

维生素D含量水平与除肺外其他器官结核病的因果关联

——一项孟德尔随机化研究

赵泽宇^{1*}, 王磊¹, 于海洋¹, 杜志才^{2#}

¹内蒙古医科大学研究生院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古医科大学第二附属医院, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2025年5月27日; 录用日期: 2025年6月19日; 发布日期: 2025年6月30日

摘要

目的: 探讨维生素D含量水平与除肺外其他器官结核病的关联。方法: 使用“TwoSampleMR”包进行2SMR分析, 首先, 以 $r^2 = 0.001$, $kb = 10,000$, 选择欧洲人群, 进行连锁不平衡处理, 确保工具变量符合独立性。以逆方差加权法IVW为评估的最主要方法, 采用了逆方差加权法(IVW)作为主要评估手段, 并辅以加权中位数法(WM)、加权模式法(weighted method)以及MR-Egger回归等多种方法, 以增强因果推断的稳健性和可靠性。我们设定P值小于0.05作为判断2SMR研究结果是否具有统计显著性的标准。为了检测暴露因素和结局变量之间是否存在水平基因多效性, 应用了MR-PRESSO检验, 还采用了Leave-one-out法进行敏感度分析, 以识别并评估单个SNP对MR估计值是否有显著影响。使用Cochran Q检验评价其异质性。结果: 结果显示, 维生素D含量水平与除肺外其他器官结核病的发病呈现负相关, 存在显著因果关系, MR-PRESSO检验表明本次研究所纳入的SNP不存在水平多效性, Cochran Q检验结果显示, 均不存在显著异质性。以单核苷酸多态(SNPs)作为工具变量, 根据SNP的森林图可以得知, 维生素D含量水平的增加可以减少除肺外其他器官结核病的发生。进一步分析散点图发现, 不同算法的线总体是斜向下的, 这就意味着随着维生素D含量水平表达的升高, 除肺外其他器官结核病呈下降趋势。漏斗图显示两侧散点大致均匀, 异质性较小。Leave-one-out法敏感性分析结果未发现对结果显著影响的SNP。结论: 维生素D含量水平与除肺外其他器官结核病的发病呈现负相关, 存在显著因果关联。

关键词

维生素D, 结核病, 孟德尔随机化

*第一作者。

#通讯作者。

Causal Relationship between Vitamin D Content Levels and Tuberculosis in Organs Other Than the Lungs

—A Mendelian Randomization Study

Zeyu Zhao^{1*}, Lei Wang¹, Haiyang Yu¹, Zhicai Du^{2#}

¹Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: May 27th, 2025; accepted: Jun. 19th, 2025; published: Jun. 30th, 2025

Abstract

Objective: To explore the correlation between vitamin D content level and tuberculosis in other organs except lung. **Methods:** The 2SMR analysis was performed with “TwoSampleMR” package. First, $r^2 = 0.001$, $kb = 10,000$, select a European population and perform linkage disequilibrium treatment to ensure that the instrumental variables are independent. The main evaluation method is the inverse variance weighted method (IVW), which is used as the main evaluation tool, supplemented by various methods such as weighted median method (WM), weighted method, and MR Egger regression to enhance the robustness and reliability of causal inference. We set a P-value less than 0.05 as the criterion for determining whether the 2SMR study results have statistical significance. To detect whether there is horizontal gene pleiotropy between exposure factors and outcome variables, MR-PRESSO test was applied, and the Leave-one-out method was used for sensitivity analysis to identify and evaluate whether a single SNP has a significant impact on MR estimation values. Use Cochran Q test to evaluate its heterogeneity. **Result:** The results showed that the level of vitamin D content was negatively correlated with the incidence of tuberculosis in other organs except the lung, and there was a significant causal relationship. MR-PRESSO test showed that the SNPs included in this study did not have level pleiotropy, and Cochran Q test showed that there was no significant heterogeneity. With single nucleotide polymorphisms (SNPs) as the tool variable, according to the forest map of SNPs, the increase of vitamin D content can reduce the occurrence of tuberculosis in other organs except lungs. Further analysis of the scatter plot shows that the lines of different algorithms are generally inclined downward, which means that with the increase of vitamin D content expression, tuberculosis in other organs except the lung shows a downward trend. The funnel plot shows that the scattered points on both sides are roughly uniform with little heterogeneity. The sensitivity analysis of the Leave-one-out method did not identify any SNPs that significantly affected the results. **Conclusion:** The level of vitamin D is negatively correlated with the incidence of tuberculosis in other organs except the lung, and there is a significant relationship.

