

# 维生素 D 缺乏与高血压相关研究进展

施玲霞, 张 锦

(兰州大学第一医院心血管内科, 甘肃省兰州市 730000)

[关键词] 维生素 D; 高血压; 心血管疾病

[摘 要] 维生素 D 是一种脂溶性维生素, 目前已知其在调节骨骼代谢、钙盐平衡方面起着重要的作用。近年来, 虽然许多研究者发现高血压患者中维生素 D 缺乏的发生率很高, 维生素 D 缺乏可能导致高血压的发生、发展, 但是补充维生素 D 与高血压的研究结果不一致。因此文章就维生素 D 缺乏与高血压的相关研究进展作一综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## Advances in research on vitamin D deficiency and hypertension

SHI Lingxia, ZHANG Jin

(Cardiovascular Department, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000)

[KEY WORDS] vitamin D; hypertension; cardiovascular disease

[ABSTRACT] Vitamin D is a fat-soluble vitamin that has been currently known to play a major role in regulating calcium and bone metabolism. In recent years, although many researchers have found that the incidence of vitamin D deficiency in hypertensive patients is high, vitamin D deficiency may lead to the occurrence and development of hypertension, many results between vitamin D supplementation and hypertension are inconsistent. Here, this article aims to summarize the advance in studies between vitamin D deficiency and hypertension.

高血压<sup>[1]</sup>是心血管疾病重要的危险因素之一, 也是造成全球人口死亡率的主要危险因素之一。近年来, 全球儿童和青少年高血压的发病率明显升高, 且儿童和青少年血压水平可作为预测将来是否发生高血压的最强因子<sup>[2]</sup>。2015 年世界卫生组织估算全球近 20% 的成年女性和约 24% 的成年男性患有高血压<sup>[3]</sup>。《中国心血管病报告 2018》<sup>[4]</sup>结果显示: 中国心血管病患病率呈持续上升阶段, 推算现患人数为 2.9 亿, 其中 2.45 亿人患有高血压。据估计, 到 2025 年, 全球高血压人数<sup>[5]</sup>将接近 15 亿。研究发现降低血压可减少高血压和临界高血压人群<sup>[6]</sup>心血管事件的发生。为使某些人群更好地实现控制血压的目标, 有学者提出对存在维生素 D 缺乏的高血压患者进行补充维生素 D 治疗。因此本文旨在总结维生素 D 缺乏与高血压研究的现状及进展, 以期通过补充维生素 D 从而防治高血压提供参考依据。

## 1 维生素 D 的代谢及流行病学数据

维生素 D 是一种脂溶性开环甾类化合物的非必须维生素, 主要包括维生素 D<sub>2</sub> 和维生素 D<sub>3</sub> 两种。虽然其能够通过食物获得, 但是主要来源于皮肤中 7-脱氢胆固醇的转化。其中维生素 D<sub>3</sub> 在人体占 90% ~ 95%, 7-脱氢胆固醇在 290 ~ 320 nm 紫外线 B (ultraviolet B, UVB) 的作用后转化为维生素 D<sub>3</sub>, 与机体摄入 (主要来源于鲑鱼和金枪鱼) 的维生素 D 一起被转运到肝脏, 在羟化酶作用下转化为 25-羟维生素 D [25-hydroxy vitamin D, 25(OH)D], 这是维生素 D 的非活性形式, 也是维生素 D 的储存形式, 主要与体内结合蛋白通过血液循环到达肾脏, 在 1 $\alpha$ -羟化酶 (1 $\alpha$ -hydroxylase, CYP27B1) 作用下合成具有生物活性的 1,25-二羟维生素 D [1,25-dihydroxyvitamin D, 1,25(OH)<sub>2</sub>D], 即骨化三醇<sup>[7]</sup>。1,25(OH)<sub>2</sub>D 的降解由 24-羟化酶 (24-hydroxylase, CYP24A1) 引发, 经过多次羟基化和氧化步骤后, 最

[收稿日期] 2019-05-27

[修回日期] 2019-06-23

[作者简介] 施玲霞, 硕士研究生, 研究方向为心血管病。通信作者张锦, 博士, 主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为高血压、心力衰竭等心血管疾病, E-mail 为 chzhangjin@163.com。

