# 维生素D在创面愈合中的作用机制研究进展

张冬兰[1]，张述耀[2]，李海燕[2*]（1.广东医科大学护理学院，广东 东莞 523808；2.暨南大学附属广州红十字会医院，广东 广州 510220）

**摘要：目的** 系统阐述维生素D在创面愈合中的多维度作用机制，为临床治疗提供科学依据，并为创面修复研究提供新方向。**方法** 分析维生素D在创面愈合不同阶段，对VDR、钙信号、抗炎、TGF-β/Smad、Hippo、皮肤屏障相关、PI3K/AKT/HIF-1α、Notch等通路的调控作用。**结果** 维生素D通过调控上述通路，作用于创面愈合中细胞增殖、迁移、分化、细胞外基质合成与重塑、炎症反应、免疫调节及血管新生等关键环节，通路间相互交织形成调控网络，促进创面愈合。**结论** 维生素D在创面愈合机制研究中潜力显著，其多通路调控机制为创面修复提供多维度支持，未来需进一步探索通路间相互作用、人体临床实验及挖掘其他相关通路，以推动临床应用。

**关键词：**维生素D；创面愈合；作用机制；信号通路

**中图分类号：**R641；R977.24　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674-229X（2026）06-0474-07

**Doi：**10.12048/j.issn.1674-229X.2026.06.012

## The Role of Vitamin D in Wound Healing: Mechanistic Insights and Recent Advances

ZHANG Donglan[1], ZHANG Shuyao[2], LI Haiyan[2*] (1.*School of Nursing, Guangdong Medical University, Dongguan, Guangdong* 523808, *China*; 2.*Guangzhou Red Cross Hospital, Jinan University, Guangzhou, Guangdong* 510220, *China*)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To systematically elucidate the multidimensional mechanisms of vitamin D in wound healing, thereby providing scientific evidence for clinical treatment and offering new directions for wound repair research. **METHODS** The regulatory effects of vitamin D were analyzed on pathways including VDR, calcium signalling, anti-inflammation, TGF-β/Smad, Hippo, skin barrier-related signaling pathways, PI3K/AKT/HIF-1α, and Notch during different stages of wound healing. **RESULTS** Vitamin D exerted its effects on key aspects of wound healing-including cell proliferation, migration, differentiation, extracellular matrix synthesis and remodelling, inflammatory response, immune regulation, and angiogenesis-by regulating the aforementioned pathways. These pathways intertwined to form a regulatory network that promoted wound healing. **CONCLUSION** Vitamin D demonstrates significant potential in research into wound healing mechanisms, with its multi-pathway regulatory mechanisms providing multidimensional support for wound repair. Future research should further explore interactions between pathways, carry out clinical trials in humans, and investigate other relevant pathways to advance clinical applications.

**KEYWORDS:** vitamin D; wound healing; mechanism of action; signaling pathways

创面愈合是一个复杂的生物学过程，涉及多种细胞类型、生长因子及信号通路的协同作用，其核心进程包括止血、炎症、增殖及组织重塑4个连续阶段[1]：止血期快速凝血封闭创面，炎症期清除异物与病原体，增殖期形成肉芽组织与上皮化，重塑期实现组织修复成熟。全球约1%人口长期受创面困扰[2]，由此产生的创面修复费用约占全球卫生总支出的5%，且仍在迅速增加，预计伤口管理将持续构成一项重大的临床、社会和经济挑战[3]。因此，探寻高效、经济的创面治疗新策略至关重要。维生素D作为一种重要的类固醇激素，其在创面愈合中的调控作用日益受到关注[4-6]。研究证实，维生素D缺乏与创面愈合延迟密切相关，严重缺乏会显著增加创面不愈的风险，而及时补充则可促进创面早期愈合[7]。研究发现，维生素D参与创面愈合过程的途径众多，在细胞增殖、分化、血管生成、免疫反应和炎症等方面的调节工作中发挥一定作用[8]。临床研究以及动物实验验证，维生素D在创伤愈合方面过

**基金项目：**广州市科技计划项目（2023A03J0526）

**作者简介：**张冬兰，在读硕士研究生，研究方向：外科护理　*通信作者：李海燕，主任护师，研究方向：伤口造口失禁护理，E-mail：1067467140@qq.com

程中，可借助调节维生素D受体（VDR）通路、钙信号通路、抗炎信号通路、TGF-β/Smad信号通路、Hippo信号通路、跟皮肤屏障功能有关联的通路、PI3K/AKT/HIF-1α信号通路和Notch信号通路，影响皮肤的创面愈合。本文探究维生素D在创面愈合中的作用机制，意在为临床治疗提供科学佐证，进而摸索新的治疗途径，为患者提供更具成效的治疗办法。

