【药物开发】 ·综 述·

疾病的发生发展与骨化三醇体内水平间的相互影响及其相关机制

律立红[1,2]，徐智儒[1,2]*
（1. 中国医药工业研究总院上海医药工业研究院创新药物与制药工艺国家重点实验室，上海 200437；
2. 上海市生物物质成药性评价专业技术服务中心，上海 200437）

摘要：骨化三醇是维生素 D_3 的一种最重要的活性代谢物，是维生素 D_3 信号生物学功能的主要执行者，与人体内多种疾病相关，其在人体内的水平也受到多种疾病的影响。本文主要综述疾病的发生发展与骨化三醇体内水平间的相互影响及其相关机制。

关键词：维生素 D_3；1α, 25- 二羟基维生素 D_3[1α, 25-$(OH)_2D_3$]；免疫性疾病；神经系统疾病；呼吸系统疾病；皮肤疾病
中图分类号：R977.2+4；R5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1672-9188(2018)10-0699-06
DOI：10.13683/j.wph.2018.10.011

Correlation of endogenous calcitriol with the disease development

LYU Li-hong, XU Zhi-ru*
(*1. State Key Laboratory of New Drug and Pharmaceutical Process, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437; 2. Shanghai Professional and Techniical Service Center for Biological Material Druggability Evaluation, Shanghai 200437, China*)

Abstract: Calcitriol is one of the most important active metabolites of vitamin D_3, which is responsible for the biological function of vitamin D_3. Studies have shown that calcitriol is associated with many diseases, and its content in the human body is also affected by diseases. This review describes the function of endogenous calcitriol, and its interaction with the disease development.

Key words: vitamin D_3; 1α, 25-dihydroxy vitamin D_3[1α, 25-OH_2D_3]; immune disease; nervous system disease; respiratory disease; skin disease

维生素 D_3 在体内经双重羟基化转化为具有活性的 1α, 25- 二羟基维生素 D_3[1α, 25-$(OH)_2D_3$]，即骨化三醇，进而发挥其生物学作用。第 1 次羟化是在肝脏中由 25- 羟化酶将其羟化为 25- 羟基维生素 D_3[25-$(OH)D_3$]，后者在肾脏中经 1α- 羟化酶进一步羟基化为具有生物活性的 1α, 25-$(OH)_2D_3$。1α, 25-$(OH)_2D_3$ 调节的靶标涉及调控细胞增殖和骨骼、钙、磷酸盐代谢的基因，但也涉及与调节先天和适应性免疫系统有关的基因[1]。1α, 25-$(OH)_2D_3$ 需与维生素 D 受体（VDR）相结合才能发挥其生物学作用。

众所周知，缺少维生素 D_3 易患佝偻病、骨质疏松等。近年来研究发现，其具有多种生物学效应，在免疫性疾病、癌症、神经退行性疾病、皮肤疾病及呼吸系统疾病中均具有重要作用。1α, 25-$(OH)_2D_3$ 是维生素 D_3 的代谢物质，其在人体血清内的水平也受多种疾病的影响。本文综述 1α, 25-$(OH)_2D_3$ 和各疾病间的相互关系，阐述疾病状态下体内 1α, 25-$(OH)_2D_3$ 水平的变化。

1 与恶性肿瘤的关系

体内外研究发现，1α, 25-$(OH)_2D_3$ 在癌细胞中具有抗增殖、促分化和促凋亡的作用[2]。血清 1α, 25-$(OH)_2D_3$ 水平较高或补充足够的维生素 D，与结

收稿日期：2018-07-27；修回日期：2018-08-29
作者简介：律立红，在读硕士研究生，专业方向：药物代谢动力学研究。
通信作者：徐智儒，副研究员，博士，从事药物代谢动力学研究。

肠癌、乳腺癌和肝细胞癌等多种癌症的发生风险降低相关[3]。

许多肿瘤细胞中可观察到微小RNA(miRNA)水平异常和某些miRNA失调。Chang等[4]发现，胃癌细胞中miR-145可直接靶向于E2F转录因子3(*E2F3*)基因介导的维生素D_3，后者具有抗肿瘤细胞增殖和基因调节作用。

