

综 述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003351

维生素 D₃ 信号与干扰素应答在疾病中的关系研究进展杨 芷¹, 毕杨辉², 郝 飞¹, 陈邦涛³

(1. 重庆医科大学附属第三医院皮肤科, 重庆 401120; 2. 长治医学院病理生理教研室, 长治 046000;

3. 重庆大学附属三峡医院皮肤科, 重庆 400030)

【摘 要】维生素 D₃(vitamin D₃, VD₃)介导的生物学效应和适度的干扰素(interferon, IFN)应答反应是机体健康的必备条件。但在多种疾病(包括微生物感染与肿瘤等)发生与进展中均有观察到 VD₃缺乏/不足与 IFN 应答受损等现象,且 VD₃和 IFN 联合所取得的临床疗效因病种及涉及到的靶器官或细胞不同而有显著差异,提示 VD₃信号与 IFN 应答间的互调模式及机制极为复杂。本文就该主题进行概述,以期为该领域基础和临床转化研究提供有益的参考依据。

【关键词】维生素 D₃; 干扰素; 疾病; 调控

【中图分类号】R392

【文献标志码】A

【收稿日期】2023-06-21

Research advances in the association between vitamin D₃ signaling and interferon response in diseasesYang Zhi¹, Bi Yanghui², Hao Fei¹, Chen Bangtao³

(1. Department of Dermatology, The Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University;

2. Department of Pathophysiology, Changzhi Medical College;

3. Department of Dermatology, Chongqing University Three Gorges Hospital)

【Abstract】Vitamin D₃(VD₃)-mediated biological effects and moderate interferon (IFN) response are essential for health; however, VD₃ deficiency/insufficiency and impaired IFN response are often observed in the development and progression of various diseases, including microbial infections and tumors. Moreover, the clinical efficacy achieved by the combination of VD₃ and IFN varies significantly depending on the type of disease and the target organs or cells involved, suggesting that there are extremely complex modes and mechanisms of inter-regulation between VD₃ signaling and IFN response. This article gives an overview of this topic, so as to provide a reference for the basic and clinical translational studies in this field.

【Key words】vitamin D₃; interferon; disease; regulation

维生素 D₃(vitamin D₃, VD₃)是人体必备的一种类固醇激素,普遍认为其主要生理作用在于调节机体钙、磷稳态及骨的形成,但越来越多证据表明 VD₃缺乏或不足亦参与多种疾病(如自身免疫性疾病、病毒性疾病、糖尿病、肿瘤及炎症性皮肤病等)的发生发展^[1]。干扰素(interferon, IFN)是低分子分泌型糖蛋白,因其强大的免疫调节功能而常被用于清除微生物感染和拮抗肿瘤细胞恶性增殖,但由于存在 IFN 拮抗

效应,致使机体 IFN 应答反应受损且补充 IFN 的临床疗效欠佳,如 IFN 在治疗乙型病毒性肝炎和预防肝细胞癌术后复发的疗效总是不尽如人意^[2-3]。内源性 VD₃与 IFN 应答类似,均存在表达与效应阶段,是维持机体稳态不可或缺的重要组成部分。如何遏制 VD₃的减少或破解 IFN 拮抗效应,是临床面临的重要命题。不少证据表明,VD₃信号与 IFN 应答之间存在复杂的互调机制,且二者联合在部分疾病中的应用已有不少成功的尝试,但无效案例也常有。本文将扼要陈述 VD₃信号与 IFN 应答的概况,并系统总结二者在疾病发生发展中的互调关系,以期对相关临床策略的制定提供参考。

1 VD₃生成与代谢简介

VD₃是一种人体必需的类固醇激素,主要源于皮肤胆固醇代谢(即皮肤中 7-脱氢胆固醇经 290~320 nm 紫外线照射后分解为 VD₃进入血循环),但也可从食物中获取。如图 1 所示,血液中的 VD₃与 VD₃结合蛋白(vitamin D₃ binding pro-

作者简介:杨 芷,Email:where01@163.com,

研究方向:炎症性皮肤病的基础与临床。

通信作者:陈邦涛,Email:medisci@163.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:82373479);重庆英才计划基金资助项目(编号:cstc2021ycjh-bgzxm0291);万州区博士“直通车”科研资助项目(编号:wzstc-20220122);博士后出站留渝经费资助项目(编号:55012)。

优先出版:https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20231009.0747.002

(2023-10-10)

