

维生素 D 与慢性心力衰竭关系的研究进展

王一凯, 赵林凤

【摘要】 以往维生素 D 被称为“阳光维生素”, 其主要作用是维持体内钙离子代谢平衡。但最近有研究显示, 维生素 D 缺乏可能增加心血管疾病的发病风险, 包括高血压、缺血性心脏病及心力衰竭等。本文通过查阅以往的相关文献, 对维生素 D 与心力衰竭关系的研究进展进行综述。

【关键词】 心力衰竭; 维生素 D; 综述

【中图分类号】 R 541.6 **【文献标识码】** A doi: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.03.002

王一凯, 赵林凤. 维生素 D 与慢性心力衰竭关系的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (3): 3-5. [www.syxnf.net]

Wang YK, Zhao LF. Progress on relationship between vitamin D and chronic cardiac failure [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24 (3): 3-5.

心力衰竭因高发病率及高病死率而成为世界性公共健康问题。最新流行病学调查数据显示, 发达国家成年人心力衰竭发病率为 1%~2%, 且年龄 >70 岁的肥胖及代谢综合征患者心力衰竭发病率高达 10%^[1]。近年来有关心力衰竭治疗方面的研究取得很大进展, 但慢性心力衰竭患者 5 年死亡率仍高达 50%, 因此探寻有效防治心力衰竭的新方法十分必要。已有研

究证实, 维生素 D 与慢性心力衰竭的发生发展相关。本文通过查阅以往的相关文献, 对维生素 D 与慢性心力衰竭关系、维生素 D 缺乏导致慢性心力衰竭的潜在机制、维生素 D 缺乏与补充及维生素 D 治疗慢性心力衰竭的临床疗效进行综述。

1 维生素 D 与慢性心力衰竭的关系

维生素最早于 1921 年被发现并正式命名, 目前其被认为是一种类固醇激素, 可以由内源性代谢产生或从饮食中摄取, 而后者占每日总供给量的 10%~20%^[2]。维生素家族中最重要的两个成员是维生素 D₂ 和维生素 D₃, 日光中的紫外线 B 波段照射皮肤后, 皮下 7-脱氢胆固醇可转化为维生素 D₃ 的前体物质 (即维生素 D₃ 原), 维生素 D₃ 原自发异构化而形成维

作者单位: 010110 内蒙古呼和浩特市, 内蒙古医科大学 (王一凯); 内蒙古鄂尔多斯市中心医院心内科二区 (赵林凤)

通信作者: 赵林凤, 017000 内蒙古鄂尔多斯市中心医院心内科二区; E-mail: 234436718@qq.com

- [10] Stanton KM, Rao SD, Assimes T, et al. Abstract 17062: Plasma Asymmetric Dimethylarginine Levels Correlate with Peripheral Arterial Disease Severity but not Coronary Artery Disease [J]. Circulation, 2012 (21): A17062.
- [11] Joyal D, Loya F, Obada Al - Chekatie M, et al. Presence of asymmetric dimethylarginine gradients across high - grade lesions in patients with coronary artery disease [J]. Coron Artery Dis, 2007, 18 (6): 471-475.
- [12] 彭乔清, 刘启明, 罗辉. 血浆 ADMA 与冠状动脉支架内再狭窄的相关性研究 [J]. 医学临床研究, 2011, 27 (11): 2152-2154.
- [13] Tsuda K. Asymmetric dimethylarginine and hypertension in carotid artery disease [J]. Stroke, 2009, 40: e703.
- [14] 张卫茹, 陶立坚, 陈本美, 等. 血清不对称性二甲基精氨酸浓度变化与慢性肾衰高血压相关性探讨 [J]. 中南大学学报, 2002, 27 (2): 133-134.
- [15] Böger RH, Bode - Böger SM, Brandes RP, et al. Dietary L - arginine reduces the progression of atherosclerosis in cholesterol - fed rabbits, comparison with lovastatin [J]. Circulation, 1997, 96 (4): 1282-1290.
- [16] Kielstein JT, Bode - Böger SM, Hesse G, et al. Asymmetrical dimethylarginine in idiopathic pulmonary arterial hypertension [J].

Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25 (7): 1414-1418.

- [17] Dayoub H, Rodionov RN, Lynch C, et al. Overexpression of dimethylarginine dimethylaminohydrolase inhibits asymmetric dimethylarginine - induced endothelial dysfunction in the cerebral circulation [J]. Stroke, 2008, 39 (1): 180-184.
- [18] Ding H, Wu B, Wang H, et al. A novel loss - of - function DDAH1 promoter polymorphism is associated with increased susceptibility to thrombosis stroke and coronary heart disease [J]. Circ Res, 2010, 106 (6): 1145-1152.
- [19] Hu X, Atzler D, Xu X, et al. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase - 1 is the critical enzyme for degrading the cardiovascular risk factor asymmetrical dimethylarginine [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31 (7): 1540-1546.
- [20] Rodionov RN, Burdin D, Brillhoff S, et al. Endothelium, Vascular Tone and Nitric Oxide: Endothelial Dysfunction [J]. Circulation, 2015, 132: A17603.
- [21] Rodionov RN, Martenslobenhoffer J, Brillhoff S, et al. Abstract 18457: Acetylation of Asymmetric Dimethylarginine - a Novel Pathway of Endogenous Methylarginines [J]. Circulation, 2014 (130): A18457.

