

· 综述 ·

维生素 D 与脑血管疾病的关系

王丽娇, 范鹰*

(哈尔滨医科大学附属第二医院老年病科, 哈尔滨 150081)

【摘要】 维生素 D 是一种类固醇衍生物, 其经典生物效应是调节钙磷代谢。目前研究发现, 维生素 D 具有保护血管内皮完整性、抗动脉粥样硬化、抗氧化应激、抗炎、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性等作用。维生素 D 与缺血性脑卒中呈负相关, 但与脑小血管疾病的关系尚不明确。本文通过综述维生素 D 与脑血管疾病的研究现状, 以期为脑血管疾病的预防及治疗提供相关依据。

【关键词】 维生素 D; 脑血管疾病; 脑卒中; 脑梗死; 脑出血; 脑白质疏松

【中图分类号】 R743 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.05.080

Relationship between vitamin D and cerebrovascular diseases

WANG Li-Jiao, FAN Ying*

(Department of Geriatrics, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

【Abstract】 Vitamin D is a steroid derivative, whose classical biological effect is to regulate calcium and phosphorus metabolism. Studies up to date have found that it can protect the integrity of vascular endothelium, prevent atherosclerosis, and inhibit oxidative stress, inflammation and activity of renin-angiotensin-aldosterone system. Vitamin D is negatively correlated with ischemic stroke, but its relationship with cerebral small vessel diseases remains unclear. This article reviewed the status of the research on the relationship of vitamin D and cerebrovascular diseases in view of providing basis for the prevention and treatment of cerebrovascular diseases.

【Key words】 vitamin D; cerebrovascular disease; stroke; cerebral infarction; cerebral hemorrhage; leukoaraiosis

This work was supported by Projects for Innovative Youth of Science and Technology Bureau of Harbin Municipality (2014RFQJ042).

Corresponding author: FAN Ying, E-mail: fanyingyan@163.com

维生素 D 是人体必需的维生素之一。而文献报道, 全球约有 10 亿人存在维生素 D 缺乏或不足^[1]。维生素 D 缺乏是全世界普遍存在的问题, 由此可引起多器官系统的疾病, 如佝偻病、骨质疏松、肿瘤等。近年来, 研究认为维生素 D 缺乏或不足还可能与脑血管疾病有关, 现综述如下。

1 维生素 D 的来源与转化

维生素 D 有两种, 即维生素 D₂ (骨化醇或钙化醇) 和维生素 D₃ (胆骨化醇, 常与维生素 A 共存于鱼肝油、蛋黄、奶油等食物中)。维生素 D₂ 前体 (麦角固醇) 来源于植物和酵母, 维生素 D₃ 前体 (7-脱氢胆固醇) 来源于动物组织和人体皮肤, 这两种前体经紫外线照射后转变为维生素 D₂ 与维生素 D₃。阳光照射在皮肤上, 身体就会产生维生素 D, 占身体

维生素 D 供给的 90%。维生素 D₂ 和维生素 D₃ 之间不能互相转换, 均需经生物转化才能变成具有较高生物学活性的代谢产物。

食物中维生素 D 的吸收部位主要在空肠与回肠。脂肪组织及胆汁可促进维生素 D 的吸收。转化和吸收的维生素 D 与乳糜微粒相结合, 由淋巴系统运输后进入血液循环, 但也可直接与维生素 D 运输蛋白 (α -球蛋白部分) 结合进入血浆。维生素 D 运到肝脏中, 经 25-羟化酶羟化生成 25 羟维生素 D [25 hydroxyvitamin D, 25(OH)D]。25-羟化酶存在于肝细胞的微粒体和线粒体内, 分别由微粒体内的 CYP2R1 基因和线粒体内的 CYP27A1 基因编码。研究发现, CYP2R1 是肝脏中主要的 25-羟化酶^[2]。25(OH)D 是维生素 D 在血液循环中的主要存在形式, 其半衰期长达 21~30 d, 可作为人体维生素 D 营

收稿日期: 2018-12-28; 接受日期: 2019-01-22

基金项目: 哈尔滨市科技局科技创新人才专项资金 (2014RFQJ042)

