制不仅能帮助清除细菌,还有效减轻了脓毒症中的免疫抑制现象^[5]。此外,维生素 D 在脓毒症中的抗炎作用也涉及核因子-κB(NF-κB)通路的调节。有研究表明,维生素 D 通过 VDR 抑制 NF-κB 通路的过度激活,减少促炎细胞因子的产生,

* 基金项目:山东省济宁市科技计划项目(ZR2021QH105)。

△ 通信作者, E-mail: Sdbzzbh@163.com。

这些因子在脓毒症中的过度表达促进了炎症反应^[6]。这种作用有助于缓解因免疫系统过度反应引起的组织损伤,并控制脓毒症的免疫风暴。除维生素 D 水平变化外,VDR 基因的多态性也在脓毒症中发挥着重要作用。Fok I 多态性(rs2228570)改变了 VDR 蛋白的结构,使 VDR 蛋白的转录激活能力增强,从而提高细胞对维生素 D 的反应性。有研究表明,Fok I 的 T 等位基因与脓毒症的易感性和死亡率密切相关,提示该多态性可能作为脓毒症风险评估的生物标志物^[7]。维生素 D 结合蛋白(VDBP)不仅是维生素 D 的转运蛋白,还通过与 VDR 的相互作用增强免疫反应。低 VDBP 水平与脓毒症患者的高死亡率相关,表明 VDBP 与 VDR 的相互作用在免疫调节中具有重要作用^[8]。通过这一相互作用,VDBP 可能在免疫系统中发挥更广泛的作用,调节脓毒症患者的免疫反应及临床结局。在免疫细胞的调节方面,维生素 D 通过抑制过度激活的辅助性 T 淋巴细胞 1(Th1),减少促炎细胞因子的产生,并促进调节性 T 淋巴细胞(Treg)的分化,帮助其维持免疫耐受。维生素 D 还通过调节 B 淋巴细胞的增殖和抗体生产,维持免疫稳态,避免免疫过度激活或免疫缺陷^[6]。总之,维生素 D 通过 VDR 与多个信号通路的相互作用,调节脓毒症中的免疫反应,并通过影响细胞因子、免疫细胞和自噬过程缓解免疫抑制现象。

1.2 维生素 D 调控先天免疫

1.2.1 维生素 D 与单核巨噬细胞 单核巨噬细胞是先天免疫系统的关键效应细胞,具备非特异性吞噬和杀伤多种病原体的能力,能呈递抗原并分泌多种细胞因子。脓毒症患者免疫系统通常经历激活、抑制直至免疫麻痹等阶段,最终表现为明显的免疫紊乱。在疾病发展过程中巨噬细胞受病原刺激后释放炎症因子,招募其他免疫细胞以清除入侵病原。然而,单核细胞表面主要的抗原呈递分子人类白细胞抗原 DR 表达水平明显下降,严重削弱了其对 T、B 淋巴细胞的抗原呈递能力,从而促使机体陷入免疫抑制状态。维生素 D 在免疫调节中发挥着重要作用,其活性形式——1,25-(OH)₂D₃ 主要通过 VDR 结合实现生物学效应。单核细胞和巨噬细胞均表达 VDR,但在向巨噬细胞分化过程中 VDR 表达下降,可能削弱其对维生素 D 的响应。维生素 D 通过上调抗炎细胞因子白细胞介素-10(IL-10)的表达,抑制 IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等促炎细胞因子表达,抑制丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、Toll 样受体通路,从而发挥抗炎作用^[9]。除抗炎作用外,维生素 D 还具有直接的抗菌作用,尤其是在单核巨噬细胞中表现明显,其能诱导抗菌肽和防御素 β 2 (DEFB4) 的表达,从而促进病原体的清除^[10]。维生素 D 通过调节谷胱甘肽还原酶、谷氨酸-半胱氨酸连接酶活性,减少单核细胞中氧自由基的形成,发挥抗氧化保护作用^[9]。在不同

免疫刺激背景下维生素 D 对单核细胞和巨噬细胞的调节作用也表现出差异。在病毒感染模型中维生素 D 对单核细胞、巨噬细胞呈现不同的调节效果,提示其具有细胞状态依赖性^[11]。此外,维生素 D 的代谢过程也与巨噬细胞的极化状态密切相关。有研究发现,M2a 型修复性巨噬细胞可明显促进 1,25-(OH)₂D₃ 的合成,而炎症型 M1 巨噬细胞则主要表达一种非功能性代谢酶剪接变体 CYP24A1-SV,提示巨噬细胞的功能表型在维生素 D 代谢中具有决定性作用^[12]。总之,维生素 D 通过多层面调控单核巨噬细胞的免疫、炎症、抗菌和氧化应激过程,展现出其在脓毒症免疫治疗中的重要调节潜力。

