·临床研究·

维生素 D 缺乏相关性疾病研究进展

江巍 高凤荣
内蒙古医科大学 内蒙古自治区人民医院,呼和浩特 010010

中图分类号:R589.5 **文献标识码**:A **文章编号**:1006-7108(2014)03-0331-07

摘要:维生素 D 是人体必需的一种脂溶性维生素,它通过维生素 D 受体发挥其主要作用。近 10 年人们对于维生素 D 的关注度越来越高。根据流行病学调查,目前全球近 10 亿人处于维生素 D 不足或缺乏状态,我国人群维生素 D 不足现象也较为普遍。由于 1,25-羟维生素 D 半衰期非常短,最近维生素 D 水平已用血清 25-羟维生素 D 水平来描述。多种证据表明,维生素 D 缺乏不仅造成骨骼疾病(包括营养性佝偻病、软骨病、骨质疏松),还与多种骨骼外疾病密切相关,包括全因死亡率、心血管疾病及心血管病死亡率、代谢综合征(肥胖、糖耐量减低/糖尿病、脂代谢紊乱、高血压)、恶性肿瘤、感染、过敏性疾病及哮喘、精神及神经疾病、自身免疫性疾病、慢性肾病等。虽然使用维生素 D 治疗骨骼疾病已经得到广泛认可,但是治疗骨骼外疾病的疗效及远期效果还不明确。维生素 D 缺乏已成为全世界的公共健康问题。本文综述了近年来对维生素 D 缺乏相关性疾病的研究进展。

关键词:维生素 D 缺乏;疾病;研究进展

Research progress in vitamin D deficiency-related diseases

JIANG Wei, GAO Fengrong
Inner Mongolia Medical University, People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot 010010, China
Corresponding author: GAO Fengrong, Email: gfr580223@126.com

Abstract: As an essential fat-soluble vitamin in human body, the main function of vitamin D is mediated by vitamin D receptor. In the past decade, vitamin D has drawn more and more attention. According to epidemiological survey, there are almost one billion people under the state of vitamin D insufficiency or deficiency all over the world. And this phenomenon is very common in China. Because of the short half-life of vitamin D, more recently, the level of serum 25-hydroxyvitamin D has been used to describe the level of vitamin D. Several lines of evidence indicate that the vitamin D deficiency is associated with not only skeletal disorders (including nutritional rickets, osteomalacla, and osteoporosis), but also non-skeletal disorders, such as mortality rate, cardiovascular disorders and mortality, metabolic syndrome (including obesity, IGT/diabetes mellitus, lipid metabolism disorders, and hypertension), cancer, infection, allergy and asthma, neurological and mental diseases, autoimmune diseases, and chronic kidney diseases. Although the vitamin D treatment of skeletal disorders has been widely recognized, the efficacy and long-term effect on non-skeletal disorders is not clear. Vitamin D deficiency has become a worldwide public health problem. This article reviews the research progress in vitamin D deficiency-related diseases in recent years.

Key words: Vitamin D deficiency; Disease; Research progress

维生素 D 是人体必需的一种脂溶性维生素,属于类固醇衍生物,包括 5 种化合物,其中与健康关系较为密切的是维生素 D_2(麦角钙化醇)和维生素 D_3(胆钙化醇)。当维生素 D 不足或缺乏时,肠道吸收钙减少,血钙降低,刺激甲状旁腺释放甲状旁腺素(PTH)。Chapuy 等学者提出了根据血清免疫反应性 PTH 水平的增高程度确定 25-(OH)D 不足或缺乏。

国际骨质疏松基金会[1]定义 25-(OH)D < 10 ng/ml 为维生素 D 严重缺乏,25-(OH)D < 20 ng/ml 为维生素 D 缺乏,20-30ng/ml 为维生素 D 不足。25-(OH)D 达到 30 ng/ml 为补充维生素 D 的最低目标,最佳为 30 ~ 50 ng/ml。目前已被大多数学者接受并使用。

目前全球人群血清 25-(OH)D 的平均水平均较低,维生素 D 不足的发生率为 30% ~ 50%,全球近

*通讯作者:高凤荣,Email:gfr580223@126.com

10 亿人处于维生素 D 不足或缺乏状态。我国也有多项报道表明[2-3],我国人群维生素 D 不足现象较为普遍。随着人们对维生素 D 缺乏的重视程度越来越高,学者们发现维生素 D 缺乏与许多疾病关联。下面重点讨论维生素 D 缺乏与各种疾病间的关系。

