· 实验研究 ·

抗坏血酸联合维生素 D_3 对豚鼠体内 1,25-$(OH)_2D_3$ 水平和溃疡性结肠炎影响*

张晶,孙睿森,冯宏娟,杨雯,李晨晨,邱服斌

摘 要:目的 探讨抗坏血酸(AA)联合维生素 D_3(VD_3)对豚鼠体内 1,25-$(OH)_2D_3$ 水平和溃疡性结肠炎(UC)的影响。**方法** 随机将 32 只豚鼠按体重分为 4 组,每组 8 只,对照组(120 mgAA + 2.8 μgVD_3/kg)、模型组(120 mgAA + 2.8 μgVD_3/kg)、高、低剂量 AA 组(240 mgAA + 2.8 μgVD_3/kg、8 mgAA + 2.8 μgVD_3/kg);每组豚鼠均进食不含 AA 和 VD 的特殊饲料,7W 后,对照组豚鼠继续饮用蒸馏水,其他 3 组豚鼠自由饮用 3% 葡聚糖硫酸钠(DSS)溶液,3 d 后处死豚鼠,检测相关指标。**结果** 与对照组比较,模型组豚鼠结肠 DAI 评分、大体形态评分和组织病理学评分升高,血清 25-$(OH)D_3$、1,25-$(OH)_2D_3$ 水平降低,肝脏 CYP2R1 和肾脏 CYP27B1 表达下降,血清 IL-6 和 TNF-α 水平[分别为(80.21 ± 6.22)、(174.08 ± 11.04)ng/mL]升高;与模型组比较,低剂量 AA 组结肠 DAI 评分和大体形态评分升高,血清 25-$(OH)D_3$ 水平降低,血清 IL-6 和 TNF-α 水平[分别为(93.23 ± 4.76)、(208.46 ± 14.15)ng/mL]升高;与低剂量 AA 组比较,高剂量 AA 组结肠 DAI 评分和大体形态评分下降,血清 25-$(OH)D_3$、1,25-$(OH)_2D_3$ 水平升高,肝脏 CYP2R1 和肾脏 CYP27B1 表达升高,血清 IL-6 和 TNF-α 水平[分别为(75.20 ± 3.85)、(167.83 ± 11.85)ng/mL]降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** AA 在适宜范围内能够促进 VD_3 更充分地羟化为活性形式 1,25-$(OH)_2D_3$,AA 联合 VD_3 对 DSS 诱导的豚鼠 UC 具有一定干预作用。

关键词:1,25-二羟基维生素 D_3(1,25-$(OH)_2D_3$);抗坏血酸(AA);溃疡性结肠炎(UC);细胞色素 2R1(CYP2R1);细胞色素 27B1(CYP27B1);白细胞介素 -6(IL-6);肿瘤坏死因子 -α(TNF-α)
中图分类号:R 151.2 **文献标志码:**A **文章编号:**1001-0580(2017)06-0934-04 DOI:10.11847/zgggws2017-33-06-17

Effects of ascorbic acid and vitamin D_3 on serum 1,25-$(OH)_2D_3$ and ulcerative colitis in guinea pigs