1.2.2 维生素 D 与树突状细胞(DC) DC 是连接先天免疫和适应性免疫的关键桥梁,主要负责抗原提呈、T 淋巴细胞活化和免疫耐受的建立。近年来,有研究表明,维生素 D 及其活性代谢物 1,25-(OH)₂D₃ 能通过多种机制调节 DC 的免疫功能,包括抑制其成熟、促进耐受性 DC 的生成、重塑代谢途径,以及调控抗原提呈能力和细胞因子分泌,从而在感染、炎症和自身免疫性疾病中发挥重要作用。1,25-(OH)₂D₃ 可抑制 DC 成熟,降低主要组织相容性复合物-II(MHC-II)和共刺激分子(CD40、CD80、CD86)的表达,削弱其激活 T 淋巴细胞的能力。此外,维生素 D 还可以上调免疫调节分子,如程序性死亡配体 1、免疫球蛋白样转录因子 3 等,进一步诱导 DC 偏向耐受性 DC 表型,并促进 Treg 的生成,从而在免疫系统中发挥免疫抑制作用^[13]。DC 的代谢状态对其免疫功能具有重要影响。1,25-(OH)₂D₃ 被证实可促进 DC 内脂肪酸的合成,而抑制这一代谢过程会使耐受性 DC 表型丧失,并降低 CD14、IL-10 的表达,提示维生素 D 可能通过脂质代谢促进 DC 耐受性分化^[14]。除调控成熟与代谢外,维生素 D 还可以直接影响 DC 的抗原提呈功能。1,25-(OH)₂D₃ 可通过下调 MHC-II 和共刺激分子的表达,降低 DC 对 T 淋巴细胞的抗原呈递能力。此外,在感染性疾病背景下维生素 D 能抑制 DC 介导的促炎反应,减少 IL-12 等炎性细胞因子的分泌,同时,增强 IL-10 等抗炎因子的表达,这种作用在某些感染与炎症性疾病中可能具有保护意义^[13]。

1.3 维生素 D 对适应性免疫的影响

1.3.1 维生素 D 与 T 淋巴细胞 T 淋巴细胞是适应性免疫系统的核心,维生素 D 通过调控其增殖、分化和炎性细胞因子分泌,维持免疫稳态,并可能通过调节 T 辅助细胞亚群的平衡,在自身免疫和慢性炎症中发挥调节作用^[15]。T 淋巴细胞表达 VDR,且其在活化过程中上调,提示 VDR 信号在调控 T 淋巴细胞功能方面具有关键作用。VDR 基因多态性可影响 T 淋巴细胞应答和炎症疾病易感性。一项小鼠研究表明,VDR 过表达增强 T 淋巴细胞应答并加剧自身免疫,而维生素 D 缺乏则抑制 T 淋巴细胞活化并降低自身

免疫性关节炎风险^[16]。Treg 在维持免疫耐受、抑制异常或过度免疫反应方面发挥着重要作用。1,25-(OH)₂D₃ 可通过上调 FoxP3 和 CTLA-4 表达,诱导 Treg 分化并增强其免疫抑制功能,在维持免疫耐受与调控自身免疫疾病中发挥关键作用^[17]。

1.3.2 维生素 D 与 B 淋巴细胞 B 淋巴细胞是适应性免疫系统的重要组成部分,其不仅能产生抗体,还参与抗原呈递与免疫调节。近年来,有研究发现,其功能可被 1,25-(OH)₂D₃ 多维度调控,从而维持免疫稳态^[17]。B 淋巴细胞表达 VDR,可直接响应维生素 D 信号。有研究表明,1,25-(OH)₂D₃ 能抑制 B 淋巴细胞增殖,促进其凋亡,并减少其向浆细胞分化的能力,从而抑制抗体的过度生成。此外,维生素 D 还可以通过下调 CD40 信号通路,阻断 NF-κB 的激活,进而抑制 B 淋巴细胞向记忆 B 淋巴细胞分化^[9]。在调控抗体应答方面,1,25-(OH)₂D₃ 被发现可抑制免疫球蛋白 G、M 及自身抗体生成,有助于防止过度免疫反应^[18]。这对防止过度免疫激活和自身免疫反应具有重要意义。维生素 D 通过抑制促炎症性 B 淋巴细胞功能,在控制炎症和避免免疫系统异常激活方面展现出潜在的治疗价值。除对炎症性 B 淋巴细胞的抑制外,维生素 D 还能增强 B 淋巴细胞的免疫抑制特性。有研究表明,1,25-(OH)₂D₃ 能诱导 B 淋巴细胞分泌抗炎细胞因子 IL-10,诱导其分化为 Breg,通过分泌 IL-10 抑制 T 淋巴细胞激活,缓解炎症,维持免疫耐受^[11]。这种机制在自身免疫性疾病调控中尤为关键。总之,维生素 D 通过多种机制调节 B 淋巴细胞功能,包括抑制增殖与分化、降低抗体生成、诱导 Breg 生成和增强其免疫调节能力不仅有助于维持免疫稳态,也为自身免疫疾病和感染性疾病的干预提供了新的治疗思路。

