

生命、骨骼、维生素 D₃

张萌萌*

中国骨质疏松杂志社,北京 100102

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 11-1496-05

摘要: 维生素 D₃ 是自然存在的脂溶性维生素,属类固醇激素。在人类多种组织细胞中均有维生素 D 受体(VDR)的表达。维生素 D₃ 对人体具有重要生理作用,参与免疫应答、细胞生长、分化、凋亡等生理和病理学过程。它的作用主要是对骨骼,是骨代谢重要的调节激素。对皮肤组织、骨骼肌、免疫系统、神经组织、心血管、生殖器官等也具有重要作用。深入研究维生素 D₃ 与人类疾病发生的机制,研究维生素 D₃ 缺乏导致的骨质疏松及其与维生素 D₃ 代谢相关疾病的预防、治疗具有重要的、深远的意义。本文综述了维生素 D₃ 的生理作用、流行病学研究、维生素 D₃ 与骨质疏松的关系及临床研究前景。

关键词: 骨质疏松;骨内作用;骨外作用;维生素 D₃

Life, bones, vitamin D₃

ZHANG Mengmeng*

Chinese Journal of Osteoporosis, Beijing 100102, China

Corresponding author: ZHANG Mengmeng, Email: zhmm 5866@163.com

Abstract: Vitamin D₃ was a naturally fat-soluble vitamin, belong to steroid hormone. Vitamin D receptor (VDR) was expressed in a variety of human organizations and cells. Vitamin D₃ played an important physiological role in the human body and participated in physiological and pathological processes such as immune response, cell growth, differentiation and apoptosis. Its role was mainly on the bone, was an important regulatory bone metabolism hormone. had an important role on the skin tissue, skeletal muscle, immune system, nerve tissue, cardiovascular, reproductive organs, and so on. It had an important and far-reaching significance in-depth study of vitamin D₃ and the mechanism of human disease, and the study of osteoporosis caused by vitamin D₃ deficiency, and the prevention, treatment of vitamin D₃ metabolism-related diseases. This article reviewed the physiological effects of vitamin D₃, epidemiological studies, the relationship between vitamin D₃ and osteoporosis and clinical research prospects.

Key words: Osteoporosis; Bone function; Extramedullary effects; Vitamin D₃

维生素 D₃ 是自然存在的脂溶性维生素,属类固醇激素。在人类 30 余种细胞及组织器官如小肠、骨骼、牙齿、肾脏、甲状旁腺、胰腺、B 细胞、T 细胞、卵巢组织、乳腺上皮细胞、附睾上皮细胞、某些神经组织、早幼粒细胞及多种癌细胞中都发现了维生素 D₃ 受体(VDR)的表达^[1,2]。

维生素 D₃ 是所有生物活性物质中一种非常独特的成分,具有多重作用,它是维生素,但本质上是激素,还可能是细胞因子。参与免疫应答、细胞生长、分化、凋亡等生理和病理学过程^[1-3]。

维生素 D₃ 对矿物质合成代谢与维持骨骼稳定作用的研究起源于 1824 年,其研究历程见表 1。

1 维生素 D₃ 的生理作用

1.1 维生素 D₃ 的合成与代谢

维生素 D (vitamin D, 骨化醇) 为环戊烷多氢菲类化合物,属类固醇衍生物,包括维生素 D₂ (麦角骨化醇, ergocalciferol), 维生素 D₃ (胆骨化醇 cholecalciferol) 两种结构形式的甾体衍生分子。

在阳光或紫外线照射下,存在于大多数高等动物表皮组织的 7-脱氢胆固醇经光化学反应转化成维生素 D₃^[4]。维生素 D₃ 在肝内 25-羟化酶作用下形成 25-羟维生素 D₃ (25(OH)D₃), 25(OH)D₃ 半衰期约为 15 天,是维生素 D₃ 的主要循环形式, 25(OH)D₃ 在肾近端小管 1α 羟化酶(CYP27B1)催化下成为活性更高的 1,25-二羟维生素 D₃ (1,25-

