

1,25-二羟基维生素D3在临床医学领域中的研究进展

刘美方¹, 李英莲^{2*}

¹青海大学临床医学院, 青海 西宁

²青海大学附属医院全科医学科, 青海 西宁

收稿日期: 2024年3月21日; 录用日期: 2024年3月28日; 发布日期: 2024年6月12日

摘要

维生素D具有调节钙、磷代谢, 影响细胞分化等生理功能。越来越多的研究表明维生素D缺乏与多种疾病的发生与发展相关, 例如骨质疏松症、免疫性疾病、帕金森病、动脉粥样硬化、肿瘤等。本文主要就维生素D在临床医学治疗领域的研究进展作一综述。

关键词

维生素D, 1,25-二羟基维生素D3, 维生素D受体

Research Progress of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 in the Field of Clinical Medicine

Meifang Liu¹, Yinglian Li^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Qinghai University, Xining Qinghai

²General Medicine Department, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Mar. 21st, 2024; accepted: Mar. 28th, 2024; published: Jun. 12th, 2024

Abstract

Vitamin D has physiological functions such as regulating calcium and phosphorus metabolism, and affecting cell differentiation. More and more studies show that vitamin D deficiency is related to

*通讯作者。

文章引用: 刘美方, 李英莲. 1,25-二羟基维生素 D3 在临床医学领域中的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(2): 347-353. DOI: 10.12677/jcpm.2024.32051

the occurrence and development of many diseases, such as osteoporosis, immune diseases, Parkinson's disease, atherosclerosis, tumors, etc. This article mainly reviews the research progress of vitamin D in the field of clinical medical treatment.

Keywords

Vitamin D, 1,25-Dihydroxyvitamin D3, Vitamin D Receptor

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. 引言

维生素 D (Vitamin D, VD) 是一类脂溶性维生素, 具有重要的生理作用。维生素 D 本身没有生理活性, 人体摄入及自身合成的维生素 D3 需要先后在肝脏及肾脏中进行羟基化修饰, 转变为 25(OH)D3 以及 1,25-二羟基维生素 D3 (1,25(OH)2D3) 等活性形式[1]。其中, 1,25(OH)2D3 是维生素 D 的活性形式, 也是维生素 D 发挥作用的主要形式, 也称为骨化三醇[2]。研究表明, 维生素 D 缺乏或不足, 与多种疾病的发生有关[3]。

2. 维生素 D 和骨质疏松症

骨质疏松是老年患者的常见病, 女性发病率高于男性, 以骨量减少、骨组织显微结构受损为主要病变表现, 表现出骨痛、腰背酸痛、身高缩短等临床症状, 增加骨折的风险。维生素 D 在钙吸收过程中发挥着重要作用, 不仅能够促进小肠黏膜细胞合成钙结合蛋白, 还能促进近端肾小管对钙磷的重吸收, 同时能够刺激甲状旁腺激素的分泌, 进而增加成骨细胞的数目, 有助于增加骨形成, 促进骨骼重建以及提高骨密度[4]。另外, 当血清钙水平降低时, 甲状旁腺激素依赖性骨化三醇的激活会促使破骨细胞的形成和维生素 D 受体(VDR)介导的分化。这种激活通过刺激核因子 K-B 配体受体激活剂的分泌来诱导骨中钙的动员, 而核因子 K-B 配体又负责破骨细胞生产和骨吸收[5]。同时, 维生素 D 通过结合于成骨细胞和骨细胞核的 VDR, 作用于维生素 D 的反应元件, 能够调节多种基因的表达, 包括骨钙素、骨形态发生蛋白、FGF-23、同源 X 染色体连锁的磷酸盐调节内肽酶(phosphate regulating endopeptidase homolog X-linked, PHEX)、低密度蛋白相关蛋白-5 (LDL receptor related protein 5, LRP-5)等, 影响骨构建、重建和矿化[6]。当维生素 D 水平较低时, 由于钙和磷酸盐的消耗, 骨生长板不能矿化[7] [8]。研究表明, D 激素是调节骨骼生长发育的重要内分泌激素, 青少年阶段, 合成及摄取足量的维生素 D, 能够促进骨骼构建与矿化, 有助于获得较高的峰值估量[9]。此后, 充足的维生素 D 帮助维持正钙平衡, 减少骨转换失衡和骨丢失加速[10]。

