

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2019.12.011

维生素D及其类似物在口腔黏膜病与牙周病治疗中的作用

吴倩, 王健, 牛丽, 杨雪, 唐晓琳

中国医科大学附属口腔医院牙周病科, 辽宁 沈阳(110002)

【摘要】 维生素D是体内必不可少的营养物质,近年来,维生素D在调节免疫和抗炎方面的作用受到越来越多的关注。但是,维生素D在体内应用可能产生高钙血症、高钙尿症等副作用。因此,通过分子改建得到的维生素D类似物可以保留与维生素D相似的调节作用,同时降低副作用。补充维生素D或应用维生素D类似物可能有助于免疫炎症性疾病的预防和治疗。现围绕维生素D及其类似物在口腔黏膜病与牙周病防治中的作用做一综述。文献复习结果表明,维生素D及其类似物对口腔黏膜屏障的完整性起到保护作用,阻止或延缓口腔扁平苔藓的发生,也可为预防及治疗牙周炎提供参考价值。

【关键词】 维生素D; 类似物; 钙磷代谢; 维生素D受体; 高钙血症; 高钙尿症; 免疫; 炎症

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2019)12-0804-05

【引用著录格式】 吴倩,王健,牛丽,等. 维生素D及其类似物在口腔黏膜病与牙周病治疗中的作用[J]. 口腔疾病防治, 2019, 27(12): 804-808.

The role of vitamin D and its analogues in the treatment of oral mucosal diseases and periodontal diseases
WU Qian, WANG Jian, NIU Li, YANG Xue, TANG Xiaolin. Department of Periodontics, School of Stomatology, China Medical University, Shenyang 110002, China

Corresponding author: TANG Xiaolin, Email: xltang@cmu.edu.cn, Tel: 86-24-31927706

【Abstract】 Vitamin D is an essential nutrient in the body. In recent years, increasing attention has been paid to its role in regulating immunity and anti-inflammatory effects. However, the application of vitamin D in vivo may produce some side effects, such as hypercalcemia and hypercalciuria. Some analogs of vitamin D obtained through molecular modification can reduce the side effects while retaining a similar regulatory action as that of vitamin D. The supplementation of vitamin D or the use of vitamin D analogs may contribute to the prevention and treatment of immune inflammatory diseases. This article reviews the role of vitamin D and its analogues in the prevention and treatment of oral mucosal diseases and periodontal diseases. The literature review results show that vitamin D and its analogues can protect the integrity of the oral mucosal barrier, prevent or delay the occurrence of oral lichen planus, and provide a reference value for the prevention and treatment of periodontitis.

【Key words】 vitamin D; analogues; calcium and phosphorus metabolism; vitamin D receptor; hypercalcemia; hypercalciuria; immunity; inflammation

J Prev Treat Stomatol Dis, 2019, 27(12): 804-808.

维生素D是机体重要的营养物质,维生素D通

过与维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)结合,在体内发挥着多种生理学功能,包括调节钙磷平衡、影响细胞周期、诱导细胞分化与免疫调节等^[1-2]。维生素D在机体内发挥主要生理作用的是活性维生素D₃,即骨化三醇[1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃, 分子式为1 α , 25(OH)₂D₃, 简称1, 25D]。活性维生素D及类似物不仅在治疗佝偻病、骨质疏松

【收稿日期】 2018-09-23; **【修回日期】** 2019-07-17

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81670999)

【作者简介】 吴倩, 硕士, Email: 2580050493@qq.com

【通信作者】 唐晓琳, 教授, 博士, Email: xltang@cmu.edu.cn, Tel: 86-24-31927706

等与钙磷调节相关的疾病有效,它们在糖尿病、心血管疾病、自身免疫病、炎症反应、肿瘤等疾病中的作用也得到越来越多的关注^[3]。本文就活性维生素D及其类似物在口腔免疫炎症性疾病中的应用做一综述。

1 活性维生素D的生物活性及其副作用

人体获得维生素D的方式有两种,一种是从日常膳食摄入,另一种是皮肤中的7-去氢胆固醇在阳光照射下而内源性获得。人体内维生素D₃在肝脏中经过25-羟化酶(CYP2R1)催化生成25-羟基维生素D[25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D],再经肾脏中的线粒体酶(CYP27B1)催化生成1,25D。1,25D与体内组织中的VDR结合然后再和靶基因上的维生素D反应元件特异性结合从而发挥生物学作用^[4]。钙离子代谢和体内平衡由肠、肾和骨共同控制,以确保生理性骨矿化,这是在骨基质上铺设磷酸钙的重要过程。VDR通过控制各种组织中VDR靶基因的转录来协调钙稳态及骨矿化。

