

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.08.010
文章编号: 1005-8982 (2026) 08-0056-08

综述

维生素D在自身免疫性疾病中的作用机制研究进展*

杨晶涵¹, 杨茹涵², 陈纬纬¹, 孙凌云¹

[1. 南京大学医学院附属鼓楼医院 风湿免疫科, 江苏 南京 210008; 2. 滨州医学院
护理学院(老年医学院), 山东 滨州 256603]

摘要: 维生素D是一种脂溶性类固醇激素, 不仅广泛参与机体钙平衡, 而且可以刺激先天免疫并诱导免疫耐受, 发挥免疫调节及抗炎作用。缺乏维生素D会加剧多种自身免疫性疾病中的炎症反应与免疫失衡, 致使发病风险上升、病情持续发展, 因此被认为与自身免疫性疾病的发生有着紧密关联。此外, 研究证明补充充足的维生素D及其类似物对部分自身免疫性疾病具有良好的预防和治疗效果。该文在介绍自身免疫性疾病发病机制及维生素D作用的基础上, 针对维生素D在自身免疫调控中的关键作用、潜在机制及临床进展做一综述, 以期为临床治疗应用提供理论基础。

关键词: 自身免疫性疾病; 维生素D; 免疫调节; 炎症; 临床应用
中图分类号: R593.2 **文献标识码:** A

Research advances on the role of vitamin D in autoimmune diseases*

Yang Jing-han¹, Yang Ru-han², Chen Wei-wei¹, Sun Ling-yun¹

[1. Department of Rheumatology and Immunology, Nanjing Drum Tower Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing, Jiangsu 210008, China; 2. School of Nursing (School of Gerontology), Binzhou Medical University, Binzhou, Shandong 256603, China]

Abstract: Vitamin D, a fat-soluble steroid hormone, plays a pivotal role not only in maintaining calcium homeostasis but also in stimulating innate immunity and inducing immune tolerance, thereby exerting immunomodulatory and anti-inflammatory effects. Vitamin D deficiency has been implicated in exacerbating inflammatory responses and immune dysregulation in various autoimmune diseases, leading to increased incidence and prolonged progression, and is thus considered closely associated with the pathogenesis of autoimmune disorders. Furthermore, accumulating evidence suggests that adequate supplementation of vitamin D and its analogues demonstrates beneficial preventive and therapeutic effects in certain autoimmune conditions. This review provides a comprehensive summary of the critical roles, underlying mechanisms, and clinical advances of vitamin D in autoimmune regulation, aiming to establish a theoretical foundation for its clinical application in disease management.

Keywords: autoimmune diseases; vitamin D; immunomodulation; inflammation; clinical application

自身免疫性疾病 (autoimmune diseases, AIDs) 是一组常见的系统性疾病, 具有共同的遗传和环

境风险因素, 女性多见。特征性表现为机体免疫细胞耐受性破坏, 免疫系统异常激活, 继而介导

收稿日期: 2025-05-15

* 基金项目: 国家自然科学基金重点项目 (82330055)

[通信作者] 孙凌云, E-mail: lingyunsun@nju.edu.cn

自身组织无差别攻击。多项流行病学数据显示,全球范围内维生素D缺乏与类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)^[1]、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)^[2]、干燥综合征(sjogren syndrome, SS)^[3]等AIDs的发病率及病情严重程度有相关性,这可能与AIDs的发病机制有关。临床转化研究中部分AIDs(如炎症性肠病等)患者补充维生素D及其类似物可有效降低疾病发病率、延缓病程进展^[4]。然而,目前关于维生素D调控自身免疫的具体机制尚需进一步研究加以阐明。本文对维生素D在AIDs调控中的分子机制、流行病学关联及临床干预进展做一系统综述,以期为深化维生素D的精准免疫调节策略提供理论依据。

1 维生素D概述

维生素D是一种常见的脂溶性维生素,其来源包括内源性转化及外源性摄取两种途径:主要由皮肤中的7-脱氢胆固醇经阳光紫外线照射后转化,也有少量通过食物摄取经肠吸收。在体内分别经肝脏和肾脏两种羟化酶的作用代谢为最终活性形式——1,25-二羟维生素D₃[1,25(OH)₂D₃]。因1,25(OH)₂D₃脂溶性,活性维生素D可以直接穿过细胞膜与细胞质或细胞核中的维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)结合形成复合物,并在细胞核内发挥转录调控的作用。维生素D以其在维持钙磷代谢稳态及骨骼生长支持中的突出作用为典型特征。而随着近年研究的深入,维生素D除了在维持钙平衡稳态中发挥重要作用外,其他功能也逐渐被报道。