终转变为水溶性产物,通过胆汁和尿液排出体外<sup>[8]</sup>。活化的维生素 D 通过结合靶细胞细胞核上的维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)从而发挥其生物学效应。

人体内主要通过测定 25(OH)D 的浓度来评估维生素 D 的水平,虽然当前没有针对维生素 D 的最佳水平达到共识,但是大多数专家接受的建议<sup>[9]</sup>为血浆 25(OH)D<50 nmol/L 为缺乏,50~75 nmol/L 为不足,75~250 nmol/L 为正常。维生素 D 中毒非常少见,多由于服用过量的维生素 D 所致,Spiller 等<sup>[10]</sup>研究者分析美国 2000 年 1 月 1 日至 2014 年 6 月 30 日人群中(2 5397 例)补充维生素 D 的数据,结果发现虽然人数逐年增加,但是不良结果很少发生(0.42%~3.83%)。

依据上述标准,维生素 D 缺乏和不足在全球范围内很普遍,且主要聚集在中低收入的国家,以南亚和中东为著,在老年人、女性、高海拔地区及冬季高发<sup>[11]</sup>。随着现代人生活方式的改变,人们光照时间相对不足,导致皮肤中维生素 D 的合成减少,这会增加维生素 D 缺乏的发生率。虽然维生素 D 缺乏在全球范围内很普遍,但是不同国家之间存在明显的差异,比如:成年人中维生素缺乏(25(OH)D<50 nmol/L)的发生率<sup>[12]</sup>美国为 34%~37%,印度是 66%,伊朗是 51%。目前已经证实佝偻病、骨质疏松症、骨软化及骨折等骨骼肌系统疾病与维生素 D 不足相关,近年来相关研究发现维生素 D 缺乏可能为高血压的危险因素。

## 2 维生素 D 与高血压

1988 至 1994 年的美国国民健康与营养检查的第三次调查<sup>[13]</sup>(The National Health and Nutrition Examination Survey III, NHANES III)发现,在年龄>20 岁(41 264 例)的人群中维生素 D 水平与收缩压之间呈负相关。此后,越来越多的研究者在人群中均发现类似的现象,中国的不同地区也进行了大量的研究,最新的一项研究来源于台湾。在 1 839 例社区居住的中老年人(年龄 63.9±9.3 岁),维生素 D 缺乏(<50 nmol/L)的发生率<sup>[14]</sup>为 33.6%,且患者的舒张压与维生素 D 水平呈负相关。

除此之外,秘鲁的一项 1 441 例青少年(年龄 13~15 岁)研究<sup>[15]</sup>结果显示维生素 D 缺乏能预测青少年体位性低血压的发生,并且可预测成年后发生高血压。低水平的 25(OH)D 可引起儿童体质量增

加<sup>[16]</sup>从而导致收缩压的升高。

### 2.1 维生素 D 缺乏导致高血压可能的机制

2.1.1 激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)在调节体内水、电解质平衡和血压方面具有重要作用。低水平的维生素 D 主要是通过激活 RAAS,从而导致血压升高。Burgess 等<sup>[17]</sup>研究者于 1990 年首次提出维生素 D 与肾素之间呈负相关。在动物研究中,维生素 D 缺乏的小鼠表现出肾素血管紧张素活性增强,收缩压和舒张压升高,给予口服补充维生素 D 6 周后能逆转上述改变<sup>[18]</sup>。另有研究结果显示:在维生素 D 受体敲除的小鼠中肾素和血管紧张素水平升高好几倍,给予骨化三醇后肾素血管紧张素水平下降<sup>[19]</sup>。在人类研究中,德国的一项以 3 316 例对象为基础的前瞻性研究<sup>[20]</sup>第一次发现了血浆低水平的 25(OH)D 和 1,25(OH)<sub>2</sub>D 能够上调血液中的肾素-血管紧张素水平。Pilz 等<sup>[21]</sup>对 200 例患者补充维生素 D3(2 800 IU/d)8 周后,虽然两组间肾素和醛固酮无明显统计学差异,但是实验组有轻微的下降趋势。另外对 188 例高血压患者补充 8 周维生素 D 的随机对照试验结果提示<sup>[22]</sup>醛固酮具有显著性差异( $P=0.04$ )。

