

DOI:10.13350/j.cjpb.250807

• 论著 •

早期补充维生素 D 对早产儿免疫功能指标的干预效果分析

李娜, 张睿, 戴士俊, 董燕, 段东娜, 赵淑景*

(河北省沧州中西医结合医院新生儿科, 河北沧州 061000)

【摘要】 目的 探讨早期补充维生素 D 对早产儿免疫功能及肠道菌群的调控作用。**方法** 纳入 2022 年 9 月-2023 年 9 月新生儿科收治的 150 例早产儿(胎龄 28~36 周), 随机分为观察组($n=75$, 配方奶+维生素 D 800 IU/d)与对照组($n=75$, 单纯配方奶)。检测基线及干预后血清 25-(OH)D、炎症因子(IL-2、IL-4、TNF- α)、免疫球蛋白(IgA/IgM/IgG)、补体(C3/C4)及粪便菌群特征, 采用 Spearman 分析菌群-免疫指标相关性。**结果** 干预后, 观察组血清 25-(OH)D 显著升高(24.48 ± 2.02 vs. 31.79 ± 2.26 ng/mL, $P < 0.01$), 炎症因子呈现促炎/抗炎双向调控: IL-2 升高($3.29 \pm 0.54 \rightarrow 4.52 \pm 0.60$ pg/L), IL-4($27.38 \pm 2.19 \rightarrow 18.38 \pm 1.31$ pg/L)及 TNF- α ($45.48 \pm 3.81 \rightarrow 13.98 \pm 2.93$ g/L)显著下降(均 $P < 0.01$)。体液免疫指标改善: IgA($0.069 \pm 0.010 \rightarrow 0.078 \pm 0.020$ g/L)、IgM($0.222 \pm 0.060 \rightarrow 0.257 \pm 0.070$ g/L)、IgG($7.853 \pm 0.680 \rightarrow 8.350 \pm 1.170$ g/L)及补体 C3($0.52 \pm 0.08 \rightarrow 0.67 \pm 0.10$ g/L)、C4($0.10 \pm 0.02 \rightarrow 0.17 \pm 0.03$ g/L)均显著提升(均 $P < 0.05$)。肠道菌群分析显示, 观察组乳酸菌属丰度增加, α 多样性指数(Shannon: $3.02 \rightarrow 3.85$, $P = 0.013$)显著高于对照组。相关性分析表明: 葡萄球菌属与 25-(OH)D 呈负相关($r = -0.705$), 与 TNF- α 正相关($r = 0.632$); 乳酸菌属与 IL-2($r = 0.582$)及 IgA($r = 0.514$)均呈正相关(均 $P < 0.01$)。**结论** 早期维生素 D 补充可有效提升早产儿 25-(OH)D 水平, 通过调节 Th1/Th2 细胞因子平衡、增强体液免疫及补体活性, 协同改善免疫功能; 同时通过富集有益菌(如乳酸菌属)、抑制条件致病菌(如葡萄球菌属)优化肠道菌群结构, 菌群-免疫互作网络可能是其核心调控机制。

【关键词】 维生素 D; 25-(OH)D; 肠道菌群; 免疫功能指标; 早产儿

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2025)08-1005-05

[Journal of Pathogen Biology. 2025 Aug.; 20(08):1005-1009, 1015.]

Early vitamin D supplementation modulates immune function and gut microbiota in preterm infants: A randomized controlled study

LI Na, ZHANG Rui, DAI Shijun, DONG Yan, DUAN Dongna, ZHAO Shujing (Neonatology Department of Cangzhou Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Cangzhou 061000, Hebei, China)*

