

· 综述 ·

维生素D及其信号通路在疾病中的作用研究进展

张小美^{1#}, 叶 慧^{2#}, 杨 芳^{3#}, 闵 锐¹, 童叶青³

1. 华中科技大学同济医学院公共卫生学院 (武汉 430011)
2. 仙桃市疾病预防控制中心 (湖北仙桃 433099)
3. 湖北省疾病预防控制中心 (武汉 430079)

【摘要】维生素 D 是一种脂溶性维生素, 主要通过皮肤暴露于紫外线 B 照射下合成, 也可以通过饮食摄入。其生物学作用不仅限于钙和磷的代谢调控, 还涉及免疫调节、抗炎、抗肿瘤等多种生理功能。近年来, 随着研究的深入, 维生素 D 信号通路在各种疾病中的作用逐渐被揭示, 其调节机制复杂且多样。本文系统梳理了维生素 D 信号通路的分子机制, 包括维生素 D 的两步羟化活化过程、维生素 D 受体 (VDR) 介导的基因转录调控、维生素 D 结合蛋白与代谢酶 (1 α -羟化酶 / 24-羟化酶) 的动态平衡调控, 以及与核因子 κ B、Wnt、Hedgehog 等信号通路的交互作用。重点阐述了维生素 D 通过抗炎、免疫调节、细胞周期调控等机制在炎症性肠病、糖尿病及其并发症、肥胖、心血管疾病、结直肠癌、乳腺癌等多系统疾病中的作用, 构建维生素 D 信号通路的系统认知框架, 为靶向 VDR 的精准治疗策略提供理论依据。

【关键词】维生素 D; 信号通路; 疾病发生

【中图分类号】R 977.2+4 **【文献标识码】**A

Research progress on the role of vitamin D and its signaling pathway in disease development

ZHANG Xiaomei^{1#}, YE Hui^{2#}, YANG Fang^{3#}, MIN Rui¹, TONG Yeqing³

1. School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430011, China
2. Xiantao Center for Disease Control and Prevention, Xiantao 433099, Hubei Province, China
3. Hubei Provincial Center for Disease Control and Prevention, Wuhan 430079, China

[#]Co-first authors: ZHANG Xiaomei and YE Hui and YANG Fang

Corresponding author: TONG Yeqing, Email: 63382251@qq.com

【Abstract】Vitamin D is a fat-soluble vitamin primarily synthesized through skin exposure to ultraviolet B irradiation and dietary intake. Its biological effects are not limited to the regulation of calcium and phosphorus metabolism but also involve a variety of physiological functions such as immune modulation, anti-inflammation, and anti-tumor. In recent years, as research deepens, the role of the vitamin D signaling pathway in various diseases has been gradually revealed, and its regulatory mechanisms are complex and diverse. This paper systematically reviews the molecular

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202409039

[#] 共同第一作者

基金项目: 国家自然科学基金重大研究计划项目 (92169117); 湖北省青年拔尖人才项目 (20211018)

通信作者: 童叶青, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, Email: 63382251@qq.com

mechanisms underlying the vitamin D signaling pathway, including the two-step hydroxylation activation process of vitamin D, the regulation of gene transcription mediated by the vitamin D receptor (VDR), the homeostatic regulation involving vitamin D-binding protein and metabolic enzymes such as 1 α -hydroxylase and 24-hydroxylase, and interactions with other signaling pathways, including NF- κ B, Wnt, and Hedgehog. This study highlights the role of vitamin D in various multi-system diseases such as inflammatory bowel disease, diabetes and its complications, obesity, cardiovascular disease, colorectal cancer, breast cancer, among others. The systematic cognitive framework for understanding the vitamin D signaling pathway was conducted, providing a theoretical basis for precision treatment strategies targeting VDR.

【Keywords】 Vitamin D; Signaling pathways; Occurrence of disease

维生素 D 作为一种重要的脂溶性维生素，不仅对人体骨骼健康至关重要，还参与多种组织器官的发育和功能发挥。有关维生素 D 信号通路的研究相当繁杂，缺乏系统梳理，难以形成全面而清晰的认识框架，进而阻碍了其在临床实践中的有效应用与转化。众多研究^[1-3]虽然揭示了维生素 D 在调节钙磷代谢、促进骨骼发育、参与免疫反应等方面的广泛作用，但这些发现往往孤立存在，未能充分整合成一个机制明确的信号通路体系。因此，本文综述维生素 D 及其信号通路的最新研究进展，旨在揭示维生素 D 及其信号通路在这些疾病中的功能作用，通过整合与分析现有研究成果，构建一个更为系统、全面的认知框架。不仅为靶向作用于维生素 D 及其受体信号的药物治理提供理论参考和实验依据，还旨在促进科研与实践的紧密衔接，加速研究成果向临床应用的转化。通过对维生素 D 信号通路的深入理解和研究，以期为相关疾病的预防和治疗提供新的思路和方法，从而推动个性化医疗和精准治疗的发展。

1 维生素D信号通路的机制

1.1 维生素D的代谢与活化

维生素 D 主要有两种形式：维生素 D₂（植

物来源的麦角钙化醇）和维生素 D₃（动物来源的胆骨化醇）。人体皮肤在紫外线 B（ultraviolet B, UVB）照射下可将 7-脱氢胆固醇转化为维生素 D₃^[4-5]。维生素 D 在体内需要经过两步羟化反应才能转化为活性形式，首先在肝脏中通过 25-羟化酶转化为 25-羟基维生素 D [25-hydroxy vitamin D, 25(OH)D]，然后在肾脏中通过 1 α -羟化酶转化为 1,25-二羟基维生素 D [1,25-dihydroxyvitamin D, 1,25(OH)₂D]，后者是维生素 D 的生物活性形式^[6]。最后，1,25(OH)₂D 通过与维生素 D 受体（vitamin D receptor, VDR）结合发挥其生物学功能^[7]。维生素 D 的代谢与活化路线见图 1。

1.2 维生素D受体及其功能

VDR 是一种核受体，广泛表达于 B 细胞（GM10855 和 GM10861）、T 细胞、巨噬细胞（脂多糖极化 THP-1）、外周血树突状细胞、结直肠癌细胞（LS180）、前列腺上皮细胞（RWPE1）、肝星状细胞（LX2）和人肾组织中^[8]。1,25(OH)₂D 与 VDR 结合后，通过与维甲酸 X 受体（retinoid X receptor, RXR）形成异二聚体，结合到维生素 D 响应元素（vitamin D response element, VDRE）上，调控 *BGLAP*、*CAMP* 等特定基因的表达，促

