

全面报告：维生素D的历史、作用机制及对人类健康的影响

第一章：简报文件

本章旨在全面整合关于维生素D的多个来源信息，从其发现历史到其在人体健康中的复杂作用，为读者提供一个客观且深刻的理解框架。

1.0 执行摘要

维生素D是一种对骨骼健康至关重要的脂溶性维生素和激素，其主要来源是通过皮肤暴露于阳光中的紫外线B（UVB）而合成。它的核心作用是调节体内的钙磷平衡，这对于骨骼的矿化和维持至关重要。此外，维生素D还在免疫系统调节和维持肌肉功能方面扮演着重要角色。当前的研究格局呈现出复杂性：虽然维生素D在骨骼健康方面的作用已得到广泛证实，但其在预防癌症、改善心理健康和心血管疾病方面的效果，尤其是在维生素D水平并非缺乏的人群中通过补充剂所能达到的效果，在大型随机对照临床试验中仍然存在争议，且证据不一。尽管如此，维生素D缺乏仍是一个全球性的公共卫生问题，在特定地理位置、肤色较深、户外活动受限以及老年人群中尤为普遍。因此，深入了解其影响因素、生理功能和合理的补充策略对于维护公众健康至关重要。

1.1 维生素D的本质：定义、形式与来源

维生素D是一种独特的脂溶性维生素，它既是人体可以从饮食中摄入的一种必需营养素，也是身体在阳光照射下能够自行合成的一种激素。它在维持人体多项生理功能中发挥着关键作用。

维生素D主要以两种形式存在：维生素D2（麦角钙化醇）和维生素D3（胆钙化醇）。尽管它们在结构上相似且在体内发挥相同的作用，但在来源和生物效能上存在差异。

特征	维生素D2 (麦角钙化醇)	维生素D3 (胆钙化醇)
别名	Ergocalciferol	Cholecalciferol
来源	主要来源于植物和真菌，例如经紫外线照射的蘑菇或酵母。	主要来源于动物性食品，并在人类皮肤经阳光照射后合成。
效能	研究表明，在提升和维持血液中25-羟基维生素D（25(OH)D）浓度方面，其效能可能低于维生素D3。	多项研究和荟萃分析指出，维生素D3在提升和维持血液维生素D水平方面比D2更有效，作用时间也更长。



人体获取维生素D的途径主要有两个，其重要性相差悬殊：

- **阳光合成 (约占90%)** 皮肤是人体主要的维生素D“工厂”。当皮肤暴露在太阳光的紫外线B (UVB, 波长290-315纳米) 下时，皮肤表皮层中的7-脱氢胆固醇会发生光解反应，转化为前维生素D3，随后通过热异构化反应生成维生素D3。然而，这一过程的效率受到多种因素的显著影响：
 - **地理纬度与季节：** 在高纬度地区 (如超过35°)，冬季的太阳高度角过低，导致大部分UVB辐射被臭氧层吸收，皮肤几乎无法合成维生素D。
 - **日照时间：** 建议的日照时间通常是阳光最强的时段。例如，在英国，建议在4月至9月的上午11点到下午3点之间进行短暂的日照。
 - **皮肤色素 (黑色素)：** 皮肤中的黑色素如同天然防晒霜，会吸收UVB辐射，从而降低维生素D的合成效率。因此，肤色较深的人需要比肤色较浅的人更长的日照时间才能合成等量的维生素D。
 - **生活方式：** 衣物遮盖、防晒霜的广泛使用以及长时间的室内生活都会极大地限制皮肤的UVB暴露，从而阻碍维生素D的合成。SPF值为15的防晒霜若正确使用，可将维生素D的合成能力降低约93%。
 - **年龄：** 随着年龄增长，皮肤中7-脱氢胆固醇的含量会显著下降，导致老年人皮肤合成维生素D的能力仅为年轻人的四分之一左右。
 - **环境因素：** 云层、空气污染 (如烟雾) 等会散射或吸收UVB辐射，降低到达地面的UVB强度，影响维生素D的合成。
- **膳食摄入 (约占10%)** 饮食是维生素D的次要来源，因为天然富含维生素D的食物种类非常有限。
 - **天然食物来源：** 主要富含维生素D3的食物包括多脂鱼 (如三文鱼、金枪鱼、鲭鱼)、鱼肝油、牛肝和蛋黄。含有维生素D2的食物主要是经过紫外线照射处理的蘑菇。
 - **强化食品：** 为应对普遍存在的维生素D不足问题，许多国家对特定食品进行维生素D强化，如牛奶、植物奶 (豆奶、杏仁奶)、谷物早餐、橙汁和人造黄油等。

