

· 综 述 ·

维生素 D 与心血管疾病关系研究进展

谷伟军, 潘长玉

(解放军总医院内分泌科, 北京 100853)

【摘 要】维生素 D 不仅对人体钙磷代谢和骨质钙化有重要作用, 而且对全身各组织细胞都有广泛作用, 与各种重要疾病均有密切关系。其中, 维生素 D 缺乏与心血管疾病关系日益受到国际医学界的重视。其可能通过增加甲状旁腺激素、激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统、增加胰岛素抵抗等机制对心血管系统产生不良影响, 引起高血压、左室肥厚、代谢综合征、系统炎症, 从而增加动脉粥样硬化和心血管事件。目前, 在我国大多数医院都没有维生素 D 的检验项目, 且缺乏有关维生素 D 水平的流行病学资料, 许多医务人员和科研人员对其认识还停留在对钙磷代谢的影响上。本文就维生素 D 缺乏与心血管疾病的关系以及补充维生素 D 降低心血管事件等方面临床研究作一系统回顾, 以期引起我国学者对维生素 D 的重视, 加强相关研究。

【关键词】维生素 D; 维生素 D 受体; 心血管疾病

【中图分类号】 R591.44

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00223

The relationship of vitamin D and cardiovascular diseases: a review of the recent advances

GU Weijun, PAN Changyu

(Department of Endocrinology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Traditionally, vitamin D is regarded as an important hormone which is involved in the metabolism of calcium and phosphate, and mineralization of bone. A growing number of evidences indicate that vitamin D receptors are present in a large variety types of cells, and vitamin D is associated with many diseases closely, among which the relationship between vitamin D deficiency and cardiovascular (CV) diseases has gained increasingly more attention. Vitamin D deficiency may adversely affect the CV system, including increasing levels of parathyroid hormone, activating the renin-angiotensin-aldosterone system, and increasing insulin resistance, thus lead to hypertension, left ventricular hypertrophy, metabolic syndrome, and general inflammation, then eventually cause atherosclerosis and CV events. In this paper, we reviewed the clinical evidences that vitamin D deficiency is associated with incidence of CV events, as well as evidences that vitamin D supplementation is associated with reduction in CV diseases.

【Key words】 vitamin D; vitamin D receptor; cardiovascular disease

维生素 D 缺乏在美国及全球都较为常见, 大约占总人口数的 30%~50%。据美国医学研究所 (The Institute of Medicine, IOM) 报告, 全美大约有 1/4 人群维生素 D 缺乏, 8% 高危, 只有 1% 维生素 D 含量过高, 存在潜在危险。维生素 D 是机体内维持钙磷平衡的重要有机物质。维生素 D 缺乏最常表现为骨骼肌肉系统的受累, 儿童表现为佝偻病, 成人表现为骨质疏松、骨软化。维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR) 广泛表达于人体的各种细胞, 如成骨细胞、免疫细胞、神经细胞、胰岛 β 细胞、血管内皮细胞、骨骼、心肌细胞等, 约 3% 的人类基因直接或间接地受维生素 D 内分泌系统的调节^[1]。维

生素 D 不仅可调节血钙水平, 还与心血管疾病、糖尿病、肿瘤、自身免疫性疾病、感染性疾病等密切相关^[2]。越来越多的证据表明维生素 D 缺乏可以增加各种心血管疾病风险^[3]。本文将从维生素 D 与心血管疾病、代谢危险因素、心血管事件的关系, 以及补充维生素 D 降低心血管疾病的发生、发展等方面做一文献复习。

1 维生素 D 来源与生理作用

维生素 D 主要有两种形式: D₂ (钙化醇) 和 D₃ (胆钙化醇)。维生素 D₂ 主要分布在植物中, 是麦角固醇在紫外线 B (290~315 nm) 作用下的产

收稿日期: 2012-02-28; 修回日期: 2012-08-20

通讯作者: 潘长玉, Tel: 010-55499301, E-mail: pancy301@yahoo.com.cn

物。在机体内,胆固醇转变为 7-脱氢胆固醇储存于皮下,在紫外线的作用下转变为维生素 D₃。维生素 D₃ 可以来源于饮食,也可以由皮肤的 7-脱氢胆固醇经紫外线照射转化而来。经皮肤转化及肠道吸收的维生素 D₃ 进入血液后,与特异载体蛋白-维生素 D 结合蛋白结合后被运输至肝,在 25-羟化酶的作用下转变为 25-(OH)D₃。最后经肾小管上皮细胞线粒体内的 1 α -羟化酶作用,转变成维生素 D 的生物活性形式 1,25-(OH)₂D₃。VDR 遍布于心、脑、肝脏、肾脏、骨、泌尿生殖器、甲状旁腺、以及各种免疫细胞中。维生素 D 缺乏直接或间接调节多种基因,包括肾脏肾素,胰腺 β 细胞胰岛素,血管平滑肌和心肌细胞的生长增殖的基因,同时还具有淋巴细胞、巨噬细胞的一些功能,其中很多均参与了心血管疾病的发生发展^[4]。

