

本文引用格式:张梅,朱凤琴,王君萍,等.维生素D调控肿瘤发生发展的研究进展[J].安徽医学,2024,45(2):249-253.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.02.024

· 综述 ·

维生素D调控肿瘤发生发展的研究进展

张梅 朱凤琴 王君萍 高杉

【摘要】 低维生素D水平与多种癌症的风险增加有一定关联。在生物学上,维生素D代谢的活性产物是 $1\alpha,25\text{-二羟基维生素D}_3[1,25(\text{OH})_2\text{D}_3]$,它是维生素D受体的高亲和力配体,二者结合后转位入核通过影响表观遗传和调控DNA启动子区,影响约1000个靶基因表达。本文讨论了维生素D对转录组学和表观遗传学表达的影响,以及其在肿瘤发生发展中的病理机制。

【关键词】 维生素D;维生素D受体;表观遗传;转录组;肿瘤
doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.02.024

维生素D(vitamin D, VD)是一种可从食物中获得的脂溶性维生素,同时体内胆固醇可被氧化为7-脱氢胆固醇,后者经紫外线照射转变成VD。它是一种强效类固醇激素的前体,在肝脏和肾脏经过代谢后合成具有生物活性的骨化三醇,骨化三醇与维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)结合,发挥多种生物学效应,不仅调节体内钙磷代谢,且广泛参与细胞代谢和组织功能的调节。VD还具有骨骼外的健康效应,其在抗肿瘤方面的研究受到越来越多的关注,可调控肿瘤的发生、转移以及肿瘤细胞与微环境间的相互作用,调控机制包括细胞增殖、分化、凋亡、自噬、上皮-间充质转化、血管生成、抗氧化、炎症和免疫微环境等^[1]。本文将重点阐述VD对表观基因组学、转录组学、免疫学的影响,探索VD信号途径在癌症发生发展中的分子机制及其作为药物靶点的潜在价值。

1 VD及其受体的作用

VD是一种脂溶性化合物,天然存在形式主要有两种:麦角钙化醇(VD_2)和胆钙化醇(VD_3)。人体中的VD主要来源于皮肤在紫外线照射下合成。在此过程中,皮肤中的7-脱氢胆固醇在紫外线辐射下转化为 VD_3 的非活性前体,该前体随后在肝脏中被25-羟化酶催化,形成25-羟基VD(25-OHD_3),这是VD在人体中主要的循环形式。 25-OHD_3 在肾脏中经 $1\alpha\text{-羟化酶}$ 作用进一步转化为生物活性最高的维生素D代谢物——骨化三醇 $[1,25(\text{OH})_2\text{D}_3]$,它是转录因子VDR的高亲和力配体^[2]。

VDR属于核受体家族,具有与其他核受体相似的特性。结合了配体[如 $1,25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}_3$]的VDR与维甲酸X受体(retinoic acid X receptor, RXR)结合,形成二聚体后转移到细胞核,后者在核内与VD反应元件(VD response element, VDRE)结合于特定基因启动子区,从而调控相关基因的转录^[3]。 $1,25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}_3$ 通过VDR影响人类基因组中约10000个位点,进而调控大约1

000个靶基因的转录^[4-5]。然而,并非所有VDR的结合位点都直接影响基因表达。VDR也可被表观遗传修饰,这种机制可以调控基因表达,但不涉及DNA序列的改变,体现VDR在基因表达调控中的复杂和多样性^[6-7]。

2 VD信号通路的表观遗传学基础

表观遗传在调节VD信号通路中扮演着关键角色,影响VD的代谢和功能,主要的表观遗传机制包括DNA甲基化和组蛋白的甲基化、乙酰化、磷酸化或泛素化修饰。例如,启动子区域CpG岛的胞嘧啶残基甲基化通常导致基因沉默,而组蛋白的甲基化和乙酰化修饰则调节染色质的构象,影响转录因子对特定基因结合位点的访问性。此外,VD的代谢过程受到多种酶的调控,如CYP2R1、CYP24A1和CYP27B1等^[8],这些酶的表达受VDR与VDREs的结合及其后的转录激活所调控^[9]。VDREs的表观遗传修饰(如乙酰化)以及上述代谢酶启动子区域CpG岛的甲基化修饰,直接影响这些代谢酶的表达,进而影响VD的血清水平^[10-11]。因此,VD信号通路和其代谢过程的调节深受表观遗传因素的影响(见图1)。

