

维生素 D 与高血压关系的研究进展

张琳 综述, 付鹏 审校

(中国医科大学附属盛京医院, 辽宁省沈阳市 110000)

[关键词] 高血压病; 维生素 D; 维生素 D 缺乏

[摘要] 维生素 D 缺乏在世界范围内非常普遍, 目前研究显示维生素 D 同多种疾病密切相关。维生素 D 通过作用于维生素 D 受体发挥作用。近年来, 国内外大量研究显示维生素 D 缺乏同高血压病、冠状动脉疾病、心衰以及心血管不良事件相关, 其中维生素 D 与高血压的研究涉及多个方面, 但其具体机制尚不十分清楚。本文将对维生素 D 与高血压的关系进行综述。

[中图分类号] R544.1

[文献标识码] A

The Research Advancement of Vitamin D and Hypertension

ZHANG Lin, and FU Peng

(Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110000, China)

[KEY WORDS] Hypertension; Vitamin D; Vitamin D Deficiency

[ABSTRACT] Vitamin D deficiency is a common phenomenon in the world, and the current research has shown that vitamin D is closely related with a variety of diseases. Vitamin D is used by acting on the vitamin D receptor. A large number of epidemiological studies and clinical trials show that there are closely link between vitamin D deficiency and hypertension, coronary artery disease, heart failure and cardiovascular adverse events. The relationship between Vitamin D and hypertension involves many aspects, but its specific mechanism is unclear. This article will review the relationship between Vitamin D and hypertension.

维生素 D (vitamin D, VitD) 缺乏在世界范围内普遍存在, 据报道, 世界上近 10 亿人口存在血维生素 D 水平低下。25-羟基维生素 D 是维生素 D 的最主要的循环存储形式, 在健康老年人群中约 1/3 ~ 1/2 表现为低水平^[1]。近年来研究显示, 维生素 D 缺乏除与骨骼肌肉系统疾病代谢性疾病免疫系统疾病有关外, 还与心血管疾病的发生发展密切相关。维生素 D 缺乏可能影响心血管疾病的患病率及死亡率^[2]。不少学者认为维生素 D 同高血压的发生存在负相关, 补充维生素 D 可以协助治疗高血压病, 但其具体机制尚不十分清楚。也有部分学者认为维生素 D 同高血压无关。本文主要就维生素 D 与高血压的关系进行综述。

1 维生素 D

1.1 维生素 D 来源及代谢

维生素 D 是环戊烷多氢菲类化合物, 为脂溶性

类固醇衍生物。人体内的维生素 D 80% ~ 90% 是由皮肤内 7-脱氢胆固醇, 经 B 型紫外线照射转变而来, 其余 10% ~ 20% 经饮食摄取。维生素 D 转化为具有生物活性的 1, 25-二羟维生素 D₃ 才能发挥其作用。从皮肤和饮食中吸收的维生素 D₃ 在肝脏中代谢, 在肝脏 25-羟化酶作用下转变为 25-羟维生素 D₃, 经由肾脏及肾外组织或细胞的 1 α -羟化酶活化, 形成 1, 25-二羟维生素 D₃ [1, 25-dihydroxy vitamin D₃, 1, 25(OH)₂D₃] 或钙三醇 (calcitriol)^[3]。在血液中维生素 D 及其代谢产物通过维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR) 调节靶基因转录。而肾脏产生 1, 25-二羟维生素 D 又受到血浆甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH)、血清钙、磷水平的严格调控^[4]。人体内维生素 D 水平的高低通常用血清 25-羟维生素 D₃ 浓度来评估。

1.2 维生素 D 受体

VDR 是核受体超家族中的一类配体依赖性核

[收稿日期] 2015-08-11

[修回日期] 2015-10-28

[作者简介] 张琳, 硕士研究生, 主要从事维生素 D 与心血管疾病研究, E-mail 为 943752701@qq.com。通讯作者付鹏, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事高血压病研究, E-mail 为 fup@sj-hospital.org。

