

25-羟基维生素D与各系统疾病相关性的研究进展

张岩¹, 牛晓珊²

¹新疆医科大学研究生学院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆维吾尔自治区人民医院全科医疗科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年5月16日; 录用日期: 2023年6月13日; 发布日期: 2023年6月20日

摘要

维生素D [Vitamin D VD]是一种脂溶性维生素, 属于固醇类衍生物, 在人体生长代谢中起着重要作用。其中最重要的是1,25-二羟基维生素D₃ [1,25-(OH)₂VD₃], 被称为活性维生素D, 通过人体内的维生素D受体(VDR)介导发挥广泛生物学作用, 除了作用于甲状旁腺、骨组织发挥钙磷代谢的经典效应外, 其与呼吸、心血管、消化、神经精神、泌尿等系统疾病也有一定的相关性。在人体血液循环中VD的主要形式是25-羟基维生素D [25-(OH)VD], 临床上常以血25-(OH)VD的含量反映人体VD水平。为引起临床医师对维生素D的重视, 及时改善患者维生素D缺乏状态, 现针对25-(OH)VD与各系统疾病相关性的研究进展予以综述。

关键词

25-羟基维生素D, 各系统疾病, 研究进展

Research Progress on the Correlation between 25-Hydroxyvitamin D and Diseases of Various Systems

Yan Zhang¹, Xiaoshan Niu²

¹Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Department of General Practice, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi Xinjiang

Received: May 16th, 2023; accepted: Jun. 13th, 2023; published: Jun. 20th, 2023

Abstract

Vitamin D [VD] is a fat-soluble vitamin, belonging to the steroid derivatives, which plays an important role in human growth and metabolism. One of the most important is 1,25-dihydroxyvitamin D₃ [1,25-(OH)₂VD₃], known as active vitamin D, which plays a wide range of biological effects through the vitamin D receptor (VDR) in the human body. In addition to the classic effect of calcium and phosphorus metabolism in parathyroid gland and bone tissue, it is also involved in respiratory, cardiovascular, digestive, and neuropsychiatric processes. Diseases of the urinary system and other systems also have a certain correlation. The main form of VD in human blood circulation is 25-hydroxyvitamin D [25-(OH)VD]. In clinical practice, the concentration of 25-(OH)VD in blood is often used to reflect the level of VD in human body. In order to attract the attention of clinicians to vitamin D and improve the status of vitamin D deficiency in patients in time, this article reviews the research progress of the correlation between 25-(OH)VD and diseases of various systems.

Keywords

25-Hydroxyvitamin D, Diseases of Various Systems, Research Progress

Copyright © 2023 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. 前言

皮肤是人体合成维生素 D 的重要场所, 紫外线可以将皮肤中的胆固醇转换成维生素 D₃。人体所需的维生素 D 也可从食物中获取, 但通常不具生物活性, 必需在肝脏和肾脏经过两次羟化成转换成 1,25-(OH)₂VD, 主要由肝细胞内的 25-羟化酶和近曲小管上皮细胞线粒体中的 1 α -羟化酶发挥作用[1] [2]。1,25-(OH)₂VD 是维生素 D 的激素形式, 也是活性形式, 经血液循环运输到全身, 到达远端靶器官与 VDR 结合后发挥生理功能[3]。总结国内外研究发现, 25-(OH)VD 与呼吸、心血管、消化、内分泌、神经精神、泌尿等系统疾病均具有一定的相关性[4] [5], 因此以下将按系统展开说明 25-(OH)VD 与其之间的关系。

