

## 论著·基础研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.07.002

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1097.R.20221226.1811.009.html\(2022-12-27\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1097.R.20221226.1811.009.html(2022-12-27))血清维生素 D<sub>3</sub> 和钙离子水平与壬基酚暴露的量效关系研究\*王麦建<sup>1</sup>, 李吉达<sup>2</sup>, 杨清旭<sup>1</sup>, 龚灯梅<sup>2</sup>, 谢 铭<sup>1</sup>, 王 凯<sup>3</sup>, 王继伟<sup>1</sup>, 杨雪峰<sup>1△</sup>

(遵义医科大学附属医院消化病医院:1. 普通外科;2. 毒理学实验室;3. 病理科, 贵州遵义 563003)

**[摘要]** **目的** 探讨壬基酚(NP)暴露与维生素 D<sub>3</sub>(VD<sub>3</sub>)及钙离子(Ca<sup>2+</sup>)水平的量效关系,并明确 NP 对 VD<sub>3</sub> 与 Ca<sup>2+</sup> 代谢的影响。**方法** 通过慢性染毒实验,在无特定病原体(SPF)级 BALB/C 裸鼠分别暴露于低、中、高 3 种浓度的 NP(分别为低、中、高剂量组) 60 d,选取未经染毒(给予等体积玉米油)的裸鼠作为对照,分别采用 ELISA 与分光光度法对血清中 VD<sub>3</sub> 和 Ca<sup>2+</sup> 水平变化情况进行检测,采用 SPSS23.0 软件对所得数据进行统计分析。**结果** 随着 NP 灌胃水平的增加,BALB/C 裸鼠血清中 VD<sub>3</sub> 水平逐渐升高,高剂量组 VD<sub>3</sub> 水平最高,为(116.96±6.67)pg/mL,明显高于对照组的(80.11±7.29)pg/mL( $P<0.05$ );BALB/C 裸鼠血清中 Ca<sup>2+</sup> 水平随 NP 灌胃水平的增加先升高后降低,其中中剂量组 Ca<sup>2+</sup> 的水平最高,为(42.86±2.22) $\mu$ mol/dL,明显高于对照组的(31.58±2.11) $\mu$ mol/dL( $P<0.05$ ),而高剂量组最低,为(24.16±2.34) $\mu$ mol/dL,明显低于对照组的( $P<0.05$ )。**结论** 低、中剂量 NP 在调控 VD<sub>3</sub> 方面发挥拟雌激素作用,当继续增加剂量时这种拟雌激素的作用被其本身的毒性所抵消。

**[关键词]** 环境雌激素;壬基酚;维生素 D<sub>3</sub>;钙离子**[中图分类号]** R735**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)07-0967-03**Dose effect relationship between serum vitamin D<sub>3</sub> and Ca<sup>2+</sup> concentrations and nonylphenol exposure\***WANG Maijian<sup>1</sup>, LI Jida<sup>2</sup>, YANG Qingxu<sup>1</sup>, GONG Dengmei<sup>2</sup>, XIE Ming<sup>1</sup>,WANG Kai<sup>3</sup>, WANG Jiwei<sup>1</sup>, YANG Xuefeng<sup>1△</sup>

(1. Department of General Surgery; 2. Toxicology Laboratory; 3. Department of Pathology, Digestive Hospital, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563003, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the dose effect relationship between nonylphenol (NP) exposure and serum vitamin D<sub>3</sub> (VD<sub>3</sub>) and Ca<sup>2+</sup> levels, in order to preliminarily clarify the effect of NP on VD<sub>3</sub> and Ca<sup>2+</sup> metabolism. **Methods** SPF BALB/C nude mice were exposed to low, medium and high concentrations (the low, medium and high dose groups) of NP for 60 days, and the nude mice without exposure (given equal volume of cornoil) were selected as the control group, the changes of VD<sub>3</sub> and Ca<sup>2+</sup> in serum were detected by ELISA and spectrophotometry, and the data were statistically analyzed by SPSS 23.0 software. **Results** With the increase of NP concentration by gavage, the level of VD<sub>3</sub> in the serum of mice gradually increased (low<medium<high). The level of VD<sub>3</sub> in the high-dose group was the highest [(116.96±6.67)pg/mL] which was significantly higher than that in the control group [(80.11±7.29)pg/mL]; The level of Ca<sup>2+</sup> in serum of mice changed dramatically, that is, from high to low. The concentration of Ca<sup>2+</sup> in the medium dose NP group was the highest [(42.86±2.22) $\mu$ mol/dL], which was significantly higher than that in the control group (31.58±2.11) $\mu$ mol/dL, while the concentration in the high dose group was the lowest [(24.16±2.34) $\mu$ mol/dL], which was significantly lower than that in the control group. **Conclusion** Low and medium doses of NP play an estrogen like role in regulating VD<sub>3</sub>. When the dose continues to increase, this estrogen like effect is offset by its own toxicity.