转录因子。人体内维生素 D 通过作用于维生素 D 受体发挥生物学效应。人类 VDR 基因位于染色体 12q13, 基因全长 75 kb, 含 11 个外显子。除了红细胞成熟横纹肌和浦肯野细胞等组织细胞低表达或不表达 VDR 外, 体内几乎所有的有核细胞内均有 VDR 分布。1,25(OH)₂D₃ 与 VDR 结合, 在多个共激活因子参与下诱导靶基因转录^[5]。VDR 介导的生物学作用具有高度的细胞特异性。不同组织细胞中 VDR 靶基因差异较大, 这可能与 VDR 及其共调控因子在不同组织中的差异表达 VDR 的基序差异以及 VDR 靶基因上的不同 DNA 作用模式等相关^[6]。此外维生素 D 对免疫系统、肌肉、脑组织等多个组织器官发挥不同的调控作用^[6-7]。在体内通过调控 VDR 信号通路来影响基因转录。

2 维生素 D 与高血压

2.1 维生素 D 缺乏

目前, 血浆中 25-羟基维生素 D 的最佳水平没有共识。目前国际上对维生素 D 状态的评价普遍认同以下定义: 维生素 D 缺乏泛指血浆中 25-羟基维生素 D 水平低于 50 nmol/L (20 μg/L)^[1,8], 血浆 25-羟基维生素 D 水平在 52~72 nmol/L (20~29 μg/L) 认为相对不足, 大于等于 72 nmol/L (≥30 μg/L) 被认为水平充足^[4]。根据上述判断标准, 估计全世界约有 50% 的人口处于维生素 D 不足或缺乏状态^[9]。

2.2 维生素 D 与高血压病的关系

1997 年, Rostand^[9]的研究发现随着血清维生素 D 水平的升高, 高血压者收缩压水平趋于正常, 平均收缩压降低 6 mmHg。伴随这一发现, 国内外学者开始将目光转向维生素 D 与高血压的关系研究。二十余年来, 许多观察性实验研究结果显示, 体内维生素 D 水平同高血压病可能存在相关性^[10-13]。已有研究发现, 维生素 D 可以通过抑制肾素-血管紧张素醛固酮(RAS)系统激活发挥调节血压的作用, 还可以通过影响胰岛素受体调节, 通过调节机体炎症反应及影响甲状腺腺功能等发挥作用^[14-18]。Meems 等^[19]研究证实, 血压正常者血浆维生素 D、肾素水平与高血压者相比存在显著差异。Wang 等^[20]研究显示, 维生素 D 缺乏增加中老年妇女高血压的发病风险, 其原因可能为维生素 D 缺乏可导致血浆肾素活性增加, 从而使血压升高。NHANES III 分析 12 644 人(年龄≥20 岁)维生素 D 及血压水平

的关系, 结果显示, 血清维生素 D 水平低于 15 μg/L 者高血压患病率高, 而这一结果在年龄≥50 岁的人群中更为显著^[21]。随后, Forman 等^[22]的研究发现, 经过 4 年随访, 维生素 D 低于 37.5 μg/L 者高血压患病率高出 3 倍以上, 并进一步研究发现, 予补充维生素 D₃ 的黑人高血压病者较对照组相比收缩压均有所下降, 血维生素 D 每升高 1 μg/L, 收缩压降低 0.2 mmHg ($P=0.02$), 并认为这一结果可能与种族差异有关^[11]。不少学者认为, 维生素 D 治疗可以降低收缩压, 并改善因 Ca²⁺依赖的 K⁺通道受损引起的收缩阻力血管对缓激肽舒张作用的低反应性^[10]。