2. 25-羟基维生素 D 与呼吸系统

临床工作中发现患有呼吸系统疾病的患者多数存在 25-(OH)VD 缺乏。大量流行病学研究证实, 呼吸系统的健康维护离不开维生素 D。因为呼吸道上皮细胞也含有 1 α -羟化酶, 和肾小管一样可以将 25-(OH)VD₃ 羟化成 1,25-(OH)₂VD₃ [6]。国外一项对照实验发现通过补充 25-(OH)VD 可以降低急性呼吸道感染发生率[7], 但其有效性及具体治疗剂量疗程仍有待研究, 其机制可能是 25-(OH)VD 参与人体相关免疫过程, 抑制呼吸道感染的发生。

张景鸿等[8]研究发现 1,25-(OH)₂VD₃ 能减轻中性粒细胞性哮喘小鼠气道炎症和炎性细胞因子分泌, 抑制 NLRP3、caspase-1、GSDMD 蛋白表达。1,25-(OH)₂VD₃ 可能通过调节 NLRP3/caspase-1/GSDMD 信号轴改善中性粒细胞性哮喘。血清 25-(OH)VD 可以作为咳嗽变异性哮喘预后评估指标, 补充维生素 D 可降低哮喘恶化的发生率, 对空气受限和维生素 D 不足患者的肺功能也有积极影响[9] [10]。有研究发现了 25-(OH)VD₃ 水平与慢阻肺患者肺功能严重程度呈正相关, 而且维生素 D 水平降低是慢阻肺的危险因素[11]。部分地区调查发现肺结核患者有少数存在维生素 D 不足, 青海省的一项研究发现确诊肺结核的 208

例患者维生素 D 不足或缺乏率为 11.06% [12]。维生素 D 可能通过调节免疫功能, 降低 CD8 细胞水平、提高 CD4/CD8 比值来改善患者的免疫力[13]。

通过 25-(OH)VD 治疗呼吸系统疾病疗效还不能确认, 但许多研究发现通过补充维生素 D 辅助治疗可以减轻症状或促进恢复, 也有研究发现维生素 D 与一些疾病相关指标有关, 因此维生素 D 与呼吸系统疾病的相关性不可否认, 用于治疗呼吸疾病还需要大量研究进一步证实。

3. 25-羟基维生素 D 与心血管系统

流行病学研究发现维生素 D 缺乏可能是心血管疾病死亡的独立危险因素[14]。孙华磊等[15]发现心血管疾病的发生与维生素 D 缺乏有关, 两者呈“L”型剂量反应关系。维生素 D 在心血管系统中如何发挥生理作用以及影响因素尚不十分明确。

心力衰竭与维生素 D 降低有一定关系, 维生素 D 降低也可引起心力衰竭患者的射血分数降低[16] [17]。Angellotti E 等[18]发现补充维生素 D 不影响糖尿病患者的血脂谱、C 反应蛋白和心血管疾病风险, 但对未服用降脂药物的患者甘油三酯有改变。国外一项荟萃分析发现, 钙和维生素 D 联合补充不会降低收缩压, 但平均收缩压和/或舒张压有统计学意义的下降, 年轻人比其他年龄组降低幅度更大[19]。也有学者认为维生素 D 对心血管疾病无预防作用[20]。

同型半胱氨酸[Homocysteine Hcy]是一种含硫氨基酸, 在患心血管疾病后其代谢会出现障碍, 导致血液中 Hcy 水平升高, 高水平的 Hcy 会损伤血管内皮细胞破坏血管内皮完整性, 长期发展导致动脉粥样硬化或动脉斑块形成, 正常的血流动力发生改变出现致命性并发症。有研究发现 25-(OH)VD 水平与 Hcy 存在显著负相关性, 补充维生素 D 对心血管疾病的预防及延缓进展具有重要意义[21] [22]。

4. 25-羟基维生素 D 与消化系统

据相关文献报道, 有些恶性肿瘤的发生发展有维生素 D 参与, 已经发现乳腺癌、结肠癌、前列腺癌、胰腺癌患者均有维生素 D 缺乏[23]。Rinninella E 等[24]发现维生素 D 对结直肠肿瘤发生有预防作用, 机制可能包括直接抗肿瘤、免疫系统的影响、肠道微生物群调节。

