

维生素D在类风湿关节炎中的免疫调节作用

韩海彦¹, 王 烁¹, 王润莹¹, 赵 珺¹, 李仲正¹, 姜 楠^{2*}

¹天津中医药大学, 天津

²天津中医药大学第二附属医院, 天津

收稿日期: 2025年2月28日; 录用日期: 2025年3月21日; 发布日期: 2025年3月31日

摘 要

类风湿关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)是一种慢性免疫性疾病,临床上以持续性对称性关节炎为主要表现。在疾病的治疗过程中,维生素D具有治疗作用,可以通过调节树突细胞、B淋巴细胞、T淋巴细胞、巨噬细胞、NK成纤维样滑膜细胞发挥免疫调节作用,从而证实维生素D是治疗RA的一种辅助手段。本文就维生素D在RA疾病中的免疫调节作用进行总结,以便临床医者进行参考。

关键词

类风湿关节炎, 维生素D, 免疫调节, 免疫细胞

The Immunomodulatory Role of Vitamin D in Rheumatoid Arthritis

Haiyan Han¹, Shuo Wang¹, Runying Wang¹, Jun Zhao¹, Zhongzheng Li¹, Nan Jiang^{2*}

¹Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin

²The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin

Received: Feb. 28th, 2025; accepted: Mar. 21st, 2025; published: Mar. 31st, 2025

Abstract

Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic immune disease clinically characterized by persistent symmetric arthritis. In the course of disease treatment, vitamin D exerts a therapeutic effect by regulating dendritic cells, B lymphocytes, T lymphocytes, macrophages, and NK-like fibroblast-like synoviocytes, thereby confirming its role as an adjunctive therapy for RA. This article summarizes the immunomodulatory effects of vitamin D in RA, providing a reference for clinicians.

*通讯作者。

文章引用: 韩海彦, 王烁, 王润莹, 赵珺, 李仲正, 姜楠. 维生素 D 在类风湿关节炎中的免疫调节作用[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 333-339. DOI: 10.12677/acm.2025.154938

Keywords

Rheumatoid Arthritis, Vitamin D, Immune Regulation, Immune Cells

Copyright © 2025 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. 引言

RA 是一种慢性免疫性疾病, 主要累及周身小关节, 以对症性、侵袭性关节炎为主要临床表现[1]-[3]。RA 可累及全身各个组织和器官, 可伴有心包炎、肺纤维化、血管炎等关节外表现。失治误治会加重 RA 关节炎, 加快疾病进展, 严重可出现关节畸形、残疾等影响患者生活质量。在 RA 的发病中, T 淋巴细胞、单核巨噬细胞、树突状细胞等一些免疫活性细胞及其产生的细胞因子起到了关键作用。RA 患者血清 25(OH)D 水平普遍低于正常水平, 且血清 25(OH)D 水平与关节压痛数、关节肿胀数、DAS28 评分以及 HAQ 评分负相关[4]。维生素 D 除调节钙磷代谢、调节激素水平等功能外, 对 RA 具有显著的免疫调节作用。本文就维生素 D 在 RA 疾病中的免疫调节作用进行讨论。

2. 维生素 D 在人体内的代谢过程

维生素 D 作为一种脂溶性维生素, 在机体内除调节钙、磷代谢, 调节激素水平外, 还具有免疫调节作用。维生素 D 在机体内有两种活化形式, 其中经由肝脏和肾脏的两次羟基化后生成的 1,25(OH)₂D₃ 是主要活化形式[5]。人体皮肤中的 7-脱氢胆固醇在紫外线作用下产生的维生素 D₃ 前体, 再以维生素 D 结合蛋白的形式转运至肝脏, 肝脏中的 25-羟化酶(CYP2R1)可将维生素 D 结合蛋白转化为 25-羟基维生素 D₃(25(OH)D₃) [6]。25(OH)D₃ 是在人体血液中可以检测的维生素 D 代谢物, 在一定程度上反应人体内维生素 D 的含量, 其血清浓度可作为人体维生素 D 状况的临床指标。25(OH)D₃ 在肾脏近端小管内 1 α -羟化酶(CYP27B1)的作用下转化为 1,25(OH)₂D₃ [7]。1,25(OH)₂D₃ 通过与维生素 D 受体(VDR)结合影响免疫细胞的功能以及细胞因子的分泌, 进而发挥其免疫调节功能[8]。