2.3 维生素 D 产生降压作用的可能机制

2.3.1 维生素 D 抑制肾素-血管紧张素系统 体内肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 起调节血压、水电解质平衡的作用, 过度的 RAS 激活会导致高血压。2004 年 Li 等^[1,13]通过离体动物实验发现, 敲除 VDR 基因的小鼠出现肾素血管紧张素醛固酮系统功能亢进。随后, Sugden 等^[14]的一项研究, 选取 87 名糖尿病患者, 服用维生素 D 10 000 IU/d, 持续 8 周以上, 结果表明长期服用维生素 D 的糖尿病患者循环中血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 水平降低 6.3±19.0 μg/L, 认为维生素 D 能够通过降低 Ang II 水平抑制 RAS 系统激活。随后 Vaidya 等^[15]的研究显示, 维生素 D 缺乏时, 肥胖的高血压患者血管对 Ang II 的敏感性较非肥胖者增加。这些研究从多个角度阐明维生素 D 可能是通过抑制 RAS 系统激活或通过减少 RSA 系统中起作用的某些物质或酶等发挥降压作用。当体内维生素 D 缺乏时, 维生素 D 同 VDR 结合减少, 在 RAS 系统中起抑制作用的物质受抑制或合成减少, Ang II 水平升高, 进一步导致血压升高, 而其具体机制有待进一步研究证实。而 Bernini 等^[23]的进一步研究得出不同结论, 认为在原发性高血压患者中补充维生素 D 并没有激活 RSA 系统, 并认为争议未定。说明维生素 D 可能通过抑制肾素水平, 降低血压, 维生素 D 与 RSA 统间的相互作用还有待进一步研究证实。

2.3.2 维生素 D 改善内皮细胞功能障碍 血管内皮细胞功能障碍与心血管疾病密切相关, 内皮细胞功能障碍会导致 NO 减少, 影响血管舒张功能, 使血压升高。炎症反应中核因子-κB (NF-κB)、白细胞介素 6 (IL-6) 等起主要作用, 通过体外培养的血管内皮细胞试验, 发现维生素 D 可抑制 NF-κB、IL-6 等的释放以及 NF-κB 下游靶点激活, 抑制靶基因转录,

影像内皮细胞功能^[16-17]。在一项包括 75 名健康中老年男性和绝经后妇女的研究中得出血清维生素 D 不足与血管内皮功能障碍相关,其中炎症因子与 NF- κ B 信号起主要作用,血管内皮细胞 VDR 和 1, 25(OH)₂D 羟化酶的表达减少与内皮功能障碍相关^[18]。综上认为维生素 D 改善内皮细胞功能障碍,参与血压调节,需要进一步大规模研究证实。

2.3.3 维生素 D 减少甲状旁腺素分泌 维生素 D 通过减少甲状旁腺素分泌调节血压。维生素 D 在机体主要通过促进钙转运蛋白的生成,促进远端肾小管重吸收钙离子,及破骨细胞的作用促进骨组织释放钙离子调节钙磷代谢。体内血钙水平降低会刺激甲状旁腺激素释放,甲状腺激素增强肾脏 1 α -羟化酶活性使 1, 25(OH)₂D₃ 生成增多,促进血钙升高。2014 年,澳门一项调查显示,被调查人群维生素 D 水平普遍缺乏,每日日晒低于 30 分钟的女性 PTH 水平更高(OR=2.7, 95% CI:1.7-4.5)^[12,24]。目前国外几项研究结果显示,研究人员对于维生素 D、PTH 之间存在负相关^[25]。有研究显示甲状旁腺激素能介导升压效应,具体机制可能与甲状旁腺激素对血管平滑肌细胞的调节有关。

2.3.4 维生素 D 改善胰岛素敏感性 维生素 D 缺乏易患代谢综合征(metabolic syndrome, Mets),使胰岛素敏感性降低,维生素 D 缺乏可能是通过这种机制导致高血压^[26]。胰岛 B 细胞表面有 VDR,维生素 D 同 VDR 结合参与胰岛 B 细胞的生长和分化,提高机体对胰岛素的敏感性。LindL 等^[27]利用动物模型,证实维生素 D 同 VDR 结合,启动胰岛 B 细胞表面的 L 型钙通道,促进胰岛素释放,证实血清维生素 D 低水平与胰岛素敏感性以及 Mets 的发病率呈正相关($r = 0.34, P < 0.05$)。随后,Chiu 等^[28]利用高葡萄糖钳夹技术,对血清 25(OH)D 浓度与胰岛素敏感性的相关性进行研究,结果显示血清 25(OH)D 浓度从 10 μ g/L 增加到 30 μ g/L,胰岛素的敏感性随之提高 60%。Mitri 等^[29]在一项干预性研究,予糖尿病高危人群每日补充维生素 D 2 000 IU,为期 16 周,结果表明糖尿病患者胰岛 β 细胞分泌功能普遍提高。维生素 D 可以降低血清游离脂肪酸浓度,改善胰岛素敏感性,参与血压调节,影响高血压病的发生发展。