**[Key words]** environmental estrogen; nonylphenol; vitamin D<sub>3</sub>; calciumion

\* 基金项目:贵州省遵义市联合基金项目(遵市科合社字(2018)66)。 作者简介:王麦建(1982-),副主任医师,硕士,主要从事胃肠道肿瘤研究。

△ 通信作者, E-mail: 943404464@qq.com。

钙离子( $\text{Ca}^{2+}$ )作为构成机体电解质的重要成员,存在于细胞及细胞外液中,参与机体正常代谢、维持机体正常生命体征。维生素 D(vitamin D, VD)在体内主要以 1,25-羟基维生素  $\text{D}_3$  (25-HVD<sub>3</sub>) 的形式存在,研究证实维生素  $\text{D}_3$  (vitamin  $\text{D}_3$ , VD<sub>3</sub>) 对  $\text{Ca}^{2+}$  的代谢起到重要作用。对于雌激素的研究证实其可促进血液中 VD<sub>3</sub> 的转化,减少体内  $\text{Ca}^{2+}$  的丢失<sup>[1]</sup>。后来的研究证实  $\text{Ca}^{2+}$  和 VD<sub>3</sub> 的丢失除了可导致骨质疏松、佝偻病等疾病外,还可能与肿瘤的发生相关,如结直肠癌<sup>[2]</sup>。 $\text{Ca}^{2+}$  和 VD<sub>3</sub> 的丢失常被认为是结直肠癌发生的前期事件之一。壬基酚(nonylphenol, NP)作为环境诱导剂,异常暴露可诱发免疫功能异常、肿瘤、胃肠道黏膜损伤、电解质紊乱及生殖系统损伤等疾病的发生<sup>[3]</sup>,然而其中的机制却并不明确。其实,除了作为环境诱导剂, NP 作为环境雌激素兼具拟雌激素的作用。雌激素通过调控 VD<sub>3</sub> 的水平进而影响  $\text{Ca}^{2+}$  的代谢已被证实,那么,兼具拟雌激素作用的 NP 是否也参与该过程的调节,笔者查阅相关文献未见报道。基于此,本研究拟在动物水平上开展 NP 暴露与 VD<sub>3</sub> 及  $\text{Ca}^{2+}$  水平的量效关系研究,旨在明确 NP 对 VD<sub>3</sub> 与  $\text{Ca}^{2+}$  代谢的影响,为环境中 NP 的质控及安全性评价提供重要依据,同时也可作为结直肠癌的前期事件的阐明提供依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 实验对象

无特定病原体(SPF)级雄性 BALB/C 裸鼠 80 只,4~6 周龄。将裸鼠分为对照组, NP 高剂量组、中剂量、低剂量 4 组,每组 20 只。本研究已通过遵义医科大学附属医院伦理委员会伦理审查。

#### 1.1.2 主要仪器和试剂

裸鼠(常州卡文斯实验动物有限公司),高效液相色谱仪(HP-1100 型,美国 Agilent 公司)、酶标仪(MK3 型,美国 Thermo Scientific 公司),电子分析天平(FA2004N 型,上海精科天平仪器厂)、NP(日本 Tokyo Kasei Kogyo 公司)、25-HVD<sub>3</sub> ELISA 检测试剂盒(上海赛默生物科技发展有限公司)、血  $\text{Ca}^{2+}$  水平检测试剂盒(北京索莱宝科技有限公司)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 动物染毒与分组

