

新诊断的 1 型糖尿病患者血清 25-羟维生素 D₃ 水平与锌转运 8 自身抗体的相关性研究

罗娜¹, 杨涛², 王知笑², 张真稳¹, 王艳¹, 朱妍^{1*}

(¹苏北人民医院内分泌科, 江苏 扬州 225000; ²南京医科大学第一附属医院内分泌科, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:探讨血清 25-羟维生素 D₃[25(OH)D₃]水平与新诊断的 1 型糖尿病(T1DM)锌转运 8 自身抗体(ZnT8A)的关系。方法:选取初发的 T1DM 患者 32 例,100 例健康者为正常对照组。对每位患者进行临床资料收集及常规生化指标、血清 25(OH)D₃ 水平、ZnT8A 抗体的检测;分析血清 25(OH)D₃ 水平与 ZnT8A 抗体滴度的关系。结果:①与正常对照组的血清 25(OH)D₃ 水平[(69.4 ± 9.2)nmol/L]比较,T1DM 组的血清 25(OH)D₃ 水平[(36.8 ± 6.1)nmol/L]显著降低(P < 0.01);在维生素 D 缺乏人群中,T1DM 的患病风险增加(OR = 3.16,95%CI:3.02~3.31);②根据 25(OH)D₃ 水平由高到低分为 3 组,结果发现空腹及餐后 C 肽水平逐渐降低(P < 0.05);与维生素 D 充足组比较,维生素 D 缺乏组 ZnT8A 阳性率升高(P < 0.05);③ZnT8A 阳性率与 25(OH)D₃ 水平负相关(r = -1.036,P < 0.05)。结论:①T1DM 患者血清 25(OH)D₃ 水平较低,维生素 D 缺乏的人群 T1DM 的患病风险增高;②血清 25(OH)D₃ 水平可能影响 ZnT8A 阳性率。

[关键词] 血清 25(OH)D₃; 1 型糖尿病; 锌转运 8 自身抗体

[中图分类号] R587.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2013)10-1430-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20131021

The correlation study of serum 25-hydroxyvitamin D₃ and zinc transporter 8 antibodies in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus

Luo Na¹, Yang Tao², Wang Zhixiao², Zhang Zhenwen¹, Wang Yan¹, Zhu Yan^{1*}

(¹Department of Endocrinology, Subei Hospital, Yangzhou 225000; ²Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the association of 25-hydroxyvitamin D₃ [25(OH)D₃] and zinc transporter 8 antibodies(ZnT8A) in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus (T1DM). **Methods:** There were 32 newly diagnosed type 1 diabetes mellitus and 100 controls in this study. Clinical data were collected, biochemical parameters, serum 25(OH)D₃ levels and ZnT8A were detected; the relevance of serum 25(OH)D₃ and ZnT8A were analyzed. **Results:** ①Serum 25(OH)D₃ level was significantly lower in T1DM than that in the controls (P < 0.01). In the vitamin D deficiency group, the prevalence of T1DM was increased, risk odds ratio (OR = 3.16, 95% confidence region: 3.02~3.31). ②From vitamin D sufficient group to vitamin D deficient group, fasting and postprandial C-peptide level were gradually decreased (P < 0.05); the ZnT8A positive rate in vitamin D deficient group was higher than vitamin D sufficient group (P < 0.05). ③The ZnT8A positive rate was negatively related with serum 25(OH)D₃ concentrations (r = -1.036, P < 0.05). **Conclusion:** ①The serum 25(OH)D₃ level in T1DM was significantly lower than that in the controls. The T1DM patients are at risk for vitamin D insufficiencies. ②There was interaction between the serum 25(OH)D₃ concentration and ZnT8A.

[Key words] serum 25(OH)D₃; type 1 diabetes; zinc transporter 8 antibodies

[Acta Univ Med Nanjing, 2013, 33(10): 1430-1434]

经典 1 型糖尿病(T1DM)属自身免疫性糖尿病,是由细胞免疫和体液免疫共同介导的以胰岛 β 细

胞自身免疫性破坏为特征的自身免疫性疾病。目前 T1DM 发病机制并未明确,但已知与遗传和环境因素有关。而在遗传易感性的基础上,环境因素往往是 T1DM 的触发因素。有报道维生素 D 可以减少发生 T1DM 的风险,饮食和(或)体内维生素 D 缺乏与

