

維生素D的最新進展

賴宇軒¹ 方德昭^{1,2}

¹佛教慈濟綜合醫院 內科部腎臟科

²慈濟大學醫學院 醫學系內科學科

摘要

維生素D的作用一直都被重視，而其多效的作用也越來越被了解。維生素D及其代謝產物除了有維持鈣磷平衡的功能外，也被發現具有調節腎臟，心臟與免疫系統的作用。維生素D在抗發炎，抗凋亡及抗纖維化上的作用對於細胞內的平衡，包含賀爾蒙的分泌，細胞增生與分化也很重要。因此本文將探討維生素D的製造與代謝，功能方面除了介紹於腎臟、骨骼之關係外，亦介紹與免疫、癌症的關聯及在身體不同系統的功能。

關鍵詞：維生素D (Vitamin D)
活性維生素D (1,25-dihydroxyvitamin D3; calcitriol)
多效作用 (Pleiotropic effects)

前言

維生素D的內分泌功能與骨質疾病的關連在其多效功能中是最先被了解的，而隨著維生素D受體的發現，促進了維生素D在其它醫學領域的發展。研究發現維生素D受體存在於全身許多器官，包括胰臟、大腸、小腸、肌肉及神經系統¹。維生素D與其受體結合後，在免疫，神經及心血管系統上，會產生調節細胞週期進而影響器官的功能²。在腎臟方面，維生素D有保護腎臟、抑制腎臟纖維化、發炎與降低蛋白尿的產生。維生素D之缺乏被發現與各種心血管疾病，如高血壓，心肌梗塞及中風有強烈的關聯，也和自體免疫疾病相關，如類風濕關節炎，全身性硬化病，全身性紅斑狼瘡，及第一型糖尿病。而血清中維生素D的濃度也

被發現與大腸癌及乳癌的發病率呈負相關³。這些證據顯示，維生素D似乎在許多疾病上具有保護的角色。維生素D的內分泌功能較廣被了解，而其更廣泛的旁分泌(paracrine)及自分泌(autocrine)功能，在這世紀是眾所想更進一步探討的領域⁴。本文將介紹維生素D的製造與代謝，功能方面除了介紹於腎臟、骨骼之關係外，亦介紹與免疫、癌症的關聯及在身體不同系統的功能。

維生素D的製造與代謝

維生素D (鈣化醇; calciferol)，是非常獨特的，它是通指一種脂溶性物質含有一個四環膽固醇的骨幹(four-ringed cholesterol backbone)。皮膚在足夠的陽光和中波紫外線(ultraviolet radiation B, UVB)暴露後可將前驅維生素D

(provitamin D)轉換成維生素D₃ (膽鈣化醇; cholecalciferol)。維生素D₃之後會與其結合蛋白(vitamin D binding protein; DBP)結合，再藉由血液傳送到各器官進行代謝及活化。食物經由腸胃道的吸收為另一個維生素D的來源。牛奶及穀類食品和麵包產品含有的維生素D主要為維生素D₂ (麥角鈣化醇; 植物類固醇; ergocalciferol)或維生素D₃。

維生素D₃接下來會被運送到肝臟，經由25-羥化酶(25-hydroxylase)進行羥基化(hydroxylation)後形成25-羥基維生素D (25-hydroxyvitamin D; 25-OHD)，之後在腎臟近端腎小管的粒線體內會再進一步被羥基化成為活性維生素D₃ (1,25-dihydroxyvitamin D₃; calcitriol)。活性維生素D₃是生理活性的維生素D，有超過25種代謝物已被發現，而每一種具有不同的生物活性⁵。副甲狀腺激素(parathyroid hormone)及血清中鈣磷的濃度會調節活性維生素D₃的合成，進而達到體內鈣磷的平衡。當低血鈣發生時，血清中的副甲狀腺激素濃度會增加，並增強腎小管重吸收鈣離子的能力，以及增加腎臟中1- α 羥化酶(1- α hydroxylase)的活性。這將會增加活性維生素D₃的合成，以及腸胃道鈣離子的吸收。副甲狀腺激素也會刺激骨頭中破骨細胞(osteoclast)的活性，調節骨頭中儲存的鈣離子，進而增加血清中鈣離子的濃度⁶。

