·综 述·

维生素D缺乏与慢性心力衰竭

沈 亚,胡桃红*
(火箭军总医院心内科,北京 100088)

【摘 要】 慢性心力衰竭(CHF)目前仍是发病率、再住院率和死亡率均高的心血管疾病。尽管近年大量临床观察性和动物实验研究已证实低水平维生素D(vitamin D)与CHF的发病率和死亡率密切相关,但确切机制尚不确定。本文综述了近年维生素D与CHF的研究进展,以探讨维生素D在CHF发生发展过程中的可能机制。

【关键词】 维生素D;慢性心力衰竭
【中图分类号】 R541 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.06.108

Vitamin D deficiency and chronic heart failure

SHEN Ya, HU Tao-Hong*
(Department of Cardiology, General Hospital of PLA Rocket Force, Beijing 100088, China)

【Abstract】 Chronic heart failure (CHF) is still a cardiovascular disease of high incidence rate, high readmission rate and high mortality. In recent years, a large number of clinical observational studies and basic animal studies have demonstrated that low vitamin D level is closely associated with the morbidity and mortality of CHF, but, the underlying mechanism between them remains unclear. The article reviewed the research progress of vitamin D and CHF in recent years so as to investigate the possible mechanism of vitamin D in the incidence and development of the disease.

【Key words】 vitamin D; chronic heart failure

Corresponding author: *HU Tao-Hong*, *E-mail*: *hutaohong2010@163.com*

1 维生素D简述

1.1 维生素D的体内代谢

人体内的维生素D来源于皮肤合成和摄入的食物,皮肤合成的维生素D约占体内总量的80%[1]。由肠道吸收及皮肤合成的维生素D3进入肝脏后被肝细胞内质网和线粒体上的25-羟基酶代谢转化为25-羟基维生素D3,然后与维生素D结合蛋白(vitamin D binding protein,DBP)结合后运输到肾脏,通过肾脏近曲小管上皮细胞线粒体中的1α-羟基酶转化为维生素D的活性代谢物1α,25-二羟基维生素D3[2],在肝脏和肾脏经历的两次羟基化被证实均依赖于细胞色素P450(cytochrome P-450,CYP450)酶[3]。1α,25-二羟基维生素D3同时也是一种自分泌激素,25-羟基维生素D3可通过非肾脏细胞(单核细胞、巨噬细胞等)内的1α-羟基酶直接代谢为具有活性的1α,25-二羟基维生素D3[4]。相对于具有活性但不稳定的1α,25-二羟基维生素D3,25-羟基维生素D3更能反映机体内某一时间段的维生素D水平,因此国际上用其作为参考指标。

1.2 我国人群维生素D的状况

国际骨质疏松基金会标准:人体血清25-羟基维生素D3的正常值为75~125 nmol/L(30~50 ng/ml)[5]。维生素D缺乏依据测量的25-羟基维生素D3水平划分为3个层次:不足:50~75 nmol/L(20~29 ng/ml);缺乏:<50 nmol/L(<20 ng/ml);严重缺乏:<25 nmol/L(<10 ng/ml)。其在老年人、婴幼儿和儿童中水平较低,与他们户外活动较少或穿长袖衣服较多等有关。老年阶段(>60岁)维生素D水平的研究相对较多,但大样本流行病学调查仍缺乏,维生素D水平的常规检测工作未在我国人群中开展,缺乏比较系统的认识。

2 维生素D相关受体

近年维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)

收稿日期:2016-12-07;修回日期:2017-01-05
通信作者:胡桃红,E-mail:hutaohong2010@163.com

被发现在多种细胞中表达,如内皮细胞、血管平滑肌细胞、心肌细胞[6]、胰岛细胞[7]、神经细胞[8]、免疫细胞和成骨细胞[9,10]。血液中有活性的1α,25-二羟基维生素D3可通过内吞方式进入细胞,然后进入细胞核,同VDR结合成复合物,进一步作用于目标基因的维生素D反应原件,继而调节目的基因的转录和翻译,形成具有不同功能的蛋白质。VDR及其mRNA表达量在转录时会受钙离子[11]、1α,25-二羟基维生素D3[12]、甲状旁腺素[13]和肾上腺皮质激素[14]浓度的影响和调节。

