

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2022.04.010

• 文献综述 •

维生素 D 与肥胖关系的研究进展

刘明鑫¹ 郑明丽¹ 周怡君¹ 喻秀兰^{1,2△}

¹湖北中医药大学中医临床学院,武汉 430061

²湖北省中医院内分泌科,武汉 430061

关键词 维生素 D;肥胖;脂肪细胞;胰岛素抵抗;炎症

中图分类号 R589.2 **文献标志码** A

维生素 D 为脂溶性类固醇衍生物,作用于肠、骨、肾及甲状旁腺等靶器官发挥其对钙磷稳态、骨代谢的调节作用。近年来,维生素 D 调节脂质代谢、葡萄糖稳态及免疫应答等骨骼外效应也日益受到重视。流行病学调查^[1-2]显示,维生素 D 缺乏或不足普遍存在。肥胖作为危害公众健康的严重疾病之一,患病率有逐年升高的趋势^[3]。现已有大量研究证实维生素 D 与肥胖密切相关,本文就近年来维生素 D 与肥胖关系的研究进展进行综述。

1 维生素 D

经典观点认为,人体可以通过动物(VD₃、胆钙化醇)或植物(VD₂、麦角钙化醇)食物来源获得部分维生素 D,主要包括一些鱼肝油、脂肪鱼、蛋黄以及少量全脂牛奶^[4],更多维生素 D 则是由表皮中的 7-脱氢胆固醇在阳光中紫外线作用下合成的。维生素 D 先在肝细胞内被 25-羟化酶(CYP2R1、CYP27A1、CYP3A4、CYP2J2)羟化为 25(OH)D。在肾小管细胞内,25(OH)D 经 1 α -羟化酶(CYP27B1)第 2 次羟化后转变为具有生物活性的 1,25(OH)₂D₃,与广泛存在于体内各组织器官的维生素 D 受体(VDR)结合后发挥调节钙磷代谢、免疫及抗炎等生理作用^[5]。VDR 包括核受体(nVDR)和膜受体(mVDR)两种,前者作为配体依赖性转录因子介导基因组作用,后者通过靶细胞中的非基因组信号转导途径而发挥快速非基因效应^[6]。

2 维生素 D 与肥胖相关性

近年来大量研究^[7-9]表明,肥胖与体内维生素 D 水平相互影响,二者呈负相关。一项纳入 20 项研究共包括 24 600 名儿童和青少年的荟萃分析^[10]结果显

示,肥胖儿童和青少年的维生素 D 缺乏风险较高。一项最新的系统综述^[11]表明,纳入的大部分研究均显示维生素 D 缺乏可导致成年人和老年人肥胖的发生。另一项纳入 36 个横断面研究的荟萃分析^[12]表明,血清维生素 D 水平与成人腹部肥胖风险呈负相关,呈剂量反应。与最低水平维生素 D 相比,最高水平维生素 D 与腹型肥胖概率下降 23%显著相关,其中剂量反应分析显示,维生素 D 每增加 25 nmol/L,腹部肥胖风险降低 8%。

3 肥胖引起维生素 D 缺乏的潜在机制

肥胖患者维生素 D 缺乏的机制可能有:①肥胖患者生活方式多偏于久坐不动,户外活动较少,穿衣习惯倾向保守,从而减少皮肤暴露在阳光下的可能性,限制了内源性维生素 D 的产生。②25(OH)D 为亲脂性分子,更易储存于脂肪组织中,肥胖患者脂肪组织含量增多使维生素 D 不能适当地释放进入循环以支持血清 25(OH)D 浓度,其生物利用度下降。③有研究者^[8]认为解释肥胖患者维生素 D 水平较低最有可能的机制是体积稀释,即相比于正常及偏瘦者,超重人群中维生素 D 的分布体积更大,血清浓度更低。④肥胖患者的肝脏脂肪变性可能导致肝脏合成 25(OH)D 能力下降。有研究^[13]表明,肥胖症在人类和小鼠中均抑制肝脏及肾脏、棕色脂肪组织等肝外组织 CYP2R1 的表达,从而使血浆 25(OH)D 水平降低。⑤空气污染是维生素 D 缺乏症发病的独立危险因素,与不健康的饮食和生活方式一同增加肥胖的风险。低维生素 D 水平、空气污染和肥胖之间可能存在恶性循环^[14]。⑥有研究人员^[15]提出另一种可能机制是,在肥胖引起的炎症条件下,人体对维生素 D 的清除可能会增加。