Xie等[5]发现，前列腺癌患者血清中25-(OH)D_3水平低于正常人群，且重度前列腺癌患者血清25-(OH)D_3水平较轻、中度前列腺癌患者更低；两种血清炎性分子C反应蛋白(CRP)和白介素8(IL-8)水平明显升高，前列腺上皮细胞中核因子(NF)-κB P65阳性细胞核增加，VDR阳性核减少。提示，炎症可能是低维生素D患者前列腺癌进展的重要介质。

与正常人群相比，甲状腺癌患者血清1α, 25-$(OH)_2D_3$水平显著降低，且严重程度越高，1α, 25-$(OH)_2D_3$水平越低。Stepien等[6]对50例甲状腺癌患者(乳头状癌患者27例，滤泡性癌患者16例，未分化癌患者7例)和34例结节性甲状腺肿患者血清1α, 25-$(OH)_2D_3$水平进行测定，结果发现，与健康者相比，甲状腺癌患者血清1α, 25-$(OH)_2D_3$水平显著降低[(16.08±4.09) pg/ml对(48.17±8.15) pg/ml]，且乳头状癌患者、滤泡性癌患者、未分化癌患者血清1α, 25-$(OH)_2D_3$水平分别为：(22.67±8.12) pg/ml，(16.09±6.15) pg/ml，(9.48±5.18) pg/ml，均显著低于健康者，且随着病情加重，体内1α, 25-$(OH)_2D_3$水平逐渐降低。提示，维生素D_3代谢受损可能在甲状腺癌中起重要作用。

*VDR*基因多态性可通过调节维生素D敏感途径，包括细胞增殖和分化，影响结肠癌癌前病变腺瘤性息肉(AP)的风险。Beckett等[7]评估了*VDR* FokI、BsmI、ApaI和TaqI位点多态性在影响AP风险、调整饮食和生活方式等一系列变量方面的作用。结果发现，FokI位点显著增加男性AP的风险，而BsmI / ApaI / TaqI位点显著降低女性AP风险。本研究为*VDR*基因增加AP风险提供了新的见解，并首次证明这些多态性与AP风险间存在性别特异性关系。

2 与心血管系统疾病的关系

维生素D与心血管系统疾病间有着重要的联系。血清中低水平维生素D可导致心血管事件和心血管死亡率增加[8]，敲除*VDR*或1α-羟化酶基因的小鼠可出现心肌肥大，其肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度表达，高血压、血栓形成和动脉粥样硬化程度均有所增加。

从动物试验到临床大规模随机对照研究表明，维生素D可减少炎症，控制参与血管钙化的几种基质金属蛋白酶，改善内皮功能，控制胰岛素分泌，改善胰岛素敏感性，并降低甲状旁腺激素(PTH)分泌[9]；维生素D可抑制巨噬细胞向泡沫细胞的转化和增加胆固醇流出从而防止动脉粥样硬化[10]。1α, 25-$(OH)_2D_3$诱导血管平滑肌细胞中血管内皮生长因子(VEGF)的产生从而促进内皮修复。VDR激活可表现出其他抗动脉粥样硬化特性，包括抗炎作用：如减少内皮细胞中NF-κB和IL-6的表达；通过下调组织因子(F3)及上调内皮细胞和巨噬细胞中血栓调节蛋白，降低血栓的形成，增加内皮一氧化氮的产生[11]。此外，VDR激活后通过阻断肾素基因启动子中环磷酸腺苷(cAMP)应答元件的活性可抑制肾素基因的转录[12]。除低钙和高PTH水平外，维生素D缺乏还可通过增加血管阻力和血管收缩来促成动脉高压[13]。刘翀等[14]针对124例原发性高血压患者的分析发现，与对照组相比，高血压患者组的血清1α, 25-$(OH)_2D_3$水平低于对照组，为(38.72±8.02) pg/ml对(39.59±11.53)pg/ml，但1α, 25-$(OH)_2D_3$水平与收缩压和舒张压水平均不相关。

3 与免疫性疾病的关系

维生素D的生物学效应涉及宿主细胞对微生物的防御作用及促炎症攻击作用，炎症性疾病患者血清中25-(OH)D_3水平与正常人群相比明显降低，并且会通过与先天免疫系统相关的机制，增加疾病的严重程度。崔永建等[15]发现，与对照组(常规慢作用药物)

