

生素 D<sub>3</sub>, 但维生素 D<sub>3</sub> 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)<sub>2</sub>D (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)<sub>2</sub>D 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<sup>[3]</sup>。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<sup>[4]</sup>。

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<sup>[5]</sup> 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<sup>[6]</sup> 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<sup>[7]</sup> 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<sup>[8]</sup> 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<sup>[9]</sup> 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<sup>[10]</sup> 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<sup>[11]</sup> 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<sup>[10]</sup> 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<sup>[12]</sup>。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<sup>[13]</sup> 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<sup>[14]</sup>。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<sup>[15]</sup>, 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<sup>[16]</sup>, 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 D<sub>3</sub> 因代谢较慢而优于维生素 D<sub>2</sub>, 因此补充维生素应优先选用维生素 D<sub>3</sub>。

## 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