4 维生素 D 参与肥胖的发生发展

肥胖以脂肪细胞的肥大和增生为主要特征,与胰

△通信作者,Corresponding author,E-mail:1628793556@qq.com

胰岛素抵抗状态和慢性低度炎症密切相关。维生素 D 参与调节脂肪细胞的生成和凋亡,影响胰岛素功能以调节血糖,并能维持免疫稳定以改善炎症水平,在肥胖发生发展的病理过程中发挥重要作用。

4.1 维生素 D 与脂肪组织细胞

已知脂肪组织是维生素 D 储存的主要场所,脂肪组织也能够表达 VDR 及 1α -羟化酶和 25-羟化酶,并能局部激活维生素 D^[16]。维生素 D 通过多种途径参与调节脂肪以及脂肪细胞凋亡。有早期报道^[17]称,维生素 D 通过调节脂肪细胞内 Ca^{2+} 的快速非基因性增加,控制脂肪生成及分解,影响脂质代谢。近来有研究^[18]则表明维生素 D 通过进一步作用于 Ca^{2+} 依赖性凋亡蛋白酶,从而诱导 Ca^{2+} 介导的成熟脂肪细胞凋亡。Eugene Chang 等^[19]用不同浓度的 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 处理分化的 3T3-L1 细胞,研究结果表明 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 处理能够诱导脂肪细胞的脂质含量减少,降低脂肪生成基因的表达和活性,增加基础和异丙肾上腺素刺激的脂肪分解,并提示维生素 D 可能增加烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)浓度和提高 Sirtulin 1(SIRT1)活性,从而发挥改善脂肪细胞代谢功能及对肥胖的保护作用。Alexandra Marziou 等人研究^[20]表明,补充 VD 降低了肝脏新生脂肪生成的关键蛋白编码基因(*aca-cia* 和 *Fasn*)的表达,减少脂滴及甘油三酯在肝脏中的积聚。此外,维生素 D 刺激与脂肪酸氧化相关的 CPT1A、PGC1 α 和 PPAR α 基因 mRNA 表达,控制解耦连蛋白(UCP)参与能量代谢,促进 3T3-L1 脂肪细胞的脂肪酸氧化率^[19-21]。

4.2 维生素 D 与胰岛素抵抗

由胰岛 β 细胞分泌的胰岛素通过刺激血液中葡萄糖等分子进入脂肪、骨骼肌细胞和肝脏,从而控制碳水化合物、蛋白质和脂肪的代谢^[22]。胰岛素与受体酪氨酸激酶结合后将其激活,促进胰岛素受体底物磷酸化,通过 AKT 等通路激活一系列下游反应^[23]。脂肪组织作为代谢及内分泌器官,分泌脂肪特异性细胞因子,如瘦素、脂联素以及肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6 等炎症细胞因子^[24],干扰胰岛素通路信号传导从而诱导肝脏和全身的胰岛素抵抗(IR)。肥胖引起慢性局部及全身的低度炎症诱发 IR,同时 IR 和高胰岛素血症也可促进肥胖的发展。

维生素 D 缺乏可诱导胰岛素抵抗,在动物实验和临床对照研究中,补充维生素 D 都显示出对胰岛素抵抗的改善作用,有利于控制血糖。最新动物实验^[25]表明,维生素 D 缺乏小鼠均出现胰岛素抵抗及葡萄糖稳态紊乱,将维生素 D 缺乏小鼠进一步分为瘦型(CD-

VDD)和肥胖型(WDVDD),在腹腔内补充维生素 D 6 周后,CDVDD 小鼠肝脏胰岛素信号(pAKT 、 pF-OXO1 、 $\text{pGSK3}\beta$)增加,脂肪形成基因(*Srebp1c*、*Acc*、*Fasn*)减少,肝脏脂质蓄积受到抑制。补充维生素 D 提高了 CDVDD 小鼠胰岛素敏感性,但在 WDVDD 小鼠中没有发现效果。另一项研究^[26]表明,与安慰剂相比,口服维生素 D 补充剂在提高 2 型糖尿病患者血清 $25(\text{OH})\text{D}$ 水平和降低胰岛素抵抗方面有更好的效果。一项随机双盲临床对照试验^[27]显示,补充 VD 可以通过降低 HbA_{1c} 和增加 SIRT1、鸢尾素水平来改善 2 型糖尿病。有荟萃分析^[28]显示维生素 D 补充可有效改善维生素 D 缺乏和 2 型糖尿病患者的血糖控制。

