

维生素D与结直肠癌的相关性及作用机制

赵 为, 刘 岚*

山东大学第二医院消化内科, 山东 济南

收稿日期: 2024年5月17日; 录用日期: 2024年6月11日; 发布日期: 2024年6月18日

摘 要

维生素D传统上被认为对体内钙和磷平衡有影响,但最近的证据强调了它对结直肠癌(Colorectal Cancer, CRC)的保护作用。本文综述了维生素D在预防结直肠癌中的作用,并探讨了维生素D对结直肠癌的影响机制。我们从PubMed和Web of Science中检索了维生素D在结直肠癌预防和治疗中的作用和机制。维生素D在结直肠癌的防治中发挥着越来越重要的作用,然而,维生素D适当剂量的选择是其在预防结直肠癌作用中有争议的部分。 $1\alpha,25$ -二羟基维生素D3 [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$]通过多种信号通路发挥抗CRC作用,包括抑制增殖、诱导分化和凋亡、抑制转移和血管生成。此外,在肿瘤微环境(Tumor Microenvironment, TME)中,维生素D可以作用于CRC相关的间质成纤维细胞和CRC干细胞,发挥抗肿瘤作用。它还可以通过调节肠道微生物群,促进肿瘤抑制。维生素D对CRC的有效预防作用可以指导维生素D的合理使用,并为未来临床试验的合理设计和潜在机制的研究提供信息。

关键词

维生素D, 结直肠癌, 预防, 作用机制, 肠道微生态

Correlations and Mechanisms between Vitamin D and Colorectal Cancer

Wei Zhao, Lan Liu*

Department of Gastroenterology, The Second Hospital of Shandong University, Jinan Shandong

Received: May 17th, 2024; accepted: Jun. 11th, 2024; published: Jun. 18th, 2024

Abstract

While vitamin D is traditionally acknowledged of effects on homeostasis and phosphorus, recent evidence has highlighted its protective effect against colorectal cancer (CRC). The review investigates vitamin D function in CRC preventing and discusses mechanisms by which it affects CRC. Vi-

*通讯作者。

文章引用: 赵为, 刘岚. 维生素D与结直肠癌的相关性及作用机制[J]. 临床医学进展, 2024, 14(6): 443-452.
DOI: 10.12677/acm.2024.1461794

tamin D role and mechanism in CRC prevention and therapy were searched from PubMed and Web of Science. Vitamin D plays an increasingly significant role in CRC prevention and treatment. However, its controversial role in CRC prevention depends, in part, on the selection of appropriate doses. $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃ [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] exhibits anti-CRC effects through various signalling pathways, involving suppressing proliferation, inducing differentiation and apoptosis, and inhibiting metastasis and angiogenesis. Moreover, within the tumour microenvironment (TME), vitamin D can act on CRC-associated stromal fibroblasts and CRC stem cells to exert anti-tumour effects. It may also regulate the gut microbiota to promote tumour repression. Vitamin D has beneficial preventive effects against colorectal cancer. These findings can guide vitamin D using appropriately and inform rational design of future clinical trials and research on the underlying mechanisms.

Keywords

Vitamin D, Colorectal Cancer, Prevention, Mechanism of Action, Gut Microbiota

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

结直肠癌(Colorectal Cancer, CRC)在全球的发病率很高,每年有近 1000 万人死于癌症,其中 CRC 排在第二位[1]。流行病学研究表明,通过改变饮食(如增加纤维摄入、低脂饮食、补充乳制品和钙、减少红肉和加工肉类摄入等)及生活方式,可在高达 50%的病例中预防 CRC 的发生[2]。当 CRC 的病因和预后与生活方式和饮食因素相关时,维生素 D 是一个值得注意的话题。维生素 D 是一种类固醇激素,主要功能是调节骨代谢,但具有许多其他生理功能,如抗炎、免疫调节和抗血管生成作用,可能作为癌症抑制剂发挥作用[3]。维生素 D₃ 是胆固醇的衍生物,因此,它也被称为胆钙化醇;25-羟基维生素 D₃ [$25(\text{OH})\text{D}_3$] 是维生素 D₃ 的主要形式; $1\alpha,25$ -二羟基维生素 D₃ [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] 是最活跃的维生素 D 代谢产物,参与了肠道器官的平衡[4]。维生素 D 缺乏症在世界范围内非常普遍,并与多种慢性疾病相关,包括恶性肿瘤[5]。在过去的几十年里,维生素 D 和 CRC 之间的关系得到了广泛的探索。目前的研究表明,维生素 D 与 CRC 的发病率呈负相关。此外,高维生素 D 水平有助于降低 CRC 和息肉的复发风险,并与 CRC 患者更好的生存率有关[6]。一项大规模的前瞻性研究也描述了血清维生素 D 浓度与 CRC 发病率之间的负相关关系,其中近端结肠癌的相关性最强[7]。这些结果表明维生素 D 在抑制 CRC 的发生发展中发挥着重要作用。

目前的观察性数据支持维生素 D 和 CRC 之间的关系,尽管在一些常见肿瘤的病因学中,维生素 D 不足的影响仍有争议。维生素 D 不仅能诱导 CRC 细胞凋亡和生长停滞,还能调节 DNA 修复、免疫和 Wnt 信号通路[6],支持了维生素 D 与 CRC 可能的因果关系。相关研究也显示,维生素 D₃ 的补充对结直肠腺瘤的影响可能与维生素 D 受体(Vitamin D Receptor, VDR)的基因型有关,有的基因型可能特别受益于维生素 D₃ 和/或钙补充剂,提示了两之间可能的因果关系[8]-[10]。本文旨在系统分析维生素 D 与 CRC 的相关性,指导临床用药,并阐明其潜在机制。