3 VD信号通路对转录组学的影响

VD的作用涉及细胞多种生物学行为,如细胞周期进展、细胞凋亡、细胞黏附和氧化应激等。VD可以通过触发细胞周期抑制剂(cell-cycle inhibitors, CDKN1A)的表观遗传变化,激活相关基因的转录,这些基因编码的蛋白质与细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDK)复合物结合,从而抑制细胞周期,导致细胞生长停滞^[12]。VDR也在多聚蛋白复合物中调节转录,控制受体结合区域及更广泛靶基因位点的表观遗传状态。许多转录激活蛋白质,如组蛋白乙酰化酶CBP/p300和转录共激活因子SNW1/NCOA62^[13],参与VDR复合物的形成。VDR的蛋

基金项目:安徽省重点研究与开发计划(编号:202104j07020009);中国科学院合肥肿瘤医院优秀医学青年人才计划(编号:YQJH2022012)

作者单位:230000 安徽合肥 中国科学院合肥肿瘤医院药学中心(张梅,朱凤琴,王君萍)

230032 安徽合肥 安徽医科大学基础医学院(高杉)

通信作者:高杉, aydgs@126.com

白相互作用具有多样性,例如,共激活因子 SNW1 可以作为剪接因子或调节蛋白激酶 SRPK1 的活性。VDR 复合物还与 mRNA 和 microRNA(miRNA)的激活有关,这些转录组共同调控蛋白编码基因的表达和表型,且配体激活的 VDR 也能抑制某些 miRNA 的表达。因此,VDR、mRNA 和 miRNA 之间存在多层次的共同调控和相互依赖关系,这些关系影响最终的基因表达和细胞表型。

4 VD 信号通路对免疫系统的影响

VD 对免疫系统的调节是其关键的骨外功能之一^[14-15]。VD 影响免疫细胞的生长、分化、激活/去活化及凋亡,且免疫细胞和癌细胞共享某些信号转导途径和生长机制^[16-17]。抗原刺激引发的信号传导级联过程在免疫细胞生长中起着关键作用,这一过程也涉及表观遗传调控。

在巨噬细胞的分化中,1,25(OH)₂D₃ 通过 VDR-PPAR γ 途径上调白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)的表达,抑制 M1 型巨噬细胞的活化,同时促进 M2 型巨噬细胞的活化,后者具有抗炎特性^[18]。因此,VD 在某些情况下可能结合其抗炎和免疫抑制功能以及促进肿瘤生长的效应。此外,VD 作为适应性免疫的调节剂,能够减少辅助 T 细胞(helper T cell, TH1)的数量,同时增加 TH2 细胞和调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)的数量。人体干预试验表明,VD3 补充在西方饮食背景下会增加结肠细胞中炎症基因的表达,而额外补充钙质可逆转此效应^[19],这可能解释了充足的 VD 水平结合高钙摄入与降低结直肠癌风险的相关性。综合来看,VD 在免疫调节中的多方面作用使其成为肿瘤免疫治疗的潜在辅助手段。见图 1。