2 维生素 D 在抗炎与抗感染中的作用

2.1 维生素 D 与炎症因子 维生素 D 在炎症反应调控中发挥着关键作用,主要通过调节促炎与抗炎因子的平衡,以抑制过度炎症反应并维持免疫稳态。其中维生素 D 通过 VDR 干预多条关键信号通路。有研究表明,维生素 D 可通过抑制 NF-κB 信号通路,降低多种促炎因子的表达,如 TNF-α、IL-6、IL-1β 和 γ 干扰素^[19]。此外,维生素 D 还可下调 MAPK 通路活性,从而进一步抑制 IL-6、TNF-α 等炎性细胞因子的分泌^[20]。维生素 D 不仅能抑制促炎因子,还能增强抗炎细胞因子的表达,如 IL-10 和转化生长因子-β。IL-10 是重要的抗炎细胞因子,能抑制炎症反应并调节免疫耐受,而维生素 D 能通过促进 IL-10 的表达,减轻炎症损伤。维生素 D 还可影响 Th1/Th2 平衡,从而间接调控炎症因子的产生。Th1 主要产生 γ 干扰素和 IL-2,促进细胞介导的免疫应答;Th2 则产生 IL-4、IL-5 和 IL-13,促进体液免疫。有研究发现,维生素 D 能抑制 Th1 分化,同时促进 Th2 活化,从而抑制促炎

细胞因子的释放^[21]。此外,维生素 D 还能抑制 Th17 发育,降低其主要促炎因子 IL-17 的表达,在多种慢性炎症与自身免疫性疾病中具有免疫调节潜力。另一个重要的抗炎机制是维生素 D 与糖皮质激素的协同作用。糖皮质激素是临床广泛应用的抗炎药物,能明显减少多种炎症因子的生成,维生素 D 可协同糖皮质激素发挥抗炎作用,有望提升治疗疗效并减少耐药风险^[22]。

2.2 维生素 D 对抗菌肽的影响 抗菌肽是一类广泛存在于多细胞生物中的短链多肽,是固有免疫系统的重要组成部分,具有直接杀菌和调节免疫的双重功能。哺乳动物抗菌肽主要分为两大类,即抗菌肽和防御素,其通过破坏病原体细胞膜或干扰其内部结构发挥抗菌作用,同时,可调节免疫细胞功能,参与趋化、细胞增殖、细胞因子释放等过程。在人体中,抗菌肽主要由免疫细胞与上皮屏障细胞产生,其中以防御素家族、LL-37 等代表性抗菌肽最为典型。在脓毒症患者中 β-防御素 2(HBD2)、乳铁蛋白、BPI 等抗菌肽水平明显升高,与白细胞计数、器官功能障碍相关。抗菌肽不仅能中和内毒素,还可抑制 Toll 样受体介导的过度炎症反应,在缓解脓毒症相关免疫失衡方面具有潜在应用价值^[23]。维生素 D 在抗菌免疫中的关键作用之一是调控抗菌肽的表达,特别是 LL-37 和 HBD2,这些抗菌肽在抵御感染性病原体方面发挥着重要作用。维生素 D 通过 VDR 结合并激活下游基因的转录,促进 LL-37、HBD2 的合成。维生素 D 激活的 VDR 能直接结合抗菌肽基因(编码 LL-37)和 DEFB4 基因(编码 HBD2)的启动子区域,从而促进抗菌肽的表达。LL-37 是人体内最重要的广谱抗菌肽之一,在细菌、病毒、真菌感染中均具有直接的抗菌活性。LL-37 通过破坏细菌细胞膜、增强自噬和调节炎症反应促进宿主防御。LL-37 还能调节趋化因子和细胞因子生成,促进固有免疫和适应性免疫系统的协同作用^[24]。HBD2 主要在上皮细胞和免疫细胞中表达,是抵御细菌与病毒感染的重要天然免疫因子。维生素 D 能通过 NF-κB 依赖途径诱导 DEFB4(编码 HBD2)的转录,从而增强 HBD2 的表达,提升其对革兰阳性菌和阴性菌的抗菌活性^[25]。总之,维生素 D 通过 VDR 介导的信号通路,增强 LL-37、HBD2 的合成,有效提升宿主对多种病原体的免疫防御能力,并在炎症调控与感染控制方面发挥关键作用。虽具体调控机制在不同研究中仍存在一定差异,但“维生素 D-抗菌肽轴”已被广泛认为是连接营养代谢与免疫防御的关键环节。

3 维生素 D 对脓毒症相关器官损伤的影响

3.1 维生素 D 在脓毒症相关急性肾损伤(S-AKI)中的作用 近年来,有研究表明,维生素 D 在 S-AKI 中具有重要的保护作用。S-AKI 患者常伴有维生素 D 的缺乏,且其活性代谢物 1,25-(OH)₂D₃ 的合成功能

