

维生素 D 和高血压发病的研究进展

朱学创 综述, 李利华, 尹雪艳 审校

(大理学院临床医学院, 云南省大理市 671000)

[关键词] 维生素 D; 高血压; 肾素-血管紧张素系统; 甲状旁腺素; 基因多态性

[摘要] 维生素 D 缺乏非常普遍, 流行病学和临床研究显示维生素 D 缺乏可能和高血压发病有关。维生素 D 可能通过负性调节肾素血管紧张素系统, 减少甲状旁腺素分泌, 改善胰岛素抵抗及对血管的保护作用降低高血压的发病风险, 而且维生素 D 受体基因多态性也可能和高血压相关。开展维生素 D 和高血压发病的研究可能对高血压防治提供新的途径。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Recent Advances in Vitamin D and Hypertension

ZHU Xue-Chuang, LI Lihua and YIN Xue-Yan

(Clinical College, Dali University, Dali 671000, Yunnan, China)

[KEY WORDS] Vitamin D; Hypertension; Renin-Angiotensin; Parathyroid Hormone; Genetic Polymorphism

[ABSTRACT] Vitamin D deficiency is very common in Chinese. Recent epidemiological studies have demonstrated strong association between vitamin D deficiency and risk of hypertension. The mechanism for how vitamin D protect against hypertension has not been fully elucidated. Proposed mechanisms include effects on negative regulation of renin-angiotensin system, on decreasing secretion of parathyroid hormone, on improving insulin resistance as well as direct effects on vasculature. In addition, genetic variants of vitamin D receptor were also the risk factors of human hypertension. Further study on vitamin D and human hypertension will improve the prevention and treatment of hypertension.

维生素 D 是调节钙磷代谢平衡的重要激素。人体维生素 D 95% 由阳光中紫外线照射皮肤合成, 部分通过饮食摄入。维生素 D 首先在肝脏 25 羟化酶作用下形成 25(OH)D, 然后在肾脏 1 α 羟化酶作用下形成活性更高的 1, 25(OH)₂D, 1, 25(OH)₂D 与维生素 D 受体结合后产生各种生物学效应。维生素 D 受体属于类固醇激素/甲状腺素受体超家族的一员, 除分布于小肠、肾脏和骨细胞外, 还分布于免疫细胞、心肌细胞、血管内皮和平滑肌细胞等。维生素 D 可调控的基因有 200 多个, 可调节肾素、胰岛素的生成, 淋巴细胞细胞因子的释放, 巨噬细胞杀微生物肽的产生以及血管平滑肌细胞和心肌细胞的增殖等。因此维生素 D 缺乏将会对机体产生广泛的影响。目前一般以 25(OH)D 浓度作为反映维生素 D 状态的指标, 血清 25(OH)D < 20 μ g/L (1 μ g/L = 2.5 nmol/L) 为缺乏, 20~30 μ g/L 为不足, \geq 30 μ g/L 为充足。维生素 D 缺乏在中国非常普遍, 研究显示中国中老年人维生素 D 缺乏和不足的发生率分别为 69.2% 和 24.4%^[1]。近年研究发现维生素 D 缺乏和高血压的发病有关, 本文对其作一综述。

