

维生素 D 与动脉粥样硬化相关性研究进展

李俊超¹ 崔仲华^{2*}

1. 内蒙古医科大学研究生学院, 内蒙古 呼和浩特 010110

2. 呼伦贝尔市人民医院, 内蒙古 呼伦贝尔 021008

中图分类号: R543.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016)12-1637-04

摘要: 关于维生素 D 的生物学效应除了调节钙磷代谢、骨质钙化外, 最新研究发现, 维生素 D 对其他多种非骨代谢疾病也同样存在着密切关系。越来越多的基础及临床研究证实, 维生素 D 可以通过多条途径参与及影响动脉粥样硬化的形成, 如炎症反应、肾素-血管紧张素系统及胰岛素的分泌与抵抗等。因此, 维生素 D 缺乏可能导致罹患动脉粥样硬化的风险增加。本文就维生素 D 可能参与动脉粥样硬化发病机制及相关临床研究作一综述。

关键词: 维生素 D; 动脉粥样硬化; 炎症反应; 肾素-血管紧张素系统

Research progress on the relationship between vitamin D and atherosclerosis

LI Junchao¹, CUI Zhonghua^{2*}

1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot 0100110

2. Hulunbeier People's Hospital, Hulunbeier 021008, China

Corresponding author: CUI Zhonghua, Email: czh64@163.com

Abstract: Recent studies found that vitamin D have multiple biological effects. Besides regulation of calcium-phosphorus metabolism and bone calcification, it has also been associated with non-bone metabolic diseases. An increasingly number of basic researches and clinical trials have shown that vitamin D could affect and involve in many pathways on the formation of atherosclerosis, including inflammatory reaction, renin-angiotensin system, and insulin secretion and resistance. Therefore, we could learn from these researches that vitamin D deficiency is linked to a higher risk of atherosclerosis. This article reviewed on the research progress on the relationship between the vitamin D and atherosclerosis.

Key words: Vitamin D; Arteriosclerosis; Inflammatory reaction; Renin angiotensin system

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 是西方发达国家的流行性疾病, 随着我国人民生活水平的提高和饮食习惯的改变, 该病亦成为我国病患的主要死亡原因。目前认为本病变是多种因素共同作用的结果。近年来研究发现, 维生素 D 缺乏会增加心血管事件发生风险, 同时维生素 D 缺乏也可能是动脉粥样硬化的一个重要原因。流行病学调查发现, 维生素 D 缺乏作为一个全球性的健康问题已在世界各国广泛存在, 这可能与人口老龄化、城市化及室外活动减少等因素有关。本文就近年来研究维生素 D 参与动脉粥样硬化发病机制作一综述, 为能简单、有效地防治动脉粥样硬化提供新的思路与方法。

1 维生素 D 概述

维生素 D 是一种类固醇衍生物, 与人体健康关系最为密切的维生素 D 主要包括维生素 D₂ (麦角钙化醇) 和维生素 D₃ (胆钙化醇)。维生素 D₃ 也被称为“阳光维生素”, 主要由皮肤中的 7-脱氢胆固醇 (7-HDC) 经太阳紫外线 β 照射转化生成的内源性维生素 D₃ 和从动物肝脏、蛋类、乳类等食物中摄取的, 即外源性维生素 D₃。人体内的维生素 D₂ 和维生素 D₃ 均无生物学活性, 它们需要与血浆中的维生素 D 结合蛋白 (DBP) 结合, 运输至肝脏, 经肝内的 25-羟化酶作用形成 25-(OH)D₃, 由于 25-(OH)D₃ 在血中含量相对较高, 并且半衰期长, 所以它是维生素 D 在血液循环中的主要存在形式, 同时也是反映体内维生素 D 营养状况的最佳指标。25-(OH)D₃ 随血液循环进入肾脏近曲小管上皮细胞线粒体内,