在腎臟衰竭的患者中，因身體產生高血液濃度的纖維細胞生長因子-23 (FGF-23)及高含量的炎性細胞因子(inflammatory cytokines)，活性維生素D₃的產生也因而減少⁷。

維生素D的缺乏

維生素D的基本需求因不同的地域性而有所差異，主要是因為陽光曝曬的程度不同。用於測量維生素D濃度之最佳實驗室指標為血清中的25-羥基維生素D。此濃度反映出紫外線照射及飲食攝入後在血清中的維生素D含量。美國醫學研究所(Institute of Medicine; IOM)建議理想的血清25-羥基維生素D濃度為20-50毫微克/毫升(ng/mL)⁸。維生素D缺乏之嚴重度可依血清中25-羥基維生素D的濃度分為四種程度：1.

不足(Insufficient): 20–40 ng/mL; 2. 輕度(Mild): 10–20 ng/mL; 3. 中度(Moderate): 5–10 ng/mL; 4. 重度(Severe): < 5 ng/mL⁹。

維生素D的受體

維生素D之受體基因於1988年被發現存在於許多組織中，包括副甲狀腺、胰臟細胞、巨噬細胞、皮膚角質細胞、特殊神經細胞及腎小管細胞等。維生素D與其受體結合後進而引導其在細胞內的功能。維生素D受體幾乎在所有的細胞中普遍表達，而維生素D的內分泌功能直接或間接地調節人類約3%的基因¹⁰。活性維生素D除了在腎細胞中被大量製造，在血管平滑肌細胞，大腸細胞及免疫細胞中，也會經由局部區域的1 α -hydroxylases作用於維生素D的前驅物25-hydroxyvitamin D而產生¹¹。

維生素D與骨骼系統

維生素D及其代謝產物對於維持鈣磷平衡的功能是最廣為了解的。它會藉由提升血液中的鈣磷濃度進而促進骨質礦物化(mineralization)。在臨床上維生素D缺乏的老年人，有可能導致骨質疏鬆症及增加骨折的風險¹²。骨質疏鬆症是最常見的骨代謝疾病，而維生素D的缺乏是造成骨質疏鬆症的危險因素之一。血液中維生素D濃度的不足會降低細胞對鈣離子的吸收，所以在骨質疏鬆症的患者身上，充足的維生素D攝入量是需要的。近年來維生素D類似物的研發可進而用來預防代謝性骨病變的產生¹³。

維生素D與腎臟系統

腎臟衰竭會破壞全身鈣，磷的平衡，進而影響骨骼，腸道及副甲狀腺功能。當腎小球濾過率小於40毫升/分鐘時，血中循環的活性維生素D₃開始減少¹⁴，而在末期腎衰竭時會更顯著的減少。腎臟組織的功能衰竭，高血磷的狀態及纖維細胞生長因子-23 (FGF-23)的分泌上升皆會造成活性維生素D₃的合成減少。所以在已產生繼發性副甲狀腺亢進的透析患者或是腎衰竭患者中，建議使用骨化三醇或維生素D類似

物以降低副甲狀腺素的分泌¹⁵。

最近的研究發現，活性維生素D也會減少促炎性細胞因子的產生，透過抗發炎及抗纖維化之效果，進而達到保護腎臟的作用¹⁶⁻¹⁷。所以在研究中發現，補充骨化三醇(calcitriol)有抑制腎間質肌纖維母細胞的效果，進而降低腎間質纖維化的產生¹⁸。目前研究顯示活性維生素D的補充在腎衰竭的患者中似乎有所益處，而更多大型的研究還在持續探討中。

