



维生素D受体在系统性红斑狼疮中的免疫调节作用研究进展

明希希, 王涛

引用本文:

明希希,王涛. 维生素D受体在系统性红斑狼疮中的免疫调节作用研究进展[J]. 蚌埠医学院学报, 2023, 48(5): 698–701.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2023.05.034>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

系统性红斑狼疮病人外周血血清TGF- β 1的表达及临床意义

Expression of TGF- β 1 in peripheral blood from patients with systemic lupus erythematosus and its clinical significance

蚌埠医学院学报. 2019, 44(7): 868–871,875 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.07.007>

贝利尤单抗在诱导系统性红斑狼疮病情缓解过程中的作用及安全性

Role and safety of belimumab in inducing remission of systemic lupus erythematosus

蚌埠医学院学报. 2023, 48(4): 448–452 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2023.04.007>

平均血小板体积/血小板比值与系统性红斑狼疮活动性的相关性分析

Correlation analysis between mean platelet volume/platelet ratio and systemic lupus erythematosus activity

蚌埠医学院学报. 2018, 43(1): 81–83 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.01.024>

高亲合力抗双链DNA抗体对系统性红斑狼疮的诊断价值

Diagnostic value of high affinity anti-double-stranded DNA antibody in systemic lupus erythematosus

蚌埠医学院学报. 2021, 46(6): 803–806 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.06.024>

系统性红斑狼疮患者外周血浆细胞样树突状细胞的变化及意义

The change of plasmacytoid dendritic cells in peripheral blood of systemic lupus erythematosus patients and its significance

蚌埠医学院学报. 2016, 41(8): 995–999 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.08.005>

- [18] KOMATSU S, ICHIKAWA D, KAWAGUCHI T, *et al.* Circulating miR-21 as an independent predictive biomarker for chemoresistance in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Am J Cancer Res*, 2016, 6(7):1511.
- [19] LIU X, LU Y, XU Y, *et al.* Exosomal transfer of miR-501 confers doxorubicin resistance and tumorigenesis via targeting of BLID in

gastric cancer[J]. *Cancer Lett*, 2019, 459(1):122.

- [20] LI S, ZENG A, HU Q, *et al.* miR-423-5p contributes to a malignant phenotype and temozolomide chemoresistance in glioblastomas[J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(1):55.

(本文编辑 刘畅)

[文章编号] 1000-2200(2023)05-0698-04

· 综述 ·

维生素 D 受体在系统性红斑狼疮中的免疫调节作用研究进展

明希希¹, 王 涛²

[关键词] 系统性红斑狼疮; 维生素 D 受体; 免疫调节; 综述

[中图分类号] R 593 [文献标志码] A DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2023.05.034

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种累及多系统的自身免疫性疾病,其特征是机体中有大量自身抗体和炎性细胞因子产生,随之免疫复合物形成和补体系统被激活,导致包括神经系统、关节、血管、肾脏和皮肤等多器官和组织受累^[1-3]。SLE 的详细病因和发病机制尚不完全清楚,普遍认为是遗传、环境和免疫因素复杂相互作用的结果^[4]。维生素 D(vitamin D, VitD)是一种脂溶性类固醇激素,在骨代谢以及钙和磷酸盐稳态中起经典的调节作用。近年 VitD 的免疫调节功能可能在 SLE 的发展和发病机制中发挥关键作用^[4]。VitD 受体(vitamin D receptor, VDR)是位于靶细胞,包括树突状细胞(DC)、单核-巨噬细胞、自然杀伤细胞、B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞等免疫细胞等细胞核内的 VitD 活性中介物^[5]。除了在维持骨骼健康和钙稳态中起着重要作用, VDR 还与抗炎和抗纤维化状态、糖尿病肾病的发生、蛋白尿的产生、高血压和动脉粥样硬化、细胞增殖和分化的一致性等有关。VDR 的研究对于进一步认识 VitD 的生理病理学特性至关重要,并且可能具有开发靶向疗法的潜质^[6]。本文对 VDR 在 SLE 中免疫调节作用的研究进展作一综述。