3. 维生素 D 和免疫性疾病

体内大多数免疫细胞中均有 VDR 受体, 例如 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞和树突状细胞, 这表明维生素 D 在免疫反应中有着重要作用。维生素 D 的活性形式 1,25(OH)2D3 对先天性和适应性免疫系统的多种成分以及内皮膜稳定性具有免疫活性[11] [12]。某些微生物细胞膜内保存的特定分子称为病原体相关分子模式(PAMP), 使先天免疫系统能够从宿主细胞中辨别外来入侵者并做出充分反应[13]。先天免疫细胞表达称为模式识别受体(PRR)的特殊蛋白, 负责识别 PAMPs [14]。PRR 的一种亚型称为 toll 样受体, 在先

天免疫应答中起着至关重要的作用[15]。Toll 样受体 2/1 异二聚体(TLR2/1)在通过细胞内信号通路识别 PAMP 后, 增加先天免疫细胞内 VDR 和 CYP27B1 的表达[16]。模式识别受体(PRRs)是细胞内或跨膜蛋白, 可识别微生物特异性模式或内源性危险相关分子, 如细胞外 ATP、细胞质或内体核酸[17]。因此, 它们是先天免疫系统的“第一反应者”, 因为与 PRR 结合的配体会激活一连串的信号事件, 提醒细胞感染。另外, 有文献表明, 1,25(OH)₂D₃ 还可通过激活受体和诱导抗刺激肽来增强吞噬细胞对细菌感染的趋化和吞噬作用, 同时限制 Th-1 和 Th-17 细胞的发育, 维生素 D 的作用是促进 T 细胞从 Th-1 和 Th-17 细胞向 Th-2 细胞表型的极化移位, 并促进调节性 T 细胞的发育[18]。除此外, 维生素 D 还具有调节 B 细胞作用, 1,25(OH)₂D₃ 可抑制 B 细胞的分化、增殖和免疫球蛋白的产生[19]。最近, 维生素 D 被证明可以抑制 Th-17 细胞的发育, 而 Th-17 细胞会产生促眼细胞因子白细胞介素-17 (IL-17), IL-17 可促进免疫应答, 但也被灌输给组织炎症[20] [21]。综上, 维生素 D 通过多途径保护宿主组织免受损伤。

3.1. 呼吸道感染

老年人及儿童身体免疫力低下, 容易收到多种感染性疾病的侵袭, 包括细菌、病毒等, 传染性疾病的一个重要因素是维生素 D 的营养状况, 缺乏维生素 D 可能是导致机体免疫功能紊乱的影响因素[22] [23]。患者感染后通常伴随发热、咳嗽、咳痰等多种临床症状, 给患者的身心健康造成巨大的影响[24]。维生素 D 通过促进抗菌肽生成、增强氧化应激、吞噬作用等, 抑制巨噬细胞、单核细胞、呼吸道上皮细胞等过度产生炎症因子[25], 有文献报道, 呼吸道合胞病毒感染性毛细支气管炎患儿的血清 1,25(OH)₂D₃ 明显较低, VDR 基因多态性与患儿发病存在一定关联性[26]。相关文献报道, 维生素 D 缺乏与儿童反复呼吸道感染的发生发展呈正相关, 医治反复呼吸道感染的儿童时, 应补充维生素 D, 以增强患儿免疫功能, 减少反复呼吸道感染疾病的发生[27]。相关报道称, 老年呼吸道感染者的肺功能与 1,25(OH)₂D₃ 水平呈正相关。维生素 D 缺乏患者可能出现骨质疏松和胸椎骨折的风险, 骨质疏松易导致肋骨呼吸活动受限及胸椎后凸, 导致肺通气功能受限[28]。长期缺乏维生素 D 会导致慢性炎症, 也可有加重气道细菌定植的风险, 机体因缺乏维生素 D 导致其抵抗病原菌的能力下降, 加上炎症反复发作, 患者肺功能因此下降。文献报道, 以 110 例 COPD 患者为观察对象, 观察不同病情严重程度患者的肺功能, 结果显示, 随着 COPD 严重程度的增加, 1,25(OH)₂D₃ 水平呈下降趋势[29] [30]。早期的实验室研究表明, 越来越多的临床证据支持 1,25(OH)₂D₃ 刺激抗菌产生先天免疫, 证明补充维生素 D 对细菌感染的有益作用。维生素 D 在免疫系统中的作用也增加了补充维生素 D 可以对抗病毒感染的可能性, 包括由 SARS-CoV-2 引起的病毒感染。最近一项随机对照试验的荟萃分析表明, 补充维生素 D₂ 或 D₃ 与安慰剂相比, 可预防急性呼吸道感染的发生[31]。

