

# 慢性阻塞性肺疾病与维生素D的研究进展

伏娜<sup>1</sup>, 崔金霞<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院呼吸内科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年4月27日; 录用日期: 2022年5月21日; 发布日期: 2022年5月31日

## 摘要

利用VOSviewer对WOS数据库中慢性阻塞性肺疾病和维生素D发表的期刊及关键词进行了数据可视化, 了解其研究现状。对关键词进行搜索发现近20余年的研究热点明显增加, 维生素D对肺部疾病, 尤其是COPD之间的关系日渐清晰。对于COPD的病人补充维生素D有重要意义, 但是深入多方面的了解维生素D与慢阻肺的关系、维生素D对慢阻肺的干预作用及干预方式的选择尚需更多, 更细致的临床研究。

## 关键词

可视化分析, 慢性阻塞性肺疾病, 维生素D, 肺功能, 雾化

# Research Progress of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Vitamin D

Na Fu<sup>1</sup>, Jinxia Cui<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Respiratory, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 27<sup>th</sup>, 2022; accepted: May 21<sup>st</sup>, 2022; published: May 31<sup>st</sup>, 2022

## Abstract

Vosviewer was used to visualize the data of journals and keywords published by chronic obstructive pulmonary disease and vitamin D in WOS database to understand its research status. Searching for keywords, it is found that the research hotspots in recent 20 years have increased significantly, and the relationship between vitamin D and lung diseases, especially COPD, is becoming clearer and clearer. It is of great significance to supplement vitamin D for COPD patients, but more and more detailed clinical research is needed to deeply understand the relationship between vitamin D and COPD, the intervention effect of vitamin D on COPD and the choice of intervention methods.

\*通讯作者。

## Keywords

Visual Analysis, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Vitamin D, Pulmonary Function, Atomization

Copyright © 2022 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

在慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)患者中, 维生素 D 与炎症信号呈负相关, 故炎症可能是低维生素 D 水平患者 COPD 进展的重要中介[1]。并且近些年, 维生素 D 的非血钙效应引发越来越多的关注, 因此维生素 D 与 COPD 之间的相关性和进展也不断得到进一步的认识。

## 2. 文献数据可视化

### 2.1. 来源期刊统计

对 webofscience 数据库检索 2000 至 2022 年选择主题检索途径, 设置检索词为“COPD” and “Vitamin D”、“COPD” and “Vit D”、“chronic obstructive pulmonary disease” and “Vitamin D”、“chronic obstructive pulmonary disease” and “Vit D”, 文献类型为研究论文(article)或综述(review)的期刊文献共计 414 篇进行分析。满足刊文量至少达到 5 篇的期刊杂志数为 15 篇, 其中发文量最多的为《European respiratory disease》, 达到 42 篇, 而引用次数最多的杂志为《Chest》, 引用次数高达 1172 次, 表 1 列出了发文量最多的前 10 位期刊及其引用次数。表 2 列出了至少发文量在 5 篇以上级引用频次最高的前 10 位作者, 其中, 发文量最多的是 Janssens, W, 为 25 篇, 引用频次高达 1985 次, 详见表 2。