Keywords

Vitamin D, Tuberculosis, Mendelian Randomization

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

结核病(Tuberculosis, TB)是全球范围内一种严重的传染病,尤其是在低收入和中等收入国家,其导致的死亡人数居高不下。尽管肺结核是最常见的结核类型,但除肺外的其他器官结核病(如肾结核、骨结核等)也同样对患者健康构成威胁。肺外结核是指结核病发生在肺部以外的器官和部位,其命名通常依据病变所涉及的器官和具体部位。在众多肺外结核类型中,淋巴结结核和骨关节结核最为常见。此外,还包括肾结核、结核性脑膜炎、女性生殖器结核、结核性腹膜炎、肠结核以及附睾结核等。值得注意的是,结核性脑膜炎具有较高的致死率,而骨关节结核若未能得到及时、准确的诊断和治疗,则可能导致患者终身残疾,甚至丧失劳动能力[1]。维生素 D 作为一种关键的脂溶性维生素,同时也是调节机体钙磷代谢的重要激素,其主要来源是皮肤在日照下的合成,而饮食则是次要来源[2]。维生素 D 的活性形态,即 1,25-二羟维生素 D₃ [1,25(OH)₂D₃],通过与维生素 D 受体(VDR)的结合来发挥其生理功能[3]。具体而言,1,25(OH)₂D₃ 能够促进单核细胞向巨噬细胞的分化,并减少炎症细胞及趋化因子的释放,从而展现出对免疫系统的调节作用[4]。这种调节作用可能通过影响免疫机制间接地参与到结核病的发生与发展过程中[5]。此外, Hughes 等人[6]的研究指出,1,25(OH)₂D₃ 不仅能够增强细胞免疫,还能通过激活单核细胞来抑制结核杆菌的生长。维生素 D 在免疫系统中的作用已广泛被研究,尤其是在抗感染方面。研究表明,维生素 D 不足可能增加结核病的易感性[7]。然而,现有文献中的研究大多基于观察性数据,存在混杂因素和因果关系不明确的问题。本研究旨在通过孟德尔随机化的方式,从遗传学角度进一步探讨这一问题。

孟德尔随机化(Mendelian Randomization, MR)研究是一种利用遗传变异,尤其是利用单核苷酸多态性(SNPs)作为工具变量(Instrumental Variables, IVs)来深入探究暴露因素与结局指标之间因果关系的方法。相较于传统的观察性研究,MR 研究在减轻潜在混杂因素及反向因果效应方面具有显著优势。该方法基于遗传学的一个基本原则:遗传变异在减数分裂过程中随机分配给个体。通过筛选与暴露因素(如维生素 D 水平)紧密关联的遗传变异作为工具变量,孟德尔随机化(MR)研究为我们提供了一种强大的手段,用以推断这一危险因素与特定疾病结局(如除肺部以外的其他器官结核病)之间可能存在的潜在联系[8]。这一方法的独特之处在于,它巧妙地利用了遗传变异在个体出生前即已随机分配的这一特性。由于这种随机分配的特性,MR 分析能够有效地绕开传统流行病学研究中常见的混杂因素干扰以及反向因果关系问题,从而让我们能够更为精准地识别出导致特定疾病结果的因果要素[9]。MR 方法已被应用于多种疾病研究中。现有的研究表明,维生素 D 与结核病之间可能存在一定的关系,但由于样本量、数据类型和研究方法的不同,研究结果并不一致。部分研究指出维生素 D 缺乏可能是结核病的风险因素,而其他研究则未能证明这种关系。

1.1. 研究设计

本研究旨在通过双样本孟德尔随机化(Mendelian Randomization, MR)分析框架,深入探究维生素 D 含量水平与除肺部以外其他器官结核病风险之间的潜在因果联系。运用逆方差加权法(Inverse Variance Weighting, IVW)作为核心统计策略,对暴露因素(维生素 D 浓度)与结局变量(除肺部以外其他器官结核病)之间的因果效应进行科学推断。孟德尔随机化分析的核心在于精确筛选与暴露因素和结局变量均有显著统计学关联的遗传变异,即单核苷酸多态性(SNP),作为工具变量(Instrumental Variables, IVs),以此为基础推断两者之间的因果关联[10]。在本研究中,我们将维生素 D 浓度视为暴露因素,除肺部以外其他器官结核病作为结局变量,通过全面检索相关 GWAS 数据,筛选与之显著相关的 SNPs 作为我们的工具变量。本研究以维生素 D 与除肺外其他器官结核病作为暴露因素与结局指标,筛选显著相关的 SNPs 作为 IVs。进行孟德尔随机化研究需要满足 3 个关键假设即关联性假设(所选工具变量与暴露因素即维生素 D 浓度之间存在强烈的统计关联)、独立性假设(工具变量独立于任何潜在的混杂因素,以确保分析结果的纯净性,不受外部干扰)、排他性假设(工具变量仅通过暴露因素即维生素 D 浓度影响结局变量即除肺部以

外其他器官结核病，排除其他潜在路径的干扰)。详见图 1、表 1。

Table 1. Data sources used in this study
表 1. 本研究使用的数据来源

表型	ID	人种	SNPs
维生素 D	ebi-a-GCST90000618	European	6,896,093
除肺外其他器官结核病	finn-b-AB1_TUBERCU_OTHORG	European	16,380,466