*通讯作者: 崔仲华, Email: czh64@163.com

在 1α -羟化酶的催化作用下,最终转化生成具有最强生物学效应的 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 。它与靶组织细胞内的维生素 D 受体 (VDR) 结合后引起受体构型改变和磷酸化,再与细胞核中靶基因启动子附近的维生素 D 反应元件 (VDRE) 相互作用,诱导或抑制某些靶基因转录,从而发挥生物学效应。维生素 D 的经典作用是调节肾-肠钙磷代谢,进而影响骨质代谢及血钙水平。除钙磷调节外,越来越多的研究表明维生素 D 还可调节肾素血管紧张素醛固酮系统、抑制炎症反应、促进胰岛素的生成以及血管平滑肌细胞和心肌细胞的增殖等,并通过以上多条途径参与动脉粥样硬化的形成过程。

2 流行病学调查和临床资料

动脉粥样硬化是众多心脑血管疾病共同的病理基础,颈动脉内膜中层增厚和颈动脉斑块形成可作为反映全身动脉粥样硬化程度的“窗口”,而脑动脉粥样硬化及冠状动脉粥样硬化则严重危害人类健康。近 30 年来,随着分子生物学、流行病学、循证医学和预防心脏病学快速发展,人们对动脉粥样硬化发病机制的认识不断深化,关于动脉粥样硬化的发病机制,越来越多的流行病学及临床资料发现,血清中 25-羟维生素 D 缺乏可能与动脉粥样硬化的发生有关。

Deleskog 等^[1]通过比较血浆 25-羟维生素 D 与颈动脉内-中膜厚度的关系,得出 $25(\text{OH})\text{D}$ 与已存在或正在形成的心血管危险因素有多重的关系。朱瑶等^[2]在探讨老年高血压病患者颈动脉粥样硬化程度与血 25-羟维生素 D 水平的相关性,也得出低血 25-羟维生素 D 水平的老年高血压病患者具有颈动脉粥样硬化程度加重的危险,血 25-羟维生素 D 水平测定有助于预测颈动脉粥样硬化程度。

Verdoia 等^[3]研究发现,维生素 D 缺乏与冠心病的发生率和严重程度相关,尤其是维生素 D $< 25 \text{ ng/ml}$ 的人群。李晖等^[4]对 269 例老年患者行冠状动脉造影术,应用 Gensini 积分判断冠状动脉狭窄程度,结果显示,血清 25 羟维生素 D_3 与 Gensini 评分呈负相关 ($r = -0.183, P = 0.003$)。低水平 25 羟维生素 D_3 与老年患者冠状动脉狭窄程度相关。

另有研究发现体内 25 羟维生素 D 水平降低可能亦是卒中发病的潜在危险因素^[5]。Michos 等^[6]报道发现,低 25-羟维生素 D 水平与发生卒中的风险增加相关,降低 25-羟维生素 D 水平是卒中的易于控制的危险因素。宋笑凯等^[7]研究显示脑梗死

组平均血清 25-羟维生素 D 水平为 $(13.67 \pm 1.16) \text{ ng/ml}$,明显低于对照组。另外,脑梗死患者和健康对照人群血清 25-羟维生素 D 水平 $\geq 30 \text{ ng/ml}$ 的比例极低,分别仅占 1.84% 和 11.66%,而 25-羟维生素 D $< 20 \text{ ng/ml}$ 的人群分别多达 88.02% 和 63.80%。因此,维生素 D 缺乏亦可能作为一个间接影响因素,通过促进动脉粥样硬化的发展以及高血压病、糖尿病的发病而增加了脑梗死的风险。