## 1 维生素D

维生素D是一种固醇类激素，其来源、合成以及代谢的过程既复杂又受到高度调控，主要包含两种形式[9]：维生素$D_2$和维生素$D_3$。它既可以经阳光照射来促进合成，也能从食物跟膳食补充剂中摄取[4]。维生素$D_2$由植物和真菌合成；维生素$D_3$则始于动物皮肤，由7-脱氢胆固醇经阳光照射生成。二者均具调钙磷作用，但$D_3$还能调控免疫、糖脂代谢、心血管与生殖功能，且最新研究显示其生物效力约为$D_2$的9.5倍[10]。人体内维生素D的代谢需经两步关键羟化反应完成活化：第一步在肝脏中，维生素D经25-羟化酶催化转化为25-羟基维生素D[25(OH)D]，这是其在血液循环中的主要存在形式，也是临床评估体内维生素D营养水平的核心指标；第二步在肾脏中，25(OH)D经1α-羟化酶进一步羟化，生成1,25-二羟基维生素D[1,25$(OH)_2$D，又称骨化三醇]，即维生素D的生理活性形式。骨化三醇经由与维生素D受体（VDR）相黏合，可以对钙磷代谢、细胞分化和免疫功能等予以调节[11]。维生素D的来源、合成与代谢形成是复杂又精细的过程，涵盖皮肤、肝脏、肾脏等多个器官的共同作用[12]。知晓这一过程对理解维生素D的生理功能及其在创面愈合中的作用意义重大。

## 2 维生素D在创面愈合中的作用机制

### 2.1 维生素D受体（VDR）通路

VDR是一种受体蛋白，广泛存在于人体多种组织中，包括在肠道、骨骼、甲状旁腺、肾脏、生殖系统和免疫细胞，在皮肤中格外丰富[13]。VDR属于类固醇激素受体超家族的一员，能够与类固醇激素结合。维生素D的活性形式 骨化三醇与 VDR 特异性结合后可激活受体，后者通过调控下游靶基因转录，影响细胞增殖、迁移、分化及炎症-免疫平衡，最终发挥促创面愈合作用[14]。研究显示，1,25-二羟基维生素$D_3$通过VDR调控炎症反应，抑制促炎因子肿瘤坏死因子α（TNF-α）和白细胞介素-1β（IL-1β）的表达，并且上调抗炎因子白细胞介素-10（IL-10）的水平，能够有效减轻炎症。高浓度维生素D能够通过上调VDR的表达，促进创面愈合的作用[15]。Lu等[16]的研究表明，VDR在糖尿病足溃疡的修复过程中具有重要作用。糖尿病足溃疡患者创缘组织中的VDR表达显著低于健康人群，但临床经过8周治疗后，其表达水平与创面愈合率呈显著正相关。当患者足部溃疡感染发展为糖尿病足骨髓炎时，该患者血清25(OH)D水平及组织中VDR的表达均显著降低，当维生素D缺乏时的发生率明显升高[14]。动物实验进一步验证了VDR的促愈合作用[16]，VDR的缺失会导致血清钙水平降低，限制了其对创伤的增殖和迁移反应，但通过补充钙和其他矿物质，可以改善VDR缺失小鼠的角膜创面愈合缺陷。Bikle等[17]报道，VDR在表皮干细胞中显示高度表达，其缺失会导致表皮干细胞的增殖和迁移能力下降，从而延迟创面愈合。p63是一种关键的转录因子，主要负责调控皮肤表皮细胞的增殖和分化。p63能够直接结合到VDR的启动子区域，诱导VDR的表达，能够促进表皮干细胞的激活、迁移和分化[18]。上述临床、动物及细胞层面的研究均证实，VDR是维生素D调控创面愈合的核心媒介。VDR的激活能够调节细胞增殖、迁移、分化、炎症反应和免疫调节，最终推动创面修复，也进一步凸显了维生素D在皮肤生物学中的关键地位。

### 2.2 钙信号通路

钙离子在维持正常皮肤功能和促进创面愈合中发挥重要的作用[1]。钙离子通过调节桥粒、粘附连接和紧密连接的形成，维持细胞间的紧密结合和皮肤屏障的完整性[19]。在创面愈合的各个阶段，钙离子信号通路通过协调细胞迁移、炎症反应、增殖、收缩和细胞外基质重塑等过程，促进创面愈合，是创面愈合过程中不可或缺的动态调节机制[20]。在止血阶段，钙离子通过促进血小板聚集和凝血因子的活化，加速血液凝固，形成血栓以止血[21]。研究表明[17]，通过划伤试验和激光损伤发现钙信号通路通过调节细胞内钙水平和干细胞的增殖、迁移，促进再上皮化和创面愈合。与其他伤口敷料产品相比，藻酸钙敷料能够有效减少炎症并增强血管生成，促进创面愈合，表明钙信号在伤口修复中的有一定作用[22]。Navarro-Requena等[23]开发的磷酸钙基ormoglass纳米颗粒（SG5）能够显著促进皮肤成纤