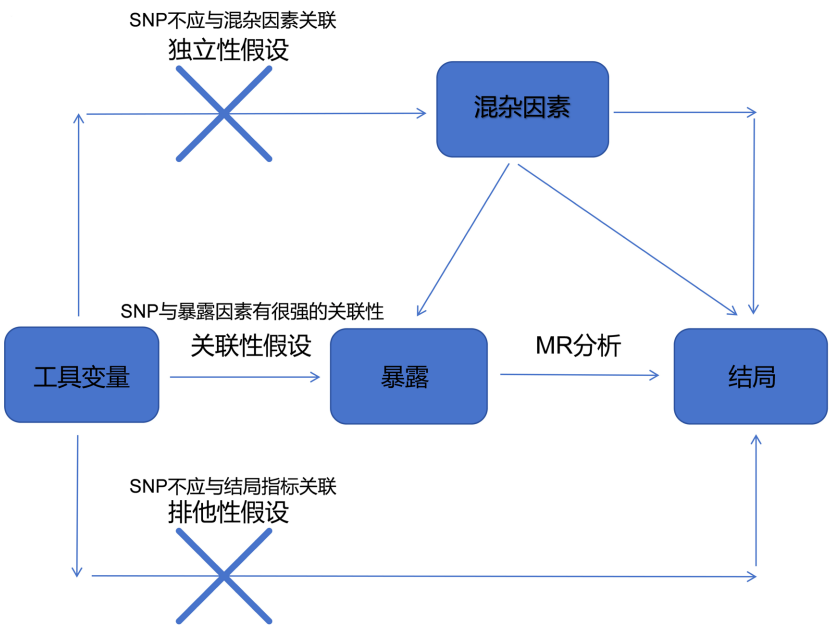


Figure 1. Mendelian randomization of three hypothetical plots
图 1. 孟德尔随机化三大假设图

1.2. 研究环境

数据搜集工作将在内蒙古医科大学第二附属医院脊柱外科和内蒙古医科大学(新华校区)进行，时间定于 2024 年 11 月 1 日至 2024 年 12 月 15 日。两位独立的研究者将分别负责数据搜集工作，以确保数据的多样性和准确性。其中一位研究者将通过全基因组关联研究(GWAS)数据库下载与维生素 D 和除肺外其他器官结核病相关的数据信息。另一位研究者则利用 RStudio 软件，对下载的暴露(维生素 D)与结局(除肺外其他器官结核病)数据进行整理，包括数据清洗、格式转换和初步分析。本研究将严格遵循孟德尔随机化研究的报告规范(STROBE-MR)，以确保研究的透明度、可重复性和科学性。在数据搜集和整理过程中，我们将采取一系列质量控制措施，如双人核对、数据校验和逻辑检查，以最大限度地减少误差和偏差。

1.3. 本文数据来源

本研究使用了来自公共网站(<https://gwas.mrcieu.ac.uk>)的 GWAS 数据。暴露数据为“维生素 D 水平”的 GWAS 数据(编号“ebi-a-GCST90000618”)，涉及 496,946 名欧洲男女后裔，包含 6,896,093 个单核苷酸多态(SNP)。结局数据为“除肺外其他器官结核病”的 GWAS 数据(编号“finn-b-AB1_TUBERCU_OTHORG”)，包含 16,380,466 个 SNP。所有研究人群的遗传背景均为欧洲，以排除与种族相关的混杂因素。本研究基于已经发表研究的总结结果，使用汇总数据，无需伦理批准。

1.4. SNPs 的筛选与评估流程

首先,我们从 GWAS 数据库中筛选出与暴露因素显著相关的 SNPs ($P < 5 \times 10^{-8}$)作为工具变量(IVs)。随后,通过设定参数($r^2 < 0.0001$, 距离阈值为 10,000 kb),我们排除了连锁不平衡(LD)的干扰,以确保 IVs 的独立性。在此过程中,我们剔除了具有回文结构的 SNPs 以及 F 值小于 10 的 SNPs,以避免弱工具变量效应。为评估所选单个 IVs 的强度并避免弱 IVs 偏移,我们将 F 值大于 10 定义为无弱 IVs 偏移,并通过 F 统计量($F = \beta^2_{\text{exposure}} / \text{SE}^2_{\text{exposure}}$)进行评估,其中 SE 代表维生素 D 效应的标准误差[10] [11]。