维生素D引起高钙血症与VDR介导的上皮Ca²⁺通道瞬时受体电位香草酸受体6(transient receptor potential vanilloid, TRPV6)的表达有关。该通道介导跨上皮钙转运,它是由维生素D激活的主要的VDR靶基因^[5]。高钙血症可能导致肾小管间质钙化^[6]。持续性高钙血症可增加肾脏移植患者骨病恶化风险^[7]。高钙血症的症状范围是从无症状到高血压危象危及生命的情况。当血清钙达到临界水平>14 mg/dL时,可能会出现昏迷和死亡,即高钙血危象^[7]。VDR由完全激动剂类固醇激素维生素D激活,但是这种类固醇激素对VDR的过度活化使肠道中钙吸收增加,尿钙排泄与钙吸收直接相关,维生素D代谢物可以促进高钙尿症及尿结石的形成^[8]。因此,维生素D的应用受到剂量依赖性高钙血、高钙尿的限制。

目前有多种维生素D制剂应用于临床,包括阿法骨化醇[1 α (OH)D₃]、骨化三醇(1,25D)以及普通维生素D(维生素D₂或D₃)制剂。这些维生素D制剂多用于骨质疏松、佝偻病、慢性肾病、心血管疾病等^[9]。但是由于长期或大剂量使用会导致高钙血症、高钙尿症等副作用,人们对1,25D类似物展开了研究。

2 活性维生素D分子结构的改建

目前约有3 000个1,25D的类似物及衍生物被

陆续发现和应用。通过化学修饰改造1,25D类药物的结构,使其在发挥免疫调节、诱导细胞分化等作用的同时而不引起高血钙、高钙尿等副作用。1,25D类似物被广泛用于疾病的临床研究中,包括免疫疾病、皮肤病、甲状旁腺功能亢进、癌症、心血管疾病等。

人们主要是对1,25D的A环结构和侧链结构进行改造或修饰而获得的类似物^[10]。对A环上的结构改造集中在C-2和C-19上,C-2位上发生的改变主要是C-2取代改变构型;C-19上的结构改造主要是去亚甲基化^[10]。侧链上的改造位点较多,C-16、C-18、C-22、C-23、C-24、C-26、C-27等位点都可进行改造。此外,1,25D的氧杂类似物也已有合成,即侧链上的碳原子被氧原子取代,如22-oxa,23-oxa,24-oxa,25-oxa等^[11]。这些位点的改变使1,25D在对细胞分化的诱导以及对维生素D结合蛋白(vitamin D binding protein, DBP)和VDR的亲合和活性方面有显著影响。常见的1,25D类似物有帕立骨化醇、马沙骨化醇、钙泊三醇。

帕立骨化醇(paricalcitol)用于慢性肾病及继发性甲状旁腺亢进、糖尿病肾病、类风湿性关节炎等疾病的治疗^[12]。马沙骨化醇(maxacalcitol),它是一个强免疫调节剂,能抑制某些癌细胞的增生,通过对马沙骨化醇侧链的修改,使其对血钙升高的影响减弱,并且具有强效的诱导分化作用^[13]。钙泊三醇(calcipotriol)合成的关键在于构建侧链中S构型的24位羟基。钙泊三醇通过调节表皮生长、抑制角质形成细胞增生,促使其分化,抑制T淋巴细胞功能和中性粒细胞聚集来发挥治疗作用,特别适用于治疗斑块型和头皮型银屑病。马沙骨化醇和钙泊三醇这两种类似物都已经在临床中用以治疗银屑病和继发性甲状旁腺功能亢进症^[14]。其他用于治疗免疫炎症性疾病的1,25D类似物比较少见。

3 维生素D类似物在肾脏疾病、炎症肠病、银屑病等免疫炎症性疾病中的应用

慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)又称慢性肾功能不全或慢性肾衰竭,可并发继发性甲状旁腺功能亢进(secondary hyperparathyroidism, SHPT),引起钙磷代谢紊乱,是威胁全球人类健康的一类重大疾病。1,25D是用来治疗CKD和SHPT的,但是1,25D引起高钙血症和高钙尿症等副作用限制了它的应用^[15]。帕立骨化醇是1,25D的类

