

## 維生素 D 狀態和全因和原因的風險

### 大型隊列中的特定死亡率：來自 英國生物銀行

Xikang Fan,<sup>1,\*</sup> Jiayu Wang,<sup>1,\*</sup> Mingyang Song,<sup>2,3,4</sup> Edward L. Giovannucci,<sup>2,3,5</sup>  
Hongxia Ma,<sup>1,6,7</sup> Guangfu Jin,<sup>1,6,7</sup> Zhibin Hu,<sup>1,6,7,#</sup> Hongbing Shen,<sup>1,7,#</sup> and  
Dong Hang<sup>1,7,#</sup>

<sup>1</sup> 南京醫科大學公共衛生學院流行病學與生物統計學系、環境與人類健康國際聯合研究中心、全球健康中心、

Nanjing, China; <sup>2</sup> 哈佛大學 T. H. Chan 公共衛生學院營養系、美國馬薩諸塞州波士頓；

<sup>3</sup> 哈佛大學 T. H. Chan 公共衛生學院流行病學系、美國馬薩諸塞州波士頓；美國馬薩諸塞州波士頓馬薩諸塞州總醫 院和哈佛醫學院的轉化流行病學部門和胃腸病學部；美國馬薩諸塞州波士頓布萊根婦女醫院和哈佛醫學院醫學博士；南京醫科大學 全球健康中心生殖醫學國家重點實驗室、南京、中國；和癌症 醫學科學院南京醫科大學、南京、中國

6

<sup>7</sup> 江蘇省腫瘤標誌物防治重點實驗室協同創新

ORCID 號碼：0000-0002-9944-284X（十、範）；0000-0002-5608-0738（J.王）；  
0000-0002-1324-0316（M.宋）；0000-0002-2462-9693（H.馬）；0000-0001-6944-0459（D.杭）。

背景：雖然觀察性研究報告了維生素 D 狀態與死亡率之間的負相關，但確切的關聯形狀和最佳維生素 D 狀態仍未確定。

目的：研究維生素 D 狀態與全因和特定原因死亡風險之間的關係，並估計最佳血清 25-羥基維生素 D [25(OH)D] 濃度。

設計：前瞻性隊列研究。

地點：英國生物銀行。

參與者：365 530 名參與者在基線時（2006-2010 年）進行了血清 25(OH)D 測量，並且沒有心血管疾病（CVD）、癌症或糖尿病史。

主要結局指標：全因死亡率和特定原因死亡率。

結果：在 8.9（四分位距：8.3-9.5）年的中位隨訪期間，發生 10175 例死亡，其中 1841 例（18.1%）死於 CVD，5737 例（56.4%）死於癌症。多變量分析揭示了非線性負相關，死亡率風險降低似乎在 25(OH)D 60 nmol/L 時趨於平穩，對於全因和 CVD 死亡，在 45 nmol/L 時對於癌症死亡。與 25(OH)D 濃度低於臨界值的參與者相比，濃度較高的參與者全因死亡風險降低 17%（風險比 [HR]：0.83，95% 置信區間 [CI]：0.79-0.86），CVD 死亡風險降低 23%（HR：0.77，95% CI：0.68-

0.86），癌症死亡率降低 11%（HR：0.89，95% CI：0.84-0.95）。

ISSN 打印 0021-972X ISSN 在線 1945-7197

美國印刷

© 內分泌學會 2020。保留所有權利。如需權限，請發送電子郵件至：期刊。

權限@oup.com

2020 年 3 月 6 日收到。2020 年 6 月 29 日接受。

2020 年 7 月 4 日首次在線發布。

2020 年 8 月 19 日更正並排版。

\*共同第一作者，同等貢獻。

#共同通訊作者，同等貢獻。

縮寫：25(OH)D，25-羥基維生素 D；RCT，隨機臨床試驗；心血管疾病，心血管疾病；BMI，體重指數；VDSP，維生素 D 標準化計劃；ICD，國際疾病分類；HR，風險比；CI，置信區間。

結論：較高的 25(OH)D 濃度與較低的全因、CVD 和癌症死亡率風險呈非線性相關。45 至 60 nmol/L 的閾值可能代表了降低過早死亡總體風險的干預目標，這需要在大型臨床試驗中進一步確認。（臨床內分泌代謝雜誌 105 :e3606–e3619, 2020）

關鍵詞：維生素 D、25-羥基維生素 D、死亡率、癌症、心血管疾病

## 作為人體必需的微量營養素，維生素 D 主要是

姿勢，有些是從飲食和補充使用中吸收的(1)。除了在鈣穩態和骨骼健康中公認的作用外，維生素 D 在實驗室研究中還顯示出抗炎、抗增殖、抗氧化和免疫調節作用，這可能是其對各種非骨路疾病有益的基礎(2)。

補充維生素 D 已被視為預防常見慢性疾病的潛在策略，包括心血管疾病 (CVD) 和癌症(3,4)。然而，檢驗補充維生素 D 對死亡率影響的臨床數據仍無定論。先前對隨機對照試驗 (RCT) 的系統評價和薈萃分析表明，補充維生素 D 對全因死亡率的影響很小(5-7)。在最近對 52 項試驗共 75 454 名參與者的薈萃分析中，補充維生素 D 與全因或 CVD 死亡率無關，但與癌症死亡率降低 16% 相關(8)。事實上，許多試驗有不同的治療方案和給藥間隔（每日、每週、每月或推注劑量），並且受到相對較短的隨訪時間和維生素 D 水平低到足以從補充劑中受益的參與者的小比例的限制。

先前對前瞻性隊列研究的薈萃分析表明，維生素 D 狀態呈負相關，通過循環 25-羥基維生素 D [25(OH)

D] 濃度，具有全因和/或特定原因死亡率(9-14)。然而，由於納入研究在隨訪時間、25(OH)D 類別以及控制混雜變量的能力方面存在差異，因此在薈萃分析中觀察到了很大程度的異質性。特別是，25(OH)D 濃度在不同的檢測方法之間存在顯著差異(15,16)，並且薈萃分析通常受到缺乏標準化血清 25(OH) 的限制

D 數據。更重要的是，尚未就最佳血清 25(OH)D 濃度達成共識。根據目前的指南，推薦濃度從 25 nmol/L 到 >100 nmol/L (17)。

為了更詳細地評估維生素 D 狀態與死亡風險之間的關係，我們使用

UK Biobank 是一項大型前瞻性隊列研究，最近發布了血清 25(OH)D 基線生物化學測量的標準化數據，以研究 25(OH)D 濃度與各種原因死亡率、心血管疾病、癌症和其他原因，並估計血清 25(OH)D 與不同結果相關的閾值。

## 方法

### 研究人群

我們納入了來自 UK Biobank 的參與者，這是一項前瞻性隊列研究，由 2006 年至 2010 年間在英國招募的大約 50 萬人（年齡 37-73 歲）組成 (18)。這些參與者參加了英格蘭、威爾士和蘇格蘭的 22 個評估中心中的 1 個，在那裡他們完成了基線問卷調查，接受了各種身體評估，並報告了醫療狀況。在基線評估訪問期間，收集了 45 mL 的血液，並通過商業快遞隔夜運送到中心實驗室。到達後，樣品立即離心並分裝到冷凍管中，作為血漿、血清、白細胞和紅細胞儲存在超低温檔案中(19)。

在目前的分析中，我們排除了在抽血時自我報告有 CVD、癌症或糖尿病病史的參與者以及沒有關於 25(OH)D 濃度或協變量的可用數據的參與者。總共有 365 530 名參與者被納入最終分析 (圖 1)。