VDR在人体大多数细胞中均有表达,包括T细胞、B细胞、巨噬细胞等,表明维生素D广泛参与免疫系统的调控,尤其在先天免疫应答、适应性免疫平衡及炎症反应抑制中发挥关键作用。从分子机制层面,维生素D与其受体VDR相互作用可抑制树突状细胞分化成熟、减少辅助性T细胞1型(T helper cell 1, Th1)/Th17细胞分化、促进调节性T细胞(T regulatory cell, Treg)增殖等途径诱导免疫耐受^[5];同时,其通过抑制核转录因子-κB(nuclear transcription factor-κappa B, NF-κB)通路激活及活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成,发挥抗炎作用^[6]。以上证据提示,维生素D不仅是

免疫稳态的“调节器”,更可能是连接环境因素与自身免疫易感性的重要纽带。此外,维生素D通过抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统,调节胰岛素敏感性,对血管内皮细胞发挥重要保护作用,预防动脉粥样硬化的发生、发展^[7-8]。风湿性AIDs患者给予维生素D治疗可减轻疼痛、防止疾病恶化^[4]。由此可见,维生素D参与预防或改善炎症和免疫介导的组织损伤^[4-5]。这不仅拓展了对维生素D生物学意义的深入了解,也为AIDs的机制探索和临床干预提供了全新视角。

2 维生素D对免疫细胞的调控

2.1 先天性免疫系统

通过与其受体VDR相互作用,维生素D可广泛调控先天性免疫(固有免疫)反应过程许多重要环节,从而在维持免疫稳态和抑制自身免疫反应中发挥重要作用(见图1)。

2.1.1 单核-巨噬细胞 单核-巨噬细胞在机体第一道防御中发挥重要作用,维生素D可刺激单核细胞分化为巨噬细胞。病原体或干扰素γ(Interferon-γ, IFN-γ)等炎症因子激活巨噬细胞Toll样受体2(Toll-like receptor 2, TLR2)/4,上调VDR和1α-羟化酶表达,加速胞内25(OH)D₃羟化为1,25(OH)₂D₃。1,25(OH)₂D₃通过VDR信号通路诱导抗菌肽生成,直接杀伤胞内病原体,增强巨噬细胞的抗菌能力。此外,1,25(OH)₂D₃还能上调细胞内病原体模式识别受体NOD2的表达,介导产生防御素β4A。NOD2与细菌胞壁酰二肽结合,激活NF-κB对防御素β4A的转录调控^[5]。通过抑制NF-κB转运至细胞核,1,25(OH)₂D₃减少巨噬细胞肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)等炎症因子的表达,抑制T细胞、B细胞的炎症激活和增殖。YUK等^[9]报道,1,25(OH)₂D₃促进自噬相关蛋白Atg-5和Beclin-1的转录调控,增强免疫细胞的趋化性和自噬活性,进一步加速病原体的清除。维生素D及其信号通路对巨噬细胞M1/M2极化具有一定调控作用。维生素D类似物-帕立骨化醇通过调控VDR/CYP2J2信号轴促进巨噬细胞M2极化,抑制糖尿病肾病的炎症水平^[10]。小鼠缺血性脑卒中时,大脑小胶质细胞VDR缺失会呈现更明显的TNF-α与IFN-γ分泌增加,刺

激内皮细胞产生大量 CXC 趋化因子配体 10, 导致血脑屏障破坏、T 细胞浸润, 进一步加剧脑损伤^[11]。

2.1.2 树突状细胞 树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 通过释放细胞因子激活、诱导免疫反应, 在先天性免疫和适应性免疫间起桥梁作用, 以调节免疫原性与免疫耐受之间的平衡。CATALA-MOLL 等^[12]发现, 维生素 D 促进 VDR 结合位点的 DNA 去甲基化和转录激活, 以及 IL-6/Janus 激酶/信号转导与转录激活因子 3 通路激活, 诱导 DCs 获得耐受性。维生素 D 亦可阻止 DCs 的分化成熟, 降低主要组织相容性复合体 II 类分子、共刺激分子 (CD40、CD80/86) 和 CD1a 的表达, 从而避免 T 细胞过度活化, 诱导免疫耐受。同时, 维生素 D 促进 DCs 分泌 IL-10、IL-4 等抗炎细胞因子, 并诱导 Treg 分化, 减少过度免疫反应及组织损伤^[6]。

2.1.3 中性粒细胞及自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞 维生素 D 可抑制炎症部位中性粒细胞的过度浸润, 其机制涉及诱导细胞外陷阱形成、减少炎症因子及 ROS 产生。此外, 1,25(OH)₂D₃ 通过激活 p38/丝裂原活化蛋白激酶信号通路加速中性粒细胞凋亡, 防止炎症反应的持续放大^[13]。OTA 等^[14]探究了维生素 D 对 NK 细胞的影响, 发现 1,25(OH)₂D₃ 对 NK 细胞细胞毒性、细胞因子分泌和脱颗粒过程及 TLR4 表达等方面均有调节作用。以上证据有力支持了维生素 D 在炎症反应启动及激活适应性免疫方面的关键性调控。