2.1.2 降低胰岛素的敏感性 与细胞内相比,血液中的胰岛素<sup>[23]</sup>增高,可导致肾小管重吸收钠增加、交感神经活性增强和刺激细胞 H<sup>+</sup>-Na<sup>+</sup>交换活性。细胞内外 H<sup>+</sup>-Na<sup>+</sup>交换增强可使细胞内 Ca<sup>2+</sup>离子增加,增强血管平滑肌对血管加压物质的敏感性,促进血压升高。

机体内的胰岛素<sup>[24]</sup>是由胰腺的  $\beta$  细胞分泌的,研究发现维生素 D 受体和 CYP27B1 都在胰腺  $\beta$  细胞中表达。维生素 D 通过激活两种信号通路(蛋白激酶 A 和蛋白激酶 C)导致细胞内的 Ca<sup>2+</sup>增加,从而刺激胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素。第一个途径为活化的维生素 D 激活蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA),PKA 介导不同蛋白质的磷酸化,这些蛋白质包括参与 L 型钙通道和胞吐机制必须的蛋白质。另外,1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 激活磷脂酶 C (phospholipase C, PLC),其将磷酸肌醇(phosphoinositides, PIP<sub>2</sub>)水解成三磷酸肌醇(inositol 1,4,5-trisphosphate, 1,4,5-IP<sub>3</sub>),参与从内质网(endoplasmic reticulum, ER)释放钙;PLC 也可将 PIP<sub>2</sub> 分解为二酰甘油(diacylglycerol, DAG),从而激活蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC),PKC 磷酸化 K<sub>ATP</sub> 通道和 L 型钙通道,引起细胞膜的去极化和 T 型 Ca<sup>2+</sup>的开放。

维生素 D 对胰岛素的作用除了影响胰腺  $\beta$  细胞外,还涉及像脂肪组织、肝脏和骨骼肌等胰岛素的效应部位。亚炎症<sup>[25]</sup>(低度炎症的慢性状态)是参与胰岛素抵抗发病机制的重要因素,主要通过肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6) 水平来评估。脂肪细胞是全身炎症反应的主要部位,它可分泌像 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和白细胞介素 1 $\beta$  (interleukin 1  $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 等多种细胞因子,一些研究表明维生素 D 可降低机体内的 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 水平。

一些临床试验结果<sup>[26]</sup>证实补充维生素 D 能改善胰岛素的分泌、增加胰岛素的敏感性。

**2.1.3 增加甲状旁腺激素分泌** 维生素 D 缺乏可减少肠道钙磷吸收,导致血钙下降,促使甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 的分泌增加,使骨钙进入血中维持血钙接近正常。首先 PTH 能刺激肾小球<sup>[20]</sup>释放肾素,激活肾素血管紧张素系统导致血压升高。其次 PTH 增加血管平滑肌细胞<sup>[27]</sup>中环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 的产生,并通过减少钙进入细胞而导致血管舒张。最后 PTH 可能引起交感神经兴奋<sup>[28]</sup>导致外周血管收缩引发血压的升高。

**2.1.4 其他可能的机制** 维生素 D 缺乏导致血压升高除了上述三种机制外,还有以下可能的两种机制:①在遗传方面: Vimalaswaran 等<sup>[29]</sup>的孟德尔随机化研究显示某些等位基因所致的 25(OH)D 升高可使血压水平下降。②一氧化氮 (nitric oxide, NO) 具有血管舒张作用。在维生素 D 受体缺失的小鼠实验中发现,主动脉内皮组织<sup>[30]</sup>中一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, eNOS) 表达较对照组下降 37%,导致主动脉最大舒张能力明显减低 (实验组 58%,对照组 73%,  $P < 0.05$ )。在另外的一项试验中,补充骨化三醇<sup>[31]</sup>能改善体内 eNOS 水平。因此考虑维生素 D 受体是内皮依赖性血管舒张的重要调节因子。