ZHANG Jing, SUN Rui-sen, FENG Hong-juan, et al (*Department of Nutrition and Food Hygiene, School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi Province* 030001, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of ascorbic acid (AA) and vitamin D_3 (VD_3) on the level serum of 1,25-$(OH)_2D_3$ and ulcerative colitis in guinea pigs. **Methods** Thirty-two guinea pigs were randomly divided into 4 groups (8 in each group): a control group (AA of 120 mg/kg and VD_3 of 2.8 μg/kg), a model group (AA of 120 mg/kg and VD_3 of 2.8 μg/kg), and high and low AA groups (AA of 240 mg/kg and VD_3 of 2.8 μg/kg, AA of 8 mg/kg and VD_3 of 2.8 μg/kg). All the guinea pigs were fed with special feed containing no AA and vitamin D and treated with various dosages of AA and VD_3 by modified gastric lavage for 7 weeks; then the guinea pigs of control group were supplied with distilled water and those of other groups with 3% dextran sodium sulfate solution as drinking water for 3 days. By the end of the treatments, all the guinea pigs were sacrificed for detections of relevant indicators. **Results** Compared with those in the control group, significantly increased scores of colon's disease activity index (DAI), gross morphology and histopathology, decreased serum contents of 25-$(OH)D_3$ and 1,25-$(OH)_2D_3$, decreased expressions of cytochrome P450 2R1 (CYP2R1) in liver tissues and cytochrome P450 27B1 (CYP27B1) in renal tissues, and increased serum interleukin-6 (IL-6) (80.21 ± 6.22 ng/ml) and tumor necrosis factor alpha (TNF-α) (174.08 ± 11.04 ng/ml) were detected in the model group ($P < 0.05$ for all). Compared with those in the model group, significantly increased scores of colon DAI and gross morphology, decreased serum 25-$(OH)D_3$, and increased serum IL-6 (93.23 ± 4.76 ng/ml) and TNF-α (208.46 ± 14.15 ng/ml) were observed in the low AA group ($P < 0.05$ for all). Compared with those in the low AA group, significantly lower scores of colon DAI and gross morphology, higher serum 25-$(OH)D_3$ and 1,25-$(OH)_2D_3$, higher expressions of CYP2R1 in liver tissues and CYP27B1 in renal tissues, and lower serum IL-6 (75.20 ± 3.85 ng/ml) and TNF-α (167.83 ± 11.85 ng/ml) were detected in the high AA group ($P < 0.05$ for all). **Conclusion** Ascorbic acid can effectively promote VD_3 to be hydroxylated into an active form of 1,25-$(OH)_2D_3$ in the appropriate range and AA combined with VD_3 has an intervention effect on ulcerative colitis induced by dextran sulfate sodium in guinea pigs.

Key words: 1,25-$(OH)_2D_3$; ascorbic acid; ulcerative colitis; cytochrome P450 2R1; cytochrome P450 27B1; interleukin-6; tumor necrosis factor alpha

* **基金项目:** 国家自然科学基金(81573156);山西省基础研究项目(2014011044 -1);山西医科大学大学生创新创业校级重点项目(20160326)
作者单位: 山西医科大学公共卫生学院,山西 太原 030001
作者简介: 张晶(1991 -),女,山西潞城人,硕士在读,研究方向:营养与慢性病。
通讯作者: 邱服斌,E-mail:fbqiu @126.com
数字出版日期:2017 -5 -23 9:40
数字出版网址:http://www.cnki.net/kcms/detail/21.1234.R.20170523.0940.004.html