维细胞的迁移、胶原蛋白合成、血管生成和细胞因子释放，同时降低细胞收缩能力，表明钙释放纳米颗粒在促进创面愈合方面具有显著作用。以上研究表明了钙信号在伤口修复中的重要性，但目前相关临床证据仍较匮乏，需进一步开展临床研究以验证其调控机制的临床转化价值，为创面愈合提供新策略。

### 2.3 抗炎信号通路

皮肤出现破损之后，中性粒细胞会迅速前往创面并分泌促发炎的细胞因子，以此加大炎症反应，随后巨噬细胞向创面聚集，管控组织的炎症水平，影响创面的愈合效果[24]。维生素D表现出明显的抗炎功能，主要依靠抑制核因子信号通路及其相关促炎因子，以此减轻炎症反应[5,14,25]。维生素D可诱导巨噬细胞由促炎的M1型朝抗炎的M2型转化，从而加快伤口的愈合进度[26,27]。维生素D凭借增强免疫细胞的功能，调节T细胞及B细胞的活性水平，引发调节性T细胞的分化，且抑制可促进炎症的Th17细胞反应，减少了炎性细胞因子的分泌情况[28]。另一方面，维生素D可提升抗菌肽的表达水平，加大创面局部的抗菌力度，不仅有益于清除创面当中的病原微生物，还可有效降低出现感染的风险，促使创面更快愈合[29]。据Shekhar的研究报道[30]，局部应用维生素D颗粒可提高创面中抗菌肽的表达量，进而加大伤口的抗菌活性。这一发现说明了维生素D在促进抗菌肽产生方面的效果，有利于有效去除创面中的病原微生物。由此可知，维生素D借助抑制促炎性细胞因子释放、推动抗炎性细胞因子生成、调控巨噬细胞极化、调节免疫细胞功能活性以及增强抗菌肽表达，在创面修复过程中起到了重要的抗炎调控功效，这些机制不仅降低了创面局部的炎症反应程度，还为组织修复缔造出适宜的微环境，存有潜在的临床应用价值。

### 2.4 TGF-β/Smad信号通路

维生素D可实现对多种生长因子表达的调节，诸如表皮生长因子（EGF）、转化生长因子与血管内皮生长因子（VEGF）等，这些因子在促进创面愈合过程中作用显著[31]。TGF-β作为一种多功能的细胞因子，在细胞增殖、分化、凋亡以及细胞外基质（ECM）合成与重塑等过程中发挥作用[32]。ECM在创面愈合过程里发挥了多方面的关键效能，在细胞增殖的阶段，ECM中的TGF-β凭借调控细胞外基质的合成和重塑，进一步带动伤口的愈合过程[33]。研究证实[8,31]，TGF-β可通过下游关键信号分子Smad2/3促进ECM合成及上皮至间质转化进程，而维生素D可通过两种途径强化该通路功能：一是提升TGF-β1/Smad2/3通路活性，上调纤连蛋白表达，推动ECM生成与细胞迁移；二是激活TGF-β/Smad2通路，促进创面周围角质形成细胞的增殖、分化及迁移，双重作用加速创面愈合。而维生素D缺乏会让TGF-β表达和Smad2/3蛋白磷酸化水平降低，致使创面愈合时间延长[31]。相反，补充维生素D会增加TGF-β1的表达水平，引发Smad2/3的磷酸化，推动了TGF-β/Smad信号通路的激活，从而促使创面愈合，增强愈合的质量[5]。综上，现有证据提示维生素D可借助调节TGF-β/Smad信号通路，增进创面愈合的效果，但还需更多的临床证据去验证。

