

维生素 D 在克罗恩病中的作用机制及外源性补充作用

夏雨¹ 周娟² 赵红梅² 综述 游洁玉^{1,2} 审校

(1. 南华大学衡阳医学院/湖南省儿童医院研究生协作培养基地, 湖南衡阳 421001; 2. 湖南省儿童医院消化营养科, 湖南长沙 410007)

[摘要] 维生素 D 不仅可调节钙磷代谢, 还具有免疫调节的作用。克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 患者普遍缺乏维生素 D。研究表明维生素 D 与 CD 等自身免疫性疾病有关, 通过调节肠道免疫、修复肠黏膜屏障、抑制肠纤维化、增强对英夫利西单抗的应答、调节肠道菌群等途径改善 CD 患者的病情, 促进患者的康复。外源性维生素 D 补充在提高血清维生素 D 水平的同时可以诱导疾病的缓解。但目前仅有少数随机双盲、安慰剂对照试验研究维生素 D 在 CD 中的治疗效果, 有关维生素 D 最佳的补充形式、具体的补充剂量及需要维持的最佳血清浓度尚未明确。该文主要讨论维生素 D 在 CD 的作用机制及外源性维生素 D 补充对 CD 的有益作用。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (8): 870-876]

[关键词] 克罗恩病; 维生素 D; 作用机制; 儿童

Mechanism of action and exogenous supplementation of vitamin D in Crohn's disease

XIA Yu, ZHOU Juan, ZHAO Hong-Mei, YOU Jie-Yu. Department of Gastroenterology and Nutrition, Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China (You J-Y, Email: yjy660111@sina.com)

Abstract: Vitamin D can not only regulate calcium and phosphorus metabolism, but also exert an immunoregulatory effect. Vitamin D deficiency is common in patients with Crohn's disease (CD). Studies have shown that vitamin D is associated with CD and other autoimmune diseases and can improve the condition of patients with CD and promote their recovery by regulating intestinal immunity, repairing the intestinal mucosal barrier, inhibiting intestinal fibrosis, enhancing the response to infliximab, and regulating intestinal microbiota. Exogenous vitamin D supplementation can induce disease remission while increasing the serum level of vitamin D. However, only a few randomized, double-blind, and placebo-controlled trials have investigated the therapeutic effect of vitamin D in CD, and the optimal form of vitamin D supplementation, the specific dosage of vitamin D supplementation, and the optimal serum maintenance concentration of vitamin D remain to be clarified. This article mainly discusses the mechanism of action of vitamin D in CD and the beneficial effect of exogenous vitamin D supplementation on CD.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(8): 870-876]

Key words: Crohn's disease; Vitamin D; Mechanism of action; Child

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一种慢性非特异性肠道疾病, 包括克罗恩病 (Crohn's disease, CD)、溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和未定型 IBD, 发病主要与免疫、遗传、环境和肠道菌群等因素相关, 但具体的发病机制尚不明确^[1]。近年来我国 CD 发病率和患病率逐渐升高, 作为一种长期性疾病, CD 给患者及家

庭带来极大的经济负担和精神压力。CD 的治疗目标主要是诱导并维持临床缓解及黏膜愈合, 促进患儿生长发育, 改善患者生存质量。治疗方法包括营养治疗、药物治疗、免疫抑制剂、生物制剂及手术治疗^[2]。血清 25-羟维生素 D [25-hydroxyvitamin D, 25-(OH)D] 是衡量个人维生素 D 状态的最佳指标^[3]。在 CD 患者中, 维生素 D 缺乏

[收稿日期] 2022-12-14; [接受日期] 2023-06-29

[基金项目] 湖南省儿童医院临床研究 (转化) 中心资助项目 (2022CR09)。

[作者简介] 夏雨, 女, 硕士, 住院医师。

[通信作者] 游洁玉, 女, 主任医师。Email: yjy660111@sina.com。

[25-(OH)D<30 nmol/L] 较正常人更为常见^[4-6]。研究表明维生素D与肠道免疫功能有关,维生素D缺乏人群CD患病风险增加,维生素D水平与患者炎症标志物水平、疾病活动度、住院时间及复发风险等具有相关性^[4, 7-8]。本文主要讨论维生素D水平与CD发生、发展、转归的关系及作用机制,并探讨外源性维生素D补充对CD的有益作用。