似物,是选择性VDR激动剂,抑制甲状旁腺激素分泌的同时而不增加肠道对钙的吸收^[10]。有研究发现,VDR激动剂可能改变终末期肾病患者外周循环的炎性细胞表型^[16]。

炎症肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组慢性非特异性肠道炎症性疾病,其病因尚不清楚,包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(crohn's disease, CD)。研究显示,补充生理剂量的1,25D对IBD患者并没有显著的缓解作用,但若将1,25D用作治疗剂量,会产生严重的高钙血症,限制其应用^[17]。维生素D或肠上皮中的VDR减少会破坏肠上皮的屏障作用及完整性,维生素D/VDR信号通过抑制细胞凋亡和调节上皮的紧密连接来维持肠黏膜屏障的完整性。1,25D类似物22-烯-25-氧杂-维生素D(ZK156979)可以下调IBD患者肠组织中细胞粘附分子(intercellular adhesion molecule, ICAM)和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)表达,减轻肠道损伤^[18]。

银屑病是一种免疫炎症性疾病。皮肤中的角质细胞和纤维细胞等表达VDR,可与1,25D结合诱导角质细胞分化,抑制细胞增殖。活化的T细胞或B细胞、单核细胞、巨噬细胞等免疫细胞也存在VDR,与1,25D结合调节免疫功能并减轻炎症。钙泊三醇和马沙骨化醇能够阻碍银屑病患者皮肤角质细胞的过度增殖,增加角蛋白的分化,并通过调节皮肤中免疫细胞抑制局部的炎症因子来发挥作用^[19]。近几年来1,25D类似物钙泊三醇和马沙骨化醇作为银屑病外用药物被广泛应用^[20]。

4 维生素D与口腔黏膜炎性疾病的关系

口腔扁平苔藓(oral lichen planus, OLP)是一种常见口腔黏膜慢性炎性疾病。OLP已被列为癌前状态。因此,明确OLP的致病机制和靶向药物显得尤为重要。OLP上皮固有层有大量T细胞浸润,细胞凋亡、萎缩、液化等造成上皮受损,进一步加速了口腔细菌和抗原的入侵^[21]。已有文献报道维生素D对OLP具有抑制作用^[22]。OLP患者血清25(OH)D水平降低,VDR表达水平降低;1,25D通过调节核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路下调脂多糖(lipopolysaccharide, LPS),诱导角质细胞减少促炎因子的过度分泌,发挥抗炎作用^[23]。LPS诱导miR-346导致上皮VDR下降,诱导促凋亡因子p53上调凋亡调节剂(p53-upregulated

modulator of apoptosis, PUMA),促进上皮细胞凋亡,削弱黏膜屏障。1,25D抑制I κ B激酶 β (inhibitor κ B kinase β , IKK β)诱导PUMA活性,减少细胞凋亡^[24]。与此类似的是,Zhao等^[25]发现维生素D/VDR信号能够抑制mir-802表达从而抑制OLP细胞凋亡。因此,维生素D/VDR对口腔黏膜屏障的完整性起到保护作用,阻止或延缓OLP的发生。

白塞病(bchcet's disease, BD)又称眼口生殖器三联综合征,主要表现为口腔与生殖器溃疡及眼部虹膜炎,是一种自身免疫性疾病。有研究表明1,25D可能对BD的免疫应答有抑制作用。Tian等^[26]在Th17极化条件下培养来自BD患者和正常人的幼稚CD4⁺T细胞,并测定细胞相关活性因子和Th17细胞功能相关的几种因子的mRNA表达,结果表明,1,25D可以抑制Th17细胞分化,进而抑制T细胞和树突细胞介导的Th17和Th1免疫应答,从而减轻BD患者的免疫炎症反应。

周期性发热、口疮性口炎、咽炎和宫颈腺炎(periodic fever aphthous-stomatitis pharyngitis cervical-adenitis syndrome, PFAPA)综合征是一种自身炎症性疾病,其特征是炎症引起的定期反复发热。Staggi等^[27]评估PFAPA综合征患儿的血清25(OH)D浓度,补充维生素D后,PFAPA患者的发热次数减少,并且其特征发生改变:发热的平均持续时间缩短,每年的发热次数减少。由此可推测,维生素D缺乏可能是PFAPA发作的重要危险因素。然而,补充维生素D可能降低PFAPA的发生率及其持续时间,因此,维生素D可能是该综合征中重要的免疫调节因子。

