

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.04.013
文章编号: 1005-8982(2020)04-0072-04

综述

维生素D缺乏与心血管疾病危险因素 关系的研究进展*

张挺正, 白秀萍

(哈尔滨医科大学附属第四医院 心内科, 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要: 目前心血管疾病患病率及病死率仍处于上升阶段, 心血管疾病病死率居于首位, 高于肿瘤和其他疾病, 在居民病死率构成中占40%以上。该文主要讨论维生素D缺乏与心血管疾病危险因素(血脂异常、肥胖、高血压及糖尿病)的关系, 以及其对冠状动脉粥样硬化性心脏病、心力衰竭及心房颤动等常见心血管系统疾病的影响。目前一些观察性研究和部分动物实验提示维生素D可能对心血管系统起保护作用, 但是现有的临床实验证据不支持补充维生素D使心血管受益或危害。

关键词: 维生素D; 心血管疾病; 危险因素; 研究进展

中图分类号: R541

文献标识码: A

Research progress on relationship between vitamin D deficiency and cardiovascular risk factors*

Ting-zheng Zhang, Xiu-ping Bai

(Department of Cardiovascular, The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University,
Harbin, Heilongjiang 150001, China)

Abstract: The prevalence and mortality of cardiovascular disease in China is still on the rise, and the mortality rate of cardiovascular diseases ranks first, higher than tumors and other diseases, accounting for more than 40% of the deaths of residents. This article mainly discusses the relationship between vitamin D deficiency and cardiovascular risk factors (dyslipidemia, obesity, hypertension, diabetes mellitus), and its effects on common cardiovascular diseases such as coronary heart disease, heart failure, atrial fibrillation. At present, some observational studies and some animal experiments show that vitamin D may protect the cardiovascular system, but the existing clinical experimental evidence does not support the vitamin D to benefit or harm the cardiovascular.

Keywords: vitamin d; cardiovascular diseases; risk factors; research report

维生素D在人体内的主要活性形式为25羟维生素D[25(OH)D], 其通过分布于不同组织中的维生素D特异性受体发挥作用, 该受体在血管平滑肌细胞、内皮细胞和心肌细胞中广泛表达^[1-2]。而维生素D缺乏可能通过激活肾素-血管紧张素-醛固酮

系统影响脂质代谢, 促进炎症反应并增加胰岛素抵抗, 进而引起细胞应激反应、血管功能异常、血压升高和血栓形成^[3-4]。目前维生素D缺乏与心血管疾病的的关系仍存在争议, 其机制尚未完全得到临床实验的认可。

收稿日期: 2019-08-30

* 基金项目: 黑龙江省自然科学基金(No: D201244)

[通讯作者] 白秀萍, E-mail: baixiuping@163.com

1 维生素D与心血管疾病危险因素的关系

1.1 维生素D与脂质代谢

高胆固醇血症引起的氧化应激吸引巨噬细胞参与的炎症反应,被认为是血管粥样斑块形成的基础。横断面发现,血清25(OH)D水平与高密度脂蛋白呈正相关,与低密度脂蛋白、甘油三酯呈负相关^[5]。来自约旦的一项研究发现,维生素D异常与体重指数、血脂异常存在显著相关性,并且体重指数较低的患者可以维持较高的维生素D水平^[6]。同样,通过大鼠对照实验发现缺乏维生素D的饮食降低了血清25-(OH)D水平,提示维生素D缺乏影响脂肪酸去饱和酶的活性,从而影响了脂肪酸代谢^[7]。SCHWETZ等^[8]通过一项随机对照实验将200例高血压合并25(OH)D<75 nmol/L的患者随机分配到维生素D组或安慰剂组,分别给予维生素D 2 800 IU/d或安慰剂连续服用8周,结果提示补充维生素D显著增加了总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白的水平,但是否如SCHWETZ等^[8]所述是维生素D的增加影响了钙离子的吸收,进而干扰了血脂代谢,亦或是该实验本身的局限性,尚需更大规模的临床实验来验证。