2.3.5 维生素 D 增加利钠肽 利钠肽在调节心血管、肾脏、内分泌平衡方面发挥了重要作用。利钠肽主要在心脏血管内皮细胞,通过与特定的利钠肽受体(natriuretic peptide receptor, NPR)结合发挥

其生物学效应,膜受体分别为 A 型钠尿肽受体和 B 型钠尿肽受体,而其具体作用机制并不十分清楚。在培养的乳鼠心房和心室肌细胞转录中,维生素 D 可以减少内皮素刺激利钠肽基因表达,并抑制心肌细胞的肥大反应。血管平滑肌细胞中的 A 型利钠肽通过激活鸟苷酸环化酶,使 cGMP 水平升高,进而激活 G 蛋白激酶,后者可增加膜钙泵和抑制 Na-K-ATP 酶的活性,促进细胞内钙离子外流;同时阻断钙通道,抑制细胞外钙离子内流,促进血管扩张,维持血压。研究表明,维生素 D 在体外培养的大鼠主动脉平滑肌细胞中可以增加 NPR-A 基因和 NPR-A 蛋白的表达,而血管扩张,抗有丝分裂的受体 NPR-A 是在 1, 25(OH)₂D₃ 调控下转录的^[30]。维生素 D 通过影响利钠肽的生物作用,调节血管内皮细胞收缩活性,参与血压调节。

2.3.6 其他 维生素 D 对血压的调节机制除了抑制 RAS 系统以及对血管壁细胞的生物学调节外,还与调节氧化应激以及钙离子等有关。Dong 等^[31]发现,维生素 D 的代谢产物钙三醇可增强高血压患者肾动脉的内皮依赖性舒张反应,降低动脉内活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平,这与钙三醇下调 Ang II 受体 AT1 NADPH 氧化酶亚单位(NOX-2 NOX-4 p67phox)和上调超氧化物歧化酶 1(super-oxide dismutase-1, SOD-1)表达有关。钙三醇可抑制 Ang II 诱导的肾动脉 ROS 增高及 NOX-2 NOX-4 和 p67phox 表达上调。以自发性高血压大鼠(SHR)的肾动脉为研究对象,实验发现钙三醇可增强乙酰胆碱介导的舒血管效应,抑制 Ang II 介导的缩血管效应。以上结果显示钙三醇通过调节 AT1 和 ROS 的生成与清除来改善内皮功能,发挥抗高血压作用。此外,维生素 D 的抗高血压效应也与肾脏保护作用有关,如保护足细胞减轻蛋白尿 抑制肾脏纤维化 免疫调节等。其他相关机制尚不十分清楚,有待进一步探讨研究。

3 维生素 D 治疗

目前关于维生素 D 的补充计量及治疗应用计量及效果,国际上无公认结果。美国药物研究所建议成人口服维生素 D 400-600 IU/d 即能达到正常需要量。但也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,建议每日服用维生素 D 1000 IU 左右以保持健康状态。目前国际上尚未见以补充维生素 D 制剂(伴或不伴钙剂)对心血管事件影响为主要终点的大规模随机对照研究,补充维生素