2 维生素 D 缺乏

25-(OH)D₃ 由维生素 D₃ 在 25-羟化酶的作用下转化而来,目前普遍认同以 25-(OH)D₃ 浓度作为反映机体维生素 D 水平的指标。所以本文提及的体内维生素 D 水平基本上指 25-(OH)D₃。理想的维生素 D 水平目前并没有严格的界定,但当维生素 D 低于 75 nmol/L (30 μ g/L) 时,摔倒、骨折甚至结肠癌的发病率有所增加。美国根据一组维生素 D 调查结果提出有关维生素 D 状态的定义(表 1,表 2)^[5]。我国浙江省杭州市对 6000 例 1 个月~16 岁儿童维生素 D 水平调查结果显示,0~1 岁人群血清 25-(OH)D₃ 平均水平最高(99 nmol/L),12~16 岁儿童平均水平最低(52 nmol/L),25-(OH)D₃ < 75 nmol/L 和 > 50 nmol/L 在婴儿组所占比例最低,分别为 33.6%和 5.4%,而在青少年组升到最高,分别为 89.6%和 46.4%^[6]。北京、上海地区 3289 名 50~70 岁老年人调查发现,血清平均 25-(OH)D₃ 水平为 40.4 nmol/L,维生素 D 缺乏(< 50 nmol/L)和不足(50 nmol/L < 25-(OH)D₃ < 75 nmol/L)比例分别为 69.2%和 24.4%^[7]。

3 维生素 D 与心血管疾病危险因素相关研究

越来越多的证据显示,维生素 D 与各心血管疾病的多种危险因素相关,尤其代谢综合征、高血压和 2 型糖尿病^[8]。

3.1 高血压

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)在心血管疾

病发生中发挥重要作用。高血压动物实验发现,维生素 D 信号转导系统受损可导致 RAAS 系统激活,引起高血压和心肌肥厚。注射维生素 D₃ 不仅降压,还可逆转胰岛素抵抗。在人类,1,25-(OH)₂D₃ 可以抑制 RAAS 系统,降低血压。在 NHANES III 研究中,维生素 D 水平位于平均四分位数 75%以上的人群的收缩压比平均四分位数 25%以下的人群低 3mmHg^[8]。研究显示,一周进行 3 次日光照射,连续 3 个月,维生素 D 水平可以升高近 200%,收缩压、舒张压同时下降 6 mmHg (1mmHg = 0.133kPa)。维生素 D 还可调节内皮细胞依赖性舒张功能。一小型研究发现,维生素 D 水平低下的 2 型糖尿病患者给予单次 100 000 IU 维生素 D 治疗后,收缩压下降 14mmHg 且内皮细胞功能有所改善^[9]。一项有关 3 个队列研究的 meta 分析显示,低水平维生素 D 可使高血压发生风险增加 80%。然而亦有 meta 分析显示,维生素 D 补充治疗仅使收缩压下降 2mmHg,且差异无统计学意义,而对舒张压没有降低作用^[10]。

表1 维生素D状态定义
Table 1 Definitions of vitamin D status

血清25-羟维生素D(μ g/L)	维生素D状态
≤ 10	严重缺乏
10~20	缺乏
20~30	轻中度缺乏
≥ 30	充足
40~50	理想
50~150	不确定数据*
> 150	中毒

注: *有些数据表明 > 50 μ g/L, 摔倒、骨折、特定癌甚至心血管疾病风险增加

表2 医学机构维生素D状态定义
Table 2 Vitamin D status definitions from Institute of Medicine

血清25-羟维生素D(μ g/L)	维生素D状态
< 12	缺乏
12~19	不足
20~50	充足
> 50	可能有害

3.2 2 型糖尿病

目前研究发现维生素 D 在糖尿病发生、发展中起重要作用^[11]。维生素 D 通过激活 VDR 或通过影响钙离子稳态平衡而直接或间接损伤胰岛 β 细胞功能,导致胰岛素抵抗,影响胰岛素的分泌。一项含 753 例妇女绝经后的研究结果表明,空腹血糖随血 1,25-(OH)₂D₃ 水平的下降而升高。另一项研究报道,每天摄入大于 800IU 维生素 D 与 < 400 IU 维生素 D 相比,2 型糖尿病风险降低 1/3。在一个为期 6