1 维生素D与CD的相关性

1.1 维生素D与CD活动度及严重程度的关系

Zhao等^[9]纳入50例CD患者与120例健康对照者,发现CD组血清25-(OH)D水平低于健康对照组,且疾病缓解期的CD患者血清25-(OH)D水平明显高于活动期患者。不同疾病活动期的CD患者血清25-(OH)D水平存在明显差异,血清25-(OH)D水平越低,CD患者可能更加趋向处于疾病的活动期^[10]。相关性分析显示,CD患者血清维生素D水平与疾病活动度、白细胞介素-6及其他炎症指标均呈负相关^[11-12],血清25-(OH)D水平可有效评估CD疾病活动度及严重程度^[13-14]。对于血清维生素D水平与疾病活动度的关联,部分研究者有不同的发现。Horta等^[15]发现CD患者较健康人群更容易出现维生素D缺乏,但是维生素D水平与疾病活动度之间是否存在关联还需进一步研究。总而言之,25-(OH)D水平与CD的疾病活动度之间的关联需更大规模的研究来证实^[16]。

1.2 维生素D影响英夫利西单抗对CD的治疗

英夫利西单抗(infliximab, IFX)目前是治疗CD的有效方法,可以诱导疾病的缓解,对于处于生长发育阶段的CD患儿,IFX同时也有利于其生长发育^[17]。治疗前维生素D缺乏可能导致IFX诱导治疗反应差、IFX治疗早期终止;而补充外源性维生素D可以预防早期失应答及后期IFX剂量的增加^[18]。一项回顾性队列研究中,对50例接受结肠镜检查的IBD患者(24例UC患者和26例CD患者)进行了维生素D血清学评估,发现处于活动期及对IFX失去临床反应的患者维生素D水平较低,维生素D水平可以准确预测IBD患者的内镜和组织学活动及对IFX的临床反应^[19-20]。另一项回顾性队列研究纳入接受IFX治疗的73例中重度CD患者,将首次输注IFX 3 d后加服维生素D₃(125 IU/d)的患儿归为试验组,而只接受IFX治疗的患儿归为对照组,使用Harvey-Bradshaw指数评估疾病活动度,

结果发现补充维生素D₃与患儿缓解率的增加独立相关($OR=0.189$, $95\%CI: 0.050\sim0.719$)^[21]。

维生素D水平不仅可以影响CD患者的疾病活动度和对IFX的反应,还对疾病的手术干预及疾病复发有影响。对Asan医疗中心的CD患者维生素D水平进行多变量分析,发现25-(OH)D缺乏是CD患者需要手术的独立危险因素^[22]。Yamada等^[7]以89例接受手术的CD患者为研究对象,半年后复查内镜,发现与维生素D水平较低的患者相比,维生素D水平较高的患者内镜下病情缓解的可能性明显更高,血清维生素D>30 ng/mL与术后内镜复发风险降低相关。

2 维生素D影响CD的可能作用机制

2.1 维生素D影响免疫功能

维生素D缺乏是CD重要的发病因素,维生素D促进辅助性T淋巴细胞(T helper cell, Th) 2和调节T细胞的发育及增加抗炎细胞因子与促炎细胞因子的比例来影响适应性免疫系统^[23-24]。Th1会分泌干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、白细胞介素(interleukin, IL)-2和淋巴毒素等促炎因子, Th2分泌IL-4、IL-5、IL-13等抗炎因子。维生素D可与CD4⁺T细胞上的肠上皮维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)结合后调节CD4⁺T细胞,使其更多地转化为Th2,从而调节抗炎细胞因子与促炎细胞因子的比例。此外,它通过诱导抗菌肽分泌、降低树突状细胞活性增强固有免疫。有研究报道,维生素D可通过增强核苷酸结合寡聚化结构域蛋白2(nucleotide-binding oligomerization domain 2, NOD2)的表达来增强机体免疫耐受能力,减少自身免疫反应,调控自噬相关16样蛋白1的表达来调控细胞自噬反应,增强机体固有免疫^[25-26]。相关机制见图1。

2.2 维生素D可保护肠黏膜屏障

肠道上皮在肠道黏膜炎症中起着至关重要的作用,健康和完整的黏膜屏障可防止细菌侵袭,减轻肠道炎症反应^[27]。维生素D可通过与VDR结合诱导多种类型细胞的NOD2表达,诱导NOD2的下游关键转录因子核因子- κ B的活化入核,调控上皮细胞内抗菌肽的表达,修复受损的肠黏膜,维持肠黏膜屏障结构的完整性,改善结肠炎,同时上调紧密连接蛋白Claudin-1的表达来增强肠上皮细胞间的紧密连接,维持肠黏膜屏障的完整性^[26]。