3. 维生素 D 的免疫调节作用

3.1. 树突细胞

树突细胞(DC)具有显著的抗原递呈功能, 在 RA 的发病机制中至关重要。研究发现在 RA 患者滑膜液中存在大量活化的树突细胞, 这些细胞可以促进炎症性关节炎的发病[9]。DC 有多个不同亚群, 常见亚群为常规 DC (cDCs)、浆细胞样 DC (pDCs)、单核细胞来源的 DC (moDC)、单核细胞可产生耐受性 DC (tolDC) [10]。其中 cDCs 和 moDC 在 RA 的发病中起到了重要作用。cDCs 可以处理并递呈抗原, 诱导 T 细胞活化增值, 促进 Th1、Th17 免疫应答, 分泌产生 TNF- α 、IFN γ 、IL-17 和 IL-4、IL-8、IL-12 等多种细胞因子, 促进关节炎[11]。moDC 在炎症部位发挥促炎作用[12]。研究发现, moDC 呈递自身抗原肽和外源性肽, 诱导幼稚 CD4T 细胞分化为辅助性 Th17 细胞引起滑膜炎[11]。维生素 D 可抑制 DC 分化和成熟, 并抑制 DC 细胞产生细胞因子, 进一步调节免疫应答[13]。同时, 维生素 D 促进抗炎细胞因子 IL-10 表达, 从而减轻关节炎反应[14] [15]。研究发现, 1,25(OH)₂D₃ 可通过抑制 DC 分化和成熟为有效的抗原递呈细胞(APC), 进而减弱其抗原递呈功能[16]。1,25(OH)₂D₃ 还可干扰 DC 细胞分化和成熟过程, 导致耐受性表型[17]。

3.2. B 淋巴细胞

B 淋巴细胞可以通过多种方式参与类风湿性关节炎的发病机制。B 淋巴细胞的功能,包括抗原呈递、细胞因子分泌和自身抗体产生,都与 RA 的发病机制有关[18]。B 淋巴细胞是重要的 APC,主要向滤泡辅助细胞(Tfh)和外周辅助细胞(Tph)呈递自身抗原,诱导免疫反应[19]。Tfh 细胞和 Tph 细胞可产生 IL-21, IL-21 在 B 淋巴细胞的分化和自身抗体的产生中发挥重要作用[20]。RA 患者的 B 淋巴细胞可分泌 TNF- α 、IFN- γ 、IL-6、IL-1 β 、IL-17 和 IL-10 等多种不同的细胞因子,参与骨破坏[21]。活化的 B 细胞也会浸润到类风湿滑膜中[22]。RA 患者关节中表达 Fc 受体样 4 (FcRL4)的记忆 B 细胞可分泌 RANKL, RANKL 可促进单核细胞分化为破骨细胞,导致 RA 骨损伤[23]。此外, B 细胞参与滑膜内三级淋巴组织(TLTs)的形成[24]。B 细胞分泌的 LT α 和 LT β 对于维持 TLTs 中聚集的 T 细胞和 B 细胞浸润非常重要[25]。TLTs 加重翳和滑膜增生的形成,产生骨破坏。活化的 B 细胞分化成浆细胞,可产生 RF、ACPA 和其他自身反应性抗体[22]。RF 和 ACPA 等自身抗体通过多种机制参与 RA 的发病。RA 患者血清中的 RF 或 ACPA 的免疫复合物通过激活补体通路,产生 C5a 和膜攻击复合物,对关节进行伤害[26]。RF 和自身抗原形成的免疫复合物通过 Fc γ 受体(Fc γ R)诱导破骨细胞分化,从而参与 RA 患者的骨破坏[27]。研究发现 ACPA 可与 B 细胞产生的两性调节蛋白(AREG)结合,进一步诱导破骨细胞分化,加重骨破坏[28]。研究发现,维生素 D 在维持 B 细胞稳态中发挥重要作用,在活化的 B 细胞中,维生素 D 受体和 1-羟化酶的表达上调[29]。此外,维生素 D 可抑制 B 细胞增殖,诱导 B 细胞凋亡,阻断 B 细胞分化和免疫球蛋白分泌,并可抑制浆细胞和记忆 B 细胞的产生[30]。