**Table 1.** The number of publications is the top 10 journals with the most citations

**表 1.** 发文量即引用次数最多的前 10 位期刊

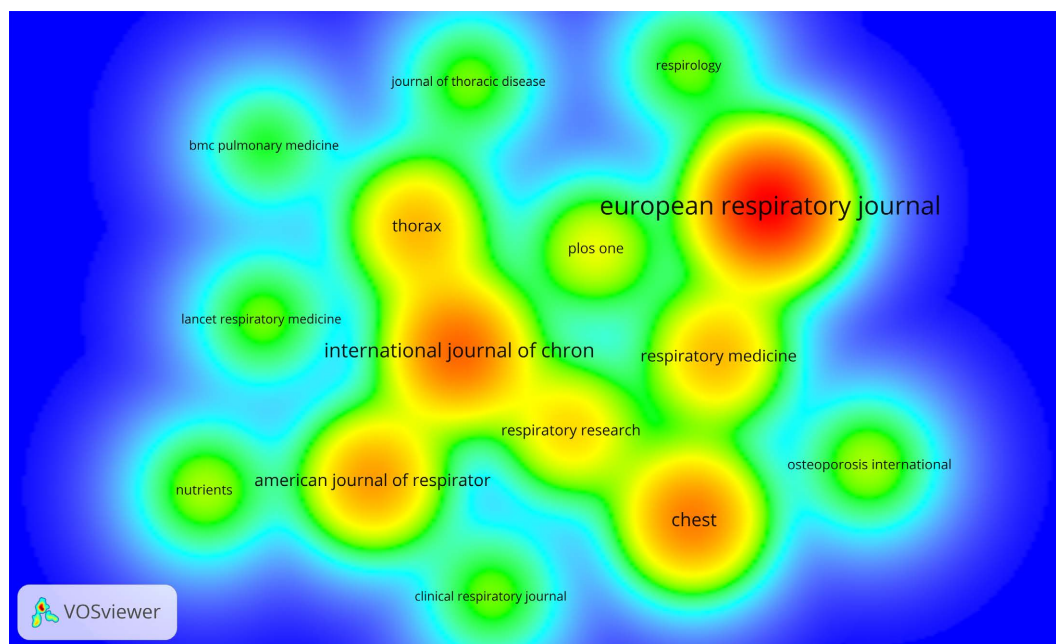
序号	期刊名称	发文量	引用次数
01	International journal of chronic obstructive pulmonary disease	25	498
02	Thorax	15	795
03	Chest	22	1172
04	Respiratory medicine	15	503
05	Plos one	9	245
06	Respiratory research	12	437
07	American Journal of Respiratory and Critical care medicine	18	447
08	Nutrients	7	196
09	European respiratory disease	42	309
10	Osteoporosis international	7	125

**Table 2.** Top 10 most cited authors  
**表 2.** 引用次数最多的前 10 位作者

序号	作者名字	引用次数	发文数量
01	Janssens, W	1985	25
02	Mathieu, C	878	11
03	Decramer, M Lehouck, A	1619	9
04	Lehouck, A	887	5
05	Gayan-ramirez, G	209	12
06	Maes, K	186	11
07	Mathyssen, C	121	8
08	Martineau, A R	250	7
09	Wouters, E F M	988	9
10	Ruteen, Erica P.A	171	6

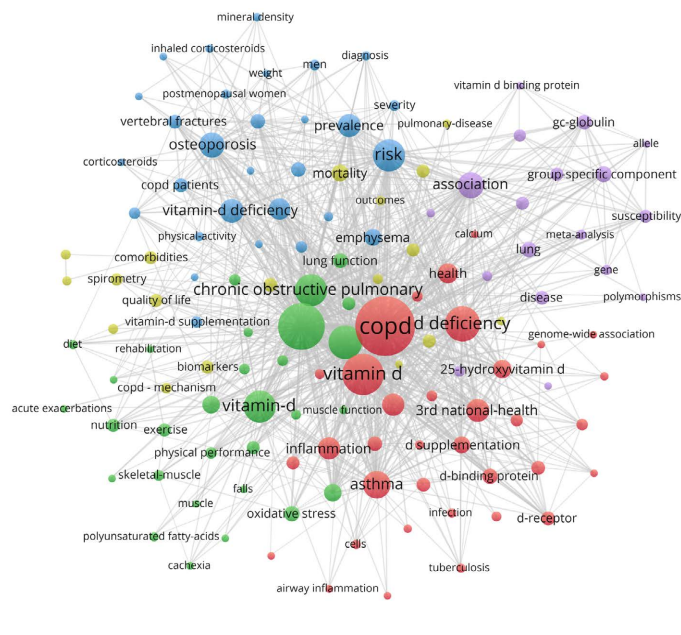
## 2.2. 关键词共现分析

利用 VOSviewer1.6.17 对 1637 个关键词进行共现分析, 设置关键词共现阈值为 5, 共纳入符合条件的关键词 156 个, 构建关键词共现网络, 见图 1, 其中包含了 156 个节点, 共形成 5 个聚类簇, 如图 2 所示, 1#频次最高的关键词为阻塞性肺疾病、维生素 D 及其补充; 2#主要围绕 COPD 患者维生素 D 缺乏所致的骨质疏松、骨密度及椎骨骨折等关键词展开; 3#高频关键词主要是维生素 D 受体、感染等; 4#主要是维生素 D 缺乏对 COPD 病人的影响; 5#高频关键词为基因、多态性、易感性等。



