专家论坛

维生素D_3/维生素D受体与炎症性肠病相关机制研究及临床应用

余梦丽，虞朝辉
浙江大学医学院附属第一医院 消化内科（杭州 310000）

【摘　要】炎症性肠病（inflammatory bowel disease，IBD）是一组病因不明的慢性复发性胃肠道免疫疾病的统称，临床上主要分为克罗恩病（Crohn's disease，CD）和溃疡性结肠炎（ulcerative colitis，UC）两种类型。维生素D受体（vitamin D receptor，VDR）是细胞核激素受体超家族的一员，在体内由配体维生素D_3（vitamin D_3，VD_3）激活后调控多种不同的信号通路。研究发现，肠道VDR的表达在IBD的发生发展中具有重要作用。VDR可以通过影响肠道炎症稳态、肠上皮屏障功能、肠道免疫反应与肠道菌群调节等多方面影响IBD的发生发展。临床上给予IBD患者一定剂量的膳食VD补充可以改善患者的生活质量并降低复发率。因此，VD/VDR通路与IBD的相关基础研究具有重要的临床应用价值。

【关键词】炎症性肠病；维生素D受体；维生素D_3
【中图分类号】R574　　文献标志码 A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.01.002

The molecular mechanism and clinical application of vitamin D_3/vitamin D receptor in inflammatory bowel diseases

YU Mengli，YU Chaohui
Department of Gastroenterology，the First Affiliated Hospital，Zhejiang University School of Medicine，Hangzhou 310000，China

【**Abstarct**】Inflammatory bowel diseases（IBDs）are a group of chronic relapsing gastrointestinal immune disorders with unknown etiology. Clinically，IBDs mainly include Crohn's disease and ulcerative colitis. Vitamin D receptor（VDR），a member of the nuclear hormone receptor superfamily，is activated by vitamin D_3（VD_3）to regulate a variety of signal pathways. Studies have shown that VDR expression in the intestine has a crucial role in the development and progression of IBDs by regulating intestinal inflammation homeostasis，intestinal epithelial barrier function，intestinal immune response，and gut microbiota. Clinically，dietary supplementation with VD can improve patients' quality of life and reduce the recurrence rate of IBDs. Therefore，basic research on the VD/VDR pathway and IBDs has important clinical values.

【**Key words**】Inflammatory bowel disease；Vitamin D receptor；Vitamin D_3



专家简介：虞朝辉，浙江大学医学院第一附属医院消化内科主任，教授，博士研究生导师。中华医学会肝病分会脂肪肝和酒精性肝病学组副组长，中华医学会消化内镜分会隧道技术协作组副组长，浙江省医学会消化内镜分会副主任委员。国家"万人计划"领军人才，科技部中青年科技创新领军人才，教育部新世纪优秀人才，浙江省151人才重点资助，浙江省卫生高层次创新人才。主要研究方向：非酒精性脂肪肝和炎症性肠病。

炎症性肠病（inflammatory bowel disease，IBD）是一组病因不明的慢性复发性胃肠道免疫疾病的统称。临床上，IBD主要分为克罗恩病（Crohn's disease，CD）和溃疡性结肠炎（ulcerative colitis，UC）两种类型。UC是由直肠发展到近端结肠的连续性黏膜慢性炎症，病变局限于结直肠[1]，而CD则会在胃肠道的任何部位发生病变[2]。根据流行病学统计，IBD的发病率因地区而异，每年10万人中发病人数为0.1 ~ 58例不等，且目前发病率呈逐年上升趋势[1，3]。IBD患者会出现胃肠道疾病的特征性症状，如腹痛、腹泻、便血等，其中21% ~ 47%的患者会出现全身性肠外表现（extraintestinal manifestations，EIM），如关节炎、皮炎、视力下降

基金项目：国家自然科学基金重点项目（82030019）
第一作者简介：余梦丽，博士研究生。
通信作者：虞朝辉，主任医师，博士研究生导师。E-mail：zyyyych@zju.edu.cn
引用本文：余梦丽，虞朝辉.维生素D_3/维生素D受体与炎症性肠病相关机制研究及临床应用[J].西南医科大学学报，2022，45（1）：7-12. DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.01.002

等，严重影响了患者的生活质量[3-4]。此外，IBD的慢性炎症会增加患者肛门癌、肠淋巴瘤、小肠腺癌等肠道肿瘤的发病风险[5]。目前临床上常用治疗IBD药物包括5-氨基水杨酸制剂（5-aminosalicylic acid）、糖皮质激素、微生态制剂、免疫抑制剂和生物制剂等[6]。但这些药物只能缓解症状，治疗和预后的效果尚不理想。近年来，越来越多的研究发现维生素D受体（vitamin D receptor，VDR）在IBD的发生发展中发挥重要作用。肠道VDR的表达水平在IBD患者中显著降低[7]，本文旨在讨论*VDR*基因在IBD研究中的热点问题和临床应用价值。

