

维生素 D 与心血管疾病

冶怡 刘彦民

【摘要】 近年来,维生素 D 制剂得到了广泛应用,但对维生素 D 水平的评估与监测尚未达成一致,维生素 D 对心血管疾病的影响尚无定论。该文介绍各国不同组织机构对维生素 D 水平的界定及补充规范、目前维生素 D 检测的局限性及补充维生素 D 对心血管系统的影响。成人补充维生素 D 需要更加谨慎、合理、规范。

【关键词】 维生素 D;心血管疾病;危险因素;终点事件

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2020.04.005

维生素 D 是一种脂溶性开环固醇类物质,在肝脏和肾脏经过两个羟基化步骤后形成 25-羟维生素 D [25(OH)D] 和 1,25-二羟维生素 D [1,25 (OH)₂D]。维生素 D 的经典生理作用是维持钙磷稳态,保证骨骼系统功能正常;非经典骨骼外作用包括对心血管、消化、呼吸、代谢及免疫系统的调节,以及对肿瘤发生、妊娠、胎儿发育及心理等的影响^[1-2]。本文介绍维生素 D 在心血管疾病中的研究进展。

1 不同国家、地区维生素 D 水平评估及补充治疗

血清维生素 D 水平受年龄、性别、遗传、种族、地域、季节、饮食营养、文化背景、生活方式和疾病状况等多方面的影响^[3]。国内目前未明确界定成人维生素 D 适宜摄入量、可耐受最高剂量、潜在中毒剂量及中毒剂量的生化标准阈值,国际对上述参考值的界定也存在争议。基于血清中 25(OH)D 作为评价各年龄组维生素 D 水平的公认指标^[4],不同国家、地区设置了不同的参考值(见表 1)。美国医学研究所(IOM)^[5]、欧洲食品安全局(EFSA)、英国国家骨质疏松指南组(NOGG)^[6]和澳大利亚骨质疏松协会(OA)^[7]建议以血清 25(OH)D ≥ 50 nmol/L 为维生素 D 充足状态。大多数学会建议,为达到这一浓度从而保证骨骼系统功能正常所需的维生素 D 摄入量为 600~800 IU/d。为发挥维生素 D 对骨骼系统的最大效益及潜在的非经典骨骼外效应,美国临床内分泌医师协会(AACE)和国际骨质疏松基金会(IOF)建议以 25(OH)D ≥ 75 nmol/L 为成人维

生素 D 充足状态^[8-9]。为使个体的维生素 D 达“适宜”状态,中国营养学会建议血清 25(OH)D 水平需维持在 50~75 nmol/L 或更高^[10];而美国维生素 D 委员会建议高于 125 nmol/L,并推荐成年维生素 D 缺乏患者每日口服维生素 D ≥ 5000 IU,直至血清 25(OH)D 水平维持在 125 nmol/L。另外,IOM 认为维生素 D 潜在中毒标准为 > 125 nmol/L,而 AACE、美国维生素 D 委员会则分别将 250 nmol/L、250~375 nmol/L 设置为潜在中毒标准。由于存在不同的 25(OH)D 推荐摄入量,IOM、EFSA、美国维生素 D 委员会、NOGG 及 OA 建议的最高可耐受剂量为 3 000 IU/d~10 000 IU/d。为保证成人体内维生素 D 足够并发挥潜在益处,各地区在临床实践中普遍存在大剂量补充维生素 D 的情况。

2 维生素 D 状态的检测及其局限性

25(OH)D 是维生素 D 的主要代谢产物,具有半衰期长、生物活性弱及灵敏度高等特点^[11],故在目前的临床工作中主要测定 25(OH)D 水平^[12],但仅以 25(OH)D 评价体内维生素 D 水平存在一定的局限性。首先,血清 25(OH)D 仅占人体维生素 D 总量的 10%^[13],这使 25(OH)D 在评价体内靶器官中维生素 D 水平时准确度降低。其次,循环中的 25(OH)D 不仅受 25-羟化酶(CYP2R1)基因和维生素 D 结合蛋白(VDBP)基因遗传变异的影响^[14],还会因不同季节紫外线辐射强度的差异而变化^[15]。此外,维生素 D 受体 Fok1、Bsm1、Taq1、Apa1、Cdx2 以及 Poly A 基因多态性可能会影响受体介导的细胞对维生素 D 的效应,从而造成 25(OH)D 水平改变^[16]。因此,影响维生素 D 代谢的多重因素使不同实验室对 25(OH)D 的测定产生差异,在进行

基金项目:青海省重点研发与转化计划项目(2018-SF-114)