1.2 历史视角：维生素D研究的四个阶段



对维生素D的科学认知历经了超过350年的演变，大致可划分为四个关键阶段，从一种神秘疾病的描述发展到现代分子生物学的深入理解。

- **第一阶段 (1650–1890)：维生素D缺乏症（佝偻病）的初步认知** 在这一时期，医生们开始对佝偻病有了初步的描述。Daniel Whistler（1645年）和Francis Glisson（1650年）首次对佝偻病的临床症状，如骨骼畸形和软化，进行了清晰的记录。随着工业革命的到来，欧洲北部工业城市的空气污染和拥挤的生活环境导致阳光照射严重不足，佝偻病发病率急剧上升，甚至被称为“英国病”。
- **第二阶段 (1890–1930)：维生素D的发现与结构阐明** 这一阶段标志着科学研究重大突破。关于佝偻病病因是营养因素还是环境因素（阳光）的辩论愈发激烈。Huldshinsky（1919年）的实验证明了紫外线灯照射可以治愈佝偻病儿童。与此同时，Sir Edward Mellanby（1919年）通过在狗身上诱发并用鱼肝油治愈佝偻病，证实了营养因素的存在。Elmer McCollum（1922年）通过破坏鱼肝油中的维生素A后发现其仍具有抗佝偻病活性，从而将这种新物质命名为“维生素D”。最终，Harry Steenbock（1924年）的决定性实验表明，通过紫外线照射食物可以使其产生抗佝偻病活性，从而统一了阳光和营养两种理论。Adolf Windaus因确定了维生素D2和D3的化学结构而荣获1928年诺贝尔化学奖。
- **第三阶段 (1930–1975)：维生素D代谢物的发现** 随着放射性同位素标记技术的发展，科学家得以追踪维生素D在体内的代谢路径。Hector DeLuca的实验室在1968年发现了维生素D在肝脏中被转化为其主要循环形式——25-羟基维生素D3（25-OH-D3）。随后，在1970-1971年间，DeLuca、Anthony Norman和Egon Kodicek等多个研究团队几乎同时发现并确定了维生素D的最终活性激素形式——在肾脏中生成的1,25-二羟基维生素D3（1,25-(OH)2D3），即骨化三醇。
- **第四阶段 (1975–至今)：细胞机制、功能扩展与相关疾病的研究** 这一时期，研究重点转向了维生素D作用的分子机制。科学家相继发现了维生素D受体（VDR）、在血液中运输维生素D的维生素D结合蛋白（DBP），以及负责其活化和分解的关键代谢酶（如CYP27B1和CYP24A1）。这些发现揭示了维生素D通过经典的类固醇激素作用机制，调控体内数百个基因的表达。同时，研究人员也阐明了多种与维生素D代谢系统缺陷相关的遗传性和后天性疾病，如维生素D依赖性佝偻病1A、1B、2型等。

1.3 基石作用：维生素D与骨骼健康



维生素D在维持骨骼健康中的核心作用是其最早已知且证据最为确凿的生理功能。其基本机制在于维持血液中钙和磷的稳态，这是骨骼正常矿化所必需的。维生素D通过其活性形式1,25(OH)2D3，显著增强小肠对饮食中钙和磷的吸收效率。

当维生素D缺乏时，钙吸收受阻，身体会通过增加甲状旁腺激素（PTH）的分泌来从骨骼中动员钙，以维持血钙的稳定。长期的维生素D缺乏会导致严重的骨骼疾病：

- **儿童佝偻病 (Rickets)：** 在儿童生长发育期，维生素D缺乏会导致生长板软骨矿化不足，骨骼无法正常硬化。其典型症状包括骨骼软化、变形（如“O”型或“X”型腿）、骨痛、生长迟缓以及肋骨连接处增大（佝偻病串珠）。
- **成人骨软化症 (Osteomalacia)：** 在骨骼已停止生长的成人中，维生素D缺乏导致新形成的骨基质矿化障碍。这使得骨骼变得柔软脆弱，主要症状为弥漫性骨痛和肌肉无力。

长期亚临床的维生素D不足也是**骨质疏松症 (Osteoporosis)** 的一个重要风险因素。持续的继发性甲状旁腺功能亢进会加速骨转换，导致骨吸收大于骨形成，逐渐削弱骨骼的微观结构，降低骨密度，从而增加骨折风险。

大量临床干预试验评估了维生素D补充剂对骨密度（BMD）和骨折风险的影响。以下表格总结了部分关键研究：

表1：维生素D补充剂对骨密度（BMD）影响的关键干预试验

研究	参与者特征	治疗方案	持续时间	主要结果
Nordin et al. 1985	109名女性, 65-74岁	每周15,000 IU D2	2年	降低了掌骨皮质骨的流失率。
Ooms et al. 1995	348名女性, 平均80岁	每日400 IU D3	2年	股骨颈BMD显著增加（左侧1.9%, 右侧2.6%）。
Adams et al. 1999	12名女性, 平均60岁	每周100,000 IU D2	5周	股骨颈（4.9%）和脊柱（4.1%）的BMD显著增加。



表2：维生素D补充剂对骨折风险影响的关键干预试验

研究	参与者特征	治疗方案	持续时间	主要结果
Heikinheimo et al. 1992	799名男性/女性，75岁以上	每年注射150,000-300,000 IU D2	5年	维生素D组的骨折率显著降低，尤其是在上肢。
Lips et al. 1996	2578名男性/女性，平均80岁	每日400 IU D3	3.5年	无显著效果。
Trivedi et al. 2003	2686名男性/女性，平均75岁	每4个月口服100,000 IU D3	5年	髌部、前臂和椎骨的骨折率降低33%。