1 VDR 的结构与表达

1.1 VDR 的分子结构与功能 1,25(OH)₂D₃ 的生物活性是由 VDR 蛋白介导的^[6]。VDR 是配体活化转录因子核受体(NR)超家族成员之一^[8]。NR 具有相似的模块化结构,有 2 个不同的结构域,其中两个主要功能定位是 N 端锌指和 C 端配体结合,由 1 个柔性铰链连接^[9]。在 VDR 的 C 末端有一个配体依赖的激活域 AF-2,这是转激活所必需的。大多数 NRs 保守度较低的 N 端 A/B 区域至少包含一个配体

独立自主激活功能(AF-1)与 AF-2 结构域相互作用和协同^[10]。在人类细胞或细胞系中只发现了 VDR 的 3 种亚型,其中 2 种是选择性剪接,1 种是翻译起始密码子多态性。最常见的形式是 VDRA,由 427 个氨基酸组成;第 2 种亚型称为 VDRB1,在 N 端延伸的区域大约有 50 个氨基酸,在人肾、肠和肾上皮细胞系中均发现了 1d 外显子的起始位点(VDRA 在第 2 外显子有起始位点),这种延伸使不同类型的组织对配体(骨化三醇或石胆酸)产生不同的反应,这表明 VDRA 和 VDRB1 的激活是配体和组织特异性的;第 3 种亚型是由于 VDR 的 Fok I 多态性^[8]。

1.2 VDR 的基因表达和调控 作为 VitD 的活性形式,1,25(OH)₂D₃ 启动下游信号通路的 VDR,与维甲酸 X 受体(RXR)形成异源二聚体,和绑定到目标 DNA 序列,被命名为维生素 D 响应元素(VDRE)。VDRE 通过招募协激活子或协抑制子复合物,配体激活的 VDR-RXR 调节基因的转录,编码蛋白质^[9]。VDRE 在物理上和功能上位于靶基因的启动子区域,这些基因的功能包括调节细胞生长、增殖和凋亡,以及其他生理功能^[7]。

VDR 也表达于 T、B 淋巴细胞、DC、巨噬细胞等免疫细胞。1,25(OH)₂D₃ 在各种免疫细胞中通过与 VDR 结合实现免疫生理效应,通过与 VDRE 结合介导基因转录,引起共激活物或共阻遏物的启用,分别引起靶基因转录的正调控或负调控。然而,关于 VDRE 影响免疫细胞下游功能的机制尚不清楚^[11]。现在多采用聚合酶链反应和限制性片段长度多态性对 *Bsm I*、*Apa I*、*Taq I* 和 *Fok I* 的 VDR 多态性进行分型。VDR 基因突变与 SLE 易感性相关^[12],但是目前关于 VDR 多态性对 SLE 易感性影响的研究结果并不一致^[13]。有研究^[14]结果显示, *Bsm I* 和 *Fok I* 多态性使亚洲人群 SLE 易感性增加,但 *Bsm I*、*Apa I*、*Taq I* 和 *Fok I* 与白种人 SLE 的风险无关^[15]。在印度东部人群中, *Fok I* 和 *Taq I* 变异与 SLE 显著相关,但未发现 *Apa I* 和 *Bsm I* 与疾病易感性之间存在这种联系^[16]。也有研究^[17]证明,在埃及儿童中, VDR *Bsm I* 多态性 BB 基因型与 SLE 风险增加相关。氧化应激可能参与了 SLE 的发病机制,但与 VDR *Bsm I* 多态性无关。

[收稿日期] 2022-05-12 [修回日期] 2022-08-15

[作者单位] 1. 蚌埠医学院 临床医学院,安徽 蚌埠 233030;2. 蚌埠医学院第一附属医院 风湿免疫科,安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 明希希(2000-),女,学生。

