

·综述·

维生素 D 对终末期肾病患者心血管保护研究进展

冯世栋 田秀娟 王妍 王汉民

【摘要】 慢性肾脏病发病率逐年增高,进展至终末期肾病的患者明显增加,心血管并发症是终末期肾病患者最主要的死因,如何减少终末期肾病患者心血管并发症发生,延缓心血管并发症发展已成为临床医师的当务之急。既往研究证实维生素 D 缺乏及其信号通路异常是造成患者心血管疾病重要的危险因素之一。维生素 D 缺乏促进血管内皮损伤及动脉粥样硬化、心室重构、甲状旁腺素过度分泌、心血管微炎症等,导致心血管事件发生。该文将系统阐述终末期肾病患者维生素 D 缺乏的病理生理机制,维生素 D 缺乏与心血管结构和功能改变、心血管并发症的关系,从而对预防终末期肾病患者心血管事件发生,改善患者预后有一定临床意义。

【关键词】 维生素 D; 终末期肾病; 心血管保护

Research progress on cardiovascular protective effect of vitamin D in end-stage renal disease patients

Feng Shidong, Tian Xiujuan, Wang Yan, Wang Hanmin. Department of Nephrology, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author, Wang Hanmin, E-mail: whm@medmail.com.cn

【Abstract】 The incidence of chronic kidney disease, especially the end-stage renal disease (ESRD), is increasing annually. Cardiovascular complications are the primary causes of the death of ESRD patients. How to decrease the incidence and prevent the progression of cardiovascular complications in ESRD patients has become an urgent task for clinicians. Previous studies have demonstrated that the vitamin D deficiency and abnormal signaling pathway are important risk factors of cardiovascular events in ESRD patients. Vitamin D deficiency can lead to the incidence of cardiovascular events by promoting the endothelial cell injury and atherosclerosis, ventricular remodeling, hyper-secretion of parathormone, cardiovascular micro-inflammatory state, etc. In this review, the pathophysiological mechanism of vitamin D deficiency and the relationship between vitamin D deficiency and cardiovascular anatomical and functional changes and cardiovascular complications in ESRD patients was systematically analyzed, aiming to provide clinical significance for preventing the incidence of cardiovascular events and improving the clinical prognosis of ESRD patients.

【Key words】 Vitamin D; End-stage renal disease; Cardiovascular protection

维生素 D 是人体重要的类固醇激素,在维持正常生长发育等方面发挥重要生理功能。既往研究证实维生素 D 缺乏与佝偻病、骨质疏松、骨质疏松等骨代谢异常有关。慢性肾脏病患者维生素 D 缺乏严重,肾功能下降与维生素 D 缺乏严重程度呈正相

关,80% 以上的终末期肾病患者存在严重维生素 D 缺乏^[1-2]。

终末期肾病患者一半以上因心血管并发症死亡,其中 38% 为心律失常、心脏骤停。研究证实维生素 D 缺乏是终末期肾病患者心血管结构和功能严

重受损的重要危险因素之一。深入了解维生素 D 缺乏与心血管疾病关系,补充维生素 D 对心血管结构和功能的保护,减少因维生素 D 缺乏导致终末期肾病患者死亡成为临床医师关注的焦点。本综述将对以上问题进行阐述,期待为终末期肾病患者心血管并发症防治提供一定的临床指导价值。

一、终末期肾病患者维生素 D 缺乏病理生理机制

维生素 D 在人体内有多种存在形式,皮肤在 290~320 nm 波长紫外线照射下通过光催化作用将 7-脱氢胆固醇转化为维生素 D₃,日常食物中摄入部分维生素 D₂ 和 D₃。后续维生素 D 需要经过两次羟基化过程,第 1 次在肝脏经 CYP450 酶羟基化转化为 25(OH)D,此为维生素 D 在血清中最主要的存在方式,也是临床检测维生素 D 缺乏的生物形态。第二次在肾脏经 1- α 羟化酶催化生成 1,25-(OH)₂D,此为活性维生素 D,发挥重要生理功能。肾脏是维生素 D 活化的关键器官之一,1,25-(OH)₂D 随血循环转运到心肌细胞、血管内皮细胞、巨噬细胞等靶细胞,结合维生素 D 受体(VDR),启动细胞内 VDR 靶基因转录翻译过程,参与细胞生长分化、凋亡及氧化应激、免疫应答等,从而影响心肌组织和血管结构以及功能。