tein, DBP)形成复合体首先经肝细胞内质网和线粒体中的 25-羟化酶(CYP2R1)催化形成 25(OH)VD₃,继而转运至肾脏近曲小管,经上皮细胞线粒体 1 α -羟化酶(CYP27B1)催化形成 1,25(OH)₂VD₃, VD₃在胞内的运输媒介主要是热休克蛋白 70(heat shock protein 70, HSP70)^[1]。血液中的 25(OH)VD₃是 VD₃的主要存在形式,在临床上用于反映机体 VD₃的总体水平,其含量低于 20 ng/mL、介于 20~30 ng/mL 及 40~60 ng/mL 时分别被视为 VD₃缺乏、不足及理想状态。1,25(OH)₂VD₃则是 VD₃的活性形式,作用于靶细胞膜或胞质中 VD₃受体(vitamin D₃ receptor, VDR)后触发 VDR 易位入核与核内的视黄醇 X 受体(retinoid X receptor, RXR)形成 VDR/RXR 二聚体,进一步刺激效应基因启动子区域的 VD₃反应元件(vitamin D responsive element, VDRE)发挥特定功能。VD₃的半衰期为 2~3 周, 25(OH)VD₃或 1,25(OH)₂VD₃均可经肾脏 24-羟化酶(CYP24A1)代谢形成 24,25(OH)₂VD₃或 1,23/24,25(OH)₃VD₃排出体外。机体 VD₃稳态除受肝肾各羟化酶水平和活性的影响外,还受调于血钙磷水平、甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)及成纤维细胞生长因子-23(fibroblast growth factor-23, FGF23)等^[4]。

2 各类 IFN 应答概况

如表 1 所示,人 IFN 可分 3 类,其中的 IFN- α 与 IFN- λ 分别有 13 个与 4 个亚型。虽新近证据表明机体 IFN 存在组成性表达模式^[5],但诱导性表达(即诱生阶段)是 IFN 更重要的生物学事件。胞内病毒核酸是 IFN- I 与 IFN- III 表达的经典诱导剂,主要的核酸感受器包括 Toll 样受体(toll-like receptors, TLRs)、RIG- I 样受体(RIG- I-like receptors, RLRs)及环 GMP-AMP 合酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)等;各种肿瘤抗原可作用于多种免疫细胞(如淋巴细胞及自然杀伤细胞等)诱生 IFN- II,但却无经典感受器。在 IFN 的效应阶段,所有 IFN(包括自分泌、旁分泌及外源性)均需与靶细胞表面的 IFN 受体结合激活 Janus 激酶(janus kinase, JAK)/酪氨酸激酶(tyrosine kinase, TYK)后,进一步经信号传导与转录激活子(signal transducer and activator of transcription, STAT)刺激核内 IFN 刺激元件(IFN-stimulated response element, ISRE)、IFN- γ 激活的 DNA 序列(IFN- γ -activated DNA sequence, GAS)或 CCAAT-增强子结合蛋白(CCAAT/enhancer binding proteins, C/EBP)产生多种效应分子包括 IFN 刺激基因(IFN-stimulated gene, ISG)、趋化因子及炎症介质等。尽管 IFN- I 与 IFN- III 均介导类似的抗病毒固有免疫,但 IFN- III 可能主要在病毒感染上皮/髓样/神经细胞时发挥作用,这与 IFN 受体的分布有关^[6-8]。

氨酸激酶(tyrosine kinase, TYK)后,进一步经信号传导与转录激活子(signal transducer and activator of transcription, STAT)刺激核内 IFN 刺激元件(IFN-stimulated response element, ISRE)、IFN- γ 激活的 DNA 序列(IFN- γ -activated DNA sequence, GAS)或 CCAAT-增强子结合蛋白(CCAAT/enhancer binding proteins, C/EBP)产生多种效应分子包括 IFN 刺激基因(IFN-stimulated gene, ISG)、趋化因子及炎症介质等。尽管 IFN- I 与 IFN- III 均介导类似的抗病毒固有免疫,但 IFN- III 可能主要在病毒感染上皮/髓样/神经细胞时发挥作用,这与 IFN 受体的分布有关^[6-8]。

3 VD₃信号与 IFN 应答间的互调模式

在机体整体上,VD₃与 IFN 应答均存在表达及效应两阶段。在效应阶段,二者分别与相应受体结合后方能刺激靶基因表达,这也是外源性 VD₃或 IFN 起治疗作用的基础。Newmark H 等^[9]从进化角度揭示了哺乳动物 VD₃系统和 IFN 应答之间互作的必然性,此证据在黄鲈鱼中也得到了证实^[10]。实际上,学术界在上世纪末已在细胞水平对二者的相互调控进行了探索,发现其关联性可因细胞不同而显著差异。一方面,二者的生物学效应可相互抑制,如极低浓度 IFN- II 即可抑制骨化三醇对骨髓多核细胞形成的诱导作用^[11], IFN- II 还可减少超氧化物 O₂⁻生成而抑制 VD₃对早幼粒白血病细胞的诱导分化^[12];相反,骨化三醇既可抑制 IFN- II 诱导甲状腺滤泡和睾丸 Leydig 细胞表达主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) II^[13],亦可抑制外周血淋巴细胞或 Jurkat T 细胞产生 IFN- II^[14-16]。另一方面,VD₃信号与 IFN 应答还存在互促调控网络,如 IFN- α 可上调 U-937 细胞 VDR 表达^[17]、IFN- II 可促进骨化三醇合成而加速单核细胞向巨噬细胞分化^[18];反之,VD₃亦能增强 IFN- II 对人上皮 HEp-2 细胞 MHC- II 表达的诱导作用及外周血单核细胞中的 IFN-I 应答程度^[19-20]。可见,VD₃信号与 IFN 应答间的互调网络应根据不同细胞种类及 IFN 各亚型而区别对待,更提示应在不同疾病中揭示其调控的特异性。