相比，实验组［常规慢作用药物＋ 1α, 25-$(OH)_2D_3$］类风湿关节炎患者外周血 25-$(OH)D_3$ 水平明显升高，且 25-$(OH)D_3$ 水平与患者关节疼痛程度呈负相关。Fan 等[16]发现，与空白组相比，1α, 25-$(OH)_2D_3$ 和 miR-22 抑制剂组类风湿关节炎模型大鼠促炎细胞因子（IL-1β、IL-6、IL-8 和前列腺素 E_2）减少。提示，类风湿关节炎模型大鼠体内 1α,25-$(OH)_2D_3$ 可通过下调 miR-22 抑制成纤维细胞样滑膜细胞的增殖而减轻炎症反应。

Amital 等[17]的研究针对来自于以色列和欧洲的系统性红斑狼疮（SLE）患者，结果证明，SLE 活动程度与血清维生素 D 浓度间呈负相关。Reynolds 等[18]发现，1α, 25-$(OH)_2D_3$ 通过下调 SLE 患者 CXCL-10 表达来改善内皮功能障碍并增强髓细胞血管生成细胞的血管生成功能；体外试验还发现，1α, 25-$(OH)_2D_3$ 可剂量依赖性地增加 SLE 患者单核细胞向 MAC 的转化。

Yu 等[19]发现，过敏性鼻炎（AR）患者体内 1α, 25-$(OH)_2D_3$ 水平虽随着季节的变化会有不同，但血清水平总体上低于健康者（30 ～ 40 ng/ml 对 20 ～ 30 ng/ml）。该研究还发现，特异性免疫治疗（SIT）或维生素 D_3 治疗可缓解 AR 患者症状，联用 SIT 和维生素 D_3 时，AR 患者症状进一步改善并且特异性血清免疫球蛋白（IgE）和血清中 T 辅助细胞 2（Th2）水平降低，外周 B 细胞 miR-19a 的表达减少，IL-10 的含量有所增加。研究发现，25-$(OH)D_3$ 被羟化酶羟化成 1α,25-$(OH)_2D_3$ 后可以结合 VDR 并与核膜上的 RXR（CVR）形成复合物，这种复合物与 miR-19a 启动子基因结合并抑制 miR-19a 基因转录，达到抑制 AR 的作用。提示，维生素 D_3 通过抑制外周 B 细胞中 miR-19a 的表达，促进 SIT 抑制 AR。

4 与神经系统疾病的关系

许多神经系统疾病都与免疫系统的过度激活有关，阿尔茨海默病（AD）、帕金森病（PD）、精神分裂症、抑郁症等精神疾病患者血清维生素 D 的含量均低于正常水平。这与维生素 D 的抗炎作用密切相关，维生素 D 可抑制 Th1 细胞所介导的 IL-12、IL-2、干扰素 -γ 和肿瘤坏死因子（TNF）-α 等促炎因子的释放，抑制 Th17 细胞的增殖和 IL-17 的表达；维生素 D 还可诱导 Th2 细胞和调节性 T 细胞的表达，从而增加抗炎因子 IL-3、IL-4 及 IL-10 的合成与释放[20]。

大量研究证实，AD 的发病与 β 淀粉酶（Aβ）的沉积所导致的炎症反应有关。体外试验表明，Aβ 可抑制 VDR 的表达，诱导 CYP24A1 的表达和活性，降低维生素 D 水平以及抑制 VDR 信号通路；然而维生素 D 却可有效阻止 Aβ 所导致的神经毒性，抑制炎症因子表达，缓解小胶质细胞的激活和诱导型一氧化氮合酶的过表达[21]。Yamini 等[22]的动物试验表明，预防性补充维生素 D_3 可改善双侧脑室注射链脲佐菌素诱导的 AD 神经行为的改变、氧化应激和神经炎症，从而改善胆碱能功能并逆转脑中的退行性改变。Ouma 等[23]发现，各阶段 AD 患者血清 25-$(OH)D_3$ 水平均低于正常人群［(26.18±7.18) ng/ml（男）和 (27.42±8.05) ng/ml（女）对 (15.36±4.08) ng/ml（男）和 (13.95±5.08) ng/ml（女）］，且女性患者中 1α, 25-$(OH)_2D_3$ 和 25-$(OH)D_3$ 间呈正相关。提示，血清 25-$(OH)D_3$ 水平可作为预测和诊断 AD 不同阶段的有效生物标志物。