3 维生素D缺乏与心血管疾病

维生素D不仅调节人体钙磷平衡,而且具有广泛的重要生理功能,称为维生素D内分泌系统。其除了调节肾素-血紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system,RAAS)、抑制心肌肥厚和心肌细胞增殖外,还可抑制心血管损伤中炎症反应的多个环节,从而发挥对心血管结构及功能的保护作用。相关研究已证实VDR活化对心血管系统有各种有益作用,这种结果与大型流行病学研究相一致,突出了维生素D缺乏与心血管疾病以及心血管危险因素之间存在显著相关性。此外,关于维生素D的前瞻性研究的荟萃分析提示,低水平25-羟基维生素D3是未来心血管事件和死亡率的独立预测因素。

4 维生素D缺乏与心力衰竭

国内研究表明,成年人维生素D低水平与冠状动脉疾病和慢性心力衰竭(chronic heart disease,CHF)相关,绝大部分CHF患者25-羟基维生素D3的水平较低。Schroten等[15]的研究表明,相比一般人群,CHF患者25-羟基维生素D3水平更低,肾素活性更高,25-羟基维生素D3水平减低及VDR活性下降可导致血管功能异常和心肌肥厚,且该现象与不良预后密切相关。越来越多的实验证实,活性1α,25-二羟基维生素D3在心力衰竭进展过程中的多个环节起作用,其中被广泛研究的包括心肌细胞肥大、心肌纤维化、RAAS和炎症等。

4.1 维生素D对心肌细胞和细胞间质的作用

Bae等[16]通过建立小鼠心脏左冠状动脉前降支(left anterior descending artery,LAD)结扎模型,提示维生素D可抑制心力衰竭的发展,对结扎LAD后心肌梗死的面积以及炎症标记物、纤维化、细胞凋亡和RASS系统激活均起抑制作用。维生素D对心肌细胞间质的调节作用也不容忽视,研究表明其作用主要是通过对基质金属蛋白酶(maxtrix metalloproteinases,MMPs)和基质金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibor of matrix metalloproteinases,TIMPs)的调节实现的[17-19],DVR基因敲除小鼠上述两种蛋白表达失衡,MMPs表达量增加,TIMPs表达量减少,导致心肌细胞间质的蛋白水解酶激活,而这种激活可能会继续破坏组织结构的完整性,致左心室扩张和心功能受损,已证实此机制也存在于心力衰竭患者中[20-23]。

4.2 维生素D与细胞因子

Oh等[24]认为维生素D可抑制巨噬细胞吞噬胆固醇和泡沫细胞的形成。此外,VDR激活可通过体内炎症细胞因子而调节动脉硬化进程。目前,研究人员公认,辅助性T淋巴细胞1(T-helper lymphocyte,Th1)分泌的白介素-1β(interleukin-1β,IL-1β)、白介素-6(interleukin-6,IL-6)和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-alpha,TNF-α)可促进动脉粥样硬化,辅助性T淋巴细胞2(T-helper lymphocyte,Th2)分泌的IL-4和IL-10可抑制这一进程[25]。Schleithoff等[26]对心力衰竭患者补充活性维生素D,发现体内TNF-α水平降低,而IL-10因子水平升高。内膜血管钙化发生于冠状动脉粥样硬化基础上,Th1细胞聚集于受损的内膜处,引起血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells,VSMCs)在此处聚集,激活巨噬细胞,从而导致上述三种促炎症细胞因子释放,产生MMPs,参与血管壁的重塑[27,28]。也有研究人员通过小鼠实验证明抑制MMPs能减少血管壁钙化[29]。

4.3 维生素D和RAAS、交感神经系统

CHF导致的心室重塑是一个复杂过程,早期RASS和交感神经系统(sympathetic nerves system,SNS)激活可起代偿作用,即增快心率,增加心排血量和增强心肌收缩力等。随着CHF的进展,在神经内分泌细胞因子持续作用下,心功能持续下降,心肌细胞肥大,细胞凋亡,间质纤维化,血管和心室重塑。目前普遍认为神经内分泌细胞因子过度激活导致的心室重塑是CHF发生发展的病理生理学基础,也是当前临床相关药物治疗的着力点。动物研究提示维生素D可抑制RAAS,流行病学资料表明,维生素D水平与体内肾素水平呈负相关。维生素D与VDR的结合会抑制肾素转录[30]。已经有动物实验证实VDR敲除小鼠的心脏/体质量比值远高于普通小鼠,且肾素水平更高[31]。

