·综 述·

维生素D和脑白质疏松症的研究进展

关佳欣,高强,洪铭,范鹰*
(哈尔滨医科大学附属第二医院老年病科,哈尔滨 150080)

【摘 要】 维生素D与脑血管疾病间的关系近年受到越来越多的关注,但在脑小血管疾病方面的研究较少。脑白质疏松症(LA)是脑小血管疾病的一种,被认为是脑损害的早期标志,发病机制暂未明确,但主要受内皮功能影响。维生素D可能通过影响血管内皮和血脑屏障功能、参与血管炎症反应等途径对LA患者产生影响。本文综述了维生素D和LA相关的研究进展,为临床医师未来研究提供依据。

【关键词】 维生素D;脑白质疏松症;血脑屏障;内皮功能
【中图分类号】 R591.45;R742 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.09.166

Research progress on relationship of vitamin D with leukoaraiosis

GUAN Jia-Xin, GAO Qiang, HONG Ming, FAN Ying*
(Department of Geriatrics, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150080, China)

【Abstract】 In recent years, more and more attention has been paid to the relationship between vitamin D and cerebrovascular disease, however, few researches concern cerebral small vessel disease. Leukoaraiosis (LA), a cerebral small vessel disease, is regarded as an early marker of brain damage. Though its pathogenesis remains unclear, evidence shows that it is mainly associated with endothelial function. Vitamin D may take part in vascular response to inflammation and other means through affecting the function of vascular endothelium and blood brain barrier, and thus influence the LA patients. In this article we reviewed the progress on vitamin D and LA in order to provide reference for future studies to clinicians.

【Key words】 vitamin D; leukoaraiosis; blood brain barrier; endothelial function
This work was supported by the Innovation and Entrepreneurship Training Plan for College Students of Heilongjiang Province (201610226020) *and the Special Fund for Young Reserve Talents of Harbin Department of Science and Technology* (2014RFQGJ042).
Corresponding author: FAN Ying, E-mail: 13804577363@163.com

1 脑白质疏松症与发病机制

1.1 脑白质疏松症

脑白质疏松症(leukoaraiosis,LA)又称脑白质病变(white matter lesion,WML),是脑小血管疾病(cerebral small vessel disease,CSVD)的一种表现形式,常与腔隙性脑梗死并存。它最早由加拿大学者作为影像学术语提出,用以描述颅脑CT中脑室旁或皮质下脑白质的低密度改变,其边缘模糊,呈月晕状[1]。核磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)中,LA表现为T2和液体衰减反转恢复(fluid attenuated inversion recovery,FLAIR)像上的高密度信号,临床表现主要为:(1)智力及认知功能障碍;(2)下肢功能障碍,步行缓慢,步基增宽,微平衡障碍;(3)皮质功能减退的非特异性表现,如头晕、头痛等[2,3]。

大量研究表明,LA的病理学改变主要为脱髓鞘及轴索损伤,可能是由于长期脑低灌注血流所致,表现为白质神经纤维疏松,少突胶质细胞轴突变性,星形胶质细胞增生、肿胀及崩解,小胶质细胞及少突胶质细胞前体细胞增生活化,空泡变性加重及脑萎缩[4]。S100B蛋白是一种存在于星形胶质细胞及少突胶质细胞中的钙结合蛋白,它能够调控胶质细胞的增殖与分化,研究表明LA患者体内的S100B蛋白水平可升高[5],从而证实这一病理过程。LA多发于额叶及顶叶,侧脑室旁最多见,其次为基底节区及半卵圆中心。病理形态表现为白质疏松多孔,这一

收稿日期:2017-04-10;修回日期:2017-05-09
基金项目:黑龙江省大学生创新创业训练计划(201610226020);哈尔滨市科技局青年后备人才专项资金(2014RFQGJ042)
通信作者:范鹰,E-mail:13804577363@163.com