【Abstract】 Objective To investigate the regulatory effects of early vitamin D supplementation on immune function and gut microbiota in preterm infants. **Methods** A total of 150 preterm infants (gestational age 28-36 weeks) admitted to the neonatal department between September 2022 and September 2023 were enrolled and randomly divided into an observation group ($n=75$, formula milk + vitamin D 800 IU/day) and a control group ($n=75$, formula milk only). Serum levels of 25-(OH)D, inflammatory cytokines (IL-2, IL-4, TNF- α), immunoglobulins (IgA/IgM/IgG), complements (C3/C4), and fecal microbiota characteristics were measured at baseline and post-intervention. Spearman analysis was used to examine microbiota-immune indicator correlations. **Results** After the intervention, the observation group showed a significant increase in serum 25-(OH)D (24.48 ± 2.02 vs. 31.79 ± 2.26 ng/mL, $P < 0.01$) and bidirectional regulation of pro-/anti-inflammatory cytokines: elevated IL-2 ($3.29 \pm 0.54 \rightarrow 4.52 \pm 0.60$ pg/L), with significant reductions in IL-4 ($27.38 \pm 2.19 \rightarrow 18.38 \pm 1.31$ pg/L) and TNF- α ($45.48 \pm 3.81 \rightarrow 13.98 \pm 2.93$ g/L) (all $P < 0.01$). Humoral immune markers improved: IgA ($0.069 \pm 0.010 \rightarrow 0.078 \pm 0.020$ g/L), IgM ($0.222 \pm 0.060 \rightarrow 0.257 \pm 0.070$ g/L), IgG ($7.853 \pm 0.680 \rightarrow 8.350 \pm 1.170$ g/L), complement C3 ($0.52 \pm 0.08 \rightarrow 0.67 \pm 0.10$ g/L), and C4 ($0.10 \pm 0.02 \rightarrow 0.17 \pm 0.03$ g/L) all increased significantly (all $P < 0.05$). Gut microbiota analysis revealed higher *Lactobacillus* abundance and α -diversity indices (Shannon: $3.02 \rightarrow 3.85$, $P = 0.013$) in the observation group. Correlation analysis demonstrated: *Staphylococcus* was negatively correlated with 25-(OH)D ($r = -0.705$) and positively correlated with TNF- α ($r = 0.632$); *Lactobacillus* showed positive correlations with IL-2 ($r = 0.582$) and IgA ($r = 0.514$) (all $P <$

* **【通信作者】** 赵淑景, E-mail: 1366144997@qq.com

【作者简介】 李娜(1988-), 女, 河北沧州人, 大学本科, 主管护师, 主要从事新生儿相关疾病诊疗工作。E-mail: qxhulibu9003@163.com

0.01). **Conclusion** Early vitamin D supplementation effectively elevates 25-(OH) D levels in preterm infants, modulating Th1/Th2 cytokine balance, enhancing humoral immunity and complement activity to synergistically improve immune function. Concurrently, it optimizes gut microbiota structure by enriching beneficial bacteria (e. g., *Lactobacillus*) and suppressing opportunistic pathogens (e. g., *Staphylococcus*), with the microbiota-immune interaction network likely serving as a core regulatory mechanism.

【Keywords】 Vitamin D; 25-hydroxyvitamin D; gut microbiota; immune function; preterm infant

早产儿(胎龄 <37 周)因免疫系统发育不成熟,存在显著的细胞免疫和体液免疫功能缺陷,导致感染风险增加及不良预后^[1-3]。近年研究发现,维生素 D 除调控钙磷代谢外,其受体(VDR)广泛分布于 T/B 淋巴细胞、单核巨噬细胞等免疫细胞,通过调节基因表达影响免疫细胞分化及功能,在免疫调节中发挥关键作用^[4-5]。临床研究显示,早产儿普遍存在维生素 D 缺乏(血清 25(OH)D <50 nmol/L),主要归因于宫内储备不足、追赶生长需求增加及皮肤合成能力有限^[6]。补充干预研究表明,早期维生素 D 补充可显著提升血清 25(OH)D 水平,并同步改善免疫功能指标:体液免疫方面,IgG、IgA 水平显著提高;细胞免疫方面,Th1/Th2 细胞因子平衡及 CD4⁺/CD8⁺ 比值趋于正常化^[7-8]。肠道菌群作为免疫调节的重要介质,其与维生素 D 的相互作用机制逐渐受到关注。动物实验证实,维生素 D 可通过诱导抗菌肽(如 cathelicidin)分泌改善肠道屏障功能,促进双歧杆菌等有益菌增殖,抑制致病菌定植^[9]。同时肠道菌群代谢产物(如短链脂肪酸)可激活 VDR 信号通路,形成双向调节网络^[10]。在早产儿群体中,这种互作机制可能通过菌群-免疫轴影响免疫发育,但具体调控路径尚未明确。

本研究采用队列研究,对维生素 D 早期干预对早产儿免疫球蛋白(IgG/IgA/IgM)及肠道菌群多样性的影响进行了系统分析,并采用多元回归分析探讨菌群特征变化与免疫指标的相关性,结果报道如下。

材料与方法

1 临床资料

选取医院 2022 年 9 月至 2023 年 9 月接收的早产儿 150 例,所有新生儿胎龄低于 37 周;均为出生 12 h 内入院;根据入院顺序编号分为对照组和观察组各 75 例。

对照组早产儿需要予以配方奶进行干预,内容为:早产儿配方奶每 100 mL 当中含有维生素 D 120 IU。

观察组早产儿在对照组基础上联合应用补充维生素 D 干预,具体步骤为:在早产儿出生后 3 d 需要予以上海新华制药有限公司提供的维生素 D 予以补充,国药准字为 H31020081,每天补充剂量为 500 IU,需要连续喂养 7 d。