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)属于炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD),是由遗传、免疫、环境和饮食等多方面作用而引起的慢性疾病。其发病机制主要是遗传易感个体肠道共生菌群的宿主免疫应答失调[1]。近年来,UC 的发病率逐年上升,严重影响人们的健康。研究表明 UC 会增加结肠癌的发病风险[2]。流行病学数据显示遗传变异不能完全解释疾病的发病率,表明饮食因素和环境因素等对 UC、结肠癌具有重要作用[3-4]。在 IBD 成年患者中,近 50% 患者存在维生素 D(vitamin D, VD)缺乏,约 11% 的患者有严重 VD 缺乏[5]。研究表明每天多摄入 100 IU VD,患 UC 的风险会下降 10%[6]。近年来研究发现 VD 缺乏与各种自身免疫性疾病的发生、发展有关[7]。VD_3 代谢途径涉及多种酶反应,大多数 VD_3 由 VD 结合蛋白或脂蛋白携带到肝脏,在肝脏中经肝细胞 25 - 羟化酶作用生成 25-(OH)D_3,经肾脏线粒体内 1-α 羟化酶的作用生成 VD 的活性形式 1,25-$(OH)_2D_3$,发挥生理功能[8]。抗坏血酸(ascorbic acid, AA)是羟化酶的辅助因子,VD_3 发挥生理功能需要经 2 次羟化后转化为 1,25-$(OH)_2D_3$,羟化酶的激活又需要羟化酶辅助因子 AA 参与,Cantatore 等[9]研究发现,55 ~ 71 岁女性每日补充 150 mg AA,连续补充 10 d,血清 1,25-$(OH)_2D_3$ 升高,表明 AA 在 VD_3 转化为其活性形式的过程中起着重要作用。本文旨在探讨联合应用 AA 和 VD_3 对豚鼠体内 1,25-$(OH)_2D_3$ 水平和 UC 的影响。结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 主要试剂与仪器 维生素 D_3、抗坏血酸(北京索莱宝公司);抗坏血酸标准品(美国 Sigma 公司);葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)(美国 MP Biomedicals 公司);25 - 羟基维生素 D_3 [25-(OH)D_3]、1, 25 - 二羟基维生素 D_3 [1, 25-$(OH)_2D_3$]、细胞色素 2R1(CYP2R1)、细胞色素 27B1(CYP27B1)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子 -α(tumor necrosis factor alpha, TNF -α)试剂盒(上海 BIO SWAMP 公司)。酶标仪(美国 Bio - Rad 公司);高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司);高速台式离心机(德国 Eppendorf 公司)。

1.2 实验动物与分组 32 只健康雄性 Dunkin-Hartley 豚鼠,体重(350 ± 20)g,由北京海淀兴旺实验动物养殖场提供,生产许可证号:SCKY(京)2011 -0010。适应性喂养 2 W 后,随机分为 4 组,即对照组(120 mg AA + 2.8 μg VD_3/kg)、模型组(120 mg AA + 2.8 μg VD_3/kg)、高剂量 AA 组(240 mg AA + 2.8 μg VD_3/kg)和低剂量 AA 组(8 mg AA + 2.8 μgVD_3/kg),每组 8 只。将 1 mg VD_3 溶于 1 mL 无水乙醇中作为母液,采用磷酸盐缓冲液(phosphate buffered solution, PBS)逐级梯度稀释,AA 用蒸馏水稀释。采用改良的豚鼠灌胃方法[10]分别灌胃给予 AA 和 VD_3 溶液,连续 7W;除对照组豚鼠饮用蒸馏水外,模型组、高、低剂量 AA 组豚鼠均自由饮用含 3% DSS 蒸馏水,造模期间 AA 和 VD_3 的灌胃剂量不变,连续 3 d。采用 3% 戊巴比妥钠麻醉豚鼠,剖开胸腔,心脏采血 3 ~ 5 mL,3 000 r/min 离心 10 min,分离血清;分离结肠、肝脏、肾脏,-80 ℃冻存待测。

1.3 指标与方法

1.3.1 结肠病变评分 将结肠沿肠系膜纵轴剪开,用生理盐水清洗内容物后,进行肉眼大体形态评分;根据体重下降率、大便性状和肉眼血便进行疾病活动指数评分(disease activity index, DAI);取病变部位结肠组织,用 10% 中性福尔马林溶液固定,常规石蜡包埋,苏木素 - 伊红染色(hematoxylin eosin, HE),显微镜下观察,进行组织病理学评分[11]。

1.3.2 血清中抗坏血酸含量检测 采用高效液相色谱 - 紫外检测法,流动相为 30 mmol/L 磷酸二氢钾溶液 - 甲醇(体积比 88∶12),pH 3.0,流速 0.8 mL/min,检测波长 243 nm,柱温 35 ℃,手动进样,进样量 20 μL;血清样品的前处理参考文献[12]方法,准确称取 10 mg AA,将其溶于 10 mL 纯水中,逐级梯度稀释,标准品浓度依次为 0.312 5、0.625 0、1.250 0、2.500 0、5.000 0 和 10.000 0 μg/mL。

1.3.3 血清中 25-(OH)D_3、1,25-$(OH)_2D_3$ 含量检测 采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA),样品加入量 10 μL,酶标仪比色波长 450 nm,按照试剂盒说明书操作。

