

· 综述 ·

维生素 D 缺乏与非骨骼疾病关系的研究进展

刘影, 姜晓艳*

(哈尔滨医科大学附属第一医院内分泌科, 哈尔滨 150001)

【摘要】 近年来的研究发现, 维生素 D 不仅在骨骼疾病中发挥重要作用, 在非骨骼疾病中也具有非常重要的作用。基础研究证实, 维生素 D 受体广泛分布于体内各种组织细胞; 临床研究发现, 补充维生素 D 对预防和治疗代谢综合征及心血管疾病、自身免疫性疾病以及肿瘤有重要作用。本文就维生素 D 缺乏与上述疾病关系的研究进展进行综述。

【关键词】 维生素 D; 维生素 D 受体; 疾病; 研究进展

【中图分类号】 R589.5

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.06.107

Research progress on relationship of vitamin D deficiency and non-bone diseases

LIU Ying, JIANG Xiao-Yan*

(Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

【Abstract】 In recent years, much evidence has shown that vitamin D not only plays important roles in bone diseases, but also plays more vital roles in non-bone diseases. Basic studies confirmed that vitamin D receptors are extensively expressed in various cells in the body. In clinical studies, vitamin D supplementation is essential in the prevention and treatment of tumors, metabolic syndrome, cardiovascular diseases, and autoimmune diseases. In this paper, we reviewed the progress in researches on vitamin D deficiency and above-mentioned diseases.

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

Corresponding author: JIANG Xiao-Yan, E-mail: Jiangxy1963@126.com

人体内维生素 D 缺乏普遍存在, 统计结果表明, 全球维生素 D 缺乏率约为 30% ~ 87%^[1]。维生素 D 缺乏已成为全世界的公共健康问题。近年来, 越来越多的研究表明^[2], 维生素 D 除了其经典的参与钙、磷代谢, 维持人体骨代谢平衡作用外, 维生素 D 在调节激素的分泌、代谢综合征、心血管疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤等方面有广泛的生物学作用。虽然使用维生素 D 治疗骨骼疾病已经得到广泛认可, 但是治疗骨骼外疾病的疗效及远期效果还不明确。本文拟对维生素 D 缺乏相关性研究进展进行综述。

1 维生素 D 概述

1.1 维生素 D 的体内代谢

维生素 D 是人体一种重要的微量营养素, 属于类固醇激素衍生物, 90% 左右由皮肤合成。人体内的维生素 D 主要来源于阳光中的中波紫外线 (波长

290 ~ 315 nm) 照射皮肤中 7-脱氢胆固醇而转化生成胆骨化醇, 即内源性维生素 D₃ 以及胃肠道从食物或药物吸收的外源性维生素 D₃。维生素 D₃ 经吸收入血液, 与特异性的维生素 D 结合蛋白相结合, 迅速进入肝脏, 经 25-羟化酶作用形成 25-羟基维生素 D₃, 再经血循环至肾脏, 在 1 α -羟化酶作用下, 转化成生物活性很强的 1 α , 25-二羟基维生素 D₃^[3]。25-羟基维生素 D₃ 是血液中浓度最高的维生素 D 代谢产物, 半衰期为 2 ~ 3 周, 不受钙、磷和甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 的直接调节, 是人体维生素 D 营养状态的有效指标, 并作为临床监测维生素 D 水平的公认指标^[4]。

1.2 人体内维生素 D 正常参考值

维生素 D 的血清水平受多种因素的影响, 如肥胖、阳光照射、体力活动、营养状况、皮肤色素沉着、药物及疾病等, 慢性肾功能衰竭患者维生素 D 缺乏风险较高。美国内分泌学会提出, 人体血清 25-羟基维

生素 D3 的参考值:最佳: ≥ 30 ng/ml (≥ 75 nmol/L); 功能不足: $20 \sim 29$ ng/ml ($50 \sim 75$ nmol/L); 缺乏: < 20 ng/ml (< 50 nmol/L); 严重缺乏: < 10 ng/ml (< 25 nmol/L)。