1,25-(OH)₂VD₃ 在表达 CD44 的胃癌患者对 MKN45 和 KATOIII 细胞中具有显著的抑制作用。在胃癌细胞和胃癌组织中 CD44 基因越多 VDR 也就越多, 还可通过 VDR 诱导的 CD44 抑制 MKN45 和 KATOIII 细胞生长[25]。溃疡性结肠炎的病因与多种因素有关, 主要临床表现是结直肠的浅表性、非特异性炎症病变, 会出现粘液脓血便。关媛媛等[26]发现补充维生素 D 对溃疡性结肠炎患者有一定的效果, 且剂量不同和干预时间长短有不同的效果。维生素 D 缺乏与肠道生态失调和炎症有关, 补充维生素 D 显著增加肠道微生物多样性, 促进益生菌群 Akkermansia 和双歧杆菌的丰度[27]。Kolib 等[28]研究发现维生素 D 对肥胖和高脂饮食诱导的脂肪肝变性有保护作用, 通过 FATP4 和 TLR4 的下调以及炎症的减少发挥作用。

越来越多的证据表明维生素 D 在消化系统的病理生理学中起一定作用, 但迄今潜在机制仅得到部分阐明, 其对治疗的影响也未确定。因此, 我们仍需关注补充维生素 D 治疗相关疾病的最佳水平以及其他潜在作用。

5. 25-羟基维生素 D 与内分泌代谢系统

近年来, 有关于维生素 D 在调节免疫系统中的报道较多。维生素 D 缺乏与自身免疫性疾病的发病率增加相关, 包括 1 型糖尿病、自身免疫性甲状腺疾病(AITD)、Graves 病、桥本甲状腺炎等。许多研究发现 VDR 基因多态性与 AITD 有关[29]。

桥本甲状腺炎[Hashimoto's Thyroiditis, HT]又称慢性淋巴细胞性甲状腺炎, 是一种以自身甲状腺组织

为抗原的慢性自身免疫性疾病。国外一项研究发现补充维生素 D 可以降低 TgAb 和 TPOAb 滴度, 血清 T3 和 T4 激素水平未观察到显著变化。因此, 补充维生素 D 有可以改善活动期 HT [30]。在内分泌学领域, 有证据表明维生素 D 和维生素 D 相关基因在甲状腺癌的发病机制中具有潜在作用[31], 但有学者总结了 VDR 多态性研究的数据, 发现甲状腺癌风险与维生素 D 相关基因多态性之间的一些关联。但这些结果似乎尚无定论[32]。

亚临床甲状腺功能减退症[Subclinical Hypothyroidism, SCH]的特征是无明显症状和体征, 化验结果表现为促甲状腺激素(TSH)升高, 甲状腺激素正常。SCH 患者中维生素 D 缺乏的患病率很高。有实验对 SCH 合并维生素 D 缺乏的患者使用维生素 D 补充剂, 2 个月后发现 TSH 平均值显著下降。因此, 建议对所有 SCH 患者进行筛查并用维生素 D 补充剂进行治疗[33]。

根据以往的经验来看, 人们普遍认为维生素缺乏是 2 型糖尿病的重要危险因素, 大多数患者或者医生通过补充维生素 D 降低糖尿病的发病风险, 这似乎已经被默认为一种潜在的干预措施[34]。但国外一项研究发现补充维生素 D 并没有比安慰剂显著降低糖尿病的风险[35]。临床研究解释是困难的, 存在剂量、剂型、研究持续时间和研究人群不同, 而且维生素 D 结合蛋白和维生素 D 受体也存在多态性。维生素 D 补充对骨骼外益处除了一些突出的例外, 仍有待确定[36]。

