

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2024.02.008

维生素 D 在慢性疼痛中的调控作用及机制研究进展 *

杨济玮^{1,2} 尤浩军^{1,2} 雷 静^{1,2 Δ}(¹ 延安大学感觉与运动疾病转化医学研究中心, 延安 716000; ² 延安市运动康复医学重点实验室, 延安 716000)

摘 要 慢性疼痛全球患病率超过 30%, 现已成为严重的公共卫生问题。因其产生及维持的病理生理学机制复杂, 目前临床治疗效果欠佳, 给病人带来了极大困扰。维生素 D 是一种人体必需的脂溶性维生素, 现也被认为是一种多效性神经类固醇。研究表明维生素 D 可以有效缓解慢性疼痛, 但目前维生素 D 对于慢性疼痛的调控机制尚未完全明确。本文将就维生素 D 调控慢性疼痛及其相关机制进行综述, 以期为疼痛提供新的治疗思路。

关键词 慢性疼痛; 维生素 D; 胆钙化醇; 麦角钙化醇

Progress in studying the regulatory role and mechanism of vitamin D in chronic pain *

YANG Ji-wei^{1,2}, YOU Hao-jun^{1,2}, LEI Jing^{1,2 Δ}(¹ Center for Translational Medicine Research on Sensory-Motor Diseases, Yan'an University, Yan'an 716000, China; ² Key Laboratory of Yan'an Sports Rehabilitation Medicine, Yan'an 716000, China)

Abstract Chronic pain, affecting over 30% of the global population, has emerged as a significant public health concern. Due to the complex pathophysiological mechanisms involved in its generation and maintenance, the effect of current clinical treatment is unsatisfactory, leading to considerable distress to patients. Vitamin D, is an essential fat soluble vitamin for the human body, and is now also considered a multifunctional neurosteroid. Research has shown that vitamin D can effectively alleviate chronic pain, but the regulatory mechanism of vitamin D on chronic pain is not yet fully understood. This article will provide a review on the regulation of chronic pain by vitamin D and its related mechanisms, offering novel therapeutic insights for pain.

Keywords chronic pain; vitamin D; cholecalciferol; ergocalciferol

作为严重的公共卫生问题, 慢性疼痛影响着超过 30% 的世界人口。随着人类寿命延长和全球老龄化趋势加剧, 慢性疼痛易患人群增多, 有效治疗慢性疼痛已经成为迫切需要解决的问题。然而慢性疼痛的病理生理学机制复杂, 其发生机制尚未完全清楚, 临床传统药物治疗^[1,2]对慢性疼痛的疗效有限, 还可能引发病人的不良反应和滥用风险。近年来可起到镇痛作用的营养补充剂越来越受到研究人员的关注, 因其安全有效, 营养补充剂疗法已逐渐成为重要的疼痛干预手段之一。

维生素 D 是一种人体必需的脂溶性维生素, 现也被认为是大脑中一种多效性神经类固醇^[3], 由皮肤、肾脏和肝脏在体内合成, 以自分泌和旁分泌

方式发挥作用^[4], 其在体内的主要储存形式是血清 25-羟维生素 D (25-Hydroxyvitamin D, 25(OH)D)。维生素 D 主要在机体钙稳态和骨代谢中起重要作用。此外, 越来越多的研究揭示了维生素 D 的其他功能, 包括调节细胞增殖和分化, 影响免疫反应, 调节大脑发育和参与认知、记忆、情绪行为等。有研究表明, 维生素 D 缺乏可能与心血管疾病、自身免疫性疾病和肿瘤等多种疾病有关, 补充维生素 D 可能在糖尿病和神经系统疾病的发展中发挥积极作用^[5,6]。值得注意的是, 多项基础和临床研究的结果显示, 维生素 D 在疼痛的感知和调控中也具有重要意义。动物实验中, 低维生素 D 浓度饮食会导致小鼠出现机械痛敏和脊髓神经元敏化^[7]; 而补充维生

* 基金项目: 国家自然科学基金 (81860410, 82074564)