综合分析这些研究可以发现，维生素D补充剂对骨骼健康的影响取决于剂量、给药频率和研究人群。高剂量的间歇性补充（如Trivedi等人的研究）或年度注射（如Heikinheimo等人的研究）在降低老年人骨折风险方面显示出显著效果。然而，较低的每日剂量（如Lips等研究中的400 IU/天）可能不足以产生统计学上显著的保护作用。在骨密度方面，补充剂能够有效减缓骨质流失（如Nordin等人的研究）或显著增加骨密度（如Ooms和Adams等人的研究），尤其是在基线维生素D状况不佳的老年女性中。这些证据共同表明，为达到最佳骨骼保护效果，补充策略需要个体化定制。

1.4 超越骨骼：维生素D的多种生理功能

近年来，研究发现维生素D的作用远不止于骨骼健康，其受体（VDR）广泛分布于全身多种组织细胞中，暗示了其具有广泛的“多效性”生理功能。然而，关于这些非骨骼效应的证据强度和临床意义仍在深入研究和辩论中。

- **免疫系统调节** 维生素D是免疫系统的一个重要调节器。几乎所有关键的免疫细胞，包括T细胞、B细胞、巨噬细胞和树突状细胞（抗原呈递细胞），都表达VDR。更重要的是，这些免疫细胞本身也含有1α-羟化酶，能够将血液中的25(OH)D转化为活性的1,25(OH)2D，从而在局部微环境中以“自分泌”或“旁分泌”的方式进行免疫调节。
 - **对先天免疫的作用：** 维生素D能增强机体的先天防御能力。当巨噬细胞通过Toll样受体（TLR）识别到病原体（如结核分枝杆菌）时，会触发VDR和1α-羟化酶的表达，进而诱导抗菌肽（如cathelicidin和β-defensin）的产生。这些抗菌肽能直接破坏病原体的细胞膜，从而增强对感染的抵抗力。



- **对适应性免疫的作用：** 维生素D对适应性免疫系统具有显著的抑制和调节作用。它能抑制B细胞的增殖和分化，减少免疫球蛋白的产生。同时，它能抑制促炎性的Th1和Th17细胞因子的产生，并促进抗炎性的Th2细胞因子和调节性T细胞（Tregs）的生成。这种双向调节作用使其在自身免疫性疾病的病理生理中备受关注，理论上可能有助于改善多发性硬化症（MS）、1型糖尿病、系统性红斑狼疮（SLE）和炎症性肠病等疾病的进程。
- **心理健康** 关于维生素D补充剂对心理健康影响的研究结论尚不明确。一项对健康成年人进行的系统性回顾分析发现，**目前没有强有力的证据支持维生素D补充剂能够改善普通健康成年人的整体心理健康状况。**
 - **抑郁症：** 尽管一些观察性研究发现低维生素D水平与抑郁风险增加相关，但高质量的随机对照试验（RCTs）得出的证据相互矛盾，部分研究显示有益，而另一些则未发现效果。
 - **其他心理健康问题：** 对于焦虑、情绪、幸福感等，高质量的研究普遍未能显示出维生素D补充剂的积极效果。
 - 一些研究提示，补充剂的效果可能需要与体育活动等其他干预措施相结合，或者其效果可能不如从天然食物来源中获取的维生素D。
- **癌症风险与死亡率** 维生素D与癌症的关系是研究领域中最复杂和最具争议的话题之一，观察性研究和大型RCT的结果存在显著差异。
 - **观察性研究：** 许多观察性研究发现，较高的血液维生素D水平与较低的结直肠癌风险存在强关联。但对于乳腺癌、肺癌等其他癌症，关联性并不一致。有趣的是，一些研究甚至发现较高的维生素D水平可能与前列腺癌风险呈**正相关**。
 - **随机对照试验（RCTs）：** 迄今为止规模最大的VITAL试验（每日补充2000 IU维生素D3，持续5年）得出的结论是，维生素D补充剂**并不降低癌症的总体发病率，也未降低乳腺癌、前列腺癌或结直肠癌的特异性发病率。**
 - **新兴观点——癌症死亡率：** 尽管补充剂对预防癌症发生的作用不大，但一些证据（包括对多个RCTs的荟萃分析和VITAL试验的二次分析）开始指向一个新方向：维生素D补充剂可能与**降低癌症死亡率**有轻微关联，降幅约为13%。这提示维生素D**可能在抑制肿瘤进展和转移方面发挥作用，而非阻止其发生。**
- **心血管健康与糖尿病** 与癌症研究类似，维生素D在心血管和代谢疾病领域的证据也呈现出观察性研究与RCTs结果不一致的局面。