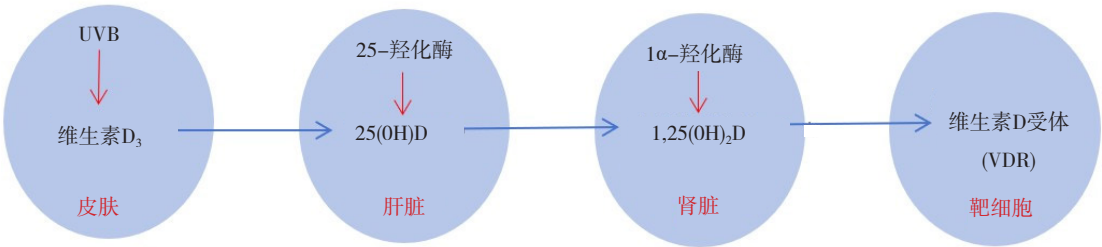


图1 维生素D的代谢与活化路线
Figure 1. Route of vitamin D metabolism and activation

注：图中箭头所指为酶→转化物。

进骨形成和再生, 调节能量代谢和胰岛素敏感性, 增强宿主的免疫防御能力, 提高对感染的抵抗力, 改善代谢健康^[9-11]。

1.3 维生素D信号通路的调控机制

维生素D信号通路受到多种因素的调控, 包括维生素D结合蛋白(recombinant vitamin D binding protein, DBP)、 1α -羟化酶和 24 -羟化酶等在内的多种蛋白质和酶类在维生素D代谢和信号传导中起重要作用^[9]。DBP是一种血浆中高度特异性的运输蛋白, 其主要功能是在血液中运输维生素D及其代谢产物, 包括 $25(\text{OH})\text{D}$ 和 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 。DBP通过与这些化合物紧密结合, 防止它们在循环中被快速降解或失活, 确保将它们高效地输送到靶组织^[12]。 1α -羟化酶是一种关键酶, 负责在肾脏(主要是近端小管上皮细胞)以及某些外周组织(如巨噬细胞、肠道细胞

等)中将 $25(\text{OH})\text{D}$ 催化转化为 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 。这一转化过程对于维持体内维生素D的生理活性至关重要, 其活性受到多种因素的调节, 如钙磷水平等, 形成一个复杂的反馈调节网络, 确保维生素D信号通路的精确调控^[13]。 24 -羟化酶是维生素D代谢途径中的另一个关键酶, 主要存在于肾脏和肝脏中, 其主要功能是催化 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 转化为无活性的水溶性代谢物 $24,25$ -二羟基维生素D [$24,25$ -dihydroxy vitamin D, $24,25(\text{OH})_2\text{D}$], 从而实现对维生素D活性的负反馈调节^[14]。这一过程有助于防止维生素D过量导致的潜在毒性作用。当体内维生素D水平过高时, 24 -羟化酶的活性增强, 促进 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 失活, 从而降低其生物效应。相反, 在维生素D缺乏状态下, 24 -羟化酶的活性可能受到抑制, 以减少维生素D的降解, 保持其有限的储备^[15]。见图2。

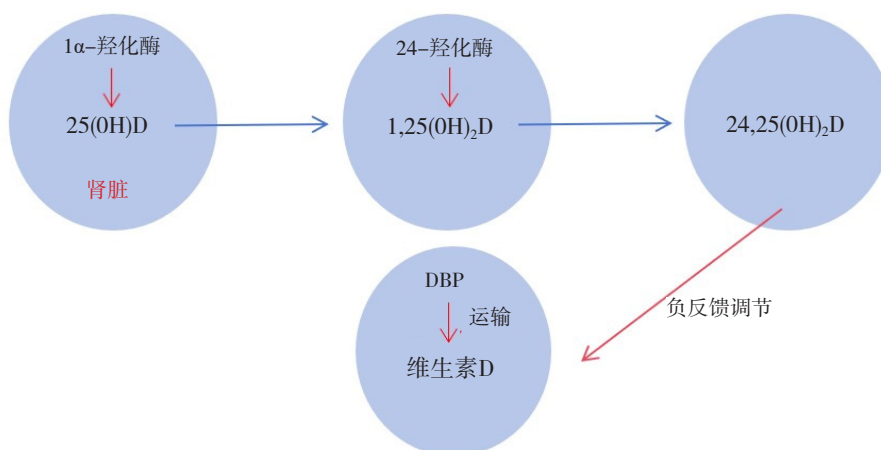


图2 维生素D信号通路调控

Figure 2. Regulation of the vitamin D signaling pathway

注: 图中箭头所指为酶→转化物。

1.4 维生素D信号通路与其他信号通路的交互作用

维生素D信号通路与多种其他信号通路存在交互作用。如维生素D信号通路与核因子 κB (nuclear factor kappa B, NF- κB)信号通路的相互作用在炎症反应调控中起重要作用^[16]。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 通过抑制NF- κB 的激活, 减少炎症因子的产生。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 与Wnt通路之间的交互作用表现为通过多种机制拮抗结肠癌细胞中的Wnt/ β -catenin信号传导: 转录活性 β -catenin/T细胞因子复合物的减少, 诱导 β -catenin从细胞核向质膜上的黏附连接结构重新定位^[17-19]。

维生素D化合物也被认为抑制了Hedgehog (Hh)信号传导。在一项结合斑马鱼实验的研究^[20]中, 毕赤酵母 *Pichia pastoris* 和小鼠成纤维细胞分泌的维生素 D_3 或其前体 7 -脱氢胆固醇 (7 -dehydrocholesterol, 7 -DHC) 被证明介导Smoothened (Smo)的旁分泌抑制(Ptch)1导致通路失活。此外, 维生素D还可通过与胰岛素样生长因子(insulin like growth factor, IGF)、视黄酸受体(retinoic acid receptor, RAR)和雌激素受体(estrogen receptor, ER)等信号通路的交互作用, 参与细胞增殖、分化和代谢的调控^[21-22]。见图3。