2 维生素 D 受体

维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR) 广泛分布于体内各组织细胞中。VDR 属于类固醇激素和甲状腺激素受体超家族成员^[5], 分为膜受体和核受体。膜受体主要介导钙磷代谢, 核受体则直接或间接调控多个相关基因转录和表达, 发挥多种生物学作用。VDR 有两个主要功能区, 即 DNA 结合区和配体结合区。DNA 结合区定位于 VDR 的 N-末端, 具有高度的保守性, 为 VDR 发挥转录因子作用所必需, 配体结合区定位于 VDR 的 C-末端, 对活性维生素 D 有强大的亲和力。血液中有活性的 $1, 25$ -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, 来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 在维持体内矿物质动态平衡、钙磷代谢、多种组织细胞的生长分化和免疫调节等方面起着非常重要的作用^[6]。

3 维生素 D 缺乏与代谢综合征

代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 是指多种代谢成分异常聚集的病理状态, 主要包括肥胖、高血压、胰岛素抵抗、高尿酸血症和血脂异常等^[7]。尽管关于 MS 的标准和概念存在重大争议, 但这种风险因素的聚集无疑会增加罹患 2 型糖尿病和心血管疾病的风险。

3.1 维生素 D 缺乏与肥胖

肥胖者内分泌代谢异常的风险较高。肥胖者内分泌紊乱中的甲状旁腺亢进被认为继发于维生素 D 缺乏。国内外多项研究均显示, 肥胖与维生素 D 水平呈负相关^[8]。维生素 D 为脂溶性维生素, 肥胖者脂肪组织增多, 维生素 D 的分布容积增大, 增加的脂肪组织对维生素 D 的滞留作用加强, 使得释放入循环中的维生素 D 减少, 导致血清维生素 D 水平降低。有研究发现, 当校正了混杂因素后, 血清 25 -羟基维生素 D 水平与体脂百分比、体质量指数 (body mass index, BMI) 及腰围等呈负相关^[9]。

3.2 维生素 D 缺乏与高血压

肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 在调节血压、水和电解质代谢方面起重要作用。观察研究发现, 维生素 D 与血压和 (或) 血

浆肾素活性呈负相关^[10]。研究表明, VDR 基因敲除小鼠出现 RAS 过度激活, 肾素和血管紧张素 II 增加, 从而导致高血压和心脏肥大^[11]。Xiang 等^[12]研究也表明, 激活 RAS 在 VDR 敲除小鼠心脏肥厚中起重要作用, 以上研究表明维生素 D 有助于预防或改善高血压。

3.3 维生素 D 缺乏与胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是 MS 的中心环节和核心, 胰岛素抵抗意味着胰岛素刺激葡萄糖利用的能力降低, 导致胰岛 B 细胞生成和分泌胰岛素。胰岛 B 细胞表面存在 VDR, 维生素 D 缺乏会影响胰岛素的合成、分泌和敏感性。大量的人类和动物研究表明, 维生素 D 缺乏人群罹患 1 型及 2 型糖尿病的风险高于维生素 D 充足人群, 并且补充维生素 D 可改善机体对胰岛素的敏感性^[13]。Chiu 等^[14]在糖耐量正常的受试者中, 使用高葡萄糖钳夹技术, 研究了 25 -羟基维生素 D 对胰岛素的敏感性。在校正混杂因素的影响后, 糖耐量正常的受试者血 25 -羟基维生素 D 水平与胰岛素敏感性呈正相关, 与 BMI 负相关。Kayaniyl 等^[15]通过研究也发现, 维生素 D 水平与胰岛素敏感性及 B 细胞功能呈正相关。