[基金项目] 国家自然科学基金资助(30671010, 30971405)

*通信作者 (Corresponding author), E-mail: sbyzy@medmail.com.cn

T1DM 的风险增加有关,提示人体内维生素 D 的状态也可能与 T1DM 的发病有关^[1]。2007 年,Wenzlau 等^[2]发现锌转运 8 自身抗体(ZnT8A)是 T1DM 的一种主要自身抗原,大部分局限于胰岛,主要表达于 β 细胞,因此 ZnT8A 检测对监测起病后胰岛功能破坏和评估治疗干预 β 细胞特异性自身反应或重建 β 细胞团可能十分有用。目前对于人体内维生素 D 的状态与 1 型糖尿病 ZnT8 的关系在国内外未见报道。本研究的目的在于探讨中国江苏省初发的 T1DM 人群中维生素 D 缺乏与 T1DM 发病、ZnT8A 以及胰岛 β 细胞功能的关系。

1 对象与方法

1.1 对象

T1DM 组:32 例,来源于江苏省苏北人民医院初发的 T1DM 患者。其中男 10 例,女 22 例,年龄(27.0 ± 13.8)岁(7~38 岁),起病半年内自发酮症或酮症酸中毒。正常对照组:100 例,来源于健康查体。其中男 59 例,女 41 例,年龄(62.9 ± 10.9)岁(37~80 岁),肝、肾功能正常,经口服葡萄糖耐量试验(OGTT)证实糖耐量正常,二代以上无糖尿病家族史。以上受试对象糖尿病诊断根据 1999 年 WHO 标准,均为居住在江苏省的汉族人,相互间无血缘关系。排除标准:在入组前 1 个月内使用过含维生素 D 的药物如鱼肝油、多种维生素、钙尔奇 D 等受试者;肝、肾功能受损者;甲状腺腺功能异常者;血清钙、磷异常者;合并有其他的自身免疫疾病者及使用雌激素替代和糖皮质激素者。

1.2 方法

1.2.1 一般指标的测定

所有研究对象量身高、体重,计算体质指数(BMI)[$BMI = \text{体重} / \text{身高}^2 (\text{kg}/\text{m}^2)$]。空腹血浆葡萄糖(FBG,葡萄糖氧化酶法);总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的测定由日立 7170 全自动生化分析仪检测;空腹血清胰岛素(FINS,放免法);糖化血红蛋白(HbA_{1c})采用离子交换高效液相法。

1.2.2 维生素 D 水平检测

由于维生素 D 主要通过其活性形式 1,25-二羟基维生素 D₃[1,25(OH)₂D₃]发挥其生物学作用,但 1,25(OH)₂D₃ 的 $t_{1/2}$ 短,不适宜作为反映机体维生素 D 水平的指标。而 25-羟维生素 D₃[25(OH)D₃]在血液中含量相对较高, $t_{1/2}$ 为 2 周左右,25(OH)D₃ 是维生素 D 在血液循环中最稳定及最主要的存在形式,

其经肾脏近曲小管上皮细胞线粒体内的 1-羟化酶作用后转变为其活性形式 1,25(OH)₂D₃,能真实地反映整个体内维生素 D 的状态。故临床上一般通过检测 25(OH)D₃ 水平来了解维生素 D 的营养状况。

本研究采用高压液相色谱法测定 25(OH)D₃ (日本岛津 LC-10AT 高效液相色谱仪);标准品购自德国 Dr.Ehrensorfer 公司,含量大于 99.5%,检测方法日内变异 5.6%,日间变异 7.6%。

1.2.3 胰岛自身抗体检测

采用美国 Barbara Davis Center 实验室改进的放射性免疫沉淀法检测 ZnT8A、蛋白酪氨酸磷酸酶抗体(IA2A)、谷氨酸脱羧酶抗体(GADAb),并以 ZnT8A 指数 ≥ 0.015 、IA-2A 指数 ≥ 0.0065 、GAD65 指数 ≥ 0.05 为阳性。采用 ¹²⁵I-胰岛素抗原结合受试者血清中的胰岛素抗体检测胰岛素自身抗体(IAA)。阴性及阳性质控血清由 John Hutton 和 George Eisenbarth 教授(Barbara Davis Center for Childhood Diabetes,UCHS,美国)赠送。