3.3. T 淋巴细胞

RA 炎症的发病过程与 CD4+ T 细胞亚群密切相关,活化的 T 细胞可以直接或间接表达破骨细胞分化因子(RANKL)以刺激骨细胞的分化和成熟[31]。CD4+ T 细胞分化为 Th1、Th2、Th17、Tregs 等细胞亚群,其中 Th1 细胞和 Th17 在 RA 的发病中起关键作用。Th1 细胞通过分泌如 IL-2、IFN- γ 、TNF- α 和 GM-CSF 等致炎细胞因子参与免疫应答。其中 IFN- γ 严重阻碍破骨细胞分化。Th2 细胞和 Th1 细胞之间相互拮抗,主要分泌 IL-4、IL-10 和 IL-13 等抗炎因子,作为正反馈因子,参与免疫反应[32]。Th17 细胞分为致病性 Th17 细胞和非致病性 Th17 细胞。致病性 Th17 细胞通过分泌炎性细胞因子如 IL-17、IL-21、TNF- α 和 IL-6 来促进基质金属蛋白酶的产生和免疫细胞的流入,并在维持炎症反应的同时加重关节破坏[33]。Th17 细胞产生的 IL-17 可以促进滑膜细胞产生 RANKL 和炎性细胞因子。此外,IL-17 还诱导先天免疫系统细胞中炎性细胞因子的表达和成纤维细胞与其他炎性细胞因子的表达,从而形成促进破骨细胞分化的微环境。Treg 细胞可以通过分泌 IL-10、IL-2、IL-4 和转化生长因子- β (TGF- β)等抗炎细胞因子,抑制 T 细胞和抗原呈递细胞,并且减少促炎细胞因子的分泌,发挥免疫抑制作用。Th17 细胞和 Tregs 细胞两者相互抑制[34]。Th1 细胞和 Th2 细胞, Th1 细胞和 Treg 亚群之间的失衡在 RA 的发病机制中非常重要。1,25(OH) $_2$ D $_3$ 可以抑制 Th17 细胞和 Th1 细胞,同时促进 Th2 细胞和 Treg 细胞的分化[35],使平衡向 Th2 细胞和 Treg 细胞偏移,减轻炎症反应。

3.4. 巨噬细胞

巨噬细胞作为多功能细胞在机体广泛分布,通过消除侵袭性病原体和衰老细胞,在机体防御、急慢性炎症以及组织重塑和修复等多种生理和病理过程中发挥重要作用。巨噬细胞可分为两个不同的亚群:促炎型巨噬细胞(M1 型)和抑炎型巨噬细胞(M2 型),两者处于平衡状态。RA 患者滑膜中的 M1 型细胞数量增加, M2 型细胞很少或无活性,这种不平衡是造成 RA 软骨损伤的重要因素。M1 型巨噬细胞产生促炎细胞因子(如 TNF、IL-6、IL-12、IL-23)、趋化因子和金属蛋白酶,促进破骨细胞生成,侵蚀和进行性

关节破坏[36]。研究发现,一种新型脂肪因子—脂肪酸结合蛋白 4 (FABP4)在 M1 型巨噬细胞中的表达上调。FABP4 富集在 RA 滑膜中,具有促进炎症细胞因子产生,破坏软骨细胞稳态,促进滑膜炎,促进血管生成,加剧 RA 进展的作用[37]。M2 型巨噬细胞产生 TGF- β 和抗炎细胞因子(IL-10、IL-4、IL-13),这些细胞因子通过清除碎片、促进组织修复来减轻 RA 关节炎症[38]。M1 和 M2 巨噬细胞失衡会加重 RA 患者骨破坏。在生理浓度的维生素结合蛋白下,巨噬细胞高水平表达 CYP27B1,促进 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 的转化,提高维生素 D 的生物利用度。此外,在高度炎症的情况下,M1 巨噬细胞可以产生足够水平的 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 调节 T 细胞反应,通过维生素 D 介导的负反馈减少 T 细胞介导的炎症[39]。研究发现,1,25(OH) $_2$ D $_3$ 可以通过诱导巨噬细胞从 M1 向 M2 巨噬细胞的转变,减轻组织损伤[40]。

