

维生素 D 与心血管疾病危险因素

王天宝 都 健

【摘要】 人们过去一直认为维生素 D 的作用就是调节钙、磷代谢及骨重建,然而最近研究发现维生素 D 还有其他功能,其中维生素 D 缺乏与糖尿病、高血压、低度炎症反应及血脂异常等心血管疾病危险因素之间的研究成为目前研究的热点。在维生素 D 缺乏的人群中,心血管疾病危险因素发生率明显升高,补充维生素 D 后能够防止或延缓心血管疾病危险因素的发生。故以维生素 D 作为新的切入点深入研究,将会对未来预防和治疗心血管疾病有重要意义。

【关键词】 维生素 D; 心血管疾病; 危险因素

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2012.03.012

维生素 D 预防心血管疾病危险因素的研究越来越多,补充维生素 D 能够起到心血管保护作用的观点被更多的研究认可。其机制可能是通过减少肾素的分泌从而在降低血压、改善血管顺应性、改善胰岛素抵抗和抗炎等方面发挥作用^[1-3]。

1 维生素 D 的生物学作用

维生素 D 在人体内发挥生物学作用的主要形式以 $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ 活性最强。血液中 $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ 以游离体或结合蛋白的形式运送到靶细胞,迅速与细胞质中的维生素 D 受体(VDRs)结合,然后被运送到细胞核与维甲酸 X 受体(RXR)结合形成 $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3\text{-VDR-RXR}$ 复合物作用于靶基因的相应 DNA 序列,进而对结构基因的表达进行调节,其可直接或间接调控 200 多个基因转录,包括肾脏肾素的产生、胰腺胰岛素的分泌、甲状腺甲状腺激素的分泌、巨噬细胞 cathelicidin 因子的产生以及血管平滑肌细胞和心肌细胞的生长、增殖过程等。由于人体约 3% 基因组直接或间接受维生素 D 内分泌系统调控,因此维生素 D 不足时会对人体健康有着直接或者间接的危害^[4],尤其可能会成为诱发高血压、糖尿病、肥胖、代谢综合征及心力衰竭等心血管疾病危险因素。

2 维生素 D 在心血管疾病危险因素发生机制中的作用

在心血管疾病的发病过程中,胰岛素抵抗、糖尿病、高血压、脂代谢异常、肥胖等危险因素起着非

常重要的作用,而维生素 D 的水平又在心血管疾病危险因素发生中起着重要作用,下面就维生素 D 在心血管疾病危险因素发生机制中的作用进行阐述。

2.1 维生素 D 与胰岛素抵抗及糖尿病

在随访中发现,相比那些基线维生素 D 最低组的受试者,基线维生素 D 最高组受试者糖尿病发生率降低了 40%^[5]。维生素 D 的活性形式 $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ 与胰岛细胞核中的 VDR 结合后,一方面调节免疫基因及细胞凋亡基因的表达,起到保护胰岛 B 细胞免受免疫损伤,同时减少胰岛 B 细胞的凋亡,预防 1 型糖尿病的发生;另一方面 $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ 通过减少胰岛 B 细胞内的钙离子浓度,调节胰岛素的分泌和释放,维生素 D 还能调控胰岛素受体的表达和胰岛素对葡萄糖转运的敏感性,改善胰岛素敏感性^[2]。此外, $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ 能上调胰岛素样生长因子-1(IGF-1)受体的表达而增强 IGF-1 的生物学作用,IGF-1 受体表达的增加显著改善了胰岛素的敏感性。Kayaniyil 等^[6]证明维生素 D 能改善胰岛素抵抗,增加胰岛素分泌,该研究对 712 名伦敦和多伦多进行糖耐量实验,分别测量胰岛素敏感指数(ISOGTT)、抵抗指数(HOMA-IR)及胰岛素合成和释放指数(IGI/IR 和 ISSI-2)。结果显示维生素 D 水平与 ISOGTT、IGI/IR 及 ISSI-2 成正相关,与 HOMA-IR 成负相关。因此推测维生素 D 可能是 HOMA-IR、IGI/IR 和 ISSI-2 的独立预测因子,给予维生素 D 缺乏的胰岛素抵抗人群补充维生素 D 后能明显改善胰岛素敏感性^[7]。