1 VDR与IBD的相关性

维生素D受体（vitamin D receptor，VDR）是细胞核激素受体超家族的一员[8]，存在于维生素D_3（vitamin D_3，VD_3）的所有靶组织中，如肠道、肝脏等[9]。VDR作为重要的核转录因子，通过与配体特异结合干预多种下游基因，以此来调控不同信号通路的表达，与体内钙磷代谢、免疫调节、细胞增殖、分化、凋亡有着密切的联系[10-12]。很多研究已证实*VDR*基因多态性与IBD患病风险相关，且不同性别、人群之间的*VDR*基因型也存在差异[13-14]。一项荟萃分析表明：男性患者的TaqI（rs731236）基因型与UC和CD的易感性相关；在欧洲人群中，携带TaqI tt基因型人群CD患病风险显著增加，而ApaI（rs7975232）a等位基因的携带者CD风险显著下降；亚洲人中*VDR* FokI（rs2228570）突变则会增加UC易感性[13]。人类蛋白质图谱显示，VDR在正常的小肠和结肠中高度表达[15]，但在CD和UC患者中可以观察到肠道VDR表达下降和VD/VDR信号通路功能障碍[16-17]。因此，肠道VDR在IBD的发生发展中具有重要作用。

2 *VDR*在IBD中的作用和机制

IBD病理生理改变通常以炎症稳态失衡、肠上皮屏障破坏、异常免疫反应和肠道菌群紊乱为特征。本文将简要总结目前关于*VDR*基因和VD/VDR信号通路在IBD中的研究进展（图1），以及潜在的治疗靶点。

2.1 VDR与肠道炎症稳态失衡

IBD患者肠道炎症稳态失衡主要表现于促炎细胞因子和抗炎细胞因子之间的平衡破坏，从而导致炎症持续存在和组织病理性破坏。IBD致病过程中常见的细胞因子包括促炎细胞因子，如IL-6、IL-12、IL-23和IL-21等，以及抗炎细胞因子，如IL-10和转化生长因子-β[18]。

2.1.1 VDR与NF-κB信号通路 与细胞因子产生密切相关的NF-κB（nuclear factor kappa B，NF-κB）的异常激活是IBD发生发展的重要一环。肠上皮细胞中VDR缺失会导致NF-κB信号激活，从而促进促炎细胞因子的产生[19]。一项全基因组关联分析研究显示，VDR可以与42个疾病相关的单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism，SNP）位点结合，其中三分之一SNP可以显著影响转录因子NF-κB的结合和基因调控[20]。免疫共沉淀结果提示VDR与NF-κB上游的IKKβ具有蛋白-蛋白相互作用，VDR通过与IKKβ结合抑制IKKβ的Ser-177磷酸化，从而抑制TNF-α诱导的NF-κB激活和IL-6升高，改善肠道炎症[21]。而VD补充治疗可以促进VDR和NF-κB的p65亚基之间的相互作用，从而预防LPS诱导的炎症反应[22]。因此，抑制VDR-NF-κB信号可以改善IBD炎症反应。

2.1.2 VDR与TLR4 在免疫应答引起的炎症反应中，单核细胞中TLR4的表达也受到VDR信号调节[23]。VDR可以干预抗原提呈细胞中TLR4依赖的抗原提呈过程[24]。研究发现VDR激动剂可以显著降低肠道细胞TLR4、Myd88以及NF-κB的表达，从而降低相关炎症因子TNF-α、IL-1β、IL-6和IL-8的表达[25]。

以上研究提示，干预炎症相关细胞因子可用于临床IBD的治疗，如各种肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）抑制剂英夫利昔单抗、阿达木单抗等。此外，新的细胞因子靶点如VDR、抗细胞因子药物的优化递送系统和个性化医疗方案也将是未来IBD研究的新方向。

2.2 VDR与肠道屏障

肠道屏障对于维持肠道稳态至关重要。健康完整的粘膜屏障可防止病原体入侵，从而减少肠道炎症。而在IBD患者中，肠道上皮屏障完整性破坏、肠道粘液成分改变且调节细胞旁通透性的粘附分子表达异常[26]。