*通讯作者: 张萌萌, Email: zhmm 5866@163.com

表1 维生素D₃的研究历程
Table 1 Vitamin D₃ research process

维生素D ₃ 的研究历程	
1	1824年,发现鱼干油在治疗佝偻病中有重要作用。
2	1919年,英国的梅兰比(Edward Mellanby)爵士明确佝偻病是由于缺乏一种脂溶性物质,证实鳕鱼肝油是一种非常有效的抗佝偻病物质。
3	1921年,约翰霍普金斯大学麦克科伦姆(McCollum)将鱼干油中治疗佝偻病的营养组份命名为“维生素D”。
4	1930年德国哥廷根大学阿道夫·温道斯(Windaus)确定维生素D的化学结构。
5	1932年德国的温道斯和英国的艾斯丘(Askew)确定了维生素D ₂ 的化学结构为麦角骨化醇。
6	1936年温道斯确定维生素D ₃ 的化学结构为胆骨化醇。
7	19世纪70年代,威斯康星大学德卢卡(H. F. Deluca)、加州大学的诺曼(A. W. Norman)、剑桥大学的柯迪塞克(Kodicek)等发现维生素D的活性产物1,25(OH) ₂ D ₃ 。
8	19世纪80年代,维生素D受体核内定位的确立,并发现了维生素D受体基因的多态性及其与骨密度的关系。

(OH)₂D₃), 1,25-(OH)₂D₃通过维生素D₃受体(VDR)介导发挥其调节钙、磷代谢的经典作用。

1.2 维生素D₃骨内作用

骨重建伴随人一生,从生命的起始,骨重建就开始了。骨重建是由破骨细胞吸收旧骨、成骨细胞生成等量新骨取代的骨转换过程。当骨吸收增加、骨形成减少时,骨重建脱耦联,发生骨质疏松。而骨形成过程中,维生素D₃发挥重要调节作用,是骨代谢重要的调节激素。

1,25-(OH)₂D₃能够促进小肠黏膜细胞合成钙结合蛋白,增加小肠黏膜对钙的吸收,增加磷吸收。在肾脏,1,25-(OH)₂D₃能够增加近端肾小管对钙、磷的重吸收,升高血钙水平,增加骨密度。在骨组织中,1,25-(OH)₂D₃直接作用于骨的矿物质代谢,促进骨基质形成及类骨质矿化。

生理剂量下,1,25-(OH)₂D₃通过活化和抑制相关转录因子,促进成骨细胞的增殖、刺激成骨细胞活性、促进骨基质形成。大剂量时,是破骨细胞(OC)成熟的主要激活因子,诱导OC分化因子RANKL的表达,使OC前体细胞成为成熟OC,促进OC的分化,促进骨吸收。

此外,维生素D₃可作为骨基质蛋白基因转录调节因子,调节I型胶原和骨钙素等的合成。

1.3 维生素D₃骨外作用

维生素D₃的骨外作用部位主要包括:皮肤组织、骨骼肌、免疫系统、神经组织、心血管、生殖器官等。

维生素D₃可改善骨骼肌细胞钙代谢,提高平衡能力,减少跌倒,Bischoff-Ferrari^[5]研究显示,每日口服800 U维生素D₃,可显著降低老年人跌倒风险。

1,25-(OH)₂D₃可调节单核/巨噬细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞等免疫细胞的增殖、分化及细胞因子的分泌,发挥免疫调节作用,有利于机体维持自身

的“自我耐受”,可作为免疫调节剂用于类风湿关节炎(RA)、系统性红斑狼疮(SLE)、多发性硬化症(MS)等自身免疫性疾病^[6,7],既可达到防治效果,又避免了免疫抑制剂造成的副作用。

1,25-(OH)₂D₃可促进皮肤角质细胞分化,抑制角质细胞增生。同时防止紫外线照射引起人永生表皮细胞(HaCaT细胞)的应激损伤^[8]。1,25-(OH)₂D₃还可通过缩短细胞周期,调节抗凋亡基因及凋亡前基因的表达,抑制皮肤肿瘤的发生^[9]。

神经细胞也有特异性VDR表达,1,25-(OH)₂D₃可以影响多种神经介质与神经营养因子的合成,调节中枢神经系统发育^[10]。维生素D₃缺乏引起神经障碍出现抑郁症、多发性硬化、纤维性肌痛、精神障碍或Parkinson病等。研究发现给予1,25-(OH)₂D₃干预后可以提高海马区域突触生长速度,从而对抑郁症有一定治疗作用^[11]。

维生素D₃对心血管系统具有重要保护作用。维生素D₃可抑制肾素合成与分泌,抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS系统),降低血压,从而起到防治高血压的作用^[12]。1,25(OH)₂D₃同时可调节血容量,减少斑块破裂,改善血管和心肌重塑等,并降低对胰岛素的耐药性,减少胰岛素的耐药性导致的心脏病。