Ding[24]研究发现，在单因素和多因素分析中，血浆 25-$(OH)D_3$ 水平与 PD 患病率有关（*P* 值分别为 0.003 4 和 0.047）。PD 患者血清中 25-$(OH)D_3$ 的水平与对照组相比较低［(28.00±11.00) ng/ml 对 (30.60±11.10) ng/ml］。

5 与呼吸系统疾病的关系

在慢性阻塞性肺疾病（COPD）病理过程中，肺气肿是呼吸功能降低的主要原因，其原因是引起了肺泡不可逆转的损伤。研究发现，维生素 D_3 具有诱导未分化肺细胞（Calu-6 细胞）分化的作用，且弹性蛋白酶诱导的 COPD 模型小鼠肺内给予维生素 D_3，可促进肺泡再生并改善肺弹性[25]。蒋加雁等[26]对 124 例 COPD 患者的血清进行了统计学分析，结果与对照组相比，COPD 组中血清 1α, 25-$(OH)_2D_3$

显著降低：(28.33±5.87)pg/ml 对 (30.58±6.48)pg/ml。根据患者病程分层分析，与稳定期 COPD 患者相比，急性加重期患者血清 1α, 25-$(OH)_2D_3$ 水平显著降低：(27.04±4.67)pg/ml 对 (29.17±5.01)pg/ml；且 COPD 患者血清中 1α, 25-$(OH)_2D_3$ 水平与血清 25-$(OH)D_3$ 和 CRP 呈正相关。

哮喘是一种慢性呼吸道疾病，其特征在于可逆性气道阻塞，持续气道炎症和气道重塑，这与气道平滑肌 (ASM) 质量增加有关。VEGF 参与了哮喘的炎症和气道血管重塑。最近研究表明，1α, 25-$(OH)_2D_3$ 缺乏可能会影响哮喘发病机制。已确定解偶联蛋白和金属蛋白酶 (ADAM)33 在哮喘的病理生理学中具有一定作用。Kim 等[27]研究发现，1α, 25-$(OH)_2D_3$ 通过抑制 VEGFR2 和 ERK1/2 活化并下调 ADAM33 来抑制 VEGF 诱导的 ASM 细胞增殖。黄静等[28]发现，哮喘组患儿血清 25-$(OH)D_3$ 水平明显低于对照组：(25.50±11.10) ng/ml 对 (56.10±11.80) ng/ml；哮喘组患儿血清维生素 D 水平与 TGF-β 呈正相关，与 IL-1β 和 IL-16 呈负相关，表明维生素 D 可能参与促炎因子和抗炎因子的调节，进一步参与哮喘的发病机制。

6 与肾脏疾病的关系

慢性肾脏病 (CKD) 或正在接受透析治疗的患者常见维生素 D 缺乏和不足，由于血清 25-$(OH)D_3$ 的缺乏，同时也会导致 1α, 25-$(OH)_2D_3$ 水平的降低。CKD 患者中，高磷酸刺激的骨细胞衍生的激素成纤维细胞生长因子 -23 增加，以补偿磷酸盐潴留并进一步抑制肾脏 1α- 羟化酶表达，使 1α, 25-$(OH)_2D_3$ 的生成减少[29]。Ye 等[30]研究证实，CKD 患者 VDR 水平降低，CYP24A1 增加也是导致其血清 1α, 25-$(OH)_2D_3$ 含量降低的原因之一。Ishimura 等[31]发现，慢性肾功能不全的非透析患者血清 1α, 25-$(OH)_2D_3$ 水平明显低于健康人群；糖尿病肾功能不全患者体内血清 1α, 25-$(OH)_2D_3$ 水平 [(15.50±6.40) pg/ml] 低于非糖尿病肾功能不全患者 [(21.90±10.30)pg/ml]。王念华[32]探讨了 120 例 CKD 患儿及其并发症与血清 1α, 25-$(OH)_2D_3$ 的关系，发现肾性骨病、继发性甲状旁腺功能亢进、心血管疾病患儿的血清 1α, 25-$(OH)_2D_3$ 均低于对照组，分别为 (77.60±7.90)、(72.80±6.70)、(81.60±7.30) 及 (118.50±23.60) pmol/L。