通信作者: 范鹰, E-mail: fanyingyan@163.com

养状况的检测指标,临床工作及实验研究通常以此来衡量体内维生素 D 的水平。

25(OH)D 经过肾脏的 25(OH)D-1 α 羟化酶羧化,合成活性最强的代谢产物 1,25(OH)₂D,后者与维生素 D 结合蛋白结合,作用于维生素 D 受体,发挥其相应的生物学效应。但 1,25(OH)₂D 在肾脏中产生的速度受循环中血钙和甲状旁腺素、降钙素、催乳素浓度的影响,且半衰期短(4~15 h),因此不是反映体内维生素 D 状况的较好指标^[3]。

综上,饮食不均衡、阳光照射时间不充足、严重肝肾功能障碍、胃肠功能障碍、内分泌紊乱、维生素 D 相关酶及受体缺乏、淋巴系统疾病等均可造成维生素 D 缺乏或不足。

2 维生素 D 的生物学活性

维生素 D 最经典的生物学活性是调节体内钙磷代谢。维生素 D 充足时发挥升高血钙血磷的作用,从而使机体的钙磷水平维持在正常范围,调节骨代谢,使骨骼处于最佳弹性及硬度,维持骨骼的基本结构、发挥其生理作用。但当人体内维生素 D 含量明显减少时,可导致佝偻病、骨质疏松等疾病,影响人们的生活质量。

研究发现,维生素 D 具有抗动脉粥样硬化、保护血管内皮、抗炎、改善血液循环、抗肿瘤等生物作用。维生素 D 的许多功能均需通过维生素 D 受体介导的靶向基因转录实现。维生素 D 受体是一种亲核蛋白,广泛存在于人体内各种组织,如大脑、乳腺、结肠和骨骼组织等。不同部位的维生素 D 缺乏会导致相应的疾病,如增加高血压、心肌梗死、心力衰竭的风险^[4]。其机制可能是:维生素 D 通过调节肾素-血管紧张素-醛固酮系统控制血压及心肌收缩力,抑制新生血管增殖,抑制促炎细胞因子、白细胞介素及肿瘤坏死因子 α 的合成及释放。

王思明等^[5]对 186 例老年健康体检者进行研究发现,血清 25(OH)D 浓度降低可能会增加发生亚临床动脉粥样硬化的风险。25(OH)D 浓度降低与动脉硬化和血管功能障碍呈高风险相关^[4,6]。其可能机制为:(1)低 25(OH)D 会影响动脉粥样硬化斑块中的巨噬细胞和淋巴细胞活性,并促进动脉壁的慢性炎症^[7];(2)低 25(OH)D 水平可能通过激活内皮细胞^[8],改变微血管的结构和排列;(3)维生素 D 通过维生素 D 受体依赖性途径调节内皮松弛因子^[6],发挥保护血管内皮的功能;(4)维生素 D 可抑制血管平滑肌细胞增殖及巨噬细胞活性,抑制斑块形成,稳定斑块,改善血管重构,降低心血管并发症

的发生率及病死率。

3 维生素 D 与脑血管疾病

维生素 D 及其代谢产物可通过血脑屏障^[9],而其受体在神经元及神经胶质细胞中分布较多^[10]。文献报道维生素 D 可作为一种神经保护性激素,通过调控神经递质合成代谢关键酶的表达,发挥其中枢保护作用^[11]。此外,研究证实维生素 D 主要代谢酶在颅内广泛分布,且受到 1,25(OH)₂D 的反馈调节,表明颅内的维生素 D 可通过自分泌或旁分泌途径发挥生理作用^[9]。

