

一线抗结核药物治疗对肺结核患者维生素 D 水平的影响

吕德良 谭卫国 徐健 杨慧 莫俊鑫 朱玉梅 梁雄顺 车晓玲 吴清芳 余卫业

【摘要】 目的 探讨一线抗结核药物治疗对肺结核患者维生素 D 营养水平的影响, 掌握治疗过程中维生素 D 水平变化, 为深圳市结核病与营养健康教育提供科学依据。**方法** 以 2016 年诊断登记的初治涂阳肺结核患者 100 例作为研究对象, 患者均采用标准化短程化疗方案治疗。在治疗前、强化期末和疗程末, 抽取患者血样, 采用化学发光技术 (CLIA) 统一测定其各时间点的 25-羟维生素 D [25-(OH)D] 浓度。分析抗结核治疗过程中 25-(OH)D 浓度变化, 比较不同时间点维生素 D 水平的差异。**结果** 本组治疗前、强化期末和疗程末维生素 D 缺乏分别有 79 例 (79.0%)、94 例 (94.0%) 和 96 例 (96.0%), 缺乏比例呈上升趋势 ($\chi^2 = 15.543, P < 0.001$), 血 25-(OH)D 浓度均值分别为 (15.74±6.54) ng/ml、(12.56±5.15) ng/ml 和 (11.51±4.28) ng/ml。治疗前后 25-(OH)D 浓度下降 26.9%, 下降幅度为 (4.23±6.75) ng/ml ($t = 6.257, P < 0.001$)。其中, 强化期下降幅度为 (3.18±5.24) ng/ml ($t = 6.069, P < 0.001$); 继续期下降幅度为 (1.05±4.86) ng/ml ($t = 2.154, P = 0.034$)。强化期下降幅度大于继续期 ($t = 2.836, P = 0.006$)。强化期和继续期 25-(OH)D 浓度降低患者分别有 77 例 (77.0%) 和 55 例 (55.0%), 其中 41 例 (41.0%) 为持续下降, 前者降低比例高于后者 ($\chi^2 = 9.680, P = 0.003$)。**结论** 初治肺结核患者一经抗结核治疗, 在强化期维生素 D 水平即可快速降低, 并可持续整个疗程, 进而导致患者维生素 D 普遍缺乏, 一线抗结核药物可能是导致其降低的主要因素。因此, 临床医生有必要对每位患者在整个治疗期间均持续开展维生素 D 健康教育, 尤其维生素 D 缺乏高风险人群, 建议辅助维生素 D 补充剂治疗。

【关键词】 肺结核; 维生素 D 缺乏; 25 羟维生素 D; 抗结核药物

基金项目: 深圳市卫生计生系统科研项目 (201502006); 深圳市知识创新计划基础研究项目 (JCYJ20160428145728055)

Effect of first-line antituberculous treatment on vitamin D level in patients with pulmonary tuberculosis

Lu Deliang*, Tan Weiguo, Xu Jian, Yang Hui, Mo Junluan, Zhu Yumei, Liang Xiongshun, Che Xiaoling, Wu Qingfang, Yu Weiye. * Department of Health Management, Shenzhen Center for chronic disease control, Shenzhen 518020, China

Corresponding author: Yu Weiye, E-mail: ywy2002@126.com

【Abstract】 Objective To explore the effect of first-line anti-tuberculosis treatment on vitamin D level in patients with pulmonary tuberculosis, and to master the changes of vitamin D level in the course of treatment, so as to provide a scientific basis for tuberculosis and nutrition health education in Shenzhen. **Methods** A total of 100 patients diagnosed as smear-positive pulmonary tuberculosis and receiving initial treatment in 2016 were enrolled and all the patients were treated with the standardized short-course chemotherapy regimens. The blood samples were extracted before treatment and at the ends of intensive and continuation phase. The 25-hydroxyvitamin D [25-(OH)D] concentrations were determined by chemiluminescence (CLIA) at each time point. The change of 25-(OH)D concentrations during anti-tuberculosis treatment was analyzed and the differences of vita-

