

• 综 述 •

25-羟基维生素 D 与白癜风的相关性研究进展

孙其乐 综述, 赵祥宇, 姚泓好, 孙 霞, 曹瑞华[△] 审校

(中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院皮肤科, 山东 济南 250031)

[摘要] 25-羟基维生素 D 是维生素 D 在血液中的主要循环形式, 其通过与维生素 D 受体结合而发挥生理作用。研究表明, 25-羟基维生素 D 与许多疾病有着相关性, 尤其是自身免疫性疾病。近年来, 专家发现 25-羟基维生素 D 水平低下可能与白癜风发病有关, 已有一些 25-羟基维生素 D 水平与白癜风的相关性研究, 对白癜风发病机制及预防和治疗方面具有一定的指导意义, 该文将 25-羟基维生素 D 与白癜风的相关性进行综述。

[关键词] 25-羟基维生素 D; 维生素 D; 维生素 D 受体; 白癜风; 窄谱中波紫外线; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.14.033 **中图分类号:**R758.4+1

文章编号:1009-5519(2024)14-2490-05 **文献标识码:**A

**Relationship progress on the correlation between
25-hydroxyvitamin D and vitiligo**

SUN Qile, ZHAO Xiangyu, YAO Hongyu, SUN Xia, CAO Ruihua[△]

(Department of Dermatology, No. 960 Hospital of the Joint Logistics Support Force
of the Chinese People's Liberation Army, Jinan, Shandong 250031, China)

[Abstract] 25-hydroxyvitamin D is the main circulating form of vitamin D in the blood, which plays a physiological role by binding to vitamin D receptor. Research has shown that 25-hydroxyvitamin D has been linked to a number of diseases, especially autoimmune diseases. In recent years, experts have found that low levels of 25-hydroxyvitamin D may be associated with the onset of vitiligo. There have been some studies on the correlation between 25-hydroxyvitamin D level and vitiligo, which has certain guiding significance for the pathogenesis, prevention and treatment of vitiligo. The article reviewed the correlation between 25-hydroxyvitamin D and vitiligo.

[Key words] 25-hydroxyvitamin D; Vitamin D; Vitamin D receptor; Vitiligo; NB-UVB; Review

白癜风是一种获得性、自身免疫性、色素性疾病, 表现为局部或泛发性色素脱失, 任何部位、任何年龄均可发病, 发病率为 0.5%~1.0%, 严重影响患者的身心健康。目前, 白癜风的病因及发病机制尚不明确, 一般认为具有遗传素质的个体, 在多种内外因子的相互作用下导致的免疫损伤、黑素细胞破坏, 从而致使色素脱失^[1]。研究表明, 自身免疫在白癜风发病中起着重要作用。近年来, 专家发现 25-羟基维生素 D 与一些自身免疫性疾病密切相关, 包括白癜风^[2]。25-羟基维生素 D 有望成为一个预防疾病发生、反映病情变化及治疗的相关靶点。

1 概 述

维生素 D 是一种类固醇衍生物, 属于脂溶性维生

素; 主要来源是皮肤经过紫外线照射时由 7-脱氢胆固醇(7-DHC)转变而来, 其次是从食物中摄取或补充获得^[3]。维生素 D 在肝脏通过 25 羟化酶转化为维生素 D 的主要循环形式 25-羟基维生素 D, 25-羟基维生素 D 性质稳定且半衰期长, 通常测量血液中的 25-羟基维生素 D 来反映体内维生素 D 的真实水平^[4]。维生素 D 在肾脏中通过 1 α -羟化酶转化为具有活性的 1, 25-二羟维生素 D₃(1, 25(OH)₂D₃), 其通过与维生素 D 受体(VDR)结合而发挥生理作用^[2]。VDR 基因具有多态性, 其中研究较多的为 ApaI、TaqI、FokI、BsmI 这 4 个位点^[5]。维生素 D 的主要生理功能是调节体内钙、磷代谢, 维持骨骼的正常生长和发育。近年来, 发现维生素 D 也可作为免疫系统调节因子发挥免

