

· 调查报告与分析 ·

维生素 C 和维生素 D₃ 水平对女性抗氧化能力影响*



袁丽伟¹, 张晶², 冯宏娟¹, 王晶¹, 邱服斌¹

【摘要】目的 探讨血清维生素 C(VC)和维生素 D₃(VD₃)水平对女性抗氧化能力的影响。**方法** 集中收集 2017 年 1—2 月在山西省太原市山西民盛体检中心体检的 124 名 25~45 岁健康女性的血清样本, 采用高效液相色谱-紫外检测法检测 VC 含量, 根据 VC 水平将其分为高 VC 组($\geq 2 \mu\text{g/mL}$)和低 VC 组($< 2 \mu\text{g/mL}$), 采用酶联免疫吸附法检测 25-羟基维生素 D₃[25-(OH)D₃]和 1,25-二羟基维生素 D₃[1,25-(OH)₂D₃]含量, 采用比色法检测超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性, 比较高 VC 组与低 VC 组的差异; 对 25-(OH)D₃ 水平 $< 30 \text{ ng/mL}$ 且同意参与补充 VD₃ 的 65 人(均为高 VC 组)进行干预, 2017 年 4 月 6 日收集其血清, 比较干预前后 25-(OH)D₃、1,25-(OH)₂D₃、SOD 和 GSH-Px 水平的变化。**结果** 高 VC 组血清 25-(OH)D₃ 含量为 $(22.65 \pm 5.51) \text{ ng/mL}$, 1,25-(OH)₂D₃ 含量为 $(19.10 \pm 5.60) \text{ pg/mL}$, SOD 活性为 $(79.25 \pm 26.98) \text{ U/mL}$, GSH-Px 活性为 $(32.73 \pm 6.06) \text{ nmol/mL}$, 均高于低 VC 组, 除 25-(OH)D₃ 外, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。VC 与 1,25-(OH)₂D₃、SOD 及 GSH-Px 呈正相关, 25-(OH)D₃ 与 1,25-(OH)₂D₃ 呈正相关, 1,25-(OH)₂D₃ 与 SOD 呈正相关。补充 VD₃ 后血清 25-(OH)D₃ 含量为 $(40.66 \pm 12.12) \text{ ng/mL}$, 1,25-(OH)₂D₃ 含量为 $(24.79 \pm 4.93) \text{ pg/mL}$, SOD 活性为 $(86.05 \pm 26.95) \text{ U/mL}$, GSH-Px 活性为 $(42.11 \pm 8.22) \text{ nmol/mL}$, 均高于补充 VD₃ 前, 且差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 在一定范围内 VC 能够促进 VD₃ 活化为 1,25-(OH)₂D₃, VC 和 VD₃ 能够降低机体的氧化应激水平, 提高抗氧化能力。

【关键词】 维生素 C; 维生素 D₃; 25-羟基维生素 D₃(25-(OH)D₃); 1,25-二羟基维生素 D₃(1,25-(OH)₂D₃); 超氧化物歧化酶(SOD); 谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)

中图分类号:R 151.2 文献标志码:A 文章编号:1001-0580(2019)04-0451-04 DOI:[10.11847/zggws1118573](https://doi.org/10.11847/zggws1118573)