### 2.5 Hippo信号通路

Hippo信号通路通过调控细胞增殖、迁移、分化及ECM重塑，在组织稳态维持与创面修复中起关键作用[34]。YAP和TAZ作为Hippo信号通路的2个核心调节蛋白，具备调节细胞生长及发育相关基因表达的能力，进而推动Hippo通路功能的充分发挥[35]。维生素D缺乏可激活胎盘里的Hippo-YAP信号通路，借助增加YAP磷酸化的水平，抑制滋养层细胞迁移及侵袭的能力，还可促进细胞产生凋亡[36]。在皮肤创口愈合的阶段里，Hippo信号通路借助调节细胞行为和实现ECM的重塑起作用[37]。研究资料显示[38]，卡泊三醇可通过抑制Hippo信号通路，使YAP/TAZ出现去磷酸化，然后转移至细胞核，YAP/TAZ可引发一系列下游基因的表达激活，进而推动角质形成细胞增殖及迁移。该过程同样涉及YAP/TAZ跟TGF-β/Smad信号通路的协同运作，进而在创面愈合期间诱导EMT，推进创面的修复[38]。总结来看，维生素D凭借调控Hippo信号通路，助力ECM重塑、提高细胞增殖与迁移能力、抑制细胞凋亡且调节EMT进程，进而在加快皮肤创面修复方面起到关键作用，但目前维生素D直接调控Hippo通路的分子靶点及临床转化价值仍需进一步研究明确，以厘清其具体作用路径与应用潜力。

### 2.6 皮肤屏障功能相关通路

在创面开始愈合的阶段，皮肤屏障功能涉及物理性、化学性、生物性及免疫性防御系统的相互配合，这些机制一起搭建了机体抵御外界环境破坏的多重防线，维持了内部生理环境的动态稳定[39]。通过综合多种防御手段，皮肤屏障能有效阻挡病原体

的侵入，还参与把控局部微环境，由此为创面愈合提供必要的保护与支撑力量。研究发现[40]，维生素D对增强皮肤屏障功能发挥着多样作用，其凭借增强皮肤的防护功能，在维持皮肤良好状态和抵御外部环境侵害方面意义重大，经表皮失水（TEWL）为衡量皮肤屏障功能的关键指标之一。研究结论显示[41]，维生素D依靠调节水通道蛋白和天然保湿因子的表达，明显优化皮肤水合效果。且越来越多的研究在护肤品里添加维生素D，发现对改善皮肤水合作用有效果，加强皮肤屏障的相关功能。维生素D能引发胶原蛋白的合成，推动皮肤增厚且增强其弹性[42]。角质形成细胞作为表皮层诸多组成细胞之一，在维持皮肤屏障正常稳定状态中意义重大，同时还在创面修复的过程当中参与上皮屏障的重建[43]。维生素D凭借激活VDR和钙敏感受体，可对角质形成细胞的增殖和分化进程进行调节，进而为皮肤屏障功能的修复和重建提供助力[17]。值得一提的是，皮肤局部合成的维生素D可调节表皮分化及毛囊循环[44]，这一机制不仅能促进皮肤屏障功能完善，还能间接加速创面愈合。综上，创面愈合进程中，维生素D通过多维度机制增强皮肤屏障功能：一是提升皮肤保湿特性与水合能力，减少创面水分流失；二是调控角质形成细胞增殖分化，推动上皮屏障重建；三是调节表皮分化及毛囊循环，完善屏障功能。这些作用机制展现了维生素D在皮肤健康维护及创面修复中的重要价值，为临床治疗策略的开拓提供了新的门道，后续研究能进一步深入钻研维生素D在各类皮肤屏障功能障碍相关疾病中的应用。

### 2.7 PI3K/AKT/HIF-1α信号通路

血管生成是皮肤损伤后创面愈合过程中的关键步骤，新生血管能够将氧和营养物质输送到受损组织，支持新生成的肉芽组织的形成与生长，同时为角质形成细胞的增殖提供有利条件[45]。研究表明[26]，维生素D在体内和体外实验中显示可以通过调节PI3K/AKT/HIF-1α信号通路，上调多种血管生成相关因子的表达，促进血管生成，从而改善创面愈合。有研究发现[46]，维生素D能够促进健康小鼠的血管再生，恢复糖尿病小鼠的血管修复功能，通过激活PI3K/Akt/FOXO1信号通路和抑制NF-κB通路，抑制晚期糖基化终末产物（AGEs）诱导的血管内皮细胞过度自噬及氧化应激，从而在高糖条件下促进血管生成。研究也表明[47]，维生素D通过抑制NF-κB通路和内质网应激，能够减轻炎症反应，改善内皮细胞功能，从而促进血管生成，改善糖尿病小鼠的创面愈合。Liu等[48]进一步证明，当血管内皮细胞的功能发生障碍时，PI3K/AKT/HIF-1α信号通路下调，导致促血管生成因子如内皮生长因子（VEGF）、内皮一氧化氮合酶（eNOS）和基质细胞衍生因子的合成减少，而缺氧诱导因子-1α（HIF-1α）介导这些促血管生成因子的合成，从而抑制新生血管的形成。以上研究结果为维生素D通过调节PI3K/AKT/HIF-1α信号通路，促进血管生成的作用提供了有利的证据，这一机制不仅涉及上调多种血管生成相关因子的表达、抑制过度自噬和氧化应激，还通过调节内皮细胞功能，恢复血管生成能力，但仍需更多的临床研究验证PI3K/AKT/HIF-1α信号通路的具体作用机制。

