

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.10.047

维生素 D 与高血压关系的研究进展

王秋萍 王青梅 郭 宏[△]

(哈尔滨医科大学附属第一医院心内科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:众所周知维生素 D(VitD)在钙、磷代谢及骨重建中具有重要的作用。而近年来许多研究发现 VitD 与高血压、心力衰竭、缺血性心脏病和脑卒中等心血管事件的发生呈负相关,其具体机制尚不完全清楚,经过补充 VitD 可以预防或治疗高血压,VitD 缺乏参与了高血压的形成,成了最近争论的焦点。故本文将对 VitD 和高血压相互关系的研究进展做一综述,为高血压的防治提供新的理论依据。

关键词:高血压;维生素 D;机制

中图分类号:R544.1,R977.24 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)10-1994-03

Research Progress of Vitamin D and High Blood Pressure

WANG Qiu-ping¹, WANG Qing-mei¹, GUO Hong[△]

(The First Affiliated Hospital of Harbin medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: It is well known that vitamin D (VitD) has an important role in calcium and phosphorus metabolism and bone remodeling. VitD with hypertension, heart failure, ischemic heart disease and stroke and other cardiovascular events occurred in recent years, many studies have found a negative correlation, the specific mechanism is not fully understood, the prevention or treatment of hypertension after VitD supplementation the VitD lack participate in the development of hypertension, has become the focus of recent controversy. This paper will be the VitD and hypertension, the relationship between research progress to do a review, and provide a new theoretical basis for the prevention and treatment of high blood pressure.

Key words: High blood pressure; Vitamin D; Mechanism

Chinese Library Classification(CLC): R544.1, R977.24 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)10-1994-03

目前认为高血压病是遗传易感性和环境因素相互影响的结果。高血压发病的危险因素分为不可控的和可控的两类。前者主要包括遗传因素、年龄、性别等。可控危险因素主要由一些不良生活方式引起,在高血压的预防中起着至关重要的作用。研究证实,VitD 缺乏是高血压的可控危险因素,VitD 缺乏影响肾素血管紧张素醛固酮和 PTH 水平及胰岛素的敏感性,直接参与血管炎性反应,影响高血压的发生发展过程。

1 VitD 的来源及代谢

VitD 是一种开环甾体激素,多数来源于阳光对皮肤的照射,仅 10%-20% 来自食物。动物皮肤中 7-脱氢胆固醇,酵母细胞中的麦角固醇都是 VitD 原,暴露于中波紫外线(B 型紫外线,290-315nm)转化为 VitD₃^[1,2]。从皮肤和饮食中吸收的 VitD₃ 在肝脏中代谢,羟化为 25-羟基维生素 D(25(OH)D),后者可以反映体内 VitD 的状态,再经肾脏由 1 α -羟化酶合成具有生物活性的 1,25-二羟基维生素 D(1,25(OH)₂D),即活性 VitD。而肾脏产生 1,25(OH)₂D 又受到血浆甲状旁腺激素(PTH)、血清钙、磷水平的严格调控^[3]。

2 VitD 与高血压相互关系的研究现状

来自美、德等国基于人口的大样本横断面研究显示血浆 25(OH)D 水平与血压值及高血压发病呈负相关^[4]。在过去的二十年中,临床研究发现正常的男性和病人血浆中 1,25(OH)₂D₃ 的浓度与血压成反比,同时指出补充 VitD₃ 可以降低原发性高血压患者的血压^[5]。Sugden^[6]等研究也表明长期服用 Vit D 可使收缩压下降 14mmHg。一项纳入 237 名(年龄 64-93 岁)受试者的横断面研究显示血清 25(OH)D 水平与收缩压($r = -0.153$, $P = 0.018$)和舒张压($r = -0.152$, $P = 0.019$)存在显著的负相关^[6]。一项对青少年的观察性研究 NHANES III (全国健康和营养检查调查)显示按 VitD 水平高低将研究人群分为 4 组,最低组与最高组相比收缩压和舒张压分别升高 3 mmHg 和 1.6mmHg,血清 25(OH)D 水平低于 15ng/mL 的比高于 26ng/mL 的高血压患病率高 1/2(OR 为 2.4;95% CI, 1.3-4.2)^[7]。NHANES III 研究指出,在成人血清 25(OH)D 浓度低于 21ng/mL 时,高血压、糖尿病、肥胖和代谢综合征与心血管疾病的死亡率增加^[8]。而另外一项纳入 36000 例绝经后女性的随机临床 WHI 试验 (Women's Health Initiative)^[9]中,将受试者随机分为接受 400 IU 维生素 D 加钙剂治疗组和安慰剂治疗组,结果显示两组间在心脏病和卒中患病率方面并没有显著差异。该研究之所以持不同观点,考虑与使用的 VitD 剂量(400 IU)低有关,该剂量预计不会使血清 VitD 的水平有很大的提高。