1 对骨骼肌肉系统的影响

维生素 D 缺乏症表现在骨骼肌肉系统疾病,包括营养性佝偻病、软骨病、骨质疏松等。

1.1 营养性佝偻病

人们对维生素 D 的认识初始于营养性佝偻病。营养性佝偻病是一种儿童性疾病。在过去的 20 年中,有超过 60 个国家报告了佝偻病的发生,且大部分发生于 30 个月以下的幼儿。Mahon 等证明,胎儿骨佝偻病表现的严重程度与母体血清 25-(OH)D 水平的下降直接相关[4]。大部分营养性佝偻病患者血清 25-(OH)D 低于 5 ng/ml,但是如果患儿缺钙、近期得到阳光暴晒或维生素 D 治疗,血清 25-(OH)D 可能减低不明显或正常。一项调查表明,在美国营养性佝偻病患儿中,只有 22% 的患儿血清 25-(OH)D 缺乏。

1.2 软骨病

软骨病是由于血清 25-(OH)D 缺乏、缺钙或缺磷,导致成年人的骨质矿化不足。多发生于妊娠、多产妇、体弱多病的老人。大部分情况下,软骨病患者的血清 25-(OH)D 水平降低。一项针对髂骨活检的横断面研究显示,过量骨质堆积(软骨病)只出现在血清 25-(OH)D 低于 25 ng/ml 的患者中[5]。

1.3 骨质疏松

骨质疏松是一种慢性、进行性发展的以骨量和骨微结构下降为特征,易发生骨折的疾病。随着年龄增加,骨量丢失增加,跌倒和骨折的几率也随之增加。

血清 25-(OH)D 缺乏与骨密度减低有关,是脆性骨折的危险因子。NHANES III 结果显示,髋骨骨密度减低与血清 25-(OH)D 水平直接相关,与钙摄入量无关[6]。妇女健康行动(WHI)也显示,血清 25-(OH)D 水平每下降 10 ng/ml,髋骨骨折危险即明显上升,如果血清 25-(OH)D 水平低于 20 ng/ml,髋部骨折危险可增高近一倍。有研究表明[7],只有血清 25-(OH)D 大于 30 ng/ml 时才能有效降低骨折风险。

一项对 1237 例受试者的荟萃分析表明,联合使用钙剂和维生素 D 与单纯补充钙剂或安慰剂相比,跌倒风险降低 22%[8]。同时有荟萃分析表明[9],只有当维生素 D 补充量大于 700 IU/D 或血清维生素 D 大于 25 ng/ml,才能减低跌倒的危险。

2 对死亡率的影响

在 NHANES Ⅲ 65 岁以上的老人中,血清 25-(OH)D 大于 40 ng/ml 的人群与血清 25-(OH)D 小于 10 ng/ml 的人群相比,死亡风险降低 45%[10]。但是这一结果并不能肯定维生素 D 水平与死亡率的关系,因为患有疾病或有潜在疾病的人群往往血清 25-(OH)D 较低。相比之下,在一项对 18 个绝经后妇女随机对照试验的荟萃分析表明,补充维生素 D 组(补充量 300 ~2000 IU/D)与安慰剂组对比,死亡风险降低了 7%。

3 对心血管病死亡率的影响

在上述研究中提示的死亡率的降低,其在很大程度上是由于心血管病死亡率降低导致的[10]。Mertens 等研究表明,低水平的维生素 D 与心血管疾病的风险增加有关[11]。在另一项观察性队列研究中,对患者跟踪随访八年进行血管造影检查及血清 25-(OH)D 测定,结果表明,较高的维生素 D 水平(28ng/ml)与较低的维生素 D 水平(8ng/ml)相比,心血管病死亡率明显下降。最近,有研究表明,维生素 D 可能加速血管病变。一项针对患有 2 型糖尿病的非洲裔美国人的研究表明,维生素 D 水平与主动脉和颈动脉斑块钙化正相关,但在冠状动脉中却没有此现象[12]。还有研究显示,维生素 D 缺乏是心血管疾病的独立危险因素[13]。

4 与代谢综合征的关系

代谢综合征(MS)是指多种代谢异常簇集发生在同一个体的临床状态。主要包括肥胖、糖耐量减低/糖尿病、脂代谢紊乱、高血压等。目前有越来越多的证据表明,血清维生素 D 水平与 MS 的患病风险负相关。