良好的胰岛 β 细胞功能以维持胰岛素的正常分泌,是维持葡萄糖稳态和正常代谢的必需条件。维生素 D 能够调节胰岛素的合成及分泌,增加外周靶器官对胰岛素的敏感性。Rosemary Bland 等^[29]早期研究在胰岛 β 细胞中检测到激活维生素 D 的 1α -羟化酶活性形式,在胰岛素基因启动子中检测到维生素 D 的特异性反应元件,研究表明胰腺细胞的胰岛素分泌依赖于血浆中活性维生素 D 水平。 β 细胞正常释放胰岛素与胞质中的 Ca^{2+} 水平升高密切相关^[30]。维生素 D 能够发挥非基因组作用,增加细胞质 Ca^{2+} 水平,通过激活 CaM PK II 刺激胰岛素分泌^[31]。CaM PK II 是一种发生在胰岛素分泌囊泡中的丝氨酸苏氨酸蛋白激酶,其主要功能是促进蛋白磷酸化及动员胰岛素囊泡^[32]。维生素 D 还可以通过调节胰腺中维生素 D 依赖的 Ca^{2+} 结合蛋白及胰岛 β 细胞上 VDR 来促进胰岛 β 细胞胰岛素的合成和分泌^[33-34]。值得强调的是,维生素 D 通过包括降低氧化应激^[35-37]、抑制炎症反应^[37-38]、促进 PI3K/Akt 等胰岛素信号通路的表达和活性^[39]等至少 3 个独立途径增加外周胰岛素敏感性^[40]。另外,有研究^[41]表明维生素 D 通过下丘脑室旁核 VDR,起到改善葡萄糖稳态、提高胰岛素敏感性、减少摄食、降低体重的作用。

4.3 维生素 D 与炎症水平

肥胖者体内脂肪组织增生肥大,致使供血相对不足,进而引发组织缺氧、巨噬细胞聚集及炎症反应。T 细胞、巨噬细胞等免疫细胞的增加,与脂肪细胞分泌炎症细胞因子一同诱导形成局部炎症状态,不仅降低了脂肪细胞的胰岛素敏感性,而且抑制了肝脏与骨骼肌等胰岛素靶向器官的胰岛素信号传导,进而影响全身的葡萄糖代谢。一项最新研究^[42]表明,在对芬兰北部 1966 年出生的 3586 名个体数据进行分析后,结果

提示 BMI 与 9 种炎症生物标志物呈正相关,与 25(OH)D 呈负相关。25(OH)D 与可溶性细胞间黏附分子 1(sICAM-1)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和 α 1-酸性糖蛋白(AGP)呈负相关。

维生素 D 通过调节局部及全身免疫状态、抑制脂肪组织炎症细胞因子分泌来调节脂肪组织的慢性炎症。维生素 D 可以促进单核细胞分化为巨噬细胞,增强巨噬细胞趋化能力及吞噬能力。同时,维生素 D 可抑制单核细胞表面 TLR2、TLR4 的表达^[43]。1, 25(OH)₂D₃ 可以上调 Th2 细胞活性,增加 Th2 细胞分泌白介素(IL)-4、IL-5 和 IL-10,抑制 Th1 产生如 IL-2、干扰素(IFN)- γ 等炎症细胞因子^[44],促进 Th1 细胞向 Th2 细胞转化,避免 Th1 细胞介导的过度免疫反应,减轻过度炎症反应和组织损伤。同时,维生素 D 还可抑制初始 CD4⁺ T 细胞向 Th17 细胞转化及后者分泌 IL-17 等促炎因子,抑制 Th17 细胞免疫反应^[45]。

最新研究表明,维生素 D 发挥抗炎效应过程中,VDR 介导的 NF- κ B 信号通路具有重要作用。有研究^[46]发现,维生素 D 通过影响 NF- κ B 信号通路调控体外脂肪细胞和体内脂肪组织中与炎症相关的 miRs(miR-146a、miR-150、miR-155)的表达。另有研究^[47]表明,在用活性维生素 D 处理大网膜和腹部皮下脂肪组织后测量脂肪因子的水平,结果显示 VDR 的敲除增加了炎症信号的活性,并阻断了活性维生素 D 对脂肪因子和炎症信号通路的抑制作用。此外,维生素 D 可能通过抑制趋化因子 mRNA 水平的表达,减轻脂肪组织中炎症^[20]。