作者简介:王秋萍(1988-),女,硕士研究生,主要研究方向:维生素 D 与高血压的研究进展,电话:15134563170

E-mail: wqp1126@yahoo.com.cn

[△]通讯作者:郭宏, E-mail: guohong2004@163.com

(收稿日期:2013-03-20 接受日期:2013-04-15)

3 VitD 参与降压的可能机制

VitD 缺乏非常普遍,流行病学和临床研究显示 VitD 缺乏可能和高血压发病有关^[10]。VitD 可能通过负性调节肾素-血管紧张素系统,改善内皮细胞功能障碍,减少甲状旁腺素分泌,改善胰岛素敏感性,增加利钠肽及对血管的保护作用降低高血压的发病风险。

3.1 VitD 抑制肾素-血管紧张素系统

肾素-血管紧张素系统(RAS)在调节血压、水电解质的平衡方面起着重要的作用,过度的RAS激活会导致高血压。Li等^[11]研究观察到 Vit D 受体(VDR)基因敲除的小鼠出现肾素血管紧张素醛固酮系统(RAAS)亢进、高血压、心肌肥厚和饮水增多,肾素和血管紧张素 II (Ang II)在给予高盐饮食后,血清浓度仍维持在较高的水平。给予小鼠腹腔注射 1, 25(OH)₂D 类似物后,观察到肾素产生受到明显的抑制^[12]。Sugden^[9]等研究也表明长期服用 Vit D 可使循环中 Ang II 水平降低 6.3ng/L。此外,在糖尿病小鼠和 5/6 肾切除小鼠中发现,1, 25(OH)₂D 类似物与血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂有协同作用,可抑制肾病进展^[13]。另一项研究显示,肥胖的高血压患者在 25(OH)D 缺乏时,血管对 Ang II 的敏感性较非肥胖者增加^[14]。这些研究从多个角度阐明 VitD 通过抑制 RAAS 而起到降压作用。

3.2 Vit D 改善内皮细胞功能障碍

血管内皮细胞功能障碍与心血管疾病有密切关系^[14],如内皮细胞功能障碍导致 NO 产生减少,血管舒张功能下降,血压升高。肱动脉血流介导的舒张功能(FMD)是衡量血管内皮依赖性舒张功能的指标^[15]。研究表明在肱动脉 FMD 受损的受试者中存在 Vit D 缺乏^[15,16],其具体机制尚未完全清楚,可能与血管炎症相关。Vit D 替代品可改善 2 型糖尿病患者血管内皮细胞功能^[5]。在体外培养的血管内皮细胞中,Vit D 可抑制炎症转录因子 κ B(NF κ B)、白细胞介素 6(IL-6)的释放以及 NF κ B 下游靶点激活^[16,17]。在一项包括 75 名健康中老年男性和绝经后妇女的研究中得出血清 25(OH)D 不足与血管内皮功能障碍相关,其机制包括:首先,炎症因子与 NF κ B 信号起主要作用。其次,血管内皮细胞 VDR 和 1, 25(OH)₂D 羟化酶的表达减少与内皮功能障碍相关^[18]。未来需要进一步大规模研究证实。