[通信作者] 王 涛,硕士研究生导师,主任医师,副教授。E-mail: wangtao@bbmc.edu.cn

由于亚洲人的 VDR 基因的 *Fok I* 多态性中的 f 等位基因频率较高,会导致较长的 VDR 蛋白具有较低的转录活性^[18]。VitD 可能在不同人群中发挥作用,但需要进一步研究来检验 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 浓度与 SLE 风险的关系。VitD 的作用是通过与 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 结合的 VDR 高亲和力结合介导的,并分布在各种组织中。VDR 多态性是使个体易发生自身免疫的多种多态性之一,但其对 VDR 功能的影响尚不清楚^[19]。遗传关联研究^[20]表明,高达 65% 的 VitD 血清变异可以由遗传背景解释。90% 的遗传变异性以单核苷酸多态性(SNPs)的形式发生,与 VitD 代谢相关的基因中的 SNPs 与影响钙二醇血清水平有关,其中 4 个重要的 VDR 基因多态性(rs2228570、rs1544410、rs731236 和 rs7975232)可能参与自身免疫性疾病。研究^[13]表明,VDR 多态性与 SLE 和 SLE 严重程度(慢性损害)有关,并可能与 SLE 病人预后较差和器官损害风险增加有关。VDR 基因有高度多态性,而在 8 号内含子的 rs7975232 和 rs7975232、9 号外显子的 rs731236 和起始密码子的 rs2228570 是研究最多的变异。有研究^[13]发现,在 SLE 病人中 VDR rs2228570ff 基因型的频率更高,在显性模型中 VDR rs2228570 多态性与 SLE 高风险之间存在关联性,而在隐性和等位基因模型中不存在关联性;VDR rs731236Tt 基因型频率在 SLE 病人中较高,rs7975232 多态性与 SLE 之间无显著相关性;没有发现 VDR 多态性与 SLE 临床表现之间有相关性。还有 Meta 分析显示,VDR rs2228570、rs1544410、rs731236 和 rs7975232 多态性在特定人群中均与 SLE 易感性显著相关,尤其是对亚洲人群^[21]。综上,VDR 多态性与 SLE 易感性相关,但是未发现与 SLE 表现相关,对 VDR 功能的影响尚不清楚。

1.3 VDR 相关的表观遗传学研究

VDR 相关的表观遗传机制,例如甲基化,在感染、癌症和其他一些疾病中发挥调节作用^[6]。表观遗传机制削弱和选择性地倾斜 VDR 基因转录反应性^[22]。VDR 基因受维生素 A 酸、甲状旁腺素和糖皮质激素等多种激素调控。此外,VDR 通过 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 对转录和翻译后调节进行自动调节。前者,用 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 处理后,VDR 内的几个区域是 VDR 和 RXR 直接结合的靶标。后者,尽管其机制仍有待确定,配体与其受体的相互作用导致 VDR 蛋白的稳定性增强。这些区域内存在几个高度保守的 VDRE,其中至少一个负责激活增强子。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 对 VDR 基因的自动调节是由几个位于基因本身的增强子直接介导的^[23]。

2 VDR 参与免疫细胞的调节作用

不同的 T 细胞亚群,包括 CD4^+ 、 CD8^+ 和 $\text{TCR}\gamma\delta^+$ T 细胞,表达 VDR。随后的 T 细胞激活,已经证明需要通过 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的关联来激活 VDR^[24]。VitD 在不同的 T 细胞亚群,如 CD4^+ (Th1、Th2、Th17 和 Treg) 和 CD8^+ T 细胞中有不同的作用。这说明,VitD 对 T 细胞生理的影响是亚群依赖性的。VitD 如何影响狼疮 CD4^+ Th1 细胞的数据尚不充分,但有数据^[11]显示,VDR 在非狼疮 CD4^+ T 细胞中的表达

并不像其他 T 细胞亚型那样显著。VitD 在炎症反应和自身免疫中的作用在 Th2 和 Th17 细胞中比 Th1 细胞更为显著,部分原因是 Th1 细胞中 VDR 的低表达^[25-26]。因此, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3/\text{VDR}$ 可能具有调节免疫的强大潜力。

2.1 VDR 与 Th17 细胞

Th17 细胞越来越被认为在许多自身免疫性疾病中发挥重要作用,包括 SLE。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 抑制 Th17 的促炎症反应,理论上 VitD 治疗可以抑制 SLE 疾病。事实上,有临床研究^[27-29]已经证明 VitD 在减少 Th17 细胞的频率和白细胞介素(IL)-17 表达方面的有益作用。需要进一步大样本实验来探索 VitD 补充对 Th17 活性抑制的潜在临床益处。