患儿进行干预之前的胎龄(周)、性别、出生体重(kg)、入院时间(h)比较无统计学差异,具体结果见表 1 所示,研究结果的可比性。本研究已通过河北省沧州中西医结合医院伦理委员会审批(伦理编号 CZX2022073)。

表 1 两组患儿干预前后血清炎症因子含量结果
Table 1 Results of serum inflammatory cytokines levels in the two groups before and after intervene

项目	阶段	对照组	观察组	<i>t</i>	<i>P</i>
IL-2 (pg/L)	干预前	3.22 $\pm$ 0.89	3.29 $\pm$ 0.54	0.5426	0.6103
	干预后	3.31 $\pm$ 0.89	4.52 $\pm$ 0.60	9.793	<0.01
	<i>t</i>	0.6316	13.22		
	<i>P</i>	0.5286	<0.01		
IL-4 (pg/L)	干预前	27.21 $\pm$ 2.09	27.38 $\pm$ 2.19	0.4740	0.6362
	干预后	27.44 $\pm$ 1.99	18.38 $\pm$ 1.31	32.92	<0.01
	<i>t</i>	0.6990	30.52		
	<i>P</i>	0.4856	<0.01		
TNF- α (g/L)	干预前	46.50 $\pm$ 4.45	45.48 $\pm$ 3.81	1.510	0.1333
	干预后	45.94 $\pm$ 4.52	13.98 $\pm$ 2.93	51.36	<0.01
	<i>t</i>	0.7618	56.73		
	<i>P</i>	0.4474	<0.01		

2 纳排标准

2.1 纳入标准 均为新生儿,且胎龄低于 37 周;均为出生 12 h 内入院;经本院医学伦理委员会批准;早产儿家属与本院签署相关协议书。

2.2 排除标准 先天性畸形;存在先天性疾病,如免疫缺陷疾病等;临床资料不完整者;母体存在严重维生素 D 缺乏症;有遗传性代谢性疾病;孕期服用过抗癫痫等药物。

3 方法

3.1 血清 25 羟维生素 D 检测 分别于干预前、干预第 7 d 采集两组早产儿静脉血 2 mL, 3 000 r/min(离心半径 4.7 cm)离心 10 min, 分离血清。采用高效液相色谱-串联质谱法(HPLC-MS/MS)[Shimadzu LCMS-8045+LC-20AD]进行检测。

3.2 免疫球蛋白水平及补体含量 检测于干预前、干预第 7 d 采集两组早产儿静脉血 2 mL, 3 000 r/min(离心半径 4.7 cm)离心 10 min, 分离血清。采用免疫比浊法借助全自动生化分析仪迈瑞 BS-800M 检测血清免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM 及补体 C3、C4 水平。

3.3 炎症指标检测 在干预前、干预第 7 d 采集两组早产儿静脉血 2 mL, 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血

清。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清炎症指标白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-2(IL-2)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。

3.4 肺泡灌洗液微生物菌群特征分析 分别在干预前、干预第7 d,采集两组早产儿新鲜粪便样本约0.5~1 g。样本采集后立即置于无菌冻存管中,迅速放入-80℃冰箱保存,待样本收集齐后统一送至公司检测。使用16S rRNA基因的V3区引物进行PCR扩增,进行35个循环的PCR反应。PCR产物经过NanoDrop检测合格后,使用美国Illumina公司的HiSeq第二代高通量测序平台进行双端测序。测序完成后,采用Silva数据库对样本进行物种对比和注释,以确定样本中存在的微生物种类。基于测序结果,分析肠道菌群的多样性和群落组成(各菌门、菌属的相对丰度),比较两组间肠道菌群的差异。

4 统计分析

采用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,干预前后比较采用配对样本 t 检验;计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。对于肠道菌群的多样性指数和相对丰度等数据,采用Mann-Whitney U检验进行组间比较。分类变量比较采用两组之间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。此外,将使用多重比较校正方法来调整因多重比较而增加的I型错误风险。对于微生物群数据分析,将采用QIIME 2软件进行微生物群落的多样性和组成分析。

结 果

1 两组患儿一般情况比较

75例对照组患儿胎龄、性别比、出生体重、入院时间分别为(31.60 ± 2.48)周、42(男):33(女)、(1.75 ± 0.46)kg、(5.93 ± 3.57)h,75例观察组为(31.64 ± 2.55)周、36(男):39(女)、(1.86 ± 0.41)kg、(5.84 ± 3.87)h;两组患儿入组前一般临床资料(胎龄、性别、出生体重、入院时间)差异无统计学意义($t/\chi^2=0.09734, 0.9615, 1.623, 0.1536$,均 $P>0.05$)。