也明显受损,这种缺陷不仅影响免疫调节与炎症控制,还可能延缓肾功能的恢复进程^[26]。补充维生素 D 有望改善患者预后。一项回顾性研究结果显示,接受维生素 D 治疗的 S-AKI 患者 28 d 病死率明显降低,90 d 病死率、住院病死率方面也展现出积极趋势^[27]。虽然这些研究结果初步揭示了维生素 D 的潜在益处,但现有证据主要来自回顾性研究,仍需通过大规模随机对照试验(RCT)进一步验证其疗效,并探索最佳补充策略^[28]。

3.2 维生素 D 对心血管系统的保护作用 维生素 D 在调节心血管系统功能方面发挥着多方面的保护作用,首先表现为对血压的调控能力。维生素 D 能通过抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统实现降压效果。具体机制包括 VDR 激活后可抑制肾素合成,降低血管紧张素 II 水平,从而减少血管收缩,改善血压稳态^[29]。流行病学研究也发现,低血清维生素 D 水平与高血压的发生呈正相关,而补充维生素 D 则可明显降低收缩压与舒张压^[30]。在动脉粥样硬化防控方面维生素 D 通过调节慢性炎症反应,减轻血管内膜炎性损伤,从而降低斑块形成的风险^[31]。同时,维生素 D 还可抑制血管平滑肌细胞的异常增殖,阻止动脉壁结构异常重构,进一步减少动脉粥样硬化的发生;此外,还能改善血管内皮功能,有助于维持血管通透性与舒张能力^[32]。在心肌功能调节方面,维生素 D 可通过减少心肌成纤维细胞增殖、抑制胶原沉积等机制降低心肌纤维化程度,从而维持心脏结构稳定性^[29]。此外,维生素 D 缺乏被证实与左心室功能减退、心脏重构、心力衰竭风险增加密切相关;适当补充维生素 D 可增强心肌收缩力,改善射血分数,提高整体心脏功能^[30]。

4 维生素 D 在脓毒症中的临床研究进展

4.1 维生素 D 水平与脓毒症预后的流行病学证据 多项研究表明,低水平维生素 D 与脓毒症患者严重程度和死亡率密切相关。DE 等^[33]进行的一项系统综述和荟萃分析纳入了 9 715 例重症患者的数据,结果显示,1,25-(OH)₂D₃ 水平低于 50 nmol/L 的患者感染风险增加 49%,脓毒症风险增加 46%,30 d 病死率提升 42%,住院病死率则升高了 79%。LI 等^[34]进行的 meta 分析进一步支持了这一发现,其结果显示,1 736 例成人脓毒症患者中入院时 1,25-(OH)₂D₃ 水平较低者死亡风险明显升高[调整后风险比(HR)=1.93]。ASDIE 等^[35]在印度尼西亚开展的前瞻性队列研究也证实了这一趋势,其发现,1,25-(OH)₂D₃ 水平小于 8.1 ng/mL 的脓毒症患者 28 d 病死率高达 92.6%,且平均生存期仅为 9 d,低维生素 D 水平是死亡的独立预测因子(HR=1.95)。此外,VANICH-KULBODEE 等^[36]在泰国进行的一项急诊横断面研究表明,87%的急诊脓毒症患者存在维生素 D 不足(<30 ng/mL),且 1,25-(OH)₂D₃ 水平与急性生理学和慢性健康状况评价 II 评分、急性脓毒症病死率评分

均呈明显负相关,提示其与疾病严重程度密切相关。KAHAR 等^[37]指出,VDBP 水平的下降也与脓毒症患者的高死亡风险密切相关。VDBP<200 μg/mL、1,25-(OH)₂D₃<20 μg/mL 的患者死亡风险提高了 2.54 倍,提示维生素 D/VDBP 轴可能在免疫调节中发挥关键作用。总之,尽管不同研究在死亡率评估方法、维生素 D 缺乏的定义标准,以及人群纳入条件方面存在差异,但大多数证据一致表明,维生素 D 缺乏,尤其是小于 10 ng/mL 或小于 8.1 ng/mL 水平时是脓毒症患者不良预后的独立风险因素,这些研究也为进一步探讨其作用机制提供了临床与免疫学层面的重要依据。