3.2. 炎症性肠病

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)及克罗恩病(Crohn's disease, CD), 是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病, 以腹痛、腹泻、体重减轻为主要临床特点, 容易并发骨量减少、骨质疏松等肠外表现。IBD 的发病机制包括先天免疫和适应性免疫功能失调、肠上皮屏障缺陷和肠道菌群失衡, 导致肠道慢性复发性炎症性疾病。UC 被认为与 Th2 有关, CD 被认为与 Th1 有关[32] [33], Th17 细胞也参与 UC 和 CD 的炎症反应[32] [34], 多项研究报告称, 1,25(OH)₂D₃ 可以抑制 T 细胞活性, 同时通过增强上皮膜连接蛋白和细胞内病原体识别蛋白的表达, 诱导肠上皮、潘氏细胞和上皮内淋巴细胞产生血管生成素等抗菌物质来维持肠粘膜屏障的完整性[35] [36]。IBD 的特征是遗传易感性个体对肠道共生菌产生异常的免疫反应, 肠道微生物群多样性较低且组成不平衡, 产生丁酸的细菌种类丰度低[37], 最近的一项初步临床试验表明, 给 CD 患者口服 380,000 IU 的 1,25-二羟基维生素

D 补充剂可增加潜在有益细菌菌株的丰度[38]。因此, 改善 IBD 患者的维生素 D 状态不仅能调节免疫反应, 而且可以改善他们的肠道微生物群。一项前瞻性队列研究纳入了 72,719 例健康护士研究, 结果显示, 预测血清水平最高的 1,25(OH)2D3 水平使 UC 风险降低 35%, CD 风险降低 46% [39]。

4. 维生素 D 和帕金森病

帕金森病是中老群体中常见的神经系统变性疾病之一, 基本症状为各种运动性障碍, 例如运动迟缓、静止性震颤等, 还包括感觉障碍、自主神经功能障碍、精神和认知障碍等非运动症状。帕金森病的认知障碍不仅与 α -突触核蛋白、tau 蛋白和 β 淀粉样蛋白等的病变有关, 还与神经递质系统、早期突触改变、炎症和线粒体的损伤等因素有关。由于维生素 D 能抑制炎症因子的参与, 从而起到对神经细胞的保护的效果, 当体内 1,25(OH)2D3 含量的下降不能完全起到应有的效果时, 则对帕金森的发展产生一定的不利影响。已有的调查显示, 帕金森病病人的血清 1,25(OH)2D3 浓度下降与其认知障碍有明显的相关性[40]。所以, 帕金森病患者血清 1,25(OH)2D3 水平均低于正常人群, 并且随着认知功能障碍加重, 则患者 1,25(OH)2D3 水平降低也加重, 这提示 1,25(OH)2D3 可能对临床帕金森诊治有一定支持作用。