作者单位:810007 西宁,青海大学研究生院(冶怡);810007 西宁,青海省人民医院心血管内科(刘彦民)

通信作者:刘彦民,E-mail:13997245699@163.com

不同研究互相比较时应强调测定标准化的重要性^[17]。理想状态下,有关维生素 D 的随机对照试验应在维生素 D 缺乏且遗传背景明确的患者中进行。

总之,体内维生素 D 代谢受多种因素的调节,仅检测血清 25(OH)D 难以准确评估实际维生素 D 水平并给出合理的相关建议。

表 1 不同国家、地区成人 25(OH)D 水平界定及摄入量参考值

组织机构	目标循环剂量/ nmol · L ⁻¹	潜在有害剂量/ nmol · L ⁻¹	有害剂量/ nmol · L ⁻¹	推荐或适宜摄入量/ IU · d ⁻¹	可耐受最高摄入量/ IU · d ⁻¹
美国医学研究所	50	125	—	600~800 ⁽¹⁾	4 000
欧洲食品安全局	50	—	—	600	4 000
美国临床内分泌医师协会	75	250	—	1 500~2 000 ⁽²⁾	10 000
美国维生素 D 委员会	100~250	250~375	>375	5 000 ⁽³⁾	10 000
英国国家骨质疏松指南组	50	—	—	800~2 000	4 000
澳大利亚骨质疏松协会	50	—	—	600~800	3 000~5 000
国际骨质疏松基金会	75	250	—	—	—
中国营养学会	50~75	—	—	600~800	—

注: ⁽¹⁾成年人维生素 D 推荐摄入量为 600 IU/d,65 岁以上老年人因体内维生素 D 代谢率低、受体敏感性低、皮肤维生素 D 合成减少等,故推荐摄入量增加 30%;⁽²⁾建议成年肥胖患者每天摄入 1 500~2 000 IU,维生素 D 缺乏患者每周补充 50 000 IU,持续 8 周,肥胖并维生素 D 缺乏患者服用更高剂量;⁽³⁾未明确定义推荐摄入量,但要求维生素 D 缺乏患者补充至少 5 000 IU/d,直至血清 25(OH)D 水平达 125 nmol/L

3 补充维生素 D 对心血管疾病危险因素的影响

血脂异常、高血压、促炎性细胞因子水平升高及动脉硬化均为心血管疾病的危险因素^[18]。Mirhosseini 等^[19]的一项荟萃分析研究了成人补充维生素 D 对血脂、血压及高敏 C 反应蛋白(hsCRP)的影响,发现补充维生素 D(平均3 000 IU/d,干预9.6个月)后,纳入研究的 5 042 名受试者血清25(OH)D和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平升高,总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油及 hsCRP 水平显著降低。亚组分析表明,25(OH)D 补充超过 6 个月,25(OH)D 补充剂量≥4 000 IU/d 组的 hs-CRP略低于 25(OH)D 补充剂量<4 000 IU/d组。维生素 D 对三酰甘油和 HDL-C 的影响更为突出,25(OH)D 基线水平、维生素 D 每日补充剂量及与钙剂联合给药对血脂无显著影响。Dibaba 等^[20]的研究表明补充维生素 D 可降低血清总胆固醇、LDL-C 和三酰甘油水平,因此,补充维生素 D 对维生素 D 缺乏的高胆固醇患者来说不仅能改善维生素 D 水平,还能够有效降低心血管疾病风险。Rodriguez 等^[18]对 1 012例心力衰竭患者的荟萃分析发现,补充维生素 D 可降低肿瘤坏死因子-α水平,对 C 反应蛋白、白细胞介素-6 无显著影响,提示补充维生素 D 可能对心力衰竭患者体内炎性标志物有特定的影响。Mirhosseini 等^[19]的研究也强调补充维生素 D 可引起收缩压、舒张压小幅降低,进一步分析显示在平均补充量>4 000 IU/L、干预时间>6 个月时降压幅度最

大,且降压幅度不受基线 25(OH)D 水平影响。但另一项荟萃分析的结论与之不符,Beverage 等^[21]发现 3 092例患者在补充25(OH)D 4周后,血压并未降低。不同研究的结论不一致可能与维生素 D 的补充剂量、制剂类型、给药途径、是否与钙剂联合、干预时间、血清 25(OH)D 基线水平、血压、研究地区纬度、人群遗传背景的差异有关。Mirhosseini 等^[19]发现补充维生素 D 对动脉硬化相关参数如脉搏波传导速度(PWV)、压力反射波增强指数(AI)无明显影响。总之,目前不能排除补充维生素 D 对心血管危险因素有一定作用,但仍需进一步研究。