4.1 维生素 D 与肥胖

国内外多项研究均显示,肥胖与血清维生素 D 水平呈负相关。McGill 等对 250 例超重或肥胖的不同种族的成年人的研究发现,维生素 D 与体重、BMI、腰围呈负相关,血清 25-(OH)D 水平每降低 0.74 nmol/L,BMI 增加 1 kg/m^2,血清 25-(OH)D 水平每降低 0.29 nmol/L,腰围增加 1 cm。Cheng[14] 等

针对 1882 例非糖尿病患者体脂与血清 25-(OH)D 关系的研究发现,腹部皮下脂肪组织(SAT)含量和内脏脂肪组织(VAT)含量高者的人群的血清 25-(OH)D 缺乏的比例,较 SAT 和 VAT 含量低者高 3 倍,维生素 D 的水平与腹部皮下脂肪的变化,特别是内脏脂肪的变化有关。一项针对 320 名 40 ~ 52 岁妇女的研究显示,维生素 D 缺乏是肥胖的潜在危险因素[15]。

4.2 维生素 D 与糖耐量异常/2 型糖尿病

胰岛素抵抗是 MS 的中心环节和核心。胰腺 β 细胞表面存在 VDR,维生素 D 会影响胰岛素的合成、分泌以及敏感性。在 NHANES III 的青少年中,血清 25-(OH)D 低于 15 ng/ml 的人群与血清 25-(OH)D 高于 26 ng/ml 的人群相比,血糖水平更高(OR,2.5;95% CI,1.0 ~ 6.4)[16]。NHANES 对 126 例健康人进行葡萄糖钳夹试验发现[17],维生素 D 水平与胰岛素敏感性正相关,补充维生素 D 可降低 2 型糖尿病的发病风险。然而,泰国的一项对 2641 人的横断面调查显示[18],老年人糖尿病的发病风险与低维生素 D 水平相关,青壮年糖尿病的发病风险与高维生素 D 水平相关,但这一结果尚需进一步证实。

4.3 维生素 D 与高血压

大多数研究认为维生素 D 水平与高血压负相关,且不受甲状旁腺素、血钙的影响[19]。在 NHANES III 的一项针对成年人的观察性研究表明,血清 25-(OH)D 水平低于 15 ng/ml 的人群与血清 25-(OH)D 水平高于 26 ng/ml 的人群相比,高血压患病率高出 2 倍[20]。国内外有许多研究证实,血清 25-(OH)D 能抑制肾素的表达,从而通过调节肾素血管紧张素系统影响血压。我国有小样本研究证实[21],高血压患者的血清 1,25-$(OH)_2$ D 水平明显低于健康人群,高血压可能通过影响肾功能间接导致 1,25-$(OH)_2$D 水平下降。

4.4 维生素 D 与血脂紊乱

目前虽有多项研究结果显示,血清维生素 D 水平与血脂水平有关,但与血脂各成分的相关程度尚无统一结论。有研究显示,血清维生素 D 水平与总胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇水平呈负相关,而与甘油三酯、高密度脂蛋白-胆固醇水平不相关。而另一项研究显示,血清维生素 D 水平与甘油三酯、高密度脂蛋白-胆固醇水平呈明显负相关。一项针对居住在英国的南亚人的研究发现,在校正了诸多影响因子后,血清维生素 D 水平与空腹 apoA-I 正相关,而与总胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇水平不相关。

5 与恶性肿瘤的关系

维生素 D 可促进细胞分化、抑制细胞增殖。缺乏维生素 D,可能导致某些恶性肿瘤的发生。

在一项关于结肠癌的病例对照研究的荟萃分析中表明[22],血清 25-(OH)D 每升高 20 ng/ml,结肠癌的发生率则减少至少 40% (OR,0.57;95% CI,0.43 ~ 0.76)。还有研究表明[23],饮食中钙的摄入也与结肠癌风险的降低有关。与之相反,WHI 则表明,在 8 年随访期内,补充维生素 D 和钙对结肠癌的患病风险没有显著影响。但是,由于结肠癌的潜伏期较长,这一结果可能受到随访时间不足的影响。

乳腺癌的发生也有可能与维生素 D 不足有关。一项对 7 个观察性研究的荟萃分析表明[24],与血清 25-(OH)D 不足的妇女相比,血清 25-(OH)D 充足的妇女乳腺癌患病风险明显降低(OR,0.55;95% CI,0.38 ~ 0.80)。我国也有研究表明[25],血清 25-(OH)D 缺乏可能与乳腺癌发病有关。与结肠癌相似,饮食中钙的摄入也与乳腺癌风险的降低有关[26]。然而,WHI 依然发现,补充维生素 D 和钙对乳腺癌的患病风险没有显著影响。当校正了体重指数和体力活动后,血清 25-(OH)D 水平则与乳腺癌患病风险无相关性。近期,一项针对 1800 例早期乳腺癌患者的研究表明[27],血清 25-(OH)D 与肿瘤大小相关,但与淋巴结转移、肿瘤分级无关,血清 25-(OH)D 高于 30 ng/ml,则肿瘤更小,预后更好,治疗敏感性更高。而且,治疗后的乳腺癌幸存者中,维生素 D 缺乏现象也较为普遍[28]。