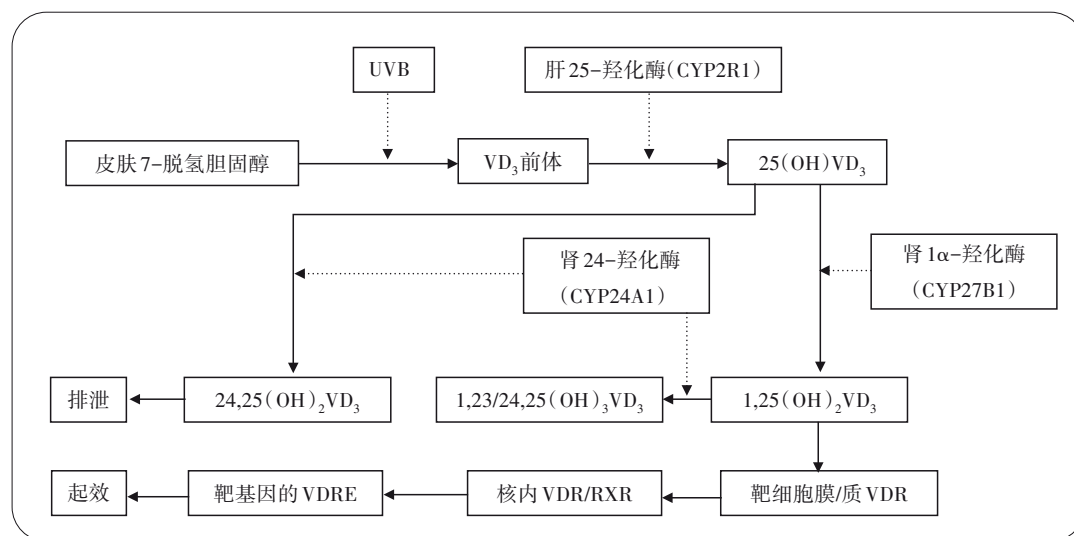


图 1 皮肤源 VD₃合成与代谢途径

表 1 各类 IFN 应答概况

IFN 种类	IFN- I	IFN- III	IFN- II
IFN 亚型	IFN- α_{1-13} /β/ω/κ/ε/δ/τ	IFN- λ_{1-4}	IFN-γ
产生细胞	几乎所有类型细胞		免疫细胞 (T/B/NK 细胞等)
经典刺激物	病毒核酸		肿瘤抗原
胞内感受器	TLRs、RLRs、cGAS		不确定
效应靶细胞	几乎所有类型细胞	上皮/髓样/神经细胞等	几乎所有类型细胞
受体	IFNAR1/IFNAR2	IFNLR1/IL10R2	IFNGR1/IFNGR2
JAK 激酶	JAK1/TYK2	JAK1/JAK2 ± TYK2	JAK1/JAK2
主要的 STATs	STAT1-STAT2-IRF9 (ISGF3)		STAT1-STAT1
活性元件	ISRE		GAS 或 C/EBP
效应分子	ISG12, ISG15, IRF1, IRF8, MxA, OAS1, PKR 等		CXCL9 等

4 VD₃与 IFN 在疾病中的相互影响

4.1 病毒感染性疾病

4.1.1 丙型肝炎 骨化三醇[即 1,25(OH)₂VD₃]是 VD₃ 的生物活性形式,临床用于纠正 VD₃或钙缺乏与不足。嗜肝丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 是终末期肝病 (失代偿期肝硬化及肝癌等) 的常见病因,尽管直接作用抗病毒 (direct acting antiviral, DDA) 药在根治 HCV 方面取得了巨大成功,但回顾分析既往研究结论对其他 RNA 病毒研究依然具有重要意义。据报道^[21-22],补充 VD₃可促进 HCV 患者对抗病毒治疗[IFN- I 或 IFN- I 联合利巴韦林 (IFN- I -R)]的持续病毒学应答 (sustained viral response, SVR),但机制不详。尽管有基于临床数据的 meta 分析显示,在 IFN- I -R 治疗的 HCV 患者 (任何基因型) 中,SVR 与机体基础 25(OH)VD₃ 水平并无显著相关性^[23];但研究却发现,其与催化 25(OH)VD₃ 形成骨化三醇的 CYP27B1-1260 及促进骨化三醇代谢的 CYP24A1 的 rs2585428 基因多态性有密切关联^[24-25]。此外,肝癌细胞系 Huh7.5 是研究 HCV 复制的主要细胞模型,其具有催化骨化三醇形成与代谢的关键酶 CYP27B1 与 CYP24A1,单独的 VD₃ 及其活性物骨化三醇可诱导该细胞产生内源性 IFN-β 及 ISG 相关蛋白 MxA 而抑制 HCV 的复制^[26]。Lange CM 等^[27]在该细胞模型中的研究发现,静息 VDR 直接结合并抑制 STAT1 被激活,骨化三醇可激活 VDR 解除其对 IFN-α-JAK-STAT1 的抑制而增强外源性 IFN-α 的抗 HCV 活性。骨化三醇的促 IFN-α 抗 HCV 活性还可能与其增强招募巨噬细胞的 CC 趋化因子配体 20 (CC chemokine ligand 20, CCL20) 表达有关^[28]。