3.4 维生素 D 缺乏与高尿酸血症

尿酸是嘌呤代谢的终产物, 体内过量蓄积可导致各种疾病^[16]。研究者在苏州的传统经济发达地区进行了横断面研究, 随机对 4 个城市社区和 4 个农村地区女性绝经前和绝经后维生素 D 缺乏与尿酸升高之间的关系进行了分析。结果表明, 绝经后女性维生素 D 缺乏与尿酸升高有显著相关性^[17]。维生素 D 缺乏可促进甲状旁腺分泌甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH); 对绝经后女性进行的临床试验表明, PTH 可增加高尿酸血症的发病率^[18]。所有这些证据均表明血循环 25 -羟基维生素 D 水平和尿酸水平存在负相关。

3.5 维生素 D 缺乏与脂代谢异常

目前虽有多项研究结果显示血清维生素 D 缺乏与血脂水平有关, 但与血脂成分的相关程度尚无定论。研究表明, 血清 25 -羟基维生素 D 水平与甘油三酯、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平呈负相关^[19]。John 等^[20]在居住于英国的南亚人中发现, 当校正了血糖、饮食、2 型糖尿病的生活方式和危险因素、缺血性心脏病等因素后, 血清 25 -羟基维生素 D 水平与空腹载脂蛋白 (apolipoprotein, Apo) AI 正相关, 与总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平无关。

4 维生素 D 缺乏与心血管疾病

VDR 广泛分布于人体内多种组织,包括血管平滑肌、血管内皮及心肌细胞。动脉粥样硬化发展机制的研究表明,维生素 D 可调节基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的表达^[21]。炎症反应中活化的巨噬细胞分泌 MMPs,在粥样硬化过程中破坏血管壁胶原纤维,引起斑块破裂,导致血栓形成,参与血管壁和心肌重构^[22]。Timms 等^[23]对维生素 D 缺乏患者进行为期 3 个月的维生素 D3 注射治疗,1 年后测其血浆 MMP-9、MMP-9 组织抑制因子和 C-反应蛋白平均值,这些数值均较治疗前有显著下降,说明维生素 D 对抑制炎症反应及避免粥样硬化发生有益。已有研究证实,1,25-二羟基维生素 D3 可阻断血管平滑肌细胞的生长和增殖,防止血管钙化,对抑制血管钙化有很好的治疗和预防作用。

5 维生素 D 缺乏与自身免疫性疾病

VDR 几乎表达于所有免疫细胞。维生素 D 调节作用的失衡与自身免疫性疾病的发病有密切关系。系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种累及全身多系统的自身免疫性疾病。我国有研究显示,SLE 患者血清维生素 D 水平明显低于正常对照组^[24]。动物实验也证明,SLE 活性维生素 D 与大剂量激素的治疗效果相似,可减轻狼疮鼠蛋白尿、关节肿胀及肾损害^[25]。

类风湿性关节炎的免疫紊乱多始于 Th1 细胞激活,进而产生一系列炎症效应,维生素 D 缺乏可加重 Th1 引起的免疫反应。动物实验证明,VDR 缺乏的小鼠软骨及滑膜损害更严重^[26]。研究发现,维生素 D 缺乏在非高加索人及抗环瓜氨酸肽抗体阳性的患者中更常见,而且疾病的活动度及损害评分与血清维生素 D 水平呈负相关^[27]。此外,还有报道表明,维生素 D 缺乏与炎症性肠病、系统性硬化病、未分化结缔组织病、白塞病、干燥综合征、家族性银屑病、强直性脊柱炎等自身免疫性疾病的发生、发展有关^[26,28,29]。

6 维生素 D 缺乏与肿瘤

维生素 D 通过多种机制发挥抗肿瘤作用。一项纳入 17 332 例肿瘤患者的荟萃分析表明,体内维生素 D 水平较高(≥ 30 ng/ml)者乳腺癌、直肠癌和淋巴瘤的死亡风险明显低于维生素 D 水平低(< 15 ng/ml)者,并且较高维生素 D 水平与肿瘤的

预后指标(生存、复发和转移等)显著相关^[30,31]。有广泛的流行病学证据支持维生素 D 包括日照对许多癌症预防的重要性。与生活在高纬度的人相比,生活在低纬度的人罹患霍奇金淋巴瘤、结肠癌、胰腺癌、前列腺癌、卵巢癌、乳腺癌和其他组织癌症的风险明显增加,且更易死于这些癌症^[32]。