3.1 维生素 D 与缺血性脑卒中呈负相关

维生素 D 缺乏或不足可增加脑卒中的风险^[12-14]。Zhou 等^[15]系统分析发现,维生素 D 水平与缺血性脑卒中呈负相关。日本一项前瞻性研究纳入健康人群为研究对象($n=58\ 646$),随访 19.3 年后发现,饮食中的维生素 D 含量减少使脑卒中的死亡风险增加^[16]。文献报道,脑梗死患者中维生素 D 水平明显降低,且血清维生素 D 浓度每降低 10 ng/ml,早期转归不良的风险增高 1 倍^[17-19]。研究发现,给予脑梗死大鼠腹腔注射骨化三醇,脑梗死体积明显减少^[20]。另有研究发现,维生素 D 缺乏组小鼠内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)有所减少,导致血管处于紧张收缩状态,可造成脑血管内皮损伤^[1]。维生素 D 缺乏或不足使缺血性脑卒中风险升高的机制可能为:(1)维生素 D 具有保护血管内皮、抗氧化应激、抗炎反应、保护血脑屏障功能^[14];(2)维生素 D 可以改善血小板高聚集状态^[21],抑制血栓形成^[12,14];(3)维生素 D 可以直接或间接发挥其抗动脉粥样硬化作用^[1];(4)维生素 D 缺乏可激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,参与高血压形成;(5)维生素 D 可通过 N-甲基-D-天门冬氨酸受体亚基-3a(N-methyl-D-aspartate receptor subunit-3a, NR3A)-丝裂原活化蛋白激酶激酶(mitogen-activated protein kinase kinase, MEK)/细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)-环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP response element binding protein, CREB)通路,即 NR3A-MEK/ERK-CREB 通路,保护大脑免受缺血再灌注损伤^[20];(6)维生素 D 通过靶向丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)磷酸酶-1 抑制促炎性细胞因子的产生,使白细胞介素 6 及肿瘤坏死因子 α 减少^[22]。

3.2 维生素 D 水平与出血性脑卒中

研究发现,饮食中的维生素 D 含量与脑实质出

血的死亡率呈负相关^[17]。Enkhjargal 等^[23]研究 103 只脑出血大鼠发现,维生素 D 可减少脑出血的体积。维生素 D 与脑大血管出血呈负相关的机制可能为:(1)维生素 D 可通过上调骨桥蛋白(oesteopontin, OPN)、活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, AMPK)和 eNOS 在脑动脉 Ser1177 -二聚体上的磷酸化,使脑动脉重构和血管痉挛减弱^[23]; (2)OPN 是一种与神经保护相关的细胞外糖蛋白,在体外和体内可通过维生素 D 上调,重组 OPN 治疗可通过黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)/磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidyl inositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)通路,即 FAK/PI3K/AKT 通路,在脑出血后减弱神经元凋亡^[24]。

3.3 维生素 D 与脑小血管疾病

脑小血管疾病是脑卒中的预警信号,包括腔隙性脑梗死、脑白质疏松、脑微出血等。脑小血管疾病的发病机制主要有炎症反应、血脑屏障受损、氧化应激、 β -淀粉样蛋白沉积、遗传等^[25]。Buell 等^[18]分析了 318 例家庭疗养中心的老年患者发现,25(OH)D 缺乏(≤ 20 ng/ml)者与较高 25(OH)D 水平者比较,脑白质疏松体积(4.9 vs 2.9 ml, $P < 0.01$)和脑白质疏松评分均显著增加(3.0 vs 2.2, $P = 0.04$)。Chung 等^[26]发现,25(OH)D 水平与脑白质疏松、腔隙性脑梗死及深部脑微出血均呈负相关。Carluccio 等^[27]研究结果显示,脑小血管疾病患者维生素 D 水平明显降低($P < 0.048$)。Feng 等^[28]研究结果表明,较低 25(OH)D 水平与重度脑白质疏松($P = 0.004$)、深部脑微出血($P = 0.042$)、脑小血管疾病总负荷($P = 0.001$)、总胆固醇($P = 0.050$)和高敏 C-反应蛋白($P = 0.050$)等具有相关性。维生素 D 与脑小血管疾病呈负相关性的可能机制为:(1)维生素 D 具有抗氧化应激^[27]、抗炎反应和保护血脑屏障功能^[14]; (2)维生素 D 可以上调谷胱甘肽和神经营养素合成酶,调节神经钙发挥其保护神经元的功能; (3)维生素 D 具有保护血管的作用,如调节肾素-血管紧张素-醛固酮系统和促进内皮功能; (4)维生素 D 缺乏会导致动脉粥样硬化,且会影响动脉粥样硬化斑块中的巨噬细胞和淋巴细胞活性,促进慢性动脉壁炎症^[29]。