(收稿日期: 2015-12-05; 修回日期: 2016-03-12)

(本文编辑: 谢武英)

生素 D₃, 但维生素 D₃ 必须经过两个单独的羟化反应才能具有生物活性。第一个羟化反应是维生素 D 在肝脏中转化为 25(OH)D (即骨化二醇), 第二个羟化反应是维生素 D 在肾脏中转化为 1, 25(OH)₂D (即骨化三醇), 且骨化三醇通过维生素 D 受体 (VDR) 才能发挥其生物学效应。VDR 存在于细胞内, 是一种亲核蛋白, 属于类固醇受体超家族成员。1, 25(OH)₂D 信号分子在靶细胞与 VDR 结合后形成激素-受体复合物, 该复合物只作用于靶基因上的特定 DNA 序列, 从而调节基因的转录及蛋白质合成^[3]。以往研究认为, VDR 存在于肠道、肾脏及骨骼细胞中, 目前人们发现其还广泛分布于泌尿生殖器、神经系统、甲状腺腺及心肌细胞中^[4]。

维生素 D 起初被视为预防维生素 D 缺乏症的关键因素, 后来研究发现其对骨形成、维持体内矿物质平衡及骨骼完整性均有重要作用。20 世纪 70 年代的生态学研究显示, 紫外线暴露与心血管疾病有一定关系。Fleck^[5] 在 1989 提出居住在高纬度地区可能增加缺血性心脏病 (IHD) 的发病风险, 并绘制出 IHD 病死率与居住纬度之间的关系。Wang 等^[6] 最早进行了维生素 D 缺乏与心血管疾病之间关系的前瞻性研究, 该研究在调整传统危险因素后证实维生素 D 缺乏会增加心血管疾病的发病率。近年来, 有两项大型研究进一步证实了维生素 D 与心力衰竭之间的关系。Liu 等^[7] 研究指出低水平 25(OH)D 与脑利钠肽 (BNP) 水平及血浆肾素活性密切相关, 且其会增加心力衰竭患者住院率及发病率, 导致全因死亡率升高, 因此低水平 25(OH)D 被认为是心力衰竭患者住院及病死的独立危险因素。Gotsman 等^[8] 通过分析文献发现, 维生素 D 缺乏人群心力衰竭患病率更高, 仅约 9% 的慢性心力衰竭患者 25(OH)D 处于理想水平。

综上所述, 维生素 D 缺乏可能导致慢性心力衰竭, 且维生素 D 缺乏可能与疾病严重程度及预后有关。

2 维生素 D 缺乏导致慢性心力衰竭的潜在机制

维生素 D 与心力衰竭之间的关系最早由 Brunvand 等^[9] 在个案报告中提出, 该病例是一个严重心力衰竭患儿同时合并严重低钙血症及维生素 D 缺乏, 并由此提出维生素 D 缺乏是否会导致充血性心力衰竭。自此, 维生素 D 与心力衰竭之间的关系逐渐引起人们的重视。心力衰竭的主要病理基础是左心室收缩功能异常, 主要由心肌损伤 (如心肌梗死) 后残存的心肌细胞及细胞外基质 (EMC) 的病理性重构介导, 属于一种慢性病理过程, 临床研究认为, 该病理过程主要涉及肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 和交感神经系统的激活, 因此阻断这两大神经体液系统被认为是治疗心力衰竭的基础。维生素 D 可以通过细胞核维生素 D 受体 (nVDR) 介导于靶细胞而产生基因效应, 也可以由细胞膜维生素 D 受体 (mVDR) 介导产生快速非基因效应, 从而调控复杂的信号转导通路, 发挥抑制病理性重构、增强心肌收缩功能、影响神经体液系统的作用。

2.1 抑制病理性重构 心肌肥厚、纤维化是心肌病理性重构的两个重要途径, 也是慢性心力衰竭的病理基础之一。Rahman 等^[10] 通过比较野生型小鼠与敲除 VDR 基因小鼠的特征性表现发现, 敲除 VDR 基因小鼠的特征性表现为心肌肥厚, 且肌原纤维横截面直径与纵向长度明显增加, 证实 VDR 信号通路可介导心肌肥厚性反应。Bae 等^[11] 采用帕立骨化醇治疗