注: 黄色代表期刊之间联系越紧密, 聚类形状越大代表该聚类期刊发文数量越多。

**Figure 1.** COPD and vitamin D network density with high citation frequency  
**图 1.** COPD 和维生素 D 期刊引用频次的网络密度图

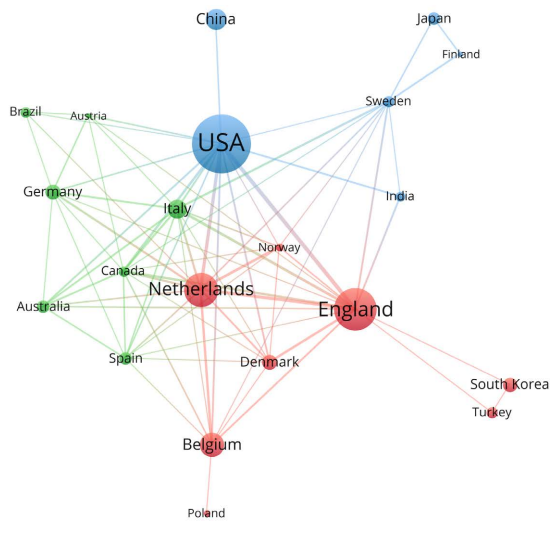


注：节点代表关键词，节点越大表明频次越高，节点连线代表共现频次，连线越粗说明关系约密切；颜色代表聚类，颜色相同的节点属同一聚类。

**Figure 2.** COPD and vitamin D research literature keyword co-occurrence network  
**图 2.** COPD 和维生素 D 研究文献关键词共现网络

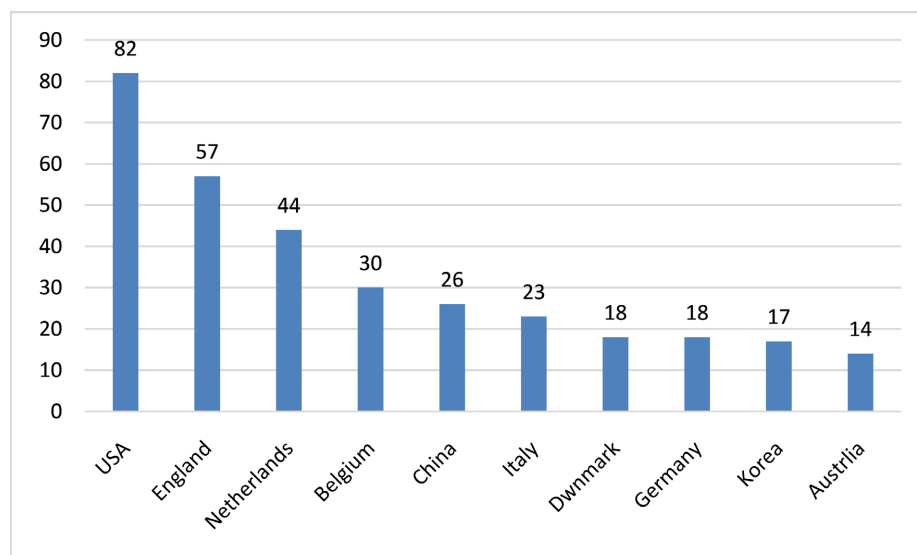
### 2.3. 国家分析

对发文的国家进行可视化分析见图 3，发现当前该领域研究最多的国家为美国及欧洲的荷兰和英国，且从图中可以看出欧美之间的连线较多，表明彼此间合作较为紧密，发文量排在前 3 的国家为：美国、英国和荷兰，详见图 4，从图表中可以得知我国当前在该领域的研究较为薄弱，且与国家间的合作也相对较少。



注：节点代表国家，节点越大代表国家的发文量越多，节点连线代表国家之间的合作，连线越多代表合作越密切。

**Figure 3.** National cooperation network of COPD and vitamin D  
**图 3.** COPD 和维生素 D 国家合作网络图



注：横轴代表发文国家，纵轴代表发文数量。

Figure 4. Top 10 countries in the number of documents issued of COPD and vitamin D