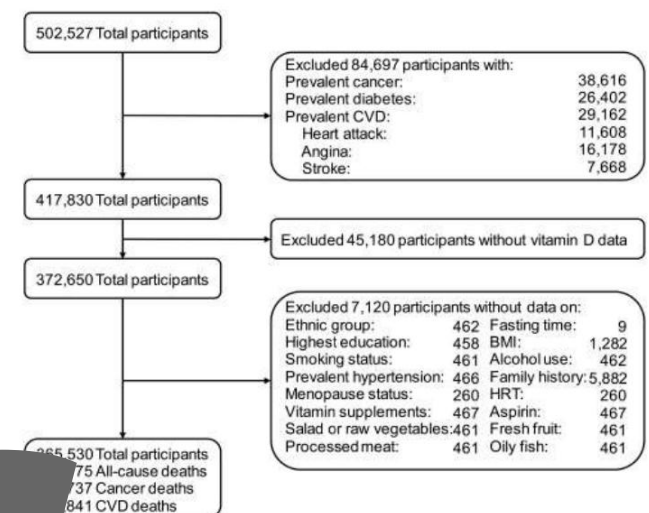


圖 1. 研究參與者的流程圖。心血管疾病，心血管疾病。

## 25(OH)D 的評估

有關血清生物標誌物測量和測定性能的詳細信息已在在線 UK Biobank Showcase ([http://biobank.ndph.ox.ac.uk/showcase/show case/docs/serum\\_biochemistry.pdf](http://biobank.ndph.ox.ac.uk/showcase/show case/docs/serum_biochemistry.pdf)) 中進行了描述。簡而言之，使用基於 Diasorin Liaison XL Analyzer (Diasorin SpA) 的直接競爭性化學發光免疫測定法在 UK Biobank 的專用設施中測量 25(OH)D 的血清濃度，檢測範圍為 10 至 375 nmol/L。已知高、中、低濃度內部質量控制樣品的 25(OH)D 平均變異係數分別為 5.04%、5.39% 和 6.14%。此外，血清 25(OH)D 的測定已通過外部質量保證計劃 (RIQAS Immunoassay Specialty 1) 註冊以驗證準確性。外部質量保證結果顯示 100% 的參與分佈 (n = 108) 是好的或可接受的。

## 死亡率結果的確定

從基線到 2018 年 1 月 31 日(20)的國家衛生服務信息中心 (英格蘭和威爾士) 和蘇格蘭國家衛生服務中心登記處 (蘇格蘭) 持有的死亡證明中獲得了死亡日期和原因。使用國際疾病統計分類 (ICD-10) 第 10 次修訂版定義了主要死亡原因。當前研究的主要結果

包括全因死亡率和 2 種主要病因特異性死亡率 (即 CVD 引起的死亡率 [ICD-10 I00-I79] 和癌症引起的死亡率 [ICD-10 C00-C97])。

## 協變量的確定

在英國生物銀行的基線評估訪問中，使用觸摸屏、自我完成的問卷收集了有關教育程度、生活方式因素、病史、藥物和補充劑使用以及飲食攝入的信息。

根據禁食時間 ≥8 或 <8 小時，禁食狀態分為是或否。抽血季節按參加評估中心的月份分類：春季 (3 月、4 月、5 月)、夏季 (6、7、8 月)、秋季 (9 月、10 月、11 月) 和冬季 (12 月、1 月、2 月)。身高和體重由訓練有素的護士在基線時測量。體重指數 (BMI) 的計算方法是體重 (公斤) 除以身高 (米) 的平方。對於所有活動，包括步行和中度和劇烈活動，身體活動被測量為每週總代謝當量任務分鐘。協變量測量的更多細節可以在 UK Biobank 在線協議 (<http://www.ukbiobank.ac.uk>) 中找到。

## 統計分析

計算每個參與者從參加評估中心之日到死亡之日或最後一次隨訪之日 (英格蘭為 2018 年 1 月 31 日) 的人時

表 1. 根據血清 25(OH)D 濃度的十分位數，參與者的基線特徵

特徵	血清 25(OH)D 濃度		
	十分位 1 (10–22.7 nmol/L)	十分位 5 (41.5–47.2 nmol/L)	十分位 10 (76.7–340.0 納摩爾/升)
n	36 373	36 952	36 551
年齡，平均值 (SD)，y	53.66 (8.05)	55.83 (8.10)	56.48 (8.11)
隨訪時間，平均值 (SD)，y	8.73 (1.11)	8.85 (1.04)	8.86 (1.04)
女性，n (%)	19 739 (54.27)	273 (54.86)	35 505 (20 124 (55.06))
白人，n (%)	30 254 (83.67)	(96.37)	12 607 (36 150 (99.14))
學院或大學學位，n (%)	13 741 (38.27)	(34.42)	10 486 (28.92)
吸煙狀況，n (%)			
絕不	19 964 (55.14)	21 047 (57.12)	20 004 (54.92)
以前的	087 (27.86)	6153 (33.50)	3459 (13 220 (36.29))
當前的	(17.00)	(9.39)	3201 (8.79)
飲酒，n (%)			
絕不	3195 (8.81)	1292 (3.50)	828 (2.27)
以前的	1722 (4.75)	1079 (2.92)	955 (2.61)
當前的	31 359 (86.45)	34 552 (93.58)	34 742 (95.12)
體重指數，平均值 (SD)，kg/m <sup>2</sup>	28.14 (5.55)	27.31 (4.54)	25.72 (3.74)
體力活動，平均值 (SD)，MET-min/w	2152.64 (2488.54)	2625.93 (2666.87)	3278.30 (2998.02)
高血壓患病率，n (%)	8959 (24.75)	19 606 (8850 (24.00))	20 712 (8226 (22.54))
心血管疾病家族史，n (%)	(57.39)	11 785 (33.47)	(58.96)
癌症家族史，n (%)		13 068 (36.09)	20 326 (58.24)
抽血季節，n (%)			13 208 (36.73)
春天	15 831 (43.52)	10 843 (29.34)	6079 (16.63)
夏天	2867 (7.88)	4568 (9744 (26.37))	15 032 (41.13)
秋天	(12.56)	13 107 (9197 (24.89))	11 922 (32.62)
冬天	(36.03)	540 (7168 (19.40))	3518 (9.62)
定期補充維生素 D，n (%)	(1.50)	1336 (3.63)	2429 (6.67)
定期補充多種維生素，n (%)	4025 (11.15)	8235 (22.37)	11 348 (31.16)
經常使用阿司匹林，n (%)	2961 (8.29)	3172 (8.68)	3516 (9.70)

連續變量的 Kruskal-Wallis 單向方差分析檢驗和分類變量的卡方檢驗用於計算 25(OH)D 十分位組的 P 值。列出的變量都有一個 P 值 < 0.005。