1.3.4 血清中 IL-6、TNF-α 水平检测 采用 ELISA 法,样品加入量 10 μL,酶标仪比色波长 450 nm,按照试剂盒说明书操作。

1.3.5 肝脏 CYP2R1 和肾脏 CYP27B1 表达水平检测 肝脏和肾脏组织各取 1 ~ 2 g,加入组织重量 9 倍的 PBS,匀浆后 3 000 r/min 离心 10 min,取上清,检测肝脏 CYP2R1 和肾脏 CYP27B1 表达量,按照试剂盒说明书操作。

1.4 统计分析 数据用表示,采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,组间比较采用单因素方差分析,检验水准为 $\alpha = 0.05$。

2 结 果

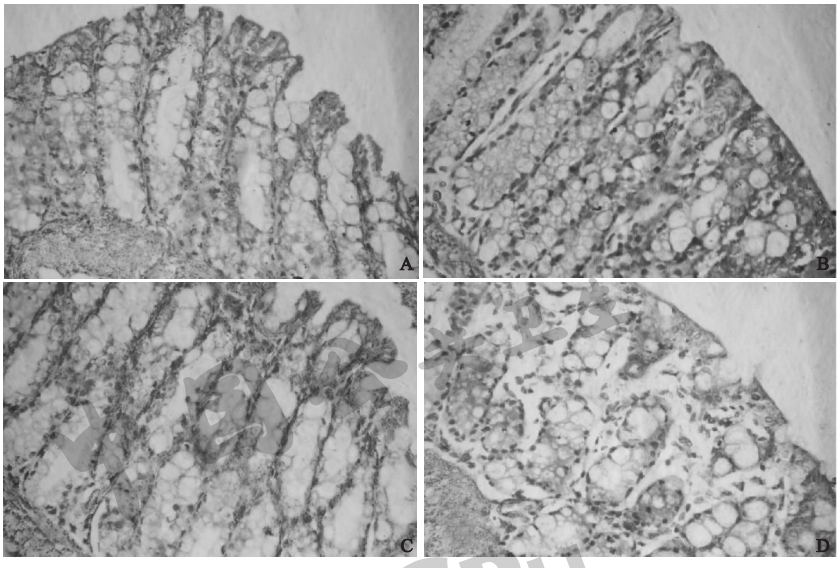
2.1 豚鼠 UC 模型建立 造模第 2 天,模型组豚鼠进食量明显减少,体重下降,精神萎靡,目光呆滞,被毛杂乱,部分豚鼠出现弓背、腹泻、粘液便、血便等现象;造模第 3 天,豚鼠普遍出现粘液便、血便,提示,豚鼠 UC 模型造模成功。

2.2　AA 联合 VD_3 对豚鼠 UC 严重程度影响(表 1、图 1)　与对照组比较,模型组结肠 DAI 评分、大体形态评分和组织病理学评分升高;与模型组比较,低剂量 AA 组豚鼠结肠 DAI 评分和大体形态评分升高;与低剂量 AA 组比较,高剂量 AA 组豚鼠结肠 DAI 评分和大体形态评分下降,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 1　AA 联合 VD_3 对豚鼠 UC 严重程度影响(分,$\bar{x}\pm s$, $n=8$)

组别	DAI	大体形态评分	组织病理学评分
对照组	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
模型组	1.67 ± 0.31[a]	2.38 ± 0.52[a]	1.38 ± 0.52[a]
低剂量 AA 组	1.92 ± 0.23[ab]	2.88 ± 0.72[ab]	1.50 ± 0.53[a]
高剂量 AA 组	1.50 ± 0.31[ac]	2.00 ± 0.53[ac]	1.25 ± 0.46[a]

注:与对照组比较,a $P<0.05$;与模型组比较,b $P<0.05$;与低剂量 AA 组比较,c $P<0.05$。



注:A:对照组; B:模型组;C:高剂量 AA 组;D:低剂量 AA 组。

图 1　VD_3 联合 AA 对豚鼠 UC 严重程度影响(HE, ×400)