## 2.2 补充维生素 D 与高血压

为进一步证实维生素 D 与血压之间的相关性,许多研究者进行了补充维生素 D 与高血压的研究。

虽然使用骨化三醇的剂量、种类、周期长短和研究结局不同,但是一些临床试验结果显示:给低水平 25(OH)D 患者补充维生素 D 在降低血压方面得到好的效果。在 2008 至 2010 年的一项 283 例美国黑人的随机对照实验<sup>[32]</sup>中,研究者在为期 3 个月的补充维生素 D3 (剂量为 1 000、2 000 及 4 000 IU)

后发现血浆 25(OH)D 每升高 1  $\mu\text{g/L}$  收缩压 ( $P = 0.02$ ) 即下降 0.2 mmHg。

对 42 例血压升高和维生素 D 缺乏的患者<sup>[33]</sup>进行为期 8 周的口服维生素 D,结果显示收缩压、舒张压和平均动脉压均有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。

在循证证据方面, Qi 等<sup>[34]</sup>搜索了 1989 年至 2014 年共 8 个随机对照试验 (917 例患者),补充维生素 D 的时间均至少 3 个月,荟萃分析结果显示补充维生素 D 可轻微降低收缩压 (95% CI 0.362 ~ 3.566,  $P = 0.016$ ),但对舒张压 (95% CI -0.208 ~ 0.033,  $P = 0.155$ ) 的影响无统计学意义。由于本次分析的数据大多数是在高加索人群进行的,因此无法评估维生素 D 补充剂与血压之间的种族差异性。Mirhosseini 等<sup>[35]</sup>搜索了 1992 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日期至少 3 个月补充维生素 D 的随机对照试验,筛选出 39 项研究,经过数据分析结果提示补充维生素 D 能使收缩压和舒张压下降。然而分析的这些研究,大多数将血压作为次要指标,其结果有待更多的临床试验数据来更新。

## 3 结 论

维生素 D 缺乏在人群中很普遍,其可引发许多健康问题。已经证实维生素 D 缺乏与佝偻病、骨质疏松、骨软化、骨折等疾病相关,当前的研究发现低水平维生素 D 可能是高血压的危险因素,维生素 D 缺乏与人群血压水平、心血管疾病发病率和全因死亡率相关。由于混杂偏倚的存在,维生素 D 的补充是否能改善人群的血压状态、减少高血压靶器官的损害仍然具有争议。综上所述,对高血压人群 (尤其是中老年) 须重视维生素 D 水平,且二者的关系需更大规模的随机对照研究来进一步证实。

### [参考文献]

- [1] Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015 [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(1): 1-25.
- [2] Sarganas G, Schaffrath Rosario A, Niessner C, et al. Tracking of blood pressure in children and adolescents in Germany in the context of risk factors for hypertension [J]. Int J Hypertens, 2018, 2018: 8429891.
- [3] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants [J]. Lancet, 2017, 389(10064): 37-55.
- [4] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等.《中国心血管病报告 2018》概要 [J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220.