4 补充维生素 D 对心血管终点事件的影响

维生素 D 缺乏与心血管疾病相关性的研究表明,无论是由于缺失维生素 D 受体(VDR)还是缺乏含维生素 D 的食物,缺乏维生素 D 的动物都会发生血管钙化和动脉粥样硬化^[22]。荟萃分析提示补充维生素 D 未影响非致命性心肌梗死、非致命性缺血性卒中及非致命缺血性心脏病的发生风险,也未影响心血管疾病的死亡率^[23]。然而,Scrag 等^[24]对 5 110名 50~84 岁的健康新西兰人进行了 3.3 年的随机双盲、安慰剂对照试验,实验组每日补充维生素 D 100 000 IU,观察主要终点为心源性猝死、致命性心肌梗死及死亡,次要终点为非致命性心肌梗死、心绞痛、心力衰竭、高血压、心律失常、动脉粥样硬化、卒中和静脉血栓形成。研究表明,维生素 D 组和安慰剂组心血管事件发生率无显著差异

(11.8%对 11.5%)。美国一项长达 5.3 年的全国性研究将 25 871 名 50 岁以上男性和 55 岁以上女性随机分组,每日分别补充 2 000 IU 维生素 D、 ω -3 脂肪酸或服用安慰剂,主要终点为心肌梗死、卒中或心血管疾病死亡,次要终点为其他心血管事件,与服用安慰剂相比,补充维生素 D 不会降低心血管事件的发生率^[25]。然而,欧洲公布的 8 个前瞻性研究结果显示,在 25(OH)D 水平 <30 nmol/L 时,心血管事件发生风险和心血管疾病死亡率呈显著的非线性增加^[26]。因此,不排除维生素 D 缺乏[25(OH)D ≤ 30 nmol/L]的个体可通过补充维生素 D 预防心血管疾病。另外,Afzal 等^[27]对 VDR 基因多态性与冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的关系进行研究,发现 VDR 基因如 Apa1、Fok1、和 Bsm1 等的多态性可能与冠心病的遗传易感性无关,亚组分析未发现高加索人和东亚人的 VDR 基因多态性与冠心病死亡风险存在显著关系。而 Lu 等^[28]发现 Fok1 多态性可能在冠心病中起保护作用,Taq1 多态性与冠心病死亡风险的显著增加有关。两项研究得出了不一致的结论,其原因可能在于纳入人群种族、环境不同,提示不同遗传背景人群体内维生素 D 水平存在显著差异。

5 过量补充维生素 D 对心血管疾病的影响

在前述两项随机对照试验中,过量补充维生素 D 相关的高钙血症的发生率在服用安慰剂的对照组及补充维生素 D 的试验组中无显著差异^[24-25]。Zhang 等^[29]研究发现,欧洲及美国成人在补充维生素 D 后,血清 25(OH)D 在 100~137 nmol/L 时无心血管系统不良影响。在一项对终末期心力衰竭患者进行的随机对照试验中^[30],连续 3 年补充 4 000 IU/d 维生素 D 可导致机械循环支持装置的植入率升高,25(OH)D >100 nmol/L 的亚组植入率最高;与安慰剂相比,补充维生素 D 可显著提高血钙水平,增加高钙血症发生率。有研究表明,维生素 D 引起的高钙血症与血管钙化有关^[31]。近期一项荟萃分析显示,长期(≥ 1 年)、高剂量(≥ 4 000 IU/d)维生素 D 补充可增加高钙血症及高钙尿症的发生风险^[32]。目前,每日补充生理剂量维生素 D 导致血钙水平轻度升高的临床意义尚不明确,然而较高的血钙水平与心力衰竭发生率增加呈非线性相关^[33]。由于缺乏证据证明补充维生素 D 对心血管系统有益,临床补充维生素 D 要谨慎。

此外,营养学研究认为如果一种食品成分对人体

既有益又有害时,应对其风险及收益进行定性和定量评估^[34]。强化维生素 D 的补充可能对维生素 D 缺乏者有益,但对某些人群如终末期心力衰竭患者有害,故血清 25(OH)D 水平不应超过 100 nmol/L。然而,对于终末期心力衰竭患者,每日 4 000 IU 维生素 D 的额外补充可能已经过量,且使 25(OH)D >100 nmol/L。仅当每日补充剂量在 IOM 明确的适宜摄入量范围时,才能认为维生素 D 制剂是合理的膳食补充剂^[5]。

6 结语与展望

目前,在美国和欧洲成年人群中,血清 25(OH)D <30 nmol/L 者分别占 8%^[35]、13%^[36];我国缺乏维生素 D 的人群有明显的地域特点,不同地区报道的维生素 D 缺乏比例为 18.3%~64.5%^[37]。各国已相继倡导维生素 D 强化食品的应用^[38],并建议将其作为预防 25(OH)D 不足的主要措施。