Effects of serum vitamin C and vitamin D₃ on antioxidant capacity in women

YUAN Li-wei*, ZHANG Jing, 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 explore the effects of serum vitamin C (VC) and vitamin D₃ (VD₃) on antioxidant capacity in women. **Methods** We collected 124 serum samples with convenient sampling from healthy female physical examinees aged 25 to 45 years from January through February 2017 at Shanxi Minsheng Medical Center in Taiyuan city of Shanxi province. The content of serum VC was determined with high performance liquid chromatography with ultraviolet detection and thereafter the participants were divided into a high VC group (serum VC $\geq 2 \mu\text{g/mL}$) and a low VC group ($< 2 \mu\text{g/mL}$). Enzyme linked immunosorbent assay was used to detect the contents of 25-hydroxyvitamin D₃ (25-(OH) D₃) and 1,25-dihydroxy D₃ (1,25-(OH)₂D₃). The activity of superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) were detected with colorimetric assay. The differences in all the indicators were compared between the high and low VC group. Then a 30-day vitamin D₃ (VD₃) supplement intervention at daily dose 20 μg was conducted among 65 voluntary participants of high VC group with the serum 25-(OH)D₃ $< 30 \text{ ng/mL}$ and the serum samples of the 65 participants were collected on April 6, 2017 for the evaluation of variations in 25-(OH)D₃, 1,25-(OH)₂D₃, SOD and GSH-Px after the intervention. **Results** Compared to those in the participants of low VC group, higher serum 25-(OH)D₃ ($22.65 \pm 5.51 \text{ ng/mL}$), 1,25-(OH)₂D₃ ($19.10 \pm 5.60 \text{ pg/mL}$), SOD activity ($79.25 \pm 26.98 \text{ U/mL}$), and GSH-Px ($32.73 \pm 6.06 \text{ nmol/mL}$) were observed in the participants of high VC group and were of statistical significance ($P < 0.05$) except for serum 25-(OH)D₃. The results of serum detection in all the participants demonstrated that VC was positively correlated with 1,25-(OH)₂D₃ and SOD, GSH-Px. 25-(OH)D₃ was positively correlated with 1,25-(OH)₂D₃, and 1,25-(OH)₂D₃ was positively correlated with SOD. Significantly increased serum 25-(OH)D₃ ($40.66 \pm 12.12 \text{ ng/mL}$), 1,25-(OH)₂D₃ ($24.79 \pm 4.93 \text{ pg/mL}$), SOD activity ($86.05 \pm 26.95 \text{ U/mL}$), and GSH-Px activity ($42.11 \pm 8.22 \text{ nmol/mL}$) were measured among the participants after the completion of VD₃ supplement intervention ($P < 0.05$ for all). **Conclusion** Serum VC at a certain content range could promote the activation of serum VD₃ to 1,25-(OH)₂D₃ and serum VC and VD₃ could reduce oxidative stress and improve the antioxidant capacity among 25 to 45 years old women.

【Key words】 vitamin C; vitamin D₃; 25-hydroxyvitamin D₃; 1,25-dihydroxy vitamin D₃; superoxide dismutase; glutathione peroxidase

* 基金项目:国家自然科学基金(81573156)

作者单位:1. 山西医科大学公共卫生学院营养与食品卫生学教研室, 山西 太原 030001; 2. 航天中心医院

作者简介:袁丽伟(1980-),女,山西太原人,硕士在读,研究方向:营养与慢性病研究。

通信作者:邱服斌, E-mail: ffbqiu@126.com

数字出版日期: 2018-06-01 17:11

数字出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1234.R.20180601.1711.014.html>