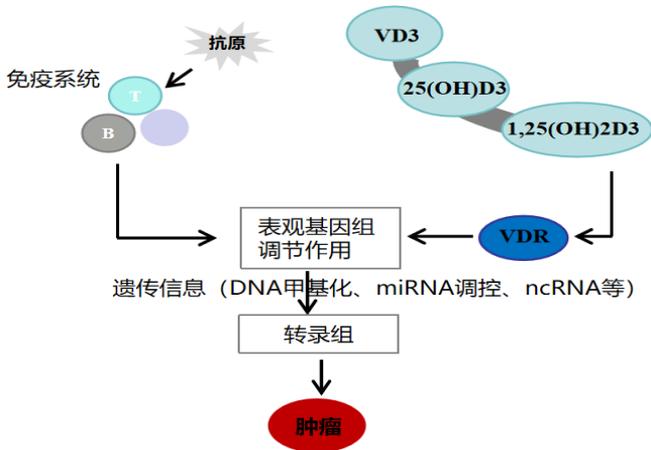


图1 VD的表观基因组与转录组调节作用

5 VD 信号通路调控肿瘤机制

5.1 VD 和结直肠癌(colorectal cancer, CRC) CRC 是全球最常见的恶性肿瘤之一,在全球发病率中排名第三,死亡率排名第二。研究表明,VD 缺乏与 CRC 的高发病率和/或死亡率有关^[20]。大多数原发性结直肠肿瘤及高达 96% 的转移性 CRC 含有激活 WNT/ β -连环蛋白信号通路的基因突变^[21]。VD 通过诱导细胞核内 VDR 与 β -连环蛋白结合,从而阻止转录活性 TCF7L2/ β -连环蛋白复合物的形成。此外,VD 上调钙黏蛋白 1

(cadherin 1, CDH1),吸引新合成的 β -连环蛋白,并诱导 Dickkopf-1(WNT 信号通路抑制剂, DKK1)的失活^[22]。VD 也通过直接抑制细胞周期调节因子 MYC 基因和间接通过 WNT/ β -连环蛋白通路的抑制^[23],发挥抗增殖作用。在 CRC 中,VD 还诱导上皮分化表型^[24],通过上调 CDH1 基因促进细胞间的强黏附,降低细胞的增殖能力。值得注意的是,大多数晚期 CRC 病例不表达 VDR 基因,可能因为转录因子 SNAI1 和 SNAI2 的上调,它们结合并阻断 VDR 启动子区域。这提示 VDR 激动剂在 CRC 的早期预防中可能更为重要。

5.2 VD 和乳腺癌(breast cancer, BC) BC 是女性最常见的恶性肿瘤,位居女性恶性肿瘤发病率首位,对女性的身心健康构成严重威胁。流行病学研究显示,VDR 的表达与 BC 的侵袭性负相关^[25-26]。但由于乳腺癌的异质性(包括不同的病理和遗传亚型),这一发现仍有争议。1,25-(OH)₂D₃ 对 BC 细胞有抗增殖作用,通过抑制生长刺激信号及相关基因(如 MYC 和 CDK)发挥作用。它还能促进凋亡,这与凋亡调节蛋白 BCL2 家族有关。此外,1,25-(OH)₂D₃ 通过诱导 CDH1 基因的表达和抑制 CDH2 和 CDH3 基因的表达,促进乳腺肿瘤细胞形成非侵袭性的上皮表型^[27]。1,25-(OH)₂D₃ 还能影响 RAS/MEK/ER 信号通路,从而影响细胞增殖和凋亡^[28]。在乳腺癌细胞系 MCF7(ER+) 和 MDA-MB-453(ER-) 中,1,25-(OH)₂D₃ 降低 RAS 表达并促进 MEK 和 ERK1/2 的磷酸化,而上调 RAS 表达则消除其抗增殖作用^[29]。1,25-(OH)₂D₃ 还对细胞代谢产生影响,例如增加 MCF7 细胞内丝氨酸和活性氧水平,并激活 AMP 激酶(AMP kinase, AMPK)信号。乳腺脂肪组织中 VDR 的缺失增加了乳腺上皮密度^[30],突显了脂肪细胞和上皮细胞间 VDR 信号转导在乳腺发育和癌变中的重要性。因此,1,25-(OH)₂D₃ 对人类乳腺癌干细胞的作用仍需进一步研究。