維生素D與免疫系統

維生素D與免疫系統的相互作用是較被了解的功能之一。活性維生素D之受體存在於許多免疫細胞，如巨噬細胞(macrophages)，樹突狀細胞(dendritic cells)，T細胞及B細胞，具有調解先天(innate)及適應性(adaptive)免疫系統的正常功能¹⁹。維生素D被認為可激活一種存在於巨噬細胞及多形核白細胞(polymorphonuclear leukocytes)中溶酶體(lysosomes)內的抗菌肽，cathelicidins²⁰。Cathelicidins對侵入性細菌感染具有先天免疫防禦的關鍵作用，它已被證實藉由其基因啟動子(promotor)之調節維生素D的功能，進而調控維生素D受體的轉錄²¹。活性維生素D在許多不同類型的細胞中調控此抗菌蛋白，包括在巨噬細胞、角質形成細胞(keratinocytes)、肺上皮細胞(lung epithelia cells)、胎盤滋養層細胞(placental trophoblast cells)，及髓樣細胞系(myeloid cell lines)等²²。因此活性維生素已被發現會抑制許多疾病的引發，例如實驗性自身免疫性腦脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis)，甲狀腺炎(thyroiditis)，第一型糖尿病，炎症性腸疾病(inflammatory bowel disease)，全身性紅斑狼瘡(systemic lupus erythematosus)，以及萊姆關節炎(Lyme arthritis)²³。

一、維生素D與感染

維生素D其中一項功能為促進單核細胞-巨噬細胞及樹突狀細胞的分化，這代表著第一道非特異性免疫系統的防線，並在感染控制上扮演重要的角色²⁴⁻²⁵。許多研究發現在維生素D或是維生素D受體缺乏時，先天和適應性免疫功

能會受到影響，所以在維生素D缺乏的佝僂病(rickets)或是慢性腎臟病病患身上常發生反覆感染²³。活性維生素D的免疫機制可歸因於旁分泌的回饋機轉，藉此可減緩發炎反應或影響活性CD4⁺T細胞的分化以及增強T細胞的抑制功能。活性維生素D也藉由誘導p21以促進單核細胞分化為成熟巨噬細胞。C/EBPβ(CCAAT/enhancer-binding protein beta)為一極重要的轉錄因子，它使巨噬細胞具有抗細菌、抗病毒與抗腫瘤的活性以及合成白介素(interleukin; IL)-12的能力。維生素D的活性可誘導C/EBPβ，有助於單核細胞-巨噬細胞系的分化，也會增加巨噬細胞的活性，促進它們的細胞毒性，因而增強免疫功能，防禦宿主之細菌感染，以及腫瘤細胞的生長²⁶。在2007年，Schauber團隊發現維生素D能刺激人體皮膚細胞合成抗菌肽(cathelicidin)，進而增強先天免疫功能²²。活性維生素D及其受體的複合物也被發現具有控制體內的結核分枝桿菌感染，主要因為它會抑制白介素-12與干擾素(interferon)的合成，以及第一型輔助T細胞(Type I T helper cells, Th1)的免疫反應²⁷。一個大型的分析研究發現，肺結核患者與對照組相比之血清中25-羥基維生素D(25-OHD)濃度顯著較低²⁸。

二、維生素D與自體免疫疾病

與活性維生素D對單核細胞-巨噬細胞的刺激作用相比，活性維生素D對淋巴細胞較會產生免疫抑制的作用²⁹。樹突細胞是一種特異的抗原呈遞細胞(antigen-presenting cells)，它可使原始T細胞(naive T cells)存於不成熟或是具免疫性(immunogenic)的狀態。活性維生素D會使樹突細胞維持在不成熟的狀態，進而降低共激分子(costimulatory molecules): DC40、DC80、DC86，及白介素-12的表達，並增加白介素-10。活性維生素D也會增加在樹突細胞上的受體，免疫球蛋白樣轉錄物3(Immunoglobulin-like transcript 3, ILT3)。ILT3受體主要與調節趨化因子(chemokines)的產生有關，這些作用加總起來會增加T細胞的耐受性，使其增強抑制型T細胞的作用³⁰。

