

·综述·

维生素在炎症性肠病中的研究

邢 晗¹, 杜美萱¹, 马嘉泽¹, 丁 康², 张苏闽²

(1.南京中医药大学研究生院, 江苏 南京 210029;

2.南京中医药大学附属南京中医院肛肠科, 江苏 南京 210029)

摘要:炎症性肠病(IBD)是一种病变可累及整个消化道的慢性炎症性疾病,其病因尚未明确。由于其病程迁延、病情反复难愈,往往会对患者的营养状况造成严重影响。IBD患者营养不良的情况中常包含多种维生素缺乏,其原因可能与摄入过少、肠道吸收障碍、肠道细菌过度生长及相关药物使用有关。本文现对IBD相关的几种常见维生素在IBD中的研究作一综述,旨在对IBD维生素缺乏的临床研究及治疗起到帮助。

关键词:炎症性肠病;维生素;肠上皮屏障;免疫调节

中图分类号:R574.6;R977.24

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.12.008

文章编号:1006-1959(2021)12-0028-04

Research on Vitamins in Inflammatory Bowel Disease

XING Han¹, DU Mei-xuan¹, MA Jia-ze¹, DING Kang², ZHANG Su-min²

(1. Graduate School, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu, China;

(2. Anorectal Department, Nanjing Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu, China)

Abstract: Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic inflammatory disease in which the disease can affect the entire digestive tract, and its etiology is unclear. Due to the prolonged course of the disease and the repeated difficulty in healing, it often has a serious impact on the nutritional status of patients. Malnutrition in patients with IBD often includes a lack of multivitamins. The reasons may be related to insufficient intake, intestinal absorption disorders, overgrowth of intestinal bacteria, and the use of related drugs. This article now reviews the research of several common vitamins related to IBD in IBD, aiming to help clinical research and treatment of IBD vitamin deficiency.

Key words: Inflammatory bowel disease; Vitamins; Intestinal epithelial barrier; Immune regulation

炎症性肠病(IBD)包括溃疡性结肠炎(UC)与克罗恩病(CD),是一种可累及整个消化道的慢性炎症性疾病,其具体病因尚不明确,目前认为可能与遗传、免疫、感染、环境及肠道微生物等多种因素的综合作用有关,常用治疗药物包括5-氨基水杨酸制剂(5-ASA)、糖皮质激素、生态制剂、免疫抑制剂和生物制剂等。由于IBD病程漫长、病情反复迁延不愈,肠道溃疡和炎症、肠道吸收障碍等病理现象在疾病过程中又持续存在,因此很多患者在疾病活动期或缓解期都存在着多种营养元素缺乏的状况。IBD患者常见的营养元素缺乏包括蛋白质、脂类、维生素、微量元素与矿物质等。其中,维生素是一类维持正常生理功能的有机微量物质,在人体的生长发育和代谢中发挥重要作用。因其大部分都必须通过食物摄入,故近年来维生素的缺乏在食物摄取和吸收不足的IBD相关疾病中受到重视。除维生素本身的功能外,其中一部分在IBD疾病本身产生影响,现将维生素D、维生素B₁₂与叶酸、维生素A、维生素K在IBD中的研究进行综述,旨在为该病的治疗提供理论参考。

基金项目:国家中医药管理局“中医肛肠病学”重点学科青年人才培养计划重点项目(编号:GCPY201902)

作者简介:邢晗(1995.6-),男,江苏镇江人,硕士研究生,主要从事炎症性肠病和肛门外科疾病的诊治研究

通讯作者:张苏闽(1957.5-),男,江苏南京人,本科,主任中医师,主要从事炎症性肠病和肛门外科疾病的诊治研究

1 维生素 D

人体的维生素D主要来源于自然界的光照和食物摄入。进入体内的维生素D在肝脏中羟基化为25-羟基维生素D[25(OH)D],在肾脏中进一步羟基化为1,25-二羟基维生素D[1,25(OH)₂D]进而与维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)结合并参与靶基因的表达调控。目前临床上一般通过测定血清25(OH)D来评估机体维生素D的水平,根据参考值分级^[1]:25(OH)D小于30 ng/ml可被定义为不足,小于20 ng/ml即为缺乏,小于10 ng/ml为严重缺乏。维生素D的缺乏在IBD患者中具有普遍性。有研究显示^[2],UC患者中有31.6%存在维生素D缺乏,而在CD患者中缺乏更为广泛为38.1%。导致患者缺乏维生素D的原因众多,除了常见的食物摄入不足与缺少日照外^[3],糖皮质激素的使用与胃肠道手术是IBD患者维生素D吸收减少的特异性因素^[4,5]。