维生素 D 在骨骼代谢中具有重要地位, 调查发现 85%以上的老年骨质疏松患者伴有维生素 D 缺乏, 维生素 D 缺乏是骨质疏松的重要危险因素, 同时也是预防骨质疏松发生的独立保护因素[37] [38]。遗传学研究发现, 高 BMI 和易肥胖的基因会降低血清 25-(OH)VD₃ 水平, 而低 25-(OH)VD₃ 和相关的基因对肥胖几乎没有影响。肥胖者维生素 D 缺乏症的高患病率已被证实, 不能排除低维生素 D 是肥胖的原因, 因此, 25-(OH)VD₃ 水平与肥胖之间的因果关系有待进一步研究[39]。

6. 25-羟基维生素 D 与神经精神系统

神经递质和神经营养因子的调节有维生素 D 的参与。临床研究表明, 维生素 D 对某些神经和精神疾病有益, 可以通过抗炎、抗氧化、调节神经递质以及调节钙稳态来发挥作用[40]。横断面研究发现, 与健康成年人相比, 阿尔茨海默病和认知障碍患者的维生素 D 水平显著较低。纵向研究和荟萃分析也表明, 低维生素 D 与认知障碍和阿尔茨海默病有关[41]。低水平血清 25-(OH)VD₃ 是帕金森患者伴发脑小血管病的独立危险因素, 且具有一定的预测价值[42]。因此补充维生素 D 可预防帕金森病、减少并发症的发生。

喻灏等[43]应用 VD₃ 辅助治疗首发精神分裂症患者, 发现能提高血清 25-(OH)VD₃、NGF 水平、改善氧化应激状态, 具有抗精神病药的增效作用。也有研究展现出不同观点, 发现补充维生素 D 对身体功能差的老年人的抑郁症状和身体机能没有影响[44]。

在中枢神经系统中 VDR 分布较为广泛, 因此可以通过补充维生素 D 来减轻一些神经精神疾病的症状, VD 在神经系统疾病中的潜在机制大多不清楚, 可能与神经信号传导通路有关, 需要进一步试验来更全面地了解 VD, 也需要进一步探讨 VD 补充剂治疗脑部疾病的疗效。

7. 25-羟基维生素 D 与泌尿系统

泌尿系统结石在泌尿外科极为常见, 在不同的地区发病率差异较大, 可能受地理环境、饮食、遗传等因素影响。在钙吸收中离不开 VD, 因此 VD 可能通过提高血清钙离子浓度, 从而增加泌尿系结石的发病风险。研究发现尿石症的发生与 VDR 基因多态性有关, 尿石症患者的高尿钙排泄率可能也与 VDR 某个基因有关[45]。吴逸海等发现较高水平甲基化的 VDR 基因可以防止泌尿道医院感染, VDR 基因甲基化在医院感染过程中发挥重要作用[46]。

在慢性肾脏病患者中, VDR 功能受损, 近曲小管线粒体中 1 α -羟化酶的作用减弱, 因此补充维生素

D 可显著减少蛋白尿并减缓肾脏疾病进展。维生素 D 具有强大的抗增殖和免疫调节功能, 有助于抑制肾脏炎症, 还可以增强 RAAS 抑制剂在 IgA 肾病和狼疮肾炎中的抗蛋白尿作用[47]。

8. 小结

综上所述, 25-(OH)VD 与呼吸系统疾病紧密联系已被证实, 但之间的因果关系以及疗效还不肯定。维生素 D 缺乏可增加高血压、冠心病、心力衰竭等的发生风险, 但补充维生素 D 是否存在一个最佳的水平未有统一结论。代谢通路里 VDR 和消化系统肿瘤的发生关系密切, 尽管有一定争议, 但在消化系统肿瘤进行有效干预的同时, 对开发新型药物及生物标志物有一定促进意义。在内分泌与代谢中维生素 D 作用广泛, 最常见的是对钙磷的代谢影响, 还能作用于脂肪组织, 抑制脂肪积累, 作用于胰腺组织促进胰岛素的产生和分泌, 促进肌肉对葡萄糖的摄取和利用, 从而对糖尿病、肥胖等疾病发展产生影响。在神经精神系统中维生素 D 缺乏会增加抑郁症和阿尔茨海默病的发生风险。此外, VDR 受体的多样性与尿石症发生有关。总之, 维生素 D 缺乏几乎与人体各个系统疾病均有一定的关联, 虽然目前相关机制和具体疗效尚未明确, 仍应该受到临床医师的重视。