相关调查数据显示美国约 30%~50% 成年人存在维生素 D 不足或缺乏,临床通过检测 25(OH)D 将维生素 D 缺乏分为 3 个等级, ≤ 20 ng/ml 为缺乏、21~29 ng/ml 为不足、 ≥ 30 ng/ml 为正常。终末期肾病患者约 80% 出现维生素 D 缺乏,其发生原因主要包括:蛋白尿流失,透析流失,肾小管重吸收减少,290~320 nm 波长紫外线照射减少致皮肤合成维生素 D₃ 减少,甲状旁腺功能亢进至肝脏 CYP450 酶减少,磷酸酶抑制剂等^[3]。终末期肾病患者因上述多种原因导致 25(OH)D 及 1,25-(OH)₂D 均减少,双重因素导致终末期肾病患者体内维生素 D 极度缺乏。

二、维生素 D 与心血管疾病关系

维生素 D 为人体必需脂溶性功能性类固醇激素,维生素 D 广为人知的生理功能为骨代谢,但是越来越多的研究发现维生素 D 非骨代谢功能,心血

管保护为最主要非骨代谢功能之一。已有研究结果表明血清维生素 D 与高血压病、冠状动脉粥样硬化心脏病、脑卒中、2 型糖尿病等心血管事件相关^[4-6]。

第三世界国家健康和营养大型人群测试调查数据(NHANES 1988-1994)结果表明 25(OH)D 缺乏是心血管事件发生的独立危险因素。过去十余年对于维生素缺乏非骨代谢研究更进一步证实维生素 D 在心血管疾病发挥重要作用。VDR 广泛分布于人和动物组织,VDR 敲除小鼠出现明显心力衰竭症状,其原因包括:RAAS 过度活化、心肌肥厚、恶性高血压、心房脑钠肽进行性升高等^[7]。目前研究结果提示,维生素 D 可通过调节 RAAS 系统、增加胰岛素分泌和抵抗、抑制血管再生修复、增强炎症反应等参与心血管事件,严重导致心力衰竭。

三、维生素 D 缺乏对终末期肾病患者血管结构和功能的影响

1. 血管内皮细胞结构和功能异常

血管内皮细胞功能正常和结构完整是内皮细胞发挥抗血管粥样硬化、抗血小板聚集、释放血管活性介质等重要生理作用的基础。维生素 D 缺乏与内皮细胞结构和功能异常有关。实验证实血管内皮细胞有 VDR 表达,维生素 D 信号通路在血管内皮细胞内发挥其生理作用。活性维生素 D 减少,内皮细胞 VDR 表达下调,细胞内维生素 D 信号通路沉默,下调血管内皮细胞生长因子受体,导致内皮细胞间黏附分子表达减少、细胞内外钙离子异常流动、内皮细胞内糖基化终末产物增加,引起血管内膜通透性增加,管壁巨噬细胞对血液中脂质摄取量增加,血小板和纤维蛋白原通过内膜层沉积于血管壁层,最终形成血管内血栓。维生素 D 缺乏通过引起血管内皮细胞结构破坏、功能紊乱,血管平滑肌细胞增殖、血管壁钙化等,造成患者血管腔狭窄、血管内血栓形成、血管顺应性下降等动脉粥样硬化进程加快。

2. 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是心血管疾病独立危险因素,延缓动脉粥样硬化可以明显减少心血管事件发生。维生素 D 缺乏导致血管平滑肌细胞 VDR 下调,激活单核/巨噬细胞、T 细胞增生等,炎症反应明显增强,

导致平滑肌细胞增生、收缩功能下降等。VDR 敲除小鼠肾素、血管紧张素 II 高度表达, 增加血管紧张度和动脉硬化, 实验结果表明维生素 D 缺乏引起 RAAS 激活, 导致动脉粥样硬化。终末期肾病患者因维生素 D 缺乏导致 RAAS 过度活化, 补充外源性维生素 D 可以抑制 RAAS 活性, 减少动脉粥样硬化, 减少心血管事件发生。

患者维生素 D 缺乏与高血压病、代谢综合征等加重动脉粥样硬化进程的危险因素相关。血管外周脂肪组织可影响动脉粥样硬化, 诱导平滑肌细胞增殖, 影响血管收缩功能。Pelham 等^[8]报道维生素 D 缺乏影响血管周围脂肪组织正常生理功能, 血清血管紧张素 II、血管收缩素表达量增加, 增强血管收缩功能。Lin 等^[9]报道糖尿病小鼠 VDR 激动剂与维甲类 X 受体功能类似, 可以通过抑制血管氧化应激反应, 从而延缓动脉粥样硬化进程。