5.3 VD 和前列腺癌 前列腺癌是男性生殖系统中最常见的恶性肿瘤,其发病率随年龄增长而上升。流行病学研究显示,前列腺癌的发生与种族和家族遗传因素相关。与结直肠癌或乳腺癌相比,VD 与前列腺癌之间的相关性尚未充分证实。尽管一些研究发现循环中 25-(OH)D₃ 水平与前列腺癌风险或死亡率直接相关,但也有研究表明高水平的 25-(OH)D₃ 可能与增加的风险相关^[31],这导致了荟萃分析结果的不确定性。1,25-(OH)₂D₃ 在前列腺癌中不仅具有抗增殖和凋亡致敏作用,还调节 COX-2 和前列腺素途径的其他基因,能够直接或间接地抑制炎症及 COX-2 的表达和活性。此外,1,25(OH)₂D₃ 在前列腺癌细胞中激活代谢酶如 CYP3A4、CYP3A5、UGT2B15/17 和 SULT2B1,降低有丝分裂原的雄激素的可用性。鉴于前列腺癌的复杂激素调节和多种细胞类型,VD 在前列腺癌中的具体机制和潜在应用价值仍需进一步研究。

5.4 VD 和血液系统恶性肿瘤 血液系统肿瘤在恶性肿瘤中的发病率和病死率均较高,位居前十位。这类肿瘤因其临床表现多样和分类复杂,早期诊断率较低,治疗也更具挑战性。血液恶性肿瘤患者通常具有较低的 VD 水平,并且预后较差^[32]。VD 通过其活性形式 1,25-(OH)₂D₃ 作用于 VDR,在白血病和淋巴瘤等血液恶性肿瘤中发挥抗增殖、促进凋亡和诱导分化的作用。此外,1,25-(OH)₂D₃ 能减少促炎细胞因子的产生。在白血病和淋巴瘤细胞中,常见的 Janus 激酶(Janus kinase, JAK)信号转导

和转录激活子(signal transduction and activators of transcription, STAT)信号通路过度激活,而 1,25-(OH)₂D₃能降低这一通路的活化。尤其在人类原髓细胞白血病 HL60 细胞中,1,25-(OH)₂D₃处理能促进主要中性粒细胞前骨髓细胞系的分化,同时导致单核-巨噬细胞通路增殖减少和分化增强,这可能与上调转录因

子 CEBPD 的表达有关。在斑马鱼模型中,VD 调节胚胎造血干细胞数量,可能通过诱导 C-X-C 趋化因子配体 CXCL8 的活化实现。这表明 VD 在造血干细胞的生长和髓系细胞的分化中起到关键作用。见表 1。

表 1 VD 调控的关键代表性过程及参与的肿瘤类型

过程/通路	参与肿瘤类型	参考文献
增殖	乳腺、前列腺、结肠、卵巢、胃甲状腺、肝细胞、血液系统	33
上皮间充质转化抑制	结肠、卵巢、乳腺、胰腺	34
自噬诱导	结肠、前列腺、乳腺、卵巢、肺	35
Wnt/β-连环蛋白拮抗剂	结肠、乳腺、卵巢、肝细胞、肾、头颈部、卡波西肉瘤	36
侵袭,血管生成,转移	结肠、前列腺、乳腺、卵巢、肾脏、胰腺	37
癌症相关成纤维细胞	乳腺、结肠、胰腺、肝脏	38~39
正常/癌症干细胞	乳腺、结肠、胰腺、肝脏	40~41
解毒和微生物组	结肠癌,也许还有其他类型的癌症	42
免疫系统调节	结肠、前列腺、乳腺、卵巢、肾脏、胰腺等	43~44
联合免疫治疗	淋巴瘤、黑色素瘤、结肠癌、乳腺	45

6 靶向 VD 信号传导通路的小分子药物

虽然缺乏随机临床实验的数据,但多项流行病学、临床前和体外实验研究均支持激活 VD 信号作为癌症预防和治疗的有策略。在临床应用中,1,25-(OH)₂D₃需要较高剂量以达到治疗效果,但这同时增加了患者患高钙血症的风险^[46],限制了其作为肿瘤治疗药物的应用。为降低治疗过程中的副作用,这些类似物的结构改变包括加入不饱和键、重新定位 C20 侧链、改变侧链长度,以及侧链的氟化等(表 2)。例如,Medioni 等^[46]进行的