利益冲突

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 赵荷琚, 任志鹏, 江霞. 维生素 D 与骨质疏松和肥胖的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(8): 1482-1488.
- [2] 廖艳金, 方泽华, 姚伟平, 等. 25-羟基维生素 D₃ 的合成研究进展[J]. 广东化工, 2022, 49(13): 111-113+125.
- [3] 史铁伟, 武迎澳, 崔今玲, 等. 维生素 D 受体在消化系统肿瘤中研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(7): 1752-1759.
- [4] Chang, S.W. and Lee, H.C. (2019) Vitamin D and Health—The Missing Vitamin in Humans. *Pediatrics & Neonatology*, **60**, 237-244. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.04.007>
- [5] 陈兆聪. 维生素 D 再认识[J]. 医药导报, 2011(5): 555-560.
- [6] Hansdotir, S., Monick, M.M., Hinde, S.L., et al. (2008) Respiratory Epithelial Cells Convert Inactive Vitamin D to Its Active Form. *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] 张景鸿, 韦丽莹, 陈一平. 1,25-二羟维生素 D₃ 通过 NLRP3/caspase-1/GSDMD 信号轴干预中性粒细胞性哮喘[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(9): 1327-1333.
- [9] 吴勇. 血清 25 羟基维生素 D₃、血清淀粉样蛋白 A 在咳嗽变异性哮喘患儿预后评估中的价值[J]. 中国现代医生, 2022(8): 51-53+69.
- [10] Wang, M., Liu, M., Wang, C., et al. (2019) Association between Vitamin D Status and Asthma Control: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Respiratory Medicine*, **150**, 85-94. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.02.016>
- [11] 黄荣, 张盼旺, 阿地力·托乎提, 等. 外周血维生素 D 水平与慢性阻塞性肺疾病急性加重的相关性研究[J]. 中国处方药, 2022, 20(6): 6-9.
- [12] 李咏雪, 王兆芬, 王玉清, 等. 青海省肺结核与维生素 D 关系的分析[J]. 中华传染病杂志, 2021, 39(9): 524-527.
- [13] 李敏, 王熠, 唐佩军, 等. 肺结核患者血清维生素 D 与 T 淋巴细胞亚群水平的分析[J]. 抗感染药学, 2021, 18(12): 1745-1749.
- [14] Muscogiuri, G., Barrea, L., Altieri, B., et al. (2019) Calcium and Vitamin D Supplementation Myths and Realities with Regard to Cardiovascular Risk. *Current Vascular Pharmacology*, **17**, 610-617. <https://doi.org/10.2174/1570161117666190408165805>
- [15] 孙华磊, 高攀攀, 王腾, 等. 河南农村人群维生素 D 水平与心血管疾病的相关性研究[J/OL]. 成都医学院学报: 1-8[2023-06-09]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1705.R.20220418.1821.006.html>