Δ 通信作者 jinglei_2000@126.com



素 D₃ 可显著减轻坐骨神经慢性压迫性损伤 (chronic constriction injury, CCI) 大鼠和关节炎大鼠的机械性痛觉敏感^[8]；且持续补充维生素 D 21 天可有效减少 CCI 大鼠的疼痛行为评分^[9]。同样，临床研究发现，慢性疼痛与低水平维生素 D 之间具有相关性^[10]，补充维生素 D 可降低特异性、非特异性肌肉骨骼疼痛及糖尿病周围神经病理性疼痛等不同疼痛类型病人的疼痛评分，减轻病人的疼痛程度、改善其生活质量^[11,12]；Basit 等^[13]发现，单次肌肉注射 600,000 IU 维生素 D₃ 可以显著缓解慢性疼痛病人的疼痛症状，提示维生素 D 可作为慢性疼痛的潜在治疗方式。迄今，国内外相关研究多聚焦于维生素 D 对慢性疼痛的有效程度，而维生素 D 对慢性疼痛发生与维持的影响机制尚未完全明确。本文将基于目前维生素 D 对慢性疼痛调控作用及相关机制的基础和临床研究予以相应综述，为慢性疼痛的临床管理提供新思路。

一、维生素 D 及其受体

维生素 D 是维持人体多种功能所必需的微量营养素，最常见的形式是维生素 D₃ (胆钙化醇) 和维生素 D₂ (麦角钙化醇)。维生素 D 主要由人体皮肤中 7-脱氢胆固醇经紫外线 B 波段照射转化合成而来，少部分从食物或补充品中摄入。其本身无生物活性，不能被机体直接利用，需要在体内先后经过肝脏 25-羟化酶和肾脏 1 α -羟化酶两步羟化，转化为活性形式 1,25 双羟维生素 D₃ (1,25-Dihydroxvitamin D₃, 1,25(OH)₂D₃)，即骨化三醇。1,25(OH)₂D₃ 是一种神经活性类固醇，可调节中枢神经系统的多种功能，在体内发挥抗炎和神经保护等生理作用。体内 1,25(OH)₂D₃ 水平由 CYP24A1 编码的 24-羟化酶调节，24-羟化酶是维生素 D 代谢过程中的关键酶，可启动 1,25(OH)₂D₃ 分解过程，调节维生素 D 局部浓度。维生素 D 可剂量依赖性地增强 CYP24A1 表达^[3]，进而通过负反馈调节维持血钙浓度稳定。维生素 D 在皮肤内合成或从饮食摄入后，与血液中的特定转运蛋白结合，运输到肝脏后转化为 25(OH) D。血液中 25(OH) D 水平比活性形式 1,25(OH)₂D₃ 高约 1000 倍^[14]，其半衰期长，性质稳定，不受饮食、生活方式等因素影响，可反映人体内维生素 D 含量与储存水平，因此血清 25(OH) D 浓度是临床判断机体维生素 D 营养状况的主要依据。

维生素 D 可通过基因组和非基因组机制发挥作用，维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR) 是其作用的主要介质。维生素 D 的基因组作用需要结合作为转录调节因子的 VDR，结合后的 VDR 与类视黄醇 X 受体形成异源二聚体，该复合物易位到细

胞核中后通过与特定的 DNA 反应元件结合来调节基因的转录表达；非基因组作用是维生素 D 通过跨膜信号转导引起的快速生物学效应，包括激活信号分子和蛋白激酶导致第二信使的快速产生和离子通道的开放，与基因组交叉相互作用^[15]。VDR 是亲核蛋白，属于配体活化转录因子的类固醇/核受体超家族成员，包含高度保守的 DNA 结合域和配体结合域，在细胞核和细胞膜中均有表达，表现为核受体 (nuclear vitamin D receptor, nVDR) 和膜受体 (membrane vitamin D receptor, mVDR) 两种形式，可分别介导维生素 D 的基因效应和部分快速效应。胚胎组织中 VDR 主要分布于核内，成年后 VDR 在质膜上的存在则更为突出。VDR 广泛分布于身体的不同细胞和组织，如肾小管上皮细胞、皮肤上皮细胞和肠组织等，此外，VDR 基因也可在背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 神经元、脊髓和大脑等部位表达。成年啮齿动物大脑中的 VDR 存在于不同细胞类型中，包括神经元、星形胶质细胞和多个大脑区域的少突胶质细胞，表达 VDR 的细胞位于多个大脑区域如皮质、杏仁核、丘脑和下丘脑等，且人脑中 VDR 的分布模式与啮齿动物存在密切的解剖学重叠^[16]。但与经典的 VDR 靶标 (如肠道和肾脏) 相比，大脑中的 VDR 表达水平较低^[17]，因此维生素 D 在大脑中可能优先通过快速的非基因组途径起作用。