2. 维生素 D 在预防结直肠癌中的作用

2.1. 预防作用

维生素 D 对 CRC 的发展有保护作用。来自病例对照和前瞻性队列研究的荟萃分析和系统回顾的定

量结果支持维生素 D 补充与降低 CRC 风险之间的联系，描述了血清 25(OH)D 水平和维生素 D 摄入与 CRC 风险之间的负相关性[11] [12]以及血清 25(OH)D 浓度升高与死亡风险降低之间的联系[13]，表明了维生素 D 对 CRC 预防的基本作用[14]。也有研究表明，维持足够的维生素 D 对预防 CRC，特别是结肠肿瘤有潜在的好处[9]。一项涉及 17 个队列的研究表明，较高浓度的循环 25(OH)D 明显降低了女性的 CRC 风险[15]。另外 Huang 等人结合以往随机对照试验(Randomized Controlled Trials, RCTs)的数据，指出钙和维生素 D 对 CRC 发展的前瞻性益处，包括降低结直肠腺瘤发病率、抑制恶性转化和改善预后，对左侧 CRC 患者和女性具有额外的保护作用[16]。这些研究结果表明，维生素 D 缺乏可能是早期患 CRC 的一个危险因素，通过补充确保维生素 D 充足对于预防早发性 CRC 及结直肠腺瘤可能特别重要。

2.2. 推荐剂量

维生素 D 在预防 CRC 方面的争议部分归因于维生素 D 适当剂量的选择[14]。为了给所有年龄段的人提供最大的骨骼健康，大多数委员会认为，推荐的摄入量应确保血清 25(OH)D 浓度 ≥ 50 nmol/L。不同的委员会提出了不同的建议(表 1) [17]。Bischoff 等人认为，对于 CRC 来说，90~100 nmol/L 的血清 25(OH)D 浓度是最有利的[18]。Gorham 等人得出的结论是，每天摄入 1000~2000 IU 的维生素 D 可以明显降低 CRC 风险，而且没有毒性[19]。剂量反应分析表明，25(OH)D 水平增加 20 nmol/L 与全因死亡率和 CRC 特异性死亡率分别降低 7%和 12%密切相关[20]。一项病例对照研究显示，100 IU/天的维生素 D 摄入可降低 4%的 CRC 风险[21]。有研究表明，更高的总维生素 D 摄入量与早发性 CRC 风险降低有关[11] [22]。然而，还需要更大规模的前瞻性研究和临床试验来证实这种关联。此外，在维生素 D 的实际临床应用中，与高剂量相关的高钙血症限制了 1,25(OH)2D3 和维生素 D 的应用[23]。因此，高剂量的维生素 D 补充可能仍存在争议，但适当剂量的维生素 D 显然可以起到保护作用。

Table 1. The recommended vitamin D intake
表 1. 维生素 D 的推荐摄入量

机构	时间(年)	年龄	推荐摄入量	血清 25(OH)D 浓度
美国医学研究所	2011	1~70 岁	600 IU/d	≥ 50 nmol/L
		≥ 71 岁	800 IU/d	
加拿大卫生部	2010	≤ 1 岁	400 IU/d	≥ 50 nmol/L
		1~70 岁	600 IU/d	
		≥ 71 岁	800 IU/d	
世界卫生组织	2016	1~70 岁	200 IU/d	≥ 50 nmol/L
欧洲食品安全局	2016	1~70 岁	600 IU/d	≥ 50 nmol/L
英国营养科学咨询委员会	2016	1~70 岁	400 IU/d	≥ 50 nmol/L
		≤ 1 岁	400~1000 IU/d	
美国内分泌学会	2011	1~18 岁	600~1000 IU/d	≥ 75 nmol/L
		≥ 18 岁	1500~2000 IU/d	

上述数据来自于发达国家在年龄各个阶段对维生素 D 的官方建议摄入量。
有几项研究评估了单独补充维生素 D 和与钙结合使用的差异。Grau 等人进行了一项 RCT 研究，以

确定 CRC 与维生素 D 或钙补充剂之间的联系, 报告称只有同时接受钙和维生素 D 补充剂的人的 CRC 风险才会明显下降[24]。同样, Scragg 等人证明, 大剂量维生素 D 补充剂而没有钙剂对肿瘤预防无效[25]。虽然有研究表明维生素 D 和钙只有同时服用才能预防 CRC, 但相关研究相对较少, 因此单独补充维生素 D 是否有利于预防 CRC 还有待进一步研究。

2.3. 未来应用

限制大剂量和长期服用维生素 D 的主要障碍是高钙血症和组织钙化[26] [27]。1,25(OH)₂D₃ 的功效由于化学不稳定性而受到限制, 因为它很容易被 CYP24A1 转化为无活性形式[23]。因此, 维生素 D 类似物逐渐受到关注。维生素 D 类似物 EB1089 保留了有效的抗增殖活性, 降低了升高血钙的作用, 具体而言, EB1089 在 10~20 μg/d 的耐受性良好, 明显比补充 1,25(OH)₂D₃ 时的血钙含量低[28]。然而, 对于 CRC 细胞, 其生长抑制机制尚不清楚。此外, 帕立骨化醇作为一种活性维生素 D 类似物, 对 VDR 具有很高的结合亲和力, 发挥了更好的抗增殖活性[29]。骨化三醇是一种活性维生素 D, 不仅能够促进人体对钙质的吸收, 还能促进人体内的蛋白质合成。同时骨化三醇不需要经过肝肾转化就能吸收, 为肝肾功能异常患者提供了更多的选择。研究表明骨化三醇在 mRNA 和蛋白质水平上增加了 CRC 肿瘤抑制基因 CDH1 的表达, 从而发挥了抗肿瘤作用[30]。因此, 进一步的临床试验应更多地关注预防 CRC 的维生素 D 的合适剂量、新的类似物及联合治疗方案, 为患者提供更加个体化的治疗。