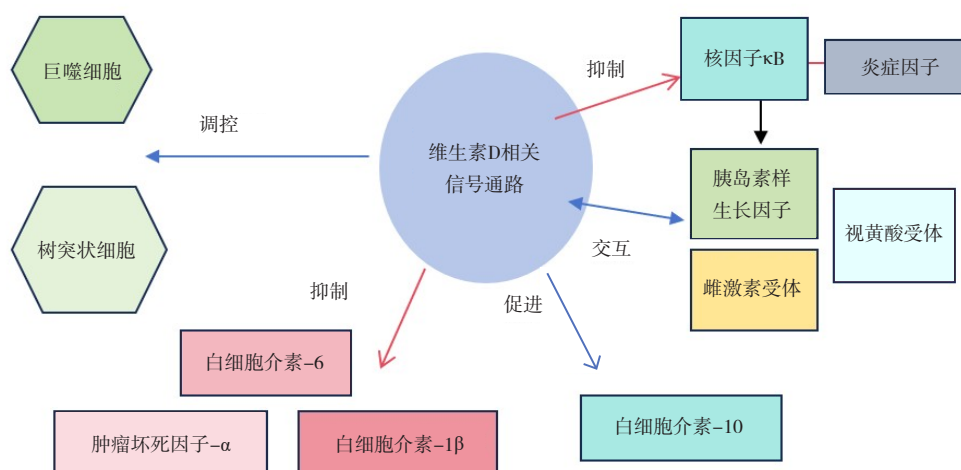


图3 维生素D与其他信号通路的交互

Figure 3. Interaction of vitamin D with other signaling pathways

2 维生素D与炎症性疾病

维生素D具有显著的抗炎作用，能够通过多种机制调控炎症反应。1,25(OH)₂D可以抑制炎症细胞因子如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)的产生，同时促进抗炎细胞因子如白细胞介素-10 (interleukin 10, IL-10)的表达^[23](图3)。此外，维生素D还可以通过调控巨噬细胞和树突状细胞的功能，减少炎症反应的发生和发展(图3)。同时患有维生素D缺乏和血脂异常者体内不仅炎症通路增强，而且癌症通路也增强^[24]。炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性炎症性疾病，包括克罗恩病和溃疡性结肠炎。研究^[25]表明，IBD患者常伴有维生素D缺乏，补充维生素D可以减轻IBD症状并延长缓解期。维生素D通过其抗炎作用调控肠道免疫和维持肠道屏障功能，在IBD的发病和治疗中起重要作用。此外，维生素D可以通过活化VDR抑制转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)和结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)等促纤维化因子信号通路、肠上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、成纤维细胞的活性及增强机体的杀菌能力等途径，在众多纤维化疾病中起到预防和治疗的作用(图4)。而TGF- β 1和CTGF促纤维化因子信号通路的激活、肠EMT、成纤维细胞活化及肠道菌群变化是机体组织发生肠纤维化的重要

环节，因此推测维生素D可能同样通过上述几种途径在IBD中发挥预防和治疗肠纤维化的作用^[26](图4)。

3 维生素D与代谢性疾病

3.1 维生素D在糖尿病及其并发症中的作用

糖尿病是一种常见的代谢性疾病，其发病机制复杂。研究^[27]表明，在未调整和调整的意向性治疗分析中，维生素D分别降低了12%和15%的糖尿病风险。维生素D通过其抗炎和免疫调节作用，改善胰岛素抵抗，保护胰岛 β 细胞功能，从而有助于糖尿病的预防和治疗^[28-29]。此外，维生素D在糖尿病并发症如糖尿病肾病和糖尿病视网膜病变的保护作用也逐渐被揭示。1,25(OH)₂D₃可通过抑制丝裂原活化蛋白激酶p38活性、NF- κ B的活化，以及提高Bcl2基因表达、降低Bad和Bak基因表达两个途径以减少高血糖诱导的足细胞凋亡，而足细胞损伤恰是糖尿病肾病最主要的病理特征之一^[30](图5)。糖尿病视网膜病变的特征是新生血管形成和血管生成，1,25(OH)₂D₃能抑制视网膜组织中血管内皮生长因子和TGF- β 1的表达，因而在糖尿病大鼠糖尿病视网膜病变中具有部分保护作用^[31](图6)。此外，在另一种转基因视网膜母细胞瘤和缺血性视网膜病变小鼠模型中，血清1,25(OH)₂D较高水平与血管生成减少相关^[32-33]。

3.2 维生素D对肥胖和代谢综合征的影响

肥胖和代谢综合征是全球范围内的公共卫生问题，维生素D在这些疾病的防治中具有潜在

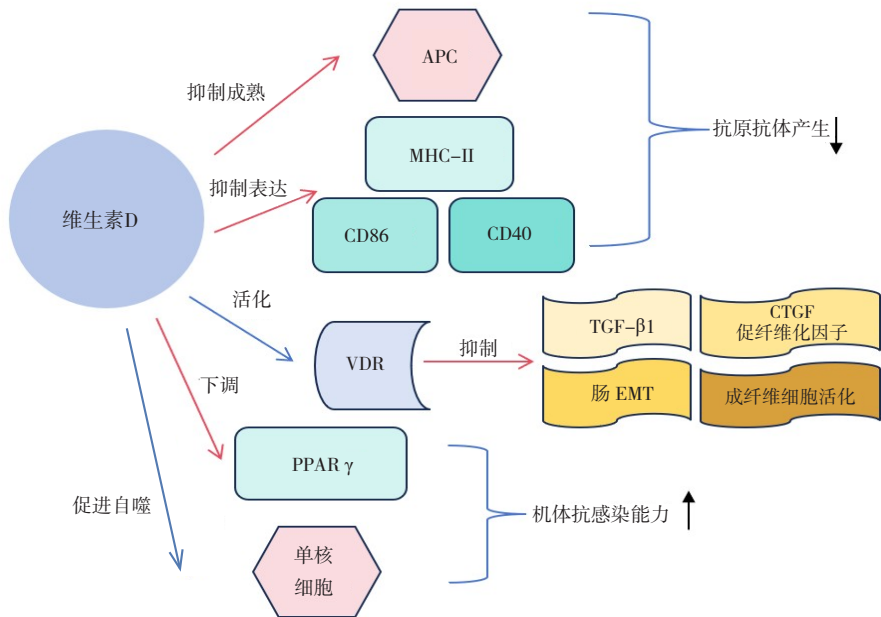


图4 维生素D在炎症性疾病和抗感染中的作用
Figure 4. The role of vitamin D in inflammatory disease and anti-infection

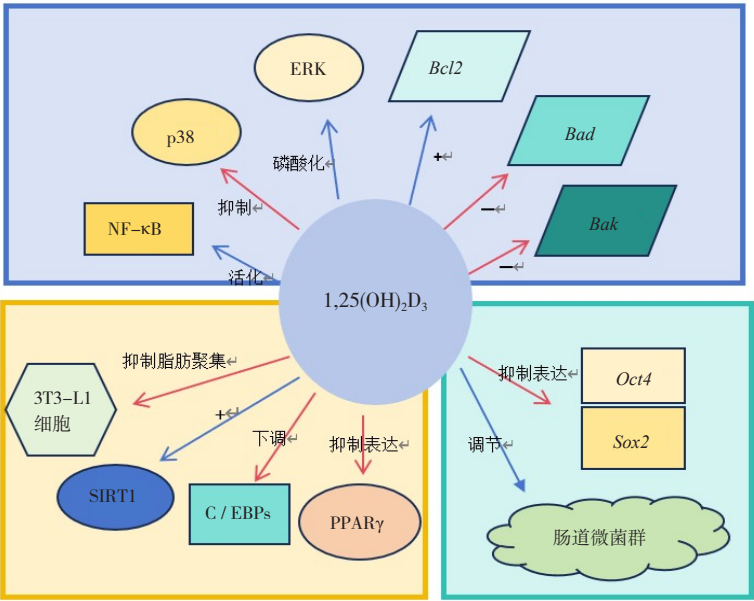


图5 维生素D在代谢性疾病与癌症中的调控机制
Figure 5. Regulatory mechanisms of vitamin D in metabolic diseases and cancer