4.4 其他相关机制

瘦素和脂联素是源自脂肪细胞的 2 种肽类激素^[48]。瘦素可通过增加能量消耗和减少食物摄入量来控制能量平衡。既往研究^[49]证实,瘦素与 VDR 相互作用,以自分泌、旁分泌方式发挥对脂肪细胞的脂肪分解作用,维生素 D 的减少可能使瘦素的表达降低,从而使食欲表达增加、能量消耗减少。也有研究^[50]指出,肥胖人群常伴随高瘦素血症,瘦素可阻断维生素 D 对 3T3-L1 脂肪细胞中脂肪生成和细胞增殖的抑制作用。维生素 D 与瘦素的相互作用机制仍待进一步研究。

脂联素具有抗炎和抗动脉粥样硬化作用,可以通过增加肝细胞糖生成,减少糖异生和糖原分解过程,从而降低血糖和提高糖耐量来防止 IR。肥胖状态下的脂肪细胞缺氧会导致脂联素水平降低,不利于血糖控制,从而诱导 IR 的产生。最近一项随机对照试验^[51]结果提示,维生素 D 可能增加超重或肥胖合并维

生素 D 缺乏成年人的脂联素和瘦素浓度。

维生素 D 缺乏或不足可以使甲状旁腺激素(PTH)水平升高。甲状旁腺细胞表面的钙敏感受体(CaSR)可以感应到离子钙浓度的微小变化,以负反馈形式调节 PTH 的分泌和肾小管对钙的重吸收。既往已有研究^[52]表明,肥胖者较非肥胖者 PTH 水平升高。过量的 PTH 可能通过增加钙流入脂肪细胞和减弱对儿茶酚胺的脂解反应来促进体重增加。维生素 D 可通过抑制 PTH 的分泌和增加血钙水平等途径改善血脂代谢^[5]。

另外,维生素 D 可以下调肾素表达^[53],通过作用于胰腺局部肾素-血管紧张素系统(RAS)间接调节胰岛素分泌,影响胰岛素敏感性^[54]。

5 补充维生素 D 对肥胖的影响

在一项以 82 例老年 2 型糖尿病合并肥胖患者为研究对象的前瞻性研究^[55]中,41 例对照组采用常规治疗,41 例研究组在常规治疗的基础上辅助维生素 D 治疗,治疗后研究组 BMI、空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})及空腹胰岛素(FIns)水平、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)均显著低于对照组。研究组治疗总有效率为 95.1%,显著高于对照组的 80.5%;表明老年 2 型糖尿病合并肥胖患者在常规治疗的基础上辅以维生素 D 可更为有效地控制体重,改善胰岛素抵抗并降低血糖。一项随机对照试验^[56]在对 34 名 25(OH)D 血清水平正常的肥胖和超重女性每天补充维生素 D 50 μ g,持续 3 个月后,结果显示 BMI 显著降低。一项荟萃^[57]分析共纳入 11 项 RCT,947 名受试者,采用不同的维生素 D 干预措施(胆钙化醇从每月 25 000 到 600 000 IU),结果显示,补充胆钙化醇会使 BMI 降低 0.32 kg/m²,腰围降低 1.42 cm,但体重减轻未显示出统计学意义。一项双盲随机安慰剂对照试验^[58]结果也显示,研究对象是正在接受为期 12 个月长期减重计划的维生素 D 缺乏(<30 ng/mL 维生素 D 水平)超重和肥胖儿童,分别在前 26 周接受维生素 D(1200 IU)或安慰剂,结果显示补充维生素 D 对正在接受体重管理计划的儿童和青少年减轻体重并无明显有益作用。

对于超重或肥胖个体,维生素 D 溶解于大量脂肪组织,生物利用度下降,可能需要相比正常成人每天 2~3 倍的维生素 D 量(至少 6000~10 000 U/d)来提高血清维生素 D 水平^[59]。值得注意的是,也有研究^[50]提出相反结论,认为过量的维生素 D 会降低脂肪细胞对维生素 D 的敏感性,从而促进脂肪生成。