3. 心肌细胞结构和功能改变

心肌细胞表达有 VDR, 细胞内维生素 D 信号通路发挥重要的生理功能, 动物研究证实维生素 D 信号通路与心肌细胞分化和成熟、血清心房利钠肽水平上升有关。临床观察维生素 D 缺乏造成心肌细胞受损、肌钙蛋白 T 和脑钠肽前体, 血清肌酸激酶升高, 心肌细胞肥大和左心室肥厚, 冠状动脉血管内血小板斑块不稳定, 最终导致患者出现心肌梗死和心力衰竭。1- α 羟化酶缺陷小鼠因 1,25-(OH)₂D 生成障碍, 导致血压升高、左心室肥大、RAAS 过度激活等^[10]。临床进一步观察发现心肌梗死患者给予活性维生素 D 治疗后可以减轻患者心肌梗死病情, 心肌梗死后补充维生素 D 可以减少心肌细胞炎性介质产生, 减轻心肌炎症反应, 抑制心肌细胞凋亡和心室重构, 抗心肌细胞纤维化, 改善患者心功能^[11]。

4. 甲状旁腺素 (PTH) 过度分泌

甲状旁腺分泌 PTH, PTH 参与体内钙磷代谢, 保持患者体内钙磷代谢平衡稳态。近年来研究发现 PTH 与心血管关系密切, 参与血管内皮细胞增生、血管平滑肌细胞增生等, 长期 PTH 过度分泌导致促动脉内膜粥样硬化、血管壁钙化、血管腔狭窄等进程加快。PTH 与心力衰竭也有密切关系, 许多观察

性研究发现过量 PTH 导致患者心力衰竭风险明显增加。van Ballegooijen 等^[12]进行荟萃分析证实血循环 PTH 量过多增加心血管事件, 而有学者进一步的荟萃分析证实过量 PTH 增加心血管事件和全因病死率。

终末期肾病患者多合并有甲状旁腺功能亢进, 分泌过量的 PTH 进入血液。甲状旁腺细胞有 VDR 表达, 维生素 D 结合 VDR 调控 PTH 分泌。终末期肾病患者体内严重维生素 D 缺乏, 甲状旁腺细胞内维生素 D 信号通路异常导致过度分泌 PTH, 增加心血管事件危险。患者血清维生素 D 与 PTH 呈负性正弦曲线^[13]。血清 PTH 减少可以减轻终末期肾病患者心血管事件发生率, 减少患者死亡。进行血液透析的终末期肾病患者给予活性维生素 D 可以治疗高 PTH 血症, 进一步改善心肌肥大、减少心房颤动发生率^[14]。

5. 微炎症反应

慢性炎症反应参与心血管事件的病理进程, 美国心脏协会疾病预防控制中心推荐炎症反应标志物 CRP 可以作为心血管事件的一个独立危险因素, 加拿大心血管协会推荐 CRP 可以作为预测心血管事件的独立因素, 减少 CRP 为代表的炎性因子产生、减轻炎症反应可以明显减少心血管事件。Shin 等^[15]发现 AMI 患者 CRP 与心肌梗死发生率和病死率相关, CRP 为心肌梗死患者全因病死率的独立危险因素。更进一步的研究表明激活核因子 (NF)- κ B 信号通路增加 CRP 生成, 增强细胞炎症和应激反应。另有部分研究结果证实 TNF- α 等促炎因子与慢性心功能衰竭密切相关, 维生素 D 治疗可以明显减少血清 TNF- α 表达量, 延缓慢性心力衰竭病情进展^[16]。给予终末期肾病透析患者积极维生素 D 治疗, 可以减少炎症因子 TNF- α 等表达, 减轻充血性心力衰竭和心肌肥大。

终末期肾病患者因维生素 D 缺乏等原因激活 NF- κ B 信号通路, CRP 长期持续表达, 身体处于慢性炎症反应状态, 长期慢性炎症反应导致心血管结构和功能受损、部分患者出现心力衰竭。研究证实补充外源性维生素 D 可以抑制 NF- κ B 信号通路激活, 减少 CRP、TNF- α 表达, 减轻炎症反应^[17]。所