1.5. 孟德尔随机化分析方法

本研究主要采用包括逆方差加权(IVW)在内的五种方法,以探究维生素 D 遗传变异与除肺外其他器官结核病之间的因果关联。IVW 作为首要检测方法,通过元分析结合独立 SNPs 的 Wald 估计值来确定总体估计值,并将冠状动脉疾病(CHD)效应对维生素 D 效应的加权回归斜率作为结果估计值(截距限定为零)[12]。加权中位数法要求至少 50%的权重来自有效的 IVs,在存在异质性但无水平多效性时被视为最佳选择;MR-Egger 回归则允许所有 SNPs 存在多效性,并通过截距测试检测水平异质性,进而在纠正多效性后提供估计结果[2] [13]。此外,简单模式法和加权模式法作为额外的孟德尔随机化分析方法,与敏感性分析中已实施的三种方法共同验证,以确保评估结果的稳健性[2] [14]。当 IVW 结果显著($P < 0.05$)且其余方法与 IVW 方向一致时,可认为存在因果关系。

1.6. 质量控制措施

为确保孟德尔随机化结果的稳健性,我们采取了以下质量控制措施:

1) 使用 Cochran's Q 检验评估孟德尔随机化分析中的异质性。若 $P < 0.05$,表明 SNPs 存在异质性,此时将采用 IVW 方法完成最终的孟德尔随机化分析[10]。2) 利用 MR-Egger 截距测试判断水平多效性,若截距 $P > 0.05$,则表明分析结果不存在明显的水平多效性[12]。3) 采用孟德尔随机多态性残差和离群值检测(MR-PRESSO)法识别并删除离群 SNPs,以进行二次孟德尔随机化分析。4) 实施留一法敏感性测试,通过逐一剔除单个 SNP 并评估剩余 SNPs 的合并效应,以检查单个 SNP 是否对因果效应造成影响,从而检验是否有单个 SNP 对孟德尔随机化(MR)估计值产生过大影响。

1.7. 统计学方法

统计分析均在 R 软件(版本 4.3.2)和 Two Sample MR (版本 0.5.7)和 MR-PRESSO 软件包(版本 1.0.0)。除肺外其他器官结核病被设为结局变量,效应值为二分类变量,使用 OR 及其 95% CI 进行表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2. 结果

1) 维生素 D 与除肺外其他器官结核病风险的因果关系估计

采用随机效应逆方差加权(IVW)方法,我们发现维生素 D 水平的提高显著降低了除肺外其他器官结核病的发生风险, P 值小于 0.05,表明该关联具有统计学显著性。此外,加权中位数分析、MR-Egger 回归分析、加权模式分析、简单模式分析以及 MR-PRESSO 方法(该方法能够识别和处理异常值)所得结果均一致,进一步支持了上述结论的稳健性。详细数据请参见表 2。

2) 工具变量的筛选与评估

在剔除存在连锁不平衡(LD)的工具变量(IVs)后,我们共筛选出 113 个与维生素 D 相关的单核苷酸多态性(SNPs)。这些 SNPs 的 F 值均大于 10,表明它们与维生素 D 之间存在强相关性,从而可能避免了弱工具偏倚的问题。同时,所有筛选出的 SNPs 均符合连锁不平衡独立性的要求,并达到了全基因组显著性水($P < 0.05$)。

3) 质量控制与异质性、水平多效性检验

在质量控制方面,我们对维生素 D 与除肺外其他器官结核病之间的关联进行了异质性检验。Cochran's Q 结果显示, P 值大于 0.05, 表明纳入分析的 SNPs 之间不存在异质性。在水平多效性检验方面, MR-Egger 回归分析的结果显示, 截距项无统计学意义($P > 0.05$), 提示选定的维生素 D 相关的 IVs 中不存在显著的水平多效性。此外, 通过 Leave-one-out 法进行敏感性分析, 我们未发现对因果关联估计值影响过大的工具变量。综上所述, 孟德尔随机化分析结果支持维生素 D 与除肺外其他器官结核病之间存在因果关系。详细数据请参见表 2 及图 2~5。