1.2 维生素D与肥胖

肥胖可导致血浆甘油三酯及胆固醇升高,同时常伴有胰岛素抵抗,这些都导致动脉粥样硬化发病率的增加。低血清25(OH)D也常见于肥胖人群,GUO等^[9]研究发现,对于伴有肥胖的糖尿病大鼠,补充维生素D能够显著降低空腹血糖、糖化血红蛋白和血脂水平。YUZBASHIAN等^[10]的研究提示,在非肥胖者(BMI<30 kg/m²)和肥胖者(BMI>40 kg/m²)的内脏脂肪组织中,维生素D特异性受体基因的表达与血清维生素D水平和钙的摄入量呈负相关,而维生素D特异性受体基因在肥胖者内脏组织比非肥胖者表达更高,这似乎提示较低25(OH)D水平会增加内脏组织的脂肪堆积。有一项研究提示,骨化三醇联合氯化钙能够降低脂肪组织来源的人间充质干细胞的活力,并增加未分化脂肪细胞的凋亡^[11]。但有数据分析显示,补充维生素D并不能减轻体重,所以维生素D与肥胖的确切关系尚需进一步验证^[12]。

1.3 维生素D与糖尿病

维生素D可以通过增加细胞内钙离子浓度来刺激胰岛β细胞的胰岛素分泌,其还能通过增加胰岛素受体的表达和保持足够的钙离子供应来增强细胞对胰岛素的敏感性。2型糖尿病患者的维生素D水平

较低,一项该方面的临床实验[90例患有2型糖尿病合并血清25(OH)D水平<30 ng/ml患者]证实,每周补充50 000 IU维生素D,连续8周,能够显著增加血清维生素D水平和超氧化物歧化酶活性,降低血清糖化血红蛋白水平,并显著增加高密度脂蛋白胆固醇水平,该实验证实补充维生素D可以改善2型糖尿病患者的糖化血红蛋白和脂质代谢^[13]。然而,另一项研究认为,维生素D和维生素D特异性受体多态性均未被证实与2型糖尿病患者的代谢参数和血糖控制有关^[14]。因此,维生素D在2型糖尿病发病机制中的作用尚不完全清楚,需要进一步的系统研究。

1.4 维生素D与高血压

高血压可引起动脉壁受压、内皮细胞受损及内皮下脂质沉积并刺激平滑肌细胞增生而引起动脉粥样硬化。维生素D可以抑制肾小球旁细胞中肾素的合成从而改善高血压。LI等^[15]进行了动物实验,发现维生素D特异性受体缺乏的小鼠与野生型小鼠相比,舒张压和收缩压显著升高(>20 mmHg),并且前者的肾素表达较后者升高3.5倍,血管紧张素II血清水平升高2.5倍;另一项实验也证实,补充高剂量的维生素D可以降低缺乏维生素D(<50 nmol/L)成年人的血压^[16]。然而,SHI等^[17]通过研究发现,维生素D可能通过增加自发性高血压大鼠肾基底膜足细胞中Nephrin和WT1蛋白的表达来减少蛋白尿,从而改善肾脏功能,但并无明显的降血压作用。最近一项基因研究也显示,rs11191548基因突变能够导致CYP17A1表达降低,并且该突变与较高的血清25(OH)D水平相关^[18]。CYP17A1编码的17α-羟化酶和17,20-裂解酶是糖皮质激素合成的关键酶,CYP17A1水平降低可导致17α-羟化酶缺乏症,该类患者的重要特征包括高血压及低血钾^[19]。综上所述,临床实验尚缺少足够证据说明补充维生素D可以降低血压^[20]。