点与骨质疏松症的病理形态相似。影像学的发展已经使越来越多的老年人早期可发现脑白质病变,对它的预防及早期干预将有重要意义。

1.2 LA的发病机制

研究人员普遍认为脑低灌注血流以及脑小血管内皮功能改变是导致LA发病的主要机制。此外,血脑屏障(blood brain barrier,BBB)受损、β-淀粉样蛋白沉积、氧化应激反应、炎症因子的大量释放以及遗传因素等也可导致LA的发生[6]。研究表明易发生LA的部位多缺乏侧支循环,脑供血不全时发生缺血缺氧性损伤的可能性大,因此血管的收缩和舒张功能对其有较大意义[7]。

1.3 LA与血管内皮功能

内皮功能不仅影响血液动力学,它与LA的发生和发展也有重要联系。一氧化氮(nitricoxide,NO)由一氧化氮合酶(nitricoxide synthase,NOS)催化左旋精氨酸(L-Arg)产生,由内皮细胞释放,在调节血管紧张度及抑制平滑肌细胞增殖中起主要作用。非对称性二甲基精氨酸(asymmetricdimethyl-arginine,ADMA)作为NOS的内源性抑制物,可竞争性抑制NOS的活性,从而减少NO产生,导致内皮功能障碍。研究表明LA及腔隙性脑梗死患者的血清ADMA水平可升高[8]。另外,内皮细胞还可分泌内皮源性超极化因子及前列环素(prosta-glandin I 2,PGI 2),它们也能舒张血管[9]。细胞黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1,ICAM-1)可促进内皮细胞活化,使炎症细胞与内皮的黏附作用增强,研究结果已表明ICAM-1和血栓调节素在有临床症状的CSVD患者中呈高表达,而且老年患者血清中的抗内皮细胞抗体水平明显高于正常老年人,这也提示内皮细胞损伤是CSVD的病因之一[10]。

1.4 LA与BBB

BBB由毛细血管内皮细胞及其紧密连接构成,能有效阻止大分子物质从细胞连接处通过。正常BBB对维持脑组织环境稳定和保证中枢神经系统正常生理状态具有重要意义,当脑组织发生缺血缺氧改变时,紧密连接开放使BBB通透性明显增加,血浆中大分子物质如血浆蛋白等进入脑组织可引起脑损伤,导致脑小血管结构改变和血管周围组织发生病理改变,促进LA的发展[11]。LA患者的脑脊液和脑白质中存在外渗血浆蛋白,其数量与LA程度相关,表明血浆蛋白可能是通过BBB渗透到脑白质中[12],Schreiber等[13]的研究结果也表明脑白质体积与BBB渗透率有相关性,CSVD患者的BBB渗透率较对照组高,且脑白质病变区体积明显大于对照组。大鼠高血压模型研究表明BBB通透性改变可能是CSVD的早期改变[14]。

1.5 LA与炎症因子

LA可能是中枢神经系统的一种炎症反应。相关研究表明,相比脑白质轻度病变组患者,重度病变组患者半卵圆中心处的脑血流量和氧代谢率较低,而氧摄取率较高[12]。脑血流灌注不足时,多种炎症因子、氧自由基以及钙超载可引起炎症级联反应,加重脑损伤。纤维生长因子(fibroblast growth factor,FGF)对于促进内皮细胞游走和平滑肌细胞增殖有重要作用,FGF23水平升高与CSVD相关,它有可能是脑白质受损的早期指标[15]。超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein,hs-CRP)、白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)和ICAM-1等炎症因子也与LA的严重程度相关[16]。