TX522 的 I 期和 II 期临床试验确定了每日 4 000 μg 的最大耐受剂量,这一剂量被证实是安全的,并且能将高钙血症维持在正常范围内。然而,在癌症治疗方面,尽管 I 期和 II 期试验显示有限的抗肿瘤活性,仍存在诸多未解决的问题,如确定最大耐受剂量、最佳生物剂量、最佳治疗方案以及对可用 VD 配方的药物动力学关注等。因此,为了提高疗效和减少副作用,有必要设计和合成更高效且降低钙化活性的 VD 类似物,这些努力将有助于提高 VD 在癌症治疗中的应用潜力。

表 2 已上市和正在临床试验中的 VD 类似物

序号	VD 类似物	通用名	主要应用
1	VD ₃	Calciferol	预防 VD 缺乏和相关疾病,如佝偻病
2	25-(OH)D ₃	Calcidiol	肾性骨营养不良、骨质疏松症、佝偻病、嗜血症等
3	1,25-(OH) ₂ D ₃	Calcitriol	肾性骨营养不良和骨质疏松症、银屑病
4	1a(OH)D ₃	Alfacalcidol	骨质疏松症、肾性骨营养不良、继发性甲状旁腺功能亢进和佝偻病
5	1a(OH)D ₂	Doxercalciferol	继发性甲状旁腺机能亢进
6	1,24(OH) ₂ D ₃	Tacalcitol	银屑病等
7	22-oxa-1,25-(OH) ₂ D ₃	Oxacalcitriol or maxacalcitol	继发性甲状旁腺机能亢进、银屑病
8	1a,25(OH) ₂ e26,27-F6-D ₃	Falecalcitriol	继发性甲状旁腺机能亢进
9	2b-(3-hydroxypropoxy)-1a,25-(OH) ₂ D ₃	Eldecalcitol	骨质疏松症
10	19-nor-1,25(OH) ₂ D ₂	Paricalcitol	继发性甲状旁腺机能亢进
11	22-ene-26,27-dehydro-1,25-(OH) ₂ D ₃	Calcipotriol or MC903	银屑病
12	19-nor-14-epi-23-yne-1,25-(OH) ₂ D ₃	Inecalcitol or TX522	临床研究中
13	1a,25-dihydroxy-22,24-diene-24,26,27-tri-homovitamin D ₃	Seocalcitol or EB1089	临床研究中
14	2-methylene-19-nor-(20S)-1a,25-(OH) ₂ D ₃	2MD or DP001	临床研究中

7 总结与展望

本文综述了 VD 信号通路对表观遗传学、转录组学和肿瘤

免疫微环境的影响。在肿瘤微环境中,VD 水平影响肿瘤细胞、免疫细胞等多种细胞类型。虽然 VD 的调控机制已经部分阐

明,但鉴于肿瘤微环境的复杂性,未来研究需更加深入和全面地探讨VD对肿瘤微环境的具体调控作用。理解VD在肿瘤微环境中的作用对于临床应用至关重要。这不仅关乎VD是否能灵活应用于临床治疗,也涉及VD是否能与其他针对肿瘤微环境的药物联合使用。深入研究VD在肿瘤微环境中的作用将有助于开发新的治疗策略,提高癌症治疗的效果。