个月的研究中, 81 例患有胰岛素抵抗的南亚妇女, 每天摄入维生素 D 1000 IU 后, 空腹胰岛素水平下降, 胰岛素敏感性增加^[12]。也有研究发现, 补充维生素 D 可以抑制非糖尿病人群血糖增高和胰岛素抵抗增高, 通过对骨骼肌和脂肪组织中胰岛素介导的细胞内钙离子浓度的影响, 调节外周胰岛素敏感性^[13]。芬兰的一项针对 7500 名 40~75 岁的门诊非糖尿病患者进行的为期 22 年的随访调查显示, 男性受试者中循环 25-(OH)D₃ 浓度较高的四分之一人群与较低的四分之一人群相比, 2 型糖尿病的发病风险减少了 82%^[14]。

3.3 血脂紊乱

目前多项研究表明, 维生素 D 水平与血脂水平密切相关, 但对于与何种血脂成分相关的研究结果尚不一致。Sara 等^[15]对绝经后妇女调查发现, 维生素 D 水平与甘油三酯和甘油三酯/高密度脂蛋白胆固醇比显著负相关。Lu 等^[17]对我国中老年患者进行调查发现, 维生素 D 水平与甘油三酯呈负相关, 与高密度脂蛋白胆固醇呈正相关。Chiu 等^[16]发现维生素 D 水平仅与总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇呈负相关, 而与甘油三酯和高密度脂蛋白胆固醇不相关。

3.4 甲状旁腺功能亢进

慢性维生素 D 缺乏可导致继发性甲状旁腺功能亢进, 而其可对心血管系统产生严重不良影响。维生素 D 缺乏导致肠道钙吸收下降超过 50%, 从而触发甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 的释放。PTH 可以促进骨钙动员, 增加肾小管钙的重吸收, 增加肾脏 1,25-(OH)₂D₃ 的合成。研究发现当 25-(OH)D₃ < 30μg/L 时, PTH 水平开始升高; 25-(OH)D₃ < 15μg/L 时, PTH 水平显著升高。原发、继发的甲状旁腺功能亢进均可增加心血管疾病的风险。升高的 PTH 可以导致心肌细胞凋亡、纤维化、血管平滑肌细胞增生、左室肥厚, 增加动脉压和心肌收缩力。维生素 D 缺乏及 PTH 升高还可使瓣膜易发生钙化、狭窄。研究发现慢性肾功能衰竭、老年患者 PTH 均会升高。一项研究显示 PTH > 250 ng/L 终末期肾病的患者心血管疾病风险为 PTH < 250 ng/L 患者的 2 倍。PTH 水平升高的老年患者死亡率增加近 2 倍^[17]。

3.5 炎症

大量研究显示炎症过程不仅促进了动脉粥样硬化的发生发展, 而且对动脉粥样硬化急性血栓形成并发症的发生起了重要作用。在动脉粥样硬化的启

动部位, 白细胞一旦附着于内皮细胞, 穿入内膜, 炎性细胞即参与并延续局部的炎性反应。T 细胞会释放一些炎性细胞因子 (如 γ 干扰素和淋巴细胞毒素), 并可以刺激血管平滑肌细胞增殖、粥样斑块形成、C 反应蛋白 (C reaction protein, CRP) 产生和释放。有研究显示 25-(OH)D₃ 水平下降、PTH 水平升高的患者 CRP、白细胞介素-10 水平升高, 炎症风险增加^[18]。而给 1,25-(OH)₂D₃ 补充治疗后, 炎症因子 CRP 等下降。随着研究的深入, 许多学者发现维生素 D 可以促进细胞因子生成, 调节巨噬细胞活性。维生素 D 还可以与免疫细胞的 VDR 结合, 下调巨噬细胞的活性, 从而减少动脉钙化和动脉粥样硬化的发生。新近研究表明, 维生素 D₃ 能调节组织基质金属蛋白酶 (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^[19]。