D 对心血管死亡率影响的研究也很少。最近的一项 Meta 分析对 9 项随机对照试验进行统计,结果表明补充适量维生素 D (约 500 IU/d) 后全因死亡率降低 8%。在大样本量的 WHI 研究中,随机给予 400 IU/d 维生素 D 加 1 000 mg 钙剂和安慰剂的两组受试者在全因死亡率或心血管死亡率方面并无差别^[31]。而 Forman 等的研究发现,补充维生素 D3 的黑人高血压病者(1 000~4 000 IU/d,补充时间大于 3 个月)较对照组相比收缩压均有所下降,血维生素 D 每升高 1 $\mu\text{g/L}$,收缩压降低 0.2 mmHg ($P=0.02$),认为不同程度的维生素 D 治疗均有益于降低血压,且这一作用随维生素 D 补充计量的增加而增加^[11]。随后的研究予 60 名患高血压的二型糖尿病患者,补充 50 000 IU/d 维生素 D,持续 12 周,发现补充维生素 D 者 12 周后收缩压、舒张压平均降低 11 mmHg 及 3.2 mmHg ($P<0.05$)。而 Scragg 等^[12]的一项观察性研究显示,维生素 D 补充剂并没有降低高血压病患者血压,并认为维生素 D 水平与高血压之间的无因果关系。随后,DAYLIGHT 试验将 534 名高血压前期及 1 期高血压伴维生素 D 缺乏者随机分为两组,分别予 4 000 IU/d、400 IU/d 维生素 D 补充 6 个月后,两组收缩压差异无显著性($P=0.71$)^[33]。有学者认为出现上述结果同维生素 D 用量不足有关,环境、种族等因素的差异也参与其中。因此仍需要更大规模的临床随机对照试验对此进行进一步验证。

4 展 望

维生素 D 缺乏是世界范围的常见病,是心血管疾病的一个危险因素。维生素 D 不足将直接或间接造成血管内皮破坏,影响内皮细胞功能,影响体内脂质代谢,造成机体对 RAS 系统抑制作用减弱,从而增加高血压及其它心血管疾病的发病风险,更有研究显示维生素 D 缺乏会增加 MACE 事件的发生率。鉴于维生素 D 的普遍缺乏,许多的观察性研究及实验性研究正在逐步深入,将来我们会对维生素 D 有更全面的了解和认识。根据生活方式和地理环境对维生素 D 水平的影响,进行临床和实验研究,探讨维生素 D 缺乏导致高血压在内的心血管病风险增加的机制,制定安全有效的维生素 D 补足治疗方案,预防心血管疾病的发生。目前的研究缺乏证据证实补充外源性活性维生素 D 能够减少心血管事件发生率,也未能明确维生素 D 补足的安全范围。而这些问题还有待进一步研究。解决这些问

题,将为临床干预治疗提供新的手段,对预防心血管疾病,降低心血管不良事件的发生产生巨大影响。

[参考文献]

- [1] Holick M F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health[J]. Mayo Clin Proc, 2006, 81: 353-373.
- [2] Judd S E, Tangpricha V. Vitamin D deficiency and risk for cardiovascular disease[J]. Am J Med Sci, 2009, 338(1): 40-44.
- [3] 吉 薇, 蒋雄京. 维生素 D 状态与心血管危害[J]. 心血管病学进展, 2010, 31(3): 327-331.
- [4] Holick MF. Vitamin D deficiency [J]. N Engl J Med, 2007, 357(3): 266-281.
- [5] Kim MS, Fujiki R, Murayama A, et al. 1 α , 25 (OH) $_2$ D $_3$ induced transrepression by vitamin D receptor through E-box type elements in the human parathyroid hormone gene promoter [J]. Mol Endocrinol, 2007, 21: 334-342.
- [6] Carlberg C, Campbell MJ. Vitamin D receptor signaling mechanisms: Integrated actions of a well-defined transcription factor [J]. Steroids, 2013, 78: 127-136.
- [7] Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice [J]. Endocr Rev, 2008, 29: 726-776.
- [8] Bischoff A, Giovannucci E, Willett C, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes [J]. Am J Clin Nutr, 2006, 84(1): 18-28.
- [9] Bell C. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences [J]. Hypertension, 1997, 30(2): 150-156.
- [10] Borges AC, Feres T, Vianna LM, et al. Cholecalciferol treatment restores the relaxant responses of spontaneously hypertensive rat arteries to bradykinin[J]. Pathophysiology, 2002, 8(4): 263-268.
- [11] Forman JP. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure in blacks [J]. Hypertension, 2013, 61(4): 779-785.
- [12] Scragg R, Slow S, Stewart AW, et al. Long-term high-dose vitamin D $_3$ supplementation and blood pressure in healthy adults: a randomized controlled trial [J]. Hypertension, 2014, 64(4): 725-730.
- [13] Li YC, Qiao G, et al. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure[J]. Steroid Biochem Mol Biol, 2004, 89-90(1-5): 387-392.
- [14] Sugden JA, Davies JI, Witham MD, et al. Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes

- mellitus and low vitamin D levels[J]. *Diabet Med*, 2008, 25(3): 320-325.
- [15] Vaidya A, Forman JP, Williams JS. Vitamin D and the vascular sensitivity to angiotensin II in obese Caucasians with hypertension [J]. *Hum Hypertens*, 2011, 25(11): 672-678.
- [16] Suzuki Y, Ichiyama T. Anti-inflammatory effect of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D (3) in human coronary arterial endothelial cells; Implication for the treatment of Kawasaki disease [J]. *Steroid Biochem Mol Biol*, 2009, 113(1-2): 134-138.
- [17] Equals O, Naiki Y, Shapiro AM, et al. 1, 25-Dihydroxy vitamin D inhibits lipopolysaccharide induced immune activation in human endothelial cells [J]. *Clin Exp Immunol*, 2006, 143(1): 58-64.
- [18] Jablonski KL, Chonchol M. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults [J]. *Hypertension*, 2011, 57(1): 63-69.
- [19] Meems L M, Vander Harst P, Van Gilst W H, et al. Vitamin D biology in heart failure: molecular mechanisms and systematic review [J]. *Curr Drug Targets*, 2011, 12(1): 29-41.
- [20] Wang L, Manson JE, Buring JE, et al. Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women [J]. *Hypertension*, 2008, 51(4): 1 073-079.
- [21] Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey [J]. *American Journal of Hypertension*, 2007, 20(7): 713-719.
- [22] Forman JP, Edward G, Holmes MD, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension [J]. *Hypertension*, 2007, 49(5): 1 063-069.
- [23] Bernini G, Carrara D, Bacca A, et al. Effect of acute and chronic vitamin D administration on systemic renin angiotensin system in essential hypertensives and controls [J]. *J Endocrinol Invest*, 2013, 36(4): 216-220.
- [24] Ke L, Mason RS, Mpofu E, et al. Vitamin D and Parathyroid Hormone Status in a Representative Population Living in Macau, China [J]. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 2015, 148: 261-268.
- [25] Mao X, Zheng H, Liu Z, et al. Analysis of 25(OH)D serum concentrations of hospitalized elderly patients in the Shanghai area [J]. *PLoS One*, 2014, 9: e90 729.
- [26] Jono S, Shioi A, Ikari Y, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease [J]. *Bone Miner Metab*, 2006, 24(2): 176-181.
- [27] Lind L, Hanni A, Lithell H, et al. 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.
- [28] Chiu KC, Chu A, Go VL, et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction [J]. *Am J Clin Nutr*, 2004, 79(5): 820-825.
- [29] Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic β -cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial [J]. *Am J Clin Nutr*, 2011, 94: 486-494.
- [30] Chen S, Ni XP, Humphreys MH, et al. 1, 25 dihydroxyvitamin d amplifies type a natriuretic peptide receptor expression and activity in target cells [J]. *Am Soc Nephrol*, 2005, 16(2): 329-333.
- [31] Lacroix AZ, Kotchen J, Anderson G, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative calcium-vitamin D randomized controlled trial [J]. *Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2009, 64: 559-556.
- [32] Nasri H, Behradmanesh S, Ahmadi A, et al. Impact of oral vitamin D (cholecalciferol) replacement therapy on blood pressure in type 2 diabetes patients; a randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial [J]. *Journal of Nephropathology*, 2014, 3(1): 29-33.
- [33] Arora P, Song Y, Duesk J, et al. Vitamin D therapy in individuals with perhypertension or hypertension [J]. *Circulation*, 2015, 131: 254-262.
- (此文编辑 李小玲)