

维生素D在炎症性肠病中的作用机制

王 宽, 黄任佳, 吴焕淦, 刘慧荣, 王硕硕, 赵继梦, 黄 艳, 林晓映, 吴璐一

王宽, 黄任佳, 吴焕淦, 刘慧荣, 赵继梦, 黄艳, 林晓映, 吴璐一, 上海市针灸经络研究所 上海市 200030

王硕硕, 上海中医药大学附属上海市中西医结合医院针灸科 上海市 200082

王宽, 在读硕士, 主要从事针灸治疗肠道疾病临床与基础研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81303033
上海市卫生系统优秀学科带头人计划资助项目,
No. XBR2013106

新世纪优秀人才支持计划资助项目, No. NCET-13-0907
国家973计划项目资助项目, No. 2015CB554500

作者贡献分布: 论文写作由王宽完成; 文献检索由王宽与黄任佳完成; 资料筛选与整理分析由王硕硕、赵继梦、黄艳及林晓映共同完成; 刘慧荣指导; 吴焕淦与吴璐一审核。

通讯作者: 吴璐一, 助理研究员, 医学博士, 200030, 上海市徐汇区宛平南路650号, 上海市针灸经络研究所. luyitcm@163.com
电话: 021-64644238

收稿日期: 2015-10-15
修回日期: 2015-10-31
接受日期: 2015-11-09
在线出版日期: 2015-12-18

Mechanisms of action of vitamin D in inflammatory bowel disease

Kuan Wang, Ren-Jia Huang, Huan-Gan Wu, Hui-Rong Liu, Shuo-Shuo Wang, Ji-Meng Zhao, Yan Huang, Xiao-Ying Lin, Lu-Yi Wu

Kuan Wang, Ren-Jia Huang, Huan-Gan Wu, Hui-Rong Liu, Ji-Meng Zhao, Yan Huang, Xiao-Ying Lin, Lu-Yi Wu, Shanghai Institute of Acupuncture-Moxibustion and Meridian, Shanghai 200030, China

Shuo-Shuo Wang, Shanghai TCM-Integrated Hospital, Shanghai University of TCM, Shanghai 200082, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81303033; Shanghai Health System Subject

Chief Scientist Program, No. XBR2013106; Program for New Century Excellent Talents in University, No. NCET-13-0907; National Program on Key Basic Research Project (973 Program), No. 2015CB554500

Correspondence to: Lu-Yi Wu, Assistant Researcher, Shanghai Institute of Acupuncture-Moxibustion and Meridian, 650 Wanping South Road, Xuhui District, Shanghai 200030, China. luyitcm@163.com

Received: 2015-10-15

Revised: 2015-10-31

Accepted: 2015-11-09

Published online: 2015-12-18

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a complex chronic inflammatory disorder caused by the interaction of environmental, hereditary and immune factors. The etiology and pathogenesis of IBD remain unveiled. In recent years, growing attention has been paid to the role of vitamin D in immune-related diseases like IBD from traditional bone metabolism. Vitamin D not only participates in calcium and phosphorus metabolism but also alleviates IBD *via* regulating the immune cell factors, inducing antimicrobial peptide expression and maintaining the integrity of intestinal mucosal barrier. In view of anti-inflammatory and immunomodulatory activities of vitamin D, this article discusses its role in IBD.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Vitamin D; Immune regulation; Anti-inflammatory; Mucosal barrier

Wang K, Huang RJ, Wu HG, Liu HR, Wang SS, Zhao

■背景资料

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病, 其病因和发病机制至今仍未明确。近年来, 维生素D在调节机体免疫功能方面的作用备受关注, 相关研究热点也由传统的骨代谢疾病转向免疫系统疾病 (如IBD), 鉴于维生素D具有广泛的抗感染和免疫调节作用, 深入研究维生素D在IBD中的作用机制显得尤为重要。

■同行评议者

邱敏, 副教授, 中山大学附属第六医院

■ 研究前沿

维生素D除参与钙、磷代谢作用外, 还具有抗感染和免疫调节作用。在IBD中, 肠道感染和免疫异常被认为是其发病的关键。越来越多的国内外研究学者也在关注维生素D与IBD的关系。因此, 仍需不断开展维生素D相关免疫学机制的研究。