- [16] Pandey, A., Kitzman, D.W., Houston, D.K., Chen, H. and Shea, M.K. (2018) Vitamin D Status and Exercise Capacity in Older Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *The American Journal of Medicine*, **131**, 1515. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.07.009>
- [17] Nolte, K., Herrmann-Lingen, C., Platschek, L., et al. (2019) Vitamin D Deficiency in Patients with Diastolic Dysfunction or Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *ESC Heart Failure*, **6**, 262-270. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12413>
- [18] Angellotti, E., D'Alessio, D., Dawson-Hughes, B., Chu, Y., Nelson, J., Hu, P., Cohen, R.M. and Pittas, A.G. (2019) Effect of Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes. *Clinical Nutrition*, **38**, 2449-2453. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.10.003>
- [19] Morvaridzadeh, M., Sepidarkish, M., Fazelian, S., et al. (2020) Effect of Calcium and Vitamin D Co-Supplementation on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Therapeutics*, **42**, e45-e63. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.01.005>
- [20] Tintut, Y. and Demer, L.L. (2021) Potential Impact of the Steroid Hormone, Vitamin D, on the Vasculature. *American Heart Journal*, **239**, 147-153. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.01.005>
- [21] 赵东兰, 冯苏, 王超, 等. 石家庄地区老年 2 型糖尿病患者 25 羟基维生素 D、同型半胱氨酸水平分布及两者相关性研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2022, 29(6): 918-921+931.
- [22] 白鑫, 赵兴胜. 25-羟维生素 D 对心血管疾病相关危险因素的影响[J]. 内蒙古医学杂志, 2021, 53(2): 164-166.
- [23] Rozmus, D., Ciesielska, A., Płomiński, J., et al. (2020) Vitamin D Binding Protein (VDBP) and Its Gene Polymorphisms-The Risk of Malignant Tumors and Other Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 7822. <https://doi.org/10.3390/ijms21217822>
- [24] Rinninella, E., Mele, M.C., Raoul, P., Cintoni, M. and Gasbarrini, A. (2022) Vitamin D and Colorectal Cancer: Chemopreventive Perspectives through the Gut Microbiota and the Immune System. *Biofactors*, **48**, 285-293. <https://doi.org/10.1002/biof.1786>
- [25] Li, Q., Li, Y., Jiang, H., et al. (2021) Vitamin D Suppressed Gastric Cancer Cell Growth through Downregulating CD44 Expression *in Vitro* and *in Vivo*. *Nutrition*, **91-92**, Article ID: 111413. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.11.1413>
- [26] Guan, Y., Hao, Y., Guan, Y., Bu, H. and Wang, H. (2022) Effects of Vitamin D Supplementation on Blood Markers in Ulcerative Colitis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Nutrition*, **61**, 23-35. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02603-2>
- [27] Singh, P., Rawat, A., Alwakeel, M., Sharif, E. and Al Khodor, S. (2020) The Potential Role of Vitamin D Supplementation as a Gut Microbiota Modifier in Healthy Individuals. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 21641. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77806-4>
- [28] Kolieb, E., Maher, S.A., Shalaby, M.N., et al. (2022) Vitamin D and Swimming Exercise Prevent Obesity in Rats under a High-Fat Diet via Targeting FATP4 and TLR4 in the Liver and Adipose Tissue. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **19**, Article 13740. <https://doi.org/10.3390/ijerph192113740>
- [29] Miteva, M.Z., Nonchev, B.I., Orbetzova, M.M. and Stoencheva, S.D. (2020) Vitamin D and Autoimmune Thyroid Diseases: A Review. *Folia Medica*, **62**, 223-229. <https://doi.org/10.3897/folmed.62.e47794>
- [30] Zhang, J., Chen, Y., Li, H. and Li, H. (2021) Effects of Vitamin D on Thyroid Autoimmunity Markers in Hashimoto's Thyroiditis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of International Medical Research*, **49**. <https://doi.org/10.1177/030006052111060675>
- [31] Abuduwaili, M., Xing, Z., Xia, B., Fei, Y., Zhu, J. and Su, A. (2021) Correlation between Pre-Operative 25-Hydroxyvitamin D Levels and Poor Prognostic Factors for Papillary Thyroid Cancer. *Journal of Investigative Surgery*, **35**, 1076-1082. <https://doi.org/10.1080/08941939.2021.2010842>
- [32] Maciejewski, A. and Lacka, K. (2022) Vitamin D-Related Genes and Thyroid Cancer-A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 13661. <https://doi.org/10.3390/ijms232113661>
- [33] Pezeshki, B., Ahmadi, A. and Karimi, A. (2020) The Effect of Vitamin D Replacement on Patient with Subclinical Hypothyroidism: A Pilot Randomized Clinical Trial. *Galen Medical Journal*, **9**, e1592. <https://doi.org/10.31661/gmj.v9i0.1592>
- [34] Pittas, A.G., Jorde, R., Kawahara, T. and Dawson-Hughes, B. (2020) Vitamin D Supplementation for Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus: To D or Not to D? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **105**, 3721-3733. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa594>
- [35] Pittas, A.G., Dawson-Hughes, B., Sheehan, P., et al. (2019) Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, **381**, 520-530. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900906>
- [36] Sacerdote, A., Dave, P., Lokshin, V. and Bahtiyar, G. (2019) Type 2 Diabetes Mellitus, Insulin Resistance and Vitamin D. *Current Diabetes Reports*, **19**, Article No. 101. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1201-y>