維生素D缺乏症也被發現與較早發病及較嚴重的糖尿病有關。推測原因為胰島素分泌異常及免疫功能失調所造成的，而這類型的病人可以藉由補充骨化三醇而改善³¹。在一個以英國人口為主的研究發現，第1型糖尿病患者與同年齡的健康受試者比較，糖尿病患者血清有較低的25-羥基維生素D濃度。並發現三個主要掌控25-羥基維生素D的代謝基因與得到第1型糖尿病的風險有關³²。細胞與動物的研究也顯示維生素D可以防止胰腺β-細胞的破壞及降低自身免疫型糖尿病的發生。目前覺得可能與抑制促炎細胞因子(proinflammatory cytokines)，如腫瘤壞死因子(tumor necrosis factor alpha; TNF-α)有關⁴。

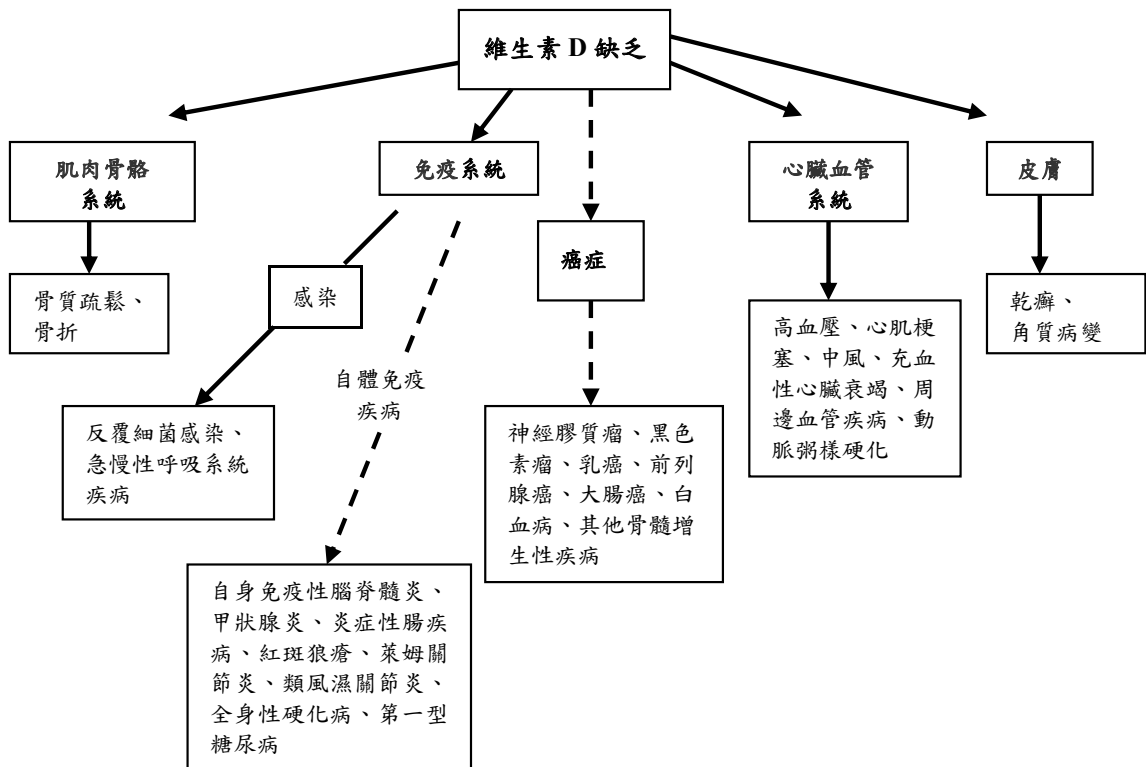
在關於紅斑狼瘡的細胞實驗中發現，許多免疫異常特性在加入維生素D後有逆轉的情形，所以維生素D的缺乏被認為與免疫反應失去耐受性相關³³。

在風濕性關節炎的研究中發現，病人的維生素D血清濃度與疾病活動性呈負相關，而這個關係是獨立於副甲狀腺的分泌與作用之外³⁴。

以上相關的研究指出自體免疫疾病與維生素D的缺乏都有著相當程度的關連。

維生素D與癌症

除了在正常組織外，研究發現維生素D在癌及非癌組織過度增生的調節也非常重要³⁵。像是在神經膠質瘤(glioma)，黑色素瘤(melanoma)及乳癌(breast cancer)中也都發現有促進凋亡的性質³⁶。在乳癌細胞中，維生素D經由與B細胞淋巴瘤基因2 (Bcl2)及Bax的相互調節下引發細胞凋亡³⁷。另外，在大腸癌細胞中，轉錄因子Snail會減少維生素D受體的表達，進而影響進展中結腸癌細胞的變化³⁸。在控制腫瘤生長上，維生素D受體的含量也是影響活性維生素D療效的其中一個因素³⁹。