2 维生素D与心血管疾病的关系

2.1 维生素D与冠状动脉粥样硬化性心脏病

维生素D被认为在血管内皮功能中发挥重要作用,该作用是由维生素D特异性受体和1α-羟化酶介导的^[21]。有实验表明,在肥胖人群中补充维生素D后,群体内皮功能(测量颈动脉舒张末期血流速度)虽然没有统计学上的改善,但对其数据进行亚组分析后却显示,补充维生素D对糖尿病患者的内皮功能有明显改善^[22-23]。观察性研究还表明维生素D降低与血

管钙化有关, 在一项基于人群的横断面研究中发现, 冠状动脉钙化与维生素 D 缺乏高度相关, 而与传统的心血管危险因素无关^[24]。然而使用维生素 D 治疗血管钙化的实验却并未得到预期的结果, 一项随机对照研究表明, 碳酸钙加维生素 D₃ 的长期口服并未改变绝经期妇女的冠状动脉钙化斑块负荷^[25]。

尽管许多研究探讨了维生素 D 缺乏与冠状动脉疾病的关联, 但补充维生素 D 对冠状动脉事件发生率影响的研究结果仍然相互矛盾。最近, 一项来自英国的队列研究评估了补充钙及维生素 D 与致命性心血管事件的关联, 研究结果显示心血管事件的发生率与补充钙或维生素 D 及联合补充均无关^[26]。

2.2 维生素 D 与慢性充血性心力衰竭

慢性充血性心力衰竭 (chronic congestive heart failure, CHF) 患者维生素 D 水平降低, 这增加了其住院率和病死率。WITTE 等^[27] 通过超声心动图观察发现, 老年 CHF 患者长期补充维生素 D 可改善左心室射血分数, 并认为每天摄入 4 000 IU 维生素 D 是安全的; 但这些患者的 6 min 步行实验结果并没有明显改善, 同时其心脏磁共振数据在统计学中并未优于对照组^[28]。另一项随机对照实验也提示维生素 D 补充剂并不能改善左心室射血分数、N 末端 pro-B 型利钠肽和 6 分钟步行距离^[29]。CUBBON 等^[30] 在一项包含 1 802 例 CHF 患者的前瞻性研究中发现, 4 年的平均随访期间, 25 (OH) D 水平每增加 2.72 倍, 全因病死率降低 14%, 这提示低 25 (OH) D 水平与左心室收缩功能障碍导致的慢性心力衰竭患者的病死率有关。ADENIRAN 等^[31] 和 RUNTE 等^[32] 对上述现象的机制进行了研究, 认为维生素 D 对心力衰竭的影响是经钙离子介导的。上述研究结果表明补充维生素 D 未必能改善心力衰竭患者的症状, 但却能降低其病死率, 这就为心力衰竭的治疗提供了一个崭新的途径, 然而其确切疗效尚需临床进一步观察。

2.3 维生素 D 与心房颤动

一项动物心脏的离体实验提示 25 (OH) D 应用于左心房可直接终止心房颤动 (以下简称房颤) 发作^[33]。同样, CHEN 等^[34] 发现非瓣膜性持续性房颤患者的 25 (OH) D 水平显著低于同年龄段的窦性心律者, 低血清 25 (OH) D 与敏感性 C-reactive 蛋白水平的增加相关, 支持炎症可能与房颤相关的假设。另一项研究证实, 在冠状动脉旁路移植术后对缺乏维生素 D 的患者进行维生素 D 补充能够使术后房颤的患病率显著降

低, 而这种效应在维生素 D 水平正常的患者中却未被观察到, 提示补充维生素 D 能够预防维生素 D 缺乏患者术后房颤的发生^[35]。

3 总结

综上所述, 目前部分动物实验和一些小范围的临床实验证实维生素 D 缺乏可能影响脂肪酸的代谢, 导致体重变化、胰岛素抵抗及收缩压变化, 但是补充维生素 D 使患者获益的结论仍不确定。有证据提示缺乏维生素 D 可能使内皮功能受损, 并增加冠状动脉粥样硬化性心脏病的风险, 而这也仍未得到有力证实。仅有部分实验证实补充维生素 D 可使伴有维生素 D 缺乏的心力衰竭及房颤患者获益, 然而研究人群的多样性、基础维生素 D 状态、补充剂量、维生素 D 补充模式和持续时间等因素可能造成结果的相互矛盾, 因此仍需大规模、多中心的随机对照实验来进一步研究维生素 D 缺乏对心血管系统疾病的影响, 以及补充维生素 D 是否能使患者获益。相信随着人们对维生素 D 研究的深入, 能够进一步增强对心血管疾病防治的认识, 也期待补充维生素 D 这一几乎无副作用的疗法能够真正为心血管疾病患者带来益处。