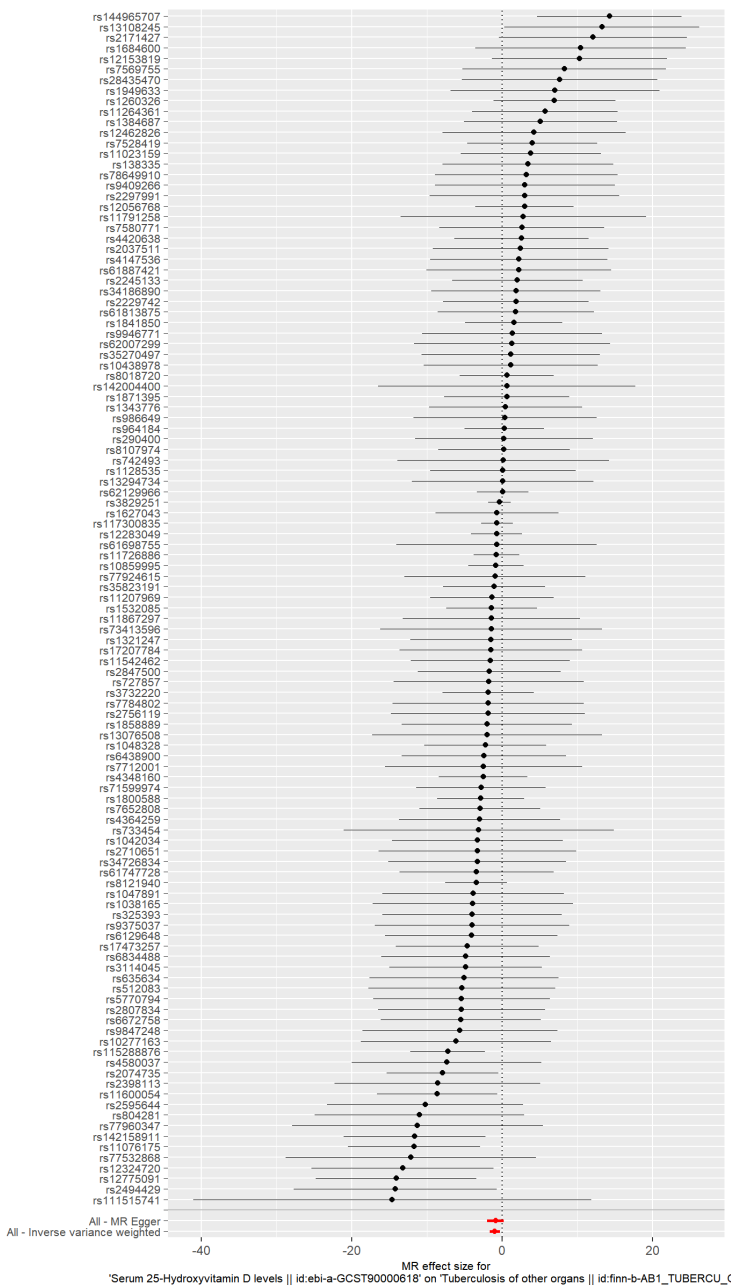


Figure 2. Forest diagram
图 2. 森林图

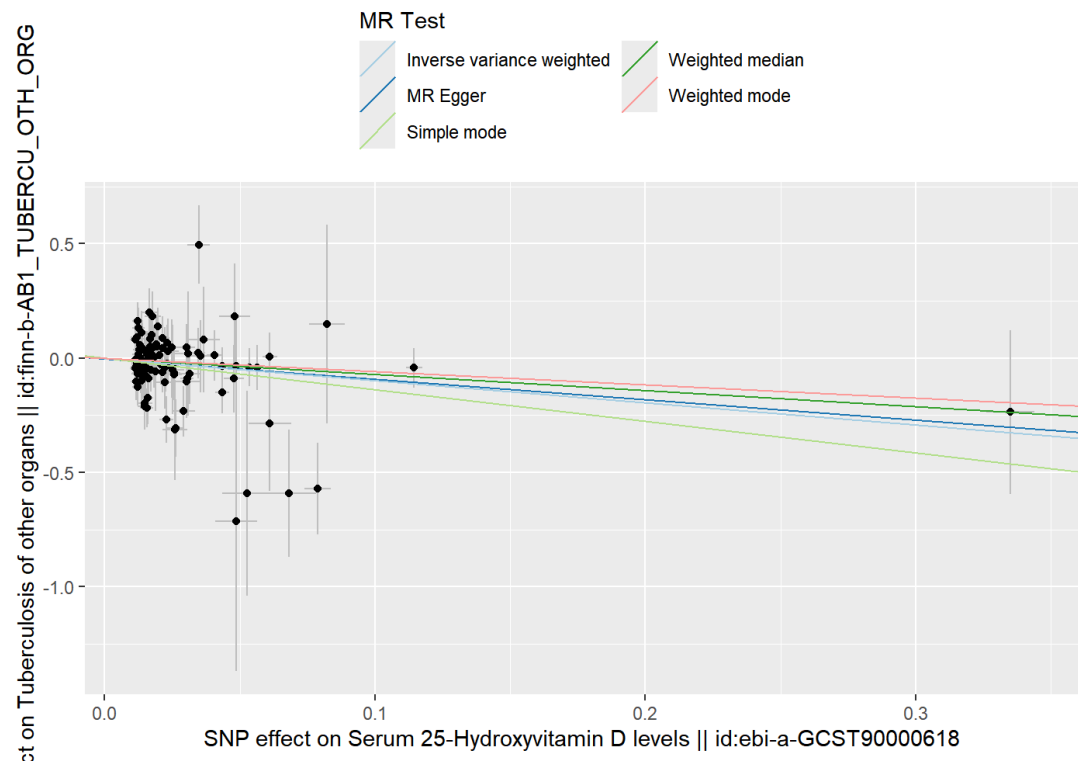


Figure 3. Scatter plot
图 3. 散点图

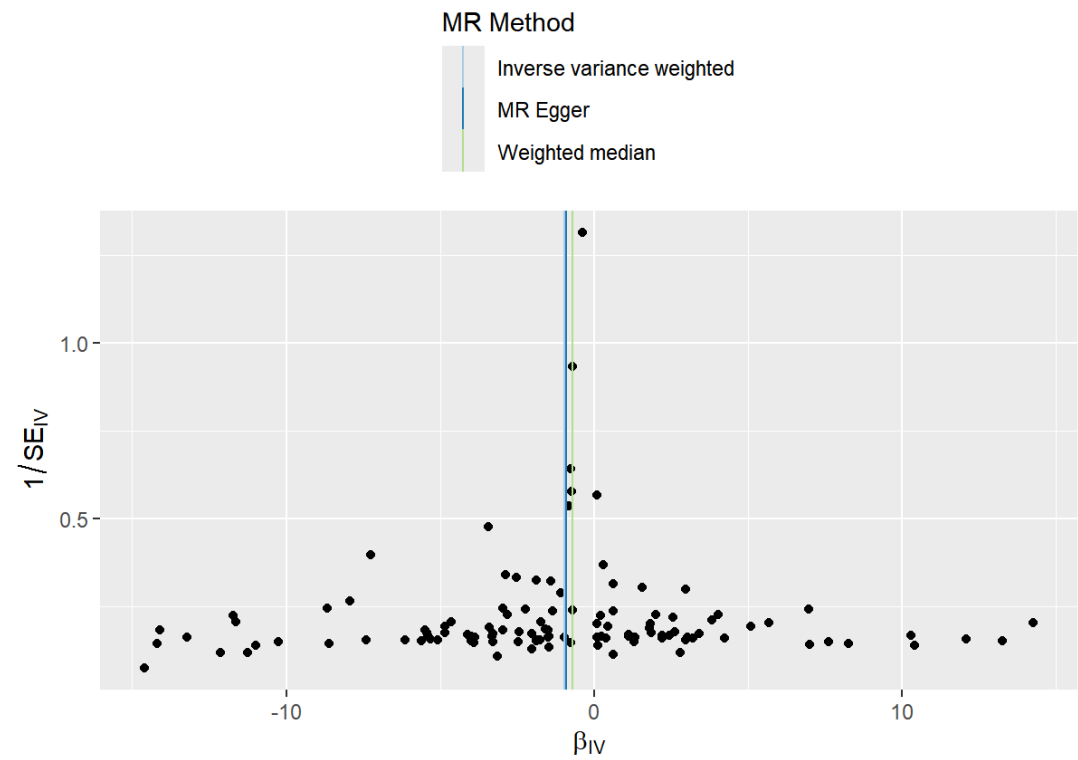


Figure 4. Funnel chart
图 4. 漏斗图

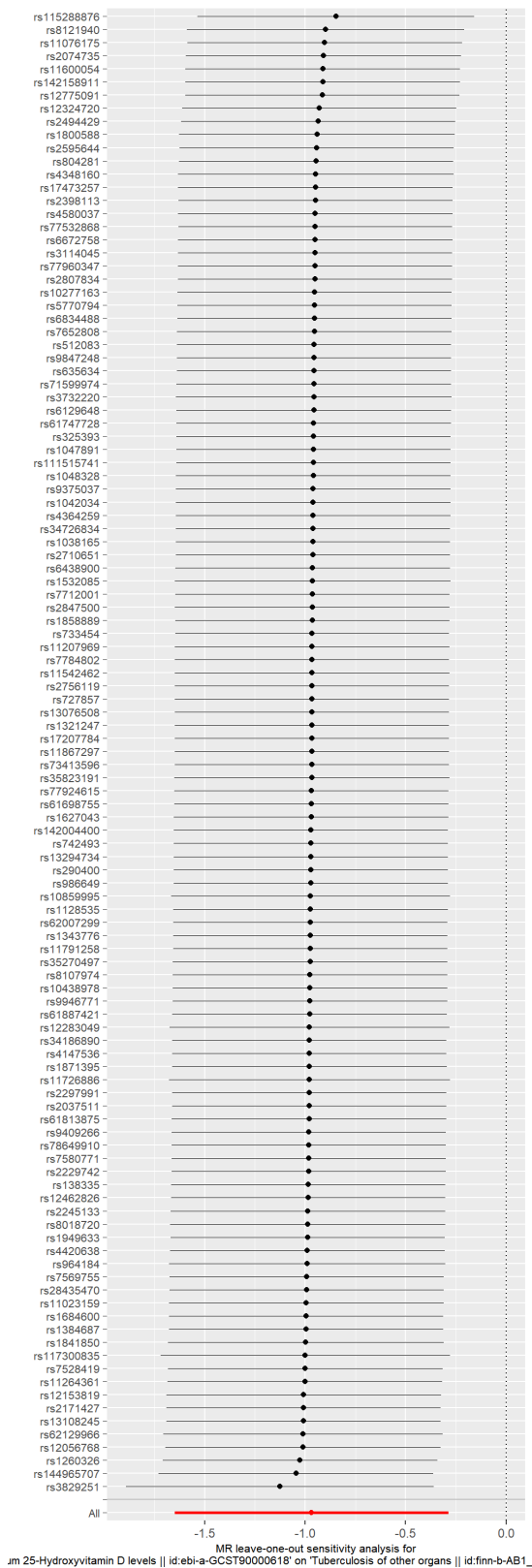


Figure 5. Leave-one-out method
图 5. Leave-one-out 法

Table 2. Five major methods
表 2. 五大方法

outcome	exposure	method	Nsnp	Beta	SE 标准误	P.value	Cochrane.Q.P	MR.Egger.intercept.P
Tuberculosis of other organs	Serum 25-Hydroxyvitamin D levels	MR Egger	113	-0.894	0.554	0.110	0.590	0.864
Tuberculosis of other organs	Serum 25-Hydroxyvitamin D levels	Weighted median 加权中位数	113	-0.703	0.542	0.195		