2.2.1 VDR与屏障功能 VDR在肠道上皮细胞中表达很高[27]，在正常状态下，肠上皮VDR的缺乏似乎不会显著影响肠道上皮的形态[28]。但在炎症状态下，肠道VDR表达水平对于维持肠上皮屏障功能至关重要[29]。研究观察到，与野生型小鼠相比，葡聚糖硫酸钠处理3 d后的*VDR*敲除小鼠上皮连接中断，肠道跨上皮电阻降低且粘膜损伤更严重[30]。体外细胞实验也发现，在Caco-2单层细胞中用小干扰RNA敲低*VDR*后，细胞的紧密连接蛋白表达显著下降，单层细胞电阻值降低[30]。此外，在小鼠的急性肠炎模型中观察到，VDR可以抑制NF-κB和凋亡调节剂PUMA的激活[17,31]，通过抑制细胞凋亡和坏死性凋亡来维持肠上皮完整性[32-33]。

2.2.2 VDR与上皮连接 紧密连接和粘附连接是肠上皮细胞主要的蛋白连接方式。紧密连接相关蛋白包括

Occludin、Claudins、ZO-1等连接粘附分子，粘附连接则与E-钙粘蛋白、β-连环蛋白相关，两者共同防御小分子量毒素或免疫原性物质从肠腔转移到粘膜间质[34-35]。VD/VDR信号通路可以调控紧密连接和粘附连接相关蛋白表达。电镜观察到*VDR*敲除小鼠肠上皮细胞的紧密连接破坏，ZO-1、E-钙粘蛋白等连接蛋白表达显著下降[30,36]。Claudin-2和Claudin-12的表达由VD通过激活VDR信号上调表达，且影响上皮细胞对Ca^{2+}吸收[37]。目前越来越多的研究提出VDR信号通路可能通过稳定上皮连接来降低IBD的疾病活动[30,32]。

2.3 异常免疫反应

IBD中的各种免疫细胞和调节因子以网络的方式相互关联、重叠，共同调节肠道免疫反应。VDR信号通路通过调节巨噬细胞、树突状细胞（dendritic cells，DCs）和T细胞等多种免疫细胞，对先天性免疫和适应性免疫发挥一定的抑制作用[38]。

2.3.1 VDR与肠道先天性免疫 胃肠道免疫系统的先天性免疫是参与维持肠道稳态的第一道屏障。潘氏细胞和上皮内淋巴细胞可以分泌抗菌肽对抗肠道病原入侵[39]。研究表明，VDR可以直接诱导编码抗菌肽与先天性免疫反应相关的细胞因子的基因转录[40]。而潘氏细胞VDR的表达缺陷会削弱这些细胞的抗菌作用，从而增加肠道炎症反应[41]。此外，杯状细胞分泌的粘液含有不同的抗菌成分，从而发挥肠道免疫功能。有关肠上皮体外类器官培养的研究证实，VDR也表达于杯状细胞[42]，而*VDR*缺陷小鼠的杯状细胞存在粘液的储存和分泌功能异常[43]。与此同时，巨噬细胞通过吞噬作用清除病原体，并起到部分的抗原递呈功能。有关在巨噬细胞和IBD的研究发现，VD/VDR轴可以调节巨噬细胞表型，有利于巨噬细胞向M2型巨噬细胞分化；M2型巨噬细胞通过增加IL-10的分泌，并减少TNF-α的分泌来抑制炎症[44]。

2.3.2 VDR与肠道适应性免疫 适应性免疫系统虽然形成防御反应的速度较慢，但可以识别病原体特定的抗原目标，也在肠道免疫中发挥重要作用。VDR可以通过多种信号通路调节T细胞和树突状细胞的功能以减少炎症反应[45]。在T细胞相关的研究中发现，与野生型小鼠相比，*VDR*敲除小鼠的$CD4^+$T细胞能分泌更多的促炎性细胞因子IFN-γ和IL-17[46]。体外实验中使用VD刺激巨噬细胞会降低其对T细胞募集和活化作用，减少炎性细胞因子释放[47]。同时，VD一方面可以通过抑制促炎性IL-12的分泌、促进抗炎性IL-10的分泌，从而抑制炎症性Th1细胞的活化并促进Treg细胞的成熟[48]，另一方面还可抑制促炎Th17细胞成熟分化，降低促炎细胞因子IFN-γ和IL-17的表达[46]。树突状细胞是适应性免疫系统的主要前哨细胞，它可以识别摄取抗原并将加工过的抗原呈递给T细胞和B细胞，在启动和调节免疫应答中发挥中枢的作用[49]。在适应性免疫反应中，耐受性树突状细胞会转化为诱导Th1/Th17细胞的效应树突状细胞[49]，而VD可以通过抑制该过程减少肠道免疫应答[50]。虽然在小鼠结肠炎模型中，树突状细胞VDR的缺失仅轻微影响肠道炎症，但结肠中炎性细胞因子的表达却显著增加[51]。以上研究表明，适应性免疫中VDR信号传导在控制肠道炎症方面发挥着重要作用。