3.5. 自然杀伤(NK)细胞

NK 细胞是先天免疫细胞,可以影响先天性和适应性免疫反应。NK 细胞不表达 T 细胞和 B 细胞受体。NK 细胞参与 RA 发病的作用机制可能是以下机制: NK 细胞通过产生诱导细胞凋亡的细胞因子,发挥细胞毒性作用参与免疫反应。NK 细胞可产生 IFN- γ 、TNF 和粒细胞单核细胞集落刺激因子(GM-CSF)等细胞因子,这些因子都能激活 T 细胞和其他先天免疫细胞,激发适应性免疫应答。同时,NK 细胞还可产生趋化因子,有助于效应细胞迁移到发炎组织中。NK 细胞中不同的转录调节因子诱导溶细胞分子和炎症细胞因子的产生[41]。维生素 D 具有可以调节细胞毒性淋巴细胞的功能,对 NK 细胞具有明显的活化作用[42]。

3.6. 成纤维样滑膜细胞

成纤维样滑膜细胞(FLS)是关节组织中主要的细胞,FLS 在关节滑膜中的显著增加以及重新分布是 RA 关节破坏的重要原因。活化的 FLS 可以产生金属蛋白酶、细胞因子和趋化因子,具有促进炎症反应、血管生成、软骨降解和关节损伤的作用。FLS 分层堆叠形成的具有侵蚀性的炎症肉芽组织—血管翳,可以通过产生细胞外基质降解酶来造成组织损伤[43]。蛋白酶在血管翳和软骨之间的界面处过度产生并参与软骨破坏。血管翳还可以产生 RANKL 和 Wnt5a,两者都可以促进破骨细胞分化,导致骨关节破坏。此外,活化的 FLS 产生的细胞因子可以增加流入滑膜的血细胞引发恶性循环,加重炎症和进一步促进破骨细胞分化[44]。研究发现维生素 D 可以抑制 FLS 的侵袭特性。同时,还增加 FLS 中 VDR 的表达,使 FLS 对 VDR 激动活性更敏感。VDR 能够降低细胞侵袭性,从而减轻关节炎症[45]。

4. 讨论

RA 是一种慢性免疫性疾病,VD 具有显著的免疫调节作用,减轻关节炎症,延缓疾病进展。VD 可抑制 DC 产生细胞因子,抑制 DC 分化和成熟,减弱其抗原递呈功能,此外抑制浆细胞及记忆 B 细胞的产生,发挥免疫调节作用。VD 在类风湿关节炎中还可抑制 T 淋巴细胞分化、减少促炎因子的分泌及增加抗炎因子的释放,进行免疫调节。1,25(OH) $_2$ D $_3$ 对 Th17 细胞和 Th1 细胞具有抑制作用,同时可促进 Th2 细胞和 Treg 细胞的分化,减轻炎症反应。维生素 D 通过抑制 Th17 细胞的分化和促炎因子分泌,同时促进 Treg 细胞的分化和功能,恢复 Th17/Treg 平衡,从而减轻炎症反应和关节破坏,缓解 RA 症状[46]。

类风湿关节炎的患者大都伴有不同程度的血清 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 水平的降低,这可能是 RA 疾病发生发展的因素之一。在 RA 的治疗中,补充维生素 D 可作为一种辅助手段,减轻 RA 关节炎症,但仍然需要大规模的临床实验加以证实。随着对研究的深入,我们会进一步加深 RA 和维生素 D 之间相关性的认识。