一项包含了 11 项观察性研究的荟萃分析显示[29],血清 25-(OH)D 的水平与前列腺癌无关。另一项跨国队列研究显示[30],较高的血清 25-(OH)D 的水平并不能降低胃癌、食管癌、胰腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌、肾癌和非霍奇金淋巴瘤的发病风险。但是,已有的研究显示维生素 D 对多种恶性肿瘤有抑制作用。

6 与感染的关系

维生素 D 可诱导固有免疫细胞表达抗菌肽。抗菌肽具有抗细菌和抗病毒活性,维生素 D 不足可导致机体防御反应降低,可能是感染易发的原因之一。

一项涉及 7 个观察性研究的荟萃分析表明,血

清维生素 D 低水平可明显增加活动性肺结核的风险(OR, 0.68; 95% CI, 0.43 ~ 0.93)。还有研究显示[31],结核病患者中约有 97% 的患者血清 25-(OH)D 低于 30 ng/ml。然而,应用维生素 D 治疗肺结核的效果,目前还存在争议,有待于进一步证实[32]。

NHANES III 研究显示[33],无论在任何季节,血清 25-(OH)D 低于 10 ng/ml 的人群与维生素 D 充足的人群相比,呼吸道感染的发病率明显升高,冬季血清 25-(OH)D 水平最低时发病率最高。有研究显示[34],COPD 患者中维生素 D 缺乏患者比例增高,且与病情严重程度呈正比。但也有临床报道显示[35,36],补充维生素 D 治疗后,尽管血清 25-(OH)D 水平明显升高,呼吸道感染的发病率及严重程度未见明显改善。

此外,一项涉及法国 5 个观察性研究的荟萃分析显示[37],在 2994 例艾滋病患者中,血清 25-(OH)D 低于 30 ng/ml 的占 86.7%,其中接受抗逆转录病毒治疗的患者更低。一项针对 113 例艾滋病儿童的对照试验表明,艾滋病感染组的血清 25-(OH)D 水平明显低于对照组[38]。

7 与过敏性疾病及哮喘的关系

关于维生素 D 与过敏性疾病,尤其是哮喘的关系,目前尚有争议。调节性 T 细胞、B 细胞、树突状细胞、呼吸道上皮细胞等均参与人体免疫,与过敏性疾病,尤其是哮喘,密切相关。而这些细胞内均有 1α-羟化酶的表达,也有维生素 D 受体的表达。

在哮喘疾病过程中,气道平滑肌发挥了重要作用,参与气道重塑和气道高反应性两个重要过程。而维生素 D 受体在气道平滑肌上高表达。有研究证实,维生素 D 能减少气道平滑肌分裂增生,并显著减少其分泌趋化因子的量,从而减轻气道重塑和气道高反应性。

一项针对儿童的横断面调查显示[39],维生素 D 缺乏不仅与血清 IgE、嗜酸性粒细胞升高有关,还可导致住院次数增加和抗生素使用率升高。还有研究发现,当使用糖皮质激素治疗哮喘患儿时,患儿体内维生素 D 水平越高,所需糖皮质激素剂量越小[40],低维生素 D 水平与糖皮质激素用量增加及反应性降低有关[41]。

另有研究报道,婴儿期补充维生素 D 的孩子,长大后更易患过敏性疾病。NHAVES III 调查也发现,血清 25(OH)D 高的成人患过敏性鼻炎的可能性更大。

尽管不同的研究结果之间存在矛盾,但仍然证明了血清维生素 D 水平对过敏性疾病,尤其是哮喘,有一定影响。

8 与神经、精神疾病的关系

随着世界人口老龄化的加剧,老年痴呆也受到越来越多的关注。新近有研究表明[42],认知功能障碍,尤其是阿尔兹海默病和血管性痴呆,可能与维生素 D 受体和血清维生素 D 水平有密切关系。动物实验表明,维生素 D 可减少神经元凋亡数目,调节神经营养因子水平,维持神经元密度,从而发挥神经保护作用。此外,维生素 D 还具有血管保护作用[43]。美国威斯康星大学附属医院 60 岁以上老人的一项调查显示,血浆中 25(OH)D_3 的含量与简易精神状态量表评分正相关。

