

1, 25 二羟维生素 D₃ 的心血管系统保护作用研究进展

周春蕾¹ 综述, 陆凤翔¹, 苗登顺² 审校

(南京医科大学 1. 附属第一医院心内科; 2. 骨与干细胞研究中心, 江苏省南京市 210029)

[关键词] 病理学与病理生理学; 1, 25 二羟维生素 D₃; 综述; 心血管系统疾病保护作用; 维生素 D 受体

[摘要] 1, 25 二羟维生素 D₃ 除调节人体内钙磷平衡外, 在心血管系统还具有重要作用。临床研究发现, 1, 25 二羟维生素 D₃ 缺乏可使罹患高血压、冠心病及心功能不全危险性增加。其保护心血管疾病的机制可能包括以下三个方面: 调节肾素-血管紧张素系统; 抑制心肌肥厚和心肌细胞增殖; 抗炎、抗动脉粥样硬化和血管保护作用。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

维生素 D (Vitamin D, VitD) 1922 年发现并命名。维生素 D 除少量由肠道吸收外, 皮肤合成是其来源。维生素 D 在肝脏和肾脏羟化酶作用下转化为活性形式 1, 25 二羟维生素 D₃ (1, 25-(OH)₂-D₃)^[1]。1, 25 二羟维生素 D₃ 与其受体——维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR) 结合形成激素-受体复合物, 再与细胞核的维生素 D 反应元件相结合, 激活或抑制含有维生素 D 反应元件的基因, 从而发挥其生物学作用^[2,3]。

VDR 属于甲状腺素、皮质类固醇激素等核受体超家族成员, VDR 基因已经被克隆, 人 VDR 受体基因位于第 12 染色体长臂 q13-14 区, 含有 11 个外显子, IA、IB、IC 编码 5'UTR 区参与 VDR 转录, VDR 基因与其他核受体基因类似, 含两个锌指, 不同的是 VDR 基因存在第 5 号外显子。VDR 基因存在多态性, 常见的多态性有 2 号外显子的 FokI 位点。研究发现 VDR 能在多达三十个不同组织和细胞中表达^[3]。

1 1, 25 二羟维生素 D₃ 及维生素 D 受体生理作用

研究发现维生素 D 具有广泛的重要的生理功能, 除调节体内钙磷平衡外, 还影响免疫、神经、生殖、内分泌、上皮及毛发生长等, 故有学者认为维生素 D 是一种激素而不是维生素^[1], 称之为维生素 D 内分泌系统。维生素 D 及 VDR 靶位点及其作用见表 1^[3]。VDR 基因敲除鼠的问世为研究维生素 D 及 VDR 的作用提供了极好的模型, VDR 基因敲除鼠的杂合子表型正常, 纯合子表型与遗传性低钙血症性抗维生素 D 佝偻病临床表现极其类似, 不仅有低骨密度、低钙血症、低磷血症、高甲状旁腺血症, 维生素 D₃10 倍升高, 24, 25-(OH)₂-D₃ 明显降低, 而且出现脱发、高血压、免疫异常及肿瘤等^[4]。从表 1 中可以看出, 心肌细胞表达 VDR, 表明维生

素 D₃ 在心脏可能起着尚未为人知的重要作用。

表 1. 维生素 D 及维生素 D 受体位点及其作用

分 类	1, 25-(OH) ₂ -D ₃ 靶组织或细胞	特殊作用
免疫系统	单核巨噬细胞和 T 淋巴细胞	抑制 γ 干扰素生成, 抑制 IL-1 生成
中枢神经系统	脊神经根、神经胶质细胞和海马	生成神经生长因子
血液系统		白血病抑制因子
上皮	毛发上皮/角化细胞	分化
	毛囊	分化
	女性生殖道	子宫发育
	乳房、前列腺、结肠上皮	细胞生长下降
	肺	表面活性物质
内分泌系统	甲状旁腺	TRH 受体
	甲状腺	TSH 活性下降
	胰腺 β 细胞	胰岛素分泌
	卵巢	folliculogenesis 和细胞生长下降
肌肉	心肌	A 型钠泵下降
脂肪	脂肪组织	脂蛋白酯酶
其他	多发的细胞及癌细胞株	细胞生长下降 ($c-fos$, $c-myc$ 下降) 分化 (p21, p27, $mad-1$) 细胞凋亡 (Bcl-2 下降)