1 维生素 D 和高血压关系的流行病学研究及临床证据

研究显示随纬度增高, 高血压发病率增加, INTERSALT 研究发现高血压的患病率与距赤道的距离正相关^[2]。纬度越高, 阳光中紫外线 B 越少, 维生素 D 生成减少, 居民的平均血压增高, 高血压患病率也越高。一些其它的流行病学和临床研究更进一步证明了维生素 D 和高血压的关系。Forman 等^[3]在一项前瞻性研究中对 1842 名医务人员随访 4~8 年, 4 年时随访发现, 在男性 25(OH)D 少于 15 μ g/L 者发生高血压的风险是 \geq 30 μ g/L 者的 6.13 倍 (95% CI 为 1.00-37.80), 女性为 2.67 倍 (95% CI 为 1.05-6.97); 随访 8 年时, 男性变为 3.53 倍 (95% CI 为 1.02-12.30), 女性为 1.7 倍 (95% CI 为 0.92-3.16)。Martins 等^[4]对美国第三次全国健康与营养调查 (NHANES III) 的数据分析显示, 血清 25(OH)D 水平在妇女、老人、少数民族、肥胖者、高血压及糖尿病患者中较低, 维生素 D 水平低者有较高的高血压患病风险, 校正后的高血压患病率, 血清 25(OH)D 水平最低四分位数者与最高四分位数者相比显著增高 (OR = 1.30, 95% CI 为 1.13-1.49)。Scragg 等^[5]对 NHANES III 的数据分析后发现, 血清 25(OH)D 浓度与血压呈明显负相关, 即便在调整年龄、性别、种族及体力活动度后, 仍成负相关, 血清 25(OH)D 水平最低四分位数 (\leq 40 nmol/L) 比最高四分位数 (\geq 85.7 nmol/L) 平均收缩压高 3 mmHg (1 mmHg = 0.133 3 kPa), 平均舒张压高 1.6 mmHg。然而, 部分研究并未发现维生素 D 和高血压相关, Forman 等^[6]一项超过 20 万人大规模的前瞻

[收稿日期] 2010-10-04 [修回日期] 2010-12-07

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (30960137)

[作者简介] 朱学创, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事高血压基础研究。通讯作者李利华, 硕士, 讲师, 主要从事高血压基础和临床研究, Email 为 lihua-1@hotmail.com。尹雪艳, 教授, 主要从事心血管疾病基础和临床研究。

性研究显示维生素 D 摄取和高血压发病风险间没有关系, 但该研究没有测量血压, 仅仅依靠估测的维生素 D 状况和自我报告有无高血压进行评估。因此, 仍需要进行大规模的前瞻性人群研究以明确维生素 D 和高血压发病之间的关系。

2 维生素 D 参与高血压发病的可能机制

2.1 负性调节肾素-血管紧张素系统

肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 是人体内重要的体液调节系统, 对血压及水盐电解质调节均有重要作用, RAS 激活是高血压发病的主要机制之一。

一些动物实验发现维生素 D 可以抑制肾素基因转录, 对 RAS 有负性调节作用。在维生素 D 受体基因敲除的小鼠, 肾脏肾素 mRNA 表达水平比野生型小鼠高 3 倍, 血浆血管紧张素 II 水平高 2.5 倍, 血压显著增高, 并出现心肌肥厚和饮水增多^[7]。对野生型小鼠给予 1, 25(OH)₂D₃ 合成抑制剂, 发现肾素上调, 而给予 1, 25(OH)₂D₃ 则肾脏肾素的表达减少^[7]。在 1α 羟化酶基因敲除的小鼠, 也出现血压增高、心肌肥厚及 RAS 上调, 给予 1, 25(OH)₂D₃ 后, 上述情况明显改善^[8]。在给予大鼠骨化三醇后, 也发现肾脏肾素、血管紧张素原 mRNA 的表达减少^[9]。进一步的研究证明 1, 25(OH)₂D₃ 抑制肾素基因转录是因为维生素 D 和受体复合物与转录因子 CREB 结合后干扰肾素基因启动子 CRE-CREB-CBP 复合物的形成^[10]。此外维生素 D 还可以通过抑制 NFκB 信号途径而减少肾脏血管紧张素原的表达^[11]。

在维生素 D 和 RAS 的人群研究中, Burgess 等^[12] 发现高血压的病人肾素活性和 1, 25(OH)₂D 水平负相关。和安慰剂组相比, 服用维生素 D 的人群收缩压下降近 14 mmHg, 血浆血管紧张素 II 水平降低了 6.3 ng/L ($P = 0.14$)^[13]。Forman 等^[14] 对 285 名受试者给予高盐平衡饮食, 和 25(OH)D 水平充足者 ($\geq 30 \mu\text{g/L}$) 相比, 25(OH)D 水平不足 (15-29.9 $\mu\text{g/L}$) 和缺乏者 ($< 15 \mu\text{g/L}$) 有较高的循环血管紧张素 II 水平 ($P = 0.03$)。以上研究提示维生素 D 可负性调节 RAS, 适量补充维生素 D 或有助于预防和治疗高血压。