3 维生素 D 可能参与动脉粥样硬化的作用机制

3.1 维生素 D 参与炎症反应

众所周知,动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病。维生素 D 缺乏刺激全身血管炎症,促进动脉粥样硬化的形成。在炎症过程中,维生素 D 能通过多种途径抑制炎症的产生及发展,如抑制前列腺素和环氧合酶途径、抗炎性细胞因子的表达上调、细胞因子诱导的粘附分子表达减少、基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 的减少等^[8-9]。内皮细胞功能紊乱是动脉粥样硬化斑块形成的第一步,而核因子- κB 介导的炎症反应是低维生素 D 水平和内皮功能障碍之间关联的“桥梁”。 $1,25$ 羟维生素 D 能减轻人脐静脉内皮细胞表达血小板-内皮细胞粘附分子和细胞间粘附分子-1,降低脂多糖的糖基化终产物 (RAGE) 和白介素-6 (IL-6) 的转录水平,并抑制核因子- κB (NF- κB) 和 p38 MAPK 信号通路介导的促炎效应,这说明维生素 D 对抑制炎症反应、避免粥样硬化发生具有积极意义。

3.2 抑制泡沫细胞的形成

在动脉粥样硬化形成早期,血液中的单核细胞通过内皮间隙,在内膜下分化为巨噬细胞;巨噬细胞介导渗入血管内皮下的低密度脂蛋白胆固醇发生氧化修饰,形成氧化型低密度脂蛋白胆固醇,并主要通过 A、B 型清道受体吞噬大量氧化型低密度脂蛋白胆固醇,导致细胞内脂质堆积,形成泡沫细胞。泡沫细胞堆积形成脂质条纹乃至脂质斑块。在 2 型糖尿病患者中,外周血单核细胞诱导分化为巨噬细胞后, $1,25$ -二羟维生素 D_3 可通过下调 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 活性来降低过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ) 表达,进而抑制 B 类清道夫受体 CD36 表达,因为 CD36 属 B 类清道夫受体,它可识别、吞噬氧化低密度脂蛋白 (ox-LDL) 使巨噬细胞泡沫化^[10]。因而在 CD36 被抑制后引起巨噬细胞吞噬乙酰化和氧化的低密度脂蛋白 (LDL) 减少,泡沫

细胞生成亦减少。相反,如果删除巨噬细胞的 VDR 则会中断 1,25-二羟维生素 D₃ 对 CD36 和 SR-A1 表达的下调作用,并且可以加速低密度脂蛋白的吸收,从而促进泡沫细胞生成。另一方面,1,25-羟维生素 D₃ 通过抑制内质网应激下调清道夫受体 A1 (SA-A1) 表达,从而使胆固醇在巨噬细胞中沉积减少,进而抑制动脉粥样硬化斑块的形成^[11]。

3.3 抑制血管平滑肌细胞的增殖

在动脉粥样硬化的进展期,血管壁局部主要表现为增生性炎。在炎症刺激下,血管内皮细胞及巨噬细胞分泌多种生长调节因子,如 VEGF、PDGF、TGF- β 等,这些生长因子协同作用,强烈刺激成纤维细胞的迁移和增殖,也可能刺激平滑肌细胞的迁移和增殖,并刺激这些细胞形成新的结缔组织。1,25-羟维生素 D₃ 能诱导维生素 D 受体 (VDR) 与血管内皮生长因子 (VEGF) 基因启动子上的反应元件结合促进血管平滑肌细胞的 VEGF 转录,改善内皮细胞功能,并通过抑制细胞周期蛋白依赖激酶 2 (CDK2) 激活来抑制内皮素诱导的血管平滑肌细胞增殖,进而发挥抗动脉粥样硬化作用。