5. 维生素 D 和动脉粥样硬化

观察性研究数据表明, 低水平的 1,25(OH)2D3 会对心血管健康产生负面影响。然而, 目前, 对于维生素的最佳水平, 可能对预防性心血管疾病或癌症益处的还没有达成共识。尽管如此, 血清 1,25(OH)2D3 水平 > 30 ng/ml 被认为是维生素 D 的最佳水平。动脉粥样硬化是由遗传和环境因素相互作用引起的。促进这种情况发展的最常见因素是高血压和血液中低密度脂蛋白升高。来自实验和临床研究的一些证据表明, 维生素 D 信号转导可能调节动脉粥样硬化的发病机制。维生素 D 信号转导可能通过降低体内血单核细胞中 $\text{TNF}\alpha$ 、IL-6、IL-1 和 IL-8 的表达来调节炎症反应, 从而影响动脉粥样硬化的病理生理学[41]。维生素 D 缺乏通过增强核因子-KB (NF-KB) 的激活来加速冠状动脉疾病的进展, 间接支持维生素 D 的抗炎作用[42]。巨噬细胞来源的泡沫细胞形成是动脉粥样硬化进展的标志。维生素 D 被证明可以减少巨噬细胞中的胆固醇积累和动脉粥样硬化中的低密度脂蛋白摄取[43]。此外, 它还调节单核细胞中的血小板调节素和组织因子表达, 影响血小板聚集和血栓生成活性。在 Nakagawa 等人的研究中, 1,25(OH)2D3 降低了细胞培养物中基质金属蛋白酶(MMP)-2 和 MMP-9 的表达, 从而可能防止斑块不稳定、管腔破裂和血栓形成[44]。同样, 从高血压、糖尿病和肥胖患者中分离的巨噬细胞中泡沫细胞的形成可以被 1,25(OH)2D3 抑制, 其作用机制为减少了低密度脂蛋白的摄取[45]。在一项针对心肌梗死患者的双盲安慰剂对照试验中, 检查了每日补充维生素 D 对粘附分子和促炎细胞因子的急性影响, 每天给药 4000 IU, 五天会影响一些炎症标志物, 例如 CRP 和 IL-6, 而其他标志物保持不变。基于维生素 D 信号转导在许多实验环境中的公认作用[46], 以及泡沫细胞形成在动脉粥样硬化发病机制中的关键作用, 可以想象维生素 D 信号转导可能通过抗炎作用对动脉粥样硬化产生有益作用。

6. 维生素 D 和肿瘤

近年来, 关于维生素 D 预防肿瘤的作用也备受关注, 活性维生素 D 及其类似物的这些抗肿瘤特性主要通过 VDR 与 DNA 的结合以及靶基因和相关途径的基因组调控来介导。这表明 1,25(OH)2D3 在预防癌症中起着关键作用。这些作用包括抑制恶性细胞增殖、诱导分化和凋亡、抑制血管生成、侵袭、转移[3]和抑制癌症相关炎症[47]。文献显示维生素 D 及其衍生物对于肝癌、胃癌、乳腺癌、肺癌、结直肠癌、卵巢癌等有防治作用[48]。一篇 meta 分析纳入了 25 项研究、17,332 例癌症患者, 结果显示, 在诊断时或接近诊断时, 维生素 D 循环水平较高的患者结局更好, 每升高 10 nmol/L, 癌症特异性死亡率降低 4% [49]。

在一项评估维生素 D 口服摄入量与结直肠癌之间相关性的研究中, 作者发现, 与每日维生素 D 摄入量低于 100 IU 的个体相比, 每日口服维生素 D 1000 IU 或 33 ng/mL (82 nmol/L) 或更多 1,25(OH)₂D₃ 的结直肠癌发病率降低 50% [50]。维生素 D 在抗肿瘤治疗中的应用包括: ① 与抗肿瘤药物的联合应用; ② 维生素 D 类似物、激素等联合应用; ③ 与环氧化酶-2 抑制剂联合应用[51]。