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2019.02.005

作者单位: 518020 深圳市慢性病防治中心健康管理科 (吕德良、徐健), 肺部疾病研究所 (余卫业、谭卫国、车晓玲、吴清芳), 实验研究所 (杨慧、莫俊鑫、朱玉梅、梁雄顺)

通信作者: 余卫业, E-mail: ywy2002@126.com

min D levels between different time points were identified. **Results** 79 (79.0%), 94 (94.0%) and 96 (96.0%) patients were found vitamin D deficiency before treatment and at the end of the intensive and continuation phases respectively, which showed an upward trend ($\chi^2=15.543$, $P<0.001$) and the 25-(OH)D concentrations were (15.74±6.54) ng/ml, (12.56±5.15) ng/ml, (11.51±4.28) ng/ml, respectively. During the whole course of treatment, the 25-(OH)D concentration decreased by 26.9% or (4.23±6.75) ng/ml ($t=6.257$, $P<0.001$), wherein it decreased (3.18±5.24) ng/ml in intensive phase ($t=6.069$, $P<0.001$) and (1.05±4.86) ng/ml in continuation phase ($t=2.154$, $P=0.034$). The former had a greater decreased value ($t=2.836$, $P=0.006$). There were 77 (77.0%) and 55 (55.0%) patients with 25-(OH)D concentration reduction in intensive and continuation phases respectively ($\chi^2=9.680$, $P=0.003$), of which 41 patients (41.0%) continued to decline. **Conclusion** Once anti-tuberculosis treatment is conducted, the vitamin D level will decrease rapidly in the intensive phase and continue decreasing throughout the course of treatment, which leads to a general lack of vitamin D in patients with primary pulmonary tuberculosis. First-line anti-tuberculosis drugs may be the main cause for vitamin D level reduction. Therefore, it is necessary for clinicians to strengthen vitamin D health education for each patient throughout the treatment period, especially for those at high risk of vitamin D deficiency who should be recommended adjuvant vitamin D supplementation therapy.

【Key words】 Pulmonary tuberculosis; Vitamin D deficiency; 25-hydroxyvitamin D; Anti-tuberculosis drug

Fund program: Scientific research project of health care system in Shenzhen (201502006); Basic Research Project on Knowledge Innovation Program of Shenzhen (JCYJ20160428145728055)

维生素 D 是维持身体健康所必需的营养物质,在机体物质代谢和免疫调节方面发挥着重要作用,维生素 D 缺乏可增加许多疾病的发病风险,维生素 D 缺乏的高风险人群都应补充维生素 D^[1]。结核患者维生素 D 水平较普通人群更低,维生素 D 与结核病感染和发病密切相关^[2-4]。学者们逐渐意识到维生素 D 在结核病防治领域的重要性,开始探索在治疗中添加维生素 D 补充剂,以提高抗结核治疗效果。但近年来临床试验至今尚未达成统一结论^[5],部分试验结果显示补充维生素 D 并未缩短痰阴转时间^[6],认为抗结核治疗过程补充维生素 D 似乎并无有益作用^[7]。但笔者认为,维生素 D 干预前期研究仍有待深入,充分掌握抗结核治疗过程中维生素 D 水平变化及其机制,有助于指导后期维生素 D 干预和临床实践。2016 年,项目组在涂阳肺结核患者中开展维生素 D 专题调查研究,以掌握抗结核治疗过程中维生素 D 水平变化情况,探讨一线抗结核药物对维生素 D 水平的影响,为今后制定深圳市结核病与营养健康教育和干预措施提供科学依据,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以 2016 年诊断登记的治愈的初治涂阳肺结核患者作为研究对象。纳入标准:(1) 2016 年 1 月