3.4 下调肾素-血管紧张素系统 (RAS) 活性

肾素-血管紧张素系统 (RAS) 激活在动脉粥样硬化形成过程中,起着至关重要的作用。Ang II 是循环 RAS 的最主要成分,它与血管平滑肌有丝分裂、血管壁重构、心肌肥厚以及高血压的病理生理机制密切相关。有研究证实,循环维生素 D 水平与血压或血浆肾素活性呈反比关系。Valcheva 等^[12] 发现相对于野生型小鼠,来自敲除维生素 D 受体基因的小鼠,血管平滑肌细胞产生更多的 Ang II,呈现出更高水平的组织蛋白酶 D (一种有肾素样活性的酶)。VDR 基因敲除的小鼠表现出肾素基因的表达和 Ang II 水平明显升高,进而导致高血压和心脏肥大。维生素 D 可抑制肾素基因启动子的活性并且可以通过抑制 NF- κ B 信号途径来减少肾素血管紧张素原的表达。另一方面,Ang II 通过刺激血管平滑肌细胞产生单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 等炎症因子促进单核-巨噬细胞黏附于血管壁上并进入内膜下,摄取 ox-LDL 转化为泡沫细胞,促进动脉粥样硬化形成。

3.5 改善胰岛素分泌及胰岛素抵抗

近年来的研究认为,胰岛素抵抗与动脉粥样硬化的发生有密切关系,2 型糖尿病患者常有胰岛素抵抗及高胰岛素血症伴发冠心病。维生素 D 缺乏可导致胰岛 β 细胞分泌胰岛素功能受损,主要因为

胰岛 β 细胞上存在 VDR,其与 1,25-羟维生素 D₃ 结合后,激活胰岛素转录基因,从而促进胰岛素分泌。关于胰岛素抵抗,有研究显示维生素 D 缺乏在胰岛素抵抗中的潜在作用与遗传基因多态性相关,包括与维生素 D 结合蛋白、维生素 D 受体和维生素 D 的 1 α 羟化酶基因相关联。此外,维生素 D 的基本生理功能是对钙磷代谢的调节,维生素 D 缺乏可通过影响组织细胞内的钙离子浓度,进而干扰胰岛素的信号转导过程,导致胰岛素抵抗的发生。另一方面,正如上文提到的维生素 D 缺乏增加了肾素-血管紧张素 (RAS) 的活性,而 RAAS 活性提高容易引起和加重外周组织对胰岛素的抵抗,补充维生素 D 可抑制 RAS 的活性,增加胰岛素的敏感性。

3.6 VDR 基因多态性与动脉粥样硬化

VDR 基因具有单核苷酸多态性,含有多个限制性内切酶位点,如 BsmI、ApaI、TaqI 等,这些单核苷酸多态性位点的多态性与多种疾病密切相关。errarezi 研究了法国白种人维生素 D 受体基因的 TaqI、BsmI 和 ApaI 的多态性是否会增加 2 型糖尿病患者患冠心病的风险,得出的结论是 BsmI 和 TaqI 的次要等位基因,以及 ApaI 的主要等位基因会增加 2 型糖尿病患者患冠心病的风险,而且它是不依赖于其他已知冠心病危险因素而单独存在的^[13],并且 VDR 基因 Fok I 多态性与 2 型糖尿病及其合并动脉粥样硬化相关。

4 展望

近年来有关维生素 D 与动脉粥样硬化相关性的研究逐渐成为人们关注的焦点。已进行的流行病学统计和临床研究结果大多支持维生素 D 缺乏可能增加机体罹患动脉粥样硬化的风险。然而,关于维生素 D 缺乏能否成为动脉粥样硬化的独立危险因素尚存在争议。目前认为,体内维生素 D 水平的多寡受地域、种族、纬度等多种因素的影响,这可能导致在不同条件下关于维生素 D 与动脉粥样硬化相关性研究的结果会有较大差异。如果维生素 D 在动脉粥样硬化形成过程中起着至关重要的作用,那补充维生素 D 后能否改善动脉粥样硬化,在很大程度上仍是未知数。因此,为进一步完善或修正维生素 D 参与动脉粥样硬化发病机制的研究,仍需要更多的基础研究和大规模的临床试验,这是很有必要的。