作用。研究^[34]表明，肥胖者常伴有维生素 D 缺乏，维生素 D 通过抗炎和调节脂代谢，有助于减少肥胖相关的炎症反应并改善代谢综合征。脂肪细胞的过度分化是肥胖的发生机制之一，1,25(OH)₂D₃ 可通过抑制过氧化物酶体增殖物激活受体（peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR γ ）表达、下调转录因子 C / EBPs，从而抑制 3T3-L1 前脂肪细胞分化为脂肪细胞^[35]

（图5）。1,25(OH)₂D₃ 还能剂量依赖地显著降低成熟 3T3-L1 脂肪细胞的脂肪聚集，增加 3T3-L1 脂肪细胞内沉默调节蛋白 1（recombinant sirtuin 1, SIRT1）的表达和活性，同时增加脂肪细胞内烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（nicotinamide adenine dinucleotide, NAD）水平和 NAD/ 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（reduced nicotinamide adenine dinucleotide, NADH）比率^[36]（图5）。

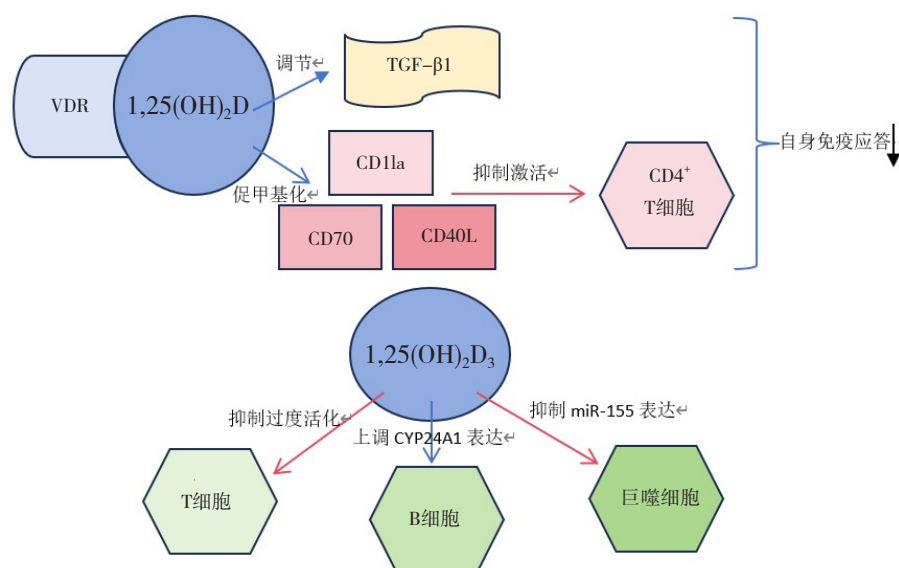


图6 维生素D与免疫性疾病的相关信号通路

Figure 6. Signaling pathways associated with vitamin D and immune diseases

此外，还有研究^[37-38]发现 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 通过与 Ca^{2+} 激活相关的机制诱导脂肪细胞凋亡依赖性 μ -钙蛋白酶和 Ca^{2+} /钙蛋白酶依赖性胱天蛋白酶 caspase-12，进而调节脂肪细胞凋亡以控制体内脂肪组织。

3.3 维生素D与心血管疾病的关联研究

心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 是导致全球死亡的主要原因之一，虽然其并不完全属于代谢性疾病，但与代谢性疾病密切相关，因此本研究将 CVD 放在这一章论述。多项研究显示维生素 D 水平与心血管事件的发生呈负相关，其中最具影响力的是第三次美国国家健康和营养调查研究^[39]的数据，提示维生素 D 缺乏是独立于高血压、高血脂、糖尿病、肥胖之外的 CVD 危险因素。此外，还有研究^[40]发现糖尿病患者中，自然对数转换的 $25(\text{OH})\text{D}$ 每增加一个单位，全因死亡风险降低 31%，CVD 死亡风险降低 38%。维生素 D 水平每增加 1 个单位，受试者患慢性稳定型心绞痛的风险就会降低 0.3 倍^[41]。研究^[42]表明，与血浆 $25(\text{OH})\text{D}$ 水平 $47\sim 71 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的个体相比，血浆 $25(\text{OH})\text{D}$ 水平 $7.5\sim 12 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的个体调整后冠状动脉疾病风险增加 72%，急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 风险增加 99%，致死性缺血性心脏病 (fatal ischemic heart disease, IHD) / AMI 风险增加 122%。维生素 D 主要通过调节血管紧张素系统、改善内皮功能和

减少炎症反应，以降低心血管疾病的风险^[43-44]。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 通过降低肾素基因启动子中环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 反应元件的活性以抑制肾素基因表达^[45]。而在 VDR KO 模型中，肾素的表达显著增加，血管紧张素 II 的产生随之显著增加，进而导致高血压和心脏肥大^[46]。维生素 D 缺乏还可以通过上调核蛋白 $\alpha 4$ (karyopherin subunit alpha 4, KPNA4) 以增强心外膜脂肪组织 (epicardial adipose tissue, EAT) 的慢性炎症，从而增强 NF- κ B 活化，从而加速冠状动脉疾病进展^[47]。此外，Rodriguez 等^[48]对 1 012 例心力衰竭患者的 Meta 分析发现，补充维生素 D 可降低 TNF- α 水平，对 C 反应蛋白、IL-6 无显著影响，提示补充维生素 D 可能对心力衰竭患者体内炎症标志物有特定影响。

4 维生素D与癌症

4.1 维生素D对癌细胞增殖和凋亡的调控

维生素 D 在癌症防治中的作用逐渐被认可。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 可以通过多种机制抑制癌细胞的增殖并诱导其凋亡。例如，维生素 D 可以通过抑制细胞周期蛋白的表达，阻止癌细胞进入增殖期，同时激活凋亡相关基因，促进癌细胞的程序性死亡^[49]。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 抗癌活性已在多种癌症类型中进行了广泛研究。在正常癌细胞和癌症干细胞中， $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 信号转导在与 VDR 结合时开始，