图 4. COPD 和维生素 D 发文量排在前十的国家

### 3. 慢性阻塞性肺疾病和维生素 D

慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)是目前最常见呼吸系统的慢性气道疾病,同时也是我国在实施“健康中国”行动计划中需要重点防治的疾病。根据 2022 最新 GOLD 黄金指南[2]将慢性阻塞性肺疾病定义为:一种常见的、可预防以及可治疗的疾病。维生素 D 是我们人体健康所需的最佳的营养分子,是一种脂溶性维生素,人体最常见的维生素 D 来源是皮肤,紫外线将 7-脱羟基胆固醇转化为维生素 D3 [3]。维生素 D 的活性形式 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 可诱导单核细胞、中性粒细胞、呼吸道上皮细胞等抗微生物肽的基因表达及活化,从而提高机体对致病菌的杀伤能力,在防治感染方面具有重要作用[4] [5]。其非血钙作用主要表现在抗菌和免疫调节作用、调节肺组织重建、影响外周肌功能等方面。

Hansdottir 等人表明[6],人类呼吸道上皮细胞能够产生活性维生素 D,并表明维生素 D 在宿主防御中具有潜在作用,因为 1, 25(OH)<sub>2</sub>D 能够诱导抗菌肽的表达,从而促进病原体的杀灭,以调节炎症和免疫反应,同时 1,25-二羟基-维生素 D (1,25(OH)<sub>2</sub>D)有助于粘膜屏障的完整性,并且呼吸道黏膜是局部 1,25(OH)<sub>2</sub>D 合成、降解和信号传导的重要部位,这一过程可能会受到炎症介质的影响。Martineau 等人[7]强调了维生素 D 缺乏在呼吸道感染中的重要性。有研究[8]表明,维生素 D<sub>3</sub> 可以减弱病毒诱导支气管平滑肌细胞(BSMCs)和 Toll 样受体 3 (TLR3)激动剂诱导的炎症和纤维化反应,并支持了在慢性呼吸系统疾病(如哮喘和 COPD)的病毒感染患者中补充维生素 D<sub>3</sub> 临床相关性。

#### 3.1. 二者的相关性

慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者的血清维生素 D 水平与临床参数之间存在显著相关性[9] [10] [11]。但两者之间的联系机制尚未完全阐明。人体缺乏维生素 D 可表现为维生素 D 补充量减少、缺乏阳光照射和维生素 D 吸收不良。COPD 的患者因胃纳差导致维生素 D 补充量减少,户外活动减少导致接受光照的时间不足,同时由于年龄导致皮肤老化致维生素 D 生成不足,并且长期吸入糖皮质激素时维生素 D 分解代谢增强,以上等诸多原因导致 COPD 的患者普遍存在维生素 D 缺乏。Martineau [12]也强调了维生素 D 缺



乏在呼吸道感染中的重要性。

### 3.2. 维生素 D 对肺功能的影响

维生素 D 缺乏的人会导致气道平滑肌和气道结构发生改变, 同时维生素 D 可以影响金属蛋白酶 9 (MMP-9) 的表达, 导致胶原沉积, 致使肺功能下降。宋颖芳等[13]研究发现, 维生素 D 可以影响气道平滑肌细胞的细胞周期, 可阻止其从 G1 期至 S 期的转换, 进而抑制气道平滑肌细胞的增殖, 导致气道出现结构性的改变。我国丁炎[14]等人认为维生素 D 缺乏导致的骨质疏松症会引起脊柱后凸或椎、肋骨骨折, 一方面可引起呼吸肌功能障碍和呼吸运动受限, 导致 FEV1、FVC 下降。因此, 维生素 D 可以通过对肺脏结构细胞的调节来影响气道结构的改变, 从而影响肺组织重塑, 导致患者肺功能的改变。

在动物研究中[15], 维生素 D 缺乏被证明会促进吸烟早期肺功能下降, 这表明维生素 D 在 COPD 的发展中的作用。然而 Amado 的研究[16]显示 25(OH)D 水平与 FEV1 和 6MWD 呈正相关。Jorde [17]观察到血清 25(OH)D 与目前的 FEV1 之间存在良好的相关性。在 Uluçoban 研究中[18]发现 COPD 合并维生素 D 缺乏的患者肺功能较差, 维生素 D 缺乏随 COPD 病情加重而加重。韩国的一项研究也表明[19]血清维生素 D 水平持续降低, 预示吸烟者 FEV1 和 FVC 下降更快, 然而 FEV1/FVC 下降率与血清维生素 D 水平无关。英国的一项横断面和前瞻性研究发现[20]慢阻肺患者肺功能异常的比正常的更容易缺乏维生素 D, 并且维生素 D 缺乏与死亡率的增加有关。