但也有研究认为,维生素 D 与胰岛素抵抗无关^[8]。因此,需进一步研究维生素 D 与糖尿病之间

的关系,以及需要应用多大剂量的维生素 D 才能改善胰岛素敏感性,预防糖尿病的发生。

2.2 维生素 D 与高血压

在对高血压的研究中显示,血清中 $25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ 水平与血压呈负相关^[9]。认为其作用机制可能为:(1)维生素 D 通过调节肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RASS)系统而调节血压,具体表现为 $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ 能抑制肾素基因转录,进而抑制 RASS 系统,血浆 $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ 水平降低,RASS 系统活性增加,导致左心室和血管平滑肌增生,可致动脉压升高^[1]。这已在动物实验中得到证实,在 $1,\alpha$ -羟化酶基因敲出的小鼠体内 RASS 系统上调及血压升高,这种效应能被 $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ 所逆转;(2) $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ 一方面能通过维生素 D 反应元件调节血管内皮生长因子(VEGR)的表达^[10],上调血管内皮一氧化氮合酶活性,增加前列环素的合成,进而促进血管舒张;另一方面可以通过阻止钙离子流入血管内皮细胞而抑制血管内皮收缩,因此体内维生素 D 不足或缺乏时,血管内皮的舒张功能下降,导致血压升高。但是,最近在对 10 项实验的数据分析中发现,补充维生素 D 仅降低收缩压 2 mmHg,没有降低舒张压^[11]。

2.3 维生素 D 与肥胖

已有研究显示,维生素 D 水平与体重指数(BMI)、腰围成负相关^[12]。Cheng 等^[13]的研究中,测定了 3890 例非糖尿病患者不同季节的 $25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ 水平、腰围和血清胰岛素等项指标,并对其中 1882 例采用多探头 CT 测定了皮下脂肪组织(SAT)和内脏脂肪组织(VAT),以期研究 $25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ 水平和心脏代谢风险的关系。在校正影响 VAT 的因素后,研究显示不同程度的 BMI 患者(包括 $\text{BMI} < 25.0 \text{ kg/m}^2$)中,体内脂肪含量与血清 $25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ 水平都显著相关。

肥胖者本身容易发生维生素 D 不足或者缺乏。多数肥胖者因体型肥胖活动较少,导致光照相对减少,维生素 D 合成减少。维生素 D 作为一种脂溶性维生素,脂肪组织对其有储留作用,肥胖者脂肪组织增多,维生素 D 分布容积增大,潴留作用加强,释放到循环中的维生素 D 减少,从而导致维生素 D 的生物利用度降低。

另有学者提出,维生素 D 水平下降是导致肥胖的重要因素,维生素 D 下降继发性引起甲状旁腺激素(PTH)升高,PTH 升高进一步引起脂肪合成细

胞内钙的水平变化,导致脂肪合成增多,分解减少,导致肥胖^[14]。对于维生素 D 是否能预防治疗肥胖,有研究对超重或肥胖受试者每日给予维生素 D 400 IU 和钙 1200 mg 治疗 15 周,发现与常规减肥治疗相比,常规治疗同时应用维生素 D 和钙的减肥效果更好^[15]。但相关研究还比较少。

2.4 维生素 D 与炎症反应

炎症在心血管疾病的发生中起着重要作用,减少炎症反应的发生对预防心血管疾病起着重要作用^[16]。研究发现,维生素 D 具有抗炎及调节免疫的功能,尤其是 $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ 能下调多种免疫细胞内炎症因子的表达诸如白细胞介素 1、6、8(IL-1、6、8)和 α -肿瘤坏死因子(TNF- α)等^[3]。 $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ 能增加巨噬细胞膜标志物的数量,提高膜上酶的活性,激活了膜上活性氧,增强趋化作用和吞噬作用,而维生素 D 不足减少巨噬细胞的膜抗原溶酶体酸化磷酸盐及过氧化氢酶表达,不利于巨噬细胞的成熟,不利于抗菌。 $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ 还能激活 $\text{CD4}^+ \text{CD25}^-$ T 细胞后抑制炎症因子的产生,诸如 γ 干扰素(IFN- γ)、IL-17、21 等,但却不影响 T 细胞的分化,同时 $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ 还刺激溶解性 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)和叉头状家族转录因子 FoxP3 的表达,其中后者需要 IL-2 的协助,因此 IL-2 和 $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ 对激活 T 细胞具有协同调节作用,而 $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ 是有效的抗炎因子^[17]。

核因子(NF- κ B)是炎症因子合成过程中重要的调节剂。 $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ 与维生素 D 受体(VDR)结合后能下调 NF- κ B^[18]。此外,维生素 D 还能诱导 NF- κ B 的抑制剂 I κ B α 蛋白的表达^[19]。实验显示,VDR 缺失小鼠(VDR^{-/-})较 VDR^{+/+} 小鼠血清中炎症因子 IL-6 水平明显升高,在受到鼠伤寒沙门氏菌感染后,VDR^{-/-} 小鼠体内 IL-6(1200 pg/ml)水平是 VDR^{+/+} 小鼠(200 pg/ml)体内的 6 倍^[18]。显示维生素 D 具有抑制炎症反应作用。