4.4 维生素D与临床常见CHF指标

刘冰[32]的研究表明,不同美国纽约心脏病协会(New York Heart Association,NYHA)心功能分级的

CHF 患者血清 25 - 羟基维生素 D3 水平随疾病程度加重而降低,且 25 - 羟基维生素 D3 水平与血浆氨基 N 末端 B 型利钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)浓度呈负相关,与左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)呈正相关。体内 25 - 羟基维生素 D3 水平与氨基 N 末端 A 型利钠肽前体(N-terminal pro-A-type natriuretic peptide, NT-proANP)呈负相关[33]。Witte 等[34]的 VINDICATE 研究也证实给患者补充维生素 D 后上述四种指标均呈现好转趋势。

5 补充维生素 D 治疗 CHF 的现状

到目前为止,尚没有主流心血管协会发表补充维生素 D 治疗心血管疾病的相关建议。鉴于维生素 D 对肌肉和骨骼系统的积极影响,美国医学研究所推荐人体 25 - 羟基维生素 D3 血清水平应≥50 nmol/L (≥20 ng/ml)[35],他们建议成年普通人的维生素 D 摄入量是 600 IU/d, > 70 岁老年人的摄入量是 800 IU/d。虽然有大量临床观察性研究表明服用≤4000 IU 的维生素 D 是绝对安全的,但是人体皮肤每天通过紫外线照射合成的维生素 D 含量相当于口服 10 000 IU/d,却从未有过因紫外线照射引起维生素 D 中毒的报道。Dalbeni 等[36]通过对 64 例 CHF 患者小样本、随机、双盲安慰剂的对照试验,发现补充维生素 D 半年后 CHF 患者的 LVEF 较观察组明显改善,再入院率及死亡率均显著下降。VINDICATE 试验通过把 223 例严格筛选的 CHF 患者随机分配到治疗组(常规 CHF 治疗基础上每天补充维生素 D3 滴剂 4000 IU,即 100 mg)和安慰剂组,经过长达 1 年的研究后发现,治疗组的心功能改善明显(LVEF 较安慰剂组提高 6.07%; 95% CI: 3.20 ~ 8.95; P < 0.0001),补充维生素 D 能更好地逆转左心室重塑(95% CI: 3.20 ~ 8.95; P < 0.0001)[34]。Jiang 等[37]的临床荟萃分析结果也证实补充维生素 D 能改善 CHF 患者的心功能和运动耐量,提高生活质量及减少再入院率。尽管补充维生素 D 可改善 CHF 患者的一些指标,但限于观察性研究本身的局限性(如众多混杂因素、反向因果关系等),所以目前尚不能说维生素 D 缺乏是 CHF 的病因。假若已经证实维生素 D 是 CHF 的一个确切危险因素,而不是附带结果,那维生素 D 的补充治疗对 CHF 患者可能有益,而补充维生素 D 的最佳治疗时间窗和确切补充剂量等问题仍需要临床相关试验进一步证实。

流行病学证实 80% ~96% 的 CHF 患者存在维生素 D 缺乏,近些年的研究也有助于我们初步了解维生素 D 与 CHF 之间的复杂关系。但维生素 D 和 CHF 之间的机制还不明确,目前可基本确定这种机制是多途径的,包括内分泌系统、神经体液系统和细胞因子等,可能是维生素 D 缺乏会在 CHF 基础上进一步加剧心肌细胞肥大、心肌纤维化、过度激活 RAAS 系统和炎症因子等,我们相信当这种机制最后被确定的时候,维生素 D 将会开辟治疗 CHF 的一个新篇章。

【参考文献】

[1] Macdonald HM, Mavroeidi A, Fraser WD, *et al*. Sunlight and dietary contributions to the seasonal vitamin D status of cohorts of healthy postmenopausal women living at northerly latitudes: a major cause for concern? [J]. Osteoporos Int, 2011, 22(9): 2461 - 2472. DOI: 10.1007/s00198-010-1467-z.