1 日至 2016 年 12 月 31 日期间,由结核病防治机构诊断登记的新患者。(2) 痰涂片检查结果为阳性。(3) 本次为首次接受抗结核治疗。(4) 临床分离菌株经菌种鉴定确定为结核分枝杆菌。(5) 利福平和异烟肼的耐药监测结果为非耐药。(6) 抗结核治疗方案为 WHO 推荐的标准短程化疗方案 2HRZE (S) /4HR, 疗程为 6 个月。强化期(前 2 个月):联合使用一线抗结核药物 H (异烟肼)、R (利福平)、Z (吡嗪酰胺) 和 E (乙胺丁醇) 或 S (链霉素);继续期(后 4 个月):联合使用抗结核药物 H (异烟肼) 和 R (利福平)。(7) 血液样本库存有其治疗前、治疗第 2 月末和 6 月末血样,满足 25 羟维生素 D [25-(OH)D] 浓度测定。(8) 治疗转归为治愈。(9) 知情同意。共纳入 100 例受检患者,男性 68 例 (68.0%),女性 32 例 (32.0%);汉族 96 例 (96.0%),少数民族 4 例 (4.0%);未婚 33 例 (33.0%),已婚 64 例 (64.0%),离异丧偶 3 例 (3.0%);户籍人口 13 例 (13.0%),流动人口 87 例 (87.0%);年龄 15 ~ 75 岁,平均年龄 (36.1±13.72) 岁。

1.2 研究方法

1.2.1 细菌学检查

采用统一提供的带螺旋盖的密闭痰盒收集受检者三份痰标本:即时痰、夜间痰和次日晨痰。痰涂片检查按规定程序,采用金胺 O 荧光染色法镜检,结果阳性者,采用 MGIT BD960 方法进行菌株培

养。培养结果阳性者，应用 Genotype MTBDR plus 试剂盒（德国 Hain Lifescience），通过检测分枝杆菌 23S rRNA 基因片段进行菌种鉴定，通过检测 rpoB、katG 以及 inhA 基因突变确定菌株对利福平和异烟肼的耐药性。

1.2.2 登记与知情同意

患者登记当天，由门诊医生或登记人员告知，签署知情同意书，通过面对面询问，采集患者基本信息。患者信息通过双人平行录入，经一致性校对，建立项目患者数据库。

1.2.3 血样收集与存放

在治疗前、强化期末（第 2 月末）和疗程末（第 6 月末），抽取患者静脉血，肘正中静脉血 2 ml，离心分离（1 500 r/min，5 min），1.5 ml 离心管分装，贴条码标签，-80 °C 冻存备用，并登记于血液样本库名单。

1.2.4 25-(OH)D 浓度测定

检测前，血样从血液样本库中取出，恢复至室温，采用化学发光技术（CLIA）定量测定 25-(OH)D 浓度（设备：DiaSorin LIAISON 全自动化学发光免疫分析仪；试剂：25-羟基维生素 D 检测试剂盒，LIAISON 25-OH Vitamin D Total Assay，意大利索灵公司，DiaSorin）。

1.2.5 维生素 D 营养水平判断标准

25-(OH)D < 10 ng/ml（1 ng/ml = 2.5 nmol/L）为维生素 D 严重缺乏，10 ng/ml ≤ 25-(OH)D < 20 ng/ml 为维生素 D 缺乏，20 ng/ml ≤ 25-(OH)D < 30 ng/ml 为维生素 D 不足，25-(OH)D ≥ 30 ng/ml 为维生素 D 充足。

1.2.6 质量控制与伦理学考虑

参与本调查相关人员均经过培训，并由 1 名区级督导员每天负责复核。数据录入采取双人平行录入，经一致性校对后，进行完整性和逻辑审核。本课题通过深圳市慢性病防治中心伦理委员会审批（无编号）。通过面对面询问，得到了研究对象同意，对所有数据进行保密，研究结果中无个体标识。

1.3 统计学分析

采用 Epidata 3.0 软件建库并进行平行双录入，应用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学分析。计量资料以均数 ± 标准差表示，各治疗时间点间 25-(OH)D 浓度或变化幅度比较采用配对 *t* 检验。计数资料以例数（%）表示，比较采用配对卡方