實線：已證實其相關性

虛線：確切相關性尚需大型研究

圖一：維生素D缺乏可能引起的相關病症。

在一些研究指出維生素D對數種癌症有保護作用，包括前列腺癌，乳癌及結腸癌²⁴。維生素D也被發現可阻止多種人類白血病細胞株的增殖，並促進正常及白血病髓系的前驅細胞(leukemic myeloid precursor)分化，使其更加成熟並有較低的攻擊性。總結而言，維生素D的保護作用機轉，目前被了解的如下：

1. 活性維生素D促使細胞週期蛋白依賴型

激酶抑制劑(cyclin-dependent kinase inhibitor)：p21基因的轉錄⁴⁰。這足以抑制單核細胞-巨噬細胞譜系的細胞生長，並促進其分化。

2. 活性維生素D誘導細胞週期蛋白依賴型激酶抑制劑：p27的合成，其主要功能為阻止或減緩細胞分裂週期⁴¹。

3. 腫瘤細胞的增長是經由TGF- α /EGFR(transforming growth factor alpha/epidermal

表一：維生素D的功能及其機轉

維生素D於各系統功能	機 轉
骨骼系統	<ul style="list-style-type: none"> 提升血液中的鈣磷濃度進而促進骨質礦物化
腎臟系統	<ul style="list-style-type: none"> 腎臟功能衰竭：高血磷的狀態及纖維細胞生長因子-23的分泌上升；造成活性維生素D₃的合成減少 活性維生素D會減少促炎性細胞因子的產生，透過抗發炎及抗纖維化之效果，達到保護腎臟的作用
免疫系統	<p>一般：</p> <ul style="list-style-type: none"> 調解先天及適應性免疫系統的正常功能 可激活存在於巨噬細胞及多形核白細胞中溶酶體內的cathelicidins，其對侵入性細菌感染具有先天免疫防禦的作用 <p>感染相關：</p> <ul style="list-style-type: none"> 促進單核細胞-巨噬細胞及樹突狀細胞的分化，為第一道非特異性免疫系統的防線 可減緩發炎反應或影響活性CD4⁺T細胞的分化以及增強T細胞的抑制功能 誘導p21以促進單核細胞分化為成熟巨噬細胞 可誘導C/EBPβ，有助於單核細胞-巨噬細胞系的分化，增加巨噬細胞的活性，增強免疫功能，防禦宿主之細菌感染，以及腫瘤細胞的生長 刺激人體皮膚細胞合成抗菌肽cathelicidin，增強先天免疫功能 控制體內的結核分枝桿菌感染，抑制白介素-12與干擾素的合成，及第一型輔助T細胞的免疫反應 <p>自體免疫疾病相關：</p> <ul style="list-style-type: none"> 對淋巴細胞產生免疫抑制的作用 減少活化的T細胞核因子複合物的形成，抑制白介素-2的產生 使樹突細胞維持在不成熟的狀態，降低共激分子：DC40、DC80、DC86，及白介素-12的表達，並增加白介素-10 增加T細胞的耐受性，增強抑制型T細胞的作用 可以防止胰腺β-細胞的破壞及降低自身免疫型糖尿病的發生。可能與抑制促炎細胞因子，如腫瘤壞死因子有關
癌症	<ul style="list-style-type: none"> 神經膠質瘤：黑色素瘤及乳癌中發現有促進凋亡的性質 乳癌細胞：經由與Bcl2及Bax的相互調節下引發細胞凋亡 大腸癌細胞：轉錄因子Snail會減少維生素D受體的表達，影響進展中結腸癌細胞的變化 可阻止多種人類白血病細胞株的增殖，促進正常及白血病髓系的前驅細胞分化，使其更加成熟並有較低的攻擊性。 促使細胞週期蛋白依賴型激酶抑制劑p21基因的轉錄，以抑制單核細胞-巨噬細胞譜系的細胞生長，並促進其分化。 誘導細胞週期蛋白依賴型激酶抑制劑p27的合成，阻止或減緩細胞分裂週期 降低EGFR在細胞膜上的生長信號及在細胞核內對細胞週期蛋白cyclin D1基因的轉錄 誘導C/EBPβ的表達，預防增加LIP之表皮生長因子受體，降低EGFR相關癌症的發生 抗炎作用可延緩及防止癌症的發展
心臟血管系統	<ul style="list-style-type: none"> 負向調節腎素-血管張力素系統中內分泌功能，調節血壓，電解質及容積平衡 直接作用於心肌細胞的維生素D受體上，可控制心肌細胞的肥大及心鈉素的合成及釋放 抑制血管增生，增加基質G1A蛋白的合成，抑制炎性細胞因子：腫瘤壞死因子及白介素 促進調節白介素，進而抑制血管鈣化