BALB/C 裸鼠隔天 1 次 NP 灌胃,连续 60 d,灌胃体积为每 100 克体重 0.5 mL,每天给药前均测量小鼠体重,根据当日体重给药;染毒小鼠分 3 组,低剂量组(50 mg/kg NP)、中剂量组(100 mg/kg NP)、高剂量组(200 mg/kg NP),另设对照组,只给予等体积的玉米油。

#### 1.2.2 标本获取

于末次 NP 灌胃 24 h 后乙醚麻醉后颈椎脱臼处

死裸鼠,收集每只裸鼠 1 mL 血液,取 0.5 mL 在 24 h 内进行相关指标检测,另外 0.5 mL 于液氮中保存。

#### 1.2.3 ELISA 法检测 VD<sub>3</sub>

(1)加样:将标准品工作液依次加至 25-HVD<sub>3</sub> ELISA 检测试剂盒酶标板前 2 列孔中,每个浓度的工作液并列加 2 孔,每孔 50  $\mu\text{L}$ 。待测样品加至其他孔,每孔 50  $\mu\text{L}$ 。立即在每孔加入配好的生物素化抗体工作液 50  $\mu\text{L}$ 。混匀,给酶标板覆膜,37  $^{\circ}\text{C}$  孵育 45 min。(2)洗涤:甩尽孔内液体,每孔加洗涤液 350  $\mu\text{L}$ ,浸泡 2 min,吸去酶标板内的液体,在厚的吸水纸上拍干。重复 3 次。(3)辣根过氧化物酶(HRP)结合物:每孔加 HRP 结合物工作液 100  $\mu\text{L}$ ,混匀,酶标板覆膜,37  $^{\circ}\text{C}$  孵育 30 min。(4)洗涤:弃去孔内液体,洗涤液洗板 5 次。(5)底物:每孔加底物溶液 TMB 90  $\mu\text{L}$ ,混匀,覆膜,37  $^{\circ}\text{C}$  避光孵育 15 min。(6)终止:每孔加终止液 50  $\mu\text{L}$ ,终止反应。(7)读值:立即用酶标仪在 450 nm 波长处测量各孔的吸光度(A)值。

#### 1.2.4 分光光度计检测 $\text{Ca}^{2+}$ 水平

(1)分光光度计预热 30 min 以上,调节波长至 520 nm,蒸馏水调零。按表 1 加样至血  $\text{Ca}^{2+}$  水平检测试剂盒石英比色皿 96 孔板,混匀;静置 5 min 后于 520 nm 波长处测定 A 值,分别记为 A 空白管、A 标准管、A 测定管。血  $\text{Ca}^{2+}$  水平计算公式: $\text{Ca}^{2+}$  ( $\mu\text{mol}/\text{dL}$ ) = [C 标准液  $\times$  (A 测定管 - A 空白管) / (A 标准管 - A 空白管)]  $\times$  100 = 20  $\times$  (A 测定管 - A 空白管) / (A 标准管 - A 空白管); C 标准液为 0.2  $\mu\text{mol}/\text{mL}$  (即浓度为 2  $\mu\text{mol}/\text{mL}$  的  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  溶液)稀释至 10 倍即得。

表 1 加样表( $\mu\text{L}$ )

| 项目                                | 空白管 | 标准管 | 测定管 |
|-----------------------------------|-----|-----|-----|
| 血浆                                | —   | —   | 50  |
| 蒸馏水                               | 50  | —   | —   |
| 0.2 $\mu\text{mol}/\text{mL}$ 标准液 | —   | 50  | —   |
| 试剂 1                              | 200 | 200 | 200 |
| 试剂 2                              | 200 | 200 | 200 |
| 试剂 3                              | 400 | 400 | 400 |

—:未加。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS23.0 软件对数据进行统计分析,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用方差分析,两组间比较采用  $t$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