检验或趋势卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 25-(OH)D 浓度变化

治疗期间，78 例（78.0%）患者 25-(OH)D 浓度下降。治疗前、2 月末和 6 月末的 25-(OH)D 平均浓度分别为（15.74 ± 6.54）、（12.56 ± 5.15）和（11.51 ± 4.28）ng/ml，呈下降趋势（图 1）。2 月末和 6 月末 25-(OH)D 平均浓度较治疗前基线降低，差异有统计学意义（ $t_{2月} = 6.069$ ， $P < 0.001$ ； $t_{6月} = 6.257$ ， $P < 0.001$ ）。6 月末 25-(OH)D 平均浓度较 2 月末更低，差异有统计学意义（ $t = 2.154$ ， $P = 0.034$ ）。

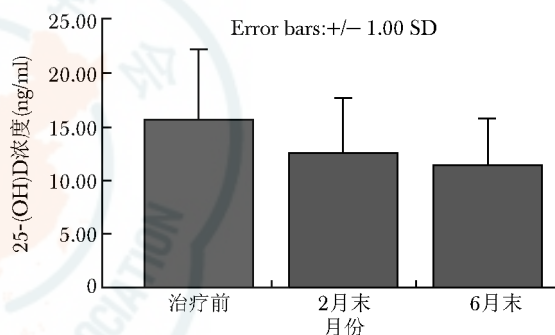


图 1 不同治疗时间点涂阳肺结核患者 25-(OH)D 浓度

Fig 1 Vitamin D concentrations in smear-positive pulmonary tuberculosis patients at different treatment time points

2.2 维生素 D 缺乏情况

治疗前、2 月末和 6 月末维生素 D 缺乏分别有 79 例（79.0%）、94 例（94.0%）和 96 例（96.0%），缺乏比例呈上升趋势，差异有统计学意义（ $\chi^2 = 15.543$ ， $P < 0.001$ ）。其中，严重缺乏分别有 16 例（19.2%）、34 例（34.0%）和 44 例（44.0%），严重缺乏比例呈上升趋势，差异有统计学意义（ $\chi^2 = 18.159$ ， $P < 0.001$ ）（图 2）。

2.3 不同时期维生素 D 变化幅度和趋势

治疗期间，25-(OH)D 浓度下降 26.9%，下降幅度为（4.23 ± 6.75）ng/ml，其中强化期和继续期分别下降（3.18 ± 5.24）ng/ml 和（1.05 ± 4.86）ng/ml，强化期较继续期下降幅度更大，比较差异有统计学意义（ $t = 2.836$ ， $P = 0.006$ ）。强化期和继续期分别有 77 例（77.0%）和 55 例（55.0%）患者 25-(OH)D 浓度降低，其中 41 例（41.0%）患者在两个时期持续下降。强化期

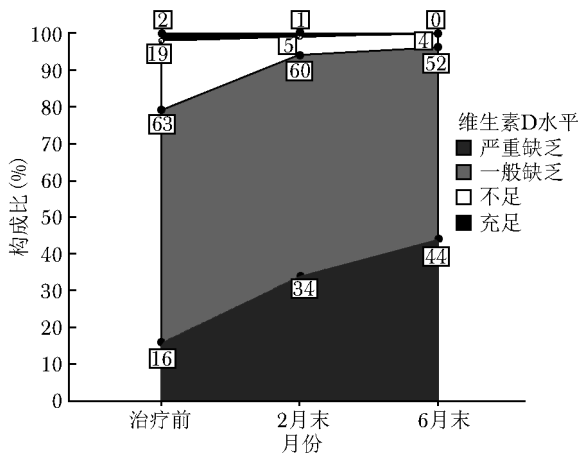


图 2 不同治疗时间点涂阳肺结核患者维生素 D 水平
 Fig 2 Vitamin D levels in smear-positive pulmonary tuberculosis patients at different treatment time points