### 3.3. 维生素 D 对 COPD 恶化的影响

2016 年一项荟萃分析[21]显示, 与稳定的 COPD 患者相比, 恶化患者血清维生素 D 水平较低, 但没有发现维生素 D 缺乏与 COPD 恶化风险增加相关。2018 年 Jolliffe [22]的 Meta 分析显示, 在基线 25(OH)D 水平 < 10 ng/ml 的 COPD 患者中, 口服维生素 D 可降低 45% 的 COPD 的恶化频率。并得出在基线 25(OH)D 水平 < 25 nmol/L 的患者中, 补充维生素 D 显著降低中度和重度 COPD 恶化的发病率。2019 年 FerrariR 等人发现[23], COPD 患者血清维生素 D 水平与急性加重频率呈负相关。2020 年 Ghosh [24]在他的研究中发现维生素 D 缺乏与呼吸系统症状增加, 功能状态下降和急性加重的频率增加有关。而最近 Lokesh [25]指出在 COPD 患者中, 维生素 D 缺乏的 COPD 患者在前一年恶化的可能性是没有维生素 D 缺乏症的三倍。印度尼西亚一项研究表明[26]维生素 D 水平低与更频繁的加重和更高的 CAT 评分有关。

## 4. 维生素 D 在慢阻肺的治疗作用

随着维生素 D 与慢阻肺关系的明朗, 人们对进一步探索维生素 D 在 COPD 中的治疗产生了浓厚的兴趣, 2012 年 Lehouck 等人[27]对 182 人进行的对照试验发现给予 10 万 IU 的骨化三醇口服 1 年后对首次发作或其频率、生活质量、住院和死亡率没有任何影响。同年, Hornix 等人[28]在 Lehouck 的基础上对基线 25(OH)D 进行分析发现在吸气肌力量方面取得了积极的成果。2015 年 Zendedel 等人[29]的通过对 88 个人连续 6 个月, 每月摄入 10 万 IU 的维生素 D, 发现 FEV1、FVC 得到了明显改善, 但并没有指出基线 25(OH)D 水平。2017 年 Sluyter 等人[30]为了证明维生素 D 与肺功能呈正相关, 对 442 人进行了一项随机对照试验, 参与者在 1.1 年内接受维生素 D2 剂量 20 万 IU, 然后每月维持剂量 10 万 IU, 发现并没有肺功能的改善, 然而却发现在维生素 D 缺乏的吸烟者中, FEV1 得到可很大的改善, 因而它得出了补充维生素 D 对吸烟的 COPD 患者肺功能改善格外获益。因此从相关文献中可以得出不管是单次高剂量注射还是口服补充维生素 D 对健康相关的生活质量均具有有益影响[31] [32]

目前治疗 COPD 的常用药物为茶碱、 $\beta_2$  受体激动剂(LABA、SABA)、M 受体阻滞剂(LAMA、SAMA)以及吸入糖皮质激素(ICS), 有趣的是, 有研究[33]发现维生素 D 可能会提高上述药物的血药浓度并改善

患者肺功能。Yang 等人[34]发现维生素 D 治疗 COPD 患者可改善肺功能(FEV1 和 FEV1/FVC)、血清 25(OH)D、CD3<sup>+</sup>T 细胞、CD4<sup>+</sup>T 细胞、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值,降低 CD8<sup>+</sup>T 细胞、急性加重、CAT 评分。目前关于维生素 D 在 COPD 的治疗作用方面的研究行对甚少, 尚需大量的证据来支持疗效评估。

## 5. 补充维生素 D 的给药途径

在统计 2010 年至今的二十余篇 RCT 试验中发现给药途径主要是口服给药, 只有三篇提到并运用了肌肉注射维生素 D [35] [36]。虽然大多数的研究都没有口服或肌注给药的副作用, 但是从维生素 D 的作用中可以得知口服维生素 D 补充剂存在高钙血症的潜在危险因素。早在 2016 年在小鼠身上进行的动物试验[37]就表明局部/肺内使用维生素 D 时, 可以对肺泡细胞产生愈合作用, 这可以提供一个未来的主题来探索吸入给药可以是一种有效的给药方式, 具有较少的全身副作用, 并且起效快, 局部的血药浓度高。