【参 考 文 献】

[1] Deleskog A, Pikasova O, Silveira A, et al. Serum 25-

- hydroxyvitamin D concentration in subclinical carotid atherosclerosis. *Arteriosclerosis Thrombosis & Vascular Biology*, 2013, 33(11):2633-2638.
- [2] 朱瑶,费锦萍.老年高血压病患者颈动脉粥样硬化程度与血 25-羟维生素 D 水平的相关性. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21(12):1139-1141.
- Zhu Y, Fei JP, The Correlation Between Carotid Atherosclerosis of Hypertensive Patients and Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels. *Chinese Journal of arteriosclerosis*, 2013, 21(12):1139-1141. (in Chinese)
- [3] Monica V, Alon S, Chiara S, et al. Vitamin D deficiency is independently associated with the extent of coronary artery disease. *European Journal of Clinical Investigation*, 2014, 44(7):634-642.
- [4] 李晖,张源明,刘永兵,等.老年患者血清 25 羟维生素 D3 与冠状动脉狭窄程度的相关性研究. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 17(1):45-48.
- Li H, Zhang YM, Liu YB, et al. Association between serum 25-hydroxy vitamin D₃ level and coronary artery stenosis in elderly patients. *Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases*, 2015, 17(1):45-48. (in Chinese)
- [5] Silva DAD, Talabucon LP, Ng EY, et al. Vitamin D deficiency and its relation to underlying stroke etiology in ethnic Asian ischemic stroke patients. *International Journal of Stroke*, 2013, 8(5):18.
- [6] Michos ED, Gottesman RF. Vitamin D for the prevention of stroke incidence and disability: promising but too early for prime. *Eur J Neurol*, 2013, 20(1):3-4.
- [7] 宋笑凯,李淮玉,任明山. 25-羟基维生素 D 与脑梗死的关系及干预治疗的临床研究. *中国卒中杂志*, 2015, 10(3):231-237.
- Song XK, Li HY, Ren MS. Clinical Study on Relationship of Serum 25-Hydroxyvitamin D and Cerebral Infarction and the Interventional Treatment. *Chinese Journal of Stroke*, 2015, 10(3):231-237. (in Chinese)
- [8] Kunadian V, Ford GA, Bawamia B, et al. Vitamin D deficiency and coronary artery disease: A review of the evidence. *American Heart Journal*, 2014, 167(3):283-291.
- [9] Ferder M, Inserra F, Manucha W, et al. The world pandemic of vitamin D deficiency could possibly be explained by cellular inflammatory response activity induced by the renin-angiotensin system. *The American Journal of Physiology—Cell Physiology*, 2013, 304(11):1027-1039.
- [10] 陈欣,薛金红,张淑翼,等.肝移植术后清道夫受体-B1 和 CD36 表达变化与动脉粥样硬化. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(2):136-139.
- Chen X, Xue JH, Zhang SY, et al. Plasma scavenger receptor B I and CD36 expression change and susceptibility of atherosclerosis in patients post liver transplantation. *Chinese Journal of Cardiology*, 2014, 42(2):136-139. (in Chinese)
- [11] Riek AE, Oh J, Bernal-Mizrachi C. 1, 25(OH)₂ vitamin D suppresses macrophage migration and reverses atherogenic cholesterol metabolism in type 2 diabetic patients. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 2013, 136(4):309-312.
- [12] Valcheva P, Cardus A, Panizo S, et al. Lack of vitamin D receptor causes stress-induced premature senescence in vascular smooth muscle cells through enhanced local angiotensin-II signals. *Atherosclerosis*, 2014, 235(2):247-255.
- [13] Ferrarezi DAF, Bellili-Muñoz N, Dubois-Laforgue D, et al. Allelic variations of the vitamin D receptor (VDR) gene are associated with increased risk of coronary artery disease in type 2 diabetics: The DIABHYCAR prospective study. *Diabetes & Metabolism*, 2013, 39(3):263-270.

(收稿日期:2016-07-19;修回日期:2016-09-09)