维生素D在维持骨量和调节钙磷平衡上起到重要作用,是主要的骨骼生长及重塑因子,其缺乏往往对骨质影响较为明显。在IBD患者中,骨质疏松是常见并发症,发病率达18%~42%,而受其影响发生的骨折风险约比普通人群高40%^[6]。但有研究表明^[7],维生素D可能只与IBD疾病活动本身有关,与骨质相关指标无明显关联。在对血清25(OH)D与IBD相关疾病指标进行测定分析后,Lopez-Munoz P等^[8]发现,IBD患者血清25(OH)D与粪便钙卫蛋白水平呈负相关,UC患者中C反应蛋白与血清25(OH)D水平

相关。Garg M 等^[9]利用 PCR 对 IBD 患者肠道 VDR 基因表达进行测定,并与相应的炎症程度相比较,发现前后存在显著的反比关系。这表明维生素 D 及 VDR 可能影响 IBD 疾病活动度及炎症水平。

最新的一些研究分析了维生素 D 在 IBD 炎症过程中的具体作用,包括保护肠上皮屏障、调节免疫系统与肠道菌群等,而维生素 D 与 VDR 的缺乏可能会引起这些功能障碍并加重炎症。肠上皮屏障主要功能为抵御病原体、各种抗原与有毒物质,在感染或炎症的条件下这种屏障会遭到破坏。紧密连接蛋白是构成肠上皮屏障的重要分子,Zhang YG 等^[10]观察到由硫酸葡聚糖钠(DSS)与沙门氏菌诱导的小鼠肠炎模型中,紧密连接蛋白 Claudin-2 表达明显上调,在进行 VDR 敲除的小鼠中更为明显,而上调维生素 D 或 VDR 会对感染或炎症导致的肠上皮屏障损伤起到保护作用。相类似的研究亦表明^[1],维生素 D 通过调节紧密连接蛋白或抑制上皮凋亡来保护肠上皮屏障。免疫系统分为先天性与适应性免疫,在先天性免疫中,维生素 D 刺激多种免疫细胞产生对肠道具有保护作用的抗菌肽(如 β -防御素 2 与凯萨林菌素抗菌肽),这种刺激作用受到核苷酸结合寡聚化结构域蛋白 2(NOD2)的调控,而维生素 D 可以通过调节 NOD2 来保证抗菌肽的产生,从而一定程度上预防 IBD 的发生^[11,12]。在适应性免疫中,VDR 对于控制炎症细胞 CD8⁺T 细胞的增殖非常重要,1,25(OH)₂D 抑制了 Th1 与 Th17 等免疫细胞,同时促进了调节性 T 细胞(Tregs)的表达而对炎症起到了抑制作用^[2,13]。肠道菌群失调是 IBD 肠道炎症发生的另一重要因素,维生素 D 与 VDR 的缺乏可能会导致变形菌定植增加,引起其他菌群失调,维生素 D 可能通过调节肠道菌群而对 IBD 产生治疗作用^[2]。另外,维生素 D 在促进抗炎因子 IL-10 生成、抑制抗肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的表达中也有着重要作用^[14]。

2 维生素 B₁₂ 与叶酸

维生素 B₁₂(钴胺素)与叶酸(维生素 B₉)是水溶性维生素,对于人体内红细胞的生成和神经系统的调节至关重要^[15]。其中,维生素 B₁₂ 是唯一一种需要借助胃十二指肠中由壁细胞分泌的内在因子才可吸收的维生素,在此之前,通过胃中的盐酸和胃蛋白酶与其结合形成复合物,然后复合物通过回肠末端的粘膜被吸收^[16]。相较而言,叶酸广泛存在于各种动植物食物中,一般在近端小肠被吸收。由于维生素 B₁₂ 与叶酸一般在小肠进行吸收,CD 常累及上消化道,并且许多 CD 患者进行小肠段切除术(尤其回肠末端),而 UC 患者的病变部位通常在结肠,所以维生素 B₁₂ 与叶酸的缺乏在 CD 患者中更为常见,在 UC 患者与普通人群中并无明显差异^[15,16]。但目前有研究指出^[17],无确切证据表明维生素 B₁₂ 的缺乏与回肠切