2004~2014 年,Michos 等^[29]对 25(OH)D 减少与脑小血管疾病的关系进行研究($n = 1\ 622$),发现 25(OH)D 减少与脑白质疏松及其严重程度、腔隙性脑梗死均无相关性;随访 10 年后($n = 888$),25(OH)D 减少组患者脑白质疏松的体积、严重程

度、腔隙性脑梗死在核磁共振上的表现均无显著改变。分析上述研究与其他研究不一致的原因可能为:(1)纳入研究的脑白质疏松及腔隙性脑梗死患者的病情程度较轻;(2)纳入对象本身存在一定差异性。

4 总结与展望

维生素 D 缺乏在全国普遍存在,可导致动脉硬化、氧化应激、慢性炎症反应、血栓形成等风险增高。为预防脑血管疾病,适当增加日晒和维生素 D 摄入量不失为简便易行的办法。

【参考文献】

- [1] Pál É, Hadjadj L, Fontányi Z, et al. Vitamin D deficiency causes inward hypertrophic remodeling and alters vascular reactivity of rat cerebral arterioles [J]. *PLoS One*, 2018, 13(2): e0192480. DOI: 10.1371/journal.pone.0192480.
- [2] Zhu JG, Ochalek JT, Kaufmann M, et al. CYP2R1 is a major, but not exclusive, contributor to 25-hydroxyvitamin D production *in vivo* [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(39): 15650-15655. DOI: 10.1073/pnas.1315006110.
- [3] 廖祥鹏,张增利,张红红,等.维生素 D 与成年人骨骼健康应用指南(2014 年标准版) [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(9): 1011-1030. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2014.09.002.
- [4] Liao XP, Zhang ZL, Zhang HH, et al. Application guideline for vitamin D and bone health in adult Chinese (2014 standard edition) [J]. *Chin J Osteoporos*, 2014, 20(9): 1011-1030. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2014.09.002.
- [5] Kunadian V, Ford GA, Bawamia B, et al. Vitamin D deficiency and coronary artery disease: a review of the evidence [J]. *Am Heart J*, 2014, 167(3): 283-291. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.11.012.
- [6] 王思明,王欣越,董军,等.老年人血清 25-羟基维生素 D 水平与亚临床动脉粥样硬化的关系 [J]. *中华老年医学杂志*, 2016, 35(11): 1201-1205. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2016.11.015.
- [7] Wang SM, Wang XY, Dong J, et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D levels and subclinical atherosclerosis in elderly people [J]. *Chin J Geriatr*, 2016, 35(11): 1201-1205. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2016.11.015.
- [8] Ni W, Watts SW, Ng M, et al. Elimination of vitamin D receptor in vascular endothelial cells alters vascular function [J]. *Hypertension*, 2014, 64(4): 1290-1298. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03971.
- [9] Balden R, Selvamani A, Sohrabji F. Vitamin D deficiency exacerbates experimental stroke injury and dysregulates ischemia-induced inflammation in adult rats [J]. *Endocrinology*, 2012, 153(5): 2420-2435. DOI: 10.1210/en.2011-1783.