2.3　AA 联合 VD_3 对豚鼠血清中25-(OH)D_3及 1,25-$(OH)_2D_3$ 水平影响(表 2)　与对照组比较,模型组豚鼠血清中 25-(OH)D_3、1,25-$(OH)_2D_3$ 水平降低;与模型组比较,低剂量 AA 组团血清中 25-(OH)D_3 水平降低;与低剂量 AA 组比较,高剂量 AA 组豚鼠血清中 25-(OH)D_3、1,25-$(OH)_2D_3$ 水平升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。各组豚鼠血清中 AA 含量无明显差异。

表 2　AA 联合 VD_3 对豚鼠血清中 25-(OH)D_3、1,25-$(OH)_2D_3$和 AA 水平影响 (,$n=8$)

组别	25-(OH)D_3 (ng/mL)	1,25-$(OH)_2D_3$ (pg/mL)	抗坏血酸 (μg/mL)
对照组	45.09 ± 4.38	57.03 ± 5.87	7.68 ± 2.16
模型组	32.42 ± 2.93[a]	47.32 ± 3.19[a]	7.57 ± 1.56
低剂量 AA 组	27.99 ± 4.87[ab]	42.74 ± 3.90[a]	7.10 ± 1.73
高剂量 AA 组	34.71 ± 3.46[ac]	49.71 ± 4.53[ac]	9.24 ± 1.06

注:与对照组比较,a $P<0.05$;与模型组比较,b $P<0.05$;与低剂量 AA 组比较,c $P<0.05$。

2.4　AA 联合 VD_3 对豚鼠肝脏 CYP2R1 和肾脏 CYP27B1 表达影响(表 3)　与对照组比较,模型组豚鼠肝脏 CYP2R1 和肾脏 CYP27B1 表达降低($P<0.05$);与低剂量 AA 组比较,高剂量 AA 组肝脏 CYP2R1 和肾脏 CYP27B1 表达升高($P<0.05$)。

表 3　AA 联合 VD_3 对豚鼠肝脏中 CYP2R1 和肾脏中 CYP27B1 表达影响(ng/mL,$\bar{x}\pm s$, $n=8$)

组别	CYP2R1	CYP27B1
对照组	7.19 ± 1.02	13.30 ± 1.63
模型组	4.81 ± 0.63[a]	10.76 ± 1.20[a]
低剂量 AA 组	4.25 ± 0.56[a]	9.57 ± 1.11[a]
高剂量 AA 组	5.94 ± 0.56[abc]	13.00 ± 1.34[bc]

注:与对照组比较,a $P<0.05$;与模型组比较,b $P<0.05$;与低剂量 AA 组比较,c $P<0.05$。

2.5　AA 联合 VD_3 对豚鼠血清 IL-6 和 TNF-α 水平影响(表 4)　与对照组比较,模型组豚鼠血清中 IL-6 和 TNF-α 水平升高;与模型组比较,低剂量 AA 组豚鼠血清中 IL-6 和 TNF-α 水平升高;与低剂量 AA 组比较,高剂量 AA 组豚鼠血清中IL-6和 TNF-α 水平降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 4　AA 联合 VD_3 对豚鼠血清中 IL-6 和 TNF-α 水平影响(ng/mL,$\bar{x}\pm s$, $n=8$)

组别	IL-6	TNF-α
对照组	68.83 ± 1.29	79.79 ± 19.55
模型组	80.21 ± 6.22[a]	174.08 ± 11.04[a]
低剂量 AA 组	93.23 ± 4.76[ab]	208.46 ± 14.15[ab]
高剂量 AA 组	75.20 ± 3.85[abc]	167.83 ± 11.85[ac]