流行病学调查显示,随着纬度增加,多发性硬化的发病率也随之上升。一项病例对照研究显示,维生素 D 充足的人群中,多发性硬化的发病率较低。但这一结果只局限于白人,在非洲裔美国人中并无此现象。此外[44],目前尚无研究表明维生素 D 在多发性硬化的治疗中有积极作用。

血清维生素 D 水平对精神疾病也有一定影响。芬兰一项研究显示,在 1 周岁以内补充维生素 D 的儿童患精神分裂的风险明显降低。但是这一结果与坚持补充维生素 D 无明显关联,而且仅在男性中表现出相关性。有研究显示,维生素 D 低水平与多发性硬化患者的抑郁状态有关[45]。一项随机对照试验显示,针对抑郁症患者补充 20000 ~ 40000 IU/w 维生素 D 或安慰剂共 1 年,补充维生素 D 组较安慰剂组症状明显改善。但是目前尚无维生素 D 与其他精神疾病有关的报道。

9 与自身免疫疾病的关系

维生素 D 受体几乎表达于所有免疫细胞,如活化的 CD4 +、CD8 + T 细胞、B 细胞、中性粒细胞及抗原呈递细胞,维生素 D 调节作用的失稳与自身免疫疾病的发病有密切关系。

系统性红斑狼疮(SLE)是一种累及全身多系统的自身免疫性疾病。我国有研究显示[46],SLE 患者血清维生素 D 水平明显低于正常对照组。Ben-Zvi 等研究显示[47], SLE 活动程度与血清维生素 D 缺乏呈正相关。动物实验也证明[48],对于 SLE,活性维生素 D 与大剂量激素的治疗效果相似,可减轻狼

疮鼠尿蛋白、关节肿胀及肾损害。

类风湿性关节炎(RA)的免疫紊乱多由 Th1 细胞激活开始,产生一系列炎症效应。维生素 D 缺乏可加重 Th1 引起的免疫反应。动物实验证明[49],VDR 缺陷的小鼠中,软骨及滑膜损害更严重。研究发现[50],维生素 D 缺乏在非高加索人种及抗环瓜氨酸肽抗体阳性的患者中更常见,而且疾病的活动度及损害评分与血清维生素 D 水平呈负相关。我国也有研究得出相似结论[51]。然而,也有研究认为[52]血清维生素 D 水平与 RA 活动程度、相关抗体无关。但大多数学者均认为,提高血清维生素 D 水平可降低 RA 罹患风险。

此外,还有报道表明[48,53-57],维生素 D 缺乏与炎症性肠病、系统性硬化病、未分化结缔组织病、白塞病、干燥综合征、家族型银屑病、强制性脊柱炎等自身免疫性疾病的发生、发展有关。

10 与慢性肾脏病的关系

慢性肾脏病(CKD)目前已成为全球公共卫生问题,2011 年,我国的透析患者已达到 26 万人。近年来,血清维生素 D 水平与 CKD 的关系也受到重视。一项前瞻性的队列横断面研究显示[58],对 1026 例未透析的 CKD 患者进行调查,血清维生素 D 水平的缺乏与 GFR 呈负相关。吕轶伦等对 358 例住院的 CKD 患者进行回顾性分析发现[59],维生素 D 缺乏的患病率为 39.66%,维生素 D 不足的患病率为 44.97%,并且患病率随 CKD 分级逐渐增加。Beena Bansal 等对 65 例血液透析患者调查发现[60],2/3 的患者有严重的维生素 D 缺乏。NHANES III 数据显示[61],在非洲裔美国人中,血清维生素 D 缺乏者,罹患肾功能不全的风险更大。而且,活性维生素 D 也可提高 CKD 患者的生存率,其机制可能通过抑制肾素表达,降低 RAS 系统活性而减轻足细胞损伤,调节肾脏血流动力学,减轻肾脏损伤[62]。

11 总结与展望

维生素 D 缺乏已成为全世界的公共健康问题。目前针对维生素 D 缺乏,尚缺乏多中心的大规模研究,维生素 D 缺乏造成某些疾病的的机制尚不明确,使用维生素 D 治疗骨骼外疾病的疗效及远期效果还有待于进一步证实。

【 参 考 文 献 】

[1] Rosen CJ. Vitamin D Insufficiency. N Engl J Med, 2011, 364(1):248-254.