- **心血管健康：** 观察性研究普遍显示，低维生素D水平与心脏病、中风和高血压的风险增加相关。然而，包括VITAL试验在内的大型RCTs**未能**证实，补充维生素D可以降低主要心血管事件（如心脏病发作或中风）的风险。
- **2型糖尿病：** 同样，观察性研究显示高维生素D水平与较低的2型糖尿病患病风险相关。但一项针对前驱糖尿病患者的大型RCT发现，每日补充4000 IU的维生素D并不能有效预防其发展为2型糖尿病，除非是在基线维生素D水平极度缺乏的人群中，才可能观察到一些微弱的益处。
- **肌肉功能与跌倒预防** 骨骼肌细胞上存在VDR，这为维生素D直接影响肌肉功能提供了生物学基础。维生素D可能通过维持2型肌纤维的结构和功能来增强肌肉力量。临床证据表明，补充维生素D对预防老年人跌倒具有一定作用。
 - 多项研究和荟萃分析得出结论，每日补充**700至1000 IU**的维生素D可以显著降低老年人跌倒的风险。
 - 需要注意的是，剂量至关重要。研究发现，极高剂量（例如每年一次性注射500,000 IU）的维生素D反而会**增加跌倒和骨折**的风险。

1.5 维生素D状况的影响因素

个体的维生素D水平受多种复杂因素的综合影响，这些因素共同决定了通过皮肤合成和膳食摄入的维生素D总量，以及其在体内的代谢和利用效率。

- **地理与环境因素：** 纬度、季节、海拔、空气污染、云层覆盖。
- **个人与生活方式因素：** 户外活动时间、衣物遮盖范围、防晒霜的使用。
- **生理因素：**
 - **年龄：** 老年人皮肤合成能力下降。
 - **肤色：** 黑色素会阻碍UVB吸收。
 - **肥胖：** 维生素D被储存在脂肪组织中，生物利用度降低。
- **健康状况：** 影响脂肪吸收的疾病（如克罗恩病、乳糜泻）和胃绕道手术会减少维生素D的吸收。
- **膳食摄入：** 饮食中富含维生素D的食物或强化食品的摄入量。

1.6 结论：一个复杂而演变的故事



综上所述，维生素D的故事远比最初认为的“阳光维生素”要复杂得多。其在维持骨骼健康中的基础性地位是明确且无可争议的，科学界对此已达成广泛共识。然而，当我们将视野扩展到骨骼之外，维生素D在免疫调节、心理健康和慢性非传染性疾病预防中的作用时，证据的格局变得更为复杂和微妙。

一个反复出现的模式是，观察性研究中观察到的积极发现（即高维生素D水平与多种健康益处相关）往往在大型、设计严谨的随机对照试验（如VITAL试验）中未能得到证实，这些试验的结果普遍呈中性。这种差异强烈暗示，通过膳食补充剂提升维生素D水平所带来的益处，可能主要局限于那些真正存在维生素D缺乏或严重不足的人群。对于体内维生素D水平已经充足的个体而言，额外补充似乎并不能带来显著的额外健康收益。

因此，维生素D的研究仍在不断演变。未来的重点将不再是“维生素D是否重要”，而是转向更精确的问题：对于特定的人群（如不同年龄、种族、健康状况的个体），最佳的维生素D水平究竟是多少？以及如何通过最安全、有效的方式（无论是通过适度日照、饮食还是精准补充）来达到并维持这一水平。

第二章：学习指南

本章旨在通过测验、深入思考题和关键术语解释，帮助读者巩固和深化对第一章所呈现的维生素D知识的理解。

2.1 知识测验

1. 维生素D2和维生素D3在来源和生物效能上有何主要区别？
2. 简述皮肤在阳光照射下合成维生素D3的基本过程，并列至少三个影响其效率的因素。
3. 什么是佝偻病和骨软化症？它们与维生素D缺乏有何直接关系？
4. 活性维生素D（1,25-二羟基维生素D3）是如何调节血液钙水平的？
5. 为什么说维生素D在免疫系统中可能发挥“自分泌”或“旁分泌”作用？
6. 根据源材料，大型临床试验（如VITAL）对于维生素D补充剂预防癌症发病率得出了什么结论？
7. 系统性回顾对维生素D补充剂改善健康成年人心理健康的效果得出了什么总体结论？
8. 除了对骨密度的直接影响，维生素D还可能通过哪两种机制降低骨折风险？