7 与皮肤及软组织疾病的关系

银屑病是皮肤过度增生性疾病，银屑病患者中皮肤正常功能被破坏导致皮肤合成维生素 D_3 的功能受损，最终导致体内 1α, 25-$(OH)_2D_3$ 的水平降低。Bergler-Czop 等[33]发现，银屑病患者血清 25-$(OH)D_3$ 严重缺乏 (＜ 50 nmol/L)，且血清 25-$(OH)D_3$ 水平与银屑病皮损面积和严重程度指数和银屑病持续时间也呈负相关。研究表明，维生素 D_3 直接参与人体皮肤中 *AMP* 基因的表达，cAMP 和防御素 2 基因的启动子区含有共有的维生素 D 应答元件，其介导 1α, 25-$(OH)_2D_3$ 依赖性基因表达，因此临床上维生素 D 类似物广泛用于治疗银屑病[34]。Jeong 等[34]的体外试验证明，1α, 25-$(OH)_2D_3$ 能下调人角质形成细胞中 Toll 样受体 (TLR-2 和 TLR-4) 和 LL-37 mRNA 过表达及促炎细胞因子 (TNF-α、IL-1β) 的过表达。Lim 等[35]对 80 例痤疮患者体内 25-$(OH)D_3$ 水平进行检测，发现 25-$(OH)D_3$ 浓度与痤疮严重程度及炎性病变呈负相关；治疗 8 周后维生素 D 组炎症损伤减少 34.60%，而对照组减少 5.80%。研究表明，痤疮丙酸杆菌通过 TLR 触发细胞因子激活，维生素 D 可抑制痤疮丙酸杆菌诱导的 Th17 分化、IL-17 的表达。可见维生素 D 在痤疮、银屑病等皮肤病中起着免疫调节剂的作用。

8 结论与展望

维生素 D 参与体内的物质代谢，为人体必需的物质之一，且与多种疾病相关。1α, 25-$(OH)_2D_3$ 作为维生素 D 的体内活性代谢物，是维生素 D 发挥生物效应的主要物质，其体内含量与疾病相互影响。近年来，临床上采用与 1α, 25-$(OH)_2D_3$ 联合药物治疗佝偻病、CKD 等与维生素 D 相关的多种疾病，疗效显著。然而，目前 1α, 25-$(OH)_2D_3$ 治疗 1 型糖尿病等某些疾病的临床研究报道仍然较少，今后对体

内 1α, 25-$(OH)_2D_3$ 水平影响因素的进一步探讨，将促进维生素 D 相关疾病的治疗新药开发，具有积极的临床意义。

参考文献：

[1] Svensson D, Nebel D, Nilsson BO. Vitamin D_3 modulates the innate immune response through regulation of the hCAP-18/LL-37 gene expression and cytokine production[J]. Inflamm Res, 2016, 65(1): 25-32.

[2] Peng W, Wang K, Zheng R, *et al*. 1, 25-Dihydroxyvitamin D_3 inhibits the proliferation of thyroid cancer stem-like cells via cell cycle arrest[J]. Endocr Res, 2016, 41(2): 71-80.

[3] Díaz L, Díaz-Muñoz M, García-Gaytán AC, *et al*. Mechanistic effects of calcitriol in cancer biology[J]. Nutrients, 2015, 7(6): 5020-5050.

[4] Chang S, Gao L, Yang Y, *et al*. miR-145 mediates the antiproliferative and gene regulatory effects of vitamin D_3 by directly targeting E_2F_3 in gastric cancer cells[J]. Oncotarget, 2015, 6(10): 7675-7675.

[5] Xie DD, Chen YH, Xu S, *et al*. Low vitamin D status is associated with inflammation in patients with prostate cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(13): 22076-22085.

[6] Stepien T, Krupinski R, Sopinski J, *et al*. Decreased 1-25 dihydroxyvitamin D_3 concentration in peripheral blood serum of patients with thyroid cancer[J]. Arch Med Res, 2010, 41(3): 190-194.