4.1.2 乙型肝炎 由于胞内乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) cccDNA 逃逸宿主免疫监视及拮抗药物攻击的机制仍不完全清楚,目前治疗 HBV 的药物 (即核苷酸类似物 ± IFN- I) 仍旧无法根治 HBV 感染,仅能最大限度获取临床治愈,故 HBV 感染依旧是当前病毒性肝炎防控的重难点。研究发现,绝大部分 HBV 感染者 VD₃ 不足或缺乏,但基础 VD₃ 水平不影响患者对 IFN- I 联合替诺福韦酯治疗的应答^[29];而在 IFN- I 单药治疗 HBV 患者中,He LJ 等^[30]发现高血清 25(OH)VD₃ 更利于 IFN- I 提高机体 CD3⁺T 与 CD4⁺

CD8⁺T 细胞而抗 HBV, Boglione L 等^[31]还发现 IFN- I 的抗 HBV 活性与 CYP27B1 rs4646536 基因多态性有关 (即 TT 型优于 CT 或 CC 型)。此外,在 HBV 相关肝细胞癌患者中,25(OH)VD₃ 还与血清 IFN- III 水平负相关^[32]。

4.1.3 其他病毒性感染 在 A549 细胞中,骨化三醇因抑制 IFN-β 及 ISG15 表达而不能有效清除流感病毒 (influenza virus, IAV) 感染^[33];但 Hayashi H 等^[34]在 IAV 感染小鼠模型中证实,补充 25(OH)VD₃ 可抑制炎症因子 IFN- II 等而抑制 IAV 复制,这可能与体内外实验条件及所用病毒差异有关。Chauss D 等^[35]最近揭示,VD₃ 可促进 IFN-γ⁺ Th1 细胞向 IL-10⁺ 的抑制性 Th1 细胞转化,故推测 VD₃ 可减轻新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 肺炎 (IFN-γ⁺ Th1 细胞所介导) 相关病理性损伤;Ahmed F^[36]的分析也说明 VD₃ 可启动 IFN-α-JAK/STAT1 效应通路发挥抗 SARS-CoV-2 感染;Hafezi S 等^[37]则进一步基于体内外实验证实 VD₃ 可增强 IFN- I 诱导 (RIG-I/MDA5 上调) 和效应 (MX1/ISG15 表达增加) 阶段而辅助机体免疫系统清除 SARS-CoV-2 感染。此外,在支气管上皮细胞中,骨化三醇可促进鼻病毒 (rhinovirus, RV) 诱导的 ISG 表达而抑制 RV 复制和释放^[38]。CYP27B1 在小肠上皮细胞 IPEC-J2 中的基础水平较高,轮状病毒感染可上调其表达而促进骨化三醇的合成,进而上调 IFN-β 启动子刺激因子 1、IFNβ 及 ISG15 的表达,以发挥抗病毒免疫^[39]。在登革病毒感染的巨噬细胞中,骨化三醇下调 RIG-I mRNA 表达,但却不影响 IFN- I mRNA 以及 PKR 或 OAS1 mRNA 水平,提示 VD₃ 对 IFN- I 调节的多样性和复杂性^[40]。

4.2 系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)

临床及动物实验表明,IFN- I / II 高表达及 VD₃ 缺乏或不足是 SLE 的典型病生特征之一,T 淋巴细胞异常活化是 SLE 组织损伤的关键驱动力^[41-42]。有体外研究显示,骨化三醇可抑制 SLE 患者外周血单一核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 中 IFN- II 及 IL-17A 等促炎因子表达^[43-44];而 Gu Y 等^[45]研究发现,IFN- II 可经 MicroRNA-125b 下调 SLE 患者 PBMC 中 VDR 的表达。Reynolds JA 等^[46]用 IFN-α-2b 体外刺激髓系血管生成细胞 (myeloid angiogenic cells, MAC) 模型来模拟 SLE 的血管损伤,发现骨化三醇可下调趋化因子 CXCL-10 来减轻 IFN-α 诱导的 MAC 表型改变。

尽管不少研究证实二者在 SLE 患者中存在明显的负相关^[47-50],但临床上给 VD₃ 缺乏或不足的 SLE 患者补充 VD₃ 4 000~8 000 IU/d 3~6 个月仅能降低疾病活动性及抗双链 DNA 浓度,却未能显著下调 IFN 效应信号^[51-52],提示 VD₃ 的抗 SLE 作用可能不完全依赖于对 IFN 应答的调控。

4.3 多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)