2.4 肠道菌群紊乱

人类肠道菌群是一个复杂的生态系统，菌群平衡可以抑制病原体的过度生长并在全身免疫的发育和成熟中起关键作用[52]。近年来很多研究认为，肠道微生物群的改变（生态失调）是IBD发病机制中的一个重要因素[53]。

2.4.1 VDR影响肠道菌群种类和丰度 一项荟萃分析表明，*VDR*基因变异显著影响人类肠道微生物群[54]。研究发现，益生菌对IBD的保护作用依赖于上皮VDR信号通路[55]。在正常的小鼠肠道菌群中，肠道上皮敲除*VDR*后菌群的分布和丰度发生了显著的变化，主要表现为VDR缺失的小鼠肠道脆弱拟杆菌丰度增加[16]。此外，肠上皮VDR缺失会加剧小鼠葡聚糖硫酸钠造模引起的肠道炎症损伤，而将肠道上皮*VDR*敲除小鼠和野生型对照小鼠同笼饲养造模后，这种由于基因型不同引起的肠道炎症差异消失了[16]。这说明*VDR*缺失使肠道菌群紊乱加重IBD的发生发展。另一项研究表明，肠道潘氏细胞VDR表达缺陷会导致溶菌酶分泌减少，使致病细菌抗菌活性受损，从而增加炎症反应[41]。还有研究发现小鼠饮食中缺乏VD会导致肠道菌群失调，主要表现在肠道肝螺杆菌（*Helicobacter hepaticus*，H.h）丰度增加而益生菌*Akkermansia muciniphila*丰度减少[56]。因此，*VDR*基因可能对肠道炎症中微生物群与宿主之间的稳态和信号传导发挥重要作用。

2.4.2 VDR与菌群代谢产物 一些研究推测肠道菌群的代谢产物通过VDR依赖的方式调节肠道免疫反应。丁酸盐是一种由肠道微生物产生的短链脂肪酸，在小鼠饮水中给予2%丁酸钠可以增加肠道VDR表达并抑制结肠炎模型中的炎症[16]。此外，肠道菌群代谢产生的次级胆汁酸和石胆酸通过激活$CD4^+$Th细胞的VDR抑制Th细胞免疫反应，从而减少肠道炎症中IFN-γ和IL-2的产生[57]。

总之，VDR的相关基础研究对肠道菌群在IBD的作用机制提供了很多新的思路和解释。

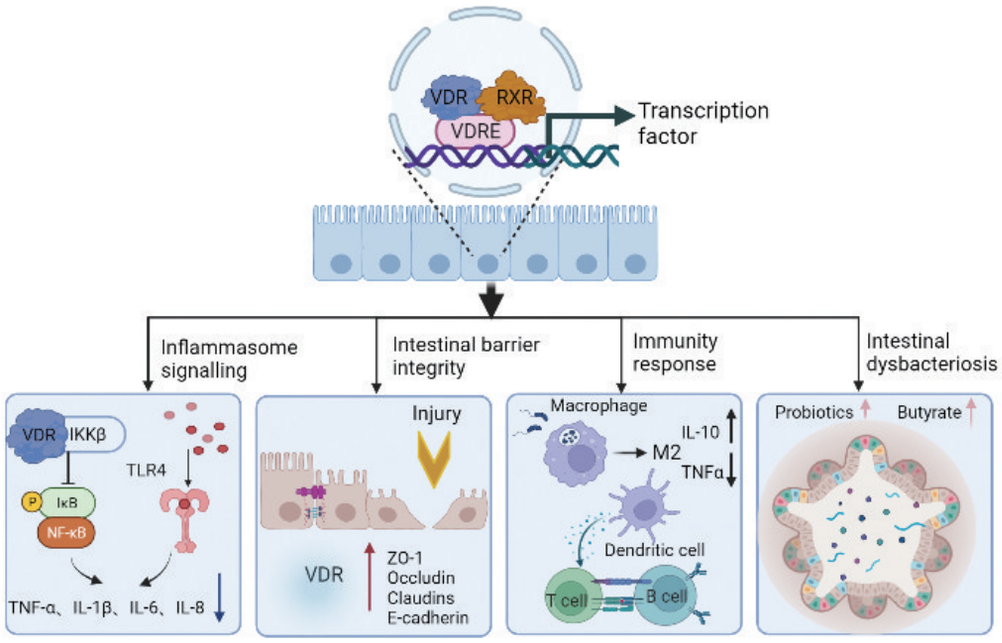


图1　维生素D_3/维生素D受体与炎症性肠病相关机制

Figure 1　Mechanism of vitamin D_3/ vitamin D receptor and inflammatory bowel disease