除相关,可能仅取决于疾病活动程度,但回肠切除 30 cm 以上的患者往往存在叶酸缺乏并需要补充治疗。除此之外,远端肠道瘘管形成与小肠细菌过度生长亦会导致维生素 B₁₂ 缺乏^[16],IBD 患者叶酸的缺乏则很有可能归因于 5-ASA 及免疫抑制剂的使用^[17,18]。

维生素 B₁₂ 能够降低体内同型半胱氨酸(HCY)或甲基丙二酸(MMA)的浓度。一般情况下,血清钴胺素 <148 pmol/L(200 ng/L)和 HCY 或 MMA 升高往往可定义为维生素 B₁₂ 缺乏症^[19]。维生素 B₁₂ 缺乏往往引起巨幼细胞性贫血或神经症状^[20]。24%IBD 患者会发生贫血^[18],包括 27%的 CD 患者与 21%的 UC 患者,而在 IBD 患者出现的所有贫血类型中,由维生素 B₁₂ 和叶酸缺乏引起的巨幼细胞性贫血仅占 1.5%,大部分贫血患者仍然属于缺铁性贫血,而维生素 B₁₂ 与叶酸又与铁的吸收息息相关,因此仍不可忽视其对贫血的影响。维生素 B₁₂ 及叶酸缺乏导致的神经系统症状较为多见,但并无相关文献准确说明神经症状在 IBD 中的特殊性,Becker J 等^[21]报道了 IBD 患者不安腿综合征的出现可能与维生素 B₁₂ 和叶酸的缺乏有关。故维生素 B₁₂ 与叶酸缺乏导致的相关症状在 IBD 患者与普通人群中可能并无明显差异。

维生素 B₁₂ 与叶酸的缺乏在 IBD 肠道炎症起到的作用目前被广泛研究。Harb Z 等^[22]在 DSS 诱导的小鼠结肠炎模型中发现维生素 B₁₂ 缺乏引起抗炎因子 IL-10 的表达减少,与之相应的是促炎因子白介素-1 β 和单核细胞趋化蛋白-1 的表达的升高。Melhem H 等^[23]认为维生素 B₁₂ 与叶酸的匮乏通过促进了 SIRT1 内质网应激而加强了肠道炎症。高同型半胱氨酸血症常常并发于低维生素 B₁₂ 水平,Gao X 等^[24]在大鼠体内注射了不同剂量的 HCY,发现 HCY 可以剂量依赖的形式通过 MAPK 通路诱导 CD4⁺T 细胞分化为 Th17 细胞,进而促进了炎症。关于对肠道菌群的影响,Lurz E 等^[25]利用对 DSS 诱导的肠炎模型小鼠体内维生素 B₁₂ 进行增减后得出结论,维生素 B₁₂ 并不会影响肠道内菌群的种类,但会导致具体菌群中存在数量的变化(乳酸杆菌的减少及类杆菌的增多)。近年有研究报道^[26],叶酸的缺乏导致患结直肠癌的风险增高,尤其在 IBD 患者中,5-ASA 的广泛使用竞争性地减少了机体对叶酸的吸收,增大了 IBD 转化为结直肠癌的可能性,而适量地补充叶酸可以有效地降低这种风险。

3 维生素 A

维生素 A 是一种脂溶性维生素,指所有具有视黄醇生物活性的化合物的统称,包括视黄醇、视黄醛、视黄酸与视黄酯等。维生素 A 的缺乏在夜盲症中的作用为人熟知,实际上,它调节多种生物过程,如胚胎发育、细胞分化和增殖、维持上皮细胞完整性和免疫功能等^[27]。维生素 A 的摄入通常来自食物,包

括植物中所含的类胡萝卜素和动物中的视黄酯。通过测定血清中视黄醇浓度的下降可提示维生素A缺乏,但很少有对IBD患者进行维生素A水平的测定的研究。此前,Fabisiak N等^[28]对323例CD患者和761名正常对照人群及114例UC患者和472名正常对照人群进行体内维生素A水平的测定,发现IBD患者组维生素A水平明显低于正常对照组。