4.2 维生素 D 补充在脓毒症患者中的干预研究 近年来,维生素 D 在脓毒症患者中的干预作用逐渐成为研究热点。多项 RCT 提示,维生素 D 补充可能通过免疫调节机制改善脓毒症患者预后。LEAF 等^[38]进行的一项双盲 RCT 对重症脓毒症患者静脉注射 2 mg 骨化三醇,虽未明显升高抗菌肽蛋白水平,但能上调其 mRNA、IL-10 的表达,提示其可能具备一定免疫调节作用;然而,该研究未能在临床结局方面显示明显改善。ASHOOR 等^[39]进行的 RCT 则比较了高、低剂量维生素 D₃ 对机械通气脓毒症患者的影响,结果显示,高剂量组患者治疗第 7 天降钙素原、LL-37 水平均明显改善,序贯器官衰竭估计评分下降且住院时间更短,说明早期高剂量维生素 D₃ 补充或可缓解病情严重程度。除临床试验外基于大数据的真实世界研究也为维生素 D 干预提供了重要佐证,如 LI 等^[40]利用 MIMIC-IV 数据库分析了 20 230 例重症监护病房(ICU)脓毒症患者的临床资料发现,补充维生素 D 者 28 d 全因死亡率明显低于未补充者(HR=0.56),ICU 及医院内病死率也明显下降。YANG 等^[41]进一步在 3 539 例患者中通过倾向性评分匹配和加权方法控制偏倚,结果显示,补充组患者 28、90 d 病死率均明显下降(HR=0.65、0.70),尽管对 ICU 及住院时间影响不明显。提示维生素 D 可能具备改善脓毒症患者全程预后的潜力。在机制层面,WIMALAWANSA^[42]提出,急性感染患者可联合补充维生素 D₃ 和钙化醇以快速提升血清 1,25-(OH)₂D₃ 水平至 50 ng/mL 以上,启动免疫细胞内活性维生素 D 合成,进而增强抗感染能力和降低死亡风险。但同时也有学者对维生素 D 的补充效果持谨慎态度,如 WOLF 等^[43]指出,维生素 D 可能干扰降钙素原在脓毒症监测中的准确性,提示其在部分监测指标中的潜在干扰作用,需结合具体评估场景综合应用。总之,这几项研究共同揭示了维生素 D 补充在脓毒症患者中可能带来免疫调节、炎症控制和预后改善等多维度益处,早期高剂量补充可能更有效,但目前研究结果仍不完全一致,部分生物标志物也可能受影响。RCT 与真实世界研究结合提供了互为补充的证

据基础,未来仍需更多标准化大规模临床研究明确最佳补充策略、剂量及适用人群。

4.3 维生素 D 补充在脓毒症治疗中的个体化策略 维生素 D 在脓毒症治疗中的效果受到个体差异因素的明显影响。有研究表明,年龄、疾病严重程度等因素会明显调节补充维生素 D 的疗效。母体维生素 D 水平与新生儿早发性脓毒症的关联研究发现,母体维生素 D 水平低时新生儿发生脓毒症的风险明显增加。特别是对高龄母亲和低 Apgar 评分的新生儿,维生素 D 的补充能有效减少脓毒症的发生^[44]。在早产儿群体中高剂量维生素 D 补充(如 1 000 IU/d)明显降低了脓毒症发生率,并改善了免疫功能,特别是在增强免疫力和感染防御方面,维生素 D 发挥了至关重要的作用^[45]。有研究表明,对足月新生儿维生素 D 缺乏与脓毒症的发生、病程严重度密切相关,补充维生素 D 有助于改善免疫反应,减少脓毒症的发生,尤其是通过促进抗微生物肽的合成,增强新生儿的免疫防御能力^[46]。进一步的研究表明,对不同维生素 D 状态的新生儿群体补充标准剂量维生素 D 对缺乏维生素 D 的新生儿更为有效,而对维生素 D 水平正常的群体影响较小。因此,依据维生素 D 状态制订个体化补充方案对治疗脓毒症新生儿更为有效^[47]。重症脓毒症患者补充维生素 D 也显示出积极的效果。有研究发现,维生素 D 补充与降低 28 d 病死率、减少 ICU 病死率、缩短住院时间相关,尤其是对维生素 D 缺乏的患者补充效果更加明显^[48]。这些研究结果支持了维生素 D 在重症脓毒症患者中的潜在治疗作用。然而,仍需进一步关注个体差异,以优化维生素 D 治疗策略。维生素 D 在脓毒症治疗中的效果受个体差异因素的明显影响,这些差异包括年龄、性别、基础疾病等。老年群体由于维生素 D 吸收和代谢能力下降,可能需要更高剂量的维生素 D 才能达到相同疗效。对儿童和青少年而言,适当的维生素 D 补充有助于增强免疫功能,但其效果受基础水平及生长、发育阶段的影响。同时,性别差异在维生素 D 的代谢和免疫调节中也发挥着重要作用。有研究表明,女性对维生素 D 的补充反应更为明显。基础疾病,如糖尿病、心血管疾病、慢性肾病等均会影响维生素 D 的利用效率及疗效。因此,为这些患者制订个体化的补充方案尤为关键。考虑到这些差异个体化的维生素 D 补充方案能显著提高疗效并改善脓毒症患者的临床结局。未来的研究应继续关注不同特征患者对维生素 D 补充的反应差异,为脓毒症的精准医疗提供更多指导。

5 结语与展望

作为一种传统的营养素,近年来,维生素 D 在免疫调节与抗感染领域的研究取得了明显进展。维生素 D 可通过调控先天与适应性免疫反应、抑制炎症因子释放,以及诱导抗菌肽表达,在脓毒症的发生和发展中发挥着多重保护作用,尤其是在免疫失调和脓毒