3. 维生素 D 在 CRC 中的作用机制

维生素 D 可以改变与 CRC 发生有关的基因和途径, 为流行病学和临床试验数据提供了潜在的机制, 表明维生素 D 与 CRC 之间可能的因果关系[30]。目前已经发现了维生素 D 预防 CRC 的一些特性, 1,25(OH)₂D₃ 作为一种活性维生素 D, 可以通过多种信号通路发挥抗癌作用, 包括抑制增殖、诱导细胞凋亡和分化、抑制血管生成和转移[31]。此外, 在肿瘤微环境(Tumor Microenvironment, TME)中, 维生素 D 可以作用于 CRC 相关的间质成纤维细胞和 CRC 干细胞; 它还可以调节肠道微生物群, 以促进肿瘤抑制。

3.1. CRC 细胞

1,25(OH)₂D₃ 是一种主要的基因表达调节因子, 通过与核受体超家族 VDR 结合发挥转录激活和抑制作用[32], 它限制 CRC 细胞的增殖, 诱导分化, 促进凋亡, 还通过调节与这些过程相关的基因和信号通路来抑制血管生成和转移[31]。

3.1.1. 抑制细胞增殖

G1/G0 期是维生素 D 最常抑制的细胞周期阶段。维生素 D 降低 C-MYC 的表达, 抑制细胞周期蛋白 D 和 E 的活性, 并通过上调 p21 和 p27 导致细胞周期阻滞[33]。此外, 1,25(OH)₂D₃ 可通过抑制表皮生长因子(EGF)和胰岛素样生长因子 II 活化的细胞增殖途径[34] [35], 进而促进转化生长因子(TGF)-β 对结直肠癌细胞的抑制作用[36]。

Wnt/β-catenin 通路在胚胎发育和成体组织稳态中起关键作用, 它的失调经常导致各类严重疾病发生, 包括癌症和非癌症疾病[37]。Wnt/β-catenin 通路的异常激活在 CRC 中发挥重要作用[38]。因此, Wnt/β-catenin 通路是 CRC 预防和治疗中研究最多的通路之一。1,25(OH)₂D₃ 可结合 VDR 促进其进入细胞核, 与维生素 D 反应元件(Vitamin D Response Elements, VDRE)结合, 从而抑制 Wnt 下游靶点的转录, 包括 CYP24A1、CDH1、C-MYC 和 CDKN1A [23]。1,25(OH)₂D₃ 还能抑制 β-catenin 的转录活性[39], 使其在胞浆内聚集, 稳定入核, 与 TCF4/LEF-1 等转录因子共同调控细胞增殖[40] [41]。此外, 1,25(OH)₂D₃ 还可作用于 p38MAPK-MSK1 和 RhoA-ROCK 等非基因组激活剂影响 CRC 细胞增殖[42] [43]。

长链非编码 RNAs (Long Noncoding RNAs, lncRNAs)作为新型细胞信号调控因子, 在 CRC 的发生和发展中起着至关重要的作用。1,25(OH)2D3 可抑制 lncTCF7 的表达, 并抑制 IL-1b 诱导的 CRC 细胞的生长和侵袭, 因此, 1,25(OH)2D3-VDR-lncTCF7 信号轴可能是一个重要的 CRC 治疗靶点[44]。此外, 1,25(OH)2D3 可能与 lncRNA 母系表达基因 3 (Maternally Expressed Gene 3, MEG3)的表达密切相关, MEG3 是一种肿瘤抑制因子, 可调节 Clusterin 蛋白活性。研究表明, MEG3 敲除后可增强 CRC 细胞的增殖和迁移, MEG3 的过表达可能抑制 CRC 细胞增殖。1,25(OH)2D3 和 VDR 可与 CRC 细胞的启动子直接结合, 提高 MEG3 的表达[45]。MEG3 通过竞争性抑制 miR-31 与靶基因 SFRP1 的结合, 抑制 CRC 细胞的增殖和迁移, 从而在 CRC 的发生发展中起到抑制作用[46]。因此, 我们推测: VDR/MEG3/Clusterin 信号途径在结直肠癌治疗领域内具有显著潜力, 它不仅有可能作为一个精确的治疗靶点, 而且其作用机制的深入研究还可能揭示出一种潜在的生物标志物, 用于评估疾病的预后和监测治疗效果。

3.1.2. 诱导细胞分化

除了抑制细胞增殖外, 1,25(OH)2D3 还能诱导 CRC 细胞分化。E-cadherin 与肿瘤细胞的上皮表型密切相关, E-cadherin 的缺乏会导致肿瘤细胞的侵袭性。1,25(OH)2D3 可以诱导 E-cadherin 和其他分化的上皮标志物, 如 ZO-1, 还可以抑制 Wnt/ β -catenin 的下游靶点(如 cyclin D 和 c-MYC), 以诱导 CRC 细胞分化[23]。此外, 1,25(OH)2D3 还能提高 DKK-1 的表达来诱导细胞分化, DKK-1 负责编码 Wnt 通路的细胞外抑制剂, 影响细胞表面 β -catenin-TCF 复合物的转录功能[31] [47]。

此外, 1,25(OH)2D3 调节多种细胞分化调节因子的表达[31], 表 2 列出了这些细胞分化调节因子[48]-[51]。

Table 2. Regulators of cell differentiation related to 1,25(OH)2D3

表 2. 与 1,25(OH)2D3 相关的细胞分化调节因子

细胞分化调节因子	功能	机制
CST5/cystatin D	一种编码抑制剂	1,25(OH)2D3 启动了 CST5/cystatin D 的表达。Cystatin D 的过量表达可拮抗 Wnt/ β -catenin 途径, 并促使闭锁蛋白、E-cadherin 和其他粘附蛋白的表达, 以抑制 CRC 细胞的增殖和迁移。
MicroRNA-22	一个短的非编码 RNA	MicroRNA-22 是 1,25(OH)2D3 的一个作用靶点。1,25(OH)2D3 诱导 MicroRNA-22 抑制 CRC 细胞的增殖和迁移并介导其对 CRC 的保护作用。
KDM6B/JMJD3	组蛋白 H3 赖氨酸去甲基化酶	在 CRC 细胞中, 1,25(OH)2D3 通过刺激启动子而上调 KDM6B, 以促进 E-cadherin 的诱导和细胞分化。
Sprouty-2	一种上皮表型的抑癌因子	1,25(OH)2D3 可抑制 Sprouty-2 的表达。Sprouty-2 通过 ZEB1 上调 E-cadherin、紧密连接和上皮极性基因来促进 EMT 和增殖。