维生素D受体高度表达于多种人类肿瘤细胞,大量体内外研究证明它具有抑制肿瘤细胞生长,促进肿瘤细胞分化,诱导肿瘤细胞凋亡等作用。维生素D₃缺乏与患癌症风险的增加相关^[13],同时维生素D₃能减缓癌症的进展。

活性维生素D₃具有抑制肾小球系膜细胞增殖^[14]、减轻肾小球损伤,减少肾小球硬化,减少细胞外基质沉积,减轻肾间质纤维化,减少蛋白尿和延缓肾功能减退等生物学效应。维生素D₃缺乏时,可导

致慢性肾病、蛋白尿。

研究发现维生素 D₃ 与糖尿病相关。1,25(OH)₂D₃ 可与胰岛细胞表面的 VDR 结合,促进胰岛素分泌、增加胰岛素敏感性、改善胰岛素抵抗^[15]。Pittas 等^[16] 研究发现,维生素 D₃ 的摄入量与 2 型糖尿病发病的危险性呈明显负相关。孕早期 25(OH)D₃ 水平降低增加了妊娠期糖尿病的发病的风险,维生素 D₃ 缺乏是妊娠期糖尿病发病的重要危险因素;同时维生素 D₃ 缺乏时,子代出现胰岛素自身抗体,增加先兆子痫风险。

2 维生素 D₃ 流行病学

2.1 国内外不同地区维生素 D₃ 水平

国内外多项流行病学研究结果显示,维生素 D₃ 不足的发生率高达 30%~80%,老年人、较贫困地区的发病率可能更高,全球近 10 亿人维生素 D₃ 缺乏或不足,且逐年上升。40%~100% 欧美老人存在维生素 D₃ 缺乏;50% 绝经后骨质疏松妇女药物治疗时存在维生素 D₃ 不足[25(OH)D₃ 水平小于 30 ng/ml(75 nmol/L)]。维生素 D₃ 缺乏已成为世界范围的公共健康问题。

一项 18 个国家 2589 名绝经后骨质疏松患者维生素 D₃ 临床研究显示^[17],所有国家地区普遍存在维生素 D₃ 不足或缺乏。发病率:拉丁美洲:53.4%、欧洲:57.7%、中东:81.8%、亚洲:71.4%、澳大利亚:60.3%。

张萌萌等^[18] 对吉林省(43°N 地区)20~80 岁健康人群 25(OH)D₃ 水平进行调查,并与国内、外不同地理纬度国家、地区对比研究,结果显示:上海(31.7°N 地区)20~49 岁健康男性 25(OH)D₃ 水平高于北京市(39.9°N 地区)同年龄段健康男性;广州市(23.1°N 地区)、贵阳市(26.5°N 地区)20~59 岁健康人群 25(OH)D₃ 水平高于上海、北京同年龄段人群。吉林省健康男性、女性血清 25(OH)D₃ 水平低于上海、北京、广州、贵阳、岳阳市健康人群,低于白俄罗斯(53°N 地区)、波兰(50.3°N 地区)、乌克兰(47.3°N 地区)、匈牙利(47.5°N 地区)、西班牙(18.1°N 地区)健康人群。

维生素 D₃ 缺乏或不足在中国妊娠妇女中十分普遍,对孕妇的维生素 D₃ 流行病学调查显示:>90.5% 研究组内孕妇维生素 D₃ 水平低于 30 ng/ml,其中,维生素 D₃ 不足(20~29 ng/ml)占 21.9%,维生素 D₃ 缺乏(<20 ng/ml)占 68.6%,维生素 D₃ 充足仅占 9.5%。应考虑对妊娠妇女实施基础的筛查

及预防性措施。

2.2 维生素 D₃ 的影响因素

环境因素(香烟、空气微粒、吸入性氧化剂等)、日照、地理纬度、年龄因素、皮肤因素、种族、人工紫外线(UVR)等都影响维生素 D₃ 的合成。

日光紫外线是影响维生素 D₃ 合成的一个重要环境因素,多项研究表明,冬季阳光照射时间短,且通过大气层的紫外线 B 减少,尤其高纬度地区日照时数少,人们又缺少户外活动,都影响维生素 D₃ 合成^[19]。Johnell^[20] 认为居住地区纬度影响维生素 D₃ 合成,并与人群骨折发生有关。每离开赤道 10°,髌部骨折风险增加 0.6%。