縮寫：CVD，心血管疾病；MET，代謝當量；SD，標準差。

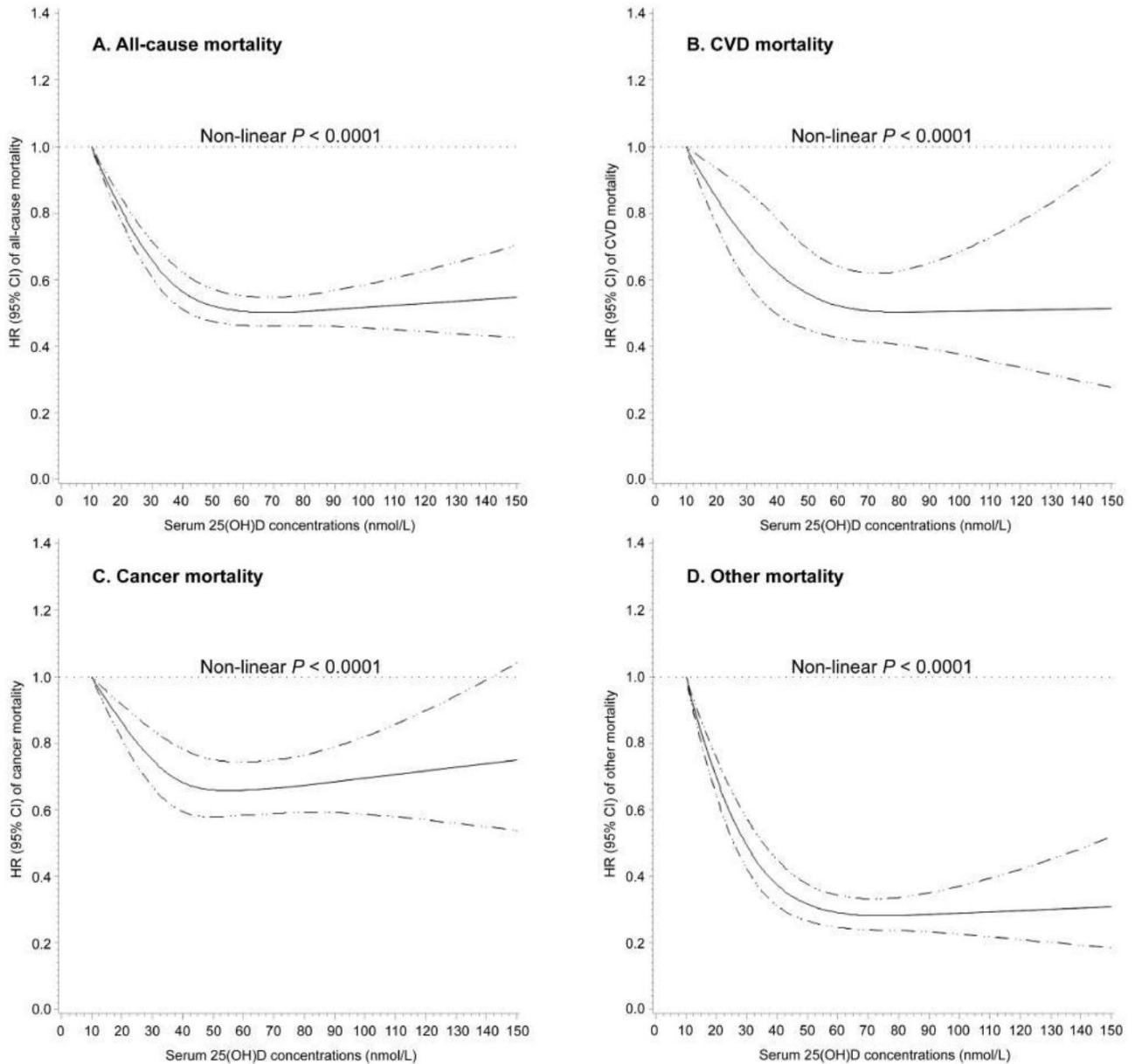


圖 2.血清 25(OH)D 濃度與全因 (A)、心血管疾病 (B)、癌症 (C) 和其他 (D) 死亡率的非線性負相關。通過基於受限三次樣條的多元 Cox 回歸模型檢查關聯。25(OH)D 的參與者排除了高於 150 nmol/L 的 D 濃度 (n = 140)。實線表示風險比的估計值，虛線表示 95% 置信區間。

和威爾士 (蘇格蘭 2016 年 11 月 30 日)。我們使用 4 節的多元三次回歸樣條來直觀地探索血清 25(OH)D 濃度與全因和特定原因死亡率的非線性關聯。截止值定義為曲線開始趨於平穩的點。似然比檢驗用於將僅具有 25(OH)D 濃度線性項的模型與具有線性和三次樣條項的模型進行比較， $P < 0.05$  表示顯著非線性。

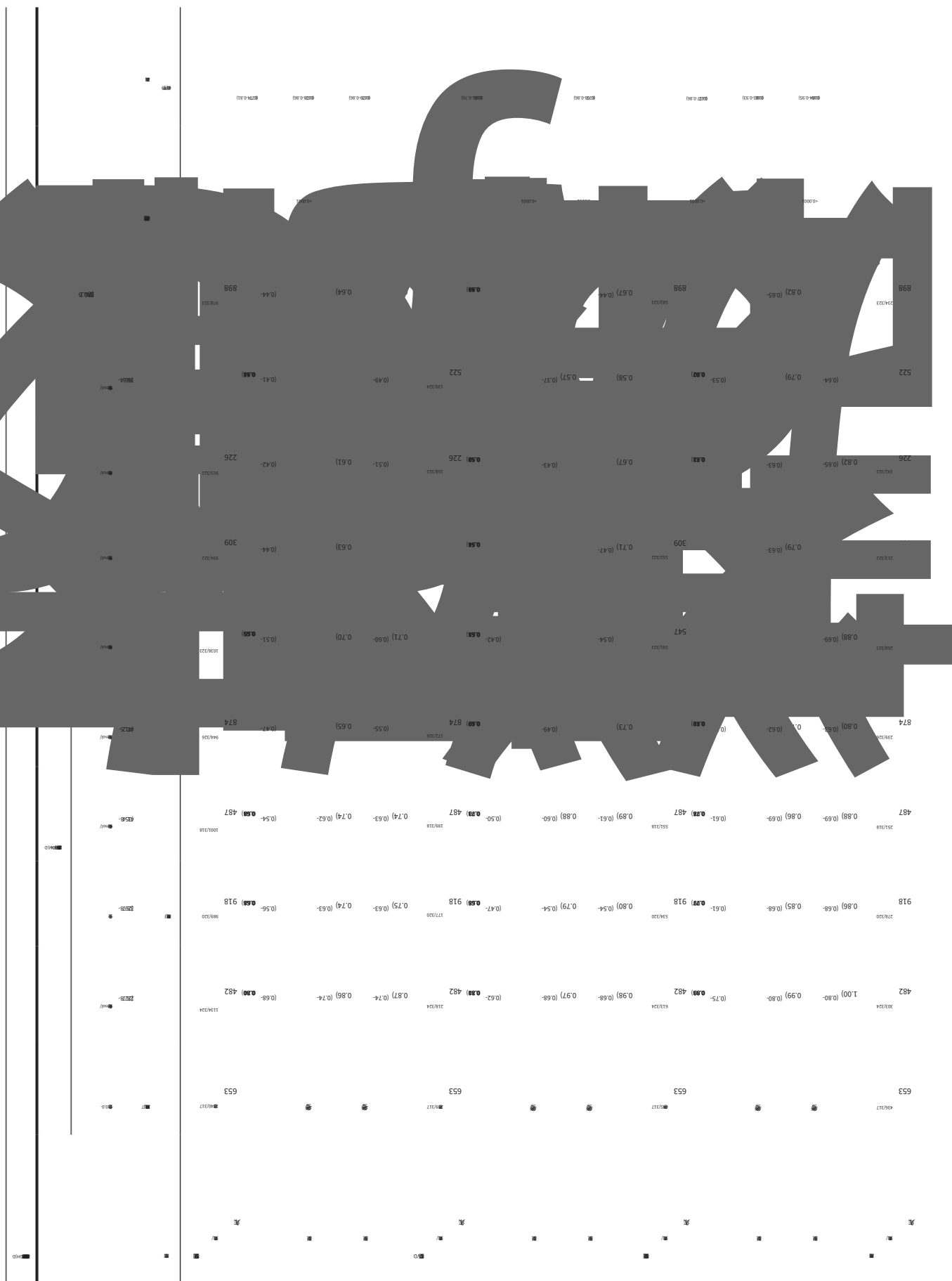
使用 Cox 比例風險模型分析 25(OH)D 與死亡率之間的關聯。計算了 25(OH)D 的每個十分位的危險比 (HR) 和 95% 置信區間 (CI)，以最低十分位作為參考。模型 1 針對抽血年齡、性別、種族、抽血時間和禁食狀態進行了調整；模型

2 根據大學或大學學歷、BMI、吸煙狀況、飲酒、體力活動、心血管疾病/癌症的家族史、流行的高血壓以及女性更年期狀況和激素替代療法進行了進一步調整；模型 3 還針對定期使用維生素 D/多種維生素/阿司匹林以及包括沙拉或生蔬菜、新鮮水果、油性魚和加工肉類攝入量在內的飲食因素進行了調整。

我們還使用定義的截止值進行了分析。對於死亡人數超過 200 的特定部位癌症，我們進行了二次分析以評估 25(OH)D 與癌症特異性死亡率之間的關聯。

根據抽血年齡 ( $\leq 55$ 、 $>55$  歲)、性別 (男性、女性)、抽血季節 (春季、夏季、秋季、冬季)、

BMI ( $<25$ 、 $25-30$ 、 $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>)、吸煙狀況 (從不、以前、



當前)、飲酒(從不、以前、當前)、體力活動(≤中位數、>中位數)、定期補充維生素D(是、否)和隨訪時間(≤5、>5年)調整模型。為了研究這些分層變量的潛在影響修正,我們使用似然比檢驗比較了25(OH)D濃度和每個分層變量之間有和沒有交互項的模型。