这些结论表明, 1,25(OH)2D3 调节与信号通路相关的基因和多种机制来阻止上皮 - 间质转化 (Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT), 表明 1,25(OH)2D3 是一种有效的肠道上皮分化诱导剂。

3.1.3. 诱导细胞凋亡

1,25(OH)2D3 通过下调生存基因(thymidylate synthase and survivin), 上调促凋亡基因(G0S2、BAG1 和 BAK1), 以及通过巨噬细胞以旁分泌方式干预 IL-1 β 的分泌, 使 CRC 细胞容易诱发凋亡[52] [53]。1,25(OH)2D3 及其类似物 EB1089 诱导 CRC 细胞系分化标志物 ALP 诱导的 p53 非依赖性细胞凋亡, BAK

水平的升高可能是 EB1089 或 1,25(OH)₂D₃ 诱导细胞凋亡的分子基础[54]。此外, Boughanem 等人指出, p62 通过与 VDR 的相互作用抑制细胞凋亡并促进细胞生长, 提示 p62 在 CRC 中发挥了致癌基因的作用[55]。

3.1.4. 抑制转移和血管生成

DKK4 由 TCF/ β -catenin 诱导, 在 CRC 中上调, 促进肿瘤细胞侵袭和血管生成, 而 1,25(OH)₂D₃ 可以通过下调 DKK4 在 CRC 中发挥抗血管生成和抗侵袭作用[56]。1,25(OH)₂D₃ 减少血管内皮生长因子 (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) 的合成, 从而限制肿瘤间质成纤维细胞血管生成和迁移。此外, 胰岛素样生长因子 (Insulin-like Growth Factors, IGFs) 也与 CRC 有关。IGF-1 和 IGF 结合蛋白 3 (IGFBP-3) 通过提高 VEGF 转录促进血管生成, 1,25(OH)₂D₃ 可作用于 IGFBP-3 的转录因子 VDR, 抑制血管生成[57]。因此, 维生素 D 治疗可以通过减少 IGF-1/IGFBP-3 的合成来降低 VEGF, 从而抑制血管生成。

3.2. CRC 相关间质成纤维细胞

1,25(OH)₂D₃ 还能调节间质成纤维细胞, 并在 CRC 的发生发展中起到保护作用。细胞外基质成分、细胞因子和生长因子被归类为细胞外区域成分, 约占癌症相关成纤维细胞 (Cancer-Associated Fibroblasts, CAFs) 中 1,25(OH)₂D₃ 调控基因的 15%。1,25(OH)₂D₃ 可作用于细胞因子、生长因子及与延长生存期有关的基因, 并抑制了癌症相关成纤维细胞 (Cancer-Associated Fibroblasts, CAFs) 的原肿瘤特性。此外, 由于 1,25(OH)₂D₃ 干扰了 CAFs 中涉及免疫反应、缺氧、血管生成和细胞迁移基因的基因表达程序, 这可能支持了 1,25(OH)₂D₃ 对 CRC 间质成纤维细胞的抗肿瘤作用[58]。此外, 肿瘤间质成纤维细胞中 VDR 的高表达与 CRC 患者更长的生存期相关[31]。因此, CRC 的理想临床预后可能与间质成纤维细胞中 1,25(OH)₂D₃ 相关基因和 VDR 的表达有关。

3.3. CRC 干细胞

酸性微环境是促进肿瘤细胞生存与增殖的重要因素, 通过影响耐药、克隆进化及免疫细胞功能等进而调控肿瘤侵袭。酸性微环境使维生素 D-VDR 信号通路敏感, 促进 CRC 细胞的耐药性和干性。活性形式的维生素 D 抑制了酸性环境介导的自我更新和 CRC 干细胞中 OCT4、SOX2 和 CD133 的表达。诱导 VDR 的表达和酸性 TME 的正常化可以抑制 CRC 的发生和发展[59]。

1,25(OH)₂D₃ 不仅能抑制酸性环境介导的 CRC 干细胞的自我更新, 而且还能不同程度地抑制 CRC 干细胞的增殖。1,25(OH)₂D₃ 促进了肿瘤器官中一系列的分化特性, 其促进肿瘤干细胞分化并抑制增殖, 同时保持了正常结肠干细胞及其后代的未分化表型[60]。

3.4. 肠道微生物群

肠道微生物群作为一个重要的代谢和免疫调节器, 是结直肠癌发生发展的关键调节因子[61]。越来越多的数据表明, 环境因素是肠道微生物组成和功能的重要决定因素, 有助于改变局部和全身的免疫反应、调节代谢和宿主基因表达, 从而影响癌症的进展[62]。肠道微生物群能通过释放多种代谢产物、蛋白质和大分子, 与宿主的结肠上皮和免疫细胞相互作用, 从而调节结直肠癌的发生发展[63]。

最近的研究表明, 肠道微生物群受到饮食摄入的严重影响和塑造, 可能在改变 CRC 发生的风险中发挥作用[2]。1,25(OH)₂D₃ 通过控制抗氧化 I 期和 II 期酶的表达, 参与类固醇、胆酸、异生素和其他化合物的分解代谢, 从而促进肠道解毒、改善肠道微环境, 影响 CRC 的发生和发展[64]。补充维生素 D 可能有助于塑造肠道微生物群, 而微生物群可能部分介导补充维生素 D 对 25(OH)D 的影响[63]。目前相对一致的流行病学显示, CRC 中核梭杆菌和脆弱拟杆菌富集, 而产生丁酸的细菌数量减少。1,25(OH)₂D₃