体内细胞在新陈代谢过程中可产生大量自由基和活性氧(reactive oxygen species, ROS),造成广泛的细胞损害^[1]。自由基、过氧化物的产生与抗氧化和解毒之间的不平衡导致氧化应激,进而可能影响基因调控过程中细胞的分化^[2],最终导致衰老、癌症、心血管疾病和糖尿病等疾病的发生、发展^[3]。维生素 C(vitamin C, VC)是一种水溶性天然抗氧化剂,能够清除机体代谢过程中产生的自由基和 ROS,减少其对细胞分化、增殖的影响。补充 VC 在一定程度上能够逆转及缓解氧化应激和氧化损伤^[4]。Richards 等^[5]对女性 VD 与寿命关系的研究认为,VD 水平在一定程度上与寿命呈正相关关系。目前正在进行的一项调查研究发现,中国约 85% 的健康人群 VD 缺乏,慢病人群 VD 缺乏 >90%,面临严重的发病风险。目前对健康女性人群体内 VC、VD 水平与抗氧化能力之间关系的定量研究和干预研究较少。本研究通过对太原市 124 名健康女性体内 VC、VD₃ 水平与抗氧化能力关系的研究和对其中 65 名 VD₃ 不足和缺乏的健康女性补充 VD₃ 的干预研究,探讨 VC 和 VD₃ 水平对抗氧化能力的影响,为保障健康女性合理及时补充 VC 和 VD₃ 提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 对象 2017 年 3 月 4 日及 5 日上午 8:00~10:00 收集 2017 年 1—2 月在山西省太原市山西民盛体检中心体检的 124 名 25~45 岁健康女性的血清样本。采取便利抽样的方法,选择符合纳入标准的健康女性。纳入标准:(1)体检指标正常;(2)25~45 岁女性;(3)长期(>10 年)居住在山西省太原市内,自愿加入。调查对象平均年龄(40.50 ± 11.76)岁,参与调查人数共 124 人,有效率 100%。将 124 名研究对象分为高 VC 组($\geq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$)和低 VC 组($< 2 \mu\text{g}/\text{mL}$)^[6],分别为 100 人和 24 人。高 VC 组和低 VC 组在年龄、体质指数分布上组间差异均无统计学意义($P \geq 0.05$)。其中 65 人(均为高 VC 组)同意参与补充 VD₃ 的干预研究。该研究经山西医科大学伦理委员会批准,且均签订知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 干预方法 2017 年 3 月 6 日—4 月 6 日对 25-(OH)D₃ 水平 $< 30 \text{ ng/mL}$ ^[7]且同意参与干预研究的 65 人每人每天补充 20 μg VD₃(纽曼斯,美国泛美国际有限公司),干预 30 d,比较干预前后 25-羟基维生素 D₃(25-hydroxyvitamin D₃, 25-(OH)D₃)、1,25-二羟基维生素 D₃(1,25-dihydroxy vitamin D₃, 1,25-(OH)₂D₃)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)的变化。

1.2.2 检测方法 清晨空腹采血 10 mL,离心 15 min,3 000 r/min 分离血清。采用高效液相色谱–紫外检测法(high performance liquid chromatography ultraviolet detection method, HPLC-UV)检测血清 VC 水平,流动相为 30 mmol/L 磷酸二氢钾溶液–甲醇(体积比 88:12),流速 0.8 mL/min,进样量 20 μL ,手动进样,检测波长 243 nm, pH 3.0,柱温 35 °C。参考刁娟娟等^[6]的方法对血清样品进行前处理,操作过程中注意避光、低温。将 100 mg VC 标准品溶于 100 mL 纯水中,梯度稀释,标准品浓度为 0.3125、0.625、1.25、2.5、5 和 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测 25-(OH)D₃、1,25-(OH)₂D₃ 水平,采用比色法检测 SOD 和 GSH-Px 的活性,按照说明书进行操作。

1.2.3 仪器与试剂 5415C 型高速台式离心机(德国 Eppendorf 公司);高效液相色谱仪(美国安捷伦科技有限公司, Agilent-1200);酶标仪(美国 Bio-Rad 公司);721G 可见分光光度计(上海精科仪电);VC 标准品(美国 Sigma 公司);25-(OH)D₃、1,25-(OH)₂D₃ ELISA 试剂盒(上海 BIO SWAMP 公司);SOD、GSH-Px 试剂盒(南京建成生物公司);磷酸二氢钾、乙二胺四乙酸二钠、磷酸、高氯酸、二硫苏糖醇和甲醇(国产色谱纯)。