- [5] Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension; analysis of worldwide data [J]. *Lancet*, 2005, 365 (9455): 217-223.
- [6] Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure; overview and meta-analyses of randomized trials [J]. *J Hypertens*, 2017, 35(11): 2150-2160.
- [7] Pilz S, Marz W, Cashman KD, et al. Rationale and plan for vitamin D food fortification: a review and guidance paper [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 373.
- [8] Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, et al. Vitamin D; metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects [J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(1): 365-408.
- [9] G R, Gupta A. Vitamin D deficiency in India; prevalence, causalities and interventions [J]. *Nutrients*, 2014, 6(2): 729-775.
- [10] Spiller HA, Good TF, Spiller NE, et al. Vitamin D exposures reported to US poison centers 2000-2014; Temporal trends and outcomes [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2016, 35(5): 457-461.
- [11] Eriksen EF, Glerup H. Vitamin D deficiency and aging; implications for general health and osteoporosis [J]. *Biogerontology*, 2002, 3(1-2): 73-77.
- [12] Roth DE, Abrams SA, Aloia J, et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2018, 1430(1): 44-79.
- [13] 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.
- [14] Chen CH, Liu LK, Chen MJ, et al. Associations between vitamin D deficiency, musculoskeletal health, and cardiometabolic risk among community-living people in Taiwan; age and sex-specific relationship [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(52): e13886.
- [15] Tomaino K, Romero KM, Robinson CL, et al. Association between serum 25-hydroxy vitamin D levels and blood pressure among adolescents in two resource-limited settings in Peru [J]. *Am J Hypertens*, 2015, 28(8): 1017-1023.
- [16] Moore CE, Liu Y. Elevated systolic blood pressure of children in the United States is associated with low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations related to body mass index; National Health and Examination Survey 2007-2010 [J]. *Nutr Res*, 2017, 38: 64-70.
- [17] Burgess ED, Hawkins RG, Watanabe M. Interaction of 1,25-dihydroxyvitamin D and plasma renin activity in high renin essential hypertension [J]. *Am J Hypertens*, 1990, 3(12 Pt 1): 903-905.
- [18] Weng S, Sprague JE, Oh J, et al. Vitamin D deficiency induces high blood pressure and accelerates atherosclerosis in mice [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54625.
- [19] Xiang W, Kong J, Chen S, 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): E125-132.
- [20] Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, et al. Independent association between 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and the renin-angiotensin system; The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study [J]. *Clin Chim Acta*, 2010, 411(17-18): 1354-1360.
- [21] Pilz S, Gaksch M, Kienreich K, et al. Effects of vitamin D on blood pressure and cardiovascular risk factors; a randomized controlled trial [J]. *Hypertension*, 2015, 65(6): 1195-1201.
- [22] Grübler MR, Gaksch M, Kienreich K, et al. Effects of Vitamin D supplementation on plasma aldosterone and rennin; a randomized placebo-controlled trial [J]. *J Clin Hypertens*, 2016, 18(7): 608-613.
- [23] Wang F, Han L, Hu D. Fasting insulin, insulin resistance and risk of hypertension in the general population; a meta-analysis [J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 464: 57-63.
- [24] Altieri B, Grant WB, Della Casa S, et al. Vitamin D and pancreas; the role of sunshine vitamin in the pathogenesis of diabetes mellitus and pancreatic cancer [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2017, 57(16): 3472-3488.
- [25] Garbossa SG, Folli F. Vitamin D, sub-inflammation and insulin resistance. A window on a potential role for the interaction between bone and glucose metabolism [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2017, 18(2): 243-258.
- [26] Szymczak-Pajor I, Sliwinska A. Analysis of association between vitamin D deficiency and insulin resistance [J]. *Nutrients*, 2019, 11(4): E794.
- [27] Fujii H. Association between parathyroid hormone and cardiovascular disease [J]. *Ther Apher Dial*, 2018, 22(3): 236-241.
- [28] Lotito A, Teramoto M, Cheung M, et al. Serum parathyroid hormone responses to vitamin D supplementation in overweight/obese adults; a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Nutrients*, 2017, 9(3): E241.
- [29] Vimalaewaran KS, Cavadino A, Berry DJ, et al. Association of vitamin D status with arterial blood pressure and hypertension risk; a mendelian randomisation study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(9): 719-729.
- [30] Ni W, Watts SW, Ng M, et al. Elimination of vitamin D receptor in vascular endothelial cells alters vascular function [J]. *Hypertension*, 2014, 64(6): 1290-1298.
- [31] Talmor Y, Golan E, Benchetrit 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): F1059-1064.
- [32] Forman JP, Scott JB, Ng K, et al. Effect of vitamin d supplementation on blood pressure in blacks [J]. *Hypertension*, 2013, 61(4): 779-785.
- [33] Mozaffari-Khosravi H, Loloei S, Mirjalili MR, et al. The effect of vitamin D supplementation on blood pressure in patients with elevated blood pressure and vitamin D deficiency; a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Blood Press Monit*, 2015, 20(2): 83-91.
- [34] Qi D, Nie X, Cai J. The effect of vitamin D supplementation on hypertension in non-CKD populations; a systemic review and meta-analysis [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 227: 177-186.
- [35] 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.