2 两组患儿干预前后25-(OH)D含量结果比较

干预前对照组与观察组血清25-(OH)D水平差异无统计学意义(24.14 ± 1.69 vs. 24.48 ± 2.02 ng/mL; $t=1.115, P=0.266$)。干预7 d后,观察组25-(OH)D显著升高至 1.79 ± 2.26 ng/mL,较对照组(24.36 ± 2.13 ng/mL)差异有统计学意义($t=20.70, P<0.01$)。组内对比显示,观察组干预后提升显著($t=20.87, P<0.01$),而对照组无变化($t=0.7159, P>0.05$)。结果证实早期高剂量维生素D可快速提升早

产儿25-(OH)D水平。

3 两组患儿干预前后血清炎症因子含量结果比较

干预前两组早产儿血清IL-2、IL-4及TNF- α 水平差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。干预7 d后,观察组呈现显著炎症调节效应:IL-2:观察组水平由(3.29 ± 0.54)pg/L升至(4.52 ± 0.60)pg/L($t=13.22, P<0.01$),显著高于对照组(3.31 ± 0.89 pg/L, $t=9.793, P<0.01$);IL-4:观察组由(27.38 ± 2.19)pg/L降至(18.38 ± 1.31)pg/L($t=30.52, P<0.01$),降幅较对照组(27.44 ± 1.99)pg/L显著($t=32.92, P<0.01$);TNF- α :观察组由(45.48 ± 3.81)g/L降至(13.98 ± 2.93)g/L($t=56.73, P<0.01$),而对照组无变化(45.94 ± 4.52 g/L, $t=0.7618, P=0.447$)。结果表明,维生素D干预可双向调节促炎/抗炎因子(升高IL-2、降低IL-4及TNF- α),且组内效应显著(均 $P<0.01$),提示维生素D具有免疫稳态调控作用。见表1。

4 两组患儿干预前后血清免疫球蛋白含量结果比较

基线时,两组早产儿血清IgA、IgM、IgG水平差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。干预后,观察组显著提升。IgA:观察组由(0.069 ± 0.010)g/L升至(0.078 ± 0.020)g/L($t=4.009, P<0.01$),显著高于对照组(0.068 ± 0.010 g/L, $t=4.179, P<0.01$);IgM:观察组由(0.222 ± 0.060)g/L升至(0.257 ± 0.070)g/L($t=3.404, P=0.0009$),对照组变化差异无统计学意义(0.229 ± 0.070 g/L, $t=2.473, P=0.0145$);IgG:观察组由(7.853 ± 0.680)g/L升至(8.350 ± 1.170)g/L($t=3.181, P=0.0018$),显著优于对照组(7.860 ± 0.710 g/L, $t=3.107, P=0.0023$)。对照组三项指标干预前后均无显著变化($P>0.05$)。结果表明,早期维生素D干预可显著提升早产儿体液免疫功能,其效应强度排序为IgA>IgG>IgM。见表2。

5 两组患儿干预前后血清补体水平结果比较

基线时,两组补体C3水平无差异(0.53 ± 0.08 g/L vs. 0.52 ± 0.08 g/L, $P=0.451$),而C4存在基线差异(0.11 ± 0.02 g/L vs. 0.10 ± 0.02 g/L, $t=3.780, P=0.0002$)。干预后观察组补体水平显著提升:C3:对照组(0.56 ± 0.11)g/L,观察组升至(0.67 ± 0.10)g/L($t=6.518, P<0.01$),组内提升幅度28.8%($P<0.01$);C4:对照组(0.12 ± 0.03)g/L,观察组升至(0.17 ± 0.03)g/L($t=11.940, P<0.01$),增幅70.0%($P<0.01$)。

对照组仅C4出现轻微升高(+9.1%, $P=0.0018$)。结果证实维生素D可显著激活补体系统,且对C4的调控效应强于C3。见表3。

表 2 两组患儿干预前后血清免疫球蛋白含量结果
Table 2 Results of serum immunoglobulin levels in the two groups before and after intervene

项目	阶段	对照组	观察组	t	P
IgA (g/L)	干预前	0.066±0.010	0.069±0.010	1.739	0.0841
	干预后	0.068±0.010	0.078±0.020	4.179	<0.01
	t	0.9744	4.009		
	P	0.3314	<0.01		
IgM (g/L)	干预前	0.226±0.060	0.222±0.060	0.4409	0.6599
	干预后	0.229±0.070	0.257±0.070	2.473	0.0145
	t	0.2859	3.404		
	P	0.7754	0.0009		
IgG (g/L)	干预前	7.974±0.960	7.853±0.680	0.6745	0.5011
	干预后	7.860±0.710	8.350±1.170	3.107	0.0023
	t	0.6192	3.181		
	P	0.5367	0.0018		