1.3 统计分析 采用 SPSS 17.0 软件进行分析,对高 VC 组和低 VC 组的指标符合正态分布的计量资料采用独立样本 t 检验,不符合正态分布的计量资料采用 Mann-Whitney U 检验。采用 Spearman 秩相关分析 VC、25-(OH)D₃、1,25-(OH)₂D₃、SOD 及 GSH-Px 之间的相关性。采用配对 t 检验分析 VD₃ 干预前后相关指标的变化。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高 VC 组和低 VC 组血清各指标水平比较(表 1) HPLC-UV 检测结果显示,高 VC 组血清 VC 水平为 $(4.312 \pm 1.683) \mu\text{g}/\text{mL}$,低 VC 组为 $(1.568 \pm 0.278) \mu\text{g}/\text{mL}$ 。高 VC 组血清 25-(OH)D₃、1,25-(OH)₂D₃、SOD 和 GSH-Px 水平高于低 VC 组,除 25-(OH)D₃ 外,高 VC 组与低 VC 组差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 各指标的相关性(表 2) 在一定范围内,VC 与 1,25-(OH)₂D₃、SOD 和 GSH-Px 呈正相关关系,25-(OH)D₃ 与 1,25-(OH)₂D₃ 呈正相关关系,1,25-(OH)₂D₃ 与 SOD 呈正相关关系。

2.3 VD₃ 补充前后血清各指标比较(表 3) 本研究 124 名健康女性中 122 人 25-(OH)D₃ $< 30 \text{ ng/mL}$,占总人数的 98.4%,其中 65 人(均为高 VC 组)同意参与补充 VD₃ 的干预研究。65 人补充 VD₃ 后血清 25-(OH)D₃、1,25-(OH)₂D₃、SOD 和 GSH-Px 水平高于补充前,且差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 血清中各指标在高 VC 组与低 VC 组间比较($\bar{x} \pm s$)

指标	高 VC 组	低 VC 组	t/U 值	P 值
25-(OH)D ₃ (ng/mL)	22.65 ± 5.51	21.54 ± 4.56	0.915	0.362
1,25-(OH) ₂ D ₃ (pg/mL)	19.10 ± 5.60	16.42 ± 3.14	871.000	0.037
SOD(U/mL)	79.25 ± 26.98	43.05 ± 26.85	5.909	< 0.001
GSH-Px(nmol/mL)	32.73 ± 6.06	29.25 ± 3.16	771.000	0.007

注: 25-(OH)D₃ 和 SOD 采用独立样本 t 检验, 1,25-(OH)₂D₃ 和 GSH-Px 采用 Mann-Whitney U 检验。

表 2 各指标的相关性(r)

指标	VC	25-(OH)D ₃	1,25-(OH) ₂ D ₃	SOD	GSH-Px
VC	1.000	0.089	0.220 ^a	0.301 ^b	0.219 ^a
25-(OH)D ₃	—	1.000	0.354 ^b	0.039	-0.026
1,25-(OH) ₂ D ₃	—	—	1.000	0.257 ^b	-0.104
SOD	—	—	—	1.000	-0.044
GSH-Px	—	—	—	—	1.000

注: a $P < 0.05$, b $P < 0.01$ 。

表 3 VD₃ 干预前后血清各指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	干预前	干预后	配对 t 值	P 值
25-(OH)D ₃ (ng/mL)	21.69 ± 5.13	40.66 ± 12.12	-11.312	< 0.001
1,25-(OH) ₂ D ₃ (pg/mL)	19.94 ± 7.83	24.79 ± 4.93	-4.063	< 0.001
SOD(U/mL)	77.63 ± 26.35	86.05 ± 26.96	-2.050	0.044
GSH-Px(nmol/mL)	32.96 ± 6.47	42.11 ± 8.22	-6.690	< 0.001