JM, Huang Y, Lin XY, Wu LY. Mechanisms of action of vitamin D in inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(35): 5655-5661 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5655.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i35.5655>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是由环境、遗传和免疫因素共同参与所导致的复杂的慢性炎症性疾病, 炎症性肠病的病因和发病机制至今仍未明确。近年来, 有越来越多致力于研究维生素D的学者逐渐将目光由传统骨代谢疾病转向免疫系统相关疾病(如IBD), 维生素D除参与钙、磷代谢外, 还可通过调节机体免疫细胞因子, 诱导表达抗菌肽以及维持肠黏膜屏障的完整性, 缓解炎症性肠病的疾病程度。鉴于维生素D的抗感染和免疫调节作用, 本文就维生素D在炎症性肠病中的相关作用机制做一初步探讨。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 炎症性肠病; 维生素D; 免疫调节; 抗感染; 黏膜屏障

核心提示: 维生素D可通过调节机体免疫细胞因子, 诱导表达抗菌肽以及维持肠黏膜屏障的完整性, 参与纠正机体免疫紊乱, 改善肠道菌群失衡, 从而缓解炎症性肠病的疾病程度。本文就维生素D在炎症性肠病中的相关作用机制做重点阐述。

王宽, 黄任佳, 吴煥淦, 刘慧荣, 王硕硕, 赵继梦, 黄艳, 林晓映, 吴璐一. 维生素D在炎症性肠病中的作用机制. *世界华人消化杂志* 2015; 23(35): 5655-5661 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5655.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i35.5655>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组病因尚未完全清楚的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD). IBD流行病学调查显示^[1-4], IBD在北美、欧洲北部以及其他一些西方国家中的发生率和患病率较亚洲、欧洲南部及非洲国家高出很多, 然而近些年, 随着亚洲国家IBD患者病例报道数量的增加, IBD在亚洲国家的发病率已经呈现出了逐年上升的趋势。众所周知, IBD的发病

机制是以遗传易感性为基础, 环境因素参与, 黏膜免疫系统对肠腔内抗原物质的异常免疫应答造成肠道损伤, 其中肠道感染和免疫异常被认为是IBD发病的关键。维生素D除了参与经典的钙、磷代谢外, 对调节机体免疫系统紊乱、改善肠道菌群失衡以及维持肠黏膜屏障完整也具有十分重要的作用。正因为维生素D广泛的抗感染和免疫调节作用, 其在炎症性肠病中的作用机制被越来越多的国内外学者所关注并投入研究。

1 维生素D与维生素D受体

维生素D是人体所必需的营养物质, 主要通过摄取食物以及皮肤合成两大途径获得。维生素D家族成员中最重要的主要是维生素D₂和维生素D₃。人体经肠道系统消化吸收从食物中获取的维生素D₂、维生素D₃以及皮肤中7-脱氢胆固醇经紫外线照射生成的维生素D₃进入人体血液循环, 所获得的维生素D₃通过与血浆中维生素D结合蛋白(vitamin D binding protein, DBP)结合, 被转运至肝脏, 经肝细胞内25-羟化酶的羟基化作用形成25-(OH)D₃, 此为维生素D在人体内主要的存在形式, 25-(OH)D₃后又与α球蛋白结合并转移至肾脏被1-α羟化酶(CYP27B1)再次羟基化, 最终转化为具有生物活性的1,25-(OH)₂D₃, 发挥生物学功能^[5-9]。而1,25-(OH)₂D₃的生物效应的发挥需依赖于细胞内特异的维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)介导调节靶基因转录来实现^[10,11]。VDR是核内生物大分子, 广泛存在于体内各组织细胞中, VDR在维生素D发挥生物效应过程中扮演了重要的角色^[12]。VDR分为细胞核受体(nVDR)和细胞膜受体(mVDR), 其中nVDR属于核受体超家族成员, 由甾体类激素核受体、甲状腺激素核受体和类视黄醇X受体组成。1,25-(OH)₂D₃与nVDR结合后激活nVDR, 与视黄醇X受体(RXR)结合形成VDR/RXR异二聚体, 该二聚体复合物进而与维生素D效应元件(VDRE)特异性结合, 来调控靶基因转录与表达^[6,13], 促进细胞的增殖分化, 从而最终起到免疫调节作用, VDR主要介导的是维生素D对靶细胞的生物效应。VDR和CYP27B1基因敲除小鼠的CD4 T细胞较野生型小鼠具有更多的活化表型和高表达的干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)及白介