维生素 D 与 VDR 相结合可以诱导蛋白酪氨酸磷酸酶 N2 的表达, 蛋白酪氨酸磷酸酶 N2 抑制 IFN- γ 进而抑制信号转导与转录激活子 (signal transducer

and activator of transcription, STAT) 1 和 STAT3 的表达, 抑制紧密连接蛋白 Claudin-2 从而增强肠壁的屏障功能^[25]。相关机制见图 2。

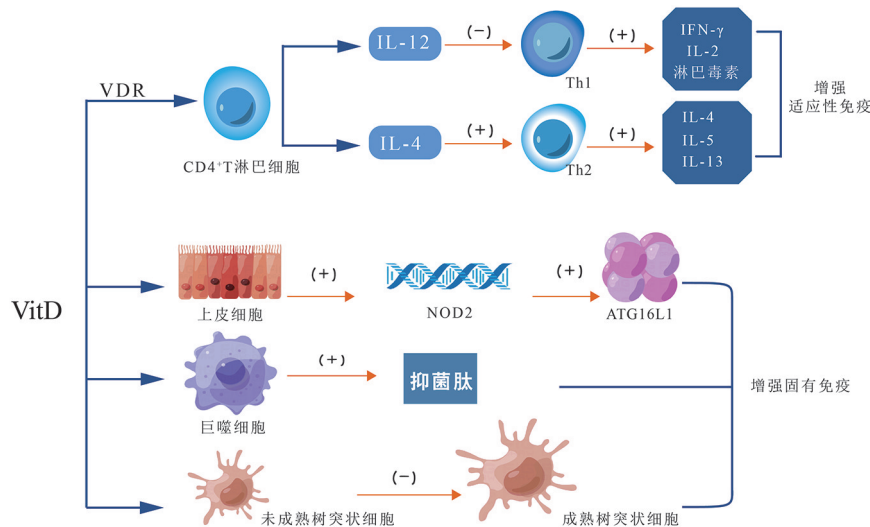


图 1 维生素 D 影响免疫功能的相关机制 [VitD] 维生素 D; [VDR] 维生素 D 受体; [IL] 白细胞介素; [IFN- γ] 干扰素- γ ; [Th] 辅助性 T 淋巴细胞; [NOD2] 核苷酸结合寡聚化结构域蛋白 2; [ATG16L1] 自噬相关 16 样蛋白 1。+表示促进作用; -表示抑制作用。

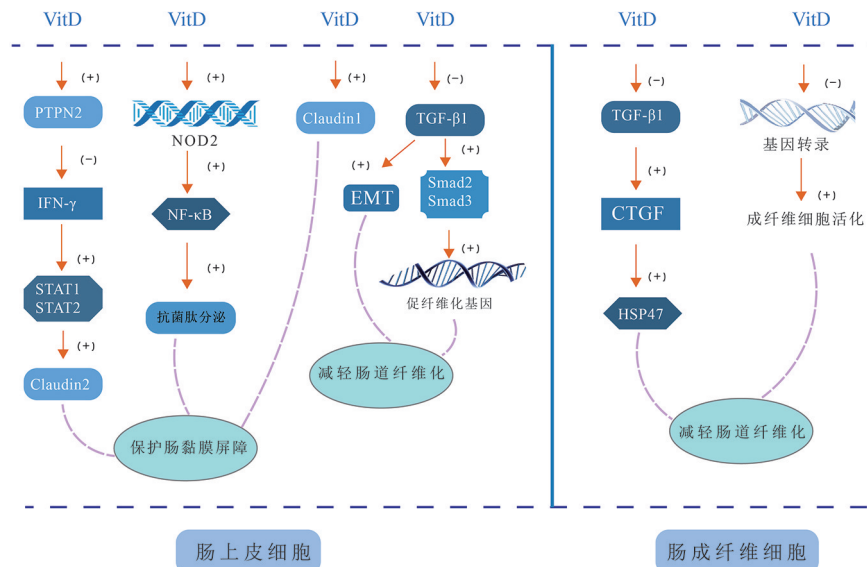


图 2 维生素 D 保护肠黏膜屏障、减轻肠纤维化的相关机制 [VitD] 维生素 D; [PTPN22] 非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶 2; [IFN- γ] 干扰素- γ ; [STAT] 信号传导与转录激活子; [NOD2] 核苷酸结合寡聚化结构域蛋白 2; [Claudin] 紧密连接蛋白; [NF- κ B] 核因子 κ B; [TGF- β 1] 转化生长因子- β 1; [EMT] 上皮间质转化; [CTGF] 结缔组织生长因子; [HSP47] 热休克蛋白 47。+表示促进作用; -表示抑制作用。