7 维生素 D 研究进展

维生素 D 缺乏与很多疾病均有相关性。维生素 D 缺乏与健康状况密切相关已经得以证实^[33],但仍需大样本随机对照试验来解决其在骨骼外疾病中效应的争议,并得出非骨骼健康益处的最佳剂量。随着医学的发展,还需要更多的研究来进一步确定维生素 D 缺乏与非骨骼疾病之间的关系。

【参考文献】

- [1] Hilger J, Friedel A, Herr R, *et al.* A systematic review of vitamin D status in populations world wide[J]. Br J Nutr, 2014, 111(1): 23-45. DOI: 10.1017/S0007114513001840.
- [2] 江巍, 高凤荣. 维生素 D 缺乏相关性疾病研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(3): 331-337.
Jiang W, Gao FR. Research progress of vitamin D deficiency related diseases[J]. Chin J Osteoporosis, 2014, 20(3): 331-337.
- [3] Laird E, Ward M, McSorley E, *et al.* Vitamin D and bone health: potential mechanisms[J]. Nutrients, 2010, 2(7): 693-724. DOI: 10.3390/nu2070693.
- [4] Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application[J]. Ann Epidemiol, 2009, 19(2): 73-78. DOI: 10.1016/j.annepidem.2007.12.001.
- [5] Gao L, Tao Y, Zhang L, *et al.* Vitamin D receptor genetic polymorphisms and tuberculosis: updated systematic review and meta-analysis[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2010, 14(1): 15-23.
- [6] Heikkinen S, Vaisanen S, Pehkonen P, *et al.* Nuclear hormone $1\alpha,25$ -dihydrovitamin D3 elicits a genome-wide shift in the locations of VDR chromatin occupancy[J]. Nucleic Acids Res, 2011, 39(21): 9181-9193. DOI: 10.1093/nar/gkr654.
- [7] Roberts CK, Hevener AL, Barnard RJ. Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training[J]. Compr Physiol, 2013, 3(1): 1-58. DOI: 10.1002/cphy. c110062.
- [8] Foss YJ. Vitamin D deficiency is the cause of common obesity[J]. Med Hypotheses, 2009, 72: 314-321. DOI: 10.1016/j.mehy.2008.10.005.
- [9] Arunabh S, Pollack S, Yeh J, *et al.* Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women[J]. Clin Endocrinol Metab, 2003, 88: 157-161.
- [10] McMullan CJ, Borgi L, Curhan GC, *et al.* The effect of vitamin D on renin-angiotensin system activation and blood pressure: a randomized control trial[J]. Hypertens, 2017, 35(4): 822-829. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001220.
- [11] Tiosano D, Schwartz Y, Braver Y, *et al.* The renin-angiotensin system, blood pressure, and heart structure in patients with heredi-