参考文献

- [1] GIAMMANCO M, DIMAJO D, LAGUARDIA M, et al. Vitamin D in cancer chemoprevention[J]. *Pharm Biol*, 2015, 53(10):1399–1434.
- [2] MARKOWSKA A, ANTOSZCZAK M, KOJS Z, et al. Role of vitamin D₃ in selected malignant neoplasms[J]. *Nutrition*, 2020, 8:110–121.
- [3] KEANE K N, CRUZAT V F, CALTON E K, et al. Molecular actions of vitamin D in reproductive cell biology[J]. *Reproduction*, 2017, 153(1):R29–R42.
- [4] FERRER-MAYORGA G, GOMEZ-LOPEZ G, BARBACHANO A, et al. Vitamin D receptor expression and associated gene signature in tumour stromal fibroblasts predict clinical outcome in colorectal cancer[J]. *Gut*, 2017, 66(8):1449–1462.
- [5] CAMPBELL M J. Vitamin D and the RNA transcriptome: more than mRNA regulation[J]. *Front Physiol*, 2014, 5:181.
- [6] CARLBERG C. Molecular endocrinology of vitamin D on the epigenome level[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 453:14–21.
- [7] CREYGHTON M P, CHENG A W, WELSTEAD G G, et al. Histone H3K27ac separates active from poised enhancers and predicts developmental state[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(50):21931–21936.
- [8] RAMNATH N, NADAL E, JEON C K, et al. Epigenetic regulation of vitamin D metabolism in human lung adenocarcinoma[J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9:473–482.
- [9] JEON S M, SHIN E A. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(4):20.
- [10] FETAHU I S, HÖBAUS J, KÁLLAY E. Vitamin D and the epigenome[J]. *Front Physiol*, 2014, 5:164.
- [11] BECKETT E L, DUESING K, MARTIN C, et al. Relationship between methylation status of vitamin D-related genes, vitamin D levels, and methyl-donor biochemistry[J]. *J Nutr Intermediary Metabolism*, 2016, 6:8–15.
- [12] CARLBERG C, NEME A. Machine learning approaches infer vitamin D signaling: critical impact of vitamin D receptor binding within topologically associated domains[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2019, 185:103–109.
- [13] THORNE J L, MAGUIRE O, DOIG C L, et al. Epigenetic control of a VDR-governed feed-forward loop that regulates p21(waf1/cip1) expression and function in non-malignant prostate cells[J]. *Nucl Acids Res*, 2011, 39(6):2045–2056.
- [14] GOMBART A F. The vitamin D-antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection[J]. *Future Microbiol*, 2009, 4(9):1151–1165.
- [15] ZANONI I, GRANUCCI F. Role of CD14 in host protection against infections and in metabolism regulation[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2013, 3:32.
- [16] ZANONI I, TAN Y, DI GIOIA M, et al. By Capturing inflammatory lipids released from dying cells, the receptor CD14 induces inflammasome-dependent phagocyte hyperactivation[J]. *Immunity*, 2017, 47(4):697–709.
- [17] LIANG S, CAI J, LI Y, et al. 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ induces macrophage polarization to M2 by upregulating T-cell Ig-mucin-3 expression[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(5):3707–3713.
- [18] MARTINEZ-LOSTAO L, ANEL A, PARDO J. How do cytotoxic lymphocytes kill cancer cells[J]? *Clin Cancer Res*, 2015, 21(22):5047–5056.
- [19] FERRER-MAYORGA G, LARRIBA M J, CRESPO P, et al. Mechanisms of action of vitamin D in colon cancer[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2019, 185:1–6.
- [20] LARRIBA M J, GONZALEZ-SANCHO J M, BARBACHANO A, et al. Vitamin D is a multilevel repressor of wnt/b-catenin signaling in cancer cells[J]. *Cancers (Basel)*, 2013, 5(4):1242–1260.
- [21] TOROPAINEN S, VAISANEN S, HEIKKINEN S, et al. The down-regulation of the human MYC gene by the nuclear hormone 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ is associated with cycling of corepressors and histone deacetylases[J]. *J Mol Biol*, 2010, 400(3):284–294.
- [22] BARBACHANO A, FERNANDEZ-BARRAL A, PEREIRA F, et al. SPROUTY-2 represses the epithelial phenotype of colon carcinoma cells via upregulation of ZEB1 mediated by ETS1 and miR-200/miR-150[J]. *Oncogene*, 2016, 35(23):2991–3003.
- [23] LIU N, NGUYEN L, CHUN R F, et al. Altered endocrine and autocrine metabolism of vitamin D in a mouse model of gastrointestinal inflammation[J]. *Endocrinology*, 2008, 149(10):4799–4808.
- [24] HUSS L, BUTT S T, BORGQUIST S, et al. Vitamin D receptor expression in invasive breast tumors and breast cancer survival[J]. *Breast Cancer Res*, 2019, 21(1):84.
- [25] LOPES N, PAREDES J, COSTA J L, et al. Vitamin D and the mammary gland: a review on its role in normal development and breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*, 2012, 14(3):211.
- [26] 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.
- [27] ZHENG W, CAO L, OUYANG L, et al. Anticancer activity