Tuberculosis of other organs	Serum 25-Hydroxyvitamin D levels	Inverse variance weighted 逆方差加权法	113	-0.968	0.348	0.005	0.615	
Tuberculosis of other organs	Serum 25-Hydroxyvitamin D levels	Simple mode 简单模式	113	-1.382	1.050	0.191		
Tuberculosis of other organs	Serum 25-Hydroxyvitamin D levels	Weighted mode 加权模式	113	-0.580	0.488	0.238		

4) 图表分析

森林图：显示了各 SNP 对维生素 D 水平与结核病之间关系的贡献(图 2)。

散点图：不同算法的散点图线条均向下倾斜，表明随着维生素 D 水平的升高，结核病的发生呈下降趋势(图 3)。

漏斗图：漏斗图显示两侧散点大致均匀，表明研究结果的异质性较小(图 4)。

3. 讨论

本研究通过孟德尔随机化方法揭示了维生素 D 水平与肺外结核病之间的因果关系，提供了从遗传学角度验证的科学证据。研究结果显示，维生素 D 水平的提高能够显著降低肺外结核病的发生风险，这表明维生素 D 在结核病防治中的潜在重要作用。

首先，维生素 D 的免疫调节作用可能是其影响肺外结核病风险的重要机制。维生素 D 通过其活性形式 1,25(OH)₂D₃ 与维生素 D 受体(VDR)结合，调节免疫系统的多种关键功能。维生素 D 能够促进巨噬细胞分泌抗菌肽(如 cathelicidin)，直接抑制结核分枝杆菌的生长[15] [16]。