6 小结

综上所述,肥胖与维生素 D 缺乏在世界范围内普遍流行,维生素 D 在肥胖发生发展的各个病理环节均显示出重要的调节作用,但补充维生素 D 的减重效果显示出矛盾效果,其具体机制有待进一步阐明。由于维生素 D 对人体的调节机制复杂多样,肥胖与胰岛素抵抗、免疫炎症等病理机制交错勾连,且囿于方法学限制和各种混淆因素,维生素 D 缺乏与肥胖孰先孰后、孰因孰果,补充维生素 D 是否真正有助于降低肥胖人群体脂及改善体脂分布,肥胖人群维生素 D 补充最佳剂量等问题的解决,仍亟待设计良好的大型临床对照试验以进一步阐明。

参 考 文 献

- [1] Aspell N, Laird E, Healy M, et al. The prevalence and determinants of vitamin D status in community-dwelling older adults: results from the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA) [J]. *Nutrients*, 2019, 11(6):1253.
- [2] 马雯娟. 甘肃省成年人维生素 D 状况调查[D]. 银川:宁夏医科大学, 2017.
- [3] 中国超重肥胖医学营养治疗专家共识编写委员会. 中国超重/肥胖医学营养治疗专家共识(2016 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 8(9):525-540.
- [4] 唐甜甜, 解新方, 任雪, 等. 维生素 D 与慢性疾病关系的研究进展[J]. *中国食物与营养*, 2021, 27(9):28-33.
- [5] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 维生素 D 及其类似物临床应用共识[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2018, 11(1):1-19.
- [6] 关莎莎, 刘全忠. 维生素 D3 的作用机制及在抗感染中的作用[J]. *皮肤性病诊疗学杂志*, 2011, 18(3):213-215.
- [7] Hao Y, Ma X, Shen Y, et al. Associations of serum 25-hydroxyvitamin D3 levels with visceral adipose tissue in Chinese men with normal glucose tolerance [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):e86773.
- [8] Vranić L, Mikolašević I, Milić S. Vitamin D deficiency: consequence or cause of obesity? [J]. *Medicina (Kau-nas)*, 2019, 55(9):541.
- [9] Pramono A, Jocken JWE, Essers YPG, et al. Vitamin D and tissue-specific insulin sensitivity in humans with overweight/obesity [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(1):49-56.
- [10] Fiamenghi VI, Mello ED. Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: a meta-analysis [J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2021, 97(3):273-279.
- [11] Pereira M, Ribas de Farias Costa P, Miranda Pereira E, et al. Does vitamin D deficiency increase the risk of obesity

- in adults and the elderly? A systematic review of prospective cohort studies [J]. *Public Health*, 2021, 190:123-131.
- [12] Hajhashemy Z, Shahdadian F, Ziaei R, et al. Serum vitamin D levels in relation to abdominal obesity: A systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiologic studies [J]. *Obes Rev*, 2021, 22(2):e13134.
- [13] Elkhwanky MS, Kumm O, Piltonen TT, et al. Obesity represses CYP2R1, the vitamin D 25-hydroxylase, in the liver and extrahepatic tissues [J]. *JBM R Plus*, 2020, 4(11):e10397.
- [14] Barrea L, Savastano S, Di Somma C, et al. Low serum vitamin D-status, air pollution and obesity: A dangerous liaison [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2017, 18(2):207-214.
- [15] Momosawa A, Kurita M, Ozaki M, et al. Combined therapy using Q-switched ruby laser and bleaching treatment with tretinoin and hydroquinone for periorbital skin hyperpigmentation in Asians [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2008, 121(1):282-288.
- [16] Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(4):1109-1151.
- [17] Shi H, Norman AW, Okamura WH, et al. 1 alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 modulates human adipocyte metabolism via nongenomic action [J]. *FASEB J*, 2001, 15(14):2751-2753.
- [18] Sergeev IN. Vitamin D status and vitamin D-dependent apoptosis in obesity [J]. *Nutrients*, 2020, 12(5):1392.
- [19] Chang E, Kim Y. Vitamin D decreases adipocyte lipid storage and increases NAD-SIRT1 pathway in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Nutrition*, 2016, 32(6):702-708.
- [20] Marziou A, Philouze C, Couturier C, et al. Vitamin D supplementation improves adipose tissue inflammation and reduces hepatic steatosis in obese C57BL/6J mice [J]. *Nutrients*, 2020, 12(2):342.
- [21] Nimitphong H, Park E, Lee MJ. Vitamin D regulation of adipogenesis and adipose tissue functions [J]. *Nutr Res Pract*, 2020, 14(6):553-567.
- [22] Boix-Amorós A, Hernández-Aguilar MT, Artacho A, et al. Human milk microbiota in sub-acute lactational mastitis induces inflammation and undergoes changes in composition, diversity and load [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):18521.
- [23] Haeusler RA, McGraw TE, Accili D. Biochemical and cellular properties of insulin receptor signalling [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(1):31-44.
- [24] Nimitphong H, Park E, Lee MJ. Vitamin D regulation of

