

# 维生素 D 与轮状病毒肠炎的相关研究进展

马汉伟, 张妮, 李元泉

兰州大学第二医院小儿消化科, 甘肃 兰州 730030

**摘要:** 维生素 D 除了调节钙磷代谢外, 还发挥着其他重要的生物学效应。维生素 D 可能通过调节免疫、保护肠黏膜及调节肠道菌群等方式, 在轮状病毒肠炎的防治中起到积极作用。本文对相关研究进展进行综述, 以期对轮状病毒肠炎的治疗提供新的思路。

**关键词:** 维生素 D; 轮状病毒; 免疫作用; 肠黏膜屏障; 肠道菌群

**中图分类号:** R 725.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)10-1425-04

维生素 D 是体内钙稳态的最主要调节因子。婴幼儿由于生长发育需求量多、食物中维生素 D 的摄入不足、户外活动相对较少, 易出现维生素 D 缺乏<sup>[1]</sup>。轮状病毒是婴幼儿病毒性腹泻的主要病原, 全世界每年约有 19.9(16.5 ~ 24.1) 万名 5 岁以下儿童因轮状病毒感染死亡<sup>[2-3]</sup>。已有研究证实, 补充维生素 D 对轮状病毒肠炎的防治有积极作用, 现对相关研究进展综述如下。

## 1 维生素 D 的代谢及作用

维生素 D 是一组脂溶性类固醇衍生物, 包括维生素 D<sub>2</sub> 和维生素 D<sub>3</sub>。维生素 D<sub>3</sub> 是机体维生素 D 的主要来源, 由皮肤中 7-脱氢胆固醇经紫外线的光化学作用产生后直接吸收收入血。与维生素 D 结合蛋白(DBP)相结合, 在肝脏 25-羟化酶的作用下转变为 25-羟维生素 D<sub>3</sub> [25-(OH)D<sub>3</sub>], 这是循环中维生素 D 的主要形式。CYP2R1 是最重要的一种 25-羟化酶, 对维生素 D 的亲合力最高, 其他还包括线粒体 CYP27A1 以及微粒体 CYP2D11、CYP2D25、CYP2J2/3 和 CYP3A4<sup>[4-5]</sup>。25-(OH)D<sub>3</sub> 在肾脏经 1- $\alpha$  羟化酶 CYP27B1 的第二次羟化, 形成具有活性形式的 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 因此肾脏 CYP27B1 的活性是产生 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 并维持其在循环中生理水平的关键。甲状旁腺素(PTH)和纤维母细胞生长因子 23(FGF23)分别依据细胞外钙、磷水平, 通过协调肠道、肾脏及骨骼的钙磷代谢, 实现对维生素 D 的反馈调节<sup>[6-7]</sup>。最终, 由微粒体酶 CYP24A1 分别在肾脏及所有维生素 D 的靶组织中启动 25-(OH)D<sub>3</sub> 和 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 的降解<sup>[8-9]</sup>。

1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 在特定组织中的作用由维生素 D 受体(VDR)介导。VDR 是一种配体依赖的核受体, VDR 介导的基因转录是一个多步骤的过程: 游离的 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 以弥散的方式进入细胞后, 引起 VDR 的构象发生变化, 促进 VDR 与类视黄醇 X 受体(RXR)形成异源二聚体 VDR/RXR, 并招募 SRC-2 和 CBP 等参与调控 VDR 靶基因转录的共调节复合物。VDR/RXR 通过与靶基因附近的调控序列发生相互作用, 导致转录的激活或抑制, 从而实现其生物学功能<sup>[10-11]</sup>。由于 VDR