可通过作用于巨噬细胞, 诱导抗菌肽合成, 选择性杀灭致病菌, 促进肠道内共生细菌的定植[64]。由于 VDR 转录的自噬调节剂和抗菌肽的作用, 可以抑制或消除有害的肠道菌群, 减少炎症反应[65]。维生素 D 调节肠道菌群, 而肠道菌群调节肠道屏障的完整性并参与 CRC 的逆转。VDR 还可通过 JAK/STAT 通路及其下游基因直接调节宿主与细菌之间的相互作用[66]。因此, 我们也可以考虑使用 VDR 激活剂或益生菌来恢复肠道上皮 VDR 在 CRC 中的保护作用。未来如何更好地利用肠道微生物群, 开发出有针对性的微生物疗法, 作为结直肠癌发生的化学预防剂, 作为化疗和免疫疗法的辅助剂以提高药物疗效和安全性及作为用于 CRC 筛查和患者分层的生物标志物至关重要。

4. 结论

维生素 D 对结直肠癌有有益的预防作用, 在结直肠癌的预防和治疗中起着越来越重要的作用。然而, 维生素 D 补充的适当剂量尚未确定, 口服维生素 D 和钙剂在预防结直肠癌中的相互作用也有待进一步研究。维生素 D 通过多种信号通路发挥抗癌作用, 包括抑制增殖、诱导细胞凋亡和分化、抑制血管生成和转移。此外, 维生素 D 可以作用于 CRC 相关的间质成纤维细胞和 CRC 干细胞; 它还可以调节肠道微生物群, 以促进肿瘤抑制。

基金项目

本研究得到山东省自然科学基金一般项目(ZR2020MH245)的资助。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Wagle, N.S., Cercek, A., Smith, R.A. and Jemal, A. (2023) Colorectal Cancer Statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **73**, 233-254. <https://doi.org/10.3322/caac.21772>
- [2] Zhou, E. and Rifkin, S. (2021) Colorectal Cancer and Diet. *Gastroenterology Clinics of North America*, **50**, 101-111. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2020.10.012>
- [3] Peixoto, R.D., de Carvalho Oliveira, L.J., Passarini, T.d.M., Andrade, A.C., Diniz, P.H., Prolla, G., et al. (2022) Vitamin D and Colorectal Cancer—A Practical Review of the Literature. *Cancer Treatment and Research Communications*, **32**, Article ID: 100616. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2022.100616>
- [4] Barbáchano, A., Fernández-Barral, A., Ferrer-Mayorga, G., Costales-Carrera, A., Larriba, M.J. and Muñoz, A. (2017) The Endocrine Vitamin D System in the Gut. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **453**, 79-87. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.11.028>
- [5] Mithal, A., Wahl, D.A., Bonjour, J.P., Burckhardt, P., Dawson-Hughes, B., et al. (2009) Global Vitamin D Status and Determinants of Hypovitaminosis D. *Osteoporosis International*, **20**, 1807-1820. <https://doi.org/10.1007/s00198-009-0954-6>
- [6] Muñoz, A. and Grant, W.B. (2022) Vitamin D and Cancer: An Historical Overview of the Epidemiology and Mechanisms. *Nutrients*, **14**, Article 1448. <https://doi.org/10.3390/nu14071448>
- [7] Zhou, J., Ge, X., Fan, X., Wang, J., Miao, L. and Hang, D. (2021) Associations of Vitamin D Status with Colorectal Cancer Risk and Survival. *International Journal of Cancer*, **149**, 606-614. <https://doi.org/10.1002/ijc.33580>
- [8] Barry, E.L., Peacock, J.L., Rees, J.R., Bostick, R.M., Robertson, D.J., Bresalier, R.S., et al. (2017) Vitamin D Receptor Genotype, Vitamin D₃ Supplementation, and Risk of Colorectal Adenomas. *JAMA Oncology*, **3**, 628-635. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5917>
- [9] Li, J., Qin, S., Zhang, S., Lu, Y., Shen, Q., Cheng, L., et al. (2023) Serum Vitamin D Concentration, Vitamin D-Related Polymorphisms, and Colorectal Cancer Risk. *International Journal of Cancer*, **153**, 278-289. <https://doi.org/10.1002/ijc.34521>
- [10] Gibbs, D.C., Barry, E.L., Fedirko, V., Baron, J.A. and Bostick, R.M. (2023) Impact of Common Vitamin D—Binding Protein Isoforms on Supplemental Vitamin D₃ and/or Calcium Effects on Colorectal Adenoma Recurrence Risk. *JAMA Oncology*, **9**, 546-551. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.6924>
- [11] Hernández-Alonso, P., Boughanem, H., Canudas, S., Becerra-Tomás, N., Fernández de la Puente, M., Babio, N., et al. (2021) Circulating Vitamin D Levels and Colorectal Cancer Risk: A Meta-Analysis and Systematic Review of Case-Control and Prospective Cohort Studies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **63**, 1-17.