素(interleukin, IL)-17^[14]. *VDR*基因敲除小鼠较野生型小鼠有正常数量的FoxP3⁺Treg细胞, 而1,25-(OH)₂D₃治疗可诱导FoxP3⁺Treg细胞的分化^[14,15].

2 维生素D的抗感染作用

固有免疫是机体的一种天然免疫防御功能, 固有免疫细胞能够吞噬、杀灭病原微生物, 对侵入人体的病原体迅速做出应答, 产生非特异免疫作用, 构成了机体抵御病原微生物入侵的第一道防线. 维生素D可调节机体的固有免疫应答, 释放相关细胞激素和趋化因子, 以抵抗病原微生物的侵害^[16]. 目前已经证实, 维生素D对多种细菌感染具有明显的抗炎作用^[17], 早在20世纪80年代, Rook等^[18]就已经证明维生素D可以增强机体巨噬细胞的杀菌活性, 以对抗结核分枝杆菌. 有研究^[19]表明, 维生素D可改善实验性结肠炎小鼠肠道的微生物异常. 机体内一些模式识别受体的表达可诱导抗菌肽产生并消灭细菌. 识别受体NOD2可识别细菌的肽聚糖, 并通过细胞内细菌的自我吞噬以及促进抗菌肽产生来消灭侵入机体的细菌^[20], 而1,25-(OH)₂D₃可作用于机体的单核细胞, 诱发表达NOD2^[21,22]. 病原识别受体Toll-like受体(Toll-like receptors, TLRs)识别细菌衍生出的配体, 通过细胞内一系列的信号转导途径, 诱导VDR及1- α 羟化酶表达增加, 进而体内的25-(OH)D₃在1- α 羟化酶羟基化作用下转化为1,25-(OH)₂D₃, 1,25-(OH)₂D₃与VDR结合后激活VDR, 从而诱导表达抗菌肽^[23-25], 参与机体的固有免疫应答^[26]. 在抗菌肽基因敲除的实验性结肠炎小鼠中, 疾病的发展程度要比野生型小鼠更加严重^[27]. 抗菌肽具有广谱抗菌活性, 对细菌有很强的杀伤作用, 能促进机体的固有免疫应答作用. 在体循环中足量的1,25-(OH)₂D₃是诱导抗菌肽产生的必要条件^[28]. 抗菌肽可通过与黏膜表面细菌相互作用, 使上皮细胞等免受细菌侵害, 对维持肠道菌群的平衡具有十分重要的作用^[29].

3 维生素D与免疫细胞因子表达

在与IBD发生发展相关的众多因素中, 感染和免疫异常是其发病的关键. 维生素D除参与经典钙、磷代谢和抗感染的作用外, 还具有调节机体免疫系统紊乱的功能. 近些年来, 维生