3 讨 论

抗氧化系统包括酶和非酶系统, 谷胱甘肽(glutathione, GSH)属于抗氧化体系的非酶系统, 能够清除自由基, 是重要的细胞内低分子量的抗氧化剂。GSH-Px 能够将还原型 GSH 转化成氧化型谷胱甘肽(oxidized glutathione, GSSG), GSSG 再由存在于肝脏和红细胞中的谷胱甘肽还原酶还原成 GSH, 使体内自由基的清除反应能够持续进行, 发挥抗氧化作用^[8]。SOD 是一种能够消除机体新陈代谢过程中产生的有害物质的自由基清除剂, 属于抗氧化物酶系统, 广泛分布在生物体各类组织中。SOD 与超氧自由基反应并将其转换为过氧化氢(hydrogen peroxide, H₂O₂), H₂O₂ 经过氧化氢酶的代谢和 GSH-Px 再还原成水和氧分子。近年来研究发现 SOD 在抗氧化、防治心脑血管疾病和自身免疫性疾病等方面具有重要作用^[9]。此外, 抗氧化防御的能力部分取决于体内适量的 VC、维生素 A(vitamin A, VA)、维生素 E 和抗氧化酶水平的增高^[10]。

VC 作为一种强抗氧化剂, 能够延缓、减弱自由基与 ROS 对机体的损伤, 能够维持巯基处于还原状态而保持酶的活性, 可以使 GSSG 转化为 GSH, 还原机体代谢过程中产生的 H₂O₂。本研究探讨 VC 和 VD₃ 对健康女性抗氧化能力影响的思路来源于 VC 可能参与 VD₃ 的活化。VD₃ 首先在肝细胞线粒体内经 25-羟化酶羟化形成其在人体血清中的主要储存形式 25-(OH)D₃, 但 25-(OH)D₃ 同 VD₃ 一样, 不具有生物

活性, 必须再次在肾小管细胞内 1-α 羟化酶的作用下生成 VD₃ 的活性形式 1,25-(OH)₂D₃, 1,25-(OH)₂D₃ 与细胞内 VD 受体(vitamin D receptor, VDR)结合发挥生物学效应。VC 是 VD₃ 两次羟化过程中羟化酶的辅助因子, 课题组前期关于 VC、VD₃ 与溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的研究发现葡聚糖硫酸钠诱导的 UC 豚鼠和 UC 患者体内 VC 水平与 25-(OH)D₃、1,25-(OH)₂D₃ 水平呈正相关关系^[11-12]。研究证实 VD 不仅具有抗炎、神经保护、免疫调节的作用, 并且具有抗氧化功能^[13-14]。研究 1,25-(OH)₂D₃ 缺乏小鼠的皮肤实验中发现 ROS 类水平增加, 皮肤组织中抗氧化酶表达减少, 活性降低, 脂质过氧化代谢产物丙二醛显著增多^[15]。Hamden K 等^[16]对小鼠的研究认为 1,25-(OH)₂D₃ 与内源性雌激素结构相似, 与细胞核内的雌激素受体蛋白相结合, 调节基因转录生成 SOD, 能够增强 SOD 的活性。VD₃ 的活性形式可以上调生长停滞脱氧核糖核酸损伤诱导基因 -45、p53 等的表达, 增强 SOD1 和 SOD2 的活性, 以防止 DNA 的氧化损伤^[17]。在一项关于补充 VA 和 VC 对艾滋病毒和艾滋病氧化应激影响的研究中发现, 与服用 VA 和 VC 的受试者相比, 没有补充剂的人类免疫缺陷病毒单一感染受试者的氧化应激指标与基线相比显着降低^[18]。本研究对 65 名健康女性进行的 VD₃ 干预试验发现, 补充 VD₃ 后体内 25-(OH)D₃、1,25-(OH)₂D₃ 水平升高, 在一定程度上能够提高机体的抗氧化能力。表明 VC 在一定范