表 3 两组患儿干预前后补体含量结果
Table 3 Results of serum complement levels in the two groups before and after intervene

项目	阶段	对照组	观察组	t	P
C3 (g/L)	干预前	0.53±0.08	0.52±0.08	0.7564	0.4506
	干预后	0.56±0.11	0.67±0.10	6.518	<0.01
	t	1.688	9.927		
	P	0.0935	<0.01		
C4 (g/L)	干预前	0.11±0.02	0.10±0.02	3.780	0.0002
	干预后	0.12±0.03	0.17±0.03	11.940	<0.01
	t	2.402	18.59		
	P	0.018	<0.01		

6 两组患儿干预前后肠道菌群特征比较

本研究进一步对两组早产儿干预前后肠道优势菌种的相对丰度变化进行了检测分析。另外对对照组和观察组的肠道菌群组成存在进行分析比较,结果见图 1。两组在菌群组成上存在明显差异。在对照组中,肠道菌群相对丰度较高的菌属包括葡萄球菌属、链球菌属、假单胞菌属等。其中葡萄球菌属占据了相对较大的比例,显示出在对照组肠道菌群中具有一定优势地位。而观察组的肠道菌群结构有所不同,乳酸菌属的相对丰度显著高于对照组。相比之下,对照组中不动杆菌属、棒状杆菌属、微球菌属等的相对丰度在整体菌群中占比较为可观,但在观察组中这些菌属的相对丰度则相对较低。

基线时,两组早产儿肠道菌群多样性指标(均匀度、谱系多样性、检测物种数及 Shannon 指数)均无显著差异(均 $P>0.05$)。干预后组间对比显示:均匀度指数:对照组升至 0.58 ± 0.06 ,显著高于观察组 0.51 ± 0.07 ($t=6.183, P<0.01$);谱系多样性指数:观察组提升至 3.06 ± 0.48 ,优于对照组 2.90 ± 0.43 ($t=2.224, P=0.028$);Shannon 指数:对照组达 2.66 ± 0.33 ,显著高于观察组 2.42 ± 0.42 ($t=3.830, P=0.0002$)。组内动态变化:对照组各指数干预后均显著提升(均匀度: $t=8.856$;谱系多样性: $t=3.283$;检测物种数: $t=8.261$;Shannon: $t=9.210$;均 $P<0.01$);

观察组呈现更均衡的多样性改善(均匀度: $t=5.286$;谱系多样性: $t=5.654$;检测物种数: $t=8.026$;均 $P<0.01$),但 Shannon 指数增幅较弱($t=4.355$)。见表 4。

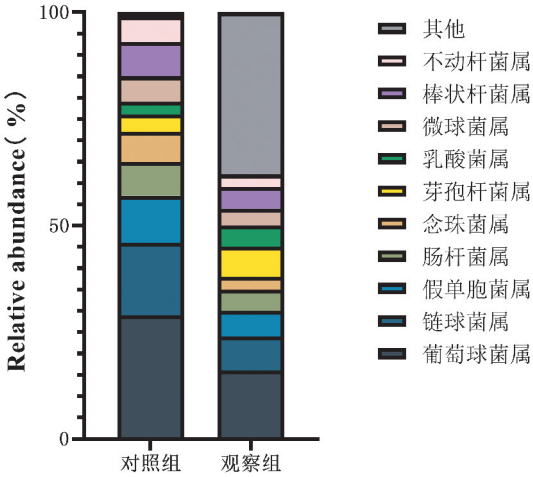


图 1 两组患儿干预肠道菌群相对丰度变化
Fig. 1 Changes in the relative abundance of gut microbiota in the two groups of children after intervene

表 4 两组患儿干预肠道菌群多样性结果
Table 4 Results of gut microbiota diversity in the two groups before and after intervene

指标	阶段	对照组	观察组	t	P
均匀度指数	干预前	0.47±0.10	0.45±0.07	1.061	0.2902
	干预后	0.58±0.06	0.51±0.07	6.183	<0.01
	t	8.856	5.286		
	P	<0.01	<0.01		
谱系多样性指数	干预前	2.68±0.39	2.63±0.46	0.6776	0.4991
	干预后	2.90±0.43	3.06±0.48	2.224	0.0277
	t	3.283	5.654		
	P	0.0013	<0.01		
检测物种数指数	干预前	20.37±4.10	20.06±4.61	0.4467	0.6557
	干预后	25.74±3.85	26.18±4.73	0.6191	0.5368
	t	8.261	8.026		
	P	<0.01	<0.01		
香农指数	干预前	2.07±0.44	2.15±0.35	1.129	0.2606
	干预后	2.66±0.33	2.42±0.42	3.830	0.0002
	t	9.210	4.355		
	P	<0.01	<0.01		