- adipogenesis and adipose tissue functions[J]. *Nutr Res Pract*, 2020, 14(6):553-567.
- [25] Mutt SJ, Raza GS, Mäkinen MJ, et al. Vitamin D deficiency induces insulin resistance and re-supplementation attenuates hepatic glucose output via the PI3K-AKT-FOXO1 mediated pathway[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2020, 64(1):e1900728.
- [26] Li X, Liu Y, Zheng Y, et al. The effect of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis[J]. *Nutrients*, 2018, 10(3):375.
- [27] Safarpour P, Daneshi-Maskooni M, Vafa M, et al. Vitamin D supplementation improves SIRT1, Irisin, and glucose indices in overweight or obese type 2 diabetic patients: a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial [J]. *BMC Fam Pract*, 2020, 21(1):26.
- [28] Wu C, Qiu S, Zhu X, et al. Vitamin D supplementation and glycemic control in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis [J]. *Metabolism*, 2017, 73: 67-76.
- [29] Bland R, Markovic D, Hills CE, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 alpha-hydroxylase in pancreatic islets[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2004, 89-90 (1-5): 121-125.
- [30] Björklund A, Lansner A, Grill VE. Glucose-induced [Ca²⁺]_i abnormalities in human pancreatic islets: important role of overstimulation [J]. *Diabetes*, 2000, 49 (11): 1840-1848.
- [31] Szymczak-Pajor I, Drzewoski J, Śliwińska A. The molecular mechanisms by which vitamin D prevents insulin resistance and associated disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18):6644.
- [32] Santos GJ, Ferreira SM, Ortis F, et al. Metabolic memory of β-cells controls insulin secretion and is mediated by CaMKII[J]. *Mol Metab*, 2014, 3(4):484-489.
- [33] de Souza Santos R, Vianna LM. Effect of cholecalciferol supplementation on blood glucose in an experimental model of type 2 diabetes mellitus in spontaneously hypertensive rats and Wistar rats[J]. *Clin Chim Acta*, 2005, 358 (1-2):146-150.
- [34] 孙颖, 李君, 罗微. 25-羟维生素 D₃ 对 2 型糖尿病患者影响的研究进展[J]. *医学综述*, 2018, 24(10):2033-2037.
- [35] Ionica M, Aburel OM, Vaduva A, et al. Vitamin D alleviates oxidative stress in adipose tissue and mesenteric vessels from obese patients with subclinical inflammation [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2020, 98(2):85-92.
- [36] Manna P, Achari AE, Jain SK. Vitamin D supplementation inhibits oxidative stress and upregulate SIRT1/AMPK/GLUT4 cascade in high glucose-treated 3T3L1 adipocytes and in adipose tissue of high fat diet-fed diabetic mice[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2017, 615:22-34.
- [37] Pfeffer PE, Lu H, Mann EH, et al. Effects of vitamin D on inflammatory and oxidative stress responses of human bronchial epithelial cells exposed to particulate matter [J]. *PLoS One*, 2018, 13(8):e0200040.
- [38] Meghilmm, Hutchens L, Raed A, et al. The influence of vitamin D supplementation on local and systemic inflammatory markers in periodontitis patients: A pilot study [J]. *Oral Dis*, 2019, 25(5):1403-1413.
- [39] Benetti E, Mastrocola R, Chiazza F, et al. Effects of vitamin D on insulin resistance and myosteatosis in diet-induced obese mice[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1):e0189707.
- [40] Yaribeygi H, Maleki M, Sathyapalan T, et al. The molecular mechanisms by which vitamin D improve glucose homeostasis: A mechanistic review [J]. *Life Sci*, 2020, 244:117305.
- [41] Sisley SR, Arble DM, Chambers AP, et al. Hypothalamic vitamin D improves glucose homeostasis and reduces weight[J]. *Diabetes*, 2016, 65(9):2732-2741.
- [42] Palaniswamy S, Gill D, De Silva NM, et al. Could vitamin D reduce obesity-associated inflammation? Observational and Mendelian randomization study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2020, 111(5):1036-1047.
- [43] Sadeghi K, Wessner B, Laggner U, et al. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns[J]. *Eur J Immunol*, 2006, 36(2):361-370.
- [44] Wei R, Christakos S. Mechanisms underlying the regulation of innate and adaptive immunity by vitamin D[J]. *Nutrients*, 2015, 7(10):8251-8260.
- [45] Fawaz L, Mrad MF, Kazan JM, et al. Comparative effect of 25(OH)D3 and 1,25(OH)₂D3 on Th17 cell differentiation[J]. *Clin Immunol*, 2016, 166-167:59-71.
- [46] Karkeni E, Bonnet L, Marcotorchino J, et al. Vitamin D limits inflammation-linked microRNA expression in adipocytes in vitro and in vivo: A new mechanism for the regulation of inflammation by vitamin D[J]. *Epigenetics*, 2018, 13(2):156-162.
- [47] Nimitphong H, Guo W, Holick MF, et al. Vitamin D inhibits adipokine production and inflammatory signaling through the vitamin D receptor in human adipocytes[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2021, 29(3):562-568.
- [48] Gharekhani A, Najafipour F, Baradaran H, et al. The effect of treating vitamin D deficiency or insufficiency on serum adiponectin, leptin and insulin resistance of type 2 diabetes mellitus patients: A pilot study[J]. *Iran J Pharm*