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 通过抑制 p65 转录因子转位到细胞核,抑制 ROR γ t/IL-17 的表达。在体内实验中, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 结合 VDR 抑制 IL-17 和 RANKL 的表达。研究^[7]证明, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 进入 VDR-/-Th17 细胞,结合 VDR,通过调节 p65 NF- κ B 的活性,抑制了 p65 和 Rorc 的结合,Rorc 是转录因子 p65 的直接靶点,抑制了 IL-17 和 RANKL 表达,随后抑制 Th17 细胞分化,抑制炎症损伤。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 可以通过结合 VDR 来调控不同免疫调节基因的表达。在 Th17 细胞中,Rorc 是转录因子 p65 的直接靶点,并且 p65 与 Rorc 启动子结合位点的结合被 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 所抑制。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 通过抑制 p65 转录因子向核位,抑制 NF- κ B 活性和 ROR γ t/IL-17 水平。在体内, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 抑制模型小鼠脾脏炎症浸润及 p65、ROR γ t、IL-17 的表达。VDR 可能与 NF- κ B 和 I κ B α 形成三元复合物,抑制 P65 的核转运,具体机制仍需进一步研究^[7]。这些研究结果揭示了 VitD 作用于 VDR 调节免疫系统的分子机制,为 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 类似物靶向 Th17 免疫提供了基础。

2.2 VDR 与 Treg 细胞

Treg 细胞在许多自身免疫性疾病,包括 SLE 中,在抑制促炎症反应中发挥关键作用^[30-31]。而在 SLE 病人中,低水平的 VitD 抑制了 Treg 迁移能力^[11]。VDR 通过调节 skp2/p27 信号通路,提高 skp2 mRNA 和降低 p27 mRNA 的表达抑制 Treg 细胞,减轻 SLE。在 SLE 病人中,VDR 和 p27 表达下调,skp2 表达上调。skp2 和 p27 通过影响 Treg 细胞,对 SLE 发挥关键作用。该研究表明 SLE 与 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3/\text{VDR}$ 有明显关联。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3/\text{VDR}$ 可减轻 SLE 进行性的体质量减轻、皮肤糜烂溃疡和泌尿系统感染的症状^[32]。为治疗 SLE 提供了一个新的靶标。

2.3 VDR 与 B 淋巴细胞

B 细胞活化在 SLE 的发病过程中具有重要的病理意义,因为它们产生狼疮相关的自身抗体,并作为抗原呈递细胞(APC)^[33]。然而,VDR 的表达在 SLE 病人 B 细胞中所起的作用很少被报道。

2.4 VDR 与 DC

从 DC、单核-巨噬细胞到淋巴细胞,都已被证明表达 VDR^[34-35]。在早期分化阶段,在 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 存在的情况下,从单核细胞分化的 DC 保持在耐受性状态,其特征是 IL-12 减少,IL-10 产生增加,导致随后外源 T 细胞激活的减少和 Treg 细胞分化的增强。VitD 在 SLE 病人 DC 中的作用尚未得到充分的证明,因此 VitD 在 SLE 发

病过程中对 DC 的作用值得进一步研究^[11]。

2.5 VDR 与巨噬细胞 与其他 DC 不同,1,25(OH)₂D₃ 在巨噬细胞中具有双重作用,这取决于它们的激活状态。虽然关于 VitD 在 SLE 病人巨噬细胞中的作用的资料还很缺乏,但是有研究结果显示 VitD 对 SLE 病人巨噬细胞的这种致炎和抗炎的特性双重作用可能有一定影响^[36-37]。

3 VitD 和 VDR 与 SLE

3.1 VitD 缺乏与 SLE VitD 作为一种环境因子具有多种免疫抑制特性。事实上,VitD 可以作为免疫系统的调节剂。有报道 VitD 缺乏/不足在 SLE 病人中发生率较高^[38],提示补充 VitD 治疗 SLE 可能有效^[13]。SLE 病人 VitD 缺乏是因为大多数 SLE 病人对紫外线敏感,因此,他们通常被建议采取光保护措施,这可能会导致皮肤缺乏维生素 D^[39-40],SLE 中 VitD 低的原因是 SLE 的光敏性所以易缺乏 VitD,中波紫外线辐射也影响 VitD。2 项 Meta 分析^[41-42] 结果表明,VDR 基因多态性(如 *Fok I*、*Bsm I*、*Taq I* 和 *Apa I*) 与 SLE 病人显著相关,因此 VDR 基因型可能与 SLE 病人血清 25(OH)D 水平低有关。