1.3 统计学方法

采用 SPSS13.0 统计软件。主要统计指标均进行正态性检验,正态分布的指标以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的统计指标以中位数及范围表示。计量资料的组间比较采用独立样本的 t 检验,两组以上计量资料的比较采用单因素方差分析;非正态分布的统计指标比较采用非参数检验;计数资料间比较采用卡方检验;多因素分析采用多元逐步回归分析及协方差分析;以双侧 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。优势比(odds ratio,OR)采用成组比较法(病例对照研究)比较, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料分析

正常对照组及 T1DM 组间比较,除血清钙(Ca)、磷(P)、收缩压、舒张压匹配外,年龄、BMI、FBG、餐后 2 h 血糖(PBG 2 h)、25(OH)D₃ 等均有统计学意义($P < 0.05$,表 1)。血清 25(OH)D₃ 水平在正常对照组为(69.4 ± 9.2)nmol/L。与正常对照组比较,T1DM 组的血清 25(OH)D₃ 水平 [(36.8 ± 6.1)nmol/L]显著降低($P < 0.01$)。

2.2 两组的抗体阳性率

T1DM 组 ZnT8A、IA2A、GADAb 检出率明显高于对照组($P < 0.001$,表 2),T1DM 组 32 例同时检测了 ZnT8A、IA2A 和 GADAb3 种抗体,其中 Zn8Ab 阳

表1 各组一般资料比较

	对照组	T1DM组
例数(男/女)	100(59/41)	32(10/22)
年龄(岁)	62.9 ± 10.9	27.0 ± 13.5*
BMI(kg/m ²)	23.9 ± 2.8	18.6 ± 3.7*
收缩压(mmHg)	125.2 ± 15.1	110.0 ± 13.8
舒张压(mmHg)	82.2 ± 14.7	70.2 ± 5.1
FBG(mmol/L)	5.2 ± 0.5	13.8 ± 7.7*
PBG(mmol/L)	6.2 ± 1.2	17.2 ± 8.2*
Ca(mmol/L)	2.2 ± 0.1	2.21 ± 0.2
P(mmol/L)	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1
25(OH)D ₃ (nmol/L)	69.4 ± 9.2	36.8 ± 6.1**

与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

性率 43.8% (14 例), IA2A 阳性率 34.4% (11 例), GADAb 阳性率 46.9% (15 例)。

2.3 各研究组血清 25(OH)D₃ 缺乏的患病率

维生素 D 缺乏者 [血清 25 (OH)D₃ 水平 < 50 nmol/L^[3] 在对照组为 2 例 (2%), T1DM 组为 12 例 (37.5%), 两组间比较差异有统计学意义 ($P =$

表2 两组自身抗体阳性率比较

自身抗体	T1DM	正常对照	P值	OR值	95%CI
ZnT8A	14/32(43.8)	1/100(1.0)	<0.001	1.685	1.556~1.792
IA2A	11/32(34.4)	0/100(0.0)	<0.001	1.556	1.447~1.683
GADAb	15/32(46.9)	1/100(1.0)	<0.001	1.598	1.440~1.769

表3 不同 25(OH)D₃ 浓度的 3 组患者一般临床资料比较Table 3 Comparison of clinical data among different level of 25(OH)D₃

	维生素 D 缺乏组(n=12)	维生素 D 不足组(n=10)	维生素 D 充足组(n=10)
年龄(岁)	25.5 ± 10.5	25.8 ± 9.6	26.7 ± 8.9
性别(男/女)	4/8	3/7	3/7
BMI	22.26 ± 2.97	22.59 ± 4.23	21.46 ± 4.17
HbA1c(%)	10.46 ± 1.20	10.95 ± 1.51	9.64 ± 1.57
收缩压(mmHg)	121.7 ± 23.1	119.5 ± 16.3	126.4 ± 22.9
舒张压(mmHg)	76.8 ± 13.2	74.5 ± 9.0	79.5 ± 11.1
FBG(mmol/L)	12.8 ± 7.4	10.1 ± 5.7	9.6 ± 3.7
PBG(mmol/L)	17.8 ± 6.9	15.0 ± 6.5	14.3 ± 5.9
TG(mmol/L)	1.49 ± 0.90	1.38 ± 0.70	2.22 ± 2.10
TC(mmol/L)	4.9 ± 1.1	4.4 ± 1.2	4.8 ± 1.4
HDL-C(mmol/L)	1.2 ± 0.4	1.1 ± 0.4	1.2 ± 0.4
LDL-C(mmol/L)	2.9 ± 0.8	2.7 ± 1.0	2.6 ± 1.1
FCP(pmol/L)	74.55(0.00~781.00)	110.06(0.00~722.70)*	195.85(0.00~555.80)#
PCP(pmol/L)	134.50(0.00~727.70)	193.00(0.00~1665.00)*	295.85(0.00~3349.50)#
ZnT8A 阳性率[n(%)]	7(58.3)	4(40.0)	3(30.0)#
IA2A 阳性率[n(%)]	5(41.7)	3(30.0)	3(30.0)
GADAb 阳性率[n(%)]	6(50.0)	5(50.0)	4(40.0)