维生素 D 及其衍生物目前已广泛用于疾病的预防和治疗。尽管维生素 D 对于防治免疫性疾病、帕金森病、动脉粥样硬化、肿瘤方面均有一定疗效, 但使用剂量尚不确定。随着研究不断的深入, 期待更多维生素 D 试剂和适应证被开发和应用于临床。

参考文献

- [1] 曲丽莎, 于文文, 吕雪芹, 等. 生物-化学法合成维生素 D 的研究进展[J]. 食品与发酵工业, 2021, 47(1): 276-284.
- [2] 张成明, 宋凯, 姜艳, 等. 25-羟基维生素 D₃ 研究进展[J]. 山东化工, 2023, 52(8): 114-116.
- [3] Gil, A., Plaza-Diaz, J. and Mesa, M.D. (2018) Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 72, 87-95. <https://doi.org/10.1159/000486536>
- [4] 彭科军, 余三峰, 彭濡博, 等. 老年骨质疏松患者骨代谢指标与维生素 D 和维生素 K 水平的相关性[J]. 中国临床保健杂志, 2022, 25(4): 496-499.
- [5] Harada, S., Mizoguchi, T., Kobayashi, Y., et al. (2012) Daily Administration of Eldecalcitol (ED-71), an Active Vitamin D Analog, Increases Bone Mineral Density by Suppressing RANKL Expression in Mouse Trabecular Bone. *Journal of Bone and Mineral Research*, 27, 461-473. <https://doi.org/10.1002/jbmr.555>
- [6] Haussler, M.R., Whitfield, G.K., Kaneko, I., et al. (2013) Molecular Mechanisms of Vitamin D Action. *Calcified Tissue International*, 92, 77-98. <https://doi.org/10.1007/s00223-012-9619-0>
- [7] Courbebaisse, M. and Lanske, B. (2018) Biology of Fibroblast Growth Factor 23: From Physiology to Pathology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8, a031260. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a031260>
- [8] Nakamichi, Y., Udagawa, N., Suda, T., et al. (2018) Mechanisms Involved in Bone Resorption Regulated by Vitamin D. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 177, 70-76. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.11.005>
- [9] Weaver, C.M., Gordon, C.M., Janz, K.F., et al. (2016) The National Osteoporosis Foundation's Position Statement on Peak Bone Mass Development and Lifestyle Factors: A Systematic Review and Implementation Recommendations. *Osteoporosis International*, 27, 1281-1386. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3440-3>
- [10] Ebeling, P.R. (2014) Vitamin D and Bone Health: Epidemiologic Studies. *BoneKey Reports*, 3, Article 511. <https://doi.org/10.1038/bonekey.2014.6>
- [11] Hewison, M. (2012) Vitamin D and Immune Function: An Overview. *Proceedings of the Nutrition Society*, 71, 50-61. <https://doi.org/10.1017/S0029665111001650>
- [12] Prietl, B., Treiber, G., Pieber, T.R., et al. (2013) Vitamin D and Immune Function. *Nutrients*, 5, 2502-2521. <https://doi.org/10.3390/nu5072502>
- [13] Mogensen, T.H. (2009) Pathogen Recognition and Inflammatory Signaling in Innate Immune Defenses. *Clinical Microbiology Reviews*, 22, 240-273. <https://doi.org/10.1128/CMR.00046-08>
- [14] Suresh, R. and Mosser, D.M. (2013) Pattern Recognition Receptors in Innate Immunity, Host Defense, and Immunopathology. *Advances in Physiology Education*, 37, 284-291. <https://doi.org/10.1152/advan.00058.2013>
- [15] Takeda, K. and Akira, S. (2015) Toll-Like Receptors. *Current Protocols in Immunology*, 109, 14.12.1-14.12.10. <https://doi.org/10.1002/0471142735.im1412s109>
- [16] Liu, P.T., Stenger, S., Li, H., et al. (2006) Toll-Like Receptor Triggering of a Vitamin D-Mediated Human Antimicrobial Response. *Science*, 311, 1770-1773. <https://doi.org/10.1126/science.1123933>
- [17] Fischer, S. (2018) Pattern Recognition Receptors and Control of Innate Immunity: Role of Nucleic Acids. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 19, 1203-1209. <https://doi.org/10.2174/138920112804583087>
- [18] 高卫卫, 李培, 施毅. 维生素 D 对免疫系统的调节作用[J]. 中华哮喘杂志(电子版), 2013, 7(4): 43-46.
- [19] 门昆, 魏殿军. 维生素 D 水平与系统性红斑狼疮的关系[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(5): 921-926.
- [20] Colin, E.M., Asmawidjaja, P.S., van Hamburg, J.P., et al. (2010) 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ Modulates Th17 Polarization and Interleukin-22 Expression by Memory T Cells from Patients with Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 62, 132-142. <https://doi.org/10.1002/art.25043>