受到遗传、地域、季节和饮食习惯等各种因素的影响,以血清 25(OH)D 评估维生素 D 水平存在局限性。研究表明在血清 25(OH)D >30 nmol/L 的个体中,除对血脂及血压的小幅影响外,尚无证据证实维生素 D 对心血管系统的有益作用,而过量补充维生素 D 可能有不利影响。因此,有必要进行大规模、多中心的随机对照试验来进一步探索补充维生素 D 与心血管疾病的相关性,从而制定合理、规范的维生素 D 补充方案。

参考文献

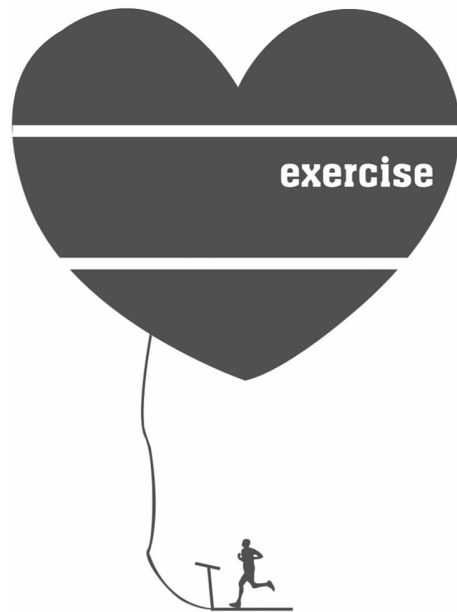
- [1] Wimalawansa SJ. Non-musculoskeletal benefits of vitamin D [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2018, 175:60-81.
- [2] Firth J, Teasdale SB, Allott K, et al. The efficacy and safety of nutrient supplements in the treatment of mental disorders: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials [J]. World Psychiatry, 2019, 18(3):308-324.
- [3] Jiang W, Wu DB, Xiao GB, et al. An epidemiology survey of vitamin D deficiency and its influencing factors[J]. Med Clin (Barc), 2020, 154(1):7-12.
- [4] Yu C, Xue H, Wang L, et al. Serum bioavailable and free 25-hydroxyvitamin D levels, but not its total level, are associated with the risk of mortality in patients with coronary artery disease [J]. Circ Res, 2018, 123(8):996-1007.
- [5] Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D[M]. Washington (DC): National Academies Press (US), 2011.
- [6] Compston J, Bowring C, Cooper A, et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013[J]. Maturitas, 2013, 75(4):392-396.