- Res, 2020, 19(3): 86-94.
- [49] Abbas MA. Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017, 165(Pt B): 369-381.
- [50] Nobre JL, Lisboa PC, Carvalho JC, et al. Leptin blocks the inhibitory effect of vitamin D on adipogenesis and cell proliferation in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2018, 266: 1-8.
- [51] Mousa A, Naderpoor N, Wilson K, et al. Vitamin D supplementation increases adipokine concentrations in overweight or obese adults. *Eur J Nutr* [J], 2020, 59(1): 195-204.
- [52] Corbetta S, Mantovani G, Spada A. Metabolic syndrome in parathyroid diseases [J]. *Front Horm Res*, 2018, 49: 67-84.
- [53] Yuan W, Pan W, Kong J, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ 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.
- [54] Graus-Nunes F, Souza-Mello V. The renin-angiotensin system as a target to solve the riddle of endocrine pancreas homeostasis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 639-645.
- [55] 姜鹤, 刘铁群. 维生素 D 辅助治疗老年 2 型糖尿病合并肥胖患者的临床效果[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(23): 5684-5686.
- [56] Roosta S, Kharadmand M, Teymoori F, et al. Effect of vitamin D supplementation on anthropometric indices among overweight and obese women: A double blind randomized controlled clinical trial[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2018, 12(4): 537-541.
- [57] Perna S. Is vitamin D supplementation useful for weight loss programs? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(7): 368.
- [58] Brzeziński M, Jankowska A, Słomińska-Frańczek M, et al. Long-term effects of vitamin D supplementation in obese children during integrated weight-loss programme—a double blind randomized placebo-controlled trial[J]. *Nutrients*, 2020, 12(4): 1093.
- [59] Lukaszuk JM, Luebbbers PE. 25(OH)D status: Effect of D₃ supplement[J]. *Obes Sci Pract*, 2017, 3(1): 99-105.

(收稿日期: 2022-03-07)

(上接第 246 页)

- [6] 江晴, 李慧, 张平平, 等. 耳穴压豆联合吴茱萸外敷对子宫肌瘤患者术后腹胀腹痛的影响[J]. *中国民间疗法*, 2021, 29(6): 58-60.
- [7] 姚瑞伟. 中西医结合加速康复外科在胃癌患者围手术期中的应用[D]. 太原: 山西中医药大学, 2021.
- [8] 姬秀红, 马晨, 王玉玲. 中西医结合加速康复外科在妇科围手术期的应用进展[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2017, 23(6): 693-695.
- [9] Angioli R, Plotti F, Capriglione S, et al. The effects of giving patients verbal or written pre-operative information in gynecologic oncology surgery: a randomized study and the medical-legal point of view[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 177: 67-71.
- [10] Nelson G, Altman AD, Nick A, et al. Guidelines for post-operative care in gynecologic/oncology surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS ©) Society recommendations-Part II[J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 140(2): 323-332.
- [11] 邓高丕. 妇科病中医治疗策略[M]. 北京: 人民军医出版社, 2011: 207-208.

(收稿日期: 2022-03-21)