2 1, 25 二羟维生素 D₃ 与心血管系统疾病的关系

基础研究发现心肌细胞上除表达 VDR 外, 还表达活性 D₃ 依赖性 Ca²⁺ 结合蛋白和活性 D₃ 介导的可快速激活的电压依赖性 Ca²⁺ 通道^[5]。而研究表明, 维生素 D₃ 缺乏可使罹患高血压、心血管疾病、及 I 型糖尿病等的危险性大大增加^[6,8]。许多临床研究证实了活性维生素 D 具有调节血钙磷、改善心血管功能和延缓慢性肾脏病患者生存率的作用。Teng 等^[9]对 51 037 例血液透析患者连续观察 2 年, 用静脉注射维生素 D 可使治疗组心血管病死亡率大大降低 (治疗组

[收稿日期] 2006-12-11 [修回日期] 2007-03-12

[作者简介] 周春蕾, 博士研究生, 主治医师, 研究方向为活性维生素 D₃ 在心血管系统中的保护作用机制研究, 联系电话为 025-86862015, E-mail 为 zhouchunlei1970@163.com。陆凤翔, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要从事超声心动图在心血管疾病的应用, E-mail 为 Fengxiang Lu@163.com。苗登顺, 博士, 教授, 博士研究生导师, 主要从事内分泌与骨生物学的研究, 联系电话为 025-86862015, E-mail 为 dsniao@njmu.edu.cn。

7.1%, 对照组 14.6%)。Shoji 等^[10]对 242 例进行血液透析病人平均随访 5 年(其中 162 人服用 1 羟维生素 D), Cox 模型分析后显示维生素 D 治疗组死于心血管病的比例较对照组明显降低($P=0.013$)。因而对维生素 D 的深入研究必将揭开它与心血管系统关系的神秘面纱。

2.1 高血压

动物试验表明 VDR 基因敲除小鼠血压明显升高^[11]。流行病学研究发现, 血压升高或高血压的检出率与纬度、季节及人种相关。在冬季或随纬度增加, 高血压的发生率越高, 分析发现这与冬季或高纬度的地理位置紫外光照射弱、血中维生素 D3 浓度低有关; 同样, 黑色人种的血压较其它肤色人种的血压为高^[12]。临床研究亦证实, 血维生素 D3 浓度和血压呈负相关^[13,14], 临床应用紫外线和维生素 D 治疗能降低高血压患者的血压^[15,16]。

2.2 冠心病

流行病学研究发现, 血浆 25-(OH)₂-D3 水平与心肌梗死的发生率呈负相关^[2]; 与静坐生活方式比较, 体育锻炼增加血 25-(OH)₂-D3 的含量, 不饱和脂肪酸饮食能减少血清维生素 D3 与维生素 D 结合蛋白的结合, 故具有生物活性的维生素 D3 含量相对增加^[2]。研究表明 IL-6、TNF- α 与 25-(OH)₂-D3 呈正相关, 维生素 D3 抑制 IL-1、IL-6、IL-12 和 TNF- α 的合成。此可能为维生素 D 与冠心病相关的机制之一, 因冠心病是一种低度系统性的慢性炎症性疾病。

2.3 心功能不全

临床资料表明, 维生素 D 与心力衰竭有关^[17,18]。Zittermann 等^[17]研究了 54 例心功能衰竭(New York 心功能分级 \geq 2 级)和 34 例正常人的血维生素 D、血钙和血 N 端前心房利钠肽(NT-Proatrial Natriuretic peptide, NT-ProANP)水平, 后者是心功能衰竭严重程度的生化标记物, 结果发现心力衰竭组患者 NT-ProANP 水平明显升高, 维生素 D3 水平明显降低, 两者呈负相关。提示维生素 D3 与充血性心力衰竭间呈负相关。还有学者研究表明, 在离体的成年大鼠心肌细胞, 加入维生素 D3 可使心肌细胞收缩与舒张速率增强^[19]。资料表明 1, 25 二羟维生素 D3 可能对心肌结构及功能方面具有保护作用。

3 1, 25 二羟维生素 D3 保护心血管疾病的可能机制

3.1 1, 25 二羟维生素 D3 调节肾素-血管紧张素系统

维生素 D3 与血压相关联的机制尚不清楚。新近研究表明可能与肾素-血管紧张素系统密切相关^[20,23]。在 VDR 基因敲除小鼠, 肾脏肾素 mRNA 和蛋白质水平表达均增加, 血浆血管紧张素 II 含量增加, 即维生素 D3 水平与血浆肾素活性和血管紧张素 II 呈负相关; 给予野生型小鼠饮食添加钙, 以抑制维生素 D3 生物合成后, 其肾脏肾素 mRNA 表达明显上调, 而经腹腔注射维生素 D3 后, 肾素表达即下调。提示维生素 D3 确能抑制肾素的生物合成, 即维生素 D3 是肾素表达的负性调节子^[11]。且进一步研究表明这种高血压和高肾素水平与低钙血症无关。用血管紧张素转化酶抑制剂卡托普