2.2 适应性免疫系统

适应性免疫反应是通过体液免疫和细胞免疫共同作用介导的免疫记忆过程, 维生素 D 既可以直接也可以间接调控适应性免疫 (见图 1)。

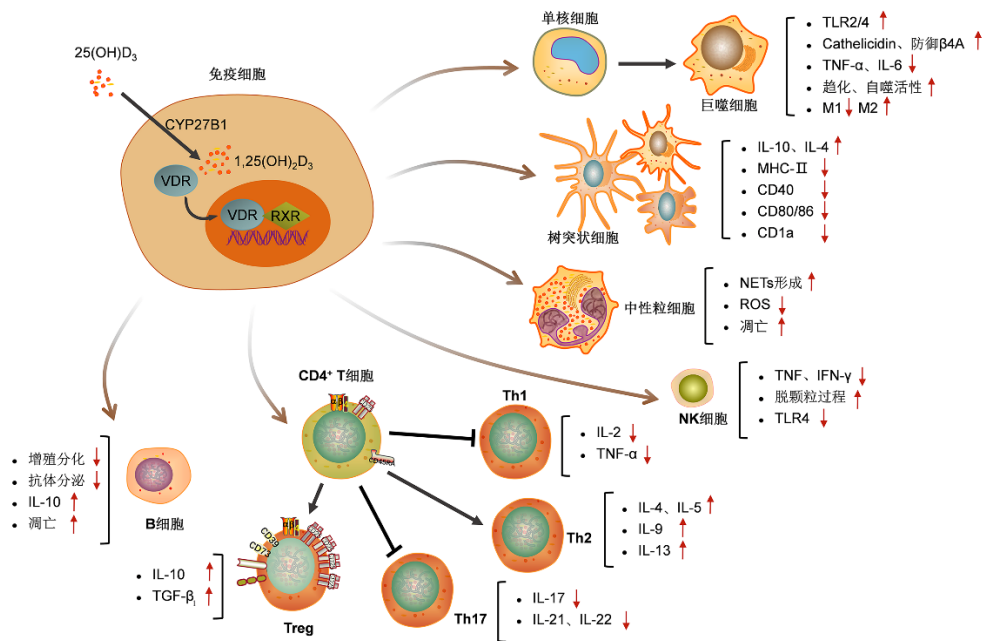


图 1 维生素 D 对免疫细胞的调控示意图

2.2.1 T 细胞 高浓度维生素 D 在体外通过抑制细胞周期中 G1a ~ G1b 期进展而抑制 T 细胞增殖。1,25(OH)₂D₃ 可以靶向抑制 FasL 启动子活性, 抑制 T 细胞的细胞毒性。除此之外, 维生素 D 还可以通过调控细胞因子分泌, 抑制 CD4⁺T 细胞的激活分化。维生素 D 通过抑制 IL-12、IL-23 等促炎性细胞因子的分泌, 调控 Th1/Th2 免疫平衡向 Th2 表型偏移, 促进 Th2 分泌 IL-4、IL-5、IL-9 及 IL-13, 同时抑制 Th17 细胞的分化及其效应功能^[15-16]。Th1 细胞通

过分泌 IL-2、TNF-α 等促炎细胞因子参与免疫应答, 而 Th17 细胞则通过释放 IL-17、IL-21 及 IL-22 等炎症介质在慢性炎症性疾病中发挥核心调控作用。维生素 D 具有调节 T 淋巴细胞增殖分化的重要功能, 可促使免疫系统从促炎表型向免疫耐受状态转化。实验性自身免疫性脑脊髓炎动物模型研究表明, 维生素 D 缺乏会显著加剧 Th17 细胞介导的神经炎症反应。1,25(OH)₂D₃ 通过上调细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 和叉头框蛋白 P3 分子表达促

进Treg分化,同时增强IL-10和转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)分泌水平,实现炎症反应的负向调控^[6]。一项体外研究证明,1,25(OH) $_2$ D $_3$ 不仅可以抑制Th17分化,还能通过VDR/磷脂酶C- γ 1/TGF- β_1 通路诱导Treg分化^[17]。Treg活化反过来可以抑制CD4 $^+$ T细胞分泌、CD8 $^+$ T细胞及抗原提呈细胞增殖,减少过度炎症反应及自身免疫反应。

2.2.2 B细胞 B细胞通过产生自身抗体在AIDs中发挥关键作用。维生素D可抑制B细胞增殖及浆细胞分化,并诱导激活B细胞的细胞死亡,减少自身抗体的产生。此外,B细胞作为抗原提呈细胞,其体外细胞活性可因维生素D抑制CD86介导的共刺激信号而被抑制。B细胞在静息状态下低表达VDR,B细胞激活后则上调表达。研究证明,活性维生素D通过VDR/NF- κ B通路降低循环中IgE的水平^[18]。IL-10作为抗炎细胞因子,可以抑制抗原呈递进而抑制T细胞活化。1,25(OH) $_2$ D $_3$ 通过触发VDR下游信号促进B细胞分泌IL-10,继而调控先天性与适应性免疫,从而降低AIDs(如SLE)中B细胞的异常活化^[6]。这些发现可以解释维生素D对AIDs风险的保护作用。