参考文献

- [1] 马熙, 聂姣, 罗淋铷, 等. 中医药对类风湿关节炎骨破坏调控作用研究进展[J]. 实用中医内科杂志, 2024, 38(3): 129-132.
- [2] Ross, E.A., Devitt, A. and Johnson, J.R. (2021) Macrophages: The Good, the Bad, and the Gluttony. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 708186. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.708186>
- [3] Lin, J., Liu, J., Davies, M.L. and Chen, W. (2016) Serum Vitamin D Level and Rheumatoid Arthritis Disease Activity: Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **11**, e0146351. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146351>
- [4] Hewison, M. (2010) Vitamin D and the Intracrinology of Innate Immunity. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **321**, 103-111. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2010.02.013>
- [5] Thomas, R., MacDonald, K.P., Pettit, A.R., Cavanagh, L.L., Padmanabha, J. and Zehntner, S. (1999) Dendritic Cells and the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Journal of Leukocyte Biology*, **66**, 286-292. <https://doi.org/10.1002/jlb.66.2.286>
- [6] Prendergast, C.T., Patakas, A., Al-Khabouri, S., McIntyre, C.L., McInnes, I.B., Brewer, J.M., *et al.* (2018) Visualising the Interaction of CD4 T Cells and DCs in the Evolution of Inflammatory Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **77**, 579-588. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212279>
- [7] Moret, F.M., Hack, C.E., van der Wurff-Jacobs, K.M., de Jager, W., Radstake, T.R., Lafeber, F.P., *et al.* (2013) Intra-articular CD1c-Expressing Myeloid Dendritic Cells from Rheumatoid Arthritis Patients Express a Unique Set of T Cell-Attracting Chemokines and Spontaneously Induce Th1, Th17 and Th2 Cell Activity. *Arthritis Research & Therapy*, **15**, Article No. R155. <https://doi.org/10.1186/ar4338>
- [8] 赖兰敏, 彭校平, 陈曲波. 1,25 二羟维生素 D₃ 的免疫调节及其在自身免疫性疾病中的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(17): 2169-2173.
- [9] Canavan, M., Marzaoli, V., Bhargava, V., Nagpal, S., Gallagher, P., Hurson, C., *et al.* (2021) Functionally Mature CD1c⁺ Dendritic Cells Preferentially Accumulate in the Inflammatory Arthritis Synovium. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 745226. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.745226>
- [10] Suwa, Y., Nagafuchi, Y., Yamada, S. and Fujio, K. (2023) The Role of Dendritic Cells and Their Immunometabolism in Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1161148. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1161148>
- [11] Rhodes, J.W., Tong, O., Harman, A.N. and Turville, S.G. (2019) Human Dendritic Cell Subsets, Ontogeny, and Impact on HIV Infection. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 1088. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01088>
- [12] Williams, M. and van de Laar, L. (2015) A Hitchhiker's Guide to Myeloid Cell Subsets: Practical Implementation of a Novel Mononuclear Phagocyte Classification System. *Frontiers in Immunology*, **6**, Article 406. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00406>
- [13] Segura, E., Touzot, M., Bohineust, A., Cappuccio, A., Chiochia, G., Hosmalin, A., *et al.* (2013) Human Inflammatory Dendritic Cells Induce Th17 Cell Differentiation. *Immunity*, **38**, 336-348. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.10.018>
- [14] Ao, T., Kikuta, J. and Ishii, M. (2021) The Effects of Vitamin D on Immune System and Inflammatory Diseases. *Bio-molecules*, **11**, Article 1624. <https://doi.org/10.3390/biom11111624>
- [15] Charoenngam, N. and Holick, M.F. (2020) Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*, **12**, Article 2097. <https://doi.org/10.3390/nu12072097>
- [16] Piemonti, L., Monti, P., Sironi, M., Fraticelli, P., Leone, B.E., Dal Cin, E., *et al.* (2000) Vitamin D₃ Affects Differentiation, Maturation, and Function of Human Monocyte-Derived Dendritic Cells. *The Journal of Immunology*, **164**, 4443-4451. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.9.4443>
- [17] Adorini, L. and Penna, G. (2009) Induction of Tolerogenic Dendritic Cells by Vitamin D Receptor Agonists. In: Lombardi, G. and Rizzo-Vasquez, Y., Eds., *Dendritic Cells. Handbook of Experimental Pharmacology*, Springer Berlin Heidelberg, 251-273. https://doi.org/10.1007/978-3-540-71029-5_12
- [18] Wu, F., Gao, J., Kang, J., Wang, X., Niu, Q., Liu, J., *et al.* (2021) B Cells in Rheumatoid Arthritis: Pathogenic Mechanisms and Treatment Prospects. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 750753. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.750753>
- [19] Lucas, C., Perdriger, A. and Amé, P. (2020) Definition of B Cell Helper T Cells in Rheumatoid Arthritis and Their Behavior during Treatment. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **50**, 867-872. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.06.021>
- [20] Shoda, H., Nagafuchi, Y., Tsuchida, Y., Sakurai, K., Sumitomo, S., Fujio, K., *et al.* (2017) Increased Serum Concentrations of IL-1 Beta, IL-21 and Th17 Cells in Overweight Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, **19**, Article No. 111. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1308-y>
- [21] Yanaba, K., Bouaziz, J., Haas, K.M., Poe, J.C., Fujimoto, M. and Tedder, T.F. (2008) A Regulatory B Cell Subset with