- [37] 尹劲, 周兆文, 普有登, 等. 老年人群骨质疏松发生情况及血清 25-羟维生素 D 对其影响[J]. 国际老年医学杂志, 2023, 44(1): 67-70.
- [38] Niiikura, T., Oe, K., Sakai, Y., *et al.* (2019) Insufficiency and Deficiency of Vitamin D in Elderly Patients with Fragility Fractures of the Hip in the Japanese Population. *Journal of Orthopaedic Surgery*, **27**.
<https://doi.org/10.1177/2309499019877517>
- [39] 陈华憶, 戴丽芬, 蒋丹, 等. 维生素 D 与肥胖的研究进展[J]. 当代医学, 2022, 28(12): 192-194.
- [40] Quintero-Fabián, S., Bandala, C., Pichardo-Macías, L.A., *et al.* (2022) Vitamin D and Its Possible Relationship to Neuroprotection in COVID-19: Evidence in the Literature. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **22**, 1346-1368.
<https://doi.org/10.2174/1568026622666220401140737>
- [41] Sultan, S., Taimuri, U., Basnan, S.A., *et al.* (2020) Low Vitamin D and Its Association with Cognitive Impairment and Dementia. *Journal of Aging Research*, **2020**, Article ID: 6097820. <https://doi.org/10.1155/2020/6097820>
- [42] 宋晓贇, 杨改清, 徐志强, 等. 血清 25-羟维生素 D₃ 水平与帕金森病患者脑小血管病的相关性[J]. 新乡医学院学报, 2023, 40(1): 29-34.
- [43] 喻灏, 丁迎, 罗燕, 等. 维生素 D3 辅助治疗对首发精神分裂症患者血清神经营养因子、氧化应激指标及临床疗效的影响[J]. 临床精神医学杂志, 2022, 32(2): 129-131.
- [44] de Koning, E.J., Lips, P., Penninx, B.W.J.H., *et al.* (2019) Vitamin D Supplementation for the Prevention of Depression and Poor Physical Function in Older Persons: The D-Vitaal Study, a Randomized Clinical Trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **110**, 1119-1130. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz141>
- [45] 朱建, 魏希姨, 任筱寒, 等. 维生素 D 受体基因多态性与中国汉族人群泌尿系结石易感性的相关性研究[J]. 南通大学学报(医学版), 2020, 40(2): 135-139.
- [46] 吴逸海, 陈群霞, 陈夏容, 等. 维生素 D 受体基因甲基化对泌尿道医院感染的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(20): 3116-3120.
- [47] Gembillo, G., Siligato, R., Amatruda, M., Conti, G. and Santoro, D. (2021) Vitamin D and Glomerulonephritis. *Medicina*, **57**, Article 186. <https://doi.org/10.3390/medicina57020186>