最近的一项动物试验[38]研究了将维生素 D 局部输送到肺部是否在不诱导高钙血症的情况下改善了维生素 D 介导的急性炎症的抗炎作用, 分别用 1 个半胱氨酸、25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (0.2 磅/公斤), 然后用脂多糖(LPS)作为微喷雾进入肺。结果表明在正常的维生素 D 水平下, 局部 1-25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 雾化入肺可有效减少 LPS 对 BAL 中炎症细胞的诱导, 并可轻微降低 CXCL5 中 LPS 的增加。在严重缺乏维生素 D 的情况下, 虽然在这个剂量下局部再循环, 1-25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 雾化未能显著降低 BAL 细胞炎症, 但它防止了上皮屏障渗漏和肺损伤。还需要进一步的研究来确定局部 1-25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 雾化对肺部炎症的潜在长期有益作用。不过, 这种给药方式及效果尚需要进一步的人体试验来证明效果及其安全性。截至目前来看, 维生素 D 最为经典的给药方式仍就是口服, 在慢性阻塞性肺疾病中, 补充维生素 D 最常见的为口服骨化三醇, 该药物在慢性阻塞性肺疾病中的有效性、安全性及药理特性仍是今后该研究领域的重点。然而, 就维生素 D 本身而言, 挑战在于找到一种能够通过吸入有效输送亲脂性药物的载体, 从而提高维生素 D 的生物利用度和持续释放[39]。

## 6. 结束语

目前, 维生素 D 与慢性阻塞性肺疾病之间的逐渐明朗, 但是关于血清维生素 D 对 COPD 影响的具体基线水平尚需要官方权威的数据, 另外关于 COPD 患者维生素 D 的补充剂量、方案、频次及给药途径均需要大量的研究, 这也为未来 COPD 与维生素 D 的研究提供了新的研究方向。

## 参考文献

- [1] Fu, L., Fei, J., Tan, Z.X., *et al.* (2021) Low Vitamin D Status Is Associated with Inflammation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Journal of Immunology*, **206**, 515-523. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000964>
- [2] Singh, D., Agusti, A., Anzueto, A., Barnes, P.J., Bourbeau, J., Celli, B.R., Criner, G.J., Frith, P., Halpin, D.M.G., Han, M., López Varela, M.V., Martínez, F., de Oca, M.M., Papi, A., Pavord, I.D., Roche, N., Sin, D.D., Stockley, R., Vestbo, J., Wedzicha, J.A. and Vogelmeier, C. (2019) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: The GOLD Science Committee Report 2019. *European Respiratory Journal*, **53**, Article ID: 1900164. <https://doi.org/10.1183/13993003.00164-2019>
- [3] Bjelakovic, G., Gluud, L.L., Nikolova, D., *et al.* (2014) Vitamin D Supplementation for Prevention of Mortality in Adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 1, Article No. CD007470. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007470.pub3>
- [4] Cannell, J.J., Vieth, R., Umhau, J.C., *et al.* (2006) Epidemic Influenza and Vitamin D. *Epidemiology & Infection*, **134**, 1129-1140. <https://doi.org/10.1017/S0950268806007175>
- [5] 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>
- [6] Hansdottr, S., Monick, M.M., Hinde, S.L., *et al.* (2008) Respiratory Epithelial Cells Convert Inactive Vitamin D to Its