通過排除在抽血後2年內死亡的個體和排除基線問卷中總體自評不良健康狀況的參與者,我們使用似然比檢驗進行所

### 結果

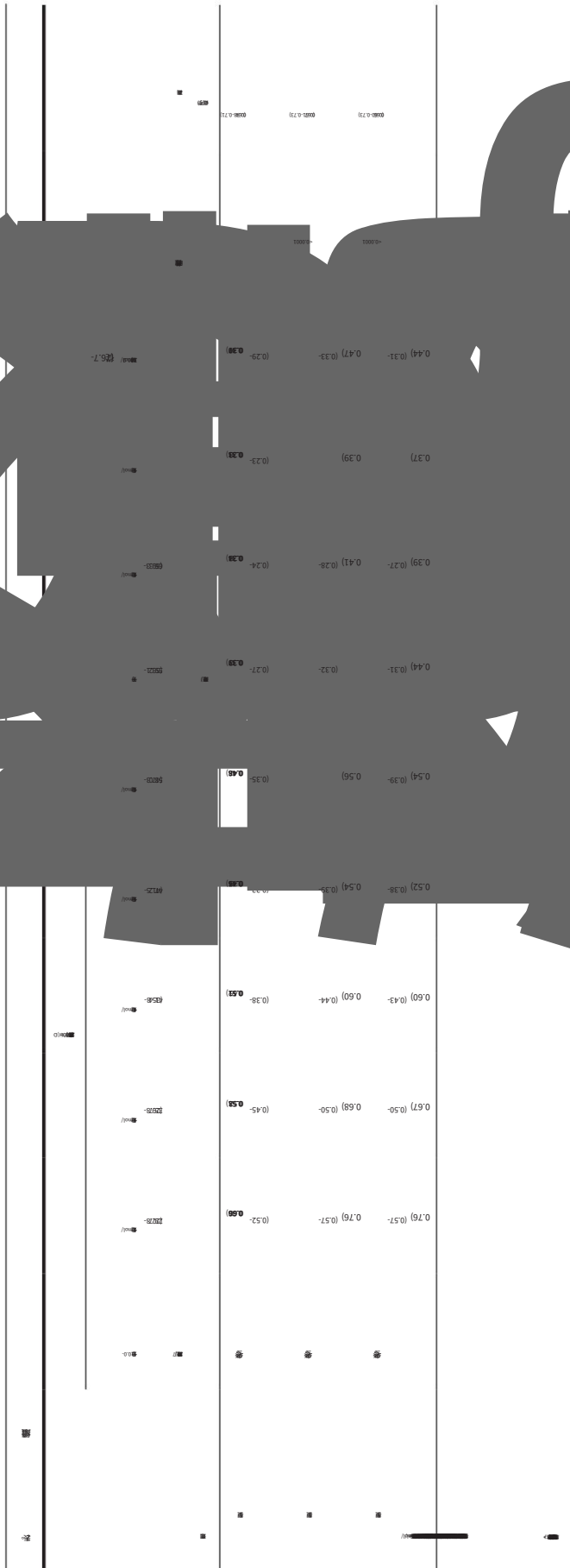
中位隨訪時間為8.9年(四分位距:8.3-9.5年)。在365 530名參與者中,10 175人死亡,其中1841人(18.1%)死於CVD,5737人(56.4%)死於癌症,2597人(25.5%)死於其他原因。

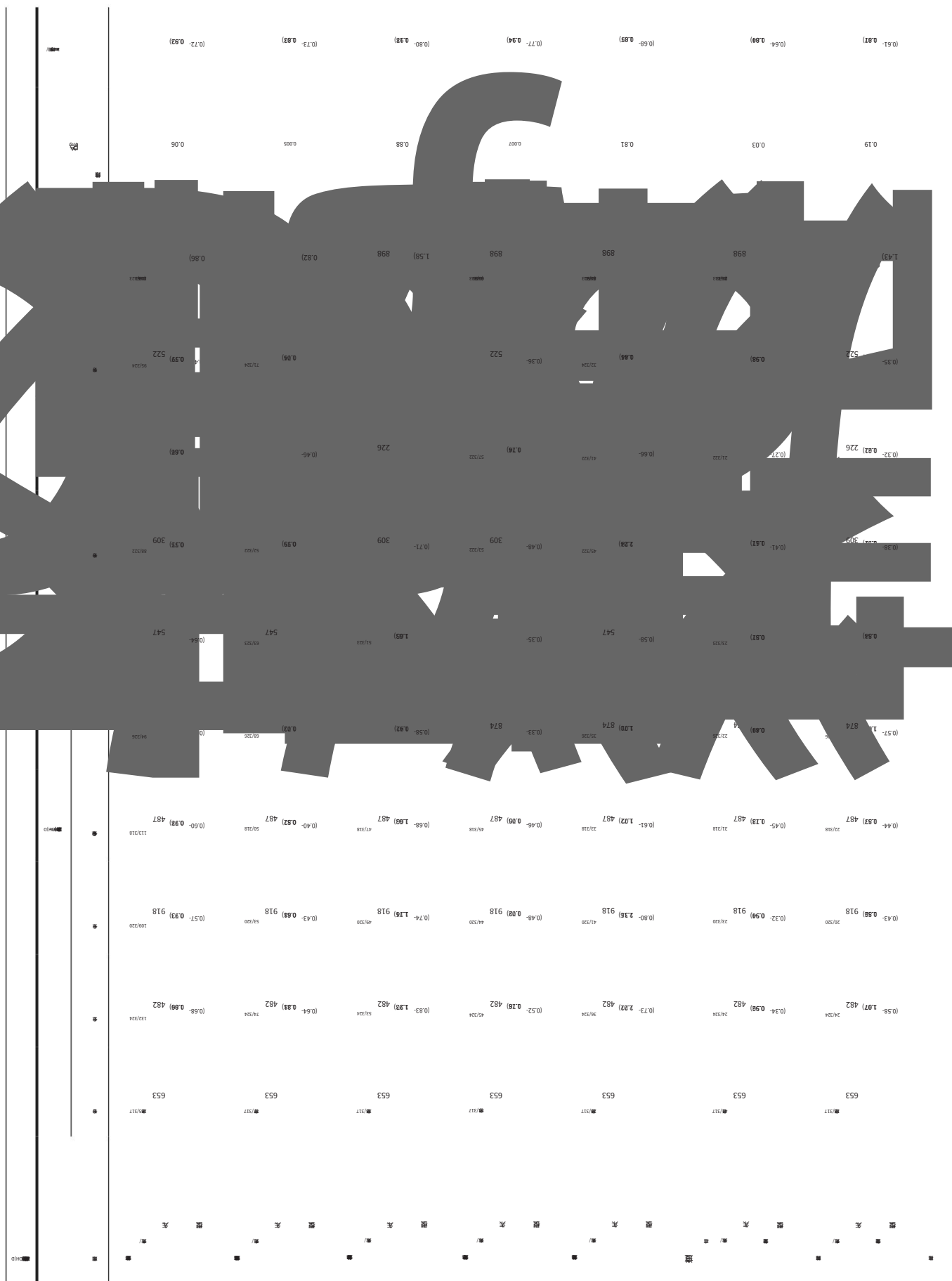
表1通過血清25(OH)D濃度的十分位數總結了參與者的主要特徵。

25(OH)D較高的參與者的BMI較低,體力活動水平較高,並且傾向於使用維生素D或多種維生素;他們不太可能是當前吸煙者或患有高血壓。此外,與春季和冬季相比,夏季和秋季抽血的參與者的25(OH)D濃度更高。

圖2顯示了25(OH)D濃度與CVD、癌症和其他原因的全因死亡率和特定致死率之間的非線性反比關係(非線性的所有P值<0.0001)。對於所有原因、CVD和其他原因,觀察到隨著25(OH)D濃度增加而導致的死亡風險降低至約60 nmol/L,而對於癌症,則降低至約45 nmol/L,在此之上沒有進一步降低。

表2顯示了25(OH)D與全因死亡率、心血管疾病、癌症和其他死亡率之間的關聯。在完全調整的模型中,與最低十分位數(10.0-22.7 nmol/L)相比,其他十分位數組顯示出統計學上顯著的HR,全因死亡率為0.80至0.53,CVD死亡率為0.82至0.46,CVD死亡率為0.90至0.71,癌症死亡率,其他死亡率為0.66至0.31。與25(OH)D<60 nmol/L的參與者相比,≥60 nmol/L的參與者全因死亡風險降低17%(HR:0.83,95%CI:0.79-0.86),降低23% CVD死亡風險(HR:0.77,95%CI:0.68-0.86),其他死亡風險降低34%(HR:0.66,95%CI:0.60-0.73)。在將25(OH)D≥45 nmol/L與<45 nmol/L進行比較時,觀察到癌症死亡率降低了11%(HR:0.89,95%CI:0.84-0.95)。在癌症特異性分析中,





與  $<45$  nmol/L 的參與者相比， $25(\text{OH})\text{D} \geq 45$  nmol/L 的參與者肺癌死亡率降低 18% (HR :0.82 ;95% CI :0.72-0.93) (表 3)。