疫调节作用^[6]。

2 机制

目前,研究表明,白癜风的发病机制复杂且尚不明确,维生素 D 可能与白癜风的发病有关。维生素 D 对一些免疫细胞起到抑制作用,所以其可以保护黑素细胞免受自身免疫损伤。具有活性的 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 作用于树突状细胞,抑制其成熟和分化,未成熟的树突状细胞将自身抗原呈递给调节性 T 细胞(Treg),负责抑制自身攻击和维持自我耐受;抑制白细胞介素-12(IL-12)的分泌,因此,将免疫反应从 Th1 表型向 Th2 表型转变。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 还可抑制 T 淋巴细胞功能和 Th1 细胞因子的分泌,增加 Th2 细胞因子(IL-4、IL-5 和 IL-10)的分泌,增加 Treg 的产生和功能来抑制自身免疫性疾病^[7-8];此外,维生素 D 还抑制 IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 TNF- γ 的表达,调节树突状细胞的成熟和分化及抑制抗原呈递,从而在自身免疫反应中发挥重要作用^[9]。维生素 D 不仅作用于 T 淋巴细胞,还可抑制 B 淋巴细胞的增殖,促进其凋亡,进而抑制浆细胞生成,减少免疫球蛋白的产生^[10]。维生素 D 还能促进黑素细胞的分化和增殖^[11],具有潜在的抗氧化作用,可通过激活 WNT/ β -catenin 途径保护黑素细胞免受氧化损伤,维生素 D 可以减少细胞内活性氧的积累,抵抗过氧化氢对细胞的损伤,并改善氧化应激对黑素细胞增殖、迁移和凋亡的影响^[12]。正常情况下,维生素 D 还可通过抗细胞凋亡作用,增加黑素细胞活性和酪氨酸酶的水平,从而抑制黑素细胞被破坏^[13]。VDR 的突变也是白癜风的一个危险因素^[14]。维生素 D 引发白癜风的原因比较复杂,各种因子相互作用、相互制约,可见维生素 D 在皮肤和免疫领域起着重要作用,可通过调节皮肤局部的免疫反应促进黑色素再生,还可以调节钙代谢来降低黑素细胞的损伤。

3 研究现状

最近,各种研究表明,25-羟基维生素 D 水平与多种自身免疫性疾病有关,包括类风湿性关节炎(RA)^[15]、自身免疫性甲状腺炎^[16]、斑秃^[17]、银屑病^[18]及荨麻疹^[19]等。白癜风也是公认的自身免疫性疾病,相关研究也很多,但是研究结果并不一致。有些研究表明,白癜风患者血清 25-羟基维生素 D 水平较健康对照组显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)^[20-21];另有些研究结果显示,大多数白癜风患者血清 25-羟基维生素 D 水平不足或极低,但与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)^[22-23];还有研究发现,白癜风患者血清 25-羟基维生素 D 水平与健康对

照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)^[24-25];但白癜风患者与健康对照组的血清 25-羟基维生素 D 水平均较低,导致 2 组血清 25-羟基维生素 D 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。说明此地区的人们可能存在普遍缺乏维生素 D 的情况^[26]。研究显示统一意见:白癜风伴发其他自身免疫性疾病时,血清 25-羟基维生素 D 水平会更低^[27],提示临床医生发现极低水平维生素 D 患者时额外检测其他自身免疫性疾病。

之所以出现上述研究结果的多样性,是因为影响维生素 D 水平的因素很多。比如,性别、年龄、季节、阳光照射、皮肤类型、饮食摄入、生活方式、遗传多态性和统计及测量方法等。关于维生素 D 水平和白癜风之间的相关性,最新荟萃分析显示:与对照组相比,白癜风患者 25-羟基维生素 D 水平显著降低。亚组分析显示:从事室内工作的白癜风患者的 25-羟基维生素 D 水平较在户外工作者显著降低。进一步研究显示:维生素 D 与年龄、病程、牛血清清蛋白(BSA)和 VASI 无显著相关性^[28]。

此外,VDR 基因多态性作为一种遗传因素已经在白癜风患者中进行了相关评估,研究结果显示,不同种族的患者结果不同。在中国人群中,LI 等^[7]进行了一项病例对照研究,结果表明,与变异 BsmI-B、ApaI-a 和 TaqI-t 等位基因相关的白癜风风险在统计学上显著降低,但与 FokI-f 等位基因无关。也就是说,BsmI-B、ApaI-A 和 TaqI-t 等位基因可显著降低患白癜风的风险。根据基因型分布,携带 FokI-ff 或 ApaI-AA 基因型的患者的 25-羟基维生素 D 浓度明显高于携带 ff 或 AA 基因型的患者。logistic 回归分析还显示,ApaI-a 变异基因型携带者白癜风风险降低与 25-羟基维生素 D 水平升高之间存在剂量对应关系。这些 VDR 多态性与 25-羟基维生素 D 水平相关,并且在中国人群中存在白癜风的遗传易感性^[29]。一项针对土耳其患者维生素 D 受体基因多态性分析研究表明,TaqI 基因多态性增加白癜风的风险^[30]。SA-UDI 等对埃及人群进行了一项评估:VDR 单核苷酸多态性与白癜风无关^[31]。东南欧高加索人群研究中没有证据支持白癜风易感性与 VDR BsmI、TaqI 和 FokI 多态性之间的关联^[32]。同时,有研究表明,白癜风与 VDR 基因缺乏关联^[33]。种族差异导致研究结果不尽相同,2018 的荟萃分析研究 VDR 基因多态性(BsmI、ApaI、TaqI 和 FokI)与白癜风发病率之间的关系,结果显示 VDR-ApaI 多态性增加了白癜风的易感性,然而,其他位点(BsmI、TaqI 和 FokI)与白癜风风险之间没有关系^[34]。