3.2 VDR 与 SLE 的靶器官损伤 缺乏 VitD 会增加心血管疾病、传染病和自身免疫性疾病的风险,如 SLE、类风湿关节炎(RA)和多发性硬化(MS)^[43]。VitD 与 VDR 结合可诱导细胞凋亡,这可以用于抗癌。流行病学数据^[44]表明,VitD 缺乏与几种传染病的发病率有关,并且有研究表明,血清 VitD 水平与 COVID-19 的发病率和严重程度呈负相关。VitD 通过下调核因子-κB 和抑制环氧化酶的表达,具有广泛的抗炎作用^[45],VitD 通过影响免疫细胞中关键因子协调免疫系统,对自身免疫病有重要影响,已有学者^[46]运用 VitD 治疗 SLE 病人,结果发现可改善其症状,如贫血、脱发、溃疡、间歇性发热、皮疹和关节炎以及神经系统并发症,部分病人出现的淋巴细胞减少症状、少数人有肾脏症状也可改善。有实验^[32]表明,1,25(OH)₂D₃/VDR 可以降低 SLE 小鼠 BUN、Cr 和尿蛋白水平;降低肾脏损害程度和炎性细胞浸润;减低免疫复合物(IgG、IgA、IgM)和补体的沉淀强度;减低炎症因子(IL-4、IL-410、IL-17、INF-γ)的 mRNA 的表达水平;降低 anti-nRNP IgG 和 anti-dsDNA IgG 水平;还可以介导调节脾脏免疫细胞。但是,应用 VitD 治疗 SLE 等自身免疫病的适应证以及剂量、疗效等目前尚无定论,是未来值得探索的问题。

综上,VitD 除了对钙磷的调节,还可参与免疫系统调节。VitD 与 VDR 结合,通过调节免疫细胞,进而参与多种自身免疫疾病的免疫调控。但是关于 VDR 还有以下一些内容值得继续探索。首先,1,25(OH)₂D₃ 启动 VDR,与 RXR 结合成异源二聚体,绑定到 VDRE,引起转录调控,但关于 VDRE 如何影响免疫细胞下游功能的机制还需研究。第二,VDR 基因的多态性提高了 SLE 的易感性和风险,但对 SLE 症状的影响需要进一步明确。第三,VDR 在 B 淋巴细胞及 DC 中的相关研究不多。这些将是未来探索的方向。VDR 参与免疫系统调节的机制进一步阐明,有助于寻找自身免疫病新的治

疗靶点。

[参 考 文 献]