4 维生素 D 与心血管疾病和死亡率

维生素 D 可通过多种机制引起动脉粥样硬化及心血管疾病。近来大量研究发现, 维生素 D 水平低下的患者心血管疾病发病率高。研究者对 1739 例美国 Framingham 受检人群的后代进行研究, 经多变量分析调整后, 1,25-(OH)₂D₃ 的水平不足或缺乏者与正常者相比, 罹患心血管疾病 (如心肌梗死、冠状动脉功能不全、心力衰竭) 的概率高 53%~80%^[20]。NHANES III 研究对 13331 名成人平均随访观察 8.7 年, 发现死亡率与维生素 D 水平负相关, 维生素 D < 17.8μg/L 的人群死亡率增加 26%。NHANES III 研究还发现维生素 D 与死亡风险存在 U 型相关, 当维生素 D > 50μg/ml 时, 死亡率轻度升高^[21]。对 3258 行冠状动脉造影的患者进行随访观察, 发现低水平的 25-(OH)D₃ 和 1,25-(OH)₂D₃ 与全因死亡率和心血管死亡率独立相关^[22]。Anderson 等对 41504 名患者进行分析, 发现维生素 D 缺乏 (< 30μg/L) 的患病率为 63.6%, 且维生素 D 缺乏与 2 型糖尿病、高血压、脂代谢异常高度相关。此外, 维生素 D 缺乏还与冠心病、心肌梗死、心力衰竭、卒中及全因死亡均高度相关 ($P < 0.0001$)^[23]。一项为期 10 年的随访研究中, 共观察 18225 名男性, 结果发现即使在控制了冠心病的其他危险因素后, 维生素 D 缺乏仍显著增加心肌梗死的风险^[24]。最近发布的一项多中心研究, 对急性冠脉综合征的患者进行评估发现 96% 的患者 25-(OH)D₃ 水平小于

30 $\mu\text{g/L}$ ^[25]。我国目前尚缺乏维生素 D 与心血管疾病和死亡率间关系的大规模调查研究。国内林苗等^[26]亦发现 25-(OH)D3 水平在冠心病组、糖尿病组低于相应对照组,推测维生素 D 水平与冠心病、糖尿病的发生呈负相关,维生素 D 缺乏可能通过影响血糖等因素而成为冠心病的潜在危险因子。

5 维生素 D 补充治疗

尽管目前有大量研究显示低维生素 D 会增加心血管疾病的风险,然而有关维生素 D 补充治疗对于心血管病风险及心血管事件影响方面的数据却非常少。Autier 等^[27]对 18 个独立随机对照研究进行了分析,研究对象超过 57 000 人,平均随访 5.7 年,死亡病例超过 4700 例。尽管这些研究存在差异,用药剂量也不相同(300IU~2000IU/d),但维生素 D 补充治疗仍使全因死亡率下降 70%。另一项 meta 分析显示,中大剂量(大约 1000 IU/d)维生素 D 补充治疗可使心血管疾病风险降低 10%,但差异无统计学意义^[28]。

人体所需的维生素 D95%来源于皮下合成,剩余的通过饮食摄入。2010 年 11 月,美国 IOM 发表声明推荐维生素 D 和钙的摄入剂量。北美人因接受日光照射少,建议每日维生素 D 平均需要量为 400 IU,71 岁以上老年人每日需要 800 IU。研究显示,美国成人每日平均消耗大约 230 IU 维生素 D。IOM 目前仅承认维生素 D 在骨骼健康中的作用,而认为维生素 D 对其他健康状况,包括对心血管疾病的预防和治疗方面的证据仍不足。该领域的专家认为每日摄入 800~2000 IU 维生素 D 才能满足大多数人体的需要,然而这个剂量不通过外界补充是很难达到的。美国 FDA 推荐每日补充维生素 D 2000 IU 是安全的^[1]。而另一篇综述认为每日安全上限可能为 10 000 IU,高于该剂量可能会增加肾结石发生风险,尤其是严重终末期肾病或吸收性高尿钙患者。考虑到较高水平维生素 D 可能存在的潜在毒性,近期 IOM 又发布了新的推荐剂量,对于一般人群上限为每日 4000 IU。日光照射是最好的维生素 D 来源,另一个主要来源为口服补充,D2 或 D3 每两周 50 000IU。食物来源中,鱼油 D3 含量最高,100~1000IU/3.5 盎司。一般来说,口服补充 D2 或 D3 可以有效地升高维生素 D 水平。D3 比 D2 能更持久的维持 25-(OH)D3 水平,因此,D3 被认为是更有效的补充制剂。对于维生素 D 缺乏的患者,维生素 D2 或 D3 的起始剂量为 50 000IU 每周 1~2 次,持续 2~3 个月。维持期