9. 为什么生活在高纬度地区、肤色较深或肥胖的人群是维生素D缺乏的高风险人群？
10. 定义维生素D缺乏和不足的通常血液25(OH)D浓度阈值是多少？

2.2 答案解析

1. **来源区别：** 维生素D2（麦角钙化醇）主要来源于植物和真菌（如经紫外线照射的蘑菇）；维生素D3（胆钙化醇）主要来源于动物性食物，并且是人体皮肤在阳光照射下合成的形式。**效能区别：** 多项研究表明，维生素D3在提升和维持血液中25(OH)D浓度方面比D2更有效且作用时间更长。
2. **合成过程：** 皮肤中的7-脱氢胆固醇在太阳紫外线B（UVB）照射下，会转化为前维生素D3，随后经体温作用异构化为维生素D3。**影响因素：** 至少三个影响因素包括：地理纬度与季节、日照时间、皮肤色素（黑色素含量）、年龄、防晒霜的使用、衣物遮盖范围。
3. **佝偻病**是发生在儿童期的骨骼疾病，由于生长板矿化不足导致骨骼软化、变形。**骨软化症**是发生在成人的类似疾病，表现为新骨基质矿化障碍，导致骨痛和肌肉无力。这两种疾病都是由严重的维生素D缺乏直接导致的，因为缺乏维生素D会阻碍钙和磷的有效吸收，从而影响骨骼矿化。
4. **活性维生素D（1,25-(OH)2D3）**主要通过作用于小肠，与肠道细胞中的维生素D受体（VDR）结合，促进负责转运钙和磷的蛋白质的基因表达，从而显著增加肠道对饮食中钙和磷的吸收，提升血液中的钙磷水平。
5. 因为许多免疫细胞（如T细胞、巨噬细胞）自身就含有将非活性的25(OH)D转化为活性1,25(OH)2D所需的1 α -羟化酶。这意味着这些细胞可以在局部免疫微环境中按需产生并利用活性维生素D来调节自身或邻近免疫细胞的功能，而无需依赖肾脏产生的循环激素，这种局部作用方式被称为“自分泌”（作用于自身）或“旁分泌”（作用于邻近细胞）。
6. **大型临床试验（如VITAL试验）**得出的结论是，每日补充2000 IU的维生素D并不能降低癌症的总体发病率，也未显示出对乳腺癌、前列腺癌或结直肠癌等特定癌症的预防作用。
7. 系统性回顾的总体结论是，**没有强有力的证据支持**维生素D补充剂能够改善健康成年人的整体心理健康。对于抑郁症，高质量研究的证据相互矛盾；而对于焦虑、情绪、幸福感等其他问题，研究并未显示出积极效果。



8. 除了通过改善骨密度来增强骨骼强度外，维生素D还可能通过以下两种机制降低骨折风险：1) **增强肌肉功能和力量**，特别是维持2型肌纤维，从而减少跌倒的风险，而跌倒是导致骨折的主要原因；2) **调节免疫和炎症反应**，因为慢性炎症与骨质疏松和骨吸收增加有关，维生素D的抗炎作用可能有助于减缓骨质流失。
9. **高纬度地区**：在冬季，太阳高度角过低，UVB辐射无法有效穿透大气层，导致皮肤无法合成维生素D。**肤色较深**：皮肤中的黑色素会吸收UVB辐射，降低维生素D的合成效率，需要更长的日照时间。**肥胖**：维生素D是脂溶性的，会被大量储存在脂肪组织中，导致其在血液中的生物利用度降低。
10. 根据不同权威机构（如美国医学研究所IOM、内分泌学会）的标准，维生素D**缺乏**（deficiency）通常被定义为血液25(OH)D浓度**低于30 nmol/L（或12 ng/mL）**。维生素D**不足**（insufficiency）则通常指浓度在**30至50 nmol/L之间（或12至20 ng/mL）**。

2.3 论文问题

1. 分析并讨论为什么观察性研究中维生素D与多种健康益处（如降低癌症和心脏病风险）的强关联，在大型随机对照试验中往往无法得到证实。这对公共卫生建议有何启示？
2. 从历史演变的角度，探讨对维生素D的科学认知是如何从一个简单的“抗佝偻病因子”发展为一种具有多种生理功能的复杂激素的。
3. 基于维生素D对先天性和适应性免疫系统的双重调节作用，论证其在自身免疫性疾病（如多发性硬化症或系统性红斑狼疮）的潜在治疗或辅助治疗中的前景与挑战。
4. 综合考虑阳光合成的利弊（皮肤癌风险）和膳食来源的局限性，为不同人群（如老年人、孕妇、儿童）制定一套合理的、个体化的维生素D最佳化策略。
5. 批判性地评估当前关于维生素D补充剂对心理健康影响的研究现状。如果你要设计一项新的临床试验来进一步探究这个问题，你会如何设计以克服现有研究的局限性？

2.4 关键术语词汇表

- **维生素D（Vitamin D）** 一种脂溶性维生素，既可从饮食中获取，也可在皮肤经阳光照射后合成。它在体内作为一种激素，对钙磷代谢、骨骼健康、免疫功能等至关重要。
- **胆钙化醇（Cholecalciferol / Vitamin D3）** 维生素D的一种形式，主要在动物皮肤中经紫外线照射合成，或从动物性食物中获得。在提升人体血液维生素D水平方面通常被认为比D2更有效。