症相关器官损伤方面,维生素 D 显示出明显的干预潜力。临床研究初步表明,维生素 D 缺乏与脓毒症患者病情严重程度和不良预后密切相关,特别是在早期干预和足量补充的情况下维生素 D 补充可能有助于改善患者临床结局。尽管现有的基础和临床研究为维生素 D 在脓毒症管理中的应用提供了理论依据,但关于最佳补充剂量、干预时机、个体化差异等问题仍有待于进一步明确。未来的研究应集中于维生素 D 在免疫调节中的具体机制,特别是在不同免疫细胞和信号通路中的靶向效应。此外,开展多中心、大样本、前瞻性 RCT 将有助于进一步验证补充维生素 D 的疗效与安全性,为临床医生制定更精准、科学的治疗策略提供依据。未来研究应重点评估维生素 D 补充对脓毒症相关器官损伤的干预效果,并探讨其与其他免疫调节治疗联合应用的潜力,以进一步改善脓毒症患者的临床结局。

参考文献

- [1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock(sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8):801-810.
- [2] RUDD K E, JOHNSON S C, AGESA K M, et al. Global, regional, and National sepsis incidence and mortality, 1990—2017: analysis for the global burden of disease study[J]. Lancet, 2020, 395(10219):200-211.
- [3] HOTCHKISS R S, MONNERET G, PAYEN D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy[J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13(12):862-874.
- [4] CAO M, WANG G, XIE J. Immune dysregulation in sepsis: experiences, lessons and perspectives[J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1):465-475.
- [5] SHANG S L, WU J Q, LI X L, et al. Artesunate interacts with the vitamin D receptor to reverse sepsis-induced immunosuppression in a mouse model via enhancing autophagy[J]. Br J Pharmacol, 2020, 177(18):4147-4165.
- [6] AHUJA A, AGRAWAL S, ACHARYA S, et al. A comprehensive review of the immunomodulatory effects of vitamin D in sepsis[J]. Cureus, 2024, 16(2):e53678.
- [7] JAYA W, PRAWIRO S R, SUSIANTI H, et al. The role of vitamin D and the VDR gene polymorphism in sepsis risk and mortality: a systematic review and meta-analysis[J]. Osong Public Health Res Perspect, 2025, 16(3):211-222.
- [8] LIAN C, YING K T, SHAO H Y, et al. Relationship of VDR and VDBP gene polymorphisms with sepsis susceptibility and prognosis[J]. Front Genet, 2025, 16:1590750.
- [9] MARTENS P J, GYSEMANS C, VERSTUYF A, et al. Vitamin D's effect on immune function[J]. Nutrients, 2020, 12(5):1248.
- [10] CARLBERG C. Vitamin D signaling in the context of innate immunity: focus on human monocytes[J]. Front Immunol, 2019, 10:2211.
- [11] BROWN G, MARCHWICKA A, MARCINKOWSKA E. Vitamin D and immune system[J]. Adv Food Nutr Res,