- a Unique CD1d^{hi}CD5⁺ Phenotype Controls T Cell-Dependent Inflammatory Responses. *Immunity*, **28**, 639-650. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2008.03.017>
- [22] Wang, J., Shan, Y., Jiang, Z., Feng, J., Li, C., Ma, L., *et al.* (2013) High Frequencies of Activated B Cells and T Follicular Helper Cells Are Correlated with Disease Activity in Patients with New-Onset Rheumatoid Arthritis. *Clinical and Experimental Immunology*, **174**, 212-220. <https://doi.org/10.1111/cei.12162>
- [23] Meednu, N., Zhang, H., Owen, T., Sun, W., Wang, V., Cistrone, C., *et al.* (2016) Production of RANKL by Memory B Cells: A Link between B Cells and Bone Erosion in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, **68**, 805-816. <https://doi.org/10.1002/art.39489>
- [24] Marston, B., Palanichamy, A. and Anolik, J.H. (2010) B Cells in the Pathogenesis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*, **22**, 307-315. <https://doi.org/10.1097/bor.0b013e3283369cb8>
- [25] Duddy, M.E., Alter, A. and Bar-Or, A. (2004) Distinct Profiles of Human B Cell Effector Cytokines: A Role in Immune Regulation? *The Journal of Immunology*, **172**, 3422-3427. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.6.3422>
- [26] Laurent, L., Anquetil, F., Clavel, C., Ndongo-Thiam, N., Offer, G., Miossec, P., *et al.* (2015) IgM Rheumatoid Factor Amplifies the Inflammatory Response of Macrophages Induced by the Rheumatoid Arthritis-Specific Immune Complexes Containing Anticitrullinated Protein Antibodies. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **74**, 1425-1431. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204543>
- [27] Harre, U., Lang, S.C., Pfeifle, R., Rombouts, Y., Frühbeißer, S., Amara, K., *et al.* (2015) Glycosylation of Immunoglobulin G Determines Osteoclast Differentiation and Bone Loss. *Nature Communications*, **6**, Article No. 6651. <https://doi.org/10.1038/ncomms7651>
- [28] Mahendra, A., Yang, X., Abnoui, S., Adolacion, J.R.T., Park, D., Soomro, S., *et al.* (2019) Beyond Autoantibodies: Biologic Roles of Human Autoreactive B Cells in Rheumatoid Arthritis Revealed by RNA-Sequencing. *Arthritis & Rheumatology*, **71**, 529-541. <https://doi.org/10.1002/art.40772>
- [29] Heine, G., Niesner, U., Chang, H., Steinmeyer, A., Zügel, U., Zuberbier, T., *et al.* (2008) 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ Promotes IL-10 Production in Human B Cells. *European Journal of Immunology*, **38**, 2210-2218. <https://doi.org/10.1002/eji.200838216>
- [30] Chen, S., Sims, G.P., Chen, X.X., Gu, Y.Y., Chen, S. and Lipsky, P.E. (2007) Modulatory Effects of 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ on Human B Cell Differentiation. *The Journal of Immunology*, **179**, 1634-1647. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.3.1634>
- [31] Azizieh, F.Y., Shehab, D., Al Jarallah, K., Mojiminiyi, O., Gupta, R. and Raghupathy, R. (2019) circulatory Pattern of Cytokines, Adipokines and Bone Markers in Postmenopausal Women with Low BMD. *Journal of Inflammation Research*, **12**, 99-108. <https://doi.org/10.2147/jir.s203590>
- [32] Ruterbusch, M., Pruner, K.B., Shehata, L. and Pepper, M. (2020) *In Vivo* CD4⁺ T Cell Differentiation and Function: Revisiting the Th1/Th2 Paradigm. *Annual Review of Immunology*, **38**, 705-725. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-103019-085803>
- [33] Lee, Y., Awasthi, A., Yosef, N., Quintana, F.J., Xiao, S., Peters, A., *et al.* (2012) Induction and Molecular Signature of Pathogenic T_H17 Cells. *Nature Immunology*, **13**, 991-999. <https://doi.org/10.1038/ni.2416>
- [34] Saxena, Y., Routh, S. and Mukhopadhyaya, A. (2021) Immunoporosis: Role of Innate Immune Cells in Osteoporosis. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 687037. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.687037>
- [35] Fletcher, J., Bishop, E.L., Harrison, S.R., Swift, A., Cooper, S.C., Dimeloe, S.K., *et al.* (2022) Autoimmune Disease and Interconnections with Vitamin D. *Endocrine Connections*, **11**, e210554. <https://doi.org/10.1530/ec-21-0554>
- [36] Cutolo, M., Campitiello, R., Gotelli, E. and Soldano, S. (2022) The Role of M1/M2 Macrophage Polarization in Rheumatoid Arthritis Synovitis. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 867260. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.867260>
- [37] Guo, D., Lin, C., Lu, Y., Guan, H., Qi, W., Zhang, H., *et al.* (2023) Correction: FABP4 Secreted by M1-Polarized Macrophages Promotes Synovitis and Angiogenesis to Exacerbate Rheumatoid Arthritis. *Bone Research*, **11**, Article No. 41. <https://doi.org/10.1038/s41413-023-00271-y>
- [38] Tardito, S., Martinelli, G., Soldano, S., Paolino, S., Pacini, G., Patane, M., *et al.* (2019) Macrophage M1/M2 Polarization and Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Autoimmunity Reviews*, **18**, Article 102397. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102397>
- [39] Lopez, D.V., Al-Jaberi, F.A.H., Woetmann, A., Ødum, N., Bonefeld, C.M., Kongsbak-Wismann, M., *et al.* (2021) Macrophages Control the Bioavailability of Vitamin D and Vitamin D-Regulated T Cell Responses. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 722806. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.722806>
- [40] Rao Muvva, J., Parasa, V.R., Lerm, M., Svensson, M. and Brighenti, S. (2020) Polarization of Human Monocyte-Derived Cells with Vitamin D Promotes Control of *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 3157. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03157>
- [41] Kucuksezer, U.C., Aktas Cetin, E., Esen, F., Tahralli, I., Akdeniz, N., Gelmez, M.Y., *et al.* (2021) The Role of Natural