2.5 维生素 D 与血脂异常症

最近发现,维生素 D 不仅与胰岛素分泌及胰岛素抵抗相关,还与低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及总胆固醇(TC)相关^[15,20]。Major 等^[15]对 63 名超重或肥胖中老年妇女进行常规减肥治疗时,同时每日给予维生素 D 400IU 和钙 1200 mg,治疗 15 周后 TC/LDL-C、LDL-C/HDL-C 的比值及 LDL-C 的水平显著降低。

Carbone 等^[21]研究发现,实验组血清 $25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$

水平与载脂蛋白 A-I 及脂蛋白 A-I 的水平呈正相关,与 LDL-C/HDL-C 比值呈负相关。载脂蛋白 A-I 是转运和清除外周组织中胆固醇的重要蛋白,其水平下降使循环中胆固醇水平上升,但有研究显示,25-(OH)₂-D₃ 仅与三酰甘油 (TG) 相关,与 LDL-C 及 HDL-C 不相关^[22]。因此,维生素 D 水平下降导致血脂异常的机制尚不明确,究竟是维生素 D 下降本身影响血脂代谢,还是因为其下降导致肥胖从而影响血脂代谢异常尚需进一步研究来证实。

2.6 维生素 D 与抑郁症

抑郁症目前是致残的重要原因,也是重要的心血管疾病危险因素。维生素 D 能改善人的认知功能,研究发现,在心情障碍的患者中维生素 D 的水平明显降低^[23,24]。在 NHANES III 的研究中^[23],对 8000 名居民进行调查,发现低维生素 D 的受试者中发生抑郁症的可能性明显升高。同样,对 7000 多名 >50 岁的非抑郁症的患者进行随访研究,发现低维生素 D 与抑郁症的发生率明显相关^[24]。认为,一方面可能是因为脑组织中存在 VDR,中枢神经系统中存在维生素 D 羟化酶;另一方面由于低维生素 D 导致游离甲状旁腺激素的升高在抑郁症的发生中起着重要作用。目前维生素 D 与抑郁症之间关系尚不明确。

综上所述,维生素 D 缺乏能导致胰岛素抵抗、糖耐量不良、脂代谢紊乱、甲状腺激素升高、低度炎症反应及上调 RASS 系统活性等。临床试验也显示维生素 D 缺乏或者不足受试者心血管疾病病死率明显增加^[25],因此常规补充维生素 D 后,能预防心血管疾病的发生。

3 问题与展望

维生素 D 缺乏或不足在人群中非常普遍,很多研究显示维生素 D 缺乏能导致心血管疾病危险因素的发生。但是发生的具体机制仍不清楚,需要进一步探讨,这样不仅可完善理论机制,而且可以为应用维生素 D 干预心血管疾病的发生提供依据,对改善人群健康水平、降低心血管的发病率及死亡率等产生重大影响。此外,关于维生素 D 补充剂量问题也没有统一论,最近有研究显示应用大剂量的维生素 D 影响钙、磷代谢,甚至影响骨代谢。因此,我们需要进一步研究应用多大剂量的维生素 D 才能既预防心血管危险因素的发生,又不影响钙、磷代谢。

参 考 文 献

[1] Connell JM, MacKenzie SM, Freel EM, et al. A lifetime of

aldosterone excess: Long-term consequences of altered regulation of aldosterone production for cardiovascular function[J]. *Endocr Rev*, 2008, 29(2):133-154.

- [2] Zhao G, Ford ES, Li C. Associations of serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with surrogate markers of insulin resistance among U. S. adults without physician-diagnosed diabetes: NHANES, 2003 - 2006 [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(2):344-347.
- [3] Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity[J]. *J Mol Med(Berl)*, 2010, 88(5):441-450.
- [4] Khazai N, Judd SE, Tangpricha V. Calcium and vitamin D: skeletal and extraskeletal health[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2008, 10(2):110-117.
- [5] Liu E, Meigs JB, Pittas AG, et al. Predicted 25-hydroxyvitamin D score and incident type 2 diabetes in the Framingham Offspring Study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 91(6):1627-1633.
- [6] Kanyani S, Vieth R, Retnakaran R, et al. Association of vitamin D with insulin resistance and β -cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(6):1379-1381.
- [7] von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient-a randomised, placebo-controlled trial [J]. *Br J Nutr*, 2010, 103(4):549-555.
- [8] Gulseth HL, Gjellstad IM, Tierney AC, et al. Serum vitamin D concentration does not predict insulin action or secretion in European subjects with the metabolic syndrome[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(4):923-925.
- [9] Ganji V, Zhang X, Shaikh N, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with prevalence of metabolic syndrome and various cardiometabolic risk factors in US children and adolescents based on assay-adjusted serum 25-hydroxyvitamin D data from NHANES 2001-2006[J]. *Am J Clin Nutr*, 2011, 94(1):225-233.
- [10] Cardus A, Panizo S, Encinas M, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D₃ regulates VEGF production through a vitamin D response element in the VEGF promoter [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 204(1):85-89.
- [11] Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al. Vitamin D and cardiometabolic outcomes [J]. *Ann Intern Med*, 2010, 152(2):307-314.
- [12] Chacko SA, Song Y, Manson JE, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in relation to cardiometabolic risk factors and metabolic syndrome in postmenopausal women[J]. *Am J Clin Nutr*, 2011, 94(1):209-217.
- [13] Cheng S, Massaro JM, Fox CS, et al. Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status; the framingham heart study[J]. *Diabetes*, 2010, 59(1):242-248.