盐敏感性高血压大鼠, 结果表明帕立骨化醇能抑制大鼠心肌肥厚及改善左心室功能, 进而抑制心力衰竭的发展及促使心肌细胞正常表达。有研究显示, 维生素 D 可通过调节基质金属蛋白酶 (MMPs) 和组织基质金属蛋白酶抑制剂 (TIMPs) 的相互作用而使 EMC 处于动态平衡, 且 Rahman 等^[10] 研究证实, 缺乏 VDR 信号通路会使 MMPs 表达上调、TIMPs 表达下调, 导致组织重塑、胶原蛋白沉积及纤维化。因此, 维生素 D 可能通过抑制病理性重构而延缓心力衰竭的发生。

2.2 增强心肌收缩功能 在慢性心力衰竭发病过程中, 心肌细胞结构改变通常会导致心肌收缩功能异常^[12]。多项研究证实, VDR 存在于心肌细胞的细胞核或横小管内。Tishkoff 等^[13] 研究显示, 敲除 VDR 基因大鼠心肌收缩和舒张速率增加, 给野生型大鼠喂食骨化三醇后, 通过 mVDR 介导的快速非基因效应会使肌丝收缩减慢、舒张增快。因此, 维生素 D 可能通过增强心肌收缩功能而延缓心力衰竭的发生。

2.3 下调 RAAS 活性 RAAS 已被证实慢性心力衰竭及各种肾脏疾病的病理生理过程中具有重要作用, 且阻断该系统被视作治疗慢性心力衰竭及慢性肾脏疾病的基石^[14]。动物实验结果显示, 敲除 VDR 基因的小鼠的肾素 mRNA、蛋白水平及血管紧张素 II 水平均高于野生型小鼠, 且临床研究发现维生素 D 缺乏的慢性心力衰竭患者 RAAS 通常被过度激活。因此, 维生素 D 缺乏可能导致 RAAS 激活, 促进慢性心力衰竭的发生及发展。

2.4 细胞因子 维生素 D 缺乏可导致炎性细胞因子的释放, 这些细胞因子可对心肌细胞发挥直接负性作用。体外研究表明, 维生素 D 既能抑制促炎性细胞因子 [如白介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF-α)] 的生成, 又能上调抗炎性细胞因子 [如白介素 10 (IL-10)] 的表达^[15], 且心力衰竭患者补充维生素 D 后体内 C 反应蛋白水平降低, 细胞因子微环境得到改善。

3 维生素 D 缺乏与补充

目前, 人们已逐渐认识到维生素 D 缺乏对人类健康具有重大影响, 但关于维生素 D 缺乏的诊断尚无统一标准, 维生素 D 推荐摄入量及维生素 D 缺乏的定义均基于预防软骨病及骨骼畸形所需的维生素 D 水平, 且随着关于维生素 D 的报道增多及对其在慢性疾病中作用的深入研究, 许多学者建议增加维生素 D 每日需求的最小剂量。目前认为血清 25(OH)D 水平 < 20 μg/L (< 50 nmol/L) 为维生素 D 缺乏, 21 ~ 29 μg/L (50 ~ 75 nmol/L) 为维生素 D 不足, ≥ 30 μg/L (≥ 75 nmol/L) 为维生素 D 充足^[16], 根据这一标准推测全球 50% ~ 80% 的人们处于维生素 D 缺乏状态。但目前关于维生素 D 的补充剂量亦无统一标准。国际骨质疏松基金会 (IOF) 在 2010 年提出, 老年人血清 25(OH)D 水平应维持在 30 μg/L, 且 2 000 U/d 的维生素 D 补充剂量是非常必要的; 对维生素 D 不足者常用的补充剂量为 800 ~ 1 000 U/d; 对维生素 D 缺乏者通常建议前 6 ~ 8 周补充维生素 D 5 000 U/d, 之后以 1 000 U/d 维持。研究证实, 维生素 D₃ 因代谢较慢而优于维生素 D₂, 因此补充维生素应优先选用维生素 D₃。

4 维生素 D 治疗慢性心力衰竭的临床疗效

心力衰竭患者补充维生素 D 的临床效果一直被人们关注, 但相关数据大部分来自小样本研究, 因此结论不一致。一项关

于慢性心力衰竭(60%为扩张型心肌病)患儿的双盲对照研究显示^[17],每日口服维生素D₃1000U会缩小患儿左心室收缩末期内径、左心室舒张末期内径及改善左心室射血分数、心肌做功指数。Zia等^[18]进行的一项非随机无对照研究显示,经维生素D治疗后患者射血分数高于治疗前[(31.3±4.3)%比(24.3±1.7)%], $P<0.05$,且治疗14周后血浆8-异前列腺素水平低于治疗前。Dalbeni等^[19]进行的一项双盲随机安慰剂对照试验结果显示,经维生素D治疗6个月后治疗组患者射血分数高于对照组、收缩压低于对照组。Schleithoff等^[20]对心力衰竭患者(NYHA分级≥Ⅱ级)补充9个月维生素D₃后发现,患者TNF- α 水平降低、IL-10水平升高,但左心室功能及远期生存率无明显改变。Witham等^[21]对老年收缩性心力衰竭患者补充维生素D₃,10周后患者BNP水平降低,但心功能并无明显改善。因此,维生素D治疗慢性心力衰竭的临床疗效仍有待今后大样本量、前瞻性研究进一步证实。