MS 是主要累及少突胶质细胞的自身免疫性脱髓鞘疾病,以脑和脊髓散在斑块性神经元轴突髓鞘脱失为典型病理特征,其确切病因及发病机制仍不完全明晰,抑制异常的免疫炎症反应及促进少突胶质细胞分化成熟是治疗 MS 的重要策略。关于 MS 患者 VD₃ 与 IFN 表达水平及相关性的研究相对缺乏,但多个临床研究证实,VD₃ 与 IFN- γ 联合治疗可显著改善 MS 患者(尤其是复发缓解型 MS)脱髓鞘程度和临床症状^[53-57],并初步推测这可能与该疗法协同促进 MS 患者外周血单核细胞中免疫球蛋白样 3 (immunoglobulin-like 3, IL3) 转录和翻译有关^[58];此外,VD₃ 逆转 IFN- γ 的促 Th1/Th17 反应而形成 Th2 炎症微环境兴许也是协同起效的重要机制^[59],这在 IFN- β 增强“VD₃-耐受性树突状细胞(dendritic cell, DC)”促进实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EVE)动物(类 MS 的动物模型)Th2 应答中也有体现^[60]。IFN- γ 信号与 VD₃ 的互作在 MS 炎症反应形成中同样不可或缺,如 IFN- γ 基因敲除的 EVE 动物模型可拮抗外源性 VD₃ 的治疗作用,这与中枢神经系统 VDR 表达减少及 Th1/Th17 细胞显著浸润有关,提示机体组成性表达的 IFN- γ 对 VD₃ 功能发挥至关重要^[61];Smolders J 等^[62]也发现,IFN- γ 可上调人原代星形胶质细胞和小胶质细胞中 CYP27B1 的转录。与之不同的是,Muthian G 等^[63]发现骨化三醇可干扰 JAK/STAT1 活化而阻碍 IFN- γ 效应来减轻 EVE 的炎症程度。此外,通过 ChIP-Seq 技术,Ramagopalan SV 等^[64]还发现与 MS 患者相关的干扰素调节因子 8 (IFN regulatory factor 8, IRF8) 与 VDR 直接结合,提示 IFN 与 VD₃ 系统之间的确存在互作的结构基础。

4.4 以皮肤症状为主要表现的疾病

VD₃ 信号与 IFN 应答间的“对话”在以皮肤症状为主要表现的疾病发生与治疗中均有直接或间接体现。Lu X 等^[65]发现,在肌炎和皮肌炎的肌肉组织中,抗菌肽 LL-37 可诱导 IFN- γ 表达;另有证据提示,内源性 25(OH)VD₃ 是 LL-37 表达的良好诱导剂^[66],但尚无研究阐明皮肤或肌肉中 25(OH)VD₃ 能否直接通过 LL-37 而诱导 IFN- γ 表达。与之相反的是,Suzuki T 等^[67]明确证实 VD₃ 类似物卡泊三醇可抑制 CpG-TLR9-MYD88 通路而干扰浆细胞样 DC 表达 IFN- γ ,进而抑制咪喹莫特诱导小鼠银屑病样皮炎的形成。此外,还有证据表明,VD₃ 不足的过敏体质个体口服 VD₃ 后,其外周血产 IFN- γ 的 CD4⁺ T 细胞数显著减少^[68];但在皮肤病毒疣内局部注射 VD₃ 却又显示出促 IFN- γ 表达的特性^[69],提示 VD₃ 对机体 IFN- γ 表达的影响因皮肤病种而有异,亦可能与 VD₃ 作用的范围(即系统或局部)有关。而 Zavala K 等^[70]和 Teles RM 等^[71]在麻风病中的系列研究不仅发现皮损组织中 IFN- γ 效应分子 OAS1 的表达量与 VD₃ 代谢的关键酶 CYP27B1 呈负相关,还进一步证实宿主 IFN- γ 效应可限制麻风分枝杆

菌感染单核/巨噬细胞激活 IFN- γ 或 VD₃ 的抗菌免疫特性,充分表明了系统间互作在疾病发病机制中的复杂性。

5 结 语

适度的 VD₃ 相关生物学效应和 IFN 应答反应是机体健康的必备条件。如何有效应对 VD₃ 缺乏或不足这一全球性的公共健康问题是学术界的热点,如何让特定疾病患者接受 IFN 治疗时获利最大化是临床决策的难点。以上所列证据表明,VD₃ 信号与 IFN 应答间既存在相互促进,亦有相互抑制的可能,这主要归因于疾病种类、涉及到的细胞类型及体内外研究条件的差异性等有关。同时,这也强烈提示未来研究工作应致力于阐明二者在特定疾病中的复杂调控网络,尤其是要深入探究两系统相互调节是否受制于机体其他系统及具体机制;此外,应充分利用现代 RNA 组学及蛋白组学技术与生物信息学分析,基于模式动物或患者,描绘二者互调涉及到的基因或细胞变化的全貌,并开展必要的验证性工作;最后,从应用上看,既往相关结果还需在多中心、大样本临床病例中进行验证和长期随访。相信对以上待研主题的阐明,势必能为相关临床策略的制定提供更有意义的指导。