与维生素 D 不足组比较, * $P \leq 0.05$; 与维生素 D 充足组比较, # $P \leq 0.01$ 。

0.001); 计算维生素 D 缺乏人群中 1 型糖尿病患病风险的 OR 值, 发现 T1DM 组 OR = 3.16, 95%CI: 3.02~3.31, 维生素 D 缺乏人群中 T1DM 的患病风险增加。

2.4 不同 25(OH)D₃ 浓度的 3 组患者一般临床资料比较

维生素 D 缺乏定义为血清 25 (OH)D₃ 水平 < 50 nmol/L, 维生素 D 不足定义为血清 25(OH)D₃ 水平在 50~75 nmol/L, 维生素 D 充足定义为血清 25 (OH)D₃ 水平 > 75 nmol/L^[4]。按所纳入的 T1DM 患者血浆 25(OH)D₃ 浓度水平将 T1DM 患者分为维生素 D 缺乏组、维生素 D 不足和维生素 D 充足组。分组后患者人数分别为 12、10、10 例。与维生素 D 充足组比较, 维生素 D 缺乏组空腹及餐后 C 肽水平显著降低 ($P < 0.01$), Zn8TA 阳性率升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), IA2A、GADAb 的阳性率较高, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与维生素 D 不足组比较, 维生素 D 缺乏组空腹及餐后 C 肽水平降低 ($P < 0.05$), Zn8TA、IA2A、GADAb 的阳性率较高, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 3)。

2.5 影响 T1DM ZnT8A 阳性率的多因素分析

以 ZnT8A 是否阳性为应变量 Y (阳性 = 1, 阴性 = 0), 以年龄、性别、BMI、HbA1c、收缩压、舒张压、FBG、PBG、TG、TC、HDL-C、LDL-C、FCP、PCP、25(OH)D₃ 为自变量 (X1...X15), 试建立回归方程, 多元 Logistic

回归显示年龄及 25 (OH)D₃ 是影响 T1DM ZnT8A 阳性率的因素。发病年龄较早者、25(OH)D₃ 水平低者 ZnT8A 抗体检出率较高(表 4)。

表 4 影响 T1DM ZnT8A 阳性率的多因素分析

Table 4 Correlation factors of the ZnT8A positive rate in T1DM patients

进入变量	回归系数	P 值
年龄	-1.051	0.038
25(OH)D ₃	-1.036	0.032

2.6 不同血清 25(OH)D₃ 水平与 T1DM 患者 ZnT8A 阳性率关系

按血清 25(OH)D₃ 水平分为维生素 D 缺乏组、维生素 D 不足组和维生素 D 充足组, 作为亚变量, 放入 Logistic 回归模型, 结果显示随着血清 25(OH)D₃ 水平的降低, Zn8A 阳性率逐渐增大, 其 OR 值分别为 1.502 和 1.864(表 5)。

表 5 25(OH)D₃ 水平与 T1DM 患者 ZnT8A 阳性率关系

Table 5 Relationship between 25 (OH)D₃ concentration and the positive ZnT8A detection rate in T1DM patients

	P 值	OR 值	95%CI
维生素 D 充足组	-	1.000	-
维生素 D 不足组	0.026	1.502	1.113~1.990
维生素 D 缺乏组	0.019	1.864	1.076~3.230