注:与对照组比较,a $P<0.05$;与模型组比较,b $P<0.05$;与低剂量 AA 组比较,c $P<0.05$。

3 讨　论

1,25-$(OH)_2D_3$ 是 VD 发挥生理功能的活性形式,在固有免疫应答和适应性免疫应答过程中发挥重要作用。VD 活化为 1,25-$(OH)_2D_3$ 需要经过 2 次羟化,其中 CYP2R1、CYP27A1、CYP3A4 和 CYP2J3 是 VD-25-羟化酶,参与 VD 的第一步羟化;CYP27B1 和 CYP24A1 是 25-(OH) D-1α-羟化酶,参与 VD 的第二步羟化,CYP27B1 负责完成激素形式 1,25-$(OH)_2D_3$ 的激活,CYP24A1 负责 1,25-$(OH)_2D_3$ 的分解[13]。研究表明 CYP27B1 活性升高,CYP24A1 活性降低,能使组织中 1,25-$(OH)_2D_3$ 水平升高[14]。主要的 VD-25-羟化酶可能是 CYP2R1 和 CYP27A1,CYP2R1 具有 VD 高亲和力[15]。CYP27B1 是线粒体细胞色素 P450 催化 VD 激活的最后一步[16],25-$(OH)D_3$ 活化为 1,25-$(OH)_2D_3$ 的过程中必须有 CYP27B1 参与[8]。AA 是羟化酶的辅助因子,VD 在活化为 1,25-$(OH)_2D_3$ 的过程中需要羟化酶参与,羟化酶激活又需要羟化酶辅助因子 AA 参与。本研究结果显示,低剂量 AA 组豚鼠肝脏 CYP2R1 和肾脏 CYP27B1 水平低于模型组,高剂量 AA 组高于低剂量 AA 组比较。提示,AA 参与了肝脏 CYP2R1 和肾脏 CYP27B1 的激活和 VD 的活化。

IL-6 在实验性结肠炎、结肠癌和肿瘤发生中具有重要作用[17]。TNF-α 是一种促炎性细胞因子,对多种细胞类型具有生物学效应,在多种慢性炎症性疾病的发病机制中起着决定性作用[18]。研究表明 1,25-$(OH)_2D_3$ 能够抑制人类单核细胞产生炎性细胞因子 IL-6 和 TNF-α[19],1,25-$(OH)_2D_3$ 能够改善 DSS 诱导的动物实验性 UC[11,20]。本研究结果表明在适宜范围内 AA 水平越高,豚鼠血清中 1,25-$(OH)_2D_3$ 含量越高,结肠 DAI 评分、大体形态评分、组织病理学评分、血清 IL-6 和 TNF-α 的水平越低。提示,AA 可能参与 VD_3 活化,AA 与 VD_3 联合应用能够缓解豚鼠 UC 炎症程度。

本研究采用豚鼠 UC 模型主要是考虑到豚鼠与人体自身均不能合成 AA,依赖于食物的摄入[21],采用豚鼠作为动物模型能够更加真实地模拟人体状态。本研究对 UC 模型豚鼠进行 AA 和 VD_3 的联合干预,克服了单一营养素的不足和目前临床药物干预的缺陷;本研究采用改良的豚鼠灌胃方法进行干预,既避免了对豚鼠食道的损伤,又克服了因进食饲料量不同而导致摄入的干预物剂量不准确的缺点,能够更加真实地反应 AA 和 VD_3 联合应用对豚鼠 UC 的影响。但 AA 在多大程度上参与了 VD_3 的活化,1,25-$(OH)_2D_3$ 在多大程度上影响到 UC 的发生发展,尚需进一步研究证实。

参考文献

[1] Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. Nature, 1989, 27(10): 614 – 618.

[2] Kojecky V, Adamikova A, Klimek P. Vitamin D supplementation in inflammatory bowel disease: the role of dosage and patient compliance[J]. Bratislavske Lekarske Listy, 2016, 117 (3): 148 – 151.

[3] Ananthakrishnan AN. Environmental triggers for inflammatory bowel disease[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2013, 15(1): 302.