3.3 VitD 减少甲状旁腺素分泌

VitD 通过减少甲状旁腺素分泌来调节血压。VitD 缺乏时更易发生血清离子钙降低,刺激甲状旁腺的 Ca²⁺ 感受器,导致甲状旁腺激素分泌量增加,甲状旁腺激素可通过加强肾脏 1 α -羟化酶的活性使 25(OH)D 向 1,25(OH)₂D 转化,提高 Ca²⁺ 水平,导致 Ca²⁺ 内流增加,启动了平滑肌细胞的兴奋收缩偶联机制,引起血管收缩异常,进一步促进血管张力升高,从而直接参与高血压的发展过程。细胞内钙离子的浓度增加,也可以抑制电压门控钾通道(KV)的激活,减少 KV 钾离子外流,膜进一步去极化,促进钙离子内流,导致血压不断升高。有研究表明,继发性甲状旁腺功能亢进可能部分参与了低 VitD 状态导致高血压的过程^[19]。也有许多研究表明甲状旁腺激素可作用于血管平滑肌细胞,从而导致血管僵硬并促进粥样硬化进展,尤其是有肾脏疾病的患者^[20]。

3.4 VitD 改善胰岛素敏感性

VitD 缺乏易患代谢综合症,使胰岛素敏感性降低,VitD 缺乏可能是通过这种机制导致高血压^[20]。已有的研究显示 2 型糖尿病患者比非糖尿病患者血清 25(OH)D 浓度低^[21],Chiu KC^[22]等利用高葡萄糖钳夹技术,对血清 25(OH)D 浓度与胰岛素敏感性的相关性进行研究,结果显示血清 25(OH)D 浓度从 10 增加到 30ng/mL,胰岛素的敏感性提高 60%。一项纳入 29 例 2 型糖尿病患者的研究显示,VitD 与曲格列酮或二甲双胍治疗提高胰岛素的敏感性分别为 54% 和 13%^[23],可见,VitD 治疗可以有更有效的提高胰岛素的敏感性。Lind L^[25]等报道研究证实血清 25(OH)D 水平与胰岛素敏感性呈正相关。补充 VitD 可以降低 2 型糖尿病患者的血清游离脂肪酸浓度,这进一步表明 VitD 可改善胰岛素敏感性。

3.5 VitD 增加利钠肽

利钠肽家族在调节心血管、肾脏,内分泌平衡方面发挥了重要作用,包括心房利钠肽(ANP)和脑利钠肽(BNP)。ANP 和 BNP 主要分布在心脏的血管内皮细胞。利钠肽通过与特定的膜受体结合发挥其生物学效应,膜受体分别命名为 A 型利尿肽受体(NPR-A)和 B 型利尿肽受体(NPR-B)。NPR-A 是 ANP 和 BNP 的同源受体,而 NPR-B 选择性地与 C 型利钠肽(CNP)结合。在培养的乳鼠心房和心室肌细胞转录中,VitD 可以减少内皮素刺激 ANP 和 BNP 基因的表达,并抑制心肌细胞的肥大反应,这种抑制活性需要特定的维生素 D 受体(VDR)结构,类似 VDR 的配体,活化的 NPR-A 已被证明有抗肥厚和降压的作用^[24,25]。最近的一项研究表明,VitD 在体外培养的大鼠主动脉平滑肌细胞中可以增加 NPR-A 基因和 NPR-A 蛋白的表达,而血管扩张,抗有丝分裂的受体 NPR-A 是在 1, 25(OH)₂D 调控下转录的^[26]。

4 结语

总之,VitD 缺乏在国内外均比较常见,VitD 的缺乏可能是高血压发病的危险因素之一,如何掌握补充 VitD 的剂量,将是研究的目的所在。关于最佳血清 25(OH)D 浓度和维生素 D 补充剂的剂量,一些研究表明血清 25(OH)D 浓度超过 50nmol/L (20ng/mL) 不会降低心血管疾病的风险^[27]。国际移民组织(International Organization for Migration,IOM) 建议 70 岁及以上的成年人每天补充 VitD800IU,既能预防心血管疾病,又不影响钙、磷的代谢^[28]。但高血压病是一个复杂的多因素疾病,人体及 VitD 状态与血压是否存在直接的相关性,目前尚不能确定,需要在以后的试验中加以完善,特别是需要随机安慰剂对照试验加以证实,在大型临床试验证实的基础上,才能给出合适的推荐治疗方案。VitD 的缺乏已成为目前心血管领域的研究热点之一,深入细致地开展 VitD 和高血压发病的前瞻性人群研究,将可能为高血压的防治提供新的途径。