治疗继续常规日照或每天口服 800~2000 IU 维生素 D3 或每 2 周口服 50 000IU D2 或 D3^[29]。

6 结 论

越来越多的证据显示,维生素 D 缺乏发病率高,与心血管疾病多种危险因素如高血压、糖尿病、代谢综合征、炎症等相关。维生素 D 缺乏可增加心血管事件、心血管及全因死亡率。维生素 D 缺乏通过日照或补充治疗较易纠正。然而维生素 D 治疗是否确实可以预防心血管事件还需大量随机对照试验来证实。

【参考文献】

- [1] Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, *et al.* Vitamin D deficiency: an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(24): 1949-1956.
- [2] Holick MF. Vitamin D deficiency[J]. N Engl J Med, 2007, 357(3): 266-281.
- [3] Abuannai M, O'Keefe JH. Vitamin D and cardiovascular health[J]. Primary Care Cardiovasc J, 2011, 4(1): 59-62.
- [4] Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease[J]. Prog Biophys Mol Biol, 2006, 92(1): 39-48.
- [5] Looker AC, Johnson CL, Lacher DA, *et al.* Vitamin D status: United States, 2001-2006[J]. NCHS Data Brief, 2011, 59(1): 1-8.
- [6] Zhu ZW, Zhan JY, Shao J, *et al.* High prevalence of vitamin D deficiency among children aged 1 month to 16 years in Hangzhou, China[J]. BMC Public Health, 2012, 12: 126.
- [7] Lu L, Yu ZJ, Pan AN, *et al.* Plasma 25-Hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly Chinese individuals[J]. Diabetes Care, 2009, 32(7): 1278-1283.
- [8] Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxy vitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey[J]. Am J Hypertens, 2007, 20(7): 713-719.
- [9] Sugden JA, Davies JJ, Witham MD, *et al.* Vitamin D improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels[J]. Diabetes Med, 2008, 25(3): 320-325.
- [10] Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, *et al.* Systemic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes[J]. Ann Intern Med, 2010, 152(5): 307-314.
- [11] 杨小清, 郑少雄. 维生素 D 与糖尿病和代谢综合征[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2007, 3(27): 190-193.
- [12] 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.
- [13] Pittas AG, Harris SS, Stark PC, *et al.* The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(4): 980-986.
- [14] Knekt P, Laaksonen M, Mattila C, *et al.* Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes [J]. *Epidemiology*, 2008, 19(5): 666-671.
- [15] Sara AC, Song YQ, JoAnn EM, *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in relation to cardiometabolic risk factors and metabolic syndrome in postmenopausal women[J]. *Am J Clin Nutr*, 2011, 94(1): 209-217.
- [16] 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.
- [17] Bjorkman MP, Sorva AJ, Tilvis RS. Elevated serum parathyroid hormone predicts impaired survival prognosis in a general aged population[J]. *Eur J Endocrinol*, 2008, 158(5): 749-753.
- [18] Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease[J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2006, 92(1): 39-48.
- [19] 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): 236-239.
- [20] Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, *et al.* Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease[J]. *Circulation*, 2008, 117(4): 503-511.
- [21] Melamed ML, Michos ED, Post W, *et al.* 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population[J]. *Arch Intern Med*, 2008, 168(15): 1629-1637.
- [22] Dobnig H, Pilz S, Scharnagel H, *et al.* Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality[J]. *Arch Intern Med*, 2008, 168(12): 1340-1349.
- [23] Anderson JL, May HT, Horne BD, *et al.* Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106(7): 963-968.
- [24] Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, *et al.* 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men[J]. *Arch Intern Med*, 2008, 168(11): 1174-1180.
- [25] Lee JH, Gadi R, Spertus JA, *et al.* Prevalence of vitamin D deficiency in patients with acute myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107(11): 1636-1638.
- [26] 林 苗, 黄旭梅, 杨丽翠. 维生素 D 水平与冠心病及其危险因素的关系[J]. *中国现代医生*, 2011, 49(18): 77-83.
- [27] Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167(16): 1730-1737.
- [28] Wang L, Manson JE, Song Y, *et al.* Systematic review: vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events[J]. *Ann Intern Med*, 2010, 152(5): 315-323.
- [29] Heaney RP, Davies KM, Chen TC, *et al.* Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol[J]. *Am J Clin Nutr*, 2003, 77(1): 204-210.

(编辑: 王雪萍)