3　VD/VDR信号通路在临床上的应用

VD的膳食来源主要包括富含脂肪的鱼类、强化食品（如添加VD的牛奶）和特殊的膳食补充剂[58]。除了从食物中获取VD外，当紫外线被皮肤中的7-脱氢胆固醇吸收时，VD也会在体内合成，并在肝脏中形成25-羟基维生素D_3[59]。25-羟基维生素D_3与维生素D_3结合蛋白结合，是循环中VD的主要形式[11]。皮肤合成和食物中摄入的VD最后经肾脏的作用生成具有生物活性的1，25-二羟基维生素D_3，可以激活体内*VDR*基因的表达[60]。膳食维生素D_2和VD通过相同的羟基化过程被激活，其代谢物作为有效的VDR配体发挥激素VD的作用[61]。

3.1　血清VD含量与IBD的关系

IBD患者血清VD浓度较低会导致体内*VDR*基因激活不足，从而影响IBD的病情进展。一项队列研究表明，血清VD低于30 ng/mL的IBD患者健康相关生活质量（sIBDQ）较低，而sIBDQ评分较高患者VD血清浓度为50 ~ 59 ng/mL[62]。一项由70名临床缓解的UC患者参与的前瞻性研究显示，在12个月的观察期间，UC复发患者的平均血清VD浓度显著低于未复发患者（29.5 ng/mL vs 50.3 ng/mL，$P = 0.001$），临床缓解的UC患者血清维生素D水平≤35 ng/mL或更低会增加UC的复发风险。因此，可考虑将该阈值血清VD的水平作为预测UC复发的一项指标[63]。

补充一定量膳食维生素D可以提高IBD患者的血清VD浓度，从而改善患者生活质量、降低复发率。一项随机双盲安慰剂对照试验发现，与接受安慰剂的患者相比，每天补充1 200 IU VD的患者3个月内CD复发率显著降低（13% vs 29%，$P = 0.006$）[64]。类似的一项针对血清VD水平低于30 ng/mL的UC患者的研究发现，每天补充4 000 IU的VD可改善患者的sIBDQ[65]。

3.2　摄入VD剂量与IBD的关系

虽然补充VD可以提高患者VD血清浓度从而改善IBD的复发率与临床症状，但这种改善并不是剂量依赖性的。一项针对CD缓解期患者的研究发现，每天口服高剂量（10 000 IU）VD与低剂量（1 000 IU）相比，高剂量虽然可以显著提高患者的血清VD水平，但是对于降低CD的复发率没有显著作用[66]。美国国立卫生研究院建议，每天摄入VD的安全剂量是4 000 IU，并指出每天剂量在10 000 ~ 40 000 IU之间或血清25-羟基维生素D_3水平在200 ~ 240 ng/mL之间时会引起VD毒性[66]。

3.3　VD与肠道菌群

目前还没有关于补充VD对IBD患者微生物组的直接作用的报道。最近的一项研究表明，健康患者在持续8周口服补充的140 IU/kg VD后可显着减少肠道致病菌（如埃希氏菌和志贺氏菌）的丰度[67]。这说明VD也可能通过影响肠道菌群影响IBD进展。

3.4　VD类似物

随着化学合成方法的进步，VD类似物的数量和种类大大增加。除VD以外，目前已经开发出许多VDR配体药物，且在体内和体外实验中证实均具有激活VDR的功能，如VD衍生物和非类固醇化合物等，但这类药物引起的高钙血症等副反应限制了它们现阶段的临床应用[11]。此外，VDR的配体药物在体内的药代动力学

（吸收、分布、代谢和排泄）和组织选择性也有待评估。

4 小结

VDR可以通过调节肠道炎症稳态、肠上皮屏障功能、肠道免疫反应与肠道菌群等多方面影响IBD的发生发展。VDR与IBD的密切联系也使得VDR的基础研究具有向临床应用转化的意义。相应的VDR配体药物的研发和临床试验将有望成为IBD干预和治疗的新方向。而VD作为激活VDR信号通路的常见膳食营养剂，其基于人群的研究可以用来阐述饮食与疾病的关系，相关结论可以应用于VD补充食品的相关市场监测和政策制定。