广泛分布, 存在于众多组织细胞中, 近年来的研究发现维生素 D 除了调节钙磷代谢外, 还可能参与细胞增殖、分化和凋亡, 调节免疫反应。

## 2 轮状病毒肠炎发病机制

轮状病毒侵入肠道后, 被感染的肠上皮细胞变性、坏死, 绒毛萎缩, 病变部位的肠黏膜双糖酶分泌不足且活性减低, Na<sup>+</sup>-葡萄糖共转运载体(SGLT-1)减少, 肠内渗透压增高, 引起水样泻<sup>[12]</sup>。轮状病毒基因组由 11 个不连续的 ds RNA 组成, 编码 6 个结构蛋白(VP1 ~ VP4, VP6 ~ VP7)和 6 个非结构蛋白(NSP1 ~ NSP6)<sup>[13]</sup>。NSP4 是一种肠毒素, 与轮状病毒的发病机制密切相关<sup>[14]</sup>, 表现为: (1) NSP4 能够破坏细胞内钙稳态, 使细胞内 Ca<sup>2+</sup> 浓度升高, 激活 Cl<sup>-</sup> 的分泌和水分子的外流, 抑制 SGLT-1, 导致水的重吸收障碍; 破坏小肠上皮细胞, 改变上皮细胞的完整性, 降低上皮的电阻, 破坏上皮间的紧密连接, 从而影响细胞膜的通透性。(2) NSP4 过表达会增加 caspase-3 和 caspase-9 活性, 进而促进细胞凋亡<sup>[15]</sup>。(3) NSP4 可诱导机体发生免疫反应<sup>[16]</sup>。

## 3 维生素 D 与轮状病毒肠炎

流行病学资料表明, 维生素 D 缺乏者更容易感染病毒, 如流感病毒、呼吸道合胞病毒和艾滋病毒等<sup>[17-19]</sup>, 体外研究显示, 维生素 D 具有直接的抗丙型肝炎病毒作用<sup>[20]</sup>, 以上结果均提示维生素 D 能够介导抗病毒免疫反应。肠炎患儿存在维生素 D 的缺乏或不足<sup>[21-22]</sup>, 血清 25-(OH)D<sub>3</sub> 下降是轮状病毒肠炎的危险因素<sup>[23-24]</sup>。婴幼儿生长快及户外活动少, 较差的空气质量不能使人体获得充足的紫外线照射, 易引起维生素 D 缺乏<sup>[25]</sup>; 6 个月后婴幼儿体内来自母亲的免疫球蛋白逐渐减少, 免疫力下降; 加之秋冬季又是轮状病毒肠炎的高发季节, 使得婴幼儿轮状病毒性肠炎风险增加。动物实验已证实, 维生素 D 对轮状病毒感染具有保护作用<sup>[26-27]</sup>。因此, 适量补充维生素 D 可能对轮状病毒肠炎的预防有积极意义, 主要涉及以下方面的机制。

**3.1 调节免疫** 研究显示,维生素 D 在炎症性肠病、肠道肿瘤等肠道疾病中参与抗炎、调节免疫作用<sup>[28]</sup>。维生素 D 通过诱导模式识别受体和抗菌肽的表达参与先天免疫。抗菌肽由肠上皮细胞分泌,是 VDR 转录调控的靶点,其基因启动子中含有维生素 D 功能的反应元件<sup>[29]</sup>。巨噬细胞可以通过 Toll 样受体识别内毒素,与之结合后促进 1- $\alpha$ -羟化酶和 VDR 的表达,参与抗菌肽的产生,保护肠黏膜免受感染<sup>[30]</sup>。适应性免疫方面,VDR 在 B 细胞、T 细胞和抗原呈递细胞等免疫细胞上表达,使这些细胞能够合成活性的维生素 D 代谢产物,从而在免疫环境中通过自分泌和/或旁分泌机制发挥作用<sup>[31]</sup>。维生素 D 能够抑制 B 细胞、T 细胞的增殖,阻止其分化和成熟,并抑制炎症因子的产生,阻碍树突状细胞的分化成熟,减少细胞因子产生、共刺激和抗原提呈,抑制免疫应答<sup>[28]</sup>。冯鹏华<sup>[32]</sup>研究发现,轮状病毒感染患儿血清肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、干扰素(IFN)- $\gamma$  和白细胞介素(IL)-2 等具有细胞毒性作用的 Th1 亚群炎症因子升高,补充维生素 D 后腹泻症状改善,上述炎症因子水平降低。Zhao 等<sup>[33]</sup>在体外用轮状病毒感染肠上皮细胞系 IPEC-J2,经 25-(OH) $D_3$  处理后测定病毒量,结果显示病毒复制减少,被感染细胞的细胞活力改善,且维甲酸诱导基因-I(RIG-I)、启动子刺激因子(IPS)-1、IFN- $\beta$  和干扰素刺激因子(ISG)15 的 mRNA 水平显著上调,该团队后续的研究证实维生素 D 可能通过 miR-155 调控 RIG-I 信号通路来激活 IFN-I 基因的表达,从而实现调节免疫、抗病毒的作用<sup>[34]</sup>。