研究表明,随年龄增大,皮肤中 7-脱氢胆固醇水平下降,维生素 D₃ 合成减少。女性 25(OH)D₃ 水平低于男性,这与女性长期使用防晒霜和防晒用品,户外活动较少,尤其是上班族早出晚归,中年妇女则以操持家务时间居多等因素有关。有研究报道^[21],穆斯林国家的女性与传统服饰以及肤色有关,一般女性需要遮盖身体以及头面部,而且皮肤黑色素是天然的防晒霜,这些均可以阻挡阳光照射至皮肤,致使维生素 D₃ 合成减少。

此外,饮食结构、季节因素、海拔高度等都能影响维生素 D₃ 的合成。

2.3 维生素 D₃ 参考范围

根据 Holick^[22] 在新英格兰杂志发表的维生素 D₃ 水平判定标准,维生素 D₃ 水平范围见表 2。

表 2 维生素 D₃ 水平(ng/ml)

Table 1 Concentration of vitamin D₃ (ng/ml)

定义	血清
维生素 D ₃ 缺乏	<20
轻度缺乏	10~20
中度缺乏	5~10
严重缺乏	<5
维生素 D ₃ 不足	20~29
维生素 D ₃ 充足	30~100
维生素 D ₃ 中毒	>100

2.4 维生素 D₃ 水平监测

1,25-(OH)₂D₃ 含量的测定方法难度较大,血浆半衰期约为 4h,水平仅为 25-(OH)D₃ 的 1/1000,并受血 PTH、钙和磷的精细调节。而 25-(OH)D₃ 在血中水平高、半衰期较长(2~3 周)、生物活性稳定^[23],同时是合成 1,25-(OH)₂D₃ 的前体,推荐采用血清 25-(OH)D₃ 监测血清维生素 D₃ 水平。

多种方法用于检测血清 25-(OH)D₃ 水平:酶免疫分析法(ELISA)、高效液相色谱法(HPLC)、液相

色谱-质谱法(LC-MS)、竞争性蛋白结合分析法(CPBA)、放射免疫法(RIA)、化学发光(CLIA)、电化学发光(ECLIA)。

不同的检测方法,结果有一定的差异。受可控生物学变异与不可控生物学变异影响。

3 维生素 D₃ 与骨质疏松

3.1 骨质疏松演变过程中的维生素 D₃

骨质疏松的病理学基础是骨吸收、骨形成脱偶联,造成骨量低下。维生素 D₃ 是骨代谢调节的重要激素,可调节成骨细胞中多靶基因表达,促进成骨细胞增殖分化。成骨细胞表面表达维生素 D 受体(VDR)。维生素 D₃ 可促进成骨细胞增殖、提高成骨细胞活性;调节钙、磷代谢;加快骨矿化,促进骨基质形成。维生素 D₃ 缺乏,成骨细胞增殖分化低下,骨形成减少。

维生素 D₃ 缺乏或不足,可导致继发性甲旁亢,间歇性小剂量 PTH 促进骨形成,持续大剂量 PTH 会促进骨吸收,加快骨转换。维生素 D₃ 缺乏是骨质疏松的危险因素,也是骨质疏松性骨折的危险因素。

3.2 维生素 D₃ 治疗骨质疏松的临床应用

(1)基础措施:维生素 D₃ 是防治骨质疏松必不可少的基础药物。人体需要的维生素 D₃ 主要接受日照后由皮肤合成,极少量来自食物。对缺乏日照及维生素 D₃ 吸收不充分者常有维生素 D₃ 不足甚至缺乏,需补充足够的维生素 D₃,用于骨质疏松的预防与治疗。

基础措施适用于一般人群预防和治疗骨质疏松症的基本措施;需要长期坚持,应贯穿于骨质疏松防治的全过程;骨质疏松症药物治疗和康复治疗期间同样适用。

(2)维生素 D₃ 的联合用药:贯穿整个治疗过程。维生素 D₃ 可与骨吸收抑制剂联合使用,与骨形成促进剂联合使用,与钙剂同时使用。

(3)补充维生素 D₃ 的临床意义:缓解临床症状、增加骨密度、增加肌肉力量降低跌倒发生率、降低骨质疏松性骨折发生率、促进骨折愈合。

(4)补充钙和维生素 D₃ 制剂的注意事项:作为防治骨质疏松的基本健康补充剂,钙和维生素 D₃ 一般应长期服用。推荐剂量长期应用总体是安全的,必要时可检测血及尿钙水平以做调整。维生素 D₃ 和钙应当和其他抗骨质疏松药物长期联合应用。对有钙代谢异常、肾结石等患者应谨慎使用,在检测血及尿钙水平后酌情决定。使用普通维生素 D₃ 时,可