2.3 双向调节的潜在机制

维生素D的免疫调节具有“环境依赖性”特点:在感染状态下,其通过增强抗菌肽合成和吞噬功能强化固有免疫应答;而在自身免疫或慢性炎症中,则通过抑制IL-12/IL-23通路下调Th1/Th17反应和促进Treg/调节性B细胞分化维持免疫耐受^[19]。一方面增强宿主抗感染能力,另一方面抑制过度免疫反应以维持自身耐受性。这种动态平衡机制为维生素D在AIDs中的保护作用提供了理论依据。这种双向作用可能与VDR信号通路的组织特异性、局部微环境中的1 α -羟化酶活性及表观遗传修饰等因素相关。

维生素D通过多靶点、多层次的免疫调节机制,在维持免疫稳态中发挥“平衡器”作用。深入探究其剂量效应、个体化干预策略及与其他免疫调节因子的协同作用,将为AIDs的防治提供新思路。

3 维生素D与AIDs

多项流行病学数据显示,维生素D缺乏与

AIDs发病率增加之间存在密切联系,提示与维生素D的免疫调节和抗炎活性有关,但具体调控机制不明。目前,活性维生素D或维生素D补充剂在临床中的应用尚存争议。在此,本文回顾了关于维生素D与AIDs之间的关系及其生物学影响和临床研究的证据。

3.1 系统性红斑狼疮

SLE的致病因素有多种,近年来许多研究针对维生素D缺乏在SLE疾病发生、发展中的重要性展开评估。SLE患者25(OH)D $_3$ 血清浓度往往低于健康对照,患者日照量减少、肾脏病理代谢、VDR多态性及狼疮治疗药物的应用等都是不可忽视的影响因素。中国的一项回顾性队列研究表明,SLE血清25(OH)D $_3$ 低水平在肾功能受损者中尤为明显,大剂量补充后可改善狼疮疾病活动指数和尿蛋白/肌酐比率,证明了维生素D水平变化对改善SLE疾病活动性及肾功能的影响^[20]。一项针对763例合并维生素D缺乏的狼疮患者的临床研究表明,经每周50 000 IU维生素D $_2$ 联合2次/d的200 IU钙维生素D $_3$ 治疗方案,可使患者25(OH)D $_3$ 水平提升20 ng/mL,显著降低疾病活动度高评分的发生风险达21%,临床显著性蛋白尿的发生风险降低15%^[21]。

MRL/Lpr狼疮小鼠模型给以维生素D干预观察到皮肤病变、蛋白尿和抗双链DNA(double-stranded DNA, dsDNA)抗体减少^[22]。此外,通过抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 γ /NF- κ B/TNF- α 通路和TGF- β /Smad信号通路,维生素D可延缓狼疮小鼠脉络膜丛细胞浸润及认知功能下降,保护血脑屏障^[23]。1,25(OH) $_2$ D $_3$ 刺激SLE患者外周血单核细胞可抑制抗dsDNA抗体产生。通过抑制MHC II类、CD40和CD80/86分子表达,维生素D抑制SLE患者抗原递呈细胞激活,降低了DCs的激活和与IFN- α 相关基因表达。尽管维生素D似乎对系统性红斑狼疮患者发挥着重要作用,但尚未就狼疮患者使用维生素D补充剂达成共识。

3.2 类风湿关节炎

Th1与Th17活性增加、Treg抗炎调节失衡在触发RA慢性滑膜炎及对称性多发性关节炎的发病机制中至关重要。鉴于维生素D对CD4 $^+$ T细胞亚群的免疫调节作用,许多学者认为维生素D参与RA发病过程和疾病活动。VDR和DAB基因多态性可

能与 RA 的易感性存在关联, 进一步提示维生素 D 信号通路可能参与 RA 发病机制^[24-25]。利用 TNF- α 诱导小鼠关节炎, VDR 缺陷小鼠的关节炎表现更为显著, 其关节滑膜炎症和软骨损伤程度明显加剧, 并伴有巨噬细胞浸润增加。同时, VDR 缺陷型单核细胞呈现促炎性极化特征, 且更易分化为破骨细胞^[26]。维生素 D 干预胶原诱导的关节炎小鼠可通过 miR-124/IL-6 信号通路显著抑制 Th17 细胞分化, 同时上调 Treg 细胞比例^[27]。以上证据支持维生素 D 信号通路对 RA 病理进程的调控作用, 为其临床治疗应用提供理论依据。一项纳入 150 例受试者的临床研究证实, 维生素 D 补充可以在短期内降低 RA 疾病活动^[28]。另一项涉及 727 例 RA 患者的研究中发现, 在缓解病情的抗风湿药治疗前 1 年进行高剂量维生素 D 摄入与早期 RA 患者更优的临床预后密切相关^[29]。维生素 D 在缓解 RA 患者关节疼痛症状方面的积极效应在其他研究中也报道^[30]。值得注意的是, 部分临床研究并没有得到维生素 D 补充治疗有统计学意义的临床益处, 可能与患者个体差异、研究样本量小和统计能力有限, 以及维生素 D 补充剂的用量和应用周期有关。