- 2024,109;1-41.
- [12] VALDÉS-LÓPEZ J F, VELILLA P, URCUQUI-INCHI-MA S. Vitamin D modulates the expression of toll-like receptors and pro-inflammatory cytokines without affecting Chikungunya virus replication, in monocytes and macrophages[J]. *Acta Trop*, 2022, 232: 106497.
 - [13] GHAHRAMANIPOUR Z, ALIPOUR S, MASOUMI J, et al. Regulation of dendritic cell functions by vitamins as promising therapeutic strategy for immune system disorders[J]. *Adv Biol(Weinh)*, 2023, 7(12): e2300142.
 - [14] GARCIA A M, BISHOP E L, LI D Y, et al. Tolerogenic effects of 1,25-dihydroxyvitamin D on dendritic cells involve induction of fatty acid synthesis[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2021, 211: 105891.
 - [15] BI C S, LI X, QU H L, et al. Calcitriol inhibits osteoclastogenesis in an inflammatory environment by changing the proportion and function of T helper cell subsets(Th2/Th17)[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(6): e12827.
 - [16] FERNANDEZ LAHORE G, RAPOSO B, LAGERQUIST M, et al. Vitamin D₃ receptor polymorphisms regulate T cells and T cell-dependent inflammatory diseases[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(40): 24986-24997.
 - [17] DARYABOR G, GHOLIJANI N, KAHMINI F R. A review of the critical role of vitamin D axis on the immune system[J]. *Exp Mol Pathol*, 2023, 132-133: 104866.
 - [18] MEZA-MEZA M R, RUIZ-BALLESTEROS A I, DE LA CRUZ-MOSSO U. Functional effects of vitamin D; from nutrient to immunomodulator[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2022, 62(11): 3042-3062.
 - [19] CHEN J X, TANG Z Y, SLOMINSKI A T, et al. Vitamin D and its analogs as anticancer and anti-inflammatory agents[J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 207: 112738.
 - [20] FENERCIOGLU A K. The anti-inflammatory roles of vitamin D for improving human health[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2024, 46(12): 13514-13525.
 - [21] ABO-ZAID M A, HAMDI H A, ELASHMAWY N F. Vitamin D and immunity: a comprehensive review of its impact on autoimmunity, allergy suppression, antimicrobial defense, and cancer inhibition[J]. *Egypt J Immunol*, 2023, 30(4): 47-66.
 - [22] BISHOP E L, ISMAILOVA A, DIMELOE S, et al. Vitamin D and immune regulation: antibacterial, antiviral, anti-inflammatory[J]. *JBMR Plus*, 2021, 5(1): e10405.
 - [23] MARTIN L, VAN MEEGERN A, DOEMMING S, et al. Antimicrobial peptides in human sepsis[J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 404.
 - [24] CHUNG C, SILWAL P, KIM I, et al. Vitamin D-cathelicidin axis: at the crossroads between protective immunity and pathological inflammation during infection[J]. *Immune Netw*, 2020, 20(2): e12.
 - [25] AO T, KIKUTA J, ISHII M. The effects of vitamin D on immune system and inflammatory diseases[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(11): 1624.
 - [26] CAMERON L K, LEI K T, SMITH S, et al. Vitamin D levels in critically ill patients with acute kidney injury: a protocol for a prospective cohort study (VID-AKI)[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(7): e016486.
 - [27] CHEN L, ZHOU T T, LV C W, et al. Vitamin D supplementation can improve the 28-day mortality rate in patients with sepsis-associated acute kidney injury[J]. *Ren Fail*, 2024, 46(2): 2431632.
 - [28] SUN J, WANG Y, WANG J, et al. Vitamin D supplementation may be beneficial in improving the prognosis of patients with sepsis-associated acute kidney injury in the intensive care unit: a retrospective study[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2024, 11: 1453522.
 - [29] SOH V, TAN S J X, SEHGAL R, et al. The relationship between vitamin D status and cardiovascular diseases[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2021, 46(7): 100836.
 - [30] HUNG M, BIRMINGHAM W C, OCAMPO M, et al. The role of vitamin D in cardiovascular diseases[J]. *Nutrients*, 2023, 15(16): 3547.
 - [31] ISLAM H, HASSAAN S M, ISLAM R, et al. Vitamin D's role in cardiovascular diseases[J]. *Discov Med*, 2024, 36(189): 1973-1986.
 - [32] MILAZZO V, COSENTINO N, TROMBARA F, et al. Vitamin D and cardiovascular diseases[J]. *Adv Food Nutr Res*, 2024, 109: 68-91.
 - [33] DE HAAN K, GROENEVELD A B J, DE GEUS H R H, et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for infection, sepsis and mortality in the critically ill: systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care*, 2014, 18(6): 660.
 - [34] LI Y Y, DING S F. Serum 25-Hydroxyvitamin D and the risk of mortality in adult patients with sepsis: a meta-analysis[J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1): 189.
 - [35] ASDIE R H, MULYA D P, NAINGGOLAN M. Assessment of 28-day survival of patients with sepsis based on vitamin D status: a hospital-based prospective cohort study in Indonesia[J]. *Pan Afr Med J*, 2023, 45: 76.
 - [36] VANICHKULBODEE A, ROMPOSRA M, INBORIBOON P C, et al. Effects of vitamin D insufficiency on sepsis severity and risk of hospitalisation in emergency department patients: a cross-sectional study[J]. *BMJ Open*, 2023, 13(1): e064985.
 - [37] KAHAR L A, YUSRAWATI Y, JAMSARI J, et al. The role of vitamin D binding protein and vitamin D level in mortality of sepsis patients[J]. *Rep Biochem Mol Biol*, 2023, 12(3): 366-373.
 - [38] LEAF D E, RAED A, DONNINO M W, et al. Randomized controlled trial of calcitriol in severe sepsis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(5): 533-541.
 - [39] ASHOOR T M, ABD ELAZIM A E H, MUSTAFA Z A E, et al. Outcomes of high-dose versus low-dose vitamin D on prognosis of sepsis requiring mechanical ventilation: a randomized controlled trial[J]. *J Intensive Care Med*, 2024, 39(10): 1012-1022.
 - [40] LI C F, ZHAO K, REN Q, et al. Vitamin D supplementation during intensive care unit stay is associated with improved outcomes in critically ill patients with sepsis: a cohort study[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1485554.

lamic-hippocampal CA1 signal for contextual fear memory suppression, extinction, and discrimination [J]. *Nat Commun*,2023,14(1):6758.

[22] LO H,ZHU M,ZOU Z,et al. Immersive and nonimmersive virtual reality-assisted active training in chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis [J]. *J Med Internet Res*,2024,26:e48787.

[23] MAGI C E,BAMBI S,IOVINO P,et al. Virtual reality and augmented reality training in disaster medicine courses for students in nursing:a scoping review of adoptable tools[J]. *Behav Sci (Basel)*,2023,13(7):616.

[24] SU Y,WU X V,OGAWA N,et al. Nursing skills required across natural and man-made disasters;a scoping review[J]. *J Adv Nurs*,2022,78(10):3141-3158.

[25] LEE D K,IM C W,JO Y H,et al. Comparison of extended reality and conventional methods of basic life support training:protocol for a multinational, pragmatic, noninferiority, randomised clinical trial (XR BLS trial)[J]. *Trials*,2021,22(1):946.