参 考 文 献

- [1] Bikle D, Christakos S. New aspects of vitamin D metabolism and action—addressing the skin as source and target[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(4): 234–252.
- [2] García-Sastre A. Ten strategies of interferon evasion by viruses[J]. *Cell Host Microbe*, 2017, 22(2): 176–184.
- [3] Minn AJ. Interferons and the immunogenic effects of cancer therapy[J]. *Trends Immunol*, 2015, 36(11): 725–737.
- [4] Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, et al. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects[J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(1): 365–408.
- [5] Wirusanti NI, Baldrige MT, Harris VC, et al. Microbiota regulation of viral infections through interferon signaling[J]. *Trends Microbiol*, 2022, 30(8): 778–792.
- [6] Chow KT, Gale M Jr. SnapShot: interferon signaling[J]. *Cell*, 2015, 163(7): 1808–1808.
- [7] Stanifer ML, Pervolaraki K, Boulant S. Differential regulation of type I and type III Interferon signaling[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1445.
- [8] Park Y, Han SJ. Interferon signaling in the endometrium and in endometriosis[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(11): 1554.
- [9] Newmark H, Dantoft W, Ghazal P. Evolutionary origin of the interferon-immune metabolic axis: The sterol-vitamin D link[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 62.
- [10] Cheng K, Ma C, Guo X, et al. Vitamin D₃ modulates yellow catfish (*Pelteobagrus fulvidraco*) immune function in vivo and in vitro and this involves the vitamin D₃/VDR-type I interferon axis[J]. *Dev Comp Immunol*, 2020, 107: 103644.
- [11] Takahashi N, Mundy GR, Roodman GD. Recombinant human interferon- γ inhibits formation of human osteoclast-like cells[J]. *J*

- Immunol, 1986, 137(11):3544–3549.
- [12] Yoshida M, Eguchi T, Ikekawa N, et al. Inhibition of vitamin D₃-induced cell differentiation by interferon- γ in HL-60 cells determined by a nitroblue tetrazolium reduction test[J]. J Interferon Cytokine Res, 1995, 15(11):965–971.
- [13] Tokuda N, Mano T, Levy RB. 1, 25-Dihydroxyvitamin D₃ antagonizes interferon- γ -induced expression of class II major histocompatibility antigens on thyroid follicular and testicular Leydig cells[J]. Endocrinology, 1990, 127(3):1419–1427.
- [14] Cippitelli M, Santoni A. Vitamin D₃: a transcriptional modulator of the interferon- γ gene[J]. Eur J Immunol, 1998, 28(10):3017–3030.
- [15] Birlea SA, Costin GE, Norris DA. Cellular and molecular mechanisms involved in the action of vitamin D analogs targeting vitiligo depigmentation[J]. Curr Drug Target, 2008, 9(4):345–359.
- [16] Reichel H, Koeffler HP, Tobler A, et al. 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits gamma-interferon synthesis by normal human peripheral blood lymphocytes[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1987, 84(10):3385–3389.
- [17] Petrini M, Dastoli G, Valentini P, et al. Synergistic effects of alpha interferon and 1, 25 dihydroxyvitamin D₃: preliminary evidence suggesting that interferon induces expression of the vitamin receptor[J]. Haematologica, 1991, 76(6):467–471.
- [18] Kreutz M, Andreesen R, Krause SW, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ production and vitamin D₃ receptor expression are developmentally regulated during differentiation of human monocytes into macrophages[J]. Blood, 1993, 82(4):1300–1307.
- [19] Tamaki K, Nakamura K. Differential enhancement of interferon- γ -induced MHC class II expression of HEp-2 cells by 1, 25-dihydroxyvitamin D₃[J]. Br J Dermatol, 1990, 123(3):333–338.
- [20] Durrant LR, Bucca G, Hesketh A, et al. Vitamins D₂ and D₃ have overlapping but different effects on the human immune system revealed through analysis of the blood transcriptome[J]. Front Immunol, 2022, 13:790444.
- [21] Esmat G, El Raziky M, Elsharkawy A, et al. Impact of vitamin D supplementation on sustained virological response in chronic hepatitis C genotype 4 patients treated by pegylated interferon/ribavirin[J]. J Interferon Cytokine Res, 2015, 35(1):49–54.