- [1] GUAN SY, LENG RX, KHAN MI, *et al.* Interleukin-35: a potential therapeutic agent for autoimmune diseases [J]. *Inflammation*, 2017, 40(1):303.
- [2] GUAN SY, LENG RX, TAO JH, *et al.* Hypoxia-inducible factor-1α: a promising therapeutic target for autoimmune diseases [J]. *Expert Opinion Therapeutic Targets*, 2017, 21(7):715.
- [3] ISLAM MA, KHANDKER SS, ALAM SS, *et al.* Vitamin D status in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): A systematic review and meta-analysis [J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(11):102392.
- [4] GUAN SY, CAI HY, WANG P, *et al.* Association between circulating 25-hydroxyvitamin D and systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Rheum Dis*, 2019, 22(10):1803.
- [5] CHEN S, SIMS GP, CHEN XX, *et al.* Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation [J]. *J Immunol*, 2007, 179(3):1634.
- [6] FATHI N, AHMADIAN E, SHAHI S, *et al.* Role of vitamin D and vitamin D receptor (VDR) in oral cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109:391.
- [7] SUN D, LUO F, XING J C, *et al.* 1,25(OH)₂D₃ inhibited Th17 cells differentiation via regulating the NF-κB activity and expression of IL-17 [J]. *Cell Prolif*, 2018, 51(5):e12461.
- [8] ZENATA O, VRZAL R. Fine tuning of vitamin D receptor(VDR) activity by post-transcriptional and post-translational modifications [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(21):35390.
- [9] HAUSSLER M R, WHITFIELD G K, KANEKO I, *et al.* Molecular mechanisms of vitamin D action [J]. *Calcif Tissue Int*, 2013, 92(2):77.
- [10] GARDINER EM, ESTEBAN LM, FONG C, *et al.* Vitamin D receptor B1 and exon 1d: functional and evolutionary analysis [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2004, 89/90(1/5):233.
- [11] MAK A. The impact of vitamin D on the immunopathophysiology, disease activity, and extra-musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8):2355.
- [12] MONTICIELO OA, TEIXEIRA TDE M, CHIES JA, *et al.* Vitamin D and polymorphisms of VDR gene in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Clin Rheumatol*, 2012, 31(10):1411.
- [13] SALIMI S, ESKANDARI F, REZAEI M, *et al.* vitamin d receptor rs2228570 and rs731236 polymorphisms are susceptible factors for systemic lupus erythematosus [J]. *Adv Biomed Res*, 2019, 8:48.
- [14] XIONG J, HE Z, ZENG X, *et al.* Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2014, 32(2):174.
- [15] ZHOU TB, JIANG ZP, LIN ZJ, *et al.* Association of vitamin D receptor gene polymorphism with the risk of systemic lupus erythematosus [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2015, 35(1):8.
- [16] MAHTO H, TRIPATHY R, DAS BK, *et al.* Association between vitamin D receptor polymorphisms and systemic lupus erythematosus in an Indian cohort [J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21(2):468.