（利益冲突：无）

参 考 文 献

[1] KOBAYASHI T, SIEGMUND B, LE BERRE C, *et al*. Ulcerative colitis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 74.
[2] TORRES J, MEHANDRU S, COLOMBEL JF, *et al*. Crohn's disease[J]. Lancet, 2017, 389(10080): 1741-1755.
[3] RODA G, CHIEN NG S, KOTZE PG, *et al*. Crohn's disease[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 22.
[4] HEDIN CRH, VAVRICKA SR, STAGG AJ, *et al*. The pathogenesis of extraintestinal manifestations: implications for IBD research, diagnosis, and therapy[J]. J Crohns Colitis, 2019, 13(5): 541-554.
[5] NADEEM MS, KUMAR V, AL-ABBASI FA, *et al*. Risk of colorectal cancer in inflammatory bowel diseases[J]. Semin Cancer Biol, 2020, 64: 51-60.
[6] ZU MH, MA Y, CANNUP B, *et al*. Oral delivery of natural active small molecules by polymeric nanoparticles for the treatment of inflammatory bowel diseases[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2021, 176: 113887.
[7] LI CX, CHEN Y, ZHU HT, *et al*. Inhibition of histone deacetylation by MS-275 alleviates colitis by activating the vitamin D receptor[J]. J Crohns Colitis, 2020, 14(8): 1103-1118.
[8] VALDIVIELSO JM. The physiology of vitamin D receptor activation[J]. Contrib Nephrol, 2009, 163: 206-212.
[9] BOOKOUT AL, JEONG Y, DOWNES M, *et al*. Anatomical profiling of nuclear receptor expression reveals a hierarchical transcriptional network[J]. Cell, 2006, 126(4): 789-799.
[10] BOUILLON R, CARMELIET G, VERLINDEN L, *et al*. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice[J]. Endocr Rev, 2008, 29(6): 726-776.
[11] TAKADA I, MAKISHIMA M. Therapeutic application of vitamin D receptor ligands: an updated patent review[J]. Expert Opin Ther Pat, 2015, 25(12): 1373-1383.
[12] HAUSSLER MR, WHITFIELD GK, HAUSSLER CA, *et al*. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed[J]. J Bone Miner Res, 1998, 13(3): 325-349.
[13] XUE LN, XU KQ, ZHANG W, *et al*. Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease: a meta-analysis[J]. Inflamm Bowel Dis, 2013, 19(1): 54-60.
[14] SIMMONS JD, MULLIGHAN C, WELSH KI, *et al*. Vitamin D receptor gene polymorphism: association with Crohn's disease susceptibility[J]. Gut, 2000, 47(2): 211-214.
[15] UHLÉN M, FAGERBERG L, HALLSTRÖM BM, *et al*. Proteomics. tissue-based map of the human proteome[J]. Science, 2015, 347(6220): 1260419.
[16] WU SP, ZHANG YG, LU R, *et al*. Intestinal epithelial vitamin D receptor deletion leads to defective autophagy in colitis[J]. Gut, 2015, 64(7): 1082-1094.
[17] LIU WC, CHEN YZ, GOLAN MA, *et al*. Intestinal epithelial vitamin D receptor signaling inhibits experimental colitis[J]. J Clin Invest, 2013, 123(9): 3983-3996.
[18] NEURATH MF. Cytokines in inflammatory bowel disease[J]. Nat Rev Immunol, 2014, 14(5): 329-342.
[19] WU SP, LIAO AP, XIA YL, *et al*. Vitamin D receptor negatively regulates bacterial-stimulated NF-κB activity in intestine[J]. Am J Pathol, 2010, 177(2): 686-697.
[20] SINGH PK, VAN DEN Berg PR, LONG MD, *et al*. Integration of VDR genome wide binding and GWAS genetic variation data reveals co-occurrence of VDR and NF-κB binding that is linked to immune phenotypes[J]. BMC Genomics, 2017, 18(1): 132.
[21] CHEN YZ, ZHANG J, GE X, *et al*. Vitamin D receptor inhibits nuclear factor κB activation by interacting with Iκ B kinase β protein[J]. J Biol Chem, 2013, 288(27): 19450-19458.
[22] CHEN YH, YU Z, FU L, *et al*. Vitamin D3 inhibits lipopolysaccharide-induced placental inflammation through reinforcing interaction between vitamin D receptor and nuclear factor kappa B p65 subunit[J]. Sci Rep, 2015, 5(1): 10871.
[23] LIU PT, STENGER S, LI HY, *et al*. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response[J]. Science, 2006, 311(5768): 1770-1773.
[24] GAMBHIR V, KIM J, SIDDIQUI S, *et al*. Influence of 1, 25-dihydroxy vitamin D3 on TLR4-induced activation of antigen presenting cells is dependent on the order of receptor engagement[J]. Immunobiology, 2011, 216(9): 988-996.
[25] JIANG J, SHI D, ZHOU XQ, *et al*. Vitamin D inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory response potentially through the toll-like receptor 4 signalling pathway in the intestine and enterocytes of juvenile Jian carp (*Cyprinus carpio* var. Jian)[J]. Br J Nutr, 2015, 114(10): 1560-1568.
[26] CHEN SW, WANG PY, ZHU J, *et al*. Protective effect of 1, 25-dihydroxyvitamin d3 on lipopolysaccharide-induced intestinal epithelial tight junction injury in caco-2 cell monolayers[J]. Inflammation, 2015, 38(1): 375-383.
[27] WANG YJ, ZHU JG, DELUCA HF. Where is the vitamin D receptor?[J]. Arch Biochem Biophys, 2012, 523(1): 123-133.
[28] KÜHNE H, HAUSE G, GRUNDMANN SM, *et al*. Vitamin D receptor knockout mice exhibit elongated intestinal microvilli and increased ezrin expression[J]. Nutr Res, 2016, 36(2): 184-192.
[29] FAKHOURY HMA, KVIETYS PR, ALKATTAN W, *et al*. Vitamin D and intestinal homeostasis: barrier, microbiota, and immune modulation[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2020, 200: 105663.
[30] KONG J, ZHANG ZY, MUSCH MW, *et al*. Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2008, 294(1): G208-G216.
[31] QIU W, WU B, WANG XW, *et al*. PUMA-mediated intestinal epithelial apoptosis contributes to ulcerative colitis in humans and mice[J]. J Clin Invest, 2011, 121(5): 1722-1732.
[32] SHI YY, CUI XW, SUN YL, *et al*. Intestinal vitamin D receptor signaling ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis by suppressing necroptosis of intestinal epithelial cells[J]. FASEB J, 2020, 34(10): 13494-13506.