- Killer Cells in Autoimmune Diseases. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 622306. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.622306>
- [42] Oh, S., Chun, S., Hwang, S., Kim, J., Cho, Y., Lee, J., *et al.* (2021) Vitamin D and Exercise Are Major Determinants of Natural Killer Cell Activity, Which Is Age- and Gender-Specific. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 594356. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.594356>
- [43] Falconer, J., Murphy, A.N., Young, S.P., Clark, A.R., Tiziani, S., Guma, M., *et al.* (2018) Review: Synovial Cell Metabolism and Chronic Inflammation in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, **70**, 984-999. <https://doi.org/10.1002/art.40504>
- [44] Maeda, K., Yoshida, K., Nishizawa, T., Otani, K., Yamashita, Y., Okabe, H., *et al.* (2022) Inflammation and Bone Metabolism in Rheumatoid Arthritis: Molecular Mechanisms of Joint Destruction and Pharmacological Treatments. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 2871. <https://doi.org/10.3390/ijms23052871>
- [45] Laragione, T., Shah, A. and Gulko, P.S. (2012) The Vitamin D Receptor Regulates Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblast Invasion and Morphology. *Molecular Medicine*, **18**, 194-200. <https://doi.org/10.2119/molmed.2011.00410>
- [46] 董杨逗. 维生素 D 通过 β -catenin 通路调控 Treg 细胞免疫反应的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西医科大学, 2023.