### 2.8 Notch信号通路

Notch信号通路是一种高度保守的信号通路，在细胞增殖、分化、凋亡和炎症反应中起着关键作用，主要参与调节上皮细胞的增殖和分化[49]。研究表明[15]，在皮肤全层切割伤小鼠模型中，维生素D处理组中Notch1的表达水平显著升高，结果提示，维生素D通过上调皮肤组织中Notch1蛋白的表达，能够促进表皮角质形成细胞的迁移、增强血管内皮细胞的增殖与分化，并改善成纤维细胞的功能活性，从而促进血管生成。另一方面，维生素D与维生素C的联合使用能上调Notch1信号通路，调节紧密连接蛋白的表达，能够有效地维持肠上皮细胞屏障功能[50]。以上研究虽然表明了维生素D能通过Notch信号通路促进创面愈合，但临床试验比较少仍需更多的临床研究探索其具体机制。

## 3 小结

维生素D通过调控表1中通路，作用于创面愈合中细胞增殖、迁移、分化、细胞外基质合成与重塑、炎症反应、免疫调节及血管新生等关键环节，促进创面愈合。

## 4 展望

尽管研究者对维生素D通过调节各种信号通路以促进创面愈合的作用机制已有初步认识，认可维生素D在创面愈合中的作用，但维生素D在创面愈合的研究进程中，仍有诸多问题等待进一步探讨，维生素D对不同信号通路协同作用的调节机制尚待

**表1　维生素D在创面愈合中对各通路的调控作用**

| 信号通路 | 维生素D的调控作用 | 核心功能 |
|---|---|---|
| VDR通路 | 激活VDR上调抗炎相关靶基因IL-10表达；抑制TNF-α和IL-1β的表达 | 抑制过度炎症反应，调节细胞增殖、分化等 |
| 钙信号通路 | 上调钙通道，升高细胞内$Ca^{2+}$ | 协调细胞迁移、炎症反应、增殖、细胞外基质重塑等过程 |
| 抗炎信号通路 | 抑制NF-κB、IL-6、IL-17等的表达；调控巨噬细胞向M2型极化；调节免疫细胞功能活性；增强抗菌肽表达 | 抑制过度炎症反应，营造修复微环境并降低感染风险 |
| TGF-β/Smad信号通路 | 激活TGF-β/Smad2信号通路，上调纤连蛋白的表达 | 增强EMT和ECM |
| Hippo信号通路 | 抑制Hippo信号通路，使YAP/TAZ去磷酸化 | 提高细胞增殖与迁移能力、调节EMT进程、ECM重塑 |
| 皮肤屏障功能相关通路 | 调节水通道蛋白和天然保湿因子的表达；促进胶原蛋白的合成；调节表皮分化和毛囊循环 | 优化皮肤水合作用，调控角质形成细胞的增殖与分化 |
| PI3K/AKT/HIF-1α信号通路 | 上调多种血管生成相关因子的表达；抑制过度自噬和氧化应激 | 调节内皮细胞功能，促进血管生成 |
| Notch信号通路 | 上调皮肤组织中Notch1蛋白的表达 | 调节上皮细胞的增殖和分化 |

深入剖析。维生素D在促进创面愈合的作用机制并非孤立存在着，跟其他信号通路相互有串联，携手促进创面愈合的阶段。维生素D与VDR结合激活后，一方面可促进钙通道蛋白表达，通过增强细胞内钙离子浓度调节细胞生理功能[51]；另一方面能直接抑制转化生长因子-β（TGF-β）诱导的促纤维化基因表达，减少创面过度纤维化风险[52]；同时还可通过促进Notch-1转录正向调节Notch信号激活，进而保护肠道屏障功能，为创面愈合提供稳定的内环境[53]；此外，VDR信号激活还能显著抑制Hippo通路效应子YAP/TAZ的蛋白水平，阻断创面局部转移细胞增殖，避免愈合过程中异常细胞增殖对创面修复的干扰[54]。在创面炎症与修复调控中，生长因子TGF-β可通过非缺氧刺激激活PI3K/AKT/HIF-1α信号通路，而NF-κB转录因子信号通路又能直接调节HIF-1α通路活性，形成“TGF-β-PI3K/AKT-HIF-1α”与“NF-κB-HIF-1α”的交叉调控轴，共同参与创面缺氧适应与修复进程[55,56]；同时，PI3K/Akt信号通路的异常激活会导致TNF-α、IL-1β、白细胞介素-6（IL-6）等促炎介质过度产生，且伴随IL-10表达减少，加剧创面炎症反应[57]，而对该通路的精准调节则可反向促进角质形成细胞增殖与迁移，增强皮肤屏障修复能力，提示PI3K/Akt通路在创面炎症平衡与组织再生中具有“双向调控”特性。尽管上述研究已初步勾勒出维生素D调控创面愈合的信号通路网络，但各通路间的相互作用机制仍存在诸多未明确之处，例如VDR信号与PI3K/AKT、NF-κB通路是否存在直接或间接的交叉对话，HIF-1α作为多通路共同靶标如何整合VDR介导信号与炎症通路信号以协同调控创面愈合进程，以及不同通路在创面愈合不同阶段（炎症期、增殖期、重塑期）的优先级调控关系等，均需进一步深入探究。