并通过调节靶基因表达或通过不同信号通路的非基因组调控发挥其抗癌活性。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 对癌细胞的作用包括抑制癌细胞生长、诱导分化、诱导凋亡和自噬细胞死亡以及抑制转移性肿瘤中的血管生成^[50]。此外, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 还可抑制基质细胞中肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的血管生成、进展和转移,发挥抗炎作用^[51](图5)。

4.2 维生素D在各种类型癌症中的研究进展

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的消化道恶性肿瘤,研究^[52]表明维生素D缺乏与CRC的发病风险增加有关。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 通过与VDR结合,调控细胞周期、凋亡和分化相关基因的表达,从而抑制CRC细胞的增殖和转移。补充维生素D被认为有助于降低CRC的发病风险,改善患者预后。活性形式的维生素D可抑制酸性环境介导的自我更新和CRC干细胞中*Oct4*、*Sox2*的表达(图5)。诱导VDR的表达和酸性TME正常化可抑制CRC的发生和发展^[53]。此外,在TME中,维生素D可作用于CRC相关的间质成纤维细胞和CRC干细胞;还可以调节肠道微菌群,以促进肿瘤抑制^[54](图5)。

乳腺癌中, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 能诱导正常和恶性乳腺细胞的分化和凋亡,并抑制细胞增殖和血管生成。在较高浓度下, $25(\text{OH})\text{D}$ 保护MCF-12F乳腺上皮细胞免受细胞应激源的影响,包括缺氧、血清剥夺、氧化应激和凋亡诱导,在小鼠乳腺细胞培养物中, $25(\text{OH})\text{D}$ 可防止化学致癌物诱导引起的肿瘤前病变^[55]。研究^[56]发现维生素D对前列腺癌细胞具有抑制作用,其主要机制包括G1/S细胞周期阻滞、凋亡、分化、基因表达变化,以及抑制肿瘤血管生成和细胞迁移等。针对肺癌,维生素D能抑制A549和NCI-H1975细胞的糖酵解和干性维持,减弱与Warburg效应相关的代谢相关酶(GLUT1、LDHA、HK2和PKM2)的表达,且维生素D下调干性相关基因(*Oct4*、*Sox2*和*Nanog*)的表达以及磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)、Akt激酶和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)表达,通过灭活PI3K/Akt/mTOR信号传导抑制非小细胞肺癌细胞中的Warburg效应和干性维持,从而抑制非小细胞肺癌的进展^[57]。另有研究^[50]表明,维生素D缺乏与这些癌症的高发病率和低存活率相

关,补充维生素D可能有助于降低癌症风险和改善治疗效果。

5 维生素D与免疫性疾病

维生素D通过其受体VDR,在免疫细胞的发育和功能调控中起重要作用。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 可以调节T细胞、B细胞、巨噬细胞和树突状细胞的功能,促进免疫平衡和抗感染能力^[58-59]。维生素D可以抑制T细胞的过度活化,减少自身免疫反应,同时增强抗原提呈细胞的功能,提高机体的免疫应答能力^[60]。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 可以上调人B细胞中*CYP24A1*表达,还能体外诱导细胞凋亡,抑制记忆性B细胞的形成,并阻止B细胞分化为产生免疫球蛋白的浆细胞^[61]。此外, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 还可通过抑制巨噬细胞中微小RNA-155表达,刺激细胞因子信号转导抑制蛋白1表达,进而调控Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)信号通路,以此减弱炎症反应^[62](图6)。

维生素D缺乏与多种自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)的发病风险增加有关。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 通过调控免疫细胞的功能,抑制自身免疫反应,具有潜在的治疗作用。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 和VDR还可以通过抑制蛋白激酶C,胞外调节蛋白激酶通路和促进CD11a、CD70和CD40L的DNA甲基化,抑制CD4⁺T细胞激活,从而进一步抑制SLE自身免疫应答^[63](图6)。活性维生素D可以抑制SLE患者体内的抗原提呈细胞成熟及抑制主要组织相容性复合体II(major histocompatibility complex-II, MHC-II)、CD40和CD86的表达,从而减低SLE患者的免疫刺激作用,抑制抗原抗体产生(图4)。活性维生素D还可以维持免疫内环境平衡,抑制SLE患者树突状细胞的变异与激活,抑制干扰素- α 的活性^[64]。外周血维生素D水平与RA关系密切,在RA病损部位的关节软骨细胞、滑液细胞和巨噬细胞上均有VDR表达。活性维生素D与细胞内特异性的VDR结合,不仅可以调节骨钙磷代谢以改善骨质疏松,同时作为一种类激素物质可以通过树突状细胞和T细胞、B细胞抑制炎症细胞因子如IL-17、干扰素- γ 合成,促进抗炎细胞因子的分泌,参与RA患者免疫调节^[30, 65]。

维生素 D 在抗感染免疫中也具有重要作用。1,25(OH)₂D 可以通过调节抗菌肽如人类防御素和猫尿素的表达,增强机体的抗感染能力。此外,维生素 D 还可以通过调控免疫细胞的功能,促进感染后的免疫恢复和减少炎症反应。研究^[66]表明维生素 D 缺乏与结核病、流感等感染性疾病的高发病率相关,补充维生素 D 可能有助于预防和治疗这些疾病。维生素 D 可抑制被感染巨噬细胞中的脂滴形成,进而抑制细胞内脂滴供给的结核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, MTB) 的生长;同时维生素 D 还可下调被感染巨噬细胞中 PPAR γ 的表达,进一步保证巨噬细胞的杀菌作用^[67] (图4)。此外,维生素 D 也可促进单核细胞自噬,通过直接杀灭细菌和调节细胞因子等方式增强机体对抗 MTB 的能力^[68] (图4)。

6 维生素D的临床应用与展望

维生素 D 补充剂在预防和治疗维生素 D 缺乏及相关疾病中具有广泛应用。研究^[69]表明,维生素 D 补充剂可以有效提高血清 25(OH)D 水平,改善骨健康和免疫功能,减轻慢性炎症和代谢紊乱的症状。然而,不同个体对维生素 D 的需求和反应存在差异,补充剂的剂量和使用方法需要根据个体情况进行调整。维生素 D 在多种疾病预防中的潜力逐渐被认可。通过适当的日光照射和膳食补充,维持足够的维生素 D 水平,可能有助于降低多种慢性疾病如骨质疏松、心血管疾病、糖尿病和癌症的发病风险。然而,维生素 D 在疾病预防中的具体机制和最佳补充策略仍需进一步研究。尽管维生素 D 研究取得了显著进展,但仍存在许多未解之谜和挑战。未来研究需要进一步探索维生素 D 信号通路的分子机制、不同个体对维生素 D 的需求和反应差异,以及维生素 D 在不同疾病防治中的最佳应用策略。此外,临床研究还需进一步验证维生素 D 补充剂在各种疾病治疗中的长期效果和安全性。