素D与免疫系统间的关系越来越受到国内外研究学者的关注^[30,31]. 适应性免疫是经后天感染或人工预防接种而使机体获得的抵抗感染的能力. 机体内具有抗原特异性的T/B淋巴细胞在接受抗原刺激后, 经自身增殖分化为效应细胞, 从而产生一系列的免疫应答反应. 维生素D除对机体固有免疫系统具有调节作用, 对机体适应性免疫系统也具有重要作用^[22]. 目前普遍认为, 维生素D对机体免疫系统相关疾病(如IBD)的发生发展起到非常重要的调节作用^[32]. 已有研究证实^[33,34], 体内的维生素D水平与一些免疫紊乱性疾病和炎症性疾病之间有着较高的易感性^[35], 在IBD患者中普遍存在维生素D缺乏, 且维生素D的缺乏与病情的活动程度存在相关性. 1,25-(OH)₂D₃可分别通过影响活化的T、B淋巴细胞以及巨噬细胞和树突状细胞(dendritic cells, DC)来调节机体的固有免疫应答和适应性免疫应答. 1,25-(OH)₂D₃可以直接作用于Th1和Th17细胞等, 抑制T细胞增殖分泌IL-2、IL-6、IL-17、肿瘤坏死因子- α 及IFN- γ 等促炎细胞因子的能力^[36-40], 同时可促进Th2和Treg免疫调控反应^[12], 诱导Th2/Treg细胞分化, 上调相关免疫细胞因子IL-4、IL-10等^[41-43], 并能促使T细胞由Th1向Th2转化, 抑制Th1功能, 并且限制因Th1引起的免疫反应而造成的潜在的组织损害, 从而抑制体内的炎症反应. DC是维生素D调节适应性免疫应答反应重要的靶细胞, 是目前所知最强的抗原提呈细胞^[44], DC通过表达不同类型的细胞因子和趋化因子对T细胞增殖分化产生作用. 1,25-(OH)₂D₃可抑制单核细胞增殖分化为DC, 从而生成不成熟的DC, 这样就降低了DC刺激T细胞增殖分化的能力^[45]. 维生素D可诱导DC表达和分泌IL-10, 而IL-10可抑制多种炎症因子的合成和生物活性, 是一种重要的炎症与免疫抑制因子. 维生素D可以调节免疫系统发育和功能, 其活性形式通过直接或间接抑制IBD致病T细胞的功能, 诱导抑制IBD发展的Treg细胞, 对维持机体内由Th1/Th17细胞介导的炎性反应以及由Th2/Treg细胞介导的免疫抑制反应之间的平衡具有重要作用^[12,35,46]. 有研究^[47]发现, 在T细胞、单核细胞和巨噬细胞中存在1,25-(OH)₂D₃对核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路的抑制作用. 体外实验表明^[48,49], CD4⁺T细胞在缺乏维生素D时, 分泌

■ 相关报道

维生素D在IBD中主要通过调节机体免疫细胞因子、改善肠道微生物以及维持肠黏膜屏障完整来发挥其生物学作用. 已证实, 在IBD患者中普遍存在维生素D缺乏, 而且维生素D的缺乏与IBD的疾病程度呈相关性.

■ 创新盘点

本文从维生素D与IBD之间的密切联系出发, 以维生素D参与抗感染和免疫调节作用为主要依据, 分别从肠道微生物、机体免疫细胞因子以及肠黏膜屏障3个方面详细阐述了维生素D在IBD中的作用机制。

IL-17细胞因子的量会增多, 而 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的介入可以抑制Th17细胞, 下调IL-17mRNA水平, 改善Th1细胞介导的炎症反应。

4 维生素D与肠道黏膜屏障的完整

肠黏膜屏障是机体屏障系统的一个重要组成部分, 他由机械屏障、化学屏障、微生物屏障和免疫屏障组成, 构成了机体和周围环境之间的一道屏障, 他们各自具有不同的结构和调控机制, 从而发挥不同的生物学功能, 肠黏膜屏障能够有效地阻止致病微生物和毒素侵入机体的组织和器官, 以保证机体处于健康状态^[50,51]。肠黏膜屏障功能异常是IBD发病的重要环节^[52], 因此, 维持肠黏膜屏障功能的完整性在IBD的防治过程中具有重要地位。肠上皮细胞间的紧密连接(tight junction, TJ)是肠道机械屏障的重要组成部分, 是肠黏膜上皮细胞之间的主要连接方式, 对维持肠黏膜屏障结构的完整和正常功能的发挥起着决定性的作用, 而细胞间的紧密与否和微环境中的钙离子关系密切, 上皮细胞中存在维生素D依赖性的钙通道, 对维持肠上皮屏障的功能具有重要作用。致病菌及其抗原成分入侵机体, 进而破坏肠道黏膜屏障, 发生细菌移位, 导致肠道疾病的发生。维生素D可通过调控抗菌肽表达来消灭细菌, 钙离子也可作用于细胞间的紧密连接, 既能维持肠道黏膜表层屏障的完整, 又可修复改善肠黏膜通透性。VDR敲除的实验性结肠炎小鼠在维持肠黏膜屏障完整方面的能力明显减弱^[53], 主要表现为TJ蛋白(occludin、claudin、E-cadherin、ZO-1)表达较野生型小鼠明显降低^[19,54], $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 还可诱导肠上皮细胞表达E-cadherin^[55]。维生素D缺乏可使肠黏膜屏障受到损害, 而补充维生素D则可通过调节肠上皮细胞间的紧密连接蛋白促进肠上皮完整, 从而修复受损的肠黏膜屏障^[54,56]。维生素D可通过刺激上皮细胞迁移, 提高上皮细胞紧密连接蛋白的表达和单层细胞电阻, 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。