growth factor receptor)的過度表達而產生。而活性維生素D可降低EGFR在細胞膜上的生長信號及在細胞核內對細胞週期蛋白：cyclin D1基因的轉錄⁴²。

4. 在人類上皮細胞腫瘤中，C/EBP β 轉譯的蛋白質被認為可有效抑制致癌細胞週期蛋白D (oncogenic-cyclin D1)⁴³。相反而言，C/EBP β 的異構體Liver Inhibitor Protein; LIP，它可增加致癌細胞週期蛋白D1，進而增加細胞的生長。因此，在人類上皮細胞腫瘤中，C/EBP β 對LIP的比值與癌細胞的增殖成反比⁴⁴。而活性維生素D被發現會誘導C/EBP β 的表達，預防增加LIP之表皮生長因子受體，進而降低EGFR相關癌症的發生⁴⁵。

5. 維生素D具有主要調節細胞代謝的功能，它可幫助細胞成熟，分化及凋亡²⁴。這些功能與抑制抗凋亡蛋白的表達如癌細胞的Bcl2有關，並會促使細胞週期停滯在G0/G1，進而減緩其增殖⁴⁶。另一個研究認為維生素D的抗炎作用也可以延緩及防止癌症的發展⁴⁷。

總而言之，維生素D體內含量的足夠與否，是預測數種癌症預後及死亡率的一個重要因子⁴。

維生素D與心臟血管系統

腎素-血管張力素系統(renin-angiotensin system)具有調節血壓，電解質及容積平衡的核心作用。而活性維生素D在此調節系統中具有負向調節之內分泌功能。在日照不足或是血液中活性維生素D不足的情況下，可能會產生高血壓或與高血漿腎素活性相關的問題⁴⁸。

在末期腎臟病的病人中觀察到，維生素D的補充可以改善左心室功能及骨骼肌無力的症狀，但是目前其機轉尚不完全清楚。維生素D缺乏症也已發現與多種心血管疾病及其相關疾病有關，如高血壓、糖尿病、心肌梗塞、中風、充血性心臟衰竭、周邊血管疾病及動脈粥樣硬化⁴⁹，因此維生素D在體內的含量被視為一個重要的獨立預測心血管疾病的指標⁴。

結 論

在過去的幾十年來，學界對於維生素D的作用於人體上的角色有進一步的了解與探討。維生素D受體的發現讓學者得以探討維生素D缺乏症與一些急性及慢性疾病之相關性。圖一呈現維生素D缺乏可能引起的相關疾病。維生素D的旁分泌及自分泌功能在許多疾病上有保護的作用，在此藉由表一概述其已知的多重功能。所以維生素D未來的應用，無論在治療或是預防疾病為眾所努力的目標。