2.2 维生素 D 和甲状旁腺素

维生素 D 缺乏容易导致继发性甲状旁腺素分泌增多或继发性甲状旁腺功能亢进。一些流行病学和临床证据已证实甲状旁腺素水平和高血压相关。Snijder 等^[15] 对 1205 名老年人的研究显示, 有较高的甲状旁腺素水平的老年人, 体重指数、腰围及高血压患病率均较高。Taylor 等^[16] 对 481 名无高血压的男性个体随访 10 年, 142 例发生了高血压, 发生高血压者甲状旁腺素水平中位数为 40.1 ng/L, 比血压正常者 (中位数为 36.3 ng/L) 高 3.8 ng/L ($P = 0.01$)。在另一项人群研究中, 随着甲状旁腺素水平增高, 女性的收缩压和舒张压均明显增高^[17]。而在健康的个体给予静脉注射生理剂量甲状旁腺素, 和假性注射组比较, 平均动脉压显著增高^[18]。甲状旁腺素如何导致血压升高的机理尚不清楚, 积累的证据显示甲状旁腺素可通过影响血管平滑肌而增加血管的僵硬性及促进动脉粥样硬化的发生, 还可以通过肾素和

胰岛素抵抗等影响血压^[19]。

2.3 维生素 D 和胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是高血压的发病机制之一, 维生素 D 可能通过胰岛素抵抗而影响血压。Chiu 等^[20] 发现维生素 D 缺乏者有较高的胰岛素抵抗和代谢综合征发生风险; 血清 25(OH)D 浓度和胰岛素敏感性正相关, 当 25(OH)D 浓度从 10 $\mu\text{g/L}$ 增加到 30 $\mu\text{g/L}$, 胰岛素敏感性能够提高 60%。Lin 等^[21] 对 808 名非糖尿病个体进行了研究, 在校正年龄、性别、体质指数、腰围及吸烟等情况后, 血浆 25(OH)D 最低三分位数和最高三分位数比较, 空腹血糖高 1.6% ($P = 0.007$), 空腹胰岛素水平高 9.8% ($P = 0.01$), 稳态模型评估的胰岛素抵抗指数 (homeostasis model of assessment insulin resistance, HOMA-IR) 高 12.7% ($P < 0.001$); 而在校正年龄和性别后, 血浆 25(OH)D 水平与胰岛素敏感指数、血浆脂联素及高密度脂蛋白胆固醇正相关, 与甘油三酯负相关。Lu 等^[11] 也发现在超重和肥胖的中国人中 25(OH)D 水平和空腹胰岛素及 HOMA-IR 负相关。此外, 补充维生素 D 可以减轻胰岛素抵抗^[22]。

2.4 维生素 D 与血管

血管平滑肌细胞和内皮细胞均表达维生素 D 受体。在自发性高血压大鼠, 1, 25(OH)₂D 可通过增加细胞内游离钙的浓度而减弱内皮依赖的主动脉收缩^[23]。此外, 维生素 D 可减轻终末糖化产物对血管的损伤, 保护血管内皮^[24]。2 型糖尿病的病人补充维生素 D 可改善血管内皮功能^[13]。维生素 D 可能通过减少内皮粘连分子, 增加一氧化氮合酶活性及抗炎作用从而保护血管内皮^[24, 25]。维生素 D 缺乏, 内皮保护作用减弱, 可能会导致血管的顺应性下降, 僵硬性增加, 血压升高。

2.5 维生素 D 受体基因多态性和血压的关系

人类维生素 D 受体基因位于常染色体 12q12-14, 与人类生长和疾病相关的维生素 D 受体基因多态性包括 FokI_{iv}、BsmI_{iv}、ApaI_{iv} 及 TaqI_{iv} 等位点, 目前关于维生素 D 受体基因多态性与佝偻病、糖尿病、肿瘤等的相关研究较多, 而与高血压关系的研究却寥寥无几。Muray 等^[26] 对 588 名西班牙健康个体的研究发现, 在男性个体中, BsmI_{iv} 位点基因多态与血压相关, 其中 bb 型血压最高, BB 型血压最低, 且 BB 型人群中 25(OH)D 浓度和血压水平显著负相关; 在女性则 BsmI_{iv} 基因多态与血压无关。然而, Kulah 等^[27] 对土耳其高加索裔的原发性高血压病人进行了动态血压监测, 未发现 ApaI_{iv}、FokI_{iv} 及 BsmI_{iv} 等基因多态与血压相关, 但却发现 FokI 多态的非 FF 组比 FF 组有较高的血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂水平和较重的视网膜病变, 这间接反映了维生素 D 受体基因多态可能与高血压靶器官损害相关。总之, 维生素 D 受体基因多态性可能和高血压的发病相关。