[33] LU XW, CHEN Z, VICK S, *et al*. Vitamin D receptor and metabolite effects on corneal epithelial cell gap junction proteins[J]. Exp Eye Res, 2019, 187: 107776.
[34] GARCIA-HERNANDEZ V, QUIROS M, NUSRAT A. Intestinal epithelial claudins: expression and regulation in homeostasis and inflammation[J]. Ann N Y Acad Sci, 2017, 1397(1): 66-79.
[35] MEHTA S, NIJHUIS A, KUMAGAI T, *et al*. Defects in the adherens junction complex (E-cadherin/β-catenin) in inflammatory bowel disease[J]. Cell Tissue Res, 2015, 360(3): 749-760.
[36] YU ML, WU H, WANG JH, *et al*. Vitamin D receptor inhibits EMT via regulation of the epithelial mitochondrial function in intestinal fibrosis[J]. J Biol Chem, 2021, 296: 100531.
[37] FUJITA H, SUGIMOTO K, INATOMI S, *et al*. Tight junction proteins claudin-2 and -12 are critical for vitamin D-dependent Ca^{2+} absorption between enterocytes[J]. Mol Biol Cell, 2008, 19(5): 1912-1921.
[38] KOIVISTO O, HANEL A, CARLBERG C. KEY VITAMIN D target genes with functions in the immune system[J]. Nutrients, 2020, 12(4): 1140.
[39] DUPONT A, HEINBOCKEL L, BRANDENBURG K, *et al*. Antimicrobial peptides and the enteric mucus layer act in concert to protect the intestinal mucosa[J]. Gut Microbes, 2014, 5(6): 761-765.
[40] DIMITROV V, WHITE JH. Species-specific regulation of innate immunity by vitamin D signaling[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2016, 164: 246-253.
[41] LU R, ZHANG YG, XIA YL, *et al*. Paneth cell alertness to pathogens maintained by vitamin D receptors[J]. Gastroenterology, 2021, 160(4): 1269-1283.
[42] TREVEIL A, SUDHAKAR P, MATTHEWS ZJ, *et al*. Regulatory network analysis of Paneth cell and goblet cell enriched gut organoids using transcriptomics approaches[J]. Mol Omics, 2020, 16(1): 39-58.
[43] PAZ HB, TISDALE AS, DANJO Y, *et al*. The role of calcium in mucin packaging within goblet cells[J]. Exp Eye Res, 2003, 77(1): 69-75.
[44] LIANG SY, CAI JZ, LI YN, *et al*. 1,25-dihydroxy-vitamin D3 induces macrophage polarization to M2 by upregulating T-cell Ig-mucin-3 expression[J]. Mol Med Rep, 2019, 19(5): 3707-3713.
[45] BARRAGAN M, GOOD M, KOLLS JK. Regulation of dendritic cell function by vitamin D[J]. Nutrients, 2015, 7(9): 8127-8151.
[46] FAWAZ L, MRAD MF, KAZAN JM, *et al*. Comparative effect of $25(OH)D_3$ and $1,25(OH)_2D_3$ on Th17 cell differentiation[J]. Clinical Immunology, 2016, 166-167: 59-71.
[47] KORF H, WENES M, STIJLEMANS B, *et al*. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 curtails the inflammatory and T cell stimulatory capacity of macrophages through an IL-10-dependent mechanism[J]. Immunobiology, 2012, 217(12): 1292-1300.
[48] PENNA G, ADORINI L. 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D_3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation[J]. J Immunol, 2000, 164(5): 2405-2411.
[49] STAGG AJ. Intestinal dendritic cells in health and gut inflammation[J]. Front Immunol, 2018, 9: 2883.
[50] VANHERWEGEN AS, EELEN G, FERREIRA GB, *et al*. Vitamin D controls the capacity of human dendritic cells to induce functional regulatory T cells by regulation of glucose metabolism[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2019, 187: 134-145.