5 维生素D与牙周炎的关系

牙周炎是指累及牙周支持组织的多因素多种微生物感染的炎症性、破坏性疾病。牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*, *P. gingivalis*)是革兰氏阴性黑色素厌氧菌,是牙周炎发生和发展的主要病原体;它产生刺激人类牙龈上皮(human gingival epithelium, HGE)细胞和人类牙周韧带(human periodontal ligament, HPDLs)细胞产生各种炎症介质的多种毒力因子。De Filippis等^[28]研究结果表明,维生素D抑制HGE和HPL细胞中*P. gingivalis*的粘附和感染,1,25D可以降低*P. gingivalis*感染的HGE和HPDLs细胞中的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、白细胞介素-12(interleukin-12, IL-12)产

生;相反,由 *P. gingivalis* 诱导的 HGE 和 HPDLs 细胞中的人 β -防御素 3 表达显著上调。1,25D 特异性地增强了人 β -防御素 3 的产生并对促炎细胞因子产生抑制作用。因此,1,25D 可能为牙周炎提供治疗应用。

1,25D 可维持骨组织的健康,刺激抗菌肽的产生并具有抗炎作用,但会引起高钙血症。证据表明血清 25(OH)D 水平降低与牙龈炎症增加有关^[29]。牙周炎的发展与宿主免疫过程中局部产生的炎症介质有关。这些包括受到信号通路调节的白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和 IL-8,还有 NF- κ B 和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/转录激活蛋白-1(activating protein-1, AP-1)。Nakashyan 等^[30]将人牙龈成纤维细胞与 IL-1 β 一起孵育,经 1,25D 处理后 IL-1 β 刺激的 IL-6 和 IL-8 水平被抑制 40%~60%。因此可以推测,1,25D 可能会调控 IL-6 和 IL-8 基因的表达。然而,这些结果表明 VDR 配体的局部施用可用于局部治疗牙周炎,同时减少不利的全身作用。

蛋白酪氨酸磷酸酶 2 型(phosphatase non-receptor type 2, PTPN2)是 VDR 途径的潜在下游蛋白,PTPN2 通过酪氨酸激酶(janus kinase1, JAK1)/转录激活因子(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)信号传导途径使蛋白底物去磷酸化,使 2 型糖尿病患者的牙周炎减轻。Zhang 等^[31]研究发现,在人类口腔角质形成细胞和 2 型糖尿病小鼠模型,经 1,25D 处理后小鼠血清中促炎因子 TNF- α 、干扰素- γ (interferon, INF- γ)和 IL-6 水平降低,牙槽骨丧失减轻,人类口腔角质形成细胞及小鼠牙龈中 PTPN2 表达增强。通过 JAK1/STAT3 信号传导,糖尿病小鼠牙龈炎症明显减轻。因此 1,25D 可能为糖尿病相关牙周炎的治疗提供替代治疗方法。

当机体受到炎症刺激时,1,25D 在调节固有免疫和获得性免疫的过程中起着关键作用。Jimenez 等^[32]体内和体外的实验结果显示 1,25D 能抑制单核细胞产生促炎症细胞因子 IL-1 β 和 TNF- α ,两者都在损伤牙周炎的发病机制中起中心作用,影响伤口愈合和诱导骨吸收。体外研究证明 1,25D 可以通过抑制 IL-8 在牙周膜细胞中的表达来减轻与牙龈卟啉单胞菌有关的牙周炎^[30]。