3 补充维生素 D 对血压的影响

部分临床研究发现补充维生素 D 可以降低血压。在糖尿病伴维生素 D 缺乏的病人, 给予补充维生素 D 治疗 8 周后, 补充组收缩压降低 7.3 mmHg 而服用安慰剂组则升高了

6.6 mmHg^[13]。Preifer^[28]等把 148 名血清 25(OH)D < 50 nmol/L 的老年女性 (> 70 岁) 随机分为两组, 一组给予 600 mg 钙, 每天两次, 一组给予给予 600 mg 钙加维生素 D3 400 IU, 每天两次, 8 周后补充维生素 D3 组收缩压降低了 13.1 mmHg 舒张压降低了 7.2 mmHg 而单用钙组收缩压降低 5.7 mmHg 舒张压降低 6.9 mmHg 两组之间收缩压下降幅度差异有显著的统计学意义 ($P = 0.02$)。然而 Margolis 等^[29]对 36282 名绝经后妇女随访 7 年, 与安慰剂组相比, 服用钙加维生素 D 组未见血压明显改变, 高血压的发病率亦无差别。这可能与服用维生素 D 剂量偏小, 且均为绝经后女性有关。美国食品与药品管理局建议成人每日口服维生素 D 400~600 IU, 但有学者认为此量并不足以维持成人机体最佳维生素 D 水平, 低于或超出这个水平可能增加心血管疾病的风险。目前补充维生素 D 对血压的影响尚无定论, 其机制也未明确, 如何补充维生素 D, 补充剂量的大小以及适宜人群的选择, 补充效果的评估等问题均需要进行大规模的临床试验进行明确。

总之, 维生素 D 缺乏在中国多见, 且与高血压发病相关, 可能是高血压发病的危险因素之一。国内的多个研究小组都对维生素 D 与心血管疾病之间的关系进行了深入的探讨^[30-32], 维生素 D 已成为目前心血管领域的研究热点之一。深入细致地开展维生素 D 和心血管疾病发病的前瞻性人群研究, 将可能对心血管疾病的防治提供新的途径。

[参考文献]