ELISA 检测结果表明随着 NP 灌胃水平的增加,小鼠血清中 VD<sub>3</sub> 水平逐渐升高,其高剂量组 VD<sub>3</sub> 的水平最高,且明显高于对照组( $P < 0.05$ );小鼠血清中  $\text{Ca}^{2+}$  水平随 NP 灌胃水平的增加先升高后降低,其中中剂量组  $\text{Ca}^{2+}$  的水平最高,且明显高于对照组( $P < 0.05$ ),而高剂量组最低,且明显低于对照组( $P < 0.05$ ),见表 2。

表2 VD<sub>3</sub> 和 Ca<sup>2+</sup> 水平在各组间的差异性比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别                         | 对照组        | 低剂量组       | 中剂量组                    | 高剂量组                     |
|----------------------------|------------|------------|-------------------------|--------------------------|
| VD <sub>3</sub> (pg/mL)    | 80.11±7.29 | 95.04±1.37 | 99.16±8.59              | 116.96±6.67 <sup>a</sup> |
| Ca <sup>2+</sup> (μmol/dL) | 31.58±2.11 | 34.12±2.61 | 42.86±2.22 <sup>a</sup> | 24.16±2.34 <sup>a</sup>  |

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组比较。

### 3 讨论

本实验研究结果发现随着 NP 暴露剂量的增加,小鼠血清中 VD<sub>3</sub> 水平逐渐升高,当 NP 剂量达对照组 2 倍时,VD<sub>3</sub> 水平增加 18%,当 NP 剂量达对照组 4 倍时,VD<sub>3</sub> 水平增加 45%,也就是在本研究剂量范围内伴随着 NP 剂量的增加,VD<sub>3</sub> 的水平也相应地升高。笔者猜测,这可能源于 NP 作为拟雌激素在 VD<sub>3</sub> 的调节方面起到了与雌激素相同的作用,但其是否通过激活  $\alpha$ -羟化酶活性来发挥作用,尚需进一步研究验证。理论上讲,当体内出现更多的 VD<sub>3</sub> 时,血清中 Ca<sup>2+</sup> 的水平会对应性升高。而本研究却发现小鼠血清中 Ca<sup>2+</sup> 水平并没有随着 VD<sub>3</sub> 的升高呈现出一直升高的趋势,而是出现了先升高后降低的变化。雌激素对 Ca<sup>2+</sup> 的代谢主要起吸收作用,这种吸收从 2 个途径发挥作用:(1)通过促进 VD<sub>3</sub> 的合成,增加肠道对 Ca<sup>2+</sup> 的吸收,同时提高  $\alpha$ -羟化酶的活性,促进血中 25-HVD<sub>3</sub> 的转化<sup>[3]</sup>;(2)通过调节甲状旁腺激素(PTH)和降钙素(CT)增加肾脏对 Ca<sup>2+</sup> 的吸收<sup>[4]</sup>。有研究就报道过高剂量的 NP 可使胃黏膜和结直肠黏膜出现明显损伤,导致胃肠道 Ca<sup>2+</sup> 吸收减少<sup>[5-6]</sup>,也曾有文献报道过大剂量 NP 对肾脏的损伤,使肾小球密度降低,肾单位滤过面积减少,Ca<sup>2+</sup> 重吸收降低<sup>[7]</sup>。由此,笔者猜测中、低剂量的 NP 能够起到拟雌激素作用,当继续增加剂量时这种拟雌激素的作用被其本身的毒性所抵消。