[7] Beckett EL, Gras KL, Martin C, *et al*. Vitamin D receptor polymorphisms relate to risk of adenomatous polyps in a sex-specific manner[J]. Nutr Cancer, 2016, 68(2): 193-200.

[8] Pilz S, Verheyen N, Grübler MR, *et al*. Vitamin D and cardiovascular disease prevention[J]. Nat Rev Cardiol, 2016, 13(7): 404-417.

[9] Souberbiellej C, Bofy JJ, Lappe JM, *et al*. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice[J]. Autoimmun Rev, 2010, 9(11): 709-715.

[10] Yin K, You Y, Swier V, *et al*. Vitamin D protects against atherosclerosis via regulation of cholesterol efflux and macrophage polarization in hypercholesterolemic swine[J]. Atherosclerosis, 2015, 241(1): e81-e81.

[11] Norman PE, Powell JT. Vitamin D and cardiovascular disease[J]. Circ Res, 2014, 114(2): 379-393.

[12] Yuan W, Pan W, Kong J, *et al*. 1,25-dihydroxyvitamin D_3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter[J]. J Biol Chem, 2007, 282(41): 29821-29830.

[13] Chen S, Sun Y, Agrawal DK. Vitamin D deficiency and essential hypertension[J]. J Am Soc Hypertens, 2015, 9(11): 885-901.

[14] 刘翀, 韦铁民, 曾春来. 原发性高血压患者血清 1, 25 二羟维生素 D 水平的相关性研究[J]. 心脑血管病防治, 2011, 11(3): 182-183.

[15] 崔永建, 王英, 李艳. 骨化三醇在类风湿关节炎患者中的疗效观察[J]. 药物与人, 2014, 27(9): 45-45.

[16] Fan P, He L, Hu N, *et al*. Effect of 1, 25-$(OH)_2D_3$ on proliferation of fibroblast-like synoviocytes and expressions of pro-inflammatory cytokines through regulating MicroRNA-22 in a rat model of rheumatoid arthritis[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 42(1): 145-145.

[17] Amital H, Szekanecz Z, Szücs G, *et al*. Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(6): 1155-1157.

[18] Reynolds JA, Sahena H, Kate W, *et al*. Vitamin D improves endothelial dysfunction and restores myeloid angiogenic cell function via reduced CXCL-10 expression in systemic lupus erythematosus[J]. Sci Reports, 2016, 6: 22341-22341.

[19] Yu ZJ, Zeng L, Luo XQ, *et al*. Vitamin D_3 inhibits micro RNA-17-92 to promote specific immunotherapy in allergic rhinitis[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 546-546.

[20] 党瑞丽, 郭玉金, 朱运贵, 等. 维生素 D 的神经免疫调节作用及其与神经精神疾病的关系[J]. 中华临床营养杂志, 2015, 23(4): 250-254.

[21] Gezen-Ak D, Yýlmazer S, Dursun E.Why vitamin D in Alzheimer's disease? The hypothesis[J]. J Alzheimers Dis, 2014, 40(2): 257-269.

[22] Yamini P, Ray RS, Chopra K. Vitamin D_3, attenuates cognitive deficits and neuroinflammatory responses in ICV-STZ induced sporadic Alzheimer's disease[J]. Inflammopharmacology, 2018, 26(1): 39-55.

[23] Ouma S, Suenaga M, Bölükbaþý FH, *et al*. Serum vitamin D in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. Brain Behav, 2018, 8(3): e00936-e00936.

[24] Ding H, Dhima K, Lockhart KC, *et al*. Unrecognized vitamin

D_3 deficiency is common in Parkinson disease: harvard biomarker study[J]. Neurology, 2013, 81(17): 1531-1537.

[25] Horiguchi M, Hirokawa M, Abe K, *et al*. Pulmonary administration of 1α, 25-dihydroxyvitamin D_3 to the lungs induces alveolar regeneration in a mouse model of chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Control Release, 2016, 233: 191-197.

[26] 蒋加雁, 李雨, 卢岚. 探讨慢性阻塞性肺疾病患者血清中1α, 25- 二羟维生素 D 水平及其影响因素[J]. 医学研究杂志, 2015, 44(4): 107-113.