通过测定血中 25(OH)D₃ 了解维生素 D₃ 的营养状态以调节剂量。使用活性维生素 D₃ 及其类似物时,不能通过测定血中 25(OH)D₃ 水平评估维生素 D₃ 的营养状态。

4 维生素 D₃ 的未来

维生素 D₃ 参与细胞生长、分化、凋亡的分子机制,维生素 D₃ 受体介导成骨细胞基因表达,与人类多种疾病的发生机制相关。维生素 D₃ 缺乏与心血管病、肿瘤、糖尿病、慢性肾病、自身免疫性疾病密切相关。研究发现,血液中 25(OH)D₃ 达到 43 ng/ml 时可有效减少心脏病死亡率;25(OH)D₃ 低于 20 ng/ml 时,十几种癌症发病率可能上升,并且与癌症复发和转移有关^[24];25(OH)D₃ 缺乏与糖尿病密切相关^[25],对糖尿病发生及血糖的控制发挥着重要作用^[26];慢性肾病监测血中 25(OH)D₃ 水平可作为诊断依据^[27];吉林省骨质疏松诊疗中心一项研究显示维生素 D₃ 与骨密度呈正相关关系^[18];维生素 D₃ 可改善肌肉强度和平衡能力,减少跌倒发生。瑞士苏黎世大学一项荟萃分析显示,维生素 D₃ 显著降低者跌倒风险达 22%^[5]。

中国骨质疏松患病人群 9700 万,中国 60 岁以上老龄人口 2.14 亿人,骨量减少人群约为 2.1 亿人,我国约 70%~80% 的中老年骨折是因骨质疏松引起的。维生素 D₃ 缺乏是骨质疏松的危险因素,也是骨质疏松性骨折的危险因素,研究发现^[28],当血清中 25(OH)D₃ 水平超过 30 ng/ml 时,骨折风险降低,且与维生素 D₃ 摄入量呈明显正相关。

维生素 D₃ 多种活性作用与人类健康密切相关,维生素 D₃ 缺乏已成为国内乃至全球的公共健康问题,严重影响人们的生活质量,深入研究维生素 D₃ 与人类疾病发生的机制,研究维生素 D₃ 缺乏导致的骨质疏松及其与维生素 D₃ 代谢相关疾病的预防、治疗具有重要的、深远的意义。

【参 考 文 献】

- [1] Sreeram VR, Andreas H, Antoni O J, et al. A Ch IP-seq defined genome-widemap of vitamin D receptor. *Genome Res*, 2010, 24: published on line August.
- [2] Tian J, Liu Y, Williams LA, et al. Potential role of active vitamin D in retarding the progression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22(2): 321-328.
- [3] 陈兆聪. 维生素 D 再认识. *医药导报*, 2011, 30(5): 555-560.
Chen Zhaocong. Recognition of vitamin D. *Medicine*, 2011, 30