[2] Deluca HF. Vitamin D: the vitamin and the hormone[J]. Fed Proc, 1974, 33(11): 2211 - 2219.

[3] Jones G, Strugnell SA, Deluca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D[J]. Physiol Rev, 1998, 78(4): 1193 - 231.

[4] Henry HL. Regulation of vitamin D metabolism[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2011, 25(4): 531 - 541. DOI: 10.1016/j. beem. 2011. 05. 003.

[5] Rosen CJ. Clinical practice, vitamin D insufficiency[J]. N Engl J Med, 2011, 364(3): 248 - 254. DOI: 10. 1056/NEJMcp1009570.

[6] Wu-Wong JR, Kawai M, Chen YW, *et al*. VS-105: a novel vitamin D receptor modulator with cardiovascular protective effects[J]. Br J Pharmacol, 2011, 164: 551 - 560. DOI: 10.1111/j. 1476-5381. 2011. 01473. x.

[7] Yu F, Cui LL, Li X, *et al*. The genetic polymorphisms in vitamin D receptor and the risk of type 2 diabetes mellitus: an updated meta-analysis[J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2016, 25(3): 614 - 624. DOI: 10. 6133/apjcn. 092015. 12.

[8] Smolders J, Schuurman KG, Van Strien ME, *et al*. Expression of vitamin D receptor and metabolizing enzymes in multiple sclerosis-affected brain tissue[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2013, 72(2): 91-105. DOI:10. 1097/NEN. 0b013e31827f4fcc.

[9] Kulling PM, Olson KC, Olson TL, *et al*. Vitamin D in hematological disorders and malignancies[J]. Eur J Haematol, 2017, 98(3): 187 - 197. DOI: 10. 1111/ejh. 12818.

[10] Prasad P, Kochhar A. Interplay of vitamin D and metabolic syndrome: a review[J]. Diabetes Metab Syndr, 2016, 10(2): 105 - 112. DOI: 10. 1016/j. dsx. 2015. 02. 014.

[11] Berridge MJ. Vitamin D, reactive oxygen species and calcium signalling in ageing and disease[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2016, 371(1700), 1 - 8. DOI: 10. 1 098/rstb. 2015. 0434.

[12] Marchwicka A, Corcoran A, Berkowska K, *et al*. Restored expression of vitamin D receptor and sensitivity to 1, 25-dihydroxy vitamin D3 in response to disrupted fusion FOP2-FGFR1 gene in acute myeloid leukemia cells[J]. Cell Biosci, 2016, 6: 7. DOI: 10. 1186/s13578-016-0075-9.

[13] Ritter CS, Brown AJ. Direct suppression of Pth gene expression by the vitamin D prohormones doxercalciferol and calcidiol requires the vitamin D receptor[J]. J Mol Endocrinol, 2011, 46(2): 63-66. DOI: 10.1677/JME-10-0128.

[14] Lee S, Szlachetka M, Christakos S. Effect of glucocorticoids and 1,25-dihydroxy vitamin D3 on the developmental expression of the rat intestinal vitamin D receptor gene[J]. Endocrinology, 1991, 129(1): 396-401. DOI: 10.1210/endo-129-1-396.

[15] Schroten NF, Ruifrok WP, Kleijn L, *et al*. Short-term vitamin D3 supplementation lowers plasma renin activity in patients with stable chronic heart failure: an open-label, blinded end point, randomized prospective trial (VitD-CHF trial)[J]. Am Heart J, 2013, 166(2): e357-e364. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.05.009.

[16] Bae S, Singh SS, Yu H, *et al*. Vitamin D signaling pathway plays an important role in the development of heart failure after myocardial infarction[J]. J Appl Physiol, 2013, 114(8): 979-987. DOI: 10.1152/japplphysiol.01506.2012.

[17] Svystonyuk DA, Ngu JM, Mewhort HE, *et al*. Fibroblast growth factor-2 regulates human cardiac myofibroblast-mediated extracellular matrix remodeling[J]. J Transl Med, 2015, 13: 147. DOI: 10.1186/s12967-015-0510-4.

[18] Mittal B, Mishra A, Srivastava A, *et al*. Matrix metalloproteinases in coronary artery disease[J]. Adv Clin Chem, 2014, 64: 1-72.