NP 是一种重要的精细化工原料和中间体,广泛存在于日常经常接触的表面活性剂、抗氧化剂、染料及树脂等物品,并且在果蔬、饮料、水产等日常饮食中也可测出 NP。NP 可对消化、生殖、泌尿、免疫等系统产生危害<sup>[8]</sup>,研究表明,NP 对机体的损害主要表现在其拟雌激素作用,NP 与雌激素形成竞争性抑制,代替或部分代替雌激素与雌激素受体结合,进而引发一系列下游事件的发生,本研究中 VD<sub>3</sub> 和 Ca<sup>2+</sup> 的代谢异常可能属于 NP 毒性作用的一个早期下游事件。长时间的代谢异常可导致一系列远期事件的发生,其中在结直肠肿瘤方面的研究最多,早在 1980 年 GARLAND 等<sup>[9]</sup>就曾提出 VD<sub>3</sub> 可预防结直肠癌发生,之后的研究证实了这一观点,通过补充 VD<sub>3</sub> 可以明显改善晚期结直肠癌患者的生存质量<sup>[10-14]</sup>。在分子生物学方面的研究表明,补充充足的 VD<sub>3</sub> 和 Ca<sup>2+</sup> 可减轻结直肠黏膜的异常增殖,本研究短时间内给予小鼠 NP 的暴露即出现了 VD<sub>3</sub> 和 Ca<sup>2+</sup> 代谢的严重紊乱,而 NP 导致的电解质紊乱可引起损伤的结直肠细胞异常

增殖,NP 长期暴露还会导致结直肠黏膜损伤,这是结直肠肿瘤发生的最重要的前期事件。

除此以外,VD<sub>3</sub> 还能够调节机体免疫系统功能对多脏器发挥保护作用,而当 VD<sub>3</sub> 缺乏时,冠心病<sup>[14]</sup>及一些其他系统疾病发生率则明显增加<sup>[14-16]</sup>。在体内 VD<sub>3</sub> 及其下游调控对象 Ca<sup>2+</sup> 均受雌激素的调节,本次研究首次发现 NP 在调控 VD<sub>3</sub> 方面发挥拟雌激素作用,这将为探究 NP 在环境中的质控及安全性评价提供重要依据,同时也有助于为 NP 异常暴露所致电解质紊乱及其诱发疾病的发病机制的阐明提供依据。

### 参考文献

- [1] 李朦,袁耿彪. 血清 25-羟维生素 D 和雌激素水平与骨密度相关性的临床研究[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(22):3043-3045,3054.
- [2] CHANG Q, HOEFS S, VAN DER KEMP A W, et al. The  $\beta$ -glucuronidase klotho hydrolyzes and activates the TRPV5 channel[J]. Science, 2005,310(5747):490-493.
- [3] 李凯丽. 环境激素对人类健康的影响[J]. 环境保护与循环经济,2014,34(3):19-20.
- [4] 赵作勤,王旭霞,张君. 重组人生长激素影响去势大鼠下颌骨骨量变化的研究[J]. 临床口腔医学杂志,2005,21(9):528-530.
- [5] 金海,俞捷,许洁,等. 壬基酚暴露对大鼠胃黏膜的氧化损伤作用[J]. 公共卫生与预防医学,2020,31(1):1-5,12.
- [6] 黄韩冬,宁伟伟,杨雪峰,等. 结直肠癌患者血清壬基酚含量测定及临床意义[J]. 中华实验外科杂志,2017,34(9):1568-1569.
- [7] 王浩,贾婧怡,张杉,等. 液质联用法同时测定婴幼儿配方乳粉中氯酸盐和高氯酸盐残留[J]. 食品工业,2020,47(2):48-50,64.
- [8] GARLAND C F, GARLAND F C. Do Sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? [J]. Int J Epidemiol,1980(3):227-231.
- [9] YIN L, ORDONEZ MENA J M, CHEN T, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D serum concentration and total cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis [J]. Prev Med, 2013,57(6):753-764. (下转第 975 页)