4 治疗相关

虽然紫外线辐射对人类健康有潜在的有害影响,比如光敏性疾病、光老化、皮肤癌等^[35];但是研究表明,窄谱中波紫外线(NB-UVB)对白癜风的复色起着极其重要的作用^[36]。KIMBALL 等^[37]提到紫外线照射可以增加皮肤 25-羟基维生素 D 含量。也有学者进行了相关研究,随着 NB-UVB 光疗时间的延长,累积剂量逐渐增加,25-羟基维生素 D 水平明显上升,白斑复色明显改善^[38];这与其他研究结果一致^[39-40]。BERGQVIST 等^[2]详细记录到全身暴露在紫外线下 15~20 min,诱发皮肤出现浅粉色的最小红斑量时,可产生维生素 D 的量高达 10 000 U;但最值得一提的是,皮肤长期暴露在阳光下不会产生有毒的维生素 D,因为维生素 D₂ 和维生素 D₃ 会光化学转化为非活性代谢物或 7-脱氢胆固醇(7-DHC)的再生,7-DHC 被缓慢补充;CICARMA 等^[41]研究表明,血清 25-羟基维生素 D 的合成似乎在较高剂量 NB-UVB 照射下才会达到饱和状态,进一步增加剂量可能不会增加维生素 D 的形成,因此是比较安全有效的。

相关文献报道,充足的 25-羟基维生素 D 水平与疾病的稳定性可能相关^[42]。体外研究表明,将 25-羟基维生素 D 加入人黑素细胞培养基中可增加酪氨酸酶活性和诱导黑素细胞的增殖和分化,从而阻止黑素细胞的破坏^[43]。FINAMOR 等^[44]观察 16 例成人白癜风患者给予为期 6 个月的维生素 D 口服后,其中有 14 例患者的白斑出现 25%~75% 的色素再生。SAUDI 等^[31]发现,患儿外用他克莫司软膏联合口服维生素 D 比单独外用他克莫司软膏更有效的获得色素再生。也就是说,补充维生素 D 后患者白斑面积可显著减小,补充维生素 D 可能有助于白癜风病情恢复。最新荟萃分析表明,光疗联合局部维生素 D 类似物治疗白癜风的有效率明显高于单独光疗治疗,此外,不良反应轻微、短暂且可耐受^[45]。有研究表明,维生素 D 和 NB-UVB 照射可诱导黑素细胞增殖和分化。因此,NB-UVB 联合维生素 D 制剂治疗有望成为白癜风患者的一种有价值的治疗方式。

5 小 结

白癜风是色素脱失性皮肤病,确切病因尚不清楚,目前治疗手段可控制或缓解病情,尚不能治愈。近年来,在大量的研究中证实了维生素 D 缺乏可能与白癜风有关,维生素 D 缺乏被认为是白癜风的危险因素。此外,维生素 D 及其衍生物已被作为治疗白癜风的药物。维生素 D 将来有望成为白癜风及其他免疫性疾病的标志物,为白癜风的筛查、发病机制、治疗及