- **麦角钙化醇 (Ergocalciferol / Vitamin D2)** 维生素D的另一种形式，主要来源于植物和真菌，如经紫外线照射的蘑菇。
- **7-脱氢胆固醇 (7-dehydrocholesterol)** 存在于人体皮肤中的一种胆固醇前体，在紫外线B (UVB) 照射下可转化为维生素D3。
- **25-羟基维生素D (25-hydroxyvitamin D / 25(OH)D)** 维生素D在肝脏中经25-羟化酶作用后生成的代谢物，是血液中维生素D的主要循环形式和衡量人体维生素D状况的最佳指标。
- **1,25-二羟基维生素D (1,25-dihydroxyvitamin D / 1,25(OH)2D / Calcitriol)** 由25(OH)D在肾脏 (及其他组织) 经1 α -羟化酶作用后生成的、具有生物活性的激素形式，也称为骨化三醇。它直接调节钙磷吸收和骨骼代谢。
- **维生素D受体 (Vitamin D Receptor / VDR)** 一种存在于细胞核内的蛋白质，活性维生素D (1,25(OH)2D) 与之结合后，可调控靶基因的转录，从而发挥其生理作用。VDR广泛分布于全身多种组织细胞中。
- **维生素D结合蛋白 (Vitamin D-binding globulin / DBP)** 血液中的一种主要运输蛋白，负责结合并运输维生素D及其代谢物 (主要是25(OH)D) 至全身各处。
- **佝偻病 (Rickets)** 一种发生于儿童期的骨骼疾病，特征是由于维生素D缺乏导致骨骼矿化不足，从而引起骨骼软化、生长迟缓和骨骼畸形。
- **骨软化症 (Osteomalacia)** 发生于成人的骨骼疾病，特征是新形成的骨基质矿化障碍，导致骨骼软化、骨痛和肌肉无力，是成人版的佝偻病。
- **骨质疏松症 (Osteoporosis)** 一种以骨量减少、骨组织微观结构退化为特征的全身性骨骼疾病，导致骨骼脆性增加，易于发生骨折。长期维生素D不足是其风险因素之一。
- **骨密度 (Bone Mineral Density / BMD)** 衡量骨骼中矿物质含量的指标，是评估骨骼强度和预测骨折风险的重要依据。
- **细胞色素P450酶 (Cytochrome P450 enzymes / CYPs)** 一个庞大的酶超家族，参与多种物质的代谢。与维生素D代谢相关的关键酶包括：在肝脏中催化生成25(OH)D的**CYP2R1** (25-羟化酶)；在肾脏中催化生成活性激素1,25(OH)2D的**CYP27B1** (1 α -羟化酶)；以及负责分解代谢物的**CYP24A1** (24-羟化酶)。



- **甲状旁腺激素 (Parathyroid hormone / PTH)** 由甲状旁腺分泌的一种激素，在血钙水平降低时分泌增加。它能刺激肾脏中的CYP27B1酶，从而增加活性维生素D的生成，以提升血钙。
- **自身免疫性疾病 (Autoimmune Disease)** 一类由于免疫系统错误地攻击自身组织和器官而导致的疾病，如多发性硬化症、1型糖尿病、系统性红斑狼疮等。
- **先天免疫 (Innate Immunity)** 机体的第一道防线，提供即时、非特异性的保护，包括物理屏障、吞噬细胞和抗菌肽等。
- **适应性免疫 (Adaptive Immunity)** 经过抗原刺激后产生的、具有特异性和记忆性的免疫反应，主要由T淋巴细胞和B淋巴细胞介导。
- **VITAL试验 (VITamin D and Omega-3 Trial)** 一项大规模、长期的随机对照临床试验，旨在研究每日补充维生素D3 (2000 IU) 和/或海洋omega-3脂肪酸对预防癌症和心血管疾病的效果。
- **细胞因子 (Cytokines)** 免疫细胞分泌的小分子蛋白质，用于细胞间的信号传递和调节免疫反应。例如，IL-6和TNF- α 是重要的促炎性细胞因子。
- **多效性功能 (Pleiotropic functions)** 指一种物质 (如维生素D) 除了其主要、经典的功能 (如调节钙代谢) 外，还在其他多个生理系统中发挥多种不同的生物学效应。

第三章：常见问题解答 (FAQs)

本章将以问答形式，解答关于维生素D最常见和最关键的十个问题，旨在为读者提供实用、清晰的答案。

1. **我应该服用维生素D补充剂吗？** 这取决于您的个体情况。如果您被诊断为维生素D缺乏 (通常血清25(OH)D低于30 nmol/L)，那么治疗是必要的。对于一般健康人群，特别是那些有风险因素 (如居住在高纬度地区、肤色较深、户外活动少、老年人或肥胖) 的人，补充可能是必要的，以维持健康的骨骼。然而，对于维生素D水平充足的人，大型临床试验尚未证实额外补充对预防癌症或心血管疾病有显著益处。建议在决定长期服用补充剂前咨询医生并可能进行血液检测。
2. **维生素D3补充剂真的比D2更好吗？** 是的，目前的科学证据倾向于认为维生素D3 (胆钙化醇) 优于维生素D2 (麦角钙化醇)。多项研究和荟萃分析表明，维生素D3在提升和维持血液中25(OH)D的浓度方面比D2更有效，且其作用持续时间更长。因此，在选择补充剂时，D3通常是首选。