同时，维生素 D 调节 Th1 型免疫反应，减少促炎性细胞因子(如 TNF- α 和 IFN- γ)的释放，降低炎症引起的组织损伤[17]。此外，维生素 D 能够通过促进调节性 T 细胞(Treg)生成，维持免疫平衡，这对于控制结核分枝杆菌的感染扩散尤为重要[18]。这些机制为本研究结果提供了理论支持，也表明维生素 D 在免疫调节中具有双向作用，不仅增强抗感染能力，还能防止炎症过度激活对机体的损伤。

其次，本研究利用孟德尔随机化方法，弥补了传统观察性研究的局限性。观察性研究容易受到混杂因素和反向因果关系的影响。孟德尔随机化能够在一定程度上避免这些问题。本研究筛选了与维生素 D 水平密切相关的 113 个 SNP 作为工具变量，并通过多种方法提高了研究结果的可靠性[19] [20]。

本研究未涉及维生素 D 补充的具体剂量和方式，未来需进一步探讨不同补充策略在肺外结核病预防和治疗中的实际效果[21]。从临床角度来看，本研究结果具有重要的指导意义。在肺外结核病高发地区，尤其是维生素 D 缺乏普遍存在的人群中，适量补充维生素 D 可能是一种简单且有效的预防措施[22]。此外，对于已经确诊除肺外其他器官结核病的患者，补充维生素 D 含量水平可能在抗结核治疗中发挥辅助作用，通过改善患者的免疫功能，促进病灶修复和康复过程。例如，骨关节结核和结核性脑膜炎患者的治疗过程中，维生素 D 的补充可能有效改善病灶周围组织的愈合能力并减少并发症[23] [24]。综上所述，本研究利用孟德尔随机化方法揭示了维生素 D 水平与肺外结核病之间的显著因果关联。结果表明，维生素 D 不仅在免疫调节中起重要作用，还可能通过降低结核分枝杆菌感染的易感性，减轻肺外结核病的发生。