- [8] Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, *et al.* Vitamin D supplementation: a promising approach for the prevention and treatment of strokes[J]. *Curr Drug Targets*, 2011, 12(1): 88-96.
- [9] 关佳欣, 高强, 洪铭, 等. 维生素D和脑白质疏松症的研究进展[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2017, 16(9): 708-711. DOI: 10.11915/j.issn.16715403.2017.09.166.
- Guan JX, Gao Q, Hong M, *et al.* Research progress on relationship of vitamin D with leukoaraiosis[J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2017, 16(9): 708-711. DOI: 10.11915/j.issn.16715403.2017.09.166.
- [10] Soni M, Kos K, Lang IA, *et al.* Vitamin D and cognitive function[J]. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 2012, 243: 79-82. DOI: 10.3109/00365513.2012.681969.
- [11] Jiang P, Zhang LH, Cai HL, *et al.* Neurochemical effects of chronic administration of calcitriol in rats[J]. *Nutrients*, 2014, 6(12): 6048-6059. DOI: 10.3390/nu6126048.
- [12] De Silva DA, Talabucon LP, Ng EY, *et al.* Vitamin D deficiency and its relation to underlying stroke etiology in ethnic Asian ischemic stroke patients[J]. *Int J Stroke*, 2013, 8(5): E18. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2012.00958.x.
- [13] Leung RY, Han Y, Sing CW, *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of stroke in Hong Kong Chinese[J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(1): 158-163. DOI: 10.1160/TH16-07-0551.
- [14] Schneider AL, Lutsey PL, Selvin E, *et al.* Vitamin D, vitamin D binding protein gene polymorphisms, race and risk of incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J]. *Eur J Neurol*, 2015, 22(8): 1220-1227. DOI: 10.1111/ene.12731.
- [15] Zhou R, Wang M, Huang H, *et al.* Lower vitamin D status is associated with an increased risk of ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *Nutrients*, 2018, 10(3): pii: E277. DOI: 10.3390/nu10030277.
- [16] Sheerah HA, Eshak ES, Cui R, *et al.* Relationship between dietary vitamin D and deaths from stroke and coronary heart disease: the Japan collaborative cohort study[J]. *Stroke*, 2018, 49(2): 454-457. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019417.
- [17] Nie Z, Ji XC, Wang J, *et al.* Serum levels of 25-hydroxyvitamin D predicts infarct volume and mortality in ischemic stroke patients[J]. *J Neuroimmunol*, 2017, 313: 41-45. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2017.10.002.
- [18] Buell JS, Dawson-Hughes B, Scott TM, *et al.* 25-hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services[J]. *Neurology*, 2010, 74(1): 18-26. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181beecb7.
- [19] Turetsky A, Goddeau RP Jr, Henninger N. Low serum vitamin D is independently associated with larger lesion volumes after ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(7): 1555-1563. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.03.051.
- [20] Fu J, Xue R, Gu J, *et al.* Neuroprotective effect of calcitriol on ischemic/reperfusion injury through the NR3A/CREB pathways in the rat hippocampus[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 8(6): 1708-1714. DOI: 10.3892/mmr.2013.1734.
- [21] Sultan M, Twito O, Tohami T, *et al.* Vitamin D diminishes the high platelet aggregation of type 2 diabetes mellitus patients[J]. *Platelets*, 2018, 9: 1-6. DOI: 10.1080/09537104.2017.1386298.
- [22] Zhang Y, Leung DY, Richers BN. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1[J]. *J Immunol*, 2012, 188(5): 2127-2135. DOI: 10.4049/jimmunol.1102412.
- [23] Enkhjargal B, Malaguit J, Ho WM, *et al.* Vitamin D attenuates cerebral artery remodeling through VDR/AMPK/eNOS dimer phosphorylation pathway after subarachnoid hemorrhage in rats[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2019, 39(2): 272-284. DOI: 10.1177/0271678X17726287.
- [24] Topkuru BC, Altay O, Duris K, *et al.* Nasal administration of recombinant osteopontin attenuates early brain injury after subarachnoid hemorrhage[J]. *Stroke*, 2013, 44(11): 3189-3194. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001574.
- [25] Shi Y, Wardlaw JM. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2016, 1(3): 83-92. DOI: 10.1136/svn-2016-000035.
- [26] Chung PW, Park KY, Kim JM, *et al.* 25-hydroxyvitamin D status is associated with chronic cerebral small vessel disease[J]. *Stroke*, 2015, 46(1): 248-251. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007706.
- [27] Carluccio MA, Di Donato I, Pescini F, *et al.* Vitamin D levels in Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL)[J]. *Neurol Sci*, 2017, 38(7): 1333-1336. DOI: 10.1007/s10072-017-2900-2.
- [28] Feng C, Tang N, Huang H, *et al.* 25-hydroxyvitamin D level is associated with total MRI burden of cerebral small vessel disease in ischemic stroke patients[J]. *Int J Neurosci*, 2018, 22: 1-6. DOI: 10.1080/00207454.2018.1503182.
- [29] Michos ED, Carson KA, Schneider AL, *et al.* Vitamin D and subclinical cerebrovascular disease: the atherosclerosis risk in communities brain magnetic resonance imaging study[J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(7): 863-871. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.755.