二、维生素 D 对慢性疼痛的调控作用

维生素 D 对于缓解慢性疼痛的有效性及其潜在机制的争论一直是关注的焦点^[18]。有学者在纳入的 10 项研究中将维生素 D 与安慰剂或活性对照组进行比较，表明补充维生素 D 对于慢性疼痛的缓解效果可能并不优于安慰剂^[19]。同时也有多项研究表明，慢性疼痛病人普遍缺乏维生素 D。补充维生素 D 可能对健康有益，且当前的临床实践仍然推荐维生素 D 替代疗法作为一种慢性疼痛辅助疗法^[20]。低维生素 D 状态与慢性疼痛发展相关，可预示慢性疼痛相关疾病的发病率增加。Chen 等^[21]发现，带状疱疹后神经痛病人的自发性疼痛和触痛与血清 25(OH) D 浓度间存在显著负相关。低维生素 D 水平与糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 病人疼痛症状的发生之间存在联系。Shillo 等^[14]的研究证明，在调整年龄、体重指数、活动评分和阳光照射评分后，与无痛 DPN 病人和健康受试者相比，痛性 DPN 病人的血清 25(OH) D 水平明显较低，且疼痛评分最高的人群血清 25(OH) D 水平最低。Gendelman 等^[22]进行的随机双盲对照研究显示，慢性肌肉骨骼疼痛病人的维生素 D 缺乏患病率较



高,且病人每日服用 4000 IU 维生素 D 及配合常规镇痛方案 3 个月后,其疼痛评分显著降低,同时血清中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α) 和前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 等炎性生物标志物水平大幅下降。目前,关于补充维生素 D 对慢性疼痛临床疗效的研究显现出矛盾性结果,这种矛盾可能部分归因于个体研究中维生素 D 缺乏的程度、维生素 D 缺乏的诊断、给予的补充剂量以及测量条件的可变性。

多项研究已经提出了维生素 D 可能参与慢性疼痛的许多机制。维生素 D 可激活多种信号转导系统、调节大脑神经递质和受体,包括影响阿片受体等特定疼痛信号通路改变伤害感受。Wojcikowski 等^[23]则认为维生素 D 可参与疼痛传递的三级神经元调节慢性疼痛,在一级神经元,作为神经活性类固醇的维生素 D 可调节神经元的兴奋性,并可能通过降解前列腺素、抑制环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 表达等来降低感觉神经元的放电阈值;在二级神经元,维生素 D 可下调星形胶质细胞和小胶质细胞中的 TNF- α 从而抑制脊髓传递疼痛信号;Gaikwad 等^[24]指出,维生素 D 可能在减少组织炎症方面发挥更重要的作用;研究显示^[25]维生素 D 可以抑制星形胶质细胞和小胶质细胞中诱导型一氧化氮合酶的合成,进而通过减少一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的产生发挥浓度依赖性的抗炎作用,因而维生素 D 可能通过刺激机体抗炎过程缓解疼痛感受。综上所述,维生素 D 的抗伤害感受作用可能涉及不同的机制。