參考文獻

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.
- Muszkat P, Camargo MB, Griz LH, Lazaretti-Castro M. Evidence-based non-skeletal actions of vitamin D. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010; 54: 110-7.
- Khadilkar VV, Khadilkar AV. Use of vitamin D in various disorders. *Indian J Pediatr* 2013; 80: 215-8.
- Zittermann A, Gummert JF. Nonclassical vitamin D action. *Nutrients* 2010; 2: 408-25.
- McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992; 93: 69-77.
- Holick MF. Vitamin D and bone health. *J Nutr* 1996; 126: 1159S-64S.
- Zittermann A, Koerfer R. Protective and toxic effects of vitamin D on vascular calcification: clinical implications. *Mol Aspects Med* 2008; 29: 423-32.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 53-8.
- Stroud ML, Stilgoe S, Stott VE, Alhajian O, Salman K. Vitamin D - a review. *Aust Fam Physician* 2008; 37: 1002-5.
- Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008; 29: 726-76.
- Hewison M, Burke F, Evans KN, et al. Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in human health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 316-21.
- Lips P, Hosking D, Lippuner K, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 2006; 260: 245-54.
- Brown AJ, Coyne DW. Vitamin D analogs: new therapeutic agents for secondary hyperparathyroidism. *Treat Endocrinol* 2002; 1: 313-27.
- Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients

- with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71: 31-8.
15. Wetmore JB, Liu S, Krebill R, Menard R, Quarles LD. Effects of cinacalcet and concurrent low-dose vitamin D on FGF23 levels in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 110-6.
 16. Tan X, Wen X, Liu Y. Paricalcitol inhibits renal inflammation by promoting vitamin D receptor-mediated sequestration of NF-kappaB signaling. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1741-52.
 17. Mizobuchi M, Morrissey J, Finch JL, et al. Combination therapy with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a vitamin D analog suppresses the progression of renal insufficiency in uremic rats. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1796-806.
 18. Foltyn VN, Bendikov I, De Miranda J, et al. Serine racemase modulates intracellular D-serine levels through an alpha,beta-elimination activity. *J Biol Chem* 2005; 280: 1754-63.
 19. Toubi E, Shoenfeld Y. The role of vitamin D in regulating immune responses. *Isr Med Assoc J* 2010; 12: 174-5.
 20. Segaert S. Vitamin D regulation of cathelicidin in the skin: toward a renaissance of vitamin D in dermatology? *J Invest Dermatol* 2008; 128: 773-5.
 21. Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *FASEB J* 2005; 19: 1067-77.
 22. Schaubert J, Dorschner RA, Coda AB, et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *J Clin Invest* 2007; 117: 803-11.
 23. Hayes CE, Nashold FE, Spach KM, Pedersen LB. The immunological functions of the vitamin D endocrine system. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2003; 49: 277-300.
 24. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003; 89: 552-72.
 25. Liu N, Kaplan AT, Low J, et al. Vitamin D induces innate antibacterial responses in human trophoblasts via an intracrine pathway. *Biol Reprod* 2009; 80: 398-406.
 26. Ji Y, Studzinski GP. Retinoblastoma protein and CCAAT/enhancer-binding protein beta are required for 1,25-dihydroxyvitamin D₃-induced monocytic differentiation of HL60 cells. *Cancer Res* 2004; 64: 370-7.
 27. Martineau AR, Honecker FU, Wilkinson RJ, Griffiths CJ. Vitamin D in the treatment of pulmonary tuberculosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 793-8.
 28. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008; 37: 113-9.
 29. Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002; 8: 174-9.
 30. Chang CC, Ciubotariu R, Manavalan JS, et al. Tolerization of dendritic cells by T(S) cells: the crucial role of inhibitory receptors ILT3 and ILT4. *Nat Immunol* 2002; 3: 237-43.
 31. Chertow BS, Sivitz WI, Baranetsky NG, Clark SA, Waite A, Deluca HF. Cellular mechanisms of insulin release: the effects of vitamin D deficiency and repletion on rat insulin secretion. *Endocrinology* 1983; 113: 1511-8.
 32. Cooper JD, Smyth DJ, Walker NM, et al. Inherited variation in vitamin D genes is associated with predisposition to autoimmune disease type 1 diabetes. *Diabetes* 2011; 60: 1624-31.
 33. Kamen D, Aranow C. Vitamin D in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 532-7.
 34. Moghimi J, Sadeghi A, Malek M, Ghorbani R. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D and parathyroid hormone in rheumatoid arthritis. *Endocr Regul* 2012; 46: 61-6.
 35. Uitterlinden AG, Fang Y, van Meurs JB, van Leeuwen H, Pols HA. Vitamin D receptor gene polymorphisms in relation to Vitamin D related disease states. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90: 187-93.
 36. Valrance ME, Welsh J. Breast cancer cell regulation by high-dose Vitamin D compounds in the absence of nuclear vitamin D receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90: 221-5.
 37. Wagner N, Wagner KD, Schley G, Badiali L, Theres H, Scholz H. 1,25-dihydroxyvitamin D₃-induced apoptosis of retinoblastoma cells is associated with reciprocal changes of Bcl-2 and bax. *Exp Eye Res* 2003; 77: 1-9.
 38. Palmer HG, Larriba MJ, Garcia JM, et al. The transcription factor SNAIL represses vitamin D receptor expression and responsiveness in human colon cancer. *Nat Med* 2004; 10: 917-9.
 39. Khanim FL, Gommersall LM, Wood VH, et al. Altered SMRT levels disrupt vitamin D₃ receptor signalling in prostate cancer cells. *Oncogene* 2004; 23: 6712-25.
 40. Liu M, Lee MH, Cohen M, Bommakanti M, Freedman LP. Transcriptional activation of the Cdk inhibitor p21 by vitamin D₃ leads to the induced differentiation of the myelomonocytic cell line U937. *Genes Dev* 1996; 10: 142-53.
 41. Li P, Li C, Zhao X, Zhang X, Nicosia SV, Bai W. p27(Kip1) stabilization and G(1) arrest by 1,25-dihydroxyvitamin D(3) in ovarian cancer cells mediated through down-regulation of cyclin E/cyclin-dependent kinase 2 and Skp1-Cullin-F-box protein/Skp2 ubiquitin ligase. *J Biol Chem* 2004; 279: 25260-7.
 42. Cordero JB, Cozzolino M, Lu Y, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D down-regulates cell membrane growth- and nuclear growth-promoting signals by the epidermal growth factor receptor. *J Biol Chem* 2002; 277: 38965-71.
 43. Lamb J, Ramaswamy S, Ford HL, et al. A mechanism of cyclin D1 action encoded in the patterns of gene expression in human cancer. *Cell* 2003; 114: 323-34.
 44. Zahnow CA. CCAAT/enhancer binding proteins in normal mammary development and breast cancer. *Breast Cancer Res* 2002; 4: 113-21.
 45. Baldwin BR, Timchenko NA, Zahnow CA. Epidermal growth factor receptor stimulation activates the RNA binding protein CUG-BP1 and increases expression of C/