生风险。这一发现为结核病，尤其是除肺结核外的其他器官结核病的预防和治疗提供了新的科学依据，提示临床和公共卫生领域应更加重视维生素 D 在结核病防控中的潜在价值。

基金项目

内蒙古自治区科技计划(2023YFSH0032)。

参考文献

- [1] 刘二勇, 李玉红, 周林, 等. 统筹兼顾: 肺外结核应纳入防治规划[J]. 中国防痨杂志, 2021, 43(5): 428-431.
- [2] 孙昊, 卢长林, 郭宗生, 等. 血清 25-羟基维生素 D₃ 水平与冠状动脉侧支循环的关系研究[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(9): 863-867.
- [3] Tripkovic, L., Lambert, H., Hart, K., Smith, C.P., Bucca, G., Penson, S., *et al.* (2012) Comparison of Vitamin D₂ and Vitamin D₃ Supplementation in Raising Serum 25-Hydroxyvitamin D Status: A Systematic Review and Meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **95**, 1357-1364. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.031070>
- [4] Cashmankd, Dowlingkg, Skrabáková, Z., *et al.* (2016) Vitamin D Deficiency in Europe: Pandemic? *The American Journal of Clinical Nutrition*, **103**, 1033-1044.
- [5] Ismailova, A. and White, J.H. (2022) Vitamin D, Infections and Immunity. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, **23**, 265-277. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09679-5>
- [6] Hughes, D.A. and Norton, R. (2009) Vitamin D and Respiratory Health. *Clinical and Experimental Immunology*, **158**, 20-25. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.04001.x>
- [7] 唐亮, 鲍玉成, 高瑞霄, 等. 维生素 D 缺乏与脊柱结核易感性的关系研究[J]. 天津医药, 2016, 44(12): 1492-1495.
- [8] 彭志华, 潘俊曦, 冯庆辉, 等. 两样本孟德尔随机化分析血脂与肌肉减少症的因果关系[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(23): 3699-3703.
- [9] Birney, E. (2021) Mendelian Randomization. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **12**, a041302. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a041302>
- [10] 韩昕宇, 吴天强, 冯晓玲. 孟德尔随机化研究甲状腺功能减退症与多囊卵巢综合征的因果关系[J]. 现代预防医学, 2023, 50(16): 2881-2884.
- [11] Sakaues, Kanai, M., Tanigawa, Y., *et al.* (2021) Across-Population at Lysogenetic Associations for 220 Human Phenotypes. *Nature Genetics*, **53**, 1415-1424.
- [12] 武瑞骐, 周毅, 夏天, 等. 类风湿性关节炎与骨质疏松症和骨密度关系的孟德尔随机化分析[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(23): 3715-3721.
- [13] Hwang, L., Lawlor, D.A., Freathy, R.M., Evans, D.M. and Warrington, N.M. (2019) Using a Two-Sample Mendelian Randomization Design to Investigate a Possible Causal Effect of Maternal Lipid Concentrations on Offspring Birth Weight. *International Journal of Epidemiology*, **48**, 1457-1467. <https://doi.org/10.1093/ije/dyz160>
- [14] Nazarzadeh, M., Pinho-Gomes, A., Bidel, Z., Dehghan, A., Canoy, D., Hassaine, A., *et al.* (2020) Plasma Lipids and Risk of Aortic Valve Stenosis: A Mendelian Randomization Study. *European Heart Journal*, **41**, 3913-3920. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa070>
- [15] Martineau, A.R. and Forouhi, N.G. (2022) Vitamin D for COVID-19 and beyond: Current Evidence and Future Directions. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **216**, 106-114.
- [16] Chandran, R., *et al.* (2022) Role of Vitamin D in Immunity and Its Relevance in Tuberculosis and COVID-19. *Frontiers in Immunology*, **13**, 846-854.
- [17] Ganmaa, D., *et al.* (2022) High-Dose Vitamin D₃ Supplementation and Risk of Tuberculosis Recurrence: A Randomized Clinical Trial. *Annals of Internal Medicine*, **175**, 20-30.
- [18] Lucas, R.M., *et al.* (2022) Vitamin D, Immunity, and Cancer Risk in the context of Sun Exposure. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **107**, 1232-1243.
- [19] Bowden, J., *et al.* (2021) Mendelian Randomization with Invalid Instruments: Effect Estimation and Bias Detection through Egger Regression. *International Journal of Epidemiology*, **50**, 135-145.
- [20] Sinnott-Armstrong, N., *et al.* (2022) Genetic Determinants of Vitamin D Levels and Their Relation to Health Outcomes. *Nature Medicine*, **28**, 230-240.
- [21] Bivolarski, V., *et al.* (2021) Vitamin D Deficiency as a Risk Factor for Extrapulmonary Tuberculosis: Evidence from a Population-Based Study. *Tuberculosis*, **134**, 102-110.

- [22] Bikle, D.D. and Schwartz, G.G. (2022) Vitamin D Regulation of Innate Immunity. *Endocrine Reviews*, **43**, 719-744.
- [23] World Health Organization (2023) Global Tuberculosis Report 2023. World Health Organization.
- [24] 冉清智, 李傲霜, 马静卓, 等. 维生素 D 与冠心病因果关系的双向两样本孟德尔随机化研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2024, 22(21): 3841-3849.