[27] Kim SH, Pei QM, Jiang P, *et al*. Effect of active vitamin D_3 on VEGF-induced ADAM33 expression and proliferation in human airway smooth muscle cells: implications for asthma treatment[J]. Respir Res, 2017, 18(1): 7-7.

[28] 黄静, 项珊, 张晓霞, 等. 哮喘患儿血清维生素 D 水平改变与炎症因子和肺功能的相关性研究[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(9): 1611-1614.

[29] Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Vitamin D in chronic kidney disease and dialysis patients[J]. Nutrients, 2017, 9(4): 722-722.

[30] Ye JJ, Zhou TB, Zhang YF, *et al*. Levels of vitamin D receptor and CYP24A1 in patients with end-stage renal disease[J]. Afr Health Sci, 2016, 16(2): 462-467.

[31] Ishimura E, Nishizawa Y, Inaba M, *et al*. Serum levels of 1, 25-dihydroxyvitamin D, 24, 25-dihydroxyvitamin D, and 25-hydroxyvitamin D in nondialyzed patients with chronic renal failure[J]. Kidney Int, 1999, 55(3): 1019-1027.

[32] 王念华. 血清 1, 25-二羟维生素 D_3 水平与慢性肾病患儿并发症及肾功能的关系[J]. 中国伤残医学, 2015, 23 (15): 126-127.

[33] Bergler-Czop B, Brzezińska-Wcisło L. Serum vitamin D level-the effect on the clinical course of psoriasis[J]. Postepy Dermatol Alergol, 2016, 33(6): 445-449.

[34] Jeong MS, Kim JY, Lee HI, *et al*. Calcitriol may down-regulate mRNA over-expression of Toll-like receptor-2 and -4, ll-37 and proinflammatory cytokines in cultured human keratinocytes[J]. Ann Dermatol, 2014, 26(3): 296-302.

[35] Lim SK, Ha JM, Lee YH, *et al*. Comparison of vitamin D levels in patients with and without acne: a case-control study combined with a randomized controlled trial[J]. PLoS One, 2016, 11(8): e0161162-e0161162.

（责任编辑：赵绪韬）

本刊“医药专论”专题预告

获得性免疫缺陷综合征（AIDS）又称艾滋病，是由人免疫缺陷病毒（HIV）引起的以免疫功能受损为主要特点的一种全身性疾病。目前，全球感染 HIV 者人数众多，且呈上升趋势。虽然目前可对 AIDS 进行有效治疗，但仍无法安全治愈。如何有效预防 HIV 传播以及治愈 AIDS 仍是国际性难题。慢性疼痛在 HIV 感染者中较常见，但我国目前对其关注仍较少。由上海市公共卫生临床中心**卢洪洲**教授组织撰写的**2017 美国人免疫缺陷病毒感染者慢性疼痛管理临床实践指南解读**一文介绍了 HIV 感染者慢性疼痛的管理原则、方法及治疗意见，为国内临床应用提供参考。近年来研究发现，消除 HIV 感染的主要挑战是 HIV 储存库的存在，**人免疫缺陷病毒储存库及其清除策略的研究进展**则对储存库清除策略的研究包括激活和杀伤策略、干细胞治疗、基因治疗以及促进特异性免疫等进行了简要综述。暴露前预防（PrEP）和非职业性暴露后预防（nPEP）是预防 HIV 感染的两个重要策略。**加拿大人免疫缺陷病毒暴露前预防和非职业性暴露后预防指南解读**一文围绕指南内容对 PrEP 及 nPEP 相关策略进行了介绍。随着抗逆转录病毒治疗的成功实施，AIDS 患者的生存期得到了显著延长，随着生存期的延长各类心血管疾病的发生率也随之增加，其中以冠状动脉心脏病较为常见。**获得性免疫缺陷综合征合并冠状动脉心脏病的研究进展**主要综述 AIDS 患者冠状动脉心脏病流行现状、发生的风险因素、临床特征及诊治进展，为临床诊治提供参考。

敬请关注本刊近期发表的由上海市公共卫生临床中心**卢洪洲**教授组织撰稿的**人免疫缺陷病毒感染及其合并症防治研究进展**专题。