- [21] Korn, T., Oukka, M., Kuchroo, V., *et al.* (2007) Th17 Cells: Effector T Cells with Inflammatory Properties. *Seminars in Immunology*, **19**, 362-371. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2007.10.007>
- [22] 宋昕, 耿涛, 刘长春. 老年下呼吸道感染者血清 25-羟维生素 D₃ 水平与血清炎症因子水平的关系[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2023, 16(2): 215-217.
- [23] 张雪, 李玉霞, 景姬, 等. 维生素 D 与儿童反复呼吸道感染相关性的研究进展[J]. 中医临床研究, 2022, 14(19): 146-148.
- [24] Langelier, C., Kalantar, K.L., Moazed, F., *et al.* (2018) Integrating Host Response and Unbiased Microbe Detection for Lower Respiratory Tract Infection Diagnosis in Critically Ill Adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **115**, E12353-E12362. <https://doi.org/10.1073/pnas.1809700115>
- [25] 王瑞芬, 李月花. 反复呼吸道感染患儿 Th1/Th2 平衡与 25 羟维生素 D 的关系分析[J]. 哈尔滨医药, 2023, 43(4): 38-40.
- [26] 肖成伟, 胡金科, 陈汉斌. 维生素 D 受体基因多态性与 RSV 感染性毛细支气管炎的相关性研究[J]. 海南医学, 2024, 35(3): 334-338.
- [27] 杨茜岚, 相东晓, 谢丹, 等. 维生素 A,D,E 与儿童反复呼吸道感染关系的研究[J]. 医学信息, 2023, 36(21): 66-69.
- [28] 江岚, 江梅生, 万红敏. 慢性阻塞性肺病患者血清 25 羟维生素 D 与肺功能的相关性[J]. 中国当代医药, 2023, 30(2): 62-65.
- [29] 张志华, 肖晓晨, 梅少奇. 维生素 D₃ 辅助治疗哮喘合并呼吸道感染对气道重塑及免疫功能影响[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2022, 15(3): 355-357.
- [30] 尹学信. 慢性阻塞性肺病患者血清 1,25-二羟维生素 D₃ 与病情程度的关系研究[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(8): 29-32.
- [31] Martineau, A.R., Jolliffe, D.A., Hooper, R.L., *et al.* (2017) Vitamin D Supplementation to Prevent Acute Respiratory Tract Infections: Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data. *BMJ*, **356**, i6583. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583>
- [32] Matricon, J., Barnich, N. and Ardid, D. (2010) Immunopathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Self/Nonself*, **1**, 299-309. <https://doi.org/10.4161/self.1.4.13560>
- [33] Nemeth, Z.H., Bogdanovski, D.A., Barratt-Stopper, P., *et al.* (2017) Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Show Unique Cytokine Profiles. *Cureus*, **9**, e1177. <https://doi.org/10.7759/cureus.1177>
- [34] Galvez, J. (2014) Role of Th17 Cells in the Pathogenesis of Human IBD. *ISRN Inflammation*, **2014**, Article ID: 928461. <https://doi.org/10.1155/2014/928461>
- [35] Wang, T.T., Dabbas, B., Laperriere, D., *et al.* (2010) Direct and Indirect Induction by 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ of the NOD2/CARD15-Defensin β 2 Innate Immune Pathway Defective in Crohn Disease. *Journal of Biological Chemistry*, **285**, 2227-2231. <https://doi.org/10.1074/jbc.C109.071225>
- [36] Su, D., Nie, Y., Zhu, A., *et al.* (2016) Vitamin D Signaling through Induction of Paneth Cell Defensins Maintains Gut Microbiota and Improves Metabolic Disorders and Hepatic Steatosis in Animal Models. *Frontiers in Physiology*, **7**, Article 498. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00498>
- [37] Ryan, F.J., Ahern, A.M., Fitzgerald, R.S., *et al.* (2020) Colonic Microbiota Is Associated with Inflammation and Host Epigenomic Alterations in Inflammatory Bowel Disease. *Nature Communications*, **11**, Article No. 1512. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15342-5>
- [38] Schaffler, H., Herlemann, D.P., Klinitzke, P., *et al.* (2018) Vitamin D Administration Leads to a Shift of the Intestinal Bacterial Composition in Crohn's Disease Patients, but Not in Healthy Controls. *Journal of Digestive Diseases*, **19**, 225-234. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12591>
- [39] Ananthakrishnan, A.N., Khalili, H., Higuchi, L.M., *et al.* (2012) Higher Predicted Vitamin D Status Is Associated with Reduced Risk of Crohn's Disease. *Gastroenterology*, **142**, 482-489. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.11.040>
- [40] 张建芸, 陈彪, 许二赫. 应重视帕金森病认知功能障碍[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2017, 17(1): 9-13.
- [41] Kassi, E., Adamopoulos, C., Basdra, E.K., *et al.* (2013) Role of Vitamin D in Atherosclerosis. *Circulation*, **128**, 2517-2531. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002654>
- [42] Chen, S., Swier, V.J., Boosani, C.S., *et al.* (2016) Vitamin D Deficiency Accelerates Coronary Artery Disease Progression in Swine. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **36**, 1651-1659. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.307586>
- [43] Yin, K., You, Y., Swier, V., *et al.* (2015) Vitamin D Protects against Atherosclerosis via Regulation of Cholesterol Efflux and Macrophage Polarization in Hypercholesterolemic Swine. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **35**, 2432-2442. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.306132>