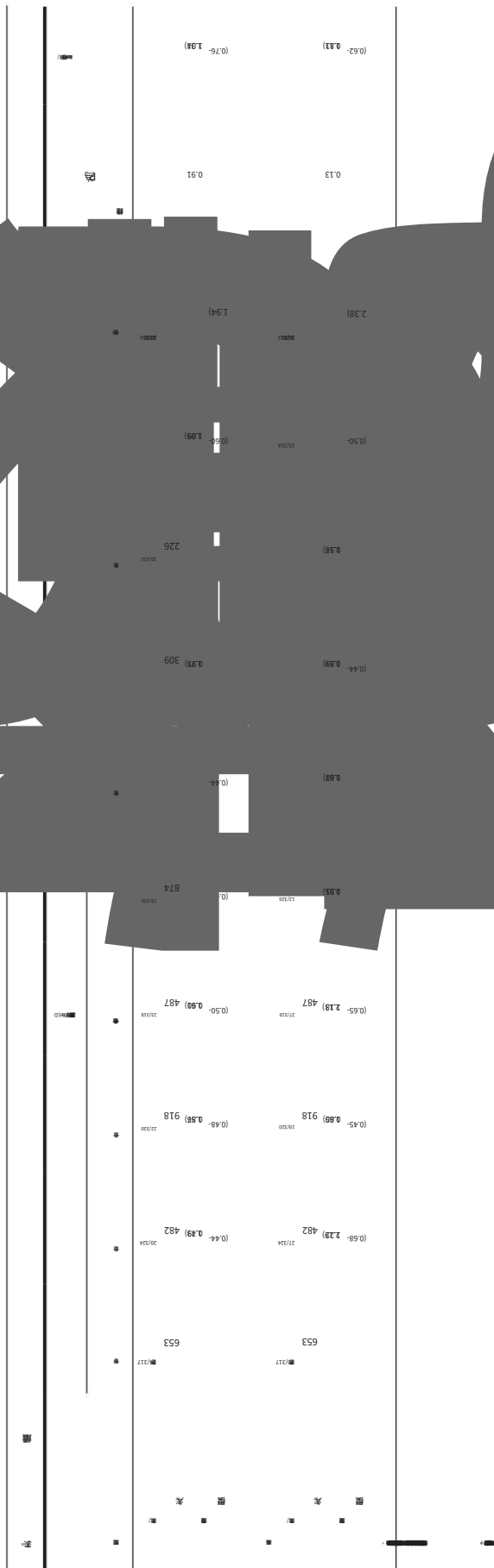
圖 3 顯示了分層分析的森林圖結果。25(OH)D 與全因死亡率、心血管疾病、癌症和其他死亡率的相關性在各亞組之間基本一致，但有幾個例外。對全因死亡率（交互作用的所有  $P_s < 0.05$ ）進行了性別、吸煙狀況、體力活動和隨訪時間的影響修正；男性、體力活動個體、當前吸煙者和那些隨訪時間超過 5 年。

敏感性分析表明，在排除 964 名在抽血後 2 年內死亡的人 (表 4) 或排除 10 504 名在基線評估中自評整體健康狀況不佳的人 (表 5) 後，上述關聯仍然存在。

在這項大型前瞻性隊列研究中，我們觀察到血清 25(OH)D 濃度與全因和特定原因死亡風險之間的非線性負相關。在 25(OH)D 為 60 nmol/L 時，所有原因、CVD 和其他原因死亡率的風險下降似乎趨於平穩，而癌症死亡率的風險在 45 nmol/L 左右達到穩定水平。全面的分層和敏感性分析支持觀察到的關聯的穩健性。這些研究結果表明，45 至 60 nmol/L 的 25(OH)D 可能代表降低過早死亡風險的潛在干預閾值，這需要在未來的大型 RCT 中得到證實。

儘管許多觀察性研究揭示了 25(OH)D 濃度與全因死亡風險之間的非線性負相關性(9,10,12)，但 25(OH)D-死亡率曲線的精確形狀仍不清楚。一些研究報告了可能的 U 形或反向 J 形曲線(14,21,22)，而其他研究則沒有(11,23)。U 型關聯的一個可能解釋是，25(OH)D 非常高的參與者由於健康狀況不佳正在服用維生素 D 補充劑，導致高 25(OH)D 之間的虛假關聯

D 濃度和死亡率(24)。此外，對 NHANES III (第三次全國健康和營養檢查調查)的初步分析發現，25(OH)D 與全因死亡率之間存在反向 J 型關聯，在 40 nmol/L 以下呈強負相關，而在超過 120 nmol/L (21)的風險增加；然而，在使用維生素 D 標準化計劃 (VDSP) 協議(<https://ods.od.nih.gov/Research/vdsp.aspx>) 對 25(OH)D 濃度進行標準化後，死亡風險沒有增加也沒有減少





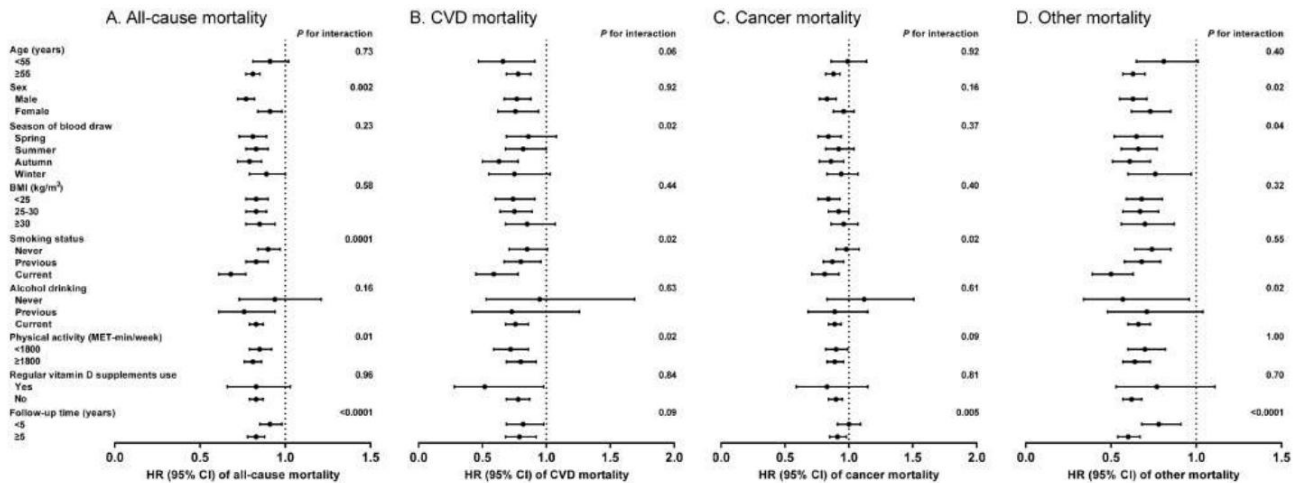


圖 3.血清 25(OH)D 濃度 (≥cutoff vs <cutoff [ref])與全因和特定原因死亡風險之間關聯的分層分析森林圖。

在高 25(OH)D 濃度下，這突出了在解釋公佈的結果時標準化方法的重要性(25)。一致地，在歐洲財團對 26 916 名具有 VDSP 標準化 25(OH)D 數據的個體進行的最新薈萃分析中，在高 25(OH)D 水平 (≥125 nmol/L) (12)。

根據 VDSP 提出的標準化實驗室測量，UK Biobank 使用嚴格的協議來確保 25(OH)D 測量的準確性和可比性。我們的分析表明，全因死亡風險降低至 60 nmol/L 時呈非線性曲線，高於此值風險趨於平穩。

這些發現共同支持沒有明確的跡象表明高維生素 D 狀態會導致死亡率增加。

此外，關於最佳 25(OH)D 濃度的閾值仍然存在爭議。在 Bischoff-Ferrari 等人的系統評價中，與國際骨質疏鬆症基金會的建議一致，與包括死亡率在內的各種結果相關的理想濃度開始於整個成年人口的 75 nmol/L (26,27) (28)和內分泌學會(29)。然而，基於骨骼健康，醫學研究所認為 50 nmol/L 就足夠了(30)。事實上，臨床試驗的證據不足，無法幫助確定降低死亡風險的最佳濃度，而且如果沒有長期隨訪的大量人群中的多劑量設計，就很難獲得。對 14 項前瞻性隊列研究的薈萃分析報告了全因死亡率的最佳濃度範圍為 75 至 87.5 nmol/L (14)，而隨後對 32 項觀察性研究的薈萃分析表明高於 90 nmol/L (11)。大多數納入的研究根據少數 25(OH)D 類別對死亡風險進行了統計分析，以及樣本量、隨訪時間和