2 维生素D的来源与功能

2.1 维生素D的来源与代谢

维生素D是一种脂溶性类固醇激素,主要来源于饮食摄入及皮肤合成。皮肤中的7-脱氢胆固醇经紫外线(波长290~315nm)激活后,可生成维生素D3(胆骨化醇)和少量维生素D2(麦角骨化醇),它们是维生素D家族中与健康关系较密切的成员,一部分储存在脂肪组织,另一部分则被运送至肝脏,在25-羟化酶(由CYP2R1编码)的作用下转化为25-羟基维生素D,再与维生素D结合蛋白(vitamin D binding protein,DBP)结合,在血液中形成较稳定结构,至肾脏中经1α-羟化酶(由CYP27B1编码)代谢为有活性的1α,25-二羟基维生素D[17]。因维生素D及其代谢产物可通过BBB,且1α,25-二羟基维生素D合成酶与灭活酶在脑组织中均表达,故其在脑组织中有自分泌及旁分泌途径[18]。1α,25-二羟基维生素D与维生素D受体(vitamin D receptor,VDR)结合可发挥生物学作用,VDR是一种亲核蛋白,维生素D的许多功能均需通过核维生素D受体(nVDR)介导的靶向基因转录来实现。VDR广泛分布于体内各种组织,常见的有骨骼、肾脏及肠道。除此之外,它还存在于免疫系统、泌尿生殖系统及神经系统等[19]。研究表明VDR在神经元及神经胶质细胞中有较多分布,同时它在易发生神经退行性病变的区域也有分布[20]。

2.2 维生素D的功能

维生素D最经典的功能是参与钙磷代谢,促进骨骼发育。主要通过促进肠道对钙磷的吸收、加速

骨盐沉积及促进肾脏重吸收钙磷以达到调节钙磷平衡的作用。除此之外,它还具有预防心脑血管疾病、调节血糖、预防自身免疫病及抗肿瘤等多种生物学功能。

2.2.1 维生素 D 与内皮功能 内皮细胞中含有 1a - 羟化酶,可将 25 - 羟基维生素 D 转化为有活性的 1α,25 - 二羟基维生素 D。维生素 D 可通过改变内源性 NOS 的磷酸化途径而促进内皮细胞产生 NO[9,21]。因此,维生素 D 可通过增加 NO 而改善血管收缩功能以及脑血流量,减少氧化反应从而保护内皮功能。内皮功能障碍时,血管活性物质产生减少可导致血管功能失调。研究表明高剂量的维生素 D 可影响内皮细胞的迁移,改善内皮功能,对血管再生有促进作用[22]。

2.2.2 维生素 D 与 BBB BBB 的功能主要由紧密连接实现,其中连接蛋白必不可少。维生素 D 可调节连接蛋白的活性,防止 BBB 被破坏[23]。研究表明 VDR 可通过调控连接蛋白基因位点而影响其活性,但此方面相关研究较少,具体机制仍不明确[24]。维生素 D 通过与 VDR 结合,可抑制活性氧(reactive oxygen species, ROS)激活以及核因子(nuclear factor-κB, NF-κB)的活性,从而保护 BBB 的完整性[25]。

2.2.3 维生素 D 与炎症因子 活性维生素 D 具有免疫调节作用,可通过抑制 T、B 淋巴细胞增殖和促进分化,调节细胞因子的表达。1α,25 - 二羟基维生素 D 可通过抑制丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径,抑制淋巴细胞的增殖与分化,以减少炎症因子的分泌,减轻脑损伤[26]。维生素 D 也可通过降低 TNF-α 和 hs-CRP 水平来抑制炎性反应,TNF-α 可促进炎症细胞趋化,刺激单核 - 巨噬细胞和中性粒细胞分泌 IL-8[27]。1α,25 - 二羟基维生素 D 还可诱导免疫细胞及上皮细胞分泌抗菌肽,具有良好的抗菌活性,同时增强单核细胞及巨噬细胞功能,强化机体免疫功能。

2.2.4 维生素 D 与神经退行性病变 维生素 D 还可调节体内乙酰胆碱、5 - 羟色胺和多巴胺等多种神经递质的合成,影响神经功能。研究表明高维生素 D 饮食可降低阿尔兹海默病的患病风险[28],增加户外活动可减少早期帕金森病的发生风险,可能与增加日照后促进了体内活性维生素 D 的合成有关[29]。关于维生素 D 是否对伴有高同型半胱氨酸血症患者的神经功能有影响的研究表明,同型半胱氨酸可诱导氧化应激、蛋白质损伤以及降低抗氧化酶活性,维生素 D 则可通过结合 VDR 阻止以上反应进行,对神经起保护作用,可促进脑发育及脑代谢[30]。