以终末期肾病患者合理长期维生素 D 补充可以明显减少机体炎症反应程度,减少心血管事件并发症。

四、维生素 D 治疗

综上所述,对于缺乏活性维生素 D 的终末期肾病患者,补充外源性活性维生素 D 可作为防治心血管并发症的一种有效治疗方法。美国一项队列研究横断面分析结果表明,1 056 例慢性肾脏病血液透析患者中 908 例出现不同程度的 25 (OH) D 缺乏,其中 79% 的患者血清 25 (OH) D < 30 ng/ml,更甚 57% 的患者血清 25 (OH) D < 20 ng/ml。相对于 25 (OH) D > 30 ng/ml,血清 25 (OH) D < 10 ng/ml 的患者心血管死亡风险明显增加,10 ~ 30 ng/ml 患者心血管事件发生率逐渐升高。

Agarwal 等^[18]报道终末期肾病患者补充活性维生素 D 可以明显减少甲状旁腺功能亢进,天然维生素 D 并无此功能。Zoccali 等^[19]研究推荐对于终末期肾病患者应该补充活性维生素 D 来治疗因其缺乏产生的一系列并发症,补充天然维生素 D 无法产生生物活性。进一步的临床研究证实活性维生素口服治疗较静脉治疗更能发挥药物治疗效果,静脉药物治疗费用更高,仅适合于有口服药物禁忌证患者^[20]。日本一项非随机前瞻性研究结果表明活性维生素 D 可以提高终末期透析患者生存率,一项荟萃分析研究结果表明活性维生素 D 治疗可以让终末期肾病透析和非透析患者均受益,改善患者生活质量,延长生存时间,提高生存率。

骨化三醇是临床应用最广泛的活性维生素 D,临床观察发现长期骨化三醇治疗可出现较多药物剂量相关不良药物反应,一项对于维生素 D 观察性研究证实血清 25 (OH) D > 88 ng/ml 后维生素 D 毒性明显增加,主要表现为高钙血症和尿钙增加,导致血管钙化、心血管事件发生率增高、多组织和器官钙质过多沉积等。许多终末期肾病患者现已将维生素 D 作为常规治疗药物,但很多临床机构并未将监测 25 (OH) D 作为常规检测项目,部分患者长期服用活性维生素 D 可出现严重维生素 D 毒副作用,目前推荐活性维生素 D 安全的补充剂量为 4 000 IU/d^[21]。

终末期肾病患者因肾脏对钙磷等调控能力明显减弱,更易出现骨化三醇相关不良药物反应。随着

帕立骨化醇和马沙骨化醇等骨化三醇类似物应用于临床,高钙血症等不良药物反应明显减少^[22]。帕立骨化醇和马沙骨化醇是选择性 VDR 激动剂 (VDRA),选择性激活维生素 D 代谢通路,避免参与血钙、钾等代谢过程。相对于骨化三醇,帕立骨化醇等更少参与钙磷代谢,抑制肾素产生,减少血管钙盐沉积和血管钙化等^[23]。已有研究证实 VDRA 抑制小鼠心肌细胞纤维化,临床观察发现 VDRA 可以改善左心室功能、逆转左心室肥厚等。

五、小 结

终末期肾病患者最主要的死因是心血管事件,维生素 D 缺乏是心血管事件发生独立的危险因素。维生素 D 缺乏直接损害心血管结构和功能、调控 PTH、增强微炎症反应等,参与心血管疾病发生发展过程。因此,临床医师需重视终末期肾病患者心血管保护维生素 D 治疗,通过定期检测评估维生素 D 缺乏严重程度并制定合理有效的维生素 D 药物治疗方案,保护心血管结构和功能,减少患者病死率。

参 考 文 献

- [1] Ngai M, Lin V, Wong HC, Vathsala A, How P. Vitamin D status and its association with mineral and bone disorder in a multi-ethnic chronic kidney disease population. *Clin Nephrol*, 2014, 82 (4): 231-239.
- [2] Kim SM, Choi HJ, Lee JP, Kim DK, Oh YK, Kim YS, Lim CS. Prevalence of vitamin D deficiency and effects of supplementation with cholecalciferol in patients with chronic kidney disease. *J Ren Nutr*, 2014, 24 (1): 20-25.
- [3] Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Vitamin D in chronic kidney disease and dialysis patients. *Nutrients*, 2017, 9 (4): E328.
- [4] Oruc CU, Akpınar YE, Amikishiyev S, Uzum AK, Salmaslioglu A, Gurdol F, Omer B. Hypovitaminosis D is associated with endothelial dysfunction in patients with metabolic syndrome. *Curr Vasc Pharmacol*, 2017, 15 (2): 152-157.
- [5] Chen S, Swier VJ, Boosani CS, Radwan MM, Agrawal DK. Vitamin D deficiency accelerates coronary artery disease progression in Swine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36 (8): 1651-1659.
- [6] Kempker JA, Tangpricha V, Ziegler TR, Martin GS. Vitamin D in sepsis: from basic science to clinical impact. *Crit Care*, 2012, 16 (4): 316.
- [7] 肖硕,文九芳.基因敲除技术在维生素 D 受体研究中的应用进