5 结论

维生素D在炎症性肠病中通过多种方式发挥其生物学作用, 目前的研究方向主要集中于维生素D对机体相关免疫细胞因子、肠道微生物

物以及肠黏膜屏障的调节作用。目前已证实, 在IBD患者中普遍存在维生素D缺乏, 而且维生素D的缺乏与炎症性肠病的疾病程度呈相关性。近年来, 随着国内外学者对IBD发病机制研究的不断深入, 有关维生素D抗感染和免疫调节作用在IBD发病中的作用机制研究也取得了长足的进展, 说明维生素D在IBD的预防和治疗方面具有一定的应用价值, 也正是由于IBD的病因和发病机制尚不明确, 维生素D介入IBD的相关研究就显得尤为重要, 这可作为IBD发病机制研究的新方向和新路标, 为今后IBD的防治开辟一条新的路径。机体的免疫系统极其复杂, 维生素D参与IBD的免疫调节作用机制难以完全阐明, 因此, 仍需不断地深入开展维生素D相关免疫学机制的研究, 以期能进一步揭示IBD的发病机制。对于维生素D疗效和补充标准的规范及其安全性仍需更多大样本、多中心的随机对照临床试验研究加以补充和完善。

6 参考文献

- Farrokhyar F, Swarbrick ET, Irvine EJ. A critical review of epidemiological studies in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 2-15 [PMID: 11218235 DOI: 10.1080/00365520150218002]
- Loftus EV, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 1-20 [PMID: 12122726 DOI: 10.1016/S0889-8553(01)00002-4]
- Wang Y, Ouyang Q. Ulcerative colitis in China: retrospective analysis of 3100 hospitalized patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1450-1455 [PMID: 17716349 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.04873.x]
- Ng SC. Epidemiology of inflammatory bowel disease: focus on Asia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28: 363-372 [PMID: 24913377 DOI: 10.1016/j.bpg.2014.04.003]
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281 [PMID: 17634462 DOI: 10.1056/NEJMra070553]
- Raman M, Milestone AN, Walters JR, Hart AL, Ghosh S. Vitamin D and gastrointestinal diseases: inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Therap Adv Gastroenterol* 2011; 4: 49-62 [PMID: 21317994 DOI: 10.1177/1756283X10377820]
- Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 243-253, table of contents [PMID: 20511049 DOI: 10.1016/j.ecl.2010.02.002]
- Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 4-8 [PMID: 16563471 DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.016]