[4] 袁平,林修全,陈铁晖,等. 福建省结直肠癌高、低发地区甘薯摄入水平及影响因素分析[J]. 中国公共卫生, 2016, 32(11): 1501 – 1505.

[5] Ulitsky A, Ananthakrishnan AN, Naik A, et al. Vitamin D deficiency in patients with inflammatory bowel disease: association with disease activity and quality of life[J]. J Parenter Enteral Nutr, 2011, 35 (3): 308 – 316.

[6] Ananthakrishnan AN, Khalili H, Higuchi LM, et al. Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease [J]. Gastroenteroloy, 2012, 142(3): 482 – 489.

[7] Greiller CL, MartineauAR. Modulation of the immune response torespiratory viruses by vitamin D [J]. Nutrients, 2015, 7(6): 4240 – 4270.

[8] Sheng L, Xue Y, He X, et al. Effects of repeated administration of rifampicin and isoniazid on vitamin D metabolism in mice [J]. Steroids, 2015, 104: 203 – 207.

[9] Cantatore FP, Loperfido MC, Magli DM, et al. The importance of vitamin C for hydroxylation of vitamin D3 to 1,25(OH)2D3 in man[J]. Clinical Rheumatology, 1991, 10(2): 162 – 167.

[10] 丛宁,韩朝,迟放鲁,等. 改良的豚鼠灌胃给药方法[J]. 复旦学报, 2010, 37(2): 232 – 235.

[11] 张小艳,杨雯,张英,等. 1,25-$(OH)_2D_3$ 和全反式视黄酸联合应用对溃疡性结肠炎小鼠 TREG 细胞 Foxp3 表达的影响[J]. 营养学报, 2016, 38(2): 157 – 161.

[12] 刁娟娟,田兰,孙炜,等. 高效液相色谱法测定人血清中维生素 A、E、C 的含量[J]. 化学通报, 2010, 9: 826 – 831.

[13] Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation andinactivation of vitamin D[J]. Trends Biochem Sci, 2004, 29 (12): 664 – 673.

[14] Hiblerka EA, Klimentidis YC, Jurutka PW, et al. CYP24A1 and CYP27B1 polymorphisms, concentrations of vitamin D metabolites, and odds of colorectal adenomarecurrence[J]. Nutr Cancer, 2015, 67(7): 1131 – 1141.

[15] Slominski AT, Kim TK, Shehabi HZ, et al. In vivo production of novel vitamin D_2 hydroxy-derivatives by human placentas, epidermal keratinocytes, Caco-2 colon cells and the adrenal gland[J]. Mol Cell Endocrinol, 2014, 383(1 – 2): 181 – 192.

[16] Tang EK, Chen J, Janjetovic Z, et al. Hydroxylation of CYP11A1-derived products of vitamin D3 metabolism by human and mouse CYP27B1[J]. Drug Metab Dispos, 2013, 41(5): 1112 – 1124.

[17] Brighenti E, Calabrese C, Liguori G, et al. Interleukin 6 downregulates p53 expression and activity bystimulating ribosome biogenesis: a new pathway connecting inflammation to cancer[J]. Oncogene, 2014, 33(35): 4396 – 4406.

[18] Szondy Z, Pallai A. Transmembrane TNF-alpha reverse signaling leading to TGF-beta production is selectively activated by TNF targeting molecules: therapeutic implications[J]. Pharmacological Research, 2017, 115: 124 – 132.

[19] Zhang Y, Leung DY, Richers BN, et al. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1[J]. J Immunol, 2012, 188(5): 2127 – 2135.

[20] 李春艳,王蕾,张英,等. 维生素 D 缺乏加剧细菌诱导的小鼠结肠炎的研究[J]. 营养学报, 2014, 36(2): 141 – 144.

[21] Lachapelle MY, Drouin G.. Inactivation dates of the human and guinea pig vitamin C genes [J]. Genetica, 2011, 139(2): 199 – 207.

收稿日期: 2017-03-16　　(解学魁编辑　张翠校对)