因此，维生素D促进创面愈合期间，各类信号通路之间是否有互助或拮抗作用需进一步研究，未来研究可进一步对这些信号通路间作用展开详细探索，以此为临床治疗提供更充实的依据。有关维生素D借助调节各类信号通路推动创面愈合的研究多数集中于动物实验层面，而临床试验的证据方面支持欠缺，期待有更多临床数据去验证维生素D借助调节各类信号通路在人体创面愈合中的安全性与疗效，为维生素D在临床实践里的规范应用提供证据。此外，维生素D是否存在未被发现的潜在调控通路，仍需进一步探索。未来可通过高通量测序、生物信息学分析等技术挖掘新通路，更全面地阐明其作用机制网络。同时，维生素D在特殊类型创面（如糖尿病足、压疮、烧伤等）中的特异性作用效果及机制尚未明确，需针对性开展研究，拓展其临床应用场景。

**参考文献**


[1] Krizanova O, Penesova A, Sokol J, *et al*. Signaling pathways in cutaneous wound healing[J]. Front Physiol, 2022, 13: 1030851.

[2] de Albuquerque K C O, do Socorro Silva da Veiga A, da Silva e Silva J V, *et al*. Brazilian Amazon traditional medicine and the treatment of difficult to heal leishmaniasis wounds with *Copaifera*[J]. Evid Based Complementary Altern Med, 2017, 2017: 8350320.

[3] Sen C K. Human wound and its burden: Updated 2022 compendium of estimates[J]. Adv Wound Care, 2023, 12(12): 657-670.

[4] Charoenngam N, Holick M F. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease[J]. Nutrients, 2020, 12(7): 2097.

[5] 吴颖. 不同维生素D状态对皮肤创面愈合的影响及机制研究[D].