许多临床实验也发现维生素 D 与牙周炎密切相关。Martelli 等^[33]发现个体对牙周炎的易感性很大程度上取决于宿主的基因谱,与龈下微生物群

的组成相关。此外,有研究表明,存在特定的 VDR 等位基因形式也会影响牙周炎发生的频率^[34]。Abreu 等^[35]对成年人体内 25(OH)D 水平与牙周炎关系的研究中发现,牙周袋探诊深度及附着丧失水平与 25(OH)D 水平呈负相关。Alshouibi 等^[36]的研究中揭示了这一点,其中维生素 D 的总摄入量 ≥ 800 IU/d 时,重度牙周炎的患病率以及发生中度至重度牙槽骨吸收的几率相比于摄入量 < 400 IU/d 较小。血清 25(OH)D 水平较低时,对于牙周手术后伤口愈合,及手术效果都有不利影响。根据 Bashutski 等^[4]研究,重度慢性牙周炎患者在做牙周手术前,血清中 25(OH)D 的浓度 ≥ 20 ng/mL 时,有助于临床附着丧失的改善并降低探诊深度。

因此,维生素 D 可为预防及治疗牙周炎提供参考价值,但目前临床上还未发现用于治疗牙周炎的维生素 D 的类似物或衍生物,有待科研工作者的进一步研究与开发。

参考文献

- [1] Yazdani S, Poosti F, Toro L, et al. Vitamin D inhibits lymphangiogenesis through VDR-dependent mechanisms[J]. Sci Rep, 2017, 7(7): 106-117.
- [2] Tukaj S, Bieber K, Witte M, et al. Calcitriol treatment ameliorates inflammation and blistering in mouse models of epidermolysis bullosa acquisita[J]. J Invest Dermatol, 2018, 138(2): 301-309.
- [3] Medrano M, Carrillo-Cruz E, Montero IA. Vitamin D: effect on hematopoiesis and immune system and clinical applications[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(9). DOI: 10.3390/ijms19092663.
- [4] Bashutski JD, Eber RM, Kinney JS, et al. The impact of vitamin D status on periodontal surgery outcomes[J]. J Dent Res, 2011, 90(8): 1007-1012.
- [5] Zheng J, Chang MR, Stites RE, et al. HDX reveals the conformational dynamics of DNA sequence specific VDR co-activator interactions[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 923.
- [6] Torregrosa JV, Barros X. Management of hypercalcemia after renal transplantation[J]. Nefrologia, 2013, 33(6): 751-757.
- [7] Demir E, Karaoglan C, Yegen G, et al. Extreme hypercalcemia in a kidney transplant recipient[J]. CEN Case Rep, 2018, 7(2): 229-233.
- [8] Letavernier E, Daudon M. Vitamin D, hypercalciuria and kidney stones[J]. Nutrients, 2018, 10(3): 366.
- [9] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 维生素 D 及其类似物的临床应用共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018 (3): 187-200.
- [10] Bover J, Dasilva I, Furlano M, et al. Clinical Uses of 1, 25-dihydroxy-19-nor-vitamin D-2 (Paricalcitol)[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2014, 12(2): 313-323.
- [11] Belorusova AY, Martinez A, Gandara Z, et al. Structure-activity relationship study of vitamin D analogs with oxolane group in their side chain[J]. Eur J Med Chem, 2017, 134: 86-96.