5 问题与前景

随着临床上维生素D与慢性心力衰竭关系的研究报道逐渐增多,人们逐渐认识到维生素D可能对慢性心力衰竭的发生及发展具有潜在保护作用,但具体机制尚不清楚,且对于慢性心力衰竭患者何时补充维生素D、补充剂量等亦无统一标准。因维生素D具有安全、简便、经济的优势,因此其可能成为治疗心力衰竭的新突破点。

文献检索策略:

以维生素D、25-羟基维生素D、心力衰竭、心血管病作为中文检索词,以Vitamin D、25(OH)D、heart failure、cardiovascular disease作为英文检索词,通过计算机检索中国知网、万方数据、PubMed数据库中2015年10月之前符合文献纳入与排除标准的相关文献,并对检出的文献通过阅读摘要、全文依次进行筛选。由于国内相关文献较少且均为临床研究,试验设计简单、不严谨,因此本文参考的文献均为外文文献。文献纳入标准:(1)近5年发表的文献;(2)研究类型不限。文献排除标准:(1)重复发表文献;(2)试验设计简单、不严谨的文献。

参考文献

- [1] Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure [J]. *Heart*, 2007, 93 (9): 1137-1146.
- [2] Shah D, Gupta P. Vitamin D Deficiency: Is The Pandemic for Real? [J]. *Indian J Community Med*, 2015, 40 (4): 215-217.
- [3] Wang Y, Zhu J, DeLuca HF. Where is the vitamin D receptor? [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2012, 523 (1): 123-133.
- [4] Heaney RP, Horst RL, Cullen DM, et al. Vitamin D₃ distribution and status in the body [J]. *J Am Coll Nut*, 2009, 28 (3): 252-256.
- [5] Fleck A. Latitude and ischaemic heart disease [J]. *Lancet*, 1989, 1 (8638): 613.
- [6] Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease [J]. *Circulation*, 2008 (117): 503-511.

- [7] Liu LC, Voors AA, van Veldhuisen DJ, et al. Vitamin D status and outcomes in heart failure patients [J]. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13 (6): 619-625.
- [8] Gotsman I, Shauer A, Zwas DR, et al. Vitamin D deficiency is a predictor of reduced survival in patients with heart failure; vitamin D supplementation improves outcome [J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14 (4): 357-366.
- [9] Brunvand L, Haga P, Tangsrud SE, et al. Congestive heart failure caused by vitamin D deficiency? [J]. *Acta Paediatr*, 1995 (84): 106-108.
- [10] 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.
- [11] Bae S, Yalamarti B, Ke Q, et al. Preventing progression of cardiac hypertrophy and development of heart failure by paricalcitol therapy in rats [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 91 (4): 632-639.
- [12] Heinzel FR, Macquaide N, Biesmans L, et al. Dyssynchrony of Ca²⁺ release from the sarcoplasmic reticulum as subcellular mechanism of cardiac contractile dysfunction [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 50 (3): 390-400.
- [13] Tishkoff DX, Nibbelink KA, Holmberg KH, et al. Functional vitamin D receptor (VDR) in the T-tubules of cardiac myocytes: VDR knockout cardiomyocyte contractility [J]. *Endocrinology*, 2008, 149 (2): 558-564.
- [14] McMurray JJ. Clinical practice. Systolic heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362 (2): 228-238.
- [15] Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage [J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8 (9): 685-698.
- [16] IOM. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D [M]. Washington (DC): The National Academies Press (US), 2011.
- [17] Shedeed SA. Vitamin D supplementation in infants with chronic congestive heart failure [J]. *Pediatr Cardiol*, 2012, 33 (5): 713-719.
- [18] Zia AA, Komolafe BO, Moten M, et al. Supplemental vitamin D and calcium in the management of African Americans with heart failure having hypovitaminosis D [J]. *Am J Med Sci*, 2011, 341 (2): 113-118.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Witham MD, Crighton LJ, Gillespie ND, et al. The effects of vitamin D supplementation on physical function and quality of life in older patients with heart failure: a randomized controlled trial [J]. *Circ Heart Fail*, 2010, 3 (2): 195-201.

(收稿日期: 2015-11-06; 修回日期: 2016-03-13)

(本文编辑: 谢武英)