25-(OH)D 浓度下降比例高于继续期 ($\chi^2 = 9.680, P = 0.003$) (表 1)。

3 讨论

维生素 D 为固醇类衍生物，是维持身体健康所必需的一类维生素。虽其在体内既非身体组织构成原料，也非能量来源，但在调节机体物质代谢方面发挥重要作用。其生理功能除调节人体内钙磷平衡外，还具有调节细胞增殖分化及调控免疫系统的作用^[8]。长期缺乏维生素 D，会增加骨折、软骨病、骨质疏松、肌无力、呼吸系统疾病、心血管相关疾病的发病风险，儿童甚至会出现智力发育迟钝、骨骼畸形和佝偻病。随着人们生活方式转变，我国维生素 D 缺乏普遍存在于所有年龄组^[9]，最新全国多中心调查表明，我国维生素 D 缺乏率高达 59.9%，尤其是年轻人^[10]。

结核病是困扰人类数千年的慢性传染性疾病。据世界卫生组织估计，2016 年全球结核病新发病例数为 1 040 万，仍是全球第九大死因，也是因单一病原体感染造成的主要死因，高于艾滋病^[11]。

近年来证据表明，维生素 D 与结核病密切相关，结核患者群维生素 D 水平较正常人群更低，维生素 D 缺乏在结核病中是常见的^[2-4,8]。前期流行病学抽样调查结果显示，深圳地区结核病患者维生素 D 普遍缺乏，缺乏率为 75%^[12]。本研究结果显示，受检患者治疗前维生素 D 缺乏比例为 79%，与以上结果接近，但在抗结核治疗过程中，患者维生素 D 缺乏进一步加重，缺乏比例可升至 95% 左右，呈广泛缺乏的态势。

维生素 D 作用于结核病的机制研究表明，维生素 D 对治疗结核病有益，补充维生素 D (如鱼肝油、阳光照射等) 曾被广泛用到结核病治疗中，当有效抗结核药物出现，这种治疗方式才逐渐消失^[13-14]。随着耐药结核病 (尤其耐多药结核病、广泛耐药结核病) 疫情加重，近年来，维生素 D 免疫调节作用重新受到重视，学者们于是开展了以维生素 D 补充剂辅助抗结核治疗的随机临床试验。目前，一些研究结果显示，补充维生素 D 可加速患者临床、影像学改善^[15-16]，但一些研究则并未发现其明显临床效果^[6-7,17-20]。从临床试验结论上看，维生素 D 补充似乎对治疗结核病并没有任何有益作用，学者们在结核病治疗期间是否补充维生素也产生了分歧。补充维生素 D 的功效难以解释，其原因可能有许多，比如研究对象纳入、维生素 D 补充剂种类和用量等。临床实践中是否补充维生素 D，有待更深入研究肺结核和维生素 D 之间的关系^[21]。

本研究结果显示，抗结核治疗前后，肺结核患者 25-(OH)D 浓度由 15.74 ng/ml 下降至 11.51 ng/ml，提示一线抗结核药物可能降低维生素 D 的水平。该结论与部分研究类似，Koo 等^[22] 研究显示，116 例肺结核患者治疗前后 25-(OH)D 浓度由 13.9 ng/ml 下降至 11.0 ng/ml；Naik 等^[23] 研究显示，40 例患者治疗前后 25-(OH)D 浓度由 20.74 ng/ml 下降至 17.49 ng/ml；Davies 等^[24] 研究显示，27 例患者治疗前后 25-(OH)D 浓度显著下降，下降幅度为 35%~

表 1 强化期和继续期前后患者 25-(OH)D 浓度变化趋势情况

Table 1 Trends of 25-(OH)D Concentration in intensive and continuation phase

时期	继续期		合计	χ^2 值	P 值
	下降	上升或不变			
强化期下降	41 (41.0%)	36 (55.0%)	77 (77.0%)	9.680	0.003
上升或不变	14 (23.0%)	9 (45.0%)	23 (23.0%)		
合计	55 (55.0%)	45 (45.0%)	100 (100.0%)		