三、维生素 D 影响慢性疼痛发展的相关机制

1. 阿片受体信号通路

阿片类药物在调节疼痛行为和抗伤害感受方面至关重要,阿片肽及其受体在痛觉神经回路中广泛分布。维生素 D 可能在多个大脑区域调节阿片类药物反应,如中脑腹侧被盖区中的 VDR 与 μ 阿片受体 mRNA 之间存在显著负相关,且维生素 D 信号传导缺失会诱发外源性阿片类镇痛药物使用剂量增加^[26]。与维生素 D 水平正常的围手术期外科病人相比,维生素 D 不足的病人增加阿片类药物用药时间和剂量的可能性更高。在此基础上,Helde Frankling 等^[27]通过临床研究表明,补充维生素 D 的癌痛病人与接受安慰剂的病人相比,芬太尼的使用剂量显著减少。Kemény 等^[26]的实验进一步证实了维生素 D 水平与阿片类药物使用剂量成反比且存在剂量依赖性关联。此外,Kemény 等还发现阿片受体拮抗剂纳曲酮的外周给药逆转了 VDR 敲除小鼠热痛觉

阈值升高的现象,而外周注射甲基纳曲酮(外周作用类阿片受体拮抗剂,甲基化形式的纳曲酮不穿过血脑屏障,因此仅在外周阻断阿片受体)没有产生相同作用,表明维生素 D 信号缺失会通过中枢阿片受体信号传导影响伤害感受阈值。Poisbeau 等^[8]基于前期动物实验结果,进一步对 DRG、脊髓和脑组织进行了转录组学分析,观察到胆钙化醇补充剂可诱导与阿片类药物受体信号传导、伤害感受和痛觉异常调控相关的大量基因异质性失调,尤其是编码大脑内源性阿片类药物的 Pomc、Pdyn 和 Penk,其中 Pomc 上调,而 Pdyn 和 Penk 下调,表明维生素 D 可能通过影响内源性阿片类药物途径发挥镇痛作用;除了三种阿片肽基因的表达改变外,研究还揭示了补充胆钙化醇会使 G 蛋白亚基和效应物的转录水平失调,如电压门控钙离子通道的亚单位和腺苷酸环化酶-5 (adenylyl cyclase type 5, AC5) 等,还观察到胆钙化醇补充剂可导致大鼠脑内 AC5 基因下调,与急性给予阿片类激动剂后 AC 活性受到抑制的结果类似,激动剂结合后,阿片受体会经历由 G 蛋白偶联受体激酶和第二信使调节激酶触发的磷酸化过程,这同样与实验中所观察到的蛋白激酶相关基因失调的结果相符合。

(1) 电压门控钙离子通道:电压门控 Cav2 通道是阿片受体的效应器,通过直接结合 G 蛋白亚基启动活性,阿片类药物对钙离子通道活性的调节参与了阿片类药物的镇痛作用。功能研究表明,在 δ -阿片受体 (delta-opioid receptor, DOR) 激动剂作用下,大鼠三叉神经节或 DRG 的感觉神经元中 DOR 的表达会抑制电压门控钙离子通道^[28],且显著作用于 Cav2.1 和 Cav2.2 亚型。与 Cav2 通道类似,VDR 也在 DRG 神经元中表达。大鼠 DRG 的感觉神经元中存在 VDR 及其代谢酶,维生素 D 信号传导可能主要在伤害感受性神经细胞群中发挥作用;糖尿病神经病变大鼠的 DRG 神经元中 VDR 表达显著增加,且伤害感受神经元中可观察到 VDR 表达的最大增加^[29]。但 VDR 是否可以通过与阿片受体二聚化、或通过直接调节 Cav2 通道等效应器的表达水平从而影响阿片类信号传导,目前仍需更多研究。

(2) 腺苷酸环化酶:腺苷酸环化酶 (adenylyl cyclase, AC) 是膜整合蛋白,可催化三磷酸腺苷合成环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 进而对多种细胞过程产生影响。AC 作用调节的 cAMP 信号通路也是阿片受体信号转导机制的重要组成部分。阿片受体激活会抑制神经元内 AC 活性,降低细胞内 cAMP 浓度,引起蛋白激酶活性下