3.3 干燥综合征

现有研究显示, 维生素 D 缺乏在 SS 患者中较为普遍, 部分学者认为维生素 D 缺乏与腺外表现(如淋巴瘤、周围神经病变和先天性心脏传导阻滞)之间存在相互关联^[31]。而维生素 D 缺乏与 SS 的关联性仍存在很大争议。韩国的队列研究发现, SS 患者血清 25(OH)D₃ 低水平与角膜染色评分、结膜染色评分、Schirmer I 试验值、泪膜破裂时间异常以及疾病活动指数升高存在关联^[3]。然而, 其他研究中未发现相关性^[32]。最近 1 项研究将凝血酶敏感蛋白-1 基因敲除小鼠作为 SS 模型小鼠, 经口服补充维生素 D 可降低角膜组织中 TNF- α 转化酶、促炎因子 (TNF- α 、TGF- α) 及促纤维化介质 (TGF- β /SMAD2/3 通路) 的表达, 同时抑制血管生成相关标志物 (血管内皮生长因子受体 2、血管内皮生长因子 A), 从而抑制角膜新生血管形成、炎症反应、结构紊乱和纤维化病理改变, 并呈剂量依赖性恢复角膜中央上皮厚度及角膜结构, 缓解干眼症状^[33]。体外实验进一步证明, 维生素 D 可显著抑制 pSS 患者外周血单个核细胞中 Th 淋巴细胞增

殖, 促进 Treg 细胞分化, 降低 IFN- γ 和 IL-17 表达, 并增强 IL-10 分泌; 同时, 抑制效应 B 细胞亚群扩增、增加总记忆 B 淋巴细胞比例^[34]。以上提示维生素 D 可能通过多途径调控 SS 免疫失衡发挥治疗潜能, 但其因果关联及分子机制仍需通过大样本纵向研究及深度分析加以阐明。

3.4 系统性硬化症

系统性硬化症 (systemic sclerosis, SSc) 是一种系统性 AIDs, 主要特征是血管病变及炎症性纤维化, 多累及皮肤、肺部、胃肠道、心脏及肾脏。维生素 D 在体内外对 SSc 的有益调控已有文献报道。基础研究表明, 维生素 D 通过抑制 TGF- β 的产生影响成纤维细胞的纤维蛋白原活性^[35]。临床研究发现, 血清维生素 D 水平与皮肤纤维化程度呈负相关, 而与年龄、性别、疾病病程、指端溃疡等无关^[36-37]。而一部分研究结果显示, 疾病活动性评分、指端溃疡发生率、年龄与维生素 D 水平之间呈负相关^[38-39]。甲襞毛细血管镜检查 (nailfold videocapillaroscopy, NVC) 广泛用于评估 SSc 患者的微血管变化, 不仅用于辅助临床诊断, 同时对内脏受累和出血状况进行评估。对 62 例连续入组且合并维生素 D 缺乏的 SSc 患者进行研究发现, 根据骨骼肌质量指数定义的肌少症与“晚期”NVC 模式及更高的改良 Rodnan 皮肤评分之间呈相关性^[40]。然而, 维生素 D 缺乏在 SSc 病程中的确切作用机制及其补充治疗对疾病活动度的调控效应尚未完全阐明。

3.5 1 型糖尿病

1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) 是一种以免疫介导的胰岛 β 细胞功能破坏为特征的慢性 AIDs。多项临床研究提示维生素 D 缺乏与 T1DM 的相关关系^[41]。一项涉及 147 例 T1DM 患者的病例对照分析发现, T1DM 患者 25(OH)D₃ 水平持续低于对照组, 且糖化血红蛋白水平与 25(OH)D₃ 浓度显著负相关。但血清 25(OH)D₃ 浓度在病程是否超过 5 年划分的 2 个 T1DM 亚组间无统计学差异^[42]。SAHEBI 等^[43]通过荟萃分析报道了 T1DM 患者普遍存在维生素 D 缺乏, 而维生素 D 补充可改善空腹血糖水平、糖化血红蛋白及稳态模型评估胰岛素抵抗指数等血糖控制指标。但也有其他研究报道了相反的发现。一项前瞻性研究结果表明, 维生素 D