- of 1,25(OH)₂D₃ against human breast cancer cell lines by targeting Ras/MEK/ERK pathway[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12:721-732.
- [28] ABU E M M, STRASSBURGER W, QAISER T, et al. Differences in p53 status significantly influence the cellular response and cell survival to 1,25-dihydroxyvitamin D₃-metformin cotreatment in colorectal cancer cells[J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56(11):2486-2498.
- [29] MATTHEWS D G, D'ANGELO J, DRELICH J, et al. Adipose-specific Vdr deletion alters body fat and enhances mammary epithelial density[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2016, 164:299-308.
- [30] KULLING P M, OLSON K C, OLSON T L, et al. Vitamin D in hematological disorders and malignancies[J]. *Eur J Haematol*, 2017, 98(3):187-197.
- [31] ROS-SOTO J, ANTHIAS C, MADRIGAL A, et al. Vitamin D: is it important in haematopoietic stem cell transplantation? a review[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54(6):810-820.
- [32] KULESZA U, PLUM L A, DELUCA H F, et al. Novel 9-alkyl- and 9-alkylidene-substituted 1alpha,25-dihydroxy vitamin D₃ analogues: synthesis and biological examinations[J]. *J Med Chem*, 2015, 58(15):6237-6247.
- [33] HIROSE M, NISHINO T, OBATA Y, et al. 22-Oxacalcitriol prevents progression of peritoneal fibrosis in a mouse model [J]. *Perit Dial Int*, 2013, 33(2):132-142.
- [34] WU X, HU W, LU L, et al. Repurposing vitamin D for treatment of human malignancies via targeting tumor microenvironment [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019,9(2):203-219.
- [35] FERNANDEZ BARRAL A, BUSTAMANTE-MADRID P, FERRER-MAYORGA G, et al. Vitamin D effects on cell differentiation and stemness in cancer[J]. *Cancers (Basel)*,2020, 12(9):2413.
- [36] BHUTIA S K. Vitamin D in autophagy signaling for health and diseases: insights on potential mechanisms and future perspectives[J]. *J Nutr Biochem*, 2022,99:108841.
- [37] NUSSE R, CLEVERS H. Wnt/ β -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities[J]. *Cell*, 2017, 169(6):985-999.
- [38] BEN-SHOSHAN M, AMIR S, DANG D T, et al. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ (Calcitriol) inhibits hypoxia-inducible factor-1/vascular endothelial growth factor pathway in human cancer cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2007,6(4):1433-1439.
- [39] ÖHLUND D, ELYADA E, TUVESON D. Fibroblast heterogeneity in the cancer wound[J]. *J Exp Med*,2014,211(8):1503-1523.
- [40] BARRETT R L, PURE E. Cancer-associated fibroblasts and their influence on tumor immunity and immunotherapy[J]. *Elife*, 2020,9:e57243.
- [41] UJII M, SATO T. Somatic cell-derived organoids as prototypes of human epithelial tissues and diseases[J]. *Nat Mater*, 2021,20(2):156-169.
- [42] SCHUTGENS F, CLEVERS H. Human organoids: tools for understanding biology and treating diseases[J]. *Annu Rev Pathol*, 2020,15:211-234.
- [43] STUCCI L S, D'ORONZO S, TUCCI M, et al. Vitamin D in melanoma: controversies and potential role in combination with immune check-point inhibitors[J]. *Cancer Treat Rev*, 2018,69:21-28.
- [44] AO T, KIKUTA J, ISHII M. The effects of vitamin D on immune system and inflammatory diseases[J]. *Biomolecules*, 2021,11(11):1624.
- [45] HZNEL A, NEME A, MALINEN M, et al. Common and personal target genes of the micronutrient vitamin D in primary immune cells from human peripheral blood[J].*Sci Rep*,2020, 10(1):21051.
- [46] MEDIONI J, DEPLANQUE G, FERRERO J M, et al. Phase I safety and pharmacodynamic of inecalcitol, a novel VDR agonist with docetaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer patients[J]. *Clin Cancer Res*,2014, 20(17):4471-4477.

(2023-07-28收稿)
(本文编校:刘菲,胡欣)