降,下调细胞内靶分子磷酸化水平,进一步影响细胞内靶蛋白和细胞膜上离子通道功能,从而发挥抑制性效应,产生镇痛等药理作用。AC亚型在中枢神经系统内高度表达,并与阿片受体具有重叠的表达模式,AC5是纹状体中DOR的主要效应物。与野生型小鼠相比,AC5敲除小鼠显示阿片类药物的镇痛效果减弱^[30],而敲除其他AC亚型的小鼠,如AC1、AC8,对阿片类药物的镇痛反应与野生型小鼠相比无差异,表明AC5在阿片受体信号传导通路中可能具有特异性。从分布上看,VDR与DOR和AC5类似;动物研究发现,胆钙化醇补充剂可诱导大鼠脑内AC5基因下调^[8],证明维生素D可能通过cAMP途径影响阿片受体信号通路,进而对慢性疼痛发展产生调节作用。

2. 降低炎症反应

传入神经纤维在脊髓的DRG和背角释放神经递质,激活作为局部免疫细胞的小胶质细胞。活化的小胶质细胞产生促炎细胞因子、趋化因子和神经肽,可与二级神经元相互作用,也可与节段性和下行抑制性神经元相互作用。周围神经损伤后,局部巨噬细胞和施万细胞协同作用释放促炎细胞因子,如刺激伤害感受器活性的TNF- α 、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和趋化因子。损伤部位的炎症介质增加过多,引发伤害感受性纤维的自发动作电位放电,导致感觉输入信号异常放大,到达DRG感觉神经元和卫星胶质细胞后激活卫星胶质细胞,进一步驱动DRG的免疫应答,上述顺行信号传导至中枢激活脊髓小胶质细胞,并可能上调胶质来源的促炎细胞因子或伤害感受介质^[31]。

有研究发现,维生素D缺乏可引起小鼠小胶质细胞表型改变,进而导致慢性疼痛。Alessio等^[32]对从缺乏维生素D的成年小鼠获得的体外小胶质细胞的形态分析显示,脊髓中激活的小胶质细胞数量增加,且维生素D缺乏会诱导原代小胶质细胞产生活性氧。巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)可刺激单核细胞和巨噬细胞的增殖、分化和存活。巨噬细胞可释放许多炎症介质,包括促炎细胞因子,特别是TNF- α 、IL-1 β 、NO和前列腺素。维生素D可抑制星形胶质细胞和小胶质细胞中的TNF- α 和M-CSF,因此维生素D通过减少促炎细胞因子的释放发挥抗炎作用,对与慢性疼痛发展和持续相关的炎症途径产生影响。

补充维生素D还可剂量依赖性地降低前列腺素水平。临床研究显示^[25],维生素D预处理可抑制小鼠海马和前额叶皮质区COX-2的表达;体外研究表

明^[33],维生素D通过抑制COX-2和上调15-羟基前列腺素脱氢酶(15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase, 15-PGDH)的表达来影响前列腺素的作用,15-PGDH降解前列腺素并抑制成纤维细胞中PGE2的合成,从而减少炎症反应。前列腺素对感觉神经元有直接影响,可降低放电阈值,增加去极化引起的动作电位的数量,还可通过PGE2使脊髓广动力范围神经元去极化,进而介导慢性疼痛。1,25(OH) $_2$ D $_3$ 可增强固有免疫,降低适应性免疫,其对T细胞活性的影响导致Th2和Treg细胞介导的抗炎反应增强^[34]。1,25(OH) $_2$ D $_3$ 的神经免疫调节作用表明其可能是参与调节痛觉敏化的重要分子。

3. 清除活性氧

活性氧(reactive oxygen species, ROS)是具有化学活性的含氧分子,在细胞信号传导和体内平衡中具有重要作用,包括自由基和非自由基含氧分子,如超氧化物和过氧化氢(hydrogen peroxide, H $_2$ O $_2$),过量的ROS形成会抑制细胞的抗氧化防御系统,诱发氧化应激,导致慢性疼痛发生。神经损伤后,ROS作为重要分子参与异常疼痛感受传递过程,超氧化物介导兴奋性神经元的长时程增强和脊髓抑制性中间神经元的长时程抑制,从而导致痛觉回路中相关神经元对伤害性刺激反应增强,产生中枢敏化,而ROS清除剂在脊神经结扎诱导的神经病理性疼痛大鼠模型中可产生抗痛觉敏感作用。