补充后整体血糖控制无显著改善, 但特定患者群体血清 25(OH)D₃ 水平与糖化血红蛋白水平及胰岛素总剂量呈显著负相关^[44]。HU 等^[45]以小鼠胰岛瘤细胞 MIN6 为研究模型, 首次证实维生素 D 体外通过抑制 PKR 样内质网激酶/激活转录因子 4/C/EBP 同源蛋白信号通路拮抗内质网应激介导的细胞凋亡, 提示维生素 D 对 T1DM 胰岛 β 细胞损伤的潜在保护效应。综上研究提示维生素 D 与 T1DM 间或存在潜在调控关系, 但仍需更全面地进一步研究。

3.6 自身免疫性甲状腺疾病

自身免疫性甲状腺疾病 (autoimmune thyroid disorders, AITD) 是常见的 T 细胞介导的器官特异性 AIDs, 以甲状腺功能减退为特征, 患病率约 5%^[46]。桥本甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis, HT) 和格雷夫斯病 (Graves' disease, GD) 为其 2 种主要类型, 免疫学特征为循环中抗甲状腺抗体及甲状腺淋巴细胞浸润增加。部分研究探究了维生素 D 缺乏、VDR 基因多态性与 AITD 风险增加之间的相关性^[47], 提示维生素 D 的重要性。最近的一项报道将 42 项 AITD 的临床研究纳入分析, 结果提示维生素 D 缺乏与 AITD、HT 及甲状腺功能减退症的发生相关, 而 GD 与维生素 D 水平的相关性仅在老年受试者中观察到^[48]。赵慧等^[49]在实验性自身免疫性甲状腺炎大鼠模型中发现, 1,25(OH)₂D₃ 通过抑制 TLR2/NF-κB 通路活性, 抑制 IL-6、IL-10、IL-12 及 TNF-α 炎症因子的释放, 从而改善甲状腺功能、降低自身抗体水平。这些数据表明, 维生素 D 可能对促甲状腺激素和甲状腺激素的代谢分泌产生潜在调控影响。然而, 其具体分子机制尚需深入的体内外实验研究进行系统阐释。

4 临床维生素 D 补充及应用前景

维生素 D 调节先天性和适应性免疫系统, 参与维持免疫稳态, 被认为可作为免疫介导疾病的辅助治疗手段, 使得维生素 D 在 AIDs 中的治疗潜能逐渐成为研究热点。维生素 D 缺乏与多种 AIDs 的发病率及严重程度有相关性。然而, 补充维生素 D 对预防和改善这些疾病的具体作用机制尚不清楚, 且现有研究结果仍存在异质性, 可能与补充剂量、基线维生素 D 水平、个体遗传差异及研究设计相关。维生素 D 的补充策略需向个体化、精准化发

展, 通过结合患者基线维生素 D 水平、遗传背景及疾病特征, 制订基于循证医学的标准化补充指南, 明确适宜剂量与干预时机可能提升疗效。长期大剂量补充的安全性及对不同人群的远期影响仍需大规模、多中心临床研究验证。

综上所述, 维生素 D 在 AIDs 防治中具有重要临床价值, 但其应用需基于循证医学证据, 平衡疗效与安全性。未来研究应聚焦于精准医学框架下的机制探索、新型制剂开发及多维度干预策略的整合, 为 AIDs 的防治提供新思路。

参考文献:

- NIKIPHOROU E, PHILIPPOU E. Nutrition and its role in prevention and management of rheumatoid arthritis [J]. *Autoimmun Rev*, 2023, 22(7): 103333.
- ISLAM M A, KHANDKER S S, ALAM S S, et al. Vitamin D status in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): A systematic review and meta-analysis [J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(11): 102392.
- LEE J H, KIM S J, BYUN Y S, et al. The association of serum vitamin D level with the severity of dry eye parameters in primary sjogren syndrome [J]. *Cornea*, 2020, 39(6): 702-705.
- HAHN J, COOK N R, ALEXANDER E K, et al. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial [J]. *BMJ*, 2022, 376: e066452.
- AO T, KIKUTA J, ISHII M. The Effects of Vitamin D on Immune system and inflammatory diseases [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(11): 1624.
- CUTOLO M, SMITH V, PAOLINO S, et al. Involvement of the secosteroid vitamin D in autoimmune rheumatic diseases and COVID-19 [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2023, 19(5): 265-287.
- WU J, ATKINS A, DOWNES M, et al. Vitamin D in Diabetes: Uncovering the Sunshine Hormone's Role in Glucose Metabolism and Beyond [J]. *Nutrients*, 2023, 15(8): 1997.
- de LA GUIA-GALIPIENSO F, MARTINEZ-FERRAN M, VALLECILLO N, et al. Vitamin D and cardiovascular health [J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(5): 2946-2957.
- YUK J M, SHIN D M, LEE H M, et al. Vitamin D₃ induces autophagy in human monocytes/macrophages via cathelicidin [J]. *Cell Host Microbe*, 2009, 6(3): 231-243.
- TANG S, TAN J, YANG S, et al. Paricalcitol ameliorates diabetic nephropathy by promoting EETs and M2 macrophage polarization and inhibiting inflammation by regulating VDR/CYP2J2 axis [J]. *FASEB J*, 2024, 38(20): e70108.
- CUI P, LU W, WANG J, et al. Microglia/macrophages require vitamin D signaling to restrain neuroinflammation and brain injury in a murine ischemic stroke model [J]. *J*