- [1] Lu L, Yu Z, Pan A, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly Chinese individuals [J]. *Diabetes Care*, 2009, **32** (7): 1272-283
- [2] Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences [J]. *Hypertension*, 1997, **30** (2): 150-156
- [3] Foman JP, Giovannucci E, Holmes MD, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of hypertension [J]. *Hypertension*, 2007, **49** (5): 1063-069
- [4] Martins D, Wolf M, Pan D, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the Third National Health and Nutrition Examination Survey [J]. *Arch Intern Med*, 2007, **167** (11): 1159-165
- [5] Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey [J]. *Am J Hypertens*, 2007, **20** (7): 713-719
- [6] Foman JP, Bischoff-Ferari HA, Willett WC, et al. Vitamin D intake and risk of incident hypertension: results from three large prospective cohort studies [J]. *Hypertension*, 2005, **46** (4): 676-682
- [7] Li YC, Kong J, Wei M, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system [J]. *J Clin Invest*, 2002, **110** (2): 229-238
- [8] Zhou C, Liu F, Cao K, et al. Calcium-independent and 1, 25(OH)2D3-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1 α -hydroxylase knockout mice [J]. *Kidney Int*, 2008, **74** (2): 170-179
- [9] Freundlich M, Quiroz Y, Zhang Z, et al. Suppression of renin-angiotensin gene expression in the kidney by paricalcitol [J]. *Kidney Int*, 2008, **74** (11): 1394-402
- [10] Yuan W, Pan W, Kong J, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter [J]. *J Biol Chem*, 2007, **282** (41): 29821-830
- [11] Deb DK, Chen YZ, Zhang ZY, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses high glucose-induced angiotensinogen expression in kidney cells by blocking the NF- κ B pathway [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009, **296** (5): F1212-218
- [12] Burgess ED, Hawkins RG, Watanabe M, et al. Interaction of 1, 25-dihydroxyvitamin D and plasma renin activity in high renin essential hypertension [J]. *Am J Hypertens*, 1990, **3** (12pt1): 903-905
- [13] Sugden JA, Davis JJ, Withan MD, et al. Vitamin D improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels [J]. *Diabetologia*, 2008, **25** (3): 320-325
- [14] Foman JP, Williams JS, Fisher ND. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans [J]. *Hypertension*, 2010, **55** (5): 1283-288
- [15] Snijder MB, Lips P, Seidell JC, et al. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure: a population-based study in old men and women [J]. *J Intern Med*, 2007, **261** (6): 558-565
- [16] Taylor EN, Curhan GC, Foman JP. Parathyroid hormone and the risk of incident hypertension [J]. *J Hypertens*, 2008, **26** (7): 1390-394
- [17] Jorde R, Sundsfjord J, Haug E, et al. Relation between low calcium intake, parathyroid hormone, and blood pressure [J]. *Hypertension*, 2000, **35** (5): 1154-159
- [18] Fliser D, Franek E, Fode P, et al. Subacute infusion of physiological doses of parathyroid hormone raises blood pressure in humans [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1997, **12** (5): 933-938
- [19] Fitzpatrick LA, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Parathyroid hormone and the cardiovascular system [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2008, **6** (2): 77-83
- [20] Chiu KC, Chu A, Go VL, et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin and β cell dysfunction [J]. *Am J Clin Nutr*, 2004, **79** (5): 820-825
- [21] Liu F, Meigs JB, Pittas AG, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D is associated with makers of the insulin resistance phenotype in nondiabetic adults [J]. *J Nutr*, 2009, **139** (2): 329-334
- [22] 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 randomized placebo-controlled trial [J]. *Br J Nutr*, 2010, **103** (4): 549-555
- [23] Wong MS, Delansone R, Man RY, et al. Vitamin D derivatives acutely reduce endothelium-dependent contractions in the aorta of spontaneously hypertensive rat [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, **295** (1): H289H296
- [24] Tahor Y, Golan E, Bencherit S, et al. Calcitriol blunts the deleterious impact of advanced glycation end products on endothelial cells [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, **294** (5): 1059-064
- [25] Tahor Y, Golan E, Bencherit S, et al. Calcitriol blunts pro-atherosclerotic parameters through NF- κ B and p38 in vitro [J]. *Eur J Clin Invest*, 2008, **38** (8): 548-554
- [26] Muray S, Paris E, Cardas A, et al. Influence of vitamin D receptor gene polymorphisms and 25-hydroxyvitamin D on blood pressure in apparently healthy subjects [J]. *J Hypertens*, 2003, **21** (11): 2069-075
- [27] Kulah E, Dursun A, Acigoz S, et al. The relationship of target organ damage and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring with vitamin D receptor gene FokI polymorphism in essential hypertension [J]. *Kid Blood Press Res*, 2006, **29** (6): 344-350
- [28] Preifer M, Begerow R, Mitternauer HW, et al. Effects of a short-term vitamin D3 and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, **86** (4): 1633-637
- [29] Margolis KL, Ray RM, Hom LV, et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure: the women's health initiative randomized trial [J]. *Hypertension*, 2008, **52** (5): 847-855
- [30] 吴美华, 魏群. 维生素 D 受体与高血压 [J]. *中华高血压杂志*, 2008, **16** (1): 92-94
- [31] 周春蕾, 陆凤翔, 苗登顺. 1, 25-二羟维生素 D3 的心血管系统保护作用研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2007, **15** (3): 236-238
- [32] 吉薇, 蒋雄京. 维生素 D 状态与心血管危险 [J]. *心血管病学进展*, 2010, **31** (3): 327-331

(此文编辑 李小玲)