66%。异烟肼和利福平可能是造成患者维生素 D 水平降低的主要药物^[25]，既往研究显示，利福平可作为孕烷 X 受体激动剂，诱导 CYP3A4（一种肝细胞色素 P450 酶，参与药物代谢和维生素 D 分解代谢）的活性，并限制活性 1 α , 25-羟维生素 D₃ 的形成，从而增加清除率，加速维生素 D 的消耗损失^[26]。而异烟肼可抑制肝脏混合功能氧化酶活性，以及对肝脏 25-羟化酶（25-hydroxylase）和肾 1 α -羟化酶的相似抑制作用，导致相应的维生素 D 代谢产物减少^[27]。然而，也有一些类似研究显示，抗结核治疗过程中，结核病患者维生素 D 水平变化并不大^[28-29]，甚至上升，如 Hong 等^[30] 研究显示，治疗前后 25-(OH)D 浓度由 11.40 ng/ml 上升至 13.18 ng/ml。而这种与理论研究结论相悖现象在随机对照临床试验更为普遍，对照组（或安慰剂组）患者治疗过程维生素 D 水平往往变化不大^[6,16-18]，个别甚至大幅度上升，如 Ganmaa 等^[19] 研究显示，从治疗前至治疗第 8 周，200 例安慰剂组患者 25-(OH)D 浓度从 6.0 nmol/L 上升至 15.2 nmol/L。造成这种结论的原因和机制，仍有待研究。

WHO 推荐的标准短程化疗方案是目前结核病治疗首选治疗方案，包括两个阶段，强化期和继续期。本研究发现，强化期（治疗前 2 个月）维生素 D 出现下降的患者比例和幅度均最高，抗结核治疗前期是维生素 D 下降主要时期。由此提示，肺结核患者一经抗结核治疗，其维生素 D 水平可能会快速出现降低，具体变化趋势还有待增加监测时间点加以确认。此结论提示，患者开始抗结核治疗时，应同时开展维生素 D 干预。但此结论并不能作为临床试验仅在抗结核治疗前期开展维生素 D 干预的理由，因为本研究还发现，维生素 D 水平降低在整个抗结核治疗期间均存在，超过半数患者 25-(OH)D 浓度在继续期会出现降低，其中近 40% 患者属于持续降低。因此，仅在治疗某段时期（如强化期）开展维生素 D 干预，并不科学。维生素 D 干预停止后，由于抗结核药物作用，可能导致血浆 25-(OH)D 浓度重新加速降低，从而影响清除结核分枝杆菌过程，影响治疗效果。

另外，维生素 D 水平影响因素有很多，如居住地纬度、季节、性别、年龄、种族、肤色、服装、文化习俗、饮食营养和生活条件等^[1]。从本研究结果来看，并非所有患者均持续下降，甚至个

别患者呈持续上升，其原因机制有待进一步探讨。后续研究建议增设健康对照组，制定各影响因素量化指标，并持续收集或测量，科学评估这些因素（包括抗结核药物）对维生素 D 的影响。另外，建议增加监测时间点，更好地掌握抗结核治疗期间维生素 D 的变化轨迹。

综上所述，抗结核治疗过程，维生素 D 显著降低，一线抗结核药物可能是导致其降低的主要因素。患者维生素 D 水平在治疗前期即会快速降低，治疗后期亦会降低，维生素 D 干预应贯穿抗结核治疗整个疗程。而抗结核治疗加重维生素 D 缺乏，从另一角度体现了抗结核治疗期间补充维生素 D 的必要性，尤其在结核病患者维生素 D 普遍缺乏地区，如深圳地区。因此，抗结核治疗期间，临床医生有必要对每位患者持续开展维生素 D 健康教育，如增加阳光照射、富含维生素 D 膳食或服用维生素 D 补充剂，尤其儿童、老年人、深色皮肤者、肥胖者、日晒不足者、骨质疏松、软骨症以及长期慢性肠道疾病者等高风险患者，建议辅助维生素 D 补充剂治疗。