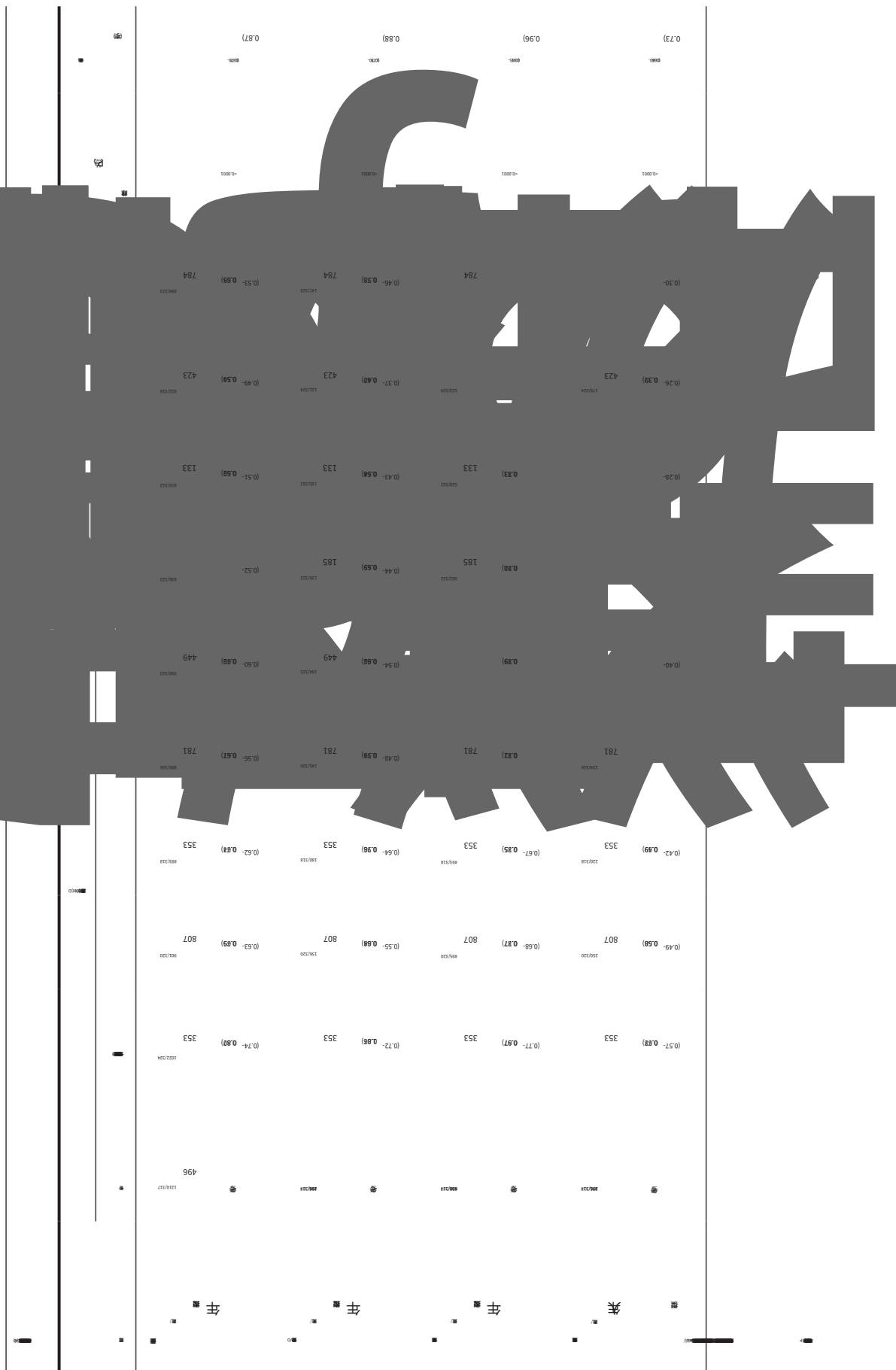
分析方法可能導致不一致。在我們目前對大樣本量的分析中，觀察到全因死亡率的閾值為 60 nmol/L，這與分別在挪威和瑞典進行的 2 項前瞻性隊列研究的結果一致(31,32)。

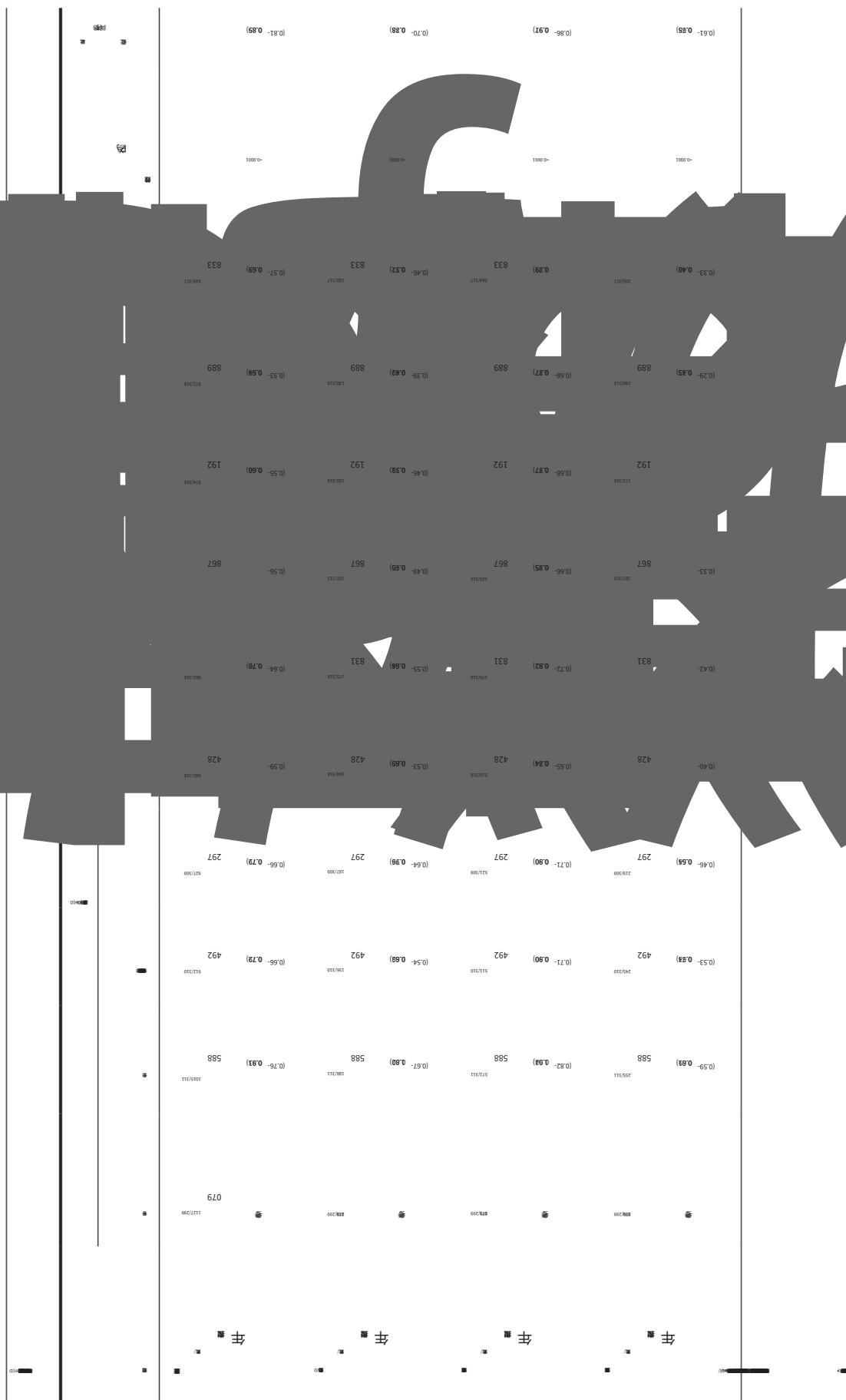
值得注意的是，英國生物銀行參與者中 25(OH)D 濃度低於 60 nmol/L 的患病率為 71.1%。≥60 nmol/L 的目標是否可以降低該人群過早死亡的總體風險，需要在未來的臨床試驗中得到證實。

與大多數觀察性研究和薈萃分析一致(33,34)，我們發現血清 25(OH)D 與 CVD 死亡率之間存在非線性負相關。先前描述的 CVD 死亡率風險降低至 75、80 或 90 nmol/L 的 25(OH)

D (33,35,36)和在我們的研究中為 60 nmol/L，超過此值沒有進一步下降。然而，維生素 D 補充(7,37)和孟德爾隨機化(38-40)的臨床試驗數據不支持維生素 D 對 CVD 死亡的預防作用。此外，Bolland 等人進行的一項試驗性順序薈萃分析表明，在未選擇的社區居民中，無論是否補充鈣，維生素 D 補充劑都不會降低骨骼或非骨骼結果，包括 CVD (6)。補充維生素 D 無效的一個可能解釋是缺乏足夠的樣本量和足夠低的維生素 D 狀態。例如，維生素 D 和 Omega-3 試驗中只有 13% 的參與者和維生素 D 評估研究中的 25% 有 25(OH)