研究显示^[29],维生素A参与了维持肠道粘膜完整性和调节正常免疫功能。脂多糖(LPS)可通过诱导如Zo-1、Occludin和Claudin-1等紧密连接蛋白的减弱而破坏了肠上皮屏障,同时增加了肠壁通透性,进一步加重了炎症。He C等^[30]通过实验发现维生素A能够上调紧密蛋白的表达而恢复LPS带来的炎症损伤。在免疫调节上^[31],维生素A能够参与调节CD4⁺T细胞分化和维持CD4⁺T细胞稳态,包括对一些自身免疫性疾病动物模型的免疫反应做出相应调节,例如类风湿关节炎、1型糖尿病和实验性脊髓炎等。全反式维甲酸(ATRA)是维生素A中活性最强的表现形式,也是重要的肠道免疫调节剂,可增强Tregs的效应,抑制Th17的产生及其功能。Hong K等^[32]使用ATRA对DSS诱导的肠炎模型小鼠进行干预,发现ATRA下调了NF- κ B与TNF等炎症因子的表达,从而抑制了巨噬细胞过度激活而引发的适应性免疫反应。维生素A的缺乏会引起肠道菌群的失调,而这种结果正是来自于维生素A调节肠道屏障与免疫反应的间接作用^[33]。IBD相关结直肠癌的发生可能与ATRA缺乏有关,而ATRA的治疗作用可能是由CD8⁺T细胞介导的,ATRA诱导了肿瘤细胞的凋亡从而对结直肠癌起到了治疗作用^[34]。对于IBD相关的结直肠癌,ATRA可能是有效的治疗靶点。

4 维生素K

维生素K包含多种形式,常见的有K₁、K₂、K₃、K₄,其中最主要的形式是叶醌(维生素K₁)和甲萘醌(维生素K₂)。人体内维生素K的补充来源于食物(尤其为绿色蔬菜)摄入和肠道细菌合成。一般而言,维生素K被认为与凝血功能相关,比如它作为凝血因子 γ -谷氨酰羧化酶的辅酶以及多种凝血因子的合成物质^[35],而维生素K的缺少会引起这些凝血因子数量及功能的低下,导致多种出血性疾病的发生。

近年,维生素K在骨骼代谢和血管生成中的作用得到明确,在此方面,维生素K₂的作用尤为重要。相关文献表明^[36],维生素K₂可以通过促进成骨细胞分化和骨钙素羧化、上调骨骼生长因子(如碱性磷酸酶和胰岛素样生长因子-1等)和减少成骨细胞中促凋亡蛋白的表达来促进骨骼生长。基质Gla蛋白是由血管平滑肌细胞和软骨细胞合成的维生素K依赖性细胞外基质蛋白,一般用于预防血管钙化,目前被认为可能是间充质基质细胞介导的免疫调节治疗

实验性IBD小鼠新的重要介质。在血管中,维生素K₂通过基质Gla蛋白和富含Gla蛋白的羧化作用减少羟基磷灰石的形成,通过增加生长停滞特异性基因6来抑制血管平滑肌细胞的凋亡,并减少血管平滑肌向成骨细胞的转化。

在炎症治疗上,维生素K被证明可降低NF- κ B磷酸化并增加具有抗氧化作用的Nrf2蛋白的表达,从而对血管炎症起到治疗作用^[37]。在DSS诱导的肠炎模型小鼠中,Shiraishi E等^[38]发现维生素K缺乏组小鼠细胞中促炎因子IL-6表达高于维生素K增加组,抗炎因子IL-10却明显低于增加组,说明了维生素K的缺乏对肠道炎症有促进作用。Brnic D等^[39]对IBD患者及普通人群血浆中去磷酸化及去羧基化的基质Gla蛋白(dp-ucMGP)进行测定,发现前者dp-ucMGP明显高于后者,并且dp-ucMGP与粪便钙卫蛋白和C反应蛋白水平呈正比,这也侧面反应了维生素K相关蛋白的缺乏会促进IBD炎症发展,但具体的作用方式需要进一步研究。

5 总结

维生素作为重要的营养物质,其缺乏在所有人群中都较为常见,而在IBD患者中,越来越多的研究表明,这种缺乏所带来的不仅是营养不良或是维生素的功能障碍,更多的是对IBD疾病起到的严重影响,包括疾病活动度、炎症相关因素及IBD相关疾病转化等。虽然在过去的研究中,许多维生素已被证明存在IBD方面的病理生理学作用,但其他多种维生素仍缺乏IBD相关的流行病学及统计证据,并且在临床患者中缺少具体的病例研究,而且这些成果目前局限于许多基础实验之中,对临床IBD患者难以起到确切的诊疗作用,这也是维生素缺乏在IBD中需要进一步研究的目标与方向。