维生素D在调节ROS方面也起着重要作用。维生素D可改善疼痛症状并表现出抗氧化特性,缺乏维生素D会增加ROS的产生。研究表明^[35],维生素D参与调节抗氧化系统,通过清除ROS和逆转ROS信号传导过程中发生的氧化变化来防止氧化应激,维持氧化还原稳态。慢性疼痛大鼠的脊髓中,具有抗氧化作用的谷胱甘肽减少,而补充维生素D可增加谷胱甘肽^[36],提高机体抗氧化能力。Santos等^[37]的研究首次发现,维生素D诱导的抗伤害感受与CCI大鼠脊髓中促氧化剂和抗氧化剂标记物的变化平行发生,证明给予维生素D可预防CCI大鼠脊髓中超氧阴离子和H $_2$ O $_2$ 水平的增加。维生素D可下调产生ROS的氮氧化物,同时上调超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的表达,而谷胱甘肽过氧化物酶是催化H $_2$ O $_2$ 分解的酶之一。因此进行维生素D治疗的CCI大鼠脊髓中,超氧阴离子和H $_2$ O $_2$ 水平的降低与维生素D对氮氧化物、超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶等的作用有关。未来的研究仍需要进一步检查维生素D治疗的CCI大鼠脊髓中上述酶的活性。



4. 抑制 TRPV1 受体活性

瞬时感受器电位香草酸受体 1 (transient receptor potential vanilloid subfamily 1, TRPV1) 通道属于四聚体形式的离子通道蛋白, 与慢性疼痛和炎症产生密切相关, 是痛觉敏感产生的关键离子通道, 其活性由外源性和内源性亲脂配体调节, 而同样亲脂性的维生素 D 可参与与 TRPV1 相似的生物过程。TRPV1 通过调节细胞内的钙来调节免疫细胞的激活和细胞因子的产生, 从而介导痛觉信号。研究发现^[38], 25(OH) D 和 1,25(OH)₂D₃ 可在 TRPV1 激动剂辣椒素的相同作用区域直接与 TRPV1 受体结合, 且 25(OH) D 可以弱激活 TRPV1 并抑制辣椒素引起的 TRPV1 活性, 提示维生素 D 可能作为新型的内源性 TRPV1 部分激动剂直接作用于 TRPV1 受体, 并抑制 TRPV1 的过度激活。TRPV1 对 T 细胞的激活和分化至关重要, 药物或基因抑制 TRPV1 可以防止 T 细胞分泌促炎细胞因子, 体外研究表明 25(OH) D 可减少 TRPV1 活性介导的 T 细胞因子释放和辣椒素诱导的三叉神经元钙信号传导, 因此维生素 D 可能通过抑制过度活跃的 TRPV1, 阻止 T 细胞受体介导的 TNF- α 和干扰素 γ 的上调, 从而在不影响正常感觉和生理功能的情况下缓解病理性疼痛。TRPV1 受体通路可能是维生素 D 调节慢性疼痛的作用机制之一, 但目前仍需详细研究进一步确定维生素 D 是否只在炎症条件下抑制感觉神经元中 TRPV1 的过度活跃。

5. 其他

除上述机制外, 维生素 D 还具有神经保护作用。维生素 D 可促进神经营养因子合成分泌, 还可以增强 DRG 神经元的髓鞘形成并调节参与轴突生长的基因表达。有研究显示^[39], 维生素 D 可能通过调节神经营养因子表达在钠通道介导的神经性疼痛中发挥作用, 如胶质细胞源性神经营养因子可以通过改变损伤后的电压门控钠通道变化, 逆转由神经损伤诱导的感觉异常, 从而改善疼痛症状。

四、总结与展望

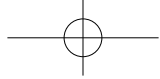
作为人体必需的脂溶性维生素, 维生素 D 在钙稳态和骨代谢中的重要作用已被广泛认可, 近年来维生素 D 的其他作用, 尤其是可以改善慢性疼痛的作用越来越受到基础及临床研究人员的关注。其缓解疼痛的机制主要涉及影响阿片受体信号通路传导、降低炎症反应、清除 ROS 及抑制 TRPV1 受体活性等。同时维生素 D 具有价格低廉、不良反应小、耐受性良好等优点, 且维生素 D 补充可对骨骼健康和血糖控制产生有益影响, 可以考虑合理地将维生素 D 纳入慢性疼痛管理方案。迄今有关维生素 D 与