志谢：感谢南山区、罗湖区、龙岗区、福田区、宝安区、龙华区慢性病防治院（中心），以及坪山区、盐田区、光明新区人民医院近 60 多名工作人员，近 2 年的辛苦付出！

参 考 文 献

- [1] 陈悦, 周建烈. 维生素 D 缺乏的流行病学研究进展 [J]. 中华临床营养杂志, 2009, 17 (5): 316-320. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-635x. 2009. 05. 016.
- [2] Oh J, Choi R, Park HD, et al. Evaluation of vitamin status in patients with pulmonary tuberculosis [J]. J Infect, 2017, 74 (3): 272-280. DOI: 10. 1016/j. jinf. 2016. 10. 009.
- [3] Facchini L, Venturini E, Galli L, et al. Vitamin D and tuberculosis: a review on a hot topic [J]. J Chemother, 2015, 27 (3): 128-138. DOI: 10. 1179/1973947815Y. 0000000043.
- [4] Huang SJ, Wang XH, Liu ZD, et al. Vitamin D deficiency and the risk of tuberculosis: a meta-analysis [J]. Drug Des Devel Ther, 2016, 11: 91-102. DOI: 10. 2147/DDDT. S79870.
- [5] Turnbull ER, Drobniewski F. Vitamin D supplementation: a comprehensive review on supplementation for tuberculosis prophylaxis [J]. Expert Rev Respir Med, 2015, 9 (3): 269-275. DOI: 10. 1586/17476348. 2015. 1042458.
- [6] Daley P, Jagannathan V, John KR, et al. Adjunctive vitamin D for treatment of active tuberculosis in India: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet Infect Dis, 2015, 15 (5): 528-534. DOI: 10. 1016/S1473-3099 (15)