围内能够促进 VD₃ 活化为 1,25-(OH)₂D₃, VC 和 VD₃ 能够上调健康女性的抗氧化系统, 降低机体的氧化应激水平, 提高抗氧化能力。

本研究 124 名健康女性中 122 人 25-(OH)D₃ < 30 ng/mL, 占总人数的 98.4 %, 提示绝大多数健康女性都表现出 VD₃ 缺乏, 但没有表现出明显的疾病症状, 原因可能是虽然体内的 VD₃ 水平较低, 但因其结合转运蛋白的能力各异, 致使 VD₃ 的利用率不同^[19]。1,25-(OH)₂D₃ 的减少还会导致一系列的连锁反应, 如: 辅助性 T 细胞 1/辅助性 T 细胞 2 比例失衡导致免疫功能下降, T 淋巴细胞增殖导致 UC 发生^[20], I 型糖尿病风险增加^[21] 等。提示健康女性应依据《中国居民膳食营养素参考摄入量》的推荐摄入量^[22] 及时进行补充, 预防相关疾病的发生、发展。

以往研究主要集中在特定疾病人群, 并且更多地集中探讨一些抗氧化酶与衰老、抗氧化的关系, 本研究着重探讨血清 VC 和 VD₃ 水平与健康女性抗氧化能力的关系。研究的局限性在于采样主要集中在一个地区, 样本量较少, 代表性不足, 后续可通过与社区建立长期合作关系的方式扩大样本量, 分季节进行横断面研究, 全面反应体内 VC、VD₃ 水平与健康女性抗氧化能力的关系。在经过医学伦理委员会审查后, 可以对健康女性进行不同剂量 VC 和 VD₃ 的干预研究, 探讨剂量反应关系及 VC 联合 VD₃ 对健康女性抗氧化能力的提高是否具有协同作用, 寻找 VC 和 VD₃ 的最佳干预剂量。VC 是羟化酶的辅助因子, 但是 VC 参与 VD₃ 羟化的具体机制尚不清楚, 可以通过检测血清中羟化酶的活性、VDR 的表达及钠依赖性 VC 转运蛋白 1 和钠依赖性 VC 转运蛋白 2 等指标, 再结合国内外的研究结果及先进的实验方法, 深入探讨 VC 参与 VD₃ 羟化的具体机制。另外, VC 与 VD₃ 的摄入与调查对象的饮食、运动等生活习惯息息相关, 可以通过对调查对象进行相关问卷调查, 分析其与体内 VC、VD₃ 水平的关系, 寻找 VC、VD₃ 缺乏的原因, 达到提高 VC、VD₃ 水平和抗氧化能力的目的。如果在人群试验中得到与本研究相一致的结论, 则可以考虑通过动物实验和细胞实验进行验证, 反向证明 VC 参与 VD₃ 的活化, VC 联合 VD₃ 能够改善抗氧化能力。因为豚鼠与人体一样, 自身缺乏合成古洛糖酸内酯氧化酶的基因^[23], 所以动物实验可以采用豚鼠作为实验动物, 在 VD₃ 干预剂量一致的情况下, 分为高剂量 VC 干预组和低剂量 VC 干预组, 检测血清 25-(OH)D₃、1,25-(OH)₂D₃ 水平和相关氧化指标的变化, 验证 VC 是否参与 VD₃ 的活化及其联合应用是否可以提高抗氧化能力。其次, 可以对豚鼠进行不同 VC、VD₃ 剂量的交叉干预, 相比人群干预更易实现, 干预结束后检测相关氧化指标, 探讨 VC、VD₃ 对抗氧化能力的影响。同理可进行相关的体外实验, 验证结论, 为临床营养干预提供理论依据。