[2] Zhu Hanmin, Cheng Qun, Gan Jiemin, et al. Vitamin D status in healthy man and woman in Shanghai. Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research, 2010, 3:157-163.

[3] Zhang Qiao, Peng Nianchun, Xu Shujing, et ai. Vitamin D status in healthy adults in Guiyang of China. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2011, 27:659-663.

[4] Mahon P, Harvey N, Crozier S, et al. Low maternal vitamin D status and fetal bone development: a cohort study. Bone Miner Res doi:2009, 10.1359/jbmr.090701.

[5] Priemel M, von Domarus C, Klatte TO, et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphomertic analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. J Bone Miner Res, 2010, 25:305-312.

[6] Bischoff-Ferrari HA, Kiel DP, Dawson-Hughes B, et al. Dietary calcium and serum 25-hydroxyvitamin D status in relation to BMD among U.S. Adults. J Bone Miner Res, 2009, 24:935-942.

[7] Adam JS, Hewison M. Update in vitamin D. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95:471-478.

[8] Wang Tan, Chen Decai. Vitamin D and Osteoporosis. Chinese Journal of Practical Internal Medicine. 2011, 31:514-516.

[9] Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomized controlled trials. BMJ, 2009, 339: b3692.

[10] Ginde AA, Scragg R, Schwargo CA Jr. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. adults. J Am Geriatr Soc, 2009, 57:1595-1603.

[11] Mertens PR, Muller R. Vitamin D and candiovascular risk. Int Urol Nephrol, 2010, 42:165-171.

[12] Freedman BI, Wagenknecht LE, Hairston KG, et al. Vitamin D, adipos-ity, and calcified atherosclerotic plaque in African-Americans. J Clin Endocrinol MeTab, 2010, 95(3): 1076-1083.

[13] Kienreich K, Tomaschitz A, Verheyen N, et al. Vitamin D and cardiovascular disease. Nutrients. 2013 Jul 31; 5(8): 3005-3021.

[14] CHENG S, MASSARO JM, FOX CS, et al. Adiposity, eardiometabolic risk, and vitamin D status: the Framingham Heart Study. Diabetes, 2010, 59(1): 242-248.

[15] Grineva EN, Karonova T, Micheeva E, et al. Vitamin D deficiency is a risk factor for obesity and diabetes type 2 in women at late reproductive age. Aging (Albany NY). 2013, Jul, 5(7): 575-581.

[16] Reis JP, von Muhlen D, Miller ER III, Michos ED, Appel LJ. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent popula-tion. Pediatrics, 2009, 124(3): e371-e379.

[17] Zhao G, Ford ES, Li C. Associations of serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with surrogate markers of insulin resistance among U. S. adults without

physician-diagnosed diabetes: NHANES, 2003-2006. Diabetes Care, 2010, 33(2): 344-347.

[18] Chailurkit LO, Aekplakorn W, Ongphiphadhanakul B. The association between vitamin D status and type 2 diabetes in a Thai population, a cross-sectional study. Clin Endocrinol, 2012, doi: 10.1111/j.1365-2265.

[19] Kim MK, Il Kang M, Won Oh K, et al. The association of serum vitamin D level witn presence of metabolic syndrome and hypertension in middle-aged Korean subjects. Diabetes Care, 2010, 33(2): 344-347.

[20] Reis JP, von Muhlen D, Miller ER III, et al. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent popula-tion. Pediatrics, 2009, 124(3): e371-e379.

[21]. Liu Chong, Wei Tiemin, Zeng Chunlai. A Study on Serum 1,25 (OH)2-vitamin D Level in Patients with Primary Hypertension. Prevention and Treatment of Cardio-Cerebral-Vascular Disease, 2011, 11(3): 182-186.

[22] Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H. Meta-analysis: longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk. Aliment Pharmacol Ther, 2009, 30(2): 113-125.

[23] Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, et al. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. BMJ. 2010; 340: b5500.

[24] Chen P, Hu P, Xie D, Qin Y, Wang F, Wang H. Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. Breast Cancer Res Treat, 2010, 121(2): 469-477.

[25] Zhuang ZG, Yu JM, Jiang PQ. 25-hydroxyvitamin D and its clinical significance in Breast cancer patients. The Journal of Practical Medicine, 2010, 26(2): 244-246.

[26] Rssi M, MclLaughlin JK, Lagiou P, et al. Vitamin D intake and breast cancer risk: acase—control study in Italy. Ann Oncol, 2009, 20(2): 374-378.