参 考 文 献:

- [1] KIMLIN M G. Geographic location and vitamin D synthesis[J]. *Mol Aspects Med*, 2008, 29(6): 453-461.
- [2] ZITTERMANN A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence[J]. *Br J Nutr*, 2003, 89(5): 552-572.
- [3] HOLICK M F. Vitamin D deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357: 266-281.
- [4] HOLICK M F, BINKLEY N C, BISCHOFF-FERRARI H A, 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.
- [5] SKAABY T, HUSEMOEN L L, PISINGER C, et al. Vitamin D status and changes in cardiovascular risk factors: a prospective study of a general population[J]. *Cardiology*, 2012, 123(1): 62-70.
- [6] JARRAH M I, MHAIDAT N M, ALZOUBI K H, et al. The association between the serum level of vitamin D and ischemic heart disease: a study from Jordan[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2018, 14: 119-127.
- [7] 杨朝菊, 韩瑞钰, 王树松. 男性血清维生素 D 与生殖激素的关联性研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2018(24): 66-69.
- [8] SCHWETZ V, SCHARNAGL H, TRUMMER C, et al. Vitamin D supplementation and lipoprotein metabolism: a randomized controlled trial[J]. *J Clin Lipidol*, 2018, 12(3): 588-596.
- [9] GUO Y, ZHU L, GE Y, et al. Improving effect of vitamin D supplementation on obesity-related diabetes in rats[J]. *Minerva*