**3.2 保护肠黏膜屏障** 分化良好的肠上皮细胞需要在宿主内部环境和管腔之间预先建立适当的屏障,以防止感染。肠黏膜机械屏障由肠上皮细胞、上皮间的紧密连接及黏液层构成,肠上皮细胞分泌的黏液和抑菌肽等物质可抵御病原微生物的入侵。肠上皮细胞顶侧的紧密连接是机械屏障发挥功能的结构基础,决定着细胞间通透性的大小。紧密连接也参与肠道病原体的清除<sup>[35]</sup>。轮状病毒可引起肠上皮细胞坏死、脱落,绒毛上皮面积缩小,吸收能力丧失,渗透调节障碍<sup>[36]</sup>。维生素 D 能上调紧密连接蛋白 ZO-1、Occludin 和 Claudin 的表达<sup>[37]</sup>,Lee 等<sup>[38]</sup>通过脂多糖诱导大鼠 IEC-18 细胞损伤,观察维生素 D 对紧密连接蛋白的调节作用,结论与上述一致。维生素 D 可调节 TNF- $\alpha$  以阻断肠上皮细胞的凋亡<sup>[39]</sup>;1,25(OH) $_2D_3$  通过上调刷状缘酶的表达来促进微绒毛的形成<sup>[40]</sup>;CDX-2 蛋白能结合 VDR 基因启动子,诱导 VDR 基因转录,参与肠道细胞的分化<sup>[41]</sup>。因此,维生素 D 可能通过多种途径维持肠上皮细胞的完整性和通透性,促进损伤修复,进而发挥保护黏膜屏障的重要作用。

**3.3 调节肠道菌群** 轮状病毒感染后,NSP4 与肠上皮细胞的层粘连蛋白及纤维连接蛋白结合,可引起细胞间隙增加及屏障功能削弱,厌氧菌与黏膜的黏附力减弱,正常微生物的生存环境被破坏,加之腹泻时肠内容物通过速度过快,容易被带出体外造成数量的急剧下降,菌群失调,继发细菌感染的风险增加。张金仿等<sup>[42]</sup>对比分析健康婴幼儿与轮状病毒肠炎患儿的肠道菌群,结果显示轮状病毒感染时,梭菌、双歧杆菌、乳酸杆菌、梭杆菌属数量显著减少,而肠球菌、大肠杆菌、拟杆菌属数量则无显著变化。用抗生素预处理轮状病毒感染的小

鼠,观察到抗生素组轮状病毒特异性 sIgA 的水平显著高于对照组,且持续时间长<sup>[43]</sup>,提示轮状病毒感染引起部分肠道细菌可能被病毒所利用,诱导机体产生对轮状病毒的免疫耐受,增强病毒的感染能力。相反,革兰阴性益生菌等则对轮状病毒具有抑制作用<sup>[44]</sup>。有研究显示,VDR 通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路以减轻感染引起的小鼠体内的有害细菌数量与死亡率<sup>[45]</sup>。与野生型相比,VDR-/-的小鼠变形杆菌门和拟杆菌门的细菌数量增多、厚壁菌数量减少,更容易患结肠炎<sup>[46]</sup>,经维生素 D 补充后上述菌群分布异常得以逆转<sup>[47]</sup>。Wang 等<sup>[48]</sup>通过分析 1 800 多人的基因组,发现 VDR 基因是影响肠道微生物的宿主因子。因此,维生素 D 可能通过对宿主细胞和免疫细胞的共同作用,参与调节肠道微生态,具体的作用机制亟待进一步研究。

#### 4 维生素 D 的补充剂量

不同国家关于体内维生素 D 状态的评价标准各异,导致维生素 D 的推荐摄入量尚不统一。针对佝偻病患儿,目前国际上维生素 D 的推荐剂量为:0~12 个月 2 000 IU/天,6~12 周后维持 400 IU/天;>12 个月 2 000 IU/天,6~12 周后维持 600~1 000 IU/天;伴有其他危险因素(如维生素 D 合成障碍、肠道吸收不良、内分泌疾病等),6 000 IU/天,并维持较高剂量<sup>[49]</sup>。过量补充维生素 D 可能导致中毒等不良事件发生。也有研究认为免疫系统中维生素 D 水平的升高可能导致核受体功能障碍,进而对免疫和内分泌功能产生负面影响。流行病学资料提示维生素 D 是轮状病毒肠炎的保护因素,但临床工作中受患儿基础健康状况、维生素 D 治疗前水平、治疗反应等因素影响,维生素 D 补充剂量、疗程可能存在个体差异,参照钙磷代谢研究所得出的推荐量,是否适宜其他疾病的治疗,值得探讨。