- Active Form: Potential Effects on Host Defense. *The Journal of Immunology*, **181**, 7090-7099. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.10.7090>
- [7] Martineau, A.R., Jolliffe, D.A., Greenberg, L., *et al.* (2019) Vitamin D Supplementation to Prevent Acute Respiratory Infections: Individual Participant Data Meta-Analysis. *Health Technology Assessment*, **23**, 1-44. <https://doi.org/10.3310/hta23020>
- [8] Plesa, M., Gaudet, M., Mogas, A., *et al.* (2021) Vitamin D3 Attenuates Viral-Induced Inflammation and Fibrotic Responses in Bronchial Smooth Muscle Cells. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 715848. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.715848>
- [9] Afzal, S., Lange, P., Bojesen, S.E., Freiberg, J.J. and Nordestgaard, B.G. (2014) Plasma 25-Hydroxy Vitamin D, Lung Function and Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Thorax*, **69**, 24-31. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203682>
- [10] Hejazi, M.E., Modarresi-Ghazani, F. and Entezari-Maleki, T. (2016) A Review of Vitamin D Effects on Common Respiratory Diseases: Asthma, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, and Tuberculosis. *Journal of Research in Pharmacy Practice*, **5**, 7-15. <https://doi.org/10.4103/2279-042X.176542>
- [11] Moberg, M., Ringbaek, T., Roberts, N.B. and Vestbo, J. (2014) Association between Vitamin D Status and COPD Phenotypes. *Lung*, **192**, 493-497. <https://doi.org/10.1007/s00408-014-9582-9>
- [12] 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>
- [13] 宋颖芳, 赖国祥, 戚好文. 1,25-二羟维生素 D3 抑制被动致敏人气道平滑肌细胞的增殖[J]. 中国病理生理杂志, 2011, 27(9): 1828-1931.
- [14] 丁炎, 崔湧, 李悦, 昌建鈞, 葛鑫, 聂宏光. 维生素 D 及其受体在吸烟患者中表达水平的研究[J]. 山西医药杂志, 2017, 46(6): 615-617.
- [15] Pincikova, T., Paquin-Proulx, D., Sandberg, J.K., Flodström-Tullberg, M. and Hjelte, L. (2017) Clinical Impact of Vitamin D Treatment in Cystic Fibrosis: A Pilot Randomized, Controlled Trial. *European Journal of Clinical Nutrition*, **71**, 203-205. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.259>
- [16] Amado, C.A., Muñoz, P., García-Unzueta, M., *et al.* (2021) High Parathyroid Hormone Predicts Exacerbations in COPD Patients with Hypovitaminosis D. *Respiratory Medicine*, **182**, Article ID: 106416. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106416>
- [17] Jorde, I., Stegemann-Koniszewski, S., Papra, K., *et al.* (2021) Association of Serum Vitamin D Levels with Disease Severity, Systemic Inflammation, Prior Lung Function Loss and Exacerbations in a Cohort of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Journal of Thoracic Disease*, **13**, 3597-3609. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-3221>
- [18] Uluçoban, H., Dirol, H. and Özdemir, T. (2021) The Effect of Vitamin D Deficiency in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Turkish Thoracic Journal*, **22**, 242-246. <https://doi.org/10.5152/TurkThoracJ.2021.19108>
- [19] Ahn, K.M., Kim, S.S., Lee, S.Y., Lee, S.H. and Park, H.W. (2021) Vitamin D Deficiency and Lung Function Decline in Healthy Individuals: A Large Longitudinal Observation Study. *Respiratory Medicine*, **182**, Article ID: 106395. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106395>
- [20] Wannamethee, S.G., Welsh, P., Papacosta, O., Lennon, L. and Whincup, P. (2021) Vitamin D Deficiency, Impaired Lung Function and Total and Respiratory Mortality in a Cohort of Older Men: Cross-Sectional and Prospective Findings from the British Regional Heart Study. *BMJ Open*, **11**, Article ID: e051560. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-051560>
- [21] Zhu, M., Wang, T., Wang, C. and Ji, Y. (2016) The Association between Vitamin D and COPD Risk, Severity, and Exacerbation: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **11**, 2597-2607. <https://doi.org/10.2147/COPD.S101382>
- [22] Jolliffe, D.A., Greenberg, L., Hooper, R.L., *et al.* (2019) Vitamin D to Prevent Exacerbations of COPD: Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data from Randomised Controlled Trials. *Thorax*, **74**, 337-345. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212092>
- [23] Ferrari, R., Caram, L.M.O., Tanni, S.E., *et al.* (2018) The Relationship between Vitamin D Status and Exacerbation in COPD Patients—A Literature Review. *Respiratory Medicine*, **139**, 34-38. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.04.012>
- [24] Ghosh, A.J., Moll, M., Hayden, L.P., *et al.* (2020) Vitamin D Deficiency Is Associated with Respiratory Symptoms and Airway Wall Thickening in Smokers with and without COPD: A Prospective Cohort Study. *BMC Pulmonary Medicine*, **20**, Article No. 123. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-1148-4>
- [25] Lokesh, K.S., Chaya, S.K., Jayaraj, B.S., *et al.* (2021) Vitamin D Deficiency Is Associated with Chronic Obstructive