- 70053-8.
- [7] Xia J, Shi L, Zhao L, et al. Impact of vitamin D supplementation on the outcome of tuberculosis treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127 (17): 3127-3134.
- [8] 王琦, 周雅丽, 祝清清, 等. 维生素 D 在结核病防治作用中的研究进展 [J]. *国际呼吸杂志*, 2013, 33 (6): 453-456. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-436x. 2013. 006. 013.
- [9] Zhang W, Stoecklin E, Eggersdorfer M. A glimpse of vitamin D status in Mainland China [J]. *Nutrition*, 2013, 29 (7-8): 953-957. DOI: 10. 1016/j. nut. 2013. 01. 010.
- [10] Yu S, Fang H, Han J, et al. The high prevalence of hypovitaminosis D in China: a multicenter vitamin D status survey [J]. 2015, 94 (8): e585. DOI: 10. 1097/MD. 000000000000585.
- [11] World Health Organization. Global tuberculosis control 2017 [R]. Geneva; Switzerland, 2017.
- [12] 吕德良, 余卫业, 徐健, 等. 深圳市涂阳肺结核患者维生素 D 营养状况及其影响因素分析 [J]. *中华健康管理学杂志*, 2018, 12 (4): 349-354. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-0815. 2018. 04. 012.
- [13] Selvaraj P, Harishankar M, Afsal K. Vitamin D; Immuno-modulation and tuberculosis treatment [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2015, 93 (5): 377-384. DOI: 10. 1139/cjpp-2014-0386.
- [14] Luong Kv, Nguyen LT. Impact of vitamin D in the treatment of tuberculosis [J]. *Am J Med Sci*, 2011, 341 (6): 493-498. DOI: 10. 1097/MAJ. 0b013e3182070f47.
- [15] Wu HX, Xiong XF, Zhu M, et al. Effects of vitamin D supplementation on the outcomes of patients with pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Pulm Med*, 2018, 18 (1): 108. DOI: 10. 1186/s12890-018-0677-6.
- [16] Salahuddin N, Ali F, Hasan Z, et al. Vitamin D accelerates clinical recovery from tuberculosis: results of the SUCCINCT Study [Supplementary Cholecalciferol in recovery from tuberculosis]. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of vitamin D supplementation in patients with pulmonary tuberculosis [J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13: 22. DOI: 10. 1186/1471-2334-13-22.
- [17] Tukvadze N, Sanikidze E, Kipiani M, et al. High-dose vitamin D3 in adults with pulmonary tuberculosis: a double-blind randomized controlled trial [J]. *Am J Clin Nutr*, 2015, 102 (5): 1059-1069. DOI: 10. 3945/ajcn. 115. 113886.
- [18] Martineau AR, Timms PM, Bothamley GH, et al. High-dose vitamin D (3) during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial [J]. 2011, 377 (9761): 242-250. DOI: 10. 1016/S0140-6736 (10) 61889-2.
- [19] Ganmaa D, Munkhzul B, Fawzi W, et al. High-dose vitamin D₃ during tuberculosis treatment in Mongolia. A randomized controlled trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196 (5): 628-637. DOI: 10. 1164/rccm. 201705-0936OC.
- [20] Wejse C, Gomes VF, Rabna P, et al. Vitamin D as supplementary treatment for tuberculosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179 (9): 843-850. DOI: 10. 1164/rccm. 200804-5670C.
- [21] Ralph AP, Lucas RM, Norval M. Vitamin D and solar ultraviolet radiation in the risk and treatment of tuberculosis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13 (1): 77-88. DOI: 10. 1016/S1473-3099 (12) 70275-X.
- [22] Koo HK, Lee JS, Jeong YJ, et al. Vitamin D deficiency and changes in serum vitamin D levels with treatment among tuberculosis patients in South Korea [J]. *Respirology*, 2012, 17 (5): 808-813. DOI: 10. 1111/j. 1440-1843. 2012. 02172. x.
- [23] Naik AL, Rajan MG, Manjrekar PA, et al. Effect of DOTS Treatment on Vitamin D Levels in Pulmonary Tuberculosis [J]. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11 (4): BC18-BC22. DOI: 10. 7860/JCDR/2017/24501. 9759.
- [24] Davies PD, Brown RC, Church HA, et al. The effect of anti-tuberculosis chemotherapy on vitamin D and calcium metabolism [J]. *Tubercle*, 1987, 68 (4): 261-266. PMID: 3455567.
- [25] Brodie MJ, Boobis AR, Hillyard CJ, et al. Effect of rifampicin and isoniazid on vitamin D metabolism [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1982, 32 (4): 525-530.
- [26] Wang Z, Lin YS, Zheng XE, et al. An inducible cytochrome P4503A4-dependent vitamin D catabolic pathway [J]. *Mol Pharmacol*, 2012, 81 (4): 498-509. DOI: 10. 1124/mol. 111. 076356.
- [27] Brodie MJ, Boobis AR, Hillyard CJ, et al. Effect of isoniazid on vitamin D metabolism and hepatic monoxygenase activity [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30 (3): 363-367. PMID: 7273600.
- [28] Sloan DJ, Mwandumba HC, Kamdolozi M, et al. Vitamin D deficiency in Malawian adults with pulmonary tuberculosis: risk factors and treatment outcomes [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19 (8): 904-911. DOI: 10. 5588/ijtld. 15. 0071.
- [29] Agarwal A, Dabla PK, Mishra M, et al. Vitamin D levels among pediatric tuberculosis patients -Does it alter following antitubercular treatment? A prospective study in 19 children [J]. *J Clin Orthop Trauma*, 2017, 8 (1): 31-33. DOI: 10. 1016/j. jeot. 2016. 04. 004.
- [30] Hong JY, Kim SY, Chung KS, et al. Association between vitamin D deficiency and tuberculosis in a Korean population [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18 (1): 73-78. DOI: 10. 5588/ijtld. 13. 0536.