- 9 Querfeld U. Vitamin D and inflammation. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 605-610 [PMID: 23239393 DOI: 10.1007/s00467-012-2377-4]
- 10 Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F8-28 [PMID: 15951480 DOI: 10.1152/ajprenal.00336.2004]
- 11 Pike JW, Meyer MB. The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Rheum Dis Clin North Am* 2012; 38: 13-27 [PMID: 22525840 DOI: 10.1016/j.rdc.2012.03.004]
- 12 Reich KM, Fedorak RN, Madsen K, Kroeker KI. Vitamin D improves inflammatory bowel disease outcomes: basic science and clinical review. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4934-4947 [PMID: 24803805 DOI: 10.3748/wjg.v20.i17.4934]
- 13 Carlberg C, Polly P. Gene regulation by vitamin D₃. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1998; 8: 19-42 [PMID: 9673449 DOI: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.v8.i1.20]
- 14 Yu S, Bruce D, Froicu M, Weaver V, Cantorna MT. Failure of T cell homing, reduced CD4/CD8alphaalpha intraepithelial lymphocytes, and inflammation in the gut of vitamin D receptor KO mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 20834-20839 [PMID: 19095793 DOI: 10.1073/pnas.0808700106]
- 15 Daniel C, Sartory NA, Zahn N, Radeke HH, Stein JM. Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 324: 23-33 [PMID: 17911375 DOI: 10.1124/jpet.107.127209]
- 16 Chen Y, Liu W, Sun T, Huang Y, Wang Y, Deb DK, Yoon D, Kong J, Thadhani R, Li YC. 1,25-Dihydroxyvitamin D promotes negative feedback regulation of TLR signaling via targeting microRNA-155-SOCS1 in macrophages. *J Immunol* 2013; 190: 3687-3695 [PMID: 23436936 DOI: 10.4049/jimmunol.1203273]
- 17 von Essen MR, Kongsbak M, Schjerling P, Olgaard K, Odum N, Geisler C. Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. *Nat Immunol* 2010; 11: 344-349 [PMID: 20208539 DOI: 10.1038/ni.1851]
- 18 Rook GA, Steele J, Fraher L, Barker S, Karmali R, O'Riordan J, Stanford J. Vitamin D₃, gamma interferon, and control of proliferation of Mycobacterium tuberculosis by human monocytes. *Immunology* 1986; 57: 159-163 [PMID: 3002968]
- 19 Ooi JH, Li Y, Rogers CJ, Cantorna MT. Vitamin D regulates the gut microbiome and protects mice from dextran sodium sulfate-induced colitis. *J Nutr* 2013; 143: 1679-1686 [PMID: 23966330 DOI: 10.3945/jn.113.180794]
- 20 Homer CR, Richmond AL, Rebert NA, Achkar JP, McDonald C. ATG16L1 and NOD2 interact in an autophagy-dependent antibacterial pathway implicated in Crohn's disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2010; 139: 1630-1641, 1630-1641 [PMID: 20637199]
- 21 Wang TT, Dabbas B, Laperriere D, Bitton AJ, Soualhine H, Tavera-Mendoza LE, Dionne S, Servant MJ, Bitton A, Seidman EG, Mader S, Behr MA, White JH. Direct and indirect induction by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ of the NOD2/CARD15-defensin beta2 innate immune pathway defective in Crohn disease. *J Biol Chem* 2010; 285: 2227-2231 [PMID: 19948723 DOI: 10.1074/jbc.C109.071225]
- 22 Hewison M. Vitamin D and immune function: an overview. *Proc Nutr Soc* 2012; 71: 50-61 [PMID: 21849106 DOI: 10.1017/S0029665111001650]
- 23 Adams JS, Ren S, Liu PT, Chun RF, Lagishetty V, Gombart AF, Borregaard N, Modlin RL, Hewison M. Vitamin d-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. *J Immunol* 2009; 182: 4289-4295 [PMID: 19299728 DOI: 10.4049/jimmunol.0803736]
- 24 White JH. Vitamin D signaling, infectious diseases, and regulation of innate immunity. *Infect Immun* 2008; 76: 3837-3843 [PMID: 18505808 DOI: 10.1128/IAI.00353-08]
- 25 Do JE, Kwon SY, Park S, Lee ES. Effects of vitamin D on expression of Toll-like receptors of monocytes from patients with Behcet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 840-848 [PMID: 18411217 DOI: 10.1093/rheumatology/ken109]
- 26 Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, Ochoa MT, Schaubert J, Wu K, Meinken C, Kamen DL, Wagner M, Bals R, Steinmeyer A, Zügel U, Gallo RL, Eisenberg D, Hewison M, Hollis BW, Adams JS, Bloom BR, Modlin RL. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311: 1770-1773 [PMID: 16497887 DOI: 10.1126/science.1123933]
- 27 Koon HW, Shih DQ, Chen J, Bakirtzi K, Hing TC, Law I, Ho S, Ichikawa R, Zhao D, Xu H, Gallo R, Dempsey P, Cheng G, Targan SR, Pothoulakis C. Cathelicidin signaling via the Toll-like receptor protects against colitis in mice. *Gastroenterology* 2011; 141: 1852-1863.e1-3 [PMID: 21762664]
- 28 Schwalfenberg GK. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55: 96-108 [PMID: 20824663 DOI: 10.1002/mnfr.201000174]
- 29 Yuk JM, Shin DM, Lee HM, Yang CS, Jin HS, Kim KK, Lee ZW, Lee SH, Kim JM, Jo EK. Vitamin D₃ induces autophagy in human monocytes/macrophages via cathelicidin. *Cell Host Microbe* 2009; 6: 231-243 [PMID: 19748465 DOI: 10.1016/j.chom.2009.08.004]
- 30 Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001; 15: 2579-2585 [PMID: 11726533 DOI: 10.1096/fj.01-0433rev]
- 31 Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 365-379, table of contents [PMID: 20511058 DOI: 10.1016/j.ecl.2010.02.010]
- 32 Raftery T, O'Morain CA, O'Sullivan M. Vitamin D: new roles and therapeutic potential in inflammatory bowel disease. *Curr Drug Metab* 2012; 13: 1294-1302 [PMID: 22493989 DOI: 10.2174/