[51] LEYSSENS C, VERLINDEN L, DE Hertogh G, *et al*. Impact on experimental colitis of vitamin D receptor deletion in intestinal epithelial or myeloid cells[J]. Endocrinology, 2017, 158(7): 2354-2366.
[52] CAMMAROTA G, IANIRO G, CIANCI R, *et al*. The involvement of gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: potential for therapy[J]. Pharmacol Ther, 2015, 149: 191-212.
[53] GRAHAM DB, XAVIER RJ. Pathway paradigms revealed from the genetics of inflammatory bowel disease[J]. Nature, 2020, 578(7796): 527-539.
[54] WANG J, THINGHOLM LB, SKIECEVICIENE J, *et al*. Genome-wide association analysis identifies variation in vitamin D receptor and other host factors influencing the gut microbiota[J]. Nat Genet, 2016, 48(11): 1396-1406.
[55] WU SP, YOON S, ZHANG YG, *et al*. Vitamin D receptor pathway is required for probiotic protection in colitis[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2015, 309(5): G341-G349.
[56] SU DM, NIE YY, ZHU AR, *et al*. Vitamin D signaling through induction of Paneth cell defensins maintains gut microbiota and improves metabolic disorders and hepatic steatosis in animal models[J]. Front Physiol, 2016, 7: 498.
[57] POLS TWH, PUCHNER T, KORKMAZ HI, *et al*. Lithocholic acid controls adaptive immune responses by inhibition of Th1 activation through the vitamin D receptor[J]. PLoS One, 2017, 12(5): e0176715.
[58] HERRICK KA, STORANDT RJ, AFFUL J, *et al*. Vitamin D status in the United States, 2011-2014[J]. Am J Clin Nutr, 2019, 110(1): 150-157.
[59] HOLICK MF. Sunlight, UV-radiation, vitamin D and skin cancer: how much sunlight do we need?[J]. Adv Exp Med Biol, 2008, 624: 1-15.
[60] DENG JZ, YANG YS, HE JY, *et al*. Vitamin D receptor activated by vitamin D administration alleviates *Mycobacterium tuberculosis*-induced bone destruction by inhibiting NFκB-mediated aberrant osteoclastogenesis[J]. FASEB J, 2021, 35(6): e21543.
[61] HOLICK MF. Vitamin D deficiency[J]. N Engl J Med, 2007, 357(3): 266-281.
[62] HLAVATY T, KRAJCOVICOVA A, KOLLER T, *et al*. Higher vitamin D serum concentration increases health related quality of life in patients with inflammatory bowel diseases[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(42): 15787-15796.
[63] GUBATAN J, MITSUHASHI S, ZENLEA T, *et al*. Low serum vitamin D during remission increases risk of clinical relapse in patients with ulcerative colitis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017, 15(2): 240-246.e1.
[64] 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.
[65] MATHUR J, NAING S, MILLS P, *et al*. A randomized clinical trial of vitamin D3 (cholecalciferol) in ulcerative colitis patients with hypovitaminosis D3[J]. PeerJ, 2017, 5: e3654.
[66] 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.
[67] BASHIR M, PRIETL B, TAUSCHMANN M, *et al*. Effects of high doses of vitamin D3 on mucosa-associated gut microbiome vary between regions of the human gastrointestinal tract[J]. Eur J Nutr, 2016, 55(4): 1479-1489.

(2021-10-09 收稿;2021-11-22 修回)