- (5): 555-560.
- [4] Holick MF. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. *Curr Drug Targets*, 2011, 12 (1): 4-18.
- [5] Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA*, 2004, 291 (16): 1999-2006.
- [6] 姜彬. 1,25-二羟维生素D3的免疫学作用及其临床应用. *现代免疫学*, 2010, 30(1): 85-88.
Jiang Bin. Immunological effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 and its clinical application. *Modern Immunology*, 2010, 30 (1): 85-88.
- [7] 孔菲菲, 厉小梅. 1,25-二羟维生素D3的免疫调节作用新进展. *细胞与分子免疫学杂志*, 2013, 29(5): 553-555.
Kong Feifei, Li XiaoMei. Progress in Immunoregulation of 1,25-Dihydroxyvitamin D3. *Journal of Cellular and Molecular Immunology*, 2013, 29(5): 553-555.
- [8] Diker-Cohen T, Koren R, Liberman UA, et al. Vitamin D protects keratinocytes from apoptosis induced by osmotic shock, oxidative stress, and tumor necrosis factor. *Ann N Y Acad Sci*, 2003, 1010: 350-353.
- [9] Vanoirbeek E, Krishnan A, Eelen G, et al. The anti-cancer and anti-inflammatory actions of 1,25(OH)D. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2011, 25(4): 593-604.
- [10] Gezen-Ak D, Dursun E, Yilmazer S. Vitamin D inquiry in hippocampal neurons: consequences of vitamin D-VDR pathway disruption on calcium channel and the vitamin D requirement. *Neurological Sciences*, 2013, 34(8): 1453-1458.
- [11] Dursun E, Gezen-Ak D, Yilmazer S. A novel perspective for Alzheimer's disease: vitamin D receptor suppression by amyloid- β and preventing the amyloid- β induced alterations by vitamin D in cortical neurons. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2011, 23 (2): 207-219.
- [12] 秦晓伟, 韩璐, 徐新娟. 维生素D3对自发性高血压大鼠肾素-血管紧张素-醛固酮系统的影响. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2013, 27(3): 228-230.
Qin Xiaowei, Han Lu, Xu Xinjuan. Influence of vitamin D3 on rennin-angiotensin-aldosterone system in the spontaneous hypertensive rats. *Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy*, 2013, 27(3): 228-230.
- [13] Antony R, Sheng X, Ehsanipour EA, et al. Vitamin D protects acute lymphoblastic leukemia cells from dexamethasone. *Leuk Res*, 2012, 36(5): 591-593.
- [14] Zehnder D, Bland R, Chana RS, et al. Synthesis of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 by human endothelial cells is regulated by inflammatory cytokines: a novel autocrine determinant of vascular cell adhesion. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(3): 621-629.
- [15] Pittas AG, Lau J, Hu FB, et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92: 2017-2029.
- [16] Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*, 2006, 29: 650-656.
- [17] Heaney RP. Vitamin D: how much do we need, and how much is too much?. *Osteoporos Int*. 2000, 11(7): 553-5.
- [18] 张萌萌, 毛未贤, 马倩倩, 等. 吉林省北纬43°地区20-80岁健康人群25(OH)D3水平及其与Ca、P的相关性. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21(5): 579-585.
Zhang Mengmeng, Mao Weixian, Ma Qianqian, et al. Investigate the serum levels of 25(OH)D3 of 20-80 years of age health population in the Jilin Province located at 43° north latitude regions and the correlation with calcium and phosphorus. *Chin J Osteoporos*, 2015, 21(5): 579-585.
- [19] 张浩, 黄琪仁, 沈筱同. 维生素D缺乏与补充研究现状. *上海医药*, 2011, 32(10): 474-479.
Zhang Hao, Huang Qi-ren, Shen Xiao-tong. Current research status of vitamin D deficiency and supplementation. *Shanghai Pharmaceutical*, 2011, 32(10): 474-479.
- [20] Johnell O, Borgstrom F, Jonsson B, et al. Latitude, socioeconomic prosperity, mobile phones and hip fracture risk. *Osteoporos Int*, 2007, 18(3): 333-337.
- [21] Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, et al. Increased skinpigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet*, 1982, 1(8263): 74-76.
- [22] Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 2007, 357 (3): 266-281.
- [23] Chen Qun. Cognition of the association between vitamin D deficiency status and osteoporosis k. *Journal of Diagnostics Concepts & Practice*, 2012, 11, (1): 5-10.
- [24] 杨焯, 徐婷, 李连海, 等. 维生素K及其类似物的临床意义. *中国保健营养*, 2012, 12: 4890-4891.
Yang Xuan, Xu Ting, Li Lianhai, et al. Clinical significance of vitamin K and its analogues. *China Healthcare & Nutrition*, 2012, 12: 4890-4891.
- [25] 程亮, 俞伟男, 胡文, 等. 新诊断2型糖尿病患者血清25-羟维生素D3的临床意义. *医学研究杂志*, 2013, 42(8): 117-119.
Cheng Liang, Yu Weinan, Hu Wen, et al. Clinical significance of serum 25-hydroxy Vitamin D3 in Newly Diagnosed type 2 diabetes Mellitus. *J Med Res*, 2013, 42(8): 117-119.
- [26] Kayaniyl S, Retnakaran R, Harris SB, et al. Prospective associations of vitamin D with beta-cell function and glycemia: the PRO spective Metabolism and ISlet cell Evaluation (PROMISE) cohort study. *Diabetes*, 2011, 60(11): 2947-2953.
- [27] Andress DL. Vitamin D in chronic kidney disease: a systemic role forselective vitaminD receptor activation. *Kidney Int*, 2006, 69: 33-43.
- [28] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency and insufficiency Revisited. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2012, 97(4): 1153-1158.

(收稿日期: 2016-10-06)