- [22] Eltayeb AA, Abdou MA, Abdel-aal AM, et al. Vitamin D status and viral response to therapy in hepatitis C infected children[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(4):1284–1291.
- [23] Kitson MT, Sarrazin C, Toniutto P, et al. Vitamin D level and sustained virologic response to interferon-based antiviral therapy in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis[J]. J Hepatol, 2014, 61(6):1247–1252.
- [24] Lange CM, Bojunga J, Ramos-Lopez E, et al. Vitamin D deficiency and a CYP27B1-1260 promoter polymorphism are associated with chronic hepatitis C and poor response to interferon- α based therapy[J]. J Hepatol, 2011, 54(5):887–893.
- [25] Cusato J, Allegra S, Boglione L, et al. Vitamin D pathway gene variants and HCV-2/3 therapy outcomes[J]. Antivir Ther, 2015, 20(3):335–341.
- [26] Gal-Tanamy M, Bachmetov L, Ravid A, et al. Vitamin D: an innate antiviral agent suppressing hepatitis C virus in human hepatocytes[J]. Hepatology, 2011, 54(5):1570–1579.
- [27] Lange CM, Gouttenoire J, Duong FH, et al. Vitamin D receptor and Jak-STAT signaling crosstalk results in calcitriol-mediated increase of hepatocellular response to IFN- α [J]. J Immunol, 2014, 192(12):6037–6044.
- [28] Gutierrez JA, Jones KA, Flores R, et al. Vitamin D metabolites inhibit hepatitis C virus and modulate cellular gene expression[J]. J Virol Antivir Res, 2014, 3(3):10.4172/2324–8955.
- [29] Chan HL, Elkhatab M, Trinh H, et al. Association of baseline vitamin D levels with clinical parameters and treatment outcomes in chronic hepatitis B[J]. J Hepatol, 2015, 63(5):1086–1092.
- [30] He LJ, Zhang HP, Li HJ, et al. Effect of serum vitamin D levels on cellular immunity and antiviral effects in chronic hepatitis B patients[J]. Clin Lab, 2016, 62(10):1933–1939.
- [31] Boglione L, Cusato J, De Nicolò A, et al. Role of CYP27B1+2838 promoter polymorphism in the treatment of chronic hepatitis B HBeAg negative with PEG-interferon[J]. J Viral Hepat, 2015, 22(3):318–327.
- [32] Gao W, Wang R, Wang X, et al. Vitamin D serum levels and receptor genetic polymorphisms are associated with hepatitis B virus and HIV infections and IFN- λ levels[J]. Biomark Med, 2017, 11(9):733–740.
- [33] Khare D, Godbole NM, Pawar SD, et al. Calcitriol [1,25(OH)₂ D₃] pre- and post-treatment suppresses inflammatory response to influenza A (H1N1) infection in human lung A549 epithelial cells[J]. Eur J Nutr, 2013, 52(4):1405–1415.
- [34] Hayashi H, Okamatsu M, Ogasawara H, et al. Oral supplementation of the vitamin D metabolite 25(OH)D₃ against influenza virus infection in mice[J]. Nutrients, 2020, 12(7):2000.
- [35] Chauss D, Freiwald T, McGregor R, et al. Autocrine vitamin D signaling switches off pro-inflammatory programs of TH1 cells[J]. Nat Immunol, 2022, 23(1):62–74.
- [36] Ahmed F. A Network-based analysis reveals the mechanism underlying vitamin D in suppressing cytokine storm and virus in SARS-CoV-2 infection[J]. Front Immunol, 2020, 11:590459.
- [37] Hafezi S, Saheb Sharif-Askari F, Saheb Sharif-Askari N, et al. Vitamin D enhances type I IFN signaling in COVID-19 patients[J]. Sci Rep, 2022, 12(1):17778.
- [38] Telcian AG, Zdrengeha MT, Edwards MR, et al. Vitamin D increases the antiviral activity of bronchial epithelial cells in vitro[J]. Antiviral Res, 2017, 137:93–101.
- [39] Zhao Y, Yu B, Mao X, et al. Effect of 25-hydroxyvitamin D₃ on rotavirus replication and gene expressions of RIG-I signalling molecule in porcine rotavirus-infected IPEC-J2 cells[J]. Arch Anim Nutr, 2015, 69(3):227–235.
- [40] Castillo JA, Giraldo DM, Hernandez JC, et al. Regulation of innate immune responses in macrophages differentiated in the presence of vitamin D and infected with dengue virus 2[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2021, 15(10):e0009873.
- [41] Sim TM, Ong SJ, Mak A, et al. Type I interferons in systemic lupus erythematosus: a journey from bench to bedside[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(5):2505.
- [42] Islam MA, Khandker SS, Alam SS, et al. Vitamin D status in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a systematic review and meta-analysis[J]. Autoimmun Rev, 2019, 18(11):102392.