2.3 维生素 D 可减轻肠纤维化

VDR 表达降低会加剧 CD 患儿肠纤维化, 外源性补充维生素 D 增加了 VDR 表达水平, 避免 CD 成纤维细胞的加速迁移, 可以延缓肠纤维化, 可能

是 CD 治疗的靶点^[28-29]。转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 是多种纤维化性疾病的重要介质。维生素 D 还可以通过 TGF- β 1 减弱上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal

transition, EMT) 和促纤维化基因表达, 从而减轻纤维化。TGF- β 1 与其受体结合, 磷酸化特异性受体并活化 Smad (Smad2 和 Smad3), 调节纤维化分子的表达, 从而促进组织器官的纤维化形成。阻断 TGF- β 信号通路可以预防肠纤维化发生发展。维生素 D 还可以通过下调结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 表达, 减少腹膜热休克蛋白 47 的积聚, 进而减少胶原的异常沉积, 从而起到抗腹膜纤维化的作用, 但其抑制肠纤维化还需要更多的临床依据。维生素 D 抑制肠成纤维细胞的活化有助于延缓肠纤维化^[30]。相关机制见图 2。

2.4 维生素 D 影响肠道菌群

近年来研究发现, CD 患者有着独特的微生物组成模式^[31], 其肠道中产生丁酸的微生物物种数量减少^[32]。不同血清 25-(OH)D 水平的患者肠道微生物群组成也有差异, 维生素 D 可通过调节肠道菌群, 从而影响 CD 患者的疾病进展。与维生素 D 水平正常的 CD 患者相比, 维生素 D 缺乏者的细菌丰度增加, 放线菌数量减少, 血清 25-(OH)D 水平与某些有害细菌 (如变形菌) 的丰度呈负相关, 与有益细菌 (如乳酸菌科、双歧杆菌科和厌氧菌科) 的丰度呈正相关^[22]。杨宏等^[33]纳入 2020—2021 年四川华西医院消化科收治的 150 例 IBD 患者, 其中 CD 患者 85 例, 分析不同疾病活动度 CD 患者的肠道菌群差异, 经 Pearson 相关性分析结果显示, CD 患者的血清 25-(OH)D 水平与肠球菌、肠杆菌、酵母菌、拟杆菌数量呈负相关, 与双歧杆菌、乳酸杆菌数量

呈正相关。以上结果提示监测血清维生素 D 水平可能有助于临床评估 CD 患者的肠道菌群结构, 进而进行调节, 从而改善肠道炎症。

3 外源性维生素 D 补充治疗

CD 患者维生素 D 水平较健康人群低, CD 患者饮食单一、胃肠道的吸收功能差、户外活动时间少、激素的使用等可能导致维生素 D 水平低, 但维生素 D 低水平也导致 CD 患病风险增加, 其因果关系目前尚不清楚。相关性分析显示, CD 患者血清维生素 D 水平与疾病活动度、炎症指标等呈负相关^[11-12], 血清 25-(OH)D 水平可有效评估 CD 疾病活动度及严重程度^[14-15]。补充维生素 D 或许可以提高疾病的缓解率, 故进行动物实验及临床研究探索最佳的维生素 D 水平, 为临床 CD 患儿补充维生素 D 提供参考依据。在动物模型中, 研究发现维生素 D 的缺乏与免疫耐受性丧失和实验性结肠炎有关, 而随后在这些模型中使用维生素 D 补充剂可以改善免疫介导症状^[34]。在临床试验中, Del Pinto 等^[35]的荟萃分析表明, 维生素 D 作为治疗剂已被证明在降低 CD 复发频率和改善生活质量方面具有优势。而且 VDR 基因单核苷酸多态性对疾病活动性的影响可以通过替代治疗来克服^[36]。目前共识表明血清 25-(OH)D 水平为 30~50 ng/mL 可能有利于 CD 疾病处于稳定状态^[37], 美国医学研究所建议成人和儿童摄入维生素 D₃ 15 μ g/d (600 IU/d)^[38]。近年来也有部分关于维生素 D 补充的临床研究, 见表 1。