- [14] Jorde R, Sneve M, Torjesen P, et al. No improvement in cardiovascular risk factors in overweight and obese subjects after supplementation with vitamin D3 for 1 year[J]. J Inter Med, 2010, 267(5): 462-472.
- [15] Major GC, Alarie F, Dore J, et al. Supplementation with calcium + vitamin D enhances the beneficial effect of weight loss on plasma lipid and lipoprotein concentrations[J]. Am J Clin Nutr, 2007, 85(1): 54-59.
- [16] Lavie CJ, Church TS, Milani RV, et al. Impact of physical activity, cardiorespiratory fitness, and exercise training on markers of inflammation [J]. Cardiopulm Rehabil Prev, 2011, 31(3): 137-145.
- [17] Jeffery LE, Burke F, Mura M, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3 [J]. J Immunol, 2009, 183(9): 5458-5467.
- [18] Wu S, Liao AP, Xia Y, et al. Vitamin D receptor negatively regulates bacterial-stimulated NF-kappaB activity in intestine [J]. Am J Pathol, 2010, 177(2): 686-697.
- [19] Wang TT, Dabbas B, Laperriere D, et al. Direct and indirect induction by 1, 25-dihydroxyvitamin D3 of the NOD2/CARD15-defensin beta2 innate immune pathway defective in Crohn disease[J]. J Biol Chem, 2010, 285(4): 2227-2231.
- [20] Vacek JL, Vanga SR, Good M, et al. Vitamin D Deficiency and supplementation and relation to cardiovascular health[J]. Am J Cardiol, 2012, 109(3): 359-363.
- [21] Carbone LD, Rosenberg EW, Tolley EA, et al. 25-HydroxyvitaminD, cholesterol, and ultraviolet irradiation[J]. Metabolism, 2008, 57(6): 741-748.
- [22] Moy FM, Bulgiba A. High prevalence of vitamin D insufficiency and its association with obesity and metabolic syndrome among Malay adults in Kuala Lumpur, Malaysia[J]. BMC Public Health, 2011, 11(9): 735-741.
- [23] Ganji V, Milone C, Cody MM, et al. Serum vitamin D concentrations are related to depression in young adult US population: the Third National Health and Nutrition Examination Survey[J]. Int Arch Med, 2010, 3: 29-36.
- [24] May HT, Bair TL, Lappe DL, et al. Association of vitamin D levels with incident depression among a general cardiovascular population[J]. Am Heart J, 2010, 159(6): 1037-1043.
- [25] Semba RD, Houston DK, Bandinelli S, et al. Relationship of 25-hydroxyvitamin D with all-cause and cardiovascular disease mortality in older community-dwelling adults[J]. Eur J Clin Nutr, 2010, 64(2): 203-209.

(收稿: 2012-03-05 修回: 2012-04-27)

(本文编辑: 金谷英)

《国际心血管病杂志》补订启事

《国际心血管病杂志》(原刊名: 国外医学心血管疾病分册)创刊于 1961 年, 系国内外公开发行的医学专业学术期刊。以心血管专科医师为主要读者对象, 同时适合相关临床、教学及科研工作者阅读。办刊宗旨: 贯彻理论与实践、普及与提高相结合的方针, 反映国内外心血管学科临床、科研、防治工作的重大进展, 促进国内外心血管学科的学术交流。本刊是中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊), 也是新闻出版总署打造的中国期刊方阵“双效”期刊之一。本刊主要设综述、述评、论著、病例报告等栏目。

《国际心血管病杂志》为双月刊, 逢单月 25 日出版。全国各地邮局订购, 邮发代号 4-188, 定价 9.00 元, 全年 54.00 元。编辑部常年接受个人邮购, 免收邮费, 请需补订的读者与编辑部联系。

地址: 200031, 上海市建国西路 602 号《国际心血管病杂志》编辑部

邮政编码: 200031

电话和传真: 021-33262059

Email: xin_xg@yahoo.com.cn