- <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1939649>
- [12] Ma, Y., Zhang, P., Wang, F., Yang, J., Liu, Z. and Qin, H. (2011) Association between Vitamin D and Risk of Colorectal Cancer: A Systematic Review of Prospective Studies. *Journal of Clinical Oncology*, **29**, 3775-3782. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.35.7566>
 - [13] Mohr, S.B., Gorham, E.D., Kim, J., Hofflich, H., Cuomo, R.E. and Garland, C.F. (2015) Could Vitamin D Sufficiency Improve the Survival of Colorectal Cancer Patients? *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **148**, 239-244. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.12.010>
 - [14] Boughanem, H., Canudas, S., Hernandez-Alonso, P., Becerra-Tomás, N., Babio, N., Salas-Salvadó, J., et al. (2021) Vitamin D Intake and the Risk of Colorectal Cancer: An Updated Meta-analysis and Systematic Review of Case-Control and Prospective Cohort Studies. *Cancers*, **13**, Article 2814. <https://doi.org/10.3390/cancers13112814>
 - [15] McCullough, M.L., Zoltick, E.S., Weinstein, S.J., Fedirko, V., Wang, M., Cook, N.R., et al. (2018) Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **111**, 158-169. <https://doi.org/10.1093/jnci/djy087>
 - [16] Huang, D., Lei, S., Wu, Y., Weng, M., Zhou, Y., Xu, J., et al. (2020) Additively Protective Effects of Vitamin D and Calcium against Colorectal Adenoma Incidence, Malignant Transformation and Progression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Nutrition*, **39**, 2525-2538. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.11.012>
 - [17] Kimball, S.M. and Holick, M.F. (2020) Official Recommendations for Vitamin D through the Life Stages in Developed Countries. *European Journal of Clinical Nutrition*, **74**, 1514-1518. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-00706-3>
 - [18] Bischoff-Ferrari, H.A., Giovannucci, E., Willett, W.C., Dietrich, T. and Dawson-Hughes, B. (2006) Estimation of Optimal Serum Concentrations of 25-Hydroxyvitamin D for Multiple Health Outcomes. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **84**, 18-28. <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.1.18>
 - [19] Gorham, E.D., Garland, C.F., Garland, F.C., Grant, W.B., Mohr, S.B., Lipkin, M., et al. (2007) Optimal Vitamin D Status for Colorectal Cancer Prevention. *American Journal of Preventive Medicine*, **32**, 210-216. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2006.11.004>
 - [20] Wu, G., Xue, M., Zhao, Y., Han, Y., Zhang, S., Zhang, J., et al. (2020) Low Circulating 25-Hydroxyvitamin D Level Is Associated with Increased Colorectal Cancer Mortality: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Bioscience Reports*, **40**, BSR20201008. <https://doi.org/10.1042/bsr20201008>
 - [21] Lopez-Caleya, J.F., Ortega-Valín, L., Fernández-Villa, T., Delgado-Rodríguez, M., Martín-Sánchez, V. and Molina, A.J. (2021) The Role of Calcium and Vitamin D Dietary Intake on Risk of Colorectal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Cancer Causes & Control*, **33**, 167-182. <https://doi.org/10.1007/s10552-021-01512-3>
 - [22] Kim, H., Lipsyc-Sharf, M., Zong, X., Wang, X., Hur, J., Song, M., et al. (2021) Total Vitamin D Intake and Risks of Early-Onset Colorectal Cancer and Precursors. *Gastroenterology*, **161**, 1208-1217.E9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.07.002>
 - [23] Wu, X., Hu, W., Lu, L., Zhao, Y., Zhou, Y., Xiao, Z., et al. (2019) Repurposing Vitamin D for Treatment of Human Malignancies via Targeting Tumor Microenvironment. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **9**, 203-219. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2018.09.002>
 - [24] Grau, M.V. (2003) Vitamin D, Calcium Supplementation, and Colorectal Adenomas: Results of a Randomized Trial. *Cancer Spectrum Knowledge Environment*, **95**, 1765-1771. <https://doi.org/10.1093/jnci/djg110>
 - [25] Scragg, R., Khaw, K., Toop, L., Sluyter, J., Lawes, C.M.M., Waayer, D., et al. (2018) Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation and Cancer Risk. *JAMA Oncology*, **4**, e182178. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2178>
 - [26] El-Shemi, A.G., Refaat, B., Kensara, O.A., Mohamed, A.M., Idris, S. and Ahmad, J. (2016) Paricalcitol Enhances the Chemopreventive Efficacy of 5-Fluorouracil on an Intermediate-term Model of Azoxymethane-Induced Colorectal Tumors in Rats. *Cancer Prevention Research*, **9**, 491-501. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.capr-15-0439>
 - [27] Gallagher, J.C. and Rosen, C.J. (2023) Vitamin D: 100 Years of Discoveries, Yet Controversy Continues. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **11**, 362-374. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(23\)00060-8](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(23)00060-8)
 - [28] Evans, T.R.J., Colston, K.W., Loft, F.J., Cunningham, D., Anthoney, D.A., Gogas, H., et al. (2002) A Phase II Trial of the Vitamin D Analogue Seocalcitol (eb1089) in Patients with Inoperable Pancreatic Cancer. *British Journal of Cancer*, **86**, 680-685. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600162>
 - [29] Aslam, A., Ahmad, J., Baghdadi, M.A., Idris, S., Almainani, R., Alsaegh, A., et al. (2021) Chemopreventive Effects of Vitamin D₃ and Its Analogue, Paricalcitol, in Combination with 5-Fluorouracil Against Colorectal Cancer: The Role of Calcium Signalling Molecules. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, **1867**, Article ID: 166040. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.166040>
 - [30] Vaughan-Shaw, P.G., Blackmur, J.P., Grimes, G., Ooi, L., Ochocka-Fox, A.M., Dunbar, K., et al. (2021) Vitamin D Treatment Induces *in Vitro* and *ex Vivo* Transcriptomic Changes Indicating Anti-Tumor Effects. *The FASEB Journal*,