- tary vitamin D-resistance rickets [J]. Bone Miner Res, 2011, 26(9): 2252–2260. DOI: 10.1002/jbmr.431.
- [12] Xiang W, Kong J, Chen S, *et al.* Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice; role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2005, 288(1): 125–132.
- [13] Pittas AG, Dawson-Hughes B. Vitamin D and diabetes [J]. Steroid Biochem Mol Biol, 2010, 121(1–2): 425–429. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.042.
- [14] 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.
- [15] Kayaniyl S, Vieth R, Retnakaran R, *et al.* Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2010, 33(6): 1379–1381. DOI: 10.2337/dc09-2321.
- [16] Hui JY, Choi JW, Mount DB, *et al.* The independent association between parathyroid hormone levels and hyperuricemia; a national population study[J]. Arthritis Res Ther, 2012, 14(2): 56. DOI: 10.1186/ar3769.
- [17] Emilion E, Emilion R. Estimation of the 25(OH) vitamin D threshold below which secondary hyperparathyroidism may occur among African migrant women in Paris[J]. Int J Vitam Nutr Res, 2011, 81(4): 218–224. DOI: 10.1024/0300-9831/a000073.
- [18] Miller PD, Schwartz EN, Chen P, *et al.* Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment[J]. Osteoporos Int, 2007, 18(1): 59–68.
- [19] Al-Daghri NM, Mohammed AK, Al-Attas OS, *et al.* Vitamin D receptor gene polymorphisms modify cardiometabolic response to vitamin D supplementation in T2DM patients[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 8280. DOI: 10.1038/s41598-017-08621-7.
- [20] John WG, Noonan K, Mannan N, *et al.* Hypovitaminosis disassociated with reductions in serum apolipoprotein A–I but not with fasting lipids in British Bangladeshis[J]. Am J Clin Nutr, 2005, 82: 517–522.
- [21] Wasse H, Cardarelli F, De Staercke C, *et al.* 25-hydroxyvitamin D concentration is inversely associated with serum MMP-9 in a cross sectional study of African American ESRD patients [J]. BMC Nephrol, 2011, 12: 24. DOI: 10.1186/1471-2369-12-24.
- [22] Svystonyuk DA, Ngu JM, Mewhort HE, *et al.* Fibroblast growth factor-2 regulates human cardiac myofibroblast-mediated extracellular matrix remodeling[J]. Transl Med, 2015, 13: 147. DOI: 10.1186/s12967-015-05104.
- [23] Timms PM, Mannan N, Hitman GA, *et al.* Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype; mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? [J]. QJM, 2002, 95(12): 787–796.
- [24] McGhie TK, DeCeulaer K, Walters CA, *et al.* Vitamin D levels in Jamaican patients with systemic lupus erythematosus[J]. Lupus, 2014, 23(10): 1092–1096. DOI: 10.1177/0961203314528556.
- [25] Zold E, Barta Z, Bodolay E. Vitamin D deficiency and connective tissue disease[J]. Vitam Horm, 2011, 86: 261–286. DOI: 10.1016/B978-0-12-3869609.00011-3.
- [26] Zwerina K, Baum W, Axmann R, *et al.* Vitamin D receptor regulates TNF-mediated arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70(6): 1122–1129. DOI: 10.1136/ard.2010.142331.
- [27] Kerr GS, Sabahi I, Richards JS, *et al.* Prevalence of vitamin D insufficiency deficiency in rheumatoid arthritis and associations with disease severity and activity[J]. Rheumatology, 2011, 38(1): 53–59. DOI: 10.3899/jrheum.100516.
- [28] Giuggioli D, Colaci M, Cassone G, *et al.* Serum 25-OH vitamin D levels in systemic sclerosis; analysis of 140 patients and review of the literature[J]. Clin Rheumatol, 2017, 36(3): 583–590. DOI: 10.1007/s10067-016-3535-z.
- [29] Sawatsubashi S. Update on recent progress in vitamin D research. Vitamin D in the treatment of psoriasis[J]. Clin Calcium, 2017, 27(11): 1629–1635. DOI: 10.1007/s1116291635.
- [30] Graziano S, Johnston R, Deng O, *et al.* Vitamin D/vitamin D receptor axis-regulates DNA repair during oncogene-induced senescence[J]. Oncogene, 2016, 35(41): 5362–5376. DOI: 10.1038/onc.2016.77.
- [31] Li M, Chen P, Li J, *et al.* Review: the impacts of circulating 25-hydroxyvitamin D levels on cancer patient outcomes; a systematic review and meta-analysis [J]. Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(7): 2327–2336. DOI: 10.1210/jc.2013-4320.
- [32] Haines ST, Park SK. Vitamin D supplementation; what's known, what to do, and what's needed [J]. Pharmacotherapy, 2012, 32(4): 354–382. DOI: 10.1002/phar.1037.
- [33] Autier P, Boniol M, Pizot C, *et al.* Vitamin D status and ill health; a systematic review [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014, 2(1): 76–89. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70165-7.

(编辑: 兆瑞臻)