- prothrombin on microwave ablation in rabbit VX2 liver tumor[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(9):5764-5775.
- [5] 姚远方, 高飞, 张雪松, 等. 载药微球加载贝伐珠单抗介入栓塞治疗兔 VX2 肝癌的抗血管生成效果[J]. *介入放射学杂志*, 2021, 30(3):254-257.
- [6] YU J Q, ZHOU Q, ZHU H, et al. Overexpression of astrocyte elevated gene-1 (AEG-1) in cervical cancer and its correlation with angiogenesis[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(6):2277-2281.
- [7] MIZUKAMI Y, KOHGO Y, CHUNG D C. Hypoxia inducible factor-1 independent pathways in tumor angiogenesis [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(19):5670-5674.
- [8] HUANG G W, YANG L Y, LU W Q. Expression of hypoxia-inducible factor 1alpha and vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma: impact on neovascularization and survival[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(11):1705-1708.
- [9] DEME D, TELEKES A. Bevacizumab rechallengé kezelés hatékonysága vastagbél-daganat májáttétje esetén [Effectivity of bevacizumab rechallenge treatment in liver metastasis of colon cancer][J]. *Orv Hetil*, 2018, 159(31):1284-1290.
- [10] SERGIO A, CRISTOFORI C, CARDIN R, et al. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): the role of angiogenesis and invasiveness[J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(4):914-921.
- [11] LI S Y, HUANG P T, FANG Y, et al. Ultrasonic cavitation ameliorates antitumor efficacy of residual cancer after incomplete radiofrequency ablation in rabbit VX2 liver tumor model[J]. *Transl Oncol*, 2019, 12(8):1113-1121.
- [12] YANG F Y, LIU S H, HO F M, et al. Effect of ultrasound contrast agent dose on the duration of focused-ultrasound-induced blood-brain barrier disruption[J]. *J Acoust Soc Am*, 2009, 126(6):3344-3349.
- [13] 姜皓, 章之琪, 张冰, 等. 斑蝥类制剂治疗原发性肝癌的效益-风险评估[J]. *中国药物警戒*, 2021, 18(6):525-531.
- [14] 刘娅, 刘政, 冯爽, 等. 超声联合微泡对兔 VX2 肿瘤化疗效果的影响[J/CD]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2021, 18(7):705-709.
- [15] 董桂芳, 冉海涛, 王志刚, 等. 低强度聚焦超声联合载药微泡靶向治疗兔 VX2 肿瘤的实验研究[J]. *中国超声医学杂志*, 2013, 29(9):836-839.
- [16] 唐远姣, 张凌燕, 王磊, 等. 治疗性超声介导微泡破裂促进大鼠体内肌肉基因转染的参数优化实验研究[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2012, 43(6):930-935.
- [17] XING J, HE W, DING Y W, et al. Correlation between contrast-enhanced ultrasound and microvessel density via CD31 and CD34 in a rabbit VX2 lung peripheral tumor model[J]. *Med Ultrason*, 2018, 1(1):37-42.
- [18] 吴鸿峰. 肝动脉联合门静脉化疗栓塞对 VX2 肝癌血供及新生血管生成的影响[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2018.
- [19] 肖际东, 沈守荣, 朱文晖, 等. 彩色多普勒超声检测肝癌血流及其与 MVD、VEGF 表达的关系[J]. *中国医学影像技术*, 2007, 23(6):884-887.

(收稿日期:2022-11-18 修回日期:2023-01-08)

(上接第 969 页)

- [10] 钟雅男, 陈春霞, 周雪妍, 等. 基于胆汁酸稳态调控的维生素 D 对结直肠癌的抑制作用及机制研究[J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(3):379-385.
- [11] 王劲. 钙和维生素 D 补充剂对结直肠肿瘤的预防效应[J]. *中国临床营养杂志*, 2004, 12(1):72-75.
- [12] 刘超, 俞捷, 许洁. 环境雌激素暴露对心血管系统影响的研究进展[C]. *中国毒理学会药物毒理与安全性评价学术大会*, 2019:244-247.
- [13] KIM S M, CHOI J, LEE J P, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and effects of supplementation with cholecalciferol in patients with chronic kidney disease[J]. *J Renal Nutr*, 2014, 24(1):20-25.
- [14] 刘志红. 冠心病患者雌激素与维生素 D 水平的相关性研究[J]. *中国社区医师*, 2019, 33(23):44-45.
- [15] 夏维波, 章振林, 林华. 维生素 D 及其类似物的临床应用共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2018, 34(3):187-200.
- [16] 陈冬芍, 张小田. 维生素 D 与结直肠癌的发生、预防与干预[J/CD]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2018, 7(6):518-522.

(收稿日期:2022-12-18 修回日期:2023-01-28)