参考文献:

- [1]Eastell R,O'Neill TW,Hofbauer LC,et al.Postmenopausal osteoporosis[J].Nat Rev Dis Primers,2016(2):16069.
- [2]Gubatan J,Moss AC.Vitamin D in inflammatory bowel disease: more than just a supplement [J].Curr Opin Gastroenterol,2018,34(4):217-225.
- [3]Vernia P,Burrelli Scotti G,Dei Giudici A,et al.Inadequate sunlight exposure in patients with inflammatory bowel disease [J].J Dig Dis,2018,19(1):8-14.
- [4]Chedid VG,Kane SV.Bone Health in Patients With Inflammatory Bowel Diseases[J].J Clin Densitom,2020,23(2):182-189.
- [5]Lima CA,Lyra AC,Rocha R,et al.Risk factors for osteoporosis in inflammatory bowel disease patients [J].World J Gastrointest Pathophysiol,2015,6(4):210-218.
- [6]Oh HJ,Ryu KH,Park BJ,et al.Osteoporosis and Osteoporotic Fractures in Gastrointestinal Disease [J].J Bone Metab,2018,25(4): 213-217.
- [7]Weisshof R,Chermesh I.Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease [J].Curr Opin Clin Nutr Metab Care,

- 2015,18(6):576–581.
- [8]Lopez–Munoz P,Beltran B,Saez–Gonzalez E,et al.Influence of Vitamin D Deficiency on Inflammatory Markers and Clinical Disease Activity in IBD Patients[J].Nutrients,2019,11(5):1059.
- [9]Garg M,Royce SG,Tikellis C,et al.The intestinal vitamin D receptor in inflammatory bowel disease:inverse correlation with inflammation but no relationship with circulating vitamin D status [J].Therap Adv Gastroenterol,2019(12):1756284818822566.
- [10]Zhang YG,Lu R,Xia Y,et al.Lack of Vitamin D Receptor Leads to Hyperfunction of Claudin–2 in Intestinal Inflammatory Responses[J].Inflamm Bowel Dis,2019,25(1):97–110.
- [11]Dimitrov V,White JH.Vitamin D signaling in intestinal innate immunity and homeostasis[J].Mol Cell Endocrinol,2017(453):68–78.
- [12]Tabatabaeizadeh SA,Tafazoli N,Ferns GA,et al.Vitamin D,the gut microbiome and inflammatory bowel disease [J].J Res Med Sci,2018(23):75.
- [13]Yamamoto E,Jorgensen TN.Immunological effects of vitamin D and their relations to autoimmunity[J].J Autoimmun,2019(100):7–16.
- [14]Olmedo–Martin RV,Gonzalez–Molero I,Oliveira G,et al.Vitamin D in Inflammatory Bowel Disease:Biological,Clinical and Therapeutic Aspects[J].Curr Drug Metab,2019,20(5):390–398.
- [15]Battat R,Kopylov U,Byer J,et al.Vitamin B12 deficiency in inflammatory bowel disease:a prospective observational pilot study[J].Eur J Gastroenterol Hepatol,2017,29(12):1361–1367.
- [16]Huang S,Ma J,Zhu M,et al.Status of serum vitamin B12 and folate in patients with inflammatory bowel disease in China [J].Intest Res,2017,15(1):103–108.
- [17]Ghishan FK,Kiela PR.Vitamins and Minerals in Inflammatory Bowel Disease[J].Gastroenterol Clin North Am,2017,46(4):797–808.
- [18]Madanchi M,Fagagnini S,Fournier N,et al.The Relevance of Vitamin and Iron Deficiency in Patients with Inflammatory Bowel Diseases in Patients of the Swiss IBD Cohort[J].Inflamm Bowel Dis,2018,24(8):1768–1779.
- [19]Martínez Gomez MJ,Melían Fernandez C,Romeo Donlo M. Nutrición en enfermedad inflamatoria intestinal [Nutrition in inflammatory bowel disease][J].Nutr Hosp,2016,33(Suppl 4):348.
- [20]Battat R,Kopylov U,Szilagyi A,et al.Vitamin B12 deficiency in inflammatory bowel disease:prevalence,risk factors,evaluation, and management[J].Inflamm Bowel Dis,2014,20(6):1120–1128.
- [21]Becker J,Berger F,Schindlbeck KA,et al.Restless legs syndrome is a relevant comorbidity in patients with inflammatory bowel disease[J].Int J Colorectal Dis,2018,33(7):955–962.