- 36, e22082. <https://doi.org/10.1096/fj.202101430rr>
- [31] Ferrer-Mayorga, G., Larriba, M.J., Crespo, P. and Muñoz, A. (2019) Mechanisms of Action of Vitamin D in Colon Cancer. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **185**, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.07.002>
 - [32] Deeb, K.K., Trump, D.L. and Johnson, C.S. (2007) Vitamin D Signalling Pathways in Cancer: Potential for Anticancer Therapeutics. *Nature Reviews Cancer*, **7**, 684-700. <https://doi.org/10.1038/nrc2196>
 - [33] Bhoora, S. and Panchoo, R. (2020) Policing Cancer: Vitamin D Arrests the Cell Cycle. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 9296. <https://doi.org/10.3390/ijms21239296>
 - [34] Tong, W.M., Kállay, E., Hofer, H., Hulla, W., Manhardt, T., Peterlik, M., *et al.* (1998) Growth Regulation of Human Colon Cancer Cells by Epidermal Growth Factor and 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ Is Mediated by Mutual Modulation of Receptor Expression. *European Journal of Cancer*, **34**, 2119-2125. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(98\)00267-6](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(98)00267-6)
 - [35] Oh, Y.S., Kim, E.J., Schaffer, B.S., Kang, Y.H., Binderup, L., MacDonald, R.G., *et al.* (2001) Synthetic Low-Calcaemic Vitamin D₃ Analogues Inhibit Secretion of Insulin-Like Growth Factor Ii and Stimulate Production of Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein-6 in Conjunction with Growth Suppression of Ht-29 Colon Cancer Cells. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **183**, 141-149. [https://doi.org/10.1016/s0303-7207\(01\)00598-6](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(01)00598-6)
 - [36] Chen, A., Davis, B.H., Sitrin, M.D., Brasitus, T.A. and Bissonnette, M. (2002) Transforming Growth Factor- β 1 Signaling Contributes to Caco-2 Cell Growth Inhibition Induced by 1, 25(OH)₂D₃. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **283**, G864-G874. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00524.2001>
 - [37] Liu, J., Xiao, Q., Xiao, J., Niu, C., Li, Y., Zhang, X., *et al.* (2022) Wnt/ β -catenin Signalling: Function, Biological Mechanisms, and Therapeutic Opportunities. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 3. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00762-6>
 - [38] Nusse, R. and Clevers, H. (2017) Wnt/ β -Catenin Signaling, Disease, and Emerging Therapeutic Modalities. *Cell*, **169**, 985-999. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.016>
 - [39] Larriba, M., González-Sancho, J., Barbáchano, A., Niell, N., Ferrer-Mayorga, G. and Muñoz, A. (2013) Vitamin D Is a Multilevel Repressor of Wnt/ β -Catenin Signaling in Cancer Cells. *Cancers*, **5**, 1242-1260. <https://doi.org/10.3390/cancers5041242>
 - [40] Song, L., Li, Y., He, B. and Gong, Y. (2015) Development of Small Molecules Targeting the Wnt Signaling Pathway in Cancer Stem Cells for the Treatment of Colorectal Cancer. *Clinical Colorectal Cancer*, **14**, 133-145. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2015.02.001>
 - [41] Oliveira, L.F.S., Predes, D., Borges, H.L. and Abreu, J.G. (2022) Therapeutic Potential of Naturally Occurring Small Molecules to Target the Wnt/ β -catenin Signaling Pathway in Colorectal Cancer. *Cancers*, **14**, Article 403. <https://doi.org/10.3390/cancers14020403>
 - [42] Ordóñez-Morán, P., Larriba, M.J., Pálmer, H.G., Valero, R.A., Barbáchano, A., Duñach, M., *et al.* (2008) RhoA-Rock and P38MAPK-MSK1 Mediate Vitamin D Effects on Gene Expression, Phenotype, and Wnt Pathway in Colon Cancer Cells. *The Journal of Cell Biology*, **183**, 697-710. <https://doi.org/10.1083/jcb.200803020>
 - [43] Ordóñez-Morán, P., Álvarez-Díaz, S., Valle, N., Larriba, M.J., Bonilla, F. and Muñoz, A. (2010) The Effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ on Colon Cancer Cells Depend on RhoA-ROCK-P38MAPK-MSK Signaling. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **121**, 355-361. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.02.031>
 - [44] Li, T., Zhu, J., Zuo, S., Chen, S., Ma, J., Ma, Y., *et al.* (2019) 1,25(OH)₂D₃ Attenuates IL-1 β -Induced Epithelial-to-Mesenchymal Transition through Inhibiting the Expression of LncTCF7. *Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics*, **27**, 739-750. <https://doi.org/10.3727/096504018x15360541345000>
 - [45] Zhu, Y., Chen, P., Gao, Y., Ta, N., Zhang, Y., Cai, J., *et al.* (2018) MEG3 Activated by Vitamin D Inhibits Colorectal Cancer Cells Proliferation and Migration via Regulating Clusterin. *eBioMedicine*, **30**, 148-157. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.03.032>
 - [46] Li, Z., Zhao, Z., Zhang, G., Liu, Y. and Zheng, S. (2023) LncRNA MEG3 Inhibits the Proliferation and Migration Abilities of Colorectal Cancer Cells by Competitively Suppressing MiR-31 and Reducing the Binding of MiR-31 to Target Gene SFRP1. *Aging*, **16**, 2061-2076. <https://doi.org/10.18632/aging.205274>
 - [47] Aguilera, O., Pena, C., Garcia, J.M., Larriba, M.J., Ordóñez-Morán, P., Navarro, D., *et al.* (2007) The Wnt Antagonist DICKKOPF-1 Gene Is Induced by 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ Associated to the Differentiation of Human Colon Cancer Cells. *Carcinogenesis*, **28**, 1877-1884. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgm094>
 - [48] Alvarez-Díaz, S., Valle, N., García, J.M., Peña, C., Freije, J.M.P., Quesada, V., *et al.* (2009) Cystatin D Is a Candidate Tumor Suppressor Gene Induced by Vitamin D in Human Colon Cancer Cells. *Journal of Clinical Investigation*, **119**, 2343-2358. <https://doi.org/10.1172/jci37205>
 - [49] Alvarez-Díaz, S., Valle, N., Ferrer-Mayorga, G., Lombardía, L., Herrera, M., Domínguez, O., *et al.* (2012) MicroRNA-22 Is Induced by Vitamin D and Contributes to Its Antiproliferative, Antimigratory and Gene Regulatory Effects