- Neuroinflammation, 2023, 20(1): 63.
- [12] CATALA-MOLL F, FERRETE-BONASTRE A G, GODOYTENA G, et al. Vitamin D receptor, STAT3, and TET2 cooperate to establish tolerogenesis [J]. *Cell Rep*, 2022, 38(3): 110244.
- [13] TANG Y, LIU J, YAN Y, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin-D₃ promotes neutrophil apoptosis in periodontitis with type 2 diabetes mellitus patients via the p38/MAPK pathway [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(52): e13903.
- [14] OTA K, DAMBAEVA S, KIM M W, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D₃ regulates NK-cell cytotoxicity, cytokine secretion, and degranulation in women with recurrent pregnancy losses [J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(11): 3188-3199.
- [15] XIE Z, CHEN J, ZHENG C, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) - induced dendritic cells suppress experimental autoimmune encephalomyelitis by increasing proportions of the regulatory lymphocytes and reducing T helper type 1 and type 17 cells [J]. *Immunology*, 2017, 152(3): 414-424.
- [16] SKROBOT A, DEMKOW U, WACHOWSKA M. Immunomodulatory Role of Vitamin D: A Review [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1108: 13-23.
- [17] ZHOU Q, QIN S, ZHANG J, et al. 1,25(OH)(2)D(3) induces regulatory T cell differentiation by influencing the VDR/PLC-gamma1/TGF-beta1/pathway [J]. *Mol Immunol*, 2017, 91: 156-164.
- [18] JAMES J, WEAVER V, CANTORNA M T. Control of Circulating IgE by the Vitamin D receptor in vivo involves b cell intrinsic and extrinsic mechanisms [J]. *J Immunol*, 2017, 198(3): 1164-1171.
- [19] HAFKAMP F M J, TAANMAN-KUETER E W M, VAN CAPEL T M M, et al. Vitamin D₃ priming of dendritic cells shifts human neutrophil-dependent Th17 cell development to regulatory T cells [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 872665.
- [20] ZHANG X, GUO Q, SUN S, et al. Factors associated with 25-hydroxyvitamin D level in Chinese hospitalized patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study [J]. *Rheumatol Int*, 2024, 44(10): 2067-2078.
- [21] PETRI M, BELLO K J, FANG H, et al. Vitamin D in systemic lupus erythematosus: modest association with disease activity and the urine protein-to-creatinine ratio [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(7): 1865-1871.
- [22] LI X, LIU J, ZHAO Y, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ ameliorates lupus nephritis through inhibiting the NF-kappaB and MAPK signalling pathways in MRL/lpr mice [J]. *BMC Nephrol*, 2022, 23(1): 243.
- [23] LI X, XU S, LIU J, et al. Treatment with 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ delays choroid plexus infiltration and bcsfb injury in mrl/lpr mice coinciding with activation of the ppargamma/NF-kappab/TNF-alpha pathway and suppression of TGF-beta/smad signaling [J]. *Inflammation*, 2023, 46(2): 556-572.
- [24] BAGHERI-HOSSEINABADI Z, IMANI D, YOUSEFI H, et al. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism and risk of rheumatoid arthritis (RA): systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39(12): 3555-3569.
- [25] ROZMUS D, CIESIELSKA A, PLOMINSKI J, et al. Vitamin D binding protein (vdbp) and its gene polymorphisms-the risk of malignant tumors and other diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 7822.
- [26] ZWERINA K, BAUM W, AXMANN R, et al. Vitamin D receptor regulates TNF-mediated arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(6): 1122-1129.
- [27] ZHOU L, WANG J, LI J, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D₃ Ameliorates Collagen-Induced Arthritis via Suppression of Th17 Cells Through miR-124 Mediated Inhibition of IL-6 Signaling [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 178.
- [28] CHANDRASHEKARA S, PATTED A. Role of vitamin D supplementation in improving disease activity in rheumatoid arthritis: An exploratory study [J]. *Int J Rheum Dis*, 2017, 20(7): 825-831.
- [29] LOURDUDOSS C, WOLK A, NISE L, et al. Are dietary vitamin D, omega-3 fatty acids and folate associated with treatment results in patients with early rheumatoid arthritis? Data from a Swedish population-based prospective study [J]. *BMJ Open*, 2017, 7(6): e016154.
- [30] YESIL H, SUNGUR U, AKDENIZ S, et al. Association between serum vitamin D levels and neuropathic pain in rheumatoid arthritis patients: A cross-sectional study [J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21(2): 431-439.
- [31] GARCIA-CARRASCO M, JIMENEZ-HERRERA E A, GALVEZ-ROMERO J L, et al. Vitamin D and sjogren syndrome [J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(6): 587-593.
- [32] ZHAO M, WEI F, LI H, et al. Serum vitamin D levels and Sjogren's syndrome: bi-directional Mendelian randomization analysis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2023, 25(1): 79.
- [33] TROTTA M C, HERMAN H, BALTA C, et al. Oral administration of vitamin d3 prevents corneal damage in a knock-out mouse model of sjogren's syndrome [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(2): 616.
- [34] GENÇ D, SEZER KURKCU M, GUNAYDIN B, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ regulates t helper and b lymphocyte responses substantially in drug-naive primary Sjogren's syndrome patients' mononuclear cells [J]. *Turk J Med Sci*, 2021, 51(5): 2467-2476.
- [35] ZERR P, VOLLATH S, PALUMBO-ZERR K, et al. Vitamin D receptor regulates TGF-beta signalling in systemic sclerosis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(3): e20.
- [36] ZHANG L, DUAN Y, ZHANG T P, et al. Association between the serum level of vitamin D and systemic sclerosis in a Chinese population: a case control study [J]. *Int J Rheum Dis*, 2017, 20(8): 1002-1008.
- [37] GUPTA S, MAHAJAN V K, YADAV R S, et al. Evaluation of serum vitamin D levels in patients with systemic sclerosis and healthy controls: results of a pilot study [J]. *Indian Dermatol*