[19] Lindsey ML, Iyer RP, Jung M, *et al*. Matrix metalloproteinases as input and output signals for post-myocardial infarction remodeling[J]. J Mol Cell Cardiol, 2016, 91: 134-140. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.12.018.

[20] Rouet-Benzineb P, Buhler JM, Dreyfus P, *et al*. Altered balance between matrix gelatinases (MMP-2 and MMP-9) and their tissue inhibitors in human dilated cardiomyopathy: potential role of MMP-9 in myosin-heavy chain degradation[J]. Eur J Heart Fail, 1999, 1(4): 337-352.

[21] Felkin LE, Lara-Pezzi E, George R, *et al*. Expression of extracellular matrix genes during myocardial recovery from heart failure after left ventricular assist device support[J]. J Heart Lung Transplant, 2009, 28(2): 117-122. DOI:10.1016/j.healun.2008.11.910.

[22] Polyakova V, Loeffler I, Hein S, *et al*. Fibrosis in endstage human heart failure: severe changes in collagen metabolism and MMP/TIMP profiles[J]. Int J Cardiol, 2011, 151(1): 18-33. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.04.053.

[23] Kwon JS, Kim YS, Cho AS, *et al*. Regulation of MMP/TIMP by HUVEC transplantation attenuates ventricular remodeling in response to myocardial infarction[J]. Life Sci, 2014, 101(1-2): 15-26. DOI: 10.1016/j.lfs.2014.02.009.

[24] Oh J, Weng S, Felton SK, *et al*. 1,25(OH)2 vitamin D inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Circulation, 2009, 120(8): 687-698. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.856070.

[25] Huybers S, Bindels RJ. Vascular calcification in chronic kidney disease: new developments in drug therapy[J]. Kidney Int, 2007, 72(6): 663-665. DOI: 10.1038/sj.ki.5002477.

[26] Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, *et al*. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. Am J Clin Nutr, 2006, 83(4): 754-759.

[27] Doherty TM, Fitzpatrick LA, Inoue D, *et al*. Molecular, endocrine, and genetic mechanisms of arterial calcification[J]. Endocr Rev, 2004, 25(4): 629-672. DOI: 10.1210/er.2003-0015.

[28] Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Vitamin D and vascular calcification[J]. Curr Opin Lipidol, 2007, 18(1): 41-46. DOI: 10.1097/MOL.0b013e328011c6fc.

[29] Qin X, Corriere MA, Matrisian LM, *et al*. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates aortic calcification[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(7): 1510-1516. DOI: 10.1161/01.ATV.0000225807.76419.a7.

[30] 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. DOI: 10.1172/JCI15219.

[31] Rahman A, Hershey S, Ahmed S, *et al*. Heart extracellular matrix gene expression profile in the vitamin D receptor knockout mice[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2007, 103(3-5): 416-419. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2006.12.081.

[32] 刘 冰. 血清25-羟基维生素D检测在慢性心力衰竭患者心功能分级评价中的作用[J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(16): 1285-1286. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2013.16.011.
Liu B. The role of detection serum 25-hydroxy vitamin D in the cardiac function grading and evaluation of chronic heart failure patients[J]. J Clin Exp Med, 2013, 12(16): 1285-1286. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2013.16.011.

[33] Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, *et al*. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41(1): 105-112.

[34] Witte KK, Byrom R, Gierula J, *et al*. Effects of vitamin D on cardiac function in patients with chronic HF: the VINDICATE study[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(22): 2593-2603. DOI:10.1016/j.jacc.2016.03.508.

[35] Ross AC, Manson JE, Abrams SA, *et al*. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the institute of medicine: what clinicians need to know[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(1): 53-58. DOI: 10.1210/jc.2010-2704.

[36] Dalbeni A, Scaturro G, Degan M, *et al*. Effects of six months of vitamin D supplementation in patients with heart failure: a randomized double-blind controlled trial[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2014, 24(8): 861-868. DOI: 10.1016/j.numecd.2014.02.015.

[37] Jiang WL, Gu HB, Zhang YF, *et al*. Vitamin D supplementation in the treatment of chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Clin Cardiol, 2016, 39(1): 56-61. DOI: 10.1002/clc.22473.

(编辑: 王彩霞)