[27] Hatse S, Lambrechts D, Verstuyf A, et al. Vitamin D status at breast cancer diagnosis: correlation with tumor characteristics, disease outcome and genetic determinants of vitamin D insufficiency. Carcingenesis, 2012, 69(3): 243-248.

[28] Trukova KP, Grutsch J, Lammersfeld C, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency among breast cancer survivors. Nutr Clin Pract, 2012, 27(1): 122-128.

[29] Gandini S, Boniol M, Haukka J, et al. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and pros-tate cancer and colorectal adenoma [published online ahead of print July 21, 2010. Int J Cancer. doi: 10.1002/ijc.25439.

[30] Helzlsouer KJ; VDPP Steering Committee. Overview of the cohort consortium vitamin D pooling project of rarer cancers. Am J Epidemiol, 2010, 172(1): 4-9.

[31] Desai NS, Tukvadze N, Frediani JK, et al. Effects of sunlight and diet on vitamin D status of pulminary tuberculosis paitents in Tbilisi, Georgia. Nutrition, 2012, 28(4): 362-366.

[32] Wejse C, Gomes VF, Rabna P, et al. Vitamin D as supplementary treatment for tuberculosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 179(9): 843-850.

[33] Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Intern Med, 2009, 169(4): 384-390.

[34] Janssens W, Bouillon R, Claes B, et al. VitaminD deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. Thorax, 2010, 65: 215-220.

[35] Li-Ng M, Aloia JF, Pollack S, et al. A randomized controlled trial of vitamin D3 supplementation for the prevention of symptomatic upper respiratory tract infections. Epidemiol Infect, 2009, 137: 1396-1404.

[36] Remmelts HH, Spoorenberg SM, Oosterheert JJ, et al. The role of vitamin D supplementation in the risk of developing pneumonia: three independent case-control studies. Thorax. 2013 Jul 26. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203623.

[37] Allavena C, Delpierre C, Cuzin L, et al. High frequency of vitamin D deficiency in HIV-infected paitients: effects of HIV-related factors and antiretroviral drugs. J Antimicrob Chemother, 2012, doi: 10.1093/jac/dks176.

[38] Meyzer C, Frange P, Chappuy H, et al. Vitamin D Deficiency and Insufficiency in HIV Infected Children and Young Adults. Pediatr Infect Dis J. 2013 Jul 31.

[39] Brehm JM, Celedon JC, Soto-Quiros ME, et al. Serum vitamin D levelsand markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 179(9): 765-771.

[40] Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, et al. Decreased serum Vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. J Allergy Clin Immunol, 2010, 125: 995-1000.

[41] Frieri M. The role of Vitamin D in asthmatic children. Curr Allergy Asthma Rep, 2011, 11: 1-3.

[42] Constans T, Mondon K, Annweiler C, et al. Vitamin D and cognition in the elderly. Psychol Neuropsychiatr Vieil, 2010, 8: 255-262.

[43] Grant WB. Vitamin D might reduce some vascular risk factors and, consequently, risk of dementia. Neth J Med, 2011, 69: 51.

[44] Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. Lancet Neurol, 2010, 9(6): 599-612..

[45] Ashtari F, Ajalli M, Shaygannejad V, et al. The relation between Vitamin D status with fatigue and depressive symptoms of multiple sclerosis. J Res Med Sci. 2013 Mar; 18(3): 193-197.

[46] Shi H, Ren TL, Huang HY, et al. Changes and significance of vitamin D levels in SLE patient. Shandong Medical Journal, 2011, 51(2): 104-105.

[47] Ben-Zv I, Aranow C, Mackay M, et al. The impact of vitamin D on dendritic cell function in patients with systemic lupus erthematosus. PLoS One, 2010, 5(2): e9193.