表 1 关于维生素 D 补充的临床研究

研究	组别	例数	干预措施	干预时间 (周)	随访时间 (周)	基线 25(OH)D 水平 (nmol/L)	干预后 25(OH)D 水平 (nmol/L)
Jørgensen 等 ^[39]	VD 组	46	口服维生素 D 1 200 IU/d	12	12	69 $\pm$ 31	96 $\pm$ 27
	对照组	48	安慰剂	12	12	76 $\pm$ 33	—
Yang 等 ^[40]	VD 组	18	口服维生素 D 1 000 IU/d, 每 2 周增加 1 000 IU/d	24	24	40 $\pm$ 25	113 $\pm$ 48
Bendix 等 ^[41]	VD 组	40	口服维生素 D 20 000 IU/d	7	7	—	—
Bafutto 等 ^[42]	VD 组 1	10	口服维生素 D 2 000 IU/周	8	8	48 $\pm$ 13	65 $\pm$ 17
	VD 组 2	10	口服维生素 D 10 000 IU/周	8	8	48 $\pm$ 10	65 $\pm$ 15
	VD 组 3	10	口服维生素 D 50 000 IU/周	8	8	49 $\pm$ 16	116 $\pm$ 32
Simek 等 ^[43]	VD 组 1	18	口服维生素 D 每周 10 000 IU/10 kg	6	8	59 $\pm$ 21	123 $\pm$ 34
	VD 组 2	14	口服维生素 D 每周 5 000 IU/10 kg	6	8	60 $\pm$ 18	104 $\pm$ 18

注: —表示数据未获得。[VD] 维生素 D。

4 总结与展望

维生素 D 不仅具有调节钙磷代谢的作用, 还可以通过调节免疫、保护肠黏膜屏障来参与 CD 疾病进程。目前关于维生素 D 影响肠道菌群的研究较少, 维生素 D 影响 CD 患儿的肠道菌群的机制尚不清楚, 需更多临床研究证实补充维生素 D 可以增加肠道有益细菌的丰度。肠纤维化是 CD 最常见的并发症, 且目前治疗肠纤维化主要靠外科手术或内镜手术, 治疗难度大, 易复发。在纤维化发生前进行干预, 延缓肠纤维化进程, 可有效地改善 CD 患者的预后, 可能是 CD 治疗的靶点。维生素 D 可以通过 VDR 调节成纤维细胞的生物学特性相关基因, 抑制肠成纤维细胞活化, 来间接预防肠纤维化。维生素 D 也可以通过 VDR 与 TGF- β 1/Smad3 信号通路、肠 EMT 途径、CTGF 途径来预防肠纤维化。但 TGF- β 的生物学作用比较复杂, VDR 与 TGF- β 1/Smad3 信号通路之间的相互作用机制尚不清楚, 仍需要大量的体内外实验来进一步探索。EMT 是机体所有组织发生纤维化的关键, 目前没有关于维生素 D 在肠纤维化形成中对 EMT 影响的直接研究报道, 仍需相关的直接研究证据^[30]。维生素 D 的血清水平与炎症性疾病相关, CD 患者的维生素 D 水平普遍低于健康对照者, 尤其是儿童和青少年患者。且 CD 患者缺乏维生素 D 会影响疾病的活动度, 增加疾病复发风险, 增加 CD 相关的住院及手术, 降低患者生活质量, 对于儿童及青少年, 甚至出现生长发育障碍, 青春期延迟, 骨密度低等问题。目前关于维生素 D 临界值大部分为基于骨骼系统研究, 维生素 D 起到免疫学作用的临界值目前尚不明确。诸多动物实验、体外实验及临床研究都证实维生素 D 具有治疗 CD 的作用^[44], 虽然目前没有研究明确指出治疗 CD 的最佳维生素 D 水平, 也无法针对 CD 患者给出维生素 D 补充的方案, 但有研究指出补充维生素 D 并且维持一定血清浓度 (一般高于 75 nmol/L), 可以减少疾病的发生, 同时保留对 IFX 的应答^[45-46]。目前我们要做到防止 CD 患者维生素 D 缺乏, 可以尝试将维生素 D 水平控制在 75 nmol/L 以上^[47], 定期对其进行复查, 及时给予有效的补充^[48]。目前大部分临床研究没有根据疾病严重程度及初始维生素 D 水平进行分层次多梯度补充, 后期的临床试验需要针对此问题进行更深入的思考和探索。目前研究表明将血清维生素 D 维持 75 nmol/L 以上有利于疾病的缓