慢性疼痛的临床研究结论仍存在争议, 今后还需要更具有针对性的基础及临床研究, 以明确维生素 D 在慢性疼痛中的作用机制, 同时需要评估补充维生素 D 所需的最佳剂量和时程。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Hylands-White N, Duarte RV, Raphael JH. An overview of treatment approaches for chronic pain management[J]. *Rheumatol Int*, 2017, 37(1):29-42.
- [2] 聂中标, 饶跃峰, 陈建平, 等. 慢性肌肉骨骼疼痛的药物治疗专家共识 (2018) 解读: 抗抑郁药在慢性肌肉骨骼疼痛中的临床应用 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2020, 26(3):169-173.
- [3] Cui X, Gooch H, Petty A, *et al*. Vitamin D and the brain: genomic and non-genomic actions[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 453:131-143.
- [4] Bivona G, Gambino CM, Lo Sasso B, *et al*. Serum vitamin D as a biomarker in autoimmune, psychiatric and neurodegenerative diseases[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(1):130.
- [5] Putz Z, Martos T, Németh N, *et al*. Is there an association between diabetic neuropathy and low vitamin D levels?[J]. *Curr Diab Rep*, 2014, 14(10):537.
- [6] Moretti R, Morelli ME, Caruso P. Vitamin D in neurological diseases: a rationale for a pathogenic impact[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8):2245.
- [7] Guida F, Boccella S, Belardo C, *et al*. Altered gut microbiota and endocannabinoid system tone in vitamin D deficiency-mediated chronic pain[J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 85:128-141.
- [8] Poisbeau P, Aouad M, Gazzo G, *et al*. Cholecalciferol (vitamin D(3)) reduces rat neuropathic pain by modulating opioid signaling[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(10):7208-7221.
- [9] Banafshe HR, Khoshnoud MJ, Abed A, *et al*. Vitamin D supplementation attenuates the behavioral scores of neuropathic pain in rats[J]. *Nutr Neurosci*, 2019, 22(10):700-705.
- [10] Yong WC, Sanguaneko A, Upala S. Effect of vitamin D supplementation in chronic widespread pain: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Rheumatol*, 2017, 36(12):2825-2833.
- [11] de Oliveira DL, Hirotsu C, Tufik S, *et al*. The interfaces between vitamin D, sleep and pain[J]. *J Endocrinol*, 2017, 234(1):R23-R36.
- [12] Huang W, Shah S, Long Q, *et al*. Improvement of pain, sleep, and quality of life in chronic pain patients with vitamin D supplementation[J]. *Clin J Pain*, 2013, 29(4):341-347.