应用要点

近年来, 随着对 IBD 发病机制认识的不断深入, 有关维生素D在IBD发病中的作用机制研究也取得了长足的进展。维生素D介入IBD的相关研究可作为IBD发病机制研究的新方向和新路标, 为今后IBD的防治开辟一条新的路径。

同行评价

本文对维生素D在IBD发病机制中的作用机制进行了综述, 文章内容较系统, 观点明确, 条理清晰, 文献复习较为全面, 可对维生素D在IBD中的防治提供一定的理论支持。

- 138920012803341294]
- 33 Leslie WD, Miller N, Rogala L, Bernstein CN. Vitamin D status and bone density in recently diagnosed inflammatory bowel disease: the Manitoba IBD Cohort Study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1451-1459 [PMID: 18422819 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01753.x]
- 34 Ulitsky A, Ananthakrishnan AN, Naik A, Skaros S, Zadvornova Y, Binion DG, Issa M. Vitamin D deficiency in patients with inflammatory bowel disease: association with disease activity and quality of life. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35: 308-316 [PMID: 21527593 DOI: 10.1177/0148607110381267]
- 35 Cantorna MT. Vitamin D, multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. *Arch Biochem Biophys* 2012; 523: 103-106 [PMID: 22085500 DOI: 10.1016/j.abb.2011.11.001]
- 36 Zhu Y, Mahon BD, Froicu M, Cantorna MT. Calcium and 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 target the TNF-alpha pathway to suppress experimental inflammatory bowel disease. *Eur J Immunol* 2005; 35: 217-224 [PMID: 15593122 DOI: 10.1002/eji.200425491]
- 37 Zhang Y, Leung DY, Richers BN, Liu Y, Remigio LK, Riches DW, Goleva E. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *J Immunol* 2012; 188: 2127-2135 [PMID: 22301548 DOI: 10.4049/jimmunol.1102412]
- 38 Cantorna MT, Yu S, Bruce D. The paradoxical effects of vitamin D on type 1 mediated immunity. *Mol Aspects Med* 2008; 29: 369-375 [PMID: 18561994 DOI: 10.1016/j.mam.2008.04.004]
- 39 Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 685-698 [PMID: 19172691 DOI: 10.1038/nri2378]
- 40 Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001; 167: 4974-4980 [PMID: 11673504 DOI: 10.4049/jimmunol.167.9.4974]
- 41 Jeffery LE, Burke F, Mura M, Zheng Y, Qureshi OS, Hewison M, Walker LS, Lammas DA, Raza K, Sansom DM. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol* 2009; 183: 5458-5467 [PMID: 19843932 DOI: 10.4049/jimmunol.0803217]
- 42 Colin EM, Asmawidjaja PS, van Hamburg JP, Mus AM, van Driel M, Hazes JM, van Leeuwen JP, Lubberts E. 1,25-dihydroxyvitamin D3 modulates Th17 polarization and interleukin-22 expression by memory T cells from patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 132-142 [PMID: 20039421 DOI: 10.1002/art.25043]
- 43 Froicu M, Zhu Y, Cantorna MT. Vitamin D receptor is required to control gastrointestinal immunity in IL-10 knockout mice. *Immunology* 2006; 117: 310-318 [PMID: 16476050 DOI: 10.1111/j.1365-2567.2005.02290.x]
- 44 Penna G, Adorini L. 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol* 2000; 164: 2405-2411 [PMID: 10679076 DOI: 10.4049/jimmunol.164.5.2405]