3 维生素 D 与 LA

目前关于维生素 D 与 LA 的研究较少,但由于维生素 D 可影响参与 LA 发生发展的因素,因此推测维生素 D 缺乏可能是潜在危险因素之一。已有研究表明,急性脑梗死和短暂性脑缺血发作患者的血清维生素 D 水平与腔隙性脑梗死及脑白质病变程度存在相关性[31]。Annweiler 等[32]通过对 MRI 图像分析并估算脑白质病变体积后发现,维生素 D 缺乏老年患者的脑白质病变体积比对照组更大。

综上所述,维生素 D 对神经系统有保护作用,应用维生素 D 对 LA 高发人群进行早期干预可能对预防疾病的发生、延缓进展和改善预后有较大意义。未来需要对人群进行大样本随机对照实验以明确维生素 D 与 LA 的关系,以及维生素 D 用于 CSVD 患者的治疗量。

【参考文献】

[1] Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leukoaraiosis[J]. Arch Neurol, 1987, 44(1): 21 - 23.

[2] Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, *et al*. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(8): 822 - 838. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8.

[3] Maniega SM, Valdes Hernandez MC, Clayden JD, *et al*. White matter hyperintensities and normal-appearing white matter integrity in the aging brain[J]. Neurobiol Aging, 2015, 36(2): 909 - 918. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.07.048.

[4] Franklin RJ, Ffrench-Constant C. Remyelination in the CNS: from biology to therapy[J]. Nat Rev Neurosci, 2008, 9(11): 839 - 855. DOI: 10.1038/nrn2480.

[5] Gao Q, Fan Y, Mu LY, *et al*. S100B and ADMA in cerebral small vessel disease and cognitive dysfunction[J]. J Neurol Sci, 2015, 354(1-2): 27 - 32. DOI: 10.1016/j.jns.2015.04.031.

[6] Rincon F, Wright CB. Current pathophysiological concepts in cerebral small vessel disease[J]. Front Aging Neurosci, 2014, 6: 24. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00024.

[7] Weller RO, Hawkes CA, Kalaria RN, *et al*. White matter changes in dementia: role of impaired drainage of interstitial fluid[J]. Brain Pathol, 2015, 25(1): 63 - 78. DOI: 10.1111/bpa.12218.

[8] Guan J, Yan C, Gao Q, *et al*. Analysis of risk factors in patients with leukoaraiosis[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(8): e6153. DOI: 10.1097/MD.0000000000006153.

[9] Alyami A, Soares MJ, Sherriff JL, *et al*. Vitamin D & endothelial function[J]. Indian J Med Res, 2014, 140(4): 483 - 490.

[10] Kimura A, Sakurai T, Yamada M, *et al*. Anti-endothelial cell antibodies in patients with cerebral small vessel disease[J]. Curr Neurovasc Res, 2012, 9(4): 296 - 301.

[11] Wardlaw JM, Sandercock PA, Dennis MS, *et al*. Is breakdown of

the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia? [J]. Stroke, 2003, 34(3): 806-812.

[12] O'Sullivan M. Leukoaraiosis[J]. Pract Neurol, 2008, 8(1): 26-38. DOI: 10.1136/jnnp.2007.1394 28.

[13] Schreiber S, Bueche CZ, Garz C, *et al*. Blood brain barrier breakdown as the starting point of cerebral small vessel disease — new insights from a rat model[J]. Exp Transl Stroke Med, 2013, 5(1): 4. DOI: 10.1186/2040-7378-5-4.

[14] Zhang CE, Wong SM, van de Haar HJ, *et al*. Blood-brain barrier leakage is more widespread in patients with cerebral small vessel disease[J]. Neurology, 2017, 88(5): 426-432. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003556.

[15] Nezu T, Yokota C, Uehara T, *et al*. Preserved acetazolamide reactivity in lacunar patients with severe white-matter lesions: (15) O-labeled gas and H_2O positron emission tomography studies[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2012, 32(5): 844-850. DOI: 10.1038/jcbfm.2011.190.