参考文献(References)

- [1] Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D (3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system[J]. Clin Invest, 2002, 110(2): 229-238
- [2] Holick MF, Tian XQ, Allen M. Evolutionary importance for the membrane enhancement of the production of vitamin D3 in the skin of poikilothermic animals[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995, 92(8):

3124-3126

- [3] Holick MF. Vitamin D deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(3): 266-281
- [4] Anderson JL, May HT, Horne BD, et al. 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
- [5] 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]. *Diabet Med*, 2008, 25(3): 320-325
- [6] Zhao G, Ford ES, Li C. Associations of serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with surrogate markers of insulin resistance among U.S. adults without physician-diagnosed diabetes: NHANES, 2003-2006[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(2): 344-347
- [7] Reis JP, von MD, et al. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population[J]. *Pediatrics*, 2009, 124(3): e371-379
- [8] Martins D, Wolf M, Pan D, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey[J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167(11): 1159-1165
- [9] Hsia J, Heiss G, Ren H, et al. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events[J]. *Circulation*, 2007, 115(7): 846-854
- [10] Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis [J]. *Hypertens*, 2011, 29(4): 636-645
- [11] Li YC, Qiao G, et al. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure[J]. *Steroid Biochem Mol Biol*, 2004, 89-90(1-5): 387-392
- [12] Vaidya A, Forman JP, Williams JS. Vitamin D and the vascular sensitivity to angiotensin II in obese Caucasians with hypertension[J]. *Hum Hypertens*, 2011, 25(11): 672-678
- [13] 吉薇, 蒋雄京. 维生素 D 与高血压[J]. *中华高血压杂志*, 2010, 18(10): 901-903
- Ji Wei, Jiang Xiong-jing. Vitamin D and hypertension [J]. *Chin J Hypertens*, 2010, 18(10): 901-903
- [14] Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(2): 168-175
- [15] Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force[J]. *Am Coll Cardiol*, 2002, 39(2): 257-265
- [16] Suzuki Y, Ichiyama T, et al. Anti-inflammatory effect of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D (3) in human coronary arterial endothelial cells: Implication for the treatment of Kawasaki disease[J]. *Steroid Biochem Mol Biol*, 2009, 113(1-2): 134-138
- [17] Equils O, Naiki Y, Shapiro AM, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D inhibits lipopolysaccharide-induced immune activation in human endothelial cells[J]. *Clin Exp Immunol*, 2006, 143(1): 58-64
- [18] Jablonski KL, Chonchol M, et al. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults[J]. *Hypertension*, 2011, 57(1): 63-69
- [19] Rashid G, Bernheim J, Green J, Benchetrit S. Parathyroid hormone stimulates the endothelial nitric oxide synthase through protein kinase A and C pathways [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22(10): 2831-2837
- [20] Jono S, Shioi A, Ikari Y, Nishizawa Y. Vascular calcification in chronic kidney disease[J]. *Bone Miner Metab*, 2006, 24(2): 176-181
- [21] 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
- [22] Scragg R, Holdaway I, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels decreased in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 1995, 27(3): 181-188
- [23] Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(13): 867-872
- [24] Lind L, Hanni A, Lithell H, et al. Vitamin D is related to blood pressure and other cardiovascular risk factors in middle-aged men[J]. *Am J Hypertens*, 1995, 8(9): 894-901
- [25] Wu J, Garami M, Cheng T, Gardner DG. 1, 25(OH)₂ vitamin D₃ and retinoic acid antagonize endothelin-stimulated hypertrophy of neonatal rat cardiac myocytes[J]. *Clin Invest*, 1996, 97(7): 1577-1588
- [26] Chen S, Ni XP, Humphreys MH, Gardner DG. 1, 25 dihydroxyvitamin d amplifies type a natriuretic peptide receptor expression and activity in target cells[J]. *Am Soc Nephrol*, 2005, 16(2): 329-339
- [27] Dobnig H, Pilz S, Scharnagl 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
- [28] 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]. *Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(1): 53-58