- 45 Canning MO, Grotenhuis K, de Wit H, Ruwhof C, Drexhage HA. 1-alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 (1,25(OH)(2)D(3)) hampers the maturation of fully active immature dendritic cells from monocytes. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 351-357 [PMID: 11517017 DOI: 10.1530/eje.0.1450351]
- 46 Cantorna MT, McDaniel K, Bora S, Chen J, James J. Vitamin D, immune regulation, the microbiota, and inflammatory bowel disease. *Exp Biol Med* (Maywood) 2014; 239: 1524-1530 [PMID: 24668555 DOI: 10.1177/1535370214523890]
- 47 Bao BY, Ting HJ, Hsu JW, Yasmin-Karim S, Messing E, Lee YF. Down-regulation of NF-kappaB signals is involved in loss of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 responsiveness. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 120: 11-21 [PMID: 20206692 DOI: 10.1016/j.jsbmb.2010.02.030]
- 48 Bruce D, Yu S, Ooi JH, Cantorna MT. Converging pathways lead to overproduction of IL-17 in the absence of vitamin D signaling. *Int Immunol* 2011; 23: 519-528 [PMID: 21697289 DOI: 10.1093/intimm/dxr045]
- 49 Ikeda U, Wakita D, Ohkuri T, Chamoto K, Kitamura H, Iwakura Y, Nishimura T. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 and all-trans retinoic acid synergistically inhibit the differentiation and expansion of Th17 cells. *Immunol Lett* 2010; 134: 7-16 [PMID: 20655952 DOI: 10.1016/j.imlet.2010.07.002]
- 50 Arrieta MC, Bistritz L, Meddings JB. Alterations in intestinal permeability. *Gut* 2006; 55: 1512-1520 [PMID: 16966705 DOI: 10.1136/gut.2005.085373]
- 51 Farhadi A, Banan A, Fields J, Keshavarzian A. Intestinal barrier: an interface between health and disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 479-497 [PMID: 12702039 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2003.03032.x]
- 52 Gibson PR. Increased gut permeability in Crohn's disease: is TNF the link? *Gut* 2004; 53: 1724-1725 [PMID: 15542502 DOI: 10.1136/gut.2004.047092]
- 53 Froicu M, Cantorna MT. Vitamin D and the vitamin D receptor are critical for control of the innate immune response to colonic injury. *BMC Immunol* 2007; 8: 5 [PMID: 17397543 DOI: 10.1186/1471-2172-8-5]
- 54 Kong J, Zhang Z, Musch MW, Ning G, Sun J, Hart J, Bissonnette M, Li YC. Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G208-G216 [PMID: 17962355 DOI: 10.1152/ajpgi.00398.2007]
- 55 Pálmer HG, González-Sancho JM, Espada J, Berciano MT, Puig I, Baulida J, Quintanilla M, Cano A, de Herreros AG, Lafarga M, Muñoz A. Vitamin D(3) promotes the differentiation of colon

carcinoma cells by the induction of E-cadherin and the inhibition of beta-catenin signaling. *J Cell Biol* 2001; 154: 369-387 [PMID: 11470825 DOI: 10.1083/jcb.200102028]

56 Zhao H, Zhang H, Wu H, Li H, Liu L, Guo J, Li C,

Shih DQ, Zhang X. Protective role of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ in the mucosal injury and epithelial barrier disruption in DSS-induced acute colitis in mice. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 57 [PMID: 22647055 DOI: 10.1186/1471-230X-12-57]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展,《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology, WJG*)》.(郭鹏)