苏州：苏州大学，2023.
[6] Smith K，Hewlings S. Correlation between vitamin D levels and hard-to-heal wounds：a systematic review[J]. J Wound Care，2021，30(Sup6)：S4-S10.
[7] 武云凤，骆燕洪，蒋平南，等. 血清25羟维生素D3水平与糖尿病足创面愈合相关性的巢式病例对照研究[J]. 中国全科医学，2024，27(15)：1811-1816.
[8] 赵雅玫，余小平，张苗苗，等. 维生素D3促进皮肤损伤修复的研究进展[J]. 感染、炎症、修复，2022，23(3)：180-183.
[9] Bikle D D. Vitamin D and the skin：physiology and pathophysiology[J]. Rev Endocr Metab Disord，2012，13(1)：3-19.
[10] 杨全中，白琳，张翠娟，等. 维生素D3的代谢路径和生理作用机制[J]. 饲料工业，2025，46(20)：39-46.
[11] 张成明，宋凯，姜艳，等. 25-羟基维生素D3研究进展[J]. 山东化工，2023，52(8)：114-116.
[12] Siregar F D，Hidayat W. The role of vitamin D on the wound healing process：a case series[J]. Int Med Case Rep J，2023，16：227-232.
[13] Lei M，Liu Z S，Guo J. The emerging role of vitamin D and vitamin D receptor in diabetic nephropathy[J]. BioMed Res Int，2020，2020：4137268.
[14] Tang Y，Huang Y X，Luo L，*et al*. Level of 25-hydroxyvitamin D and vitamin D receptor in diabetic foot ulcer and factor associated with diabetic foot ulcers[J]. Diabetol Metab Syndr，2023，15(1)：30.
[15] 母兴语，何小解，黄诒洁，等. 1，25(OH)$_2$D3对小鼠皮肤创伤愈合的作用及机制研究[J]. 皮肤性病诊疗学杂志，2024，31(3)：147-156.
[16] Lu X W，Vick S，Chen Z，*et al*. Effects of vitamin D receptor knockout and vitamin D deficiency on corneal epithelial wound healing and nerve density in diabetic mice[J]. Diabetes，2020，69(5)：1042-1051.
[17] Bikle D D. Role of vitamin D and calcium signaling in epidermal wound healing[J]. J Endocrinol Invest，2023，46(2)：205-212.
[18] Oda Y，Wong C T，Oh D H，*et al*. Vitamin D receptor cross-talk with p63 signaling promotes epidermal cell fate[J]. J Steroid Biochem Mol Biol，2023，232：106352.
[19] Subramaniam T，Fauzi M B，Lokanathan Y，*et al*. The role of calcium in wound healing[J]. Int J Mol Sci，2021，22(12)：6486.
[20] Bonsignore G，Martinotti S，Ranzato E. Wound repair and $Ca^{2+}$ signalling interplay：the role of $Ca^{2+}$ channels in skin[J]. Cells，2024，13(6)：491.
[21] Toyoda T，Isobe K，Tsujino T，*et al*. Direct activation of platelets by addition of $CaCl_2$ leads coagulation of platelet-rich plasma[J]. Int J Implant Dent，2018，4(1)：23.
[22] Akhavan-Kharazian N，Izadi-Vasafi H. Preparation and characterization of chitosan/gelatin/nanocrystalline cellulose/calcium peroxide films for potential wound dressing applications[J]. Int J Biol Macromol，2019，133：881-891.
[23] Navarro-Requena C，Pérez-Amodio S，Castaño O，*et al*. Wound healing-promoting effects stimulated by extracellular calcium and calcium-releasing nanoparticles on dermal fibroblasts[J]. Nanotechnology，2018，29(39)：395102.
[24] Sharifiaghdam M，Shaabani E，Faridi-Majidi R，*et al*. Macrophages as a therapeutic target to promote diabetic wound healing[J]. Mol Ther，2022，30(9)：2891-2908.
[25] Stachura A，Khanna I，Krysiak P，*et al*. Wound healing impairment in type 2 diabetes model of leptin-deficient mice：a mechanistic systematic review[J]. Int J Mol Sci，2022，23(15)：8621.
[26] Ma Y M，Gong Y T，Wu Y，*et al*. 1，25(OH)$_2$D3 improves diabetic wound healing by modulating inflammation and promoting angiogenesis[J]. J Steroid Biochem Mol Biol，2024，239：106477.
[27] Das L M，Binko A M，Traylor Z P，*et al*. Vitamin D improves sunburns by increasing autophagy in M2 macrophages[J]. Autophagy，2019，15(5)：813-826.
[28] L Bishop E，Ismailova A，Dimeloe S，*et al*. Vitamin D and immune regulation：antibacterial，antiviral，anti-inflammatory[J]. JBMR Plus，2020，5(1)：e10405.
[29] Kurian S J，Miraj S S，Benson R，*et al*. Vitamin D supplementation in diabetic foot ulcers：a current perspective[J]. Curr Diabetes Rev，2021，17(4)：512-521.
[30] Shekhar C. An innovative technique in local antibiotic delivery method in open infected wounds of the musculoskeletal system[J]. Int J Low Extrem Wounds，2019，18(2)：153-160.
[31] Wu Y，Gong Y T，Ma Y M，*et al*. Effects of vitamin D status on cutaneous wound healing through modulation of EMT and ECM[J]. J Nutr Biochem，2024，134：109733.
[32] 孙宏瑶，魏思璇，郗乔然. TGF-β信号通路在发育和疾病中的调控[J]. 科学通报，2024，69(30)：4356-4372.
[33] Zhao X，Psarianos P，Ghoraie L S，*et al*. Metabolic regulation of dermal fibroblasts contributes to skin extracellular matrix homeostasis and fibrosis[J]. Nat Metab，2019，1(1)：147-157.
[34] 马莹凯，王永安，骆媛. Hippo/YAP信号通路在组织纤维化中的作用研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志，2024，38(11)：859-871.
[35] Zhang Q，Han X，Chen J F，*et al*. Yes-associated protein (YAP) and transcriptional coactivator with PDZ-binding motif (TAZ) mediate cell density-dependent proinflammatory responses[J]. J Biol Chem，2018，293(47)：18071-18085.
[36] Wang J N，Qiu F B，Zhao Y M，*et al*. Exploration of fetal growth restriction induced by vitamin D deficiency in rats *via* Hippo-YAP signaling pathway[J]. Placenta，2022，128：91-99.
[37] 钟振兴，余发星. 大小有道：Hippo信号通路与器官尺寸调控之谜[J]. 科学通报，2025，70(15)：2205-2220.
[38] Wang D，Lin L，Lei K，*et al*. Vitamin D3 analogue facilitates epithelial wound healing through promoting epithelial-mesenchymal transition *via* the Hippo pathway[J]. J Dermatol Sci，2020，100(2)：120-128.
[39] 刘祎，杜明威，何海洋，等. 皮肤微生态强化皮肤屏障功能[J]. 中国皮肤性病学杂志，2023，37(11)：1217-1221.
[40] Papadopoulou S N A，Anastasiou E A，Adamantidi T，*et al*. A comprehensive review on the beneficial roles of vitamin D in skin health as a bio-functional ingredient in nutricosmetic，cosmeceutical，and cosmetic applications[J]. Appl Sci，2025，15(2)：796.
[41] Calabrese E J，Dhawan G，Kapoor R，*et al*. Hormesis：Wound healing