- Endocrinol, 2018(24): 68-71.
- [10] YUZHABASHIAN E, ASGHARI G, HEDAYATI M, et al. Determinants of vitamin D receptor gene expression in visceral and subcutaneous adipose tissue in non-obese, obese, and morbidly obese subjects[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2018 (12): 78-81.
- [11] PESARINI J R, OLIVEIRA E J T, PESSATTO L R, et al. Calcitriol combined with calcium chloride causes apoptosis in undifferentiated adipose tissue-derived human mesenchymal stem cells, but this effect decreases during adipogenic differentiation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108: 914-924.
- [12] CHANDLER P D, WANG L, ZHANG X, et al. Effect of vitamin D supplementation alone or with calcium on adiposity measures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Nutr Rev*, 2015, 73(9): 577-593.
- [13] SAFARPOUR P, VAFA M R, AMIRI F, et al. A double blind randomized clinical trial to investigate the effect of vitamin D supplementation on metabolic and hepato-renal markers in type 2 diabetes and obesity[J]. *Med J Islam Repub Iran*, 2018, 32(34): 58-64.
- [14] GENDY H, SADIK N A, HELMY M Y, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and 25 (OH) vitamin D: lack of association to glycemic control and metabolic parameters in type 2 diabetic Egyptian patients[J]. *J Clin Transl Endocrinol*, 2019, 15: 25-29.
- [15] LI Y C, KONG J, WEI M, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D (3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system[J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(2): 229-238.
- [16] SLUYTER J D, CAMARGO C A, STEWART A W, et al. Effect of monthly, high-dose, long-term vitamin D supplementation on central blood pressure parameters: a randomized controlled trial substudy[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(10): 58-64.
- [17] SHI W, GUO L, LIU G, et al. Protective effect of calcitriol on podocytes in spontaneously hypertensive rat[J]. *J Chin Med Assoc*, 2018, 81(8): 691-698.
- [18] ZHANG N, JIA J, DING Q, et al. Common variant rs11191548 near the CYP17A1 gene is associated with hypertension and the serum 25(OH) D levels in Han Chinese[J]. *J Hum Genet*, 2018, 63(6): 731-737.
- [19] DHIR V, REISCH N, BLEICKEN C M, et al. Steroid 17 α -hydroxylase deficiency: functional characterization of four mutations (A174E, V178D, R440C, L465P) in the CYP17A1 gene[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(8): 3058-3064.
- [20] LEGARTH C, GRIMM D, WEHLAND M, et al. The impact of vitamin D in the treatment of essential hypertension[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2): 60-64.
- [21] 刘天城. 维生素D和同型半胱氨酸与心血管疾病关系的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2017(5): 612-616.
- [22] BORGI L, MCMULLAN C, WOHLHUETER A, et al. Effect of vitamin D on endothelial function: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Am J Hypertens*, 2017, 30(2): 124-129.
- [23] HUSSIN A M, ASHOR A W, SCHOENMAKERS I, et al. Effects of vitamin D supplementation on endothelial function: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials[J]. *Eur J Nutr*, 2017, 56(3): 1095-1104.
- [24] 赵玉军, 李波. 冠心病患者外周血中 EMMPRIN 表达量与斑块特征、基质金属蛋白酶含量的关系研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(2): 32-36.
- [25] MANSON J E, ALLISON M A, CARR J J, et al. Calcium/vitamin D supplementation and coronary artery calcification in the Women's Health Initiative[J]. *Menopause*, 2010, 17(4): 683-691.
- [26] HARVEY N C, D'ANGELO S, PACCOU J, et al. Calcium and vitamin D supplementation are not associated with risk of incident ischemic cardiac events or death: findings from the UK biobank cohort[J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(5): 803-811.
- [27] WITTE K K, NIKITIN N P, PARKER A C, et al. The effect of micronutrient supplementation on quality-of-life and left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(21): 2238-2244.
- [28] WITTE K K, BYROM R, GIERULA J, et al. Effects of vitamin D on cardiac function in patients with chronic HF: the VINDICATE study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(22): 2593-2603.
- [29] JIANG W L, GU H B, ZHANG Y F, et al. Vitamin D supplementation in the treatment of chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Clin Cardiol*, 2016, 39(1): 56-61.
- [30] CUBBON R M, LOWRY J E, DROZD M, et al. Vitamin D deficiency is an independent predictor of mortality in patients with chronic heart failure[J]. *Eur J Nutr*, 2018, 20(1): 32-36.
- [31] ADENIRAN I, MACIVER D H, HANCOX J C, et al. Abnormal calcium homeostasis in heart failure with preserved ejection fraction is related to both reduced contractile function and incomplete relaxation: an electromechanically detailed biophysical modeling study[J]. *Frontiers in Physiology*, 2015, 39(1): 56-61.
- [32] RUNTE K E, BELL S P, SELBY D E, et al. Relaxation and the role of calcium in isolated contracting myocardium from patients with hypertensive heart disease and heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Circ Heart Fail*, 2017, 10(8): 50-52.
- [33] HANAFY D A, CHANG S L, LU Y Y, et al. Electromechanical effects of 1,25-dihydroxyvitamin D with antiatrial fibrillation activities[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2014, 25(3): 317-323.
- [34] CHEN W R, LIU Z Y, SHI Y, et al. Relation of low vitamin D to nonvalvular persistent atrial fibrillation in Chinese patients[J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2014, 19(2): 166-173.
- [35] CERIT L, OZCEM B, CERIT Z, et al. Preventive effect of preoperative vitamin D supplementation on postoperative atrial fibrillation[J]. *Braz J Cardiovasc Surg*, 2018, 33(4): 347-352.

(李科 编辑)

本文引用格式: 张挺正, 白秀萍. 维生素D缺乏与心血管疾病危险因素关系的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(4): 72-75.