- in Colon Cancer Cells. *Human Molecular Genetics*, **21**, 2157-2165. <https://doi.org/10.1093/hmg/dds031>
- [50] Pereira, F., Barbáchano, A., Silva, J., Bonilla, F., Campbell, M.J., Muñoz, A., *et al.* (2011) KDM6B/JMJD3 Histone Demethylase Is Induced by Vitamin D and Modulates Its Effects in Colon Cancer Cells. *Human Molecular Genetics*, **20**, 4655-4665. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr399>
- [51] Barbáchano, A., Ordóñez-Morán, P., García, J.M., Sánchez, A., Pereira, F., Larriba, M.J., *et al.* (2010) Sprouty-2 and E-Cadherin Regulate Reciprocally and Dictate Colon Cancer Cell Tumorigenicity. *Oncogene*, **29**, 4800-4813. <https://doi.org/10.1038/onc.2010.225>
- [52] Kaler, P., Augenlicht, L. and Klampfer, L. (2009) Macrophage-Derived Il-1 β Stimulates Wnt Signaling and Growth of Colon Cancer Cells: A Crosstalk Interrupted by Vitamin D₃. *Oncogene*, **28**, 3892-3902. <https://doi.org/10.1038/onc.2009.247>
- [53] Florescu, D.N., Boldeanu, M., Șerban, R., Florescu, L.M., Serbanescu, M., Ionescu, M., *et al.* (2023) Correlation of the Pro-Inflammatory Cytokines Il-1 β , Il-6, and TNF- α , Inflammatory Markers, and Tumor Markers with the Diagnosis and Prognosis of Colorectal Cancer. *Life*, **13**, Article 2261. <https://doi.org/10.3390/life13122261>
- [54] Díaz, G.D., Paraskeva, C., Thomas, M.G., *et al.* (2000) Apoptosis Is Induced by the Active Metabolite of Vitamin D₃ and Its Analogue EB1089 in Colorectal Adenoma and Carcinoma Cells: Possible Implications for Prevention and Therapy. *Cancer Research*, **60**, 2304-2312.
- [55] Zhang, J., Yang, S., Xu, B., Wang, T., Zheng, Y., Liu, F., *et al.* (2019) P62 Functions as an Oncogene in Colorectal Cancer through Inhibiting Apoptosis and Promoting Cell Proliferation by Interacting with the Vitamin D Receptor. *Cell Proliferation*, **52**, e12585. <https://doi.org/10.1111/cpr.12585>
- [56] Pendás-Franco, N., García, J.M., Peña, C., Valle, N., Pálmer, H.G., Heinäniemi, M., *et al.* (2008) DICKKOPF-4 Is Induced by TCF/ β -catenin and Upregulated in Human Colon Cancer, Promotes Tumour Cell Invasion and Angiogenesis and Is Repressed by 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃. *Oncogene*, **27**, 4467-4477. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.88>
- [57] Ciulei, G., Orasan, O.H., Coste, S.C., Cozma, A., Negrean, V. and Procopciuc, L.M. (2020) Vitamin D and the Insulin-Like Growth Factor System: Implications for Colorectal Neoplasia. *European Journal of Clinical Investigation*, **50**, e13265. <https://doi.org/10.1111/eci.13265>
- [58] Ferrer-Mayorga, G., Gómez-López, G., Barbáchano, A., Fernández-Barral, A., Peña, C., Pisano, D.G., *et al.* (2016) Vitamin D Receptor Expression and Associated Gene Signature in Tumour Stromal Fibroblasts Predict Clinical Outcome in Colorectal Cancer. *Gut*, **66**, 1449-1462. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310977>
- [59] Hu, P., Li, T., Lin, J., Qiu, M., Wang, D., Liu, Z., *et al.* (2020) VDR-SOX2 Signaling Promotes Colorectal Cancer Stemness and Malignancy in an Acidic Microenvironment. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**, Article No. 183. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00230-7>
- [60] Fernández-Barral, A., Costales-Carrera, A., Buira, S.P., Jung, P., Ferrer-Mayorga, G., Larriba, M.J., *et al.* (2019) Vitamin D Differentially Regulates Colon Stem Cells in Patient-Derived Normal and Tumor Organoids. *The FEBS Journal*, **287**, 53-72. <https://doi.org/10.1111/febs.14998>
- [61] Wong, C.C. and Yu, J. (2023) Gut Microbiota in Colorectal Cancer Development and Therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **20**, 429-452. <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00766-x>
- [62] Song, M. and Chan, A.T. (2019) Environmental Factors, Gut Microbiota, and Colorectal Cancer Prevention. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **17**, 275-289. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.07.012>
- [63] Wu, H. and Wu, E. (2012) The Role of Gut Microbiota in Immune Homeostasis and Autoimmunity. *Gut Microbes*, **3**, 4-14. <https://doi.org/10.4161/gmic.19320>
- [64] Beyerle, J., Frei, E., Stiborova, M., Habermann, N. and Ulrich, C.M. (2015) Biotransformation of Xenobiotics in the Human Colon and Rectum and Its Association with Colorectal Cancer. *Drug Metabolism Reviews*, **47**, 199-221. <https://doi.org/10.3109/03602532.2014.996649>
- [65] Bellerba, F., Serrano, D., Johansson, H., Pozzi, C., Segata, N., NabiNejad, A., *et al.* (2022) Colorectal Cancer, Vitamin D and Microbiota: A Double-blind Phase II Randomized Trial (ColoViD) in Colorectal Cancer Patients. *Neoplasia*, **34**, Article ID: 100842. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2022.100842>
- [66] Hewison, M. (2011) Antibacterial Effects of Vitamin D. *Nature Reviews Endocrinology*, **7**, 337-345. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.226>