综上所述,维生素 D 信号通路在多种疾病的发病和治疗中发挥重要作用。通过深入研究维生素 D 的代谢、受体功能和信号通路的调控机制,可以为疾病的防治提供新的思路和策略。尽管面临诸多挑战,但随着研究的不断深入,维生素 D 在疾病防治中的应用前景将更加广阔。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 张丽华,庞丽霞,林涛,等. 某院风湿免疫科成年患者 25-羟维生素 D 水平现状调查 [J]. 药物流行病学杂志, 2016, 25(5): 326-328. [Zhang LH, Pang LX, Lin T, et al. Investigation of 25-hydroxyvitamin D levels in adult patients in rheumatology and immunology department of a hospital[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2016, 25(5): 326-328.] DOI: [10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2016.05.015](https://doi.org/10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2016.05.015).
- 2 王珏,边平达,寿张轩,等. 高龄女性服用复方钙剂与骨密度和骨代谢标志物的关系 [J]. 药物流行病学杂志, 2017, 26(7): 496-498. [Wang J, Bian PD, Shou ZX, et al. Relationship between calcium supplementation and bone mineral density and bone metabolic markers in elderly women[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2017, 26(7): 496-498.] DOI: [10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2017.07.012](https://doi.org/10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2017.07.012).
- 3 张浩,刘爽,皮琦,等. 维生素 D 对结核病的治疗与预防研究进展 [J]. 药物流行病学杂志, 2022, 31(10): 705-708. [Zhang H, Liu S, Pi Q, et al. Research progress of vitamin D in the treatment and prevention of tuberculosis[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2022, 31(10): 705-708.] DOI: [10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.10.011](https://doi.org/10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.10.011).
- 4 Delrue C, Speeckaert MM. Vitamin D and vitamin D-binding protein in health and disease[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(5): 4642. DOI: [10.3390/ijms24054642](https://doi.org/10.3390/ijms24054642).
- 5 Webb AR, Decosta BR, Holick MF. Sunlight regulates the cutaneous production of vitamin D₃ by causing its photodegradation[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1989, 68(5): 882-887. DOI: [10.1210/jcem-68-5-882](https://doi.org/10.1210/jcem-68-5-882).
- 6 Hollis BW, Wagner CL. Clinical review: the role of the parent compound vitamin D with respect to metabolism and function: why clinical dose intervals can affect clinical outcomes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(12): 4619-4128. DOI: [10.1210/jc.2013-2653](https://doi.org/10.1210/jc.2013-2653).
- 7 Saponaro F, Saba A, Zucchi R. An update on vitamin D metabolism[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(18): 6573. DOI: [10.3390/ijms21186573](https://doi.org/10.3390/ijms21186573).
- 8 Carlberg C. Vitamin D and its target genes[J]. Nutrients, 2022, 14(7): 1354. DOI: [10.3390/nu14071354](https://doi.org/10.3390/nu14071354).
- 9 侯宇,李景辉,邓超. 维生素 D /维生素 D 受体、自噬与感染[J]. 中南大学学报 (医学版), 2022, 47(6): 780-785. [Hou Y, Li J, Deng C. Vitamin D/vitamin D receptor, autophagy, and infection[J]. Journal of Central South University Medical sciences, 2022, 47(6): 780-785.] DOI: [10.11817/j.issn.1672-7347.2022.210556](https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2022.210556).
- 10 Levy RJ, Howard SL, Oshry LJ. Carboxyglutamic acid (Gla) containing proteins of human calcified atherosclerotic plaque solubilized by EDTA. Molecular weight distribution and relationship to osteocalcin[J]. Atherosclerosis, 1986, 59(2): 155-160. DOI: [10.1016/0021-9150\(86\)90044-4](https://doi.org/10.1016/0021-9150(86)90044-4).
- 11 Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin

- antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃[J]. *FASEB J*, 2005, 19(9): 1067–1077. DOI: [10.1096/fj.04-3284com](https://doi.org/10.1096/fj.04-3284com).
- 12 Dusso AS, Negrea L, Gunawardhana S, et al. On the mechanisms for the selective action of vitamin D analogs[J]. *Endocrinology*, 1991, 128(4): 1687–1692. DOI: [10.1210/endo-128-4-1687](https://doi.org/10.1210/endo-128-4-1687).
 - 13 Harrison SR, Li D, Jeffery LE, et al. Vitamin D, autoimmune disease and rheumatoid arthritis[J]. *Calcif Tissue Int*, 2020, 106(1): 58–75. DOI: [10.1007/s00223-019-00577-2](https://doi.org/10.1007/s00223-019-00577-2).
 - 14 Luo W, Hershberger PA, Trump DL, et al. 24-Hydroxylase in cancer: impact on vitamin D-based anticancer therapeutics[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2013, 136: 252–257. DOI: [10.1016/j.jsbmb.2012.09.031](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2012.09.031).
 - 15 Ismail MT, Jing Z, Hector FD, et al. Analysis of the binding sites of vitamin D 1 α -hydroxylase (CYP27B1) and vitamin D 24-hydroxylase (CYP24A1) for the design of selective CYP24A1 inhibitors: homology modelling, molecular dynamics simulations and identification of key binding requirements[J]. *Bioorg Med Chem*, 2017, 25(20): 5629–5636. DOI: [10.1016/j.bmc.2017.08.036](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.08.036).
 - 16 乔俊英, 宋丽, 张艳丽, 等. 哮喘小鼠 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路及维生素 D 的作用 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(1): 95–103. [Qiao JY, Song L, Zhang YL, et al. HMGB1/TLR4/NF- κ B signaling pathway and role of vitamin D in asthmatic mice[J]. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 2017, 19(1): 95–103.] DOI: [10.7499/j.issn.1008-8830.2017.01.016](https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2017.01.016).
 - 17 Pálmer HG, González-Sancho JM, Espada J, et al. Vitamin D₃ promotes the differentiation of colon carcinoma cells by the induction of E-cadherin and the inhibition of beta-catenin signaling[J]. *J Cell Biol*, 2001, 154(2): 369–387. DOI: [10.1083/jcb.200102028](https://doi.org/10.1083/jcb.200102028).
 - 18 Shah S, Islam MN, Dakshanamurthy S, et al. The molecular basis of vitamin D receptor and beta-catenin crossregulation[J]. *Mol Cell*, 2006, 21(6): 799–809. DOI: [10.1016/j.molcel.2006.01.037](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2006.01.037).
 - 19 Aguilera O, Peña C, García JM, et al. The Wnt antagonist DICKKOPF-1 gene is induced by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ associated to the differentiation of human colon cancer cells[J]. *Carcinogenesis*, 2007, 28(9): 1877–1884. DOI: [10.1093/carcin/bgm094](https://doi.org/10.1093/carcin/bgm094).
 - 20 Bijlsma MF, Spek CA, Zivkovic D, et al. Repression of smoothened by patched-dependent (pro-) vitamin D₃ secretion[J]. *PLoS Biol*, 2006, 4(8): e232. DOI: [10.1371/journal.pbio.0040232](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0040232).
 - 21 Li CP, Su HQ, He LP. Vitamin D may alleviate pre-eclampsia by modulating the ferroptosis signalling pathway: a hypothesis based on recent literature[J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 27(14): 1923–1927. DOI: [10.1111/jcmm.17754](https://doi.org/10.1111/jcmm.17754).
 - 22 Xiao JH, Durand B, Chambon P, et al. Endogenous retinoic acid receptor (RAR)-retinoid X receptor (RXR) heterodimers are the major functional forms regulating retinoid-responsive elements in adult human keratinocytes. Binding of ligands to RAR only is sufficient for RAR-RXR heterodimers to confer ligand-dependent activation of hRAR beta 2/RARE (DR5)[J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(7): 3001–3011. DOI: [10.1074/jbc.270.7.3001](https://doi.org/10.1074/jbc.270.7.3001).
 - 23 高玲, 袁天, 陈代娣, 等. 维生素 D 与代谢性炎症的研究进展 [J]. *生命科学*, 2019, 31(10): 1060–1068. [Gao L, Yuan T, Chen DD, et al. Research progress of vitamin D and metabolic inflammation[J]. *Science China (Life Sciences)*, 2019, 31(10): 1060–1068.] DOI: [10.13376/j.cbbs/2019131](https://doi.org/10.13376/j.cbbs/2019131).
 - 24 Behm C, Blufstein A, Gahn J, et al. 1,25(OH)₂D₃ differently affects immunomodulatory activities of mesenchymal stem cells depending on the presence of TNF- α , IL-1 β and IFN- γ [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(12): 2211. DOI: [10.3390/jcm8122211](https://doi.org/10.3390/jcm8122211).
 - 25 Mousa H, Al Saei A, Razali RM, et al. Vitamin D status affects proteomic profile of HDL-associated proteins and inflammatory mediators in dyslipidemia[J]. *J Nutr Biochem*, 2024, 123: 109472. DOI: [10.1016/j.jnutbio.2023.109472](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2023.109472).
 - 26 Vernia F, Valvano M, Longo S, et al. Vitamin D in inflammatory bowel diseases. mechanisms of action and therapeutic implications[J]. *Nutrients*, 2022, 14(2): 269. DOI: [10.3390/nu14020269](https://doi.org/10.3390/nu14020269).
 - 27 Pittas AG, Kawahara T, Jorde R, et al. Vitamin D and risk for type 2 diabetes in people with prediabetes: a systematic review and Meta-analysis of individual participant data From 3 randomized clinical trials[J]. *Ann Intern Med*, 2023, 176(3): 355–363. DOI: [10.7326/M22-3018](https://doi.org/10.7326/M22-3018).
 - 28 Athanassiou L, Kostoglou-Athanassiou I, Koutsilieris M, et al. Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(4): 709. DOI: [10.3390/biom13040709](https://doi.org/10.3390/biom13040709).
 - 29 Szymczak-Pajor I, Sliwinska A. Analysis of association between vitamin D deficiency and insulin resistance[J]. *Nutrients*, 2019, 11(4): 794. DOI: [10.3390/nu11040794](https://doi.org/10.3390/nu11040794).
 - 30 Lei M, Liu Z, Guo J. The emerging role of vitamin D and vitamin D receptor in diabetic nephropathy[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 4137268. DOI: [10.1155/2020/4137268](https://doi.org/10.1155/2020/4137268).
 - 31 Ren Z, Li W, Zhao Q, et al. The impact of 1,25-dihydroxy vitamin D₃ on the expressions of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor- β 1 in the retinas of rats with diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 98(3): 474–480. DOI: [10.1016/j.diabres.2012.09.028](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.09.028).
 - 32 Van Quill KR, Dioguardi PK, Tong CT, et al. Subconjunctival carboplatin in fibrin sealant in the treatment of transgenic murine retinoblastoma[J]. *Ophthalmology*, 2005, 112(6): 1151–1158. DOI: [10.1016/j.optha.2004.11.060](https://doi.org/10.1016/j.optha.2004.11.060).
 - 33 Albert DM, Scheef EA, Wang S, et al. Calcitriol is a potent inhibitor of retinal neovascularization[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(5): 2327–2334. DOI: [10.1167/iov.06-1210](https://doi.org/10.1167/iov.06-1210).
 - 34 Szymczak-Pajor I, Miazek K, Selmi A, et al. The action of vitamin D in adipose tissue: is there the link between vitamin D deficiency and adipose tissue-related metabolic disorders?[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 956. DOI: [10.3390/ijms23020956](https://doi.org/10.3390/ijms23020956).
 - 35 Kong J, Li YC. Molecular mechanism of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibition of adipogenesis in 3T3-L1 cells[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 290(5): E916–E924. DOI: [10.1152](https://doi.org/10.1152)