3 讨论

T1DM 的发病机制未完全明确, 其与遗传和环境因素有关。单卵双生同胞 T1DM 的同病率并不高^[5], 而在基因易感性的基础上, 往往需要与环境触发因素相互作用才能发生 T1DM^[6]。本研究发现血清 25(OH)D₃ 水平与 T1DM 的关联提示维生素 D 缺乏可能是 T1DM 的触发环境因素之一。维生素 D 作用于免疫系统的主要靶细胞是抗原提呈细胞(APCs), 包括树突状细胞(DCs)、巨噬细胞和 T 细胞, 这些细胞表面均表达有维生素 D 受体(VDR)^[7]。树突状细胞是机体免疫应答的始动者, 在诱导免疫反应时有重要的地位。成熟的树突状细胞表达高水平的辅助刺激分子(CD40、CD80、CD86 等), 并分泌大量的 IL-12, 诱导初始 T 细胞成熟。有研究发现 1,25(OH)₂D₃ 能够抑制 DCs 的 IL-12 生成, 从而阻止 TH0 细胞分化为 Th1 细胞。因为 1,25(OH)₂D₃ 可以抑制 p35 和 p45 基因的转录活性, 使 p35 和 p45 基因不能编码 IL-12 的亚单位^[8]。近来体外研究表明, 1,25(OH)₂D₃ 能抑制 DCs 的成熟和分化, 使 DCs 呈

现“耐受表型”, 即细胞表面的 CD40、CD80、CD86 等共刺激因子减少, IL-12 生成减少, IL-10 生成增多, 表现为 DCs 的免疫功能不活跃, 不能有效激活 T 细胞增殖^[7]。1,25(OH)₂D₃ 不仅通过诱导 DCs 的“耐受表型”, 间接抑制 T 细胞增殖, 使 Th1 细胞生成减少, 细胞免疫应答减弱, 而且还可直接抑制 T 细胞 IL-2 和 γ 干扰素(IFN- γ)生成, 其机制分别为: 1,25(OH)₂D₃-VDR 复合物占据 IL-2 基因启动子末端上的活化 T 细胞核因子(NF-AT)结合位点, 使 NF-AT 不能与该位点结合, 阻抑了 NF-AT 的促 IL-2 转录作用^[9], 1,25(OH)₂D₃-VDR 复合物作用于 IFN- γ 启动区的 VDRE, 直接发挥抑制 IFN- γ 转录的作用。除了对 CD4⁺Th1 细胞有调节作用之外, 维生素 D 还能诱导一类特殊的调节 T 细胞(又称抑制 T 细胞, 具有 CD4⁺CD25⁺表型)^[9-10]。而 1,25(OH)₂D₃ 与 MMF(mycophenolate, 一种选择性抑制 T、B 细胞增殖的免疫抑制剂)合用也可使小鼠体内诱生 CD4⁺CD25⁺调节 T 细胞, 此类细胞具有免疫抑制功能, 能减弱小鼠胰岛同种异体移植的排斥反应^[10]。Gregori 等^[11]学者的研究提示, 给予 NOD 鼠 1,25(OH)₂D₃ 类似物的短期治疗可以抑制 IL-12 的产生, 阻止胰腺 Th1 细胞的浸润, 增加 CD4⁺CD25⁺的调节性 T 细胞, 由此减轻了胰岛炎损害, 并延缓 1 型糖尿病的进展。以上均揭示了维生素 D 作为一种免疫调节剂在 1 型糖尿病中的应用前景。

同时本研究发现, 在我国汉族人群中, 血清 25-羟维生素 D 水平与胰岛功能呈负相关。目前主要认为与维生素 D 可以影响胰岛 β 细胞功能^[13], 胰岛 β 细胞上存在 VDR, 维生素 D 可以通过调节胰岛 β 细胞内的 VDR 以及胰腺组织中的 VD 依赖的钙结合蛋白(DBP)促进 β 细胞合成和分泌胰岛素。1,25(OH)₂D₃ 促进胰岛素分泌的机制是使细胞内的钙离子浓度升高^[14], 胰岛素分泌是一个钙依赖的过程, 所以钙内流的改变会影响到 β 细胞的分泌功能。

另外, 血清 25(OH)D₃ 水平、年龄与 ZnT8A 抗体负关联。说明 ZnT8 滴度可能受血清 25(OH)D₃ 水平、年龄的影响。在维生素 D 缺乏的患者, ZnT8A 阳性率较无维生素 D 缺乏者高。ZnT8A 的出现与体液免疫紊乱有关。VDR 主要存在于单核-巨噬细胞系统和 T 淋巴细胞, 在 B 淋巴细胞上没发现 VDR, 故维生素 D 对于免疫系统的调节作用主要在细胞免疫而非体液免疫。但也可能当血清 25(OH)D₃ 水平降到某一水平时, 触动“扳机”而影响体液免疫, 影响抗体; 其作用机制可能与维生素 D 缺乏时, 对树突