病情评估提供新的思路。

参考文献

- [1] BERGQVIST C, EZZEDINE K. Vitiligo; a review[J]. *Dermatology*, 2020, 236(6): 571-592.
- [2] BERGQVIST C, EZZEDINE K. Vitamin D and the skin: what should a dermatologist know? [J]. *G Ital Dermatol Venereol*, 2019, 154(6): 669-680.
- [3] KECHICHIAN E, EZZEDINE K. Vitamin D and the skin: an update for dermatologists[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2018, 19(2): 223-235.
- [4] 陈林, 张琪. 25(OH)D 免疫功能的研究进展[J]. *中国小儿急救医学*, 2017, 24(10): 754-759.
- [5] SAJJAD S, MUNIR S, BER-RAHMAN S, et al. VDR polymorphisms Apa-I(rs7975232), Taq-I(rs731236) and FokI(rs2228570) in Pakistani vitiligo patients and controls[J]. *Pakistan Assoc Dermatologists*, 2017, 27(2): 102-109.
- [6] KADAPPAN A S, GUO C, GUMUS C E, et al. The efficacy of nanoemulsion based delivery to improve vitamin D absorption: comparison of in vitro and in vivo studies [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(4): 8907-8908.
- [7] LI K, SHI Q, YANG L, et al. The association of vitamin D receptor gene polymorphisms and serum 25-hydroxyvitamin D levels with generalized vitiligo [J]. *Br J Dermatol*, 2012, 167(4): 815-821.
- [8] ERSOY-EVANS S. Commentary: vitamin D and autoimmunity; is there an association? [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2010, 62(6): 942-944.
- [9] 王雯, 彭戈, 韩秀萍. 维生素 D 与自身免疫性皮肤病[J]. *中国皮肤性病杂志*, 2019, 33(9): 1077-1080.
- [10] CHEN S, SIMS G P, CHEN X X, et al. Modulatory effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ on human B cell differentiation [J]. *J Immunol*, 2007, 179(3): 1634-1647.
- [11] IBRAHIM, HASSAN, TAIEB E, et al. Effect of narrow-band ultraviolet B on the serum of 25-hydroxyvitamin D in vitiligo patients [J]. *J Cosmet Dermatol Vol*, 2018, 17(5): 911-916.
- [12] TANG L Y, FANG W, LIN J R, et al. Vitamin

- D protects human melanocytes against oxidative damage by activation of Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Lab Invest*, 2018, 98(12):1527-1537.
- [13] ALGHAMDI K, KUMAR A, MOUSSA N. The role of vitamin D in melanogenesis with an emphasis on vitiligo[J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2013, 79(6):750-758.
- [14] ZHANG J Z, WANG M, DING Y, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism, serum 25-hydroxyvitamin D levels, and risk of vitiligo: a meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(29):e11506.
- [15] CIEŠLEWICZ A, KORZENIOWSKA K, GRABAŃSKA-MARTYŃSKA K, et al. Seasonal and Treatment-Related variation in 25-hydroxy vitamin D concentration in patients with rheumatoid arthritis[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(4):973.
- [16] MITEVA, MARIYA Z, BOYAN I, et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases-a review[J]. *Folia Med Vol*, 2(2020):223-229.
- [17] ZHAO J, SHENG Y Y, DAI C Y, et al. Serum 25 hydroxyvitamin D levels in alopecia areata, female pattern hair loss, and male androgenetic alopecia in a Chinese population[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2020, 19(11):3115-3121.
- [18] LEE Y H, SONG G G. Association between circulating 25-hydroxyvitamin D levels and psoriasis, and correlation with disease severity: a meta-analysis[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2018, 43(5):529-535.
- [19] OZDEMIR B, KÖKSAL B T, KARAKAŞ N M, et al. Serum vitamin D levels decrease in children with acute urticaria[J]. *Allergol Immunopathol(Madr)*, 2016, 44(6):512-516.
- [20] ZHANG X H, WANG W, LI Y J, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status in Chinese children with vitiligo: a case-control study[J]. *Clin Pediatr(Phila)*, 2018, 57(7):802-805.
- [21] AHMED ABDEL RAHMAN S H, HUSSEIN M S, MANSOUR A I. Are patients with vitiligo more prone to myocardial infarction? a case-control study[J]. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2019, 12(11):28-31.
- [22] USTUN I, SERASLAN G, GOKCE C, et al. Investigation of vitamin D levels in patients with vitiligo vulgaris[J]. *Acta Dermatovenerol Croat*, 2014, 22(2):110-113.
- [23] SEHRAWAT M, ARORA T C, CHAUHAN A, et al. Correlation of vitamin D levels with pigmentation in vitiligo patients treated with NBUVB therapy [J]. *ISRN Dermatol*, 2014, 2014:493213.
- [24] KARAGÜZEL M, SAKARYA N P, BAHADIR S, et al. Vitamin D status and the effects of oral vitamin D treatment in children with vitiligo: a prospective study[J]. *Clin Nutr Espen*, 2016, 15:28-31.
- [25] KARAGÜN E, ERGIN C, BAYSAN S, et al. The role of serum vitamin D levels in vitiligo [J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2016, 33(4):300-302.
- [26] ALSHIYAB D M, AL-QARQAZ F A, HEIS L H, et al. Assessment of serum vitamin D levels in patients with vitiligo in Jordan: a case-control study[J]. *Dermatol Res Pract*, 2019, 2019:2048409.
- [27] SILVERBERG J I, SILVERBERG A I, MALKA E, et al. A pilot study assessing the role of 25 hydroxy vitamin D levels in patients with vitiligo vulgaris [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2010, 62(6):937-941.
- [28] VARIKASUVU S R, ALOORI S, VARSHNEY S, et al. Decreased circulatory levels of vitamin D in vitiligo: a meta-analysis[J]. *An Bras Dermatol*, 2021, 96(3):284-294.
- [29] LI K, SHI Q, YANG L, et al. The association of vitamin D receptor gene polymorphisms and serum 25-hydroxyvitamin D levels with generalized vitiligo[J]. *Br J Dermatol*, 2012, 167(4):815-821.
- [30] AYDINGÖZ I E, BINGÜL I, DOĞRUA-BBASOĞLU S, et al. Analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms in vitiligo[J]. *Dermatology*, 2012, 224(4):361-368.
- [31] SAUDI W M, SWELAM M M, EL-BARBARY R A H, et al. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism in Egyptian vitiligo patients[J].