[26] ABENSUR VUILLAUME L,GOFFOY J,DUBOIS N,et al. Collaborative virtual reality environment in disaster medicine:moving from single player to multiple learners [J]. *BMC Med Educ*,2024,24(1):422.

[27] 朱兆聚,高楚航,施家峰,等. 基于增强现实技术的侧脑室额角穿刺训练系统研究[J]. *中国生物医学工程学报*,2024,43(6):673-681.

[28] 张世浩,徐小琳,李修往,等. 混合现实技术在骨科临床技能操作教学中初步应用[J]. *中国骨与关节损伤杂志*,2025,40(1):103-105.

[29] 钱小龙,朱潇婷,黄蓓蓓. 在元宇宙中革新终身学习:基于扩展现实技术的终身学习特征、范式与实践[J]. *教育评论*,2022(4):3-12.

[30] BUGLI D,DICK L,WINGATE K C,et al. Training the public health emergency response workforce: a mixed-methods approach to evaluating the virtual reality modality[J]. *BMJ Open*,2023,13(5):e063527.

[31] LIAW S Y,SOH S L H,TAN K K,et al. Design and evaluation of a 3D virtual environment for collaborative learning in interprofessional team care delivery[J]. *Nurse Educ Today*,2019,81:64-71.

[32] MAHMUD M,SARI D,SARI D,et al. The application of augmented reality for improving clinical skills:a scoping-review[J]. *Korean J Med Educ*,2024,36(1):65-79.

[33] ŠARIĆ M,RUSSO M,KRALJEVIĆ L,et al. Extended reality telemedicine collaboration system using patient avatar based on 3D body pose estimation [J]. *Sensors (Basel)*,2023,24(1):27.

[34] LIER E J,DE VRIES M,STEGGINK E M,et al. Effect modifiers of virtual reality in pain management:a systematic review and meta-regression analysis[J]. *Pain*,2023,164(8):1658-1665.

[35] DIEMER J,KOTHGASSNER O D,HERRMANN M J,et al. VR-gestützte therapie bei angst und posttraumatischer Belastungsstörung; aktuelle Möglichkeiten und Grenzen[J]. *Nervenarzt*,2024,95(3):223-229.

[36] 钟竹韵. VR、AR、MR 技术的应用前景分析:基于焦虑症、抑郁症患者治疗[J]. *数字通信世界*,2024(2):147-149.

[37] JACOBS C,JOHNSON H,RENNIE T,et al. Human-Computer interaction and artificial intelligence:advancing care through extended mind theory[J]. *Cureus*,2024,16(12):e74968.

[38] DIFEDE J A,CUKOR J,JAYASINGHE N,et al. Virtual reality exposure therapy for the treatment of posttraumatic stress disorder following September 11,2001[J]. *J Clin Psychiatry*,2007,68(11):1639-1647.

(收稿日期:2025-07-02 修回日期:2025-09-30)

(上接第 158 页)

[41] YANG B S,ZHU Y K,ZHENG X J,et al. Vitamin D supplementation during intensive care unit stay is associated with improved outcomes in critically ill patients with sepsis:a cohort study[J]. *Nutrients*,2023,15(13):2924.

[42] WIMALAWANSA S J. Rapidly increasing serum 25(OH)D boosts the immune system,against infections-sepsis and COVID-19[J]. *Nutrients*,2022,14(14):2997.

[43] WOLF T A,WIMALAWANSA S J,RAZZAQUE M S. Procalcitonin as a biomarker for critically ill patients with sepsis:effects of vitamin D supplementation[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*,2019,193:105428.

[44] SABOUTE M,YAVAR R,KASHAKI M,et al. Investigation of association between maternal 25-OH vitamin D serum levels and neonatal early onset sepsis in newborns by evaluating key factors[J]. *Lipids Health Dis*,2019,18(1):153.

[45] PAW D,BOKINIEC R,KOŁODZIEJCZYK-NOWOTARSKA A. High initial dose of monitored vitamin D supplementation in preterm infants(HIDVID trial):study protocol for a randomized controlled study[J]. *Nutrients*,2024,16(5):700.

[46] DUA J,JADHAV R S,BAHAL M,et al. Association between vitamin D deficiency and sepsis in term neonates:a case-control study[J]. *Cureus*,2024,16(10):e72468.

[47] YANGIN ERGON E,DORUM B A,BALKI H G,et al. A prospective cross-sectional study on the vitamin D status of neonates and the impact of neonates' standard vitamin D supplementation on neonatal morbidities[J]. *Children (Basel)*,2024,11(5):543.

[48] LI C,ZHAO K,REN Q,et al. Vitamin D supplementation during intensive care unit stay is associated with improved outcomes in critically ill patients with sepsis;a cohort study [J]. *Front Cell Infect Microbiol*,2025,14:1485554.

(收稿日期:2025-05-05 修回日期:2025-09-03)