- EBPbeta-LIP in mammary epithelial cells. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 3682-91.
46. Welsh J. Targets of vitamin D receptor signaling in the mammary gland. *J Bone Miner Res* 2007; 22 (Suppl 2): V86-90.
47. Krishnan AV, Trump DL, Johnson CS, Feldman D. The role of vitamin D in cancer prevention and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 401-18, table of contents.
48. Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem* 2003; 88: 327-31.
49. McGreevy C, Williams D. New insights about vitamin D and cardiovascular disease: a narrative review. *Ann Intern Med* 2011; 155: 820-6.

Recent Advances in Vitamin D

Yu-Hsien Lai¹, and Te-Chao Fang^{1,2}

¹*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Buddhist Tzu Chi General Hospital, Hualien, Taiwan;*

²*School of Medicine, Tzu Chi University, Hualien, Taiwan*

Abstract

The significant role of vitamin D has always been valued, and its additional pleiotropic effects have been explored in this century. Vitamin D and its metabolites function to maintain calcium balance and regulate the kidneys, heart and immune system. Vitamin D's anti-inflammatory, anti-apoptotic and anti-fibrotic effect is important in intracellular balance, including hormone secretion, cell proliferation and differentiation. Therefore, this paper will elaborate on vitamin D's synthesis and metabolism, relation to immune system and cancer, as well as effects on different organ systems. (*J Intern Med Taiwan* 2014; 25: 7-14)