- J Cosmet Dermatol, 2021, 20(3):980-986.
- [32] KATSAROU M S, SIDIROPOULOU P, IER-ONYMAKI D, et al. Impact of vitamin D receptor gene polymorphisms on vitiligo susceptibility and clinical features in a Southeastern European Caucasian population[J]. Int J Mol Med, 2020, 46(5):1899-1907.
- [33] OCHOA-RAMÍREZ L A, DÍAZ-CAMACHO S P, BECERRA-LOAIZA D S, et al. Catalase but not vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with nonsegmental vitiligo in Northwestern Mexicans[J]. Int J Dermatol, 2019, 58(11):1264-1269.
- [34] ZHANG J Z, WANG M, DING Y, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism, serum 25-hydroxyvitamin D levels, and risk of vitiligo: a meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(29):e11506.
- [35] CHRISTENSEN L, SUGGS A, BARON E. Ultraviolet photobiology in dermatology[J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 996:89-104.
- [36] ZUBAIR R, HAMZAVI I H. Phototherapy for vitiligo[J]. Dermatol Clin, 2020, 38(1):55-62.
- [37] KIMBALL S M, LEE J, VIETH R. Sunbeds with UVB radiation can produce physiological levels of serum 25-hydroxyvitamin D in healthy volunteers [J]. Dermatoendocrinol, 2017, 9(1):e1375635.
- [38] 杨芝香, 康定华. 窄谱中波紫外线对白癜风患者血清维生素 D 水平的影响[J]. 中国美容医学, 2020, 29(6):42-44.
- [39] HASSAN T, MOUSTAFA, ZEINAB E G, et al. effect of narrow-band ultraviolet B on the serum of 25-hydroxyvitamin D in vitiligo patients[J]. J Cosmet Dermatol Vol, 2018, 17(5):911-916.
- [40] EL-HANBULI H M, DAWOUD N M, MAHMOUD R H. Narrow-band UVB effects on cutaneous vitamin D receptor expression and serum 25-hydroxyvitamin D in generalized vitiligo [J]. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2018, 34(3):175-183.
- [41] CICARMA E, MØRK C, POROJNICU A C, et al. Influence of narrowband UVB phototherapy on vitamin D and folate status[J]. Exp Dermatol, 2010, 19(8):e67-72.
- [42] COLUCCI R, CONTI R, DRAGONI F, et al. Evidence of a possible therapeutic role of vitamin D in a cohort of adult Caucasian vitiligo patients[J]. Int J Vitam Nutr Res, 2020, 90(3/4):200-204.
- [43] KAWAKAMI, TAMIHIR. Effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ on human epidermal melanocytes and melanoblasts[J]. J Dermatol Sci, 2014, 76(1):72-74.
- [44] FINAMOR D C, SINIGAGLIA-COIMBRA R, NEVES L C M, et al. A pilot study assessing the effect of prolonged administration of high daily doses of vitamin D on the clinical course of vitiligo and psoriasis[J]. Dermatoendocrinol, 2013, 5(1):222-234.
- [45] HU M J, LIAO K X, LEI W Y, et al. The addition of topical calcipotriol to phototherapy enhance the efficacy of treatment in patients with vitiligo: a systematic review and meta-analysis [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 98:107910.

(收稿日期:2023-11-27 修回日期:2024-03-21)