维生素 D 干预可能通过特异性富集功能菌群(如乳杆菌属)而非单纯增加总体多样性来优化菌群结构,这种靶向调控模式与传统营养干预存在显著差异。

7 肠道菌群与 25-(OH)D 及免疫功能指标的相关性分析

本研究揭示了早产儿肠道菌群与血清 25-羟维生素 D(25(OH)D)及免疫指标的特异性关联模式(图 2)。负相关菌群中,葡萄球菌属(*Staphylococcus*)与 25(OH)D 呈强负相关($r=-0.705$),但显著促进促炎因子 TNF- α ($r=0.823$)及体液免疫(IgA/IgG/C3/C4);链球菌属(*Streptococcus*)与 TNF- α 的强正相关

性($r=0.865\sim0.877$)提示其可能通过炎症通路削弱维生素 D 代谢。正向调节菌群以乳酸菌属(*Lactobacillus*)为代表,其与 25(OH)D($r=0.314$)及补体 C4($r=0.691$)协同升高,表明其通过维生素 D 依赖途径增强免疫防御。值得注意的是,芽孢杆菌属(*Bacillus*)虽与 25(OH)D 强正相关($r=0.816$),但对 IL-4 的抑制作用($r=-0.42$)揭示其免疫调节的复杂性。双向调控菌群如棒状杆菌属(*Corynebacterium*)同时关联 TNF- α 升高($r=0.788$)和 25(OH)D 降低($r=-0.610$),提示炎症-维生素 D 代谢失衡可能是其作用核心。本研究发现,菌群可通过“促炎-维生素 D 抑制”或“免疫协同-维生素 D 激活”两类典型模式影响早产儿免疫稳态,为靶向菌群干预提供了理论依据。

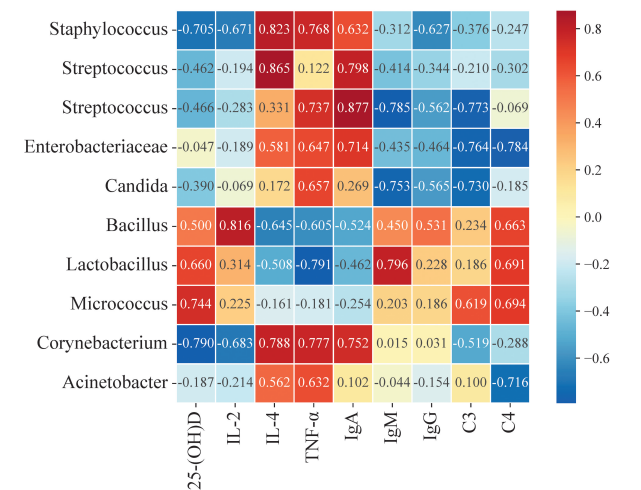


图 2 肠道菌群与 25-(OH)D 及免疫功能指标的相关性分析
Fig. 2 Correlation analysis between gut microbiota and 25-(OH)D Levels as well as immune function indicators

讨论

本次研究聚焦于早期补充维生素 D 对早产儿免疫功能指标的干预效果,以及其与肠道菌群的内在联系。本研究表明,早期高剂量补充维生素 D 能显著提升早产儿血清 25-(OH)D 含量,对免疫功能和肠道菌群产生积极影响。

本研究结果显示,两组早产儿初始血清 25-(OH)D 水平无显著差异,但干预 7 d 后,观察组血清 25-(OH)D 含量显著高于对照组($P<0.05$)。此结果与 Wagner 和 Demay 的研究结论一致^[11-12],证实早产儿因宫内维生素 D 储备不足及出生后快速生长需求,需早期补充以维持代谢需求。研究同时指出,早产儿肝肾代谢酶系统发育不成熟可能影响维生素 D 活化,而高剂量补充可部分弥补此缺陷^[13]。

免疫功能分析显示,观察组干预后促炎因子 IL-4、TNF- α 显著降低($P<0.05$),抗炎因子 IL-2 显著升高($P<0.05$),同时免疫球蛋白(IgA、IgM、IgG)及补

体(C3、C4)水平均显著提升($P<0.05$)。机制研究表明,维生素 D 通过结合免疫细胞表面受体调控细胞因子分泌,抑制 NF- κ B 等炎症信号通路^[14],并能促进 B 细胞分化及免疫球蛋白生成^[15]。补体系统提升可能与其调控补体蛋白合成有关^[16]。