- Online J, 2018, 9(4): 250-255.
- [38] CAIMMI C, BERTOLDO E, POZZA A, et al. Vitamin D serum levels and the risk of digital ulcers in systemic sclerosis: A longitudinal study [J]. *Int J Rheum Dis*, 2019, 22(6): 1041-1045.
- [39] ARNISON Y, AMITAL H, AGMON-LEVIN N, et al. Serum 25-OH vitamin D concentrations are linked with various clinical aspects in patients with systemic sclerosis: a retrospective cohort study and review of the literature [J]. *Autoimmun Rev*, 2011, 10(8): 490-494.
- [40] CORALLO C, FIORAVANTI A, TENTI S, et al. Sarcopenia in systemic sclerosis: the impact of nutritional, clinical, and laboratory features [J]. *Rheumatol Int*, 2019, 39(10): 1767-1775.
- [41] 艾扎提古丽·卡的尔, 帕它木·莫合买提. 糖尿病患者 25 羟维生素 D₃ 水平与血脂、胰岛素功能的相关性[J]. *中国现代医学杂志*, 2019, 29(16): 54-57.
- [42] BOUICHRAT N, BENYAKHEF S, ASSARRAR I, et al. Vitamin D Status in Diabetic Moroccan Children And Adolescents: a Case-control Study [J]. *Rev Diabet Stud*, 2023, 19(1): 1-7.
- [43] SAHEBI R, REZAYI M, EMADZADEH M, et al. The effects of vitamin D supplementation on indices of glycemic control in Iranian diabetics: A systematic review and meta-analysis [J]. *Complement Ther Clin Pract*, 2019, 34: 294-304.
- [44] DE MELO F T C, FELICIO K M, DE QUEIROZ N N M, et al. High-dose vitamin D supplementation on type 1 diabetes mellitus patients: is there an improvement in glycemic control? [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2022, 18(1): e010521189964.
- [45] HU X, HU C, LIU J, et al. 1,25-(OH)₂D₃ protects pancreatic beta cells against H₂O₂-induced apoptosis through inhibiting the PERK-ATF4-CHOP pathway [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2021, 53(1): 46-53.
- [46] ANTONELLI A, FERRARI S M, CORRADO A, et al. Autoimmune thyroid disorders [J]. *Autoimmun Rev*, 2015, 14(2): 174-180.
- [47] GALLO D, MORTARA L, GARIBOLDI M B, et al. Immunomodulatory effect of vitamin D and its potential role in the prevention and treatment of thyroid autoimmunity: a narrative review [J]. *J Endocrinol Invest*, 2020, 43(4): 413-429.
- [48] TAHERINIYA S, ARAB A, HADI A, et al. Vitamin D and thyroid disorders: a systematic review and Meta-analysis of observational studies [J]. *BMC Endocr Disord*, 2021, 21(1): 171.
- [49] 赵慧, 陈文文, 朱丽萍, 等. 1,25(OH)₂D₃ 通过抑制 TLR2/NF-κB 信号通路保护实验性自身免疫性甲状腺炎大鼠甲状腺功能研究[J]. *中国比较医学杂志*, 2022, 32(3): 78-86.

(李科 编辑)

本文引用格式: 杨晶涵, 杨茹涵, 陈纬纬, 等. 维生素 D 在自身免疫性疾病中的作用机制研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2026, 36(8): 56-63.

Cite this article as: YANG J H, YANG R H, CHEN W W, et al. Research advances on the role of vitamin D in autoimmune diseases[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2026, 36(8): 56-63.