3. **为了获得足够的维生素D，我需要晒多久太阳？是否会增加皮肤癌风险？** 所需日照时间因季节、纬度、肤色和时间而异。一般建议是，在夏季（如英国的4月至9月）的中午时段（上午11点至下午3点），每周2-3次，让面部、手臂或腿部暴露在阳光下10-15分钟即可。肤色较深的人需要更长的时间（约25-30分钟）。重要的是，这种短暂的、非灼伤性的日照足以合成维生素D，之后应采取防晒措施（如涂抹防晒霜或遮蔽）以避免晒伤，因为过度日照会增加皮肤癌风险。窗户玻璃会阻挡UVB，因此隔着玻璃晒太阳是无效的。
4. **除了骨骼健康，维生素D补充剂对预防癌症或心脏病真的有效吗？** 根据目前最大规模的随机对照试验（如VITAL试验）的结果，在一般健康的中老年人群中，每日补充维生素D（如2000 IU）**并不能**显著降低癌症或主要心血管事件（如心脏病发作、中风）的发病率。不过，一些二次分析和荟萃分析提示，补充维生素D**可能与轻微降低癌症死亡率有关**。总体而言，其在这些领域的预防效果尚无定论，且可能远不如其在骨骼健康中的作用明确。
5. **维生素D缺乏有哪些症状？我怎么知道自己是否缺乏？** 大多数维生素D缺乏的人没有明显症状，或者只有一些模糊的症状，如疲劳、全身酸痛或肌肉无力。在严重缺乏的情况下，儿童可能出现佝偻病的骨骼畸形，成人可能出现骨软化症，表现为严重的骨痛和肌肉无力。确定是否缺乏的唯一可靠方法是进行血液检测，测量血清中25-羟基维生素D（25(OH)D）的浓度。
6. **推荐的每日维生素D摄入量是多少？会不会摄入过量？** 根据美国医学研究所（IOM）的建议，1-70岁成人的推荐膳食摄入量（RDA）为**600 IU（15微克）/天**，71岁及以上老年人为**800 IU（20微克）/天**。可耐受的最高摄入量（UL）为**4,000 IU（100微克）/天**。维生素D过量（中毒）非常罕见，几乎总是由于过量服用补充剂所致，食物或阳光照射不会导致中毒。过量会导致高血钙，症状包括恶心、呕吐、口渴、多尿和更严重的并发症。
7. **如果我服用维生素D补充剂，是否还需要同时补充钙？** 这通常是推荐的，尤其是在以预防骨折为目的时。维生素D的主要作用是促进钙的吸收，两者协同作用才能有效维持骨骼健康。许多成功的临床试验都是将维生素D和钙联合使用的。例如，一项荟萃分析发现，每日补充超过800 IU的维生素D和1200毫克的钙对预防骨折最为有效。您的医生会根据您的饮食钙摄入量和具体健康状况给出建议。
8. **为什么关于维生素D的研究结果有时会相互矛盾？** 这主要有几个原因：1) **研究设计不同**：观察性研究容易受到混杂因素（如健康生活方式的人群维生素D水平更高）的影响，而随机对照试验（RCT）能更好地确定因果关系。2) **研究人群不同**：在维生素D



水平本已充足的人群中进行补充，很难看到益处；而在缺乏的人群中，效果可能更明显。3) **剂量和补充方案不同**：不同研究使用的维生素D剂量、形式（D2或D3）以及给药频率（每日、每周或每月）差异很大，这会影响结果。

9. **维生素D对免疫系统到底有什么作用？它能帮我预防感冒或流感吗？** 维生素D是免疫系统的关键调节剂。它能增强先天免疫系统产生抗菌肽的能力，帮助抵抗感染。同时，它还能调节适应性免疫系统，抑制过度的炎症反应，可能有助于预防自身免疫性疾病。关于预防普通感冒或流感（急性呼吸道感染），一项大型荟萃分析表明，每日或每周补充维生素D可以降低急性呼吸道感染的风险，这种保护作用在维生素D极度缺乏的人群中尤为显著。

10. **冬季维生素D水平下降是普遍现象吗？我应该在冬季增加补充剂量吗？** 是的，在远离赤道的高纬度地区，冬季维生素D水平下降是一个非常普遍的现象。这是因为冬季太阳角度低，UVB辐射不足，皮肤无法合成维生素D。身体会消耗夏季储存的维生素D，到冬末春初时水平通常降至最低点。因此，对于生活在这些地区的人来说，在冬季通过饮食或补充剂来增加维生素D摄入是维持充足水平的重要策略。是否需要增加剂量应咨询医生，可能需要根据您秋季的血液水平来决定。

第四章：维生素D研究历史时间线

本章将以时间线的形式，清晰地展示维生素D科学研究史上的关键里程碑，从最初对相关疾病的描述到现代分子机制的阐明。

1650–1890年：维生素D缺乏症的早期认知

- **1645年**：Daniel Whistler在他的医学论文中首次对佝偻病的症状进行了清晰的科学描述。
- **1650年**：Francis Glisson发表了关于佝偻病的经典专著《De Rachitide》，对该病的临床特征进行了详细记录。
- **18世纪末-19世纪初**：关于佝偻病病因的两种理论开始出现：一种认为是营养缺乏（如Percival提倡使用鱼肝油治疗），另一种认为是环境因素（如Sniadecki观察到城市儿童发病率远高于农村儿童，推测与缺乏阳光有关）。
- **19世纪末**：工业革命导致欧洲北部工业城市（尤其是英国）的空气污染和日照不足，佝偻病发病率急剧上升，该病因此被称为“英国病”。