状细胞抗原提呈的调节作用减弱^[15-16]和对 CD4⁺CD25⁺Tr 细胞的作用减少^[11]有关。上述关系是否存在有待于进一步研究证实。

综上所述,1,25 (OH)₂D₃ 在 1 型糖尿病的发病过程中起着重要作用,维生素 D 的缺乏对胰岛 β 细胞功能会造成不利的影 响,对不同的人群给予相应剂量的维生素 D 补充,可以尽可能减少这种负面影响。而对于补充维生素 D 是否能保护 T1DM 患者的胰岛功能,阻止胰岛 β 细胞的破坏,维生素 D 缺乏究竟到何种程度才能开始维生素 D 治疗、各种维生素 D 类似物间的补充有何不同的临床效果以及维生素 D 的补充剂量如何掌握都是需要继续研究的课题。

[参考文献]

- [1] Hyponen E,Laara E,Reunanen A,et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes;a birth-cohort study [J]. *Lancet*,2001,358(9292):1500-1503
- [2] Wenzlau JM,Juhl K,Yu L,et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8)is a major autoantigen in human type 1 diabetes [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2007,104(43):17040-17045
- [3] Holick MF. Vitamin D deficiency [J]. *N Engl J Med*,2007,357(3):266-281
- [4] Bischoff-ferrari HA,Giovannucci E,Willett WC,et al. Estimation of optimal serum concentration of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes [J]. *Am J Clin Nutr*,2006,29(10):2244-2246
- [5] Kaprio J,Tuomilehto J,Koskenvuo M,et al. Concordance for type 1 (insulin-dependent)and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland [J]. *Diabetologia*,1992,35(11):1060-1067
- [6] Couper JJ. Environmental triggers of type 1 diabetes [J]. *J Paediatr Child Health*,2001,37(3):218-220
- [7] Penna G,Adorini L.1,25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits differentiation,maturation,activation and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation[J]. *J Immunol*,2000,164(5):2405-2411
- [8] Ambrosio DD,Cippitelli M,Cocciolo MG,et al. Inhibition of IL-12 production by 1,25-Dihydroxyvitamin D₃. Involvement of NF-κB downregulation in transcriptional repression of the p40 gene[J]. *J Clin Invest*,1998,101(1):252-262
- [9] Takeuchi A,Reddy G,Kobayashi T,et al. Nuclear factor of activated T cells (NFAT) as a molecular target for 1α,25-dihydroxyvitamin D₃-mediated effects[J]. *J Immunol*,1998,160(1):209-218
- [10] Gregori S,Casorati M,Amuchastegui S,et al. Regulatory T cells induced by 1α,25-dihydroxyvitamin D₃ and mycophenolate mofetil treatment mediate transplantation tolerance[J]. *J Immunol*,2001,167(4):1945-1953
- [11] Gregori S,Giarratana N,Smirardo S,et al. A1α 25-dihydroxyvitamin D (3) analog enhances regulatory T- cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice [J]. *Diabetes*,2002,51(5):1367-1374
- [12] Littorin B,Blom P,Scholin A,et al. Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects:results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS) [J]. *Diabetologia*,2006,49(12):2847-2852
- [13] Qiu MZ,Li ZH,Zhou ZW,et al. Detection of carcinoembryonic antigen messenger RNA in blood using quantitative real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction to predict recurrence of gastric adenocarcinoma[J]. *J Transl Med*,2010,31(8):107
- [14] Danescu LG,Levy S,Levy J. Vitamin D and diabetes mellitus[J]. *Endocr*,2009,35(1):11-17
- [15] Adorini L. Tolerogenic dendritic cells induced by vitamin D receptor ligands enhance regulatory T cells inhibiting autoimmune diabetes[J]. *Ann N Y Acad Sci*,2003,987:258-261
- [16] Adorini L,Penna G Giarratana N,et al. Tolerogenic dendritic cells induced by vitamin D receptor ligands enhance regulatory T cells inhibiting allograft rejection and autoimmune diseases [J]. *J Cell Biochem*,2003,88(1):227-233

[收稿日期] 2013-06-20