利或血管紧张素受体拮抗剂氯沙坦处理 VDR 基因敲除的小鼠, 可纠正高血压、心肌肥厚等异常^[23]。

3.2 1, 25 二羟维生素 D3 抑制心肌肥厚和心肌细胞增殖

动物试验表明, 维生素 D 缺乏能引起大鼠心肌肥厚、心脏重量与体重比率增加以及心肌组织细胞外基质产生, 而维生素 D3 给药处理能抑制心肌细胞增殖^[24]。利用体外培养心室肌细胞, 维生素 D3 抑制内皮素引起的心肌肥厚, 抑制 α -skeletal actin 和 ANP 基因的表达, 而这些基因与心肌肥厚和心功能衰竭密切相关^[25]。VDR 基因敲除小鼠产生心肌肥厚、心脏重量与体重比率增加、左心室心肌细胞体积增大, 而且 ANP mRNA 和循环 ANP 水平增加, 用卡托普利处理可纠正心肌肥厚及 ANP 的表达异常^[26]。临床研究表明, 活性维生素 D3 治疗可明显改善维持性血透患者的左心室肥厚^[27]。

3.3 维生素 D 的抗炎、抗动脉粥样硬化和血管保护作用

众所周知, 动脉壁内粥样斑块形成的一个关键病理机制是炎症^[28]。巨噬细胞和 T 细胞在炎症过程、泡沫细胞形成和动脉壁粥样斑块形成中起着重要作用。其释放的炎症因子有: IL-1、IL-4、IL-6、INF- γ 、TNF- α 等, 它们均可促使血管平滑肌细胞增殖、粥样斑块形成、增加 C 反应蛋白的产生和释放。研究表明维生素 D 能经免疫细胞的 VDR 介导而发挥免疫调节作用, 能抑制血管形成和血管平滑肌细胞增殖, 能下调 NF- κ B 活性、增加 IL-10 含量、降低 IL-6、IL-12、INF- γ 、TNF- α 的产生; 能抑制巨噬细胞活性, 减少动脉钙化和动脉粥样硬化的发生^[29,30]。新近研究表明维生素 D3 能调节组织金属基质蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)表达, 而此酶是炎症反应中激活的巨噬细胞分泌的, 它在血管壁重塑和心肌重塑以及粥样斑块破裂中起重要作用。在维生素 D 缺乏的人群中, 血 MMP9 与维生素 D 水平呈负相关。多因素线性回归分析表明维生素 D 是 C 反应蛋白、MMP9 唯一的独立的决定因素。当静脉注射维生素 D3 个月和 1 年后, 平均 MMP9、C 反应蛋白水平明显回落, 提示维生素 D3 能抑制心血管损伤中炎症反应的多个环节。在维生素 D 缺乏的患者, 补充维生素 D3 可减轻斑块形成和破裂^[31]。

4 1, 25 二羟维生素 D3 在心血管系统的研究和展望

1, 25 二羟维生素 D3 具有激素的作用, 其受体 VDR 是一种核受体, 具有广泛的生理作用, 尤其在心血管系统方面的保护作用倍受关注, 但仍需大量的随机对照临床试验来验证其在此方面的保护作用, 且其机制仍需进一步探讨。维生素 D 缺乏究竟到何种程度才能开始维生素 D 治疗、各种维生素 D 类似物间的补充有何不同的临床效果、以及维生素 D 的补充剂量如何掌握等均需大量的研究。相信对维生素 D 在心血管系统作用的深入研究, 不仅能进一步阐明它在心血管系统作用的理论机制, 而且能为临床心血管疾病的有效防治开辟新的途径。

[参考文献]