[48] Zold E, Barta Z, Bodolay E. Vitamin D deficiency and

connectivetissue disease. Vitam Horm, 2011, 86: 261-286.
[49] Zwerina K, Baum W, Axmann R, et al. VitaminD receptor regulates TNF-mediated arthritis. Ann Rheum Dis, 2011, 70: 1122-1129.
[50] Kerr GS, Sabalii I, Richards JS, et al. Prevalence ofvitamin D insufficiency/deficiency in rheumatoid arthritis and associations with disease severity and activity. Rheumatology, 2011, 38: 53-59.
[51] Wang Maofeng, Chen Debao, Lou Yonggang, et al. Association study between 25(OH) vitamin D and early rheumatoid arthritis. Laboratory Medicine and Clinic. 2010, 7(11): 1076-1077.
[52] Marques CD, Dantas AT, Fragoso TS, et al. The importance of vitamin D levels in autoimmune diseases. Rev Bras Reumato1. 2010, 50: 67-80.
[53] Kelly P, Suibhne TN, O'Morain C, et al. Vitamin D status and cytokine levels in patients with Crohn's disease. Int J Vitam Nutr Res. 2011, 81(4): 205-210.
[54] Caramasehi P, Dalla GA, Ruzzenente O, et al. Very low levels of vitamin D in systemic sclerosis patients. Clin Rheumatol, 2010, 29: 1419-1425.
[55] Cutolo M, Plebani M, Shoenfeld Y, et al. Vitamin D endocrine system and the immune response in rheumatic diseases. Vitam Horm。2011, 86: 327-351.
[56] Hamzaoui K, Ben Dhifallah I, Karray E, et al. Vitamin D modulates peripheral immunity in patients with Behqet's disease. Clin Exp Rheumatol, 2010, 28: S50-57.
[57] Zhou Li, Xin Xiafei. Research of active vitamin D and ankylosing spondylitis. Modern Practical Medicine. 2011, 23(9): 970-979.
[58] McCullough K, Sharma P, Ali T, et al. Measuring the population burden of chronic kidney disease: a systematic literaure review of the estimated prevalence of impaired kidney function. Nephrol Dial Transplant2011, Sep29. [Epub zhead of print].
[59] Lv Yilun, Lin Ying, Shi Hao, et al. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease patients. Chinese Journal of Nephrology. 2009, 25(9): 668-672.
[60] Beena Bansal, Shyam Bansal, Ambrish Mithal, et al. Vitamin D deficiency in hemodialysis patients. Indian J Endocrinol MeTab. 2012 16(2): 270-273.
[61] Melamed ML, Astor B, Michos ED, Hostetter TH, Powe NR, Muntner P. 25-hydroxyvitamin D levels, race, and the progression of kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2009; 20(12): 2631-2639..
[62] Rodriguez-Iturbe B, Garcia Garcia G. The role of tubulointerstitial inflammation on the progression of chronic renal failure. Naphron Clin Pract, 2010, 116: c81-8.

(收稿日期: 2013-06-17)

(上接第 330 页)

[12] Guler-Yuksel M, Klarenbeek NB, Goekoop-Ruiterman YP, et al. Accelerated hand bone mineral density loss is associated with progressive joint damage in hands and feet in recent-onset rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther, 2010, 12(3): R96.
[13] Yatsugi N, Tsukazaki T, Osaki M, et al. Apoptosis of articular chondrocytes in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: correlation of apoptosis with degree of cartilage destruction and expression of apoptosis-related proteins of p53 and c-myc. J Orthop Sci, 2000, 5(2): 150-6.
[14] Wang X, Kua HY, Hu Y, et al. p53 functions as a negative regulator of osteoblastogenesis, osteoblast-dependent osteoclastogenesis, and bone remodeling. J Cell Biol, 2006, 172(1): 115-25.
[15] Leong WF, Zhou T, Lim GL, et al. Protein palmitoylation regulates osteoblast differentiation through BMP-induced osterix expression. PLoS One, 2009, 4(1): e4135.
[16] Fujita K, Janz S. Attenuation of WNT signaling by DKK-1 and-2 regulates BMP2-induced osteoblast differentiation and expression of OPG, RANKL and M-CSF. Mol Cancer, 2007, 6: 71.
[17] Soderstrom K, Stein E, Colmenero P, et al. Natural killer cells trigger osteoclastogenesis and bone destruction in arthritis. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(29): 13028-33.
[18] Textor S, Fiegler N, Arnold A, et al. Human NK cells are alerted to induction of p53 in cancer cells by upregulation of the NKG2D ligands ULBP1 and ULBP2. Cancer Res, 2011, 71(18): 5998-6009.
[19] Haupt Y, Maya R, Kazaz A, et al. Mdm2 promotes the rapid degradation of p53. Nature, 1997, 387(6630): 296-9.

(收稿日期: 2013-03-29)

万方数据 WANFANG DATA 文献链接

维生素D缺乏相关性疾病研究进展

作者： 江巍， 高凤荣， JIANG Wei， GAO Fengrong
作者单位： 内蒙古医科大学 内蒙古自治区人民医院,呼和浩特,010010
刊名： 中国骨质疏松杂志

ISTIC

英文刊名： Chinese Journal of Osteoporosis

年，卷(期)： 2014(3)

本文链接：http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201403025.aspx