解, 但 CD 患者补充维生素 D 的确切剂量尚未在临床试验中得到系统研究, 仍需要具有更大样本量的进一步研究^[49]。

[参 考 文 献]

- [1] Plichta DR, Graham DB, Subramanian S, et al. Therapeutic opportunities in inflammatory bowel disease: mechanistic dissection of host-microbiome relationships[J]. *Cell*, 2019, 178(5): 1041-1056. PMID: 31442399. PMCID: PMC6778965. DOI: 10.1016/j.cell.2019.07.045.
- [2] 中华医学会儿科学分会消化组, 中华医学会儿科学分会临床营养学组. 儿童炎症性肠病诊断和治疗专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(7): 501-507. PMID: 31269548. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.07.002.
- [3] Raftery T, O'Sullivan M. Optimal vitamin D levels in Crohn's disease: a review[J]. *Proc Nutr Soc*, 2015, 74(1): 56-66. PMID: 25497215. DOI: 10.1017/S0029665114001591.
- [4] 纪联君, 李星. 维生素 D 缺乏症患儿的炎症性肠病的研究[J]. *中国妇幼健康研究*, 2019, 30(5): 654-656. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2019.05.030.
- [5] Alkhoury RH, Hashmi H, Baker RD, et al. Vitamin and mineral status in patients with inflammatory bowel disease[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013, 56(1): 89-92. PMID: 22832510. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31826a105d.
- [6] Fabisiak N, Fabisiak A, Watala C, et al. Fat-soluble vitamin deficiencies and inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2017, 51(10): 878-889. PMID: 28858940. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000911.
- [7] Yamada A, Komaki Y, Komaki F, et al. The correlation between vitamin D levels and the risk of postoperative recurrence in Crohn's disease[J]. *Digestion*, 2021, 102(5): 767-775. PMID: 33556932. DOI: 10.1159/000513589.
- [8] López-Muñoz P, Beltrán B, Sáez-González E, et al. Influence of vitamin D deficiency on inflammatory markers and clinical disease activity in IBD patients[J]. *Nutrients*, 2019, 11(5): 1059. PMID: 31083541. PMCID: PMC6567866. DOI: 10.3390/nu11051059.
- [9] Zhao J, Wang Y, Gu Q, et al. The association between serum vitamin D and inflammatory bowel disease[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(18): e15233. PMID: 31045762. PMCID: PMC6504311. DOI: 10.1097/MD.00000000000015233.
- [10] 杨莉丽, 江丹玲, 陈文科, 等. 克罗恩病患者血清总 25 羟维生素 D 及细胞因子水平表达与疾病活动指数的相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(1): 195-198. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2022.01.040.
- [11] 苏鹏, 付杰, 刘萍, 等. 25-羟维生素 D 联合 TNF- α 对克罗恩病的辅助诊断价值分析[J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27(5): 799-804. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2020.05.019.
- [12] 陈丹, 李骥, 张鑫垚, 等. 克罗恩病患者维生素 D 水平与细胞因子的相关性研究[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(10): 757-762. PMID: 32192288.

- DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20190917-02050.
- [13] 刘利九, 李宇宁, 凌继祖. 儿童维生素D营养状况及临床相关疾病研究进展[J]. 中国现代医药杂志, 2018, 20(7): 101-105. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9463.2018.07.032.
- [14] Janssen CE, Globig AM, Busse Grawitz A, et al. Seasonal variability of vitamin D status in patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study[J]. PLoS One, 2019, 14(5): e0217238. PMID: 31120977. PMCID: PMC6532907. DOI: 10.1371/journal.pone.0217238.
- [15] Horta G, Soto S, Labarca G. Vitamin D levels in patients with inflammatory bowel disease[J]. Rev Med Chil, 2021, 149(3): 393-398. PMID: 34479318. DOI: 10.4067/s0034-98872021000300393.
- [16] 罗优优, 陈洁. 儿童克罗恩病维生素D缺乏状况及其危险因素研究[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(7): 516-521. PMID: 26310644. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.07.010.
- [17] Borrelli O, Bascietto C, Viola F, et al. Infliximab heals intestinal inflammatory lesions and restores growth in children with Crohn's disease[J]. Dig Liver Dis, 2004, 36(5): 342-347. PMID: 15191204. DOI: 10.1016/j.dld.2003.12.014.
- [18] Hizarcioglu-Gulsen H, Kaplan JL, Moran CJ, et al. The impact of vitamin D on response to anti-tumor necrosis factor- α therapy in children with inflammatory bowel disease[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2021, 72(5): e125-e131. PMID: 33847289. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003064.
- [19] Valvano M, Magistroni M, Mancusi A, et al. The usefulness of serum vitamin D levels in the assessment of IBD activity and response to biologics[J]. Nutrients, 2021, 13(2): 323. PMID: 33499406. PMCID: PMC7910959. DOI: 10.3390/nu13020323.
- [20] 程艳春. 血浆25(OH)D与谷胱甘肽过氧化物酶在评估克罗恩病患者儿基本活动度的应用价值[J]. 现代消化及介入诊疗, 2019, 24(11): 1296-1299. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2019.11.018.
- [21] Xia SL, Min QJ, Shao XX, et al. Influence of vitamin D₃ supplementation on infliximab effectiveness in Chinese patients with Crohn's disease: a retrospective cohort study[J]. Front Nutr, 2021, 8: 739285. PMID: 34746207. PMCID: PMC8568764. DOI: 10.3389/fnut.2021.739285.
- [22] Ham NS, Hwang SW, Oh EH, et al. Influence of severe vitamin D deficiency on the clinical course of inflammatory bowel disease[J]. Dig Dis Sci, 2021, 66(2): 587-596. PMID: 32219610. DOI: 10.1007/s10620-020-06207-4.
- [23] Nielsen OH, Rejnmark L, Moss AC. Role of vitamin D in the natural history of inflammatory bowel disease[J]. J Crohns Colitis, 2018, 12(6): 742-752. PMID: 29529167. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy025.
- [24] Zundler S, Becker E, Schulze LL, et al. Immune cell trafficking and retention in inflammatory bowel disease: mechanistic insights and therapeutic advances[J]. Gut, 2019, 68(9): 1688-1700. PMID: 31127023. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317977.
- [25] 庞园园, 方莹, 周影. 维生素D与炎症性肠病的相关性研究进展[J]. 新医学, 2015, 46(6): 341-345. DOI: 10.3969/g.issn.0253-9802.2015.06.001.
- [26] Guan Y, Hao Y, Guan Y, et al. Effects of vitamin D supplementation on blood markers in ulcerative colitis patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Nutr, 2022, 61(1): 23-35. PMID: 34075433. DOI: 10.1007/s00394-021-02603-2.
- [27] Gubatan J, Moss AC. Vitamin D in inflammatory bowel disease: more than just a supplement[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2018, 34(4): 217-225. PMID: 29762159. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000449.
- [28] Gisbert-Ferrándiz L, Cosín-Roger J, Hernández C, et al. Diminished vitamin D receptor protein levels in Crohn's disease fibroblasts: effects of vitamin D[J]. Nutrients, 2020, 12(4): 973. PMID: 32244667. PMCID: PMC7230839. DOI: 10.3390/nu12040973.
- [29] Li YC, Chen Y, Du J. Critical roles of intestinal epithelial vitamin D receptor signaling in controlling gut mucosal inflammation[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2015, 148: 179-183. PMID: 25603468. PMCID: PMC4361385. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2015.01.011.
- [30] 苏丽坦古丽·麦合木提, 周辛欣, 季峰. 维生素D及其受体在炎症性肠病相关肠纤维化中的作用研究进展[J]. 浙江医学, 2021, 43(1): 102-106. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2021.43.1.2020-4208.
- [31] Murdaca G, Gerosa A, Paladin F, et al. Vitamin D and microbiota: is there a link with allergies?[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(8): 4288. PMID: 33924232. PMCID: PMC8074777. DOI: 10.3390/ijms22084288.
- [32] Battistini C, Ballan R, Herkenhoff ME, et al. Vitamin D modulates intestinal microbiota in inflammatory bowel diseases[J]. Int J Mol Sci, 2020, 22(1): 362. PMID: 33396382. PMCID: PMC7795229. DOI: 10.3390/ijms22010362.
- [33] 杨宏, 张铭光, 王治东, 等. 血清免疫炎症相关蛋白复合物、25-羟维生素D、脂肪细胞因子与炎症性肠病患者疾病活动性和肠道菌群的相关性研究[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(14): 2653-2657. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.14.010.
- [34] Basson A. Vitamin D and Crohn's disease in the adult patient: a review[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2014, 38(4): 438-458. PMID: 24154811. DOI: 10.1177/0148607113506013.
- [35] Del Pinto R, Pietropaoli D, Chandar AK, et al. Association between inflammatory bowel disease and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis[J]. Inflamm Bowel Dis, 2015, 21(11): 2708-2717. PMID: 26348447. PMCID: PMC4615394. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000546.
- [36] Shirwaikar Thomas A, Criss ZK, Shroyer NF, et al. Vitamin D receptor gene single nucleotide polymorphisms and association with vitamin D levels and endoscopic disease activity in inflammatory bowel disease patients: a pilot study[J]. Inflamm Bowel Dis, 2021, 27(8): 1263-1269. PMID: 33165606. PMCID: PMC8785942. DOI: 10.1093/ibd/izaa292.
- [37] Narula N, Cooray M, Anglin R, et al. Impact of high-dose vitamin D₃ supplementation in patients with Crohn's disease in remission: a pilot randomized double-blind controlled study[J]. Dig Dis Sci, 2017, 62(2): 448-455. PMID: 27975236. DOI: 10.1007/s10620-016-4396-7.