- [43] Mariz HA, Sato EI, Cardoso PRG, et al. Vitamin D presented *in vitro* immunomodulatory property on T lymphocyte-related cytokines in systemic lupus erythematosus[J]. *Inflammation*, 2023, 46(2): 730–738.
- [44] Czifra G, Tóth B, Kovács I, et al. The *in vitro* treatment with vitamin D₃ is ineffective on the expression of PKC isoenzymes, but decreases further the impaired production of IL-2 in the T lymphocytes of SLE patients[J]. *Rheumatol Int*, 2014, 34(5): 717–720.
- [45] Gu Y, Tang J, Zhang H, et al. MicroRNA-125b mediates Interferon- γ -induced downregulation of the vitamin D receptor in systemic lupus erythematosus [J]. *Z Rheumatol*, 2023: 1–8.
- [46] Reynolds JA, Haque S, Williamson K, et al. Vitamin D improves endothelial dysfunction and restores myeloid angiogenic cell function via reduced CXCL-10 expression in systemic lupus erythematosus[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 22341.
- [47] Abo-Shanab AM, Kholoussi S, Kandil R, et al. Cytokines, 25-OH vit D and disease activity in patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2021, 30(3): 459–464.
- [48] Kokic V, Martinovic Kaliterna D, Radic M, et al. Relationship between vitamin D, IFN- γ , and E₂ levels in systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2016, 25(3): 282–288.
- [49] Abdel Galil SM, El-Shafey AM, Abdul-Maksoud RS, et al. Interferon alpha gene expression and serum level association with low vitamin D levels in Egyptian female patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2018, 27(2): 199–209.
- [50] Mandal M, Tripathy R, Panda AK, et al. Vitamin D levels in Indian systemic lupus erythematosus patients: association with disease activity index and interferon alpha[J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(1): R49.
- [51] Magro R, Saliba C, Camilleri L, et al. Vitamin D supplementation in systemic lupus erythematosus: relationship to disease activity, fatigue and the interferon signature gene expression[J]. *BMC Rheumatol*, 2021, 5(1): 53.
- [52] Aranow C, Kamen DL, Dall'Era M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effect of vitamin D₃ on the interferon signature in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(7): 1848–1857.
- [53] Soilu-Hänninen M, Aivo J, Lindström BM, et al. A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D₃ as an add on treatment to interferon β -1b in patients with multiple sclerosis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83(5): 565–571.
- [54] Hupperts R, Smolders J, Vieth R, et al. Randomized trial of daily high-dose vitamin D₃ in patients with RRMS receiving subcutaneous interferon β -1a[J]. *Neurology*, 2019, 93(20): e1906–e1916.
- [55] Camu W, Leher P, Pierrot-Deseilligny C, et al. Cholecalciferol in relapsing-remitting MS: A randomized clinical trial (CHOLINE) [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019, 6(5): e597.
- [56] Fitzgerald KC, Munger KL, Köchert K, et al. Association of vitamin D levels with multiple sclerosis activity and progression in patients receiving interferon beta-1b[J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(12): 1458–1465.
- [57] Ashtari F, Toghiani N, Zarkesh-Esfahani SH, et al. High dose vitamin D intake and quality of life in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. *Neurol Res*, 2016, 38(10): 888–892.
- [58] Waschbisch A, Sanderson N, Krumbholz M, et al. Interferon beta and vitamin D synergize to induce immunoregulatory receptors on peripheral blood monocytes of multiple sclerosis patients[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e115488.
- [59] Feng X, Wang Z, Howlett-Prieto Q, et al. Vitamin D enhances responses to interferon- β in MS[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019, 6(6): e622.
- [60] Quirant-Sánchez B, Mansilla MJ, Navarro-Barriuso J, et al. Combined therapy of vitamin D₃-tolerogenic dendritic cells and interferon- β in a preclinical model of multiple sclerosis[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(12): 1758.
- [61] Spanier JA, Nashold FE, Olson JK, et al. The *Ifng* gene is essential for *Vdr* gene expression and vitamin D₃-mediated reduction of the pathogenic T cell burden in the central nervous system in experimental autoimmune encephalomyelitis, a multiple sclerosis model[J]. *J Immunol*, 2012, 189(6): 3188–3197.
- [62] Smolders J, Schuurman KG, van Strien ME, et al. Expression of vitamin D receptor and metabolizing enzymes in multiple sclerosis-affected brain tissue[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2013, 72(2): 91–105.
- [63] Muthian G, Raikwar HP, Rajasingh J, et al. 1,25 Dihydroxyvitamin-D₃ modulates JAK-STAT pathway in IL-12/IFN γ axis leading to Th1 response in experimental allergic encephalomyelitis[J]. *J Neurosci Res*, 2006, 83(7): 1299–1309.
- [64] Ramagopalan SV, Heger A, Berlanga AJ, et al. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution[J]. *Genome Res*, 2010, 20(10): 1352–1360.
- [65] Lu X, Tang Q, Lindh M, et al. The host defense peptide LL-37 a possible inducer of the type I interferon system in patients with polymyositis and dermatomyositis[J]. *J Autoimmun*, 2017, 78: 46–56.
- [66] Schögler A, Muster RJ, Kieninger E, et al. Vitamin D represses rhinovirus replication in cystic fibrosis cells by inducing LL-37[J]. *Eur Respir J*, 2016, 47(2): 520–530.
- [67] Suzuki T, Tatsuno K, Ito T, et al. Distinctive downmodulation of plasmacytoid dendritic cell functions by vitamin D₃ analogue calcipotriol [J]. *J Dermatol Sci*, 2016, 84(1): 71–79.
- [68] Drozdenko G, Heine G, Worm M. Oral vitamin D increases the frequencies of CD38⁺ human B cells and ameliorates IL-17-producing T cells[J]. *Exp Dermatol*, 2014, 23(2): 107–112.
- [69] Abou-Taleb DAE, Abou-Taleb HA, El-Badawy O, et al. Intralesional vitamin D₃ versus intralesional purified protein derivative in treatment of multiple warts: A comparative clinical and immunological study[J]. *Dermatol Ther*, 2019, 32(5): e13034.
- [70] Zavala K, Gottlieb CA, Teles RM, et al. Intrinsic activation of the vitamin D antimicrobial pathway by *M. leprae* infection is inhibited by type I IFN[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2018, 12(10): e0006815.
- [71] Teles RM, Graeber TG, Krutzik SR, et al. Type I interferon suppresses type II interferon-triggered human anti-mycobacterial responses[J]. *Science*, 2013, 339(6126): 1448–1453.

(责任编辑: 冉明会)