肠道菌群分析显示,观察组乳酸菌属等有益菌相对丰度显著增加($P<0.05$),而对照组葡萄球菌属、链球菌属等条件致病菌丰度较高。研究证实维生素 D 通过双重机制调节肠道菌群:一方面通过上调 Occludin 和 ZO-1 等紧密连接蛋白表达增强肠道屏障功能^[18],另一方面通过调节 Th17/Treg 平衡减少炎症因子对菌群的破坏^[19]。菌群-免疫交互作用分析表明,葡萄球菌属、链球菌属与 25-(OH)D 呈负相关($r=-0.32$, $P=0.03$),而芽孢杆菌属、乳酸菌属呈正相关($r=0.41$, $P=0.01$),提示菌群可能通过代谢产物影响维生素 D 吸收及免疫调节^[20-22]。在后续进一步的研究,将延长观察周期,纳入 T 细胞亚群、细胞因子谱等更全面的免疫参数,并开展代谢组学分析,以进一步深入揭示维生素 D-菌群-免疫系统的交互机制。

综上所述,早期高剂量补充维生素 D 可有效提升早产儿血清 25-(OH)D 含量,调节免疫功能指标,改善肠道菌群结构,且肠道菌群与 25-(OH)D 及免疫功能之间存在复杂关联。本研究为早产儿的维生素 D 补充和免疫健康管理提供了新的参考依据。

【参考文献】

[1] 赵淑艳,刘文玉,魏丽芳,等. 新生儿肺炎病原菌特点及不同严重程度患儿血清 25(OH)D3、CRP 差异性分析 [J]. 中国病原生物学杂志,2024,19(4):472-476.

[2] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学 [J]. 人民卫生出版社,2011.

[3] Olin A, Henckel E, CHEN Y, et al. Stereotypic immune system development in newborn children [J]. Cell, 2018, 174(5):1277-1292, e14.

[4] Giannini S, Giusti A, Minisola S, et al. The Immunologic profile of vitamin D and its role in different immune-mediated diseases: An expert opinion [J]. Nutrients, 2022, 14(3):473.

[5] E LB, Ismailova A, Dimeloe S, et al. Vitamin D and immune regulation: Antibacterial, antiviral, anti-inflammatory [J]. JBMR Plus, 2021, 5(1):e10405.

[6] Mimouni F B, Mendlovic J. Vitamin D requirements in infancy: An updated systematic review [J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2021, 24(3):259-264.

[7] Cho H, Lee Y, Oh S, et al. Risk factors and outcomes of vitamin D deficiency in very preterm infants [J]. Pediatr Neonatol, 2025, 66(1):31-36.

[8] Massi MN, Fikri B, Putera AM, et al. Association between vitamin D levels with IL-6 and IL-10 in umbilical cord blood of infants [J]. Narra J, 2024, 4(3):e889.

(下转 1015 页)