- [13] Basit A, Basit KA, Fawwad A, *et al.* Vitamin D for the treatment of painful diabetic neuropathy[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2016, 4(1):e000148.
- [14] Shillo P, Selvarajah D, Greig M, *et al.* Reduced vitamin D levels in painful diabetic peripheral neuropathy[J]. *Diabet Med*, 2019, 36(1):44-51.
- [15] Khashim Alswailmi F, Shah SIA, Nawaz H, *et al.* Molecular mechanisms of vitamin D-mediated immunomodulation[J]. *Galen Med J*, 2021, 10:e2097.
- [16] Cui X, Eyles DW. Vitamin D and the central nervous system: causative and preventative mechanisms in brain disorders[J]. *Nutrients*, 2022, 14(20):4353.
- [17] Eyles DW, Liu PY, Josh P, *et al.* Intracellular distribution of the vitamin D receptor in the brain: comparison with classic target tissues and redistribution with development[J]. *Neuroscience*, 2014, 268:1-9.
- [18] 夏珺, 熊源长. 维生素 D 与慢性疼痛的临床研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2022, 28(3):210-214.
- [19] Straube S, Derry S, Straube C, *et al.* Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2015(5):CD007771.
- [20] Rowin J. Integrative neuromuscular medicine: Neuropathy and neuropathic pain: consider the alternatives[J]. *Muscle Nerve*, 2019, 60(2):124-136.
- [21] Chen JY, Lin YT, Wang LK, *et al.* Hypovitaminosis D in postherpetic neuralgia-high prevalence and inverse association with pain: a retrospective study[J]. *Nutrients*, 2019, 11(11):2787.
- [22] Gendelman O, Itzhaki D, Makarov S, *et al.* A randomized double-blind placebo-controlled study adding high dose vitamin D to analgesic regimens in patients with musculoskeletal pain[J]. *Lupus*, 2015, 24(4-5):483-489.
- [23] Wojcikowski K, Vigar VJ, Oliver CJ. New concepts of chronic pain and the potential role of complementary therapies[J]. *Altern Ther Health Med*, 2020, 26(S1):18-31.
- [24] Gaikwad M, Vanlint S, Mittinity M, *et al.* Does vitamin D supplementation alleviate chronic nonspecific musculoskeletal pain? A systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Rheumatol*, 2017, 36(5):1201-1208.
- [25] Almeida Moreira Leal LK, Lima LA, Alexandre de Aquino PE, *et al.* Vitamin D (VD3) antioxidative and anti-inflammatory activities: peripheral and central effects[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 879:173099.
- [26] Kemény LV, Robinson KC, Hermann AL, *et al.* Vitamin D deficiency exacerbates UV/endorphin and opioid addiction[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(24):eabe4577.
- [27] Helde Frankling M, Klasson C, Sandberg C, *et al.* 'Palliative-D'-Vitamin D supplementation to palliative cancer patients: a double blind, randomized placebo-controlled multicenter trial[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(15):3707.
- [28] Pettinger L, Gigout S, Linley JE, *et al.* Bradykinin controls pool size of sensory neurons expressing functional δ -opioid receptors[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(26):10762-10771.
- [29] Filipovi N, Ferhatovi L, Marelja I, *et al.* Increased vitamin D receptor expression in dorsal root ganglia neurons of diabetic rats[J]. *Neurosci Lett*, 2013, 549:140-145.
- [30] Kim KS, Lee KW, Lee KW, *et al.* Adenylyl cyclase type 5 (AC5) is an essential mediator of morphine action[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(10):3908-3913.
- [31] Cairns BE, Arendt-Nielsen L, Sacerdote P. Perspectives in pain research 2014: neuroinflammation and glial cell activation: the cause of transition from acute to chronic pain?[J]. *Scand J Pain*, 2015, 6(1):3-6.
- [32] Alessio N, Belardo C, Trotta MC, *et al.* Vitamin D deficiency induces chronic pain and microglial phenotypic changes in mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7):3604.
- [33] Liu X, Nelson A, Wang X, *et al.* Vitamin D modulates prostaglandin E2 synthesis and degradation in human lung fibroblasts[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2014, 50(1):40-50.
- [34] Hewison M. Vitamin D and immune function: an overview[J]. *Proc Nutr Soc*, 2012, 71(1):50-61.
- [35] Berridge MJ. Vitamin D deficiency accelerates ageing and age-related diseases: a novel hypothesis[J]. *J Physiol*, 2017, 595(22):6825-6836.
- [36] Sepidarkish M, Farsi F, Akbari-Fakhrabadi M, *et al.* The effect of vitamin D supplementation on oxidative stress parameters: a systematic review and meta-analysis of clinical trials[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 139:141-152.
- [37] Santos MCQ, Silva T, Silva F, *et al.* Effects of vitamin D administration on nociception and spinal cord pro-oxidant and antioxidant markers in a rat model of neuropathic pain[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2021, 54(10):e11207.
- [38] Long W, Fatehi M, Soni S, *et al.* Vitamin D is an endogenous partial agonist of the transient receptor potential vanilloid 1 channel[J]. *J Physiol*, 2020, 598(19):4321-4338.
- [39] Habib AM, Nagi K, Thillaiappan NB, *et al.* Vitamin D and its potential interplay with pain signaling pathways[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:820.