- [22]Harb Z,Deckert V,Bressenot AM,et al.The deficit in folate and vitamin B12 triggers liver macrovesicular steatosis and inflammation in rats with dextran sodium sulfate–induced colitis [J].J Nutr Biochem,2020(84):108415.
- [23]Melhem H,Hansmann F,Bressenot A,et al.Methyl–deficient diet promotes colitis and SIRT1–mediated endoplasmic reticulum stress[J].Gut,2016,65(4):595–606.
- [24]Gao X,Li J,Chen M.Effect of Homocysteine on the Differentiation of CD4+T Cells into Th17 Cells [J].Dig Dis Sci,2018,63(12):3339–3347.
- [25]Lurz E,Horne RG,Maattanen P,et al.Vitamin B12 Deficiency Alters the Gut Microbiota in a Murine Model of Colitis[J].Front Nutr,2020(7):83.
- [26]Burr NE,Hull MA,Subramanian V.Folic Acid Supplementation May Reduce Colorectal Cancer Risk in Patients With Inflammatory Bowel Disease:A Systematic Review and Meta–Analysis[J].J Clin Gastroenterol,2017,51(3):247–253.
- [27]Bar–El Dadon S,Reifen R.Vitamin A and the epigenome[J].Crit Rev Food Sci Nutr,2017,57(11):2404–2411.
- [28]Fabisiak N,Fabisiak A,Watala C,et al.Fat–soluble Vitamin Deficiencies and Inflammatory Bowel Disease:Systematic Review and Meta–Analysis[J].J Clin Gastroenterol,2017,51(10):878–889.
- [29]Pattanakitakul P,Chongviriyaphan N,Pakakasama S,et al.Effect of vitamin A on intestinal mucosal injury in pediatric patients receiving hematopoietic stem cell transplantation and chemotherapy:a quasi–randomized trial[J].BMC Res Notes,2020,13(1):464.
- [30]He C,Deng J,Hu X,et al.Vitamin A inhibits the action of LPS on the intestinal epithelial barrier function and tight junction proteins[J].Food Funct,2019,10(2):1235–1242.
- [31]de Medeiros PHQS,Pinto DV,de Almeida JZ,et al.Modulation of Intestinal Immune and Barrier Functions by Vitamin A: Implications for Current Understanding of Malnutrition and Enteric Infections in Children[J].Nutrients,2018,10(9):1128.
- [32]Hong K,Zhang Y,Guo Y,et al.All–trans retinoic acid attenuates experimental colitis through inhibition of NF– κ B signaling [J].Immunol Lett,2014,162(1 Pt A):34–40.
- [33]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.
- [34]Bhattacharya N,Yuan R,Prestwood TR,et al.Normalizing Microbiota–Induced Retinoic Acid Deficiency Stimulates Protective CD8(+)-T Cell–Mediated Immunity in Colorectal Cancer [J].Immunity,2016,45(3):641–655.
- [35]Hao Z,Jin D,Chen X,et al. γ –Glutamyl carboxylase mutations differentially affect the biological function of vitamin K–dependent proteins[J].Blood,2021,137(4):533–543.
- [36]Villa JKD,Diaz MAN,Pizzio VR,et al.Effect of vitamin K in bone metabolism and vascular calcification:A review of mechanisms of action and evidences[J].Crit Rev Food Sci Nutr,2017,57(18):3959–3970.
- [37]Dihingia A,Ozah D,Baruah PK,et al.Prophylactic role of vitamin K supplementation on vascular inflammation in type 2 diabetes by regulating the NF– κ B/Nrf2 pathway via activating Gla proteins[J].Food Funct,2018,9(1):450–462.
- [38]Shiraishi E,Iijima H,Shinzaki S,et al.Vitamin K deficiency leads to exacerbation of murine dextran sulfate sodium–induced colitis[J].J Gastroenterol,2016,51(4):346–356.
- [39]Brnic D,Martinovic D,Zivkovic PM,et al.Inactive matrix Gla protein is elevated in patients with inflammatory bowel disease[J].World J Gastroenterol,2020,26(32):4866–4877.

收稿日期:2020–12–21;修回日期:2020–12–31

编辑/宋伟