综上所述,维生素 D 是轮状病毒肠炎的保护因素,其可能通过调节免疫、保护肠黏膜及调节肠道菌群等多方面发挥积极作用,这为轮状病毒肠炎的治疗提供了新的思路,期待今后有更多分子机制及临床评价的深入研究进一步证实。

#### 参考文献

- [1] 郑双双,詹建英,朱冰泉,等.中国儿童维生素 D 营养状况流行病学研究进展[J].中华儿科杂志,2019,57(3):232-234.
- [2] Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, et al. Global, regional, and national estimates of Rotavirus mortality in children 5 years of age, 2000-2013[J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(suppl 2):S96-S105.
- [3] Collaborators GDD. Estimates of global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015[J]. Lancet Infect Dis, 2017, 17(9):909-948.
- [4] Zhu JG, Ochalek JT, Kaufmann M, et al. CYP2R1 is a major, but not exclusive, contributor to 25-hydroxyvitamin D production in vivo[J]. PNAS, 2013, 110(39):15650-15655.
- [5] Cheng JB, Levine MA, Bell NH, et al. Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(20):7711-7715.

- [6] Pike JW, Christakos S. Biology and mechanisms of action of the vitamin D hormone[J]. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 2017, 46(4): 815-843.
- [7] Quarles LD. Skeletal secretion of FGF-23 regulates phosphate and vitamin D metabolism [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8(5): 276-286.
- [8] Omdahl JL, Morris HA, May BK. Hydroxylase enzymes of the vitamin D pathway: expression, function, and regulation[J]. *Annu Rev Nutr*, 2002, 22(1): 139-166.
- [9] Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D[J]. *J Lipid Res*, 2014, 55(1): 13-31.
- [10] Orlov I, Rochel N, Moras D, et al. Structure of the full human RXR/VDR nuclear receptor heterodimer complex with its DR3 target DNA [J]. *EMBO J*, 2012, 31(2): 291-300.
- [11] Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, et al. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects [J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(1): 365-408.
- [12] Hagbom M, Sharma S, Lundgren O, et al. Towards a human Rotavirus disease model [J]. *Curr Opin Virol*, 2012, 2(4): 408-418.
- [13] Dennehy PH. Rotavirus vaccines: an overview [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2008, 21(1): 198-208.
- [14] Berkova Z, Crawford SE, Blutt SE, et al. Expression of Rotavirus NSP4 alters the actin network organization through the actin remodeling protein cofilin [J]. *J Virol*, 2007, 81(7): 3545-3553.
- [15] Bhowmick R, Halder UC, Chattopadhyay S, et al. Rotaviral enterotoxin in nonstructural protein 4 targets mitochondria for activation of apoptosis during infection [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(42): 35004-35020.
- [16] Johansen K, Hinkula J, Espinoza F, et al. Humoral and cell-mediated immune responses in humans to the NSP4 enterotoxin of Rotavirus [J]. *J Med Virol*, 1999, 59(3): 369-377.
- [17] Urashima M, Segawa T, Okazaki M, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren [J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 91(5): 1255-1260.
- [18] Hansdottir S, Monick MM, Lovan N, et al. Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF-kappaB-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state [J]. *J Immunol*, 2010, 184(2): 965-974.
- [19] Teichmann J, Stephan E, Lange U, et al. Osteopenia in HIV-infected women prior to highly active antiretroviral therapy [J]. *J Infect*, 2003, 46(4): 221-227.
- [20] Gal-Tanamy M, Bachmetov L, Ravid A, et al. Vitamin D: an innate antiviral agent suppressing hepatitis C virus in human hepatocytes [J]. *Hepatology*, 2011, 54(5): 1570-1579.
- [21] 王艳, 王军, 张俊华, 等. 0~3岁肠炎患儿血清维生素 A、D、E 水平的变化 [J]. *宁夏医科大学学报*, 2018, 40(9): 1078-1080.
- [22] Thornton KA, Marín C, Mora-Plazas M, et al. Vitamin D deficiency associated with increased incidence of gastrointestinal and ear infections in school-age children [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32(6): 585-593.
- [23] 全红伟, 茹振伟, 刘定兰, 等. 轮状病毒性肠炎患儿血清 25-羟维生素 D 和 C 反应蛋白水平的变化及其临床意义 [J]. *中国现代医药杂志*, 2018, 20(11): 84-85.
- [24] 李春玉, 邹艳红, 聂磊, 等. 婴幼儿轮状病毒性肠炎维生素 D 水平的调查研究 [J]. *黑龙江医药科学*, 2018, 41(6): 6-7.
- [25] 秦振英, 梁冠禹, 胡幼芳, 等. 儿童户外活动及体质指数与维生素 D 营养状况的关系研究 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2017, 25(4): 334-337.
- [26] Zhao Y, Yu B, Mao XB, et al. Dietary vitamin D supplementation attenuates immune responses of pigs challenged with Rotavirus potentially through the retinoic acid-inducible gene I signalling pathway [J]. *Br J Nutr*, 2014, 112(3): 381-389.
- [27] Tian G, Liang XF, Chen DW, et al. Vitamin D3 supplementation alleviates Rotavirus infection in pigs and IPEC-J2 cells via regulating the autophagy signaling pathway [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2016, 163: 157-163.
- [28] Hassanshahi M, Anderson PH, Sylvester CL, et al. Current evidence for vitamin D in intestinal function and disease [J]. *Exp Biol Med*, 2019, 244(12): 1040-1052.
- [29] Raftery T, Martineau AR, Greiller CL, et al. Effects of vitamin D supplementation on intestinal permeability, cathelicidin and disease markers in Crohn's disease: Results from a randomised double-blind placebo-controlled study [J]. *United Eur Gastroenterol J*, 2015, 3(3): 294-302.
- [30] 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.
- [31] Aranow C. Vitamin D and the immune system [J]. *J Investig Med*, 2011, 59(6): 881-886.
- [32] 冯鹏华. 补充维生素 D 对轮状病毒感染性腹泻的疗效和对 Th1 细胞因子的影响 [J]. *职业与健康*, 2016, 32(3): 364-367.
- [33] Zhao Y, Yu B, Mao XB, et al. Effect of 25-hydroxyvitamin D3 on Rotavirus replication and gene expressions of RIG-I signalling molecule in porcine Rotavirus-infected IPEC-J2 cells [J]. *Arch Animal Nutr*, 2015, 69(3): 227-235.
- [34] Zhao Y, Ran ZM, Jiang Q, et al. Vitamin D alleviates Rotavirus infection through a miR-155-5p mediated regulation of the TBK1/IRF3 signaling pathway in vivo and in vitro [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(14): 3562.
- [35] Tsai PY, Zhang B, He WQ, et al. IL-22 upregulates epithelial claudin-2 to drive diarrhea and enteric pathogen clearance [J]. *Cell Host Microbe*, 2017, 21(6): 671-681.
- [36] 蔡莎, 朱庆雄. 轮状病毒感染研究进展 [J]. *中国临床研究*, 2019, 32(8): 1132-1134.
- [37] Cantorna MT, Snyder L, Arora J. Vitamin A and vitamin D regulate the microbial complexity, barrier function, and the mucosal immune responses to ensure intestinal homeostasis [J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2019, 54(2): 184-192.
- [38] Lee C, Lau E, Chusilp S, et al. Protective effects of vitamin D against injury in intestinal epithelium [J]. *Pediatr Surg Int*, 2019, 35(12): 1395-1401.
- [39] Du J, Chen Y, Shi Y, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D Protects Intestinal Epithelial Barrier by Regulating the Myosin Light Chain Kinase Signaling Pathway [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(11): 2495-2506.