基線時 D 濃度 <50 nmol/L (37,41)。補充維生素 D 對 CVD 死亡率的有益影響可能只出現在那些嚴重缺乏維生素 D 的人身上。在孟德爾隨機化研究，他們假設 25(OH)D 和 CVD 死亡的關聯是線性的，而不是非線性的，因此





可能導致低估任何真實效果估計。此外，這些研究中使用的常見遺傳變異僅解釋了血清 25(OH)D 水平(43)變化的一小部分(約 5%)，以及 25(OH)的遺傳預測分佈。

D 可能不會擴展到足夠低的濃度來確定與 CVD 的關聯 (44)。實驗室研究表明，維生素 D 可能發揮其心血管作用，包括調節腎素-血管緊張素系統、抑制血管平滑肌細胞增殖以及具有抗炎、抗纖維化和抗血栓形成的特性(45)。

關於癌症死亡率，我們觀察到與 25(OH)D 的負相關與之前的觀察性研究(10,46,47)和孟德爾隨機化研究(39)的薈萃分析一致。

此外，隨機對照試驗的薈萃分析還發現，補充維生素 D 可降低癌症死亡率(7,8,48)。然而，很少有研究探討 25(OH)D 與癌症死亡率相關的閾值。

與在我們的分析中觀察到的低於 45 nmol/L 的負相關相反，一項基於德國人群的隊列研究報告，癌症死亡率的最佳 25(OH)D 濃度約為 75 nmol/L (33)。一致性的部分原因可能是癌症死亡人數的差異以及不同癌症與 25(OH)D 的關聯程度。由於特定部位的癌症死亡人數要多得多，目前的研究揭示了肺癌死亡率的非線性負相關。此外，與 25(OH)D 的最低十分位數相比，某些較高的十分位數組與結直腸癌和食道癌死亡率較低的風險相關。一致地，對三項丹麥隊列研究的綜合分析報告稱，低 25(OH)D 濃度與較高的肺癌死亡率風險相關(39)，而 NHANES III 的結果表明與結直腸癌死亡率呈負相關(49, 50)。來自幾種類型的癌細胞系（包括肺癌和結直腸癌）和小鼠異種移植模型的功能證據支持維生素 D 在抑制細胞增殖和腫瘤生長、促進細胞凋亡和自噬、增強 DNA 修復、抗氧化保護、和免疫調節(51)。維生素 D 缺乏可能會破壞這些生物活性的分子途徑，從而促進惡性轉化和轉移。

我們的分析有幾個優點。首先，25(OH)D 濃度是通過標準、可靠的方法確定的，允許進行詳細的劑量反應分析和確定臨床有意義的閾值。

二、樣本量大、數量多

基於國家衛生服務死亡記錄的死亡人數提供了足夠的能力來檢測總體人群中的非線性關聯，並且還允許對特定地點的癌症死亡率進行分析。第三，我們能夠針對廣泛的人口統計、生活方式、健康和飲食因素進行調整。還需要考慮一些限制。首先，不能排除反向因果關係。然而，所有基線心血管疾病、癌症和糖尿病的參與者都被排除在分析之外，我們的敏感性分析支持了研究結果的穩健性。隨訪時間較長（≥5 年）的參與者的相關性更強也反對反向因果關係。其次，由於缺乏重複的 25(OH)D 測量，我們無法分析動態 25(OH)D 濃度與死亡率之間的關係。然而，現有證據表明，單一測量可以提供對長期維生素 D 狀態的充分測量(52)。第三，由於大多數英國生物銀行的參與者都是白人，因此這項研究的結果可能無法推廣到其他人群。

## 結論

目前的研究表明，血清 25(OH)D 濃度與全因死亡率和心血管疾病、癌症和其他原因導致的死亡率降低呈非線性相關。45 至 60 nmol/L 的 25(OH)D 閾值可能代表降低過早死亡風險的潛在目標。需要隨機對照試驗來檢驗我們的假設。

## 致謝

我們感謝英國生物銀行的參與者。這項研究是使用 UK Biobank 資源進行的，申請號為 52217。

資金支持：本研究由國家自然科學基金（81820108028、81521004、81973127）、國家重點研發計劃（2016YFC1000200、2017YFC0908300）和江蘇省優秀青年科學基金（BK20190083）資助。資助者在研究設計、數據收集和發表決定或手稿準備方面沒有任何作用。

作者貢獻：DH、HS 和 ZH 對研究的構思和設計做出了貢獻。XF 和 DH 對研究中的所有數據具有完全的訪問權限，並對數據的完整性和數據分析的準確性負責。XF 和 JW 進行了統計分析並起草了手稿。

MS、ELG、HM 和 GJ 對重要知識內容的手稿進行了批判性修改。所有作者都審查並認可了最終手稿。

## 附加信息

通訊及轉載要求：董航，博士，流行病學與生物統計學系，江蘇省腫瘤標本防治重點實驗室，腫瘤醫學協同創新中心，全球健康中心，南京醫科大學公共衛生學院，101龍眠江蘇省南京市大道 211166

郵箱：[hangdong@njmu.edu.cn](mailto:hangdong@njmu.edu.cn)