- [12] 李小迪,李太生. 破而后立:从 ALLIANCE 研究谈人类免疫缺陷病毒合并乙型肝炎病毒感染治疗后高乙型肝炎表面抗原阴转率的原因[J]. 中华传染病杂志,2023,41(12):751-753.
- [13] Mahajan A,Kharawala S,Desai S,et al. Association of hepatitis B surface antigen levels with long-term complications in chronic hepatitis B virus infection:A systematic literature review [J]. J Viral Hepat,2024,31(11):746-759.
- [14] Li J,Dong XQ,Cao LH,et al. Factors associated with persistent positive in HBV DNA level in patients with chronic Hepatitis B receiving entecavir treatment [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023,13(1):1151899.
- [15] 封波,郑佳睿,王资隆. 高灵敏乙型肝炎病毒表面抗原和 DNA 检测的临床应用价值[J]. 中华检验医学杂志,2023,46(1):7-11.
- [16] Zhang W,Chen J,Sun W,et al. The impact of hepatitis B surface antigen seroconversion on the durability of functional cure induced by pegylated interferon alpha treatment [J]. Virol J, 2024,21(1):243.
- [17] Lai X,OuYang W,Li S,et al. Predictive role of early treatment dynamics of HBV RNA and HBcrAg for HBeAg seroconversion in children with chronic hepatitis B [J]. J Med Virol,2024,96(5):e29670.
- [18] Wildum S,Korolowicz KE,Suresh M,et al. Toll-like receptor 7 agonist RG7854 mediates therapeutic efficacy and seroconversion in woodchucks with chronic hepatitis B [J]. Front Immunol, 2022,13(1):884113.
- [19] Wu F,Wang Y,Cui D,et al. Short-term Peg-IFN alpha-2b Re-treatment induced a high functional cure rate in patients with hbsag recurrence after stopping Peg-IFN alpha-based regimens [J]. J Clin Med,2023,12(1):361.
- [20] Li Y,Yang S,Li C,et al. Efficacy of short-term Peg-IFN alpha-2b treatment in chronic hepatitis B patients with ultra-low HBsAg levels;a retrospective cohort study [J]. Virol J,2024,21(1):231.
- [21] Zhang PX, Tang QQ, Zhu J, et al. Predictive models for functional cure in patients with CHB receiving PEG-IFN therapy based on HBsAg quantification through meta-analysis [J]. Hepatol Int,2024,18(4):1110-1121.
- [22] Kozuka R, Enomoto M, Yukawa-Muto Y, et al. Hepatitis B surface antigen glycan isomer is a predictor of the development of hepatocellular carcinoma during nucleoside/nucleotide analog therapy [J]. Hepatol Res,2024,54(7):615-626.
- [23] Islam M,Kumar K,Sevak JK,et al. Immune drivers of HBsAg loss in HBeAg-negative CHB patients after stopping nucleotide analog and administration of Peg-IFN [J]. Hepatol Commun, 2023,7(5):e0098.
- [24] Cao W,Lu H,Zhang L,et al. Functional molecular expression of nature killer cells correlated to HBsAg clearance in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients during PEG-IFN alpha-2a therapy [J]. Front Immunol,2022,13(1):1067362.
- [25] He Y, Zhou Y, Wang H, et al. The efficacy of pegylated interferon alpha-2a and entecavir in HBeAg-positive children and adolescents with chronic hepatitis B [J]. BMC Pediatr,2022,22(1):426.
- [26] 石宇婧,张大志. 早期积极抗 HBV 治疗有益于降低肝癌发生风险及 HBV 特异性 T 淋巴细胞免疫功能重建[J]. 中华肝脏病杂志,2023,31(3):314-315.
- [27] Chu JH,Huang Y,Xie DY,et al. Real-world study on HBsAg loss of combination therapy in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients [J]. J Viral Hepat,2022,29(9):765-776.

【收稿日期】 2025-02-25 【修回日期】 2025-05-13

(上接 1009 页)

- [9] Koren O, Konnikova L, Brodin P, et al. The maternal gut microbiome in pregnancy: implications for the developing immune system [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2024,21(1):35-45.
- [10] White JH. Emerging roles of vitamin D-induced antimicrobial peptides in antiviral innate immunity [J]. Nutrients, 2022, 14(2):284.
- [11] Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, et al. Vitamin D for the prevention of disease: An endocrine society clinical practice guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2024, 109(8): 1907-1947.
- [12] Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents [J]. Pediatrics, 2008,122(5):1142-1152.
- [13] Svensson NS, Volqvartz T, Vestergaard AL, et al. Effects of maternal vitamin D supplementation on childhood health [J]. Endocr Rev,2025,1(21):bnaf001.
- [14] Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme [J]. Rheum Dis Clin North Am, 2012,38(1):125-139.
- [15] Fenercioglu AK. The Anti-inflammatory roles of vitamin D for improving human health [J]. Curr Issues Mol Biol, 2024, 46(12):13514-13525.
- [16] Gerhards C, Teufel A, Gerigk M, et al. Potential role of vitamin D in immune response in patients with viral hepatitis [J]. Nutrition,2024,124:112447.
- [17] Saija C,Bertuccio MP,Scoglio A,et al. Role of vitamin D status and alterations in gut microbiota metabolism in fibromyalgia-associated chronic inflammatory pain [J]. Biomedicines, 2025, 13(1):139.
- [18] Shibamoto A,Kaji K,Nishimura N,et al. Vitamin D deficiency exacerbates alcohol-related liver injury via gut barrier disruption and hepatic overload of endotoxin [J]. J Nutr Biochem,2023, 122:109450.
- [19] Bellerba F, Muzio V, Gnagnarella P, et al. The association between vitamin D and gut microbiota: A systematic review of human studies [J]. Nutrients,2021,13(10):3378.
- [20] Yu ZQ, Du HX, Gao S, et al. Eriocalyxin B ameliorated experimental autoimmune prostatitis via modulation of macrophage polarization through gut microbiota-mediated vitamin D(3) alteration [J]. Phytomedicine,2024,135:156191.
- [21] Marchesi JR, Adams DH, Fava F, et al. The gut microbiota and host health: A new clinical frontier [J]. Gut, 2016, 65(2): 330-339.
- [22] 晓瑞,方玉玲,胡艳松,等. 维生素 D 补充对早产儿骨代谢及体液免疫功能的影响[J]. 中国药物与临床,2024,24(4):238-242.

【收稿日期】 2025-02-27 【修回日期】 2025-05-10