- [17] FOUAD H, YAHIA S, ELSAID A, *et al.* Oxidative stress and vitamin D receptor BsmI gene polymorphism in Egyptian children with systemic lupus erythematosus; a single center study [J]. *Lupus*,2019,28(6):771.
- [18] UITTERLINDEN AG, FANG Y, VAN MEURS JB, *et al.* Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms [J]. *Gene*, 2004,338(2):143.
- [19] NAROOIE-NEJAD M, MOOSSAVI M, TORKAMANZEHI A, *et al.* Vitamin D receptor gene polymorphism and the risk of multiple sclerosis in South Eastern of Iran [J]. *J Mol Neurosci*, 2015,56(3):572.
- [20] RUIZ-BALLESTEROS AI, MEZA-MEZA MR, VIZMANOS-LAMOTTE B, *et al.* Association of Vitamin D metabolism gene polymorphisms with autoimmunity: evidence in population genetic studies [J]. *Int J Mol Sci*,2020,21(24):9626.
- [21] ZHANG WT, JIN TF, CHEN L. Associations of four common VDR polymorphisms with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus; evidence from a meta-analysis [J]. *Lupus*, 2020, 29(4):364.
- [22] ABEDIN SA, BANWELL CM, COLSTON KW, *et al.* Epigenetic corruption of VDR signalling in malignancy [J]. *Anticancer research*,2006,26(4a):2557.
- [23] ZELLA LA, MEYER MB, NERENZ RD, *et al.* Multifunctional enhancers regulate mouse and human vitamin D receptor gene transcription [J]. *Mol Endocrinol*,2010,24(1):128.
- [24] VON ESSEN MR, KONGSBK M, SCHJERLING P, *et al.* Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(4):344.
- [25] PALMER MT, LEE YK, MAYNARD CL, *et al.* Lineage-specific effects of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on the development of effector CD4 T cells [J]. *J Biol Chem*,2011,286(2):997.
- [26] CHANG SH, CHUNG Y, DONG C. Vitamin D suppresses Th17 cytokine production by inducing C/EBP homologous protein (CHOP) expression [J]. *J Biol Chem*,2010,285(50):38751.
- [27] REIHANI H, RASTIN M, MAHMOUDI M, *et al.* Influence of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 on T Helper 17 Cells and related cytokines in systemic lupus erythematosus [J]. *Iran J Immunol*, 2015,12(2):82.
- [28] DROZDENKO G, HEINE G, WORM M. Oral vitamin D increases the frequencies of CD38+ human B cells and ameliorates IL-17-producing T cells [J]. *Exp Dermatol*,2014,23(2):107.
- [29] WAHONO CS, RUSMINI H, SOELISTYONINGSIH D, *et al.* Effects of 1,25(OH)2D3 in immune response regulation of systemic lupus erythematosus (SLE) patient with hypovitamin D [J]. *Int J Clin Exp Med*,2014,7(1):22.
- [30] MIZUI M, TSOKOS GC. Targeting regulatory T Cells to treat patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Front Immunol*, 2018,9:786.
- [31] DOMINGUEZ-VILLAR M, HAFLE DA. Regulatory T cells in autoimmune disease [J]. *Nat Immunol*,2018,19(7):665.
- [32] LIU D, FANG Y X, WU X, *et al.* 1,25-(OH)(2)D(3)/Vitamin D receptor alleviates systemic lupus erythematosus by downregulating Skp2 and upregulating p27 [J]. *Cell Commun Signal*,2019,17(1):163.
- [33] KOW NY, MAK A. Costimulatory pathways: physiology and potential therapeutic manipulation in systemic lupus erythematosus [J]. *Clin Dev Immunol*,2013,2013:245928.
- [34] HOLICK MF. Vitamin D; a millenium perspective [J]. *J Cell Biochem*,2003,88(2):296.
- [35] BAEKE F, TAKIISHI T, KORF H, *et al.* Vitamin D; modulator of the immune system [J]. *Curr Opin Pharmacol*,2010,10(4):482.
- [36] LI J, YU YF, LIU CH, *et al.* Significance of M2 macrophages in glomerulonephritis with crescents [J]. *Path Res Pract*,2017,213(9):1215.
- [37] MARIA NI, DAVIDSON A. Renal macrophages and dendritic cells in SLE nephritis [J]. *Curr Rheumatol Rep*,2017,19(12):81.
- [38] MATHIEU C, BADENHOOP K. Vitamin D and type 1 diabetes mellitus; state of the art [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2005, 16(6):261.
- [39] RUIZ-IRASTORZA G, EGURBIDE MV, OLIVARES N, *et al.* Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences [J]. *Rheumatology (Oxford, England)*,2008,47(6):920.
- [40] BOGACZEWICZ J, SYSA-JEDRZEJOWSKA A, ARKUSZEWSKA C, *et al.* Vitamin D status in systemic lupus erythematosus patients and its association with selected clinical and laboratory parameters [J]. *Lupus*,2012,21(5):477.
- [41] BAE SC, LEE YH. Vitamin D receptor FokI, TaqI, and ApaI polymorphisms and susceptibility to systemic lupus erythematosus; an updated meta-analysis [J]. *Clin Rheumatol*, 2018,37(6):1529.
- [42] HU W, NIU G, LIN Y, *et al.* Impact of the polymorphism in vitamin D receptor gene BsmI and the risk of systemic lupus erythematosus; an updated meta-analysis [J]. *Clin Rheumatol*, 2016,35(4):927.
- [43] MURDACA G, TONACCI A, NEGRINI S, *et al.* Emerging role of vitamin D in autoimmune diseases; An update on evidence and therapeutic implications [J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(9):102350.
- [44] BEN-ELTRIKI M, HOPEFL R, WRIGHT J M, *et al.* Association between Vitamin D Status and Risk of Developing Severe COVID-19 Infection: A Meta-Analysis of Observational Studies [J]. *J Am Coll Nutr*,2021:1.
- [45] NG K, NIMEIRI HS, MCCLEARY NJ, *et al.* Effect of high-dose vs standard-dose vitamin D3 supplementation on progression-free survival among patients with advanced or metastatic colorectal cancer; the SUNSHINE randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2019,321(14):1370.
- [46] DING Y, LIAO W, HE X J, *et al.* Effects of 1,25(OH)2D3 and vitamin D receptor on peripheral CD4(+) /CD8(+) double-positive T lymphocytes in a mouse model of systemic lupus erythematosus [J]. *J Cell Mol Med*,2017,21(5):975.