- [17] Cui Q, Shi HL, Ye P, et al. m<sup>6</sup>A RNA methylation regulates the self-renewal and tumorigenesis of glioblastoma stem cells [J]. Cell Rep, 2017, 18(11):2622–2634.
- [18] Liu ZX, Li LM, Sun HL, et al. Link Between m<sup>6</sup>A Modification and Cancers [J]. Front Bioeng Biotechnol, 2018, 6:89.
- [19] Zhang CZ, Samanta D, Lu HQ, et al. Hypoxia induces the breast cancer stem cell phenotype by HIF-dependent and ALKBH5-mediated m<sup>6</sup>A-demethylation of NANOG mRNA [J]. PNAS, 2016, 113(14):E2047–E2056.
- [20] Lin SB, Choe J, Du P, et al. The m<sup>6</sup>A methyltransferase METTL3 promotes translation in human cancer cells [J]. Mol Cell, 2016, 62(3):335–345.
- [21] Du YZ, Hou GF, Zhang HL, et al. SUMOylation of the m<sup>6</sup>A-RNA methyltransferase METTL3 modulates its function [J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(10):5195–5208.
- [22] Liu JQ, Ren DL, Du ZH, et al. m<sup>6</sup>A demethylase FTO facilitates tumor progression in lung squamous cell carcinoma by regulating MZF1 expression [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 502(4):456–464.
- [23] Vu LP, Pickering BF, Cheng YM, et al. The N<sup>6</sup>-methyladenosine (m<sup>6</sup>A)-forming enzyme METTL3 controls myeloid differentiation of normal hematopoietic and leukemia cells [J]. Nat Med, 2017, 23(11):1369–1376.
- [24] Weng HY, Huang HL, Wu HZ, et al. METTL14 inhibits hematopoietic stem/progenitor differentiation and promotes leukemogenesis via mRNA m<sup>6</sup>A modification [J]. Cell Stem Cell, 2018, 22(2):191–205. e9.
- [25] Barbieri I, Tzelepis K, Pandolfini L, et al. Promoter-bound METTL3 maintains myeloid leukaemia by m<sup>6</sup>A-dependent translation control [J]. Nature, 2017, 552(7683):126–131.
- [26] Bansal H, Yihua Q, Iyer SP, et al. WTAP is a novel oncogenic protein in acute myeloid leukemia [J]. Leukemia, 2014, 28(5):1171–1174.
- [27] Wang XL, Li ZH, Kong BH, et al. Reduced m<sup>6</sup>A mRNA methylation is correlated with the progression of human cervical cancer [J]. Oncotarget, 2017, 8(58):98918–98930.
- [28] 王天工, 叶孟. m<sup>6</sup>A 甲基化与肿瘤研究进展 [J]. 遗传, 2018, 40(12):1055–1065.
- [29] Nishizawa Y, Konno M, Asai A, et al. Oncogene c-Myc promotes epitranscriptome m<sup>6</sup>A reader YTHDF1 expression in colorectal cancer [J]. Oncotarget, 2017, 9(7):7476–7486.
- [30] Bai Y, Yang CX, Wu RL, et al. YTHDF1 regulates tumorigenicity and cancer stem cell-like activity in human colorectal carcinoma [J]. Front Oncol, 2019, 9:332.
- [31] 徐晓东. N<sup>6</sup>-甲基嘌呤 (m<sup>6</sup>A) 甲基转移酶 METTL14 对胰腺癌增殖和侵袭转移的影响及其机制研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2017.
- [32] 赵炎. m<sup>6</sup>A 去甲基化酶 ALKBH5 对胰腺癌恶性生物学行为的影响及机制的研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2018.