- [38] Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D[M]. Washington (DC): National Academies Press (US), 2011: 363.
- [39] Jørgensen SP, Agnholt J, Glerup H, et al. Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease: a randomized double-blind placebo-controlled study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 32(3): 377-383. PMID: 20491740. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04355.x.
- [40] Yang L, Weaver V, Smith JP, et al. Therapeutic effect of vitamin d supplementation in a pilot study of Crohn's patients[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2013, 4(4): e33. PMID: 23594800. PMCID: PMC3636524. DOI: 10.1038/ctg.2013.1.
- [41] Bendix M, Dige A, Jørgensen SP, et al. Seven weeks of high-dose vitamin D treatment reduces the need for infliximab dose-escalation and decreases inflammatory markers in Crohn's disease during one-year follow-up[J]. *Nutrients*, 2021, 13(4): 1083. PMID: 33810258. PMCID: PMC8065492. DOI: 10.3390/nu13041083.
- [42] Bafutto M, Oliveira EC, Rezende Filho J. Use of vitamin D with anti-tumor necrosis factor therapy for Crohn's disease[J]. *Gastroenterology Res*, 2020, 13(3): 101-106. PMID: 32655726. PMCID: PMC7331853. DOI: 10.14740/gr1264.
- [43] Simek RZ, Prince J, Syed S, et al. Pilot study evaluating efficacy of 2 regimens for hypovitaminosis D repletion in pediatric inflammatory bowel disease[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016, 62(2): 252-258. PMID: 26196201. PMCID: PMC4863642. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000915.
- [44] Śledzińska K, Landowski P, Żmijewski MA, et al. Diet, sun, physical activity and vitamin D status in children with inflammatory bowel disease[J]. *Nutrients*, 2022, 14(5): 1029. PMID: 35268001. PMCID: PMC8912613. DOI: 10.3390/nu14051029.
- [45] Ananthakrishnan AN, Cagan A, Gainer VS, et al. Normalization of plasma 25-hydroxy vitamin D is associated with reduced risk of surgery in Crohn's disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(9): 1921-1927. PMID: 23751398. PMCID: PMC3720838. DOI: 10.1097/MIB.0b013e3182902ad9.
- [46] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(7): 1911-1930. PMID: 21646368. DOI: 10.1210/jc.2011-0385.
- [47] 林子闻. 血清维生素D水平与克罗恩病活动度的关系[D]. 杭州: 浙江大学, 2017.
- [48] 徐小红, 方声, 包丹妮. 克罗恩病患者血清维生素D含量及其与机体免疫状态、全身炎症反应程度的相关分析[J]. *实用预防医学*, 2021, 28(1): 106-108. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2021.01.029.
- [49] Parizadeh SM, Jafarzadeh-Esfehani R, Hassanian SM, et al. Vitamin D in inflammatory bowel disease: from biology to clinical implications[J]. *Complement Ther Med*, 2019, 47: 102189. PMID: 31779998. DOI: 10.1016/j.ctim.2019.08.023.

(本文编辑: 杨丹)

(版权所有©2023 中国当代儿科杂志)