参考文献

- [1] Canli A, Nicolas AM, Gupta J, et al. Myeloid cell-derived reactive oxygen species induce epithelial mutagenesis[J]. *Cancer Cell*, 2017, 32(6): 869–883.
- [2] Nathan C, Cunningham-Bussel A. Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2013, 13(5): 349.
- [3] Mahasneh AA, Zhang Y, Zhao H, et al. Lifestyle predictors of oxidant and antioxidant enzyme activities and total antioxidant capacity in healthy women: a cross-sectional study[J]. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 2016, 72(4): 1–18.
- [4] Ajibade TO, Oyagbemi AA, Durotoye LA, et al. Modulatory effects of melatonin and vitamin C on oxidative stress-mediated haemolytic anaemia and associated cardiovascular dysfunctions in rats[J]. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 2017, 14(1): 1–14.
- [5] Richards J, Valdes AJ, Paximadas D, et al. Higher serum vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomere length in women[J]. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2007, 86(5): 1420–1425.
- [6] 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, 73(9): 826–831.
- [7] Rosen CJ. Vitamin D insufficiency[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2011, 364(3): 248–254.
- [8] Zhang H, Forman HJ. Glutathione synthesis and its role in redox signaling[J]. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 2012, 23(7): 722–728.
- [9] Ayyappan P, Raj PS, Gopalan RK. Attenuation of oxidative damage by against different neurotoxic agents in rat brain homogenate[J]. *Journal of Dietary Supplements*, 2016, 13(3): 300–312.
- [10] Rahal A, Kumar A, Singh V, et al. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay[J]. *Biomed Research International*, 2014, 2014: 761264.
- [11] 张晶, 孙睿森, 冯宏娟, 等. 抗坏血酸联合维生素 D₃ 对豚鼠体内 1,25-(OH)₂D₃ 水平和溃疡性结肠炎影响[J]. 中国公共卫生, 2017, 33(6): 934–937.
- [12] 张晶, 冯宏娟, 暴军玲, 等. 维生素 C 和维生素 D 水平对溃疡性结肠炎患者炎症程度的影响[J]. 现代预防医学, 2017, 44(13): 2471–2474.
- [13] Groschel C, Tennakoon S, Kallay E. Cytochrome P450 vitamin D hydroxylases in inflammation and cancer[J]. *Advances in Pharmacology*, 2015, 74: 413–458.
- [14] Gianforcaro A, Hamadeh MJ. Dietary vitamin D₃ supplementation at 10x the adequate intake improves functional capacity in the G93A transgenic mouse model of ALS, a pilot study[J]. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 2012, 18(7): 547–557.
- [15] Liu B, Chen Y, St Clair DK. ROS and p53: a versatile partnership[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2008, 44(8): 1529–1535.
- [16] Hamden K, Carreau S, Jamoussi K, et al. 1Alpha, 25 dihydroxyvitamin D₃: therapeutic and preventive effects against oxidative stress, hepatic, pancreatic and renal injury in alloxan-induced diabetes in rats[J]. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 2009, 55(3): 215–222.
- [17] Fleet JC, DeSmet M, Johnson R, et al. Vitamin D and cancer: a review of molecular mechanisms[J]. *The Biochemical Journal*, 2012, 441(1): 61–76.
- [18] Makinde O, Rotimi K, Ikumawoyi V, et al. Effect of vitamin A and vitamin C supplementation on oxidative stress in HIV and HIV-TB co-infection at Lagos University Teaching Hospital (LUTH) Nigeria[J]. *African Health Sciences*, 2017, 17(2): 308–314.
- [19] Hoofnagle AN, Eckfeldt JH, Lutsey PL. Vitamin D-binding protein concentrations quantified by mass spectrometry[J]. *New England Journal of Medicine*, 2015, 373(15): 1480–1482.
- [20] Mohammadi M, Zahedi MJ, Nikpoor AR, et al. Determination of vitamin D serum levels and status of the C3435T polymorphism of multidrug resistance 1 gene in southeastern Iranian patients with ulcerative colitis[J]. *Middle East Journal Digestive Diseases*, 2015, 7(4): 245–252.
- [21] Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, et al. The effect of improved serum 25-hydroxyvitamin D status on glycemic control in diabetic patients: a meta-analysis[J]. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2017, 102(9): 3097–3110.
- [22] 程义勇. 《中国居民膳食营养素参考摄入量》2013 修订版简介[J]. 营养学报, 2014, 36(4): 313–317.
- [23] Lachapelle MY, Drouin G. Inactivation dates of the human and guinea pig vitamin C genes[J]. *Genetica*, 2011, 139(2): 199–207.