and keratinocytes[J].Pharmacol Res,2022,183:106393.
[42] Romano F,Serpico D,Cantelli M,*et al*.Osteoporosis and dermatoporosis:a review on the role of vitamin D[J].Front Endocrinol,2023,14:1231580.
[43] 严雪芹,柏素萍,陈成,等.烧伤后创面瘙痒非药物干预方案的构建与应用[J].护理学杂志,2024,39(21):40-44.
[44] Bikle D,Christakos S.New aspects of vitamin D metabolism and action:addressing the skin as source and target[J].Nat Rev Endocrinol,2020,16(4):234-252.
[45] Rajakumar K,Moore C G,Khalid A T,*et al*.Effect of vitamin D3 supplementation on vascular and metabolic health of vitamin D-deficient overweight and obese children:a randomized clinical trial[J].Am J Clin Nutr,2020,111(4):757-768.
[46] Xiong Y,Zhou F,Liu Y Y,*et al*.1α,25-Dihydroxyvitamin D3 promotes angiogenesis by alleviating AGEs-induced autophagy[J].Arch Biochem Biophys,2021,712:109041.
[47] Yuan Y F,Das S K,Li M Q.Vitamin D ameliorates impaired wound healing in streptozotocin-induced diabetic mice by suppressing NF-κB-mediated inflammatory genes[J].Biosci Rep,2018,38(2):BSR20171294.
[48] Liu W J,Yuan Y,Liu D W.Extracellular vesicles from adipose-derived stem cells promote diabetic wound healing *via* the PI3K-AKT-mTOR-HIF-1α signaling pathway[J].Tissue Eng Regen Med,2021,18(6):1035-1044.
[49] Bonnici L,Suleiman S,Schembri-Wismayer P,*et al*.Targeting signalling pathways in chronic wound healing[J].Int J Mol Sci,2024,25(1):50.
[50] Qiu F B,Zhang Z H,Yang L X,*et al*.Combined effect of vitamin C and vitamin D(3) on intestinal epithelial barrier by regulating Notch signaling pathway[J].Nutr Metab,2021,18(1):49.
[51] 李雅婷,周伟,庄蕾,等.维生素D3和25-羟基维生素D3对产蛋后期种鸭胫骨质量和肠道微生物组成的影响[J].中国畜牧兽医,2025,52(9):4043-4056.
[52] Ding N,Yu R T,Subramaniam N,*et al*.A vitamin D receptor/SMAD genomic circuit gates hepatic fibrotic response[J].Cell,2013,153(3):601-613.
[53] Li Y N,Guo Y Y,Geng C,*et al*.Vitamin D/vitamin D receptor protects intestinal barrier against colitis by positively regulating Notch pathway[J].Front Pharmacol,2024,15:1421577.
[54] Ladumor Y,Seong B K A,Hallett R,*et al*.Vitamin D receptor activation attenuates hippo pathway effectors and cell survival in metastatic neuroblastoma[J].Mol Cancer Res,2022,20(6):895-908.
[55] van Uden P,Kenneth N S,Rocha S.Regulation of hypoxia-inducible factor-1α by NF-κB[J].Biochem J,2008,412(3):477-484.
[56] Gkotinakou I M,Mylonis I,Tsakalof A.Vitamin D and hypoxia:points of interplay in cancer[J].Cancers,2022,14(7):1791.
[57] Niu S Y,Zhang Y.Targeting the PI3K/Akt pathway for the treatment of ulcerative colitis:Integrative regulatory features of traditional Chinese medicine[J].Front Pharmacol,2025,16:1620138.

（收稿日期:2025-10-15;在线出版日期:2026-05-09）