1890–1930年：维生素D的发现与鉴定



- **1919-1922年：** Huldshinsky、Hess和Chick等人通过一系列实验证明，阳光或人工紫外线灯照射可以有效治愈儿童和实验动物的佝偻病。
- **1919年：** Sir Edward Mellanby通过在狗身上成功诱发佝偻病，并用鱼肝油将其治愈，有力地支持了营养缺乏理论。
- **1922年：** Elmer McCollum通过加热和氧化处理破坏鱼肝油中的维生素A后，发现其抗佝偻病活性依然存在，从而将这种未知物质命名为“维生素D”。
- **1924年：** Harry Steenbock的决定性实验表明，对食物进行紫外线照射可以使其产生抗佝偻病的活性物质。这一发现巧妙地统一了阳光理论和营养理论，并为食品强化策略奠定了基础。
- **1928年：** 德国化学家Adolf Windaus因其在固醇类物质，特别是分离和鉴定维生素D3及其前体7-脱氢胆固醇结构方面的工作，荣获诺贝尔化学奖。
- **1930年代初：** 英国和德国的科学家分别确定了两种主要维生素D形式的精确化学结构：维生素D2（麦角钙化醇）和维生素D3（胆钙化醇）。

1930–1975年：维生素D代谢途径的阐明

- **1967-1968年：** Hector DeLuca的实验室利用高比活性的放射性标记维生素D3，首次发现并证明了维生素D在肝脏中被代谢为第一个活性代谢物——25-羟基维生素D3（25-OH-D3）。
- **1970-1971年：** DeLuca、Anthony Norman和Egon Kodicek的实验室几乎同时发现，25-OH-D3在肾脏中被进一步代谢为维生素D的最终活性激素形式——1 α ,25-二羟基维生素D3（1,25-(OH)₂D3）。
- **1970年代初：** 科学家们陆续发现了其他多种维生素D代谢物，包括主要的分解代谢产物24,25-(OH)₂D3，以及维生素D2的相应代谢物，逐步揭示了维生素D在体内的完整代谢网络。

1975年至今：细胞机制、多效性功能与临床应用

- **1968-1975年：** Mark Haussler的实验室证明了维生素D代谢物与细胞核染色质结合，并首次明确鉴定出其核受体——维生素D受体（VDR）。
- **1970年代：** 发现了在血液中负责运输维生素D及其代谢物的关键蛋白——维生素D结合蛋白（DBP）。



- **1987年：** Haussler和Pike等人的团队成功克隆了VDR的基因，为深入研究其分子机制打开了大门。
- **1990-2005年：** 负责维生素D活化和分解的关键代谢酶，包括25-羟化酶（CYP2R1）、1 α -羟化酶（CYP27B1）和24-羟化酶（CYP24A1），被相继纯化、克隆和表达。
- **1970年代至今：** 科学家发现并阐明了多种由维生素D系统相关蛋白基因突变引起的遗传性疾病，如各型维生素D依赖性佝偻病。同时，基于对代谢途径的理解，开发出多种维生素D类似物（如骨化三醇、帕立骨化醇），用于治疗肾病、银屑病和佝偻病等相关疾病。

第五章：参考文献

本报告的撰写严格依据以下所列的原始科学文献和专业资料，所有信息均来源于此。

- Aranow, C. (2011). Vitamin D and the Immune System. *Journal of Investigative Medicine*, 59(6), 881–886. PMID: PMC3166406.
- Barrell, A. (n.d.). Vitamin D2 vs. D3: Differences, benefits, sources. *Medical News Today*.
- Guzek, D., Kołota, A., Lachowicz, K., Skolmowska, D., Stachoń, M., & Głąbska, D. (2021). Association between Vitamin D Supplementation and Mental Health in Healthy Adults: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, 10(21), 5156. doi: 10.3390/jcm10215156. PMID: PMC8584834.
- Harvard T.H. Chan School of Public Health. (2023). Vitamin D. *The Nutrition Source*.
- Heidari, B., & Mirghassemi, M. B. H. (2012). Seasonal variations in serum vitamin D according to age and sex. *Caspian Journal of Internal Medicine*, 3(4), 535–540. PMID: PMC3755860.
- Jones, G. (2022). 100 YEARS OF VITAMIN D: Historical aspects of vitamin D. *Endocrine Connections*, 11(4), e210594. doi: 10.1530/EC-21-0594. PMID: PMC9066576.
- Laird, E., Ward, M., McSorley, E., Strain, J. J., & Wallace, J. (2010). Vitamin D and Bone Health; Potential Mechanisms. *Nutrients*, 2(7), 693–724. doi: 10.3390/nu2070693. PMID: PMC3257679.
- National Cancer Institute. (n.d.). Vitamin D and Cancer.
- The Glenfield Surgery. (n.d.). VITAMIN D DEFICIENCY - PATIENT INFORMATION LEAFLET.

本文件可能包含不准确的信息；请认真核实其内容。更多信息请访问 PowerBroadcasts.com。