收稿日期:2020-02-15 修回日期:2020-03-05 编辑:王宇

(上接第 1427 页)

- [40] Barbachano A, Fernandez-Barral A, Ferrer-Mayorga G, et al. The endocrine vitamin D system in the gut [J]. Mol Cell Endocrinol, 2017, 453:79–87.
- [41] Yamamoto H, Miyamoto KI, Li BL, et al. The caudal-related homeodomain protein cdx-2 regulates vitamin D receptor gene expression in the small intestine [J]. J Bone Miner Res, 1999, 14(2):240–247.
- [42] 张金仿, 王刚, 张静雯. 轮状病毒感染婴幼儿与健康婴幼儿肠道菌群对比分析 [J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(6):663–666.
- [43] Uchiyama R, Chassaing B, Zhang BY, et al. Antibiotic treatment suppresses Rotavirus infection and enhances specific humoral immunity [J]. J Infect Dis, 2014, 210(2):171–182.
- [44] Kandasamy S, Vlasova AN, Fischer D, et al. Differential effects of Escherichia coli nissle and Lactobacillus rhamnosus strain GG on human Rotavirus binding, infection, and B cell immunity [J]. J Immunol, 2016, 196(4):1780–1789.
- [45] Wu SP, Liao AP, Xia YL, et al. Vitamin D receptor negatively regulates bacterial-stimulated NF-kappaB activity in intestine [J]. Am J Pathol, 2010, 177(2):686–697.
- [46] Ooi JH, Li YF, Rogers CJ, et al. Vitamin D regulates the gut microbiome and protects mice from dextran sodium sulfate-induced colitis [J]. J Nutr, 2013, 143(10):1679–1686.
- [47] Bashir M, Priel B, Tauschmann M, et al. Effects of high doses of vitamin D<sub>3</sub> on mucosa-associated gut microbiome vary between regions of the human gastrointestinal tract [J]. Eur J Nutr, 2016, 55(4):1479–1489.
- [48] Wang J, Thingholm LB, Skiecevi? ien? 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.
- [49] Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health—the missing vitamin in humans [J]. Pediatr Neonatol, 2019, 60(3):237–244.

收稿日期:2020-04-12 修回日期:2020-05-24 编辑:石嘉莹