- [12] Zhang T, Ju H, Chen H, et al. Comparison of paricalcitol and calcitriol in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis of randomized controlled studies[J]. *Ther Apher Dial*, 2019, 23(1): 73-79.
- [13] Hau CS, Shimizu T, Tada Y, et al. The vitamin D-3 analog, maxacalcitol, reduces psoriasiform skin inflammation by inducing regulatory T cells and downregulating IL-23 and IL-17 production[J]. *J Dermatol Sci*, 2018, 92(2): 117-126.
- [14] Kuehl B, Shear NH. The evolution of topical formulations in psoriasis[J]. *Skin Therapy Lett*, 2018, 23(4): 5-9.
- [15] Niramitmahapanya S, Sirirachta C, Niramitmahapanya BL, et al. Comparison effect of loading calcitriol and titrating calcitriol treatment to control hypocalcemia after parathyroidectomy in chronic kidney disease: randomized control trial, open labeled[J]. *J Med Assoc Thai*, 2014, 97(Suppl 11): s56-s61.
- [16] Zhang MJ, Lin LM, Xu CS, et al. VDR agonist prevents diabetic endothelial dysfunction through inhibition of prolyl isomerase-1-Mediated mitochondrial oxidative stress and inflammation[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018: 1714896.
- [17] Caccamo D, Ricca S, Curro M, et al. Health risks of hypovitaminosis D: a review of new molecular insights[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3): 892.
- [18] Martinesi M, Ambrosini S, Treves C, et al. Role of vitamin D derivatives in intestinal tissue of patients with inflammatory bowel diseases[J]. *J Crohns Colitis*, 2014, 8(9): 1062-1071.
- [19] Fujiyama T, Ito T, Umayahara T, et al. Topical application of a vitamin D3 analogue and corticosteroid to psoriasis plaques decreases skin infiltration of TH17 cells and their ex vivo expansion[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(2): 517-528.
- [20] Habjanic N, Koytchev R, Yankova R, et al. Therapeutic equivalence of two formulations of calcipotriol-betamethasone ointment: a multicentre, randomized, double-blind study in adult patients with chronic plaque psoriasis[J]. *Br J Dermatol*, 2018, 179(5): 1189-1191.
- [21] Wang YN, Zhang H, Du GH, et al. Total glucosides of paeony (TGP) inhibits the production of inflammatory cytokines in oral lichen planus by suppressing the NF-kappa B signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 36: 67-72.
- [22] Kong J, Zhang Z, Musch MW, et al. Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2008, 294(1): G208-G216.
- [23] Du J, Li R, Yu F, et al. Experimental study on 1, 25(OH)(2)D-3 amelioration of oral lichen planus through regulating NF-kappa B signaling pathway[J]. *Oral Dis*, 2017, 23(6): 770-778.
- [24] Zhao B, Li R, Yang F, et al. LPS-induced vitamin D receptor decrease in oral keratinocytes is associated with oral lichen planus [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 763.
- [25] Zhao B, Xu N, Li R, et al. Vitamin D/VDR signaling suppresses microRNA-802-induced apoptosis of keratinocytes in oral lichen planus[J]. *FASEB J*, 2019, 33(1): 1042-1050.
- [26] Tian Y, Wang CK, Ye Z, et al. Effect of 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 on Th17 and Th1 response in patients with behcet's disease[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(10): 6434-6441.
- [27] Stagi S, Bertini F, Rigante D, et al. Vitamin D levels and effects of vitamin D replacement in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2014, 78(6): 964-968.
- [28] De Filippis A, Fiorentino M, Guida LA, et al. Vitamin D reduces the inflammatory response by *Porphyromonas gingivalis* infection by modulating human beta-defensin-3 in human gingival epithelium and periodontal ligament cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 47: 106-117.
- [29] Jagelaviciene E, Vaitkeviciene I, Silingaite DA, et al. The relationship between vitamin D and periodontal pathology[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2018, 54(3): 45.
- [30] Nakashyan V, Tipton DA, Karydis A, et al. Effect of 1, 25(OH)(2)D-3 and 20(OH)D-3 on interleukin-1 beta-stimulated interleukin-6 and -8 production by human gingival fibroblasts[J]. *J Periodontal Res*, 2017, 52(5): 832-841.
- [31] Zhang P, Zhang W, Zhang D, et al. 25-Hydroxyvitamin D-3-enhanced PTPN2 positively regulates periodontal inflammation through the JAK/STAT pathway in human oral keratinocytes and a mouse model of type 2 diabetes mellitus[J]. *J Periodontal Res*, 2018, 53(3): 467-477.
- [32] Jimenez M, Giovannucci E, Kaye EK, et al. Predicted vitamin D status and incidence of tooth loss and periodontitis[J]. *Public Health Nutr*, 2014, 17(4): 844-852.
- [33] Martelli FS, Mengoni A, Martelli M, et al. VDR TaqI polymorphism is associated with chronic periodontitis in Italian population [J]. *Arch Oral Biol*, 2011, 56(12): 1494-1498.
- [34] Mashhadiabbas F, Neamatzadeh E, Nasiri R, et al. Association of vitamin D receptor BsmI, TaqI, FokI, and ApaI polymorphisms with susceptibility of chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis based on 38 case-control studies[J]. *Dent Res J (Isfahan)*, 2018, 15(3): 155-165.
- [35] Abreu OJ, Tatakis DN, Elias-Boneta AR, et al. Low vitamin D status strongly associated with periodontitis in Puerto Rican adults [J]. *BMC Oral Health*, 2016, 16(1): 89.
- [36] Alshouibi EN, Kaye EK, Cabral HJ, et al. Vitamin D and periodontal health in older men[J]. *J Dent Res*, 2013, 92(8): 689-693.

(编辑 罗燕鸿)



官网



公众号