-
- [44] Nakagawa, K., Sasaki, Y., Kato, S., *et al.* (2005) 22-Oxa-1 α , 25-Dihydroxyvitamin D₃ Inhibits Metastasis and Angiogenesis in Lung Cancer. *Carcinogenesis*, **26**, 1044-1054. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgi049>
- [45] Oh, J., Weng, S., Felton, S.K., *et al.* (2009) 1,25(OH)₂ Vitamin D Inhibits Foam Cell Formation and Suppresses Macrophage Cholesterol Uptake in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*, **120**, 687-698. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.856070>
- [46] Wobke, T.K., Sorg, B.L. and Steinhilber, D. (2014) Vitamin D in Inflammatory Diseases. *Frontiers in Physiology*, **5**, Article 244. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00244>
- [47] Liu, W., Zhang, L., Xu, H.J., *et al.* (2018) The Anti-Inflammatory Effects of Vitamin D in Tumorigenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 2736. <https://doi.org/10.3390/ijms19092736>
- [48] 曹雨娜, 张虹. 维生素 D 抗肿瘤作用的研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 23(2): 129-132.
- [49] Li, M., Chen, P., Li, J., *et al.* (2014) Review: The Impacts of Circulating 25-Hydroxyvitamin D Levels on Cancer Patient Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **99**, 2327-2336. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4320>
- [50] Gorham, E.D., Garland, C.F., Garland, F.C., *et al.* (2005) Vitamin D and Prevention of Colorectal Cancer. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **97**, 179-194. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2005.06.018>
- [51] 谢君辉, 余学锋. 维生素 D 和肿瘤[J]. 药品评价, 2016, 13(5): 25-30.