披露摘要：作者沒有什麼可披露的。

數據可用性：當前研究期間生成和/或分析的數據集不公開，但可根據相應作者的合理要求從相應作者處獲得。

## 參考

1. 霍利克中頻。維生素D缺乏。N Engl J Med. 2007 ;357(3) : 266-281。
2. Sassi F、Tamone C、D Amelio P. 維生素 D：營養素、激素和免疫調節劑。營養素。2018 ;10(11):1656。
3. Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD。系統評價：維生素 D 和鈣補充劑預防心血管事件。安實習醫生。2010 ;152(5):315-323。
4. Mondul AM、Weinstein SJ、Layne TM、Albanes D. 維生素 D 與癌症風險和死亡率：科學現狀、差距和挑戰。Epidemiol Rev. 2017 ;39(1):28-48。
5. Autier P、Mullie P、Macacu A 等人。維生素 D 補充劑對非骨路疾病的影響：營養分析和隨機試驗的系統評價。柳葉刀糖尿病內分泌。2017 ;5(12):986-1004。
6. Bolland MJ、Gray A、Gamble GD、Reid IR。補充維生素 D 對骨骼、血管或癌症結果的影響：一項試驗性順序營養分析。柳葉刀糖尿病內分泌。2014;2(4):307-320。
7. Bjelakovic G、Gluud LL、Nikolova D 等人。維生素 D 補充劑可預防成人死亡。Cochrane 數據庫系統修訂版2014 ;(1):CD007470。
8. 張毅、方菲、唐杰、等。維生素 D 補充與死亡率之間的關聯：系統評價和營養分析。英國醫學雜誌。2019;366:l4673。
9. Schöttker B、Jorde R、Peasey A 等人。健康與老齡化聯盟：歐洲和美國的隊列網絡。維生素 D 和死亡率：來自歐洲和美國的大型隊列研究聯盟的個體參與者數據的營養分析。英國醫學雜誌。2014;348:g3656。
10. Chowdhury R、Kunutsor S、Vitezova A 等人。維生素 D 和特定原因死亡的風險：觀察性隊列和隨機干預研究的系統評價和營養分析。英國醫學雜誌。2014;348:g1903。
11. Garland CF、Kim JJ、Mohr SB 等人。根據血清 25-羥基維生素 D。Am J Public Health 對全因死亡率進行營養分析。2014;104(8):e43-e50。
12. Gaksch M、Jorde R、Grimnes G 等人。維生素 D 和死亡率：來自歐洲聯盟的 26916 名個體的標準化 25-羥基維生素 D 的個體參與者數據營養分析。公共科學圖書館一號。2017;12(2):e0170791。
13. Tomson J、Emberson J、Hill M 等人。Whitehall 研究和對 12 000 例死亡的營養分析中的維生素 D 和血管和非血管原因導致的死亡風險。歐心 J。2013;34(18):1365-1374。
14. Zittermann A、Iodice S、Pilz S、Grant WB、Bagnardi V、Gandini S。一般人群中的維生素 D 缺乏和死亡風險：前瞻性隊列研究的營養分析。Am J Clin Nutr。2012 ;95(1):91-100。
15. Binkley N、Krueger D、Cowgill CS 等人。分析變異混淆了維生素 D 缺乏症的診斷：呼籲標準化。臨床內分泌代謝雜誌。2004 ;89(7):3152-3157。
16. Lips P、Chapuy MC、Dawson-Hughes B、Pols HA、Holick MF。血清 25-羥基維生素 D 測量值的國際比較。骨質疏鬆國際。1999 ;9(5):394-397。
17. Bouillon R. 維生素 D 營養指南的比較分析。Nat Rev Endocrinol。2017 ;13(8):466-479。
18. Collins R. 是什麼讓 UK Biobank 與眾不同？柳葉刀。2012;379(9822):1173-1174。
19. Elliott P、Peakman TC。英國生物銀行。英國生物銀行樣本處理和存儲協議，用於人體血液和尿液的收集、處理和存檔。國際流行病學雜誌。2008 ;37(2):234-244。
20. Sudlow C、Gallacher J、Allen N 等人。英國生物銀行：一個開放獲取資源，用於確定各種複雜的中老年疾病的病因。Plos 醫學。2015;12(3):e1001779。
21. Sempos CT、Durazo-Arvizu RA、Dawson-Hughes B 等人。25-羥基維生素 D 與全因死亡率之間是否存在反向 J 型關聯？來自美國國家盟友代表 NHANES 的結果。臨床內分泌代謝雜誌。2013 ;98(7):3001-3009。
22. Durup D、Jørgensen HL、Christensen J、Schwarz P、Heegaard AM、Lind B。全因死亡率與血清 25-羥基維生素 D 在一般實踐中的反向 J 型關聯：CopD 研究。臨床內分泌代謝雜誌。2012;97(8):2644-2652。
23. Heath AK、Kim IY、Hodge AM、English DR、Muller DC。維生素 D 狀態和死亡率：觀察性研究的系統評價。Int J Environ Res 公共衛生。2019 年 ;16(3)。
24. Grant WB、Karras SN、Bischoff-Ferrari HA 等人。報告“U”形血清 25-羥基維生素 D 與健康關係的研究是否反映了不利影響？皮膚內分泌學。2016;8(1):e1187349。
25. Durazo-Arvizu RA、Dawson-Hughes B、Kramer H 等人。血清總 25-羥基維生素 D 濃度與全因死亡率之間的反向 J 形關聯：測定標準化的影響。我是流行病學雜誌。2017;185(8):720-726。
26. Bischoff-Ferrari HA、Giovannucci E、Willett WC、Dietrich T、Dawson-Hughes B. 估計多種健康結果的 25-羥基維生素 D 最佳血清濃度。Am J Clin Nutr。2006 ;84(1):18-28。
27. 比肖夫-法拉利 HA。多種健康結果的最佳血清 25-羥基維生素 D 水平。Adv Exp Med 生物學。2014;810:500-525。
28. Dawson-Hughes B、Mithal A、Bonjour JP 等。IOF 立場聲明：針對老年人的維生素 D 建議。骨質疏鬆國際。2010;21(7):1151-1154。
29. Holick MF、Binkley NC、Bischoff-Ferrari HA 等人。內分泌學會。維生素 D 缺乏症的評估、治療和預防：內分泌學會臨床實踐指南。臨床內分泌代謝雜誌。2011;96(7):1911-1930。
30. 羅斯 AC、曼森 JE、艾布拉姆斯 SA 等人。2011 年醫學研究所關於鈣和維生素 D 膳食參考攝入量的報告：臨床醫生需要了解的內容。臨床內分泌代謝雜誌。2011 ;96(1):53-58。
31. Sun YQ, Langhammer A, Skorpen F, Chen Y, Mai XM.基於人群的前瞻性隊列中的血清 25-羥基維生素 D 水平、慢性疾病和全因死亡率：HUNT 研究，挪威。英國醫學雜誌公開賽。2017;7(6):e017256。
32. Johansson H、Odén A、Kanis J 等人。低血清維生素 D 與老年男性死亡率增加有關：MOS 瑞典。骨質疏鬆症詮釋。2012;23(3):991-999。
33. Schöttker B、Haug U、Schomburg L 等人。25-羥基維生素 D 濃度與全因密切相關，

- 一項大型隊列研究中的心血管、癌症和呼吸系統疾病死亡率。Am J 臨床營養學雜誌。2013 ;97(4):782-793。
34. 張瑞、李 B、高 X 等。血清 25-羥基維生素 D 和心血管疾病的風險：前瞻性研究的劑量反應薈萃分析。Am J Clin Nutr。2017;105(4):810-819。
- [PubMed] 35. 朱 K、克努伊曼 M、迪維蒂尼 M 等人。血清 25-羥基維生素 D 作為死亡率和心血管事件的預測因子：一項為期 20 年的社區隊列研究。內分泌臨床 (Oxf)。2018 ;88(1):154-163。
36. Khaw KT、Luben R、Wareham N。血清 25-羥基維生素 D、死亡率和心血管疾病、呼吸系統疾病、癌症和骨折：一項 13 年的前瞻性人群研究。Am J Clin Nutr。2014;100(5):1361-1370。
37. Manson JE、Cook NR、Lee IM 等人；VITAL 研究組。維生素 D 補充劑和預防癌症和心血管疾病。N Engl J Med。2019;380(1):33-44。
38. Jorde R、Schirmer H、Wilsgaard T 等人。與血清 25-羥基維生素 D 水平和心肌梗死、糖尿病、癌症和死亡率相關的多態性。特羅姆瑟研究。公共科學圖書館一號。2012;7(5):e37295。
39. Afzal S、Brøndum-Jacobsen P、Bojesen SE、Nordestgaard BG。遺傳性低維生素 D 濃度和增加的死亡率：三個大型隊列中的孟德爾隨機分析。英國醫學雜誌。2014;349:g6330。
40. Brøndum-Jacobsen P、Benn M、Afzal S、Nordestgaard BG。沒有證據表明基因減少的 25-羥基維生素 D 與缺血性心臟病或心肌梗塞的風險增加有關：孟德爾隨機研究。國際流行病學雜誌。2015;44(2):651-661。
41. Scragg R、Stewart AW、Waayer D 等人。維生素 D 評估研究中每月補充高劑量維生素 D 對心血管疾病的影響：一項隨機臨床試驗。JAMA Cardiol。2017;2(6):608-616。
42. Scragg R。補充維生素 D 有益效果閾值的新證據。營養素。2018 年 ;10(5)。
43. Hiraki LT、JM 少校、Chen C 等人。探索循環 25-羥基維生素 D。Genet Epidemiol 的遺傳結構。2013 ;37(1):92-98。
44. Crowe FL、Thayakaran R、Gittoes N 等人。25-羥基維生素 D 濃度與心血管疾病風險和全因死亡率的非線性關聯：來自健康改善網絡 (THIN) 數據庫的結果。J Steroid Biochem Mol Biol。2019 ;195:105480。
45. Al Mheid I、Patel RS、Tangpricha V、Quyyumi AA。維生素 D 和心血管疾病：證據確鑿嗎？歐心 J。2013;34(48):3691-3698。
46. 韓傑、郭 X、於 X 等。25-羥基維生素 D 與總癌症發病率和死亡率：前瞻性隊列研究的薈萃分析。營養素。2019 ;11(10)。
47. Yin L、Ordóñez-Mena JM、Chen T、Schöttker B、Arndt V、Brenner H。循環 25-羥基維生素 D 血清濃度和總癌症發病率和死亡率：系統評價和薈萃分析。上一個醫學。2013 ;57(6):753-764。
48. Keum N、Lee DH、Greenwood DC、Manson JE、Giovannucci E。維生素 D 補充劑與癌症總發病率和死亡率：隨機對照試驗的薈萃分析。安·昂科爾。2019;30(5):733-743。
49. Deng X, Song Y, Manson JE, et al. 鎂-維生素 D 狀態和死亡率：2001 年至 2006 年美國國家健康和營養調查 (NHANES) 和 NHANES III 的結果。BMC 醫學。2013 ;11:187。
50. Freedman DM、Looker AC、Abnet CC、Linet MS、Graubard BI。NHANES III 研究 (1988-2006) 中的血清 25-羥基維生素 D 和癌症死亡率。癌症水庫。2010;70(21):8587-8597。
51. Fleet JC、DeSmet M、Johnson R、Li Y。維生素 D 與癌症：分子機制綜述。生物化學 J。2012;441(1):61-76。
52. Schöttker B、Saum KU、Perna L、Ordóñez-Mena JM、Holleczek B、Brenner H。維生素 D 缺乏是老年人發病率和死亡率增加的原因，還是僅僅是健康狀況不佳的一個指標？Eur J 流行病學。2014;29(3):199-210。