- [1] Holick MF. VitaminD: a millennium perspective [J]. *J Cell Biochem*, 2003,

- 88 (2): 296-307.
- [2] Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence [J]? *Br J Nutr*, 2003, **89** (5): 552-572.
- [3] Hanssler MR, Whitfield GK, Haussler CA, Hsieh JC, Thompson PD, Selznick SH, et al. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed [J]. *J Bone Miner Res*, 1998, **13** (3): 325-349.
- [4] Li YC, Piro AE, Amling M, Delling G, Baron R, Bronson R, et al. Targeted ablation of the vitamin D receptor: an animal model of vitamin D-dependent rickets type ① with alopecia [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, **94** (18): 9 831-835.
- [5] Simpson RU, Weishaar RE. Involvement of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in regulating myocardial calcium metabolism: physiological and pathological actions [J]. *Cell Calcium*, 1988, **9** (5-6): 285-292.
- [6] Holick MF. Vitamin D: important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type I diabetes, autoimmune diseases, and some cancers [J]. *South Med J*, 2005, **98** (10): 1 024-027.
- [7] Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type I diabetes, heart disease, and osteoporosis [J]. *Am J Clin Nutr*, 2004, **79** (3): 362-371.
- [8] 黄 锐, 陶芳标. 儿童维生素 D 缺乏与 I 型糖尿病[J]. 国外医学卫生学分册, 2005, **32** (2): 83-87.
- [9] Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, Lazarus JM, Herman MA, Camargo CA Jr, et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, **16** (4): 1 115-125.
- [10] Shoji T, Shinohara K, Kimoto E, Emoto M, Tahara H, Koyama H, et al. Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1 α ,25-dihydroxy vitamin D3 users in a haemodialysis population [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, **19** (1): 179-184.
- [11] Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D (3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system [J]. *J Clin Invest*, 2002, **110** (2): 229-238.
- [12] Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences [J]. *Hypertension*, 1997, **30** (2 pt 1): 150-156.
- [13] Kristal-Boneh E, Froom P, Harari G, and Ribak J. Association of calcitriol blood pressure in normotensive men [J]. *Hypertension*, 1997, **30** (5): 1 289-294.
- [14] Lind L, Hamni A, Lithell H, Hvarfner A, Sorensen OH, Ljunghall S. Vitamin D is related to blood pressure and other cardiovascular risk factors in middle-aged men [J]. *Am J Hypertens*, 1995, **8** (9): 894-901.
- [15] Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure [J]. *Lancet*, 1998, **352** (9129): 709-710.
- [16] Reinhart GA. Vitamin D analogs: novel therapeutic agents for cardiovascular disease [J]? *Curr Opin Investig Drugs*, 2004, **5** (9): 947-951.
- [17] Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Korfer R, Stehle P. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, **41** (1): 105-112.
- [18] Achinger SG, Ayus JC. The role of vitamin D in left ventricular hypertrophy and cardiac function [J]. *Kidney Int Suppl*, 2005, **95**: s37-42.
- [19] Green JJ, Robinson DA, Wilson GE, Simpson RU, Westfall MV. Calcitriol modulation of cardiac contractile performance via protein kinase C [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2006, **41** (2): 350-359.
- [20] Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system [J]. *J Cell Biochem*, 2003, **88** (2): 327-331.
- [21] Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure [J]. *J Steroid Biochem [J]. Mol Biol*, 2004, **89-90** (1-5): 387-392.
- [22] Qiao G, Kong J, Uskokovic M, Li YC. Analogs of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 as novel inhibitors of renin biosynthesis [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2005, **96** (1): 59-66.
- [23] Kong J, Li YC. Effect of ANG ①type iv receptor antagonist and ACE inhibitor on vitamin D receptor-null mice [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2003, **285** (1): R255-261.
- [24] O'Connell TD, Berry JE, Jarvis AK, Someman MJ, Simpson RU. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulation of cardiac myocyte proliferation and hypertrophy [J]. *Am J Physiol*, 1997, **272** (4 pt 2): H1 751-758.
- [25] Wu J, Garami M, Cheng T, Gardner DG. 1,25(OH)₂ vitamin D3, and retinoic acid antagonize endothelin-stimulated hypertrophy of neonatal rat cardiac myocytes [J]. *J Clin Invest*, 1996, **97** (7): 1 577-588.
- [26] Xiang W, Kong J, Chen S, Cao LP, Qiao G, Zheng W, et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005, **288** (1): E125-E132.
- [27] 鲍晓荣, 何华平. 活性维生素 D3 治疗对维持性血透患者左心室肥厚的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2001, **2** (12): 712-714.
- [28] Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. The road ahead [J]. *Cell*, 2001, **104** (4): 503-516.
- [29] Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analogs as immunomodulatory agents [J]. *Trends Mol Med*, 2002, **8** (4): 174-179.
- [30] Li AC, Glass CK. The macrophage foam cell as a target for therapeutic intervention [J]. *Nat Med*, 2002, **8** (11): 1 235-242.
- [31] Timms PM, Mannan N, Hitman GA, Noonan K, Mills PG, Syndercombe-court D, et al. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorder [J]? *QJM*, 2002, **95** (12): 787-796.

(此文编辑 李小玲)

编辑部更正

因编校疏忽,我刊 2006 年第 14 卷第 10 期第 848 页左栏倒数第 7 行“氨基胍 E 受体”更正为“AGE 受体”,左栏倒数第 2~ 3 行,共 3 处,“D 氨基胍”更正为“DAG”,特向作者表示歉意。

本刊编辑部