- 展.新医学, 2016, 47 (6): 354-356.
- [8] Pelham CJ, Drews EM, Agrawal DK. Vitamin D controls resistance artery function through regulation of perivascular adipose tissue hypoxia and inflammation. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 98: 1-10.
- [9] Lin LM, Peng F, Liu YP, Chai DJ, Ning RB, Xu CS, Lin JX. Coadministration of VDR and RXR agonists synergistically alleviates atherosclerosis through inhibition of oxidative stress: An in vivo and in vitro study. *Atherosclerosis*, 2016, 251: 273-281.
- [10] Brndum-Jacobsen P, Nordestgaard BG, Schnohr P, Benn M. 25-hydroxyvitamin D and symptomatic ischemic stroke: an original study and meta-analysis. *Ann Neurol*, 2013, 73 (1): 38-47.
- [11] Arnsen Y, Itzhaky D, Mosseri M, Barak V, Tzur B, Agmon-Levin N, Amital H. Vitamin D inflammatory cytokines and coronary events: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2013, 45 (2): 236-247.
- [12] van Ballegooijen AJ, Reinders I, Visser M, Brouwer IA. Parathyroid hormone and cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am Heart J*, 2013, 165 (5): 655-664, 664.e1-5.
- [13] Itoh H, Mori I, Matsumoto Y, Maki S, Ogawa Y. Vitamin D deficiency and seasonal and inter-day variation in circulating 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels in indoor daytime workers: a longitudinal study. *Ind Health*, 2011, 49 (4): 475-481.
- [14] Ketteler M, Martin KJ, Wolf M, Amdahl M, Cozzolino M, Goldsmith D, Sharma A, Marx S, Khan S. Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: results of the IMPACT SHPT study. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27 (8): 3270-3278.
- [15] Shin HC, Jang JS, Jin HY, Seo JS, Yang TH, Kim DK, Kim DS. Combined use of neutrophil to lymphocyte ratio and C-reactive protein level to predict clinical outcomes in acute myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Korean Circ J*, 2017, 47 (3): 383-391.
- [16] Rodriguez AJ, Mousa A, Ebeling PR, Scott D, de Courten B. Effects of vitamin D supplementation on inflammatory markers in heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 1169.
- [17] Song Y, Hong J, Liu D, Lin Q, Lai G. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits nuclear factor kappa B activation by stabilizing inhibitor I κ B α via mRNA stability and reduced phosphorylation in passively sensitized human airway smooth muscle cells. *Scand J Immunol*, 2013, 77 (2): 109-116.
- [18] Agarwal R, Georgianos PI. Con: Nutritional vitamin D replacement in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31 (5): 706-713.
- [19] Zoccali C, Mallamaci F. Moderator's view: Vitamin D deficiency treatment in advanced chronic kidney disease: a close look at the emperor's clothes. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31 (5): 714-716.
- [20] Lessard M, Ouimet D, Leblanc M, Nadeau-Fredette AC, Bell R, Lafrance JP, Pichette V, Vallée M. Comparison of oral and intravenous alfacalcidol in chronic hemodialysis patients. *BMC Nephrol*, 2014, 15: 27.
- [21] Dudenkov DV, Yawn BP, Oberhelman SS, Fischer PR, Singh RJ, Cha SS, Maxson JA, Quigg SM, Thacher TD. Changing incidence of serum 25-hydroxyvitamin D values above 50 ng/mL: a 10-year population-based study. *Mayo Clin Proc*, 2015, 90 (5): 577-586.
- [22] Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev*, 2016, 96 (1): 365-408.
- [23] Giakoumis M, Tsioufis C, Dimitriadis K, Sonikian M, Kasiakogias A, Andrikou E, Kalos T, Konstantinidis D, Filis K, Petras D, Tousoulis D. Effects of oral paricalcitol therapy on arterial stiffness and osteopontin in hypertensive patients with chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism. *Hellenic J Cardiol*, 2018, pii: S1109-9666 (17) 30504-3.

(收稿日期: 2018-07-19)

(本文编辑: 杨江瑜)