[16] Wright CB, Shah NH, Mendez AJ, *et al*. Fibroblast growth factor 23 is associated with subclinical cerebrovascular damage: the Northern Manhattan study[J]. Stroke, 2016, 47(4): 923-928. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012379.

[17] Kim Y, Kim YK, Kim NK, *et al*. Circulating matrix metalloproteinase-9 level is associated with cerebral white matter hyperintensities in non-stroke individuals[J]. Eur Neurol, 2014, 72(3-4): 234-240. DOI: 10.1159/000362876.

[18] Epstein S. The importance of vitamin D preface[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2010, 39(2): XVii-XViii. DOI: 10.1016/j.ecl.2010.02.014.

[19] Lin R. Crosstalk between vitamin D metabolism, VDR signalling, and innate immunity[J]. Biomed Res Int, 2016, 2016: 1375858. DOI: 10.1155/2016/1375858.

[20] Soni M, Kos K, Lang IA, *et al*. Vitamin D and cognitive function[J]. Scand J Clin Lab Invest Suppl, 2012, 243: 79-82. DOI: 10.3109/00365513.2012.681969.

[21] Holick MF. Vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2017,18(2):153-165. DOI: 10.1007/s11154-017-9424-1.

[22] Reynolds JA, Haque S, Williamson K, *et al*. Vitamin D improves endothelial dysfunction and restores myeloid angiogenic cell function *via* reduced CXCL-10 expression in systemic lupus erythematosus[J]. Sci Rep, 2016, 6: 22341. DOI: 10.1038/srep22341.

[23] Wong MS, Leisegang MS, Kruse C, *et al*. Vitamin D promotes vascular regeneration[J]. Circulation, 2014, 130(12): 976-986. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010650.

[24] Stio M, Retico L, Annese V, *et al*. Vitamin D regulates the tight-junction protein expression in active ulcerative colitis[J]. Scand J Gastroenterol, 2016, 51(10): 1193-1199. DOI: 10.1080/00365521.2016.1185463.

[25] Zhang YG, Wu S, Lu R, *et al*. Tight junction *CLDN2* gene is a direct target of the vitamin D receptor[J]. Sci Rep, 2015, 5: 10642. DOI: 10.1038/srep10642.

[26] Akbas EM, Gungor A, Ozcicek A, *et al*. Vitamin D and inflammation: evaluation with neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio[J]. Arch Med Sci, 2016, 12(4): 721-727. DOI: 10.5114/aoms.2015.50625.

[27] Azizieh F, Alyahya KO, Raghupathy R. Association between levels of vitamin D and inflammatory markers in healthy women[J]. J Inflamm Res, 2016, 9: 51-57. DOI: 10.2147/JIR.S103298.

[28] Shin YC, Jung CH, Kim HJ, *et al*. The associations among vitamin D deficiency, C-reactive protein, and depressive symptoms[J]. J Psychosom Res, 2016, 90: 98-104. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2016.10.001.

[29] Alfieri DF, Lehmann MF, Oliveira SR, *et al*. Vitamin D deficiency is associated with acute ischemic stroke, C-reactive protein, and short-term outcome[J]. Metab Brain Dis, 2017, 32(2): 493-502. DOI: 10.1007/s11011-016-9939-2.

[30] Longoni A, Kolling J, dos Santos TM, *et al*. 1,25-dihydroxy vitamin D3 exerts neuroprotective effects in an *ex vivo* model of mild hyperhomocysteinemia[J]. Int J Devl Neurosci, 2016, 48: 71-79.

[31] Chung PW, Park KY, Kim JM, *et al*. 25-hydroxyvitamin D status is associated with chronic cerebral small vessel disease[J]. Stroke, 2015, 46(1): 248-251. DOI:10.1161/STROKEAHA.114.007706.

[32] Annweiler C, Bartha R, Karras SN, *et al*. Vitamin D and white matter abnormalities in older adults: a quantitative volumetric analysis of brain MRI[J]. Exp Gerontol, 2015, 63: 41-47. DOI: 10.1016/j.exger.2015.01.049.

(编辑: 王彩霞)