- [7] Paxton GA, Teale GR, Nowson CA, et al. Vitamin D and health in pregnancy, infants, children and adolescents in Australia and New Zealand: a position statement[J]. Med J Aust, 2013, 198(3):142-143.
- [8] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(7):1911-1930.
- [9] Harvey NC, Biver E, Kaufman JM, et al. The role of calcium supplementation in healthy musculoskeletal ageing: an expert consensus meeting of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the International Foundation for Osteoporosis (IOF) [J]. Osteoporos Int, 2017, 28(2):447-462.
- [10] 汪之项. 中国营养学会维生素 D 推荐量解读[A]//中国营养学会. 第十一次全国营养科学大会暨国际 DRIs 研讨会论文集:维生素 D 与骨和骨骼肌健康, 2013.
- [11] Pilz S, Zittermann A, Trummer C, et al. Vitamin D testing and treatment; a narrative review of current evidence[J]. Endocr Connect, 2019, 8(2):R27-R43.
- [12] Tsuprykov O, Chen X, Hoche CF, et al. Why should we measure free 25(OH) vitamin D?[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2018, 180:87-104.
- [13] Milagres LC, Rocha NP, Filgueiras MD, et al. Vitamin D insufficiency/deficiency is associated with insulin resistance in Brazilian children, regardless of body fat distribution[J]. Public Health Nutr, 2017, 20(16):2878-2886.
- [14] Chen H, Wapjes CM, Van Schoor NM, et al. Changes of vitamin D-binding protein, and total, bioavailable, and free 25-hydroxyvitamin D in transgender people [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(7):2728-2734.
- [15] Mason RS, Rybchyn MS, Abboud M, et al. The role of skeletal muscle in maintaining vitamin D status in winter[J]. Curr Dev Nutr, 2019, 3(10):nzz087.
- [16] Iqbal MUN, Khan TA. Association between vitamin D receptor (Cdx2, Fok1, Bsm1, Apa1, Bgl1, Taq1, and Poly (A)) gene polymorphism and breast cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Tumour Biol, 2017, 39(10):1010428317731280.
- [17] Wise SA, Phinney KW, Tai SS, et al. Baseline assessment of 25-hydroxyvitamin D assay performance: a vitamin D standardization program (VDSP) interlaboratory comparison study[J]. J AOAC Int, 2017, 100(5):1244-1252.
- [18] Rodriguez AJ, Mousa A, Ebeling PR, et al. Effects of vitamin D supplementation on inflammatory markers in heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):1169.
- [19] Mirhosseini N, Rainsbury J, Kimball SM. Vitamin D supplementation, serum 25 (OH) D concentrations and cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Cardiovasc Med, 2018, 5:87.
- [20] Dibaba DT. Effect of vitamin D supplementation on serum lipid profiles: a systematic review and meta-analysis[J]. Nutr Rev, 2019, 77(12):890-902.
- [21] Beveridge LA, Struthers AD, Khan F, et al. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis incorporating individual patient data [J]. JAMA Intern Med, 2015, 175(5):745-754.
- [22] Schmidt N, Brandsch C, Schutkowski A, et al. Dietary vitamin D inadequacy accelerates calcification and osteoblast-like cell formation in the vascular system of LDL receptor knockout and wild-type mice[J]. J Nutr, 2014, 144(5):638-646.
- [23] Jenkins DJA, Spence JD, Giovannucci EL, et al. Supplemental vitamins and minerals for CVD prevention and treatment[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(22):2570-2584.
- [24] Scragg R, Stewart AW, Waayer D, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on cardiovascular disease in the vitamin D assessment study: a randomized clinical trial[J]. JAMA Cardiol, 2017, 2(6):608-616.
- [25] Manson JE, Bassuk SS, Lee IM, et al. The VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease [J]. Contemp Clin Trials, 2012, 33(1):159-171.
- [26] Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, et al. Vitamin D and mortality: individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium [J]. PLoS One, 2017, 12(2):e0170791.
- [27] Afzal S, Brøndum-Jacobsen P, Bojesen SE, et al. Genetically low vitamin D concentrations and increased mortality: mendelian randomisation analysis in three large cohorts[J]. BMJ, 2014, 349:g6330.
- [28] Lu S, Guo S, Hu F, et al. The associations between the polymorphisms of vitamin D receptor and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(21):e3467.
- [29] Zhang R, Li B, Gao X, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of cardiovascular disease: dose-response meta-analysis of prospective studies[J]. Am J Clin Nutr, 2017, 105(4):810-819.
- [30] Zittermann A, Ernst JB, Prokop S, et al. Effect of vitamin D on all-cause mortality in heart failure (EVITA): a 3-year randomized clinical trial with 4000 IU vitamin D daily[J]. Eur Heart J, 2017, 38(29):2279-2286.
- [31] Zittermann A, Prokop S, Gummert JF, et al. Safety issues of vitamin D supplementation[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2013, 13(1):4-10.
- [32] Malihi Z, Wu Z, Lawes CMM, et al. Adverse events from large dose vitamin D supplementation taken for one year or longer[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2019, 188:29-37.

- [33] Lutsey PL, Alonso A, Michos ED, et al. Serum magnesium, phosphorus, and calcium are associated with risk of incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study[J]. Am J Clin Nutr, 2014, 100(3):756-764.
- [34] Ferrante M, Oliveri Conti G. Food safety and risk evaluation [J]. Food Chem Toxicol, 2018, 121:309-310.
- [35] Ahmad MI, Chevli PA, Li Y, et al. Vitamin D deficiency and electrocardiographic subclinical myocardial injury: results from National Health and Nutrition Examination Survey-III [J]. Clin Cardiol, 2018, 41(11):1468-1473.
- [36] Fedirko V, Mandle HB, Zhu W, et al. Vitamin D-related genes, blood vitamin D levels and colorectal cancer risk in Western European Populations [J]. Nutrients, 2019, 11 (8):E1954.
- [37] Cheng Q, Du Y, Hong W, et al. Factors associated to serum 25-hydroxyvitamin D levels among older adult populations in urban and suburban communities in Shanghai, China [J]. BMC Geriatr, 2017, 17(1):246.
- [38] Wilson LR, Tripkovic L, Hart KH, et al. Vitamin D deficiency as a public health issue: using vitamin D2 or vitamin D3 in future fortification strategies [J]. Proc Nutr Soc, 2017, 76(3):392-399.

(收稿:2019-10-14 修回:2020-05-14)

(本文编辑:胡晓静)



运动演绎精彩

健康成就未来