- [ajpendo.00410.2005.](#)
- 36 Chang E, Kim Y. Vitamin D decreases adipocyte lipid storage and increases NAD-SIRT1 pathway in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Nutrition*, 2016, 32(6): 702-708. DOI: [10.1016/j.nut.2015.12.032.](#)
- 37 Sergeev IN. Vitamin D status and vitamin D-dependent apoptosis in obesity[J]. *Nutrients*, 2020, 12(5): 1392. DOI: [10.3390/nu12051392.](#)
- 38 Sergeev IN, Song QM. High vitamin D and calcium intakes reduce diet-induced obesity in mice by increasing adipose tissue apoptosis[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2014, 58(6): 1342-1348. DOI: [10.1002/mnfr.201300503.](#)
- 39 Anderson JL, May HT, Horne BD, et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106(7): 963-968. DOI: [10.1016/j.amjcard.2010.05.027.](#)
- 40 Wan ZZ, Guo JY, Pan A, et al. Association of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with all-cause and cause-specific mortality among individuals with diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(2): 350-357. DOI: [10.2337/dc20-1485.](#)
- 41 Raslan E, Soliman SSA, Nour ZA, et al. Association of vitamin D deficiency with chronic stable angina: a case control study [J]. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2019, 26(1): 77-80. DOI: [10.1007/s40292-018-0295-7.](#)
- 42 Brøndum-Jacobsen P, Benn M, Jensen GB, et al. 25-hydroxyvitamin D levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death: population-based study and Meta-analyses of 18 and 17 studies[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(11): 2794-2802. DOI: [10.1161/ATVBAHA.112.248039.](#)
- 43 Driggin E, Madhavan MV, Gupta A. The role of vitamin D in cardiovascular disease and COVID-19[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2022, 23(2): 293-297. DOI: [10.1007/s11154-021-09674-w.](#)
- 44 Cosentino N, Campodonico J, Milazzo V, et al. Vitamin D and cardiovascular disease: current evidence and future perspectives[J]. *Nutrients*, 2021, 13(10): 3603. DOI: [10.3390/nu13103603.](#)
- 45 Yuan W, Pan W, Kong J, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(41): 29821-29830. DOI: [10.1074/jbc.M705495200.](#)
- 46 Li Y C, Kong J, Wei M, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system[J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(2): 229-238. DOI: [10.1172/JCI15219.](#)
- 47 Chen S, Swier VJ, Boosani CS, et al. Vitamin D deficiency accelerates coronary artery disease progression in swine[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(8): 1651-1659. DOI: [10.1161/ATVBAHA.116.307586.](#)
- 48 Rodriguez AJ, Mousa A, Ebeling PR, et al. Effects of vitamin D supplementation on inflammatory markers in heart failure: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1169. DOI: [10.1038/s41598-018-19708-0.](#)
- 49 Songyang Y, Song T, Shi Z, et al. Corrigendum to "effect of vitamin D on malignant behavior of non-small cell lung cancer cells". [Gene 768 (2021) 145309][J]. *Gene*, 2022, 846: 146883. DOI: [10.1016/j.gene.2022.146883.](#)
- 50 El-Sharkawy A, Malki A. Vitamin D Signaling in inflammation and cancer: molecular mechanisms and therapeutic implications[J]. *Molecules*, 2020, 25(14): 3219. DOI: [10.3390/molecules25143219.](#)
- 51 Wu X, Hu W, Lu L, et al. Repurposing vitamin D for treatment of human malignancies via targeting tumor microenvironment[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9(2): 203-219. DOI: [10.1016/j.apsb.2018.09.002.](#)
- 52 Razak S, Afsar T, Almajwal A, et al. Retraction note: growth inhibition and apoptosis in colorectal cancer cells induced by vitamin D-nanoemulsion (NVD): involvement of Wnt/ β -catenin and other signal transduction pathways[J]. *Cell Biosci*, 2024, 14(1): 77. DOI: [10.1186/s13578-024-01262-0.](#)
- 53 Hu PS, Li T, Lin JF, et al. VDR-SOX2 signaling promotes colorectal cancer stemness and malignancy in an acidic microenvironment[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 183. DOI: [10.1038/s41392-020-00230-7.](#)
- 54 Beyerle J, Frei E, Stiborova M, et al. Biotransformation of xenobiotics in the human colon and rectum and its association with colorectal cancer[J]. *Drug Metab Rev*, 2015, 47(2): 199-221. DOI: [10.3109/03602532.2014.996649.](#)
- 55 De La Puente-Yagüe M, Cuadrado-Cenzual MA, Ciudad-Cabañas MJ, et al. Vitamin D: and its role in breast cancer[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2018, 34(8): 423-427. DOI: [10.1016/j.kjms.2018.03.004.](#)
- 56 张远东, 赵晖, 李康健. 维生素 D 对前列腺癌的作用机制研究进展 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2017, 32(4): 319-323. [Zhang YD, Zhao H, Li KJ. Research progress of the mechanism of action of vitamin D in prostate cancer[J]. *Journal of Clinical Urology*, 2017, 32(4): 319-323.] DOI: [10.13201/j.issn.1001-1420.2017.04.019.](#)
- 57 Yiyan S, Yang S, Li D, et al. Vitamin D affects the warburg effect and stemness maintenance of non-small-cell lung cancer cells by regulating the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2022, 22(1): 86-95. DOI: [10.2174/1568009621666210729100300.](#)
- 58 González-Sancho JM, Larriba MJ, Muñoz A. Wnt and vitamin D at the crossroads in solid cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(11): 3434. DOI: [10.3390/cancers12113434.](#)
- 59 Martens PJ, Gysemans C, Verstuyf A, et al. Vitamin D's effect on immune function[J]. *Nutrients*, 2020, 12(5): 1248. DOI: [10.3390/nu12051248.](#)
- 60 Kraemer AN, Schäfer AL, Sprenger DTL, et al. Impact of dietary vitamin D on immunoregulation and disease pathology in lupus-prone NZB/W F1 mice[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 933191. DOI: [10.3389/fimmu.2022.933191.](#)
- 61 Bruce D, Cantorna MT. Intrinsic requirement for the vitamin

- D receptor in the development of CD8 $\alpha\alpha$ -expressing T cells[J]. *J Immunol*, 2011, 186(5): 2819–2825. DOI: [10.4049/jimmunol.1003444](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003444).
- 62 Dankers W, Colin EM, Van Hamburg JP, et al. Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential[J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 697. DOI: [10.3389/fimmu.2016.00697](https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00697).
- 63 Ao T, Kikuta J, Ishii M. The effects of vitamin D on immune system and inflammatory diseases[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(11): 1624. DOI: [10.3390/biom11111624](https://doi.org/10.3390/biom11111624).
- 64 Vasile M, Corinaldesi C, Antinozzi C, et al. Vitamin D in autoimmune rheumatic diseases: a view inside gender differences[J]. *Pharmacol Res*, 2017, 117: 228–241. DOI: [10.1016/j.phrs.2016.12.038](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.12.038).
- 65 Charoenngam N. Vitamin D and rheumatic diseases: a review of clinical evidence[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10659. DOI: [10.3390/ijms221910659](https://doi.org/10.3390/ijms221910659).
- 66 Ganmaa D, Uyanga B, Zhou X, et al. Vitamin D supplements for prevention of tuberculosis infection and disease[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(4): 359–368. DOI: [10.1056/NEJMoa1915176](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915176).
- 67 Mily A, Rekha RS, Kamal SM, et al. Oral intake of phenylbutyrate with or without vitamin D₃ upregulates the cathelicidin LL-37 in human macrophages: a dose finding study for treatment of tuberculosis[J]. *BMC Pulm Med*, 2013, 13: 23. DOI: [10.1186/1471-2466-13-23](https://doi.org/10.1186/1471-2466-13-23).
- 68 Xue LN, Xu KQ, Zhang W, et al. Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease: a Meta-analysis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(1): 54–60. DOI: [10.1002/ibd.22966](https://doi.org/10.1002/ibd.22966).
- 69 Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Lancet*, 2014, 383(9912): 146–155. DOI: [10.1016/S0140-6736\(13\)61647-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61647-5).

收稿日期: 2024 年 09 月 18 日 修回日期: 2025 年 03 月 17 日
本文编辑: 冼静怡 杨 燕