- Pulmonary Disease and Exacerbation of COPD. *The Clinical Respiratory Journal*, **15**, 389-399. <https://doi.org/10.1111/crj.13310>
- [26] Soeroto, A.Y., Setiawan, D., Asriputri, N.N., Darmawan, G., Laurus, G. and Santoso, P. (2021) Association between Vitamin D Levels and FEV1, Number of Exacerbations, and CAT Score in Stable COPD Patients in Indonesia. *International Journal of General Medicine*, **14**, 7293-7297. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S333039>
- [27] Lehouck, A., Mathieu, C., Carremans, C., et al. (2012) High Doses of Vitamin D to Reduce Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*, **156**, 105-114. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-2-201201170-00004>
- [28] Hornikx, M., Van Remoortel, H., Lehouck, A., et al. (2012) Vitamin D Supplementation during Rehabilitation in COPD: A Secondary Analysis of a Randomized Trial. *Respiratory Research*, **13**, Article No. 84. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-13-84>
- [29] Zendedel, A., Gholami, M., Anbari, K., Ghanadi, K., Bachari, E.C. and Azargon, A. (2015) Effects of Vitamin D Intake on FEV1 and COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial Study. *Global Journal of Health Science*, **7**, 243-248. <https://doi.org/10.5539/gjhs.v7n4p243>
- [30] Sluyter, J.D., Camargo, C.A., Waayer, D., Lawes, C.M.M., Toop, L., Khaw, K.T. and Scragg, R. (2017) Effect of Monthly, High-Dose, Long-Term Vitamin D on Lung Function: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, **9**, Article No. 1353. <https://doi.org/10.3390/nu9121353>
- [31] Pourrashid, M.H., Dastan, F., Salamzadeh, J., Eslaminejad, A. and Edalatifard, M. (2018) Role of Vitamin D Replacement on Health-Related Quality of Life in Hospitalized Patients with "Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease". *The Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, **17**, 801-810.
- [32] Alavi Foumani, A., Mehrdad, M., Jafarinezhad, A., Nokani, K. and Jafari, A. (2019) Impact of vitamin D on Spirometry Findings and Quality of Life in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **14**, 1495-1501. <https://doi.org/10.2147/COPD.S207400>
- [33] Li, X., He, J., Yu, M. and Sun, J. (2020) The Efficacy of Vitamin D Therapy for Patients with COPD: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Annals of Palliative Medicine*, **9**, 286-297. <https://doi.org/10.21037/apm.2020.02.26>
- [34] Yang, H., Sun, D., Wu, F., et al. (2022) Effects of Vitamin D on Respiratory Function and Immune Status for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, **2022**, Article ID: 2910782. <https://doi.org/10.1155/2022/2910782>
- [35] Moosavi, S.A.J. and Shoushtari, M.H. (2015) The Effects of Vitamin D Supplementation on Pulmonary Function of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients, Before and after Clinical Trial. *Diseases*, **3**, 253-259. <https://doi.org/10.3390/diseases3040253>
- [36] Dastan, F., Salamzadeh, J., Pourrashid, M.H., Edalatifard, M. and Eslaminejad, A. (2019) Effects of High-Dose Vitamin D Replacement on the Serum Levels of Systemic Inflammatory Biomarkers in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *COPD*, **16**, 278-283. <https://doi.org/10.1080/15412555.2019.1666812>
- [37] Origuchi, M., Hirokawa, M., Abe, K., Kumagai, H. and Yamashita, C. (2016) Pulmonary Administration of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 to the Lungs Induces Alveolar Regeneration in a Mouse Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Controlled Release*, **233**, 191-197. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.05.006>
- [38] Serré, J., Mathysen, C., Ajime, T.T., et al. (2022) Local Nebulization of 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$  Attenuates LPS-Induced Acute Lung Inflammation. *Respiratory Research*, **23**, Article No. 76. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-01997-9>
- [39] Saleem, A., Sharif, S., Jarvis, S., Madouros, N., Koumadoraki, E. and Khan, S. (2021) A Comprehensive Review on Vitamin D as a Novel Therapeutic Agent in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Cureus*, **13**, Article ID: e13095. <https://doi.org/10.7759/cureus.13095>